

審査報告書

令和7年1月9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6年5月14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（4）新効能医薬品、（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、未治療の多発性骨髄腫に対する本品目のレナリドミド水和物、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用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、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

(取消線部削除)

[用法及び用量]

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10 mg/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。デキサメタゾンのみとの併用投与又は単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）、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、以下のA法の投与間隔で点滴静注する。

A法：1週間間隔、2週間間隔の順で投与する。

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。

~~〈ボ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。~~

（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6年11月26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6年5月14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

(取消線部削除)

[申請時の用法・用量]

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10 mg/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。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20 mg/kg を、以下のA法の投与間隔で点滴静注する。

A法：1週間間隔、2週間間隔の順で投与する。

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。

~~—〈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)

[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3

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	11
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	31

[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

ISA 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。

ISA 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、ISA 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、ISA/Pd 投与の用法・用量で承認されて以降、2021 年 11 月に ISA/Cd 投与、ISA 単独投与及び ISA/DEX 投与の用法・用量で承認されている。

1.2 開発の経緯等

未治療の MM に対する ISA の臨床開発として、海外において、フランス Sanofi-aventis 社（現フランス Sanofi 社）により、未治療の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（IMROZ 試験）が 2017 年 12 月から実施された。

米国及び EU では、IMROZ 試験を主要な試験成績として、2024 年 3 月に未治療の MM に係る ISA の承認申請が行われ、米国では 2024 年 9 月に「SARCLISA is indicated: in combination with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone, for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT).」を効能・効果として承認された。EU では 20 年 月時点において、審査中である。

なお、2024 年 10 月時点において、ISA は、未治療の MM に係る効能・効果にて、1 カ国（米国）で承認されている。

本邦においては、申請者により、上記の IMROZ 試験への患者の組入れが 2018 年 4 月から開始された。

今般、IMROZ 試験を主要な試験成績として、未治療の MM に関する効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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。

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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

本項及び「7. 臨床の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」の項に記載した各臨床試験における ISA の投与速度については、特記しない限り、表 1 のとおりであった。

表 1 臨床試験における ISA の投与速度

表記	ISA の投与速度
既承認投与速度 (mg/時)	初回投与：投与開始後の 60 分間は 175 mg/時で投与し、infusion reaction が認められない場合には、30 分ごとに 50 mg/時ずつ投与速度を上げて、最大 400 mg/時まで上げることができる。 2 回目投与以降：投与開始後の 60 分間は 175 mg/時で投与し、infusion reaction が認められない場合には、30 分ごとに 100 mg/時ずつ投与速度を上げて、最大 400 mg/時まで上げることができる。
申請投与速度 (mL/時)	初回投与：投与開始後の 60 分間は 25 mL/時で投与し、infusion reaction が認められない場合には、30 分ごとに 25 mL/時ずつ投与速度を上げて、最大 150 mL/時まで上げることができる。 2 回目投与：投与開始後の 30 分間は 50 mL/時で投与し、infusion reaction が認められない場合には、投与開始後 30～60 分は 100 mL/時、投与開始 60 分以降は 200 mL/時まで上げることができる。 3 回目投与以降：200 mL/時で投与する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ISA の「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、抗イサツキシマブ抗体等の測定法に関する資料が提出されたが、ISA の初回承認時等に評価済みの内容と概ね相違ないことから、記載は省略する。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同試験

6.2.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : IMROZ 試験<2017 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 9 月 26 日] >)

ASCT の適応とならない未治療の MM 患者 446 例 (ISA/BLd 群 265 例、BLd 群 181 例) (PK 解析対象は 256 例) を対象に、ISA の PK 等を検討することを目的とした無作為化非盲検試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、血漿中 ISA 濃度が検討された。

寛解導入期：1 サイクルを 42 日間とし、BLd¹⁾ との併用で、ISA 10 mg/kg を、第 1 サイクルは第 1、8、15、22 及び 29 日目、第 2～4 サイクルは Q2W で静脈内投与

継続投与期：1 サイクルを 28 日間とし、Ld²⁾ との併用で、ISA 10 mg/kg を、第 5～17 サイクルは Q2W、第 18 サイクル以降は Q4W で静脈内投与

ISA/BLd 群における血漿中 ISA 濃度は表 2 のとおりであった³⁾。

¹⁾ 1 サイクルを 42 日間とし、LEN 25 mg (CrCL が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者は 10 mg) を第 1～14 及び 22～35 日目に QD で経口投与、BOR 1.3 mg/m² を第 1、4、8、11、22、25、29 及び 32 日目に皮下投与、並びに DEX 20 mg を第 1、2、4、5、8、9、11、12、15、22、23、25、26、29、30、32 及び 33 日目 (75 歳以上の患者は第 1、4、8、11、15、22、25、29 及び 32 日目) に経口又は静脈内投与する。

²⁾ 1 サイクルを 28 日間とし、LEN 25 mg (CrCL が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者は 10 mg) を第 1～21 日目に QD で経口投与、並びに DEX 20 mg を QW で経口又は静脈内投与する。

³⁾ ISA の投与速度について、IMROZ 試験の実施途中に既承認投与速度 (mg/時) から申請投与速度 (mL/時) に変更された (治験実施計画書改訂第 4 版 (2020 年 6 月 4 日付け)) もの、表 2 に示す結果についてはいずれも既承認投与速度 (mg/時) で投与した際の血漿中 ISA 濃度である。

表2 血漿中 ISA 濃度

測定時点	例数	濃度 (µg/mL)
第1サイクル第8日目投与前	181	71.9±36.2
第2サイクル第1日目投与前	137	178±109
第3サイクル第1日目投与前	161	218±127
第4サイクル第1日目投与前	169	267±105
第5サイクル第1日目投与前	163	304±143

平均値±標準偏差

6.2.2 海外試験

6.2.2.1 海外第I b 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 13983 試験 パート A <2017年5月～2021年4月>)

ASCTの適応とならない未治療のMM患者27例(PK解析対象は27例)を対象に、ISAのPK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、血漿中ISA濃度が検討された。

寛解導入期：1サイクルを42日間とし、BLd⁴⁾との併用で、ISA 10 mg/kgを、第1サイクルは第1、8、15、22及び29日目、第2～4サイクルはQ2Wで静脈内投与

継続投与期：1サイクルを28日間とし、Ld⁵⁾との併用で、ISA 10 mg/kgをQ4Wで静脈内投与

ISAのPKパラメータは表3のとおりであった⁶⁾。また、C_{max}に基づく蓄積係数⁷⁾は1.84であった。

表3 ISAのPKパラメータ

測定日	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ^{*2} (µg·h/mL)
第1サイクル第1日目	19	171±66.8	4.27 (2.42, 24.0)	13,300±4,370
第3サイクル第1日目	15	390±169	4.23 (2.05, 52.1)	69,500±29,500 ^{*3}

平均値±標準偏差、*1：中央値(最小値, 最大値)、*2：第1サイクルではAUC_{168h}、第3サイクルではAUC_{336h}、*3：14例

6.2.2.2 海外第I b 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : 13983 試験 パート B <2019年3月～2022年1月>)

ASCTの適応とならない又は直近でASCTを予定していない未治療のMM患者46例(PK解析対象は46例)を対象に、ISAのPK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は13983試験のパートAと同一であり、血漿中ISA濃度が検討された。

ISAのPKパラメータは表4のとおりであった⁸⁾。また、C_{max}に基づく蓄積係数⁷⁾は2.1であった。

4) 1サイクルを42日間とし、LEN 25 mg (CrCLが30 mL/min以上60 mL/min未満の患者は10 mg)を第1～14及び22～35日目にQDで経口投与、BOR 1.3 mg/m²を第1、4、8、11、22、25、29及び32日目に皮下投与、並びにDEX 20 mgを第1、2、4、5、8、9、11、12、15、22、23、25、26、29、30、32及び33日目に経口又は静脈内投与する。

5) 1サイクルを28日間とし、LEN 25 mg (CrCLが30 mL/min以上60 mL/min未満の患者は10 mg)を第1～21日目にQDで経口投与、並びにDEX 40 mg (75歳超の患者は20 mg)をQWで経口又は静脈内投与する。

6) ISAの投与速度について、13983試験パートAの実施途中に既承認投与速度(mg/時)から、「2回目の投与開始90分以降は300 mL/時」と設定されている点以外は申請投与速度(mL/時)と同一の投与速度に変更された(治験実施計画書改訂第8版(2018年12月21日付け)のもの、表4に示す結果についてはいずれも既承認投与速度(mg/時)で投与した際の血漿中ISA濃度である。

7) 第1サイクル第1日目のC_{max}に対する第3サイクル第1日目のC_{max}の比

8) 13983試験パートBは、「2回目の投与開始90分以降は300 mL/時」と設定されている点以外は申請投与速度(mL/時)と同一である。

表4 ISAのPKパラメータ

測定日	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} * ¹ (h)	AUC* ² (μg・h/mL)
第1サイクル第1日目	32	179±61.6	3.95 (3.33, 24.2)	14,300±4,460* ³
第3サイクル第1日目	28	401±115	5.33 (1.20, 73.4)	86,100±32,600* ⁴

平均値±標準偏差、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：第1サイクルではAUC_{168h}、第3サイクルではAUC_{336h}、*3：30例、*4：24例

6.2.3 PPK解析

国際共同第Ⅲ相試験（IMROZ試験）で得られたISAのPKデータ（281例⁹⁾、3,883測定時点¹⁰⁾に基づき、非線形混合効果モデルを用いたPPK解析が実施された（使用ソフトウェア：MONOLIX Version 2021R1）。なお、ISAのPKは、線形及びミカエリス－メンテン型の非線形の消失過程を伴う2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、ISAの①CL_{inf}、②KCL、③V1、並びに④V2及びQに対する共変量として、それぞれ①体重、β₂ミクログロブリン及び骨髄腫の病型（IgG型又は非IgG型）、②骨髄腫の病型（IgG型又は非IgG型）、③体重、人種（アジア人又は非アジア人）及び性別、並びに④体重を組み込んだ基本モデル¹¹⁾を用いて、PKパラメータ及び共変量を検討した（表5）。

表5 検討された共変量

PKパラメータ	共変量
CL _{inf} 、CL _m 、KCL、V1及びV _{max}	年齢、体重、体表面積、BMI、性別、eGFR、血清アルブミン、ALP、ALT、AST、総ビリルビン、LDH、β ₂ ミクログロブリン、骨髄中の形質細胞の割合、血清中Mタンパク濃度、リンパ球数、肥満の有無、人種（アジア人又は白人）、肝機能 ¹²⁾ 、腎機能 ¹³⁾ 、臨床病期（R-ISS）、ECOG PS、MM疾患型（血清中Mタンパク濃度が5 g/L超又は5 g/L以下の患者）、骨髄腫の病型（IgG型又は非IgG型）、形質細胞腫の有無、抗イサツキシマブ抗体発現の有無
V2及びQ	体重及び体表面積

上記の解析結果においても、ISAの初回承認時に評価されたPPK解析¹¹⁾の結果（「令和2年5月7日付け審査報告書 サークリサ点滴静注100mg、同点滴静注500mg」参照）と同様に、①体重、β₂ミクログロブリン及び骨髄腫の病型（IgG型又は非IgG型）、②骨髄腫の病型（IgG型又は非IgG型）、③体重、性別及び人種（アジア人又は白人）、並びに④体重は、それぞれISAの①CL_{inf}、②KCL、③V1、

