

サークリサ[®] 適正使用ガイド

本適正使用ガイドでは、サークリサを適正に使用していただくため、
投与患者の選択、投与方法や投与に際しての注意事項、
発現するおそれのある副作用とその対策等について解説しています。
サークリサの使用に際しましては、
本適正使用ガイド、最新の電子添文を熟読いただき、
適正使用をお願いいたします。

抗CD38モノクローナル抗体

サークリサ[®] 点滴静注 **100mg**
500mg

SARCLISA[®]

イサツキシマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

薬価基準収載

：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

適正使用のお願い

サークリサ点滴静注100mg及び同点滴静注500mg[一般名：イサツキシマブ(遺伝子組換え)](本剤)は、ヒト細胞表面抗原CD38に選択的に結合する抗CD38モノクローナル抗体です。

本剤は、IgGの定常領域(Fc)に依存する機序を介して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)作用を示すだけでなく、Fcに依存しない機序を介したアポトーシス誘導により抗腫瘍効果を導くことができると考えられています。

本適正使用ガイドでは、多発性骨髄腫の治療において本剤を適正に使用していただくために、投与患者の選択、投与方法や投与に際しての注意事項、発現するおそれのある副作用とその対策等について解説しています。本剤の使用に際しては、最新の電子添文を確認し、本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

Index

適正使用のお願い	2
サークリサによる治療の流れと注意事項	3
投与患者の選択	4
サークリサ治療を開始する前に	
(1) 投与前検査の実施	5
(2) 輸血前検査に対する注意点	5
(3) 抗腫瘍効果判定への干渉	8
患者さんへの事前説明と同意の取得	
(1) 事前説明と同意の取得	9
(2) 間接クームス試験への干渉について	9
投与にあたって	
(1) 対象患者と投与スケジュール	10
(2) 投与速度	13
注意を要する副作用とその対策	
Infusion reaction	14
感染症	23
腫瘍崩壊症候群	30
溶血	31
免疫原性	32
参考	
国際共同第3相(EFC12522/IMROZ)試験のIsaVRd群において、VRd群と比較して発現率が高かった有害事象	33
国際共同第3相(EFC15246/IKEMA)試験のIsaKd群において、Kd群と比較して発現率が高かった有害事象	33
国際共同第3相(EFC14335/ICARIA-MM)試験のIsaPd群において、Pd群と比較して発現率が高かった有害事象	34
海外第1/2相(TED10893)試験 第2相ステージ2のIsa+d群において、Isa群と比較して発現率が高かった有害事象	35
国際共同第3相(EFC12522/IMROZ)試験の日本人患者における有害事象の発現状況	36
国際共同第3相(EFC15246/IKEMA)試験の日本人患者における有害事象の発現状況	37
国際共同第3相(EFC14335/ICARIA-MM)試験の日本人患者における有害事象の発現状況	38
付録	
＜参考＞臨床試験時の処置(国際共同第3相(EFC12522/IMROZ)試験)(IsaVRd群)	39
＜参考＞臨床試験時の処置(国際共同第3相(EFC15246/IKEMA)試験)(IsaKd群)	42
＜参考＞臨床試験時の処置(国際共同第3相(EFC14335/ICARIA-MM)試験)(IsaPd群)	45
サークリサ投与量換算表	46

サークリサによる治療の流れと注意事項

サークリサによる
治療の流れと注意事項

投与患者の選択

サークリサ治療を
開始する前に

患者さんへの事前説明と
同意の取得

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

参考・付録

投与前

投与中・投与後

対象患者の選択

■ 投与患者の選択 P4

対象患者

多発性骨髄腫

臨床成績の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者を選択してください。

禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

インフォームドコンセント

■ 患者さんへの事前説明と同意の取得 P9

輸血部門との連携

投与前検査

サークリサ®治療連絡カード

■ 投与前検査の実施 P5

- 血液検査
- 血液型及び不規則抗体スクリーニング検査

■ 間接クームス試験への干渉 P5~7

前投薬の投与

■ 投与スケジュール P10~12

前投薬(サークリサ投与開始15~60分前)

- デキサメタゾン 経口又は静脈内投与(Isa単剤を除く)
- 解熱鎮痛剤 経口投与
- 抗ヒスタミン剤 経口又は静脈内投与
- H₂受容体拮抗剤 経口又は静脈内投与

サークリサによる治療

■ 投与スケジュール P10~12

■ 投与速度 P13

投与中、投与後の注意

注意を要する副作用とその対策 P14~32

- Infusion reaction
- 感染症
- 腫瘍崩壊症候群
- 溶血
- 免疫原性

投与患者の選択

(1) 対象患者

○多発性骨髄腫

○臨床試験に組み入れられた患者の状態等について、電子添文の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ってください。

特に、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してください。

参考

国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験では、65歳以上の大量化学療法非適応、又は65歳未満で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多発性骨髄腫患者が対象とされました。

国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA) 試験では、1～3の前治療数を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者が対象とされました。

国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験では、レナリドミド及びプロテアソーム阻害薬 (PI) を含む2以上の前治療数を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者が対象とされました。

海外第1/2相 (TED10893) 試験では、免疫調節薬 (IMiDs) 及びPIを含む3以上の前治療数を有する、又は両剤に抵抗性である多発性骨髄腫患者が対象とされました。なお、抗CD38モノクローナル抗体による前治療歴を有する患者は除外しました。

国内第1/2相 (TED14095/ISLANDs) 試験では、IMiDs及びPIを含む3以上の前治療数を有する、又は両剤に抵抗性の日本人多発性骨髄腫患者が対象とされました。なお、抗CD38モノクローナル抗体による前治療歴を有する患者は除外しました。

(2) 禁忌 (下記の患者には投与しないでください)

○本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(3) 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のみ投与してください。

(4) 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してください。

(5) 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間*は適切な避妊を行うよう指導してください。

*血中濃度の半減期が28日間と推定されることから、避妊期間の目安はその5倍の5ヵ月間を設定しました。

サークリサ治療を開始する前に

1 投与前検査の実施

本剤投与前に推奨される検査として、下記項目が挙げられます。

検査等	解説
血液検査	臨床検査値異常としてのGrade 3又は4の好中球減少や、これに伴う合併症があらわれることがありますので、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してください。
血液型及び不規則抗体スクリーニング検査	- 本剤が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ります。 - 赤血球輸血に関して問題が起こる可能性を避けるため、本剤の投与を開始する前に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してください。

2 輸血前検査に対する注意点

輸血時の血清学的検査 (間接クームス試験) への干渉

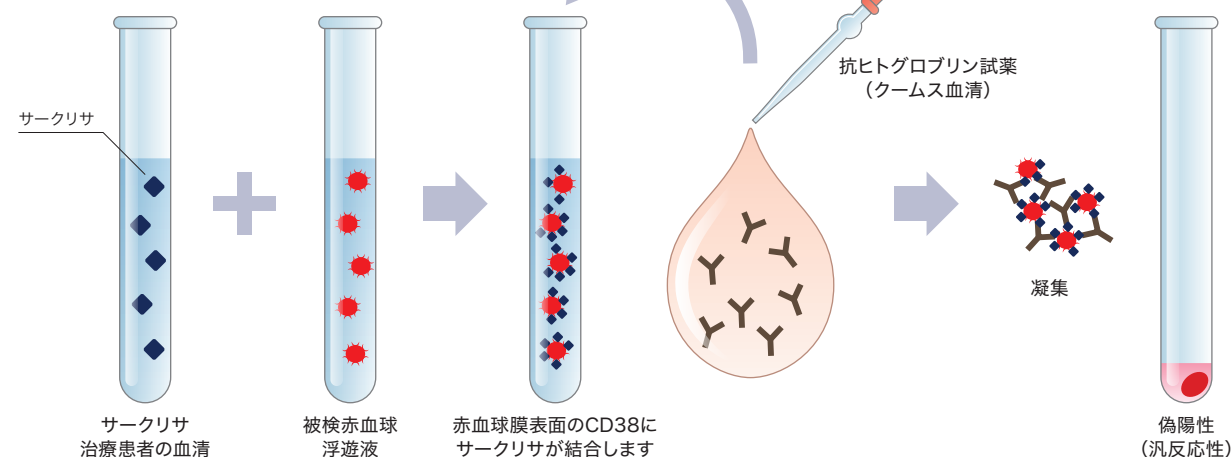
- 本剤は、赤血球上に発現しているCD38と結合し、間接クームス試験の結果が偽陽性になる可能性があります。本剤による間接クームス試験への干渉を回避するためにジチオスレイトール (DTT) 処理を考慮してください。
- 輸血部門との連携**：本剤の投与開始にあたっては、「患者さんが本剤の投与中又は最後の投与から6ヵ月以内であること」、「本剤による間接クームス試験への干渉を回避するためにジチオスレイトール (DTT) 処理を考慮すること」を輸血部門に連絡してください。
- 輸血が必要な時に備えて、必ず「サークリサ®治療連絡カード」を患者さんへお渡しください。
- 本剤の投与を開始する前に不規則抗体のスクリーニング検査を含めた一般的な輸血前検査を実施してください。
- 輸血時には、本剤治療開始前の輸血前検査結果をご確認ください。
- ABO/Rh式血液型の判定には影響しません。

1 間接クームス試験への干渉

本剤は赤血球上に僅かに発現しているCD38と結合し、間接クームス試験の結果が偽陽性（汎反応性）となる可能性があります。

■ 偽陽性（汎反応性）：サークリサ治療患者

※不規則抗体を持たない患者の場合



2 発現状況

(1) 国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験

本剤投与前の間接クームス試験の結果が陰性で、本剤投与期間中に少なくとも1回陽性結果が報告されたのは、207例中136例（65.7%）でした。赤血球輸血後8日以内に溶血性障害が発現した症例は認められませんでした。本試験では、いずれの時点でも赤血球輸血反応の報告はありませんでした。

(2) 国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA) 試験

本剤投与前は陰性で、本剤投与期間中に間接クームス試験を受けた患者150例中95例（63.3%）が陽性でした。赤血球輸血は、そのうちIsaKd群の26.0%、Kd群の20.5%で実施され、いずれの群でも溶血は認められませんでした。

(3) 国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験

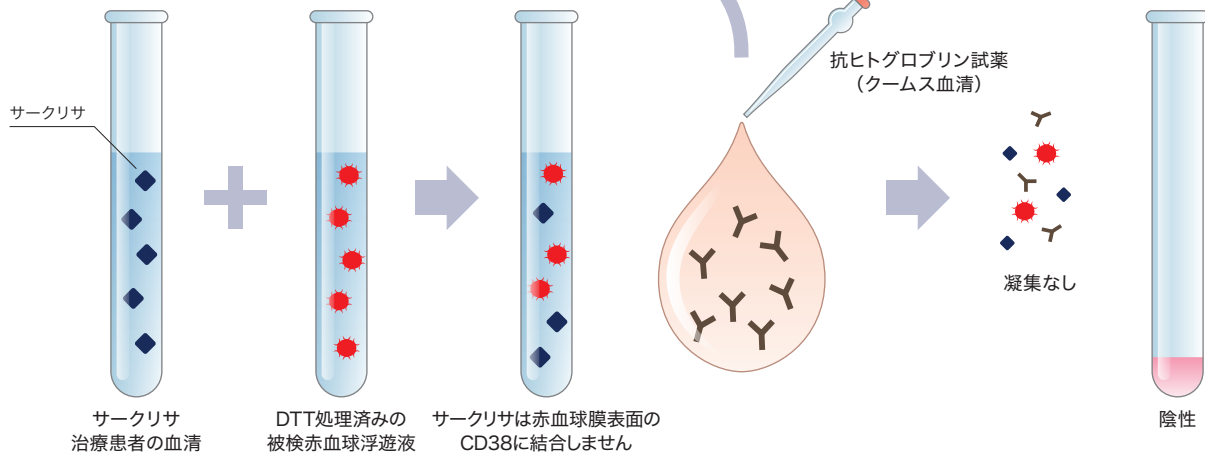
間接クームス試験への干渉及び輸血への影響に関連する有害事象は認められませんでした。また、本剤投与前は陰性でしたが、投与期間中において陽性となった症例が認められました。本試験において、本剤投与期間中に間接クームス試験を受けた患者の99例中67例（67.7%）が陽性でした。間接クームス試験が陽性だった患者のうち20例に輸血が実施され、輸血の際に溶血は認められませんでした。

3 ジチオスレイトール (DTT) 処理^{1,2)}

不規則抗体を検出するためのスクリーニング赤血球試薬にDTT処理を行うと、CD38の高次構造が破壊されるため、本剤を含む患者の血清は、間接クームス試験で偽陽性を示すことはありません。

