

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗CD38モノクローナル抗体
イサツキシマブ（遺伝子組換え）製剤

サークリサ[®] 点滴静注100mg
サークリサ[®] 点滴静注500mg

SARCLISA[®] I.V. Infusion

剤形	注射剤（点滴静注用）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	サークリサ 100mg：1バイアル（5mL）中にイサツキシマブ（遺伝子組換え）100 mg 含有 サークリサ 500mg：1バイアル（25mL）中にイサツキシマブ（遺伝子組換え）500 mg 含有
一般名	和名：イサツキシマブ（遺伝子組換え） 洋名：Isatuximab (Genetical Recombination)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年（令和2年）6月29日 薬価基準収載年月日：2020年（令和2年）8月26日 販売開始年月日：2020年（令和2年）8月31日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医療関係者向け製品Q&A、Webフォームによる問い合わせ SANOFI MEDICAL INFORMATION 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL：0120－109－905 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2025年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

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

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 2
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 3
 - (1) 承認条件…………… 3
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 3
6. RMPの概要…………… 4

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 5
 - (1) 和名…………… 5
 - (2) 洋名…………… 5
 - (3) 名称の由来…………… 5
2. 一般名…………… 5
 - (1) 和名 (命名法) …… 5
 - (2) 洋名 (命名法) …… 5
 - (3) ステム…………… 5
3. 構造式又は示性式…………… 5
4. 分子式及び分子量…………… 5
5. 化学名 (命名法) 又は本質…………… 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 7
 - (1) 外観・性状…………… 7
 - (2) 溶解性…………… 7
 - (3) 吸湿性…………… 7
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 7
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 7
 - (6) 分配係数…………… 7
 - (7) その他の主な示性値…………… 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 8
 - (1) 剤形の区別…………… 8
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 8
 - (3) 識別コード…………… 8
 - (4) 製剤の物性…………… 8
 - (5) その他…………… 8
2. 製剤の組成…………… 8
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤…………… 8
 - (2) 電解質等の濃度…………… 8
 - (3) 熱量…………… 8
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 9
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9

6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 9
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) …… 9
9. 溶出性…………… 9
10. 容器・包装…………… 9
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 9
 - (2) 包装…………… 10
 - (3) 予備容量…………… 10
 - (4) 容器の材質…………… 10
11. 別途提供される資材類…………… 10
12. その他…………… 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 11
3. 用法及び用量…………… 11
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 11
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 11
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 15
5. 臨床成績…………… 18
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 18
 - (2) 臨床薬理試験…………… 20
 - (3) 用量反応探索試験…………… 21
 - (4) 検証的試験…………… 62
 - 1) 有効性検証試験…………… 62
 - 2) 安全性試験…………… 105
 - (5) 患者・病態別試験…………… 105
 - (6) 治療的使用…………… 105
 - 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 105
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 108
 - (7) その他…………… 108

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 109
2. 薬理作用…………… 109
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 109
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 109
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 121

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 122
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 122
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 122
 - (3) 中毒域…………… 125
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 125

2. 薬物速度論的パラメータ	127
(1) 解析方法	127
(2) 吸収速度定数	127
(3) 消失速度定数	127
(4) クリアランス	127
(5) 分布容積	127
(6) その他	127
3. 母集団（ポピュレーション）解析	127
(1) 解析方法	127
(2) パラメータ変動要因	127
4. 吸収	128
5. 分布	128
(1) 血液－脳関門通過性	128
(2) 血液－胎盤関門通過性	128
(3) 乳汁への移行性	128
(4) 髄液への移行性	128
(5) その他の組織への移行性	128
(6) 血漿蛋白結合率	128
6. 代謝	129
(1) 代謝部位及び代謝経路	129
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	129
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	129
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	129
7. 排泄	129
8. トランスポーターに関する情報	129
9. 透析等による除去率	130
10. 特定の背景を有する患者	130
11. その他	130

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	132
2. 禁忌内容とその理由	132
3. 効能又は効果に関連する注意とその 理由	132
4. 用法及び用量に関連する注意とその 理由	133
5. 重要な基本的注意とその理由	133
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	133
(1) 合併症・既往歴等のある患者	133
(2) 腎機能障害患者	133
(3) 肝機能障害患者	133
(4) 生殖能を有する者	133
(5) 妊婦	134
(6) 授乳婦	134
(7) 小児等	135
(8) 高齢者	135
7. 相互作用	135
(1) 併用禁忌とその理由	135
(2) 併用注意とその理由	135
8. 副作用	135
(1) 重大な副作用と初期症状	135
(2) その他の副作用	139

9. 臨床検査結果に及ぼす影響	139
10. 過量投与	140
11. 適用上の注意	140
12. その他の注意	141
(1) 臨床使用に基づく情報	141
(2) 非臨床試験に基づく情報	142

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	143
(1) 薬効薬理試験	143
(2) 安全性薬理試験	143
(3) その他の薬理試験	143
2. 毒性試験	144
(1) 単回投与毒性試験	144
(2) 反復投与毒性試験	144
(3) 遺伝毒性試験	145
(4) がん原性試験	145
(5) 生殖発生毒性試験	145
(6) 局所刺激性試験	145
(7) その他の特殊毒性	145

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	146
2. 有効期間	146
3. 包装状態での貯法	146
4. 取扱い上の注意	146
5. 患者向け資材	146
6. 同一成分・同効薬	146
7. 国際誕生年月日	147
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	147
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	147
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	147
11. 再審査期間	148
12. 投薬期間制限に関する情報	148
13. 各種コード	148
14. 保険給付上の注意	148

XI. 文献

1. 引用文献	149
2. その他の参考文献	151

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	152
2. 海外における臨床支援情報	153

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	156
(1) 粉碎	156
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	156
2. その他の関連資料	156

略語表

略語	英語	略語内容（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体、抗イサツキシマブ抗体
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
AE	Adverse event	有害事象
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家幹細胞移植
AUC	area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{1week}	area under the plasma concentration versus time curve over 1weeks	1 週間の投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BOR	best overall response	最良総合効果
CD38	cluster of differentiation 38	分化抗原群 38
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
C _{eoI}	concentration at the end of infusion	投与終了時の血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	Duration of Response	奏効期間
ECG	electrocardiogram	心電図
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	推算糸球体濾過速度
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	欧州癌研究治療機関
E : T	Effector to target cell ratio	エフェクター：標的細胞比
HR	hazard ratio	ハザード比
IFE	immunofixation electrophoresis	免疫固定電気泳動
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IMiD	immunomodulatory drug	免疫調節薬
IMWG	international myeloma working group	国際骨髄腫作業部会
IR	infusion reaction	インフュージョンリアクション
IRC	independent response committee	独立効果判定委員会
IRT	Interactive Response Technology	双方向自動応答技術
ISACBd	isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone	イサツキシマブ＋シクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン

略語	英語	略語内容（日本語）
ISAKd	isatuximab in combination with carfilzomib and dexamethasone	イサツキシマブ+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン
ISALd:	isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone	イサツキシマブ+レナリドミド+デキサメタゾン
ISABLd:	isatuximab in combination with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone	イサツキシマブ+ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン
ISAPd	isatuximab in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone	イサツキシマブ+ポマリドミド+低用量デキサメタゾン
ISS	International Staging System	国際病期分類
ITT	intent-to-treat	ITT 解析
Kd	carfilzomib and dexamethasone	カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MABEL	Minimal anticipated biological effect level	推定最小薬理作用量
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
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCI-CTCAE	National Cancer Institute- Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準
NGF	next-generation flow cytometry	次世代フローサイトメトリー
NGS	next-generation sequencing	次世代シーケンサー
NHL	Non-Hodgkin's lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
NOAEL	No-observed adverse effect level	無毒性量
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PCSA	potentially clinically significant abnormality	-
Pd	pomalidomide and dexamethasone	ポマリドミド+デキサメタゾン
PD	progressive diseases	進行
PDy	pharmacodynamic	薬力学
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PI	proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害薬
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス

略語	英語	略語内容（日本語）
QTcF	corrected QT interval by FredericiaF	redericia 法により補正した QT 間隔
Q2W	every 2 weeks	2 週に 1 回
Q2W/Q4W	every two weeks in the first 2 cycles and every 4 weeks in subsequent cycles	最初の 2 サイクル（1 サイクル 28 日間）では 2 週に 1 回、その後のサイクルでは 4 週に 1 回
QW	weekly	1 週に 1 回
QW/Q2W	every week for 4 weeks followed by every 2 weeks	最初のサイクル（1 サイクル 28 日間）では 1 週に 1 回、その後のサイクルでは 2 週に 1 回
RD	receptor density	標的分子発現量
R-ISS	revised international staging system／	改訂版国際病期分類
RO	receptor occupancy	標的分子占有率
RRMM	relapsed or refractory multiple myeloma	再発又は難治性多発性骨髄腫
SCID	Severe combined immunodeficient	重症複合免疫不全
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
T/C	Tumor growth inhibition	腫瘍増殖抑制率
Tcon	conventional T cells	通常型 T 細胞
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下の有害事象
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TMDD	target mediated drug disposition	標的分子を介した薬物動態
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子 α
Treg	Regulatory T cells	制御性 T 細胞
TT1R	Time to 1 st response	初回奏効までの期間
TTBR	Time to best response	最良奏効までの期間
TTP	Time to progression	無増悪期間
VGPR	very good partial response	最良部分奏効

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

サークリサ®点滴静注 [一般名：イサツキシマブ（遺伝子組換え）製剤] は、ヒト細胞表面抗原 CD38 に選択的に結合する IgG κ 型抗 CD38 モノクローナル抗体である。CD38 は多発性骨髄腫（MM）の腫瘍細胞表面に高頻度かつ一様に発現していることから、MM を有望な対象疾患と考え、開発が進められた。

サークリサは、IgG の定常領域（Fc）に依存する機序を介して補体依存性細胞傷害（CDC）、抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）作用を示すだけでなく、Fc 領域に依存しない機序を介した直接的なアポトーシス誘導により腫瘍細胞死を導くことができると考えられている。また、CD38 の細胞外酵素活性阻害作用、ナチュラルキラー細胞の活性化作用及び制御性 T 細胞阻害作用を有していることも確認されている。

非臨床試験成績に基づき、海外では 2009 年に再発又は難治性の MM を含む CD38 陽性造血器腫瘍患者を対象として、サークリサ単剤療法の臨床開発が開始された。第 I 相試験（TED10893 試験）では、サークリサが MM に対する安全かつ有効な薬剤であることを裏付ける科学的根拠が示された。また安全性面では、サークリサは infusion reaction の軽減を目的とした副腎皮質ホルモン薬の後投薬を必要としないことが確認された。その後、再発又は難治性の MM 患者を対象とした、サークリサとポマリドミド及びデキサメタゾン（ISAPd）併用療法の試験（TCD14079 試験）を含む、複数の第 I b 相試験が 2012 年より開始された。第 I b 相試験の TCD14079 試験の成績等に基づき、ISAPd 療法のサークリサの推奨用量が 10mg/kg に設定され、国際共同第 III 相試験（EFC14335 試験=ICARIA-MM study、通称 ICARIA 試験）が実施された。

国内では、2016 年 9 月にサークリサ単剤療法の第 I / II 相試験（TED14095 試験、通称 ISLANDs 試験）を開始した。ISLANDs 試験でサークリサ 10mg/kg の日本人再発又は難治性の MM 患者での忍容性が確認された。

ICARIA 試験では、ISAPd 療法は Pd 療法と比べて無増悪生存期間（PFS）を有意に延長し、全生存期間（OS）においても延長する傾向が示された。また安全性に関する新たな懸念は認められなかったことから、好ましいベネフィット・リスクバランスが実証された。

以上から、ICARIA 試験の結果に基づき、2019 年 8 月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能又は効果とした製造販売承認申請を行い、2020 年 6 月 29 日に承認を取得した。

さらに、1～3 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性 MM 患者を対象としたサークリサとカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン（ISAKd^{*}）併用療法による国際共同第 III 相試験（EFC15246 試験、通称 IKEMA 試験）の結果とともに、1 回 20mg/kg の単剤療法による海外第 I / II 相試験及び国内第 I / II 相試験（TED10893 試験及び TED14095 試験、通称 ISLANDs 試験）の結果に基づきその有効性及び安全性が示されたことから、2020 年 12 月に ISAKd 併用療法並びにサークリサ単剤療法の用法及び用量に関する承認事項一部変更承認申請を行った。また本一変申請後の審査の過程で、TED10893 試験第 2 相ステージ 2 の結果から有効性が期待できると判断し、本剤とデキサメタゾンとの併用療法の追加承認申請も行き 2021 年 11 月 25 日に承認を取得した。

※添付文書で使用されている IsaCd と同義

そして、造血幹細胞移植が適応とならない未治療 MM 患者を対象にサークリサとボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン（ISABLd）併用療法の国際共同第 III 相試験（EFC12522 試験、

I. 概要に関する項目

通称 IMROZ 試験) が実施された。IMROZ 試験では、ISABLd 療法は BLd 療法と比べて主要評価項目である PFS を有意に延長した。以上から、IMROZ 試験の結果に基づき、2024 年 5 月に「多発性骨髄腫」を効能又は効果とした製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2025 年 2 月 20 日に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) サークリサは、腫瘍細胞表面に発現している CD38 に結合することで腫瘍の増殖を抑制する抗 CD38 モノクローナル抗体である。
- (2) CD38 を発現する腫瘍細胞を用いた *in vitro* 試験において、サークリサが直接的アポトーシス誘導、抗体依存性細胞傷害 (ADCC)、抗体依存性細胞貪食 (ADCP) 及び補体依存性細胞傷害 (CDC) の他、CD38 の細胞外酵素阻害活性、制御性 T 細胞阻害作用等を有していることが確認された。
- (3) 国際共同第Ⅲ相 (ICARIA-MM) 試験で、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象としてイサツキシマブ+ポマリドミド+デキサメタゾン (ISAPd) 療法とポマリドミド+デキサメタゾン (Pd) 療法を比較した結果、ISAPd 療法は無増悪生存期間 (PFS) を統計学的有意に延長させることが検証された。同様に再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として国際共同第Ⅲ相 (IKEMA 試験) 試験においてイサツキシマブ+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン (ISAKd) 療法とカルフィルゾミブ+デキサメタゾン (Kd) 療法を比較した結果、ISAKd 療法で PFS の統計学的に有意な延長が示された。

また、海外第 I / II 相試験及び国内第 I / II 相試験 (TED10893 試験及び TED14095 試験) の結果においても本剤単剤および本剤とデキサメタゾン併用群で一定の奏効率が示された。

さらに、国際共同第Ⅲ相 (IMROZ) 試験で、日本人を含む造血幹細胞移植が適応とならない未治療の MM 患者を対象とし、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用 (BLd) 療法と BLd 療法に本剤を上乗せした ISABLd 療法を比較した結果、ISABLd 療法で PFS の統計学的に有意な延長が示された。

(4) 安全性

- ・重大な副作用として、Infusion reaction (アナフィラキシー、呼吸困難、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、鼻閉、高血圧、嘔吐、悪心等)、骨髄抑制 (好中球減少症、血小板減少症、発熱性好中球減少症、貧血、リンパ球減少症等)、感染症 (肺炎、敗血症等) があらわれることがある。
- ・その他の副作用として、不眠症、末梢性感覚ニューロパチー、下痢、便秘、疲労、白内障、高血圧、呼吸困難、悪心、末梢性浮腫、無力症、気管支炎、上気道感染、咳嗽、嘔吐、背部痛、COVID-19 感染等が認められている。

3. 製品の製剤学的特性

特になし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6.RMP」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/ 「適正使用ガイド」 ・輸血検査部門向け資材 ・患者向け資材
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤（サークリサ）使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 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	腫瘍崩壊症候群	該当なし
骨髄抑制	二次性悪性腫瘍	
感染症	心臓障害	
間接クームス試験への干渉	溶血	
	免疫原性	

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査 〈カルフィルズミブ及びデキサメタゾンとの併用、単独療法又はデキサメタゾンとの併用〉
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起・情報提供する。
追加のリスク最小化活動
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供
輸血検査部門向け資材（サークリサ投与患者さんにおける輸血に際しての注意点）の作成及び提供
患者向け資材（サークリサ治療連絡カード）の作成及び提供

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

サークリサ®点滴静注 100 mg

サークリサ®点滴静注 500 mg

(2) 洋名

SARCLISA® 100mg I.V. Infusion

SARCLISA® 500mg I.V. Infusion

(3) 名称の由来

弊社の開発コード(SAR)にクリニカル(CLI)、イサツキシマブ(ISA)の一般名を掛け合わせ設定した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

イサツキシマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Isatuximab (Genetical Recombination) (JAN)

isatuximab (INN)

(3) ステム

キメラモノクローナル抗体: -ximab

3. 構造式又は示性式

450個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質である。

4. 分子式及び分子量

分子式: C₆₄₅₆H₉₉₃₈N₁₇₀₂O₂₀₂₆S₄₄ (タンパク質部分、4本鎖)

分子量: 約 148,000

II. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

本質：イサツキシマブは、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト CD38 抗体の可変部及びヒト IgG1 定常部からなる。イサツキシマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イサツキシマブは、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量：約 148,000) である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

SAR650984 又は hu38SB19 (開発コード)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

「Ⅳ-1. 剤形 (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

「Ⅳ-1. 剤形 (4) 製剤の物性」の項参照

2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：液体クロマトグラフィー

定量法：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	サークリサ®点滴静注 100 mg	サークリサ®点滴静注 500 mg
外観	ゴム栓で施栓された無色ガラス製バイアル	
性状	無色～微黄色の液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.7～6.3

浸透圧比：約 1.2～1.4（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1 バイアル中の成分・分量		サークリサ点滴静注 100 mg	サークリサ点滴静注 500 mg
有効成分	イサツキシマブ（遺伝子組換え）※	100 mg/5 mL（20 mg/mL）	500 mg/25 mL（20 mg/mL）
添加剤	L-ヒスチジン	7.3 mg	36.5 mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	11.1 mg	55.5 mg
	精製白糖	500 mg	2500 mg
	ポリソルベート 80	1 mg	5 mg

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

生物活性

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

サークリサ点滴静注 100 mg, 500 mg の安定性試験の概要

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	36 ヶ月	無色ガラス製 バイアル及び ゴム栓	規格内
光安定性試験	総照度 120 万 lx·hr 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ² 以上			純度の低下及び分子変化体の増加 が認められた。

試験項目：性状、pH、純度、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(2) 包装

サークリサ点滴静注 100 mg : 1 バイアル (5 mL)

サークリサ点滴静注 500 mg : 1 バイアル (25 mL)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

一次包装 : 無色ガラス製バイアル及びブロモブチル製ゴム栓

二次包装 : 紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

多発性骨髄腫

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は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、「17.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。また、再発又は難治性の多発性骨髄腫の場合、デキサメタゾンとの併用による投与及び本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。[17.1.1-17.1.5 参照]

<解説>

本剤の添付文書の「臨床成績」の項に、国内外臨床試験成績の概要（適応症、用法用量、有効性等の情報）が記載されている。本剤の投与を行うにあたっては、これらの内容を十分に理解した上で適応患者を選択することが重要であるため設定した。また、国際共同第3相試験（EFC12522）の対象患者に基づき、未治療の多発性骨髄腫患者が投与対象に含まれるため、再発及び難治性の多発性骨髄腫に係る記載はデキサメタゾンとの併用による投与及び本剤単独投与に限定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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10mg/kgを、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で点滴静注する。デキサメタゾンのみとの併用投与又は単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）、通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として1回20mg/kgを、以下のA法の投与間隔で点滴静注する。

A法：1週間間隔、2週間間隔の順で投与する。

B法：1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

再発又は難治性の多発性骨髄腫（RRMM）患者における本剤の併用療法における用法及び用量について、主にPd（ポマリドミド及びデキサメタゾン）と併用した臨床試験の成績、さらにKd（カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン）と併用した第Ⅲ臨床試験の成績に基づき、A法（QW/Q2W）として設定した。また、未治療MM患者については、BLd（ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン）と併用した第Ⅲ相臨床試験の成績に基づきB法（QW/Q2W/Q4W）とした。

V. 治療に関する項目

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

- 未治療又は RRMM 患者を対象とした本剤単独投与の 10893 試験の第 I 相パート及び第 II 相パートのステージ 1、並びに TED14154 試験の有効性の併合解析の結果、1 サイクルを 28 日間とし、本剤 10mg/kg を第 1 サイクルは週 1 回 (QW)、第 2 サイクル以降は週 2 回 (Q2W) で投与する場合と比較して、本剤 20 mg/kg を同様の投与間隔で投与した場合で、奏効率の結果に明確な差異は認められず、また、当該試験の安全性の結果から、両用法及び用量はいずれも忍容可能であった。
- RRMM 患者を対象とした Pd との併用による TCD14079 試験のパート A の結果、1 サイクルを 28 日間とし、Pd との併用で、本剤 10mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で投与した場合と比較して、本剤 20mg/kg を同様の投与間隔で投与した場合で、有効性及び忍容性に明確な差異は認められなかった。
- 上記の探索試験の結果に基づき、本剤 10mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で投与した EFC14335 試験において、再発又は難治性の MM 患者に対する Pd との併用における有効性及び安全性が示されたことから、Pd 併用における本剤の用法及び用量を設定した。
- Kd との併用による EFC15246 試験における用法・用量は、既承認の Pd 併用における用法及び用量 (1 サイクルを 28 日間として、本剤 10mg/kg を第 1 サイクルは QW、2 サイクル以降は Q2W で投与する) により検討した結果、再発又は難治性の MM 患者に対する Kd 併用における臨床的有用性が示された。

〈デキサメタゾン併用投与又は単独投与〉

TED10893 試験の第 I 相パートにおいて、本剤 0.0001~20mg/kg を QW 又は Q2W で投与した結果、本剤 20mg/kg の QW 又は Q2W 投与の忍容性が確認されたことから、同試験の第 II 相パートのステージ 2 における本剤単独投与時及び本剤とデキサメタゾン (d) 併用投与時の本剤の用法・用量を、1 サイクルを 28 日間として、20mg/kg を第 1 サイクルは QW、2 サイクル以降は Q2W で投与することとした。また、本剤単独投与による国内第 I / II 相試験 (TED14095 試験) の第 II 相パートにおいても、TED10893 試験の第 II 相パートの本剤単独投与時と同じ用法・用量で実施した。TED10893 試験の第 II 相パートのステージ 2 及び TED14095 試験の結果、再発又は難治性の MM 患者に対する臨床的有用性が認められたことから、当該試験の用法及び用量に基づき、本剤と d 併用投与及び本剤単独投与に係る用法及び用量を設定した。

〈未治療の MM 患者を対象としたボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用投与〉

日本人を含む造血幹細胞移植 (ASCT) が適応とならない未治療の MM 患者を対象とした第 III 相、国際共同、非盲検、並行群間比較試験 (EFC12522 試験) において、本剤 10mg/kg を、24 週間の寛解導入期間 (各サイクル 42 日間 [6 週間] で合計 4 サイクル) ではサイクル 1 の Day 1、8、15、22 及び 29 に、サイクル 2~4 では各サイクルの Day 1、15、29 に投与した (QW/Q2W)。サイクル 5 以降の継続投与期間では、本剤 10mg/kg を Q2W (各サイクルの Day 1 及び 15) で投与し、サイクル 18 以降 (寛解導入期間開始から起算) も投与を継続している場合は本剤 10 mg/kg を 4 週間ごと Day 1 (Q4W) に投与することとした。その結果、本剤と BLd

V. 治療に関する項目

との併用 (ISABLD) 群は BLd 群との比較において臨床的有用性が認められたことから、当該試験の用法及び用量に基づき、本剤と BLd 併用投与に関わる用法及び用量を設定した。

〈体重に基づく固定輸注量 (mL/時)〉

TCD14079 試験パート A では体重に基づく輸注量 (mg/時) による投与方法で試験を実施した。イサツキシマブの投与速度は、全ての患者において、1 時間当たりのイサツキシマブの投与量 (mg) として指示された。体重に基づく輸注量 (mg/時) による投与方法では、イサツキシマブ投与前に、投与速度を次に示す 2 つのステップを経て mg/時から mL/時に変換した。初めに、患者の体重に応じて調整したイサツキシマブ用量に基づき輸液バッグ中の名目上のイサツキシマブの濃度を決定した。次に、この濃度を使用して、対応する流速 (mL/時) を計算した。投与速度 (mg/時) は 175mg/時から開始し、infusionreaction (IR) が認められなかった場合には最大 400mg/時まで漸増したが、投与速度の増加毎に mg/時から mL/時への変換を必要とし、投与の手順が複雑であった。

TCD14079 試験パート B では、パート A の投与方法を簡略化した固定輸注量 (mL/時) による投与方法で試験を実施した。投与速度は以前のパート A での mg/時の代わりに、全ての患者において、1 時間当たりの輸注量 (mL) として指示された。固定輸注量 (mL/時) による投与方法では、患者の体重に応じて調整したイサツキシマブを名目上のイサツキシマブの濃度に関わらず、既定の流速 (mL/時) で静脈内投与するため、投与速度の単位変換が不要であった。イサツキシマブ 10mg/kg を総輸注量 250mL で調整し、サイクル 1 は週 1 回 (Day 1、8、15 及び 22)、以降のサイクルは Day 1 及び 15 に、28 日間サイクルで静脈内投与した。初回投与は 25mL/時で開始し、60 分間投与した。Grade2 の IR を認めない場合には、以後 30 分毎に流速が 150mL/時に達するまで 25mL/時ずつ増加させた。初回投与中に Grade2 の IR が発現した場合には、Grade1 以下へ回復するまで投与を中断した。投与再開時の流速は 12.5mL/時とし、30 分間投与した。IR の再発を認めない場合には、以後 30 分毎に投与が完了するまで 25mL/時ずつ増加させた。この初回投与時の流速 (25mL/時) は、体重が 50kg~120kg の患者において体重に基づく輸注量の投与速度に換算すると、50mg/時~120mg/時の範囲となる。パート A で使用された開始投与速度は 175mg/時であることから、固定輸注量 (mL/時) の 1 回目の投与では、投与開始時の単位時間当たりの投与量がより少なくなる。2 回目の投与は 50mL/時で開始し、30 分間投与した。Grade2 の IR を認めない場合には、100mL/時に増加させ、30 分間投与した。引き続き IR を認めない場合には、200mL/時に増加させ、30 分間投与した。さらに IR を認めない場合には、投与が完了するまで 300mL/時で投与した。2 回目の投与中に Grade2 の IR が発現した場合には、Grade1 以下へ回復するまで投与を中断した。投与再開時の流速は 25mL/時とし、30 分間投与した。IR の症状を再び認めない場合には、以後 30 分毎に投与が完了するまで 50mL/時ずつ増加させた。この 2 回目投与の流速 (50mL/時) は、体重が 50kg~120kg の患者において体重に基づく輸注量の投与速度に換算すると、100mg/時~240mg/時の範囲となる。3 回目以降の投与は 200mL/時で開始し、投与が完了するまで流速は増加させなかった。3 回目以降の投与中に Grade2 の IR が発現した場合には、Grade1 以下へ回復するまで投与を中断した。投与再開時の流速は 100mL/時とし、30 分間投与した。IR の症状を再び認めない場合には、以後 30 分毎に投与が完了するまで 50mL/時ずつ増加させた。この 3 回目以降の流速 (200mL/時)

V. 治療に関する項目

は、体重が 50kg～120kg の患者において体重に基づく輸注量の投与速度に換算すると、400mg/時～960mg/時の範囲となる。

TCD14079 試験パート A 及びパート B の結果、全 Grade の IR の発現割合は、固定輸注量（パート B）で 40.4%（19/47 名）、体重に基づく輸注量（パート A）で 42.2%（19/45 名）であり同程度であった。初回投与時の IR の発現割合も、固定輸注量（40.4%）と体重に基づく輸注量（40.0%）で同程度であった。固定輸注量（mL/時）での IR の発現は、全て初回投与時に認められ 24 時間以内に回復しており、遅発性の IR は報告されなかった。Grade3 以上の IR は、体重に基づく輸注量では 1 名に発現し全ての治験薬の投与中止に至ったが、固定輸注量（mL/時）では報告されなかった。初回投与時のイサツキシマブ投与時間は、固定輸注量（mL/時）及び体重に基づく輸注量と同様であった。しかし、2 回目以降の投与では、固定輸注量（mL/時）で投与時間が短縮された。体重に基づく輸注量では、2 回目以降の投与時間（中央値）は 2.9 時間であったが、固定輸注量（mL/時）の 2 回目の投与時間（中央値）は 1.85 時間、3 回目以降の投与時間（中央値）は 1.25 時間であり投与時間が短縮された。固定輸注量（mL/時）による 2 回目以降の投与では、投与時間が短縮されたにもかかわらず IR は認められなかったが、体重に基づく輸注量による 2 回目以降の投与では IR の発現 6.7%（3/45 名）に報告されている。

体重に基づく輸注量を用いた第 3 相 EFC14335 試験では、全 Grade の IR の発現割合は 38.2%（58/152 名）であった。IR を発現した 58 名の患者は全て初回投与時に発現し、3 名（2.0%）は 2 回目の投与時に、2 名（1.3%）は 4 回目の投与時にも発現した。IR の重症度については、Grade1 が 3.9%、Grade2 が 31.6%、Grade3 が 1.3%、Grade4 が 1.3%であった。IR により治験薬投与を中断した患者の割合は 28.9%であり、投与中断までの時間の中央値は 55 分であった。イサツキシマブの投与時間の中央値は、初回投与で 3.3 時間、2 回目以降の投与で 2.8 時間であった。イサツキシマブを固定輸注量（mL/時）で投与したときの TCD14079 試験パート B からのイサツキシマブの全体的な安全性プロファイル（IR を含む）は、TCD14079 試験パート A、EFC14335 試験及びイサツキシマブ臨床開発プログラム全体で用いた体重に基づく輸注量（mg/時で表示）で投与されたイサツキシマブの安全性プロファイルと類似していた。

本剤とレナリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法の申請にあたり、固定輸注量（mL/時）による投与の有効性及び安全性を支持するための追加データとして、体重に基づく輸注量による投与方法（投与速度の単位：mg/時）を用いた TCD13983 試験 VRDI（ボルテゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾン及びイサツキシマブ併用）パート A、固定輸注量による投与方法（投与速度の単位：mL/時）を用いた TCD13983 試験 VRDI パート B、及び EFC12522 試験の結果も得られている。TCD13983 試験 VRDI パート B においては、本剤とレナリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法による未治療の多発性骨髄腫患者に対して有効性が示されており、体重に基づく投与方法であるパート A と同様にベネフィットが認められている。また、IR の発現割合は、体重に基づく輸注量による投与方法（投与速度の単位：mg/時）を用いた TCD13983 試験 VRDI パート A（63.0%）と比較して、固定輸注量による投与方法（投与速度の単位：mL/時）を用いた TCD13983 試験 VRDI パート B（28.3%）で低かった（Grade3 の IR は固定輸注量 [mL/時] による投与方法でイサツキシマブを投与された患者で報告されなかった）。また、曝露量パラメータの幾何平均比（パート A/パート B）に

V. 治療に関する項目

よる検討からも、これらの投与方法の違いはイサツキシマブの曝露に影響を及ぼさないことが示された。EFC12522 試験では治験実施計画書改訂第 4 版の後から、本剤の投与は固定輸注量 (mL/時) による投与方法に変更され、初回投与の開始速度は 25mL/時とした。本試験には日本人被験者が多く登録されており、当初対照群で治療されていた日本人被験者 3 名がクロスオーバーデザインにより固定輸注量 (mL/時) によるイサツキシマブの投与を受けた。3 名中 2 名はイサツキシマブ投与の初回から固定輸注量 (mL/時) による投与を受けた。これら 2 名の日本人患者において IR は認められなかった。

以上より、本剤を総量が 250mL (濃度上限 8mg/mL) となるように調整し、固定輸注量による投与方法 (投与速度の単位: mL/時) で投与した時の安全性プロファイルは、IR の発現割合や重症度を上げることなく管理可能であることが確認されたことに加え、有効性、及び日本人での投与経験も得られた。また、日本を除く海外では既承認のイサツキシマブ、ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法のいずれにおいても、固定輸注量 (mL/時) による投与方法が承認されており、実地医療で広く用いられている。さらに、このイサツキシマブの固定輸注量 (mL/時) による投与方法では、予定する投与速度の計算が一段階で済み、二段階の投与速度計算プロセスを必要としない。これにより、誤った投与速度で患者への投与が行われるリスクを最小限にすることが可能となり、投与時間も短縮し、患者及び医療従事者にとって、現行の投与方法よりも高い利便性が得られる。

4. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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の投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.1-3、17.1.5 参照]

<解説>

併用療法における本剤の用法及び用量は、イサツキシマブを Pd 療法 (ポマリドミド及びデキサメタゾン) と併用した試験及び Kd 療法 (カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン) と併用した試験、さらにデキサメタゾンとの併用、BLd (ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン) との併用による臨床試験の成績に基づき設定しており、その他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確認されていないため、併用療法における注意事項として設定した。

7.2 本剤投与による Infusion reaction を軽減させるために、本剤投与開始 15~60 分前に、本剤と併用するデキサメタゾン (本剤単独投与の場合はデキサメタゾン以外の副腎皮質ホルモン剤)、抗ヒスタミン剤、H₂ 受容体拮抗剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。[11.1.1 参照]

<解説>

Infusion reaction は本剤を投与する上で最も注意すべき副作用の 1 つであり、本剤の全ての臨床試験において Infusion reaction を軽減するための前投薬が実施されている。このことから、本剤投与時の安全性を確保する上で臨床試験実施時と同様の前投薬を実施することが必要と考えたことから設定した。

V. 治療に関する項目

7.3 本剤の必要量を 10 mg/kg 投与時は 250 mL、20 mg/kg 投与時は二つの 250 mL の生理食塩液又は 5%ブドウ糖液を用いて輸液バッグに希釈後、以下の投与速度に従って点滴静注する。Infusion reaction が認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら、投与速度を以下のように段階的に上げることができる。ただし、投与速度は 200 mL/時を超えないこと [14.1.3 参照]。

本剤の投与速度

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

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

<解説>

本剤の投与速度については、固定輸注量 (mL/時) に基づき規定した。固定輸注量による投与方法では、患者の体重に応じて調整した本剤を名目上のイサツキシマブの濃度に関わらず、既定の流速 (mL/時) で静脈内投与するため、投与速度の単位変換が不要である。

本剤を投与するにあたっては、Infusion reaction の発現に注意しながら投与速度を段階的に上昇させる必要がある。このため、臨床試験で実施された本剤の投与速度の漸増方法に準じて、本剤の投与方法を設定した。本剤の調製方法については、添付文書「14. 適用上の注意」の項を参照すること。

V. 治療に関する項目

7.4 Infusion reaction が発現した場合、以下のように、本剤の休薬、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照]

・ Grade 2^{注)} :

Grade 1^{注)} 以下に回復するまで休薬すること。回復後、投与開始速度の半分の投与速度（初回投与では 12.5 mL/時、2 回目投与では 25 mL/時、3 回目投与以降は 100 mL/時）で患者の状態を観察しながら、投与を再開することができる。投与再開 30 分後までに Infusion reaction の再発が認められなかった場合には、以下の表に従って投与速度を上げることができる。

本剤の投与再開時の投与速度

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

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

・ Grade 3^{注)} 以上 :

本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。

注) Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

<解説>

国内外の臨床試験で用いられた管理方法に基づき、Infusion reaction が認められた場合に本剤を休薬・中止する基準を設定した。

本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、重度の Infusion reaction が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

7.5 Grade 3 又は 4^{注)} の好中球減少が発現した場合、好中球数が 1000/mm³ 以上に回復するまで休薬すること。[11.1.2 参照]

注) Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

<解説>

国内外の臨床試験で用いられた管理方法に基づき、好中球減少が認められた場合に本剤を休薬・中止する基準を設定した。本剤投与中は定期的に血液検査を実施する等患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤を休薬する等、適切な処置を行うこと。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

多発性骨髄腫（MM）患者を対象とした本剤の有効性及び安全性について、下記の臨床データパッケージに示した評価資料 7 試験及び参考資料 6 試験の計 13 試験に基づき評価した。

RRMM 患者を対象とした評価資料の 5 試験は、日本人 RRMM 患者を対象とした本剤単剤による国内第 I / II 相臨床試験、外国人 RRMM 患者を対象とした本剤単剤による海外第 I / II 相臨床試験、外国人 RRMM 患者を対象とした本剤（ISA）とポマリドミド（P）及びデキサメタゾン（d）併用（ISAPd）療法による海外第 I b 相試験、さらに国内外で実施された国際共同第 III 相臨床試験として、日本人を含む RRMM 患者を対象とした ISAPd 療法による試験、及び本剤（ISA）とカルフィルゾミブ（K）及びデキサメタゾン（d）併用（ISAKd）療法による試験であった。また、外国人 MM 患者を対象とした本剤単剤による海外第 I 相臨床試験の他、その他の併用療法による海外第 I b 相及び第 I / II 相臨床試験の計 4 試験を参考資料とした。

さらに、未治療の MM 患者における本剤とボルテゾミブ（B）、レナドリミド（L）及びデキサメタゾン（d）併用（ISABLd）療法については、海外第 I b 相臨床試験及び第 III 相国際共同臨床試験の 2 試験を評価資料とし、海外第 I b 相臨床試験及び海外第 III 相試験の 2 試験を参考資料とした。

臨床データパッケージ

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (投与例数 全例数/日本人例数)	概要 (試験目的)
評価資料			
TED14095 日本	第 I / II 相： ＜第 I 相パート＞ 非盲検、用量漸増	日本人 RRMM 患者 (8)： 10 mg/kg QW/Q2W (3) 20 mg/kg QW/Q2W (5)	本剤 10 mg/kg あるいは 20mg/kg を単剤投与した時の忍容性、安全性、薬物動態及び予備的有効性の検討
	＜第 II 相パート＞ 単群	日本人 RRMM 患者 (28)： 20 mg/kg QW/Q2W	本剤 20mg/kg を単剤投与した時の安全性、薬物動態及び有効性の検討
TCD14079 米国	第 I b 相： ＜パート A＞ 非盲検、非対照、用量漸増	RRMM 患者 (45)： 用量漸増コホート (23)： 5 mg/kg QW/Q2W (8) 10 mg/kg QW/Q2W (9) 20 mg/kg QW/Q2W (6) 拡大コホート： 10 mg/kg QW/Q2W (22)	本剤を異なる用法・用量で ISAPd 療法により点滴静注した時の安全性、薬物動態及び有効性、並びに ISAPd 療法における本剤の推奨用量の検討
	＜パート B＞ 非盲検、非対称	RRMM 患者 (47) 10 mg/kg QW/Q2W	ISAPd 療法における本剤の固定輸注量による投与方法の実施可能性の検討
TED10893 第 I 相パート 海外 3 カ国	第 I 相： 非盲検、用量漸増	RRMM 又はその他の CD38 陽性造血器腫瘍患者 ^{注1)} ： 用量漸増コホート (76) C1～C7：≤1mg/kg Q2W C8：3 mg/kg Q2W C9：5 mg/kg Q2W C10：10 mg/kg Q2W C11：10 mg/kg QW C12：20 mg/kg Q2W C13：20 mg/kg QW 拡大コホート (36：各 18) EC1 及び EC2 ^{注2)} ：10 mg/kg Q2W	本剤 0.0001～20 mg/kg を QW あるいは Q2W で単剤投与した時の忍容性、安全性、薬物動態及び治療効果の検討

V. 治療に関する項目

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (投与例数 全例数/日本人例数)	概要 (試験目的)
TED10893 第 II 相 パート 海外 16 カ国	第 II 相： ランダム化、非盲検	RRMM 又はその他の CD38 陽性造血器腫瘍患者： <ステージ 1 (97) > 3 mg/kg Q2W 群 (23) 10 mg/kg Q2W 群 (24) 10 mg/kg Q2W/Q4W 群 (25) 20 mg/kg QW/Q2W (25) ^{注3)}	<ステージ 1> 本剤を異なる用法・用量で単剤投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性の検討並びにステージ 2 の用法・用量の選択
		<ステージ 2 (164) > 20 mg/kg QW/Q2W 群 (109) 20 mg/kg QW/Q2W+d 群 (55)	<ステージ 2> 本剤を単剤 (ISA) あるいは d 併用 (ISAd) で点滴静注した時の有効性、安全性及び薬物動態の検討
EFC14335 日本及び海外 23 カ国	第 III 相： ランダム化、非盲検、並行群間比較	RRMM 患者 (301/13)： ISAPd 群 (149/9) Pd 群 (152/4)	本剤 (10 mg/kg QW/Q2W) を ISAPd 療法で投与した時の有効性、安全性及び薬物動態の検討
EFC15246 日本及び海外 15 カ国	第 III 相： ランダム化、非盲検、並行群間比較	RRMM 患者 (302/19)： ISAKd 群 (179/7) Kd 群 (123/12)	本剤 (10 mg/kg QW/Q2W) を ISAKd 療法で投与した時の有効性、安全性及び薬物動態の検討
TCD13983 VRDI パート B 海外 4 カ国	第 I b 相： 非盲検、単群	ASCT が適応とならない又は直近で予定していない未治療の MM 患者 (46)：	本剤を ISABLd 療法で投与した時の予備的有効性、安全性及び薬物動態の検討
EFC 12522 日本及び海外 20 カ国	第 III 相： ランダム化、非盲検、並行群間比較	ASCT が適応とならない未治療の MM 患者 (446/25)： ISABLd 群 (265/18) BLd 群 (181/7)	本剤を ISABLd 療法で投与した時の有効性、安全性及び薬物動態の検討
参考資料			
TED14154 米国	第 I 相： <パート A> 非ランダム化、非盲検、用量漸増	RRMM 患者 (26)： 10 mg/kg QW/Q2W (12) 20 mg/kg QW/Q2W (14)	本剤 10 mg/kg あるいは 20mg/kg を単剤投与した時の安全性、薬物動態及び有効性の検討
	<パート B> 非盲検、用量漸増	RRMM 患者 (32)： 20 mg/kg QW/Q2W	ドラツムマップによる前治療を受けた RRMM 患者を対象に、本剤 (20 mg/kg QW/Q2W) の抗腫瘍効果、安全性および薬物動態などの検討
TCD11863 米国	第 I b 相： 非盲検、用量漸増	RRMM 患者 (57)： 3 mg/kg Q2W (4) 5 mg/kg Q2W (3) 10 mg/kg Q2W (24) 10 mg/kg QW/Q2W (12) 20 mg/kg QW/Q2W (14)	本剤を異なる用法・用量により ISALd 併用療法で投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態並びに拡大フェーズでの有効性の検討
TCD13983 VCDI 米国	第 I b 相： 非盲検、用量漸増	ASCT が適応とならない未治療の MM 患者 (17)： 10 mg/kg QW/Q2W+CBd (13) 20 mg/kg QW/Q2W+CBd (4)	本剤を異なる用量/投与スケジュールにより ISACBd 併用療法で投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態並びに拡大フェーズでの有効性の検討
TCD13983 VRDI パート A 海外 4 カ国	第 I b 相： 非盲検、単群	ASCT が適応とならない未治療の MM 患者 (27)：	本剤を ISABLd 併用療法で投与した時の安全性、薬物動態及び予備的有効性の検討
TCD14906 海外 10 カ国	第 I/II 相 非盲検、ランダム化 (第 II 相)	RRMM 患者 第 I 相 (3) 第 II 相 (106)： ISA 群 (34) ISA+cemiplimab Q2W 群 (35) ISA+cemiplimab Q4W 群 (36)	本剤を cemiplimab ^{注4)} と併用したときの忍容性及び安全性、並びに本剤単剤投与との比較による有効性、安全性及び PK の検討

V. 治療に関する項目

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (投与例数 全例数/日本人例数)	概要 (試験目的)
IIT15403 ドイツ	第Ⅲ相 ランダム化、非盲 検、並行群間比較	ASCT が適応となる未治療の MM 患 者 (658) : ISABLd 群 (330) BLd 群 (328)	本剤を ISABLd 療法で投与した時の 臨床的有用性の評価

<略語> QW : 週 1 回投与、Q2W : 2 週間 1 回投与、Q4W : 4 週間 1 回投与、QW/Q2W : 初回サイクル QW 投与後 Q2W 投与

ASCT : 造血幹細胞移植

ISA : 本剤、P : ポマリドミド、d : デキサメタゾン、K : カルフィルゾミブ、L : レナリドミド、B : ボルテゾミブ、

Pd : ポマリドミド及びデキサメタゾン併用、Ld : レナリドミド及びデキサメタゾン併用、CBd : シクロホスファミド、ボル
テゾミブ及びデキサメタゾン併用、Kd : カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用、BLd : ボルテゾミブ、レナリドミド及
びデキサメタゾン併用

VCDI : ボルテゾミブ、シクロホスファミド、デキサメタゾン併用試験

VRDI : ボルテゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾン併用試験

本剤はいずれも点滴静注で投与した。

注 1) 全投与例 89 例中 84 例が MM 患者、5 例がその他で、MM 患者のみを有効性の対象とした。

注 2) EC1 : 標準リスク+高リスクコホート、EC2 : 高リスクコホート

注 3) 非ランダム化投与

注 4) 本邦未承認

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①日本人 MM 患者における単剤投与試験 (TED14095 試験第 I 相パート) ¹⁾

再発難治性の MM (RRMM) 患者 8 例を対象とした第 I 相、非盲検、逐次用量漸増試験において、本剤 10 mg/kg QW/Q2W 群 (10 mg/kg を初回サイクルでは週 1 回、その後のサイクルでは 2 週に 1 回投与 : 3 例) あるいは 20 mg/kg QW/Q2W 群 (20 mg/kg を初回サイクルでは週 1 回、その後のサイクルでは 2 週に 1 回投与 : 5 例) に順次割り付け、逐次的に単剤投与した。

データカットオフ時点で 10 mg/kg QW/Q2W 群の 1 例、20 mg/kg QW/Q2W 群の 2 例が疾患進行及び有害事象により本剤の投与を中止した。

用量制限毒性 (DLT) は報告されなかった。10 mg/kg QW/Q2W 群の 3 例全例及び 20 mg/kg QW/Q2W 群の 5 例中 4 例に 1 件以上の治験薬投与下での有害事象 (TEAE) が認められ、このうち本剤との因果関係が否定できない TEAE は 10 mg/kg QW/Q2W 群 3 例中 2 例に認められ、注入に伴う反応が 2 例、肺炎、白血球減少症、リンパ球減少症、鼻漏、咳嗽、嘔吐及び下痢が各 1 例であった。そのうち、Grade (G) 3 以上は 1 例に認められた肺炎及びリンパ球減少症であった。20 mg/kg QW/Q2W 群では 5 例中 1 例に認められた (ほてり、鼻漏、上気道の炎症、嘔吐、血小板数減少及び注入に伴う反応各 1 例) が、G3 以上の TEAE は認められなかった。

重篤な有害事象 (SAE) は、10 mg/kg QW/Q2W 群の 1 例 (G3 の肺炎及び深部静脈血栓症) 及び 20 mg/kg QW/Q2W 群の 1 例 (G4 の両麻痺、G4 の神経因性膀胱及び G5 の疾患進行) に認められ、10 mg/kg QW/Q2W 群の肺炎は本剤との因果関係は否定されなかった。

20 mg/kg QW/Q2W の 1 例が投与期間中 (治験薬最終投与から 27 日後) に疾患進行により死亡し、当該疾患進行は治験責任医師により本剤との因果関係はないと判断された。

投与中止に至った TEAE は 20 mg/kg QW/Q2W 群で 1 例 (G4 の両麻痺及び神経因性膀胱) に認められたが、いずれも治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。第 1 相パートでは全ての患者が抗薬物抗体 (ADA) 陰性であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照

V. 治療に関する項目

②外国人 MM 患者における単剤投与試験 (TED10893 試験第 I 相パート)²⁾

外国人 MM 患者 89 例を対象とした非盲検、用量漸増試験において、本剤 0.0001 mg/kg～20 mg/kg を Q2W あるいは QW で逐次投与した時、最高用量 (20 mg/kg QW) で最大耐量 (MTD) に達しなかった。投与を受けた 98.9% (88/89 例) の患者に 1 件以上の TEAE が認められ、発現割合及び重症度に関して明らかな用量依存性は認められなかった。因果関係が否定できない TEAE は 73.0% (65/89 例) に認められ、5%以上に発現したのは注入に伴う反応 42 例 (47.2%)、悪心 13 例 (14.6%)、悪寒 11 例 (12.4%)、疲労及び腹痛各 9 例 (10.1%)、発熱 7 例 (7.9%)、胸部不快感 6 例 (6.7%)、上気道感染 5 例 (5.6%) であった。

SAE は 36 例 (40.4%) の患者に認められ、主な Grade 3 以上の事象は、肺炎 6 例 (6.7%)、敗血症及び貧血各 3 例 (3.4%)、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、高カルシウム血症、骨痛、及び急性腎障害各 2 例 (2.2%) であった。肺炎以外はいずれも本剤との因果関係は否定された。

死亡に至った TEAE は 3 例 (3.4%) に認められた。1 例は急性腎障害により最終投与後 30 日以内に死亡した。他の 2 例はそれぞれ疾患進行及び急性腎障害により、また細菌性髄膜炎により、最終投与後 30 日を過ぎてから死亡した。これらの TEAE はいずれも本剤との因果関係が否定された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照

2) QT/QTc 評価

外国人 RRMM 患者を対象に本剤を単剤投与した非盲検、用量漸増試験 (TED10893 試験第 1 相パート)²⁾における QTc パラメータの曝露-反応解析では、いずれの用量レベルにおいても、本剤により誘導される臨床的に意味のある QTcF 延長は示されなかった。

また、本剤が投与された全 7 試験の計 576 例における併合解析では、QT 延長に関連する有害事象 (心電図 QT 延長、心電図 QT 延長、QT 延長症候群、トルサードポアント及び心室性頻脈) は報告されていない。

(3) 用量反応探索試験

1) 単剤投与試験

主に MM 患者を対象とした複数の用量・投与間隔による第 I/II 相用量漸増及び拡大試験を実施し、本剤単剤投与の安全性及び有効性、さらに推奨用量について評価した。海外臨床試験の結果に基づき、国内においても日本人 RRMM 患者を対象とした第 I/II 相臨床試験を実施し、本剤単剤投与の安全性及び有効性を評価した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照

①MM 患者を対象とした海外第 II 相試験 (TED10893 試験第 II 相ステージ 1)^{2,3)}

目的:

主要目的:

異なる用量及び投与スケジュールによる本剤単剤の効果の検討、並びにステージ 2 の用量及びレジメンの選択

V. 治療に関する項目

副次目的：

本剤単剤投与の安全性及び有効性の検討
本剤単剤投与の薬物動態及び免疫原性の検討 等

試験デザイン：ランダム化、非盲検

対象：再発性又は難治性の多発性骨髄腫（RRMM）患者

主な選択基準：

- 測定可能病変を有し、多発性骨髄腫と診断されている患者
 - 免疫調節薬（IMiD）及びプロテアソーム阻害薬（PI）による前治療を受けている患者
 - 多発性骨髄腫に対する3ライン以上の前治療を受けている患者
-

主な除外基準：

- 抗CD38療法による治療歴のある患者
 - 18歳未満の患者
 - Karnofsky パフォーマンスステータス（PS）<60の患者
-

試験方法：

本試験のステージ1は、ランダム割付により本剤3用量を評価するステージ1aと続くステージ1bの2段階で構成された。

ステージ1a

試験に組み入れた患者を以下の本剤3用量群のうちの1つに1:1:1の比でランダムに割付け、1サイクルを28日間としてそれぞれの用法・用量で静脈内投与した^{*}。ランダム割付に際し、前治療歴の有無を層別因子とした。

- 3 mg/kg Q2W 群：3 mg/kg を2週に1回（各サイクルのDay 1及び15に投与）
- 10 mg/kg Q2W 群：10 mg/kg を2週に1回（各サイクルのDay 1及び15に投与）
- 10 mg/kg Q2W/Q4W 群：最初の2サイクルは2週に1回、その後4週に1回（サイクル1及び2のDay 1及び15、その後各サイクルのDay 1に投与）

ステージ1b

ステージ1aの組入れ完了後患者の組み入れを開始し、本剤20 mg/kg QW/Q2Wを投与した。

^{*}本剤全ての試験（TCD14079試験パートBを除く）で、患者の体重に基づき以下の投与方法を使用した。

- 初回投与は175 mg/時で投与を開始する。投与開始後1時間にinfusion reaction（IR）が認められない場合、投与速度を30分ごとに50 mg/時ずつ増加させる（最大400 mg/時）。
- 2回目以降の投与は175 mg/時で投与を開始する。投与開始後1時間にIRが認められない場合、投与速度を30分ごとに100 mg/時ずつ増加させる（最大400 mg/時）。

投与期間：疾患進行、許容できない有害反応又はその他の理由による中止まで投与を受けた。

観察期間：最長3週間のスクリーニング期間、治験薬投与期間及びfollow-up期間にわたって追跡された。最終投与後来院時に疾患進行が確認された患者は、最終投与後30、60及び90日にfollow-up調査のため来院した。

評価項目：

<有効性>

主要評価項目

独立効果判定委員会（IRC）の評価に基づく奏効率（ORR）^{注1)}

副次評価項目

- 治験薬投与開始からMMに対する他の抗癌剤治療開始までの期間におけるIRC評価による最良総合効果（BOR）^{注2)}
- 奏効期間（DOR）^{注3)}
- 初回奏効までの期間（TT1R）^{注4)}

V. 治療に関する項目

- IRC 評価に基づく PFS^{注5)}
- OS^{注6)}
- follow-up 期間^{注7)} 等

注1) 最良総合効果で部分奏効 (PR) 以上が認められた患者の割合

注2) 規定の開始日から、死亡、骨髄腫に対する次治療開始又は各試験のカットオフ日までに認められた最良の効果と定義し、効果は最良から最悪の順に、厳格な完全奏効 (sCR) / 完全奏効 (CR) / 最良部分奏効 (VGPR) / 部分奏効 (PR) / 最小奏効 (MR) / 安定 (SD) / 進行 (PD) / 評価不能 (NE) で評価した。

注3) 最初に奏効 (PR 以上) が認められた日から最初に PD 又は死亡が確認された日のいずれか早い方までの期間

注4) 規定の開始日から最初に奏効 (PR 以上) が認められた日までの期間

注5) 規定の開始日から、進行 (PD) が最初に確認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

注6) 規定の開始日から原因を問わない死亡日までの期間

注7) 初回投与日から骨髄腫に対する次治療開始日前の最後の有効な疾患評価日までの期間

<安全性>

- 有害事象 (AE)、臨床検査パラメータ、身体所見、バイタルサイン、心電図
- 抗薬物抗体 (ADA) 等

<薬物動態>

- 単回及び反復投与後の血漿中濃度及び薬物動態 (PK) パラメータ

<薬力学 (PDy) >

- CD38 標的占有率 (CD38 RO)
 - CD38 標的分子発現量 (CD38 RD)
-

統計解析:

解析対象集団

- 全ての投与集団/安全性解析対象集団: 文書による同意が得られ、少なくとも1回本剤 (あるいはその一部) を投与された全ての患者
 - PK 解析対象集団: 評価可能な PK パラメータを有する患者
 - PDy 解析対象集団: 全ての投与集団/安全性解析対象集団のうち、ベースラインの評価可能な標的分子発現量及び投与期間中の評価可能な標的占有率のデータを有する患者
-

安全性:

治験薬投与下の有害事象 (TEAE) について全体及び用量別の発現割合、ベースライン及び投与期間中に臨床検査値異常が認められた患者数及びその割合を用量及び Grade (G)^{注)} 別に示した。バイタルサインについては投与期間中に臨床的に重要な異常 (PCSA) が認められた患者数を全体及び用量別で要約した。

注) AE 及び臨床検査値の重症度分類は米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準 (NCI-CTCAE) v4.03 による。

有効性:

全ての投与集団を解析対象とし、IRC 判定による各評価項目について全体及び用量別で記述統計量を用いて要約した。

3 mg/kg 投与群の ORR を 10% と仮定し、至適用量と 3 mg/kg 投与群の奏効率の差を 15% 以上と仮定した場合、合計 96 例 (各投与群 24 例) の患者において 80% 以上の確率でイサツキシマブの至適用量を選択できるとした。PFS、OS は Kaplan Meier 法を用いて解析した。

ORR については探索的なバイオマーカー (CD38 RD) ごとについても要約した。

試験成績:

