

使用の制限あり

日本標準商品分類番号

874291

市販直後調査

2023年11月~2024年5月

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(2019年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／二重特異性抗体製剤

エプキンリ[®]皮下注4mgエプキンリ[®]皮下注48mgEPKINLY[®] Subcutaneous Injection

エプコリタマブ(遺伝子組換え)注

剤形	注射剤(バイアル)
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	エプキンリ皮下注 4mg: 1 バイアル(0.8mL)中 エプコリタマブ(遺伝子組換え) ^{注)} 4.0mg エプキンリ皮下注 48mg: 1 バイアル(0.8mL)中 エプコリタマブ(遺伝子組換え) ^{注)} 48.0mg 注)本剤は、遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
一般名	和名:エプコリタマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:Epcoritamab (Genetical Recombination)(JAN) Epcoritamab (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2023年9月25日 薬価基準収載年月日:2023年11月22日 販売開始年月日:2023年11月22日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元(輸入):ジェンマブ株式会社 販売提携:アヴイ合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ジェンマブ株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-470-317 受付時間 9:00~17:30(土日祝日・会社休業日を除く) アヴイ合同会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-587-874 受付時間 9:00~17:30(土日祝日・会社休業日を除く)

本IFは2023年11月改訂の電子化された添付文書(以下、電子添文)(第2版)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-

(2020年4月改訂)

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)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)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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)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)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

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	1
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	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
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	7
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	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	13
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	44
2. 薬物速度論的パラメータ	46
3. 母集団(ポピュレーション)解析	46
4. 吸収	47
5. 分布	47
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	49
11. その他	49
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	50
2. 禁忌内容とその理由	50
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	50
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	50
5. 重要な基本的注意とその理由	50
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	51
7. 相互作用	53
8. 副作用	53
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	60
10. 過量投与	60
11. 適用上の注意	60
12. その他の注意	61
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	62
2. 毒性試験	62
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	65
2. 有効期間	65
3. 包装状態での貯法	65
4. 取扱い上の注意	65
5. 患者向け資材	65
6. 同一成分・同効薬	65
7. 国際誕生年月日	65
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	65
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	65
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	65
11. 再審査期間	66
12. 投薬期間制限に関する情報	66
13. 各種コード	66
14. 保険給付上の注意	66
XI. 文献	
1. 引用文献	67
2. その他の参考文献	67
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	68
2. 海外における臨床支援情報	68
XIII. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	71
2. その他の関連資料	71

略語表

略語・略号	英語表記	日本語表記
ABC-DLBCL	activated B-cell diffuse large B-cell lymphoma	活性化 B 細胞型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aNHL	aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma	アグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the concentration-time curve from zero to infinity	0 時間から無限大時間までの薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-last}	area under the concentration-time curve from zero to the last measurable concentration	0 時間から最終定量可能時点までの薬物濃度-時間曲線下面積
BL	Burkitt lymphoma	バーキットリンパ腫
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
BTKi	Bruton's tyrosine kinase inhibitor	ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CD	cluster of differentiation	CD 分類
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CV	coefficient of variation	変動係数
DH	double hit	ダブルヒット
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOCR	duration of complete response	完全奏効期間
DOR	duration of response	奏効期間
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EC ₅₀	50% effective concentration	50% 効果濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過率
E:T 比	effector cell to target cell ratio	エフェクター細胞:標的細胞比
Fab	fragment antigen binding	抗体結合フラグメント
FDG	fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GALT	gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
GCB-DLBCL	germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma	胚中心 B 細胞型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
HDT	high dose therapy	大量化学療法
HGBCL	high grade B-cell lymphoma	高悪性度 B 細胞リンパ腫
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリンG1
IL	interleukin	インターロイキン
iNHL	indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma	インドレント B 細胞性非ホジキンリンパ腫
IPI	International Prognostic Index	国際予後指標
IRC	independent review committee	独立審査委員会
LBCL	large B cell lymphoma	大細胞型 B 細胞リンパ腫

略語・略号	英語表記	日本語表記
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PBS	phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PD	progressive disease	病勢進行
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層撮影
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMBCL	primary mediastinal B-cell lymphoma	原発性縦隔 B 細胞リンパ腫
PR	partial response	部分奏効
RP2D	recommended phase 2 dose	第Ⅱ相試験推奨用量
SD	standard deviation	標準偏差
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
$T_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
T_{max}	time to reach maximum concentration	最高血中濃度到達時間
TH	triple hit	トリプルヒット
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TTCR	time to complete response	完全奏効までの期間
TTNT	time to next anti-lymphoma therapy	次の抗腫瘍療法までの期間
TTR	time to response	奏効までの期間
WM	Waldenström macroglobulinemia	ワルデンシュトレームマクログロブリン血症

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エプキンリ[一般名:エプコリタマブ(遺伝子組換え)](以下、本剤)は、ジェンマブ社が開発した技術 DuoBody[®]を用いて作製された CD3及びCD20に結合するヒト化免疫グロブリン(Ig)G1二重特異性モノクローナル抗体であり、DuoBody分子の作製に必要な相補的変異の1つを含むヒト化IgG1λ抗CD3ε mAb及びヒトIgG1κ抗CD20 mAb IgG1-7D8の制御されたFabアーム交換により得られる¹⁾。本剤は、T細胞の細胞膜上に発現するCD3とB細胞性腫瘍の細胞膜上に発現するCD20の両者に結合することによって、CD20陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる¹⁾。CD20はB細胞に特異的に発現し、B細胞性リンパ腫の90%以上で発現が認められている²⁾。

本剤の対象疾患は、再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫(LBCL)及び濾胞性リンパ腫(FL)(Grade 3BのFL(FL3B)に限る)であり、LBCL[びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、原発性縦隔B細胞リンパ腫(PMBCL)、高悪性度B細胞リンパ腫(HGBCL)等を含む]及びFLはB細胞性非ホジキンリンパ腫(B-NHL)に属する。三次治療以降の再発又は難治性のLBCL及びFL3Bに対して標準的な治療法は確立しておらず、新たな治療法が求められている。

本剤の臨床開発では、再発性、進行性又は難治性のB-NHLを有する外国人患者を対象とした海外第I/II相試験(GCT3013-01試験)が2018年6月に開始され、用量漸増パート(以下、第I相パート)では本剤の単剤療法による忍容性が確認され、安全性、有効性及び曝露-応答関係のデータに基づき、固定用量のプライミングドーズ0.16mg、中間ドーズ0.8mg及びフルドーズ48mgを第II相試験推奨用量(RP2D)と決定し、用量拡大パート(以下、第II相パート)では三次治療以降の再発又は難治性のアグレッシブB細胞性非ホジキンリンパ腫(aNHL)(DLBCL、HGBCL、PMBCL及びFL3B)患者に対する本剤の単剤療法による有効性及び安全性が確認された。これらの結果に基づき、本剤は2023年5月に米国で「2つ以上の全身療法後の再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(not otherwise specified)(インドレントリンパ腫からの組織学的形質転換を含む)及び高悪性度B細胞リンパ腫」を効能又は効果として承認された。

国内では再発又は難治性のB-NHLを有する日本人患者を対象とした国内第I/II相試験(GCT3013-04試験)が2020年8月に開始され、第I相パートでは本剤の単剤療法による忍容性が確認され、外国人患者と同様のRP2Dを選択した第II相パートでは三次治療以降の再発又は難治性のDLBCL患者に対する本剤の単剤療法による有効性及び安全性が確認された。これらの結果に基づき、本剤は「再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫)」及び「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を効能又は効果として2023年9月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は CD3 及び CD20 に結合するヒト化 IgG1 二重特異性モノクローナル抗体である。(「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)
2. 有効成分のエプコリタマブは、T細胞上のCD3とB細胞上のCD20の両者に結合することによってCD20陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる(*in vitro*)。(「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
3. 再発又は難治性のアグレッシブB細胞性非ホジキンリンパ腫(aNHL)^{*1,*2}を対象とした海外第I/II相試験(GCT3013-01試験、第II相パート aNHLコホート)において、主要評価項目である全奏効率(ORR)^{*3}は63.1%(99/157例)[95%CI:55.0-70.6%]であった。(「V. 5. 臨床成績」の項参照)
4. 日本人の再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)患者^{*1}を対象とした国内第I/II相試験(GCT3013-04試験、第II相パート DLBCLコホート)において、主要評価項目であるORR^{*3}は55.6%(20/36例)[95%CI:38.1-72.1%]であった。(「V. 5. 臨床成績」の項参照)
5. 重大な副作用として、サイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、感染症、血球減少、腫瘍崩壊症候群、進行性多巣性白質脳症(PML)が報告されている。主な副作用(10%以上)は、注射部位反応(注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位肥厚、注射部位

炎症、注射部位発疹、注射部位内出血、注射部位腫瘍、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹を含む)、発熱(体温上昇を含む)であった。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

※1 1つ以上の抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも2つ以上の全身化学療法による治療歴を有する患者。なお、直近の病理検査の報告書に基づきCD20陽性が確認されたことが組入れ要件であった。

※2 WHO分類第4版(2008年)又はWHO分類改訂第4版(2016年)に基づく、大細胞型 B細胞リンパ腫(DLBCL、HGBCL、PMBCL)又はFL3Bのいずれかと診断された患者。

※3 ORR:全奏効率(Lugano基準(2014年)に基づきIRCが判定)

3. 製品の製剤学的特性

1. 本剤のバイアルは1回使い切りである。(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)
2. 48mg 製剤は希釈せずそのままの濃度で皮下投与し、4mg 製剤は生理食塩液で使用濃度に希釈して皮下投与する。(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

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料、 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料	有	医療従事者向け資料:適正使用ガイド 患者向け資料 (「XIII. 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	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(令和5年11月21日 保医発1121第1号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。(「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照)

本剤の適正使用を確保するため、追加のリスク最小化活動である使用条件の設定を行い、本剤の納品前に施設要件及び医師要件の確認、及び本剤に関する事前説明がなされている場合のみ納品する。

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

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】
<ul style="list-style-type: none"> ・サイトカイン放出症候群 ・免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 ・感染症 ・血球減少 ・腫瘍崩壊症候群 ・進行性多巣性白質脳症 	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
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
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査(全例調査)
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成、配布 ・患者向け資材の作成、配布 ・使用条件の設定

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

エプキンリ[®]皮下注4mg、エプキンリ[®]皮下注48mg

(2) 洋名

EPKINLY[®] Subcutaneous Injection 4mg、EPKINLY[®] Subcutaneous Injection 48mg

(3) 名称の由来

有効成分であるepcoritamabに由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

エプコリタマブ(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Epcoritamab (Genetical Recombination) (JAN)、Epcoritamab (INN)

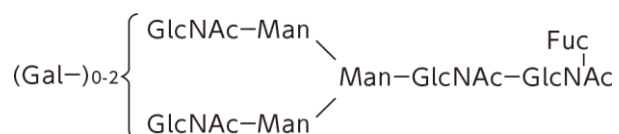
(3) ステム

モノクローナル抗体:-mab

3. 構造式又は示性式

エプコリタマブは、454個のアミノ酸残基からなる抗CD3 ϵ -H鎖(γ 1鎖)1本、215個のアミノ酸残基からなる抗CD3 ϵ -L鎖(λ 鎖)1本、451個のアミノ酸残基からなる抗CD20-H鎖(γ 1鎖)1本及び214個のアミノ酸残基からなる抗CD20-L鎖(κ 鎖)1本で構成される糖タンパク質である。

主な糖鎖の推定構造



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{6583}H_{10157}N_{1743}O_{2088}S_{44}$

(抗CD3 ϵ -H鎖: $C_{2231}H_{3431}N_{595}O_{680}S_{17}$ 、抗CD3 ϵ -L鎖: $C_{1002}H_{1554}N_{268}O_{319}S_5$ 、

抗CD20-H鎖: $C_{2207}H_{3392}N_{590}O_{678}S_{17}$ 、抗CD20-L鎖: $C_{1031}H_{1604}N_{282}O_{333}S_5$)

分子量: 148,535

5. 化学名(命名法)又は本質

エプコリタマブは、CD3 ϵ 鎖及びCD20に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり、抗CD3 ϵ 鎖抗体の変換部はマウス抗体に、その他はヒトIgG1に由来し、抗CD20抗体はヒトIgG1に由来する。抗CD3 ϵ -H鎖の4つのアミノ酸残基が置換(L242F、L243E、D273A、F413L)され、C末端のK455は除去されている。また、抗CD20-H鎖の4つのアミノ酸残基が置換(L239F、L240E、D270A、K414R)され、C末端のK452は除去されている。エプコリタマブは、CHO細胞により産生される。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

GEN3013、DuoBody[®]-CD3 \times CD20

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～淡黄色の澄明又は僅かに乳白色を呈する液

(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

イメージ・キャピラリー等電点電気泳動による等電点(pI):8.9(主要ピーク)

吸光係数^{*}($\lambda = 280\text{nm}$): $1.597\text{mL mg}^{-1}\text{cm}^{-1}$

※:理論値

2. 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	保存形態	結果
長期保存試験	-70℃	60ヵ月 (継続中)	プラスチックバッグ	継続中の最長24ヵ月 目まで規格内
加速試験	5℃	12ヵ月	プラスチックバッグ	純度試験において高 分子量体の増加に伴 う単量体の減少が認 められた。
苛酷試験	25℃/60%RH	6ヵ月		分解傾向が認められ た。
	40℃/75%RH	3ヵ月		分解傾向が認められ た。

測定項目:性状、pH、純度試験、生物活性、定量法等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:イメージ・キャピラリー等電点電気泳動法、ペプチドマップ試験

定量法(タンパク質含量):紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区分

注射剤(バイアル)

(2) 製剤の外観及び性状

無色～淡黄色の澄明又は僅かに乳白色を呈する液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH:5.2～5.8

浸透圧比(日局生理食塩液に対する比):約0.8

(5) その他

本剤は、保存剤無添加の無菌の液である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

1バイアル(0.8mL)中

販売名		エプキンリ皮下注4mg	エプキンリ皮下注48mg
有効成分	エプコリタマブ(遺伝子組換え) ^注	4.0mg	48.0mg
添加剤	酢酸ナトリウム水和物	2.82mg	2.82mg
	氷酢酸	0.19mg	0.19mg
	D-ソルビトール	21.9mg	21.9mg
	ポリソルベート 80	0.32mg	0.32mg

注)本剤は、遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

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

製造工程由来不純物及び目的物質関連不純物等

6. 製剤の各種条件下における安定性

エブキンリ皮下注4mg

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5℃	36ヵ月(継続中)	一次包装 ^{*1}	継続中の最長36ヵ月目まで規格内
加速試験	25℃/60%RH	6ヵ月		分解傾向が認められた。
苛酷試験	40℃/75%RH	3ヵ月		分解傾向が認められた。
光安定性試験	総照度120万 lux・hr以上及び 総近紫外放射エネルギー20W・h/m ² 以上			分解傾向が認められた。

測定項目:性状、pH、純度試験、生物活性、定量法等

エブキンリ皮下注48mg

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5℃	36ヵ月(継続中)	一次包装 ^{*1}	継続中の最長36ヵ月目まで規格内
加速試験	25℃/60%RH	6ヵ月		分解傾向が認められた。
苛酷試験	40℃/75%RH	3ヵ月		分解傾向が認められた。
光安定性試験	総照度120万 lux・hr以上及び 総近紫外放射エネルギー20W・h/m ² 以上		一次包装 ^{*1} + 二次包装 ^{*2}	規格内

測定項目:性状、pH、純度試験、生物活性、定量法等

※1:無色ガラスバイアルにゴム栓で打栓後、プラスチック蓋付きアルミニウムキャップで巻締めしたもの

※2:個装箱

7. 調製法及び溶解後の安定性

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

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

ナイロン製のフィルターを使用した場合に、顕著な回収率の低下が認められた。フィルターを使用する場合はポリエーテルスルホン製又はポリフッ化ビニリデン製のフィルターを使用すること。

(2) 包装

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:ホウケイ酸ガラス

栓:ゴム

キャップ:アルミニウム、ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

「X. 5. 患者向け資材」の項参照

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

○以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

高悪性度B細胞リンパ腫

原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

〔解説〕

本剤の効能又は効果は、海外第 I / II 相試験 (GCT3013-01 試験)³⁾及び国内第 I / II 相試験 (GCT3013-04 試験)⁴⁾の結果に基づき設定した。

GCT3013-01 試験の第 II 相パート aNHL コホート及び GCT3013-04 試験の第 II 相パート (単剤療法パート) DLBCL コホートでは再発又は難治性疾患を有し、かつ前治療として、1 つ以上の抗 CD20 モノクローナル抗体含有療法を含む 2 つ以上の全身抗腫瘍療法の施行歴を有する以下の患者を対象とした。

- ・ GCT3013-01 試験の第 II 相パート aNHL コホート: DLBCL (de novo 又は全てのインドレント病型からの組織学的形質転換)、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫 (PMBCL)、高悪性度 B 細胞リンパ腫 (HGBCL)、Grade 3B の FL (FL3B) 患者
- ・ GCT3013-04 試験の第 II 相パート (単剤療法パート) DLBCL コホート: DLBCL NOS: CLL 及び WM を除く、インドレントリンパ腫からの組織学的形質転換を含む DLBCL [WHO 分類改訂第 4 版 (2016 年)] 患者、DH/TH DLBCL [WHO 分類改訂第 4 版 (2016 年)] で *MYC* 及び *BCL2* と *BCL6* のいずれか又は両方の遺伝子再構成を有する HGBCL] 患者

2. 効能又は効果に関連する注意

< 効能共通 >

5.1 本剤による治療は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。[17.1.1、17.1.2 参照]

< 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 >

5.2 十分な経験を有する病理医により、Grade 3B と診断された患者に投与すること。[17.1.2 参照]

〔解説〕

5.1 国内外の臨床試験の対象患者を確認し、本剤の適応患者を適切に選択できるよう設定した。

5.2 濾胞性リンパ腫は、Grade 3B に限定されるため、病理診断に十分な経験をもつ医師により、Grade 3B と診断された患者に投与する必要があることから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

〔解説〕

本剤0.16mg及び0.8mg投与時は、以下のように希釈溶液を調製し、その1.0mLを投与する。

0.8mg投与時は、本剤皮下注4mgバイアルより0.8mLを抜き取り、日局生理食塩液4.2mLで希釈し、エプコリタマブ(遺伝子組換え)として0.8mg/mLの溶液とする。0.16mg投与時は、その0.8mg/mLの溶液2.0mLを日局生理食塩液8.0mLで更に希釈し、エプコリタマブ(遺伝子組換え)として0.16mg/mLの溶液とする。(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤投与レジメンにおける段階的増量は、高頻度に認められる副作用であるサイトカイン放出症候群の発現割合及び重症度を低減するために設定された。投与間隔は、投与初期にエプコリタマブが有効濃度に速やかに到達し、また、エプコリタマブ濃度がCycle 4以降(Q2W又はQ4Wレジメン)で低下しても標的介在性薬物消失の飽和度及び抗腫瘍活性レベルを維持する曝露量をもたらすことで臨床効果を維持し、疾患進行のリスクを軽減するために設定された。

再発又は難治性のB-NHL患者を対象とした海外第 I / II 相試験(GCT3013-01試験)の用量漸増パートでプライミングドーズ0.16 mg及び中間ドーズ0.8 mgを投与したとき、他の投与レジメンと比較して、Cycle 1(プライミングドーズ、中間ドーズ、並びに初回及び2回目のフルドーズ投与)でのサイトカイン放出症候群の発現割合が同程度又は低く、このプライミングドーズ及び中間ドーズがLBCL患者(DLBCL 患者を含む)でのサイトカイン放出症候群の低減に有効であることが示された。

海外第 I / II 相試験(GCT3013-01試験)及び国内第 I / II 相試験(GCT3013-04試験)の併合データを用いた曝露－有効性解析結果から、48 mg未満のフルドーズでは有効性が不十分となる可能性が高いと考えられた。また、フルドーズ48 mg以上で、腫瘍細胞の細胞死がプラトーになったことによる標的介在性薬物動態クリアランスの飽和が認められたことと、曝露－有効性解析の結果から、48 mgよりも高用量のフルドーズでは有効性が顕著に高くなることはないと考えられた。さらに、曝露－安全性解析結果から、エプコリタマブの曝露量の増加に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった。以上より、再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者に対する本剤の申請投与レジメンをプライミングドーズ0.16mg、中間ドーズ0.8mg、フルドーズ48mgとする妥当性が裏付けられた。また、母集団PK解析による内因性及び外因性要因の評価結果から、特別な患者集団での用量調節は不要であると考えられた。

4. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 本剤投与時によるサイトカイン放出症候群及び腫瘍崩壊症候群を予防するため、本剤投与時は水分補給を十分に行うこと。[1.2、8.1、8.6、11.1.1、11.1.5 参照]
- 7.3 本剤投与によるサイトカイン放出症候群を軽減させるため、本剤投与前後に下表のとおり薬剤投与を行うこと。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

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

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

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

本剤の投与中止・休薬基準

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

注) Grade は米国移植細胞治療学会(ASTCT)コンセンサス⁵⁾に基づく。

7.5 以下のいずれかに該当する投与遅延があった場合は、サイトカイン放出症候群を軽減するために、1 サイクル目の投与方法に戻して再び投与を開始すること。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

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

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

[解説]

