

IsaVRdが標準療法の1つである理由

～基礎と臨床から導く新たな治療選択肢～

参加者

座長



三原 圭一郎 先生

藤田医科大学 国際再生医療センター
先進がん免疫療法学 教授



鈴木 一史 先生

東京慈恵会医科大学附属病院
腫瘍・血液内科 准教授



佐藤 淑 先生

湘南鎌倉総合病院
血液内科 部長



坂本 朋之 先生

埼玉医科大学病院
血液内科 助教



入田 博史 先生

東邦大学医療センター大森病院
血液・腫瘍科 院内助教

ディスカッサント

IsaVRd療法を骨髄腫瘍微小環境から考察する ～CAR-T細胞療法、二重特異性抗体療法への影響～

藤田医科大学 国際再生医療センター
先進がん免疫療法学 教授

三原 圭一朗 先生

IsaVRd療法はTMEにも効果的に作用

MM治療では、これまで移植適応例に対してVRd療法が主流でしたが、最近では4剤レジメンのIsaVRd療法なども選択肢となっています。IsaとDaraはCD38の結合部位が異なり¹⁾、同時にCD38に結合することも可能と考えられ、IsaにはDaraとは異なる効果があると想像されます。Dara投与後はNK細胞が減少すると知られていますが²⁾、Isa投与後はほとんど減少しないと考えられており³⁾、抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性が高い可能性があります。

初回治療で4剤併用療法が使用可能となると、2nd lineや3rd lineから二重特異性抗体(BsAb)やCAR-Tが使用可能となります。BsAbに対する抵抗メカニズムの1つにM2マクロファージの存在が知られており、腫瘍微小環境(TME)が極めて重要と考えられています。免疫抑制的なM2マクロファージを抗腫瘍的なM1マクロファージに転換できる薬剤のスクリーニングにより、カルフィルゾミブ(CFZ)やBORが特定されています⁴⁾。したがって1st lineからプロテアソーム阻害剤(PI)を使用することは、腫瘍微小環境の改善において理にかなっています。

長期奏効の鍵はTreg細胞の抑制

近年ではT cell exhaustionやT cell fitnessという概念が注目されており、Treg細胞がCD8+T細胞を制御していることが明らかになってきました⁵⁾。さらに、抗TIGIT抗体を投与するとsurvival benefitが得られることや、再発を防ぐためにはTreg細胞を減らす必要があることも示されています⁶⁾。維持療法的にレナリドミド(LEN)単独治療を行う場合、CD8+T細胞の疲弊化が進行するため、BsAbの前にはできるだけ避けたほうが良いと考えています。また、Non-sustained MRD negative症例ではTreg細胞が増えてくるため(図1)、再発させないためにはTreg細胞を減らす必要があります⁷⁾。

Keyword

T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains(TIGIT)

Treg細胞や活性化CD4+/CD8+T細胞、NK細胞に発現する受容体。抗TIGIT抗体によりTIGIT経路を阻害することで、抗腫瘍免疫が増強される可能性があり、がん免疫療法の有望な治療標的として注目されている。

CD38の発現は単なる活性化マーカーではなく、疲弊化マーカーでもあるとされており、T細胞を長期間良好な状態に保つためには、抗CD38抗体薬が有用と考えられています⁸⁾。IsaはCD38がもつNADase活性を用量依存的に抑制できるため⁹⁾、T細胞の疲弊を抑えてメモリーT細胞の形成を促進し、免疫機能を高めることが期待されます¹⁰⁾。

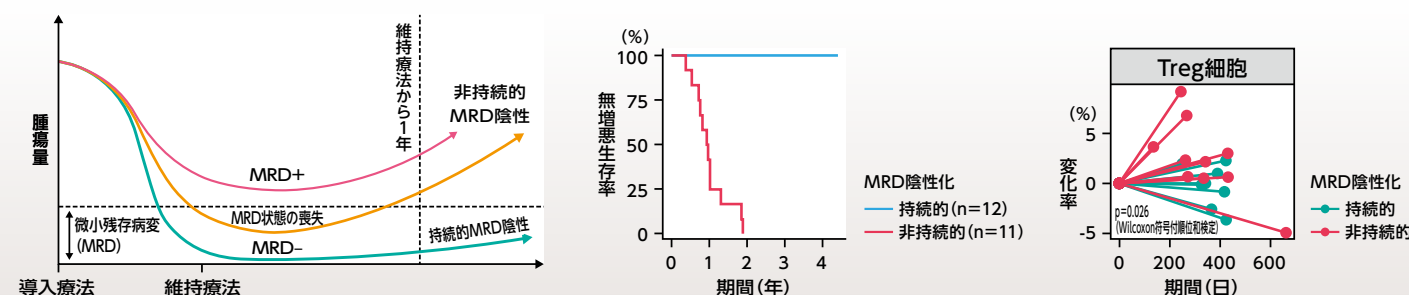
BCMAを標的とするCAR-T細胞に関する報告では、長期奏効例^{*}ではCAR-T細胞が90日以上残存するのにに対し、短期奏効例では早期に消失することが示されています¹¹⁾。また、短期奏効例ではCD4+やCD8+のCAR-Tにおける疲弊マーカーの発現が強いことが確認されました¹¹⁾。M2マクロファージはTGF- β を分泌しますが、短期奏効例のCAR-T細胞ではTGF- β に対するレセプターが強発現していることが示されています¹¹⁾。体内にCAR-T細胞が長く残存するためには、疲弊型ではなくメモリー型のT細胞が極めて重要と考えられます。

※6カ月時点でPR以上を維持し、軽鎖の上昇がなく、かつMRD陽性への転化を認めない患者

抗CD38抗体はpDCの抑制も期待される

BCMAを標的とするCAR-T療法後のシングルセル解析では、plasmacytoid dendritic cell(pDC)が多いと予後が極めて不良であることが示されています¹²⁾。pDCはCD38を強く発現しているため、抗CD38抗体は、pDCを抑制する副次的効果も期待されます¹³⁾。

図1 MM患者における持続的MRD陰性とTreg細胞⁷⁾



7) Coffey DG, et al. Nat Commun. 2023; 14(1): 5335. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Keyword

plasmacytoid dendritic cell(pDC)

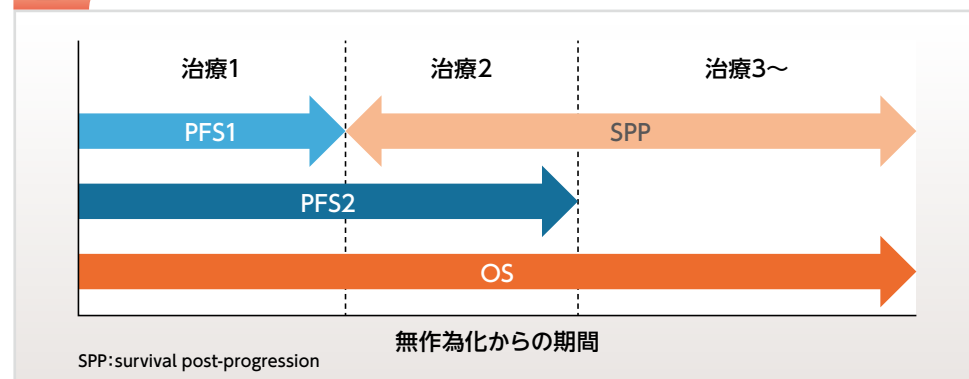
ウイルス感染時にI型IFNを大量に産生し、NK細胞やT細胞の活性化を担う「免疫の司令塔」となる自然免疫細胞で、CD38とBCMAを発現する^{12,13)}。一方で、腫瘍微小環境においては多くの癌種で腫瘍浸潤pDCは機能不全を示し、免疫抑制的な表現型を呈する¹⁴⁾。

