

本資料はRMPの一環として位置付けられた資料です

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[®] 皮下注 1400mg

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 薬価基準未収載
：注意—医師等の処方箋により使用すること

発売
準備中

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

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



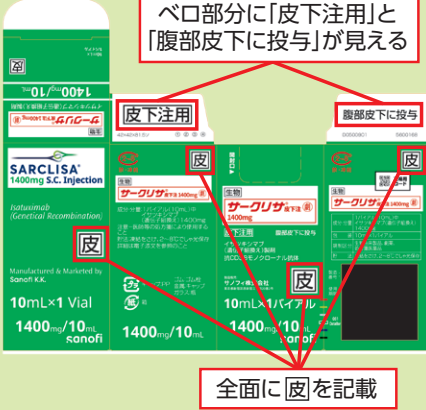


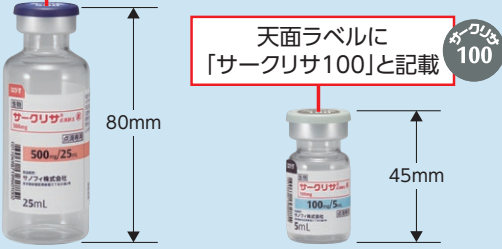
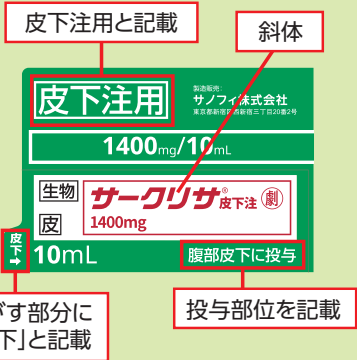
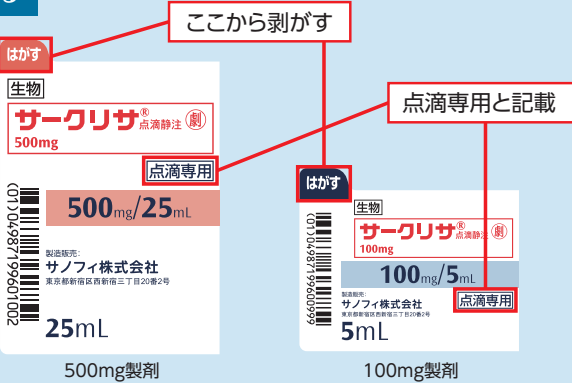
「サークリサ®皮下注」と「サークリサ®点滴静注」の 販売名類似による取り違い注意のお願い

「サークリサ®皮下注」は、2020年8月より発売されている「サークリサ®点滴静注100mg・500mg」と同一の有効成分を含む皮下注製剤として、2026年6月に製造販売承認を取得しました。販売名が類似していることから、薬剤選択時の取り違い（誤処方、誤調剤）が発生する可能性があるため、ご注意ください。

サークリサを処方又は調剤する際は、**販売名、投与経路、用法及び用量等**をご確認ください。

表記薬剤の取り違い防止の対策につきましては、貴施設内にて周知及びご配慮いただきますようお願いいたします。

販売名	サークリサ®皮下注 1400mg	サークリサ®点滴静注 100mg サークリサ®点滴静注 500mg
有効成分	(1バイアル中) イサツキシマブ(遺伝子組換え) 1400mg/10mL (140mg/mL)	【サークリサ®点滴静注100mg】 (1バイアル中) イサツキシマブ(遺伝子組換え) 100mg/5mL (20mg/mL) 【サークリサ®点滴静注500mg】 (1バイアル中) イサツキシマブ(遺伝子組換え) 500mg/25mL (20mg/mL)
投与経路	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	点滴静注
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。	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイサツキシマブ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で点滴静注する。 デキサメタゾンのみとの併用投与又は単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)、通常、成人にはイサツキシマブ(遺伝子組換え)として1回20mg/kgを、以下のA法の投与間隔で点滴静注する。 A法：1週間間隔、2週間間隔の順で投与する。 B法：1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

販売名		サークリサ®皮下注1400mg	サークリサ®点滴静注100mg サークリサ®点滴静注500mg
組立時	外箱	<p>外箱の色が異なる</p>  <p>81.5mm</p>	<p>「点滴専用」と記載</p>  <p>101mm</p> <p>64mm</p> <p>500mg製剤</p> <p>100mg製剤</p>
		<p>展開時</p> <p>全面に皮を記載</p> <p>皮下注用</p> <p>腹部皮下に投与</p> <p>天面を開けた際、ベロ部分に「皮下注用」と「腹部皮下に投与」が見える</p> 	 <p>500mg製剤</p> <p>100mg製剤</p>
バイアル	外箱	<p>キャップの色が異なる</p> <p>天面ラベルに「皮下注」と記載</p> <p>皮下注</p>  <p>60mm</p>	<p>天面ラベルに「サークリサ500」と記載</p> <p>500</p> <p>天面ラベルに「サークリサ100」と記載</p> <p>100</p>  <p>80mm</p> <p>45mm</p> <p>500mg製剤</p> <p>100mg製剤</p>
		<p>ラベル* (複層ラベル)</p> <p>皮下注用と記載</p> <p>斜体</p> <p>剥がす部分に「皮下」と記載</p> <p>投与部位を記載</p> <p>腹部皮下に投与</p> 	<p>ここから剥がす</p> <p>はがす</p> <p>点滴専用と記載</p> <p>はがす</p> <p>500mg製剤</p> <p>100mg製剤</p> 