<対象集団>

合計 97 例の患者が本剤を 1 回以上投与された (全ての投与集団)。72 例はステージ 1a で 3 用量群にランダム割付され (3 mg/kg Q2W 群: 23 例、10 mg/kg Q2W 群: 24 例、10 mg/kg Q2W/Q4W 群: 25 例)、本剤の投与を受けた。20 mg/kg QW/Q2W 群は 25 例が投与された。

V. 治療に関する項目

データカットオフ時点で 88 例 (90.7%) が投与を中止し、中止理由は、疾患の進行 (74 例、76.3%)、TEAE (5 例、5.2%) の他、「その他の理由」であった。

年齢の中央値は 62 歳 (範囲 : 38~85 歳) で、各投与群の中央値の範囲は 59.0~65.5 歳であった。全体で男性の割合は 57% (55 例) で 10 mg/kg Q2W/Q4W 群 (72%) で最も多かった。前治療ライン数中央値は 5 (2~14) で、8 以上の前治療を受けていた患者は 15 例 (26.3%) であった。

治験薬の曝露期間中央値は 13.0 週間 (範囲 : 2~77 週間) で、3 mg/kg Q2W 投与群 (6.0 週間) が最も短く、10 mg/kg 以上の投与群では 14 週間以上であった。

<有効性の結果>

全ての投与集団において、IRC 評価に基づく ORR は 19.6% (19/97 例) で、3 mg/kg Q2W 群で 4.3%、10 mg/kg Q2W 群で 29.2%、10 mg/kg Q2W/Q4W 群で 20%であった。またランダム割付群への組入れ完了後に投与を受けた 20 mg/kg QW/Q2W 群では 24%であった。ORR は IRC の評価と医師評価で同程度であった。VGPR は 11 例 (11.3%) に、PR は 8 例 (8.2%) に認められ、CR は認められなかった。VGPR を超える奏効が認められた患者は、10 mg/kg で 20 mg/kg より多かった。VGPR は、10 mg/kg Q2W 群で 6 例 (25.0%)、10 mg/kg Q2W/Q4W 群で 3 例 (12.0%) 及び 20mg/kg QW/Q2W 群で 2 例 (8.0%) に認められた。3 mg/kg Q2W 群では VGPR が認められた患者はいなかった。

奏効期間の中央値は 8.31 カ月 (範囲 : 1.9~16.6 カ月)、初回奏効までの期間の中央値は 1.84 カ月 (範囲 : 0.9~5.7 カ月) であった。

IRC の評価に基づく PFS の中央値は、3 mg/kg Q2W 群で 2.1 カ月 (95% CI : 1.02~5.49)、10mg/kg Q2W 群で 9.6 カ月 (95% CI : 2.23~推定不能)、10 mg/kg Q2W/Q4W 群で 4.4 カ月 (95% CI : 1.84~5.82) 及び 20 mg/kg QW/Q2W 群で 3.6 カ月 (95%信頼区間 [CI] : 1.91~9.20) であった。

OS の中央値は、全ての投与集団で 18.628 カ月 (95% CI : 13.0431~推定不能)、10 mg/kg Q2W 群で 18.628 カ月 (95% CI : 7.7536~20.1068)、3 mg/kg Q2W 群で 15.277 カ月 (95% CI : 4.7310~推定不能) で、10 mg/kg Q2W/Q4W 群及び 20 mg/kg QW/Q2W 群の両群では算出できなかった。

初回投与から IRC による最後の疾患評価までの follow-up 期間の中央値は 2.30 カ月 (範囲 : 0.0~18.1 カ月) で、20 mg/kg QW/Q2W 群 (最長 12 カ月) では、コホートの開始時期が遅かったため他の用量群より短かった。OS の follow-up 期間の中央値は 14.06 カ月 (範囲 : 0.9~27.9 カ月) であり、全用量レベルで同程度であった。

<安全性の結果>

安全性解析対象集団 97 例において、96 例 (99.0%) に 1 件以上の TEAE が認められ、そのうち G3 以上の事象が認められたのは 66 例 (68.0%) であった。本剤との因果関係が否定できない TEAE は 67 例 (69.1%) に認められ、発現割合 10%以上であったものは、注入に伴う反応 50 例 (51.5%)、悪寒 16 例 (16.5%)、悪心 15 例 (15.5%)、呼吸困難 12 例 (12.4%)、胸部不快感及び潮紅各 11 例 (11.3%) であった。全体として TEAE の発現割合は 3 mg/kg Q2W 群は低い傾向がみられるが、明らかな用量依存性は示されなかった。

投与期間中の死亡例 8 例のうち、3 例 (3.1%) は TEAE (心房細動、脳出血、及び突然死) により、5 例 (5.2%) は疾患進行によるものであった。死亡に至ったいずれの TEAE も本剤との因果関係は否定された。

43 例 (44.3%) に 1 件以上の SAE が認められ、主に肺炎 7 例 (7.2%、全て G3 以上)、疾患進行 6 例 (6.2%)、敗血症 5 例 (5.2%)、急性腎障害 4 例 (4.1%)、上気道感染及び病的骨折各 3 例 (3.1%)、背部痛、過粘稠度症候群、胸水、無力症、脱水各 2 例 (2.1%) であった。本剤との因果関係が否定できない SAE は 4 例 (いずれも G3 以上) で、胃腸炎、髄膜炎菌性敗血症、水痘带状疱疹ウイルス感染、アナフィラキシー反応、気管支痙攣、注入に伴う反応各 1 例 (1.0%) であった。SAE の発現割合に明らかな用量依存性は示されなかった。

投与中止に至った TEAE は 5 例 (5.2%) に認められ、主に注入に伴う反応 2 例 (2.1%) であった。

V. 治療に関する項目

<薬物動態の結果>

血漿中イサツキシマブの C_{max} 及び AUC_{1w} (投与開始時点から投与 1 週後までの累積血漿中濃度-時間曲線下面積) は、検討した 3~20 mg/kg の用量範囲で用量比例性を上回る増加がみられ、用量が 6.67 倍増加したとき、 C_{max} は 12 倍、 AUC_{1w} は 8 倍増加した。このことによりイサツキシマブの標的分子を介した薬物動態 (TMDD) が関与することが示唆される。

20 mg/kg QW/Q2W の投与スケジュールでは、反復投与に伴い、サイクル 1 に比べてサイクル 2 時点で C_{max} 及び C_{trough} にそれぞれ 2.2 倍及び 3.3 倍の増加が認められた。この血漿中濃度の増加比はサイクル 6 時点と同様であり、サイクル 2 で定常状態に到達していたことを示している。

PK/PD モデリングシミュレーションに基づき、ステージ 2 での本剤の用法及び用量として 20 mg/kg QW/Q2W が選択された。

②RRMM 患者を対象とした海外第 I 相試験 (TED14154 試験パート A) ⁴⁾

目的：

主要目的：

RRMM 患者における本剤単剤投与時の安全性の検討

副次目的：

- 本剤単剤投与時の薬物動態の検討
 - 本剤単剤投与時の薬力学及び有効性の探索的検討
-

試験デザイン： 非盲検、非ランダム化、用量漸増

対象： RRMM 患者

主な選択基準：

- 測定可能病変を有する 18 歳以上の RRMM 患者
 - 前治療ライン数が 3 以上又は IMiD 及び PI に対して難治性 (double refractory) の患者
 - 国際骨髄腫作業部会 (IMWG) の基準に基づく疾患進行が認められる患者
-

主な除外基準：

- 18 歳未満の患者
 - 米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス (ECOG PS) >2 の患者
 - 骨髄予備力が低下している患者
-

試験方法：

試験に組み入れた患者を本剤 10 mg/kg QW/Q2W 群 (用量 1 : 10 mg/kg QW を 4 週間、その後 Q2W 投与) 又は 20 mg/kg QW/Q2W 群 (用量 2 : 20 mg/kg QW を 4 週間、その後 Q2W 投与) のいずれか^{注)}に順次割り付け、用量漸増により単剤投与した。用量漸増完了後、拡大コホートで追加の患者に治験薬を投与することとした。

注) 用量 1 は TED10893 試験の MTD 又は安全であると判断された最高用量とし、用量 2 は用量 1 の 2 倍とした。

初回投与は両群とも 175 mg/h の投与速度で開始し、投与後 1 時間に関連する IR が認められない場合、最高 400 mg/h まで、30 分ごとに 50 mg/h ずつ投与速度を上げた。

投与期間： 投与開始から最終投与後最長 30 日間とし、許容できない TEAE、疾患進行、同意撤回、治験責任 (分担) 医師若しくは治験依頼者による試験中止の決定、又は治験薬投与が可能な時期まで継続可能であった。

観察期間： 投与中止時点で持続していた全ての因果関係が否定できない TEAE 及び全ての SAE (本剤との因果関係を問わない) については、投与終了後 follow-up 期間で消失又は安定するまで追跡した。

V. 治療に関する項目

評価項目：

<探索的有効性>

- ORR
- BOR
- 奏効期間
- 初回奏効までの期間
- follow-up 期間
- パラプロテインの最大変化率（ベースラインに定義した測定可能なパラプロテインパラメータについて、他療法開始後の時点を除き算出） 等

治療効果は、治験責任（分担）医師が IMWG の効果判定基準 2014 年版を用いて実施した。

<安全性>

- DLT、AE、臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び胸部 X 線を含む身体所見
- ECOG PS
- 抗薬物抗体（ADA）

<薬物動態>

- 血漿中濃度及び PK パラメータ

<薬力学>

- CD38 RO
 - CD38 RD
-

統計解析：

解析対象集団

- 全ての投与集団／安全性解析対象集団：文書による同意が得られ、を少なくとも 1 回本剤（あるいはその一部）を投与された全ての患者
- DLT 評価可能集団：治験の用量漸増フェーズの患者のうち、サイクル 1 で計画された 4 回全ての本剤投与を受け、DLT 観察期間終了までの全ての安全性評価を完了した患者、又はサイクル 1 で DLT を発現した患者
- PK 解析対象集団：全ての投与集団／安全性解析対象集団のうち、評価可能な PK パラメータを有する患者
- PD 解析対象集団：標的分子発現量及び標的占有率の評価対象集団で、全ての投与集団／安全性解析対象集団のうち、評価可能な PDy を有する患者
- ADA 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、ADA 観察期間に少なくとも 1 つの評価可能な ADA 評価を有する患者

安全性：

DLT を発現した患者は DLT 評価可能集団で示した。TEAE については発現が認められた患者数及びその割合を示した。死亡例及びその割合を死亡時期（投与中、投与後、初回投与後 60 日以内）別並びに死亡理由別に示した。

投与期間中の臨床検査値は G 別に患者の頻度を要約し、臨床検査値の変化を要約した。心電図検査の結果を一覧表に示し、バイタルサインについては投与期間中に PCSA が認められた患者数を全体及び用量別で要約した。

注) AE 及び臨床検査値の重症度分類は、NCI-CTCAE version 4.03 による。

有効性：

各評価項目について全体及び用量別で記述統計量を用いて要約し、ORR 及びクリニカルベネフィット

V. 治療に関する項目

ト率については Clopper-Pearson 法を用いて両側 95%信頼区間 (CI) を算出した。
パラプロテインの最大変化率を waterfall plot に示した。PR 以上の BOR であった患者はマイナスの変化率として示し、パラプロテインの増加が 100%超の患者は 100%の増加として示した。

薬物動態：

血漿中イサツキシマブ濃度及び PK パラメータは、用量別に記述統計量を用いて要約した。
 C_{trough} の比 (最初のサイクル) 及び投与終了直前での濃度の比 (サイクル 4 対サイクル 1、初回投与) は、用量別に記述統計量を用いて要約した。

試験成績：

<対象集団>

合計 26 例の患者が本剤を 1 回以上投与された (10 mg/kg QW/Q2W 群：12 例、20 mg/kg QW/Q2W 群：14 例)。

データカットオフ時点で 5 例 (19.2%) が投与継続中で、21 例 (80.8%) が投与を中止した。中止理由は、疾患の進行 (65.4%) 又は「その他の理由」(15.4%) であった。TEAE により投与を中止した患者はいなかった。

年齢の中央値は 67.0 歳 (範囲：53～81 歳) で、10 mg/kg QW/Q2W 群で 63.5 歳、20 mg/kg QW/Q2W 群では 71.0 歳であった。57.7%は男性であった。人口統計学的特性は、年齢を除き両投与群で類似していた。前治療のライン数の中央値は 5.0 (範囲：2～13) であり、4 例 (15.4%) が 8 ライン以上の前治療歴を有していた。

全体で、患者当たりのサイクル数の中央値は 4.5 サイクル (範囲：1～22 サイクル)、治験薬曝露期間の中央値は 17.8 週間 (範囲：4～89 週間) であった。患者の 26.9%にサイクル延期が生じた。投与中断は全投与回数 4.6%に認められ、主な理由は IR の発現であった。26 例全ての患者が 2 ライン以上の癌の前治療歴を有していた。

<探索的有効性の結果>

- ORR：23.1% (VGPR 3 例 [11.5%] 及び PR 3 例 [11.5%])
投与群別 ORR は 10 mg/kg QW/Q2W 群で 25.0%及び 20 mg/kg QW/Q2W 群で 21.4%であった。
 - 最良効果：MR が 4 例 (15.4%)、SD が 13 例 (50.0%)、PD が 3 例 (11.5%) であった。
 - 奏効期間：奏効が認められた 6 例における中央値は 7.92 カ月 (範囲：2.8～15.9 カ月) で、10 mg/kg QW/Q2W 群 (3.45 カ月、範囲：2.8～8.5 カ月)、20 mg/kg QW/Q2W 群 (13.67 カ月、範囲：7.3～15.9 カ月) であった。
 - 初回奏効までの期間：奏効が認められた 6 例における中央値は全体で 1.02 カ月 (範囲：0.9～1.4 カ月) であった。
 - follow-up 期間：中央値は 3.52 カ月 (範囲：0.9～20.3 カ月) であり、10 mg/kg QW/Q2W 群で 2.89 カ月 (範囲：1.0～20.3 カ月)、20 mg/kg QW/Q2W 群で 4.40 カ月 (範囲：0.9～16.9 カ月) であった。
 - パラプロテイン変化率：50%以上減少した患者は 9 例 (37.5%) で、そのうち 3 例では 90%以上の減少、1 例は 100%減少した。
-

<安全性の結果>

用量漸増パートにおいて DLT は認められなかった (DLT 評価可能集団)。

安全性解析対象集団 26 例中 25 例 (96.2%) に 1 件以上の TEAE が認められ、そのうち G3 以上は 9 例 (34.6%) であった。TEAE の発現割合及び重症度に関して明らかな用量効果は認められなかった。

本剤に起因する因果関係が否定できない TEAE は 20 例 (76.9%) に認められ、G3 以上は 2 例 (7.7%) であった。発現割合 10%以上の因果関係が否定できない TEAE は注入に伴う反応 18 例 (69.2%)、悪心 7 例 (26.9%)、咳嗽 5 例 (19.2%)、呼吸困難及び悪寒各 4 例 (15.4%) の他、下痢、潮紅及び胸部不快感各 3 例 (11.5%) であった。

V. 治療に関する項目

SAEは6例(23.1%)に認められ、内訳は肺炎3例、小腸炎及びイレウスの両方が認められた1例、気管支炎及び発熱が各1例であった。このうち肺炎1例(3.8%)及び発熱1例(3.8%)は、本剤との因果関係が否定できないと判断された。

投与中止又は死亡に至ったTEAEは認められなかった。最終投与後30日を超えて3例が死亡したが、いずれも本剤との因果関係は否定され、1例は疾患進行、2例はその他の理由により死亡した。2例以上に認められた投与延期に至ったTEAEは、貧血4例(15.4%)のみであった。IRによる投与中断は57.7%の患者に認められた。

投与期間中に見られたG3又は4の血液学的異常は、リンパ球数減少(G3又は4:12/26例、46.2%)、好中球数減少(G3又は4:5/26例、19.2%)、貧血及び白血球減少(G3:5/26例、19.2%、G4:0)、並びに血小板数減少(G3又は4:3/26例、11.5%)であった。G3又は4の血液生化学的検査値は認められなかった。

バイタルサインにPCSAは認められなかった。

ECOG PS:

ベースラインから1ポイントの改善が4例(15.4%)に認められた(1から0:3例、2から1:1例)

ADA:

ベースライン又は治験中にADA陽性の患者はいなかった。

<薬物動態の結果>

PK解析対象集団(10 mg/kg QW/Q2W群12例中4例及び20 mg/kg QW/Q2W群14例中6例)において、サイクル1の初回投与後、10及び20 mg/kg QW/Q2W群間でイサツキシマブのAUC_{1week}は1.3倍増加したが、これは20 mg/kg QW/Q2Wで曝露量が高く、サイクル1に投与を中断した患者を除外したことにより、同程度の曝露量になったものと考えられる。

サイクル1に比べてサイクル4時点(8回目の投与)で反復投与に伴う血漿中濃度の増加が認められ、10及び20 mg/kg群の併合した用量では静脈内投与終了直前の濃度比(C_{eo}i比)の幾何平均値は2.7、C_{trough}比の幾何平均値は3.0であった。

サイクル2のDay1の投与前におけるCD38 ROとイサツキシマブ血漿中濃度の関係を検討したところ、血漿中濃度が150 µg/mLを超えたところでプラトーに達し、このときの標的占有率は約80%(61%~94%の範囲)であった。

③RRMM患者を対象とした海外第I相試験(TED14154試験パートB)⁵⁹⁾

目的:

主要目的:

ダラツムマブによる前治療を受けたRRMM患者を対象に、奏効率(ORR)により評価した本剤の抗腫瘍効果を検討

副次目的:

- 本剤投与時の安全性、並びに奏効期間(DOR)、クリニカルベネフィット率(CBR)及び無増悪生存期間(PFS)によりイサツキシマブの有効性を検討
 - 本剤投与前におけるダラツムマブの薬物動態(PK)及びイサツキシマブのPKを評価し、免疫原性を検討
-

試験デザイン: 非盲検、用量漸増、多施設共同試験

対象: RRMM患者

主な選択基準:

- 血清M蛋白 \geq 1g/dL、または尿中M蛋白 \geq 200mg/24時間の患者。測定可能なM蛋白が認められない場合、血清免疫グロブリン遊離軽鎖 \geq 10mg/dL、および血清免疫グロブリン κ ラムダ遊離軽鎖比の異常が認められる患者

V. 治療に関する項目

- ダラツムマブの最終投与から治験薬の初回投与までに少なくとも6週間のダラツムマブ投与を3サイクル以上、またはダラツムマブとイサツムマブの間に別の治療を実施し、最終投与から初回投与までに少なくとも12週間のダラツムマブ投与を2サイクル以上受けている患者
 - 国際骨髄腫作業部会 (IMWG) の基準に基づく疾患進行が認められる患者
-

主な除外基準：

- 18歳未満の患者
 - ECOG>2の患者
 - 骨髄予備力が低下している患者
-

試験方法：

ダラツムマブによる前治療を受けた RRMM 患者に対する本剤の推奨用量をパート A で評価した後に開始した。

患者に本剤を 20 mg/kg の用量で週 1 回、4 週間単剤投与し、その後隔週で投与した。

2 サイクルの投与後に疾患進行、又は 4 サイクル後に安定 (SD) であった患者には、治験責任医師及び治験依頼者の判断により、デキサメタゾン 40 mg (又は 75 歳以上の患者には 20 mg) の週 1 回の投与を追加可能とし、デキサメタゾンの追加が治療効果を改善するか否かを評価した。

デキサメタゾン 40 mg (又は 75 歳以上の患者には 20 mg) は、本剤との併用投与日 (Day 1、Day 15) には前投薬 (メチルプレドニゾロンと交換) の一部として静脈内又は経口投与し、それ以外の日 (Day 8、Day 22) には経口投与した。

投与期間：許容できない有害事象 (AE)、疾患進行、同意撤回、治験責任 (分担) 医師の判断、治験依頼者の治験中止決定、及び/又は治験薬投与が可能な時期まで継続可能とした。

観察期間：治験薬投与開始から治験薬の最終投与後最長 30 日間とした。治験薬の投与中止時点で持続していた治験薬との因果関係が否定できない全ての AE 及び全ての SAE (治験薬との因果関係を問わない) については、投与終了後 follow-up 期間で消失又は安定するまで追跡した。

評価項目：

<安全性>

- AE、SAE、臨床検査パラメータ、並びにバイタルサイン、胸部 X 線検査及び心電図検査 (ECG) を含む身体所見
- ECOG PS
- 抗薬物抗体 (ADA)、サイトカイン及び免疫応答 (補体マーカー [C3a, C4, CH50]、血清トリプターゼ) 検査 (可能な場合)、腫瘍崩壊症候群 (TLS)

<有効性>

- 奏効率
- PFS
- CBR
- DCR
- follow-up 期間 (DFU)
- パラプロテインの変化率 など

効果の評価には、M 蛋白定量 (血清及び/又は尿)、遊離軽鎖定量、骨髄生検/穿刺、ポジトロン放出断層撮影/コンピュータ断層撮影/核磁気共鳴断層撮影、骨病変評価及び補正血清カルシウムを含めた。

<薬物動態>

- 血漿中濃度及び PK パラメータ
-

V. 治療に関する項目

統計解析：

解析対象集団

- 全ての投与集団／安全性解析対象集団は、文書による同意が得られ、イサツキシマブを少なくとも1回（全量でなくとも）投与された全ての患者を対象とした。
- PK解析対象集団は、評価可能なPKパラメータを有する患者であり、全ての投与集団／安全性解析対象集団の部分集団である。
- 有効性解析対象集団には、1サイクル以上の投与を完了し、少なくとも1つの疾患評価を実施した患者を含めた。臨床的進行又は初回投与から30日以内に死亡した患者も、有効性解析対象集団に含めた。この集団は、中間解析及び有効性の二次解析に使用した。
- ADA解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、ADA観察期間に少なくとも1つの評価可能なADA評価を有する患者である。

安全性：

AE発現割合の集計表には、AEが認められた患者数及びその割合を示した。全ての治験薬投与下の有害事象（TEAE）の集計表は、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示し、国際的に合意されたSOC順、並びにSOC内は患者集団（「ALL」列）のPTの降順で示した。

試験期間（投与中及び投与後）及び初回投与から60日以内に死亡した患者数及び割合を示した。

投与期間中の臨床検査値について、Grade別に患者の頻度を要約した。投与期間中に同じ臨床検査項目に複数のデータが存在する場合は、その患者の最大の（最も悪い）Gradeを使用した。臨床検査値の変化を要約した。

心電図検査の結果を一覧表に示した。ベースラインのECOG PS値と投与期間中の最も良い／最も悪いECOG PS値をシフトテーブルに示した。投与期間中の心拍数、拡張期血圧、収縮期血圧を含むバイタルサイン及び体重のpotentially clinically significant abnormality（PCSA）を要約した。ベースライン及びEOTの体温及び呼吸数を記述的に要約した。サイトカインパラメータはベースライン及びIR発現の有無別に記述的に要約した。

有効性：

奏効率、BOR、SD期間、PFS、CBR、DOR、DFU、DFUにおけるOS（DFUOS）、OS及びDCRを部分集団の変数を含む記述統計量で要約した。PFSはKaplan-Meier法を用いて解析した。

有効性が評価可能な集団及びベースライン又は投与期間中にADA陽性であった患者の効果に関するデータを以下の変数を含む一覧表に示した：骨髄腫治療の前治療ライン数、選択された前治療（アルキル化剤、免疫調整薬又はプロテアソーム阻害薬）の有無、曝露期間（週）、投与中止理由、ベースライン検体の測定可能なパラプロテイン、パラプロテインの最大変化率、BOR、最初にPR以上が確認された日、最初に疾患進行／最終疾患評価を実施した日、PDの徴候、初回奏効までの期間及びDOR。骨髄生検における形質細胞のパーセント変化率の一覧を示した。パラプロテインの最大変化率のwaterfallプロット及び投与期間のswimmerプロットを示した。

薬物動態：

イサツキシマブ：

イサツキシマブの個々の血漿中濃度及びPKパラメータを、記述統計量（算術平均値、幾何平均値、中央値、標準偏差、変動係数（CV）、最小値、最大値及び利用可能な実測値の数）を用いて要約した。 C_{trough} の比（最初のサイクル）及びEOIでの濃度比（サイクル2、サイクル4をサイクル1、初回投与と比較）は、記述統計量を用いて要約した。サイクル1では前回の投与から検体採取までが、 7 ± 1 日以内、それ以降のサイクルでは、前回の投与開始から検体採取までが、 14 ± 3 日以内に実施された場合、 C_{trough} 値は記述統計量を用いた。イサツキシマブの C_{trough} の患者ごとの値及び平均（標準誤差）は、試験期間にわたり実際の検体採取検体点（日）としてグラフ化した。サイクル1のDay 1からサイクル2のDay 1及びサイクル1のDay 1からサイクル4のDay 1のイサツキシマブの C_{eoi} 比は、記述統計量を用いて要約した。

V. 治療に関する項目

ダラツムマブ：

サイクル1のDay1（イサツキシマブ投与の直前）のダラツムマブの患者ごとの血漿中濃度を記述統計量（算術平均値、幾何平均値、中央値、SD、CV、最小値、最大値及び利用可能な実測値の数）を用いて要約した。

免疫原性：

ベースラインでのADA陽性及び陰性、投与期間中のADA、及び治験薬投与の前後に関わらないADAを含む治験中に発現したADAのそれぞれについて、患者数と割合を要約した。

試験成績：

<対象集団>

合計42名の患者がスクリーニングされた。32名の患者が14施設で登録された。8名（25.0%）で少なくとも1件の重大な治験実施計画書からの逸脱があった。年齢の中央値は70.5歳であった。患者の半数以上が女性であった。11名の患者が治験実施計画書に従い、2サイクル後にPD又は4サイクル後にSDであった場合、デキサメタゾンの投与を受けた。患者の3分の1（31.3%）が、国際病期分類（ISS）のStage IIIであった。本集団は複数の前治療歴を有し、前治療ライン数の中央値は7.0（範囲：2～14）であり、患者の68.8%が5ライン以上の前治療を受けていた。24名の患者がプロテアソーム阻害薬（PI）及び免疫調節薬（IMiD）に対して難治性であり、100%がダラツムマブに対して難治性であった。一部の患者（12.5%）は2ライン、また1名の患者は3ラインのダラツムマブによる前治療を受けていた。患者の約半数が単剤療法又は他の薬剤との併用療法としてダラツムマブ投与を受けていた。14名（43.8%）の患者がダラツムマブの最終投与後12週間までに、20名（62.5%）の患者がダラツムマブの最終投与後24週間までにイサツキシマブの初回投与を受けた。

全ての患者が治験薬の投与を中止した：27名（84.4%）の患者がPDのため、4名（12.5%）の患者がその他の理由のために治験薬の投与を中止した。さらに、1名（3.1%）の患者がAE（原因不明の死亡）のため治験薬の投与を中止した。

<有効性の結果>

- 本集団は複数の前治療歴を有し、前治療ライン数の中央値は7であった。
- 全ての患者は直近の前治療ライン及びダラツムマブによる治療に対して難治性であり、75.0%の患者はIMiD及びPIに難治性（double refractory）であり、その約1/3は、4～5回の再発が認められた。
- 全ての患者はダラツムマブに対して難治性であった。4名（12.5%）の患者が2ラインの、1名（3.1%）の患者が3ラインのダラツムマブによる前治療を受けていた。14名（43.8%）の患者がダラツムマブの最終投与後12週間までに、20名（62.5%）がダラツムマブの最終投与後24週間までにイサツキシマブの初回投与を受けた。19名（59.4%）が直近の前治療ラインでダラツムマブ投与を受けていた。12名（37.6%）の患者は、ダラツムマブの前治療によって、抗腫瘍効果が得られなかった（primary refractory）。
- PR以上の奏効は報告されなかった。1名の患者にMRが認められた。
- DCR（MR以上又は8週間以上持続するSD）は、38.7%で長期間安定していた。SD期間は最長18.5か月であり、2名で6か月以上持続するSDが、4名で3か月以上持続するSDが認められた。
- ダラツムマブの最終投与からイサツキシマブの初回投与までの期間が24週間以上の患者では58.3%の患者で8週間以上持続するDCR（MR以上又は8週間以上持続するSD）が認められた。
- イサツキシマブとデキサメタゾンの併用投与を受けた11名の患者において、DCR（MR）以上は8週間以上持続するSDが高かった（72.7%）。
- PFSの中央値は1.6か月であった（95% CI:0.99～3.02）。
- OSの中央値は10.7か月であった（95% CI:8.25～18.53）。

V. 治療に関する項目

- DFUOS の中央値は 4.70 か月（範囲：0.4～18.5）であった。
 - CD38 標的分子発現量が 150,000/cell 以上の 3 名の患者全てで SD の最良効果が認められ DCR は 66.7%であり、CD38 標的分子発現量が 150,000/cell 未満の 16 名の患者の DCR は、37.5%であった。
 - ベースラインの CD38 標的分子発現量が高いほど、ダラツムマブの最終投与からイサツキシマブの初回投与までの期間が長かった。
- CD38 標的分子発現量は、ダラツムマブの治療歴を有する本試験パート B の患者よりも、ダラツムマブの治療歴を有しないパート A の患者で高かった。

<安全性の結果>

曝露

- 全体として、イサツキシマブのサイクル数の中央値は 2.0 であった（範囲：1～18）。曝露期間の中央値はイサツキシマブが 8.3 週間（範囲：1～74）、デキサメタゾンが 3 週間（範囲：0.0～55.0）であった（デキサメタゾンは、患者が 2 サイクル後に PD、又は 4 サイクル後に SD であった場合に投与した）。2 サイクル以上を開始した患者 28 名のうち 9 名（28.1%）で、1 サイクル以上で投与延期を行った。5 名の患者で 257 回のうち 5 回（1.9%）のイサツキシマブ投与が中断された。
- 本試験におけるイサツキシマブの相対用量強度の中央値は 100.9%（範囲：70.5～123.1）であった。

有害事象

- 合計 28 名（87.5%）の患者が TEAE を発現した。16 名（50.0%）の患者が Grade 3 以上の TEAE を発現し、13 名（40.6%）の患者で治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した。
- 4 名（12.5%）の患者が死亡に至った TEAE を発現し、2 名は PD、1 名は敗血症及び 1 名は原因不明による死亡であった。いずれの死亡もイサツキシマブとの因果関係は否定された。1 名（3.1%）の患者が治験薬の投与中止に至った TEAE（原因不明の死亡）を発現した。6 名（18.8%）の患者が特に注目すべき AE を発現したが、IR（症状を除く）であり、Grade 3 以上のものはなかった。
- 全般的に最もよく見られた (>10%) TEAE（全 Grade）は、貧血（34.4%）、無力症（21.9%）、気管支炎（18.8%）、注入に伴う反応（18.8%）、血小板減少症（15.6%）、下痢（15.6%）、悪心（15.6%）、上気道感染（15.6%）、呼吸困難（12.5%）、浮動性めまい（12.5%）、疲労（12.5%）及び嘔吐（12.5%）であった。
- 27 名（84.4%）の患者で、各イサツキシマブ投与から 24 時間以内に TEAE が発現し（全 Grade）、最も多い事象は貧血（28.1%）、注入に伴う反応（18.8%）及び無力症（15.6%）であった。
- 13 名（40.6%）の患者が重篤な TEAE を発現した。最も多く報告された Grade 3 以上の重篤な TEAE は、高カルシウム血症（2 名、6.3%）及び疾患進行（2 名、6.3%）であった。
- 全体として、6 名（18.8%）の患者が投与延期に至った TEAE を発現した。下痢は、2 名以上の患者で報告された投与延期に至った唯一の TEAE であった（2 名、6.3%）。
- 4 名（12.5%）の患者で注入に伴う反応（Grade 2）の TEAE により投与中断に至った TEAE が発現した。減量（休薬）に至った TEAE が発現した患者は 2 名（6.3%）のみであった。
- IR（CMQ）は 6 名（18.8%）の患者で報告され、全て Grade 1 又は 2（Grade 1 が 1 名、Grade 2 が 5 名）であり、Grade 3 又は 4 の事象は認められなかった。
 - 6 名全ての患者で初回投与の投与日に IR が 1 回のみ発現した。全てが同日中に回復した。遅延型 IR は報告されなかった。
 - 最も多く報告された IR に関連した症状は、器官別大分類の「傷害、中毒および処置合併症」（18.8%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（12.5%）及び「胃腸障害」（9.4%）であった。最も多く報告された IR の症状は、注入に伴う反応（18.8%）、嘔吐（6.3%）、咳嗽（6.3%）であった。
 - IR は、最後のダラツムマブ投与から 10 か月未満（40 週間未満）では 6.25%の患者で、10 か月を超える場合（40 週間超）では 12.5%の患者で発現した。

V. 治療に関する項目

- 本試験のパート A では、IR の発現割合は 20 mg/kg QW/Q2W の用量で高かった (57.1%)。
- 最も多く報告された呼吸器感染の TEAE は、気管支炎 (6 名、18.8%) 及び上気道感染 (5 名、15.6%) であった。
- 好中球減少症及び好中球減少性合併症
 - 投与中に臨床検査値の好中球減少症を発現した 14 名の患者のうち、6 名 (18.8%) の患者が Grade3 の好中球減少症及び 1 名 (3.1%) の患者が Grade 4 の好中球減少症を発現した。好中球減少性感染又は発熱性好中球減少症の発現は認められなかった。
- 腫瘍崩壊症候群 (TLS)
 - CMQ に基づく TLS の AE を発現した患者は認められなかった。

臨床検査パラメータ

- 投与期間中に報告された Grade 3 又は 4 の血液学的異常は、貧血 (Grade 3 : 31.3%)、白血球数減少 (Grade 3 又は 4 : 15.6%)、リンパ球数減少 (Grade 3 又は 4 : 40.6%)、好中球数減少 (Grade 3 又は 4 : 21.9%) 及び血小板数減少 (Grade 3 又は 4 : 21.9%) であった。
- 投与中に Grade 3 又は 4 の血液生化学的検査値は認められなかった。
- 3 名 (9.4%) が疾患進行に伴う末期ステージの腎機能障害 (eGFR < 15mL/min/1.73m²) を発現した。これらの患者のうち 2 名は、疾患進行による治験薬の投与中止後に報告された。腎不全は、1 名の患者で AE として、もう 1 名では SAE として報告された。

抗イサツキシマブ抗体

- ベースライン又は投与期間中に ADA 陽性であった患者は認められなかった。

全体として、安全性プロファイルは他のイサツキシマブ単剤試験と同様であった。IR の発現割合は 18.8% であり、これはパート A の 69.2% と比較して低かったが、おそらく他の抗 CD38 抗体であるダラツムマブの曝露によるものと考えられる。

<薬物動態の結果>

イサツキシマブの母集団 PK 解析は、パート B の患者 32 名 (20 mg/kg QW/Q2W) のデータを用いて実施した。イサツキシマブの PK は、中心コンパートメントからの線形消失経路を組み込んだ 2 コンパートメントモデルで最もよく記述された。全てのモデルパラメータの推定精度は良好であった (相対標準偏差 < 30%)。最終モデルによると、典型的な線形クリアランスは 0.0106 L/h (0.254 L/day、3.76mL/day/kg、体重の中央値 67.6kg の患者の場合) であった。中心コンパートメント及び末梢コンパートメントの典型的な分布容積は、それぞれ 5.71L (84.5mL/kg) と 7.48L (111 mL/kg) であった。定量可能 (定量下限値超) なダラツムマブ濃度を、ダラツムマブの最終投与後 29 週間まで測定した。イサツキシマブの初期曝露量 (サイクル 1) は、ダラツムマブ濃度の残存、及びダラツムマブの最終投与とイサツキシマブの初回投与の間隔の長さ (6 か月未満) に伴い増加することが示された。このことより前治療のダラツムマブ投与のイサツキシマブ曝露に与える影響は可逆的なものであることが示唆された。イサツキシマブの PK に対する、前治療のダラツムマブ投与の期間の影響は認められなかった。

V. 治療に関する項目

2) Pd 併用投与試験

本剤単剤投与による第 I 相臨床試験により、MM に対する安全性及び有効性を裏付ける予備的な根拠が示されたことから、MM 患者を対象とした本剤とポマリドミド及びデキサメタゾン併用 (ISAPd) 療法による第 I b 相臨床試験を開始し、ポマリドミド及びデキサメタゾン (Pd) 療法に上乘せする本剤の臨床推奨用量について検討した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照

①RRMM 患者を対象とした海外第 I b 相試験 (TCD14079 試験パート A) ⁵⁾

目的：

主要目的：

ISAPd 療法における本剤の安全性の検討及び推奨用量の決定

副次目的：

- Pd と併用した際の本剤の免疫原性の検討
- Pd と併用した際の本剤の PK 及びポマリドミドの PK に対する影響の検討
- IWMG の基準に基づく Pd と併用した際の本剤の効果の検討
- 臨床効果 (AE 及び抗腫瘍効果) とベースラインの CD38 RD との関係の検討

試験デザイン： 非盲検、非対照、用量漸増

対象： RRMM 患者

主な選択基準：

標準的な基準に基づき MM と診断され、以下の基準を満たす 18 歳以上の患者

- IMWG の基準に従って、奏効後に MM が再発したため治療を要する患者
- レナリドミド及び PI を含む 2 回以上の前治療歴を有し、直近の治療実施中又は終了後に疾患進行が認められた患者
- 以下に示す測定可能病変を 1 つ以上有している患者
 - 血清 M タンパク ≥ 0.5 g/dL (≥ 5 g/L)
 - 尿中 M タンパク ≥ 200 mg/24 時間、又は血清遊離軽鎖 (FLC) 検査で involved FLC 10 mg/dL 以上 (100 mg/L 以上) かつ異常な血清 FLC 比 (0.26 未満又は 1.65 超)

主な除外基準：

- 原発性難治性 MM 患者 (疾患経過においていずれの治療に対しても最小奏効 [MR] 以上を達成していない患者)
- 遊離軽鎖分析法のみでしか測定できない測定可能病変を有する患者
- 抗 CD38 抗体に対して難治性を示した患者 (抗 CD38 モノクローナル抗体の前治療歴を有し、抗 CD38 モノクローナル抗体による治療中又は投与終了後 60 日以内に進行あるいは MR 以上が認められなかった患者)

試験方法：

本試験は、用量漸増コホートとそれに続く拡大コホートで構成され、用量漸増コホートによる推奨用量決定後、拡大コホートを開始した。

用量漸増コホート

試験に組み入れた患者を、本剤 3 用量 (5 mg/kg 群、10 mg/kg 群、又は 20 mg/kg 群) の順に評価することとし、28 日間のサイクルで初回サイクルは週 1 回、それ以降は 2 週に 1 回 (QW/Q2W)、ポマリドミド及びデキサメタゾン (Pd) 併用下で静脈内投与した。

V. 治療に関する項目

<併用薬>

ポマリドミド：4 mg を 28 日間のサイクルで Day 1~21 に反復投与とし、本剤との併用投与日では本剤投与終了時に施設にて投与した。

デキサメタゾン：40 mg（又は 75 歳以上の患者には 20 mg）を Day 1、8、15 及び 22 に 28 日ごとに反復投与とし、本剤との併用投与日には、デキサメタゾンを前投薬の一部として本剤投与前に静脈内又は経口投与した。

拡大コホート

本剤 10 mg/kg QW/Q2W^{注)}（28 日間サイクル）を、ポマリドミド及びデキサメタゾン併用下で静脈内投与した。

<併用薬>

ポマリドミド：サイクル 1 及び 3 に、本剤投与 1 時間前に投与した。

デキサメタゾン：用量漸増コホートと同様に投与した。

注) 先行試験及び用量漸増フェーズにおいて、用量 10 mg/kg と 20 mg/kg の間で効果及び安全性プロファイルに差が認められなかったこと、さらに PK シミュレーションの結果を考慮し、拡大コホートの用量を 10 mg/kg QW/Q2W に設定した。

投与期間：組入れのためのスクリーニング期間：最長 21 日間。投与期間：疾患進行、許容できない有害事象（AE）、又はその他の理由による中止まで継続することが可能であった。

観察期間：観察期間は、投与前期間、投与期間、及び投与後期間の 3 つに分けられた。最終投与後来院は治験薬の最終投与後 30 日に実施した。

評価項目：

<有効性>

- ORR
- BOR
- PFS
- OS
- 奏効期間
- 初回奏効までの期間
- クリニカルベネフィット率 等

有効性の評価は IMWG（2014 年版）の統一効果判定基準を用いた医師評価による。

<安全性>

- DLT、AE、臨床検査パラメータ、身体所見、バイタルサイン及び心電図
- Karnofsky パフォーマンスステータス（PS）
- ADA

<薬物動態>

イサツキシマブ及びポマリドミドの血漿中濃度及び PK パラメータ

<薬力学>

CD38 RD 及び CD38 陽性細胞の割合

V. 治療に関する項目

統計解析：

解析対象集団

- 全ての投与集団／安全性解析対象集団：文書による同意が得られ、治験薬（本剤及びポマリドミド+デキサメタゾン）を少なくとも1回本剤（あるいはその一部）を投与された全ての患者
- DLT 評価可能集団：用量漸増コホートの患者のうち、DLTにより治験薬投与を中止した場合を除き、サイクル1に予定された用量のイサツキシマブが4回投与され、また、少なくとも75%（21回の投与中16回）のポマリドミドが投与された、DLT観察期間終了時にDLT評価を有する患者
- PK解析対象集団：全ての投与集団のうち少なくとも1つの薬物濃度データを有する患者
- ADA解析対象集団：全ての投与集団のうち、ADA観察期間に少なくとも1つの評価可能なADA評価を有する患者

安全性：

AEは主にTEAEについて評価した。投与前及び投与後に発現した事象を別々に示し、全体及び用量別に集計した。

ベースライン及び投与期間中に臨床検査値異常を示した患者数及び割合（%）を全G及びG別に示し、尿酸塩、クロール及びBUNについてはPCSAを用いて解析した。

バイタルサイン及び身体所見は、投与期間中のPCSAの発現割合を要約し、心電図、IRの臨床検査、サイトカイン、胸部X線及びTLSマーカーを有する患者を評価した。ベースラインのECOG PSスコアに対する投与期間中の最も良い及び最も悪いECOG PSスコアを示した。

注）AE及び臨床検査値の重症度分類は、NCI-CTCAE version 4.03による。

有効性：

有効性の解析対象は全ての投与集団とした。ORR、クリニカルベネフィット率、BOR、奏効期間、初回奏効までの期間、及びPFSについては記述統計量を用いて要約した。

薬物動態：

治験薬の血漿中濃度及びPKパラメータは、用量別に記述統計量を用いて要約した。

薬力学：

CD38 RD及びCD38陽性細胞の割合は、全体及び用量別で記述統計量を用いて要約した。CD38 RDについてはは臨床反応別（レスポンドー／ノンレスポンドー）に要約した。

試験成績：

<対象集団>

合計45例のRRMM患者がISAPd併用治療に組み入れられ、治験薬を1回以上投与された（5 mg/kg群8例、10 mg/kg群31例 [用量漸増コホート9例+拡大コホート22例]、20 mg/kg群6例）。データカットオフ時点で19例（42.2%：5 mg/kg群1例、10 mg/kg群16例及び20 mg/kg群2例）が投与継続中で、治験薬の投与を中止した26例（57.8%）の中止理由は、疾患進行18例（40.0%）、AEが2例（4.4%）及び「その他の理由」が6例（13.3%）であった。

年齢の中央値は67歳（範囲：42～82歳）で、3用量群で同様であった（5 mg/kg群：65.0歳、10 mg/kg群：67.0歳、20 mg/kg群：65.5歳）。多くが75歳未満であった。ベースラインのECOG PSが2であった患者は10 mg/kg群の2例（4.4%）であった。

前治療ライン数の中央値は3で、ポマリドミドによる前治療を受けていた患者は6例（13.3%）であった。

曝露期間の中央値は41.7週間（範囲：1～114週間）で、本剤サイクル数の中央値は10.0（全用量レベルでの範囲：1～28）であった。

V. 治療に関する項目

<有効性の結果>

各評価項目の結果の概要を下表に示した。

全ての投与集団 (45 例) において、解析カットオフ日時点で、PFS のイベント (PD の確定、病状の悪化又は死亡) が 21 例 (46.7%) で報告され、24 例 (53.3%) が打ち切りとなった。

PFS 中央値は 17.6 カ月 (95% CI : 6.80~20.50) で、24 カ月時の無増悪生存率推定値は 45.2% (95% CI : 16.1~74.2%) であった。

ORR は 62.2% (28/45 例、95% CI : 46.5%~76.2%) であり、高リスクの細胞遺伝学的異常が認められた 6 例における ORR は 33.3% (2 例) で、その内訳は、VGPR が 10 mg/kg 群の 1 例、PR が 20 mg/kg 群の 1 例であった。

レスポナー (BOR \geq PR) と判定された患者 28 例を対象に、奏効期間を Kaplan-Meier 法により評価した結果、データカットオフ時点で奏効期間のイベント (PD 又は死亡) が認められなかったレスポナー 17 例すべてを最後の有効な疾患評価日で打ち切りとした。全体の奏効期間中央値は 18.7 カ月 (95% CI : 12.45~推定不能) で、10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群では、未達であった。

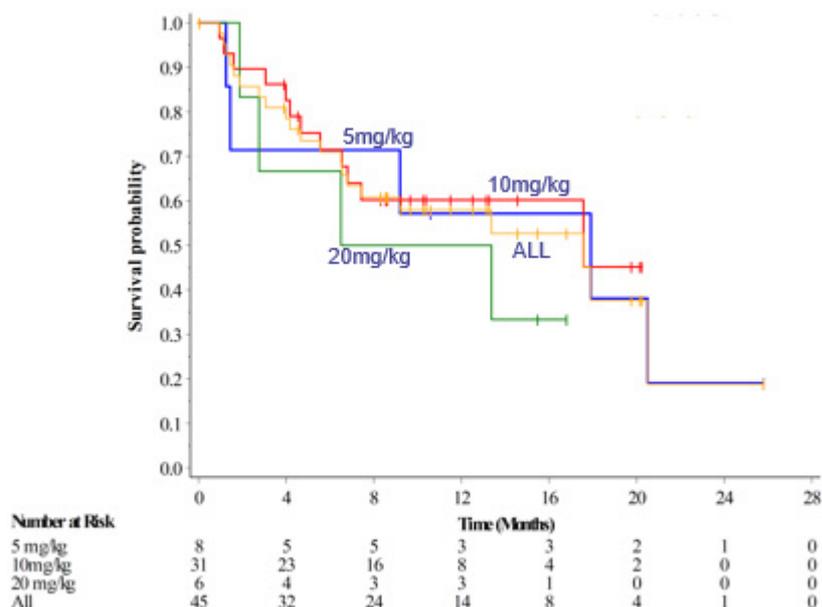
follow-up 期間の中央値は 8.61 カ月 (範囲 : 0~25.8) で、10 mg/kg 群 (8.54 カ月) で 20 mg/kg 群 (11.19 カ月) 及び 5 mg/kg 群 (10.35 カ月) よりやや短かった。なお、拡大コホートの 10 mg/kg 群は最後に組入れが行われたため、他の用量群より follow-up 期間が短いと考えられた。

有効性の結果 : 中央値 (95%CI)

評価項目	5 mg/kg 群 (8 例)	10 mg/kg (31 例)	20 mg/kg (6 例)	全投与群 (45 例)
PFS (月)	17.9 (1.45 - NC)	17.6 (6.80 - NC)	9.9 (2.76 - NC)	17.6 (6.80 - 20.50)
24 カ月無増悪生存率の推定値 (%)	19.0 (0.0 - 51.9)	45.2 (16.1 - 74.2)	33.3 (0.0 - 71.1)	18.8 (0.0 - 47.0)
ORR (\geq PR)	62.5% (24.5 - 91.5)	64.5% (45.4 - 80.8)	50.0% (11.8 - 88.2)	62.2% (46.5 - 76.2)
sCR	0	1 例 (3.2%)	0	1 例 (2.2%)
CR	1 例 (12.5%)	0	0	1 例 (2.2%)
VGPR	2 例 (25.0%)	6 例 (19.4%)	2 例 (33.3%)	10 例 (22.2%)
PR	2 例 (25.0%)	13 例 (41.9%)	1 例 (16.7%)	16 例 (35.6%)
レスポナー	5 例	20 例	3 例	28 例
CB 率 (%)	62.5 (24.5 - 91.5)	77.4 (58.9 - 90.4)	66.7 (22.3 - 95.7)	73.3 (58.1 - 85.4)
奏効期間 (月)	18.7 (8.31 - NC)	NC (6.51 - NC)	NC (12.45 - NC)	18.7 (12.45 - NC)
初回奏効までの期間 (月) *	0.92 (0.9 : 1.9)	0.97 (0.9 : 5.1)	0.95 (1.0 : 2.8)	0.95 (0.9 : 5.1)
follow-up 期間 (月) *	10.35 (0 : 25.8)	8.54 (0 : 20.2)	11.19 (2.2 : 16.8)	8.6 (0 : 25.8)

* : 範囲 (最小 : 最大)

NC : 未達、sCR : 厳格な完全奏効、CR : 完全奏効、VGPR : 最良部分奏効、PR : 部分奏効、CB : クリニカルベネフィット



PGM=PRODOPS/SAR650984/TCD14079/CSR/REPORT/PGM/eff_pfs_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfs_s_g_i.rtf (09MAY2018 - 17:27)

PFS の Kaplan-Meier 曲線 (全ての投与集団)

V. 治療に関する項目

<安全性の結果>

全体として、RRMM 患者に対する ISAPd 療法において、計画された最高用量（20 mg/kg）まで忍容性は良好であった。DTL 評価可能集団（用量漸増コホート）において 3 件の DLT（5 mg/kg 群 1 例：G4 の好中球減少症、10 mg/kg 群 1 例：G4 の好中球減少性感感染、20 mg/kg 群 1 例：G3 の錯乱状態）が報告されたが、いずれの DLT も休薬又は減量により消失し、治験薬の投与中止には至らなかった。

安全性解析対象集団全 45 例及び各用量群別に発現した TEAE の概略を下表に示した。

有害事象の概略：発現例数及び発現頻度（%）

用量群（例数）	5 mg/kg (8)		10 mg/kg (31)		20 mg/kg (6)		全投与群 (45)	
	全 G	≥G3	全 G	≥G3	全 G	≥G3	全 G	≥G3
全 TEAE	8 (100)	8 (100)	31 (100)	26 (83.9)	6 (100)	5 (83.3)	45 (100)	39 (86.7)
因果関係が否定できない TEAE	8 (100)	7 (87.5)	31 (100)	23 (74.2)	6 (100)	4 (66.7)	45 (100)	34 (75.6)
SAE	5 (62.5)	5 (62.5)	17 (54.8)	16 (51.6)	4 (66.7)	4 (66.7)	26 (57.8)	25 (55.6)
因果関係が否定できない SAE	2 (25.0)	2 (25.0)	8 (25.8)	8 (25.8)	3 (50.0)	3 (50.0)	13 (28.9)	13 (28.9)

全 G：全 Grade の合計、≥G3：Grade 3 以上の TEAE

因果関係が否定できない TEAE：全 Grade の合計、≥G3：Grade 3 以上

因果関係が否定できない重篤な TEAE：全 Grade の合計、≥G3：Grade 3 以上

全例に 1 件以上の TEAE が認められ、G3 以上の TEAE が認められたのは 39 例（86.7%）であった。IR は 19 例（42.2%）に認められ、そのうち 1 例は G3 で、G4 の IR は認められなかった。

因果関係が否定できない TEAE は 45 例全例に認められ、そのうち G3 以上は 34 例（75.6%）、発現頻度 10%以上は、好中球減少症 30 例（66.7%、全例≥G3）、疲労 23 例（51.1%）、注入に伴う反応 19 例（42.2%）、呼吸困難 13 例（28.9%）、不眠症 12 例（26.7%）、上気道感染 10 例（22.2%）、下痢及び悪心各 9 例（20.0%）、浮動性めまい、振戦及び筋痙縮各 8 例（17.8%）、便秘 7 例（15.6%）、咳嗽 6 例（13.3%）の他、尿路感染、血小板減少症、気分動揺、頭痛、嘔吐、発疹及び発熱が各 5 例（11.1%）であった。

SAE は 26 例（57.8%）に認められ、G3 以上の TEAE は 25 例（55.6%）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 13 例（28.9%、全例 G3）に認められた。3 例以上に見られた SAE は肺炎 8 例（17.8%）、好中球減少症 6 例（13.3%）、疾患進行 4 例（8.9%）及び外傷性骨折 3 例（6.7%）で、全て G3 以上であった。このうち肺炎 4 例、好中球減少症 6 例は因果関係が否定できない TEAE と判断された。

治験薬の最終投与後 30 日以内に 5 例（11.1%）が死亡した。1 例（2.2%）は SAE として腸管穿孔（治験薬との因果関係は否定された）による死亡、4 例（8.9%）は疾患進行による死亡であった。投与後期間中に別の 5 例が疾患進行により死亡した。

投与中止に至った TEAE は、2 例（G3 以上の腸管穿孔 1 例及び G3 以上の注入に伴う反応 1 例）に認められ、注入に伴う反応 1 例については治験薬との因果関係は否定されなかった。

発現頻度の高い G3 以上の血液学的異常は好中球減少症で、37 例（82.2%）に認められ、好中球減少性の合併症（G4 の好中球減少性感感染）は 1 例（2.2%）に認められた。G3 以上の好中球減少症の全てのケースで用量変更（投与延期 16 例 [35.6%]、減量 22 例 [48.9%]）及び／又は顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の使用（26 例 [57.8%]）によりコントロール可能であった。好中球減少症による投与中止はなかった。

45 例中 1 例（2.2%）が、投与期間中サイクル 1 の Day 15 に一過性の ADA 陽性（治験薬投与前に ADA 陰性）を示したが、その後は陰性であった。試験を通して持続性 ADA 陽性の検体は認められなかった。治験中に発現した ADA 発現率及び治験薬投与の前後にかかわらない ADA 陽性率はいずれも 2.2%と算出された。

V. 治療に関する項目

<薬物動態の結果>

血漿中イサツキシマブの AUC_{1week} は、検討した 5~20 mg/kg QW/Q2W の用量範囲で用量比例性を上回って増加した（用量が 4.74 倍増加したとき、曝露は 5.46 倍増加）。10 及び 20 mg/kg の 2 群間では、用量比例性からの大きな逸脱は認められなかった（用量が 2 倍増加したとき、曝露は 2.18 倍増加）。本剤 QW 投与時に反復投与に伴う血漿中濃度の増加が認められ、5、10 及び 20 mg/kg QW/Q2W 用量群の併合で C_{trough} 比の幾何平均値（サイクル 2 の Day 1 対サイクル 1 の Day 8）は 2.22 であった。サイクル 1（1 回目の投与）に対するサイクル 3 時点（7 回目の投与）での比は、5、10 及び 20 mg/kg 併合で C_{eoi} 比の幾何平均値が 2.28、 C_{max} 比の幾何平均値が 2.35 と同様であった。

Pd 併用により、初回投与後の本剤 10 mg/kg QW の曝露量（ AUC_{1week} 平均値：12800 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、CV%：18.9%、 $n = 16$ ）は、本剤単剤投与時の推定値（ AUC_{1week} 平均値：17000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、CV%：22%、 $n = 3$ [TED10893 試験の第 1 相の QW]、14400 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、CV%：41%、 $n = 23$ [TED10893 試験の第 1 相、TED10893 試験の第 1 相の QW/Q2W 併合] 及び 14215 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、CV%：26%、 $n = 46$ [TED10893 試験の第 2 相ステージ 1 の Q2W/Q4W を併合したモデル解析による推定値]）と同様であると考えられた。さらに、20 mg/kg QW における PK 評価可能例の曝露量（ AUC_{1week} ：27000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、CV%：20.8%、 $n = 6$ [20 mg/kg 群]）は、単剤投与時の推定値（ AUC_{1week} ：31700 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、CV%：31%、 $n = 5$ [TED10893 試験の第 1 相の QW]）と同様であった。

本剤と併用投与した際、反復経口投与に伴うポマリドミド（2、3、及び 4 mg）の濃度増加はみられなかった。ポマリドミドの C_{max} 及び AUC は、過去に報告されたポマリドミドの曝露量の範囲内であった。

<薬力学の結果>

腫瘍細胞の CD38 RD 中央値は 108 172 RD/cell（範囲：12 950~337 335 RD/cell）で、レスポンダーでノンレスポンダーに比べて高かった（中央値は、それぞれ 120 931、85 370）。

