2022年8月改訂（第6版）

日本標準商品分類番号　874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤
ヒト化抗ヒト SLAMF7 モノクローナル抗体
エロツズマブ（遺伝子組換え）製剤

エムプリシティ®点滴静注用 300mg
エムプリシティ®点滴静注用 400mg

EMPLICITI® for I.V. INFUSION

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	エムプリシティ点滴静注用300mg： 1バイアル中 エロツズマブ（遺伝子組換え）340mg*を含有 エムプリシティ点滴静注用400mg： 1バイアル中 エロツズマブ（遺伝子組換え）440mg*を含有 ＊：調製時の損失を考慮に入れ、1バイアルからエロツズマブ（遺伝子組換え）300mg又は400mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。
一般名	和名：エロツズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Elotuzumab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年9月28日 薬価基準収載年月日：2016年11月18日 販売開始年月日：2016年11月18日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ TEL:0120-093-507 （9:00～17:30/土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ URL https://www.bmshealthcare.jp

本IFは2022年7月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医

薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

（2018年10月改訂）

目 次

Ⅰ. 概要に関する項目
1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的特性 …… 2
3. 製品の製剤学的特性 …… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 3
6. RMPの概要 …… 4

Ⅱ. 名称に関する項目
1. 販売名 …… 5
2. 一般名 …… 5
3. 構造式又は示性式 …… 5
4. 分子式及び分子量 …… 5
5. 化学名(命名法)又は本質 …… 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 5

Ⅲ. 有効成分に関する項目
1. 物理化学的性質 …… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …… 6

Ⅳ. 製剤に関する項目
1. 剤形 …… 7
2. 製剤の組成 …… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 7
4. 力価 …… 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 8
9. 溶出性 …… 8
10. 容器・包装 …… 8
11. 別途提供される資材類 …… 9
12. その他 …… 9

Ⅴ. 治療に関する項目
1. 効能又は効果 …… 10
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 10
3. 用法及び用量 …… 11
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 13
5. 臨床成績 …… 17

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 34
2. 薬理作用 …… 34

Ⅶ. 薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移 …… 40
2. 薬物速度論的パラメータ …… 44
3. 母集団(ポピュレーション)解析 …… 44
4. 吸収 …… 46
5. 分布 …… 46
6. 代謝 …… 48
7. 排泄 …… 48
8. トランスポーターに関する情報 …… 48
9. 透析等による除去率 …… 48
10. 特定の背景を有する患者 …… 48
11. その他 …… 50

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目
1. 警告内容とその理由 …… 51
2. 禁忌内容とその理由 …… 51
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 51
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 51
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 52
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 52
7. 相互作用 …… 53
8. 副作用 …… 54
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 71
10. 過量投与 …… 71
11. 適用上の注意 …… 72
12. その他の注意 …… 73

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験 …… 74
2. 毒性試験 …… 74

Ⅹ. 管理的事項に関する項目
1. 規制区分 …… 76
2. 有効期間 …… 76
3. 包装状態での貯法 …… 76
4. 取扱い上の注意 …… 76
5. 患者向け資材 …… 76
6. 同一成分・同効薬 …… 76
7. 国際誕生年月日 …… 76
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 …… 76
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 77
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 77
11. 再審査期間 …… 77
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 77
13. 各種コード …… 77
14. 保険給付上の注意 …… 77

Ⅺ. 文献
1. 引用文献 …… 78
2. その他の参考文献 …… 79

Ⅻ. 参考資料
1. 主な外国での発売状況 …… 80
2. 海外における臨床支援情報 …… 81

XIII. 備考
その他の関連資料 …… 83

略語表

略語	英語表記	日本語表記
ADA	Anti-Drug Antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AUC	Area under the Plasma Concentration-Time Curve	血漿中薬物濃度時間曲線下面積
Bd	Bortezomib + dexamethasone	ボルテゾミブ＋デキサメタゾン
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form	簡易的な疼痛評価用紙（縮小版）
C_{avg}	Average Concentration	平均濃度
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
CDC	Complement Dependent Cytotoxicity	補体依存性細胞障害
CLT	Total Clearance	全身クリアランス
C_{max}	Maximum Concentration	最高濃度
C_{min}	Minimum Concentration	トラフ濃度
CR	Complete Response	完全奏効
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CV	Coefficient of Variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロームP450
DLT	Dose-Limiting Toxicity	用量制限毒性
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation	欧州血液骨髄移植グループ
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床研究グループ
E-Ld	Elotuzumab + Lenalidomide + low dose dexamethasone	エロツズマブ＋レナリドミド＋低用量デキサメタゾン
E-Pd	Elotuzumab + Pomalidomide + low dose dexamethasone	エロツズマブ＋ポマリドミド＋低用量デキサメタゾン
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA-DR	Human Leukocyte Antigen-DR	ヒト白血球抗原-DR

略語	英語表記	日本語表記
IC_{50}	50% Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
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
ITT	Intent-to-treat	包括解析
Ld	Lenalidomide + low dose dexamethasone	レナリドミド＋低用量デキサメタゾン
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MM	Multiple Myeloma	多発性骨髄腫
MTD	Maximum Tolerated Dose	最大耐用量
NK	Natural Killer	ナチュラルキラー
OS	Overall Survival	全生存期間
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells	末梢血単核球
Pd	Pomalidomide + low dose dexamethasone	ポマリドミド＋低用量デキサメタゾン
PD	Progressive Disease	病勢進行
PFS	Progression-Free Survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Partial Response	部分奏効
PS	Performance Status	全身状態
PT	Preferred Terms	基本語
RH	Relative Humidity	相対湿度
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
sCR	Stringent Complete Response	厳密な完全奏効
SD	Stable Disease	病勢安定
SS	Steady State	定常状態

略語	英語表記	日本語表記
Td	Thalidomide + low dose dexamethasone	サリドマイド＋低用量デキサメタゾン
T_{max}	Time to Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
VGPR	Very Good Partial Response	非常に良い部分奏効
V_{max}	Maximum Velocity	最大速度
Vz	Volume of Distribution	分布容積

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

エムプリシティ®点滴静注用300mg・400mg（一般名：エロツズマブ（遺伝子組換え）、以下本剤）は、米国PDL BioPharma Inc.（現AbbVie Biotherapeutics Inc.）で創製されたヒトsignaling lymphocyte activation molecule family member 7（以下、SLAMF7）に特異的に結合するヒト化IgG1モノクローナル抗体である。SLAMF7は多発性骨髄腫細胞に高発現する細胞表面糖蛋白質であり、細胞遺伝学的な異常とは関連性がなく発現する[1, 2, 3]。

本剤は、骨髄腫細胞膜上のSLAMF7に結合し、Fc受容体を介したナチュラルキラー（NK）細胞との相互作用により抗体依存性細胞傷害（ADCC）を誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる[2, 3, 4]。また、SLAMF7はNK細胞機能の調節因子であることが知られており、*in vitro*で本剤がNK細胞膜上のSLAMF7へ結合することにより、NK細胞が直接活性化され、骨髄腫細胞への傷害活性が増強することが示された[5]。また、*in vivo*異種移植マウスモデルにおいて本剤は腫瘍の増殖を抑制し、レナリドミドとの併用により抗腫瘍作用を示した[5]。

本剤の臨床開発は2006年に海外で開始され、再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下、MM）患者を対象とした本剤単独投与時の耐容性を検討する第1相試験（HuLuc63-1701試験[6]）に続き、再発又は難治性のMM患者を対象としたレナリドミド及び低用量デキサメタゾンとの併用時の耐容性を検討する第1b/2相試験［HuLuc63-1703試験[7, 8]（レナリドミド及び低用量デキサメタゾン併用療法（以下、Ld療法））］が実施され、本剤20mg/kgまでの耐容性が確認された。

日本では、2011年2月に再発又は難治性のMM患者を対象に、Ld療法との併用の国内第1相試験（CA204005試験[9]）が実施され、Ld療法との併用時、本剤20mg/kgまでの耐容性が確認され、エロツズマブ＋レナリドミド＋低用量デキサメタゾン併用療法（以下、E-Ld療法）の有効性も示唆された。

2011年に再発又は難治性のMM患者を対象に、標準療法であるLd療法に対する本剤10mg/kgの上乗せ効果を検証する国際共同ランダム化非盲検第3相試験（CA204004試験[10, 11]：ELOQUENT-2）が開始され、同年に日本からも参画した。その結果、Ld療法に対する本剤の上乗せによる有効性及び安全性が確認された。これらの試験結果をもとに、本剤は再発又は難治性の多発性骨髄腫の効能又は効果で2015年11月に希少疾病用医薬品指定を受け、2016年9月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

また、レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む2レジメン以上の前治療歴を有するMM患者を対象に、ポマリドミド及び低用量デキサメタゾン併用療法（以下、Pd療法）に対する本剤10mg/kg及び20mg/kgの上乗せ効果を検討する国際共同ランダム化非盲検第2相試験（CA204125試験[12, 13]：ELOQUENT-3）を2016年3月より開始し、有効性及び安全性を比較検討した。その結果、Pd療法に対する本剤の上乗せによる有効性が確認され、併せて耐容可能な安全性も確認された。

2019年11月に「ポマリドミド及びデキサメタゾン併用では、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは本剤1回10mg/kgを1週間間隔で、3サイクル以降は本剤1回20mg/kgを4週間間隔で点滴静注」を用法及び用量として追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1)エムプリシティは、SLAMF7に特異的に結合するヒト化IgG1モノクローナル抗体である。

(2)エムプリシティは、骨髄腫細胞膜上のSLAMF7に結合し、ナチュラルキラー(NK)細胞との相互作用により抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘導することにより、骨髄腫細胞の増殖抑制作用を示す。(*in vitro*)

(P.34参照)

(3)再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第3相試験において、レナリドミド及び低用量デキサメタゾンとの3剤併用投与で、レナリドミド及び低用量デキサメタゾンの2剤併用投与群と比較し、無増悪生存期間(PFS)を有意に延長することが検証された(ハザード比0.70、97.61%信頼区間0.55～0.88、層別log-rank検定 p=0.0004(有意水準=0.0239))。

(P.23～28参照)

(4)再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第3相試験において、レナリドミド及び低用量デキサメタゾンとの3剤併用投与で、レナリドミド及び低用量デキサメタゾンの2剤併用投与群と比較し、奏効割合を有意に改善することが検証された(エムプリシティ群78.5%(95%信頼区間:73.6～82.9)、対照群65.5%(95%信頼区間:60.1～70.7)、オッズ比1.94、99.5%信頼区間:1.17～3.23、Cochran-Mantel-Haenszel検定 p=0.0002(有意水準=0.005))。

(P.23～28参照)

(5)再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第2相試験において、ポマリドミド及び低用量デキサメタゾンとの3剤併用投与で、ポマリドミド及び低用量デキサメタゾンの2剤併用投与群と比較した結果、無増悪生存期間(PFS)の中央値は、エムプリシティ群で10.25カ月、対照群で4.67カ月であった(ハザード比0.54、95%信頼区間:0.34～0.86、層別log-rank検定p=0.008(有意水準=0.2))。

(P.29～32参照)

(6)重大な副作用として、infusion reaction、感染症、リンパ球減少、間質性肺疾患が報告されている。

(P.54～57参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、凍結を避け、2～8℃で保存すること。

(P.76参照)

外箱開封後は遮光して保存すること。

(P.76参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材, 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル, 参照先
RMP	有	(「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材:適正使用ガイド (「Ⅻ. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

〈希少疾病用医薬品について〉

本剤は再発又は難治性の多発性骨髄腫の効能又は効果で 2015 年 11 月 19 日に希少疾病用医薬品指定を受けている[指定番号(27 薬)第 367 号]。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2016年11月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、特定使用成績調査の実施によりデータを蓄積したことから、2022年6月10日付で承認条件が解除となった(「Ⅴ. 5. (6) 2 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照)。

〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2)流通・使用上の制限事項

(参考:警告)

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。(「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照)

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1. 1. 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】
infusion reaction 感染症 二次性悪性腫瘍 リンパ球減少 白内障	間質性肺炎	該当なし
1. 2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 　特定使用成績調査（E-Ld） 　製造販売後臨床試験（CA204004試験） 　製造販売後臨床試験（CA204125試験）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査（E-Ld） 製造販売後臨床試験（CA204004試験）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 追加のリスク最小化活動 　医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

エムプリシティ®点滴静注用300mg

エムプリシティ®点滴静注用400mg

(2)洋名

EMPLICITI® for I.V. INFUSION

(3)名称の由来

Elotuzumabという一般名をもとにEから始まる名称の中から、独自性があり、親しみやすく且つ品位のあるものを検討した結果、Emplicitiとした。また、発音しやすさも考慮した。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

エロツズマブ(遺伝子組換え)(JAN)

(2)洋名(命名法)

Elotuzumab(Genetical Recombination)(JAN)

elotuzumab(INN)

(3)ステム

ヒト化モノクローナル抗体:-zumab

3. 構造式又は示性式

449個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質である。

4. 分子式及び分子量

分子式:$C_{6476}H_{9982}N_{1714}O_{2016}S_{42}$(タンパク質部分、4本鎖)

分子量:約148,000(糖タンパク質)

5. 化学名(命名法)又は本質

エロツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトSLAMファミリーメンバー7(SLAMF7)抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。エロツズマブは、マウスミエローマ(NS0)細胞により産生される。エロツズマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約148,000)である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

BMS-901608、HuLuc63

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液

(2)溶解性

該当しない

(3)吸湿性

該当しない

(4)融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5)酸塩基解離定数

該当しない

(6)分配係数

該当しない

(7)その他の主な示性値

pH:5.7～6.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-1. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	−40℃	36ヵ月	規格内
加速試験	5℃	6ヵ月	純度試験において経時的な変化が見られ、3ヵ月の時点で規格に適合しなかった。
苛酷試験	25℃/40%RH	1ヵ月	純度試験において経時的な変化が見られ、2週の時点で規格に適合しなかった。
	光	総照度120万lx・hr及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m^2	純度試験において変化が見られ、規格に適合しなかった。

測定項目:性状、pH、タンパク質含量、純度試験等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1)確認試験法

酵素免疫測定法

(2)定量法

紫外可視吸光度測定法

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1)剤形の区別

用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤

(2)製剤の外観及び性状

白色～微黄白色の塊又は粉末

(3)識別コード

該当しない

(4)製剤の物性

浸透圧比(生理食塩液に対する比):約0.5(25mg/mL日局注射用水)

pH:5.7～6.3(25mg/mL日局注射用水)

(5)その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

表Ⅳ-1. 成分一覧

	成分	エムプリシティ 点滴静注用300mg	エムプリシティ 点滴静注用400mg
		1バイアル中の分量	
有効成分*1	エロツズマブ(遺伝子組換え)	340mg*2	440mg*2
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	16.6mg	21.5mg
	クエン酸水和物	2.44mg	3.17mg
	精製白糖	510mg	660mg
	ポリソルベート80	3.40mg	4.40mg

＊1:有効成分はマウスミエローマ(NS0)細胞を用いて製造される。

＊2:調製時の損失を考慮に入れ、1バイアルからエロツズマブ(遺伝子組換え)300mg又は400mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

(2)電解質等の濃度

該当資料なし

(3)熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤特有の分解生成物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ-2. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	ガラスバイアル	5℃	36ヵ月	規格内
加速試験	ガラスバイアル	25℃/60%RH	6ヵ月	
苛酷試験	ガラスバイアル	40℃/75%RH	6ヵ月	
	ガラスバイアル	光	総照度120万lx・hr及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m^2	

測定項目：性状、pH、タンパク質含量、純度試験、不溶性微粒子等

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製方法は「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照。

表Ⅳ-3. 溶解後及び希釈後の安定性

溶解及び希釈方法	保存条件及び保存期間	結果
注射用水で25mg/mLに溶解	25℃/65%RHで48時間保存	安定であった。
注射用水で25mg/mLに溶解後、さらに生理食塩液で0.9～6.6mg/mLに希釈	ポリ塩化ビニル製又はポリオレフィン製バッグに入れ、5℃で16時間保存及び室温/室内光で8時間保存	安定であった。
注射用水で25mg/mLに溶解後、さらにブドウ糖注射液(5%)で0.9～6.6mg/mLに希釈	ポリ塩化ビニル製又はポリオレフィン製バッグに入れ、5℃で16時間保存及び室温/室内光で8時間保存	安定であった。

測定項目：性状、タンパク質含量、純度試験、不溶性微粒子等

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

＜エムプリシティ点滴静注用300mg＞　1バイアル

＜エムプリシティ点滴静注用400mg＞　1バイアル

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

バイアル:無色透明のガラス

ゴム栓:ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5．1 本剤による治療は、少なくとも1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。

5．2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者へのポマリドミド及びデキサメタゾン併用による投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

【解説】

5．1 本剤の効能又は効果は、(1)1～3レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第3相試験（CA204004試験[10, 11]）、(2)レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む2レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第2相試験（CA204125試験[12, 13]）の有効性の結果をもとに設定しており、両試験の対象患者から、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者が本剤投与の対象になると考えたため設定した。

5．2 本剤の適応患者の選択に際し、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使用される薬剤であること等を考慮した上で、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等や本剤の有効性及び安全性について十分に理解した上で選択を行う必要があると考えたため設定した。

国際共同第3相試験（CA204004試験[10, 11]）の対象とされた再発又は難治性の多発性骨髄腫患者の前治療歴は、前治療レジメン数が1～3であり、かつレナリドミドの前治療歴を有する場合は、下記の条件を満たす患者とされた。

①最良総合効果が部分奏効以上であること。
②レナリドミドと関連のあるGrade 3以上の有害事象によって投与中止となっていないこと。
③レナリドミドの投与サイクル数が9サイクル以下、かつレナリドミド投与中又は投与終了後9ヵ月以内に疾患進行がないこと。

国際共同第2相試験（CA204125試験[12, 13]）においては、レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む2レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（次の①及び②の条件を満たす患者）が対象とされた。

①直近の治療中又は治療後 60 日以内に疾患進行が認められた患者
②次のいずれかを満たす患者
（ⅰ）レナリドミドとプロテアソーム阻害剤の併用療法による治療中又は治療後60日以内に疾患進行が認められた
（ⅱ）レナリドミド若しくはプロテアソーム阻害剤の単独又は両薬剤の併用療法により少なくとも部分奏効を達成したものの、6ヵ月以内に疾患進行が認められた

また、CA204125試験[12, 13]は本剤＋ポマリドミド＋低用量デキサメタゾン（以下、E-Pd）療法の有効性を探索的に検討することを目的とされた試験であり、臨床的有用性を検証した試験

成績が得られていないこと等を考慮し、他の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うことが適切であることから、「特に、少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者へのポマリドミド及びデキサメタゾン併用による投与については、他の治療の実施についても慎重に検討する」よう設定した。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

・承認を受けた用法及び用量

〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉

通常、成人にはエロツズマブ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、3サイクル以降は2週間間隔で2回(1、15日目)点滴静注する。

〈ポマリドミド及びデキサメタゾン併用〉

通常、成人にはエロツズマブ(遺伝子組換え)として、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1回10mg/kgを1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、3サイクル以降は1回20mg/kgを4週間間隔(1日目)で点滴静注する。

【解説】

300mg製剤の場合は13mL、400mg製剤の場合は17mLの注射用水で溶解し、25mg/mLの濃度とする。バイアルを立てた状態でゆっくりと溶液を回転させて溶解し、穏やかに数回反転させ、完全に溶解した後、5～10分間静置する。患者の体重から計算した必要量をバイアルから抜き取り、通常、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で以下のように希釈し0.5mL/分の投与速度で点滴静注を開始する。(詳細については「Ⅳ. 7. 調整法及び溶解後の安定性」、「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照)

体重	希釈液量
50kg未満	150mL
50kg～90kg	250mL
90kg超	350mL

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

【設定経緯】[14)]

海外第1相試験(1701試験[6)])では、本剤0.5～20mg/kgを2週間間隔で単剤投与したところ、MTDは特定されなかった。本剤10mg/kg以上を2週間間隔で投与したとき、血清中濃度(C_{min})が目標濃度の70μg/mL付近に達し、骨髄由来多発性骨髄腫細胞上のSLAMF7は飽和したため、より速やかに目標C_{min}に到達させるために1週間間隔でのレジメンを採用し、本剤の用量を10mg/kg又はそれ以上の用量にて検討した。

【根拠】

1）レナリドミド及びデキサメタゾン併用[14)]

海外第1b/2相試験（1703試験[7, 8)]）では、併用投与するLdの投与サイクルに合わせ、28日を1サイクルとした。1b相及び2相のいずれでも、標的細胞上のSLAMF7を飽和させ、最小有効濃度により早く到達させるために、最初の2サイクルは本剤を1週間間隔で投与し、サイクル3以降では2週間間隔で投与した。第2相期では、患者を本剤10mg/kg群と20mg/kg群に割り付けたが、E-R解析の結果、いずれの用量においても有効性が最大に達していることが示唆された。これらの結果より、本試験の用量として10mg/kgを選択した。

2）ポマリドミド及びデキサメタゾン併用[15)]

E-Pd 療法については、投与回数が少ない利便性を高めた投与レジメンとして検討し、本剤のPK、安全性及び有効性を評価した第1相及び第2相試験の結果に基づいて決定された。

国際共同第2相試験（CA204125試験[12,13)]）において、本剤20mg/kgの4週間間隔投与時の定常状態における平均血清中濃度の予測値は、10mg/kgの2週間間隔投与時とほぼ同じであり、定常状態における予測トラフ濃度は20mg/kgの4週間間隔投与時の方が、10mg/kgの2週間間隔投与時に比べて若干低かった（幾何平均値：124μg/mL vs 179μg/mL）が、非臨床試験で最大の抗腫瘍効果がみられた血清中濃度の閾値である70μg/mLを上回った。

海外第2相試験（1703試験[7, 8)]）において、本剤10及び20mg/kg投与時の有効性及び安全性に明確な差異は認められず、本剤20mg/kg投与は認容可能であった。

CA204125試験[12, 13)]の主要評価項目であるPFSにおいて、E-Pd療法はPd療法に比べ統計学的に有意（p=0.008：層別log-rank検定）で、かつ臨床的に意義のある延長が認められ、またORRについても臨床的に意義のある改善を示した。また、E-Pd療法は忍容性も良好であり、E-Pd療法の全般的な安全性プロファイルは、認められた臨床的有効性を勘案すると許容可能なものであった。

以上のことよりE-Pd療法における本剤の用法及び用量「28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは本剤1回10mg/kgを1週間間隔で、3サイクル以降は本剤1回20mg/kgを4週間間隔で点滴静注」は妥当と判断した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。

7.2 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.3 本剤投与時にあらわれることがあるinfusion reactionを軽減させるために、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）、H_2受容体拮抗剤（ラニチジン等）及び解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）を投与すること。
また、本剤と併用するデキサメタゾンは、経口投与（28mgを本剤投与の3～24 時間前に投与）と静脈内投与（デキサメタゾンリン酸エステル8mg（デキサメタゾンとして6.6mg）を本剤投与の45分前までに投与完了）に分割して投与すること。［8.1、11.1.1、17.1.1、17.1.2 参照］

7.4 本剤は0.5mL/分の投与速度で点滴静注を開始し、患者の忍容性が良好な場合は、患者の状態を観察しながら、投与速度を以下のように段階的に上げることができる。ただし、投与速度は5mL/分を超えないこと。

10mg/kg 投与時の投与速度

投与時期		投与速度（mL/分）		
		投与開始 0～30分	投与開始 30～60分	投与開始 60分以降
第1 サイクル	初回投与	0.5	1	2
	2回目投与	3	4	
	3及び4回目投与	5		
第 2 サイクル以降		5		

20mg/kg 投与時の投与速度（ポマリドミド及びデキサメタゾン併用時、第 3 サイクル以降）

投与時期	投与速度（mL/分）	
	投与開始0～30分	投与開始30分以降
1回目投与	3	4
2回目投与以降	5	

7.5 本剤投与によりinfusion reaction が発現した場合には、以下のように、本剤の投与中止、中断、投与速度の変更等を行うこと。［8.1、11.1.1 参照］

NCI-CTCAE*による Grade 判定	処置
Grade 4	直ちに本剤の投与を中止すること。
Grade 3	直ちに本剤の投与を中断すること。 原則、再投与しないこと。
Grade 2	直ちに本剤の投与を中断すること。 Grade 1以下に回復した場合には、本剤の投与速度を0.5mL/分とし、再投与できる。本剤の投与速度を0.5mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30 分ごとに0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。ただし、infusion reaction が発現した投与回では infusion reaction が発現した投与速度を超えないこと。本剤の再投与

	後に、infusion reaction が再発現した場合には、直ちに本剤の投与を再中断し、中断日に再投与しないこと。
Grade 1	回復するまで本剤の投与速度を0.5mL/分とすること。本剤の投与速度を0.5mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30分ごとに0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。

＊:NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

7.6 デキサメタゾンの投与を延期又は中止した場合には、infusion reaction のリスクを考慮した上で、本剤の投与の可否を判断すること。[11.1.1 参照]