■ 陰性：サークリサ治療患者

※不規則抗体を持たない患者の場合+DTT処理実施



- DTT処理赤血球と本剤治療患者の血清との反応が陰性の場合には、不規則抗体スクリーニングの結果を陰性とします²⁾。
- DTT処理を行った場合、Kell血液型抗原などが変性・破壊されるため、不規則抗体スクリーニング検査において抗Kなどの抗体を検出できないことに注意する必要があります。

サークリサ投与前に実施した不規則抗体スクリーニング検査において抗Kell抗体の存在が確認された場合

関連ガイドライン^{1,2)}又は以下の手順を参考にしてKell血液型抗原陰性の赤血球製剤を準備してください。

手順

- ① 輸血予定の血液バッグに付属するセグメントチューブを用いて、該当するKell血液型抗原（例：K抗原）の有無を、抗Kell抗体（例：抗K抗体）を用いてご確認ください。
- ② 該当するKell血液型抗原の存在が否定された場合、確認された血液バッグに付属するセグメントチューブを用いて、DTT処理赤血球を作成してください。
- ③ 作成したDTT処理赤血球を用いて交差適合試験を実施し適合性をご確認ください。

参考 関連ガイドライン

- 1) 日本輸血・細胞治療学会「赤血球型検査（赤血球系検査）ガイドライン（改訂4版）」
<https://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2022/12/8dc589b9408d47df974d81475ab67797.pdf>
- 2) 日本輸血・細胞治療学会「多発性骨髄腫治療薬（抗CD38）による偽陽性反応への対処法（一部改定版）」
<https://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2017/11/158dcb8f65fabdf76c2cdde9d008daee.pdf>

（2025年2月時点）

3 抗腫瘍効果判定への干渉

本剤はIgG κ 型モノクローナル抗体であり、血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果に干渉する可能性があります。この干渉により、IgG κ 型多発性骨髄腫細胞を有する患者において、国際骨髄腫作業部会 (IMWG) 基準に基づく完全奏効 (CR) の評価の正確性に影響を及ぼす可能性があるため、注意してください。

参考 国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaPd群) において、Very Good Partial Responseの定義 (Mタンパクが免疫固定法によってのみ検出される) に合致した22例の患者に対する干渉の有無が検討されました。

患者の血清検体を質量分析によって本剤と区別したところ、実際には22例のうち11例 (11例中10例はベースライン時にIgG型骨髄腫細胞を有する) において、免疫固定法の感度レベル (25mg/dL) でMタンパクが検出されなかったことから、本剤による試験結果への干渉が示唆されました。

患者さんへの事前説明と同意の取得

1 事前説明と同意の取得

本剤を投与する患者さん又はご家族等に対しては、投与開始前に必ず治療法や有効性・安全性について十分に説明し、同意を得てから治療を開始してください。

2 間接クームス試験への干渉について

- 本剤治療開始前の輸血前検査結果（血液型及び不規則抗体の有無）等を「サークリサ®治療連絡カード」に記載し、患者さんへお渡しください。
- 本剤治療中及び最後の投与日から目安として6ヵ月間*に輸血が予定されている又は輸血が必要になった場合は、本剤の投与歴がある旨を医療スタッフに伝えていただくよう、患者さん又はご家族等に指導してください。

*本剤の持続期間については臨床試験では検討されていないため、半減期から推定される目安の期間を本剤投与後6ヵ月間とした。

間接クームス試験への干渉については、P5～7をご参照ください。

■「サークリサ®治療連絡カード」(2つ折りカード)

弊社担当MRへご用命ください。

(イメージ図)

サークリサ®治療連絡カード

サークリサ®による治療を受けている／受けた
**患者さん、ご家族の皆様、
介助者の方々へ**

このカードには輸血の際に必要な情報が記載されています。

サークリサ®治療中および最後の投与日から目安として6ヵ月間は、このカードを常に携帯し、医師または医療スタッフに提示してください。

輸血検査の専門機関および検査部門の医療関係者の方へ

■サークリサ®（一般名：イサツキシマブ）は、「多発性骨髄腫」の効能又は効果を有する抗CD38モノクローナル抗体です。

■サークリサ®は、赤血球上に発現するCD38と結合し、間接抗グロブリン試験（間接クームス試験）において、偽陽性（汎反応性）になることがあります（ABO型およびRh型の判定には影響しません）。

■この干渉は、検査に使用する赤血球試薬、供血者赤血球をジチオスレイトール（DTT）処理することで回避できますが、Kell血液型抗原はDTTにより破壊されるため、抗Kなどの抗体の存在を確認することができません。

■間接クームス試験への干渉は、サークリサ®治療中および最終投与日から目安として6ヵ月後まで持続する可能性があります。

■輸血の際には、サークリサ®治療開始前（初回投与前）に実施した、本カードに記載の輸血前検査結果（不規則抗体の有無）等を参考にしてください。

参考：日本輸血・細胞治療学会「多発性骨髄腫治療薬（抗CD38）による偽陽性反応への対処法（一部改定版）」
サークリサ®製品電子添文もあわせてご参照ください。

PV-ISA-RMP-25.017
2025年2月改訂

サノフィ株式会社

表面

**サークリサ®（抗CD38抗体）で
治療中/治療後です**

サークリサ®カルテ番号：

患者さん 氏名： 血液型：

■サークリサ®治療状況

☐ 治療中	治療開始日：	年	月	日
☐ 治療終了	最終投与日：	年	月	日

サークリサ®治療開始前（初回投与前）の患者プロフィール

■不規則抗体 検査実施日： 年 月 日

☐ なし
☐ あり（抗体： ）

■輸血の既往

☐ なし
☐ あり 輸血実施日： 年 月 日

■サークリサ®治療担当医師

担当医師名： 連絡先：

医療機関名：

裏面

サークリサ®による
治療の流れと注意事項

投与患者の選択

サークリサ®治療を
開始する前に

患者さんへの事前説明と
同意の取得

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

参考・付録

投与にあたって

1 対象患者と投与スケジュール

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。デキサメタゾンとの併用投与又は単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）、通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として1回20mg/kgを、以下のA法の投与間隔で点滴静注する。

A法：1週間間隔、2週間間隔の順で投与する。

B法：1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

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]

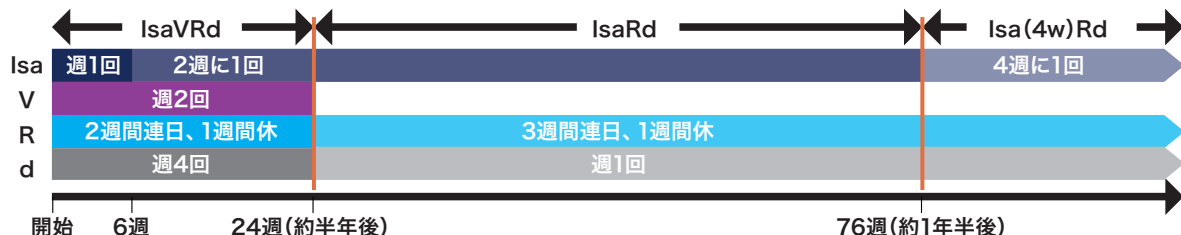
（製品電子添文）

ボルテゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾンとの併用（IsaVRd療法）

■前投薬 本剤投与開始15～60分前に、デキサメタゾン、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤及びH₂受容体拮抗剤を投与すること

デキサメタゾン	解熱鎮痛剤	抗ヒスタミン剤	H ₂ 受容体拮抗剤	
20mg 経口又は静脈内投与	〔試験時の例*〕 アセトアミノフェン 650～1,000mg 経口投与	〔試験時の例*〕 ジフェンヒドラミン 25～50mg 静脈内投与	シメチジン等 経口又は静脈内投与	※本剤の最初の4回の投与でInfusion reactionが認められなかった場合、医師の判断で以後の前投薬の中止を考慮
				*社内資料：国際共同第3相（EFC12522/IMROZ）試験〔承認時評価資料〕

<全体像>



■1～4サイクル目（寛解導入期間）

1サイクル：42日間

	Day 1	第1週	8 [†]	第2週	15	第3週	22 [†]	第4週	29	第5週	36	第6週
サークリサ (10mg/kg)	■						■					
ボルテゾミブ (1.3mg/m ²)	■			■			■					
レナリドミド (25mg)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
デキサメタゾン (20mg)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

† Day8及びDay22のサークリサ投与は1サイクル目のみ

国際共同第3相（EFC12522/IMROZ）試験の寛解導入期間の治療スケジュール（1サイクル＝42日間）

ボルテゾミブの用法及び用量：1.3mg/m²をDay1、4、8、11、22、25、29、32に投与した。

レナリドミドの用法及び用量：25mg/日（クレアチニンクリアランスが30mL/min以上60mL/min未満の患者は10mg/日）をDay1～14及びDay22～35に投与した。

低用量デキサメタゾンの用法及び用量：20mg/日を以下の通り経口投与することを原則としつつ、サークリサ投与日には静脈内投与することとした。

- Day1、2、4、5、8、9、11、12、15、22、23、25、26、29、30、32及び33
- 患者が75歳以上の場合：Day1、4、8、11、15、22、25、29及び32

■5～17サイクル目（継続投与期間）

1サイクル：28日間

	Day 1	第1週	8	第2週	15	第3週	22	第4週
サークリサ (10mg/kg)	■							
レナリドミド (25mg)	■	■	■	■	■	■	■	■
デキサメタゾン (20mg)	■	■	■	■	■	■	■	■

■18サイクル目～（継続投与期間）

	Day 1	第1週	8	第2週	15	第3週	22	第4週
サークリサ (10mg/kg)	■							
レナリドミド (25mg)	■	■	■	■	■	■	■	■
デキサメタゾン (20mg)	■	■	■	■	■	■	■	■

国際共同第3相（EFC12522/IMROZ）試験の継続投与期間の治療スケジュール（1サイクル＝28日間）

レナリドミドの用法及び用量：25mg/日（クレアチニンクリアランスが30mL/min以上60mL/min未満の患者は10mg/日）をDay1～21に投与した。

低用量デキサメタゾンの用法及び用量：20mg/日をDay1、8、15、22に経口投与することを原則としつつ、サークリサ投与日には静脈内投与することとした。

カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用 (IsaKd療法)

■ 前投薬 本剤投与開始15～60分前に、デキサメタゾン、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤及びH₂受容体拮抗剤を投与すること

デキサメタゾン	解熱鎮痛剤	抗ヒスタミン剤	H ₂ 受容体拮抗剤
20mg 本剤又はカルフィルゾミブ 投与日に静脈内投与、及び その他の日に経口投与*	[治験時の例*] アセトアミノフェン 650～1,000mg 経口投与	[治験時の例*] ジフェンヒドラミン 25～50mg 静脈内又は経口投与**	シメチジン等 経口又は静脈内投与

※本剤の最初の4回の投与でInfusion reactionが認められなかった場合、医師の判断で以後の前投薬の中止を考慮

*社内資料：国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA)試験 [承認時評価資料]

**少なくとも最初の4回の投与は静脈内投与が望ましい

■ 1サイクル目

1サイクル：28日間

Day	1	2	第1週	8	9	第2週	15	16	第3週	22	23	第4週
サークリサ (10mg/kg)												
カルフィルゾミブ (20mg [†] 又は56mg/m ²)	†	†										
デキサメタゾン (20mg)												

国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA) 試験の治療スケジュール

カルフィルゾミブの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、Day1、2、8、9、15、16に静脈内投与した。サイクル1のDay1、2は20mg/m²の用量を投与し、その後の投与は56mg/m²に増量した。

低用量デキサメタゾンの用法及び用量：週に2回 (各週の最初の2日間)、20mgを静脈内又は経口投与した。

■ 2サイクル目以降

Day	1	2	第1週	8	9	第2週	15	16	第3週	22	23	第4週
サークリサ (10mg/kg)												
カルフィルゾミブ (56mg/m ²)												
デキサメタゾン (20mg)												

ボマリドミド及びデキサメタゾンとの併用 (IsaPd療法)

■ 前投薬 本剤投与開始15～60分前に、デキサメタゾン、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤及びH₂受容体拮抗剤を投与すること

デキサメタゾン	解熱鎮痛剤	抗ヒスタミン剤	H ₂ 受容体拮抗剤
75歳未満→40mg 75歳以上→20mg 静脈内又は経口投与	[治験時の例*] アセトアミノフェン 650～1,000mg 経口投与	[治験時の例*] ジフェンヒドラミン 25～50mg 静脈内投与	シメチジン等 経口又は静脈内投与

