

サークリサ点滴静注に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はサノフィ株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

サノフィ株式会社

サークリサ点滴静注に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	① サークリサ点滴静注 100mg ② サークリサ点滴静注 500mg	有効成分	イサツキシマブ（遺伝子組換え）
製造販売業者	サノフィ株式会社	薬効分類	87429
提出年月		令和7年2月14日	

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
Infusion reaction	3	腫瘍崩壊症候群	9	該当なし	14
骨髄抑制	4	二次性悪性腫瘍	10		
感染症	6	心臓障害	11		
間接クームス試験への干渉	7	溶血	12		
		免疫原性	12		

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし	15
----------------------	----

↓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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	16
追加の医薬品安全性監視活動	16
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査	16
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査 ＜カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用、単独療法又はデキサメタゾンとの併用＞	17
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	20

↓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	頁
通常のリスク最小化活動	21
追加のリスク最小化活動	21
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	21
輸血検査部門向け資材（サークリサ投与患者さんにおける輸血に際しての注意点）の作成及び提供	21
患者向け資材（サークリサ治療連絡カード）の作成及び提供	22

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

会社名：サノフィ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2020 年 6 月 29 日	薬効分類	87429
再審査期間	8 年	承認番号	① 30200AMX00511000 ② 30200AMX00512000
国際誕生日	2020 年 3 月 2 日		
販 売 名	① サークリサ点滴静注 100mg ② サークリサ点滴静注 500mg		
有 効 成 分	イサツキシマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	① 1 バイアル（5mL）中にイサツキシマブ（遺伝子組換え）100mg を含む注射剤 ② 1 バイアル（25mL）中にイサツキシマブ（遺伝子組換え）500mg を含む注射剤		
用法及び用量	<u>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回 10mg/kg を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法又は B 法の投与間隔で点滴静注する。</u> <u>デキサメタゾンのみとの併用投与又は単独投与の場合、通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回 20mg/kg を、以下の A 法の投与間隔で点滴静注する。</u> <u>A 法：1 週間間隔、2 週間間隔の順で投与する。</u> <u>B 法：1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。</u>		
効能又は効果	多発性骨髄腫		
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。		
備 考	<u>用法及び用量変更の承認年月日：2021 年 11 月 25 日</u> <u>効能又は効果、用法及び用量変更の承認年月日：2025 年 02 月 20 日</u>		

変更の履歴
前回提出日： <u>2023 年 12 月 27 日</u>
変更内容の概要： ① <u>承認事項一部変更申請に伴う効能又は効果、用法及び用量の変更</u> ② <u>重要な潜在的リスクに「免疫原性」を追加</u>
変更理由： <u>①② 承認事項一部変更申請に伴い、効能又は効果、用法用量及び臨床試験データを反映した改訂</u>