【解説】

7.1 国際共同第3相試験(CA204004試験[10, 11])において、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対するE-Ld療法の有用性が、また、国際共同第2相試験(CA204125試験[12, 13])において、E-Pd療法の有用性が確認された。併用する抗悪性腫瘍剤の用法及び用量は、「臨床成績」の項を参照することとし、併用薬剤の適正使用を推進するため設定した。

7.2 本剤単独投与時の有効性及び安全性は確認されていないため、適正使用の観点から設定した。

7.3 Infusion reactionの発現を予防するために、臨床試験で用いられた前投薬及びそれらの投与方法を参考に規定した。開発初期においては、前投薬は必須とされておらず、infusion reactionが認められたため、開発後期の試験では、前投薬が規定され、infusion reactionの重症度が軽減された。

国際共同第3相試験(CA204004試験[10, 11])においては、28日間を1サイクルとしてデキサメタゾンを、最初の2サイクルは分割投与(28mgの経口投与と8mgの静脈内投与)を1、8、15及び22日目(本剤投与日)に行い、3サイクル以降は、分割投与を1及び15日目(本剤投与日)、1日1回40mgを8及び22日目に経口投与した。

国際共同第2相試験(CA204125試験[12, 13])では、28日間を1サイクルとしてデキサメタゾンを、最初の2サイクルは分割投与(28mgの経口投与と8mgの静脈内投与。75歳を超える患者には8mgの経口投与と8mgの静脈内投与)を1、8、15及び22日目(本剤投与日)に行う。3サイクル以降は、分割投与を1日目(本剤投与日)に行い、1日1回40mg(75歳を超える患者には20mg)を8、15及び22日目に経口投与した。

7.4 国際共同第3相試験(CA204004試験[10, 11])及び国際共同第2相試験(CA204125試験[12, 13])の規定に基づき設定した。

7.5 臨床試験での投与中止・中断状況をもとに、infusion reactionを適切に管理するため設定した。「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照。

7.6 国際共同第3相試験(CA204004試験[10, 11])の規定に準拠し設定した。デキサメタゾンはinfusion reactionの発現予防を目的とした前投薬のひとつでもあることから(7.3参照)、デキサメタゾンを併用せずに本剤投与を継続する場合は注意喚起が必要と考え、設定した。また、国際共同第2相試験(CA204125試験[12, 13])においても、同様の規定としていた。

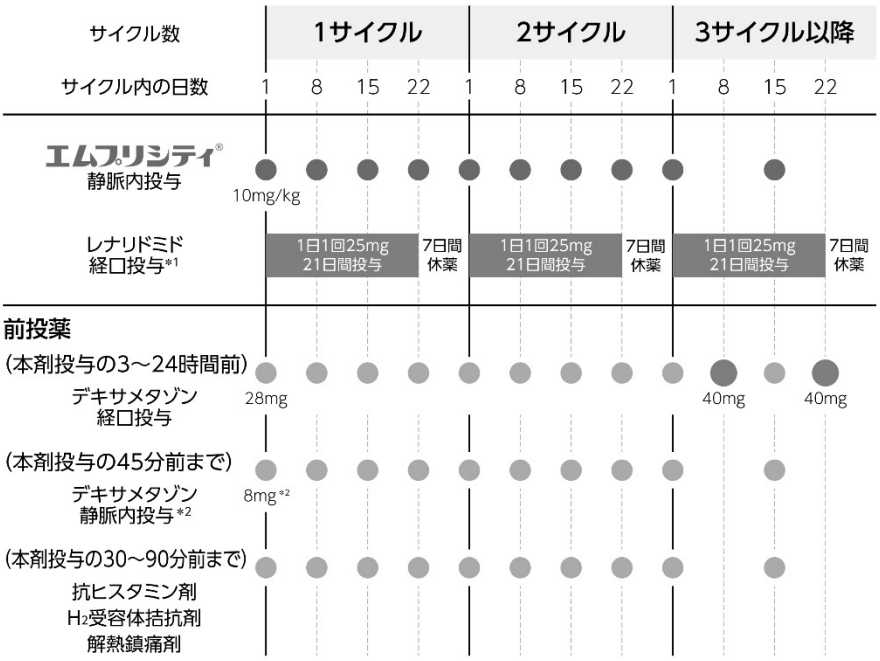
＜参考＞国際共同第3相試験(CA204004試験[10, 11])及び国際共同第2相試験(CA204125試験[12, 13])において、併用薬剤のいずれかの薬剤の投与を延期、中断、あるいは中止した場合には、その他の薬剤はスケジュールどおり投与を継続することができると規定していた。

＜参考：本剤の治療スケジュール＞

国際共同第3相試験（CA204004試験[10]）における治療スケジュールを示す。

【国際共同第3相試験（CA204004試験[10]）の方法（抜粋）】

レナリドミドの用法及び用量は、28日間を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与した後に7日間休薬とした。また、デキサメタゾンの用法及び用量は、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは分割投与（28mgの経口投与と8mgの静脈内投与）を1、8、15及び22日目（本剤投与日）に行い、3サイクル以降は、分割投与を1及び15日目（本剤投与日）、1日1回40mgを8及び22日目に経口投与した。



＊1　CA204004試験においては、有害事象の評価を確実にするため、レナリドミドは本剤投与終了後2時間以降に投与した。

＊2　CA204004試験においては、デキサメタゾンの静脈内投与は、デキサメタゾンリン酸エステルとして、8mg投与していました。

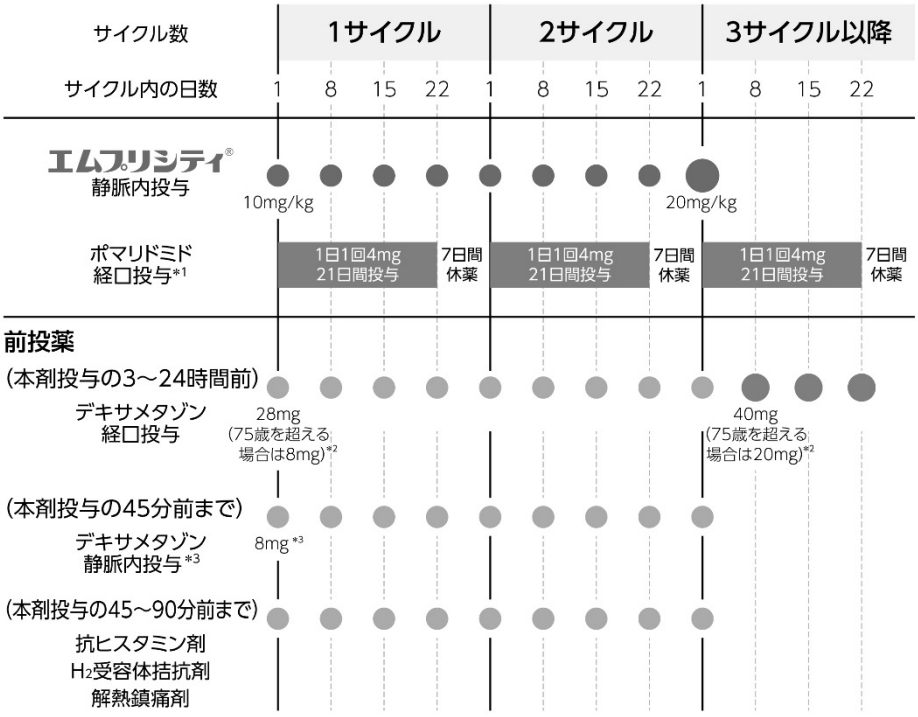
【参照】CA204004試験では、本剤又は併用薬剤のいずれかの薬剤の投与を延期、中断、あるいは中止した場合には、その他の薬剤はスケジュールどおり投与を継続することができることとしている。

注）併用薬であるレナリドミド及びデキサメタゾンの詳細については、各薬剤の添付文書を参照のこと。

国際共同第2相試験（CA204125試験[12)]）における治療スケジュールを示す。

【国際共同第2相試験（CA204125試験[12)]）の方法（抜粋）】

ポマリドミドの用法及び用量は、28日間を1サイクルとし、1日1回4mgを21日間経口投与した後、7日間休薬とした。また、デキサメタゾンの用法及び用量は、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは分割投与（28mgの経口投与と8mgの静脈内投与）を1、8、15及び22日目（本剤投与日）に行い、3サイクル以降は、分割投与を1日目（本剤投与日）に行い、1日1回40mgを8、15及び22日目に経口投与とした。



＊1 CA204125試験においては、有害事象の評価を確実にするため、ポマリドミドは本剤投与終了後2時間以降に投与した。

＊2 75歳を超える患者に対するデキサメタゾンの用法及び用量は、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは分割投与（8mgの経口投与と8mgの静脈内投与）を1、8、15及び22日目（本剤投与日）に行い、3サイクル以降は、分割投与を1日目（本剤投与日）に行い、1日1回20mgを8、15及び22日目に経口投与した。

＊3 CA204125試験においては、デキサメタゾンの静脈内投与は、デキサメタゾンリン酸エステルとして、8mg投与していました。

【参照】CA204125試験では、本剤又は併用薬剤のいずれかの薬剤の投与を延期、中断、あるいは中止した場合には、その他の薬剤はスケジュールどおり投与を継続することができることとしている。

注）併用薬であるポマリドミド及びデキサメタゾンの詳細については、各薬剤の添付文書を参照のこと。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

1)「再発又は難治性の多発性骨髄腫」レナリドミド及びデキサメタゾン併用投与 2016年9月承認

区分	Phase	試験番号	対象 投与例数又はランダム割付例数	本剤の用法・用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
評価	国内 第1相 試験	CA204005[9]	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 6例	・10又は20mg/kg ・1サイクルは28日 1、2サイクル目は1週間隔、3サイクル以降は2週間隔で投与 ・Ldと併用投与*1	○	◎	○	非盲検、用量漸増
	海外 第1相 試験	HuLuc63 -1701[6]	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 34例	・0.5、1、2.5、5、10又は20mg/kg ・2週間隔で4回投与	○	◎	○	多施設共同、非盲検、反復投与、用量漸増
	海外 第1b相 試験	CA204007[16]	新たに診断されたもしくは再発又は難治性の多発性骨髄腫患者(腎機能障害を有する患者を含む) 26例	・10mg/kg ・1サイクルは28日 1サイクル目はDay 1、2及び3サイクルは1週間隔、4サイクル以降は2週間隔投与 ・Ldと併用投与*1	○	○	◎	多施設共同、非盲検
	海外 第1b/2相 試験	HuLuc63 -1703[7, 8]	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 第1b相:28例 第2相:73例	第1b相: ・5、10又は20mg/kg ・1サイクルは28日 Day 1、8、15、22に投与 第2相: ・10又は20mg/kg ・1サイクルは28日 最初の2サイクルは1週間隔、3サイクル以降は2週間隔投与 ・Ldと併用投与*1	○(第1b相) ◎(第2相)	◎(第1b相) ○(第2相)	○	多施設共同、非盲検、用量漸増
	国際共同 第3相 試験	CA204004[10]	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 646例(日本人患者60例を含む)	Ld群*1との比較試験 ・10mg/kg ・1サイクルは28日 最初の2サイクルは1週間隔、3サイクル以降は2週間隔投与 ・Ldと併用投与*1	◎	○	○	多施設共同、非盲検、ランダム化
参考	海外 第1相 試験	HuLuc63 -1702[17]	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 28例	・2.5、5、10又は20mg/kg ・1サイクルは3週間 Day 1及び11に投与 ・Bdと併用投与*2	○	◎	○	多施設共同、非盲検、反復投与、用量漸増
	海外 第2相 試験	CA204009[18]	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 152例	Bd群*2との比較試験 ・本剤10mg/kg ・1サイクルは3週間 最初の2サイクルは1週間隔、3～8サイクルはDay 1及び11 ・9サイクル目以降は、1サイクルは28日、2週間隔で投与 ・Bdと併用投与*2	◎	○	○	多施設共同、非盲検、ランダム化

区分	Phase	試験番号	対象 投与例数又はランダム割付例数	本剤の用法・用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
参考	海外 第2相 試験	CA204011[19]	高リスクの無症候性骨髄腫患者 31例	コホート1: ・本剤20mg/kg ・1サイクルは28日 1サイクル目はDay 1及び8、2サイクル目以降はDay 1に投与 コホート2: ・本剤10mg/kg ・1サイクルは28日 最初の2サイクルはDay 1、8、15及び22、3サイクル目以降はDay 1及び15に投与	○	○	○	多施設共同、非盲検
	海外 第2a相 試験	CA204010[20]	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 40例	・本剤10mg/kg ・1サイクルは、28日 最初の2サイクルはDay 1、8、15及び22、3サイクル目以降はDay 1及び15に投与 ・Tdと併用投与*3	○	◎		多施設共同、非盲検、単群

◎:主要評価項目 ○:副次的/探索的評価項目

＊1 Ld:レナリドミド＋低用量デキサメタゾン

＊2 Bd:ボルテゾミブ＋低用量デキサメタゾン(用法・用量外の試験)

＊3 Td:サリドマイド＋低用量デキサメタゾン(用法・用量外の試験)

2)「再発又は難治性の多発性骨髄腫」ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与 2019年11月承認

区分	Phase	試験番号	対象 投与例数又はランダム割付例数	本剤の用法・用量	有効性	安全性	薬物動態	概要
評価	国際共同 第2相 試験	CA204125[12]	レナリドミド及びプロテアソーム阻害薬を含む2レジメン以上の前治療歴のある再発又は難治性の多発性骨髄腫患者117例(日本人患者20例を含む)	28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルはエロツズマブ10 mg/kgを1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、3サイクル以降は20 mg/kgを4週間間隔で1回(1日目)静脈内投与	◎	○	○	多施設共同、ランダム化
参考	海外 第2相 試験	CA204142	レナリドミドを含む1～2レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 E-Pdコホート:68例	28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルはエロツズマブ10 mg/kgを1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、3サイクル以降は20 mg/kgを4週間間隔で1回(1日目)静脈内投与	◎	○		

注)本剤の再発又は難治性の多発性骨髄腫に対して承認されている用法及び用量は「レナリドミド及びデキサメタゾン併用:通常、成人にはエロツズマブ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、3サイクル以降は2週間間隔で2回(1、15日目)点滴静注する。ポマリドミド及びデキサメタゾン併用:通常、成人にはエロツズマブ(遺伝子組換え)として、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1回10mg/kgを1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、3サイクル以降は1回20mg/kgを4週間間隔(1日目)で点滴静注する。」である。

(2)臨床薬理試験

1)忍容性試験

①反復投与:国内第1相試験(CA204005試験)[9)]

1～4レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者6例を対象として、本剤及びレナリドミド+低用量デキサメタゾン(E-Ld療法)の安全性及び忍容性を評価した。その結果、本剤10mg/kg又は20mg/kgとレナリドミド＋低用量デキサメタゾンの併用療法の安全性、忍容性プロファイルは許容可能であり、用量制限毒性(以下、DLT)は認められなかった。

治療スケジュール

投与サイクル (1サイクル＝28日間)	サイクル1及びサイクル2				サイクル3以降			
投与日	1日目	8日目	15日目	22日目	1日目	8日目	15日目	22日目
本剤 静脈内投与	10又は 20mg/kg	10又は 20mg/kg	10又は 20mg/kg	10又は 20mg/kg	10又は 20mg/kg	－	10又は 20mg/kg	－
レナリドミド 経口投与	1日1回25mgを21日間投与後、 7日間休薬する。				1日1回25mgを21日間投与後、 7日間休薬する。			
デキサメタゾン 経口投与	28mg	28mg	28mg	28mg	28mg	40mg	28mg	40mg
静脈内投与	8mg	8mg	8mg	8mg	8mg	－	8mg	－

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

②反復投与:海外第1相試験(HuLuc63-1701試験)[6)]

18歳以上の進行性多発性骨髄腫患者34例を対象として、本剤0.5、1.0、2.5、5.0、10及び20mg/kgを反復投与時の最大耐量(以下、MTD)の決定及び安全性の評価を行った。その結果、本剤の安全性プロファイルは管理可能なものであり、MTDは特定されなかった。

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

注)本剤の再発又は難治性の多発性骨髄腫に対して承認されている用法及び用量は「レナリドミド及びデキサメタゾン併用:通常、成人にはエロツズマブ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、3サイクル以降は2週間間隔で2回(1、15日目)点滴静注する。ポマリドミド及びデキサメタゾン併用:通常、成人にはエロツズマブ(遺伝子組換え)として、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1回10mg/kgを1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、3サイクル以降は1回20mg/kgを4週間間隔(1日目)で点滴静注する。」である。

2）薬力学的試験（HuLuc63-1701試験、HuLuc63-1703試験）[6, 7, 8]

HuLuc63-1701試験及びHuLuc63-1703試験において、本剤の投与量と、SLAMF7に富む末梢血中のNK細胞、骨髄中NK細胞及び形質細胞上のSLAMF7の受容体占有率との間には有意な関連性が認められた。臨床試験の結果、本剤の血清中濃度が10～100μg/mLのとき、SLAMF7の受容体占有率は80％を上回った。上記の臨床試験の結果は、遺伝子組換え精製ヒトSLAMF7蛋白質や種々のヒト白血球に対する本剤の結合を検討した*in vitro*試験の結果（IC_{50}：1.3μg/mL）に一致する。

また、本剤の濃度が10～100μg/mLのときSLAMF7への結合率は80％を上回り、10～20μg/mLのとき白血球表面の結合部位が飽和した。C_{min}が10μg/mLに到達するのに必要な本剤の投与量は5mg/kg未満である。また、非臨床試験において、ヒト多発性骨髄腫異種移植マウスモデルを使い観察された有効濃度は約70μg/mL以上であり、本剤を10mg/kg以上投与すると、有効濃度にC_{min}を維持することが可能である。

3）QT/QTc評価試験（CA204004試験、CA204011試験）[10, 19]

CA204004試験及びCA204011試験から得られた心電図パラメータ及び心電図上の間隔の結果より、本剤20mg/kgまでの用量において、いずれの心電図パラメータ（QTc間隔を含む）にも臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。また、血清中濃度とΔQTcF（QTcFのベースラインからの変化量）との間に明確な関連性はみられず、平均ΔQTcFの90％信頼区間の上限値は10msecを超えなかった。

QTcF：Fridericiaの式で補正したQT間隔

(3)用量反応探索試験

1)海外第1b/2相試験(HuLuc63-1703試験)[7, 8)]

<table>
<tr><td>試験名</td><td>海外第1b/2相試験(HuLuc63-1703試験)</td></tr>
<tr><td>主要目的</td><td>第1b相パート:
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした、本剤＋レナリドミド＋低用量デキサメタゾン(E-Ld)療法の最大耐量(MTD)の決定。
第2相パート:
1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした、E-Ld療法の有効性の評価。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>E-Ld療法の第1b/2相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>18歳以上の多発性骨髄腫患者
症例数:第1b相パートでは29例がintent to treat(ITT)集団に選択され、治験薬が投与されなかった1例を除く28例が安全性及び用量制限毒性(DLT)解析対象集団に選択された。
第2相パートでは73例がITT集団及び安全性解析対象集団に選択された。</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>・多発性骨髄腫の確定診断を受けた年齢18歳以上の患者で、1～3種の治療歴が書面にて確認できる者
・直近の多発性骨髄腫治療に対して再発(疾患の進行が確認された)又は難治性を示す患者
・測定可能なM蛋白量を有する患者
・ECOG PSが0～2の患者</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・以下を除く悪性腫瘍の既往歴のある者
-適切に治療された基底細胞癌、扁平上皮癌又は子宮頸部上皮内癌
-その他の悪性腫瘍で2年以上の無病期間を有する患者
・形質細胞性白血病に罹患中又はその既往歴を有する患者(末梢血中のCD138陽性形質細胞が白血球全体の20%を占める又は絶対数で2×10^9/Lと定義)
・レナリドミド治療歴を有する患者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>28日間を1サイクルとし、E-Ldの投与を行った。
<table>
<tr><th>投与サイクル
(1サイクル＝28日間)</th><th colspan="4">サイクル1及びサイクル2</th><th colspan="4">サイクル3以降</th></tr>
<tr><td>投与日</td><td>1日目</td><td>8日目</td><td>15日目</td><td>22日目</td><td>1日目</td><td>8日目</td><td>15日目</td><td>22日目</td></tr>
<tr><td>本剤 静脈内投与</td><td>5*、10又は20mg/kg</td><td>5*、10又は20mg/kg</td><td>5*、10又は20mg/kg</td><td>5*、10又は20mg/kg</td><td>5*、10又は20mg/kg</td><td>-</td><td>5*、10又は20mg/kg</td><td>-</td></tr>
<tr><td>レナリドミド 経口投与</td><td colspan="4">1日1回25mgを21日間投与後、7日間休薬する。</td><td colspan="4">1日1回25mgを21日間投与後、7日間休薬する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">デキサメタゾン 経口投与</td><td>28mg</td><td>28mg</td><td>28mg</td><td>28mg</td><td>28mg</td><td>40mg</td><td>28mg</td><td>40mg</td></tr>
<tr><td>静脈内投与</td><td>8mg</td><td>8mg</td><td>8mg</td><td>8mg</td><td>8mg</td><td>-</td><td>8mg</td><td>-</td></tr>
</table>
＊第1b相パートのみ</td></tr>
<tr><td rowspan="2">主要評価項目</td><td>第1b相パート:
MTD(各コホートの初回サイクルのDLTの発現状況で評価)</td></tr>
<tr><td>第2相パート:
International Myeloma Working Group(IMWG)規準に基づく奏効割合</td></tr>
<tr><td rowspan="2">副次評価項目</td><td>第1b相パート:
1. IMWG規準に基づく奏効割合
2. 有害事象
3. Infusion reaction
4. 薬物動態
5. 奏効期間、無増悪期間及び無増悪生存期間(PFS)
6. エロツズマブに対する抗薬物抗体(ADA)
7. 標準的な染色体分析又は蛍光in situハイブリダイゼーションによる骨髄腫細胞の細胞遺伝学的分類
8. 薬力学</td></tr>
<tr><td>第2相パート:
第1b相パートの副次評価項目2～8と同じ。</td></tr>
</table>

結果

安全性：

第1b相パート：

いずれの投与群（5、10、20mg/kg群）でもDLTは認められず、投与群間で安全性の結果に明らかな差は認められなかった。

40％以上に発現した有害事象は疲労（64.3％）、下痢（60.7％）、貧血、便秘及び悪心（各50.0％）、好中球減少症及び筋痙縮（各42.9％）であり、これらの事象のほとんどはGrade 1又は2であった。

発現割合が20％以上のGrade 3又は4の有害事象は好中球減少症及び血小板減少症であり、これらはレナリドミド投与時のリスクとして既知の事象であった。

投与中止に至った有害事象は5例（17.9％）に認められ、胃腸出血、代謝性アシドーシス、心房細動及び急性腎不全が1例、上気道性喘鳴及び蕁麻疹が1例、徐脈、アスペルギルス感染及びアナフィラキシー反応が各1例に認められた。

重篤な有害事象は15例（53.6％）に認められた。2例以上に発現した重篤な有害事象は発熱性好中球減少症、心房細動及び肺障害（各2例、7.1％）であった。

Infusion reactionは25例（89.3％）に認められ、Grade 3又は4のinfusion reactionの発現割合は10.7％、投与中止に至ったinfusion reactionの発現割合は10.7％であった。これらの事象により前投薬のレジメンを副腎皮質ステロイド、H_1受容体拮抗薬、H_2受容体拮抗薬及びアセトアミノフェンに変更した。

第2相パート：

10mg/kg群と20mg/kg群の間で安全性の結果に明らかな差は認められなかった。

40％以上に発現した有害事象は下痢（65.8％）、筋痙縮（61.6％）、疲労（56.2％）、便秘（50.7％）、悪心（47.9％）、上気道感染（46.6％）、発熱（42.5％）、背部痛（41.1％）であり、これらの事象のほとんどはGrade 1又は2であった。

発現割合が20％以上のGrade 3又は4の有害事象はリンパ球減少症のみであった。

治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は5例に認められ、好中球減少症、発熱性好中球減少症、白血球減少症及び斑状丘疹状皮疹が1例に、その他、内臓リーシュマニア症、アレルギー性皮膚炎、間質性肺疾患及び糸球体腎炎が各1例に認められた。

重篤な有害事象は42例（57.5％）に認められた。3例以上に発現した重篤な有害事象は肺炎（12.3％）、敗血症（5.5％）、気管支炎及び蜂巣炎（各4.1％）であった。

Infusion reactionは8例、Grade 3のinfusion reactionは1例（発疹）、投与中止に至ったinfusion reactionは1例（斑状丘疹状皮疹）に認められた。

