審議結果報告書

令 和 ５ 年 ８ 月 ３０ 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　エプキンリ皮下注４mg、同皮下注48mg
［一　般　名］　エプコリタマブ（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　ジェンマブ株式会社
［申請年月日］　令和４年 12 月 21 日

［審 議 結 果］

令和５年８月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科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８年、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

［承 認 条 件］

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告書

令和 5 年 8 月 7 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

［販　売　名］　エプキンリ皮下注 4 mg、同皮下注 48 mg
［一　般　名］　エプコリタマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　ジェンマブ株式会社
［申請年月日］　令和 4 年 12 月 21 日
［剤形・含量］　1 バイアル（0.8 mL）中にエプコリタマブ（遺伝子組換え）を 4.0 又は 48.0 mg 含有する注射剤
［申請区分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［本　　質］　エプコリタマブは、CD3ε 鎖及び CD20 に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり、抗 CD3ε 鎖抗体の可変部はマウス抗体に、その他はヒト IgG1 に由来し、抗 CD20 抗体はヒト IgG1 に由来する。抗 CD3ε-H 鎖の 4 つのアミノ酸残基が置換（L242F、L243E、D273A、F413L）され、C 末端の K455 は除去されている。また、抗 CD20-H 鎖の 4 つのアミノ酸残基が置換（L239F、L240E、D270A、K414R）され、C 末端の K452 は除去されている。エプコリタマブは、CHO 細胞により産生される。エプコリタマブは、454 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-H 鎖（γ1 鎖）1 本、215 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-L 鎖（λ 鎖）1 本、451 個のアミノ酸残基からなる抗 CD20-H 鎖（γ1 鎖）1 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる抗 CD20-L 鎖（κ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量約 149,000）である。

Epcoritamab is a recombinant bispecific monoclonal antibody against CD3ε chain and CD20, which is composed of anti-CD3ε chain antibody whose variable regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1, and anti-CD20 antibody derived from human IgG1. In the anti-CD3ε-H-chain, the amino acid residues are substituted at 4 positions (L242F, L243E,D273A, F413L), and K455 at the C-terminus is deleted. In the anti-CD20-H-chain, the amino acid residues are substituted at 4 positions (L239F, L240E, D270A, K414R), and K452 at the C-terminus is deleted. Epcoritamab is produced in CHO cells. Epcoritamab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of an anti-CD3ε- H-chain (γ1-chain) consisting of 454 amino acid residues, an anti-CD3ε-L-chain (λ-chain) consisting of 215 amino acid residues, an anti-CD20-H-chain (γ1-chain) consisting of 451 amino acid residues, and an anti-CD20-L-chain (κ-chain) consisting of 214 amino acid residues.

［構　　造］

アミノ酸配列：

抗 CD3ε-H 鎖

```
EVKLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN TYAMNWVRQA PGKGLEWVAR  50
IRSKYNNYAT YYADSVKDRF TISRDDSKSS LYLQMNNLKT EDTAMYYCVR  100
HGNFGNSYVS WFAYWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL  150
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS  200
LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KRVEPKSCDK THTCPPCPAP EFEGGPSVFL  250
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVAVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR  300
EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ  350
PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK  400
TTPPVLDSDG SFLLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS  450
LSPG                                                    454
```

抗 CD3ε-L 鎖

```
QAVVTQEPSF SVSPGGTVTL TCRSSTGAVT TSNYANWVQQ TPGQAFRGLI  50
GGTNKRAPGV PARFSGSLIG DKAALTITGA QADDESIYFC ALWYSNLWVF  100
GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA  150
WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH  200
EGSTVEKTVA PTECS                                        215
```

抗 CD20-H 鎖

```
EVQLVESGGG LVQPDRSLRL SCAASGFTFH DYAMHWVRQA PGKGLEWVST  50
ISWNSGTIGY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAKDI  100
QYGNYYYGMD VWGQGTTVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL  150
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT  200
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPEFE GGPSVFLFPP  250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVA VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ  300
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE  350
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP  400
PVLDSDGSFF LYSRLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP  450
G                                                       451
```

抗 CD20-L 鎖

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD  50
ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPITFGQ 100
GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

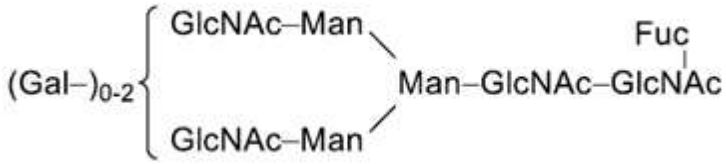
鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：抗 CD3ε-H 鎖 C228－抗 CD3ε-L 鎖 C214、抗 CD20-H 鎖 C225－抗 CD20-L 鎖 C214、抗 CD3ε-H 鎖 C234－抗 CD20-H 鎖 C231、抗 CD3ε-H 鎖 C237－抗 CD20-H 鎖 C234

部分的ピログルタミン酸：抗 CD3ε-L 鎖 Q1

糖鎖結合：抗 CD3ε-H 鎖 N305、抗 CD20-H 鎖 N302

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：$C_{6471}H_{9973}N_{1735}O_{2010}S_{44}$（タンパク質部分、4 本鎖）

分子量：約 149,000

［特 記 事 項］　なし

［審 査 担 当 部］　新薬審査第五部

［審 査 結 果］

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫及び原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫）及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、サイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、感染症、血球減少、腫瘍崩壊症候群及び進行性多巣性白質脳症について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

［効能又は効果］

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

高悪性度 B 細胞リンパ腫

原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

［用法及び用量］

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

［承 認 条 件］

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

別　紙

審査報告（1）

令和 5 年 6 月 27 日

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

申請品目

［販　売　名］　エプキンリ皮下注 4 mg、同皮下注 48 mg
［一　般　名］　エプコリタマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　ジェンマブ株式会社
［申請年月日］　令和 4 年 12 月 21 日
［剤形・含量］　1 バイアル（0.8 mL）中にエプコリタマブ（遺伝子組換え）を 4.0 又は 48.0 mg 含有する注射剤
［申請時の効能・効果］　再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫
［申請時の用法・用量］　通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。

［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.....9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....16
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....18
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23
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.....29
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.....66
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....66

［略語等一覧］
別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、デンマーク Genmab A/S により創製されたヒト CD3 及び CD20 に対する抗原結合部位を有する遺伝子組換えタンパク（二重特異性抗体）である。

本薬は、T 細胞の細胞膜に発現する CD3 及び B 細胞性腫瘍の細胞膜に発現する CD20 の両者に結合することにより、CD20 を発現する腫瘍細胞に対して T 細胞依存性の細胞傷害活性を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、デンマーク Genmab A/S 及び米国 Genmab US, Inc により、再発又は難治性の B-NHL 患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（01 試験）が 2018 年 6 月から実施された。

米国では、01 試験を主要な試験成績として、2022 年 9 月に再発又は難治性の LBCL に係る承認申請が行われ、2023 年 5 月に「EPKINLY is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified, including DLBCL arising from indolent lymphoma, and high-grade B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy. This indication is approved under accelerated approval based on response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).」を効能・効果として、迅速承認された。

EU では、01 試験を主要な試験成績として、20[redacted] 年 [redacted] 月に再発又は難治性の DLBCL に係る承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2023 年 5 月時点において、本薬は、再発又は難治性の LBCL に係る効能・効果にて、米国のみで承認されている。

本邦においては米国 Genmab US, Inc により、再発又は難治性の B-NHL 患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（04 試験）が 2020 年 8 月から実施された。

今般、01 試験及び 04 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

本薬は、CD20 に対するヒト IgG1 抗体である 3001d 中間体（IgG1-CD20-FEAR）と CD3 に対するヒト IgG1 抗体である 3005a 中間体（IgG1-CD3-FEAL）が、原薬の製造工程での[redacted]及び[redacted]により Fab アーム交換[1)] された、CD20 及び CD3 に結合する二重特異性抗体である。

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

3001d 中間体の細胞基材の調製は、以下のとおりである。

ヒト CD20 を発現する [redacted] で免疫したヒト [redacted] トランスジェニックマウスの脾細胞とマウスミエローマ細胞を融合して作製されたハイブリドーマから、CD20 との結合特異性及び安定性を指標に最適なクローンが選択された。当該クローンから単離された 3001d 中間体の重鎖及び軽鎖をコードする

1) 重鎖間のジスルフィド結合が外れて、他方の抗体の重鎖と結合する。

遺伝子配列を発現ベクターに挿入することにより、3001d 中間体の遺伝子発現構成体が構築された。なお、Fc エフェクター機能の抑制及び Fab アーム交換の促進を目的として 4 箇所のアミノ酸（3.1.3 参照）が置換されている。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、3001d 中間体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。

また、3005a 中間体の細胞基材の調製は、以下のとおりである。

カニクイザル CD3ε と交差反応するマウス抗ヒト CD3ε 抗体[redacted]（EMBO J 1985; 4: 337-44）の情報等を基に作製されたヒト化抗 CD3ε 抗体のアミノ酸配列に、Fc エフェクター機能の抑制及び Fab アーム交換の促進を目的とした 4 箇所のアミノ酸置換（3.1.1 参照）等を行い、得られた重鎖及び軽鎖の遺伝子配列を発現ベクターに挿入することにより、3005a 中間体の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、3005a 中間体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。

3001d 中間体及び 3005a 中間体の MCB、WCB 及び EPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、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染性物質は検出されなかった。

3001d 中間体及び 3005a 中間体の MCB 及び WCB は凍結保存（−130℃以下）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

3001d 中間体及び 3005a 中間体の製造工程はいずれも、WCB 解凍・[redacted]拡大培養、[redacted]拡大培養、[redacted]拡大培養、生産培養、ハーベスト、[redacted]クロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、ろ過（デプスフィルトレーション）、[redacted]クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外ろ過/透析ろ過・処方化及び最終処方化・ろ過・充填・保管・試験工程からなる。

3001d 中間体及び 3005a 中間体の重要工程は、[redacted]拡大培養[redacted]、生産培養、[redacted]クロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、ろ過（デプスフィルトレーション）（3001d 中間体のみ）、[redacted]クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過及び最終処方化・ろ過・充填・保管・試験工程とされている。

原薬の製造工程は、3001d 中間体及び 3005a 中間体の解凍・混合・[redacted]、[redacted]、限外ろ過/透析ろ過 1、[redacted]、限外ろ過/透析ろ過 2、[redacted]クロマトグラフィー、限外ろ過/透析ろ過 3 及び処方化・最終ろ過・充填・保管・試験工程からなる。

原薬の重要工程は、3001d 中間体及び 3005a 中間体の解凍・混合・[redacted]、[redacted]クロマトグラフィー、限外ろ過/透析ろ過 3 及び処方化・最終ろ過・充填・保管・試験工程とされている。

3001d 中間体、3005a 中間体及び原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3　外来性感染性物質の安全性評価

3001d 中間体、3005a 中間体及び原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来原材料は使用されていない。

3001d 中間体及び 3005a 中間体の MCB、WCB 及び EPC について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、3001d 中間体及び 3005a 中間体での実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工バル

クについて、バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ否定試験、MMV 試験、*in vitro* ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。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。

3001d 中間体及び 3005a 中間体の精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1 及び表 2）。

表 1　3001d 中間体製造工程の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	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型	MMV
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted]*1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
低 pH ウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	[redacted]*2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	≧8.64	≧10.76	≧12.82	≧12.92

*1：[redacted]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：申請者は、異種指向性マウス白血病ウイルスでのウイルス除去ろ過工程について、[redacted]（[redacted]）を挿入可能と考え、その場合の総ウイルスクリアランス指数は≧14.81 と説明している

表 2　3005a 中間体製造工程の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	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型	MMV
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
低 pH ウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	[redacted]*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	9.63	≧11.56	≧11.76	≧12.33

*：申請者は、異種指向性マウス白血病ウイルスでのウイルス除去ろ過工程について、[redacted]（[redacted]）を挿入可能と考え、その場合の総ウイルスクリアランス指数は≧15.08 と説明している

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主な変更は、製造所及び製造スケールである（変更前後の製法を、それぞれ変更前製法及び申請製法とする）。なお、臨床試験には変更前製法及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.5　特性

2.1.5.1　構造及び特性

原薬について、表 3 に示す特性解析が実施された。

表 3　原薬の特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、分子量、吸光係数、ジスルフィド結合、遊離チオール、翻訳後修飾（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的化学的性質	サイズバリアント、電荷バリアント
糖鎖構造	糖鎖結合部位、糖鎖占有率、N 結合型糖鎖プロファイル、シアル酸
生物学的性質	CD3 抗原結合親和性、CD20 抗原結合親和性
	FcγR 結合親和性（FcγR Ⅰ、FcγR Ⅱa、FcγR Ⅱb 及び FcγR Ⅲa）、FcRn 結合親和性
	T 細胞活性化、CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞活性化、T 細胞を介する細胞傷害
	C1q 結合活性、CDC 活性

生物学的性質に関する主な検討結果は以下のとおりであった。

- T 細胞活性化は、CD20 を発現するヒトバーキットリンパ腫由来 Daudi 細胞株及び CD3 を発現し NFAT プロモーター制御下でルシフェラーゼを発現するヒト急性 T 細胞性白血病由来 Jurkat 細胞株を用い、ルシフェラーゼ活性を指標としたレポーターアッセイにより、本薬の T 細胞活性化が確認された（原薬及び製剤の力価（T 細胞活性化バイオアッセイ）での試験系）。
- CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞の活性化並びに T 細胞を介する細胞傷害は、CD20 を発現する Daudi 細胞株及び PBMC を用い、フローサイトメトリー法により評価された。本評価では、CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞活性化は各 T 細胞の CD25 の発現割合により、T 細胞を介する細胞傷害は Daudi 細胞株上の B 細胞マーカーである CD22 陽性の生細胞数により、それぞれ確認された。
- C1q 結合活性は、CD20 を発現するヒトバーキットリンパ腫由来 Raji 細胞株を用いたフローサイトメトリー法、又は ELISA 法により評価され、本薬の C1q 結合活性は著しく抑制されていることが確認された。
- CDC 活性は、CD20 を発現する Daudi 細胞株を用いて、生細胞由来の ATP 量を指標に評価され、本薬の CDC 活性は著しく抑制されていることが確認された。

2.1.5.2　目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1　構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、シアリル化糖鎖付加体（[redacted]）、[redacted]（[redacted]及び[redacted]、並びに[redacted]及び[redacted]）、[redacted]（[redacted]）及び[redacted]が目的物質関連物質とされた。また、高分子量体、低分子量体、 不純物A*（[redacted]）及び 不純物B*（[redacted]及び[redacted]）が目的物質由来不純物とされた。これらの目的物質由来不純物は、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* 及び 不純物F* が、製造工程由来不純物とされた。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。 不純物E* 及び 不純物F* については原薬の規格及び試験方法でも管理される。なお、3001d 中間体及び 3005a 中間体の製造工程に由来する宿主細胞由来 DNA、HCP 及び 不純物G* はいずれも、3001d 中間体及び 3005a 中間体の製造工程又は規格及び試験方法で管理される。

＊新薬承認情報提供時に置換

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（ペプチドマップ及び icIEF）、pH、純度試験（CE－SDS（非還元及び還元）、icIEF、SE-HPLC 及び CIEX-HPLC）、エンドトキシン、微生物限度、ポリソルベート 80、力価（[redacted]バイオアッセイ）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

なお、確認試験（ペプチドマップ）、並びに純度試験（CIEX-HPLC）による[redacted]及び[redacted]の管理は審査の過程において設定された（2.R.1 参照）。

3001d 中間体及び 3005a 中間体の規格及び試験方法として、それぞれ含量、確認試験（icIEF）、純度試験（CE-SDS（非還元及び還元）、icIEF、SE-HPLC 及び HCP（ELISA））、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7　原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4　原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	7	－70[redacted]℃	[redacted]カ月（2 ロット）*2 [redacted]カ月（1 ロット）*2 [redacted]カ月（2 ロット）*2 [redacted]カ月（2 ロット）*2	[redacted] [redacted]プラスチックバッグ
加速試験	7	5[redacted]℃	[redacted]カ月	
苛酷試験	7	40[redacted]℃/ 75[redacted]%RH	[redacted]カ月	

*1：申請製法で製造された原薬、*2：[redacted]カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[redacted]及び[redacted]での[redacted]の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、[redacted]での[redacted]の増加、[redacted]での[redacted]の増加及び[redacted]の減少、[redacted]及び[redacted]での[redacted]の増加及び[redacted]の減少が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[redacted]のプラスチックバッグを用いて、[redacted]℃[redacted]℃[redacted]で保存するとき、[redacted]カ月とされた。

2.2　製剤

2.2.1　製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（2.0 mL）に、内容液量 0.8 mL あたり本薬 4.0 mg 又は 48.0 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、D-ソルビトール、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、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、目視検査、包装・表示及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、[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主な変更は、製造所及び製造スケールである。本変更は、原薬の製法変更（2.1.4 参照）と同時期に実施された（原薬の製法を踏まえ、変更前製法及び申請製法とする）。なお、臨床試験には変更前製法及び申請製法により製造された製剤が使用された。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

2.2.4　製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（icIEF）、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS（非還元及び還元）、icIEF、SE-HPLC 及び CIEX-HPLC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、ポリソルベート 80、力価（[redacted]バイオアッセイ）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

なお、純度試験（CIEX-HPLC）は審査の過程において設定された（2.R.1 参照）。

2.2.5　製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 5 のとおりである。

表 5　製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4 mg	変更前製法	2	5±3℃	36 カ月（1 ロット） 24 カ月（1 ロット）*1	[redacted] [redacted]ブチルゴム栓及び ガラスバイアル
		申請製法	5		24 カ月（1 ロット）*1 18 カ月（1 ロット）*1 12 カ月（1 ロット）*1 9 カ月（2 ロット）*1	
	48 mg	変更前製法	4		36 カ月（1 ロット） 24 カ月（3 ロット）*1	
		申請製法	5		24 カ月（1 ロット）*1 18 カ月（1 ロット）*1 12 カ月（1 ロット）*1 9 カ月（2 ロット）*1	
加速試験	4 mg	申請製法	5	25±2℃/ 60±5%RH	[redacted]カ月	
	48 mg		5			
苛酷試験	4 mg	申請製法	5	40±2℃/ 75±5%RH	[redacted]カ月	
	48 mg		5			
光安定性	4 mg	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		
	48 mg		1			

*1：36 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、[redacted]及び[redacted]での[redacted]の増加傾向が認められたが、それ以外の試験項目については、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、[redacted]での[redacted]の増加傾向、[redacted]での[redacted]の減少、[redacted]での[redacted]の増加傾向及び[redacted]の減少傾向、並びに[redacted]及び[redacted]での[redacted]及び[redacted]の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化が大きくなり、また、[redacted]の低下が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として[redacted]ブチルゴム栓及びガラスバイアルを用い、紙箱で遮光下、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、工程パラメータの管理、工程内管理試験、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：

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

  原薬の CQA：タンパク質含量、性状（色調及び濁度）、微生物限度、エンドトキシン、浸透圧、[redacted]、pH、確認試験、力価、[redacted]及び[redacted]、[redacted]及び[redacted]、高次構造、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]、FcRn 結合活性、[redacted]、[redacted]及び[redacted]、[redacted]及び[redacted]

  製剤の CQA：タンパク質含量、不溶性微粒子、性状（色調及び濁度）、不溶性異物、微生物限度、エンドトキシン、[redacted]、採取容量、浸透圧、[redacted]、pH、確認試験、力価、[redacted]及び[redacted]、[redacted]及び[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]

- 工程の特性解析

  工程のリスクアセスメント及び特性解析試験により、工程パラメータの操作範囲の検討、並びに CQA 及び工程性能に影響を及ぼす工程パラメータが特定された。

2.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討に基づき、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。

2.R.1　[redacted]及び[redacted]の管理について

本薬の特性解析の結果、[redacted]（[redacted]）及び[redacted]（[redacted]及び[redacted]）が本薬の生物活性に顕著に影響することが明らかになった。生物活性が低下する要因となる分子種については個別にその含量を管理することが本薬の品質担保に重要と考えるが、申請時の規格及び試験方法では、これら分子種の含量が個別に管理されていなかったため、機構は、これらの分子種の含量を規格及び試験方法で管理することを申請者に求めた。

申請者は、原薬の純度試験（CIEX-HPLC）に[redacted]及び[redacted]の規格値を設定し、同様の試験を製剤の規格及び試験方法に設定する旨の回答があり、機構は了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 CD3 及び CD20 に対する結合部位（CTD 4.2.1.1-4）

ヒト CD3 に対する本薬の結合部位が、ヒト CD3ε の N 末端領域（組換えタンパク）及び本薬と同一の抗 CD3ε 抗体の Fab 領域を有する IgG1-CD3-FEAL[2)] の Fab 断片（組換えタンパク）の共結晶を用いた X 線結晶構造解析により検討された。その結果、ヒト CD3ε の 1～6 番目のアミノ酸が本薬との結合に重要であることが示唆された。

ヒト CD20 に対する本薬の結合部位が、変異型 CD20（Y77S[3)] 、N163D[4)] 又は N166D[5)] ）を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293F 細胞株を用いて、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、ヒト CD20 の 77、163 及び 166 番目のアミノ酸が本薬との結合に重要であることが示唆された。

3.1.2 CD3 及び CD20 に対する結合性（CTD 4.2.1.1-4、4.2.3.7.7-1）

①可溶性の CD3ε（組換えタンパク）又は②固相化した CD3ε（組換えタンパク）に対する本薬の結合親和性が、バイオレイヤー干渉法により検討された。その結果、本薬の K_D 値（個別値）は、それぞれ① 11.0 及び 14.0 nmol/L、並びに②16.0 nmol/L であった。

CD3 陽性かつ CD20 陰性の、ヒト急性 T 細胞性白血病由来 Jurkat 細胞株、ヒト PBMC 由来 T 細胞及びヒト T 細胞サブセット（CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞）に対する本薬の結合親和性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値は表 6 のとおりであった。

表 6 各種細胞に対する本薬の結合親和性

細胞*	n	EC_{50} 値（nmol/L）
Jurkat 細胞株	11	1.60±0.73
T 細胞	7	4.73±2.47
CD4 陽性 T 細胞	6	5.87±2.73
CD8 陽性 T 細胞	7	4.67±2.20

平均値±標準偏差、*：すべて CD3 陽性かつ CD20 陰性細胞

本薬と同一の抗 CD20 抗体の Fab 領域を有する DuoBody-ctrlxCD20[6)] を用いて、CD20 陽性かつ CD3 陰性のヒトバーキットリンパ腫由来 Daudi 細胞株に対する DuoBody-ctrlxCD20 の結合親和性が、水晶振動子マイクロバランス法により検討された。その結果、DuoBody-ctrlxCD20 の K_D 値（n＝1）は、5.4 nmol/L であった。

CD20 陽性かつ CD3 陰性の Daudi 細胞株及び *CD20* 遺伝子を導入した HEK293F 細胞株に対する本薬の結合親和性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値（平均値±標準偏差、それぞれ n＝8 及び 7）は、それぞれ 10.40±12.67 及び 2.40±1.31 nmol/L であった。

---

2) ヒト化抗 CD3ε モノクローナル抗体に、Fc 領域を介したエフェクター機能を抑制する変異（L234F（234 番目のロイシンがフェニルアラニンに置換された変異）、L235E（235 番目のロイシンがグルタミン酸に置換された変異）、D265A（265 番目のアスパラギン酸がアラニンに置換された変異））及び抗 CD3ε 抗体と抗 CD20 抗体との間の Fab 領域の交換のために必要な変異（F405L（405 番目のフェニルアラニンがロイシンに置換された変異））を導入した遺伝子組換えタンパク

3) 77 番目のチロシンがセリンに置換された変異

4) 163 番目のアスパラギンがアスパラギン酸に置換された変異

5) 166 番目のアスパラギンがアスパラギン酸に置換された変異

6) ヒト型抗 CD20 モノクローナル抗体に、Fc 領域を介したエフェクター機能を抑制する変異（L234F、L235E 及び D265A）及び抗 CD3ε 抗体と抗 CD20 抗体との間の Fab 領域の交換のために必要な変異（K409R（409 番目のリシンがアルギニンに置換された変異））を導入した遺伝子組換えタンパクと、非結合性対照の Fab 領域を有する遺伝子組換えタンパクから構成される遺伝子組換えタンパク

ヒト全血を用いて、CD3 を発現するヒト T 細胞サブセット（CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞）及び CD20 を発現する B 細胞に対する本薬の結合親和性が検討された。ヘパリン処理した全血と本薬を 2 時間インキュベートした後、蛍光標識した抗 CD4 抗体又は抗 CD8 抗体（T 細胞に結合）及び抗 CD19 抗体（B 細胞に結合）を結合させ、フローサイトメトリー法により測定された。その結果、本薬は、CD3 を発現する T 細胞サブセット（CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞）及び CD20 を発現する B 細胞の両者に結合した。

ヒト及びカニクイザルの CD3 に対する本薬の結合親和性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、ヒト及びカニクイザル CD3 に対する本薬の EC_{50} 値（平均値±標準偏差、n＝8 及び 3）はそれぞれ 1.6±0.68 及び 1.8±0.83 nmol/L であった。