⁹⁾ 国際共同試験パート及び中国拡大パートのデータ。なお、本審査報告書においては特記する場合を除き、IMROZ試験は、国際共同試験パートの成績を記載する。

¹⁰⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値，最大値））又は各カテゴリーの例数は以下のとおりであった。
年齢：71（51,80）歳、体重：70（36,140）kg、体表面積：1.78（1.22,2.42）m²、BMI：25.5（16.6,49.0）kg/m²、性別：男性152例、女性129例、eGFR：74.5（17.2,171）mL/min/1.73m²、血清アルブミン：36.5（14.0,52.8）g/L、ALP：76.2（7.27,933）IU/L、ALT：17.9（5,94.8）IU/L、AST：20（6,109）IU/L、総ビリルビン：7.5（1,30.8）μmol/L、LDH：178（67,853）IU/L、β₂ミクログロブリン：3.68（1.19,24.7）mg/L、骨髄中の形質細胞の割合：28（0.5,96）%、血清中Mタンパク濃度：26（0.5,85）g/L、リンパ球数：1.60（0.35,5.29）G/L、肥満の有無：あり47例、なし234例、人種：白人185例、アジア人54例（うち日本人17例）、その他42例、肝機能障害の程度：正常259例、軽度22例、腎機能障害の程度：正常67例、軽度140例、中等度69例、重度5例、臨床病期（R-ISS）：I期93例、II期109例、III期79例、ECOG PS：Score 0 129例、Score 1 119例、Score 2 32例、Score 3 1例、MM疾患型：血清中Mタンパク濃度が5 g/L超の患者240例、血清中Mタンパク濃度が5 g/L以下の患者41例、骨髄腫の病型：IgG型172例、非IgG型109例、形質細胞腫の有無：あり48例、なし233例、抗イサツキシマブ抗体発現の有無：あり25例、なし255例、不明1例

¹¹⁾ 海外第I相試験（14154試験）、海外第Ib相試験（14079試験）、海外第I/II相試験（10893試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（14335試験）で得られたISAのPKデータ（476例、7,697測定時点）に基づき実施された（使用ソフトウェア：MONOLIX Version 2018R1）。

¹²⁾ NCI-ODWG基準に基づき分類された。

¹³⁾ CrCL（mL/min）が90以上では正常、60以上90未満では軽度、30以上60未満では中等度、15以上30未満では重度の腎機能障害と分類された。

並びに④V2 及び Q に影響を及ぼす共変量であった。申請者は、当該結果について、以下のように説明している。

- 体重 50 kg 以上 100 kg 未満の患者に対する①体重 50 kg 未満の患者及び②体重 100 kg 以上の患者における ISA の AUC_{4weeks} [95%CI] は、それぞれ①0.62 [0.47, 0.77] 及び②1.15 [0.88, 1.42] と推定されたものの、ISA の曝露量と安全性との間に明確な関連は認められなかったこと (6.2.4.2 参照) 及び体重 50 kg 以上 100 kg 未満の患者と体重 50 kg 未満の患者との間で有効性に明確な差異は認められなかったこと¹⁴⁾ を考慮すると、体重が ISA の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。
- β_2 ミクログロブリン、性別、人種 (アジア人又は白人) 及び骨髄腫の病型 (IgG 型又は非 IgG 型) が ISA の曝露量 (AUC_{4weeks}) に及ぼす影響は限定的¹⁵⁾ であったこと等から、各共変量が ISA の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

6.2.4 曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験 (IMROZ 試験) における ISA/BLd 群の結果に基づき、ISA の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、ISA の曝露量は PPK 解析 (6.2.2 参照) により推定された。

6.2.4.1 曝露量と有効性との関連

ISA の曝露量と PFS、完全奏効 (sCR+CR) 率及び MRD 陰性 CR 率との関連について検討された。その結果、ISA の曝露量 (第 1 サイクル第 29 日目投与前の C_{trough}) の増加に伴い、PFS が延長する傾向、並びに完全奏効 (sCR+CR) 率及び MRD 陰性 CR 率が上昇する傾向が認められた。

6.2.4.2 曝露量と安全性との関連

ISA の曝露量と呼吸器感染症、呼吸器系の有害事象、全 Grade の infusion reaction、Grade 3 以上の血小板減少症、好中球減少症及び感染症、Grade 2 以上又は Grade 3 以上の末梢性ニューロパチーとの関連について検討された。その結果、いずれの有害事象の発現割合についても、ISA の曝露量 (第 1 サイクル第 1 日目の C_{max} 又は最大 C_{max}) との間に明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、ISA の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。

6.R.1 点滴投与速度の差異が ISA の PK に及ぼす影響について

申請者は、ISA の投与速度 (既承認投与速度 (mg/時) 又は申請投与速度 (mL/時)) の差異が ISA の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

¹⁴⁾ IMROZ 試験の ISA/BLd 群における完全奏効 (sCR+CR) 率 [95%CI] (%) は、体重 50 kg 以上 100 kg 未満の患者及び体重 50 kg 未満の患者でそれぞれ 76.1 [70.1, 81.3] (181/238 例) 及び 71.4 [41.9, 91.6] (10/14 例) であった。

¹⁵⁾ ① β_2 ミクログロブリンが 3.5 mg/L 未満の患者に対する 3.5 mg/L 以上 5.5 mg/L 未満の患者、5.5 mg/L 以上 7.5 mg/L 未満の患者及び 7.5 mg/L 以上の患者、②男性患者に対する女性患者、③白人患者に対するアジア人患者、並びに④骨髄腫の病型が IgG 型の患者に対する非 IgG 型の患者における ISA の AUC_{4weeks} の幾何平均値の比 [95%CI] は、それぞれ①0.93 [0.85, 1.01]、0.79 [0.69, 0.90] 及び 0.86 [0.74, 0.98]、②1.07 [0.99, 1.14]、③0.78 [0.70, 0.86]、並びに④1.15 [1.07, 1.24] と推定された。

再発又は難治性の MM 患者等を対象とした臨床試験で得られた ISA の PK データに基づく PPK モデル（「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）を用いて、ISA 10 mg/kg を既承認投与速度（mg/時）又は申請投与速度（mL/時）で静脈内投与した際の血漿中 ISA 濃度推移が推定された（図 1 及び図 2）。初回投与時には、投与終了までの時間の差は申請投与速度（mL/時）と既承認投与速度（mg/時）の間で体重によって変わり、また、2 回目以降の投与時には、既承認投与速度（mg/時）と比較して申請投与速度（mL/時）の方が速かったものの、2 つの投与速度の間で 24 週目（第 4 サイクル）までの血漿中 ISA 濃度推移に明確な差異は認められなかった。

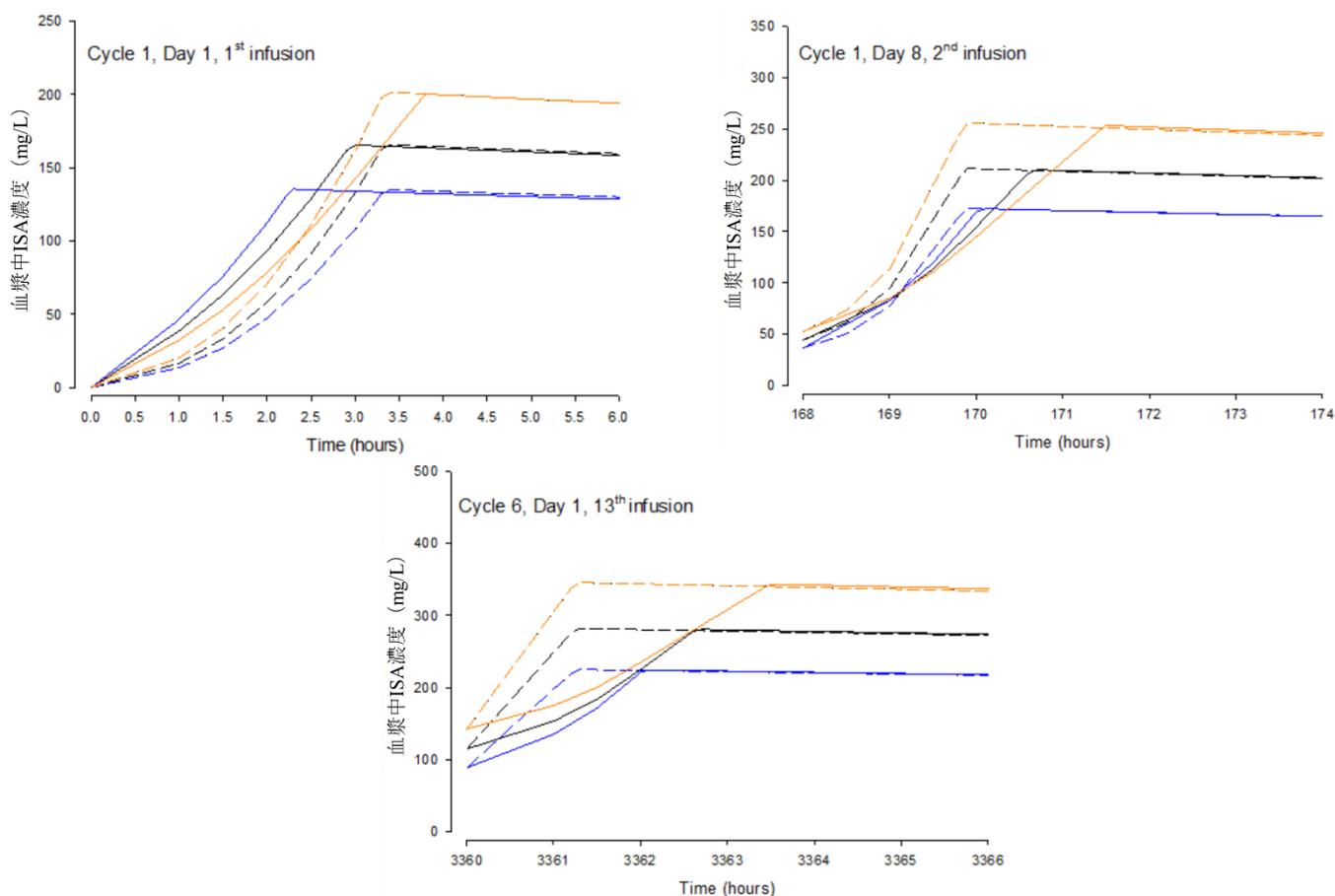


図 1 ISA 10 mg/kg を既承認投与速度（mg/時）（実線）又は申請投与速度（mL/時）（破線）で静脈内投与した際の投与 6 時間後までの血漿中濃度推移（黒線：体重が中央値（75.6 kg）の患者に投与した場合の推定値、青線：体重が 5%タイル値（51.3 kg）の患者に投与した場合の推定値、黄線：体重が 95%タイル値（109.5 kg）の患者に投与した場合の推定値）

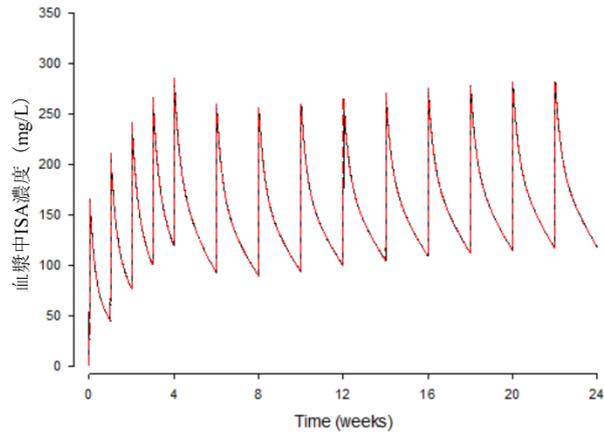


図2 ISA 10 mg/kg を既承認投与速度 (mg/時) (黒線) 又は申請投与速度 (mL/時) (赤線) で静脈内投与した際の血漿中濃度推移 (体重が中央値 (75.6 kg) の患者に投与した場合の推定値)

また、未治療の MM 患者を対象とした海外第 I b 相試験 (13983 試験) において、ISA 10 mg/kg を既承認投与速度 (mg/時) (パート A) 又は固定輸注量での投与速度 (mL/時)⁸⁾ (パート B) で静脈内投与した際の ISA の PK パラメータ (表 3 及び表 4 参照) に明確な差異は認められなかった。

以上より、上記の投与速度の差異が ISA の PK に明確な影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、申請投与速度 (mL/時) の安全性及び有効性については、「7.R.5.2 ISA の点滴投与速度」の項に記載する。

6.R.2 抗イサツキシマブ抗体について

申請者は、抗イサツキシマブ抗体が ISA の PK、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のよう

に説明している。抗イサツキシマブ抗体の発現状況は、海外第 I b 相試験 (13983 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (15403 試験及び IMROZ 試験⁹⁾) で検討された。抗イサツキシマブ抗体及び抗イサツキシマブ中和抗体が評価された患者において、45/383 例 (11.7%)¹⁶⁾ に抗イサツキシマブ抗体が、19/312 例 (6.1%)¹⁷⁾ に抗イサツキシマブ中和抗体が検出された。①抗イサツキシマブ抗体及び②抗イサツキシマブ中和抗体が発現するまでの期間の中央値は、それぞれ①13983 試験、15403 試験及び IMROZ 試験の間で 0.7~1.0 カ月、②15403 試験及び IMROZ 試験の間で 0.7~1.0 カ月であった。

