

審議結果報告書

令和 6 年 12 月 11 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] テクベイリ皮下注30mg、同皮下注153mg
[一 般 名] テクリスタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 5 月 22 日

[審 議 結 果]

令和 6 年 12 月 6 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

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

[承 認 条 件]

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

審査報告書

令和 6 年 11 月 26 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] テクベイリ皮下注 30 mg、同皮下注 153 mg
- [一 般 名] テクリスタマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
- [申 請 年 月 日] 令和 6 年 5 月 22 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（3.0 又は 1.7 mL）中にテクリスタマブ（遺伝子組換え）30 又は 153 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質] テクリスタマブは、B 細胞成熟抗原（BCMA）及び CD3 ϵ 鎖に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり、抗 BCMA-H 鎖及び抗 CD3 ϵ -H 鎖はいずれもヒト IgG4 に由来する。抗 BCMA-H 鎖の 3 つのアミノ酸残基が置換（S229P、F235A、L236A）され、抗 CD3 ϵ -H 鎖の 5 つのアミノ酸残基が置換（S233P、F239A、L240A、F410L、R414K）されている。テクリスタマブは、CHO 細胞により産生される。テクリスタマブは、448 個のアミノ酸残基からなる抗 BCMA-H 鎖（ γ 4 鎖）1 本、214 個のアミノ酸残基からなる抗 BCMA-L 鎖（ λ 鎖）1 本、452 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3 ϵ -H 鎖（ γ 4 鎖）1 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3 ϵ -L 鎖（ λ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 146,000）である。

Teclistamab is a recombinant bispecific monoclonal antibody against B-cell maturation antigen (BCMA) and CD3 ϵ chain, in which anti-BCMA H-chain and anti-CD3 ϵ H-chain are derived from human IgG4. In the anti-BCMA H-chain, the amino acid residues are substituted at 3 positions (S229P, F235A, L236A). In the anti-CD3 ϵ H-chain, the amino acid residues are substituted at 5 positions (S233P, F239A, L240A, F410L, R414K). Teclistamab is produced in CHO cells. Teclistamab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 146,000) composed of an anti-BCMA H-chain (γ 4-chain) consisting of 448 amino acid residues, an anti-BCMA L-chain (λ -chain) consisting of 214 amino acid residues, an anti-CD3 ϵ H-chain (γ 4-chain) consisting of 452 amino acid residues and an anti-CD3 ϵ L-chain (λ -chain) consisting of 215 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列:

抗 BCMA-H 鎖

QLQLQESGPG	LVKPSETLSL	TCTVSGGSIS	SGSYFWGWIR	QPPGKGLEWI	50
GSIIYSGITY	YNPSLKSRVT	ISVDTSKNQF	SLKLSSVTAA	DTAVYYCARH	100
DGAVAGLFDY	WGQGTILVTVS	SASTKGPSVF	PLAPCSRSTS	ESTAALGCLV	150
KDYFPEPVTV	SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSSVV	TVPSSSLGTK	200
TYTCNVDHKP	SNTKVDKRVE	SKYGPPCPPC	PAPEAAGGPS	VFLFPPKPKD	250
TLMISRTPEV	TCVVVDVSQE	DPEVQFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQFNST	300
YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY	KCKVSNKGLP	SSIEKTISKA	KGQPREPQVY	350
TLPPSQEEMT	KNQVSLTCLV	KGFYPSDIAV	EWESNGQPEN	NYKTTTPVLD	400
SDGSFFLYSR	LTVDKSRWQE	GNVFSCVMH	EALHNHYTQK	SLSLSLGK	448

抗 BCMA-L 鎖

SYVLTQPPSV	SVAPGQTARI	TCGGNNIGSK	SVHWYQQPPG	QAPVVVVYDD	50
SDRPSGIPER	FSGSNSGNTA	TLTISRVEAG	DEAVYYCQVW	DSSSDHVVFG	100
GGTKLTVLGQ	PKAAPSVTLF	PPSSEELQAN	KATLVCLISD	FYPGAVTVAW	150
KGDSSPVKAG	VETTTPSKQS	NNKYAASSYL	SLTPEQWKSH	RSYSCQVTHE	200
GSTVEKTVAP	TECS				214

抗 CD3ε-H 鎖

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

抗 CD3ε-L 鎖

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

鎖内ジスルフィド結合：実線

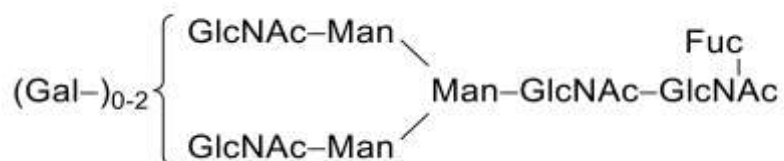
鎖間ジスルフィド結合：抗 BCMA-H 鎖 C135－抗 BCMA-L 鎖 C213、抗 BCMA-H 鎖 C227－抗 CD3ε-H 鎖 C231、抗 BCMA-H 鎖 C230－抗 CD3ε-H 鎖 C234、抗 CD3ε-H 鎖 C139－抗 CD3ε-L 鎖 C214

部分的ピログルタミン酸：抗 BCMA-H 鎖 Q1、抗 CD3ε-L 鎖 Q1

糖鎖結合：抗 BCMA-H 鎖 N298、抗 CD3ε-H 鎖 N302

部分的プロセシング：抗 BCMA-H 鎖 K448、抗 CD3ε-H 鎖 K452

主な糖鎖構造の推定構造



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

分子式：C₆₃₈₃H₉₈₄₇N₁₆₉₅O₂₀₀₃S₄₀（タンパク質部分、4本鎖）

分子量：約 146,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R5 薬）第 576 号、令和 5 年 6 月 22 日付け薬生薬審発第 1 号）

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

なお、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）

[用法及び用量]

通常、成人にはテクリスタマブ（遺伝子組換え）として、漸増期は、1 日目に 0.06 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.3 mg/kg、1.5 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、1.5 mg/kg を 1 週間間隔で皮下投与する。なお、継続投与期において、部分奏効以上の奏効が 24 週間以上持続している場合には、投与間隔を 2 週間間隔とすることができる。

[承認条件]

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

審査報告（1）

令和 6 年 10 月 11 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] テクベイリ皮下注 30 mg、同皮下注 153 mg
[一 般 名] テクリスタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 5 月 22 日
[剤形・含量] 1 バイアル（3.0 又は 1.7 mL）中にテクリストマブ（遺伝子組換え）30 又は 153 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]
再発又は難治性の多発性骨髄腫

[申請時の用法・用量]
通常、成人にはテクリストマブ（遺伝子組換え）として、以下のとおり皮下投与する。

投与期	用量	前回投与からの間隔
漸増期	漸増用量 1 0.06 mg/kg	非該当
	漸増用量 2 0.3 mg/kg	2 から 7 日
	治療用量 1.5 mg/kg	2 から 7 日
継続投与期	治療用量 1.5 mg/kg	1 週間
部分奏効以上が 6 カ月以上持続した場合、投与間隔を以下のとおり変更できる		
継続投与期	治療用量 1.5 mg/kg	2 週間

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	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	14
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
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 ..	18
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	26
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	78
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	78

[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

BCMA は、B 細胞系列の正常細胞（成熟 B 細胞及び形質細胞）に発現しており、形質細胞から MM 細胞へ形質転換する過程で発現が維持又は亢進することが報告されている（Clin Cancer Res 2020; 26: 2203-15、Immunotherapy 2015; 7: 1187-99 等）。

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

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Janssen Research & Development, LLC.により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした海外第 I / II 相試験（1001 試験）が 2017 年 ■ 月から実施された。

米国及び EU では、1001 試験を主要な臨床試験成績として、2021 年 12 月及び 2022 年 1 月に承認申請が行われ、米国では 2022 年 10 月に「TECVAYLI is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least four prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody. This indication is approved under accelerated approval based on response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s).」を効能・効果として迅速承認され、EU では、2022 年 8 月に「TECVAYLI is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 antibody and have demonstrated disease progression on the last therapy.」を効能・効果として承認された。

なお、2024 年 7 月時点において、本薬は、再発又は難治性の MM に係る効能・効果にて、54 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国内第 I / II 相試験（1002 試験）が 2021 年 2 月から実施された。

今般、1001 試験及び 1002 試験を主要な臨床試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は 2023 年 6 月に「多発性骨髄腫」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R5 薬）第 576 号）。

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、BCMA を標的としたヒト IgG4 抗体である抗 BCMA 抗体と CD3 を標的としたヒト IgG4 抗体である抗 CD3 抗体が、原薬の製造工程において重鎖間ジスルフィド結合の還元及び酸化により鎖間交換された、BCMA 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

抗 BCMA 抗体の細胞基材の調製は、以下のとおりである。

ヒトラットキメラ抗体を発現するトランスジェニックラットに [] で免疫して得られた [] を、マウス [] 細胞と融合してハイブリドーマが作製された。ヒト IgG 抗体及びヒト BCMA への結合能を指標に最適なクローンが選択された。当該クローンの重鎖及び軽鎖の可変領域、IgG4 定常領域及びλ鎖定常領域をコードする遺伝子断片を組み合わせることで抗 BCMA 抗体の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入して、MCB 及び WCB が調製された。

抗 CD3 抗体の細胞基材の調製は、以下のとおりである。

マウスにヒト [] を免疫してハイブリドーマが作製された。ハイブリドーマの抗体遺伝子をヒト化して、[] 及び [] の [] 等を指標に最適なクローンが選択された。当該クローンの重鎖の定常領域をヒト IgG4 に改変し、重鎖をコードする遺伝子断片を軽鎖の可変領域及びλ鎖定常領域をコードする遺伝子断片に組み合わせることで抗 CD3 抗体の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入して、MCB 及び WCB が調製された。

抗 BCMA 抗体及び抗 CD3 抗体の MCB、WCB 及び EEP CB に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (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感染性物質は検出されなかった。

抗 BCMA 抗体及び抗 CD3 抗体の MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

抗 BCMA 抗体及び抗 CD3 抗体の製造工程は、いずれも前培養・拡大培養、生産培養、ハーベスト清澄化及び [] クロマトグラフィー工程からなる。

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

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

原薬の [] 工程が重要工程とされている。

抗 BCMA 抗体、抗 CD3 抗体及び原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感感染性物質の安全性評価

抗 BCMA 抗体、抗 CD3 抗体及び原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

抗 BCMA 抗体及び抗 CD3 抗体の MCB、WCB 及び EEP CB について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、抗 BCMA 抗体及び抗 CD3 抗体の実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工/未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及び透過型

電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対する上記の試験のうち、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験は、工程内管理試験として設定されている。

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

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型
クロマトグラフィー ^{*1}	■	■	■	■
溶媒/界面活性剤ウイルス不活化	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■ ^{*2}	■	■
ウイルス除去ろ過	■	■	■ ^{*3}	■ ^{*3}
総ウイルスクリアランス指数	>17.4	4.9	>18.6	>11.0

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

2.1.4 製造工程の開発の経緯

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

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

原薬について、表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

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

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

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

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、類縁物質A* ()、
及び ()、類縁物質B* ()、
及び ()、類縁物質C* ()、
、 () 及び ()、類縁物質D* ()、
類縁物質E* () 及び 類縁物質F* ()
が目的物質関連物質とされた。また、不純物A* () 及
び ()、不純物B* () 及び ()
、不純物C* () 及び 不純物D* ()
が目的物質由来不純物とされた。

目的物質由来不純物のうち、異性化体 ()、脱アミド化体及びサイズバリエーションは原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。 () 及び () は製造工程で管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、内在性レトロウイルス様粒子、 ()、 ()、抗 BCMA 抗体及び抗 CD3 抗体が製造工程由来不純物とされた。HCP、宿主細胞由来 DNA、内在性レトロウイルス様粒子、 () 及び () は製造工程で十分に除去されることが確認されている。抗 BCMA 抗体及び抗 CD3 抗体は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

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

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

		ロット数	保存条件	実施期間	保存形態	
長期保存試験		7	- $\pm$ °C	カ月*	() 製容器及び ()	
		5		カ月*		
加速試験		7	- $\pm$ °C	カ月		
		5				
苛酷試験		7	$\pm$ °C	カ月		
		5				

*: カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、 () の上昇傾向、 () における () の増加傾向及び () における () の増加傾向が認められた。

加速試験では、 () における () の増加が認められた。

苛酷試験では、 の低下傾向、 における の増加傾向、 における の増加、 における の減少傾向が認められた。

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

2.2 製劑

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（6 mL 又は 2 mL）に、内容液量 3.0 mL 又は 1.7 mL あたり本薬 30 mg 又は 153 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、精製白糖、ポリソルベート 20、エデト酸ナトリウム水和物及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

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

重要工程は、[]、[]及び[]とされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

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

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ドットブロット）、浸透圧、pH、純度試験（濁度、CE-SDS（還元、非還元）及び SEC）、翻訳後修飾（ペプチドマップ）、電荷不均一性（IEC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、XXXXXXXXXX、不溶性微粒子、無菌、ポリソルベート 20 含量、生物活性（XXXXXXXXXX）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表4のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	製剤製法		ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	30 mg	申請製法		1	5±3℃	■ カ月	30 mg 製剤： ガラスバイアル及び ■■■■■ ゴム栓
				2			
加速試験				1	25℃/60%RH	■ カ月	
				2			
苛酷試験	1			40℃/75%RH	■ カ月		
	2						
長期保存試験	153 mg			1	5±3℃	■ カ月	
				2			
加速試験				1	25℃/60%RH	■ カ月	
				2			
苛酷試験	1	40℃/75%RH	■ カ月				
	2						
光安定性	30 mg	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上、25℃				
	153 mg	1					

長期保存試験では、 の上昇傾向、 における 、
 の減少傾向、 における の減少傾向、 における の増
加傾向、 における の増加傾向、 における
 の増加傾向、 の減少傾向、並びに の低下傾向が認められた。

加速試験では、 の上昇傾向、 における 、
 の減少、 における の減少、 における の増加傾向、
 における 及び の増加、
 における の増加及び の増加傾向、
 の減少並びに の低下が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化が大きくなった。

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、30 mg 製剤及び 153 mg 製剤の有効期間は、一次容器としてそれぞれガラスバイアル及び
 ゴム栓並びにガラスバイアル及び ゴム栓を用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存
 するとき、いずれも 24 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

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

- COA 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 COA が特定された。

原薬の CQA : 色、pH、浸透圧、確認試験、タンパク質濃度、BCMA 結合、CD3 結合、
FcRn 結合、電荷不均一性、純度 (単量体)、高分子量体、断片化体、
添加剤濃度 (酢酸塩、精製白糖、
ポリソルベート 20 含量、微生物汚染 (バイオバー
デン、無菌)、エンドトキシン、発熱性物質、外来性ウイルス、マイコプラズマ、
内在性ウイルス、タンパク質高次構造、酸化 (

、
、脱アミド化（
）、異性化（
、
、ジスルフィド構造、

製剤特有の CQA：一次容器の外観、採取容量、濁度、不溶性異物、
、不溶性微粒子

- 工程の特性解析

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

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 BCMA に対する結合性 (CTD 4.2.1.1.5、4.2.1.1.8)

ヒト、カニクイザル及びマウス BCMA（組換えタンパク）に対する本薬の結合親和性が、SPR 法により検討された。その結果、本薬の K_D 値は表 5 のとおりであった¹⁾。

表 5 ヒト、カニクイザル及びマウス BCMA（組換えタンパク）に対する本薬の結合親和性

動物種	n	K_D 値 (nmol/L)
ヒト	3	0.18 ± 0.017
カニクイザル	4	6.5 ± 0.45
マウス	2	62、83

平均値±標準誤差、n=2 の場合は個別値

BCMA を発現する 3 種類のヒト MM 由来細胞株及び BCMA を発現していないヒト AML 由来 MV4-11 細胞株に対する本薬の結合性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、ヒト MM 由来細胞株に対する本薬の EC_{50} 値は表 6 のとおりであった。一方、MV4-11 細胞株に対する本薬の結合は認められなかった。

表 6 ヒト MM 由来細胞株に対する本薬の結合性

細胞株	EC_{50} 値 (nmol/L)
NCI-H929	2.6
MM.1R	0.54
RPMI8226	2.1

n=1（個別値）

MM 患者（5 例）由来初代培養細胞に対する本薬の結合性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値（平均値±標準誤差、n=5）は 74 ± 27 nmol/L であった。

3.1.2 CD3 に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.4、4.2.1.1.6、4.2.1.1.7)

健康成人（3 例）由来の全血を用いて、白血球に対する本薬の結合が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬は CD3 を発現する CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞及び NKT 細胞に

¹⁾ ヒトと各種動物種（カニクイザル及びマウス）との間の BCMA（細胞外ドメイン）の相同性は、それぞれ 90 及び 79% であった。

対する結合が認められた一方、CD3を発現していないB細胞、NK細胞、単球、好中球、好酸球、好塩基球及び形質細胞様樹状細胞に対する結合は認められなかった。

ヒト及び各種動物種（カニクイザル、ヒヒ、アカゲザル、マーモセット及びマウス）由来のT細胞²⁾に対するCD3³⁾の結合が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、マウスT細胞を除き、ヒトT細胞及びすべての動物種由来のT細胞に対するCD3⁴⁾の結合が認められた⁴⁾。

ヒト及びカニクイザル由来の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、ヒト及びカニクイザル由来のT細胞に対する本薬のK_D値（平均値±標準誤差、n=3）は、それぞれ28.03±4.014及び38.48±2.664 nmol/Lであった。

3.1.3 T細胞の活性化に対する作用（CTD 4.2.1.1.4、4.2.1.1.8、4.2.1.1.9）

健康成人（2例）由来のT細胞をエフェクター細胞とし、ヒト及びカニクイザルBCMAをそれぞれ発現させたCHO細胞をそれぞれ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検討された。各種細胞とヒトT細胞との共培養下で、本薬を48時間処置し、T細胞の活性化マーカーであるCD25の発現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、本薬のEC₅₀値は表7のとおりであった。

表7 ヒト及びカニクイザルBCMAをそれぞれ発現させたCHO細胞に対する本薬のT細胞活性化作用

	EC ₅₀ 値 (nmol/L)
ヒト BCMA	0.20、0.32
カニクイザル BCMA	1.4、3.9

n=2（個別値）

健康成人（6例）由来のヒトT細胞をエフェクター細胞とし、3種類のヒトMM由来細胞株及びMV4-11細胞株をそれぞれ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検討された。各種細胞株とヒトT細胞との共培養下で、本薬を48時間処置し、CD25の発現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、本薬のEC₅₀値は表8のとおりであった。一方、MV4-11細胞株に対する本薬のT細胞活性化作用は認められなかった。

表8 ヒトMM由来細胞株に対する本薬のT細胞活性化作用

細胞株	EC ₅₀ 値 (nmol/L)
NCI-H929	0.50±0.073
MM.1R	0.15±0.022
RPMI8226	0.36±0.045

平均値±標準誤差、n=6

ヒトT細胞とNCI-H929又はRPMI8226細胞株との共培養下で、本薬を48時間処置した際の培養液の上清を用いて、6種類のサイトカインの放出に対する本薬の作用がELISA法により検討された。その結果、すべてのサイトカインの放出が認められ、本薬のEC₅₀値は表9のとおりであった。

²⁾ ヒト、カニクイザル、ヒヒ、アカゲザル及びマーモセットはPBMC、マウスは脾臓及びリンパ節から分離したT細胞を用いて検討された。

³⁾ 本薬を作製する際の基となったヒト型抗CD3モノクローナル抗体

⁴⁾ ヒトと各種動物種（カニクイザル、ヒヒ、アカゲザル、マーモセット及びマウス）との間のCD3の相同性は、それぞれ88、88、88、81及び63%であった。

表 9 ヒト MM 由来細胞株に対する本薬のサイトカイン放出作用

細胞株	EC ₅₀ 値 (nmol/L)											
	n	TNF- α	n	IFN- γ	n	IL-2	n	IL-6	n	IL-8	n	IL-10
NCI-H929	6	3.7 $\pm$ 0.36	6	2.8 $\pm$ 1.8	6	4.1 $\pm$ 0.69	6	1.4 $\pm$ 0.34	4	2.2 $\pm$ 1.8	6	1.9 $\pm$ 0.15
RPMI8226	6	18 $\pm$ 15	6	1.6 $\pm$ 0.22	6	2.0 $\pm$ 0.30	6	1.3 $\pm$ 0.33	6	0.50 $\pm$ 0.13	6	0.78 $\pm$ 0.10

平均値 $\pm$ 標準誤差

①ヒト全血（6例）を用いて、ヒト MM 由来 NCI-H929 細胞株に本薬を 48 時間処置した際の、T 細胞の活性化に対する本薬の作用が、CD25 の発現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。また、②上記①で本薬を処置した際の培養液の上清を用いて、サイトカイン放出に対する本薬の作用が ECL 法により検討された。その結果、①T 細胞の活性化に対する本薬の EC₅₀ 値（平均値 $\pm$ 標準誤差、n=6）は 1.406 $\pm$ 0.2835 nmol/L であった。また、②サイトカイン放出に対する本薬の EC₅₀ 値は表 10 のとおりであった。

表 10 NCI-H929 細胞株に対する本薬のサイトカイン放出作用

	n	EC ₅₀ 値 (nmol/L)		n	EC ₅₀ 値 (nmol/L)
TNF- α	6	1.5 $\pm$ 0.28	IL-10	1	0.38
IFN- γ	4	2.2 $\pm$ 0.67	IL-1 β	4	2.6 $\pm$ 1.2
IL-2	5	1.3 $\pm$ 0.22	IL-4	2	2.3、0.95
IL-6	6	1.2 $\pm$ 0.31	IL-13	2	4.2、1.1
IL-8	6	1.7 $\pm$ 0.46	IL-12p70		—

平均値 $\pm$ 標準誤差、n=1 又は 2 の場合は個別値、—：算出できず

健康成人由来の T 細胞をエフェクター細胞とし、MM 患者（5 例）由来初代培養細胞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検討された。各種細胞とヒト T 細胞との共培養下で、本薬を 48 時間処置し、CD25 の発現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、本薬の EC₅₀ 値（平均値 $\pm$ 標準誤差、n=5）は、1.33 $\pm$ 0.167 nmol/L であった。

3.1.4 T 細胞依存性の細胞傷害作用（CTD 4.2.1.1.4、4.2.1.1.8、4.2.1.1.9）

健康成人（2 例）由来の T 細胞とヒト及びカニクイザル BCMA をそれぞれ発現させた CHO 細胞との共培養下で、本薬を 48 時間処置した際の細胞傷害作用が、CFSE 染色を指標に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 EC₅₀ 値は表 11 のとおりであった。

表 11 ヒト及びカニクイザル BCMA をそれぞれ発現させた CHO 細胞に対する本薬の細胞傷害作用

	EC ₅₀ 値 (nmol/L)
ヒト BCMA	0.31、0.86
カニクイザル BCMA	0.64、3.3

n=2（個別値）

健康成人（6 例）由来の T 細胞と 3 種類のヒト MM 由来細胞株又は MV4-11 細胞株との共培養下で、本薬を 48 時間処置した際の細胞傷害作用が、CFSE 染色を指標に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 EC₅₀ 値は表 12 のとおりであった。一方、MV4-11 細胞株に対する細胞傷害作用は認められず、EC₅₀ 値は算出できなかった。

表 12 ヒト MM 由来細胞株に対する本薬の細胞傷害作用

細胞株	EC ₅₀ 値 (nmol/L) (個別値)
NCI-H929	0.58±0.11
MM.1R	0.070±0.0077
RPMI8226	0.70±0.068

平均値±標準誤差、n=6

ヒト全血（6 例）を用いて、NCI-H929 細胞株に本薬を 48 時間処置した際の細胞傷害作用が、CFSE 染色を指標にフローサイトメトリー法により測定された。その結果、本薬の EC₅₀ 値（平均値±標準誤差、n=6）は、1.262±0.4650 nmol/L であった。

ヒト T 細胞と MM 患者（5 例）由来初代培養細胞との共培養下で、本薬を 48 時間処置した際の細胞傷害作用が、形質細胞（MM 細胞）のマーカーである CD138 の発現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、本薬の EC₅₀ 値（平均値±標準誤差、n=5）は、2.5±0.54 nmol/L であった。

3.1.5 BCMA を介したシグナル伝達に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.1）

NCI-H929 細胞株を用いて、ヒト BCMA とリガンド（APRIL 又は BAFF）との結合を介したシグナル伝達に対する本薬の阻害作用が、下流のシグナル伝達分子である p38 のリン酸化を指標としたウェスタンブロット法により検討された。その結果、p38 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

3.1.6 MM 由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.6.1 *in vivo*（CTD 4.2.1.1.10、4.2.1.1.11）

ヒト PBMC を静脈内移植し、その 7 日後に NCI-H929 細胞株を皮下移植した NSG マウス⁵⁾（8 又は 10 例⁶⁾ /群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。NCI-H929 細胞株の移植日を第 1 日目として、第 1、4、6、8 及び 11 日目に、本薬 0.005、0.025 若しくは 0.05 mg/kg、CD3・null⁷⁾ 0.05 mg/kg 又は BCMA・null⁸⁾ 0.05 mg/kg がそれぞれ IV 投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照（リン酸緩衝生理食塩液）群と比較して、CD3・null⁷⁾ 0.05 mg/kg 群並びに本薬 0.025 及び 0.05 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（図 1）。

ヒト T 細胞を腹腔内移植し、ヒト MM 由来 RPMI8226 細胞株を皮下移植した NSG マウス⁵⁾（10 例⁹⁾ /群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。RPMI8226 細胞株の移植日を試験開始日（第 0 日）として、第 25 日目にヒト T 細胞が腹腔内移植された後、第 26～50 日目まで週 2 回、本薬 0.05、0.5 若しくは 2.5 mg/kg 又は CD3・null⁷⁾ 0.5 mg/kg がそれぞれ腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照（リン酸緩衝生理食塩液）群と比較して、本薬 0.5 及び 2.5 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（図 1）。

⁵⁾ NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖が完全欠損したマウス

⁶⁾ GVHD による死亡例が存在したため、腫瘍体積の評価時点では 5～10 例/群が対象とされた。

⁷⁾ 本薬と同一の CD3 結合アーム及び抗原結合性を持たない結合アームを有する遺伝子組換えタンパク

⁸⁾ 本薬と同一の BCMA 結合アーム及び抗原結合性を持たない結合アームを有する遺伝子組換えタンパク

⁹⁾ GVHD による死亡例又は腫瘍の増大による安楽殺が生じたため、腫瘍体積の評価時点では 6～10 例/群が対象とされた。

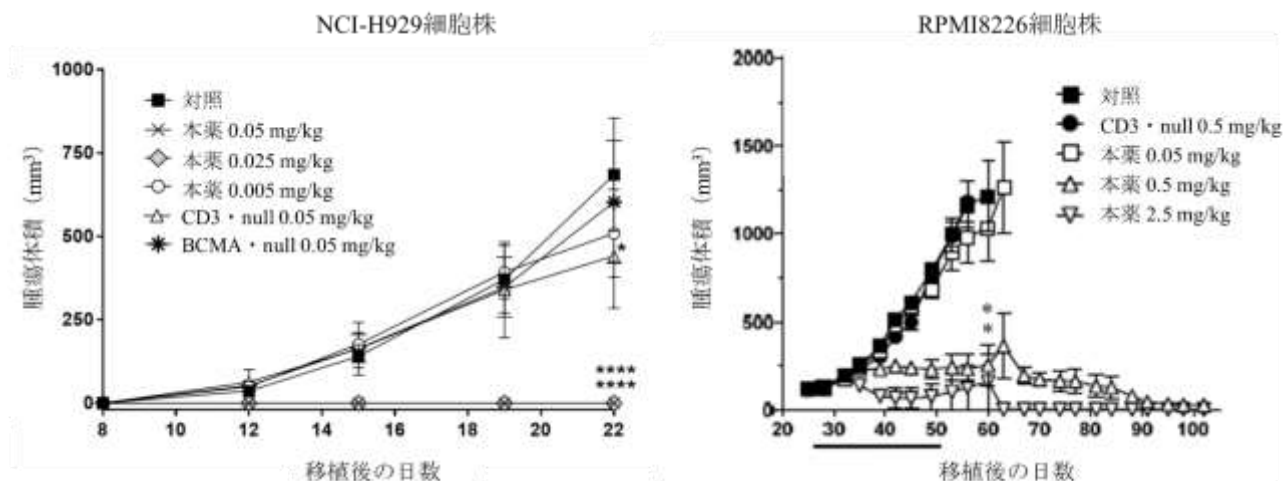


図1 NCI-H929細胞株（左図）及びRPMI8226細胞株（右図）
をそれぞれ皮下移植したNSGマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