②RRMM 患者を対象とした海外第 I b 相試験（TCD14079 試験パート B）⁶⁾

目的：

ISAPd 併用療法で本剤を固定輸注量で投与した際の G3 以上の IR 評価による、実施可能性の検討

試験デザイン：非盲検、非対照

対象：RRMM 患者

主な選択基準及び除外基準：パート A 参照

試験方法：

治験薬

イサツキシマブ

投与経路：静脈内

用法・用量：10 mg/kg を 250 mL の固定量で、サイクル 1 は週 1 回（Day 1、8、15、及び 22）、以降のサイクルは Day 1、及び 15 に、28 日間サイクルで静脈内投与した。

ポマリドミド

投与経路：経口

用法・用量：4 mg を 28 日間のサイクルで Day 1~21 に反復投与した。ポマリドミドは上市品を使用した。

デキサメタゾン

投与経路：経口／静脈内

用法・用量：40 mg（又は 75 歳以上の患者には 20 mg）をイサツキシマブ投与前に静脈内又は経口投与した。デキサメタゾンは上市品を使用した。

V. 治療に関する項目

投与期間：28日間の投与サイクルで、疾患進行、許容できないAE、又はその他の理由による中止まで継続した。

観察期間：治験薬の最終投与60日後までとした。

評価項目：

<安全性>

Grade 3以上のIRとAE、臨床検査パラメータも評価。

<有効性/薬力学>

主要評価項目：国際骨髄腫作業部会（IMWG）の効果判定規準に基づく奏効（ORR）。

副次評価項目：奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）。

統計手法：

評価は全て記述的に実施した。

試験成績：

<対象集団>

合計47例のRRMM患者が治験薬を1回以上投与された（全ての投与集団/安全性解析対象集団）。年齢の中央値は65.0歳（範囲：45～85）、大半は75歳未満であった。ECOG PSは、0が15例（31.9%）、1が30例（63.8%）、2が2例（4.3%）であった。組み入れ時点の国際病期分類（ISS）は、Stage Iが23例（48.9%）、Stage IIが12例（25.5%）、Stage IIIが7例（14.9%）であり、残りの5例（10.6%）は不明であった。組み入れ時点で70.2%（33/47例）の患者が血清M蛋白を測定可能病変として有していた。

イサツキシマブ曝露の中央値は9サイクル（範囲1～19）であり、相対用量強度（RDI）の中央値は93.84%（範囲：62.8～112.9）であった。1回目及び2回目の投与時間の中央値は、それぞれ3.70時間及び1.85時間であった。その後（3回目以降）の投与時間の中央値は1.25時間（範囲：1.2～3.4）であった。

<安全性の結果>

Grade 3以上のIRは認められず、本治験の主要評価項目は達成された。IRのプロファイルに本治験のパートAと比較して変化はなかった。新たな安全性上の懸念は認められなかった。

全体として、IR（全Grade）は19/47名（40.4%）に発現し、イサツキシマブの全投与回数（871回）のうち20回（2.3%）の投与で発現した。発現したIRは全てGrade 2であり、Grade 3以上のIRは認めなかった。発現したIRは全て投与日に発現し、発現から24時間以内に回復した。遅発性のIRは認めなかった。TEAE（全Grade）は全ての患者に少なくとも1件発現し、Grade 3以上のTEAEは35名（74.5%）に発現し、重篤なTEAEは27名（57.4%）に発現した。死亡に至ったTEAEは6名（12.8%）に発現した。治験中止に至ったTEAEは5名（10.6%）に発現し、ポマリドミドの投与中止に至ったTEAEが1名（2.1%）に発現した。患者の25%超に報告された非血液学的TEAEは、疲労（63.8%）、注入に伴う反応、咳嗽及び上気道感染（各40.4%）、呼吸困難、下痢及び悪心（各34.0%）、不眠症（31.9%）、便秘及び背部痛（各29.8%）、関節痛（27.7%）であった。患者の5%以上に報告された治験薬との因果関係の有無にかかわらずGrade 3以上の非血液学的TEAEは、肺炎（5名、10.6%）、関節痛、筋骨格痛及び上気道感染（各3名、6.4%）であった。

最もよく見られたGrade 3以上の血液学的臨床検査値異常は好中球減少症であり、71.7%に発現した。Grade 3～4の好中球減少症の継続期間の中央値は9日であった。治験薬の投与中止に至った好中球減少性合併症は認められず、Grade 3～4の好中球減少性合併症が2名（4.3%）に発現した。

V. 治療に関する項目

有効性の結果：

全ての投与集団（47例）における ORR は 53.2%（95%CI：38.1～67.9）であった。PFS 及び OS の中央値は未達であり、follow-up 期間の中央値は 9.9 か月であった。12 カ月無増悪生存率は 55.7%、12 カ月全生存率は 70.6%であった。ダラツムマブの前治療を受けた患者 7 名のうち、1 名が PR、2 名が MR であり、ORR は 14.3%、CBR は 42.9%であった。ダラツムマブの前治療を受けていない患者 40 名の ORR は 60.0%であった。奏効は持続的であり、奏効期間の中央値は未達であった。ポマリドミドやその他の前治療歴、及び測定可能な M 蛋白のタイプに基づく ORR の部分集団解析では、全ての投与集団と比較して、奏効率に大きな差があるというエビデンスは示されなかった。

結論：

Grade 3 以上の IR は認められず、本治験の主要評価項目は達成された。IR のプロファイルに本治験のパート A と比較して変化はなかった。本治験の結果から、イサツキシマブの固定輸注量での投与は実施可能であり、投与時間が体重に基づく輸注量法よりも大幅に短縮されたことが示された（体重に基づく輸注量法で 2.9 時間であるのに対し、3 回目以降の投与時間の中央値は 1.25 時間）。新たな安全性上の懸念も認められず、有効性の結果はパート A の結果と一致していた。

V. 治療に関する項目

3) その他の抗骨髄腫治療レジメンによる併用投与試験

RRMM 患者及び未治療 MM 患者を対象とした第 I b 相試験 2 試験を実施し、それぞれ本剤とレナリドミド (L) 及びデキサメタゾン併用 (ISALd) 療法及び本剤とシクロホスファミド (C)、ボルテゾミブ (B) 及びデキサメタゾン併用 (ISACBd) 療法における本剤の推奨用量についても検討した。

さらに、未治療 MM 患者を対象とした第 I b 相試験により、本剤とボルテゾミブ (B)、レナリドミド (L) 及びデキサメタゾン併用 (ISABLd) 療法における本剤の推奨用量についても検討した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「V-3. 用法及び用量」の項参照

①RRMM 患者を対象とした海外第 I b 相試験 (TCD11863 試験) ^{7,8)}

目的：

主要目的：

- ISALd 療法における本剤の MTD の検討
- ISALd 療法における IMWG の基準による本剤の抗腫瘍効果 (ORR) の検討

副次目的：

- Ld と併用した際の本剤の免疫原性を含む安全性の検討
- ISALd 療法における本剤の PK 及び本剤+デキサメタゾン併用 (ISAd) のレナリドミド PK に対する影響の検討
- ISALd 療法における有効性 (PFS) の検討

試験デザイン： 非盲検、用量漸増

対象： RRMM 患者

主な選択基準：

- 標準的な基準に基づき MM と診断された 18 歳以上の患者
- IMiD を含む 2 回以上の前治療歴 (導入療法、自家幹細胞移植、地固め療法、及び維持療法は前治療数 1 とみなす) を有し、直近の MM 治療後に疾患進行又は直近の治療に難治性であることが確認された患者

主な除外基準：

—

試験方法：

本試験は、レナリドミド+デキサメタゾン (Ld) と併用した際の本剤の MTD を 2 通りの投与スケジュール (Q2W 及び QW/Q2W) で検討した。用量漸増により MTD の確定又は計画された最高用量に達したのち拡大コホートの組み入れを行い、ISALd 療法の安全性及び有効性の追加データを得た。

用量漸増コホート (DE)：

試験に組み入れた患者を以下の本剤 3 用量について逐次的に評価することとし、1 サイクル 28 日間とし、Q2W で投与した。

- 3 mg/kg Q2W
- 5 mg/kg Q2W
- 10 mg/kg Q2W

さらに、以下の用量でサイクル 1 ではイサツキシマブを QW 投与、その後のサイクルでは Q2W 投与 (QW/Q2W) について逐次的に評価した。

- 10 mg/kg QW/Q2W
- 20 mg/kg QW/Q2W

V. 治療に関する項目

用量漸増は個々のコホートで DLT に基づいて決定した。DLT は治験委員会によって確定され、DLT の評価が不可能な患者は、追加で組み入れられた患者と置き換えられた。

MTD は、治験薬との因果関係が否定できない DLT が評価可能例 6 例中 1 例以下に発現した最高用量と定義した。

拡大コホート (EC) :

本剤の 3 用量・用法 (10 mg Q2W、10 mg QW/Q2W、20 mg QW/Q2W) ^{注)} について、Ld との併用投与について検討した。

注) 用量漸増フェーズの 20 mg/kg QW/Q2W 群に DLT が報告され、MTD には達しなかったため、拡大コホートにおける本剤の 3 通りの用法・用量を設定した。

<併用薬>

レナリドミド (錠剤) : 各サイクルの Day 1、8、15、22 に 25 mg を 1 日 1 回経口投与し、毒性によって 15 mg、10 mg 又は 5 mg への連続的な減量を可能とした。初回用量は CrCl^{*} に基づき調整した。

※ CrCl が 60 mL/min を超える場合、患者は 1 日 25 mg で開始した。CrCl が 30~60 mL/min の場合、患者は 1 日 10 mg で開始した。

デキサメタゾン (静脈内製剤及び錠剤) : Q2W スケジュールでは、本剤投与前 (Day 1 及び 15) に 40 mg を静脈内投与又は経口投与、並びに Day 8 及び 22 に経口投与した。QW/Q2W スケジュールでは、サイクル 1 の Day 1、8、15 及び 22 の本剤投与前にデキサメタゾン 40 mg を静脈内投与又は経口投与、その後は Q2W スケジュールに従って投与した。毒性によって 20 mg 又は 10 mg への連続的な減量を可能とした。レナリドミドを中止した場合、20 mg へ減量した。

投与期間 : 疾患進行、許容できない毒性、又は治験責任 (分担) 医師、治験依頼者若しくは患者による治療中止のいずれかが生じるまで併用療法の継続が可能であり、投与終了まで追跡された。QW/Q2W スケジュールの患者は疾患進行、許容できない毒性、又は治験責任 (分担) 医師、治験依頼者若しくは患者による治療中止の決定まで治療を継続した。

観察期間 : 患者を疾患進行まで追跡し、疾患進行以外の理由で中止した場合は、患者を疾患進行、その後の抗腫瘍治療開始、又は試験のカットオフ日のいずれか早い方まで毎月追跡した。

評価項目 :

<有効性>

- ORR
- PFS
- OS
- 奏効期間 等

有効性の評価は IMWG の効果判定基準 2011 年版を用い、医師が行った。

<安全性>

- DLT、AE、臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図
- Karnofsky パフォーマンスステータス (PS)
- ADA

<薬物動態>

血漿中濃度及び PK パラメータ (イサツキシマブ及びレナリドミド)

V. 治療に関する項目

統計解析：

解析対象集団

- 全ての投与集団／安全性解析対象集団：文書による同意が得られ、本剤を少なくとも 1 回を投与された全ての患者
 - 全ての解析は、サイクル 1 の Day 1 に予定された用量に基づいて行われた。
 - 有効性解析対象集団は、1 サイクルの投与のみを受けて AE 又はその他の理由（PD 以外）により投与を中止した患者を除く、全ての投与患者とした。
- DLT 評価可能集団：用量漸増コホートの患者のうち、サイクル 1 に予定された本剤用量及び 75% 以上の用量のレナリドミドが投与され、DLT を発現した場合を除き、治験薬の初回投与後 28 日間の DLT 観察期間を完了した患者
- PK 解析対象集団：全ての投与集団のうち、いずれかの評価可能な PK パラメータを有する患者
- 免疫原性評価可能集団：ADA 観察期間に少なくとも 1 つの評価可能な ADA 評価を有する患者

安全性：

DLT 発現例は DLT 評価可能集団で示した。

TEAE については、重症度、重篤度及び治験薬との因果関係別に、発現例数とその割合を各用量別及び全患者で示した。

ベースライン及び投与期間中に臨床検査値異常を示した患者数を用量別及び G 別に示し、投与期間中に同じ臨床検査項目の異常が複数回発現した患者については、当該患者の最大 G を使用した。

バイタルサイン及については、投与期間中の PCSA 発現例数及び割合を用量別に要約した。

心電図の結果は一覧表に示し、ベースラインの ECOG PS スコアに対する投与期間中の最も良い／最も悪い ECOG PS スコアをシフトテーブルで示した。

注) AE 及び臨床検査値の重症度分類は、NCI-CTCAE version 4.03 による。

有効性：

ORR、奏効期間を含む感度分析を実施した。各評価項目について記述統計量を用いて要約し、また細胞遺伝学的高リスク患者について ORR を要約した。Kaplan-Meier 法を用いて PFS を解析し、Kaplan-Meier 推定による 25th、50 th 及び 75 th パーセンタイル及びその 95% CI を算出した。

薬物動態：

治験薬（イサツキマブ及びレナリドミド）の患者別血漿中濃度及び PK パラメータは、用量別に記述統計量を用いて要約した。

C_{max} 比は、QW/Q2W スケジュールにおける 5 回目と 1 回目の投与の間で算出した。C_{trough} 比は、QW/Q2W スケジュールにおける 4 回目と 1 回目の投与の間で算出した。

薬力学：

CD38 RD 及び CD38 RO は記述統計量を用いて要約し、CD38 RD については臨床反応別（レスポンドー／ノンレスポンドー）に要約した。

試験成績：

<対象集団>

合計 57 例（DE：24 例、EC：33 例）の RRMM 患者が ISALd 併用治療に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された（3 mg/kg Q2W 群 4 例、5 mg/kg Q2W 群 3 例、10 mg/kg Q2W 群 24 例 [DE+EC]、10 mg/kg QW/Q2W 群 12 例 [DE+EC]、20 mg/kg QW/Q2W 群 14 例 [DE+EC]）。データカットオフ時点で 15 例が投与継続中で、治験薬の投与を中止した 42 例（57.8%）の主な中止理由は、疾患の進行 29 例（50.9%）又は有害事象 9 例（15.8%）であった。その他 4 例は、不確定な疾患の進行、前立腺癌、患者による疾患の進行の懸念及び同意撤回であった。

V. 治療に関する項目

年齢の中央値は 61 歳 (42~76 歳) で、65 歳未満の患者は 64.9% (37/57 例) であった。患者の 82.5%は Karnofsky PS が 80%以上で、組入れ時、国際病期分類 (ISS) の Stage I は 42.1%、Stage II は 38.6%及び stage III は 19.3%であった。前治療ライン数の中央値は 5 (1~12) で、15 例 (26.3%) が 8 以上であった。過去にレナリドミドの投与を受けていた 54 例 (94.7%) を含む 55 例 (96.5%) には過去に IMiD の治療歴があった。診断からの期間は、10 mg/kg QW/Q2W 用量の患者の 58.3%が 5 年以上であった。

全 57 例が合計 586 サイクル (1 サイクル 4 週間)、1174 回の本剤投与を受けた。サイクル数の中央値は 9 (1~37 サイクル) で、12 サイクル以上を実施した患者は 21 例 (36.8%) であった。曝露期間の中央値は 36.4 週間 (範囲 : 1~152 週間) であった。

<有効性の結果>

全ての投与集団 (57 例) において、データカットオフ時点で、ORR は 50.9% (29 例) で、sCR が 2 例 (3.5%、10mg/kg Q2W 群 2 例)、VGPR が 17 例 (29.8%、10 mg/kg Q2W 群 8 例、10 mg/kg QW/Q2W 群 4 例及び 20 mg/kg QW/Q2W 群 5 例) であった。クリニカルベネフィット (MR 以上) が認められた患者は 37 例 (64.9%) であった。より深い奏効 (VGPR 以上) は、高用量群 (10 mg/kg 以上) の患者にのみ認められた。ORR 及びクリニカルベネフィット率は、10 mg/kg Q2W 群及び 10 mg/kg QW/Q2W 群と比較して 20 mg/kg QW/Q2W 群で低かった (10 mg/kg Q2W 群 : それぞれ 62.5%及び 70.8%、10 mg/kg QW/Q2W 群 : 50.0%及び 83.3%、20 mg/kg QW/Q2W 群 : 35.7%及び 42.9%)。

全ての投与集団における奏効期間の中央値は 10.94 カ月 (範囲 : 1.4~31.4)、初回奏効までの期間の中央値は 0.95 カ月 (範囲 : 0.9~4.1) であった。各投与群別の奏効期間の中央値は 10mg/kg Q2W 群で 13.01 カ月、10 mg/kg QW/Q2W 群で 10.28 カ月及び 20 mg/kg QW/Q2W 群で 8.54 カ月、初回奏効までの期間の中央値は、10 mg/kg Q2W 群で 0.95 カ月、10 mg/kg QW/Q2W 群で 0.95 カ月及び 20 mg/kg QW/Q2W 群で 0.99 カ月であった。

データカットオフ時点で PFS イベントを有する患者は 37 例 (64.9%)、PFS の中央値は 8.5 カ月 (95%CI : 4.73~16.59) であった。

<安全性の結果>

用量漸増コホートで DLT 評価可能集団 21 例のうち、20 mg/kg QW/Q2W 投与の 1 件に DLT (肺炎) が報告されたが、MTD には達しなかった。

安全性解析対象集団 57 例全例に 1 件以上の TEAE が発現し、G3 以上の TEAE は 50 例 (87.7%) に認められた。IR は 32 例 (56.1%) に認められ、そのうち 5 例 (8.8%) は G3 で、G4 の IR は認められなかった。

全 57 例及び各用量群別に発現した TEAE の概略を下表に示した。

有害事象の概略 : 発現例及び発現頻度 (%)

用量群 (例数)		3 mg/kg Q2W (4)	5 mg/kg Q2W (3)	10 mg/kg Q2W (24)	10 mg/kg QW/Q2W (12)	20 mg/kg QW/Q2W (14)	全例 (57)
全 TEAE	全 G	4 (100)	3 (100)	24 (100)	12 (100)	14 (100)	57 (100)
	≥G3	3 (75.0)	3 (100)	21 (87.5)	10 (83.3)	13 (92.9)	50 (87.7)
因果関係 が否定で きない TEAE	全 G	4 (100)	3 (100)	24 (100)	12 (100)	14 (100)	57 (100)
	≥G3	3 (75.0)	2 (66.7)	15 (62.5)	8 (66.7)	12 (85.7)	40 (70.2)
SAE	全 G	2 (50.0)	1 (33.3)	15 (62.5)	7 (58.3)	7 (50.0)	32 (56.1)
	≥G3	1 (25.0)	1 (33.3)	12 (50.0)	6 (50.0)	7 (50.0)	27 (47.4)
因果関係 が否定で きない SAE	全 G	1 (25.0)	0	7 (29.2)	2 (16.7)	6 (42.9)	16 (28.1)
	≥G3	1 (25.0)	0	6 (25.0)	2 (16.7)	6 (42.9)	15 (26.3)

全 G : 全 Grade の合計、Grade 3 以上の TEAE

因果関係が否定できない TEAE : 全 Grade の合計、≥G3 : Grade 3 以上

因果関係が否定できない重篤な TEAE : 全 Grade の合計、≥G3 : Grade 3 以上

V. 治療に関する項目

因果関係が否定できない TEAE は全例に認められ、5%以上の患者に認められた G3 以上であったのは、好中球数減少、好中球減少症、貧血、血小板減少症、注入に伴う反応、疲労及び血小板数減少であった（17.5%～7.0%）。

SAE は 32 例（56.1%）に 1 件以上認められ、2%以上の患者に認められた SAE は、肺炎 5 例（8.8%、1 例は治験薬の投与中止、その他の 4 例は投与延期及び／又は減量）の他、発熱、アナフィラキシー反応、疾患進行、発熱性好中球減少症、注入に伴う反応、肺感染、及び疲労が各 3 例（5.3%）であった。SAE の発現割合に用量関係は認められなかった。

試験全体で 8 例（14.0%）の患者に死亡が認められ、投与期間中（最終投与後 30 日以内）に死亡した 5 例（8.8%）に死亡に至った TEAE が認められた。このうち 3 例は疾患進行により、2 例は処置による出血及び細菌性敗血症により死亡したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

全ての治験薬の投与中止に至った TEAE は、9 例（15.8%）に報告された。G3 以上の TEAE は 8 例（14.0%）に認められ、2 例以上に認められたものは注入に伴う反応 5 例（8.8%）で、治験薬との因果関係は否定でないと判断された。

G3 以上の好中球減少症は 55 例中 33 例（60.0%）に臨床検査値異常として発現したが、4 例には好中球減少性の合併症が見られた。G3 以上のリンパ球減少症及び血小板減少症は、それぞれ 55 例中 32 例（58.2%）及び 55 例中 21 例（38.2%）に発現したが、これらの異常値は臨床的合併症を伴わないと考えられた。投与期間中の肝臓及び腎臓に関する臨床検査パラメータについて、臨床的に重要な変化はなかった。

治療誘発性 ADA は 55 例中 4 例（7.3%）に認められたが、持続性 ADA 反応を示した患者はいなかった。したがって、治験薬投与の前後にかかわらない ADA 陽性率及び治験中に発現した ADA 発現率はいずれも 7.3%であった。

<薬物動態の結果>

PK 解析対象集団 52 例の評価において、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用したイサツキシマブの曝露量は、3～10 mg/kg の用量範囲で用量比例性を上回ることが示された。サイクル 1 とサイクル 3 の間で反復投与に伴う曝露量の増加が認められ、観察期間中（6 サイクル）に定常状態には到達しなかった。

本剤との併用により、レナリドミドの曝露量（25 mg 用量）には反復投与に伴う曝露量の増加はみられず、過去に報告された MM 腫患者を対象にレナリドミドを単剤投与したときの曝露量の範囲内であった。

<薬力学の結果>

CD38 RD の平均値は 146 581（範囲 58 555～442 110 RD/cell）で、レスポonder及びノンレスポonderで同様であった（それぞれ 164 951 及び 132 451）。

V. 治療に関する項目

②未治療の MM 患者を対象とした海外第 I b 相試験 (TCD13983 試験 VCDI コホート)⁹⁾

目的：

主要目的：

- 未治療の MM 患者における ISACBd 療法における本剤の MTD 及び推奨用量の検討
- ISACBd 療法として選択された本剤の用量における安全性及び有効性の検討

副次目的：

- CBd と併用した際の本剤の蓄積毒性を含む安全性の検討
- ボルテゾミブベースのレジメンと併用した場合のイサツキシマブ及び各併用薬の PK の検討
- ISACBd 療法における有効性 (奏効期間) の検討

試験デザイン： 非盲検、用量漸増

対象： 造血幹細胞移植 (ASCT) が適応とならない未治療 MM 患者

主な選択基準：

- 以下の基準の一つ以上で定義される測定可能病変を有する未治療の MM 患者
 - 血清 M 蛋白 1 g/dL 以上
 - 尿中 M 蛋白 200 mg/24 h 以上、又は
 - 血清遊離軽鎖 (sFLC) 検査で involved FLC が 10 mg/dL 以上かつ異常な sFLC 比
- MWG の基準を満たす超ハイリスクのくすぶり型 MM 患者 (形質細胞性白血病、孤立性形質細胞腫、又はアミロイドーシス患者は不適格とした)

対象患者は、ASCT の適応とならないこととした。

主な除外基準：

- 18 歳未満の患者
- ECOG PS>2 の患者
- 好中球数は 1.0×10^9 未満/L または血小板 $<75 \times 10^9$ /L または Hb ≤ 8 g / dL の患者

試験方法：

本試験では、固定用量の ISACBd 療法を検討する非盲検、用量漸増試験と、これに続く安全性、PK、薬力学 (PD)、及び抗腫瘍効果を評価する拡大試験を実施した。治療は導入フェーズ及び維持フェーズの 2 つのフェーズで構成された。

TCD13983 試験 VRDI コホートでは、本剤とボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾンの併用療法 (ISABLd 療法) を検討する、導入及び維持療法フェーズとして実施した (次項③④参照)。

用量漸増試験 (DE)：

最初にデキサメタゾンを投与し、その後イサツキシマブを静脈内投与、ボルテゾミブを皮下投与、シクロホスファミドを経口投与した。

導入フェーズでは、本剤の初回用量を 10 mg/kg とし、割り付けられた用量 (10 mg/kg あるいは 20 mg/kg) をサイクル 1 の Day 1、8、15、22 及び 29 に投与し、その後サイクル 2~12 までは 2 週に 1 回 (QW/Q2W) で、ICBd 療法により静脈内投与した。

維持フェーズでは、患者は疾患進行、許容できない毒性、又は患者若しくは治験責任 (分担) 医師による治療中止のいずれかが生じるまで、割り付けられた用量のイサツキシマブ投与を継続した。

V. 治療に関する項目

拡大試験 (EC) :

本剤の MTD^{注)} 又は予備的な推奨用量確定後に患者を組み入れることとし、当該用量 (10 mg/kg あるいは 20 mg/kg QW/Q2W) で、CBd 療法と併用した。拡大フェーズ終了時に、報告された TEAE を評価した。

注) 本剤 10 mg/kg 及び 20 mg/kg 用量で DLT が報告されなかったため、MTD には達しなかった。

<併用薬>

ボルテゾミブ (皮下注射用) : 固定用量 1.3 mg/m² を、サイクル 1 の Day 1、4、8、11、22、25、29、及び 32、その後サイクル 2 からは週 1 回 (Day 1、8、15、及び 22) 皮下投与し、本剤の投与中止まで投与を継続した。

シクロフォスファミド (錠剤) : 固定用量 300 mg/m² を、サイクル 1 の Day 1、8、22、及び 29、その後サイクル 2 からの 4 週間サイクルスケジュールの Day 1、8、及び 15 に経口投与し、本剤の投与中止まで投与を継続した。

デキサメタゾン (静脈内製剤及び錠剤) : 導入フェーズでは、20 mg をサイクル 1 の Day 1、4、8、11、15、22、25、29、及び 32 に投与した。その後のサイクルでは、75 歳未満の患者には 20 mg を Day 1、2、8、9、15、16、22、及び 23 に、75 歳以上の患者には 20 mg を Day 1、8、15、及び 22 に投与し、本剤の投与中止まで投与を継続した。

投与期間 : 導入フェーズのサイクル期間は、サイクル 1 が 42 日間 (6 週間)、その後のサイクルでは 28 日間 (4 週間) とした。患者は最大 12 サイクル (50 週間) まで導入療法の継続可能とし、疾患進行、許容できない毒性、又は治験責任 (分担) 医師若しくは患者による中止決定のいずれかが生じるまで ISACBd による治療が継続された。サイクル 12 の後、疾患進行が認められない患者は、割り付けられた用量のイサツキシマブ+デキサメタゾン 20 mg (いずれも各 4 週間サイクルの Day 1 に投与された) による治療を継続した。

維持フェーズのサイクルの期間は 28 日間 (4 週間) とした。

観察期間 : 個々の患者の試験期間は、最長 3 週間の適格性評価期間 (スクリーニング期又はベースライン期)、最大 12 サイクルの導入療法 (サイクル 1 を 6 週間、その後のサイクルを 4 週間) を含む投与期間、続いて 4 週間のサイクルの維持期間、並びに治験薬の最終投与後 30 日以降の最終投与後来院 (又は患者が他の抗癌療法を受けるまでのいずれか早い方) が含まれた。AE、疾患進行、死亡、又は治験責任 (分担) 医師/患者の希望による中止まで治験薬の投与を継続することを可能とした。

評価項目 :

<有効性>

- BOR
 - ORR
 - 奏効期間
 - 奏効までの期間
 - 最良効果までの期間 : 治験薬投与開始から最良効果 [PR 以上] が最初に認められるまでの期間
 - follow-up 期間
 - パラプロテインの最大変化率 等
-

V. 治療に関する項目

<安全性>

- DLT、AE、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、身体所見、胸部 X 線及び心電図
- ECOG PS 等

<薬物動態>

血漿中濃度及び PK パラメータ（イサツキシマブ及びボルテゾミブ）

<薬力学>

CD38 RD、ADA、サイトカイン

統計解析：

解析対象集団

- 全ての投与集団／安全性及び有効性解析対象集団：本剤、シクロホスファミド、ボルテゾミブ、又はデキサメタゾン少なくとも 1 回分又は一部を実際に投与された全ての患者
- DLT 評価可能集団：DLT による投与中止の場合を除き、全ての投与集団のうち、サイクル 1 において予定された本剤全量並びにボルテゾミブ、シクロホスファミド及びデキサメタゾンの 75%以上が投与され、DLT 観察期間終了時に DLT が評価され、必要な全ての安全性評価を完了した患者
- PK 解析対象集団：全ての投与集団のうち、評価された各治験薬について少なくとも 1 つの PK パラメータを有する患者
- PDy 解析対象集団：全ての投与集団のうち、少なくとも 1 つの PDy パラメータを有する患者
- バイオマーカー／免疫原性評価可能集団：全ての投与集団の患者のうち、評価可能なバイオマーカーを有する患者／ADA 観察期間に少なくとも 1 つの ADA の結果を有する患者

安全性：

AE は主に TEAE について、重症度（最も高い G）、重篤度及び治験薬との因果関係別に、発現例数とその割合を各用量別及び全患者で示した。

ベースライン及び投与期間中に臨床検査値異常を示した患者数を用量別及び G 別に示した。

バイタルサイン及び理学所見については、投与期間中の PCSA 発現例数及び割合を用量別に要約した。ベースラインの ECOG PS スコアに対する投与期間中の最も良い／最も悪い ECOG PS スコアをシフトテーブルで示した。

注) AE 及び臨床検査値の重症度分類は、NCI-CTCAE version 4.03 による。

有効性：

BOR、ORR、奏効期間、奏効までの期間及び follow-up 期間の評各評価項目について記述統計量を用いて要約した。

薬物動態：

治験薬（イサツキシマブ及びレナリドミド）の患者別血漿中濃度及び PK パラメータは、用量別に記述統計量を用いて要約した。

C_{max} 比は、QW/Q2W スケジュールにおける 5 回目と 1 回目の投与の間で算出した。C_{trough} 比は、QW/Q2W スケジュールにおける 4 回目と 1 回目の投与の間で算出した。

V. 治療に関する項目

薬力学：

CD38 RD 及び遺伝学的バイオマーカーは、全体及び用量別で記述統計量を用いて要約した。各遺伝学的バイオマーカーは、奏効率に対する潜在的な予後／予測効果について検討した。各遺伝学的バイオマーカーと投与効果、バイオマーカー効果、及びバイオマーカー×投与相互作用について、ロジスティック回帰を別々に実施した。P 値の分布を示し、Benjamini-Hochberg の多重補正法を用いて偽発見率を制御した。

試験成績：

<対象集団>

合計 17 例（10 mg/kg 用量 13 例、20 mg/kg 用量 4 例）の MM 患者が治療に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された（全ての投与集団）。データカットオフ時点で 10 mg/kg 用量の 11 例及び 20 mg/kg 用量の 2 例、計 13 例（76.5%）が投与継続中であった。治験薬の投与を完全に中止した 4 例（23.5%）はいずれも導入フェーズで、中止理由は TEAE が 2 例、疾患の進行及び「その他の理由」が各 1 例であった。データカットオフ時点で用量漸増試験に組み入れられた 8 例（10 mg/kg 用量 6 例、20 mg/kg 用量 2 例）が導入フェーズ（12 シアクル）を完了し、維持療法を開始した。患者の年齢の中央値は 71.0 歳（範囲：68～80 歳）で、全ての患者が 65 歳超であり、75 歳以上は 4 例（23.5%）であった。大部分の患者（15 例 [88.2%]）が ECOG PS 0 又は 1 であり、2 例（いずれも 10 mg/kg QW/Q2W 用量）が ECOG PS 2 であった。全 17 例が合計 227 サイクルの治験薬の投与を受けた。全体の曝露量の中央値は 12.0 サイクル（範囲：1～23 サイクル）、曝露期間の中央値は 52.29 週間（範囲：1.0～99.1 週間）であった。

<有効性の結果>

全ての投与集団（17 例）において、ORR は 82.4%（14/17 例）で、sCR が 5 例（29.4%）、CR 1 例（5.9%）、VGPR 5 例（29.4%）、PR 3 例（17.6%）であった。拡大コホート 10 mg/kg QW/Q2W 用量の ORR は 84.6%（11/13 例）であった。follow-up 期間の中央値が 11.79 カ月（範囲：4.3～21.9 カ月）の時点において、全体の奏効期間の中央値は 10.04 カ月で、10 mg/kg では 9.66 カ月、20 mg/kg では 11.30 カ月であった。全体の奏効期間の中央値は 10.04 カ月で、10 mg/kg QW/Q2W では 9.66 カ月、20 mg/kg QW/Q2W では 11.30 カ月であった。全体の最良奏効までの期間の中央値は 3.37 カ月（範囲：1.4～11.5 カ月）で、10 mg/kg 用量で 3.25 カ月（範囲：1.4～7.9 カ月）、20 mg/kg 用量で 5.26 カ月（範囲：1.5～11.5 カ月）であった。組み入れ時に高リスクの細胞遺伝学的異常と判定された 10 mg/kg 用量の 1 例で、sCR が認められた。BOR のサブグループ解析では、年齢による治療効果への影響は認められなかった。ECOGPS スコアが 2 であった 2 例については、いずれも BOR が認められなかった。パラプロテインの 50%超減少は 12 例、100%減少は 9 例であった。

<安全性の結果>

用量漸増試験で DLT が認められた患者はいなかったため、MTD には達しなかった。安全性解析対象集団 17 例全例に 1 件以上の TEAE が発現し、G3 以上の TEAE は例 13 例（76.5%）に認められた。2 例以上に報告された G3 以上の TEAE は、高血圧 3 例（17.6%）及び好中球減少症 2 例（11.8%）であった。IR は 8 例（47.1%）に認められ、G2 の IR は 7 例（41.2%）、永続的な治験薬の投与中止に至った G3 の IR は 1 例（5.9%）に認められた。因果関係が否定できない TEAE は 16 例（94.1%）に発現し、患者の 25%超にみられたものは、注入に伴う反応 8 例（47.1%）及び末梢性感覚ニューロパチー 7 例（41.2%）であった。G3 以上の因果関係が否定できない TEAE は 7 例（41.2%；好中球減少症 2 例、高血圧 3 例、気管支痙攣及び注入に伴う反応各 1 例）であった。

V. 治療に関する項目

SAE は 5 例 (29.4%) に報告され、背部痛、気管支痙攣 (治験薬との因果関係が否定できないと判断された)、胃腸炎、突然死及び腸間膜静脈血栓症が各 1 例 (5.9%) に認められた。このうち G3 以上の SEA は腸間膜静脈血栓症以外の 4 例 (23.5%) であった。

データカットオフ時点までに 2 例 (11.8%) が死亡し、投与期間中死亡した 1 例 (5.9%) は突然死、他の 1 例は投与後期間に疾患進行のため死亡した。いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。

全ての治験薬の投与中止に至った G3 以上の TEAE が 2 例 (11.8%) に 1 件以上認められ、注入に伴う反応及び突然死が各 1 例であった。本剤の中止に至った G3 以上の TEAE は 2 例 (11.8%) に認められ、1 例は気管支痙攣及び注入に伴う反応が、他の 1 例は突然死によるものであった。ボルテゾミブ又はシクロホスファミドの早期中止に至った TEAE は認められなかった。本剤 20 mg/kg の 1 例は、G2 の健忘によりデキサメタゾンの早期中止に至った。

減量に至った TEAE (全 G) は、高血圧 3 例 (17.6%)、気管支炎及び好中球減少症の各 2 例 (11.8%) の他、末梢性感覚ニューロパチー 2 例 (11.8%)、気道感染、胃腸炎、気分変化、錯乱状態、眼瞼浮腫、下痢、便秘、腸間膜静脈血栓症、及び末梢性浮腫が各 1 例 (5.9%) であった。

投与期間中、臨床検査評価に基づく好中球減少症は合計 7 例にみられ、このうち 2 例には、非重篤の G3 又は G4 の TEAE として報告された好中球減少症が認められたが、好中球減少症の合併症が報告された患者はいなかった。重度又は末期腎疾患の範囲の GFR 値を示した患者はみられず、投与期間中の肝臓及び腎臓の臨床検査パラメータに臨床的に重要な変化はみられなかった。

ADA 評価可能 17 例のうち、本剤投与前又は投与後に ADA 陽性の患者はみられなかった。

<薬物動態の結果>

ISACBd 療法において、初回投与後の本剤 10 mg/kg QW/Q2W の曝露量 (AUC_{1week} の平均値 : 12800 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、CV% : 6%、n = 4) は、単剤投与時の曝露量と同様であると考えられた。また、20 mg/kg QW/Q2W における PK 評価可能例の曝露量 (AUC_{1week} : 25900 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、単剤投与時の曝露量と同様であった。これらの結果から、シクロホスファミド/ボルテゾミブ/デキサメタゾンの投与は、本剤の PK に影響を与えないことが示唆された。

本剤との併用により、反復経口投与に伴うシクロホスファミド (300 mg/m²) の濃度増加はみられなかった。シクロホスファミドの C_{max} /用量及び AUC /用量は、過去に報告された本剤以外と併用したときのシクロホスファミドの曝露量の値の範囲内であった。この結果から、イサツキシマブ/ボルテゾミブ/デキサメタゾンの併用は、シクロホスファミドの薬物動態に影響を与えないことが示唆された。

<薬力学の結果>

欠測データのない全ての患者で、CD38 RD は 150 000/cell 未満であった。

V. 治療に関する項目

③未治療の MM 患者を対象とした海外第 I b 相試験 (TCD13983 試験 VRDI パート A コホート) ⁶⁵⁾

本試験は、前項 TCD13983 試験 VCDI コホート (②) に続き、本剤とボルテゾミブをベースとしたレジメンとの併用について検討した。

主要目的：

- 未治療の MM 患者に本剤を ISABLD 療法で投与したときの予備的有効性 (CR 率) の検討

副次目的：

- 安全性及び免疫原性の検討
 - 薬物動態 (PK) の検討
 - その他の副次評価項目 (ORR、DOR、PFS 等) による予備的有効性の検討
-

試験デザイン：非盲検、単群

対象： ASCT が適応とならない未治療の MM 患者

主な選択基準：

- 以下の基準の一つ以上で定義される測定可能病変を有する未治療の MM 患者
 - ✓ 血清 M 蛋白 1 g/dL 以上
 - ✓ 尿中 M 蛋白 200 mg/24 h 以上、又は
 - ✓ 血清遊離軽鎖 (sFLC) 検査で involved FLC が 10 mg/dL 以上かつ異常な sFLC 比 (0.26 未満又は 1.65 超)
 - IMWG の基準を満たす超ハイリスクのくすぶり型 MM 患者 (形質細胞性白血病、孤立性形質細胞腫、又はアミロイドーシス患者は不適格とした)
 - 治験責任医師の判断により、年齢及び合併症に基づき ASCT の適応とならない患者
 - 適切な肝機能及び腎機能 (ECOG PS が 2 以下、好中球絶対数が $1.0 \times 10^9/L$ 以上又は血小板数が $75 \times 10^9/L$ 以上又はヘモグロビン (Hb) 値が 8 g/dL 超) を有する患者
-

主な除外基準：

- 18 歳未満の患者
 - ECOG PS > 2 の患者
 - 好中球数は 1.0×10^9 未満/L または血小板 $< 75 \times 10^9/L$ または Hb $\leq 8g/dL$ の患者
-

試験方法：

本試験は寛解導入期間と維持期間で構成された。

寛解導入期間：1 サイクル 6 週とし計 4 回 (24 週) の ISABLD 療法を受けた。

維持期間：1 サイクル 28 日間 (4 週) とし、本剤とレナリドミド及びデキサメタゾン併用 (ISALD) 療法を受けた。疾患進行、許容できない毒性又は患者若しくは治験責任医師による中止決定まで投与を継続した。

V. 治療に関する項目

＜本剤の用法及び用量＞

10 mg/kg を、寛解導入期間（サイクル 1～4）では QW/Q2W（サイクル 1 の Day 1、8、15、22 及び 29、その後サイクル 2～4 の Day 1、15 及び 29）で点滴静脈内投与した。維持期間では各サイクルの Day 1 に投与した（Q4W）。

本試験では体重に基づく輸注量による投与方法（投与速度の単位：mg/時）を用いた。

＜併用薬の用法及び用量＞

ボルテゾミブ（皮下注射用）：1.3 mg/m² を寛解導入期間（サイクル 1～4）の Day 1、4、8、11、22、25、29 及び 32 に投与した。

レナリドミド（カプセル剤）：25 mg/day（クレアチニンクリアランス [CrCl] が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者は 10 mg/day）を、寛解導入期間（サイクル 1～4）では Day 1～14 及び Day 22～35 に投与した。維持期間では各サイクルの Day 1～21 に投与した。

デキサメタゾン（静脈内製剤又は錠剤）：寛解導入期間（サイクル 1～4）では、20 mg を、Day 1、2、4、5、8、9、11、12、15、22、23、25、26、29、30、32 及び 33 に投与した。維持期間では、40 mg（75 歳以下）又は 20 mg（75 歳超）を、各サイクルの Day 1、8、15 及び 22 に投与した。

投与期間：1 サイクルを 6 週とする計 4 サイクルからなる寛解導入期間と、1 サイクルを 4 週とする維持期間で構成され、疾患進行、許容できない毒性又は被験者若しくは治験責任医師による中止決定まで投与を継続した。

観察期間：観察期間の中央値は 37.90 ヶ月（範囲：4.6～47.0 ヶ月）であった。

評価項目：

＜有効性＞

主要評価項目

- CR 率：CR 又は厳格な完全奏効（sCR）を達成した患者の割合

副次評価項目

- PFS
- ORR
- DOR
- TT1R
- 最良効果までの期間（TTBR）：治験薬投与開始から最良効果 [PR 以上] が認められるまでの期間
- MRD 陰性率：骨髄穿刺検体の次世代フローサイトメトリー（NGF）と次世代シーケンサー（NGS）の組み合わせで MRD が陰性（同一時点で一方が陰性かつ他方が非陽性：閾値 10⁻⁵）であった患者の割合

等

注) いずれも IMWG の効果判定基準による

＜安全性＞

- TEAE、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、身体所見、胸部 X 線
- ADA 等

＜薬物動態＞

血漿中濃度及び PK パラメータ（イサツキシマブ、レナリドミド及びボルテゾミブ）

V. 治療に関する項目

統計解析：

解析対象集団

- 全ての投与集団：治験薬（本剤、レナリドミド、ボルテゾミブ又はデキサメタゾン）を 1 回以上又は一部を投与された全ての組入れ患者
- 有効性解析対象集団：疾患進行（PD）と判定されたか、QW/Q2W の投与スケジュールに従って 2 回超の本剤投与を受け、サイクル 1 を完了し、サイクル 1 又は投与終了時に治験責任医師による効果判定で安定以上が得られた患者
- 安全性解析対象集団：文書による同意が得られ、治験薬を少なくとも 1 回以上又は投与量の一部が投与された全ての患者
- PK 解析対象集団：全ての投与集団のうち、評価された各治験薬について少なくとも 1 つの PK パラメータを有する患者
- ADA 解析対象集団：全ての投与集団のうち、ADA 観察期間中に 1 回以上の ADA の評価を受け有効な結果を有する患者

特に規定のない限り、全ての投与集団を対象に、記述統計量を用いて解析した。

連続データは、利用可能なデータ、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を用いて要約し、カテゴリーデータ及び順序データは、患者数及び患者割合で要約した。

有効性

CR、ORR、MRD 陰性率、TT1R、TTBR 等の有効性の各評価項目について記述統計量を用いて要約し、PFS、DOR 及び OS は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。MRD 陰性率は、BOR で VGPR 以上を達成した患者について解析し、初回投与から MRD 陰性までの期間は、記述統計量及び swimmer plot で要約した（閾値： 10^{-5} 以下）。

効果判定には IFE（免疫固定電気泳動）法の検査結果に基づき調整した CR、BOR、ORR 及び TTBR を導出した。

安全性：

主要な安全性データについて記述統計量を用いて要約した。連続変数の場合、観察例数、平均値、標準偏差、中央値及び範囲（最小値及び最大値）を、カテゴリー変数の場合、頻度及び割合を含む。特に明記しない限り、割合は分母として欠測データのない患者数を用いて算出した。

薬物動態：

サイクル 1 及び 3 の初回投与後のイサツキシマブ、ボルテゾミブ及びレナリドミドの個々の血漿中濃度及び PK パラメータは、記述統計量を用いて要約した。

試験成績：

<対象集団>

合計 27 名の ASCT が適応とならない未治療 MM 患者が試験に組み入れられ、BLd 療法との併用で本剤 10 mg/kg を 1 回以上投与された（全ての投与集団）。このうち 26 名が有効性解析対象集団に含まれた。データカットオフ時点で 13/27 名（48.1%）が全ての治験薬の投与を中止し、7 名（25.9%）が TEAE による中止であった。このうち 1 名は投与期間中にレナリドミド及びデキサメタゾンに関連すると考えられる死亡に至った TEAE により中止した。その他の中止理由は、疾患進行 3 名（11.1%）、同意撤回 3 名（11.1%）であった。

患者の年齢の中央値（範囲）は 71.0 歳（63～77 歳）、75 歳以上の患者は 7 名（25.9%）であった。女性の割合は 66.7%であった。74.1%の患者で MM の症状が認められ、92.6%はベースライン時の ECOG PS は 0 又は 1 であった。ベースライン時に 2 名（7.4%）が ISS Stage III で、R-ISS Stage III の患者はいなかった。

各患者が開始したサイクル数の中央値（範囲）は 35.0（1～49）、曝露期間の中央値（範囲）は 159.00 週（1.0～206.1 週）であった。

V. 治療に関する項目

<有効性の結果>

主要評価項目：

有効性解析対象集団 26 名において、7 名 (26.9%) が CR、3 名 (11.5%) が sCR を達成し、CR 率は 38.5%であった。IFE 法による調整後の CR 率は 50.0% (13/26 名) であった。

副次評価項目：

ORR は 100%で、治験責任医師の評価による BOR は、10 名 (38.5%) が sCR 又は CR、15 名 (57.7%) が VGPR、1 名 (3.8%) が PR であった。

調整後の TT1R の中央値は 1.41 ヶ月、TTBR の中央値は 6.18 ヶ月であった。

22 名 (84.6%) で 1 つ以上の MRD 用検体が得られ、NGS 及び NGF の組み合わせにより 12 名 (46.2%) が閾値 10^{-5} で MRD 陰性であった。閾値 10^{-4} で 18 名 (69.2%) 及び閾値 10^{-6} では 8 名 (30.8%) であった。NGF と NGS の組合せにより、閾値 10^{-5} で MRD 陰性かつ sCR 又は CR を達成した患者は 7 名 (26.9%) であった。

<安全性の結果>

安全性解析対象集団 27 名全員 (100%) に 1 件以上の TEAE が発現し、Grade 3 以上の TEAE は 24 名 (88.9%) に認められた。2 名以上に報告された Grade 3 以上の TEAE は、好中球減少症 5 名 (18.5%)、下痢 4 名 (14.8%)、末梢性感覚ニューロパチー、無力症、気管支炎、呼吸困難、白内障が各 3 名 (11.1%)、背部痛、不眠症、高血圧、蜂巣炎及び骨壊死が各 2 名 (7.4%) であった。

因果関係が否定できない TEAE (副作用) は 27 名全名に発現し、患者の 25%超にみられた副作用 (全 Grade) は、末梢性感覚ニューロパチー 18 名 (66.7%)、注入に伴う反応 17 名 (63.0%)、便秘 13 名 (48.1%)、無力症及び末梢性浮腫各 11 名 (40.7%)、下痢及び疲労各 9 名 (33.3%)、呼吸困難 8 名 (29.6%) であった。Grade 3 以上の副作用は 22 名 (81.5%) に認められ、最も多く報告されたのは好中球減少症 5 名 (18.5%) で、次に末梢性ニューロパチー及び無力症が各 3 名 (11.1%) であった。

SAE は 15 名 (55.6%) に報告され、11 名 (40.7%) に認められた SAE は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。Grade 3 以上の SAE は 13 名 (48.1%) で報告され、そのうち 9 名 (33.3%) に認められた SAE は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。2 名以上に認められた SAE は気管支炎 3 名 (11.1%、2 名は Grade 3 以上) の他、肺炎 (1 名は Grade 3 以上)、呼吸困難 (いずれも Grade 3 以上) 及び注入に伴う反応が各 2 名 (7.4%) であった。このうち肺炎及び注入に伴う反応の各 2 名、気管支炎の 1 名は治験薬との因果関係が否定できない SAE と判断された。

データカットオフ時点までに 2 名 (7.4%) が死亡し、1 名はレナリドミド及びデキサメタゾンとの因果関係ありと判断された TEAE (リステリア血症) により、他の 1 名は投与後期間 (最終投与から 105 日後) に疾患の進行により死亡した。

全ての治験薬の投与中止に至った TEAE が 6 名 (22.2%) に 1 件以上認められた。Grade 3 以上であった 5 名のうち 2 名に注入に伴う反応 (いずれも体重に基づく輸注量による投与方法 : mg/時) が、その他に脳炎、リステリア血症、好中球減少症及び呼吸困難/疲労 (同一患者に発現) が各 1 名に発現した。ボルテゾミブの投与中止に至った TEAE は 7 名 (25.9%) に発現し、そのうち 4 名 (14.8%) で発現した TEAE は末梢性感覚ニューロパチーであった。レナリドミドの投与中止に至った TEAE は 6 名 (22.2%) に、デキサメタゾンの投与中止に至った TEAE は 2 名 (7.4%) に発現した。

体重に基づく輸注量による投与方法 (mg/時) で投与された 17/27 名 (63.0%) で IR が発現し、15 名 (88.2%) は Grade 2、1 名 (5.9%) は Grade 3、1 名 (5.9%) は Grade 1 の IR であった。16 名は初回投与時に、1 名は 3 回目の投与時に発現し、いずれも投与当日の発現であった。発現した IR の回数は 4 名を除く全ての患者で 1 回、発現期間は 1 日以内であった。

V. 治療に関する項目

本剤の長期投与後、18名は体重に基づく輸注量による投与方法 (mg/時) から固定輸注量による投与方法 (mL/時) に切り替えた。切換え後、2名で Grade 2 の IR が発現したが、いずれも体重に基づく輸注量による投与方法で IR が発現しており、1名はモンテルカストを服用していた。2回目から6回目及びそれ以降の投与時間の中央値の範囲は、体重に基づく輸注量による投与方法では 2.58～2.82 時間、固定輸注量による投与方法では 1.27～1.80 時間であった。

発現割合の高かった IR 症状は、呼吸困難 6名 (22.2%)、咳嗽 4名 (14.8%)、鼻閉 3名 (11.1%) であった。

投与期間中、臨床検査に基づく好中球減少症が 21名に発現し、そのうち 11名 (40.7%) に Grade 3 の好中球減少症、3名 (11.1%) に Grade 4 の好中球減少症が発現した。発熱性好中球減少症は報告されなかった。二次性悪性腫瘍が 2名 (基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌、外耳の悪性新生物及び遠隔転移を伴う扁平上皮癌が各 1名) に発現した。

ADA 解析対象集団 26名のうち、治験薬投与下で誘発した ADA は 4名 (15.4%) に認められ、そのうち持続性 ADA 反応を示した患者は 1名であった。

<薬物動態の結果>

イサツキシマブの PK はサイクル 1 の 1 日目の 19名及びサイクル 3 の 1 日目の 15名において評価した。サイクル 1 の 8 日目 (2 回目投与前) に対する C_{trough} 比 (幾何平均値) は、サイクル 1 の 29 日目 (5 回目投与前) で 1.04、サイクル 3 の 1 日目 (9 回目の投与前) では 2.69 であった。

また、サイクル 1 (初回投与) に対するサイクル 3 (9 回目の投与) での投与終了時の血漿中濃度 (C_{eoi}) 比の幾何平均値は 1.74、 C_{max} 比の幾何平均値は 1.84 であった。

BLd 併用下での本剤 10 mg/kg QW/Q2W 投与時の初回投与後の曝露量 (AUC_{1week} の平均値 : 13300 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、CV% : 33.0%、 $n=19$) は、本剤単剤投与時の曝露量 (AUC_{1week} の平均値 : 17000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、CV% : 22%、 $n=3$ [TED10893 試験第 1 相パートの QW]、14800 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、CV% : 41%、 $n=23$ [TED10893 試験第 1 相パートの QW と Q2W の併合]、14215 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、CV% : 26%、 $n=46$ [TED10893 試験第 2 相ステージ 1 の Q2W と Q2W/Q4W を併合したモデル解析による推定値])、並びに Ld 併用時の曝露量 (AUC_{1week} の平均値 : 13700 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、CV% : 48%、 $n=21$ [TCD11863 試験第 1 相パートの Q2W と QW/Q2W の併合]) と同程度であった。

V. 治療に関する項目

④未治療の MM 患者を対象とした海外第 I b 相試験 (TCD13983 試験 VRDI パート B コホート) ⁶⁶⁾

目的

主要目的：

- 未治療の MM 患者に本剤を ISABLd 療法で投与したときの予備的有効性 (CR 率) の検討

副次目的：

- 安全性及び免疫原性の検討
 - 投与時間の検討
 - 薬物動態の検討
 - その他の副次評価項目 (ORR、DOR、PFS 等) による予備的有効性の検討
-

試験デザイン：非盲検、単群

対象： ASCT が適応とならない又は直近で ASCT を予定していない未治療の MM 患者

主な選択基準：

- 以下の基準の一つ以上で定義される測定可能病変を有する未治療の MM 患者
 - ✓ 血清 M 蛋白 1 g/dL 以上
 - ✓ 尿中 M 蛋白 200 mg/24 h 以上、又は
 - ✓ 血清遊離軽鎖 (sFLC) 検査で involved FLC が 10 mg/dL 以上かつ異常な sFLC 比 (0.26 未満又は 1.65 超)
 - ✓ IMWG の基準を満たす超ハイリスクのくすぶり型 MM 患者 (形質細胞性白血病、孤立性形質細胞腫、又はアミロイドーシス患者は不適格とした)
- 治験責任医師の判断により、患者の年齢及び合併症に基づき造血幹細胞移植の適応とならない、又は治験責任医師の判断で、直近で造血幹細胞移植を予定していない患者
- 適切な肝機能及び腎機能 (ECOG PS が 2 以下、好中球絶対数が $1.0 \times 10^9/L$ 以上又は血小板数が $75 \times 10^9/L$ 以上又は Hb 値が 8 g/dL 超) を有する患者

ASCT 適応と判断された患者は試験期間中に末梢血幹細胞 (PBSC) 採取を行うが、疾患進行又は何らかの理由により移植を受けることになった患者は試験から除外した。

主な除外基準：

- 18 歳未満の患者
 - ECOG PS>2 の患者
 - 好中球数は 1.0×10^9 未満/L または血小板 $<75 \times 10^9/L$ または Hb $\leq 8g/dL$ の患者
-

試験方法：

本試験は TCD13983 試験 VRDI パート A コホートの完了後すぐに開始され、寛解導入期間と維持期間で構成された。

寛解導入期間：1 サイクル 6 週とし計 4 回 (24 週) の ISABLd 療法を受けた。

維持期間：1 サイクル 28 日間 (4 週) とし、本剤とレナリドミド及びデキサメタゾン併用 (ISALd) 療法を受けた。疾患進行、許容できない毒性又は患者若しくは治験責任医師による中止決定まで投与を継続した。なお、疾患進行又は他の理由で移植を受けることになった患者は、治験治療を中止し、治験外で移植を受けることとした。

V. 治療に関する項目

＜本剤の用法及び用量＞

10 mg/kg を、寛解導入期間（サイクル 1～4）ではサイクル 1 の Day 1、8、15、22 及び 29、その後サイクル 2～4 の Day 1、15 及び 29 に点滴静脈内投与した（QW/Q2W）。維持期間では各サイクルの Day 1 に投与した（Q4W）。

本試験では固定輸注量による投与方法（投与速度の単位：mL/時）を用いた。

＜併用薬の用法及び用量＞

ボルテゾミブ（皮下注射用）：1.3 mg/m² を寛解導入期間（サイクル 1～4）の Day 1、4、8、11、22、25、29 及び 32 に投与した。

レナリドミド（カプセル剤）：25 mg/day（CrCl が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者は 10 mg/day）を、寛解導入期間（サイクル 1～4）では Day 1～14 及び Day 22～35 に投与した。維持期間では各サイクルの Day 1～21 に投与した。

