

審査報告書

令和3年10月12日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] サークリサ点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
[一般名] イサツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和2年12月18日
[剤形・含量] 1バイアル（5 mL又は25 mL）中にイサツキシマブ（遺伝子組換え）100 mg又は500 mgを含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の多発性骨髄腫に対するカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用投与、デキサメタゾンとの併用投与及び単独投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、infusion reaction、骨髄抑制、感染症及び心臓障害について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

（変更なし）

[用法及び用量]

〈ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与〉
~~ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として1回10 mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。~~
〈デキサメタゾン併用投与又は単独投与〉

通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として1回 20 mg/kg を点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、最初のサイクルは 1 週間間隔で 4 回（1、8、15、22 日目）、2 サイクル以降は 2 週間間隔で 2 回（1、15 日目）点滴静注する。

（下線部追加、取消線部削除）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和3年8月19日

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

申請品目

[販売名]	サークリサ点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
[一般名]	イサツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	令和2年12月18日
[剤形・含量]	1バイアル（5 mL 又は 25 mL）中にイサツキシマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	再発又は難治性の多発性骨髄腫 (変更なし)

[申請時の用法・用量]	<u>〈他の抗悪性腫瘍剤との併用〉</u> ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として1回10 mg/kg を点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。 <u>〈単独療法〉</u> <u>通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として1回20 mg/kg を点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。</u>
-------------	--

(下線部追加、取消線部削除)

[目次]	
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	31
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	32

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 ImmunoGen 社により創製されたマウス抗ヒト CD38 抗体の可変領域とヒト IgG1 の定常領域から構成されるキメラ型モノクローナル抗体である。

本薬は、MM 細胞の細胞膜上に発現する CD38 に結合し、MM 細胞に対して ADCC、ADCP 及び CDC 活性並びにアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本邦において、本薬は、2020 年 6 月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として、本薬/Pd 投与の用法・用量にて承認されている。

1.2 開発の経緯等

海外において、フランス Sanofi-aventis 社（現フランス Sanofi 社）により、再発又は難治性の CD38 陽性の造血器悪性腫瘍患者を対象とした本薬/DEX 投与及び本薬単独投与の第 I / II 相試験（10893 試験）が 2010 年 6 月から実施された。その後、フランス Sanofi 社により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした本薬/Cd 投与の国際共同第 III 相試験（15246 試験）が 2017 年 10 月から実施された。

米国及び EU では、15246 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2020 年 9 月及び 2020 年 8 月に本薬/Cd 投与に係る承認申請が行われ、米国では 2021 年 3 月に「SARCLISA is indicated, in combination with carfilzomib and dexamethasone, for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received 1 to 3 prior lines of therapy.」、EU では 2021 年 4 月に「SARCLISA is indicated: in combination with carfilzomib and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.」を効能・効果として承認された。

なお、2021 年 7 月時点において、再発又は難治性の MM に対する本薬/Cd 投与に係る用法・用量は 30 以上の国又は地域で承認されているが、本薬/DEX 投与及び本薬単独投与に係る用法・用量が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした本薬単独投与の第 I / II 相試験（14095 試験）が 2016 年 9 月から実施された。また、上記の 15246 試験への患者の組入れが 20■年■月から開始された。

今般、①15246 試験、並びに②14095 試験及び 10893 試験を主要な試験成績として、それぞれ再発又は難治性の MM に対する①本薬/Cd 投与、並びに②本薬/DEX 投与及び本薬単独投与に係る用法・用量を追加する一変申請が行われた¹⁾。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

¹⁾ 本一変申請時には、再発又は難治性の MM に対する本薬/Cd 投与及び本薬単独投与に係る用法・用量が設定されていたが、本一変申請後に用法・用量が修正され、本薬/DEX 投与に係る用法・用量が追加された（7.R.5 参照）。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」として、本薬等の測定法に関する資料が提出された。また、「臨床薬理試験に関する資料」として、15246 試験等の成績に基づく、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連に関する検討結果等が提出された。

申請者は、①本薬の曝露量と有効性との関連については、曝露量と PFS の延長との間に関連が認められた旨、②本薬の曝露量と安全性との関連については、曝露量と infusion reaction、心臓障害、心不全、血小板減少症、好中球減少症、感染症及び呼吸器系の有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった旨等を説明している。

機構は、提出された資料に基づき、臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国内第 I / II 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験及び海外第 I / II 相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。また、参考資料として、表 1 に示す海外第 I 相試験 1 試験、海外第 I b 相試験 1 試験及び海外第 I / II 相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。

表1 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	14095	I / II	再発又は難治性の MM 患者	第 I 相パート： 8 例 第 II 相パート： 28 例	1 サイクルを 28 日間とし、①第 I 相パートでは本薬 10 又は 20 mg/kg、②第 II 相パートでは本薬 20 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与	有効性 安全性 PK
	国際共同	15246	III	再発又は難治性の MM 患者	①179 例 ②123 例	①本薬/Cd 群：1 サイクルを 28 日間とし、Cd*1 との併用で、本薬 10 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与 ②Cd 群：1 サイクルを 28 日間とし、Cd*1 を投与	有効性 安全性 PK
	海外	10893	I / II	再発又は難治性の CD38 陽性の造血器悪性腫瘍患者及び MM 患者	第 I 相パート： 89 例 第 II 相パート ステージ 1： 97 例 ステージ 2： 165 例 ① 55 例 ②110 例	第 I 相パート： 1 サイクルを 14 日間とし、本薬 0.0001～20 mg/kg を Q2W、又は本薬 10 若しくは 20 mg/kg を QW で静脈内投与 第 II 相パート ステージ 1： 1 サイクルを 28 日間とし、(i) 本薬 3 又は 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与、(ii) 本薬 10 mg/kg を第 1 及び 2 サイクルは Q2W、それ以降は Q4W で静脈内投与、又は (iii) 本薬 20 mg/kg を第 1 サイクルは QW、それ以降は Q2W で静脈内投与 第 II 相パート ステージ 2： 1 サイクルを 28 日間とし、DEX*2 との①併用又は②非併用で、本薬 20 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与	有効性 安全性 PK
参考	海外	14154	I	再発又は難治性の MM 患者	26 例	1 サイクルを 28 日間とし、本薬 10 又は 20 mg/kg を、第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与	安全性 PK
		14079	I b	再発又は難治性の MM 患者	パート A：54 例 パート B：54 例	1 サイクルを 28 日間とし、Pd*3 との併用で、パート A では本薬 5、10 又は 20 mg/kg、パート B では本薬 10 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与	安全性 PK
		14906	I / II	再発又は難治性の MM 患者	第 I 相パート： 3 例 第 II 相パート： 106 例 ①34 例 ②72 例	第 I 相パート： 1 サイクルを 28 日間とし、Cem*4 との併用で、本薬 10 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与 第 II 相パート： 1 サイクルを 28 日間とし、①本薬単独又は②Cem*5 との併用で、本薬 10 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与	有効性 安全性 PK

*1：カルフィルゾミブ 20 mg/m² を第 1 サイクルの第 1 及び 2 日目、カルフィルゾミブ 56 mg/m² を第 1 サイクルの第 8、9、15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降の第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与、DEX 20 mg を各サイクルの第 1、2、8、9、15、16、22 及び 23 日目に経口又は静脈内投与、*2：DEX 40 mg (75 歳以上の患者では 20 mg) を各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与、*3：ポマリドミド 4 mg を第 1～21 日目に QD で経口投与、DEX 40 mg (75 歳以上の患者には 20 mg) を第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与、*4：Cem 250 mg を各サイクルの第 1、15 日目に静脈内投与、*5：Cem 250 mg を①各サイクルの第 1、15 日目又は②各サイクルの第 1 日目に静脈内投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

14154 試験及び 14079 試験については、初回承認申請時に提出されていることから（「令和 2 年 5 月 7 日付け審査報告書 サークリサ点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg」参照）、試験成績の概略（当該試験で認められた死亡以外の主な有害事象を含む）の記載を省略した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I / II 相試験 (CTD 5.3.3.2-3 : 14095 試験 < 2016 年 9 月 ~ 継続中 [データカットオフ日 : 2019 年 12 月 10 日] >)

再発又は難治性の MM 患者²⁾ (目標症例数 : 第 I 相パート 6~12 例、第 II 相パート約 30 例) を対象に、本薬単独投与の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 13 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、第 I 相パートでは、本薬 10 又は 20 mg/kg を、第 II 相パートでは、本薬 20 mg/kg を、それぞれ第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 36 例 (第 I 相パート : 10 mg/kg コホート 3 例及び 20 mg/kg コホート 5 例、第 II 相パート : 28 例) 全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。また、第 I 相パートのうち、本薬投与後に有害事象により中止した 20 mg/kg コホート 1 例³⁾ を除く 7 例が DLT の評価対象⁴⁾ とされた。

DLT の評価期間とされた第 I 相パートの第 1 サイクルにおいて、DLT は認められなかった。

有効性について、第 I 相パート及び第 II 相パートで本薬 20 mg/kg が投与された患者⁵⁾ における IMWG 基準 (J Clin Oncol 2014; 32: 587-600) に基づく中央判定による奏効率⁶⁾ は表 2 のとおりであった。

表 2 最良総合効果及び奏効率 (中央判定、2019 年 12 月 10 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	本薬 20 mg/kg 投与患者 33 例
sCR	0
CR	3 (9.1)
VGPR	4 (12.1)
PR	5 (15.2)
MR	6 (18.2)
SD	7 (21.2)
PD	4 (12.1)
Unconfirmed PD	2 (6.1)
Not evaluable	2 (6.1)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR) (奏効率 [95%CI] (%) *)	12 (36.4 [20.4, 54.9])

* : Clopper-pearson 法

²⁾ 免疫調節薬及び PI を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有する、又は免疫調節薬及び PI に対して難治性の患者が対象とされた。

³⁾ 本薬の 2 回目の投与後に両麻痺及び神経因性膀胱の発現により本薬の投与を中止した。いずれの有害事象も本薬との因果関係が否定されたため、DLT に該当しなかった。

⁴⁾ 第 1 サイクルに治験薬を 4 回投与された患者、又は第 1 サイクル完了前に DLT により治験薬の投与を中止した患者が DLT 評価対象とされた。

⁵⁾ 治験実施計画書において、奏効率は第 I 相パートと第 II 相パートで本薬 20 mg/kg が投与された患者を纏めて解析することとされていた。

⁶⁾ 再発又は難治性の MM 患者を対象に、ボマリドミドと低用量 DEX との併用投与と高用量 DEX 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第 III 相試験 (MM-003 試験) における、高用量 DEX 群の奏効率が 10% であったこと (Lancet Oncol 2013; 14: 1055-66) 等を参考に、閾値奏効率は 10% と設定された。

なお、再発⁷⁾のMM患者における中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 53.3 [26.6, 78.7] (8/15 例)、再発及び難治性⁸⁾のMM患者における中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 22.2 [6.4, 47.6] (4/18 例) であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、2/36 例 (5.6%) (第 I 相パートの 20 mg/kg コホート) に認められた。疾患進行 1 例以外の死因はくも膜下出血 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 15246 試験<2017 年 10 月～継続中 [データカットオフ日 : 2020 年 2 月 7 日] >)

再発又は難治性のMM患者⁹⁾(目標症例数 : 300 例)を対象に、本薬/Cd 投与の有効性及び安全性をCd 投与と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 16 の国又は地域、69 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、本薬/Cd 群では、Cd¹⁰⁾との併用で、本薬 10 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与されることとされた。Cd 群では、Cd¹⁰⁾を投与することとされた。本薬/Cd 群及び Cd 群のいずれにおいても、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 302 例(本薬/Cd 群 179 例、Cd 群 123 例)が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた(うち、日本人患者は、本薬/Cd 群 7 例、Cd 群 12 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 299 例(本薬/Cd 群 177 例、Cd 群 122 例)が安全性の解析対象とされた(うち、日本人患者は、本薬/Cd 群 7 例、Cd 群 12 例)。