ヒト、カニクイザル、ウサギ、マウス、ラット、イヌ及びブタ *CD20* 遺伝子を導入した HEK293F 細胞に対する本薬の結合親和性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬のヒト、カニクイザル及びウサギ CD20 に対する本薬の EC_{50} 値（平均値±標準偏差、n＝3）はそれぞれ 2.47±1.33、2.80±1.00 及び 6.93±2.93 nmol/L であった一方、マウス、ラット、イヌ及びブタ CD20 には結合しなかった。

3.1.3　FcγR 及び FcRn に対する結合性（CTD 4.2.1.1-3）

6 種類のヒト FcγR（FcγRⅠ、FcγRⅡa-131R、FcγRⅡa-131H、FcγRⅡb、FcγRⅢa-158F 及び FcγRⅢa-158V）に対する本薬の結合親和性が、本薬と同一の抗 CD20 抗体の Fab 領域を有する IgG1-CD20-FEAR[7] 及び IgG1-CD3-FEAL[2] を用いて、ELISA 法により検討された。その結果、IgG1-CD20-FEAR[7] 及び IgG1-CD3-FEAL[2] はいずれの FcγR に対しても結合せず、本薬はいずれの FcγR に対しても結合しないことが示唆された。

ヒト FcRn に対する本薬の結合親和性が、表面プラズモン共鳴法により検討された。その結果、エンドソーム内の酸性条件下（pH 6.0）における本薬の K_D 値（平均値±標準偏差、n＝3）は 36.7±5.5 nmol/L であり、エンドソーム内の中性条件下（pH 7.4）において、本薬は FcRn に結合しなかった。

3.1.4　C1q に対する結合性及び CDC 活性（CTD 4.2.1.1-3）

ヒト C1q に対する本薬の結合親和性が、①ヒトバーキットリンパ腫由来 Raji 細胞株の細胞表面に結合させた本薬及び IgG1-CD20-K409R[8] 、又は②固相化した本薬及び IgG1-CD20-K409R[8] を用いて、①フローサイトメトリー法又は②ELISA 法によりそれぞれ検討された。その結果、IgG1-CD20-K409R[8] と比較して、本薬に含まれる CD20 の Fab 領域の C1q の結合性は低下した。

ヒト C1q に対する本薬の結合親和性が、CD8 陽性 T 細胞の細胞表面に結合させた IgG1-CD3-FEAL[2] を用いて、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、IgG1-CD3-FEAL[2] は C1q に結合しなかったことから、本薬に含まれる CD3ε の Fab 領域は C1q に結合しないことが示唆された。

Daudi 細胞株に対する本薬の CDC 活性が、本薬及び IgG1-CD20[9] を用いて、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値（平均値±標準偏差、n＝3）は 3.79±0.83 μg/mL であり、IgG1-CD20[9]（EC_{50} 値：0.28±0.04μg/mL）と比較して、本薬処理による CDC 活性は低下した。

---

7) ヒト型抗 CD20 モノクローナル抗体に、Fc 領域を介したエフェクター機能を抑制する変異（L234F、L235E 及び D265A）及び抗 CD3ε 抗体と抗 CD20 抗体との間の Fab 領域の交換のために必要な変異（K409R）を導入した遺伝子組換えタンパク

8) ヒト型抗 CD20 モノクローナル抗体に、K409R を導入した遺伝子組換えタンパク

9) 本薬を作製する際の基となったヒト型抗 CD20 モノクローナル抗体

3.1.5　T 細胞の活性化に対する作用（CTD 4.2.1.1-5、4.2.1.1-6）

NFAT プロモーター制御下でルシフェラーゼ遺伝子を発現する Jurkat 細胞株をエフェクター細胞とし、11 種類の CD20 陽性のヒト造血器悪性腫瘍由来細胞株を標的細胞とした際の、T 細胞の活性化に対する本薬の作用が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値は表 7 のとおりであった。

表 7　各種ヒト造血器悪性腫瘍由来細胞株を標的細胞とした際の T 細胞の活性化に対する作用

細胞株	由来	n	EC_{50} 値（ng/mL）	細胞株	由来	n	EC_{50} 値（ng/mL）
OCI-Ly7	GCB-DLBCL	3	0.445±0.708	RI-1	ABC-DLBCL	2	0.111、0.033
SU-DHL-4		3	0.475±0.548	RC-K8		2	0.486、0.107
WSU-DLCL2		2	0.119、0.031	JEKO-1	MCL	2	0.416、0.047
OCI-Ly18		2	0.030、0.008	Z-138		2	0.187、0.055
OCI-Ly19		2	0.081、0.011	Daudi	バーキットリンパ腫	2	0.020、0.009
SU-DHL-8		2	0.156、0.012				

平均値±標準偏差、n＝2 の場合は個別値

ヒト PBMC を用いて、CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞における、T 細胞の活性化マーカーである CD69、CD25 及び PD-1 の発現に対する本薬の作用が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞における本薬の EC_{50} 値は表 8 のとおりであった。

表 8　CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞における CD69、CD25 及び PD-1 の発現に対する作用

	CD69		CD25		PD-1	
	n	EC_{50} 値（ng/mL）	n	EC_{50} 値（ng/mL）	n	EC_{50} 値（ng/mL）
CD4 陽性 T 細胞	6	0.144±0.133	4	0.241±0.093	4	0.228±0.102
CD8 陽性 T 細胞	5	0.146±0.161	4	0.487±0.266	4	0.376±0.186

平均値±標準偏差

CD20 を発現する 12 種類の造血器悪性腫瘍由来細胞株（OCI-Ly7 細胞株、SU-DHL-4 細胞株、WSU-DLCL2 細胞株、OCI-Ly18 細胞株、OCI-Ly19 細胞株、SU-DHL-8 細胞株、RI-1 細胞株、RC-K8 細胞株、JEKO-1 細胞株、Z-138 細胞株、Daudi 細胞株及びヒト ABC-DLBCL 由来 U-2932 細胞株）の存在下で、CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞における CD69、CD25 及び PD-1 の発現に対する本薬の作用がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞において、本薬により、CD69、CD25 及び PD-1 の発現上昇が認められた。

ヒト T 細胞をエフェクター細胞として、Daudi 細胞株との共培養下でグランザイム B の産生に対する本薬の作用が蛍光標識基質を指標としたフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬によりグランザイム B の産生が認められた。

3.1.6　T 細胞の増殖に対する作用

3.1.6.1　*in vitro*（CTD 4.2.1.1-5）

ヒト PBMC を用いて、T 細胞の増殖に対する本薬の作用が、BrdU の取込みを指標に ELISA 法により検討された。その結果、本薬はヒト PBMC の増殖を誘導した。

3.1.6.2 *in vivo*（CTD 4.2.1.1-12）

CD20 を発現する DLBCL 患者由来 LY2214 腫瘍組織片を皮下移植し、ヒト臍帯血由来の CD34 陽性造血前駆細胞を静脈内移植した NOG マウス[10)]（9 例/群）を用いて、T 細胞の増殖に対する本薬の作用が、フローサイトメトリー法により検討された。腫瘍体積が 100～200 mm^3 に達した日（無作為化した日）を第 1 日目として、第 1 日目に本薬 0.05、0.5 又は 5 mg/kg が静脈内投与され、CD69 を発現する T 細胞サブセットの割合が算出された。その結果、投与前 11 日目及び第 2 日目における循環血液中の活性化した CD4 陽性 T 細胞又は CD8 陽性 T 細胞の割合は、表 9 のとおりであった。

表 9　LY2214 腫瘍組織片を皮下移植した NOG マウスにおける活性化した CD4 陽性 T 細胞又は CD8 陽性 T 細胞の割合

本薬（mg/kg）	日数	CD4 陽性 T 細胞（%）	CD8 陽性 T 細胞（%）
0.05	投与前 11 日目	0.8167±0.3595	1.284±0.6134
	第 2 日目	26.66±22.08	19.99±8.276
0.5	投与前 11 日目	0.7978±0.5106	0.9622±0.4243
	第 2 日目	19.89±11.47	30.19±10.71
5	投与前 11 日目	0.6956±0.4879	1.078±0.4895
	第 2 日目	33.86±11.38	31.30±8.755

平均値±標準偏差

3.1.7　T 細胞依存性の細胞傷害作用（CTD 4.2.1.1-5、4.2.1.1-7）

ヒト PBMC 由来 T 細胞（①T 細胞、②CD4 陽性 T 細胞及び③CD8 陽性 T 細胞）をエフェクター細胞として、^{51}Cr 標識した Daudi 細胞株に対する本薬の細胞傷害作用が、クロム遊離法により検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値（平均値±標準偏差、それぞれ①n＝20、②n＝6 及び③n＝5）は、それぞれ①0.634±1.165、②0.638±0.604 及び③0.126±0.119 ng/mL であった。

ヒト PBMC 由来 T 細胞をエフェクター細胞として、12 種類の CD20 陽性のヒト造血器悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の細胞傷害作用が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値は表 10 のとおりであった。

表 10　各種ヒト造血器悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の細胞傷害作用

細胞株	由来	n	EC_{50} 値（ng/mL）	細胞株	由来	n	EC_{50} 値（ng/mL）
OCI-Ly7	GCB-DLBCL	3	0.531±0.813	RI-1	ABC-DLBCL	6	0.066±0.083
SU-DHL-4		2	0.031、0.031	U-2932		4	67.60±114.9
WSU-DLCL2		4	0.116±0.030	RC-K8		2	1.219、0.267
OCI-Ly18		3	0.057±0.042	JEKO-1	MCL	4	0.089±0.033
OCI-Ly19		2	0.120、0.243	Z-138		2	0.041、0.073
SU-DHL-8		1	0.195	Daudi	バーキットリンパ腫	11	0.039±0.022

平均値±標準偏差、n＝1 又は 2 の場合は個別値

ヒト PBMC をエフェクター細胞として、CD20 を発現する初発及び再発又は難治性[11)] の DLBCL、FL 及び MCL 患者由来腫瘍細胞に対する本薬の細胞傷害作用[12)] が、フローサイトメトリー法により検討され、その結果は表 11 のとおりであった。

10) NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖の部分的欠損を有するマウス
11) DLBCL の 1 例、FL の 5 例、MCL の 2 例に RIT の治療歴があり、FL の 1 例に OBI の治療歴があった。
12) 細胞傷害作用（%）＝100｛1－（本薬及び PBMC 存在下の腫瘍生細胞数）／（PBMC 存在下の腫瘍生細胞数）｝

表 11　DLBCL、FL 及び MCL 患者由来腫瘍細胞に対する本薬の細胞傷害活性

由来	治療歴	n	細胞傷害作用（%）
DLBCL	初発	13	59.00［46.35, 81.95］
	再発又は難治性	1	72.80
FL	初発	8	78.68［53.29, 82.89］
	再発又は難治性	7	63.20［50.20, 73.70］
MCL	初発	3	83.50［60.80, 95.70］
	再発又は難治性	5	84.60［73.80, 90.70］

中央値［第一四分位数，第三四分位数］、n＝1 の場合は個別値

3.1.8　B 細胞数の減少作用（CTD 4.2.1.1-12、4.2.1.1-13）

CD20 を発現する DLBCL 患者由来 LY2214 腫瘍組織片を皮下移植し、ヒト臍帯血由来の CD34 陽性造血前駆細胞を静脈内移植した NOG マウス（9 例/群）を用いて、B 細胞数に対する本薬の作用が、フローサイトメトリー法により検討された。腫瘍体積が 100～200 mm^3 に達した日（無作為化した日）を第 1 日目として、第 1 日目に本薬 0.05、0.5 又は 5 mg/kg が静脈内投与された結果、投与前 11 日目及び第 2 日目における NOG マウス循環血液中の B 細胞数は、表 12 のとおりであった。

表 12　LY2214 腫瘍組織片を皮下移植した NOG マウスにおける B 細胞数の減少

本薬（mg/kg）	日数	B 細胞数*
0.05	投与前 11 日目	304.7±228.2
	第 2 日目	44.53±29.53
0.5	投与前 11 日目	244.1±110.9
	第 2 日目	12.35±16.45
5	投与前 11 日目	305.0±178.2
	第 2 日目	8.811±5.831

平均値±標準偏差、*：循環血液 1 μL 中の細胞数

カニクイザルを用いて、①本薬 0.01、0.1 又は 1.0 mg/kg が QW で 5 週間静脈内投与、②本薬 0.1 又は 1.0 mg/kg が単回静脈内投与、③本薬 0.1、1.0 又は 10 mg/kg が単回皮下投与され、B 細胞数に対する本薬の影響が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、①～③のいずれの投与群においても、血中の B 細胞数の減少が認められた（5.2 参照）。

3.1.9　造血器悪性腫瘍に対する増殖抑制作用

3.1.9.1　DLBCL 患者由来腫瘍組織片に対する腫瘍増殖抑制作用（CTD 4.2.1.1-12）

CD20 を発現する DLBCL 患者由来 LY2214 腫瘍組織片を皮下移植し、ヒト臍帯血由来の CD34 陽性造血前駆細胞を静脈内移植した NOG マウス（9 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 100～200 mm^3 に達した日（無作為化した日）を第 1 日目として、第 1、8、15、22、29 及び 36 日目に本薬 0.05、0.5 又は 5 mg/kg が静脈内投与され、腫瘍体積及び無増悪生存期間[13)] が算出された。

その結果、対照（IgG1-mAb-FEAL[14)]）群と比較して、本薬 5 mg/kg 群で腫瘍増殖抑制作用（図 1）及び統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた（$p<0.001$、Mantel-Cox Log-rank 検定）。

13)　腫瘍体積が 1,000 mm^3 未満であるマウスの割合に対する期間と定義された。

14)　抗 HIV gp120 モノクローナル抗体に、Fc 領域を介したエフェクター機能を抑制する変異（L234F、L235E 及び D265A）及び抗 CD3ε 抗体と抗 CD20 抗体との間の Fab 領域の交換のために必要な変異（F405L）を導入した遺伝子組換えタンパク

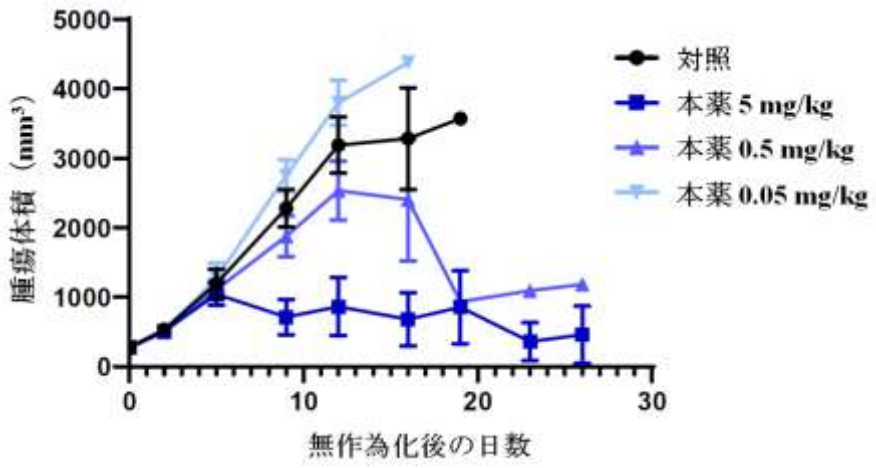


図 1　LY2214 腫瘍組織片を皮下移植した NOG マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n＝9、平均値±標準誤差

3.1.9.2　DLBCL 以外の B 細胞性腫瘍由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用（CTD 4.2.1.1-10、4.2.1.1-11）

ルシフェラーゼ遺伝子を導入した Raji 細胞株及び 3 例のヒト健康成人由来 PBMC を皮下移植した NOD/SCID マウス（4 又は 5 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、本薬 0.005、0.05 又は 0.5 mg/kg が移植後 1 時間以内に単回静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 21 日目において、対照（リン酸緩衝生理食塩液）群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた[15)]。

ヒト MCL 由来 JEKO-1 細胞株を皮下移植し、ヒト PBMC を腹腔内投与した NCG マウス[16)]（10 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、第 3 日目にヒト PBMC が腹腔内投与された後、第 20、24、27、31 及び 34 日目に本薬 0.05 又は 0.5 mg/kg が静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 31 日目において、対照（リン酸緩衝生理食塩液）群と比較して、本薬 0.5 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（p＜0.001、Mann-Whitney 検定）。

ルシフェラーゼ遺伝子を導入した Daudi 細胞株を静脈内移植し、ヒト臍帯血由来の CD34 陽性造血前駆細胞を肝臓内に移植した BRGS マウス[17)]（7 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。静脈内移植日を試験開始日（第 0 日）として、第 3 及び 7 日目に本薬 1 mg/kg が静脈内投与され、腫瘍量（生物発光量）が算出された。その結果、第 21 日目において、対照（リン酸緩衝生理食塩液）群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（p＜0.001、対応のない両側 t 検定）。

ルシフェラーゼ遺伝子を導入した Raji 細胞株を皮下移植し、ヒト臍帯血由来の CD34 陽性造血前駆細胞を肝臓内に移植した NSG マウス[18)]（9 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、第 7、14、21、28 及び 35 日目に本薬 0.05、0.5 又は 5 mg/kg が静

---

15)　3 例の PBMC のうち、①すべての本薬群、②本薬 0.05 及び 0.5 mg/kg 群、③本薬 0.5 mg/kg 群で、それぞれ統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（①p＜0.01、②0.05mg/kg 群で p＜0.01、0.5 mg/kg 群で p＜0.05、③p＜0.05、Mann-Whitney 検定）。

16)　*SIRP α* 遺伝子変異を有する NOD/Nju マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖及び *Prkdc* 遺伝子の欠損を有するマウス

17)　BALB/c マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖の欠損、*Rag2* 遺伝子の欠損及び *SIRP α* 遺伝子変異を導入したマウス

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

脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 25 日目において、対照（IgG1-mAb-FEAL[14)]）群と比較して、本薬①0.5 及び②5 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（①$p<0.001$ 及び②$p<0.01$、Mann-Whitney 検定）。

3.2 副次的薬理試験（CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2）

CD4 陽性 T 細胞存在下で、IgG1-CD3[19)] の Fab 断片又は IgG1-CD3-FEAL[2)] の Fc ドメインを添加したヒト PBMC 由来単球から単離された成熟樹状細胞[20)] を用いて、IgG1-CD3 及び IgG1-CD3-FEAL[2)] の免疫原性が、T 細胞の応答（^{3}H 標識したチミジンの取込み量を指標として検討された T 細胞の増殖及びイムノアッセイ法により検討された IL-2 の放出）[21)] を指標に検討された。その結果、IgG1-CD3 及び IgG1-CD3-FEAL[2)] の Fab 断片及び Fc ドメインに対する T 細胞の応答はそれぞれ 2 及び 6%であった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響

カニクイザル（6 例/群）を用いた 5 週間皮下投与毒性試験（5.1 及び 5.2 参照）等において、本薬 0.1、1 又は 10 mg/kg を第 1 及び 29 日目に皮下投与した際の、一般状態に対する本薬の影響が検討された。その結果、すべての本薬群において、投与 12 時間後までに活動性低下、円背位の徴候、嘔吐、軽度の運動機能障害（協調運動障害）等が認められた。

神経系障害について、上記の所見に加えて、臨床試験において ICANS、頭痛等が認められていること（7.R.3.3 参照）から、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

3.3.2 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

カニクイザル（6 例/群）を用いた 5 週間皮下投与毒性試験（5.2 参照）等において、本薬 0.1、1 又は 10 mg/kg を第 1 及び 29 日目に皮下投与した際の、血圧、心拍数、心電図、気道の変化等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

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

3.R.1 本薬の作用機序並びに LBCL 及び FL に対する有効性について

申請者は、本薬の作用機序並びに CD20 を発現する LBCL 及び FL に対する有効性について、以下のように説明している。

CD20 は、正常 B 細胞並びに LBCL 及び FL を含む B 細胞性腫瘍の細胞膜上に発現していることが報告されている（Blood 2002; 99: 1314-9、Semin Oncol 2002; 29: 105-12 等）。

---

19) 本薬を作製する際の基となったヒト型抗 CD3ε モノクローナル抗体

20) ヒト単球を IL-4 及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子と培養後、IgG-CD3-FEAL の Fab 断片又は Fc ドメインを添加後に更に培養し、TNF-α を加えた。

21) T 細胞の応答（%）＝（T 細胞の増加及び IL-2 の放出が認められた例数）/（全例数）

本薬は、CD20 及び CD3 の両者に結合する二重特異性抗体であり、T 細胞の細胞膜上に発現する CD3 と B 細胞性腫瘍の細胞膜上に発現する CD20 にそれぞれ結合する（3.1.1 及び 3.1.2 参照）。本薬は、T 細胞の増殖及び活性化を誘導し（3.1.5 及び 3.1.6 参照）、活性化した T 細胞から細胞傷害性タンパクであるグランザイム B 等が放出され（3.1.5 参照）、腫瘍細胞を傷害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる（3.1.7 及び 3.1.9 参照）。

上記の作用機序に加えて、下記の点等を考慮すると、CD20 を発現する LBCL 及び FL に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- 本薬は、CD20 を発現する DLBCL 及び FL 患者由来腫瘍細胞に対して細胞傷害作用を示したこと（3.1.7 参照）。
- 本薬は、CD20 を発現する DLBCL 患者由来 LY2214 腫瘍組織片を皮下移植した NOG マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示したこと（3.1.9.1 参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、サルにおいて検討された。

サル血漿中の本薬の定量は蛍光測定法により行われた（定量下限：0.100 ng/mL）。また、サル血漿中の抗エプコリタマブ抗体の検出は ECL 法により行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌雄サルに本薬 0.1 及び 1 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 0.1、1 及び 10 mg/kg を単回皮下投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 13）。本薬の曝露量に一貫した性差は認められなかった。本薬の曝露量は、検討された用量範囲において用量比を上回って増加した。当該結果が得られた理由について、投与量の増加に伴って標的抗原との結合を介した本薬の CL が低下したことに起因すると考える、と申請者は説明している。本薬 1 mg/kg 皮下投与時の BA は、雄及び雌でそれぞれ 85.0 及び 49.0%であった。

本薬投与後の 19/29 例で抗エプコリタマブ抗体が検出された。

表 13　本薬の PK パラメータ（雌雄サル、単回静脈内又は皮下投与）

投与経路	投与量（mg/kg）	性別	C_{max}（μg/mL）	t_{max}[*1]（day）	AUC_{inf}（μg･day/mL）	$t_{1/2}$（day）	CL（mL/day/kg）	V_{ss}（mL/kg）
静脈内	0.1	雄	1.61±0.252	0.021（0.021, 0.021）	0.563±0.721	2.0±1.1	518±442	198±31.6
	0.1	雌	1.30±0.0147	0.021（0.021, 0.021）	0.178±0.0369	1.4±0.18	578±124	223±34.8
	1	雄	21.6±2.89	0.021（0.021, 0.021）	25.6±0.917	4.1±1.1	39.1±1.42	109±19.9
	1	雌	28.4±2.37	0.021（0.021, 0.021）	30.8、39.3[*2]	6.5、3.9[*2]	32.4、25.4[*2]	86.4、74.9[*2]
皮下	0.1	雄	0.244±0.00416	3.0（0.083, 3.0）	2.40、1.63[*2]	5.2、2.0[*2]	－	－
	0.1	雄	0.111±0.0248	0.17（0.083, 3.0）	1.14[*3]	1.8[*3]	－	－
	1	雄	2.10±0.112	3.0（3.0, 7.0）	21.7±4.79	2.6±1.4	－	－
	1	雌	1.67±0.449	7.0（7.0, 7.0）	17.2±7.00	2.3±1.1	－	－
	10	雄	35.9±5.68	3.0（1.0, 3.0）	398±25.3	4.3±2.7	－	－
	10	雌	35.1±0.805	3.0（0.5, 7.0）	401±49.6	6.0±1.0	－	－

平均値±標準偏差（n＝1 又は 2 の場合は個別値）、n＝3、*1：中央値（最小値, 最大値）、*2：n＝2、*3：n＝1、－：算出せず

4.1.2　反復投与

雌雄サルに本薬 0.01、0.1 及び 1 mg/kg を QW で 5 週間反復静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 14）。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。第 15 及び 29 日目における本薬の曝露量は、第 1 日目と比較して高値を示した。

本薬投与後の 15/22 例で抗エプコリタマブ抗体が検出された。

表 14　本薬の PK パラメータ（雌雄サル、5 週間反復静脈内投与）

測定日（日）	投与量（mg/kg）	性別	n	C_{max}（μg/mL）	AUC_{7day}（μg･day/mL）
1	0.01	雄	3	0.102±0.0182	0.00683±0.00115
		雌	3	0.0957±0.00967	0.00608±0.000504
	0.1	雄	3	1.61±0.226	0.234±0.148
		雌	3	1.77±0.179	0.299±0.0347
	1	雄	5	24.0±3.20	23.9±8.75
		雌	5	24.6±3.69	27.0±5.21
15[*]	1	雄	4	23.6±2.60	44.2±10.3
		雌	5	27.0±2.55	49.2±9.58
29[*]	1	雄	2	48.2、26.2	92.5、76.3
		雌	5	28.5±4.04	71.3±13.8