IMROZ 試験の ISA/BLd 群において、申請用法・用量で ISA が投与され、抗イサツキシマブ抗体及び抗イサツキシマブ中和抗体の測定時点で ISA の PK が検討可能であった患者のうち、抗イサツキシマブ抗体が陽性及び陰性の患者並びに抗イサツキシマブ中和抗体が陽性の患者における血漿中 ISA 濃度は表 6 のとおりであり、抗イサツキシマブ抗体及び抗イサツキシマブ中和抗体が陽性の患者において ISA の曝露量が低下する傾向が認められた¹⁸⁾。しかしながら、抗イサツキシマブ抗体及び抗イサツキシマブ中

¹⁶⁾ 13983 試験 : 12/71 例 (16.9%)、15403 試験 : 8/37 例 (21.6%)、IMROZ 試験 : 25/275 例 (9.1%)

¹⁷⁾ 抗イサツキシマブ中和抗体は 15403 試験及び IMROZ 試験で評価され、それぞれ 4/37 例 (10.8%) 及び 15/275 例 (5.5%) であった。

¹⁸⁾ IMROZ 試験で ISA を申請用法・用量で投与され、抗イサツキシマブ抗体及び抗イサツキシマブ中和抗体の測定時点で ISA の PK が検討可能であった患者のうち、測定期間中に一度でも血漿中 ISA 濃度が BLQ となった時点 (ISA 投与開始前測定時点を除く) を有する患者の割合は、①抗イサツキシマブ抗体陰性の患者、②抗イサツキシマブ抗体陽性の患者、③抗イサツキシマブ中和抗体陽性の患者でそれぞれ①5.2% (12/231 例)、②22.7% (5/22 例)、③38.5% (5/13 例) であった。

和抗体が陽性の患者において、抗イサツキシマブ抗体が持続的に陽性を示した¹⁹⁾患者は 1/45 例であり、多くの患者が一時的な抗体発現²⁰⁾であったことを考慮すると、ISA の使用にあたって、抗イサツキシマブ抗体が発現した場合でも臨床上問題となる可能性は低いと考える。なお、IMROZ 試験における抗イサツキシマブ抗体発現有無別の有効性及び安全性は表 7 及び表 8 のとおりであり、明確な差異は認められなかった。

表 6 抗イサツキシマブ抗体陰性例及び陽性例並びに抗イサツキシマブ中和抗体陽性例における血漿中 ISA 濃度 (IMROZ 試験)

投与日	抗イサツキシマブ抗体陰性例		抗イサツキシマブ抗体陽性例 ^{*1}		抗イサツキシマブ中和抗体陽性例	
	例数	投与前濃度 (µg/mL) ^{*2}	例数	投与前濃度 (µg/mL) ^{*2}	例数	投与前濃度 (µg/mL) ^{*2}
第 1 サイクル第 15 日目	155	135±64.3	6	68.8±45.3	4	46.1±35.0
第 1 サイクル第 29 日目	161	200±106	5	29.2±32.7	4	20.6±30.5
第 2 サイクル第 1 日目	136	177±109	1	320	0	—
第 2 サイクル第 29 日目	159	200±92.0	2	BLQ、315	1	BLQ
第 3 サイクル第 1 日目	160	219±126	1	BLQ	1	BLQ
第 3 サイクル第 29 日目	166	257±98.3	1	65.1	1	65.1

平均値±標準偏差又は個別値、—：算出せず、*1：第 4 サイクル以降において、抗イサツキシマブ抗体陽性の患者は 0 例であった、*2：平均値±標準偏差の算出において、血漿中 ISA 濃度が BLQ を示した検体は定量下限である 5.00 µg/mL として取り扱った。

表 7 抗イサツキシマブ抗体陰性例及び陽性例並びに抗イサツキシマブ中和抗体陽性例における有効性の結果 (IMROZ 試験)

	抗イサツキシマブ抗体陰性例	抗イサツキシマブ抗体陽性例	抗イサツキシマブ中和抗体陽性例
完全奏効 (sCR+CR) 率 (%)	79.7 (184/231 例)	63.6 (14/22 例)	69.2 (9/13 例)

表 8 抗イサツキシマブ抗体陰性例及び陽性例並びに抗イサツキシマブ中和抗体陽性例における安全性の結果 (IMROZ 試験)

	抗イサツキシマブ抗体陰性例	抗イサツキシマブ抗体陽性例	抗イサツキシマブ中和抗体陽性例
全 Grade の有害事象 (%)	100 (250/250 例)	96.0 (24/25 例)	100 (15/15 例)
すべての治験薬の投与中止に至った有害事象 (%)	22.0 (55/250 例)	20.0 (5/25 例)	26.7 (4/15 例)
重篤な有害事象 (%)	70.4 (176/250 例)	80.0 (20/25 例)	73.3 (11/15 例)
infusion reaction (%)	24.8 (62/250 例)	36.0 (9/25 例*)	40.0 (6/15 例)

*：抗イサツキシマブ抗体が検出された時点において、薬物過敏症を発現した症例が 1 例認められた (Grade 2、持続期間 1 日、転帰は回復、中和抗体陽性)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点までに得られている情報からは、抗イサツキシマブ抗体の発現に伴う臨床上の問題は示唆されていないと考えるが、抗イサツキシマブ抗体及び抗イサツキシマブ中和抗体陽性例において ISA の曝露量が低下する傾向が認められたことから、抗イサツキシマブ抗体発現による ISA の有効性及び安全性に

¹⁹⁾ 臨床試験の観察期間内において、2 つ以上の血漿検体で抗イサツキシマブ抗体が検出され、最初に抗イサツキシマブ抗体が検出された検体と最後に抗イサツキシマブ抗体が検出された検体が得られた期間が、少なくとも 16 週間離れている。

²⁰⁾ IMROZ 試験における抗イサツキシマブ抗体及び抗イサツキシマブ中和抗体陽性例の発現期間の中央値はいずれも 2.14 週間であった (各患者の測定において、最初に抗イサツキシマブ抗体が陽性となった時点から陰性が確認されるまでの期間を集計した。なお、抗イサツキシマブ抗体又は抗イサツキシマブ中和抗体が陽性となったのが 1 時点のみであった患者は、それぞれ 19/25 例及び 10/15 例であった)。

関する情報については引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がありますと判断した。

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及び参考資料として、表9に示す試験が提出された。

表9 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

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	国際共同	IMROZ	III	ASCTの適応とならない未治療のMM患者	446 ①265 ②181	寛解導入期 ①1サイクルを42日間とし、BLd*1との併用でISA 10 mg/kgを第1サイクルは第1、8、15、22及び29日目、第2~4サイクルはQ2Wで静脈内投与 ②BLd投与*1（最大4サイクル） 継続投与期 ①1サイクルを28日間とし、Ld*2との併用でISA 10 mg/kgを第5~17サイクルはQ2Wで静脈内投与、第18サイクル以降はQ4Wで静脈内投与 ②Ld*2投与	有効性 安全性
	海外	13983 パートB	I b	ASCTの適応とならない又は直近でASCTを予定していない未治療のMM患者	46	寛解導入期 1サイクルを42日間とし、BLd*1との併用でISA 10 mg/kgを第1サイクルは第1、8、15、22及び29日目、第2~4サイクルはQ2Wで静脈内投与 継続投与期 Ld*2との併用でISA 10 mg/kgをQ4Wで投与	安全性 PK
参考	海外	13983 パートA	I b	ASCTの適応とならない未治療のMM患者	27	寛解導入期 1サイクルを42日間とし、BLd*1との併用でISA 10 mg/kgを第1サイクルは第1、8、15、22及び29日目、第2~4サイクルはQ2Wで静脈内投与 継続投与期 Ld*2との併用でISA 10 mg/kgをQ4Wで投与	安全性 PK
		15403*3	III	ASCTの適応となる未治療のMM患者	662 ①331 ②331	寛解導入期 ①1サイクルを42日間とし、BLd*1との併用でISA 10 mg/kgを第1サイクルは第1、8、15、22及び29日目、第2~3サイクルはQ2Wで静脈内投与 ②BLd*1投与（最大3サイクル） ASCTの実施*4 維持療法期 以下のいずれかの投与を実施 • Ld*5との併用でISA 10 mg/kgをQWで4回、Q2Wで4回、以降はQ4Wで静脈内投与 • Ld投与*5	有効性 安全性

*1：1サイクルを42日間とし、第1、4、8、11、22、25、29及び32日目にBOR 1.3 mg/m²を皮下投与、第1~14日目及び第22~35日目にLEN 25 mgをQD経口投与、第1、2、4、5、8、9、11、12、15、22、23、25、26、29、30、32及び33日目にDEX 20 mgを静脈内又は経口投与、*2：1サイクルを28日間とし、第1~21日目にLEN 25 mgをQD経口投与、第1、8、15、及び22日目にDEX 20 mg（13983試験では40 mg）を静脈内又は経口投与、*3：本一変申請時点で実施中のため、参考資料として寛解導入期までの結果が提出された、*4：CAD（シクロホスファミド、ドキソルピシン塩酸塩及びDEX）又はシクロホスファミドを含む他の治療、及びG-CSFを用いて、患者体重あたり7.5×10⁶/kg以上のCD34陽性細胞を採取し、その4~6週後にメルファラン 200 mg/m²による大量化学療法及びASCTが実施された。その上で、CRを達成しなかった患者及び高リスクの患者は、3カ月以内に2回目の大量化学療法及びASCTが実施された、*5：1サイクルを28日間とし、第1~3サイクルはLEN 10 mg、第3サイクル以降はLEN 15 mgをQD経口投与、第1サイクルの第1、8、15、及び22日目にDEX 20 mgを静脈内又は経口投与

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、PKに関する試験成績は「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : IMROZ 試験<2017年12月～実施中 [データカットオフ日 : 2023年9月26日] >)

ASCTの適応とならない未治療のMM患者²¹⁾ (目標症例数440例²²⁾ (ISA/BLd投与群 : 264例、BLd投与群 : 176例)) を対象に、ISA/BLd投与の有効性及び安全性をBLd投与と比較することを目的とした非盲検無作為化試験が、本邦を含む21の国又は地域、96施設で実施された。

本試験は寛解導入期及び継続投与期(寛解導入4サイクル完了後に移行)で構成され、用法・用量は、それぞれ以下のとおり設定された。なお、BLd群に組み入れられた患者については、継続投与期に疾患進行が認められた場合、治験担当医師の判断でISA/BLd群に切り替えることが可能とされた。

寛解導入期 : 1サイクルを42日間とし、ISA/BLd群では、BLd¹⁾との併用で、ISA 10 mg/kg³⁾を、第1サイクルは第1、8、15、22及び29日目、第2サイクル以降はQ2Wで静脈内投与する。BLd群ではBLdを投与する。いずれの群も疾患進行又は投与中止基準に該当するまで最大4サイクルまで投与する。

継続投与期 : 1サイクルを28日間とし、ISA/BLd群では、Ld²⁾との併用で、ISA 10 mg/kg³⁾を、第5～17サイクルはQ2W、第18サイクル以降はQ4Wで静脈内投与する。BLd群ではLdを投与する。いずれの群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。

本試験に登録され、無作為化された446例 (ISA/BLd群265例、BLd群181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ISA/BLd群18例、BLd群7例)。また、ITT集団のうち、治験薬が投与されなかった2例 (ISA/BLd群2例) を除く444例 (ISA/BLd群263例、BLd群181例) が安全性の解析対象とされた(うち、日本人患者はISA/BLd群17例、BLd群7例)。なお、寛解導入期のISA/BLd群239例、BLd群152例が継続投与期に移行し、継続投与期に移行したBLd群152例のうち、25例がISA/BLd群に切り替えられた。

本試験の主要評価項目は、IMWG基準 (Lancet Oncol 2014; 15: e538-48) に基づくIRC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は、PFSの解析計画における最終目標イベント数(222イベント)の60% (133件)、75% (167件) 及び85% (189件) が発生した段階でそれぞれ実施すること