本試験の主要評価項目は、IMWG 基準 (Lancet Oncol 2016; 17: e328-46) に基づく中央判定による PFS とされた。有効性の評価を目的とした中間解析が 103 件の PFS イベント(目標イベント数 159 件の 65%) が観察された時点で実施することとされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、中間解析時点(データカットオフ日 : 2020 年 2 月 7 日)における、IMWG 基準に基づく中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 1 のとおりであり、Cd 群に対する本薬/Cd 群の優越性が検証されたことから、DMC により試験の早期中止が提言された。

表 3 PFS の中間解析結果 (ITT 集団、中央判定、2020 年 2 月 7 日データカットオフ)

	本薬/Cd 群	Cd 群
例数	179	123
死亡又は増悪数 (%)	48 (26.8)	55 (44.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	19.15 [15.77, NE]
ハザード比 [99%CI] *1	0.531 [0.318, 0.889]	
p 値 (片側) *2	0.0007	

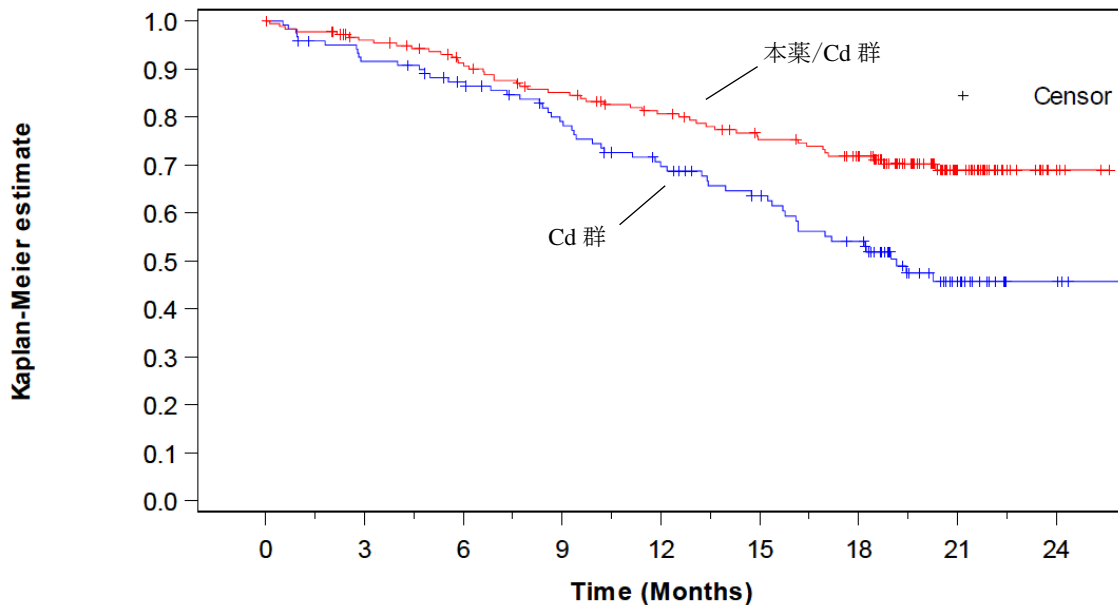
*1 : 前治療数 (1 又は 2 以上) 及び R-ISS (Stage I 又は II、III、分類不能) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出 (95%CI は [0.359, 0.786] であった)、*2 : 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準片側 0.005

⁷⁾ MM に対する治療歴があり、救援化学療法の実施が必要な患者で、再発及び難治性の基準に合致しない患者。

⁸⁾ ①初回治療又は救援化学療法に対して不応、又は②直近の治療後 60 日以内に PD となった患者。

⁹⁾ 1~3 レジメンの前治療歴を有する患者が対象とされた。

¹⁰⁾ カルフィルゾミブ 20 mg/m² を第 1 サイクルの第 1 及び 2 日目、カルフィルゾミブ 56 mg/m² を第 1 サイクルの第 8、9、15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降の第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与、DEX 20 mg を各サイクルの第 1、2、8、9、15、16、22 及び 23 日目に静脈内又は経口投与することとされた。



Number at Risk

Cd 群
本薬/Cd 群

123	108	99	85	72	61	50	19	6
179	164	151	136	124	110	100	36	5

図1 PFSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、中央判定、2020年2月7日データカットオフ)

なお、再発⁷⁾のMM患者(本薬/Cd群57例、Cd群29例)における中央判定によるPFSの中央値(カ月)は、本薬/Cd群NE、Cd群NE(ハザード比[95%CI]:0.57[0.24,1.36])、再発及び難治性⁸⁾のMM患者(本薬/Cd群122例、Cd群94例)における中央判定によるPFSの中央値(カ月)は、本薬/Cd群NE、Cd群18.2(ハザード比[95%CI]:0.53[0.35,0.83])であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬/Cd群6/177例(3.4%)、Cd群4/122例(3.3%)に認められた。疾患進行(本薬/Cd群、Cd群各1例)以外の死因は、本薬/Cd群で肺炎2例、心不全、急性腎障害/心不全及び異型肺炎各1例、Cd群で急性心筋梗塞、肺炎/敗血症性ショック及び死亡各1例であった。このうち、本薬/Cd群の異型肺炎1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった(日本人患者の有害事象による死亡は、いずれの群においても認められなかった)。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第I/II相試験 (CTD 5.3.3.2-1、CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-3:10893試験<2010年6月～実施中[データカットオフ日:2019年1月21日]>)

再発又は難治性のCD38陽性の造血器悪性腫瘍患者及び再発又は難治性のMM患者²⁾(目標症例数:第I相パート(CD38陽性の造血器悪性腫瘍患者)85例、第II相パート(MM患者)256例(ステージ1:96例、ステージ2:160例))を対象に、①本薬単独投与の安全性及びPKを検討することを目的とした第I相パート、②本薬単独投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした第II相パートのステージ1、並びに③本薬/DEX投与及び本薬単独投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした第II相パートのステージ2からなる非盲検試験が、第I相パートは海外13施設、第II相パートのステージ1は海外17施設、第II相パートのステージ2は海外45施設で実施された。

用法・用量は、第I相パートでは、1サイクルを14日間とし、本薬0.0001、0.001、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、5、10若しくは20mg/kgをQ2W又は本薬10若しくは20mg/kgをQWで静脈内投与するこ

ととされた。第Ⅱ相パートのステージ1では、1サイクルを28日間とし、(i)本薬3若しくは10mg/kgをQ2Wで静脈内投与、(ii)本薬10mg/kgを第1及び2サイクルはQ2W、それ以降はQ4Wで静脈内投与、又は(iii)本薬20mg/kgを第1サイクルはQW、それ以降はQ2Wで静脈内投与することとされた。また、第Ⅱ相パートのステージ2では、1サイクルを28日間とし、DEX¹¹⁾との併用(本薬/DEX群)又は非併用(本薬単独群)で、本薬20mg/kgを第1サイクルはQW、第2サイクル以降はQ2Wで静脈内投与することとされた。いずれのパート及びステージでも、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで治験薬を投与することとされた。

本試験に登録された351例(第Ⅰ相パート:89例、第Ⅱ相パートのステージ1:97例及び第Ⅱ相パートのステージ2:165例(本薬/DEX群55例、本薬単独群110例))のうち、本薬が投与されなかった1例(第Ⅱ相パートのステージ2の本薬単独群)を除く350例が安全性の解析対象とされた。第Ⅱ相パートに登録され、本薬が投与された261例(ステージ1:97例、ステージ2:164例)が有効性の解析対象とされた。また、第Ⅰ相パートの用量漸増コホートに登録された52例のうち、DLT評価期間中に疾患進行により中止した3例(0.03mg/kg Q2W群、0.3mg/kg Q2W群及び10mg/kg Q2W群各1例)、同意撤回した1例(20mg/kg QW群)及び本薬投与後に有害事象により中止した1例¹²⁾(20mg/kg QW群)を除く47例がDLTの評価対象とされた。

DLTの評価期間とされた第Ⅰ相パートの第1及び第2サイクルにおいて、DLTは認められなかった。

有効性について、第Ⅱ相パートのステージ2において、主要評価項目とされたIMWG基準(J Clin Oncol 2014; 32: 587-600)に基づく中央判定による奏効率¹³⁾は、表4のとおりであった。

表4 最良総合効果及び奏効率(中央判定、2019年1月21日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	本薬/DEX群 55例	本薬単独群 109例
sCR	0	0
CR	0	0
VGPR	11 (20.0)	10 (9.2)
PR	13 (23.6)	16 (14.7)
MR	6 (10.9)	21 (19.3)
SD	14 (25.5)	35 (32.1)
PD	5 (9.1)	9 (8.3)
Unconfirmed PD	2 (3.6)	8 (7.3)
Not evaluable	4 (7.3)	10 (9.2)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR) (奏効率 [95%CI] (%)*)	24 (43.6 [30.3, 57.7])	26 (23.9 [16.2, 33.0])

*: Clopper-pearson 法

なお、再発⁷⁾のMM患者における中央判定による奏効率[95%CI](%)は、本薬/DEX群28.0[12.1, 49.4](7/25例)、本薬単独群21.0[11.7, 33.2](13/62例)、再発及び難治性⁸⁾のMM患者における

¹¹⁾ DEX 40 mg (75歳以上の患者では20 mg)を各サイクルの第1、8、15及び22日目に経口又は静脈内投与することとされた。

¹²⁾ 本薬初回投与後にGrade4のinfusion reaction及び呼吸困難の発現により本薬の投与を中止した。なお、infusion reactionは、当初DLTの定義に含まれていたものの、本試験で認められたinfusion reactionは用量依存的でなかったことから、治験実施計画書5版(2012年9月10付け改訂)において、Grade2以上のinfusion reactionはDLTの定義から除外された。

¹³⁾ 再発又は難治性のMM患者を対象に、ボマリドミドと低用量DEXとの併用投与の有効性及び安全性を高用量DEX投与と比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験(MM-003試験)における、高用量DEX群の奏効率が10%であったこと(Lancet Oncol 2013; 14: 1055-66)等を参考に、本薬/DEX群及び本薬単独群の閾値奏効率は、いずれも15%と設定された。

中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は、本薬/DEX 群 56.7 [37.4, 74.5] (17/30 例)、本薬単独群 27.7 [15.6, 42.6] (13/47 例) であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、24 例 (第 I 相パート: 1 例、第 II 相パートのステージ 1: 8 例、及び第 II 相パートのステージ 2: 15 例 (本薬/DEX 群 4 例、本薬単独群 11 例)) に認められた。疾患進行 13 例 (第 II 相パートのステージ 1: 5 例、第 II 相パートのステージ 2: 8 例 (本薬/DEX 群 2 例、本薬単独群 6 例)) 以外の死因は、気道感染 2 例、急性腎障害、脳出血、突然死、心房細動、敗血症性ショック、気道出血、敗血症、虚血性脳卒中及び急性腎障害/敗血症各 1 例であり、うち、第 II 相パートのステージ 2 の本薬単独群における気道感染及び敗血症各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.3.2-6 : 14906 試験 < 2018 年 3 月 ~ 継続中 [データカットオフ日 : 2019 年 10 月 9 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 第 I 相パート 3~18 例、第 II 相パート 105 例) を対象に、本薬/Cem (本邦未承認) 投与の安全性を検討することを目的とした第 I 相パート、本薬/Cem 投与及び本薬単独投与の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした第 II 相パートからなる非盲検試験が海外 30 施設で実施された。