有効性：

第1b相パート：

CRが1例（3.6％）、VGPRが12例（42.9％）、PRが10例（35.7％）に認められ、奏効割合は82.1％であった。

奏効までの期間の中央値は患者全体で1.6ヵ月、5mg/kg群で1.6ヵ月、10mg/kg群で1.7ヵ月、20mg/kg群で1.0ヵ月であった。

奏効期間の中央値は5mg/kg群で4.47ヵ月、10mg/kg群で9.92ヵ月であり、20mg/kg群では中央値に到達しなかった（最大値は58.22ヵ月）。

患者全体でのPFSの中央値は32.92ヵ月、中央値の95％信頼区間の下限は7.43ヵ月であり、95％信頼区間の上限は到達しなかった（最大値は58.91ヵ月）。

本剤の投与サイクル数の中央値は10.5サイクルであった。

第2相パート：

最良総合効果及び奏効割合（ITT集団、治験担当医師判定）

例数（％）

最良総合効果	10mg/kg群（n=36）	20mg/kg群（n=37）
sCR	2（5.6）	1（2.7）
CR	4（11.1）	3（8.1）
VGPR	17（47.2）	14（37.8）
PR	10（27.8）	10（27.0）
No confirmed response*	3（8.3）	9（24.3）
奏効例数（sCR, CR, VGPR又はPR）（奏効割合［95％信頼区間（％）］）	33（91.7［77.5, 98.2］）	28（75.7［58.8, 88.2］）

＊：Confirmed responseは2回の連続した評価で、同等以上の反応がある場合とされ、満たさない場合をNo confirmed responseとした。

奏効までの期間の中央値は患者全体で1.0ヵ月、10mg/kg群で1.0ヵ月、20mg/kg群で1.7ヵ月であった。

奏効期間の中央値は10mg/kg群で34.83ヵ月、20mg/kg群で29.01ヵ月であった。

PFSの中央値は10mg/kg群で32.49ヵ月（95％信頼区間：14.9～到達せず）、20mg/kg群で25.00ヵ月であった。

注）本剤の再発又は難治性の多発性骨髄腫に対して承認されている用法及び用量は「レナリドミド及びデキサメタゾン併用：通常、成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、3サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。」である。

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

①国際共同第3相試験(CA204004試験)[10, 11]

<table>
<tr><td>主要目的</td><td>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として、本剤＋レナリドミド＋低用量デキサメタゾン(E-Ld)療法とレナリドミド＋低用量デキサメタゾン(Ld)療法で無増悪生存期間(PFS)及び奏効割合を比較・検証する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>第3相、多施設共同、非盲検、ランダム化試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>18歳以上の多発性骨髄腫患者646例 E-Ld群321例、Ld群325例
(日本人患者60例 E-Ld群31例、Ld群29例)</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>1)Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)performance statusが2以下の者
2)多発性骨髄腫と確定診断され、1～3レジメンの前治療歴を有し、直近の前治療後にEuropean Group for Blood and Bone Marrow Transplantation(EBMT)基準に基づく疾患進行が認められた者
3)測定可能病変(以下のいずれかを満たす)を有する者
a)血清中M蛋白(IgG、IgA、IgM)が0.5g/dL以上又は血清中IgDが0.05g/dL以上
b)24時間の尿中M蛋白が200mg以上
4)レナリドミドによる前治療は以下のすべてを満たす場合のみ許容した。
a)最良総合効果が部分奏効(PR)以上
b)難治性ではない(レナリドミド投与中又は投与終了後9ヵ月以内に疾患進行がない)
c)Grade 3以上のレナリドミドと関連のある有害事象による投与中止がない
d)レナリドミドの投与が9サイクル以下で、投与終了から疾患進行までの期間が9ヵ月以上</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>1)非分泌型骨髄腫、低分泌型骨髄腫もしくは遊離軽鎖を血清中のみに認める骨髄腫患者
2)形質細胞白血病を有している、もしくは既往のある患者
3)HIV感染又は活動性のA型、B型、又はC型肝炎を有する患者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>E-Ld群又はLd群のいずれかに1:1の比率でランダムに割付けた。
<table>
<tr><th>投与サイクル
(1サイクル＝28日間)</th><th colspan="4">サイクル1及びサイクル2</th><th colspan="4">サイクル3以降</th></tr>
<tr><td>投与日</td><td>1日目</td><td>8日目</td><td>15日目</td><td>22日目</td><td>1日目</td><td>8日目</td><td>15日目</td><td>22日目</td></tr>
<tr><td>本剤 静脈内投与</td><td>10mg/kg</td><td>10mg/kg</td><td>10mg/kg</td><td>10mg/kg</td><td>10mg/kg</td><td>－</td><td>10mg/kg</td><td>－</td></tr>
<tr><td>レナリドミド 経口投与</td><td colspan="4">1日1回25mgを21日間投与後、
7日間休薬する。</td><td colspan="4">1日1回25mgを21日間投与後、
7日間休薬する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">デキサメタゾン 経口投与</td><td>28mg</td><td>28mg</td><td>28mg</td><td>28mg</td><td>28mg</td><td>40mg</td><td>28mg</td><td>40mg</td></tr>
<tr><td>静脈内投与</td><td>8mg</td><td>8mg</td><td>8mg</td><td>8mg</td><td>8mg</td><td>－</td><td>8mg</td><td>－</td></tr>
</table>
・本剤の減量は許容しなかった。
・レナリドミドの投与は本剤の静脈内投与終了後少なくとも2時間以上あけて行った。Grade 3又は4の毒性が認められた場合、レナリドミドの減量及び/又は休薬を行った。また、治験担当医師の判断によるレナリドミドの減量及び/又は休薬は許容した。
・本剤投与時のデキサメタゾンの経口投与は、本剤の静脈内投与開始の3～24時間前とし、デキサメタゾンの静脈内投与は、本剤の静脈内投与開始の45分以上前に行った。毒性によるデキサメタゾンの減量並びに治験担当医師の判断によるデキサメタゾンの投与延期は許容した。
・本剤投与開始の30～90分前に、H_1受容体拮抗薬(ジフェンヒドラミン25～50mg経口もしくは静脈内投与又は同等の薬剤)、H_2受容体拮抗薬(ラニチジン50mg静脈内投与)及びアセトアミノフェン(650～1000mg経口投与)の投与を行った。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>無増悪生存期間(PFS)及び奏効割合(独立評価委員会による評価)</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>全生存期間(OS)、Brief Pain Inventory-Short Form(BPI-SF)による疼痛の重症度及び疼痛による干渉スコアのベースラインからの平均変化量をE-Ld群とLd群で比較検討する。</td></tr>
<tr><td>探索的
評価項目</td><td>安全性等</td></tr>
</table>

解析計画	**主要評価項目** 無増悪生存期間（PFS）は層別log-rank検定を行い、ハザード比及び両側p値を算出した。奏効割合はCochran-Mantel-Haenszel検定を行い、オッズ比及び両側95％信頼区間を算出した。いずれの解析でも割付け時の層別因子［β_2ミクログロブリン（＜3.5mg/L vs. ≧3.5mg/L）、前治療のレジメン数（1vs.2又は3）、免疫調節薬による前治療（なしvs. サリドマイドのみvs. その他）］による層別化を行った。 PFS及び奏効割合のいずれかで有意差が認められた場合（PFSの有意水準両側4.5％、奏効割合の有意水準両側0.5％、試験全体の第一種の過誤確率5％）、それぞれの評価項目について、Ld療法に対するE-Ld療法の優越性が示されたと判断することとした。 なお、PFSについては、あらかじめ設定した背景因子別のサブグループ解析を実施することとした。解析方法は層別Cox比例ハザードモデルを用いた。PFSの中間解析は最後の患者の初回来院から少なくとも2年の追跡調査後、かつ目標PFSイベント数の70％が試験において観察された後に実施することとした。 **副次評価項目** OSの群間比較は層別log-rank検定を行い、主要評価項目であるPFS及び奏効割合に対して階層的に実施することとした。 OSは以下の2つの解析において比較することとした。 1）以下の時点における中間解析 (a) PFSの中間解析の1年後（中間解析においてPFSが有意である場合） (b) 又はPFSの最終解析（PFSが中間解析では有意ではないが最終解析では有意である場合） 2）治験を開始してから約6.75年後に起こると推定される427例の死亡が観察された後に実施する最終解析 OSの中間解析が有意ではない場合、427例の死亡が観察されるまで患者の追跡調査を継続し、その後、OSの最終解析を実施することとした。 **探索的評価項目** 死亡、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、infusion reaction 及び臨床検査値異常の発現割合を要約した。治験薬の投与を受けたすべての患者を対象として、治験薬投与開始から投与終了60日後までに発現した有害事象及び臨床検査値異常を要約した。 ※日本人のサブグループ解析は治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないものの、本邦での製造販売承認申請にあたって同計画書で計画した解析に加えて日本人サブグループ解析を実施し、承認審査過程で評価を受けた。

結果

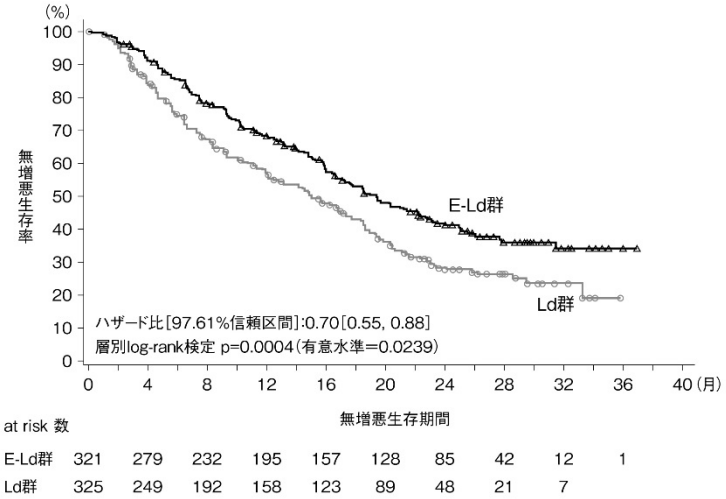
有効性：

	E-Ld群 (n=321)	Ld群 (n=325)	ハザード比 (97.61%信頼区間)	p値 (有意水準)
PFS*中央値（月） ［95％信頼区間］ 〔主要評価項目〕	19.4 ［16.6, 22.2］	14.9 ［12.1, 17.2］	0.70 (0.55, 0.88)	0.0004** (0.0239)
奏効割合*** －患者数（％） ［95％信頼区間］ 〔主要評価項目〕	252（78.5） ［73.6, 82.9］	213（65.5） ［60.1, 70.7］		0.0002**** (0.005)
OS*****中央値（月） ［95％信頼区間］ 〔副次評価項目〕	43.7 ［40.3, 推定不可］	39.6 ［33.3, 推定不可］	0.77 (0.58, 1.03)******	0.0257** (0.014)
1年生存率（％） ［95％信頼区間］ （参考）	91 ［87, 93］	83 ［78, 87］		
2年生存率（％） ［95％信頼区間］ （参考）	73 ［68, 78］	69 ［63, 73］		
3年生存率（％） ［95％信頼区間］ （参考）	60 ［54, 65］	53 ［47, 58］		

＊：中間解析による結果（2014年10月29日データカットオフ）
＊＊：層別log-rank検定
＊＊＊：修正EBMT（欧州血液骨髄移植グループ）基準によりPartial response以上の効果を示した患者の割合（2014年10月29日データカットオフ）
＊＊＊＊：Cochran-Mantel-Haenszel検定
＊＊＊＊＊：中間解析による結果（2015年10月29日データカットオフ）
＊＊＊＊＊＊：98.6%信頼区間

結果

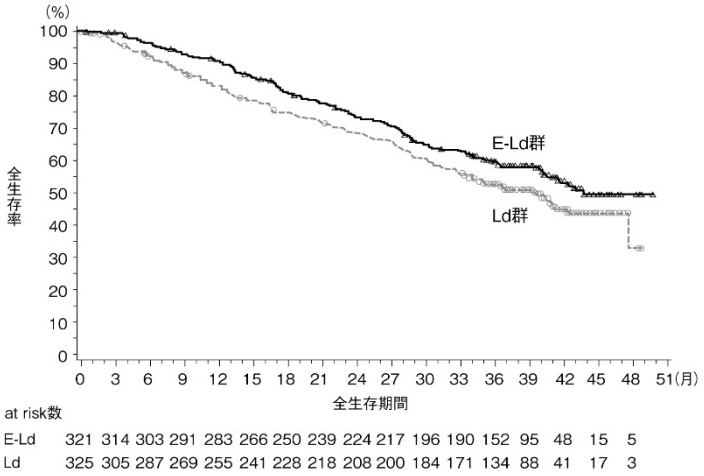
PFSのKaplan-Meier曲線〔主要評価項目〕



・PFS率のハザード比は0.70(97.61%信頼区間:0.55～0.88、層別log-rank検定 p=0.0004(有意水準=0.0239))であり、E-Ld療法ではLd療法と比べて疾患進行又は死亡のリスクが30%低下することが検証された。
・投与期間の中央値はLd群と比べてE-Ld群で約5ヵ月長かった。サイクル数の中央値はE-Ld群で19、Ld群で14、サイクル数の最大値はE-Ld群で42、Ld群で40であった。

奏効割合〔主要評価項目〕
奏効割合は、E-Ld群はLd群に比べて有意に改善することが検証された。[共通オッズ比1.94(99.5%信頼区間:1.17～3.23)、Cochran-Mantel-Haenszel検定 p=0.0002(有意水準=0.005)]。(2014年10月29日データカットオフ)

OSのKaplan-Meier曲線〔副次評価項目〕



・Ld群に対するE-Ld群のハザード比は0.77(98.6%信頼区間:0.58～1.03、層別log-rank検定 p=0.0257(有意水準=0.014))であり、E-Ld群ではLd群に比べ23%の死亡リスクの減少がみられた。(2015年10月29日データカットオフ)

結果

安全性：

治験薬と関連のある有害事象（いずれかの群で10％以上）

（％）

	E-Ld群 (n=318)	Ld群 (n=317)
発現割合	92.1	87.4
疲労	28.9	21.5
好中球減少症	27.0	36.3
下痢	18.6	13.9
血小板減少症	17.6	16.4
筋痙縮	16.4	16.7
不眠症	16.0	18.0
貧血	15.1	18.0
便秘	14.5	13.6
末梢性浮腫	14.5	9.1
高血糖	13.8	11.0
発熱	12.6	5.7
悪心	12.3	9.1
無力症	11.6	6.0

MedDRA Ver. 17.0による

投与中止に至った有害事象は、E-Ld群318例中83例（26.1％）、Ld群317例中85例（26.8％）に認められ、このうち3例以上に認められた有害事象は、E-Ld群では疾患進行10例（3.1%）、貧血、肺塞栓症、下痢及び高血糖各3例（各0.9%）、Ld群では血小板減少症6例（1.9%）、疲労、全身健康状態低下及び好中球減少症各5例（各1.6%）、疾患進行、無力症及び貧血各4例（各1.3%）、肺炎、敗血症、肺塞栓症及び腎不全各3例（各0.9%）であった。

重篤な有害事象はE-Ld群318例中208例（65.4％）、Ld群317例中179例（56.5％）に認められ、主な重篤な有害事象は、E-Ld群では肺炎35例（11.0%）、発熱22例（6.9%）、肺塞栓症及び気道感染各10例（各3.1%）、貧血9例（2.8%）、急性腎不全8例（2.5%）、気管支炎7例（2.2%）であり、Ld群では肺炎27例（8.5%）、発熱15例（4.7%）、肺塞栓症及び下痢各8例（各2.5%）、気管支炎7例（2.2%）であった。

全死亡例は、E-Ld群で94例（29.6％）、Ld群で116例（36.6％）に認められ、主な死因は疾患進行であり、治験薬との因果関係が否定されなかった疾患進行以外の死因は、E-Ld群ではインフルエンザ、消化器新生物、下気道感染及び肺塞栓症各1例、Ld群では敗血症2例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺塞栓症及び腹膜炎各1例であった。

Infusion reaction

治験薬との関連性が否定できないinfusion reaction＊の発現状況

	E-Ld群（n=318）
全Grade	149例（46.9％）
Grade3-4	16例（5.0％）

＊CA204004試験のE-Ld群において、本剤の投与開始日から投与翌日までに発現した126のMedDRA PT（MedDRA Ver. 17.0）に該当する治験薬との関連性が否定できない有害事象を治験薬との関連性が否定できないinfusion reactionとして集計した。

治験薬との関連性が否定できない有害事象としてinfusion reactionを発現した患者のうち、治験薬の投与中止に至ったinfusion reactionは、5/318例（1.6％）に認められた。治験薬との関連性が否定できないInfusion reactionによる死亡例はなかった。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照

〈参考〉
日本人集団における結果

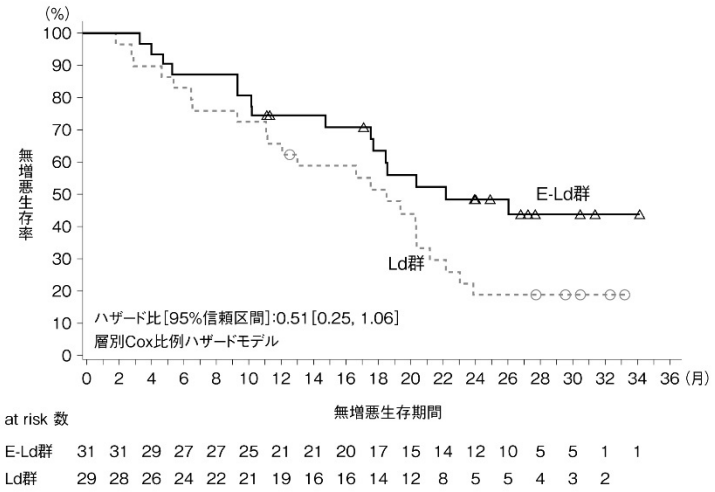
※日本人のサブグループ解析は治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないものの、本邦での製造販売承認申請にあたって同計画書で計画した解析に加えて日本人サブグループ解析を実施し、承認審査過程で評価を受けた。

有効性：

	E-Ld群 (n=31)	Ld群 (n=29)
PFS*中央値(月) [95%信頼区間]	22.18 [17.54, 推定不可]	18.50 [11.10, 21.19]
奏効割合** －患者数(%) [95%信頼区間]	26(84) [66.3, 94.5]	25(86) [68.3, 96.1]
OS***中央値(月)	推定不可	推定不可

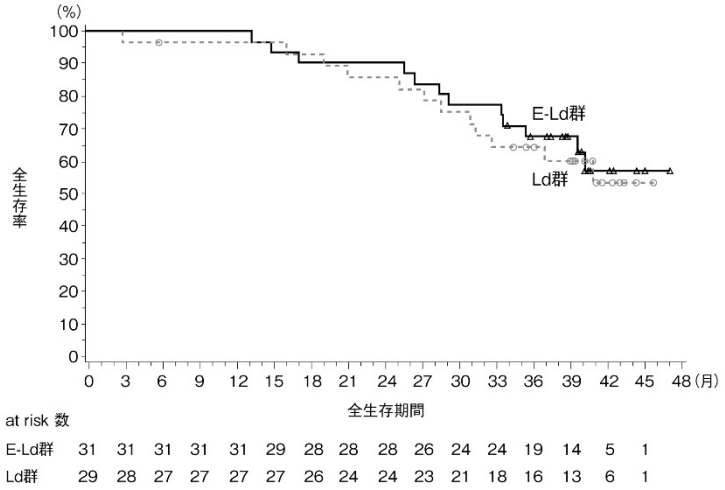
＊：中間解析による結果(2014年10月29日データカットオフ)
＊＊：修正EBMT(欧州血液骨髄移植グループ)基準によりPartial response以上の効果を示した患者の割合(2014年10月29日データカットオフ)
＊＊＊：中間解析による結果(2015年10月29日データカットオフ)

PFSのKaplan-Meier曲線



・PFSのハザード比は0.51(95%信頼区間:0.25～1.06)であり、日本人のPFSは試験全体の成績と一貫していた。

OSのKaplan-Meier曲線



・OSのハザード比は0.81(95%信頼区間:0.35～1.87)であり、死亡数が少なく厳密な比較は困難であるものの、日本人のOSは試験全体の成績と矛盾しない結果であった。

〈参考〉
日本人集団における安全性

安全性：

治験薬と関連のある有害事象（いずれかの群で10％以上）　（％）

	E-Ld群 (n=31)	Ld群 (n=29)
発現割合	96.8	96.6
発熱	32.3	13.8
好中球減少症	29.0	31.0
肺炎	29.0	6.9
便秘	25.8	34.5
発疹	25.8	13.8
末梢性浮腫	22.6	17.2
味覚異常	19.4	17.2
貧血	19.4	10.3
倦怠感	16.1	13.8
筋痙縮	16.1	6.9
リンパ球減少症	16.1	3.4
不眠症	12.9	27.6
鼻咽頭炎	12.9	24.1
感覚鈍麻	12.9	3.4
末梢性ニューロパチー	9.7	20.7
しゃっくり	9.7	17.2
気管支炎	9.7	13.8
食欲減退	9.7	13.8
高血糖	9.7	10.3
末梢性感覚ニューロパチー	9.7	10.3
白内障	6.5	17.2
下痢	6.5	13.8
発声障害	6.5	10.3
疲労	3.2	10.3
そう痒症	3.2	10.3
胃腸炎	0	10.3
味覚減退	0	10.3

MedDRA Ver. 17.0による

投与中止に至った有害事象は、E-Ld群31例中5例（16.1%）、Ld群29例中4例（13.8%）に認められ、E-Ld群では腎盂腎炎、敗血症、リンパ球減少症、体重減少、食欲減退、筋力低下、骨髄異形成症候群、傾眠、うつ病、神経因性膀胱、低酸素症、閉塞性細気管支炎各1例、Ld群では急性腎不全、間質性肺疾患、心房細動、倦怠感各1例であった。

重篤な有害事象はE-Ld群31例中25例（80.6％）、Ld群29例中18例（62.1％）に認められ、主な重篤な有害事象は、E-Ld群では肺炎9例（29.0%）、白内障4例（12.9%）、食欲減退及び形質細胞性骨髄腫各2例（各6.5%）であり、Ld群では白内障3例（10.3%）、肺炎及び深部静脈血栓症各2例（各6.9%）であった。

全死亡例は、E-Ld群で5例（16.1%）、Ld群で6例（20.7%）に認められ、このうち、E-Ld群では疾患進行及び不明各2例、治験薬の毒性1例、Ld群では疾患進行4例、心血管疾患及び致死的な出血各1例であった。

Infusion reaction

日本人部分集団のE-Ld群において、治験薬との関連性が否定できないinfusion reactionは14例（45.2％）に認められ、Grade 3以上のinfusion reaction発現例はなかった。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照

②国際共同第2相試験（CA204125試験）[12, 13]