IsaVRd療法を骨髄腫瘍微小環境から考察する ～CAR-T細胞療法、二重特異性抗体療法への影響～

PFS2とOSの関連性

無作為化から次治療における進行または死亡までの期間をPFS2と呼び(図2)^{15,16)}、PFS2はOSと極めて強く相関することが示されています¹⁷⁾。PFS2は腫瘍微小環境を反映した指標と考えられ、PFS2が長い症例では免疫環境が良好であると考えられます。IMROZ試験では、PFS1だけではなくPFS2においてもIsaVRd群とVRd群の差が認められました¹⁸⁾。そのため、4剤レジメンは3剤レジメンと比べてTMEを大きく改善し、PFS2の延長に寄与して、予後にポジティブに働くと考えられます^{15,16)}。

図2 臨床エンドポイントの概要^{15,16)}



15) Broglio KR & Berry DA. J Natl Cancer Inst. 2009; 101(23): 1642-1649.
16) Matulonis UA, et al. Cancer. 2015; 121(11): 1737-1746.

鈴木 CAR-Tが2nd lineで使われる時代が来た場合、LENをCAR-T療法の直前まで使うことがアフェレーシスで得られるT細胞の質に悪影響を及ぼすのではないのでしょうか？

三原 IMiDsを短期間で使用すればTreg細胞が増えることはなく、問題にならないと考えています。しかし、長期間の使用であればTreg細胞が増えて免疫抑制が強まるため、CAR-T療法に悪影響を及ぼすと思います。

鈴木 TAMや免疫原性細胞死(ICD)との関連から、PIを使うと免疫的にプラスに働く可能性があります。寛解導入期間のIsaVRdから継続投与期間のIsaRdへと切り替えた場合、LENの投与を続けることはどのように考えるべきでしょうか。

Keyword

腫瘍関連マクロファージ(TAM)

TMEの中で大部分を占める骨髄系の免疫細胞。骨髄腫細胞はマクロファージをTAMに変換することで、自身の増殖と生存をサポートさせる。TAMの多くは免疫抑制的なM2型である。

三原 LEN追加でCD38発現とTreg細胞が増え、Isaがそれらを除去するため相性が良いと考えています。

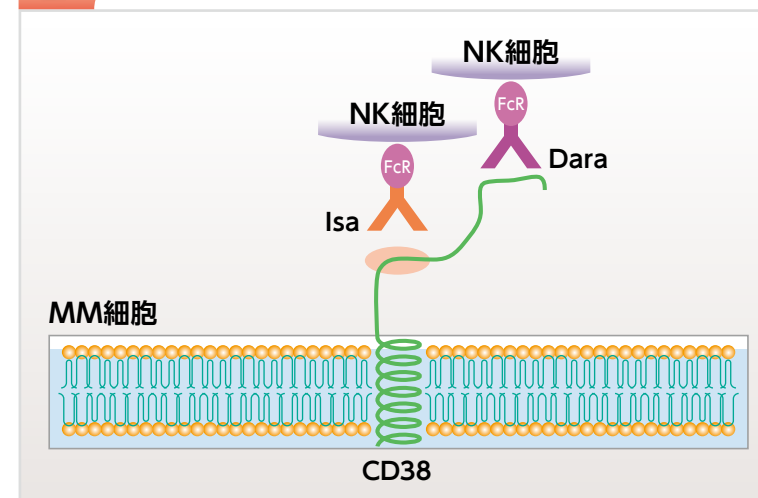
鈴木 IMiDsを含まないIsaKd療法などが、次治療につながりやすい可能性があるのではないのでしょうか。

三原 M2型のマクロファージをM1に変換する点において、PIを使うのは非常に意味があると考えています。

鈴木 BsAbでは腫瘍細胞と免疫細胞の距離の近さが効果に影響するという知見が注目されており、IsaはCD38の細胞膜に近い部位を認識するためADCC活性が高い可能性、があります。

三原 細胞膜に近いエピトープを標的とするCAR-T細胞では、B細胞悪性腫瘍への殺傷が強く、T細胞疲弊も軽減され制御性が向上することが示されています。一方、細胞膜から離れたエピトープを標的とするCAR-T細胞では、トロゴサイトーシスにより腫瘍細胞から抗原を奪ってしまう傾向があります¹⁹⁾。CAR-T細胞で報告されているこのような現象が、IsaとDaraにも起こる可能性があります(図3)^{20,21)}。

図3 CD38に対するIsaとDaraの認識部位の違い^{20,21)}



20) de Weers M, et al. J Immunol. 2011; 186(3): 1840-1848.
21) Deckert J, et al. Clin Cancer Res. 2014; 20(17): 4574-4583.

Keyword

トロゴサイトーシス

ある細胞が標的細胞の一部をかじり取る現象。CAR-T細胞が腫瘍細胞の腫瘍抗原を奪うことで腫瘍細胞表面の抗原が減少し、免疫逃避が生じる。

IsaVRd療法を基礎から考える

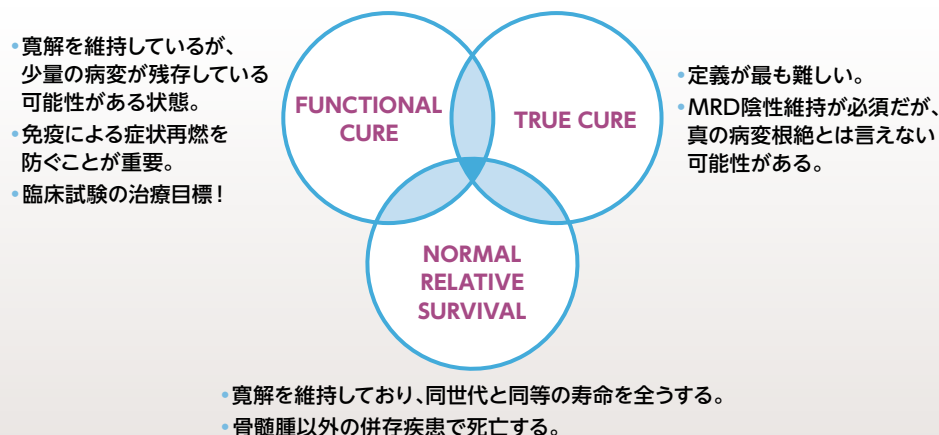
東京慈恵会医科大学附属病院
腫瘍・血液内科 准教授

鈴木 一史 先生

Functional Cureを目指して

4剤併用療法の登場によりMM治療が大きく変化した点は、Functional Cureを目指すようになったことだと考えています。Functional Cureとは、少量の病変が残存する可能性があっても寛解を維持し、免疫活性を高めて再発を防ぐという概念です(図4)²²⁾。MM治療ではMRD陰性でもMM細胞が完全消滅したとは限らないため、免疫環境の維持や向上が重要となります。免疫環境は、骨髄腫の進行とともに悪化するため、初発の段階で免疫関連の薬剤をしっかり使っていくことがFunctional Cure達成の鍵となります。

図4 “Functional Cure”はMMにおける治療目標²²⁾



22) Engelhardt M, et al. Haematologica. 2024; 109(8): 2420-2435.

