

審議結果報告書

令和 8 年 5 月 29 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] サークリサ皮下注1,400mg
[一 般 名] イサツキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 8 月 28 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 5 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 6 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

令和 8 年 5 月 14 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] サークリサ皮下注 1,400 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 7 年 8 月 28 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（10 mL）中にイサツキシマブ（遺伝子組換え）1,400 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
[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、本品目の多発性骨髄腫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。なお、本品目は生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

多発性骨髄腫

[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 1,400 mg 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 法の投与間隔で皮下投与する。

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。

[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 8 年 3 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] サークリサ皮下注 1,400 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 7 年 8 月 28 日
[剤形・含量] 1 バイアル（10 mL）中にイサツキシマブ（遺伝子組換え）1,400 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]
多発性骨髄腫

[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 1,400 mg 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 法の投与間隔で皮下投与する。

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。

[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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	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	13
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	55
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	56

[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。

なお、本邦において、Isa-IV 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・用量にて、2021 年 11 月に Isa/Cd 投与、Isa 単独投与及び Isa/DEX 投与の用法・用量にて承認され、2025 年 2 月に「多発性骨髄腫」を効能・効果として、Isa/BLd 投与の用法・用量にて承認されている。

1.2 開発の経緯等

Isa-SC に関する開発は、Isa-IV と比較して、①投与時間の短縮により、患者や医療従事者の負担を軽減すること、②血中濃度上昇を緩やかにすることにより、infusion reaction の発現割合を減少させること等を目的として進められた。Isa-SC は、手動又は腹部に貼付して注入ボタンを押すことで注入圧力が制御されて自動的に投与される OBDS（医療機器）を用いて皮下投与される。

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 MM 患者を対象とした Isa-IV/Pd 又は Isa-SC/Pd 投与の国際共同第 I b 相試験（TCD15484 試験）及び国際共同第 III 相試験（EFC15951 試験）並びに Isa-SC/Cd 投与の国際共同第 II 相試験（ACT17453 試験）がそれぞれ 2019 年 8 月、2022 年 7 月及び 2023 年 4 月から実施された。

米国及び EU では、上記の 3 つの臨床試験を主要な試験成績として、20■年■月に Isa-SC の承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2026 年 1 月時点において、MM に係る効能・効果にて Isa-SC 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、TCD15484 試験、EFC15951 試験及び ACT17453 試験への患者の組入れがそれぞれ 20■年■月、20■年■月及び 20■年■月から開始された。

今般、EFC15951 試験及び ACT17453 試験を主要な試験成績として、Isa-SC の承認申請が行われた。

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、新投与経路に係るものであり、品質に係る資料が提出されている。1,400 mg 製剤は既承認の Isa-IV（サークリサ点滴静注 100 mg 及び同注 500 mg）と原薬濃度及び濃度変更に伴う製造方法等が異なる製剤である。

2.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、原薬及び製剤の品質は、2.R.2 に示す事項を除き、適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、皮下投与における使用前例量を超える新添加剤である L-アルギニン塩酸塩及びポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコールが含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

製剤に使用する L-アルギニン塩酸塩及びポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコールはそれぞれ日本薬局方及び医薬品添加物規格適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、L-アルギニン塩酸塩及びポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコールについて、いずれもその物性及び公表論文等の情報に基づき、Isa-SC の使用量における安全性上の問題はないと判断した。

2.R.2 製剤に認められた不溶性異物（可視粒子）について

審査中に、申請者より、製剤の保管中に不溶性異物（可視粒子）が検出されることが発覚した旨の報告があったことから、当該内容の詳細について申請者に確認中である。当該検討結果及び機構の判断については、審査報告（2）で報告する。

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、新投与経路に係るものであるが、Isa の「非臨床薬理試験に関する資料」は、Isa-IV の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

動物における Isa の PK は、ミニブタにおいて検討された。

ブタ血漿中の Isa の定量は ELISA 法により行われた（定量下限：100 ng/mL）。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌性ミニブタに Isa 1,800 mg を 3 mL/min の速度で単回静脈内投与及び Isa 1,806 mg を 0.5、1 又は 2 mL/min の速度で単回皮下投与し、血漿中 Isa 濃度が検討された（表 46）。

表 1 Isa の PK パラメータ（雌性ミニブタ、単回静脈内又は皮下投与）

投与量 (mg)	投与速度 (mL/min)	投与経路	C _{max} (µg/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{last} (µg·h/mL)
1,800	3	静脈内	1,540±120	0.5 (0.5, 0.5)	364,000±39,700
1,806	0.5	皮下	678±51.6	96 (72, 192)	325,000±43,400
1,806	1	皮下	1,130±265	192 (48, 264)	565,000±143,000
1,806	2	皮下	847±98.0	168 (72, 192)	369,000±84,300

平均値±標準偏差、n=5、*：中央値（最小値，最大値）

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、Isa の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請においては、Isa の局所刺激性に関する試験成績が提出された。

5.1 局所刺激性試験

ミニブタを用いた単回皮下及び静脈内投与局所刺激性試験が実施された（表 2）。その結果、いずれの投与速度においても局所反応は軽度かつ一過性であり、病理組織学的検査等に異常は認められなかった。また、Isa-SC の臨床試験で認められた注射部位反応はいずれも軽度であったことから（7.R.3.3 参照）、Isa の SC 投与時の局所忍容性は許容可能と考える、と申請者は説明している。

表 2 局所刺激性試験

試験系	投与期間	投与経路	用量（投与速度）	主な所見	添付資料 CTD
雌ミニブタ（Göttingen）	単回	静脈内	1,800 mg（3 mL/min）	局所刺激性：投与当日に軽度かつ一過性の紅斑、出血、腫脹（水疱形成） 病理組織学：投与部位皮膚生検において投与に関連した変化なし 一般状態・体重：異常なし	4.2.3.6-1
		皮下	1,806 mg（0.5、1 又は 2 mL/min）		

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、Isa の皮下投与に係る毒性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. 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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Isa-SC として、臨床試験用製剤及び市販予定製剤があり、当該製剤を用いて Isa の皮下投与の PK 等が検討された（表 3）。なお、臨床試験用製剤及び市販予定製剤は製造工程等が異なるが処方は同一である。

表 3 各臨床試験で使用された製剤（Isa-SC）

製剤	試験名
臨床試験用製剤（140 mg/mL）	国際共同第 I b 相試験（TCD15484 試験）
市販予定製剤（140 mg/mL）	国際共同第 III 相試験（EFC15951 試験）、国際共同第 II 相試験（ACT17453 試験）、海外第 II 相試験（IIT17756 試験）、海外第 III 相試験（IIT17041 試験）

Isa-SC の分析法に関する資料は Isa-IV の初回承認時等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。

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 I b 相試験（CTD 5.3.3.2-1：TCD15484 試験＜2019 年 8 月～2024 年 3 月＞）

再発又は難治性の MM 患者 56 例（PK 解析対象は 56 例）を対象に、Isa-IV/Pd 又は Isa-SC/Pd 投与時における Isa の PK 等を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、Pd¹⁾ との併用で、Isa の以下の用量を、第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で投与することとされた。

<コホート 1a>

Isa-SC 1,000 mg を、注入ポンプを用いて 0.8 mL/min の速度で皮下投与

<コホート 1b 及び 2b>

Isa-IV 10 mg/kg を静脈内投与

<コホート 2a>

Isa-SC 1,400 mg を、注入ポンプを用いて 0.8 mL/min の速度で皮下投与

<コホート 3>

Isa-SC 1,400 mg を、OBDS²⁾ を用いて皮下投与

Isa の PK パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4 Isa-IV/Pd 又は Isa-SC/Pd 投与時における Isa の PK パラメータ

投与日	コホート	用量	投与経路 (投与方法)	例数	C _{trough} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{last} (µg・h/mL)
第 1 サイクル 第 1 日目	1b 及び 2b	10 mg/kg	静脈内	12	—	234±66.7	3.63 (3.33, 11.3)	18,700±5,460 ^{*2}
	1a	1,000 mg	皮下 (注入ポンプ)	12	—	120±56.1	83.2 (44.4, 168)	15,200±7,760
	2a	1,400 mg	皮下 (注入ポンプ)	10	—	104±34.8	92.6 (68.4, 168)	13,100±5,080
	3	1,400 mg	皮下 (OBDS)	22	—	145±71.4	95.1 (46.9, 192)	18,500±8,470 ^{*3}
第 2 サイクル 第 1 日目	1b 及び 2b	10 mg/kg	静脈内	9	235±93.2	—	—	—
	1a	1,000 mg	皮下 (注入ポンプ)	7	326±86.2	—	—	—
	2a	1,400 mg	皮下 (注入ポンプ)	6	338±120	—	—	—
	3	1,400 mg	皮下 (OBDS)	15	343±158	—	—	—
第 3 サイクル 第 1 日目	1b 及び 2b	10 mg/kg	静脈内	8	202±131	—	—	—
	1a	1,000 mg	皮下 (注入ポンプ)	5	288±187	462±273	75.8 (5.00, 166)	137,000±85,200 ^{*4}
	2a	1,400 mg	皮下 (注入ポンプ)	7	357±136	487±184	95.1 (94.2, 191)	150,000±58,300
	3	1,400 mg	皮下 (OBDS)	16	363±173	535±225 ^{*5}	93.6 (21.2, 192) ^{*5}	165,000±72,100 ^{*6}
第 6 サイクル 第 1 日目	1b 及び 2b	10 mg/kg	静脈内	6	287±183	—	—	—
	1a	1,000 mg	皮下 (注入ポンプ)	11	364±173	—	—	—
	2a	1,400 mg	皮下 (注入ポンプ)	8	457±165	—	—	—
	3	1,400 mg	皮下 (OBDS)	14	461±196	—	—	—

平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：11 例、*3：21 例、*4：4 例、*5：15 例、*6：13 例

¹⁾ POM 4 mg を各サイクルの第 1～21 日目に QD で経口投与、及び DEX 40 mg（75 歳以上の患者には 20 mg）を各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に経口投与することとされた。

²⁾ OBDS は投与時間が目標 5～20 分となるよう設計されており、投与速度の設定ができない仕様となっている。

6.2.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：EFC15951 試験＜2022 年 7 月～実施中〔データカットオフ日：2024 年 11 月 6 日〕＞）

再発又は難治性の MM 患者 531 例（Isa-SC/Pd 群 263 例、Isa-IV/Pd 群 268 例）（PK 解析対象は、Isa-SC/Pd 群 263 例、Isa-IV/Pd 群 261 例）を対象に、Isa-SC/Pd 投与と Isa-IV/Pd 投与時における Isa の PK、有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、Pd¹⁾ との併用で、Isa-SC/Pd 群では、第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で、Isa-SC 1,400 mg を OBDS²⁾ を用いて皮下投与、Isa-IV/Pd 群では、第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で、Isa-IV 10 mg/kg を静脈内投与することとされた。

Isa の PK パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 Isa-SC/Pd 又は Isa-IV/Pd 投与時における Isa の PK パラメータ

投与日	投与経路	例数	C _{trough} (µg/mL)
第 2 サイクル第 1 日目	静脈内	140	293±117
	皮下	147	407±211
第 6 サイクル第 1 日目	静脈内	158	330±165
	皮下	145	491±256

平均値±標準偏差

なお、本試験の主要評価項目とされた、第 6 サイクル第 1 日目における Isa の C_{trough} の結果（Isa-IV/Pd 群に対する Isa-SC/Pd 群の幾何平均値の比）は、7.1.1.3 項に記載する。

6.2.1.3 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：ACT17453 試験 パート 2（コホート 3）＜2023 年 4 月～実施中〔データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日〕＞）

再発又は難治性の MM 患者 66 例（PK 解析対象は 66 例）を対象に、Isa-SC/Cd 投与時における Isa の PK 等を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、Cd³⁾ との併用で、Isa-SC の以下の用量を、第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で投与することとされた。

- 手動投与開始群：Isa-SC 1,400 mg を、第 1～3 サイクルは目標 6 分（範囲 5～7 分）で手動で皮下投与し、第 4～6 サイクルは OBDS を用いて皮下投与。第 7 サイクル以降は、手動又は OBDS のうち患者が希望した方法で皮下投与
- OBDS 投与開始群：Isa-SC 1,400 mg を、第 1～3 サイクルは OBDS を用いて皮下投与し、第 4～6 サイクルは目標 6 分（範囲 5～7 分）で手動で皮下投与。第 7 サイクル以降は、手動又は OBDS のうち患者が希望した方法で皮下投与

Isa の PK パラメータは表 6 のとおりであった。

³⁾ CFZ 20 mg/m² を第 1 サイクルの第 1 及び 2 日目、CFZ 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

表6 Isa-SC/Cd 投与時における Isa の PK パラメータ

投与日	投与方法	例数	C _{trough} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{last} (µg・h/mL)
第1サイクル 第1日目	手動	16	—	131±41	162 (91.3, 169)	13,600±5,000
	OBDS	13	—	133±71	165 (91.2, 170)	14,700±9,030
第1サイクル 第22日目	手動	31	388±121	499±148 ^{*2}	93.9 (0, 168) ^{*2}	74,000±21,200 ^{*2}
	OBDS	20	375±134	471±138 ^{*3}	95.3 (21.9, 167) ^{*3}	72,900±28,600 ^{*3}
第2サイクル 第1日目	手動	24	477±150	—	—	—
	OBDS	18	469±203	—	—	—
第3サイクル 第1日目	手動	25	524±193	—	—	—
	OBDS	17	455±172	—	—	—
第6サイクル 第1日目	手動 ^{*4}	15	654±274	—	—	—
	OBDS ^{*5}	26	707±341	—	—	—

平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：8例、*3：9例、*4：OBDS投与開始群の結果（第1～3サイクルはOBDSを用いて投与、第4サイクル以降は手動で投与した結果）、*5：手動投与開始群の結果（第1～3サイクルは手動で投与、第4サイクル以降はOBDSを用いて投与した結果）

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：IIT17756 試験＜2023年10月～実施中〔データカットオフ日：2025年1月13日〕＞）

ASCTの適応とならない未治療のMM患者74例（PK解析対象は66例）を対象に、Isa-SC/BLd投与時における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、1サイクルを28日間として、BLd⁴⁾との併用で、Isa-SC 1,400 mg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OBDSを用いて皮下投与することとされた。

IsaのPKパラメータは表7のとおりであった。

表7 Isa-SC/BLd 投与時における Isa の PK パラメータ

投与日	例数	C _{trough} (µg/mL)
第2サイクル第1日目	44	349±133
第6サイクル第1日目	43	572±254

平均値±標準偏差

6.2.3 PPK解析

国際共同第Ⅰb相試験（TCD15484試験）、国際共同第Ⅲ相試験（EFC15951試験）、国際共同第Ⅱ相試験（ACT17453試験）、海外第Ⅱ相試験（IIT17756試験）、海外第Ⅲ相試験（IIT17041試験）で得られ

⁴⁾ LEN 25 mgを各サイクルの第1～21日目にQDで経口投与、BOR 1.3 mg/m²を第1サイクルは第1、4、8、11及び22日目、第2～12サイクルは第1、8及び15日目に皮下投与、並びにDEX 20 mgを第1サイクルは第1、8、15及び22日目、第2～12サイクルは第1、8及び15日目に経口又は静脈内投与

た Isa の PK データ（769 例、12,928 測定時点）⁵⁾ 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 2024R1）。なお、Isa の PK は、0 次及び 1 次吸収過程並びに時間依存的な線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析において検討された PK パラメータ及び共変量は表 8 のとおりであった。

表 8 検討された共変量

PK パラメータ	共変量
Ka、F、CL _{inf} 、CL _m 、KCL 及び V1	年齢、体重、BMI、体表面積、eGFR、血清アルブミン、総ビリルビン、ALT、AST、ALP、LDH、リンパ球数、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、性別、人種、肥満の有無、肝機能 ⁶⁾ 、腎機能 ⁷⁾ 、形質細胞腫の有無、MM 疾患型（血清中 M タンパク濃度が 5 g/L 以上又は 5 g/L 未満の患者）、骨髄腫の病型（IgG 型又は非 IgG 型）、抗 Isa 抗体発現の有無、臨床病期（ISS）、ECOG PS、前治療レジメン数、臨床試験*
V2 及び Q	性別、肥満の有無、体重、BMI、体表面積

*：CL_{inf} のみ

Isa の①CL_{inf}、②CL_m、③KCL、④V1 並びに⑤V2 及び Q に対する有意な共変量として、①体重、臨床試験（併用薬及び患者集団）、②骨髄腫の病型（IgG 型又は非 IgG 型）、β₂ ミクログロブリン及び血清中 M タンパク濃度、③骨髄腫の病型（IgG 型又は非 IgG 型）、④体重及び性別、並びに⑤体重が選択された。申請者は、当該結果について、以下のように説明している。

- 体重が中央値（72.8 kg）の患者に対する 5 及び 95%タイル値（それぞれ 49.8 及び 105 kg）の患者における Isa の第 1 サイクルの AUC_{4weeks} の比は、それぞれ 1.30 及び 0.77 と推定された。なお、体重が有効性及び安全性に及ぼす影響については、7.R.4 項に記載する。
- β₂ ミクログロブリン、血清中 M タンパク濃度、性別、骨髄腫の病型（IgG 型又は非 IgG 型）及び臨床試験（併用薬及び患者集団）が Isa の曝露量（第 1 サイクルの AUC_{4weeks}）に及ぼす影響は限定的⁸⁾であったことから、各共変量が Isa の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

⁵⁾ 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：67（31, 86）歳、体重：72.8（36.4, 161）kg、BMI：26.4（13.9, 53.4）kg/m²、体表面積：1.81（1.20, 2.67）m²、eGFR：74.0（16.3, 191）mL/min/1.73 m²、血清アルブミン：39.0（19.3, 51.4）g/L、総ビリルビン：7.90（2.39, 44.1）μmol/L、ALT：18.0（0.59, 307）IU/L、AST：22.0（3.00, 113）IU/L、ALP：71.0（16.0, 500）IU/L、LDH：184（54.0, 3,680）IU/L、リンパ球数：1.34（0.20, 4.80）G/L、β₂ ミクログロブリン：3.00（1.20, 26.3）mg/L、骨髄中の形質細胞の割合：15（0.007, 100）%、血清中 M タンパク濃度：1.2（0.05, 13.0）g/dL、性別：男性 424 例、女性 345 例、人種：白人 511 例、黒人 20 例、アジア人 117 例（うち日本人 5 例）、その他 13 例、不明 108 例、肥満の有無：あり 179 例、なし 590 例、肝機能障害の程度：正常 667 例、軽度 95 例、中等度 7 例、腎機能障害の程度：正常 194 例、軽度 380 例、中等度 187 例、重度 8 例、形質細胞腫の有無：あり 160 例、なし 609 例、MM 疾患型：血清中 M タンパク濃度が 5 g/L 以上の患者 552 例、血清中 M タンパク濃度が 5 g/L 未満の患者 217 例、骨髄腫の病型：IgG 型 412 例、非 IgG 型 357 例、抗 Isa 抗体発現の有無：あり 60 例、なし 709 例、臨床病期（ISS）：stage I 435 例、stage II 239 例、stage III 95 例、ECOG PS：Score 0 407 例、Score 1 320 例、Score 2 42 例、前治療レジメン数：0 117 例、1 372 例、2 31 例、3 以上 249 例、臨床試験：TCD15484 試験 56 例、EFC15951 試験 522 例、ACT17453 試験 74 例、IIT17041 試験 52 例、IIT17756 試験 65 例

⁶⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

⁷⁾ eGFR（mL/min/1.73 m²）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、30 未満では重度の腎機能障害と分類された。

⁸⁾ ①β₂ ミクログロブリンが中央値の患者に対する 5 及び 95%タイル値の患者、②血清中 M タンパク濃度が中央値の患者に対する 5 及び 95%タイル値の患者、③男性患者に対する女性患者、④骨髄腫の病型が IgG 型の患者に対する非 IgG 型の患者、並びに⑤EFC15951 試験及び TCD15484 試験の患者（再発又は難治性の MM、Pd 併用）に対する ACT17453 試験の患者（再発又は難治性の MM、Cd 併用）、及び EFC15951 試験及び TCD15484 試験の患者（再発又は難治性の MM、Pd 併用）に対する IIT17756 試験及び IIT17041 試験の患者（未治療の MM、BLd 併用）における Isa の第 1 サイクルの AUC_{4weeks} の比は、それぞれ①1.07 及び 0.82、②1.13 及び 0.92、③1.03、④1.22 並びに⑤1.09 及び 1.00 と推定された。

また、上記の PPK 解析に基づき、Isa-SC 投与時における $t_{1/2}$ は 40.2 日、絶対的バイオアベイラビリティは 75.9%と推定された。

6.2.4 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.4.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（EFC15951 試験）における Isa-SC 群の結果に基づき、Isa の曝露量⁹⁾ と奏効率との関連が検討された。その結果、Isa の曝露量（第 2 サイクル第 1 日目の C_{trough} ）の増加に伴い、奏効率が増加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

国際共同第Ⅰb 相試験（TCD15484 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（EFC15951 試験）における Isa-SC 群の結果に基づき、Isa の曝露量⁹⁾ と肺炎、好中球減少性合併症¹⁰⁾、Grade 3 以上の好中球減少症、感染症（寄生虫症を含む）、血小板減少症及びリンパ球減少症、並びに Grade 4 の好中球減少症との関連が検討された¹¹⁾。その結果、Isa の曝露量（ AUC_{1week} 、第 1 サイクル第 1 日目の C_{max} 又は第 1 サイクル第 8 日目の C_{trough} ）と上記の有害事象の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.5 Isa-SC 投与時における Isa の PK の国内外差

申請者は、EFC15951 試験において、日本人患者と外国人患者との間で Isa の C_{trough} の範囲は重なっていること（表 9）に加え、Isa-IV を投与した際の Isa の PK に明確な国内外差は認められていないこと（「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）を踏まえると、Isa-SC を投与した際の Isa の PK に明確な国内外差はないと考える旨を説明している。