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
Infusion reaction	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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Ⅲ相試験（EFC14335 試験、本剤投与群：本剤、ポマリドミド及びデキサメタゾン併用、対照群：ポマリドミド及びデキサメタゾン併用）において、治験担当医師が Infusion reaction と判断した事象は、本剤投与群 152 例中 58 例（38.2%）、Grade3 以上は 8 例（5.8%）、重篤例は 6 例（3.9%）に認められ、対照群では認められなかった。 また、同試験における治験担当医師が Infusion reaction と判断した事象、及び本薬の投与開始日から投与 24 時間以内に発現した Infusion reaction に関連する有害事象は、本剤投与群 152 例中 110 例（72.4%）、Grade3 以上は 18 例（11.8%）、重篤例は 9 例（5.9%）に、対照群では 149 例中 77 例（51.7%）、Grade3 以上は 9 例（6.0%）、重篤例は 5 例（3.4%）に認められた。 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Ⅲ相試験（EFC15246 試験、本剤投与群：本剤、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用、対照群：カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用）において、治験担当医師が Infusion reaction と判断した事象は、本剤投与群 177 例中 81 例（45.8%）、Grade3 以上は 1 例（0.6%）、対照群では 122 例中 4 例（3.3%）に認められ、Grade3 以上は認められなかった。 CD38 陽性造血器腫瘍患者（再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を含む）を対象とした本剤及びデキサメタゾン併用療法（TED10893 試験・第Ⅱ相パートのステージ 2）において、治験担当医師が Infusion reaction と判断した事象は、55 例 22 例（40.0%）、Grade3 以上は 2 例（3.6%）に認められた。 CD38 陽性造血器腫瘍患者（再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を含む）を対象とした本剤単独療法（TED10893 試験・第Ⅱ相パートのステージ 2、20mg/kg）において、治験担当医師が Infusion reaction と判断した事象は、109 例 44 例（40.4%）、Grade3 以上は 5 例（2.6%）に認められた。 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者の日本人を対象とした本剤単独療法（TED14095 試験、20mg/kg）において、治験担当医師が Infusion reaction と判断した事象は、33 例中 13 例（39.4%）に認められ、Grade3 以上は認められなかった。 <u>造血幹細胞移植が適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522 試験、本剤投与群（IVRd 群）：本剤、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用、対照群（VRd 群）：ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用）において、治験担当医師が Infusion reaction と判断した事象は、本剤投与群 263 例中 63 例（24.0%）、Grade3 以上は 2 例（0.8%）に認められた。</u> 本剤投与群で認められた主な Infusion reaction は、呼吸困難、悪心、咳嗽等であり、死亡に至った Infusion reaction は認められなかった。 アナフィラキシー反応は TCD11863 試験で 57 例中 3 例（5.3%）、TED10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 1 で 89 例中 1 例（1.1%）に認められた。 以上の結果、Infusion reaction 及び Grade3 以上の Infusion reaction の発現割合は、対照群と比較して本剤投与群で高いこと、また重篤な Infusion reaction も認められていることから、重要な特定されたリスクとした。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 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として以下を実施する。 1.再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査 2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査<カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用、単独療法又はデキサメタゾンとの併用> 【選択理由】 使用実態下での Infusion reaction の発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し本剤における Infusion reaction に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
骨髄抑制	

	重要な特定されたリスクとした理由： EFC14335 試験において、骨髄抑制は、本剤投与群 152 例中 88 例（57.9%）、Grade3 以上は 152 例中 88 例（57.9%）、重篤例は 19 例（12.5%）に、対照群では 149 例中 63 例（42.3%）、Grade3 以上は 60 例（40.3%）、重篤例は 8 例（5.4%）に認められた。本剤投与群において死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。 EFC15246 試験において、骨髄抑制は、本剤投与群 177 例中 20 例（11.3%）、Grade3 以上は 18 例（10.2%）、重篤例は 4 例（2.3%）に認められた。対照群では 122 例中 16 例（13.1%）、Grade3 以上は 11 例（9.0%）、重篤例は 1 例（0.8%）に認められた。 TED10893 試験（第 II 相ステージ 2）の併用療法において、骨髄抑制は、55 例 2 例（3.6%）、Grade3 以上は 2 例（3.6%）、重篤例は 2 例（3.6%）に認められた。 TED10893 試験（第 II 相ステージ 2、20mg/kg）の単独療法において、骨髄抑制は、109 例 13 例（11.9%）、Grade3 以上は 9 例（8.3%）、重篤例は 5 例（4.6%）に認められた。 TED14095 試験（20 mg/kg）において、骨髄抑制は、33 例中 4 例（12.1%）、Grade3 以上は 3 例（9.1%）に認められた。重篤例は認められなかった。 <u>EFC12522 試験において、骨髄抑制は、本剤投与群 263 例中 108 例（41.1%）、Grade 3 以上は 263 例中 102 例（38.8%）に認められ、重篤例は 10 例（3.8%）に、対照群では 181 例中 67 例（37.0%）、Grade3 以上は 181 例中 60 例（33.1%）、重篤例は 10 例（5.5%）に認められた。また本剤投与群において、死亡に至った症例が 1 例（0.4%）認められた。</u> 本剤投与群で認められた主な骨髄抑制は、好中球減少症、血小板減少症、発熱性好中球減少症等であった。 以上の結果、骨髄抑制及び Grade3 以上の骨髄抑制の発現割合は、対照群と比較して本剤投与群で高いこと、また重篤な骨髄抑制も認められていることから、重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 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として以下を実施する。 1.再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査 2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査<カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用、単独療法又はデキサメタゾンとの併用> 【選択理由】 使用実態下での骨髄抑制の発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し本剤における骨髄抑制に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

