


## 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<sup>®</sup>**皮下注 1400mg**SARCLISA<sup>®</sup> S.C. Injection**

剤形	注射剤（皮下注用）
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	1バイアル（10mL）中にイサツキシマブ（遺伝子組換え）1400mg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：2026年6月19日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
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 キャンパス <a href="https://pro.campus.sanofi.jp">https://pro.campus.sanofi.jp</a> 

本IFは2026年6月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

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…………… 1
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…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
  - (1) 承認条件…………… 2
  - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 3

## II. 名称に関する項目

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

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
  - (1) 剤形の区別…………… 7
  - (2) 製剤の外観及び性状…………… 7
  - (3) 識別コード…………… 7
  - (4) 製剤の物性…………… 7
  - (5) その他…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤…………… 7
  - (2) 電解質等の濃度…………… 7
  - (3) 熱量…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)…………… 8
9. 溶出性…………… 8
10. 容器・包装…………… 8
  - (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…………… 8
  - (2) 包装…………… 8
  - (3) 予備容量…………… 9
  - (4) 容器の材質…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10
3. 用法及び用量…………… 10
  - (1) 用法及び用量の解説…………… 10
  - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 11
5. 臨床成績…………… 12
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 12
  - (2) 臨床薬理試験…………… 12
  - (3) 用量反応探索試験…………… 13
  - (4) 検証的試験…………… 18
    - 1) 有効性検証試験…………… 18
    - 2) 安全性試験…………… 46
  - (5) 患者・病態別試験…………… 46
  - (6) 治療的使用…………… 46
    - 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…………… 46
    - 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…………… 46
  - (7) その他…………… 46

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 47
2. 薬理作用…………… 47
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 47
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 47
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 58

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 59
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 59
  - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 59
  - (3) 中毒域…………… 60
  - (4) 食事・併用薬の影響…………… 60
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 60
  - (1) 解析方法…………… 60

(2) 吸収速度定数	60
(3) 消失速度定数	60
(4) クリアランス	60
(5) 分布容積	60
(6) その他	60
3. 母集団（ポピュレーション）解析	61
(1) 解析方法	61
(2) パラメータ変動要因	61
4. 吸収	61
5. 分布	61
(1) 血液－脳関門通過性	61
(2) 血液－胎盤関門通過性	61
(3) 乳汁への移行性	61
(4) 髄液への移行性	62
(5) その他の組織への移行性	62
(6) 血漿蛋白結合率	62
6. 代謝	62
(1) 代謝部位及び代謝経路	62
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率	62
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	62
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	62
7. 排泄	62
8. トランスポーターに関する情報	63
9. 透析等による除去率	63
10. 特定の背景を有する患者	63
11. その他	64

## 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	65
2. 禁忌内容とその理由	65
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	65
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	65
5. 重要な基本的注意とその理由	65
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	66
(1) 合併症・既往歴等のある患者	66
(2) 腎機能障害患者	66
(3) 肝機能障害患者	66
(4) 生殖能を有する者	66
(5) 妊婦	66
(6) 授乳婦	67
(7) 小児等	67
(8) 高齢者	67
7. 相互作用	67
(1) 併用禁忌とその理由	67
(2) 併用注意とその理由	67
8. 副作用	67
(1) 重大な副作用と初期症状	67
(2) その他の副作用	72
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	72
10. 過量投与	73

11. 適用上の注意	73
12. その他の注意	74
(1) 臨床使用に基づく情報	74
(2) 非臨床試験に基づく情報	75

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	76
(1) 薬効薬理試験	76
(2) 安全性薬理試験	76
(3) その他の薬理試験	76
2. 毒性試験	77
(1) 単回投与毒性試験	77
(2) 反復投与毒性試験	77
(3) 遺伝毒性試験	77
(4) がん原性試験	77
(5) 生殖発生毒性試験	78
(6) 局所刺激性試験	78
(7) その他の特殊毒性	78

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	79
2. 有効期間	79
3. 包装状態での貯法	79
4. 取扱い上の注意	79
5. 患者向け資材	79
6. 同一成分・同効薬	79
7. 国際誕生年月日	80
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	80
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	80
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	80
11. 再審査期間	80
12. 投薬期間制限に関する情報	80
13. 各種コード	80
14. 保険給付上の注意	80

## XI. 文献

1. 引用文献	81
2. その他の参考文献	83

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	84
2. 海外における臨床支援情報	84

## 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	85
(1) 粉碎	85
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	85
2. その他の関連資料	85

## 略語表

略語	英語	略語内容（日本語）
ADA	anti-isatuximab antibody	抗イサツキシマブ抗体
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody-dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
AHG	anti-human globulin	抗ヒトグロブリン
AL	amyloid-light	—
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
B-CLL	B-chronic lymphocytic leukemia	B 細胞性慢性リンパ性白血病
BMA	bone marrow aspiration	骨髄穿刺
BOR	best overall response	最良総合効果
cADPR	cyclic adenosine diphosphate-ribose	環状アデノシンニリン酸リボース
CBR	clinical benefit rate	臨床的有用率
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CD38	cluster of differentiation 38	分化抗原群 38
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CFDA	carboxyfluorescein diacetate	カルボキシフルオレセインジアセテート
CI	confidence interval	信頼区間
CL <sub>inf</sub>	linear clearance at steady state	定常状態での線形クリアランス（理論上の最小値）
CL <sub>m</sub>	maximal change of linear CL from baseline value	線形クリアランスのベースラインからの最大変化
CMQ	customized MedDRA query	MedDRA 個別対応検索式
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CRAB	—	高カルシウム血症、腎不全、貧血、骨病変
C <sub>trough</sub>	trough concentration; the predose concentration during repeated dosing	反復投与時の投与前血漿中濃度（トラフ血漿中濃度）
C <sub>trough, SS</sub>	trough concentration at steady state	定常状態（サイクル 6 の Day 1 投与前）における C <sub>trough</sub>
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	duration of response	奏効期間
DSMM	Deutsche studien-gruppe multiples myelom	—
EC <sub>50</sub>	half maximal effective concentration	50%効果濃度
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG PS	Eastern cooperative oncology group performance status scale	米国東海岸がん臨床試験グループパフォーマンスステータス
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書

略語	英語	略語内容（日本語）
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過速度
E <sub>max</sub>	maximum effect	最大効果
E-R	exposure-response	曝露－反応
ETFE	copolymer of ethylene and tetrafluoroethylene	エチレン－テトラフルオロエチレンコポリマー
Fc	fragment crystallizable	フラグメント結晶化可能領域
FITC	fluorescein isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
FLC	free light chains	遊離軽鎖
G-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GMMG	German-Speaking Myeloma Multicenter Group	－
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HDM	high-dose melphalan	大量メルファラン療法
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
icIEF	imaged capillary isoelectric focusing	イメージキャピラリー等電点電気泳動法
IFE	immunofixation electrophoresis	免疫固定電気泳動
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IKd	isatuximab in combination with carfilzomib and dexamethasone	イサツキシマブとカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン
IMiD	immunomodulatory imide drug	免疫調節薬
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫作業部会
IFN	interferon	インターフェロン
IP	infusion pump	注入ポンプ
IPd	isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone	イサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン
IR	infusion reaction	－
IRC	independent review committee	独立効果判定委員会
Isa-IV	intravenous isatuximab	イサツキシマブ（の）静脈内投与
Isa-SC	subcutaneous isatuximab	イサツキシマブ（の）皮下投与
ISS	international staging system	国際病期分類
IVRd	isatuximab in combination with bortezomib, lenalidomide and dexamethasone	イサツキシマブとボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン
K <sub>a</sub>	absorption rate constant	吸収速度定数
KCL	time needed to reach 50% change in linear clearance	典型的な患者での定常状態における線形クリアランスの低下に関する半減期
Kd	carfilzomib and dexamethasone	カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫

略語	英語	略語内容（日本語）
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NAD	nicotinamide adenine dinucleotide	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
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
ND	not determined	未確定
NGF	next-generation flow	次世代フロー
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
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
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
Pd	pomalidomide and dexamethasone	ポマリドミド及びデキサメタゾン
PD	progressive disease	進行
PDy	pharmacodynamic	薬力学
PESQ	patient experience and satisfaction questionnaires	患者の使用感及び満足度に関する質問票
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PFS2	second progression-free survival	2次無増悪生存期間
PI	proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害薬
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
Q2W	once every 2 weeks	2週に1回
QW	once weekly	1週に1回
RBC	red blood cell	赤血球
R-ISS	Revised International Staging System	改訂版国際病期分類
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RO	receptor occupancy	標的分子占有率
RP2D	recommended phase 2 dose	第II相パートの推奨用量
RRMM	relapsed or refractory multiple myeloma	再発又は難治性多発性骨髄腫
RSE	relative standard error	相対標準誤差
SCID	severe combined immunodeficient	重症複合免疫不全
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SE-HPLC	size exclusion high performance liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
sFLC	serum free light chains	血清遊離軽鎖
SLiM	—	骨髄中形質細胞 60%以上、involved/uninvolved sFLC 比 100 以上、MRI で 2 か所以上の骨病変

略語	英語	略語内容（日本語）
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPE	serum protein electrophoresis	血清蛋白質電気泳動法
T-ALL	T-acute lymphoblastic leukemia	T 細胞性急性リンパ性白血病
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	治験薬投与下で発現した有害事象
TGI	tumor growth inhibition	腫瘍増殖抑制
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子 $\alpha$
Treg	regulatory T cells	制御性 T 細胞
TT1R	time to first response	初回奏効までの期間
TTBR	time to best response	最良奏効までの期間
TTVGPR	time to very good partial response	最良部分奏効までの期間
ULN	upper limit of normal	基準範囲上限
V <sub>1</sub>	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V <sub>2</sub>	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
VH	variable heavy	H 鎖可変領域
VRd	bortezomib, lenalidomide and dexamethasone	ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン
WBC	white blood cell	白血球
WHO	World Health Organization	世界保健機関

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

サークリサ点滴静注は静脈ルート確保が必要であり、投与中には患者を1時間以上モニタリングしなければならない。このような背景から、新たな投与経路の選択肢として皮下注の開発が進められた。

サークリサ皮下注の臨床開発は、投与に要する時間の短縮、利便性、安全性などについて、サークリサ点滴静注に対するベネフィットを示すことを目的として2019年に開始された。国際共同第Ib相試験(TCD15484)では、薬物動態、安全性及び有効性が評価された。サークリサ皮下投与とカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン(Isa-SC+Kd)併用療法の国際共同第II相試験(ACT17453/IZALCO)では、奏効率(ORR)79.7%が示された。サークリサ皮下投与とポマリドミド及びデキサメタゾン(Isa-SC+Pd)併用療法の国際共同第III相試験(EFC15951/IRAKLIA)では、ORR及び定常状態におけるイサツキシマブのトラフ値において、サークリサ点滴静注とポマリドミド及びデキサメタゾン(Isa-IV+Pd)併用療法に対するIsa-SC+Pd療法の非劣性が示された。

以上から、2025年8月に「多発性骨髄腫」を効能又は効果として、IsaVRd療法、IsaPd療法、IsaKd療法におけるサークリサ皮下注の承認申請を行い、2026年6月に承認を取得した。

## 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。

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(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。

(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(3) レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む1以上の前治療数を有する再発又は難治性多発性骨髄腫(RRMM)患者を対象とした国際共同第III相試験(EFC15951/IRAKLIA)において、サークリサ皮下投与+ポマリドミド+デキサメタゾン(Isa-SC+Pd)療法とサークリサ静脈内投与+ポマリドミド+デキサメタゾン(Isa-IV+Pd)療法を比較した。その結果、主要評価項目である奏効率(ORR)において、Isa-SC+Pd療法のIsa-IV+Pd療法に対する非劣性が検証された。また、もう一つ主要評価項目である定常状態(6サイクル目のDay1投与前)におけるイサツキシマブのトラフ値( $C_{\text{trough,SS}}$ )においても、Isa-SC+Pd療法のIsa-IV+Pd療法に対する非劣性が検証された。

加えて、1~3の前治療数を有するRRMM患者を対象とした国際共同第II相試験(ACT17453/IZALCO)において、サークリサ皮下投与+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン療法の主要評価項目であるORRは79.7%であり、65%以下という帰無仮説が棄却されることが検証された。

(「V. 5. (4)、1) 有効性検証試験」の項参照)

# I. 概要に関する項目

## (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、好中球減少性感染、貧血、発熱性好中球減少症等）、感染症（肺炎、敗血症等）が報告されている。
- ・主な副作用として、不眠症、疲労（10%以上）、下痢、便秘、上気道感染（10%未満5%以上）、高血圧、末梢性浮腫、発熱、注射部位反応、COVID-19（5%未満）が報告されている。  
（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤による皮下投与は、点滴静注と比較して、投与に要する時間が短縮する。
- (2) 本剤による皮下投与は、静脈内投与に比べて緩徐に吸収されるため、Infusion reactionの発現割合が減少する。

（「V. 5. (4)、1) 有効性検証試験」の項参照）

（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

## 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料、 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料	有	・医療従事者向け資料 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ キャンパス <a href="https://pro.campus.sanofi/jp">https://pro.campus.sanofi/jp</a> 「適正使用ガイド」 ・輸血検査部門向け資料 ・患者向け資料
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

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) 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

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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

医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動：該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

#### ↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常 of 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

※ 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。

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

サークリサ®皮下注 1400mg

(2) 洋名

SARCLISA® 1400mg S.C. Injection

(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 ( $\gamma$ 1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 ( $\kappa$  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 :  $C_{6456}H_{9938}N_{1702}O_{2026}S_{44}$  (タンパク質部分、4 本鎖)

分子量 : 約 148,000

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

本質 : 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。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ( $\gamma$ 1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 ( $\kappa$  鎖) 2 本で構成される糖タンパク質である。

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 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	サークリサ皮下注 1400mg
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～微黄色の澄明～わずかに乳白色を呈する液で、半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがある。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH : 5.9～6.5

浸透圧比 : 約 1.0～1.2

#### (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

販売名		サークリサ皮下注 1400mg 1バイアル中
有効成分	イサツキシマブ（遺伝子組換え） <sup>注1)</sup>	1400 mg/10mL (140 mg/mL)
添加剤	L-アルギニン塩酸塩	232 mg
	L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 <sup>注2)</sup>	14.0 mg
	ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール	40 mg
	精製白糖	200 mg

注1) 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。

注2) 総ヒスチジン量をL-ヒスチジンとして示す。

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 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

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3°C	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 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m <sup>2</sup> 以上			切断体、高分子量体及び酸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

#### (2) 包装

10 mL×1 バイアル

## IV. 製剤に関する項目

---

(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プ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。 [17.1.1-17.1.5 参照]

(解説)

本剤の対象患者の選択を適切に実施できるように、「17.臨床成績」の項に詳細を記載の上、これに留意する必要がある旨の注意喚起を行う目的で設定した。

### 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1400mgを、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で皮下投与する。

A法：1週間間隔、2週間間隔の順で投与する。

B法：1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の効能又は効果に対し既承認のイサツキシマブ点滴静注（以下、Isa-IV）用製剤は、10 mg/kg（Pd、Kd及びVRdとの併用）の用量で静脈内投与されている。本剤の用法は、既承認のIsa-IV投与と同じく、最初の4週間は1週に1回、その後は2週に1回投与することとし、TCD15484試験の結果及び臨床試験シミュレーションより、主要なEFC15951試験におけるイサツキシマブ皮下（以下、Isa-SC）投与の用量は1,400 mgと設定した。

Pdと併用でのEFC15951試験では、有効性及びPKのIsa-IV 10 mg/kg投与に対するIsa-SC 1,400 mg投与の非劣性が示された。適応間、患者の体重区分間、及び他のIsa-SC投与試験での様々な併用療法間でも一貫した結果が認められており、これらのデータによりIsa-SC 1,400 mg投与のIsa-IV 10 mg/kg投与に対する非劣性は裏付けられた。また、日本人集団については、全体集団で得られた結果と同様の結果が期待でき、臨床データパッケージに含まれる全ての併用療法試験に基づく全体の結論と同様に、Isa-IVで承認されているIPd、IKd及びIVRdの各併用療法に関しても、日本人におけるIsa-SC 1,400 mg投与の有効性はIsa-IV 10 mg/kg投与と同程度であると考えられた。

臨床データパッケージに含まれる全てのIsa-SCの併用試験に基づく全体の解析結果より、Isa-IVで承認されているいずれの併用療法においても、日本人を含む全体集団に新たな安全性シグナルは認められず、また、投与方法（専用の注入器又は手動）による大きな差異もなかった。日

## V. 治療に関する項目

本人集団では、Pd 併用及び Kd 併用での Isa-SC 投与時の安全性データが得られており、併用療法の種類や投与方法（専用の注入器又は手動）にかかわらず日本人集団に特有の安全性の懸念はないことが確認できた。

以上を踏まえ、用法及び用量を設定した。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

副作用に対する本剤の投与中止又は投与スケジュールの変更基準		
副作用	重症度 <sup>注)</sup>	処置
Infusion reaction	Grade 2又は3	本剤投与中の場合は本剤の投与を中断し、その回の投与は再開しないこと。次回の投与から、必要に応じて前投与薬を投与すること。
	Grade 3（3回目）又はGrade 4	本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。
注射部位反応	Grade 2	本剤投与中の場合：本剤の投与を中断し、Grade 1以下に回復後に、投与速度を下げて（又は投与を一時中断しながら）本剤投与を再開することができる。 本剤投与後の場合：Grade 1以下に回復後、本剤投与を再開することができる。
	Grade 3又は4	本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。
好中球減少	Grade 3又は4	好中球数が1000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬すること。

注) Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

(解説)

- 7.1 本剤の投与間隔及び本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤等の投与について、臨床成績の詳細並びに有効性及び安全性を十分理解する必要があることから設定した。
- 7.2 臨床試験では Infusion reaction のリスクと重症度を軽減させるための前投与が実施されており、これは本剤を安全に投与する上での必要な措置であることから設定した。
- 7.3 本剤投与による副作用が発現した場合の対処方法について注意喚起するため、臨床試験に基づき設定した。

## 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 3 試験及び参考資料 2 試験の計 5 試験に基づき評価した。

RRMM 患者を対象とした国際共同第 I b 相試験（TCD15484 試験）及びレナリドミド及び PI の単独又は併用療法を含む 1 レジメン以上の前治療歴を有する RRMM 成人患者を対象とした国際共同第 III 相試験（EFC15951 試験）並びに 1～3 レジメンの前治療歴を有する RRMM 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（ACT17453 試験）の 3 試験を評価資料、海外第 III 相試験（IIT17041 試験）及び海外第 II 相試験（IIT17756 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			
TCD15484 日本を含む海外 6 カ国	第 I b 相 ランダム化、多施設 共同、非盲検	RRMM 患者 (56/3) 10 mg/kg IV : 12 1000 mg SC (pump) : 12 1400 mg SC (pump) : 10 1400 mg SC (専用の注入器) : (22/3)	本剤皮下投与の安全性、忍容性を静脈内投与と比較 専用の注入器投与の安全性、忍容性の評価 Pd と併用での皮下及び静脈内投与の薬物動態の評価など
EFC15951 (中間報告) 日本を含む海外 21 カ国	第 III 相 ランダム化、多施設 共同、非盲検	レナリドミド及び PI の単独 又は併用療法を含む 1 レジ メン以上の前治療歴を有す る RRMM 成人患者 (531/22) SC : (263/12) IV : (268/10)	Pd と併用での本剤皮下投与の有効性及び薬物動態について、静脈内投与に対する非劣性を検証する。 など
ACT17453 (中間報告) 日本を含む海外 6 カ国	第 II 相 ランダム化、多施設 共同、逐次、非盲検、 3 コホート	1～3 レジメンの前治療歴を 有する RRMM 患者 (74/2)	Kd と併用での本剤皮下投与の有効性の評価 など
参考資料			
IIT17041 (中間報告) ドイツ、オーストリア	第 III 相 医師主導、前向き、ランダム化、多施設共同、並行群間、非盲検	造血幹細胞移植が適応となる未治療の MM 患者 (142) SC : 69 IV : 73	VRd と併用で本剤を皮下投与したときの寛解導入療法後の有効性の評価 など
IIT17756 (中間報告) フランス	第 II 相 医師主導、多施設共同、非盲検、単群	造血幹細胞移植が適応とならない未治療の MM 患者 (74)	VRd との併用での本剤皮下投与の有効性の評価 など

IV : 静脈内、SC : 皮下、Pd : ポマリドミド及びデキサメタゾン、PI : プロテアソーム阻害薬、Kd : カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン、VRd : ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### (3) 用量反応探索試験

RRMM 患者を対象とした国際共同第 I b 相試験 (TCD15484 試験) <sup>1,2)</sup>

目的 :

主要目的 :

- 注入ポンプを用いた本剤の安全性及び忍容性 (注入部位局所の忍容性を含む) を、イサツキシマブ 静脈内投与と比較評価する。
- 専用の注入器を用いた本剤の安全性及び忍容性 (注入部位局所の忍容性を含む) を評価する。
- Pd との併用での本剤皮下投与及び静脈内投与の薬物動態 (PK) を評価する。

副次目的 :

- 本剤皮下投与及び静脈内投与の絶対的バイオアベイラビリティを推定する。
- 本剤皮下投与後に採取した骨髓穿刺液から得られた形質細胞上の分化抗原群 38 (CD38) 標的分子占有率を測定し、静脈内投与後と比較評価する。
- 本剤皮下投与及び静脈内投与の有効性を評価する。

など

試験デザイン : ランダム化、多施設共同、非盲検

対象 : RRMM 患者

主な選択基準 :

- 18 歳以上の男性又は女性で、過去に標準的な診断基準に基づき MM と診断され、レナリドミド及び PI を含む 2 レジメン以上の前治療歴を有し、直近の治療に対して疾患進行を示した又は奏効後に再発が認められた患者。
- 測定可能病変として、血清 M 蛋白 0.5 g/dL 以上、尿中 M 蛋白 200 mg/24 時間以上、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) のいずれか一つ以上を有する。

主な除外基準 :

- 米国東海岸がん臨床試験グループパフォーマンスステータス (ECOG PS) が 2 超又は予測される生存期間が 3 か月以下、過去の治療レジメンで一度も最小奏効を達成しなかった患者。

試験方法 :

本試験は、2 コホート (コホート 1 及び 2) を包含する用量漸増パートと単一コホート (コホート 3) の用量拡大パートの 2 パートで構成される。1 つ目のパートである用量漸増パートに組み入れられた患者には、Pd との併用で Isa-SC 又は Isa-IV のいずれかにランダム化して投与した。本パートでは、Isa-SC 投与には注入ポンプを用いた。2 つ目のパートである用量拡大パート (コホート 3) に組み入れられた患者には、Pd との併用で Isa-SC を第 II 相パートの推奨用量 (RP2D) で投与した。本パートでは、Isa-SC 投与には専用の注入器を用いた。

- コホート 1a : Pd との併用で、イサツキシマブ 1,000 mg <sup>注)</sup> を注入ポンプ (IP) を用いて流量 0.8mL/min で皮下投与した (IP 1,000 mg 群)。
- コホート 1b : Pd との併用で、イサツキシマブ 10 mg/kg を静脈内投与した (IV 群)。
- コホート 2a : Pd との併用で、イサツキシマブ 1,400 mg を IP を用いて流量 0.8mL/min で皮下投与した (IP 1,400 mg 群)。
- コホート 2b : Pd との併用で、イサツキシマブ 10 mg/kg を静脈内投与した (IV 群)。
- コホート 3 : Pd との併用で、イサツキシマブ RP2D を専用の注入器を用いて皮下投与した (専用の注入器 1,400 mg 群)。

イサツキシマブ (皮下及び静脈内投与) は、最初の 1 サイクル (4 週間) は 1 週に 1 回、以降のサイクルは 2 週に 1 回 (Day1 及び Day15) に Pd との併用で投与した。既承認の Isa-IV 投与のスケジュールと同様に、1 サイクルを 28 日間とし、サイクル間に休薬期間は設けなかった。

治験委員会は、コホート 2a への移行に先立ち、コホート 1a のサイクル 1 (最初の 4 週間) で得られた安全性、PK 及び CD38 標的分子占有率のデータをレビューした。また、コホート 1 及び 2 の安全

## V. 治療に関する項目

---

性、PK 及び CD38 標的分子占有率（必要に応じて、有効性）のデータに基づき、Isa-SC 投与の RP2D を決定した。

Isa-SC の RP2D を 1,400 mg に設定し、用量拡大パート（コホート 3）に組み入れた患者 22 例に、専用の注入器を用いて投与した。コホート 3 からは治験委員会を定期的（6 ヶ月ごと）に開催することとし、安全性データ（注入部位局所の忍容性を含む）をレビューした。Isa-SC の RP2D を決定後、Isa-IV を投与していたコホート 1b 及び 2b（IV 群）の患者は、IP による RP2D での Isa-SC 投与（流量 0.8 mL/min）に切替え可能とした。Isa-SC の投与量が RP2D ではなかったコホート 1a（IP 1,000 mg 群）の患者も、IP による RP2D での Isa-SC 投与（流量 0.8 mL/min）に切替え可能とした。さらに、Isa-IV を投与していた IV 群の患者には、オプションとして、IP による皮下投与の流量引上げ評価に参加する機会が提供された。本評価では、流量を最大 1.6 mL/min まで 2 段階で引き上げた。すなわち、切替え直後のサイクルでは流量 0.8 mL/min で RP2D での Isa-SC 投与を開始し、安全性及び忍容性（特に注入部位局所の忍容性）が許容可能な場合には、次サイクルでの流量を 1.2 mL/min に引き上げることとした。同様に、当該サイクルで流量 1.2 mL/min の安全性及び忍容性が確認された場合には、以降のサイクルでは流量を 1.6 mL/min へ引き上げることとした。

Isa-IV 又は IP により Isa-SC を投与した全ての患者は、専用の注入器を用いた Isa-SC 投与に切替え可能とした。投与経路及び投与方法の切替えは、実施中のサイクル完了後にのみ可能とした。

---

### 評価項目：

#### <有効性>

##### 副次評価項目

- 奏効率（ORR）
- VGPR 以上の達成率
- 臨床的有用率（CBR）
- 奏効期間（DOR）
- 最良奏効までの期間（TTBR）
- 全生存期間（OS）

など

#### <安全性>

##### 主要評価項目

- 用量制限毒性（DLT）
- 注射部位反応
- IR
- 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

#### <薬物動態>

##### 主要評価項目

- イサツキシマブの PK パラメータ

##### 副次評価項目

- イサツキシマブの皮下及び静脈内投与時の PK パラメータ

#### <免疫原性>

##### 副次評価項目

- 抗イサツキシマブ抗体（ADA）発現割合

#### <その他>

##### 副次評価項目

- イサツキシマブによる形質細胞上の CD38 標的分子占有率の解析並びに臨床パラメータ及び PK パラメータとの相関性解析
  - 患者報告アウトカム
- 

### 統計解析：

#### 解析対象集団

## V. 治療に関する項目

---

有効性解析対象集団：スクリーニング後に1回以上治験薬を投与され、ベースライン時及びベースライン後に1回以上有効性評価を受けた全ての患者。

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（全量又は一部）投与され治験薬に曝露した全ての患者の集団。