本試験に登録された 109 例 (第 I 相パート : 3 例、第 II 相パート : 106 例) のうち、治験薬が投与された 108 例 (第 I 相パート : 3 例、第 II 相パート : 105 例) が安全性の解析対象とされた。

治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、9 例 (第 II 相パート : 本薬単独群 1 例、本薬/Cem 群 8 例) に認められた。疾患進行 3 例 (第 II 相パート : 本薬単独群 1 例、本薬/Cem 群 2 例) 以外の死因は、多臓器機能不全症候群、肺敗血症、上気道感染、安楽死、急性腎障害/疾患進行及び敗血症性ショック各 1 例であり、うち、本薬/Cem 群の肺敗血症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬/Cd 投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (15246 試験) であり、当該試験を中心に評価する方針とした。

なお、日本人患者における本薬/Cd 投与の有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」 (平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」について」 (平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」 (平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号) 等を踏まえ、15246 試験に基づき体系的に検討する方針とした。

また、本薬/DEX 投与及び本薬単独投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (14095 試験) 及び海外第 I / II 相試験 (10893 試験) の第 II 相パートのステージ 2 であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 本薬/Cd 投与の有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の MM 患者に対して、本薬/Cd 投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1.1 対照群について

申請者は、15246 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

15246 試験が計画された 2017 年当時の NCCN ガイドライン (v.3.2016) 等において、15246 試験の対象である再発又は難治性の MM 患者に対する治療として、海外臨床試験成績 (Lancet Oncol 2016; 17: 27-38) を基に Cd 投与が推奨されていたことから、15246 試験の対照群として Cd 群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.1.2 有効性の評価項目について

申請者は、15246 試験における主要評価項目について、以下のように説明している。

MM は、既存の治療では治癒が困難な再発を繰り返す難治性の疾患であり、PFS の延長により、症状の改善、疾患進行の遅延等が期待されること (Leukemia 2006; 20: 1467-73) 等から、15246 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、再発又は難治性の MM に対する治療は延命を期待して実施されることを考慮すると OS の結果も重要と考えることから、本薬/Cd 投与の有効性については、主要評価項目として設定された IMWG 基準に基づく中央判定による PFS を中心に評価し、OS についても確認することとした。

7.R.2.1.3 有効性の評価結果について

15246 試験において主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS について、Cd 群に対する本薬/Cd 群の優越性が検証された (7.1.2.1 参照)。

また、感度解析として実施された、IMWG 基準に基づく治験責任医師判定による PFS の結果は表 5 のとおりであった。

	治験責任医師判定	
	本薬/Cd 群	Cd 群
例数	179	123
死亡又は増悪数 (%)	62 (34.6)	65 (52.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	16.99 [13.67, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.577 [0.363, 0.916]	
p 値 (片側) *2	0.0010	

*1: 前治療数 (1, 2 以上)、R-ISS (Stage I 又は II、III、分類不能)) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

なお、15246 試験では、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について、①中央判定による PR 以上の奏効率、②中央判定による VGPR 以上の奏効率、③MRD 陰性化率、及び④OS（最終解析時のみ）の順で階層的な仮説検定を実施する計画とされていた。上記①の解析において統計学的な有意差は認められなかった。

副次評価項目とされた OS の中間解析（データカットオフ日：2020 年 2 月 7 日）の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 6 及び図 2 のとおりであった。

表 6 OS の中間解析結果（ITT 集団、2020 年 2 月 7 日データカットオフ）

	本薬/Cd 群	Cd 群
例数	179	123
死亡数 (%)	31 (17.3)	25 (20.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.882 [0.519, 1.501]	
p 値 (片側) *2	0.3217	

*1：前治療数（1 又は 2 以上）、R-ISS（Stage I 又は II、III、分類不能）により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）

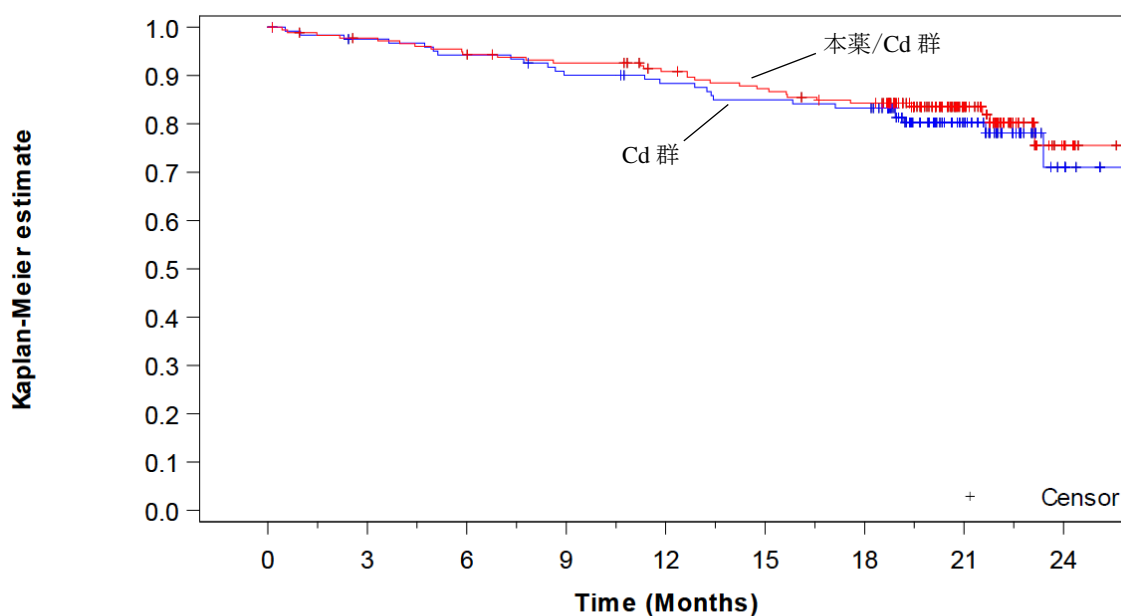


図 2 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2020 年 2 月 7 日データカットオフ）

また、15246 試験の日本人集団における、IMWG 基準に基づく中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 7 及び図 3 のとおりであった。

表 7 日本人集団における PFS の中間解析結果（ITT 集団、中央判定、2020 年 2 月 7 日データカットオフ）

	本薬/Cd 群	Cd 群
例数	7	12
死亡又は増悪数 (%)	1 (14.3)	4 (33.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [4.961, NE]	NE [11.138, NE]
ハザード比 [99%CI] *	0.445 [0.025, 7.944]	

*：非層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出（95%CI は [0.050, 3.989] であった）

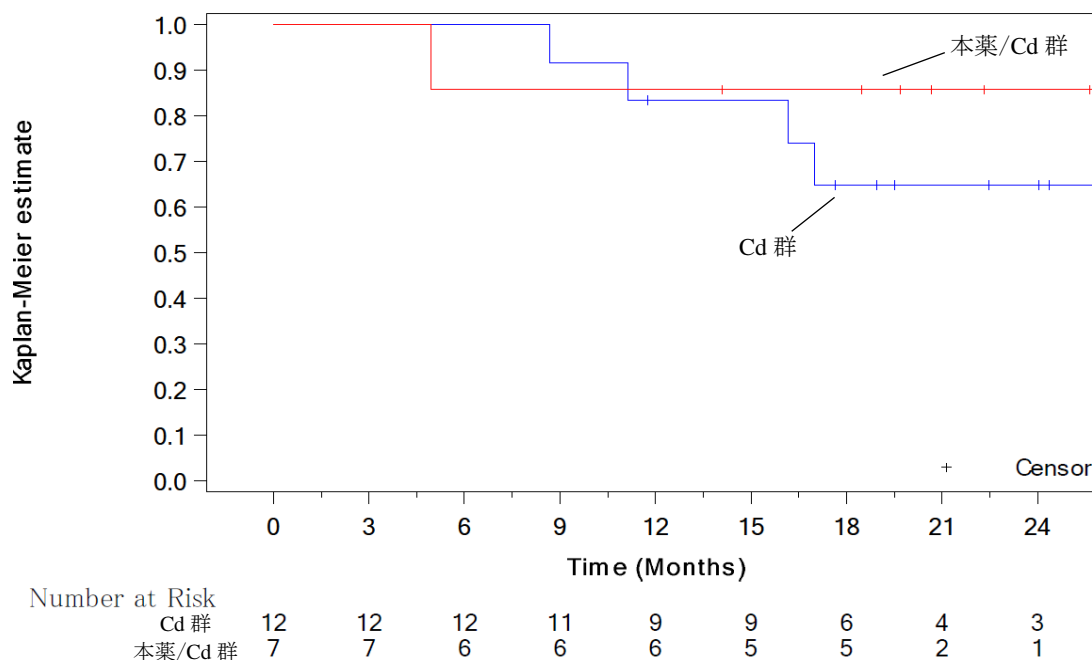


図3 日本人集団における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、中央判定、2020 年 2 月 7 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、15246 試験の対象患者に対する本薬/Cd 投与の有効性は示されたと判断した。

- 15246 試験において主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS について、Cd 群に対する本薬/Cd 群の優越性が検証され、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義があると考えられること。
- 15246 試験の副次評価項目とされた OS の中間解析の結果、Cd 群と比較して本薬/Cd 群で OS が短縮する傾向は認められなかったこと。
- 15246 試験における日本人患者数が限られていること等から評価には限界があるものの、日本人集団の PFS の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.R.2.2 本薬/DEX 投与及び本薬単独投与の有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の MM 患者に対して、本薬/DEX 投与及び本薬単独投与の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.2.1 本薬/DEX 投与及び本薬単独投与の有効性の評価項目及び評価結果について

14095 試験において、第 I 相パート及び第 II 相パートで本薬 20 mg/kg が投与された患者における IMWG 基準に基づく中央判定による奏効率の 95%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率 (10%) を上回った (7.1.1.1 参照)。なお、14095 試験の第 II 相パートにおける IMWG 基準に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は、32.1 [15.9, 52.4] (9/28 例) であった。

また、10893 試験の第 II 相パートのステージ 2 において、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による奏効率について、本薬/DEX 群及び本薬単独群の奏効率の 95%CI の下限値は、いずれも事前に設定された閾値奏効率 (15%) を上回った (7.1.3.1 参照)。

なお、①14095 試験において本薬 20 mg/kg が投与された患者、並びに 10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 の②本薬/DEX 群及び③本薬単独群における、パラプロテイン（血清 M タンパク、尿中 M タンパク、又は FLC）の最大変化率は図 4 のとおりであった。また、上記①～③の患者における、中央判定による奏効期間の中央値 [95%CI]（カ月）は、それぞれ①20.8 [13.0, 30.8]、②14.1 [11.3, 19.2] 及び③9.3 [5.6, NE] であった。