* 誤投与防止のため、シリンジや点滴バッグ等に貼付して使用してください。

適正使用のお願い

サークリサ®皮下注1400mg、点滴静注100mg及び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

「サークリサ®皮下注」と「サークリサ®点滴静注」の販売名類似による取り違い注意のお願い	2
適正使用のお願い	4
サークリサによる治療の流れと注意事項	5
投与患者の選択	6
サークリサ治療を開始する前に	
(1) 投与前検査の実施	7
(2) 輸血前検査に対する注意点	7
(3) 抗腫瘍効果判定への干渉	10
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	11
(2) 間接クームス試験への干渉について	11
投与にあたって	
(1) 対象患者と投与スケジュール	12
(2) 投与速度	17
注意を要する副作用とその対策	
Infusion reaction	19
感染症	34
腫瘍崩壊症候群	43
溶血	45
免疫原性	47
参考	
国際共同第3相（EFC15951/IRAKLIA）試験における有害事象	49
国際共同第2相（ACT17453/IZALCO）試験における有害事象	50
国際共同第1b相（TCD15484）試験のIsa-SC+Pd群において、Isa-IV+Pd群と比較して発現率が高かった有害事象	51
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	52
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	52
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	53
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	54
海外第3相（BENEFIT）試験における有害事象	55
海外第3相（IIT15403/GMMG-HD7）試験における有害事象	56
国際共同第3相（EFC15951/IRAKLIA）試験の日本人患者における有害事象の発現状況	57
国際共同第3相（EFC15951/IRAKLIA）試験の体重区分別有害事象の発現状況	57
国際共同第2相（ACT17453/IZALCO）試験の日本人患者における有害事象の発現状況	58
国際共同第1b相（TCD15484）試験の日本人患者における有害事象の発現状況	58
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	59
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	60
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	61
付録	
<参考> 臨床試験時の処置（国際共同第3相（EFC15951/IRAKLIA）試験）（Isa-SC+Pd群、Isa-IV+Pd群）	62
<参考> 臨床試験時の処置（国際共同第2相（ACT17453/IZALCO）試験）（Isa-SC+Kd群）	63
<参考> 臨床試験時の処置（国際共同第3相（EFC12522/IMROZ）試験）（IsaVRd群）	65
<参考> 臨床試験時の処置（国際共同第3相（EFC15246/IKEMA）試験）（IsaKd群）	68
<参考> 臨床試験時の処置（国際共同第3相（EFC14335/ICARIA-MM）試験）（IsaPd群）	71
サークリサ点滴静注の投与量換算表	72