デキサメタゾン（静脈内製剤又は錠剤）：寛解導入期間（サイクル 1～4）では、20 mg を、Day 1、2、4、5、8、9、11、12、15、22、23、25、26、29、30、32 及び 33 に投与した。維持期間では、40 mg（75 歳以下）又は 20 mg（75 歳超）を、各サイクルの Day 1、8、15 及び 22 に投与した。

投与期間：1 サイクルを 6 週とする計 4 サイクルからなる寛解導入期間と、1 サイクルを 4 週とする維持期間で構成された。

観察期間：観察期間の中央値は 25.26 ヶ月（範囲：1.5～32.8 ヶ月）であった。

評価項目：

＜有効性＞

主要評価項目

- CR 率：CR 又は sCR を達成した患者の割合

副次評価項目

- PFS
- ORR
- BOR
- DOR
- TT1R
- TTBR
- MRD 陰性率：骨髄穿刺検体の NGF と NGS の組み合わせで MRD が陰性（閾値 10⁻⁵）であった患者の割合

等

注) いずれも IMWG の効果判定基準による。

＜安全性＞

- TEAE、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、身体所見、胸部 X 線
- ADA 等

＜薬物動態＞

血漿中濃度及び PK パラメータ（イサツキシマブ、レナリドミド及びボルテゾミブ）

V. 治療に関する項目

統計解析：

解析対象集団

- 全ての投与集団：治験薬（本剤、レナリドミド、ボルテゾミブ又はデキサメタゾン）を 1 回以上又は一部を投与された全ての組入れ全ての患者
- 有効性解析対象集団：PD と判定されたか、QW/Q2W の投与スケジュールに従って 2 回超の本剤投与を受け、サイクル 1 を完了し、サイクル 1 又は投与終了時に治験責任医師による効果判定で安定以上が得られた患者
- 安全性解析対象集団：文書による同意が得られ、治験薬を少なくとも 1 回以上又は投与量の一部が投与された全ての患者
- PK 解析対象集団：全ての投与集団のうち、評価された各治験薬について少なくとも 1 つの PK パラメータを有する患者
- ADA 解析対象集団：全ての投与集団のうち、ADA 観察期間中に 1 回以上の ADA の評価を受け有効な結果を有する患者

特に規定のない限り、全ての投与集団を対象に、記述統計量を用いて解析した。

連続データは、利用可能なデータ、平均値、標準偏差 (SD)、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。カテゴリーデータ及び順序データは、患者数及び患者割合で要約した。

有効性

CR、ORR、MRD 陰性率、TT1R、TTBR 等の有効性の各評価項目について記述統計量を用いて要約し、PFS、DOR 及び OS は、Kaplan-Meier 法を用いて解析した。MRD 陰性は、BOR で VGPR 以上を達成した患者について解析し、初回投与から MRD 陰性までの期間は、記述統計量及び swimmer plot で要約した (閾値： 10^{-5} 以下)。

効果判定には IFE 法の検査結果に基づき調整した。

安全性

主要な安全性データについて記述統計量を要約した。連続変数の場合、観察名数、平均値、標準偏差、中央値及び範囲 (最小値及び最大値) を、カテゴリー変数の場合、頻度及び割合を含む。特に明記しない限り、割合は分母として欠測データのない患者数を用いて算出した。

薬物動態

サイクル 1 及び 3 の初回投与後のイサツキシマブ、ボルテゾミブ及びレナリドミドの個々血漿中濃度及び PK パラメータは、記述統計量を用いて要約した。

試験成績：

<対象集団>

合計 46 名の未治療 MM 患者が試験に組み入れられ、BLd 療法との併用で本剤 10 mg/kg を 1 回以上投与された (全ての投与集団)。このうち 13 名 (28.3%) は、組入れ時に治験責任 (分担) 医師により ASCT 適応であるが直近で移植を予定しない患者であると判断された。45 名が有効性解析対象集団に含まれた。

データカットオフ時点で 18 名 (39.1%) が全ての治験薬の投与を中止し、主な中止理由は TEAE (8 名 [17.4%])、疾患進行 (4 名 [8.7%]) 及び同意撤回 (2 名 [4.3%]) であった。

年齢の中央値 (範囲) は 70.0 歳 (49~87 歳)、75 歳以上は 8 名 (17.4%) で、そのうち 4 名は 80 歳以上であった。ASCT を予定していない患者の年齢の中央値 (範囲) は 57.0 歳 (49~71 歳) であった。

女性の割合は 52.2% であった。

1 名 (2.2%) の患者を除きベースライン時の ECOG PS は 0 又は 1 で、ISS Stage III が 4 名 (8.7%)、R-ISS Stage III は 2 名 (4.3%) であった。

各患者が開始したサイクル数の中央値 (範囲) は 26.5 (1~34)、曝露期間の中央値 (範囲) は 114.93 週 (3.9~144.3 週) であった。

V. 治療に関する項目

<有効性の結果>

主要評価項目

有効性解析対象集団 45 名において、17 名 (37.8%) が CR、7 名 (15.6%) が sCR を達成し、観察された CR 率は 53.3% (24/45 名)、調整後の CR 率は 60.0% (27/45 名) であった。

副次評価項目

45 名における ORR は 97.8% で、治験責任医師の評価による BOR は、24 名 (53.3%) が sCR 又は CR、17 名 (37.8%) が VGPR、3 名 (3.8%) が PR、安定が 1 名 (2.2%) であった。

調整後の TT1R の中央値は 1.41 カ月、TTBR の中央値は 5.78 カ月であった。

1 つ以上の MRD 用検体が得られた 35 名のうち、NGF 及び NGS の組合せにより MRD 陰性であった (閾値 10^{-5}) のは 24 名 (53.3%)、閾値 10^{-6} で 22 名 (48.9%) であった。

sCR 又は CR を達成しかつ閾値 10^{-5} での MRD 陰性を示したのは 18 名であった。

ASCT を予定していない移植適応患者における有効性

組入れ時に ASCT 適応であったが初回治療として ASCT を予定していない患者 13 名において、調整後の CR 率は 46.2% (6 名) であった。治験薬投与中 (ASCT 前) の ORR は 100%、VGPR 達成率は 38.5% であった。3 名 (23.1%) が閾値 10^{-5} の NGS で MRD 陰性かつ BOR が CR 以上であった。PFS イベントは 2 名 (15.4%) に発現し、1 名は 10 サイクル後の疾患進行、もう 1 名は移植約 14 カ月後の自殺による死亡であった。

13 名中 7 名 (53.8%) が、幹細胞動員を実施し、幹細胞動員時の BOR は、5 名 (71.4%) が VGPR、2 名 (28.6%) が PR であった。合計 6 名 (85.7%) でアフエレスが行われ、幹細胞採取量の中央値は CD34+細胞数 $8.1 \times 10^6/\text{kg}$ であった。

本剤初回投与からアフエレスまでの期間の中央値 (範囲) は 4.8 カ月 (3~10 か月) であった。

<安全性の結果>

安全性解析対象集団 46 名全員 (100%) に 1 件以上の TEAE が発現し、Grade 3 以上の TEAE は 34 名 (73.9%) に認められた。2 名以上に報告された Grade 3 以上の TEAE は、好中球減少症 7 名 (15.2%)、下痢、血小板減少症及び無力症各 4 名 (8.7%)、骨痛及び好中球数減少各 3 名 (6.5%)、末梢性浮腫、末梢性感覚運動ニューロパチー、深部静脈血栓症、不眠症、COVID-19、肝細胞融解、肺塞栓症が各 2 名 (4.3%) であった。

副作用は 43 名 (93.5%) に発現し、患者の 25% 超にみられたものは、下痢及び無力症が各 23 名 (50.0%)、末梢性感覚ニューロパチー 22 名 (47.8%)、便秘 20 名 (43.5%)、末梢性浮腫及び注入に伴う反応が各 13 名 (28.3%) であった。Grade 3 以上の副作用は 28 名 (60.9%) に認められ、最も多く報告されたのは好中球減少症 7 名 (15.2%) であった。

SAE は 24 名 (52.2%) に報告され、そのうち 11 名 (23.9%) に認められた SAE は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。Grade 3 以上の SAE が報告されたのは 19 名 (41.3%) で、治験薬との因果関係が否定できないと判断された SAE は 8 名 (17.4%) に認められた。2 名以上に認められた SAE は COVID-19、肺炎、肺塞栓症、心不全及び骨痛各 2 名 (4.3%) で、このうち肺塞栓症の 2 名、COVID-19、肺炎及び心不全の各 1 名は治験薬との因果関係が否定できない SAE と判断された。

データカットオフ時点までに 7 名 (15.2%) が死亡した。4 名 (8.7%) は投与期間中の死亡で、このうち 3 名 (6.5%) は TEAE によるものであった。1 名は肝細胞融解及び遠隔転移を伴う乳癌の二次性悪性腫瘍による死亡で、いずれも治験薬とは因果関係なしと判断され、肝細胞融解は乳癌との因果関係ありと判断された。COVID-19 を発症した 2 名のうち 1 名は急性腎障害及び急性呼吸窮迫症候群を発現し死亡し、いずれも治験薬とは因果関係なしと判断され、腎障害及び呼吸窮迫は COVID-19 の合併症であった。もう 1 名は心筋梗塞による死亡で、ISABLD 投与との因果関係ありと判断された。その他に 1 名は疾患進行による死亡、2 名は投与後期間の AE による死亡 (最終投与 38 日後に遠隔転移を伴う悪性黒色腫の二次性悪性腫瘍及び最終投与 34 日後に憩室炎穿孔による敗血症による死亡) で、さらに 1 名はその他の理由 (治験薬最終投与後 504 日の自殺) による死亡であった。

V. 治療に関する項目

本剤の投与中断に至った TEAE が 9 名 (19.6%) に発現したが、Grade 3 以上の TEAE は認められなかった。全ての治験薬の投与中止に至った TEAE が 8 名 (17.4%) に 1 件以上認められ、そのうち 4 名に Grade 3 以上の TEAE が認められた。2 名に COVID-19 が、その他に憩室炎、遠隔転移を伴う悪性黒色腫、末梢性感覚ニューロパチー、大脳静脈洞血栓症、急性呼吸窮迫症候群、肝細胞融解、中毒性皮疹及び急性腎障害が各 1 名に発現した。併用薬ではボルテゾミブの 6 名 (13.0%)、レナリドミドの 5 名 (10.9%)、デキサメタゾンの 2 名 (4.3%) に投与中止に至った TEAE が発現した。

46 名中 13 名 (28.3%) に IR が発現し、11 名は Grade 2、2 名は Grade 1 の IR で、Grade 3 以上の IR は報告されなかった。投与中断に至ったのは 9 名であった。いずれの IR も投与当日に発現し、発現回数は 2 名を除く全ての患者で 1 回、発現期間は 1 日であった。発現割合の高かった IR 症状は、悪寒 4 名 (8.7%)、発熱 3 名 (6.5%)、呼吸困難 3 名 (6.5%) であった。

投与期間中、臨床検査に基づく好中球減少症が 41 名に発現し、そのうち 14 名 (30.4%) に Grade 3 の好中球減少症、6 名 (13.0%) に Grade 4 の好中球減少症が発現した。Grade 3 の発熱性好中球減少症が 1 名に発現したが、回復した。リンパ球減少症が 45 名に発現し、そのうち 21 名 (45.7%) に Grade 3 のリンパ球減少症、14 名 (30.4%) に Grade 4 のリンパ球減少症が発現した。

ADA 解析対象集団 45 名のうち、治験薬投与下で誘発した ADA は 8 名 (17.8%) に認められ、いずれも一過性の反応で抗体価は低く (10~20)、全ての患者で陰性に戻った。ADA 陽性が安全性、有効性及び PK プロファイルに及ぼす影響は認められなかった。

<薬物動態の結果>

イサツキシマブの PK はサイクル 1 の 1 日目の 32 名及びサイクル 3 の 1 日目の 28 名において評価した。サイクル 1 の 8 日目 (2 回目投与前) に対する C_{trough} 比 (幾何平均値) は、サイクル 1 の 29 日目 (5 回目投与前) で 1.85、サイクル 3 の 1 日目 (9 回目の投与前) では 3.36 であった。またサイクル 1 (初回投与) に対するサイクル 3 (9 回目の投与) での投与終了時の血漿中濃度 C_{eoi} 比の幾何平均値は 1.79、 C_{max} 比の幾何平均値は 2.10 であった。

母集団 PK 解析により、投与方法 (固定輸注量 vs 体重に基づく輸注量) 又は患者集団 (ASCT 非適応の未治療 MM 患者 [パート A] vs 直近で ASCT を予定していない未治療 MM 患者 [パート B]) による曝露量への影響がないことが確認された。

反復投与後 (サイクル 3)、固定輸注量による投与方法 (投与速度 : mL/h) における、BLd 併用下でのイサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W 投与時の曝露量は、以前の患者の体重に基づく輸注量による投与方法 (投与速度 : mg/h) で BLd と併用したとき (パート A) に算出した曝露量と同程度であった。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<単剤投与試験>

①日本人 RRMM 患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (TED14095 試験/ ISALANDs 試験) ^{60, 64)}

目的:

主要目的:

第 I 相パート

日本人 RRMM 患者における本剤単剤投与時の忍容性及び安全性の検討

第 II 相パート

本剤単剤の推奨用量による日本人 RRMM 患者における有効性 (ORR) の検討

副次目的:

- 免疫原性を含む本剤の安全性 (全ての有害事象の重症度、頻度及び発現割合) の検討
 - 本投与スケジュールでの単剤投与時の PK の検討
 - IMWG の統一効果判定基準を用いた有効性の検討
 - ベースラインにおける MM 細胞の CD 38PD と有効性の関係の検討
-

試験デザイン: 非盲検、非ランダム化、用量漸増 (第 I 相パート) / 単群 (第 II 相パート)

対象: RRMM 患者

主な選択基準:

- 症候性 MM と診断されている患者
 - IMiD 及び PI を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する患者 (ただし、IMiD 及び PI が 2 サイクル以上又は 2 ヶ月以上投与されていること) 又は、IMiD 及び PI に対して難治性 (double refractory) である患者 (それぞれ 1 種類以上の IMiD 及び PI 投与を受け、直近の治療に対し難治性を示しており、IMiD 及び PI は 2 サイクル以上又は 2 ヶ月以上投与されていること)
 - 以下に示す測定可能病変を 1 つ以上有している患者
 - IgG Type : 血清 M タンパク ≥ 1 g/dL (≥ 10 g/L)
 - IgA Type : 血清 M タンパク ≥ 0.5 g/dL (≥ 5 g/L)
 - IgD Type : 血清 M タンパク ≥ 0.5 g/dL (≥ 5 g/L)
 - 尿中 M タンパク ≥ 200 mg/24 時間
-

主な除外基準:

- 抗 CD38 剤による治療を受けた患者
 - 血清遊離軽鎖分析のみで測定可能な疾患を有する患者
 - 登録前 5 年以内に、基底細胞がんまたは皮膚扁平上皮がんの完全切除、上皮内悪性腫瘍、または治療的治療後の低リスク前立腺がんを除き、別の悪性腫瘍の診断または治療を受けた患者
-

試験方法:

本試験は、単剤の安全性、PK 及び有効性を検討する第 I 相用量漸増試験、及び第 I 相試験で評価された単剤推奨用量での有効性を検討する第 II 相単群試験の 2 つのパートで構成された。

第 I 相パート

試験に組み入れた患者を 2 投与群 (10 mg/kg QW/Q2/W 群又は 20 mg/kg QW/Q2W 群) に順次登録し、逐次的に評価した。用量漸増の決定は、サイクル 1 で認められた DLT に基づいて行われた。

第 II 相パート

第 I 相パートの最後の患者の DLT 評価が完了し、最終的に選択された第 II 相の推奨用量 (20 mg/kg QW/Q2W) により、投与を開始した。

V. 治療に関する項目

投与期間：1サイクルの期間を28日間とした。患者は、疾患進行、許容できないAE、又はその他の理由による中止まで治験薬の投与を継続することが可能であった。

観察期間：最長21日間にわたる組入れのためのスクリーニング期間、28日間のサイクルからなる投与期間及びfollow-up期間から構成された。投与終了時来院は治験薬の最終投与後30日、follow-up来院は治験薬の最終投与後60日に実施した。生存状態は約3ヵ月ごとに確認し、死亡まで追跡することとした。

評価項目：

<有効性>

主要評価項目

- IMWGの統一効果判定基準を用いたIRC評価に基づくORR

副次評価項目

- PFS（第Ⅱ相パート）
 - OS（第Ⅱ相パート）
 - クリニカルベネフィット（MR以上）率
 - 奏効期間
 - 初回奏効までの期間
 - follow-up期間
 - パラプロテインの最大変化率
-

<安全性>

- DLT（第Ⅰ相パートのみ）、AE、臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図（スクリーニング時及び臨床的に必要な場合）、胸部X線
- ECOG PS 等
- ADA

<薬物動態>

血漿中イサツキシマブ濃度及びPKパラメータ

<薬力学>

CD38 RD、可溶性CD38、免疫の遺伝的決定基、及び免疫表現型

統計解析：

解析対象集団

- 全ての投与集団／安全性解析対象集団：文書による同意が得られ、を少なくとも1回本剤（あるいはその一部）を投与された全ての患者（有効性及び安全性の主たる解析対象集団）
- DLT評価可能集団（第Ⅰ相パート）：全ての投与集団のうち、サイクル1に4回の治験薬の投与を完了した患者、又はサイクル1完了前にDLTにより治験薬投与を中止した患者
- PK解析対象集団：全ての投与集団のうち少なくとも1つの薬物濃度データを有する患者
- ADA解析対象集団：全ての投与集団のうち、ADA観察期間に少なくとも1つの評価可能なADA評価を有する患者

安全性：

第Ⅰ相パートでは、DLT評価可能集団を用いてDLTを用量別に要約した。

AEは文書による同意取得から治験薬の最終投与後少なくとも30日までの期間、主にTEAEについて評価し、投与前及び投与後に発現した事象については、別途記述した。死亡については一覧表に示した。

V. 治療に関する項目

投与期間中の臨床検査値については、Gごとに患者の頻度を要約し、バイタルサインについては、各来院時又は最終投与来院時の全ての変数の記述統計量を算出した。

注) AE及び臨床検査値の重症度分類は、NCI-CTCAE version 4.03による。

有効性：

主要評価項目（ORR）は初回のカットオフデータとして第I相及び第II相パートで少なくとも1回の推奨用量（20 mg/kg QW/Q2W）が投与された全ての患者を対象とした。IRC評価によるORRを要約し、Clopper-Pearson法により両側95% CIを算出した。真の奏効率が10%未満であるとする帰無仮説に対し有意水準0.025で片側の正確な二項検定を実施した。

副次評価項目（クリニカルベネフィット率、奏効期間及び初回奏効までの期間、並びにfollow-up期間）について、第I相及び第II相パートで記述統計量を用いて要約した。

第II相パートのPFS及びOSを、Kaplan-Meier法を用いて解析した。3ヵ月ごとの生存率のKaplan-Meier推定による25、50、及び75パーセントイル及び95% CIを算出し、Kaplan-Meier曲線をプロットした。

パラプロテインのベースラインからの変化量及び変化率は、各サイクルについて記述統計量を用いて要約した。

薬物動態：

第I相パートの患者において、サイクル1の初回投与後の血漿中イサツキシマブのPKパラメータをノンコンパートメントPK解析によって推定し、記述統計量を用いて要約した。血漿中イサツキシマブのC_{trough}一覧表及び要約は、第I相及び第II相パート別に示した。

薬力学：

CD38 RDのレベルは、全ての投与集団（第I相及び第II相）でレスポンド（ICR評価でPR以上の奏効を有する患者）／ノンレスポンドについて記述統計量を用いて要約した。

試験成績：初回のカットオフ日（2018年7月31日）での推奨用量投与時の奏効率の主要解析結果とともに、最後の患者の初回投与から20ヵ月後の2回目の解析のカットオフ日（2019年12月10日）の結果を示す。

<対象集団>

第I相パートには8例（10 mg/kg QW/Q2W群3例、20 mg/kg QW/Q2W群5例）、第II相パート（20 mg/kg QW/Q2W群のみ）に28例の患者が登録され、本剤を1回以上投与された（全ての投与集団）。

初回データカットオフ時点において、第I相パートでは10 mg/kg群2例（66.7%）及び20 mg/kg群3例（60.0%）が投与を継続中で、10 mg/kg群1例（33.3%）及び20 mg/kg群2例（40%）が投与を中止した。中止理由は、疾患の進行（10 mg/kg群1例、20 mg/kg群1例）及びTEAE（20 mg/kg群1例）であった。第II相では9例（32.1%）が投与継続中で、19例（67.9%）が投与を中止した。中止理由は、疾患の進行15例（53.6%）、TEAE2例（7.1%）及び「その他の理由」2例（7.1%）であった。2回目のデータカットオフ日時点で、治験薬の投与を中止していた患者は、第1相パートの10 mg/kg QW/Q2W群（N=3）で3名（100%）、20 mg/kg QW/Q2W群（N=5）で4名（80.0%）、第2相パートの20 mg/kg QW/Q2W群（N=28）で26名（92.9%）であった。投与中止の主な理由は疾患進行（第1相パートで8名中5名 [62.5%]、第2相パートで28名中22名 [78.6%]）、AE（第1相パートで8名中2名 [25.0%]）及び第2相パートで28名中2名 [7.1%]）であった。

第I相パート（男性2例、女性6例）の年齢の中央値は72.0歳（範囲：59～80歳）、第II相パート（男性18例、女性10例）では71.5歳（範囲：48～82歳）であった。

V. 治療に関する項目

第 I 相パートの前治療のライン数の中央値は 4.5 (範囲 : 3~12) で、3 例 (37.5%) が前治療を 4 レジメン受けていた。第 II 相では前治療のライン数の中央値は 5.0 (範囲 : 2~11) で、8 例 (28.6%) が前治療を 3 レジメン受けていた。

開始されたサイクル数中央値は、第 I 相パートの 10 mg/kg QW/Q2W 群で 24.0 (範囲 : 2~28)、20 mg/kg QW/Q2W 群で 32.0 (範囲 : 1~33)、第 II 相パート (20 mg/kg QW/Q2W 群) ではサイクル数の中央値は 6 (範囲 : 1~27) であった。

<有効性の結果>

主要評価項目 初回データカットオフ日において、全ての投与集団 (第 I 相+第 II 相) で、単剤投与の推奨用量 (20 mg/kg QW/Q2W) 投与例における IRC 評価に基づく OOR は 36.4% (12/33 例、95%CI : 20.4%~54.9%) で、有意水準を片側 0.025 とした二項検定の結果、統計学的に有意であった ($p<0.0001$)。クリニカルベネフィット率 (MR 以上) は 54.5% (18/33 名、95%CI : 36.4%~71.9%) であった。

2 回目のカットオフ日において更新された解析では、独立効果判定委員会の評価に基づく奏効率 (PR 以上) は 36.4% (12/33 名、95%CI : 20.4%~54.9%)、クリニカルベネフィット率 (MR 以上) は 54.5% (18/33 名、95%CI : 36.4%~71.9%) であった。

副次評価項目 :

奏効率 (PR 以上) は第 1 相の 10 mg/kg QW/Q2W 群で 66.7% (2/3 名)、20 mg/kg QW/Q2W 群で 60% (3/5 名)、第 2 相の、20 mg/kg QW/Q2W 群で 32.1% (9/28 名) であった。クリニカルベネフィット率 (MR 以上) は、第 1 相の 10 mg/kg QW/Q2W 群で 66.7% (2/3 名)、20 mg/kg QW/Q2W 群で 60% (3/5 名)、第 2 相の、20 mg/kg QW/Q2W 群で 53.6% (15/28 名) であった。第 2 相において、奏効率は 70 歳未満の患者で 45.5% (5/11 名)、70 歳以上の患者で 23.5% (4/17 名) であった。奏効率について、前治療ライン数 (6 以下、6 超) 又は細胞遺伝学的高リスクの有無による明らかな差は認められなかった。

奏効期間の中央値は、第 1 相の 10 mg/kg QW/Q2W 群で 100.64 週間及び 20 mg/kg QW/Q2W 群で 120.14 週間であった。奏効が最初に確認されるまでの期間の中央値は、10 mg/kg 群で 4.86 週間、20 mg/kg 群で 5.43 週間であった。第 2 相では、奏効期間の中央値は 55.71 週間、奏効が最初に確認されるまでの期間は 4.29 週間であった。奏効は、予後不良な部分集団でも認められた。奏効は投与開始後の早期に認められ、持続的であった。無増悪生存期間の中央値は 5.6 か月であり、全生存期間の中央値は得られていない。

ベースラインの CD38 標的分子発現量にかかわらず、治験薬投与による効果が得られた。

全ての投与集団で、血液中のナチュラルキラー細胞、CD56+ bright CD16+ ナチュラルキラー細胞、CD56+dimCD16+ ナチュラルキラー細胞及び制御性 T 細胞の割合は、ベースラインに比べてサイクル 3 の Day 1 及び投与終了時に減少した。

全ての投与集団で、FCGR3A V/V、F/V 又は F/F 変異体を有する患者の奏効率は 30% 超であり、治験薬投与による効果は変異体にかかわらず得られることが示された。

<安全性の結果>

第 I 相パートにおいて DLT は報告されなかった。

TEAE (全 Grade) は、第 1 相パートの 10 mg/kg QW/Q2W 群の全ての患者、20 mg/kg QW/Q2W 群では 80% (4/5 名)、第 2 相パートの 20 mg/kg QW/Q2W 群では 89.3% (25/28 名) に認められ、Grade 3 以上の TEAE は、第 1 相パートの 10 mg/kg QW/Q2W 群では 33.3% (1/3 名)、20 mg/kg QW/Q2W 群で 60% (3/5 名)、第 2 相パートの 20 mg/kg QW/Q2W 群では 53.6% (15/28 名) に認められた。重篤な TEAE は、第 1 相パートの 3 名及び第 2 相パートの 10 名で報告された。死亡に至った TEAE は、第 1 相パートの 10 mg/kg QW/Q2W 群では報告されなかったが、20 mg/kg QW/Q2W 群で 2 名が最終投与後 30 日以内に死亡した (死亡理由は、くも膜下出血及び疾患進行で、いずれも

V. 治療に関する項目

イサツキシマブとの因果関係は否定された)。さらに、第1相パートの10 mg/kg QW/Q2W 群の1名及び第2相パートの20 mg/kg QW/Q2W 群の10名は、投与後期間中に死亡した(治験薬の最終投与後30日超)。投与中止に至ったTEAEは、第1相パートの20 mg/kg QW/Q2W 群で40% (2/5名) (1名には両麻痺及び神経因性膀胱、別の1名の患者にはくも膜下出血)に、第2相パートの20 mg/kg QW/Q2W 群で7.1% (2/28名) (1名には椎間板炎、播種性血管内凝固及び血栓性脳梗塞、別の1名には肺炎)に認められた。全体として、IRは、第1相パートの10 mg/kg QW/Q2W 群の66.7% (2/3名)、20 mg/kg QW/Q2W 群の20% (1/5名)に認められた。第2相パートでは、IRは42.9% (12/28名)に認められた。Grade 3以上のIRは認められなかった。

Grade 3以上のTEAEは、肺炎(第1相パートで2/8名、第2相パートで2/28名)、白内障(第2相パートで2/28名)、貧血、リンパ球減少症、高カリウム血症、両麻痺、くも膜下出血、深部静脈血栓症、神経因性膀胱、疾患進行(第1相パートで各1/8名)、副鼻腔炎、肛門膿瘍、感染、椎間板炎、肺感染、消化器癌、原発巣不明の悪性新生物、白血球減少症、播種性血管内凝固、好中球減少症、糖尿病性ケトアシドーシス、痙攣発作、血栓性脳梗塞、高血圧、呼吸困難、大腸ポリープ、イレウス、黄疸、皮膚潰瘍、滑液嚢腫、腎結石症、発熱、末梢性浮腫、リンパ球数減少及び白血球数減少(第2相パートで各1/28名)であった。

TEAEに加えてADAのデータも評価した。第1相パートでは、全ての患者がADA陰性であった。第2相パートでは、データカットオフ日時点で、治療誘発性ADAが28名中6名に認められ、その発現率は21.4%であった。ADAとCtoughの関係性を検討したところ、イサツキシマブ濃度とADAの間に明らかな関係性は認められなかった。

<薬物動態の結果>

第I相パートの7例において、サイクル1の初回投与後に10及び20 mg/kgの用量範囲でイサツキシマブの曝露に低度から中等度のばらつきが認められたが、用量比例性からの大きな逸脱は認められなかった。カットオフ日時点において、定常状態への到達は明確には示されなかった。

②RRMM患者を対象とした海外第II相試験(TED10893試験第II相ステージ2)⁶¹⁾

目的:

主要目的:

第II相ステージ1で選択された用法及び用量で本剤単剤及びデキサメタゾンと併用したときのORRによる有効性の検討

副次目的:

- 安全性の検討
- その他の評価項目による有効性の検討
- イサツキシマブのPK及び免疫原性の検討

試験デザイン: ランダム化、非盲検

対象: RRMM患者

主な選択基準:

- IMiD及びPIの前治療歴を3ライン以上有する、又は両剤に難治性のMM患者
- アルキル化剤の投与を単剤又は他の多発性骨髄腫療法と併用して2サイクル以上又は2か月以上受けた患者
- 18歳以上でECOG PSが2以下の患者
- 以下に示す測定可能病変を1つ以上有している患者
 - IgG Type: 血清Mタンパク ≥ 1 g/dL (≥ 10 g/L)
 - IgA Type: 血清Mタンパク ≥ 0.5 g/dL (≥ 5 g/L)

V. 治療に関する項目

- IgD Type : 血清 M タンパク ≥ 0.5 g/dL (≥ 5 g/L)
 - 尿中 M タンパク ≥ 200 mg/24 時間
 - 測定可能病変がない場合、血清免疫グロブリン遊離軽鎖 (FLC) 10 mg/dL 以上、かつ異常な血清免疫グロブリン FLC 比 (κ/λ : 0.26 未満又は 1.65 超) によって定義される測定可能病変を有する患者
-

主な除外基準 :

- 抗 CD38 剤による治療を受けた患者
 - 治験薬初回投与前 21 日以内に他の抗癌療法 (化学療法又は手術) の前治療 (全身放射線療法は 28 日以内、局所放射線療法は 7 日以内) を受けた患者
 - 組入れの 12 週間以内に自家造血幹細胞移植を受けた患者
 - 1 年以内に同種移植を受けた患者又は 10 mg 超の prednisone を必要とする移植片対宿主病) の既往がある患者
-

試験方法 :

試験に組み入れた患者を本剤単剤投与 (ISA) 群あるいは本剤とデキサメタゾン併用投与 (ISAd) 群に 2 : 1 の比でランダム割付し、本試験の第 II 相ステージ 1 の中間解析から選択された用法及び用量 (20 mg/kg QW/Q2W) で本剤を投与した。ISAd 群の患者には、各サイクルの Day 1、8、15、及び 22 にデキサメタゾン 40 mg/day (75 歳以上の患者には 20 mg/day) を投与した。

投与期間 : 1 サイクルの投与期間を 28 日間とし、疾患進行、許容できない有害事象、疾患進行、死亡、同意撤回、治験責任 (分担) 医師による患者の中止決定、又は治験薬投与が可能な期間まで継続可能であった。

観察期間 : 最長 3 週間のスクリーニング期間、週 1 回 4 週間 (28 日間サイクル) の治験薬投与期間及び少なくとも 60 日間の投与後 follow-up 期間から構成された。疾患進行により治験薬の投与を中止した患者については、死亡又は治験終了のいずれか早い方までの 3 か月ごとに follow-up 来院を実施することとした。疾患進行がない患者については、疾患進行が認められるまで 4 週間ごとに有効性及び安全性を評価し、死亡又はカットオフ日のいずれか早い方までの 3 か月ごとに follow-up を実施した。

評価項目 :

<有効性>

主要評価項目

- IMWG の統一効果判定基準を用いた IRC 評価に基づく ORR

副次評価項目

- PFS
 - OS
 - クリニカルベネフィット (BOR で MR 以上) 率
 - 奏効期間
 - 初回奏効までの期間
 - follow-up 期間
-

<安全性>

- TEAE、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、胸部 X 線、腫瘍崩壊症候群 (TLS) 及び心電図 (ベースライン時のみ)
 - ADA
-

<薬物動態>

血漿中イサツキシマブ濃度及び PK パラメータ (C_{max} 、 C_{trough} 、AUC)

V. 治療に関する項目

統計解析：

解析対象集団

- ランダム化集団：文書による同意が得られ、IVRS/IWRSによってランダム割付された患者
- 全ての投与集団／安全性解析対象集団：文書による同意が得られ、本剤を少なくとも1回（あるいはその一部）を投与された全ての患者
本剤に加えてデキサメタゾン投与を受けた患者（前治療の一部として投与された場合を除く）はISA群に含まれた。ランダム割付されずに投与を受けた患者は安全性解析対象集団に含めず、その安全性データは別途示すこととした。
- PK解析対象集団：安全性解析対象集団のうち少なくとも1つのPKパラメータを有する患者
- ADA解析対象集団：全ての投与集団のうち、ADA観察期間に少なくとも1つのADA評価を有する患者

有効性：

ORR、BOR及びクリニカルベネフィット率は記述統計により、患者数及び患者の割合を用いて投与群別に要約した。Clopper-Pearson法を用いて両側95%CIを算出した。

さらに、探索的目的で、2つの投与群間での独立効果判定委員会の評価に基づくORR及びVGPR以上の割合を、片側のフィッシャーの正確確率検定を用いて比較した。各投与群の真の奏効率が15%未満であるとする帰無仮説に対して、各投与群それぞれについて有意水準0.025で片側の正確二項検定を実施した。

奏効期間及び初回奏効までの期間は投与群別に記述統計量で要約した。奏効期間、PFS、OSは中央値及びKaplan-Meier法を用いて解析した。ISA群及びISAd群間のPFS比較によりログランク検定（片側検定）を実施した。

安全性：

安全性データの主解析はTEAEに基づき、全体及び投与群別（ISA及びISAd）に示された。

TEAEの重症度は、NCI-CTCAE version 4.03に従って評価した。

ベースライン及び投与期間中に臨床検査値異常を有する患者数を全Grade及び各Gradeで示した。

薬物動態：

イサツキシマブのPKパラメータは記述統計量を用いて要約した。さらに血漿中イサツキシマブのC_{trough}に基づき定常状態の評価を行い、反復投与に伴う血漿中濃度増加の程度を評価した。

試験成績：

<対象集団>

計165例（ISA群110例、ISAd群55例）がランダム割付され、治験薬を投与されなかったISA群1例を除く計164例（ISA群109例、ISAd群55例）が治験薬の投与を受けた（全ての投与集団及び安全性解析対象集団）。

データカットオフ時において全ての治験薬の投与中止例（%）は、ISA群96例（88.1%）及びISAd群40例（72.7%）で、治験薬投与中止の主な理由は疾患進行（ISA群70例 [64.2%]、ISAd群33例 [60.0%]）及び有害事象（ISA群13例 [11.9%]、ISAd群5例 [9.1%]）であった。ISAd群の3例（5.5%）は有害事象によりデキサメタゾンの投与を中止した。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性はISA群とISAd群で同様であった。年齢の中央値は、ISA群68.0歳（範囲：37～84歳）及びISAd群66.0歳（範囲：42～84歳）で、前治療ライン数の中央値は両投与群とも4ラインであった。さらに、ISA群の43例（39.4%）及びISAd群の21例（38.1%）が5ライン以上の前治療を有していた。選択基準の規定により、ISA群の90.8%及びISAd群の89.1%が直近の抗癌療法（IMiD、PI、IMiD及びPI、IMiD又はPI、アルキル化剤）に対して難治性であった。

V. 治療に関する項目

データカットオフ時のサイクル数の中央値は 5.5 サイクル（ISA 群 5.0 サイクル、ISAd 群 7.0 サイクル）で、曝露期間の中央値は 22.0 週間（ISA 群 18.86 週間、ISAd 群 30.00 週間）であった。

<有効性の結果>

主要評価項目（ORR）：

全ての解析対象集団 164 例（ISA 群 109 例、ISAd 群 55 例）の IRC 判定による ORR は、ISA 群 23.9%（26 例、95%CI：0.1621 - 0.3297）及び ISAd 群 43.6%（24 例、95%CI：0.3030 - 0.5768）であった（ $p=0.0083$ ）。

副次評価項目：

VGPR 以上の達成率は ISA 群 9.2%（10/109 例）及び ISAd 群 20.0%（11/55 例）であった（ $p=0.0460$ ）。

レスポonderと判定された ISA 群 26 例及び ISAd 群 24 例の患者で評価した奏効期間の中央値は、ISA 群 8.0 か月（範囲：1～21 か月）及び ISAd 群 12.2 か月（範囲：2～19 か月）であった。

初回奏効までの期間の中央値は両群で共に 1.0 か月（範囲：ISA 群 1～9 か月、ISAd 群 1～11 週間）で、最良奏効までの期間の中央値は ISA 群 2.0 か月（範囲：2～10 週間）及び ISAd 群 2.1 か月（範囲：2～12 週間）であった。

クリニカルベネフィット率は ISA 群 43.1%（47 例）及び ISAd 群 54.5%（30 例）であった。

データカットオフ時において全体で 96 例（58.5%）に疾患進行又は死亡が認められ、68 例（41.5%）が打ち切りとなった。疾患進行又は死亡が認められた患者の割合は ISA 群 59.6%及び ISAd 群 56.4%であり、打ち切りとなった患者の割合は ISA 群 40.4%及び ISAd 群 43.6%で、両群で同程度であった。IRC 判定による PFS の中央値は ISA 群 4.86 か月及び ISAd 群 10.15 か月であった（ $HR=0.799$ 、 $p=0.1905$ ）。

データカットオフ時において全体で 72 例（43.9%）が死亡し、92 例（56.1%）が打ち切りとなった。OS の中央値は、ISA 群 18.92 か月及び ISAd 群 17.25 か月であった（ $HR=0.799$ 、 $p=0.1905$ ）。

有効性の結果（全ての投与集団）

評価項目	ISA 群（109 例）	ISAd 群（55 例）
ORR：中央値（95%CI）	23.9%（0.1621 - 0.3297）	43.6%（0.3030 - 0.5768）
p 値 ^{注）}	—	0.0083
レスポonder	26 例（23.9%）	24 例（43.6%）
VGPR	10 例（9.2%）	11 例（20.0%）
PR	16 例（14.7%）	13 例（23.6%）
VGPR 以上の達成率（95%CI）	9.2%（0.0449 - 0.1623）	20.0%（0.1043 - 0.3297）
クリニカルベネフィット率（95%CI）	43.1%（0.3367 - 0.5295）	54.5%（0.1043 - 0.32）
奏効期間：中央値（範囲）	8.0 か月（1～21 か月）	12.2 か月（2～19 か月）
初回奏効までの期間：*中央値（範囲）	1.0 か月（1～9 か月）	1.0 か月（1～11 か月）
最良奏効までの期間：*中央値（範囲）	2.0 か月（2～10 週間）	2.1 か月（2～12 週間）

VGPR：最良部分奏効、PR：部分奏効

注）有意水準 0.025（片側）の Fisher 検定

V. 治療に関する項目

<安全性の結果>

安全性解析対象集団 164 例（ISA 群 109 例、ISAd 群 55 例）における TEAE 発現状況の概略を下表に示した。

有害事象の概略：発現例数及び発現頻度（%）

	ISA 群（109 例）		ISAd 群（55 例）	
	全 Grade	≥Grade 3	全 Grade	≥Grade 3
全 TEAE	100 (91.7)	53 (48.6)	51 (92.7)	33 (60.0)
因果関係が否定できない TEAE	67 (61.5)	15 (13.8)	41 (74.5)	10 (18.2)
SAE	51 (46.8)	46 (42.2)	25 (45.5)	25 (45.5)
因果関係が否定できない SAE	14 (12.8)	12 (11.0)	6 (10.9)	4 (7.3)

ISA 群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の TEAE は、肺炎及び疾患進行各 7 例（6.4%）、貧血 6 例（5.5%）で、ISAd 群では肺炎、気管支炎及び白内障各 3 例（5.5%）であった。

ISA 群で 5%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、注入に伴う反応 44 例（40.4%）、呼吸困難 14 例（12.8%）、咳嗽 12 例（11.0%）、悪心 11 例（10.1%）、悪寒 9 例（8.3%）、疲労及び頭痛各 8 例（7.3%）、嘔吐及び鼻閉各 7 例（6.4%）、気管支痙攣 6 例（5.5%）であった。

ISAd 群では、注入に伴う反応 22 例（40.0%）、不眠症 12 例（21.8%）、呼吸困難、咳嗽及び悪心各 6 例（10.9%）、悪寒 5 例（9.1%）、消化不良 4 例（7.3%）の他、肺炎、高血糖、頭痛、咽喉刺激感及び嘔吐 3 例（5.5%）であった。

SAE は ISA 群の 51 例（46.8%）及び ISAd 群の 25 例（45.5%）に認められ、ISA 群で 2%以上に認められた Grade 3 以上の SAE は、肺炎及び疾患進行各 7 例（6.4%）、急性腎障害 4 例（3.7%）、気道感染、敗血症、注入に伴う反応及び貧血各 3 例（2.8%）で、ISAd 群では、肺炎及び気管支炎各 3 例（5.5%）、敗血症、急性腎障害、小腸閉塞、四肢痛及び疾患進行各 2 例（3.6%）であった。ISA 群で最も多く報告された因果関係が否定できない SAE は注入に伴う反応 6 例（5.5%）で、その他に発現頻度 1%以上のものは疾患進行、肺炎、気道感染、呼吸困難、気管支痙攣及び急性腎障害各 2 例（1.8%）であった。ISAd 群で 1%以上に認められた因果関係が否定できない SAE は、注入に伴う反応 2 例（3.6%）の他、肺炎、敗血症、発熱性好中球減少症、呼吸困難、悪寒及び冷感各 1 例（1.8%）であった。

本治験中、72 例（ISA 群 50 例 [45.9%]、ISAd 群 22 例 [40.0%]）の死亡が報告され、そのうち ISA 群 2 例（気道感染及び肺血症）では治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

ISA 群 13 例（11.9%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。ISAd 群で 3 例（5.5%）が有害事象によりデキサメタゾンの投与を中止したが、本剤の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

<薬物動態の結果>

PK パラメータは、ISA 群及び ISAd 群の投与群間で同様であり、デキサメタゾンがイサツキシマブの薬物動態に影響を与えないことが示された。

V. 治療に関する項目

<併用投与試験>

RRMM 患者を対象とした本剤とポマリドミド及びデキサメタゾン併用 (ISAPd) 療法の第 I 相試験成績等に基づき、Pd 療法に上乘せする本剤の臨床推奨用量として 10 mg/kg を設定し、主要な国際共同第 III 相試験である EFC14335 試験を実施した。また、RRMM 患者を対象とし、全世界で承認されている基本療法であるカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン (Kd) 療法との併用について国際共同第 III 相試験である EFC15246 試験を実施した。さらに、未治療の MM 患者を対象とした本剤とボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用 (ISABLd) 療法について、第 I b 相試験で検討された用法及び用量に基づき国際共同第 III 相試験 (EFC12522 試験) を実施した。

③ RRMM 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (EFC14335 試験/ICARIA 試験)^{10,11)}

目的：

主要目的：

ISAPd 療法における PFS の延長効果について、ポマリドミド及びデキサメタゾン (Pd) 療法との比較により検証する。

副次目的：

- 重要な副次評価項目 (ORR、OS) による有効性の ISAPd 療法群と Pd 療法群の比較検討
- その他の副次評価項目 (無増悪期間、奏効期間 等) による有効性の検討
- 細胞遺伝学的高リスク集団における PFS の検討
- ISAPd 療法群及び Pd 療法群の安全性の検討
- ポマリドミドと併用した際の血漿中イサツキシマブの PK プロファイルの検討 等

試験デザイン：ランダム化、非盲検、並行群間比較

対象：RRMM 患者

主な選択基準：

標準的な基準に基づき RRMM と診断され、以下の基準を満たす 18 歳以上の患者

- レナリドミド及び PI の単剤又は併用療法を含む 2 ライン以上の前治療歴を有し、これらによる治療が無効であった患者
- 直近の前治療実施中又は完了後 60 日以内に疾患進行が認められた患者
- 以下に示す測定可能病変を 1 つ以上有している患者
 - 血清 M タンパク ≥ 0.5 g/dL
 - 尿中 M タンパク ≥ 200 mg/24 時間、又は血清遊離軽鎖 (FLC) 検査で involved FLC 10 mg/dL 以上 (100 mg/L 以上) かつ異常な血清 FLC 比 (0.26 未満又は 1.65 超)

主な除外基準：

- 原発性難治性 MM 患者 (疾患経過においていずれの治療に対しても MR 以上を達成していない患者)
- 遊離軽鎖分析法のみでしか測定できない測定可能病変を有する患者
- 抗 CD38 抗体に対して難治性を示した患者 (抗 CD38 モノクローナル抗体の前治療歴を有し、抗 CD38 モノクローナル抗体による治療中又は投与終了後 60 日以内に進行あるいは MR 以上が認められなかった患者)

試験方法：

試験に組み入れた患者を、双方向自動応答技術 (IRT) を用いて ISAPd (被験薬) 群又は Pd (対照) 群に 1:1 の比でランダム割付した。ランダム割付に際し、年齢 (75 歳未満、75 歳以上) 及び前治療のライン数 (2 又は 3、4 以上) を層別因子とした。

本剤は非盲検下で投与されたが、疾患の評価は投与群を盲検化した状態で、IRC により画像診断及び中央検査機関の所見に基づいて検討された。

V. 治療に関する項目

本剤 (ISAPd 群のみ) :

1 回 10 mg/kg を QW/Q2W (初回サイクルの Day 1、8、15、及び 22 に週 1 回の 4 週間、その後の各サイクルでは Day 1 及び 15 に 2 週に 1 回) で静脈内投与した。

ボマリドミド (ISAPd 群及び Pd 群) :

4 mg カプセルを 28 日間のサイクルで Day 1~21 に投与した。

デキサメタゾン (ISAPd 群及び Pd 群) :

40 mg (又は 75 歳以上の患者には 20 mg) を 28 日間のサイクルの Day 1、8、15 及び 22 に経口 (優先経路) 又は静脈内投与した。本剤との併用群 (ISAPd 群) では、経口投与する場合は前投薬の前、静脈内投与する場合は前投薬の後に投与した。

前投薬 (ISAPd 群) :

IPd 群では、本剤投与前 15~30 分 (60 分を超えない) に以下の順序で前投薬を実施した。

- アセトアミノフェン 650~1000 mg 経口
- ラニチジン 50 mg 静脈内投与 (又は同等物)
- ジフェンヒドラミン 25~50 mg 静脈内投与 (又は同等物)

なお、2017 年 5 月に治験実施計画書が改訂され、本剤の最初の 4 回の投与で infusion reaction が認められなかった患者では、治験責任医師の判断で以後の前投与の中止を考慮しても良いこととされた。

投与期間 : 疾患進行、許容できない AE、患者の希望、又はその他の理由が生じるまで投与を継続した。治験薬の 1 つを早期に中止した場合、その他の治験薬は、疾患進行、許容できない AE、又は患者の希望による投与中止まで継続可能とした。

全ての治験薬の投与を中止した場合を「完全な投与中止」、1 つ以上の治験薬の投与を中止し、その他の治験薬のうちの 1 つでも投与を継続している場合を「一部投与中止」と定義した。

観察期間 : 観察期間は治験薬投与開始から治験薬の最終投与後少なくとも 30 日間とした。治験薬の投与中止時点で持続していた治験薬による全ての因果関係が否定できない TEAE 及び SAE については、follow-up 期間で消失又は安定するまで追跡した。疾患進行により治験薬の投与を中止した患者については、follow-up 期間で次治療、二次性悪性腫瘍、及び生存状態について、死亡又は全生存期間のカットオフ日のいずれか早い方までの 3 ヶ月ごとに追跡した。疾患進行が確認される前に治験薬の投与を中止した患者については、疾患進行が確認される (次治療の開始を含む) まで毎月追跡し、疾患進行が確認された後は、次治療、二次性悪性腫瘍、及び生存状態について、死亡又は全生存期間のカットオフ日のいずれか早い方までの 3 ヶ月ごとに追跡した。

評価項目 :

<有効性>

主要評価項目 :

- PFS (ランダム化された日から、IRC の判定による PD が最初に確認された日、又は死因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間)

副次評価項目 :

- IMWG の基準に基づく ORR
 - OS
 - 無増悪期間
 - 奏効期間
 - 細胞遺伝学的高リスク集団における PFS
 - BOR
 - 初回奏効までの期間
 - クリニカルベネフィット率
 - 最良効果までの期間 等
-

V. 治療に関する項目

<安全性>

- TEAE、臨床検査パラメータ、身体所見、バイタルサイン
- ECOG PS
- ADA

<薬物動態>

血漿中イサツキシマブ及びポマリドミド濃度及び PK パラメータ（母集団解析）

統計解析:

解析対象集団

- 有効性解析対象集団：文書による同意が得られ、ランダム割付された全ての患者（ITT 集団）
- 安全性解析対象集団：ITT 集団のうち治験薬を実際に 1 回以上投与又は一部を投与された患者（ランダム割付された治験薬に関わらず、実際に投与された治験薬に基づく）

有効性:

主要評価項目の主解析は、ICR 評価に基づく PFS の ISAPd 群と Pd 群間での比較とし、層別因子で層別化した有意水準 0.025（片側）の log-rank 検定を用いて実施した。データカットオフ日は、162 件のイベント（最初の PD 又は原因を問わない死亡）が確認された日とした。PFS について、層別因子で層別化した Cox 比例ハザードモデルにより、ハザード比（HR）とその 95% CI の推定値の算出、Kaplan-Meier 法による投与群別の解析、並びに有効性の一貫性を示すための事前に規定した部分集団解析を行った。最終解析時点で、PFS の HR に関する Wald 検定の棄却限界値は 0.734 になると予想された。

副次評価項目である BOR、ORR 及びクリニカルベネフィット率は、PFS に対するデータカットオフ日まで収集されたデータについて記述統計量を用いて要約し、Clopper-Pearson 法を用いて 95%CI を算出した。IRC 評価による ORR について、層別因子で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて投与群間で比較した。

OS は、層別因子で層別化した片側 log-rank 検定により両群を比較した。O'Brien-Fleming の α 消費関数を用いて、OS の中間及び最終解析における名目有意水準を求め、最終的な OS の比較における名目有意水準（片側）は、220 件のイベント（死亡）に対して 0.0244（HR : 0.767 に相当）と推定された。

Kaplan-Meier 法を用い、PFS の主解析と同様な規定により、無増悪期間、細胞遺伝学的高リスク集団における PFS、奏効期間、初回奏効までの期間、及び最良奏効までの期間を解析した。

安全性:

TEAE 及び SAE について、重症度、重篤度及び治験薬との因果関係別に、発現患者数とその割合（%）を投与群別に示した。TEAE、SAE 及び死亡の曝露補正解析を実施した。治験薬の投与中止に至った TEAE は、投与群全体及び治験薬ごとに要約した。ISAPd 群の患者については IR の発現割合、発現数、重症度、発現時期、及び持続期間を要約した。臨床検査値異常の発現割合は、可能であれば G 別に要約し、また貧血、血小板減少症及び好中球減少症、ECOG PS の変化量はシフトテーブルに示した。

注) AE 及び臨床検査値の重症度分類は、NCI-CTCAE version 4.03 による。

薬物動態:

イサツキシマブ血漿中濃度は、規定されたサンプリング時点別に記述統計量を用いて要約した。

V. 治療に関する項目

試験成績：

<対象集団>

全体集団：

日本人患者 13 例を含む計 307 例の RRMM 患者を、ISAPd 群 (154 例) あるいは Pd 群 (153 例) にランダム割付し (ITT 集団)、301 例 (ISAPd 群 152 例、Pd 群 149 例) が 1 回以上治験薬の投与を受けた (安全性解析対象集団)。未投与 6 例 (いずれも外国人患者) の理由は、試験開始前からの血小板減少症 2 例、過粘稠度 1 例、疾患の進行 1 例、同意撤回 1 例及び避妊又は妊娠検査受診に同意しなかった妊娠可能な女性が 1 例であった。

データカットオフ時点で、計 100 例 (ISAPd 群 65 例 [42.2%]、Pd 群 35 例 [22.9%]) が治験薬の投与継続中で、完全な投与中止例 (ISAPd 群 56.5%、Pd 群 74.5%) の主な理由は疾患の進行 (ISAPd 群 42.9%、Pd 群 57.5%) 及び TEAE (IPd 群 7.1%、Pd 群 12.4%) であった。一部投与中止例 (ISAPd 群 14 例及び Pd 群 3 例) の中止理由はいずれも TEAE によるもので、ISAPd 群では 4 例が本剤を早期中止し、ポマリドミド及びデキサメタゾンの早期中止はそれぞれ 4 例及び 2 例であった。Pd 群では 2 例がデキサメタゾンを中止したが、ポマリドミドの早期中止例はなかった。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間でおおむね類似していた。関連する予後因子のうち、細胞遺伝学的高リスクを有する患者は ISAPd 群で Pd 群より少なく (それぞれ 15.6% 及び 23.5%)、ISAPd 群では 65 歳以上の患者が多く (64.9% 及び 54.2%)、腎機能障害 (クレアチニンクリアランスが 60 mL/min/1.73 m² 未満) の患者も多い傾向が認められた (38.6% 及び 33.3%)。年齢の中央値は 67 歳 (範囲：36~86)、75 歳以上の患者は 19.9% で、層別因子とした年齢 (75 歳未満又は 75 歳以上) 及び年齢の中央値は両群間で類似していた。

前治療ライン数の中央値は 3 (範囲：2~11)、4 ライン以上の前治療歴を有する患者は 107 例 (34.9%) であった。両群間で前治療数及び治療分類に大きな偏りはみられなかった。

データカットオフ時点での曝露期間は Pd 群と比較して ISAPd 群で長かった。サイクル数中央値は ISAPd 群で 10 サイクル (範囲：1.0~19.0)、Pd 群で 6 サイクル (範囲：1.0~18.0)、ISAPd 群 55 例及び Pd 群 38 例は 12 サイクル以上の投与を受けた。曝露期間の中央値は ISAPd 群で 41 週間 (範囲：1.3~76.7)、Pd 群で 24 週間 (範囲：1.0~73.7) であった。

日本人集団：

ランダム割付された日本人集団 13 例 (ISAPd 群 9 例、Pd 群 4 例) が治験薬の投与を 1 回以上受け、データカットオフ時点で、7 例 (ISAPd 群 5 例、Pd 群 2 例) が治験薬の投与継続中であった。ISAPd 群 4 例、Pd 群で 2 例が治験薬投与を中止し、中止理由は、疾患の進行 (ISAPd 群 2 例、Pd 群 1 例)、TEAE (ISAPd 群 2 例) 及び患者の希望 (Pd 群 1 例) であった。

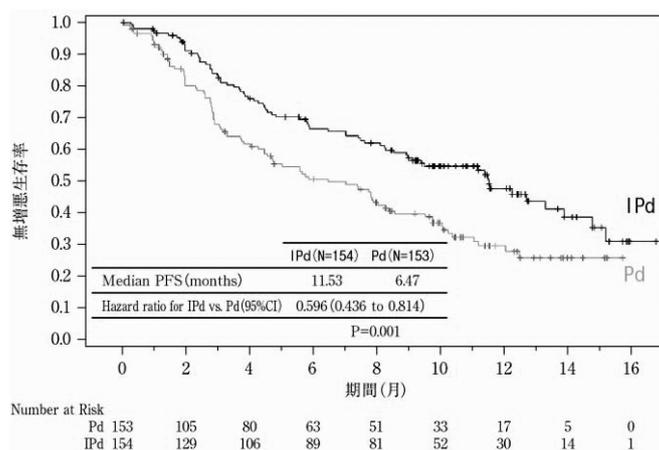
人口統計学的特性及び疾患特性は両群間でおおむね類似していた。また、全ての患者がレナリドミド及び PI を含む 2 ライン以上の前治療を受けていた。

V. 治療に関する項目

<有効性の結果>

主要評価項目：

データカットオフ時点で、ITT 集団 307 例における PFS イベント件数は ISAPd 群及び Pd 群でそれぞれ 73 件 (47.4%) 及び 89 件 (58.2%) であった。IRC 評価に基づく PFS 中央値は、ISAPd 群で 11.53 カ月 (95%CI : 8.936~13.897)、Pd 群では 6.47 カ月 (95%CI : 4.468~8.279) で、ISAPd 群で統計学的に有意な延長が示された (HR : 0.596、95%CI : 0.436~0.814、 $p=0.001$)。これは ISAPd の投与を受けた患者において疾患進行又は死亡のリスクが 40.4%減少したことを意味する。



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

予後不良の特性 (細胞遺伝学的高リスク集団、高齢患者、腎機能障害、前治療歴が多い [前治療ライン数は 3 超]、及び前治療に難治性の患者等) を含む事前に規定した全ての部分集団において、ISAPd 群で Pd 群を上回る PFS の改善が認められた。

副次評価項目：

各評価項目の結果の概要を下表に示した。

重要な副次評価項目である IRC 評価に基づく ORR は、Pd 群 (35.3%) と比較して ISAPd 群 (60.4%) で統計学的に有意な改善が認められた (P 値 < 0.0001)。

OS 中央値は、follow-up 期間の中央値 (ISAPd 群 11.56 カ月、Pd 群 11.73 カ月) の時点で、ISAPd 群、Pd 群共に未達であった (HR : 0.687、95%信頼区間 : 0.461~1.023、 $p=0.0631$)。データカットオフ時点で、12 カ月時点の生存率は ISAPd 群で 0.720 (95%CI : 0.636~0.787)、Pd 群で 0.633 (95%CI : 0.545~0.709) であった。

ISAPd 群では Pd 群に比べて奏効期間の延長が認められた (ISAPd 群 13.27 カ月、Pd 群 11.07 カ月)。ISAPd 群における奏効は早期に見られ、初回奏効まで期間の中央値は IPd 群で 1.94 カ月、Pd 群で 3.02 カ月であった。最良奏効までの期間の中央値は ISAPd 群及び Pd 群で同様であった (ISAPd 群 76 日、Pd 群 85 日)。

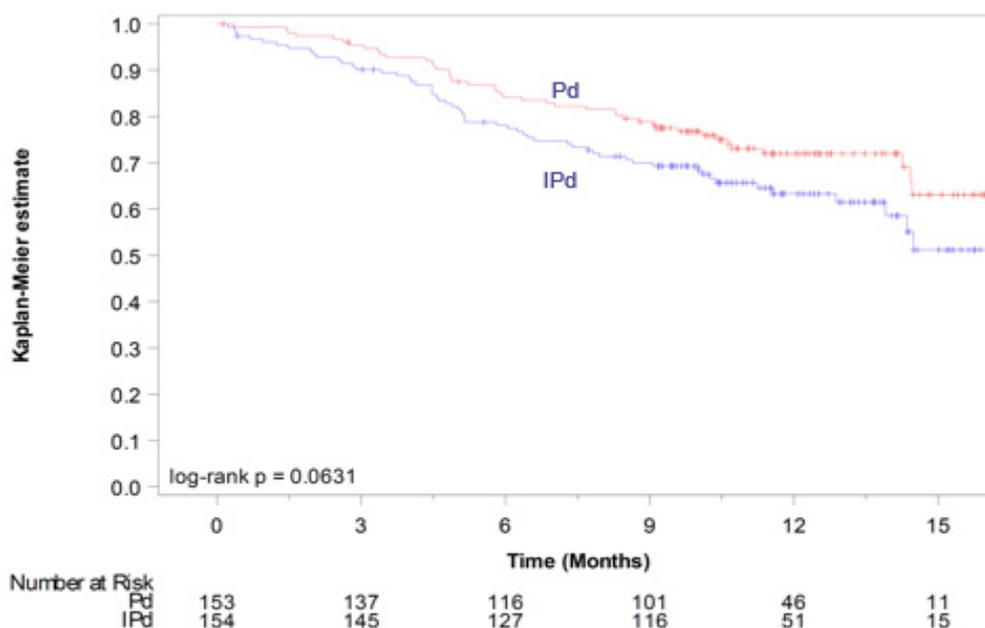
V. 治療に関する項目

有効性の結果 (ITT 集団)

評価項目	ISAPd 群 (154 例)	Pd 群 (153 例)
PFS : 中央値 (95%CI)	11.53 (8.936 - 13.897)	6.47 (4.468 - 8.279)
p 値 ^{注1)} (vs Pd)	0.0010	—
HR (95%CI)	0.596 (0.436 - 0.814)	—
ORR : 中央値 (95%CI)	60.4% (52.20 - 68.17)	35.3% (27.75 - 43.42)
p 値 ^{注2)}	<0.0001	—
レスポンド率	93 例	54 例
sCR	0	1 例 (0.7%)
CR	7 例 (4.5%)	2 例 (1.3%)
VGPR	42 例 (27.3%)	10 例 (6.5%)
PR	44 例 (28.6%)	41 例 (26.8%)
クリニカルベネフィット	103 例 (66.9%)	71 例 (46.4%)
OS : 中央値 (95%CI)	NC (NC - NC)	NC (13.897 - NC)
p 値 ^{注1)}	0.0631	—
HR (95%CI)	0.687 (0.461 - 1.023)	—
12 ヶ月生存率推定値 (95%CI)	0.720 (0.636 - 0.787)	0.633 (0.545 - 0.709)
奏効期間 : 中央値 (95%CI)	13.27 (10.612 - NC)	11.07 (8.542 - NC)
初回奏効までの期間 : *中央値 (95%CI)	1.94 (1.314 - 2.004)	3.02 (2.825 - 5.060)
無増悪期間 : *中央値 (95%CI)	12.71 (11.203 - 15.211)	7.75 (5.027 - 9.758)

NC : 未達、sCR : 厳格な完全奏効、CR : 完全奏効、VGPR : 最良部分奏効、PR : 部分奏効

注1) 有意水準 0.025 (片側) の log-rank 検定、注2) 片側層別 CMH 検定



Cutoff date = 11OCT2018

Logrank p value: Stratified on age (<75 years versus >=75 years) and number of previous lines of therapy (2 or 3 versus > 3) according to IRT. One-sided significance level is set to 0.0008 using the O'Brien-Fleming alpha spending function.

PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/eff_km_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_os_i_f_i.rtf (07MAR2019 15:02)

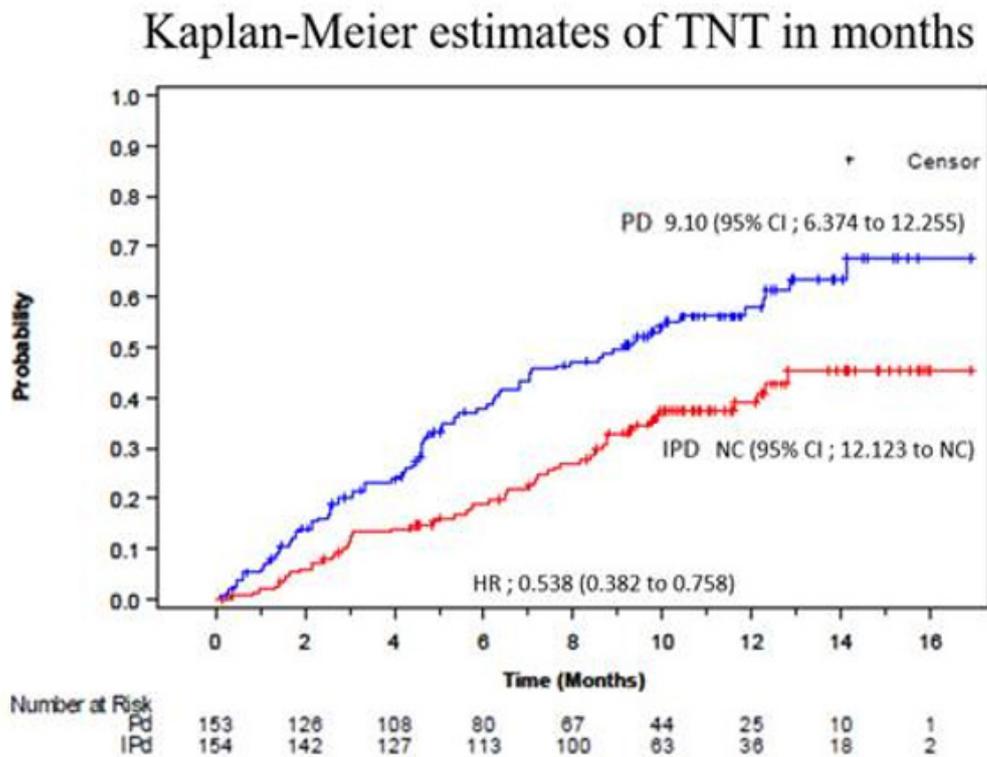
OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

V. 治療に関する項目

細胞遺伝学的高リスク集団では、ISAPd 療法により、IRC 評価に基づく PFS 中央値に改善が認められた (ISAPd 群 7.491 カ月、Pd 群 3.745 カ月)。HR の推定値は 0.655 (95%CI : 0.334~1.283) であり、ISAPd 群における進行又は死亡のリスクが Pd 群に比べて 34.5%低減することが示された。

PFS の主解析時点で、Pd 群と比較して ISAPd 群で、次治療までの期間の延長が認められた (HR=0.538)。Pd 群で 54%及び IPd 群で 39%が骨髄腫に対する次治療を開始した。

次治療までの期間の中央値が ISAPd 群では未達、Pd 群では 9.10 か月 (範囲 : 6.374~12.255) であり、HR が 0.538 であったことから、Pd 療法へのイサツキシマブ併用は骨髄腫に対する次治療の開始を遅らせ、意味のある期間延長が示された (p 値=0.0003)。

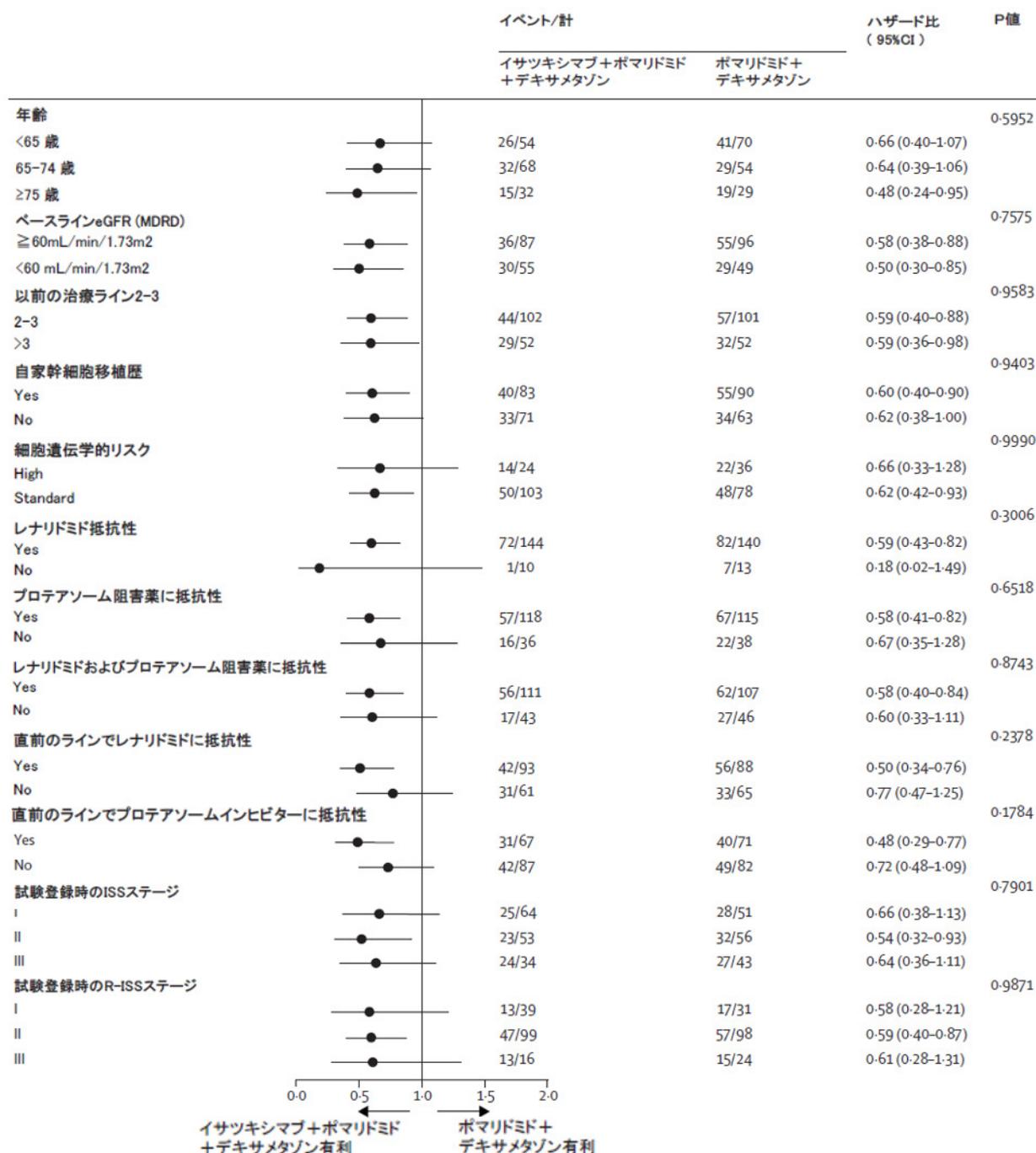


V. 治療に関する項目

PFSのサブグループ解析：

PFSのサブグループ解析は、サブグループの各群が10例以上の場合に実施した。予後不良の特性（細胞遺伝学的高リスク、75歳以上の高齢者、腎機能障害 [60 mL/min/1.73 m²未満]、前治療歴が多い [4ライン以上] 及び前治療に難治性の患者など）を含む事前に規定したサブグループ解析の結果、すべてのサブグループにおいて、ISAPd群でPd群を上回る良好な治療効果（HR=0.479～0.827）が認められ、全体のPFSの解析と一致した。

無増悪生存期間のサブグループ解析

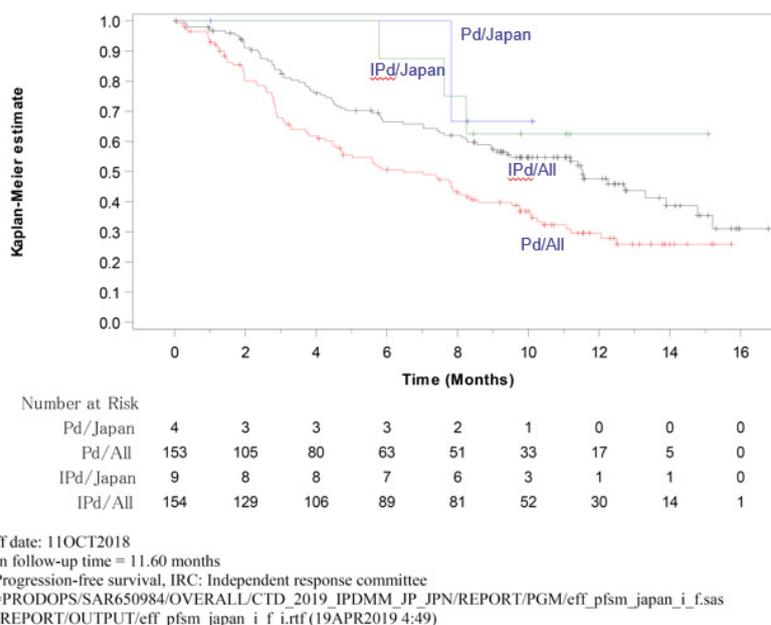


V. 治療に関する項目

日本人集団における有効性：

データカットオフ時に日本人集団で認められた PFS イベントは 4 件 (ISAPd 群：3 件、Pd 群：1 件) と少ないことから評価には限界があった。IRC 評価では、Pd 群に対する ISAPd 群の PFS の HR は 1.221 で、全体集団で得られた結果 (HR：0.602) との一貫性は示されなかった。医師評価 (HR：0.554) では全体集団で得られた結果 (HR：0.578) との一貫性が示された。

PFS の中央値はいずれの投与群も未達であったが、日本人集団の ISAPd 群の Kaplan-Meier 曲線は、全体集団の ISAPd 群と同様、Pd 群を上回っており、PFS の延長を示す傾向がみられた。



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団：全体集団及び日本人集団)

ORR は、IRC 評価で ISAPd 群 66.7% (6/9 例) 及び Pd 群 75.0% (3/4 例) であった。有効性のデータカットオフ時点で日本人集団の死亡は確認されず、OS は評価不能であった。Kaplan-Meier 法による日本人集団の初回奏効までの期間の中央値は、ISAPd 群 1.18 カ月 (95% CI：0.953~推定不能) で Pd 群 2.23 カ月 (95% CI：0.986~5.060) よりも短かった。

<安全性の結果>

安全性解析対象集団 301 例 (ISAPd 群 152 例、Pd 群 149 例) における TEAE 発現状況の概略を下表に示した。

有害事象の概略：発現例数及び発現頻度 (%)

	ISAPd 群 (152 例)		Pd 群 (149 例)	
	全 Grade	≥Grade 3	全 Grade	≥Grade 3
全 TEAE	151 (99.3)	132 (86.8)	146 (98.0)	105 (70.5)
因果関係が否定できない TEAE	138 (90.8)	109 (71.7)	119 (79.9)	71 (47.7)
SAE	94 (61.8)	89 (58.6)	80 (53.7)	70 (47.0)
因果関係が否定できない SAE	54 (35.5)	52 (34.2)	24 (16.1)	23 (15.4)
TEAE による投与中止				
全治験薬	11 (7.2)	11 (7.2)	19 (12.8)	18 (12.1)
本剤	4 (2.6)	4 (2.6)	—	—
ポマリドミド	8 (5.3)	5 (3.3)	0	0

V. 治療に関する項目

G3以上のTEAE、因果関係が否定できないTEAE、因果関係が否定できない重篤なTEAEの発現割合はISAPd群の方が高かった。

ISAPd群で5%以上に認められたG3以上のTEAEは、好中球減少症、肺炎、血小板減少症、発熱性好中球減少症及び疾患進行（発現割合：46.1%～5.3%）で、Pd群では好中球減少症、肺炎、血小板減少症及び疾患進行（32.2%～5.4%）であった。

ISAPd群で10%以上に認められた因果関係が否定できないTEAEは、好中球減少症（42.8%）、注入に伴う反応（36.2%）、疲労（13.2%）、下痢（11.2%）、血小板減少症（11.2%）及び発熱性好中球減少症（10.5%）で、Pd群では好中球減少症（32.2%）、疲労（15.4%）、血小板減少症（11.4%）及び便秘（10.7%）であった。

また、治験薬投与下で認められた血液学的検査値の異常（有害事象の報告に基づかない）は以下の通りである。

治験薬投与下の血液学的検査値異常：発現例数及び発現頻度（%）

検査項目	ISAPd群 (n=152)			Pd群 (n=149)		
	All Grade	Grade 3	Grade 4	All Grade	Grade 3	Grade 4
貧血	151 (99.3)	48 (31.6)	0	145 (98.6)	41 (27.9)	0
好中球減少症	146 (96.1)	37 (24.3)	92 (60.5)	137 (93.2)	57 (38.8)	46 (31.3)
リンパ球減少症	140 (92.1)	64 (42.1)	19 (12.5)	137 (93.2)	52 (35.4)	12 (8.2)
血小板減少症	127 (83.6)	22 (14.5)	25 (16.4)	118 (80.3)	14 (9.5)	22 (15.0)

重篤度のGradeはNCI-CTCAE v4.03に基づく

SAEはISAPd群の61.8%（94/152例）、Pd群の53.7%（80/149例）に認められ、ISAPd群において、3%以上の患者に認められたSAEは、肺炎、発熱性好中球減少症、疾患進行、注入に伴う反応、尿路感染、好中球減少症、急性腎障害及び病的骨折であった（15.1%～3.3%の患者に発現）。一方、Pd群では肺炎（15.4%）、疾患進行（4.7%）及び急性腎障害（4.0%）であった。ISAPd群の発現割合がPd群より5%以上高いSAEは、感染症および寄生虫症（ISAPd群39.5%、Pd群30.9%）、血液／リンパ系障害（11.8%、6.7%）及び傷害、中毒および処置合併症（7.2%、1.3%）に分類されるものであった。2例以上の患者に認められた因果関係が否定できない重篤なTEAEは、ISAPd群では肺炎15例（9.9%）、発熱性好中球減少症10例（6.6%）、注入に伴う反応6例（3.9%）、肺塞栓症、好中球減少症及び血小板減少症各3例（2.0%）の他、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、敗血症、尿路感染、皮膚有棘細胞癌及び発熱各2例（1.3%）であった。Pd群では肺炎8例（5.4%）、発熱性好中球減少症3例（2.0%）、尿路感染、肺塞栓症、尿路感染、気道感染及び好中球減少症2例（1.3%）であった。

投与期間中にISAPd群11例（7.2%）、Pd群13例（8.7%）が死亡し、死因は疾患進行（ISAPd群6例[3.9%]、Pd群5例[3.4%]）、TEAE（ISAPd群3例[2.0%]、Pd群6例[4.0%]）、並びに「その他」の理由（両群共に2例[1.3%]）であった。投与後期間ではISAPd群の34例（22.4%）及びPd群の44例（29.5%）が死亡したが、両群とも投与後期間中のAEによる死亡は認められず、疾患進行による死亡はISAPd群の24例（15.8%）、Pd群では33例（22.1%）であった。

全ての治験薬の投与中止に至ったTEAEのうち2例以上に認められたTEAEは、ISAPd群では死亡2例、Pd群では血小板減少症7例、肺炎3例、好中球減少症及び敗血症性ショック各2例であった。

ISAPd群で本剤の投与中止に至ったTEAE（4例）は、G3以上のIR^{注2)}であった。

ポマリドミドの投与中止に至ったTEAEは、ISAPd群8例に認められ、そのうち2例以上に認められたものはG2の疲労であった。Pd群ではポマリドミドの投与中止に至ったTEAEは認められなかった。また、10%以上に認められた本剤の投与変更に至ったTEAEは、好中球減少症51例（33.6%、全てG3以上）、IR43例（28.3%、G2以下）、肺炎20例（13.2%、G3以上17例）及び上気道感染16例（10.5%、G2以下）であった。

注2) 治験実施計画書において、Grade3以上のIRが発現した場合は投与を中止し再投与を行わないこととした。

V. 治療に関する項目

バイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

ISAPd 群及び Pd 群を比較した場合、ベースラインの心電図が正常で、投与期間中に異常が報告された患者の割合は、ISAPd 群 22.0% (20/91 例) 及び Pd 群 25.5% (26/102 例) で、ベースラインの心電図が異常で、投与期間中に正常が報告された患者の割合は、ISAPd 群 31.7% (13/41 例) 及び Pd 群 22.2% (6/27 例) であった。

投与期間中、ISAPd 群で ADA 陽性患者は認められなかった。

日本人集団における安全性：

日本人集団 13 例 (ISAPd 群 9 例、Pd 群 4 例) における TEAE 発現状況の概略を下表に示す。

日本人集団における有害事象の概略：発現例数及び発現頻度 (%)

	ISAPd 群 (9 例)		Pd 群 (4 例)	
	全 Grade	≥Grade 3	全 Grade	≥Grade 3
全 TEAE	9 (100)	8 (88.9)	4 (100)	4 (100)
因果関係が否定できない TEAE	9 (100)	8 (88.9)	4 (100)	4 (100)
SAE	4 (44.4)	4 (44.4)	0	
因果関係が否定できない SAE	2 (22.2)	2 (22.2)	0	

13 例全例に 1 件以上の TEAE が認められ、G3 以上の TEAE は ISAPd 群では 8 例 (88.9%) に、Pd 群では 4 例全員に認められた。全例因果関係が否定できない TEAE と判断された。

ISAPd 群で 2 例以上に認められた因果関係が否定できない TEAE は、G3 以上の好中球減少症 7 例 (77.8%) 及び肺炎 2 例 (22.2%) の他、IR 4 例 (44.4%)、口内炎、そう痒症及び発熱各 2 例 (22.2%) であった。Pd 群では、G3 以上の好中球減少症 3 例 (75.0%)、便秘 2 例 (50.0%) であった。

治験薬投与下の血液学的検査値の異常 (有害事象の報告に基づかない) を下表に示す。

日本人集団における治験薬投与下の血液学的検査値異常：発現例数及び発現頻度 (%)

検査項目	ISAPd 群 (n=9)			Pd 群 (n=4)		
	All Grade	Grade 3	Grade 4	All Grade	Grade 3	Grade 4
貧血	9 (100)	4 (44.4)	0	4 (100)	1 (25.0)	0
好中球減少症	9 (100)	3 (33.3)	6 (66.7)	4 (100)	3 (75.0)	0
リンパ球減少症	9 (100)	1 (11.1)	4 (44.4)	4 (100)	2 (50.0)	1 (25.0)
血小板減少症	5 (55.6)	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (75.0)	0	0

SAE は ISAPd 群の 4 例 (44.4%、全例 Grade 3 以上) に認められ、内訳は肺炎 2 例の他、骨髓異形成症候群、脱水、腫瘍崩壊症候群、頭蓋内動脈瘤、心房細動、慢性閉塞性肺疾患及び全身健康状態低下が各 1 例であった。肺炎 2 例は治験薬との因果関係があると判断された。Pd 群では SAE は認められなかった。

投与期間中及び初回投与後 60 日以内に死亡は認められなかった。投与後期間 (最終投与の 41 日後) に、ISAPd 群の 1 例が心房細動のため、最終投与の 41 日後に死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。

全ての治験薬の投与中止に至った TEAE は ISAPd 群の 2 例 (22.2%) に認められ、1 例は G3 の全身健康状態低下により、他の 1 例は G4 の骨髓異形成症候群により治験薬の投与を中止したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。いずれかの治験薬の投与中止に至った TEAE は両群とも認められなかった。

V. 治療に関する項目

<薬物動態の結果>

サイクル1のDay 8 (1回目の投与) に比べ、 C_{trough} はサイクル2のDay 1 (5回目の投与) 及びサイクル4のDay 1 (7回目の投与) で、それぞれ2.7倍及び2.6倍増加した。サイクル1のDay 1 (1回目の投与) に比べて、 C_{eoi} はサイクル2のDay 1 (5回目の投与) 及びサイクル4のDay 1 (7回目の投与) で、それぞれ1.9倍及び1.8倍増加した。

④ RRMM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (EFC15246/IKEMA 試験)^{62, 63)}

目的:

主要目的:

ISAKd 療法における PFS の延長効果について、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン (Kd) 療法との比較により検証する。

副次目的:

- 重要な副次評価項目 (ORR、OS、CR 等) による有効性の ISAKd 療法群と Pd 療法群の比較検討
 - その他の副次評価項目 (無増悪期間、奏効期間 等) による有効性の検討
 - ISAKd 療法群及び Pd 療法群の安全性の検討
 - カルフィルゾミブと併用した際の血漿中イサツキシマブの PK プロファイルの検討 等
-

試験デザイン: ランダム化、非盲検、並行群間比較

対象: RRMM 患者

主な選択基準:

1~3 ラインの前治療歴を有し、以下の基準を満たす RRMM 患者

- 以下に示す測定可能病変を1つ以上有している患者
 - SPEP 法による血清 M タンパク ≥ 0.5 g/dL
 - 尿蛋白電気泳動法による尿中 M タンパク ≥ 200 mg/24 時間
 - 腎機能、心機能、肝機能、及び骨髄機能が適切な患者
-

主な除外基準:

- 原発性難治性MM患者 (疾患経過においていずれの治療に対しても最小奏効 [MP] 以上を達成していない患者)
 - カルフィルゾミブの治療歴を有する患者
 - ランダム化前14日以内に抗骨髄腫治療の薬剤投与を受けた患者
 - 遊離軽鎖分析法のみでしか測定できない測定可能病変を有する患者
 - 抗 CD38 抗体に対して難治性を示した患者 (抗 CD38 モノクローナル抗体の前治療歴を有し、抗 CD38 モノクローナル抗体による治療中又は投与終了後 60 日以内に進行あるいは MR 以上が認められなかった患者)
-

試験方法:

試験に組み入れた患者を、IRT を用いて ISAKd (被験薬) 群又は Kd (対照) 群に 3 : 2 の比でランダム割付した。ランダム割付に際し、前治療ライン数 (1 ライン、及び 2 ライン以上)、及び改訂版国際病期分類 (R-ISS : Stage I 又は II、Stage III、及び分類不能) を層別因子とした。

効果判定は、IMWG 基準に基づき、中央検査機関による M 蛋白の評価及び放射線画像の中央機関による判定を用いて IRC が実施した。

本剤 (ISAKd 群のみ):

1 回 10 mg/kg を QW/Q2W (初回サイクルの Day 1、8、15、及び 22 に週 1 回の 4 週間、その後の各サイクルでは Day 1 及び 15 に 2 週に 1 回) で静脈内投与した。本剤及びカルフィルゾミブの両方を投与する日には、カルフィルゾミブの前に本剤を投与した。

V. 治療に関する項目

カルフィルゾミブ (ISAKd 群及び Kd 群) :

20 mg/m² をサイクル 1 の Day 1 及び Day 2、56 mg/m² をサイクル 1 の Day 8、9、15 及び 16 に、その後の各サイクルは 56 mg/m² を Day 1、2、8、9、15、及び 16 に静脈内投与に投与した。

デキサメタゾン (ISAKd 群及び Kd 群) :

20 mg を 28 日サイクルの Day 1、2、8、9、15、16、22、及び 23 に投与した。(ISAKd 群では、デキサメタゾンを経口投与する場合は前投薬の前、静脈内投与する場合は前投薬の後に投与。

前投薬 (ISAKd 群) :

本剤投与前 15～30 分 (60 分を超えない) に以下の順序で前投薬を実施した。本剤は前投薬の投与後速やかに投与した。

- アセトアミノフェン (又はパラセタモール) 650～1000 mg 経口
- ラニチジン 50 mg 静脈内投与 (又は同等物)
- ジフェンヒドラミン 25～50 mg 静脈内投与 (又は同等物)
- デキサメタゾン 20 mg 静脈内投与 (治験治療の一部)

なお、治験実施計画書改訂により、本剤の最初の 4 回の投与で **infusion reaction** が認められなかった患者では、治験責任医師の判断で以後の前投与の中止を考慮しても良いこととされた。

カルフィルゾミブ投与前の水分補給 (ISAKd 群及び Kd 群)

サイクル 1 の Day 1 の 48 時間以上前に、30 mL/kg/day (1 日にコップで約 6～8 杯の水分) を投与時点まで継続することで経口水分補給を行う。投与開始前に患者の遵守状況を評価し、経口水分補給が不十分である場合は投与を延期させる。経口水分補給をサイクル 1 及びサイクル 2 の投与に対して継続し、以降のサイクルでは治験責任医師の判断で継続する。前の治験薬投与後に腫瘍崩壊症候群 (TLS) が発現した場合、治験責任医師の判断に従い、必要に応じてその後の投与に対して水分補給を行う。

サイクル 1 の Day1 及び Day2、及びサイクル 1 以降に治験責任医師の判断で、カルフィルゾミブ投与直前に静注水分補給を行う。静注水分補給は、カルフィルゾミブ投与前に生理食塩水 500 mL 又はその他の適切な静注用補液を 30～60 分間かけて行う。水分補給の目標は、安定した尿量 (例 : 2 L/日以上) を維持することとした。

投与期間 : 疾患進行、許容できない有害事象、患者による同意撤回の希望、又はその他の理由が生じるまで投与を継続した。治験薬の 1 つを早期に中止した場合、その他の治験薬は、疾患進行、許容できない有害事象、又は患者の希望による投与中止まで継続可能とした。

全ての治験薬の投与を中止した場合を「完全な投与中止」、1 つ以上の治験薬の投与を中止し、その他の治験薬のうちの 1 つでも投与を継続している場合を「一部投与中止」と定義した。

観察期間 : 観察期間は治験薬投与開始から治験薬の最終投与後少なくとも 30 日間とした。有害事象のデータは同意文書署名日から治験薬最終投与後 30 日まで収集し、最終投与後 30 日以降の投与後期間は、治験薬と関連のある全ての持続している有害事象、治験薬との因果関係を問わない全ての持続している重篤な有害事象、重篤性を問わない全ての治験薬と関連のある新たな有害事象、及び二次性悪性腫瘍について、回復又は安定するまで報告及び追跡した。

評価項目 :

<有効性>

主要評価項目 :

- IRC 判定による PFS

V. 治療に関する項目

重要な副次評価項目：

- IMWG の基準に基づく ORR
- VGPR 以上の奏効率 (BOR で sCR、CR 又は VGPR を達成した患者の割合)
- MRD 陰性化率 (MRD 陰性の VGPR 以上の奏効率)
- CR 率
- OS

その他の副次評価項目

- 無増悪期間
- 奏効期間
- 最良効果までの期間
- 初回奏効までの期間
- 腎奏効 等

<安全性>

- TEAE、臨床検査パラメータ、身体所見、バイタルサイン
- ADA

<薬物動態>

血漿中薬物 (イサツキシマブ及びカルフィルゾミブ) 濃度及び PK パラメータ (母集団解析)

統計解析:

解析対象集団

- 有効性解析対象集団：文書による同意が得られ、ランダム割付された全ての患者 (ITT 集団)
- 安全性解析対象集団：ITT 集団のうち治験薬を実際に 1 回以上投与又は一部を投与された患者 (ランダム割付された治験薬に関わらず、実際に投与された治験薬に基づく)

有効性：

主要評価項目である PFS の主解析は、ICR 評価に基づく PFS の ISAKd 群と Kd 群間での比較とし、層別因子で層別化した片側有意水準 0.025 の log-rank 検定を用いて実施した。

最終データカットオフ日は 159 件のイベント観測時とし、65%である 103 件の PFS イベントが観測された時点で中間解析を行った。103 件の PFS イベントで有効性に対する試験を中止するための名義の片側有意水準は 0.005 であった。PFS について、層別因子で層別化した Cox 比例ハザードモデルにより、ハザード比 (HR) とその 95% CI の推定値を算出し、Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定した。PFS について、事前に規定したサブグループ (高リスク細胞遺伝学的状態、前治療ライン数、登録時 ISS 別 等) でも評価した。

重要な副次評価項目 (ORR、GPR 以上の達成率、CR 率及び MRD 陰性化率) について投与群別に記述統計量を用いて要約し、95% CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。これらの評価項目について層別因子によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて投与群間で比較した。OS は中間解析の時点では記述統計量を用いて要約し、PFS の主解析から約 3 年後の OS 最終解析カットオフ日にのみ解析し、検定を行うこととした。

安全性：

安全性解析対象集団を対象に、主に治験薬の初回投与から最終投与後 30 日間で定義される TEAE 期間について記述的に実施した。

TEAE、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、及びその他の SAE の発現割合、並びに標準的な血液学的検査及び血液生化学的検査パラメータを評価した。

V. 治療に関する項目

試験成績：

<対象集団>

全体集団：

日本人患者 19 例を含む計 302 例の RRMM 患者を、ISAKd 群 (179 例) あるいは Kd 群 (123 例) にランダム割付し (ITT 集団)、このうち 3 例 (ISAKd 群 2 例及び Kd 群 1 例) は治験薬の投与を受けなかったため、安全性解析対象集団から除外した。

中間解析のデータカットオフ時点で、計 131 例 (ISAKd 群 93 例 [52.0%]、Kd 群 38 例 [30.9%]) が治験薬の投与継続中で、全ての治験薬の投与中止は両群とも各 84 例 (ISAKd 群 46.9%、Kd 群 68.3%) で、主な中止理由は疾患の進行 (ISAKd 群 52 例 [29.1%]、Kd 群 49 例 [39.8%]) 及び TEAE (ISAKd 群 15 例 [8.4%]、Kd 群 17 例 [13.8%]) であった。一部投与中止例 (ISAKd 群 34 例 [19.2%] 及び Kd 群 5 例 [4.1%]) の中止理由はいずれも TEAE によるもので、ISAKd 群では本剤の投与中止 1 例 (0.6%)、カルフィルゾミブの投与中止 26 例 (14.7%) 及びデキサメタゾンの投与中止が 11 例 (6.2%) であった。Kd 群ではカルフィルゾミブの投与中止 1 例 (0.8%) 及びデキサメタゾンの投与中止が 4 例 (3.3%) であった。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間でおおむね類似していた。

年齢の中央値 (範囲) は 64 (33~90) 歳、R-ISS Stage I、II、及び III はそれぞれ 25.8%、59.6%、及び 7.9% であった。前治療ライン数は、1 ラインが 44.4%、2 ラインが 33.1%、3 ライン以上が 22.5% であった。また、患者の 24.2% は高リスクの細胞遺伝学的異常を有していた。

日本人集団：

日本人集団では、19 例 (ISAKd 群 7 例、Kd 群 12 例) がランダム割付され、投与を受けた。

本中間解析のデータカットオフ日時点で、12 例 (ISAKd 群 5 例 [71.4%]、Kd 群 7 例 [58.3%]) が治験薬の投与を継続していた。全ての治験薬の投与を中止した患者数は 7 例 (ISAKd 群 2 例 [28.6%]、Kd 群 5 例 [41.7%]) で、投与中止の理由は疾患進行 (ISAKd 群 1 例 [14.3%]、Kd 群 5 例 [41.7%]) 及び「その他」 (ISAKd 群 1 例：未確の進行) であった。一部投与中止例は、有害事象によりカルフィルゾミブの投与を中止した ISAKd 群の 1 例 (14.3%) のみであった。

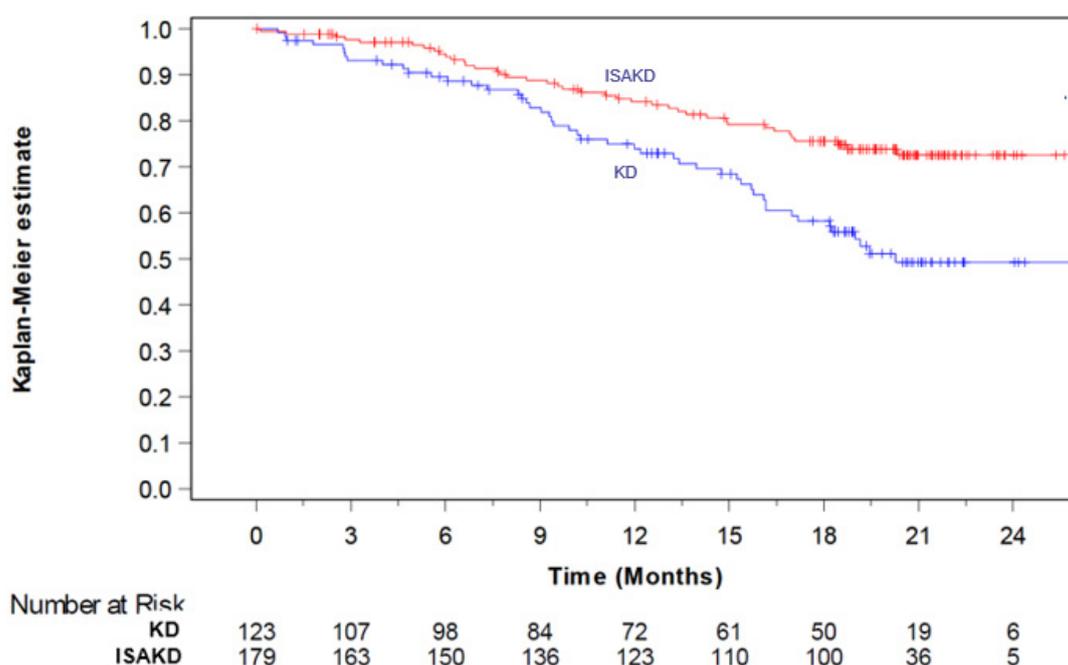
ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は両投与群間でおおむね類似していた。年齢の中央値は 64.0 歳 (範囲：33~83 歳)、試験登録時の ISS は、Stage I が 52.6%、Stage II が 31.6%、Stage III が 15.8% であった。前治療ライン数の中央値は 2.0 (範囲：1~3) で、1 ラインが 42.1%、2 ラインが 26.3%、3 ラインが 31.6% であった。骨髄腫に対する主な前治療薬 (薬剤別) は、副腎皮質ホルモンが 19 例 (100%)、IMiD が 18 例 (94.7%)、PI が 17 例 (89.5%) 及びアルキル化剤が 14 例 (73.7%) であった。

<有効性の結果>

主要評価項目：

中間解析のデータカットオフ時点で、ITT 集団 302 例 (ISAKd 群 179 例、Kd 群 123 例) において、PFS イベントは ISAKd 群 48 例 (26.8%) 及び Kd 群 55 例 (44.7%) に認められた。IRC 判定による PFS の中央値 (follow-up 期間中央値：20.73 ヶ月) は ISAKd 群では到達せず、Kd 群で 19.2 ヶ月 (95% CI：15.770~推定不能) で、ISAKd 群で統計学的に有意な延長が示された (HR：0.53、99%信頼区間：0.32~0.89、 $p=0.0013$ [層別 log-rank 検定])。

V. 治療に関する項目



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

副次評価項目：

各副次評価項目の結果の概要を下表に示した。

<重要な副次評価項目>

IRC 評価に基づく ORR は、ISAKd 群 86.6% (155 例)、Kd 群 82.9% (102 例) で、統計学的な有意差は認められなかった (P 値=0.1930) ことから、その後の評価項目については検定しなかった。

VGPR 以上の奏効率は、ISAKd 群 72.6% (130 例)、Kd 群 56.1% (69 例) であった。

MRD 陰性化率は、ISAKd 群 29.6% (53 例)、Kd 群 13.0% (16 例) であった。

CR 率は、ISAKd 群 39.7% (71 例)、Kd 群 27.6% (34 例) であった。イサツキシマブは血清蛋白電気泳動 (SPEP) 及び免疫固定電気泳動 (IFE) 法の検査で擬陽性を引き起こすことがあるため、実質分析による探索的解析では、ISAKd 群の CR 率について 6.1% の過小評価が示唆された。

OS は PFS の主解析の 3 年後に解析される予定である。中間解析のデータカットオフ日において、OS の中央値は両投与群で未達であり、死亡率は ISAKd 群で 17.3% (31 例)、Kd 群で 20.3% (25 例) であった。

<その他の副次評価項目>

奏効期間の中央値は両投与群で未達であり、疾患進行又は死亡した患者の割合は、ISAKd 群 (21.3%) の方が Kd 群 (42.2%) より低かった。

IRC 判定による無増悪期間の中央値は ISAKd 群で未到達、Kd 群で 20.27 か月 (95% CI : 16.986~推定不能]) で、無増悪期間の HR は 0.495 (95% CI : 0.324~0.757) で PFS の主解析と一貫していた。

初回奏効までの期間の中央値は ISAKd 群 1.08 カ月 (95% CI : 1.051~1.117)、Kd 群 1.12 カ月 (95% CI : 1.051~1.183) で同程度であった。

最良奏効までの期間の中央値は ISAKd 群 4.60 カ月 (95% CI : 3.811~5.257) と Kd 群 3.78 カ月 (95% CI : 2.858~4.172) で同程度であった。

ベースライン時に腎機能障害を有する患者について、eGFR が 50 mL/min/1.73 m² 未満の患者 (ISAKd 群 25 例、Kd 群 13 例) では、腎機能の完全奏効を示した患者は ISAKd 群 (52.0%) の方が Kd 群 (30.8%) よりも多く、持続的な腎機能の完全奏効も ISAKd 群 (32.0%) の方が Kd 群 (7.7%) より多かった。

V. 治療に関する項目

有効性の結果 (ITT 集団)

評価項目	ISAKd 群 (179 例)	Kd 群 (123 例)
PFS : 中央値 (95%CI)	NC	19.15 (15.770 - NC)
p 値 ^{注1)} (vs Kd)	0.0007	—
HR (95%CI)	0.531 (0.318 - 0.889)	—
ORR : 中央値 (95%CI)	86.6% (0.8071 - 0.9122)	82.9% (0.7509 - 0.8911)
p 値 ^{注2)}	0.1930	—
レスポンス	155 例	102 例
sCR	0	0
CR	71 例 (39.7%)	34 例 (27.6%)
VGPR	59 例 (33.0%)	35 例 (28.5%)
PR	25 例 (14.0%)	33 例 (26.8%)
VGPR 以上の奏効率 (95%CI)	72.6% (0.6547 - 0.7901)	56.1% (0.4687 - 0.6503)
MRD 陰性化率 (95%CI)	29.6% (0.2303 - 0.3688)	13.0% (0.0762 - 0.2026)
CR 率 (95%CI)	39.7% (0.3244 - 0.4723)	27.6% (0.1996 - 0.3643)
奏効期間 : 中央値 (95%CI)	NC	NC (14.752 - NC)
初回奏効までの期間 : *中央値 (95%CI)	1.08 (1.051 - 1.117)	1.12 (1.051 - 1.183)
最良奏効までの期間 : *中央値 (95%CI)	4.60 (3.811 - 5.257)	3.78 (2.858 - 4.172)
無増悪期間 : *中央値 (95%CI)	NC	20.27 (16.986 - NC)

NC : 未達 / 推定不能、sCR : 厳格な完全奏効、CR : 完全奏効、VGPR : 最良部分奏効、PR : 部分奏効

注 1) 有意水準 0.025 (片側) の log-rank 検定、注 2) 片側層別 CMH 検定

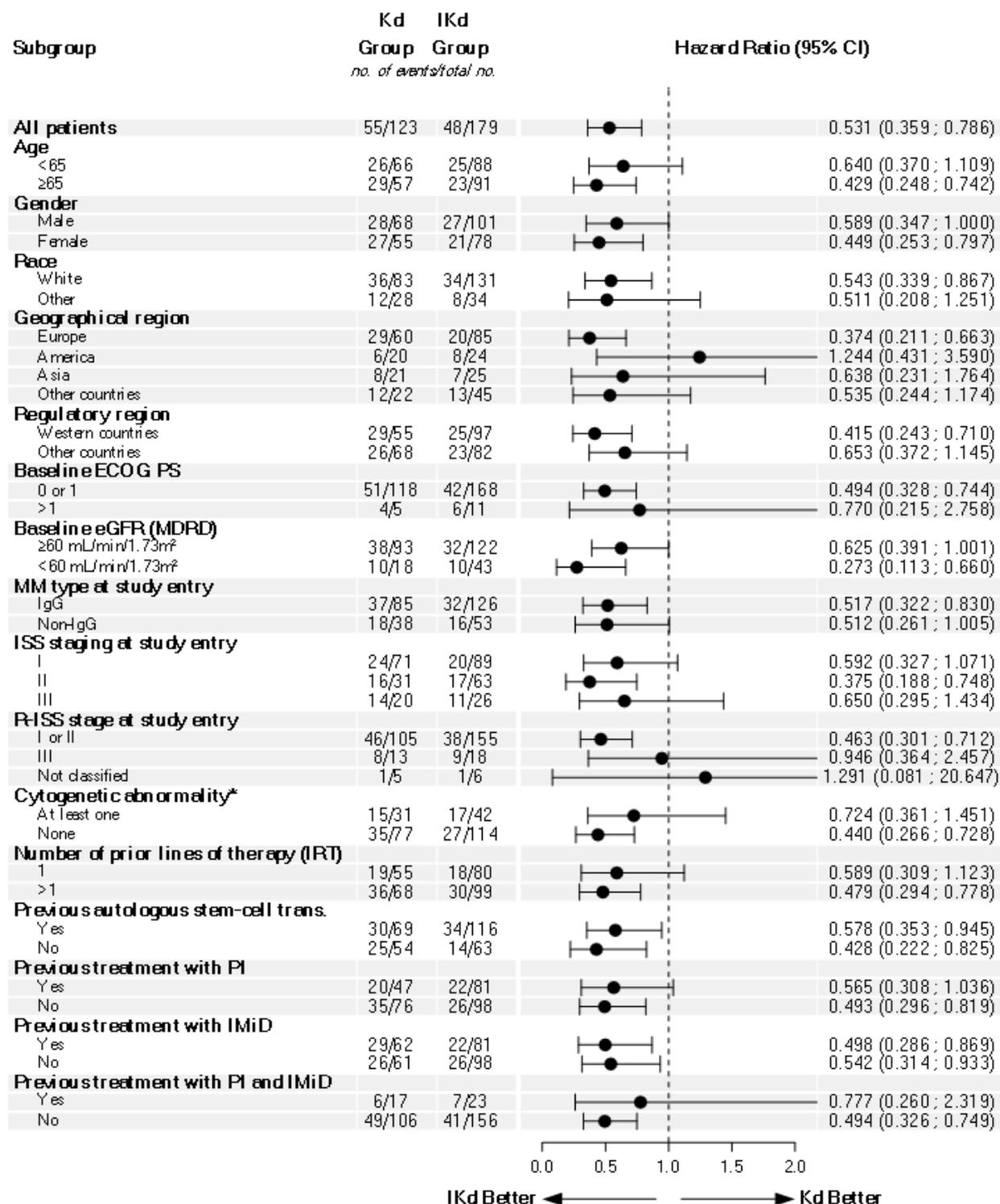
V. 治療に関する項目

PFSのサブグループ解析：

PFSのサブグループ解析は、サブグループの各投与群が10例以上の場合に実施した。

予後不良の特性（高齢者、腎機能障害、進行した病期 [ISS Stage III]、高リスク細胞遺伝学的異常）を含む事前に規定したサブグループを対象としたサブグループ解析の結果（図2）、以下のように、ほぼ全てのサブグループにおいてISAKd群でKd群を上回る良好な治療効果が示され、全体集団でのPFSの解析結果と一致していた。

PFSのサブグループ解析



V. 治療に関する項目

日本人集団における有効性：

日本人集団 19 例（ISAKd 群 7 例、Kd 群 12 例）において、データカットオフ時（follow-up 期間の中央値 22.11 ヶ月）の IRC 判定による PFS イベントは、ISAKd 群 1 例（14.3%）及び Kd 群 4 例（33.3%）に認められ、PFS の中央値は両投与群で共に未到達であった。

日本人集団での ISAKd 群に対する Kd 群の PFS の非層別 HR は 0.445 で、これは Kd 群と比べて ISAKd 群で疾患進行のリスクが 55.5%低減されたことを意味する。日本人集団での PFS の結果は、全体集団で得られた結果（層別 HR=0.531）と一貫していた。

ORR は、IRC 評価で ISAKd 群 85.7%（6/7 例）及び Kd 群 91.7%（11/12 例）で、全体集団の結果と同様であった。

VGPR 以上の達成率は Kd 群（58.3%：7/11 例）と比べて ISAKd 群（85.7%：6/7 例）で数値的に高く、全体集団の結果と一貫していた。また、CR 率（ISAKd 群 85.7%、Kd 群 25.0%）、MRD 陰性化率（ISAKd 群 57.1%、Kd 群 8.3%）及び MRD 陰性の CR 率（ISAKd 群 57.1%、Kd 群 0%）も Kd 群と比べて ISAKd 群で数値的に高く、全体集団の結果と一貫していた。BOR として ISAKd 群ではレスポナー6 例全員が CR であったのに対し、Kd 群ではレスポナー11 例のうち CR が 3 例であった。

奏効期間の中央値は、いずれの投与群も未到達であった。奏効を達成した患者のうち疾患進行又は死亡した患者の割合は、全体集団の結果と同様に ISAKd 群（0%）の方が Kd 群（36.4%）よりも低かった。

無増悪期間の中央値は、両投与群で共に未到達であった。

初回奏効までの期間の中央値は、ISAKd 群で 1.05 か月（95% CI：0.953～1.938）、Kd 群で 1.95 か月（95% CI：1.051～4.107）であった。また、最良奏効までの期間の中央値は、ISAKd 群で 2.96 か月（95% CI：1.873～8.838）、Kd 群で 6.95 か月（95% CI：1.971～16.131）であった。

Follow-up 期間の中央値 22.11 ヶ月の今回カットオフ時では、日本人集団の両投与群ともに死亡は認められなかった。

<安全性の結果>

安全性解析対象集団 299 例（ISAKd 群 177 例、Kd 群 122 例）における TEAE 発現状況の概略を下表に示した。

有害事象の概略：発現例数及び発現頻度（%）

	ISAKd 群（177 例）		Kd 群（122 例）	
	全 Grade	≥Grade 3	全 Grade	≥Grade 3
全 TEAE	172 (97.2)	136 (76.8)	117 (95.9)	82 (67.2)
因果関係が否定できない TEAE	153 (86.4)	87 (49.2)	98 (80.3)	58 (47.5)
重篤な有害事象 (SAE)	105 (59.3)	94 (53.1)	70 (57.4)	58 (47.5)
因果関係が否定できない SAE	44 (24.9)	37 (20.9)	31 (25.4)	27 (22.1)
TEAE による投与中止				
全治験薬	15 (8.5)	11 (6.2)	17 (13.9)	10 (8.2)
本剤	1 (0.6)	0	—	—
カルフィルゾミブ	26 (14.7)	13 (7.3)	1 (0.8)	0
デキサメタゾン	11 (6.2)	6 (3.4)	4 (3.3)	2 (1.6)

治験薬への露期間の中央値は ISAKd 群の方が Kd 群よりも長く（ISAKd 群 80.0 週間、Kd 群で 61.4 週間）、中間解析のカットオフ日時点において ISAKd 群で合計 2813 サイクル、Kd 群では御合計 1663 サイクルの投与を受けた。

ISAKd 群 177 例において 5%以上に認められた Grade 3 以上の TEAE は、高血圧 36 例（20.3%）、肺炎 29 例（16.4%）、不眠症及び呼吸困難各 9 例（5.1%）であった。Kd 群では高血圧 24 例（19.7%）、肺炎 15 例（12.3%）、血小板減少症例（8.2%）であった。

V. 治療に関する項目

ISAKd 群で 5%以上に認められた因果関係が否定できない TEAE (副作用) は、注入に伴う反応 79 例 (44.6%)、高血圧 42 例 (23.7%)、疲労 38 例 (21.5%)、不眠症 36 例 (20.3%)、呼吸困難 33 例 (18.6%)、下痢 24 例 (13.6%)、上気道感染 20 例 (11.3%)、無力症 16 例 (9.0%)、肺炎及び筋痙縮 14 例 (7.9%)、末梢性浮腫 13 例 (7.3%)、気管支炎 15 例 (8.5%)、末梢性感覚ニューロパチー 12 例 (6.8%)、悪心及び嘔吐 10 例 (5.6%)、好中球減少及び消化不良各 9 例 (5.1%) で、Kd 群では、高血圧例 34 例 (27.9%)、不眠症例 24 例 (19.7%)、呼吸困難 21 例 (17.2%)、下痢例 18 例 (14.8%)、疲労 17 例 (13.9%)、無力症 14 例 (11.5%)、末梢性浮腫及び悪心各 13 例 (10.7%)、肺炎及び筋痙縮各 11 例 (9.0%)、上気道感染、血小板減少症及び頭痛が各 10 例 (8.2%)、発熱 9 例 (7.4%)、末梢性感覚ニューロパチー 8 例 (6.6%)、嘔吐及び白内障 各 7 例 (5.7%) であった。

SAE は ISAKd 群 177 例中 105 例 (59.3%) に、Kd 群では 122 例中 70 例 (57.4%) に認められ、ISAKd 群で最も発現率の高かった SAE は肺炎 32 例 (18.1%) で、その他発現率 4%以上の SAE は下気道感染 7 例 (4.0%) であった。Kd 群では肺炎 14 例 (11.5%) の他、下気道感染及びインフルエンザ各 5 例 (4.1%) であった。最も多く報告された治験薬と因果関係が否定できない SAE は両群とも肺炎 (ISAKd 群 10 例 : 5.6%、Kd 群 7 例 : 5.7%) で、その他に発現頻度 1%以上のものは、ISAKd 群では注入に伴う反応 3 例 (1.7%)、下気道感染、ウイルス性肺炎、肺敗血症、ウイルス性上気道感染、高血糖、心不全及び呼吸困難各 2 例 (1.1%) であった。Kd 群間では下気道感染、心不全、深部静脈血栓症、急性腎障害各 2 例 (1.6%) であった。

投与期間中に ISAKd 群 6 例 (3.4%)、Kd 群 4 例 (3.3%) が死亡し、死因は TEAE (ISAKd 群 5 例 [2.8%]、Kd 群 2 例 [1.6%])、疾患進行 (ISAKd 群 1 例 [0.6%]、Kd 群 1 例 [0.8%])、並びに「その他」の理由 (Kd 群 1 例 [0.8%]) であった。投与後期間では、ISAKd 群の 24 例 (13.6%) 及び Kd 群の 21 例 (17.2%) が死亡したが、主な死因は両群とも疾患進行 (ISAKd 群 17 例 [9.6%]、Kd 群 18 例 [14.8%]) で、ISAKd 群 1 例は TEAE により、9 例 (ISAKd 群 6 例 [3.4%]、Kd 群 3 例 [2.5%]) は、「その他」の理由 (因果関係のない AE 又は原因不明の死亡) により死亡した。