表 9 EFC15951 試験における Isa の PK パラメータ

投与日	群	日本人患者		外国人患者	
		例数	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	例数	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)
第 2 サイクル第 1 日目	Isa-SC/Pd 群	8	412 $\pm$ 164	139	407 $\pm$ 214
	Isa-IV/Pd 群	2	225、465	138	292 $\pm$ 117
第 6 サイクル第 1 日目	Isa-SC/Pd 群	6	611 $\pm$ 272	139	486 $\pm$ 255
	Isa-IV/Pd 群	3	372 $\pm$ 81	155	329 $\pm$ 166

平均値 $\pm$ 標準偏差（1 又は 2 例の場合は個別値）

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-SC 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 Isa-SC 投与時及び Isa-IV 投与時における Isa の PK の差異について

申請者は、Isa-SC 投与時と Isa-IV 投与時との間における Isa の PK の差異について、以下のように説明している。

⁹⁾ PPK 解析（6.2.3 参照）により推定された。

¹⁰⁾ 発熱性好中球減少症又は好中球減少性感染（Grade 3 又は 4 の好中球数減少を伴う Grade 2 以上の感染症）

¹¹⁾ Isa-SC 投与において発現割合が多く、かつ申請者が考えた注目すべき有害事象（肺炎、Grade 3 以上の好中球減少症、感染症（寄生虫症を含む）、血小板減少症及びリンパ球減少症、並びに Grade 4 の好中球減少症）が選択された。また、感染症のリスク因子として好中球減少性合併症が選択された。

下記の結果を踏まえると、Isa-SC 投与時における Isa の曝露量は、Isa-IV 投与時と比較して同程度以上であったことから、Isa-SC 投与時においても、Isa-IV 投与時と同様の有効性が期待できると考える。

<Isa-SC/Pd 投与>

- 国際共同第Ⅲ相試験（EFC15951 試験）において、主要評価項目とされた Isa の第 6 サイクル第 1 日目の C_{trough} について、Isa-IV/Pd 群に対する Isa-SC/Pd 群の幾何平均値の比 [90% CI] は 1.532 [1.316, 1.784] であり、90%CI の下限値が非劣性マージン (0.8) を上回った (7.1.1.3 参照)。
- PPK 解析 (6.2.3 参照) により、第 1 サイクルの AUC_{4weeks} について、Isa-IV/Pd 群に対する Isa-SC/Pd 群の幾何平均値の比 [90%CI] は 0.95 [0.88, 1.03] と推定された。

<Isa-SC/Cd 投与>

- PPK 解析 (6.2.3 参照) により、Isa-SC/Cd 投与の国際共同第Ⅱ相試験（ACT17453 試験）のパート 2（コホート 3）における第 1 サイクルの AUC_{4weeks} 及び第 6 サイクル第 1 日目の C_{trough} は、Isa-IV/Cd 投与の国際共同第Ⅲ相試験（EFC15246 試験）における第 1 サイクルの AUC_{4weeks} 及び第 6 サイクル第 1 日目の C_{trough} を上回ると推定された（表 10）¹²⁾。

表 10 Isa-IV/Cd 又は Isa-SC/Cd 投与時における Isa の PK パラメータ (推定値)

臨床試験	投与経路	例数	第 1 サイクルの AUC_{4weeks} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	第 6 サイクル第 1 日目の C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)
EFC15246 試験	静脈内	168	160,000 (29.6)	377 (43.3)
ACT17453 試験*1	皮下*2	24	189,000 (40.5)	627 (36.1)
	皮下*3	42	193,000 (30.9)	676 (46.3)

平均値 (変動係数%)、*1: パート 2 (コホート 3)、*2: OBDS 投与開始群の結果 (第 1~3 サイクルは OBDS を用いて投与、第 4 サイクル以降は手動で投与した結果)、*3: 手動投与開始群の結果 (第 1~3 サイクルは手動で投与、第 4 サイクル以降は OBDS を用いて投与した結果)

<Isa-SC/BLd 投与>

- PPK 解析 (6.2.3 参照) により、Isa-SC/BLd 投与の海外第Ⅱ相試験（IIT17756 試験）における第 1 サイクルの AUC_{4weeks} 及び第 6 サイクル第 1 日目の C_{trough} は、Isa-IV/BLd 投与の国際共同第Ⅲ相試験（EFC12522 試験）における第 1 サイクルの AUC_{4weeks} 及び第 6 サイクル第 1 日目の C_{trough} を上回ると推定された（表 11）¹³⁾。
- PPK 解析 (6.2.3 参照) により、海外第Ⅲ相試験（IIT17041 試験）の Isa-SC/BLd 群における第 1 サイクルの AUC_{4weeks} 及び第 6 サイクル第 1 日目の C_{trough} は、IIT17041 試験の Isa-IV/BLd 群及び EFC12522 試験における第 1 サイクルの AUC_{4weeks} 及び第 6 サイクル第 1 日目の C_{trough} を上回ると推定された（表 11）¹⁴⁾。

¹²⁾ ①Isa-IV 及び②Isa-SC について、①EFC15246 試験で Isa-IV が投与され、PK データが利用可能であった患者、並びに②ACT17453 試験で Isa-SC が投与され、PK データが利用可能であった患者の背景データを用いて、1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルは QW、第 2~6 サイクルは Q2W で投与した際の Isa の PK が推定された。

¹³⁾ ①Isa-IV 及び②Isa-SC について、①EFC12522 試験で Isa-IV が投与され、PK データが利用可能であった患者、並びに②IIT17756 試験で Isa-SC が投与され、PK データが利用可能であった患者の背景データを用いて、1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルは QW、第 2~6 サイクルは Q2W で投与した際の Isa の PK が推定された。

¹⁴⁾ IIT17756 試験で Isa-SC 又は Isa-IV が投与され、PK データが利用可能であった患者の背景データを用いて、1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルは QW、第 2~6 サイクルは Q2W で投与した際の Isa の PK が推定された。

表 11 Isa-IV/BLd 又は Isa-SC/BLd 投与時における Isa の PK パラメータ (推定値)

臨床試験	投与経路	例数	第 1 サイクルの AUC _{4weeks} (µg・h/mL)	第 6 サイクル第 1 日目の C _{trough} (µg/mL)
EFC12522 試験	静脈内	281	122,000 (31.2)	282 (38.1)
IIT17756 試験	皮下	65	167,000 (39.0)	599 (32.7)
IIT17041 試験	静脈内	28	178,000 (30.1)	412 (19.1)
	皮下	24	196,000 (34.2)	612 (40.6)

平均値 (変動係数%)

また、PPK 解析 (6.2.3 参照) により推定された、Isa-IV/Pd 投与、Isa-IV/Cd 投与及び Isa-IV/BLd 投与並びに Isa-SC/Pd 投与、Isa-SC/Cd 投与及び Isa-SC/BLd 投与における血漿中 Isa 濃度推移は図 1 のとおりであった。

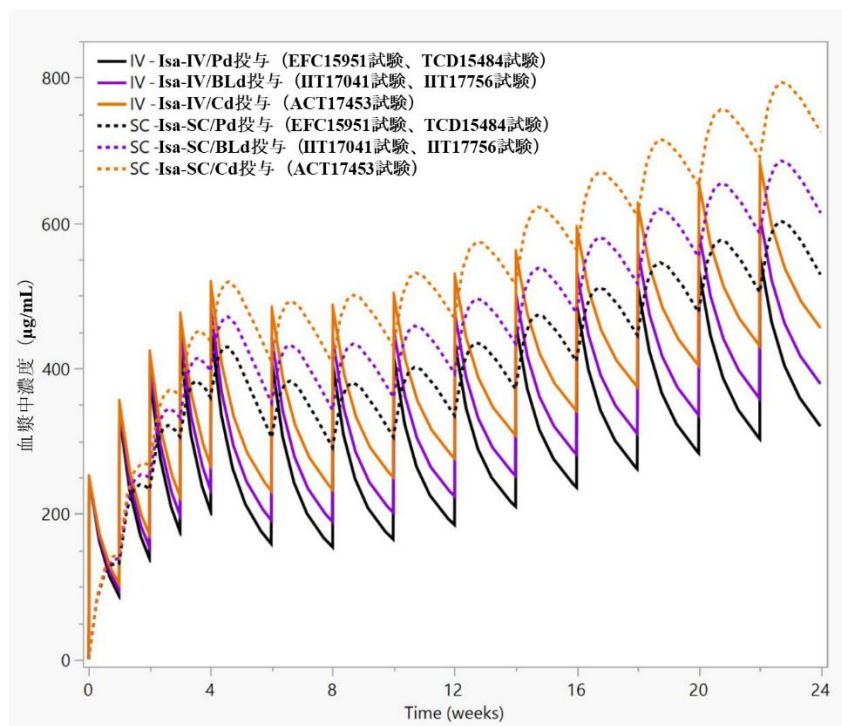


図 1 Isa-IV/Pd 投与、Isa-IV/Cd 投与及び Isa-IV/BLd 投与並びに Isa-SC/Pd 投与、Isa-SC/Cd 投与及び Isa-SC/BLd 投与における血漿中 Isa 濃度推移 (推定値)

機構は、申請者の説明を了承した。なお、Isa-IV と Isa-SC との間における Isa の PK の差異を踏まえた Isa-SC の有効性及び安全性については、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項に記載する。

6.R.2 免疫原性について

申請者は、Isa-IV において、抗 Isa 抗体及び抗 Isa 中和抗体陽性の患者では Isa の曝露量が低下する傾向が認められたものの、有効性及び安全性への影響は示唆されていないと考える旨を説明している (令和 7 年 1 月 9 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)。

機構は、Isa-SC において、抗 Isa 抗体が Isa の PK、有効性及び安全性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。

Isa-SC 投与時における抗 Isa 抗体の発現状況は、国際共同第 I b 相試験（TCD15484 試験）、国際共同第 III 相試験（EFC15951 試験）及び国際共同第 II 相試験（ACT17453 試験）、海外第 II 相試験（IIT17756 試験）及び海外第 III 相試験（IIT17041 試験）で検討された。Isa-SC 1,400 mg が投与され、抗 Isa 抗体及び抗 Isa 中和抗体が評価された患者において、31/447 例（6.9%）¹⁵⁾ に抗 Isa 抗体が、4/447 例（0.9%）¹⁶⁾ に抗 Isa 中和抗体が検出された。

上記の臨床試験において、Isa-SC 1,400 mg が投与され、抗 Isa 抗体及び抗 Isa 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 Isa 抗体が陽性及び陰性の患者並びに抗 Isa 中和抗体が陽性の患者における血漿中 Isa 濃度は表 12 のとおりであった。

表 12 抗 Isa 抗体陰性例及び陽性例並びに抗 Isa 中和抗体陽性例における血漿中 Isa 濃度

臨床試験*1	投与日*2	抗 Isa 抗体陰性例		抗 Isa 抗体陽性例		抗 Isa 中和抗体陽性例	
		例数	投与前濃度 (µg/mL)	例数	投与前濃度 (µg/mL)	例数	投与前濃度 (µg/mL)
TCD15484 試験 コホート 2a 及び 3	第 1 サイクル第 15 日目	22	247±97.5	3	132±12.0	0	—
	第 2 サイクル第 1 日目	20	339±148	1	391	0	—
	第 4 サイクル第 1 日目	21	373±128	1	217	0	—
	第 5 サイクル第 1 日目	22	411±166	1	204	0	—
EFC15951 試験 Isa-SC/Pd 群	第 1 サイクル第 15 日目	171	250±118	10	233±91.0	1	253
	第 2 サイクル第 1 日目	145	408±211	1	180	0	—
	第 7 サイクル第 1 日目	120	525±340	1	359	0	—
ACT17453 試験	第 1 サイクル第 15 日目	20*3	250±75.7	1	117	0	—
	第 3 サイクル第 1 日目	24*4	506±176	1	938	0	—
	第 7 サイクル第 1 日目	2*5	823、1,530	1	206	0	—
IIT17756 試験	第 1 サイクル第 15 日目	41	263±89.4	9	180±99.7	1	21.3
	第 2 サイクル第 1 日目	43	351±134	1	270	0	—

平均値±標準偏差（1又は2例の場合は個別値）、—：算出せず、*1：IIT17041 試験における抗 Isa 抗体陽性例及び抗 Isa 中和抗体陽性例の PK データは得られていない、*2：上記の投与日以外で抗 Isa 抗体陽性例及び抗 Isa 中和抗体陽性例の PK データは得られていない、*3：パート 2（コホート 3）の OBDS 投与開始群、*4：パート 2（コホート 3）の手動投与開始群、*5：パート 1 コホート 2

抗 Isa 抗体及び抗 Isa 中和抗体が陽性の一部の患者において Isa の曝露量が低下する時点が認められたものの、下記の点を踏まえると、当該曝露量の低下が Isa の有効性及び安全性に及ぼす影響は限定的であると考えられる。

- 多くの患者（28/31 例）で抗 Isa 抗体の発現は一過性¹⁷⁾であり¹⁸⁾、抗 Isa 抗体陽性期間が 16 週間以上持続した患者はいなかったこと
- EFC15951 試験の Isa-SC/Pd 群における抗 Isa 抗体発現有無別の有効性に明確な差異は認められなかったこと¹⁹⁾

¹⁵⁾ TCD15484 試験のコホート 2a 及び 3：3/32 例（9.4%）、EFC15951 試験の Isa-SC/Pd 群：11/255 例（4.3%）、ACT17453 試験：3/72 例（4.2%）、IIT17756 試験：10/65 例（15.4%）、IIT17041 試験：4/23 例（17.4%）

¹⁶⁾ TCD15484 試験のコホート 2a 及び 3：0/32 例（0%）、EFC15951 試験の Isa-SC/Pd 群：2/255 例（0.8%）、ACT17453 試験：0/72 例（0%）、IIT17756 試験：2/65 例（3.1%）、IIT17041 試験：0/23 例（0%）

¹⁷⁾ 抗 Isa 抗体陽性期間が 16 週間未満であり、かつ最後の測定時点が陰性

¹⁸⁾ 抗 Isa 抗体陽性例（31 例）における抗 Isa 抗体の発現期間の中央値（最小値，最大値）は 2.29（2.1，15.6）週であった（各患者の測定において、最初に抗 Isa 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）。

¹⁹⁾ EFC15951 試験の Isa-SC/Pd 群における奏効率（%）は、抗 Isa 抗体陰性例で 72.5（177/244 例）、抗 Isa 抗体陽性例で 90.9（10/11 例）、抗 Isa 中和抗体陽性例で 50.0（1/2 例）であった。

- EFC15951 試験の Isa-SC/Pd 群における抗 Isa 抗体発現有無別の安全性についても明確な差異は認められず²⁰⁾、抗 Isa 抗体陽性例でアナフィラキシーに関連する有害事象も認められなかったこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本申請において提出された臨床試験成績において、抗 Isa 抗体陽性例は限られており、抗 Isa 抗体の発現が Isa の PK に及ぼす影響について結論付けることは困難であるものの、Isa-IV において、抗 Isa 抗体の発現に伴う Isa の曝露量の低下が認められたこと（「令和 7 年 1 月 9 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）等を考慮すると、抗 Isa 抗体が Isa-SC 投与時の Isa の PK に影響を及ぼす可能性があることから、Isa-IV と同様に、抗 Isa 抗体発現による Isa-SC の有効性及び安全性に関する情報について情報収集し、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ると判断した。

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 13 に示す試験が提出された。

²⁰⁾ EFC15951 試験の Isa-SC/Pd 群における①全 Grade の有害事象、②Grade 3 以上の有害事象、③すべての治験薬の投与中止に至った有害事象、④重篤な有害事象の発現割合は、抗 Isa 抗体陰性例、抗 Isa 抗体陽性例及び抗 Isa 中和抗体陽性例でそれぞれ①97.1% (237/244 例)、90.9% (10/11 例) 及び 100% (2/2 例)、②82.4% (201/244 例)、54.5% (6/11 例) 及び 50.0% (1/2 例)、③7.0% (17/244 例)、0% (0/11 例) 及び 0% (0/2 例)、④51.6% (126/244 例)、45.5% (5/11 例) 及び 100% (2/2 例) であった。なお、抗 Isa 抗体陽性期間中に過敏症に関連する有害事象を発現した症例は薬疹 (Grade 1) 1 例であり、抗 Isa 中和抗体陽性期間中に過敏症に関連する有害事象を発現した症例は認められなかった。

表 13 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 (jRCT 番 号等)	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	TCD15484 試験 (jRCT2031 210049)	I b	再発又は 難治性の MM 患者	コホート 1a : 12 コホート 1b 及 び 2b : 12 コホート 2a : 10 コホート 3 : 22	<用量漸増パート> コホート 1a : 1 サイクルを 28 日間として、Pd*¹ との併用で、Isa-SC 1,000 mg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で注入ポンプを用いて皮下投与 コホート 1b 及び 2b : 1 サイクルを 28 日間として、Pd*¹ との併用で、Isa-IV 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 コホート 2a : 1 サイクルを 28 日間として、Pd*¹ との併用で、Isa-SC 1,400 mg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で注入ポンプを用いて皮下投与 <用量拡大パート> コホート 3 : 1 サイクルを 28 日間として、Pd*¹ との併用で、Isa-SC 1,400 mg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で OBDS を用いて皮下投与	PK 安全性 有効性
		ACT17453 試験 (jRCT2031 220739)	II	再発又は 難治性の MM 患者	<パート 1> コホート 1 : 4 コホート 2 : 4 <パート 2> コホート 3 : ①42 ②24	コホート 1 及び 2 : 1 サイクルを 28 日間として、Cd*² との併用で、Isa-SC 1,400 mg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で手動にて皮下投与 コホート 3 : 1 サイクルを 28 日間として、Cd*² との併用で、Isa-SC 1,400 mg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で、第 1～3 サイクルは①手動及び②OBDS で、第 4～6 サイクルは①OBDS 及び②手動で、第 7 サイクル以降は手動又は OBDS のうち患者が希望した方法で皮下投与	有効性 安全性 PK
		EFC15951 試験 (jRCT2031 220425)	III	再発又は 難治性の MM 患者	531 ①263 ②268	1 サイクルを 28 日間として、Pd* ¹ との併用で、①Isa-SC 1,400 mg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で OBDS を用いて皮下投与、又は②Isa-IV 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
参考	海外	IIT17756 試験 (NCT0588 9221)	II	ASCT の 適応とな らない未 治療の MM 患者	74	1 サイクルを 28 日間として、BLd* ³ との併用で、Isa-SC 1,400 mg を第 1 サイクルは QW、第 2～12 サイクル以降は Q2W で OBDS を用いて皮下投与。第 13 サイクル以降は、LEN* ⁴ との併用で Isa-SC 1,400 mg を Q4W で OBDS を用いて皮下投与	有効性 安全性 PK
		IIT17041 試験 (NCT0580 4032)	III	ASCT の 適応とな る未治療 の MM 患者	142 ①69 ②73	1 サイクルを 42 日間として、BLd* ⁵ との併用で、①Isa-IV 10 mg/kg を第 1 サイクルは第 1、8、15、22 及び 29 日目に、第 2～3 サイクルは Q2W で静脈内投与、又は②Isa-SC 1,400 mg を第 1 サイクルは第 1、8、15、22 及び 29 日目に、第 2～3 サイクルは Q2W で OBDS を用いて皮下投与	有効性 安全性 PK

*1 : POM4 mg を各サイクルの第 1～21 日目に QD で経口投与、DEX 40 mg (75 歳以上の場合は 20 mg) を各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に経口投与、*2 : CFZ 20 mg/m² を第 1 サイクルの第 1 及び 2 日目に、CFZ 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、*3 : BOR 1.3 mg/m² を第 1 サイクルの第 1、4、8 及び 11 日目並びに第 2～12 サイクルの第 1、8 及び 15 日目に皮下投与、LEN 25 mg を第 1～12 サイクルの第 1～21 日目に QD で経口投与、DEX 20 mg を第 1 サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目並びに第 2～12 サイクルの第 1、8 及び 15 日目に経口又は静脈内投与、*4 : LEN 25 mg を各サイクルの第 1～21 日目に QD で経口投与、*5 : BOR 1.3 mg/m² を第 1～3 サイクルの第 1、4、8、11、22、25、29 及び 32 日目に皮下投与、LEN 25 mg を第 1～3 サイクルの第 1～14 及び 22～35 日目に QD で経口投与、DEX 20 mg を第 1～3 サイクルの第 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

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、また、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 I b 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : TCD15484 試験<2019 年 8 月～2024 年 3 月>)

再発又は難治性の MM 患者²¹⁾ (目標症例数 コホート 1a : 8 例、コホート 1b : 4 例、コホート 2a : 8 例、コホート 2b : 4 例、コホート 3 : 22 例) を対象に、Isa-SC/Pd 投与の安全性等を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験²²⁾ が、本邦を含む 6 の国又は地域、14 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、Pd¹⁾ との併用で、用量漸増パート (コホート 1 及び 2) 及び用量拡大パート (コホート 3) のコホート別に Isa の以下の用量を、第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、投与を継続することとされた。

<コホート 1a>

Isa-SC 1,000 mg を、注入ポンプを用いて 0.8 mL/min の速度で皮下投与

<コホート 1b 及び 2b>

Isa-IV 10 mg/kg を静脈内投与

<コホート 2a>

Isa-SC 1,400 mg を、注入ポンプを用いて 0.8 mL/min の速度で皮下投与

<コホート 3>

Isa-SC 1,400 mg を、OBDS²⁾ を用いて皮下投与

本試験に登録された 56 例 (コホート 1a : 12 例、コホート 1b : 6 例、コホート 2a : 10 例、コホート 2b : 6 例、コホート 3 : 22 例) 全例に治験薬が投与され、安全性及び有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は、コホート 3 : 3 例)。うち、コホート 1a に登録された 8 例及びコホート 2a に登録された 7 例²³⁾ が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた第 1 サイクルにおいて、DLT はコホート 1a で 1/8 例 (Grade 4 の好中球減少症) 及びコホート 2a で 1/7 例 (Grade 3 の肺炎) に認められたが、いずれも治験薬の休薬等により回復した。また、好中球減少症と肺炎は、Isa-IV で特に注意が必要とされている既知の事象であったことから、Isa-SC 1,400 mg の皮下投与は忍容可能と判断された。