抗CD38抗体は持続的なTreg細胞抑制に貢献

10年以上生存している長期生存者では、Treg細胞が少ないことやCD19陽性リンパ球の増加、十分なNK細胞の存在など、良好な免疫環境が共通して認められています²³⁾。CD38陽性のTreg細胞は免疫抑制能が強力であり²⁴⁾、早い段階でこれらの細胞を抑えることは治療戦略上重要となります。IsaはTreg細胞にアポトーシスを誘導できるため²⁵⁾、Treg細胞の減少に貢献できると考えています。

Isaの抗腫瘍効果は「ROS産生を介した直接効果」

IsaとDaraの違いは、Isaが直接的な腫瘍細胞死を誘導する点にあり、CD38の過剰発現は、ミトコンドリアを活性化することでROS産生を強化することが知られています²⁶⁾。また、骨髄腫治療においては骨環境も極めて重要で、溶骨による酸性環境では標準的経路

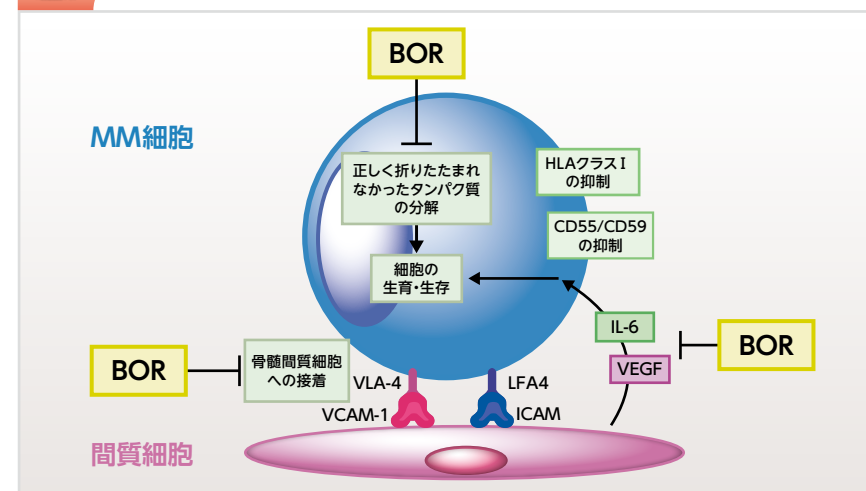
に加えてNAD依存性の免疫経路が関与しやすく²⁷⁾、NADに関連する免疫活性についてはIsaが期待されると考えられています。そのため、骨病変を有する患者においてもIsaが免疫環境を改善する可能性が示唆されます。さらに、抗CD38抗体は破骨細胞を減少させ、免疫環境や骨の改善に寄与することも報告されています。

4剤併用療法におけるBORの役割

4剤併用療法において重要な役割を果たす薬剤はBORと考えられます。BORはプロテアソームを阻害したり、間質細胞との接着に必要なVLA-4やVCAM-1の発現を抑えることで、腫瘍細胞に細胞死を誘導します(図5)²⁸⁾。

BORにはM2マクロファージからM1マクロファージへの転換作用もあり、免疫細胞の抗腫瘍活性が高まることが重要と考えられます²⁹⁾。MM細胞に対しては、HLAクラスIを抑えることで、NK細胞による攻撃を促進します^{30,31)}。また、MM細胞の補体制御因子CD55/CD59を抑えることで、CDC活性を高めるため、抗体薬との併用は有望な戦略と考えられます³²⁾。

図5 BORがMM細胞の生存・増殖を阻害するメカニズム^{28,30-32)}



28) Huang FI, et al. Front Oncol. 2019; 9: 249. 30) Shi J, et al. Blood. 2008; 111(3): 1309-1317.

31) Thangaraj JL, et al. Cell Mol Immunol. 2021; 18(7): 1652-1661. 32) Bil J, et al. Blood. 2010; 115(18): 3745-3755.

移植適応例におけるIsaVRd療法

自家移植前の免疫環境が良い症例は予後良好であることが示されており、そのために移植前の段階で良好な免疫環境を整えること、すなわち4剤併用療法を行うことが重要で、免疫環境とMRDの関係についてはどちらが先かは明確ではありませんが、自家移植後

IsaVRd療法を基礎から考える

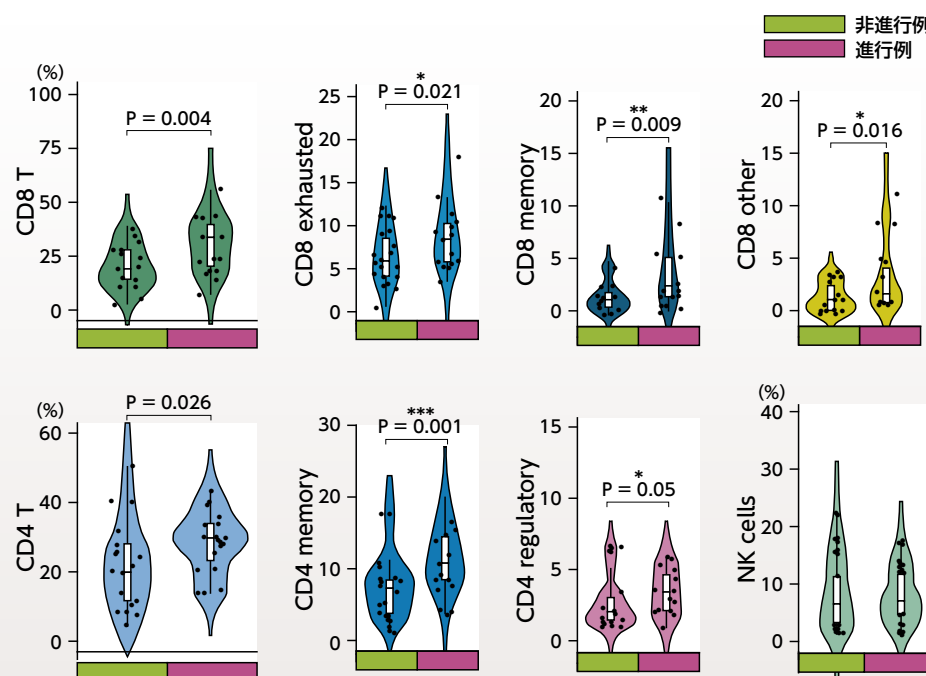
東京慈恵会医科大学附属病院
腫瘍・血液内科 准教授

鈴木 一史 先生

のLEN維持療法においてMRD陰性を維持できる症例では、Treg細胞やCD4+T細胞の増加が認められ(図6)³³⁾、Sustained MRD negativityの条件とされています(図1)⁷⁾。したがって、免疫環境を継続的に良好に保つことは極めて重要です。