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

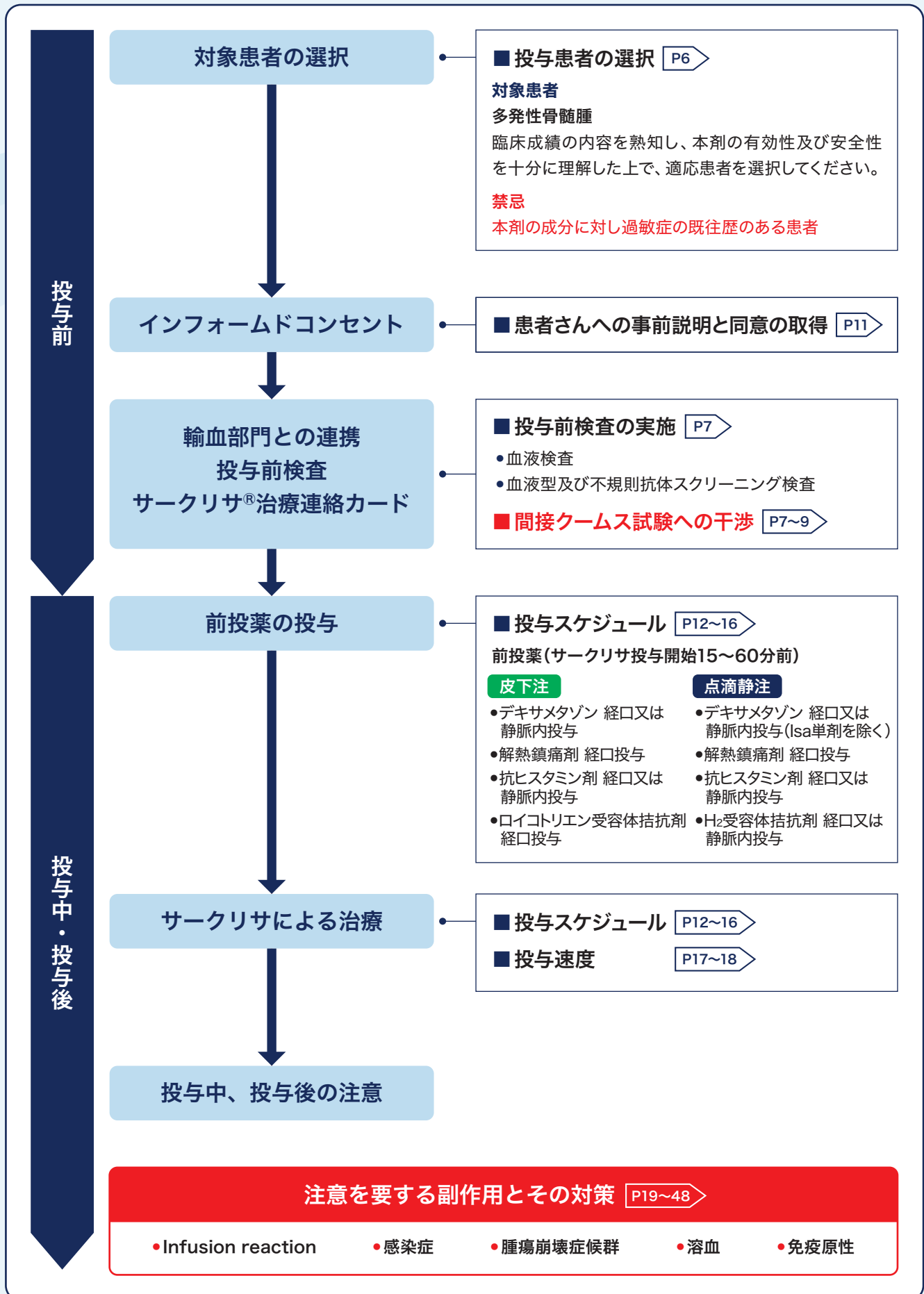
サークリサ治療を開始する前に

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

皮下注

国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 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1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。

国際共同第2相 (ACT17453/IZALCO) 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1b相 (TCD15484) 試験では、レナリドミド及び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。

点滴静注

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に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

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後、皮下注では7ヵ月間、点滴静注では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してください。

*血中濃度の半減期が、皮下注では40日間、点滴静注では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7ヵ月間又は5ヵ月間と設定しました。

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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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

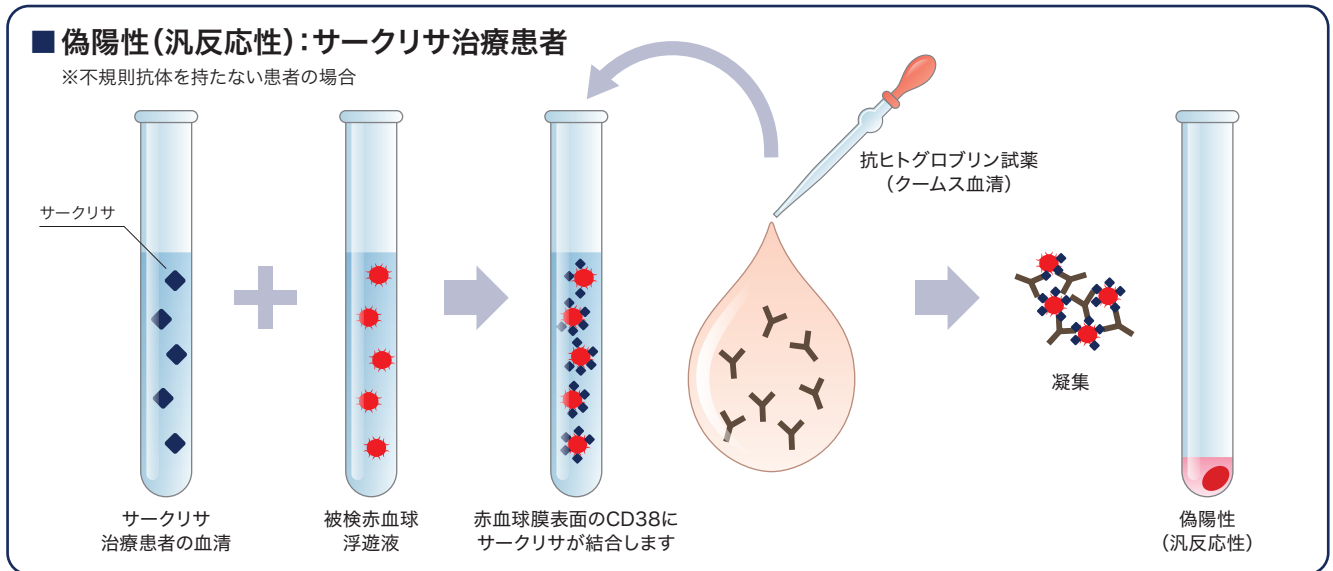
輸血時の血清学的検査(間接クームス試験)への干渉

- 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ート(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ート(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。

サークリサ治療を開始する前に

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。



2 発現状況

皮下注

(1) 国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験

本剤投与前は陰性で、投与期間中に間接クームス試験を受けた患者のうち、イサツキシマブ皮下投与 (Isa-SC) + Pd群の214例中129例 (49.0%)、イサツキシマブ点滴静注 (Isa-IV) + Pd群の207例中99例 (37.5%) が陽性でした。いずれの群でも溶血は認められませんでした。

点滴静注

(2) 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、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。