²¹⁾ LEN 及び PI を含む 2 レジメン以上の前治療歴を有する患者が対象とされた。

²²⁾ コホート 1 及び 2 において、Isa-IV 投与群又は Isa-SC 投与群に無作為化された。なお、層別因子を用いない無作為化が行われた。

²³⁾ 8 例中 2 例に DLT が発現した場合には、当該コホートへの患者組入れを中止し、用量の増量も行わない旨が治験実施計画書に規定されていたが、コホート 2a に登録された 10 例のうち DLT 評価が可能であった 7 例中 1 例に DLT が認められたことから、仮に 8 例目を組み入れて当該症例で DLT が発現したとしても、増量中止の基準に該当するのみであり、新たな情報は得られないと判断され、8 例目を組み入れずに、1,400 mg の用量で試験が継続された。なお、コホート 2a に登録された 10 例のうち 3 例は、それぞれ、第 1 サイクルの Isa-SC 及び POM が予定投与量未満、第 1 サイクルの POM が予定投与量未満、第 1 サイクルの Isa-SC が予定投与量未満かつ第 1 サイクルの途中で PD により治験薬が投与中止されたため、DLT の評価対象から除外された。

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、コホート 1a、1b、2a 及び 2b では認められず、コホート 3 で 3/22 例（13.6%）に認められた。死因は、疾患進行、リステリア菌性髄膜炎及び心肺停止各 1 例であり、死亡に至った有害事象のうち、リステリア菌性髄膜炎は治験薬との因果関係が否定されなかった（うち、日本人患者における死亡は 1 例認められ、死因はリステリア菌性髄膜炎であり、治験薬との因果関係が否定されなかった）。

7.1.1.2 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：ACT17453 試験＜2023 年 4 月～実施中〔データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日〕＞）

再発又は難治性の MM 患者²⁴⁾（目標症例数 コホート 1 及び 2：各コホート 4～6 例、コホート 3：56 例（手動投与開始群 42 例、OBDS 投与開始群 14 例）²⁵⁾）を対象に、Isa-SC/Cd 投与の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験²⁶⁾が、本邦を含む 6 の国又は地域、15 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、Cd³⁾ との併用で、パート 1（コホート 1 及び 2）及びパート 2（コホート 3）のコホート別に Isa-SC の以下の用量を、第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、投与を継続することとされた。

＜コホート 1＞

Isa-SC 1,400 mg を、第 1 サイクルの第 1 日目は目標 8 分（範囲 7～9 分）で、第 1 サイクルの第 8 日目以降は目標 6 分（範囲 5～7 分）で手動で皮下投与。第 7 サイクル以降は OBDS で投与することも可能とされた。

＜コホート 2＞

Isa-SC 1,400 mg を、目標 6 分（範囲 5～7 分）で手動で皮下投与。第 7 サイクル以降は OBDS で投与することも可能とされた。

＜コホート 3＞

- 手動投与開始群：Isa-SC 1,400 mg を、第 1～3 サイクルは目標 6 分（範囲 5～7 分）で手動で皮下投与し、第 4～6 サイクルは OBDS を用いて皮下投与。第 7 サイクル以降は、手動又は OBDS のうち患者が希望した方法で皮下投与
- OBDS 投与開始群：Isa-SC 1,400 mg を、第 1～3 サイクルは OBDS を用いて皮下投与し、第 4～6 サイクルは目標 6 分（範囲 5～7 分）で手動で皮下投与。第 7 サイクル以降は、手動又は OBDS のうち患者が希望した方法で皮下投与

²⁴⁾ 1～3 レジメンの前治療歴を有する患者が対象とされた。

²⁵⁾ 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（EFC15246 試験）（Lancet 2021; 397: 2361-71）における Isa-IV/Cd 群の奏効率（86.6%）を参考に、期待奏効率を 85%、再発又は難治性の MM 患者を対象に Isa-IV と DEX の併用投与における奏効率（%）（43.6 [95%CI：30.3, 57.7]）の 95%CI の上限値を参考に、対象患者における最低限の臨床的有効性を示す値として閾値奏効率を 65%と設定し、正確な二項検定において有意水準（両側）0.05 の下で検出力 95%以上を満たす例数として、64 例が算出された。

²⁶⁾ コホート 3 において、Isa-SC の手動投与開始群又は OBDS 投与開始群に無作為化された。なお、層別因子を用いないブロック法による無作為化が行われた。

本試験に登録されたパート 1：8 例（コホート 1：4 例、コホート 2：4 例）及びパート 2（コホート 3）：66 例（手動投与開始群：42 例、OBDS 投与開始群：24 例²⁷⁾）全例に Isa-SC が投与され、安全性及び有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は、パート 2（コホート 3）の手動投与開始群 1 例及び OBDS 投与開始群 1 例）。

有効性について、主要評価項目とされた IMWG 基準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づく IRC 判定による奏効率は、表 14 のとおりであった。

表 14 最良総合効果及び奏効率（有効性解析対象、IRC 判定、2024 年 11 月 8 日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)
	74 例
sCR	4 (5.4)
CR	12 (16.2)
VGPR	30 (40.5)
PR	13 (17.6)
MR	1 (1.4)
SD	11 (14.9)
PD	3 (4.1)
unconfirmed PD* ¹	0
NE	0
奏効 (PR 以上)	59
(奏効率 [95%CI] * ² (%))	(79.7 [68.8, 88.2])

*1：2 回の連続した評価のうち、1 回のみ PD と評価された患者、*2：Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与期間中から投与終了 30 日以内の死亡は、コホート 1 及び 2 では認められず、コホート 3 の手動投与開始群で 3/42 例 (7.1%)、OBDS 投与開始群で 1/24 例 (4.2%) に認められた（日本人患者の死亡は認められなかった）。死因は手動投与開始群で急性呼吸窮迫症候群、髄膜炎及びその他²⁸⁾ 各 1 例、OBDS 投与開始群で急性肺水腫 1 例であり、死因がその他の症例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.1.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：EFC15951 試験＜2022 年 7 月～実施中〔データカットオフ日：2024 年 11 月 6 日〕＞）

再発又は難治性の MM 患者²⁹⁾（目標症例数 534 例³⁰⁾、各群 267 例）を対象に、Isa-SC/Pd 投与と Isa-IV/Pd 投与の有効性、安全性及び PK を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 21 の国又は地域、120 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、Pd¹⁾ との併用で、Isa-SC/Pd 群では、Isa-SC 1,400 mg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で OBDS を用いて皮下投与、Isa-IV/Pd 群では、Isa-IV 10

²⁷⁾ パート 2（コホート 3）では、56 例の患者を手動投与開始群 42 例、OBDS 投与開始群 14 例に無作為化後、PK 評価の要件を満たすために、OBDS 投与開始群に 10 例が追加された。

²⁸⁾ 67 歳の女性、第 5 サイクルの第 2 日目（136 日目）に治験薬が最終投与され、136 日目に死亡したが、詳細な情報は提供されず、死因及び治験薬との因果関係は不明であった。

²⁹⁾ LEN 及び PI を含む 1 レジメン以上の前治療歴を有する患者が対象とされた。

³⁰⁾ 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（EFC14335 試験）（Lancet 2019; 394: 2096-107）における Isa-IV/Pd 群に対する Pd 群の奏効率比の 95%CI の上限値（0.7463）の保持率 40%として対数スケールで算出後、線形スケールに変換して算出した非劣性マージンを 0.839 とし、Isa-IV/Pd 群の奏効率を 60.4%、Isa-IV/Pd 群に対する Isa-SC/Pd 群の真の奏効率を 1.02 であると仮定し、有意水準（片側）0.025 とした場合に検出力 80%を満たす例数として、534 例が算出された。

mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、投与を継続することとされた³¹⁾。

本試験に登録され、無作為化³²⁾された 531 例 (Isa-SC/Pd 群 263 例、Isa-IV/Pd 群 268 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-SC/Pd 群 12 例、Isa-IV/Pd 群 10 例)。ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 4 例 (Isa-IV/Pd 群 4 例) を除く 527 例 (Isa-SC/Pd 群 263 例、Isa-IV/Pd 群 264 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は Isa-SC/Pd 群 12 例、Isa-IV/Pd 群 10 例)。なお、Isa の第 6 サイクル第 1 日目の C_{trough} の解析対象³³⁾ は、Isa-SC/Pd 群 121 例、Isa-IV/Pd 群 121 例 (うち、日本人患者は Isa-SC/Pd 群 2 例、Isa-IV/Pd 群 6 例) とされた。

本試験の主要評価項目は、IMWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率及び Isa の第 6 サイクル第 1 日目の C_{trough} とされた。本試験では、①奏効率について、Isa-IV/Pd 群に対する Isa-SC/Pd 群の奏効率比の 95%CI の下限値が非劣性マージンとされた 0.839 を上回り、かつ②第 6 サイクル第 1 日目の C_{trough} について、Isa-IV/Pd 群に対する Isa-SC/Pd 群の幾何平均値の比の 90%CI の下限値が非劣性マージンとされた 0.80 を上回った場合に、Isa-IV/Pd 群に対する Isa-SC/Pd 群の非劣性が検証されたとすることとされた³⁴⁾。なお、主要解析は、EFC15951 試験に組み入れられた最終患者の無作為化から約 6 カ月後の時点に実施することとされた。

有効性について、主要評価項目の一つとされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率は、表 15 のとおりであった。また、もう一つの主要評価項目とされた Isa-SC/Pd 群及び Isa-IV/Pd 群の Isa の第 6 サイクル第 1 日目の C_{trough} (平均値±標準偏差) はそれぞれ 499 ± 259 及び 340 ± 169 $\mu\text{g/mL}$ であり、幾何平均値の比 [90%CI] は 1.532 [1.316, 1.784] であった。以上の結果より、Isa-IV/Pd 群に対する Isa-SC/Pd 群の非劣性が検証された。

³¹⁾ Isa-SC/Pd 群では、第 6 サイクル以降の第 15 日目の投与は、医療従事者による在宅投与をすることが可能とされた。

³²⁾ 病型 (IgG 型、非 IgG 型)、体重 (65 kg 以下、65 kg 超 85 kg 以下、85 kg 超) 及び前治療歴のライン数 (1~2、3 以上) が層別因子とされた。

³³⁾ 第 5 サイクル第 15 日目までに、予定されていた 12 回の Isa 投与のうち、少なくとも 11 回 Isa が投与され (第 1 サイクルにおける 1 回の休薬のみ許容)、かつ、第 6 サイクル第 1 日目の投与の 4 時間前から投与前までに PK 評価用検体が採取できた患者

³⁴⁾ 非劣性マージンの設定根拠については 7.R.2.1 参照

表 15 最良総合効果及び奏効率の結果
(ITT 集団、IRC 判定、2024 年 11 月 6 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	Isa-SC/Pd 群 263 例	Isa-IV/Pd 群 268 例
sCR	11 (4.2)	12 (4.5)
CR	36 (13.7)	43 (16.0)
VGPR	75 (28.5)	68 (25.4)
PR	65 (24.7)	66 (24.6)
MR	13 (4.9)	10 (3.7)
SD	50 (19.0)	46 (17.2)
PD	3 (1.1)	6 (2.2)
non-PD ^{*1}	0	1 (0.4)
unconfirmed PD ^{*2}	1 (0.4)	1 (0.4)
NE	9 (3.4)	15 (5.6)
奏効 (PR 以上)	187	189
(奏効率 [95%CI ^{*3}] (%))	(71.1 [65.2, 76.5])	(70.5 [64.7, 75.9])
奏効率の比 [95%CI ^{*4}]	1.008 [0.903, 1.126]	
p 値 (非劣性) ^{*5}	0.0006	

*1: スクリーニング時に測定可能病変を有していたものの、第 1 サイクル 1 日目に有効性に関する臨床検査 (血清中 M タンパク濃度、尿中 M タンパク濃度又は血清 FLC 濃度及び血清 FLC 比) で適格基準以下となり、効果が CR 及び PD のいずれにも該当しない患者、*2: 2 回の連続した評価のうち、1 回のみ PD と評価された患者、*3: Clopper-Pearson 法、*4: Farrington-Manning 法、*5: Farrington-Manning 法により算出、有意水準片側 0.025

安全性について、治験薬投与期間中から投与終了 30 日以内の死亡は、Isa-SC/Pd 群で 18/263 例 (6.8%)、Isa-IV/Pd 群で 19/264 例 (7.2%) に認められ、死因は、Isa-SC/Pd 群で疾患進行 5 例、肺炎 3 例、死亡 2 例³⁵⁾、COVID-19、突然死³⁶⁾、敗血症、敗血症性ショック、ブドウ球菌性敗血症、下気道感染、出血性卒中及び肺炎/敗血症各 1 例、Isa-IV/Pd 群で疾患進行 6 例、肺炎 4 例、死亡 2 例³⁷⁾、劇症肝炎、敗血症性ショック、腎不全、丹毒、敗血症、肺炎球菌性肺炎及び食道潰瘍出血/上部消化管出血各 1 例であった。死亡に至った有害事象のうち、Isa-SC/Pd 群の敗血症性ショック、ブドウ球菌性敗血症及び死亡各 1 例、Isa-IV/Pd 群の肺炎 2 例、劇症肝炎及び丹毒各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

上記のうち、日本人患者における死亡は Isa-SC/Pd 群で 1 例に認められ、死因は敗血症性ショックで治験薬との因果関係が否定されなかった。

³⁵⁾ 1 例目: 61 歳の男性、第 6 サイクルの第 7 日目から感冒症状が認められ、第 6 サイクルの第 8 日目に治験薬が最終投与された。第 6 サイクルの第 11 日目に意識消失し、救急搬送されたが、死亡した。死因は不明であり、治験薬との因果関係は否定された。2 例目: 61 歳の女性、第 1 サイクルの第 18 日目に治験薬が最終投与された。同日、Grade 4 かつ重篤な肺炎と診断され、入院加療を行い、第 1 サイクルの第 24 日目に退院したが、第 28 日目に呼吸停止し、死亡した。死因は不明であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

³⁶⁾ 81 歳の男性、第 6 サイクルの第 23 日目に治験薬が最終投与された。第 6 サイクルの第 26 日目に自宅で突然死し、死因は不明であった。治験薬との因果関係は否定された。

³⁷⁾ 1 例目: 61 歳の男性、第 2 サイクルの第 22 日目に治験薬が最終投与された。第 2 サイクルの第 24 日目から感冒が認められ、第 26 日目に自宅で死亡した。死因は不明であり、治験薬との因果関係は否定された。2 例目: 61 歳の男性、第 5 サイクルの第 1 日目に Grade 3 の心房細動が認められ、入院加療を行い、第 6 日目に退院したが、第 6 サイクルの第 15 日目にも心房細動が認められた。第 7 サイクルの第 16 日目に治験薬が最終投与され、同日自宅で死亡しているのが発見された。死因は不明であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : IIT17756 試験<2023 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2025 年 1 月 13 日] >)

ASCT の適応とならない未治療の MM 患者を対象に、Isa-SC/BLd 投与³⁸⁾ の安全性、有効性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 23 施設で実施された。

本試験に登録された 74 例全例に Isa-SC が投与され、安全性及び有効性の解析対象とされた。

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 2/74 例 (2.7%) に認められた。死因は心筋梗塞及び心肺停止各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.1.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : IIT17041 試験<2023 年 4 月～実施中³⁹⁾ >)

ASCT の適応となる未治療の MM 患者を対象に、Isa-SC/BLd 投与と Isa-IV/BLd 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 44 施設で実施された。

本試験に登録され、最初に無作為化⁴⁰⁾ された 142 例 (Isa-SC/BLd 群 : 69 例、Isa-IV/BLd 群 : 73 例) が中間解析の安全性の解析対象とされた。

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、若しくは強化療法開始又は次治療開始のいずれか早い日までの死亡は、Isa-SC/BLd 群で 2/67 例 (3.0%)、Isa-IV/BLd 群で 1/71 例 (1.4%) に認められた。死因は Isa-SC/BLd 群で処置後肺塞栓症及び敗血症性ショック各 1 例、Isa-IV/BLd 群で肺塞栓症 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

申請者は、Isa-SC の開発方針について、以下のように説明している。

既承認の Isa-IV と比較して投与時間の短縮による患者及び医療従事者の負担の軽減等を目的として、Isa-SC を開発することとした (1.2 参照)。また、Isa-IV 10 mg/kg は、MM 患者に対して Pd との併用、Cd との併用及び BLd との併用において臨床的有用性が示されているが (「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」等参照)、国際共同第Ⅲ相試験 (EFC15951 試験) の計画当時 (2021 年)、NCCN ガイドライン (v.3.2022) 及び ESMO ガイドライン (Ann Oncol

³⁸⁾ Isa-SC/BLd 投与の併用薬の用法は、以下のとおり、ASCT の適応となる未治療の MM 患者に対する Isa-IV/BLd に係る承認時に提出された国際共同第Ⅲ相試験 (EFC12522 試験) における Isa-IV/BLd 投与の併用薬の用法 (「令和 7 年 1 月 9 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) と異なる。

- EFC12522 試験 (Isa-IV/BLd) : 寛解導入期は、1 サイクルを 42 日間とし、BOR 1.3 mg/m² を各サイクルの第 1、4、8、11、22、25、29 及び 32 日目に皮下投与、LEN 25 mg を各サイクルの第 1～14 日目及び第 22～35 日目に QD で経口投与、DEX 20 mg を各サイクルの第 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 (計 4 サイクル)。維持投与期は、1 サイクルを 28 日間とし、LEN 25 mg を各サイクルの第 1～21 日目に QD で経口投与、DEX 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。
- IIT17756 試験 (Isa-SC/BLd) : 1 サイクルを 28 日間として、BOR 1.3 mg/m² を第 1 サイクルの第 1、4、8 及び 11 日目並びに第 2～12 サイクルの第 1、8 及び 15 日目に皮下投与、LEN 25 mg を各サイクルの第 1～21 日目に QD で経口投与、DEX 20 mg を第 1 サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目並びに第 2～12 サイクルの第 1、8 及び 15 日目に経口又は静脈内投与。

³⁹⁾ 寛解導入期間 (3 サイクル) の終了日は被験者ごとに異なるため、正式なデータカットオフ日は適用されなかった。なお、本解析における最後の被験者の最終来院は 20██ 年 █ 月 █ 日であった。

⁴⁰⁾ R-ISS (J Clin Oncol 2015; 33: 2863-9) に基づく病期 (Stage I / II、Stage III、分類不能) 及び体重 (66 kg 未満、66 kg 以上 85 kg 以下、85 kg 超) が層別因子とされた。

2021; 32: 309-22) において、Isa-IV 10 mg/kg は、再発又は難治性の MM に対して Pd との併用投与が治療選択肢の一つとして推奨されていたことを踏まえ、Isa-SC の開発にあたっては、Pd との併用下で Isa-IV 10 mg/kg と Isa-SC 1,400 mg の PK、有効性及び安全性を比較することとした。また、下記の点等を踏まえ、EFC15951 試験において Isa-SC/Pd 投与時の有効性及び Isa の PK が Isa-IV/Pd 投与に劣らず、安全性が Isa-IV/Pd 投与と同様であることが示されることに加え、ACT17453 試験において Pd 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与 (Cd との併用) においても、Isa-SC 1,400 mg が Isa-IV 10 mg/kg と同様の有効性及び安全性が確認されれば、Isa-SC 1,400 mg は既承認の Isa-IV 10 mg/kg と同様の臨床的有用性が認められると考えた。

- Isa-IV と Pd 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与において、Isa の曝露量と有効性の評価項目 (奏効率、PFS 等) との間に関連が認められていると考えること (「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」等参照)
- Isa と併用する各抗悪性腫瘍剤との間での薬物動態学的相互作用は想定されないと考えること (7.R.6.1 参照)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は一定の理解が可能であり、Isa-SC 1,400 mg 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 患者を対象に Pd との併用下で Isa-SC 1,400 mg と Isa-IV 10 mg/kg の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験 (EFC15951 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。また、再発又は難治性の MM 患者を対象に Cd との併用下で Isa-SC 1,400 mg の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅱ相試験 (ACT17453 試験) の成績についても確認することとした。

なお、日本人患者における Isa-SC 投与の有効性及び安全性については、「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 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)、「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、EFC15951 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、MM 患者に対する Isa-SC 1,400 mg 投与の有効性は、Isa-IV 10 mg/kg 投与と同様に期待できると判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目について

申請者は、EFC15951 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。

下記の点を考慮すると、奏効率及び Isa の第 6 サイクル第 1 日目の C_{trough} に係る達成基準を同時に満たすことを条件として Isa-IV に対する Isa-SC 1,400 mg の非劣性を評価することにより、Isa-SC 1,400 mg の有効性を評価可能と考え、EFC15951 試験の主要評価項目を奏効率及び Isa の第 6 サイクル第 1 日目の C_{trough} と設定した。

- Isa-IV 10 mg/kg は、Pd 等との併用において MM に対して time to event に関する評価項目を指標として有効性が既に示されていること

- Isa-SC 1,400 mg における奏効率及び定常状態である Isa の第 6 サイクル第 1 日目の C_{trough} について Isa-IV 投与時と同程度の結果が得られれば、Isa-IV 10 mg/kg で確認されている time to event に関する有効性が Isa-SC 1,400 mg 投与時も期待できると考えること

なお、①奏効率及び②Isa の第 6 サイクル第 1 日目の C_{trough} に関する非劣性の判定基準については、下記の点等を考慮し、それぞれ Isa-IV/Pd 群に対する Isa-SC/Pd 群の①奏効率の比の 95%CI の下限値が 0.839 を上回ること、及び②第 6 サイクル第 1 日目の C_{trough} の幾何平均値の比の 90%CI の下限値が 0.80%を上回ることと設定した。

- 奏効率について、EFC15951 試験の症例数を 534 例とし、Isa-IV/Pd 群の奏効率が Isa-IV の初回承認時に提出された臨床試験（EFC14335 試験⁴¹⁾）の Isa-IV/Pd 群⁴²⁾ と同一の 60.4%と仮定した場合、非劣性マージン 0.839 で非劣性が示されるために必要な Isa-SC/Pd 群の最小の奏効率は 58.8%（Isa-IV/Pd 群と Isa-SC/Pd 群間の奏効率の差として 1.6%未満）であり、投与時間の短縮等の Isa-IV に対する Isa-SC の利便性等も考慮すると、非劣性マージン 0.839 を設定することは、臨床的に許容され则认为すること
- C_{trough} について、「生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号）」における生物学的同等性の判定基準は 90%CI が 0.8～1.25 とされていること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明について一定の理解は可能であるものの、EFC15951 試験は time to event に関する評価項目を指標として Isa-SC 1,400 mg と Isa-IV 10 mg/kg の有効性を比較した臨床試験ではないことを考慮し、Isa-SC 1,400 mg の有効性については、EFC15951 試験において副次評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS 及び OS の結果も踏まえて総合的に評価することが適切と判断した。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