PIは4剤併用療法における中心的役割を果たしており、それを示すのがBENEFIT試験です³⁴⁾。この薬剤群はNK細胞の活性化、骨環境の改善、ICDの誘導を通して免疫環境を強化し、以後の治療成績にも影響します。IsaVRd療法は免疫環境を改善し、それが移植適応・非適応にかかわらずFunctional Cureを目指す上で有用であり、未治療骨髄腫に適した治療法と考えられています。

図6 進行例と非進行例における細胞型の平均割合 (文献33より作成)



IMWG基準に従い、MM患者を進行例(19例)と非進行例(21例)に分け、トランスクリプトームプロファイルに基づき、自家移植前の骨髄におけるB細胞/T細胞の集団を特定した。サンプルあたりの平均細胞割合をバイオリンプロットにより示した。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (対応のないt検定)

佐藤 BENEFIT型レジメンのようにBORを長く使うレジメンは効果が持続しやすいのではないのでしょうか？ IMROZ型レジメンで効果が不十分な場合、BORを延長すべきなのか、それとも5コース程度で中止しますか？

鈴木 長く使えば使うほど奏効が深くなるというデータはなく、むしろ末梢神経障害(PN)が問題となります。IMROZ型レジメンで半年使って効果が不十分な場合はIsaRd療法、IsaVRd療法を継続し、免疫環境の改善による効果の深まりを期待した方が良いと考えます。

入田 PS不良・心機能不良でもBORを減量して4剤併用療法を続行すべきでしょうか。あるいは避けるべきでしょうか？

鈴木 基本はバランスを見て判断します。特に心アミロイドーシスが疑われる場合は、BORを避けます。突然死リスクを避けることが最重要、それ以外の症例ではまず3剤で始めて、改善すれば薬を追加するアプローチが良いと思います。

入田 初診時は早期治療が必要で、FISHの結果が遅れることが多いですが、1q異常などを見てから治療を選択した方が良いのでしょうか？

鈴木 1qの状態を見て治療を変えることは基本的にしておらず、染色体異常に関係なく、“全部カバーできる治療”を最初から行う方針です。

高リスク症例に対する放射線治療(RT)とIsaVRd療法について

佐藤 当院でIsaVRd療法を実施した症例は、80代でBENEFIT型の治療を行っている患者さんから、移植適応例、さらにはDRd療法でSDに留まりIsaVRd療法へ切り替えた症例まで幅広く含まれています。1q増幅やISSⅢ期といった高リスク症例でもIsaVRd療法を実施しています。疼痛のある患者さんにはRTを行い、その後IsaVRd療法を開始します。

鈴木 私もRTと4剤の同時併用は実施しています。腫瘍が大きくなれば血球減少の問題は少ないですが、仙骨レベルの巨大病変は注意が必要です。

三原 RTの併用に抵抗はありませんが、若い患者さんには造血が残っている場合があり、RTによる骨髄抑制には注意すべきと思います。高齢者は腫瘍細胞により造血が置き換わっているため、影響は相対的に小さいと考えられます。

入田 痛みが軽度なら短期間の放射線治療を行い、数日後にIsaVRd療法といった調整を行っています。

坂本 胸部照射は避け、それ以外は急ぐ症例なら併用することもあります。RT同時併用は医師によって判断がわかれますが、腫瘍の部位・造血残存量・症状の強さが重要な判断軸となります。

IsaVRdの対象患者像

■ 深い奏効を意識した治療選択

入田 博史 先生

当院でのIsaVRd療法の実施例は半数近くが1q+症例であり、移植適応の患者さんが多い傾向にあります。80代・70代の高齢者にも実施例があります。移植適応であれば深い奏効を期待し、4剤併用のIsaVRd療法などを検討します。また、移植後に再発した場合の2nd Lineでも、抗CD38抗体を含むレジメンを選択します。4剤併用療法で再発した症例には早期にCAR-Tを考慮するため、BCMAを標的とするBsAbは避ける傾向にあります。3rd Line以降は未使用薬剤の活用やCAR-T、BsAbなどを選択し、可能であればMRD陰性を目指しています。

移植非適応ではFit・Unfit症例に対してはIsaVRd療法またはDaraVRd療法を基本とし、疾患を原因としたFrail症例で治療介入による改善が見込める場合は、減量した4剤併用療法を検討します。一方で認知症や高度臓器障害などで4剤併用療法が難しい場合は、DRd療法などを選択します。全体として、各治療lineでの選択肢を個別に判断しつつ、最適なタイミングでCAR-T療法などに進めることを重視しています。

■ 適切なリスク評価で高齢者にもIsaVRd療法を

坂本 朋之 先生

当院は地域性から移植非適応の患者さんが多く、これまで17例にIsaVRd療法を実施してきました。実施例には80代の方も含まれ、1q異常の有無にかかわらずIsaVRd療法を実施しています。合併症が最大の課題で、薬剤の減量や投与間隔の調整が頻回に必要でした。熱中症によるPS低下で治療継続が困難となった方や、コンプライアンス不良で通院を自己中断され心不全で亡くなられた方がいらっしゃいますが、多くの方は外来で治療を継続できています。4剤併用療法の適応は年齢だけで制限せず、血液検査・画像検査に加え、医療面接で総合的に判断しています。BORが使用しにくい併存疾患（間質性肺炎・心筋疾患・神経障害）ではLEN中心とし、重度の腎機能障害や認知症例では来院時に完結できるBOR主体の治療を選択します。

呼吸器疾患で抗CD38抗体の使用が難しい場合は、VRd療法で十分にコントロールした後にIsaVRd療法を検討します。PS不良例でも骨髄腫が原因であれば強度のある治療で早期改善を図り、高齢者では長期臥床による身体機能の低下を避けるため、短期間での奏効達成を目指しています。これらの経験から、適切にリスク評価を行えば、高齢者やPS不良の患者さんでも4剤併用療法は十分に選択可能と考えています。

■ 移植適応・非適応を問わず、可能な方には原則4剤併用療法で治療を開始

佐藤 淑 先生

当院では、移植適応・非適応を問わず、可能な方には原則4剤併用療法で治療を開始しています。DaraVRd療法を用いることもありますが、当院ではIsaVRd療法を選択することが多い状況です。Frailで80歳以上の患者さんにはDRd療法で導入することが多く、腎機能が高度に低下している場合はVdで開始します。DRd療法で良好に奏効すれば継続し、SD～PRに留まる場合はPSや腎機能の改善を確認したうえでIsaVRd療法への切り替えを検討します。4剤で導入した症例のうち、高リスク例は自家移植を行い、標準リスクや65歳以上で移植希望のない場合はそのまま治療を継続します。また、移植は行わず幹細胞のみ採取し、IsaVRdで長期治療を続けている症例もあります。

移植非適応例では、IMROZ型やBENEFIT型のように通院頻度や末梢神経障害（PN）を考慮して減量する場合もありますが、可能な限りBORは維持する方針です。治療抵抗性となった際にはBsAbやCAR-Tを検討し、必要に応じてCFZやPOMでブリッジ治療を行います。将来的にはIsa単剤での継続や無治療期間も視野に入れています。

三原 併用薬の減量により、IsaVRd療法は「ほぼ全例に使用可能」と考えています。自家移植は基本的に70歳未満が対象ですが、MRD陰性が明確な場合は省略することもあります。移植の絶対性は弱まり、症例に応じて判断しています。