平均値±標準偏差（n＝2 の場合は個別値）、*：0.01 及び 0.1 mg/kg 群では、第 15 日目以降に全例で抗エプコリタマブ抗体が検出され、抗エプコリタマブ抗体による血漿中本薬濃度の低下が認められたことから、0.01 及び 0.1 mg/kg 群の第 15 日目以降における PK パラメータについては、記載を省略

また、本薬 0.01、0.1 及び 1 mg/kg を QW で反復静脈内投与し、血漿中 IL-6 濃度が検討された（表 15）。第 1 日目において、用量の増加に伴い血漿中 IL-6 のピーク濃度は増加した一方、第 8、15 及び 22 日目において、用量と血漿中 IL-6 のピーク濃度との間に明確な関連は認められなかった。

表 15　血漿中 IL-6 のピーク濃度

投与量（mg/kg）	n	第 1 日目	第 8 日目	第 15 日目	第 22 日目	第 29 日目
0（対照）	10	13.8±8.1	8.4±3.7	7.3±4.5	6.7±3.1	7.3±4.7
0.01	6	724±318	108±48.7	17.2±13.7	11.7±7	14.8±4.6
0.1	6	4,000±1,421	668±1,056	56.9±72.9	30±43.5	11.9±6.5
1	10	8,137±1,395	26.4±25.9	13±10.4	12.6±19.5	9.8±13.8

平均値±標準偏差

4.2　分布

以下の点を考慮し、本薬の組織分布に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

- 本薬は内因性 IgG1 抗体の特性を有する遺伝子組換えタンパクであることから、主に細胞外液に分布し、本薬の組織移行性は低いと考えること。
- 本薬の標的分子である CD3 及び CD20 は、それぞれ T 細胞及び B 細胞に発現することが報告されており（J Immunol 2015; 194: 2117-27、Drugs 2003; 63: 803-43）、ヒト及びサルの正常組織を用いた組織交差反応性試験において、本薬の交差反応性は主にリンパ組織の B リンパ球及び T リンパ球の細胞膜で認められたこと（5.7.3 参照）。

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

4.3　代謝及び排泄

本薬はタンパク製剤であり、低分子のペプチド及びアミノ酸に分解されることにより消失すると考えることから、本薬の代謝及び排泄に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

また、本薬の乳汁中への移行について、IgG が乳汁中に排泄されることから、ヒト IgG1 構造を有する本薬についても乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

4.R　機構における審査の概略

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

5.　毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬は、ヒト及びカニクイザルの CD3 及び CD20 に対して同程度に結合し、他の動物種（マウス、ラット、イヌ及びブタ）の CD20 に対して結合は認められなかったこと（3.1.2 参照）並びにカニクイザルで本薬の薬理作用（血中 B 細胞数の減少）が認められたこと（3.1.8 参照）等から、カニクイザルを用いた毒性試験が実施された。

5.1　単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた単回静脈内投与毒性試験（表 16）、並びにカニクイザルを用いた 5 週間反復静脈内投与及び皮下投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-2）（5.2 参照）における単回静脈内投与及び初回皮下投与後の成績に基づき、本薬の急性毒性及び概略の致死量が評価された。

表 16　単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量（mg/kg）	主な所見*1	概略の致死量（mg/kg）	添付資料 CTD
雌カニクイザル	静脈内	0.01、0.1、1、10	≧0.01：血中サイトカイン（TNF-α・IL-1β・IL-4・IL-6・IL-8・IFN-γ）高値*2 ≧0.1：白色・褐色・黄色嘔吐 10：自発運動減少、円背位	＞10	参考 4.2.3.1-1

*1：主な急性症状及び血中サイトカイン濃度の変動のみ記載、*2：一過性の変動かつ投与 6 時間後に最高値に達した

カニクイザルを用いた 5 週間反復静脈内投与及び皮下投与毒性試験の単回静脈内投与群において、1 mg/kg の雌 1 例で一般状態の悪化（活動性低下、円背位、衰弱及び脱力）に伴う死亡例が認められた。また、静脈内及び皮下投与に共通する主な急性症状として活動性低下、円背位及び嘔吐が認められ、皮下投与ではこれらの所見に加えて全身性の皮膚発赤及び一過性の協調運動障害が認められた（3.3.1 参照）。

なお、申請者は、いずれの所見も、概ね投与直後～12 時間後に単発又は一過性に発現したことから、単回投与又は初回投与後に認められた血中サイトカイン濃度の変動に関連する可能性がある、と説明している。

以上の試験成績より、本薬の概略の致死量は静脈内投与で 1 mg/kg、皮下投与では 10 mg/kg 超である、と申請者は説明している。

5.2　反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 5 週間反復静脈内投与及び皮下投与毒性試験が実施された（表 17）。なお、カニクイザルに対する本薬反復投与において、抗エプコリタマブ抗体の産生に起因した曝露量の低下が認められたことから（4.1.2 及び表 17 参照）、より長期の毒性試験は実施されていない。5 週間皮下投与における無毒性量は 10 mg/kg と判断され、当該用量を単回皮下投与した際の AUC_{inf} は 398 μg･day/mL（雄）及び 401 μg･day/mL（雌）であり、臨床曝露量[22)]（$AUC_{0\text{-}t}$：89.9 μg･day/mL）の約 4.4 倍（雄）及び約 4.5 倍（雌）であった。

静脈内及び皮下投与における本薬の主な異常所見として、白血球・リンパ球系パラメータ高値、血中 B 細胞低値/枯渇、血中 T 細胞[23)]・B 細胞[24)] ポピュ　ーション変化、リンパ節 B 細胞[25)] ポピュ　ーション変化、血中サイトカイン濃度上昇、リンパ系組織の細胞密度低下が認められ、いずれの所見も本薬の薬理作用に関連する変化と判断されている。

22) PPK 解析（6.2.5 参照）に基づき推定された、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（04 試験）において LBCL 患者に本薬を申請用法・用量で投与したときの 12 週目（本薬 48 mg を QW で 10 回投与終了時）の本薬の血中曝露量

23) 総 T 細胞、細胞傷害性 T 細胞、CD25 陽性細胞傷害性 T 細胞、CD69 陽性細胞傷害性 T 細胞、CD279 陽性細胞傷害性 T 細胞、ヘルパーT 細胞、CD25 陽性ヘルパーT 細胞、CD69 陽性ヘルパーT 細胞及び CD279 陽性ヘルパーT 細胞

24) B 細胞、総 B 細胞、成熟 B 細胞、ナイーブ B 細胞及びメモリーB 細胞

25) 総 B 細胞及び成熟 B 細胞

表 17　主な反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	無毒性量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	静脈	単回	0.1、1	死亡例 1：1/3（雌） 活動性低下、円背位、衰弱、脱力、白血球数・好中球数・好塩基球数高値、リンパ球数低値、CD69 陽性細胞傷害性 T 細胞比率増加、プロトロンビン時間・APTT 延長、血中 ALT・AST・ALP・GGT・クレアチニンキナーゼ・総ビリルビン・尿素・クレアチニン・トリグリセリド・無機リン高値、血中総タンパク・アルブミン・グロブリン・ナトリウム・クロール低値、胸腺・下顎リンパ節濾胞変性、脾臓白脾髄濾胞リンパ球密度低下、血中サイトカイン（IL-2・IL-6・IL-8・IL-10・IFN-γ・TNF-α・MCP-1 等）高値[*4] 生存例 ≧0.1：活動性低下、円背位、白血球数・リンパ球数・好酸球数高値、血中 T 細胞数低値・B 細胞数低値/枯渇、血中 T 細胞・B 細胞ポピュレーション変化、血中サイトカイン（IL-2・IL-6・IL-8・IL-10・IFN-γ・TNF-α・MCP-1 等）高値[*4]、血中抗エプコリタマブ抗体産生（雌雄）、単球数・好塩基球数高値、脾臓白脾髄濾胞・腸間膜・腋窩・鼠径部リンパ節濾胞リンパ球密度低下（雄） 1：GALT・下顎リンパ節濾胞リンパ球密度低下（雌雄）、ヘモグロビン・ヘマトクリット低値[*5]、リンパ節 B 細胞ポピュレーション変化（雄）、	0.1	4.2.3.2-2
		5 週間（1 回/週）＋回復 6 週間	0[*2]、0.01、0.1、1	≧0.01：血中 T 細胞数低値・B 細胞数低値/枯渇、血中 T 細胞・B 細胞ポピュレーション変化、血中サイトカイン（IL-2・IL-6・IL-8・IL-10・IFN-γ・TNF-α・MCP-1 等）高値[*4]（雌雄）、血中抗エプコリタマブ抗体産生（雄） ≧0.1：白色泡沫状/黄色液状嘔吐[*6]、白血球数・リンパ球数高値、ヘモグロビン・ヘマトクリット低値[*5]（雄）、脾臓白脾髄濾胞及び下顎・腋窩・鼠径部リンパ節濾胞リンパ球密度低下（雌） 1：単球数高値、GALT・腸間膜リンパ節リンパ球密度低下（雌雄）、円背位、好塩基球数・好酸球数高値、リンパ節 B 細胞ポピュレーション変化、脾臓白脾髄濾胞及び下顎・腋窩・鼠径部リンパ節濾胞リンパ球密度低下（雄）、黄色・白色泡沫状/黄色液状嘔吐[*6]、白血球数・リンパ球数低値（雌） 0.01：血中抗エプコリタマブ抗体産生（雌） 0.1：血中抗エプコリタマブ抗体産生（雌）		
				回復性：あり[*7]		
	皮下	2 回[*1]（1 回/月）	0[*1,3]、0.1、1、10	【初回投与時】 ≧0.1：活動性低下、円背位、血中 T 細胞数低値・B 細胞数低値/枯渇、血中 T 細胞・B 細胞ポピュレーション変化、血中サイトカイン（IL-2・IL-6・IL-8・IL-10・IFN-γ・TNF-α・MCP-1 等）高値[*4]（雌雄）、皮膚発赤[*8]（雄） ≧1：白色・透明液状嘔吐、協調運動障害[*9]（雌） 0.1：白色泡沫状嘔吐、協調運動障害[*9]（雄）、皮膚発赤[*8]（雌） 1：皮膚発赤[*8]（雌） 10：協調運動障害[*9]（雄）	10	
				【2 回投与後】[*10] ≧0.1：白血球数・リンパ球数・好酸球数・単球数高値、ヘモグロビン・ヘマトクリット低値[*5]、血中 B 細胞数低値/枯渇、血中 T 細胞・B 細胞ポピュレーション変化、脾臓白脾髄濾胞及び下顎・腸間膜・腋窩・鼠径部各種リンパ節濾胞リンパ球密度低下（雌雄）、血中抗エプコリタマブ抗体産生（雄） ≧1：リンパ節 B 細胞ポピュレーション変化、GALT リンパ球密度低下（雄）		

				0.1：血中抗エプコリタマブ抗体産生（雌） 1：血中抗エプコリタマブ抗体産生（雌）		

*1：投与 1 日目及び 29 日目に同一個体の対側に本薬及び溶媒がそれぞれ投与された（5.6 参照）、*2：0.9%生理食塩液、*3：150 mmol/L ソルビトール含有 30 mmol/L 酢酸緩衝液（pH5.5）、*4：IL-2、IL-6、IFN-γ、TNF-α は投与 2～4 時間後、IL-6 は投与 6～12 時間後に最高値に達した、*5：変化の程度は軽度かつ一過性であり、関連する病理組織学的変化が認められなかったこと等から毒性学的意義は低いと判断された、*6：初回投与時、*7：血中 B 細胞数・リンパ系組織におけるリンパ球密度低下に完全な回復は認められなかったものの、回復傾向が認められた、*8：投与約 4～12 時間後に単発的に発現。皮膚に関連する病理学的変化は認められなかった（5.1 参照）、*9：投与 6 又は 12 時間後に一過性に発現。脳に関連する病理組織学的変化は認められなかった（5.1 参照）、*10：皮下投与の 2 回目投与後において、血中サイトカイン（IL-1β、IL-2、IL-6、IL-4、IL-8、IL-10、IL-12p40、IL-15、IFN-γ、TNF-α 及び MCP-1）濃度の測定は行われなかった

5.3 遺伝毒性試験

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

5.4 がん原性試験

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

5.5 生殖発生毒性試験

以下の点から、本薬を用いた胚・胎児発生に関する試験は実施されていない。

- カニクイザルを用いた 5 週間静脈内持続投与及び皮下投与毒性試験において、血中 B 細胞枯渇、リンパ系組織の細胞密度低下等（5.2 参照）が認められていることから、本薬の薬理作用（B 細胞数の減少作用）（3.1.8 参照）による胚・胎児への悪影響（易感染性等）が予想されること
- カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）において雌雄全例で抗エプコリタマブ抗体の産生に起因する全身曝露量の低下が認められていることから、本薬の毒性を評価するための最も適切な動物種であるカニクイザル（3.1.2 参照）を用いて全身曝露が想定される用量での胚・胎児発生に関する試験を実施する意義は低いと判断されていること

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

下記の理由から、本薬を妊娠中の女性に投与した場合に、本薬は胚・胎児に悪影響を及ぼす潜在的リスクがある。

- ヒト IgG1 抗体は、胎盤を通過することが報告されていること（4.2 参照）
- 他の抗 CD20 抗体医薬品（RIT 及びオファツムマブ（遺伝子組換え））のカニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児・出生児で B 細胞減少が認められた旨が報告されていること（Toxicol Sci 2011; 119: 116-25、Reprod Toxicol 2022; 108: 28-34）
- ヒトの子宮内で他の抗 CD20 抗体医薬品（RIT）が曝露された乳児において、B 細胞性リンパ球減少症が認められた旨が報告されていること（Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2018; 5: 1-11）

一方で、本薬の対象である再発又は難治性の LBCL 及び FL は予後不良な疾患であること等を考慮すると、①妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される

場合にのみ投与すること、並びに②妊娠可能な女性には本薬投与中及び最終投与後 4 カ月間[26)] は適切な避妊を行うよう指導する旨を、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起した上で、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与は許容される。

5.6 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性について、カニクイザルを用いた 5 週間静脈内持続投与及び皮下投与毒性試験（5.2 参照）において評価され、静脈内投与で 0.1 mg/mL（1 mg/kg）及び皮下投与では 50 mg/mL（10 mg/kg）の濃度まで投与部位に異常所見は認められなかった。

5.7 その他の試験

5.7.1 *in vitro* 血液適合性及び溶血性試験

ヒトの全血を用いて本薬の *in vitro* 血液適合性及び溶血性試験が実施された（表 18）。その結果、ヒト全血において本薬に溶血作用は認められなかった。

表 18 *in vitro* 溶血性及び血液適合性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト全血及び血漿	＜溶血＞ 溶媒[*1]、本薬（1.0 又は 20 μg/mL）又は陽性対照[*2] 150 μL にヒト全血 2.85 mL を添加し、37℃で 1 時間培養後、溶血性の有無を観察 ＜凝集、沈殿＞ 溶媒[*1] 又は本薬（1.0 又は 20 μg/mL）とヒト全血又は血漿を等量（0.3 mL）混合し、凝集又は沈殿の有無を観察	なし 溶血・凝集・沈殿作用は示されなかった	4.2.3.7.7-5

*1：生理食塩液（154 mM NaCl（0.9% w/v））、*2：サポニン（80 g/L）

5.7.2 ヒト全血を用いたサイトカイン放出試験

ヒト全血を用いた *in vitro* サイトカイン放出試験が実施された（表 19）。その結果、各種サイトカインの放出の誘導が認められた。

表 19 サイトカイン放出試験

試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
ヒト全血[*1]	未希釈の全血と本薬（0.512 ～ 1 × 10^6 pg/mL）を 37℃で 24 時間インキュベートし、サイトカイン濃度[*2] を測定	≧1,600 pg/mL：IL-2・IL-6・IL-8・IL-10・IFN-γ・TNF-α の放出	参考 4.2.3.7.7-2

*1：健康被験者 30 例、*2：IL-2・IL-4・IL-6・IL-8・IL-10・IFN-γ・TNF-α

5.7.3 組織交差反応性試験

本薬のヒト及びカニクイザルの正常組織との交差反応性を確認する試験が実施された（表 20）。その結果、本薬の結合はヒト及びカニクイザルのリンパ組織における B リンパ球及び T リンパ球に陽性像が認められ、本薬の陽性細胞はヒト及びカニクイザルの間で類似性が認められた。

---

26) 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、本薬のヒトでの半減期（22.0～24.4 日）（6.2.4 参照）の 5 倍に相当する期間に基づき設定された。

表 20　組織交差反応性試験

試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
ヒト及びカニクイザル正常組織	凍結切片に蛍光標識本薬 0.625、1.25 又は 2.5 μg/mL を処理し、免疫組織化学法により、組織パネル（40 組織）への結合を検出	【ヒト及びカニクイザル組織】 リンパ組織（リンパ節、脾臓、胸腺、扁桃、胃前庭部、胃体部、十二指腸、回腸、結腸内の粘膜関連/消化管リンパ組織）の B リンパ球及び T リンパ球の細胞膜で陽性。特に、間質に凝集又は散在した B リンパ球及び T リンパ球の細胞膜で陽性。	4.2.3.7.7-7

5.R　機構における審査の概略

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

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

6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の皮下投与製剤として、臨床試験用製剤及び市販予定製剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された。海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（01 試験）では臨床試験用製剤及び市販予定製剤（いずれも 4 及び 48 mg 製剤）が、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（04 試験）では市販予定製剤（4 及び 48 mg 製剤）がそれぞれ用いられた。なお、臨床試験用製剤と市販予定製剤との差異は、界面活性剤であるポリソルベート 80 の有無のみであり、市販予定製剤ではポリソルベート 80 が含まれている。

ヒト血漿中の本薬の定量は ECL 法[27)]により行われた（定量下限：10.0 ng/mL）。また、ヒト血漿又は血清中[28)]の抗エプコリタマブ抗体の検出は ECL 法により行われた。

6.1.1　本薬の PK 等に及ぼす製剤の影響

臨床試験用製剤及び市販予定製剤が用いられた 01 試験の用量拡大パートで得られた本薬の PK データに基づき、製剤の差異が本薬の PK に及ぼす影響が検討された（表 21）。その結果、血漿中本薬濃度に製剤間で明確な差異は認められなかった。なお、01 試験の用量拡大パートにおいて、市販予定製剤のみが使用された患者と市販予定製剤及び臨床試験用製剤の両製剤が使用された患者との間で、有効性及び安全性に明確な差異は認められなかった[29)]。

---

27)　01 試験の用量漸増パートでは、一部の検体が蛍光測定法（定量下限：60.0 pg/mL）で定量されたが、クロスバリデーションにより ECL 法と蛍光測定法との間で定量結果の同等性が確認できなかったことから、蛍光測定法の定量結果に基づく PK データは 01 試験の総括報告書に含まれていない。

28)　01 試験では血漿検体が、04 試験では血清検体がそれぞれ測定された。

29)　01 試験用量拡大パート aNHL コホートにおいて、①市販予定製剤のみが使用された患者（58 例）及び②両製剤が使用された患者（95 例）における奏効率（%）は、①60.3 及び②67.4 であり、また、全 Grade の有害事象の発現率（%）は①98.3 及び②100、Grade 3 以上の有害事象の発現率（%）は①58.6 及び②62.1 であった。なお、01 試験用量拡大パート aNHL コホートでは、臨床試験用製剤のみが使用された患者は 4 例のみであったことに加え、当該患者における投与期間は第 1 サイクルのみであったことから、臨床試験用製剤のみが使用された患者を対象とした有効性及び安全性の部分集団解析は実施されなかった。

表 21　血漿中本薬濃度（μg/mL）

測定時点	n	臨床試験用製剤	n	市販予定製剤
第 1 サイクル第 22 日目投与前	13	1.55（119）	113	1.73（88.7）
第 2 サイクル第 1 日目投与前	12	3.19（126）	108	3.54（63.6）
第 2 サイクル第 8 日目投与前	7	6.49（47.5）	104	4.91（54.3）
第 2 サイクル第 15 日目投与前	7	6.13（51.2）	96	5.81（58.7）
第 2 サイクル第 22 日目投与前	6	6.89（67.8）	13	7.70（55.8）
第 3 サイクル第 1 日目投与前	7	8.03（63.1）	91	7.29（51.1）
第 3 サイクル第 8 日目投与前	7	8.51（62.5）	90	7.64（51.6）
第 3 サイクル第 15 日目投与前	7	9.44（59.0）	88	8.61（57.1）

幾何平均値（幾何変動係数%）

6.2　臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1　国内臨床試験

6.2.1.1　国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-3：04 試験　用量漸増パート＜2020 年 8 月～実施中［データカットオフ日：20■年■月■日[30)]］＞）

再発又は難治性の B-NHL 患者 9 例（PK 解析対象は 9 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 4 週間（28 日間）として、第 1 サイクルの第 1 日目に本薬 0.16 mg を、第 8 日目に本薬 0.8 mg を、第 15 及び 22 日目に本薬 24 又は 48 mg を、第 2～3 サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目、第 4～9 サイクルの第 1 及び 15 日目、並びに第 10 サイクル以降の第 1 日目に本薬 24 又は 48 mg を皮下投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

第 1 サイクルの第 22 日目（フルドーズ 24 又は 48 mg の 2 回目投与後）における本薬の PK パラメータは表 22 のとおりであった。

表 22　本薬の PK パラメータ

用量（mg）	n	C_{max}（μg/mL）	t_{max}*（h）	AUC_{last}（μg･h/mL）
24	3	2.23（51.0）	95.8（95.0, 96.0）	276（41.1）
48	6	5.46（35.6）	94.7（92.2, 96.2）	611（66.7）

幾何平均値（変動係数%）、*：中央値（最小値, 最大値）

6.2.2　海外臨床試験

6.2.2.1　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：01 試験　用量漸増パート＜2018 年 6 月～実施中［データカットオフ日：20■年■月■日[30)]］＞）

再発又は難治性の B-NHL 患者 68 例（PK 解析対象は 35 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 4 週間（28 日間）として、第 1 サイクルの第 1 日目に本薬のプライミングドーズ（0.004～0.16 mg）を、第 8 日目に本薬の中間ドーズ（0.25～1.6 mg）又はフルドーズ（0.0128～0.76 mg）を、第 15 及び 22 日目に本薬のフルドーズ（0.0128～60 mg）を、第 2 サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目、第 3～6 サイクルの第 1 及び 15 日目、第 7 サイクル以降の第 1 日目に本薬のフルドーズ（0.0128～60 mg）を皮下投与することとされ（7.1.2.1　表 29 参照）、血漿中本薬濃度が検討された。

30)　PK 及び免疫原性に係るデータカットオフ日であり、有効性及び安全性のデータカットオフ日は 2022 年 1 月 31 日（7.1.1.1 及び 7.1.2.1 参照）である。

第 1 サイクルの第 22 日目（フルドーズ 24、48 又は 60 mg[31)] の 2 回目投与後）における本薬の PK パラメータは表 23 のとおりであった。

表 23　本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	n	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[*1] (h)	AUC_{last} (μg･h/mL)
24	3	2.10（90.2）	70.3（70.2, 142）	248、590[*2]
48	7	3.99（69.2）	92.9（21.0, 209）	506（50.7）
60	3	7.65（8.72）	68.3（68.1, 119）	653（85.9）

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

6.2.3　曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

04 試験及び 01 試験において、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が測定可能であった 176 例のデータに基づき、血漿中本薬濃度と ΔQTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度と ΔQTcF との間に明確な関連は認められなかった。

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

6.2.4　IL-6 と CRS との関連

01 試験の用量漸増パートのデータに基づき、各用量投与後における血漿中 IL-6 のピーク濃度と Grade 2 以上の CRS の発現率との関連について、ロジスティック回帰分析により検討された（図 2）。その結果、プライミングドーズ投与後では、血漿中 IL-6 のピーク濃度のわずかな増加に伴い、Grade 2 以上の CRS の発現率が顕著に増加する傾向が認められたものの、当該傾向は投与回数の増加に伴い減弱することが示唆された。