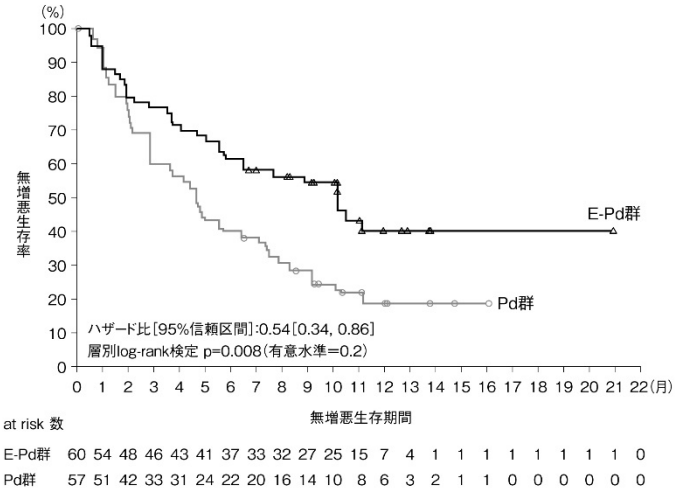
<table>
<tr><td>主要目的</td><td>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として、本剤＋ポマリドミド＋低用量デキサメタゾン（E-Pd）療法とポマリドミド＋低用量デキサメタゾン（Pd）療法で無増悪生存期間（PFS）を比較する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>国際共同、第2相、多施設共同、オープンラベル、ランダム化試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む2レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者117例　E-Pd群60例、Pd群57例
（日本人患者20例　E-Pd群13例、Pd群7例）</td></tr>
<tr><td>主な選択基準及び除外基準</td><td>以下の基準を満たす18歳以上の多発性骨髄腫患者
・レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む2レジメン以上の前治療歴を有する者
・レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤による治療に対して「難治性」又は「再発及び難治性」であった者
・直近の治療に対して難治性であった者（治療中又は治療後60日以内に疾患進行が認められた者）
・血清中もしくは尿中M蛋白又は血清遊離軽鎖（sFLC）を基準とする測定可能病変を有する者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>E-Pd群又はPd群のいずれかに1:1の比率でランダムに割付けた。
<table>
<tr><th>投与サイクル
（1サイクル＝28日間）</th><th colspan="4">サイクル1及びサイクル2</th><th colspan="4">サイクル3以降</th></tr>
<tr><td>投与日</td><td>1日目</td><td>8日目</td><td>15日目</td><td>22日目</td><td>1日目</td><td>8日目</td><td>15日目</td><td>22日目</td></tr>
<tr><td>本剤 静脈内投与</td><td>10mg/kg</td><td>10mg/kg</td><td>10mg/kg</td><td>10mg/kg</td><td>20mg/kg</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>ポマリドミド 経口投与</td><td colspan="4">1日1回4mgを21日間投与後、
7日間休薬する。</td><td colspan="4">1日1回4mgを21日間投与後、
7日間休薬する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">デキサメタゾン 経口投与
静脈内投与</td><td>28mg</td><td>28mg</td><td>28mg</td><td>28mg</td><td>28mg</td><td>40mg</td><td>40mg</td><td>40mg</td></tr>
<tr><td>8mg</td><td>8mg</td><td>8mg</td><td>8mg</td><td>8mg</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td></tr>
</table>
・本剤の減量は許容しなかった。
・ポマリドミドの投与は本剤の静脈内投与終了後少なくとも2時間以上あけて行った。治験責任医師がポマリドミドに関連すると判断した血小板減少症および好中球減少症が認められた場合、ポマリドミドの減量及び／又は休薬を行った。CYP3A4及びP糖タンパク質の強力な阻害剤の存在下でCYP1A2の強力な阻害剤を併用する必要がある場合、ポマリドミドの減量を許容した。
・本剤投与時のデキサメタゾンの経口投与は、本剤の静脈内投与開始の3～24時間前とし、デキサメタゾンの静脈内投与は、本剤の静脈内投与開始の45分以上前に行った。毒性によるデキサメタゾンの減量並びに治験担当医師の判断によるデキサメタゾンの投与延期は許容した。
・本剤投与開始の45～90分前に、H_1受容体拮抗薬（ジフェンヒドラミン25～50mg経口もしくは静脈内投与又は同等の薬剤）、H_2受容体拮抗薬（ラニチジン50mg静脈内投与）及びアセトアミノフェン（650～1000mg経口投与）の投与を行った。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>無増悪生存期間（PFS）（治験責任医師による評価）</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>奏効割合、全生存期間（OS）</td></tr>
<tr><td>探索的
評価項目</td><td>安全性等</td></tr>
<tr><td>解析計画</td><td>主要評価項目
PFSについては層別log-rank検定を行い、両側有意水準α=0.2で群間差を判定した。層別因子には、前治療レジメン数（2又は3 vs 4以上）及び試験登録時のISS病期（Ⅰ又はⅡ期 vs Ⅲ期）を用いた。
投与群を唯一の共変量とする層別Cox比例ハザードモデルを用いて、E-Pd群のPd群に対するPFSのハザード比及びその95%信頼区間を算出した。層別因子には無作為割付時と同じ因子を使用した。
なお、PFSについては、あらかじめ設定した背景因子別のサブグループ解析を主解析と同様に実施することとした。
副次評価項目
奏効割合については、Cochran-Mantel-Haenszel検定でのオッズ比及び両側95%信頼区間を算出した。各投与群について、正確両側95%信頼区間と共に奏効割合を算出した。
OSのデータは、データベース固定時点で規定のイベント数に達していなかったため、OSの生存関数については予備的な解析を行いKaplan-Meier product limit法により推定した。無作為割付けされた患者での投与群別のOS中央値及びその両側95%信頼区間を算出した。予備的な解析でのハザード比を層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。層別因子にはPFS及び奏効割合解析で用いた同じ因子を使用した。</td></tr>
</table>

解析計画	**探索的評価項目** 死亡、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、infusion reaction 及び臨床検査値異常の発現頻度を集計した。治験薬を投与した患者を対象として、治験薬投与開始から投与終了60日後までに発現した全ての有害事象及び臨床検査値異常を要約した。
結果	**有効性:**

	E-Pd群 (n=60)	Pd群 (n=57)	ハザード比 (95%信頼区間)	p値 (有意水準)
PFS*中央値(月) [95%信頼区間] 〔主要評価項目〕	10.3 [5.6, 推定不可]	4.7 [2.8, 7.2]	0.54 (0.34, 0.86)	0.008** (0.20)
奏効割合*** ー患者数(%) [95%信頼区間] 〔副次評価項目〕	32 (53)[40, 66]	15 (26)[16, 40]		
OS****中央値(月) [95%信頼区間] 〔副次評価項目〕	未到達 [24.94, 推定不可]	17.41 [13.83, 推定不可]	0.54 (0.30, 0.96)	

＊: 2018年2月21日データカットオフ
＊＊:層別log-rank検定
＊＊＊: 修正International Myeloma Working Group(IMWG)基準によりPartial response以上の効果を示した患者の割合(2018年2月21日データカットオフ)
＊＊＊＊:予備的な中間評価による結果(2018年11月29日データカットオフ)

PFSのKaplan-Meier曲線〔主要評価項目〕

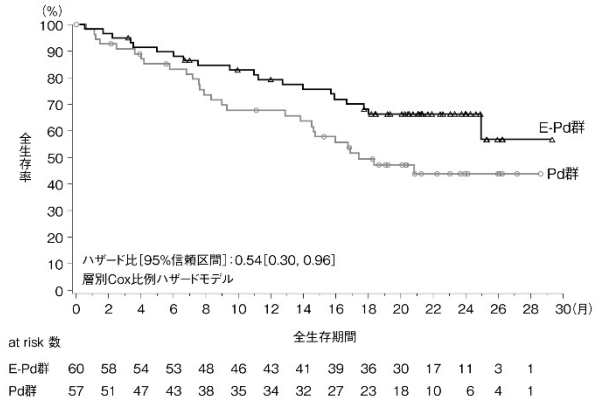


・PFSの中央値は、E-Pd群が10.3ヵ月、Pd群が4.7ヵ月であった。(ハザード比0.54、95%信頼区間:0.34～0.86、層別log-rank検定 p=0.008(有意水準=0.2))。

奏効割合〔副次評価項目〕
・奏効割合は、E-Pd群で53%(32/60例、95%信頼区間:40～66)、Pd群で26%(15/57例、95%信頼区間:16～40)であり、E-Pd群のPd群に対する奏効割合の改善がみられた[共通オッズ比3.25(95%信頼区間:1.49～7.11、Cochran-Mantel-Haenszel検定)]。(2018年2月21日データカットオフ)

結果

OSのKaplan-Meier曲線〔副次評価項目〕



・OSの中央値はE-Pd群で未到達(95%信頼区間:24.94～推定不可)、Pd群で17.41ヵ月(95%信頼区間:13.83～推定不可)であった(ハザード比:0.54、95%信頼区間:0.30～0.96、層別Cox比例ハザードモデル)。(2018年11月29日データカットオフ)

安全性:

治験薬と関連のある有害事象(いずれかの群で10%以上)　　例数(%)

	E-Pd群 (n=60)	Pd群 (n=55)
発現割合	47 (78)	43 (78)
好中球減少症	11 (18)	11 (20)
高血糖	11 (18)	6 (11)
発熱	7 (12)	5 (9)
便秘	7 (12)	1 (2)
不眠症	7 (12)	3 (5)
貧血	6 (10)	8 (15)
リンパ球減少症	6 (10)	1 (2)
血小板減少症	6 (10)	4 (7)
無力症	6 (10)	0
疲労	6 (10)	4 (7)

MedDRA Ver. 20.1による

投与中止に至った副作用はE-Pd群で60例中5例(8.3%)、Pd群で55例中3例(5.5%)に認められた。その内訳は、E-Pd群で急性心筋梗塞、難聴、白内障、肺炎、健忘、振戦、末梢性虚血が各1例であり、Pd群で敗血症性ショック、発熱、好中球数減少が各1例であった。

重篤な副作用はE-Pd群で60例中10例(16.7%)、Pd群で55例中9例(16.4%)に認められ、主な重篤な副作用は肺炎がE-Pd群で2例(3.3%)、Pd群で3例(5.5%)であった。

全死亡例はE-Pd群で60例中13例(21.7%)、Pd群で55例中18例(32.7%)に認められ、主な死因は疾患進行であり、本試験において治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象による死亡は両群で認められなかった。

Infusion reaction

治験薬との関連性が否定できないinfusion reaction*の発現状況

	E-Pd群(n=60)
全Grade	13例(21.7%)
Grade3-4	1例(1.7%)

＊CA204125試験のE-Pd群において、本剤の投与開始日から投与翌日までに発現した126のMedDRA PT(MedDRA Ver. 20.1)に該当する治験薬との関連性が否定できない有害事象を治験薬との関連性が否定できないinfusion reactionとして集計した。

治験薬との関連性が否定できない有害事象としてinfusion reactionを発現した患者のうち、治験薬の投与中止に至ったinfusion reactionは、1/60例(1.7%)に認められた。Infusion reactionによる死亡例はなかった。

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照

＜参考＞
日本人集団における結果

※日本人のサブグループ解析は治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないものの、本邦での製造販売承認申請にあたって同計画書で計画した解析に加えて日本人サブグループ解析を実施し、承認審査過程で評価を受けた。

有効性：

	E-Pd群 (n=13)	Pd群 (n=7)
PFS*中央値（月） ［95%信頼区間］	推定不可 ［6.5, 推定不可］	8.8 ［1.0, 11.2］
奏効割合** －患者数（%） ［95%信頼区間］	9（69.2） ［38.6, 90.9］	2
OS***中央値（月） ［95%信頼区間］	未到達 ［推定不可, 推定不可］	推定不可 ［5.75, 推定不可］

＊：2018年2月21日データカットオフ
＊＊：修正International Myeloma Working Group（IMWG）基準によりPartial response以上の効果を示した患者の割合（2018年2月21日データカットオフ）
＊＊＊：予備的な中間評価による結果（2018年11月29日データカットオフ）

PFS
・日本人でのPFSの中央値は、E-Pd群で推定不可、Pd群で8.8ヵ月であった。

奏効割合
・日本人での奏効割合は、E-Pd群で13例中9例（69.2%）、Pd群で7例中2例であった。

OS
・日本人でのOSの中央値は、両群とも推定不可であった。

安全性：
治験薬と関連のある有害事象（いずれかの群で15%以上）　例数（%）

	E-Pd群 (n=13)	Pd群 (n=6)
発現割合	11 (84.6)	6 (100.0)
リンパ球減少症	6 (46.2)	1 (16.7)
白血球減少症	4 (30.8)	1 (16.7)
好中球減少症	4 (30.8)	2 (33.3)
発疹	3 (23.1)	3 (50.0)
便秘	3 (23.1)	0
血小板減少症	2 (15.4)	0
帯状疱疹	2 (15.4)	0
咽頭炎	2 (15.4)	0
肺炎	2 (15.4)	1 (16.7)
そう痒症	2 (15.4)	0
口内炎	2 (15.4)	0
高血糖	2 (15.4)	0
不眠症	2 (15.4)	0
好中球数減少	2 (15.4)	2 (33.3)
血小板数減少	2 (15.4)	1 (16.7)
白血球数減少	2 (15.4)	1 (16.7)
発熱性好中球減少症	0	1 (16.7)
消化不良	0	1 (16.7)
発熱	1 (7.7)	1 (16.7)
疲労	0	1 (16.7)
倦怠感	0	1 (16.7)
体重増加	0	1 (16.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (16.7)

MedDRA Ver. 20.1による

投与中止に至った副作用は、E-Pd群1例で肺炎が認められた。また、重篤な副作用は、E-Pd群で2例、Pd群で2例に認められた。その内訳は、E-Pd群で白内障及び肺炎が各1例、Pd群で発熱性好中球減少症及び疲労が各1例であった。
死亡例は、Pd群で1例に感染症（肺炎）が認められたが、治験薬との因果関係はなかった。

＜参考＞ 日本人集団における結果	**Infusion reaction** 日本人部分集団のE-Pd群において、治験薬との関連性が否定できないinfusion reactionは2例(15.4%)に認められ、Grade 3以上のinfusion reaction発現例はなかった。 「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照

2)安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

重度の腎機能障害及び末期の腎疾患を有する多発性骨髄腫[2, 3, 9-11, 16, 18)]

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6)治療的使用

1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

本剤使用患者全例を対象とした特定使用成績調査 (2022年6月終了)

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件に基づき、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に特定使用成績調査を実施(2022年6月終了)。

(7)その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

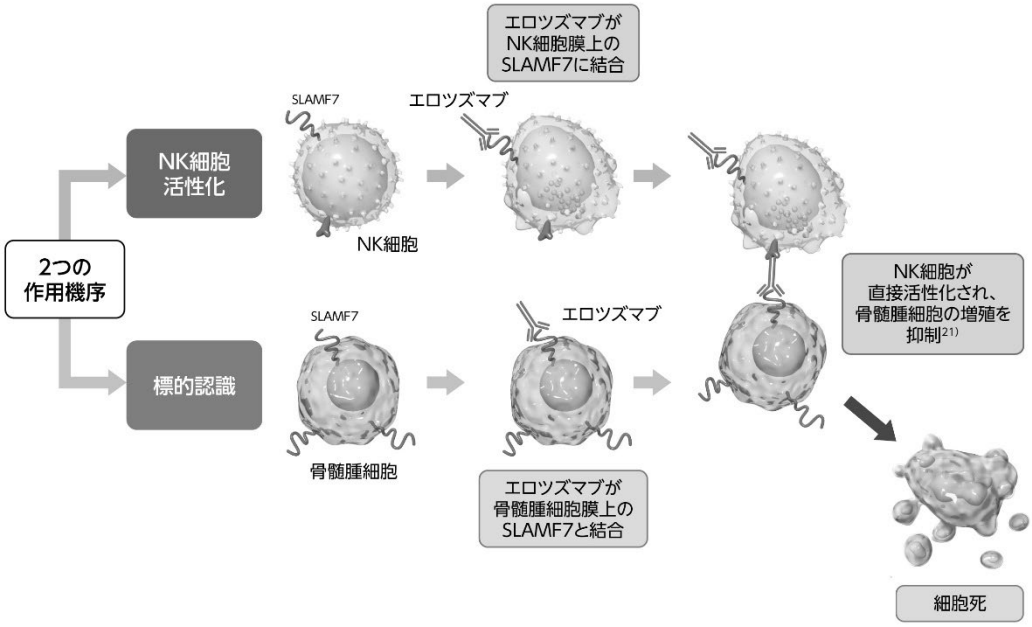
(1)作用部位・作用機序

エロツズマブは、ヒトSignaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7(以下、SLAMF7)に結合するヒト化IgG1モノクローナル抗体である。SLAMF7は骨髄腫細胞やナチュラルキラー(NK)細胞に発現している。

エロツズマブは骨髄腫細胞膜上のSLAMF7に結合し、NK細胞との相互作用により抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘導することにより、骨髄腫細胞の増殖抑制作用を示す[2, 3, 4]。

一方、NK細胞に対してはNK細胞膜上のSLAMF7に結合し、NK細胞の活性を直接的に亢進させる[5]。

図Ⅵ-1. 本剤の作用機序



(2)薬効を裏付ける試験成績

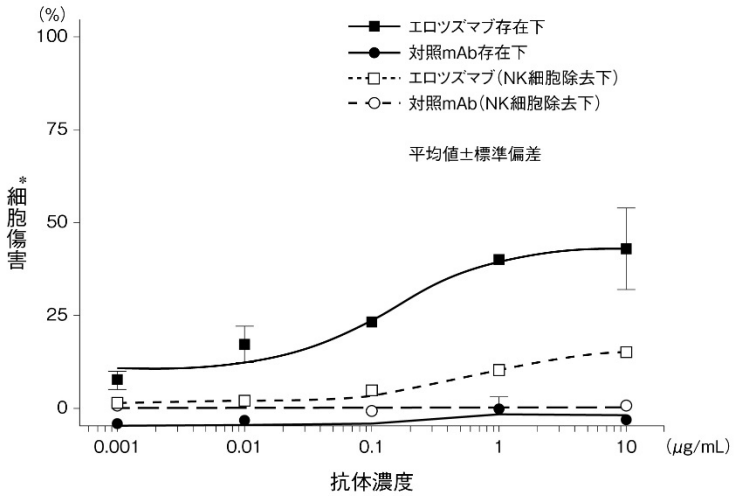
1)SLAMF7への結合(*in vitro*)[22)]

表面プラズモン共鳴試験の結果、本剤のヒトSLAMF7に対する親和性はマウス抗ヒトSLAMF7と類似しており、平衡解離定数(Kd)は30～45nMの範囲であった。フルオレセインイソチオシアネート(FITC)標識した本剤を用いたフローサイトメトリー解析により、健康成人の全血において、本剤はCD8陽性T細胞の一部と、大部分のNK及びナチュラルキラーT(NKT)細胞に特異的に結合することが示された。本剤の血液細胞に対する結合を様々な濃度(2.5、5、10、20及び40μg/mL)で評価した結果、各種白血球上の抗原結合部位に対する本剤の結合飽和は10～20μg/mLの濃度で認められた。また、本剤の多発性骨髄腫細胞株L363及びOPM2に対する結合をフローサイトメトリーで評価した試験でも同様の結果が得られ、これらの細胞株における本剤の結合飽和は10～30μg/mLの濃度で認められた。以上より、末梢血単核球(PBMC)上の本剤の結合飽和は、血中薬物濃度が約20μg/mLで生じることが示唆された。

2)*in vitro*における抗体依存性細胞傷害(ADCC)作用[2, 3, 23)]

本剤はヒト化IgG1のFc領域を有することから、NK細胞及び他のエフェクター細胞上のFc受容体との相互作用によりADCCを誘導する可能性について、*in vitro*試験において検討した。その結果、本剤はヒト末梢血単核球(PBMC)により、SLAMF7を発現するOPM2細胞に対しADCCを濃度依存的に誘導した。PBMCからNK細胞を除去するとADCC活性が低下したことから、本作用の少なくとも一部はNK細胞に依存すると考えられた(図Ⅵ-2)。

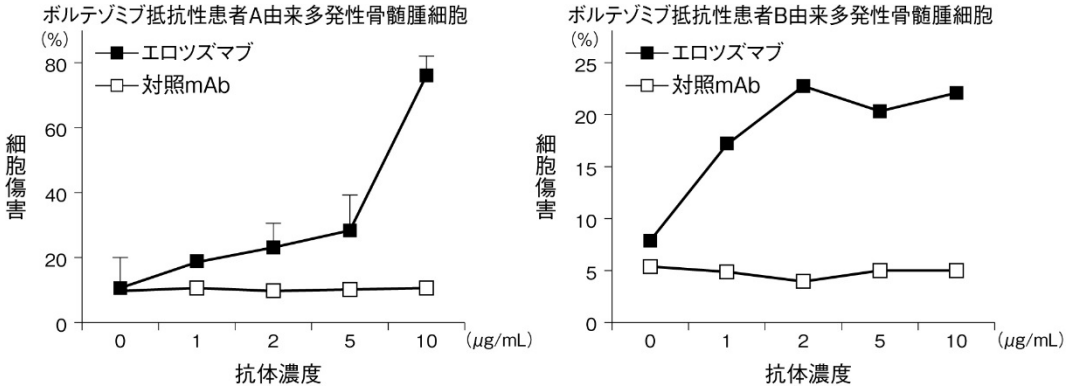
図Ⅵ-2. *in vitro*における本剤のADCC作用



＊:細胞傷害の%値は抗体非依存性細胞傷害(AICC)を減じた値。

ボルテゾミブ治療に対して抵抗性を示した患者に由来する多発性骨髄腫細胞に対し、本剤のADCC活性誘導を同一患者の末梢血単核球(PBMC)をエフェクター細胞として評価した。その結果、CD138陽性骨髄腫細胞に対するADCCが本剤で誘導された(図Ⅵ-3)。

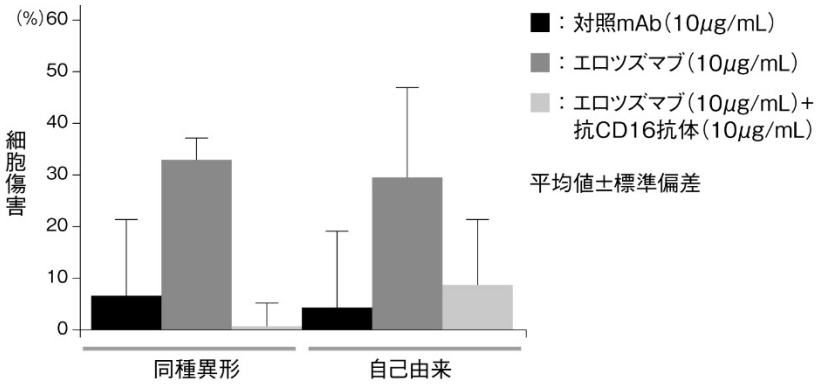
図Ⅵ-3. ボルテゾミブ抵抗性患者由来細胞における本剤のADCC作用



3回測定した結果の平均値±標準誤差を示す。

健康成人又は多発性骨髄腫患者から採取したPBMC又は分離NK細胞のいずれかをエフェクター細胞として用いた複数のアッセイにおいても、本剤は特異的に骨髄腫細胞の溶解を誘導した。NK細胞膜上のFc受容体(CD16)を抗CD16mAbで阻害した結果、この細胞溶解が阻害されたことから、本剤の殺細胞作用はNK細胞表面のCD16との結合に依存的であることが示唆された(図Ⅵ-3、4)。また、ヒトのPBMCエフェクター細胞群からNK細胞を除去することにより、骨髄腫細胞株に対する本剤のADCC活性は低下した。一方、PBMCエフェクター細胞群からT細胞、B細胞又は単球を除去しても、本剤によるADCCに影響はみられなかった。また、他の試験では健康成人から単離した19例のPBMC及び多発性骨髄腫患者から単離した24例のPBMCを用い、SLAMF7を発現するL363細胞株に対する本剤の殺細胞作用を比較した。その結果、多発性骨髄腫患者から単離したPBMCで本剤による殺細胞作用が認められ、健康成人のPBMCでの効果と統計学的有意差はみられなかった。これらの結果から、本剤による抗骨髄腫作用として以下のような機序が裏付けられる。すなわち、本剤は骨髄腫細胞表面に結合し、循環血中のNK細胞を骨髄腫細胞の近傍に誘導する。本剤のFc領域を介したNK細胞表面のCD16との結合は、NK細胞の活性化とパーフォリン及びグランザイムBの放出を引き起こし、骨髄腫細胞に対してADCCによる殺作用を誘導する。

図Ⅵ-4. 初代培養骨髄腫細胞における本剤のADCC作用



エロツズマブによる健康成人のNK細胞又は多発性骨髄腫患者の自己NK細胞を介した初代培養骨髄腫細胞に対するADCC作用
5例の健康成人及び6例の多発性骨髄腫患者から採取した分離NK細胞を用いた試験結果について、特異的細胞溶解の平均値を示す。

なお、エフェクター細胞非存在下の*in vitro*試験において、本剤は試験に用いた最高濃度の100μg/mLでは、ADCC以外の直接作用としてSLAMF7陽性多発性骨髄腫細胞の生存率を減少させることが示された。

一方、別の試験ではエフェクター細胞非存在下では本剤処理によりL363及びOPM2細胞の増殖に明らかな変化はみられなかった。また、本剤が補体依存性細胞傷害（CDC）を誘導する可能性について補体としてヒトの血清を添加し確認した。その結果、CDC陽性対照の抗ヒトHLA-DR特異的抗体はL363細胞に対して殺細胞作用を示したが、本剤はL363細胞に対しCDC活性を示さなかった。以上の結果より、本剤の抗腫瘍効果における主要な作用機序にはADCCが関与していることが裏付けられた。

さらに、PBMCとOPM2細胞との*in vitro*共培養モデルで、本剤は20μg/mLの濃度においてNK細胞を活性化し、OPM2細胞の細胞死を誘導することが示された。本共培養モデルでは、レナリドミド（1又は10μM）と本剤の併用により、NK細胞の活性化、サイトカインの生成及び骨髄腫細胞に対する殺細胞作用が増強した。本剤とレナリドミドの併用はNKT細胞によるインターロイキン（IL）-2の生成及び活性化NK細胞によるIL-2の取り込みを誘導した。IL-2添加により本剤によるNK細胞を介した骨髄腫細胞に対する殺細胞作用が増強した。また、腫瘍壊死因子（TNF）-αもNK細胞の活性化と抗骨髄腫活性に寄与していた。

3）腫瘍の退縮及び消失（*in vivo*）

①単剤試験[3)]

本剤の親抗体であるIgG2aマウス抗体MuLuc63は、ヒト化のために、抗SLAMF7抗体パネルからマウス骨髄腫異種移植モデルにおける抗腫瘍活性の強度に基づき選定された。本剤のアイソタイプはヒトIgG1であり、ヒトIgG1のFc領域はマウスNK細胞を含むマウスエフェクター細胞上のFc受容体と相互作用を示すことが知られている。本剤の抗骨髄腫活性を評価するため、*in vivo*マウス異種移植モデル試験にはSLAMF7陽性ヒト骨髄腫細胞株（L363、OPM2、MM1.S）及びSLAMF7陰性ヒト腫瘍細胞株（NIH-H460、PC3）を用いた。皮下移植した腫瘍が平均100mm^3に達した時点で、マウスへの抗体投与を開始した。マウスにはアイソタイプ対照ヒト化抗体又は本剤を10mg/kgの用量で週2回、3週間腹腔内投与した。その結果、いずれのSLAMF7陽性モデルにおいても、本剤は対照抗体と比較し統計学的に有意*な抗腫瘍効果を示した（図VI-5）。