感染症

重要な特定されたリスクとした理由：

EFC14335 試験において、感染症は、本剤投与群 152 例中 123 例（80.9%）、Grade3 以上は 152 例中 65 例（42.8%）、重篤例は 60 例（39.5%）に、対照群では 149 例中 96 例（64.4%）、Grade3 以上は 45 例（30.2%）、重篤例は 46 例（30.9%）に認められた。死亡に至った感染症は、本剤投与群 152 例中 2 例（1.3%：インフルエンザ性肺炎及び敗血症各 1 例）、対照群 149 例中 5 例（3.4%：敗血症性ショック 2 例、肺炎、敗血症及び尿路感染各 1 例）に認められた。

EFC15246 試験において、感染症は、本剤投与群 177 例中 153 例（86.4%）、Grade3 以上は 68 例（38.4%）、重篤例は 67 例（37.9%）に、対照群では 122 例中 98 例（80.3%）、Grade3 以上は 35 例（28.7%）、重篤例は 37 例（30.3%）に認められた。死亡に至った感染症は、本剤投与群 177 例中 4 例（2.3%：肺炎 2 例、異型肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例）、対照群 122 例中 1 例（0.8%：肺炎及び敗血症性ショック）に認められた。

TED10893 試験（第 II 相ステージ 2）の併用療法において、感染症は、55 例中 33 例（60.0%）、Grade3 以上は 12 例（21.8%）、重篤例は 12 例（21.8%）に認められた。死亡に至った感染症は、55 例中 2 例（3.6%：敗血症性ショック、気道感染各 1 例）に認められた。

TED10893 試験（第 II 相ステージ 2、20mg/kg）の単独療法において、感染症は、109 例中 65 例（59.6%）、Grade3 以上は 24 例（22.0%）、重篤例は 23 例（21.1%）に認められた。死亡に至った感染症は、109 例中 3 例（2.8%：気道感染 2 例、敗血症 1 例）に認められた。

TED14095 試験（20 mg/kg）において、感染症は、33 例中 19 例（57.6%）、Grade3 以上は 8 例（24.2%）、重篤例は 6 例（18.2%）に認められた。死亡に至った感染症は認められなかった。

EFC12522 試験において、感染症は本剤投与群で 263 例中 240 例（91.3%）に対照群では 181 例中 157 例（86.7%）に認められた。このうち Grade3 以上は 118 例（44.9%）、重篤例は 116 例（44.1%）に認められた。死亡に至った感染症は 263 例中 17 例（6.5%）であり、最も多いものは COVID-19 肺炎 8 例（3.0%）であった。