申請者は、EFC15951 試験における有効性の評価結果について、以下のように説明している。

EFC15951 試験において、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率及び Isa の第 6 サイクル第 1 日目の C_{trough} について、Isa-IV/Pd 群に対する Isa-SC/Pd 群の非劣性が検証された（7.1.1.3 参照）。

また、PPS⁴³⁾（Isa-SC/Pd 群 260 例、Isa-IV/Pd 群 262 例）における奏効率は、Isa-SC/Pd 群 71.2%（185/260 例）、Isa-IV/Pd 群 71.8%（188/262 例）であり、ITT 集団と明確な差異は認められなかった。

なお、EFC15951 試験の前治療歴別の有効性について、前治療が①1 レジメンの患者と②2 レジメン以上の患者の奏効率 [95%CI] (%) の結果は、Isa-SC/Pd 群及び Isa-IV/Pd 群で①73.7 [62.3, 83.1]（56/76 例）及び 76.2 [65.7, 84.8]（64/84 例）、②70.1 [62.9, 76.5]（131/187 例）及び 67.9 [60.7, 74.6]（125/184

⁴¹⁾ LEN 及び PI を含む 2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象に、Isa-IV/Pd 群と Pd 群の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（「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）。

⁴²⁾ 1 サイクルを 28 日間とし、Pd（POM 4 mg を各サイクルの第 1～21 日目に QD で経口投与、及び DEX 40 mg（75 歳以上の患者には 20 mg）を各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に経口投与）との併用で、Isa-IV 10 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与することとされた。

⁴³⁾ ITT 集団から Isa-SC/Pd 群 3 例、Isa-IV/Pd 群 6 例（「適格基準を満たさない」Isa-SC/Pd 群 3 例、Isa-IV/Pd 群 3 例（以下同順）、「治験薬の未治療」0 例、4 例、「ベースラインに測定可能病変がない」0 例、1 例（重複あり））が除外された。

例)であった。異なる試験間の比較には限界があるが、上記②の結果について、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 患者を対象とした EFC14335 試験⁴¹⁾における既承認の Isa-IV/Pd 投与⁴²⁾の奏効率 (60.4 [95%CI : 52.2, 68.2] %) と比較して、明確な差異は認められなかった⁴⁴⁾。

副次評価項目とされた①IRC 判定による PFS⁴⁵⁾、⁴⁶⁾及び②OS⁴⁶⁾の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ①表 16 及び図 2 並びに②表 17 及び図 3 のとおりであった。

⁴⁴⁾ 試験薬投与開始から 6 カ月までの奏効率 [95%CI] (%) は、EFC14335 試験の前治療が 2 レジメン以上の患者集団では、Isa-SC/Cd 群で 65.2 [58.0, 72.0]、Isa-IV/Cd 群で 65.8 [58.4, 72.6]、EFC14335 試験の Isa-IV/Cd 群で 57.8 [49.6, 65.7] であった。

⁴⁵⁾ ランダム化日から IRC 判定による PD が最初に記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義された。PD は IMWG 基準に基づいて判定した。腫瘍評価は各サイクル第 1 日目に実施することとされた。なお、打ち切りについては以下のように設定された。

- ベースライン時点又はベースライン後の評価がない患者はランダム化日で打ち切り
- MM に対する新たな治療開始前に PD が認められておらず、カットオフ日前に死亡していない患者は、新たな治療開始前に実施された PD を示していない最後の評価日またはデータカットオフ日のいずれか早い方で打ち切り。
- PD が確認される前または死亡前に MM に対する新たな治療が開始された患者は、新たな治療開始前に実施された PD を示していない最後の評価日で打ち切り。
- 最後の評価から 9 週間以上経過後に死亡又は PD が認められた患者は、MM に対する新たな治療開始前に実施された PD を示していない最後の評価日で打ち切り。

⁴⁶⁾ (i) 主要評価項目の解析時点 (最終患者の無作為化後から 6 カ月後) に PFS 及び OS の中間解析、(ii) 最終患者の無作為化後から 15 カ月後に PFS の最終解析及び OS の中間解析、(iii) 30 カ月後に OS の最終解析を実施する計画とされ、本解析結果は (i) の解析結果である。

表 16 PFS の主要解析時点での解析結果 (ITT 集団、IRC 判定、2024 年 11 月 6 日データカットオフ)

	Isa-SC/Pd 群	Isa-IV/Pd 群
例数	263	268
死亡又は増悪数 (%)	84 (31.9)	84 (31.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	22.24 [19.22, NE]	NE [15.34, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.985 [0.726, 1.338]	

*1 : 病型 (IgG 型、非 IgG 型)、体重 (65 kg 以下、65 kg 超 85 kg 以下、85 kg 超) 及び前治療歴のライン数 (1~2、3 以上) 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

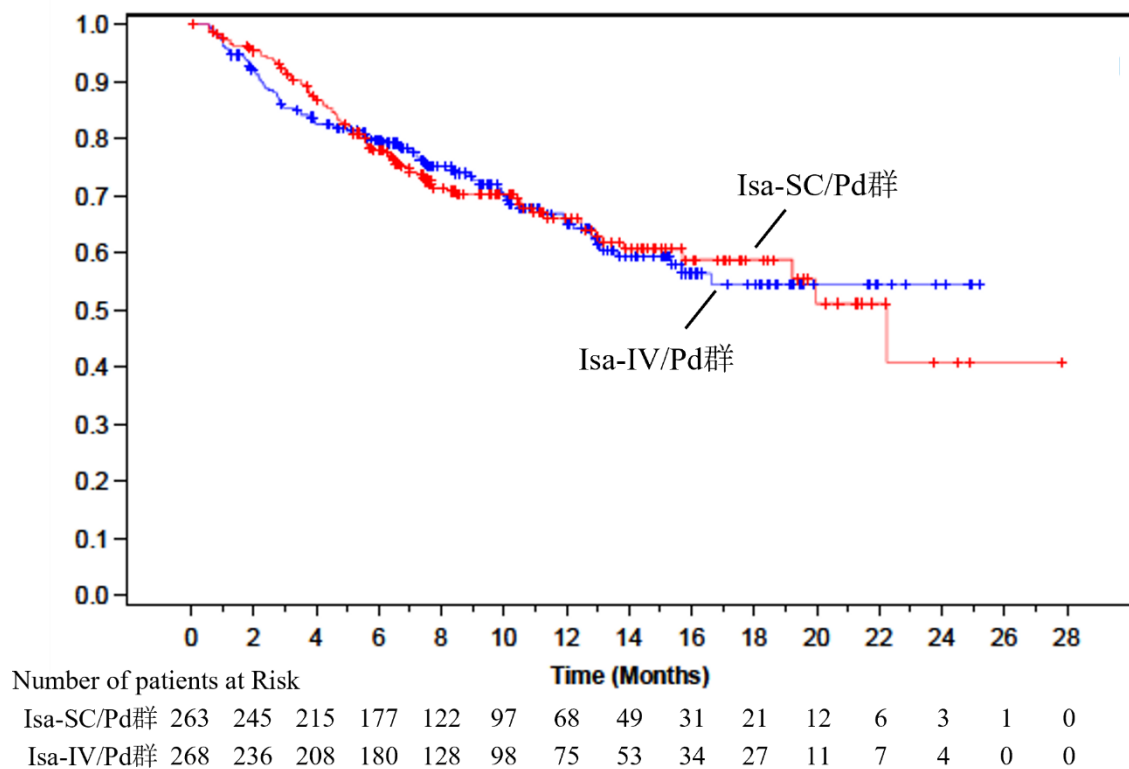


図 2 PFS の主要解析時点での Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、IRC 判定、2024 年 11 月 6 日データカットオフ)

表 17 OS の主要解析時点での解析結果 (ITT 集団、2024 年 11 月 6 日データカットオフ)

	Isa-SC/Pd 群	Isa-IV/Pd 群
例数	263	268
死亡数 (%)	50 (19.0)	49 (18.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.996 [0.670, 1.483]	

*1 : 病型 (IgG 型、非 IgG 型)、体重 (65 kg 以下、65 kg 超 85 kg 以下、85 kg 超) 及び前治療歴のライン数 (1~2、3 以上) 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

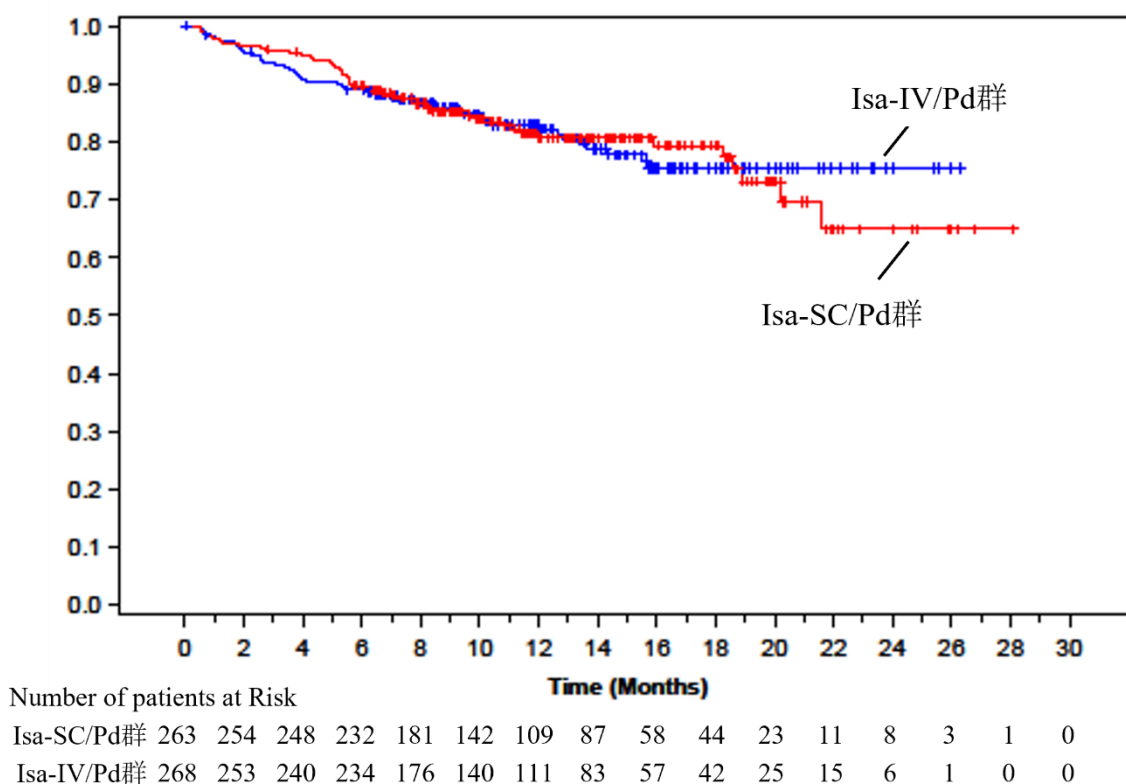


図3 OSの主要解析時点でのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2024年11月6日データカットオフ)

さらに、申請者は、EFC15951試験における日本人患者に対する有効性について、以下のように説明している。

日本人集団における、IMWG基準に基づくIRC判定による奏効率は、表18のとおりであった。また、①Isa-SC/Pd群及び②Isa-IV/Pd群のIsaの第6サイクル第1日目のC_{trough}はそれぞれ①611±272 µg/mL (6例) 並びに②303及び461 µg/mL⁴⁷⁾ (2例) であり、Isa-IV/Pd群と比較してIsa-SC/Pd群で高い傾向が認められた。

⁴⁷⁾ 個別値

表 18 最良総合効果及び奏効率の結果
(日本人患者、ITT 集団、IRC 判定、2024 年 11 月 6 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	Isa-SC/Pd 群 12 例	Isa-IV/Pd 群 10 例
sCR	1 (8.3)	1 (10.0)
CR	1 (8.3)	4 (40.0)
VGPR	4 (33.3)	1 (10.0)
PR	2 (16.7)	3 (30.0)
MR	1 (8.3)	0
SD	3 (25.0)	1 (10.0)
PD	0	0
non-PD* ¹	0	0
unconfirmed PD* ²	0	0
NE	0	0
奏効 (PR 以上)	8	9
(奏効率 [95%CI* ³] (%))	(66.7 [34.9, 90.1])	(90.0 [55.5, 99.8])
奏効率の比 [95%CI* ⁴]	0.741 [0.418, 1.232]	

*1: スクリーニング時に測定可能病変を有していたものの、第 1 サイクル 1 日目に有効性に関する臨床検査 (血清中 M タンパク濃度、尿中 M タンパク濃度又は血清 FLC 濃度及び血清 FLC 比) で適格基準以下となり、効果が CR 及び PD のいずれにも該当しない患者、*2: 2 回の連続した評価のうち、1 回のみ PD と評価された患者、*3: Clopper-Pearson 法、*4: Farrington-Manning 法

日本人集団における奏効率の結果について、全体集団と異なる傾向が認められたものの、下記の点等を考慮すると、日本人患者においても Isa-SC/Pd 投与の有効性は期待できると考える。

- EFC15951 試験の日本人集団の Isa-SC/Pd 群における奏効率 (66.7%) は、全体集団の Isa-SC/Pd 群及び Isa-IV/Pd 群の奏効率 (それぞれ 71.1%及び 70.5%) と同程度であり、Isa-IV の有効性に明確な国内外差が認められていないことを踏まえると、日本人集団で認められた差異が Isa-SC と Isa-IV との差ではなく、日本人集団の Isa-IV/Pd 群での奏効率が偶発的に高値を示したことに起因すると考えられること

また、申請者は、ACT17453 試験における有効性の評価結果について、以下のように説明している。

ACT17453 試験の Isa-SC/Cd 投与において、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 79.7 [68.8, 88.2] であり、95%CI の下限値は事前に設定された奏効率の閾値 (65%) を上回った (7.1.1.2 参照)。なお、異なる試験間の比較には限界があるが、ACT17453 試験の Isa-SC/Cd 投与と EFC15246 試験の Isa-IV/Cd 群との間で、患者背景に明確な差異はなく、ACT17453 試験における Isa-SC/Cd 投与の奏効率の結果は、EFC15246 試験⁴⁸⁾ における既承認の Isa-IV/Cd 投与⁴⁹⁾ の奏効率 (86.6 [95%CI: 80.7, 91.2] %) と比較して明確な差異は認められなかった⁵⁰⁾。また、ACT17453 試験に組み入れられた日本人患者 2 例において奏効⁵¹⁾ が認められた。

⁴⁸⁾ 1～3 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象に、Isa-IV/Cd 群と Cd 群の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験 (「令和 3 年 10 月 12 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)

⁴⁹⁾ 1 サイクルを 28 日間とし、Cd (CFZ を、第 1 サイクルの第 1 及び 2 日目に 20 mg/m²、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 56 mg/m² を静脈内投与、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) との併用で、Isa-IV 10 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与することとされた。

⁵⁰⁾ 各患者の治療薬投与開始から 6 カ月までの奏効率 [95%CI] (%) は、ACT17453 試験の Isa-SC/Cd 投与で 79.7 [68.78, 88.19]、EFC15246 試験の Isa-IV/Cd 群で 86.0 [80.08, 90.75] であった。

⁵¹⁾ IRC 判定に基づく最良総合効果は VGPR 及び PR 各 1 例であった。

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、MM 患者に対して、Isa-SC 1,400 mg 投与は既承認の Isa-IV 10 mg/kg 投与と同様の有効性が期待できると判断した。

- EFC15951 試験において、主要評価項目とされた IRC 判定による奏効率及び Isa の第 6 サイクル第 1 日目の C_{trough} について、事前に設定された非劣性の基準を満たしたこと
- EFC15951 試験において、副次評価項目とされた PFS 及び OS について、Isa-IV/Pd 群と Isa-SC/Pd 群との間で明確な差異は認められなかったこと
- 異なる試験間の比較であることから評価には限界があるものの、ACT17453 試験における Isa-SC/Cd 投与の奏効率は、EFC15246 試験における既承認の Isa-IV/Cd 投与の奏効率と比較して明確な差異は認められなかったこと
- EFC15951 試験及び ACT17453 試験における日本人患者数は限られており評価には限界があるものの、上記の申請者の説明に加え、以下の点等を考慮すると、日本人患者においても Isa-SC 1,400 mg 投与の有効性は期待できると考えること。
 - 日本人患者と外国人患者で Isa-SC 投与時の Isa の PK に明確な国内外差は認められなかったこと（6.2.5 参照）
 - MM の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと
 - Isa-IV 投与の既承認の効能・効果及び用法・用量において、有効性及び PK に明確な国内外差は認められていないこと（「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」等参照）

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、MM 患者に対する Isa-SC 投与時に特に注意を要する有害事象は、Isa-IV 投与の既承認の効能・効果に対する承認時等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」等参照）であると判断した。

また、機構は、Isa-SC 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関する十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、Isa-SC 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 Isa-SC 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、EFC15951 試験において認められた安全性情報を基に、Isa-SC 投与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。

EFC15951 試験における安全性の概要は、表 19 のとおりであった⁵²⁾。

⁵²⁾ 投与中断に至った有害事象は、治験薬の処置が「dose interrupted」に該当する事象を、投与延期・減量に至った有害事象は、治験薬の処置が「dose reduced」、「dose decreased」、「dose delayed」又は「dose delayed and reduced」に該当する事象を集計した。なお、いずれの試験でも Isa の減量は許容されていなかったものの、サイクル内の Isa の総投与量が少なくなる治験薬の処置は「dose reduced」、「dose decreased」又は「dose delayed and reduced」として収集された。

表 19 安全性の概要 (EFC15951 試験、2024 年 11 月 6 日データカットオフ)

	例数 (%)					
	全体集団		日本人集団		外国人集団	
	Isa-SC/Pd 群 263 例	Isa-IV/Pd 群 264 例	Isa-SC/Pd 群 12 例	Isa-IV/Pd 群 10 例	Isa-SC/Pd 群 251 例	Isa-IV/Pd 群 254 例
全有害事象	255 (97.0)	255 (96.6)	11 (91.7)	10 (100)	244 (97.2)	245 (96.5)
Grade 3 以上の有害事象	215 (81.7)	201 (76.1)	5 (41.7)	10 (100)	210 (83.7)	191 (75.2)
死亡に至った有害事象	20 (7.6)	23 (8.7)	1 (8.3)	0	19 (7.6)	23 (9.1)
重篤な有害事象	139 (52.9)	127 (48.1)	1 (8.3)	5 (50.0)	138 (55.0)	122 (48.0)
投与中止に至った有害事象*1	22 (8.4)	23 (8.7)	2 (16.7)	1 (10.0)	20 (8.0)	22 (8.7)
Isa	22 (8.4)	23 (8.7)	2 (16.7)	1 (10.0)	20 (8.0)	22 (8.7)
Isa 以外の治験薬	42 (16.0)	40 (15.2)	2 (16.7)	1 (10.0)	40 (15.9)	39 (15.4)
投与中断に至った有害事象*2	0	59 (22.3)	0	1 (10.0)	0	58 (22.8)
投与延期・減量に至った有害事象*2	232 (88.2)	226 (85.6)	7 (58.3)	10 (100)	225 (89.6)	216 (85.0)
Isa	196 (74.5)	194 (73.5)	5 (41.7)	9 (90.0)	191 (76.1)	185 (72.8)
Isa 以外の治験薬	230 (87.5)	225 (85.2)	7 (58.3)	10 (100)	223 (88.8)	215 (84.6)

*1：すべての治験薬の投与中止に至った有害事象、*2：Isa の投与中断に至った有害事象、*3：いずれかの治験薬の投与延期・減量に至った有害事象

EFC15951 試験において、Isa-SC/Pd 群で一定以上の発現が認められた有害事象は表 20 のとおりであった。なお、Isa-SC/Pd 群で発現割合が 10%以上の投与中断に至った有害事象は認められなかった。

表 20 Isa-SC/Pd 群で一定以上の発現が認められた有害事象*1 (EFC15951 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	Isa-SC/Pd 群 263 例	Isa-IV/Pd 群 264 例
全 Grade の有害事象		
好中球減少症	84 (31.9)	82 (31.1)
上気道感染	60 (22.8)	63 (23.9)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	83 (31.6)	82 (31.1)
好中球数減少	48 (18.3)	41 (15.5)
肺炎	39 (14.8)	41 (15.5)
血小板減少症	16 (6.1)	14 (5.3)
貧血	15 (5.7)	10 (3.8)
血小板数減少	14 (5.3)	15 (5.7)
死亡に至った有害事象		
疾患進行	4 (1.5)	6 (2.3)
肺炎	4 (1.5)	5 (1.9)
治験薬との因果関係が否定されなかった死亡に至った有害事象		
肺炎	0	3 (1.1)
重篤な有害事象		
肺炎	38 (14.4)	36 (13.6)
発熱性好中球減少症	9 (3.4)	5 (1.9)
治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象		
肺炎	22 (8.4)	24 (9.1)
発熱性好中球減少症	7 (2.7)	5 (1.9)
すべての治験薬の投与中止に至った有害事象		
肺炎	4 (1.5)	4 (1.5)
いずれかの治験薬の投与延期・減量に至った有害事象		
好中球減少症	84 (31.9)	81 (30.7)
好中球数減少	45 (17.1)	41 (15.5)
肺炎	39 (14.8)	43 (16.3)

*1：全有害事象は発現割合が 20%以上、Grade 3 以上の有害事象は発現割合が 5%以上、重篤な有害事象は発現割合が 3%以上、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は発現割合が 1%以上、いずれかの治験薬の投与延期・減量に至った有害事象は発現割合が 10%以上に認められた事象を記載した

申請者は、①Isa-SC と Isa-IV の安全性のプロファイルの差異、及び②Isa-SC の安全性の国内外差について、それぞれ以下のように説明している。

① Isa-SC と Isa-IV の安全性のプロファイルの差異

<Isa-SC/Pd 投与>

EFC15951 試験において、Isa-IV/Pd 群と比較して、Isa-SC/Pd 群で発現割合が 3%以上高かった有害事象は、表 21 のとおりであった。なお、Isa-IV/Pd 群と比較して、Isa-SC/Pd 群で発現割合が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象は認められなかった。