- 7.1 本剤を用いた国内外の臨床試験では、本剤を単剤治療として投与した。現時点では、国内外で本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は示されていないことから、注意喚起のため設定した。
- 7.2 Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群のリスク軽減及び臨床的腫瘍崩壊症候群のリスク軽減を目的とした国内及び海外臨床試験での規定に基づき設定した。
- 7.3 本剤投与に伴うサイトカイン放出症候群を軽減するための薬剤投与法を、国内及び海外臨床試験での規定を参考に設定した。
- 7.4 本剤の休薬又は投与中止の判断基準を提供するため、国内及び海外臨床試験での規定を参考に設定した。
- 7.5 投薬欠落又は投与延期した場合の対応を、国内及び海外臨床試験での規定に基づき設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

地域	試験番号 (相)	試験デザイン	対象	主な評価項目	資料 区分
海外	GCT3013-01 (第I/II相)	用量漸増パート (第I相パート) 及び用量拡大 パート(第II相パ ート)、非盲検	第I相パート: 再発又は難治性のB-NHL患者 68例	安全性、PK、 予備的有効性	評価
			第II相パート: 再発又は難治性のaNHL患者 157例(aNHLコホート)	有効性、安全 性、PK	
			第II相パート: 再発又は難治性のiNHL患者 105例(iNHLコホート)	安全性、PK	参考
			第II相パート: 再発又は難治性のMCL患者 37例(MCLコホート)	安全性、PK	
国内	GCT3013-04 (第I/II相)	用量漸増パート (第I相パート) 及び用量拡大 パート(第II相パ ート)[単剤療法 パート及び併用 療法パート]、非 盲検	第I相パート(単剤療法パート): 日本人再発又は難治性の B-NHL患者9例	安全性、PK、 予備的有効性	評価
			第II相パート(単剤療法パート): 日本人再発又は難治性の DLBCL患者36例(DLBCLコホ ート)	有効性、安全 性、PK	
			第II相パート(単剤療法パート): 日本人再発又は難治性の FL患者21例(FLコホート)	安全性、PK	参考

注意: 本剤の承認された効能又は効果は以下のとおりである。

効能又は効果: ○以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

高悪性度B細胞リンパ腫

原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

海外第 I / II 相臨床試験(GCT3013-01試験)(外国人データ)³⁾

本試験は、用量漸増パート(第I相パート)及び用量拡大パート(第II相パート)から構成され、第II相パートはaNHLコホート、iNHLコホート及びMCLコホートから構成される。ここでは、承認時評価資料として使用した試験(第I相パート及び第II相パート aNHLコホート)の概略及び結果を示す。

目的	外国人の再発性、進行性又は難治性の B-NHL 患者を対象に、本剤の有効性、安全性、PK 及び薬力学を評価する。
試験デザイン	第 I/II 相、非盲検試験
対象	<p>【第 I 相パート】</p> <p>再発性、進行性又は難治性の B-NHL 患者 68 例</p> <p>【第 II 相パート】</p> <p>再発又は難治性の aNHL[DLBCL、HGBCL、PMBCL 及び Grade 3B の FL(FL3B)]患者 157 例 (aNHL コホート)</p>
主な選択基準	<p>【第 I 相パート】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 歳以上の患者。 • WHO 分類第 4 版(2008 年)又は WHO 分類改訂第 4 版(2016 年)の CD20 陽性成熟 B 細胞リンパ腫であることが文書で確認された患者。 <ul style="list-style-type: none"> - DLBCL(de novo 又は組織学的形質転換)、HGBCL、PMBCL、FL、MCL、SLL、MZL(節性、節外性又は粘膜関連) • 抗CD20mAb(リツキシマブなど)による治療(化学療法との併用を含む)を受けた後に再発、進行性若しくは難治性疾患が認められた患者又は自家幹細胞レスキューを受けた後に再発が認められた患者。 <ul style="list-style-type: none"> - 全ての標準治療で疲弊が認められた患者又は全ての標準治療に対して不適格であった患者。 - インドレントリンパ腫患者(FL、MZL 又は SLL)の場合、症状又は疾病負荷に基づき治療開始が必要な患者。 • CT 又は MRI で、長径が 1.5cm 超及び短径が 1.0cm 超の境界が明瞭な病変や結節が 2 つ以上、又は長径が 2.0cm 超及び短径が 1.0cm 以上の境界が明瞭な病変や結節が 1 つ認められた患者で、かつベースライン時の FDG PET で認められた陽性病変が、CT 又は MRI で特定した解剖学的腫瘍部位と一致する患者。 • 非結合型抗 CD20 抗体の最終投与から本剤の初回投与まで 4 週間以上が経過した患者。 • 放射標識抗体又は毒素結合型抗体の最終投与から本剤の初回投与まで 12 週間以上が経過した患者。 • 治験薬である mAb、化学療法剤又は他の抗癌剤の最終投与から本剤の初回投与まで 4 週間以上が経過した患者。 <p>【第 II 相パート(aNHL コホート)】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 歳以上の患者。 • 代表的な病理報告に基づき、WHO 分類第 4 版(2008 年)又は WHO 分類改訂第 4 版(2016 年)の CD20 陽性成熟 B 細胞リンパ腫であることが文書で確認された患者。 <ul style="list-style-type: none"> - DLBCL[de novo 又は全てのインドレント病型からの組織学的形質転換(Richter 形質変換を含む)] :DH/TH DLBCL[WHO 分類改訂第 4 版(2016 年)で MYC 及び BCL2 と BCL6 のいずれか又は両方の遺伝子再構成を有する HGBCL] を含めた。その他の DH/TH リンパ腫は不適格とした。 - その他の aNHL(ステージ 2 で組み入れた) :PMBCL、HGBCL 及び FL3B。

<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 再発又は難治性疾患を有し、かつ前治療として2つ以上の全身抗腫瘍療法(1つ以上の抗CD20mAb含有療法を含む)が実施された患者。なお、再発性疾患は、直近の治療完了から再発までの期間が6ヵ月以上のものと定義し、難治性疾患は、治療中又は直近の治療完了後6ヵ月以内(6ヵ月未満)に進行が認められたものと定義した。 ● ASCTが失敗した患者、又はASCTが不適格(年齢、ECOG performance status、合併症又は前治療による効果が不十分)である患者。 <p>【共通】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 測定可能病変 <ul style="list-style-type: none"> - FDGの取り込みが強いリンパ腫: CT又はMRIで、長径が1.5cm超及び短径が1.0cm超の境界が明瞭な病変や結節が2つ以上、又は長径が2.0cm超及び短径が1.0cm以上の境界が明瞭な病変や結節が1つ認められた患者で、かつFDG PETで認められた陽性病変が、CT又はMRIで特定した解剖学的腫瘍部位と一致する患者。 - FDGの取り込みが強くないリンパ腫: CT又はMRIで、長径が1.5cm超及び短径が1.0cm超の境界が明瞭な病変や結節が2つ以上、又は長径が2.0cm超及び短径が1.0cm以上の境界が明瞭な病変や結節が1つ認められた患者。 ● 抗腫瘍剤による前治療からの期間が以下の基準を満たす患者。 <ul style="list-style-type: none"> - 治験薬以外の全身化学療法剤の場合、最終投与から4週間以上の期間が経過した患者。 - 治験薬以外のその他の抗腫瘍剤(抗CD20mAb又はBTKiを除く)の場合、最終投与から4週間以上又は半減期の5倍以上の期間のいずれか短い期間が経過した患者。 - 治験薬の場合、最終投与から半減期の5倍以上の期間が経過した患者。ただし、CAR-T療法の場合、本剤の初回投与まで30日超が経過した患者。
<p>主な除外基準</p>	<p>【第I相パート】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング時に脳MRI/CT及び腰椎穿刺(臨床的に必要な場合)で原発性のCNSリンパ腫又はリンパ腫による既知のCNS病変が確認された患者。 ● 悪性腫瘍の既往歴又は現病歴を有する患者。ただし、以下を有する患者は組入れ可能とした。 <ul style="list-style-type: none"> - ステージIB以下の子宮頸癌、非浸潤性の基底細胞癌又は有棘細胞癌、非浸潤性の表在性膀胱癌、現在の前立腺特異抗原濃度が0.1ng/mL未満の前立腺癌、CR期間が2年を超える治療可能癌 ● AST又はALTが基準値上限の3倍超である患者。 ● 総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超である患者。 ● eGFRが45 mL/min/1.73 m²未満である患者。 ● 臨床的に重要な心臓疾患を有する患者。 ● 慢性的な感染性疾患を合併する患者。 ● 免疫抑制に至る疾患を有する患者又は免疫抑制に至る治療を受けている患者。

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 治療を要する発作性疾患を有する患者。 ● CD3 及び CD20 を標的とする二重特異性抗体(治験薬)による前治療が実施された患者。 ● 本剤初回投与前 30 日以内に前治療として CAR-T 療法が実施された患者。 ● 本剤初回投与前 100 日以内に ASCT が実施された患者、又は HSCT 若しくは臓器移植が実施された患者。 <p>【第Ⅱ相パート(aNHL コホート)】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング時に脳 MRI/CT 及び腰椎穿刺(臨床的に必要な場合)で原発性の CNS リンパ腫又はリンパ腫による既知の CNS 病変が確認された患者。 ● 悪性腫瘍の既往歴又は現病歴を有する患者。ただし、以下を有する患者は例外的に組入れ可能とした。 <ul style="list-style-type: none"> - ステージ IB 以下の子宮頸癌、非浸潤性の基底細胞癌又は有棘細胞癌、非浸潤性の表在性膀胱癌、現在の前立腺特異抗原濃度が 0.1ng/mL 未満の前立腺癌、DOCR が 2 年を超える治癒可能癌 ● AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超である患者。 ● 総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超である患者。ただし、ジルベール症候群によるビリルビン上昇又は肝臓以外の原因によるビリルビン上昇の場合は組入れ可能とした。 ● eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満である患者。 ● 臨床的に重要な心臓疾患を有する患者。 ● 慢性的な感染性疾患を合併する患者。 ● 免疫抑制に至る疾患を有する患者又は免疫抑制に至る治療を受けている患者。 ● 治療を要する発作性疾患を有する患者。 ● CD3 及び CD20 を標的とする二重特異性抗体(治験薬)による前治療が実施された患者。 ● 本剤初回投与前 30 日以内に前治療として CAR-T 療法が実施された患者。 ● 本剤初回投与前 100 日以内に ASCT が実施された患者、又は同種 HSCT 若しくは臓器移植が実施された患者。
<p>試験方法</p>	<p>【第Ⅰ相パート】</p> <p>本剤は、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.004～0.16mg(プライミングドーズ)、8 日目に 1 回 0.25～1.6mg(中間ドーズ)、15 及び 22 日目に 1 回 0.0128～60mg(フルドーズ)を皮下投与した。その後はフルドーズを、2 サイクル目は 1、8、15 及び 22 日目、3～6 サイクル目は 1 及び 15 日目、7 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与した。PD が認められるまで投与を継続した。</p> <p>【第Ⅱ相パート(aNHL コホート)】</p> <p>本剤は、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16mg(プライミングドーズ)、8 日目に 1 回 0.8mg(中間ドーズ)、15 及び 22 日目に 1 回 48mg(フルドーズ)を皮下投与した。その後は 1 回 48mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4～9 サイクル目は 1 及び 15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与した。PD 若しくは許容できない毒性が認められるまで、又は試験終了時まで投与を継続した。</p>

<p>試験方法</p>	<p>【第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パート(aNHL コホート)】 本剤の投与間隔が6週間を超える場合、治験依頼者の医学責任者又は指名者に連絡し、本剤の投与継続及び投与再開方法を検討することとした。 前投薬として、1サイクル目では副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱剤を必須とした。1サイクル目で本剤の各用量を投与するとき、副腎皮質ホルモン剤を4日間連続投与した。本剤の4回目投与後にGrade 2以上のサイトカイン放出症候群が発現したとき、本剤を投与してもサイトカイン放出症候群が認められなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤の4日間連続投与を継続した。その後の本剤投与時の前投薬は任意とした。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>【第Ⅰ相パート】 DLT、有害事象 【第Ⅱ相パート(aNHL コホート)】 Lugano 基準(2014年)に基づきIRCが判定したORR</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>【第Ⅰ相パート】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● サイトカイン測定値 ● 臨床検査値(血液学的検査及び血液生化学的検査。なお、T細胞及びB細胞の絶対数、並びにT細胞活性及び疲弊マーカーに対する免疫表現型解析を含む。) ● PKパラメータ(クリアランス、分布容積、AUC_{0-last}、AUC_{0-inf}、C_{max}、T_{max}、投与前値及び$T_{1/2}$) ● 免疫原性 ● 抗リンパ腫活性(全身症状の消失、腫瘍サイズの減少、客観的最良奏効) ● DOR ● PFS ● TTNT ● OS <p>【第Ⅱ相パート(aNHL コホート)】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Lugano 基準(2014年)に基づきIRCが判定したDOR、CR率、DOCR、PFS、TTR及びTTCR ● LYRIC(Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria)に基づきIRCが判定したORR、CR率、DOR、PFS、DOCR、TTR及びTTCR ● OS ● TTNT ● MRD陰性率 ● 安全性:有害事象、臨床検査値(血液学的検査及び血液生化学的検査。なお、T細胞及びB細胞の絶対数、並びにT細胞活性及び疲弊マーカーに対する免疫表現型解析を含む。)、入院、サイトカイン測定値 ● PKパラメータ(クリアランス、分布容積、C_{max}、T_{max}、トラフ濃度及び$T_{1/2}$)

副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • ADA の発現割合 • FACT-Lym(Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma)で評価したリンパ腫症状の変化
評価・解析対象	<p>【第 I 相パート、第 II 相パート(aNHL コホート)】</p> <p>有効性: 治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者 (FAS) (第 I 相パート: 68 例、第 II 相パート: 157 例)</p> <p>安全性: 治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者とし、FAS と同一とした。</p> <p>【併合解析】</p> <p>安全性: 第 I 相又は第 II 相パートで本剤 48mg (フルドーズ) 投与に割り付けられ、本剤を 1 回以上投与された DLBCL (de novo 又は組織学的形質転換)、PMBCL、HGBCL 及び FL3B の全ての被験者 167 例</p> <p>免疫原性: 安全性解析対象集団 167 例のうち、ベースライン時に評価可能な ADA 検体が得られ、かつ投与期間中に評価可能な ADA 検体が 1 つ以上得られた全ての被験者 158 例</p>
解析計画	<p>【第 I 相パート】</p> <p>(主要評価項目) DLTはDLT評価期間(1サイクル目の28日間)にmBOINデザインに従い、用量漸増し、評価を行った。有害事象^aは安全性解析対象集団^bを対象に、安全性試験治療下で発現した有害事象の発現患者数及び割合を要約した。有害事象は治験薬初回投与から最終投与28日後又は新たな抗腫瘍療法の開始のいずれか早い時点までに発現した又は増悪した事象と定義した。</p> <p>a: 各有害事象の基本語はMedDRA v24.1、有害事象の重症度はCTCAE v5.0に基づき判定した。ただし、特に注目すべき有害事象であるサイトカイン放出症候群については米国移植細胞治療学会 (ASTCT) コンセンサス⁵⁾、臨床的腫瘍崩壊症候群はCairo-Bishop⁶⁾に基づき重症度の判定を行った。</p> <p>b: 治験薬を1回以上投与された全患者</p> <p>【第 II 相パート(aNHL コホート)】</p> <p>(主要評価項目・副次評価項目共通) aNHLコホートでは、全体集団の解析結果に加えて、DLBCL患者、その他の病型の患者 (HGBCL、PMBCL、FL3B) の解析結果も示した。</p> <p>(主要評価項目) ORRは、最大の解析対象集団 (FAS) ^aを対象に最良総合効果が部分奏効 (PR) と完全奏効 (CR) であった患者の割合とし、Clopper-Pearson法を用いて95%CIを算出した。各患者の最良総合効果を要約した。また、DLBCL患者における閾値奏効率を35%とした。</p> <p>(副次評価項目) FASを対象に解析を実施した。CR率の解析は、最良総合効果がCRであった患者の割合とし、Clopper-Pearson法を用いて95%CIを算出した。DOR、DOCR、PFS、OS、TTNTはKaplan-Meier法を用いて推定し、中央値及びその95%CIを算出した。TTR、TTCRは、FASを対象として記述統計量を示した。MRD 陰性率の解析は、MRD評価対象集団^bを対象としてMRD 陰性率の割合とその95%CIを示した。ADAは免疫原性解析対象集団^cを対象に解析を実施した。</p> <p>各評価項目は以下のように定義した。</p>

<p>解析計画</p>	<ul style="list-style-type: none"> •DOR:最初の奏効(CR又はPR)が確認された日からPD判定日(その後にPR又はCRと判定されなかった進行が最初に確認された日)又は死亡日のいずれか早い時点までの期間 •DOCR:最初のCRが確認された日からPD判定日又は死亡日のいずれか早い時点までの期間 •PFS:1サイクル目の1日目からPD判定日又は死亡日(原因を問わない)のいずれか早い時点までの期間 •OS:1サイクル目の1日目から死亡日(原因を問わない)までの期間(患者の生存状況が不明の場合は、最後に患者の生存が確認された日で打ち切った) •TTR:1サイクル目の1日目から最初に奏効(CR又はPR)が確認された時点までの期間 •TTCR:1サイクル目の1日目から最初にCRが確認された時点までの期間 •TTNT:1サイクル目の1日目から次の抗腫瘍療法開始日又は進行による死亡日のいずれか早い時点までの期間 •MRD陰性率:投与期間中にMRD陰性(閾値:10^{-5})の血液検体が得られた患者の割合 <p>(安全性)有害事象^aは安全性解析対象集団^bを対象に、試験治療下で発現した有害事象の発現患者数及び割合を要約した。有害事象は治験薬初回投与から最終投与60日後又は新たな抗腫瘍療法の開始のいずれか早い時点までに発現した又は増悪した事象と定義した。特に注目すべき有害事象としてサイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、腫瘍崩壊症候群の発現患者数及び割合を要約した。</p> <p>(サブグループ解析)ORR、CR率について、以下の部分集団別のサブグループ解析を実施した。患者数が20例未満の部分集団は、解析から除外するか他の部分集団と統合した。</p> <p>年齢(65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上)、性別(男性、女性)、人種(白人、アジア人)、地域(北米、欧州、その他)、ベースラインのEastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) (0、1)、ベースラインの体重(65kg未満、65kg以上85kg未満、85kg以上)、抗腫瘍療法による前治療レジメン数(2、3、4以上)、抗CD20抗体製剤を含む治療の最終治療からエプコリタマブの初回投与までの期間(中央値未満、中央値以上)、キメラ抗原受容体T細胞(CAR-T)療法による前治療歴(あり、なし)、CAR-T療法による前治療に対する難治性(あり)、自家造血幹細胞移植(ASCT)による前治療歴(あり、なし)、抗腫瘍療法に対する前治療の効果(一次治療に難治性、その他)、直近の抗CD20抗体製剤を含む治療の効果(難治性、再発性)、染色体異常[ダブルヒット(DH)/トリプルヒット(TH)、その他、評価なし]、Ann Arbor分類(stage I/II、III/IV)、修正国際予後指標(R-IPI)(2以下、3以上)、DLBCL病型(de novo、組織学的形質転換)、分子生物学的分類[胚中心B細胞(GCB)、活性化B細胞(ABC)/non-GCB]、ADA発現(陰性)</p> <p>a:FAS 治験薬を1回以上投与された全患者</p> <p>b:MRD評価対象集団 FASのうち、ベースライン時又は投与期間中にMRD検体が1つ以上得られ、かつベースライン時にMRD陰性でなかった(MRD陽性又はMRDの判定未実施)患者</p>
-------------	---

<p style="text-align: center;">解析計画</p>	<p>c: 免疫原性解析対象集団 FASのうちベースライン時に評価可能な抗薬物抗体 (ADA) 検体が得られ、かつ投与期間中に評価可能なADA検体が1つ以上得られた患者</p> <p>d: 各有害事象はMedDRA v24.1、有害事象の重症度はCTCAE v5.0に基づき判定した。ただし、特に注目すべき有害事象であるサイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群については米国移植細胞治療学会 (ASTCT) コンセンサス⁵⁾、臨床的腫瘍崩壊症候群はCairo-Bishop⁶⁾に基づき重症度の判定を行った。</p> <p>e: 安全性解析対象集団: 治験薬を1回以上投与された全患者 (FASと一致)</p>
<p style="text-align: center;">データ カットオフ日</p>	<p>有効性、安全性及び薬力学: 2022年1月31日</p>
<p style="text-align: center;">結果</p>	<p>【第Ⅰ相パート】</p> <p>安全性</p> <p>DLT (主要評価項目)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● DLT 評価期間において、DLT は認められなかった。 <p>有害事象 (主要評価項目)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 全例 (68例) (100%) に有害事象が認められた。主な有害事象 (発現割合20%以上) は、サイトカイン放出症候群40例 (58.8%)、注射部位反応33例 (48.5%)、疲労32例 (47.1%)、発熱20例 (29.4%)、下痢18例 (26.5%)、悪心、好中球減少症各16例 (23.5%)、貧血15例 (22.1%) であった。 ● 重篤な有害事象は68例中45例 (66.2%) に認められた。主な重篤な有害事象 (発現割合10%以上) は、サイトカイン放出症候群20例 (29.4%)、肺炎及び悪性新生物進行各10例 (14.7%) であった。 ● 投与中止に至った有害事象は68例中11例 (16.2%) に認められた。内訳は、悪性新生物進行7例 (10.3%)、呼吸困難、COVID-19肺炎、肺炎、発熱各1例 (1.5%) であった。 ● 死亡に至った有害事象は68例中13例 (19.1%) に認められた。内訳は、悪性新生物進行10例 (14.7%)、安楽死、全身健康状態悪化及びCOVID-19肺炎各1例 (1.5%) であった。 <p>PK</p> <p>「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照</p> <p>【第Ⅱ相パート (aNHL コホート)】</p> <p>有効性</p> <p>Lugano 基準 (2014年) に基づき IRC が判定した ORR (主要評価項目)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● DLBCL患者のORRの95%CIの下限は、事前に規定した閾値奏効率35%を上回った。