本剤投与群において発現した感染症に含まれる主な事象は、上気道感染、気管支炎、肺炎、尿路感染等であった。

以上の結果、感染症及び Grade3 以上の感染症の発現割合は、対照群と比較して本剤投与群で高いこと、また本剤投与後に死亡に至った感染症が複数例認められていることから、重要な特定されたリスクとした。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 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として以下を実施する。 1.再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査 2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査<カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用、単独療法又はデキサメタゾンとの併用> 【選択理由】 使用実態下での感染症の発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し本剤における感染症に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
間接クームス試験への干渉	
	重要な特定されたリスクとした理由： <u>EFC14335 試験</u>、<u>EFC15246 試験</u>及び <u>EFC12522 試験</u>の本剤投与群において、本薬投与前の間接クームス試験では陰性だったが、投与期間中における試験では陽性となった症例が認められた。 本剤は赤血球上に発現している CD38 に結合し、間接クームス試験の結果が偽陽性となる可能性がある。本剤による治療の前に赤血球表現型検査を実施していない場合、間接クームス試験における偽陽性に対処する必要があり、輸血療法の遅延につながる恐れがある。また、可能性は低いが、緊急輸血の際に交差適合試験を省略し、ABO/RhD 血液型の適合する赤血球を輸血することは、溶血のリスクにつながる恐れがある。 以上より、重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 臨床試験において間接クームス試験の干渉が起こることは一定の情報が得られているため、通常の医薬品安全性監視活動で国内外の情報収集を行い、追加の医薬品安全性監視活動等の可否を検討するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・電子添文の「重要な基本的注意」及び「臨床検査結果に及ぼす影響」の項及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・輸血検査部門向け資材（サークリサ投与患者さんにおける輸血に際しての注意点）の作成及び提供 ・患者向け資材（サークリサ治療連絡カード）の作成及び提供 【選択理由】 間接クームス試験への干渉に関する情報を医療関係者（輸血検査部門を含む）に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、携帯用の患者カードを配布し、患者が本剤を投与中であること並びに間接クームス試験への干渉のリスクについて医療関係者へ伝達するため。
--	--

重要な潜在的リスク	
腫瘍崩壊症候群	
	重要な潜在的リスクとした理由： 多発性骨髄腫又はその他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験 9 試験/13 パートの併合データでは、本剤投与患者 1047 例中 4 例（0.38%）で投与期間中に腫瘍崩壊症候群（TLS）が報告された。このうち、EFC14335 試験の本剤投与群で報告された 1 例は、Grade3 の Laboratory TLS と診断されたが、併用薬による影響も考えられる症例であった。その他の 3 例は、Laboratory TLS 及び Clinical TLS の所見が認められなかった。 <u>EFC12522 試験において、本剤投与患者 263 例中 1 例に腫瘍崩壊症候群が認められた。</u> 国内外の臨床試験において認められた腫瘍崩壊症候群の発現例数は限られているが、腫瘍崩壊症候群は造血器悪性腫瘍に対する全身化学療法後にしばしば認められることがあり、本剤投与患者において腫瘍崩壊症候群を発現すると生命を脅かす可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 臨床試験において腫瘍崩壊症候群の発現割合は低かったため、通常の医薬品安全性監視活動で国内外の情報収集を行い、追加の医薬品安全性監視活動等の可否を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動 なし 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 【選択理由】 医療関係者に対し本剤における腫瘍崩壊症候群に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。なお、現時点において、本剤による腫瘍崩壊症候群の発現リスクについては明確ではないため、通常のリスク最小化活動として電子添文での注意喚起は行わないこととした。

二次性悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

EFC14335 試験において、二次性悪性腫瘍は、本剤投与群 152 例中 6 例（3.9%）、対照群 149 例中 1 例（0.7%）に、EFC15246 試験では、本剤投与群 177 例中 13 例（7.3%）、対照群 122 例中 6 例（4.9%）に認められた。

TED10893 試験（第 II 相ステージ 2）の併用療法では 109 例中 1 例（0.9%）、単独療法（20mg/kg）では 55 例中 1 例（1.8%）、TED14095 試験（20mg/kg）では 33 例中 2 例（6.1%）に認められた。