²¹⁾ IMWG基準に基づく未治療のMM患者であり、以下①又は②に該当する患者が組入れ対象とされた。

①65歳以上

②65歳未満の場合、幹細胞移植併用大量化学療法の忍容性に悪影響を及ぼす可能性の高い重大な合併症を有し、大量化学療法に不適応

²²⁾ 主要評価項目とされたIMWG基準に基づくIRC判定によるPFSについて、BLd投与群に対するISA/BLd投与群のハザード比を0.64、ISA/BLd投与群の中央値を62.5カ月、BLd投与群の中央値を40カ月と仮定し、有意水準(片側)を2.5%とした場合に、90%の検出力を確保するために必要となるPFSイベント数は222件(割付比率は、ISA/BLd投与群 : BLd投与群=3 : 2)と算出されたことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は440例と設定された。

とされ、本一変申請においては2回目の中間解析結果が提出された。多重性の調整には、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、第2回中間解析時点（データカットオフ日：2023年9月26日）における、主要評価項目とされたIMWG基準に基づくIRC判定によるPFSの結果及びKaplan-Meier曲線はそれぞれ表10及び図3のとおりであり、BLd群に対するISA/BLd群の優越性が検証された。

表10 第2回中間解析におけるPFSの解析結果（ITT集団、IRC判定、2023年9月26日データカットオフ）

	ISA/BLd群	BLd群
例数	265	181
死亡又は増悪数（%）	84（31.7）	78（43.1）
中央値 [95%CI]（カ月）	- [-, -]	54.34 [45.207, -]
ハザード比*1 [98.5154%CI]	0.596 [0.406, 0.876]	
p値（片側）*2	0.0005	

-：推定不能、*1：年齢（70歳未満又は70歳以上）及びR-ISS（Stage I/II、III又は分類不能）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（層別Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（片側）0.007423

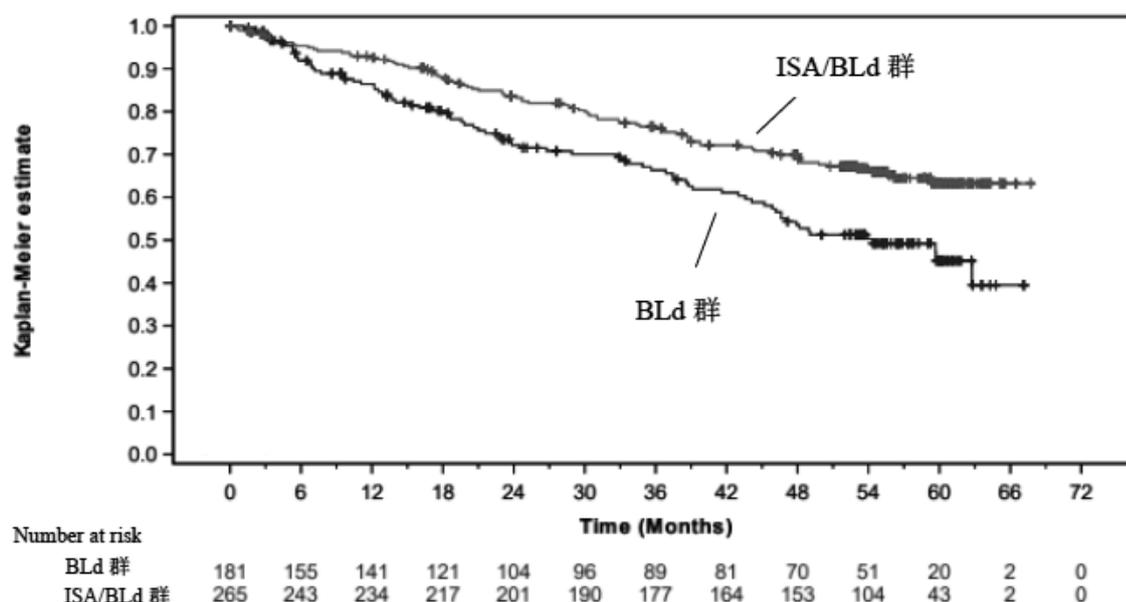


図3 第2回中間解析におけるPFSのKaplan-Meier曲線（ITT集団、IRC判定、2023年9月26日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与中又は最終投与後30日以内の死亡は、ISA/BLd群29/263例（11.0%）、BLd群9/181例（5.0%）に認められた。死因は、ISA/BLd群でCOVID-19肺炎7例、肺炎及び突然死²³⁾各4例、クレブシエラ菌性肺炎/敗血症、敗血症性ショック、肺塞栓症、皮膚神経内分泌癌、シュードモナス性肺炎、肝硬変、呼吸不全、COVID-19肺炎/多臓器機能不全症候群、カンジダ性敗血症、敗血症、腎尿細管性アシドーシス/TLS、発熱性好中球減少症、呼吸困難及び死亡²⁴⁾各1例、BLd群で肺炎及び

²³⁾ ①7歳女性、第2サイクルの23日目（初回投与から67日目）に突然死が報告された（死因は不明）、②7歳男性、第48サイクルの28日目（初回投与から1468日目）に突然死が報告された（死因は不明）、③7歳男性、第25サイクルの21日目（初回投与から748日目）に突然死が報告された（死因は不明）、④6歳女性、第3サイクルの18日目に不安（Grade 3、重篤、因果関係なし）が認められ、未回復のまま第6サイクルの15日目（初回投与から224日目）に突然死が報告された（死因は不明）。

²⁴⁾ 7歳女性、第1サイクルの15日目に末梢性感覚運動ニューロパチー（Grade 1、非重篤）が認められ、BORの休業に至ったものの未回復のまま、第2サイクルの4日目（初回投与から45日目）に死亡に至った（死因は不明）。

COVID-19 肺炎各 2 例、肺塞栓症、敗血症、誤嚥性肺炎、気管支炎及び死亡²⁵⁾ 各 1 例であった。このうち、ISA/BLd 群の腎尿細管性アシドーシス/TLS 及び敗血症各 1 例、BLd 群の肺炎及び誤嚥性肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡は認められなかった）。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : 13983 試験 パート B <2019 年 3 月～2022 年 1 月>)

ASCT の適応とならない又は直近で ASCT を予定していない未治療の MM 患者（目標症例数 44 例）を対象に、ISA/BLd 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 11 施設で実施された。

本試験は寛解導入期及び継続投与期（寛解導入 4 サイクル完了後に移行）で構成され、用法・用量は、それぞれ以下のとおり設定された。

寛解導入期：1 サイクルを 42 日間とし、ISA/BLd 群では、BLd⁴⁾ との併用で、ISA 10 mg/kg⁸⁾ を、第 1 サイクルは第 1、8、15、22 及び 29 日目、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与する。BLd 群では BLd⁴⁾ を投与する。いずれの群も疾患進行又は投与中止基準に該当するまで最大 4 サイクルまで投与する。

継続投与期：1 サイクルを 28 日間とし、ISA/BLd 群では、Ld⁵⁾ との併用で、ISA 10 mg/kg⁸⁾ を Q4W で静脈内投与する。BLd 群では Ld⁵⁾ を投与する。いずれの群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。

本試験に登録された患者のうち、疾患進行と判定された又は第 1 サイクルを完了し、ISA が 3 回以上投与され、かつ治験担当医師判定により SD 以上が得られた 45 例が有効性の解析対象とされ、また、治験薬が投与された 46 例が安全性の解析対象とされた。なお、寛解導入期の 40 例が継続投与期に移行した。

有効性について、主要評価項目とされた治験担当医師判定による IMWG 基準に基づく完全奏効（sCR + CR）率は 53.3%（24/45 例）であった。

安全性について、治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 4/46 例（8.7%）に認められた。疾患進行による死亡（1 例）を除く死因は、遠隔転移を伴う乳癌/肝細胞融解、急性腎障害/急性呼吸窮迫症候群/COVID-19 及び COVID-19/心筋梗塞各 1 例であった。このうち、COVID-19/心筋梗塞 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 海外試験

7.2.1.1 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 13983 試験 パート A <2017 年 5 月～2021 年 4 月>)

治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 1/27 例（3.7%）に認められた。死因は、リステリア血症 1 例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

²⁵⁾ 71歳男性、第1サイクルの71日目に脱水（Grade 2、非重篤）が認められ、未回復のまま第2サイクルの11日目（初回投与から87日目）に死亡に至った（死因は不明）。

7.2.1.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 15403 試験<2018年10月～実施中 [データカットオフ日 : 2021年4月21日] >)

治験薬投与中又は最終投与後30日以内の死亡は、ISA/BLd群4/330例(1.2%)、BLd群4/328例(1.2%)に認められた。死因は、ISA/BLd群で敗血症性ショック、COVID-19、インフルエンザ性肺炎及び頭蓋内出血各1例、BLd群で心停止、急性心不全、突然死²⁶⁾及び心不全各1例であった。このうち、ISA/BLd群の敗血症性ショック1例、BLd群の心停止及び心不全各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、ISA/BLd投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、ASCTの適応とならない未治療のMM患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(IMROZ試験)であると判断し、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)」の一部改正について(令和3年12月10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、IMROZ試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、ASCTの適応とならない未治療のMM患者に対するISA/BLd投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、IMROZ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。

IMROZ試験が計画された当時(2017年)、NCCNガイドライン(v3.2017)において、ASCTの適応とならない未治療のMM患者に対する標準的な治療として、BLd投与が推奨(Category 1²⁷⁾)されていたことから、IMROZ試験の対照群としてBLd投与を設定した。なお、LENの投与サイクルは、上記の診療ガイドラインで引用されている、ASCTの適応とならない未治療のMM患者を対してBLd投与を行った際の臨床試験(Lancet 2017; 389: 519-27)を踏まえ、第1～8サイクルは21日間(IMROZ試験では第1～4サイクルは42日間)、第9サイクル以降(IMROZ試験では第5サイクル以降)は28日間をそれぞれ1サイクルとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、IMROZ試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

²⁶⁾ 67歳男性、第1サイクルの8日目(初回投与から7日目)に死亡に至った(死因は不明)。なお、気管支肺感染(Grade 2)及び動脈性高血圧(Grade 2)は死亡時点でいずれも継続中であった。

²⁷⁾ 高レベルのエビデンスに基づき、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。

MM は、既存の治療法では治癒が困難な再発を繰り返す難治性の疾患である。MM 患者において、PFS が延長することは、病勢コントロール、次治療までの期間の延長等が期待され (Leukemia 2006; 20: 1467-73)、臨床的意義があると考えることから、IMROZ 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、ISA/BLd 投与の有効性を考察するにあたっては、副次評価項目として設定された OS の結果も重要と考えることから、ISA/BLd 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 IRC 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.2.3 有効性の評価結果について

IMROZ 試験において、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS について、BLd 群に対する ISA/BLd 群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。

なお、PFS の打ち切り規則について、試験開始当初は骨髄腫に対する次治療の開始を打ち切りとしない規定であったが、海外規制当局の指示により治験実施計画書改訂第 4 版 (2020 年 6 月 4 日付け) において、骨髄腫に対する次治療の開始を打ち切りとする規定に変更された。上記の変更前の規定とした補足的解析では、層別ハザード比 [95%CI] は 0.625 [0.427, 0.916] であったことから、主解析との頑健性が確認された。

副次的評価項目の一つとされた OS の第 2 回中間解析 (データカットオフ日: 2023 年 9 月 26 日) における解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 11 及び図 4 のとおりであった。

表 11 第 2 回中間解析における OS の解析結果 (ITT 集団、2023 年 9 月 26 日データカットオフ)

	ISA/BLd 群	BLd 群
例数	265	181
死亡数 (%)	69 (26.0)	59 (32.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [—, —]
ハザード比* [99.9725%CI]	0.776 [0.407, 1.48]	

—: 推定不能、*: 年齢 (70 歳未満又は 70 歳以上) 及び R-ISS (Stage I/II、III 又は分類不能) 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