※本剤の最初の4回の投与でInfusion reactionが認められなかった場合、医師の判断で以後の前投薬の中止を考慮

*社内資料：国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験 [承認時評価資料]

■ 1サイクル目

1サイクル：28日間

Day	1	第1週	8	第2週	15	第3週	22	第4週
サークリサ (10mg/kg)								
ボマリドミド (4mg)								
デキサメタゾン (40mg [†])								

国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験の治療スケジュール

ボ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4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬した。

低用量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40mg (75歳以上の患者は20mg)をDay1、8、15及び22に静脈内又は経口投与した。

■ 2サイクル目以降

Day	1	第1週	8	第2週	15	第3週	22	第4週
サークリサ (10mg/kg)								
ボマリドミド (4mg)								
デキサメタゾン (40mg [†])								

† 75歳以上の患者は20mgに減量

投与にあたって

デキサメタゾンとの併用 (Isa+d療法)

■ 前投薬 本剤投与開始15～60分前に、デキサメタゾン、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤及びH₂受容体拮抗剤を投与すること

デキサメタゾン	解熱鎮痛剤	抗ヒスタミン剤	H ₂ 受容体拮抗剤
75歳未満→40mg 75歳以上→20mg 静脈内又は経口投与	[治験時の例*] アセトアミノフェン 650～1,000mg 経口投与	[治験時の例*] ジフェンヒドラミン 25～50mg 静脈内投与	シメチジン等 経口又は静脈内投与

*社内資料：海外第1/2相 (TED10893) 試験
[承認時評価資料]

■ 1サイクル目

1サイクル：28日間

Day	1	第1週							8	第2週							15	第3週							22	第4週						
サークリサ (20mg/kg)																																
デキサメタゾン (40mg [†])																																

海外第1/2相 (TED10893) 試験の治療スケジュール

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、Day1、8、15、22に40mg (75歳以上の患者は20mg) を静脈内又は経口投与した。

■ 2サイクル目以降

Day	1	第1週							8	第2週							15	第3週							22	第4週						
サークリサ (20mg/kg)																																
デキサメタゾン (40mg [†])																																

† 75歳以上の患者は20mgに減量

単剤療法

■ 前投薬 本剤投与開始15～60分前に、デキサメタゾン以外の副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤及びH₂受容体拮抗剤を投与すること

デキサメタゾン以外の 副腎皮質ホルモン剤	解熱鎮痛剤	抗ヒスタミン剤	H ₂ 受容体拮抗剤
[治験時の例*] メチルプレドニゾン 100mg 静脈内又は経口投与	[治験時の例*] アセトアミノフェン 650～1,000mg 経口投与	[治験時の例*] ジフェンヒドラミン 25～50mg 静脈内投与	シメチジン等 経口又は静脈内投与

*社内資料：国内第1/2相 (TED14095/
ISLANDs) 試験 [承認時評価資料]

■ 1サイクル目

1サイクル：28日間

Day	1	第1週							8	第2週							15	第3週							22	第4週						
サークリサ (20mg/kg)																																

■ 2サイクル目以降

Day	1	第1週							8	第2週							15	第3週							22	第4週						
サークリサ (20mg/kg)																																

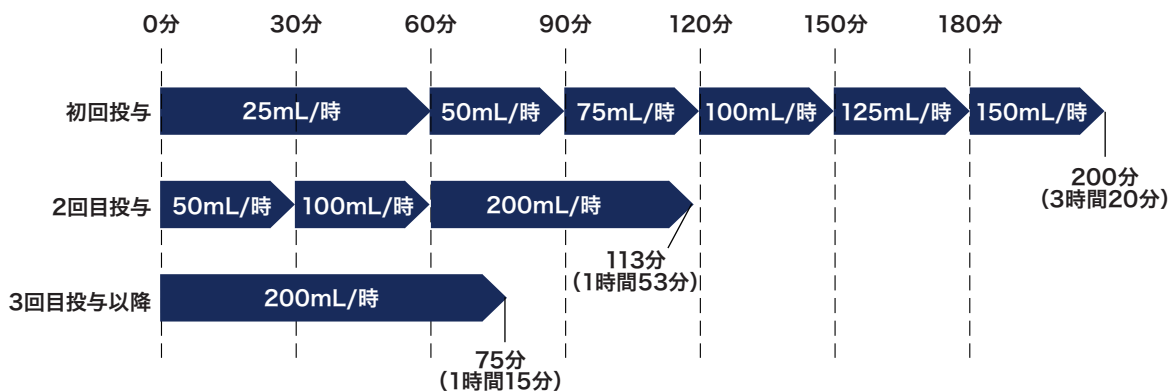
2 投与速度

本剤は、以下の投与速度に従って点滴静注します（投与速度の増加はInfusion reactionを認めない場合に限ります）。

本剤の必要量を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。

（製品電子添文）

■ 投与速度の増加（Infusion reactionが認められない場合※）

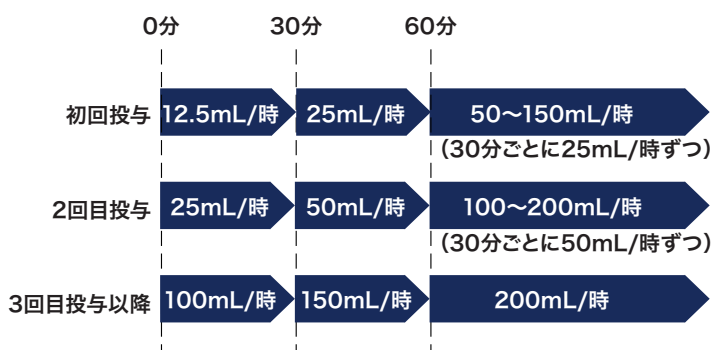


※Infusion reactionが発現した場合

- Grade 3以上は投与を中止し、Grade 2はGrade 1以下に回復するまで休薬する*。
- 症状が改善した場合、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、適切な処置を行うとともに、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、下記に従って投与速度を上げることができる。

*GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

■ 投与速度の増加（投与再開後にInfusion reactionの再発が認められない場合）



注意を要する副作用とその対策

Infusion reaction

重要な特定されたリスク

- 多くの場合は、初回投与時に発現が認められました。2回目以降の投与時にも発現が認められています。
- 主な症状は呼吸困難、咳嗽、悪心、悪寒等であり、重症の場合の一般的な症状は高血圧及び気管支痙攣等です。
- 本剤を点滴静注する間はバイタルサインを頻回に確認し、異常が認められた場合は投与を中断し、適切な処置を行ってください。
- Infusion reaction (IR) のリスクと重症度を軽減させるため、本剤投与開始15～60分前に前投薬を投与してください。

治験担当医師がIRと判断した事象

1 発現状況

(1) 国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験

国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaVRd群) において、IRが63例 (24.0%) に認められました。

参考 イサツキシマブ投与群 (IsaVRd群) における全体集団において発現率が2%以上又はGrade 3以上のIRが1例以上認められた事象の発現状況 (発現例数及び%)

発現例数 (%)	IsaVRd群 (N=263)	
	全Grade	≥Grade 3
全体	63 (24.0%)	6 (2.3%)
呼吸困難	12 (4.6%)	0
悪寒	12 (4.6%)	0
高血圧	7 (2.7%)	5 (1.9%)
咳嗽	7 (2.7%)	0
咽喉刺激感	6 (2.3%)	0
悪心	6 (2.3%)	0
嘔吐	6 (2.3%)	0
気管支痙攣	1 (0.4%)	1 (0.4%)
低酸素症	1 (0.4%)	1 (0.4%)

GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

(2) 国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA) 試験

国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaKd群) において、IRが81例 (45.8%) に認められました。

参考 イサツキシマブ投与群 (IsaKd群) における全体集団において発現率が2%以上又はGrade 3以上※のIRが1例以上認められた事象の発現状況 (発現例数及び%)

発現例数 (%)	IsaKd群 (N=177)	
	全Grade	≥Grade 3
全体	81 (45.8%)	3 (1.7%)
咳嗽	20 (11.3%)	0
呼吸困難	18 (10.2%)	1 (0.6%)
鼻閉	18 (10.2%)	0
嘔吐	12 (6.8%)	0
悪心	11 (6.2%)	0
胸部不快感	8 (4.5%)	0
発熱	7 (4.0%)	0
悪寒	6 (3.4%)	0
高血圧	5 (2.8%)	3 (1.7%)
低血圧	5 (2.8%)	0
流涙増加	5 (2.8%)	0

※各患者の最高Grade、GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

(3) 国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験

国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaPd群) において、IRが58例 (38.2%) に認められました。

参考 イサツキシマブ投与群 (IsaPd群) における全体集団において発現率が2%以上又はGrade 3以上※のIRが1例以上認められた事象の発現状況 (発現例数及び%)

発現例数 (%)	IsaPd群 (N=152)	
	全Grade	≥Grade 3
全体	58 (38.2%)	8 (5.3%)
呼吸困難	23 (15.1%)	2 (1.3%)
咳嗽	10 (6.6%)	0
悪心	9 (5.9%)	0
悪寒	8 (5.3%)	0
発熱	7 (4.6%)	0
鼻閉	6 (3.9%)	0
咽喉刺激感	6 (3.9%)	0
高血圧	5 (3.3%)	3 (2.0%)
気管支痙攣	4 (2.6%)	1 (0.7%)
鼻閉塞	4 (2.6%)	0
潮紅	3 (2.0%)	0
低血圧	3 (2.0%)	1 (0.7%)
酸素飽和度低下	3 (2.0%)	0
鼻漏	3 (2.0%)	0
嘔吐	3 (2.0%)	0
低酸素症	2 (1.3%)	1 (0.7%)

GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

注意を要する副作用とその対策

(4) 海外第1/2相 (TED10893) 試験 第2相ステージ2

海外第1/2相 (TED10893) 試験 第2相ステージ2において、IRはイサツキシマブ+デキサメタゾン投与群 (Isa+d群) の22例 (40.0%)、イサツキシマブ単独群 (Isa群) の44例 (40.4%) に認められました。

参考 イサツキシマブ投与群 (Isa+d及びIsa群) における全体集団において発現率が2%以上又は Grade 3以上のIRが1例以上認められた事象の発現状況 (発現例数及び%)

発現例数 (%)	Isa+d群 (N=55)		Isa群 (N=109)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
全体	22 (40.0%)	2 (3.6%)	44 (40.4%)	5 (4.6%)
呼吸困難	5 (9.1%)	0	14 (12.8%)	2 (1.8%)
咳嗽	5 (9.1%)	0	11 (10.1%)	0
悪寒	3 (5.5%)	0	7 (6.4%)	0
悪心	3 (5.5%)	0	6 (5.5%)	0
嘔吐	3 (5.5%)	0	6 (5.5%)	0
咽喉刺激感	3 (5.5%)	0	4 (3.7%)	0
鼻閉	2 (3.6%)	0	6 (5.5%)	0
頻脈	2 (3.6%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
胸部不快感	2 (3.6%)	0	1 (0.9%)	0
嚥下障害	2 (3.6%)	0	0	0
気管支痙攣	1 (1.8%)	1 (1.8%)	6 (5.5%)	3 (2.8%)
高血圧	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
ほてり	1 (1.8%)	0	4 (3.7%)	0
振戦	1 (1.8%)	0	3 (2.8%)	0
咽頭浮腫	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)

GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

(5) 国内第1/2相 (TED14095/ISLANDs) 試験

国内第1/2相 (TED14095/ISLANDs) 試験のイサツキシマブ20mg投与群 (Isa20mg群) において、IRが13例 (39.4%) に認められました。

参考 イサツキシマブ20mg投与群 (Isa 20mg群) におけるIR事象の発現状況 (発現例数及び%)

発現例数 (%)	Isa 20mg群 (N=33)	
	全Grade	≥Grade 3
全体	13 (39.4%)	0
鼻漏	4 (12.1%)	0
胸部不快感	2 (6.1%)	0
悪寒	2 (6.1%)	0
低酸素症	2 (6.1%)	0
鼻閉	2 (6.1%)	0
発熱	2 (6.1%)	0
背部痛	1 (3.0%)	0
気管支狭窄	1 (3.0%)	0
咳嗽	1 (3.0%)	0
ほてり	1 (3.0%)	0
悪心	1 (3.0%)	0
そう痒症	1 (3.0%)	0
頻脈	1 (3.0%)	0
嘔吐	1 (3.0%)	0

GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

本剤の投与開始日から投与24時間以内に発現した全有害事象のうち IRに関連すると判断した事象*及び、治験担当医師がIRと判断した事象

1 発現状況 (国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験)

国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaPd群) において、IRが110例 (72.4%) に認められました。

*P20の「MedDRA PT (MedDRA ver.21.0) に該当する事象」をご参照ください。

参考 イサツキシマブ投与群 (IsaPd群) における全体集団において発現率が5%以上の事象の発現状況 (発現例数及び%)

発現例数 (%)	IsaPd群 (N=152)	
	全Grade	≥Grade 3
全体	110 (72.4%)	18 (11.8%)
注入に伴う反応	56 (36.8%)	4 (2.6%)
呼吸困難	34 (22.4%)	3 (2.0%)
悪心	17 (11.2%)	0
咳嗽	14 (9.2%)	0
疲労	13 (8.6%)	2 (1.3%)
無力症	13 (8.6%)	3 (2.0%)
背部痛	12 (7.9%)	0
発熱	11 (7.2%)	1 (0.7%)
高血圧	9 (5.9%)	4 (2.6%)
振戦	8 (5.3%)	2 (1.3%)
末梢性浮腫	8 (5.3%)	1 (0.7%)
下痢	8 (5.3%)	0
筋痙攣	8 (5.3%)	0
悪寒	8 (5.3%)	0

GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

注意を要する副作用とその対策

治験担当医師がIRと判断した事象

2 発現時期

(1) 国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験

国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaVRd群) において、63例中で74件のIRが発現し、発現日は全て投与当日でした。最初のIR症状の発現は、57例 (21.7%) が本剤の初回投与時、6例 (2.3%) が2回目以降の投与時に認められました。53例 (20.2%) では1件のみの発現でしたが、10例 (3.8%) では2件以上の発現が認められました。

参考 イサツキシマブ投与群 (IsaVRd群) における投与時期別IRの発現状況

発現例数 (%)	全体集団 (N=263)	日本人集団 (N=17)
初回投与	57 (21.7%)	5 (29.4%)
2回目以降の投与	6 (2.3%)	0

(2) 国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA) 試験

国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaKd群) において、81例中で122件のIRが発現し、投与当日の発現が121件、翌日の発現が1件でした。最初のIR症状の発現は、76例 (42.9%) が本剤の初回投与時、5例 (2.8%) が2回目以降の投与時に認められました。71例 (40.1%) では1件のみの発現でしたが、5例 (2.8%) では3件以上の発現が認められました。

参考 イサツキシマブ投与群 (IsaKd群) における投与時期別IRの発現状況

発現例数 (%)	IsaKd群 (N=177)
初回投与	76 (42.9%)
2回目以降の投与	10 (5.6%)

(3) 国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験

国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaPd群) において、58例中で64件のIRが発現し、発現日は全て投与当日でした。この58例全ての患者の最初のIR症状の発現は本剤の初回投与時に認められ、このうち3例 (2.0%) は2回目、2例 (1.3%) は4回目の本剤投与時にも症状が認められました。

参考 イサツキシマブ投与群 (IsaPd群) における投与時期別IRの発現状況

発現例数 (%)	全体集団 (N=152)	日本人集団 (N=9)
初回投与	58 (38.2%)	4 (44.4%)
2回目以降の投与	5 (3.3%)	1 (11.1%)

(4) 海外第1/2相 (TED10893) 試験 第2相ステージ2

海外第1/2相 (TED10893) 試験 第2相ステージ2のイサツキシマブ+デキサメタゾン投与群 (Isa+d群) において、22例中で23件のIRが発現し、発現日は全て投与当日でした。この22例全ての患者の最初のIR症状の発現は本剤の初回投与時に認められました。イサツキシマブ単独群 (Isa群) においては、44例中で47件のIRが発現し、発現日は全て投与当日でした。最初のIR症状の発現は、43例 (39.4%) が本剤の初回投与時、1例 (0.9%) が2回目の投与時に認められました。

参考 イサツキシマブ投与群 (Isa+d及びIsa群) における投与時期別IRの発現状況

発現例数 (%)	Isa+d群 (N=55)	Isa群 (N=109)
初回投与	22 (40.0%)	43 (39.4%)
2回目以降の投与	0	1 (0.9%)

(5) 国内第1/2相 (TED14095/ISLANDs) 試験

国内第1/2相 (TED14095/ISLANDs) 試験のイサツキシマブ20mg投与群 (Isa20mg群) において、13例中で15件のIRが発現し、投与当日の発現が13件、翌日の発現が1件、2日後の発現が1件でした。最初のIR症状の発現は、12例 (36.4%) が本剤の初回投与時、1例 (3.0%) が3回目の投与時に認められました。11例では1件のみの発現でしたが、2例では2件の発現が認められました。

参考 イサツキシマブ20mg投与群 (Isa 20mg群) における投与時期別IRの発現状況

発現例数 (%)	Isa 20mg群 (N=33)
初回投与	12 (36.4%)
2回目以降の投与	2 (6.1%)

注意を要する副作用とその対策

本剤の投与開始日から投与24時間以内に発現した全有害事象のうちIRに関連すると判断した事象*及び、治験担当医師がIRと判断した事象

2 発現時期（国際共同第3相（EFC14335/ICARIA-MM）試験）

国際共同第3相（EFC14335/ICARIA-MM）試験のイサツキシマブ投与群（IsaPd群）において、発現日は各サイクルにおいていずれも投与当日でした。

参考 投与時期別の発現状況

投与時期 (サイクル数)	症例数	例数 (%)		
		全Grade	≥Grade 3	初回発現症例 (全Grade)
1	152	87 (57.2%)	12 (7.9%)	87 (57.2%)
2	143	20 (14.0%)	1 (0.7%)	6 (4.2%)
3	135	23 (17.0%)	2 (1.5%)	5 (3.7%)
4	123	15 (12.2%)	1 (0.8%)	3 (2.4%)
5	112	21 (18.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)
6	108	7 (6.5%)	0	2 (1.9%)
7～	99	40 (40.4%)	4 (4.0%)	6 (6.1%)

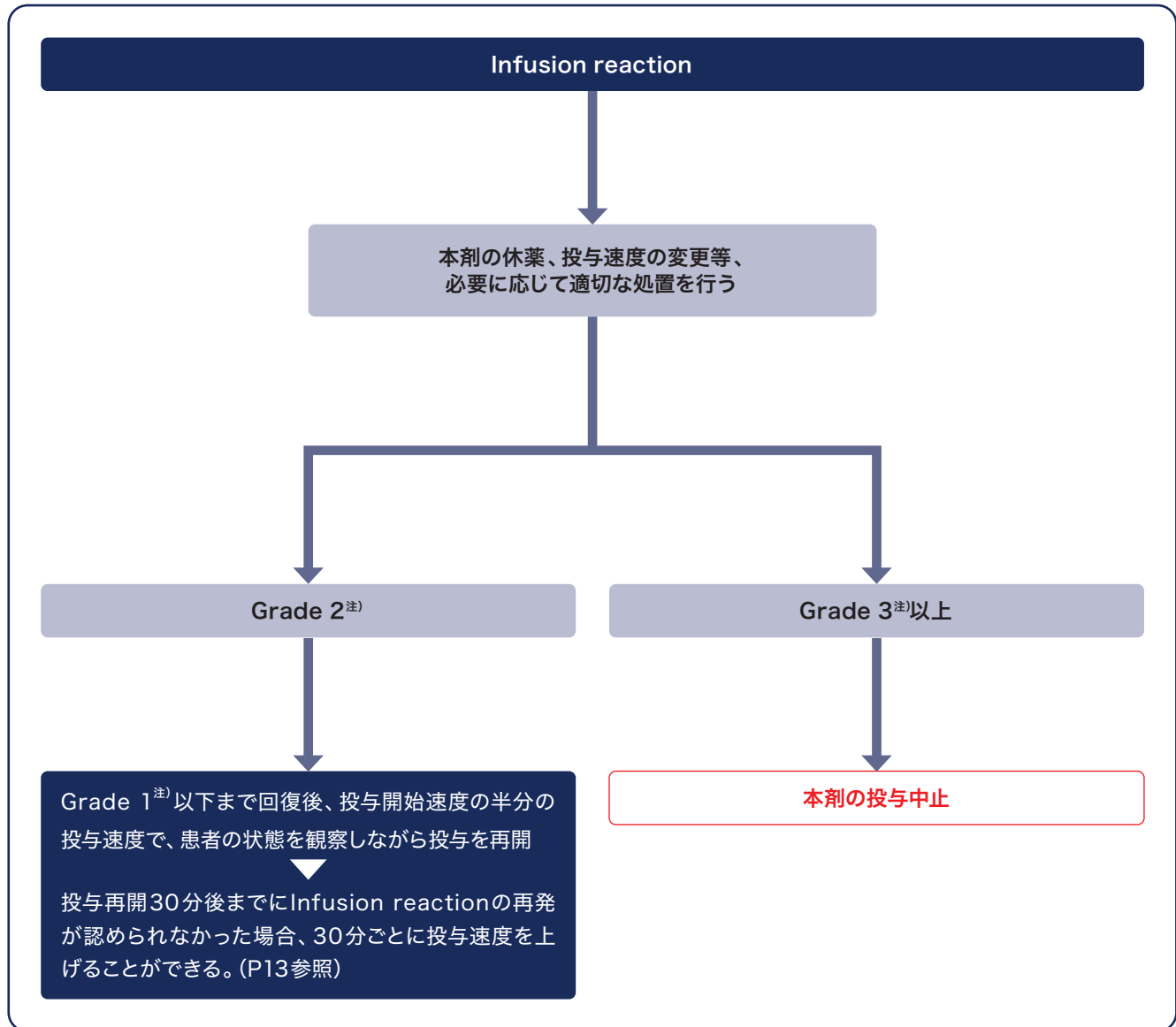
GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

*MedDRA PT (MedDRA ver.21.0) に該当する事象

腹部膨満、腹痛、上腹部痛、急性冠動脈症候群、急性腎障害、急性精神病、急性肺水腫、激越、無嗅覚、関節痛、無力症、心房細動、背部痛、骨痛、徐脈、気管支痙攣、気管支狭窄、滑液包炎、胸部不快感、悪寒、息詰まり、錯乱状態、咳嗽、サイトカイン放出症候群、食欲減退、譫妄、意識レベルの低下、皮膚炎、下痢、不快感、注意力障害、浮動性めまい、薬物過敏症、眼乾燥、皮膚乾燥、味覚異常、ジスキネジア、消化不良、嚥下障害、発声障害、呼吸困難、腸炎、紅斑、眼痛、眼そう痒症、眼瞼浮腫、顔面浮腫、疲労、熱感、びくびく感、潮紅、歩行障害、消化器痛、全身紅斑、歯肉不快感、歯肉痛、単径部痛、頭痛、しゃっくり、ほてり、高血糖、多汗症、高血圧、感覚鈍麻、嗅覚減退、低血圧、低酸素症、炎症、インフルエンザ様疾患、注入に伴う反応、不眠症、易刺激性、関節腫脹、流涙増加、嗜眠、倦怠感、躁病、記憶障害、気分変化、気分動揺、筋痙攣、筋攣縮、筋力低下、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、筋肉痛、鼻閉、鼻閉塞、悪心、頸部痛、非心臓性胸痛、眼充血、浮腫、末梢性浮腫、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、酸素飽和度低下、疼痛、四肢痛、顎痛、動悸、錯感覚、骨盤痛、末梢冷感、末梢腫脹、そう痒症、全身性そう痒症、精神運動亢進、発熱、発疹、斑状丘疹状皮疹、呼吸数増加、呼吸器症状、落ち着きのなさ、鼻炎、鼻漏、痙攣発作、洞性徐脈、副鼻腔うっ血、洞性頻脈、傾眠、上気道性喘鳴、失神、頻脈、頻呼吸、咽喉刺激感、咽喉絞扼感、振戦、心室性不整脈、心室性期外収縮、回転性めまい、霧視、視力障害、嘔吐、喘鳴、狭心症、胸痛、薬物不耐性、筋骨格不快感、気道うっ血

3 IR発現時の対応

本剤投与中にIRが認められた場合は、本剤投与の休薬、投与速度の変更等、適切な処置を行ってください。



注) GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

注意を要する副作用とその対策

Infusion reaction

●Grade 2^{注)}：

Grade 1^{注)}以下に回復するまで休薬すること。回復後、投与開始速度の半分の投与速度（初回投与では12.5mL/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。

本剤の投与再開時の投与速度

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

＊1：投与再開30分後までにInfusion reactionの再発が認められなかった場合、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^{注)}以上：