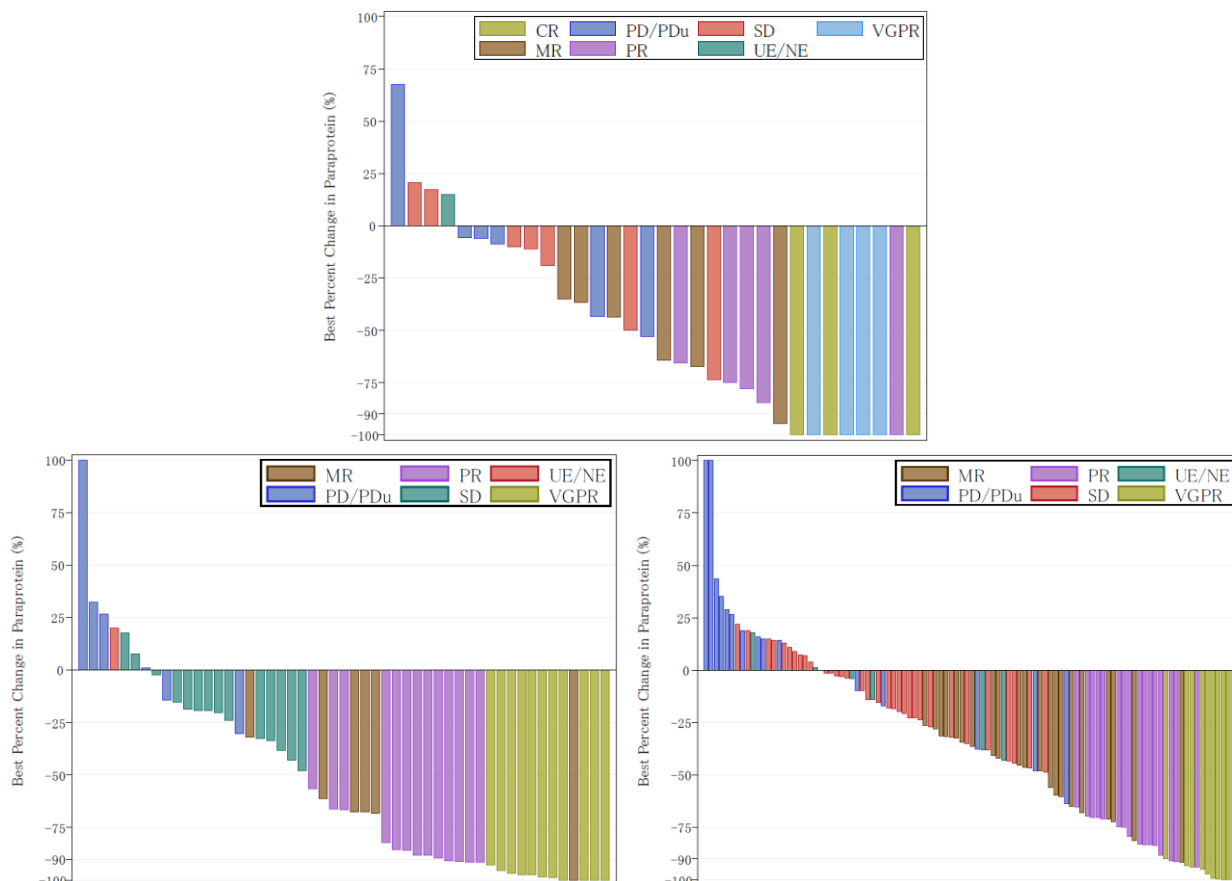


図 4 パラプロテイン（血清 M タンパク、尿中 M タンパク又は FLC）の最大変化率
 (上：14095 試験の本薬 20 mg/kg 投与患者、左下：10893 試験の第Ⅱ相パートのコホート 2 の本薬/DEX 群、
 右下：10893 試験の第Ⅱ相パートのコホート 2 の本薬単独群)

申請者は、14095 試験及び 10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 及び有効性の評価項目とされた奏効率について、以下のように説明している。

14095 試験及び 10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 の対象患者において、奏効が得られることは、病勢進行の遅延や骨髄機能の回復による生活の質の向上に繋がるものと期待されること等から、臨床的に意義があると考ええる。

また、申請者は、日本人患者に対する本薬/DEX 投与の有効性について、以下のように説明している。

日本人の再発又は難治性の MM 患者に対して本薬/DEX 投与の有効性を検討した試験成績は得られていないものの、10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 の結果に加え、下記の点等を考慮すると、日本人患者に対する本薬/DEX 投与の有効性は期待できると考える。

- 本薬/Cd 投与及び本薬単独投与、並びに既承認の本薬/Pd 投与時の有効性に明確な国内外差は認められていないと考えること。

- 再発又は難治性の MM 患者に対する DEX 投与の臨床的有用性は医学薬学上公知として本邦で承認されており（「平成 22 年 5 月 12 日付け審査報告書 レナデックス 4 mg」参照）、MM に対する DEX 投与の有効性に国内外差は認められていないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

有効性の評価項目に関する申請者の説明は一定の理解は可能である。

有効性の評価結果について、下記の点等から、本薬/DEX 投与及び本薬単独投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- 10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 において、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による奏効率について、本薬/DEX 群及び本薬単独群の奏効率の 95%CI の下限値は、いずれも事前に設定された閾値奏効率を上回ったこと。
- 日本人患者に対する本薬単独投与について、14095 試験で検討された日本人症例数は限られていること等から評価には限界があるものの、14095 試験の第Ⅱ相パートにおいて本薬単独投与により一定の奏効が認められ、かつ当該結果と 10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 の本薬単独投与群の結果との間に明確な差異は認められなかったこと。
- 日本人患者に対する本薬/DEX 投与の有効性を検討した試験成績は得られていないものの、本薬/Cd 投与及び本薬単独投与、並びに既承認の本薬/Pd 投与の有効性に明確な国内外差は認められていないこと等を考慮すると、日本人の再発又は難治性の MM 患者に対しても本薬/DEX 投与の有効性は期待できると考えること。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Cd 投与、本薬/DEX 投与及び本薬単独投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の本薬/Pd 投与に係る審査時に注意が必要と判断された事象（infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害、二次性悪性腫瘍、TLS 及び溶血）（「令和 2 年 5 月 7 日付け審査報告書 サークリサ点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg」参照）であり、上記 3 つの本薬投与にあたっては、本薬/Pd 投与時と同様に、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、上記 3 つの本薬投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、当該投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル並びに安全性の国内外差について

① 本薬/Cd 投与の安全性について

申請者は、15246 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬/Cd 投与の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について、以下のように説明している。

15246 試験における安全性の概要は、表 8 のとおりであった。

表 8 安全性の概要 (15246 試験)

	例数 (%)					
	全体集団		日本人集団		外国人集団	
	本薬/Cd 群	Cd 群	本薬/Cd 群	Cd 群	本薬/Cd 群	Cd 群
	177 例	122 例	7 例	12 例	170 例	110 例
全有害事象	172 (97.2)	117 (95.9)	7 (100)	12 (100)	165 (97.1)	105 (95.5)
Grade 3 以上の有害事象	136 (76.8)	82 (67.2)	6 (85.7)	5 (41.7)	130 (76.5)	77 (70.0)
死亡に至った有害事象	6 (3.4)	4 (3.3)	0	0	6 (3.5)	4 (3.6)
重篤な有害事象	105 (59.3)	70 (57.4)	3 (42.9)	4 (33.3)	102 (60.0)	66 (60.0)
投与中止 ^{*1} に至った有害事象	47 (26.6)	21 (17.2)	1 (14.3)	0	46 (27.1)	21 (19.1)
休薬又は減量 ^{*2} に至った有害事象 ¹⁴⁾	150 (84.7)	99 (81.1)	7 (100)	11 (91.7)	143 (84.1)	88 (80.0)

*1: 本薬又は併用薬のいずれか 1 剤以上の投与中止、*2: ①本薬又は併用薬のいずれか 1 剤以上の休薬、又は②併用薬のいずれか 1 剤以上の減量

15246 試験において、Cd 群と比較して本薬/Cd 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、注入に伴う反応（本薬/Cd 群：79 例（44.6%）、Cd 群：4 例（3.3%）、以下、同順）、上気道感染（64 例（36.2%）、29 例（23.8%））及び気管支炎（40 例（22.6%）、15 例（12.3%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。同様に、発現率が高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象は、肺炎（2 例（1.1%）、1 例（0.8%））及び心不全（2 例（1.1%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（32 例（18.1%）、14 例（11.5%））及びウイルス性上気道感染（4 例（2.3%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、心不全（6 例（3.4%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬又は減量に至った有害事象¹⁴⁾は、上気道感染（35 例（19.8%）、18 例（14.8%））、肺炎（32 例（18.1%）、14 例（11.5%））、気管支炎（26 例（14.7%）、9 例（7.4%））及び呼吸困難（15 例（8.5%）、4 例（3.3%））であった。

また、15246 試験の本薬/Cd 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 15%以上高かった有害事象は、高血圧（日本人患者 5 例（71.4%）、外国人患者 60 例（35.3%）、以下、同順）、上咽頭炎（5 例（71.4%）、23 例（13.5%））、筋痙攣（3 例（42.9%）、22 例（12.9%））、便秘（2 例（28.6%）、20 例（11.8%））、インフルエンザ（2 例（28.6%）、14 例（8.2%））、発熱（2 例（28.6%）、14 例（8.2%））、口内炎（2 例（28.6%）、3 例（1.8%））、倦怠感（2 例（28.6%）、2 例（1.2%））、紫斑（2 例（28.6%）、2 例（1.2%））、小腸炎（2 例（28.6%）、1 例（0.6%））及び上気道の炎症（2 例（28.6%）、0 例）であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肺炎（2 例（28.6%）、27 例（15.9%））、上気道感染（1 例（14.3%）、5 例（2.9%））、発熱（1 例（14.3%）、1 例（0.6%））、嘔吐（1 例（14.3%）、1 例（0.6%））、アルコール性肝疾患（1 例（14.3%）、0 例）、高トリグリセリド血症（1 例（14.3%）、0 例）及び低ナトリウム血症（1 例（14.3%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（2 例（28.6%）、30 例（17.6%））、発熱（1 例（14.3%）、2 例（1.2%））及び嘔吐（1 例（14.3%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高く、かつ複数例に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象¹⁴⁾は、上気道感染（2 例（28.6%）、33 例（19.4%））、肺炎（2 例（28.6%）、30 例（17.6%））、インフルエンザ（2 例（28.6%）、7 例（4.1%））及び上咽頭炎（2 例（28.6%）、5 例（2.9%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、及び発現率が 5%以上高く、かつ複数例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

¹⁴⁾ 15246 試験では、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象が「休薬及び減量に至った有害事象」と定義されていたことから、当該事象を休薬又は減量に該当する有害事象として集計した。

② 本薬/DEX 投与及び本薬単独投与の安全性について

申請者は、14095 試験の本薬 20 mg/kg 投与患者及び 10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

14095 試験の本薬 20 mg/kg 投与患者及び 10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 における安全性の概要は、表 9 のとおりであった。

表 9 安全性の概要 (10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2、14095 試験)

	例数 (%)		
	14095 試験	10893 試験第Ⅱ相パート ステージ 2	
	本薬 20 mg/kg 投与患者 33 例	本薬/DEX 群 55 例	本薬単独群 109 例
全有害事象	29 (87.9)	51 (92.7)	100 (91.7)
Grade 3 以上の有害事象	18 (54.5)	33 (60.0)	53 (48.6)
死亡に至った有害事象	2 (6.1)	4 (7.3)	11 (10.1)
重篤な有害事象	12 (36.4)	25 (45.5)	51 (46.8)
投与中止*1に至った有害事象	4 (12.1)	6 (10.9)	13 (11.9)
休薬又は減量*2に至った有害事象 ¹⁵⁾	11 (33.3)	21 (38.2)	29 (26.6)

*1：本薬又は併用薬のいずれか 1 剤以上の投与中止、*2：①本薬又は併用薬のいずれか 1 剤以上の休薬、又は②併用薬のいずれか 1 剤以上の減量。なお、14095 試験は休薬に至った有害事象のみ収集された。