鈴木 末梢神経障害リスクの高い患者さんにはBOR使用に注意が必要です。DEXは減量し、BORとLENは個々に調整しています。自家移植は70歳まで施行し、MRD陰性例はタンドム移植を省略することもあります。移植を遅らせたり回避したりできる症例が増えてきたと感じます。

入田 65～70歳の患者さんには幹細胞採取のみ行う方針に変更しました。採取はIMROZ試験の条件で25mg/日が問題なければ2サイクルで行い、LEN累積量が増えそうな場合は前倒しします。治療中断を避けるため、3サイクル目のみLENを抜くケースもあります。

坂本 65歳以上の自家移植は症例を見て判断し、必ずしも移植にこだわっていません。IMROZ試験に基づき、IsaVRd療法では2サイクル後に幹細胞を採取し、その後1サイクル後に移植する運用を行っています。

佐藤 幹細胞採取が困難だった症例を経験しており、早めの2サイクル時点での採取を基本としています。

IsaVRdのAEマネジメント

■ ご家族の協力を得ながら管理

入田 博史 先生

IsaVRd療法で特に重要な有害事象は、感染症、骨髄抑制、PNであり、初期にはインフュージョンリアクションやLENによる皮疹、腫瘍崩壊症候群(TLS)なども注意が必要です。当院では以前から、LEN開始後12サイクルまでは細菌感染予防目的で全例にキノロン系抗菌薬を予防内服しています。また、IgGが低い症例には早期から免疫グロブリン補充を行い、アシクロビル予防内服やワクチン接種も積極的に実施しています。骨髄抑制に対しては腎機能に応じてLENを減量し、必要に応じて少量からの漸増も検討しています。

PNについては医療面接での聞き取りが重要で、患者さんが訴えないことも多いため日々の診察で確認します。通院負担を考慮し、外来移行後はBORを週1回投与へ減量するケースも多く、早期からの調整が必要です。腫瘍量の多い症例やplasma cell leukemiaに近い症例では、高用量DEXによる腫瘍量の減量を検討します。また、アドヒアランス不良も存在するため、LEN内服の有無や骨病変対策を含め、ご家族の協力を得ながら管理することがAEマネジメントの要と考えています。

■ LENとBORを調整しながら治療継続

坂本 朋之 先生

AEマネジメントでは、まず薬剤投与量の調整が重要です。基礎疾患のない患者さんは規定量で開始し、血球減少やPNに応じて調整します。一方、高齢者や基礎疾患のある患者さんではPNや耐糖能異常に注意が必要です。4剤併用では血球減少や感染症、PNに留意します。

BORの使用時は、手足の痺れ・痛みといった感覚・運動神経障害だけでなく、血圧の変動、便秘・下痢などの消化管症状といった自律神経障害による症状を問診で聞き取り、早めに減量しています。糖尿病の患者さんでは神経伝導速度や心拍変動を確認し、血糖・尿糖を定期的に管理します。血球減少時は抗CD38抗体は減量せず、LENとBORを電子化された添付文書に沿って調整し、G-CSFを併用します。感染予防はST合剤と抗ヘルペス薬を基本とし、IgGに応じて免疫グロブリン補充も検討します。IsaVRd療法中の免疫グロブリン補充は、現状すべて院内で実施しています。

基礎疾患・合併症がある患者、PS不良の患者、高齢の患者においてIsaVRdを開始する、あるいは継続するうえで問題となりそうな有害事象として、次のようなものが考えられる。

- ① ボルテゾミブによる末梢神経障害
- ② 高用量のデキサメタゾン(20mg~40mg)を頻回(週1~2回)に投与することによる血糖値の上昇・耐糖能異常・糖尿病
- ③ 治療強度が高まることによる従来の治療よりも高度の血球減少
- ④ 4剤併用療法による感染症

■ 感染症・PN・TLSのリスク管理がポイント

佐藤 淑 先生

当院でも抗菌薬による感染対策を重視しており、Day15まではキノロン系またはセフェム系抗生剤を予防的に使用しています。その後、腎機能の改善に合わせてST合剤やアシクロビルを導入します。免疫グロブリン補充はIgG 500mg/dL未満で検討することもあります。IsaVRd導入例では重症感染による入院が少ないため、現状では積極的には行っていない。

糖尿病の患者さんではPNが悪化しやすく、Grade3へ進行した例もあります。PNが軽度の段階でBORを週1回に減量し、Grade3では中止を検討します。導入初期のDay1~4はPIと抗CD38抗体を併用するため、TLSのリスクが高く注意が必要です。腫瘍量が多い症例ではフェブキソスタットや十分な補液を行い、腎機能不良例や高リスク例では高用量DEXを前処置としてIsaVRd療法を実施しています。

全体として、感染症・PN・TLSを中心にリスク評価を行い、補液や薬剤調整、ご家族の協力を含めた多面的な管理がAEマネジメントのポイントと考えています。

鈴木 腫瘍量が多く、初回サイクル2週目前後の血球減少が最も感染リスクの高い時期になります。初期管理ができれば、COVID-19・インフルエンザを除き、後期の大きな感染はあまり起こらないと考えています。PNは糖尿病患者でリスクが高いため、Grade2まで待たず、軽度のしびれでも早期に減量やスケジュール調整を行います。IgGは蛋白分画から推定し、感染時はIg値に関係なく補充しています。BOR4回目前後に皮疹や血球減少が起こりやすく、その時期までは入院管理を行っています。

三原 骨髄腫患者の8%が診断後2ヵ月以内に死亡し、32%が感染によるものと報告されています³⁵⁾。そのため、初回は必ずキノロンを使用します。また、IgGだけでは評価が難しいため、蛋白分画を用いた推定IgGが妥当と考えています。入院期間はやや長めで、3~4週間をみる人が多いです。

佐藤 初診時は疼痛など症状を伴う例が多く、1ヵ月程度の入院が必要なことが多いです。症状が少ない場合は外来移行も可能ですが、血球減少を確認してから退院するため、最低2週間は入院が必要です。

坂本 全身状態が良好であれば2週間程度で退院し、外来へ移行できる患者さんもいます。重症で入院してくる患者さんは1ヵ月程度の入院となることが多いです。

入田 骨病変が強い例では長期入院になることが多いです。貧血が主体の例では早期退院も可能ですが、LENの皮疹の発現を確認したいので2週間の観察は必須です。過去に早期退院後に重篤な皮疹を経験したことがあり、退院は慎重に判断しています。

IsaVRd導入話法、患者さんコミュニケーション等

丁寧なICが治療の継続につながる

入田 博史 先生

治療を継続していただくためには、まず患者さんとの信頼関係が重要です。高齢の患者さんが多く、その場では理解しても後から忘れてしまうことが多いため、ICはご家族同席で行い、1回での理解にこだわらず、繰り返し説明しています。また、文字だけでは理解が難しいこともあるため、パンフレットやカレンダーを使い、「この日に薬を使います」といった視覚的な工夫も取り入れています。さらに、治療目標を共有するため、免疫グロブリン値やfree light chainの推移を示し、治療の位置づけを説明しています(図7)。