本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。

注) GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。(製品電子添文)

参考 NCI-CTCAE v5.0の重症度

CTCAE v5.0 SOC 日本語：傷害、中毒および処置合併症；CTCAE v5.0 Term (日本語)：Infusion related reaction (注入に伴う反応)；
CTCAE v5.0 AE Term Definition 日本語【定義】薬物または生物製剤の輸注に対する有害反応

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
軽度で一過性の反応； 点滴の中断を要さない； 治療を要さない	治療または点滴の中断 が必要。ただし症状に 対する治療 (例：抗ヒス タミン薬、NSAIDs、 麻薬性薬剤、静脈内輸 液) には速やかに反応 する；≤24時間の予防 的投薬を要する	遷延 (例：症状に対す る治療および/ また は短時間の点滴中止 に対して速やかに反 応しない)；一度改善し ても再発する；続発症 により入院を要する	生命を脅かす；緊急処 置を要する	死亡

有害事象共通用語基準 v5.0 日本語訳JCOG版より引用

感染症

重要な特定されたリスク

- 肺炎、敗血症等の感染症があらわれることがあります。
- 異常が認められた場合は、必要に応じて、本剤の投与中止等の適切な処置を実施してください。

1 発現状況

(1) 国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験

国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaVRd群) において認められた主な感染症の有害事象 (本剤との因果関係の判断に関わらない事象) は、上気道感染 (34.2%)、肺炎 (30.0%)、COVID-19 (22.4%) でした。死亡に至った感染症は17例 (6.5%) に認められ、COVID-19肺炎が8例、肺炎が4例、敗血症が2例、カンジダ性敗血症、クレブシエラ菌性肺炎、シュードモナス性肺炎及び敗血症性ショックが各1例でした。

参考 イサツキシマブ投与群 (IsaVRd群) における全体集団において発現率が5%以上に認められた事象の発現状況 (発現例数及び%、発現件数/人年)

	IsaVRd群 (N=263)		VRd群 (N=181)	
	発現例数 (%)	発現件数/人年	発現例数 (%)	発現件数/人年
全体	240 (91.3%)	1.181	157 (86.7%)	1.166
上気道感染	90 (34.2%)	0.140	61 (33.7%)	0.170
肺炎	79 (30.0%)	0.105	35 (19.3%)	0.078
COVID-19	59 (22.4%)	0.070	30 (16.6%)	0.059
気管支炎	58 (22.1%)	0.075	32 (17.7%)	0.071
上咽頭炎	46 (17.5%)	0.058	25 (13.8%)	0.053
尿路感染	37 (14.1%)	0.044	27 (14.9%)	0.056
COVID-19肺炎	21 (8.0%)	0.023	8 (4.4%)	0.015
インフルエンザ	21 (8.0%)	0.024	9 (5.0%)	0.018
下気道感染	21 (8.0%)	0.024	10 (5.5%)	0.020
鼻炎	21 (8.0%)	0.024	13 (7.2%)	0.026
胃腸炎	17 (6.5%)	0.019	6 (3.3%)	0.011
带状疱疹	15 (5.7%)	0.017	10 (5.5%)	0.020
結膜炎	14 (5.3%)	0.016	13 (7.2%)	0.026

注意を要する副作用とその対策

(2) 国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA) 試験

国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaKd群) において認められた主な感染症の有害事象は、上気道感染 (36.2%)、肺炎 (23.7%)、気管支炎 (22.6%) でした。死亡に至った感染症は4例 (2.3%) に認められ、肺炎が2例、異型肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎が各1例でした。

参考 イサツキシマブ投与群 (IsaKd群) における全体集団において発現率が5%以上に認められた事象の発現状況 (発現例数及び%)

発現例数 (%)	IsaKd群 (N=177)		Kd群 (N=122)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
全体	153 (86.4%)	68 (38.4%)	98 (80.3%)	35 (28.7%)
上気道感染	64 (36.2%)	6 (3.4%)	29 (23.8%)	2 (1.6%)
肺炎	42 (23.7%)	29 (16.4%)	24 (19.7%)	15 (12.3%)
気管支炎	40 (22.6%)	4 (2.3%)	15 (12.3%)	1 (0.8%)
上咽頭炎	28 (15.8%)	0	14 (11.5%)	0
インフルエンザ	16 (9.0%)	1 (0.6%)	17 (13.9%)	5 (4.1%)
下気道感染	16 (9.0%)	7 (4.0%)	10 (8.2%)	5 (4.1%)
気道感染	16 (9.0%)	2 (1.1%)	8 (6.6%)	0
尿路感染	12 (6.8%)	3 (1.7%)	11 (9.0%)	2 (1.6%)
胃腸炎	11 (6.2%)	1 (0.6%)	9 (7.4%)	2 (1.6%)
結膜炎	10 (5.6%)	0	8 (6.6%)	0
鼻炎	10 (5.6%)	0	3 (2.5%)	0
副鼻腔炎	9 (5.1%)	1 (0.6%)	4 (3.3%)	0

GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

(3) 国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験

国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaPd群) において認められた主な感染症の有害事象 (本剤との因果関係の判断に関わらない事象) は、上気道感染 (28.3%)、気管支炎 (23.7%)、肺炎 (20.4%) でした。死亡に至った感染症は2例 (1.3%) に認められ、インフルエンザ性肺炎及び敗血症が各1例でした。

参考 国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験でみられた感染症及び寄生虫症 (SOC) のうち日本人集団において、いずれかの群で1例1件以上認められた事象の発現状況 (発現例数及び%)

発現例数 (%)	IsaPd群				Pd群			
	全体集団 (N=152)		日本人集団 (N=9)		全体集団 (N=149)		日本人集団 (N=4)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
全体	123 (80.9%)	65 (42.8%)	7 (77.8%)	2 (22.2%)	96 (64.4%)	45 (30.2%)	1 (25.0%)	0
上気道感染	43 (28.3%)	5 (3.3%)	1 (11.1%)	0	26 (17.4%)	1 (0.7%)	1 (25.0%)	0
気管支炎	36 (23.7%)	5 (3.3%)	2 (22.2%)	0	13 (8.7%)	1 (0.7%)	0	0
肺炎	31 (20.4%)	25 (16.4%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	26 (17.4%)	23 (15.4%)	0	0
上咽頭炎	14 (9.2%)	0	4 (44.4%)	0	7 (4.7%)	0	0	0
インフルエンザ	9 (5.9%)	4 (2.6%)	1 (11.1%)	0	8 (5.4%)	1 (0.7%)	0	0
口腔ヘルペス	7 (4.6%)	0	1 (11.1%)	0	3 (2.0%)	0	0	0
帯状疱疹	5 (3.3%)	0	1 (11.1%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
咽頭炎	3 (2.0%)	0	2 (22.2%)	0	1 (0.7%)	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.7%)	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0

国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験において、ニューモシスチス肺炎は1.3% (2例) (いずれも外国人患者) で認められています。

GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

注意を要する副作用とその対策

(4) 海外第1/2相 (TED10893) 試験 第2相ステージ2

海外第1/2相 (TED10893) 試験 第2相ステージ2のイサツキシマブ+デキサメタゾン投与群 (Isa+d群) において認められた主な感染症の有害事象は、上気道感染 (14.5%)、上咽頭炎 (12.7%)、肺炎 (10.9%) でした。死亡に至った感染症は2例 (3.6%) に認められ、気道感染及び敗血症性ショックが各1例でした。

参考 イサツキシマブ投与群 (Isa+d及びIsa群) における全体集団において発現率が5%以上又はGrade 3以上の感染症が1例以上認められた事象の発現状況 (発現例数及び%)

発現例数 (%)	Isa+d群 (N=55)		Isa群 (N=109)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
全体	33 (60.0%)	12 (21.8%)	65 (59.6%)	24 (22.0%)
上気道感染	8 (14.5%)	1 (1.8%)	14 (12.8%)	1 (0.9%)
上咽頭炎	7 (12.7%)	0	4 (3.7%)	0
肺炎	6 (10.9%)	3 (5.5%)	10 (9.2%)	7 (6.4%)
気管支炎	4 (7.3%)	3 (5.5%)	7 (6.4%)	1 (0.9%)
気道感染	4 (7.3%)	1 (1.8%)	5 (4.6%)	3 (2.8%)
インフルエンザ	4 (7.3%)	0	3 (2.8%)	1 (0.9%)
副鼻腔炎	3 (5.5%)	1 (1.8%)	5 (4.6%)	0
敗血症	2 (3.6%)	2 (3.6%)	3 (2.8%)	3 (2.8%)
带状疱疹	2 (3.6%)	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)
蜂巣炎	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)	0
肺感染症	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)
細気管支炎	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
肺敗血症	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
腎盂腎炎	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
敗血症性ショック	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
尿路感染	1 (1.8%)	0	8 (7.3%)	1 (0.9%)
下気道感染	0	0	3 (2.8%)	2 (1.8%)
細菌性肺炎	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)
急性副鼻腔炎	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)
ウイルス性下気道感染	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)
気管支炎	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)
虫垂炎	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
カンピロバクター胃腸炎	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
医療用具関連感染	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
RSウイルス感染症	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)

GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

(5) 国内第1/2相 (TED14095/ISLANDs) 試験

国内第1/2相 (TED14095/ISLANDs) 試験のイサツキシマブ20mg投与群において認められた主な感染症の有害事象は、上咽頭炎 (21.2%)、肺炎 (15.2%)、インフルエンザ (9.1%) でした。死亡に至った感染症は認められませんでした。

参考 イサツキシマブ20mg投与群 (Isa 20mg群) において発現率が5%以上又はGrade 3以上の感染症が1例以上認められた事象の発現状況 (発現例数及び%)

発現例数 (%)	Isa 20mg群 (N=33)	
	全Grade	≥Grade 3
全体	19 (57.6%)	8 (24.2%)
上咽頭炎	7 (21.2%)	0
肺炎	5 (15.2%)	4 (12.1%)
インフルエンザ	3 (9.1%)	0
副鼻腔炎	2 (6.1%)	1 (3.0%)
気管支炎	2 (6.1%)	0
帯状疱疹	2 (6.1%)	0
咽頭炎	2 (6.1%)	0
肛門膿瘍	1 (3.0%)	1 (3.0%)
感染	1 (3.0%)	1 (3.0%)
椎間板炎	1 (3.0%)	1 (3.0%)
肺感染	1 (3.0%)	1 (3.0%)

GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

注意を要する副作用とその対策

2 予防

臨床試験において感染症に対する予防投与に関する規定はありませんでした。下記の臨床試験時の予防投与、又は各施設基準に準じて予防投与を実施してください。

- ・ G-CSFの予防投与
特にベースライン時に広範な骨髄病変が認められる及び／又は好中球数が少ない被験者における好中球減少症のリスクを減少させる目的で、治験責任医師の判断に基づき、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) ガイドライン (2006) に従い、好中球減少症が再発する危険性のある被験者に対する予防的投与、又は重篤な好中球減少による合併症 (例：組織感染、敗血症症候群、又は真菌感染) を伴う被験者の治療として、投与の最初の3サイクル中にG-CSFを使用できる。
- ・ 生ワクチンを使用しないこと。しかし、感染リスクが増加している場合、被験者及びその接触者に対する定期ワクチン接種は推奨される。A型及びB型インフルエンザウイルス、肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対する予防的ワクチン接種は推奨される。

参考 国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験における感染症に対する主な予防投与

例数 (%)	IsaVRd群 (N=265)	VRd群 (N=181)
スルホンアミド系及びトリメトプリム	171 (64.5%)	119 (65.7%)
キノロン系抗菌薬	57 (21.5%)	38 (21.0%)
βラクタム系抗菌薬及びペニシリン	39 (14.7%)	23 (12.7%)

参考 国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験における感染症に対する一次予防投与の有無別の感染症の発現率

	IsaVRd群		VRd群	
予防投与	有 (N=214)	無 (N=49)	有 (N=142)	無 (N=39)
感染症及び寄生虫症の発現率	83.8%	93.9%	90.7%	97.4%

参考 国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験における感染症に対する予防投与

HBV	ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)、エンテカビル水和物、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、ラミブジン、アデホビルジピボキシル
CMV	バラシクロビル塩酸塩、ホスカルネットナトリウム水和物、ガンシクロビル、バルガンシクロビル塩酸塩
結核菌	イソニアジド、リファンピシン、ストレプトマイシン硫酸塩、エタンブトール塩酸塩、カナマイシンー硫酸塩、エチオナミド、プロチオナミド、エンビオマイシン硫酸塩、ピラジナミド、アルミノパラアミノサリチル酸カルシウム水和物、サイクロセリン
ニューモシスチス・イロペチイ	トリメトプリム・スルファメトキサゾール製剤、ペンタミジンイセチオン酸塩、アトバコン
VZV	アシクロビル、バラシクロビル塩酸塩、ピダラビン、ガンシクロビル、ファムシクロビル