10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 において、本薬単独群と比較して本薬/DEX 群で発現率が 10% 以上高かった有害事象は、不眠症 (本薬/DEX 群：14 例 (25.5%)、本薬単独群：2 例 (1.8%)、以下、同順) であった。同様に、発現率が 5% 以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、白内障 (3 例 (5.5%)、0 例) であった。同様に、発現率が 2% 以上高かった重篤な有害事象は、気管支炎 (3 例 (5.5%)、1 例 (0.9%))、小腸閉塞 (2 例 (3.6%)、0 例) 及び四肢痛 (2 例 (3.6%)、1 例 (0.9%)) であった。同様に、発現率が 5% 以上高かった治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、不眠症 (3 例 (5.5%)、0 例) であった。同様に、発現率が高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象及び発現率が 5% 以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 の本薬単独群 (外国人患者) と比較して、14095 試験の本薬 20 mg/kg 投与患者 (日本人患者) で発現率が 15% 以上高かった有害事象は、上咽頭炎 (14095 試験の本薬 20 mg/kg 投与患者：7 例 (21.2%)、10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 の本薬単独群：4 例 (3.7%)、以下、同順) であった。同様に、発現率が 5% 以上高かった治験薬の休薬又は減量に至った有害事象¹⁵⁾ は、白血球減少症 (2 例 (6.1%)、1 例 (0.9%)) 及び血小板数減少 (2 例 (6.1%)、0 例) であった。同様に、発現率が 5% 以上高かった Grade 3 以上の有害事象、発現率が高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象、発現率が高く、かつ複数例に認められた重篤な有害事象及び発現率が 5% 以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構は、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Cd 投与、本薬/DEX 投与及び本薬単独投与と、既承認の再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Pd 投与との安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

15246 試験の本薬/Cd 群、10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 及び 14335 試験の本薬/Pd 群における安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

¹⁵⁾ 14095 試験は休薬に至った有害事象のみ収集することとされた。

表 10 15246 試験の本薬/Cd 群、10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2
及び 14335 試験の本薬/Pd 群の安全性の概要

	例数 (%)			
	15246 試験	10893 試験第Ⅱ相パート ステージ 2		14335 試験
	本薬/Cd 群 177 例	本薬/DEX 群 55 例	本薬単独群 109 例	本薬/Pd 群 152 例
全有害事象	172 (97.2)	51 (92.7)	100 (91.7)	151 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	136 (76.8)	33 (60.0)	53 (48.6)	132 (86.8)
死亡に至った有害事象	6 (3.4)	4 (7.3)	11 (10.1)	11 (7.2)
重篤な有害事象	105 (59.3)	25 (45.5)	51 (46.8)	94 (61.8)
投与中止*1に至った有害事象	47 (26.6)	6 (10.9)	13 (11.9)	24 (15.8)
休薬又は減量*2に至った有害事象	150 (84.7)	21 (38.2)	29 (26.6)	132 (86.8)

*1: 本薬又は併用薬のいずれか 1 剤以上の投与中止、*2: ①本薬若しくは併用薬のいずれか 1 剤以上の休薬、又は
②併用薬のいずれか 1 剤以上の減量。なお、いずれの試験においても本薬の減量基準は設定されなかった。

14335 試験の本薬/Pd 群と比較して 15246 試験の本薬/Cd 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、高血圧(15246 試験の本薬/Cd 群: 65 例 (36.7%)、14335 試験の本薬/Pd 群: 7 例 (4.6%)、以下、同順)、下痢(64 例 (36.2%)、39 例 (25.7%))、疲労(50 例 (28.2%)、26 例 (17.1%))、呼吸困難(49 例 (27.7%)、23 例 (15.1%))、不眠症(42 例 (23.7%)、13 例 (8.6%))及び咳嗽(35 例 (19.8%)、14 例 (9.2%))であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧(36 例 (20.3%)、2 例 (1.3%))であった。同様に、発現率が高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象は、肺炎(2 例 (1.1%)、0 例)及び心不全(2 例 (1.1%)、0 例)であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、心不全(5 例 (2.8%)、0 例)及びウイルス性上気道感染(4 例 (2.3%)、0 例)であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、上気道感染(35 例 (19.8%)、21 例 (13.8%))、高血圧(26 例 (14.7%)、1 例 (0.7%))、不眠症(21 例 (11.9%)、5 例 (3.3%))及び下気道感染(12 例 (6.8%)、2 例 (1.3%))であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

14335 試験の本薬/Pd 群と比較して 10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 の本薬/DEX 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、不眠症(10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 の本薬/DEX 群: 14 例 (25.5%)、14335 試験の本薬/Pd 群: 13 例 (8.6%)、以下、同順)、四肢痛(9 例 (16.4%)、7 例 (4.6%))であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は気管支炎(3 例 (5.5%)、3 例 (2.0%))、小腸閉塞(2 例 (3.6%)、0 例)、四肢痛(2 例 (3.6%)、0 例)であった。同様に、発現率が高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象は、疾患進行(2 例 (3.6%)、5 例 (3.3%))であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び発現率が 5%以上高かった休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった。

また、14335 試験の本薬/Pd 群と比較して 10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 の本薬単独群で発現率が高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象は、疾患進行(10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 の本薬単独群: 6 例 (5.5%)、14335 試験の本薬/Pd 群: 5 例 (3.3%)、以下、同順)及び敗血症(2 例 (1.8%)、1 例 (0.7%))であった。同様に、発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象、発現率が 5%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象、及び発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった。

申請者は、日本人患者に対する本薬/DEX 投与の安全性について、以下のように説明している。

日本人の再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/DEX 投与の臨床試験成績は得られていないものの、下記の点等を考慮すると、日本人患者に対する本薬/DEX 投与は忍容可能であると考える。

- 本薬/Cd 投与及び本薬単独投与、並びに既承認の本薬/Pd 投与時の安全性に明確な国内外差は認められていないと考えること。
- 再発又は難治性の MM 患者に対する DEX 投与の臨床的有用性は医学薬学上公知として本邦で承認されており（「平成 22 年 5 月 12 日付け審査報告書 レナデックス 4 mg」参照）、MM に対する DEX 投与の安全性に国内外差は認められていないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

15246 試験において、Cd 群と比較して本薬/Cd 群で発現率が高かった有害事象は、本薬/Cd 投与により発現する事象として注意が必要である。また、検討された日本人患者数は限られていることから、15246 試験の結果を基に本薬/Cd 投与の安全性の国内外差について明確に結論付けることには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。

本薬/DEX 投与及び本薬単独投与について、14095 試験の本薬 20 mg/kg 投与患者及び 10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 の本薬/DEX 群及び本薬単独群で発現率が高かった有害事象については、注意が必要である。

また、既承認の用法・用量である本薬/Pd 投与との安全性の比較について、併用薬が異なることから評価には限界があるものの、14335 試験の本薬/Pd 群と比較して 15246 試験の本薬/Cd 群、14095 試験の本薬 20 mg/kg 投与患者及び 10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 の本薬/DEX 群及び本薬単独群で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。

しかしながら、上記の事象は概ね本薬又は併用薬であるカルフィルゾミブ及び DEX で既知の有害事象であること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、再発又は難治性の MM 患者において本薬/Cd 投与、本薬/DEX 投与及び本薬単独投与は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として既に承認されており、本申請において、効能・効果は変更されていない。また、効能・効果に関連する注意の項については、既承認の添付文書で設定されている以下の①及び②の注意喚起のうち、①の注意喚起が、本薬による治療は少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とする旨に変更された上で、②の注意喚起とともに設定されていた。

- ① 本薬による治療は、少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- ② 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、デキサメタゾン併用による投与及び本薬単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書¹⁶⁾における、再発又は難治性のMMに対する本薬/Cd投与、本薬/DEX投与及び本薬単独投与の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCNガイドライン (v.7.2021) : 再発又は難治性のMM患者に対する治療選択肢として、本薬/Cd投与が推奨される (Category 2A¹⁷⁾) 。
- IMWGガイドライン (Lancet Oncol 2021; 22: e105-18) : 1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性のMM患者に対する治療選択肢として、本薬/Cd投与が推奨される。

申請者は、①本薬/Cd投与、並びに②本薬/DEX投与及び本薬単独投与の臨床的位置付けについて、それぞれ以下のように説明している。

① 本薬/Cd投与について

再発又は難治性のMMに対する治療について、国内外の診療ガイドラインでは、(i)免疫調節薬又はPIとDEXとの2剤併用投与、(ii)上記(i)に抗体医薬品等を追加した3剤併用投与、又は(iii)免疫調節薬、PI及びDEXの3剤併用投与が治療選択肢として記載されている(NCCNガイドライン(v.7.2021)等)。また、当該ガイドラインにおいては、3剤併用投与が推奨され、当該併用投与が困難な患者では2剤併用投与を実施する旨が記載されている。

以上のような状況において、再発又は難治性のMM患者を対象とした15246試験の結果、本薬/Cd投与の臨床的有用性が示されたこと(7.R.2及び7.R.3参照)から、本薬/Cd投与は再発又は難治性のMM患者における治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、本薬/Cd投与の対象となる再発又は難治性のMMに対して、ダラツムマブ、エロツズマブ、イキサゾミブ等が本邦において承認されているが、本薬/Cd投与とこれらの抗悪性腫瘍剤の臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないことから現時点で本薬/Cd投与との使い分けについて明確に結論付けることは困難であり、それぞれの薬剤の有効性及び安全性、個々の患者の状態や前治療歴等を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものとする。

¹⁶⁾ Williams Hematology, 9th Edition (The McGraw-Hill Company, Inc, 2016, USA)、Wintrobe's Clinical Hematology 14th edition (Wolters Kluwer, 2019, USA)

¹⁷⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。

② 本薬/DEX 投与及び本薬単独投与について

再発又は難治性の MM に対しては、上述のとおり、国内外の診療ガイドラインにおいて 3 剤併用投与が推奨されているものの、当該併用投与は毒性が強く、治療歴が多い MM 患者等に対する投与が困難な場合がある。また、再発又は難治性の MM 患者に対して、免疫調節薬及び PI を含む併用投与が推奨されているものの、当該併用投与後に再発又は当該併用投与に対して難治性の MM 患者に対する治療選択肢は現時点で限られている。以上のような状況において、探索的な試験成績ではあるものの、14095 試験及び 10893 試験の第 II 相パートのステージ 2 における有効性及び安全性の結果（7.R.2 及び 7.R.3 参照）を考慮すると、免疫調節薬及び PI を含む 3 レジメン以上の前治療歴のある再発又は難治性の MM 患者、若しくは免疫調節薬及び PI に難治性の MM 患者に対して、本薬/DEX 投与及び本薬単独投与は治療選択肢として位置付けられると考える。

なお、本薬/DEX 投与と本薬単独投与の使い分けについては、以下の 10893 試験の第 II 相パートのステージ 2 における有効性及び安全性の結果を考慮すると、患者の状態や前治療における DEX の忍容性等を踏まえ、本薬/DEX 投与又は本薬単独投与が選択されるものとする。

- 有効性に関しては、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による奏効率について、本薬単独群と比較して本薬/DEX 群で高い傾向が認められた（7.1.3.1 参照）。一方、安全性に関しては、本薬単独群と比較して本薬/DEX 群で、DEX の上乗せ投与によると考えられる有害事象の発現率の増加が認められた（7.R.3.1 参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

① 本薬/Cd 投与の投与対象について

15246 試験の組入れ対象とされた MM 患者は、下記をすべて満たすこととされた。

- 1～3 レジメンの前治療歴を有すること。
- 疾患経過において、いずれかの治療に対して MR を達成していること。
- カルフィルゾミブによる前治療歴がないこと。
- 抗 CD38 抗体による前治療歴を有する場合、（i）当該治療中又は最終投与後 60 日以内に疾患進行がない、又は（ii）少なくとも MR を達成していること。