左図：n=8又は10、右図：n=10、平均値±標準誤差、

*：対照群に対して $p<0.05$ 、****：対照群に対して $p<0.001$ （Dunnettの多重比較検定）

3.2 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた5週間反復投与毒性試験（5.2参照）において、本薬1、10及び30 mg/kg投与による中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。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項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

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

BCMAは、B細胞系列の正常細胞（成熟B細胞及び形質細胞）に発現しており、形質細胞からMM細胞へ形質転換する過程で発現が維持又は亢進することが報告されている（Clin Cancer Res 2020; 26: 2203-15、Immunotherapy 2015; 7: 1187-99等）。

本薬は、BCMA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MM細胞の細胞膜上に発現するBCMAにそれぞれ結合する（3.1.1及び3.1.2参照）。本薬は、T細胞の活性化を誘導することで（3.1.3参照）、T細胞の細胞傷害作用を亢進し（3.1.4参照）、腫瘍細胞を傷害することにより、B細胞性腫瘍の増殖を抑制すると考えられる（3.1.6参照）。

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

また、申請者は、本薬と本邦で既承認のBCMA及びCD3を標的とする二重特異性抗体であるエルラナタマブとの薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

本薬及びエルラナタマブは、結合に関与するヒト BCMA のアミノ酸残基 (エピトープ) のうち、L18、H19 及び L35 は本薬のみ、S29 及び S30 はエルラナタマブのみが認識し、異なるアミノ酸残基に結合することが報告されている (2024 ASCO Annual Meeting I; Abstract 7546) もの、いずれも BCMA 及び CD3 の両者に結合し、T 細胞の活性化を誘導することで、BCMA を発現する B 細胞性腫瘍を傷害する点で同一である。

機構は、申請者の説明を了承した

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、サルにおいて検討された。

サル血清中の本薬の定量は ECL 法により行われた (定量下限 : 0.15630 µg/mL)。また、サル血清中の抗テクリス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

雄性サルに本薬 1 及び 10 mg/kg を単回 IV 投与し、血清中本薬濃度が検討された (表 13)。

表 13 本薬の PK パラメータ (雄性サル、単回 IV 投与)

投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·day/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)
1	3	22.05±4.32	108.64±49.58	202.70*	27.35*	4.93*	155.38*
10	3	216.19±16.25	901.23±105.52	—	—	—	—

平均値±標準偏差、*: n=1、—: 全例で抗テクリスタマブ抗体によると推察される血清中本薬濃度の急激な低下が認められたため算出せず

4.1.2 反復投与

雌雄サルに本薬 1、10 及び 30 mg/kg を QW で 5 週間反復 IV 投与し、血清中本薬濃度が検討された (表 14)。第 22 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。また、本薬の曝露量は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。

抗テクリスタマブ抗体が 21/30 例で検出された¹⁰⁾。

表 14 本薬の PK パラメータ (雌雄サル、5 週間反復 IV 投与)

投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{168h} (µg·h/mL)
1	1	雄	5	25.99±2.05	63.28±3.70
		雌	5	27.56±2.81	63.44±1.87
	10	雄	5	288.78±32.24	704.67±133.56
		雌	5	311.82±23.69	735.04±60.08
	30	雄	5	793.59±86.20	2,020.05±231.63
		雌	5	777.30±82.74	2,044.64±148.25
22	1	雄	5	39.75±2.11	151.63±21.67
		雌	5	37.41±2.63	106.23±38.61
	10	雄	5	415.93±69.69	1,220.97±214.11
		雌	5	419.57±45.52	1,141.47±749.59
	30	雄	5	1,054.61±150.28	2,813.04±1,515.67
		雌	5	1,113.40±91.75	4,285.33±721.08

平均値±標準偏差

¹⁰⁾ 本薬はヒト化抗体であることから、ヒトへの外挿性が低い旨を申請者は説明している。

4.2 分布

サルを用いた単回 IV 投与試験における本薬の V_{ss} (4.1.1 参照) 等も考慮すると、本薬の組織移行性は低いと考える、と申請者は説明している。

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

4.3 代謝及び排泄

本薬は抗体医薬品であり、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、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、本薬の代謝及び排泄に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

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

4.R 機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬について、げっ歯類の CD3 に対して結合性を示さないこと、カニクイザルの CD3 及び BCMA に対して結合性を示すこと (3.1.1 及び 3.1.2 参照) 等を踏まえ、反復投与毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。

5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた単回投与及び反復投与探索的忍容性試験 (表 15) における単回投与群の所見、及びカニクイザルを用いた 5 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) における初回投与後の所見に基づき、本薬の急性毒性が評価された。いずれの試験においても、本薬の投与に関連した急性毒性は認められなかった。

以上より、カニクイザルへの IV 投与における概略の致死量は、30 mg/kg 超と判断された。

表 15 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄カニクイザル	IV	1、10	なし	>10	4.2.3.2.1 (参考)

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 5 週間反復投与毒性試験が実施された (表 16)。カニクイザル BCMA に対する本薬の結合親和性はヒト BCMA と比較して低いこと (3.1.1 参照) 等を踏まえ、より長期の反復投与毒性試験は実施されていない。本薬の投与に関連した毒性所見は認められず、無毒性量は 30 mg/kg/週と

判断された。カニクイザルを用いた 5 週間反復投与毒性試験における無毒性量での本薬の曝露量 (AUC_{168h}) は $3,549.19 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ であり、臨床曝露量¹¹⁾ と比較して 31 倍であった。

表 16 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	IV	5 週間 (QW) +回復 8 週間	0*、1、10、30	なし	30	4.2.3.2.2

*：生理食塩液

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、核膜を通過せず DNA 及び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

本薬の受胎能への影響について、申請者は、カニクイザルを用いた 5 週間反復投与毒性試験において雌雄生殖器に対する影響は認められなかったことから (5.2 参照)、本薬が受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

カニクイザル BCMA に対する本薬の結合親和性はヒト BCMA と比較して低いこと (3.1.1 参照)、カニクイザルを用いた 5 週間反復投与毒性試験において薬理作用を示唆する所見が認められないこと (5.2 参照) 等を踏まえ、本薬の胚・胎児発生に関する試験は実施されていない。

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

下記の報告等を踏まえると、本薬の作用機序から予測されるリスクとして、B 細胞リンパ球減少症、サイトカイン放出に関連する二次的な炎症作用等があり、妊婦又は発育中の胚・胎児に当該事象が発現した場合には、妊娠又は胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。

- 抗 CD20 抗体であるリツキシマブ (遺伝子組換え) を妊娠 20～50 日の雌カニクイザルに週 1 回反復 IV 投与した結果、胎児の脾臓及びリンパ節において B 細胞減少が認められたこと (Toxicol Sci 2011; 119: 116-25)
- 妊娠 7.5 日の雌マウスに IFN- γ 及び TNF- α を腹腔内投与した結果、高頻度で流産が誘発されたこと (J Immunol 1998; 160: 545-9)

¹¹⁾ 再発又は難治性の MM 患者を対象とした 1002 試験において、本薬 1.5 mg/kg を週 1 回 SC 投与したときの定常状態における AUC_{1au} ($116.33 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) (6.2.1.1 参照)

以上より、①妊娠する可能性のある女性には本薬投与中及び投与終了後5カ月間¹²⁾は適切な避妊を行うよう指導する旨、及び②妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい旨を、添付文書を用いて適切に注意喚起する。

5.6 局所刺激性試験

ウサギを用いた単回SC投与局所刺激性試験が実施された（表17）。投与部位に紅斑が認められたものの、本薬の投与に関連する有害な所見とは判断されず、本薬の局所刺激性による安全性上の懸念は低い、と申請者は説明している。

表17 局所刺激性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ (NZW)	肩甲骨部皮下に本薬（0 [*] 、10 mg/mL）を単回SC投与し、投与後72時間まで観察した後、試験4日に病理組織学的検査を実施	紅斑	4.2.3.6.1

*:右肩甲骨部に生理食塩液、左肩甲骨部に mmol/L %、%ポリソルベート20及び µg/mL エデト酸ナトリウム水和物を含む水溶液（pH）

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザル正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施された（表18）。ヒト及びカニクイザルのいずれにおいても、複数の器官及び組織の単核白血球の細胞膜及び細胞質に対する染色が認められ、予期しない組織への染色は認められなかった。

表18 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	陽性組織	添付資料 CTD
ヒト及びカニクイザル 正常組織	アセトン及びホルマリンで固定したヒト及びカニクイザル凍結組織切片並びにビオチンで標識した本薬（1、5 µg/mL）を用いて組織結合性を評価	ヒト： 骨髄・胃・小腸・結腸・リンパ節・脾臓・胸腺・扁桃・尿管・子宮内膜の単核白血球の細胞膜及び細胞質 カニクイザル： 胃・小腸・肺・リンパ節・脾臓・胸腺・扁桃の単核白血球の細胞膜及び細胞質	4.2.3.7.7.1
ヒト正常組織	アセトン及びホルマリンで固定したヒト凍結組織切片並びにビオチンで標識した本薬（4、20 µg/mL）を用いて組織結合性を評価	末梢血リンパ球・リンパ節・脾臓・胸腺・扁桃・結腸・食道・小腸・胃（腸管関連リンパ組織）・肺（気管支随伴リンパ組織）・卵巣・前立腺・皮膚の単核白血球の細胞膜及び細胞質	4.2.3.7.7.1

¹²⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和5年2月16日付け薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号）を踏まえ、PPK解析（6.2.4参照）により予測された、本薬を申請用法・用量でヒトへ投与した際の血清中本薬濃度の半減期（中央値：15日、5及び95パーセンタイル値：7及び33日）の5倍に相当する期間に基づき、より保守的に設定された。

5.7.2 *in vitro* 血清適合性試験

ヒト血清を用いた *in vitro* 血清適合性試験が実施された（表 19）。本薬による血清の沈殿は認められなかった。

表 19 *in vitro* 血清適合性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト血清	ヒト血清に本薬 0 [*] 、0.01、0.056、0.317、1.779、10 mg/mL を添加し、37℃で 40 分インキュベートした後、450 nm の吸光度を測定	沈殿なし	4.2.3.7.7.2 (参考)

*: ■ mmol/L ■ % ■ % ポリソルベート 20 及び ■ µg/mL エデト酸ナトリウム水和物を含む水溶液 (pH ■)

5.7.3 *in vitro* 溶血性試験

ヒト全血を用いた *in vitro* 溶血性試験が実施された（表 20）。本薬の溶血性は認められなかった。

表 20 *in vitro* 溶血性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト全血	ヒト全血に本薬 0 [*] 、0.01、0.056、0.317、1.779、10 mg/mL を添加し、37℃で 40 分インキュベートした後、溶血性の有無を評価	溶血性なし	4.2.3.7.7.3 (参考)

*: ■ mmol/L ■ % ■ %、0.04% ポリソルベート 20 及び ■ µg/mL エデト酸ナトリウム水和物を含む水溶液 (pH ■)

5.7.4 *in vitro* サイトカイン放出試験

ヒト全血を用いた *in vitro* サイトカイン放出試験が実施された（表 21）。IL-8、IFN- γ 及び TNF- α 濃度の高値が認められた。

表 21 *in vitro* サイトカイン放出試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト全血	希釈ヒト全血に本薬 0 [*] 、1.016、3.048、9.145、27.44、82.31、246.9、740.7、2,222、6,667、20,000 ng/mL を添加し、48 時間培養した後、サイトカインを測定	≥ 82.31 ng/mL : IL-8、IFN- γ 及び TNF- α 濃度高値	4.2.3.7.7.4 (参考)

*: リン酸緩衝生理食塩液

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 SC 投与製剤として、臨床試験用製剤及び市販予定製剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 22）。臨床試験用製剤（10 mg/mL）と市販予定製剤（10 mg/mL）との間で処方¹³⁾ が異なり、臨床試験用製剤（90 mg/mL）と市販予定製剤（90 mg/mL）は同一処方である。

¹³⁾ 緩衝液である ■ の濃度が異なる（臨床試験用製剤：■ mmol/L、市販予定製剤：■ mmol/L）。

表 22 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
臨床試験用製剤 (10 及び 90 mg/mL)	海外第 I / II 相試験 (1001 試験) * ¹ 国内第 I / II 相試験 (1002 試験) の第 I 相パート* ²
市販予定製剤 (10 及び 90 mg/mL)	海外第 I / II 相試験 (1001 試験) * ¹ 国内第 I / II 相試験 (1002 試験) の第 I 相パート* ² 及び第 II 相パート

*¹: 1001 試験は臨床試験用製剤を用いて開始し、市販予定製剤が利用可能となった時点で市販予定製剤に移行した、*²: 1002 試験の第 I 相パートは臨床試験用製剤を用いて開始し、市販予定製剤が利用可能となった時点で市販予定製剤に移行した

ヒト血清中の本薬の定量は ECL 法により行われた (定量下限: 0.50 ng/mL)。また、ヒト血清中の抗テクリスタマブ抗体の検出は ECL 法、及びヒト血清中の抗テクリスタマブ中和抗体の検出は HTRF 免疫測定法により行われた。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I / II 相試験 第 I 相パート (CTD 5.3.5.2.2 : 1002 試験<2021 年 2 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 9 月 22 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 14 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 0.06～1.5 mg/kg (漸増用量) をステップアップ投与後、1 サイクルを 21 日間とし、0.72～3 mg/kg (治療用量) を QW で SC 投与することとされ (詳細は表 28 参照)、血清中本薬濃度が検討された。なお、治療用量の投与開始日が第 1 サイクル 1 日目と設定された。

本薬の PK パラメータは表 23 のとおりであった。本薬 0.72～3 mg/kg を QW で SC 投与した際の曝露量は概ね用量に比例して増加した。本薬を 1.5 mg/kg を QW で投与した際の C_{max} 及び AUC_{tau} の比から算出した平均累積率は、それぞれ 3.17 及び 4.03 であった。

また、第 I 相パート及び第 II 相パートにおいて、本薬を申請用法・用量¹⁴⁾ で投与した患者 (30 例) において、本薬投与後の抗テクリスタマブ抗体が評価され、抗テクリスタマブ抗体が 1 例検出された。当該抗体は抗テクリスタマブ中和抗体であった。

表 23 本薬の PK パラメータ

測定時点	用量* ¹ (mg/kg)	n	C_{max} (µg/mL)	t_{max} * ² (h)	AUC_{tau} (µg·h/mL)
第 1 サイクル 1 日目	0.06/0.24/0.72	5	4.61±4.64	99.28 (67.57, 167.13)	586±656
	0.06/0.3/1.5	5	6.96±3.13	142.50 (69.55, 191.63)	907±524
	0.06/0.3/1.5/3	4	19.4±6.53	96.80 (24.00, 192.05)	2,577±772
第 3 サイクル 1 日目	0.06/0.3/1.5	4	19.1±6.01	46.32 (23.05, 68.30)	2,792±665
	0.06/0.3/1.5/3	3	39.0±10.8	46.62 (23.30, 48.20)	6,516±2,193

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

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I / II 相試験 第 I 相パート (CTD 5.3.5.2.1 : 1001 試験<2017 年 ■ 月～実施中 [データカットオフ日 : 2021 年 9 月 7 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 177 例 (PK 解析対象は 173 例) を対象に、本薬の PK 等を検討すること

¹⁴⁾ 本薬 0.06 及び 0.3 mg/kg (漸増用量) をステップアップ投与後に、1.5 mg/kg (治療用量) を QW で SC 投与

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、パート1（用量漸増）では、1 サイクルは、QW では 21 日間、Q2W では 28 日間とし、パート2（用量拡大）では、1 サイクルは 28 日間とし、以下のとおりとされ（詳細は表 30 参照）、血清中本薬濃度が検討された。なお、漸増用量が設定されている場合は、治療用量の投与開始日を第 1 サイクル 1 日目と設定された。

- パート1（用量漸増）：
 - 本薬 0.0003、0.0006、0.0012、0.0024、0.0048、0.0096 又は 0.0192 mg/kg を Q2W で IV 投与
 - 本薬 0.0192 又は 0.0384 mg/kg を QW で IV 投与
 - 0.0192～0.24 mg/kg（漸増用量）をステップアップ投与後、0.0384～0.72 mg/kg（治療用量）を QW で IV 投与
 - 0.02～1.5 mg/kg（漸増用量）をステップアップ投与後、0.08～6 mg/kg（治療用量）を QW で SC 投与
 - 0.03～1.5 mg/kg（漸増用量）をステップアップ投与後、6 mg/kg（治療用量）を Q4W で SC 投与
 - 第 1 及び 2 サイクルは本薬 150 mg を QW、第 3 サイクル以降は本薬 300 mg を Q2W で SC 投与
- パート2（用量拡大）：
 - 0.01～0.3 mg/kg（漸増用量）をステップアップ投与後、0.72 若しくは 1.5 mg/kg（治療用量）を QW で IV 又は SC 投与

パート1（用量漸増）において、本薬を QW で IV 投与又は SC 投与したときの PK パラメータは表 24 のとおりであり、本薬を SC 投与したときの血清中濃度推移は図 2 のとおりであった。定常状態（第 3 サイクル 1 日目）の AUC_{tau} から算出した、本薬 SC 投与時における絶対的 BA は 69.2%であった。

また、本薬を申請用法・用量¹⁴⁾で投与した患者（146 例）において、本薬投与後に抗テクリスタマブ抗体が評価され、抗テクリスタマブ抗体は検出されなかった。

表 24 本薬の PK パラメータ

	投与経路	用量* (mg/kg)	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} * ² (h)	AUC _{tau} (μg・h/mL)	
第 1 サイクル 1 日目	IV* ³	0.0192/0.0384	4	1.05±0.320	0.13 (0.08, 5.80)	83.4±30.1	
		0.02/0.0576	9	1.55±0.808	1.67 (0.01, 5.69)	132±78.4	
		0.02/0.08	11	2.22±0.915	0.17 (0.04, 2.17)	151±47.9	
		0.02/0.0576/0.08	5	2.27±1.01	0.17 (0.11, 5.60)	219±123	
		0.02/0.06/0.12	5	3.44±1.24	1.99 (0.10, 2.10)	287±140	
		0.01/0.06/0.18	6	4.65±1.64	1.23 (0.04, 2.14)	327±158	
		0.01/0.06/0.27	7	6.20±2.25	0.27 (0.15, 2.01)	523±196	
		0.01/0.06/0.24/0.72	7	19.9±4.74	1.84 (0.00, 2.00)	1,595±569	
	SC	0.02/0.08	6	0.347±0.221	130.96 (94.12, 166.98)	48.3±31.0	
		0.04/0.08/0.24	7	1.07±0.666	83.11 (46.42, 97.00)	146±92.4	
0.06/0.24/0.72		4	5.65±2.36	117.84 (66.02, 168.98)	747±334		
0.06/0.3/1.5		12	8.34±4.91	72.12 (48.35, 168.68)	1,159±672		
0.06/0.3/1.5/3		5	19.0±10.8	66.15 (45.13, 166.73)	2,596±1,352		
第 3 サイクル 1 日目	IV* ³	0.0192/0.0384	3	1.46±0.212	1.85 (0.03, 2.05)	123±12.0	
		0.02/0.0576	6	1.76±0.419	1.00 (0.00, 2.03)	157±40.4* ⁴	
		0.02/0.08	8	2.29±0.858	0.35 (0.03, 2.10)	197±109	
		0.02/0.0576/0.08	2	4.59、5.22	1.07、2.05	370、385	
		0.02/0.06/0.12	2	3.52、4.02	0.15、2.42	306、387	
		0.01/0.06/0.18	4	7.01±3.03	1.02 (0.00, 1.95)	532±381* ⁵	
		0.01/0.06/0.27	7	9.60±2.15	0.15 (0.03, 2.17)	860±342* ⁶	
		0.01/0.06/0.24/0.72	4	25.7±5.82	0.13 (0.07, 0.15)	2,471±284* ⁵	
	SC	0.02/0.08	5	1.03±0.707	48.17 (45.73, 73.38)	163±110* ⁴	
		0.04/0.08/0.24	4	2.02±1.00	60.86 (47.40, 94.25)	277±135	
		0.06/0.24/0.72	1	8.89	67.53	1,176	
		0.06/0.3/1.5	6	24.8±12.7	47.49 (44.83, 70.38)	4,022±2,059* ⁷	
		0.06/0.3/1.5/3	1	46.1	66.78	7,186	

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1: 漸増用量 (1、2 又は 3 用量設定)、治療用量の順に示す、*2: 中央値 (最小値, 最大値)、*3: 本薬 0.0192 又は 0.0384 mg/kg を QW で IV 投与した結果については、ステップアップ投与を行っていないことから記載を省略した、*4: n=4、*5: n=3、*6: n=6、*7: n=5

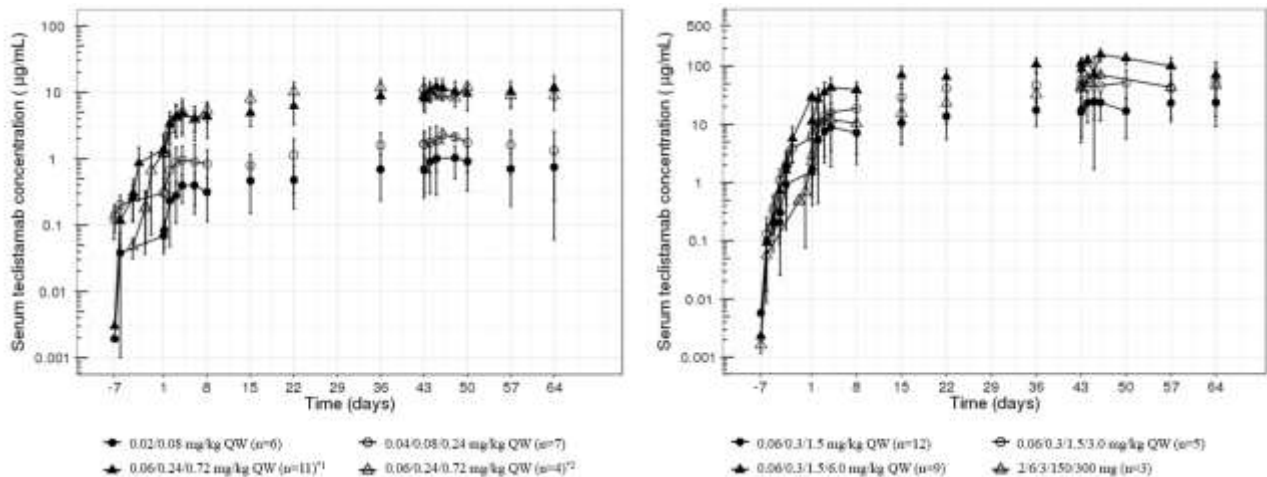


図 2 血清中本薬濃度推移

用量は漸増用量 (1、2 又は 3 用量設定)、治療用量の順に示す、*1: 初回治療用量投与の 7 日前及び 4 日前に、それぞれ本薬 0.06 及び 0.24 mg/kg を投与した。*2: 初回治療用量投与の 5 日前及び 2 日前に、それぞれ本薬 0.06 及び 0.24 mg/kg を投与した。

6.2.3 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I / II 相試験 (1001 試験) において、心電図測定時点の血清中本薬濃度と QTcF との関連の評価

が可能であった 173 例のデータ、及び血清中本薬濃度と Δ QTcF との関連の評価が可能であった 169 例のデータに基づき、血清中本薬濃度と QTcF 及び Δ QTcF との関連について検討された。その結果、血清中本薬濃度と QTcF 及び Δ QTcF との間に明確な関連は認められなかった。

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

6.2.4 PPK 解析

海外第 I / II 相試験（1001 試験）で得られた本薬投与時の PK データ（338 例、4,840 測定時点）¹⁵⁾ 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 7.3.0）。なお、本薬の PK は、1 次吸収過程並びに時間非依存性（IgG の非特異的クリアランスを表す CL_1 ）及び時間依存性（標的介在性クリアランスの変化を表す CL_2 ）消失経路を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、 CL_1 、 V_1 及び V_2 に体重の影響を組み込んだ基本モデルを用いて、① CL_1 、② CL_2 （ CL_1 の初期値）及び③ V_1 に対する共変量として、それぞれ①PD-1 阻害剤又は PD-L1 阻害剤の前治療歴、骨髄腫の型、腎機能（正常、軽度、又は中程度若しくは重度）、ISS 病期分類、人種（白人、黒人又はその他の人種）、ECOG スコア（0 又は 1 以上）、 CL_{cr} 、ALT 及び総 T 細胞数、②性別、骨髄腫の型、ISS 病期分類、 CL_{cr} 、溶解性病変、ALP 及び骨髄形質細胞割合、並びに③骨髄腫の型、ISS 病期分類、ECOG スコア、溶解性病変及び細胞遺伝的リスクが検討された。その結果、本薬の① CL_1 及び② CL_2 に対する共変量として、それぞれ①ISS 病期分類及び骨髄腫の型、並びに②骨髄腫の型が選択された。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。

- 本薬を申請用法・用量¹⁴⁾で投与したときの体重 62 kg 未満の患者に対する 85.5 kg 超の患者における $C_{ave,1stdose}$ 及び $C_{trough,ss}$ の幾何平均比 [95%CI] は、それぞれ 1.25 [1.09, 1.42] 及び 1.19 [1.00, 1.42] と推定され、体重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、体重が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低い。
- 本薬を申請用法・用量¹⁴⁾で投与したときの ISS 病期 I の患者に対する①ISS 病期 II の患者及び②ISS 病期 III の患者における $C_{ave,1stdose}$ 及び $C_{trough,ss}$ の幾何平均比 [95%CI] は、それぞれ①0.83 [0.75, 0.92] 及び 0.74 [0.65, 0.84] 並びに②0.71 [0.62, 0.80] 及び 0.58 [0.49, 0.68] と推定され、本薬の曝露量は ISS 病期 II 及び III の患者で低値を示したものの、1001 試験において ISS 病期分類別の本薬の有効性に明確な差異は認められなかったこと¹⁶⁾ 及び曝露 - 反応解析の結果、本薬の曝露量と奏効率との間に明確な関連は認められなかったこと（6.2.5.1 参照）から、ISS 病期分類が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低い。
- 本薬を申請用法・用量¹⁴⁾で投与したときの非 IgG 型骨髄腫を有する患者に対する IgG 型骨髄腫を

¹⁵⁾ 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：74.3 (41.0, 139) kg、 CL_{cr} ：79.8 (24.6, 263) mL/min、ALT：16.1 (4.00, 136) U/L、ALP：64.0 (51.0, 83.0) U/L、総 T 細胞数：388 (16.9, 2370) / μ L、人種（黒人 31 例、アジア人 6 例、白人 282 例、その他 19 例）、腎機能 (mL/min/1.73m²)（90 以上 101 例、60 以上 90 未満 153 例、30 以上 60 未満 83 例、30 未満 1 例）、溶解性病変（有り 284 例、無し 51 例、欠測 3 例）、ECOG スコア（0：121 例、1：216 例、3：1 例）、性別（男性 188 例、女性 150 例）、ISS 病期分類（I 型 165 例、II 型 109 例、III 型 59 例、欠測 5 例）、細胞遺伝的リスク（標準リスク 209 例、高リスク 81 例、欠測 48 例）、骨髄腫の型（IgG 型 173 例、非 IgG 型 165 例）、骨髄形質細胞割合（30 以下 224 例、30 超 60 未満 47 例、60 以上 56 例、欠測 11 例）%、PD-1 阻害剤又は PD-L1 阻害剤の前治療歴（有り 22 例、その他 316 例）