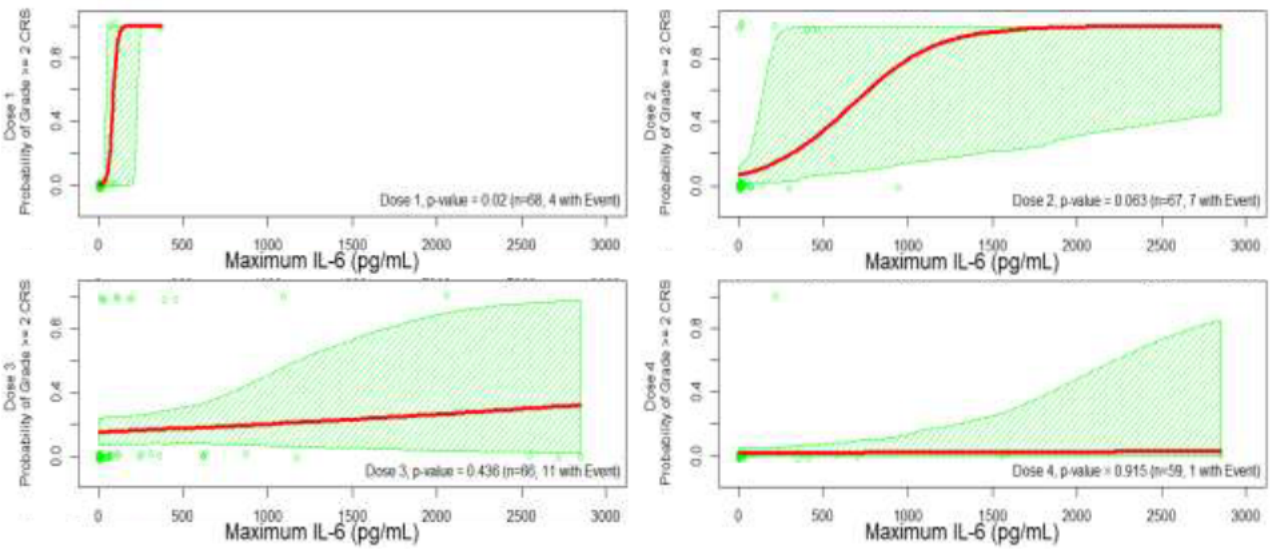


図 2　血漿中 IL-6 のピーク濃度と Grade 2 以上の CRS の発現率との関連
（Dose 1：プライミングドーズ、Dose 2：中間ドーズ、Dose 3：フルドーズ初回、Dose 4：フルドーズ 2 回目）

31)　24 mg 未満のフルドーズ投与後において、頻回採血による血漿中本薬濃度の結果は得られていない。

6.2.5 PPK 解析

04 試験及び 01 試験で得られた本薬の PK データ（327 例、6,819 測定時点）[32)] に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.5.0）。なお、本薬の PK は、皮下投与後の 1 次吸収過程を伴う、quasi-steady-state（QSS）近似を仮定した 2-コンパートメントの標的介在性薬物動態モデルにより記述された。

本薬の①CL/F、②Vc/F 及び Vp/F、③Q/F、④k_a 並びに⑤k_{int} 及びベースラインの総標的分子濃度（BASE）に対する共変量として、それぞれ①体重、年齢、人種、性別、アルブミン、臨床試験、腫瘍サイズ及び病型、②体重、人種及び性別、③体重、④年齢並びに⑤腫瘍サイズが検討された。その結果、（ⅰ）CL/F、Vc/F、Vp/F 及び Q/F 並びに（ⅱ）k_a に対する有意な共変量として、それぞれ（ⅰ）体重及び（ⅱ）年齢が選択された。申請者は、当該検討結果について、以下のように説明している。

- 65 kg 未満、65 kg 以上 85 kg 未満及び 85 kg 以上の患者における第 1 サイクルの AUC（幾何平均値（変動係数%））は、それぞれ 48.8（57.6）、33（93.3）及び 29.5（70）μg･day/mL と推定され、本薬の曝露量は体重の低下に伴い高値を示したものの、01 試験において、体重区分間で有効性及び安全性に明確な差異は認められなかった[33)] ことから、体重が本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低い。
- 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上の患者における第 1 サイクルの AUC（幾何平均値（変動係数%））は、それぞれ 35.6（71.4）、36.6（82.2）及び 40.7（92.9）μg･day/mL と推定され、年齢が本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的であったことから、年齢が本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低い。

また、上記の PPK 解析に基づき、本薬を申請用法・用量で投与した場合における①$t_{1/2}$ は 22.0～24.4 日であること、及び②各投与間隔での投与開始後約 3 カ月で本薬の曝露量は定常状態に到達することが推定された。

6.2.6 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.6.1 曝露量と有効性との関連

04 試験及び 01 試験における、LBCL 患者集団の結果に基づき、本薬の曝露量[34)]（第 1 サイクルの AUC）と奏効率及び CR 率との関連について、ロジスティック回帰分析により検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、奏効率及び CR 率が上昇する傾向が認められた。

---

32) 解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値, 最大値））又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。体重：70（39, 144）kg、年齢：67（20, 89）歳、アルブミン：39（22, 50）g/L、腫瘍サイズ：30.4（1.96, 326）cm^2、人種（白人 185 例、アジア人 99 例、ネイティブアメリカン 1 例、その他 42 例）、性別（男性 195 例、女性 132 例）、臨床試験（01 試験用量漸増パート 35 例、01 試験用量拡大パート 232 例、04 試験 60 例）、病型（LBCL 212 例、iNHL 97 例、MCL 18 例）

33) 01 試験の用量拡大パート aNHL コホートにおける、①65 kg 未満（52 例）、②65 kg 以上 85 kg 未満（64 例）及び③85 kg 以上（41 例）の各患者集団における奏効率（%）は、①65、②63 及び③61 であった。また、01 試験で本薬 48 mg が投与された aNHL 患者における、①65 kg 未満（54 例）、②65 kg 以上 85 kg 未満（69 例）及び③85 kg 以上（44 例）の各患者集団における全 Grade の有害事象の発現率（%）は①100、②100 及び③97.7、Grade 3 以上の有害事象の発現率（%）は①63.0、②68.1 及び③54.5 であった。

34) PPK 解析（6.2.4 参照）により推定された。

6.2.6.2　曝露量と安全性との関連

04 試験及び 01 試験の結果に基づき、本薬の曝露量[34)]（第 1 サイクルの AUC）の三分位点で 3 群[35)]に分割し、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、本薬の休薬に至った有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象、Grade 3 以上の好中球減少症及び感染症、注射部位反応、全 Grade 及び Grade 2 以上の CRS、トシリズマブ投与を要した CRS、ICANS、並びに TLS の発現率との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.7　腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

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

- 本薬はタンパク製剤であり、低分子のペプチド及びアミノ酸に分解されることにより消失すると考えること
- PPK 解析により、腎機能及び肝機能の程度別に本薬の曝露量を推定した結果は下記のとおりであったこと
  - 肝機能が正常な患者（270 例）、並びに軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者[36)]（それぞれ 53 及び 1 例）における第 1 サイクルの AUC（幾何平均値（変動係数%））は、それぞれ 38.6（75.9）、29.5（99.2）及び 37[37)] μg･day/mL であった。
  - 腎機能が正常な患者（110 例）、並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者[38)]（それぞれ 147 及び 68 例）における第 1 サイクルの AUC（幾何平均値（変動係数%））は、それぞれ 30.4（90.5）、40.7（70.8）及び 41.2（75.5）μg･day/mL であった。

6.2.8　本薬の PK の国内外差

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

04 試験の用量拡大パート及び 01 試験の用量拡大パートにおいて、日本人患者及び外国人患者に本薬を申請用法・用量で投与した際の血漿中本薬濃度は、外国人患者と比較して日本人患者でやや高値を示す傾向が認められた（表 24）。当該結果が得られた原因として、①04 試験（日本人患者）と 01 試験（外国人患者）との間で体重の中央値に差異が認められたこと（それぞれ 53.1 及び 71.5 kg）、②PPK 解析において体重が本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されたこと（6.2.5 参照）等を考慮すると、試験間における患者の体重差が影響した可能性が考えられる。また、血漿中本薬濃度の個別値の分布は日本人患者と外国人患者との間で概ね重なっていたことを考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える。

---

35) 各群における第 1 サイクルの AUC（μg･day/mL）の範囲は、0.0021～27.8、27.9～47.3 及び 47.5～101 であった。
36) NCI-ODWG 基準に基づき分類された。
37) 個別値
38) CrCL（mL/min）が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、30 未満では重度の腎機能障害と分類された。

表 24　血漿中本薬濃度（μg/mL）

測定時点	n	日本人患者	n	外国人患者
第 1 サイクル第 22 日目投与前	43	2.53（0.378, 5.31）	196	1.77（0.0210, 8.42）
第 2 サイクル第 1 日目投与前	45	5.15（1.69, 9.25）	195	3.39（0.0790, 9.71）
第 3 サイクル第 1 日目投与前	33	11.7（3.55, 26.5）	160	6.74（0.989, 18.9）
第 3 サイクル第 8 日目投与前	32	11.9（3.00, 17.9）	148	7.17（1.04, 19.7）
第 4 サイクル第 1 日目投与前	25	12.5（1.77, 19.7）	118	8.05（1.28, 34.9）
第 5 サイクル第 1 日目投与前	21	6.82（0.555, 11.2）	102	5.13（1.04, 16.9）
第 5 サイクル第 15 日目投与前	16	6.97（3.31, 9.38）	82	4.77（0.956, 16.5）
第 6 サイクル第 1 日目投与前	14	5.78（4.30, 8.90）	76	4.31（0.984, 10.1）

中央値（最小値，最大値）

6.R　機構における審査の概略

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

6.R.1　抗エプコリタマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

抗エプコリタマブ抗体の発現状況は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（04 試験）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（01 試験）において検討された。04 試験及び 01 試験で本薬 48 mg（フルドーズとして）が投与され、抗エプコリタマブ抗体が評価された患者において、それぞれ 2/60 例（3.3%）及び 8/258 例（3.1%）に抗エプコリタマブ抗体が検出された。

申請者は、検体中の本薬が抗エプコリタマブ抗体の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗エプコリタマブ抗体の測定法（6.1 参照）において、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は 50.0 μg/mL 以上[39)] であった。当該方法が使用された臨床試験において、抗エプコリタマブ抗体が測定された時点で得られた検体中の本薬濃度は 50.0 μg/mL 未満であったことを考慮すると、検体中の本薬が抗エプコリタマブ抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

その上で、申請者は、抗エプコリタマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

01 試験において、本薬が申請用法・用量で投与された患者における抗エプコリタマブ抗体陽性例及び陰性例での血漿中本薬濃度は表 25 のとおりであり、両者の間で血漿中本薬濃度に明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、抗エプコリタマブ抗体が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 25　抗エプコリタマブ抗体陽性例及び陰性例における血漿中本薬濃度（μg/mL）

測定時点	n	抗エプコリタマブ抗体 陽性例	n	抗エプコリタマブ抗体 陰性例
第 1 サイクル第 15 日目投与前	3	0.180（344）	204	1.39（117）
第 1 サイクル第 22 日目投与前	3	1.22（1,750）	208	2.86（86.8）
第 2 サイクル第 15 日目投与前	3	2.58（95.3）	42	5.04（79.3）
第 2 サイクル第 22 日目投与前	3	4.04（60.7）	181	5.93（68.4）

幾何平均値（幾何変動係数%）

[39)] 01 試験で使用された測定法では 50.0 μg/mL、04 試験で使用された測定法では 62.5 μg/mL であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

抗エプコリタマブ抗体が陽性の患者数は限定的であったことを考慮すると、現時点において、抗エプコリタマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難である。したがって、抗エプコリタマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

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 26 に示す国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。なお、04 試験の用量拡大パート FL コホート並びに 01 試験の用量拡大パートの iNHL コホート及び MCL コホートは、安全性データのみが参考資料として提出された。

表 26　有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価[*1]	国内	04試験	Ⅰ/Ⅱ	用量漸増パート： 再発又は難治性の B-NHL 患者 用量拡大パート： ①DLBCLコホート： 再発又は難治性の DLBCL 患者 ②FL コホート： 再発又は難治性の FL 患者	用量漸増パート：10 用量拡大パート：75 ①DLBCL コホート：36[*2] ②FL コホート：21[*2]	用量漸増パート： プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg、フルドーズ 24 又は 48 mg を皮下投与 用量拡大パート（①及び②共通）：プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg、フルドーズ 48 mg を皮下投与	有効性 安全性 PK
	海外	01試験	Ⅰ/Ⅱ	用量漸増パート： 再発又は難治性の B-NHL 患者 用量拡大パート： ①aNHLコホート： 再発又は難治性のaNHL患者 ②iNHLコホート： 再発又は難治性のiNHL患者 ③MCLコホート： 再発又は難治性のMCL患者	用量漸増パート：73 用量拡大パート：431 ①aNHL コホート：219 ②iNHLコホート：157 ③MCLコホート：55	用量漸増パート： プライミングドーズ 0.004～0.16 mg、中間ドーズ 0.0128～0.8 mg、フルドーズ 0.0128～60 mg を皮下投与 用量拡大パート（①～③共通）： プライミングドーズ0.16 mg、中間ドーズ0.8 mg、フルドーズ48 mgを皮下投与	有効性 安全性 PK

*1：04 試験の用量拡大パートの FL コホート並びに 01 試験の用量拡大パートの iNHL コホート及び MCL コホートは、安全性データのみが参考資料として提出された、*2：本薬を 1 回以上投与された例数

なお、各臨床試験における組入れ対象とされた患者の組織型は表 27 のとおりであった。

表 27　各臨床試験における組入れ対象とされた組織型

試験名	パート	コホート	組織型		
			LBCL	FL	その他
04 試験	用量漸増	－	DLBCL HGBCL PMBCL	Grade 1～3B	MZL SLL
	用量拡大	DLBCL	DLBCL	－	－
		FL	－	Grade 1～3A	－
01 試験	用量漸増	－	DLBCL HGBCL PMBCL	Grade 1～3B	MZL SLL MCL
	用量拡大	aNHL	DLBCL HGBCL PMBCL	Grade 3B	－
		iNHL	－	Grade 1～3A	MZL SLL
		MCL	－	－	MCL

－：該当なし

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、01 試験の用量拡大パートの iNHL コホート（CTD 5.3.5.4-1）及び MCL コホート（CTD 5.3.5.4-3）、並びに 04 試験の用量拡大パート FL コホート（CTD 5.3.5.4-2）は、本承認申請では安全性データのみが参考資料として提出されたが、当該試験コホートの概要も「7.1 評価資料」の項に纏めて記載する。また、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2　臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1　評価資料

7.1.1　国内臨床試験

7.1.1.1　国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-3：04 試験＜2020 年 8 月 20 日～実施中［データカットオフ日：2022 年 1 月 31 日＞）

再発又は難治性の B-NHL 患者[40]（目標症例数：用量漸増パート最大 18 例、用量拡大パート最小 55 例（DLBCL コホート：35 例[41]、FL コホート：20 例））を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、6 施設（用量漸増パート）及び 15 施設（用量拡大パート）で実施された。

用量漸増パート及び用量拡大パートの用法・用量は、1 サイクルを 4 週間（28 日間）として、以下のとおり本薬を皮下投与することとされた。なお、フルドーズの用量について、用量漸増パートでは 24 及び 48 mg の設定があり、用量拡大パートでは 48 mg のみとされた。疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、投与が継続された[42]。

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

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

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

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

本試験に登録された 85 例のうち、本薬を 1 回以上投与された 66 例（用量漸増パート：9 例[43]、用量拡大パート（DLBCL コホート：36 例、FL コホート：21 例））が安全性の解析対象集団とされた。また、有効性の解析対象集団は、用量拡大パート DLBCL コホートのうち、本薬を 1 回以上投与された 36 例とされた。

DLT の評価期間とされた用量漸増パートの第 1 サイクル（28 日間）において、DLT は認められなかった。

---

[40] 1 つ以上の抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つ以上の全身化学療法による治療歴を有する患者。なお、直近の病理検査の報告書に基づき CD20 陽性が確認されたことが試験への組入れ要件とされた（前回の検査で CD20 陽性が確認されている場合、試験への組入れ直前の CD20 陽性の確認は必須ではなかった）。

[41] DLBCL 患者での奏効率を、01 試験の用量漸増パートでの DLBCL 患者の奏効率［95%CI］（77.8［40.0, 97.2］%）の 95%CI の下限値を参考に約 45%と保守的に見積もり、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（01 試験）と同様に閾値奏効率として 35%が設定された。本 DLBCL コホートの目標症例数を 35 例とした場合、奏効率の点推定値が 35%超となるためには奏効例が 13 例以上となる必要があり、真の奏効率を 45%と仮定したとき、奏効例が 13 例以上となる確率は 87%であった。

[42] 以下の基準に合致した場合、1 サイクル目の投与方法に戻して再び投与を開始することとされた。
- 0.16 mg と 0.8 mg の投与間隔が 8 日を超えた場合
- 0.8 mg と 24 又は 48 mg の投与間隔が 14 日を超えた場合
- 24 又は 48 mg の投与間隔が 6 週間を超えた場合

[43] 用量漸増パートにおいて、フルドーズとして 24 及び 48 mg が投与された患者はそれぞれ 3 及び 6 例であった。

有効性について、用量拡大パート DLBCL コホートにおける主要評価項目とされた Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32 3059-68）に基づく中央判定による奏効率は表 28 のとおりであった。

表 28　最良総合効果及び奏効率
（用量拡大パート DLBCL コホート、中央判定、有効性解析対象、2022 年 1 月 31 日データカットオフ）

最良総合効果	例数（%）
	DLBCL 患者 36 例
CR	16（44.4）
PR	4（11.1）
SD	3（8.3）
PD	13（36.1）
奏効（CR＋PR） （奏効率［95%CI*］（%））	20 （55.6［38.1, 72.1］）

*：Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中から投与終了 60 日後までの死亡は、用量漸増パートにおいて 2/6 例（33.3%）に認められ、死因はいずれも疾患進行であった。また、用量拡大パート DLBCL コホートにおいて、死亡は 13/36 例（36.1%）に認められ、死因はいずれも疾患進行であった。用量拡大パート FL コホートにおいて、死亡は認められなかった。

7.1.2　海外臨床試験

7.1.2.1　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1, 5.3.5.2-2：01 試験＜2018 年 6 月 26 日～実施中［データカットオフ日：2022 年 1 月 31 日＞）

再発又は難治性[44)] の B-NHL 患者（目標症例数：用量漸増パート最大 70 例、用量拡大パート最大 416 例（aNHL コホート[45)]：128～158 例[46)]、iNHL コホート[47)]：128～158 例、MCL コホート：100 例））を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、用量漸増パートは 4 カ国、10 施設で、また、用量拡大パートは 14 カ国、69 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 4 週間（28 日間）として、用量漸増パート及び用量拡大パート別に、以下のとおり本薬を皮下投与された。疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、投与が継続された。

44)　「用量漸増パート」は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む治療を受けた後に再発又は難治性となった患者、及び/又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者、「用量拡大パート」は、1 つ以上の抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つ以上の全身化学療法による治療歴を有する患者が対象とされた。なお、直近の病理検査の報告書に基づき CD20 陽性が確認されたことが試験への組入れ要件であった（前回の検査で CD20 陽性が確認されている場合、試験への組入れ直前の CD20 陽性の確認は必須ではなかった）。

45)　WHO 分類第 4 版（2008 年）又は WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）に基づく再発又は難治性の LBCL（DLBCL、HGBCL 及び PMBCL）及び FL3B の患者が組入れ対象とされた。

46)　DLBCL 患者の患者数について、主要評価項目である奏効率が、期待奏効率を 50%、閾値奏効率を 35%とした場合、両側有意水準 0.05 の正確二項検定による検出力が約 90%となる症例数は 128 例と算出された。これに加え、最大 30 例の aNHL のその他の病型（HGBCL、PMBCL 及び FL3B）を有する患者を組み入れる計画とされた。なお、上記の閾値奏効率は、再発又は難治性の DLBCL 患者を対象としたメタ解析（Blood 2017; 130: 1800-8）における救援化学療法、及び海外Ⅰb/Ⅱ相試験（J Clin Oncol 2020; 38: 155-65）における BR 療法の奏効率の 95%CI の上限値を考慮し、35%と設定された。

47)　WHO 分類第 4 版（2008 年）又は WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）に基づく再発又は難治性の FL の Grade 1～3A、MZL 及び SLL の患者が組入れ対象とされた。

＜用量漸増パート＞

表 29 に従って、プライミングドーズ 0.004～0.16 mg、中間ドーズ 0.25～0.8 mg、フルドーズ 0.0128～60 mg が皮下投与された。

表 29　01 試験（用量漸増パート）における本薬の用法・用量

コホート	第 1 サイクル 第 1 日目 （プライミングドーズ、mg）	第 1 サイクル 第 8 日目 （中間ドーズ、mg）	第 1 サイクル 第 8 日目 （フルドーズ、mg）	第 1 サイクル 第 15 及び 22 日目 第 2 サイクル以降 （フルドーズ、mg）
1	0.004	－	0.0128	0.0128
2	0.0128	－	0.04	0.04
3	0.04	－	0.12	0.12
3a	0.04	－	0.38	0.38
4	0.12	－	0.38	0.38
5	0.04	－	0.76	0.76
6	0.04	0.25	－	1.5
7	0.04	0.5	－	3
8	0.04	0.5	－	6
8a	0.08	0.5	－	6
9	0.04	0.8	－	12
9a	0.08	1.6	－	12
10	0.04	0.8	－	24
10a	0.16	0.8	－	24
11	0.08	0.8	－	48
11a	0.16	0.8	－	48
12	0.16	0.8	－	60

－：投与なし、1 サイクルは 4 週間（28 日間）、第 1～2 サイクルまでは QW（第 1、8、15 及び 22 日目）、第 3～6 サイクルまでは Q2W（各サイクルの第 1 及び 15 日目）、第 7 サイクル以降は Q4W（各サイクルの第 1 日目）で皮下投与

＜用量拡大パート＞

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

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

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

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

本試験に登録された 504 例のうち、本薬を 1 回以上投与された 367 例（用量漸増パート：68 例、aNHL コホート：157 例、iNHL コホート：105 例、MCL コホート：37 例）が安全性の解析対象集団とされた。また、有効性の解析対象集団は、用量拡大パートの aNHL コホートのうち、本薬を 1 回以上投与された 157 例とされた。

DLT の評価期間とされた用量漸増パートの第 1 サイクル（28 日間）において、DLT は認められなかった。

有効性について、用量拡大パート aNHL コホートにおける主要評価項目とされた Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32 3059-68）に基づく中央判定による奏効率は、表 30 のとおりであった。

表 30　最良総合効果及び奏効率
（用量拡大パート aNHL コホート、中央判定、有効性解析対象、2022 年 1 月 31 日データカットオフ）

最良総合効果	例数（%） aNHL 患者*1 157 例
CR	61（38.9）
PR	38（24.2）
SD	5（3.2）
PD	37（23.6）
NE	16（10.2）
奏効（CR＋PR）	99
（奏効率［95%CI*2］（%））	（63.1［55.0, 70.6］）

NE：評価不能、*1：DLBCL 139 例、HGBCL 9 例、PMBCL 4 例、FL3B 5 例、*2：Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中から投与終了60日後までの死亡は、以下のとおりであった。

用量漸増パートにおいて死亡は24/68例（35.3%）に認められた。疾患進行（22例）以外の死因は、敗血症による多臓器不全[48]及びCOVID-19肺炎各1例であり、COVID-19肺炎は本薬との因果関係は否定された。

用量拡大パート（aNHLコホート）において死亡は33/157例（21.0%）に認められた。疾患進行（28例）以外の死因は、COVID-19、肝毒性、ICANS[49] 及び心筋梗塞[50] 各1例であった。うち、ICANS 1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

用量拡大パート（iNHLコホート）において、死亡は9/105例（8.6%）に認められた。疾患進行（2例）以外の死因は、肺炎、リンパ腫の転化、壊死性筋膜炎、敗血症、敗血症性ショック、肺陰影及びCOVID-19肺炎各1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

用量拡大パート（MCLコホート）において、死亡は5/37例（13.5%）に認められた。疾患進行（4例）以外の死因は誤嚥性肺炎1例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の B-NHL 患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（01 試験）の用量拡大パート aNHL コホート及び再発又は難治性の B-NHL 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（04 試験）の用量拡大パート DLBCL コホートであると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

48) 6■歳男性。投与開始後第 121 日目に PET にて右腎臓に新病変を認め、さらに第 163 日目に右耳下腺と右腎臓に新病変を認めた。第 320 日目に本薬の最終投与が行われ、以後別の治療が行われた。第 375 日目に敗血症による多臓器不全により死亡した（CMV-DNA 陽性）。本薬との因果関係の情報なし。

49) 7■歳女性、DLBCL患者。投与開始後第12日目（2回目（かつ最終）の投与（中間ドーズ0.8 mg）4日後）にICANSが発現し、DEXによる治療を開始した。脳波検査で非痙攣性てんかん重積状態であることが示され、抗てんかん薬が追加投与された。頭部MRIで多巣性脳血管虚血（Grade 1、本薬との因果関係は否定された）が示された。第17日目にICANSはGrade 4に悪化した。本被験者は発熱を伴う高血圧を呈し、Grade 1のCRSと診断され、トシリズマブ、mPSL及びフェノバルビタールが投与された。第18日目に本被験者は昏睡状態になり、ICUに移送されトシリズマブが再投与された。CRSは発現から4日後に消失した。本被験者の精神状態は悪化を辿り、第25日目に死亡した。

50) 6■歳男性、DLBCL 患者。投与開始後第 10 日目（最終投与（中間ドーズ 0.8mg）2 日後）に病院外で突然心停止した。救急車到着後に各種薬剤による治療を施行し病院へ到着したが、心拍は認められない状態であり、同日に死亡した。当該事象は本薬と関連なしと判定された。