深い寛解例では年1回程度MRD評価を行い、MRD陰性でも治療中止の判断は慎重であり、経時的評価が重要であることを伝えています。加えて、治療フェーズの理解や継続治療の必要性だけでなく、経済面や仕事との両立といった生活背景にも配慮し、治療頻度を週1回や隔週に調整することもあります。初診時に痛みが強い患者さんには鎮痛薬を適切に使用し、苦痛を減らしたうえで丁寧に説明するよう努めています。

治療意欲を維持する支援が重要

坂本 朋之 先生

当院では高齢の患者さんが多く、独居や老々介護により通院サポートが不十分な方も少なくありません。そのため、頻回の通院が大きな負担となる場合には、治療効果を確認しながら週1回投与や2週に1回投与へ変更し、「治療を中断しないこと」を最優先に調整しています。多発性骨髄腫は治療が長期にわたり、他の疾患と比べ治療終了が見えにくいいため、患者さんの治療意欲を維持する支援が重要です。インフォームド・コンセントでは、治療目標や今後の生活を患者さんと共有し、ご家族には必要となるサポートを早期から具体的に説明して、治療と生活の両立に慣れていただけるよう心がけています。また、高齢者では基礎疾患や合併症が多く、有害事象を見逃さないために看護師・薬剤師・栄養士・リハビリ療法士など多職種連携が欠かせません。特に神経障害を示唆する症状が出た場合には早期に対応します。

退院後は使用薬剤の特徴や服薬遵守、発熱時の対応などを患者さんご家族に説明し、飲み忘れ防止のためのダブルチェックや、薬袋への服薬スケジュール明記などの工夫を行っています。さらに、日々の治療への意識づけを大切に、継続治療を支える体制づくりを重視しています。

図7 治療を継続するために～ICの工夫など～

信頼関係の構築

ICに時間をかける、場所の整理、言葉遣い、理解度の確認

疾患・治療の理解

- ・パンフレットや画像付きの説明用文書などを用いて理解を促し、繰り返し説明
- ・スケジュールが複雑なため、パンフレット、カレンダー使用などで投与スケジュールを説明

治療目標の共有

- ・MRD陰性、sustained MRD negativeなど具体的な目標設定
- ・モニタリングのための定期的な免疫グロブリンやFLC、骨髄検査、MRD評価の理解
- ・治療のフェーズの理解：寛解導入、地固め療法、維持療法など

継続治療の必要性

MM治療は継続治療が重要であることを説明

社会状況の確認

経済的状況、通院可能な頻度の確認、仕事との調整、家族の送迎などの把握

緩和ケア

診断時は骨痛など骨髄腫による症状が強い状態があるため、鎮痛薬の調整が必要

演者作成

IsaVRd導入話法、患者さんコミュニケーション等

IsaVRd療法継続のためのポイント

佐藤 淑 先生

治療導入時には、最良の治療でMRD陰性および持続的MRD陰性を目指すことが生命予後の改善につながるため、認知機能に問題のない患者さんには最初に治療目標を明確に伝えています。患者さんには楽器の演奏活動を続けたい方、子育て中の方、創作活動を行う方、介護のため「倒れられない」と話す方など多様な背景があります。そのため、「よくなる」とはどういう状態かを示すため、CR、PR、VGPR、MRD到達の有無など現在の位置を丁寧に説明しています(図8)。

治療は腎機能、骨病変、疼痛、高リスク染色体、アミロイドーシスといった病勢に加え、心腎機能や認知機能、理解度など個別の状況を踏まえ、1回ではなく複数回に分けて現状を伝えていきます。また、医療費、忍容性、有害事象、輸血や感染症時の対応も早期に説明し、患者さんご家族に共有しています。

麻薬管理では、便秘や眠気などの副作用に注意しつつ多職種で連携します。さらに、通院サポートや家庭環境、仕事への配慮も重要で、服薬忘れには薬袋への記載や外来での受け渡しなどで対応します。金銭面はソーシャルワーカーや訪問看護・介護を活用し、社会的支援を整えることで治療継続を支えています。

図8 IsaVRd療法の導入話法

今ある一番良い薬の組み合わせで、CR、MRD陰性化を目指す治療を行う

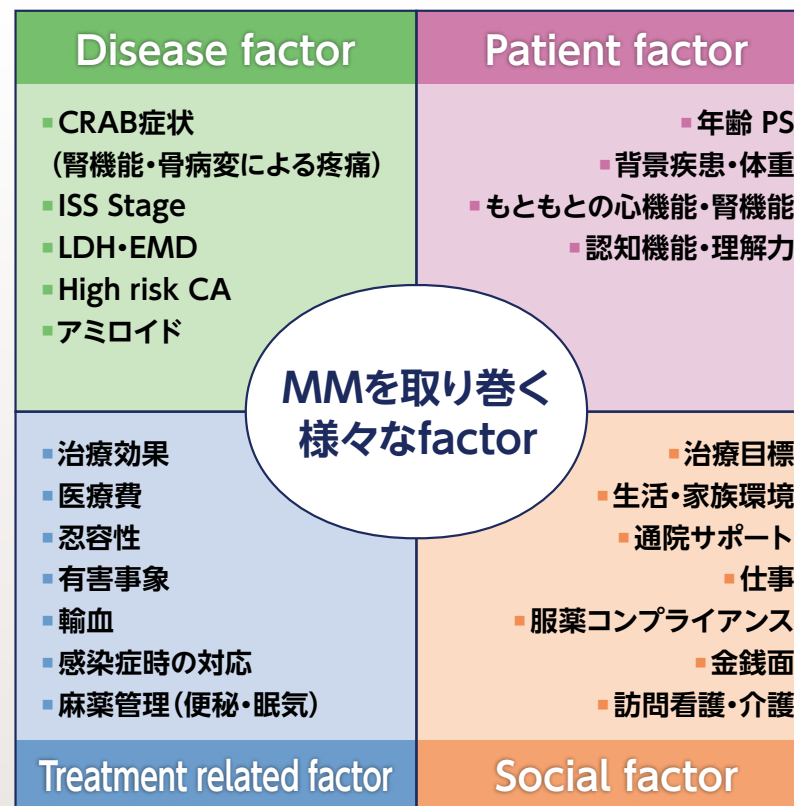
いったんは奏効しても再発すればするほど治らないため、再発しないように、CR、MRD陰性をsustainするよう治療を行う必要がある

sustain MRD陰性化の状態で維持することが、重要である



『バイオリンが趣味でまた演奏会に出たい』
 『子供が9歳と6歳でまだ子育て中』
 『著名な詩人であり現役で活躍している』
 『息子が心臓移植を受けていてその際に脳梗塞になり、介護が必要。私は死ねません』

→みんな【よくなりたい】という気持ちは共通



演者作成

IsaVRd導入話法、患者さんコミュニケーション等

鈴木 患者さんに丁寧に向き合う姿勢を大切に、細かい数値よりも「大丈夫」という安心感を重視しています。副作用は初回から丁寧に説明し、「何かあれば誰でもいいのですぐ伝えてください」と強調しています。4剤併用では治療が進むと通院が減る点も最初に説明し、MRD検査は年1回で、「将来治療をやめる判断に備えて今から調べます」と伝えています。