EFC12522 試験において、二次性悪性腫瘍は、本剤投与群 263 例中 42 例（16%）、対照群 181 例中 16 例（8.8%）に認められた。

本剤初回投与から二次性悪性腫瘍発症の診断までの期間の中央値は多発性骨髄腫又はその他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験 9 試験/13 パートの併合データにおいて 5.47 ヶ月であった。比較的短い期間で発現しており、前治療薬、高齢等その他のリスク因子が示唆されたが、二次性悪性腫瘍の発現割合は、対照群と比較して本剤投与群で高いこと、CD38 は正常免疫細胞にも発現しており、免疫システムの抑制が特定の悪性腫瘍のリスクを増加させる可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

臨床試験において二次性悪性腫瘍の発現割合は低かったため、通常の医薬品安全性監視活動で国内外の情報収集を行い、追加の医薬品安全性監視活動等の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- ・電子添文の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療関係者に対し本剤における二次性悪性腫瘍に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

心臓障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： EFC14335 試験において、心臓障害は、本剤投与群 152 例中 22 例（14.5%）、Grade3 以上は 152 例中 7 例（4.6%）、また重篤な心臓障害は 6 例（3.9%）に認められたが、いずれも本剤との因果関係が否定された。対照群では 149 例中 6 例（4.0%）、Grade3 以上は 3 例（2.0%）、重篤例は 3 例（2.0%）に認められた。本剤投与群において死亡に至った心臓障害は認められなかった。 EFC15246 試験において、心臓障害は、本剤投与群 177 例中 42 例（23.7%）、Grade3 以上は 13 例（7.3%）、重篤例は 13 例（7.3%）に、対照群では 122 例中 27 例（22.1%）、Grade3 以上は 9 例（7.4%）、重篤例は 6 例（4.9%）に認められた。本剤投与群において死亡に至った心臓障害は、心不全 2 例（1.1%）であった。 TED10893 試験（第 II 相ステージ 2）の併用療法において、心臓障害は、55 例中 6 例（10.9%）、Grade3 以上は認められなかった。重篤例は認められなかった。 TED10893 試験（第 II 相ステージ 2、20mg/kg）の単剤療法において、心臓障害は、109 例中 9 例（8.3%）、Grade3 以上は 5 例（4.6%）、重篤例は 4 例（3.7%）に認められた。死亡に至った心臓障害は認められなかった。 TED14095 試験（20mg/kg）において、心臓障害は、33 例中 1 例（3.0%）、Grade3 以上は認められなかった。重篤例は認められなかった。 <u>EFC12522 試験において、心臓障害は本剤投与群 263 例中 59 例（22.4%）、Grade3 以上は 20 例（7.6%）、重篤例は 20 例（7.6%）に認められた。対照群では 181 例中 42 例（23.2%）、Grade3 以上は 19 例（10.5%）、重篤例は 18 例（9.9%）に認められた。本剤投与群において死亡に至った心臓障害は認められなかった。</u> 本剤投与群で認められた主な心臓障害は、心不全、頻脈、心房細動、動悸等であった。 正常ヒト組織に対してイサツキシマブを用いた免疫組織染色による GLP 組織交差反応性試験（IHx003）では、心臓組織にイサツキシマブ特異的結合は検出されなかった。また ECG モニタリングデータの系統的解析では、本剤のいずれの用量においても、本剤と関連する臨床的に意味のある QTcF 延長は示唆されていない。 一方、第 III 相臨床試験の結果、重篤な心臓障害の発現割合は対照群と比較して本剤投与群で高いこと、またカルフィルゾミブとの併用療法時には心不全の発現に注意すべきであること、さらに心臓障害を発現した際に重大な転帰をたどる可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 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として以下を実施する。 1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査 2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査<カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用、単独療法又はデキサメタゾンとの併用> 【選択理由】 使用実態下での心臓障害の発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・電子添文の「その他の副作用」の項に「心房細動」を、記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者に対し本剤における心臓障害に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
溶血	
	重要な潜在的リスクとした理由： EFC14335 試験において、溶血は、本剤投与群 152 例中 1 例（0.7%：Grade 1）、対照群 149 例中 1 例（0.7%：Grade2）に認められた。 EFC15246 試験において、溶血は、本剤投与群 177 例中 3 例（1.7%）、対照群 122 例中 3 例（2.5%）に、溶血性貧血は本剤投与群 177 例中 2 例（1.1%）に、対照群 122 例中 1 例（0.8%）に認められた。 本剤とデキサメタゾンの併用療法及び単独療法の試験（TED10893 試験、TED14095 試験）において溶血は認められなかった。 <u>EFC12522 試験においても、溶血は認められなかった。</u> 本剤は、赤血球上に発現する CD38 に結合し溶血を起こす可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 臨床試験において溶血の発現割合は低かったため、通常 of 医薬品安全性監視活動で国内外の情報収集を行い、追加 of 医薬品安全性監視活動等の要否を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of リスク最小化活動 なし 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。 ・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 【選択理由】 医療関係者に対し本剤における溶血に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。なお、現時点において、本剤による溶血の発現リスクについては明確ではないため、通常 of リスク最小化活動として電子添文での注意喚起は行わないこととした。
免疫原性	