15246 試験における前治療数別の PFS の結果は、表 11 のとおりであった。

表 11 前治療数別の PFS の解析結果（ITT 集団、中央判定、2020 年 2 月 7 日データカットオフ）

前治療歴数	本薬/Cd 群		Cd 群		ハザード比 [99%CI]
	例数	PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	例数	PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	
全体	179	NE [NE, NE]	123	19.15 [15.77, NE]	0.531 [0.318, 0.889]
1	79	NE [NE, NE]	55	NE [15.38, NE]	0.562 [0.243, 1.298]
2	64	NE [16.92, NE]	36	NE [15.77, NE]	1.013 [0.411, 2.494]
3	33	NE [NE, NE]	30	13.41 [8.41, 18.23]	0.197 [0.066, 0.593]
>3	3	NE [NE, NE]	2	12.70 [9.30, 16.10]	NE

15246 試験における、前治療歴数が 2 の部分集団での PFS の結果が全体集団の結果と異なる傾向が認められた原因について、本薬/Cd 群では、前治療歴数が 2 の部分集団の PFS イベントの割合 (34.4%) が (i) 全体集団、(ii) 前治療歴数が 1 の部分集団及び (iii) 前治療歴数が 3 の部分集団 (PFS イベント割合は、それぞれ (i) 26.8%、(ii) 22.8% 及び (iii) 24.2%) と比較して高かったことが考えられる。しかしながら、多変量解析で特定された予後因子 (ベースライン時の ECOG PS、ISS 及び細胞遺伝学的異常) 及び層別因子である R-ISS の分布に各集団間で明らかな不均衡は認められなかったことから、前治療歴数が 2 の部分集団で PFS イベント割合が高かった原因について明確に結論付けることは困難である。また、(1) 上記の前治療歴数別の結果は部分集団解析に基づく探索的な評価であり、結果解釈には限界があること、(2) PFS の主要解析において Cd 群に対する本薬/Cd 群の優越性が検証され、かつ前治療歴数が 1 の部分集団及び前治療歴数が 3 の部分集団の PFS の結果は全体集団の結果と同様の傾向が認められていること等を考慮すると、前治療歴数にかかわらず、15246 試験の対象患者に対して本薬/Cd 投与は推奨できると考える。

② 本薬/DEX 投与及び本薬単独投与の投与対象について

14095 試験及び 10893 試験の第 II 相パートのステージ 2 の組入れ対象とされた MM 患者は、下記をすべて満たすこととされた。

- 免疫調節薬及び PI を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有する、又は免疫調節薬及び PI のいずれに対しても難治性であること。
- 疾患経過において、いずれかの治療に対して MR を達成していること。
- 抗 CD38 抗体による前治療歴がないこと。

14095 試験及び 10893 試験の第 II 相パートのステージ 2 における前治療数別の奏効率の結果、及び免疫調節薬及び PI に対する反応性別の奏効率の結果は、それぞれ表 12 及び 13 のとおりであった。

表 12 前治療数別の奏効率の解析結果 (中央判定)

前治療歴数	14095 試験 本薬 20 mg/kg 投与患者		10893 試験の第 II 相パートのステージ 2			
	例数	奏効率 [95%CI]	本薬/DEX 群		本薬単独群	
			例数	奏効率 [95%CI]	例数	奏効率 [95%CI]
全体	33	36.4 [20.4, 54.9]	55	43.6 [30.3, 57.7]	109	23.9 [16.2, 33.0]
2	2	50.0 [1.3, 98.7]	4	75.0 [19.4, 99.4]	8	37.5 [8.5, 75.5]
3	9	33.3 [7.5, 70.1]	16	37.5 [15.2, 64.6]	34	26.5 [12.9, 44.4]
4	5	40.0 [5.3, 85.3]	14	50.0 [23.0, 77.0]	24	16.7 [4.7, 37.4]
5	4	25.0 [0.6, 80.6]	8	37.5 [8.5, 75.5]	14	28.6 [8.4, 58.1]
>5	13	38.5 [13.9, 68.4]	13	38.5 [13.9, 68.4]	29	20.7 [8.0, 39.7]

表 13 免疫調節薬及び PI に対する反応性別の奏効率の解析結果 (中央判定)

免疫調節薬及び PI に対する 反応性	14095 試験 本薬 20 mg/kg 投与患者		10893 試験の第 II 相パートのステージ 2			
	例数	奏効率 [95%CI]	本薬/DEX 群		本薬単独群	
			例数	奏効率 [95%CI]	例数	奏効率 [95%CI]
全体	33	36.4 [20.4, 54.9]	55	43.6 [30.3, 57.7]	109	23.9 [16.2, 33.0]
免疫調節薬及び PI に難治性	26	34.6 [17.2, 55.7]	42	38.1 [23.6, 54.4]	76	23.7 [14.7, 34.8]
上記以外	7	42.9 [9.9, 81.6]	13	61.5 [31.6, 86.1]	33	24.2 [11.1, 42.3]

14095 試験及び 10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 における、本薬/DEX 投与及び本薬単独投与の前治療数別、並びに免疫調節薬及び PI に対して難治性の患者集団における奏効率の結果は、いずれも全体集団の結果と同様であったことから、14095 試験及び 10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 の対象患者（免疫調節薬及び PI を含む前治療数が 3 以上、又は免疫調節薬及び PI に対し難治性の再発又は難治性の MM 患者）に対して本薬/DEX 投与及び本薬単独投与は推奨されると考える。

なお、既承認の用法・用量である本薬/Pd 投与の対象は、2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者であるのに対して、①本薬/Cd 投与、並びに②本薬/DEX 投与及び本薬単独投与は、それぞれ①1 レジメン以上の前治療を有する MM 患者、及び②免疫調節薬及び PI を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有する、又は免疫調節薬及び PI のいずれに対しても難治性の MM 患者が対象であること等を考慮し、15246 試験及び 14335 試験で対象とされた患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起することとした。

- 本薬による治療は、少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、現時点において、免疫調節薬及び PI を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有する、又は免疫調節薬及び PI に対して難治性の MM 患者を対象に、本薬/DEX 投与及び本薬単独投与の臨床的有用性を検証した試験成績が得られていないこと等を考慮すると、本薬/DEX 投与及び本薬単独投与にあたっては、当該投与以外の他の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うことが適切であると考えられる。

以上の検討に加え、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であること等も考慮した上で、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬による治療は、少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、デキサメタゾンとの併用による投与及び本薬単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請後に、10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 2 の本薬/DEX 群の結果を踏まえて用法・用量が修正され、以下のように設定された。また、用法・用量に関連する注意の項については、既承認の添付文書で設定されている注意喚起のうち、①本薬を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない旨、②ポマリドミド及び DEX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない旨、並びに③本薬を総量が 250 mL となるように希釈する旨の注意喚起が削除された上で、以下のように設定された。

<用法・用量>

〈ポマリドミド及びデキサメタゾン又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用〉

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を点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。

〈単独療法又はデキサメタゾンとの併用〉

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を点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- 本薬投与による Infusion reaction を軽減させるために、本薬投与開始15～60分前に、本薬と併用するデキサメタゾン（本薬単独療法の場合はメチルプレドニゾロン又は同等物）、抗ヒスタミン薬及び解熱鎮痛剤を投与すること。
- 本薬の投与速度について。
- Infusion reaction が発現した際の対応について。
- 好中球減少症が出現した際の対応について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

〈ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与〉

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を点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。

〈デキサメタゾン併用投与又は単独投与〉

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を点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- 本薬投与による infusion reaction を軽減させるために、本薬投与開始15～60分前に、本薬と併用する DEX（本薬単独投与の場合は DEX 以外の副腎皮質ホルモン剤）、抗ヒスタミン剤、H₂受容体拮抗剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。
- 本薬の投与速度について。

- Infusion reaction が発現した際の対応について。
- 好中球減少症が出現した際の対応について。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、①本薬/Cd 投与並びに②本薬/DEX 投与及び本薬単独投与時の用法・用量について、それぞれ以下のように説明している。

① 本薬/Cd 投与時の用法・用量について

15246 試験における本薬の用法・用量は、既承認の用法・用量である本薬/Pd 投与と同様に、1 サイクルを 28 日間として、Cd との併用で、本薬 10 mg/kg を第 1 サイクルは QW、2 サイクル以降は Q2W で投与すると設定した。上記の設定で実施された 15246 試験において、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Cd 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の用法・用量に基づき本薬/Cd 投与に係る本薬の申請用法・用量を設定した。

② 本薬/DEX 投与及び本薬単独投与時の用法・用量について

10893 試験の第 I 相パートにおいて、本薬 0.0001~20 mg/kg を QW 又は Q2W で投与した結果、本薬 20 mg/kg の QW 又は Q2W 投与の忍容性が確認されたことから、同試験の第 II 相パートのステージ 2 における本薬単独投与時及び本薬/DEX 投与時の本薬の用法・用量を、1 サイクルを 28 日間として、本薬 20 mg/kg を第 1 サイクルは QW、2 サイクル以降は Q2W で投与することと設定した。また、国内第 I / II 相試験である 14095 試験の第 II 相パートにおいても、10893 試験の第 II 相パートの本薬単独投与時と同じ用法・用量を設定した。

10893 試験の第 II 相パートのステージ 2 及び 14095 試験の結果、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/DEX 投与及び本薬単独投与の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の用法・用量に基づき、本薬/DEX 投与及び本薬単独投与に係る本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 Infusion reaction に対する前投与について

申請者は、本申請において、既承認の添付文書の用法及び用量に関連する注意の項で設定されていた、本薬投与による infusion reaction に対する前投与に関する注意喚起に、①本薬単独投与の場合はメチルプレドニゾロン又は同等物を投与する旨を追加すること、及び②infusion reaction に対する H₂ 受容体拮抗剤の前投与に関する規定を削除することの適切性について、それぞれ以下のように説明している。

① 上記①について：

本薬単独投与の有効性及び安全性を検討した 14095 試験及び 10893 試験の第 II 相パートのステージ 2 では、本薬投与の 15~60 分前に、抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン 25~50 mg 又は同等の薬剤）の静脈内投与、H₂ 受容体拮抗剤（ラニチジン 50 mg 又は同等の薬剤）の静脈内投与及び解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン 650~1,000 mg）の経口投与に加え、メチルプレドニゾロン 100 mg 又は同等物を経口又は静脈内投与する旨が設定された。当該設定により 14095 試験及び 10893 試験の第 II 相パートのステージ 2 が実施され、本薬単独投与の忍容性が示されたことから、当該試験の設定に基づき、本薬単独投与

時の infusion reaction に対する前投与として、メチルプレドニゾロン又は同等物を投与する旨を用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する。

② 上記②について：

本薬の開発初期には、(i) 臨床試験における本薬の投与経験が十分蓄積されるまでは、infusion reaction に対してより保守的な対応が必要と考えたこと、(ii) エビデンスは限定的であるものの、抗ヒスタミン剤 (H₁ 受容体拮抗剤) に加え、H₂ 受容体拮抗剤を投与することでアレルギー関連症状の緩和が期待されたこと (Cochrane database of Systematic Reviews. Issue 3, 2012) から、14335 試験では、infusion reaction に対する前投与として H₂ 受容体拮抗剤を投与する旨が設定された。14335 試験の結果、本薬の忍容性が確認されたことから、当該試験の設定に基づき、本薬の初回承認時の添付文書の用法・用量に関連する注意の項では、本薬投与による infusion reaction を軽減させるために、H₂ 受容体拮抗剤を投与する旨が設定された。また、14095 試験、10893 試験及び 15246 試験においても infusion reaction に対する前投与として H₂ 受容体拮抗剤を投与する旨が設定され、当該試験において本薬の忍容性が確認された (7.R.3 参照)。

しかしながら、下記の点等を考慮すると、本薬投与にあたって H₂ 受容体拮抗剤の前投与は必須ではないと考え、用法・用量に関連する注意の項で設定されていた infusion reaction に対する H₂ 受容体拮抗剤の前投与に関する規定を削除することが適切であると考え。