表 21 Isa-IV/Pd 群と比較して Isa-SC/Pd 群で発現割合が 3%以上高かった有害事象 (EFC15951 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	Isa-SC/Pd 群 263 例	Isa-IV/Pd 群 264 例
全 Grade の有害事象		
疲労	51 (19.4)	37 (14.0)
挫傷	9 (3.4)	1 (0.4)
注射部位反応	9 (3.4)	0
腹痛	15 (5.7)	6 (2.3)
投与延期・減量に至った有害事象		
疲労	22 (8.4)	8 (3.0)

EFC15951 試験において、Isa-IV/Pd 群と比較して、Isa-SC/Pd 群で発現割合が 3%以上低かった有害事象は、表 22 のとおりであった。なお、Isa-IV/Pd 群と比較して、Isa-SC/Pd 群で発現割合が 3%以上低かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び投与延期・減量に至った有害事象は認められなかった。

表 22 Isa-IV/Pd 群と比較して Isa-SC/Pd 群で発現割合が 3%以上低かった有害事象 (EFC15951 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	Isa-SC/Pd 群 263 例	Isa-IV/Pd 群 264 例
全 Grade の有害事象		
末梢性浮腫	22 (8.4)	31 (11.7)
筋痙縮	16 (6.1)	25 (9.5)
振戦	9 (3.4)	17 (6.4)
注入に伴う反応	5 (1.9)	66 (25.0)
投与中断に至った有害事象		
注入に伴う反応	0	58 (22.0)
投与延期・減量に至った有害事象		
COVID-19	22 (8.4)	35 (13.3)
振戦	1 (0.4)	10 (3.8)

<Isa-SC/Cd 投与>

再発又は難治性の MM 患者を対象とした ACT17453 試験の Isa-SC/Cd 投与及び国際共同第Ⅲ相試験 (EFC15246 試験⁴⁸⁾) の Isa-IV/Cd 群⁴⁹⁾ における安全性の概要は、表 23 のとおりであった。

表 23 ACT17453 試験の Isa-SC/Cd 投与及び EFC15246 試験の Isa-IV/Cd 群の安全性の概要*

	例数 (%)	
	ACT17453 試験	EFC15246 試験
	Isa-SC/Cd 投与 74 例	Isa-IV/Cd 投与 177 例
全有害事象	69 (93.2)	169 (95.5)
Grade 3 以上の有害事象	32 (43.2)	95 (53.7)
死亡に至った有害事象	3 (4.1)	4 (2.3)
重篤な有害事象	23 (31.1)	62 (35.0)
投与中止に至った有害事象*2	5 (6.8)	10 (5.6)
Isa	5 (6.8)	11 (6.2)
Isa 以外の治験薬	11 (14.9)	27 (15.3)
投与中断に至った有害事象*3	0	58 (32.8)
Isa	0	56 (31.6)
Isa 以外の治験薬	0	5 (2.8)
投与延期・減量に至った有害事象*4	54 (73.0)	116 (65.5)
Isa	45 (60.8)	85 (48.0)
Isa 以外の治験薬	54 (73.0)	116 (65.5)

*1：いずれの試験も治験薬投与開始から 6 カ月後までの事象を集計した、*2：すべての治験薬の投与中止に至った有害事象、*3：いずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象、*4：いずれかの治験薬の投与延期・減量に至った有害事象

EFC15246 試験の Isa-IV/Cd 群と比較して、ACT17453 試験の Isa-SC/Cd 投与で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、表 24 のとおりであった。なお、Isa-IV/Cd 投与と比較して、Isa-SC/Cd 投与で発現割合が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象は認められなかった。

表 24 Isa-IV/Cd 投与と比較して Isa-SC/Cd 投与で発現割合が 10%以上高かった有害事象*
(ACT17453 試験及び EFC15246 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	Isa-SC/Cd 投与 74 例	Isa-IV/Cd 投与 177 例
全 Grade の有害事象		
上気道感染	24 (32.4)	37 (20.9)
COVID-19	8 (10.8)	0
いずれかの治験薬の投与延期・減量に至った有害事象		
上気道感染	17 (23.0)	8 (4.5)

*：いずれの試験も治験薬投与開始から 6 カ月後までの事象を集計した。

EFC15246 試験の Isa-IV/Cd 群と比較して ACT17453 試験の Isa-SC/Cd 投与で発現割合が 10%以上低かった有害事象は、表 25 のとおりであった。なお、Isa-IV/Cd 投与と比較して、Isa-SC/Cd 投与で発現割合が 10%以上低かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び投与延期・減量に至った有害事象は認められなかった。

表 25 Isa-IV/Cd 投与と比較して Isa-SC/Cd 投与で発現割合が 10%以上低かった有害事象*
(ACT17453 試験及び EFC15246 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	Isa-SC/Cd 投与 74 例	Isa-IV/Cd 投与 177 例
全 Grade の有害事象		
高血圧	8 (10.8)	47 (26.6)
下痢	7 (9.5)	39 (22.0)
呼吸困難	6 (8.1)	36 (20.3)
疲労	6 (8.1)	36 (20.3)
背部痛	3 (4.1)	25 (14.1)
注入に伴う反応	2 (2.7)	76 (42.9)
無力症	0	20 (11.3)
Grade 3 以上の有害事象		
高血圧	2 (2.7)	27 (15.3)
いずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象		
注入に伴う反応	0	53 (29.9)

*：いずれの試験も治験薬投与開始から 6 カ月後までの事象を集計した。

② Isa-SC の安全性の国内外差

EFC15951 試験の Isa-SC/Pd 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 10%以上高く、かつ複数例に認められた有害事象は、表 26 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10%以上高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象は認められなかった。

表 26 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10%以上高かった有害事象 (EFC15951 試験、Isa-SC/Pd 群)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	日本人集団 12 例	外国人集団 251 例
全 Grade の有害事象		
便秘	5 (41.7)	33 (13.1)
血小板減少症	2 (16.7)	15 (6.0)
上咽頭炎	2 (16.7)	14 (5.6)
咽頭炎	2 (16.7)	3 (1.2)
口内炎	2 (16.7)	3 (1.2)
Grade 3 以上の有害事象		
血小板減少症	2 (16.7)	14 (5.6)
投与延期・減量に至った有害事象		
血小板減少症	2 (16.7)	15 (6.0)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EFC15951 試験及び ACT17453 試験において、Isa-IV 投与と比較して Isa-SC 投与で発現割合が高かった有害事象が認められたものの、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況に Isa-IV 投与と Isa-SC 投与との間で明確な差異は認められず、Isa-SC 投与で発現割合が高かった事象はいずれも管理可能であったこと、並びに Isa-SC 投与時に発現割合が高かった有害事象は、概ね Isa-IV 投与又は併用投与する抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象であることを考慮すると、既承認の Isa-IV 投与と比較して、Isa-SC 投与において臨床上問題となるような安全性の懸念は認められていないと考える。

また、Isa-SC 投与の安全性の国内外差について、日本人患者数が限られていることから、EFC15951 試験の結果を基に当該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は困難であるものの、日本人患者に特有の安全性の懸念は認められていないと考える。

したがって、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、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、MM 患者において、Isa-SC 投与は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、Isa-SC は Isa-IV と投与経路及び投与速度が異なることにより発現状況に影響する可能性があると考えられる infusion reaction 及び注射部位反応に着目して検討を行った。

7.R.3.2 infusion reaction

① 発現状況及び発現時期について

申請者は、Isa 投与による infusion reaction の発現状況について、以下のように説明している。

infusion reaction に関連する有害事象として、投与開始 24 時間以内に発現した SMQ「過敏症（狭域）」及び SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」に該当する PT を含む 292 の PT（ただし、注射部位反応に関連する有害事象（7.R.3.3 参照）を除外）を集計した。

EFC15951 試験における infusion reaction の発現状況は、表 27 及び表 28 のとおりであった。なお、死亡に至った infusion reaction は認められなかった。

表 27 いずれかの群で複数例に認められた infusion reaction の発現状況（EFC15951 試験）

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)			
	Isa-SC/Pd 群 263 例		Isa-IV/Pd 群 264 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	9 (3.4)	1 (0.4)	71 (26.9)	4 (1.5)
注入に伴う反応	4 (1.5)	1 (0.4)	66 (25.0)	3 (1.1)
発疹	2 (0.8)	0	5 (1.9)	0

表 28 重篤な infusion reaction 等の発現状況（EFC15951 試験）

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	Isa-SC/Pd 群 263 例	Isa-IV/Pd 群 264 例
重篤な infusion reaction	1 (0.4)	3 (1.1)
注入に伴う反応	1 (0.4)	3 (1.1)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction	1 (0.4)	3 (1.1)
注入に伴う反応	1 (0.4)	3 (1.1)
投与中止に至った infusion reaction	0	3 (1.1)
注入に伴う反応	0	2 (0.8)
蕁麻疹	0	1 (0.4)
投与中断に至った infusion reaction	0	58 (22.0)
注入に伴う反応	0	58 (22.0)
投与延期・減量に至った infusion reaction	1 (0.4)	5 (1.9)
注入に伴う反応	1 (0.4)	3 (1.1)
発疹	0	2 (0.8)

EFC15951 試験以外の本申請で提出された臨床試験において、死亡に至った infusion reaction は認められなかった。重篤な infusion reaction は 1 例（TCD15484 試験、コホート 2a、注入に伴う反応）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。

また、infusion reaction の発現時期について、EFC15951 試験における投与時期別の infusion reaction の発現状況は表 29 のとおりであり、投与開始から infusion reaction 発現までの中央値（範囲）は、Isa-SC/Pd 群では 6.54 時間（0.2～12.9 時間）、Isa-IV/Pd 群では 1.04 時間（0.0～3.4 時間）であった⁵³⁾。

表 29 投与時期別の infusion reaction の発現状況（EFC15951 試験）

投与時期 (サイクル数)	Isa-SC/Pd 群				Isa-IV/Pd 群			
	症例数	例数 (%)			症例数	例数 (%)		
		全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)		全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)
1	263	7 (2.7)	1 (0.4)	7 (2.7)	264	65 (24.6)	4 (1.5)	65 (24.6)
2	251	0	0	0	250	4 (1.6)	0	3 (1.2)
3	245	0	0	0	240	0	0	0
4	238	0	0	0	228	1 (0.4)	0	0
5	225	1 (0.4)	0	1 (0.4)	218	0	0	0
6	206	0	0	0	204	1 (0.5)	0	1 (0.5)
7～	175	1 (0.6)	0	1 (0.6)	182	4 (2.2)	0	2 (1.1)

② 前投与について

申請者は、EFC15951 試験及び ACT17453 試験における Isa 投与時の前投与について、以下のように説明している。

EFC15951 試験及び ACT17453 試験では、Isa 投与の 15～30 分前（60 分を超えない）に下記の薬剤を前投与することとされた。

- 解熱鎮痛剤：アセトアミノフェン 650～1,000 mg の経口又は静脈内投与
- 副腎皮質ステロイド：併用する Pd 又は Cd に含まれる DEX の経口投与。DEX が Isa-SC 投与よりも先に中止され、かつ前投与が必要と判断された場合には、メチルプレドニゾロン 100 mg 又は同等品の静脈内投与
- 抗ヒスタミン剤：ジフェンヒドラミン 25～50 mg 又は同等品の経口又は静脈内投与
- ロイコトリエン受容体拮抗剤：モンテルカスト 10 mg 又は同等品を第 1 サイクルのみ経口投与

なお、Isa-IV の添付文書では、Isa-IV 投与の臨床試験の規定にあわせて H₂ 受容体拮抗剤を前投与するとされているものの、ロイコトリエン受容体拮抗剤により infusion reaction の徴候である気管支痙攣等が抑制されることを期待し、EFC15951 試験及び ACT17453 試験では、H₂ 受容体拮抗剤ではなくロイコトリエン受容体拮抗剤を前投与することとされた。

また、初回から 4 回目までの投与で infusion reaction が認められなかった患者に対しては、それ以降の前投与は、治験担当医師が必要性を再検討することと規定した。なお、EFC15951 試験の Isa-SC/Pd 群において、Isa-SC の初回から 4 回目までの投与で infusion reaction が認められず、5 回目投与以降に前投与薬を (i) 受けた患者又は (ii) 受けなかった患者における infusion reaction の発現割合は、それぞれ (i) 2/204 例 (1.0%: 過敏症 (Grade 2) 及び発疹 (Grade 1) 各 1 例) 及び (ii) 0/52 例であった。また、ACT17453 試験において、Isa-SC の初回から 4 回目までの投与で infusion reaction が認められなかった患者のうち、5 回目投与以降に前投与薬を受けた患者 (58 例) と受けなかった患者 (14 例) のいずれにおいても infusion reaction は認められなかった。

⁵³⁾ 投与開始から infusion reaction 発現までの中央値については、治験責任医師が、infusion reaction として症例報告書に報告した事象 (Isa-SC/Pd 群：6 例、Isa-IV/Pd 群：70 例) の発現時期を記載した。

③ infusion reaction 発現時の対応について

申請者は、Isa-SC による infusion reaction 発現時の対応について、以下のように説明している。

EFC15951 試験及び ACT17453 試験では、Isa-SC 投与により infusion reaction が発現した場合には、Isa-SC の投与について下記のように対応することと設定した。

- Grade 1 の場合：医師の判断に従い、Isa-SC の投与を継続する。
- Grade 2～3 の場合：本剤投与中の場合は Isa-SC の投与を中断し、その回の投与は再開しない。次の投与から、必要に応じて前投与薬を投与すること。Grade 3 の場合、医師の判断により、予定された次の投与から再開することができる。ただし、Grade 3 が 3 回発現した場合は、Isa-SC の投与を中止する。
- Grade 4 の場合：Isa-SC の投与を中止する。

申請者は、上記の内容等を踏まえ、Isa-SC 投与時の infusion reaction の管理について、以下のように説明している。

EFC15951 試験及び ACT17453 試験において、infusion reaction に対する前投与を行うこと及び Isa-SC の中断、中止の基準を設定することで、Isa-SC/Pd 投与は忍容可能であったこと、並びに EFC15951 試験及び ACT17453 試験において、初回から 4 回目までの投与で infusion reaction が認められなかった患者で、それ以降に前投与が行われなかった患者において、infusion reaction の発現割合は認められなかったことから、当該試験に準じた前投与、Isa-SC の中断、中止等の基準等について、添付文書の用法・用量に関連する注意の項で、以下の旨を注意喚起する。

- 本剤投与による infusion reaction のリスクと重症度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 DEX、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及びロイコトリエン受容体拮抗剤を投与すること。ロイコトリエン受容体拮抗剤は第 1 サイクルのみ投与すること。
- 本剤の初回から 4 回目までの投与で infusion reaction が発現しなかった患者では、その後の前投与薬の必要性を再検討すること。
- 本剤の投与により副作用が発現した場合は、本剤の投与中止、投与スケジュール変更等、適切な処置を行うこと。

重症度	処置
Grade 2	現在の本剤投与を中断すること。必要に応じて次の本剤投与前に追加の前投与薬を投与すること。
Grade 3	現在の本剤投与を中断し、予定された次の投与から本剤投与を再開すること。必要に応じて次の本剤投与前に追加の前投与薬を投与すること。
Grade 3（3 回目） 又は Grade 4	本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

infusion reaction の予防的措置として副腎皮質ホルモン剤等の前投与が実施された上で、臨床試験において Isa-SC との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が複数例に認められていることを考慮すると、Isa-SC 投与時には infusion reaction の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における infusion reaction の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、infusion reaction に対する前投与、infusion reaction 発現時の Isa-SC の投与中断、中止等の基準について、添付文書の用法・用量に関連する注意の項等で適切に注意喚起する必要があると判断した（7.R.6

参照)。なお、前投与薬の投与回数に関する規定（5回目以降の前投与の要否を含む）については、添付文書において注意喚起するのではなく、臨床試験における5回目以降の前投与の有無別の infusion reaction の発現状況に関する情報とともに、資材を用いて医療現場へ情報提供することが適切と判断した。

7.R.3.3 注射部位反応

申請者は、Isa-SC 投与による注射部位反応の発現状況について、以下のように説明している。

注射部位反応に関連する有害事象として、MedDRA HLT の「注射部位反応」に該当する PT を含む 260 の PT を集計した。

EFC15951 試験の Isa-SC/Pd 群⁵⁴⁾ 及び ACT17453 試験における注射部位反応の発現状況は、表 30 のとおりであった。

表 30 いずれかの試験で複数例に認められた注射部位反応の発現状況

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)			
	EFC15951 試験 Isa-SC/Pd 群 263 例		ACT17453 試験 Isa-SC/Cd 投与 74 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
注射部位反応*	13 (4.9)	0	8 (10.8)	0
注射部位反応	9 (3.4)	0	1 (1.4)	0
注射部位紅斑	1 (0.4)	0	2 (2.7)	0
注射部位硬結	0	0	2 (2.7)	0
投与部位溢出	0	0	2 (2.7)	0

*：集計対象とされた事象の合計

なお、いずれの試験においても、死亡に至った注射部位反応、重篤な注射部位反応、投与中止に至った注射部位反応、投与中断に至った注射部位反応及び投与延期・減量に至った注射部位反応は認められなかった。

また、申請者は、注射部位反応が認められた場合の対応について、以下のように説明している。

EFC15951 試験及び ACT17453 試験では、Isa-SC 投与により注射部位反応が発現した場合には、Isa-SC の投与について下記のように対応することとされた。

- OBDS 投与の場合（EFC15951 試験、ACT17453 試験）
 - Grade 2：Isa-SC 投与中の場合は、Isa-SC の投与を中断し、Grade 1 以下に回復後、一時停止⁵⁵⁾しながら Isa-SC の投与を再開する。Isa-SC 投与後の場合は、Grade 1 以下に回復後、再開する。
 - Grade 3 又は 4：Isa-SC の投与を中止する。
- 手動投与の場合（ACT17453 試験）
 - Grade 2：Isa-SC 投与中の場合は、Isa-SC の投与を中断し、Grade 1 以下に回復後、Isa-SC の投与を減速して再開する。Isa-SC 投与後の場合は、Grade 1 以下に回復後、再開する。
 - Grade 3 又は 4：Isa-SC の投与を中止する。

⁵⁴⁾ EFC15951 試験の Isa-IV/Pd 群では、注射部位反応に関連する有害事象は収集対象とされなかった。

⁵⁵⁾ 一時停止とは、投与再開後に一時的に投与を止めたり再開することを意図しており、OBDS は一定の圧力で注入されるため、投与速度の設定ができないが、OBDS のボタンを押し続けて保持することにより投与を一時停止し、注入ボタンを離して投与を再開することができる旨を申請者は説明している。

EFC15951 試験及び ACT17453 試験において、注射部位反応に対して上記の対応を行うことで、Isa-SC は忍容可能であったことから、臨床試験で設定された Isa-SC の中断、中止等の基準について、添付文書の用法・用量に関連する注意の項で、以下の旨を注意喚起する。

重症度	処置
Grade 2	本剤投与中の場合：オンボディ・デリバリーシステムを用いた投与の場合には、現在の本剤投与を中断し、Grade 1 以下に回復後に、適宜一時停止しながら投与を再開することができる。手動投与の場合には、Grade 1 以下に回復するまで現在の本剤投与を中断し、Grade 1 以下に回復後、投与速度を下げて現在の本剤投与を再開することができる。 本剤投与後の場合：Grade 1 以下に回復後、本剤投与を再開することができる。
Grade 3 又は 4	本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、Isa-SC 投与による Grade 3 以上又は重篤な注射部位反応は認められなかったものの、Isa-SC は皮下投与製剤であることを考慮すると、臨床試験における注射部位反応の発現状況について、添付文書等を用いて情報提供する必要があると判断した。

また、注射部位反応の発現時の Isa-SC の投与中断、中止等の基準について、添付文書の用法・用量に関連する注意の項等で適切に注意喚起する必要があると判断した（7.R.6 参照）。

7.R.4 体重の影響について

申請者は、Isa-SC の PK に体重の影響が示唆されていること（6.2.3 参照）から、Isa-SC の体重別の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

体重別の有効性及び安全性について、55 kg 以下、55 kg 超 65 kg 以下、65 kg 超 85 kg 以下及び 85 kg 超の各集団に区分して検討を行った。

① 体重別の有効性について

EFC15951 試験並びに ACT17453 試験の Isa-SC/Cd 投与及び EFC15246 試験の Isa-IV/Cd 群の体重別の奏効率⁵⁶⁾ は、それぞれ表 31 及び表 32 のとおりであった。

表 31 Pd 併用時における体重別の奏効率
(EFC15951 試験、ITT 集団、IRC 判定、2024 年 11 月 6 日データカットオフ)

体重	Isa-SC/Pd 群		Isa-IV/Pd 群	
	例数	奏効率 [95%CI] (%)	例数	奏効率 [95%CI] (%)
55 kg 以下	38	60.5 [43.4, 76.0]	26	65.4 [44.3, 82.8]
55 kg 超 65 kg 以下	45	68.9 [53.4, 81.8]	61	73.8 [60.9, 84.2]
65 kg 超 85 kg 以下	118	70.3 [61.2, 78.4]	116	68.1 [58.8, 76.5]
85 kg 超	62	80.6 [68.6, 89.6]	65	73.8 [61.5, 84.0]

⁵⁶⁾ 主要解析時点の観察期間が ACT17453 試験及び EFC15246 試験では異なるため、各患者の治験薬投与開始から 6 カ月までの奏効率とした。

表 32 Cd 併用時における体重別の奏効率 (ACT17453 試験及び EFC15246 試験)

体重	Isa-SC/Cd 投与 (ACT17453 試験)		Isa-IV/Cd 投与 (EFC15246 試験)	
	例数	奏効率 [95%CI] (%)	例数	奏効率 [95%CI] (%)
55 kg 以下	6	66.7 [22.3, 95.7]	13	76.9 [46.2, 95.0]
55 kg 超 65 kg 以下	19	89.5 [66.9, 98.7]	35	91.4 [76.9, 98.2]
65 kg 超 85 kg 以下	28	75.0 [55.1, 89.3]	83	85.5 [76.1, 92.3]
85 kg 超	21	81.0 [58.1, 94.6]	48	85.4 [72.2, 93.9]