結果

組織型	例数	最良総合効果					奏効
		CR	PR	SD	PD	NE	奏効率 ^a
合計	157	61 (38.9)	38 (24.2)	5 (3.2)	37 (23.6)	16 (10.2)	99 (63.1)
DLBCL	139	54 (38.8)	32 (23.0)	4 (2.9)	33 (23.7)	16 (11.5)	86 (61.9)
HGBCL	9	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (11.1)	4 (44.4)	0	4 (44.4)
PMBCL	4	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0	0	4 (100)
FL3B	5	3 (60.0)	2 (40.0)	0	0	0	5 (100)

n(%), NE:評価不能

a:最良総合効果がCR又はPRであった被験者の割合と定義した。

サブグループ解析:Lugano 基準(2014年)に基づきIRCが判定したORR本剤の投与が想定される全体集団のうち、より難治性の集団を含むサブグループにおけるORR(95%CI)の解析結果を示す。

- 65歳以上75歳未満の患者(48例):69%(54, 81)
- 75歳以上の患者(29例):72%(53, 87)
- 抗腫瘍療法による前治療レジメン数が4以上の患者(61例):61%(47, 73)
- 一次治療に難治性を示した患者(96例):55%(45, 65)
- CAR-T療法による前治療歴がある患者(61例):54%(41, 67)
- CAR-T療法による前治療に難治性を示した患者(46例):46%(31, 61)
- 各実施医療機関の解析結果でDH/THが認められた患者(17例):41%(18, 67)

Lugano 基準(2014年)に基づきIRCが判定したDOR、CR率、DOCR、PFS、TTR、TTCR、OS、TTNT、MRD陰性率(副次評価項目)

	DLBCL (n=139)	その他 ^a (n=18)	全体 (n=157)
DOR ^b 中央値[95%CI] ^c 、 ヵ月	(n=86) 12.0 [6.6, NR]	(n=13) NR [1.5, NR]	(n=99) 12.0 [6.6, NR]
CR率 ^d n(%), [95%CI] ^e	54 (38.8) [30.7, 47.5]	7 (38.9) [17.3, 64.3]	61 (38.9) [31.2, 46.9]
DOCR ^f 中央値[95%CI] ^c 、 ヵ月	(n=54) 12.0 [9.7, NR]	(n=7) NR [NR, NR]	(n=61) 12.0 [9.7, NR]
PFS ^g 中央値[95%CI] ^c 、 ヵ月	4.4 [3.0, 8.2]	3.8 [2.8, NR]	4.4 [3.0, 7.9]

	DLBCL (n=139)	その他 ^a (n=18)	全体 (n=157)
TTR ^h 中央値[範囲]、 ヵ月	(n=86) 1.4 [1.0, 8.4]	(n=13) 1.3 [1.2, 4.9]	(n=99) 1.4 [1.0, 8.4]
TTTCR ⁱ 中央値[範囲]、 ヵ月	(n=54) 2.7 [1.2, 11.1]	(n=7) 2.7 [1.4, 7.4]	(n=61) 2.7 [1.2, 11.1]
OS ^j 中央値[95%CI] ^c 、 ヵ月	NR [11.3, NR]	NR [4.3, NR]	NR [11.3, NR]
TTNT ^k 中央値[95%CI] ^c 、 ヵ月	8.2 [6.0, 13.9]	5.5 [3.0, NR]	7.4 [5.9, 10.8]
MRD 陰性率 ^l n(%), [95%CI] ^e	(n=94) 44 (46.8) [36.4, 57.4]	(n=13) 5 (38.5) [13.9, 68.4]	(n=107) 49 (45.8) [36.1, 55.7]

NR:到達せず

a:HGBCL9 例、FL3B5 例及び PMBCL4 例を含む。

b:奏効例で最初の奏効(CR 又は PR)が確認された日から PD 判定日(その後 PR 又は CR と判定されなかった進行が最初に確認された日)又は死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。

c:Kaplan-Meier 法に基づく。

d:最良総合効果が CR であった被験者の割合と定義した。

e:Clopper and Pearson 法に基づく。

f:CR 例で最初の CR が確認された日から PD 判定日又は死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。

g:1 サイクル目の 1 日目から PD 判定日又は死亡日(原因を問わない)のいずれか早い時点までの期間と定義した。

h:1 サイクル目の 1 日目から最初に奏効(CR 又は PR)が確認された時点までの期間と定義した。CR 又は PR が確認された被験者のみが解析に含まれる。

i:1 サイクル目の 1 日目から最初に CR が確認された時点までの期間と定義した。CR が確認された被験者のみが解析に含まれる。

j:1 サイクル目の 1 日目から死亡日(原因を問わない)までの期間と定義した。被験者の生存状況が不明の場合は、最後に被験者の生存が確認された日で打ち切りとした。

k:1 サイクル目の 1 日目から次の抗腫瘍療法開始日又は進行による死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。進行以外の理由による死亡については、死亡日で打ち切りとした。

l:投与期間中に MRD 陰性(閾値:10⁻⁵)の全血検体が 1 つ以上得られた被験者の割合と定義した。

FACT-Lym で評価したリンパ腫症状の変化(副次評価項目)

- 全体及び DLBCL 患者のいずれにおいても、FACT-Lym で評価した 6 つの症状(体痛、発熱、寝汗、活力喪失、易疲労、体重減少)の全てが 2 サイクル目の 1 日目から 13 サイクル目の 1 日目の投与期間中に改善した。

結果

<p style="text-align: center;">結果</p>	<p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 有害事象は 157 例中 156 例(99.4%)に認められた。主な有害事象(発現割合 20%)は、サイトカイン放出症候群 78 例(49.7%)、発熱 37 例(23.6%)、疲労 36 例(22.9%)、好中球減少症 34 例(21.7%)及び下痢 32 例(20.4%)であった。 ● 重篤な有害事象は 89 例(56.7%)に認められ、主な重篤な有害事象(発現割合 2%以上)は、サイトカイン放出症候群 46 例(29.3%)、胸水 7 例(4.5%)、敗血症、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、発熱性好中球減少症及び発熱各 4 例(2.5%)であった。 ● 投与中止に至った有害事象は 12 例(7.6%)に認められ、このうち免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、ステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症、サイトカイン放出症候群(各 1 例)が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。 ● 投与遅延/投与休止に至った有害事象は 54 例(34.4%)に認められ、主な投与中止に至った有害事象(2 例以上に発現)は、COVID-19 及び骨髄異形成症候群各 2 例(1.3%)であった。 ● 死亡に至った有害事象は 9 例(5.7%)に認められ、内訳は COVID-19 2 例(1.3%)、進行性多巣性白質脳症、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、意識消失、心筋梗塞、全身健康状態悪化、肝毒性、肺塞栓症各 1 例(0.6%)であった。 <p>PK</p> <p>「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照</p> <p>【併合解析】</p> <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 有害事象は 167 例中 166 例(99.4%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、140 例(83.8%)に認められた。主な有害事象はサイトカイン放出症候群 84 例(50.3%)、疲労 41 例(24.6%)、発熱 38 例(22.8%)であった。 ● 重篤な有害事象は、167 例中 97 例(58.1%)に認められ、主な重篤な有害事象は、サイトカイン放出症候群 52 例(31.1%)であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 61 例(36.5%)に認められた。 ● 投与中止に至った有害事象は 167 例中 13 例(7.8%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象は 3 例(1.8%)に認められた。主な投与中止に至った有害事象は、COVID-19、COVID-19 肺炎及び骨髄異形成症候群各 2 例(1.2%)であった。 ● 投与遅延/投与休止に至った有害事象は、167 例中 60 例(35.9%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない投与遅延/投与休止に至った有害事象は 29 例(17.4%)に認められた。主な投与遅延/投与休止に至った有害事象は、サイトカイン放出症候群が 12 例(7.2%)であった。
---------------------------------------	--

<p style="text-align: center;">結果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 死亡に至った有害事象は、167 例中 12 例に認められ、2 例以上に発現した死亡に至った有害事象は、COVID-19 及び全身健康状態悪化各 2 例(1.2%)であり、その他の事象はそれぞれ 1 例であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 1 例であった。 ● サイトカイン放出症候群は、167 例中 84 例(50.3%)に認められ、重症度別にみると Grade 1 が 52 例、Grade 2 が 28 例、Grade 3 が 4 例であり、Grade 4 以上の事象は報告されなかった。主な徴候及び症状は、発熱 83 例(98.8%)、低血圧 26 例(31.0%)、低酸素症 16 例(19.0%)であった。 ● 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は、167 例中 10 例(6.0%)に認められ、全ての事象が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。また、7 例は同時期にサイトカイン放出症候群も発現していた。重症度別にみると、Grade 1 が 7 例(4.2%)、Grade 2 が 2 例(1.2%)、Grade 5 が 1 例(0.6%)であった。 ● 重篤な感染症は 27 例(16.2%)に発現した。主な重篤な感染症は、肺炎及び敗血症各 4 例(2.4%)、COVID-19、COVID-19 肺炎及び蜂巣炎各 3 例(1.8%)であった。 <p>免疫原性</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 158 例中 4 例(2.5%)がベースライン時に ADA 陽性であった。 ● 本剤投与開始後に ADA 陽性となった患者は 4 例(2.5%)であり、力価が 1 以上であった患者は 1 例(0.6%)であり、力価は 2(全ての希釈倍率を考慮して 1:320)であったが、免疫原性のリスクが低く、本剤に対する ADA 陽性の発現割合が低かったことから、中和抗体を評価していない。 ● ADA がベースライン時に陰性で本剤投与開始後に陽性となった 4 例のうち、2 例は病勢進行のため最初の 2 サイクル中に本剤の投与を中止し、残りの 2 例は 10 サイクルを超えて投与を継続している。
---------------------------------------	--

注意:本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

効能又は効果: ○以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

高悪性度B細胞リンパ腫

原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

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

国内第 I / II 相臨床試験(GCT3013-04試験)⁴⁾

本試験は、用量漸増パート(第I相パート)及び用量拡大パート(第II相パート)から構成され、第II相パートはさらに本剤単剤療法パート(単剤療法パート)及び標準治療併用パート(併用療法パート)から構成され、単剤療法パートはDLBCLコホート及びFLコホートから構成される。ここでは、承認時評価資料として使用した試験(第 I 相パート及び第 II 相パート DLBCLコホート)の概略及び結果を示す。

目的	日本人の再発又は難治性の B-NHL 患者を対象に、本剤の有効性、安全性、PK 及び薬力学を評価する。
試験デザイン	第 I/II 相、非盲検試験
対象	<p>【第 I 相パート】</p> <p>再発又は難治性の B-NHL 患者 9 例</p> <p>【第 II 相パート(DLBCL コホート)】</p> <p>再発又は難治性の DLBCL 患者 36 例</p>
主な選択基準	<p>【第 I 相パート及び第 II 相パート(DLBCL コホート)】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 20 歳以上の患者。 ● アジア人種かつ日本民族の患者。 ● WHO 分類第 4 版(2008 年)又は WHO 分類改訂第 4 版(2016 年)の成熟 B 細胞リンパ腫であることが文書で確認された患者。 <ul style="list-style-type: none"> - 第 I 相パート:DLBCL(de novo 又は組織学的形質転換)、HGBCL、PMBCL、FL、MZL(節性、粘膜関連リンパ組織型節外性又は脾性)又は SLL - 第 II 相パート: <ul style="list-style-type: none"> ・ DLBCL NOS:CLL 及び WM を除く、インドレントリンパ腫からの組織学的形質転換を含む DLBCL[WHO 分類改訂第 4 版(2016 年)] ・ DH/TH DLBCL[WHO 分類改訂第 4 版(2016 年)で MYC 及び BCL2 と BCL6 のいずれか又は両方の遺伝子再構成を有する HGBCL] ● 再発又は難治性疾患を有し、かつ前治療として、1 つ以上の抗 CD20mAb 含有療法を含む 2 つ以上の全身抗腫瘍療法の施行歴を有する患者。なお、再発性疾患とは、直近の治療完了から再発までの期間が 6 ヶ月以上のものと定義し、難治性疾患とは、治療中又は治療完了後 6 ヶ月以内(6 ヶ月未満)で PD が認められたものと定義した。 ● HDT/ASCT に不適な DLBCL 患者の場合、年齢、ECOG performance status、合併症又は前治療による効果が不十分と判断された患者。 ● インドレントリンパ腫患者(FL Grade 1~3A、MZL、SLL)の場合、症状又は疾病負荷に基づき治療開始が必要となる活動性疾患を有する患者。 ● 病理報告に基づき代表的(前回又は今回の)腫瘍生検で CD20 陽性である患者。 ● 測定可能病変 <ul style="list-style-type: none"> - FDG の取り込みが強いリンパ腫:CT 又は MRI で、長径が 1.5cm 超及び短径が 1.0cm 超の境界が明瞭な病変や結節が 2 つ以上、又は長径が 2.0cm 超及び短径が 1.0cm 以上の境界が明瞭な病変や結節が 1 つ認められた患者で、かつ FDG PET の陽性病変が CT 又は MRI で特定した解剖学的腫瘍部位と一致する患者。

<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> - FDG の取り込みが強くないリンパ腫:CT 又は MRI で、長径が 1.5cm 超及び短径が 1.0cm 超の境界が明瞭な病変や結節が 2 つ以上、又は長径が 2.0cm 超及び短径が 1.0cm 以上の境界が明瞭な病変や結節が 1 つ認められた患者。 ● 抗腫瘍剤による前治療からの期間が以下の基準を満たす患者。 <ul style="list-style-type: none"> - 治験薬以外の全身化学療法剤の場合、最終投与から 4 週間以上の期間が経過した患者。 - 治験薬以外のその他の抗腫瘍剤(抗 CD20mAb を除く)の場合、最終投与から 4 週間以上又は半減期の 5 倍以上の期間のいずれか短い期間が経過した患者。 - 治験薬の場合、最終投与から半減期の 5 倍以上の期間が経過した患者。ただし、CAR-T 療法の場合、本剤の初回投与まで 100 日超が経過した患者。
<p>主な除外基準</p>	<p>【第 I 相パート及び第 II 相パート(DLBCL コホート)】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング時に脳 MRI/CT で原発性の CNS リンパ腫又はリンパ腫による既知の CNS 病変が確認された患者。 ● 個人の選択又は社会的な問題などにより、HDT/ASCT に不適格な患者。 ● 悪性腫瘍の既往歴又は現病歴を有する患者。ただし、以下を有する患者は組入れ可能とした。 <ul style="list-style-type: none"> - ステージ IB 以下の子宮頸癌、非浸潤性の基底細胞癌又は有棘細胞癌、非浸潤性の表在性膀胱癌、現在の前立腺特異抗原濃度が 0.1ng/mL 未満の前立腺癌、CR 期間が 2 年を超える治癒可能癌 ● 進行性多巣性白質脳症の確定診断を受けたことのある患者。 ● AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超である患者。 ● 総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超である患者。 ● eGFR が 45mL/min/1.73m² 未満である患者。 ● 臨床的に重要な心臓疾患を有する患者。 ● ベースライン時に細菌、ウイルス又は真菌の急性感染が確認された患者。 ● 免疫抑制に至る疾患を有する患者又は免疫抑制に至る治療を受けている患者。 ● 治療を要する発作性疾患を有する患者。 ● 本剤初回投与前 100 日以内に ASCT 治療が実施された患者。 ● 同種幹細胞移植による前治療が実施された患者。 ● 実質臓器移植による前治療が実施された患者。 ● CD3 及び CD20 を標的とする二重特異性抗体(治験薬)による前治療が実施された患者。 ● 本剤初回投与前 100 日以内に前治療として CAR-T 療法が実施された患者。 ● 慢性的な感染性疾患を合併する患者。

<p>試験方法</p>	<p>【第 I 相パート】 本剤は、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16mg、8 日目に 1 回 0.8mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 24mg 又は 48mg を皮下投与した。その後は 1 回 48mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4～9 サイクル目には 1 及び 15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与した。疾患進行が認められるまで投与を継続した。</p> <p>【第 II 相パート(DLBCL コホート)】 本剤は、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16mg、8 日目に 1 回 0.8mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48mg を皮下投与した。その後は 1 回 48mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4～9 サイクル目には 1 及び 15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与した。疾患進行が認められるまで投与を継続した。</p> <p>【第 I 相パート及び第 II 相パート(DLBCL コホート)】 本剤の投与が一定期間を超えて遅延した場合、再プライミングを必須とし、プライミングドーズ(1 回)、中間ドーズ(1 回)、フルドーズ(2 回)を 1 週ごとに投与した。</p> <p>前投薬として、1 サイクル目では副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱剤を必須とした。1 サイクル目で本剤の各用量を投与するとき、副腎皮質ホルモン剤を 4 日間連続投与した。本剤の 4 回目投与後に Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群が発現したとき、本剤を投与してもサイトカイン放出症候群が認められなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤の 4 日間連続投与を継続した。2 サイクル目以降、本剤投与時の抗ヒスタミン剤及び解熱剤の前投薬は任意とした。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>【第 I 相パート】 DLT、有害事象</p> <p>【第 II 相パート(DLBCL コホート)】 Lugano 基準(2014 年)に基づき IRC が判定した ORR</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>【第 I 相パート】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● サイトカイン測定値 ● 臨床検査値(血液学的検査及び血液生化学的検査) ● PK パラメータ(クリアランス、分布容積、AUC_{0-last}、AUC_{0-inf}、C_{max}、T_{max}、投与前値及び $T_{1/2}$) ● ADA の発現割合 ● Lugano 基準(2014 年)に基づき治験責任医師が判定した ORR、CR 率、DOR 及び PFS ● LYRIC (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria)に基づき判定した ORR、CR 率、DOR 及び PFS ● TTNT ● OS <p>【第 II 相パート(DLBCL コホート)】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Lugano 基準(2014 年)に基づき IRC が判定した CR 率、DOR、PFS、DOCR、TTCR 及び TTR ● LYRIC に基づき IRC が判定した ORR、CR 率、DOR、PFS、DOCR、TTCR 及び TTR ● TTNT

副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> OS 安全性:有害事象、臨床検査値、サイトカイン測定値 PK パラメータ(クリアランス、分布容積、AUC_{0-last}、AUC_{0-inf}、C_{max}、T_{max}、投与前値及び T_{1/2}) ADA の発現割合 MRD 陰性率及び MRD 陰性期間
評価・解析対象	<p>【第 I 相パート、第 II 相パート(DLBCL コホート)】 有効性: 治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者 (FAS) (第 I 相パート:9 例、第 II 相パート:36 例) 安全性: 治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者とし、FAS と同一とした。</p> <p>【併合解析】 安全性: 第 I 相又は第 II 相パートで本剤 48mg (フルドーズ) 投与に割り付けられ、本剤を 1 回以上投与された DLBCL (de novo 又は組織学的形質転換) 及び HGBCL の全ての被験者 41 例 免疫原性: 安全性解析対象集団 41 例のうち、ベースライン時に評価可能な ADA 検体が得られ、かつ投与期間中に評価可能な ADA 検体が 1 つ以上得られた全ての被験者 40 例</p>
解析計画	<p>【第 I 相パート】 (主要評価項目) DLTはDLT評価期間(1サイクル目の28日間)に3+3デザインを変更した漸増ルールに従い、エプコリタマブの用量を漸増し、評価を行った。 有害事象^aは安全性解析対象集団^bを対象に、試験治療下で発現した有害事象の発現患者数及び割合を要約した。有害事象は、治験薬初回投与から最終投与60日後又は新たな抗腫瘍療法の開始のいずれか早い時点までに発現した又は増悪した事象と定義した。 a: 各有害事象はMedDRA v24.1、有害事象の重症度はCTCAE v5.0に基づき判定した。ただし、特に注目すべき有害事象であるサイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群については米国移植細胞治療学会 (ASTCT) コンセンサス⁵⁾に基づき重症度の判定を行った。 b: 安全性解析対象集団: 治験薬を1回以上投与された全患者 (FASと一致)</p> <p>【第 II 相パート(DLBCL コホート)】 (主要評価項目) ORRは、最大の解析対象集団 (FAS)^aを対象に最良総合効果が部分奏効 (PR) と完全奏効 (CR) であった患者の割合とし、Clopper-Pearson法を用いて95%CIを算出した。各患者の最良総合効果を要約した。また、DLBCL患者における閾値奏効率を35%とした。 (副次評価項目) FASを対象に解析を実施した。CR率の解析は、最良総合効果がCRであった患者の割合とし、Clopper-Pearson法を用いて95%CIを算出した。DOR、DOCR、PFS、OS、TTNTはKaplan-Meier法を用いて推定し、中央値及びその95%CIを算出した。TTR、TTCRは、FASを対象として記述統計量を示した。MRD陰性率の解析は、MRD評価対象集団^bを対象としてMRD陰性率の割合とその95%CIを示した。ADAは免疫原性解析対象集団^cを対象に解析を実施した各評価項目は以下のように定義した。 ・DOR: 最初の奏効 (CR又はPR) が確認された日からPD判定日 (その後PR又はCRと判定されなかった進行が最初に確認された日) 又は死亡日のいずれか早い時点までの期間</p>