### 安全性

有害事象の種類、発現割合、発現期間、重症度、重篤度、処置への影響、及び因果関係を、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）に基づき要約表及び一覧表に示した。有害事象の重症度及び臨床検査値異常は、米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）Version 5.0に基づき要約した。

### 薬物動態

PKパラメータは投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。

### 有効性

ORR、TTR、DOR、TTP、OS、CBR、及びPFSは、有効性解析対象集団を用いて記述統計量で要約した。有効性評価は、血清中及び尿中のM蛋白量の中央検査機関での評価並びに国際骨髓腫作業部会（IMWG）の診断基準を用いた治験責任（分担）医師による判定結果に基づき実施した。

---

### 試験成績：

#### <対象集団の特性>

全体で60例の患者がスクリーニングされ、56例が組入れ/ランダム化された。最終解析のデータカットオフ日（2023年2月16日）時点で、40例（IV群：9/12例 [75.0%]、皮下投与併合群 [IP 1,000 mg 群+IP 1,400 mg 群+専用の注入器 1,400 mg 群]：31/44例 [70.5%]）が全ての治験薬の投与を中止していた。IV群の3例（25.0%）、IP 1,000 mg 群の3例（25.0%）及び1,400 mg 皮下投与併合群 [IP 1,400 mg 群+専用の注入器 1,400 mg 群] の10例（31.3%）が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の割合は、各投与群で同程度であった（IV群：75.0%、IP 1,000 mg 群：75.0%、IP 1,400 mg 群：70.0%、専用の注入器 1,400 mg 群：68.2%）。

年齢の中央値は、IV群（69.5歳）、IP 1,000 mg 群（67.0歳）及び専用の注入器 1,400 mg 群（64.5歳）と比較してIP 1,400 mg 群（72.5歳）が高かった。患者の多くは白人（IV群：10例 [83.3%]、皮下投与併合群：35例 [79.5%]）で、ECOG PSは0又は1であった。男性が半数以上（IV群：7例 [58.3%]、皮下投与併合群：25例 [56.8%]）であった。体重の中央値は、IV群（73.50 kg）、IP 1,000 mg 群（70.30 kg）及び専用の注入器 1,400 mg 群（71.40 kg）と比較してIP 1,400 mg 群（86.90 kg）が高かった。皮下投与併合群44例の体重区分間で患者の分布は均衡しており、各体重区分の患者の割合は約30%であった。

MMの初回診断から治験薬初回投与までの期間の中央値は4.86～7.38年で、1,400 mg 皮下投与併合群では5年以上の患者が多かった。治験組入れ時の国際病期分類（ISS）がStage II又はIIIの患者の割合は、IP 1,000 mg 群（33.3%）よりもIV群（66.7%）、IP 1,400 mg 群（60.0%）及び専用の注入器 1,400 mg 群（50.0%）が高かった。

既承認のIsa-IV+Pdの適応と整合して、全コホートにおける前治療ライン数の中央値は2.5～3.5であり、全患者がレナリドミド又はPIによる治療歴を有していた。

---

#### <有効性の結果>

##### 副次評価項目

##### ● ORR

IV群及びIP 1,000 mg 群：各66.7%、IP 1,400 mg 群：80.0%、専用の注入器 1,400 mg 群：72.7%であった。

##### ● VGPR以上の達成率

IV群：50.0%、IP 1,000 mg 群：41.7%、IP 1,400 mg 群：40.0%、専用の注入器 1,400 mg 群：50.0%であった。

##### ● CBR

IV群及びIP 1,000 mg 群：各83.3%、IP 1,400 mg 群：80.0%、専用の注入器 1,400 mg 群：86.4%

## V. 治療に関する項目

であった。

- DOR

DOR の中央値は、IP 1,000 mg 群で 16.36 か月、専用の注入器 1,400 mg 群で 18.66 か月であり、IV 群及び IP 1,400 mg 群では中央値に未到達であった。

- TTBR

最良奏効までの期間の中央値は、IV 群、IP 1,000 mg 群及び専用の注入器 1,400 mg 群でそれぞれ 4.67 か月、4.27 か月及び 3.68 か月であったのに対し、IP 1,400 mg 群は 1.84 か月であった。

- OS

OS イベントが認められた患者の割合は、IV 群、IP 1,400 mg 群及び専用の注入器 1,400 mg 群でそれぞれ 33.3%、40.0%及び 31.8%であったが、IP 1,000 mg 群では 50.0%であった。

### <安全性の結果>

#### 主要評価項目

- DLT

IP 1,000 mg 群及び IP 1,400 mg 群で DLT が各 1 件認められた (Grade 4 の好中球減少症及び Grade 3 の肺炎)。Isa-SC 投与で報告された DLT は、Pd との併用でイサツキシマブを用量漸増で静脈内投与した試験 (TCD14079 試験) で認められた DLT と一致していた。なお、TCD14079 試験 (イサツキシマブ点滴静注) では全用量レベルで DLT が各 1 件認められた (5 mg/kg : Grade 4 の好中球減少症、10 mg/kg : Grade 4 の好中球減少性感染、20 mg/kg : Grade 3 の錯乱状態)。

- 注射部位反応

専用の注入器 1,400 mg 群では、約 3 分の 1 の患者に 1 エピソード以上の注射部位反応が認められたが、その件数は総投与回数の 2%未満であった。IP 1,000 mg 群、IP 1,400 mg 群及び専用の注入器 1,400 mg 群で注射部位反応を発現した患者でイサツキシマブの投与の変更を必要とした患者はおらず、対症療法が必要となった患者もいなかった。後半のサイクルで、IP により流量 1.6 mL/min で Isa-SC 投与した患者に注射部位反応は認められなかった。

- IR

IR の発現割合は低く、その発現は初回投与時のみで認められ、Isa-IV 投与及び IP を用いて Isa-SC 投与した患者で各 10%以下であった。いずれの IR も重症度は Grade 2 であった。専用の注入器 1,400 mg 群では IR は認められなかった。皮下投与の流量を引き上げても (IP の流量 0.8 mL/min から専用の注入器の流量 1.0 mL/min に変更)、IR の発現割合は上昇しなかった。また、後半のサイクルで IP により流量 1.6 mL/min で Isa-SC 投与した 1 例にも IR は認められなかった。

- TEAE

治験薬が投与された集団 56 例 (Isa IV 10 mg/kg+Pd 群 12 例、Isa-SC+Pd 群 44 例) における TEAE 発現状況の概略を下表に示した。

TEAE の概略：発現例数及び発現頻度 (%) (治験薬が投与された集団)

	Isa IV 10 mg/kg + Pd群 (N=12)		Isa-SC+Pd群 (N=44)	
	全Grade	Grade ≥ 3	全Grade	Grade ≥ 3
全TEAE	12 (100)	12 (100)	44 (100)	42 (95.5)
因果関係が否定できないTEAE	12 (100)	10 (83.3)	41 (93.2)	37 (84.1)
SAE	9 (75.0)	7 (58.3)	29 (65.9)	24 (54.5)
因果関係が否定できないSAE	2 (16.7)	1 (8.3)	11 (25.0)	8 (18.2)

Isa-SC+Pd 群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の TEAE は、好中球減少症 33 例 (75.0%)、貧血、不眠症各 6 例 (13.6%)、発熱性好中球減少症、血小板減少症各 4 例 (9.1%)、白血球減少症、気分変化、疲労、無力症各 3 例 (6.8%) であった。

Isa-IV+Pd 群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の TEAE は、好中球減少症 10 例 (83.3%)、貧血、血小板減少症、不眠症各 2 例 (16.7%)、上気道感染、肺炎、医療機器関連菌血症、発熱性好中球減少症、気分変化、不安、悪心、嘔吐、無力症、発熱、転倒、股関節部骨折各 1 例 (8.3%) であった。

## V. 治療に関する項目

---

Isa-SC+Pd 群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、好中球減少症 31 例 (70.5%)、不眠症 6 例 (13.6%)、貧血、発熱性好中球減少症、血小板減少症、気分変化、疲労、無力症各 3 例 (6.8%) であった。

Isa-IV+Pd 群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、好中球減少症 10 例 (83.3%)、血小板減少症、不眠症各 2 例 (16.7%)、貧血、気分変化、不安各 1 例 (8.3%) であった。

SAE は Isa-SC+Pd 群の 29 例 (65.9%) 及び Isa-IV+Pd 群の 9 例 (75.0%) に認められた。

Isa-SC+Pd 群で 3%以上に認められた Grade 3 以上の SAE は、発熱性好中球減少症 4 例 (9.1%)、好中球減少症 3 例 (6.8%)、COVID-19 肺炎、COVID-19、心房細動、急性腎障害各 2 例 (4.5%) であった。

Isa-IV+Pd 群で 3%以上に認められた Grade 3 以上の SAE は、肺炎、医療機器関連菌血症、上気道感染、発熱性好中球減少症、好中球減少症、血小板数減少症、悪心、嘔吐、発熱、転倒、股関節部骨折各 1 例 (8.3%) であった。

Isa-SC+Pd 群で 3%以上に認められた因果関係が否定できない Grade 3 以上の SAE は、発熱性好中球減少症 3 例 (6.8%)、好中球減少症 2 例 (4.5%) であった。

Isa-IV+Pd 群で 3%以上に認められた Grade 3 以上の SAE は好中球減少症、血小板数減少症各 1 例 (8.3%) であった。

本治験中、Isa-SC+Pd 群で 2 例 (4.5%) に死亡に至る TEAE (リステリア菌性髄膜炎及び心肺停止) が報告された。

Isa-SC+Pd 群の 2 例 (4.5%) が TEAE (リステリア菌性髄膜炎及び心肺停止) により全ての治験薬の投与を中止したが本剤の投与中止に至った TEAE はいずれの投与群でも認められなかった。

心肺停止は治験薬との因果関係が否定され、リステリア菌性髄膜炎は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

---

### <薬物動態の結果>

主要評価項目

- 初回投与時 (サイクル 1)、Isa-SC 投与後の吸収は緩やかで遅く (最高血漿中濃度到達時間 [t<sub>max</sub>]: 83~95 時間)、1,000 mg 又は 1,400 mg を IP で皮下投与した個々の患者の曝露量は重なっていたが、1,400 mg を専用の注入器で皮下投与した患者では、主に 2 例の影響を受け、曝露量は高かった。皮下投与の用量や投与方法を問わず、皮下投与では静脈内投与と比較して曝露量が低く、皮下投与の吸収が緩やかで遅いという特徴と一致する結果であった。

副次評価項目

- 反復投与後のトラフ濃度 (C<sub>trough</sub>) に基づくと、Isa-SC 投与と Isa-IV 投与で定常状態に達するまでの時間は同程度 (サイクル 6) だが、曝露量は Isa-SC 投与で高かった。サイクル 2 (1 週に 1 回投与の期間完了後) 以降サイクル 8 まで、Isa-IV 投与に対する Isa-SC 投与の C<sub>trough</sub> の幾何平均比は一定であり、全ての Isa-SC 投与の用量及び投与方法で 1 を超えていた。サイクル間の C<sub>trough</sub> の幾何平均比に基づくと、検討した全サイクルを通して同程度の蓄積が認められたが、専用の注入器を用いて投与した患者でやや値が低かった。2 週に 1 回の投与期間中 (サイクル 3) の Isa-SC 投与の曝露量は、用量及び投与方法間で同程度であり、濃度-時間プロファイルは平坦であった。

---

### <免疫原性の結果>

副次評価項目

- 治験薬投与下で誘発した ADA 陽性反応の発現割合は投与経路間で同程度であり、IV 群で 8.3%、皮下投与併合群で 9.1%であった。

---

### <その他の結果>

副次評価項目

- 全ての投与群並びに responder 及び non-responder 間で、同程度の CD38 標的分子発現量及びイサ

## V. 治療に関する項目

ツキシマブの高い占有率が認められた。

- 皮下投与併合群におけるイサツキシマブの投与後の CD38 陽性骨髄ナチュラルキラー細胞のベースラインからの減少率の中央値は 75.3%であり、responder 及び non-responder でも同程度の減少率であった（中央値はそれぞれ 69.8%及び 87.7%）。また、イサツキシマブの投与後の CD38 陽性骨髄制御性 T 細胞のベースラインからの減少率の中央値は 8.3%であった。
- 治験薬投与終了時に質問票への回答が得られた専用の注入器 1,400 mg 群の患者の大半（8 例中 7 例）が、本投与方法について Very satisfied 又は Satisfied 及び Very confident～Somewhat confident と回答した。また、痛み又は不快を感じたと回答した患者はいなかった。

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

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

①RRMM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EFC15951 / IRAKLIA 試験）（中間報告）<sup>3,4)</sup>

目的：

主要目的及び重要な副次目的：

Pd との併用での本剤皮下投与の有効性及び体内動態について、Isa-IV に対する非劣性を検証する。

重要な副次目的及び副次目的：

Pd との併用での本剤皮下投与及び Isa-IV の有効性、安全性及び患者満足度を（比較）評価する。等

試験デザイン：ランダム化、多施設共同、非盲検

対象：レナリドミド及び PI を含む 1 レジメン以上の前治療歴を有する RRMM 成人患者

主な選択基準：

- 同意文書への署名時点で 18 歳以上又は署名可能な法定年齢に達しており、測定可能病変を有する MM と診断され、レナリドミド及び PI を含む 1 レジメン以上の骨髄腫に対する前治療歴を有する男性又は女性。
- 男性及び妊娠可能な女性は、治験実施期間中に各国の規制に適合する避妊法を用いることに同意する。
- 米国東海岸がん臨床試験グループパフォーマンスステータス（ECOG PS）が 2 以下。

主な除外基準：

- 妊娠中又は授乳中の女性。
- 抗分化抗原群 38（CD38）抗体薬による前治療歴を有する患者のうち、ランダム化前 9 か月以内に抗 CD38 抗体薬を投与された、又は前治療の抗 CD38 抗体薬に対し不耐であった患者。

試験方法：

患者を、骨髄腫型（免疫グロブリン [Ig] G 型、非 IgG 型）、体重（65 kg 以下、65 kg 超 85 kg 以下、85 kg 超）及び前治療ライン数（1～2 ライン、3 ライン以上）を因子に層別し、専用の注入器を用いて本剤 1,400 mg を皮下投与する Isa-SC+Pd 群、又はイサツキシマブ 10 mg/kg を静脈内投与する Isa-IV+Pd 群のいずれかに 1 : 1 の比でランダム化した。イサツキシマブはいずれの投与方法でもサイクル 1（4 週間）は 1 週に 1 回（Day 1、8、15 及び 22）、以降のサイクルは 2 週に 1 回（Day 1 及び 15）、Pd との併用で投与した。

本剤皮下投与には専用の注入器を使用した。ポマリドミド（4 mg）は 28 日間の各サイクルの Day 1 から Day 21 まで投与し、デキサメタゾン（40 mg [75 歳以上は 20 mg]）は各サイクルの Day 1、8、15 及び 22 に経口投与した。Isa-SC+Pd 群の患者には、サイクル 6 以降の Day 15 の投与を医療従事者による在宅投与とすることが提案された。在宅投与を勧めるかどうかは、サイクル 4 及び 5 に IR が認められていないこと、当該サイクルの Day 1 の血液学的検査、並びに治験責任（分担）医師の判断に基づいて決定した。

患者は、疾患進行、許容できない有害事象、患者の意思による投与中止又はその他の理由のいずれか

## V. 治療に関する項目

---

早い方が生じるまで治験薬の投与を継続した。

骨髄腫の奏効及び疾患進行は、中央検査機関による M 蛋白測定及び中央読影機関による放射線診断に基づき、2016 年 IMWG 基準を用いて IRC が判定した。

---

評価項目：

### <有効性>

#### 主要評価項目

- ORR：2016 年国際骨髄腫作業部会（IMWG）基準に基づく独立効果判定委員会（IRC）判定による厳格な完全奏効（sCR）、完全奏効（CR）、最良部分奏効（VGPR）又は部分奏効（PR）を達成した患者の割合と定義した。

#### 重要な副次評価項目

- VGPR 以上の達成率：2016 年 IMWG 基準に基づく IRC 判定による sCR、CR 又は VGPR を達成した患者の割合と定義した。
- 患者の使用感及び満足度に関する質問票（PESQ）に基づき治験薬の投与方法に Satisfied 又は Very satisfied と回答した患者の割合

#### その他の副次評価項目

- DOR：IRC 判定による初回奏効日から進行（PD）が最初に認めら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。DOR は奏効（PR 以上）が認められた患者について決定した。データカットオフ日までに PD 又は死亡が認められない場合、骨髄腫に対する次治療開始前の最後の有効な疾患評価日又はデータカットオフ日のいずれか早い方で打ち切りとした。PD 又は死亡の前に 2 回以上連続して疾患評価がない患者については最後の有効な疾患評価日で打ち切りとした。
- 初回奏効までの期間（TT1R）：ランダム化日から IRC 判定による奏効（PR 以上）が最初に認められた日までの期間（奏効が確定した場合のみ）
- TTBR：ランダム化日から IRC 判定による最良総合効果（BOR）（PR 以上）が最初に認められた日までの期間（奏効が確定した場合のみ）
- 無増悪生存期間（PFS）：ランダム化日から IRC 判定による PD が最初に記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間。奏効は IMWG 基準に基づいて判定した。パラプロテインに基づく疾患進行は、連続した 2 回の評価に基づいて判定した。PFS は、骨髄腫に対する次治療開始前（該当する場合）に実施された疾患進行を示していない最後の有効な疾患評価日又はデータカットオフ日のいずれか早い方で打ち切りとした。PD 又は死亡の前に 2 回以上連続して疾患評価がない患者については最後の有効な疾患評価日で打ち切りとした。打ち切り規則は統計解析計画書に示す。
- OS：ランダム化日から原因を問わない死亡までの期間。データカットオフ日の前に死亡が確認されなかった患者については最後に生存が確認された日又はデータカットオフ日のいずれか早い方で打ち切りとした。
- 2 次無増悪生存期間（PFS2）：ランダム化日から、骨髄腫に対する次治療開始後に PD（治験責任〔分担〕医師による判定）が最初に記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間。打ち切りには PFS と同じ規則を適用した。

### <安全性>

#### 重要な副次評価項目

- IR の発現割合

#### その他の副次評価項目

- 注射部位反応の発現割合（イサツキシマブ皮下投与のみ）
- 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）/重篤な TEAE など

### <薬物動態>

#### 主要評価項目

- 定常状態（サイクル 6 の Day1 投与前）におけるトラフ濃度（C<sub>trough</sub>）

## V. 治療に関する項目

---

重要な副次評価項目

- 投与4週後（サイクル2のDay1投与前）におけるトラフ濃度（CT4W）など

<免疫原性>

その他の副次評価項目

- ADA陽性反応が認められた被験者の割合
- 

統計解析：

解析対象集団

ITT集団：ランダム化された患者。

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（全量又は一部）投与され、治験薬に曝露した全ての患者の集団。

PK（薬物動態）解析対象集団：サイクル6のDay1投与前の評価が可能な患者。

主要解析

IRCの判定による奏効を達成した患者数及びORRを投与群別に算出した。Isa-IV+Pd群に対するIsa-SC+Pd群の相対リスクを算出し、その両側95%信頼区間（CI）をFarrington-Manning法を用いて示した。95%CIの下限が非劣性マージンである0.839を下回らない場合、有効性についてIsa-SC+Pd併用療法はIsa-IV+Pd併用療法に対して非劣性であると結論付けることとした。

薬物動態の主要評価項目（co-primary）である定常状態（サイクル6のDay1投与前）におけるC<sub>trough</sub>について、Isa-IV+Pd群に対するIsa-SC+Pd群の幾何平均比及びその両側90%CIを示した。90%CIは対数スケールで算出してから線形スケールに逆変換して算出した。定常状態におけるC<sub>trough</sub>の幾何平均比の90%CIの下限が0.80を下回らない場合（非劣性マージン0.80）、PKについてIsa-SC+Pd併用療法はIsa-IV+Pd併用療法に対して非劣性であると結論付けることとした。

有効性と薬物動態の両方で非劣性が示された場合、Isa-SC+Pd併用療法はIsa-IV+Pd併用療法に対して非劣性であると結論付けることとした。

<重要な副次評価項目及びその他の評価項目の解析>

有効性と薬物動態の主要評価項目がいずれも有意であった場合、重要な副次評価項目を階層的検定手順に従って検定した。階層的検定手順に従った検定の順序は、VGPR以上の達成率、CT4W、IRの発現割合、及びサイクル5のDay15において治験薬の投与方法にSatisfied又はVery satisfiedと回答した患者の割合の順とした。

---

試験成績：

<対象集団の特性>

合計637例の患者がスクリーニングされ、そのうち531例（Isa-SC+Pd群：263例、Isa-IV+Pd群：268例）がランダム化された。ランダム化された患者のうち4例（いずれもIsa-IV+Pd群）は治験薬が投与されず、安全性解析対象集団から除外された。サイクル6のDay1投与前の評価が可能な患者、すなわち治験実施計画書に適合したPK解析対象集団は各投与群121例であった。

人口統計学的特性は、75歳以上の高齢者がIsa-SC+Pd群（54例 [20.5%]）の方がIsa-IV+Pd群（41例 [15.3%]）よりも5%以上多かった。

ベースラインの疾患特性は、Isa-SC+Pd群では、Isa-IV+Pd群と比較して予後不良の疾患特性を有する患者が5%～10%多い傾向が認められた。治験組入れ時の国際病期分類（ISS）がStage Iの患者は、Isa-SC+Pd群で55.5%、Isa-IV+Pd群で63.1%であった。治験組入れ時の改訂版国際病期分類（R-ISS）がStage Iの患者は、Isa-SC+Pd群で25.5%、Isa-IV+Pd群で30.6%であった。R-ISSがStage IIであった患者はIsa-SC+Pd群で54.0%、Isa-IV+Pd群で46.6%であった。β2ミクログロブリンが3.5 mg/L未満の患者は、Isa-SC+Pd群で59.3%、Isa-IV+Pd群で66.5%であった。推算糸球体濾過速度（eGFR）が60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者は、Isa-SC+Pd群で31.6%、Isa-IV+Pd群で23.1%であった。IRC判定による形質細胞腫を有する患者は、Isa-SC+Pd群で28.1%、Isa-IV+Pd群で23.1%であった。抗CD38抗体薬による前治療歴を有する患者の割合は、Isa-SC+Pd群（38例 [14.4%]）

## V. 治療に関する項目

及び Isa-IV+Pd 群 (29 例 [10.8%]) であった。骨髄腫に対する前治療抵抗性の状況は、直近の前治療レジメンでレナリドミド抵抗性であった患者は、Isa-SC+Pd 群 (183 例 [69.6%])、Isa-IV+Pd 群 (171 例 [63.8%]) であった。

### <有効性の結果>

2024 年 11 月 6 日のデータカットオフ日時点における結果を示した。

主要評価項目

#### ORR

ORR は、Isa-SC+Pd 群で 71.1%、Isa-IV+Pd 群で 70.5%であり、Isa-SC+Pd 群の Isa-IV+Pd 群に対する相対リスクは 1.008 (95%CI : 0.903~1.126) であった。相対リスクの 95%CI の下限は、事前に規定した非劣性マージンである 0.839 を上回り、Isa-SC+Pd 群の Isa-IV+Pd 群に対する有効性の非劣性基準を満たした。以上より、Isa-SC+Pd 群の Isa-IV+Pd 群に対する ORR の非劣性が示された。

IRC 判定に基づく奏効率の概要 (ITT 集団)

	Isa-IV + Pd (N=268)	Isa-SC + Pd (N=263)
最良総合効果 (BOR) n (%)		
厳格な完全奏効 (sCR)	12 (4.5)	11 (4.2)
完全奏効 (CR)	43 (16.0)	36 (13.7)
最良部分奏効 (VGPR)	68 (25.4)	75 (28.5)
部分奏効 (PR)	66 (24.6)	65 (24.7)
最小奏効 (MR)	10 (3.7)	13 (4.9)
安定 (SD)	46 (17.2)	50 (19.0)
進行 (PD)	6 (2.2)	3 (1.1)
Non progressive disease (NON-PD)	1 (0.4)	0
未確定進行 (uPD)	1 (0.4)	1 (0.4)
評価不能 (NE)	15 (5.6)	9 (3.4)
奏効率 (ORR) (sCR, CR, VGPR 又はPR) n (%)	189 (70.5)	187 (71.1)
95% CI <sup>a</sup>	0.6467, 0.7591	0.6522, 0.7651
相対リスク (95% CI) <sup>b</sup> 対Isa-IV+Pd		1.008 (0.903, 1.126)
p値 (Farrington-Manning検定) <sup>c</sup> 対Isa-IV+Pd		0.0006
オッズ比 (95% CI) <sup>d</sup> 対 Isa-IV+Pd		1.028 (0.708, 1.495)

a Clopper-Pearson 検定による両側 95% CI

b Farrington-Manning 検定による両側 95%CI、95%CI の下限が 0.839 以上であれば、統計的に有意とされた。

c 片側有意水準 0.025

d Miettinen-Nurminen Score 検定による両側 95% CI

#### 重要な副次評価項目

- VGPR 以上の達成率は、Isa-SC+Pd 群で 46.4%、Isa-IV+Pd 群で 45.9%であり、相対リスクは 1.011 (95%CI : 0.841~1.215) であった。相対リスクの 95%CI の下限は、事前に規定した非劣性マージンである 0.6312 を上回り、Isa-SC+Pd 群の Isa-IV+Pd 群に対する VGPR 以上の達成率の非劣性が示された。
- サイクル 5 における PESQ の結果では、イサツキシマブの投与方法に対して Satisfied 又は Very satisfied と回答した患者の割合は、専用の注入器を用いて投与した Isa-SC+Pd 群の方が Isa-IV+Pd 群と比較して統計学的に有意に高かった (Isa-SC+Pd 群 : 70.0%、Isa-IV+Pd 群 : 53.4% ; オッズ比=2.036 [95%CI : 1.425~2.908]、p=0.0001)。

## V. 治療に関する項目

### その他の副次評価項目

- DOR : follow-up 期間の中央値は 12.06 か月と期間が限られているが、奏効後に進行又は死亡が認められた患者の割合は、Isa-SC+Pd 群及び Isa-IV+Pd 群でそれぞれ 32 例 (17.1%) 及び 32 例 (16.9%) であった。いずれの投与群も DOR の中央値は未到達であった。
- TT1R : 両投与群ともに TT1R の中央値は約 2 か月であった (Isa-SC+Pd 群 : 2.04 か月、Isa-IV+Pd 群 : 1.91 か月)。
- TTBR : TTBR の中央値は Isa-SC+Pd 群及び Isa-IV+Pd 群でそれぞれ 4.60 か月及び 3.94 か月であった。
- PFS : follow-up 期間の中央値は 12.06 か月と期間が限られているが、PFS の確率は両投与群で同程度であり、Isa-SC+Pd 群及び Isa-IV+Pd 群で PFS イベントが認められた患者はそれぞれ 31.9% 及び 31.3% であった (層別ハザード比 : 0.985 [95%CI : 0.726~1.338])。
- OS : いずれの投与群も OS の中央値は未到達であった。全生存率は両投与群で同程度であり、Isa-SC+Pd 群及び Isa-IV+Pd 群で死亡イベントが認められた患者はそれぞれ 50 例 (19.0%) 及び 49 例 (18.3%) であった (層別ハザード比 : 0.996 [95%CI : 0.670~1.483])。
- PFS2 : follow-up 期間の中央値は 12.06 か月と期間が限られているが、PFS2 の確率は両投与群で同程度であり、Isa-SC+Pd 群及び Isa-IV+Pd 群で PFS2 イベントが認められた患者はそれぞれ 59 例 (22.4%) 及び 63 例 (23.5%) であった (層別ハザード比 : 0.887 [95%CI : 0.620~1.269])。