各部分集団の例数が限られており、一部は外部比較に基づくものであることを考慮すると評価には限界があるものの、Isa-SC 投与と Isa-IV 投与との間での体重別の奏効率に明確な差異は認められていないと考える。

② 体重別の安全性について

EFC15951 試験の体重別の安全性の概要は、表 33 のとおりであった。また、Isa-SC 投与時には、体重が低いほど Isa の血中濃度が上昇する可能性が考えられたため、65 kg 以下の集団で発現割合が高い有害事象についても着目して検討することとした。

表 33 Pd 併用時における体重別の安全性の概要 (EFC15951 試験)

	例数 (%)							
	Isa-SC/Pd 群				Isa-IV/Pd 群			
	55 kg 以下 38 例	55 kg 超 65 kg 以下 45 例	65 kg 超 85 kg 以下 118 例	85 kg 超 62 例	55 kg 以下 25 例	55 kg 超 65 kg 以下 61 例	65 kg 超 85 kg 以下 115 例	85 kg 超 63 例
全有害事象	36 (94.7)	43 (95.6)	116 (98.3)	60 (96.8)	25 (100)	58 (95.1)	112 (97.4)	60 (95.2)
Grade 3 以上の有害事象	31 (81.6)	41 (91.1)	97 (82.2)	46 (74.2)	23 (92.0)	52 (85.2)	83 (72.2)	43 (68.3)
死亡に至った有害事象	3 (7.9)	6 (13.3)	9 (7.6)	2 (3.2)	2 (8.0)	4 (6.6)	11 (9.6)	6 (9.5)
重篤な有害事象	14 (36.8)	28 (62.2)	59 (50.0)	38 (61.3)	15 (60.0)	31 (50.8)	58 (50.4)	23 (36.5)
投与中止に至った有害事象	5 (13.2)	6 (13.3)	10 (8.5)	1 (1.6)	3 (12.0)	2 (3.3)	11 (9.6)	7 (11.1)
投与中断に至った有害事象	0	0	0	0	4 (16.0)	11 (18.0)	32 (27.8)	12 (19.0)
投与延期・減量に至った有害事象	31 (81.6)	40 (88.9)	107 (90.7)	54 (87.1)	23 (92.0)	56 (91.8)	94 (81.7)	53 (84.1)

EFC15951 試験の Isa-SC/Pd 群において、65 kg 超 85 kg 以下及び 85 kg 超の両集団と比較して、55 kg 以下又は 55 kg 超 65 kg 以下のいずれかの集団で発現割合が 5%以上高かった有害事象⁵⁷⁾ は、表 34 のとおりであった。なお、65 kg 超 85 kg 以下及び 85 kg 超の両集団と比較して、55 kg 以下又は 55 kg 超 65 kg 以下のいずれかの集団で発現割合が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象は認められなかった。

⁵⁷⁾ 55 kg 以下又は 55 kg 超 65 kg 以下のいずれかの集団で、65 kg 超 85 kg 以下及び 85 kg 超の両集団よりも発現割合が 5%以上高かった事象

表 34 体重別で発現割合に 5%以上の差異が認められた有害事象* (EFC15951 試験、Isa-SC/Pd 群)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)			
	55 kg 以下	55 kg 超 65 kg 以下	65 kg 超 85 kg 以下	85 kg 超
	38 例	45 例	118 例	62 例
全 Grade の有害事象				
好中球数減少	12 (31.6)	12 (26.7)	18 (15.3)	6 (9.7)
血小板減少症	3 (7.9)	6 (13.3)	4 (3.4)	4 (6.5)
口内炎	3 (7.9)	0	1 (0.8)	1 (1.6)
貧血	2 (5.3)	6 (13.3)	6 (5.1)	2 (3.2)
歯周炎	2 (5.3)	2 (4.4)	0	0
末梢性浮腫	2 (5.3)	7 (15.6)	7 (5.9)	6 (9.7)
浮動性めまい	1 (2.6)	6 (13.3)	9 (7.6)	3 (4.8)
低血圧	0	5 (11.1)	1 (0.8)	1 (1.6)
Grade 3 以上の有害事象				
好中球数減少	12 (31.6)	12 (26.7)	18 (15.3)	6 (9.7)
貧血	2 (5.3)	6 (13.3)	5 (4.2)	2 (3.2)
重篤な有害事象				
貧血	0	3 (6.7)	1 (0.8)	1 (1.6)
投与延期・減量に至った有害事象				
好中球数減少	11 (28.9)	11 (24.4)	17 (14.4)	6 (9.7)
血小板減少症	3 (7.9)	6 (13.3)	4 (3.4)	4 (6.5)
低ナトリウム血症	2 (5.3)	0	0	0
低血圧	0	3 (6.7)	0	0

* : 55 kg 以下又は 55 kg 超 65 kg 以下のいずれかの集団で、65 kg 超 85 kg 以下及び 85 kg 超の両集団よりも発現割合が 5%以上高かった事象

ACT17453 試験の Isa-SC/Cd 投与及び EFC15246 試験の Isa-IV/Cd 群の体重別の安全性の概要⁵⁸⁾ は、表 35 のとおりであった。

表 35 Cd 併用時における体重別の安全性の概要 (ACT17453 試験及び EFC15246 試験)

	例数 (%)							
	ACT17453 試験 Isa-SC/Cd 投与				EFC15246 試験 Isa-IV/Cd 投与			
	55 kg 以下 6 例	55 kg 超 65 kg 以下 19 例	65 kg 超 85 kg 以下 28 例	85 kg 超 21 例	55 kg 以下 12 例	55 kg 超 65 kg 以下 35 例	65 kg 超 85 kg 以下 82 例	85 kg 超 48 例
全有害事象	5 (83.3)	17 (89.5)	27 (96.4)	20 (95.2)	12 (100)	33 (94.3)	78 (95.1)	46 (95.8)
Grade 3 以上の有害事象	1 (16.7)	8 (42.1)	15 (53.6)	8 (38.1)	7 (58.3)	18 (51.4)	51 (62.2)	19 (39.6)
死亡に至った有害事象	0	0	3 (10.7)	1 (4.8)	2 (16.7)	0	2 (2.4)	3 (6.3)
重篤な有害事象	1 (16.7)	5 (26.3)	12 (42.9)	5 (23.8)	5 (41.7)	13 (37.1)	31 (37.8)	13 (27.1)
投与中止に至った有害事象	0	0	4 (14.3)	1 (4.8)	1 (8.3)	1 (2.9)	6 (7.3)	2 (4.2)
投与中断に至った有害事象	0	0	0	0	1 (8.3)	10 (28.6)	29 (35.4)	18 (37.5)
投与延期・減量に至った有害事象	4 (66.7)	15 (78.9)	20 (71.4)	15 (71.4)	7 (58.3)	20 (57.1)	49 (59.8)	23 (47.9)

ACT17453 試験の Isa-SC/Cd 投与において 55 kg 以下又は 55 kg 超 65 kg 以下のいずれかの集団で複数例に認められ、かつ 65 kg 超 85 kg 以下及び 85 kg 超の両集団と比較して発現割合が 5%以上高かった有

⁵⁸⁾ いずれの試験も治験薬投与開始から 6 カ月後までの事象を集計した。

害事象⁵⁹⁾は、表 36 のとおりであった。なお、55 kg 以下又は 55 kg 超 65 kg 以下のいずれかの集団で複数例に認められ、かつ 65 kg 超 85 kg 以下及び 85 kg 超の両集団と比較して発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象は認められなかった。

表 36 体重別で発現割合に 5%以上の差異が認められた有害事象* (ACT17453 試験、Isa-SC/Cd 投与)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)			
	55 kg 以下 6 例	55 kg 超 65 kg 以下 19 例	65 kg 超 85 kg 以下 28 例	85 kg 超 21 例
全 Grade の有害事象				
筋力低下	2 (33.3)	0	0	1 (4.8)
背部痛	0	3 (15.8)	0	0
鼻炎	0	2 (10.5)	0	1 (4.8)
投与延期・減量に至った有害事象				
筋力低下	2 (33.3)	0	0	1 (4.8)
COVID-19	0	3 (15.8)	2 (7.1)	1 (4.8)

* : 55 kg 以下、又は 55 kg 超 65 kg 以下のいずれかの集団で複数例に認められ、かつ 65 kg 超 85 kg 以下及び 85 kg 超の両集団よりも発現割合が 5%以上高かった事象

また、Isa-SC 投与と Isa-IV 投与の 65 kg 以下の集団⁶⁰⁾における体重別の安全性の結果は、以下のとおりであった。

EFC15951 試験の 65 kg 以下の集団において、Isa-IV/Pd 群と比較して、Isa-SC/Pd 群で発現割合が一定以上高かった有害事象は、表 37 のとおりであった。なお、65 kg 以下の集団において、Isa-IV/Pd 群と比較して、Isa-SC/Pd 群で 5%以上発現割合が高かった死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象は認められなかった。

⁵⁹⁾ 55 kg 以下、又は 55 kg 超 65 kg 以下のいずれかの集団で複数例に認められ、かつ 65 kg 超 85 kg 以下及び 85 kg 超の両集団よりも発現割合が 5%以上高かった事象

⁶⁰⁾ 55 kg 以下、又は 55 kg 超 65 kg 以下のいずれかの群で一定以上高かった事象

表 37 Isa-IV/Pd 群と比較して、Isa-SC/Pd 群で発現割合が一定以上高かった有害事象* (EFC15951 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)			
	55 kg 以下		55 kg 超 65 kg 以下	
	Isa-SC/Pd 群 38 例	Isa-IV/Pd 群 25 例	Isa-SC/Pd 群 45 例	Isa-IV/Pd 群 61 例
全 Grade の有害事象				
好中球数減少	12 (31.6)	7 (28.0)	12 (26.7)	6 (9.8)
疲労	2 (5.3)	6 (24.0)	10 (22.2)	6 (9.8)
浮動性めまい	1 (2.6)	3 (12.0)	6 (13.3)	2 (3.3)
Grade 3 以上の有害事象				
好中球数減少	12 (31.6)	7 (28.0)	12 (26.7)	6 (9.8)
好中球減少症	10 (26.3)	5 (20.0)	15 (33.3)	33 (54.1)
疲労	0	0	3 (6.7)	0
貧血	2 (5.3)	2 (8.0)	6 (13.3)	2 (3.3)
COVID-19	2 (5.3)	0	1 (2.2)	1 (1.6)
高血圧	2 (5.3)	0	0	1 (1.6)
重篤な有害事象				
COVID-19	2 (5.3)	0	0	1 (1.6)
貧血	0	1 (4.0)	3 (6.7)	1 (1.6)
投与延期・減量に至った有害事象				
好中球数減少	11 (28.9)	7 (28.0)	11 (24.4)	6 (9.8)
好中球減少症	10 (26.3)	5 (20.0)	15 (33.3)	32 (52.5)
下痢	2 (5.3)	0	4 (8.9)	7 (11.5)
低ナトリウム血症	2 (5.3)	0	0	1 (1.6)
疲労	0	2 (8.0)	4 (8.9)	1 (1.6)
インフルエンザ	0	0	4 (8.9)	2 (3.3)
低血圧	0	0	3 (6.7)	1 (1.6)

*：全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投与延期・減量に至った有害事象は発現割合が 5%以上差が認められた事象を記載した

なお、Isa-SC/Pd 群において、Isa-IV/Pd 群と比較して、好中球数減少は、低体重の患者で高体重の患者と比べて発現割合が高い傾向が認められたものの（表 34 及び表 37）、MedDRA PT「好中球減少症」又は「好中球数減少」として有害事象に報告された好中球減少の発現割合を検討したところ、①55 kg 以下及び②55 kg 超 65 kg 以下の各集団における発現割合は、それぞれ Isa-SC/Pd 群で①57.9% (22/38 例) 及び②60.0% (27/45 例)、Isa-IV/Pd 群で①48.0% (12/25 例) 及び②63.9% (39/61 例) であり、明確な差異は認められなかった。

ACT17453 試験及び EFC15246 試験の、65 kg 以下の集団において、ACT17453 試験の Isa-SC/Cd 投与で複数例に認められ、かつ EFC15246 試験の Isa-IV/Cd 群と比較して発現割合が一定以上高かった有害事象は、表 38 のとおりであった。なお、65 kg 以下の集団において、ACT17453 試験の Isa-SC/Pd 投与で複数例に認められ、かつ EFC15246 試験の Isa-IV/Pd 群と比較して発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象は認められなかった。

表 38 Isa-IV/Cd 投与と比較して、Isa-SC/Cd 投与で発現割合が一定以上高かった有害事象*
(ACT17453 試験及び EFC15246 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)			
	55 kg 以下		55 kg 超 65 kg 以下	
	ACT17453 試験 Isa-SC/Cd 投与	EFC15246 試験 Isa-IV/Cd 投与	ACT17453 試験 Isa-SC/Cd 投与	EFC15246 試験 Isa-IV/Cd 投与
	6 例	12 例	19 例	35 例
全 Grade の有害事象				
筋力低下	2 (33.3)	0	0	0
COVID-19	1 (16.7)	0	3 (15.8)	0
投与延期・減量に至った有害事象				
筋力低下	2 (33.3)	0	0	0
上気道感染	1 (16.7)	0	2 (10.5)	0
COVID-19	0	0	3 (15.8)	0

* : ACT17453 試験の Isa-SC/Cd 投与で複数例に認められ、かつ EFC15246 試験の Isa-IV/Cd 群と比較して全有害事象は発現割合が 10%以上、投与延期・減量に至った有害事象は発現割合が 5%以上差が認められた事象を記載した

以上より、各部分集団の例数が限られており、一部は外部比較に基づくものであることを考慮すると評価には限界があるものの、Isa-SC 投与と Isa-IV 投与との間での体重別の有害事象の発現割合に明確な差異は認められていないと考える。また、上記に加え、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）も考慮すると、体重による Isa の曝露量の変動が臨床上問題となる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。

7.R.5 臨床的位置付け及び効能・効果について

Isa-SCの申請効能・効果は、「多発性骨髄腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

<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」の項及びイサツキシマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の添付文書の内容を熟知し、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、並びに下記に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意を以下のように設定した上で、Isa-SC の効能・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。

- 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、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

7.R.5.1 Isa-SC の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン⁶¹⁾において、MM に対する Isa に関する記載は、以下のとおりであった。なお、Isa-SC に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- 造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版（2024 年版）：再発又は難治性の MM 患者に対して、Isa-IV と Cd 又は Pd との併用投与等が推奨される。
- NCCN ガイドライン（v.5.2026）：ASCT の適応となる未治療の MM 患者及び ASCT の適応とならない未治療の MM 患者のいずれに対しても、Isa-IV と BLd との併用投与（いずれも Category 1⁶²⁾）等が推奨される。再発又は難治性の MM 患者に対して、Isa-IV と Cd 又は Pd との併用投与（いずれも Category 1⁶²⁾）が推奨される。
- EHA-EMN ガイドライン：ASCT の適応となる未治療の MM 患者及び ASCT の適応とならない未治療の MM 患者のいずれに対しても、Isa-IV と BLd との併用投与（いずれもエビデンスレベル I A⁶³⁾）が推奨される。再発又は難治性の MM 患者に対して、Isa-IV と Cd 又は Pd との併用投与（エビデンスレベル I A⁶³⁾）が推奨される。
- 米国 NCI-PDQ（2025 年 1 月 7 日版）：ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対する Isa-IV と BLd との併用投与、再発又は難治性の MM 患者に対する Isa-IV と Cd 又は Pd との併用投与は、治療選択肢の一つである。

申請者は、Isa-SC の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

EFC15951 試験等の結果から、Isa-SC 1,400 mg 投与により Isa-IV 10 mg/kg と同様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）等から、Isa-SC 1,400 mg 投与は、Isa-IV 10 mg/kg と同様に、MM 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。以上より、Isa-IV と同様に、下記の効能・効果に関連する注意を設定した上で、効能・効果を「多発性骨髄腫」と設定した。

<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」の項及びイサツキシマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の添付文書の内容を熟知し、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

なお、Isa-SC と Isa-IV との使い分けについては、以下のように考える。

Isa-SC 1,400 mg 投与は Isa-IV 10 mg/kg 投与と同様の有効性が期待でき、かつ Isa-SC は皮下投与製剤であり、点滴静注製剤である Isa-IV 投与時の輸液量による負荷、長時間の点滴による患者や医療従事者の負担軽減が期待されること、また、Isa-SC は緩徐に吸収されるため infusion reaction の発現割合が Isa-IV 投与時よりも低下する点を考慮すると、Isa-IV よりも多く選択されるものと考え。ただし、Isa-IV 20

⁶¹⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版（日本血液学会編）、NCCN ガイドライン（v.5.2026）、EHA-EMN ガイドライン（Nat Rec Clin Oncol 2025; 22: 680-700）及び米国 NCI-PDQ Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment（2025 年 1 月 7 日版）

⁶²⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、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。

⁶³⁾ 少なくとも一つのよく計画された大規模無作為化試験又は適切に実施された無作為化試験のメタアナリシスに基づいており、高レベルの有効性のエビデンスがあり、臨床的有用性が高く、強く推奨される。

mg/kg と Isa-SC の有効性、安全性等を比較した臨床試験は得られていないことから、Isa-IV 20 mg/kg の用法（Isa 単独投与及び Isa と DEX の併用投与時）で Isa を投与する場合等には、Isa-IV が使用され则认为る。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、Isa-IV の添付文書に記載されている Isa-IV 10 mg/kg の臨床成績を Isa-SC の添付文書の臨床成績の項に参考情報として記載することにより、効能・効果に関連する注意の項において Isa-IV の添付文書の内容を熟知する旨の記載は不要と判断した。

7.R.6 用法・用量について

Isa-SCの申請用法・用量は以下のとおり設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項は、以下の旨が設定されていた。

<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 1,400 mg 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 法の投与間隔で皮下投与する。

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>

- 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選択について
- Isa-IV 投与中の患者の Isa-SC への切替えについて
- infusion reaction に対する前投与薬について
- 初回から 4 回目までの投与で infusion reaction が発現しなかった場合の前投与薬について
- 本剤の減量は認められない旨と副作用発現時の投与中止・投与スケジュールの変更について
- Grade 3 又は 4 の好中球減少症が発現した場合の休薬について

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、並びに下記に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定した上で、Isa-SC 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。

<用法・用量に関連する注意>

- 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すること。
- 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、本剤投与と併用するデキサメタゾン、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及びロイコトリエン受容体拮抗剤を投与すること。
- 本剤の投与により副作用が発現した場合は、下表を参照し、本剤の休薬、中止等、適切な処置を行うこと。

副作用に対する本剤の投与中止又は投与スケジュールの変更基準

副作用	Grade ^{注)}	処置
infusion reaction	Grade 2 又は 3	本剤投与中の場合は本剤の投与を中断し、その回の投与は再開しないこと。次回の投与から、必要に応じて前投与薬を投与すること。
	Grade 3 (3 回目) 又は Grade 4	本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。
注射部位反応	Grade 2	本剤投与中の場合：本剤の投与を中断し、Grade 1 以下に回復後に、投与速度を下げて（又は投与を一時中断しながら）本剤投与を再開することができる。本剤投与後の場合：Grade 1 以下に回復後、本剤投与を再開することができる。
	Grade 3 又は 4	本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。
好中球減少	Grade 3 又は 4	好中球数が 1,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬すること。

注) Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

7.R.6.1 Isa-SC の用法・用量について

申請者は、Isa-SC の用法・用量について、以下のように説明している。

① 用量について

TCD15484試験の用量漸増パートでは、Isa-IVのデータを用いたPPK解析に基づくシミュレーションの結果、Isa-SCのバイオアベイラビリティを80%と仮定した場合、①Isa-SC 1,000 mg投与時の第2サイクル第1日目のC_{trough}はIsa-IV 10 mg/kg投与時のC_{trough}と同程度であったこと、②Isa-SC 1,400 mgの投与時の第2サイクル第1日目のC_{trough}はIsa-IV 10 mg/kg投与時のC_{trough}よりも高く、Isa-IV 20 mg/kg投与時よりも低かったこと等から、Isa-SCの用量として1,000及び1,400 mgを検討することとした。その結果、Isa-SC 1,000 及び1,400 mg投与時の忍容性は良好であり、いずれの用量もIsa-IV 10 mg/kg投与時の奏効率と同程度であったこと⁶⁴⁾、PPKモデルに基づくシミュレーションの結果、Isa-IV 10 mg/kg投与時の第2サイクル第1日目のC_{trough}について、非劣性を示す確率が最も高いIsa-SCの用量は1,400 mgと推定されたこと等から、TCD15484試験の用量拡大パートにおけるIsa-SCの用量（RP2D）は1,400 mgと設定された。

TCD15484試験の用量拡大パートにおいて、Isa-SC 1,400 mgの一定の有効性⁶⁵⁾ が認められ、Isa-IVと比較してIsa-SCで新たな安全性の懸念が認められなかったことに加えて、PK/PD解析に基づくシミュレーションの結果⁶⁶⁾ を踏まえ、EFC15951試験におけるIsa-SC/Pd群のIsa-SCの投与量は1,400 mgと設定された。当該試験において、Isa-SC/Pd投与はIsa-IV/Pd投与と同様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）等から、Isa-SCの申請用量を1,400 mgと設定した。

② 併用する抗悪性腫瘍剤及び投与間隔について

下記の点を考慮し、Isa-SC 1,400 mgと併用する抗悪性腫瘍剤及び投与間隔については、既承認のIsa-IV 10 mg/kg⁶⁷⁾ と同じ設定とした。なお、Isa-IV 20 mg/kgは再発又は難治性のMM患者に対してDEXのみとの

⁶⁴⁾ TCD15484 試験のコホート 1a (Isa-SC 1,000 mg)、コホート 2a (Isa-SC 1,400 mg)、コホート 1b 及び 2b (Isa-IV 10 mg/kg) の奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 66.7 [34.9, 90.1] (8/12 例)、80.0 [44.4, 97.5] (8/10 例)、及び 66.7 [34.9, 90.1] (8/12 例) であった。

⁶⁵⁾ TCD15484 試験のコホート 3 (Isa-SC 1,400 mg) における奏効率 [95%CI] (%) は、72.7 [49.8, 89.3] (16/22 例) であった。