¹⁶⁾ 1001 試験における ISS 病期が① I（37 例）、② II（94 例）及び③ III（11 例）の各患者集団における奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ①75.7 [58.8, 88.2]、②58.5 [47.9, 68.6] 及び③45.5 [16.7, 76.6] であった。

有する患者における $C_{ave,1stdose}$ 及び $C_{trough,ss}$ の幾何平均比 [95%CI] は、それぞれ 0.68 [0.62, 0.74] 及び 0.66 [0.59, 0.74] と推定され、本薬の曝露量は IgG 型骨髄腫を有する患者で低値を示したものの、1001 試験において骨髄腫の型 (IgG 型又は非 IgG 型) で有効性に明確な差異は認められなかったこと¹⁷⁾ 等から、骨髄腫の型が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低い。

6.2.5 曝露量と有効性及び安全性との関連

海外第 I / II 相試験 (1001 試験) の結果に基づき、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、本薬の曝露量は PPK 解析 (6.2.4 参照) により推定された。

6.2.5.1 曝露量と有効性との関連

本薬の曝露量 ($C_{ave, 1st dose}$ 及び $C_{trough, 4doses}$) と奏効率との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量と奏効率との間に明確な関連は認められなかった。

本薬の曝露量 ($C_{ave, 1st dose}$ 及び $C_{trough, 4doses}$) と PFS、奏効期間及び OS との関連について Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて検討された。その結果、 $C_{trough, 4doses}$ の増加に伴い、OS が延長する傾向が認められたものの、本解析に用いた試験データでは OS の 95%CI の上限値を推定できていないことから、結果の解釈には限界があると考え、と申請者は説明している。また、本薬の曝露量 ($C_{ave, 1st dose}$ 及び $C_{trough, 4doses}$) と PFS 及び奏効期間との間、並びに本薬の $C_{ave, 1st dose}$ と OS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.5.2 曝露量と安全性との関連

本薬の曝露量 ($C_{max, 1st dose}$ 及び $C_{max, 4doses}$) と Grade 3 以上の貧血、好中球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症、白血球減少症及び感染症、並びに全 Grade 及び Grade 2 以上の CRS の発現割合との関連について検討された。その結果、貧血以外の有害事象の発現割合と本薬の曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

本薬の曝露量が低い患者ほど Grade 3 以上の貧血を発現する割合が高い傾向が認められたものの、当該結果は ISS 病期 I の患者と比較して ISS 病期 II 又は III の患者で Grade 3 以上の貧血の発現割合が高いこと、及び ISS 病期 I の患者と比較して ISS 病期 II 又は III の患者で本薬の曝露量が低下すること (6.2.4 参照) によるものと考え、と申請者は説明している。

6.2.6 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、以下の点等を考慮すると、腎機能又は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。

- 本薬は抗体医薬品であり、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、消失すること
- PPK 解析において、CLcr 及び ALT は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと (6.2.4 参照)

¹⁷⁾ 1001 試験における骨髄腫の型が IgG 型 (81 例) 及び非 IgG 型 (69 例) の各患者集団における奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 63.0 [51.5, 73.4] 及び 60.9 [48.4, 72.4] であった。

6.2.7 本薬の PK の国内外差

国内第 I / II 相試験 (1002 試験) 及び海外第 I / II 相試験 (1001 試験) において、日本人患者及び外国人患者に本薬を SC 投与した際の PK パラメータは表 25 のとおりであり、日本人患者と外国人患者との間で本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと等から、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、と申請者は説明している。

表 25 本薬の PK パラメータ

測定時点	用量*1 (mg/kg)	患者	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} *4 (h)	AUC _{tau} (µg·h/mL)
第 1 サイクル 1 日目	0.06/0.24/0.72	日本人	5	4.61±4.64	99.28 (67.75, 167.13)	586±656
		外国人*2	4	5.65±2.36	117.84 (66.02, 168.98)	747±334
	0.06/0.3/1.5	日本人	5	6.96±3.13	142.50 (69.55, 191.63)	907±524
		外国人*3	40	8.74±3.65	72.02 (45.83, 192.73) *5	1,169±481*6
	0.06/0.3/1.5/3*2	日本人	4	19.4±6.53	96.80 (24.00, 192.05)	2,577±772
		外国人	5	19.0±10.8	66.15 (45.13, 166.73)	2,596±1,352
第 3 サイクル 1 日目	0.06/0.24/0.72	外国人*2	1	8.89	67.53	1,176
		日本人	4	19.1±6.01	46.32 (23.05, 68.30)	2,792±665
	0.06/0.3/1.5	外国人*3	15	25.3±11.1	48.88 (00.00, 165.52)	3,905±1,748*7
		日本人	3	39.0±10.8	46.62 (23.30, 48.20)	6,516±2,193
	0.06/0.3/1.5/3	日本人	3	39.0±10.8	46.62 (23.30, 48.20)	6,516±2,193
		外国人*2	1	46.1	66.78	7,186

平均値±標準偏差、*1: 漸増用量 (2 又は 3 用量設定)、治療用量の順に示す、*2: 1001 試験第 I 相パートのパート 1 (用量漸増) の結果、*3: 1001 試験第 I 相パートのパート 1 (用量漸増) 及びパート 2 (用量拡大) の結果、*4: 中央値 (最小値, 最大値)、*5: 1 例については、第 1 サイクルの第 8 日目に予定されていた本薬の投与が行われず、翌日の第 1 サイクルの第 9 日目に投与された、*6: n=38、*7: n=13

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、「6.R.2 薬物動態学的相互作用について」の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 開発過程における製剤の処方変更の影響について

申請者は、開発過程における 10 mg/mL 製剤の処方変更の影響について、以下のように説明している。

国内第 I / II 相試験 (1002 試験) の第 II 相パートでは、すべての患者に対して市販予定製剤が投与された一方で、海外 I / II 相試験 (1001 試験) の第 II 相パートの実施中に臨床試験用製剤から市販予定製剤への切替えを行った。

下記の点から、開発過程における製剤の処方変更による本薬の海外 I / II 相試験 (1001 試験) の第 II 相パートの成績の評価に影響はないと考える。なお、海外第 I / II 相試験 (1001 試験) の第 II 相パートにおいて 10 mg/mL 製剤は漸増用量 (0.06 又は 0.3 mg/kg) 投与時のみに使用されていたことを踏まえ、本薬の臨床使用時には 10 mg/mL 製剤を漸増用量 (0.06 又は 0.3 mg/kg) 投与時のみに使用する旨を、添付文書を用いて注意喚起する。

- 10 mg/mL 製剤の処方変更の内容は、緩衝液である [] の濃度の変更 (臨床試験用製剤: [] mmol/L、市販予定製剤: [] mmol/L) であるが、[] は SC 投与後に速やかに体液中に拡散することから、[] 濃度の変更は本薬の BA 及び吸収速度に影響を及ぼさないと考えること
- 海外第 I / II 相試験 (1001 試験) の第 I 相パートにおいて、10 mg/mL の臨床試験用製剤 ([] の濃度: [] mmol/L) と、10 mg/mL の市販予定製剤と [] の濃度 ([] mmol/L) が同じである 90 mg/mL の臨床試験用製剤を投与したときの PK パラメータを比較した結果、本薬の AUC_{tau} 及び t_{max} は同程度であったこと (表 26) から、[] 濃度の変更は本薬の BA 及び吸収速度に影響を及ぼさないと

考えること

表 26 本薬の PK パラメータ

製剤	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{*2} (h)	AUC _{tau} (μg・h/mL)
10 mg/mL 臨床試験用製剤 ^{*1}	7	4.71±2.87	70.20 (43.50, 165.50)	727±390
90 mg/mL 臨床試験用製剤 ^{*1}	7	5.78±1.31	72.03 (71.77, 115.75)	774±204

平均値±標準偏差、*1：本薬 0.06 及び 0.24 mg/kg（漸増用量）をステップアップ投与後、1 サイクルを 21 日間として、0.72 mg/kg（治療用量）を QW で SC 投与した時の本薬の PK パラメータが検討された、*2：中央値（最小値，最大値）

- 海外第 I / II 相試験（1001 試験）の第 II 相パートの初回の治療用量投与前に認められた有害事象¹⁸⁾について、①市販予定製剤を投与した患者（58 例）及び②臨床試験用製剤を投与した患者（105 例）における、重篤な有害事象、Grade3 以上の有害事象及び本薬の休薬に至った有害事象の発現割合¹⁹⁾は、それぞれ①5.2、60.3 及び 19.0%並びに②5.7、55.2 及び 20.0%であり、製剤間で安全性に明確な差は認められなかったこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

10 mg/mL の臨床試験用製剤と 10 mg/mL の市販予定製剤との間の相対的 BA を直接比較検討した結果は得られておらず、10 mg/mL の市販予定製剤と臨床試験用製剤との間で本薬の BA 及び吸収速度に明確な差がないと結論付けることは困難であると考ええる。しかしながら、10 mg/mL 製剤は漸増用量（0.06 又は 0.3 mg/kg）投与時のみに使用されること、及び 10 mg/mL の市販予定製剤の安全性に関する申請者の説明を踏まえると、開発過程における製剤の処方変更による影響に関する申請者の説明は受入れ可能であると判断した。

6.R.2 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

①CRS 発現時には IL-6 等のサイトカインの放出により CYP の発現が低下する可能性があること（Gastroenterology 1995; 109: 1589-99）、②海外第 I / II 相試験（1001 試験）における本薬を申請用法・用量¹⁴⁾で投与したときの平均血清中 IL-6 濃度の推移（図 3）等を考慮すると、本薬の漸増用量の投与開始から 2 回目の治療用量投与前まで、又は CRS が発現している期間における、治療域の狭い CYP 基質との併用投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書において注意喚起する。

¹⁸⁾ 市販予定製剤を投与した患者、臨床試験用製剤を投与した患者及び臨床試験用製剤から市販予定製剤に切替えを行った患者において、死亡に至った有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象については、いずれも認められなかった。

¹⁹⁾ 臨床試験用製剤から市販予定製剤に切替えを行った患者（2 例）における、重篤な有害事象、Grade3 以上の有害事象及び本薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 50、100、及び 50%であった。臨床試験用製剤から市販予定製剤に切替えを行った患者の症例数は極めて限られていることから検討に限界はある旨を申請者は説明している。

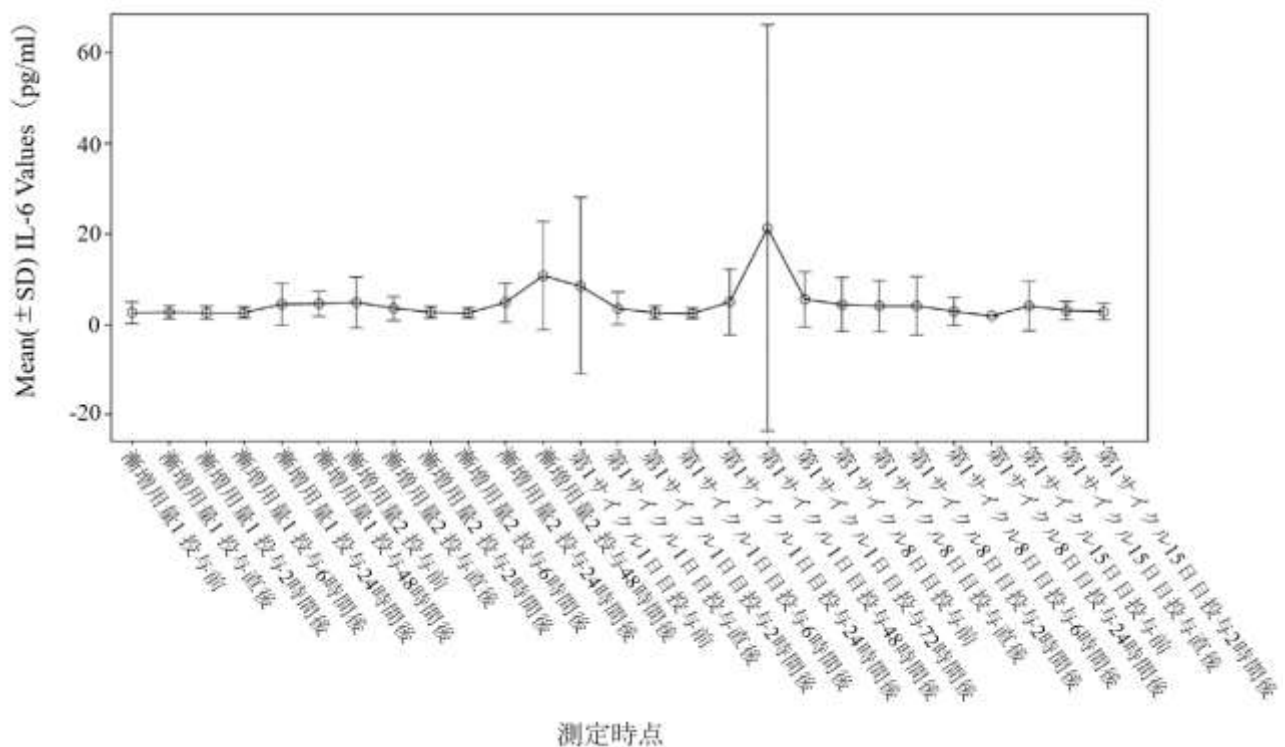


図3 本薬を申請用法・用量で投与した際の血清中 IL-6 濃度推移
 漸増用量 1 : 0.06 mg/kg、漸増用量 2 : 0.3 mg/kg、第 1 サイクル以降は治療用量 : 1.5 mg/kg

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の投与開始から 2 回目の治療用量投与前までの期間を併用に注意を要する期間と設定することについて、申請者の説明を了承した。一方で、CRS 発現時に関する注意喚起については、サイトカインにより CYP の発現が抑制された後に CYP の活性が回復するまでには時間を要することを考慮すると、CRS 発現時のみならず、CRS 発現後の一定期間は注意を要すると考えられる。したがって、CRS を発現している期間に加え、CRS 発現後の一定期間についても治療域の狭い CYP 基質との併用投与には注意が必要である旨を、添付文書を用いて注意喚起することが適切であると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 27 に示す試験が提出された。

表 27 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	1002 試験	I / II	再発又は難 治性のMM 患者	第 I 相パート : 14 ①コホート 1 : 5 ②コホート 2 : 5 ③コホート 3 : 4 第 II 相パート : 26	第 I 相パート*3 : ①本薬 0.06、0.24 及び 0.72 mg/kg をステップアッ プ投与後、0.72 mg/kg を QW で SC 投与*4 ②本薬 0.06、0.3 及び 1.5 mg/kg をステップアッ プ投与後、1.5 mg/kg を QW で SC 投与*4 ③本薬 0.06、0.3 及び 1.5 mg/kg をステップアッ プ投与後、3 mg/kg を QW で SC 投与*4 第 II 相パート : 本薬 0.06、0.3 及び 1.5 mg/kg をステップアッ プ投与後、1 サイクルを 28 日間とし、1.5 mg/kg を QW で SC 投与*4	有効性 安全性 PK
	海外	1001 試験	I / II	再発又は難 治性のMM 患者	第 I 相パート : 177 パート 1 (用量漸増) : 141 ①IV 群 : 76 ②SC 群 : 65 パート 2 (用量拡大) : 36 ③IV 群 : 8 ④SC 群 : 28 第 II 相パート : 165 コホート A*1 : 125 コホート C*2 : 40	第 I 相パート*3 : ① • 本薬 0.0003~0.0192 mg/kg を Q2W 若しくは 0.0192~0.0384 mg/kg を QW で IV 投与 • 本薬 0.0192~0.24 mg/kg をステップアッ プ投与後、0.0384~0.72 mg/kg を QW で IV 投与 ② • 本薬 0.02~1.5 mg/kg をステップアッ プ投与後、0.08~6 mg/kg を QW で SC 投与 • 本薬を第 1 及び 2 サイクルは 150 mg を QW、第 3 サイクル以降は 300 mg を Q2W で SC 投与 ③本薬 0.01、0.06、0.24 及び 0.72 mg/kg をステッ プアッ プ投与後、0.72 mg/kg を QW で IV 投与*5 ④本薬 0.06、0.3 及び 1.5 mg/kg をステッ プアッ プ投与後、1.5 mg/kg を QW で SC 投与*5 第 II 相パート (コホート A 及び C 共通) : 本薬 0.06、0.3 及び 1.5 mg/kg をステッ プアッ プ投与後、1 サイクルを 28 日間とし、1.5 mg/kg を QW で SC 投与*6	有効性 安全性 PK

*1 : BCMA を標的とした治療による前治療歴のない患者、*2 : BCMA を標的とした治療による前治療歴のある患者、*3 : 1 サイクルを 21 日間 (QW 投与の場合) 又は 28 日間 (Q2W 投与の場合) とする、*4 : PR 以上の奏効が 6 カ月以上認められた場合、投与間隔を Q2W に変更可、*5 : 4 サイクル以上の本薬投与後に PR 以上の奏効が認められた場合、投与間隔を Q2W に変更可、*6 : CR/sCR (stringent CR) が 6 カ月以上認められた場合、投与間隔を Q2W に変更可

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 1002 試験<2021 年 2 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 9 月 22 日] >)

再発又は難治性の MM 患者²⁰⁾ (目標症例数 : 第 I 相パート 14~24 例、第 II 相パート²¹⁾ 約 24 例²²⁾) 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、国内 15 施設で実施された。

用法・用量は、パート別に、以下のとおり設定され、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、投与を継続することとされた。なお、治療用量の投与開始日が第 1 サイクル 1 日目と設定された。また、本薬 0.72、1.5 又は 3 mg/kg (治療用量) の QW 投与を実施し、PR 以上の奏効が 6 カ月以上持続している場合、投与間隔を Q2W へ変更可能とされた²³⁾。なお、漸増用量投与から初回の治療用量投与時までの各投与の投与間隔は 2~4 日間とされ、本薬投与開始後 4~12 日目 (第 II 相パートは 4~8 日目) に初回の治療用量を投与することとされた。

<第 I 相パート>

表 28 に従って、本薬 0.06~1.5 mg/kg (漸増用量) をステップアップ投与後、1 サイクルを 21 日間とし、0.72~3 mg/kg (治療用量) が QW で SC 投与された²⁴⁾。

表 28 1002 試験の第 I 相パートにおけるステップアップ投与時の本薬の用法・用量

コホート	漸増用量 (mg/kg)			治療用量 (mg/kg)
	初回	2 回目	3 回目	
コホート 1	0.06	0.24	—	0.72
コホート 2	0.06	0.3	—	1.5
コホート 3	0.06	0.3	1.5	3

— : 投与なし

<第 II 相パート>

本薬 0.06 及び 0.3 mg/kg (漸増用量) をステップアップ投与後、1 サイクルを 28 日間とし、1.5 mg/kg (治療用量) が QW で SC 投与された。

²⁰⁾ 第 I 相パートでは、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品による治療歴を有する患者、第 II 相パートでは、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品を含む少なくとも 3 レジメンによる治療歴を有する患者が対象とされた。なお、いずれのパートでも BCMA を標的とした治療による治療歴のある患者は除外された。なお、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品を含む 2 レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者は、1001 試験 (併合 RP2D) では、第 I 相パートに 3 例、第 II 相パートコホート A に 2 例、1002 試験では第 I 相パートに 1 例が組み入れられた。

²¹⁾ 治験実施計画書改訂第 4 版 (20 年 月 日付け) において、第 II 相パートが追加された。

²²⁾ 再発又は難治性の MM 患者を対象とした selinexor 又は belantamab mafodotin (いずれも本邦未承認) の臨床試験における閾値奏効率は 10~15%であったこと (N Engl J Med 2019; 381: 727-38 及び Lancet Oncol 2020; 21: 207-21)、本邦において IMiDs、PI、及び抗 CD38 抗体医薬品を含む治療歴を有する再発又は難治性の MM に対する標準的治療は確立していないこと等を踏まえ、閾値奏効率を 20%と設定し、期待奏効率を 50%以上と仮定した場合、有意水準片側 0.025 の下で検出力が約 85%と算出された。

²³⁾ 治験実施計画書改訂第 4 版 (20 年 月 日付け) において、第 II 相パートでは、CR 以上の奏効が 6 カ月以上持続しており、治験依頼者の承認を得た場合に、投与間隔を QW から Q2W へ変更可能と規定されたが (第 I 相パートでは投与間隔の変更の規定は設定されなかった)、治験実施計画書改訂第 8 版 (20 年 月 日付け) において、投与間隔の変更は PR 以上の奏効が 6 カ月以上持続しており、治験依頼者の承認を得た場合に變更されるとともに、第 I 相パートでも第 II 相パートと同一の規定が追加された。なお、当該治験実施計画書改訂第 8 版の改訂前に投与間隔を Q2W へ変更された患者はいなかった。

²⁴⁾ 1002 試験第 I 相パートのコホート 4 として、本薬 0.06、0.3 及び 1.5 mg/kg (漸増用量) をステップアップ投与後、1 サイクルを 21 日間 (QW 投与の場合) 又は 28 日間 (Q2W 又は Q4W 投与の場合) とし、6.0 mg/kg (治療用量) を第 1~2 サイクルでは QW、第 3~6 サイクルでは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で SC 投与するコホートが設定されていたが、患者の組入れは行われなかった。

本試験に登録された 40 例（第 I 相パート：14 例、第 II 相パート：26 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。このうち、第 I 相パートの 14 例全例が DLT の評価対象とされた。また、本試験の第 II 相パートに登録された 26 例全例が有効性の解析対象とされた。

DLT の評価期間とされた、第 I 相パートの本薬投与開始後 28 日間（コホート 1 及び 2）又は 31 日間（コホート 3）において、DLT は認められなかった。

本試験の第 II 相パートにおける主要評価項目は、IMWG 規準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づく CA 判定²⁵⁾ による奏効率とされた。有効性について、第 II 相パートにおける主要評価項目とされた IMWG 規準に基づく CA 判定による奏効率は、表 29 のとおりであった。

表 29 最良総合効果及び奏効率
(CA 判定、有効性解析対象集団、2023 年 9 月 22 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%) 26 例
sCR	11 (42.3)
CR	1 (3.8)
VGPR	4 (15.4)
PR	4 (15.4)
MR	0
SD	3 (11.5)
PD	1 (3.8)
NE	2 (7.7)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR) (奏効率 [95%CI] * (%))	20 (76.9 [56.4, 91.0])

* : Exact法により算出

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、第 I 相パートでは認められず、第 II 相パートにおいて 3/26 例 (11.5%) に認められた。疾患進行による死亡 1 例を除く死因は、大腸穿孔及び多臓器機能不全症候群各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1-1、5.3.5.2.1-2、5.3.5.2.1-3 : 1001 試験<2017 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 2021 年 9 月 7 日、2023 年 1 月 4 日²⁶⁾ 及び 2023 年 8 月 22 日] >)

²⁵⁾ CA 判定、IRC 判定及び治験担当医師判定はいずれも IMWG 規準に基づき治療効果が判定される。CA 判定、IRC 判定及び治験担当医師判定のいずれにおいても、血液検体及び尿検体の評価については、中央測定機関で測定されたデータが用いられ、骨髓検体及び画像データ（髄外性形質細胞腫及び溶骨性病変の評価）については、治験実施機関で測定されたデータが用いられる。骨髓検体及び画像データ（髄外性形質細胞腫及び溶骨性病変の評価）については、治験担当医師判定では治験実施医療機関での測定結果の原資料、CA 判定及び IRC 判定では原資料ではなく電子症例報告書に入力された測定データが用いられる。また、IRC 判定は、外部医師の評価結果に基づき治療効果が判定されるが、CA 判定は、IMWG 規準に基づき作成された治療効果判定アルゴリズムであり、IMWG 規準で明確にされていない基準（腫瘍に起因する Involved FLC が検出限界以下であった場合の取扱い等の評価者の解釈又は運用によって判定に差異が生じる可能性がある項目）について、統計解析計画書別添（アルゴリズムの定義書）で定義を明確にした上で治療効果が判定される。

²⁶⁾ 奏効が認められた患者において本薬の投与間隔の変更を検討した際の有効性を検討することを目的とした追加解析

再発又は難治性の MM 患者（目標症例数：第 I 相パート²⁷⁾（パート 1（用量漸増）：約 200 例²⁸⁾、パート 2（用量拡大）：最大 40 例、第 II 相パート²⁹⁾（コホート A（BCMA を標的とした治療による治療歴のない患者）約 100 例³⁰⁾、コホート C（BCMA を標的とした治療による治療歴のある患者）約 34 例³¹⁾）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、海外 39 施設で実施された。

用法・用量は、パート別に、以下のとおり設定され、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、投与が継続された。なお、漸増用量が設定されている場合は、治療用量の投与開始日が第 1 サイクル 1 日目と設定された。また、奏効が認められた患者³²⁾において投与間隔を Q2W 及び Q4W へ変更可能とされた。なお、第 II 相パートでは、漸増用量投与から初回の治療用量投与時までの各投与の投与間隔は 2～4 日間とされ、本薬投与開始後 4～8 日目に初回の治療用量を投与することとされた³³⁾。

<第 I 相パート>

パート 1（用量漸増）では、1 サイクルは、QW では 21 日間、Q2W では 28 日間とし、パート 2（用量拡大）では、1 サイクルは 28 日間とする。

- パート 1（用量漸増）：
 - 本薬 0.0003、0.0006、0.0012、0.0024、0.0048、0.0096 又は 0.0192 mg/kg を Q2W で IV 投与
 - 本薬 0.0192 又は 0.0384 mg/kg を QW で IV 投与

²⁷⁾ 治験実施計画書初版（20 年 月 日付け）では、第 I 相パートは IMiDs 及び PI を含む少なくとも 2 レジメンによる治療歴を有する患者が対象とされたが、治験実施計画書改訂第 10 版（20 年 月 日付け）において、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品による治療歴を有する患者に変更された。

²⁸⁾ 治験実施計画書初版において、パート 1（用量漸増）の目標症例数は最大 12 例と設定されたが、DLT の発現頻度及び RP2D の決定時期を踏まえ、治験実施計画書改訂第 11 版（20 年 月 日付け）において、約 200 例（IV 群：約 100 例、SC 群：約 100 例）に変更された。

²⁹⁾ 治験実施計画書改訂第 9 版（20 年 月 日付け）において、第 II 相パートが追加された。コホート A では、①IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品を含む少なくとも 3 レジメンによる治療歴を有する患者、又は②IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品の前治療歴があり、IMiDs 及び PI に対して難治性の患者が対象とされたが、治験実施計画書改訂第 10 版（20 年 月 日付け）において、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品を含む少なくとも 3 レジメンによる治療歴を有する患者に変更された。コホート C では、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品及び抗 BCMA 療法を含む少なくとも 3 レジメンによる治療歴を有する患者が対象とされた。なお、IMiDs 2 剤、PI 2 剤及び抗 CD38 抗体医薬品を含む 4 ライン以上の治療歴を有する患者を対象としたコホート B が設定されていたが、患者の組入れは行われなかった。

³⁰⁾ 再発又は難治性の MM 患者を対象としたカルフィゾミブ、selinexor 又は belantamab mafodotin（いずれも本邦未承認）等の臨床試験において、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品を含む治療歴を有する患者の奏効率が 19～31%であったこと（Leukemia 2017; 31: 107-14、N Engl J Med 2019; 381: 727-38、Lancet Oncol 2020; 21: 207-21 等）を参考に、閾値奏効率を 30%と設定し、期待奏効率を 45%以上と仮定した場合、有意水準片側 0.025 の下で検出力が約 85%と算出された。

³¹⁾ 再発又は難治性の MM 患者を対象とした selinexor 又は belantamab mafodotin（いずれも本邦未承認）の臨床試験における閾値奏効率は 10～15%であったこと（N Engl J Med 2019; 381: 727-38 及び Lancet Oncol 2020; 21: 207-21）を参考に、閾値奏効率を 15%と設定し、期待奏効率を 35%以上と仮定した場合、有意水準片側 0.025 の下で Simon の 2 段階デザインに基づく検出力を 80%担保するための必要な評価可能例数は 34 例と算出された。なお、評価不能例を 10%と仮定し、約 38 例の組入れが計画された。