ISAKd 群 6 例で報告された死亡に至った TEAE (肺炎 2 例、心不全、急性腎障害を伴う心不全、異型肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例) のうち、異型肺炎とニューモシスチス・イロベチイ肺炎は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

全ての治験薬の投与中止に至った TEAE のうち 2 例以上に認められた TEAE は、ISAKd 群では肺炎 3 例 (いずれも Grade 3 以上)、Kd 群では肺炎 4 例 (3 例は Grade 3 以上) 及び高血圧 2 例であった。心臓障害に分類される TEAE で投与を中止したのは ISAKd 群の 1 例 (心不全) 及び Kd 群の 3 例 (急性心筋梗塞、心房細動及び洞性徐脈各 1 例) であった。

ISAKd 群で本剤の投与中止に至った TEAE は、注入に伴う反応 1 例であった。カルフィルゾミブの投与中止に至った TEAE は、ISAKd 群 26 例 (14.7%) に認められ、主に心臓障害に分類される TEAE であった (心不全 5 例、うっ血性心不全及び上室性頻脈各 2 例、急性心筋梗塞、心房細動、冠動脈閉塞及び冠動脈狭窄各 1 例)。Kd 群では溶血 1 例 (0.8%) であった。デキサメタゾンの投与中止に至った TEAE は、ISAKd 群の 11 例 (6.2%) 及び Kd 群の 4 例 (3.3%) で報告され、2 例以上に認められたのは ISAKd 群の高血圧 2 例であった。

臨床検査値において、Grade 3 の好中球減少症の発現割合は、Kd 群 (6.6%) と比較して ISAKd 群 (17.5%) で高く、Grade 4 の発現割合は両投与群間で同程度であった (ISAKd 群 1.7%、Kd 群 0.8%)。Grade 3~4 の血小板減少症の発現割合は、ISAKd 群と Kd 群間で同程度であった (Grade 3 : ISAKd 群 18.6%、Kd 群 15.6%、Grade 4 : 11.3%、8.2%)。また、ベースラインで異常が認められなかった患者における Grade 3~4 の血小板減少症の発現割合も、ISAKd 群と Kd 群間で同程度であった (Grade 3 : ISAKd 群 7.2%、Kd 群 6.6%、Grade 4 : 2.7%、2.2%)。

代謝及び電解質に関する血液生化学検査の結果は、ISAKd 群と Kd 群間でおおむね同程度であった。

V. 治療に関する項目

バイタルサインについて、投与前の収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の平均値及び標準偏差は、治療期間を通して ISAKd 群と Kd 群で同程度であった。心電図所見に ISAKd 群と Kd 群間で偏りは見られず、心電図異常の発現割合も同程度であった。

投与期間中、ISAKd 群でイサツキシマブ ADA 陽性は認められなかった。

日本人集団における安全性：

日本人集団 19 例（ISAKd 群 7 例、Kd 群 12 例）における TEAE 発現状況の概略を下表に示す。

日本人集団における有害事象の概略：発現例数及び発現頻度（%）

	ISAKd 群（7 例）		Kd 群（12 例）	
	全 Grade	≥Grade 3	全 Grade	≥Grade 3
全 TEAE	7 (100)	6 (85.7)	12 (100)	5 (41.7)
因果関係が否定できない TEAE	7 (100)	4 (57.1)	12 (100)	4 (33.3)
SAE	3 (42.9)	—	4 (33.3)	—
因果関係が否定できない SAE	2 (28.6)	—	0	

日本人集団において、全般的な治験薬の曝露状況は ISAKd 群及び Kd 群で同程度であった（開始したサイクル数の中央値：ISAKd 群 21.0 サイクル及び Kd 群 20.0 サイクル、曝露期間の中央：ISAKd 群 85.1 週間及び Kd 群 81.0 週間）。

19 例全例に 1 件以上の TEAE が認められ、全例が因果関係が否定できない TEAE と判断された。

2 例以上の患者に発現した Grade 3 以上の TEAE は、ISAKd 群では肺炎及び高血圧各 2 例で、Kd 群では肺炎及び不眠症各 2 例（16.7%）であった。

ISAKd 群で 2 例以上に認められた因果関係が否定できない TEAE は、高血圧及び注入に伴う反応各 4 例（57.1%）の他、肺炎、便秘、倦怠感、不眠症及び筋痙縮各 2 例（28.6%）であった。Kd 群では不眠症及び発熱各 4 例（33.3%）、筋痙縮 3 例（25.0%）の他、高血圧、肺炎、便秘、倦怠感、心不全、白内障及び筋力低下各 2 例（16.7%）であった。このうち Grade 3 以上の因果関係が否定できない TEAE は、ISAKd 群では高血圧及び肺炎各 2 例（28.6%）で、Kd 群では不眠症 2 例（16.7%）及び高血圧の 1 例（8.3%）であった。

ISAKd 群で認められた SAE の内訳は、肺炎 2 例（いずれも Grade 3 以上）、嘔吐及び Grade 3 以上の発熱各 1 例で、Kd 群では肺炎 2 例、Grade 3 以上の肺大細胞癌、感覚鈍麻、下痢、四肢痛、倦怠感及び握力低下各 1 例であった。

日本人集団では治験期間に関わらず死亡は認められなかった。

日本人集団において全ての治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。ISAKd 群で本剤の減量に至った TEAE は、インフルエンザ 2 例（28.6%）、気管支炎、带状疱疹、上咽頭炎、肺炎、上気道感染、低ナトリウム血症、動悸、上気道の炎症及び嘔吐各 1 例（14.3%）であった。また ISAKd 群の 1 例に認められた本剤投与の中断に至った TEAE は、注入部位血管外漏出及び注入に伴う反応であった。

<薬物動態の結果>

投与前の最低血漿中濃度（C_{trough}）は、週 1 回の投与期間中に約 4 倍に増加し、その後の 2 週ごとの投与で定常状態に達した。

V. 治療に関する項目

⑤ 未治療の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (EFC12522/ IMROZ 試験) ^{67, 68)}

目的

主要目的：

ISABLD*療法における有効性について、PFS の延長効果により BLd 療法との比較により検証する。

※IsaVRd と同義

副次目的：

- 重要な副次評価項目 (ORR、OS、CR 等) による有効性の ISABLD 群と BLd 群の比較検討
- その他の副次評価項目 (無増悪期間、奏効期間 等) による有効性の検討
- ISABLD 療法群及び BLd 療法群の安全性の検討
- BLd と併用した際の血漿中イサツキシマブの PK プロファイルの検討 等

試験デザイン： ランダム化、非盲検、2 群、並行群間比較

対象： ASCT が適応とならない未治療の MM 患者

主な選択基準：

- IMWG 基準による未治療の MM 患者で、測定可能な病変を有している患者
- 65 歳以上 (一般に ASCT 非適応)、又は 65 歳未満だが ASCT 併用大量化学療法の忍容性に悪影響を及ぼす可能性の高い重大な合併症を有し、大量化学療法不適応の患者

主な除外基準：

- 18 歳未満又は 80 歳を超える患者
- Grade 2 以上又は疼痛を伴う Grade 1 の末梢性ニューロパチーの患者
- アミロイドーシス、重症度不明の単クローン性免疫グロブリン血症、くすぶり型多発性骨髄腫 (関連臓器障害 [末端臓器障害] の認められない多発性骨髄腫) の患者
- ワルデンストローム病、又は溶解性骨病変を伴うクローン性形質細胞浸潤が認められない場合は、IgM M 蛋白を伴う状態の患者
- 多発性骨髄腫の全身治療、又は SCT を受けた若しくは受けている患者、ただし緊急時のコルチコステロイドの短期使用 (デキサメタゾン 40 mg/日相当を 4 日間) でランダム化前 14 日以内に完了する場合を除く
- 形質細胞白血病を併発している患者
- 治験薬投与開始前 14 日以内に major procedure (血漿分離交換、大手術 [椎体形成術は major procedure とみなさない]、放射線療法 [緩和目的の場合を除く]) を受けた患者
- ECOG PS>2 の患者
- Hb≤8g / dL の患者

試験方法：

適格性を確認した患者を、IRT を用いて本剤に BLd 療法を上乗せした ISABLD 群又は BLd (対照) 群のいずれかに 3 : 2 の比でランダム割付した。ランダム割付に際し、年齢、国及び R-ISS (Stage I /II、III、及び分類不能) を層別因子とした。

治験薬の投与期間は、寛解導入期間と継続投与期間で構成され、治験薬との因果関係が否定できない AE が認められた場合には、減量、休薬、投与延期又は投与中止することとした。

<寛解導入期間：BLd 併用>

1 サイクルを 6 週間 (42 日間) とし、計 4 サイクル (24 週間) の投与を受けた。PD、許容できない AE、患者の意思による投与中止又は寛解導入期間が完了した場合 (いずれか早い方)、寛解導入療法を中止した。

本剤 (ISABLD 群のみ)： 1 回 10 mg/kg を QW/Q2W (初回サイクルの Day 1、8、15、22 及び 29 に 1 回、その後のサイクル 2~4 では Day 1、15 及び 29 日に 1 回) で静脈内投与した。

ボルテゾミブ： 1.3 mg/m² を各サイクルの Day 1、4、8、11、22、25、29 及び 32 に皮下投与した。

レナリドミド： 1 日 1 回 25 mg (CrCl が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者は 10 mg/day) を各サイクルの Day 1~14 及び Day 22~35 に経口投与した。

V. 治療に関する項目

デキサメタゾン：1日1回20 mgをDay 1、2、4、5、8、9、11、12、15、22、23、25、26、29、30、32及び33に、75歳以上の患者にはDay 1、4、8、11、15、22、25、29及び32に経口投与した。ISABLd群の患者では、本剤投与日に静脈内投与した。

<継続投与期間：Ld 併用>

寛解導入期間のサイクル4の投与完了後に継続投与期間に移行した。1サイクルの期間は4週間（28日間）とし、PD、許容できないAE又は患者の意思による投与中止まで投与を継続することができた。

本剤（ISABLd群のみ）：1回10 mg/kgをQ2W（各サイクルのDay 1及び15）に静脈内投与した。

寛解導入期間開始から起算してサイクル18以降に、本治験を継続している場合はQ4W（各サイクルのDay 1）投与に切り替えた。

レナリドミド：1日1回25 mg（CrClが30 mL/min以上60 mL/min未満の患者は10 mg/day）

を、AEに基づく用量変更の推奨事項に従って、各サイクルのDay 1～21に経口投与した。

再増量の基準を満たした場合を除き、継続投与期間の投与量は寛解導入期間中のレナリドミドの最終投与量（又は安全性上の理由からそれ以下）を用いた。

デキサメタゾン：1日1回20 mgをAEに基づく用量変更の推奨事項に従って、Day 1、8、15及び22に経口投与した。ISABLd群の患者では、本剤投与日に投与した。

<クロスオーバー>

対照（BLd）群に割付された患者は、継続投与期間中にPDが認められた場合のみ、ISALd投与へクロスオーバーすることができた。クロスオーバー前6ヵ月以内に発現した副作用、同意撤回又はPD以外のその他の理由で、レナリドミドとデキサメタゾンの投与を中止した患者は、クロスオーバーに適さないとした。

1サイクルの期間は4週間（28日間）とし、本剤、Ldの投与はPD、許容できないAE又は患者の意思による投与中止まで継続できることとした。

本剤：1回10 mg/kgを各サイクルのDay 1、8、15及び22に静脈内投与し、その後は各サイクルのDay 1及び15に静脈内投与した。

レナリドミド：1日1回25 mg（CrClが30 mL/min以上60 mL/min未満の患者は10 mg/day）

を、各サイクルのDay 1～21に経口投与した。

デキサメタゾン：1日1回20 mgを各サイクルのDay 1、8、15及び22に経口投与した。本剤投与日には、本剤投与前15～30分（60分を超えない）に静脈内投与した。クロスオーバー前6ヵ月以内に治験責任医師の判断で安全性以外の理由によりデキサメタゾンを中止した場合は、投与を再開した。

投与期間：

1サイクル42日間で計4回投与する24週間（4サイクル）の寛解導入期間と、その後1サイクル28日間の継続投与期間で構成され、PD、許容できないAE又は患者の意思による投与中止まで投与を継続した。

観察期間：

投与前期間（患者による同意文書に署名した日から初回投与開始まで）、投与期間（投与期間及びクロスオーバー期間）及び投与後期間（投与期間の終了日翌日から治験実施計画書で規定された試験終了まで）から構成された。

評価項目：

<有効性>

主要評価項目：

- IRC判定によるPFS：PDが最初に確認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

重要な副次評価項目：

- IMWGの基準に基づくCR率

V. 治療に関する項目

- MRD 陰性 CR 率：初回投与後のいずれかの時点で sCR 又は CR を達成し、かつ NGS による評価で MRD が陰性（閾値 10^{-5} ）であった患者の割合

- IMWG の基準に基づく VGPR 以上の達成率
- OS

その他の副次評価項目

- IMWG 基準に基づく ORR
- IMWG 基準に基づく無増悪期間（TTP）
- MRD 状態別の PFS
- DOR
- TT1R
- TTBR 等

<安全性>

- TEAE、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、身体所見、ECG、ECOG PS

<薬物動態>

血漿中薬物濃度及び PK パラメータ（母集団解析）

<免疫原性>

- ADA

統計解析:

解析対象集団

- ITT 集団：ランダム割付された全ての患者（有効性の主解析対象集団）
- 安全性解析対象集団：文書による同意が得られ、治験薬を少なくとも 1 回又は投与量の一部が投与された全ての患者（実際に投与を受けた治験薬群による）
- ADA 解析対象集団：安全性解析対象集団で本剤が投与された患者のうち、ADA の観察期間中に 1 回以上の ADA 評価が行われ、報告可能な結果を有する患者

有効性:

主要評価項目の主解析は、層別因子（年齢及び R-ISS）で層別した log-rank 検定により、ISABLd 群と BLd 群間で比較した。有意水準は、全体での片側第一種過誤率を 2.5% に制御するため、O'Brien-Fleming の α 消費関数を用いて決定された。PFS の補足的推定として、層別 log-rank 検定と同じ層別因子で層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した HR 及び両側 98.5% CI を算出し、Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

重要な副次評価項目（CR 率、MRD 陰性 CR 率及び VGPR 以上の達成率）について、Clopper-Pearson 法を用いて 95% CI を算出した。これらの評価項目について層別因子（年齢及び R-ISS）によって層別化した CMH 検定を用いて両群間で比較した。OS 解析は、PFS の各中間解析及び最終解析、並びに OS の最終解析である約 202 件の死亡が発現した時点で、最大 5 回実施することとし、両投与群の比較は、層別因子（年齢及び R-ISS）により層別化した log-rank 検定を用い、 α の片側水準で実施した。

多重性について、第一種過誤率を制御するために閉手順を用いて重要な副次有効性評価項目の仮説検定を実施した。PFS が有意水準に達した場合のみ、階層手順に従って重要な副次評価項目の検定を行い、先に検定した評価項目の帰無仮説が棄却された場合、その後の検定を継続することとした。階層手順は、CR 率、MRD 陰性 CR 率、VGPR 以上の達成率、OS の順序で実施した。

安全性:

安全性解析対象集団を対象に、TEAE 発現数及び発現割合を NCI-CTCAE (v4.03) の Grade 別に要約した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE（副作用）、SAE、治験薬の投与中止あるいは用量変更に至った TEAE についても同様に要約した。

V. 治療に関する項目

試験成績：

<対象集団>

全体集団：

日本人患者 25 名を含む計 446 名の未治療 MM 患者を、ISABLd 群 (265 名) あるいは BLd 群 (181 名) にランダム割付し (ITT 集団)、このうち、ISABLd 群の 263 名 (99.2%)、BLd 群の全名 (100%) が治験薬の投与を受けた (安全性解析対象集団)。BLd 群の 25 名 (13.8%) は継続投与期間中に PD が認められ、ISALd 投与にクロスオーバーした。

安全性解析対象集団において、データカットオフ時点で、計 275 名 (ISABLd 群 138 名 [52.5%]、BLd 群 137 名 [75.7%]) が治験薬の投与を中止し、主な中止理由は疾患の進行 (ISABLd 群 38 名 [14.4%]、BLd 群 67 名 [37.0%])、又は TEAE (ISABLd 群 60 名 [22.8%]、BLd 群 50 名 [27.6%]) であった。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間でおおむね類似していた。

年齢の中央値 (範囲) は両群とも 72 歳 (55~80 歳) で、75 歳以上の患者は ISABLd 群で 69 名 (26.0%)、BLd 群では 57 名 (31.5%) であった。男性の比率は ISABLd 群が 54.0% (143 名)、BLd 群で 51.9% (94 名) であった。体重の中央値 (範囲) は ISABLd 群で 70.8 kg (36~140 kg)、BLd 群で 75.0 kg (41~125 kg) であった。ECOG PS は両投与群ともほとんどが 0 又は 1 (ISABLd 群：それぞれ 123 名 [46.4%] 及び 112 名 [42.3%]、BLd 群：それぞれ 79 名 (43.6%) 及び 83 名 [45.9%]) であった。ベースライン時の R-ISS は、ISABLd 群では Stage I、II 及び III はそれぞれ 66 名 (24.9%)、163 名 (61.5%) 及び 27 名 (10.2%) で、BLd 群ではそれぞれ 35 名 (19.3%)、123 名 (68.0%) 及び 17 名 (9.4%) であった。

曝露期間の中央値 (範囲) は ISABLd 群が 53.16 カ月 (0.5~68.8 カ月)、BLd 群は 31.28 カ月 (0.6~67.2 カ月)、サイクル数の中央値 (範囲) は ISABLd 群で 52.00 サイクル (1~69 サイクル)、BLd 群で 29.00 サイクル (1~69 サイクル) であった。

日本人集団：

日本人集団では、25 名 (ISABLd 群 18 名、BLd 群 7 名) がランダム割付され (ITT 集団)、薬物性肝障害のため治験薬の投与を受けなかった ISABLd 群の 1 名を除く 24 名が治験薬の投与を受けた (安全性解析対象集団)。

データカットオフ日時点で、ISABLd 群の 10 名 (55.6%) が治験薬の投与を継続していた。全ての治験薬の投与を中止した患者は 14 名 (ISABLd 群 7 名 [38.9%]、BLd 群 7 名 [100%]) で、投与中止の理由は疾患進行 (ISABLd 群 3 名 [16.7%]、BLd 群 3 名 [42.9%]、以下同順)、AE (3 名 [16.7%]、2 名 [28.6%])、同意撤回 (0 名、2 名 [28.6%]) 及び「その他」の理由 (1 名 [5.6%]、0 名) であった。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は両投与群間でおおむね類似していた。年齢の中央値 (範囲) は ISABLd 群で 72.5 歳 (66~76 歳)、BLd 群で 71.0 歳 (66~76 歳) であった。

ベースライン時の R-ISS は、ISABLd 群では Stage I が 38.9%、Stage II が 55.6%、Stage III が 0%、分類不能が 5.6%であり、BLd 群では Stage I が 28.6%、Stage II が 71.4%、Stage III 及び分類不能が 0%であった。

曝露期間の中央値 (範囲) は、ISABLd 群で 55.43 カ月 (3.7~64.2 カ月)、BLd 群では 15.15 カ月 (1.2~28.6 カ月) であった。

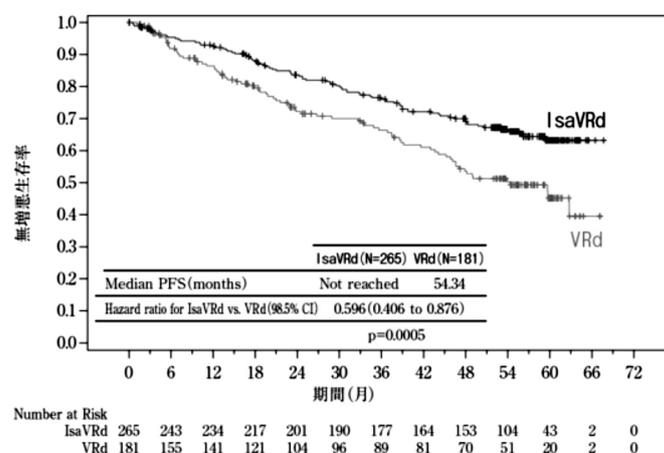
<有効性の結果>

主要評価項目：

ITT 集団 446 名 (日本人 25 名を含む) において、データカットオフ時点で ISABLd 群 84 名 (31.7%) 及び BLd 群 78 名 (43.1%) に PFS イベントが認められた。PFS 中央値 (follow-up 期間の中央値：59.73 カ月) は ISABLd 群では到達せず、BLd 群では 54.34 カ月 (95% CI：45.207~推定不能) であり、ISABLd 群で統計学的に有意な延長が示された (層別 HR：0.596、98.5%CI：0.406~0.876、 $p=0.0005$ [層別 log-rank 検定])。

V. 治療に関する項目

PFS の Kaplan-Meier 曲線では、ISABLd 群と BLd 群の結果が約 6 ヶ月後に分離し始め、ISABLd 投与による改善が示唆された。



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

重要な副次評価項目：

ITT 集団における CR 率は、ISABLd 群が 74.7% (198 名)、BLd 群が 64.1% (116 名) で、ISABLd 群で対照群に対する統計学的有意差が示された (オッズ比：1.656 [95% CI：1.097~2.500]、 $p = 0.0080$)。

NGS による MRD 陰性 CR 率 (閾値： 10^{-5}) は、ISABLd 群 (55.5% [147 名]) と BLd 群 (40.9% [74 名]) で統計学的有意差が示された (オッズ比：1.803 [95% CI：1.229~2.646]、 $p = 0.0013$)。また 12 ヶ月以上の持続する MRD 陰性 (閾値 10^{-5} の NGS) を達成した患者の割合は、ISABLd 群で 46.8% (124 名)、BLd 群で 24.3% (44 名) であった。

VGPR 以上の達成率は、ISABLd 群で 89.1% (236 名)、BLd 群では 82.9% (150 名) で、階層的検定手順において統計学的な有意差は認められなかった (オッズ比：1.729 [95% CI：0.994~3.008]、 $p=0.0259$)。

データカットオフ時点 (follow-up 期間の中央値：59.73 ヶ月) において、ISABLd 群 69 名 (26.0%)、BLd 群 59 名 (32.6%) に死亡イベントが認められた。OS の両投与群間比較から得られた片側層別 log-rank 検定の結果、本中間解析で統計学的な有意差はみられなかった。60 ヶ月時点の推定生存率は、ISABLd 群で 72.3%、BLd 群で 66.3% であった。

その他の副次評価項目：

ORR は ISABLd 群で 91.3%、BLd 群で 92.3% であった。

TTP の中央値は ISABLd 群では未到達、BLd 群では 59.70 ヶ月であった (層別 HR：0.414、95% CI：0.286~0.598)。

PR 以上を達成した患者 (ISABLd 群：242 名、BLd 群：167 名) において、DOR の中央値は、ISABLd 群では未到達、BLd 群では 58.25 ヶ月であった。

TT1R の中央値は ISABLd 群で 1.51 ヶ月、BLd 群で 1.48 ヶ月であった。

TTBR は、ISABLd 群で 6.51 ヶ月、BLd 群では 5.59 ヶ月であった。

MRD 状態別の PFS：MRD 陰性 (閾値： 10^{-5}) の患者は、MRD 陽性の患者に比べて PFS の中央値が臨床的に意味のある延長を示し、HR は ISABLd 群で 0.220 (95% CI：0.139~0.349)、BLd 群で 0.314 (95% CI：0.190~0.517) であった。

V. 治療に関する項目

日本人集団における有効性：

日本人集団 25 名（ISABLD 群 18 名、BLd 群 7 名）において、IRC 判定による PFS イベントは、ISABLD 群 5 名（27.8%）及び BLd 群 3 名（42.9%）に認められ、PFS の中央値は ISABLD 群では未到達、BLd 群では 26.78 ヶ月であった。ISABLD 群に対する BLd 群の PFS の HR は 0.107（95% CI：0.017～0.674）であり、BLd 群と比較して ISABLD 群で疾患進行又は死亡のリスクが 89.3%低減されたことが示唆される。

IRC 判定による OS イベントは、ISABLD 群 1 名（5.6%）及び BLd 群 1 名（14.3%）に認められた。ISABLD 群に対する BLd 群の OS の HR は 0.332（95% CI：0.021～5.316）であり、OS の中央値はいずれの投与群でも未到達であった。

<安全性の結果>

安全性解析対象集団 444 名（ISABLD 群 263 名、BLd 群 181 名）における TEAE 発現状況の概略を下表に示した。

有害事象の概略：発現名数及び発現頻度（%）

	ISABLD 群 (263 名)		BLd 群 (181 名)	
	全 Grade	≥Grade 3	全 Grade	≥Grade 3
全 TEAE	262 (99.6)	241 (91.6)	178 (98.3)	152 (84.0)
副作用	257 (97.7)	202 (76.8)	175 (96.7)	123 (68.0)
SAE	186 (70.7)	171 (65.0)	122 (67.4)	105 (58.0)
因果関係が否定できない SAE	87 (33.1)	78 (29.7)	58 (32.0)	53 (29.3)
TEAE による投与中止				
全ての治験薬	60 (22.8)		47 (26.0)	
本剤	6 (2.3)		—	
ボルテゾミブ	32 (12.2)		17 (9.4)	
レナリドミド	34 (12.9)		4 (2.2)	
デキサメタゾン	18 (6.8)		31 (17.1)	

安全性解析対象集団において ISABLD 群の 262/263 名（99.6%）、BLd 群の 178/181 名（98.3%）に 1 件以上の TEAE が発現し、ISABLD 群では BLd 群と比較して Grade 3 以上の TEAE の発現割合が高かった。ISABLD 群で発現割合 30%超の TEAE は下痢 144 名（54.8%）、末梢性感覚ニューロパチー 143 名（54.4%）、白内障 100 名（38.0%）、便秘 94 名（35.7%）、疲労 91 名（34.6%）、上気道感染 90 名（34.2%）及び末梢性浮腫 86 名（32.7%）であった。

ISABLD 群で認められた主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 142 名（54.0%）、下痢 96 名（36.5%）、好中球減少症 80 名（30.4%）、疲労 65 名（24.7%）、便秘 62 名（23.6%）、Infusion reaction 61 名（23.2%）、白内障 55 名（20.9%）、不眠症 44 名（16.7%）、無力症 38 名（14.4%）、肺炎 37 名（14.1%）、血小板減少症 36 名（13.7%）、末梢性浮腫 36 名（13.7%）、上気道感染 33 名（12.5%）、気管支炎 21 名（8.0%）、貧血 12 名（4.6%）、背部痛 4 名（1.5%）、COVID-19 感染 1 名（0.4%）であった。

SAE は ISABLD 群 263 名中 186 名（70.7%）に、BLd 群では 181 名中 122 名（67.4%）に認められ、ISABLD 群で発現割合 10%以上の SAE は肺炎（50 名 [19.0%]）であった。また治験薬との因果関係が否定できないと判断され、2 名以上に認められた事象は、肺炎 22 名（8.4%）、肺塞栓症 8 名（3.0%）、敗血症 5 名（1.9%）、心房細動 4 名（1.5%）、気管支炎、白内障、下痢、疲労及び発熱各 3 名（1.1%）の他、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、尿路感染、尿路性敗血症、骨髄異形成症候群、発熱性好中球減少症、血小板減少症、便秘、イレウス、深部静脈血栓症及び急性腎障害が各 2 名（0.8%）であった。

投与期間及び投与後期間（継続投与期間に Ld 投与から ISALd 投与に切り替えたクロスオーバー期間を含む）全体を通して ISABLD 群の 69 名（26.2%）、BLd 群の 59 名（32.6%）が死亡し、主に疾患進行（ISABLD 群：13 名 [4.9%]、BLd 群：22 名 [12.2%]）による死亡であった。投与期間中又

V. 治療に関する項目

は最終投与後 30 日以内では ISABLD 群 29 名 (11.0 %)、BLd 群 9 名 (5.0 %) が死亡し、このうち ISABLD 群の 24 名 (9.1 %) 及び BLd 群の 8 名 (4.4 %) は TEAE (主に COVID-19 を含む感染症) による死亡であった。疾患進行による死亡はなかった。

全ての治験薬の投与中止に至った TEAE のうち発現割合の高い TEAE は、両群とも「感染症および寄生虫症」に分類されるものであった (ISABLD 群 : 8.4%、BLd 群 : 9.4%)。

ISABLD 群の 6 名で報告された本剤の投与中止に至った TEAE は、アナフィラキシー反応、錯乱状態、肺臓炎、肺線維症、発疹、注入に伴う反応が各 1 名 (0.4%) であった。

ボルテゾミブの投与中止に至った主な TEAE は、末梢性感覚ニューロパチー (ISABLD 群 : 20 名 [7.6%]、BLd 群 : 7 名 [3.9%])、次に末梢性感覚運動ニューロパチー (ISABLD 群 : 2 名 [0.8%]、BLd 群 : 3 名 [1.7%]) であった。レナリドミドの投与中止に至った TEAE で最も多く報告されたのは末梢性感覚ニューロパチー (ISABLD 群 : 5 名 [1.9%]、BLd 群 : 1 名 [0.6%]) で、また各投与群に心房細動 (ISABLD 群 : 1 名 [0.4%]、BLd 群 : 1 名 [0.6%]) が認められた。デキサメタゾンの投与中止に至った主な TEAE は、疲労 (ISABLD 群 : 0 名、BLd 群 : 5 名 [2.8%])、次に不眠症 (ISABLD 群 : 1 名 [0.4%]、BLd 群 : 3 名 [1.7%]) であった。

ISABLD 群の 63 名 (24.0%) で、IR (全 Grade) が発現し、そのうち Grade 3 及び Grade 4 の IR が各 1 名 (それぞれ投与中止に至る注入に伴う反応及び投与中止に至るアナフィラキシー反応) に認められた。57 名 (21.7%) は初回投与時に認められ、そのうち 53 名 (20.2%) は初回投与時のみに認められた。2 回目投与時には IR は認められず、3 回目投与時には 1 名 (0.4%)、4 回目投与時には 1 名 (0.4%)、その後の投与時には 9 名 (3.4%) で IR が認められた。

臨床検査値に基づく Grade 3 又は Grade 4 の好中球減少症は、ISABLD 群の 54.4%、BLd 群の 37.0% で報告され、ISABLD 群の 60 名 (22.8%) 及び BLd 群の 29 名 (16.0%) で 3 件以上の好中球減少症が認められた。好中球減少性感染症は ISABLD 群の 28 名 (10.6%) 及び BLd 群の 12 名 (6.6%) に、発熱性好中球減少症は ISABLD 群の 6 名 (2.3%) 及び BLd 群の 4 名 (2.2%) に認められた。

臨床検査値に基づく Grade 3 以上の血小板減少症は、ベースラインの血小板減少症の Grade にかかわらず、ISABLD 群と BLd 群で同程度に認められ、ISABLD 群の 9.9% 及び BLd 群の 7.2% で血小板輸血が実施された。出血の発現割合は、ISABLD 群 22.4% と BLd 群 20.4% で同程度で認められ、Grade 4 の出血は ISABLD 群で 1 名 (0.4%)、BLd 群ではみられなかった。「感染症および寄生虫症 (SOC)」に分類される TEAE は、ISABLD 群の 240 名 (91.3%) 及び BLd 群の 157 名 (86.7%) に認められ、ISABLD 群で発現割合 10% 以上のものは上気道感染 (34.2%)、肺炎 (30.0%)、COVID-19 (22.4%)、気管支炎 (22.1%)、上咽頭炎 (17.5%) などの呼吸器感染症であった。その他臨床検査値の評価において、Grade 3 及び Grade 4 のリンパ球数減少が ISABLD 群の 118 名 (44.9%) 及び 40 名 (15.2%)、BLd 群では 68 名 (37.6%) 及び 28 名 (15.5%) に、白血球数減少が ISABLD 群の 72 名 (27.4%) 及び 11 名 (4.2%)、BLd 群の 26 名 (14.4%) 及び 4 名 (2.2%) で報告された。

PCSA に該当する収縮期血圧低下及び血圧上昇が ISABLD 群の 95 名 (36.1%) 及び 89 名 (33.8%) に、BLd 群では 50 名 (27.6%) 及び 47 名 (26.0%) で認められた。同様に拡張期血圧低下及び血圧上昇が ISABLD 群の 51 名 (19.4%) 及び 7 名 (2.7%) に、BLd 群では 18 名 (9.9%) 及び 3 名 (1.7%) に認められた。ベースライン時に ISABLD 群の 41 名及び BLd 群の 22 名で心電図異常が認められた。ベースライン時に異常がみられなかった ISABLD 群の 36 名 (50.7%) 及び BLd 群の 31 名 (42.5%) で、投与期間中に心電図異常が認められた。ベースライン時に心電図異常が認められた ISABLD 群の 11 名 (26.8%) 及び BLd 群の 5 名 (22.7%) では、投与期間中の心電図は正常であった。

V. 治療に関する項目

日本人集団における安全性：

日本人集団 24 名（ISABLD 群 17 名、BLd 群 7 名）における TEAE 発現状況の概略を下表に示す。

日本人集団における有害事象の概略：発現名数及び発現頻度（%）

	ISABLD 群（17 名）		BLd 群（7 名）	
	全 Grade	≥Grade 3	全 Grade	≥Grade 3
全 TEAE	17 (100)	15 (88.2)	7 (100)	5 (71.4)
副作用	17 (100)	15 (88.2)	6 (85.7)	5 (71.4)
SAE	12 (70.6)	—	3 (42.9)	—
因果関係が否定できない SAE	7 (41.2)	—	3 (42.9)	—
TEAE による投与中止	3 (17.6)	—	2 (28.6)	—
治験薬の投与中止*1 に至った有害事象	6 (35.3)	—	3 (42.9)	—
治験薬の休薬又は減量*2 に至った有害事象	16 (94.1)	—	6 (85.7)	—

*1：イサツキシマブ (ISA)、レナドリミド (R)、ボルテゾミブ (V) 又は デキサメタゾン (D) のいずれか 1 剤以上の投与中止、*2：①ISA、R、V 若しくは D のいずれか 1 剤以上の休薬、又は②R、V 若しくは D のいずれか 1 剤以上の減量。なお、ISA の減量基準は設定されなかった。

日本人集団では BLd 群と比較して ISABLD 群での曝露期間が相対的に長く、曝露期間の中央（範囲）は ISABLD 群 55.43 カ月（3.7～64.2 カ月）及び BLd 群 15.15 カ月（1.2～28.6 カ月）、開始したサイクル数の中央値（範囲）は ISABLD 群 57 サイクル（3～66 サイクル）及び BLd 群 サイクル 14（1～29 サイクル）であった。

ISABLD 群でみられた発現割合 30%以上の副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 9 名（52.9%）、味覚不全 8 名（47.1%）、好中球減少症 7 名（41.2%）、発疹及び便秘各 6 名（35.3%）で、Grade 3 以上の副作用は、ISABLD 群では好中球減少症（7 名 [41.2%]）が最も多く、次に肺炎及び血小板減少症（各 4 名 [23.5%]）、白内障（2 名 [11.8%]）の順であった。

ISABLD 群で多く認められた SAE は、肺炎 5 名（29.4%）、白内障 4 名（23.5%）で、このうち肺炎 4 名及び白内障の 2 名については治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

いずれの投与群でも投与期間又はクロスオーバー期間での死亡は認められなかった。投与後期間に死亡（いずれも治験薬の初回投与から 60 日超）した 2 名（各投与群 1 名）のうち、ISABLD 群の 1 名は「その他」の理由（敗血症）により、BLd 群の 1 名は疾患進行による死亡であった。

ISABLD 群で全ての治験薬の投与中止に至った TEAE（神経痛、薬疹及びアミラーゼ増加が各 1 名）は、いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

両投与群の大部分で何らかの血液学的検査値異常（貧血、リンパ球数減少、白血球数減少及び血小板数減少）が認められ、全 Grade での発現割合は両投与群間で同程度であったが、Grade 3 以上のリンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少は BLd 群と比較して ISABLD 群で高かった。

<薬物動態の結果>

サイクル 1 の Day 8（2 回目の投与前）に対し、観察された C_{trough} に基づいた 1 週間後の蓄積は、サイクル 1 の Day 29（5 回目の投与前、141 名）で 2.52 倍、サイクル 2 の Day 1（6 回目の投与前、113 名）で 2.26 倍、サイクル 3 の Day 1（9 回目の投与前、125 名）で 3.17 倍であった。

V. 治療に関する項目

免疫原性：

ADA 解析対象集団の ISABLd 群 253 名中 22 名に治験薬投与下で誘発した ADA 反応がみられ (ADA 陽性率：8.7%)、このうち 21 名は一過性の反応、1 名は判定不能と判断された。クロスオーバー群では、評価可能な 25 名で ADA 陽性は認められなかった。

ADA 陽性患者の 13 名に中和応答がみられ、NAb 発現率は 5.1% (12 名は一過性、1 名が判定不能) であり、5 名は判定不能であった。

ADA 陽性による有効性及び安全性への見かけの影響は観察されなかった。

ADA 陽性 22 名中 5 名 (22.7%) に一過性の ADA 反応によるものと考えられる PK への意味のある影響が認められたが、ほとんどは影響がないか僅かな影響のみであった。

⑥ 未治療の MM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (IIT15403/GMMG-HD7 試験)^{69, 70)}

[中間解析のデータカットオフ日：2021 年 4 月 21 日]

目的

主要目的：

寛解導入療法及び維持療法における、本剤を上乗せした併用療法 (ISABLd 療法) と本剤を上乗せしない標準療法 (BLd 療法) との比較評価

副次目的：

- 副次評価項目による有効性の評価
- 安全性の評価
- 併用療法における血漿中イサツキシマブの PK プロファイル及び免疫原性の検討

試験デザイン：ランダム化、非盲検、並行群間比較

対象：18～70 歳の未治療 MM 患者

主な選択基準：

- IMWG 基準による未治療の MM 患者で、全身療法を必要とする患者：これら基準に合致しない全身療法が必要と考えられる患者については、組入れ前に German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) の治験事務局に確認すること。
 - 大量化学療法及び ASCT が適応となる患者
 - 測定可能病変を有する (定量可能なモノクローナル [M] 蛋白値とし、以下の測定値のうち 1 つ以上を有する) 患者：
 - 血清 M 蛋白 10 g/L 以上 (IgA 型の場合は 5 g/L 以上)
 - 尿中軽鎖 (M 蛋白) 200 mg/24 時間以上
 - 遊離軽鎖の検査で involved 血清遊離軽鎖 (sFLC) が 10 mg/dL 以上かつ異常な sFLC 比
 - WHO の PS が 0～2 の患者
 - Grade 2 以上又は疼痛を伴う Grade 1 の末梢性ニューロパチーの患者
 - 妊娠可能な女性の場合、組入れ時の妊娠検査が陰性であること
- さらに、以下について全ての患者の合意を取得した。
- レナリドミド投与中及びレナリドミド投与中止後 28 日間は献血をしないこと
 - 治験薬であるレナリドミドを他の者と共有せず、未使用の治験薬は治験責任医師又は薬剤師に返却すること。

主な除外基準：

- 追加治療が禁止されているステロイド又は H2 ブロッカーによる前治療に適していないデキサメタゾン、スクロース及びヒスチジン (基剤及び塩酸塩として)、ホウ素、マンニトール並びにポリソルベート 80 又は治験薬に含まれている成分に対して既知の過敏症がある又は禁忌である患者
- 全身性の amyloid-light (AL) アミロイドーシスの患者 (皮膚又は骨髄の AL アミロイドーシスは組入れ可)

V. 治療に関する項目

- 形質細胞性白血病を併発している患者
- 過去 5 年間に化学療法又は放射線療法を受けた患者：
局所の骨髄腫進行又は非悪性の甲状腺疾患など、良性疾患に対する局所放射線療法を除く（ただし、緊急治療として、デキサメタゾンの累積投与量 160 mg 又は相当量の投与は可能とした）。くすぶり型骨髄腫による過去の治療は許容可能と考えられるが、組入れ前に GMMG の治験事務局に確認すること。
- 重度の心機能障害（ニューヨーク心臓協会 [NYHA] 分類で III～IV）を有し、駆出率が 40%未満の患者
- 骨髄腫に関連しない重大な肝機能障害を有する患者（ジルベール病による遺伝性異常ではない場合、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び／又はアラニンアミノトランスフェラーゼが基準値の 3 倍以上、血清ビリルビンが基準値の 1.5 倍以上）
- 活動性 B 型又は C 型肝炎である若しくは既往がある患者（治験期間中適切な予防法を実施している場合は、B 型肝炎の既往は組入れ可とした）
- HIV 陽性の患者
- 活動性のコントロールできない感染症を有する患者
- 重度の腎機能不全（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）を有する患者
- 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を有する患者
- 過去 5 年間に活動性の悪性腫瘍の既往がある患者：
根治的治療後の悪性腫瘍（皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮細胞癌、ステージ 0 の子宮頸癌又は全ての上皮内癌）は組入れ可とし、過去 5 年間に初期のステージの悪性腫瘍の既往は許容可能と考えられるが、組入れ前に GMMG の治験事務局に確認すること。
- 急性びまん性浸潤性肺疾患又は心膜疾患を有する患者
- 血小板数が $75 \times 10^9/L$ 未満の患者
- ヘモグロビンが 8.0 g/dL 以下の患者
- 絶対好中球数が $1.0 \times 10^9/L$ 未満の患者
- 補正血清カルシウムが 14 mg/dL (3.5 mmol/L) 超の患者

試験方法：

スクリーニング期間において適格性を確認し組み入れた患者を、BLd 療法に本剤を上乗せした ISABLd 群又は BLd 群のいずれかに 1 : 1 の比でランダム割付した（初回割付）。

標準的な強化療法の実施後、維持療法開始前にレナリドミド及びデキサメタゾン（Ld）に本剤を併用した ISALd 群又は Ld 群のいずれかに再度ランダム割付した（2 回目割付）。

ランダム割付に際し、初回（寛解導入療法前）は R-ISS Stage I/II、III 及び分類不能^{*}で層別し、2 回目は最後の大量化学療法後の R-ISS（Stage I/II、III、分類不能）及び MRD 陰性（あり、なし、不明）で層別した。

^{*} 乳酸脱水素酵素及び B2 ミクログロブリンで Stage III と判断された場合のみを除き、間期核蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（iFISH）の結果が不確定

投与期間：寛解導入期、標準的な強化療法期間（本試験で特定した治療の介入がない標準的な大量化学療法）及び維持療法期

<寛解導入期>

ISABLd 群：以下の BLd 療法に加え、本剤 10 mg/kg を QW/Q2W（サイクル 1 の Day 1、8、15、22、29、サイクル 2 及び 3 の Day1、15、29）で静脈内投与した。

BLd 群：1 サイクル 42 日とし、レナリドミド（Day 1～14 及び Day 22～35 に 25 mg/d を経口投与）、ボルテゾミブ（Day 1、4、8、11、22、25、29、32 に 1.3 mg/m^2 を皮下投与）、及びデキサメタゾン（Day 1～2、4～5、8～9、11～12、15、22～23、25～26、29～30、32～33 に 20 mg/d を経口投与）による BLd 療法を 3 サイクル実施した。

<標準的な強化療法期>

全ての患者において、GMMG の標準プロトコル（CAD：シクロホスファミド、アドリアマイシン、デキサメタゾン、又はシクロホスファミドをベースとした他の治療）及び顆粒球コロニー刺激因子

V. 治療に関する項目

(G-CSF) で幹細胞を動員させた。体重あたり $7.5 \times 10^6/\text{kg}$ 以上の CD34 陽性細胞を採取した。CAD の後 4~6 週間に、高用量治療 (メルファラン $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、大量化学療法)、その後 ASCT を開始した。1 回目の大量化学療法後に CR を達成しなかった患者及び全ての高リスクの患者は、3 ヶ月以内に 2 回目の大量化学療法を実施した。

<維持療法期>

ISALd 群：以下の Ld 療法に加え、本剤 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ を QW/Q2W (サイクル 1 : Day 1、8、15、22、サイクル 2 及び 3 : Day 1 及び 15)、サイクル 4~39 には Q4W (28 日ごと) で繰り返し静脈内投与した。

Ld 群：1 サイクル 28 日とし、レナリドミド* (サイクル 1~3 : 10mg 、サイクル 4 以降は $15\text{mg}/\text{d}$ を経口投与)、デキサメタゾン (サイクル 1 : Day 1、8、15 及び 22 に $20 \text{ mg}/\text{d}$ を静脈内又は経口投与) による Ld 療法を実施した。

維持療法は 36 ヶ月まで、又は疾患進行がそれより早く認められた場合は疾患進行までとした。維持療法の 36 ヶ月後に寛解期にある患者は、治験実施計画書外で、疾患進行が認められるまでレナリドミドによる維持療法の継続が推奨された。

※レナリドミドの承認された用法及び用量は次のとおりである。

デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

なお、レナリドミドの承認された用法及び用量については、最新の電子添文を参照。

観察期間：追跡調査期間 (各患者の試験終了後、試験全体が終了するまでの期間) 及びその後の長期追跡調査期間

評価項目：

<有効性>

主要評価項目：

- NGF 評価による MRD 陰性率 (閾値 10^{-5} 以下)：寛解導入療法後に MRD 陰性が認められた患者の割合
- 2 回目のランダム割付からの PFS：維持療法開始前から疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い方まで

重要な副次評価項目：

- 初回ランダム割付からの PFS：初回ランダム割付から疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い方まで

その他の副次評価項目

- 寛解導入療法終了時の NGS 評価による MRD 陰性率
- 強化療法期間終了時の NGS 評価による MRD 陰性 CR 率
- OS：初回及び 2 回目のランダム割付から原因を問わない死亡までの期間
- IMWG で定義された CR 率

等

<安全性>

- 治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE)

<薬物動態>

血漿中イサツキシマブ濃度及び PK パラメータ (C_{trough})

<免疫原性>

- ADA、NAb
-

V. 治療に関する項目

統計解析:

解析対象集団

- ITT-IND 集団 (寛解導入期): 初回にランダム割付された全ての患者
- ITT-MAIN 集団 (維持期): 2 回目にランダム割付された全ての患者
- SAFE-IND 集団 (寛解導入期): 導入期のレジメンを 1 回以上投与された全ての患者
- SAFE-MAIN 集団 (維持期): 維持期のレジメンを 1 回以上投与された全ての患者

有効性:

主要評価項目である寛解導入療法後の MRD 陰性率について、ITT-IND 集団を解析対象とし、両群 (ISABLD 群及び BLd 群) 間の比較のため、R-ISS (Stage I/II、III、分類不能) を層別因子としてロジスティック回帰による解析を実施した。寛解導入療法後の MRD 陰性に差はないという帰無仮説について、両側有意水準 5% で検定した。寛解導入療法終了時に MRD の評価結果がない患者は non-responder、すなわち MRD 陽性とした。

2 回目のランダム割付からの PFS の解析は、大量化学療法後の R-ISS (Stage I/II、III、分類不能) 及び MRD 陰性 (あり、なし、不明) で層別した log-rank 検定で実施し、維持療法中の PFS に差はないという帰無仮説について、両側有意水準 5% で検定した。

副次評価項目である初回ランダム割付からの PFS、初回ランダム割付からの OS について、Wolbers 及び Helterbrand に従って解析した。

<中間解析>

PFS に関する有効性の中間解析は、2 回目のランダム割付後約 47 ヶ月に 160 の PFS イベントが認められることを想定して実施することとした。

安全性:

有害事象の発現割合について、投与群別、投与期間別及び投与サイクル別に要約した。

試験成績 (中間解析 [寛解導入期間の結果]):

<対象集団>

試験に組み入れられた 658 例の患者を ISABLD 群 (330 例) 又は BLd 群 (328 例) にランダム割付し、BLd 群の 292 例 (88.2%) 及び ISABLD 群の 312 例 (94.3%) が寛解導入期間を完了した。BLd 群の 1 例は寛解導入期間を完了せずに強化療法期間に組み入れられた。当該患者は TEAE (Grade 3 の浮腫及び浮動性めまい) により寛解導入療法を中止し、患者のベネフィット (寛解導入療法終了時に VGPR を達成) を考慮し、治験責任医師により CAD 療法を早期に開始することが好ましいと判断された。

BLd 群の 29 例 (8.8%) 及び ISABLD 群の 40 例 (12.1%) が、寛解導入期間中にいずれかの治験薬を中止した。寛解導入期間中に治験薬の投与を中止した主な理由は神経毒性によるもので、ボルテゾミブの投与で最も多く発現した (BLd 群 26 例 [7.9%]、ISABLD 群 24 例 [7.3%])。全体として全ての治験薬の投与中止の理由は、「AE による中止」(BLd 群; 8 例 [2.4%]、ISABLD 群; 7 例 [2.1%])、「同意撤回」(BLd 群; 9 例名 [2.7%]、ISABLD 群; 3 例 [0.9%])、「治験責任医師の判断」(BLd 群; 6 例 [1.8%]、ISABLD 群; 3 例 [0.9%])、「死亡による全ての治験薬の投与中止」(BLd 群; 6 例 [1.8%]、ISABLD 群; 4 例 [1.2%]) であった。

全体の患者背景及び疾患特性は、両投与群間で均衡がとれていた。年齢の中央値は BLd 群で 60 歳 (範囲: 26~70 歳)、ISABLD 群で 59 歳 (範囲: 37~70 歳) で、ほとんどの患者が 65 歳未満 (BLd 群: 246 例 [74.3%]、ISABLD 群: 258 例 [77.9%]) であった。BLd 群では男性 207 例 (62.5%)、女性 124 例 (37.5%) で、ISABLD 群では男性 204 例 (61.6%)、女性 127 例 (38.4%) であった。

MM の初回診断からランダム化までの期間の中央値は、VRd 群で 0.85 ヶ月 (範囲: 0~168.5 ヶ月)、IVRd 群で 0.82 ヶ月 (範囲: 0~107.5 ヶ月) であった。

曝露期間の中央値は両投与群とも 18 週間であった。

V. 治療に関する項目

<有効性の結果 (ITT-IND 集団) >

主要評価項目：

データカットオフ時点で、ITT-IND 集団における MRD 陰性率 (NGF 評価、閾値 10^{-5}) は、BLd 群 (35.6% [95% CI : 0.3049~0.4107%]) と比較して ISABLd 群 (50.5% [95% CI : 0.4493~0.5597%]) において統計学的に有意に高かった ($p=0.0001$)。

重要な副次評価項目：

データカットオフ時点で、初回ランダム割付からの PFS のデータは得られていない。

その他の副次評価項目：

- 寛解導入療法終了後の CR : BLd 群で 72 例 (21.8%)、ISABLd 群で 82 例 (24.8%) が達成した。
- NGS による MRD 陰性率 : BLd 群で 11.5% (95% CI : 0.0825~0.1542%)、ISABLd 群で 22.1% (95% CI : 0.1770~0.2691%) であった。

<安全性の結果 (SAFE-IND 集団) >

データカットオフ時点で、有害事象は ISA/BLd 群で 271/330 例 (82.1%)、BLd 群で 257/328 例 (78.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は ISA/BLd 群で 210/330 例 (63.6%)、BLd 群で 178/328 例 (54.3%) に認められた。各群で発現割合が 10%以上の有害事象は、ISA/BLd 群で多発ニューロパチー 62 例 (18.8%)、好中球減少症 53 例 (16.1%)、注入に伴う反応 41 例 (12.4%)、リンパ球数減少 37 例 (11.2%)、BLd 群で多発ニューロパチー 74 例 (22.6%)、リンパ球数減少 45 例 (13.7%) であった。重篤な有害事象は ISA/BLd 群で 114/330 例 (34.5%)、BLd 群で 119/328 例 (36.3%) に認められた。発現割合が 3%以上の有害事象は、ISA/BLd 群で肺炎 12 例 (3.6%)、発熱 10 例 (3.0%)、BLd 群で発熱 11 例 (3.4%) であった。このうち、ISA/BLd 群の肺炎 11 例、発熱 6 例、BLd 群の発熱 10 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は ISA/BLd 群で 9/330 例 (2.7%)、BLd 群で 13/328 例 (4.0%) に認められた。2 例以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、ISA/BLd 群では認められず、BLd 群で敗血症及び小腸炎各 2 例 (0.6%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、ISA/BLd 群 4/330 例 (1.2%)、BLd 群 4/328 例 (1.2%) に認められた。死因は、ISA/BLd 群で敗血症性ショック、COVID-19、インフルエンザ性肺炎及び頭蓋内出血各 1 例、BLd 群で心停止、急性心不全、突然死及び心不全各 1 例であった。このうち、ISA/BLd 群の敗血症性ショック 1 例、BLd 群の心停止及び心不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

<薬物動態の結果>

評価可能な 30 例の投与前血漿中濃度について、個々の幾何平均比で示されるイサツキシマブの蓄積を C_{trough} に基づいて評価した。サイクル 1 の Day 8 (2 回目の投与前) に対し、観察された C_{trough} に基づいた蓄積は、サイクル 1 の Day 29 (5 回目の投与前) で 2.74 倍、サイクル 3 の Day 1 (9 回目の投与前) で 3.21 倍であった。

<免疫原性>

評価可能な 37 例の血液検体について、ベースライン時点で 34/37 例 (91.89%) が ADA 陰性又は欠測であった。8/37 例 (21.62%) で治験薬投与下で誘発した免疫原性が認められた。ADA 陽性 8 例のうち、6 例 (75.00%) は一過性の反応で、2 例 (25.00%) は判定不能であった。持続性の反応はみられなかった。2 例を除き、全体として抗体価は低かった。

治験薬投与下で誘発した ADA 陽性の 8 例中 4 例に中和応答がみられ (3 例は一過性の NAb 反応、1 例は判定不能)、NAb 発現率は 10.81% であった。

ADA が非常に一過性であったことにより、1 例を除き、本剤投与中の ADA 発現は、PK にほとんど影響を及ぼさないと考えられた。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

製造販売後臨床試験（14335 試験の継続試験）実施予定

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査

【安全性検討事項】

Infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害

【目的】

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

- (1) 医薬品の使用実態下における Infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害及びその他の Grade3 以上の副作用の発現状況の把握
- (2) 安全性に影響をおよぼすと考えられる要因
- (3) 有効性

【実施計画】

調査期間：販売開始から最終症例の投与開始より 1 年間

登録期間：販売開始から調査予定症例数の登録が完了するまで

2020 年 10 月 31 日までに本剤が投与開始された全症例を調査票でのデータ収集対象とする。

調査予定症例数：再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 100 例（安全性解析対象症例として）

実施方法：本剤が投与された全症例を対象とし、中央登録方式による全例調査とする。

観察期間：本剤投与開始から最長 1 年間

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

【実施計画の根拠】 国内の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集するために、特定使用成績調査を実施する。安全性検討事項である Infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害の有害事象発現割合は第Ⅲ相試験の本剤投与群において、それぞれ 72.4%、57.9%、80.9%、14.5%であった。実臨床においても同様の発現割合が得られると仮定すると、100 例収集することで 95%信頼区間がそれぞれ以下のとおりとなるような精度の推定が可能である。また、当該事象を 95%以上の確率で少なくともそれぞれ 65 例、50 例、74 例、9 例収集でき、発現状況を把握するとともにその背景情報と合わせて検討することが可能である。

V. 治療に関する項目

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

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告により定期的に報告を行い、最終報告書作成時（2023年8月予定）に報告を行う。

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

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

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

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査

<カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用、単独療法又はデキサメタゾンとの併用>

【安全性検討事項】

Infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害

【目的】

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

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

【実施計画】

調査期間：2年6か月（2022年5月～2024年11月）

登録期間：1年6か月（2022年5月～2023年11月）但し、本剤をカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンと併用して投与された症例50例（安全性解析対象症例）、本剤を単独もしくはデキサメタゾンと併用して投与された症例36例（安全性解析対象症例）がそれぞれ登録された時点で登録期間を終了する。

調査予定症例数

再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療に本剤1回10mg/kgをカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンと併用して投与された患者：50例（安全性解析対象として）、本剤1回20mg/kgを単独もしくはデキサメタゾンと併用して投与した患者：36例（安全性解析対象として）