点滴静注

(3) 国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA) 試験

本剤投与前は陰性で、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。

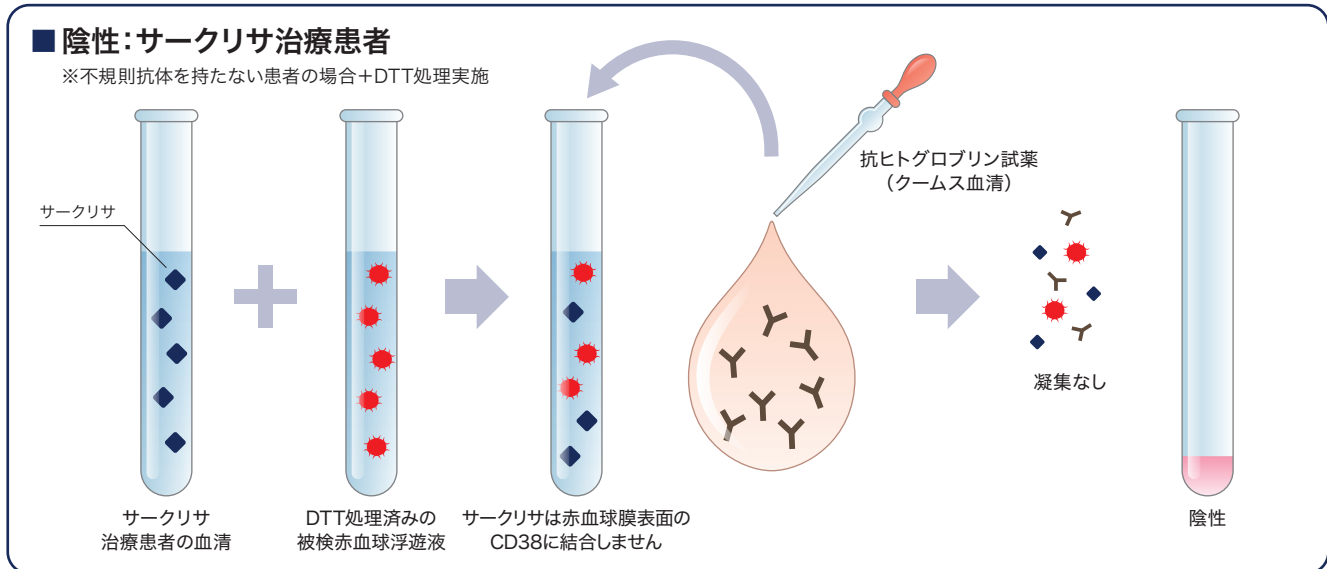
点滴静注

(4) 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 ジチオスレートール (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。



- 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5版)」
https://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2025/09/sekkekkyukensa_ver5-071040597.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/2017/11/158dcb8f65fabdf76c2cde9d008daee.pdf>

(2026年6月時点)

サークリサ治療を開始する前に

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 点滴静注

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

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

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、P7～9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)等を参考にご覧ください。

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®製品電子添付もあわせてご参照ください。

PV ISA RMP 26.049
2026年6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

<input type="checkbox"/> 治療中	治療開始日:	年	月	日
<input type="checkbox"/> 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

投与にあたって

1 対象患者と投与スケジュール

皮下注

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（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。[17.1.1-17.1.5 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]

(サークリサ皮下注電子添文)

点滴静注

6. 用法及び用量

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

A法：1週間間隔、2週間間隔の順で投与する。

B法：1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

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]

(サークリサ点滴静注電子添文)

切り替え投与について

- サークリサ皮下注と点滴静注の切り替えについて検討した臨床試験成績は得られていません。
- 国際共同第1b相 (TCD15484) 試験では、Isa-IV+Pd群の4例が点滴静注から皮下注に切り替えました。切り替え後に認められた有害事象は、好中球減少症、血小板減少症、COVID-19、肺炎、上気道感染などでした。有害事象の大部分はGrade 1～2であり、標準的な支持療法により管理されました。また、Grade 3の有害事象は製剤切り替え自体に起因するものではありませんでした。(P27参照)
- サークリサ皮下注から点滴静注に切り替えた症例は報告されていません。

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)

皮下注 点滴静注

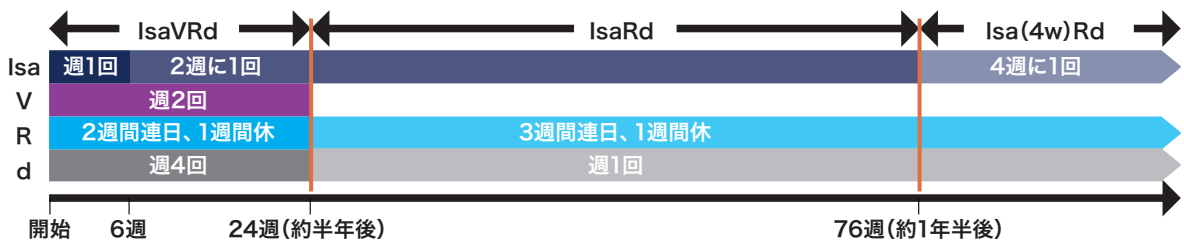
■ 前投薬 本剤投与開始15～60分前に、デキサメタゾン、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤及びロイコトリエン受容体拮抗剤 (皮下注の場合) 又はH₂受容体拮抗剤 (点滴静注の場合) を投与すること

	デキサメタゾン	解熱鎮痛剤	抗ヒスタミン剤	ロイコトリエン受容体拮抗剤	H ₂ 受容体拮抗剤
皮下注	[治験時の例*] 20mg 経口又は静脈内投与	[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*又は 50mg経口投与**	モンテルカスト 10mg経口投与 1サイクル目のみ**	
点滴静注					シメチジン等 経口投与

※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]
**以下の3つの臨床試験のプロトコールを参考に記載
国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験
国際共同第2相 (ACT17453/IZALCO) 試験
国際共同第1b相 (TCD15484) 試験