- 一般に、抗体医薬品投与時の infusion reaction に対する前投与薬に H₂ 受容体拮抗剤は含まれないと考えること。
- 14335 試験及び 15246 試験で認められた infusion reaction の 95%以上は Grade 1 又は 2 であり、重篤な infusion reaction の発現例は極めて限られていたことから、前投与薬に H₂ 受容体拮抗剤を含まない本薬以外の抗体医薬品と同様に、本薬の前投与としては解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤及び副腎皮質ホルモン剤で十分であることが示唆されたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①について、申請者の説明を概ね承した。一方、上記②については、14335 試験、14095 試験、10893 試験及び 15246 試験では infusion reaction に対する前投与として H₂ 受容体拮抗剤の投与を実施する旨が規定されており、現時点で H₂ 受容体拮抗剤の前投与を行わずに本薬を投与した際の安全性を検討した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、既承認の添付文書の用法・用量に関連する注意の項において設定された infusion reaction に対する H₂ 受容体拮抗剤の前投与に係る注意喚起を削除することは適切ではないと判断した。以上より、用法・用量に関連する注意の項における infusion reaction に対する前投与に係る注意喚起については、下記のように整備して設定することが適切であると判断した。

- 本薬投与による infusion reaction を軽減させるために、本薬投与開始 15～60 分前に、本薬と併用する DEX (本薬単独投与の場合は DEX 以外の副腎皮質ホルモン剤)、抗ヒスタミン剤、H₂ 受容体拮抗剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

下記の理由等から、本調査の安全性検討事項として心臓障害を設定し、使用実態下における本薬/Cd投与時の心臓障害の発現率を確認することを目的とした製造販売後データベース調査の実施を計画している。

- 本薬/Cd投与時と既承認の用法・用量である本薬/Pd投与時との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えるものの（7.R.3参照）、心臓障害は、本薬では重要な潜在的リスク、カルフィルズミブでは重要な特定されたリスクとして設定されている（「平成28年4月13日付け審査報告書 カイプロリス点滴静注用10mg、同点滴静注用40mg」等参照）ことから、本薬/Cd投与時に心臓障害が発現し重篤化する可能性があると考えること。
- 本薬/DEX投与及び本薬単独投与時と既承認の用法・用量である本薬/Pd投与時との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないことから、本薬/DEX投与及び本薬単独投与について新たな安全性上の懸念はないと考えること（7.R.3参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等を考慮すると、本邦での使用実態下における再発又は難治性のMM患者に対する本薬/Cd投与、本薬/DEX投与及び本薬単独投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

- 日本人の再発又は難治性のMM患者に対して、①本薬/Cd投与及び本薬単独投与した際の安全性情報は限られていること、並びに②本薬/DEX投与した際の安全性情報は得られていないこと。
- 再発又は難治性のMM患者を対象として実施中の製造販売後調査（目標症例数：安全性解析対象症例として100例）の結果が現時点で得られていないこと¹⁸⁾。

本調査の安全性検討事項については、本一変申請に係る用法・用量と既承認の用法・用量との間で安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと（7.R.3参照）等を考慮し、実施中の製造販売後調査と同様に、infusion reaction、骨髄抑制、感染症及び心臓障害を設定することが適切であると判断した。

上記の検討を踏まえ、情報収集の手法を含め、製造販売後調査の計画については、再検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

¹⁸⁾ 2021年8月2日までに170例が登録されている。

7.3.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (14095 試験)

7.3.1.1 第Ⅰ相パート

有害事象は 7/8 例 (87.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、3/8 例 (37.5%) に認められた。発現率が 20% 以上の有害事象は、上咽頭炎、嘔吐及び注入に伴う反応各 3 例 (37.5%)、肺炎及び鼻漏各 2 例 (25.0%) であった。

重篤な有害事象は 3/8 例 (37.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎、深部静脈血栓症、両麻痺、くも膜下出血、神経因性膀胱及び疾患進行各 1 例 (12.5%) (重複あり) であり、うち、肺炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 2/8 例 (25.0%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、両麻痺、くも膜下出血及び神経因性膀胱各 1 例 (12.5%) (重複あり) であり、本薬との因果関係は否定された。

7.3.1.2 第Ⅱ相パート

有害事象は 25/28 例 (89.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、18/28 例 (64.3%) に認められた。発現率が 20% 以上の有害事象は、注入に伴う反応 12 例 (42.9%)、上咽頭炎及び発熱各 6 例 (21.4%) であった。

重篤な有害事象は 10/28 例 (35.7%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 2 例 (7.1%) であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 2/28 例 (7.1%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、椎間板炎、肺炎、播種性血管内凝固及び血栓性脳梗塞各 1 例 (3.6%) (重複あり) であり、うち、肺炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (15246 試験)

有害事象は、本薬/Cd 群で 172/177 例 (97.2%)、Cd 群で 117/122 例 (95.9%) 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、本薬/Cd 群で 153/177 例 (86.4%)、Cd 群で 98/122 例 (80.3%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10% 以上の有害事象は表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.22.1)	例数 (%)			
	本薬/Cd 群 177 例		Cd 群 122 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	172 (97.2)	136 (76.8)	117 (95.9)	82 (67.2)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	64 (36.2)	6 (3.4)	29 (23.8)	2 (1.6)
肺炎	42 (23.7)	29 (16.4)	24 (19.7)	15 (12.3)
気管支炎	40 (22.6)	4 (2.3)	15 (12.3)	1 (0.8)
上咽頭炎	28 (15.8)	0	14 (11.5)	0
インフルエンザ	16 (9.0)	1 (0.6)	17 (13.9)	5 (4.1)
精神障害				
不眠症	42 (23.7)	9 (5.1)	28 (23.0)	3 (2.5)
神経系障害				
頭痛	26 (14.7)	0	21 (17.2)	1 (0.8)
末梢性感覚ニューロパチー	25 (14.1)	0	15 (12.3)	1 (0.8)
血管障害				
高血圧	65 (36.7)	36 (20.3)	38 (31.1)	24 (19.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	49 (27.7)	9 (5.1)	26 (21.3)	1 (0.8)
咳嗽	35 (19.8)	0	17 (13.9)	0
胃腸障害				
下痢	64 (36.2)	5 (2.8)	35 (28.7)	3 (2.5)
悪心	28 (15.8)	0	20 (16.4)	0
嘔吐	27 (15.3)	2 (1.1)	11 (9.0)	1 (0.8)
便秘	22 (12.4)	1 (0.6)	12 (9.8)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	39 (22.0)	3 (1.7)	25 (20.5)	1 (0.8)
筋痙縮	25 (14.1)	0	19 (15.6)	0
関節痛	22 (12.4)	3 (1.7)	10 (8.2)	2 (1.6)
四肢痛	19 (10.7)	0	15 (12.3)	1 (0.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	50 (28.2)	6 (3.4)	23 (18.9)	1 (0.8)
無力症	32 (18.1)	3 (1.7)	20 (16.4)	4 (3.3)
末梢性浮腫	23 (13.0)	1 (0.6)	21 (17.2)	0
発熱	16 (9.0)	2 (1.1)	18 (14.8)	0
傷害、中毒及び処置合併症				
注入に伴う反応	79 (44.6)	1 (0.6)	4 (3.3)	0
転倒	20 (11.3)	3 (1.7)	10 (8.2)	0

重篤な有害事象は、本薬/Cd 群で 105/177 例 (59.3%)、Cd 群で 70/122 例 (57.4%) に認められた。各群で発現率が 2%以上であった重篤な有害事象は、本薬/Cd 群で肺炎 32 例 (18.1%)、下気道感染 7 例 (4.0%)、上気道感染、心不全及び外傷性骨折各 5 例 (2.8%)、気道感染、ウイルス性上気道感染及び病的骨折各 4 例 (2.3%)、Cd 群で肺炎 14 例 (11.5%)、下気道感染及びインフルエンザ各 5 例 (4.1%)、深部静脈血栓症及び急性腎障害各 3 例 (2.5%) であった。このうち、本薬/Cd 群の肺炎 10 例、下気道感染、ウイルス性上気道感染及び心不全各 2 例、Cd 群の肺炎 7 例、下気道感染、深部静脈血栓症及び急性腎障害各 2 例、インフルエンザ 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/Cd 群で 47/177 例 (26.6%)、Cd 群で 21/122 例 (17.2%) に認められた。各群で発現率が 1%以上であった治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/Cd 群で心不全 6 例 (3.4%)、肺炎 4 例 (2.3%)、高血圧 3 例 (1.7%)、うっ血性心不全、上室性頻脈、呼吸困難及び肺高血圧症各 2 例 (1.1%)、Cd 群で肺炎 4 例 (3.3%)、高血圧 3 例 (2.5%) であった。このうち、

本薬/Cd 群の心不全及び高血圧各 3 例、うっ血性心不全、上室性頻脈及び呼吸困難各 2 例、肺炎及び肺高血圧症各 1 例、Cd 群の高血圧 3 例、肺炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 I / II 相試験 (10893 試験)

7.3.3.1 第 I 相パート

有害事象は 88/89 例 (98.9%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、65/89 例 (73.0%) に認められた。発現率が 10% 以上の有害事象は、注入に伴う反応 44 例 (49.4%)、疲労 33 例 (37.1%)、悪心 29 例 (32.6%)、貧血 25 例 (28.1%)、上気道感染及び咳嗽各 20 例 (22.5%)、下痢及び背部痛各 18 例 (20.2%)、嘔吐 17 例 (19.1%)、頭痛、呼吸困難及び発熱各 16 例 (18.0%)、食欲減退及び骨痛各 12 例 (13.5%)、悪寒 11 例 (12.4%) であった。

重篤な有害事象は 36/89 例 (40.4%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 6 例 (6.7%)、敗血症及び貧血各 3 例 (3.4%)、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、高カルシウム血症、背部痛、骨痛及び急性腎障害各 2 例 (2.2%) であった。このうち、肺炎 4 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 4/89 例 (4.5%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、注入に伴う反応 2 例 (2.2%)、急性冠動脈症候群、高血圧クリーゼ、無呼吸、骨痛及び急性腎障害各 1 例 (1.1%) (重複あり) であった。このうち、注入に伴う反応 2 例、高血圧クリーゼ及び無呼吸各 1 例 (重複あり) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3.2 第 II 相パート

有害事象は、①ステージ 1 で 96/97 例 (99.0%)、②ステージ 2 の本薬単独群で 100/109 例 (91.7%)、③ステージ 2 の本薬/DEX 群で 51/55 例 (92.7%) 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、①で 67/97 例 (69.1%)、②で 67/109 例 (61.5%)、③で 41/55 例 (74.5%) に認められた。発現率が 20% 以上の有害事象は、①で注入に伴う反応 52 例 (53.6%)、悪心 33 例 (34.0%)、疲労 31 例 (32.0%)、上気道感染 28 例 (28.9%)、貧血 27 例 (27.8%)、咳嗽及び下痢各 26 例 (26.8%)、頭痛 23 例 (23.7%)、呼吸困難 22 例 (22.7%)、②で注入に伴う反応 44 例 (40.4%)、背部痛 22 例 (20.2%)、③で注入に伴う反応 22 例 (40.0%)、不眠症 14 例 (25.5%)、下痢 11 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は、①で 43/97 例 (44.3%)、②で 51/109 例 (46.8%)、③で 25/55 例 (45.5%) に認められた。発現率が 2% 以上であった重篤な有害事象は、①で肺炎 7 例 (7.2%)、疾患進行 6 例 (6.2%)、敗血症 5 例 (5.2%)、急性腎障害 4 例 (4.1%)、上気道感染及び病的骨折各 3 例 (3.1%)、過粘稠度症候群、脱水、胸水、背部痛及び無力症各 2 例 (2.1%)、②で肺炎及び疾患進行各 7 例 (6.4%)、注入に伴う反応 6 例 (5.5%)、貧血及び急性腎障害各 4 例 (3.7%)、敗血症、気道感染及び病的骨折各 3 例 (2.8%)、③で肺炎及び気管支炎各 3 例 (5.5%)、敗血症、小腸閉塞、四肢痛、急性腎障害、疾患進行及び注入に伴う反応各 2 例 (3.6%) であった。このうち、②の注入に伴う反応 6 例、肺炎及び気道感染各 2 例、貧血及び敗血症各 1 例、③の注入に伴う反応 2 例、肺炎及び敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 5/97 例 (5.2%)、②で 13/109 例 (11.9%)、③で 6/55 例 (10.9%) に認められた。発現率が 2% 以上であった治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で注入に伴う反応 2 例 (2.1%)、②で注入に伴う反応 5 例 (4.6%)、気管支痙攣 3 例 (2.8%)、③で呼吸困難及び注入に伴う反応各 2 例 (3.6%) であった。このうち、①の注入に伴う反応 2 例、②の注入に伴う反応