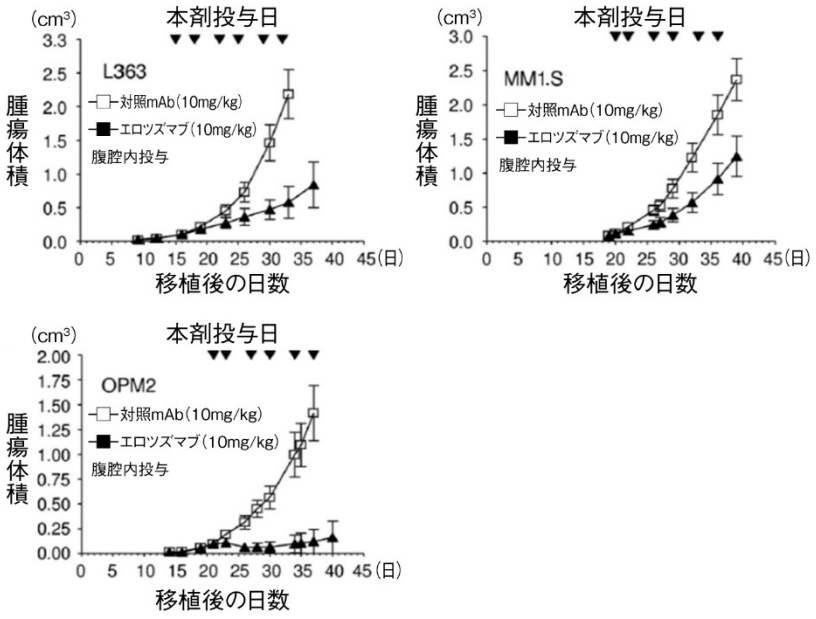
本剤投与により、試験期間を通してL363モデルでは10例中2例、OPM2モデルでは9例中5例、MM1.Sモデルでは8例中2例で腫瘍の消失がみられた。OPM2モデルでの観察期間は91日間であったが、観察終了時まで消失した腫瘍の再発はみられなかった。

SLAMF7陰性のNIH-H460及びPC3異種移植モデルでは抗腫瘍効果はみられず、本剤による抗腫瘍効果はSLAMF7の発現に依存することが示された。また、OPM2移植マウスを用いた用量設定試験を実施し、本剤を0.1、0.5、1.0、5.0及び10mg/kgの用量で週2回、計7回腹腔内投与した。対照群には、アイソタイプ対照抗体を10mg/kgで投与した。その結果、明確な用量反応性が認められ、0.1mg/kg群を除く全用量で統計学的に有意**な抗腫瘍効果が認められた。本剤の血清中濃度測定の結果、最大の抗腫瘍効果を示した時点の血清中濃度は70～430μg/mLであり、1μg/mL未満では生物学的活性は認められなかった。

＊　L363モデル（n=10）26日目の時点p＜0.04、OPM2モデル（n=9）23日目の時点p＜0.04、MM1.Sモデル（n=8）26日目の時点p＜0.03、いずれもスチューデントt検定

＊＊　p＜0.04、Wilcoxon順位和検定
0.1mg/kg群（n=8）、0.5、1.0、5.0及び10mg/kg群（各n=9）

図Ⅵ-5. 本剤のマウスにおける抗腫瘍効果（*in vivo*）



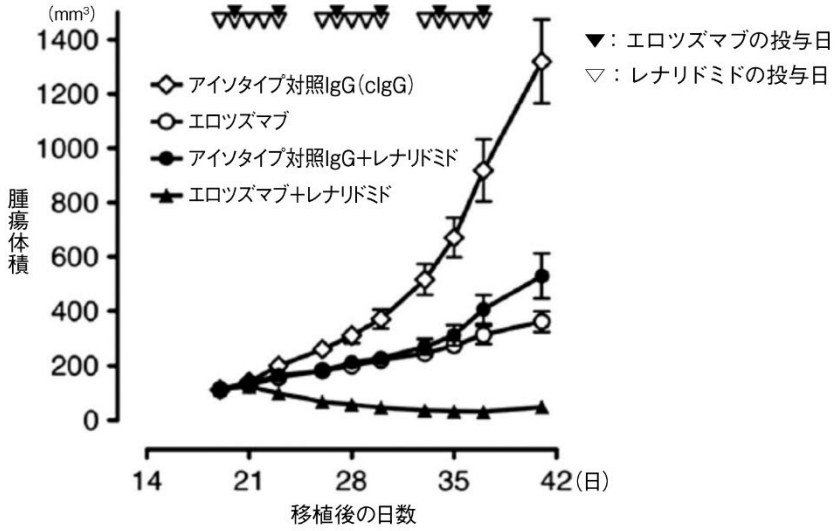
グラフは各群の腫瘍体積平均値を示す。

*In vitro*試験の結果より本剤の作用機序はNK細胞を介したADCCに依存することが示唆されたため、*in vivo*抗腫瘍効果に対するNK細胞の関与について検討した。マウスのNK細胞を*in vivo*で枯渇させると、OPM2細胞マウス異種移植モデルにおける本剤の抗腫瘍効果はアイソタイプ対照抗体と統計学的に有意な差が認められない程度まで減少した。また、NK細胞欠損マウスを用いた場合も、本モデルにおける本剤の抗腫瘍効果はアイソタイプ対照抗体と統計学的に有意な差が認められない程度まで減少した。これらの結果は*in vitro*の試験結果と一致しており、本剤の抗腫瘍効果はNK細胞の存在に依存することが示された。

②併用試験[23)]

OPM2細胞異種移植マウスモデルにおいて、本剤（1mg/kg）及びレナリドミド（50mg/kg）の併用（いずれも腹腔内投与）により、それぞれの単剤投与と比較し抗腫瘍効果が統計学的に有意（p＜0.05、t検定、各群n=8）に増強した（図Ⅵ-6）。

図Ⅵ-6. 本剤及びレナリドミド併用の抗腫瘍効果（*in vivo*）



OPM2異種移植腫瘍が生着したマウスを無作為に4群（各群8匹）に割り付けた。
平均値±標準偏差を示す。

（3）作用発現時間・持続時間

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

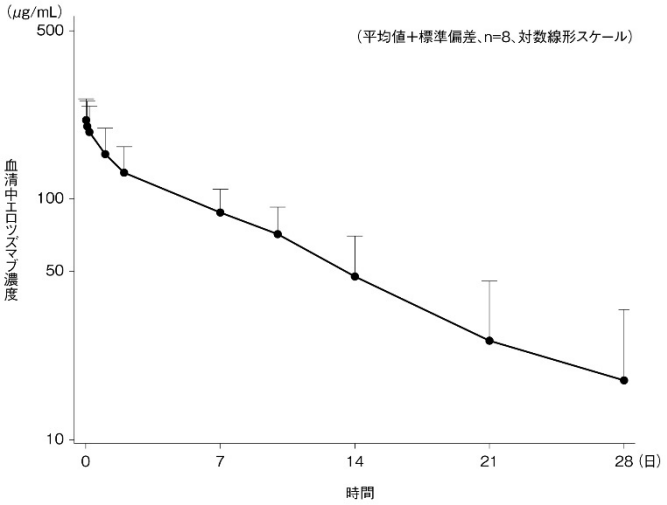
該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1)単回投与時の薬物動態パラメータ(CA204007試験)(外国人データ)[16)]

成人の多発性骨髄腫患者8例を対象として本剤10mg/kg(静脈内投与)をレナリドミド及びデキサメタゾンと併用投与したときの血清中濃度推移及び血清中濃度から算出した薬物動態パラメータを以下に示す。

図Ⅶ-1. 単回投与時の血清中エロツズマブ濃度推移



表Ⅶ-1. 単回投与時の血清中エロツズマブ薬物動態パラメータ(n=8)

C_{max}[a] (μg/mL)	T_{max}[b] (h)	AUC(0-T)[a] (μg・h/mL)	AUC(INF)[a] (μg・h/mL)	T-HALF[a] (h)	CLT[a] (mL/h/kg)	Vz[a] (mL/kg)
217	3.23	39559	46401	147	0.215	59.4
(24)	(2.9～4.9)	(28)	(39)	(66)	(46)	(30)

a:幾何平均値(変動係数%)、b:中央値(最小値～最大値)

C_{max}:最高血清中濃度、T_{max}:最高血清中濃度到達時間、AUC(0-T):投与0時間から最終定量可能時間までの血清中濃度時間曲線下面積、AUC(INF):0時間から無限時間までの血清中濃度曲線下面積、T-HALF:終末相の消失半減期、CLT:全身クリアランス、Vz:終末消失相の分布容積

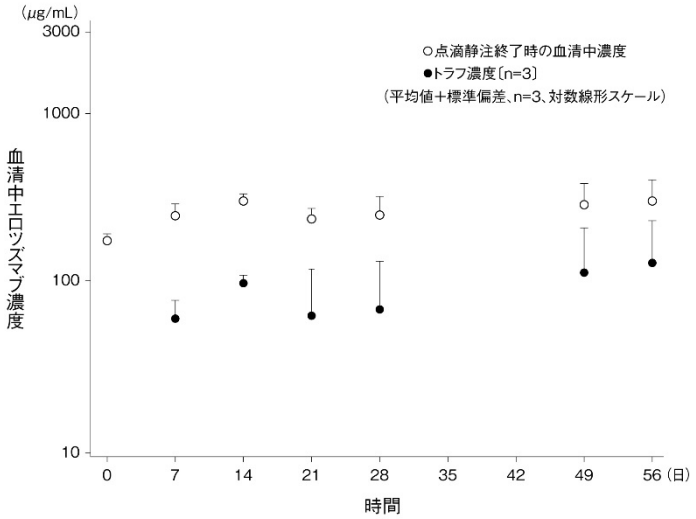
PPK解析によるシミュレーションの結果、E-Ld療法で本剤10mg/kgを投与した時のAUCに基づく累積係数は7.42、累積係数から算出した平均半減期は33.5日であった。

注)本剤の再発又は難治性の多発性骨髄腫に対して承認されている用法及び用量は「レナリドミド及びデキサメタゾン併用:通常、成人にはエロツズマブ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、3サイクル以降は2週間間隔で2回(1、15日目)点滴静注する。ポマリドミド及びデキサメタゾン併用:通常、成人にはエロツズマブ(遺伝子組換え)として、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1回10mg/kgを1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、3サイクル以降は1回20mg/kgを4週間間隔(1日目)で点滴静注する。」である。

2）反復投与時の薬物動態パラメータ（CA204005試験）[9)]

成人の再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者3例に本剤10mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用で毎週投与したときの静脈内投与後の血清中濃度と血清中トラフ濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

図Ⅶ-2. 反復投与時の血清中エロツズマブ濃度推移



表Ⅶ-2. 反復投与時の血清中エロツズマブ薬物動態パラメータ幾何平均値（%CV）

サイクル	Day	C_{max}（μg/mL）(n=3)	C_{min}（μg/mL）(n=3)
1	1	173（9）	NA
	8	237（19）	59.1（28）
	15	297（10）	97.0（12）
	22	234（14）	24.6（87）
2	1	240（28）	25.8（95）[a]
	22	270（32）	57.8（82）
3	1	286（32）	77.2（78）[b]

a:3例ADA*陽性（ADAは各サイクルのDay 1に測定し、Day 8、15、22には測定せず）
b:1例ADA*陽性（ADAは各サイクルのDay 1に測定し、Day 8、15、22には測定せず）
C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：トラフ濃度、
NA=データなし
＊ADA（anti-drug antibody）：抗薬物抗体

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1)食事の影響

該当資料なし

2)併用薬の影響

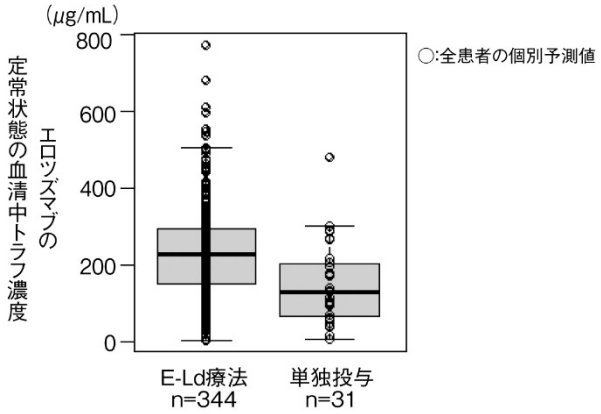
①Ldとの併用[24)]

臨床試験で本剤を投与し母集団薬物動態解析に含めた患者375例の併用薬の内訳は、単独投与31例(CA204011試験)、E-Ld療法344例(CA204004試験、CA204005試験及びCA204007試験)であった。

母集団薬物動態解析から、E-Ld療法を投与された患者では本剤のクリアランスが単独投与と比べおよそ35%低下することが示された。E-Ld療法施行患者の定常状態における曝露量は、単独投与を行った患者よりも高かった。単独投与の患者ではE-Ld療法施行患者より、$C_{min}SS^{*1}$が44%、$C_{max}SS^{*2}$が12%、$AUCSS^{*3}$が28%、$C_{avg}SS^{*4}$が29%低いと推定された。

＊1:定常状態の血清中トラフ濃度、＊2:定常状態の最高血清中濃度
＊3:定常状態の血清中濃度曲線下面積、＊4:定常状態の平均濃度

図Ⅶ-3. 併用薬の有無別曝露量推定値の分布



注:箱の上端及び下端は曝露量分布の75及び25パーセンタイル値、箱内の太線は中央値、ひげは1.5四分位範囲を表す。

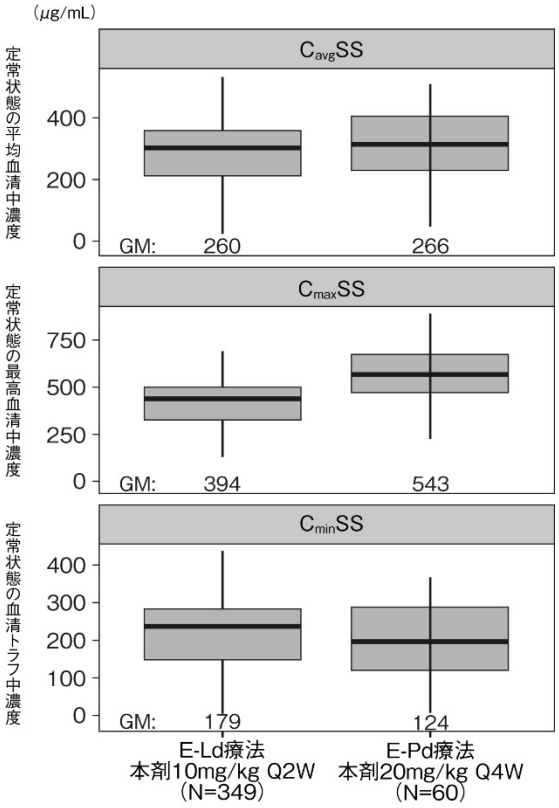
注)併用薬であるレナリドミド及びデキサメタゾンの詳細については、各薬剤の添付文書を参照のこと。

②Pdとの併用投与[25)]

Pdの併用投与は、末梢コンパートメントにおける標的介在性消失を顕著に減少させると考えられた。その結果、20mg/kg Q4W*1投与後の$C_{min}1$の幾何平均値は、Ldを併用投与した被験者と比較してPdを併用投与した被験者で10％高かった。しかし、定常状態における曝露量には影響が認められなかったことから、この影響は一過性であると考えられた。

Pdを併用投与した被験者に本剤20mg/kgをQ4W*1で投与したときの$C_{min}SS$の幾何平均値は、Ldを併用投与した被験者に本剤10mg/kgをQ2W*2で投与したときと比較して31％低く、$C_{max}SS$の幾何平均値は38％高くなった。一方、$C_{avg}SS$の幾何平均値は、本剤の10mg/kg Q2W投与時と20mg/kg Q4W*1投与時で同程度であると予測された。

図VII-4. エロツズマブ10mg/kg QW*3投与（サイクル1及び2）した後に10mg/kg Q2W*2（E-Ld）又は20mg/kg Q4W*1（E-Pd）投与（サイクル3以降）したときの併用投与群別のエロツズマブ曝露量の分布



注：箱は曝露量の分布範囲の中央値（太線）、25パーセンタイル値（下端）、75パーセンタイル値（上端）を示す。ひげは、箱の端から1.5×四分位範囲（第3四分位−第1四分位）のうち、データの最大又は最小の値までの範囲を表す。曝露量はポマリドミド+デキサメタゾン又はレナリドミド+デキサメタゾンを併用投与したPPK解析の全被験者（CA204004試験、CA204005試験、CA204007試験及びCA204125試験の被験者）の個別予測値に基づく。

＊1：4週毎1回投与、＊2：2週毎1回投与、＊3：1週毎1回投与

注）併用薬であるレナリドミド、ポマリドミド及びデキサメタゾンの詳細については、各薬剤の添付文書を参照のこと。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析により算出した。

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス[16)]

新たに診断された多発性骨髄腫もしくは再発又は難治性の多発性骨髄腫の患者8例を対象とした海外第1b相試験(CA204007試験)において、本剤10mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用投与したときの全身クリアランスは0.215mL/h/kgであった。

(5)分布容積[16)]

新たに診断された多発性骨髄腫もしくは再発又は難治性の多発性骨髄腫の患者8例を対象とした海外第1b相試験(CA204007試験)において、本剤10mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用投与したときの終末消失相の分布容積は59.4mL/kgであった。

(6)その他

該当資料なし

3.母集団(ポピュレーション)解析

【4試験での結果】[24, 26)]

本剤10又は20mg/kgが投与された多発性骨髄腫患者375例*(日本人患者37例を含む)の薬物動態データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。

＊:単独投与 31 例(CA204011 試験)及び E-Ld 療法 344 例(CA204004 試験、CA204005 試験及び CA204007 試験)

(1)解析方法

0 次吸収過程を持つ 2 コンパートメントモデルに、中央コンパートメントからの線形消失に並行する Michaelis-Menten 型消失過程、及び末梢コンパートメントからの標的介在性消失過程を加えたモデル

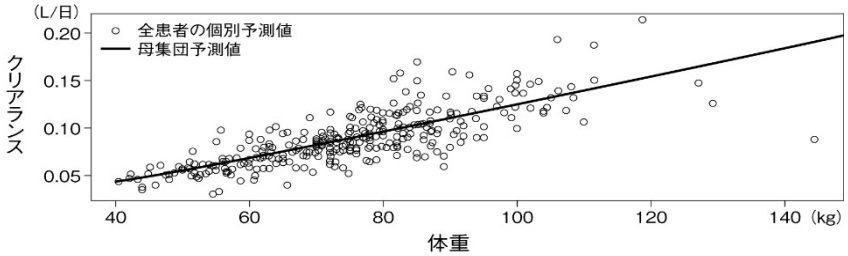
(2)パラメータ変動要因

本剤の薬物動態に有意な影響を及ぼす主な要因は、体重、併用薬、M 蛋白であった。

1)体重の影響

母集団薬物動態解析データセットに含まれる患者のベースラインの体重は40.5～150kg、平均体重は76.4kg、5及び95パーセンタイル値は51及び106kgであった。母集団薬物動態解析により、本剤のクリアランス及び中央コンパートメントの分布容積はいずれも体重の増加に伴って増加することが示された。体重と個々のクリアランス推定値との関係を下図に示す(図Ⅶ-5)。

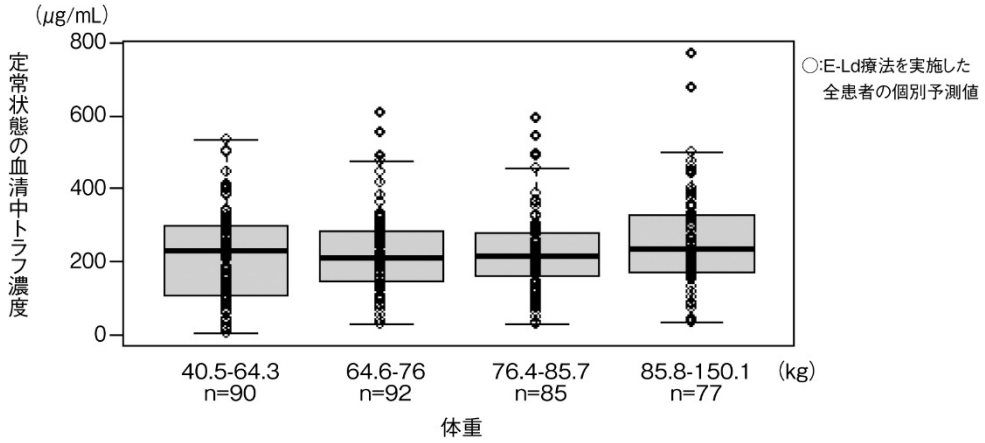
図Ⅶ-5. クリアランスとベースライン体重との関係



注：実線は体重に応じたクリアランスの標準値を示す。個々のパラメータ推定値は、レナリドミド＋デキサメタゾンを併用投与した全患者の個別予測値を用いて算出した。

E-Ld療法にて本剤10mg/kg投与後の曝露量を、モデルを用いてシミュレーションしたところ、体重に基づいて投与を行った場合、初回投与時及び定常状態のいずれにおいても、曝露量はほぼ体重に依存しないことが予測された（図Ⅶ-6）。これらの結果から、体重当たりの用量で本剤を投与することが適切であると考えられた。

図Ⅶ-6. 10mg/kg投与時の体重四分位数別曝露量（CA204004、CA204005、CA204007試験）



注：箱の上端及び下端は曝露量分布の75及び25パーセンタイル値、箱内の太線は中央値、ひげは1.5四分位範囲を表す。

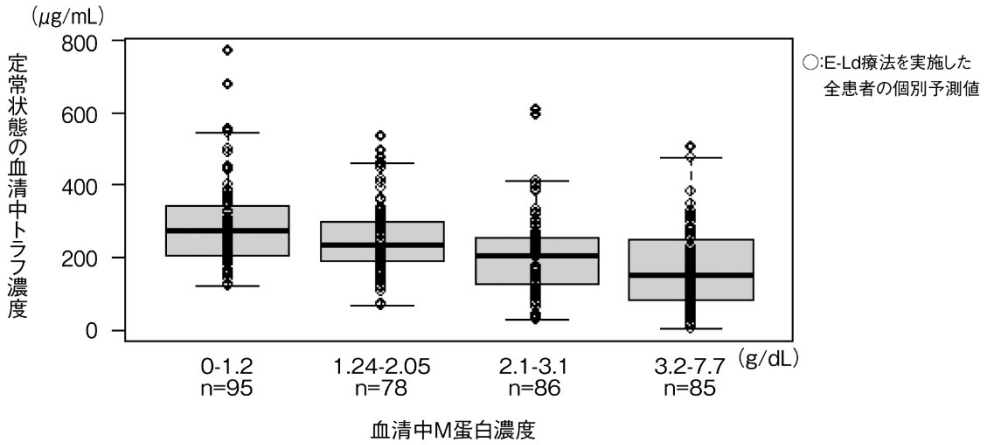
2）併用薬

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照

3）M蛋白

PPK解析の結果から、Michaelis-Menten型消失経路の最大速度（V_{MAX}）は、ベースラインの血清中M蛋白濃度の上昇に伴って増加することが明らかになり、曝露量が減少することが予測された。

図Ⅶ-7. 10mg/kg投与時の血清中M蛋白四分位別曝露量（CA204004、CA204005、CA204007試験）



注：箱の上端及び下端は曝露量分布の75及び25パーセンタイル値、箱内の太線は中央値、ひげは1.5四分位範囲を表す。

【5試験での結果】[25)]

日本人50例を含む440例*の多発性骨髄腫患者に本剤を点滴静注したときの薬物動態データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。

＊:PPK解析は、5試験［CA204005試験（第1相）、CA204007試験（第1b相）、CA204011試験（第2相）、CA204125試験（第2相）及びCA204004試験（第3相）］から得られたデータを用いて実施した。

(1)解析方法

0次吸収過程を持つ2コンパートメントモデルに、中央コンパートメントからの線形消失に並行するMichaelis-Menten型消失過程、及び末梢コンパートメントからの標的介在性消失過程を加えたモデル

(2)パラメータ変動要因

PPK解析の結果、本剤のCL（クリアランス）は、高体重の被験者で高く、V_{MAX}（Michaelis-Menten型消失過程の最大速度）は血清中M蛋白濃度が高い被験者で増加した。また、kint（末梢コンパートメントからの標的介在性消失速度定数）はLdの併用投与に比べ、Pdの併用投与により減少すると考えられた。

1)体重の影響

PPK解析対象被験者のベースラインの体重の平均値は75.6kg、5及び95パーセンタイル値は50.6kg及び105kgであった。PPK解析により、本剤のCL及びV_Cはベースラインの体重の増加に伴って増加することが示唆された。

体重 75kg の被験者と比較して体重 50.6kg の被験者ではクリアランスが約 41％小さく、体重 105kg の被験者では 55％大きかった。そのため、体重当たりの用量を用いることで、個体間変動を最小限に抑え、すべての体重において同程度の曝露量が得られると考えられる。