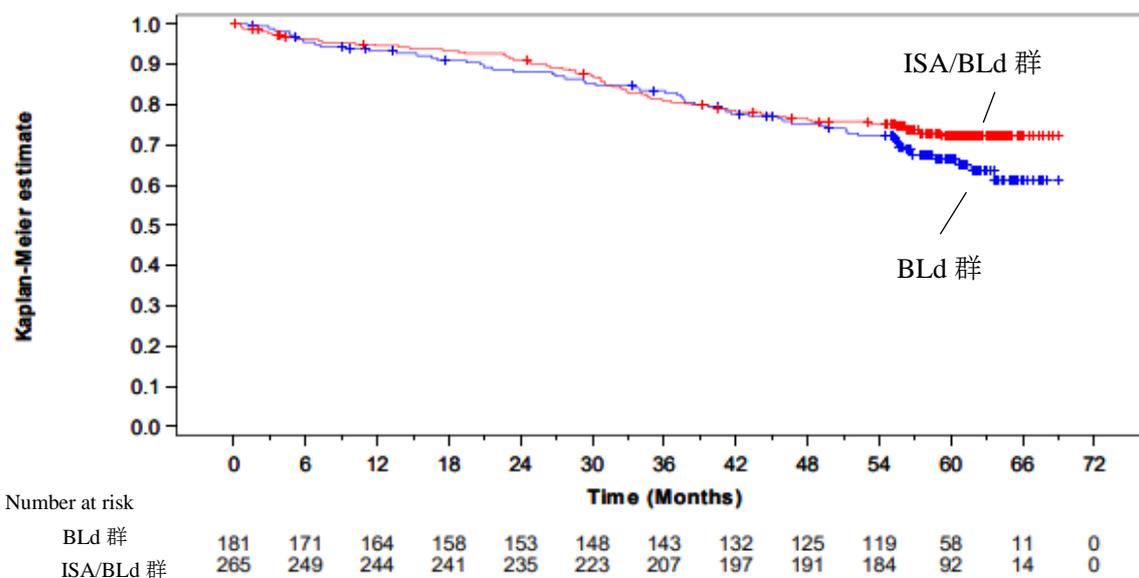


図4 第2回中間解析におけるOSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2023年9月26日データカットオフ)

なお、OSについて、BLd群の患者25例におけるISA/BLd投与への切替えによる影響を考慮した補足的解析²⁸⁾ (RPSFTモデル) が実施された。当該モデルに基づき生存期間が調整され、推定されたハザード比 [95%CI] は0.839 [0.588, 1.199] であった。本解析の推定されたハザード比が主解析のハザード比よりも数値的に高くなった理由として、BLd群においてISA/BLd投与へ切り替えた患者で5件のOSイベントがデータカットオフ日近くで発生したため、当該イベントを再打ち切りとしたことが、Kaplan-Meier曲線間の分離に影響を及ぼした可能性が考えられる。

また、IMROZ試験の日本人集団における、第2回中間解析時点でのIMWG基準に基づくIRC判定によるPFSの結果及びKaplan-Meier曲線はそれぞれ表12及び図5のとおりであった。

表12 日本人集団におけるPFSの解析結果 (ITT集団、IRC判定、2023年9月26日データカットオフ)

	ISA/BLd 群	BLd 群
例数	18	7
死亡又は増悪数 (%)	5 (27.8)	3 (42.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [30.390, —]	26.78 [13.306, —]
ハザード比 [95%CI]	0.107 [0.017, 0.674]	

— : 推定不能

²⁸⁾ 統計解析計画書 (第2版 (2021年7月22日付け)) において、当該補足的解析を実施することが事前に規定されていた。

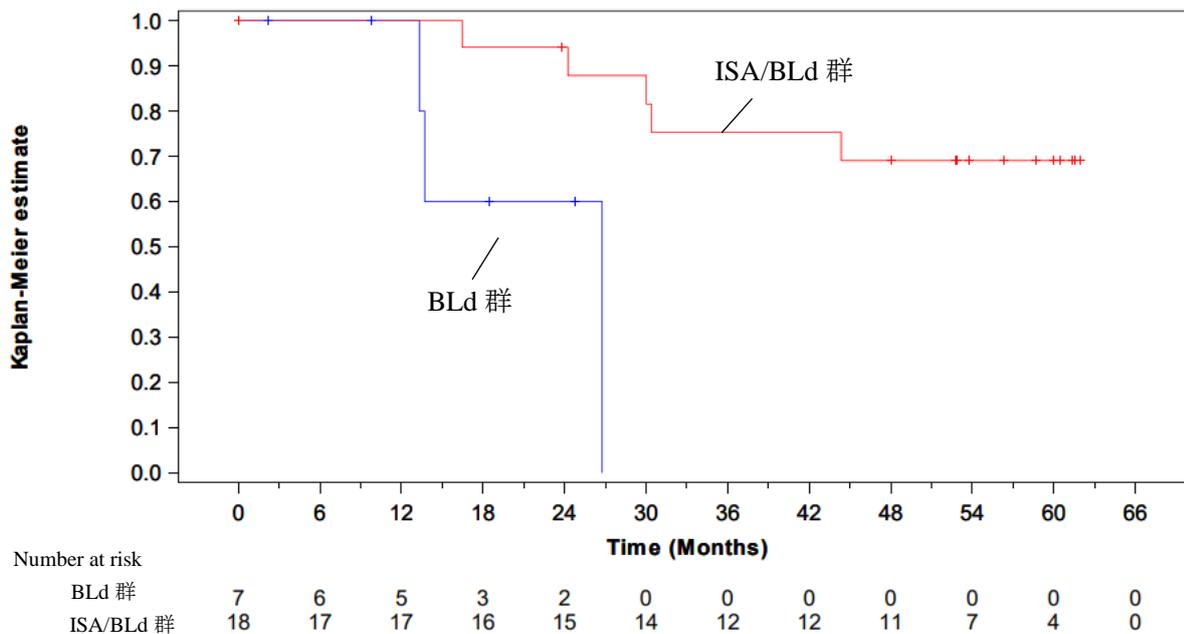


図5 日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、IRC 判定、2023 年 9 月 26 日データカットオフ)

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、IMROZ 試験の対象患者に対する ISA/BLd 投与の有効性は示されたと判断した。

- IMROZ 試験において、主要評価項目とされた IWMG 基準に基づく IRC 判定による PFS について、BLd 群に対する ISA/BLd 群の優越性が検証され、かつ BLd 群と比較して臨床的に意義のある PFS の延長効果が認められたこと
- IMROZ 試験の副次評価項目とされた OS について、当該結果の統計学的な解釈は困難であることから結果解釈には注意が必要である。その上で、OS の結果について、ISA/BLd 群への切替え投与による影響を考慮した補足的解析では、主解析と比べて推定されたハザード比が数値的に高かったものの、BLd 群と比較して ISA/BLd 群で短縮する傾向は認められなかったこと
- IMROZ 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.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、未治療の MM 患者に対する ISA/BLd 投与時に注意を要する有害事象は、ISA 又は BLd 投与で既知の有害事象であり、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等の適切な対応がなされるのであれば、ISA/BLd 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 ISA/BLd 投与の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、IMROZ 試験において認められた安全性情報を基に、ISA/BLd 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。

IMROZ 試験における安全性の概要²⁹⁾ は、表 13 のとおりであった。なお、IMROZ 試験における安全性について、BLd 群における有害事象は、BLd（寛解導入療法期）又は Ld（継続投与期）投与中に認められた事象を集計し、BLd 群のうち Ld 投与から ISA/Ld 投与に切り替えた後に認められた有害事象は、ISA 切替え投与例として集計した。

表 13 安全性の概要（IMROZ 試験）

	例数 (%)		
	ISA/BLd 群 263 例	BLd 群 181 例	ISA 切替え投与例 25 例
全有害事象	262 (99.6)	178 (98.3)	25 (100)
Grade 3 以上の有害事象	241 (91.6)	152 (84.0)	19 (76.0)
死亡に至った有害事象	36 (13.7)	13 (7.2)	2 (8.0)
重篤な有害事象	186 (70.7)	122 (67.4)	10 (40.0)
治験薬の投与中止 ^{*1} に至った有害事象	121 (46.0)	82 (45.3)	5 (20.0)
治験薬の休薬又は減量 ^{*2} に至った有害事象	250 (95.1)	169 (93.4)	21 (84.0)

*1：ISA、LEN、BOR 又は DEX のいずれか 1 剤以上の投与中止、*2：①ISA、LEN、BOR 若しくは DEX のいずれか 1 剤以上の休薬、又は②LEN、BOR 若しくは DEX のいずれか 1 剤以上の減量。なお、ISA の減量基準は設定されなかった。

IMROZ 試験において ISA/BLd 群で一定以上³⁰⁾ の発現が認められた有害事象は表 14 のとおりであった。

²⁹⁾ IMROZ 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。

³⁰⁾ 全 Grade の有害事象は発現割合が 20%以上、死亡に至った有害事象は発現割合が 1%以上、治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は発現割合が 10%以上、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は発現割合が 5%以上の事象

表 14 ISA/BLd 群で一定以上の発現が認められた有害事象 (IMROZ 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	ISA/BLd 群 263 例	BLd 群 181 例	ISA 切替え投与例 25 例
全 Grade の有害事象			
下痢	144 (54.8)	88 (48.6)	5 (20.0)
末梢性感覚ニューロパチー	143 (54.4)	110 (60.8)	0
白内障	100 (38.0)	46 (25.4)	4 (16.0)
便秘	94 (35.7)	74 (40.9)	0
疲労	91 (34.6)	48 (26.5)	2 (8.0)
上気道感染	90 (34.2)	61 (33.7)	4 (16.0)
末梢性浮腫	86 (32.7)	59 (32.6)	2 (8.0)
肺炎	79 (30.0)	35 (19.3)	3 (12.0)
好中球減少症	79 (30.0)	39 (21.5)	11 (44.0)
注入に伴う反応	62 (23.6)	2 (1.1)	13 (52.0)
COVID-19	59 (22.4)	30 (16.6)	5 (20.0)
不眠症	59 (22.4)	44 (24.3)	1 (4.0)
気管支炎	58 (22.1)	32 (17.7)	0
背部痛	58 (22.1)	31 (17.1)	3 (12.0)
無力症	57 (21.7)	44 (24.3)	0
Grade 3 以上の有害事象			
好中球減少症	79 (30.0)	37 (20.4)	11 (44.0)
肺炎	53 (20.2)	23 (12.7)	2 (8.0)
白内障	41 (15.6)	20 (11.0)	2 (8.0)
血小板減少症	31 (11.8)	19 (10.5)	1 (4.0)
疲労	21 (8.0)	12 (6.6)	0
下痢	20 (7.6)	15 (8.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	19 (7.2)	11 (6.1)	0
死亡に至った有害事象			
COVID-19 肺炎	8 (3.0)	0	1 (4.0)
肺炎	4 (1.5)	3 (1.7)	1 (4.0)
突然死	4 (1.5)	0	0
重篤な有害事象			
肺炎	50 (19.0)	23 (12.7)	2 (8.0)
COVID-19 肺炎	21 (8.0)	7 (3.9)	1 (4.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象			
末梢性感覚ニューロパチー	25 (9.5)	9 (5.0)	0
治験薬の休薬又は減量に至った有害事象			
末梢性感覚ニューロパチー	93 (35.4)	61 (33.7)	0
好中球減少症	79 (30.0)	38 (21.0)	11 (44.0)
肺炎	62 (23.6)	27 (14.9)	2 (8.0)
下痢	54 (20.5)	36 (19.9)	1 (4.0)
上気道感染	50 (19.0)	27 (14.9)	3 (12.0)
COVID-19	46 (17.5)	18 (9.9)	5 (20.0)
血小板減少症	38 (14.4)	22 (12.2)	1 (4.0)
疲労	36 (13.7)	20 (11.0)	0
気管支炎	32 (12.2)	16 (8.8)	0

申請者は、IMROZ 試験において認められた安全性情報を基に、ISA/BLd 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

IMROZ 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 15 のとおりであった。

表 15 安全性の国内外差の概要 (IMROZ 試験)

	例数 (%)			
	外国人患者		日本人患者	
	ISA/BLd 群 246 例	BLd 群 174 例	ISA/BLd 群 17 例	BLd 群 7 例
全有害事象	245 (99.6)	171 (98.3)	17 (100)	7 (100)
Grade 3 以上の有害事象	226 (91.9)	147 (84.5)	15 (88.2)	5 (71.4)
死亡に至った有害事象	36 (14.6)	13 (7.5)	0	0
重篤な有害事象	174 (70.7)	119 (68.4)	12 (70.6)	3 (42.9)
治験薬の投与中止 ^{*1} に至った有害事象	115 (46.7)	79 (45.4)	6 (35.3)	3 (42.9)
治験薬の休薬又は減量 ^{*2} に至った有害事象	234 (95.1)	163 (93.7)	16 (94.1)	6 (85.7)