### <安全性の結果>

#### 重要な副次評価項目

##### • IR の発現割合

IR (全 Grade) の発現割合は、Isa-SC+Pd 群の方が Isa-IV+Pd 群よりも統計学的に有意に低く、臨床的に意味のある差が認められた (Isa-SC+Pd 群 : 1.5%、Isa-IV+Pd 群 : 25.0%)。ほぼ全ての IR は Grade 1 又は 2 であり、1 日で消失した。イサツキシマブの投与中断に至った IR は、Isa-SC+Pd 群では認められなかったが、Isa-IV+Pd 群では 22.0% の患者で認められた。全ての治療薬の投与中止に至った IR は、Isa-SC+Pd 群では認められなかったが、Isa-IV+Pd 群では 2 例 (0.8%) に認められた。

#### その他の副次評価項目

##### • 注射部位反応の発現割合 (イサツキシマブ皮下投与のみ)

Isa-SC+Pd 群における注射部位反応 (全 Grade) の発現割合は 4.2% (総投与回数 5,145 回中 19 回 [0.4%]) であった。Grade 2 の 1 エピソードを除く全ての注射部位反応は Grade 1 であった。発現した 19 エピソードの注射部位反応のうち、78.9% は投与当日に発現し、89.5% は発現当日に消失した。

##### • TEAE/重篤な TEAE

安全性解析対象集団 527 例 (Isa-IV+Pd 群 264 例、Isa-SC+Pd 群 263 例) における TEAE 発現状況の概略を下表に示した。

TEAE の概略 : 発現例数及び発現頻度 (%) (安全性解析対象集団)

	Isa-IV+Pd (N=264)		Isa-SC+Pd (N=263)	
	全Grade	Grade 3≥	全Grade	Grade 3≥
全TEAE	255 (96.6)	201 (76.1)	255 (97.0)	215 (81.7)
因果関係が否定できないTEAE	226 (85.6)	170 (64.4)	228 (86.7)	173 (65.8)
SAE	127 (48.1)	118 (44.7)	139 (52.9)	129 (49.0)
因果関係が否定できないSAE	78 (29.5)	71 (26.9)	71 (27.0)	68 (25.9)

Isa-SC+Pd 群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の TEAE は、好中球減少症 83 例 (31.6%)、好中球数減少 48 例 (18.3%)、肺炎 39 例 (14.8%)、血小板減少症 16 例 (6.1%)、貧血 15 例 (5.7%)、血小板数減少 14 例 (5.3%) であった。

## V. 治療に関する項目

Isa-IV+Pd 群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の TEAE は、好中球減少症 82 例 (31.1%)、肺炎及び好中球数減少各 41 例 (15.5%)、血小板数減少 15 例 (5.7%)、血小板減少症 14 例 (5.3%) であった。

Isa-SC+Pd 群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、好中球減少症 77 例 (29.3%)、好中球数減少 48 例 (18.3%)、肺炎 21 例 (8.0%) であった。

Isa-IV+Pd 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、好中球減少症 78 例 (29.5%)、好中球数減少 40 例 (15.2%)、肺炎 28 例 (10.6%)、血小板減少症及び血小板数減少各 14 例 (5.3%) であった。

SAE は Isa-SC+Pd 群の 139 例 (52.9%) 及び Isa-IV+Pd 群の 127 例 (48.1%) に認められた。

Isa-SC+Pd 群で 2%以上に認められた Grade 3 以上の SAE は、肺炎 35 例 (13.3%)、発熱性好中球減少症 9 例 (3.4%)、COVID-19、COVID-19 肺炎及び急性腎障害各 6 例 (2.3%) であった。

Isa-IV+Pd 群で 2%以上に認められた Grade 3 以上の SAE は、肺炎 34 例 (12.9%)、血小板数減少 9 例 (3.4%)、COVID-19 肺炎及び疾患進行各 6 例 (2.3%) であった。

Isa-SC+Pd 群で 2%以上に認められた因果関係が否定できない Grade 3 以上の SAE は、肺炎 20 例 (7.6%)、発熱性好中球減少症 7 例 (2.7%) であった。

Isa-IV+Pd 群で 2%以上に認められた Grade 3 以上の SAE は、肺炎 23 例 (8.7%)、血小板数減少 9 例 (3.4%) であった。

全体として、treatment-emergent 期間 (投与期間) 及び post-treatment 期間 (投与後期間) を通じて Isa-SC+Pd 群で 50 例 (19.0%)、Isa-IV+Pd 群で 46 例 (17.4%) が死亡し、その多くは疾患進行による死亡であった (Isa-SC+Pd 群 : 30 例 [11.4%]、Isa-IV+Pd 群 : 23 例 [8.7%])。

投与期間中の死亡の発現割合は Isa-SC+Pd 群で 18 例 (6.8%)、Isa-IV+Pd 群で 19 例 (7.2%) であった。AE による死亡がそれぞれ 10 例 (3.8%) 及び 11 例 (4.2%)、疾患進行による死亡がそれぞれ 5 例 (1.9%) 及び 6 例 (2.3%)、「その他」の死亡がそれぞれ 3 例 (1.1%) 及び 2 例 (0.8%) であった。

投与後期間中の死亡の発現割合は、Isa-SC+Pd 群で 32 例 (12.2%)、Isa-IV+Pd 群で 27 例 (10.2%) であり、AE による死亡がそれぞれ 0 例及び 2 例 (0.8%)、疾患進行による死亡がそれぞれ 25 例 (9.5%) 及び 17 例 (6.4%)、「その他」の死亡がそれぞれ 7 例 (2.7%) 及び 8 例 (3.0%) であった。全体及び期間を問わず、Isa-IV+Pd 群の 6 例の死亡は治験薬との因果関係が否定されなかった。

- 4 例は投与期間中に死亡した。死因の内訳は、肺炎が 2 例、劇症肝炎が 1 例、及び丹毒が 1 例であった。
- 2 例は投与後期間中に死亡した。死因の内訳は、肺炎が 1 例、心筋梗塞及び細菌性肺炎が各 1 例であった。

全ての治験薬の投与中止に至った TEAE は、Isa-SC+Pd 群、Isa-IV+Pd 群でそれぞれ 22 例 (8.4%)、23 例 (8.7%) であった。比較的多く認められた全ての治験薬の投与中止に至った TEAE (いずれかの投与群で 2 例以上) は、肺炎 (Isa-SC+Pd 群 : 4 例 (1.5%)、Isa-IV+Pd 群 : 4 例 (1.5%)、以下同順)、死亡 (2 例 (0.8%)、2 例 (0.8%))、COVID-19 (2 例 (0.8%)、0 例)、敗血症 (2 例 (0.8%)、0 例)、貧血 (2 例 (0.8%)、0 例)、好中球数減少 (2 例 (0.8%)、0 例) 及び注入に伴う反応 (0 例、2 例 (0.8%)) であった。

### <薬物動態の結果>

主要評価項目

- 定常状態 (サイクル 6 の Day1 投与前) におけるトラフ濃度 ( $C_{trough}$ )

Isa-SC+Pd 群のイサツキシマブの  $C_{trough}$  の平均値は、Isa-IV+Pd 群に対して非劣性であった (Isa-SC+Pd 群 : 499  $\mu\text{g/mL}$ 、Isa-IV+Pd 群 : 340  $\mu\text{g/mL}$ )。

Isa-SC+Pd 群の Isa-IV+Pd 群に対する  $C_{trough,SS}$  の幾何平均比は 1.532 (90% CI : 1.316~1.784) であった。幾何平均比 90%CI の下限は 0.80 を上回り、Isa-SC+Pd 群の Isa-IV+Pd 群に対する非劣性が示された。

## V. 治療に関する項目

---

### 重要な副次評価項目

- 投与4週後（サイクル2のDay1投与前）におけるトラフ濃度  
1週に1回投与のサイクル後（サイクル2のDay1）のIsa-SC+Pd群のIsa-IV+Pd群に対するC<sub>trough</sub>の幾何平均比は1.302（90%CI：1.158～1.465）であった。幾何平均比の90%CIの下限は0.80を上回り、Isa-SC+Pd群のIsa-IV+Pd群に対するPKの非劣性が示された。
- 

### <免疫原性の結果>

#### その他の副次評価項目

- ADA発現割合  
治験薬投与下で発現したADA陽性反応の発現割合は、Isa-SC+Pd群で4.3%、Isa-IV+Pd群で9.1%であった。Isa-SC+Pd群では全て一過性のADA反応であったが、Isa-IV+Pd群では一過性のADA反応が91.3%、判定不能が8.7%であった。ADA陽性の患者において、臨床的安全性又は有効性への影響を示唆するエビデンスは認められなかった。
- 

### ②RRMM患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（ACT17453 / IZALCO試験）（中間報告）<sup>5,6)</sup>

---

#### 目的：

#### 主要目的：

Kdとの併用での本剤皮下投与の有効性を明らかにする。

#### 重要な副次目的：

本剤の皮下投与方法について、手動投与及び専用の注入器による投与に対する患者の選好性を比較評価する。

#### その他の副次目的：

- Kdとの併用での本剤皮下投与の有効性、安全性、局所忍容性を評価する。
- Kdとの併用で手動投与又は専用の注入器により本剤を皮下投与したときの本剤のPKを明らかにする。

等

---

**試験デザイン：**ランダム化、多施設共同、逐次、非盲検、3コホート

---

**対象：**1～3レジメンの前治療歴を有するRRMM成人患者

---

#### 主な選択基準：

- 同意文書への署名時点で18歳以上又は署名可能な法定年齢に達しており、測定可能病変を有するMMと診断され、1～3レジメンの骨髄腫に対する前治療歴を有する男性又は女性。
  - 男性及び妊娠可能な女性は、治験実施期間中に各国の規制に適合する避妊法を用いることに同意する。
  - 米国東海岸がん臨床試験グループパフォーマンスステータス（ECOG PS）が2以下。
- 

#### 主な除外基準：

- 妊娠中又は授乳中の女性。
- 

#### 試験方法：

本治験は2つのパート（パート1及び2）で構成され、Isa皮下注の用法及び用量は、サイクル1で1400 mg weekly その後、1400 mgをQ2W投与とした。パート1では、本剤皮下投与で短縮化された注入時間（静脈内投与に比べて大幅に短縮した投与に要する時間）について、4～6例の患者から成る2つのコホート（コホート1及び2）を用いた段階的アプローチで評価した。コホート1では、最初の4～6例の患者を対象に、サイクル1のDay1での投与に要する時間を目標8分（範囲：7～9分）として本剤を皮下に手動投与し、その後、サイクル1のDay8及びそれ以降の投与に要する時間は目標6分（範囲：5～7分）として本剤を皮下に手動投与することを計画した。コホート2では、4～6例の患者を対象に、サイクル1のDay1での投与に要する時間を目標6分（範囲：5～7分）として本剤を皮下に手動投与することを計画した。

コホート2での患者組入れの開始に先立ち、コホート1のサイクル1（最初の4週間）におけるIR

## V. 治療に関する項目

及び注射部位反応について治験委員会による安全性レビューが実施された。同様に、ランダム化コホート（パート2 [コホート3]）に移行する前に、コホート2のサイクル1におけるIR及び注射部位反応について治験委員会による安全性レビューが実施された。

パート2（コホート3）では、約56例の患者が3:1の比でランダム化され、サイクル1のDay1から約42例には投与に要する時間を目標6分（範囲：5～7分）として本剤を皮下に手動投与し（以下、手動投与開始群）、約14例には本剤を皮下に専用の注入器を用いて投与する（以下、専用の注入器投与開始群）ことを計画した。ランダム化比を非対称にすることで、最初のサイクルで手動投与に関する十分なデータが得られると考えた。56例の患者をランダム化した後、PK評価の要件を満たすため、更に10例の患者をコホート3の専用の注入器投与開始群に組み入れた。最初の3サイクルの終了後、患者ごとに本剤の皮下投与方法を専用の注入器による投与から手動投与、又は手動投与から専用の注入器による投与に切り替え、更に3サイクル投与した。サイクル7では、各患者が希望する皮下投与方法を選択し、残りの治験期間に用いることとした。

本剤を皮下に手動投与されたコホート1及び2の患者も、サイクル7で専用の注入器による投与への切替えが可能であった。手動投与に要する時間は、投与する医療従事者の判断に基づき調整可能とした。

### 評価項目：

#### <有効性>

##### 主要評価項目

- ORR：2016年IMWG基準に基づくIRCの判定によるsCR、CR、VGPR又はPRが認められた患者の割合と定義した。

##### 重要な副次評価項目

- 皮下投与方法に関する患者の選好性：PESQ Version 2を用いて、本剤の皮下投与方法について、サイクル6のDay15に手動投与よりも専用の注入器による投与を好む患者の割合と定義した。

##### その他の副次評価項目

- 2016年IMWG基準に基づくIRCの判定によるsCR、CR、VGPR又はPRが認められた患者の割合
- 手動投与と専用の注入器投与におけるIRC判定によるORR及びVGPR以上の達成率
- ベースラインの体重区分別のIRC判定によるORR
- DOR：PR以上を達成した患者について、IRCが最初に奏効（PR以上）と判定した日から、IRCが最初にPDと判定した日又は死亡日のいずれか早い方までの期間
- TT1R：治験薬の初回投与日又はランダム化日から、IRCが最初に奏効（PR以上）と判定した日までの期間（奏効が確定した場合のみ）
- TTBR：治験薬の初回投与日又はランダム化日から、IRC判定による最良奏効（PR以上）が最初に得られた日までの期間（奏効が確定した場合のみ）
- PFS：治験薬の初回投与日又はランダム化日から、IRCが最初にPDと判定し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
- 全生存期間（OS）：治験薬の初回投与日又はランダム化日から、原因を問わない死亡日までの期間
- ベースライン時の患者の本剤皮下投与に対する期待及び本剤皮下投与後の使用感/満足度：患者の期待度に関する質問票—ベースライン時Version 2及びPESQ Version 2を用いた評価
- 健康効用値：医療資源の利用及び生産性に関する質問票を用いた評価
- 患者が実施医療機関に滞在した時間
- HRQL：欧州癌研究治療機関の20項目から成る骨髄腫モジュール及び30項目から成るQOL質問票を用いた評価
- 健康状態：欧州QOLグループの5項目5水準から成る質問票を用いた評価

#### <安全性>

##### その他の副次評価項目

- IRの発現割合

## V. 治療に関する項目

---

- 注射部位反応の発現割合
- TEAE、重篤な TEAE 及び臨床検査値の変化が認められた患者数

### <薬物動態>

その他の副次評価項目

イサツキシマブ濃度

### <免疫原性>

その他の副次評価項目

ADA 陽性反応が認められた患者の割合

---

### 統計解析：

#### 解析対象集団

有効性解析対象集団：スクリーニング後に 1 回以上治験薬を投与され、ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上有効性評価を受けた全ての患者。

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（全量又は一部）投与され治験薬に曝露した全ての患者の集団。

#### 主要解析

統計解析は、特に規定がない限り、組入れ/ランダム化された全ての患者のデータを併合して実施した。連続データは、利用可能な患者数（n）、平均値、標準偏差、中央値、第 1 四分位数、第 3 四分位数、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を用いて要約した。

本治験の患者数は、主要評価項目及び重要な副次評価項目に対する二項検定において、十分な検出力を確保することを目的として算出した。なお、主要評価項目では ORR が 65%、重要な副次評価項目では本剤の皮下投与について手動投与よりも専用の注入器による投与を好む患者の割合が 50%をそれぞれ帰無仮説とし、多重性を調整するために階層的検定手順を用いるものとした。

---

### 試験成績：

#### <対象集団の特性>

コホート 1：4 例、コホート 2：4 例、コホート 3：66 例（手動投与開始群 42 例、専用の注入器投与開始群 14 例、56 例の患者をランダム化した後、更に 10 例の患者を専用の注入器投与開始群に組み入れた）。74 例全員を安全性、有効性及び PK の各解析対象集団に含めた。患者の選好性の解析対象集団は、コホート 3 に組み入れた患者のうち、手動投与及び専用の注入器による投与の両方でイサツキシマブを投与され、かつサイクル 6 の Day 15 における PESQ Version2 のデータが利用可能な患者の集団とした。本解析対象集団には 47 例を含めた。ADA 解析対象集団には 72 例を含めた。

年齢の中央値は 65.0 歳（範囲：44～85 歳）であった。患者の大多数（54 例 [73.0%]）は白人で、8 例（10.8%）は黒人又はアフリカ系アメリカ人、28 例（37.8%）はヒスパニック又はラテン系であった。患者のほとんど（69 例 [93.2%]）は ECOG PS が 0 又は 1 であった。患者の半数以上（55.4%）は男性であった。体重区分間で患者の分布は均衡がとれており、65 kg 以下、65 kg 超 85 kg 以下及び 85 kg 超の各体重区分の患者の割合はそれぞれ約 30%であった。

治験組入れ時の骨髄腫型は、初回診断時に収集された結果と同様であった。治験組入れ時の骨髄腫型は、患者の大多数（47 例 [63.5%]）が免疫グロブリン G 型であり、7 例（9.5%）が κ 軽鎖のみであった。2 クローン性の患者（2 例 [2.7%]）は非常に少数であった。患者の大多数（55 例 [74.3%]）は測定可能な血清 M 蛋白のみを有し、11 例（14.9%）は測定可能な血清遊離軽鎖のみを有していた。治験組入れ時の国際病期分類は、Stage I が 42 例（56.8%）、Stage II が 24 例（32.4%）、Stage III が 8 例（10.8%）であった。骨病変が認められた患者は 58 例（78.4%）であった。

全ての患者が 1 ライン以上の骨髄腫に対する前治療歴を有しており、2 例（2.7%）は 3 ライン超であった（4 ライン：1 例、5 ライン：1 例）。前治療ライン数の中央値は 1.0（範囲：1～5）であった。

---

#### <有効性の結果>

2024 年 11 月 8 日のデータカットオフ日時点における結果を示した。

## V. 治療に関する項目

### 主要評価項目

#### ORR

IRC の判定による ORR は 79.7% (95%信頼区間 [CI] : 68.8%~88.2%、片側  $p=0.0043$ ) で、統計学的有意性 ( $p<0.025$ ) を満たし、ORR が 65%以下という帰無仮説が棄却された。

治験責任 (分担) 医師の判定による ORR は 79.7% (95%CI : 68.8%~88.2%) であり、IRC の判定による ORR と同じ結果であった。

また、IRC の判定に基づく VGPR 以上の達成率は 62.2%であり、治験責任 (分担) 医師の判定に基づく VGPR 以上の達成率の 60.8%と同程度であった。

#### IRC 判定に基づく奏効率の概要 (有効性解析集団) (ORR 以外はその他の副次評価項目)

	(N=74)
最良総合効果 (BOR) n (%)	
厳格な完全奏効 (sCR)	4 (5.4)
完全奏効 (CR)	12 (16.2)
最良部分奏効 (VGPR)	30 (40.5)
部分奏効 (PR)	13 (17.6)
最小奏効 (MR)	1 (1.4)
安定 (SD)	11 (14.9)
進行 (PD)	3 (4.1)
未確定進行 (unPD)	0
評価不能 (NE)	0
奏効率 (ORR) (sCR, CR, VGPR 又は PR) n (%)	59 (79.7)
95% CI <sup>a</sup>	68.8, 88.2
p値 <sup>b</sup> (名目上のp値)	0.0043
VGPR以上の割合 n (%)	46 (62.2)
95% CI <sup>a</sup>	50.1, 73.2
臨床的有用率 (MR以上) n (%)	60 (81.1)
95% CI <sup>a</sup>	70.3, 89.3

a Clopper-Pearson 検定

b 帰無仮説 (ORR が 65%) に対する二項検定に基づく片側 p 値

#### 重要な副次評価項目

- 皮下投与方法に関する患者の選好性

患者の選好性の解析対象集団に含まれたコホート 3 の 47 例のうち、35 例 (74.5% [95%CI : 59.65%~86.06%]) が手動投与よりも専用の注入器による投与を好んだ (片側  $p=0.0004$ 、選好率 $\leq 50\%$ という帰無仮説を棄却する上で統計学的に有意)。

その一方で、8 例 (17.0%) は専用の注入器による投与よりも手動投与を好み、4 例 (8.5%) はどちらの皮下投与方法でもよいと回答した。

#### その他の副次評価項目

- コホート 3 の手動投与開始群と専用の注入器投与開始群における IRC の判定に基づく ORR 及び VGPR 以上の達成率は、以下のとおりであった。

ORR : 手動投与開始群 81.0%、専用の注入器投与開始群 79.2%

VGPR 以上の達成率 : 手動投与開始群 66.7%、専用の注入器投与開始群 62.5%

- ベースラインの体重区分別の ORR は 65 kg 以下 : 84.0%、65 kg 超 85 kg 以下 : 75.0%、85 kg 超 : 81.0%であった。
- IRC の判定による TT1R の中央値は 1.05 か月 (95%CI : 0.986~1.216 か月) であり、コホート間で同程度であった。なお、TT1R は 3 か月以内に到達していることから、これは患者が最初に割り当て

## V. 治療に関する項目

られた皮下投与方法で本剤を投与している期間中のみでの評価であることに留意する必要がある。

- IRC の判定による TTBR の中央値は 3.81 か月（95%CI：2.825～4.632 か月）であった。
- DOR、PFS 及び OS の解析については、データカットオフ日時点で患者の大多数が打ち切られたため、DOR、PFS 及び OS の中央値は算出されなかった。
- PESQ Version2 では、肯定的な評価が多かった。どちらの皮下投与方法でも、手動投与された 74 例及び専用の注入器投与された 64 例において、疼痛（手動投与：約 15%、専用の注入器投与：約 10%）、不快感（手動投与：約 10%、専用の注入器投与：約 5%）及び副作用（手動投与：約 10%、専用の注入器投与：約 5%）を報告した患者の割合は低く、皮下投与方法に対する満足度は手動投与と専用の注入器による投与のどちらにおいても高かった（手動投与：約 85%、専用の注入器投与：約 90%）。
- 健康効用値  
医療従事者向けの質問票では、多くの医療従事者が専用の注入器は信頼性が高く、投与が容易であり、手動投与と比較して必要な医療資源が削減されたと回答した。また、多くの医療従事者が手動投与よりも専用の注入器による投与を好むと回答した。
- 皮下投与方法に関わらず、患者が実施医療機関に滞在した時間は同程度であった。患者が実施医療機関に到着してから退出するまでの総滞在時間は、治験期間の経過とともに減少した。これは、サイクル 1 以降は治験薬投与後のモニタリング時間が減少していることによるものと考えた。
- HRQL 及び健康関連の機能は、本剤の皮下投与方法に関わらず持続した。いずれのコホートにおいても、皮下投与方法の切替え前後でベースラインからの変化はほとんど認められなかった。

### <安全性の結果>

その他の副次的評価項目

- IR の発現割合  
IR が 2 例（2.7%）に認められた。これらの事象はいずれも本剤の手動投与による初回投与時に認められた。1 例は Grade 1 及び他の 1 例は Grade 2 の IR であり、いずれも 1 日以内に消失した。専用の注入器による投与時に IR が認められた患者はいなかった。
- 注射部位反応の発現割合  
1,297 回の投与中 14 回（1.1%）の投与で、注射部位反応が 6 例（8.1%）に認められた。手動投与と専用の注入器投与の皮下投与方法の間で、注射部位反応の発現割合は同程度であった。1 例に発現した Grade 2 の事象を除き、いずれの注射部位反応も Grade 1 で、主な事象は注射部位紅斑及び注射部位硬結であった。
- TEAE、重篤な TEAE 及び臨床検査値の変化が認められた患者数  
安全性解析対象集団 74 例における TEAE 発現状況の概略を下表に示した。

TEAE の概略：発現例数及び発現頻度（%）（安全性解析対象集団）

	(N=74)	
	全Grade	Grade ≥ 3
全TEAE	69 (93.2)	40 (54.1)
因果関係が否定できないTEAE	57 (77.0)	26 (35.1)
SAE	30 (40.5)	26 (35.1)
因果関係が否定できないSAE	16 (21.6)	15 (20.3)

5%以上に認められた Grade 3 以上の TEAE は、肺炎 7 例（9.5%）、好中球減少症 6 例（8.1%）、血小板減少症 5 例（6.8%）であった。

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、肺炎 5 例（6.8%）、好中球減少症及び血小板減少症各 4 例（5.4%）であった。

SAE は 30 例（40.5%）に認められた。

2%以上に認められた Grade 3 以上の SAE は、肺炎 7 例（9.5%）、敗血症性ショック及び急性腎障害各 2 例（2.7%）であった。

## V. 治療に関する項目

2%以上に認められた Grade 3 以上の因果関係が否定できない SAE は、肺炎 5 例 (6.8%)、急性腎障害 2 例 (2.7%) であった。

死亡に至った TEAE が 5 例 (6.8%) (コホート 3 の手動投与開始群：4/42 例 [9.5%]、コホート 3 の専用の注入器投与開始群：1/24 例 [4.2%]) に認められた。治験薬との因果関係はいずれも否定された。

全ての治験薬の投与中止に至った TEAE が 6 例 (8.1%) に認められた。デキサメタゾンの投与中止に至った TEAE が 4 例、カルフィルゾミブの投与中止に至った TEAE が 2 例に認められた。本剤の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

### <薬物動態の結果>

その他の副次評価項目

- 全体として、手動投与及び専用の注入器投与したときの本剤の曝露量は同程度であった

### <免疫原性の結果>

その他の副次評価項目

- ADA 解析対象集団 72 例のうち、3 例に治験薬投与下で誘発した ADA 陽性反応が認められ、その発現割合は 4.2% であった。ADA 陽性反応を示した 3 例のうち、コホート 3 の手動投与開始群の 40 例中 1 例 (2.5%) は中和抗体の有無が判定不能であった。
- 治験期間中に ADA 陽性反応を示した患者は少なく、治験薬投与下で発現した中和抗体が認められた患者はいなかった。免疫原性は、有効性及び安全性の結果に影響を及ぼさなかった。