三原 医療者同士とご家族を含めたチーム医療が重要です。患者さんの意欲維持には同じ境遇の患者さんの例が有効です。「いつまで続きますか？」には、「MRD陰性が2年続けば中断を検討しましょう」と伝え、明確な目標を示しています。

坂本 入院時は強い不安を抱える患者さんが多いため、例えば寝たきりの状態から「車椅子で帰る」「歩いて退院」など、小さく達成しやすい目標を設定することで、治療継続の意欲につなげています。MRD陰性なら通院頻度を減らすなど、生活背景やご家族のサポートに合わせて治療スケジュールを調整しています。

三原 奏効率および予後については、患者さんに対して必ず説明するようにしています。しかしながら、「余命はあと2～3年です」といった表現は、患者さんの心理的負担を大きくしてしまふことがあります。そのため、現在は有効性の高い治療法が次々と開発され、治療成績が大きく向上しているという点を踏まえて説明することで、患者さんが前向きに治療へ取り組む姿勢を持ちやすくなります。このように、情報の内容だけでなく、伝え方が極めて重要であると考えています。

入田 初回は情報を絞りシンプルに説明しています。副作用リストは紙で渡して説明しています。治療効果や奏効率は病院のルールで文書化しており、関心の高い患者さんはよく読み込んでいます。

佐藤 4剤併用の理屈より「最適な組み合わせで治療する」「副作用時の対応」「最初は入院で管理し、その後は外来で継続することが重要」と説明しています。終わりが見えないかもしれないけど、良くなるということをしっかり示すことが重要と考えます。治療の段階は資材を使い“山登り”のイメージで伝えています。

全体のまとめ

- IsaVRd療法は、Treg抑制・ROS誘導・ICD活性化など多面的な免疫強化により、Functional Cureが期待できる
- 患者背景に応じて4剤併用を柔軟に使い分け、深い奏効と次治療への最適な移行を実現することが重要
- IsaVRd療法におけるAEマネジメントは、感染症・PN・TLSへの早期介入と、家族の協力を含めた多職種による包括的サポートが鍵
- 丁寧なICと多職種連携により、患者の理解・意欲・生活背景を支えることが長期治療継続の成否を左右する

- 1) Lee HT, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2021; 536: 26-31.
- 2) Casneuf T, et al. Blood Adv. 2017; 1(23): 2105-2114.
- 3) Dimopoulos M, et al. Blood. 2021; 137(9): 1154-1165. #
- 4) Zhou Q, et al. EMBO Mol Med. 2022; 14(1): e14502.
- 5) Zhou L, et al. J Clin Invest. 2024; 134(14): e180080.
- 6) Minnie SA, et al. J Clin Invest. 2023; 133(4): e157907.
- 7) Coffey DG, et al. Nat Commun. 2023; 14(1): 5335.
- 8) Hope HC, et al. Nat Cancer. 2025; 6(9): 1524-1536.
- 9) Martin TG, et al. Cells. 2019; 8(12): 1522. #
- 10) Chatterjee S, et al. Cell Metab. 2018; 27(1): 85-100. e8.
- 11) Lederger G, et al. Blood Adv. 2024; 8(13): 3562-3575.
- 12) Rade M, et al. Cancer Cell. 2026; 44: 1-18.
- 13) Stocker N, et al. Cancer Med. 2020; 9(6): 2077-2084.
- 14) Fan C, et al. Cancer Med. 2022; 11(4): 922-930.
- 15) Broglio KR & Berry DA. J Natl Cancer Inst. 2009; 101(23): 1642-1649.
- 16) Matulis UA, et al. Cancer. 2015; 121(11): 1737-1746.
- 17) Chowdhury S, et al. Front Oncol. 2020; 10: 1349.
- 18) Facon T, et al. N Engl J Med. 2024; 391(17): 1597-1609. #
- 19) Lin H, et al. Biomed Pharmacother. 2024; 178: 117252.
- 20) de Weers M, et al. J Immunol. 2011; 186(3): 1840-1848.
- 21) Deckert J, et al. Clin Cancer Res. 2014; 20(17): 4574-4583. #
- 22) Engelhardt M, et al. Haematologica. 2024; 109(8): 2420-2435.
- 23) Pessoa de Magalhães RJ, et al. Haematologica. 2013; 98(1): 79-86.
- 24) Krejci J, et al. Blood. 2016; 128(3): 384-394.
- 25) Feng X, et al. Clin Cancer Res. 2017; 23(15): 4290-4300.
- 26) Becherini P, et al. Antioxidants (Basel). 2023; 12(2): 494.
- 27) Bisht K, et al. Cancer Med. 2023; 12(20): 20332-20352. #
- 28) Huang FI, et al. Front Oncol. 2019; 9: 249.
- 29) Zhou Q, et al. EMBO Mol Med. 2022; 14(1): e14502.
- 30) Shi J, et al. Blood. 2008; 111(3): 1309-1317.
- 31) Thangaraj JL, et al. Cell Mol Immunol. 2021; 18(7): 1652-1661.
- 32) Bil J, et al. Blood. 2010; 115(18): 3745-3755.
- 33) Sudha P, et al. Cancer Immunol Res. 2025; 13(7): 1070-1079.
- 34) Leleu X, et al. Nat Med. 2024; 30: 2235-2241. #
- 35) Blimark CH, et al. Haematologica. 2025; 110(1): 163-172. #

サノフィ株式会社からの資金提供あり



抗CD38モノクローナル抗体

SARCLISA®

皮下注 1400mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

薬価基準未収載

イサツキシマブ(遺伝子組換え)製剤

：注意－医師等の処方箋により使用すること

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。
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

3. 組成・性状		
3.1 組成		
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) ^{注1)}	1400mg/10mL (140mg/mL)
添加剤	L-アルギニン塩酸塩	232mg
	L-ヒスチジン L-ヒスチジン塩酸塩水和物 ^{注2)}	14.0mg
	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	40mg
	精製白糖	200mg

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。

3.2 製剤の性状	
販売名	サークリサ皮下注1400mg
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。
pH	5.9～6.5
浸透圧	280～380mOsm/kg

4. 効能又は効果	
多発性骨髄腫	
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]

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。	

7. 用法及び用量に関連する注意	
7.1 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等の投与に際しては、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.1-17.1.5参照]	
7.2 本剤投与によるInfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始15～60分前に、本剤と併用するデキサメタゾン、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及びロイコトリエン受容体拮抗剤を投与すること。[11.1.1参照]	
7.3 本剤の投与により副作用が発現した場合は、下表を参照し、本剤の休薬、中止等、適切な処置を行うこと。[11.1.1、11.1.2参照]	

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 [※]	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。次の回の投与から、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 ³ 以上に回復するまで休薬すること。

注) GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

承認番号	30800AMX00149000
一般名	イサツキシマブ(遺伝子組換え)
日本標準商品分類番号	874291
承認年月	2026年6月
薬価基準収載年月	薬価基準未収載
販売開始年月	
国際誕生年月	2026年6月

貯 貯：2～8℃で保存 有効期間：36ヵ月

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ヵ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り違えに注意すること。
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ヵ月間において避妊の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]
- 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過渡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。[9.4参照]
- 9.6 授乳婦
- 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。
- 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。

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。
- 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、寒寒、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。
- 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

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ートル(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。