*1 : ISA、LEN、BOR 又は DEX のいずれか 1 剤以上の投与中止、*2 : ①ISA、LEN、BOR 若しくは DEX のいずれか 1 剤以上の休薬、又は②LEN、BOR 若しくは DEX のいずれか 1 剤以上の減量。なお、ISA の減量基準は設定されなかった。

IMROZ 試験の ISA/BLd 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高く、かつ複数例で認められた有害事象は表 16 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10% 以上高かった死亡に至った有害事象及び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。

表 16 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象 (IMROZ 試験の ISA/BLd 群)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	日本人患者 17 例	外国人患者 246 例
全 Grade の有害事象 ^{*1}		
便秘	13 (76.5)	81 (32.9)
気管支炎	8 (47.1)	50 (20.3)
味覚不全	8 (47.1)	11 (4.5)
発疹	7 (41.2)	45 (18.3)
上咽頭炎	7 (41.2)	39 (15.9)
Grade 3 以上の有害事象 ^{*2}		
好中球減少症	7 (41.2)	72 (29.3)
血小板減少症	4 (23.5)	27 (11.0)
重篤な有害事象 ^{*2}		
肺炎	5 (29.4)	45 (18.3)
白内障	4 (23.5)	2 (0.8)
治験薬の休薬又は減量に至った有害事象 ^{*2}		
好中球減少症	7 (41.2)	72 (29.3)
上咽頭炎	3 (17.6)	16 (6.5)
蜂巣炎	2 (11.8)	3 (1.2)
薬疹	2 (11.8)	0
小腸炎	2 (11.8)	0
間質性肺疾患	2 (11.8)	0

*1 : 発現割合が 20% 以上高かった事象、*2 : 発現割合が 10% 以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IMROZ 試験の ISA/BLd 群で認められた上記の事象は ISA 又は BLd 投与で既知の有害事象であり、また、日本人患者で比較的発現割合が高い事象も既に注意喚起されていること等を考慮すると、造血管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、未治療の MM 患者において ISA/BLd 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

本一変申請において、ISA の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項³¹⁾ は、下表のように設定されていた（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
再発又は難治性の多発性骨髄腫	<ul style="list-style-type: none"> ISA 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、ISA 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、DEX との併用による投与及びISA 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。

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表のように修正した上で、本一変申請に係る効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
再発又は難治性の多発性骨髄腫	<ul style="list-style-type: none"> ISA 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状態前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、ISA 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、また、再発又は難治性の多発性骨髄腫の場合、DEX との併用による投与及びISA 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 ISA/BLd 投与の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン³²⁾、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、未治療の MM に対する ISA/BLd 投与の記載は、以下のとおりであった。

- NCCN ガイドライン (v1.2025) : ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対して ISA/BLd 投与は治療選択肢の一つである (Category 1²⁷⁾) 。

申請者は、ISA/BLd 投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対する治療について、国内の診療ガイドライン（造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版（日本血液学会編））では DLd 投与及び Dara-MPB 投与が推奨されており、海外の診療ガイドライン（NCCN ガイドライン (v1.2025)）では ISA/BLd 投与、DLd 投与、BLd 投与等が推奨されている。以上のような状況において、IMROZ 試験の結果、ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対する ISA/BLd 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、ISA/BLd 投与は当該患者における標準的治療の一つとして位置付けられると考える。なお、未治療の MM に対する ISA/BLd 投与と、DLd 投与及び Dara-MPB 投与との使い分けについて、各治療間の有効性及び安全性を比較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、現時点で ISA/BLd 投与と、DLd 投与又は Dara-MPB 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、患者の全身状態や合併症の有無等を考慮して選択されるものとする。

³¹⁾ 申請後に申請者より一部修正提案がなされた。

³²⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年度版（日本血液学会編）、NCCN ガイドライン (v1.2025)、ASCO ガイドライン (J Clin Oncol 2019; 37: 1228-63)、ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2021; 32: 309-22) 及び NCI-PDQ (2024 年 6 月最終更新) を確認し、NCCN ガイドライン (v1.2025) 以外は未治療の MM に対する ISA/BLd 投与の記載はなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 投与対象及び効能・効果について

申請者は、ISA/BLd 投与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。

ASCT の適応とならない未治療の MM 患者を対象とした IMROZ 試験において ISA/BLd 投与の臨床的有用性が示されたことから、当該患者に対する ISA/BLd 投与が推奨される。

また、ASCT の適応となる未治療の MM 患者に対する ISA/BLd 投与は下記のように考える。

ASCT の適応となる未治療の MM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（15403 試験）は現在実施中であり、主要評価項目である PFS 等の臨床試験成績は得られていないことから、現時点では当該患者に対する投与は推奨することは困難と考える。しかしながら、下記の点等を考慮すると、当該患者に対する ISA/BLd 投与は、造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師の判断に基づき使用することは許容されると考える。

- 13983 試験パート B において、ASCT に適応であったが初回治療として移植を予定していない患者が 13 例組み入れられ、当該患者における ASCT の実施前の有効性（完全奏効（sCR+CR）率）は 46.2%（6/13 例）であり、うち、幹細胞動員を実施した 5/7 例で幹細胞が目標量採取され、ASCT を実施された 4 例全例で造血の回復が得られたこと
- 13983 試験パート B において、ASCT に適応であったが初回治療として移植を予定していない患者を含め、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること（7.3.2 参照）。

以上より、効能・効果の関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、ISA の効能・効果を ASCT の適応の有無に限定せず、「多発性骨髄腫」と設定した。なお、現行の効能・効果に関連する注意の項に設定していた「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」旨は削除する。また、「臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、臨床成績の項を参照」する旨の記載は、本一変申請において未治療患者も含めて投与対象となることから、当該記載を削除する。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、ISA 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、DEX との併用による投与及び ISA 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対する申請者の説明を了承した。また、ASCT の適応となる未治療の MM 患者に対する ISA/BLd 投与について、申請者の説明は理解可能であり、効能・効果を申請どおり「多発性骨髄腫」と設定することは可能と考える。なお、臨床試験における ASCT の適応の有無に係る基準については、添付文書の臨床成績の項に、IMROZ 試験において規定された ASCT の適応とならない患者の状態²¹⁾ を記載し、効能・効果に関連する注意の項において適応患者の選択に関する注意喚起を行うことが適切と考える。また、ISA/DEX 投与又は ISA 単独投与は、再発又は難治性の MM に対してのみ実施可能であることから、当該内容を明確にすることが適切と考える。以上を踏まえ、効能・効果に関連する注意を下記のとおり設定することが適切と判断した。

< 効能・効果に関連する注意 >

- 臨床試験に組み入れられた患者の状態等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、ISA の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。また、再発又は難治性の MM の場合、DEX との併用による投与及び ISA 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。

なお、現在実施中の ASCT 適応の未治療の患者を対象とした 15403 試験について、当該試験成績が得られた際には、可及的速やかに臨床現場に情報提供することが適切と考える。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請において、ISA の用法・用量は、以下のように設定されていた（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。また、用法・用量に関連する注意の項³¹⁾は、現行の内容から、ISA の投与速度及び infusion reaction が発現した際の対応が変更されていた。

< 用法・用量 >

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 10 mg/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。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 20 mg/kg を、以下の A 法の投与間隔で点滴静注する。

A 法：1 週間間隔、2 週間間隔の順で投与する。

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。

~~（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ズ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 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。~~

< 用法・用量に関連する注意 >

- ISA 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。
- Infusion reaction を軽減させる目的の副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与について。
- ISA の投与速度について。
- Infusion reaction が発現した際の対応について。
- 好中球減少時の休薬について。

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、用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定した上で、ISA の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した（現行の内容から下線部修正）。

<用法・用量に関連する注意>

- ISA の投与間隔、投与間隔の変更時期、ISA 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た上で選択すること。
- ISA 投与による infusion reaction を軽減させるために、ISA 投与開始 15～60 分前に、ISA と併用する DEX（ISA 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。
- ISA の必要量を 10 mg/kg 投与時は 250 mL、20 mg/kg 投与時は二つの 250 mL の生理食塩液又は 5% ブドウ糖液を用いて輸液バッグに希釈後、以下の投与速度に従って点滴静注する。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 200 mL/時を超えないこと。

ISA の投与速度

投与時期	投与速度 (mL/時)					
	初回投与*1		2 回目投与*2		3 回目投与以降	
希釈液量	250 mL	250 mL×2	250 mL	250 mL×2	250 mL	250 mL×2
投与開始 0～30 分	25		50		200	
投与開始 30～60 分			100			
投与開始 60～90 分	50		200			
投与開始 90～120 分	75					
投与開始 120～150 分	100		—	200	—	200
投与開始 150～180 分	125				—	—
投与開始 180 分以降	150				—	—

*1：静脈内投与 60 分後までに infusion reaction が認められなかった場合、以降は 30 分ごとに 25 mL/時ずつ、最大 150 mL/時まで投与速度を上げることができる、*2：静脈内投与 30 分後までに Grade 2 の infusion reaction が認められなかった場合、100 mL/時に投与速度を上げ、さらに 30 分後には 200 mL/時に投与速度を上げることができる。

- Infusion reaction が発現した場合、以下のように ISA の休業、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業すること。回復後、投与開始速度の半分の投与速度（初回投与では 12.5 mL/時、2 回目投与では 25 mL/時、3 回目投与以降は 100 mL/時）で患者の状態を観察しながら、投与を再開することができる。投与開始 30 分後までに infusion reaction の再発が認められなかった場合には、以下の表に従って投与速度を上げることができる。

ISA の投与再開時の投与速度

投与時期	投与速度 (mL/時)		
	初回投与*1	2 回目投与*2	3 回目投与以降*3
投与再開 0～30 分	12.5	25	100
投与再開 30～60 分	25	50	150
投与再開 60 分以降	50～150	100～200	200

*1：投与再開 30 分後までに infusion reaction の再発が認められなかった場合、25 mL/時に投与速度を上げ、以降は 30 分ごとに 25 mL/時ずつ、最大 150 mL/時まで投与速度を上げることができる、*2：投与再開 30 分後までに infusion reaction の再発が認められなかった場合、50 mL/時に投与速度を上げ、以降は 30 分ごとに 50 mL/時ずつ、最大 200 mL/時まで投与速度を上げることができる、*3：投与再開 30 分後までに infusion reaction の再発が認められなかった場合、150 mL/時に投与速度を上げ、さらに 30 分後には 200 mL/時に投与速度を上げることができる。

- ▶ Grade 3*以上：ISA の投与を中止し、ISA を再投与しないこと。
- Grade 3 又は 4* の好中球減少が発現した場合、好中球数が 1,000 /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。

7.R.5.1 ISA の用法・用量について

申請者は、ISA の用法・用量について、以下のように説明している。

未治療の MM 患者を対象とした 13983 試験の IVCd コホートの用量漸増パートの結果、1 サイクルを 28 日間(第 1 サイクルのみ 42 日間)とし、BOR、シクロホスファミド及び DEX との併用で、ISA 10 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2～12 サイクルは Q2W、第 13 サイクル以降は Q4W で投与した場合と比較して、ISA 20 mg/kg を同様の投与間隔で投与した場合で、有効性及び忍容性に明確な差異は認められなかったことから、未治療の MM に対する ISA の用量は、再発又は難治性の MM と同じ 10 mg/kg と設定した。また、ISA の用法(投与間隔)は、併用する BLd の投与スケジュールを考慮し、第 1 サイクルは第 1、8、15、22 及び 29 日目、第 2～17 サイクルは Q2W、第 18 サイクル以降は Q4W で静脈内投与することとした。

上記の設定で実施された IMROZ 試験の結果、ISA/BLd 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、ISA の申請用法・用量を設定した。なお、ISA は、本一変申請で追加する ISA/BLd 投与のみならず、既承認の効能・効果に対しても基本的には種々の抗悪性腫瘍剤と併用投与されることから、具体的な ISA の点滴投与速度、併用薬の内容等については添付文書の臨床成績の項に明記をし、効能・効果に関連する注意の項で、臨床成績の項の内容を熟知して投与する旨の注意喚起を設定することを前提とした上で、申請用法・用量は ISA の投与量と投与間隔(A 法又は B 法)を記載することとした。