解析計画	<ul style="list-style-type: none"> •DOCR:最初のCRが確認された日からPD判定日又は死亡日のいずれか早い時点までの期間 •PFS:1サイクル目の1日目からPD判定日又は死亡日(原因を問わない)のいずれか早い時点までの期間 •OS:1サイクル目の1日目から死亡日(原因を問わない)までの期間(患者の生存状況が不明の場合は、最後に患者の生存が確認された日で打ち切った) •TTR:1サイクル目の1日目から最初に奏効(CR又はPR)が確認された時点までの期間 •TTCR:1サイクル目の1日目から最初にCRが確認された時点までの期間 •TTNT:1サイクル目の1日目から次の抗腫瘍療法開始日又は進行による死亡日のいずれか早い時点までの期間 •MRD陰性率:投与期間中にMRD陰性(閾値:10^{-5})の血液検体が得られた患者の割合 <p>(安全性)有害事象^dは安全性解析対象集団^eを対象に、試験治療下で発現した有害事象の発現患者数及び割合を要約した。有害事象は治験薬初回投与から最終投与60日後又は新たな抗腫瘍療法の開始のいずれか早い時点までに発現した又は増悪した事象と定義した。特に注目すべき有害事象としてサイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、腫瘍崩壊症候群の発現患者数及び割合を要約した。</p> <p>(サブグループ解析)ORR、CR率について、以下の部分集団別のサブグループ解析を実施した。患者数が10例未満の部分集団は、解析から除外するか他の部分集団と統合した。</p> <p>年齢(65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上)、性別(男性、女性)、ベースラインのEastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) (0、1)、ベースラインの体重(65kg未満、65kg以上85kg未満、85kg以上)、ベースラインのBM(I 18.5kg/m²以上25kg/m²未満)、抗腫瘍療法による前治療レジメン数(2、3、4以上)、抗CD20抗体製剤を含む治療の最終治療からエプキンリの初回投与までの期間(中央値未満、中央値以上)、キメラ抗原受容体T細胞(CAR-T)療法による前治療歴(あり、なし)、自家造血幹細胞移植(ASCT)による前治療歴(あり、なし)、抗腫瘍療法に対する前治療の効果(一次治療に難治性、二次治療以降に難治性)、直近の抗CD20抗体製剤を含む治療の効果(難治性、再発性)、Ann Arbor分類(Stage I / II、III/IV)、修正国際予後指標(R-IPI) (2以下、3以上)、DLBCL病型(de novo、組織学的形質転換)、分子生物学的分類[胚中心B細胞(GCB)、活性化B細胞(ABC)、non-GCB]</p> <p>a:FAS 治験薬を1回以上投与された全患者</p> <p>b:MRD評価対象集団 FASのうち、ベースライン時又は投与期間中にMRD検体が1つ以上得られ、かつベースライン時にMRD陰性でなかった(MRD陽性又はMRD状態が判定されなかった)患者</p> <p>c:免疫原性解析対象集団:FASのうちベースライン時に評価可能な抗薬物抗体(ADA)検体が得られ、かつ投与期間中に評価可能なADA検体が1つ以上得られた患者</p>
------	--

<p style="text-align: center;">解析計画</p>	<p>d: 有害事象はMedDRA v24.1、有害事象の重症度をCTCAE v5.0版に基づき判定した。ただし、特に注目すべき有害事象であるサイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群についてはASTCTコンセンサス⁵⁾、臨床的腫瘍崩壊症候群はCairo-Bishop⁶⁾に基づき重症度の判定を行った。 e: 安全性解析対象集団: 治験薬を1回以上投与された全患者 (FASと一致)</p>												
<p style="text-align: center;">データ カットオフ日</p>	<p>有効性、安全性及び薬力学: 2022年1月31日</p>												
<p style="text-align: center;">結果</p>	<p>【第I相パート】 安全性 DLT(主要評価項目) ● DLT 評価期間において、DLT は認められなかった。 有害事象(主要評価項目) ● 9例全例(100%)に有害事象が認められ、主な有害事象(発現割合30%以上)は、サイトカイン放出症候群8例(88.9%)、注射部位紅斑5例(55.6%)、血小板数減少、悪心、貧血各4例(44.4%)、注射部位反応、好中球数減少、白血球数減少各3例(33.3%)であった。 ● 重篤な有害事象(サイトカイン放出症候群及び意識レベルの低下)は、9例中1例(11.1%)に発現した。 ● 投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>PK 「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照</p> <p>【第II相パート(DLBCL コホート)】 有効性 Lugano 基準(2014年)に基づき IRC が判定した ORR(主要評価項目) ORR の95%CI の下限は、事前に規定した閾値奏効率35%を上回った。</p> <table border="1" data-bbox="587 1339 1385 1608"> <thead> <tr> <th>最良総合効果</th> <th>第II相パート DLBCL コホート (n=36)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>16(44.4)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>4(11.1)</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>3(8.3)</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>13(36.1)</td> </tr> <tr> <td>奏効(奏効率^a[95%CI]^b)</td> <td>20(55.6[38.1, 72.1])</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 最良総合効果がCR又はPRであった被験者の割合と定義した。PD又は判定不能な反応と判定された最初の評価後にPR又はCRと判定された10例が含まれる。 b: Clopper and Pearson の方法に基づく。</p> <p>サブグループ解析: Lugano 基準(2014年)に基づき IRC が判定した ORR 本剤の投与が想定される全体集団のうち、より難治性の集団を含むサブグループにおける ORR(95%CI)の解析結果を示す。 ● 65歳以上75歳未満の患者(18例): 44%(21.5, 69.2)</p>	最良総合効果	第II相パート DLBCL コホート (n=36)	CR	16(44.4)	PR	4(11.1)	SD	3(8.3)	PD	13(36.1)	奏効(奏効率 ^a [95%CI] ^b)	20(55.6[38.1, 72.1])
最良総合効果	第II相パート DLBCL コホート (n=36)												
CR	16(44.4)												
PR	4(11.1)												
SD	3(8.3)												
PD	13(36.1)												
奏効(奏効率 ^a [95%CI] ^b)	20(55.6[38.1, 72.1])												

結果	<ul style="list-style-type: none"> ● 抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 4 以上の患者 (11 例) : 45% (16.7, 76.6) ● 一次治療に難治性を示した患者 (20 例) : 35% (15.4, 59.2) <p>Lugano 基準 (2014 年) に基づき IRC が判定した DOR、CR 率、DOCR、PFS、TTR、TTCR、OS、TTNT、MRD 陰性率 (副次評価項目)</p>	
	DLBCL (n=36)	
	DOR ^a 中央値 [95%CI] ^b 、ヵ月	(n=20) NR [4.2, NR]
	CR 率 ^c n(%)、[95%CI] ^d	16 (44.4) [27.9, 61.9]
	DOCR ^e 中央値 [95%CI] ^b 、ヵ月	(n=16) NR [2.6, NR]
	PFS ^f 中央値 [95%CI] ^b 、ヵ月	4.1 [1.2, NR]
	TTR ^g 中央値 [範囲]、ヵ月	(n=20) 1.4 [1.1, 2.6]
	TTCR ^h 中央値 [範囲]、ヵ月	(n=16) 2.6 [1.3, 5.5]
	OS ⁱ 中央値 [95%CI] ^b 、ヵ月	NR [8.1, NR]
	TTNT ^j 中央値 [95%CI] ^b 、ヵ月	5.8 [3.0, NR]
	MRD 陰性率 ^k n(%)、[95%CI] ^d	(n=29) 17 (58.6) [38.9, 76.5]
	NR: 到達せず	
	a: 奏効例で最初の奏効 (CR 又は PR) が確認された日から PD 判定日 (その後に PR 又は CR と判定されなかった進行が最初に確認された日) 又は死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。	
b: Kaplan-Meier 法に基づく。		
c: 最良総合効果が CR であった被験者の割合と定義した。		
d: Clopper and Pearson 法に基づく。		
e: CR 例で最初の CR が確認された日から PD 判定日又は死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。		
f: 1 サイクル目の 1 日目から PD 判定日又は死亡日 (原因を問わない) のいずれか早い時点までの期間と定義した。		
g: 1 サイクル目の 1 日目から最初に奏効 (CR 又は PR) が確認された時点までの期間と定義した。CR 又は PR が確認された被験者のみが解析に含まれる。		
h: 1 サイクル目の 1 日目から最初に CR が確認された時点までの期間と定義した。CR が確認された被験者のみが解析に含まれる。		
i: 1 サイクル目の 1 日目から死亡日 (原因を問わない) までの期間と定義した。被験者の生存状況が不明の場合は、最後に被験者の生存が確認された日で打ち切りとした。		
j: 1 サイクル目の 1 日目から次の抗腫瘍療法開始日又は進行による死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。進行以外の理由による死亡については、死亡日で打ち切りとした。		
k: 投与期間中に MRD 陰性 (閾値: 10^{-5}) の全血検体が 1 つ以上得られた被験者の割合と定義した。		

結果	<p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象は 36 例全例(100%)に認められた。主な有害事象(発現割合 20%以上)は、サイトカイン放出症候群 30 例(83.3%)、注射部位反応 21 例(58.3%)、好中球数減少 13 例(36.1%)、低カリウム血症 10 例(27.8%)、リンパ球数減少 9 例(25.0%)、血小板数減少及び食欲減退各 8 例(22.2%)であった。 重篤な有害事象は 15 例(41.7%)に認められ、主な重篤な有害事象(2 例以上に発現)は、サイトカイン放出症候群 7 例(19.4%)であった。 投与中止に至った有害事象は 2 例(5.6%)に認められ、内訳は慢性骨髄単球性白血病及び膵癌(各 1 例)であった。 死亡に至った有害事象は認められなかった。
	<p>PK</p> <p>「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照</p> <p>【併合解析】</p> <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象は、41 例全例に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された。主な有害事象は、サイトカイン放出症候群、注射部位反応、好中球数減少であった。 重篤な有害事象は、41 例中 16 例(39.0%)に認められ、主な重篤な有害事象はサイトカイン放出症候群 8 例(19.5%)であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 13 例(31.7%)に認められた。 投与遅延/投与休止に至った有害事象は、41 例中 16 例(39.0%)に認められ、主な投与遅延/投与休止に至った有害事象は、好中球数減少 4 例(9.8%)、サイトカイン放出症候群 3 例(7.3%)であった。治験薬との因果関係が否定できない投与遅延/投与休止に至った有害事象は 15 例(36.6%)に認められた。 投与中止に至った有害事象は、41 例中 2 例(4.9%)に認められ、慢性骨髄単球性白血病及び膵癌各 1 例(2.4%)であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。 本併合解析では死亡に至った有害事象は認められなかった。 サイトカイン放出症候群は 41 例中 35 例(85.4%)に認められ、重症度別にみると、Grade 1 が 20 例、Grade 2 が 11 例、Grade 3 が 4 例、Grade 4 以上の事象は報告されなかった。主な徴候及び症状は、発熱が全例(35 例)、低血圧が 12 例(34.3%)、低酸素症が 8 例(22.9%)であった。 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は、41 例中 1 例(2.4%)に認められ、重症度は Grade 1 であった。 重篤な感染症は 6 例(14.6%)に認められ、肺炎、带状疱疹、尿路感染、気管支炎、肛門直腸感染及びサイトメガロウイルス性腸炎各 1 例(2.4%)であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な感染症は、肺炎、带状疱疹、尿路感染、気管支炎及び肛門直腸感染各 1 例(2.4%)であった。

結果	<p>免疫原性</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 40 例中 1 例 (2.5%) がベースライン時に ADA 陽性であった。 ● 本剤投与後に ADA 陽性となった患者は 1 例 (2.5%) であり、力価は 1 未満であった。ADA 陽性は一過性であり、本症例はデータカットオフ日時点で投与を継続している。
-----------	---

注意: 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

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

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

・ 一般使用成績調査(実施中)

再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者における使用実態下での各安全性検討事項(サイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、感染症、腫瘍崩壊症候群、血球減少、進行性多巣性白質脳症)の発現状況を確認する。

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: 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。

実施予定の調査: 一般使用成績調査(実施中)

(7) その他

該当資料なし

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

該当しない

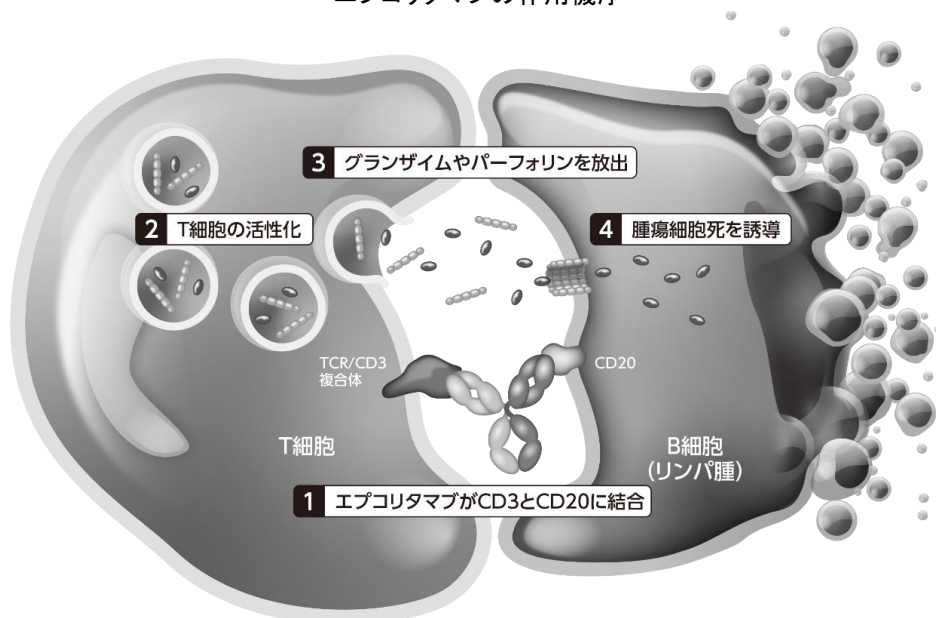
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

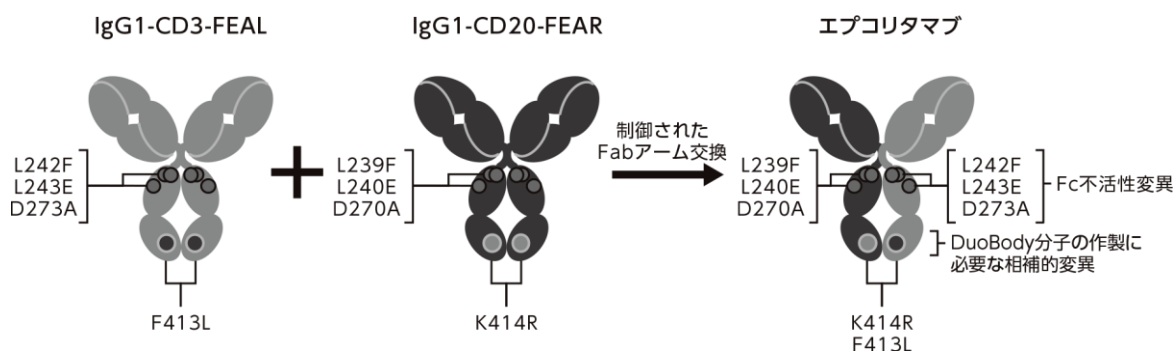
エプコリタマブは、ジェンマブ社が開発した技術DuoBody[®]を用いて作製されたT細胞表面抗原CD3及びB細胞表面抗原CD20のエピトープに特異的に結合するヒト化IgG1二重特異性抗体であり、DuoBody分子の作製に必要な相補的変異(F413L又はK414R)のそれぞれ1つを含むヒト化IgG1 λ抗CD3 ε mAb (IgG1-CD3-FEAL, 3005a) 及びヒトIgG1 κ抗CD20 mAb IgG1-7D8 (IgG1-CD20-FEAR, 3001d)の制御されたFabアーム交換により得られる。

エプコリタマブは、CD20発現腫瘍細胞に対するT細胞介在性の細胞傷害を誘導する。CD20特異的な細胞傷害は、T細胞上のCD3と腫瘍細胞 (B細胞) 上のCD20に同時に結合することによって達成され、T細胞の活性化及び増殖並びにCD4陽性及びCD8陽性T細胞からの細胞傷害性顆粒の放出をもたらす。

エプコリタマブの作用機序



エプコリタマブの模式図



FEAL: L242F/L243E/D273A (不活性変異) 及び F413L (DuoBody変異)

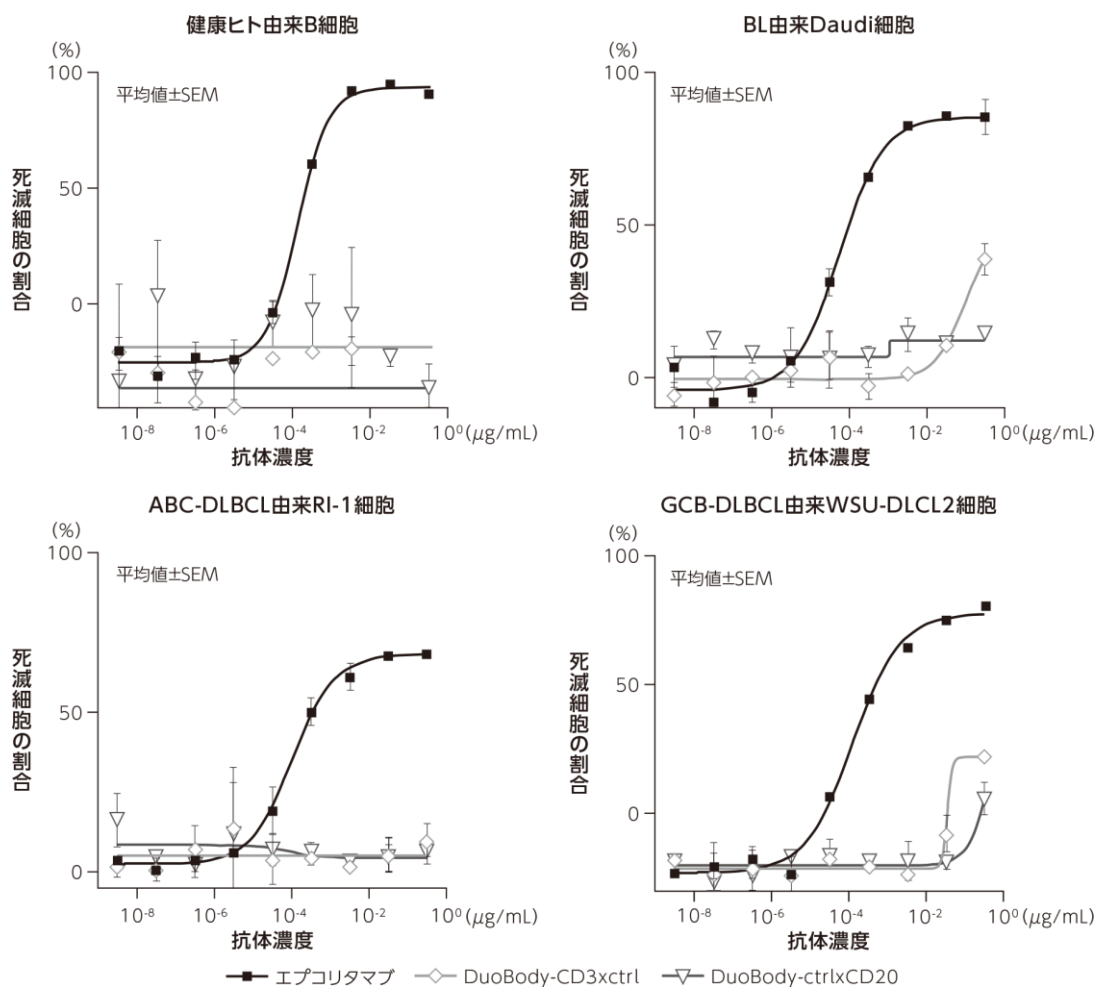
FEAR: L239F/L240E/D270A (不活性変異) 及び K414R (DuoBody変異)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) T細胞介在性細胞傷害作用 (*in vitro*)⁷⁾

エプコリタマブのT細胞介在性細胞傷害作用について、エプコリタマブの段階希釈液(0.33×10^{-8} ~ $0.333 \mu\text{g/mL}$)を健康ヒト由来のT細胞及びCD20発現標的B細胞の両方を含む末梢血単核細胞(PBMC)とインキュベートし、フローサイトメトリーアッセイを用いて評価した結果、エプコリタマブは濃度依存的にCD20発現標的細胞に対してT細胞介在性の死滅を誘導した。また、エプコリタマブのCD3又はCD20結合アームを非結合性対照アームに置き換えた二重特異性抗体(DuoBody-ctrlxCD20及び DuoBody-CD3xctrl)ではCD20発現標的細胞の死滅細胞数の増加は認められず、エプコリタマブによるT細胞介在性細胞傷害作用はCD3及びCD20の両方への同時結合によって誘導されることが示された。

エプコリタマブによるCD20発現標的細胞に対するT細胞介在性細胞傷害作用



[試験方法]

CD20発現標的細胞として、健康ヒト由来のB細胞及びB細胞性リンパ腫型 (BL、ABC-DLBCL及びGCB-DLBCL)に由来する細胞株存在下でフローサイトメトリーアッセイを実施した。細胞傷害作用については、エプコリタマブ又は対照抗体の段階希釈液(0.33×10^{-8} ~ $0.333 \mu\text{g/mL}$)を健康ヒト由来の新鮮分離T細胞及びCD20発現標的細胞(E:T比=2:1)、又は健康ヒト由来のCD3発現T細胞及びCD20発現標的B細胞の両方をE:T比≒5:1で含むPBMCと、48時間(新鮮分離T細胞)又は72時間(PBMC)インキュベートし、フローサイトメトリー法で無傷の標的細胞の割合を測定して標的細胞の死滅を評価した。