³²⁾ 治療用量での投与間隔について、治験実施計画書改訂第 5 版（20 年 月 日付け）において、投与間隔の変更の規定が追加され、①6 カ月以上の本薬投与後に CR 以上の奏効が確認された患者、又は②1 年以上の CR が持続していた患者は、治験依頼者の承認を得た場合に本薬の投与間隔を QW から Q2W へ変更可能とした。その後、治験実施計画書改訂第 9 版（20 年 月 日付け）において、以下の規定に変更された。

- 第 I 相パートでは、4 サイクル以上の本薬投与後に PR 以上の奏効が確認された患者において Q2W に変更可能とされ、その後治験依頼者の承認を得た患者において Q4W に変更可能とされた。
- 第 II 相パートでは、6 カ月以上の CR 又は sCR が認められた患者において Q2W に変更可能とされ、その後第 12 サイクル又はそれ以降に CR 以上の奏効が確認され、かつ 6 カ月以上 Q2W 投与を継続しており、治験依頼者の承認を得た患者において Q4W に変更可能とされた。

³³⁾ 第 I 相パートでは、漸増用量投与から初回の治療用量投与時までの投与間隔に関する規定はなかった。

- 表 30 に従って、0.0192～0.24 mg/kg（漸増用量）をステップアップ投与後、0.0384～0.72 mg/kg（治療用量）を QW で IV 投与
- 表 30 に従って、0.02～1.5 mg/kg（漸増用量）をステップアップ投与後、0.08～6 mg/kg（治療用量）を QW で SC 投与
- 表 30 に従って、0.03～1.5 mg/kg（漸増用量）をステップアップ投与後、6 mg/kg（治療用量）を Q4W で SC 投与
- 第 1 及び 2 サイクルは本薬 150 mg を QW、第 3 サイクル以降は本薬 300 mg を Q2W で SC 投与
- パート 2（用量拡大）：
 - 表 30 に従って、0.01～0.3 mg/kg（漸増用量）をステップアップ投与後、0.72 若しくは 1.5 mg/kg（治療用量）を QW で IV 又は SC 投与

表 30 1001 試験第 I 相パートにおけるステップアップ投与時の本薬の用法・用量

パート	投与経路	漸増用量 (mg/kg)				治療用量 (mg/kg)
		初回	2 回目	3 回目	4 回目	
パート 1 用量漸増	IV 投与	0.0192	—	—	—	0.0384
		0.02	—	—	—	0.0576
		0.02	—	—	—	0.08
		0.02	0.0576	—	—	0.08
		0.02	0.06	—	—	0.12
		0.01	0.06	—	—	0.18
		0.01	0.06	—	—	0.27
	SC 投与	0.01	0.06	0.24	—	0.72
		0.02	—	—	—	0.08
		0.04	0.08	—	—	0.24
		0.06	0.24	—	—	0.72
		0.06	0.3	—	—	1.5
		0.06	0.3	1.5	—	3
		0.06	0.3	1.5	—	6*
		0.03	0.09	0.3	1.5	6
パート 2 用量拡大	IV 投与	0.01	0.06	0.24	—	0.72
	SC 投与	0.06	0.3	—	—	1.5

—：投与なし、*：第 1 及び 2 サイクルは QW、第 3～5 サイクルは Q2W、第 6 サイクル以降は Q4W で投与

<第 II 相パート>

本薬 0.06 及び 0.3 mg/kg（漸増用量）をステップアップ投与後、1 サイクルを 28 日間とし、1.5 mg/kg（治療用量）が QW で SC 投与された。

本試験に登録された第 I 相パート 177 例（パート 1（用量漸増）141 例（IV 群：76 例、SC 群：65 例）、パート 2（用量拡大）36 例（IV 群：8 例、SC 群：28 例））及び第 II 相パート 165 例（コホート A：125 例、コホート C：40 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象及び DLT の評価対象とされた。また、本試験の第 II 相パートコホート A に登録された 110 例及びコホート C に登録された 40 例が主要な有効性解析対象集団とされた。

DLT の評価期間とされた、漸増用量の投与期間及び治療用量の投与から第 1 サイクルにおいて、IV 群で DLT が 2 例³⁴⁾ に認められたが、SC 群では DLT は認められず、MTD は決定されなかった。

³⁴⁾ Grade 4 の譫妄（5 歳男性、0.02 mg/kg（漸増用量）投与、治療開始第 2 日目に Grade 2 の CRS を認め、第 3 日目に Grade 4 の譫妄を認めた）及び Grade 4 の血小板減少症（5 歳男性、0.18 mg/kg（治療用量）投与、治療開始第 8 日目に Grade 4 の血小板減少症を認めた）

有効性について、コホートAにおいて、主要評価項目とされたIMWG規準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づくIRC判定による奏効率は、表31のとおりであった。

表 31 最良総合効果及び奏効率（コホート A、IRC 判定、2021 年 9 月 7 日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)
	110 例
sCR	19 (17.3)
CR	7 (6.4)
VGPR	36 (32.7)
PR	5 (4.5)
MR	1 (0.9)
SD	18 (16.4)
PD	19 (17.3)
NE	5 (4.5)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR)	67
(奏効率 [95%CI] * (%))	(60.9 [51.1, 70.1])

* : Exact法により算出

また、コホートCにおける主要評価項目は、IMWG規準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づくIRC判定による奏効率とされ、Simonの2段階デザインにより計画された³⁵⁾。その結果は、表32のとおりであった。

表 32 最良総合効果及び奏効率（コホート C、IRC 判定、2023 年 8 月 22 日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)
	40 例
sCR	12 (30.0)
CR	0
VGPR	7 (17.5)
PR	2 (5.0)
MR	0
SD	6 (15.0)
PD	10 (25.0)
NE	3 (7.5)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR)	21
(奏効率 [95%CI] * (%))	(52.5 [36.1, 68.5])

* : Exact法により算出

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、第Ⅰ相パートにおいて、①パート1（用量漸増）Ⅳ群で7/76例（9.2%）、②パート1（用量漸増）SC群で4/65例（6.2%）、③パート2（用量拡大）SC群で2/36例（5.6%）、第Ⅱ相パートにおいて、④コホートAで24/125例（19.2%）、⑤コホートCで8/40例（20.0%）に認められた。疾患進行による死亡（①4例、②2例、③1例、④12例、⑤3例）を除く死因は、①COVID-19、肺炎及びその他³⁶⁾ 各1例、②全身健康状態悪化及び敗血症各1例、③その他³⁷⁾ 1例、④COVID-19 6例、肺炎、レンサ球菌性肺炎、肝不全、血液量減少性ショック、腹膜腔出血及びそ

³⁵⁾ 第1段階で本薬が投与された21例中4例以上に奏効が認められた場合に第2段階に移行し、第2段階では34例中10例以上の奏効が認められた場合に有効性が示されたと判断することとされた。

³⁶⁾ 71歳男性、第2サイクル第1日目の本薬投与から18日目（本薬投与開始から第48日目）に、原病及び敗血症で死亡。

³⁷⁾ 51歳女性、本薬投与開始から第16日目に担当医師判断で本薬の投与を中止し（本薬の最終投与は本薬投与開始から第9日目）、同日より多剤併用化学療法が開始され、第36日目に肺炎による呼吸不全で死亡。

の他³⁸⁾ 各1例、⑤心停止、COVID-19、突然死³⁹⁾、心不全及び冠動脈解離各1例であった。このうち、①肺炎1例、④レンサ球菌性肺炎及び肝不全各1例、⑤心停止1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の MM 患者を対象とした海外第 I / II 相試験（1001 試験）の第 II 相パートコホート A 及び C⁴⁰⁾ 並びに再発又は難治性の MM 患者を対象とした国内第 I / II 相試験（1002 試験）の第 II 相パ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。

7.R.2 有効性について

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

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、1001 試験の第 II 相パートコホート A 及び C 並びに 1002 試験の第 II 相パートにおいて有効性の①評価項目である奏効率及び②評価結果について、以下のように説明している。

① 評価項目について

1001 試験及び 1002 試験の対象とされた IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品を含む少なくとも 3 レジメンによる治療歴を有する MM 患者は予後不良であり、OS の延長を示した標準的な治療は確立されていない。当該患者において奏効（腫瘍縮小効果）が得られることは、疾患に伴う骨病変による骨痛、貧血、腎不全等の症状の改善が期待されること等から、臨床的意義があると考ええる。

また、有効性の効果判定について、1002試験の第 II 相パートにおける主要評価項目では、下記の点を踏まえ、IMWG規準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づく CA による治療効果判定を実施した。

- 1001 試験の第 II 相パートでは、IRC 判定に加えて、感度分析として CA 判定による評価も実施し、両判定間の一致率は 98.7%⁴¹⁾ であったこと。なお、1002 試験では、1001 試験と同一の CA による治療効果判定を実施した。

³⁸⁾ 61 歳女性、本薬投与開始から第 309 日目に疾患進行により本薬の投与は中止され、第 327 日目にシェードモナス肺炎により死亡。

³⁹⁾ 61 歳女性、第 4 サイクル第 1 日目の本薬投与から 2 日目（本薬投与開始から第 118 日目）に自宅で死亡していた。なお、第 117 日目に無力症（Grade 3、非重篤、因果関係なし）が認められていた。

⁴⁰⁾ IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品に加え、BCMA を標的とする治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を本薬の投与対象とすることを検討する上で、1001 試験の第 II 相パートコホート C の結果を評価することとした。

⁴¹⁾ IRC 判定と CA 判定との間で PR 以上の最良総合効果の判定が異なっていた 14 例（コホート A：12 例、コホート C：2 例）については、以下のとおりであった。

コホート A：血清及び尿検査の両方が同時に実施されなかった患者 1 例について、CA 判定では PR とされ、IRC 判定では VGPR とされた。2 回以上の連続した奏効規準を満たさなかった（1 回のみ基準を満たした）患者 9 例（①5 例、②1 例、③1 例、④1 例、⑤1 例）について、CA 判定では①PR、②VGPR、③SD、④VGPR、⑤VGPR とされ、IRC 判定では①VGPR、②CR、③VGPR、④CR、⑤sCR とされた。髄外性形質細胞腫の最長径と直交する短径の積和の減少が 90%に達していない患者 1 例について、CA 判定では PR とされ、IRC 判定では VGPR とされた。PD の基準を満たさず、FLC の上昇が認められた患者 1 例について、CA 判定では PR とされ、IRC 判定では SD とされた。

コホート C：投与開始後の骨髓穿刺が実施され、骨髓中の形質細胞の割合が 5%未満、かつフローサイトメトリー法による骨髓中のクローン性形質細胞が陰性であることが確認された患者 1 例について、CA 判定では sCR とされ、IRC 判定では VGPR とされた。投与開始後の骨髓穿刺が実施されず、ベースラインで骨髓中の形質細胞の割合が 5%未満であった患者 1 例について、CA 判定では CR とされ、IRC 判定では VGPR とされた。

- 1002試験において使用されたCAによる判定方法はIMWG規準に基づき作成され、中央測定機関又は治験実施機関における評価結果²⁵⁾を基に判定されることから、客観的な治療効果判定が可能であると考えたこと

なお、1002試験の第Ⅱ相パートにおいて、CA判定及び感度分析として実施された治験担当医師判定による最良総合効果及び奏効率の結果は同様であった（表33）。また、判定方法によりPR以上の最良総合効果の判定が異なっていた4例⁴²⁾については、IMWG規準で明確化されていない判定基準によって生じたものであり、臨床上問題となる差異ではないと考える。

表 33 最良総合効果及び奏効率（1002 試験、有効性解析対象集団、2023 年 9 月 22 日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)	
	CA 判定 26 例	治験担当医師判定 26 例
sCR	11 (42.3)	8 (30.8)
CR	1 (3.8)	3 (11.5)
VGPR	4 (15.4)	5 (19.2)
PR	4 (15.4)	4 (15.4)
MR	0	1 (3.8)
SD	3 (11.5)	2 (7.7)
PD	1 (3.8)	1 (3.8)
NE	2 (7.7)	2 (7.7)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR) (奏効率 [95%CI] * (%))	20 (76.9 [56.4, 91.0])	20 (76.9 [56.4, 91.0])

* : Exact法により算出

② 評価結果について

1001 試験の第Ⅱ相パートコホート A 及び C において、主要評価項目とされた IMWG 規準に基づく IRC 判定による奏効率の 95%CI の下限値は事前に設定された閾値（コホート A : 30%、コホート C : 15%）を上回った（7.1.2.1 参照）。

また、1002 試験の第Ⅱ相パートにおいて、主要評価項目とされた IMWG 規準に基づく CA による第Ⅱ相パートにおける奏効率の 95%CI の下限値は事前に設定された閾値(20%)を上回った(7.1.1.1 参照)。

なお、1001 試験の第Ⅱ相パートコホート A 及び C 並びに 1002 試験の第Ⅱ相パートにおける測定可能病変（①血清 M タンパク、②尿中 M タンパク及び③血清 FLC）の最大変化率は、それぞれ①図 4、②図 5 及び③図 6 のとおりであった。また、1001 試験の第Ⅱ相パートコホート A 及び C 並びに 1002 試験の第Ⅱ相パートにおける奏効期間の中央値 [95%CI]（カ月）は、それぞれ未達 [7.6, 推定不能]、14.8 [8.0, 22.6] 及び未達 [推定不能, 推定不能] であった⁴³⁾。

⁴²⁾ CR 達成時の involved FLC が検出限界以下であり、involved/uninvolved FLC 比が判定不能であった患者 3 例について、CA 判定では sCR とされ、治験担当医師判定では CR とされた。本薬投与開始後の骨髄検査が実施されず、ベースラインで骨髄中の形質細胞の割合が 5%未満であった患者 1 例について、CA 判定では CR とされ、治験担当医師判定では VGPR とされた。

⁴³⁾ 1001 試験の第Ⅱ相パートコホート A 及び C 並びに 1002 試験の第Ⅱ相パートにおける奏効期間の範囲は、それぞれ 1～33 カ月、2～30 カ月及び 2～11 カ月（いずれも奏効継続による打ち切り）であった。

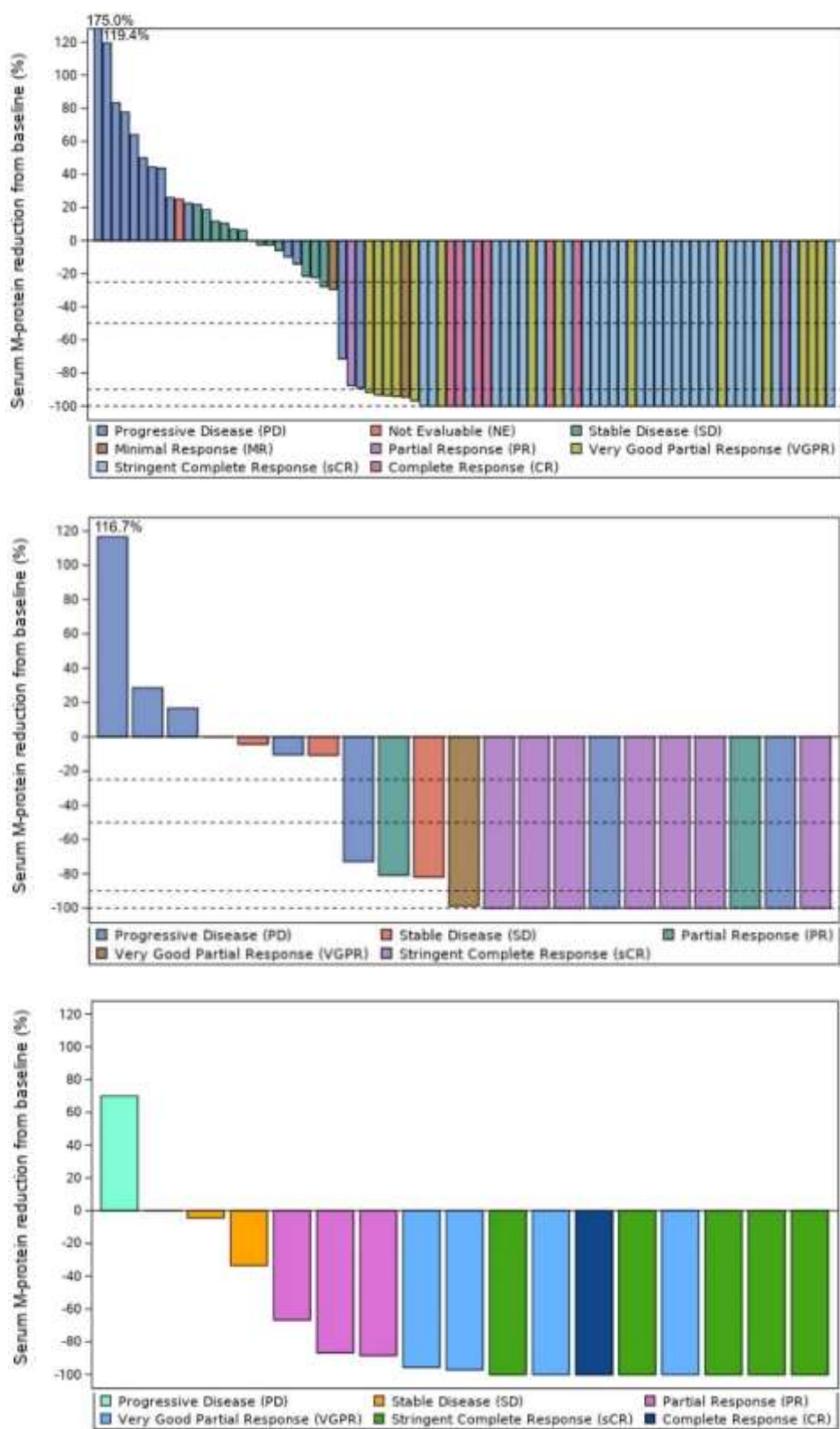


図4 血清Mタンパクの最大変化率*

(上図：1001 試験コホート A、中図：1001 試験コホート C、下図：1002 試験第II相パート)

*：血清Mタンパクの変化率を評価できなかった患者（28例（上図）、19例（中図）、9例（下図））を除外した結果

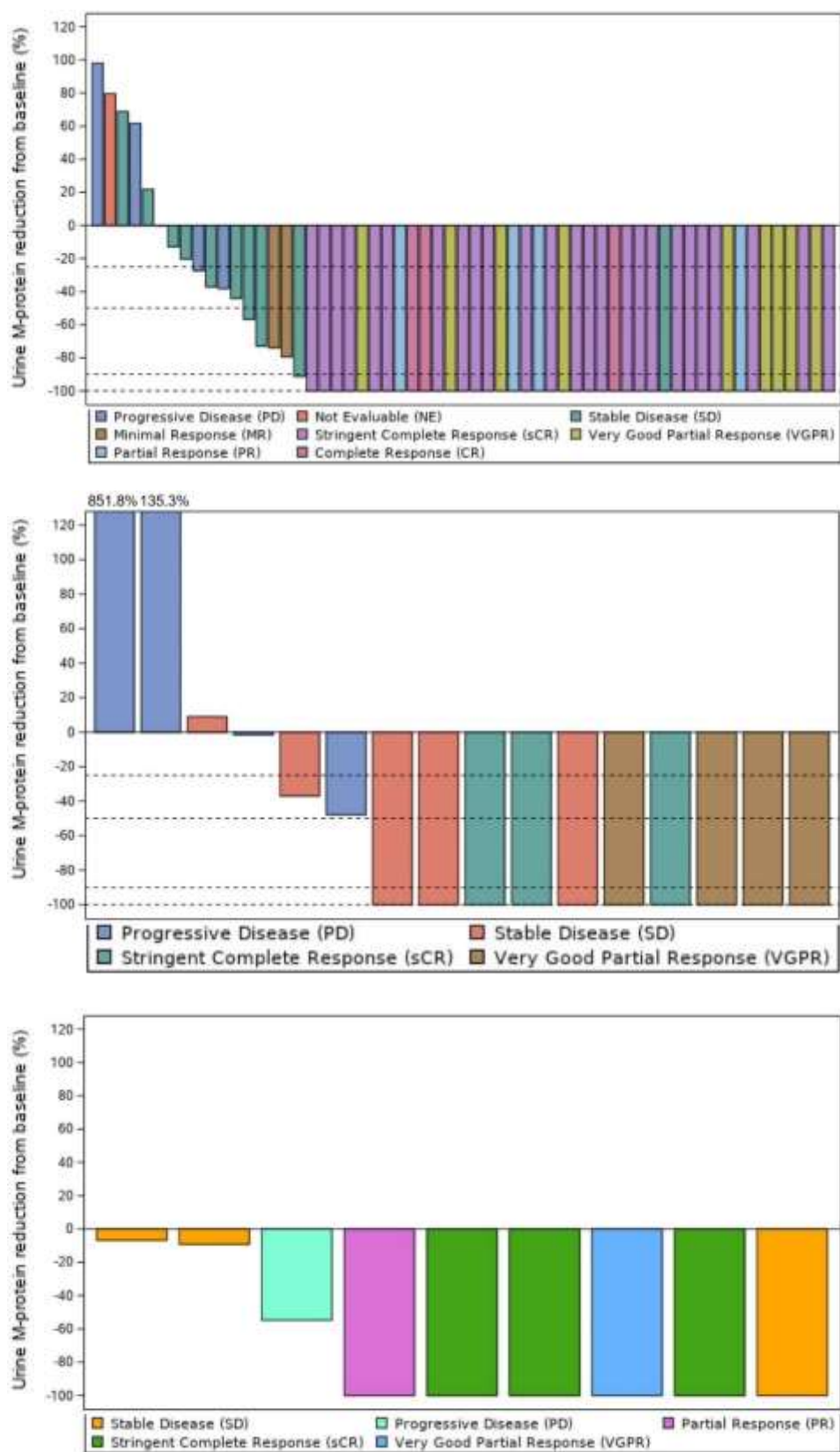


図5 尿中Mタンパクの最大変化率*

(上図：1001 試験コホート A、中図：1001 試験コホート C、下図：1002 試験第II相パート)

*：尿中Mタンパクの変化率を評価できなかった患者（51例（上図）、24例（中図）、17例（下図））を除外した結果

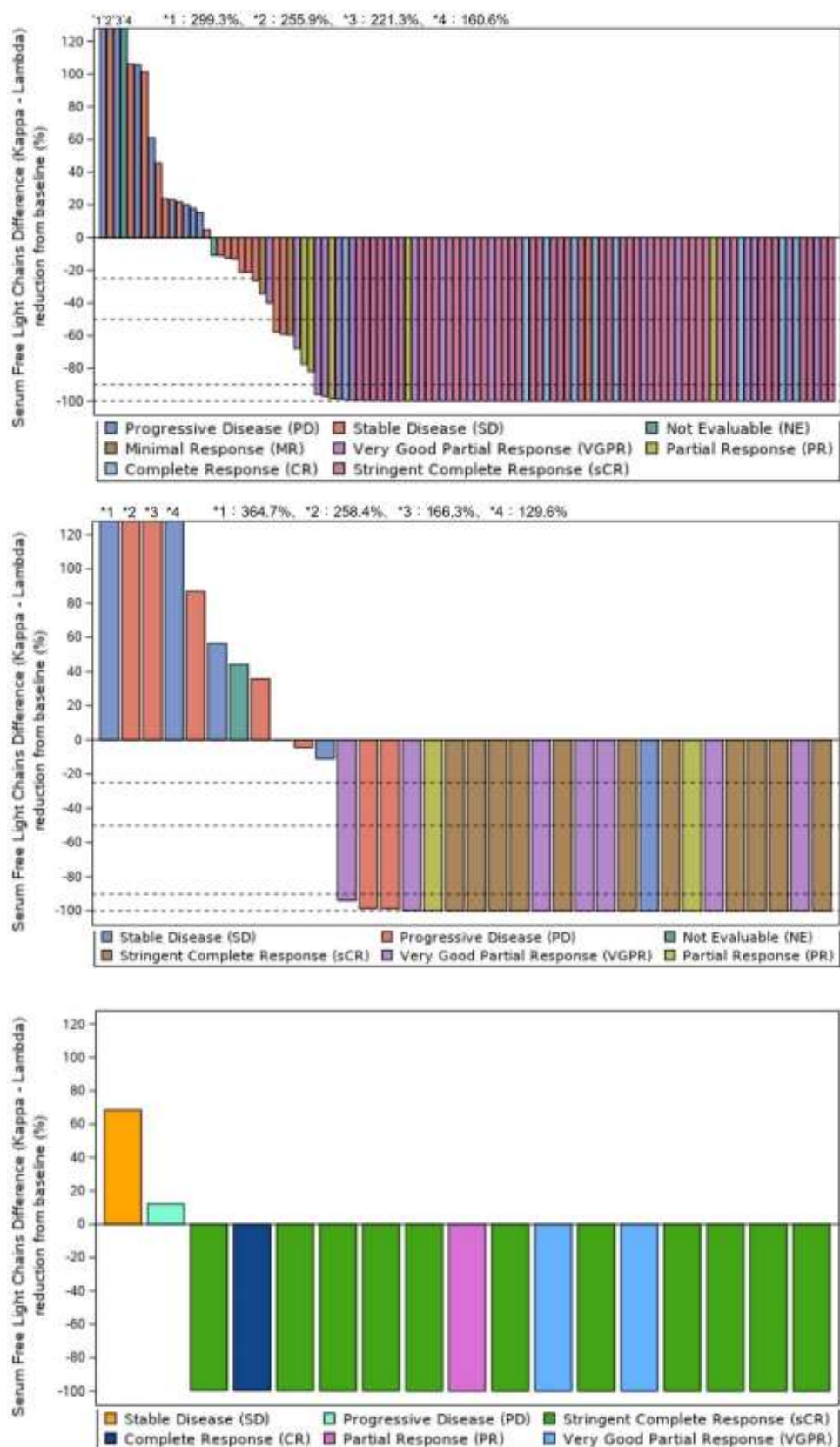


図 6 血清 FLC の最大変化率*

(上図 : 1001 試験コホート A、中図 : 1001 試験コホート C、下図 : 1002 試験第II相パート)

* : 血清 FLC の変化率を評価できなかった患者 (4 例 (上図)、6 例 (中図)、9 例 (下図)) を除外した結果

なお、本薬は T 細胞を介した免疫の活性化を誘導することから、pseudo progression⁴⁴⁾ が発生する可能性があると考えられたものの、①IMWG 規準は、連続した 2 回の判定又は画像検査による判定が必要とされていること、②1001 試験及び 1002 試験の治験実施計画書において、第 1 サイクルで認められる軟部形質細胞腫及び溶解性骨病変の新たな発現や増大は PD とみなさないと定義されていること、及び③臨床試験では pseudo progression の要因となり得る腫瘍フレアは認められなかったこと（7.R.3.10 参照）を考慮すると、1001 試験及び 1002 試験において、PD と判定された患者が pseudo progression であった可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

有効性の評価項目に関する申請者の説明は理解可能である。

また、下記の点等から、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品を含む少なくとも 3 レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- 1001 試験の第 II 相パートにおいて主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率について、コホート A 及び C のいずれも、事前に設定された有効性の達成基準を満たし、かつ、両コホートで認められた奏効率の結果には臨床的意義があると考えること
- 1002 試験の第 II 相パートにおいて主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく CA 判定による奏効率について、事前に設定された有効性の達成基準を満たし、かつ、認められた奏効率の結果には臨床的意義があると考えること

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

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

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

7.R.3.1 本薬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、1001 試験で本薬を申請用法・用量⁴⁵⁾ で SC 投与された集団（併合 RP2D⁴⁶⁾）及び 1002 試験の第 II 相パートにおいて認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

1001 試験及び 1002 試験における安全性の概要は、表 34 のとおりであった。

⁴⁴⁾ 原疾患の進行は認められないものの、腫瘍部位への T 細胞等の免疫細胞の動員及び浸潤により腫瘍サイズの増大又は新規腫瘍病変の発現（腫瘍フレア）が惹起されることで、PD に類似した症状（pseudo progression）を呈することが報告されている（Clin Nucl Med 2023; 48: e230-1、Cancer Biol Med 2019; 16: 655-70 等）。なお、MM では、主に髄外性病変を有する場合に腫瘍フレアが発現することが示唆されている（Haematologica 2024; 109: 2368-71）。