重要な潜在的リスクとした理由：

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第3相試験（EFC12522試験、中国拡大コホートを含む）で275例中25例（9.1%）にADAが認められ、ADA抗体価の中央値は10であった。未治療のMM患者は再発又は難治性のMM患者（2%未満）と比較して、ADAの発現割合が高かった。また、275例中15例（5.5%）に抗イサツキシマブ中和抗体が認められた。日本人集団における治験薬投与下で誘発したADAを発現した患者は16例中3例（18.8%）であり、ADA抗体価は10～20と低かった。

未治療のMM患者におけるADA陽性反応は再発又は難治性のMM患者と同様のパターンを示した。すなわち、ほとんどのADA反応は一過性であり、治験薬投与下で誘発したADAを発現した45例中、持続的ADAが認められたのは1例のみ、ADA反応が判定不能だったのは3例であった。初回発現までの時間の中央値の範囲は0.7～1カ月であった。

45例中9例（20%）でイサツキシマブのPKへのADAの影響がみられたが、大部分の患者では影響がなかった、又は僅かな影響しかなかった。これらの患者では安全性及び有効性への影響はみられなかった。

免疫原性による臨床的な影響として過敏症の発現を考慮する必要がある。また、ADAにより有効性及び安全性への影響はみられていないものの、一部の患者でイサツキシマブのPKへの影響が見られたことから、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

臨床試験において抗イサツキシマブ抗体及び中和抗体が認められたため、通常の医薬品安全性監視活動で国内外の情報収集を行い、追加の医薬品安全性監視活動等の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

・電子添文の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療関係者に対し本剤における免疫原性に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
再発又は難治性 of 多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査	
	【安全性検討事項】 Infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害 【目的】 再発又は難治性 of 多発性骨髄腫に対する本剤 of 使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集し、以下の事項を把握することを目的として全例調査を実施する。 (1) 医薬品 of 使用実態下における Infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害及びその他の Grade3 以上の副作用 of 発現状況 of 把握 (2) 安全性に影響をおよぼすと考えられる要因 (3) 有効性 【実施計画】 調査期間：販売開始から最終症例 of 投与開始より 1 年間 登録期間：販売開始から調査予定症例数 of 登録が完了するまで 2020 年 10 月 31 日までに本剤が投与開始された全症例を調査票でのデータ収集対象とする。 調査予定症例数：再発又は難治性 of 多発性骨髄腫患者 100 例（安全性解析対象症例として） 実施方法：本剤が投与された全症例を対象とし、中央登録方式による全例調査とする。 観察期間：本剤投与開始から最長 1 年間 但し、登録症例 of 観察が不可となった場合、観察が不可となった時点までを観察期間とする。 【実施計画 of 根拠】 国内 of 使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集するために、特定使用成績調査を実施する。安全性検討事項である Infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害 of 有害事象発現割合は第Ⅲ相試験 of 本剤投与群において、それぞれ 72.4%、57.9%、80.9%、14.5%であった。実臨床においても同様の発現割合が得られると仮定すると、100 例収集することで 95%信頼区間がそれぞれ以下 of とおりとなるような精度 of 推定が可能である。