2)併用薬

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1.(4)食事・併用薬の影響」の項参照

3)M蛋白

PPKモデルでは、V_{MAX}が血清中M蛋白濃度に依存しており、血清中M蛋白濃度の上昇に伴ってV_{MAX}は上昇し、全身クリアランスが増加した。

4. 吸収

該当しない

＜参考＞

本剤の投与経路は静脈内のみであるため、吸収試験は実施しなかった。

5. 分布

該当資料なし

＜参考＞(アカゲザル)[27)]

「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」（薬食審査発0323第1号、平成24年3月23日、ICH S6(R1)ガイドライン）に基づき、動物を用いた本剤の分布試験を行わなかった。しかしながら、アカゲザルに本剤を単回投与したときの分布容積は46.3～61.5mL/kgであったことから、本剤は血管内に分布することが示唆された。

(1)血液―脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液―胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

本剤はIgG1モノクローナル抗体である。本サブタイプのIgGは、FcRn受容体を介してヒト胎盤関門を通過することが知られており、胎児は特に妊娠の後期に本剤に直接的に曝露される可能性がある[28)]。

本剤が胎児の発生に及ぼす影響の評価は行っていないが、SLAMF7欠損マウスにおいて発生への影響が特に認められていない。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞

ヒトにおいて母乳中の抗体は出生児の血中に実質的に移行しないことが知られており、母乳中に分泌される免疫グロブリンの大部分は主に腸内の感染を予防するIgAである[29)]。したがって、IgGである本剤が母乳由来で出生児の血中に移行する量は著しく低く、リンパ球減少症を引き起こすことはないと考えられる。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

(6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

該当資料なし

＜参考＞

「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」（薬食審査発0323第1号、平成24年3月23日、ICH S6（R1）ガイドライン）に基づき、動物を用いた本剤の代謝試験を行わなかった。しかしながら、モノクローナル抗体である本剤は、*in vivo*でチトクロームP450（CYP）酵素に依存しない生化学的経路を介して、小さなペプチド及び個々のアミノ酸へと分解されると考えられた。

（1）代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

（2）代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

（3）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（4）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

＜参考＞

「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」（薬食審査発0323第1号、平成24年3月23日、ICH S6（R1）ガイドライン）に基づき、動物を用いたエロツズマブのマスバランス試験は行わなかった。

本剤のようなモノクローナル抗体は、内因性蛋白質と同様にペプチドやアミノ酸に分解された後に排泄されると考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

＜参考＞

血液透析前後で血清中本剤濃度に明確な差異は認められていない[16)]。

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者 (2) 腎機能障害患者」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

（1）肝機能障害患者[24)]

本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、他の抗体と同様、主に非特異的な細網内皮経路や標的介在性の経路により消失すると考えられる。よって本剤の主要な消失経路はこのような非特異的経路であり、肝CYP系酵素によって代謝されることはないため、肝機能障害が本剤のPKに有意な影響を及ぼす可能性は低く、肝機能障害患者を対象とした本剤のPK試験は実施しなかった。

(2)腎機能障害患者(海外第1b相試験:CA204007試験)[16)]

海外第1b相試験(CA204007試験)において成人の多発性骨髄腫患者で腎機能が正常(CrCL 90mL/min以上)な患者8例、血液透析を必要としない重度腎機能障害(CrCL 30mL/min未満)の患者7例及び血液透析を必要とする末期腎不全(CrCL 30mL/min未満)の患者8例について、本剤10mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用投与したときの本剤の薬物動態を評価した結果、腎機能が正常な患者と、重度腎機能障害及び末期腎不全患者との間に、臨床的に重要な薬物動態の違いは認められなかった。

また、血液透析が本剤のPKに及ぼす影響を検討することを目的として、血液透析を必要とする末期腎不全患者群において、第1サイクル第1日目の投与24時間後に行われた血液透析の実施前後の血清中本剤濃度が測定された。その結果、血液透析実施前及び実施後における血清中本剤濃度(幾何平均値(変動係数%))は、それぞれ147(32)及び167(34)μg/mLであり、血液透析前後で血清中本剤濃度に明確な差異は認められなかった。

方法:本剤をレナリドミド及びデキサメタゾンと併用したときの薬物動態パラメータをCockcroft-Gault式によるCrCLに基づく腎機能別に血清中の本剤の濃度プロファイルより評価した。

治療スケジュール:

投与サイクル (1サイクル=28日間)	サイクル1及びサイクル2				サイクル3以降			
投与日	1日目	8日目	15日目	22日目	1日目	8日目	15日目	22日目
本剤 静脈内投与	10又は 20mg/kg	10又は 20mg/kg	10又は 20mg/kg	10又は 20mg/kg	10又は 20mg/kg	−	10又は 20mg/kg	−
レナリドミド 経口投与	1日1回25mgを21日間投与後、 7日間休薬する。				1日1回25mgを21日間投与後、 7日間休薬する。			
デキサメタゾン 経口投与	28mg	28mg	28mg	28mg	28mg	40mg	28mg	40mg
静脈内投与	8mg	8mg	8mg	8mg	8mg	−	8mg	−

結果:薬物動態パラメータ(C_{max}、AUC(0-T)*1、AUC(INF)*2)について、腎機能が正常な患者と、重度腎機能障害及び末期腎不全患者との間に統計学的有意差は認められなかった*3。

*1:投与0時間から最終定量可能時間までの血清中濃度時間曲線下面積

*2:投与0時間から無限時間までの血清中濃度曲線下面積

*3:対数変換した薬物動態パラメータに対する腎機能の群を因子とする分散分析

表Ⅶ-3. Cockcroft-Gault式によるCrCLに基づく腎機能別の本剤の薬物動態パラメータの解析結果(第1サイクルの1日目)

腎機能別対象群	幾何調整平均値(90%信頼区間)		
	C_{max} (μg/mL)	AUC(0-T) (μg・h/mL)	AUC(INF) (μg・h/mL)
正常な腎機能患者 (n=8)	217(192, 245)	39559(32635, 47953)	46401(36221, 59442)
重度腎機能障害患者 (n=7)	226(198, 257)	50080(40769, 61518)	60225(46238, 78522)
末期腎不全患者 (n=8)	218(193, 246)	45937(37896, 55684)	51227(39310, 66756)
重度腎機能障害患者 vs 正常な腎機能患者(%)	104(87.0, 125) p=0.704*	127(95.5, 168) p=0.164*	130(90.4, 187) p=0.228*
末期腎不全患者 vs 正常な腎機能患者(%)	100(84.5, 119) p=0.965*	116(88.5, 152) p=0.355*	110(76.8, 159) p=0.642*

*対数変換したCmax、AUC(0-T)及びAUC(INF)について、腎機能の群を因子とする分散分析を行った。

注)本剤の再発又は難治性の多発性骨髄腫に対して承認されている用法及び用量は「レナリドミド及びデキサメタゾン併用:通常、成人にはエロツズマブ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、3サイクル以降は2週間間隔で2回(1、15日目)点滴静注する。ポマリドミド及びデキサメタゾン併用:通常、成人にはエロツズマブ(遺伝子組換え)として、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1回10mg/kgを1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、3サイクル以降は1回20mg/kgを4週間間隔(1日目)で点滴静注する。」である。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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。

（解説）

患者の安全性確保並びに適正使用の観点から、一般的な抗造血器悪性腫瘍剤の記載に準じて設定した。

本剤の使用に際しては、治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があるため、本剤についての十分な知識とがん化学療法の経験を持つ医師が使用すべきと考え注意喚起した。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性と危険性について十分に説明し、理解を得た上で同意を得る必要があるため注意喚起した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2. 1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9. 5参照]

（解説）

2.1 本剤の成分に対して、過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があるため、薬剤を使用する上での一般的な注意として設定した。

2.2 本剤がヒトSLAMF7特異的で動物実験が実施できないため、生殖発生毒性試験を実施していない。また臨床において妊婦又は妊娠している可能性のある女性への使用経験がなく、本剤の生殖発生毒性のリスクは不明であることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8. 1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は、重度のinfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reactionは、本剤の初回投与時に多く報告されているが、2回目以降の本剤投与時にもあらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。[7. 3、7. 5、11. 1. 1参照]

8. 2 リンパ球減少等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11. 1. 3参照]

(解説)

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあり、緊急時に十分な対応のできる準備を行う必要があることから、これまでの臨床試験におけるinfusion reaction発生時の対処法を参考に設定した。併せてinfusion reactionの発現状況を記載し、注意喚起した。

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照。

8.2 国際共同第3相試験(CA204004試験[10, 11])でリンパ球減少等が報告されていることから、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分観察するよう注意喚起するために設定した。

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊を行うよう指導すること。[9. 5参照]

(解説)

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立しておらず、男性の受胎能への影響も不明であり、動物の生殖発生毒性試験は実施していないため設定した。

＜参考:避妊期間の目安＞

男性の避妊期間は本剤のwashout期間の90日と精子のターンオーバー周期である90日を併せて180日

女性の避妊期間はwashout期間と排卵周期である30日を併せて120日

(5)妊婦

9.5 妊婦
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。生殖発生毒性試験は実施されていない(本剤がヒトSLAMF7特異的で動物実験が実施できないため)。[2.2、9.4参照]

(解説)
「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 6.(4)生殖能を有する者」の項参照

(6)授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

(解説)
本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られており、本剤も移行する可能性があることから設定した。

(7)小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)
本剤の低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児への使用経験はなく、安全性は確立されていないことから設定した。

(8)高齢者

9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)
高齢者への投与にあたっての一般的な注意として薬発第607号(平成9年4月25日付)に基づき設定した。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11. 1 重大な副作用

11. 1. 1 Infusion reaction(42.9%)

発熱、悪寒、高血圧等のinfusion reactionがあらわれることがある。異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7. 3、7. 5、7. 6、8. 1参照]

11. 1. 2 感染症

肺炎(7.9%)等の重篤な感染症があらわれることがある。

11. 1. 3 リンパ球減少(9.8%)

[8. 2参照]

11. 1. 4 間質性肺疾患(0.8%)

(解説)

重大な副作用の発現率は、国際共同第3相試験(CA204004試験[10,11])及び国際共同第2相試験(CA204125試験[12, 13])の結果を併せて算出し、記載した。

11. 1. 1 本剤の臨床試験において、infusion reaction*の発現割合が高く、重度(Grade 3以上)のinfusion reactionが確認されていることから設定した。

Infusion reactionの副作用の発現率は、国際共同第3相試験(CA204004試験[10,11])では、本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン併用群において46.9%(149/318例)に認められ、そのうちGrade 3以上は5.0%(16/318例)であった。さらに、日本人部分集団では、infusion reactionは45.2%(14/31例)に認められ、Grade 3以上は認められなかった。また、国際共同第2相試験(CA204125試験[12, 13])では、本剤、ポマリドミド及びデキサメタゾン併用群において21.7%(13/60例)にinfusion reaction発現が認められ、そのうちGrade 3以上は1.7%(1/60例)であった。さらに、日本人部分集団では、infusion reaction は15.4%(2/13例)に認められ、Grade 3以上は認められなかった。なお、infusion reactionを軽減するため、本剤投与前に前投薬**を投与した。

Infusion reaction発現時の本剤の投与については、「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

[補足]国際共同第3相試験(CA204004試験[10,11])において治験担当医師により本剤の注入と関連があると判断された事象をinfusion reactionとした場合、全Gradeのinfusion reactionは10.4%(33/318例)、Grade 3以上のinfusion reactionは1.3%(4/318例)であった。

また、国際共同第2相試験(CA204125試験[12, 13])において治験担当医師により本剤の注入と関連があると判断された事象をinfusion reactionとした場合、全Gradeのinfusion reactionは3.3%(2/60例)、Grade 2のinfusion reactionは1.7%(1/60例)であり、Grade 3以上は認められなかった。

*:次頁の副作用のうち、本剤投与開始日又はその翌日に発現した副作用をinfusion reactionとして集計した。

＊＊:開発初期の海外第1相試験では、前投薬投与が規定されておらず、半数以上の患者でinfusion reactionが発現し、Grade 3のinfusion reactionも認められたことから、開発後期の臨床試験では前投薬が規定された。「Ⅴ. 治療に関する項目 4.用法及び用量に関連する注意」の項参照。

表Ⅷ-1. Infusion reactionとして集計した事象

カテゴリー	事象名
感染症および寄生虫症	膿疱性皮疹
免疫系障害	アレルギー性浮腫、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック、薬物過敏症、透析膜反応、過敏症、1型過敏症、2型過敏症、4型過敏症
神経系障害	浮動性めまい、頭痛、失神、味覚異常、振戦
眼障害	眼窩周囲浮腫、眼球浮腫、眼部腫脹、眼瞼浮腫、霧視
心臓障害	心筋梗塞、動悸、徐脈、心停止、急性心不全、心肺停止、心肺機能窮迫、心血管不全、洞性頻脈、頻脈、コーニス症候群、うっ血性心不全
血管障害	循環虚脱、拡張期低血圧、潮紅、ほてり、ショック、低血圧、血管炎、高血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸不全、アレルギー性咳嗽、アレルギー性呼吸症状、無呼吸、口腔咽頭痙攣、口腔咽頭腫脹、咽頭浮腫、気管支浮腫、気管支痙攣、息詰まり感、咳嗽、発声障害、呼吸困難、呼吸停止、呼吸窮迫、呼吸不全、可逆性気道閉塞、くしゃみ、上気道性喘鳴、頻呼吸、咽喉刺激感、咽喉絞扼感、過換気、低酸素症、喉頭障害による呼吸困難、喉頭浮腫、喉頭痙攣、喉頭気管浮腫、気管浮腫、上気道閉塞、喘鳴
胃腸障害	口唇浮腫、口唇腫脹、悪心、口腔浮腫、舌腫脹、舌浮腫、嘔吐、消化不良、下痢
皮膚および皮下組織障害	血管浮腫、そう痒症、口周囲浮腫、紅斑、固定薬疹、全身紅斑、アレルギー性そう痒症、全身性そう痒症、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、斑水疱性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚反応、皮膚腫脹、顔面腫脹、多汗症、蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、血管炎性皮疹
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛
一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫、胸部不快感、悪寒、顔面浮腫、発熱、異物感、腫脹、異常高熱、インフルエンザ様疾患、無力症、胸痛、冷感
臨床検査	血圧低下、拡張期血圧低下、血圧測定不能、酸素飽和度低下、収縮期血圧低下、心拍数増加、呼吸数増加
傷害、中毒および処置合併症	注入に伴う反応、気管閉塞

MedDRA Ver.20.1にて集計

表Ⅷ-2. 国際共同第3相試験（CA204004試験[11)]）及び国際共同第2相試験（CA2040125試験[13)]）の統合解析における Grade別infusion reaction副作用発現症例一覧

例数（%）

器官別大分類 副作用名*	全症例 N=378（日本人44例含む）		日本人 N=44	
	全Grade**	Grade 3-4	全Grade**	Grade 3-4
副作用発現症例数	162(42.9)	17(4.5)	16(36.4)	0
免疫系障害	3(0.8)	0	0	0
過敏症	3(0.8)	0	0	0
神経系障害	43(11.4)	1(0.3)	5(11.4)	0
振戦	15(4.0)	1(0.3)	0	0
味覚異常	12(3.2)	0	3(6.8)	0
浮動性めまい	11(2.9)	0	0	0
頭痛	8(2.1)	0	2(4.5)	0
眼障害	11(2.9)	1(0.3)	1(2.3)	0
霧視	9(2.4)	1(0.3)	1(2.3)	0
眼球浮腫	1(0.3)	0	0	0
眼瞼浮腫	1(0.3)	0	0	0
心臓障害	5(1.3)	1(0.3)	0	0
動悸	3(0.8)	0	0	0
徐脈	1(0.3)	0	0	0
うっ血性心不全	1(0.3)	1(0.3)	0	0
血管障害	21(5.6)	1(0.3)	3(6.8)	0
高血圧	11(2.9)	1(0.3)	0	0
潮紅	7(1.9)	0	0	0
ほてり	4(1.1)	0	3(6.8)	0
低血圧	1(0.3)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26(6.9)	0	2(4.5)	0
発声困難	12(3.2)	0	2(4.5)	0
呼吸困難	9(2.4)	0	0	0
咳嗽	5(1.3)	0	0	0
喘鳴	1(0.3)	0	0	0
胃腸障害	60(15.9)	6(1.6)	1(2.3)	0
下痢	36(9.5)	5(1.3)	1(2.3)	0
悪心	23(6.1)	1(0.3)	0	0
消化不良	11(2.9)	0	0	0
嘔吐	3(0.8)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	35(9.3)	0	7(15.9)	0
そう痒症	12(3.2)	0	1(2.3)	0
発疹	9(2.4)	0	4(9.1)	0
多汗症	7(1.9)	0	0	0
紅斑	5(1.3)	0	0	0
蕁麻疹	3(0.8)	0	1(2.3)	0
顔面腫脹	2(0.5)	0	0	0
全身性皮疹	1(0.3)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1(0.3)	0	1(2.3)	0
そう痒性皮疹	1(0.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3(0.8)	0	0	0
筋肉痛	3(0.8)	0	0	0

＊:MedDRA Ver. 20.1
＊＊:CTCAE Ver. 3.0

例数(%)

器官別大分類 副作用名*	全症例 N=378(日本人44例含む)		日本人 N=44	
	全Grade**	Grade 3-4	全Grade**	Grade 3-4
一般・全身障害および投与部位の状態	68(18.0)	7(1.9)	9(20.5)	0
無力症	35(9.3)	5(1.3)	1(2.3)	0
発熱	25(6.6)	0	8(18.2)	0
悪寒	7(1.9)	0	2(4.5)	0
浮腫	4(1.1)	0	0	0
胸部不快感	3(0.8)	0	1(2.3)	0
胸痛	1(0.3)	1(0.3)	0	0
顔面浮腫	1(0.3)	0	0	0
冷感	1(0.3)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1(0.3)	1(0.3)	0	0
異物感	1(0.3)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4(1.1)	0	0	0
注入に伴う反応	4(1.1)	0	0	0

＊:MedDRA Ver. 20.1
＊＊:CTCAE Ver. 3.0

11. 1. 2 国際共同第3相試験(CA204004試験[10, 11])において、感染症は、有害事象として、本剤投与群で81.4%(259/318例)、対照群で74.4%(236/317例)、そのうちGrade 3以上は、本剤投与群で30.5%(97/318例)、対照群で26.5%(84/317例)発現しており、本剤投与群で感染症の発現割合が高く、肺炎等の重篤な感染症も報告されているため、感染症の発現には十分注意し、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行う必要があることから設定した。
国際共同第2相試験(CA204125試験[12, 13])において、感染症は、有害事象として、本剤投与群で65.0%(39/60例)、対照群で65.5%(36/55例)発現しており、そのうち、Grade 3以上は、本剤投与群で18.3%(11/60例)、対照群で25.5%(14/55例)であった。

11. 1. 3 国際共同第3相試験(CA204004試験[10, 11])において、リンパ球減少*の副作用は、本剤投与群で9.7%(31/318例)、Grade 3以上は6.9%(22/318例)発現していることから、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液学的検査を行い、リンパ球減少の発現には十分注意し、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行う必要があることから設定した。
国際共同第2相試験(CA204125試験[12, 13])において、リンパ球減少**は、本剤投与群で10.0%(6/60例)、Grade 3以上は8.3%(5/60例)発現していた。
「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

＊:リンパ球減少は、MedDRA PT(MedDRA Ver. 17.0)の「リンパ球減少症」及び「リンパ球数減少」として集計した。
＊＊:リンパ球減少は、MedDRA PT(MedDRA Ver.20.1)の「リンパ球減少症」として集計した(CA204125試験[12, 13]において、MedDRA PTの「リンパ球数減少」に該当する事象はなかったため)。

11. 1. 4 国際共同第3相試験(CA204004試験[10, 11])において、間質性肺疾患の副作用は、本剤投与群で0.9%(3/318例)、Grade 3以上は、0.3%(1/318例)認められたが、対照群と差異は認められていない。しかしながら、現在進行中の国内臨床試験(CA204116試験)にて、本剤投与群で1例の間質性肺疾患による死亡例が認められたことから注意喚起した。
国際共同第2相試験(CA204125試験[12, 13])においては間質性肺疾患の発現は認められなかった。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
全身	疲労(25.9%)、末梢性浮腫、発熱、無力症	胸痛
消化器	下痢、便秘、悪心	
免疫系		過敏症
血液	好中球減少(27.2%)、血小板減少、貧血	
眼		白内障
精神・神経系	不眠症	気分変化、感覚鈍麻
感染症		帯状疱疹、鼻咽頭炎、上気道感染
代謝	高血糖	
皮膚		寝汗
筋骨格	筋痙縮	
呼吸器		咳嗽、湿性咳嗽
その他		体重減少、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌

(解説)

11.2 本項目には、国際共同第3相試験(CA204004試験[10, 11])及び国際共同第2相試験(CA204125試験[12, 13])を併せた結果において、発現頻度が10%以上の副作用に加え、白内障、二次性悪性腫瘍(皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌)及び本剤のCCDS*に記載されている副作用を記載した。

*CCDS(Company Core Data Sheet:企業中核データシート)

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤のCCDSはアメリカのブリストル・マイヤーズ スクイブ社で作成されている。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ-3. 国際共同第3相試験（CA204004試験[10, 11]）における副作用発現状況一覧（承認時）

例数（%）

器官別大分類 副作用名*	試験全体（E-Ld群） N=318			日本人（E-Ld群） N=31	
	全Grade**	Grade 3-4	Grade 5	全Grade**	Grade 3-4
副作用発現症例数	293(92.1)	196(61.6)	4(1.3)	30(96.8)	23(74.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	180(56.6)	37(11.6)	0	20(64.5)	1(3.2)
疲労	92(28.9)	20(6.3)	0	1(3.2)	0
末梢性浮腫	46(14.5)	2(0.6)	0	7(22.6)	0
発熱	40(12.6)	2(0.6)	0	10(32.3)	0
無力症	37(11.6)	11(3.5)	0	1(3.2)	0
倦怠感	11(3.5)	3(0.9)	0	5(16.1)	0
悪寒	8(2.5)	0	0	2(6.5)	0
疼痛	3(0.9)	2(0.6)	0	0	0
浮腫	3(0.9)	0	0	0	0
胸痛	2(0.6)	1(0.3)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2(0.6)	1(0.3)	0	0	0
胸部不快感	2(0.6)	0	0	0	0
顔面浮腫	2(0.6)	0	0	0	0
全身健康状態低下	2(0.6)	0	0	0	0
局所腫脹	2(0.6)	0	0	0	0
全身性浮腫	1(0.3)	1(0.3)	0	1(3.2)	1(3.2)
粘膜出血	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
冷感	1(0.3)	0	0	0	0
びくびく感	1(0.3)	0	0	0	0
歩行障害	1(0.3)	0	0	0	0
治癒不良	1(0.3)	0	0	0	0
異物感	1(0.3)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	145(45.6)	101(31.8)	0	16(51.6)	12(38.7)
好中球減少症	86(27.0)	66(20.8)	0	9(29.0)	7(22.6)
血小板減少症	56(17.6)	28(8.8)	0	3(9.7)	1(3.2)
貧血	48(15.1)	15(4.7)	0	6(19.4)	2(6.5)
リンパ球減少症	30(9.4)	22(6.9)	0	5(16.1)	5(16.1)
白血球減少症	19(6.0)	9(2.8)	0	2(6.5)	2(6.5)
発熱性好中球減少症	6(1.9)	3(0.9)	0	0	0
好酸球増加症	2(0.6)	1(0.3)	0	1(3.2)	0
汎血球減少症	2(0.6)	1(0.3)	0	0	0
顆粒球減少症	1(0.3)	0	0	0	0
血液毒性	1(0.3)	0	0	0	0
単球増加症	1(0.3)	0	0	0	0
胃腸障害	140(44.0)	18(5.7)	0	13(41.9)	1(3.2)
下痢	59(18.6)	12(3.8)	0	2(6.5)	0
便秘	46(14.5)	2(0.6)	0	8(25.8)	0
悪心	39(12.3)	2(0.6)	0	1(3.2)	0
口内炎	15(4.7)	0	0	2(6.5)	0
消化不良	15(4.7)	0	0	0	0
嘔吐	14(4.4)	1(0.3)	0	2(6.5)	0
上腹部痛	9(2.8)	1(0.3)	0	0	0
腹痛	7(2.2)	0	0	0	0
口内乾燥	5(1.6)	0	0	0	0

＊:MedDRA Ver. 17.0
＊＊:CTCAE Ver. 3.0

注:日本人（E-Ld群）にGrade 5の副作用は発現しなかった。

例数(%)