⁴⁵⁾ 本薬 0.06 及び 0.3 mg/kg（漸増用量）をステップアップ投与後に、1.5 mg/kg（治療用量）を QW で SC 投与

⁴⁶⁾ 本薬が申請用法・用量で投与された第 I 相パート 40 例（パート 1 12 例、パート 2 28 例）並びに第 II 相パートのコホート A 125 例及びコホート C 40 例を併合した集団（2023 年 8 月 22 日データカットオフ）

表 34 安全性の概要（1001 試験及び 1002 試験*）

	例数 (%)	
	1001 試験	1002 試験
	併合 RP2D	第Ⅱ相パート
	205 例	26 例
全有害事象	205 (100)	26 (100)
Grade 3 以上の有害事象	193 (94.1)	25 (96.2)
死亡に至った有害事象	34 (16.6)	2 (7.7)
重篤な有害事象	141 (68.8)	12 (46.2)
本薬の投与中止に至った有害事象	11 (5.4)	0
本薬の休薬に至った有害事象	163 (79.5)	23 (88.5)
本薬の減量に至った有害事象	1 (0.5)	0

*：1001試験は2023年8月22日データカットオフ、1002試験は2023年9月22日データカットオフ

1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）における有害事象の発現状況は、表 35 のとおりであった。

表 35 有害事象の発現状況（1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート））

PT*1	例数 (%)	
	1001 試験 併合 RP2D	1002 試験 第Ⅱ相パート
	205 例	26 例
全有害事象*2	205 (100)	26 (100)
CRS	145 (70.7)	21 (80.8)
好中球減少症	146 (71.2)	19 (73.1)
貧血	111 (54.1)	6 (23.1)
血小板減少症	87 (42.4)	2 (7.7)
リンパ球減少症	78 (38.0)	8 (30.8)
下痢	72 (35.1)	3 (11.5)
発熱	65 (31.7)	10 (38.5)
低γグロブリン血症	42 (20.5)	15 (57.7)
注射部位紅斑	57 (27.8)	8 (30.8)
Grade 3 以上の有害事象*2		
好中球減少症	134 (65.4)	19 (73.1)
貧血	76 (37.1)	5 (19.2)
リンパ球減少症	74 (36.1)	8 (30.8)
死亡に至った有害事象*3		
COVID-19	22 (10.7)	0
本薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象		
COVID-19	5 (2.4)	0
重篤な有害事象*3		
COVID-19	43 (21.0)	0
肺炎	21 (10.2)	1 (3.8)
発熱	11 (5.4)	1 (3.8)
CRS	17 (8.3)	2 (7.7)
本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象*3		
CRS	17 (8.3)	2 (7.7)
COVID-19	11 (5.4)	0
肺炎	12 (5.9)	0
投与中止に至った有害事象*4		
COVID-19	3 (1.5)	0
休薬に至った有害事象*5		
好中球減少症	81 (39.5)	15 (57.7)
COVID-19	52 (25.4)	1 (3.8)
肺炎	27 (13.2)	2 (7.7)
CRS	26 (12.7)	7 (26.9)
発熱	25 (12.2)	3 (11.5)

*1：1001 試験は MedDRA ver.24.0、1002 試験は MedDRA ver.26.0、*2：いずれかの試験において 30%以上に認められた事象、*3：いずれかの試験において 5%以上に認められた事象、*4：複数例に認められた事象、*5：いずれかの試験において 10%以上に認められた事象

また、申請者は、1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）の安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

外国人患者（1001 試験（併合 RP2D））と比較して、日本人患者（1002 試験（第Ⅱ相パート））で発現割合が高かった有害事象は、表 36 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して、日本人患者で発現割合が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 36 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10%以上高かった有害事象
(1001 試験 (併合 RP2D) 及び 1002 試験 (第Ⅱ相パート) *)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	日本人集団 26 例	外国人集団 205 例
全 Grade の有害事象		
低 γ グロブリン血症	15 (57.7)	42 (20.5)
CRS	21 (80.8)	145 (70.7)
CMV 感染	3 (11.5)	0
休薬に至った有害事象		
好中球減少症	15 (57.7)	81 (39.5)
CRS	7 (26.9)	26 (12.7)

* : 1001 試験は 2023 年 8 月 22 日データカットオフ、1002 試験は 2023 年 9 月 22 日データカットオフ

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験及び 1002 試験において認められた重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象については、本薬投与時には特に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場へ情報提供する必要があると判断した。

また、本薬の安全性の国内外差について、1002 試験の第Ⅱ相パートに組み入れられた日本人患者数は限られていることから、明確に結論付けることには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象が認められていることを考慮すると、日本人患者における有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、1001 試験 (併合 RP2D) 及び 1002 試験 (第Ⅱ相パート) における安全性の結果を基に、当該試験において発現割合が高かった有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象に加え、本薬と同様の作用機序を有するエルラナタマブ及び CAR-T 細胞療法等の添付文書並びに本薬の海外添付文書において注意喚起されている事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.2 CRS

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

① CRS の発現状況

CRS に関連する有害事象として、8 の MedDRA PT⁴⁷⁾ を集計した。

CRS の重症度分類 (Grade 評価) について、1001 試験の第Ⅰ相パートでは Lee 基準 (Blood 2014; 124: 188-95)、1001 試験の第Ⅱ相パート及び 1002 試験では ASTCT 基準 (Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38) を用いて、CRS の Grade を決定することとされた (表 37)。ASTCT 基準は、NCCN ガイドライン (Clinical Practice Guidelines in Oncology, Management of Immunotherapy-Related Toxicities v1.2024) において CRS 重症度の判定方法とされており、当該基準を用いて重症度分類を行うことが適切と考え、1001 試験 (併合 RP2D) において、Lee 基準で判定された第Ⅰ相パートに組み入れられた患者では ASTCT 基準に基づく再判定が実施された。

⁴⁷⁾ 「サイトカイン放出症候群」、「サイトカインストーム」、「マクロファージ活性化」、「血球貪食性リンパ組織球症」、「毛細血管漏出症候群」、「毛細血管透過性増加」、「サイトカイン異常」及び「サイトカイン検査」

表 37 CRS の基準間の比較

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

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

1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）における CRS の発現状況は、表 38 及び表 39 のとおりであった。なお、死亡に至った CRS、投与中止に至った CRS 及び減量に至った CRS は認められなかった。

表 38 CRS の発現状況（1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート））

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	1001 試験		1002 試験	
	205 例		26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
CRS*	145 (70.7)	2 (1.0)	21 (80.8)	0
CRS	145 (70.7)	1 (0.5)	21 (80.8)	0
HLH	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 39 重篤な CRS 等の発現状況（1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート））

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	1001 試験	1002 試験
	205 例	26 例
重篤な CRS	17 (8.3)	2 (7.7)
CRS	17 (8.3)	2 (7.7)
本薬との因果関係が否定できない重篤な CRS	17 (8.3)	2 (7.7)
CRS	17 (8.3)	2 (7.7)
休薬に至った CRS	26 (12.7)	7 (26.9)

1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）において CRS の発現時に認められた臨床症状及び Grade 2 以上かつ重篤な CRS が認められた患者の詳細は、表 40 及び表 41 のとおりであった。

表 40 いずれかの試験で発現割合が 5%以上の CRS の発現時に認められた臨床症状の発現状況
(1001 試験 (併合 RP2D) 及び 1002 試験 (第Ⅱ相パート))

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%) *	
	1001 試験併合 RP2D	1002 試験第Ⅱ相パート
	205 例	26 例
CRS	145 (70.7)	21 (80.8)
発熱	144 (99.3)	20 (95.2)
悪寒	25 (17.2)	0
低酸素症	25 (17.2)	1 (4.8)
低血圧	23 (15.9)	1 (4.8)
洞性頻脈	17 (11.7)	0
頭痛	13 (9.0)	1 (4.8)

*: 各臨床症状の発現割合は、CRS発現例数を分母として算出

表 41 Grade 2 以上かつ重篤な CRS を発現した患者一覧 (1001 試験併合 RP2D 及び 1002 試験第Ⅱ相パート)

試験名 コホート・パート	年齢	性別	Grade	因果 関係	発現日*1	発現 時期*2	持続期間 (日)	投与 変更	CRS に対して行った薬物治療	転帰
1001 試験 併合 RP2D	7■	男	2	あり	1	漸増用量 1	5	休薬	トシリズマブ	回復
	7■	男	2	あり	3	漸増用量 1	3	なし	トシリズマブ	回復
	6■	女	2	あり	3	漸増用量 1	3	なし	トシリズマブ	回復
	5■	女	3	あり	13	1/1	3	なし	トシリズマブ、昇圧剤	回復
	5■	女	2	あり	102	3/8	3	なし	トシリズマブ	回復
	6■	男	2	あり	2	漸増用量 1	2	なし	トシリズマブ	回復
	7■	女	2	あり	9	1/1	2	なし	トシリズマブ	回復
1002 試験 第Ⅱ相パート	6■	女	2	あり	1	漸増用量 1	24	なし	副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ	回復

*1: 本薬投与開始日からの発現時期 (日目)、*2: CRS を発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期 (日目) (第 1 サイクル第 1 日目より前 (治療用量投与前) に発現した場合は発現時の用量 (漸増用量 1 (0.06 mg/kg) 又は漸増用量 2 (0.3 mg/kg)) を示す)

1001 試験 (併合 RP2D) 及び 1002 試験 (第Ⅱ相パート) で、CRS に関連した事象を発現した患者における本薬投与から初回の CRS 発現までの期間の中央値 (範囲) は、1001 試験併合 RP2D において 3.0 (1~34) 日、1002 試験第Ⅱ相パートにおいて 5.0 (1~41) 日であった。

1001 試験 (併合 RP2D) 及び 1002 試験 (第Ⅱ相パート) における本薬の投与時期別 (漸増期 (初回 (0.06 mg/kg)、2 回目 (0.3 mg/kg) 及び 3 回目 (1.5 mg/kg) の投与時) 及び継続投与期 (4 回目 (1.5 mg/kg) 及び 5 回目 (1.5 mg/kg) の投与時)) の CRS の発現状況は、それぞれ表 42 及び表 43 のとおりであった。

表 42 本薬の投与時期別の CRS の発現状況 (1001 試験 (併合 RP2D))

	CRS の発現例/本薬投与例 (%)				
	漸増期			継続投与期	
	初回投与後 (0.06 mg/kg)	2 回目投与後 (0.3 mg/kg)	3 回目投与後 (1.5 mg/kg)	4 回目投与後 (1.5 mg/kg)	5 回目投与以降 (1.5 mg/kg)
全 Grade	86/205 (42.0)	74/205 (36.1)	50/205 (24.4)	13/205 (6.3)	12/205 (5.9)
Grade 1	62/205 (30.2)	61/205 (29.8)	41/205 (20.0)	12/205 (5.9)	10/205 (4.9)
Grade 2	24/205 (11.7)	13/205 (6.3)	8/205 (3.9)	1/205 (0.5)	1/205 (0.5)
Grade 3	0	0	1/205 (0.5)	0	1/205 (0.5)
Grade 4	0	0	0	0	0

表 43 本薬の投与時期別の CRS の発現状況 (1002 試験 (第Ⅱ相パート))

	CRS の発現例/本薬投与例 (%)				
	初回投与後 (0.06 mg/kg)	漸増期 2 回目投与後 (0.3 mg/kg)	3 回目投与後 (1.5 mg/kg)	継続投与期 4 回目投与後 (1.5 mg/kg)	5 回目投与以降 (1.5 mg/kg)
全 Grade	9/26 (34.6)	10/26 (38.5)	4/26 (15.4)	1/26 (3.8)	2/26 (7.7)
Grade 1	7/26 (26.9)	9/26 (34.6)	4/26 (15.4)	1/26 (3.8)	2/26 (7.7)
Grade 2	2/26 (7.7)	1/26 (3.8)	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0

また、1001 試験 (併合 RP2D) 及び 1002 試験 (第Ⅱ相パート) における本薬投与後に CRS を発現した患者における、投与から CRS 発現までの時期は、それぞれ表 44 及び表 45 のとおりであった。

表 44 本薬投与後に CRS を発現した患者における投与から CRS 発現までの時期 (1001 試験 (併合 RP2D))

本薬の投与時期	例数*1	本薬投与から CRS 発現までの期間*2 (例 (%))			
		24 時間未満	24～48 時間	48～72 時間	72 時間以上
初回投与後 (0.06 mg/kg)	76	21 (27.6)	46 (60.5)	8 (1.5)	1 (1.3)
2 回目投与後 (0.3 mg/kg)	60	11 (18.3)	39 (65.0)	9 (15.0)	1 (1.7)
3 回目投与後 (1.5 mg/kg)	43	7 (16.3)	33 (76.7)	3 (7.0)	0
4 回目投与後 (1.5 mg/kg)	5	1 (20.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	0
5 回目投与以降 (1.5 mg/kg)	10	3 (30.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	3 (30.0)

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

表 45 本薬投与後に CRS を発現した患者における投与から CRS 発現までの時期 (1002 試験 (第Ⅱ相パート))

本薬の投与時期	例数*1	本薬投与から CRS 発現までの期間*2 (例 (%))			
		24 時間未満	24～48 時間	48～72 時間	72 時間以上
初回投与後 (0.06 mg/kg)	9	2 (22.2)	7 (77.8)	0	0
2 回目投与後 (0.3 mg/kg)	10	1 (10.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	1 (10.0)
3 回目投与後 (1.5 mg/kg)	4	1 (25.0)	3 (75.0)	0	0
4 回目投与後 (1.5 mg/kg)	1	0	0	1 (100)	0
5 回目投与以降 (1.5 mg/kg)	2	1 (50.0)	0	0	1 (50.0)

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

② CRS に対する前投与及び管理方法について

1001 試験及び 1002 試験では、CRS に対する前投与として以下の旨が設定されていた。

漸増期 (初回 (0.06 mg/kg)、2 回目 (0.3 mg/kg) 及び 3 回目 (1.5 mg/kg) の投与時) において、下記の前投薬を行う。

- DEX 16 mg (又はこれに相当する用量の副腎皮質ホルモン剤) を、本薬投与の 2 (±1) 時間前に経口又は IV 投与
- ジフェンヒドラミン 50 mg (又はこれに相当する用量の抗ヒスタミン剤) を、本薬投与の 30 又は 60 (±15) 分前に経口又は IV 投与
- アセトアミノフェン 650～1,000 mg (又は同等の解熱鎮痛剤) を、本薬投与の 1 時間 (±15 分) 前に経口又は IV 投与

また、CRS の管理は、表 46 に示す CRS 管理ガイドランスに従い実施することとされた。

表 46 1001 試験及び 1002 試験の CRS 管理ガイドンス（要約）

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

③ 入院管理について

1001 試験（第Ⅱ相パート）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）では、漸増期（初回（0.06 mg/kg）、2 回目（0.3 mg/kg）及び 3 回目（1.5 mg/kg）の投与時）及び Grade 2 以上の CRS 発現後の次の本薬投与時において、本薬投与後 48 時間は全例が入院下での観察を行う旨が設定されていた⁴⁸⁾。

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

また、本薬投与に際しての入院管理の必要性については、1001 試験（第Ⅱ相パート）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）の入院規定を踏まえ、漸増期（初回（0.06 mg/kg）、2 回目（0.3 mg/kg）及び 3 回目（1.5 mg/kg）の投与時）の投与後及び Grade 2 以上の CRS 発現後の次の本薬投与後 48 時間の入院を検討する必要があると考える。しかしながら、臨床試験で認められた CRS の多くが Grade 1 又は 2 であり全例で回復していること等を踏まえると、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により、患者の状態等を考慮した上で入院要否が適切に判断されるものと考えことから、入院管理を一律に必須とする必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CRS は本薬の作用機序との関連が考えられる特徴的な事象であり、1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）において本薬投与による CRS の発現がそれぞれ 70.7 及び 80.8%に認められていることに加え、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 に対する前投与、発現時の Grade の評価方法、発現時の具体的な管理方法を、添付文書、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には患者の状態を注意深く観察する必要がある旨を、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。

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。

⁴⁸⁾ CRS の初期徴候（発熱等）が認められた場合も入院させる旨が規定されていた。

また、本薬投与に際しての入院管理については、下記の点を考慮すると、1001 試験（第Ⅱ相パート）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）と同じく、少なくとも漸増期（初回（0.06 mg/kg）、2 回目（0.3 mg/kg）及び 3 回目（1.5 mg/kg）の投与時）の投与後 48 時間は入院管理を必須とすることが適切と考える。

- 1001 試験（第Ⅱ相パート）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）において、漸増期の各投与後 48 時間を入院管理下で本薬投与を行うことにより、認められた CRS の大部分が Grade 1 又は 2 であり管理可能であったこと
- 1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）では、漸増期（初回投与から 3 回目投与後）に CRS の発現割合が高い傾向にあり、CRS を発現した患者における投与から CRS 発現までの時期は概ね 48 時間未満⁴⁹⁾であったこと

また、継続投与期（2 回目の治療用量（1.5 mg/kg）以降の投与時）⁵⁰⁾においても一定の CRS の発現が認められていることを考慮すると、漸増期（初回（0.06 mg/kg）、2 回目（0.3 mg/kg）及び 3 回目（1.5 mg/kg）の投与時）の投与後 48 時間以降の期間についても、患者の状態を踏まえ入院下での管理の必要性を慎重に検討することが適切と考える。したがって、入院管理に係る当該内容を添付文書等で注意喚起することが適切と判断した。

7.R.3.3 神経学的事象（ICANS 含む）

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

① 神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況

神経学的事象（ICANS 含む）に関連する有害事象として、MedDRA PT の「免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群」、並びに 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、1001 試験及び 1002 試験では、表 47 に示す ASTCT の定義（Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38）を用いて、ICANS の Grade を決定することとされた。

⁴⁹⁾ 1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）において、本薬投与から 48 時間以内に CRS が発現した患者の割合は、初回投与後は 88.2 及び 100%、2 回目投与後は 83.3 及び 50.0%、3 回目投与後は 93.0 及び 100%であった。

⁵⁰⁾ 本薬の初回投与から 4 回目（2 回目の治療用量（0.15 mg/kg））投与以降の投与時

表 47 ICANS の Grade の定義

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

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

1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第 II 相パート）における神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況は、表 48 及び表 49 のとおりであった。なお、複数例に認められた投与中止に至った神経学的事象及び減量に至った神経学的事象は認められなかった。

表 48 いずれかの試験で発現割合が 3%以上の神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況
（1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート））

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	1001 試験併合 RP2D		1002 試験第Ⅱ相パート	
	205 例		26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経学的事象（ICANS 含む）	116 (56.6)	12 (5.9)	7 (26.9)	0
頭痛	50 (24.4)	1 (0.5)	3 (11.5)	0
浮動性めまい	15 (7.3)	0	0	0
不眠症	18 (8.8)	0	2 (7.7)	0
錯乱状態	13 (6.3)	1 (0.5)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	12 (5.9)	0	0	0
錯感覚	11 (5.4)	0	0	0
感覚鈍麻	10 (4.9)	0	1 (3.8)	0
不安	9 (4.4)	0	0	0
味覚不全	9 (4.4)	0	0	0
ICANS	8 (3.9)	1 (0.5)	0	0
傾眠	4 (2.0)	0	1 (3.8)	0

表 49 重篤な神経学的事象等の発現状況（1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート））

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	1001 試験併合 RP2D	1002 試験第Ⅱ相パート
	205 例	26 例
死亡に至った神経学的事象*1	1 (0.5)	0
ギラン・バレー症候群	1 (0.5)	0
重篤な神経学的事象*1, 2	20 (9.8)	0
錯乱状態	4 (2.0)	0
脊髄圧迫	3 (1.5)	0
失神寸前の状態	2 (1.0)	0
休業に至った神経学的事象*2	22 (10.7)	2 (7.7)
浮動性めまい	3 (1.5)	0
頭痛	3 (1.5)	2 (7.7)
ICANS	2 (1.0)	0
脊髄圧迫	2 (1.0)	0
振戦	2 (1.0)	0
錯乱状態	2 (1.0)	0

*1：いずれも本薬との因果関係は否定された、*2：複数例に認められた事象

1001 試験（併合 RP2D）において、重篤な神経学的事象（ICANS 含む）が認められた患者の詳細は、表 50 のとおりであった。

表 50 重篤な神経学的事象（ICANS 含む）を発現した患者一覧（1001 試験（併合 RP2D））

年齢	性別	PT	Grade	因果 関係	発現日 *1	発現 時期*2	持続 期間	投与 変更	神経学的事象に対して行 った主な薬物治療	転帰
5	女	失神	3	なし	881	34/15	4	休薬	なし	回復
6	男	錯乱状態	2	なし	22	1/8	3	休薬	なし	回復
7	女	錯乱状態	3	なし	776	29/1	6	休薬	なし	回復
3	男	浮動性めまい	2	なし	30	2/1	10	休薬	なし	回復
7	女	失神寸前の状態	2	なし	60	3/8	5	なし	なし	回復
6	男	坐骨神経痛	3	なし	27	1/15	不明	なし	副腎皮質ホルモン剤	未回復
7	女	一過性脳虚血発作	2	なし	417	14/8	1	休薬	なし	回復
7	男	失神寸前の状態	2	なし	126	4/22	22	休薬	なし	回復
7	男	脳卒中	3	なし	380	14/1	9	休薬	なし	回復
		不全片麻痺	2	なし	380	14/1	不明	なし	なし	未回復
7	男	無感情	2	あり	31	1/22	9	なし	なし	回復
		歯車様固縮	2	あり	31	1/22	9	なし	なし	回復
		運動低下	2	あり	31	1/22	9	なし	なし	回復
		嗜眠	2	あり	31	1/22	9	なし	なし	回復
		振戦	2	あり	31	1/22	9	なし	なし	回復
4	男	視床梗塞	3	なし	396	14/8	11	休薬	なし	回復
6	女	ギラン・バレー症候群	4	なし	272	10/1	149	休薬	なし	未回復
		ギラン・バレー症候群	5	なし	420	10/1	1	非該当	なし	死亡
7	女	錯乱状態*3	2	なし	36	1/22	不明	休薬	副腎皮質ホルモン剤	回復
6	女	脊髄圧迫	3	なし	14	漸増用量 1*4	5	休薬	副腎皮質ホルモン剤	回復
7	女	錯乱状態	2	なし	47	2/8	3	なし	なし	回復
5	女	脊髄圧迫	3	なし	397	9/15	3	なし	なし	回復
6	男	痙攣発作	4	あり	191	7/8	5	休薬	なし	回復
6	女	精神運動制止	2	なし	126	5/1	5	休薬	なし	回復
5	女	ICANS*5	3	あり	11	1/1	1	休薬	副腎皮質ホルモン剤	回復
6	男	脊髄圧迫	3	なし	12	1/1	27	休薬	副腎皮質ホルモン剤	回復

*1：本薬投与開始日からの発現時期（日目）、*2：神経学的事象（ICANS 含む）を発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期（日目）（第 1 サイクル第 1 日目より前（治療用量投与前）に発現した場合は発現時の用量（漸増用量 1（0.06 mg/kg）又は漸増用量 2（0.3 mg/kg））を示す）、*3：第 21 日目に発現した ICANS（Grade 2、非重篤、因果関係あり、回復）後に認められた事象、*4：2 回目の 0.06 mg/kg 投与、*5：5 歳女性、第 1 サイクル第 1 日目の本薬投与から 3 日目（本薬投与開始から第 11 日目）に失語症及び激越を伴う ICANS を発症し、anakinra（本邦未承認）、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ等が投与され、第 21 日目に回復した。

1001 試験（併合 RP2D）において、ICANS を発現した患者における本薬投与から初回の ICANS 発現までの期間の中央値（範囲）は、16.0（2～103）日であった。さらに、本薬投与後に ICANS を発現した患者における投与から ICANS 発現までの時期は、表 51 のとおりであった。なお、1002 試験（第Ⅱ相パート）において、ICANS は認められなかった。

表 51 本薬投与後に ICANS を発現した患者における投与から ICANS 発現までの時期（1001 試験（併合 RP2D））

本薬の投与時期	例数*1	本薬投与から ICANS 発現までの期間*2			
		24 時間未満	24～48 時間	48～72 時間	72 時間以上
初回投与時	2	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0
2 回目投与時	3	0	2 (66.7)	0	0
3 回目投与時	2	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0
4 回目投与時	2	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)
5 回目投与以降	2	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)

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

② ICANS の管理方法について

ICANS の管理は、表 52 に示す ICANS 管理ガイドンスに従い実施することとされた。

表 52 1001 試験及び 1002 試験の ICANS 管理ガイドンス（要約）*

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

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

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

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

なお、入院管理については、1001 試験（第Ⅱ相パート）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）において漸増期及び継続投与期の投与後、並びに Grade 3 以上の神経学的事象発現後の次の本薬投与時は、本薬投与後 48 時間は入院下での観察を行うことが規定されていた。臨床試験の規定も踏まえると、ICANS 発現後の次の本薬投与後 48 時間の入院を検討する必要があると考えるものの、ICANS の発現例は限られていること等を考慮すると、当該事象の徴候や症状の発現について患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起すること等により、ICANS に対するリスクを管理できると考えることから、入院管理を必須とする必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ICANS 等の神経学的事象が複数例に認められていること、また ICANS は種々の臨床症状を呈する症候群であるが、ICANS のみならず、種々の神経学的事象の有害事象が認められていること等を考慮すると、神経学的事象（ICANS 含む）の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況に加え、当該事象発現時の具体的な管理方法を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には患者の状態を注意深く観察する必要がある旨を、添付文書、資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

なお、申請者より、海外の製造販売後において本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な ICANS が複数報告されたことから、その詳細について現在申請者に照会中である。当該検討結果については、審査報告（2）で報告する。

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。

1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）における感染症の発現状況は、表 53 及び表 54 のとおりであった。なお、2%以上に認められた投与中止に至った感染症、並びに減量に至った感染症は認められなかった。

表 53 いずれかの試験で発現割合が 10%以上の感染症の発現状況
（1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート））

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	1001 試験併合 RP2D		1002 試験第Ⅱ相パート	
	205 例		26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	158 (77.1)	109 (53.2)	18 (69.2)	3 (11.5)
COVID-19	60 (29.3)	46 (22.4)	1 (3.8)	0
肺炎	37 (18.0)	25 (12.2)	2 (7.7)	1 (3.8)
気管支炎	29 (14.1)	0	2 (7.7)	0
上咽頭炎	26 (12.7)	0	4 (15.4)	0
上気道感染	25 (12.2)	1 (0.5)	1 (3.8)	0
副鼻腔炎	24 (11.7)	4 (2.0)	0	0

表 54 重篤な感染症等の発現状況（1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート））

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	1001 試験併合 RP2D	1002 試験第Ⅱ相パート
	205 例	26 例
死亡に至った感染症	26 (12.7)	0
COVID-19	22 (10.7)	0
インフルエンザ	1 (0.5)	0
肺炎	1 (0.5)	0
レンサ球菌性肺炎	1 (0.5)	0
PML	1 (0.5)	0
本薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症	8 (3.9)	0
COVID-19	5 (2.4)	0
インフルエンザ	1 (0.5)	0
レンサ球菌性肺炎	1 (0.5)	0
PML	1 (0.5)	0
重篤な感染症*1	94 (45.9)	4 (15.4)
COVID-19	43 (21.0)	0
肺炎	21 (10.2)	1 (3.8)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	6 (2.9)	0
蜂巣炎	4 (2.0)	0
敗血症	4 (2.0)	1 (3.8)
本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症*1	45 (22.0)	2 (7.7)
肺炎	12 (5.9)	0
COVID-19	11 (5.4)	0
休薬に至った感染症*2	115 (56.1)	11 (42.3)
COVID-19	53 (25.9)	1 (3.8)
肺炎	27 (13.2)	2 (7.7)
上気道感染	14 (6.8)	1 (3.8)