7.R.2　有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の LBCL（DLBCL、HGBCL 及び PMBCL）及び再発又は難治性の FL3B 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1　有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）及び 04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）における有効性の①評価項目である奏効率及び②評価結果について、それぞれ以下のように説明している。

①　評価項目について

01 試験及び 04 試験の対象となった患者（再発又は難治性の LBCL（DLBCL、HGBCL 及び PMBCL）及び再発又は難治性の FL3B）は週又は月単位で疾患が進行する aNHL に分類され、予後不良であり、OS の延長を示した標準的な治療は確立されていない。したがって、当該患者で奏効が得られることは、腫瘍の縮小や疾患に伴う患者の諸症状（発熱、盗汗（寝汗）、体重減少、掻痒症、疲労等）や QOL の改善にもつながり臨床的に意義があると考える。

また、効果判定の基準については、主たる判定は NHL の効果判定として確立されている Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づき行なうこととしたが、下記の理由から、pseudo progression[51)] による本薬の投与中止判断を防ぐことを目的として Lugano 基準の改変版の判定方法である LYRIC 基準[52)]（Blood;2016 128: 2489-96）による判定も合わせて実施した。

- T 細胞活性を誘導する本薬の作用機序を考慮すると、本薬投与後に pseudo progression が観察される可能性があるが、Lugano 基準は pseudo progression の影響が考慮された判定方法ではないため、pseudo progression の可能性の有無を確認しないまま、本薬の投与中止に至ってしまうことが懸念された。01 試験及び 04 試験では Lugano 基準で「PD」[53)] の判定結果が得られても、その同じ評価時点で LYRIC 基準での判定結果が「IR」[52)] であれば、本薬の投与は継続可能としたまま、真の PD を確認又は否定するために再度効果判定を実施することとした。

---

51)　免疫系に作用する分子標的薬により、免疫細胞の浸潤や浸潤に伴う炎症性サイトカイン等の放出により、浮腫及び炎症（腫瘍フレア）が惹起され、早期に病変サイズが増大する等の PD に類似した症状（pseudo progression）を呈することが報告されている（Nat Rev Clin Oncol; 16: 442-58、Clin Cancer Res 2009; 15: 7412-20）。

52)　LYRIC 基準は、PD 判定に以下の IR 判定が加えられたこと以外は、Lugano 基準と同一の基準設定となっている。IR 判定基準は IR（1）～（3）に分類され、それぞれの定義は以下のとおりである。

（1）治療の初期 12 週間に複数の病変における長径とそれに直交する径の SPD が 50%以上増加したが、臨床的増悪がない。

（2）投与期間中に新規病変が発現又は 1 つ以上の既存病変が 50%以上増大したが、投与期間中に全体的な進行がない（SPD 増加が 50%未満）。

（3）1 つ以上の病変の FDG 取込みが増加したが、PD 基準を満たす病変のサイズまたは数に増加がない。

（1）及び（2）に対しては生検が推奨され、PD と pseudo progression との鑑別を行う。（3）の場合、病変サイズの増加や新規病変の発現による PD のエビデンスがない限り、真の PD とは判定しない、とされている。

53)　PD の定義（要約）：個々の標的病変について、PET 判定基準スコア 4（集積が肝臓よりやや高い）又は 5（集積が肝臓より著しく高い及び/又は新規病変の出現）点、かつ、FDG 集積が治療前から増強あるいは治療途中又は治療終了時に、リンパ腫に一致する新たな FDG 異常集積を認める。また造影 CT にて、以下のうち少なくとも 1 項目を満たす。病変の最長径＞1.5 cm かつ、病変の最長径とそれに直交する径の積和が最低値から 50%以上の増大、かつ病変の最長径又は病変の最長径に直交する最短軸が最低値から増大（病変 2 cm 以下では 0.5 cm、病変＞2 cm では 1.0 cm）。脾腫を治療前に認める場合は、正常脾腫に比した治療前の増大幅の 50%を超える増加を示す。新たに脾腫を認める場合は、治療前から 2 cm 以上の増大。新たな脾腫又は脾腫の再発。

上記の結果、01 試験においては最良総合効果が奏効（PR 又は CR）であった 99 例（7.1.2.1　表 30 参照）のうち、Lugano 基準に基づき PD かつ LYRIC 基準に基づき IR と最初に判定された後、その後の効果判定において Lugano 基準に基づき奏効（PR 又は CR）と判定された患者が 10 例存在していた（04 試験には該当例なし）。

② 評価結果について

01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）において、主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく中央判定による奏効率［95%CI］（%）は 63.1［55.0, 70.6］（99/157 例）で、95%CI の下限値は事前に設定された閾値（35%）[46)] を上回った。

また、04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）における奏効率［95%CI］（%）は 55.6［38.1, 72.1］（20/36 例）であり、当該試験では仮説検定は実施されていないものの、01 試験と概ね同様の結果が得られた。

なお、01 試験及び 04 試験における標的病変の総腫瘍サイズ（SPD）（ベースライン及びベースライン後に評価病変がある症例のみ）の最大変化率は図 3 のとおりであった。また、01 試験及び 04 試験における副次評価項目とされた中央判定による奏効期間の中央値［95%CI］（カ月）は、①01 試験 12.0［6.6, NR］、②04 試験 NR［4.2, NR］であった。

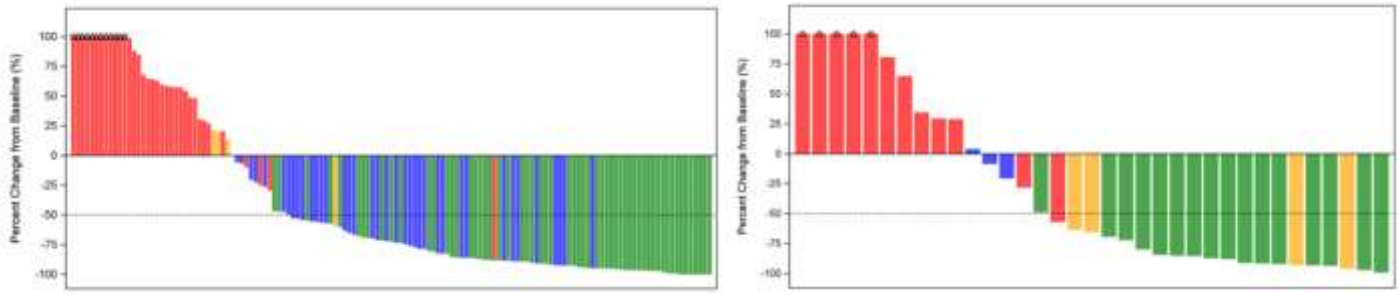


図 3　標的病変の総腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率
（左図：01 試験（用量拡大パート aNHL コホート、右図：04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）、Lugano 基準、中央判定、有効性解析対象集団*）

*：01 試験はベースライン又はベースライン後の適切な評価結果がない 20 例を除外した 137 例の結果、
04 試験はベースライン後に評価不能であった 1 例を除外した 35 例の結果

また、01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）における組織型別の奏効率の結果は表 31 のとおりであった[54)]。

表 31　組織型別の奏効率及び CR 率（01 試験、用量拡大パート aNHL コホート）

	DLBCL 139 例	HGBCL 9 例	PMBCL 4 例	FL3B 5 例	全体（aNHL） 157 例
奏効（PR＋CR）率 ［95%CI*］（%）	61.9 ［53.3, 70.0］	44.4 ［13.7, 78.8］	100 ［39.8, 100］	100 ［47.8, 100］	63.1 ［55.0, 70.6］
CR 率 ［95%CI*］（%）	38.8 ［30.7, 47.5］	22.2 ［2.8, 60.0］	50.0 ［6.8, 93.2］	60.0 ［14.7, 94.7］	38.9 ［31.2, 46.9］

*：Clopper and Pearson 法

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

54) 04 試験の DLBCL コホートに組み入れられた患者の組織型は、DLBCL のみであった。

有効性の評価項目に関する申請者の説明は理解可能であり、上記の試験結果等から、再発又は難治性の LBCL（DLBCL、HGBCL 及び PMBCL）及び再発又は難治性の FL3B 患者に対する本薬投与の一定の有効性は示されたと判断した。

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

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、CRS、ICANS、感染症、骨髄抑制、TLS 及び PML であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1　本薬投与の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、01 試験及び 04 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）及び 04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）における安全性の概要は、表 32 のとおりであった。

表 32　安全性の概要（01 試験及び 04 試験）

	例数（%）	
	01 試験[*1] 157 例	04 試験[*2] 36 例
全有害事象	156（99.4）	36（100）
Grade 3 以上の有害事象	96（61.1）	31（86.1）
死亡に至った有害事象	9（5.7）	0
重篤な有害事象	89（56.7）	15（41.7）
本薬の投与中止に至った有害事象	12（7.6）	2（5.6）
本薬の休薬に至った有害事象[*3]	54（34.4）	15（41.7）

*1：用量拡大パートaNHLコホート、*2：用量拡大パートDLBCLコホート、*3：減量は許容されていなかった

01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）及び 04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）において、有害事象の発現状況は、表 33 のとおりであった。

表 33　いずれかの試験で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA/J ver.24.1）	例数（%）			
	01 試験*1 157 例		04 試験*2 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	156（99.4）	96（61.1）	36（100）	31（86.1）
免疫系障害				
CRS	78（49.7）	4（2.5）	30（83.3）	3（8.3）
一般、全身障害および投与部位の状態				
発熱	37（23.6）	0	3（8.3）	0
疲労	36（22.9）	3（1.9）	0	0
注射部位反応	31（19.7）	0	21（58.3）	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	19（12.1）	1（0.6）	8（22.2）	0
低カリウム血症	12（7.6）	1（0.6）	10（27.8）	6（16.7）
胃腸障害				
下痢	32（20.4）	0	4（11.1）	0
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	34（21.7）	23（14.6）	1（2.8）	1（2.8）
臨床検査				
好中球数減少	10（6.4）	10（6.4）	13（36.1）	13（36.1）
リンパ球数減少	3（1.9）	3（1.9）	9（25.0）	9（25.0）
血小板数減少	3（1.9）	2（1.3）	8（22.2）	5（13.9）

*1：用量拡大パートaNHLコホート、*2：用量拡大パートDLBCLコホート

01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）において、死亡に至った有害事象は、疾患進行 4 例（2.5%）、COVID-19 2 例（1.3%）、ICANS、PML 及び心筋梗塞各 1 例（0.6%）であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、CRS 46 例（29.3%）、胸水 7 例（4.5%）、敗血症、ICANS、発熱性好中球減少症及び発熱各 4 例（2.5%）であった。複数例で認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、COVID-19 及び骨髄異形成症候群各 2 例（1.3%）であった。発現率が 5%以上の本薬の休薬に至った有害事象は、CRS 11 例（7.0%）であった。

04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）において、複数例に発現した重篤な有害事象は CRS 7 例（19.4%）であった。発現率が 5%以上の本薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少及び CRS 各 3 例（8.3%）、尿路感染 2 例（5.6%）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、安全性の国内外差について、以下のように説明している。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（01 試験）用量拡大パート aNHL コホートと比較して、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（04 試験）用量拡大パート DLBCL コホートで発現率が 10%以上高かった全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象は、表 34 のとおりであった。なお、01 試験と比較して、04 試験で発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 34　外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった有害事象

SOC PT （MedDRA/J ver.24.1）	例数（%）			
	外国人集団 01 試験[*1] 157 例		日本人集団 04 試験[*2] 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	156（99.4）	96（61.1）	36（100）	31（86.1）
一般、全身障害および投与部位の状態				
注射部位反応	31（19.7）	0	21（58.3）	0
倦怠感	3（1.9）	1（0.6）	7（19.4）	0
免疫系障害				
CRS	78（49.7）	4（2.5）	30（83.3）	3（8.3）
臨床検査				
好中球数減少	10（6.4）	10（6.4）	13（36.1）	13（36.1）
リンパ球数減少	3（1.9）	3（1.9）	9（25.0）	9（25.0）
血小板数減少	3（1.9）	2（1.3）	8（22.2）	5（13.9）
白血球数減少	2（1.3）	2（1.3）	7（19.4）	5（13.9）
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	12（7.6）	1（0.6）	10（27.8）	6（16.7）
食欲減退	19（12.1）	1（0.6）	8（22.2）	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	9（5.7）	0	7（19.4）	1（2.8）

*1：用量拡大パートaNHLコホート、*2：用量拡大パートDLBCLコホート

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

01 試験及び 04 試験において認められた重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象は、本薬投与時には特に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場へ情報提供する必要があると判断した。また、本薬の安全性の国内外差について、検討された日本人症例数は限られていることから、明確に結論付けることには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要であり、当該事象の発現状況について、医療現場に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、01 試験及び 04 試験において発現率が高かった有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象に加え、本薬と同様の作用機序を有するブリナツモマブ、CAR-T 細胞療法等の添付文書において注意喚起されている事象に着目して検討を行った。

7.R.3.2　CRS

申請者は、本薬投与による CRS について、以下のように説明している。

①　臨床試験における CRS の発現状況

CRS に関連する有害事象として、MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」、「サイトカインストーム」、「ショック」、「マクロファージ活性化」、「血球貪食性リンパ組織球症」、「毛細血管漏出症候群」、「毛細血管透過性増加」、「サイトカイン異常」及び「サイトカイン検査」を集計した。

また、01 試験及び 04 試験では、表 35 に示す ASTCT の定義（Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38 等）を用いて CRS の Grade を決定することとされた。

表 35　CRS の Grade の定義

Grade	発熱*1	低血圧*2	低酸素症
Grade 1	38.0℃以上	なし	なし
Grade 2	38.0℃以上	昇圧剤を要さない	6 L/分以下の経鼻酸素投与又は吹き流し酸素投与を要する
Grade 3	38.0℃以上	1 種類の昇圧剤を要する	6 L/分超の経鼻酸素投与、フェイスマスク、非再呼吸マスク又はベンチュリマスクを要する酸素投与を要する
Grade 4	38.0℃以上	2 種類以上の昇圧剤を要する	陽圧換気を要する
Grade 5	CRS による死亡		

最終的な Grade 評価は、より重度の事象に基づいて判断する、*1：他の原因が考えられない体温 38.0℃以上と定義され、全身症状（例：筋肉痛、関節痛、倦怠感）の有無は問わない。解熱鎮痛剤、抗サイトカイン療法及び/又は副腎皮質ホルモン剤の投与を受けている場合の判定は、発熱を除く低血圧及び/又は低酸素症に基づいて行う、*2：年齢及びベースライン値を考慮して判定する

01 試験及び 04 試験における CRS の発現状況は表 36 のとおりであった。なお、CRS として上記の MedDRA PT を集計したが、両試験で報告されたのは MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」のみであった。

表 36　CRS の発現状況（01 試験及び 04 試験）

PT（MedDRA/J ver.24.1）	例数（%）			
	01 試験*1 157 例		04 試験*2 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上*3	全 Grade	Grade 3 以上*3
CRS	79（50.3）	5（3.2）	30（83.3）	3（8.3）

*1：用量拡大パートaNHLコホート、*2：用量拡大パートDLBCLコホート、*3：Grade 4及び5は発現しなかった

01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）において、死亡に至った CRS は認められなかった。重篤な CRS は 46 例（29.3%：CRS 46 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った CRS は 1 例（0.6%：CRS 1 例）に認められた。

04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）において、死亡に至った CRS 及び本薬の投与中止に至った CRS は認められなかった。重篤な CRS は 7 例（19.4%：CRS 7 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

なお、01 試験（用量拡大パート MCL コホート）において、死亡に至った CRS が 1 例認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

また、CRS に関連する有害事象の投与開始から初回発現時期（中央値［範囲］）は、01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）及び 04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）でそれぞれ、16.0［1～55］日及び 15.5［2～28］日であり、概ね初回のフルドーズ投与（第 1 サイクルの第 15 日目）後に発現した。

さらに、本薬の各投与時期別の CRS 発現状況の詳細は、表 37 のとおりであった。

表 37　本薬各投与時期別の CRS 発現状況（01 試験及び 04 試験）

	CRS 発現例/本薬投与例（%）				
	第 1 サイクル				第 2 サイクル以降
	プライミングドーズ	中間ドーズ	初回フルドーズ	2 回目フルドーズ	
01 試験*1	9/79（11.4）	18/79（22.8）	64/78（82.1）	7/75（9.3）	4/71（5.6）
04 試験*2	8/30（26.7）	9/29（31.0）	25/29（86.2）	7/27（25.9）	5/27（18.5）

*1：用量拡大パートaNHLコホート、*2：用量拡大パートDLBCLコホート

初回のフルドーズ投与（第 1 サイクルの第 15 日目）後に CRS を発現した患者における、①CRS 発現までの期間及び②CRS 発現から回復までの期間は、表 38 のとおりであった。

表 38　初回のフルドーズ（第 1 サイクルの第 15 日目）投与後に CRS を発現した患者における①CRS 発現までの期間及び②CRS 発現から回復までの期間

	例数*1	①初回のフルドーズ投与から CRS*4 発現までの期間（例（%）） 24 時間以内	24～48 時間	48～72 時間	72 時間以降
01 試験*2	64	44（68.8）	9（14.1）	4（6.3）	7（10.9）
04 試験*3	25	19（76.0）	3（12.0）	0	3（12.0）
	例数*1	②CRS（初回のフルドーズ投与後に発現した CRS*4）発現から回復までの期間（例（%）） 24 時間以内	24～48 時間	48～72 時間	72 時間以降
01 試験*2	64	8（12.5）	15（23.4）	16（25.0）	25（39.1）
04 試験*3	25	1（4.0）	4（16.0）	3（12.0）	17（68.0）

*1：初回のフルドーズ投与後に CRS を発現した患者の例数、*2：用量拡大パート aNHL コホート、*3：用量拡大パート DLBCL コホート、*4：同一被験者で初回のフルドーズ投与後に CRS を複数件発現した場合は、初回のフルドーズ投与後に発現した初回の CRS を集計

01 試験及び 04 試験において、本薬投与により Grade 2 以上の重篤な CRS の CRS が認められた患者の詳細は、表 39 のとおりであった。

表 39　Grade 2 以上の重篤な CRS を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	最高 Grade	因果関係	発現時期*1	持続期間（日）	本薬の投与変更	行った薬物治療	転帰
01 試験*2	7■	男	2	あり	1/15	4	なし	対症療法	回復
	6■	女	2	あり	1/20	1	なし	対症療法	回復
	7■	男	2	あり	1/18	27	延期	対症療法	回復
			2	あり	2/13	12	延期	副腎皮質ホルモン剤 トシリズマブ	回復
	7■	女	2	あり	3/8	2	なし	副腎皮質ホルモン剤 トシリズマブ	回復
			2	あり	3/25	4	延期	トシリズマブ	回復
	5■	男	2	あり	1/9	3	なし	トシリズマブ	回復
			2	あり	1/16	2	なし	副腎皮質ホルモン剤 トシリズマブ	回復
	7■	女	2	あり	1/12	3	なし	副腎皮質ホルモン剤 トシリズマブ	回復
	8■	女	3	あり	1/16	2	なし	トシリズマブ	回復
	5■	女	2	あり	1/22	1	なし	トシリズマブ	回復
	5■	女	3	あり	1/16	1	なし	副腎皮質ホルモン剤 トシリズマブ	回復
	6■	男	2	あり	1/1	2	なし	対症療法	回復
	7■	女	2	あり	1/16	5	なし	トシリズマブ	回復
	4■	男	3	あり	1/27	未回復	延期	副腎皮質ホルモン剤 トシリズマブ	未回復
	5■	女	3	あり	1/15	5	延期	トシリズマブ	回復
	4■	男	2	あり	1/16	2	なし	トシリズマブ	回復
			2	あり	1/19	4	なし	トシリズマブ	回復
	3■	女	2	あり	1/16	1	なし	副腎皮質ホルモン剤 トシリズマブ	回復
	5■	男	2	あり	1/19	4	延期	副腎皮質ホルモン剤 トシリズマブ	回復
	6■	男	2	あり	1/16	2	なし	トシリズマブ	回復
	4■	女	2	あり	1/16	3	なし	副腎皮質ホルモン剤 トシリズマブ	回復
04 試験*3	6■	男	2	あり	1/7	14	なし	対症療法	回復
	5■	女	3	あり	1/7	5	延期	副腎皮質ホルモン剤 トシリズマブ	回復
	7■	男	3	あり	1/9	12	延期	トシリズマブ	回復

6[redacted]	女	2	あり	1/16	4	なし	対症療法	回復

*1：サイクル数/そのサイクル数での発現時期（日目）、*2：用量拡大パート aNHL コホート、*3：用量拡大パート DLBCL コホート

CRS 発現時に認められた臨床症状は表 40 のとおりであった。

表 40　CRS 発現時に認められた臨床症状の発現状況（01 試験及び 04 試験）

	例数（%）	
	01 試験[*1] 157 例	04 試験[*2] 36 例
CRS	79（50.3）	30（83.3）
発熱	78（98.7）	30（100）
低血圧	24（30.4）	10（33.3）
低酸素症	13（16.5）	6（20.0）
その他[*3]	15（19.0）	4（13.3）

各臨床症状の発現率は、CRS発現例数を分母として算出、*1：用量拡大パートaNHLコホート、*2：用量拡大パートDLBCLコホート、*3：Otherとして集計された

② CRS に対する予防投与について

01 試験及び 04 試験での CRS に関する予防的措置として、治験実施計画書において以下の内容を設定した。

- 本薬投与の最初の 4 回（第 1 サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目の投与）目までは、本薬投与 30～120 分前に、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱剤を前投薬すること。また、副腎皮質ホルモン剤は前投薬に加えて、本薬投与後 1～3 日目まで投与すること
- 本薬投与 4 回目（第 1 サイクルの第 22 日目投与）以降の本薬投与時に Grade 2 以上の CRS が発現した場合、次回以降も Grade 2 以上（04 試験の場合は Grade を問わず）の CRS が認められなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤の投与（本薬投与 30～120 分前、及び本薬投与後 1～3 日目に投与）を継続すること

③ 入院管理について

01 試験及び 04 試験の用量拡大パートでは、本薬の初回のフルドーズ投与（第 1 サイクルの第 15 日目）前から投与後 24 時間以上の入院、及び治験責任医師の判断により追加の入院を行う旨が規定されていた。実際には、国内臨床試験（04 試験）では、最初の投与サイクル（第 1 サイクル）の投与期間中は全例が入院管理下で本薬投与が行なわれていた。

④ CRS の管理アルゴリズムについて

01 試験及び 04 試験での CRS の管理アルゴリズム[55] は表 41 のとおりであった。

[55] ASTCT ガイドライン（Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25. 625-38）を参考に作成された。

表 41　01 試験及び 04 試験の CRS 管理ガイダンス（要約）

Grade	本薬の投与	支持療法	抗サイトカイン療法[*1]	副腎皮質ホルモン剤[*2]
Grade 1	CRS が消失するまで休薬	• 感染症を検索し、発熱及び好中球減少症が回復するまで抗菌剤投与の継続を推奨する。	• 高齢及び高腫瘍量等の特定の状況下では、抗サイトカイン療法を検討する。	DEX を投与可能。
Grade 2	CRS が消失するまで休薬	• 感染症を検索し、発熱及び好中球減少症が回復するまで抗菌剤投与の継続を推奨する。 • 必要に応じて補液、酸素投与等を行う。	• 抗サイトカイン療法が推奨される。 • 最初の抗サイトカイン療法に抵抗性の場合、副腎皮質ホルモン剤の投与開始又は増量し、他の抗サイトカイン療法を検討する。	DEX の投与を考慮する。
Grade 3	CRS が消失するまで休薬	• ICU で管理する。 • 感染症を検索し、発熱及び好中球減少症が回復するまで抗菌剤投与の継続を推奨する。 • 必要に応じて補液、昇圧剤、酸素投与等を行う。	• 抗サイトカイン療法が推奨される。 • 最初の抗サイトカイン療法に抵抗性の場合、副腎皮質ホルモン剤の投与開始又は増量し、他の抗サイトカイン療法を検討する。	DEX を投与する。効果が得られない場合は mPSL を開始する。
Grade 4	投与中止	• ICU で管理する。 • 感染症を検索し、発熱及び好中球減少症が回復するまで抗菌剤投与の継続を推奨する。 • 必要に応じて補液、昇圧剤、陽圧喚起等を行う。	• 抗サイトカイン療法が推奨される。 • 最初の抗サイトカイン療法に抵抗性の場合、副腎皮質ホルモン剤の投与開始又は増量し、他の抗サイトカイン療法を検討する。	DEX を投与する。効果が得られない場合は mPSL を開始する。
MAS/HLH[*3]	投与中止	• 集中的な支持療法を行う。 • 広域抗ウイルス薬、抗菌剤投与及び抗真菌薬の予防投与及び治療を開始する。	一次療法：CRS に対してトシリズマブ未投与の場合はトシリズマブ投与を行う。副腎皮質ホルモン剤投与を推奨する。	
			二次療法：トシリズマブ及び副腎皮質ホルモン剤で効果がない場合、anakinra（本邦未承認）の投与を考慮する。	