<全体像>



<詳細>

■ 1サイクル目 (寛解導入期間)

1サイクル: 42日間

Day	第1週				第2週				第3週	第4週				第5週				第6週
Day	1	2	4	5	8	9	11	12	15	22	23	25	26	29	30	32	33	36
サークリサ (皮下注は1400mg、点滴静注は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)																		

■ 2～4サイクル目 (寛解導入期間)

Day	第1週				第2週				第3週	第4週				第5週				第6週
Day	1	2	4	5	8	9	11	12	15	22	23	25	26	29	30	32	33	36
サークリサ (皮下注は1400mg、点滴静注は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)																		

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 (皮下注は1400mg、点滴静注は10mg/kg)																																
レナリドミド (25mg)																																
デキサメタゾン (20mg)																																

■ 18サイクル目以降 (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 (皮下注は1400mg、点滴静注は10mg/kg)																																
レナリドミド (25mg)																																
デキサメタゾン (20mg)																																

*75歳以上の患者の寛解導入期間における投与は週2回 (Day1、4、8、11、15、22、25、29、32)、サークリサと同日に投与する場合は前投薬として投与

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。

投与にあたって

カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用 (IsaKd療法) 皮下注 点滴静注

- **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ロイコトリエン受容体拮抗剤 (皮下注の場合) 又はH₂受容体拮抗剤 (点滴静注の場合) 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	ロイコトリエン受容体拮抗剤	H ₂ 受容体拮抗剤
皮下注	[治験時の例*] 本剤又はカルフィルゾミブ投与日に静脈内投与、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静脈内投与**又は50mg経口投与****	[治験時の例***] モンテルカスト10mg経口投与1サイクル目のみ	
点滴静注					シメチジン等経口投与

※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]

**サークリサ点滴静注の場合、少なくとも最初の4回の投与は静脈内投与が望ましい (以降は経口投与可能)

***社内資料：国際共同第2相 (ACT17453/IZALCO) 試験 [承認時評価資料]

****サークリサ皮下注の場合は初回から経口投与可能

■ 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 (皮下注は1400mg、点滴静注は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2相 (ACT17453/IZALCO) 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。

デキサメタゾンの用法及び用量：1サイクル目のDay1は静脈内投与、それ以降は経口又は静脈内投与にて、20mgを各サイクルのDay 1、2、8、9、15、16、22及び23に投与した。他の治験薬と同日に投与する場合は最初に (前投薬として) 投与することとした。

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 (皮下注は1400mg、点滴静注は10mg/kg)																																	
カルフィルゾミブ (56mg/m ²)																																	
デキサメタゾン (20mg)																																	

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

ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用 (IsaPd療法) **皮下注** **点滴静注**

■ **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ロイコトリエン受容体拮抗剤 (皮下注の場合) 又はH₂受容体拮抗剤 (点滴静注の場合) 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	ロイコトリエン受容体拮抗剤	H ₂ 受容体拮抗剤
皮下注	[治験時の例*] 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** 又は 50mg経口投与*****	[治験時の例***] モンテルカスト10mg 経口投与 1サイクル目のみ	
点滴静注					シメチジン等 経口投与

※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]

**サークリサ点滴静注の場合、少なくとも最初の4回の投与は静脈内投与が望ましい (以降は経口投与可能)

***社内資料：国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験 [承認時評価資料]

****サークリサ皮下注の場合は初回から経口投与可能

■ **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 (皮下注は1400mg、点滴静注は10mg/kg)	■								■								■								■							
ポマリドミド (4mg)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
デキサメタゾン (40mg [†])	■								■							■								■								

国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験、国際共同第1b相 (TCD15484) 試験及び

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

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 (皮下注は1400mg、点滴静注は10mg/kg)	■								■							■								■								
ポマリドミド (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) 点滴静注

■ 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 (点滴静注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 (点滴静注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 点滴静注

■ 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 (点滴静注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 (点滴静注20mg/kg)	■									■											■											■										

※サークリサ点滴静注20mg/kgとサークリサ皮下注の有効性、安全性等を比較した臨床試験成績は得られていません。

2 投与速度

皮下注

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。

（サークリサ皮下注電子添文）

■サークリサ®皮下注 投与マニュアル

弊社担当MRへご用命ください。

医薬品リスク管理計画
対象製品

日本標準商品分類番号 874291

サークリサ®皮下注 投与マニュアル

監修 名古屋市立大学医薬学総合研究院 血液・腫瘍内科学分野 教授 飯田 真介先生

サークリサ皮下注レジメン

IsaVRd療法 サークリサ ボルテゾミブ レナリドミド デキサメタゾン	IsaKd療法 サークリサ カルフルゾミブ デキサメタゾン	IsaPd療法 サークリサ ボマリドミド デキサメタゾン
---	---	--