5例、気管支痙攣3例、③の呼吸困難及び注入に伴う反応各2例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第I/II相試験 (14906 試験)

7.3.4.1 第I相パート

有害事象は3/3例(100%)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も全例に認められた。発現率が50%以上の有害事象は、背部痛及び注入に伴う反応各2例(66.7%)であった。

重篤な有害事象は1/3例(33.3%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、背部痛1例(33.3%)であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.4.2 第II相パート

有害事象は、①本薬単独群で33/33例(100%)、②本薬/Cem Q2W群で36/37例(97.3%)、③本薬/Cem Q4W群で33/35例(94.3%)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、①で24/33例(72.7%)、②で24/37例(64.9%)、③で25/35例(71.4%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、①で注入に伴う反応18例(54.5%)、②で注入に伴う反応15例(40.5%)、疲労及び発熱各8例(21.6%)、③で注入に伴う反応16例(45.7%)、上気道感染9例(25.7%)、下痢7例(20.0%)であった。

重篤な有害事象は、①で17/33例(51.5%)、②で17/37例(45.9%)、③で21/35例(60.0%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、①でインフルエンザ及び急性腎障害各3例(9.1%)、肺炎2例(6.1%)、②で発熱3例(8.1%)、敗血症性ショック、血小板減少症、高カルシウム血症及び急性腎障害各2例(5.4%)、③で肺炎3例(8.6%)、上気道感染、肺感染、肺敗血症、急性腎障害、疾患進行及び注入に伴う反応各2例(5.7%)であった。このうち、②の発熱及び血小板減少症各1例、③の注入に伴う反応2例、肺炎及び肺敗血症各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、②で1/37例(2.7%)、③で7/35例(20.0%)に認められた(①は該当なし)。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、②で筋肉痛1例(2.7%)、③で脳脊髄炎、下気道感染、肺敗血症、敗血症性ショック、上気道感染、結腸新生物、末梢性感覚ニューロパチー及び注入に伴う反応各1例(2.9%) (重複あり)であった。このうち、②の筋肉痛1例、③の脳脊髄炎、肺敗血症、結腸新生物、末梢性感覚ニューロパチー及び注入に伴う反応各1例(重複あり)は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の MM に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬/Cd 投与、本薬/DEX 投与及び本薬単独投与は再発又は難治性の MM に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、臨床的位置付け、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 3 年 10 月 12 日

申請品目

[販 売 名] サークリサ点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
[一 般 名] イサツキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 12 月 18 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（15246 試験）において、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS について、Cd 投与に対する本薬/Cd 投与の優越性が検証されたこと等から、本薬/Cd 投与の有効性は示されたと判断した。また、以下の点等から、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/DEX 投与及び本薬単独投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- 再発又は難治性の MM 患者を対象とした海外第 I / II 相試験（10893 試験）の第 II 相パートのステージ 2 において、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による奏効率について、本薬/DEX 群及び本薬単独群の奏効率の 95% 信頼区間の下限値は、いずれも事前に設定された閾値奏効率を上回ったこと。
- 日本人患者に対する本薬単独投与について、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国内第 I / II 相試験（14095 試験）で検討された日本人症例数は限られていること等から評価には限界があるものの、14095 試験の第 II 相パートにおいて本薬単独投与により一定の奏効が認められ、かつ当該結果と 10893 試験の第 II 相パートのステージ 2 の本薬単独投与群の結果との間に明確な差異は認められなかったこと。
- 日本人患者に対する本薬/DEX 投与の有効性を検討した試験成績は得られていないものの、本薬/Cd 投与及び本薬単独投与、並びに既承認の本薬/Pd 投与の有効性に明確な国内外差は認められていないこと等を考慮すると、日本人の再発又は難治性の MM 患者に対しても本薬/DEX 投与の有効性は期待できると考えること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、再発又は難治性のMM患者に対する本薬/Cd投与、本薬/DEX投与及び本薬単独投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の本薬/Pd投与に係る審査時に注意が必要と判断された事象（infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害、二次性悪性腫瘍、腫瘍崩壊症候群及び溶血）であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、上記3つの本薬投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、デキサメタゾンとの併用による投与及び本薬単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

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

<用法・用量>

〈ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与〉

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を点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。

〈デキサメタゾン併用投与又は単独投与〉

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を点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- 本薬投与による **infusion reaction** を軽減させるために、本薬投与開始15～60分前に、本薬と併用するDEX（本薬単独投与の場合はDEX以外の副腎皮質ホルモン剤）、抗ヒスタミン剤、H₂受容体拮抗剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。
- 本薬の投与速度について。
- **Infusion reaction** が発現した際の対応について。
- 好中球減少症が出現した際の対応について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、使用実態下における本薬/Cd投与時の心臓障害の発現率を確認することを目的として、安全性検討事項を心臓障害と設定した製造販売後データベース調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本邦での使用実態下における再発又は難治性のMM患者に対する本薬/Cd投与、本薬/DEX投与及び本薬単独投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要がある。
- 安全性検討事項については、**infusion reaction**、骨髄抑制、感染症及び心臓障害を設定することが適切である。
- 情報収集の方法を含め、製造販売後調査の計画については、再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 再発又は難治性のMM患者に対する本薬/Cd投与、本薬/DEX投与及び本薬単独投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する。
- 安全性検討事項として、**infusion reaction**、骨髄抑制、感染症及び心臓障害を設定する。

- 調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項として設定する事象の臨床試験における発現状況に加え、下記の点を考慮し、①本薬/Cd 投与並びに②本薬/DEX 投与及び本薬単独投与で、それぞれ①50 例及び②36 例と設定する。
 - 本薬/Cd 投与時と本薬/DEX 及び本薬単独投与時で本薬の用量が異なること。
 - 本薬/DEX 投与と本薬単独投与時との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.R.3 参照）。
- 観察期間については、本調査の安全性検討事項として設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮し、1 年間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 16 及び 17 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 間接クームス試験への干渉 infusion reaction 骨髄抑制 感染症 	<ul style="list-style-type: none"> 心臓障害 二次性悪性腫瘍 腫瘍崩壊症候群 溶血 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表 16 追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の MM 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査、本薬/Pd 投与） 再発又は難治性の MM 患者を対象とした使用成績調査（本薬/Cd 投与、本薬/DEX 投与及び本薬単独投与） 製造販売後臨床試験（14335 試験、14095 試験及び 15246 試験の継続試験） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者（処方医等、輸血部門）向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

表 17 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬/Cd 投与、本薬/DEX 投与及び本薬単独投与の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	再発又は難治性の MM 患者
観察期間	1 年間
調査予定症例数	86 例（本薬/Cd 投与例：50 例、本薬/DEX 投与及び本薬単独投与例：計 36 例）
主な調査項目	安全性検討事項：infusion reaction、骨髄抑制、感染症及び心臓障害 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、病期分類、合併症、前治療歴等）、本薬の投与状況、併用薬剤、有害事象等

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 10 年 6 月 30 日まで）と設定する。

[効能・効果]（変更なし）

再発又は難治性の多発性骨髄腫

[用法・用量]（下線部追加、取消線部削除）

〈ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与〉

~~ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg を点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、最初のサイクルは 1 週間間隔で 4 回（1、8、15、22 日目）、2 サイクル以降は 2 週間間隔で 2 回（1、15 日目）点滴静注する。~~

〈デキサメタゾン併用投与又は単独投与〉

通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回 20 mg/kg を点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、最初のサイクルは 1 週間間隔で 4 回（1、8、15、22 日目）、2 サイクル以降は 2 週間間隔で 2 回（1、15 日目）点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

1. 本剤による治療は、少なくとも 21 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、デキサメタゾンとの併用による投与及び本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

- ~~1. 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。~~
21. 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- ~~3. ポマリドミド及びデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。~~
42. 本剤投与による **infusion reaction** を軽減させるために、本剤投与開始 15～60 分前に、本剤と併用するデキサメタゾン (本剤単独投与の場合はデキサメタゾン以外の副腎皮質ホルモン剤)、抗ヒスタミン剤、 H_2 受容体拮抗剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。
53. 本剤は生理食塩液又は 5%ブドウ糖液を用いて総量を 250 mL とし、175 mg/時の投与速度で点滴静注を開始する。**Infusion reaction** が認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら、投与速度を以下のように段階的に上げることができる。ただし、投与速度は 400 mg/時を超えないこと。

本剤の投与速度

投与時期	投与速度 (mg/時)	
	初回投与	2 回目投与以降
投与開始 0～60 分	175	175
投与開始 60～90 分	225	275
投与開始 90～120 分	275	375
投与開始 120～150 分	325	400
投与開始 150～180 分	375	
投与開始 180 分以降	400	

64. **Infusion reaction** が発現した場合、以下のように本剤の休薬、中止、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。
 - **Grade 2*** : **Grade 1*** 以下に回復するまで休薬すること。回復後、87.5 mg/時の投与速度で投与を再開することができる。**Infusion reaction** の再発が認められなかった場合には、30 分ごとに 50 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで投与速度を上げることができる。
 - **Grade 3*** 以上 : 本薬の投与を中止し、本薬を再投与しないこと。
75. **Grade 3** 又は **4*** の好中球減少が発現した場合、好中球数が 1000/mm³ 以上に回復するまで休薬すること。

* : **Grade** は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
Cd		カルフィルゾミブと DEX との併用
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
Cem	cemiplimab (genetical recombination)	セミプリマブ (遺伝子組換え) (本邦未承認)
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
FLC	free light chain	遊離軽鎖
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IMWG 基準		IMWG が作成した評価基準
ISS	International Staging System	国際病期分類
ITT	intent-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MR	minimal response	最小奏効
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NE	not estimable	推定不能
OS	overall survival	全生存期間
Pd		ポマリドミドと DEX との併用
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PI	proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害剤
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回

略語	英語	日本語
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
R-ISS	revised international staging system	改訂版国際病期分類
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
10893 試験		TED10893 試験
14079 試験		TCD14079 試験
14095 試験		TED14095 試験
14154 試験		TED14154 試験
14335 試験		EFC14335 試験
14906 試験		TCD14906 試験
15246 試験		EFC15246 試験
イキサゾミブ		イキサゾミブクエン酸エステル
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
エロツズマブ		エロツズマブ (遺伝子組換え)
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ダラツムマブ		ダラツムマブ (遺伝子組換え)
本薬		イサツキシマブ (遺伝子組換え)
本薬/Cd		本薬と Cd との併用
本薬/Cem		本薬と Cem との併用
本薬/DEX		本薬と DEX との併用
本薬/Pd		本薬と Pd との併用