*1：抗サイトカイン療法（トシリズマブ、siltuximab（本邦未承認）又は anakinra（本邦未承認）：
- トシリズマブ 8 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与する（1 回 800 mg を超えないこと）。必要に応じて、8 時間以上経過後にトシリズマブを再投与する（24 時間で最大 2 回まで可能）。
- siltuximab 11 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与する。投与は 1 回のみとする。
- anakinra 100 mg/日を 1 日 1 回皮下投与する。

*2：DEX 又は同等薬、*3：04 試験のみ設定

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

本薬の投与方法の工夫（段階的な増量）（7.R.5.1 参照）、副腎皮質ホルモン剤等の前投薬による予防投与、CRS 管理アルゴリズム策定等の安全対策を講じて臨床試験を実施した結果、忍容可能であったことから、臨床試験における CRS の管理方法は適切であったと考え、当該方法に準じた CRS 管理方法等の内容を医療現場へ情報提供する必要があると考える。

また、入院管理の必要性について、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、患者の状態等を考慮した上で、入院要否を適切に判断されるものと考え、一律に入院規定を設ける必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CRS は本薬の作用機序との関連が考えられる特徴的な事象であり、01 試験及び 04 試験において本薬投与による CRS の発現率は高く、重篤な CRS の発現も認められており、本薬の投与に際しては CRS の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における CRS の発現状況に加え、CRS に対する前投薬、発現時の Grade の評価方法、具体的な管理方法を、添付文書や資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。

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

また、入院管理については、第1サイクルでは特に初回フルドーズ投与時にCRSの発現頻度が高い傾向にあり、初回フルドーズ投与後からCRS発現までの期間を考慮すると、少なくとも初回フルドーズ投与後48時間は必ず入院管理下とすることが適切と考える。さらに、第1サイクルの初回フルドーズ投与時以外でも一定程度CRSの発現が認められていることから、第1サイクル期間中の各投与後は入院下での管理を検討することが望ましいと考える。したがって、入院管理に係る当該内容を添付文書等で注意喚起することが適切と判断した。

7.R.3.3　ICANS等の神経学的事象

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

① 臨床試験におけるICANSの発現状況

神経学的事象に関連する有害事象として、MedDRA PTの「ICANS」及びMedDRA SOCの「神経系障害」及び「精神障害」に該当するPTを集計した。

また、01試験及び04試験では、表42に示すASTCTの定義（Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38等）を用いてICANSのGradeを決定することとされた。

表42　ICANSのGradeの定義

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

ICE（Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy）スコア：見当識（年、月、都市、病院の4項目：各1点）、3つの一般的な物品（例：時計、ペン、ボタン）を呼称することができる：3点、口頭命令（例：「指を2本見せて」）に従うことができる：1点、書字ができる：1点、注意力（100から10ずつ逆に数える能力）：1点の合計10点

01試験及び04試験における神経学的事象の発現状況は、表43のとおりであった。

表 43　いずれかの試験で発現率が 5%以上の神経学的事象の発現状況（01 試験及び 04 試験）

PT（MedDRA/J ver.24.1）	例数（%）			
	01 試験[*1] 157 例		04 試験[*2] 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経学的事象	71（45.2）	9（5.7）	12（33.3）	1（2.8）
頭痛	22（14.0）	1（0.6）	3（8.3）	0
ICANS	10（6.4）	1（0.6）	1（2.8）	0
不眠症	16（10.2）	1（0.6）	3（8.3）	0
浮動性めまい	8（5.1）	0	0	0

*1：用量拡大パートaNHLコホート、*2：用量拡大パートDLBCLコホート

01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）において、死亡に至った神経学的事象は 1 例（0.6%：ICANS）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な神経学的事象は 13 例（8.3%：ICANS 4 例、頭痛、急性多発ニューロパチー、脳虚血、ステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症、水頭症、ヘルペス後神経痛、脊髄圧迫、一過性脳虚血発作、精神状態変化及び譫妄各 1 例）に認められた。うち、ICANS 4 例、ステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症及びヘルペス後神経痛各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った神経学的事象は 2 例（1.3%：ICANS 及びステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症各 1 例）に認められた。

04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）において、死亡に至った神経学的事象及び本薬の投与中止に至った神経学的事象は認められなかった。重篤な神経学的事象は 1 例（2.8%：ICANS 1 例）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

なお、01 試験（用量拡大パート MCL コホート）において、死亡に至った ICANS が 1 例認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

② ICANS の管理アルゴリズムについて

04 試験での ICANS の管理アルゴリズム[55)]は、表 44 のとおりであった。

表 44　04 試験の ICANS 管理ガイダンス（要約）

Grade	副腎皮質ホルモン剤	本薬の投与と抗サイトカイン療法
Grade 1	DEX 10 mg を 12 時間ごとに投与する。	ICANS が回復するまで本薬の投与を中断する（Grade 4 の場合は、本薬投与を中止する）。 CRS の併発がある場合には、抗サイトカイン療法を実施する。
Grade 2	DEX 10～20 mg を 12 時間ごとに投与する。	
Grade 3	DEX 10～20 mg を 6 時間ごとに投与する。 効果がない場合は、mPSL 1,000 mg/日を開始する。	
Grade 4		

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

01 試験及び 04 試験において、本薬との因果関係が否定されなかった死亡に至った ICANS が認められていること、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な ICANS が複数認められていることから、本薬の投与に際しては ICANS の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における ICANS の発現状況に加え、発現時の Grade の評価方法、具体的な管理方法を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には患者の状態を注意深く観察する必要があることを、添付文書や資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4　感染症

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

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

01 試験及び 04 試験における感染症の発現状況は、表 45 のとおりであった。

表 45　いずれかの試験で発現率が 5%以上の感染症の発現状況（01 試験及び 04 試験）

PT（MedDRA/J ver.24.1）	例数（%）			
	01 試験*1 157 例		04 試験*2 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	83（52.9）	39（24.8）	16（44.4）	8（22.2）
COVID-19	21（13.4）	13（8.3）	1（2.8）	1（2.8）
肺炎	12（7.6）	5（3.2）	2（5.6）	1（2.8）
尿路感染	10（6.4）	0	5（13.9）	3（8.3）
上気道感染	8（5.1）	3（1.9）	0	0
敗血症	5（3.2）	5（3.2）	2（5.6）	1（2.8）
気管支炎	2（1.3）	1（0.6）	2（5.6）	1（2.8）
単純ヘルペス	3（1.9）	1（0.6）	2（5.6）	0

*1：用量拡大パートaNHLコホート、*2：用量拡大パートDLBCLコホート

01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）において、死亡に至った感染症は 6 例（3.8%：COVID-19 3 例、COVID-19 肺炎 2 例及び PML 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な感染症は 39 例（24.8%：COVID-19 11 例、COVID-19 肺炎 6 例、肺炎 5 例、敗血症 4 例、上気道感染、及び蜂巣炎各 3 例、菌血症、PML 及び敗血症性ショック各 2 例、尿路感染、口腔ヘルペス、気道感染、細菌性腎盂腎炎、医療機器関連感染、帯状疱疹、憩室炎、クレブシエラ感染、下気道感染、腎盂腎炎、ライノウイルス感染、唾液腺炎、ブドウ球菌性菌血症、シュードモナス性尿路感染及び尿路性敗血症各 1 例）に認められた。うち、COVID-19 2 例、憩室炎、上気道感染、敗血症及び口腔ヘルペス各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った感染症は 9 例（5.7%：COVID-19 肺炎 4 例、COVID-19 3 例、肺炎及び PML 各 1 例）に認められた。

04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）において、死亡に至った感染症は認められなかった。重篤な感染症は 7 例（19.4%：尿路感染 2 例、COVID-19、敗血症、肺炎、気管支炎、肛門直腸感染、CMV 性腸炎及び帯状疱疹各 1 例）に認められた。うち、肺炎、尿路感染、気管支炎、肛門直腸感染及び帯状疱疹各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った感染症は 1 例（2.8%：COVID-19 1 例）に認められた。

機構は、01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）及び 04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）における①HBV 感染症及び日和見感染症（ウイルスの再活性化を含む）に対するスクリーニング、モニタリング及び予防投与の実施状況、並びに②HBV 感染症及び日和見感染症の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

HBV 感染症及び日和見感染症として、CMV、結核菌、ニューモシスチス・イロベチイ及び VZV について検討した。

上記①について、HBV 及び CMV に対してはスクリーニング・モニタリングとして、抗体検査、PCR 検査が行われた。予防投与については、医学的に適切な場合に抗菌薬、抗ウイルス薬及び抗真菌薬の予

防投与が推奨されていた（ニューモシスチス・イロベチイに対しては抗菌薬の予防投与、慢性 HBV 感染症を有する患者は抗ウイルス薬の予防投与、ヘルペスウイルス感染症に対しては抗ウイルス薬の予防投与）。

上記②について、各試験における HBV 感染症及び日和見感染症の発現状況は下記のとおりであった。

- HBV による感染症[56)] について、01 試験（用量拡大パート aNHL コホート、以下同様）では 12/157 例（7.6%）で予防投与が実施され、04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート、以下同様）では、予防投与は実施されなかった。HBV による感染症はいずれの試験でも、予防投与の有無によらず、認められなかった。
- 結核菌による感染症[57)] について、いずれの試験でも予防投与は実施されなかった。結核菌による感染症はいずれの試験でも認められなかった。
- CMV による感染症[58)] について、01 試験では 111/157 例（70.7%）で予防投与が実施された。CMV による感染症は、予防投与が実施された患者では 1/111 例（0.9%）で認められ、予防投与が実施されなかった患者では 1/46 例（2.2%）で認められた。04 試験では、24/36 例（66.7%）で予防投与が実施された。CMV による感染症は、予防投与が実施された患者では 2/24 例（8.3%）で認められ、予防投与が実施されなかった患者では 1/12 例（8.3%）で認められた。
- ニューモシスチス・イロベチイによる感染症[59)] について、01 試験では、92/157 例（58.6%）、04 試験では、28/36 例（77.8%）で予防投与が実施された。ニューモシスチス・イロベチイによる感染症は、いずれの試験でも予防投与の有無によらず認められなかった。
- VZV による感染症[60)] について、01 試験では、100/157 例（63.7%）で予防投与が実施された。VZV による感染症は、予防投与が実施された患者では 1/100 例（1.0%）で認められ、予防投与が実施されなかった患者では 1/57 例（1.8%）で認められた。04 試験では、22/36 例（61.1%）で予防投与が実

---

56) MedDRA PT の急性 B 型肝炎、慢性 B 型肝炎、B 型肝炎、B 型肝炎抗体異常、B 型肝炎抗体陽性、B 型肝炎抗原陽性、B 型肝炎コア抗体陽性、B 型肝炎コア抗原陽性、B 型肝炎 DNA 測定陽性、B 型肝炎 DNA 増加、B 型肝炎 e 抗体陽性、B 型肝炎 e 抗原陽性、B 型肝表面抗体陽性、B 型肝炎表面抗原陽性、及び B 型肝炎ウイルス検査陽性を集計した。

57) MedDRA PT の副腎結核、骨結核、ウシ結核、皮膚結核、播種性結核、耳結核、肺外結核、女性生殖器結核、免疫再構築炎症反応症候群関連結核、腸結核、関節結核、リンパ節結核、男性生殖器結核、乳腺結核、食道結核、口腔結核、結核性腹膜炎、肺結核、腎結核、脾臓結核、甲状腺結核、結核、膀胱結核、消化器結核、肝結核、中枢神経系結核、眼結核、泌尿生殖器結核、胸腔内リンパ節結核、末梢リンパ節結核、尿管結核、非確定的結核菌検査、結核菌群検査陽性、珪肺結核、脈絡膜結核結節、結核性結膜炎、精巣上体結核、結核性髄膜炎、結核性心膜炎、結核性前立腺炎、肺結核腫、結核性卵管炎、ハンセン病 類結核型、中枢神経系結核腫、中枢神経系結核性膿瘍、結核性子宮内膜炎、結核性喉頭炎、結核性胸膜炎、結核性腱鞘炎、及び結核疹を集計した。

58) MedDRA PT のサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、サイトメガロウイルス性大腸炎、サイトメガロウイルス性十二指腸炎、サイトメガロウイルス性小腸炎、サイトメガロウイルス性腸炎、サイトメガロウイルス性胃炎、サイトメガロウイルス性胃腸炎、サイトメガロウイルス性消化管感染、サイトメガロウイルス性胃腸潰瘍、サイトメガロウイルス肝炎、サイトメガロウイルス感染、サイトメガロウイルス感染再燃、サイトメガロウイルス性単核症、サイトメガロウイルス性皮膚粘膜潰瘍、サイトメガロウイルス性脊髄髄膜神経根炎、サイトメガロウイルス性心筋炎、サイトメガロウイルス性食道炎、サイトメガロウイルス性膵炎、サイトメガロウイルス性心膜炎、サイトメガロウイルス症候群、サイトメガロウイルス性尿路感染、サイトメガロウイルス血症、サイトメガロウイルス性脳炎、サイトメガロウイルス免疫、サイトメガロウイルス検査陽性、播種性サイトメガロウイルス感染、及びサイトメガロウイルス肺炎を集計した。

59) MedDRA PT のニューモシスチス・イロベチイ感染、及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎を集計した。

60) MedDRA PT の播種性水痘帯状疱疹ワクチンウイルス感染、播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染、皮膚播種性帯状疱疹、播種性帯状疱疹、神経合併症を伴う帯状疱疹感染、帯状疱疹性髄膜炎、帯状疱疹性髄膜脳炎、帯状疱疹性髄膜脊髄炎、帯状疱疹性髄膜神経根炎、帯状疱疹性壊死性網膜症、耳帯状疱疹、帯状疱疹性咽頭炎、眼帯状疱疹、水痘帯状疱疹性胃炎、水痘帯状疱疹性食道炎、水痘帯状疱疹性肺炎、水痘帯状疱疹性敗血症、陰部帯状疱疹、帯状疱疹、及び水痘帯状疱疹ウイルス感染を集計した。

施された。VZV による感染症は、予防投与が実施された患者では 1/22 例（4.5%）で認められ、予防投与が実施されなかった患者では認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

骨髄抑制等の影響である可能性も考えられるものの、01 試験及び 04 試験において感染症が複数例に認められていること、重篤な感染症及び死亡に至った感染症も認められていることを考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、ニューモシスチス･イロベチイによる感染症等の日和見感染症の発現を抑制するために､適切な予防措置を行うことを、資材等を用いて医療現場へ情報提供することが適切と判断した。

7.R.3.5　骨髄抑制

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

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

01 試験及び 04 試験における骨髄抑制の発現状況は、表 46 のとおりであった。

表 46　いずれかの試験で発現率が 5%以上の骨髄抑制の発現状況（01 試験及び 04 試験）

PT（MedDRA/J ver.24.1）	例数（%）			
	01 試験[*1] 157 例		04 試験[*2] 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	69（43.9）	52（33.1）	26（72.2）	24（66.7）
好中球減少症	34（21.7）	23（14.6）	1（2.8）	1（2.8）
貧血	28（17.8）	16（10.2）	4（11.1）	3（8.3）
血小板減少症	21（13.4）	9（5.7）	1（2.8）	1（2.8）
好中球数減少	10（6.4）	10（6.4）	13（36.1）	13（36.1）
リンパ球数減少	3（1.9）	3（1.9）	9（25.0）	9（25.0）
血小板数減少	3（1.9）	2（1.3）	8（22.2）	5（13.9）
白血球数減少	2（1.3）	2（1.3）	7（19.4）	5（13.9）

*1：用量拡大パートaNHLコホート、*2：用量拡大パートDLBCLコホート

01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は 9 例（5.7%：発熱性好中球減少症 4 例、骨髄異形成症候群 2 例、好中球減少症、貧血、血小板減少症、リンパ球減少症及び白血球減少症各 1 例）に認められた。うち、発熱性好中球減少症及び血小板減少症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った骨髄抑制は 2 例（1.3%：骨髄異形成症候群 2 例）に認められた。

04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）において、死亡に至った骨髄抑制及び本薬の投与中止に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は 1 例（2.8%：血小板数減少 1 例）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

また、上記以外の 01 試験及び 04 試験の各パート・コホートでの発現状況は以下のとおりであった。

01 試験（用量漸増パート）[61]（フルドーズとして本薬 48 mg 以下が投与された患者）において、死亡に至った骨髄抑制及び重篤な骨髄抑制は認められなかった。

01 試験（用量拡大パート iNHL コホート）にお　て、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は 1 例（1.0%：発熱性好中球減少症）に認められ、本薬との因果関係は否定された。

01 試験（用量拡大パート MCL コホート）において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は 1 例（2.7%：好中球減少症及び血小板減少症各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

04 試験（用量漸増パート及び用量拡大パート FL コホート）において、死亡に至った骨髄抑制及び重篤な骨髄抑制は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

01 試験及び 04 試験において骨髄抑制が複数例に認められていること、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な骨髄抑制が認められていること、また、骨髄抑制は感染症の誘因となりうることを考慮すると、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要であり、臨床試験における骨髄抑制の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には、適切な処置が可能となるように、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6　TLS

TLS に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「TLS（広域）」（ただし、MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」は除く）に該当する PT を集計した。

01 試験及び 04 試験における TLS の発現状況[62] は、表 47 のとおりであった。

表 47　いずれかの試験で発現率が 1%以上の TLS の発現状況（01 試験及び 04 試験）

PT（MedDRA/J ver.24.1）	例数（%）			
	01 試験*1 157 例		04 試験*2 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
TLS*3	23（14.6）	4（2.5）	5（13.9）	0
急性腎障害	8（5.1）	2（1.3）	0	0
血中クレアチニン増加	4（2.5）	0	3（8.3）	0
高カリウム血症	4（2.5）	0	1（2.8）	0
TLS	2（1.3）	2（1.3）	0	0
血中尿酸増加	2（1.3）	0	0	0
高尿酸血症	1（0.6）	0	1（2.8）	0

*1：用量拡大パートaNHLコホート、*2：用量拡大パートDLBCLコホート、*3：集計対象とされた事象の合計

61) フルドーズとして本薬 48 mg 以下が投与された患者の集計。「7.R　機構における審査の概略」において提示する以降に示すデータも同様の集計結果を示す。

62) 臨床的に TLS のリスクが高いと考えられる患者に対しては、各地域の診療ガイドライン等に準じて、TLS の予防的措置（補液、尿酸降下剤）及びモニタリングの実施が推奨されていた。予防的措置が実施された患者は、01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）及び 04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）で、それぞれ 45.2%（71/157 例）及び 44.4%（16/36 例）であった。

01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）において、死亡に至った TLS 及び本薬の投与中止に至った TLS は認められなかった。重篤な TLS は 4 例（2.5%：急性腎障害 3 例、血中クレアチニン増加 1 例）に認められたが、本薬との因果関係は否定された。

04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）において、死亡に至った TLS、重篤な TLS 及び本薬の投与中止に至った TLS はいずれも認められなかった。

なお、TLS の予防投与有無別の患者集団で有害事象の発現状況に明確な差は認められなかった。

また、上記以外の 01 試験及び 04 試験の各パート・コホートでの発現状況は以下のとおりであった。

01 試験（用量漸増パート）において、死亡に至った TLS、重篤な TLS はいずれも認められなかった。

01 試験（用量拡大パート iNHL コホート）において、死亡に至った TLS は認められなかった。重篤な TLS は 3 例（急性腎障害 2 例、血中クレアチニン増加 1 例）に認められた。うち、血中クレアチニン増加 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

01 試験（用量拡大パート MCL コホート）において、死亡に至った TLS は認められなかった。重篤な TLS は 1 例（急性腎障害 1 例）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

04 試験（用量漸増パート）及び 04 試験（用量拡大パート FL コホート）において、死亡に至った TLS 及び重篤な TLS はいずれも認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

01 試験及び 04 試験において TLS が複数例に認められていること、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な TLS も認められていること等を考慮すると、本薬投与時には TLS の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における TLS の発現状況について医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査等を実施し、異常が認められた際には適切な処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、臨床試験においては、TLS のリスクが高いと考えられる患者に対して予防的措置が行われていたことから、予防投与に関して添付文書等において注意喚起することが適切と判断した。

7.R.3.7　PML

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

PML に関連する有害事象として MedDRA PT の「進行性多巣性白質脳症」を集計した。

01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）において、死亡に至った PML[63] は 1 例（0.6%）に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な PML[64] は 2 例（1.3%）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。本薬の投与中止に至った PML は 1 例（0.6%）に認められた。

04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）において、死亡に至った PML、重篤な PML 及び本薬の投与中止に至った PML はいずれも認められなかった。

---

63) 5[redacted]歳男性、DLBCL 患者。投与開始後第 13 日目に片側視野欠損を生じ、PML と診断（Grade 2）された。第 15 日目の本薬は投与されなかった。MRI にて PML を示唆する白質の異常を認めた。第 16 日目の腰椎穿刺にて JC（John Cunningham）ウイルスの存在を認めた（定量不能）。これにより原疾患や本薬による影響は否定された。第 17 日目に退院、治験終了となり、第 23 日目が最終来院となった。第 137 日目に PML により死亡した。剖検は施行されず。当該事象は本薬と関連なしと判定された。

64) 重篤な PML（2 例）のうち、1 例はデータカットオフ日（2022 年 1 月 31 日）以降に報告された。

また、上記以外の 01 試験及び 04 試験の各パート・コホートでの発現状況は以下のとおりであった。

04 試験（用量拡大パート FL コホート）において、死亡に至った PML は認められなかった。重篤な PML[65] は 2 例に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

上記以外の各パート・コホートでは、死亡に至った PML、重篤な PML は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な PML が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には PML の発現に注意が必要である。したがって、添付文書等を用いて臨床試験における PML の発現状況を医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.8 その他

本薬と同様の作用機序を有するブリナツモマブ、CAR-T 細胞療法等の添付文書において重大な副作用として注意喚起されている事象のうち、上記で検討した以外の事象（低γグロブリン血症、消化器障害、皮膚障害及び infusion reaction）の本薬投与による発現状況は以下のとおりであった。

① 低γグロブリン血症

申請者は、本薬投与による低γグロブリン血症の発現状況について、以下のように説明している。

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

01 試験及び 04 試験における低γグロブリン血症の発現状況は、表 48 のとおりであった。

表 48 低γグロブリン血症の発現状況（01 試験及び 04 試験）

PT（MedDRA/J ver.24.1）	例数（%）			
	01 試験*1 157 例		04 試験*2 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
低γグロブリン血症*3	6（3.8）	0	1（2.8）	0
低γグロブリン血症	4（2.5）	0	0	0
血中 IgG 減少	2（1.3）	0	0	0
Ig 減少	0	0	1（2.8）	0

*1：用量拡大パートaNHLコホート、*2：用量拡大パートDLBCLコホート、*3：集計対象とされた事象の合計

01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）及び 04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）において、死亡に至った低γグロブリン血症、重篤な低γグロブリン血症及び本薬の投与中止に至った低γグロブリン血症は、いずれも認められなかった。

なお、上記以外の 01 試験（用量漸増パート、用量拡大パート iNHL コホート及び MCL コホート）、並びに 04 試験（用量漸増パート及び用量拡大パート FL コホート）において、死亡に至った低γグロブリン血症、重篤な低γグロブリン血症はいずれも認められなかった。

65) 重篤な PML の 2 例はデータカットオフ日（2022 年 1 月 31 日）以降に報告された。

② 消化器障害

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

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

01 試験及び 04 試験における消化器障害の発現状況は、表 49 のとおりであった。

表 49 いずれかの試験で発現率が 5%以上の消化器障害の発現状況（01 試験及び 04 試験）

PT（MedDRA/J ver.24.1）	例数（%）			
	01 試験*1 157 例		04 試験*2 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化器障害	98（62.4）	7（4.5）	22（61.1）	0
下痢	32（20.4）	0	4（11.1）	0
悪心	31（19.7）	2（1.3）	7（19.4）	0
腹痛	22（14.0）	3（1.9）	2（5.6）	0
便秘	20（12.7）	0	6（16.7）	0
嘔吐	19（12.1）	1（0.6）	4（11.1）	0
上腹部痛	10（6.4）	0	0	0
口内炎	5（3.2）	0	3（8.3）	0
痔核	0	0	2（5.6）	0

*1：用量拡大パートaNHLコホート、*2：用量拡大パートDLBCLコホート

01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）において、死亡に至った消化器障害及び本薬の投与中止に至った消化器障害は認められなかった。重篤な消化器障害は 6 例（3.8%：悪心、腹痛、嘔吐、上腹部痛、十二指腸穿孔、腸管穿孔、膵炎及び小腸出血各 1 例）に認められた。うち、悪心及び膵炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）において、死亡に至った消化器障害、重篤な消化器障害及び本薬の投与中止に至った消化器障害はいずれも認められなかった。

また、上記以外の 01 試験及び 04 試験の各パート・コホートでの発現状況は以下のとおりであった。

01 試験（用量漸増パート）において、死亡に至った消化器障害は認められなかった。重篤な消化器障害は 2 例（3.1%：便秘及び後腹膜出血各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