## ③造血幹細胞移植が適応となる未治療の MM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (IIT17041 / GMMG-HD8 試験) (中間報告) 7

目的：

主要目的：

VRd との併用で本剤を皮下投与したときの寛解導入療法後の有効性を明らかにする。

副次目的：

- VRd との併用で本剤を皮下投与したときの寛解導入療法後の奏効率 (ORR) をイサツキシマブ静脈内投与と比較して明らかにする。
- VRd との併用で本剤を皮下投与及びイサツキシマブを静脈内投与したときの安全性を評価する。
- VRd との併用で本剤を皮下投与したときの局所忍容性を評価する。

その他

- VRd との併用で本剤を皮下投与及びイサツキシマブを静脈内投与したときの微小残存病変 (MRD) 陰性率を評価する。
- VRd との併用でのイサツキシマブの免疫原性を評価する。
- VRd との併用でのイサツキシマブの PK を評価する。

試験デザイン：医師主導、前向き、多施設共同、ランダム化、並行群間、非盲検、非劣性

対象：造血幹細胞移植が適応となる未治療の MM 患者

主な選択基準：

全般的な選択基準

本治験には、70 歳以下の成人女性又は男性で、全身療法を必要とする未治療の MM 患者をランダム化して組み入れた。患者集団の性別の分布は、真の患者集団での分布を反映して女性約 40%、男性約 60% となると考えられた。すなわち、男女の組入れ比率は事前に設定しなかった。

選択基準

- 全身療法を必要とする未治療の MM と診断された者 (診断基準：2016 年 IMWG 基準)。
- HDM (大量メルファラン療法；200 mg/m<sup>2</sup>) 及び ASCT が適応となる。
- IMWG 基準による MM の測定可能病変を有する患者。測定可能病変は、定量可能なモノクローナル (M) 蛋白の値とし、以下の測定値のうち一つ以上を有することとした。

## V. 治療に関する項目

---

- 血清 M 蛋白が 10 g/L 以上
- 尿中軽鎖 (M 蛋白) 200 mg/24 時間以上
- 血清遊離軽鎖 (sFLC) の検査で involved 遊離軽鎖 (FLC) が 10 mg/dL 以上の FLC 比異常

- 治験組入れ時の年齢が 18~70 歳である。
- 世界保健機関 (WHO) パフォーマンスステータス (PS) が 0~2 である。
- 治験組入れ時の妊娠検査が陰性である (妊娠可能な女性の場合)。
- 全ての男性及び妊娠可能な女性は、全治療期間中に、適切な避妊法を使用する意思があり使用可能でなければならない。
- 全ての患者は、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に同意しなければならない。
- 本治験の特徴及び独自の重要性を理解できる。
- 同意説明文書に署名した者 (同意説明文書への署名は、本治験への組入れ前に取得しなければならない)。

---

### 主な除外基準：

以下のいずれかの基準に抵触する患者は、本治験から除外した。

- 追加治療が禁止されているステロイド又はヒスタミン (H1) ブロッカーによる前投薬で処置できないデキサメタゾン、スクロース、ヒスチジン (基剤及び塩酸塩として)、ホウ素、マンニトール、ポリソルベート 80 又は治験薬に含まれる成分に対して既知の過敏症がある (又は禁忌である)。
- 全身性 amyloid-light (AL) アミロイドーシス (皮膚又は骨髄の局所性 AL アミロイドーシスは組入れ可)。
- 形質細胞性白血病である。形質細胞性白血病は、循環血中の形質細胞の割合が 20%以上又は末梢血塗抹検査で形質細胞の絶対数が  $2 \times 10^9/L$  超と定義した。
- 過去 5 年間に化学療法又は放射線療法を受けた者。MM の局所進行に対する局所放射線療法を除く (ただし、MM の緊急治療として、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)。
- 重度の心機能障害 (ニューヨーク心臓協会分類 III~IV) を有する。
- MM に関連しない重大な肝機能障害である (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 (AST) 及び/又はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準値の 3 倍以上及び/又は血清ビリルビンが基準値の 1.5 倍以上)。
- 活動性又はコントロールされていない B 型若しくは C 型肝炎、又は B 型若しくは C 型肝炎によるものと判断できる肝疾患を有する。B 型又は C 型肝炎の既往がある場合は、末梢血 B 型肝炎ウイルス DNA (HBV-DNA) 又は C 型肝炎ウイルス RNA (HCV-RNA) 検査で陰性であること。末梢血中に HBV-DNA が検出されない又は慢性・急性感染の徴候がなく、治験期間中に適切な予防法を実施している場合は、B 型肝炎ウイルス陽性であっても組入れ可とした。B 型又は C 型肝炎の既往のある患者に対する予防は患者ごとに設定された。
- HIV が陽性である。
- 活動性のコントロールできない感染症である。
- 重度の腎機能不全である (クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満) 又は血液透析を必要としている。
- 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛である (NCI-CTCAE Version 5.0 で Grade 2 以上)。
- 過去 5 年間に活動性の悪性腫瘍の既往がある。ただし、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) は組入れ可とした (過去 5 年間に初期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 又は DSMM の治験事務局に確認しなければならない)。
- 急性びまん性浸潤性肺疾患又は心膜疾患である。
- クームス試験で陽性の自己免疫性溶血性貧血又は免疫性血小板減少症である。
- 血小板数が  $75 \times 10^9/L$  未満である。

## V. 治療に関する項目

---

- ヘモグロビンが 8.0 g/dL 以下 (MM に関連しない場合) である。
- 絶対好中球数が  $1.0 \times 10^9/L$  未満である (検査前 14 日以内のコロニー刺激因子の使用は不可とした)。
- 補正血清カルシウムが 14 mg/dL (3.5 mmol/L) 超である。
- 血栓予防を実施できない又は実施する意思がない。
- 妊娠又は授乳中である。
- 他の治験に参加している。過去 6 か月間に治験の実薬投与を受けていない長期の追跡調査期間中である場合を除く。

同一患者の本治験への 2 回以上の組入れは不可とした。

---

### 試験方法：

スクリーニング期の完了後、患者を R-ISS の病期 (Stage I/II、Stage III、分類不能) 及び体重 (66 kg 未満、66 kg 以上 85 kg 以下、85 kg 超) で層別化し、VRd との併用でのイサツキシマブの皮下投与又は静脈内投与に 1 : 1 の比でランダム化した。用法及び用量は、Isa 静脈内投与群ではサイクル 1 は 10 mg/kg weekly、その後 10 mg/kg を Q2W 投与とし、Isa 皮下投与群ではサイクル 1 は 1400 mg weekly その後、1400 mg を Q2W 投与とした。投与期間は 1 サイクル 42 日間を 3 サイクルとした。治験薬の投与終了は寛解導入療法終了後 30~40 日以内とし、治験薬の投与終了時の奏効評価及び骨髓穿刺 (BMA) を全患者で必須とした。本治験の目的は、寛解導入療法終了時における標準的な IMWG の効果判定基準に基づく VGPR 以上の達成率について、VRd との併用でのイサツキシマブの静脈内投与に対する皮下投与の非劣性を検証することであった。さらに、本剤の PK 及び免疫原性を 80~100 例の部分集団で評価することとした。

治験終了は最初の HDM/ ASCT 後 60~120 日以内とし、治験終了時の奏効評価及び BMA を全患者で必須とした。

中間解析は、ランダム化された最初の約 120 例が寛解導入期間を終了した時点で実施する計画とした。本剤の PK 及び免疫原性は患者の部分集団を対象に実施した。寛解導入期間の終了日は患者ごとに異なるため、正式なデータカットオフ日は適用しなかった。

---

### 評価項目：

#### <有効性>

#### 主要評価項目

VGPR 以上の達成率：寛解導入療法後に 2016 年 IMWG 基準に基づき VGPR 以上の BOR を達成した患者の割合と定義した。

#### 副次評価項目

- ORR：2016 年 IMWG 基準に基づき CR、VGPR 又は PR を達成した患者の割合と定義した。
- CR 率：2016 年 IMWG 基準に基づき CR を達成した患者の割合と定義した。

#### その他

- 寛解導入療法後の MRD 陰性率 (閾値  $10^{-5}$ 、BMA による)：寛解導入療法終了時に閾値  $10^{-5}$  以下で MRD 陰性であった患者の割合と定義した。

#### <安全性>

#### 副次評価項目

- IR の発現割合
- 注射部位反応の発現割合
- TEAE、重篤な TEAE 及び臨床検査値の変化が認められた患者数

#### <薬物動態>

#### その他

VRd との併用でイサツキシマブを皮下及び静脈内投与したとき (寛解導入療法) のイサツキシマブの PK

#### <免疫原性>

#### その他

VRd との併用でイサツキシマブを皮下又は静脈内投与したときの寛解導入療法後の ADA

---

## V. 治療に関する項目

### 統計解析：

#### 全般的な考慮事項

連続データは利用可能な観測値の数、平均値、標準偏差、中央値、第1四分位数、第3四分位数、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を用いて要約した。

ベースライン値は、治験薬の初回投与前の利用可能な最後の値と定義した。ランダム化後に治験薬が投与されなかった患者については、ベースライン値はランダム化前利用可能な最後の値と定義した。

層別化因子の規定にはランダム化前利用可能な最後の値を用いた。

特に指定のない限り、解析は投与群別に実施した。ただし、人口統計学的特性及びベースライン特性は全体でも解析した。

本治験では記述的な解析のみを実施し、仮説は検証しなかった。

治験薬の初回投与前日（サイクル1のDay1）に実施された規定外の検査結果は、血清及び尿中M蛋白、骨画像、コンピュータ断層撮影（CT）/磁気共鳴画像（MRI）（放射線学的評価）などの有効性パラメータについてはベースラインのデータとみなし、他の臨床検査項目についてはベースライン後のデータとみなした。

血清免疫固定法（免疫グロブリン [Ig] G、IgA、IgM、IgD、IgE）、血清蛋白電気泳動法、sFLC、尿蛋白電気泳動法の有効性パラメータのベースライン値は、中央検査機関から入手可能な治験薬の初回投与前の最後の値と定義した。中央測定機関のデータがない患者に対しては、実施医療機関で測定されたデータを使用した。

#### 観察期間

観察期間は以下の3つの期間で構成された。

- ・ Pre-treatment 期間：いずれかの治験薬（イサツキシマブ、ボルテゾミブ、レナリドミド又はデキサメタゾン）の初回投与前までの期間
- ・ On-treatment 期間（treatment-emergent 期間）：いずれかの治験薬の初回投与前から、いずれかの治験薬の最終投与前日+30日までの期間
- ・ Post-treatment 期間：on-treatment 期間終了後の期間

#### 解析対象集団

ITT 集団：ランダム化された患者。

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（全量又は一部）投与前に治験薬に曝露した全ての患者の集団。

#### 主要評価項目の解析

主要評価項目は、寛解導入療法後に治験責任（分担）医師の判定でVGPR以上を達成した患者数及び患者割合である。VGPR以上を達成した患者の割合（VGPR以上の達成率）は、寛解導入療法終了時に2016年IMWG効果判定基準に基づく治験責任（分担）医師の判定でBORがVGPR以上であった患者の割合と定義した。主要評価項目は治験薬の投与前中止の有無に関係なく、骨髄腫に対する次治療開始まで評価した。

VGPR以上の達成率の感度分析には、独立効果判定委員会（IRC）による判定を用いた。IRCは盲検下でランダム化された患者の各時点での疾患状態を評価し、IRCの規定に従い奏効を判定した。IRC判定によるVGPR以上の達成率の解析には、主要解析と同じ統計手法を適用した。

#### 副次評価項目の解析

##### ORR

寛解導入療法終了時のORRは、2016年IMWG基準に基づく治験責任（分担）医師判定により寛解導入療法終了時にPR以上のBORを達成した患者数及び患者割合により示した。

##### BOR

BORは疾患評価（電子症例報告書[eCRF]のIMWG response Assessment/Assessment of soft tissue plasmacytoma ページ）を用いて導出した。

## V. 治療に関する項目

---

BOR の評価は、寛解導入療法開始から、疾患進行、骨髄腫に対する次治療開始、又は死亡のいずれか早い方までの期間における IMWG 基準に基づく最良奏効とした。

奏効の深い順に CR、VGPR、PR、最小奏効、安定、進行 (PD) 及び評価不能であり、奏効評価がない患者の BOR は評価不能/判定不能とした。奏効評価が「CR 後の再発」であった場合の BOR は CR とみなした。

治験責任 (分担) 医師の判定による BOR は、連続する 2 回の判定に基づく最良奏効であり、生物学的奏効として、連続する 2 回の血清/尿中 M 蛋白の測定に基づく疾患評価により奏効 (PR 以上) 及び PD を確定した。放射線学的奏効 (該当する場合) では、確定のための評価は不要とした。さらに、最初に PD が認められてから 45 日以内に PD により死亡した場合、骨髄腫に対する次治療開始の有無によらず、当該 PD を確定することとした。加えて、IRC 判定による ORR 及び BOR も示した。

### CR 率

寛解導入療法終了時の CR 率は、寛解導入療法終了時に治験責任 (分担) 医師の判定による BOR が CR であった患者数及び患者割合により示した。加えて、IRC 判定による CR 率も示した。

### 主な解析手法

副次評価項目は ITT 集団を対象に解析した。

治験責任 (分担) 医師及び IRC の判定による ORR 及び CR 率は、投与群別に記述統計量で要約した。BOR も同様に記述した。

治験責任 (分担) 医師及び IRC の判定による ORR 及び CR 率について、Clopper-Pearson 法による両側 95% CI を示した。

記述的な目的のみのために、ランダム化時に使用した層別化因子を考慮した層別オッズ比及びその 95%CI を示した。

### その他の項目の解析

その他の評価項目として、寛解導入期終了時の MRD 陰性率を評価した。MRD 陰性率は、治験薬の初回投与後、寛解導入期間中のいずれかの時点で MRD が陰性であった患者の割合と定義し、ITT 集団の患者数を分母として算出した。陰性とする閾値は  $10^{-5}$  であった。患者の MRD 状態は、その患者に少なくとも 1 回の陰性の評価があれば陰性とし、そうでなければ (MRD 状態が陽性又は評価不能と報告された場合は) 陽性とした。解析上、ITT 集団の患者で MRD の評価のない場合は MRD 陽性とみなした。

MRD は次世代フロー (NGF) 及び次世代シークエンサーを用いて測定した。

寛解導入期終了時の MRD 陰性率は ITT 集団を対象に解析した。

MRD 状態 (陰性、陽性、評価不能) は記述統計量を用いて投与群別に要約した。MRD 陰性率についても、Clopper-Pearson 法による両側 95%CI とともに投与群別に示した。記述のみを目的として、Isa-SC+VRd 群及び Isa-IV+VRd 群間の層別オッズ比及びその両側 95%CI を示した。

MRD 状態は、治験責任 (分担) 医師及び IRC の判定により VGPR 以上を達成した患者及び CR を達成した患者別に要約した。

### 安全性の解析

全ての安全性解析は、特に指定がない限り、以下の共通ルールを用いて安全性解析対象集団を対象に実施した。

- ・ 安全性の解析は本質的に記述的であり、検定は計画しなかった。
- ・ 安全性解析対象集団に含まれない患者 (治験薬に曝露したが、ランダム化されていなかった患者など) の安全性データも示した。

寛解導入療法の安全性評価では NCI-CTCAE Version 5.0 を使用し、Grade を問わず全ての有害事象及び重篤な有害事象を解析した。本治験では、全般的には寛解導入期間 (及びその後の一定期間) に発現した Grade 2 以上の有害事象のみを記録することとした。IR 及び注射部位反応については寛解導入療法中に発現した Grade 1 以上の事象を記録した。専用の注入器を用いた本剤皮下投与時の Grade 1 以上の全ての有害事象及びデバイスの不具合を記録した。

---

## V. 治療に関する項目

試験成績：

### ＜対象集団の特性＞

本試験には、70歳以下の成人女性又は男性で、全身療法を必要とする未治療のMM患者をランダム化して組み入れた。患者は、VRdとの併用でのIsa-IV投与（Isa-IV+VRd群）と専用の注入器を用いたIsa-SC投与（Isa-SC+VRd群）に1：1の比でランダム化され、R-ISSのStage（I又はII、III、分類不能）及び体重（66 kg未満、66 kg以上85 kg以下、85 kg超）で層別された。中間解析時点で、142例（Isa-SC+VRd群：69例、Isa-IV+VRd群：73例）が組み入れられ、Isa-SC+VRd群の60例（87.0%）及びIsa-IV+VRd群の64例（87.7%）が寛解導入療法を完了した。Isa-SC+VRd群の7例（10.1%）及びIsa-IV+VRd群の7例（9.6%）が寛解導入療法期間中に治療を中止した。

年齢の中央値は、Isa-SC+VRd群で58.0歳（範囲：41～70歳）、Isa-IV+VRd群で60.0歳（範囲：35～69歳）であった。65歳未満はIsa-SC+VRd群：54例[78.3%]、Isa-IV+VRd群：56例[76.7%]であった。患者の半数以上が男性（Isa-SC+VRd群：40例[58.0%]、Isa-IV+VRd群：48例[65.8%]）であった。2例（各投与群1例）を除く全ての患者が白人であった。

WHO PSは0（Isa-SC+VRd群：29例[42.0%]、Isa-IV+VRd群：36例[49.3%]）又は1（Isa-SC+VRd群：32例[46.4%]、Isa-IV+VRd群：31例[42.5%]）であった。

全身療法を必要とするMMの初回診断からランダム化までの期間の中央値は、Isa-SC+VRd群で0.10年（範囲：0.0～2.7年）、Isa-IV+VRd群で0.09年（範囲：0.0～6.9\*年）であった。全体として、患者の57.0%が診断基準のCRAB（高カルシウム血症、腎不全、貧血、骨病変）及びSLiM（骨髄中形質細胞60%以上、involved/uninvolved sFLC比100以上、MRIで2か所以上の骨病変）の両方を有し、患者の35.9%がCRABのみ、7.0%がSLiMのみを有していた。診断時のCRABは、主に骨病変（79.6%）及び貧血（43.0%）であった。Isa-SC+VRd群よりもIsa-IV+VRd群で貧血が認められた患者が多かった（Isa-SC+VRd群：37.7%、Isa-IV+VRd群：47.9%）。

ISS Stage IIIの患者は、Isa-SC+VRd群で10例（14.5%）であったのに対し、Isa-IV+VRd群では16例（21.9%）であった。また、R-ISS stage IIIの患者は、Isa-SC+VRd群で2例（2.9%）であったのに対し、Isa-IV+VRd群では7例（9.6%）であった。一方、乳酸脱水素酵素が基準範囲上限を超えていた患者は、Isa-SC+VRd群：14.5%、Isa-IV+VRd群：9.6%であった。

試験組入れ時の骨髄腫型がIgG型の患者は、Isa-SC+VRd群：30例[43.5%]、Isa-IV+VRd群：38例[52.1%]であった。MMのサブタイプが軽鎖の患者Isa-SC+VRd群：20例[29.0%]、Isa-IV+VRd群：11例[15.1%]であった。

### ベースラインでの測定可能なパラプロテインのタイプ

ベースラインで血清M蛋白が測定可能であった患者は59例（41.5%）、尿中M蛋白が測定可能であった患者は32例（22.5%）であった。Isa-IV+VRd群の1例は血清M蛋白が0.5～1g/dLでsFLCのみが検出され、尿中M蛋白は測定できなかった。26例（18.3%）は血清M蛋白が0.5g/dL未満でsFLCのみが検出され、尿中M蛋白は測定できなかった。ベースラインでパラプロテインのタイプが測定不能であった8例（5.6%）では、B2分画に統合された血清M蛋白スパイクを有していた。実際に、M蛋白の傾斜はB2分画内の他の蛋白と区別することができず、中央測定機関では定量できなかった。その代わりとして、M蛋白の傾斜と健康な状態に由来するB2グロブリンで構成される総B2分画の絶対値（g/L）は検査報告書に記載され、eCRFにも自由記述として記載されているため、解析されなかった。このことを踏まえると、本中間解析には測定不能なパラプロテインのタイプを有する患者は含まれていない。

血清M蛋白の中央値（g/dL）は、Isa-IV+VRd群では1.86（範囲：0.00～7.97）であったのに対し、Isa-SC+VRd群では0（範囲：0.00～6.50）であった。これは、Isa-IV+VRd群（15%）と比較して、Isa-SC+VRd群（29%）でFLCを有するMMの割合が高いことに関係している。尿中M蛋白の中央値は、Isa-SC+VRd群：34 mg/24時間、Isa-IV+VRd群：27 mg/24時間であった。

### ベースラインでの血清遊離軽鎖検査

sFLCのみが測定可能であった患者のベースラインでのsFLC検査では、sFLCの中央値は466.50 mg/L（範囲：109.3～27,250.2 mg/L）、sFLC比の中央値は37.90（範囲：0.1～8,257.6）であった。

## V. 治療に関する項目

治験組入れ時の骨髄形質細胞の割合の中央値は、Isa-SC+VRd 群：40.0%、Isa-IV+VRd 群：50.0%であった。骨髄形質細胞が10%以下の患者については、本治験に適格となるMMの診断に関するその他のIMWGの基準を満たしていた。MMで知られている不均一な骨髄病変を踏まえると、このこと自体は逸脱とはみなされなかった。

治験組入れ時の軟部組織形質細胞腫の患者の割合は、Isa-SC+VRd 群の方がIsa-IV+VRd 群よりも高かった（Isa-SC+VRd 群：44.9%、Isa-IV+VRd 群：32.9%）。髄外形質細胞腫は、Isa-SC+VRd 群の8.7%、Isa-IV+VRd 群の5.5%に認められ、髄傍形質細胞腫はIsa-SC+VRd 群の39.1%、Isa-IV+VRd 群の30.1%に認められた。

### 治験組入れ時の細胞遺伝学

細胞遺伝学的高リスクは、del (17p)、転座 t (4;14)、又は転座 t (14;16) のいずれか一つ以上を有することとして定義した。全体として、ランダム化された集団の19.0%（Isa-SC+VRd 群：17.4%、Isa-IV+VRd 群：20.5%）は細胞遺伝学的高リスクを有していた。全体集団において、del (17p) 及び t (4;14) は高リスクを意味する染色体異常の中で最も頻度が高かった（del (17p)：12.7%、t (4;14)：7.7%）。全体として、染色体異常は投与群間で均衡がとれていた。

※ データ入力ミス、当該データはデータベース抽出後に修正された。

### <有効性の結果>

本治験の有効性の結果は、安全性の中間解析時点のデータに基づき要約した。データベース抽出は、ランダム化された最初の142例の寛解導入期間が終了した2024年12月3日に実施した。

### 主要評価項目

#### 最良部分奏効（VGPR）以上の達成率

寛解導入療法終了時の2016年IMWG基準に基づく治験責任（分担）医師判定によるVGPR以上の達成率は、Isa-SC+VRd 群で73.9%（95%CI：61.94%～83.75%）、Isa-IV+VRd 群で78.1%（95%CI：66.86%～86.92%）であった。95%CIの重なりから、VGPR以上の達成率に投与群間で明確な差がないことが示唆された。

IRC判定によるVGPR以上の達成率は、Isa-SC+VRd 群で46/69例（66.7% [95%CI：54.29%～77.56%]）、Isa-IV+VRd 群で54/73例（74.0% [95%CI：62.38%～83.55%]）であった。95%CIの重なりから、VGPR以上の達成率に投与群間で明確な差がないことが示唆された。これらの結果は治験責任（分担）医師の判定によるVGPR以上の達成率と一致していた。

### 治験責任（分担）医師の判定による最良部分奏効（VGPR）以上、最良総合効果（BOR）、奏効率（ORR）の概要（ITT 集団）

	Isa-IV+VRd (N=73)	Isa-SC+VRd (N=69)
最良部分奏効（VGPR）以上（CR又はVGPR）	57 (78.1)	51 (73.9)
95%CI <sup>a</sup>	0.6686, 0.8692	0.6194, 0.8375
層別オッズ比（95%CI）対Isa-IV+VRd		0.69 (0.31, 1.56)
最良総合効果（BOR） n (%)		
完全奏効（CR）	25 (34.2)	17 (24.6)
最良部分奏効（VGPR）	32 (43.8)	34 (49.3)
部分奏効（PR）	7 (9.6)	11 (15.9)
最小奏効（MR）	1 (1.4)	1 (1.4)
安定（SD）	1 (1.4)	1 (1.4)
進行（PD）	0	0
未確定進行（uPD）	0	0
評価不能（NE）	7 (9.6)	5 (7.2)
奏効		
レスポナー（CR, VGPR又はPR）	64 (87.7)	62 (89.9)

## V. 治療に関する項目

95%CI <sup>a</sup>	0.7788, 0.9420	0.8021, 0.9582
層別 <sup>b</sup> オッズ比 (95%CI) 対Isa-IV+VRd		1.09 (0.36, 3.24)
完全奏効 (CR)	25 (34.2)	17 (24.6)
95%CI <sup>a</sup>	0.2353, 0.4628	0.1505, 0.3649
層別 <sup>b</sup> オッズ比 (95%CI) 対Isa-IV+VRd		0.61 (0.29, 1.27)

a Clopper-Pearson 法による推定値

b ランダム化され、改訂版国際病期分類 (R-ISS) の Stage (I 又は II、III、分類不能) 及び体重 (66 kg 未満、66 kg 以上 85 kg 以下、85 kg 超) で層別された。

### 副次評価項目

- 寛解導入療法終了時に医師判定による部分奏効 (PR) 以上を達成した患者は、Isa-SC+VRd 群で 62 例 (89.9% [95%CI: 80.21%~95.82%])、Isa-IV+VRd 群で 64 例 (87.7% [95%CI: 77.88%~94.20%]) であった。IRC 判定による PR 以上を達成した患者は、Isa-SC+VRd 群で 57 例 (82.6% [95%CI: 71.59%~90.68%])、Isa-IV+VRd 群で 63 例 (86.3% [95%CI: 76.25%~93.23%]) であり、医師判定による結果と一致していた。Isa-SC+VRd 群では、体重の増加に伴う有効性の低下傾向は認められなかった。体重区分別の医師判定による VGPR 以上の達成率は、66kg 未満で 61.5%、66kg 以上 85kg 以下で 84.6%、及び 85kg 超で 70.0%であった。
- 寛解導入療法終了時に医師判定による CR を達成した患者は、Isa-SC+VRd 群で 17 例 (24.6% [95%CI: 15.05%~36.49%])、Isa-IV+VRd 群で 25 例 (34.2% [95%CI: 23.53%~46.28%]) であった。95%CI の重なりから、投与群間で CR 達成率に差がないことが示唆された。さらには、Isa-SC+VRd 群の CR 達成率は、IIT15403 試験の Isa-IV+VRd 群の結果 (24.8%) と同程度であった。IRC 判定による CR 達成率は医師判定による結果と一致していた。(主要評価項目の表参照)

### その他

#### • MRD 陰性率

NGF により評価した MRD 陰性率は、寛解導入期間中の治験薬の初回投与後の任意の時点で MRD が陰性であった患者の割合として定義した。

寛解導入期間終了後の MRD 陰性 CR 率は、寛解導入期間の終了時に NGF により評価した MRD が陰性かつ CR が認められた患者の割合として定義した。MRD が評価可能な検体を有していた患者は、Isa-SC+VRd 群の 56 例 (81.2%) 及び Isa-IV+VRd 群の 56 例 (76.7%) であった。