DuoBody-CD3xctrl: エプコリタマブのCD20結合アームがない二重特異性抗体、DuoBody-ctrlxCD20: エプコリタマブのCD3結合アームがない二重特異性抗体、SEM: 平均値の標準誤差

エプコリタマブのT細胞介在性細胞傷害作用に対するEC₅₀について、CD3発現T細胞及びCD20発現標的B細胞をエプコリタマブの段階希釈液とインキュベートし、⁵¹Cr放出アッセイ及びフローサイトメトリーアッセイで評価した結果、エプコリタマブはCD4陽性T細胞及びCD8陽性T細胞の両方でCD20発現標的細胞を死滅させることが示された。

**エプコリタマブによるBL由来Daudi細胞及び健康ヒト由来B細胞の
T細胞介在性細胞傷害作用に対するEC₅₀**

アッセイ法	エフェクター細胞	CD20発現標的細胞							
		BL由来Daudi細胞 (3×10 ⁵ molecules/cell)				健康ヒト由来B細胞 (~1×10 ⁵ molecules/cell)			
		E:T比	EC ₅₀ [SD] (pg/mL)	EC ₅₀ [SD] (pmol/L)	n ^a	E:T比	EC ₅₀ [SD] (pg/mL)	EC ₅₀ [SD] (pmol/L)	n ^a
⁵¹ Cr放出アッセイ	T細胞	10:1	634 [1165]	4.227 [7.769]	20	N/A	N/A	N/A	N/A
	CD4陽性T細胞	10:1	638 [604]	4.251 [4.029]	6	N/A	N/A	N/A	N/A
	CD8陽性T細胞	10:1	126 [119]	0.841 [0.792]	5	N/A	N/A	N/A	N/A
フローサイトメトリーアッセイ	T細胞	2:1	39 [22]	0.260 [0.147]	11	~5:1	474 [0.761]	3.160 [5.073]	5

[試験方法]

CD20発現標的細胞として、健康ヒト由来のB細胞及びBL由来の細胞株存在下で⁵¹Cr放出アッセイ及びフローサイトメトリーアッセイを実施した。⁵¹Cr放出アッセイでは、CD20発現B細胞性リンパ腫細胞株を⁵¹Crで標識し、新鮮分離T細胞及びエプコリタマブの段階希釈液(1×10⁻¹⁰~10 μg/mL)と24時間培養(E:T比=10:1)又は異なるE:T比で経時的に培養し、ガンマカウンターで培養上清の⁵¹Crの漏出量を測定して標的細胞の死滅を定量化した。フローサイトメトリーアッセイでは、エプコリタマブ又は対照抗体の段階希釈液(0.33×10⁻⁸~0.333 μg/mL)を健康ヒト由来の新鮮分離T細胞及びCD20発現標的細胞(E:T比=2:1)、又は健康ヒト由来のCD3発現T細胞及びCD20発現標的B細胞の両方をE:T比≒ 5:1で含むPBMCと、48時間(新鮮分離T細胞)又は72時間(PBMC)インキュベートし、フローサイトメトリー法で無傷の標的細胞の割合を測定して標的細胞の死滅を評価した。細胞傷害作用に対するEC₅₀値は、4パラメータ非線形回帰分析(GraphPad Prism 7.02、数式log(agonist) vs. 反応-可変傾斜)により推定した。

N/A: 該当なし、SD: 標準偏差

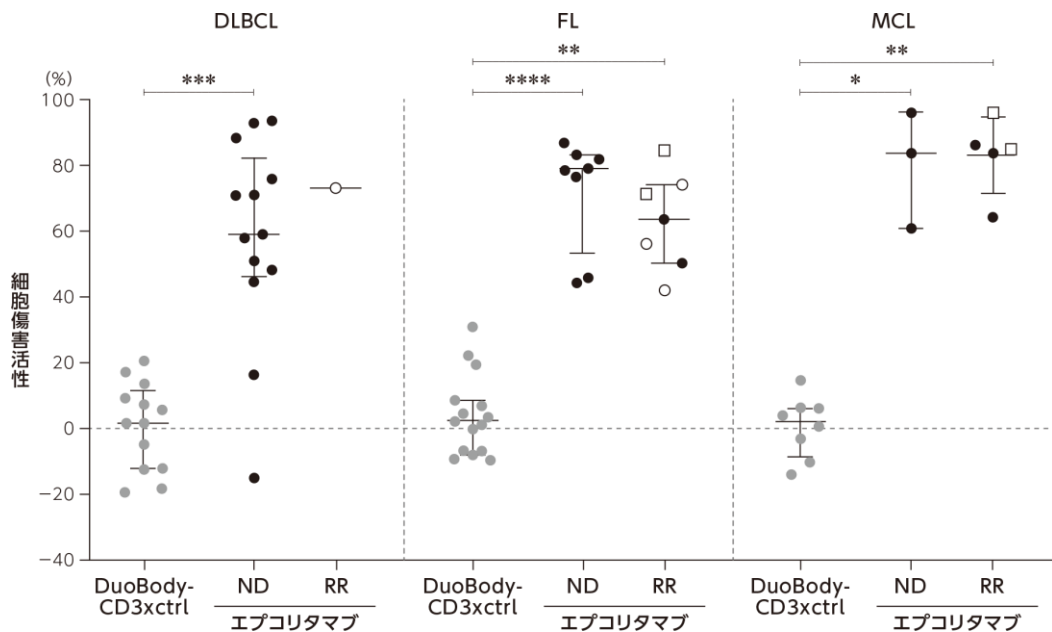
a: 完全な用量反応曲線を有する被験者の数

2) B-NHL 患者由来腫瘍細胞に対する T 細胞介在性細胞傷害活性 (*ex vivo*)^{8,9)}

エプコリタマブの腫瘍細胞に対するT細胞介在性細胞傷害活性について、B-NHL患者から採取したリンパ節生検検体及び健康ヒト由来PBMCの存在下でエプコリタマブ (0.03 μ g/mL) を添加し、インキュベート後、細胞傷害アッセイで評価した結果、エプコリタマブはDLBCL、FL及びMCLの病型に対し、T細胞介在性の細胞傷害作用を示した。

エプコリタマブ(0.03 μ g/mL)による細胞傷害活性の中央値は、DLBCL患者(n=13)、FL患者(n=15)及びMCL患者(n=8)から採取した検体でそれぞれ65%、74%及び84%であった。また、抗CD20抗体を含む治療を受けた患者を含む再発/難治性患者(n=15)及び新規診断患者(n= 24) から採取した検体で、中央値[範囲]はそれぞれ73% [42-95%]及び73%[0-96%]であった。

エプコリタマブのB-NHL患者由来腫瘍細胞に対するT細胞介在性細胞傷害活性



中央値±四分位範囲

Kruskal Wallis test with a post-hoc Dunn's multiple comparison test

*:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001, ****:p<0.0001

[試験方法]

新規診断(ND)又は再発/難治性(RR)^{*}のDLBCL患者(n=13)、FL患者(n=15)及びMCL患者(n=8)のリンパ節単細胞懸濁液にエプコリタマブ又はDuoBody-CD3xctrl (0.03 μ g/mL) を添加し、健康ヒト由来PBMC(健康ヒト由来PBMCのT細胞数に基づくE:T比=10:1)の存在下でインキュベートした。細胞傷害活性は、24時間インキュベート後にフローサイトメトリー法で測定した。

※: RR患者には、抗CD20抗体を含む治療で再発した患者(□)又は難治性であった患者(○)、及びその他の治療法で再発した又は難治性であった患者(●)が含まれた。

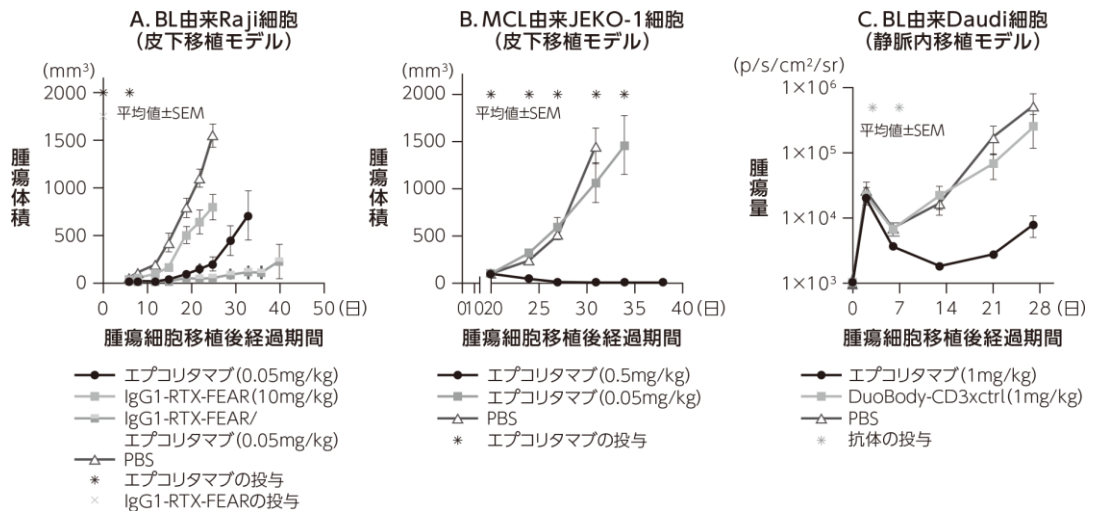
DuoBody-CD3xctrl: エプコリタマブのCD20結合アームがない二重特異性抗体

3) ヒト免疫細胞を有するマウスを用いた細胞株由来異種移植モデルにおける抗腫瘍活性 (マウス)^{10,11)}

エプコリタマブの抗腫瘍活性について、3種類のB細胞リンパ腫細胞株 (BL由来Raji細胞、MCL由来JEKO-1細胞及びBL由来Daudi細胞)をヒト免疫細胞を有するマウスに皮下移植後、エプコリタマブを静脈内投与し、評価した結果、エプコリタマブは0.005~5mg/kgの用量範囲で腫瘍増殖を抑制した。

Raji細胞由来異種移植モデルにおいて、エプコリタマブ (0.05mg/kg)の抗腫瘍活性に対し、IgG1-RTX-FEAR (10mg/kg)の前投与による影響は認められなかった。

ヒト免疫細胞を有するマウスを用いた細胞株由来異種移植モデルにおけるエプコリタマブの抗腫瘍活性



[試験方法]

A: 雌性NOD-SCIDマウス(n=10/群)にCD20発現Raji-luc細胞(5×10^6 細胞)と未刺激ヒトPBMCの1:1混合浮遊液を皮下移植した。同日、PBS又はIgG1-RTX-FEAR (10mg/kg)を静脈内投与し、投与後4時間及び6日目にエプコリタマブ (0.05mg/kg)を静脈内投与した。

B: トリプル免疫不全マウス(n=10/群)にCD20発現JEKO-1細胞(5×10^6 細胞)を皮下移植し、3日目に未刺激ヒトPBMCを投与した。平均腫瘍体積が 100mm^3 に達した時点でマウスを無作為化し、20、24、27、31及び34日目にエプコリタマブ (0.05又は0.5mg/kg)を静脈内投与した。

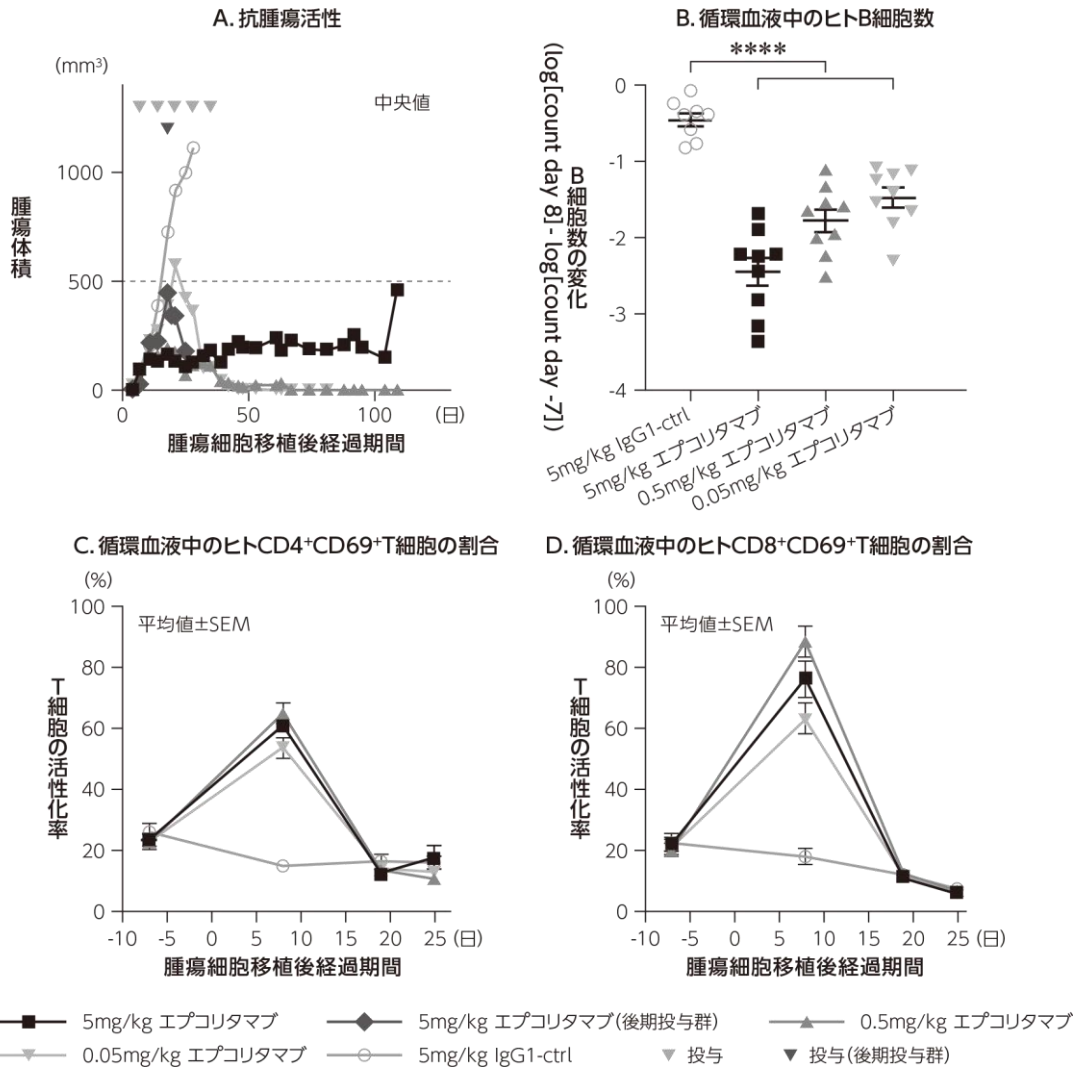
C: BRGS-HISマウス(n=7/群)にCD20発現Daudi-luc細胞(5×10^6 細胞)を静脈内移植し、3及び7日目にエプコリタマブ又はDuoBody-CD3xctrl (1mg/kg)を静脈内投与した。

A~C: 腫瘍体積又は腫瘍増殖はキャリパー測定で評価した[腫瘍体積(mm³) = $0.52 \times (\text{長さ}) \times (\text{幅})^2$]。

BRGS-HISマウス: ヒト免疫系(HIS)を有するBALB/c *Rag2^{tm1Fwa} IL-2R γ c^{tm1Cgn} SIRP α ^{NOD}*マウス、Daudi-luc細胞: gWIZルシフェラーゼ遺伝子を導入したDaudi細胞、DuoBody-CD3xctrl: エプコリタマブのCD20結合アームがない二重特異性抗体、IgG1-RTX-FEAR: 不活性化Fcドメイン及びK409R変異を遺伝子操作により導入したリツキシマブバリエント、NOD-SCIDマウス: 非肥満性糖尿病 (NOD)マウスに重症複合型免疫不全(SCID)遺伝子を導入したマウス系統、Raji-luc細胞: gWIZルシフェラーゼ遺伝子を導入したRaji細胞、SEM: 平均値の標準誤差

NSG-HISマウスを用いたRaji細胞由来異種移植モデルにエプコリタマブ (0.05、0.5又は5mg/kg)を静脈内投与した結果、0.5及び5mg/kgのエプコリタマブの投与により、腫瘍増殖の抑制活性が示され、高腫瘍組織量(約 500mm^3)でエプコリタマブの投与を開始した場合においても抗腫瘍活性が示された。また、エプコリタマブは循環血液中のヒトB細胞数を減少させ、循環血液中のヒトCD4陽性T細胞及びCD8陽性T細胞を活性化させた。

NSG-HIS マウスを用いた Raji 細胞由来異種移植モデルにおけるエプコリタマブの効果



[試験方法]

NSG-HISマウスにRaji-luc細胞(5×10^6 細胞)を皮下移植した。平均腫瘍体積が 100mm^3 に達した時点でマウスを無作為化し、7、14、21、28及び35日目にエプコリタマブ(0.05、0.5又は5mg/kg)又はアイソタイプ対照mAb(IgG1-ctrl)を静脈内投与した。また、後期投与群として18日目にエプコリタマブ(5mg/kg)の投与を開始した(投与開始時の平均腫瘍体積:約 677mm^3)。血液試料は-7、8、19及び25日目にマウスの頬袋から採取した(n=9/群)。

A: 腫瘍体積をキャリパー測定で評価した。

B: -7及び8日目に採取した血液試料をフローサイトメリー法で測定し、対数変換されたB細胞数の差を評価した。

C: -7、8、19及び25日目に採取した血液試料を用いて、フローサイトメリー法でCD45⁺CD4⁺(hCD45⁺hCD4⁺hCD8⁻) T細胞集団のうちのCD69⁺細胞の割合を測定した。

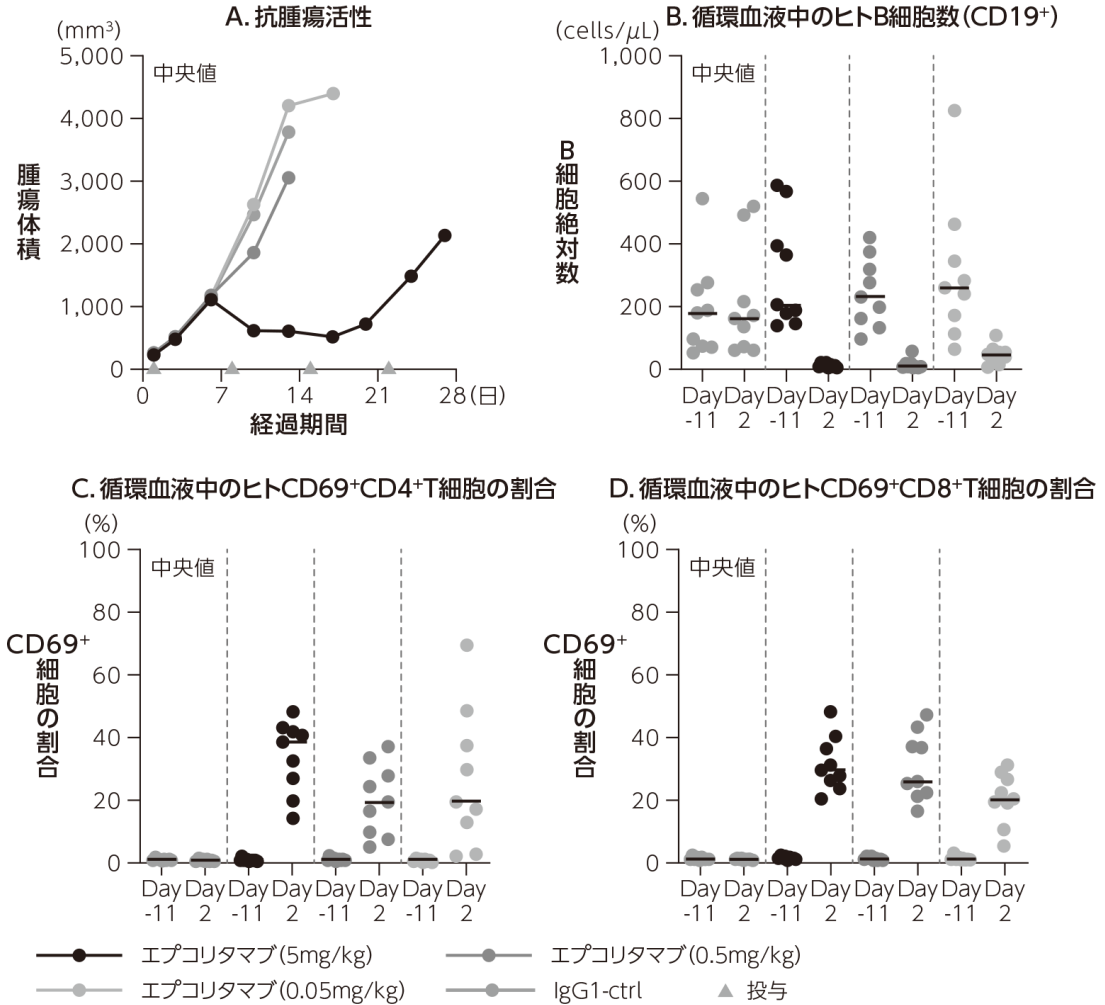
D: -7、8、19及び25日目に採取した血液試料を用いて、フローサイトメリー法でCD45⁺CD8⁺(hCD45⁺hCD4⁻hCD8⁺)T細胞集団のうちのCD69⁺細胞の割合を測定した。