⁶⁶⁾ TCD15484 試験のデータを用いた PK/PD 解析に基づく血清中 M タンパク濃度及び PFS のシミュレーションの結果、既承認の Isa-IV 10mg/kg 投与及び Isa-SC 1,000 mg 投与と比較して、Isa-SC 1,400 mg 投与は 8 週時点の血清 M タンパク濃度の減少量が大きく、PFS が延長することが示唆された。

⁶⁷⁾ Isa-IV 10 mg/kg については、再発又は難治性の MM 患者に対して Pd 又は Cd との併用で Isa-IV を 1 週間間隔、2 週間間隔で投与する用法、未治療の MM 患者に対して BLd との併用で Isa-IV を 1 週間間隔、2 週間間隔、及び 4 週間間隔で投与する用法で承認されている（「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」等参照）。

併用及びIsa単独投与が承認されているものの（「令和3年10月12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）、Isa-IV 20 mg/kgとIsa-SCの有効性、安全性等を比較した臨床試験成績は得られていないことから、Isa-SCではDEXのみとの併用及びIsa単独投与に係る用法は設定しなかった。

- EFC15951試験において、Pdとの併用下でIsa-IV 10 mg/kg投与に対するIsa-SC 1,400 mg投与の有効性（奏効率）及びPK（Isaの第6サイクル第1日目のC_{trough}）の非劣性が示されたこと（7.R.2参照）
- ACT17453試験におけるIsa-SC 1,400 mgとCdとの併用投与とEFC15246試験におけるIsa-IV 10 mg/kgとCdとの併用投与との間で、有効性及び安全性に明確な差異は認められなかったこと（7.R.2.3及び7.R.3.1参照）
- Isa-IVと、POM、CFZ、BOR又はLEN及びDEXとの併用投与時に、Isa又は各併用薬は、各併用薬又はIsaの曝露量に影響を及ぼさないことが示されている⁶⁸⁾ ことから、Isa-SCにおいても、Isaと各併用薬との間で薬物動態学的相互作用が生じることは想定されないこと

以上より、臨床成績の項にIsa-IVの添付文書に記載されているIsa-IV 10 mg/kgの臨床成績を参考情報として記載した上で、用法・用量に関連する注意の項において、Isa-IVと同様の下記の内容を注意喚起する。

- 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について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6.2 Isa-SCの投与方法について（手動投与又はOBDS投与）

申請者は、Isa-SCの投与方法について、以下のように説明している。

EFC15951試験及びACT17453試験のパート2（コホート3）では、Isa-SCは腹部に貼付して注入ボタン⁶⁹⁾を押すことで注入圧力が制御されて自動的に投与されるOBDS⁷⁰⁾を用いて皮下投与することとさ

⁶⁸⁾ 再発又は難治性のCD38陽性の造血器悪性腫瘍患者及びMM患者を対象とした海外第I/II相試験（TED10893試験）のIsa-IV単独投与時に対する再発又は難治性のMM患者を対象とした海外第I b相試験（TCD14079試験）パートAのIsa-IV/Pd投与時の第1サイクル第1日目におけるIsaのAUC_{1week}の幾何平均値の比は0.93であった。また、第1サイクル第1日目のPOMのAUC_{24h}（ng・h/mL）（幾何平均値（幾何平均変動係数%））は、TCD14079試験パートAのIsa-IV/Pd投与時では585（21.6）、POM単独投与時（Cancer Sci 2015; 106: 1561-7）では686（43.1）であった（「サークリサ点滴静注100 mg、同500 mg」申請資料概要参照）。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（TCD14906試験）のIsa-IV単独投与時に対するEFC15246試験のIsa-IV/Cd投与時のIsaのAUC_{1week}の幾何平均値の比は0.81であった。また、第1サイクル第15日目のCFZ投与後のAUC_{inf}（ng・h/mL）（幾何平均値（幾何平均変動係数%））は、EFC15246試験のIsa-IV/Cd投与時では581（65）、CFZ単独投与時（Cancer Chemother Pharmacol 2017; 79: 1067-76）では563（41.8）であった。TED10893試験のIsa-IV単独投与時に対するASCTの適応とならない未治療のMM患者を対象とした海外第I b相試験（TCD13983試験）パートBのIsa-IV/BLd投与時のIsaのAUC_{1week}の幾何平均値の比は1.01であった。また、第1サイクル第1日目のBORのAUC_{72h}（ng・h/mL）（平均値±標準偏差）は、TCD13983試験パートBのIsa-IV/BLd投与時では72.1±40.4、BOR単独投与時（Haematologica 2008; 93: 1908-11）では92.1±17.8であった。第1サイクル第1日目のLENのAUC_{24h}（ng・h/mL）（平均値（変動係数%））は、TCD13983試験パートBのIsa-IV/BLd投与時では3,200（42.7）、LEN単剤投与時（J Clin Oncol 2010; 28: 4919-25）では2,415（57）であった。

⁶⁹⁾ 注入ボタンを押し続けて保持することにより投与が一時停止され、ボタンを離すことで投与が再開される。

⁷⁰⁾ 医療従事者により医療施設で用いられたが、EFC15951試験では、第6サイクル以降の第15日目の投与は、医療従事者による在宅投与が可能とされた。

れた。OBDS は、投与時間が目標 5～20 分となるよう設計されており、EFC15951 試験の OBDS による投与時間の中央値（範囲）は 13（0, 83）分であり、全投与の 97.9%⁷¹⁾ が 20 分以内に投与を完了した。

また、ACT17453 試験のパート 2（コホート 3）では、OBDS を用いた投与に加えて、パート 1 の検討を基に⁷²⁾、Isa-SC を約 6 分かけて手動により皮下投与が行われた。

ACT17453 試験のコホート 3 における上記の 2 つの投与方法別の有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

① 投与方法別の有効性について

ACT17453 試験のコホート 3 における（i）手動投与開始群及び（ii）OBDS 投与開始群における IRC 判定による奏効率⁷³⁾ は、それぞれ（i）81.0%（34/42 例）及び（ii）79.2%（19/24 例）であった。

② 投与方法別の安全性について

ACT17453 試験のコホート 3⁷⁴⁾ における、手動投与開始群及び OBDS 投与開始群の安全性の概要は、表 39 のとおりであった。なお、Isa-SC の投与中断に至った有害事象は認められなかった。

表 39 安全性の概要（ACT17453 試験、コホート 3、第 1～3 サイクル）

	例数（%）	
	手動投与開始群 42 例	OBDS 投与開始群 24 例
全有害事象	37 (88.1)	19 (79.2)
Grade 3 以上の有害事象	12 (28.6)	8 (33.3)
死亡に至った有害事象	1 (2.4)	0
重篤な有害事象	9 (21.4)	3 (12.5)
Isa-SC の投与中止に至った有害事象	2 (4.8)	0
Isa-SC の投与延期・減量に至った有害事象	21 (50.0)	9 (37.5)

ACT17453 試験のコホート 3⁷⁴⁾ において、各群間で発現割合に 5%以上の差が認められた有害事象は、表 40 のとおりであった。なお、各群間で発現割合に 5%以上の差が認められた Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、投与中断に至った有害事象及び投与延期に至った有害事象は認められなかった。

⁷¹⁾ 全 5,117 回の投与中 5,007 回の投与

⁷²⁾ パート 1 ではコホート 1（約 8 分かけて手動により投与）（4 例）で、Grade 3 以上の infusion reaction 又は注射部位反応が認められなかったため、次のコホート 2 は、約 6 分かけて手動により投与とした。パート 1 の結果、コホート 1（4 例）及びコホート 2（4 例）のいずれにおいても、特に注目すべき有害事象（Grade 3 以上の infusion reaction、及び 24 時間超持続する Grade 1 の注射部位反応又は Grade 2 以上の注射部位反応）が認められず、忍容可能と判断されたことから、パート 2（コホート 3）の手動による投与の目標投与時間は 6 分と設定された。

⁷³⁾ 第 3 サイクル終了時点の奏効率は、①手動投与開始群（手動による投与时）で 73.8%（31/42 例）、②OBDS 投与開始群（OBDS 投与时）で 70.8%（17/24 例）であり、第 6 サイクル終了時点の奏効率は、①手動投与開始群（OBDS 投与时）で 81.0%（34/42 例）、②OBDS 投与開始群（手動による投与时）で 79.2%（19/24 例）であった。

⁷⁴⁾ 第 1～3 サイクルで発現した有害事象。なお、第 4～6 サイクルではクロスオーバーにより投与方法を切り替えることとされた（手動投与開始群は OBDS を用いた投与、OBDS 投与開始群は手動による投与へ切替え）ため、第 1～3 サイクルで発現した有害事象を比較した。

表 40 各群間で発現割合に 5%以上の差が認められた有害事象
(ACT17453 試験、コホート 3、第 1～3 サイクル)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	手動投与開始群 42 例	OBDS 投与開始群 24 例
全 Grade の有害事象		
上気道感染	7 (16.7)	6 (25.0)
疲労	1 (2.4)	2 (8.3)
悪心	1 (2.4)	2 (8.3)
コントロール不良の糖尿病	0	2 (8.3)
胃食道逆流性疾患	0	2 (8.3)
錯感覚	0	2 (8.3)
不眠症	6 (14.3)	2 (8.3)
血小板減少症	4 (9.5)	1 (4.2)
Isa-SC の投与延期・減量に至った有害事象		
血小板減少症	4 (9.5)	1 (4.2)

また、ACT17453 試験のコホート 3⁷⁴⁾ における、手動投与開始群及び OBDS 投与開始群の infusion reaction⁷⁵⁾ 及び注射部位反応⁷⁶⁾ の発現状況について、いずれの群においても、死亡、重篤、投与中止、投与中断及び投与延期に至った事象は認められなかった。

ACT17453 試験のコホート 3 において、検討された症例数は限られているものの、Isa-SC は、6 分間の手動注入による皮下投与と、通常 20 分未満の OBDS を用いた皮下投与のいずれにおいても、Isa-SC の曝露量は同程度であり（6.2.1.3 参照）、両投与方法間で有効性及び安全性に明確な差異は認められていないと考えることから、手動投与及び OBDS 投与のいずれも、Isa-SC の投与方法として推奨される。

なお、手動投与と比較して、OBDS 投与では、ハンズフリー投与により患者は投与中も負担の少ない日常的な活動が行えること、注入速度が一定に保たれること等の利点が挙げられる。また、ACT17453 試験のコホート 3 において副次的評価項目とされた皮下投与又は OBDS 投与の選好性⁷⁷⁾ の結果、35/47 例（74.5%）が手動投与よりも OBDS による投与を好み、8/47 例（17.0%）が OBDS よりも手動投与を好んだ⁷⁸⁾。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6.3 Isa-SC と Isa-IV との切替えについて

申請者は、Isa-SC と Isa-IV との切替えについて、以下のように説明している。

⁷⁵⁾ 有害事象の定義は 7.R.3.2 参照。

⁷⁶⁾ 有害事象の定義は 7.R.3.3 参照。

⁷⁷⁾ 第 1～6 サイクルの間で連続 3 サイクルずつ 2 つの投与方法で投与した後、第 6 サイクルの第 15 日目に患者の使用感及び満足度に関する質問票（PESQ）Version 2 に基づき好みの皮下投与方法（OBDS、手動又はいずれでもよい）を選択することとした。

⁷⁸⁾ いずれの皮下投与方法でもよいと回答した被験者は 4/47 例（8.5%）であった。

TCD15484 試験では、RP2D が 1,400 mg に設定された後、コホート 1b 又は 2b において Isa-IV 10mg/kg の投与を受けていた 4 例⁷⁹⁾ が、Isa-SC 1,400 mg 投与に切り替えられた。当該患者において、切替え後に認められた有害事象は、骨髄抑制、感染症等の Isa 又は併用薬の既知の事象であり、静脈内投与から皮下投与への切替えにより、注入に関連する反応や注射部位反応は認められなかった。なお、Isa-SC から Isa-IV へ切り替えた症例は報告されていない。

以上に加え、EFC15951 試験において、第 1 サイクル完了時点での Isa-SC 群の曝露量は Isa-IV 群と同程度以上であったこと⁸⁰⁾等を考慮すると、Isa-IV が投与されている患者が第 1 サイクル完了後に Isa-SC に切替えを行った場合でも、同程度の有効性が期待でき、かつ安全性上重大な問題が生じる可能性は低いと考える。以上より、Isa-IV から Isa-SC への切替えは可能と考えることから、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を設定した。

- 現在、イサツキシマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を投与中の患者は、第 1 サイクル終了後に本剤へ切り替えることができる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Isa-SC と Isa-IV との間で切替えを行った際の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした臨床試験成績は現時点で得られていないことから、Isa-IV を投与中の患者は第 1 サイクル終了後に Isa-SC に切り替えることができる旨を添付文書に設定する根拠は乏しいと考える。したがって、当該内容を用法・用量に関連する注意の項に設定する必要はないと判断した。なお、現時点で得られている切替えに関する情報については、資料を用いて医療現場に情報提供することが適切と考える。

7.R.7 Isa-SC と Isa-IV の取違え、誤投与の防止策について

申請者は、医療現場に Isa の皮下投与製剤（Isa-SC）と静脈内投与製剤（Isa-IV）の両製剤が併存することにより起こり得る取違え、誤投与の防止策について、以下のように説明している。

皮下投与製剤と静脈内投与製剤は異なるサイズのバイアルであるものの、バイアル口径が同一であること等を踏まえると、医療現場に皮下投与製剤と静脈内投与製剤が併存することにより、処方時又は調剤時に、当該製剤の取違えの過誤が懸念される。

したがって、皮下投与製剤と静脈内投与製剤の取違えを防止するために、下記の点等の対策を行う予定である。

- 規格及び投与経路ごとに、外箱、バイアル本体のラベル及びキャップの色を変更し、皮下注用であることを明記するとともに皮下投与製剤の製品名は斜体とすることにより識別性の向上を図ること

⁷⁹⁾ 1 例目：7 歳の男性、第 24 サイクルで Isa-IV から Isa-SC に切り替え、第 37 サイクルまで治療を継続した。第 36 サイクルで PML が、第 37 サイクルで Grade 3 の末梢性感覚運動性ニューロパチーが発現し、Isa-SC は投与中止された。2 例目：7 歳の男性、第 39 サイクルで Isa-IV から Isa-SC に切り替え、少なくとも第 41 サイクルまで治療を継続した。第 41 サイクルに Grade 2 の重篤な基底細胞癌が認められたが、治療との因果関係は否定された。3 例目：6 歳の女性、第 24 サイクルで Isa-IV から Isa-SC に切り替え、少なくとも第 52 サイクルまで治療を継続した。切り替え後に、Grade 1～2 の感染症等を発現したが、大部分の事象が用量調節は不要であった。4 例目：7 歳の女性、第 10 サイクルで Isa-IV から Isa-SC に切り替え、少なくとも第 38 サイクルまで治療を継続した。第 16 サイクルに Grade 3 の重篤な肺炎球菌性肺炎、第 25 サイクルに Grade 3 の好中球減少症及び血小板数減少が認められたが、併用薬の用量調節により管理された。

⁸⁰⁾ 副次評価項目とされた第 2 サイクル第 1 日目の Isa の C_{trough} について、Isa-SC/Pd 群及び Isa-IV/Pd 群の第 2 サイクル第 1 日目の C_{trough}（平均値±標準偏差）はそれぞれ 421±215 µg/mL 及び 302±117 µg/mL であり、幾何平均値の比 [90%CI] は 1.302 [1.158, 1.465] であった。

- 取違えに関する注意喚起パンフレット等を作成及び配布し、上記の製剤外観等を情報提供した上で、適正使用に関する注意喚起を行うこと
- 取違えに関して、添付文書で注意喚起を行うこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。なお、製剤の取違え、誤投与の防止について周知・徹底するために、添付文書、資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起することが適切と判断した。

7.R.8 RMP（案）について

Isa は、既承認の Isa-IV に係る審査等を踏まえ、RMP⁸¹⁾ が公表されている。

機構は、「6.R.2 免疫原性について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本申請に係る RMP（案）について、Isa-IV の RMP と同一の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 41）を設定することで差し支えないと判断した。

表 41 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
• Infusion reaction • 骨髄抑制 • 感染症 • 間接クームス試験への干渉	• TLS • 二次悪性腫瘍 • 心臓障害 • 溶血 • 免疫原性	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

7.R.9 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

臨床試験において、Isa-SC 投与時に発現割合が高かった有害事象は、概ね Isa-IV 投与又は併用投与する抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象であり（7.R.3 参照）、Isa-SC の製造販売後において、明らかにすべき新たな懸念事項は認められていないと考える。したがって、現時点では、MM 患者に対して、Isa の新たな製造販売後調査を本申請の承認後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動において安全性情報を収集する。

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。

⁸¹⁾ サークリサ点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg に係る RMP（2025 年 2 月 14 日提出）

7.3.1 国際共同第 I b 相試験 (TCD15484 試験)

7.3.1.1 用量漸増パート (コホート 1 及び 2)

有害事象はコホート 1b 及び 2b (Isa-IV 10 mg/kg) で 12/12 例 (100%)、コホート 1a (Isa-SC 1,000 mg) で 12/12 例 (100%)、コホート 2a (Isa-SC 1,400 mg) で 10/10 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コホート 1b 及び 2b で 12/12 例 (100%)、コホート 1a で 12/12 例 (100%)、コホート 2a で 9/10 例 (90.0%) に認められた。いずれかのコホートで発現割合が 25%以上の有害事象は表 42 のとおりであった。

表 42 いずれかのコホートで発現割合が 25%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)					
	コホート 1b 及び 2b (Isa-IV 10 mg/kg) 12 例		コホート 1a (Isa-SC 1,000 mg) 12 例		コホート 2a (Isa-SC 1,400 mg) 10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	12 (100)	12 (100)	12 (100)	11 (91.7)	10 (100)	9 (90.0)
感染症および寄生虫症						
COVID-19	0	0	0	0	4 (40.0)	0
上気道感染	3 (25.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (10.0)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)						
基底細胞癌	3 (25.0)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	10 (83.3)	10 (83.3)	9 (75.0)	9 (75.0)	7 (70.0)	7 (70.0)
貧血	3 (25.0)	2 (16.7)	4 (33.3)	2 (16.7)	3 (30.0)	1 (10.0)
精神障害						
不眠症	2 (16.7)	2 (16.7)	4 (33.3)	2 (16.7)	2 (20.0)	2 (20.0)
気分変化	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	3 (30.0)	1 (10.0)
錯乱状態	0	0	3 (25.0)	0	0	0
神経系障害						
浮動性めまい	1 (8.3)	0	3 (25.0)	0	1 (10.0)	0
血管障害						
低血圧	1 (8.3)	0	3 (25.0)	0	1 (10.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	3 (25.0)	0	1 (8.3)	0	2 (20.0)	0
咳嗽	3 (25.0)	0	1 (8.3)	0	1 (10.0)	0
胃腸障害						
下痢	4 (33.3)	0	5 (41.7)	0	6 (60.0)	0
便秘	2 (16.7)	0	7 (58.3)	0	1 (10.0)	0
悪心	4 (33.3)	1 (8.3)	5 (41.7)	0	2 (20.0)	0
嘔吐	2 (16.7)	1 (8.3)	5 (41.7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	5 (41.7)	0	4 (33.3)	1 (8.3)	4 (40.0)	0
筋痙縮	1 (8.3)	0	3 (25.0)	0	2 (20.0)	0
筋骨格系胸痛	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	3 (30.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	5 (41.7)	0	4 (33.3)	0	4 (40.0)	1 (10.0)
注射部位紅斑	0	0	2 (16.7)	0	5 (50.0)	0
末梢性浮腫	2 (16.7)	0	4 (33.3)	0	3 (30.0)	0
注射部位内出血	0	0	2 (16.7)	0	3 (30.0)	0
発熱	4 (33.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (10.0)	0
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	2 (16.7)	1 (8.3)	4 (33.3)	1 (8.3)	2 (20.0)	0
挫傷	3 (25.0)	0	1 (8.3)	0	0	0

重篤な有害事象はコホート 1b 及び 2b で 9/12 例 (75.0%)、コホート 1a で 9/12 例 (75.0%)、コホート 2a で 7/10 例 (70.0%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、コホート 1b 及び 2b で

発熱 3 例（25.0%）、転倒 2 例（16.7%）、コホート 1a で好中球減少症及び心房細動各 2 例（16.7%）、コホート 2a で発熱性好中球減少症 2 例（20.0%）であり、うち、コホート 1b 及び 2b の発熱 1 例、コホート 1a の好中球減少症 2 例、コホート 2a の発熱性好中球減少症 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれのコホートにおいても認められなかった。

7.3.1.2 用量拡大パート（コホート 3）

有害事象は 22/22 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 20/22 例（90.9%）に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は、好中球減少症 17 例（77.3%）、下痢、便秘、背部痛、筋痙縮及び疲労各 6 例（27.3%）、COVID-19、貧血、不眠症、筋骨格系胸痛及び無力症各 5 例（22.7%）、上気道感染、末梢性感覚ニューロパチー及び注射部位紅斑各 4 例（18.2%）、悪心及び転倒各 3 例（13.6%）であった。

重篤な有害事象は 13/22 例（59.1%）に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症及び COVID-19 各 2 例（9.1%）であり、うち、発熱性好中球減少症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は 2/22 例（9.1%）に認められた。認められたすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は心肺停止及びリステリア菌性髄膜炎各 1 例（4.5%）であり、うち、リステリア菌性髄膜炎 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅱ相試験（ACT17453 試験）

7.3.2.1 パート 1（コホート 1 及び 2）

有害事象は 7/8 例（87.5%）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 5/8 例（62.5%）に認められた。複数例に認められた有害事象は、COVID-19、下痢、背部痛及び疲労各 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、肺水腫、狭心症、下痢、発熱性好中球減少症及び腎機能障害各 1 例（12.5%）であり、うち、肺炎、肺水腫及び下痢各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

すべての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。

7.3.2.2 パート 2（コホート 3）

有害事象は手動投与開始群で 39/42 例（92.9%）、OBDS 投与開始群で 23/24 例（95.8%）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手動投与開始群で 31/42 例（73.8%）、OBDS 投与開始群で 21/24 例（87.5%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 43 のとおりであった。