NGF により評価した MRD 陰性率 (閾値:  $10^{-5}$ ) は、ITT 集団を対象に治験責任 (分担) 医師の判定に基づいて評価した。MRD が陰性であった患者は、Isa-SC+VRd 群で 33 例 (47.8% [95%CI: 0.356~0.602])、Isa-IV+VRd 群で 39 例 (53.4% [95%CI: 0.414~0.652]) であった (層別オッズ比: 0.719 [95%CI: 0.3625~1.4271])。

ITT 集団において、寛解導入療法終了後に CR が認められた患者の MRD 陰性率 (MRD 陰性 CR 率) を評価した結果、MRD 陰性 CR 率は、Isa-SC+VRd 群で 17.4% (95%CI: 0.093~0.284)、Isa-IV+VRd 群で 28.8% (95%CI: 0.1888~0.406) であった (層別オッズ比: 0.511 [95%CI: 0.2268~1.1531])。

### <安全性の結果>

#### 副次評価項目

#### • IR の発現割合

Isa-SC+VRd 群の 1 例 (1.5%) 及び Isa-IV+VRd 群の 5 例 (7.0%) に認められた。Isa-SC+VRd 群の 1 例に発現した IR は Grade 1 であり、イサツキシマブの投与 3 日後に発現し、IR に対する処置は実施されなかった。Isa-IV+VRd 群の 5 例に発現した IR は 1 例が Grade 4、1 例が Grade 3、3 例が Grade 2 であり、全てイサツキシマブ投与と同日に発現し、IR に対する処置が実施された。全体として、Isa-SC+VRd 群の 1 例 (1.5%)、Isa-IV+VRd 群の 6 例 (8.5%) が過敏性を発現した。最も多く認められた IR は、PT で発疹 (Isa-SC+VRd 群: 1 例 [1.5%]、Isa-IV+VRd 群: 0 例、以下同順) であり、次いで注入に伴う反応 (0 例、3 例 [4.2%]) であった。

#### • 注射部位反応の発現割合

Isa-SC+VRd 群の 6 例 (9.0%) (うち 4 例は Grade 1、2 例は Grade 2) 及び Isa-IV+VRd 群の 3

## V. 治療に関する項目

例 (4.2%) (うち 2 例は Grade 1、1 例は Grade 3) に認められた。すなわち、全皮下投与の 0.9% (6/679 回) 及び全静脈内投与の 0.4% (3/725 回) で投与後に注射部位反応が発現した。Isa-SC+VRd 群の患者に発現した注射部位反応エピソードの大半 (83.3%) は、投与当日の発現であった。

なお、Isa-IV+VRd 群の 1 エピソードの注射部位反応は誤って登録されたものであり、実際には IR であった。当該データは、本中間解析のためのデータベース抽出後に修正された。

また、Isa-IV+VRd 群で報告された 2 エピソードの注射部位反応はボルテゾミブとの因果関係が否定できない事象であった。いずれも Grade 1 であり、サイクル 1 及び 2 で発現した。なお、本治験では、因果関係が否定できない注射部位反応を薬剤ごとに区別して収集していない。

注射部位反応の発現期間は、Isa-SC+VRd 群の 6 例中 5 例 (83.3%)、Isa-IV+VRd 群の 3 例中 2 例 (66.7%) で 2 日超であり、全ての患者が回復した。

### • TEAE、重篤な TEAE 及び臨床検査値の変化が認められた患者数

安全性解析対象集団 (Isa-SC+Pd 群 67 例、Isa-IV+Pd 群 71 例) における TEAE 発現状況の概略を下表に示した。

TEAE の概略：発現例数及び発現頻度 (%) (安全性解析対象集団)

	Isa-SC+VRd (N=67)		Isa-IV+VRd (N=71)	
	全Grade	Grade $\geq$ 3	全Grade	Grade $\geq$ 3
全TEAE	66 (98.5)	53 (79.1)	71 (100.0)	61 (85.9)
因果関係が否定できないTEAE	49 (73.1)	38 (56.7)	54 (76.1)	37 (52.1)
SAE	26 (38.8)	22 (32.8)	23 (32.4)	19 (26.8)
因果関係が否定できないSAE	10 (14.9)	8 (11.9)	14 (19.7)	10 (14.1)

Isa-SC+VRd 群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の TEAE は、リンパ球減少症 23 例 (34.3%)、好中球減少症 20 例 (29.9%)、血小板減少症 13 例 (19.4%)、リンパ球数減少 9 例 (13.4%)、白血球減少症 7 例 (10.4%)、貧血 5 例 (7.5%)、好中球数減少及び肺炎各 4 例 (6.0%) であった。

Isa-IV+VRd 群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の TEAE は、リンパ球減少症及びリンパ球数減少各 18 例 (25.4%)、好中球減少症 14 例 (19.7%)、血小板減少症及び好中球数減少各 8 例 (11.3%)、貧血及び血小板数減少各 6 例 (8.5%)、白血球数減少及び肺炎各 5 例 (7.0%)、白血球減少症 4 例 (5.6%) であった。

Isa-SC+VRd 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 Grade 3 以上の TEAE は、リンパ球減少症 17 例 (25.4%)、好中球減少症 13 例 (19.4%)、血小板減少症 8 例 (11.9%)、リンパ球数減少 7 例 (10.4%)、白血球減少症及び好中球数減少各 4 例 (6.0%) であった。

Isa-IV+VRd 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 Grade 3 以上の TEAE はリンパ球数減少 11 例 (15.5%)、リンパ球減少症 10 例 (14.1%)、好中球減少症及び血小板数減少各 6 例 (8.5%)、好中球数減少、白血球数減少及び肺炎各 4 例 (5.6%) であった。

SAE は Isa-SC+VRd 群の 26 例 (38.8%) 及び Isa-IV+VRd 群の 23 例 (32.4%) に認められた。

Isa-SC+VRd 群で 2%以上に認められた Grade 3 以上の SAE は、肺炎及び失神各 3 例 (4.5%)、COVID-19 2 例 (3.0%) であった。

Isa-IV+VRd 群で 2%以上に認められた Grade 3 以上の SAE は、肺炎 5 例 (7.0%)、COVID-19、敗血症、細菌重複感染及び疼痛各 2 例 (2.8%) であった。

Isa-SC+VRd 群では因果関係が否定できないグレード 3 以上の SAE は 8 例に認められ、すべて異なる事象名 (各 1.5%) であった。

Isa-IV+VRd 群では因果関係が否定できないグレード 3 以上の SAE は 10 例に認められ、2%以上に認められた Grade 3 以上の SAE は、肺炎 4 例 (5.6%) であった。

寛解導入期間中に 3 例が死亡した。

全治験期間中 (幹細胞動員期を含む) の死亡に至った TEAE を発現した患者は、Isa-SC+VRd 群で 2

## V. 治療に関する項目

---

例 (3.0%)、Isa-IV+VRd 群で 2 例 (2.8%) であった。Isa-SC+VRd 群の 2 例 (3.0%)、Isa-IV+VRd 群の 1 例 (1.4%) は寛解導入期間中に死亡し、Isa-IV+VRd 群の 1 例 (1.4%) は追跡調査期間中 (治験開始後 174 日、治験薬最終投与後 119 日) に死亡した。

Isa-SC+VRd 群で発現した死亡に至った TEAE は、処置後肺塞栓症及び敗血症性ショックであった。Isa-IV+VRd 群で発現した死亡に至った TEAE は、肺塞栓症であった。これらの死亡はいずれもイサツキシマブとの因果関係が否定された。

イサツキシマブの投与中止に至った TEAE の発現割合は、Isa-SC+VRd 群で 2 例 (3.0%) 及び Isa-IV+VRd 群で 4 例 (5.6%) であり、Isa-SC+VRd 群で敗血症性ショックが 1 例 (1.5%)、Isa-IV+VRd 群で敗血症及びインフルエンザ性肺炎が各 1 例 (1.4%) であった。その他のイサツキシマブの投与中止に至った TEAE は、Isa-SC+VRd 群で筋力低下が 1 例 (1.5%)、Isa-IV+VRd 群で好中球減少症、起立性低血圧、発疹、及び肝不全が各 1 例 (1.4%) であった。

---

### <薬物動態の結果>

その他

C<sub>trough</sub> の幾何平均比に基づいてイサツキシマブの蓄積を評価した。サイクル 1 の Day 8 (2 回目の投与前) に対し、サイクル 1 の Day 29 (5 回目の投与前)、サイクル 2 の Day 1 (6 回目の投与前) 及びサイクル 3 の Day 1 (9 回目の投与前) での蓄積比は、Isa-SC+VRd 群ではそれぞれ 2.97、3.08 及び 1.91 であり、Isa-IV+VRd 群ではそれぞれ 3.78、3.18 及び 4.74 であった。IVRd 併用療法におけるイサツキシマブの C<sub>trough</sub> の平均値は、静脈内投与後と比較して皮下投与後で一貫して高かった。

---

### <免疫原性の結果>

その他

- ADA が評価可能であった 51 例のうち、Isa-SC+VRd 群の 4 例 (17.4%)、Isa-IV+VRd 群の 4 例 (14.3%) が治験薬投与下で誘発した ADA を発現したが、いずれも一過性の ADA 反応であり、持続性の ADA 反応は認められなかった。なお、治験薬投与下で誘発した ADA 反応が認められた 8 例のうち、Isa-IV+VRd 群の 1 例は一過性の NAb 反応を示し、治験薬投与下で誘発した NAb の発現割合は 3.6% となった。Isa-SC+VRd 群の 3 例は判定不能の NAb 反応であった。
  - イサツキシマブ皮下又は静脈内投与後の ADA 反応は一過性であり、治験薬投与下で誘発し ADA 反応による PK への影響は限定的であった。
  - ADA 又は NAb が評価された患者の部分集団では、患者数が限られていたことから ADA 反応による安全性及び有効性への明らかな影響は認められなかった。
- 

④造血幹細胞移植が適応とならない未治療の MM 患者を対象とした海外第 II 相試験 (IIT17756 / IsaSoCut 試験) (中間報告)<sup>8)</sup>

---

目的:

主要目的:

- VRd との併用での本剤の有効性を明らかにする。

副次目的:

- VRd との併用での本剤の有効性を評価する。
  - VRd との併用での本剤の MRD 陰性率を評価する。
  - VRd との併用での本剤の安全性を評価する。
  - VRd との併用での本剤の局所忍容性を評価する。
  - VRd との併用でのイサツキシマブの PK を評価する。
  - VRd との併用でのイサツキシマブの免疫原性を評価する。
- 

試験デザイン: 医師主導、多施設共同、非盲検、単群

---

対象: 造血幹細胞移植が適応とならない未治療の MM 患者

---

主な選択基準:

## V. 治療に関する項目

ECOG PS が 2 以下の 65 歳以上の男性又は女性で、測定可能病変を有し、造血幹細胞移植が適応とされない未治療の MM 患者。

### 試験方法：

投与期間は 2 つのパートで構成され、患者は、治験薬投与の中止基準に該当するまで治験薬の投与を継続した。

- サイクル 1 からサイクル 12 まで：Isa-SC+ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン
- サイクル 13 から進行まで：Isa-SC+レナリドミド

### サイクル 1（開始用量）からサイクル 12 まで（1 サイクル当たり 28 日）

- イサツキシマブ：固定用量 1,400 mg を専用の注入器を用いて皮下投与
  - サイクル 1：1 週に 1 回（Day 1、8、15 及び 22）
  - サイクル 2～12：2 週に 1 回（Day 1 及び 15）
- レナリドミド：25 mg を 1 日 1 回（Day 1～21）経口投与
- デキサメタゾン：20 mg を経口投与（静脈内投与も可）
  - サイクル 1：Day 1、8、15 及び 22
  - サイクル 2～12：Day 1、8 及び 15
- ボルテゾミブ：1.3 mg/m<sup>2</sup> を皮下投与
  - サイクル 1：1 週に 2 回（Day 1、4、8、11 及び 22）
  - サイクル 2～12：1 週に 1 回（Day 1、8 及び 15）

### サイクル 13 から進行まで（1 サイクル当たり 28 日）

- イサツキシマブ：固定用量 1,400 mg を月に 1 回（Day 1）専用の注入器を用いて皮下投与
- レナリドミド：25 mg を 1 日 1 回（Day 1～21）経口投与

### 評価項目：

<有効性>

主要評価項目

VGPR 以上の達成率：2016 年 IMWG 基準に基づき、ベースライン後の BOR として、sCR、CR、又は VGPR が認められた患者の割合

副次評価項目

- DOR：最初に PR 以上と判定された日から、最初に PD と判定された日又は死亡日のいずれか早い方までの期間
- TT1R：治験薬の初回投与日から、最初に PR 以上と判定された日までの期間
- TTBR：治験薬の初回投与日から、最初に BOR が得られた日までの期間
- VGPR 以上達成までの期間（TTVGPR）：治験薬の初回投与日から、最初に VGPR 以上を達成した日までの期間
- ORR：2016 年 IMWG 基準に基づき、ベースライン後の BOR として、sCR、CR、VGPR 又は PR が認められた患者の割合
- CR 以上の達成率：2016 年 IMWG 基準に基づき、ベースライン後の BOR として、sCR 又は CR が認められた患者の割合
- MRD 陰性率：MRD 陰性（閾値 10<sup>-5</sup> 以下）を示した患者の割合

<安全性>

副次評価項目

- IR の発現割合
- 注射部位反応の発現割合
- TEAE、重篤な TEAE 及び臨床検査値の変化が認められた患者数

<薬物動態>

副次評価項目

イサツキシマブ血漿中濃度

<免疫原性>

## V. 治療に関する項目

---

副次評価項目

ADA 反応が認められた患者の割合

---

統計解析：

**解析対象集団**

有効性解析対象集団：スクリーニング後に1回以上治験薬を投与され、ベースライン時及びベースライン後に1回以上有効性評価を受けた全ての患者。

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（全量又は一部）投与され治験薬に曝露した全ての患者の集団。

**主要解析**

本治験の主要解析は、BOR としての VGPR 以上の達成率であった。VGPR 以上の達成率は、BOR として、2016 年 IMWG 基準に基づいて治験責任（分担）医師が判定（以下、医師判定）した VGPR 以上（sCR、CR、VGPR）が認められた患者の割合と定義した。Clopper Pearson 法を用いて推定した VGPR 以上の達成率の両側 95%信頼区間（CI）を示した。

**副次有効性評価項目の解析**

有効性の副次評価項目は、DOR、TT1R、TTBR、TTVGPR、ORR、CR 以上の達成率、閾値  $10^{-5}$  での MRD 陰性率であった。VGPR 以上の達成率及びその他の奏効の副次評価項目の感度分析は、IRC の判定による奏効データを用いて実施した。有効性の主要及び副次評価項目の解析には、有効性解析対象集団を用いた。

**安全性評価項目の解析**

安全性解析対象集団を用いて、TEAE が認められた患者数及び割合を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別、並びに NCI-CTCAE Version 5.0 に基づく重症度別（全 Grade 及び Grade 3 以上）に要約した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE、投与中止に至った TEAE、重篤な TEAE、死亡に至った TEAE 同様に要約した。投与期間中に、同一患者で同じ AE が複数回認められた場合は、最大重症度を用いて集計した。

**薬物動態/免疫原性の解析**

イサツキシマブ血漿中濃度、ADA 及びイサツキシマブの中和抗体（NAb）を測定するための血液検体を事前に規定した時点で採取した。イサツキシマブ血漿中濃度の測定は、Gyrolab プラットフォームを用いて定量下限 5.00 µg/mL でバリデートされた免疫測定法により実施した。血漿中 ADA は、バリデートされたポリエチレングリコール沈殿及び酸性化（PandA）免疫測定法及び Meso Scale Discovery（MSD）検出プラットフォームを用いて評価した。イサツキシマブの NAb は、ADA 陽性であった血液検体について、直接アッセイ形式の競合的リガンド結合アッセイを用いて評価した。

---

試験成績：

**<対象集団の特性>**

本治験には合計 74 例が組み入れられ、治験薬が投与された。データカットオフ日時点で 70 例が治験薬の投与を継続していた。74 例全員を安全性及び有効性の解析対象集団に含めた。PK/ADA サブスタディには、74 例中 7 例は同意せず、参加しなかった。PK/ADA サブスタディに参加した 67 例中、1 例は血液検体が使用不可となったため PK 解析対象集団から除外し、2 例（血液検体が使用不可となった 1 例及びベースライン後の ADA 用の血液検体が得られなかった 1 例）は ADA 解析対象集団から除外した。

年齢の中央値は 73.0 歳（範囲：66～83 歳）で、75 歳以上が 25 例（33.8%）であった。男性が 38 例（51.4%）であった。ベースラインの体重の中央値は 69.50 kg（範囲：44.0～115.0 kg）、左室駆出率の中央値は 66.00%（範囲：43.0%～86.0%）であり、ほとんどの患者で ECOG PS が 0（26 例 [35.1%]）又は 1（41 例 [55.4%]）であった。MM の初回診断から治験薬初回投与までの期間の中央値は 1.22 か月（範囲：0.2～6.2 か月）であった。治験組入れ時の骨髄腫型は IgG 型（42 例 [56.8%]）が最も多く、次いで IgA 型（17 例 [23.0%]）、κ 型遊離軽鎖のみ（5 例 [6.8%]）であった。7 例（9.5%）は治験組入れ時の臨床検査では骨髄腫型が不明又は未検出であったが、ベースライン時の測定可能病変の評価により確認された（IgG 型：4 例、IgA 型：1 例、κ 型遊離軽鎖：2 例）。治験組入れ時の国際病

## V. 治療に関する項目

期分類 (ISS) は、Stage II (35 例 [47.3%]) が最も多く、次いで Stage I (25 例 [33.8%])、Stage III (14 例 [18.9%]) であった。R-ISS も Stage II (35 例 [47.3%]) が最も多く、次いで Stage I (17 例 [23.0%])、Stage III (13 例 [17.6%])、不明 (9 例 [12.2%]) であった。

### <有効性の結果>

2025 年 1 月 13 日のデータカットオフ日時点における結果を示した。

主要評価項目

VGPR 以上の達成率

医師判定による VGPR 以上の達成率は 87.8% (レスポンド率: 65 例) (95%CI: 78.2%~94.3%) であった。

感度分析である IRC 判定による VGPR 以上の達成率は 89.2% (95%CI: 79.8%~95.2%) であり、医師判定に基づく主要解析の結果と一致していた。

医師判定による VGPR 以上の達成率及び奏効率の概要 (有効性解析対象集団)

	Isa- SC + VRd (N=74)
最良総合効果 (BOR) n (%)	
厳格な完全奏効 (sCR)	5 (6.8)
完全奏効 (CR)	13 (17.6)
最良部分奏効 (VGPR)	47 (63.5)
部分奏効 (PR)	7 (9.5)
最小奏効 (MR)	0
安定 (SD)	2 (2.7)
進行 (PD)	0
未確定進行 (unPD)	0
評価不能 (NE)	0
VGPR以上の割合 n (%)	65 (87.8)
95% CI <sup>a</sup>	78.2, 94.3
奏効率 (ORR) (sCR, CR, VGPR 又は PR) n (%)	72 (97.3)
95% CI <sup>a</sup>	90.6, 99.7
CR以上の割合 n (%)	18 (24.3)
95% CI <sup>a</sup>	15.1, 35.7
臨床的有用率 (MR以上) n (%)	72 (97.3)
95% CI <sup>a</sup>	90.6, 99.7

a Clopper-Pearson 検定

副次評価項目

- Follow-up 期間の中央値は 11.73 か月で、医師判定による DOR の中央値は未到達であった。
- 医師判定による TT1R の中央値は 0.95 か月であった。
- 医師判定による TTBR の中央値は 3.78 か月であった。
- 医師判定による TTVGPR の中央値は 3.71 か月であった。
- IRC 判定による DOR、TTIR、TTBR、及び TTVGPR は、医師判定による結果と一致していた。
- 医師判定による ORR は 97.3% (95%CI: 90.6%~99.7%) であり、IRC 判定による ORR (97.3% [95%CI: 90.6%~99.7%]) と一致していた。
- 医師判定による CR 以上の達成率は 24.3% (95%CI: 15.1%~35.7%) であり、IRC 判定による CR 以上の達成率 (23.0% [95%CI: 14.0%~34.2%]) と一致していた。
- 有効性解析対象集団の MRD 陰性率 (閾値  $10^{-5}$  の次世代シーケンサーを使用) は 35.1% (95%CI: 24.39%~47.11%) であった。

## V. 治療に関する項目

### <安全性の結果>

#### 副次評価項目

- IR の発現割合

IR は 7 例に認められ、Grade 3 以上の IR は認められなかった。

- 注射部位反応の発現割合

注射部位反応は 20 例 (27.0%) に認められ、Isa-SC の総投与回数 1,853 回中 38 回 (2.05%) の報告であった。Grade 3 以上の注射部位反応は認められなかった。注射部位反応の発現割合は低く、速やかに発現し、持続期間は短いことが示唆された。これらの注射部位反応のほとんどは投与当日に発現し、半数は投与当日に消失した。本剤の投与の変更に至った注射部位反応はなく、処置を必要とした注射部位反応はほとんどなかった。比較的好く見られた注射部位反応症状は、紅斑 (13 例 [17.6%])、そう痒症 (7 例 [9.5%]) 及び注射部位紅斑 (4 例 [5.4%]) であった。

- TEAE、重篤な TEAE 及び臨床検査値の変化が認められた患者数

安全性解析対象集団 74 例における TEAE 発現状況の概略を下表に示した。

TEAE の概略：発現例数及び発現頻度 (%) (安全性解析対象集団)

	(N=74)	
	全Grade	Grade ≥ 3
全TEAE	74 (100.0)	66 (89.2)
因果関係が否定できないTEAE	74 (100.0)	61 (82.4)
SAE	33 (44.6)	28 (37.8)
因果関係が否定できないSAE	16 (21.6)	14 (18.9)

5%以上に認められた Grade 3 以上の TEAE は、リンパ球減少症 49 例 (66.2%)、好中球減少症 37 例 (50.0%)、血小板減少症 19 例 (25.7%)、貧血 7 例 (9.5%)、高血圧 4 例 (5.4%) であった。

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 Grade 3 以上の TEAE は、リンパ球減少症 39 例 (52.7%)、好中球減少症 35 例 (47.3%)、血小板減少症 16 例 (21.6%)、貧血 6 例 (8.1%) であった。

SAE は 33 例 (44.6%) に認められた。

2%以上に認められた Grade 3 以上の SAE は、COVID-19 肺炎 3 例 (4.1%)、医療機器関連感染、細菌性肺炎及び大腿骨頸部骨折各 2 例 (2.7%) であった。

2%以上に認められた因果関係が否定できない SAE は、COVID-19 肺炎 3 例 (4.1%) であった。

On-treatment 期間 (治験薬の初回投与から最終投与後 30 日まで) に死亡に至った TEAE は 2 例 (2.7%) に認められた。1 例は心筋梗塞 (PT) で、サイクル 2 (初回投与後 51 日) に認められ、治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係が否定された。もう 1 例は心肺停止 (PT) で、サイクル 14 (初回投与後 376 日) に認められ、治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係が否定された。

全ての治験薬の投与中止に至った TEAE は 3 例 (4.1%) に認められ、その内訳は腎盂腎炎、心筋梗塞、心肺停止が各 1 例 (1.4%) であった。いずれも重症度は Grade3 以上であった。

ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与中止に至った TEAE はそれぞれ 8 例 (10.8%) 及び 8 例 (10.8%) に認められた。レナリドミドの投与中止に至った TEAE は認められず、イサツキシマブの投与中止に至った TEAE も認められなかった。いずれかの治験薬の投与の変更に至った TEAE は 63 例 (85.1%) に認められ、比較的好く見られた事象 (発現割合 5%以上) は、末梢性感覚ニューロパチー (20 例 [27.0%])、好中球減少症 (15 例 [20.3%])、不眠症 (10 例 [13.5%])、血小板減少症 (9 例 [12.2%])、無力症 (8 例 [10.8%])、下痢 (6 例 [8.1%])、並びに気管支炎及び便秘 (各 4 例 [5.4%]) であった。

### <薬物動態の結果>

#### 副次評価項目

## V. 治療に関する項目

PK/ADA サブスタディの参加に同意した 67 例から PK 評価用の血液検体を採取したが、1 例は血液検体を使用不可となったため解析から除外された。イサツキシマブの蓄積は、個々の患者のトラフ濃度 ( $C_{trough}$ ) の比率の幾何平均で評価した。サイクル 1 の Day8 (2 回目投与前) に対する蓄積比は、サイクル 2 の Day1 (5 回目投与前) で 2.94、サイクル 3 の Day1 (7 回目投与前) で 3.52、サイクル 6 の Day1 (13 回目投与前) で 4.75 であった。

### <免疫原性の結果>

#### 副次評価項目

ADA/NAb 評価用の血液検体は事前に規定した時点で採取した。ベースライン時点で、ADA 解析対象集団 65 例中 64 例 (98.5%) が ADA 陰性又は欠測であり、ベースライン時に ADA 陽性又は ADA 陰性であった 62 例中 1 例 (1.6%) が ADA 陽性であった。ADA 解析対象集団 65 例のうち、10 例に治験薬投与下で発現した ADA が認められ、その発現割合は 15.4% であった。この 10 例のうち、9 例 (90.0%) に一過性、1 例 (10.0%) に判定不能の ADA 反応が認められた。データカットオフ日時点で、持続性の ADA 反応を示した患者はいなかった。ADA 抗体価は 9 例が低値 (ADA 抗体価が 200 以下) であったが、1 例は 800 以上であった (ピーク抗体価は 12,800)。治験薬投与下で発現した ADA が認められた 10 例のうち、2 例に治験薬投与下で発現した NAb が認められ、その発現割合 (ADA 解析対象集団のうち治験薬投与下で誘発した NAb が認められた患者の割合) は 3.1% であった。2 例は NAb の有無が判定不能であった。

イサツキシマブ皮下投与後の ADA 反応は一過性であり、治験薬投与下で発現した ADA 反応による PK への影響は限定的であった。ADA 又は NAb が評価された患者の部分集団では、患者数が限られていたが、ADA 反応による安全性及び有効性への明らかな影響は認められなかった。

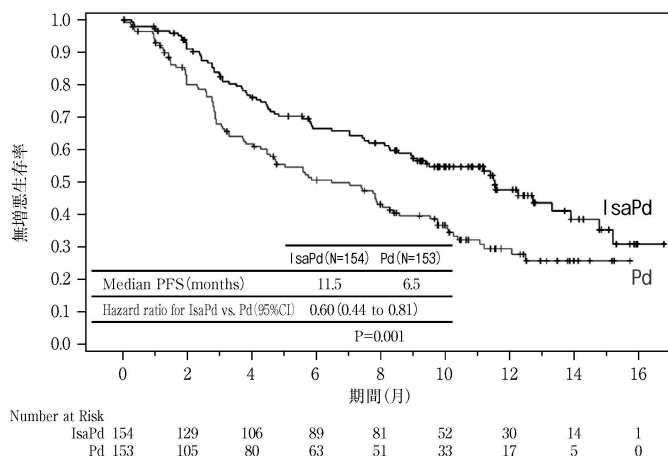
### 【参考；サークリサ点滴静注】

#### ① MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (EFC14335 / ICARIA 試験) <sup>9)</sup>

(電子添文の記載内容)

レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む 2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者<sup>注1)</sup> 307 例 (日本人患者 13 例を含む) を対象に、ポマリドミド<sup>注2)</sup> 及びデキサメタゾン<sup>注3)</sup> の併用療法 (Pd 療法) と Pd 療法にイサツキシマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤<sup>注4)</sup> を上乗せした IsaPd 療法を比較するランダム化非盲検国際共同第Ⅲ相試験を実施した。

主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、IsaPd 群では 11.5 カ月 (95%信頼区間: 8.9~13.9)、Pd 群では 6.5 カ月 (95%信頼区間: 4.5~8.3) であり、IsaPd 群で統計学的に有意な延長が示された (ハザード比: 0.60、95%信頼区間: 0.44~0.81、 $p=0.001$  [層別 log-rank 検定]、2018 年 10 月 11 日データカットオフ)。



無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

## V. 治療に関する項目

IsaPd 群 152 例中 138 例 (90.8%) に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少 66 例 (43.4%)、IR 57 例 (37.5%)、上気道感染 30 例 (19.7%)、肺炎 23 例 (15.1%)、下痢 17 例 (11.2%)、血小板減少 17 例 (11.2%)、発熱性好中球減少 16 例 (10.5%)、気管支炎 13 例 (8.6%)、悪心 10 例 (6.6%)、呼吸困難 8 例 (5.3%)、嘔吐 6 例 (3.9%)、貧血 5 例 (3.3%) 等であった。

注 1) レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤による治療が無効となった患者 (治療中又は投与終了後 60 日以内に進行した患者、部分奏効以上の効果が認められた場合は治療中止後 6 ヶ月に進行した患者、許容できない毒性が発現した患者) を選択した。なお、抗 CD38 モノクローナル抗体に対して難治性の患者は除外した。

注 2) ポマリドミドの用法及び用量：28 日間を 1 サイクルとし、1 日 1 回 4 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬した。

注 3) デキサメタゾンの用法及び用量：28 日間を 1 サイクルとし、1 日 1 回 40 mg (75 歳以上の患者では 20 mg) を 1、8、15 及び 22 日目に静脈内又は経口投与した。

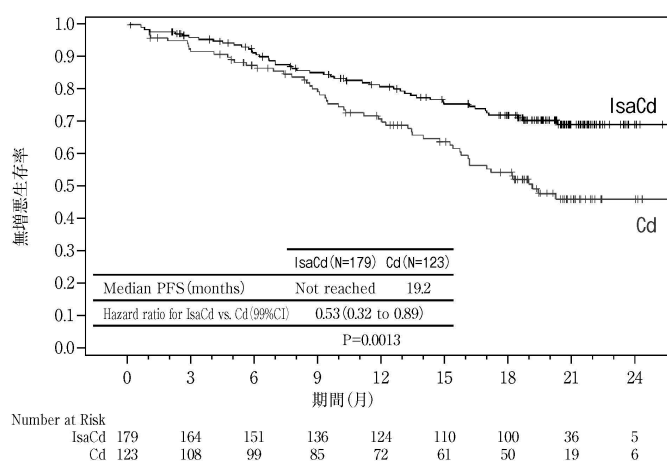
注 4) イサツキシマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤の用法及び用量：28 日間を 1 サイクルとし、1 日 1 回 10 mg/kg を、最初のサイクルは 1 週間間隔で 4 回 (1、8、15 及び 22 日目)、サイクル 2 以降は 2 週間間隔で 2 回 (1 及び 15 日目) 静脈内投与した。

### ② MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (EFC15246 / IKEMA 試験) <sup>10)</sup>

(電子添文の記載内容)

1~3 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者<sup>注 1)</sup> 302 例 (日本人患者 19 例を含む) を対象に、カルフィルゾミブ<sup>注 2)</sup> 及びデキサメタゾン<sup>注 3)</sup> の併用療法 (Cd 療法) と Cd 療法にイサツキシマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤<sup>注 4)</sup> を上乗せした IsaCd 療法を比較するランダム化非盲検国際共同第Ⅲ相試験を実施した。

主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、IsaCd 群では到達せず、Cd 群では 19.2 ヶ月 (95%信頼区間：15.8~推定不能) であり、IsaCd 群で統計学的に有意な延長が示された (ハザード比：0.53、99%信頼区間：0.32~0.89、 $p=0.0013$  [層別 log-rank 検定]、2020 年 2 月 7 日データカットオフ)。



無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

IsaCd 群 177 例中 153 例 (86.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、IR 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%)、肺炎 21 例 (11.9%)、上気道感染 20 例 (11.3%)、気管支炎 15 例 (8.5%)、嘔吐 10 例 (5.6%)、好中球減少 9 例 (5.1%)、咳嗽 5 例 (2.8%)、血小板減少 5 例 (2.8%)、貧血 4 例 (2.3%)、背部痛 2 例 (1.1%) 等であった。

## V. 治療に関する項目

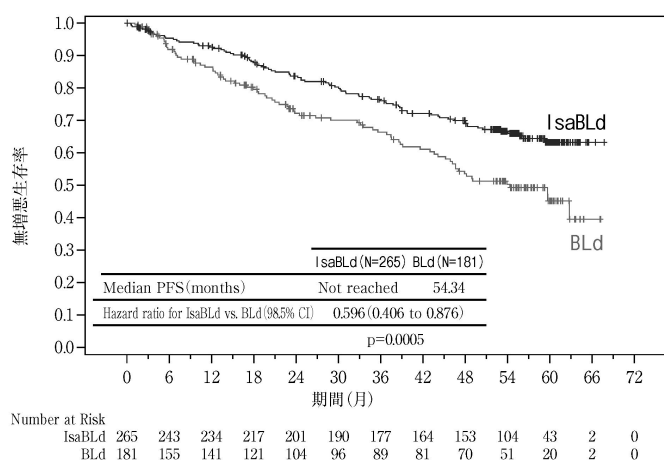
- 注 1) 抗 CD38 モノクローナル抗体による前治療歴を有する場合には、当該治療中又は最終投与後 60 日以内に疾患進行がない患者、少なくとも最小奏効を達成した患者を選択した。
- 注 2) カルフィルズミブの用法及び用量：28 日間を 1 サイクルとし、最初のサイクルは 1 日 1 回 20 mg/m<sup>2</sup> を 1 及び 2 日目に静脈内投与、56 mg/m<sup>2</sup> を 8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与した。サイクル 2 以降は 1 日 1 回 56 mg/m<sup>2</sup> を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与した。
- 注 3) デキサメタゾンの用法及び用量：28 日間を 1 サイクルとし、1 日 1 回 20 mg を 1、2、8、9、15、16、22 及び 23 日目に静脈内又は経口投与した。
- 注 4) イサツキシマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：28 日間を 1 サイクルとし、1 日 1 回 10 mg/kg を、最初のサイクルは 1 週間間隔で 4 回（1、8、15 及び 22 日目）、サイクル 2 以降は 2 週間間隔で 2 回（1 及び 15 日目）静脈内投与した。

### ③ 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）<sup>11)</sup>

（電子添文の記載内容）

自家造血幹細胞移植が適応とならない<sup>注 1)</sup> 未治療の多発性骨髄腫患者 446 例（日本人患者 25 例を含む）を対象に、ボルテゾミブ<sup>注 2)</sup>、レナリドミド<sup>注 3)</sup>、及びデキサメタゾン<sup>注 4)</sup> の併用療法（BLd 療法）と BLd 療法にイサツキシマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤<sup>注 5)</sup> を上乗せした IsaBLd 療法を、それぞれ 2 : 3 の比で割り付け、比較するランダム化非盲検国際共同第Ⅲ相試験を実施した。

主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、IsaBLd 群では到達せず、BLd 群では 54.34 カ月（95% 信頼区間：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（ハザード比：0.596、98.5154%信頼区間：0.406～0.876、p=0.0005 [層別 log-rank 検定]、2023 年 9 月 26 日データカットオフ）。



無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

IsaBLd 群 263 例中 257 例（97.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 142 例（54.0%）、下痢 96 例（36.5%）、好中球減少症 80 例（30.4%）、疲労 65 例（24.7%）、便秘 62 例（23.6%）、IR 61 例（23.2%）、白内障 55 例（20.9%）、不眠症 44 例（16.7%）、無力症 38 例（14.4%）、肺炎 37 例（14.1%）、血小板減少症 36 例（13.7%）、末梢性浮腫 36 例（13.7%）、上気道感染 33 例（12.5%）、気管支炎 21 例（8.0%）、貧血 12 例（4.6%）、背部痛 4 例（1.5%）、COVID-19 感染 1 例（0.4%）等であった。

注 1) 65 歳以上の大量化学療法不適応の患者、又は 65 歳未満であるが造血幹細胞移植併用大量化学療法の忍容性に悪影響を及ぼす可能性の高い重大な併存疾患を有する患者を選択した。

注 2) ボルテゾミブの用法及び用量：寛解導入期間（サイクル 1～4）では 42 日間を 1 サイクルとし、1 日 1 回 1.3 mg/m<sup>2</sup> を、各サイクルの 1、4、8、11、22、25、29 及び 32 日目に皮下投与した。

## V. 治療に関する項目

---

- 注 3) レナリドミドの用法及び用量：寛解導入期間（サイクル1～4）では42日間を1サイクルとし、1日1回25 mg（クレアチニンクリアランスが30 mL/min以上60 mL/min未満の患者は10 mg）を、1～14日目及び22～35日目に経口投与した。継続投与期間（サイクル5以降）では28日間を1サイクルとし、1日1回25 mg（クレアチニンクリアランスが30 mL/min以上60 mL/min未満の患者は10 mg）を1～21日目に経口投与した。
- 注 4) デキサメタゾンの用法及び用量：寛解導入期間（サイクル1～4）では42日間を1サイクルとし、1日1回20 mgを、1、2、4、5、8、9、11、12、15、22、23、25、26、29、30、32及び33日目（75歳以上の患者は1、4、8、11、15、22、25、29及び32日目）に静脈内又は経口投与した。継続投与期間（サイクル5以降）では28日間を1サイクルとし、1日1回20 mgを1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。
- 注 5) イサツキシマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：寛解導入期間（サイクル1～4）では42日間を1サイクルとし、1日1回10 mg/kgを、最初のサイクルは5回（1、8、15、22及び29日目）、サイクル2～4は2週間間隔（1、15及び29日目）で静脈内投与した。継続投与期間（サイクル5以降）では28日間を1サイクルとし、サイクル5～17は1日1回10 mg/kgを2週間間隔（1及び15日目）、サイクル18以降は1日1回10 mg/kgを4週間間隔（1日目）で静脈内投与した。

### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 患者・病態別試験

該当しない

### (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

該当しない

#### 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

該当しない

### (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

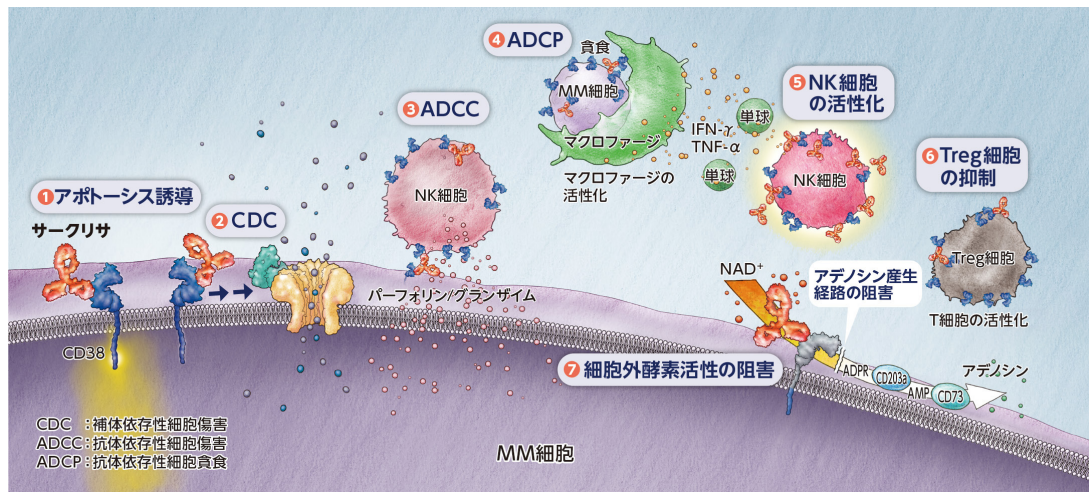
抗 CD38 モノクローナル抗体：ダラツムマブ（遺伝子組換え）

### 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<sup>12,13)</sup>。

- ・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<sup>14, 15,16,17)</sup>
- ・補体依存性細胞傷害（CDC）<sup>14,17)</sup>
- ・抗体依存性細胞傷害（ADCC）<sup>14,17)</sup>
- ・抗体依存性細胞貪食（ADCP）<sup>18)</sup>
- ・ナチュラルキラー（NK）細胞を活性化し、IFN- $\gamma$  及び TNF- $\alpha$  の放出を促進し、マクロファージを活性化<sup>19,20)</sup>
- ・制御性 T（Treg）細胞を抑制し、T 細胞を活性化<sup>21)</sup>
- ・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<sup>22)</sup>）を阻害することでアデノシン産生経路を阻害<sup>23,24)</sup>



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

CD38 発現（CD38<sup>+</sup>）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<sup>+</sup>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<sup>12,13,21)</sup>。

## 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<sup>14, 18)</sup>

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	ADCC		CDC		アポトーシス	
		殺細胞率	EC <sub>50</sub>	最大溶解率	EC <sub>50</sub>	最大溶解率	EC <sub>50</sub>	最大V <sup>+</sup> 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%	—	—	—	—

EC<sub>50</sub> : pmol/L、ND : not determined

V<sup>+</sup>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 <sub>50</sub>	最大溶解率	EC <sub>50</sub>	最大溶解率	EC <sub>50</sub>	最大V <sup>+</sup> 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%

EC<sub>50</sub> : pmol/L

V<sup>+</sup>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 5×10<sup>4</sup> 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、EC<sub>50</sub> 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、EC<sub>50</sub> 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%、EC<sub>50</sub> 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%、EC<sub>50</sub> 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%、EC<sub>50</sub> 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<sup>-8</sup> 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<sup>+</sup>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<sup>-7</sup>~10<sup>-13</sup> mol/L でアッセイを行い、EC<sub>50</sub> 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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>細胞百分率はそれぞれ 88 及び 56%、EC<sub>50</sub> 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<sup>25)</sup>

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髓穿刺液を用いて、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<sup>+</sup>/CD138<sup>+</sup>細胞集団におけるアネキシン V<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>細胞が 28~40% 増加) を示し、その他の 3 検体で中等度陽性反応 (アネキシン V<sup>+</sup>細胞が 14~16% 増加) を示した。自己血漿及び自己マクロフ

## VI. 薬効薬理に関する項目

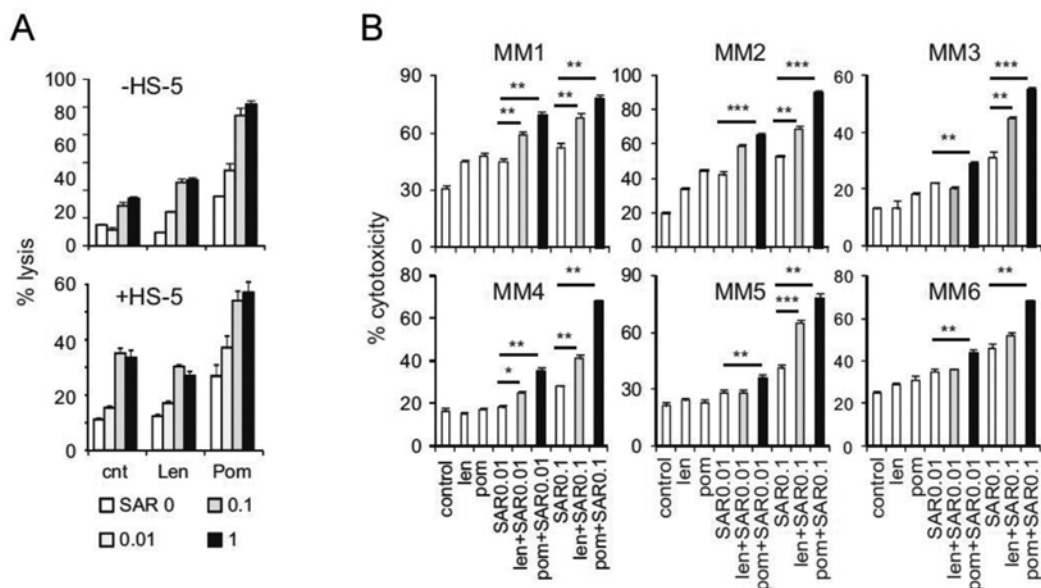
ァージの存在下において、イサツキシマブは MM 検体 2 検体のうち 1 検体で殺細胞促進作用を示した。

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*)<sup>26)</sup>

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 μmol/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 μg/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 μg/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

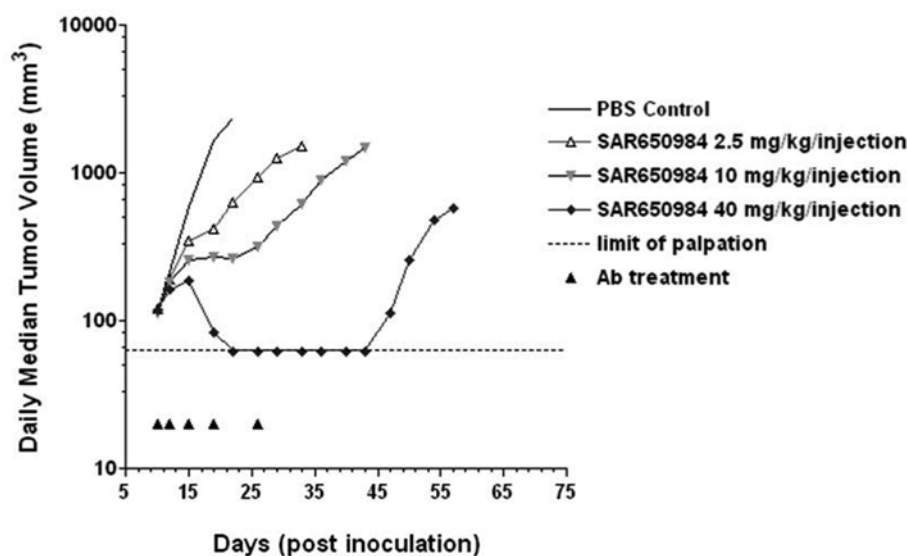
### 4) マウスにおけるイサツキシマブ／ポマリドミド併用による抗 MM 活性 (*in vivo*)<sup>27,28)</sup>

#### 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

## VI. 薬効薬理に関する項目

シマブ 2.5 (活性なしあるいはわずかしき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)

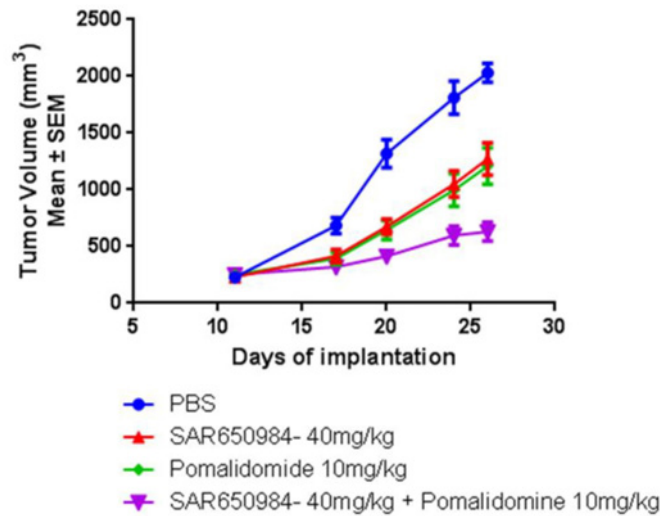
### 腫瘍体積中央値

#### ② ポマリドミド併用による薬理活性

MOLP-8MM 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<sub>γ</sub> (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%)。

## VI. 薬効薬理に関する項目



Abbreviations: PBS=phosphate buffered saline, SAR650984=isatuximab, NSG= NOD SCID $\gamma$ , 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

### 5) 免疫調節活性 (*in vitro*)<sup>19, 20, 29)</sup>

CD38は多くの免疫細胞の表面に発現している。

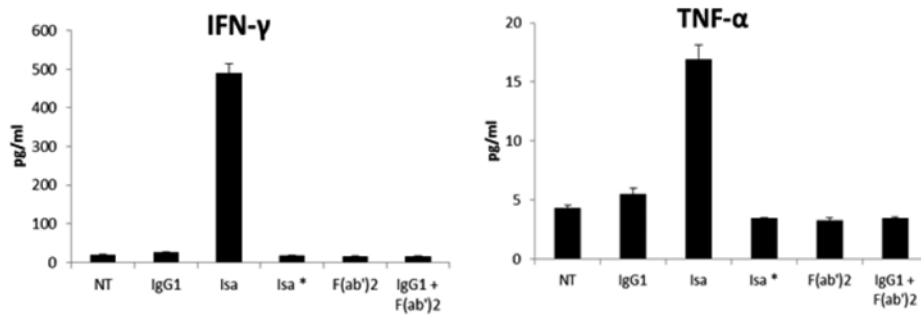
イサツキシマブは末梢血由来正常免疫細胞上のCD38に結合することにより、NK細胞の活性化による溶解作用の促進、NK細胞存在下でのマクロファージのM1へ極性化及び制御性T細胞(Treg)で抑制されていた通常型T細胞(Tcon)の増殖能回復等の免疫調節メカニズムを誘導した。

#### ① NK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  $\mu$ g/mL)で24時間処理した後、インターフェロン $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )および腫瘍壊死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )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进行分析した。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')<sub>2</sub>(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- $\gamma$ 及びTNF- $\alpha$ 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')<sub>2</sub>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<sup>+</sup>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である可能性が示唆された。

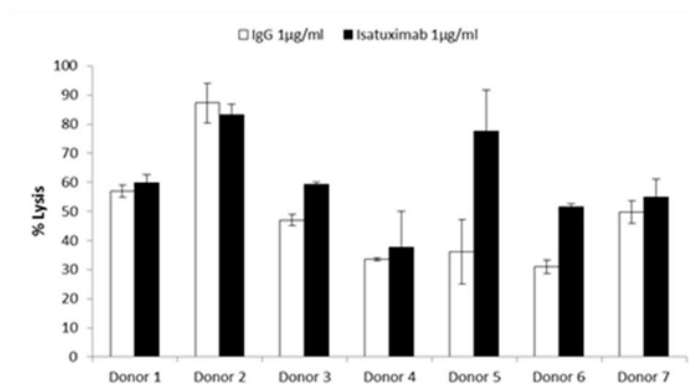
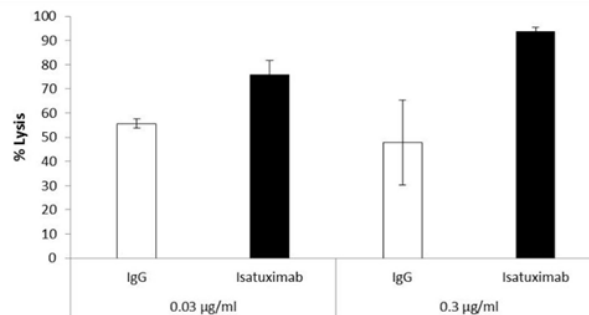
## VI. 薬効薬理に関する項目



**Abbreviations:** NK: Natural killer; IFN- $\gamma$ : Interferon- $\gamma$ ; Isa: Isatuximab; TNF- $\alpha$ : Tumor necrosis factor- $\alpha$   
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- $\gamma$ 及び TNF- $\alpha$

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  $\mu\text{g}/\text{mL}$  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  $\mu\text{g}/\text{mL}$  のイサツキシマブとプレインキュベートした場合、1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  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)。



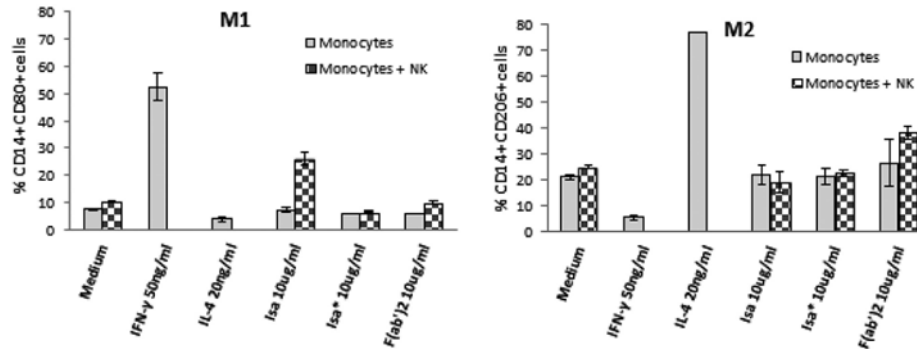
上図：NK-92 細胞

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<sup>+</sup>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）。

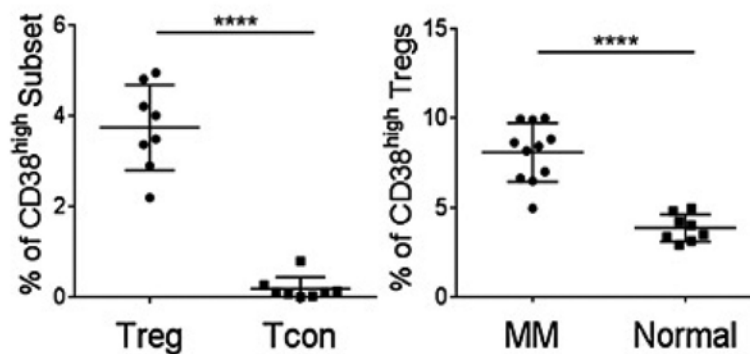


Abbreviations: IFN-γ = interferon-γ; IL-4 = interleukin-4; Isa\* = Isatuximab variant unable to bind CD38

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<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Foxp3<sup>+</sup>) 及び Tcon (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>) 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<sup>high</sup>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<sup>high</sup> Treg がより多かった。<sup>21)</sup>