*1：2%以上に認められた事象、*2：5%以上に認められた事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）において、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症及び死亡に至った感染症が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における日和見感染症を含む感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.5 血球減少

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

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

1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）における血球減少の発現状況は、表 55 及び表 56 のとおりであった。なお、死亡に至った血球減少、投与中止に至った血球減少及び複数例に認められた減量に至った血球減少は認められなかった。

表 55 いずれかの試験で発現割合が 5%以上の血球減少の発現状況
（1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート））

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	1001 試験併合 RP2D		1002 試験第Ⅱ相パート	
	205 例		26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血球減少	187 (91.2)	178 (86.8)	22 (84.6)	22 (84.6)
好中球減少症	146 (71.2)	134 (65.4)	19 (73.1)	19 (73.1)
貧血	111 (54.1)	76 (37.1)	6 (23.1)	5 (19.2)
血小板減少症	87 (42.4)	50 (24.4)	2 (7.7)	1 (3.8)
リンパ球減少症	78 (38.0)	74 (36.1)	8 (30.8)	8 (30.8)
白血球減少症	40 (19.5)	20 (9.8)	0	0
発熱性好中球減少症	12 (5.9)	9 (4.4)	2 (7.7)	2 (7.7)

表 56 重篤な血球減少等の発現状況（1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート））

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	1001 試験併合 RP2D	1002 試験第Ⅱ相パート
	205 例	26 例
重篤な血球減少	16 (7.8)	2 (7.7)
発熱性好中球減少症	8 (3.9)	1 (3.8)
好中球減少症	5 (2.4)	0
貧血	3 (1.5)	1 (3.8)
リンパ球減少症	0	1 (3.8)
血小板減少症	0	1 (3.8)
好中球減少性敗血症	1 (0.5)	0
本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少	10 (4.9)	2 (7.7)
発熱性好中球減少症	6 (2.9)	1 (3.8)
好中球減少症	3 (1.5)	0
貧血	1 (0.5)	1 (3.8)
リンパ球減少症	0	1 (3.8)
血小板減少症	0	1 (3.8)
好中球減少性敗血症	1 (0.5)	0
休薬に至った感染症*	93 (45.4)	15 (57.7)
好中球減少症	81 (39.5)	15 (57.7)

*：5%以上に認められた事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）において、Grade 3 以上の血球減少の発現割合が高かったこと、本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少が認められていること、血球減少は感染症の誘因となりうることを考慮すると、本薬投与時には血球減少の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における血球減少の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、

本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には、適切な処置が可能となるように、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 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「JC ウイルス感染」、「進行性多巣性白質脳症」、「JC ポリオーマウイルス検査陽性」、「JC ポリオーマウイルス検査」、「CSF 中 JC ウイルス検査陽性」及び「JC ウイルスによる顆粒細胞障害」を集計した。

PML は、1001 試験（併合 RP2D）において 1 例（0.5%：PML、Grade 4）⁵¹⁾ に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。なお、1002 試験において、PML は認められなかった。

また、20■年■月■日時点において、海外製造販売後の使用経験⁵²⁾では、PML が 5 例報告された。このうち、重篤な PML は 5 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。なお、死亡に至った 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。

1001 試験（併合 RP2D）において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った PML が認められていることに加え、海外製造販売後の使用経験においても重篤な 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、PML の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には患者の神経学的症状の観察等を実施し、異常が認められた場合には適切な対処が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 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「低 γ グロブリン血症」、「血中免疫グロブリン G 減少」、「低グロブリン血症」、「グロブリン減少」及び「免疫グロブリン減少」を集計した。

1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）における低 γ グロブリン血症の発現状況は、表 57 及び表 58 のとおりであった。なお、死亡に至った低 γ グロブリン血症、重篤な低 γ グロブリン血症、投与中止に至った低 γ グロブリン血症及び減量に至った低 γ グロブリン血症は認められなかった。

⁵¹⁾ 4■歳男性、第 15 サイクル第 1 日目の本薬投与から 7 日目（本薬投与開始から第 412 日目）に PML（Grade 4、重篤）を発症した。髄液中の JC ウイルスは陽性であった。第 419 日目に本薬の投与は中止された（最終投与は第 405 日目）が、第 488 日目に PML の悪化により死亡した。

⁵²⁾ 本薬の発売開始から 20■年■月■日までに約 7,038 例に投与されたと推定されている。

表 57 いずれかの試験で認められた低 γ グロブリン血症の発現状況
(1001 試験 (併合 RP2D) 及び 1002 試験 (第 II 相パート))

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	1001 試験併合 RP2D		1002 試験第 II 相パート	
	205 例		26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
低 γ グロブリン血症*	43 (21.0)	3 (1.5)	15 (57.7)	1 (3.8)
低 γ グロブリン血症	42 (20.5)	3 (1.5)	15 (57.7)	1 (3.8)
低グロブリン血症	1 (0.5)	0	0	0

*: 集計対象とされた事象の合計

表 58 重篤な低 γ グロブリン血症等の発現状況 (1001 試験 (併合 RP2D) 及び 1002 試験 (第 II 相パート))

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	1001 試験併合 RP2D	1002 試験第 II 相パート
	205 例	26 例
休薬に至った低 γ グロブリン血症	3 (1.5)	0
低 γ グロブリン血症	3 (1.5)	0

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

本薬の作用機序から、低 γ グロブリン血症及び当該事象による感染症のリスクが懸念されたこと (Blood Reviews 2021; 49: 100810) から、1001 試験 (治験実施計画書改訂第 12 版 (20 年 月 日付け)) 及び 1002 試験 (治験実施計画書改訂第 8 版 (20 年 月 日付け)) において、Ig 値のモニタリング、Ig 製剤の投与等を行うこととされた⁵³⁾。臨床試験において Ig 製剤の投与が実施された患者は、1001 試験 (併合 RP2D) では 47.8% (98/205 例)、1002 試験 (第 II 相パート) では 80.8% (21/26 例) であったことを踏まえると、臨床試験における低 γ グロブリン血症の管理方法等の内容について、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考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験 (併合 RP2D) 及び 1002 試験 (第 II 相パート) において、低 γ グロブリン血症の発現割合が高かったこと、Grade 3 以上の低 γ グロブリン血症が複数例に認められていること等を踏まえると、本薬投与時には低 γ グロブリン血症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における低 γ グロブリン血症の発現状況に加え、当該事象発現時の具体的な管理方法を医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に Ig 値を含む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.3.8 TLS

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

TLS に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「腫瘍崩壊症候群 (狭域)」に該当する PT を集計した。

TLS は、1001 試験 (併合 RP2D) において 1 例 (0.5% : TLS、Grade 3 以上)⁵⁴⁾ に認められた。重篤な TLS は 1 例 (0.5% : TLS) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った TLS は認

⁵³⁾ 血清中 IgG 濃度が 400 mg/dL 以上に維持されるよう Ig 製剤の投与を行うこと、IgG 濃度を 3 カ月に 1 回のスケジュールで測定すること等

⁵⁴⁾ 6 歳女性、第 1 サイクル第 1 日目の本薬投与から 3 日目 (本薬投与開始から第 10 日目) に TLS (Grade 3、重篤) を発症した。本薬の用量は変更されず、第 16 日目に回復した。

められなかった。なお、1002 試験及び 1001 試験の第 I 相パート（併合 RP2D を除く）において、TLS は認められなかった。

TLS の管理について、1001 試験及び 1002 試験ではモニタリング及び高リスク（腫瘍量の多い）患者に対して各治験実施施設の標準的な治療方針に従って水分補給等の予防的処置を行うこととされた。

また、20 年 月 日時点において、海外製造販売後の使用経験では、TLS が 13 例（うち、死亡に至った TLS は 2 例）報告されている。このうち、12 例（死亡に至った 2 例を含む）は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。

1001 試験（併合 RP2D）において、本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TLS が認められていることに加え、海外製造販売後の使用経験において死亡に至った TLS が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適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査等を実施し、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注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.9 ILD

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

ILD に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域）」に該当する PT を集計した。

1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第 II 相パート）における ILD の発現状況は、表 59 及び表 60 のとおりであった。なお、死亡に至った ILD、投与中止に至った ILD、休薬に至った ILD 及び減量に至った ILD は認められなかった。

表 59 いずれかの試験で認められた ILD の発現状況
(1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第 II 相パート）)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	1001 試験併合 RP2D		1002 試験第 II 相パート	
	205 例		26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	3 (1.5)	0	0	0
免疫性肺疾患	2 (1.0)	0	0	0
肺陰影	1 (0.5)	0	0	0

表 60 重篤な ILD 等の発現状況 (1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第 II 相パート）)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	1001 試験併合 RP2D	1002 試験第 II 相パート
	205 例	26 例
重篤な ILD	2 (1.0)	0
免疫性肺疾患*	2 (1.0)	0
本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD	2 (1.0)	0
免疫性肺疾患*	2 (1.0)	0

*：①5 歳男性、第 2 サイクル第 15 日目の本薬投与から 5 日目（本薬投与開始から第 48 日目）に Grade 2 の低酸素症を伴う免疫性肺疾患（Grade 2、重篤）を発症したが第 80 日目に回復した、②6 歳男性、第 3 サイクル第 15 日目の本薬投与から 7 日目（本薬投与開始から第 92 日目）に免疫性肺疾患（Grade 2、重篤）を発症した。副腎皮質ホルモン剤の投与を行い、第 251 日目に後遺症を残したものの回復した。

上記以外の 1001 試験の第 I 相パート（併合 RP2D を除く）において、死亡に至った ILD 及び重篤な ILD は認められなかった。1002 試験の第 I 相パートにおいて、重篤な ILD は 1 例（7.1%：放射線肺臓炎）に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った ILD は認められなかった。

また、20 年 月 日時点において、海外製造販売後の投与経験において、10 例の ILD が報告され、肺臓炎 5 例、ILD 2 例（死亡に至った 1 例を含む）、細気管支炎 2 例、肺線維症 1 例であった。このうち、7 例（死亡に至った ILD 2 例を除く）は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。

臨床試験において認められた ILD の発現例数は極めて限られていることから、現時点において、本薬投与と ILD の関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、1001 試験（併合 RP2D）において本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が認められていることを考慮すると、臨床試験における ILD の発現状況について、添付文書等を用いて情報提供するとともに、本薬の製造販売後においても引き続き当該事象の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.10 その他

上記以外の事象で、本薬の海外添付文書において注意喚起されている肝機能障害及び過敏症に加え、本薬の T 細胞を介した免疫の活性化に伴い発現することが想定されている腫瘍フレアの発現状況について、それぞれ以下のように説明している。

① 肝機能障害

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

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

1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第 II 相パート）における肝機能障害の発現状況は、表 61 及び表 62 のとおりであった。なお、投与中止に至った肝機能障害、2%以上で認められた休薬に至った肝機能障害、並びに減量に至った肝機能障害は認められなかった。

表 61 いずれかの試験で複数例に認められた肝機能障害の発現状況
（1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第 II 相パート））

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	1001 試験併合 RP2D		1002 試験第 II 相パート	
	205 例		26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	46 (22.4)	16 (7.8)	1 (3.8)	1 (3.8)
ALT 増加	22 (10.7)	5 (2.4)	1 (3.8)	1 (3.8)
GGT 増加	20 (9.8)	7 (3.4)	1 (3.8)	1 (3.8)
AST 増加	17 (8.3)	3 (1.5)	1 (3.8)	1 (3.8)
肝細胞融解	7 (3.4)	1 (0.5)	0	0
高ビリルビン血症	7 (3.4)	2 (1.0)	0	0
胆汁うっ滞	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0
肝不全	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0

表 62 重篤な肝機能障害等の発現状況（1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート））

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	1001 試験併合 RP2D	1002 試験第Ⅱ相パート
	205 例	26 例
死亡に至った肝機能障害	1 (0.5)	0
肝不全	1 (0.5)	0
本薬との因果関係が否定できない死亡に至った肝機能障害	1 (0.5)	0
肝不全	1 (0.5)	0
重篤な肝機能障害	3 (1.5)	0
肝不全*	2 (1.0)	0
肝細胞融解	1 (0.5)	0
急性肝炎*	1 (0.5)	0
本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害	2 (1.0)	0
肝不全*	1 (0.5)	0
肝細胞融解	1 (0.5)	0
急性肝炎*	1 (0.5)	0

*：急性肝炎が認められた 1 例が肝不全も発症した

1001 試験（併合 RP2D）において、重篤な肝機能障害が認められた患者の詳細は、表 63 のとおりであった。

表 63 重篤な肝機能障害を発現した患者一覧（1001 試験（併合 RP2D））

年齢	性別	PT	Grade	因果関係	発現日*1	発現時期*2	持続期間 (日)	投与変更	転帰
7■	F	肝細胞融解	3	あり	5	漸増用量 2	18	休薬	回復
7■	F	急性肝炎	4	あり	264	9/22	不明	休薬	未回復
		肝不全	5	あり	267	9/22	1	休薬	死亡
5■	M	肝不全	4	なし	11	1/1	3	休薬	回復

*1：本薬投与開始日からの発現時期（日目）、*2：肝機能障害を発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期（日目）
（第 1 サイクル第 1 日目より前（治療用量投与前）に発現した場合は発現時の用量（漸増用量 1（0.06 mg/kg）又は漸増用量 2（0.3 mg/kg））を示す）

なお、1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）において、Hy's law（Guidance for industry, Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration July 2009 に基づき定義）の臨床検査値の基準に該当した患者は認められなかった。

② 過敏症

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

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

1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）における過敏症の発現状況は、表 64 及び表 65 のとおりであった。なお、投与中止に至った過敏症及び減量に至った過敏症は認められなかった。

表 64 いずれかの試験で発現割合が 5%以上の過敏症の発現状況
(1001 試験 (併合 RP2D) 及び 1002 試験 (第 II 相パート))

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	1001 試験併合 RP2D		1002 試験第 II 相パート	
	205 例		26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
過敏症	120 (58.5)	20 (9.8)	7 (26.9)	1 (3.8)
咳嗽	54 (26.3)	0	2 (7.7)	0
呼吸困難	28 (13.7)	3 (1.5)	0	0
低血圧	21 (10.2)	4 (2.0)	0	0
注射部位発疹	16 (7.8)	0	0	0
注入に伴う反応	13 (6.3)	3 (1.5)	0	0
発疹	11 (5.4)	1 (0.5)	2 (7.7)	0
紅斑	3 (1.5)	0	2 (7.7)	0

表 65 重篤な過敏症等の発現状況 (1001 試験 (併合 RP2D) 及び 1002 試験 (第 II 相パート))

PT	例数 (%)	
	1001 試験併合 RP2D	1002 試験第 II 相パート
	205 例	26 例
死亡に至った過敏症	1 (0.5)	0
心停止*1	1 (0.5)	0
本薬との因果関係が否定できない死亡に至った過敏症	1 (0.5)	0
心停止*1	1 (0.5)	0
重篤な過敏症*2	12 (5.9)	0
心停止	4 (2.0)	0
注入に伴う反応	3 (1.5)	0
呼吸窮迫*3	2 (1.0)	0
本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症	1 (0.5)	0
心停止*1	1 (0.5)	0
休薬に至った過敏症*2	20 (9.8)	0
咳嗽	9 (4.4)	0
呼吸困難	3 (1.5)	0
心停止	2 (1.0)	0

*1: 5歳女性、第 8 サイクル第 22 日目の本薬投与から 17 日目 (本薬投与開始から第 247 日目) に浴室で意識不明で発見され蘇生処置が行われるも、同日心停止により死亡した、*2: 複数例に認められた事象、*3: ①5歳女性、本薬投与開始から第 11 日目に胸水貯留 (Grade 3)、第 12 日目に疾患進行を認め、第 16 日目 (本薬の最終投与から 7 日目) に疾患進行及び呼吸窮迫により死亡、②7歳男性、本薬投与開始から第 29 日目に疾患進行から本薬投与を中止し、第 34 日目に疾患進行に伴う呼吸窮迫を認め、第 39 日目 (本薬の最終投与から 10 日目) に死亡。

上記以外の 1001 試験の第 I 相パート (併合 RP2D を除く) において、死亡に至った過敏症は、1 例 (0.7%: 呼吸不全) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な過敏症は 4 例 (2.9%: 咳嗽、呼吸困難、呼吸不全及び薬物反応各 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。1002 試験の第 II 相パートにおいて、死亡に至った過敏症及び重篤な過敏症は認められなかった。

また、2019 年 11 月 14 日時点において、海外製造販売後の使用経験では、過敏症が 123 例 (うち、死亡に至った過敏症は 10 例、重篤な過敏症が 43 例⁵⁵⁾) 報告されている。

③ 腫瘍フレア

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

⁵⁵⁾ 本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症として集計された 28 例は、急性呼吸不全 5 例、肺臓炎 4 例、発疹 3 例、呼吸窮迫及び呼吸不全各 2 例、ILD、薬疹、湿疹、ショック、気管切開、中毒性皮疹、顔面腫瘍、喘鳴、皮膚反応、免疫性血小板減少症、アレルギー性胃腸炎、斑状丘疹状皮疹及び循環虚脱各 1 例であった。

腫瘍フレアに関連する有害事象として、MedDRA PT の「腫瘍フレア」を集計した。

腫瘍フレアは、1001 試験及び 1002 試験において認められなかった。

また、20 年 月 日時点において、海外製造販売後の使用経験では、腫瘍フレアが 2 例（いずれも重篤な腫瘍フレア）報告されており、いずれも本薬との因果関係は否定された。死亡に至った腫瘍フレア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。

肝機能障害について、1001 試験（併合 RP2D）において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害の発現例は限られているものの、肝機能障害の発現割合が高い傾向が認められていることを考慮すると、臨床試験における肝機能障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

過敏症について、臨床試験又は製造販売後の安全性情報において、本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症が認められているものの、発現した事象（呼吸窮迫等）の多くが他の要因の可能性も考えられることに加え、過敏症と CRS を正確に鑑別することは困難な状況も考えられること等を考慮すると、現時点において過敏症の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、本薬の製造販売後においても引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

腫瘍フレアについて、臨床試験又は製造販売後の安全性情報において本薬との因果関係が否定できない重篤な腫瘍フレアは認められていないことを考慮すると、現時点において腫瘍フレアの発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、本薬の製造販売後においても引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

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

<効能・効果に関連する注意>

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

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

<効能・効果に関連する注意>

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

有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン⁵⁶⁾、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書⁵⁷⁾において、再発又は難治性の MM に対する本薬に関する記載は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v4.2024) : 本薬は、PI、IMiDs 及び抗 CD38 抗体を含む 4 つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して投与が推奨される (Category 2A⁵⁸⁾)
- 米国 NCI-PDQ (2024 年 6 月 12 日版) : 再発又は難治性の MM 患者に対する治療として、本薬は選択肢の一つである。

<教科書>

- Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA) : 本薬は、PI、IMiDs 及び抗 CD38 抗体による治療に抵抗性の再発又は難治性の MM 患者に対する治療選択肢の一つである。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

再発又は難治性の MM に対する治療は、国内外の診療ガイドラインでは、IMiDs、PI、又は抗 CD38 抗体医薬品をベースとした併用レジメンが推奨されており、(i) IMiDs 又は PI と DEX との 2 剤併用投与、(ii) 上記 (i) に抗 CD38 抗体医薬品等を追加した 3 剤併用投与、又は (iii) IMiDs、PI 及び DEX の 3 剤併用投与が治療選択肢として記載されている (造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 (日本血液学会編) 等)。しかしながら、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する標準的治療は確立しておらず、治療選択肢は極めて限られている。

以上の状況において、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品を含む少なくとも 3 レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした 1001 試験の第 II 相パートコホート A 及び 1002 試験の第 II 相パートにおいて、本薬投与の臨床的有用性が認められた (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことに加えて、下記の点等を考慮すると、本薬は、前治療レジメン数によらず、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品それぞれ少なくとも 1 剤による前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

⁵⁶⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 (日本血液学会編)、NCCN ガイドライン (v4.2024)、ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2021; 32: 309-22) 及び米国 NCI-PDQ Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (2024 年 6 月 12 日版)

⁵⁷⁾ 血液専門医テキスト改訂第 4 版 (日本血液学会編、2023)、新臨床腫瘍学改訂第 7 版 (日本臨床腫瘍学会編、2024)、Williams Hematology, 10th Edition (McGraw Hill Medical, 2021, USA)、Wintrobe's Clinical Hematology, 15th Edition (Wolters Kluwer, 2018, USA) 及び Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA)

⁵⁸⁾ 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。

- 少数例ではあるものの、1001 試験において IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品を含む 2 レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者が組み入れられ、当該患者において奏効が認められたこと⁵⁹⁾

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

IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品による治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して、① CAR-T 療法（イデカブタゲン ビクルユーセル及びシルタカブタゲン オートルユーセル）及び②本薬と同様に、CD3 及び BCMA を標的とする二重特異性抗体であるエルラナタマブが本邦において承認されているが、CAR-T 療法は製造に時間を要することや実施可能施設が限られていることを踏まえると、CAR-T 療法の実施が困難な患者又は CAR-T 療法に適さない患者に対して、本薬が使用されるものと考ええる。また、エルラナタマブ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、本薬とエルラナタマブとの使い分けについて明確に結論付けることは困難であり、それぞれの薬剤の有効性及び安全性、個々の患者の状態や前治療歴等を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものと考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験の第Ⅱ相パートコホート A 及び 1002 試験の第Ⅱ相パートでは、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品を含む少なくとも 3 レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者が対象とされていたことを踏まえると、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。また、本薬と CAR-T 療法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、現時点で本薬との使い分けは不明であり、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師により、各治療の作用機序や安全性プロファイル等を考慮した上で、個々の患者の状態等に応じて適切な治療が選択されるものと考ええる。

7.R.4.2 本薬の効能・効果及び投与対象について

申請者は、本薬の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明している。

1001 試験の第Ⅱ相パートコホート A 及び 1002 試験の第Ⅱ相パートでは、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品を含む少なくとも 3 レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者が対象とされ、両試験において、本薬投与の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

また、1001 試験の第Ⅱ相パートコホート C において、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品に加え、BCMA を標的とする CAR-T 療法又は ADC による治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する本薬投与の一定の有効性が示されたこと（7.R.2.1 参照）及びコホート A とコホート C との間で安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと⁶⁰⁾ から、BCMA を標的とする治療歴を有する患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたと考ええる。

⁵⁹⁾ 1001 試験（併合 RP2D）では、第Ⅰ相パートに 3 例（最良総合効果は sCR、CR 及び PD 各 1 例）、第Ⅱ相パートコホート A に 2 例（最良総合効果は CR 及び VGPR 各 1 例）、1002 試験では第Ⅰ相パートに 1 例（最良総合効果は VGPR）が組み入れられた。

⁶⁰⁾ コホート A 又は C において、発現割合が 10%以上の差異が生じた Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象、本薬の休薬に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

なお、BCMA を標的とする治療歴を有する日本人の再発又は難治性の MM 患者に対する臨床試験成績は得られていないものの、下記の点等を考慮すると、当該治療歴を有する日本人の再発又は難治性の MM 患者についても本薬の投与対象に含めることは可能と考える。

- 再発又は難治性の MM 患者に対する診断・治療体系に明確な国内外差は認められないと考えること
- 本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考えること（6.2.7 参照）
- 1001 試験の第Ⅱ相パートコホート A 及び 1002 試験の第Ⅱ相パートの結果、日本人患者と外国人患者との間で本薬の有効性に明確な国内外差は認められないと考えること
- 1001 試験及び 1002 試験において、日本人患者と外国人患者との間で本薬の安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかったこと（7.R.3 参照）

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

<効能・効果に関連する注意>

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

効能・効果について、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品を含む少なくとも 3 レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する治療選択肢の一つとして本薬の投与が推奨されると考える（7.R.4.1 参照）。したがって、添付文書の臨床成績の項に 1001 試験及び 1002 試験の対象患者の前治療歴（前治療レジメン数を含む）を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起することが適切であると判断した。ただし、本邦において再発又は難治性の MM に係る効能・効果で承認されている抗悪性腫瘍剤は、いずれも検証的試験の成績に基づき承認されている一方で、現時点で本薬の臨床的有用性を検証した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、本薬の投与対象は、検証的な試験成績に基づき有効性が示された標準的な治療が困難な再発又は難治性の MM 患者である旨を効能・効果で明記することが適切であると考える。

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

<効能・効果に関連する注意>

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

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

7.R.5 用法・用量について

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

<用法・用量>

通常、成人にはテクリスタマブ（遺伝子組換え）として、以下のとおり皮下投与する。

投与期	用量		前回投与からの間隔
漸増期	漸増用量 1	0.06 mg/kg	非該当
	漸増用量 2	0.3 mg/kg	2 から 7 日
	治療用量	1.5 mg/kg	2 から 7 日
継続投与期	治療用量	1.5 mg/kg	1 週間
PR 以上が 6 カ月以上持続した場合、投与間隔を以下のとおり変更できる。			
継続投与期	治療用量	1.5 mg/kg	2 週間

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 用量は、実体重に基づいて算出すること。投与に際し、漸増投与は必ず行うこと。継続投与期は、最低 5 日を空けて本薬を投与すること。
- 本薬投与による CRS を軽減させるための漸増期投与における予防投与に関する規定。
- 本薬投与により CRS、ICANS 等の副作用が発現した場合の対応について。
- 休薬後に再開する場合の用量について。
- 帯状疱疹ウイルスの再活性化予防のための予防投与に関する規定。

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、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはテクリスタマブ（遺伝子組換え）として、漸増期は、1 日目に 0.06 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.3 mg/kg、1.5 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、1.5 mg/kg を 1 週間間隔で皮下投与する。なお、継続投与期において、部分奏効以上の奏効が 24 週間以上持続している場合には、投与間隔を 2 週間間隔とすることができる。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 継続投与期は、最低 5 日を空けて本薬を投与すること。
- 本薬投与による CRS を軽減させるため、漸増期の投与については、本薬投与開始 1～3 時間前に副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に本薬を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準

副作用		重症度 ^{注)}	処置
CRS		Grade 1 又は 2	回復するまで本薬を休薬する。
		Grade 3 (初発)	回復するまで本薬を休薬する。48 時間以上持続する場合は本薬の投与を中止する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。
ICANS		Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで本薬を休薬する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。
血液学的毒性		好中球数が 500/ μ L 未満	好中球数が 500/ μ L 以上になるまで本薬を休薬する。
		発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ μ L 以上になり、解熱するまで本薬を休薬する。
		ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	ヘモグロビンが 8 g/dL 以上になるまで本薬を休薬する。
		血小板数が 25,000/ μ L 未満 血小板数が 25,000/ μ L 以上 50,000/ μ L 以下、かつ出血を伴う	血小板数が 25,000/ μ L 以上になり、出血が治まるまで、本薬を休薬する。
感染症	漸増期	全 Grade	活動性感染症の場合、回復するまで本薬を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善するまで本薬を休薬する。
その他の非血液学的毒性		Grade 3 又は 4	Grade 2 以下に改善するまで本薬を休薬する。

注) CRS 及び ICANS の Grade は ASTCT2019 に準じ、感染症及びその他の非血液学的毒性の Grade は NCI-CTCAE Version 5.0 に準じる。

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

休薬後に再開する場合の用量

休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
漸増用量 1 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
漸増用量 2 (0.3 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (1.5 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
治療用量 (1.5 mg/kg)	9 週間 (63 日) 未満の休薬	治療用量 (1.5 mg/kg) で投与する。
	9 週間 (63 日) 以上、16 週間 (112 日) 未満の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	16 週間 (112 日) 以上の休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。

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

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

1001試験（第Ⅱ相パート）及び1002試験（第Ⅱ相パート）の用法・用量は、下記の点等を踏まえ、0.06 及び0.3 mg/kg（漸増用量）をステップアップ投与後に、1サイクルを28日間とし、1.5 mg/kg（治療用量）をQWでSC投与することとされた。

- 1001 試験の第Ⅰ相パートのパート 1（用量漸増）の SC 群及び 1002 試験の第Ⅰ相パートにおいて、検討された最高用量（それぞれ 6 mg/kg 及び 3 mg/kg）まで DLT が認められなかったこと
- 1001 試験の第Ⅰ相パートのパート 1（用量漸増）の SC 群において、Kaplan-Meier 法による 6 カ月持続奏効率の推定値は、0.72 mg/kg コホート（9 例）では 77.8%、1.5 mg/kg コホート（26 例）では 92.1%であったことを踏まえ、治療用量として 1.5 mg/kg を設定することが適切と考えたこと