また、当該事象を 95%以上の確率で少なくともそれぞれ 65 例、50 例、74 例、9 例収集でき、発現状況を把握するとともにその背景情報と合わせて検討することが可能である。

有害事象	発現割合	95% 信頼区間
Infusion reaction	72.4%	63.64 - 81.16
骨髄抑制	57.9%	48.23 - 67.57
感染症	80.9%	73.2 - 88.6
心臓障害	14.5%	7.6 - 21.4

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告により定期的に報告を行い、最終報告書作成時に報告を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否
- ・新たな安全性検討事項の追加の要否
- ・新たな安全性検討事項が生じた場合、本調査の計画内容の変更の要否及びリスク最小化策の策定の要否

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査
<カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用、単独療法又はデキサメタゾンとの併用>

【安全性検討事項】

Infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害

【目的】

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集し、以下の事項を把握することを目的として実施する。

- (1) 医薬品の使用実態下における Infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害の副作用の発現状況の把握
- (2) 安全性に影響をおよぼすと考えられる要因
- (3) 有効性

【実施計画】

調査期間：3 年（2022 年 5 月～2025 年 5 月）

登録期間：2 年（2022 年 5 月～2024 年 5 月）但し、本剤をカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンと併用して投与された症例 50 例（安全性解析対象症例）、本剤を単独もしくはデキサメタゾンと併用して投与された症例 36 例（安全性解析対象症例）がそれぞれ登録された時点で登録期間を終了する。

調査予定症例数

再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療に本剤 1 回 10mg/kg をカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンと併用して投与された患者：50 例（安全性解析対象として）、本剤

1回 20mg/kg を単独もしくはデキサメタゾンと併用して投与した患者: 36 例（安全性解析対象として）

実施方法

本剤 1 回 10mg/kg をカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンと併用して投与された症例、本剤 1 回 20mg/kg を単独もしくはデキサメタゾンと併用して投与した症例を対象に実施する。

観察期間：本剤投与開始から 1 年間

但し、登録症例の観察が不可となった場合、観察が不可となった時点までを観察期間とする。

【実施計画の根拠】

本剤とカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン投与群では第 III 相試験の結果、安全性検討事項である Infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害の有害事象発現割合はそれぞれ 45.8%、11.3%、86.4%、23.7%であった。実臨床においても同様の発現割合が得られると仮定すると、50 例収集することで 95%信頼区間がそれぞれ以下のとおりとなるような精度の推定が可能である。また、当該事象を 95%以上の確率で少なくともそれぞれ 17 例、2 例、39 例、7 例収集でき、発現状況を把握するとともにその背景情報と合わせて検討することが可能である。

有害事象	発現割合	95% 信頼区間
Infusion reaction	45.8%	31.6 to 60.5
骨髄抑制	11.3%	4.1 to 23.4
感染症	86.4%	73.7 to 94.4
心臓障害	23.7%	12.8 to 37.8

本剤単独投与群及び本剤とデキサメタゾン併用投与群では臨床試験の結果、既承認である本剤とポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与と比較して新たな安全性の懸念は認められなかったが、日本人の本剤を単独投与した際の安全性情報が限られていること並びに日本人の本剤とデキサメタゾンを併用投与した際の安全性情報が得られていないことから、本調査において可能な範囲で安全性検討事項である

Infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害に関する安全性情報を収集する。国内試験 TED14095 の 20mg/kg 群及び海外試験 TED10893 第 II 相ステージ 2 の単剤群及びイサツキシマブ+デキサメタゾン併用群を併合した結果、安全性検討事項である Infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害の発現割合はそれぞれ 40.1%、9.6%、59.4%、8.1%であった。本剤単独投与及び本剤とデキサメタゾン併用投与の対象患者はほぼ同じで Infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害の発現割合に大きな違いはないと考えられ、本剤単独投与及び本剤とデキサメタゾン併用投与を合わせて調査予定症例数を設定することは可能であると考ええる。実臨床においても同様の発現割合が得られると仮定すると、本剤単独投与及び本剤とデキサメタゾン併用投与を合わせて 36 例収集することで当該事象を 95%以上の確率で少なくともそれぞれ 10 例、1 例、17 例、1 例収集でき、発現状況を把握するとともにその背景情報と合わせて検討することが可能である。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

	安全性定期報告により定期的に報告を行い、最終報告書作成時（<u>2026年5月</u>予定）に報告を行う。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に，以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否 ・新たな安全性検討事項の追加の要否 ・新たな安全性検討事項が生じた場合，本調査の計画内容の変更の要否及びリスク最小化策の策定の要否
--	--

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起・情報提供する。	
追加のリスク最小化活動	
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	
	【安全性検討事項】 Infusion reaction、感染症、間接クームス試験への干渉、腫瘍崩壊症候群、溶血、<u>免疫原性</u> 【目的】 医療関係者に対して、Infusion reaction、感染症、間接クームス試験への干渉、腫瘍崩壊症候群、溶血のリスク並びにその臨床的な影響についての情報を迅速に提供する。また、医療関係者、輸血検査部門、患者間のコミュニケーションを強化する。 【具体的な方法】 ・納入施設に対し、医薬情報担当者が配布・説明し、資材の活用を依頼する。 ・医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。 【節目となる時期及び措置】 安全性定期報告の報告時に、収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、配布方法の改訂等を検討する。
輸血検査部門向け資材（サークリサ投与患者さんにおける輸血に際しての注意点）の作成及び提供	
	【安全性検討事項】 間接クームス試験への干渉 【目的】 輸血検査部門の医療関係者に対して、間接クームス試験への干渉のリスク並びにその臨床的な影響についての情報を迅速に提供する。また、医療関係者、輸血検査部門、患者間のコミュニケーションを強化する。 【具体的な方法】 ・納入施設に対し、医薬情報担当者が配布・説明し、資材の活用を依頼する。 ・医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。 【節目となる時期及び措置】 安全性定期報告の報告時に、収集された安全性情報の検討結果からリスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、配布方法の改訂等を検討する。

患者向け資材（サークリサ治療連絡カード）の作成及び提供

【安全性検討事項】

間接クームス試験への干渉

【目的】

輸血が必要になった際、患者が携帯用の患者カードを医療関係者に提示し、本剤を投与中であること並びに間接クームス試験への干渉のリスクについて医療関係者へ伝達する。

【具体的な方法】

- ・納入施設に対し、医薬情報担当者が配布・説明し、資材の活用を依頼する。
- ・医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。

【節目となる時期及び措置】

安全性定期報告の報告時に、収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、配布方法の改訂等を検討する。

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み (2021年6月提出)
再発又は難治性の多発性 骨髄腫患者を対象とした 特定使用成績調査	100例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	作成済み (2023年5月提出)
再発又は難治性の多発性 骨髄腫患者を対象とした 特定使用成績調査 ＜カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用、 単独療法又はデキサメタゾンとの併用＞	カルフィルゾミブ及び デキサメタゾンとの併用: 50例 単独療法又はデキサメ タゾンとの併用: 36 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	最終報告書 作成時 (2026年5月予定)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起・情報提供する。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始 6 ヶ月後	終了
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	安全性定期報告提出時	実施中
輸血検査部門向け資材（サークリサ投与患者さんにおける輸血に際しての注意点）の作成及び提供	安全性定期報告提出時	実施中
患者向け資材（サークリサ治療連絡カード）の作成及び提供	安全性定期報告提出時	実施中