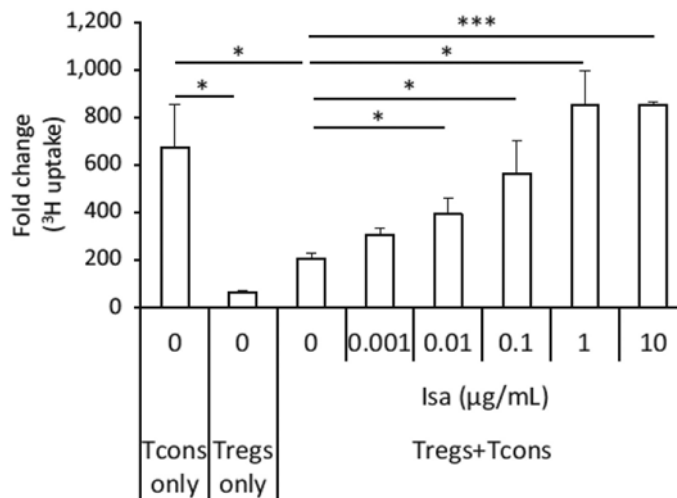
Abbreviations: MM: multiple myeloma; Treg : regulatory T-cell; Tcon: conventional T-cell

\*\*\*\* p<0.0001

健康ドナー由来 Treg と Tcon 細胞における CD38<sup>high</sup>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<sup>high</sup> 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

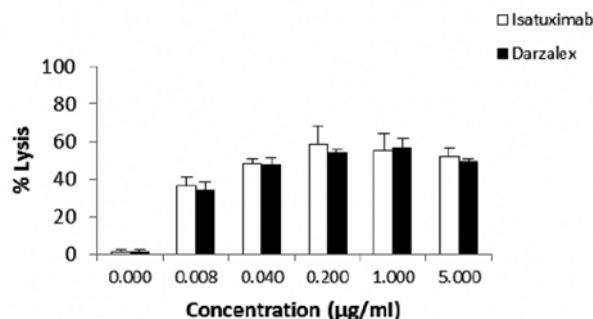
### Treg 細胞による Tcon 細胞増殖抑制に対するイサツキシマブの作用

#### 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。

##### ① ADCC 活性の比較<sup>30)</sup>

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

### ② CDC 活性の比較<sup>31)</sup>

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 EC<sub>50</sub> 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。

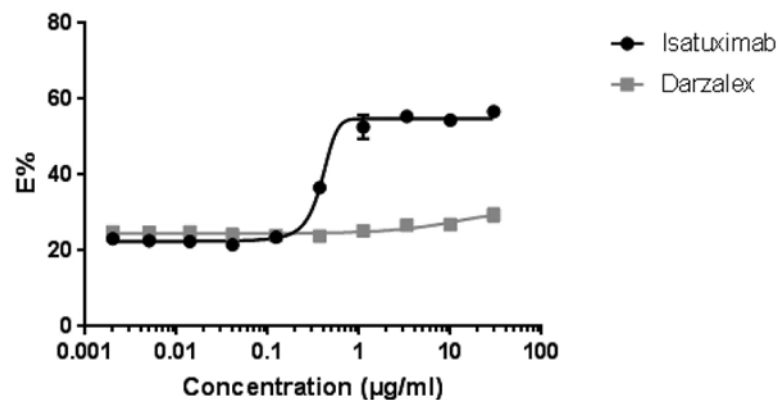
イサツキシマブとダラツムマブの CDC 活性の比較

細胞株	抗体	相対EC <sub>50</sub> (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<sup>15)</sup>

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 EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> 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。



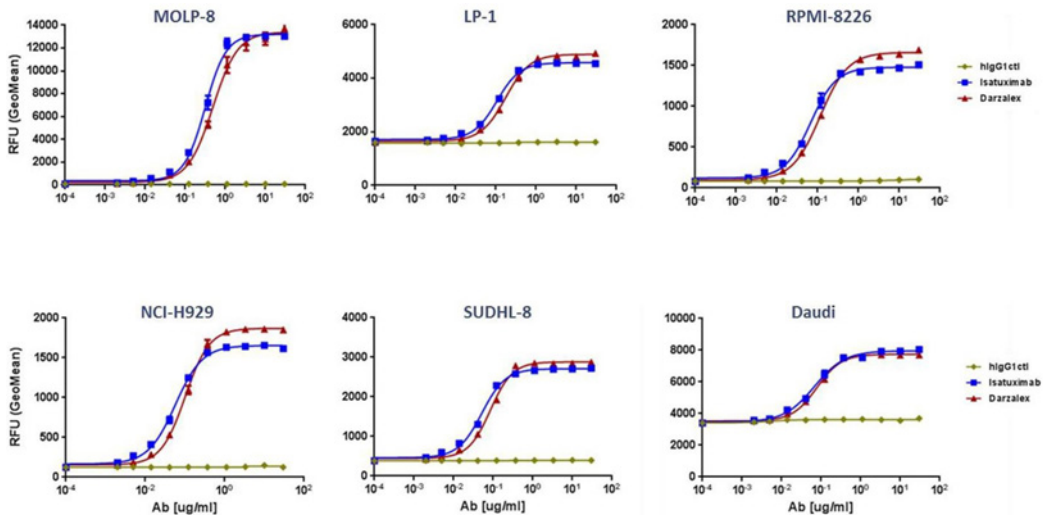
E%: percentage of apoptotic/dead cells after antibody treatment  
Darzalex = daratumumab

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

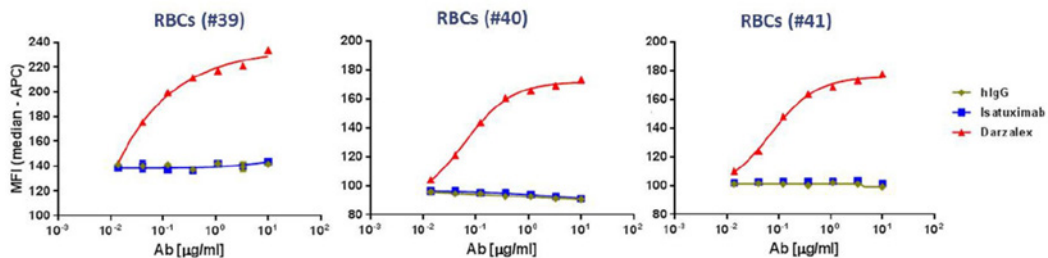
### ④ 赤血球 (RBC) への結合の比較<sup>32,33)</sup>

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  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 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<sup>+</sup>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  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 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 (hIgG1 ctl) 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



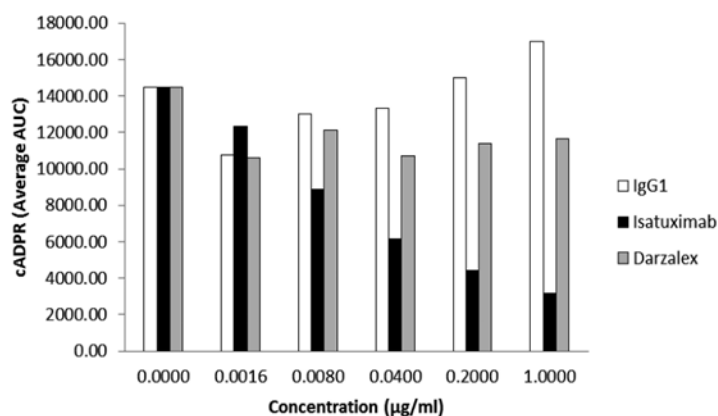
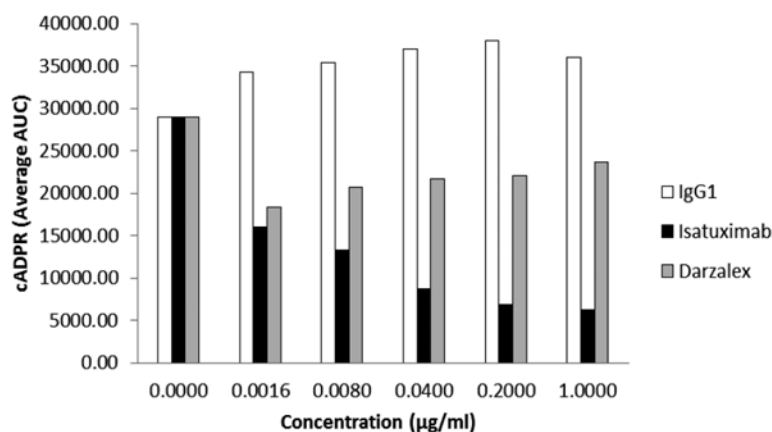
Darzalex = daratumumab

### 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

### ⑤ CD38 酵素活性阻害作用の比較<sup>23)</sup>

CD38<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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

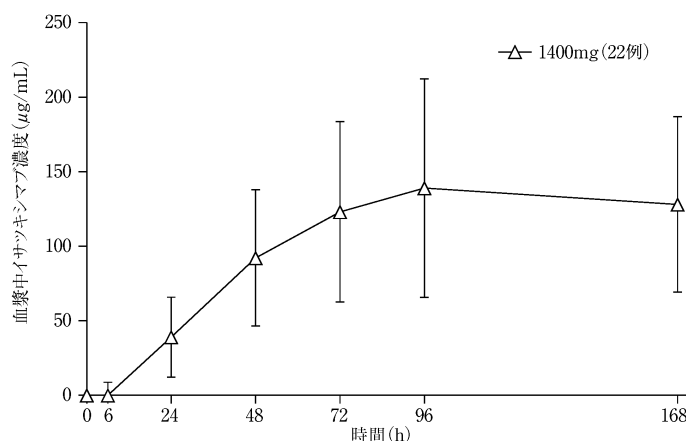
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 反復投与

##### 1) 国際共同第 I b 相試験 (TCD15484) (日本人及び外国人データ) <sup>34)</sup>

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本剤 1400 mg をポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で専用の注入器を用いて 1 週に 1 回 4 週間反復皮下投与した後、2 週に 1 回反復皮下投与したときの初回投与後の血漿中濃度推移、並びに初回投与後及び 7 回目投与後の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



本剤 1400 mg をポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で専用の注入器を用いて 1 週に 1 回 4 週間反復皮下投与した後、2 週に 1 回反復皮下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1400 mgをポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で専用の注入器を用いて1週に1回4週間反復皮下投与した後、2週に1回反復皮下投与したときの初回投与後及び7回目投与後の薬物動態パラメータ (平均±標準偏差、ただし $t_{max}$ は中央値(最小値, 最大値))

	初回投与後 (サイクル1、1日目)	7回目投与後 (サイクル3、1日目)
例数	22	19
$C_{max}$ (µg/mL)	145±71.4	541±231
$t_{max}$ (h)	95.1 (46.9,192)	93.7 (21.2,192)
AUC <sup>注1)</sup> (µg·h/mL)	16500±8920 <sup>注2)</sup>	128000±36200 <sup>注3)</sup>

注1) AUCは投与間隔での血漿中濃度-時間曲線下面積を示す(初回投与後:1週間、7回目投与後:2週間での値)。

注2) n=7

注3) n=9

##### 2) 国際共同第III相試験 (EFC15951) (日本人及び外国人データ) <sup>35)</sup>

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用でイサツキシマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤 10 mg/kg 又は本剤 1400 mg の固定用量を専用の注入器を用いて 1 週に 1 回 4 週間反復投与した後、2 週に 1 回反復投与した。薬物動態の評価が可能

## VII. 薬物動態に関する項目

であった各群 121 例において、定常状態における  $C_{trough}$  (サイクル 6、1 日目の投与前) について、イサツキシマブ 10 mg/kg 静脈内投与に対する本剤 1400 mg 皮下投与の非劣性が示され、 $C_{trough}$  の幾何平均比は 1.53 (90%信頼区間: 1.32~1.78) であった。また、投与 4 週後における  $C_{trough}$  (サイクル 2、1 日目の投与前) について、幾何平均比は 1.30 (90%信頼区間: 1.16~1.47) であり、イサツキシマブ 10 mg/kg 静脈内投与に対する本剤 1400 mg 皮下投与の非劣性が示された。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

イサツキシマブの皮下投与試験からは新たな薬物間相互作用データは得られていない。

<参考、サークリサ点滴静注データ>

イサツキシマブの静脈内投与とポマリドミド、レナリドミド、カルフィルゾミブ、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾンの併用投与においては、イサツキシマブの曝露量にも併用薬の曝露量にも変化はなかった。

## 2. 薬物速度論的パラメータ<sup>36)</sup>

### (1) 解析方法

母集団薬物動態解析

Monolix 2024R1 に実装された SAEM アルゴリズムを用いた非線形混合効果モデル法

### (2) 吸収速度定数

$K_a$  (1/h) (RSE%) : 0.00715 (3.11)

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

$CL_{inf}$  (定常状態での線形クリアランス (理論上の最小値))、(体重が中央値 (72.8kg) である典型的な患者 (RSE%) : 0.00445 L/h (1.80) (0.107 L/day)

### (5) 分布容積

$V_1$  (中心コンパートメントの分布容積、体重が中央値の男性患者) (RSE%)、: 2.90 L (2.14)

$V_2$  (末梢コンパートメントの分布容積、体重が中央値の患者) (RSE%) : 2.78 L (3.80)

総分布容積 : 5.68L

### (6) その他

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析<sup>36)</sup>

#### (1) 解析方法

IPd、IKd、及び IVRd の併用療法試験（TCD15484 試験、EFC15951 試験、ACT17453 試験、IIT17756 試験、及び IIT17041 試験）から得られた 769 例の MM 患者（12,928 検体の血漿中濃度）のデータが用いられた。

母集団 PK モデルの評価は、標準的な GOF プロット、視覚的事後予測性能評価、及び原データセットからの再サンプリングによるノンパラメトリックブートストラップ法を用いて行った。解析は Monolix 2024R1 に実装された SAEM アルゴリズムを用いた非線形混合効果モデル法により実施した。各モデリングステップのデータの前処理及び後処理は R ソフトウェア又は SAS/JMP ソフトウェアを用いて行った。

#### (2) パラメータ変動要因

典型的な母集団 PK 構造モデルのパラメータに最も影響を与えた共変量は、 $CL_{inf}$  に対する体重と、KCL に対する骨髄腫型であった。

$CL_{inf}$  に対する体重の影響は、標準的な患者（体重の中央値：72.8 kg）と比較して、体重 49.8 kg（5 パーセンタイル）及び 105 kg（95 パーセンタイル）で -29.6% から +40.3% の範囲であった。非 IgG 型 MM 患者では、IgG 型 MM 患者と比較して、KCL が 91% 短縮し、ベースラインからの線形クリアランスの経時的な減少が早かった。

### 4. 吸収

母集団薬物動態解析に基づいた、本剤の絶対的バイオアベイラビリティは 75.9% であった<sup>36)</sup>。

### 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。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

(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

### 6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

イサツキシマブは大きな蛋白質であるため、非飽和性の蛋白質異化過程によって代謝されると予測される。

(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、サークリサ点滴静注データ>

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、サークリサ点滴静注投与後のサイトカイン濃度をモニタリングした。サークリサ点滴静注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<sup>37)</sup>。

(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

イサツキシマブのクリアランスは、薬物濃度に応じて支配的となる 2 つの並行する消失経路によって構成されている。すなわち、低濃度では非線形の標的媒介性経路が優勢となり、一方で高濃度では非特異的な線形経路が主要な役割を担う。治療量の皮下投与 1,400 mg 又は静脈内投与 10 mg/kg を、最初のサイクルは 1 週に 1 回、その後のサイクルは 2 週に 1 回のスケジュール (QW/Q2W) で投与したとき、総クリアランスに対する非線形消失の寄与は無視し得る程度であった。母集団

## VII. 薬物動態に関する項目

PK 解析において、モデル推定による平均的な線形クリアランスは 4.45 mL/時と算出された。さらに、イサツキシマブの反復投与後における線形クリアランスは、時間依存的に変化し、典型的な患者においては、治療開始から約 11 週で初期値から 50%減少することが示された。母集団 PK 解析に基づくと、線形クリアランスに関連する定常状態での典型的な半減期は 40.2 日である<sup>38)</sup>。

### 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。

### 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

#### (1) 腎機能障害患者<sup>39)</sup>

母集団 PK 解析では、イサツキシマブの PK に影響する有意な共変量として推定糸球体濾過量 (eGFR) は同定されなかった。解析の対象となった 769 例の患者のうち、軽度の腎機能障害 ( $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) は 380 例、中等度の腎機能障害 ( $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) は 187 例、重度の腎機能障害 ( $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) は 8 例であった。1,400 mg の Isa-SC/専用の注入器 QW/Q2W と Pd を併用した後のポストホック曝露は、腎機能に関係なく患者間で同様であった。

これらの知見から、軽度から重度の腎機能障害を有する患者での用量調整は推奨されない。

#### (2) 肝機能障害患者<sup>40)</sup>

母集団 PK 解析では、イサツキシマブの PK に影響を及ぼす有意な共変量としてビリルビン又はトランスアミナーゼは同定されなかった。母集団 PK 解析の対象となった 769 例のうち、軽度の肝機能障害 (総ビリルビン値  $1.0 \sim 1.5 \times$  基準範囲上限 [ULN]、又は  $\text{AST} > \text{ULN}$ ) は 95 例、中等度の肝機能障害 (総ビリルビン値  $1.5 \sim 3 \times \text{ULN}$ 、及び AST の値によらない) は 7 例のみであった。1,400 mg の IsaSC/専用の注入器 QW/Q2W と Pd を併用した後のポストホック曝露量は、肝機能が正常な患者と比較して、軽度の肝機能障害を有する患者で同程度であった。したがって、軽度の肝機能障害に対して用量調整は推奨されない。中等度の肝機能障害を有する患者についての結論は出せなかった (Isa-SC/専用の注入器と Pd の併用投与を受けた患者 2 例のデータしか得られていないため)。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 11. その他

#### (1) 標的分子占有率 (CD38RO) に関する薬物動態/薬力学の関係<sup>4)</sup>

既に確立された PK と RO の関係を記述する  $E_{max}$  モデルに基づく、CD38RO のプラトーは、1,000 mg 及び 1,400 mg の QW/Q2W 皮下投与後 (TCD15484 試験)、投与 4 週後のイサツキシマブ濃度 (CT4W) で達成し、これら 2 つの皮下投与用量において標的が飽和していることを示した。

#### (2) 血清 M 蛋白及び PFS に関する薬物動態/薬力学の関係<sup>4)</sup>

TCD15484 試験又は EFC15951 試験の血清 M 蛋白が評価可能な患者における血清 M 蛋白濃度-時間プロファイルに基づき、腫瘍増殖の代用として血清 M 蛋白を用いた濃度駆動型 TGI (腫瘍増殖抑制) モデルを開発し、IPd 併用療法の E-R (曝露-反応) を評価した。TCD15484 試験は血清 M 蛋白動態と PFS のジョイントモデルを作成したが、EFC15951 試験は、PFS のデータがまだ十分ではないため、血清 M 蛋白動態の TGI モデルのみを開発した。

TCD15484 試験のデータを用いて、併用療法における血清 M 蛋白の動態を、腫瘍増殖、抗腫瘍薬効果、及び治療に対する抵抗性を考慮した TGI モデルにより記述した。イサツキシマブと併用薬 (Pd) の曝露は、血清 M 蛋白の消失を促進すると仮定し、イサツキシマブの曝露については各患者の PK パラメータから、Pd の曝露については K-PD<sub>y</sub> モデルからそれぞれ予測される濃度を用いた。PFS データとのジョイントモデルは、指数関数モデルで最もよく記述され、血清 M 蛋白の経時的変化の傾きを PFS の最良の治療効果予測因子として同定した。EFC14335 試験に類似した 1,000 回のシミュレーションの結果、Isa-SC 1,000 mg QW/Q2W 投与は、1,400 mg 投与と比較して、血清 M 蛋白のベースラインから 8 週目までの減少が小さく (-64%対-72%)、Isa-IV 10 mg/kg よりも相対的に PFS によるベネフィットが小さいことが示唆された。Isa-SC 1,400 mg は、Isa-IV 10 mg/kg と比較して、血清 M 蛋白のベースラインから 8 週目までの減少がより大きく (-72%対-66%)、PFS 中央値は平均 2.3 週間延長した。全シミュレーションのうち 90%で PFS 中央値の延長が予測され、1,400 mg QW/Q2W は既承認の Isa-IV の用量である 10 mg/kg QW/Q2W と少なくとも同程度の有効性があると示唆されたことから、本シミュレーションは 1,400 mg 皮下投与の選択が妥当であることを裏付けた。

EFC15951 試験の血清 M 蛋白データは、血清 M 蛋白消失の促進要因としてイサツキシマブと Pd の影響を加えた TGI モデルで最もよく説明された。最終モデルには血清 M 蛋白動態に影響を与える 7 つの共変量が含まれた。最終モデルから、皮下投与群と静脈内投与群における対数変換された各パラメータの分布は非常に類似しており、Isa-SC 又は Isa-IV と Pd の併用療法において同様の M 蛋白反応が示唆された。血清 M 蛋白の、最初の 6 か月間の様々な時点におけるベースラインからの変化の予測値の中央値は、Isa-SC 群と Isa-IV 群の患者で同程度であった。

## 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)

本剤は抗悪性腫瘍剤であり、安全性に配慮した適正使用が必要であることから、「サークリサ点滴静注 100 mg/同点滴静注 500 mg」（以下、点滴静注製剤）の電子添文（2025年2月改訂第4版）に準じて設定した。

### 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)

一般的な注意事項として、本剤の企業中核データシート（Company Core Data Sheet : CCDS）に基づき設定した。

### 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」を参照すること。

### 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」を参照すること。

### 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、間接抗グロブリン試験（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、本剤を介した間接抗グロブリン試験（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]

8.3 本剤の使用にあたっては、イサツキシマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤との取違えに注意すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

- 8.1 他の抗悪性腫瘍剤と本剤を併用投与する場合、骨髄抑制が発現する可能性があるため、CCDSに基づき設定した。
- 8.2 抗分化抗原群 38 (CD38) 抗体である本剤の特徴として血清学的検査（間接抗グロブリン試験 [間接クームス試験]）への干渉が起こる可能性があるため、CCDSに基づき設定した。
- 8.3 取違えによる誤投与を防止する観点から、CCDSに基づき設定した。

### 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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 7 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]

（解説）

本剤の受胎能に対する影響は検討されておらず不明であり、その注意喚起として設定した。避妊を要する期間は CCDS に基づき設定した。

(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<sup>42,43)</sup>。 [9.4 参照]

（解説）

免疫グロブリン G1 (IgG1) モノクローナル抗体である本剤が胎盤を通過し、生殖発生毒性が認められる懸念があることから、その注意喚起として設定した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (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)

IgG1 モノクローナル抗体である本剤が乳汁中に移行する可能性が考えられることから、その注意喚起として設定した。

### (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)

小児患者における本剤の臨床試験は実施していないため、その事実に基づいて設定した。

### (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。

### (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 (1.8%) 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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

観察すること。 [7.2、7.3 参照]

### 11.1.2 骨髄抑制

好中球減少症 (38.9%)、血小板減少症 (8.6%)、好中球減少性感染 (7.7%)、貧血 (4.5%)、発熱性好中球減少症 (3.3%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。 [7.3、8.1 参照]

### 11.1.3 感染症 (36.8%)

肺炎 (12.8%)、敗血症 (0.9%) 等の重篤な感染症があらわれることがある。

(解説)

CCDS 及び点滴静注製剤の電子添文に基づき、本剤で特に注意を要する副作用について設定した。副作用の発現割合は、本剤を用いて実施された国際共同第Ⅲ相試験 (EFC15951 試験) 及び国際共同第Ⅱ相試験 (ACT17453 試験) の併合解析における「治験薬と因果関係のある有害事象 (treatment related TEAEs)」の発現割合に基づいている。IR は治験担当医師により IR として報告された事象を集計している。骨髄抑制は医薬品規制調和国際会議 (ICH) 国際医薬用語集 (MedDRA) の基本語 (PT) に、感染症は MedDRA の器官別大分類 (SOC) 又は MedDRA 標準検索式 (SMQ) に基づいて集計した。

#### 11.1.1 Infusion reaction

Pd 療法との併用による海外第Ⅲ相試験 (EFC15951) では全体として、全 Grade の IR は、Isa-SC+Pd 群 (皮下投与群) では 4 例 (1.5%) に 6 回 (総投与回数の 0.12%) の投与で、Isa-IV+Pd 群 (静脈内投与群) では 66 例 (25.0%) に 70 回 (総投与回数の 1.33%) の投与で認められた。患者ごとの IR の最大重症度は、Isa-IV+Pd 群では Grade 2 が多く (66 例中 57 例)、Isa-SC+Pd 群では Grade 1 が多かった (4 例中 3 例)。

投与群間の比較では、Isa-IV+Pd 群と比較して Isa-SC+Pd 群で IR の発現割合が低く、Isa-IV+Pd 群に対する相対リスクは 0.061 (95%CI:0.022~0.164)、 $p<0.0001$  (Fisher's exact test) で、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差が示された。

IR による治験薬の投与中断は、Isa-IV+Pd 群では患者の 22.0%に認められたが、Isa-SC+Pd 群では認められなかった。全ての治験薬の投与中止に至った IR は、Isa-IV+Pd 群では 2 例 (0.8%) に認められたが、Isa-SC+Pd 群では認められなかった。

Grade 3 の IR は、Isa-SC+Pd 群の 1 例 (0.4%) 及び Isa-IV+Pd 群の 3 例 (1.1%) に認められた。Grade 4 又は 5 (転帰死亡) の IR は認められなかった。同一の投与で 2 エピソード以上の IR が認められた患者は、Isa-IV+Pd 群では 2 例 (0.8%) に認められたが、Isa-SC+Pd 群では認められなかった。

本剤を在宅で投与された患者において IR は認められなかった。

VRd 療法との併用による海外第Ⅲ相試験 (IIT17041) では全体として、IR は Isa-SC+VRd 群の 1 例 (1.5%) 及び Isa-IV+VRd 群の 5 例 (7.0%) に認められた。Grade 4 の IR が Isa-IV+VRd 群の 1 例 (1.4%) に認められた。Isa-SC+VRd 群の 1 例に認められた IR は Grade 1 であった。IR は、Isa-IV+VRd 群ではイサツキシマブの投与当日に発現したが、Isa-SC+VRd 群ではイサツキシマブ投与の 3 日後に発現した。Isa-IV+VRd 群の 5 例は IR に対する処置を受けたが、Isa-SC+VRd 群の患者は処置を受けなかった。過敏症及びサイトカイン放出症候群 (CRS) について、CMQ 「Hypersensitivity and CRS」を用いてグループ化解析を実施した。イサツキシマブ投与後 24 時間以内に発現した治験薬との因果関係が否定できない過敏症及び

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

CRS の TEAE は、Isa-SC+VRd 群の 1 例（1.5%）及び Isa-IV+VRd 群の 6 例（8.5%）に認められた。Isa-SC+VRd 群の 1 例に認められた事象（PT）は発疹であり、Isa-IV+VRd 群で最も多く認められた事象（PT）は注入に伴う反応（3 例 [4.2%]）であった。