<用法・用量>

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 10 mg/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。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 20 mg/kg を、以下の A 法の投与間隔で点滴静注する。

A 法：1 週間間隔、2 週間間隔の順で投与する。

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。

<用法・用量に関連する注意>

- ISA 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。

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承した。なお、ISA 投与の適正使用にあたっては、ISA と併用する抗悪性腫瘍剤の内容のみならず、各併用レジメンにおける ISA の投与間隔、投与間隔の変更時期等も熟知することが重要であることから、用法・用量に関連する注意の項を下記のとおり修正した上で、用法・用量を申請どおり設定することが適切と判断した。

- ISA の投与間隔、投与間隔の変更時期、ISA 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た上で選択すること。

7.R.5.2 ISA の点滴投与速度について

既承認時の ISA の点滴投与速度は体重に基づく輸注量（既承認投与速度（mg/時））であったものの、本一変申請において固定輸注量（申請投与速度（mL/時））へ変更する³³⁾ 旨が申請者より提示された。

機構は、既承認投与速度から申請投与速度へ変更した際の有効性及び安全性プロファイルの異同³⁴⁾ について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

① 有効性について

下記の臨床試験成績を踏まえると、両投与速度間で有効性に明確な差異は認められないと考える。

- 再発又は難治性の MM 患者を対象に、ISA/Pd 投与が実施された海外第 I b 相試験（14079 試験）において、既承認投与速度で投与されたパート A の 10 mg/kg 群では治験担当医師判定に基づく奏効率は 64.5%（20/31 例）、申請投与速度で投与されたパート B では治験担当医師判定に基づく奏効率は 53.2%（25/47 例）であった。
- 未治療の MM 患者を対象に、ISA/BLd 投与が実施された海外第 I b 相試験（13983 試験）において、既承認投与速度で投与されたパート A³⁵⁾ では治験担当医師判定に基づく奏効率が 100%（26/26 例）、申請投与速度で投与されたパート B では治験担当医師判定に基づく奏効率は 97.8%（44/45 例）であった。

② 安全性について

下記の臨床試験成績を踏まえると、両投与速度間で安全性に明確な差異は認められないと考える（表 17）。なお、IMROZ 試験において日本人患者に申請投与速度で 2 例³⁶⁾ 投与され、いずれの患者も infusion reaction の発現は認められなかった。

³³⁾ 申請投与速度（mL/時）は、既承認投与速度（mg/時）と比べて、予定する投与速度の計算が簡略化され、誤った投与速度で患者へ投与されるリスクを低減させることができる、と申請者は説明している。

³⁴⁾ 既承認投与速度（mg/時）から申請投与速度（mL/時）への変更により、投与回数又は体重によっては単位時間あたりの ISA の投与量が増加する場合があること等から、当該影響の評価のため、特に infusion reaction に着目して検討を行った。

³⁵⁾ パート A では、試験途中で既承認投与速度から申請投与速度へ変更された（治験実施計画書第 8 版（2018 年 12 月 11 日付け））が、当該変更時点で被験者登録完了から約 8 カ月が経過していた。

³⁶⁾ IMROZ 試験において、試験開始時点では、既承認投与速度による投与が行われたが、試験途中で治験実施計画書の改訂（治験実施計画書改訂第 4 版（2020 年 6 月 4 日付け））が行われ、申請投与速度による投与に切り替えられた。ISA が申請投与速度で初回投与された日本人患者は、BLd 群から ISA/BLd 群に切り替えられた症例 3 例のうち、2 例であった。

表 17 投与速度間の安全性比較

	例数 (%)			
	14079 試験		13983 試験	
	既承認投与速度 (パート A 10mg/kg 群) 31 例	申請投与速度 (パート B) 47 例	既承認投与速度 (パート A) 27 例	申請投与速度 (パート B) 46 例
全有害事象	31 (100)	47 (100)	27 (100)	46 (100)
Grade 3 以上の有害事象	26 (83.9)	35 (74.5)	24 (88.9)	34 (73.9)
死亡に至った有害事象	4 (12.9)	6 (12.8)	1 (3.7)	6 (13.0)
重篤な有害事象	17 (54.8)	27 (57.4)	15 (55.6)	24 (52.2)
Infusion reaction (全 Grade)	14 (45.2)	19 (40.4)	17 (63.0)	13 (28.3)
Infusion reaction (Grade 3 以上)	1 (3.2)	0	1 (3.7)	0

以上より、ISA の点滴投与速度について、申請投与速度 (mL/時) へ変更することに、有効性及び安全性上の懸念はないと考える。

なお、ISA 投与時に infusion reaction が発現した場合の ISA の投与速度については、現行の対処法と同様の考え³⁷⁾ の下、IMROZ 試験での対処法に準じて投与速度を半分にする等の対応を行うことが適切と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、ISA の点滴投与速度について、申請投与速度 (mL/時) に変更すること³⁸⁾ は可能と考える。以上より、用法・用量に関連する注意の項において、点滴投与速度に関する規定を下記のとおり設定することが適切であると判断した。

- ISA の必要量を 10 mg/kg 投与時は 250 mL、20 mg/kg 投与時は二つの 250 mL の生理食塩液又は 5% ブドウ糖液を用いて輸液バッグに希釈後、以下の投与速度に従って点滴静注する。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 200 mL/時を超えないこと。

投与時期	投与速度 (mL/時)					
	初回投与*1		2 回目投与*2		3 回目投与以降	
希釈液量	250 mL	250 mL×2	250 mL	250 mL×2	250 mL	250 mL×2
投与開始 0～30 分	25		50		200	
投与開始 30～60 分	50		100			
投与開始 60～90 分	75		200		200	
投与開始 90～120 分	100					
投与開始 120～150 分	125		200		200	
投与開始 150～180 分	150					
投与開始 180 分以降	150		-		-	

*1：静脈内投与 60 分後までに infusion reaction が認められなかった場合、以降は 30 分ごとに 25 mL/時ずつ、最大 150 mL/時まで投与速度を上げることができる、*2：静脈内投与 30 分後までに Grade 2 の infusion reaction が認められなかった場合、100 mL/時に投与速度を上げ、さらに 30 分後には 200 mL/時に投与速度を上げることができる。

³⁷⁾ 投与開始速度の半分の速度から再開する。

³⁸⁾ ISA/DEX 投与又は ISA 単独投与時の輸液量について、ISA の投与量が 20 mg/kgであることを考慮して、両者の投与の際には 10 mg/kg 投与時と同一の ISA 濃度となるように、500 mL の輸液で投与する。

7.R.6 RMP (案) について

ISA は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMP³⁹⁾ が公表されている。

機構は、「6.R.2 抗イサツキシマブ抗体について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、本一変申請に係る RMP (案) において、表 18 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 18 RMP (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"> Infusion reaction 骨髄抑制 感染症 間接クームス試験への干渉 	<ul style="list-style-type: none"> TLS 二次性悪性腫瘍 心臓障害 溶血 免疫原性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線：本一変申請において追加する事項

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、現時点では、未治療の MM における ISA 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本一変承認後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- IMROZ 試験の ISA/BLd 群において発現が認められた有害事象は、ISA 又は BLd 投与で既知の有害事象であると考えること (7.R.3 参照)
- ISA について、既承認の効能・効果及び用法・用量の患者を対象とした製造販売後調査⁴⁰⁾において、収集された安全性情報からは新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

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。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (IMROZ 試験)

有害事象は、①ISA/BLd 群で 262/263 例 (99.6%)、②BLd 群で 178/181 例 (98.3%)、③ISA 切替え投与例で 25/25 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は、①257/263 例 (97.7%)、②175/181 例 (96.7%)、③23/25 例 (92.0%) に認められた (重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至っ

³⁹⁾ サークリサ点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg に係る RMP (2023 年 12 月 27 日提出)

⁴⁰⁾ ①ISA/Pd 投与の再発又は難治性の MM 患者に係る使用成績調査 (終了)：20 年 月 日までに ISA が投与された患者において本調査の対象として登録された 例のうち、 例の調査票が収集され、安全性解析対象外とされた症例 (症例票に署名又は捺印がない、ISA 未投与、患者登録のみの期間へ切替え以降に ISA が投与開始)を除く 例に対して安全性解析が実施された。②ISA/Cd 投与、ISA 単独投与又は ISA/DEX 投与の再発又は難治性の MM 患者に係る使用成績調査：20 年 月 日までに登録された 例のうち、 例の調査票が収集され、全 例に対して安全性解析が実施された。

た有害事象の概要は表 13 参照、ISA/BLd 群で一定以上の発現が認められた全 Grade の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は表 14 参照）。

7.3.2 海外第 I b 相試験 (13983 試験) パート B

有害事象は全例(46/46例)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43/46例(93.5%)に認められた。発現割合が20%以上の有害事象は、便秘32例(69.6%)、無力症31例(67.4%)、下痢29例(63.0%)、末梢性感覚ニューロパチー25例(54.3%)、末梢性浮腫18例(39.1%)、不眠症、白内障、背部痛、四肢痛及び注入に伴う反応各13例(28.3%)、悪心及び発疹各11例(23.9%)、好中球減少症、食欲減退、浮動性めまい、末梢性感覚運動ニューロパチー及び呼吸困難各10例(21.7%)であった。

重篤な有害事象は24/46例(52.2%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、COVID-19、肺炎、肺塞栓症、心不全及び骨痛各2例(4.3%)であった。このうち、肺塞栓症2例、COVID-19、肺炎及び心不全各1例では治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は16/46例(34.8%)に認められた。3例以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚運動ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチー各3例(6.5%)であり、末梢性感覚運動ニューロパチー1例を除き、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 b 相試験 (13983 試験) パート A

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象はいずれも全例(27/27例)に認められた。発現割合が25%以上の有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー20例(74.1%)、便秘及び下痢各18例(66.7%)、注入に伴う反応17例(63.0%)、末梢性浮腫16例(59.3%)、無力症15例(55.6%)、咳嗽12例(44.4%)、上気道感染、低血圧、背部痛、疲労及び発熱各11例(40.7%)、気管支炎、上咽頭炎及び呼吸困難各10例(37.0%)、浮動性めまい及び関節痛各9例(33.3%)、頭痛及び白内障各8例(29.6%)、筋骨格系胸痛、筋肉痛及び偶発的過量投与各7例(25.9%)であった。

重篤な有害事象は15/27例(55.6%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、気管支炎3例(11.1%)、肺炎、呼吸困難及び注入に伴う反応各2例(7.4%)であった。このうち、肺炎及び注入に伴う反応各2例、気管支炎及び呼吸困難各1例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は17/27例(63.0%)に認められた。2例以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー5例(18.5%)、注入に伴う反応2例(7.4%)であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第III相試験 (15403 試験)⁴¹⁾

有害事象はISA/BLd群で271/330例(82.1%)、BLd群で257/328例(78.4%)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ISA/BLd群で210/330例(63.6%)、BLd群で178/328例(54.3%)に認められた。各群で発現割合が10%以上の有害事象は、ISA/BLd群で多発ニューロパチー62例(18.8%)、

⁴¹⁾ 以下の有害事象はGrade 2以上、その他の有害事象はGrade 3以上が収集された。

多発ニューロパチー、血栓塞栓症(表在性血栓性静脈炎及び肛門血栓症は除く)、感染症、心イベント、注入に伴う反応

好中球減少症 53 例（16.1%）、注入に伴う反応 41 例（12.4%）、リンパ球数減少 37 例（11.2%）、BLd 群で多発ニューロパチー 74 例（22.6%）、リンパ球数減少 45 例（13.7%）であった。

重篤な有害事象は ISA/BLd 群で 114/330 例（34.5%）、BLd 群で 119/328 例（36.3%）に認められた。発現割合が 3%以上の有害事象は、ISA/BLd 群で肺炎 12 例（3.6%）、発熱 10 例（3.0%）、BLd 群で発熱 11 例（3.4%）であった。このうち、ISA/BLd 群の肺炎 11 例、発熱 6 例、BLd 群の発熱 10 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は ISA/BLd 群で 9/330 例（2.7%）、BLd 群で 13/328 例（4.0%）に認められた。2 例以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、ISA/BLd 群では認められず、BLd 群で敗血症及び小腸炎各 2 例（0.6%）であり、いずれも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、本品目の未治療の 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。ISA は未治療の 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、効能・効果については、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7年1月8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6年5月14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、ASCTの適応とならない未治療のMM患者²¹⁾を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（IMROZ試験）において、主要評価項目とされたIMWG基準に基づくIRC判定によるPFSについて、BLd群に対するISA/BLd群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対するISA/BLd投与の有効性は示されたと判断した。