01 試験（用量拡大パート iNHL コホート）において、死亡に至った消化器障害は認められなかった。重篤な消化器障害は 2 例（1.9%：腹痛及び小腸炎各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

01 試験（用量拡大パート MCL コホート）において、死亡に至った消化器障害は認められなかった。重篤な消化器障害は 4 例（10.8%：下痢、腹痛、腹部腫瘤及び上部消化管出血各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

04 試験（用量漸増パート及び用量拡大 FL コホート）において、死亡に至った消化器障害及び重篤な消化器障害はいずれも認められなかった。

③ 皮膚障害

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

皮膚障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「皮膚および皮下組織障害」に該当する PT を集計した。

01 試験及び 04 試験における皮膚障害の発現状況は、表 50 のとおりであった。

表 50　いずれかの試験で発現率が 5%以上の皮膚障害の発現状況（01 試験及び 04 試験）

PT（MedDRA/J ver.24.1）	例数（%）			
	01 試験*1 157 例		04 試験*2 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	43（27.4）	1（0.6）	17（47.2）	1（2.8）
そう痒症	11（7.0）	0	0	0
発疹	9（5.7）	0	7（19.4）	1（2.8）
皮膚乾燥	3（1.9）	0	2（5.6）	0
湿疹	0	0	2（5.6）	0
多形紅斑	0	0	2（5.6）	0

*1：用量拡大パートaNHLコホート、*2：用量拡大パートDLBCLコホート

01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）及び 04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）において、死亡に至った皮膚障害、重篤な皮膚障害及び本薬の投与中止に至った皮膚障害はいずれも認められなかった。

また、上記以外の 01 試験及び 04 試験の各パート・コホートでの発現状況は以下のとおりであった。

01 試験（用量漸増パート）において、死亡に至った皮膚障害は認められなかった。重篤な皮膚障害は 1 例（1.5%：発疹 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定された。

01 試験（用量拡大パート iNHL コホート）にお　て、死亡に至った皮膚障害は認められなかった。重篤な皮膚障害は 2 例（1.9%：発疹 2 例）に認められ、本薬との因果関係は否定された。

01 試験（用量拡大パート MCL コホート）及び 04 試験（用量漸増パート）において、死亡に至った皮膚障害及び重篤な皮膚障害はいずれも認められなかった。

04 試験（用量拡大パート FL コホート）において、死亡に至った皮膚障害は認められなかった。重篤な皮膚障害は 1 例（4.8%：斑状丘疹状皮疹 1 例）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

④　infusion reaction

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

infusion reaction に関連する有害事象として、MedDRA HLT の「注射部位反応」に該当する PT 並びに MedDRA SMQ の「過敏症（広域）」及び「アナフィラキシー反応（広域）」に該当する PT で、直近の投与後から翌日までに発現した事象を集計した。

01 試験及び 04 試験における infusion reaction の発現状況は、表 51 のとおりであった。

表 51　いずれかの試験で発現率が 5%以上の infusion reaction の発現状況（01 試験及び 04 試験）

PT（MedDRA/J ver.24.1）	例数（%）			
	01 試験*1 157 例		04 試験*2 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	70（44.6）	4（2.5）	28（77.8）	4（11.1）
CRS	55（35.0）	4（2.5）	23（63.9）	2（5.6）
発疹	3（1.9）	0	5（13.9）	1（2.8）
多形紅斑	0	0	2（5.6）	0

*1：用量拡大パートaNHLコホート、*2：用量拡大パートDLBCLコホート

01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）において、死亡に至った infusion reaction 及び本薬の投与中止に至った infusion reaction は認められなかった。重篤な infusion reaction は 29 例（18.5%：CRS 29 例）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）において、死亡に至った infusion reaction 及び本薬の投与中止に至った infusion reaction は認められなかった。重篤な infusion reaction は 4 例（11.1%：CRS 4 例）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

また、上記以外の 01 試験及び 04 試験の各パート・コホートでの発現状況は以下のとおりであった。

01 試験（用量漸増パート）において、死亡に至った infusion reaction は認められなかった。重篤な infusion reaction は 8 例（12.3%：CRS 7 例及び呼吸困難 1 例）に認められた。うち、CRS 7 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

01 試験（用量拡大パート iNHL コホート）において、死亡に至った infusion reaction は認められなかった。重篤な infusion reaction は 38 例（36.2%：CRS 38 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

01 試験（用量拡大パート MCL コホート）において、死亡に至った infusion reaction は認められなかった。重篤な infusion reaction は 11 例（29.7%：CRS 10 例及び呼吸困難 1 例）に認められた。うち、CRS 10 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

04 試験（用量漸増パート）において、死亡に至った infusion reaction は認められなかった。重篤な infusion reaction は 1 例（11.1%：CRS 1 例）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

04 試験（用量拡大パート FL コホート）において、死亡に至った infusion reaction は認められなかった。重篤な infusion reaction は 6 例（28.6%：CRS 5 例及び斑状丘疹状皮疹 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

低 γ グロブリン血症、消化器障害及び皮膚障害について、01 試験及び 04 試験で認められた当該事象の発現例数は限られていることに加え、認められた重篤な事象のほとんどは本薬との因果関係が否定されていること等を考慮すると、現時点において当該事象の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、当該事象については、本薬の製造販売後においても引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、infusion reaction について、発現した事象の内訳はほとんどが CRS であり、加えて、臨床上、infusion reaction と CRS を鑑別することは困難な状況も考えうる。その上で、現時点では、infusion reaction として検討した事象において、CRS 以外に臨床上大きな問題となりうる infusion reaction（例、アナフィラキシー反応）の発現はほとんど認められていないと考えることから、本薬の適正使用に当たっては CRS としての管理が適切に実施されることを前提に、infusion reaction に関する追加的な対応は現時点では不要と考える。

7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、グ　ード 3B と診断された患者に投与すること。

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

＜効能・効果＞
- 以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫
  びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
  高悪性度 B 細胞リンパ腫
  原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
- 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

＜効能・効果に関連する注意＞
- 本薬による治療は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、Grade 3B と診断された患者に投与すること。

7.R.4.1　本薬の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン[66)]、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書[67)]において、再発又は難治性の LBCL 及び再発又は難治性の FL に対する本薬投与の記載は、以下のとおりであった。
- NCCN ガイドライン（v4.2023）：本薬は、少なくとも 2 レジメン以上の治療を実施した患者において投与が推奨される（造血幹細胞移植又は CAR-T 細胞療法後に疾患進行した患者を含む）（Category 2A[68)]）。

申請者は、再発又は難治性の LBCL 及び再発又は難治性の FL に対する本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

LBCL（DLBCL、HGBCL 及び PMBCL）及び FL3B は、症状が週又は月単位で進行する aNHL に分類され予後不良である。さらに、01 試験及び 04 試験の対象である、3 次治療以降の再発又は難治性の LBCL（DLBCL、HGBCL 及び PMBCL）及び FL3B に対する治療選択肢は救援化学療法[69)]のみであり、標準的な治療は確立されていない。

---

66) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年補訂版（日本血液学会編）、NCCN ガイドライン（v.4.2023）及び ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2017; 28 Suppl 4: iv62–71）

67) 血液専門医テキスト改訂第 3 版（日本血液学会編、2019）及び Williams Hematology 第 10 版（McGraw Hill Medical, 2021, USA）

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

69) DHAP、ESHAP、ICE、CHASE、Dose adjusted（DA）EPOCH、MINE、GDP 療法等

以上の状況において、01 試験及び 04 試験の対象患者に対して、本薬の臨床的有用性が示されたことを考慮すると、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、上記の救援化学療法に加え、BR 療法、Pola-BR 療法、CAR-T 細胞療法[70] 等が使用可能であるが、既承認の抗悪性腫瘍剤又は再生医療等製品と本薬との臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、本薬とこれらの治療との使い分けについて明確に結論付けることは困難であるものの、それぞれの有効性、安全性、個々の患者の状態等を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、効能・効果の設定については、「7.R.4.2　投与対象及び効能・効果について」で議論する。

7.R.4.2　本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、①投与が推奨される組織型、②患者の前治療歴及び③CD20 の検査の観点から、それぞれ以下のように説明している。

①　投与が推奨される組織型

LBCL について：

WHO 分類（2016 年）に基づくと、DLBCL、HGBCL、PMBCL 等[71] の複数の組織型が LBCL に含まれる。LBCL に含まれる組織型のうち、大部分が DLBCL であり、また治療体系も 3 つの組織型（DLBCL、HGBCL 及び PMBCL）で同様である。一方で、これら 3 つの組織型以外の LBCL の組織型については、非常に希少な疾患であることに加え、発症機序、治療体系や予後が 3 つの組織型と異なり、より治療強度の高い治療が実施され、悪性度が高いことから、01 試験の用量拡大パート aNHL コホートには、組み入れないこととした。以上の経緯から実施された 01 試験の aNHL コホートの結果から（7.R.2 参照）、LBCL のうち 3 つの組織型（DLBCL、HGBCL 及び PMBCL）に対して本薬投与が推奨できると考える。また、3 つの組織型以外の LBCL の患者を対象とした本薬の臨床試験成績は現時点で得られておらず、当該患者に対して本薬の投与は推奨できない。

FL について：

FL は病理組織学的に Grade 1、2、3A 及び 3B の 4 段階に分けられ、比較的予後が良い「Grade 1～3A」と「Grade 3B」（FL3B）は治療体系が明確に異なっており、特に、FL3B が DLBCL と同様の治療体系となっている。したがって、01 試験の用量拡大パート aNHL コホートでは FL3B のみを組み入れ、本薬の一定の有効性が認められたこと（7.R.2 参照）から、FL のうち、FL3B に対して本薬投与が推奨できると考える。一方、「Grade 1～3A」の患者を対象とした本薬の臨床試験成績は現時点で得られておらず、当該患者に対して本薬の投与は推奨できない。

なお、DLBCL、HGBCL、PMBCL 及び FL3B の診断、治療体系並びに本薬の PK（6.2.8 参照）に明確な国内外差は認められないと考える。

---

[70] チサゲン　レクルユーセル、アキシカブタゲン　シロルユーセル及びリソカブタゲン　マラルユーセル

[71] IRF4 再構成を伴う大細胞型 B 細胞リンパ腫、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、11q 異常を伴うバーキット様リンパ腫、T 細胞/組織球豊富型大細胞性 B 細胞リンパ腫

以上から、本薬の効能・効果を再発又は難治性の LBCL 及び FL と設定した上で、LBCL については添付文書の臨床成績の項において、本薬投与が推奨される具体的な組織型を明記した上で効能・効果に関連する注意の項を設定し、また、FL については投与対象が Grade 3B に限定されると考えるため、病理診断に十分な経験を持つ医師により FL3B として適切に診断される必要があることについて、効能・効果に関連する注意の項において注意喚起を設定した。

② 投与が推奨される患者の前治療歴

3 次治療以降の患者を対象とした 01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）及び 04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）において本薬の臨床的有用性が示されたことから、当該患者に対する本薬投与が推奨される。

以上を踏まえ、本薬の適用患者を選択する上で、前治療歴が重要な情報の一つであると考え、添付文書の臨床成績の項に上記の臨床試験の対象患者の前治療歴を記載し、効能・効果に関連する注意の項において注意喚起を設定した。

なお、現在、2 次治療以降及び初発の患者を対象とした臨床試験がそれぞれ実施中（GCT3013-05 試験、GCT3013-06 試験、M20-621 試験、M20-638 試験等）である。

③ CD20 の検査

本薬は CD20 に特異的に結合することから、CD20 陽性の腫瘍に対して本薬は有効性を示すと考える。しかしながら、下記の点を考慮すると、本薬の投与対象を適切に選択するため本薬投与前に CD20 の発現を確認することは必須ではないと考える。

- 本薬の投与対象は、B 細胞性リンパ腫であるが、B 細胞性リンパ腫のほとんどが CD20 を発現しており、本薬の投与が推奨される組織型（DLBCL、FL 等）においても 86～100%が CD20 陽性と報告されていること（Blood 2005; 106: 1924、Blood 2014;124: 2354-61、Br J Haematol 2018; 180: 534-44、Am J Surg Pathol 2010; 34: 1266-76）
- 抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を投与された再発又は難治性の症例に対する再生検で、CD20 の発現が認められなかったのは少数（11%）であり、さらに、発現が認められなかった患者でも生検部位によって CD20 発現状態が異なる可能性が報告（Asian Pac J Cancer Prev 2018; 19: 331-35）されていることから、再生検時に CD20 が陰性であっても、必ずしも真に CD20 陰性とは判断できない場合があること
- 再発又は難治性の患者では、腫瘍病変への生検の実施が困難である場合があること
- 01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）及び 04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）では、少なくとも 1 つは抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む治療歴があることを要件とし、また、過去に実施した CD20 の検査結果で陽性が確認できれば、組入れ時に CD20 陽性の確認は必須とはせずに患者を組み入れ、本薬の臨床的有用性が示されていること

以上の①～③より、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」と設定し、効能又は効果に関連する注意の項については、以下のように設定した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、グレード 3B と診断され患者に投与すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

機構は、下記の内容を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のとおり修正することが適切と判断した。

- 再発又は難治性の LBCL について、DLBCL、HGBCL 及び PMBCL に対して投与を推奨する旨の説明は受入れ可能と考えるが、申請者が説明するように上記 3 つ以外の組織型に対しては投与が推奨されないと考えることから、本薬の投与が推奨される LBCL として組織型（DLBCL、HGBCL 及び PMBCL）を効能・効果に明記する必要がある。
- 再発又は難治性の FL について、FL3B に対して投与を推奨する旨の説明は受入れ可能と考えるが、FL3B 以外の Grade の FL に対して本薬投与は推奨されず、十分な経験を有する病理医により Grade 3B と診断された患者に投与すべきと考えることから、効能・効果に関連する注意の項において、適切に Grade 3B と診断されるように、当該内容を注意喚起する必要があると考える。
- 患者の前治療歴について、現時点において 2 次治療までの臨床試験成績は得られておらず、本薬の投与が推奨されるのは、前治療歴として抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む 2 つ以上の前治療歴のある患者であると考えることから、効能・効果に関連する注意の項に、前治療歴を明記する必要があると考える。
- 本薬投与前に CD20 陽性の検査を必須とはしないとする申請者の説明は一定の理解は可能である。
- なお、上記のとおり、本薬の投与対象となる組織型及び前治療歴については、効能・効果又は効能・効果に関連する注意の項において明確化することから、申請者が提示する「臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。」の注意喚起を設定する必要性は低いと考える。

＜効能効果＞

- 以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫
  びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
  高悪性度 B 細胞リンパ腫
  原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
- 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

＜効能又は効果に関連する注意＞

- 本薬による治療は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、Grade 3B と診断された患者に投与すること。

7.R.4.3　CAR-T 細胞療法の治療歴を有する患者に対する本薬投与について

申請者は、前治療歴として CAR-T 細胞療法の治療歴を有する患者での本薬の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）では、CAR-T 細胞療法の治療歴を有する患者が 61/157 例（38.9%）組み入れられていた[72)]。

有効性について、CAR-T 細胞療法の治療歴の有無別の奏効率［95%CI］（%）は、CAR-T 細胞療法の治療歴が有りの患者集団で 54［41, 67］（33/61 例）、無しの患者集団で 69［58, 78］（66/96 例）であった。いずれも臨床的に意義のある奏効が得られたと考えるものの、CAR-T 細胞療法の治療歴を有する患者で若干奏効率が低かった要因として、患者背景の偏り[73)]が考えられ、CAR-T 細胞療法の治療歴を有する患者で疾患の悪性度がより高かった可能性が考えられた。

また、安全性について、CAR-T 細胞療法の治療歴を有する患者において、全 Grade の有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現が高くなる傾向はなく、また、両者で発現率に 10%以上の差が認められた有害事象は CRS のみであった（CAR-T 細胞療法の治療歴が有りの患者：34.4%（21/61 例）、無しの患者：59.4%（57/96 例））。

以上より、CAR-T 細胞療法による治療歴を有する患者について、当該患者に関する注意喚起を特段設定することなく、本薬投与は可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は一定の理解は可能である。ただし、現時点で、CAR-T 細胞療法による治療歴を有する患者への本薬投与の情報は限定的であり、本薬の製造販売後にも引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.5　用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、以下のとおり設定されていた。

＜用法・用量＞

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

また、用法・用量に関連する注意の項は以下の旨が設定されていた。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- 本薬投与時は水分補給を十分に行うこと。

---

72) 04 試験では、CAR-T 細胞療法の治療歴がある患者も組入れ可能ではあったが、結果として当該患者は組み入れられなかった。

73) 「Ann Arbor 分類の stage IV」、「前治療レジメン数が 4 以上」及び「1 次治療に難治性」の各項目において、CAR-T 細胞療法の治療歴を有する患者で発現率が高い傾向にあった。

- 本薬投与によるCRSを軽減させるための予防投与、本薬投与により副作用が発現した場合の投与中止・休薬基準及び本薬投与中断後の再開方法に関する規定

機構は、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項、並びに下記に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項は以下のように修正した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与によるTLS及びCRSを予防するため、本薬投与時は水分補給を十分に行うこと。
- 本薬投与によるCRSを軽減させるため、本薬投与前後に下表のとおり薬剤投与を行うこと。

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

*：Gradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスに基づく。

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

副作用	程度*	処置
CRS	Grade 3 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 4	投与を中止する。
ICANS	Grade 2 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 3	回復するまで休薬する。 再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
血小板減少	50,000/mm^3 未満	50,000/mm^3 以上になるまで休薬する。
好中球減少	500/mm^3 未満	500/mm^3 以上になるまで休薬する。
TLS	－	回復するまで休薬する。

*：Gradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスに基づく。

- 以下のいずれかに該当する投与遅延があった場合は、CRSを軽減するために、1サイクル目の投与方法に戻して再び投与を開始すること。
  - 0.16 mgと0.8 mgの投与間隔が8日を超えた場合
  - 0.8 mgと48 mgの投与間隔が14日を超えた場合
  - 48 mgの投与間隔が6週間を超えた場合

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

7.R.5.1　本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

最も注意を要する副作用である CRS の発現を低減することを目的として、非臨床試験で得られた知見[74)]を参考に、3 段階（プライミングドーズ、中間ドーズ、フルドーズ）で増量する用法を選択した。その上で、下記の 01 試験の用量漸増パートにおいて得られた情報に基づき、各用量（プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg、フルドーズ 48 mg）を選択した。

- プライミングドーズとして 0.004～0.16 mg、中間ドーズとして 0.25～1.6 mg、及びフルドーズとして 0.0128～60 mg の範囲で用量を探索した（7.1.2.1　表 29 参照）結果、プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg 及びフルドーズ 48 mg の組み合わせで投与した際に、サイクル 1 での CRS 発現の割合が他の用量の組み合わせと比較して、同程度又は低い傾向にあったことから、忍容可能かつ CRS 発現リスクの低減が可能と考えられる当該用量を選択した。

また、投与間隔（1～3 サイクルは QW、4～9 サイクルは Q2W、10 サイクル以降は Q4W）については、以下の検討を踏まえ設定した。

- 腫瘍量の多い投与開始時には、血中本薬濃度を速やかに上昇させるために QW 投与とした。また、予備的な PPK 解析に基づき、QW 投与によって標的分子を介した本薬のクリアランスの飽和が得られ、投与間隔を QW から Q2W へ、さらに Q4W へと延長しても一貫して当該クリアランスの飽和が維持できると推定されたこと等から、投与間隔を徐々に延長する用法を設定した。

上記の設定根拠に基づき、01 試験（用量拡大パート aNHL コホート）及び 04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）を実施した結果、当該試験の対象患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、申請用法・用量を設定した。

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

また、本薬の投与は疾患進行又は許容できない毒性発現まで継続して投与することが重要と考えるため、用法・用量に関連する注意の項において、「本薬の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること」の旨の注意喚起を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の用法・用量の設定について、申請者の説明を了承した。なお、本薬の投与継続については、添付文書の臨床成績の項に試験の実施方法として当該内容を記載することとし、申請者が提案する上記の用法・用量に関連する注意の項を設定する必要はないと判断した。

---

74)　カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-2）において、本薬初回投与時には IL-6 の用量依存的な一過性の血中への放出が認められたものの、反復投与時には投与量と相関なく血中 IL-6 濃度は大きく減少した（4.1.2 参照）。当該結果から、本薬の初回及び 2 回目の低い投与量とそれに続く目標投与量（フルドーズ）を含む段階的増量の投与方法とすることで、IL-6 等のサイトカイン放出を低減できる可能性が考えられた。

7.R.5.2　予防的措置について

申請者は、01 試験及び 04 試験では以下に示す、CRS 及び TLS を予防するための方策が設定されていたことから、用法・用量に関連する注意の項に当該方策を記載する旨を説明している。

（水分補給）

- Grade 2 以上の CRS 発現リスクの低減、及びハイリスク患者での TLS 発現リスクの低減を目的として、水分補給が推奨されていた。

（予防投与）

- CRS のリスク低減を目的として、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤の前投与が推奨されていたことを踏まえ、試験設定に準じて下表のとおり、注意喚起を設定した。

サイクル	対象患者	薬剤	投与スケジュール
1サイクル目 （1､8､15及び22日目）	全ての患者	・副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン又は同等薬）	本薬の週1回投与毎： ・本薬投与30～120分前 ・本薬投与後1、2及び3日目
		・抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン又は同等薬） ・アセトアミノフェン	本薬の週1回投与毎： ・本薬投与 30～120 分前
2サイクル目以降	本薬の前回投与後にGrade 2又は3*のCRSがあらわれた患者	・副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン又は同等薬	CRS発現後、次回の本薬投与時： ・本薬投与30～120分前 ・本薬投与後1、2及び3日目 本薬の投与後にGrade 2以上のCRSがあらわれなくなるまで投与を行う。

*：Grade 4 の CRS があらわれた患者は本薬の投与を中止する。

機構は、申請者の説明を了承し、以下のように整備をして設定することが適切と判断した。

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

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

*：Gradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスに基づく。

7.R.5.3　本薬の休薬・中止基準について

申請者は、本薬の休薬・中止基準について、以下のように説明している。

臨床試験（01 試験及び 04 試験）において、本薬の休薬・中止基準を設定し（減量基準はなし）、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったこと等から、用法・用量に関連する注意の項において、以下の変更を加えた上で、下表のとおり、臨床試験に準じた休薬・中止基準を設定した。

- Grade 3 の CRS について、臨床試験では、72 時間以内に Grade 2 以下に軽快した場合本薬の投与を継続していたが、追加の本薬投与が発現中の CRS を悪化させる可能性を避けるため、CRS が完全に消失するまで本薬を休薬することとした。

- Grade 3 の ICANS について、臨床試験では本薬の投与中止と設定していたが、当該事象消失後に本薬の再投与を行うかどうかは、個々の患者のベネフィット・リスクの評価に基づいて医師が判断すべきと考え、回復するまで休薬することとした。ただし、Grade 3 の ICANS が再発した際には、本薬の投与継続はベネフィットよりもリスクが上回る可能性があると考え、投与を中止することとした。
- 臨床試験においては、血小板数及び好中球数減少、並びに TLS に関する休薬基準を設定していたが、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により使用されることから、添付文書においては具体的な基準は設定しなかった。
- 上記以外の有害事象が発現した場合、Grade 2 以下又はベースラインの状態に軽快するまで本薬を休薬することと設定していたが、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により使用されることから、添付文書においては具体的な基準は設定しなかった。

副作用	程度*	処置
CRS	Grade 3 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 4	投与を中止する。
ICANS	Grade 2 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 3	回復するまで休薬する。 再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。

*：Gradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスに基づく。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

機構は、申請者の説明する基準（CRS 及び ICANS）に加え、本薬の特に注意すべき有害事象として骨髄抑制及び TLS があること（7.R.3.5 及び 7.R.3.6 参照）等を考慮すると、臨床試験の設定を参考に、血小板数及び好中球数並びに TLS に係る休薬基準も追加し、休薬・中止基準として下表のようにすることが適切と判断した。

副作用	程度*	処置
CRS	Grade 3 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 4	投与を中止する。
ICANS	Grade 2 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 3	回復するまで休薬する。 再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
血小板減少	50,000/mm^3 未満	50,000/mm^3 以上になるまで休薬する。
好中球減少	500/mm^3 未満	500/mm^3 以上になるまで休薬する。
TLS	－	回復するまで休薬する。

*：Gradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスに基づく。

7.R.5.4　段階的投与の再開方法について

申請者は、本薬投与期間中における投与中断後の、段階的増量投与での再開方法（以下の基準に合致した場合、1 サイクル目の投与方法に戻して再び投与を開始する）について、以下のように説明している。

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

本薬の直近の投与から次の投与までの期間が長くなる程 CRS 発現のリスクが高くなる可能性が考えられたため、本薬の PK と CRS 発現との関連性を検討するモデル解析（repeated time-to-event（rTTE）モデリング）、PPK 解析等に基づき、本薬の休薬後に安全に投与再開が可能な方法として上記の基準を設定し、04 試験では当該基準を設定して試験を実施した。また、01 試験では、試験開始時点では特段の規定がなく、長期の投与遅延が生じた場合に、必要に応じて、1 サイクル目の投与方法（段階的増量）に戻して再開することとしていたが、治験実施計画書を改訂し、上記の基準が設定されている。