サークリサ (Isa) 皮下注: 1400mg
治療レジメン変更時は、用法及び用量を確認してください。

投与前チェックリスト

本剤の投与に際しては、安全確保と適正使用のために、患者の状態を事前に確認してください。

禁忌 サークリサの成分に対し過敏症の既往歴がある <input type="checkbox"/> はい ▶ 投与禁忌	特定の病歴を有する患者 妊娠可能な女性 <input type="checkbox"/> 該当する ▶ 本剤投与前及び本剤投与終了後7日間は無避孕避妊を行うよう指導すること。 妊婦 <input type="checkbox"/> 該当する ▶ 投与しないことが望ましい。 授乳中 <input type="checkbox"/> 該当する ▶ 治療上の必要性及び授乳影響の有意性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。 小児等 <input type="checkbox"/> 該当する ▶ 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
重要な基本的注意 骨髄抑制 <input type="checkbox"/> 該当する ▶ サークリサ投与後に悪化する可能性あり。 不規則抗体スクリーニング <input type="checkbox"/> 未実施 ▶ サークリサ投与後に免疫グロブリン製剤の投与が推奨される場合あり。 免疫不全 <input type="checkbox"/> 未実施 ▶ サークリサ投与後に感染症の発症リスクが増加する可能性がある。	

抗CD38モノクローナル抗体

サークリサ®皮下注 1400mg

SARCLISA 発売準備中

イサツキマブ(遺伝子組換え)製剤

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

サノフィ株式会社

投与にあたって

点滴静注

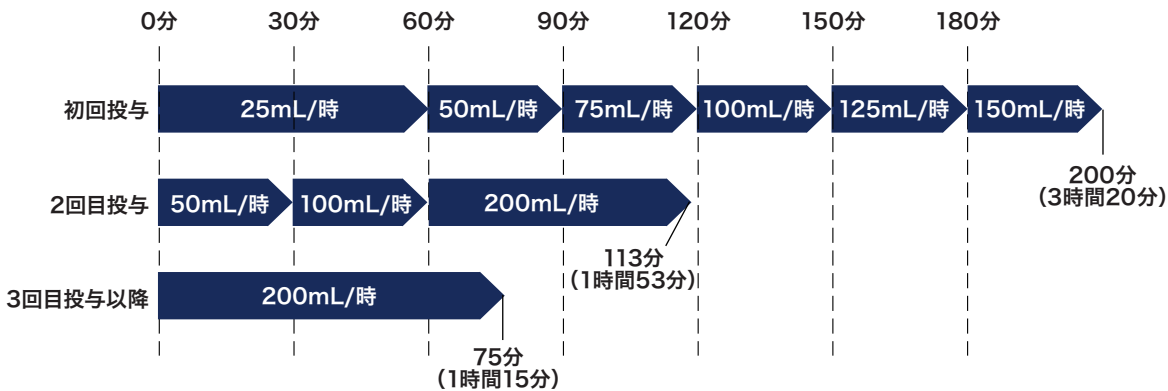
本剤は、以下の投与速度に従って点滴静注します（投与速度の増加はInfusion reactionを認めない場合に限りです）。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

7.3 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。[14.1.3 参照]

（サークリサ点滴静注電子添文）

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



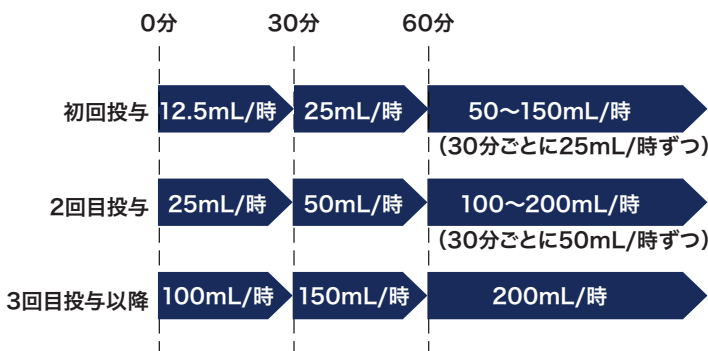
注) 20mg/kg投与時は続けて2つ目の輸液バッグから投与するため、初回投与は300分（5時間）、2回目投与は188分（3時間8分）、3回目以降投与は150分（2時間30分）となります。

※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。
- 主な症状はアナフィラキシー、呼吸困難、咳嗽、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) や注射部位反応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

皮下注

(1) 国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験

国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験において、IRはイサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Pd群) の4例 (1.5%)、イサツキシマブ点滴静注群 (Isa-IV+Pd群) の66例 (25.0%) に認められました。

参考 イサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Pd群) で1例以上認められた事象及びイサツキシマブ点滴静注群 (Isa-IV+Pd群) で発現率が3%以上認められたIRの発現状況 (発現例数及び%)

発現例数 (%)	Isa-SC+Pd群 (N=263)		Isa-IV+Pd群 (N=264)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
全体	4 (1.5%)	1 (0.4%)	66 (25.0%)	3 (1.1%)
呼吸困難	2 (0.8%)	1 (0.4%)	8 (3.0%)	1 (0.4%)
鼻閉	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
紅斑	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
発熱	1 (0.4%)	0	8 (3.0%)	0
非心臓性胸痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
悪寒	0	0	15 (5.7%)	0
悪心	0	0	15 (5.7%)	0
嘔吐	0	0	9 (3.4%)	1 (0.4%)
発疹	0	0	8 (3.0%)	0

国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験のイサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Pd群) において、注射部位反応が11例 (4.2%) に認められました。

参考 イサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Pd群) で1例以上認められた注射部位反応の発現状況 (発現例数及び%)

発現例数 (%)	Isa-SC+Pd群 (N=263)	
	全Grade	≥Grade 3
全体	11 (4.2%)	0
注射部位反応	9 (3.4%)	0
注射部位紅斑	1 (0.4%)	0
注射部位疼痛	1 (0.4%)	0