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

- 審査報告(1)の7.R.2.3項に記載されているIMROZ試験のBLd群の患者でISA/BLd投与への切替えを考慮したOSの解析について、ISAのOSへの影響を解釈するに当たり追加の検討を行うことが望ましい。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、IMROZ試験におけるISA/BLd投与への切替えによるOSに及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

OSの結果解釈にあたって、事前に規定された補足的解析（RPSFTモデル）に加えて、BLd群においてISA/BLd投与へ切り替えた患者で発生した5件のOSイベントを再打ち切りとしない事後的な解析を実施した。その結果、RPSFTモデルによって調整され、推定されたハザード比[95%CI]は0.769[0.543, 1.089]であり、表11に示す解析結果よりも数値的には良好であったことから、BLd投与に対するISAの上乗せ投与によるOSへの悪影響はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IMROZ 試験の OS の結果解釈について、審査報告 (1) の 7.R.2.3 項に記載したとおり、IMROZ 試験の OS に関する統計学的な評価は困難であることに加え、BLd 群では ISA/BLd 投与への切替えを許容した試験計画での成績であることから、当該試験成績に基づき ISA による OS に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難であると考えられるものの、少なくとも BLd 群と比較して ISA/BLd 群で短縮する傾向は認められなかったことは確認した。

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、未治療の MM 患者に対する ISA/BLd 投与時に注意を要する有害事象は、ISA 又は BLd 投与で既知の有害事象であり、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等の適切な対応がなされるのであれば、ISA/BLd 投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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、ISA の効能・効果を ASCT の適応の有無に限定せず、「多発性骨髄腫」と設定することは可能と判断した。なお、臨床試験における ASCT の適応の有無に係る基準については、添付文書の臨床成績の項に、IMROZ 試験において規定された ASCT の適応とならない患者の状態を記載し、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起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>

- 臨床試験に組み入れられた患者の状態等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、ISA の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。また、再発又は難治性の MM の場合、DEX との併用による投与及び ISA 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、用法・用量及び用量・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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 10 mg/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。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20 mg/kgを、以下のA法の投与間隔で点滴静注する。

A法：1週間間隔、2週間間隔の順で投与する。

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。

<用法・用量に関連する注意>

- ISAの投与間隔、投与間隔の変更時期、ISA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た上で選択すること。
- ISA投与によるinfusion reactionを軽減させるために、ISA投与開始15～60分前に、ISAと併用するDEX（ISA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。
- ISAの必要量を10 mg/kg投与時は250 mL、20 mg/kg投与時は二つの250 mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液を用いて輸液バッグに希釈後、以下の投与速度に従って点滴静注する。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200 mL/時を超えないこと。

ISAの投与速度

投与時期	投与速度 (mL/時)					
	初回投与 ^{*1}		2回目投与 ^{*2}		3回目投与以降	
希釈液量	250 mL	250 mL×2	250 mL	250 mL×2	250 mL	250 mL×2
投与開始0～30分	25		50		200	
投与開始30～60分			100			
投与開始60～90分	50		200			
投与開始90～120分	75					
投与開始120～150分	100		—	200	—	
投与開始150～180分	125					
投与開始180分以降	150		—		—	

*1：静脈内投与60分後までにinfusion reactionが認められなかった場合、以降は30分ごとに25 mL/時ずつ、最大150 mL/時まで投与速度を上げることができる、*2：静脈内投与30分後までにGrade 2のinfusion reactionが認められなかった場合、100 mL/時に投与速度を上げ、さらに30分後には200 mL/時に投与速度を上げることができる。

- Infusion reactionが発現した場合、以下のようにISA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、投与開始速度の半分の投与速度（初回投与では12.5 mL/時、2回目投与では25 mL/時、3回目投与以降は100 mL/時）で患者の状態を観察しながら、投与を再開することができる。投与開始30分後までにinfusion reactionの再発が認められなかった場合には、以下の表に従って投与速度を上げることができる。

ISAの投与再開時の投与速度

投与時期	投与速度 (mL/時)		
	初回投与 ^{*1}	2回目投与 ^{*2}	3回目投与以降 ^{*3}
投与再開0～30分	12.5	25	100
投与再開30～60分	25	50	150
投与再開60分以降	50～150	100～200	200

*1：投与再開30分後までにinfusion reactionの再発が認められなかった場合、25 mL/時に投与速度を上げ、以降は30分ごとに25 mL/時ずつ、最大150 mL/時まで投与速度を上げることができる、*2：投与再開30分後までにinfusion reactionの再発が認められなかった場合、50 mL/時に投与速度を上げ、以降は30分ごとに50 mL/時ずつ、最大200 mL/時まで投与速度を上げることができる、*3：投与再開30分後までにinfusion reactionの

再発が認められなかった場合、150 mL/時に投与速度を上げ、さらに30分後には200 mL/時に投与速度を上げることができる。

▶ Grade 3*以上：ISAの投与を中止し、ISAを再投与しないこと。

- Grade 3 又は 4*の好中球減少が発現した場合、好中球数が1,000 /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。

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する意見に加えて、以下の意見が出された。

- ISAの再発又は難治性のMMに係る既承認時に設定されたISA/DEX投与及びISA単独投与については、再発又は難治性のMM患者に対してのみ実施が可能であることを、用法・用量においてより明確にすべきである。

また、専門協議後に、申請者より、infusion reactionが発現した場合のISAの投与速度の変更に関して、「投与開始30分後までにinfusion reactionの再発が認められなかった場合」の記載については、より明確な記載となるよう、下線部を「投与再開」に修正したい旨が説明された。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、上記の点が明確となるように整備し（下線部追加）、用法・用量について、以下のとおり設定することが適切と判断した。また、infusion reactionが発現した場合のISAの投与速度の変更の記載について、申請者の説明を了承した。

<用法・用量>

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10 mg/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。デキサメタゾンのみとの併用投与又は単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）、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、以下のA法の投与間隔で点滴静注する。

A法：1週間間隔、2週間間隔の順で投与する。

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。

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

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、現時点におけるISAのRMP（案）について、表19に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 19 RMP (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"> Infusion reaction 骨髄抑制 感染症 間接クームス試験への干渉 	<ul style="list-style-type: none"> TLS 二次性悪性腫瘍 心臓障害 溶血 免疫原性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線：本一変申請において追加する事項

また、機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、未治療の MM における ISA 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本一変申請の承認取得後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における ISA の RMP (案) について、表 20 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 20 RMP (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<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、ISA/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 (ISA/Cd 投与、ISA/DEX 投与及び ISA 単独投与) 	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：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

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28日まで）と設定する。

[効能・効果]（取消線部削除）
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）

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10 mg/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。デキサメタゾンのみとの併用投与又は単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）、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、以下のA法の投与間隔で点滴静注する。

A法：1週間間隔、2週間間隔の順で投与する。

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。

~~（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状態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、また、再発又は難治性の多発性骨髄腫の場合、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. 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤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た上で選択、投与すること。
2. 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、H₂受容体拮抗剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。
3. 本剤の必要量を 10 mg/kg 投与時は 250 mL、20 mg/kg 投与時は二つの 250 mL の生理食塩液又は 5% ブドウ糖液を用いて輸液バッグに希釈後、以下の投与速度に従っては 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 200 mL/時 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 (mL/時)							
	初回投与*1		2回目投与*2		3回目投与以降			
希釈液量	250 mL	250 mL×2	250 mL	250 mL×2	250 mL	250 mL×2		
投与開始 0～30 分	25		50		200			
投与開始 30～60 分			100					
投与開始 60～90 分	50		200				200	
投与開始 90～120 分								
投与開始 120～150 分	100		200		200			
投与開始 150～180 分	125							
投与開始 180 分以降	150							
			200		200			
			200		200			
			200		200			

*1：静脈内投与 60 分後までに infusion reaction が認められなかった場合、以降は 30 分ごとに 25 mL/時ずつ、最大 150 mL/時まで投与速度を上げることができる、*2：静脈内投与 30 分後までに Grade 2 の infusion reaction が認められなかった場合、100 mL/時に投与速度を上げ、さらに 30 分後には 200 mL/時に投与速度を上げることができる。

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	

4. 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、投与開始速度の半分の投与速度 (初回投与では 12.5 mL/時、2 回目投与では 25 mL/時、3 回目投与以降は 100 mL/時) 87.5 mg/時の投与速度で患者の状態を観察しながら、投与を再開することができる。投与再開 30

分後までに infusion reaction の再発が認められなかった場合には、以下の表に従って 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。

本剤の投与再開時の投与速度

投与時期	投与速度 (mL/時)		
	初回投与 ^{*1}	2 回目投与 ^{*2}	3 回目投与以降 ^{*3}
投与再開 0～30 分	12.5	25	100
投与再開 30～60 分	25	50	150
投与再開 60 分以降	50～150	100～200	200

*1：投与再開 30 分後までに infusion reaction の再発が認められなかった場合、25 mL/時に投与速度を上げ、以降は 30 分ごとに 25 mL/時ずつ、最大 150 mL/時まで投与速度を上げることができる、*2：投与再開 30 分後までに infusion reaction の再発が認められなかった場合、50 mL/時に投与速度を上げ、以降は 30 分ごとに 50 mL/時ずつ、最大 200 mL/時まで投与速度を上げることができる、*3：投与再開 30 分後までに infusion reaction の再発が認められなかった場合、150 mL/時に投与速度を上げ、さらに 30 分後には 200 mL/時に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。

5. Grade 3 又は 4*の好中球減少が発現した場合、好中球数が 1,000 /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
ASCO	American Society of Clinical Oncology	
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
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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	濃度-時間曲線下面積
AUC _{168h}	AUC from time zero to 168 hours	投与0時間後から168時間後までのAUC
AUC _{336h}	AUC from time zero to 336 hours	投与0時間後から336時間後までのAUC
AUC _{4weeks}	AUC from time zero to 4 weeks	投与0時間後から4週間後までのAUC
BLd		BOR、LEN及びDEX併用
BLQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
BMI	body mass index	体格指数
BOR	bortezomib	ボルテゾミブ
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
C _{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CI	confidence interval	信頼区間
CL _{inf}	linear clearance at steady state	定常状態における線形クリアランス
CL _m	maximal change of linear CL from baseline value	線形クリアランスのベースライン値からの最大変化量
COVID-19	corona virus infectious disease emerged in 2019	SARS-CoV-2による感染症
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチンクリアランス
Dara-MPB		ダラツムマブ、BOR、メルファラン及びプレドニゾン又prednisone(本邦未承認)の併用
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLd		ダラツムマブ、LEN及びDEXの併用
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ESMO	European Society of Medical Oncology	
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

略語	英語	日本語
IMWG 基準		IMWG が作成した評価基準
IRC	independent response committee	独立効果判定委員会
ISA	isatuximab (genetical recombination)	イサツキシマブ（遺伝子組換え）
ISA/BLd		ISA と BLd との併用
ISA/Cd		ISA、カルフィルズミブ及び DEX の併用
ISA/DEX		ISA と DEX との併用
ISA/Ld		ISA と Ld との併用
ISA/Pd		ISA、ポマリドミド及び DEX の併用
ITT	intent-to-treat	
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
KCL	time to decrease 50% of the linear clearance	線形クリアランスの変化速度を反映するパラメータ
Ld		LEN と DEX との併用
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LEN	lenalidomide hydrate	レナリドミド水和物
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
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	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
Q	inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
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
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
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RPSFT	rank-preserving structural failure time	
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期

略語	英語	日本語
t _{max}	time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
V1	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
V2	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメント分布容積
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
IMROZ 試験		EFC12522 試験
10893 試験		TED10893 試験
13983 試験		TCD13983 試験
13983 試験パート A		TCD13983 試験 VRDI パート A
13983 試験パート B		TCD13983 試験 VRDI パート B
14079 試験		TCD14079 試験
14154 試験		TED14154 試験
14335 試験		EFC14335 試験
15403 試験		IIT15403 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
シクロホスファミド		シクロホスファミド水和物
ダラツムマブ		ダラツムマブ (遺伝子組換え)