器官別大分類 副作用名*	試験全体(E-Ld群) N=318			日本人(E-Ld群) N=31	
	全Grade**	Grade 3-4	Grade 5	全Grade**	Grade 3-4
放屁	5(1.6)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	4(1.3)	0	0	0	0
胃炎	2(0.6)	0	0	1(3.2)	0
腹部膨満	2(0.6)	0	0	0	0
腹部不快感	2(0.6)	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	2(0.6)	0	0	0	0
直腸出血	2(0.6)	0	0	0	0
舌苔	2(0.6)	0	0	0	0
大腸炎	1(0.3)	1(0.3)	0	1(3.2)	1(3.2)
急性膵炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
アフタ性口内炎	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
萎縮性胃炎	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
歯肉腫脹	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
嚥下障害	1(0.3)	0	0	0	0
小腸炎	1(0.3)	0	0	0	0
胃腸障害	1(0.3)	0	0	0	0
消化器痛	1(0.3)	0	0	0	0
下腹部痛	1(0.3)	0	0	0	0
唾液欠乏	1(0.3)	0	0	0	0
びらん性胃炎	1(0.3)	0	0	0	0
消化管運動障害	1(0.3)	0	0	0	0
歯肉の炎症	1(0.3)	0	0	0	0
血便排泄	1(0.3)	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	1(0.3)	0	0	0	0
口唇腫脹	1(0.3)	0	0	0	0
食道痛	1(0.3)	0	0	0	0
口腔内痛	1(0.3)	0	0	0	0
歯の脱落	1(0.3)	0	0	0	0
神経系障害	116(36.5)	18(5.7)	0	18(58.1)	3(9.7)
末梢性ニューロパチー	23(7.2)	5(1.6)	0	3(9.7)	0
味覚異常	21(6.6)	0	0	6(19.4)	0
振戦	16(5.0)	2(0.6)	0	0	0
頭痛	15(4.7)	1(0.3)	0	3(9.7)	0
浮動性めまい	15(4.7)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	13(4.1)	3(0.9)	0	3(9.7)	1(3.2)
錯感覚	13(4.1)	0	0	0	0
感覚鈍麻	8(2.5)	0	0	4(12.9)	0
記憶障害	5(1.6)	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	4(1.3)	2(0.6)	0	1(3.2)	0
傾眠	4(1.3)	1(0.3)	0	2(6.5)	1(3.2)
嗜眠	3(0.9)	1(0.3)	0	0	0
多発ニューロパチー	3(0.9)	0	0	0	0
反射消失	2(0.6)	0	0	0	0
局在性痙攣	2(0.6)	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	1(0.3)	1(0.3)	0	1(3.2)	1(3.2)
脳梗塞	1(0.3)	1(0.3)	0	1(3.2)	1(3.2)
脳血管発作	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
視神経炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0

＊:MedDRA Ver. 17.0
＊＊:CTCAE Ver. 3.0

例数(%)

器官別大分類 副作用名*	試験全体(E-Ld群) N=318			日本人(E-Ld群) N=31	
	全Grade**	Grade 3-4	Grade 5	全Grade**	Grade 3-4
失神	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
認知症	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
健忘	1(0.3)	0	0	0	0
神経痛	1(0.3)	0	0	0	0
味覚消失	1(0.3)	0	0	0	0
認知障害	1(0.3)	0	0	0	0
体位性めまい	1(0.3)	0	0	0	0
異常感覚	1(0.3)	0	0	0	0
ジスキネジア	1(0.3)	0	0	0	0
反射減弱	1(0.3)	0	0	0	0
筋緊張低下	1(0.3)	0	0	0	0
片頭痛	1(0.3)	0	0	0	0
感覚消失	1(0.3)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	99(31.1)	42(13.2)	2(0.6)	18(58.1)	11(35.5)
肺炎	22(6.9)	17(5.3)	0	9(29.0)	6(19.4)
気管支炎	12(3.8)	1(0.3)	0	3(9.7)	0
気道感染	11(3.5)	5(1.6)	0	0	0
鼻咽頭炎	11(3.5)	0	0	4(12.9)	0
上気道感染	10(3.1)	1(0.3)	0	0	0
口腔ヘルペス	8(2.5)	0	0	0	0
副鼻腔炎	7(2.2)	1(0.3)	0	0	0
帯状疱疹	6(1.9)	2(0.6)	0	1(3.2)	0
下気道感染	6(1.9)	1(0.3)	1(0.3)	0	0
肺感染	4(1.3)	1(0.3)	0	0	0
鼻炎	4(1.3)	0	0	0	0
蜂巣炎	3(0.9)	1(0.3)	0	1(3.2)	0
敗血症	2(0.6)	2(0.6)	0	1(3.2)	1(3.2)
肺炎球菌性肺炎	2(0.6)	2(0.6)	0	1(3.2)	1(3.2)
感染	2(0.6)	2(0.6)	0	0	0
大葉性肺炎	2(0.6)	1(0.3)	0	1(3.2)	1(3.2)
インフルエンザ	2(0.6)	0	1(0.3)	1(3.2)	0
膀胱炎	2(0.6)	0	0	2(6.5)	0
口腔カンジダ症	2(0.6)	0	0	2(6.5)	0
咽頭炎	2(0.6)	0	0	1(3.2)	0
尿路感染	2(0.6)	0	0	0	0
結膜炎	2(0.6)	0	0	0	0
副鼻腔気管支炎	2(0.6)	0	0	0	0
ウイルス感染	2(0.6)	0	0	0	0
気管支肺炎	1(0.3)	1(0.3)	0	1(3.2)	1(3.2)
感染性腸炎	1(0.3)	1(0.3)	0	1(3.2)	1(3.2)
腎盂腎炎	1(0.3)	1(0.3)	0	1(3.2)	1(3.2)
胃腸炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
好中球減少性敗血症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
骨髄炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
異型肺炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
脳アスペルギルス症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0

＊:MedDRA Ver. 17.0
＊＊:CTCAE Ver. 3.0

例数(%)

器官別大分類 副作用名*	試験全体(E-Ld群) N=318			日本人(E-Ld群) N=31	
	全Grade**	Grade 3-4	Grade 5	全Grade**	Grade 3-4
肺炎球菌性敗血症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
RSウイルス感染	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
細菌性尿路感染	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
尿路性敗血症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
ウイルス性下痢	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
非定型マイコバクテリア感染	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
単純ヘルペス	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
手白癬	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
口腔真菌感染	1(0.3)	0	0	0	0
カンジダ感染	1(0.3)	0	0	0	0
毛包炎	1(0.3)	0	0	0	0
せつ	1(0.3)	0	0	0	0
陰部ヘルペス	1(0.3)	0	0	0	0
真菌性耳感染	1(0.3)	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	1(0.3)	0	0	0	0
性器感染	1(0.3)	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1(0.3)	0	0	0	0
喉頭炎	1(0.3)	0	0	0	0
粘膜感染	1(0.3)	0	0	0	0
口腔感染	1(0.3)	0	0	0	0
口腔ウイルス感染	1(0.3)	0	0	0	0
外耳炎	1(0.3)	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1(0.3)	0	0	0	0
気管炎	1(0.3)	0	0	0	0
水痘	1(0.3)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	97(30.5)	33(10.4)	0	11(35.5)	6(19.4)
高血糖	44(13.8)	20(6.3)	0	3(9.7)	2(6.5)
食欲減退	29(9.1)	3(0.9)	0	3(9.7)	1(3.2)
低カリウム血症	13(4.1)	4(1.3)	0	1(3.2)	1(3.2)
低マグネシウム血症	7(2.2)	0	0	0	0
低リン酸血症	6(1.9)	3(0.9)	0	0	0
糖尿病	5(1.6)	2(0.6)	0	3(9.7)	2(6.5)
脱水	5(1.6)	1(0.3)	0	1(3.2)	0
低カルシウム血症	4(1.3)	0	0	1(3.2)	0
低アルブミン血症	3(0.9)	0	0	1(3.2)	0
低ナトリウム血症	2(0.6)	1(0.3)	0	2(6.5)	1(3.2)
耐糖能障害	2(0.6)	0	0	0	0
体液貯留	2(0.6)	0	0	0	0
高尿酸血症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
高カリウム血症	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
食欲亢進	1(0.3)	0	0	0	0
食欲障害	1(0.3)	0	0	0	0
栄養障害	1(0.3)	0	0	0	0
ビタミンB12欠乏	1(0.3)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	83(26.1)	10(3.1)	0	7(22.6)	1(3.2)
筋痙縮	52(16.4)	0	0	5(16.1)	0
筋力低下	16(5.0)	4(1.3)	0	2(6.5)	1(3.2)
四肢痛	8(2.5)	1(0.3)	0	0	0

＊:MedDRA Ver. 17.0
＊＊:CTCAE Ver. 3.0

例数(%)

器官別大分類 副作用名*	試験全体(E-Ld群) N=318			日本人(E-Ld群) N=31	
	全Grade**	Grade 3-4	Grade 5	全Grade**	Grade 3-4
ミオパチー	7(2.2)	2(0.6)	0	0	0
筋肉痛	5(1.6)	0	0	0	0
筋骨格痛	4(1.3)	1(0.3)	0	0	0
骨痛	4(1.3)	0	0	0	0
関節痛	2(0.6)	1(0.3)	0	1(3.2)	0
骨壊死	2(0.6)	1(0.3)	0	1(3.2)	0
背部痛	2(0.6)	0	0	0	0
筋骨格硬直	2(0.6)	0	0	0	0
関節腫脹	1(0.3)	0	0	0	0
四肢不快感	1(0.3)	0	0	0	0
筋緊張	1(0.3)	0	0	0	0
筋萎縮症	1(0.3)	0	0	0	0
関節炎	1(0.3)	0	0	0	0
筋攣縮	1(0.3)	0	0	0	0
重感	1(0.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	83(26.1)	6(1.9)	0	14(45.2)	0
発疹	24(7.5)	1(0.3)	0	8(25.8)	0
そう痒症	13(4.1)	0	0	1(3.2)	0
多汗症	13(4.1)	0	0	0	0
寝汗	10(3.1)	0	0	0	0
蕁麻疹	7(2.2)	0	0	3(9.7)	0
紅斑	6(1.9)	0	0	1(3.2)	0
斑状丘疹状皮疹	3(0.9)	2(0.6)	0	1(3.2)	0
そう痒性皮疹	3(0.9)	1(0.3)	0	0	0
脱毛症	2(0.6)	0	0	0	0
皮膚病変	2(0.6)	0	0	0	0
毛髪成長異常	2(0.6)	0	0	0	0
全身性皮疹	2(0.6)	0	0	0	0
顔面腫脹	2(0.6)	0	0	0	0
血管浮腫	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
天疱瘡	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
白斑	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
薬疹	1(0.3)	0	0	0	0
斑状出血	1(0.3)	0	0	0	0
皮膚炎	1(0.3)	0	0	0	0
毛髪変色	1(0.3)	0	0	0	0
過角化	1(0.3)	0	0	0	0
丘疹	1(0.3)	0	0	0	0
紫斑	1(0.3)	0	0	0	0
皮膚灼熱感	1(0.3)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1(0.3)	0	0	0	0
毛細血管拡張症	1(0.3)	0	0	0	0
乾皮症	1(0.3)	0	0	0	0
精神障害	81(25.5)	9(2.8)	0	7(22.6)	1(3.2)
不眠症	51(16.0)	5(1.6)	0	4(12.9)	0
気分変化	15(4.7)	0	0	2(6.5)	0
錯乱状態	8(2.5)	2(0.6)	0	0	0
うつ病	6(1.9)	0	0	1(3.2)	0

＊:MedDRA Ver. 17.0
＊＊:CTCAE Ver. 3.0

例数(%)

器官別大分類 副作用名*	試験全体(E-Ld群) N=318			日本人(E-Ld群) N=31	
	全Grade**	Grade 3-4	Grade 5	全Grade**	Grade 3-4
不安	6(1.9)	0	0	0	0
易刺激性	5(1.6)	0	0	0	0
神経過敏	5(1.6)	0	0	0	0
激越	4(1.3)	0	0	0	0
睡眠障害	3(0.9)	0	0	0	0
感情不安定	2(0.6)	1(0.3)	0	0	0
抑うつ気分	2(0.6)	0	0	0	0
譫妄	1(0.3)	1(0.3)	0	1(3.2)	1(3.2)
落ち着きのなさ	1(0.3)	0	0	0	0
気分動揺	1(0.3)	0	0	0	0
異常行動	1(0.3)	0	0	0	0
妄想症	1(0.3)	0	0	0	0
臨床検査	65(20.4)	13(4.1)	0	12(38.7)	3(9.7)
血小板数減少	12(3.8)	3(0.9)	0	3(9.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10(3.1)	1(0.3)	0	0	0
血中クレアチニン増加	10(3.1)	0	0	1(3.2)	0
体重減少	7(2.2)	1(0.3)	0	2(6.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(1.9)	0	0	0	0
白血球数減少	5(1.6)	3(0.9)	0	3(9.7)	2(6.5)
腎クレアチニン・クリアランス減少	5(1.6)	1(0.3)	0	2(6.5)	0
ヘモグロビン減少	5(1.6)	1(0.3)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	5(1.6)	0	0	0	0
好中球数減少	4(1.3)	2(0.6)	0	2(6.5)	2(6.5)
C−反応性蛋白増加	3(0.9)	1(0.3)	0	1(3.2)	0
フィブリン分解産物増加	3(0.9)	0	0	2(6.5)	0
体重増加	3(0.9)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2(0.6)	0	0	1(3.2)	0
グルタミン酸脱水素酵素増加	2(0.6)	0	0	0	0
血中クレアチニン減少	2(0.6)	0	0	0	0
フィブリンDダイマー増加	2(0.6)	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	2(0.6)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2(0.6)	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス	2(0.6)	0	0	0	0
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(0.6)	1(0.3)	0	0	0
好中球数	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
血中免疫グロブリンG減少	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
血圧上昇	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
血中クレアチニン	1(0.3)	0	0	0	0
好中球数増加	1(0.3)	0	0	0	0
アミラーゼ増加	1(0.3)	0	0	0	0
好酸球数増加	1(0.3)	0	0	0	0
血中カルシウム減少	1(0.3)	0	0	0	0
血中クレアチン増加	1(0.3)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.3)	0	0	0	0
血中フィブリノゲン増加	1(0.3)	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1(0.3)	0	0	0	0
血中尿素増加	1(0.3)	0	0	0	0
サイトメガロウイルス検査陽性	1(0.3)	0	0	0	0

＊:MedDRA Ver. 17.0
＊＊:CTCAE Ver. 3.0

例数(%)

器官別大分類 副作用名*	試験全体(E-Ld群) N=318			日本人(E-Ld群) N=31	
	全Grade**	Grade 3-4	Grade 5	全Grade**	Grade 3-4
糸球体濾過率	1(0.3)	0	0	0	0
ヘモグロビン	1(0.3)	0	0	0	0
眼圧上昇	1(0.3)	0	0	0	0
リンパ球数減少	1(0.3)	0	0	0	0
リンパ球形態異常	1(0.3)	0	0	0	0
プロカルシトニン増加	1(0.3)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	64(20.1)	17(5.3)	1(0.3)	9(29.0)	1(3.2)
発声障害	15(4.7)	0	0	2(6.5)	0
呼吸困難	13(4.1)	2(0.6)	0	0	0
咳嗽	10(3.1)	0	0	0	0
肺塞栓症	9(2.8)	8(2.5)	1(0.3)	0	0
しゃっくり	6(1.9)	0	0	3(9.7)	0
上気道の炎症	3(0.9)	0	0	3(9.7)	0
肺障害	2(0.6)	1(0.3)	0	0	0
胸水	2(0.6)	1(0.3)	0	0	0
口腔咽頭痛	2(0.6)	0	0	0	0
鼻漏	2(0.6)	0	0	0	0
低酸素症	1(0.3)	1(0.3)	0	1(3.2)	1(3.2)
閉塞性細気管支炎	1(0.3)	1(0.3)	0	1(3.2)	1(3.2)
鼻出血	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
器質化肺炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
肺胞出血	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
呼吸不全	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
喘息	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
間質性肺疾患	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
肺臓炎	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
労作性呼吸困難	1(0.3)	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1(0.3)	0	0	0	0
鼻閉	1(0.3)	0	0	0	0
胸膜痛	1(0.3)	0	0	0	0
肺出血	1(0.3)	0	0	0	0
窒息感	1(0.3)	0	0	0	0
声帯障害	1(0.3)	0	0	0	0
喘鳴	1(0.3)	0	0	0	0
血管障害	53(16.7)	22(6.9)	0	5(16.1)	1(3.2)
深部静脈血栓症	19(6.0)	15(4.7)	0	2(6.5)	1(3.2)
高血圧	12(3.8)	1(0.3)	0	0	0
潮紅	7(2.2)	0	0	0	0
低血圧	4(1.3)	2(0.6)	0	0	0
ほてり	4(1.3)	0	0	3(9.7)	0
四肢静脈血栓症	2(0.6)	2(0.6)	0	0	0
血栓症	2(0.6)	1(0.3)	0	0	0
静脈炎	2(0.6)	0	0	0	0
骨盤静脈血栓症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
末梢動脈血栓症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1(0.3)	0	0	0	0
末梢冷感	1(0.3)	0	0	0	0

＊:MedDRA Ver. 17.0
＊＊:CTCAE Ver. 3.0

例数(%)

器官別大分類 副作用名*	試験全体(E-Ld群) N=318			日本人(E-Ld群) N=31	
	全Grade**	Grade 3-4	Grade 5	全Grade**	Grade 3-4
血栓性静脈炎	1(0.3)	0	0	0	0
血腫	1(0.3)	0	0	0	0
蒼白	1(0.3)	0	0	0	0
表在性静脈炎	1(0.3)	0	0	0	0
血管拡張	1(0.3)	0	0	0	0
眼障害	45(14.2)	11(3.5)	0	6(19.4)	3(9.7)
白内障	15(4.7)	7(2.2)	0	2(6.5)	2(6.5)
霧視	14(4.4)	1(0.3)	0	1(3.2)	0
視力低下	4(1.3)	0	0	0	0
視力障害	3(0.9)	1(0.3)	0	0	0
眼乾燥	3(0.9)	0	0	1(3.2)	0
核性白内障	1(0.3)	1(0.3)	0	1(3.2)	1(3.2)
黄斑浮腫	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
結膜出血	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
緑内障	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
近視	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
光視症	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
眼瞼浮腫	1(0.3)	0	0	0	0
眼刺激	1(0.3)	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1(0.3)	0	0	0	0
失明	1(0.3)	0	0	0	0
結膜充血	1(0.3)	0	0	0	0
複視	1(0.3)	0	0	0	0
眼の障害	1(0.3)	0	0	0	0
眼球浮腫	1(0.3)	0	0	0	0
眼部腫脹	1(0.3)	0	0	0	0
流涙増加	1(0.3)	0	0	0	0
心臓障害	19(6.0)	4(1.3)	0	2(6.5)	0
動悸	8(2.5)	0	0	1(3.2)	0
うっ血性心不全	2(0.6)	2(0.6)	0	0	0
不整脈	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
完全房室ブロック	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
心停止	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
心拡大	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
頻脈	1(0.3)	0	0	0	0
心不全	1(0.3)	0	0	0	0
心房粗動	1(0.3)	0	0	0	0
徐脈	1(0.3)	0	0	0	0
期外収縮	1(0.3)	0	0	0	0
洞性徐脈	1(0.3)	0	0	0	0
上室性期外収縮	1(0.3)	0	0	0	0
心室性期外収縮	1(0.3)	0	0	0	0
内分泌障害	15(4.7)	2(0.6)	0	3(9.7)	0
クッシング様症状	9(2.8)	1(0.3)	0	2(6.5)	0
甲状腺機能低下症	2(0.6)	0	0	0	0
副腎機能不全	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
ステロイド離脱症候群	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
クッシング症候群	1(0.3)	0	0	0	0

＊:MedDRA Ver. 17.0
＊＊:CTCAE Ver. 3.0

例数(%)

器官別大分類 副作用名*	試験全体(E-Ld群) N=318			日本人(E-Ld群) N=31	
	全Grade**	Grade 3-4	Grade 5	全Grade**	Grade 3-4
甲状腺機能亢進症	1(0.3)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	14(4.4)	1(0.3)	0	0	0
挫傷	7(2.2)	1(0.3)	0	0	0
注入に伴う反応	3(0.9)	0	0	0	0
上顆炎	1(0.3)	0	0	0	0
肋骨骨折	1(0.3)	0	0	0	0
腱断裂	1(0.3)	0	0	0	0
外傷性血腫	1(0.3)	0	0	0	0
腎および尿路障害	9(2.8)	2(0.6)	0	2(6.5)	1(3.2)
腎不全	4(1.3)	1(0.3)	0	0	0
腎機能障害	2(0.6)	0	0	0	0
神経因性膀胱	1(0.3)	1(0.3)	0	1(3.2)	1(3.2)
頻尿	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
急性腎不全	1(0.3)	0	0	0	0
排尿困難	1(0.3)	0	0	0	0
耳および迷路障害	8(2.5)	2(0.6)	0	0	0
回転性めまい	3(0.9)	1(0.3)	0	0	0
耳痛	2(0.6)	0	0	0	0
聴力低下	2(0.6)	0	0	0	0
聴覚障害	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	8(2.5)	6(1.9)	1(0.3)	2(6.5)	2(6.5)
基底細胞癌	2(0.6)	2(0.6)	0	1(3.2)	1(3.2)
骨髄異形成症候群	2(0.6)	2(0.6)	0	1(3.2)	1(3.2)
皮膚有棘細胞癌	2(0.6)	2(0.6)	0	0	0
赤白血病	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
消化器新生物	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0
扁平上皮癌	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
乳房脂肪腫	1(0.3)	0	0	0	0
肝胆道系障害	6(1.9)	2(0.6)	0	1(3.2)	0
高ビリルビン血症	2(0.6)	0	0	0	0
肝炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
肝毒性	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
肝機能異常	1(0.3)	0	0	1(3.2)	0
薬物性肝障害	1(0.3)	0	0	0	0
免疫系障害	3(0.9)	0	0	0	0
過敏症	3(0.9)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	3(0.9)	0	0	0	0
腟の炎症	1(0.3)	0	0	0	0
女性化乳房	1(0.3)	0	0	0	0
前立腺炎	1(0.3)	0	0	0	0

＊:MedDRA Ver. 17.0
＊＊:CTCAE Ver. 3.0

表Ⅷ-4. 国際共同第2相試験（CA204125試験[12, 13]）における副作用発現状況一覧（用法及び用量変更時）

例数（%）

器官別大分類 副作用名*	試験全体（E-Pd群） N=60		日本人（E-Pd群） N=13	
	全Grade**	Grade 3-4	全Grade**	Grade 3-4
副作用発現症例数	47(78.3)	26(43.3)	11(84.6)	9(69.2)
血液およびリンパ系障害	21(35.0)	16(26.7)	8(61.5)	7(53.8)
好中球減少症	11(18.3)	8(13.3)	4(30.8)	4(30.8)
貧血	6(10.0)	2(3.3)	1(7.7)	1(7.7)
リンパ球減少症	6(10.0)	5(8.3)	6(46.2)	5(38.5)
血小板減少症	6(10.0)	3(5.0)	2(15.4)	0
白血球減少症	5(8.3)	5(8.3)	4(30.8)	4(30.8)
感染症および寄生虫症	17(28.3)	3(5.0)	7(53.8)	1(7.7)
肺炎	3(5.0)	2(3.3)	2(15.4)	1(7.7)
気道感染	3(5.0)	0	0	0
気管支炎	2(3.3)	1(1.7)	1(7.7)	0
帯状疱疹	2(3.3)	0	2(15.4)	0
咽頭炎	2(3.3)	0	2(15.4)	0
上気道感染	2(3.3)	0	0	0
膀胱炎	1(1.7)	0	1(7.7)	0
ヘルペスウイルス感染	1(1.7)	0	0	0
インフルエンザ	1(1.7)	0	0	0
上咽頭炎	1(1.7)	0	0	0
全身性感染	1(1.7)	1(1 .7)	0	0
代謝および栄養障害	16(26.7)	6(10.0)	3(23.1)	2(15.4)
高血糖	11(18.3)	4(6.7)	2(15.4)	2(15.4)
食欲減退	2(3.3)	0	0	0
脱水	1(1.7)	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	1(1.7)	1(1.7)	0	0
低カルシウム血症	1(1.7)	1(1.7)	0	0
低カリウム血症	1(1.7)	0	1(7.7)	0
低マグネシウム血症	1(1.7)	0	1(7.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15(25.0)	1(1.7)	2(15.4)	0
発熱	7(11.7)	0	1(7.7)	0
無力症	6(10.0)	1(1.7)	0	0
疲労	6(10.0)	0	0	0
末梢性浮腫	3(5.0)	0	1(7.7)	0
胸部不快感	1(1.7)	0	1(7.7)	0
悪寒	1(1.7)	0	0	0
浮腫	1(1.7)	0	0	0
末梢腫脹	1(1.7)	0	0	0
胃腸障害	9(15.0)	1(1.7)	3(23.1)	1(7.7)
便秘	7(11.7)	1(1.7)	3(23.1)	1(7.7)
口内炎	2(3.3)	0	2(15.4)	0
下痢	1(1.7)	0	0	0
腸炎	1(1.7)	0	0	0
腸閉塞	1(1.7)	0	0	0
舌障害	1(1.7)	0	1(7.7)	0
神経系障害	9(15.0)	1(1.7)	1(7.7)	0
振戦	4(6.7)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	3(5.0)	0	1(7.7)	0