HBV：B型肝炎ウイルス、CMV：サイトメガロウイルス、VZV：水痘・帯状疱疹ウイルス

参考 国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験における各感染症に対する一次予防投与の有無別の各感染症の発現率

予防投与	IsaPd群 (N=152)		Pd群 (N=149)	
	有	無	有	無
HBVによる感染症	0/4	0/148	0/6	0/143
CMVによる感染症	1/71 (1.4%)	1/81 (1.2%)	1/64 (1.6%)	0/85
ニューモシスチス・イロペチイによる感染症	1/71 (1.4%)	2/81 (2.5%)	0/68	4/81 (4.9%)
VZVによる感染症	3/104 (2.9%)	12/48 (25.0%)	1/103 (1.0%)	3/46 (6.5%)

3 感染症への対応

患者さんの状態を十分観察し、異常が認められた場合は、本剤の投与中止等の適切な処置を実施してください。

参考 国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA) 試験、
国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験における感染症に対する処置

感染症	推奨措置
好中球減少症の合併のない感染	感染に対する全身治療が完了するまで治験薬を休薬する。全てを同用量レベルで再開する。
帯状疱疹	病変が乾燥するまで治験薬を休薬した後、全てを同用量レベルで再開する。

腫瘍崩壊症候群

重要な潜在的リスク

- 臨床試験において、重篤な腫瘍崩壊症候群が認められています (Grade 3、Laboratory TLS)。
- 異常が認められた場合は、必要に応じて適切な処置を実施してください。

1 発現状況

(1) 国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験

国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaVRd群) における発現割合は263例中1例 (0.4%) でした。VRd群では認められませんでした。

(2) 国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA) 試験

国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaKd群) における発現割合は177例中1例 (0.6%)、Kd群では122例中1例 (0.8%) に認められました。

(3) 国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験

国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaPd群) における発現割合は152例中1例 (0.7%) でした。その1例は日本人でした (日本人集団9例中1例、11.1%、Grade 3、Laboratory TLS)。Pd群では認められませんでした。

(4) 海外第1/2相 (TED10893) 試験 第2相ステージ2

海外第1/2相 (TED10893) 試験 第2相ステージ2のイサツキシマブ+デキサメタゾン投与群 (Isa+d群) 及びイサツキシマブ単独群 (Isa群) では、腫瘍崩壊症候群は認められませんでした。

(5) 国内第1/2相 (TED14095/ISLANDs) 試験

国内第1/2相 (TED14095/ISLANDs) 試験のイサツキシマブ20mg投与群 (Isa20mg群) では、腫瘍崩壊症候群は認められませんでした。

2 腫瘍崩壊症候群への対応

腫瘍崩壊症候群は予防処置の有無と内容などにより、発生頻度が大きく異なります。水分補給などの予防策を講じた上で、患者さんの状態を十分観察して異常が認められた場合は適切な処置を実施してください。治療前に、リスクファクターである脱水、尿量減少、酸性尿、濃縮尿を補正してください。予防・治療法として、水分負荷 (補液)、利尿、もしくはフェブキソスタット、ラスブリカーゼの投与などが挙げられます。

厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 腫瘍崩壊症候群 平成30年6月改定

溶血

重要な潜在的リスク

- 本剤が赤血球のCD38に結合すると、溶血を来す可能性があります。
- 異常が認められた場合は、輸血の中止など必要に応じて適切な処置を実施してください。

1 発現状況

(1) 国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験

国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaVRd群) において、赤血球輸血後8日以内に溶血性障害の発現は認められませんでした。本試験では、いずれの時点でも赤血球輸血反応の報告はありませんでした。

(2) 国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA) 試験

国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaKd群) において、177例中6例 (3.4%) に認められ、その内訳は、溶血3例 (1.7%)、溶血性貧血2例 (1.1%) 及び微小血管症性溶血性貧血1例 (0.6%) でした。

(3) 国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験

国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaPd群) において、152例中1例 (0.7%) に認められました。

(4) 海外第1/2相 (TED10893) 試験 第2相ステージ2

海外第1/2相 (TED10893) 試験 第2相ステージ2のイサツキシマブ+デキサメタゾン投与群 (Isa+d群) 及びイサツキシマブ単独群 (Isa群) では溶血は認められませんでした。

(5) 国内第1/2相 (TED14095/ISLANDs) 試験

国内第1/2相 (TED14095/ISLANDs) 試験のイサツキシマブ20mg投与群 (Isa20mg群) では溶血は認められませんでした。

2 溶血への対応

溶血が発現した場合は、本剤の投与中止を含め、必要に応じて適切な処置を実施してください。

注意を要する副作用とその対策

免疫原性

重要な潜在的リスク

- 本剤はモノクローナル抗体であるため、本剤にて治療中の患者において抗薬物抗体 (ADA : anti-drug antibody) が検出される場合があります。
- ADAによる臨床的な影響として、イサツキシマブ血漿中濃度の低下、過敏症の発現等の可能性を考慮する必要があります。

1 発現状況

(1) 国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験

国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaVRd群) において、275例中25例 (9.1%) にADAが認められ、ADA抗体価の中央値は10でした。そのうち、日本人患者においては16例中3例 (18.8%) にADAが認められ、ADA抗体価は10～20でした。また、ADAが認められた25例中15例 (60.0%) に抗イサツキシマブ中和抗体が認められ、5例は中和抗体について判定不能でした。

(2) 海外第1b相 (TCD13983) 試験

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第1b相 (TCD13983) 試験 (パートA及びB) のイサツキシマブ投与群 (IsaVRd群) において、71例中12例 (16.9%) にADAが認められ、ADA抗体価の中央値は10でした。

(3) 海外第3相 (IIT15403/GMMG-HD7) 試験

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第3相 (IIT15403/GMMG-HD7) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaVRd群) において、37例中8例 (21.6%) にADAが認められ、ADA抗体価の中央値は150でした。また、ADAが認められた8例中4例 (50.0%) に抗イサツキシマブ中和抗体が認められました。

上記3試験においてADAが認められた45例のほとんどは一過性であり、持続的ADAが認められた患者は1例、その後のADAの状態が不明だった患者は3例でした。また、上記3試験におけるADA初回発現までの期間中央値の範囲は0.7～1ヵ月でした。

なお、45例中9例 (20.0%) でADAによるイサツキシマブの薬物動態への影響がみられましたが、安全性及び有効性への影響は認められませんでした。

参考

■国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaVRd群) において、VRd群と比較して発現率が高かった有害事象

	IsaVRd群 (N=263)	VRd群 (N=181)
VRd群と比較してIsaVRd群で発現率が10%以上高かった有害事象		
白内障	100 (38.0%)	46 (25.4%)
肺炎	79 (30.0%)	35 (19.3%)
注入に伴う反応	62 (23.6%)	2 (1.1%)
VRd群と比較してIsaVRd群で発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象		
好中球減少症	79 (30.0%)	37 (20.4%)
肺炎	53 (20.2%)	23 (12.7%)
VRd群と比較してIsaVRd群で発現率が高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象		
COVID-19肺炎	8 (3.0%)	0
突然死	4 (1.5%)	0
敗血症	2 (0.8%)	1 (0.6%)
VRd群と比較してIsaVRd群で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象		
肺炎	50 (19.0%)	23 (12.7%)
COVID-19肺炎	21 (8.0%)	7 (3.9%)
VRd群と比較してIsaVRd群で発現率が2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象		
COVID-19肺炎	8 (3.0%)	1 (0.6%)

■国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaKd群) において、Kd群と比較して発現率が高かった有害事象

	IsaKd群 (N=177)	Kd群 (N=122)
Kd群と比較してIsaKd群で発現率が10%以上高かった有害事象		
注入に伴う反応	79 (44.6%)	4 (3.3%)
上気道感染	64 (36.2%)	29 (23.8%)
気管支炎	40 (22.6%)	15 (12.3%)
Kd群と比較してIsaKd群で発現率が高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象		
肺炎	2 (1.1%)	1 (0.8%)
Kd群と比較してIsaKd群で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象		
肺炎	32 (18.1%)	14 (11.5%)
Kd群と比較してIsaKd群で発現率が2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象		
心不全	6 (3.4%)	0
Kd群と比較してIsaKd群で発現率が5%以上高かった治験薬の休薬又は減量に至った有害事象		
上気道感染	35 (19.8%)	18 (14.8%)
肺炎	32 (18.1%)	14 (11.5%)
気管支炎	26 (14.7%)	9 (7.4%)
呼吸困難	15 (8.5%)	4 (3.3%)

Kd群と比較してIsaKd群で発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は認められなかった。

サークリサによる
治療の流れと注意事項

投与患者の選択

サークリサ治療を
開始する前に

患者さんへの事前説明と
同意の取得

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

参考・付録

参考

■国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験のイサツキシマブ投与群 (IsaPd群) において、Pd群と比較して発現率が高かった有害事象

	IsaPd群 (N=152)	Pd群 (N=149)
Pd群と比較してIsaPd群で発現率が10%以上高かった有害事象		
好中球減少症	71 (46.7%)	50 (33.6%)
注入に伴う反応	56 (36.8%)	2 (1.3%)
上気道感染	43 (28.3%)	26 (17.4%)
気管支炎	36 (23.7%)	13 (8.7%)
Pd群と比較してIsaPd群で発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象		
好中球減少症	70 (46.1%)	48 (32.2%)
発熱性好中球減少症	18 (11.8%)	3 (2.0%)
Pd群と比較してIsaPd群で発現率が高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象		
疾患進行	5 (3.3%)	2 (1.3%)
死亡	2 (1.3%)	1 (0.7%)
Pd群と比較してIsaPd群で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象		
発熱性好中球減少症	10 (6.6%)	3 (2.0%)
尿路感染	6 (3.9%)	2 (1.3%)
注入に伴う反応	6 (3.9%)	1 (0.7%)
好中球減少症	5 (3.3%)	2 (1.3%)
ウイルス性肺炎	3 (2.0%)	0
皮膚有棘細胞癌	3 (2.0%)	0
高血糖	3 (2.0%)	0
外傷性骨折	3 (2.0%)	0
Pd群と比較してIsaPd群で発現率が5%以上高かった治験薬の休薬又は減量に至った有害事象		
好中球減少症	69 (45.4%)	46 (30.9%)
肺炎	25 (16.4%)	14 (9.4%)
上気道感染	21 (13.8%)	13 (8.7%)
発熱性好中球減少症	16 (10.5%)	2 (1.3%)
気管支炎	16 (10.5%)	0

Pd群と比較してIsaPd群で発現率が5%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

■海外第1/2相 (TED10893) 試験 第2相ステージ2のイサツキシマブ+デキサメタゾン投与群 (Isa+d 群) において、イサツキシマブ単独群 (Isa群) と比較して発現率が高かった有害事象

	Isa+d群 (N=55)	Isa群 (N=109)
Isa群と比較してIsa+d群で発現率が10%以上高かった有害事象		
不眠症	14 (25.5%)	2 (1.8%)
Isa群と比較してIsa+d群で発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象		
白内障	3 (5.5%)	0
Isa群と比較してIsa+d群で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象		
気管支炎	3 (5.5%)	1 (0.9%)
小腸閉塞	2 (3.6%)	0
四肢痛	2 (3.6%)	1 (0.9%)
Isa群と比較してIsa+d群で発現率が5%以上高かった治験薬の休薬又は減量に至った有害事象		
不眠症	3 (5.5%)	0

Isa群と比較してIsa+d群で発現率が高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象、及びIsa群と比較してIsa+d群で発現率が2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

参考

■国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験の日本人患者における有害事象の発現状況

IsaVRd群		
	日本人集団 (N=17)	外国人集団 (N=246)
外国人患者と比較して日本人患者で発現率が15%以上高かった有害事象		
便秘	13 (76.5%)	81 (32.9%)
白内障	9 (52.9%)	91 (37.0%)
気管支炎	8 (47.1%)	50 (20.3%)
味覚不全	8 (47.1%)	11 (4.5%)
上咽頭炎	7 (41.2%)	39 (15.9%)
発疹	7 (41.2%)	45 (18.3%)
挫傷	4 (23.5%)	9 (3.7%)
口内炎	3 (17.6%)	5 (2.0%)
倦怠感	3 (17.6%)	5 (2.0%)
外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象		
好中球減少症	7 (41.2%)	72 (29.3%)
血小板減少症	4 (23.5%)	27 (11.0%)
外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高く、かつ複数例に認められた重篤な有害事象		
肺炎	5 (29.4%)	45 (18.3%)
白内障	4 (23.5%)	2 (0.8%)