- 1001 試験の第 I 相パートのパート 1（用量漸増）における以下の検討結果等に基づき、CRS の発現を低減させるために、第 1 日目に 0.06 mg/kg、2～4 日の間隔を空けて 0.3 mg/kg の投与を行うことが適切と考えたこと
 - 本薬 0.0384 mg/kg を QW で IV 投与するコホートにおいて、初回投与時に Grade 2 の CRS が認められたことを踏まえ、CRS の発現及び重症度を低減させることを目的として、ステップアップ投与を行うことが適切と考えたこと
 - ステップアップ投与時における漸増用量及び治療用量の組み合わせを検討した（表 30 参照）結果、治療用量を 1.5 mg/kg とした場合、0.06 及び 0.3 mg/kg のステップアップ投与が、忍容可能かつ CRS 発現リスクの低減が可能と考えられる用量であったこと

上記の設定根拠に基づき、1001試験（第Ⅱ相パート）及び1002試験（第Ⅱ相パート）を実施した結果、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2及び7.R.3参照）から、これらの試験の設定に準じて、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、申請者は、①漸増期の投与間隔、②継続投与期の投与間隔及び③投与間隔の延長について、それぞれ以下のように説明している。

① 漸増期の投与間隔

1001試験（第Ⅱ相パート）及び1002試験（第Ⅱ相パート）では、可能な限り早期に治療用量に到達することが重要であることから、漸増期におけるCRSの直近の投与からの発現時期（中央値：2日⁶¹⁾）を考慮し、漸増期の投与間隔は2～4日間と設定された。しかしながら、本薬の休薬基準（7.R.5.2参照）に該当した場合であっても7日以内に回復した場合は次の用量に漸増可能であったことに加え、下記の点等も考慮し、投与間隔を2～7日間と設定することとした。

- PPK解析⁶²⁾によりステップアップ投与時の投与間隔を変更した際の各本薬投与後の血清中本薬濃度を推定した結果、ステップアップ投与時の投与間隔が2～7日の範囲において、1.5 mg/kg（治療用量）の初回投与後の本薬のC_{max}及びC_{trough}に明確な差異は認められなかったこと⁶³⁾
- 1001試験（併合RP2D）及び1002試験（第Ⅱ相パート）における投与間隔別のCRSの発現状況について、投与間隔が2～4日の場合と比較して、5～7日の場合にCRSの発現割合が明らかに高い傾向は認められなかったこと（表66及び表67）

⁶¹⁾ 1001 試験第 I 相パートのパート 1（用量漸増）及びパート 2（用量拡大）の SC 群で、RP2D が投与された症例における CRS の発現状況から推定された。

⁶²⁾ PPK 解析（6.2.4 参照）により 1002 試験に組み入れられた日本人患者 40 例の個別 PK パラメータを推定し、ステップアップ投与時の投与間隔を 2、4 及び 7 日とした際の本薬の C_{max} 及び C_{trough} を推定した。

⁶³⁾ ステップアップ投与時の投与間隔を 2、4 及び 7 日とした際の、1.5 mg/kg（治療用量）の初回投与後第 1 日目（本薬投与開始後①5 日目、②9 日目及び③15 日目）の本薬の C_{max} 及び C_{trough}（μg/mL）（平均値±標準偏差）は、それぞれ①6.42±2.79 及び 6.04±2.70、②6.44±2.72 及び 6.08±2.63、並びに③6.44±2.61 及び 6.13±2.52 であった。

表66 投与間隔別のCRSの発現状況（1001試験）

投与間隔	0.06 mg/kg（漸増用量1）と0.3 mg/kg（漸増用量2）の投与間隔					
	2日	3日	4日	5日	6日	7日
0.3 mg/kg（漸増用量）の 投与例数	79例 (38.5%)	85例 (41.5%)	23例 (11.2%)	7例 (3.4%)	4例 (2.0%)	6例 (2.9%)
0.3 mg/kg（漸増用量）で CRSが発現した例数（%）*	34例 (43.0%)	27例 (31.8%)	6例 (26.1%)	2例 (28.6%)	1例 (25.0%)	2例 (33.3%)
投与間隔	0.3 mg/kg（漸増用量2）と1.5 mg/kg（治療用量（初回））の投与間隔					
	2日	3日	4日	5日	6日	7日
1.5 mg/kg（治療用量）の 投与例数	41例 (20.0%)	66例 (32.2%)	83例 (40.5%)	9例 (4.4%)	4例 (2.0%)	1例 (0.5%)
1.5 mg/kg（治療用量）で CRSが発現した例数（%）*	12例 (29.3%)	14例 (21.2%)	19例 (22.9%)	4例 (44.4%)	1例 (25.0%)	0例

*：発現割合は、各投与段階におけるCRS発現例数を分母として算出

表67 投与間隔別のCRSの発現状況（1002試験）

投与間隔	0.06 mg/kg（漸増用量1）と0.3 mg/kg（漸増用量2）の投与間隔					
	2日	3日	4日	5日	6日	7日
0.3 mg/kg（漸増用量）の 投与例数	2例 (8.0%)	15例 (60.0%)	2例 (8.0%)	2例 (8.0%)	1例 (4.0%)	2例 (8.0%)
0.3 mg/kg（漸増用量）で CRSが発現した例数（%）*	2例 (100%)	6例 (40.0%)	1例 (50.0%)	0例	0例	1例 (50.0%)
投与間隔	0.3 mg/kg（漸増用量2）と1.5 mg/kg（治療用量（初回））の投与間隔					
	2日	3日	4日	5日	6日	7日
1.5 mg/kg（治療用量）の 投与例数	2例 (8.0%)	8例 (32.0%)	12例 (48.0%)	1例 (4.0%)	2例 (8.0%)	0例
1.5 mg/kg（治療用量）で CRSが発現した例数（%）*	1例 (50.0%)	1例 (12.5%)	2例 (16.7%)	0例	0例	0例

*：発現割合は、各投与段階におけるCRS発現例数を分母として算出

② 継続投与期の投与間隔

下記の点を踏まえると、用法・用量に関連する注意の項において、継続投与期では少なくとも5日間空けて本薬を投与する旨を注意喚起することが適切と考える。

- 1001試験（第Ⅱ相パート）及び1002試験（第Ⅱ相パート）の継続投与期における本薬の投与間隔はQWであったが、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柔軟に判断することを目的として、少なくとも5日間空けることを許容していたこと
- 上記の試験において、5又は6日間の投与間隔で本薬を投与された患者に認められた本薬との因果関係が否定できないGrade 3以上の有害事象の発現状況⁶⁴⁾は、全体集団と比較して明確に異なる傾向は認められなかったこと

③ 投与間隔の延長

1001試験（第Ⅱ相パート）及び1002試験（第Ⅱ相パート）では、継続投与期において、奏効が持続している患者における投与間隔の延長は、それぞれ以下のとおり設定された。

⁶⁴⁾ 本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、1001 試験の第Ⅱ相パートコホート A において好中球減少症 14/83 例、リンパ球減少症 2/83 例、貧血及び血小板減少症各 1/83 例、1001 試験の第Ⅱ相パートコホート C において好中球減少症 6/23 例、リンパ球減少症及び低マグネシウム血症各 1/23 例、1002 試験の第Ⅱ相パートにおいて好中球減少症 3/20 例であった。

- 1001試験の第Ⅱ相パートでは、6カ月以上のCR以上の奏効が認められた場合⁶⁵⁾に、投与間隔をQWからQ2Wに変更可能とされた。
- 1002試験の第Ⅱ相パートでは、第Ⅱ相パートの開始時点では1001試験の第Ⅱ相パートと同一の規定としていた（治験実施計画書改訂第4版（20■年■月■日付け））ものの、1001試験の第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートコホートAの追加解結果（2023年1月4日データカットオフ）⁶⁶⁾等に基づき、PR以上の奏効が6カ月以上持続している場合に、投与間隔をQWからQ2Wに変更可能とされた（治験実施計画書改訂第8版（20■年■月■日付け））。

1001試験の第Ⅱ相パート（コホートA及びC）及び1002試験の第Ⅱ相パートで、投与間隔をQWからQ2Wに変更した患者における、投与間隔を変更するまでの期間、奏効の持続時間及び奏効を維持できなかった患者数の結果は、表68及び表69のとおりであった。

**表68 CR以上の奏効が得られた後に投与間隔をQ2Wに変更した患者
（1001試験（2023年8月22日データカットオフ）*1）**

	1001試験第Ⅱ相パート	
	コホートA 33例	コホートC 6例
本薬投与開始から投与間隔を変更するまでの期間*2	13.6 [7.9, 23.9]	10.99 [8.5, 18.0]
変更後のCR以上の奏効の持続時間*2	12.22 [0.9, 21.2]	6.34 [3.4, 11.2]
変更後のCR以上の奏効を維持できなかった患者数（%）	9例（27.3%）	3例（50.0%）

*1：初回投与後からの追跡期間（中央値〔最小値，最大値〕）はコホートAで29.4 [10.5, 34.3] カ月、コホートCで22.8 [16.0, 30.9] カ月、投与間隔変更後からの追跡期間（中央値〔最小値，最大値〕）はコホートAで15.0 [2.2, 21.2] カ月、コホートCで9.4 [3.4～20.5] カ月、*2：中央値〔最小値，最大値〕（カ月）

**表69 PR以上の奏効が得られた後に投与間隔をQ2Wに変更した患者
（1002試験（2023年9月22日データカットオフ）*1）**

	1002試験 第Ⅱ相パート 6例
	6例
本薬初回投与から投与間隔を変更するまでの期間*2	8.60 [7.2, 9.7]
変更後のPR以上の奏効の持続時間*2	2.25 [1.1, 2.8]
変更後のPR以上の奏効を維持できなかった患者数（%）	0例

*1：初回投与後からの追跡期間（中央値〔最小値，最大値〕）は10.4 [9.8, 12.5] カ月、投与間隔変更後からの追跡期間（中央値〔最小値，最大値〕）は2.5 [1.4, 2.8] カ月、*2：中央値〔最小値，最大値〕（カ月）

以上の検討結果等を踏まえ、本薬の申請用法・用量において、継続投与期で本薬のQW投与によりPR以上の奏効が6カ月以上持続している患者では、投与間隔をQWからQ2Wに変更できる旨を設定した。

なお、1001試験及び1002試験において、漸増期（初回（0.06 mg/kg）、2回目（0.3 mg/kg）及び3回目（1.5 mg/kg）の投与時）において、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤の前投薬の投与が設定されていたことを踏まえ、用法・用量に関連する注意の項において、漸増期の投与について

⁶⁵⁾ コホートA 6例、コホートC 3例では、治験実施医師の判断によりPR又はVGPRが得られた後に投与間隔をQ2Wに変更された。①本薬初回投与から投与間隔を変更するまでの期間（中央値〔最小値，最大値〕（カ月））、②変更後のPR以上の奏効の持続時間（中央値〔最小値，最大値〕（カ月））及び③変更後のPR以上の奏効を維持できなかった患者数（%）は、それぞれ、①コホートA 13.5 [8.8, 17.1]、コホートC 10.58 [8.6～15.4]、以下、同順、②16.21 [3.2, 24.4]、15.64 [9.2, 17.8]、③1例（16.7%）、1例（33.3%）であった。

⁶⁶⁾ 本剤が投与された165例中63例（38.2%）がQWからQ2Wに切り替えられ、このうち42例（66.7%）が投与間隔変更後の奏効が持続していた。また、OWからQ2Wに切り替えられた63例のうち、54例はCR以上であり、9例はPR又はVGPRであった。

は、本薬投与開始 1～3 時間前に、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与する旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、漸増期の投与間隔について、臨床試験では CRS の発現を軽減しながら、可能な限り早期に治療用量に到達することを目的として投与間隔が 2～4 日と設定されたこと及び当該規定で実施された臨床試験において本薬の有効性及び安全性が示されたことを踏まえると、漸増期における本薬の投与間隔は、臨床試験の規定と同じく 2～4 日と設定することが適切であると判断した。

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

<用法・用量>

通常、成人にはテクリスタマブ（遺伝子組換え）として、漸増期は、1 日目に 0.06 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.3 mg/kg、1.5 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、1.5 mg/kg を 1 週間間隔で皮下投与する。なお、継続投与期において、部分奏効以上の奏効が 24 週間以上持続している場合には、投与間隔を 2 週間間隔とすることができる。

<用法・用量に関連する注意>

- 継続投与期は、最低 5 日を空けて本薬を投与すること。
- 本薬投与による CRS を軽減させるため、漸増期の投与については、本薬投与開始 1～3 時間前に、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。

7.R.5.2 本薬の休薬・中止基準について

申請者は、副作用発現時の本薬の休薬・中止基準⁶⁷⁾について、以下のように説明している。

本薬の忍容性が確認された 1001 試験及び 1002 試験における本薬の休薬・中止基準を参考に、下記に示す変更を加える。

- 感染症が発現した場合の基準について、1001 試験及び 1002 試験では、Grade 3 以上の感染症が認められた場合、Grade 1 以下又はベースラインの状態に回復するまで休薬すると設定されたものの、漸増期に好発する CRS について、感染症の症状との鑑別が困難であることから、①漸増期においては、Grade によらず活動性感染症⁶⁸⁾が発現した場合は回復するまで本薬を投与しないこと及び②継続投与期においては、Grade 3 以上の感染症が発現した場合は休薬し、Grade 1 以下に改善するまで休薬することとした。
- ヘモグロビン値の基準について、1001 試験及び 1002 試験では、リンパ球減少症以外の Grade 4 以上の血液学的毒性が発現した場合に休薬すると設定されたものの、貧血については臨床検査値に基づ

⁶⁷⁾ 休薬・中止基準に加えて、Grade2 以上の CRS 又は Grade2 以上の ICANS が発現した場合、次の本薬投与後 48 時間は入院管理を検討し、患者の状態を観察する旨の注意喚起が設定されていた（7.R.3.2 及び 7.R.3.3 参照）。

⁶⁸⁾ 活動性感染症は、Grade 2 以上の感染症及び Grade 1 の感染症のうち「症状（軽度の症状）が認められるもの」と定義。

く基準を設定することが適切と考えることから、保守的に Grade 3 以上の貧血（ヘモグロビンが 8 g/dL 未満）が発現した場合に休薬することとした。

- Grade 3 又は 4 のその他の副作用が発現した場合の基準について、1001 試験及び 1002 試験では、保守的な基準として CRS 及び ICANS 以外の Grade 3 以上の非血液学的毒性が発現した場合には、Grade 1 以下又はベースラインの状態に回復するまで休薬すると設定された。しかしながら、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り適切と判断される場合には Grade 2 以下に回復後に投与を再開することは許容されると考え、Grade 3 又は 4 のその他の副作用が発現した場合には Grade 2 以下に回復するまで休薬することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

副作用発現時の休薬及び中止基準について、申請者の説明を了承した。なお、CRS 又は ICANS が発現した場合、以降の本薬投与時は患者の状態に応じて入院管理を検討する旨については、添付文書の用法・用量に関連する注意の項ではなく、重要な基本的注意の項で注意喚起することが適切であると考えた。

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

<用法・用量に関連する注意>

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

副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準

副作用		重症度 ^{注)}	処置
CRS		Grade 1 又は 2	回復するまで本薬を休薬する。
		Grade 3（初発）	回復するまで本薬を休薬する。48 時間以上持続する場合は本薬の投与を中止する。
		Grade 3（再発）又は Grade 4	本薬の投与を中止する。
ICANS		Grade 1、2 又は 3（初発）	回復するまで本薬を休薬する。
		Grade 3（再発）又は Grade 4	本薬の投与を中止する。
血液学的毒性		好中球数が 500/ μ L 未満	好中球数が 500/ μ L 以上になるまで本薬を休薬する。
		発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ μ L 以上になり、解熱するまで本薬を休薬する。
		ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	ヘモグロビンが 8 g/dL 以上になるまで本薬を休薬する。
		血小板数が 25,000/ μ L 未満 血小板数が 25,000/ μ L 以上 50,000/ μ L 以下、かつ出血を伴う	血小板数が 25,000/ μ L 以上になり、出血が治まるまで、本薬を休薬する。
感染症	漸増期	全 Grade	活動性感染症の場合、回復するまで本薬を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善するまで本薬を休薬する。
その他の非血液学的毒性		Grade 3 又は 4	Grade 2 以下に改善するまで本薬を休薬する。

注) CRS 及び ICANS の Grade は ASTCT2019 に準じ、感染症及びその他の非血液学的毒性の Grade は NCI-CTCAE Version 5.0 に準じる。

7.R.5.3 本薬の休薬後の再開時の用量について

申請者は、本薬の休薬後の再開時の用量について、以下のように説明している。

1001 試験（第Ⅱ相パート）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）における休薬後の再開時の用量について、1001 試験第Ⅱ相パート及び 1002 試験第Ⅱ相パートの開始時には、休薬後の再開時の用量は規定されず、治験担当医師と治験依頼者の協議に基づき個々の患者の状態に応じて検討されていた。その後、漸増期

では5～7日の投与間隔で投与された患者においてCRSの発現割合の増加は認めなかったこと（7.R.5.1参照）、PPK解析（6.2.4参照）により投与再開直前及び漸増用量投与後の血清中本薬濃度を推定した結果（表70）等を考慮し、下記の点を踏まえ、休薬期間に応じた再開時の本薬の用量を設定した⁶⁹⁾（表71）。

- 本薬を漸増用量2（0.3 mg/kg）で投与し7日以内の休薬の場合、投与再開直前の血清中本薬濃度は初回治療用量（1.5 mg/kg）投与直前の血清中本薬濃度と同程度以上となることが想定されることから、治療用量（1.5 mg/kg）に増量して再開する。
- 本薬を治療用量（1.5 mg/kg）で投与し35日以内の休薬の場合、投与再開直前の血清中本薬濃度が漸増用量2（0.3 mg/kg）投与直前の血清中本薬濃度と同程度以上となることが想定されたことから、治療用量（1.5 mg/kg）で再開する。

表70 投与再開直前及び漸増用量投与後の血清中本薬濃度の推定値^{*1}

用法・用量	漸増用量2（0.3 mg/kg）投与直前の血清中本薬濃度（μg/mL）	初回治療用量（1.5 mg/kg）投与直前の血清中本薬濃度（μg/mL）
申請用法・用量 ^{*2}	0.134	1.14
休薬直前の用量	休薬期間	投与再開直前の血清中本薬濃度（μg/mL）
漸増用量1（0.06 mg/kg）	7日間	0.193
漸増用量2（0.3 mg/kg） ^{*3}	7日間	1.16
	28日間	0.268
治療用量（1.5 mg/kg） ^{*4}	35日間	1.32
	56日間	0.386

^{*1}：1001試験のデータを用いて、1,000例の患者データをランダムにサンプリングし、投与再開直前及び漸増用量投与後の血清中本薬濃度のシミュレーションを行った。^{*2}：漸増用量1（0.06 mg/kg）投与後、2日空けて漸増用量2（0.3 mg/kg）投与し、4日空けて初回の治療用量（1.5 mg/kg）を投与、^{*3}：漸増用量1（0.06 mg/kg）投与後、2日空けて漸増用量2（0.3 mg/kg）投与後に休薬、^{*4}：漸増用量1（0.06 mg/kg）投与後、2日空けて漸増用量2（0.3 mg/kg）投与し、4日空けて初回の治療用量（1.5 mg/kg）投与後に休薬

表71 1001試験及び1002試験における休薬後に再開する場合の用量

休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
漸増用量1 （0.06 mg/kg）	7日以内の休薬	漸増用量2（0.3 mg/kg）で投与する。
	7日を超える休薬	漸増用量1（0.06 mg/kg）で投与する。
漸増用量2 （0.3 mg/kg）	7日以内の休薬	治療用量（1.5 mg/kg）で投与する。
	8日以上28日以内の休薬	漸増用量2（0.3 mg/kg）で投与する。
	28日を超える休薬	漸増用量1（0.06 mg/kg）で投与する。
治療用量 （1.5 mg/kg）	35日以内の休薬	治療用量（1.5 mg/kg）で投与する。
	36日以上56日以内の休薬	漸増用量2（0.3 mg/kg）で投与する。
	56日を超える休薬	漸増用量1（0.06 mg/kg）で投与する。

さらに、治療用量（1.5 mg/kg）投与後の投与再開時の用量規定については、1002試験第Ⅱ相パートでは上記の投与再開時の用量が規定されていたが、PPK解析（6.2.4参照）により投与再開直前及び漸増用量投与後の血清中本薬濃度を推定した結果（表72）等を考慮し、添付文書においては、下記の休薬期間に応じた再開時の本薬の用量を設定することが適切と考えた。

- 本薬を治療用量（1.5 mg/kg）で投与し62日以内の休薬の場合、投与再開直前の血清中本薬濃度は初回治療用量（1.5 mg/kg）投与直前の血清中本薬濃度と同程度となることが想定されたことから、治療用量（1.5 mg/kg）で再開する。

⁶⁹⁾ 休薬後の再開時の用量に関する規定は、治験実施計画書改訂第12版（20■年■月■日付け）において設定された。1002試験では、治験実施計画書改訂第9版（20■年■月■日付け）において、当該規定が設定された。

- 本薬を治療用量（1.5 mg/kg）で投与し 63 日以上 111 日以内の休薬の場合、投与再開直前の血清中本薬濃度は投与再開直前の血清中本薬濃度は漸増用量 2（0.3 mg/kg）投与直前の血清中本薬濃度と同程度となることが想定されたことから、漸増用量 2（0.3 mg/kg）で再開する。

表 72 投与再開直前及び漸増用量投与後の血清中本薬濃度の推定値*1

用法・用量	漸増用量 2（0.3 mg/kg）投与直前の血清中本薬濃度（μg/mL）	初回治療用量（1.5 mg/kg）投与直前の血清中本薬濃度（μg/mL）
申請用法・用量*2	0.168	1.05
休薬直前の用量	休薬期間	投与再開直前の血清中本薬濃度（μg/mL）
治療用量（1.5 mg/kg）*3	62 日間	1.05
	111 日間	0.246

*1：1001 試験のデータを用いて、1,000 例の患者データをランダムにサンプリングし、投与再開直前及び漸増用量投与後の血清中本薬濃度のシミュレーションを行った。*2：漸増用量 1（0.06 mg/kg）投与後、3 日を空けて漸増用量 2（0.3 mg/kg）投与し、4 日空けて初回治療用量（1.5 mg/kg）を QW 投与、*3：漸増用量 1（0.06 mg/kg）投与後、3 日空けて漸増用量 2（0.3 mg/kg）投与、4 日空けて初回の治療用量（1.5 mg/kg）投与し、その後治療用量（1.5 mg/kg）を QW で第 4 サイクルの 8 日目まで投与後に休薬

なお、1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）の本薬 0.06、0.3 又は 1.5 mg/kg の各投与後に休薬した患者における、休薬期間別の再開時の本薬の用量及び再開時の CRS の発現状況は、それぞれ表 73 及び表 74 のとおりであった。

表 73 1001 試験における本薬投与後の再開時における
休薬期間別の本薬の再開時用量及び再開時の CRS の発現状況

休薬直前の投与量	休薬期間		再開時の本薬の用量		CRS の発現*
本薬 0.06 mg/kg 投与時	2 日超 7 日以内	299 件	0.3 mg/kg	229 件	72 件（①60 件、②12 件、③0 件）
	7 日超	5 件	0.06 mg/kg	5 件	0 件
本薬 0.3 mg/kg 投与時	2 日超 7 日以内	248 件	1.5 mg/kg	248 件	51 件（①42 件、②8 件、③1 件）
	7 日超 28 日以内	14 件	0.3 mg/kg	3 件	1 件（①1 件、②0 件、③0 件）
			1.5 mg/kg	11 件	0 件
	28 日超	0 件	—	0 件	—
本薬 1.5 mg/kg 投与時	7 日超 28 日以内	2373 件	1.5 mg/kg	2,372 件	10 件（①10 件、②0 件、③0 件）
			3.0 mg/kg	1 件	0 件
	28 日超 62 日以内	112 件	0.06 mg/kg	8 件	3 件（①2 件、②1 件、③0 件）
			0.3 mg/kg	17 件	0 件
			0.72 mg/kg	1 件	0 件
			1.5 mg/kg	86 件	0 件
	62 日超 111 日以内	22 件	0.06 mg/kg	11 件	0 件
			0.3 mg/kg	10 件	0 件
			1.5 mg/kg	1 件	0 件
	111 日超	10 件	0.06 mg/kg	6 件	0 件
			0.3 mg/kg	4 件	0 件

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

表 74 1002 試験における本薬投与後の再開時における
休薬期間別の本薬の再開時用量及び再開時の CRS の発現状況

休薬直前の投与量	休薬期間		再開時の本薬の用量		CRS の発現*
本薬 0.06 mg/kg 投与時	2 日超 7 日以内	25 件	0.3 mg/kg	25 件	10 件 (①9 件、②1 件、③0 件)
	7 日超	1 件	0.06 mg/kg	0 件	—
			0.3 mg/kg	1 件	0 件
本薬 0.3 mg/kg 投与時	2 日超 7 日以内	27 件	1.5 mg/kg	27 件	4 件 (①4 件、②0 件、③0 件)
	7 日超 28 日以内	0 件	0.3 mg/kg	0 件	—
	28 日超	1 件	0.06 mg/kg	1 件	0 件
本薬 1.5 mg/kg 投与時	7 日超 28 日以内	115 件	0.3 mg/kg	0 件	—
			1.5 mg/kg	115 件	1 件 (①1 件、②0 件、③0 件)
	28 日超 62 日以内	3 件	0.06 mg/kg	0 件	—
			0.3 mg/kg	0 件	—
			1.5 mg/kg	3 件	0 件
	62 日超 111 日以内	0 件	0.06 mg/kg	0 件	—
		2 件	0.3 mg/kg	2 件	0 件
	111 日超	0 件	0.06 mg/kg	0 件	—

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

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

1001 試験及び 1002 試験では、Grade 2 以上の CRS が発現し休薬した場合、次回の本薬投与時に副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤（Grade 1 の CRS が発現し休薬した場合は、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤のみ）の前投与を実施する規定であった。しかしながら、臨床試験において、Grade 1 の CRS が発現した症例で再度 CRS の発現が認められたことを踏まえると、添付文書においては、発現した CRS の Grade を問わず、休薬後の次回の本薬投与時に前投与を実施する旨を設定することが適切と考える。

また、本薬 1.5 mg/kg 投与後に休薬し、同じ治療用量（1.5 mg/kg）で本薬の投与を再開する場合の CRS に対する前投与については、1001 試験（併合 RP2D）及び 1002 試験（第Ⅱ相パート）において本薬 1.5 mg/kg での投与再開時の CRS の発現及び重症化リスクは低いと考えること（表 73 及び表 74 参照）から、CRS の発現後の再開時を除き、本薬投与時に前投与を必須とする必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の漸増用量 1（0.06 mg/kg）及び漸増用量 2（0.3 mg/kg）投与の休薬後に再開する場合の用量について、申請者の説明を了承した。また、本薬の治療用量（1.5 mg/kg）投与の休薬後に再開する場合の用量については、当該規定に従って実施した臨床試験成績は得られていないものの、1001 試験及び 1002 試験において実施された用量調節のタイミングと CRS の発現状況等を踏まえ、休薬期間に応じた再開時の用量を設定することは理解可能と考える。

以上より、休薬後に再開する場合の用量について、下記のとおり整備した上で設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