＊:MedDRA Ver. 20.1
＊＊:CTCAE Ver. 3.0

注:Grade 5の副作用は発現しなかった。

例数(%)

器官別大分類 副作用名*	試験全体(E-Pd群) N=60		日本人(E-Pd群) N=13	
	全Grade**	Grade 3-4	全Grade**	Grade 3-4
多発ニューロパチー	2(3.3)	1(1.7)	0	0
健忘	1(1.7)	0	0	0
浮動性めまい	1(1.7)	0	0	0
頭痛	1(1.7)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1(1.7)	0	0	0
精神障害	9(15.0)	2(3.3)	3(23.1)	0
不眠症	7(11.7)	1(1.7)	2(15.4)	0
うつ病	2(3.3)	1(1.7)	1(7.7)	0
気分変化	1(1.7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	8(13.3)	0	2(15.4)	0
筋痙縮	5(8.3)	0	1(7.7)	0
筋力低下	2(3.3)	0	0	0
筋萎縮症	1(1.7)	0	0	0
関節痛	1(1.7)	0	1(7.7)	0
四肢不快感	1(1.7)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8(13.3)	2(3.3)	1(7.7)	0
呼吸困難	5(8.3)	0	0	0
咳嗽	2(3.3)	0	0	0
喘息	1(1.7)	0	0	0
口腔咽頭痛	1(1.7)	0	0	0
湿性咳嗽	1(1.7)	1(1.7)	0	0
肺塞栓症	1(1.7)	1(1.7)	0	0
上気道の炎症	1(1.7)	0	1(7.7)	0
皮膚および皮下組織障害	8(13.3)	0	5(38.5)	0
発疹	4(6.7)	0	3(23.1)	0
そう痒症	3(5.0)	0	2(15.4)	0
ざ瘡	1(1.7)	0	0	0
紅斑	1(1.7)	0	0	0
寝汗	1(1.7)	0	0	0
皮膚剥脱	1(1.7)	0	1(7.7)	0
血管障害	4(6.7)	1(1.7)	0	0
深部静脈血栓症	1(1.7)	0	0	0
潮紅	1(1.7)	0	0	0
末梢性虚血	1(1.7)	1(1.7)	0	0
血栓症	1(1.7)	0	0	0
臨床検査	3(5.0)	2(3.3)	2(15.4)	2(15.4)
好中球数減少	2(3.3)	2(3.3)	2(15.4)	2(15.4)
血小板数減少	2(3.3)	1(1.7)	2(15.4)	1(7.7)
白血球数減少	2(3.3)	2(3.3)	2(15.4)	2(15.4)
ヘモグロビン減少	1(1.7)	0	1(7.7)	0
トランスアミナーゼ上昇	1(1.7)	0	0	0
心臓障害	2(3.3)	1(1.7)	0	0
急性心筋梗塞	1(1.7)	1(1.7)	0	0
頻脈	1(1.7)	0	0	0
耳および迷路障害	2(3.3)	0	0	0
難聴	1(1.7)	0	0	0
回転性めまい	1(1.7)	0	0	0

＊:MedDRA Ver. 20.1
＊＊:CTCAE Ver. 3.0

例数(%)

器官別大分類 副作用名*	試験全体(E-Pd群) N=60		日本人(E-Pd群) N=13	
	全Grade**	Grade 3-4	全Grade**	Grade 3-4
眼障害	2(3.3)	2(3.3)	1(7.7)	1(7.7)
白内障	2(3.3)	2(3.3)	1(7.7)	1(7.7)
腎および尿路障害	2(3.3)	0	0	0
急性腎障害	1(1.7)	0	0	0
膀胱刺激症状	1(1.7)	0	0	0
肝胆道系障害	1(1.7)	1(1.7)	1(7.7)	1(7.7)
肝機能異常	1(1.7)	1(1.7)	1(7.7)	1(7.7)
傷害、中毒および処置合併症	1(1.7)	0	0	0
注入に伴う反応	1(1.7)	0	0	0

＊:MedDRA Ver. 20.1
＊＊:CTCAE Ver. 3.0

(3)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

表Ⅷ-5 年齢別有害事象の発現状況

（CA204004（E-Ld群）、CA204005、CA204007、HuLuc63-1703試験統合解析）

例数（%）

	65歳未満 N=215		65歳以上75歳未満 N=154		75歳以上 N=82	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
有害事象	214(99.5)	175(81.4)	153(99.4)	116(75.3)	82(100.0)	61(74.4)
投与中止に至った有害事象	43(20.0)	32(14.9)	44(28.6)	24(15.6)	23(28.0)	14(17.1)
最終投与日から60日以内の死亡	7(3.3)		19(12.3)		9(11.0)	

表Ⅷ-6. 年齢別有害事象の発現状況（CA204125試験（E-Pd群））

例数（%）

	65歳未満 (N=22)	65歳以上75歳未満 (N=25)	75歳以上 (N=13)
最終投与日から60日以内の死亡	1(4.5)	1(8.0)	1(15.4)
二次性悪性腫瘍	0	0	0
Infusion reaction	0	3(12.0)	0
感染症	6(27.3)	8(32.0)	4(30.8)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、ヒト化IgGκモノクローナル抗体であることから、血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び免疫固定法の両方で検出される可能性がある。この干渉が、IgGκ型の多発性骨髄腫患者において、完全奏効の評価及び完全奏効からの再発の評価に影響を及ぼす可能性があることに注意すること。

（解説）

本剤はヒト化IgGκモノクローナル抗体であり、内在性Mタンパクの評価に用いられる免疫固定法及び血清蛋白電気泳動法の両検査にて検出される可能性があることから設定した。特に内因性の骨髄腫蛋白がIgA、IgM、IgD又はλ軽鎖である患者において、血清免疫固定法におけるIgGκである血清蛋白電気泳動法で認められるγ分画の早期の小さなピークは、本剤によるものである可能性がある。本剤による免疫固定法又は血清蛋白電気泳動法の検査結果への干渉については、IgGκ骨髄腫蛋白を有する患者において、完全奏効の評価及び完全奏効からの再発の評価に対して影響を及ぼす可能性がある。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

14. 1. 1 18G以下の注射針を装着した注射筒を用いて、300mg製剤の場合は13mL、400mg製剤の場合は17mLの注射用水で溶解し、25mg/mLの濃度とすること。

14. 1. 2 バイアルを立てた状態でゆっくりと溶液を回転させて溶解し、穏やかに数回反転させる。バイアルは振とうせず、激しく撹拌しないこと。

14. 1. 3 完全に溶解した後、5～10分間静置する。溶解液は無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。

14. 1. 4 患者の体重から計算した必要量をバイアルから抜き取り、通常、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で以下のように希釈すること。

体重	希釈液量
50kg未満	150mL
50kg～90kg	250mL
90kg超	350mL

14. 1. 5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

（解説）

14. 1. 1 具体的な溶解方法を設定した。

14. 1. 2及び14. 1. 3 本剤は高分子の抗体製剤であり、溶解時に激しく振とうすると凝集体が生成し微粒子が生成する可能性があるので臨床試験における本剤の調製方法を参考に設定した。

14. 1. 4 希釈液を含む調製後の薬液のエンドトキシン規定値及び希釈後の安定性を考慮して設定した。

14. 1. 5 希釈後溶解液の長期間の安定性は確保できておらず、安定性及び無菌性の維持の観点から使用後の残液は廃棄し、再使用や保存を避けること。

14. 2 薬剤投与時の注意

14. 2. 1 希釈液の全量を、輸液ポンプを用いて、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

14. 2. 2 他の薬剤等との配合又は混注はしないこと。

（解説）

14. 2. 1 本剤を激しく振とうすると微粒子を生成する可能性があり、臨床試験では0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いた投与が行われているため設定した。「14. 1. 2」の項参照。

14. 2. 2 14. 1. 1～14. 1. 5の通り調製して使用する以外の安定性や有効性及び安全性は確認されていないことから設定した。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第3相試験（CA204004試験）及び国際共同第2相試験（CA204125試験）において、本剤に対する結合抗体がそれぞれ299例中45例（15.1％）、53例中19例（35.8%）で検出され、そのうち中和抗体の発現がそれぞれ19例、2例で認められた。

（解説）

本剤に対する抗体の産生と本剤投与時のPK、有効性及び安全性に明らかな関連は認められていないが、海外及び国内の臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されていることから、免疫原性に関する注意喚起のため設定した。

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2)安全性薬理試験[30)]

本剤はがん患者の治療を目的とした選択的な作用機序を有するモノクローナル抗体であり、心血管系へ影響が懸念される医薬品及び化学物質のいずれにも該当しない。ICH S6(R1)ガイドライン(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)、ICH S7Aガイドライン(安全性薬理試験ガイドライン)、ICH S9ガイドライン(抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン)に記載されているように、抗悪性腫瘍モノクローナル抗体のような特異的受容体を標的としたバイオテクノロジー応用医薬品に対しては個別の安全性薬理試験は求められていない。

また、本剤はヒトSLAMF7のみを認識し、他の動物種(チンパンジー、カニクイザル、アカゲザル、イヌ、ミニブタ、マウス、ラット及びウサギ)のSLAMF7には結合しない。種特異的な交差反応性がみられず、安全性薬理試験及び毒性試験の実施に適した動物種が存在しない。アカゲザルを用いて単回持続静脈内投与毒性及びトキシコキネティクス試験を実施した結果、本剤は試験の最高用量100mg/kg(AUC値:335～447mg・h/mL)まで一般症状に標的外作用を示唆する所見は認められなかった。

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

本剤はヒト以外の動物種に交差反応性を示さず、毒性試験に適したトランスジェニック動物が存在しないことから、非臨床安全性評価として主にヒト細胞及びヒト組織を用いた*in vitro*安全性評価を実施し、標的外作用による毒性及び局所刺激性を検討するための*in vivo*試験を実施した。

(1)単回投与毒性試験[27)]

アカゲザル(雌雄各1匹/群)に本剤を0(溶媒)、30及び100mg/kgの用量で30分間単回持続静脈内投与し、本剤の標的外毒性を評価した。30及び100mg/kg[AUC(0-INF)=335～447mg・h/mL]の用量で本剤を投与しても標的外作用は認められず、一般状態、体重、摂餌量、臨床病理学的検査、イムノフェノタイピング、器官重量、剖検及び病理学的検査に本剤投与に関連した影響はみられなかった。本剤の全身曝露量(AUC及びC_{max})は概して投与量に応じて増加し、性差はみられなかった。サル単回投与試験の結果を下表に示した。以上より、致死量は、100mg/kg超と判断された。

表Ⅸ-1. サル単回投与試験の結果

パラメータ	採血日	本剤投与量(mg/kg)			
		30		100	
		雄	雌	雄	雌
C_{max} (mg/mL)	Day 1	0.64	0.64	1.66	2.07
AUC(INF)[a] (mg・h/mL)	Day 1	194	118	335	447

a:30及び100mg/kg群の雌雄合算AUC値はそれぞれ156及び391mg・h/mL

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

(3)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6)局所刺激性試験[31)]

ウサギの右耳介辺縁静脈に溶媒[0.05%Tween80及び20mMクエン酸ナトリウムを含有する120mM塩化ナトリウム水溶液(pH6.05)]に溶解した濃度5mg/mLの本剤1mLを1mL/分の投与速度で単回投与し、本剤の局所刺激性を評価した。臨床推奨投与(最高濃度6.6mg/mL、投与速度2mL/分未満)と同様の条件の単回静脈内投与において、投与部位の炎症及び局所刺激性は認められなかった。全例が計画剖検日まで生存し、いずれの観察時点でも投与に関連した一般状態の変化はみられなかった。体重及び摂餌量測定、剖検及び病理組織学的検査結果に本剤に関連した変化は認められなかった。

(7)その他の特殊毒性

1)免疫毒性

①ヒト全血における白血球サブセットへの影響に関する試験(*in vitro*)[32)]

8例の健康成人由来の全血を本剤100及び200μg/mL存在下で24時間、37℃で培養し、全血中の白血球サブセットの絶対数がフローサイトメトリー法により検討された。

その結果、本剤100及び200μg/mL存在下において、5/8例で全血中のNK細胞数の減少(約20～44%)が認められた一方、総リンパ球、CD3陽性T細胞、CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞、B細胞及びメモリーB細胞数に影響は認められなかった。

②骨髄幹細胞の分化能試験(*in vitro*)[33)]

3例の健康成人由来の骨髄細胞を本剤5、20、100及び500μg/mL存在下で、幹細胞因子、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、インターロイキン3及びエリスロポエチンを添加した培地で2週間培養し、本剤の骨髄幹細胞の分化能に対する影響が検討された。

その結果、本剤の影響は認められなかった。

2)ヒト全血の溶血性試験[34)]

生理食塩水で希釈したヒトの全血(0.1mL)を本剤2、5及び10mg/mL(5.0mL)存在下で、約60分間、37±2℃で培養し、溶血性が検討された。その結果、本剤はヒトの全血に対して溶血性を示さなかった。

3)免疫原性

サルの探索的単回持続静脈内投与毒性及びトキシコキネティクス試験では、免疫原性の評価は実施していないが、各検査項目に免疫原性に関連すると考えられる所見(変化)はみられなかった。本剤はヒト化抗体であるため、ヒトで免疫関連の有害な反応が発現する可能性は低いと考えられる。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:エムプリシティ点滴静注用300mg　　生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]
　　エムプリシティ点滴静注用400mg　　生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]
注)注意ー医師等の処方箋により使用すること

有効成分:エロツズマブ(遺伝子組換え):劇薬

2. 有効期間

有効期間:エムプリシティ点滴静注用300mg:36箇月
　　エムプリシティ点滴静注用400mg:36箇月

3.包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
外箱開封後は遮光して保存すること。

製剤の苛酷試験では光に対し変化は認められなかったが、有効成分の光に対する苛酷試験の純度試験において変化が見られ、規格に適合しなかった。
「Ⅲ. 2. 有効成分の各種条件下における安定性」及び「Ⅳ. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり
くすりのしおり:あり
その他の患者向け資材
　エムプリシティによる治療を受けられる方へ「XIII. 備考 その他の関連資料」の項参照
　上記資材のURL　https://www.bmshealthcare.jp

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:なし
同効薬:ボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドミド水和物、ポマリドミド、パノビノスタット乳酸塩、カルフィルゾミブ、イキサゾミブクエン酸エステル、ダラツムマブ(遺伝子組換え)

7. 国際誕生年月日

米国:2015年11月30日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エムプリシティ点滴静注用300mg	2016年9月28日	22800AMX00698000	2016年11月18日	2016年11月18日
エムプリシティ点滴静注用400mg	2016年9月28日	22800AMX00699000	2016年11月18日	2016年11月18日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法及び用量の追加　2019年11月22日

追加された用法・用量

〈ポマリドミド及びデキサメタゾン併用〉

通常、成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1回10mg/kgを1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、3サイクル以降は1回20mg/kgを4週間間隔（1日目）で点滴静注する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2016年9月28日～2026年9月27日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
エムプリシティ点滴静注用300mg	4291434D1020	4291434D1020	1251470010101	622514701
エムプリシティ点滴静注用400mg	4291434D2027	4291434D2027	1251487010101	622514801

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1) Veillette A, Guo H. Crit Rev Oncol Hematol. 2013: 88(1): 168-177.(PMID:23731618)
2) Hsi ED, et al.: Clin Cancer Res. 2008; 14(9): 2775-2784.(PMID:18451245)
3) Tai YT, et al.: Blood. 2008; 112(4): 1329-1337.(PMID:17906076)
4) 社内資料:*in vitro*における抗体依存性細胞傷害(ADCC)作用の検討 (2016年9月28日承認、CTD2. 6. 2)
5) Collins SM, et al.: Cancer Immunol Immunother. 2013; 62(12): 1841-1849.(PMID:24162108)
6) Zonder JA, et al.: Blood. 2012; 120(3): 552-559.(PMID:22184404)
7) Lonial S, et al.: J Clin Oncol. 2012; 30(16): 1953-1959.(PMID:22547589)
8) 社内資料:海外臨床試験(HuLuc63-1703)(2016年9月28日承認、CTD2. 7. 6)
9) 社内資料:国内臨床試験(CA204005試験)(2016年9月28日承認、CTD2. 7. 6)
10) Lonial S, et al.: N Engl J Med. 2015; 373(7): 621-631.(PMID:26035255)
11) 社内資料:国際共同第3相試験(CA204004試験)(2016年9月28日承認、CTD2. 7. 6)
12) Dimopoulos MA, et al.: N Engl J Med. 2018; 379(19): 1811-1822.(PMID:30403938)
13) 社内資料:国際共同第2相試験(CA204125)(2019年11月22日承認、CTD2. 7. 6)
14) 社内資料:用法及び用量の設定根拠(2016年9月28日承認、CTD1.8.1.2.2)
15) 社内資料:用法及び用量の設定根拠(2019年11月22日承認、CTD1.8.1.3.2)
16) Berdeja J, et al.: Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016 Mar; 16(3): 129-138. (PMID:26795075)
17) Jakubowiak AJ, et al.: J Clin Oncol. 2012; 30(16): 1960-1965.(PMID:22291084)
18) Jakubowiak A, et al.: Blood. 2016; 127(23): 2833-2840.(PMID:27091875)
19) 社内資料:海外第2相試験(CA204011試験)(2016年9月28日承認、CTD2. 7. 6)
20) 社内資料:海外第2a相試験(CA204010試験)(2016年9月28日承認、CTD2. 7. 6)
21) Cheng M, et al.: Cell Mol Immunol 2013; 10: 230-252.(PMID:23604045)
22) 社内資料:エロツズマブのSLAMF7への結合(*in vitro*)(2016年9月28日承認、CTD2. 6. 2. 2. 1)
23) Balasa B, et al.: Cancer Immunol Immunother. 2015: 64: 61-73.(PMID:25287778)
24) 社内資料:母集団薬物動態解析及び曝露応答解析報告書 (2016年9月28日承認、CTD2. 7. 2. 3. 2)
25) 社内資料:母集団薬物動態解析(2019年11月22日承認、CTD2. 7. 2. 3. 1)
26) Gibiansky L, et al.: J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2016; 43(3): 243-257.(PMID:26993283)
27) 社内資料:アカゲザルを用いた単回持続静脈内投与毒性試験 (2016年9月28日承認、CTD2. 6. 6. 2. 1)
28) Simister NE.: Vaccine. 2003; 21(24): 3365-3369.(PMID:12850341)
29) Van de Perre P.: Vaccine. 2003; 21(24): 3374-3376.(PMID:12850343)
30) 社内資料:安全性薬理試験及び毒性試験 (2016年9月28日承認、CTD2. 4. 2. 3)
31) 社内資料:静脈内投与ウサギ局所刺激性試験(2016年9月28日承認、CTD2. 6. 6. 7. 1)
32) 社内資料:健康ヒト全血における白血球サブセットへの影響に関する*in vitro*試験 (2016年9月28日承認、CTD2. 6. 6. 8. 2. 1)

33) 社内資料:骨髄幹細胞分化能への影響に関する試験
(2016年9月28日承認、CTD2. 6. 6. 8. 3. 1)
34) 社内資料:ヒト全血を用いた溶血性試験(2016年9月28日承認、CTD2. 6. 6. 8. 4. 1)

2. その他の参考文献

特になし

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1)外国の承認状況

本剤は、2015年11月30日に米国で「in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients with multiple myeloma who have received one to three prior therapies」を効能とし最初に承認された。また、2016年5月11日に欧州連合(EU)で「in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of multiple myeloma in adult patients who have received at least one prior therapy」を効能として承認された。2019年3月時点で、米国、EUに加え、カナダ、チリ、スイス、台湾、オーストラリア、アルゼンチン、香港、アイスランド、イスラエル、韓国、ノルウェー、ロシア、サウジアラビアでも承認されている。

(2)主要国の承認状況

本邦における効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」であり、用法及び用量は「レナリドミド及びデキサメタゾン併用:通常、成人にはエロツズマブ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、3サイクル以降は2週間間隔で2回(1、15日目)点滴静注する。ポマリドミド及びデキサメタゾン併用:通常、成人にはエロツズマブ(遺伝子組換え)として、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1回10mg/kgを1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、3サイクル以降は1回20mg/kgを4週間間隔(1日目)で点滴静注する。」である。

主要国の承認状況(2022年7月現在)

国名	米国	欧州連合(EU)
会社名	Bristol-Myers Squibb Company	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
販売名	EMPLICITI™	Empliciti 300mg powder for concentrate for solution for infusion Empliciti 400mg powder for concentrate for solution for infusion
剤形・規格	注射剤:溶解用の単回投与バイアル中に300mg及び400mgの凍結乾燥粉末を含む	Empliciti注射用凍結乾燥粉末 1バイアル中にエロツズマブ(遺伝子組換え)300mgを含有 1バイアル中にエロツズマブ(遺伝子組換え)400mgを含有
承認年月	2015年11月	2016年5月
効能又は効果	レナリドミド及びデキサメタゾンと併用し、1-3レジメンの前治療歴のある成人の多発性骨髄腫患者の治療を適応とする。 ポマリドミド及びデキサメタゾンと併用し、レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む2レジメン以上の前治療歴のある成人の多発性骨髄腫患者の治療を適応とする。	Empliciti は、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用し、1レジメン以上の前治療歴を有する成人の多発性骨髄腫患者の治療を適応とする。 Empliciti は、ポマリドミド及びデキサメタゾンと併用し、レナリドミド及びプロテアソーム阻害薬を含む2レジメン以上の前治療歴を有し、最終投与で疾患進行が認められた成人の再発及び難治性の多発性骨髄腫患者の治療を適応とする。
用法及び用量	レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用:10mg/kgを最初の2サイクル(28日サイクル)は週1回、その後は疾患進行又は容認できない毒性発現まで2週間ごとに静脈内投与する。 ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用:10mg/kgを最初の2サイクル(28日サイクル)は週1回、その後は疾患進行又は容認できない毒性発現まで20 mg/kg を4 週間ごとに静脈内投与する。	レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用:28日を1サイクルとし、10mg/kgを最初の2サイクルは週1回(1、8、15、22日目)、その後は2週間ごとに1回(1、15日目)静脈内投与する。 ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用:28日を1サイクルとし、10mg/kgを最初の2サイクルは週1回(1、8、15、22日目)、その後20mg/kgを各サイクル1日目に静脈内投与する。

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦に関する海外情報

本邦における添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA(米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

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。生殖発生毒性試験は実施されていない(本剤がヒトSLAMF7 特異的で動物実験が実施できないため)。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年3月)	8.1 Pregnancy Risk Summary There are no available data on EMPLICITI use in pregnant women to inform a drug associated risk of major birth defects and miscarriage. Animal reproduction studies have not been conducted with elotuzumab. EMPLICITI is administered in combination with lenalidomide and dexamethasone or pomalidomide and dexamethasone. Lenalidomide and pomalidomide can cause embryofetal harm and are contraindicated for use in pregnancy. Refer to the lenalidomide, pomalidomide and dexamethasone prescribing information for additional information. Lenalidomide and pomalidomide are only available through a REMS program. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. 8.2 Lactation Risk Summary There are no data on the presence of EMPLICITI in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child from elotuzumab administered in combination with lenalidomide and dexamethasone or pomalidomide and dexamethasone, advise lactating women not to breastfeed during treatment with EMPLICITI. Refer to the lenalidomide, pomalidomide and dexamethasone prescribing information for additional information. 8.3 Females and Males of Reproductive Potential Pregnancy Testing Refer to the lenalidomide and pomalidomide labeling for pregnancy testing requirements prior to initiating treatment in females of reproductive potential. When EMPLICITI is used with lenalidomide or pomalidomide, there is a risk of fetal harm, including severe life-threatening human birth

	defects associated with lenalidomide and pomalidomide, and the need to follow requirements regarding pregnancy avoidance, including testing.
オーストラリアの添付文書 （2022年4月）	Use in pregnancy (CATEGORY C) There are no data from the use of elotuzumab in pregnant women. Animal reproduction studies have not been conducted with elotuzumab. It is also not known whether elotuzumab can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. EMPLICITI should not be used during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception, unless the potential benefit to the patient clearly outweighs the potential risk to the fetus.

（2）小児等への投与に関する海外情報

本邦における添付文書の「9. 7 小児等」の項の記載は「小児等を対象とした臨床試験は実施していない。」である。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2022年3月）	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.
欧州のSmPC （2022年2月）	Paediatric population There is no relevant use of Empliciti in the paediatric population for the indication of multiple myeloma.

XIII. 備考

その他の関連資料

医療従事者向け資材

・適正使用ガイド(「Ⅰ. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照)

患者向け資材

・エムプリシティによる治療を受けられる方へ

「Ⅰ. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」及び「Ⅹ. 5. 患者向け資材」の項参照

https://www.bmshealthcare.jp

製造販売元
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

2022年8月作成
MI/EM/22-08/008