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5µm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℃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℃)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。

15. その他の注意
- 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。

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。
21. 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。
22. 包装
- 10mL×1バイアル
- 2026年6月作成(第1版)

★「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂には十分ご留意ください。
★その他詳細は電子化した添付文書をご参照ください。

製造販売元：サノフィ株式会社

〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
【文献請求先及び問い合わせ先】



抗CD38モノクローナル抗体

サークリサ[®]

点滴静注

100mg
500mg

SARCLISA[®]

生物由来製品、創薬、処方箋医薬品

薬価基準収載

イサツキシマブ(遺伝子組換え)製剤

：注意－医師等の処方箋により使用すること

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。

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

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

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巢細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状		
販売名	サークリサ点滴静注100mg	サークリサ点滴静注500mg
性状	無色～微黄色の液	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比	約1.2～1.4(生理食塩液に対する比)	

4. 効能又は効果	
多発性骨髄腫	
5. 効能又は効果に関連する注意	

臨床試験に組み入れられた患者の状態等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。また、再発又は難治性の多発性骨髄腫の場合、デキサメタゾンとの併用による投与及び本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。[17.1.1-17.1.5 参照]

6. 用法及び用量	
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイサツキシマブ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で点滴静注する。デキサメタゾン(本剤単独投与の場合はデキサメタゾン以外の副腎皮質ホルモン剤)、抗ヒスタミン剤、H ₂ 受容体拮抗剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。[11.1.1 参照]	
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。	

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等の投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.1-17.1.3、17.1.5 参照]

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

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

本剤の投与速度		投与速度 (mL/時)							
投与時期		初回投与*1		2回目投与*2		3回目投与以降			
		250mL	250mL×2	250mL	250mL×2	250mL	250mL×2		
投与開始	0～30分	25		50		200			
投与開始	30～60分			100					
投与開始	60～90分			50					
投与開始	90～120分	75		200		－	200		

承認番号	サークリサ点滴静注100mg 30200AMX00511	日本標準商品分類番号	874291
	サークリサ点滴静注500mg 30200AMX00512	承認年月	2020年6月
一般名	イサツキシマブ(遺伝子組換え)	薬価基準収載年月	2020年8月
		販売開始年月	2020年8月
		国際誕生年月	2020年3月

貯 法：2～8℃で保存 有効期間：36ヵ月

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

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

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

・Grade 2[※]：

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

投与時期	本剤の投与再開時の投与速度		
	投与速度 (mL/時)		
投与再開	0～30分	12.5	25
投与再開	30～60分	25	50
投与再開	60分以降	50～150	100～200

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

・Grade 3[※] 以上：

本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。

7.5 Grade 3又は4[※]の好中球減少が発現した場合、好中球数が1000/mm³以上に回復するまで休業すること。[11.1.2 参照]

注) GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意	
8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2 参照]	
8.2 本剤は、赤血球上に発現しているCD38と結合し、間接クームス試験の結果が偽陽性となる可能性がある。このため、本剤投与前に不規則抗体のスクリーニングを含めた一般的な輸血前検査を実施すること。輸血が予定されている場合は、本剤を介した間接クームス試験への干渉について関係者に周知すること。なお、当該干渉は本剤最終投与から約6ヵ月持続する可能性がある。[12.1 参照]	
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5ヵ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]

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。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒtIgは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用	
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行之い、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。	
11.1 重大な副作用	
11.1.1 Infusion reaction	
アナフィキシー、呼吸困難、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、鼻閉、高血圧、嘔吐、悪心等のInfusion reaction (35.4%) があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2、7.4 参照]	

11.1.2 骨髄抑制

好中球減少症(21.3%)、血小板減少症(8.0%)、発熱性好中球減少症(2.9%)、貧血(3.0%)、リンパ球減少症(0.4%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[7.5、8.1 参照]

11.1.3 感染症(35.4%)

肺炎(12.4%)、敗血症(1.4%)等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満
精神障害	不眠症		
神経系障害	末梢性感覚ニューロパシー		
血管障害		高血圧	
呼吸器、胸部および縦隔障害		呼吸困難	咳嗽
胃腸障害	下痢 便秘	悪心	嘔吐
筋骨格系および結合組織障害			背部痛
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	末梢性浮腫 無力症	
眼障害	白内障		
感染症および寄生虫症		気管支炎 上気道感染	COVID-19感染

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ートール(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IgG₁K_型モノクローナル抗体であり、血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果に干渉する可能性がある。IgG_κ型多発性骨髄腫細胞を有する患者における完全奏効(CR)の評価及びCRからの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるため注意すること。

14. 適用上の注意	
14.1 薬剤調製時の注意	
14.1.1 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。	
14.1.2 調製前にバイアル内を目視検査し、溶液(通常は無色～微黄色)に変色あるいは異物が認められた場合は使用しないこと。	
14.1.3 250mLの日局生理食塩液又は5%ブドウ糖液の点滴バッグから本剤の必要量(mL)と同量を抜き取り、本剤を加えて総量250mLの希釈液(20mg/kg投与時は総量250mLの希釈液を二つ)を調製する。[7.3 参照]	
14.1.4 点滴バッグはポリオレフィン(ポリエチレン、ポリプロピレン等)製、DEHP(di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル))を含むポリ塩化ビニル製の投与セットを用いること。	
14.1.5 点滴バッグを反転させて希釈液を穏やかに混和する。振盪しないこと。	
14.2 薬剤投与時の注意	
14.2.1 本剤の希釈液を投与する際は、ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又はナイロン製のインラインフィルター(孔径：0.2又は0.22μm)を用いて投与すること。また、ポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル(DEHPの有無は問わない)又はポリエチレン製の投与セットを用いること。	
14.2.2 本剤の希釈液は、ただちに使用しない場合は2～8℃で保管し、48時間以内に使用すること。その後、室温では8時間以内(本剤の点滴時間を含む)に使用すること。	
14.2.3 他の薬剤と同じ静注ラインにて同時注入は行わないこと。	
14.2.4 本剤の未使用残液は適切に廃棄すること。	

15. その他の注意	
15.1 臨床使用に基づく情報	
15.1.1 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第3相試験(EFC12522試験、国際共同試験「パート」及び中国拡大コホート)において、25/275例(9.1%)に抗イサツキシマブ抗体が認められ、15/275例(5.5%)に抗イサツキシマブ中和抗体が認められた。抗イサツキシマブ抗体及び中和抗体陽性例では陰性例と比較して本剤の血漿中濃度が低下する傾向が認められた。	
15.1.2 臨床試験において、皮膚有棘細胞癌、乳房血管肉腫、骨髄異形成症候群等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある。	
20. 取扱い上の注意	
外箱開封後は遮光して保存すること。	
21. 承認条件	
21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。	
21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。	

22. 包装

〈サークリサ点滴静注100mg〉5mL×1バイアル

〈サークリサ点滴静注500mg〉25mL×1バイアル

2025年2月改訂(第4版)

★[警告・禁忌を含む注意事項等情報]等の改訂には十分ご留意ください。
★その他詳細は電子化された添付文書をご参照ください。

製造販売元： **サノフィ株式会社**
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
【文献請求先及び問い合わせ先】
2026年6月作成
MAT-JP-2601 749-1.0-06/2026