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

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

休薬後に再開する場合の用量

休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
漸増用量 1 (0.06 mg/kg)	1 週間（7 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.3 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
	1 週間（7 日）を超える休薬	漸増用量 1（0.06 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
漸増用量 2 (0.3 mg/kg)	1 週間（7 日）以内の休薬	治療用量（1.5 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
	1 週間（7 日）を超え、4 週間（28 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.3 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
	4 週間（28 日）を超える休薬	漸増用量 1（0.06 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
治療用量 (1.5 mg/kg)	9 週間（63 日）未満の休薬	治療用量（1.5 mg/kg）で投与する。
	9 週間（63 日）以上、16 週間（112 日）未満の休薬	漸増用量 2（0.3 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
	16 週間（112 日）以上の休薬	漸増用量 1（0.06 mg/kg）で投与する ^{注）} 。

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

7.R.5.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

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

現時点において、再発又は難治性の MM 患者を対象に、他の抗悪性腫瘍剤との併用により本薬を申請用法・用量で投与した際の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対して、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。以上より、用法・用量に関連する注意の項で、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旨を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 RMP（案）について

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

機構は、「7.R.3 安全性について」における検討を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 75 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 75 RMP（案）における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- CRS - 神経学的事象（ICANS 含む） - 感染症 - 血球減少 - PML - 低 γ グロブリン血症 - TLS	ILD	該当なし

有効性に関する検討事項：該当なし

7.R.7 製造販売後の検討事項について

① 製造販売後調査の計画について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後調査によって因果関係を明らかにすべきと考える重要な潜在的リスク、重要な不足情報はなく、本薬の臨床試験結果に基づく明確なリサーチ・クエスチョンはないと考えるため、製造販売後調査を実施する必要性は乏しく、安全性情報については通常の安全性監視活動により収集する予定である。

② 施設要件等について

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

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が使用されるよう、適切な情報提供等を行うべきと考える。具体的には、①CRS 等が発生した際には、夜間も含めて緊急性のある状況に対応可能であり、自施設又は連携施設において入院管理が可能⁷⁰⁾、かつ副作用の鑑別に必要な検査の結果が直ちに得られる体制が整っている施設において使用されていること、②がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ使用予定の造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師により管理されること、③本薬納入前に医療従事者に対して本薬投与による CRS 及び ICANS の対策等の情報提供を実施すること、を検討している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

① 製造販売後調査の計画について

下記の理由から、使用実態下での本薬投与時の ICANS のリスク因子を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

- 本薬に特異的な ICANS 発現に関わる患者背景や重篤化に関するリスク因子は明確でない状況において、臨床試験で本薬投与による重篤な ICANS が認められていることを踏まえると、本薬の投与に際して ICANS の発現に特に注意が必要であること
- ICANS は重篤な転帰に至り得ることを踏まえると、重篤化に関するリスク因子を検討し、ICANS の重症化回避を目指すことは重要と考えること
- ICANS 発現に関わる患者背景を明らかにすることで、本薬投与時により注意が必要な患者集団を特定することが可能となり、当該情報を医療現場に提供することは適切な患者選択の観点から重要と考えること

本調査の安全性検討事項については、上記の ICANS のリスク因子を検討することを考慮し、ICANS を設定することが適切と判断した。また、目標症例数及び観察期間等の詳細については、引き続き検討が必要と判断した。

② 施設要件等について

CRS の発現に対する患者の安全性確保のための医師要件、施設要件、医療従事者への事前説明及び流通管理の在り方について、臨床試験における CRS の発現割合、重篤性等を考慮すると、本薬投与においては、緊急時に十分対応できる施設において、CRS 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。なお、ICANS の発現に対する患者の安全性確保

⁷⁰⁾ バイタルサインの 24 時間モニタリング設備、高流量の酸素投与が可能な呼吸管理設備及び脳波測定設備を有する

のための施設要件等の必要性については、現在確認中の海外の製造販売後における重篤な ICANS の発現状況（7.R.3.3 参照）を踏まえて検討し、審査報告（2）で報告する。

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（1002 試験）

7.2.1.1 第 I 相パート

有害事象は 13/14 例（92.9%）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 13/14 例（92.9%）に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、好中球減少症 10 例（71.4%）、CRS 8 例（57.1%）、発熱 7 例（50.0%）、貧血、リンパ球減少症及び高血糖各 5 例（35.7%）、不眠症 4 例（28.6%）、悪心、低 γ グロブリン血症各 3 例（21.4%）であった。

重篤な有害事象は 6 例（42.9%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、CRS 2 例（7.1%）、COVID-19 肺炎、敗血症、発熱、放射線肺臓炎及び失神各 1 例であった。このうち、CRS 2 例、COVID-19 肺炎、敗血症及び発熱各 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認められなかった。

7.2.1.2 第 II 相パート

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 25/26 例（96.2%）に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、表 76 のとおりであった。

表 76 発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.26.0)	例数 (%)	
	26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	26 (100)	25 (96.2)
免疫系障害		
CRS	21 (80.8)	0
低 γ グロブリン血症	15 (57.7)	1 (3.8)
血液およびリンパ系障害	22 (84.6)	22 (84.6)
好中球減少症	19 (73.1)	19 (73.1)
リンパ球減少症	8 (30.8)	8 (30.8)
貧血	6 (23.1)	5 (19.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (69.2)	2 (7.7)
発熱	10 (38.5)	1 (3.8)
注射部位紅斑	8 (30.8)	0

重篤な有害事象は 12 例（46.2%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、CRS 2 例（7.7%）、菌血症、肺炎、CMV 性肺炎、敗血症、貧血、発熱性好中球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症、急性心筋梗塞、心筋虚血、小腸炎、大腸穿孔、多臓器機能不全症候群、発熱、脱水、低血糖、低ナトリウム血症、回転性めまい、胆嚢軸捻転、大腿骨骨折、失神、腎機能障害であった。このうち、CRS 2 例、CMV 性肺炎、敗血症、貧血、発熱性好中球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症、小腸炎、発熱各 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認められなかった。

7.2.2 海外第 I / II 相試験 (1001 試験)

7.2.2.1 第 I 相パート パート 1 (用量漸増)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①IV 群で 64/76 例 (84.2%)、②SC 群で 57/65 例 (87.7%)、に認められた。各投与経路で発現割合が 30%以上の有害事象は、①で貧血 49 例 (64.5%)、好中球減少症 41 例 (53.9%)、CRS 40 例 (52.6%)、血小板減少症 34 例 (44.7%)、発熱 26 例 (34.2%)、白血球減少症 25 例 (32.9%)、下痢 24 例 (31.6%)、②貧血 38 例 (58.5%)、好中球減少症 42 例 (64.6%)、CRS 39 例 (60.9%)、血小板減少症 26 例 (40.0%) であった。

重篤な有害事象は、①で 44/76 例 (57.9%)、②で 34/65 例 (52.3%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、①で肺炎 8 例 (10.5%)、CRS 7 例 (9.2%)、敗血症 6 例 (7.9%)、急性腎障害 4 例 (5.3%)、COVID-19、発熱、四肢痛及び高カルシウム血症各 3 例 (3.9%)、菌血症、下気道感染、気道感染、血管デバイス感染、悪寒、貧血、発熱性好中球減少症、血小板減少症、下痢、悪心及び嘔吐各 2 例 (2.6%)、②で CRS 8 例 (12.3%)、COVID-19 及び肺炎 3 例 (4.6%)、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、敗血症、尿路感染、水痘、発熱、四肢痛及び発熱性好中球減少症各 2 例 (3.1%) であった。このうち、①の CRS 7 例、肺炎 3 例、気道感染、発熱及び悪寒各 2 例、敗血症及び急性腎障害各 1 例、②の CRS 8 例、肺炎、尿路感染及び発熱性好中球減少症各 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 7/76 例 (9.2%)、②で 3/65 例 (4.6%) に認められた。各投与経路で複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①で形質細胞性白血病 2 例 (2.6%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された (②は該当なし)。

7.2.2.2 第 I 相パート パート 2 (用量拡大)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①IV 群 7/8 例 (87.55%)、②SC 群で 26/28 例 (92.9%) に認められた。各投与経路で発現割合が 30%以上の有害事象は、①で好中球減少症 7 例 (87.5%)、貧血 6 例 (75.0%)、リンパ球減少症、疲労及び CRS 各 4 例 (50.0%)、血小板減少症、非心臓性胸痛、下痢、頭痛、AST 増加、ALT 増加及び GGT 増加各 3 例 (37.5%)、②で CRS 21 例 (75.0%)、好中球減少症 19 例 (67.9%)、貧血 17 例 (60.7%)、注射部位紅斑 13 例 (46.4%)、血小板減少症及び疲労各 11 例 (39.3%)、悪心 10 例 (35.7%)、白血球減少症、下痢 9 例 (32.1%) であった。

重篤な有害事象は、①で 6/8 (75.0%)、②で 13/28 例 (46.4%) に認められた。各投与経路で複数例に認められた重篤な有害事象は、②で肺炎、COVID-19 各 3 例 (10.7%)、敗血症及び全身健康状態悪化各 2 例 (7.1%) であった (①は該当なし)。このうち、②の COVID-19 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 1/8 例 (12.5%) に認められた (②は該当なし)。各投与経路で複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2.3 第Ⅱ相パート

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はコホート A で 117/125 例 (93.6%)、コホート C で 38/40 例 (95.0%) に認められた。いずれかのコホートで発現割合が 20%以上の有害事象は表 77 のとおりであった。

表 77 いずれかのコホートで発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)			
	コホート A 125 例		コホート C 40 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	125 (100)	120 (96.0)	40 (100)	37 (92.5)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	88 (70.4)	83 (66.4)	28 (70.0)	26 (65.0)
貧血	67 (53.6)	48 (38.4)	20 (50.0)	14 (35.0)
リンパ球減少症	52 (41.6)	49 (39.2)	18 (45.0)	17 (42.5)
血小板減少症	50 (40.0)	30 (24.0)	18 (45.0)	12 (30.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	43 (34.4)	1 (0.8)	14 (35.0)	0
疲労	33 (26.4)	3 (2.4)	8 (20.0)	1 (2.5)
注射部位紅斑	28 (22.4)	0	13 (32.5)	0
無力症	20 (16.0)	0	9 (22.5)	2 (5.0)
感染症および寄生虫症				
COVID-19	38 (30.4)	32 (25.6)	10 (25.0)	9 (22.5)
免疫系障害				
CRS	91 (72.8)	1 (0.8)	26 (65.0)	0
低 γ グロブリン血症	30 (24.0)	3 (2.4)	6 (15.0)	0
胃腸障害				
下痢	40 (32.0)	3 (2.4)	15 (37.5)	1 (2.5)
便秘	31 (24.8)	0	15 (37.5)	0
悪心	29 (23.2)	1 (0.8)	4 (10.0)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	34 (27.2)	1 (0.8)	11 (27.5)	0
背部痛	28 (22.4)	4 (3.2)	7 (17.5)	0
筋骨格系胸痛	13 (10.4)	1 (0.8)	9 (22.5)	0
骨痛	23 (18.4)	3 (2.4)	8 (20.0)	1 (2.5)
四肢痛	19 (15.2)	1 (0.8)	8 (20.0)	1 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	35 (28.0)	0	8 (20.0)	0
呼吸困難	12 (9.6)	1 (0.8)	10 (25.0)	2 (5.0)
神経系障害				
頭痛	28 (22.4)	1 (0.8)	10 (25.0)	0

重篤な有害事象はコホート A で 92/125 例 (73.6%)、コホート C で 27/40 例 (67.5%) に認められた。各コホートで発現割合が 5%以上の重篤な有害事象は、コホート A で COVID-19 29 例 (23.2%)、肺炎 14 例 (11.2%)、CRS 12 例 (9.6%)、発熱 9 例 (7.2%)、全身健康状態悪化 7 例 (5.6%)、急性腎障害各 7 例 (5.6%)、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び好中球減少症各 5 例 (4.0%)、骨痛、低酸素症、発熱性好中球減少症及び下痢各 4 例 (3.2%)、蜂巣炎、シュードモナス性肺炎、シュードモナス性敗血症、高カルシウム血症及び心停止各 3 例 (2.4%)、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、大腸菌性尿路感染、ウイルス性肺炎、シュードモナス性菌血症、細菌性気道感染、筋骨格系胸痛、呼吸窮迫、脊髄圧迫、注入に伴う反応各、前立腺癌、錯乱状態及び複視各 2 例 (1.6%)、コホート C で COVID-19 9 例 (22.5%)、発熱性好中球減少症、CRS 各 3 例 (7.5%)、肺炎及び貧血各 2 例 (5.0%) であった。このうち、コホート A の CRS 12 例、COVID-19 及び肺炎各 8 例、ニューモシスチス・イロベチイ

肺炎、発熱、発熱性好中球減少症及び下痢各 4 例、好中球減少症 3 例、シェードモナス性肺炎 2 例、シェードモナス性敗血症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、細菌性気道感染及び全身健康状態悪化各 1 例、コホート C の CRS 3 例、COVID-19 及び肺炎各 2 例、発熱性好中球減少症 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、コホート A で 7/125 例 (5.6%)、コホート C で 3/40 例 (7.5%) に認められた。各コホートで複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート A で COVID-19 2 例 (1.6%) であり、うち COVID-19 の 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった (コホート C は該当なし)。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2.2) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の MM 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 細胞の細胞膜に発現する CD3 及び骨髄腫細胞の細胞膜に発現する BCMA の両者に結合することにより、BCMA を発現する腫瘍細胞に対して T 細胞依存性の細胞傷害活性を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の MM に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、本薬の安全性、効能・効果、用法・用量等については、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 6 年 11 月 25 日

申請品目

[販 売 名] テクベイリ皮下注 30 mg、同皮下注 153 mg
[一 般 名] テクリスタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 5 月 22 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

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

- 再発又は難治性の MM 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (1001 試験) の第 II 相パートにおいて、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、①コホート A 及び②C で、それぞれ①60.9 [51.1, 70.1] (67/110 例) 及び②52.5 [36.1, 68.5] (21/40 例) であり、いずれのコホートも事前に設定された有効性の達成基準を満たしたこと
- 再発又は難治性の MM 患者を対象とした国内第 I / II 相試 (1002 試験) の第 II 相パートにおいて、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく CA 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 76.9 [56.4, 91.0] (20/26 例) であり、事前に設定された有効性の達成基準を満たしたこと

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、神経学的事象 (ICANS 含む)、感染症、血球減少、PML、低 γ グロブリン血症、TLS 及び ILD であると判断した。

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

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、CRSの各Gradeに相当する症状の具体的な内容及び処置の内容等の管理方法を、添付文書、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する。
- 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。
- 入院管理について、少なくとも漸増期（初回 (0.06 mg/kg)、2回目 (0.3 mg/kg) 及び3回目 (1.5 mg/kg) の投与時）の投与後48時間は入院管理を必須とし、それ以降の期間についても、患者の状態等を踏まえて入院下での管理の必要性を慎重に検討する旨を、添付文書等を用いて適切に注意喚起する。

また、審査報告 (1) の作成時点において確認中であった、海外の製造販売後において報告された本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な ICANS の詳細について、申請者より以下のように説明された。

20■年■月■日時点において、海外製造販売後の使用経験では、重篤な ICANS⁷¹⁾ が 149 例（うち、死亡に至った ICANS は 3 例⁷²⁾）報告された。うち、147 例（死亡に至った 3 例を含む）は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。

海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った ICANS が複数例認められていること等を考慮すると、本薬投与時には神経学的事象に関連する有害事象として ICANS の発現に注意が必要である。したがって、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 ICANS 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、臨床試験における神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況に加え、海外の製造販売後の ICANS の発現状況（発現した事象の Grade 及び発現時期を含む）について医療現場に適切に情報提供するとともに、当該事象発現時の具体的な管理方法等については、添付文書、資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

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

⁷¹⁾ Grade 1 は 31 件、Grade 2 は 20 件、Grade 3 は 18 件、Grade 4 は 8 件であり、残りの 72 件の重症度（Grade）は報告されなかった。

⁷²⁾ 死亡例 3 例の詳細は以下のとおりであった。

①7■歳女性、本薬（初回 0.06 mg/kg）投与後 1 日目に ICANS（Grade 1）が認められた。本薬休薬後に回復し、本薬投与開始から第 3 日目に本薬（2 回目 0.3 mg/kg）が投与され、2 回目投与から 3 日後に昏睡、持続時間不明の痙攣等の神経症状を認め ICANS（医師判定：Grade 3）と診断された。集中治療室で管理され、副腎皮質ステロイド剤等の治療により回復した。本薬投与開始から第 20 日目に本薬が再投与され（3 回目 0.06 mg/kg）、再び ICANS（Grade 3）が認められ、死亡した。

②年齢及び性別不明、本薬投与後に CRS 及び ICANS が認められ、死亡した。

③6■歳女性、本薬投与開始から第 4 日目の本薬（2 回目 0.3 mg/kg）投与後に神経症状を認め、第 5 日目に ICANS（Grade 4）と診断された。第 7 日目から集中治療室で管理されたが、ICANS 発症から 25 日後（本薬投与開始から第 30 日目）に死亡した。

れた。

- 海外の製造販売後において死亡に至った ICANS が複数例認められていることを踏まえると、ICANS 発現時の Grade の評価方法並びに各 Grade に相当する症状の具体的な内容及び処置の内容については重要な情報であることから、資材を用いて適切に情報提供する必要がある。
- 臨床試験において肝機能障害の発現割合が高い傾向が認められていることを踏まえると、肝機能障害の発現状況に関する情報については、添付文書に加え、資材を用いて情報提供すべきである。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、ICANS 発現時の Grade の評価方法並びに各 Grade に相当する症状の具体的な内容及び処置の内容等の具体的な管理方法及び肝機能障害の発現状況について、資材を用いて情報提供することが適切と判断した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

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

＜効能・効果に関連する注意＞

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

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

＜用法・用量＞

通常、成人にはテクリスタマブ（遺伝子組換え）として、漸増期は、1 日目に 0.06 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.3 mg/kg、1.5 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、1.5 mg/kg を 1 週間間隔で皮下投与する。なお、継続投与期において、部分奏効以上の奏効が 24 週間以上持続している場合には、投与間隔を 2 週間間隔とすることができる。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 継続投与期は、最低 5 日を空けて本薬を投与すること。

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

副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準

副作用		重症度 ^{注)}	処置
CRS		Grade 1 又は 2	回復するまで本薬を休薬する。
		Grade 3 (初発)	回復するまで本薬を休薬する。48 時間以上持続する場合は本薬の投与を中止する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。
ICANS		Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで本薬を休薬する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。
血液学的毒性		好中球数が 500/ μ L 未満	好中球数が 500/ μ L 以上になるまで本薬を休薬する。
		発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ μ L 以上になり、解熱するまで本薬を休薬する。
		ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	ヘモグロビンが 8 g/dL 以上になるまで本薬を休薬する。
		血小板数が 25,000/ μ L 未満 血小板数が 25,000/ μ L 以上 50,000/ μ L 以下、かつ出血を伴う	血小板数が 25,000/ μ L 以上になり、出血が治まるまで、本薬を休薬する。
感染症	漸増期	全 Grade	活動性感染症の場合、回復するまで本薬を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善するまで本薬を休薬する。
その他の非血液学的毒性		Grade 3 又は 4	Grade 2 以下に改善するまで本薬を休薬する。

注) CRS 及び ICANS の Grade は ASTCT2019 に準じ、感染症及びその他の非血液学的毒性の Grade は NCI-CTCAE Version 5.0 に準じる。

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

休薬後に再開する場合の用量

休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
漸増用量 1 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
漸増用量 2 (0.3 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (1.5 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
治療用量 (1.5 mg/kg)	9 週間 (63 日) 未満の休薬	治療用量 (1.5 mg/kg) で投与する。
	9 週間 (63 日) 以上、16 週間 (112 日) 未満の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	16 週間 (112 日) 以上の休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、現時点における本薬の RMP（案）について、表 78 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 78 RMP（案）における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• CRS • 神経学的事象（ICANS 含む） • 感染症 • 血球減少 • PML • 低γグロブリン血症 • TLS	• ILD	該当なし

有効性に関する検討事項：該当なし

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、再発又は難治性の MM 患者に対する使用実態下での本薬投与時の ICANS のリスク因子を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

さらに、CRS の発現に対する患者の安全性確保のための医師要件、施設要件、医療従事者への事前説明及び流通管理の在り方について、臨床試験における CRS の発現割合、重篤性等を考慮すると、緊急時に十分対応できる施設において、CRS 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.7 参照）を講じる必要があると判断した。また、海外の製造販売後における重篤な ICANS の発現状況（審査報告（2）1.2 参照）を踏まえ、神経学的事象（ICANS 含む）の発現に対する安全性確保のための方策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。

以上より、機構は、「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の検討を踏まえ、安全性検討事項として ICANS を設定した製造販売後調査を計画することに加え、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。

- 本調査の目的については、使用実態下での本薬投与時の ICANS のリスク因子の検討を設定する。
- 本調査の安全性検討事項については、ICANS を設定する。また、ICANS のリスク因子探索のための説明変数（リスク因子）について、既存の神経学的合併症は神経学的事象のリスク増加に関与している旨の報告（Cancer Discov 2017; 7: 1404-19）を踏まえ、中枢神経系障害の有無を設定する。加えて、患者背景等が ICANS のリスク因子となる可能性を踏まえ、年齢、腎機能障害及び肝機能障害を設定し解析予定である。なお、重篤な ICANS を発現した症例が集積された場合には、当該症例の情報を加味した上で、リスク因子の検討を行う。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本薬投与時の ICANS のリスク因子及び本調査の安全性検討事項に設定する ICANS の臨床試験における発現時期を考慮し、それぞれ 100 例及び 6 カ月間と設定する。なお、登録期間内に目標症例数に到達した場合においても、登録期間中は登録を継続し、可能な限り症例を収集する計画とする。

- CRS 等が発生した際に夜間も含めて緊急性のある状況に対応可能であり、自施設又は連携施設において入院管理が可能⁷³⁾、かつ副作用の鑑別に必要な検査の結果が直ちに得られる体制が整っている施設において、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、上記の議論等を踏まえ、現時点における本薬のRMP（案）について、表79及び表80に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

**表 79 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、
有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要**

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

表 80 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬投与時の ICANS のリスク因子を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された再発又は難治性の MM 患者（標準的な治療が困難な場合に限る）
観察期間	6 カ月間
調査予定症例数	100 例
主な調査項目	安全性検討事項：ICANS 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、前治療歴、本薬の投与状況、併用薬、有害事象等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、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。なお、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年と判断する。

[効能・効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）

[用法・用量]

通常、成人にはテクリスタマブ（遺伝子組換え）として、漸増期は、1日目に0.06 mg/kg、その後は2～4日の間隔で0.3 mg/kg、1.5 mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、1.5 mg/kgを1週間間隔で皮下投与する。なお、継続投与期において、部分奏効以上の奏効が24週間以上持続している場合には、投与間隔を2週間間隔とすることができる。

⁷³⁾ バイタルサインの24時間モニタリング設備、高流量の酸素投与が可能な呼吸管理設備及び脳波測定設備を有する。

[承認条件]

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

[警告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。また、サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。
3. 重度の神経学的事象(免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む)があらわれることがあり、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]

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

[用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 継続投与期は、最低 5 日を空けて本剤を投与すること。
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、漸増期の投与については、本剤投与開始 1～3 時間前に副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。
4. 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に本剤を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本剤の休薬又は中止基準

副作用		重症度 ^{注)}	処置
サイトカイン放出症候群		Grade 1 又は 2	回復するまで本剤を休薬する。
		Grade 3 (初発)	回復するまで本剤を休薬する。48 時間以上持続する場合は本剤の投与を中止する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本剤の投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群		Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで本剤を休薬する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本剤の投与を中止する。
血液学的毒性		好中球数が 500/ μ L 未満	好中球数が 500/ μ L 以上になるまで本剤を休薬する。
		発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ μ L 以上になり、解熱するまで本剤を休薬する。
		ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	ヘモグロビンが 8 g/dL 以上になるまで本剤を休薬する。
		血小板数が 25,000/ μ L 未満 血小板数が 25,000/ μ L 以上 50,000/ μ L 以下、かつ出血を伴う	血小板数が 25,000/ μ L 以上になり、出血が治まるまで、本剤を休薬する。
感染症	漸増期	全 Grade	活動性感染症の場合、回復するまで本剤を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善するまで本剤を休薬する。
その他の非血液学的毒性		Grade 3 又は 4	Grade 2 以下に改善するまで本剤を休薬する。

注) サイトカイン放出症候群及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の Grade は ASTCT2019 に準じ、感染症及びその他の非血液学的毒性の Grade は NCI-CTCAE Version 5.0 に準じる。

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

休薬後に再開する場合の用量

休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
漸増用量 1 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
漸増用量 2 (0.3 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (1.5 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
治療用量 (1.5 mg/kg)	9 週間 (63 日) 未満の休薬	治療用量 (1.5 mg/kg) で投与する。
	9 週間 (63 日) 以上、16 週間 (112 日) 未満の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	16 週間 (112 日) 以上の休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
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
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
APRIL	a proliferation inducing ligand	増殖誘導リガンド
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy	米国移植細胞治療学会
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{168h}	AUC from time zero to 168 hours	投与 0 時間後から 168 時間後までの AUC
AUC _{inf}	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC from time zero to the last measureable time	投与 0 時間後から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BAFF	B-cell activating factor	B 細胞活性化因子
BCMA	B-cell maturation antigen	B 細胞成熟抗原
CA	computerized algorithm	コンピュータ・アルゴリズム
C _{ave}	average serum concentration	平均血清中濃度
C _{ave, 1st dose}		治療用量の初回投与後の平均血清中濃度
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CD	cluster of differentiation	分化抗原
CE-SDS	Capillary electrophoresis sodium dodecyl sulphate	キャピラリー SDS 電気泳動
CFSE	5-Carboxyfluorescein N-Succinimidyl ester	カルボキシフルオロセインスクシンイミジルエステル
CHO 細胞	chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL ₁	time-independent clearance	時間非依存性クリアランス
CL _t	time-dependent clearance	時間依存性クリアランス
CL _{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
C _{max, 1st dose}		治療用量の初回投与後の最高濃度
C _{max, 4doses}		治療用量の 4 回目投与後の最高濃度
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
COVID-19	coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
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
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群

略語	英語	日本語
C _{trough, 4doses}		治療用量の4回目投与後のトラフ濃度
C _{trough,ss}	trough concentration at steady state	定常状態におけるトラフ濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
EEPCB	Extended end of production cell bank	生産培養終了時の細胞齢を超えて培養されたセルバンク
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
Fc	fragment crystallizable	結晶性フラグメント
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
FLC	free light chain	遊離 L 鎖
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GVHD	graft-versus-host disease	移植片対宿主病
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HLH	hemophagocytic lymphohistiocytosis	血球貪食性リンパ組織球症
HTRF	homogenous time resolved fluorescence	均一系時間分解蛍光
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (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（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH-Q5D ガイドライン		「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ICH-Q5E ガイドライン		生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価について（平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号）
IEC	Ion exchange chromatography	イオン交換クロマトグラフィー
IFN-γ	interferon gamma	インターフェロン-γ
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患

略語	英語	日本語
IMiDs	immunomodulatory drugs	免疫調節薬
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
ISS	International Staging System	
IV	intravenous injection	静脈内注射
JC	John Cunningham	
K _d	dissociation constant	解離定数
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
2-MEA	2-mercaptoethylamine	2-メルカプトエチルアミン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
mPSL	methylprednisolone	メチルプレドニゾロン
MR	minimal response	最小奏効
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute-Physician Data Query	
NE	not evaluable	評価不能
NFAT	nuclear factor of activated T cells	活性化 T 細胞核内因子
NK 細胞	natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
NKT 細胞	natural killer T cell	ナチュラルキラーT 細胞
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイต์
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PD	progressive disease	疾患進行
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PI	proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害剤
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔
ΔQTcF	Change in Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回

略語	英語	日本語
RP2D	recommended phase 2 dose	第2相推奨用量
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SC	subcutaneous injection	皮下注射
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TCR	T cell receptor	T細胞受容体
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF- α	tumor necrosis factor- α	腫瘍壊死因子- α
V	volume of distribution	分布容積
V_1	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V_2	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
エルラナタマブ		エルラナタマブ（遺伝子組換え）
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
1001 試験		64007957MMY1001 試験
1002 試験		64007957MMY1002 試験
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）
本薬		テクリスタマブ（遺伝子組換え）