NSG-HISマウス: ヒト免疫系(HIS)を有するNOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wj}/SzJ(NSG)マウス、Raji-luc細胞: gWIZルシフェラーゼ遺伝子を導入したRaji細胞、SEM: 平均値の標準誤差

4) ヒト免疫系マウスを用いた患者由来異種移植片モデルにおける抗腫瘍活性(マウス)¹²⁾

エプコリタマブの抗腫瘍活性について、ヒト免疫系を有するマウスにDLBCL患者由来腫瘍を移植後、エプコリタマブ(0.05、0.5又は5mg/kg)を静脈内投与し、評価した結果、エプコリタマブは5mg/kgの用量で抗腫瘍活性を示した。エプコリタマブによる循環血液中のヒトB細胞数の減少及び循環血液中のヒトT細胞の活性化は、投与開始後1日目 (Day 2) に認められた。

DLBCL患者由来異種移植片皮下移植モデルにおけるエプコリタマブの効果



[試験方法]

huNOGマウスの脇腹に腫瘍片(直径2~3 mm)を皮下移植した。腫瘍体積が100~200mm³に達した時点でマウスを無作為化し、同日 (Day 1)、8、15、22、29及び36日目にエプコリタマブ(0.05、0.5又は5mg/kg)又はアインタイプ対照mAb(IgG1-ctrl)を静脈内投与した。血液試料は投与前11日 (Day -11、ベースライン)及び投与開始後1日目 (Day 2)に採取した。

A: 腫瘍体積をキャリパー測定で評価した (n=9)。

B: ベースライン及びDay 2に採取した血液試料を用いて、1 μ LあたりのB細胞絶対数を評価した。

C: ベースライン及びDay 2に採取した血液試料を用いて、フローサイトメトリー法で CD45⁺CD4⁺(hCD45⁺hCD4⁺hCD8⁻) T細胞集団のうちのCD69⁺細胞の割合を測定した。

D: ベースライン及びDay 2に採取した血液試料を用いて、フローサイトメトリー法でCD45⁺CD8⁺(hCD45⁺hCD4⁺hCD8⁺)T細胞集団のうちのCD69⁺細胞の割合を測定した。

huNOGマウス: ヒト免疫系を有する非肥満糖尿病(NOD)バックグラウンド系統のNOD.Cg-Prkdc^{scid}Il2rg^{tm1Sug}/JicTac(NOG)雌性幼若マウス

(3) 作用発現時間・持続時間

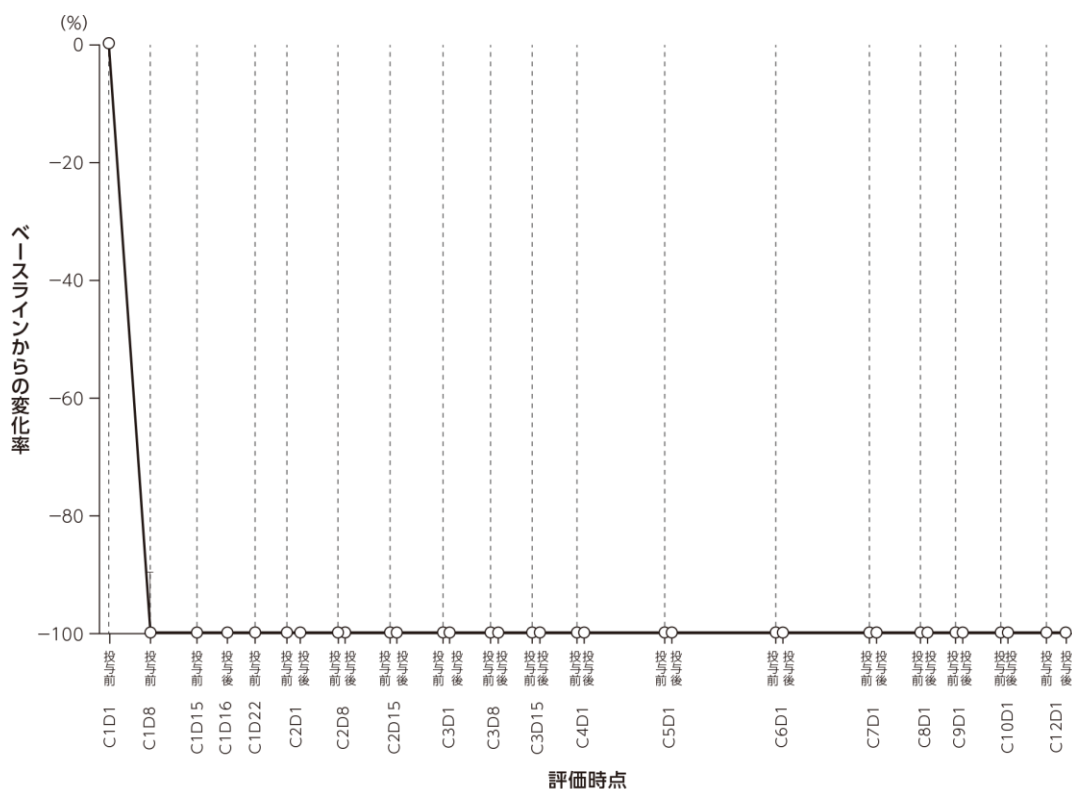
[参考]国内及び海外臨床試験での薬力学的パラメータ

1) B細胞数の推移¹³⁾(外国人データ)

B細胞数の推移について、海外第I/II相臨床試験(GCT3013-01試験)で評価した結果、本剤投与による急速、顕著、かつ持続的なB細胞の減少*が認められ、初回フルドーズ投与後の1サイクル目の15日目には検出下限未満となり、この効果は投与を継続している間持続した。

* 本剤投与開始時にB細胞が検出可能であり、CD19陽性B細胞数が10cells/ μ L未満になった場合を減少とみなした。

海外第I/II相臨床試験(GCT3013-01試験、第II相パート)における
B細胞数のベースラインからの変化率(中央値)



C: Cycle; サイクル、D: Day; 日

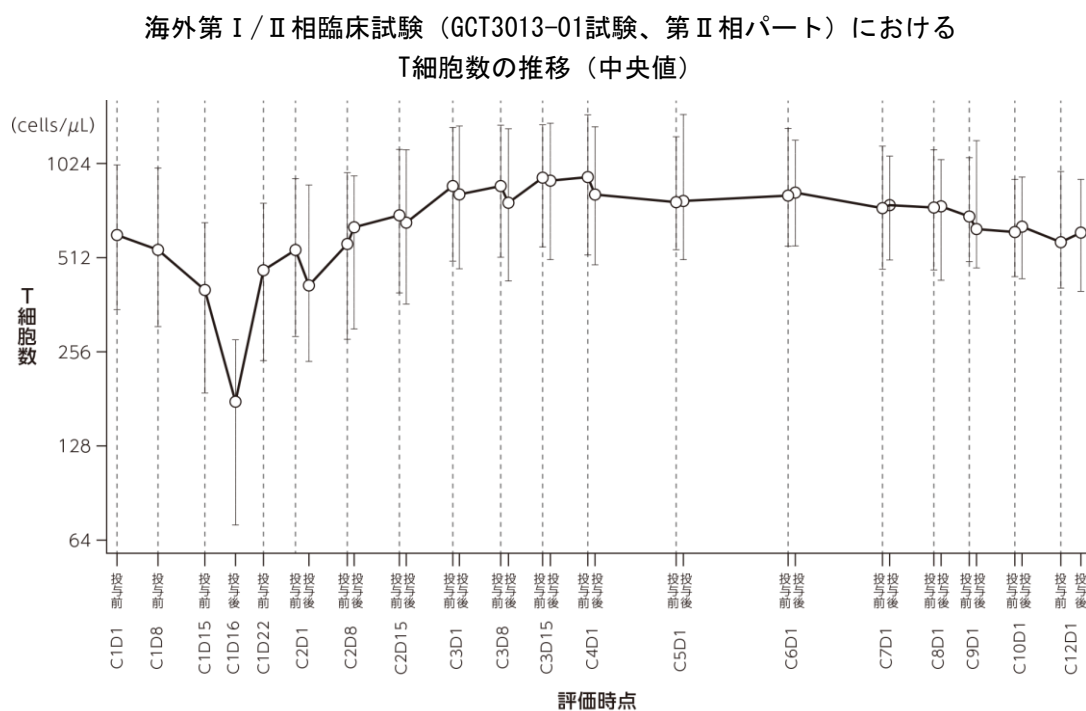
ベースラインにおけるB細胞数が10細胞/ μ L以上の患者のみを含む。縦の破線は本剤の投与を示す。投与後のサンプルは各投与日の1時間後に収集した。ただし、C1D16ではC1D15の投与20~24時間後に収集した。

[試験方法]

新鮮全血中のB細胞の絶対数をフローサイトメトリーで測定し、本剤投与に関連する変化をモニタリングし、これらの評価を中央検査機関で実施した。

2) T細胞数の推移¹³⁾(外国人データ)

T細胞数の推移について、海外第I/II相臨床試験(GCT3013-01試験)で評価した結果、1サイクル目の16日目にT細胞が一時的に減少した。これは他の二重特異性抗体で見られるT細胞の辺縁傾向と一貫していた¹⁴⁾。その後の投与によりT細胞の活性化と増殖が誘導された。



C: Cycle; サイクル、D: Day; 日

エラーバーは四分位範囲を表す。縦の破線は本剤の投与を示す。投与後のサンプルは各投与日の1時間後に収集した。ただし、C1D16ではC1D15の投与20~24時間後に収集した。

[試験方法]

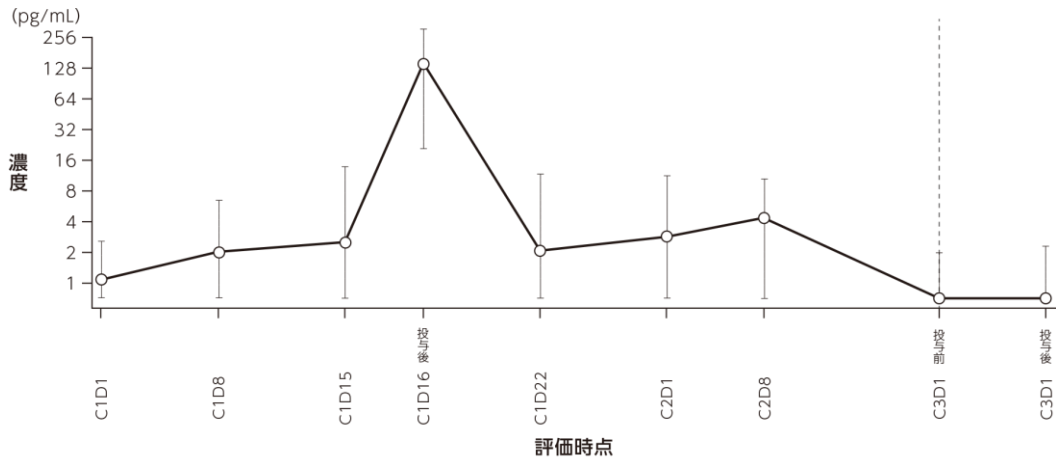
新鮮全血中のT細胞の絶対数をフローサイトメトリーで測定し、本剤投与に関連する変化をモニタリングし、これらの評価を中央検査機関で実施した。

3) サイトカイン濃度¹³⁾

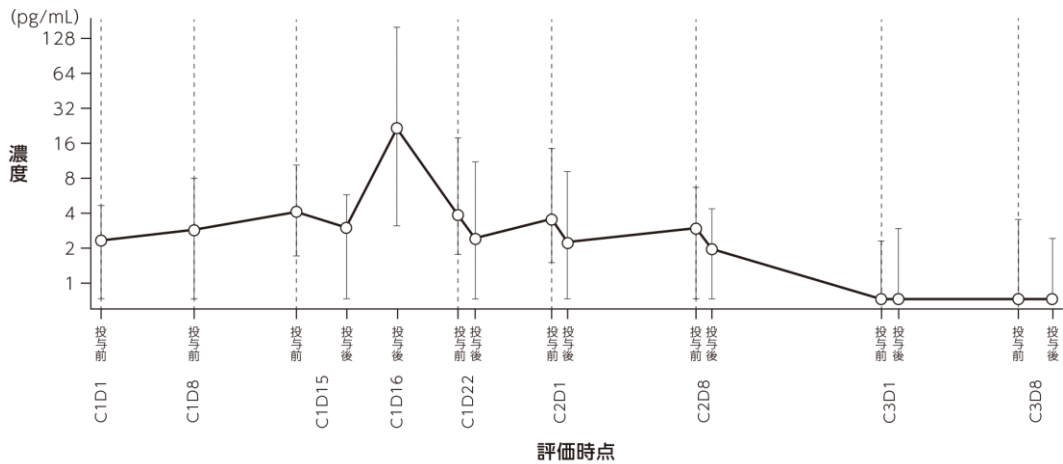
サイトカインの濃度について、国内第 I / II 相臨床試験 (GCT3013-04試験) 及び海外第 I / II 相臨床試験 (GCT3013-01試験) で評価した結果、本剤の皮下投与後、IFN γ 、TNF- α 、IL-6 及び IL-10 の循環血中濃度が一時的に僅かに上昇した。大部分がフルドーズでの初回投与後に認められ、投与後24時間で最高血中濃度を示したが、次のフルドーズ投与までにベースライン値に戻った。その後の投与では、ベースラインからの上昇は軽微であった。

国内第 I / II 相臨床試験及び海外第 I / II 相臨床試験における IL-6 濃度の推移 (中央値)

国内第 I / II 相臨床試験 (第 II 相パート)



海外第 I / II 相臨床試験 (第 II 相パート)



C: Cycle; サイクル, D: Day; 日

エラーバーは四分位範囲を表す。

報告下限 (LLOR) 及び報告上限 (ULOR) は、1.39pg/mL 及び 2,848pg/mL であり、1.39未満又は 2.848pg/mL を超える値は、0.695pg/mL 又は 2.848pg/mL とした。

縦の破線は本剤の投与を示す。投与後のサンプルは各投与日の1時間後に収集した。ただし、C1D16では C1D15の投与20~24時間後に収集した。

[試験方法]

配列ベースのリガンド結合アッセイにより血漿検体中の IL-2、IL-6、IL-10、IFN γ 、及び TNF- α などのサイトカイン濃度を測定した。

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

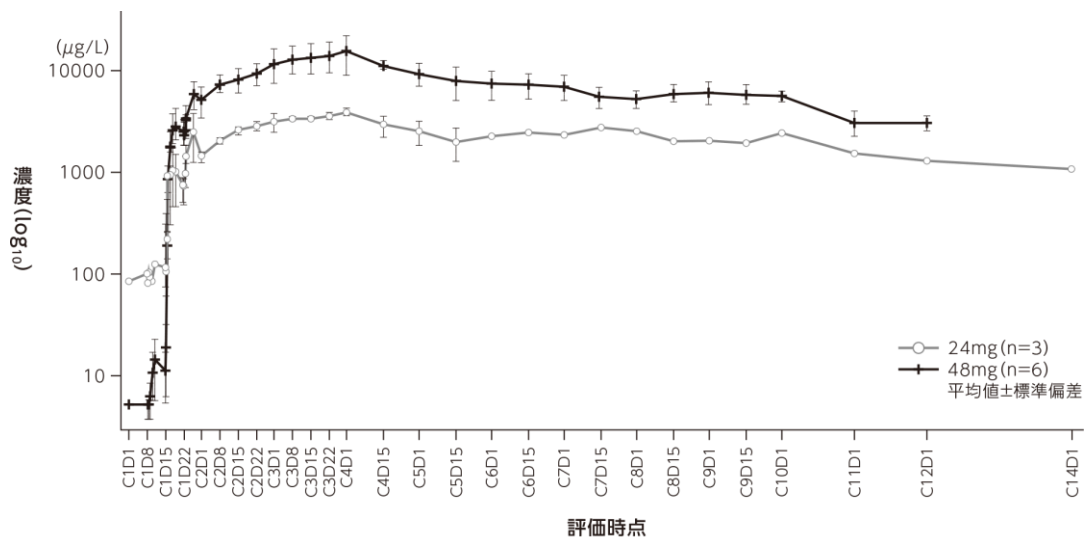
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 反復投与: 日本人の再発又は難治性 B-NHL 患者¹⁵⁾

● 国内第 I / II 相臨床試験 (GCT3013-04 試験) 第 I 相パート

日本人の再発又は難治性 B-NHL 患者を対象に、28 日間を 1 サイクルとして、本剤を 1 サイクル目は 1 日目に 0.16mg、8 日目に 0.8mg、15 日目及び 22 日目に 24mg 又は 48mg (フルドーズ)、以降はフルドーズを 2,3 サイクル目は週 1 回 (1, 8, 15 及び 22 日目)、4~9 サイクル目は 2 週ごと (1 及び 15 日目)、10 サイクル目以降は 4 週ごと (1 日目) に皮下投与した。本剤の平均血漿中濃度推移及び 1 サイクル目の 22 日目に 24mg 又は 48mg を投与した後の本剤の PK パラメータは以下のとおりであった。

反復皮下投与時の本剤の平均血漿中濃度推移
(第 I 相パート、PK 解析対象集団)



C: Cycle; サイクル、D: Day; 日

反復皮下投与時 (1 サイクル目の 22 日目) の本剤の PK パラメータ
(第 I 相パート、PK 解析対象集団)

投与量	24mg (n=3)	48mg (n=6)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.227 (51.03)	5.465 (35.59)
AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	276.2 (41.14)	610.8 (66.74)
T_{max} (h)	95.83 (95.0, 96.0)	94.68 (92.2, 96.2)

幾何平均値 (変動係数%)。ただし、 T_{max} は中央値 (最小値、最大値) を記載。

注意: 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

用法及び用量: 通常、成人にはエプコリタマブ (遺伝子組換え) として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16mg、8 日目に 1 回 0.8mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48mg を皮下投与する。そ

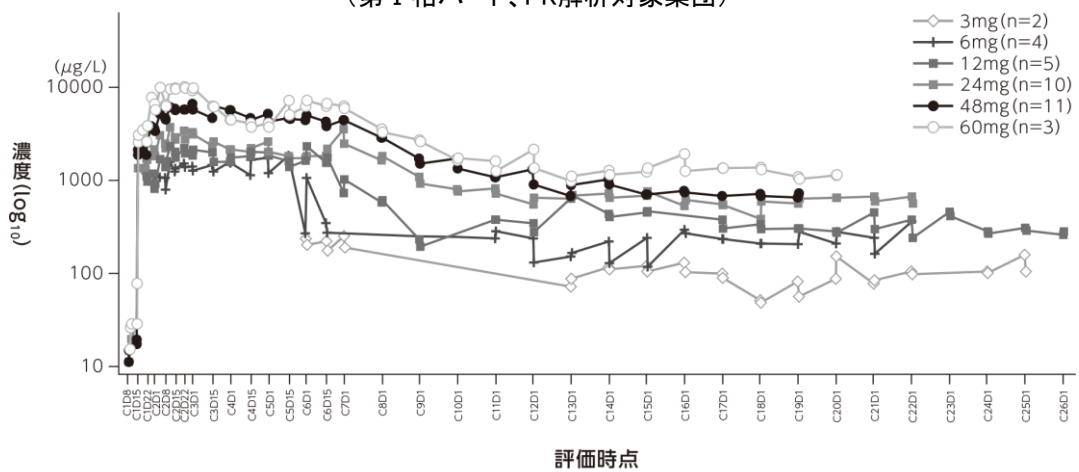
の後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。

2) 反復投与:再発性、進行性又は難治性 B-NHL 患者(外国人データ)¹⁵⁾

●海外第 I / II 相臨床試験(GCT3013-01試験)第 I 相パート

外国人の再発性、進行性又は難治性B-NHL患者を対象に、28日間を1サイクルとして、本剤を1サイクル目は1日目に0.004~0.16mg、8日目に0.25~1.6mg、15日目及び22日目に3mg、6mg、12mg、24mg、48mg又は60mg(フルドーズ)、以降はフルドーズを2サイクル目は週1回(1、8、15及び22日目)、3~6サイクル目は2週ごと(1及び15日目)、7サイクル目以降は4週ごと(1日目)にエプコリタマブを皮下投与した。その際の本剤の平均血漿中濃度推移及び1サイクル目の22日目に24mg、48mg又は60mgを投与した後の本剤のPKパラメータは以下のとおりであった。

反復皮下投与時の本剤の平均血漿中濃度推移
(第 I 相パート、PK解析対象集団)



C: Cycle; サイクル、D: Day; 日

反復皮下投与時(1サイクル目の22日目)の本剤のPKパラメータ
(第 I 相パート、PK解析対象集団)

投与量	24mg (n=10)	48mg (n=11)	60mg (n=3)
C_{max} (μ g/L)	(n=3) 2096.52 (90.16)	(n=7) 3993.25 (69.22)	(n=3) 7654.02 (8.72)
AUC_{0-last} (μ g·h/L)	(n=2) 382553.2(67.65)	(n=7) 506467.3 (50.66)	(n=3) 652908.1 (85.92)
T_{max} (h)	(n=3) 70.33	(n=7) 92.92	(n=3) 68.28

幾何平均値(変動係数%)。ただし、 T_{max} は中央値を記載。

注意: 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

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

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

(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

該当資料無し

2) 併用薬の影響

本剤と他の薬剤との相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(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