V. 治療に関する項目

実施方法

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

観察期間：本剤投与開始から 1 年間

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

【実施計画の根拠】

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

有害事象	発現割合	95% 信頼区間
Infusion reaction	45.8%	31.6 to 60
骨髄抑制	11.3%	4.1 to 23.4
感染症	86.4%	73.7 to 94
心臓障害	23.7%	12.8 to 37.8

本剤単独投与群及び本剤とデキサメタゾン併用投与群では臨床試験の結果、既承認である本剤とポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与と比較して新たな安全性の懸念は認められなかったが、日本人の本剤を単独投与した際の安全性情報が限られていること並びに日本人の本剤とデキサメタゾンを併用投与した際の安全性情報が得られていないことから、本調査において可能な範囲で安全性検討事項である Infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害に関する安全性情報を収集する。国内試験 TED14095 の 20mg/kg 群及び海外試験 TED10893 第 II 相ステージ 2 の単剤群及びイサツキシマブ+デキサメタゾン併用群を併合した結果、安全性検討事項である Infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害の発現割合はそれぞれ 40.1%、9.6%、59.4%、8.1%であった。本剤単独投与及び本剤とデキサメタゾン併用投与の対象患者はほぼ同じで Infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害の発現割合に大きな違いはないと考えられ、本剤単独投与及び本剤とデキサメタゾン併用投与を合わせて調査予定症例数を設定することは可能であると考える。実臨床においても同様の発現割合が得られると仮定すると、本剤単独投与及び本剤とデキサメタゾン併用投与を合わせて 36 例収集することで当該事象を 95%以上の確率で少なくともそれぞれ 10 例、1 例、17 例、1 例収集でき、発現状況を把握するとともにその背景情報と合わせて検討することが可能である。

V. 治療に関する項目

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告により定期的に報告を行い、最終報告書作成時（2025年11月予定）に報告を行う。

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

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I.5. (1) 承認条件」の項を参照のこと。

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

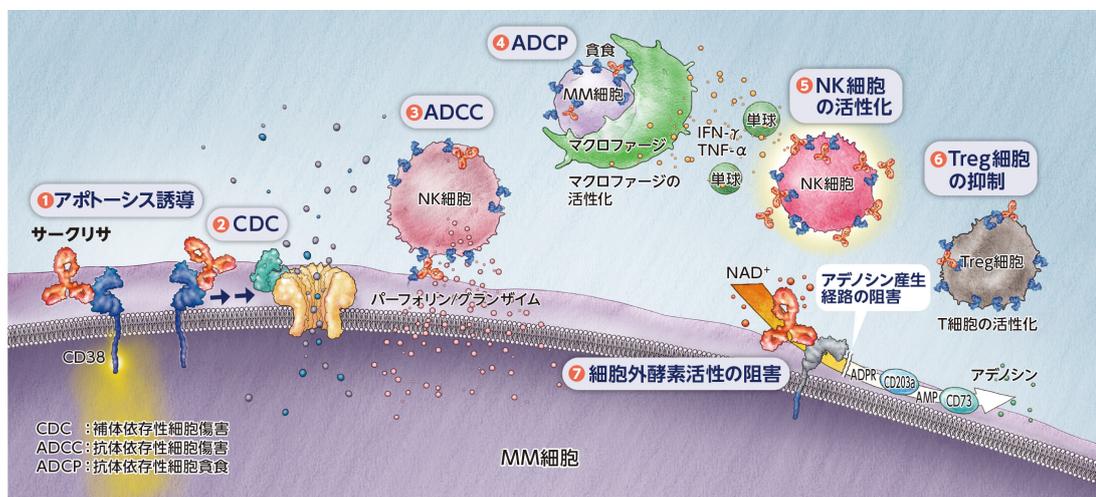
抗 CD38 モノクローナル抗体：ダラツムマブ（遺伝子組換え）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

イサツキシマブは、ヒト CD38 に対する遺伝子組換え IgG1 由来モノクローナル抗体であり、腫瘍細胞表面に発現している CD38 受容体の細胞外の特異的エピトープに結合し、種々の機序により腫瘍の増殖を抑制すると考えられている^{12,13)}。

- ・補体や免疫細胞を介さず直接的な細胞死（アポトーシス）誘導^{16,27,55,56)}
- ・補体依存性細胞傷害（CDC）^{16,56)}
- ・抗体依存性細胞傷害（ADCC）^{16,56)}
- ・抗体依存性細胞貪食（ADCP）¹⁵⁾
- ・ナチュラルキラー（NK）細胞を活性化し、IFN- γ 及び TNF- α の放出を促進し、マクロファージを活性化^{22,24)}
- ・制御性 T（Treg）細胞を抑制し、T 細胞を活性化¹⁴⁾
- ・CD38 の細胞外酵素活性（癌微小環境における免疫応答を抑制するアデノシンの産生につながる⁵⁸⁾）を阻害することでアデノシン産生経路を阻害^{30,57)}



(2) 薬効を裏付ける試験成績

CD38 発現（CD38⁺）腫瘍細胞を用いた *in vitro* 試験において、イサツキシマブが抗体依存性細胞傷害作用（ADCC）、抗体依存性細胞貪食作用（ADCP）、補体依存性細胞傷害作用（CDC）、及び直接的アポトーシス誘導作用の他、CD38 の外酵素活性阻害作用、制御性 T 細胞阻害作用を有していることが確認された。また、CD38⁺腫瘍担がん SCID マウスを用いた *in vivo* 試験において、イサツキシマブが抗腫瘍活性を有することが確認された^{12,13,14)}。

VI. 薬効薬理に関する項目

1) CD38 発現腫瘍細胞に対する *in vitro* 活性^{15, 16)}

CD38+腫瘍細胞を用いた *in vitro* 試験において、イサツキシマブの抗体依存性細胞傷害作用 (ADCC)、抗体依存性細胞貪食作用 (ADCP)、補体依存性細胞傷害作用 (CDC)、及び直接的アポトーシス誘導作用による殺腫瘍細胞作用が示された。

細胞株 LP-1、MOLP-8 及び NCI-H929 に対するイサツキシマブの *in vitro* 活性

細胞株	CD38 発現 (抗原/cell)	ADCP 殺細胞率	ADCC		CDC		アポトーシス	
			EC ₅₀	最大溶解率	EC ₅₀	最大溶解率	EC ₅₀	最大 V ⁺ 率
LP-1	487	33.9%	13.5	37%	0.18	82%	—	—
MOLP-8	790	58.2%	1.1	28%	1.53	62%	ND	29%
NCI-H929	233	ND	50.8	27%	—	—	—	—

EC₅₀ : pmol/L, ND : not determined

V⁺率 (アネキシン V⁺細胞百分率)

細胞株 Ramos、SU-DHL-8 及び DND-41 に対するイサツキシマブの *in vitro* 活性

細胞株	CD38h 発現 (抗原/cell)	ADCC		CDC		アポトーシス	
		EC ₅₀	最大溶解率	EC ₅₀	最大溶解率	EC ₅₀	最大 V ⁺ 率
Ramos	255	3.2	97%	0.17	23%	0.01	30%
SU-DHL-8	220	2.1	82%	1.61	27%	0.03	88%
DND-41	612	1.5	58%	0.11	93%	0.1	56%

EC₅₀ : pmol/L

V⁺率 (アネキシン V⁺細胞百分率)

①抗体依存性貪食作用 (ADCP)

緑色蛍光色素で標識した MM 細胞株 LP-1 及び MOLP-8 並びに NHL 細胞株 SU-DHL-8 (標的細胞) の単球細胞株 THP-1 (エフェクター) による貪食を評価するため、エフェクター : 標的 (E : T) 比 3 : 1、標的細胞 5×10⁴ cells/well でイサツキシマブとともに 1~2 時間インキュベートした後、フローサイトメトリーで測定し、PKH67 と CD14 の二重標識陽性細胞の百分率を算出した。

イサツキシマブは 1 µg/mL で THP-1 細胞による ADCP を誘導し、LP-1、MOLP-8 及び SU-DHL-8 に対する殺細胞率は、それぞれ 33.9~35.0%、54.1~58.6%及び 55.1~56.2%であった。それに対し、対照ではそれぞれ 9.5、10.9 及び 6.3%であった。

②抗体依存性細胞傷害作用 (ADCC)

新鮮精製ヒト NK 細胞 (エフェクター) による ADCC の誘導について、乳酸脱水素酵素の放出を測定することにより評価するため、標的腫瘍細胞を E : T 比 3 : 1 又は 4 : 1 でイサツキシマブ (0.001~5 µg/mL) とともに 4 時間インキュベートした。

イサツキシマブは、検討したほとんどの腫瘍細胞株に対して精製ヒト NK 細胞を介した ADCC 活性を示した。イサツキシマブによる NK 細胞を介した最大溶解率は細胞株に応じて 27~100%で、EC₅₀ 値は 0.7~50.8 pmol/L (0.10~7.61 ng/mL) であった。

MM 細胞株 LP-1、MOLP-8 及び NCI-H929 でのイサツキシマブによる NK 細胞を介した最大溶解率はそれぞれ 37、28 及び 27%であり、EC₅₀ 値はそれぞれ 13.5、1.1 及び 50.8 pmol/L (2.02、0.16 及び 7.61 ng/mL) であった。最も感受性が高かった細胞株は NHL 細胞株 Ramos で、NK 細胞を介した最大溶解率は 97%、EC₅₀ 値は 3.2 pmol/L (0.48 ng/mL) であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

③補体依存性細胞傷害作用 (CDC)

イサツキシマブの CDC 活性を、ヒト補体存在下で細胞をイサツキシマブ (0.001~5 µg/mL) とともに 2 時間インキュベートした後、生存細胞の百分率を測定することにより評価した。生存細胞は Alamar blue 試薬を用いて検出し、溶解率は 100 から生存率を減じることにより算出した。

検討した 3 種類の MM 細胞株 LP-1、MOLP-8 及び NCI-H929 のうち、LP-1 及び MOLP-8 の 2 種類でイサツキシマブによるヒト補体を介した細胞溶解が認められ、細胞溶解率はそれぞれ 82 及び 62%、EC₅₀ 値はそれぞれ 0.18 及び 1.53 nmol/L (27.3 及び 228.2 ng/mL) であった。最も感受性が高かった細胞株は T-ALL 細胞株 DND-41 で、ヒト補体を介した最大細胞溶解率は 93%、EC₅₀ 値は 0.11 nmol/L (16 ng/mL) であった。

④アポトーシス

腫瘍細胞株をイサツキシマブ (10⁻⁸ mol/L) とともに 20 時間以上インキュベートした後、フルオレセインイソチオシアネート (FITC) 標識アネキシン V (早期アポトーシスのマーカー) を用いてフローサイトメトリーでイサツキシマブによるアポトーシスの誘導 (アポトーシス促進活性) を測定した結果、イサツキシマブは、検討した計 15 種類の細胞株のうち 7 種類に対してアポトーシス促進活性を示した (活性は、アネキシン V⁺細胞が 10%を超える場合に陽性と判断した)。検討した 6 種類の NHL 細胞株のうち、Daudi、Ramos、SU-DHL-8、Raji 及び Namalwa の 5 種類、並びに T-ALL 細胞株 DND-41 においてイサツキシマブは活性を示した。また、B-CLL 細胞株 JVM-13 に対して弱い活性を示した。これらの細胞株におけるアポトーシス促進活性について、イサツキシマブの濃度 10⁻⁷~10⁻¹³ mol/L でアッセイを行い、EC₅₀ 値を算出した。

検討した 3 種類の MM 細胞株 (LP-1、MOLP-8 及び NCI-H929) のうち、イサツキシマブによるアポトーシスがみられたのは MOLP-8 の 1 種類のみで、アネキシン V⁺細胞百分率は 29% であった。最も感受性が高かった細胞株は、NHL 細胞株 SU-DHL-8 及び T-ALL 細胞株 DND-41 であり、アネキシン V⁺細胞百分率はそれぞれ 88 及び 56%、EC₅₀ 値はそれぞれ 0.03 及び 0.10 nmol/L であった。

2) 患者由来初代細胞に対する *ex vivo* 活性¹⁷⁾

再発 MM 患者及び新たに診断された MM 患者から採取した骨髄穿刺液を用いて、自己血漿又は自己マクロファージの存在下又は非存在下でイサツキシマブのアポトーシス促進作用を評価した。

単核細胞を密度勾配 (Ficoll) により単離し、イサツキシマブ (100 µg/mL) の存在下又は非存在下で 18 時間インキュベートした。CD38⁺/CD138⁺細胞集団におけるアネキシン V⁺細胞の百分率をフローサイトメトリーで測定することにより、殺細胞作用を評価した。アネキシン V⁺細胞百分率がベース時と比較して 20%以上増加する場合を陽性とし、10%以上 20%未満増加する場合を中等度陽性とした。

自己血漿及び自己マクロファージの非存在下において、イサツキシマブは検討した 7 検体のうち 4 検体で抗 MM 作用 (アネキシン V⁺細胞が 28~40%増加) を示し、その他の 3 検体で中等

VI. 薬効薬理に関する項目

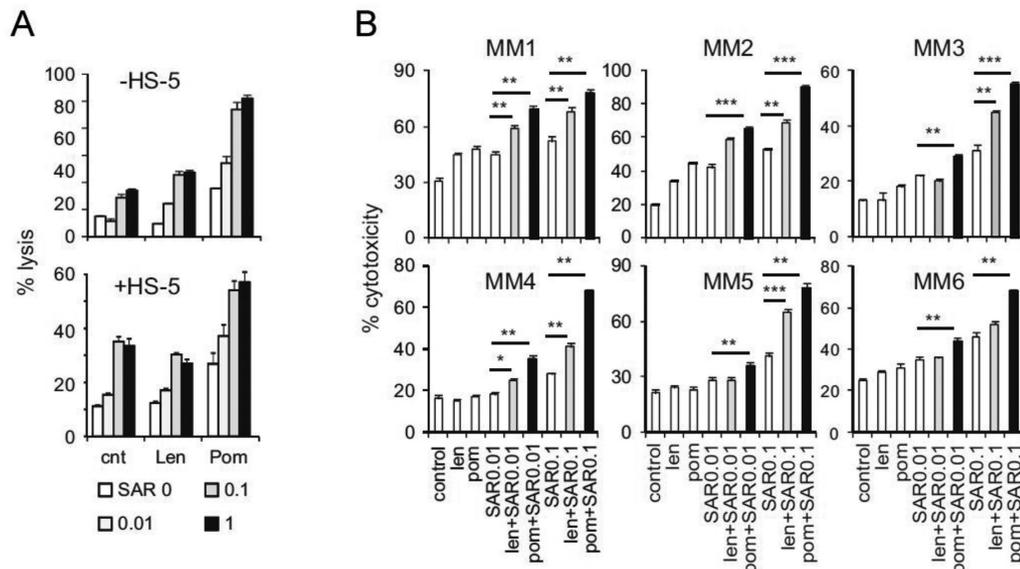
度陽性反応（アネキシン V+細胞が 14~16%増加）を示した。自己血漿及び自己マクロファージの存在下において、イサツキシマブは MM 検体 2 検体のうち 1 検体で殺細胞促進作用を示した。

これらのデータから、イサツキシマブは細胞への直接結合又はエフェクターメカニズムを介した作用によって患者の腫瘍細胞の死を誘導することが示唆された。

3) MM 細胞におけるイサツキシマブ／ポマリドミド併用による抗 MM 活性 (*in vitro*)¹⁹⁾

イサツキシマブとポマリドミドの併用により、イサツキシマブ単剤投与時と比較して、直接的な細胞傷害及びエフェクター細胞による CD38+MM 細胞の溶解 (ADCC) が促進されることが示された。

末梢血単核 (PBMC) をポマリドミド (2 $\mu\text{mol/L}$) で前処理したとき、イサツキシマブにより誘導される MM1S 細胞の溶解率が、HS-5 間質細胞の存在下又は非存在下で 40%未満からそれぞれ 50%超又は 80%超に増加した (図 A)。ポマリドミド又はレナリドミドのような免疫調節薬 (IMiD) に感受性又は耐性を示す患者由来 MM 細胞のいずれにおいても、イサツキシマブによる細胞毒性がポマリドミド存在下で有意に増強した (図 B)



A) Lysis of MM1S cells by PBMCs pretreated with lenalidomide or pomalidomide in the presence (+) or absence (-) of HS-5 stromal cells and isatuximab (0.01, 0.1 and 1 $\mu\text{g/mL}$)

B) Lysis of CD138+ cells in bone marrow aspirates from MM patients sensitive (n = 2, MM1,2) or resistant (n = 4, MM3-6) to lenalidomide/pomalidomide with isatuximab (SAR; 0.01, 0.1 $\mu\text{g/mL}$) and 2 μM lenalidomide or pomalidomide

From Jiang et al.(5)

Abbreviations: cnt=control, len=lenalidomide, MM=multiple myeloma, PBMC=peripheral blood mononuclear cells, pom=pomalidomide, SAR=isatuximab, SEM=standard error of mean

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

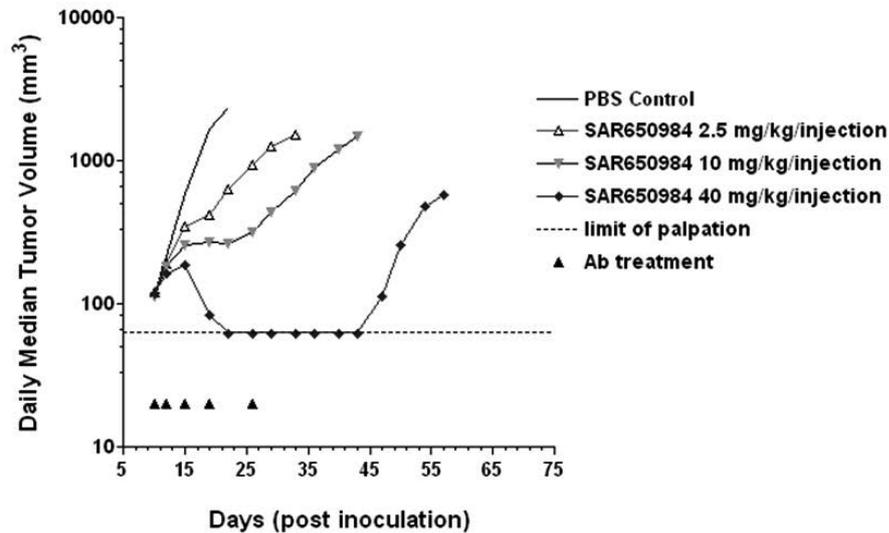
IMiDs と併用した場合のイサツキシマブの抗 MM 活性

VI. 薬効薬理に関する項目

4) マウスにおけるイサツキシマブ／ポマリドミド併用による抗MM活性 (*in vivo*)^{20, 21)}

①イサツキシマブ単剤の薬理活性

SU-DHL-8 腫瘍担がん重症複合免疫不全 (SCID) マウスを用い、イサツキシマブの薬理的抗腫瘍活性を検討した。マウスを対照群 (リン酸緩衝生理食塩液 [PBS])、又はイサツキシマブ 2.5 (活性なしあるいはわずかしめ示さない用量として設定)、10 又は 40 mg/kg 群の 4 投与群に分け、腫瘍細胞移植後 11、14、18、21 及び 26 日に計 5 回静脈内投与した。各投与群について腫瘍体積中央値を算出し、結果を移植後日数に対して片対数プロットしたところ、明らかな用量反応が認められた。イサツキシマブは検討したすべての用量で活性を示し、40、10 及び 2.5 mg/kg の用量における log cell kill は全体でそれぞれ 4.9、2.6 及び 1.2 で、19 日目の腫瘍増殖抑制率 (T/C) ([薬物投与群の各試験日における腫瘍体積中央値] / [対照群の各試験日における腫瘍体積中央値] × 100) はそれぞれ 5.0、14.6 及び 25.1%であった。



Abbreviations: PBS=phosphate buffered saline, SAR650984=isatuximab, Ab=antibody (isatuximab)

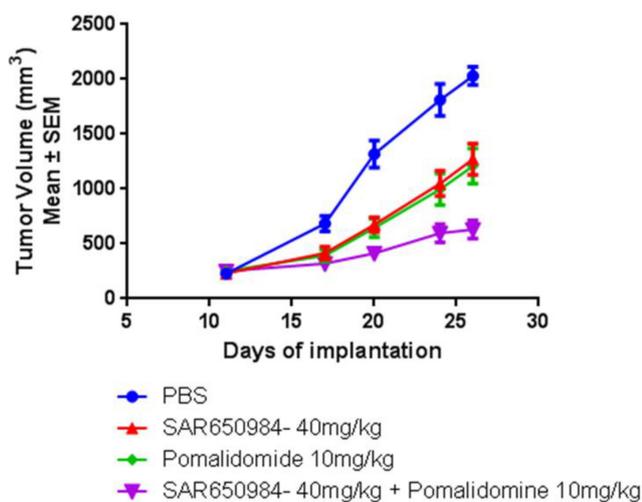
腫瘍体積中央値

VI. 薬効薬理に関する項目

②ポマリドミド併用による薬理活性

MOLP-8 MM マウス異種移植モデルを用い、イサツキシマブとポマリドミドを併用したときの抗腫瘍活性について評価した。

MOLP-8 腫瘍を皮下移植した雌 NOD SCID_Y (NSG) マウス (8 匹/群) に、溶媒 (PBS)、イサツキシマブ (20 又は 40 mg/kg を週 2 回、計 5 回静脈内投与) 若しくはポマリドミド (5 又は 10 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間腹腔内投与) の投与又はそれら両剤の併用投与を行った。試験期間中、腫瘍体積を定期的に、体重は毎日測定した。イサツキシマブとポマリドミドの併用投与した場合、イサツキシマブ単剤 (T/C=56%) 及びポマリドミド単剤 (T/C=46%) と比較して、体重への影響なく抗腫瘍活性が増強した (T/C=22%)。



Abbreviations: PBS=phosphate buffered saline, SAR650984=isatuximab, NSG= NOD SCID_Y, SEM=standard error of mean

マウス異種移植モデルにイサツキシマブを単独あるいはポマリドミドと併用投与した場合の効果

VI. 薬効薬理に関する項目

5) 免疫調節活性 (*in vitro*)^{22, 23, 24)}

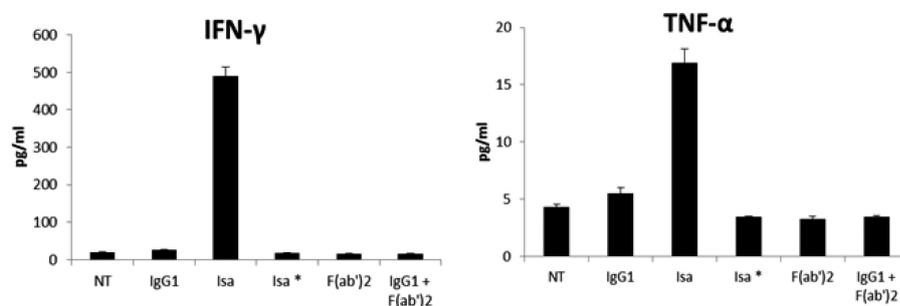
CD38 は多くの免疫細胞の表面に発現している。

イサツキシマブは末梢血由来正常免疫細胞上の CD38 に結合することにより、NK 細胞の活性化による溶解作用の促進、NK 細胞存在下でのマクロファージの M1 へ極性化及び制御性 T 細胞 (Treg) で抑制されていた通常型 T 細胞 (Tcon) の増殖能回復等の免疫調節メカニズムを誘導した。

①NK 細胞及び単球

ヒト PBMC において CD38 発現量の高い NK 細胞及び単球でのイサツキシマブによる作用を、標的細胞として NK-92 ヒト細胞株と健康ドナーの末梢血から新鮮単離した初代 NK 細胞を用いて評価した。

健康ドナーの末梢血から新鮮単離したヒト NK 細胞をイサツキシマブ (0.5 µg/mL) で 24 時間処理した後、インターフェロン γ (IFN-γ) および腫瘍壊死因子 α (TNF-α) の放出を定量することにより、NK 細胞に対するイサツキシマブの効果を分析した。対照として、Isa* (H 鎖可変領域 [VH] に Y101K 及び Y102E のアミノ酸置換を有する CD38 に結合できないイサツキシマブ変異体)、F(ab')₂ (CD16 に結合できないイサツキシマブ変異体) 及び IgG1 を用いた。イサツキシマブにより誘導された IFN-γ 及び TNF-α の放出量は、非処理又は IgG 処理 NK 細胞の放出量よりも高かった。F(ab')₂ 単独ではサイトカイン放出を誘発しなかった。これらのデータから、イサツキシマブは CD38+標的腫瘍細胞非存在下で NK 細胞を活性化することが示され、イサツキシマブの Fc 部分が活性化に必要な可能性が示唆された。

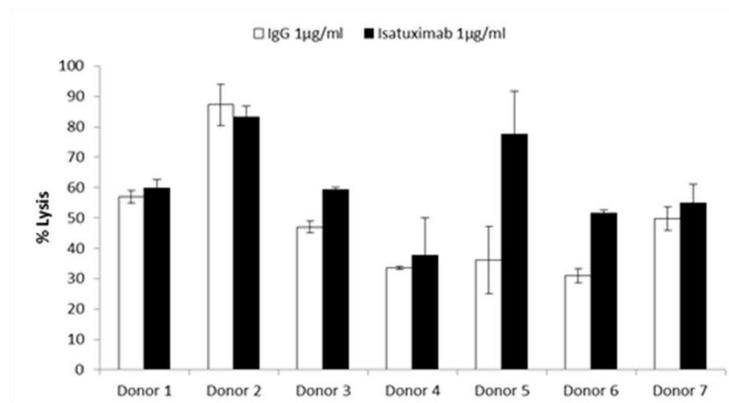
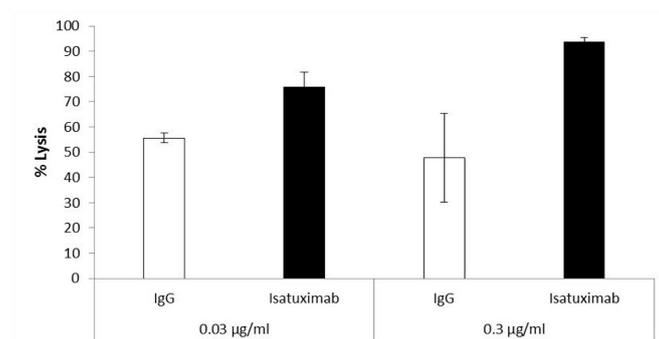


Abbreviations: NK: Natural killer; IFN-γ: Interferon-γ; Isa: Isatuximab; TNF-α: Tumor necrosis factor-α
Isa*: Isatuximab variant unable to bind CD38

イサツキシマブに誘導され 初代 NK 細胞から放出された IFN-γ 及び TNF-α

VI. 薬効薬理に関する項目

K562 (CD38) 腫瘍細胞に対する NK 細胞の細胞溶解活性に対するイサツキシマブの影響を、カルセイン放出法で定量した。0.3 $\mu\text{g/mL}$ のイサツキシマブとともに 3 時間プレインキュベートした NK-92 細胞を K562 細胞に添加したとき、添加 30 分後に K562 細胞の 90% 超が溶解した。一方、IgG で前処理した NK-92 細胞による溶解率は 50% 未満であった (上図)。イサツキシマブの作用を健康ドナー 7 例から単離した初代 NK 細胞でも評価した。初代 NK 細胞を 1 $\mu\text{g/mL}$ のイサツキシマブとプレインキュベートした場合、1 $\mu\text{g/mL}$ の IgG とプレインキュベートした場合と比べ、ドナー由来 NK 細胞による K562 の平均細胞溶解はドナー 3 で 12.12%、ドナー 5 で 41.44%、ドナー 6 で 20.50% 増加した (下図)。



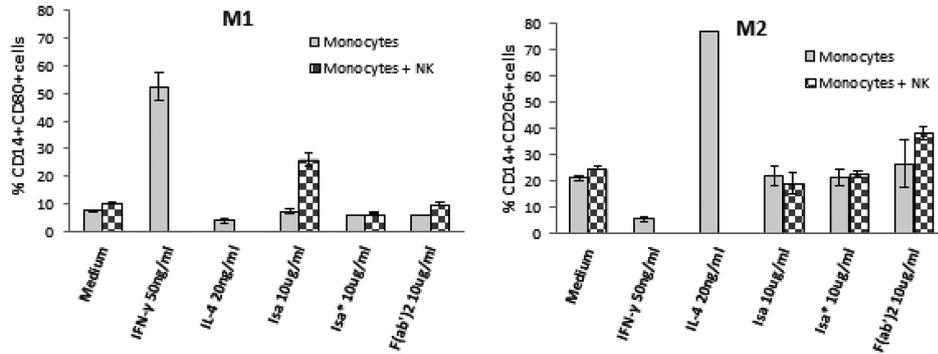
上図：NK-92 細胞

下図：健康ドナーの血液から単離した初代 NK 細胞

K562 細胞溶解活性へのイサツキシマブの作用

VI. 薬効薬理に関する項目

ヒト初代単球のみをイサツキシマブで処理したとき、M1 極性化マーカーである CD80 は増加しなかった。しかし、初代単球と、同じドナー由来の NK 細胞を共培養して 10 µg/mL のイサツキシマブで処理すると、CD80+単球の百分率が増加し、これは NK 細胞による IFN-γ 放出に起因するものと考えられた (左図)。単球を単独又は NK 細胞存在下で培養したときのいずれにおいても、イサツキシマブは M2 極性化マーカーである CD206 を誘導しなかった (右図)。

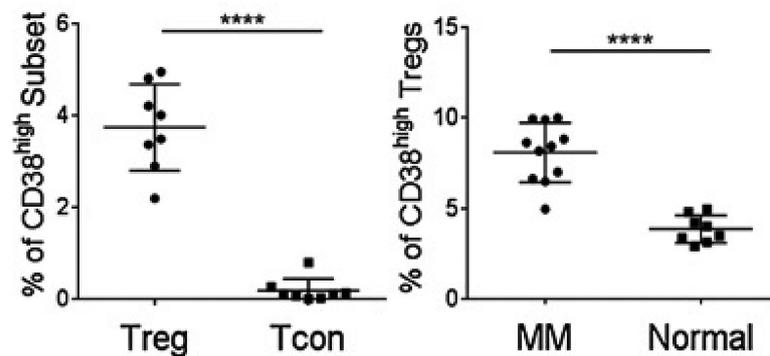


Abbreviations: IFN-γ = interferon-γ; IL-4 = interleukin-4; Isa* = Isatuximab variant unable to bind CD38

ヒト単球 M1/M2 極性化に対するイサツキシマブの作用

②制御性 T 細胞

Treg (CD4+CD25^{high}Foxp3⁺) 及び Tcon (CD4+CD25⁻) 細胞はいずれも CD38 を発現する。健康ドナー由来 PBMC (n = 8) では、Tcon より Treg の方が CD38^{high} サブセットの占める割合が大きく (左図)、MM 患者由来 PBMC (n = 11) では、正常ドナー由来 PBMC (n = 8) と比較して CD38^{high} Treg がより多かった。¹⁴⁾

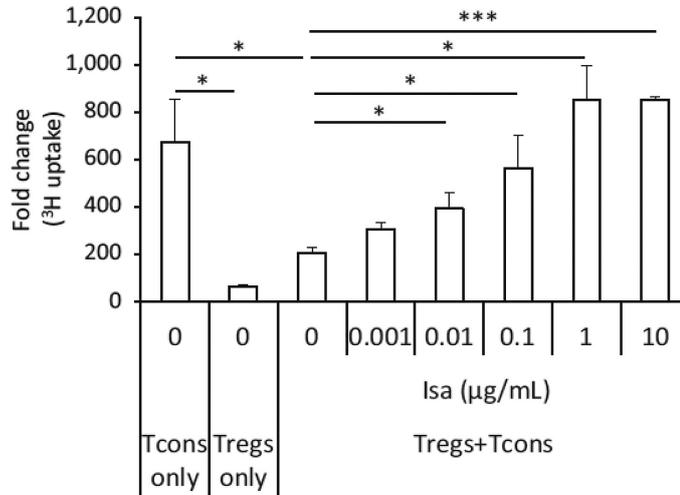


Abbreviations: MM: multiple myeloma; Treg : regulatory T-cell; Tcon: conventional T-cell
**** p<0.0001

健康ドナー由来 Treg と Tcon 細胞における CD38^{high} サブセット発現割合 (左図)
及び MM 患者と健康ドナーにおける CD38^{high} Treg 細胞の割合 (右図)

VI. 薬効薬理に関する項目

MM 患者由来 Treg は自己 Tcon の増殖を抑制したが、イサツキシマブは Tcon の増殖を用量依存的に回復させた。



Abbreviations: Tregs: regulatory T-cells; Tcons: conventional T-cells
* p<0.05; *** p<0.001

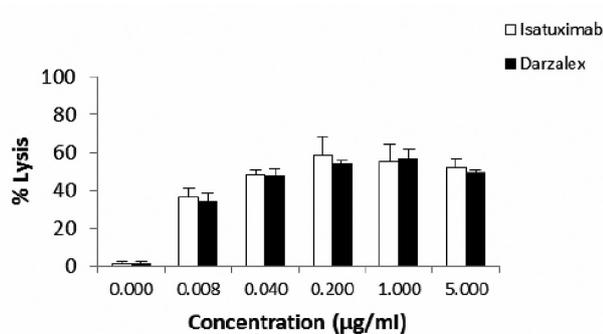
Treg 細胞による Tcon 細胞増殖抑制に対するイサツキシマブの作用

6) 同種同効薬との比較 (*in vitro*)

ダラツムマブはイサツキシマブと同クラスのヒト型抗 CD38 モノクローナル抗体であるが、主要分子構造特性は異なっている。両者の薬理活性について、ADCC、CDC、アポトーシス誘導及び CD38 外酵素活性阻害のほか、赤血球 (RBC) への結合を比較した。

①ADCC 活性の比較²⁵⁾

CD38+MM 細胞株 LP-1、及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) 細胞株 SU-DHL-8 をイサツキシマブ及びダラツムマブ (0.008~5.000 µg/mL) で処理し、カルセイン AM アッセイにおける溶解を指標とした ADCC について検討した結果、いずれの濃度においても、両者で同程度の誘導を示した。



Darzalex = daratumumab

イサツキシマブとダラツムマブの LP-1 細胞に対する ADCC 活性の比較

VI. 薬効薬理に関する項目

②CDC 活性の比較 ²⁶⁾

OCI-LY19.CD38 (CD38 を過剰発現している DLBCL 細胞株)、U266.CD38 (CD38 を過剰発現している MM 細胞株) 及び DND-41 (ヒト T 細胞性白血病細胞株) における、イサツキシマブ及びダラツムマブ (0.005~10.000 µg/mL) の CDC 誘導作用の効力について、用量反応実験で推定された相対 EC₅₀ 値により比較検討した結果、OCI-LY19.CD38 及び U266.CD38 においては、ダラツムマブの方が補体を介した溶解の程度 (最大細胞傷害率) が大きかった。

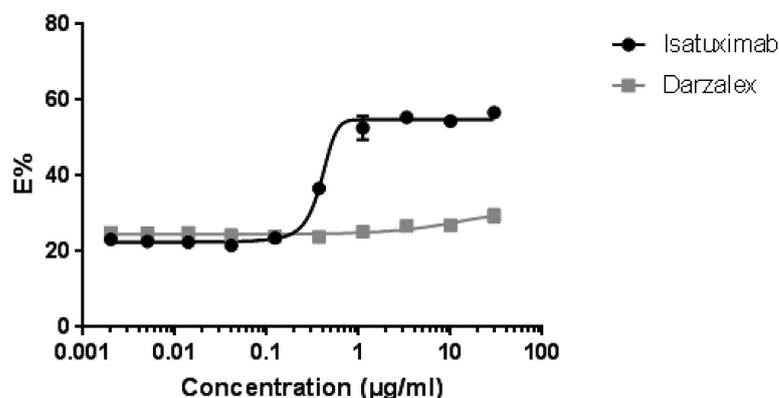
イサツキシマブとダラツムマブの CDC 活性の比較

細胞株	抗体	相対 EC ₅₀ (µg/mL)	生細胞の割合 (%)
OCI-LY19.CD38	イサツキシマブ	8.28E-02	36.53
	ダラツムマブ	4.35E-02	9.55
U266.CD38	イサツキシマブ	1.86E-01	56.09
	ダラツムマブ	1.44E-01	7.75
DND-41	イサツキシマブ	5.17E-02	57.89
	ダラツムマブ	3.08E-02	43.50

③アポトーシス促進活性の比較 ²⁷⁾

CD38⁺細胞株 SU-DHL-8 (NHL)、JJN3.CD38 (MM) 及び RPMI-8226.CD38 (MM) をイサツキシマブ及びダラツムマブ (0.002~30.000 µg/mL) で処理し、アネキシン V+アポトーシス細胞を比較した。

イサツキシマブにより各細胞株でアネキシン V+アポトーシス細胞は用量依存的に増加し、それぞれ 36.54、31.53 及び 33.20%であった。また SU-DHL-8 細胞、JJN3.CD38 細胞及び RPMI-8226.CD38 細胞で算出された相対 EC₅₀ 値は、それぞれ 30、245 及び 417 ng/mL であった。一方、ダラツムマブでは用量依存的アポトーシス細胞/死細胞を誘導せず、その増加はそれぞれ 10.61、14.94 及び 7.53%であった。ダラツムマブでは相対 EC₅₀ 値は算出できなかった。CD38 発現細胞株に対するイサツキシマブとダラツムマブのアポトーシス促進活性の例を図に示した。



E%: percentage of apoptotic/dead cells after antibody treatment
Darzalex = daratumumab

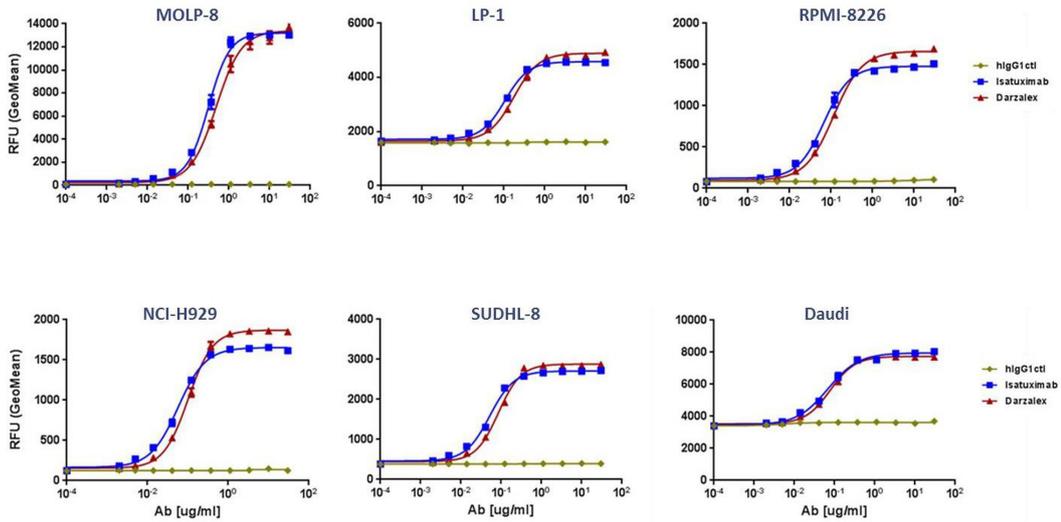
イサツキシマブとダラツムマブの CD38 発現細胞に対するアポトーシス促進活性の比較

VI. 薬効薬理に関する項目

④赤血球（RBC）への結合の比較 28,29)

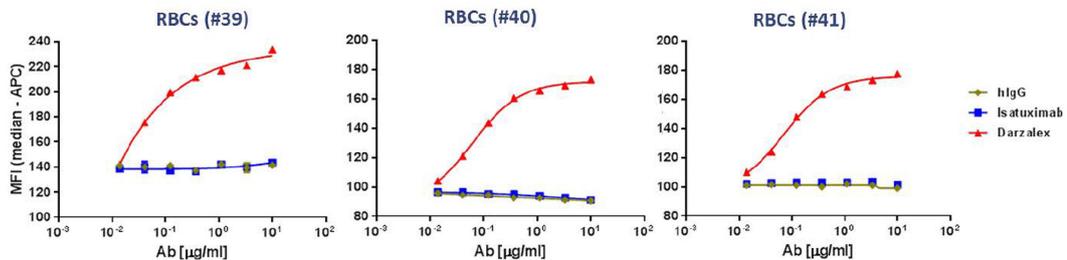
CD38は赤血球の表面上にも発現するため、抗CD38抗体が血清学的検査に干渉し、間接抗グロブリン試験（間接クームス試験）、不規則抗体スクリーニング試験、抗体識別パネル、交差適合性試験の結果が偽陽性となる可能性がある。ダラツムマブ投与患者ではその干渉が問題となっているが、本剤においても干渉が生じる可能性があることから、RBC結合について検討した。健康ドナー（3例）由来精製RBCを漸増濃度のイサツキシマブ又はダラツムマブ（0.014～10.000 µg/mL）で処理し、抗体結合をフローサイトメトリーで評価した。

複数のCD38⁺がん細胞株（MM細胞株及びリンパ腫細胞株）に対して両者（抗体濃度：0.002～30.000 µg/mL）は同程度に結合した（上図）のに対し、健康ドナー由来RBCとダラツムマブをインキュベートしたときには用量依存的な蛍光強度の僅かな増加がみられ、ダラツムマブのRBCへの結合が示唆された。一方イサツキシマブではヒトIgG対照（hIgG1ctl）と比較してシグナルの増加が認められず、イサツキシマブはRBCに結合しないことが示唆された（下図）。



Darzalex = daratumumab

イサツキシマブとダラツムマブのCD38発現がん細胞株への結合比較



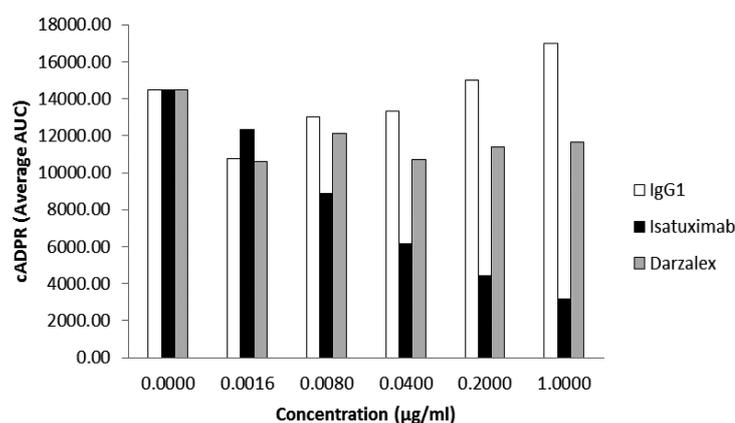
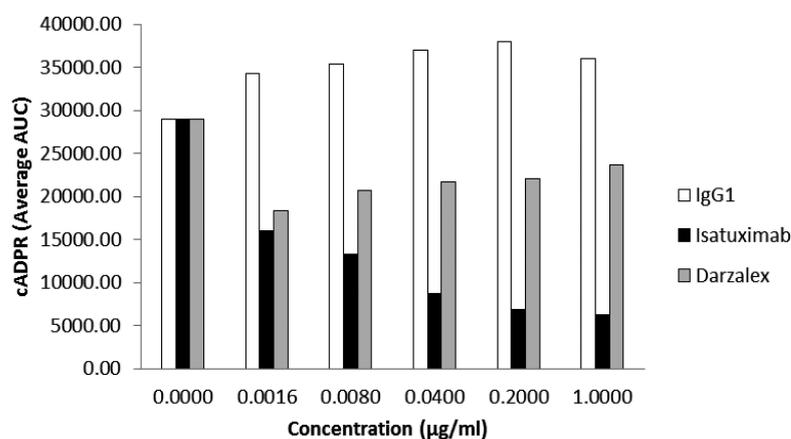
Darzalex = daratumumab

イサツキシマブとダラツムマブのドナー由来赤血球への結合比較

VI. 薬効薬理に関する項目

⑤CD38 酵素活性阻害作用の比較³⁰⁾

CD38+細胞株では、CD38によってニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) が環状アデノシン二リン酸リボース (cADPR) 及びアデノシン二リン酸リボース (ADPR) に変換される。経時変化及び用量反応試験において、CD38+MM 細胞株の LP-1 細胞及び RPMI-8226 細胞をイサツキシマブ (0.0016~1.000 µg/mL) で処理したところ、cADPR 合成が阻害された。経時変化の実験では、終濃度 1 µg/mL のイサツキシマブ又はダラツムマブとともに細胞を10分から最長2時間にわたり培養した。用量反応試験では、終濃度範囲0.0016~1.0 µg/mL のイサツキシマブ又はダラツムマブとともに細胞を培養した (LP-1細胞は10分、RPMI-8226細胞は15分)。いずれの細胞株においても、漸増濃度のイサツキシマブにより、NAD からcADPR への変換が用量依存的に阻害された (図)。同じ実験条件下において、LP-1 細胞及び RPMI-8226 細胞をダラツムマブで処理したときの cADPR 合成阻害作用は弱く、非用量依存的であった。



Abbreviations: cADPR: cyclic adenosine diphosphate ribose
Darzalex = daratumumab

イサツキシマブとダラツムマブの CD38 酵素活性に対する作用の比較

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

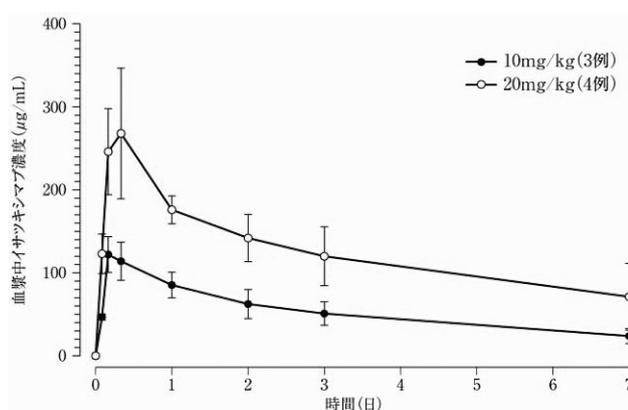
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) RRMM 患者を対象とした単剤投与試験

①日本人 RRMM 患者を対象とした国内第 I 相試験 (TED14095 試験)¹⁾

日本人 RRMM 患者 8 例を対象とした非盲検、用量漸増試験において、本剤 10 mg/kg (3 例) 及び 20 mg/kg (5 例) を単剤で週 1 回 4 週間投与した後、2 週に 1 回 (QW/Q2W) 静脈内反復投与した。評価可能な PK データの得られた 7 例の初回投与後の血漿中イサツキシマブ濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。用量の増加 (10~20 mg/kg) に伴い、初回投与後のイサツキシマブの曝露量は 2.3 倍増加した。



本剤を単剤で反復投与したときの初回投与後の血漿中濃度推移 (平均±標準偏差)

本剤を単剤反復投与したときの初回投与後の薬物動態パラメータ (平均±標準偏差)

投与量 (例数)	10 mg/kg (3)	20 mg/kg (4)
C _{max} (µg/mL)	124 ± 22.9	280 ± 64.4
AUC _{1W} (µg·h/mL) 注1)	9300 ± 3010	21300 ± 5520
C _{trough} (µg/mL)	23.8 ± 8.98	71.2 ± 40.2

注 1) 投与開始時点から投与 1 週後までの累積血漿中濃度-時間曲線下面積

VII. 薬物動態に関する項目

日本人 MM 患者における初回投与後の曝露量 (C_{max} 、 AUC_{1week} 及び C_{trough}) を日本人以外の MM 患者 (TED10893 試験及び TED14154 パート A) と比較したところ、10 mg/kg QW/Q2W でのイサツキシマブ曝露量は日本人で低めの値であるが、曝露量の変動を考慮すると、日本人と非日本人ではほぼ同様であった。

評価試験 (例数)		日本人		
		非日本人		
		TED14095 (3)	TED10893 (3)	TED14154 (4)
10 mg/kg	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	124±22.9	183±37.3	182±62.2
	AUC_{1W} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	9300±3010	17000±3800	14600±3280
	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	23.8±8.98	59.1±28.3	57.2±23.4
20 mg/kg	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	280±64.4	356±103	265±112
	AUC_{1W} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	21300±5520	32900±10400	19900±7120
	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	71.2±40.2	119±51.1	69.2±26.3

また、本試験と同じ用法用量で投与を受けた海外臨床試験 (TED10893 試験、TED14154 試験パート A) の非日本人患者 150 例 (10 mg/kg QW/Q2W : 18 例、20 mg/kg QW/Q2W : 132 例) の血漿中濃度-時間プロファイルを用いた母集団薬物動態解析を行った。日本人患者における定常状態での AUC_{2weeks} の非日本人患者に対する幾何平均比は、10 mg/kg QW/Q2W 及び 20 mg/kg QW/Q2W でそれぞれ 1.36 及び 1.51 であった³⁾。

②外国人 RRMM 患者を対象とした海外第 I 相試験 (TED 14154 試験)⁴⁾

外国人 RRMM 患者 26 例を対象とした非盲検、用量漸増試験において、本剤 10 mg/kg (12 例) 及び 20 mg/kg (14 例) を単剤で週 1 回 4 週間投与した後、2 週に 1 回静脈内反復投与した。評価可能な PK データの得られた 10 例の初回投与後の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。用量の増加 (10~20 mg/kg) に伴い、初回投与後のイサツキシマブの曝露量は 1.3 倍増加した。

本剤を単剤反復投与したときの初回投与後の薬物動態パラメータ (平均±標準偏差)

投与量 (例数)	10 mg/kg (4)	20 mg/kg (6)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	182±62.2	265±112
AUC_{1W} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) ^{注 1)}	14600±3280	19900±7120
C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	57.2±23.4	69.2±26.3

注 1) 投与開始時点から投与 1 週後までの累積血漿中濃度-時間曲線下面積

また血漿中トラフ濃度の比較では、サイクル 1 の 8 日目に対し、サイクル 2 の 1 日目及びサイクル 4 の 1 日目において、3 倍の濃度増加が観察された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

③RRMM 患者を対象とした海外第 I b 相試験 (TCD14079 試験パート A) ⁵⁾

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、28 日間を 1 サイクルとして本剤 5~20mg/kg ^{注1)}をポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で週 1 回 4 週間反復静脈内投与した後、2 週に 1 回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

本剤 5~20mg/kg ^{注1)}をポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で週 1 回 4 週間反復静脈内投与した後、2 週に 1 回反復静脈内投与したときの初回投与後及び 7 回目投与後での薬物動態パラメータ

(平均±標準偏差)

初回投与後 (サイクル 1、1 日目)			
投与量	5 mg/kg	10mg/kg	20mg/kg
例数	5	18	6
C _{max} (µg/mL)	91.3±19.8	141±18.8	297±16.7
AUC ^{注2)} (µg·h/mL)	6100±2840	12800±2430 ^{注3)}	27000±5620
C _{trough} ^{注2)} (µg/mL)	17.2±14.6	43.1±15.3 ^{注3)}	110±41.1
7 回目投与後 (サイクル3、1 日目)			
投与量	5 mg/kg	10mg/kg	20mg/kg
例数	6	24	6
C _{max} (µg/mL)	167±34.5	403±163	648±246
AUC ^{注2)} (µg·h/mL)	30900±10900	71000±34600 ^{注4)}	156000±91000 ^{注6)}
C _{trough} ^{注2)} (µg/mL)	60.1±39.8	154±94.6 ^{注5)}	308±240 ^{注6)}

注 1) 承認用量は 10mg/kg (併用療法) である。n=16

注 2) AUC 及び C_{trough} は投与間隔における血漿中濃度-時間曲線 下面積及び血漿中トラフ濃度を示す
(初回投与後: 1 週間、7 回目投与後: 2 週間での値)

注 3) n=16

注 4) n=19

注 5) n=20

注 6) n=6

VII. 薬物動態に関する項目

2) RRMM 患者を対象としたポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与試験

①RRMM 患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験 (TED14335 試験)^{10,11)}

日本人 9 例を含む RRMM 患者 148 例を対象としたランダム化、非盲検、並行群間比較試験において、本剤 10 mg/kg をポマリドミド及びデキサメタゾン (Pd) との併用により、QW/Q2W で静脈内投与したときの初回投与後及び定常状態での薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

定常状態における最高血漿中濃度及び血漿中トラフ濃度は、初回投与後に比べてそれぞれ 1.8 倍及び 3.1 倍 (中央値) であった。

本剤を Pd 併用で静脈内投与したときの初回投与後及び定常状態での薬物動態パラメータ (平均±標準偏差)

初回投与後 (サイクル 1、1 日目)	
C _{max} (µg/mL)	192±67.4
AUC (µg·h/mL) ^{注2)}	15100±4590
C _{trough} (µg/mL) ^{注2)}	50.1±23
定常状態 (サイクル 6、1 日目)	
C _{max} (µg/mL)	351±126
AUC (µg·h/mL) ^{注2)}	72600±37500
C _{trough} (µg/mL) ^{注2), 注3)}	157±107

注 2) AUC 及び C_{trough} は投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積及び血漿中トラフ濃度を示す (初回投与後：1 週間、定常状態：2 週間での値)

注 3) 定常状態における C_{trough} はサイクル 6、1 日目の投与直前における血漿中濃度を示す

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

本剤は静脈内投与用であり、該当しない

2) 併用薬の影響

ポマリドミドとの相互作用^{5,32)} :

本剤及びポマリドミドの併用投与による相互の薬物動態に対する影響は認められていない。

本剤とポマリドミド 4mg 及び低用量デキサメタゾンを併用 (IPd) 投与した海外第 I b 相試験 (TCD14079 試験) において、本剤 10mg/kg QW/Q2W の曝露量 (AUC_{1week} の平均値 [CV%] : 12800 µg·h/mL [18.9%]) は、本剤単剤投与試験 (TED10893 試験) の曝露量 (AUC_{1week} の平均値 [CV%] : 17000 µg·h/mL [22%]) で、幾何平均比は 0.93 であった。また、IPd 療法による併用試験 TCD14079 試験パート A 及び単剤試験 TED10893 試験の別々の母集団 PK 解析において、治療用量である 10 mg/kg QW/QW に規格化したときの幾何平均比は 0.98~1.11 (90%CI : 0.70~1.43) であった。概して、各パラメータ幾何平均値の比は約 1 (0.98~1.11) であった。

一方、本剤と併用したポマリドミド 4 mg 投与後の血漿中濃度実測値、又はモデリング解析に

VII. 薬物動態に関する項目

よって得られた推定値は、文献データから得られたポマリドミド単独の PK パラメータと一致していた。

デキサメタゾンとの相互作用³³⁾ :

TED10893 第Ⅱ相パートのステージ 2 で、本剤及び 40 mg/kg/日のデキサメタゾンの併用投与群 (29 例) と本剤 20 mg/kg QW/Q2W の単独投与群 (61 例) の併合データを用いた母集団薬物動態解析により算出した PK パラメータは、本剤単独又はデキサメタゾンとの併用投与で同様であり、イサツキシマブの PK に対するデキサメタゾンの影響は示されなかった。このことは、単剤及び IPd 試験の併合データを用いて実施した包括的な母集団 PK 解析においても確認された。

カルフィルゾミブとの相互作用¹⁸⁾ :

本剤及びカルフィルゾミブの併用投与による相互の薬物動態に対する影響は認められていない。EFC15246 試験において、本剤 10 mg/kg にカルフィルゾミブ 56 mg/m² 及びデキサメタゾンを併用 (ISAKd) したとき、母集団薬物動態解析により算出したイサツキシマブ曝露は、同じ分析法を用いた TCD14906 試験の単剤投与時と同程度であった (EFC15246 試験対 TCD14906 試験の AUC_{1week} 幾何平均比 : 0.81)。また、ISAKd 療法におけるカルフィルゾミブの PK パラメータは、文献で公表されているカルフィルゾミブ単独投与時のパラメータの範囲内であり、イサツキシマブがカルフィルゾミブの薬物動態に影響を及ぼさないことを示している。

ボルテゾミブ/レナリドミド/デキサメタゾンとの相互作用 :

本剤及びボルテゾミブ/レナリドミド/デキサメタゾンの併用による相互作用は認められなかった。

本剤及びレナリドミド及びデキサメタゾンの併用投与時 (TCD11863 試験) におけるイサツキシマブ曝露は単剤投与時 (TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1) と同程度であり、AUC_{1week} に関する幾何平均比 (TCD11863 試験/TED10893 試験) は 0.91 であった。この Ld 併用療法へのボルテゾミブの追加はイサツキシマブの PK に影響を及ぼさなかった (TCD13983 試験)。ISABLd 療法におけるイサツキシマブ曝露 (TCD13983 試験 BLDI) は、単剤投与 (TED10893 試験) 後の値に対する AUC_{1week} の幾何平均比 (TCD13983/TED10893 試験) として 0.93 (パート A) 及び 1.01 (パート B) であった。