日本人患者の死亡に至った有害事象、及び外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高く、かつ複数例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

■国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA) 試験の日本人患者における有害事象の発現状況

IsaKd群		
	日本人集団 (N=7)	外国人集団 (N=170)
外国人患者と比較して日本人患者で発現率が15%以上高かった有害事象		
高血圧	5 (71.4%)	60 (35.3%)
上咽頭炎	5 (71.4%)	23 (13.5%)
筋痙攣	3 (42.9%)	22 (12.9%)
便秘	2 (28.6%)	20 (11.8%)
インフルエンザ	2 (28.6%)	14 (8.2%)
発熱	2 (28.6%)	14 (8.2%)
口内炎	2 (28.6%)	3 (1.8%)
倦怠感	2 (28.6%)	2 (1.2%)
紫斑	2 (28.6%)	2 (1.2%)
小腸炎	2 (28.6%)	1 (0.6%)
上気道の炎症	2 (28.6%)	0
外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象		
肺炎	2 (28.6%)	27 (15.9%)
上気道感染	1 (14.3%)	5 (2.9%)
発熱	1 (14.3%)	1 (0.6%)
嘔吐	1 (14.3%)	1 (0.6%)
アルコール性肝疾患	1 (14.3%)	0
高トリグリセリド血症	1 (14.3%)	0
低ナトリウム血症	1 (14.3%)	0
外国人患者と比較して日本人患者で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象		
肺炎	2 (28.6%)	30 (17.6%)
発熱	1 (14.3%)	2 (1.2%)
嘔吐	1 (14.3%)	0
外国人患者と比較して日本人で発現率が5%以上高く、かつ複数例に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象		
上気道感染	2 (28.6%)	33 (19.4%)
肺炎	2 (28.6%)	30 (17.6%)
インフルエンザ	2 (28.6%)	7 (4.1%)
上咽頭炎	2 (28.6%)	5 (2.9%)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象、及び外国人患者と比較して日本人患者で発現率が5%以上高く、かつ複数例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

参考

■国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験の日本人患者における有害事象の発現状況

IsaPd群		
	日本人集団 (N=9)	外国人集団 (N=143)
外国人患者と比較して日本人患者で発現率が15%以上高かった有害事象		
好中球減少症	7 (77.8%)	64 (44.8%)
上咽頭炎	4 (44.4%)	10 (7.0%)
上気道の炎症	3 (33.3%)	0
口内炎	2 (22.2%)	8 (5.6%)
そう痒症	2 (22.2%)	3 (2.1%)
咽頭炎	2 (22.2%)	1 (0.7%)
外国人患者と比較して日本人患者で発現率が15%以上高かったGrade 3以上の有害事象		
好中球減少症	7 (77.8%)	63 (44.1%)
外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高く、かつ複数例に認められた重篤な有害事象		
肺炎	2 (22.2%)	21 (14.7%)
外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高く、かつ複数例に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象		
好中球減少症	7 (77.8%)	62 (43.4%)
肺炎	2 (22.2%)	23 (16.1%)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった死亡に至った有害事象、及び外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高く、かつ複数例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

付録

参考 臨床試験時の処置 (国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験)
＜イサツキシマブ投与群 (IsaVRd群) ＞

■イサツキシマブ、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用投与を受けた被験者に血液学的毒性が発現した場合の用量調節

有害事象	推奨措置			
	イサツキシマブ	デキサメタゾン	レナリドミド ^a	ボルテゾミブ
血小板減少症 Grade 3 ($\geq 2.5 \sim < 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$)	サイクルのDay1: $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、同じ用量を投与する ^{bc} 。 サイクル内: 規定通りの用量を維持する。	規定通りの用量を維持する。	サイクルのDay1: $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、同じ用量を投与する ^{bc} 。 サイクル内: 規定通りの用量を維持する。	サイクルのDay1: $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、同じ用量を投与する ^{bc} 。 サイクル内: 規定通りの用量を維持する。
血小板減少症 Grade 4 (出血の有無に関わらず) ($< 2.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$)	サイクルのDay1: $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、同じ用量を維持する ^{bc} 。 サイクル内: $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復し出血がコントロールされるまで休薬した後、規定通りの用量を投与する。延期が3日を超える場合、休薬する。 さらなる発現: 同じ推奨措置	規定通りの用量を維持する。	サイクルのDay1: $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、1レベル減量する ^c 。 サイクル内: $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復し出血がコントロールされるまで休薬した後、1レベル減量して再開する。 [発現を繰り返す場合] 発現するごとに1レベル減量する (25mg/日で開始した患者は5mg/日まで、10mg/日で開始した患者は5mg隔日まで)。	サイクルのDay1: $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、1レベル減量する ^c 。 サイクル内: $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復し出血がコントロールされるまで休薬した後、1レベル減量して再開する。 [サイクル内で延期を少なくとも4回繰り返した場合] 1レベル減量する。

^a 血液学的毒性が発現した場合、骨髓機能が改善 (少なくとも2サイクル連続で血液学的毒性が発現せず、次のサイクル開始時に好中球数 $\geq 1.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ かつ血小板数 $\geq 10.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$) すればレナリドミドを1レベル増量して投与できる (ただし開始用量を超えない)。ベースラインのクレアチニンクリアランス (CrCl) $< 60 \text{ mL/min}$ の被験者はレナリドミド10mg/日で開始するが、CrCl $> 60 \text{ mL/min}$ が4週間以上継続すれば25mg/日まで増量できる (ただし非血液学的毒性によりレナリドミドを減量した場合を除く)。

^b ベースライン時に骨髓有核細胞の50%超が形質細胞である被験者がサイクル2を開始するためには、サイクル1終了時の奏効状態にかかわらず、血小板数 $\geq 3.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ であること。サイクル2～4において最後の奏効がSD以下である場合は血小板数 $\geq 3.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ であること。ただし、サイクル2～4において最後の奏効がPR以上である場合は、血小板数 $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ の場合にのみ次サイクルのDay1に投与を行うことができる。サイクル5以降又はクロスオーバー後のDay1に投与を行うには、血小板数 $\geq 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ である必要がある。

^c 被験者がベースラインの状態に回復するまで、サイクル間で最大14日の延期が許可される。14日を超えた場合、被験者は本試験を中止しなければならない。

【プロトコールの一部を改変】

サークリサによる
治療の流れと注意事項

投与患者の選択

サークリサ治療を
開始する前に

患者さんへの事前説明と
同意の取得

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

参考・付録

付録

有害事象	推奨措置			
	イサツキシマブ	デキサメタゾン	レナリドミド ^a	ボルテゾミブ
好中球減少症 Grade 3 ($\geq 0.5 \sim < 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$)	サイクルのDay1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、同じ用量を投与する ^d 。 サイクル内: 規定通りの用量を維持する。	規定通りの用量を維持する。	サイクルのDay1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、同じ用量を投与する。 サイクル内: 規定通りの用量を維持する。	サイクルのDay1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、同じ用量を投与する。 サイクル内: 規定通りの用量を維持する。
好中球減少症 Grade 4 ($< 0.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$)	サイクルのDay1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、同じ用量を投与する ^c 。 サイクル内: 同じ用量を維持する。 さらなる発現: 同じ推奨措置		サイクルのDay1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、1レベル減量するか、G-CSFの使用を検討し同用量を維持する ^c 。 サイクル内: $\geq 0.75 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (継続投与期間とクロスオーバー群は $\geq 0.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$)に回復するまで休薬した後、1レベル減量するか、G-CSFの使用を検討し同用量を維持する。 [発現を繰り返す場合]発現するごとに1レベル減量する(25mg/日で開始した患者は5mg/日まで、10mg/日で開始した患者は5mg隔日まで)。	サイクルのDay1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、1レベル減量するか、G-CSFの使用を検討し同用量を維持する ^c 。 サイクル内: $\geq 0.75 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (継続投与期間とクロスオーバー群は $\geq 0.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$)に回復するまで休薬した後、1レベル減量するか、G-CSFの使用を検討し同用量を維持する。 [サイクル内で延期を少なくとも4回繰り返した場合]1レベル減量する。
発熱性好中球減少症 又は 好中球減少性感染	サイクルのDay1: 発熱と感染から回復するまで延期し、 $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になるまでG-CSFを投与する ^c 。次のサイクルのDay1に同用量を投与する。 サイクル内: G-CSFを投与し、発熱と感染から回復し $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になるまで休薬した後、同用量で再開する。 さらなる発現: 同じ推奨措置		サイクルのDay1: 発熱と感染から回復するまで延期し、 $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になるまでG-CSFを投与する ^c 。次のサイクルのDay1に以下の用量を投与する。 サイクル内: G-CSFを投与し、発熱と感染から回復し $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になるまで休薬した後、以下の用量を投与する。 ●1回目の発現: G-CSFを使用し同用量を維持するか、1レベル減量する。 ●発現を繰り返す場合: 発現するごとに1レベル減量する(25mg/日で開始した患者は5mg/日まで、10mg/日で開始した患者は5mg隔日まで)。	サイクルのDay1: 発熱と感染から回復するまで延期し、 $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になるまでG-CSFを投与する ^c 。次のサイクルのDay1に以下の用量を投与する。 サイクル内: G-CSFを投与し、発熱と感染から回復し $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になるまで休薬した後、以下の用量を投与する。 ●1回目の発現: G-CSFを使用し同用量を維持するか、1レベル減量する。 ●サイクル内で延期を少なくとも4回繰り返した場合: 1レベル減量する。

^a血液学的毒性が発現した場合、骨髓機能が改善(少なくとも2サイクル連続で血液学的毒性が発現せず、次のサイクル開始時に好中球数 $\geq 1.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ かつ血小板数 $\geq 10.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$)すればレナリドミドを1レベル増量して投与できる(ただし開始用量を超えない)。ベースラインのクレアチニンクリアランス(CrCl) $< 60 \text{ mL/min}$ の被験者はレナリドミド10mg/日で開始するが、CrCl $> 60 \text{ mL/min}$ が4週間以上継続すれば25mg/日まで増量できる(ただし非血液学的毒性によりレナリドミドを減量した場合を除く)。

^c被験者がベースラインの状態に回復するまで、サイクル間で最大14日の延期が許可される。14日を超えた場合、被験者は本治験を中止しなければならない。

^d投与予定日を含む1日(2週ごとに投与する場合は2日)以内に回復しない場合、サイクル内でイサツキシマブを休薬することができる。

【プロトコールの一部を改変】

■ イサツキシマブ、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用投与を受けた被験者に神経障害が発現した場合の用量調節

有害事象	推奨措置			
	イサツキシマブ	デキサメタゾン	レナリドミド	ボルテゾミブ
神経障害 Grade 1 (知覚異常、筋力低下、無反射のいずれか)で疼痛又は身体機能障害を伴わない	用量調節なし			
神経障害 Grade 1で疼痛を伴う、又はGrade 2 (身体機能に影響があるが日常生活動作には支障がない)、又はベースラインから1Grade上昇あるいは疼痛の出現	用量調節なし			1.0mg/m ² に減量、又は1.3mg/m ² の週1回投与に変更する。
神経障害 Grade 2で疼痛を伴う、又はGrade 3	用量調節なし			疼痛を伴わないGrade 1以下に回復するまで休薬した後、以下の用量を投与する。 ●1回目の発現：1.0mg/m ² に減量し、週1回投与に変更する。 ●2回目の発現：0.7mg/m ² に減量し、週1回投与に変更する。 ●3回目の発現：投与を中止する。
神経障害 Grade 4	用量調節なし			投与を中止する。

付録

参考 臨床試験時の処置 (国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA) 試験) ＜イサツキシマブ投与群 (IsaKd群) ＞

■ イサツキシマブ、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与を受けた被験者に血液学的毒性が発現した場合の用量調節