皮下投与群併合解析（All Isa-SC : EFC15951 試験・IIT17041 試験）

All Isa-SC 併合群（522 例）では、16 例（3.1%）の患者で IR が報告された。最も多く認められた IR（PT）は、注入に伴う反応（14 例 [2.7%]）であった。Isa-SC+Pd 併合群、Isa-SC+Kd（Pd 療法との併用）併合群及び Isa-SC+VRd 併合群において、IR（全 Grade）はそれぞれ 6 例（2.0%）、2 例（2.7%）及び 8 例（5.7%）に認められた。Grade 3 の IR は、Isa-SC+Pd 併合群の 1 例（0.3%）に認められ、Isa-SC+Kd 併合群及び Isa-SC+VRd 併合群では認められなかった。Isa-SC+Pd 併合群の 2 例（0.7%）に認められた注入に伴う反応は重篤な TEAE であった。

Isa-SC+Pd 併合群、Isa-SC+Kd 併合群及び Isa-SC+VRd 併合群で認められた IR のほとんどが Grade 1 又は 2 であった。いずれの患者においてもイサツキシマブの投与の変更はなかった。ほとんどの患者で、認められた IR は 1 エピソードであった。

All Isa-SC 併合群では、8 例（2.1%）に IR 症状が認められた。PT 別の比較的多く認められた IR 症状は、発熱（3 例 [0.8%]）、呼吸困難及び洞性頻脈（各 2 例 [0.5%]）であった。併用療法別では、IR 症状（全 Grade）は Isa-SC+Pd 併合群の 6 例（2.0%）及び Isa-SC+Kd 併合群の 2 例（2.7%）に認められた。

### 11.1.2 骨髄抑制

臨床検査値に基づく好中球減少症及び好中球減少性合併症

EFC15951 試験では Grade 3 の臨床検査値に基づく好中球減少症の発現割合は、Isa-SC+Pd 群 33.5%、Isa-IV+Pd 群 30.3%であった。Grade 4 の臨床検査値に基づく好中球減少症の発現割合は、Isa-SC+Pd 群 50.6%、Isa-IV+Pd 群 43.2%であった。体重区分別の解析では、全体として、Grade 3 以上の臨床検査値に基づく好中球減少症の発現割合は、全ての体重区分間で同程度であり、最も軽い 65 kg 以下の体重区分では投与群間でも同程度であった。

好中球減少性合併症（1 件以上の発熱性好中球減少症又は好中球減少性感染症）の発現割合は、Isa-SC+Pd 群で 20.9%、Isa-IV+Pd 群で 15.2%であった。

IIT17041 試験では臨床検査データが評価可能であった患者（Isa-SC+VRd 群：66 例、Isa-IV+VRd 群：71 例）において、臨床検査値に基づく全 Grade の好中球減少症の発現割合は、それぞれ 43.9%及び 42.3%であった。Grade 3 以上の臨床検査値に基づく好中球減少症の発現割合は、それぞれ 10.6%及び 14.1%であった。有害事象報告に基づく全 Grade の好中球減少症の発現割合は、Isa-SC+VRd 群 34.3%、Isa-IV+VRd 群 42.3%、Grade 3 以上では Isa-SC+VRd 群 29.9%、Isa-IV+VRd 群 19.7%であった。

好中球減少性合併症は Isa-SC+VRd 群では認められなかったが、Isa-IV+VRd 群では 4 例（5.6%）に認められ、CMQ に基づく内訳は、発熱性好中球減少症（2 例 [2.8%]）及び好中球減少性感染症（2 例 [2.8%]）であった。

皮下投与群併合解析（All Isa-SC : EFC15951 試験・IIT17041 試験）

好中球減少症：

併合解析において、All Isa-SC 併合群（評価可能な患者：518 例）において、臨床検査値に基づく Grade 3 及び 4 の好中球減少症は、それぞれ 145 例（28.0%）及び 170 例（32.8%）に認

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

められた。Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は、Isa-SC+Pd 併合群（評価可能な患者：305 例）で最も高かった（Grade 3：34.1%、Grade 4：51.5%）。好中球減少症はポマリドミドの副作用としても知られていることから、Isa-SC+Pd 併合群における好中球減少症の高い発現割合は、ポマリドミドとの併用に起因する可能性が高いと考えられた。また、Isa-SC+VRd 併合群に含まれる IIT17756 試験及び IIT17041 試験では、血球減少症の臨床検査値異常を TEAE として報告することとしていたことから、臨床検査値に基づく好中球減少症の発現割合が過小評価されている可能性があった。

好中球減少性合併症：

併合解析において「Neutropenic complications（有害事象）」（好中球減少性合併症）は、CMQ「Neutropenic complications」（CMQ00056）に含まれる TEAE に基づいて集計した。All Isa-SC 併合群において、Grade 3、4 及び 5 の好中球減少性合併症は、それぞれ 27 例（5.2%）、13 例（2.5%）及び 3 例（0.6%）に認められた。Isa-SC+Pd 併合群において、Grade 3、4 及び 5 の好中球減少性合併症は、それぞれ 25 例（8.1%）、12 例（3.9%）及び 3 例（1.0%）に認められた。

好中球減少性感染症：

併合解析において、「好中球減少性感染」は、CMQ「GLB\_SOC Infections and infestations」に基づいて特定された Grade 2 以上の TEAE であり、発現 7 日前から 2 日後までの期間に臨床検査値に基づく Grade 3 又は 4 の好中球減少症が認められた場合の事象を選択した。好中球減少性感染の重症度は、TEAE の重症度に基づき決定した。いくつかの試験において、好中球減少性感染症は、治験責任（分担）医師により報告された単一の PT であった。All Isa-SC 併合群において、好中球減少性合併症（好中球減少性感染及び発熱性好中球減少症[全 Grade]を含む）を発現した患者は 71 例（13.6%）であり、主に Isa-SC+Pd 併合群（64 例 [20.8%]）が多かった。

臨床検査値に基づく血小板減少症及び出血

EFC15951 試験では臨床検査値に基づく血小板減少症（全 Grade 及び Grade 3 以上）の発現割合は、ベースラインの臨床検査値に基づく血小板減少症の Grade にかかわらず、Isa-SC+Pd 群及び Isa-IV+Pd 群で同程度であった。

出血の発現割合は Isa-SC+Pd 群と Isa-IV+Pd 群でそれぞれ 22 例 [8.4%]、23 例 [8.7%] であった。Grade 4 の出血は Isa-SC+Pd 群で 1 例（0.4%）に、Grade 5 の出血は両投与群で各 1 例（0.4%）に認められた。

IIT17041 試験ではベースラインで臨床検査値に基づく血小板減少症が認められなかった患者のうち、重症度がベースラインから変化しなかった患者は、Isa-SC+VRd 群及び Isa-IV+VRd 群でそれぞれ 49 例（79.0%）及び 41 例（65.1%）、Grade 1 への悪化がそれぞれ 10 例（16.1%）及び 20 例（31.7%）であった。Isa-SC+VRd 群の 1 例のみに出血（PT：網膜出血）が認められた。

皮下投与群併合解析（All Isa-SC：EFC15951 試験・IIT17041 試験）

血小板減少症は、NCI-CTCAE の Grade 基準により血小板数の臨床検査データから導出した臨床検査結果に基づいて解析した。出血の TEAE は、MedDRA 標準検索式（SMQ）「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」（狭域検索）を用いて選択した。

臨床検査値に基づく血小板減少症：

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

All Isa-SC 併合群（臨床検査データが評価可能であった患者：518 例）において、Grade 3 及び 4 の臨床検査値に基づく血小板減少症の発現割合は、それぞれ 11.2% 及び 10.8% であった。Isa-SC+Pd 併合群（305 例）、Isa-SC+Kd 併合群（73 例）及び Isa-SC+VRd 併合群（140 例）において、臨床検査値に基づく血小板減少症の発現割合は、Grade 3 がそれぞれ 12.5%、11.0% 及び 8.6% であり、Grade 4 がそれぞれ 13.8%、8.2% 及び 5.7% であった。

All Isa-SC 併合群では、出血（全 Grade）は 47 例（9.0%）に認められ、多くは Grade 1（32 例 [6.1%]）であった。Grade 3 以上の出血は 8 例（1.5%）に認められ、Grade 3 が 6 例（1.1%）、Grade 4 が 1 例（0.2%）及び Grade 5 が 1 例（0.2%）であった。All Isa-SC 併合群で比較的多く認められた出血の TEAE（全 Grade）は、挫傷（13 例 [2.5%]）、鼻出血及び注射部位内出血（各 7 例 [1.3%]）であった。Isa-SC+Pd 併合群、Isa-SC+Kd 併合群及び Isa-SC+VRd 併合群では、出血（全 Grade）はそれぞれ 34 例（11.1%）、6 例（8.1%）及び 7 例（5.0%）に認められた。ほとんどの事象は Grade 1（それぞれ 21 例 [6.8%]、5 例 [6.8%] 及び 6 例 [4.3%]）であり、Isa-SC+Pd 併合群では Grade 3、4 及び 5 の事象がそれぞれ 6 例（2.0%）、1 例（0.3%）及び 1 例（0.3%）に認められた。出血の TEAE（全 Grade）は Isa-SC+Pd 併合群で比較的多く認められ、主に挫傷（11 例 [3.6%]）及び注射部位内出血（6 例 [2.0%]）であった。鼻出血は、Isa-SC+Pd 併合群及び Isa-SC+Kd 併合群でそれぞれ 5 例（1.6%）及び 2 例（2.7%）に認められ、Isa-SC+VRd 併合群では認められなかった。Isa-SC+Pd 併合群において Grade 3 以上の出血が認められ、PT 別の内訳は、出血性卒中（死亡に至った TEAE）、外傷性頭蓋内出血、播種性血管内凝固、鼻出血、肺出血、胃腸出血、上部消化管出血、及び出血性関節症（各 1 例 [0.3%]）であった。Isa-SC+Kd 併合群及び Isa-SC+VRd 併合群では Grade 3 以上の出血は認められなかった。

### 11.1.3 感染症

EFC15951 試験において SOC の「感染症および寄生虫症」の発現割合は、全 Grade では Isa-SC+Pd 群で 197 例（74.9%）、Isa-IV+Pd 群で 192 例（72.7%）、Grade 3 以上では Isa-SC+Pd 群で 94 例（35.7%）、Isa-IV+Pd 群で 87 例（33.0%）であり、いずれも投与群間で同程度であった。

IIT17041 試験において SOC の「感染症および寄生虫症」の発現割合は、全 Grade では Isa-SC+VRd 群で 28 例（41.8%）、Isa-IV+VRd 群で 35 例（49.3%）、Grade 3 以上では Isa-SC+VRd 群で 13 例（19.4%）、Isa-IV+VRd 群で 13 例（18.3%）であり、いずれも投与群間で同程度であった。

皮下投与併合解析（All Isa-SC：EFC15951 試験・IIT17041 試験）

#### 重度の感染症

皮下投与の併合解析（522 例）において、重度の感染症は、Grade 3 以上の事象又は肺/下気道の感染（肺炎、上気道感染、気管支炎）の場合は Grade 2 以上の事象と定義した。All Isa-SC 併合群では、重度の感染症（全 Grade）が 149 例（28.5%）に認められ、Grade 3 以上は 137 例（26.2%）に認められた。最も多く認められた PT（全 Grade）は、肺炎（51 例 [9.8%]）であった。Grade 3 以上で最も多く認められた PT も肺炎であった（47 例 [9.0%]）。

併用療法別では、重度の感染症は Isa-SC+Pd 併合群で最も多く認められ（109 例 [35.5%]）、肺炎（全 Grade）が 39 例（12.7%）であった。Isa-SC+Pd 併合群で最も多く認められた Grade 3 以上の PT は、肺炎（36 例 [11.7%]）であった。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 感染症

All Isa-SC 併合群では、361 例（69.2%）に何らかの感染症が認められ、146 例（28.0%）に Grade 3 以上の事象が認められた。PT 別の比較的多く認められた感染症（発現割合 10%以上）は、上気道感染が 99 例（19.0%）、肺炎が 73 例（14.0%）、COVID-19 が 62 例（11.9%）であった。併用療法別では、何らかの感染症が認められた患者は、Isa-SC+Pd 併合群で 227 例（73.9%）、Isa-SC+Kd 併合群で 58 例（78.4%）、Isa-SC+VRd 併合群で 76 例（53.9%）であった。

### (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		
血管障害			高血圧
胃腸障害		下痢 便秘	
一般・全身障害および 投与部位の状態	疲労		末梢性浮腫 発熱 注射部位反応
感染症および寄生虫症		上気道感染	COVID-19

#### (解説)

CCDS に記載された有害事象を電子添文の副作用として記載した。副作用の発現割合は、EFC15951 試験及び ACT17453 試験の併合解析における treatment related TEAEs の発現割合に基づいている。Injection site reaction は治験担当医師により injection site reaction として報告された事象を集計している。COVID-19 は MedDRA の SMQ に基づいて集計している。それ以外の事象は MedDRA の PT に基づいて集計している。

## 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 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。IgGκ 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 抗 CD38 抗体である本剤の特徴として血清学的検査への干渉が起こる可能性があるため、そ

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

の注意喚起として、CCDSに基づき設定した。

12.2 IgGκ 型モノクローナル抗体である本剤を多発性骨髄腫の患者に用いる場合、血清中 M タンパク量に基づく効果判定への干渉が起こる可能性があるため、その注意喚起として、CCDS に基づき設定した。

### 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、専用の注入器、又は手動投与用のシリンジと皮下投与セットを用いて腹部に皮下投与する。シリンジはルアーフィッティングコネクタ付きの 20mL ポリプロピレンシリンジ、薬液調整用針は 5 $\mu$ m のフィルター及びルアーフィッティングコネクタ付きの 18G ステンレス鋼製を用いる。皮下投与セットには 23G のステンレス鋼製の注射針、ルアーフィッティングコネクタ付きのポリエチレン又はポリ塩化ビニルの最長 30cm のチューブを用いて腹部に皮下投与すること。専用の注入器を使用する場合は使用説明書を確認すること。

14.1.2 投与前にバイアル内を目視検査すること。溶液は、無色～微黄色の澄明～わずかに乳白色を呈する液で、半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがあるが、溶液の濁り、変色又は上記以外の粒子や異物が認められた場合は使用しないこと。

14.1.3 未開封のバイアルは、室温（30°C以下）で 24 時間まで保管することができる。

14.1.4 使用の 20 分前に本剤を冷蔵庫から取り出し、室温に戻しておくこと。加熱したり、振盪したりしないこと。

14.1.5 使用前は光から保護するため、バイアルを箱に入れて保管すること。バイアル開封後は投与時間を含め、常温（15～25°C）及び自然光下で 4 時間以内に使用すること。

14.1.6 針の詰まりを防ぐため、注射の直前に皮下投与セットをシリンジに取り付けること。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤を手動投与する場合は約 6 分かけて腹部皮下に投与すること。他の部位への投与はデータが得られていない。

14.2.2 同一部位への反復注射は行わないこと。

14.2.3 本剤を注射した部位に他の薬剤を注射しないこと。

14.2.4 皮膚に異常のある部位（発赤、挫傷、圧痛、硬結等）には注射しないこと。

14.2.5 本剤は 1 回使い切りである。本剤の未使用残液は適切に廃棄すること。

（解説）

本剤の調整時及び投与時に必要な注意について、CCDSに基づき設定した。

14.1 本剤は、専用の注入器又は市販のシリンジ及び輸液セットを使用して手動により皮下投与す

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

る。また、製剤中に半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがあることから、手動投与時にはフィルターニードルを使用することとした。

なお、両投与方法における適合性試験（フィルター付き）を以下のように実施した。

### 専用の注入器との適合性：

開始時における適合性評価では、薬液充填後に専用の注入器をトランスファーベースから取り外し、直ちに投与ボタンを押して薬液放出を開始した。専用の注入器から放出される薬液をポリプロピレン製の 50mL チューブに回収し、分析試料とした。

安定性評価では、専用の注入器に充填してから室温で 4 時間後（薬液が装置の薬液流路に 4 時間接触させた後）に薬液放出を開始し、開始時と同じ条件で薬液を回収した。

開始時と専用の注入器内に室温で 4 時間保管後（充填から投与開始まで）の結果は同様であり、以下の項目の判定基準に適合した。

[溶液の外観・色調・pH・タンパク質濃度・SE-HPLC による純度（高分子量体）・icIEF による電荷不均一性・CDC バイオアッセイ・不溶性微粒子]

### 手動投与用シリンジ及び輸液セットの適合性

次の 2 つの組み合わせについて検討した。

- ・ 組み合わせ 1：ポリプロピレン製ルアーロックシリンジ（シリコーン油使用）、ポリエチレン製輸液セット、24G×9 mm 注射針（12 インチチューブ）
- ・ 組み合わせ 2：ポリプロピレン製ルアーロックシリンジとポリエチレン製プランジャー（シリコーン油不使用）、フタル酸ジエチルヘキシル不使用ポリ塩化ビニル製輸液セット、23G×3/4 インチ注射針（12 インチチューブ）

安定性評価では、開始時と室温で 4 時間保管した後（シリンジへの充填から投与開始まで）の結果は同様であり、以下の項目の判定基準に適合した。

[溶液の外観・色調・pH・タンパク質濃度・SE-HPLC による純度（高分子量体）・icIEF による電荷不均一性・CDC バイオアッセイ・不溶性微粒子]

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について記載した。

## 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 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第 3 相試験 (EFC15951)、国際共同第 2 相試験 (ACT17453) 及び国際共同第 1b 相試験 (TCD15484) でイサツキシマブ 1400mg が投与された患者において、17/359 例 (4.7%) に抗イサツキシマブ抗体が認められ、2/359 例 (0.6%) に抗イサツキシマブ中和抗体が認められた。

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 抗薬物抗体が認められる可能性があることの注意喚起として、CCDS に基づき設定した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

15.1.2 二次性悪性腫瘍が発現する可能性があることの注意喚起として、CCDS に基づき設定した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅷ. 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

＜参考、サークリサ点滴静注データ＞

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<sup>44)</sup>。

#### (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<sup>45)</sup>

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<sup>+</sup>T 細胞の 22~40%、CD19<sup>+</sup>B 細胞の 24~67%、NK 細胞の 37~65%、CD14<sup>+</sup>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樣に結合した。リツキシマブは CD19<sup>+</sup>B 細胞のみに結合し、TGN1412 は主に CD3<sup>+</sup>T 細胞に結合した。また、イサツキシマブは CD3<sup>+</sup>T 細胞及び CD14<sup>+</sup>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<sup>46)</sup>

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<sup>47,48)</sup>

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

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

て、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<sup>49)</sup>

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

<参考、サークリサ点滴静注データ><sup>50)</sup>

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

<参考、サークリサ点滴静注データ><sup>44)</sup>

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

### (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

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

ミニブタにおける局所刺激性<sup>51)</sup>

雌の Göttingen ミニブタ (各群5匹) に、1匹当たり1800 mg のイサツキシマブ (20 mg/mL) を 3 mL/min の投与速度で単回 IV 注射したとき、及び1匹当たり1806 mg のイサツキシマブ (140 mg/mL) を0.5、1、又は2 mL/min の投与速度で単回 SC 注射したときの忍容性は、いずれも臨床的及び病理組織学的に良好であった。

(7) その他の特殊毒性

<参考、サークリサ点滴静注データ>

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*)<sup>52)</sup>

ヒトの血漿及び全血を用い、1、2 又は 5 mg/mL のイサツキシマブによる *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：サークリサ皮下注 1400 mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

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 で保存

（「X. 4. 取扱い上の注意」の項参照）

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 凍らせたり、振盪したりしないこと。

20.2 遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

### 5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり

患者向医薬品ガイド：あり

その他の患者向け資材：

サークリサ<sup>®</sup>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 キャンパス：<https://pro.campus.sanofi/jp> 参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：サークリサ点滴静注 100 mg・500 mg

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）

ボルテゾミブ（多発性骨髄腫）

レナリドミド水和物（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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
サークリサ皮下注1400mg	2026年6月19日	30800AMX00149000	薬価基準未収載	—

### 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

該当しない

### 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

### 11. 再審査期間

6年：2026年6月19日～2032年6月18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	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
サークリサ皮下注 1400 mg	—	—	—	—

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- [資料請求番号]
- 1) 社内資料：国際共同第 I b 相試験 (TCD15484) (2026 年 6 月 19 日承認、サークリサ皮下注 CTD2.7.6.2) [ISA-60]
  - 2) Quach H. et al. : Haematologica. 2024 ;109(12):4078-4082. (PMID: 39157871) [ISA0034]
  - 3) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (EFC15951) (2026 年 6 月 19 日承認、サークリサ皮下注 CTD2.7.6.2) [ISA-61]
  - 4) Ailawadhi S. et al. : J Clin Oncol. 2025;43(22):2527-2537. (PMID: 40459178) [ISA0035]
  - 5) 社内資料：国際共同第 II 相試験 (ACT17453) (2026 年 6 月 19 日承認、サークリサ皮下注 CTD2.7.6.2) [ISA-62]
  - 6) Parmar G. et al. : Blood Cancer J. 2025 Dec 27;16(1):16. (PMID: 41455697) [ISA0036]
  - 7) 社内資料：海外第 III 相試験 (IIT17041) (2026 年 6 月 19 日承認、サークリサ皮下注 CTD2.7.6.2) [ISA-63]
  - 8) 社内資料：海外第 III 相試験 (IIT17756) (2026 年 6 月 19 日承認、サークリサ皮下注 CTD2.7.6.2) [ISA-64]
  - 9) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (EFC14335) (2020 年 6 月 29 日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.7.6.2) [ISA-08]
  - 10) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (EFC15246) (2021 年 11 月 25 日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.7.6.2) [ISA-53]
  - 11) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (EFC12522) (2025 年 2 月 20 日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.7.6.2) [ISA-57]
  - 12) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 (2020 年 6 月 29 日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2) [ISA-09]
  - 13) Deckert J. et al.: Clin Cancer Res., 2014; 20: 4574-83. (PMID: 24987056) [ISA0004]
  - 14) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 (IMV23-012) (2020 年 6 月 29 日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2) [ISA-11]
  - 15) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 (ONVT0124) (2020 年 6 月 29 日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2) [ISA-21]
  - 16) 社内資料：非臨床薬理試験 (IMV23-011) (2020 年 6 月 29 日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2) [ISA-47]
  - 17) 社内資料：非臨床薬理試験 (IMV23-014) (2020 年 6 月 29 日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2) [ISA-48]
  - 18) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 (ONVT0117) (2020 年 6 月 29 日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2) [ISA-10]
  - 19) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 (ONVT0152) (2020 年 6 月 29 日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2) [ISA-16]
  - 20) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 (ONVT0150) (2020 年 6 月 29 日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2) [ISA-18]
  - 21) Feng X. et al.: Clin Cancer Res., 2017; 23: 4290-4300. (PMID: 28249894) [ISA0005]

## XI. 文献

---

- 22) Sek K. et al. : Int J Mol Sci. 2018; 19 (12) : 3837-3859. (PMID: 30513816) [ISA0010]
- 23) 社内資料 : 非臨床薬効薬理試験 (ONVT0125) (2020年6月29日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2) [ISA-24]
- 24) 社内資料 : 非臨床薬理試験 (IMV23-009) (2020年6月29日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2) [ISA-49]
- 25) 社内資料 : 非臨床薬効薬理試験 (IVT0058) (2020年6月29日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2) [ISA-12]
- 26) 社内資料 : 非臨床薬効薬理試験 (2020年6月29日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2) [ISA-59]
- 27) 社内資料 : 非臨床薬効薬理試験 (IMP23-018) (2020年6月29日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2) [ISA-14]
- 28) 社内資料 : 非臨床薬効薬理試験 (ONVV0145) (2020年6月29日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2) [ISA-15]
- 29) 社内資料 : 非臨床薬効薬理試験 (ONVT0154) (2020年6月29日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2) [ISA-17]
- 30) 社内資料 : 非臨床薬効薬理試験 (ONVT0122) (2020年6月29日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2) [ISA-19]
- 31) 社内資料 : 非臨床薬効薬理試験 (ONVT0121) (2020年6月29日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2) [ISA-20]
- 32) 社内資料 : 非臨床薬効薬理試験 (ONVT0128) (2020年6月29日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2) [ISA-22]
- 33) 社内資料 : 非臨床薬効薬理試験 (ONVT0147) (2020年6月29日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2) [ISA-23]
- 34) 社内資料 : 国際共同第I b 相試験 (TCD15484) (2026年6月19日承認、サークリサ皮下注 CTD2.7.2.2、2.7.2.3) [ISA-65]
- 35) 社内資料 : 国際共同第III相試験 (EFC15951) (2026年6月19日承認、サークリサ皮下注 CTD2.7.2.2) [ISA-66]
- 36) 社内資料 : 母集団薬物動態解析 (POH1117) (2026年6月19日承認、サークリサ皮下注 CTD2.7.2.2) [ISA-67]
- 37) 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、サークリサ点滴静注 CTD2.7.2) [ISA-30]
- 38) 社内資料 : 排泄及び消失 (2026年6月19日承認、サークリサ皮下注 CTD2.7.2.3) [ISA-68]
- 39) 社内資料 : 腎機能障害患者 (2026年6月19日承認、サークリサ皮下注 CTD2.7.2.3) [ISA-69]
- 40) 社内資料 : 肝機能障害患者 (2026年6月19日承認、サークリサ皮下注 CTD2.7.2.3) [ISA-70]
- 41) 社内資料 : 薬物動態/薬力学の関係 (2026年6月19日承認、サークリサ皮下注 CTD2.7.2.3) [ISA-71]
- 42) Cockayne D A. et al. : Blood. 1998; 92(4):1324-1333 (PMID: 9694721) [ISA0008]
- 43) Sun L. et al. : FASEB J. 2003; 17(3):369-375 (PMID: 12631576) [ISA0009]

## XI. 文献

---

- 44) 社内資料：毒性試験 反復投与毒性試験（2020年6月29日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.6） [ISA-44]
- 45) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（IMV23-006）（2020年6月29日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2） [ISA-38]
- 46) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（IMV23-003）（2020年6月29日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2） [ISA-39]
- 47) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（IMV23-004）（2020年6月29日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2） [ISA-40]
- 48) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（GVT0107）（2020年6月29日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2） [ISA-41]
- 49) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（IMV23-001）（2020年6月29日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.2） [ISA-42]
- 50) 社内資料：毒性試験 単回投与毒性試験（2020年6月29日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.6） [ISA-43]
- 51) 社内資料：ミニブタにおける局所刺激性（2026年6月19日承認、サークリサ皮下注 CTD2.6.6.7） [ISA-72]
- 52) 社内資料：毒性試験 その他の毒性試験（2020年6月29日承認、サークリサ点滴静注 CTD2.6.6） [ISA-46]

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

皮下注射製剤としては、米国及び欧州において 5 試験（EFC15951 試験、ACT17453 試験、TCD15484 試験、IIT17041 試験、IIT17756 試験）の成績に基づき、点滴静注用製剤と同様の適応症で承認申請を行い、2026 年 6 月現在、欧州において承認を取得し、英国で承認され、米国においては審査中である。

<参考>

イサツキシマブ（遺伝子組換え）は、2026 年 4 月 1 日現在、点滴静注用製剤として多発性骨髄腫に対する適応にて、米国及び欧州を含む 56 の国・地域で承認されている。

### 2. 海外における臨床支援情報

## 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 キャンパス：<https://pro.campus.sanofi/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。