※IR/注射部位反応が発生した際の前投薬の規定はP26をご参照ください。

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

注意を要する副作用とその対策

皮下注

(2) 国際共同第2相 (ACT17453/IZALCO) 試験

国際共同第2相 (ACT17453/IZALCO) 試験のイサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Kd群) において、IRが2例 (2.7%) に認められました。

参考 イサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Kd群) で1例以上認められたIRの発現状況 (発現例数及び%)

発現例数 (%)	Isa-SC+Kd群 (N=74)	
	全Grade	≥Grade 3
全体	2 (2.7%)	0
振戦	1 (1.4%)	0
洞性頻脈	1 (1.4%)	0
頻脈	1 (1.4%)	0
発熱	1 (1.4%)	0

国際共同第2相 (ACT17453/IZALCO) 試験のイサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Kd群) において、注射部位反応が6例 (8.1%) に認められました。

参考 イサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Kd群) で1例以上認められた注射部位反応の発現状況 (発現例数及び%)

発現例数 (%)	Isa-SC+Kd群 (N=74)	
	全Grade	≥Grade 3
全体	6 (8.1%)	0
注射部位紅斑	2 (2.7%)	0
注射部位硬結	2 (2.7%)	0
注射部位内出血	1 (1.4%)	0
注射部位反応	1 (1.4%)	0
化学的静脈炎	1 (1.4%)	0
腹部膨満	1 (1.4%)	0

皮下注

(3) 国際共同第1b相 (TCD15484) 試験

国際共同第1b相 (TCD15484) 試験において、IRはイサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Pd群) の2例 (4.5%)、イサツキシマブ点滴静注群 (Isa-IV+Pd群) の1例 (8.3%) に認められました。

参考 イサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Pd群) 及びイサツキシマブ点滴静注群 (Isa-IV+Pd群) で1例以上認められたIRの発現状況 (発現例数及び%)

発現例数 (%)	Isa-SC 1000mg ポンプ*+Pd群 (N=12)		Isa-SC 1400mg ポンプ*+Pd群 (N=10)		Isa-SC 1400mg 専用の注入器+Pd群 (N=22)		Isa-IV+Pd群 (N=12)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
全体	1 (8.3%)	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0	1 (8.3%)	0
洞性頻脈	0	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0	0	0
悪寒	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)	0

* 市販のシリンジを用いた手動による投与

国際共同第1b相 (TCD15484) 試験のイサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Pd群) において、注射部位反応が19例 (43.2%) に認められました。

参考 イサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Pd群) で1例以上認められた注射部位反応の発現状況 (発現例数及び%)

発現例数 (%)	Isa-SC 1000mg ポンプ*+Pd群 (N=12)		Isa-SC 1400mg ポンプ*+Pd群 (N=10)		Isa-SC 1400mg 専用の注入器+Pd群 (N=22)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
全体	6 (50.0%)	0	6 (60.0%)	0	7 (31.8%)	0
注射部位紅斑	2 (16.7%)	0	5 (50.0%)	0	4 (18.2%)	0
注射部位内出血	2 (16.7%)	0	3 (30.0%)	0	0	0
注射部位硬結	1 (8.3%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
注射部位疼痛	1 (8.3%)	0	1 (10.0%)	0	0	0
注射部位血腫	1 (8.3%)	0	0	0	0	0
注射部位出血	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
注射部位局面	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
穿刺部位内出血	0	0	0	0	1 (4.5%)	0

* 市販のシリンジを用いた手動による投与

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

注意を要する副作用とその対策

点滴静注

(4) 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。

点滴静注

(5) 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。

点滴静注

(6) 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。

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

注意を要する副作用とその対策

点滴静注

(7) 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。

点滴静注

(8) 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

点滴静注

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。

*P30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
筋痙縮	8 (5.3%)	0
悪寒	8 (5.3%)	0

GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

治験担当医師がIRと判断した事象

2 発現時期

皮下注

(1) 国際共同第3相(EFC15951/IRAKLIA)試験

国際共同第3相(EFC15951/IRAKLIA)試験のイサツキシマブ皮下投与群(Isa-SC+Pd群)において、4例中で6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、3例(1.1%)が本剤の初回投与時、2例(0.8%)が2回目以降の投与時に認められました。また、11例中で19件の注射部位反応が発現しました。最初の注射部位反応症状の発現は、4例(1.5%)が本剤の初回投与時、8例(3.0%)が2回目以降の投与時に認められました。

イサツキシマブ点滴静注群(Isa-IV+Pd群)では、66例中で70件のIRが発現し、投与当日の発現が59例、翌日以降の発現が7例でした。最初のIR症状の発現は、57例(21.6%)が本剤の初回投与時、9例(3.4%)が2回目以降の投与時に認められました。

4回目の投与時までにはIRが認められず、5回目以降の投与時に前投薬を受けた患者のうちIRが発現した割合は、Isa-SC+Pd群204例中で2例(1.0%)、Isa-IV+Pd群156例中で4例(2.6%)でした。一方、5回目以降の投与時に前投薬を受けなかった患者(Isa-SC+Pd群52例、Isa-IV+Pd群41例)において、IRの発現は認められませんでした。