ISABLd 併用投与後のボルテゾミブ PK パラメータはボルテゾミブ単剤投与の公表文献のデータと一致していた。

本剤とレナリドミドを併用投与したときのレナリドミド曝露は、レナリドミド単剤投与で報告されている値の範囲内であった。またレナリドミドをイサツキシマブ及びボルテゾミブと併用投与した後のレナリドミド PK パラメータは、レナリドミドとデキサメタゾンの併用投与の公表文献のデータと一致していた。

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法³⁴⁾

全ての第 I 相試験では、多点採血により標準的なノンコンパートメント解析を行った。
第 II 及び III 相試験では、スプースサンプリングによりノンコンパートメント解析を行った。
母集団薬物動態解析では、非線形混合効果モデルを用いた解析を確率的近似期待値最大化 (SAEM) アルゴリズムにより実施し、1 mg/kg~20 mg/kg 用量範囲での PK パラメータを、時間依存性を有する線形クリアランス及び Michaelis-Menten 式を用いた濃度依存性を有する非線形クリアランスの 2 つが並行する 2-コンパートメントモデルにより記述した。

(2) 吸収速度定数

本剤は静脈内投与されることから、該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII-7. 排泄」の項参照

母集団薬物動態解析により、治療用量 (10 mg/kg QW/Q2W) における線形クリアランスは 0.00955 L/h (0.229 L/day) と推定された。

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析により、8.75 L と推定された。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析は、非線形混合効果モデルを用い、SAEM アルゴリズムにより実施した。
単剤投与及びポマリドミド+デキサメタゾン併用試験を含む併合データ (TED10893 試験の第 I 相/第 II 相パート及び TED14154 試験パート A の単剤試験、並びにポマリドミド+デキサメタゾンとの併用試験として TCD14079 試験パート A 及び EFC14335 試験) を用い、時間依存性を有する線形クリアランス及び Michaelis-Menten 式を用いた濃度依存性を有する非線形クリアランスの 2 つが並行する 2-コンパートメントモデルにより、血漿中イサツキシマブ PK に対する外因性要因及び内因性要因の影響を明らかにした³⁵⁾。

(2) パラメータ変動要因³⁵⁾

母集団薬物動態解析により特定された主な PK 変動要因は骨髄腫の病型 (IgG 型対非 IgG 型)、 $\beta 2$ ミクログロブリン及び体重であった。骨髄腫の病型は最も影響が大きく、血清中に IgG 型

VII. 薬物動態に関する項目

M 蛋白を産生する患者の線形クリアランスは非 IgG 型の骨髄腫よりも高く、定常状態での曝露量は非 IgG 型と比較して 2 倍低くなったが、これら病型による曝露量の差による有効性や安全性への影響はみられず、臨床的に意味のあるものではなかった。体重による影響は、本剤は体重に基づく投与により調整されている。他の統計学的に有意な共変量の影響は中程度であり、定常状態での曝露量の変動は中央値と比較して最大で 30%未満であった。

4. 吸収

本剤は静脈内投与されることから、該当しない。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られている。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られており、本剤も移行する可能性がある。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤はタンパク質であり、非飽和性

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考>

イサツキシマブは治療用モノクローナル抗体であるため、シトクロム P450 (P450) に対する直接的な影響は予測されないが、ヒトにおいて P450 に影響を及ぼすことが示されているサイトカイン (特に IL6) の発現変動に起因するイサツキシマブによる DDI リスクの可能性を考慮し、海外第 I 相試験 (TED10893 第 1 相パート) の全患者において本剤投与後のサイトカイン濃度をモニタリングした。本剤投与によるサイトカインの上昇の程度、及びサイトカイン上昇が一過性であったことから、イサツキシマブ曝露による P450 に対する影響はほとんどないと考えられる³⁶⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

イサツキシマブは高分子化合物の蛋白として、非飽和性の蛋白質分解異化過程により体内から排出されると予想される。

本剤は標的分子を介した非線形性の消失経路と非特異的な線形性の消失経路の 2 つにより体内から消失する。本剤のクリアランスは、低濃度時には非線形クリアランスの寄与が大きいですが、高濃度時には非特異的な線形クリアランスが優位となる。治療濃度域では線形クリアランスが優位である。線形クリアランスは経時的に低下し、定常状態では 0.00955 L/h (投与開始時の約 50%) になると推定される。定常状態での消失半減期は 28 日である^{34,37)}。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

本剤は治療用モノクローナル抗体であるため、P450 又はトランスポーターを介した作用は予想されない。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者^{34, 38)}

(1) 腎機能障害患者

本剤の単剤投与試験及びポマリドミド+デキサメタゾン併用試験において、本剤 1~20 mg/kg の静脈内投与を受けた患者 476 例の併合データに基づく母集団薬物動態解析の結果、eGFR 値の本剤の PK に対する有意な影響は認められなかった。

解析対象 476 例のうち軽度 (eGFR : 60 mL/min/1.73 m² 以上、90 mL/min/1.73 m² 未満)、中等度 (eGFR : 30 mL/min/1.73 m² 以上、60 mL/min/1.73 m² 未満) 及び重度 (eGFR : 30 mL/min/1.73 m² 未満) の腎機能障害を有する患者はそれぞれ 192 例、163 例及び 12 例で、軽度~重度の腎機能障害による本剤の薬物動態に対する臨床的に意味のある影響はみられなかった。

(2) 肝機能障害患者

本剤の単剤投与試験及びポマリドミド+デキサメタゾン併用試験における患者 476 例を対象にした母集団薬物動態解析の結果、ビリルビン、ALT 及び AST 値の本剤の PK に対する有意な影響は認められなかった。解析対象 476 例のうち 65 例が軽度 (総ビリルビン値 : ULN の 1.0~1.5 倍、又は AST : ULN 超) 肝機能障害を有しており、本剤の薬物動態に対する臨床的に意味のある影響はみられなかった。中等度 (総ビリルビン値 : ULN の 1.5~3.0 倍、AST の値によらない) の肝機能障害は 1 例のみで、重度の肝機能障害患者は含まれなかった。従って、中等度及び重度肝機能障害による影響は不明である。

11. その他

臨床開発の過程において、本剤の用法及び用量の選択の妥当性を裏付けるため、複数の PK/PDy 解析を実施した。

(1) 標的分子占有率 (CD38 RO) に関する薬物動態/薬力学の関係^{39, 40, 41)}

本剤の海外単剤投与試験 (TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 及び TED14154 試験パート A) の計 70 例のデータを用いて、単剤療法における血漿中イサツキシマブ濃度と CD38 RO との関係についてシグモイド E_{max} モデルにより検討した。いずれも 1 ヶ月間のイサツキシマブ投与後、すなわち 28 日サイクルの場合のサイクル 1 又は 14 日サイクルの場合のサイクル 2 終了時に測定した CD38 RO を用いた。

E_{max} (CD38 RO) は約 80% で、レスポnderでは 70% 以上であった。31 µg/mL 以上の血漿中イサツキシマブ濃度により CD38 RO のプラトーの 99% に到達したと考えられ、標的分子を介した薬物動態 (TMDD) の影響は 10 mg/kg QW 以上の投与により見られなくなることが示された。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血清 M 蛋白に関する薬物動態／薬力学の関係^{39, 40, 42, 45)}

本剤は IgGκ 型モノクローナル抗体であり、血清中 M タンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果に干渉する可能性がある。この干渉により、IgGκ 型骨髄腫細胞を有する患者において、IMWG 基準に基づく完全奏効 (CR) の評価の正確性に影響を及ぼす可能性がある。

① 単剤療法時の血清 M 蛋白に関する検討

海外単剤投与試験 (TED10893 試験第 I 相パート及び第 II 相パートのステージ 1) において、ベースライン時に測定可能な血清 M 蛋白を有し、効果判定で少なくとも 1 件の評価を受けた計患者 122 例のデータにより、腫瘍増殖の代替指標として血清 M 蛋白を用いて本剤曝露量依存性の腫瘍増殖抑制モデリング解析を行った。本剤を様々な用量及び異なる投与期間 (3~20 mg/kg の用量範囲で、QW 若しくは Q2W 投与又は QW/Q2W 投与) で単剤投与したとき、最高用量 (20 mg/kg QW/Q2W 投与) においてベースラインからの最も大きな血清 M 蛋白の減少が予測された。一方、負荷期間を 4 週間から 8 週間に延長した場合、血清 M 蛋白のさらなる実質的な減少は認められなかった。

② ポマリドミド+デキサメタゾン併用時の血清 M 蛋白に関する検討

日本人を含む RRMM 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (EFC14335/ ICARIA-MM 試験) の本剤投与群において、VGPR の定義 (M タンパクが免疫固定法によってのみ検出される) に合致した 22 例の患者に対する干渉の有無が検討された。患者の血清検体を質量分析によって本剤と区別したところ、実際には 22 例のうち 11 例 (11 例中 10 例はベースライン時に IgG 型骨髄腫細胞を有する) において、免疫固定法の感度レベル (25 mg/dL) で M タンパクが検出されなかったことから、本剤による試験結果への干渉が示唆された。

また、海外第 I / II 相単剤投与試験 (TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 : 122 例) 及び IPd 併用投与試験 (TCD14079 試験パート A : 31 例) の患者計 153 例の併合データにより、モデリング解析を行った。

血清 M 蛋白推移のシミュレーションでは、ポマリドミドと併用で本剤用量を 10 mg/kg QW/Q2W から 20 mg/kg QW/Q2W に増量することによるベネフィットは、投与後 8 週目及び 12 週目における血清 M 蛋白の 1.1 倍の減少のみと限定的で (8 週目及び 12 週目にそれぞれ -87.9 対 -79.1、及び -94.5 対 -87.7)、これらの用量間でのイサツキシマブの用量-効果関係は示されなかった。投与後 8 週目にベースラインから M 蛋白が 50% 減少した患者の割合についても同様の結果が示された。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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。

<解説>

造血器悪性腫瘍の治療に対する一般的な注意喚起として設定した。投与中に予期しない副作用が発現する可能性があるため、治療中は十分な観察と速やかな対処ができるよう専門の医療施設及び医師の管理下で投与を行うこと。本剤の使用に際しては、添付文書を熟読し、本剤投与のリスクとベネフィットを十分検討し、投与の可否を判断すること。また、本剤の治療開始に先立ち、患者またはその家族に本剤投与のリスクとベネフィットを十分に説明し、同意を得た上で投与を開始すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者では、本剤の投与により、重篤な過敏症状を発現するおそれがある。本剤には以下の成分が含まれているため、投与に際しては問診等を行い、これらの成分に対して過敏症の既往歴がある場合には投与しないこと。

<参考>

本剤に含まれる成分は以下のとおり。

1 バイアル中の成分・分量		サークリサ点滴静注 100 mg	サークリサ点滴静注 500 mg
有効成分	イサツキシマブ (遺伝子組換え)※	100 mg/5 mL (20 mg/mL)	500 mg/25 mL (20 mg/mL)
添加物	L-ヒスチジン L-ヒスチジン塩酸塩水和物 精製白糖 ポリソルベート 80	7.3 mg 11.1 mg 500 mg 1 mg	36.5 mg 55.5 mg 2500 mg 5 mg

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2 参照]

8.2 本剤は、赤血球上に発現している CD38 と結合し、間接クームス試験の結果が偽陽性となる可能性がある。このため、本剤投与前に不規則抗体のスクリーニングを含めた一般的な輸血前検査を実施すること。輸血が予定されている場合は、本剤を介した間接クームス試験への干渉について関係者に周知すること。なお、当該干渉は本剤最終投与から約 6 ヶ月持続する可能性がある。[12.1 参照]

<解説>

8.1 本剤の投与により好中球減少、血小板減少、発熱性好中球減少、貧血等の重篤な骨髄抑制が現れることがあるため、定期的に血液検査（全血算等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、本剤の休薬などの適切な処置を行うこと。

8.2 CD38 は赤血球上にも発現することが知られており、本剤が赤血球上の CD38 と結合することにより、間接クームス試験の結果が偽陽性となり、不規則抗体の検出に影響を及ぼす可能性がある。実際に、国際共同第Ⅲ相試験の本剤投与群において、本剤投与前の間接クームス試験では陰性だったが、投与期間中における試験では陽性となった症例が認められている。赤血球輸血に際して問題が起こる可能性を避けるため、本剤の投与を開始する前に血液型及び不規則抗体スクリーニングの検査及び免疫表現型検査を実施しておく必要があるため、設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後 5 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

イサツキシマブの胚・胎児発生への影響及び遺伝毒性試験については検討されておらず、本剤による妊娠及び胚・胎児発生への有害作用は不明である。しかしながら、イサツキシマブはIgG1モノクローナル抗体であり、IgG1モノクローナル抗体は胎盤を通過することが知られていることから設定した。本剤の海外の添付文書では、妊娠可能な女性は、本剤最終投与より5ヵ月間は避妊を行うよう述べられている。この避妊期間は、本剤の血中濃度半減期が28日間と推定されることから、その約5倍の期間として設定された。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られている。また、*CD38* 遺伝子欠損マウスで免疫系及び骨に対する影響が報告されており、本剤の妊娠中の曝露により胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある^{44,45}。[9.4 参照]

<解説>

イサツキシマブの胚・胎児発生への影響及び遺伝毒性試験については検討されておらず、本剤による妊娠及び胚・胎児発生への有害作用は不明である。しかしながら、イサツキシマブはIgG1モノクローナル抗体であり、IgG1モノクローナル抗体は胎盤を通過することが知られていることから、本剤を妊婦に投与した場合に胎児に健康被害が生じる可能性がある。また*CD38* 遺伝子欠損マウスでの潜在的影響がヒトでの胚・胎児発生に当てはまる可能性があるこれらのことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、本剤の使用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限定されるべきであるため設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

<解説>

イサツキシマブの乳汁への移行については検討されておらず、本剤がヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明である。しかしながらヒトIgGは乳汁中に移行することが知られており、本剤も移行する可能性がある。また、乳児が本剤に曝露した場合にリスクが生じる可能性についても否定できない。そのため、授乳婦に対し本剤を投与する際は、本剤による治療の有益性及び母乳栄養の有益性と共に前述したリスクも考慮した上で授乳の継続又は中止を判断するべきであることから設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

本剤の小児等を対象とした臨床試験は実施されておらず、有効性及び安全性は確認されていないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<解説>

本剤の使用時に認められる可能性がある副作用について、主に国際共同第Ⅲ相試験及び本剤の単剤療法又は併用療法の臨床試験において本剤を一度でも投与された症例で確認された安全性に基づいて注意喚起を促すために設定した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction

アナフィラキシー、呼吸困難、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、鼻閉、高血圧、嘔吐、悪心等の Infusion reaction（35.4%）があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2、7.4 参照]

11.1.2 骨髄抑制

好中球減少症（21.3%）、血小板減少症（8.0%）、発熱性好中球減少症（2.9%）、貧血（3.0%）、リンパ球減少症（0.4%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[7.5、8.1 参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.3 感染症（35.4%）

肺炎（12.4%）、敗血症（1.4%）等の重篤な感染症があらわれることがある。

<解説>

11.1.1 Infusion reaction（IR）は本剤投与時において最も注意すべき副作用の1つである。

Pd療法との併用による国際共同第Ⅲ相試験（EFC14335/ICARIA-MM）の本剤投与群では、IR（因果関係に関わらず）が58例（38.2%）に認められた。58例の全ての患者で本剤の初回投与時に症状があらわれたが、このうち3例（2.0%）は2回目、2例（1.3%）は4回目の本剤投与時にも症状が認められた。多くの場合、Infusion reactionの症状は同日中に回復した。NCI-CTCAE v4.03に準じた重症度はGrade 1が3.9%、Grade 2が31.6%、Grade 3が1.3%、Grade 4が1.3%であった。

Kd療法との併用による国際共同第Ⅲ相試験（EFC15246/IKEMA試験）の本剤投与（ISAKd）群177例では、IR（因果関係に関わらず）が81例（45.8%）に認められ、78例（44.1%）で発現したIRは本剤によって誘発されたIRとして報告された。5%以上の患者に報告された症状は、咳嗽（11.3%）、呼吸困難（10.2%）、鼻閉（10.2%）、嘔吐（6.8%）、及び悪心（6.2%）であった。76例（42.9%）の患者は初回投与（サイクル1）当日又は翌日の2日間で発現し、このうち10例（5.6%）ではサイクル2以降にも症状が認められた。認められたIRは全て可逆的であり、後遺症なく回復した。ほとんどの症状は発現から1～2日以内に回復し、73.8%が1日以内に、23.8%が2日以内に回復した。3件（2.5%）は2日以上持続したが、その後回復した。IRによりISAKd群1例（0.6%）はイサツキシマブの投与を中止し、53例（29.9%）は投与中断に至った。カルフィルゾミブの投与中断に至ったIRは2例（各投与群1例）に認められた。NCI-CTCAE v4.03に準じた重症度は、カルフィルゾミブによって誘発されたGrade 3の1例を除き、全てGrade 1又はGrade 2であった。

本剤を単剤投与した国内外臨床試験4試験（TED14095試験、TED10893試験、TED14154試験、並びにTCD14906試験〔第Ⅱ相の単剤投与群のみ〕）の併合解析において、本剤20 mg/kg群227例中93例（41.0%）に1件以上のIRが認められ、73例（32.2%）はGrade 2であった。Grade 3のIRは5例（2.2%）、Grade 4のIRは1例（0.4%）に認められ、Grade 5のIRは認められなかった。74例（32.6%）はIRの治療を受けた。20 mg/kg群の90例（39.6%）は初回投与時の発現であった。20 mg/kg群で発現した全170件の症状のうち129件（75.9%）は投与当日に発現し、投与2日後の発現は1件（0.6%）で、投与3日以降の発現は認められなかった。IRの症状は全て消失が認められ、ほとんどは投与当日中に消失した。投与中断に至ったIRは20 mg/kg群の6例（2.6%）に認められ、全て初回投与時に発現したものであった。

BLd（ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用）療法との併用による国際共同第Ⅲ相試験（EFC12522試験）では、本剤投与群263例中63例（24.0%）にIRが認められ、Grade 3以上は2例（0.8%）であった。対照群（BLd）では認められなかった。本剤を点滴静注する間はバイタルサインを頻回に確認し、異常が認められた場合は、本剤の投与を中断し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 本剤の投与により、これらの重篤な血球減少が現れることがある。国際共同第Ⅲ相試験（EFC14335/ICARIA-MM）で認められた血液学的検査値の異常（有害事象の報告に基づかな

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

い) は以下の通りである。発熱性好中球減少（因果関係に関わらず）は本剤群（ISAPd 群）の 18 例（11.8%）、対照群（Pd 群）の 3 例（2.0%）に認められている。

治験薬投与下の血液学的検査値異常：発現例数及び発現頻度（%）

検査項目	ISAPd 群 (n=152)			Pd 群 (n=149)		
	All Grade	Grade 3	Grade 4	All Grade	Grade 3	Grade 4
貧血	151 (99.3)	48 (31.6)	0	145 (98.6)	41 (27.9)	0
好中球減少症	146 (96.1)	37 (24.3)	92 (60.5)	137 (93.2)	57 (38.8)	46 (31.3)
リンパ球減少症	140 (92.1)	64 (42.1)	19 (12.5)	137 (93.2)	52 (35.4)	12 (8.2)
血小板減少症	127 (83.6)	22 (14.5)	25 (16.4)	118 (80.3)	14 (9.5)	22 (15.0)

重症度の Grade は NCI-CTCAE v4.03 に基づく

Kd 療法との併用による国際共同第Ⅲ相試験（EFC15246/IKEMA 試験）で認められた血液学的検査値の異常（有害事象の報告に基づかない）を下表に示した。ISAPd 療法と比較して、ISAKd 療法では、Grade 3～4 の好中球減少症、特に Grade 4 の好中球減少症の発現率は低かった。多くは可逆的であった。好中球減少性合併症はいずれも本剤（ISAKd）群 5 例（2.8%）で発現し、熱性好中球減少症 2 例（1.1%）、好中球減少性感染に関連する合併症（胃腸炎、肺炎、慢性副鼻腔炎）が 3 例（1.7%）であった。

治験薬投与下の血液学的検査値異常：発現例数及び発現頻度（%）

検査項目	ISAKd 群 (n=177)			Kd 群 (n=122)		
	All Grade	Grade 3	Grade 4	All Grade	Grade 3	Grade 4
貧血	176 (99.4)	39 (22.0)	0	121 (99.2)	24 (19.7)	0
好中球減少症	97 (54.8)	31 (17.5)	3 (1.7)	53 (43.3)	8 (6.6)	1 (0.8)
リンパ球減少症	167 (94.4)	92 (52.0)	30 (16.9)	116 (85.1)	53 (43.3)	17 (13.9)
血小板減少症	167 (94.4)	33 (18.6)	20 (11.3)	107 (87.7)	19 (15.6)	10 (8.2)

重症度の Grade は NCI-CTCAE v4.03 に基づく

本剤を単剤投与した国内外臨床試験 4 試験の併合解析において、本剤 20 mg/kg（ISA）群及び本剤 20mg とデキサメタゾン併用（ISAd）群で認められた血液学的検査値の異常（有害事象の報告に基づかない）を下表に示した。好中球減少性合併症は、本剤 20mg/kg 群では発現せず、10 mg/kg 未満群、10 mg/kg 群各 1 例で認められた（全て Grade 3）。20 mg/kg 群 227 例において、Grade 3 及び Grade 4 の血小板減少症はいずれも 19 例（8.4%）に認められた。出血は 20 mg/kg 群の 28 例（12.3%）に認められ、Grade 5 の致命的な出血は 20 mg/kg 群 2 例（0.9%：くも膜下出血及び気道出血各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬投与下の血液学的検査値異常：発現例数及び発現頻度（%）

検査項目	ISA 群 (n=266)			ISAd 群 (n=54)		
	All Grade	Grade 3	Grade 4	All Grade	Grade 3	Grade 4
貧血	217 (96.0)	49 (21.7)	0	52 (96.3)	8 (14.8)	0
好中球減少症	136 (60.2)	34 (15.0)	8 (3.5)	20 (37.0)	6 (11.1)	1 (1.9)
リンパ球減少症	179 (79.2)	58 (25.7)	19 (8.4)	47 (87.0)	15 (27.8)	11 (20.4)
血小板減少症 ^{注)}	157 (69.2)	19 (8.4)	19 (8.4)	32 (59.3)	2 (3.7)	6 (11.1)

重症度の Grade は NCI-CTCAE v4.03 に基づく

注) ISA 群 (n=227)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤と BLd 療法との併用による国際共同第Ⅲ相試験（EFC12522 試験）では、本剤投与群 263 例中 108 例（41.1%）に骨髄抑制が認められ、主な骨髄抑制は、好中球減少症、血小板減少症、発熱性好中球減少症等であった。Grade 3 以上は 263 例中 102 例（38.8%）に、重篤例は 10 例（3.8%）に認められた。対照群では 181 例中 67 例（37.0%）に、Grade 3 以上は 181 例中 60 例（33.1%）、重篤例は 10 例（5.5%）に認められた。また本剤投与群において、死亡に至った症例が 1 例（0.4%）認められた。

本剤の投与中は定期的に血液検査（全血算等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、本剤の休薬などの適切な処置を行うこと。

11.1.3 本剤の投与により、肺炎、敗血症等の感染症が報告されている。国際共同第Ⅲ相試験（EFC14335/ICARIA-MM）における感染症および寄生虫症（SOC）の有害事象（因果関係に関わらず）の発現率は、本剤群（ISAPd 群）で 123 例（80.9%）、対象群（Pd 群）で 96 例（64.4%）であった。また、このうち Grade 3 以上は本剤群で 65 例（42.8%）、対照群で 45 例（30.2%）であった。本剤群において感染症の発現率が対照群を上回っており、本剤群の 5 例（3.3%）には致死的な感染症も認められていることから、本剤投与時には感染症の発現に十分に注意する必要がある。

Kd 療法との併用による国際共同第Ⅲ相試験（EFC15246/IKEMA 試験）において、感染症および寄生虫症（SOC）の有害事象（因果関係に関わらず）の発現率は、本剤（ISAKd）群 153 例（86.4%）、対照（Kd）群 98 例（80.3%）であった。このうち Grade 3 以上は本剤群で 68 例（38.4%）、対照群で 35 例（28.7%）であった。本剤群の 20%以上に認められた感染症は、上気道感染 64 例（36.2%）、肺炎 42 例（23.7%）、気管支炎 40 例（22.6%）で、対照群では上気道感染 29 例（23.8%）であった。重篤な感染症は本剤群 67 例（37.9%）、対照群 37 例（30.3%）に認められ、最も発現率の高い重篤な感染症は両群とも肺炎であった（本剤群 18.1%、対照群 11.5%）。ほとんどの感染症は可逆的で、全ての治験薬の投与中止に至った患者は本剤群 5 例（2.8%）、対照群 6 例（4.9%）であった。死亡に至った感染症は本剤群の 4 例、対照群の 1 例に認められた。

本剤を単剤投与した国内外臨床試験 4 試験の併合解析において、感染症および寄生虫症の有害事象は 20 mg/kg 群 227 例中 126 例（55.5%）に認められ、主に上気道感染 34 例（15.0%）、肺炎及び気管支炎各 18 例（7.9%）であった。Grade 3 以上は 43 例（18.9%）で、最も発現割合が高かったのは肺炎 13 例（5.7%）で、次に敗血症 4 例（1.8%）であった。重篤な感染症は 20 mg/kg 群の 40 例（17.6%）に認められ、そのうち Grade 3 は 38 例（16.7%）であった。最も多く報告されたのは Grade 3 の肺炎 12 例（5.3%）で、次に敗血症 4 例（1.8%）であった。死亡に至ったものあるいは Grade 5 感染症は、全用量群 477 例中 8 例（1.7%）に認められ、20 mg/kg 群で報告された 5 例（2.2%）は、敗血症 3 例、肺炎及び気道感染各 1 例であった。

本剤と BLd 療法との併用による国際共同第Ⅲ相試験（EFC12522 試験）では、本剤投与群で 263 例中 240 例（91.3%）に感染症が認められ、Grade 3 以上は 118 例（44.9%）、重篤例は 116 例（44.1%）であった。対照群では 181 例中 157 例（86.7%）、Grade 3 以上は 69 例（38.1%）、重篤例は 66 例（36.5%）に認められ、主な事象は上気道感染、気管支炎、肺炎、尿路感染等であった。死亡に至った感染症は本剤投与群で 263 例中 17 例（6.5%）に認めら

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

れ、最も多いものは COVID-19 肺炎 8 例（3.0%）であった。対照群では 181 例中 7 例（3.9%）であった。本剤の投与前及び投与中は定期的に血液検査等を行い、患者に好中球減少症が認められた場合は、感染の徴候について注意深く観察すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満
精神障害	不眠症		
神経系障害	末梢性感覚ニューロパチー		
血管障害		高血圧	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難	咳嗽
胃腸障害	下痢 便秘	悪心	嘔吐
筋骨格系および結合組織障害			背部痛
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	末梢性浮腫 無力症	
眼障害	白内障		
感染症および寄生虫症		気管支炎 上気道感染	COVID-19 感染

<解説>

上記の表における発現頻度は、本剤の単剤療法又は併用療法の臨床試験において本剤を一度でも投与された症例における副作用（本剤と因果関係のある有害事象）の発現率に基づいている。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤は赤血球上の CD38 と結合し、抗体スクリーニングや交差試験等の適合性試験に干渉する。本剤による間接クームス試験への干渉を回避するためにジチオスレイトール (DTT) 処理（本剤と赤血球上の CD38 との結合を阻害する）を考慮すること。なお、Kell 血液型抗原は DTT 処理で変性するので、不規則抗体スクリーニングにおいて Kell 血液型抗原に対する抗体の評価が不能となることに注意すること。[8.2 参照]

12.2 本剤は IgG κ 型モノクローナル抗体であり、血清中 M タンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果に干渉する可能性がある。IgG κ 型多発性骨髄腫細胞を有する患者における完全奏効 (CR) の評価及び CR からの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるため注意すること。

<解説>

12.1 本剤が赤血球上の CD38 と結合することにより、間接クームス試験の結果が偽陽性となり、不規則抗体の検出に影響を及ぼす可能性がある（「8. 重要な基本的注意」の解説を参照）。この干渉を回避する方法の 1 つとして、赤血球をジチオスレイトール (DTT) 処理することで、赤血球と本剤の結合を阻害できることが知られている。一方で、この DTT 処理によって Kell 血

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

液型抗原が変性してしまうことも知られており、不規則抗体スクリーニングにおいて Kell 血液型抗原に対する抗体の評価が不能となることに注意する必要がある。

12.2 本剤は IgG κ 型モノクローナル抗体であるため、血清中 M タンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法のいずれの検査によっても本剤が検出されてしまい、測定結果に干渉する可能性がある。IgG κ 型多発性骨髄腫細胞を有する患者における完全奏効（CR）の評価及び CR からの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるため、注意すること。国際共同第Ⅲ相試験（EFC14335/ICARIA-MM）において、質量分析計を用いた解析からイサツキシマブが血清中 M 蛋白の測定と干渉することで、本剤投与群の完全奏効（CR）割合が過小評価された可能性があることが示唆されている。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。

14.1.2 調製前にバイアル内を目視検査し、溶液（通常は無色～微黄色）に変色あるいは異物が認められた場合は使用しないこと。

14.1.3 250 mL の日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖液の点滴バッグから本剤の必要量（mL）と同量を抜き取り、本剤を加えて総量 250 mL の希釈液（20 mg/kg 投与時は総量 250 mL の希釈液を二つ）を調製する。[7.3 参照]

14.1.4 点滴バッグはポリオレフィン（ポリエチレン、ポリプロピレン等）製、DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate : フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含むポリ塩化ビニル製あるいはエチレン-酢酸ビニル製を使用すること。

14.1.5 点滴バッグを反転させて希釈液を穏やかに混和する。振盪しないこと。

<解説>

14.1 本剤の臨床試験で用いられた調製法に準じて、本剤の調製前及び調製時の注意を記載した。本剤の希釈液と容器/用具との適合性試験にて、PVC 製、ポリオレフィン製及びエチレン-酢酸ビニル製点滴バッグによる保存で品質（性状、濁度、pH、含量、純度）への影響は認められず、適合性が確認されている。

デキサメタゾン併用投与及び単独投与における推奨用量（20 mg/kg）で投与する場合、本剤の投与量が 2000 mg を上回る可能性がある。点滴バッグや輸液セットとの適合性試験によって適合性が確認された最高濃度は 8 mg/mL（2000 mg/ 250 mL）であることから、このような場合には希釈後の総量が 250 mL 以上となり 2 バッグに分ける必要がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 適用上の注意

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の希釈液を投与する際は、ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又はナイロン製のインラインフィルター（孔径：0.2 又は $0.22\mu\text{m}$ ）を用いて投与すること。また、ポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル（DEHP の有無は問わない）又はポリエチレン製の投与セットを用いること。

14.2.2 本剤の希釈液は、ただちに使用しない場合は $2^{\circ}\text{C}\sim 8^{\circ}\text{C}$ で保管し、48 時間以内に使用すること。その後、室温では 8 時間以内（本剤の点滴時間を含む）に使用すること。

14.2.3 他の薬剤と同じ静注ラインにて同時注入は行わないこと。

14.2.4 本剤の未使用残液は適切に廃棄すること。

<解説>

14.2 本剤の臨床試験で用いられた方法に準じて、本剤の投与時の注意及び希釈後の取り扱いについて記載した。

本剤は他の注射剤との配合変化試験を実施していないため、点滴ラインには他の注射剤を混合しないよう注意すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522 試験、国際共同試験パート及び中国拡大コホート）において、25/275 例（9.1%）に抗イサツキシマブ抗体が認められ、15/275 例（5.5%）に抗イサツキシマブ中和抗体が認められた。抗イサツキシマブ抗体及び中和抗体陽性例では陰性例と比較して本剤の血漿中濃度が低下する傾向が認められた。

15.1.2 臨床試験において、皮膚有棘細胞癌、乳房血管肉腫、骨髄異形成症候群等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある。

<解説>

15.1.1 未治療の MM 患者は再発又は難治性の MM 患者（2%未満）と比較して、抗薬物抗体（ADA）の発現割合が高く、ADA により有効性及び安全性への影響はみられていないものの一部の患者でイサツキシマブの PK への影響が見られたことから設定した。未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522 試験、中国拡大コホートを含む）で 275 例中 25 例（9.1%）に ADA が認められ、ADA 抗体価の中央値は 10 であった。未治療の MM 患者は再発又は難治性の MM 患者（2%未満）と比較して、ADA の発現割合が高かった。また、275 例中 15 例（5.5%）に抗イサツキシマブ中和抗体が認められた。日本人集団における治験薬投与下で誘発した ADA を発現した患者は 16 例中 3 例（18.8%）であり、ADA 抗体価は 10~20 と低かった。未治療の MM 患者における ADA 陽性反応は再発又は難治性の MM 患者と同様のパターンを示した。ほとんどの ADA 反応は一過性であり、治験薬投与下で誘発した ADA を発現した 45 例中、持続的 ADA が認められたのは 1 例のみ、ADA

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

反応が判定不能だったのは3例であった。初回発現までの時間の中央値の範囲は0.7～1カ月であった。45例中9例（20%）でイサツキシマブのPKへのADAの影響がみられたが、大部分の患者では影響がなかった、又は僅かな影響しかなかった。これらの患者では安全性及び有効性への影響はみられなかった。

15.1.2 多発性骨髄腫又はその他の造血器腫瘍を対象とした臨床試験6試験の併合データでは、本剤投与患者576名中17名（3.0%）で二次性悪性腫瘍が報告されている。CD38は正常免疫細胞にも発現しており、免疫システムの抑制が特定の悪性腫瘍のリスクを増加させる可能性があることから、設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

本剤の非臨床安全については、カニクイザルを用いた GLP 適用週 1 回反復静脈内投与毒性試験で評価した。本試験において、イサツキシマブに関連する心電図 (ECG) パラメータ、血圧、体温、肉眼的行動プロファイル及び呼吸機能の変化は、試験最高用量の 100 mg/kg/週まで認められなかった。

(3) その他の薬理試験 (*in vitro*)

正常ヒト末梢血単核球 (PBMC) を用いた *in vitro* アッセイにおいて、イサツキシマブはサイトカイン放出、細胞活性化及び細胞減少に対して有意な作用を示さなかった。

1) ヒト正常末梢血細胞への結合⁴⁶⁾

健康ドナー由来細胞を用い、正常ヒト末梢血細胞へのイサツキシマブの結合について、抗 CD52 mAb のアレムツズマブ、抗 CD28 mAb の TGN1412、抗 CD20 mAb のリツキシマブ及び AF488 標識ヒト IgG アイソタイプ対照 mAb (huIgG-AF) と比較した。

イサツキシマブは CD3⁺T 細胞の 22~40%、CD19⁺B 細胞の 24~67%、NK 細胞の 37~65%、CD14⁺単球の 31~97% に特異的に結合した。アレムツズマブはリンパ球及び単球の大部分に一様に結合した。リツキシマブは CD19⁺B 細胞のみに結合し、TGN1412 は主に CD3⁺T 細胞に結合した。また、イサツキシマブは CD3⁺T 細胞及び CD14⁺単球に結合し、見かけの解離定数 KD はそれぞれ 0.19 及び 0.45 nmol/L であった。結合量は 5 nmol/L (0.8 µg/mL に相当) で飽和した。

2) 正常ヒト末梢血細胞によるサイトカイン放出に対する作用⁴⁷⁾

健康ドナー由来末梢血細胞を用い、正常末梢血単核球 (PBMC) によるサイトカイン放出に対するイサツキシマブの作用を検討した。陽性対照抗体では、各ドナーで検討したすべてのサイトカインの強い放出を誘導したのに対し、いずれのアッセイにおいても、使用した条件及び検討したドナーにかかわらず、イサツキシマブ処理後のサイトカインの有意な放出はみられなかった。

3) 正常末梢血単核球 (PBMC) の増殖に対する作用^{48, 49)}

イサツキシマブが正常血液細胞の増殖を誘導する可能性について検討した。

健康ドナーから採取した PBMC を用い、CFDA アッセイにより評価した結果、抗 CD3 陽性対照抗体は、いずれのドナーについても PBMC を大幅に増殖させたが、イサツキシマブ処理においては、正常ドナー由来 PBMC の増殖に対する測定可能な作用はみられなかった。

また、新鮮単離ヒト PBMC の増殖に対する固定化イサツキシマブ及び可溶性イサツキシマブの作用について、チミジン取込みを指標としたトリチウムチミジンアッセイにより評価した。

固定化イサツキシマブは、陽性対照 (固定化抗 CD3 抗体単剤で刺激した PBMC) と比較して、

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

PBMC の増殖を引き起こさなかった。

可溶性イサツキシマブにおいても、陽性対照により PBMC の増殖が誘導されたのに対し、単剤で添加したとき、及び検討したその他の抗体を添加したとき、検討した濃度において、可溶性イサツキシマブによるヒト PBMC の増殖はみられなかった。

4) 正常 PBMC 減少及びアポトーシスに対する作用⁵⁰⁾

健康ドナーから採取した検体を用い、イサツキシマブに関連した正常 PBMC のアポトーシス及び細胞減少について検討した。

全血検体及び全血から調製した WBC 検体を用いた細胞減少試験では、いずれの細胞においても、細胞を 10 µg/mL の抗体と 37°C で 1 時間インキュベート後のイサツキシマブによる細胞減少率は 10%未満であった。

PBMC から単離した T 細胞、B 細胞及び単球を別々にイサツキシマブ、リツキシマブ、アレムツズマブ又はアイソタイプ対照抗体と 37°C で 4 時間インキュベートし、アネキシン V 染色によりアポトーシス細胞を測定した結果、イサツキシマブはこれら単離細胞のアポトーシス細胞百分率に影響を及ぼさなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵¹⁾

本剤の単回投与毒性試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験における初回投与後の結果に基づき急性毒性が評価され、概略の致死量は 100 mg/kg 超と判断された。

単回投与毒性の概要

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見
雄雌 カニクイザル	静脈内	0,20,50,100	>100	毒性変化なし

(2) 反復投与毒性試験⁵²⁾

反復投与毒性試験の概要

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
雄雌 カニクイザル	静脈内	週 1 回 3 週間 (QW)	0,20,50,100	>100	毒性変化なし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギ局所刺激性試験⁵³⁾

雌ニュージージーランドホワイトウサギ（1群各2～3匹）に、本剤1又は5 mg/mLの濃度で、臨床投与経路である静脈内、並びに偶発的に起こりうる意図しない投与経路である筋肉内、動脈内、皮下又は静脈周囲に単回投与したとき、いずれの投与経路においても、本剤に関連した一般状態及び体重の変化はみられず、投与部位に被験物質に関連した肉眼的及び病理組織学的所見は認められなかった。

2) カニクイザル反復投与試験における局所刺激性⁵³⁾

カニクイザルを用いた3週間反復投与毒性試験において局所刺激性も評価した。

評価した最高濃度である20 mg/mLまでのいずれの用量においても、本剤に関連した投与部位の肉眼的及び病理組織学的所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性⁵⁴⁾

ヒト血液及び血漿を用いた血液適合性及び溶血性試験 (*in vitro*)

ヒトの血漿及び全血を用い、1、2又は5 mg/mLの本剤による*in vitro*試験において、イサツキシマブはヒト全血の溶血を誘発せず、血中又は血漿中最終濃度である2.5 mg/mL（5 mg/mLに相当）までの濃度で、ヒト血漿への適合性が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：サークリサ点滴静注 100 mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

サークリサ点滴静注 500 mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：イサツキシマブ（遺伝子組換え） 劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8°C 保存

（「X-4. 取り扱い上の注意」の項参照）

4. 取り扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

1) 患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

2) 患者向け：サークリサ[®]による多発性骨髄腫の治療を受けられる方へ

医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR

<https://e-mr.sanofi.co.jp/>

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ダラツムマブ（遺伝子組換え）（ヒト CD38 に結合するヒト型免疫グロブリン G1κ
モノクローナル抗体：多発性骨髄腫）

エロツズマブ（遺伝子組換え）（SLAMF7 に結合するヒト化 IgG1 モノクローナル
抗体：再発又は難治性の多発性骨髄腫）

X. 管理的事項に関する項目

7. 国際誕生年月日

2020年3月2日（「Sarclisa®」米国承認日）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	サークリサ点滴静注 100 mg、500 mg
製造販売承認年月日	2020年6月29日
承認番号	30200AMX00511000（サークリサ点滴静注 100 mg） 30200AMX00512000（サークリサ点滴静注 500 mg）
薬価基準収載年月日	2020年8月26日
販売開始年月日	2020年8月31日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法及び用量の追加 2021年11月

追加された用法及び用量（カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合として）

通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg を点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する

追加された用法及び用量（デキサメタゾン併用投与又は単独投与の場合として）

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

「効能又は効果」、「用法及び用量」の変更 2025年2月

追加された効能又は効果：多発性骨髄腫

変更された用法及び用量：

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 10mg/kg を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で点滴静注する。デキサメタゾンのみとの併用投与又は単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）、通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として1回 20mg/kg を、以下のA法の投与間隔で点滴静注する。

A法：1週間間隔、2週間間隔の順で投与する。

B法：1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

8年：2020年6月29日～2028年6月28日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	サークリサ点滴静注 100 mg	サークリサ点滴静注 500 mg
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	4291454A1021	4291454A2028
個別医薬品コード (YJ コード)	4291454A1021	4291454A2028
HOT (13桁) 番号	1990843010101	1990850010101
レセプト電算処理システム用コード	629908401	629908501

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- [資料請求番号]
- 1) 社内資料：国内第1/2相試験 (TED14095) (2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2) [ISA-01]
 - 2) 社内資料：海外第1/2相試験 (TED10893) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2) [ISA-02]
 - 3) Mikhael J. et al.: Leukemia volume 34, pages3298–3309 (2020). (PMID: 32409691)
[ISA0001]
 - 4) 社内資料：海外第1相試験 (TED14154パートA) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2)
[ISA-03]
 - 5) 社内資料：海外第1b相試験 (TCD14079パートA) (2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2)
[ISA-04]
 - 6) 社内資料：海外第1b相試験 (TCD14079パートB) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2)
[ISA-05]
 - 7) 社内資料：海外第1b相試験 (TCD11863) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2) [ISA-06]
 - 8) Martin T. et al.: Blood., 2017; 129(25):3294-3303. (PMID: 28483761) [ISA0002]
 - 9) 社内資料：海外第1b相試験 (TCD13983第1パート) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2)
[ISA-07]
 - 10) 社内資料：国際共同第3相試験 (EFC14335/ICARIA-MM) (2020年6月29日承認、
CTD2.7.6.2) [ISA-08]
 - 11) Attal M, et al. Lancet. 2019; 394: 2096-2107. (PMID: 3173556) [ISA0003]
 - 12) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.2) [ISA-09]
 - 13) Deckert J. et al.: Clin Cancer Res., 2014; 20: 4574-83. (PMID: 24987056) [ISA0004]
 - 14) Feng X. et al.: Clin Cancer Res., 2017; 23: 4290-300. (PMID: 28249894) [ISA0005]
 - 15) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(ONVT0117) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2)
[ISA-10]
 - 16) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(IMV23-012) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2)
[ISA-11]
 - 17) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(IVT0058) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2) [ISA-12]
 - 18) 社内資料：臨床薬理試験 母集団解析 (POH0630) (2021年11月承認、CTD2.7.2)
[ISA-54]
 - 19) Jiang H, et al. Leukemia. 2016; 30(2): 399-408. (PMID: 26338273) [ISA0006]
 - 20) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(IMP23-018) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2)
[ISA-14]
 - 21) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(ONVV0145) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2)
[ISA-15]
 - 22) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(ONVT0152) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2)
[ISA-16]
 - 23) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(ONVT0154) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2)
[ISA-17]
 - 24) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(ONVT0150) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2)
[ISA-18]

XI. 文献

- 25) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(ONVT0122) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2) [ISA-19]
- 26) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(ONVT0121) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2) [ISA-20]
- 27) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(ONVT0124) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2) [ISA-21]
- 28) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(ONVT0128) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2) [ISA-22]
- 29) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(ONVT0147) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2) [ISA-23]
- 30) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(ONVT0125) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2) [ISA-24]
- 31) 社内資料：臨床薬効薬理試験(POH0504) (2020年6月29日承認、CTD2.7.2) [ISA-25]
- 32) 社内資料：臨床薬効薬理試験(POH0487) (2020年6月29日承認、CTD2.7.2) [ISA-26]
- 33) 社内資料：臨床薬効薬理試験 外因性要因(BAY0057) (2020年6月29日承認、CTD2.7.2) [ISA-27]
- 34) 社内資料：臨床薬効薬理試験 母集団薬物動態解析(POH0503) (2020年6月29日承認、CTD2.7.2) [ISA-28]
- 35) 社内資料：臨床薬効薬理試験 薬物動態 (2020年6月29日承認、CTD2.5.3) [ISA-29]
- 36) 社内資料：臨床薬効薬理試験 概観及び評価方法 (2020年6月29日承認、CTD2.7.2) [ISA-30]
- 37) 社内資料：臨床薬効薬理試験 患者における薬物動態 (2020年6月29日承認、CTD2.7.2) [ISA-31]
- 38) 社内資料：臨床薬効薬理試験 内因性要因(2020年6月29日承認、CTD2.7.2) [ISA-32]
- 39) 社内資料：臨床薬効薬理試験 薬力学試験(2020年6月29日承認、CTD2.7.2) [ISA-33]
- 40) 社内資料：臨床薬効薬理試験 薬物動態／薬力学の関係(2020年6月29日承認、CTD2.7.2) [ISA-34]
- 41) 社内資料：臨床薬効薬理試験(POH0365) (2020年6月29日承認、CTD2.7.2) [ISA-35]
- 42) 社内資料：臨床薬効薬理試験(POH0459) (2020年6月29日承認、CTD2.7.2) [ISA-36]
- 43) 社内資料：臨床薬効薬理試験(POH0488) (2020年6月29日承認、CTD2.7.2) [ISA-37]
- 44) Cockayne DA. et al.: Blood., 1998; 92(4):1324-33. (PMID: 9694721) [ISA0008]
- 45) Sun L. et al.: FASEB J., 2003;17(3):369-75. (PMID: 12631576) [ISA0009]
- 46) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(IMV23-006) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2) [ISA-38]
- 47) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(IMV23-003) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2) [ISA-39]
- 48) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(IMV23-004) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2) [ISA-40]
- 49) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(GVT0107) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2) [ISA-41]

XI. 文献

- 50) 社内資料：非臨床薬効薬理試験(IMV23-001) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2) [ISA-42]
- 51) 社内資料：毒性試験 単回投与毒性試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6) [ISA-43]
- 52) 社内資料：毒性試験 反復投与毒性試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6) [ISA-44]
- 53) 社内資料：毒性試験 局所刺激性試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6) [ISA-45]
- 54) 社内資料：毒性試験 その他の毒性試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6) [ISA-46]
- 55) 社内資料：非臨床薬理試験 (IMV23-011) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2) [ISA-47]
- 56) 社内資料：非臨床薬理試験 (IMV23-014) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2) [ISA-48]
- 57) 社内資料：非臨床薬理試験 (IMV23-009) (2020年6月29日承認、CTD2.6.2) [ISA-49]
- 58) Sek K, et al. Int J Mol Sci. 2018; 19(12): 3837-3859. (PMID: 30513816) [ISA0010]
- 59) 社内資料：海外第 I 相試験 (TED14154 試験パート B) (2021年11月25日承認、CTD2.7.6.2) [ISA-50]
- 60) 社内資料：国内第 1/2 相試験 (TED14095) (2021年11月25日承認、CTD2.7.6.2) [ISA-51]
- 61) 社内資料：海外第 1/2 相試験 (TED10893) (2021年11月25日承認、CTD2.7.6.2) [ISA-52]
- 62) 社内資料：国際共同第 3 相試験 (EFC15246/IKEMA) (2021年11月25日承認、CTD2.7.6.2) [ISA-53]
- 63) Moreau P, et al. Lancet. 2021 Jun 19;397:2361-2371. (PMID: 34097854) [ISA0011]
- 64) Sunami K, et al. Cancer Sci. 2020; 111(12): 4526-4539. (PMID: 32975869) [ISA0012]
- 65) 社内資料：海外第 I b 相試験 (TCD13983 BLDI パート A) (2025年2月20日承認、CTD2.7.6.2) [ISA-55]
- 66) 社内資料：海外第 I b 相試験 (TCD13983 BLDI パート B) (2025年2月20日承認、CTD2.7.6.2) [ISA-56]
- 67) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (EFC12522/IMROZ) (2025年2月20日承認、CTD2.7.6.2) [ISA-57]
- 68) Facon T, et al. N Engl J Med. 2024;391(17):1597-1609. (PMID: 38832972) [ISA0013]
- 69) 社内資料：海外第 III 相試験 (IIT15403) (2025年2月20日承認、CTD2.7.6.2) [ISA-58]
- 70) Mai EK, et al. J Clin Oncol. 2024 Dec 9 (PMID: 39652594) [ISA0014]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2024年3月時点において、本剤は米国及び欧州を含む50か国以上で承認されている。

米国における添付文書の概要(2024年10月)

国名	米国																
販売名	Sarclisa®																
剤型・規格	100 mg/5 mL (20 mg/mL), 500 mg/25 mL (20 mg/mL)																
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ポマリドミドおよびデキサメタゾンとの併用 サリドマイド誘導体レナリドミドおよびプロテアソーム阻害剤を含む、少なくとも2つ以上の受療歴のある成人における再発難治性多発性骨髄腫 ・カルフィルゾミブおよびデキサメタゾンとの併用 1~3種類の受療歴のある成人における再発難治性多発性骨髄腫 ・ボルテゾミブ、レナリドミド、およびデキサメタゾンとの併用 新たに多発性骨髄腫と診断された自家幹細胞移植 (ASCT) が適応とならない成人における多発性骨髄腫 																
用法及び用量	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION Recommended Dosage</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Administer pre-infusion medications [see <i>Dosage and Administration (2.2)</i>]. ・ SARCLISA should be administered by a healthcare professional, with immediate access to emergency equipment and appropriate medical support to manage infusion-related reactions if they occur [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>]. <p>The recommended dose of SARCLISA is 10 mg/kg actual body weight administered as an intravenous infusion in combination with pomalidomide and dexamethasone or in combination with carfilzomib and dexamethasone, or in combination with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone.</p> <p>SARCLISA dosing schedules are provided in Tables 1 and 2 [see <i>Clinical Studies (14)</i>].</p> <p>Table 1: SARCLISA Dosing Schedule in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone or in Combination with Carfilzomib and Dexamethasone</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cycles</th> <th>Dosing schedules</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cycle 1 (28-day cycle)</td> <td>Days 1, 8, 15, and 22 (weekly)</td> </tr> <tr> <td>Cycle 2 and beyond (28-day cycles)</td> <td>Days 1, 15 (every 2 weeks)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Table 2: SARCLISA Dosing Schedule in Combination with Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cycles</th> <th>Dosing schedules</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cycle 1 (42-day cycle)</td> <td>Days 1, 8, 15, 22, and 29</td> </tr> <tr> <td>Cycles 2 to 4 (42-day cycles)</td> <td>Days 1, 15, and 29 (every 2 weeks)</td> </tr> <tr> <td>Cycles 5 to 17 (28-day cycles)</td> <td>Days 1 and 15 (every 2 weeks)</td> </tr> <tr> <td>Cycles 18 and beyond (28-day cycles)</td> <td>Day 1 (every 4 weeks)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Treatment is repeated until disease progression or unacceptable toxicity. SARCLISA is used in combination with pomalidomide and dexamethasone or in combination with carfilzomib and dexamethasone or in combination with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. For dosing instructions of combination agents administered with SARCLISA, see Clinical Studies (14) and manufacturer's prescribing information.</p> <p>Missed SARCLISA Doses If a planned dose of SARCLISA is missed, administer the dose as soon as possible and adjust the treatment schedule accordingly, maintaining the treatment interval.</p>	Cycles	Dosing schedules	Cycle 1 (28-day cycle)	Days 1, 8, 15, and 22 (weekly)	Cycle 2 and beyond (28-day cycles)	Days 1, 15 (every 2 weeks)	Cycles	Dosing schedules	Cycle 1 (42-day cycle)	Days 1, 8, 15, 22, and 29	Cycles 2 to 4 (42-day cycles)	Days 1, 15, and 29 (every 2 weeks)	Cycles 5 to 17 (28-day cycles)	Days 1 and 15 (every 2 weeks)	Cycles 18 and beyond (28-day cycles)	Day 1 (every 4 weeks)
Cycles	Dosing schedules																
Cycle 1 (28-day cycle)	Days 1, 8, 15, and 22 (weekly)																
Cycle 2 and beyond (28-day cycles)	Days 1, 15 (every 2 weeks)																
Cycles	Dosing schedules																
Cycle 1 (42-day cycle)	Days 1, 8, 15, 22, and 29																
Cycles 2 to 4 (42-day cycles)	Days 1, 15, and 29 (every 2 weeks)																
Cycles 5 to 17 (28-day cycles)	Days 1 and 15 (every 2 weeks)																
Cycles 18 and beyond (28-day cycles)	Day 1 (every 4 weeks)																

XII. 参考資料

本邦における効能又は効果、用法及び用量

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 10mg/kg を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法又は B 法の投与間隔で点滴静注する。デキサメタゾンのみとの併用投与又は単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）、通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回 20mg/kg を、以下の A 法の投与間隔で点滴静注する。 A 法：1 週間間隔、2 週間間隔の順で投与する。 B 法：1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

<参考>

米国及び欧州の添付文書における妊婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

米国添付文書

8.1 Pregnancy

Risk Summary

SARCLISA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. The assessment of isatuximab-irfc-associated risks is based on the mechanism of action and data from target antigen CD38 knockout animal models (see Data). There are no available data on SARCLISA use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Animal reproduction toxicity studies have not been conducted with isatuximab-irfc. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, miscarriage, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The combination of SARCLISA and pomalidomide or lenalidomide is contraindicated in pregnant women because pomalidomide and lenalidomide may cause birth defects and death of the unborn child. Refer to the pomalidomide or lenalidomide prescribing information on use during pregnancy. Pomalidomide and lenalidomide are only available through a REMS program.

Clinical Considerations

Fetal/neonatal reactions

Immunoglobulin G1 monoclonal antibodies are known to cross the placenta. Based on its mechanism of action, SARCLISA may cause depletion of fetal CD38-positive immune cells and decreased bone density. Defer administration of live vaccines to neonates and infants exposed to SARCLISA in utero until a hematology evaluation is completed

XII. 参考資料

Data

Animal Data

Mice that were genetically modified to eliminate all CD38 expression (CD38 knockout mice) had reduced bone density which recovered 5 months after birth. Data from studies using CD38 knockout animal models also suggest the involvement of CD38 in regulating humoral immune responses (mice), feto-maternal immune tolerance (mice), and early embryonic development (frogs).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no available data on the presence of isatuximab-irfc in human milk, milk production, or the effects on the breastfed child. Maternal immunoglobulin G is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed infant to SARCLISA are unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child from isatuximab-irfc administered in combination with pomalidomide or lenalidomide and dexamethasone, advise lactating women not to breastfeed during treatment with SARCLISA. Refer to pomalidomide or lenalidomide prescribing information for additional information.

本邦における妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られている。また、*CD38* 遺伝子欠損マウスで免疫系及び骨に対する影響が報告されており、本剤の妊娠中の曝露により胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある^{44,45}。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国添付文書 (2024年10月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of SARCLISA in pediatric patients have not been established. The safety and efficacy of SARCLISA in combination with chemotherapy were assessed, but not established, in an open-label study (ACT15378, ISAKIDS, NCT03860844) in 62 pediatric patients aged 1.4 years to < 17 years with relapsed or refractory T-acute lymphoblastic leukemia (T-ALL), B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), or acute myeloid leukemia (AML). No new safety signals were observed in pediatric patients in this trial. Body weight adjusted clearance at steady state and volume of distribution of isatuximab in pediatric patients were within the range of values that were observed in adults.

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：

- ・医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/>
- ・サノフィ製品に関するよくある Q&A・問合せ：SANOFI MEDICAL INFORMATION
下記の QR コードよりアクセス可能。