有害事象	推奨措置		
	イサツキシマブ ^a	デキサメタゾン ^a	カルフィルゾミブ ^a
血小板減少 ($1.0 \sim < 3.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$) 出血を伴わない場合	サイクルのDay1: $\geq 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$に回復するまでDay1の投与を延期し、同じ用量を維持する^{bc}。 サイクル内: 同じ用量を維持する。 さらなる発現: 同じ推奨措置		
血小板減少 ($< 1.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$) 出血が認められる場合	サイクルのDay1: $\geq 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$に回復するまでDay1の投与を延期し、同じ用量を維持する^{bc}。 サイクル内: 血小板数が$\geq 1.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$に回復するか出血がコントロールされるまで休薬した後、同用量レベルで全ての治験薬を再開する。 延期が3日を超える場合、投与を休薬する。 さらなる発現 サイクルのDay1: 同じ推奨措置 サイクル内: 血小板数が$\geq 1.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$に回復する及び／又は出血がコントロールされるまで休薬した後、同じ用量で再開する。 延期が3日を超える場合、投与を休薬する。	サイクルのDay1: $\geq 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$に回復するまでDay1の投与を延期し、同じ用量を維持する^{bc}。 サイクル内: 血小板数が$\geq 1.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$に回復するか出血がコントロールされるまで休薬した後、同用量レベルで全ての治験薬を再開する。 延期が3日を超える場合、投与を休薬する。 さらなる発現 サイクルのDay1: $\geq 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$に回復するまでDay1の投与を延期した後、1レベル減量した用量で再開する^{bc}。 サイクル内: 血小板数が$\geq 1.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$に回復する及び／又は出血がコントロールされるまで休薬した後、1レベル減量した用量で再開する。 延期が3日を超える場合、投与を休薬する。	

^a毒性が発現し、予定された投与日の後3日以内に回復しなかった場合、被験者はサイクル内で投与（イサツキシマブ及び/又はカルフィルゾミブ及び/又はデキサメタゾン）を休薬することができる。カルフィルゾミブ又はデキサメタゾンの投与量を減量した場合、その被験者は以前の投与量に戻すことは許可されない。減量が必要な場合、患者に投与された直近の投与量から減量すること。イサツキシマブの減量は許可されない。

^bベースライン時に骨髓有核細胞の50%超が形質細胞である被験者がサイクル2を開始するためには、サイクル1終了時の奏効状態にかかわらず、血小板数 $\geq 3.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ であること。サイクル2～4において最後の奏効がSD以下である場合は血小板数 $\geq 3.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ であること。ただし、サイクル2～4において最後の奏効がPR以上である場合は、血小板数 $\geq 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ の場合にのみ次サイクルのDay1に投与を行うことができる。サイクル5以降のDay1に投与を行うには、血小板数 $\geq 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ である必要がある。

^c被験者がベースラインの状態に回復するまで、サイクル間で最大14日の延期が許可される。14日を超えた場合、被験者は本治験を中止しなければならない。

【プロトコールの一部を改変】

有害事象	推奨措置		
	イサツキシマブ ^a	デキサメタゾン ^a	カルフィルゾミブ ^a
好中球減少症 Grade 3 ($0.5 \sim < 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$)	サイクルのDay1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に回復するまでDay1の投与を延期し、同じ用量を維持する^b。 サイクル内: 同じ用量を維持する。 さらなる発現: 同じ推奨措置		
好中球減少症 Grade 4 ($< 0.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$)	サイクルのDay1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に回復するまでDay1の投与を延期し、同じ用量を維持する^b。 サイクル内: 規定用量を投与する。 さらなる発現: 同じ推奨措置	サイクルのDay1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に回復するまでDay1の投与を延期し、同じ用量を維持する^b。 サイクル内: 好中球数が $\geq 0.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に回復するまで休薬する。その後、同じ用量で再開する。 さらなる発現 サイクルのDay1: 同じ推奨措置 サイクル内: 好中球数が $\geq 0.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に回復するまで休薬する。その後、1レベル減量した用量で再開する。	
発熱性好中球減少症 及び/又は 好中球減少性感染	サイクルのDay1: 回復するまでDay1の投与を延期し、好中球数が $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になるまでG-CSFを投与する^b。 サイクル内: 好中球数が $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になり、かつ発熱/感染が回復するまで休薬する (G-CSFの投与を検討可能)。他に有害事象が認められない場合、同用量で治験薬を再開する。延期が3日を超える場合、投与を休薬する。 さらなる発現: 同じ推奨措置	サイクルのDay1: 回復するまでDay1の投与を延期し、好中球数が $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になるまでG-CSFを投与する^b。 サイクル内: 好中球数が $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になり、かつ発熱/感染が回復するまで休薬する (G-CSFの投与を検討可能)。他に有害事象が認められない場合、同用量で治験薬を再開する。延期が3日を超える場合、投与を休薬する。 さらなる発現: 1レベル減量した用量で再開する。	

^a毒性が発現し、予定された投与日の後3日以内に回復しなかった場合、被験者はサイクル内で投与 (イサツキシマブ及び/又はカルフィルゾミブ及び/又はデキサメタゾン) を休薬することができる。カルフィルゾミブ又はデキサメタゾンの投与量を減量した場合、その被験者は以前の投与量に戻すことは許可されない。減量が必要な場合、患者に投与された直近の投与量から減量すること。イサツキシマブの減量は許可されない。

^b被験者がベースラインの状態に回復するまで、サイクル間で最大14日の延期が許可される。14日を超えた場合、被験者は本治験を中止しなければならない。

【プロトコールの一部を改変】

付録

■イサツキシマブ、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与を受けた被験者に心毒性が発現した場合の用量調節

有害事象	推奨措置		
	イサツキシマブ ^a	デキサメタゾン ^a	カルフィルゾミブ ^a
うっ血性心不全又は LVEF<40%の低下 もしくはベースラインから 20%超の低下を伴う LVEF<55%の低下	サイクルのDay1:LVEF>40%に回復するまで、又はLVEF<55%の低下の場合はベースラインの15%以内に回復するまで、Day1の投与を延期し、イサツキシマブは同用量で、デキサメタゾンは同用量レベルで投与を再開する。 サイクル内:LVEF>40%又はベースラインの15%以内に回復するまで治験薬投与を休薬し、イサツキシマブは同用量で、デキサメタゾンは同用量レベルで投与を再開する。 延期が3日を超える場合、投与を休薬する。	サイクルのDay1:LVEF>40%に回復するまで、又はLVEF<55%の低下の場合はベースラインの15%以内に回復するまで、Day1の投与を延期し、ベネフィット・リスク評価に基づき、1レベル減量した用量で再開するか、投与を中止する^b。 サイクル内:LVEF>40%又はベースラインの15%以内に回復するまで治験薬投与を休薬し、ベネフィット・リスク評価に基づき、1レベル減量した用量で再開するか、投与を中止する。 延期が3日を超える場合、投与を休薬する。 1回減量したにもかかわらず再発する場合、投与を中止する。	
心筋梗塞	サイクルのDay1:回復するまでDay1の投与を延期し、臨床的に適切な場合は同用量のイサツキシマブ、同用量レベルのデキサメタゾンを再開する^b。 サイクル内:回復後、臨床的に適切な場合は同用量のイサツキシマブ、同用量レベルのデキサメタゾンを再開する。 延期が3日を超える場合、投与を休薬する。	投与を中止する。	

^a毒性が発現し、予定された投与日の後3日以内に回復しなかった場合、被験者はサイクル内で投与（イサツキシマブ及び／又はカルフィルゾミブ及び／又はデキサメタゾン）を休薬することができる。カルフィルゾミブ又はデキサメタゾンの投与量を減量した場合、その被験者は以前の投与量に戻すことは許可されない。減量が必要な場合、患者に投与された直近の投与量から減量すること。イサツキシマブの減量は許可されない。

^b被験者がベースラインの状態に回復するまで、サイクル間で最大14日の延期が許可される。14日を超えた場合、被験者は本治験を中止しなければならない。

【プロトコールの一部を改変】

参考 臨床試験時の処置 (国際共同第3相 (EFC14335/ICARIA-MM) 試験)
(イサツキシマブ投与群 (IsaPd群))

■ イサツキシマブ、ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与を受けた被験者に血液学的毒性が発現した場合の用量調節

有害事象	推奨措置		
	イサツキシマブ ^a	デキサメタゾン	ポマリドミド
好中球減少症 Grade 3 ($\geq 0.5 \sim < 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$)	サイクルのDay1:$\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$に改善されるまで延期した後、同じ用量で投与する^b。 サイクル内:規定通りの用量を維持する。		
好中球減少症 Grade 4 ($< 0.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$)	サイクルのDay1:$\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$に回復するまで延期した後、同じ用量レベルで投与する^b。 サイクル内:規定通りの用量を維持する。 さらなる発現:同じ推奨措置		
発熱性好中球減少症 又は 好中球減少性感染	サイクルのDay1:発熱及び感染が回復するまでDay1の投与を延期し、好中球数$\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$になるまでG-CSFを投与する^b。次サイクルのDay1にイサツキシマブ及びデキサメタゾンを同じ用量レベル、及びポマリドミドを以下に推奨する用量で投与する。 サイクル内:発熱及び感染が回復し、イサツキシマブ、デキサメタゾン及びポマリドミドを休薬し、好中球数$\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$になるまでG-CSFを投与する。その後の予定投与日に同じ用量レベルでイサツキシマブ及びデキサメタゾンを投与し、ポマリドミドを予定されたDay21まで以下に推奨する用量で投与する: ● 1回目の発現:G-CSFと併用して同用量のポマリドミドを再開する。又は1用量レベル減量して再開する。 ● 2回目の発現:1回目の発現で実施されなかった方の推奨措置で再開する (G-CSFと同用量のポマリドミドの併用、又は1用量レベル減量)。 ● 3回目の発現:ポマリドミドを1用量レベル減量して再開する。 ● 4回目の発現:ポマリドミドを中止する。		

^a特定の毒性が予定された投与日から3日以内に回復しない場合、被験者はサイクル内でイサツキシマブ投与を休薬することができる。

^b被験者がベースラインの状態に回復するまで、サイクル間で最大14日の延期が許可される。14日を超えた場合、被験者は本治療を中止しなければならない。

[プロトコールの一部を改変]

付録

IsaVRd療法

IsaKd療法

IsaPd療法

Isa20+d療法

Isa20単剤療法

■投与量換算表 (10mg/kgの場合)

体重 (kg)	投与量 (mg)	薬液量 (mL)	必要バイアル数	
			100mg	500mg
36	360	18.0		
37	370	18.5		
38	380	19.0		
39	390	19.5		
40	400	20.0		
41	410	20.5		
42	420	21.0		
43	430	21.5		
44	440	22.0		
45	450	22.5		
46	460	23.0		
47	470	23.5		
48	480	24.0		
49	490	24.5		
50	500	25.0		
51	510	25.5		
52	520	26.0		
53	530	26.5		
54	540	27.0		
55	550	27.5		
56	560	28.0		
57	570	28.5		
58	580	29.0		
59	590	29.5		
60	600	30.0		
61	610	30.5		
62	620	31.0		
63	630	31.5		
64	640	32.0		
65	650	32.5		
66	660	33.0		
67	670	33.5		
68	680	34.0		
69	690	34.5		
70	700	35.0		
71	710	35.5		
72	720	36.0		
73	730	36.5		
74	740	37.0		
75	750	37.5		
76	760	38.0		
77	770	38.5		
78	780	39.0		
79	790	39.5		
80	800	40.0		

■投与量換算表 (20mg/kgの場合)

体重 (kg)	投与量 (mg)	薬液量 (mL)	必要バイアル数	
			100mg	500mg
36	720	36		
37	740	37		
38	760	38		
39	780	39		
40	800	40		
41	820	41		
42	840	42		
43	860	43		
44	880	44		
45	900	45		
46	920	46		
47	940	47		
48	960	48		
49	980	49		
50	1,000	50		
51	1,020	51		
52	1,040	52		
53	1,060	53		
54	1,080	54		
55	1,100	55		
56	1,120	56		
57	1,140	57		
58	1,160	58		
59	1,180	59		
60	1,200	60		
61	1,220	61		
62	1,240	62		
63	1,260	63		
64	1,280	64		
65	1,300	65		
66	1,320	66		
67	1,340	67		
68	1,360	68		
69	1,380	69		
70	1,400	70		
71	1,420	71		
72	1,440	72		
73	1,460	73		
74	1,480	74		
75	1,500	75		
76	1,520	76		
77	1,540	77		
78	1,560	78		
79	1,580	79		
80	1,600	80		

【サークリサの調製方法】

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薬液量 (mL) と同量を抜き取り、本剤を加えて総量 250mLの希釈液を調製する。20mg/kg投与時は2つの250mL点滴バッグを用い、必要薬液量を半分に分けて調製する。

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

詳しくは製品情報
サイトをご覧ください。

e-MR

e-MR

検索