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

国内第I/II相試験(GCT3013-04試験)及び海外第I/II相試験(GCT3013-01試験)を併合した327例(日本人60例、外国人267例)から得られた6819点の本剤の血中濃度データを用いて、皮下投与後の1次吸収過程を伴うquasi-steady-state (QSS)近似を仮定した2-コンパートメントの標的介在性薬物動態モデルを用いた母集団薬物動態解析

(2) パラメータ変動要因^{16,17)}

本剤の曝露量は主に体重の影響を受け、体重が重いほど曝露量が減少した。一方、年齢、性別、人種、地域、ベースラインの腎機能、肝機能及びアルブミン濃度、ADA(陽性/陰性及び力価)は本剤の曝露量に影響を与えなかった。ECOG performance status、Ann Arbor分類、リンパ腫の病型、前治療レジメン数、CAR-T療法による前治療歴、ASCT療法歴、抗CD19療法歴、抗リンパ腫療法に対する難

治性、抗CD20療法に対する難治性、抗CD20療法に対する再発性及び直近の抗CD20療法からの期間などの疾患特性が曝露量に及ぼす影響は軽微であり、ベースラインの疾患の重症度は本剤のPKに影響を及ぼさなかった。

母集団薬物動態最終モデルに基づくPKパラメータ

PKパラメータ	母集団平均値 (RSE%)
CL/F (L/day)	0.481 (2.26)
Q/F (L/day)	0.488 (7.88)
V _c /F (L)	9.33 (3.18)
V _p /F(L)	14.1 (10.9)
k _a (1/day)	0.584 (4.94)
BASE (μg/mL)	2.03 (5.84)
K _{ss} (μg/mL)	0.214 (7.27)
k _{int} (1/day)	0.0278 (9.31)

幾何平均値 (CV%)

BASE: ベースラインの総標的分子濃度、CL/F: 非特異的な見かけの線形クリアランス、k_a: 吸収速度定数、k_{int}: 薬物-標的分子複合体の消失速度定数、K_{ss}: QSS定数(quasi-steady-state constant)、Q/F: コンパートメント間の見かけのクリアランス、RSE: 相対的標準誤差、V_c/F: 中心コンパートメントの見かけの分布容積、V_p/F: 末梢コンパートメントの見かけの分布容積

外国人のLBCL患者に本剤48mgを皮下投与した後のC_{max}及びAUCの幾何平均値(CV%)は、週1回投与スケジュール終了時でC_{max} 10.8 μg/mL(41.7%)及びAUC_{0-7d} 68.9 μg・day/mL(45.1%)、2週に1回投与スケジュール終了時でC_{max} 7.52 μg/mL (41.1%)及びAUC_{0-14d} 82.6 μg・day/mL(49.3%)、4週に1回投与スケジュールの定常状態でC_{max} 4.76 μg/mL(51.6%)及びAUC_{0-28d} 74.3 μg・day/mL (69.5%)であった。また、おおよその半減期 (t_{washout}の5分の1)の幾何平均値は、週1回の投与後で21.8日、2週ごとの投与後で25.1日、4週ごとの投与後で22.9日であった。

注意: 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

効能又は効果: ○以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

高悪性度B細胞リンパ腫

原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

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

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は一般的なタンパク異化経路により小ペプチド及びアミノ酸に代謝されると推定される^{18,19)}。

(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

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

10. 特定の背景を有する患者

●腎機能障害患者¹⁷⁾

日本人及び外国人の再発又は難治性B-NHL患者を対象に本剤を反復皮下投与した国内第I/II相試験(GCT3013-04試験)及び海外第I/II相試験(GCT3013-01試験)の併合データに基づく母集団PK解析の結果、軽度腎機能障害(CrCL:60mL/min以上90mL/min未満)患者147例及び中等度腎機能障害(CrCL:30mL/min以上60mL/min未満)患者68例は正常腎機能(CrCL:90mL/min以上)患者110例と比較して、1サイクル目のAUCがそれぞれ33.9%及び35.7%高かった。この差は、本剤のPKに影響を及ぼす体重の幾何平均値が正常腎機能患者より軽度腎機能障害患者で16.8%、中等度腎機能障害患者で26.2%軽かったことと一貫しており、軽度又は中等度腎機能障害による臨床的に重要な影響は認められなかった。なお、重度腎機能障害又は末期の腎疾患(CrCL:30mL/min未満)を有する患者を対象とした試験は実施していない。

●肝機能障害患者¹⁷⁾

日本人及び外国人の再発又は難治性B-NHL患者を対象に本剤を反復皮下投与した国内第I/II相試験(GCT3013-04試験)及び海外第I/II相試験(GCT3013-01試験)の併合データに基づく母集団PK解析の結果、軽度肝機能障害(総ビリルビンが基準値上限以下かつASTが基準値上限超、又はASTに関わらず総ビリルビンが基準値上限の1倍超～1.5倍)患者53例は正常肝機能(総ビリルビン及びASTがいずれも基準値上限以下)患者270例と比較して、1サイクル目のAUCが23.6%低かった。軽度肝機能障害による臨床的に重要な影響は認められなかった。中等度肝機能障害(ASTに関わらず総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超～3倍)患者1例における本剤の曝露量は、正常肝機能患者と同程度であった。なお、重度肝機能障害(ASTに関わらず総ビリルビンが基準値上限の3倍超)を有する患者を対象とした試験は実施していない。

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

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。また、サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイドンス等に従い、適切な処置を行うこと。[7.2、7.3、7.5、8.1、11.1.1 参照]
- 1.3 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイドンス等に従い、適切な処置を行うこと。[8.2、8.3、11.1.2 参照]

〔解説〕

- 1.1 本剤の使用にあたっては、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて設定した。
- 1.2 国内外の臨床試験でサイトカイン放出症候群の発現が報告されているため、予防的措置を含め、本剤の適切な体制下での投与、並びに臨床症状の十分な観察及び異常が認められた場合の適切な処置を促すため設定した。
- 1.3 国内外の臨床試験で免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現が報告されているため、臨床症状の十分な観察及び異常が認められた場合の適切な処置を促すため設定した。

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)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔解説〕

本剤成分に過敏症の既往がある場合、本剤投与により過敏症が発現する可能性があるため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」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. 4. 用法及び用量に関連する注意」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 サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。[1.2、7.2、7.3、7.5、11.1.1 参照]
 - 8.1.1 サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うこと。
 - 8.1.2 本剤の投与中は発熱、低血圧、低酸素症、悪寒、頻脈、頭痛、呼吸困難等について、観察を十分に行うこと。

- 8.1.3 サイトカイン放出症候群は投与初期に多く認められることから、第 1 サイクルの各投与後には入院管理を検討すること。ただし、少なくとも第 1 サイクルの初回の 48mg 投与後 48 時間は必ず入院管理とすること。
- 8.1.4 サイトカイン放出症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- 8.1.5 緊急時に備えてトシリズマブ(遺伝子組換え)を速やかに使用できるように準備しておくこと。
- 8.2 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれることがあるので、本剤の投与中は、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等について、観察を十分に行うこと。また、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[1.3、11.1.2 参照]
- 8.3 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群として意識レベルの変化、痙攣発作等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。[1.3、11.1.2 参照]
- 8.4 感染症(日和見感染症を含む)の発現若しくは悪化、又は帯状疱疹等の再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立ってニューモシスチス・イロチベイ等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。[9.1.1、11.1.3 参照]
- 8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤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。[11.1.4 参照]
- 8.6 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.5 参照]

〔解説〕

- 8.1 国内外の臨床試験でサイトカイン放出症候群の発現が報告されているため、予防的措置を含め、本剤の適切な体制下での投与、並びに臨床症状の十分な観察及び異常が認められた場合の適切な処置を促すため設定した。また、本剤投与後の緊急時に速やかに対応可能とするため、トシリズマブ(遺伝子組換え)について設定した。
- 8.2 国内外の臨床試験で免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現が報告されており、臨床症状の十分な観察及び異常が認められた場合の適切な処置を促すため設定した。
- 8.3 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれる可能性があるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう、患者に説明する必要があると考え設定した。
- 8.4 国内外の臨床試験で感染症の発現が報告されているため、十分な観察と適切な処置を促すため設定した。
- 8.5 国内外の臨床試験で血球減少の発現が報告されているため、十分な観察と適切な処置を促すため設定した。
- 8.6 国内外の臨床試験で腫瘍崩壊症候群の発現が報告されているため、十分な観察と適切な処置を促すため設定した。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

血球減少により感染症が悪化するおそれがある。[8.4、11.1.3 参照]

〔解説〕

本剤投与により感染症が悪化するおそれがあることから設定した。

(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

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

〔解説〕

非臨床試験において胚・胎児毒性及び催奇形性、並びに遺伝毒性を評価した試験は実施していないが、作用機序及びβ類薬等の公表論文を踏まえ、妊娠する可能性のある女性には本剤の投与期間中及び最終投与後4ヵ月間は有効な避妊法を実施するよう設定した。

なお、本剤の企業中核データシート(CCDS)では、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与の際は妊娠の有無を確認するよう注意喚起している。

(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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られており、本剤の作用機序から、本剤の妊娠中の曝露により、B細胞リンパ球減少症及び正常な免疫反応の変化等、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。[9.4 参照]

〔解説〕

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1モノクローナル抗体の胎盤通過性及び本剤の作用機序から胎児に有害な影響を引き起こす可能性があることから設定した。

(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〕

本剤の乳汁中排泄を検討した試験成績及び本剤のヒト乳汁中への移行等の情報が得られていないことを踏まえ、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成31年1月17日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡)のQA39に従って設定した。

(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〕

本剤の臨床試験で小児に関する利用可能な成績は得られていないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

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

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。

〔解説〕

生ワクチンとの相互作用に関する試験は実施されていないが、本剤のBリンパ球傷害作用を考慮し設定した。

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 サイトカイン放出症候群(56.0%)

異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイドンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ(遺伝子組換え)の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、7.3、7.5、8.1 参照]

〔解説〕

サイトカイン放出症候群(CRS)は、T細胞の活性化などの免疫療法でみられる反応であり、免疫系の活性化後にサイトカインが放出されることで発熱、悪心、疲労、頭痛、低酸素症、頻脈及び低血圧などの症状が引き起こされる⁵⁾。

国内第I/II相試験(GCT3013-04試験)の第II相パート(単剤療法パート)DLBCLコホート及び海外第I/II相試験(GCT3013-01試験)の第II相パートaNHLコホートにおいて、本剤48mgの投与を受けたLBCL及びGrade 3BのFL患者193例のうち108例(56.0%)にCRSが発現し、重篤な症例が53例(27.4%)、Grade 3以上の症例が7例(3.6%)報告されている。

本剤投与中(特に1サイクル目)は、発熱、低血圧、低酸素症、悪寒、頻脈、頭痛及び呼吸困難などの症状について観察を十分に行い、これらの症状が認められた場合には管理ガイドンスに従って副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ(遺伝子組換え)の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(5.7%)

異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイドンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.3、8.2、8.3 参照]

〔解説〕

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(ICANS)は、内在性又は注入された免疫エフェクター細胞(T細胞を含む)の活性化又は関与を誘導する免疫療法後にみられ、中枢神経系に関連する病理学的過程を特徴とする疾患である。症状が進行すると、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力

低下、痙攣発作及び脳浮腫が発現する可能性がある⁵⁾。

国内第 I / II 相試験 (GCT3013-04試験) の第 II 相パート(単剤療法パート)DLBCLコホート及び海外第 I / II 相試験 (GCT3013-01試験) の第 II 相パートaNHLコホートにおいて、本剤48mgの投与を受けたLBCL及びGrade 3BのFL患者193例のうち11例(5.7%)にICANSが発現し、死亡に至った症例が1例(0.5%)、Grade 3以上の症例が1例(0.5%) 報告されている。

本剤の投与にあたっては、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫などの症状について観察を十分に行い、これらの症状が認められた場合には他の病因との鑑別診断を実施した上で非鎮静性抗痙攣薬の投与を考慮し、管理ガイドンスに従って副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 感染症(11.4%)

肺炎(1.6%)、敗血症(0.5%)、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎(頻度不明)、上気道感染(鼻炎、喉頭炎、咽頭炎、ライノウイルス感染、RS ウイルス感染を含む)(1.0%)等の感染症があらわれることがある。また、サイトメガロウイルス感染、帯状疱疹等が再活性化することがある。[8.4、9.1.1 参照]

[解説]

二重特異性抗体は感染症のリスクを高める血球減少症及び低γグロブリン血症の発現に関与することが報告されており²⁰⁾、本剤は感染症のリスクを増大させる可能性がある。

国内第 I / II 相試験 (GCT3013-04試験) の第 II 相パート(単剤療法パート)DLBCLコホート及び海外第 I / II 相試験 (GCT3013-01試験) の第 II 相パートaNHLコホートにおいて、本剤48mgの投与を受けたLBCL及びGrade 3BのFL患者193例のうち22例(11.4%)に感染症が発現し、内訳は肺炎、敗血症、上気道感染、帯状疱疹、尿路感染、口腔ヘルペス、気管支炎及び肛門直腸感染各1例(0.5%)であった。本剤の投与に際しては、感染症の発症や増悪に注意して十分な観察を行い、特に副腎皮質ホルモン剤の併用投与中はニューモシスチス肺炎及びヘルペスウイルス感染に対する適切な措置を行うこと。感染症を合併している場合は、感染症が悪化するおそれがあるため感染症の治療を優先すること。

11.1.4 血球減少(35.2%)

好中球減少(23.8%)、血小板減少(8.8%)、貧血(5.7%)、発熱性好中球減少症(1.0%)、リンパ球減少(6.7%)等があらわれることがある。[8.5 参照]

[解説]

国内第 I / II 相試験 (GCT3013-04試験) の第 II 相パート(単剤療法パート)DLBCLコホート及び海外第 I / II 相試験 (GCT3013-01試験) の第 II 相パートaNHLコホートにおいて、本剤48mgの投与を受けたLBCL及びGrade 3BのFL患者193例のうち68例(35.2%)に血球減少が発現した。

11.1.5 腫瘍崩壊症候群(1.0%)

異常が認められた場合には、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、透析等)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。[7.2、8.6 参照]

[解説]

国内第 I / II 相試験 (GCT3013-04試験) の第 II 相パート(単剤療法パート)DLBCLコホート及び海外第 I / II 相試験 (GCT3013-01試験) の第 II 相パートaNHLコホートにおいて、本剤48mgの投与を受けたLBCL及びGrade 3BのFL患者193例のうち2例(1.0%)に腫瘍崩壊症候群が発現し、いずれもGrade 3であった。

11.1.6 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

本剤の投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知機能障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〔解説〕

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(GCT3013-04試験)の第Ⅱ相パート(単剤療法パート)DLBCLコホート及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(GCT3013-01試験)の第Ⅱ相パートaNHLコホートにおいて、本剤48mgの投与を受けたLBCL及びGrade 3BのFL患者193例のうち1例に死亡に至った重篤な進行性多巣性白質脳症が発現した。本剤との因果関係は否定されたため発現頻度は不明とした。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上 10%未満	5%未満
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応(注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位肥厚、注射部位炎症、注射部位発疹、注射部位内出血、注射部位腫瘤、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹を含む)(35.8%)、発熱(体温上昇を含む)		
胃腸障害		悪心、下痢	嘔吐
皮膚及び皮下組織障害		発疹(斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、紅斑性皮疹を含む)	そう痒症
神経系障害			頭痛

〔解説〕

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(GCT3013-04試験)の第Ⅱ相パート(単剤療法パート)DLBCLコホート及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(GCT3013-01試験)の第Ⅱ相パートaNHLコホートにおいて、本剤48mgの投与を受けたLBCL及びGrade 3BのFL患者193例に発現した副作用のうち、重大な副作用に該当しない事象を記載した。

◆ 副作用頻度一覧表

例数(%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 GCT3013-01試験 第Ⅱ相パート	国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 GCT3013-04試験 第Ⅱ相パート
	aNHLコホート(n=157)	DLBCLコホート(n=36)
全副作用	130(82.8)	36(100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	71(45.2)	27(75.0)
注射部位反応	31(19.7)	21(58.3)
疲労	21(13.4)	0
発熱	19(12.1)	3(8.3)

例数(%)	海外第 I / II 相臨床試験 GCT3013-01試験 第 II 相パート	国内第 I / II 相臨床試験 GCT3013-04試験 第 II 相パート
	aNHLコホート(n=157)	DLBCLコホート(n=36)
注射部位紅斑	12(7.6)	4(11.1)
無力症	5(3.2)	0
悪寒	4(2.5)	0
注射部位疼痛	4(2.5)	0
注射部位そう痒感	4(2.5)	0
末梢性浮腫	3(1.9)	0
疼痛	2(1.3)	0
注射部位肥厚	2(1.3)	0
注射部位炎症	2(1.3)	0
注射部位発疹	2(1.3)	0
倦怠感	1(0.6)	5(13.9)
胸痛	1(0.6)	0
インフルエンザ様疾患	1(0.6)	0
注射部位内出血	1(0.6)	0
注射部位腫瘍	1(0.6)	0
注射部位腫脹	1(0.6)	0
注射部位蕁麻疹	1(0.6)	0
粘膜の炎症	1(0.6)	0
末梢腫脹	1(0.6)	0
温度変化不耐症	1(0.6)	0
浮腫	0	2(5.6)
胃腸障害	26(16.6)	12(33.3)
悪心	11(7.0)	2(5.6)
下痢	8(5.1)	3(8.3)
腹痛	5(3.2)	0
便秘	2(1.3)	2(5.6)
嘔吐	2(1.3)	3(8.3)
上腹部痛	1(0.6)	0
口内乾燥	1(0.6)	0
胃食道逆流性疾患	1(0.6)	0
口腔内潰瘍形成	1(0.6)	0
腭炎	1(0.6)	0
口内炎	0	2(5.6)
胃酸過多	0	1(2.8)
免疫系障害	78(49.7)	30(83.3)
サイトカイン放出症候群	78(49.7)	30(83.3)
低 γ グロブリン血症	2(1.3)	0
体液性免疫不全	1(0.6)	0
感染症および寄生虫症	12(7.6)	10(27.8)
上気道感染	2(1.3)	0
口腔カンジダ症	2(1.3)	0

例数(%)	海外第 I / II 相臨床試験 GCT3013-01試験 第 II 相パート	国内第 I / II 相臨床試験 GCT3013-04試験 第 II 相パート
	aNHLコホート(n=157)	DLBCLコホート(n=36)
口腔ヘルペス	2(1.3)	0
肺炎	1(0.6)	2(5.6)
敗血症	1(0.6)	0
大腸菌性尿路感染	1(0.6)	0
膿疱性皮疹	1(0.6)	0
サイトメガロウイルス感染再燃	1(0.6)	0
粘膜感染	1(0.6)	0
食道カンジダ症	1(0.6)	0
鼻炎	1(0.6)	0
尿路感染	0	2(5.6)
単純ヘルペス	0	2(5.6)
気管支炎	0	2(5.6)
サイトメガロウイルス感染	0	1(2.8)
帯状疱疹	0	1(2.8)
肛門直腸感染	0	1(2.8)
サイトメガロウイルス血症	0	1(2.8)
血液およびリンパ系障害	43(27.4)	7(19.4)
好中球減少症	28(17.8)	1(2.8)
貧血	9(5.7)	2(5.6)
血小板減少症	7(4.5)	1(2.8)
リンパ球減少症	4(2.5)	1(2.8)
白血球減少症	3(1.9)	1(2.8)
発熱性好中球減少症	1(0.6)	1(2.8)
鉄欠乏性貧血	1(0.6)	0
リンパ節症	1(0.6)	0
リンパ球増加症	1(0.6)	0
リンパ節痛	0	1(2.8)
筋骨格系および結合組織障害	14(8.9)	1(2.8)
関節痛	3(1.9)	0
筋肉痛	3(1.9)	0
四肢痛	3(1.9)	0
筋痙縮	2(1.3)	0
背部痛	1(0.6)	0
筋骨格系胸痛	1(0.6)	0
側腹部痛	1(0.6)	0
四肢不快感	1(0.6)	0
筋力低下	0	1(2.8)
代謝および栄養障害	10(6.4)	14(38.9)
食欲減退	3(1.9)	7(19.4)
低マグネシウム血症	3(1.9)	0
低リン血症	2(1.3)	1(2.8)

例数(%)	海外第 I / II 相臨床試験 GCT3013-01試験 第 II 相パート	国内第 I / II 相臨床試験 GCT3013-04試験 第 II 相パート
	aNHLコホート(n=157)	DLBCLコホート(n=36)
腫瘍崩壊症候群	2(1.3)	0
低カリウム血症	1(0.6)	5(13.9)
低アルブミン血症	1(0.6)	4(11.1)
低ナトリウム血症	1(0.6)	0
高カリウム血症	1(0.6)	0
低カルシウム血症	1(0.6)	0
代謝性アシドーシス	1(0.6)	0
高尿酸血症	0	1(2.8)
神経系障害	23(14.6)	2(5.6)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	10(6.4)	1(2.8)
頭痛	9(5.7)	0
振戦	2(1.3)	0
嗜眠	2(1.3)	0
錯感覚	1(0.6)	0
記憶障害	1(0.6)	0
失神	1(0.6)	0
ステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症	1(0.6)	0
神経痛	1(0.6)	0
会話障害	1(0.6)	0
嗅覚錯誤	0	1(2.8)
臨床検査	20(12.7)	21(58.3)
好中球数減少	6(3.8)	11(30.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5(3.2)	2(5.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(2.5)	2(5.6)
血小板数減少	2(1.3)	7(19.4)
C-反応性蛋白増加	2(1.3)	0
フィブリンDダイマー増加	2(1.3)	0
リンパ球数減少	1(0.6)	7(19.4)
血中ビリルビン増加	1(0.6)	1(2.8)
白血球数増加	1(0.6)	1(2.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.6)	0
血中免疫グロブリンG減少	1(0.6)	0
カルシウムイオン減少	1(0.6)	0
血清フェリチン減少	1(0.6)	0
トランスアミナーゼ上昇	1(0.6)	0