表 43 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 27.0)	例数 (%)			
	手動投与開始群 42 例		OBDS 投与開始群 24 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	39 (92.9)	22 (52.4)	23 (95.8)	15 (62.5)
感染症および寄生虫症				
上気道感染	18 (42.9)	1 (2.4)	9 (37.5)	0
肺炎	6 (14.3)	4 (9.5)	5 (20.8)	2 (8.3)
COVID-19	6 (14.3)	0	1 (4.2)	0
上咽頭炎	2 (4.8)	0	3 (12.5)	0
気道感染	3 (7.1)	0	3 (12.5)	1 (4.2)
デング熱	0	0	3 (12.5)	1 (4.2)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	5 (11.9)	4 (9.5)	2 (8.3)	2 (8.3)
血小板減少症	4 (9.5)	3 (7.1)	3 (12.5)	2 (8.3)
精神障害				
不眠症	6 (14.3)	0	2 (8.3)	1 (4.2)
神経系障害				
頭痛	2 (4.8)	1 (2.4)	3 (12.5)	0
血管障害				
高血圧	8 (19.0)	3 (7.1)	2 (8.3)	0
胃腸障害				
下痢	3 (7.1)	0	3 (12.5)	0
悪心	3 (7.1)	0	3 (12.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	6 (14.3)	0	2 (8.3)	1 (4.2)

重篤な有害事象は手動投与開始群で 17/42 例 (40.5%)、OBDS 投与開始群で 10/24 例 (41.7%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、手動投与開始群で肺炎 4 例 (9.5%)、敗血症性ショック 2 例 (4.8%)、OBDS 投与開始群で肺炎及びデング熱各 2 例 (8.3%) であり、うち、手動投与開始群の肺炎 2 例、敗血症性ショック 1 例、OBDS 投与開始群の肺炎 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は手動投与開始群で 5/42 例 (11.9%)、OBDS 投与開始群で 1/24 例 (4.2%) に認められた。各群で認められたすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、手動投与開始群で急性呼吸窮迫症候群、死亡、多形紅斑、下気道感染及び髄膜炎各 1 例 (2.4%)、OBDS 投与開始群で急性肺水腫 1 例 (4.2%) であった。うち、手動投与開始群の多形紅斑 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 国際共同第Ⅲ相試験 (EFC15951 試験)

有害事象は Isa-IV/Pd 群で 255/264 例 (96.6%)、Isa-SC/Pd 群で 255/263 例 (97.0%) 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-IV/Pd 群で 226/264 例 (85.6%)、Isa-SC/Pd 群で 228/263 例 (86.7%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象は表 44 のとおりであった。

表 44 いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 27.0)	例数 (%)			
	Isa-IV/Pd 群 264 例		Isa-SC/Pd 群 263 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	255 (96.6)	201 (76.1)	255 (97.0)	215 (81.7)
感染症および寄生虫症				
上気道感染	63 (23.9)	4 (1.5)	60 (22.8)	4 (1.5)
肺炎	53 (20.1)	41 (15.5)	51 (19.4)	39 (14.8)
COVID-19	40 (15.2)	5 (1.9)	33 (12.5)	7 (2.7)
気管支炎	17 (6.4)	2 (0.8)	19 (7.2)	2 (0.8)
インフルエンザ	9 (3.4)	3 (1.1)	16 (6.1)	1 (0.4)
上咽頭炎	17 (6.4)	0	16 (6.1)	0
尿路感染	18 (6.8)	4 (1.5)	15 (5.7)	5 (1.9)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	82 (31.1)	82 (31.1)	84 (31.9)	83 (31.6)
血小板減少症	16 (6.1)	14 (5.3)	17 (6.5)	16 (6.1)
貧血	11 (4.2)	10 (3.8)	16 (6.1)	15 (5.7)
精神障害				
不眠症	39 (14.8)	12 (4.5)	39 (14.8)	7 (2.7)
神経系障害				
浮動性めまい	14 (5.3)	0	19 (7.2)	0
末梢性感覚ニューロパチー	18 (6.8)	0	19 (7.2)	0
頭痛	15 (5.7)	0	12 (4.6)	0
振戦	17 (6.4)	3 (1.1)	9 (3.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	22 (8.3)	0	20 (7.6)	0
呼吸困難	16 (6.1)	2 (0.8)	15 (5.7)	2 (0.8)
胃腸障害				
下痢	53 (20.1)	2 (0.8)	52 (19.8)	4 (1.5)
便秘	34 (12.9)	0	38 (14.4)	0
悪心	21 (8.0)	1 (0.4)	19 (7.2)	2 (0.8)
腹痛	6 (2.3)	0	15 (5.7)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	22 (8.3)	2 (0.8)	25 (9.5)	3 (1.1)
筋痙攣	25 (9.5)	0	16 (6.1)	0
関節痛	17 (6.4)	3 (1.1)	12 (4.6)	0
四肢痛	14 (5.3)	0	7 (2.7)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	37 (14.0)	3 (1.1)	51 (19.4)	10 (3.8)
末梢性浮腫	31 (11.7)	3 (1.1)	22 (8.4)	0
無力症	21 (8.0)	1 (0.4)	20 (7.6)	2 (0.8)
発熱	18 (6.8)	1 (0.4)	19 (7.2)	3 (1.1)
インフルエンザ様疾患	14 (5.3)	0	12 (4.6)	0
臨床検査				
好中球数減少	41 (15.5)	41 (15.5)	48 (18.3)	48 (18.3)
血小板数減少	15 (5.7)	15 (5.7)	15 (5.7)	14 (5.3)
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	66 (25.0)	3 (1.1)	5 (1.9)	1 (0.4)

重篤な有害事象は Isa-IV/Pd 群で 127/264 例 (48.1%)、Isa-SC/Pd 群で 139/263 例 (52.9%) に認められた。3%以上に認められた重篤な有害事象は、Isa-IV/Pd 群で肺炎 36 例 (13.6%)、血小板数減少 9 例 (3.4%)、Isa-SC/Pd 群で肺炎 38 例 (14.4%)、発熱性好中球減少症 9 例 (3.4%) であり、うち、Isa-IV/Pd 群の肺炎 24 例、血小板数減少 9 例、Isa-SC/Pd 群の肺炎 22 例、発熱性好中球減少症 7 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は Isa-IV/Pd 群で 23/264 例 (8.7%)、Isa-SC/Pd 群で 22/263 例 (8.4%) に認められた。複数例に認められたすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、Isa-IV/Pd 群で肺炎 4 例 (1.5%)、死亡及び注入に伴う反応各 2 例 (0.8%)、Isa-SC/Pd 群で肺炎 4 例 (1.5%)、貧血、COVID-19、死亡、好中球数減少及び敗血症各 2 例 (0.8%) であり、うち、Isa-IV/Pd 群の肺炎 3 例、注入に伴う反応 2 例、Isa-SC/Pd 群の貧血及び好中球数減少各 2 例、死亡 1 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Ⅱ相試験 (IIT17756 試験)

有害事象は 74/74 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 74/74 例 (100%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は、好中球減少症 57 例 (77.0%)、リンパ球減少症 49 例 (66.2%)、末梢性感覚ニューロパチー 35 例 (47.3%)、便秘 32 例 (43.2%)、下痢 30 例 (40.5%)、無力症 23 例 (31.1%)、血小板減少症 22 例 (29.7%)、注射部位反応 20 例 (27.0%)、不眠症 19 例 (25.7%)、紅斑 15 例 (20.3%)、貧血及び末梢性浮腫各 14 例 (18.9%)、背部痛 12 例 (16.2%)、悪心 11 例 (14.9%)、気管支炎、筋痙縮及び体重減少各 10 例 (13.5%)、インフルエンザ 9 例 (12.2%)、嘔吐、斑状皮疹及び発熱各 8 例 (10.8%)、であった。

重篤な有害事象は 33/74 例 (44.6%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、COVID-19 肺炎 3 例 (4.1%)、医療機器関連感染、大腿骨頸部骨折、細菌性肺炎各 2 例 (2.7%) であり、うち、COVID-19 肺炎 3 例、細菌性肺炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は 3/74 例 (4.1%) に認められた。認められたすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は心肺停止、心筋梗塞及び腎盂腎炎各 1 例 (1.4%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.3.5 海外第Ⅲ相試験 (IIT17041 試験)

有害事象は Isa-IV/BLd 群で 71/71 例 (100%)、Isa-SC/BLd 群で 66/67 例 (98.5%) に認められ、Isa との因果関係が否定できない有害事象は Isa-IV/BLd 群で 54/71 例 (76.1%)、Isa-SC/BLd 群で 49/67 例 (73.1%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 45 のとおりであった。

表 45 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver. 27.0)	例数 (%)			
	Isa-IV/BLd 群 71 例		Isa-SC/BLd 群 67 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	71 (100)	61 (85.9)	66 (98.5)	53 (79.1)
血液およびリンパ系障害				
リンパ球減少症	25 (35.2)	18 (25.4)	31 (46.3)	23 (34.3)
好中球減少症	30 (42.3)	14 (19.7)	23 (34.3)	20 (29.9)
血小板減少症	15 (21.1)	8 (11.3)	17 (25.4)	13 (19.4)
貧血	13 (18.3)	6 (8.5)	15 (22.4)	5 (7.5)
白血球減少症	15 (21.1)	4 (5.6)	13 (19.4)	7 (10.4)
神経系障害				
多発ニューロパチー	11 (15.5)	1 (1.4)	14 (20.9)	2 (3.0)
末梢性感覚ニューロパチー	8 (11.3)	3 (4.2)	2 (3.0)	0
胃腸障害				
下痢	9 (12.7)	3 (4.2)	9 (13.4)	2 (3.0)
便秘	6 (8.5)	0	7 (10.4)	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	6 (8.5)	1 (1.4)	7 (10.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
末梢性浮腫	3 (4.2)	0	8 (11.9)	0
疲労	5 (7.0)	1 (1.4)	7 (10.4)	2 (3.0)
臨床検査				
リンパ球数減少	18 (25.4)	18 (25.4)	10 (14.9)	9 (13.4)
好中球数減少	12 (16.9)	8 (11.3)	6 (9.0)	4 (6.0)
白血球数減少	10 (14.1)	5 (7.0)	6 (9.0)	0
血小板数減少	10 (14.1)	6 (8.5)	2 (3.0)	2 (3.0)

重篤な有害事象は Isa-IV/BLd 群で 23/71 例 (32.4%)、Isa-SC/BLd 群で 26/67 例 (38.8%) に認められた。3%以上に認められた重篤な有害事象は、Isa-IV/BLd 群で肺炎 5 例 (7.0%)、疼痛 3 例 (4.2%)、Isa-SC/BLd 群で肺炎 4 例 (6.0%)、失神 3 例 (4.5%) であり、うち、Isa-IV/BLd 群の肺炎 4 例、Isa-SC/BLd 群の肺炎 2 例、失神 1 例は Isa との因果関係が否定されなかった。

Isa の投与中止に至った有害事象は Isa-IV/BLd 群で 4/71 例 (5.6%)、Isa-SC/BLd 群で 2/67 例 (3.0%) に認められた。認められた Isa の投与中止に至った有害事象は Isa-IV/BLd 群で肝不全、好中球減少症、起立性低血圧、インフルエンザ性肺炎、発疹及び敗血症各 1 例 (1.4%)、Isa-SC/BLd 群で筋力低下及び敗血症性ショック各 1 例 (1.5%) であり、Isa-IV/BLd 群の発疹 1 例は Isa 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

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。

8.2 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。

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、本品目は、MM に対して Isa-IV と同様の有効性が期待され、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。また、製剤は劇薬に該当すると判断する。本品目は、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 8 年 5 月 13 日

申請品目

[販 売 名]	サークリサ皮下注 1,400 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 7 年 8 月 28 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（EFC15951 試験）において、主要評価項目とされた①IMWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率及び②Isa の C_{trough} について、Isa-IV/Pd 群に対する Isa-SC/Pd 群の非劣性が検証されたこと等から、MM 患者に対して、Isa-SC 1,400 mg 投与は既承認の Isa-IV 10 mg/kg と同様の有効性が期待できると判断した。

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。

1.2 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、MM 患者に対する Isa-SC 投与時に特に注意を要する有害事象は、Isa-IV 投与の既承認の効能・効果に対する承認時等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）であり、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識・経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、Isa-SC 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.5 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、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、Isa-SC の効能・効果を申請どおり「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＞

- 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、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。

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.6 用法・用量について」の項における検討の結果、Isa-SC の用法・用量及び用法・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 1,400 mg 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 法の投与間隔で皮下投与する。

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＞

- 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すること。
- 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、本剤投与と併用するデキサメタゾン、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及びロイコトリエン受容体拮抗剤を投与すること。
- 本剤の投与により副作用が発現した場合は、下表を参照し、本剤の休薬、中止等、適切な処置を行うこと。

副作用に対する本剤の投与中止又は投与スケジュールの変更基準

副作用	Grade ^{注)}	処置
infusion reaction	Grade 2 又は 3	本剤投与中の場合は本剤の投与を中断し、その回の投与は再開しないこと。次回の投与から、必要に応じて前投与薬を投与すること。
	Grade 3（3 回目）又は Grade 4	本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。
注射部位反応	Grade 2	本剤投与中の場合：本剤の投与を中断し、Grade 1 以下に回復後に、投与速度を下げて（又は投与を一時中断しながら）本剤投与を再開することができる。 本剤投与後の場合：Grade 1 以下に回復後、本剤投与を再開することができる。
	Grade 3 又は 4	本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。
好中球減少	Grade 3 又は 4	好中球数が 1,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬すること。

注) Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

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。

- 既承認の Isa-IV 20 mg/kg では DEX のみとの併用及び Isa 単独投与の用法・用量が設定されている一方、Isa-SC では当該用法が設定されていないことについて、現状の MM の治療体系⁸²⁾ や、Isa-IV 20 mg/kg の承認時に実施された臨床試験の対象患者⁸³⁾ を踏まえると、Isa-IV 20 mg/kg (DEX のみとの併用投与又は単独投与) の投与が選択される患者は限られると考えるものの、高齢者や PS が不良の患者等に対しては当該投与が一定程度行われている実態がある。以上の状況に加え、Isa-SC では Isa-IV と比較して投与時間の短縮により患者や医療従事者の負担軽減が期待できることも考慮すると、Isa-IV 20 mg/kg の使用法 (再発又は難治性の MM 患者に対する Isa/DEX 投与及び Isa 単独投与) に係る Isa-SC の開発に対しても一定のニーズがあると考えられることから、当該開発についても検討することが望ましい。

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。

また、機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、医療現場でのニーズ、開発の実施可能性も考慮した上で、Isa-IV 20 mg/kg の使用法 (Isa/DEX 投与及び Isa 単独投与) に係る Isa-SC の開発についても検討するよう申請者に指示し、申請者は検討する旨を回答した。

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.8 RMP (案) について」の項における検討の結果、本申請に係る Isa の RMP (案) において、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項 (表 46) を変更する必要はないと判断した。

表 46 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
- Infusion reaction - 骨髄抑制 - 感染症 - 間接クームス試験への干渉	- TLS - 二次悪性腫瘍 - 心臓障害 - 溶血 - 免疫原性	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

今般の申請において変更なし

また、機構は、審査報告 (1) の「7.R.9 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、現時点では、MM 患者に対して、Isa の新たな製造販売後調査を本申請の承認後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動において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。

⁸²⁾ 抗 CD38 モノクローナル抗体を中心とした多剤併用療法が推奨されている (造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 (2024 年版))

⁸³⁾ Isa-IV 20mg 単独及び DEX との併用の有効性等が検討された臨床試験 (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) では、プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有する、又はプロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬のいずれに対しても難治性である患者で、抗 CD38 モノクローナル抗体による前治療歴のない患者が対象とされた (「令和 3 年 10 月 12 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)。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点の RMP（案）において、表 47 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び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 47 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
- 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 (Isa-IV/Pd 投与) - 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 (Isa-IV/Cd 投与、Isa-IV/DEX 投与及び Isa-IV 単独投与)	なし	- 医療関係者向け資材（処方医等、輸血部門）の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

下線：今後追加する投与経路に対して実施予定の活動

1.6 製剤に認められた不溶性異物（可視粒子）について

機構は、製剤の保管期間中のいずれかの時点より不溶性異物（可視粒子）が認められる旨が申請者により報告されたことを踏まえ、①認められた不溶性異物の成分の同定結果、②発生原因及び対応方針、並びに③申請製剤の品質管理及び製剤の有効期間について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

- ① 不溶性異物（可視粒子）は、フーリエ変換赤外分光分析及びラマン分光法により、（i）セルロース繊維によるもの及び（ii）タンパク質とシリコーンの複合体であることが確認された。
- ② （i）セルロース繊維については、製造用の [] が供給源である可能性が高いため、[] に変更することで対応した。（ii）タンパク質とシリコーンの複合体については、薬液がゴム栓上のシリコーンに付着し、近傍に空気相が存在する条件下の正立状態で保存すると、ゴム栓上にタンパク質－シリコーン複合体が発生する可能性がある⁸⁴⁾。今後、正立条件での長期保存試験を実施し、いずれの時点から不溶性異物（可視粒子）が発生するかを確認する。また、[] については、今後、[] 及び [] の検討により、必要に応じて追加の是正処置を講じる予定である。さらに、本剤の手動投与時にはインラインフィルターの使用⁸⁵⁾を必須とし、添付文書の「適用上の注意」においてその旨を注意喚起する。
- ③ 製剤の不溶性異物の規格設定について、出荷規格としては、日本薬局方 一般試験法 注射剤の不溶性異物検査法に則った規格⁸⁶⁾を設定する。加えて、[] として、[] 場合には当該異物が [] によって [] であることを確認し、[] 以外にたやすく検出される不溶性異物を認めない旨を設定する。当該規格を設定することにより、本剤の有効期間を 36 カ月とすることは可能と考える。

機構は、申請者の提示する製剤の不溶性異物の規格及び試験方法、製剤の有効期間並びに投与時にインラインフィルターの使用を必須とすることは受入れ可能と判断した。

⁸⁴⁾ 申請者は、不溶性異物（可視粒子）の発生は Isa-SC の製剤特性（Isa 濃度、添加剤等）に起因するものであり、Isa-SC と Isa-IV では Isa の濃度（Isa-SC：140 mg/mL、Isa-IV：20 mg/mL）や添加物（Isa-SC：ボロキサマー188、Isa-IV：ポリソルベート）に差異があることから、Isa-IV では不溶性異物（可視粒子）が問題とならない旨を説明している。

⁸⁵⁾ OBDS にはフィルターが内蔵されているため、手動投与の場合にのみインラインフィルターを使用する。なお、OBDS 及びインラインフィルターのいずれについても、薬液の接触前後で、[]、[]、[] 等に明確な差異は認められず、適合性が確認された。

⁸⁶⁾ たやすく検出される不溶性異物を認めない。

2. 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、Isa-SC 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、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で、承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新投与経路医薬品であることから再審査期間は6年と設定する。

[効能・効果]

多発性骨髄腫

[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1,400 mg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法の投与間隔で皮下投与する。

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。

[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]

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]

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]

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、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

[用法・用量に関連する注意]

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、本剤投与と併用するデキサメタゾン、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及びロイコトリエン受容体拮抗剤を投与すること。

3. 本剤の投与により副作用が発現した場合は、下表を参照し、本剤の休薬、中止等、適切な処置を行うこと。

副作用に対する本剤の投与中止又は投与スケジュールの変更基準

副作用	Grade ^{注)}	処置
infusion reaction	Grade 2 又は 3	本剤投与中の場合は本剤の投与を中断し、その回の投与は再開しないこと。次回の投与から、必要に応じて前投与薬を投与すること。
	Grade 3 (3 回目) 又は Grade 4	本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。
注射部位反応	Grade 2	本剤投与中の場合：本剤の投与を中断し、Grade 1 以下に回復後に、投与速度を下げて（又は投与を一時中断しながら）本剤投与を再開することができる。 本剤投与後の場合：Grade 1 以下に回復後、本剤投与を再開することができる。
	Grade 3 又は 4	本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。
好中球減少	Grade 3 又は 4	好中球数が 1,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬すること。

注) Grade は NCI-CTCAE v5.0 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
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 _{24h}	AUC from time zero to 24 hours	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC _{72h}	AUC from time zero to 72 hours	投与 0 時間後から 72 時間後までの AUC
AUC _{inf}	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC from time zero to the last measureable time	投与 0 時間後から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{1week}	AUC from time zero to 1 week	投与 0 時間後から 1 週間後までの 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
BMI	body mass index	体格指数
BOR	bortezomib	ボルテゾミブ
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
Cd		CFZ 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
CFZ	carfilzomib	カルフィルゾミブ
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
C _{trough}	trough concentration	トラフ濃度
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
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
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EHA	European Hematology Association	
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EMN	European myeloma network	
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
FLC	free light chain	遊離軽鎖
HLT	high level term	高位語
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン

IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫作業部会
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
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 と Cd との併用
Isa/DEX		Isa と DEX との併用
Isa/Pd		Isa と Pd との併用
Isa-IV		Isa の静脈内投与製剤
Isa-IV/BLd		Isa-IV と BLd との併用
Isa-IV/Cd		Isa-IV と Cd との併用
Isa-IV/DEX		Isa-IV と DEX との併用
Isa-IV/Pd		Isa-IV と Pd との併用
Isa-SC		Isa の皮下投与製剤
Isa-SC/BLd		Isa-SC と BLd との併用
Isa-SC/Cd		Isa-SC と Cd との併用
Isa-SC/Pd		Isa-SC と Pd との併用
ISS	international staging system	国際病期分類
ITT	intent-to-treat	
K _a	absorption rate constant	吸収速度定数
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
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
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MR	minimal response	最小奏効
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 有害事象共通用語規準
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NCI-PDQ	National Cancer Institute-Physician Data Query	
NE	not evaluable	評価不能
OBDS	on-body delivery system	オンボディ・デリバリーシステム
OS	overall survival	全生存期間
Pd		POM と DEX との併用
PD	progressive disease	疾患進行
PESQ	patient experience and satisfaction questionnaires	患者の使用感及び満足度に関する質問票
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
PK/PD	pharmacokinetics/pharmacodynamics	薬物動態/薬力学

PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
POM	pomalidomide	ポマリドミド
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
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
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
RP2D	recommended phase 2 dose	第 2 相パートの推奨用量
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
t_{max}	time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
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
承認申請		製造販売承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構