04 試験（用量拡大パート DLBCL コホート）及び 01 試験では、1 サイクル目の段階的増量投与による再開がそれぞれ 1 例及び 4 例に実施され、その後の経過において 1 例に Grade 1 の CRS が認められたのみであった。したがって、段階的増量投与での再開方法を用法・用量に関する注意の項に設定することが適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6　製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

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

本調査の安全性検討事項については、04 試験における発現状況等を考慮し、本薬投与時に特に注意すべき事象である、CRS、ICANS 及び重篤な感染症を設定した。

調査予定症例数については、上記の安全性検討事項に設定した事象の 01 試験における発現率等を考慮し、140 例と設定した。

観察期間については、上記の安全性検討事項に設定した事象の 01 試験及び 04 試験における発現時期を考慮し、28 週間と設定した。

機構は、臨床試験におけるCRSの発現状況等（7.R.3.2参照）に基づき、本薬投与による患者の安全性を確保するための施設要件等について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

本薬のCRS発現のリスク等を考慮すると、適切な安全対策が講じられた医療施設・医療従事者の下において本薬を使用すべきであり、加えて、適切な情報提供等を行うべきと考える。具体的には、①CRS等が発生した際に24時間診療体制の下、（ⅰ）当該施設[75)] 又は連携施設[76)] において入院管理が可能であること、及び（ⅱ）必要な検査の結果が当日中に得られ直ちに対応可能な体制が整っている施設において使用されること、②がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ使用予定の造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師により管理されること、③本薬納入前に医療従事者に対して本薬投与によるCRSのリスク等の情報提供を実施すること、を検討している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

75) ICU 又は ICU と同等の設備を有する医療施設
76) ICU 又は ICU と同等の設備を有する医療施設と提携している医療施設

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3　安全性について」の項における検討を考慮し、CRS、ICANS、感染症、骨髄抑制、TLS 及び PML を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

また、CRS の発現に対する患者の安全性確保のための施設要件等の在り方について、臨床試験における CRS の発現率、重篤性等を考慮すると、本薬投与においては、緊急時に十分対応できる施設において、CRS 等の本薬の副作用について十分な知識があり、かつ CRS 等の管理が可能な医師により患者へ投与が行われるように、申請者が上記のように説明する内容に基づいて、適切な対策を講じる必要があると判断した。

7.2　臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1　国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（04 試験）

7.2.1.1　用量漸増パート

有害事象は、①本薬 24 mg[77] 群 3/3 例（100%）、②本薬 48 mg[77] 群 6/6 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 3/3 例（100%）、②で 6/6 例（100%）に認められた。

各群で発現率が 40%以上の有害事象は、①で注射部位紅斑及び CRS 各 3 例（100%）、血小板数減少及び悪心各 2 例（66.7%）、②で CRS 5 例（83.3%）、白血球数減少及び貧血各 3 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は②で 1/6 例（16.7%）に認められた（①は該当なし）。認められた重篤な有害事象は、CRS 及び意識レベルの低下各 1 例（16.7%）であり、うち、CRS 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

7.2.1.2　用量拡大パート

有害事象は、①DLBCL コホート 36/36 例（100%）、②FL コホート 21/21 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 36/36 例（100%）、②で 21/21 例（100%）に認められた。

各コホートで発現率が 10%以上の有害事象は、①で CRS 30 例（83.3%）、注射部位反応 21 例（58.3%）、好中球数減少 13 例（36.1%）、低カリウム血症 10 例（27.8%）、リンパ球数減少 9 例（25.0%）、血小板数減少及び食欲減退各 8 例（22.2%）、倦怠感、白血球数減少、悪心及び発疹各 7 例（19.4%）、便秘 6 例（16.7%）、ALT 増加 5 例（13.9%）、注射部位紅斑、AST 増加、下痢、嘔吐、低アルブミン血症、尿路感染及び貧血各 4 例（11.1%）、②で CRS 19 例（90.5%）、注射部位反応 14 例（66.7%）、発疹 8 例（38.1%）、ALT 増加及び AST 増加各 6 例（28.6%）、好中球数減少及び不眠症各 5 例（23.8%）、発熱及び便秘各 4 例（19.0%）、紅斑、倦怠感、リンパ球数減少、高血糖及び咳嗽各 3 例（14.3%）であった。

77)　フルドーズの投与量

重篤な有害事象は、①で 15/36 例（41.7%）、②で 9/21 例（42.9%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、①で CRS 7 例（19.4%）、肛門直腸感染、気管支炎、CMV 性腸炎、帯状疱疹、肺炎、尿路感染、慢性骨髄単球性白血病、膵癌、扁平上皮癌、回転性めまい、硬膜下血腫、血小板数減少、背部痛、ICANS 及び尿管結石症各 1 例（2.8%）、②で CRS 5 例（23.8%）、帯状疱疹、肺炎球菌性肺炎、胃癌及び斑状丘疹状皮疹各 1 例（4.8%）であった。このうち、①の CRS 7 例、肛門直腸感染、気管支炎、帯状疱疹、肺炎、尿路感染、血小板数減少及び ICANS 各 1 例、②の CRS 5 例、帯状疱疹及び斑状丘疹状皮疹各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 2/36 例（5.6%）に認められた（②は該当なし）。認められた投与中止に至った有害事象は、①で慢性骨髄単球性白血病及び膵癌各 1 例（2.8%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.2 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（01 試験）

7.2.2.1 用量漸増パート

有害事象は全例で認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①本薬 6 mg[77] 未満の投与群 33/36 例（91.7%）、②本薬 12 mg[77] 群 7/7 例（100%）、③本薬 24 mg[77] 群 10/10 例（100%）、④本薬 48 mg[77] 群 12/12 例（100%）、⑤本薬 60 mg[77] 群 3/3 例（100%）に認められた。

各群で発現率が 40%以上の有害事象は、①で CRS 18 例（50.0%）、疲労 17 例（47.2%）、②で注射部位反応 7 例（100%）、悪心及び CRS 各 4 例（57.1%）、末梢性浮腫及び下痢各 3 例（42.9%）、③で CRS 8 例（80.0%）、疲労 6 例（60.0%）、注射部位反応及び発熱各 4 例（40.0%）、④で CRS 8 例（66.7%）、注射部位反応 7 例（58.3%）、疲労及び低リン血症各 5 例（41.7%）、⑤で注射部位反応、疲労、インフルエンザ様疾患、腹痛及び CRS 各 2 例（66.7%）であった。

重篤な有害事象は、①で 24 例（66.7%）、②で 3 例（42.9%）、③で 6 例（60.0%）、④で 10 例（83.3%）、⑤で 2 例（66.7%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①で肺炎、CRS 及び悪性新生物進行各 6 例（16.7%）、上気道感染 3 例（8.3%）、発熱、胸水及び呼吸困難各 2 例（5.6%）、③で CRS 4 例（40.0%）、悪性新生物進行 2 例（20.0%）、④で CRS 7 例（58.3%）、⑤で CRS 2 例（66.7%）であった（②は該当なし）。このうち、①の CRS 6 例、③の CRS 4 例、④の CRS 7 例、⑤の CRS 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 7 例（19.4%）、②で 1 例（14.3%）、③で 2 例（20.0%）、④で 1 例（8.3%）に認められた（⑤は該当なし）。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①で悪性新生物進行 4 例（11.1%）、③で悪性新生物進行 2 例（20.0%）であり（②、④及び⑤は該当なし）、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.2 用量拡大パート

有害事象は、①aNHL コホート 156/157 例（99.4%）、②iNHL コホート 102/105 例（97.1%）、③MCL コホート 35/37 例（94.6%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 130/157 例（82.8%）、②で 97/105 例（92.4%）、③で 30/37 例（81.1%）に認められた。

各コホートで発現率が 10%以上の有害事象は、①で CRS 78 例（49.7%）、発熱 37 例（23.6%）、疲労 36 例（22.9%）、好中球減少症 34 例（21.7%）、下痢 32 例（20.4%）、悪心及び注射部位反応各 31 例（19.7%）、貧血 28 例（17.8%）、腹痛 22 例（14.0%）、血小板減少症及び頭痛各 21 例（13.4%）、便秘 20 例（12.7%）、嘔吐及び食欲減退各 19 例（12.1%）、末梢性浮腫 17 例（10.8%）、背部痛 16 例

（10.2%）、②で CRS 70 例（66.7%）、注射部位反応 38 例（36.2%）、疲労 34 例（32.4%）、発熱 27 例（25.7%）、下痢 24 例（22.9%）、好中球減少症 22 例（21.0%）、頭痛 19 例（18.1%）、呼吸困難及び悪心各 16 例（15.2%）、貧血及び咳嗽各 13 例（12.4%）、便秘 12 例（11.4%）、注射部位紅斑、末梢性浮腫及び尿路感染各 11 例（10.5%）、③で CRS 20 例（54.1%）、疲労 10 例（27.0%）、発熱 9 例（24.3%）、好中球減少症 7 例（18.9%）、便秘及び貧血各 6 例（16.2%）、悪心及び血小板数減少各 5 例（13.5%）、下痢、血小板減少症、食欲減退及び ICANS 各 4 例（10.8%）であった。

重篤な有害事象は、①で 89/157 例（56.7%）、②で 70/105 例（66.7%）、③で 24/37 例（64.9%）に認められた。各群で複数例に認められた重篤な有害事象は、①で CRS 46 例（29.3%）、胸水 7 例（4.5%）、敗血症、ICANS、発熱性好中球減少症及び発熱各 4 例（2.5%）、COVID-19、蜂巣炎、肺炎及び急性腎障害各 3 例（1.9%）、菌血症、COVID-19 肺炎、敗血症性ショック、上気道感染、呼吸困難、骨髄異形成症候群、腫瘍疼痛及び低血圧各 2 例（1.3%）、②で CRS 53 例（50.5%）、発熱 5 例（4.8%）、COVID-19、肺炎及び 2 型糖尿病各 4 例（3.8%）、COVID-19 肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、ICANS 各 3 例（2.9%）、敗血症性ショック、高血糖、呼吸困難及び発疹各 2 例（1.9%）、③で CRS 12 例（32.4%）、胸水 2 例（5.4%）であった。このうち、①の CRS 46 例、ICANS 4 例、腫瘍疼痛 2 例、敗血症、上気道感染、低血圧、胸水及び発熱性好中球減少症各 1 例、②の CRS 53 例、ICANS 3 例、肺炎 2 例、発熱、COVID-19 及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例、③の CRS 12 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 12/157 例（7.6%）、②で 6/105 例（5.7%）、③で 3/37 例（8.1%）に認められた。複数例に認められ投与中止に至った有害事象は、①で COVID-19 及び骨髄異形成症候群各 2 例（1.3%）であり（②及び③は該当なし）、いずれも本薬との因果関係は否定された。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、CTD 4.2.1.1-10 において、根拠資料の一部が適切に保存されていなかったことが確認された。このため、提出された承認申請資料から該当する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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の LBCL（DLBCL、HGBCL 及び PMBCL）及び再発又は難治性の FL3B に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、T 細胞に発現する CD3 及び B-NHL 等の腫瘍細胞に発現する CD20 の両者に結合することにより、CD20 を発現する腫瘍細胞に対して T 細胞依存性の細胞傷害活性を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の LBCL（DLBCL、HGBCL 及び PMBCL）及び再発又は難治性の FL3B に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があ

ると考える。また、機構は、本薬の安全性、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告（2）

令和 5 年 8 月 4 日

申請品目

［販　売　名］　エプキンリ皮下注 4 mg、同皮下注 48 mg
［一　般　名］　エプコリタマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　ジェンマブ株式会社
［申請年月日］　令和 4 年 12 月 21 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　臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2　有効性について」の項における検討の結果、以下の試験成績を踏まえ、再発又は難治性の LBCL（DLBCL、HGBCL 及び PMBCL）及び再発又は難治性の FL3B 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- 再発又は難治性の B-NHL 患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（01 試験）の用量拡大パート aNHL コホートにおいて、主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく中央判定による奏効率［95%CI］（%）は 63.1［55.0, 70.6］（99/157 例）であり、95%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率（35%）を上回ったこと
- 再発又は難治性の B-NHL 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（04 試験）の用量拡大パート DLBCL コホートにおいて、主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく中央判定による奏効率［95%CI］（%）は 55.6［38.1, 72.1］（20/36 例）であったこと

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2　安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3　安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、CRS、ICANS、感染症、骨髄抑制、TLS 及び PML であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

さらに、CRSについては、審査報告（1）の「7.R.3.2　CRS」の項における検討を踏まえ、以下のとお

り対応することが適切と判断した。

- 臨床試験におけるCRSの発現状況に加え、CRSに対する前投薬、発現時のGradeの評価方法、発現時の具体的な管理方法を、添付文書や資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。
- 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及びCRS等の危機的な状態に対する全身管理に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで本薬の投与が行われるよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。
- 入院管理について、少なくとも初回フルドーズ（第1サイクルの第15日目）投与後48時間は必ず入院管理下とする必要があり、また、第1サイクル期間中の本薬各投与後は入院下での管理を検討することが望ましいと考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3　効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を下記のとおり設定することが適切と判断した。

＜効能・効果＞

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

高悪性度 B 細胞リンパ腫

原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

＜効能・効果に関連する注意＞

- 本薬による治療は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、Grade 3B と診断された患者に投与すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4　用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5　用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目

に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。」と設定することが適切と判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与によるTLS及びCRSを予防するため、本薬投与時は水分補給を十分に行うこと。
- 本薬投与によるCRSを軽減させるため、本薬投与前後に下表のとおり薬剤投与を行うこと。

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

*：Gradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスに基づく。

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

副作用	程度*	処置
CRS	Grade 3 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 4	投与を中止する。
ICANS	Grade 2 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 3	回復するまで休薬する。 再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
血小板減少	50,000/mm^3 未満	50,000/mm^3 以上になるまで休薬する。
好中球減少	500/mm^3 未満	500/mm^3 以上になるまで休薬する。
TLS	－	回復するまで休薬する。

*：Gradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスに基づく。

- 以下のいずれかに該当する投与遅延があった場合は、CRSを軽減するために、1サイクル目の投与方法に戻して再び投与を開始すること。
  - 0.16 mgと0.8 mgの投与間隔が8日を超えた場合
  - 0.8 mgと48 mgの投与間隔が14日を超えた場合
  - 48 mgの投与間隔が6週間を超えた場合

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5　医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を 140 例、観察期間を 28 週間と設定した製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6　製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、CRS、ICANS、感染症、骨髄抑制、TLS 及び PML を設定することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

さらに、製造販売後の本薬投与による CRS の発現に対する患者の安全性確保のための施設要件等の在り方について、臨床試験における CRS の発現率、重篤性等を考慮すると、緊急時に十分対応できる施設において、CRS 等の本薬の副作用について十分な知識があり、かつ CRS 等の管理が可能な医師により患者へ投与が行われるように適切な対策（審査報告（1）7.R.6 参照）を講じる必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討することに加え、本薬投与による患者の安全性を確保するための施設要件等の設定について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、CRS、ICANS、感染症、血球減少、TLS 及び PML を設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮し、それぞれ 250 例及び 24 週間と設定する。
- CRS 等が発生した際に 24 時間診療体制の下、入院管理が可能、かつ必要な検査の結果が当日中に得られ直ちに対応可能な施設[78)]において、造血器悪性腫瘍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患者へ投与が行われるよう、施設及び医師の要件を設定する等の必要な措置を講ずる。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 52 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 53 及び 54 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切であると判断した。

78)　ICU 若しくは ICU と同等の設備を有する医療施設、又は当該施設と提携している医療施設

表 52　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
• CRS • ICANS • 感染症 • 血球減少 • TLS • PML	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 53　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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 使用成績調査（全例調査）	該当なし	• 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供 • 使用条件の設定

表 54　使用成績調査計画の骨子（案）

目　　的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	24 週間
調査予定症例数	250 例
主な調査項目	安全性検討事項：CRS、ICANS、感染症、血球減少、TLS、PML 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、前治療歴（CAR-T 細胞療法歴を含む）、本薬の投与状況、併用薬、有害事象等

2.　審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	
40	1	訂正前

表 38　初回のフルドーズ（第 1 サイクルの第 15 日目）投与後に CRS を発現した患者における①CRS 発現までの期間及び②CRS 発現から回復までの期間

	例数*1	①初回のフルドーズ投与から CRS*4 発現までの期間（例（%））			
		24 時間以内	24～48 時間	48～72 時間	72 時間以降
01 試験*2	64	44（68.8）	9（14.1）	4（6.3）	7（10.9）
04 試験*3	25	19（76.0）	3（12.0）	0	3（12.0）

	例数*1	②CRS（初回のフルドーズ投与後に発現した CRS*4）発現から回復までの期間（例（%））			
		24 時間以内	24～48 時間	48～72 時間	72 時間以降
01 試験*2	64	8（12.5）	15（23.4）	16（25.0）	25（39.1）
04 試験*3	25	1（4.0）	4（16.0）	3（12.0）	17（68.0）

*1：初回のフルドーズ投与後に CRS を発現した患者の例数、*2：用量拡大パート aNHL コホート、*3：用量拡大パート DLBCL コホート、*4：同一被験者で初回のフルドーズ投与後に CRS を複数件発現した場合は、初回のフルドーズ投与後に発現した初回の CRS を集計

訂正後

表 38　初回のフルドーズ（第 1 サイクルの第 15 日目）投与後に CRS を発現した患者における①CRS 発現までの期間及び②CRS 発現から回復までの期間

	例数*1	①初回のフルドーズ投与から CRS*4 発現までの期間（例（%））			
		24 時間以内	24～48 時間	48～72 時間	72 時間以降
01 試験*2	64	44（68.8）	9（14.1）	4（6.3）	7（10.9）
04 試験*3	25	19（76.0）	3（12.0）	0	3（12.0）

	例数*1	②CRS（初回のフルドーズ投与後に発現した CRS*4）発現から回復までの期間（例（%））			
		24 時間以内	24～48 時間	48～72 時間	72 時間以降
01 試験*2	64	25（39.1）	17（26.6）	7（10.9）	15（23.4）
04 試験*3	25	6（24.0）	7（28.0）	2（8.0）	10（40.0）

*1：初回のフルドーズ投与後に CRS を発現した患者の例数、*2：用量拡大パート aNHL コホート、*3：用量拡大パート DLBCL コホート、*4：同一被験者で初回のフルドーズ投与後に CRS を複数件発現した場合は、初回のフルドーズ投与後に発現した初回の CRS を集計

（下線部訂正）

3.　総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。

［効能・効果］

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

高悪性度 B 細胞リンパ腫

原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

［用法・用量］

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

［承 認 条 件］

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

［警　　告］

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。また、サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。
3. 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。

［禁　　忌］

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

［効能・効果に関連する注意］

＜効能共通＞

- 本剤による治療は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。

＜再発又は難治性の濾胞性リンパ腫＞

- 十分な経験を有する病理医により、Grade 3B と診断された患者に投与すること。

［用法・用量に関連する注意］

1. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与によるサイトカイン放出症候群及び腫瘍崩壊症候群を予防するため、本剤投与時は水分補給を十分に行うこと。
3. 本剤投与によるサイトカイン放出症候群を軽減させるため、本剤投与前後に下表のとおり薬剤投与を行うこと。

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

注）Gradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスに基づく。

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

副作用	程度[注)]	処置
サイトカイン放出症候群	Grade 3 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 4	投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Grade 2 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 3	回復するまで休薬する。 再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
血小板減少	50,000/mm^3 未満	50,000/mm^3 以上になるまで休薬する。
好中球減少	500/mm^3 未満	500/mm^3 以上になるまで休薬する。
腫瘍崩壊症候群	－	回復するまで休薬する。

注）Gradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスに基づく。

5. 以下のいずれかに該当する投与遅延があった場合は、サイトカイン放出症候群を軽減するために、1サイクル目の投与方法に戻して再び投与を開始すること。
   - 0.16 mgと0.8 mgの投与間隔が8日を超えた場合
   - 0.8 mgと48 mgの投与間隔が14日を超えた場合
   - 48 mgの投与間隔が6週間を超えた場合

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

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ABC-DLBCL	activated B cell subtype diffuse large B-cell lymphoma	活性化 B 細胞型 DLBCL
aNHL	aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma	アグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
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
anakinra	anakinra（genetical recombination）	
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy	米国移植細胞治療学会
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
BR	bendamustine and rituximab	ベンダムスチンと RIT との併用
BrdU	bromodeoxyuridine	ブロモデオキシウリジン
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CD	cluster of differentiation	白血球分化抗原
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate	SDS キャピラリー電気泳動
CHASE		シクロホスファミド水和物、シタラビン、DEX 及びエトポシドの併用
CHO 細胞	chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CIEX-HPLC	cation exchange high performance liquid chromatography	陽イオン交換高速液体クロマトグラフィー
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
COVID-19	corona virus infectious disease emerged in 2019	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
C1q	complement component 1q	補体成分 1q
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
[redacted]	[redacted]	[redacted]
DHAP		DEX、シスプラチン及びシタラビンの併用
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

略語	英語	日本語
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
Dose adjusted（DA）EPOCH		エトポシド、プレドニゾロン、ビンクリスチン塩酸塩、シクロホスファミド及びドキソルビシン塩酸塩の併用
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EPC	end of production cell bank	生産終了時セルバンク
ESHAP		プレドニゾロン、エトポシド、シタラビン及びシスプラチンの併用
ETFE	ethylene tetrafluoroethylene	エチレンテトラフルオロエチレン
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
Fab	fragment antigen binding	抗原結合性フラグメント
Fc	fragment crystallizable	結晶性フラグメント
FcRn	neonatal Fc Receptor	新生児型 Fc 受容体
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
FDG	fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FL3B	follicular lymphoma Grade 3B	濾胞性リンパ腫 Grade 3B
GALT	Gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
GCB-DLBCL	germinal center B cell subtype diffuse large B-cell lymphoma	胚中心 B 細胞型 DLBCL
GDP		ゲムシタビン塩酸塩、DEX 及びシスプラチンの併用
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HGBCL	high grade B-cell lymphoma	高悪性度 B 細胞リンパ腫
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLH	hemophagocytic lymphohistiocytosis	血球貪食性リンパ組織球症
HLT	high level term	高位語
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
ICE		イホスファミド、カルボプラチン及びエトポシドの併用
icIEF	imaged capillary isoelectric focusing	イメージ・キャピラリー等電点電気泳動法
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（R1）ガイドライン		「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン		組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平

略語	英語	日本語
		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)
ICU	intensive care unit	集中治療室
IFN-γ	interferon gamma	インターフェロン-γ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
iNHL	indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma	インドレント B 細胞性非ホジキンリンパ腫
IR	indeterminate response	判定不能な反応
IRF	interferon regulatory factor	
k_a	absorption rate constant	吸収速度定数
K_D	dissociation constant	解離定数
k_{int}	elimination rate constant of the drug-target complex	薬物－標的分子複合体の消失速度定数
LBCL	large B cell lymphoma	大細胞型 B 細胞リンパ腫
LYRIC	Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria	
MAS	macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MCP-1	monocyte chemotactic protein-1	単球走化性タンパク質-1
2-MEA	2-mercaptoethylamine	2-メルカプトエチルアミン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH	国際医薬用語集
MINE		ミトキサントロン塩酸塩、イホスファミド、メスナ及びエトポシドの併用
MMV	mouse minute virus	マウス微小ウイルス
mPSL	methylprednisolone	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-cell Lymphomas	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NFAT	nuclear factor of activated T cells	活性化 T 細胞核内因子
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
NR	not reached	到達せず
OBI	obinutuzumab（genetical recombination）	オビヌツマブ（遺伝子組換え）

略語	英語	日本語
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	病勢進行
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMBCL	primary mediastinal B-cell lymphoma	原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
Pola-BR		ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）と BR との併用
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
Prkdc	protein kinase, DNA-activated, catalytic polypeptide	
PT	preferred term	基本語
Q/F	apparent inter-compartment clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QOL	quality of life	生活の質
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
ΔQTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
RIT	rituximab（genetical recombination）	リツキシマブ（遺伝子組換え）
rTTE	repeated time-to-event	
siltuximab	siltuximab（genetical recombination）	
SD	stable disease	安定
SE-HPLC	size exclusion - high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SIRPα	signal regulatory protein α	
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SMQ	Standardised MedDRA Questionaries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPD	sum of the products of the greatest diameters	二方向積和
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TNF-α	tumor necrosis factor-alpha	腫瘍壊死因子アルファ
Vc/F	apparent volume of distribution of central compartment	見かけの中央コンパートメント分布容積
Vp/F	apparent volume of distribution of peripheral compartment	見かけの末梢コンパートメント分布容積
VZV	varicella zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
01 試験		GCT3013-01 試験
04 試験		GCT3013-04 試験

略語	英語	日本語
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
トシリズマブ		トシリズマブ（遺伝子組換え）
ブリナツモマブ		ブリナツモマブ（遺伝子組換え）
本薬		エプコリタマブ（遺伝子組換え）