例数 (%)	海外第 I / II 相臨床試験 GCT3013-01試験 第 II 相パート	国内第 I / II 相臨床試験 GCT3013-04試験 第 II 相パート
	aNHLコホート(n=157)	DLBCLコホート(n=36)
トロポニン増加	1 (0.6)	0
白血球数減少	0	5 (13.9)
血中クレアチニン増加	0	1 (2.8)
免疫グロブリン減少	0	1 (2.8)
リンパ球数増加	0	1 (2.8)
総蛋白減少	0	1 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	21 (13.4)	11 (30.6)
発疹	7 (4.5)	7 (19.4)
そう痒症	5 (3.2)	0
紅斑	3 (1.9)	1 (2.8)
多汗症	2 (1.3)	0
脱毛症	1 (0.6)	1 (2.8)
皮膚乾燥	1 (0.6)	1 (2.8)
水疱性皮膚炎	1 (0.6)	0
水疱	1 (0.6)	0
敏感肌	1 (0.6)	0
蕁麻疹	1 (0.6)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.6)	0
紅斑性皮疹	1 (0.6)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6)	0
皮膚剥脱	1 (0.6)	0
多形紅斑	0	2 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (4.5)	2 (5.6)
胸水	2 (1.3)	0
発声障害	1 (0.6)	1 (2.8)
咳嗽	1 (0.6)	0
湿性咳嗽	1 (0.6)	0
副鼻腔うっ血	1 (0.6)	0
呼吸困難	1 (0.6)	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (2.8)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3)	0
挫傷	1 (0.6)	0
リコール現象	1 (0.6)	0
精神障害	3 (1.9)	0
不眠症	2 (1.3)	0
精神状態変化	1 (0.6)	0
血管障害	8 (5.1)	0
低血圧	5 (3.2)	0
高血圧	1 (0.6)	0
ほてり	1 (0.6)	0
深部静脈血栓症	1 (0.6)	0

例数 (%)	海外第 I / II 相臨床試験 GCT3013-01試験 第 II 相パート	国内第 I / II 相臨床試験 GCT3013-04試験 第 II 相パート
	aNHLコホート(n=157)	DLBCLコホート(n=36)
心臓障害	5 (3.2)	0
頻脈	2 (1.3)	0
洞性頻脈	2 (1.3)	0
洞性徐脈	1 (0.6)	0
腎および尿路障害	0	1 (2.8)
排尿困難	0	1 (2.8)
尿閉	0	1 (2.8)
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)	6 (3.8)	1 (2.8)
腫瘍フレア	4 (2.5)	1 (2.8)
腫瘍疼痛	3 (1.9)	0
内分泌障害	1 (0.6)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.6)	0
耳および迷路障害	0	1 (2.8)
回転性めまい	0	1 (2.8)

MedDRA ver.24.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

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

〈エプキンリ皮下注 4mg〉

14.1.1 希釈(本剤 0.16mg 及び 0.8mg 投与時の調製)

- (1) 本剤 0.16mg 及び 0.8mg 投与時は、以下のように希釈溶液を調製し、その 1.0mL を投与する。
0.8mg 投与時は、本剤皮下注 4mg バイアルより 0.8mL を抜き取り、日局生理食塩液 4.2mL で希釈し、エプコリタマブ(遺伝子組換え)として 0.8mg/mL の溶液とする。0.16mg 投与時は、その 0.8mg/mL の溶液 2.0mL を日局生理食塩液 8.0mL で更に希釈し、エプコリタマブ(遺伝子組換え)として 0.16mg/mL の溶液とする。調製時は静かに容器を回転させて混和すること。
- (2) 希釈後の溶液が澄明であることを目視で確認する。微粒子が認められた場合は使用しないこと。
- (3) 調製後は速やかに使用すること。希釈後直ちに使用できない場合は、2~8℃で遮光保存し、24 時間以内に使用すること。室温保存する場合、溶液の調製開始から投与まで 12 時間以内とすること。本剤のバイアルは 1 回使い切りである。未使用残液は適切に廃棄すること。

〔解説〕

本剤0.16mg及び0.8mg投与時には希釈が必要であることから、希釈溶液の調製方法について設定した。

14.2 薬剤投与時の注意

繰り返し皮下投与する場合、特に週 1 回投与(1 から 3 サイクル目)では、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。

〔解説〕

国内及び海外臨床試験での規定に基づき設定した。

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

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。

〔解説〕

海外第 I / II 相試験 (GCT3013-01 試験) の免疫原性解析対象集団のうち、本剤 48mg の投与を受けた LBCL 及び Grade 3B の FL 患者 158 例の抗体価の結果に基づき設定した。

(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²¹⁾

エプコリタマブに関する安全性薬理に特化した試験は実施していないが、カニクイザルを用いた毒性試験において、特定の安全性薬理パラメータ(投与後の心電図、心拍数及び詳細な一般状態観察)について評価した。

カニクイザルにエプコリタマブ0.1、1.0及び10 mg/kgを単回(×2回:1、29日目)皮下投与したとき、心血管系、呼吸系及び神経系に対する有害な影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

CD3結合性Fabアーム及びFcドメインの免疫原性(参考情報)^{22,23)}

エプコリタマブのCD3結合アームの可変領域及びFcドメイン(不活性化変異及びDuoBody変異を含む)の免疫原性について、*in silico*及び*in vitro*試験で予測した。その結果、*in vitro*試験においてIgG1-CD3-FEAL (3005a)のFabフラグメント及びFcドメインは、HLAアロタイプに基づき欧州及び北米人集団を代表するドナー(n=51)のそれぞれ2%及び6%にT細胞応答を誘導した。臨床での重大な免疫原性リスクに関連するタンパク質治療薬は、*in vitro*免疫原性アッセイでドナーの10%以上に応答を誘発することが知られていることから、エプコリタマブの免疫原性は低く、免疫原性を示さない他のmAb治療薬の範囲内であると予測された。

なお、エプコリタマブのCD20結合アームは完全ヒト型であるため、この領域の免疫原性試験は実施しなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁴⁾

動物種 (性別:n数/群)	投与方法	投与量	概略の致死量
カニクイザル (雌:2) [*]	静脈内投与	0.01、0.1、1、10mg/kg	>10mg/kg

※非GLP適用の単回投与毒性試験

(2) 反復投与毒性試験^{21,25)}

動物種 (性別:n数/群)	投与方法、 投与期間	投与量	無毒性量	主な所見
カニクイザル (雌雄:各3) [*]	静脈内投与 (単回)	0.1、 1mg/kg	0.1mg/kg	投与後に活動性低下及び円背位が観察された。 1mg/kg群の1例は、投与に関連する有害反応(活動性低下、円背位、衰弱及び脱力)を示し、投与後約12.75時間に安楽死させた。死因は病理組織学的検査では特定できなかった。 投与後8日以降に血液学的変化が認められた。

動物種 (性別:n数/群)	投与方法、 投与期間	投与量	無毒性量	主な所見
カニクイザル (雌雄:各3)*	静脈内投与、 週1回×5回	0.01、0.1、 1mg/kg	0.1mg/kg	すべての用量で血液学的変化及びB細胞性リンパ球サブポピュレーションの変化が認められた。0.1mg/kg以上の群で、初回投与後に嘔吐、活動性低下及び円背位が認められた。脾臓の白脾髄濾胞、リンパ節濾胞及び腸管関連リンパ組織でリンパ球密度の減少が認められた。1mg/kg群の1例は、サイトカインの増加に伴う一般状態の悪化により安楽死させた。
	皮下投与、 単回(×2回: 1、29日目)	0.1、1、 10mg/kg	10mg/kg	活動性低下、円背位、嘔吐及び一過性の協調運動障害が認められたが、関連する病理組織学的所見は伴わなかった。投与後8日以降に血液学的変化及びリンパ球サブポピュレーションの変化が認められた。
カニクイザル (雌:2)*	皮下投与 (単回)	0.01、 0.1、 1、10、 20mg/kg	10mg/ kg	20mg/kg群の1例に、血液学的検査で重度の貧血(赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの顕著な低値、並びに赤血球分布幅及び網赤血球数の高値)が認められ、投与後57日に安楽死させた。1mg/kg群の1例に、全身状態不良(脱水症状、液状便、体重減少)が認められ、135日目に安楽死させた。しかし、これら2例の早期死亡は、それぞれ重度の貧血及び感染に起因し、エプコリタマブとの関連は不明であった。
	静脈内投与、 週1回×4回	0.01、0.1、 1mg/kg	1mg/kg	すべての用量で投与後に嘔吐が認められ、サイトカイン濃度の上昇と関連していた。1mg/kg群の大腿骨あるいは胸骨骨髓に軽微又は軽度の造血亢進が認められた。最高1mg/kgまで忍容性は良好であり、血液学的変化及びリンパ球サブポピュレーションの変化を伴っていた。

※非GLP適用の用量設定試験

(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²¹⁾

生殖発生毒性試験は実施していないが、カニクイザルを用いた毒性試験において、雌雄生殖器に対するエプコリタマブの影響について評価した。

カニクイザルにエプコリタマブ0.01、0.1及び1mg/kgを週1回(×5回)静脈内投与、又はエプコリタマブ0.1、1.0及び10 mg/kgを単回(×2回:1、29日目)皮下投与したとき、雄又は雌の生殖器にエプコリタマブに関連した剖検所見及び病理組織学的所見は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験²¹⁾

独立した局所刺激性試験は実施していないが、カニクイザルを用いた毒性試験の一環として、エプコリタマブ原薬の局所刺激性について評価した。

カニクイザルにエプコリタマブ静脈内投与(溶媒として0.9%生理食塩液を使用)、又はエプコリタマブ皮下投与(溶媒として150mmol/Lソルビトールを含むpH5.5の30mmol/L酢酸緩衝液を使用)したとき、静脈内投与部位及び皮下投与部位の検査において、エプコリタマブに関連した一般状態の変化又は病理組織学的な局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) サイトカイン放出試験(*in vitro*)²⁶⁾

健康被験者(n=30)から採取した未希釈の全血を用いてサイトカイン放出アッセイを実施し、エプコリタマブを介したサイトカイン放出の可能性について評価した。エプコリタマブは $1.6 \times 10^3 \sim 1.0 \times 10^3 \mu\text{g/mL}$ の濃度でサイトカイン放出を誘導することが示された。

2) 溶血性試験(*in vitro*)²⁷⁾

被験者(n=3)から採取したヒト全血を用いてエプコリタマブの溶血性について評価した結果、エプコリタマブ(1及び20 $\mu\text{g/mL}$)はヒト全血に対して非溶血性であり、ヒト血漿中での沈殿又はヒト全血中での赤血球凝集の徴候は認められなかった。

3) 組織交差反応性試験(*in vitro*)²⁸⁾

ヒト及びカニクイザルの特定の組織(別々の40組織:各組織ドナーn=3)から調製した包括的パネルを用いてエプコリタマブの交差反応性について評価した結果、エプコリタマブ(0.625、1.25及び2.5 $\mu\text{g/mL}$)の結合は当該動物種間で同程度であり、様々な組織の単核細胞に限定された。この結果は、予想された反応性に一致していた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: エプキンリ®皮下注4mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
エプキンリ®皮下注48mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注)注意-医師等の処方箋により使用すること
有効成分: エプコリタマブ(遺伝子組換え) 毒薬

2. 有効期間

24ヵ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

- 20.1 凍結を避けて保存すること。
- 20.2 個装箱開封後は遮光保存すること。
- 20.3 本剤を振とうしないこと。

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

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品:なし
一物二名称の製品:なし

7. 国際誕生年月日

2023年5月19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
エプキンリ® 皮下注4mg	2023年9月25日	30500AMX00259000	2023年11月22日	2023年11月22日
エプキンリ® 皮下注48mg	2023年9月25日	30500AMX00260000	2023年11月22日	2023年11月22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

該当しない

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

2023年9月25日～2031年9月24日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当なし

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(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
エプキンリ® 皮下注4mg	4291469A1028	4291469A1028	199263201	629926301
エプキンリ® 皮下注48mg	4291469A2024	4291469A2024	199264901	629926401

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(令和5年11月21日 保医発1121第1号)抜粋

4 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(3) エプキンリ皮下注4mg及び同皮下注48mg

- ①本薬剤の効能又は効果に関連する注意において、「本剤による治療は、抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。
- ②本薬剤を「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」に用いる場合は、本薬剤の効能又は効果に関連する注意において、「十分な経験を有する病理医により、Grade 3Bと診断された患者に投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Engelberts PJ et al.: EBioMedicine 2020; 52: 102625. (PMID: 31981978)
- 2) Tokunaga T et al.: Cancer Sci 2014; 105: 35-43. (PMID: 24147568)
- 3) 社内資料:海外第I/II相試験(GCT3013-01試験)[承認時評価資料] (2023年9月25日承認、CTD 2.7.6.1)
- 4) 社内資料:国内第I/II相試験(GCT3013-04試験)[承認時評価資料] (2023年9月25日承認、CTD 2.7.6.2)
- 5) Lee DW et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-638. (PMID: 30592986)
- 6) Coiffier B et al.: J Clin Oncol 2008; 26: 2767-2778
- 7) 社内資料:GMB 3013-032試験[承認時評価資料](2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.3.4)
- 8) van der Horst HJ et al.: Blood Cancer J 2021; 11: 38. (PMID: 33602901)
- 9) 社内資料:GMB 3013-072試験[承認時評価資料](2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.3.6)
- 10) 社内資料:GMB 3013-033試験[承認時評価資料](2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.4.1)
- 11) 社内資料:GMB 3013-073試験[承認時評価資料](2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.4.3)
- 12) 社内資料:GMB 3013-083試験[承認時評価資料](2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.4.4)
- 13) 社内資料:ヒト薬力学的試験[承認時評価資料](2023年9月25日承認、CTD2.7.2.2.2)
- 14) Nagele V et al.: Exp Hematol Oncol 2017; 6: 14. (PMID: 28533941)
- 15) 社内資料:ヒト薬物動態試験[承認時評価資料](2023年9月25日承認、CTD2.7.2.2.1)
- 16) 社内資料:薬物動態特性[承認時評価資料] (2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.1)
- 17) 社内資料:母集団薬物動態解析[承認時評価資料](2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.2)
- 18) Tabrizi MA et al.: Drug Discov Today 2006; 11: 81-88. (PMID: 16478695)
- 19) Mascelli MA et al.: J Clin Pharmacol 2007; 47: 553-565. (PMID: 17379759)
- 20) Longhitano AP et al. Blood Rev 2021; 49: 100810. (PMID: 33676765)
- 21) 社内資料:カニクイザルでの5週間静脈内持続投与及び皮下投与毒性試験並びに6週間回復性試験 [承認時評価資料](2023年9月25日承認、CTD2.6.6.3.2)
- 22) 社内資料:GMB 3013-031試験 (2023年9月25日承認、CTD2.6.2.3.1.1)
- 23) 社内資料:GMB 3013-055試験 (2023年9月25日承認、CTD2.6.2.3.1.2)
- 24) 社内資料:カニクイザルでの静脈内持続投与による単回投与毒性試験及び回復性試験[承認時評価資料](2023年9月25日承認、CTD2.6.6.2.1)
- 25) 社内資料:カニクイザルでの静脈内持続投与又は皮下投与による用量設定試験及び回復性試験[承認時評価資料](2023年9月25日承認、CTD2.6.6.3.1)
- 26) 社内資料:サイトカイン放出アッセイ[承認時評価資料](2023年9月25日承認、CTD2.6.6.8.4)
- 27) 社内資料:血漿適合性評価[承認時評価資料](2023年9月25日承認、CTD2.6.6.8.3)
- 28) 社内資料:組織交差反応性試験[承認時評価資料](2023年9月25日承認、CTD2.6.6.8.5)

2. その他の参考文献

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

○以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

高悪性度 B 細胞リンパ腫

原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

6. 用法及び用量

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

海外での承認状況（2023年9月時点）

国名	米国																															
会社名	Genmab																															
販売名	EPKINLY																															
剤形・規格	4 mg/0.8 mL, 48 mg/0.8 mL																															
承認年月	2023年5月																															
効能又は効果	2つ以上の全身療法後の再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(not otherwise specified) (インドレントリンパ腫からの組織学的形質転換を含む) 及び高悪性度B細胞リンパ腫																															
用法及び用量	<p>EPKINLYは皮下注射用のみである。</p> <p>EPKINLYの推奨投与スケジュールを表に示す。疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、28日サイクルでEPKINLYを投与する。</p> <p>表: EPKINLY投与スケジュール</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>治療サイクル^a</th> <th>投与日</th> <th colspan="2">EPKINLYの用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Cycle 1</td> <td>1</td> <td>Step-up用量1</td> <td>0.16 mg</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>Step-up用量2</td> <td>0.8 mg</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>初回フルドーズ</td> <td>48 mg</td> </tr> <tr> <td>22</td> <td colspan="2">48 mg</td> </tr> <tr> <td>Cycle 2及び3</td> <td>1, 8, 15及び22</td> <td colspan="2">48 mg</td> </tr> <tr> <td>Cycle 4-9</td> <td>1及び15</td> <td colspan="2">48 mg</td> </tr> <tr> <td>Cycle 10以降</td> <td>1</td> <td colspan="2">48 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Cycle = 28日間</p>			治療サイクル ^a	投与日	EPKINLYの用量		Cycle 1	1	Step-up用量1	0.16 mg	8	Step-up用量2	0.8 mg	15	初回フルドーズ	48 mg	22	48 mg		Cycle 2及び3	1, 8, 15及び22	48 mg		Cycle 4-9	1及び15	48 mg		Cycle 10以降	1	48 mg	
治療サイクル ^a	投与日	EPKINLYの用量																														
Cycle 1	1	Step-up用量1	0.16 mg																													
	8	Step-up用量2	0.8 mg																													
	15	初回フルドーズ	48 mg																													
	22	48 mg																														
Cycle 2及び3	1, 8, 15及び22	48 mg																														
Cycle 4-9	1及び15	48 mg																														
Cycle 10以降	1	48 mg																														
国名	欧州																															
会社名	AbbVie																															
販売名	TEPKINLY																															

剤形・規格	4 mg/0.8 mL, 48 mg/0.8 mL			
承認年月	2023年9月			
効能又は効果	2回以上の全身療法後の再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の成人患者に対する単剤療法			
用法及び用量	以下の表に示す投与スケジュールに従ってTEPKINLYを投与する。 表: 投与スケジュール			
	投与スケジュール	治療サイクル	投与日	エプコリタマブの用量(mg) ^a
	週1回	Cycle 1	1	0.16 mg (Step-up用量1)
			8	0.8 mg (Step-up用量2)
			15	48 mg (初回フルドーズ)
			22	48 mg
	週1回	Cycle 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
	2週ごと	Cycle 4-9	1, 15	48 mg
	4週ごと	Cycle 10以降	1	48 mg
	^a 0.16 mgはプライミング用量、0.8 mgは中間用量、48 mgはフルドーズである。			
	TEPKINLYは疾患進行または許容できない毒性が認められるまで投与する。			

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦等への投与に関する情報>

本邦における添付文書「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書の記載内容とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られており、本剤の作用機序から、本剤の妊娠中の曝露により、B細胞リンパ球減少症及び正常な免疫反応の変化など、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。[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。

■米国の添付文書(2023年5月)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on the mechanism of action, EPKINLY may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no available data on the use of EPKINLY in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk. No animal reproductive or developmental toxicity studies have been conducted with epcoritamab-bysp.

Epcoritamab-bysp causes T-cell activation and cytokine release; immune activation may compromise pregnancy maintenance. In addition, based on expression of CD20 on B-cells and the finding of B-cell depletion in non-pregnant animals, epcoritamab-bysp can cause B-cell lymphocytopenia in infants exposed to epcoritamab-bysp in-utero. Human immunoglobulin G (IgG) is known to cross the placenta;

therefore, EPKINLY has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise women of the potential risk to the fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of epcoritamab-bysp in human milk, the effect on the breastfed child, or milk production. Because maternal IgG is present in human milk, and there is potential for epcoritamab-bysp absorption leading to serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with EPKINLY and for 4 months after the last dose.

■欧州の添付文書(2023年9月)

Pregnancy

Based on its mechanism of action, epcoritamab may cause foetal harm, including B-cell lymphocytopenia and alterations in normal immune responses, when administered to pregnant women. There are no data on the use of epcoritamab in pregnant women. Animal reproduction studies have not been conducted with epcoritamab. IgG1 antibodies, such as epcoritamab, can cross the placenta resulting in foetal exposure. Advise pregnant women of the potential risk to a foetus.

Epcoritamab is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is not known whether epcoritamab is excreted in human milk or its effect on milk production. Since IgGs are known to be present in milk, neonatal exposure to epcoritamab may occur via lactational transfer. Breast-feeding should be discontinued during treatment with epcoritamab and for at least 4 months after the last dose.

<小児等への投与に関する情報>

本邦における添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書の記載内容とは異なる。

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。

■米国の添付文書(2023年5月)

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of EPKINLY in pediatric patients have not been established.

■欧州の添付文書(2023年9月)

Paediatric population

The safety and efficacy of Tepkinly in children aged less than 18 years of age have not yet been established. No data are available.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料:適正使用ガイド

患者向け資料