参考 イサツキシマブ皮下投与群(Isa-SC+Pd群)及びイサツキシマブ点滴静注群(Isa-IV+Pd群)における投与時期別IRの発現状況

発現例数(%)	Isa-SC+Pd群(N=263)	Isa-IV+Pd群(N=264)
初回	4(1.5%)	59(22.3%)
2回目	1(0.4%)	0
3回目	1(0.4%)	2(0.8%)
4回目	0	1(0.4%)
5回目以降	0	6(2.3%)

参考 イサツキシマブ皮下投与群(Isa-SC+Pd群)における投与時期別注射部位反応の発現状況

発現例数(%)	Isa-SC+Pd群(N=263)
初回投与	4(1.5%)
2回目以降の投与	8(3.0%)

参考 IRAKLIA試験における注射部位反応/IRが発生した際の前投薬の追加規定

	推奨対応	
	注射部位反応	IR
Grade 1	サークリサの投与を継続する。在宅投与中又は投与後48時間以内に注射部位反応が発生した場合、その後の2回の投与は治験実施施設で行うこと。	被験者の臨床状態をモニタリングした上で、サークリサ投与の継続は、治験責任医師が判断する。中止が必要と判断された場合、いつでも中止できる。
Grade 2	投与中に発生した場合：サークリサ投与を中断し、Grade 1以下に回復後、投与を再開する。 在宅投与中に反応が発生した場合：在宅投与を中止し、治験実施施設に連絡する。 投与後に発生した場合：Grade 1以下に回復後、サークリサを継続する。	投与中に発生した場合：そのサイクルのサークリサ投与を中止する。以降の投与サイクルでは、必要に応じてジフェンヒドรามイン25mgの静脈内投与(又は同等の経口薬)、メチルプレドニゾロン100mgの静脈内投与(又は同等の経口薬)、その他の支持療法を実施すること。
Grade 3	投与中止し、再投与しない。	投与中に発生した場合：サークリサ投与を中止する。ジフェンヒドรามイン25mg静脈内投与(又は同等物)、メチルプレドニゾロン100mg静脈内投与(又は同等物)、必要に応じてエピネフリンを投与する。Grade 3の場合、治験責任医師の判断により、次回予定投与時にサークリサ投与を再開できる。 3回目のGrade 3又はGrade 4の場合：サークリサの投与を中止し、再投与しない。

皮下注**(2) 国際共同第2相 (ACT17453/IZALCO)試験**

国際共同第2相 (ACT17453/IZALCO) 試験のイサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Kd群) において、2例中で2件のIRが発現し、発現日は全て投与当日でした。この2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。また、6例中で14件の注射部位反応が発現しました。最初の注射部位反応症状の発現は、2例 (2.7%) が本剤の初回投与時、4例 (5.4%) が2回目以降の投与時に認められました。4回目の投与時までにはIRが認められなかった患者は、5回目以降の投与において前投薬の有無にかかわらず、IRの発現が認められませんでした。

参考 イサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Kd群) における投与時期別IRの発現状況

発現例数 (%)	Isa-SC+Kd群 (N=74)
初回投与	2 (2.7%)
2回目以降の投与	0

参考 イサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Kd群) における投与時期別注射部位反応の発現状況

発現例数 (%)	Isa-SC+Kd群 (N=74)
初回投与	2 (2.7%)
2回目以降の投与	4 (5.4%)

皮下注**(3) 国際共同第1b相 (TCD15484)試験**

国際共同第1b相 (TCD15484) 試験のイサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Pd群) において、2例中で2件のIRが発現し、発現日は全て投与当日でした。この2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。また、19例中で79件の注射部位反応が発現しました。最初の注射部位反応症状の発現は4例 (9.1%) が本剤の初回投与時、15例 (34.1%) が2回目以降の投与時に認められました。イサツキシマブ点滴静注群 (Isa-IV+Pd群) では、1例中で1件のIRが発現し、発現日は投与当日でした。本試験では、Isa-IV+Pd群の4例が点滴静注から皮下投与に切り替えました。切り替え後に認められた有害事象は、好中球減少症、血小板減少症、COVID-19、肺炎、上気道感染などであり、IR及び注射部位反応は報告されませんでした。有害事象の大部分はGrade 1~2であり、標準的な支持療法により管理されました。また、Grade 3の有害事象は製剤切り替え自体に起因するものではありませんでした。

参考 イサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Pd群) 及びイサツキシマブ点滴静注群 (Isa-IV+Pd群) における投与時期別IRの発現状況

発現例数 (%)	Isa-SC 1000mg ポンプ+Pd群 (N=12)	Isa-SC 1400mg ポンプ+Pd群 (N=10)	Isa-SC 1400mg 専用の注入器+Pd群 (N=22)	Isa-IV+Pd群 (N=12)
初回投与	1 (8.3%)	1 (10.0%)	0	1 (8.3%)
2回目以降の投与	0	0	0	0

参考 イサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Pd群) における投与時期別注射部位反応の発現状況

発現例数 (%)	Isa-SC 1000mg ポンプ+Pd群 (N=12)	Isa-SC 1400mg ポンプ+Pd群 (N=10)	Isa-SC 1400mg 専用の注入器+Pd群 (N=22)
初回投与	0	4 (40.0%)	0
2回目以降の投与	6 (50.0%)	5 (50.0%)	7 (31.8%)

注意を要する副作用とその対策

点滴静注

(4) 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

点滴静注

(5) 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%)

点滴静注

(6) 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%)

点滴静注**(7) 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%)

点滴静注**(8) 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%)

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

点滴静注

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。

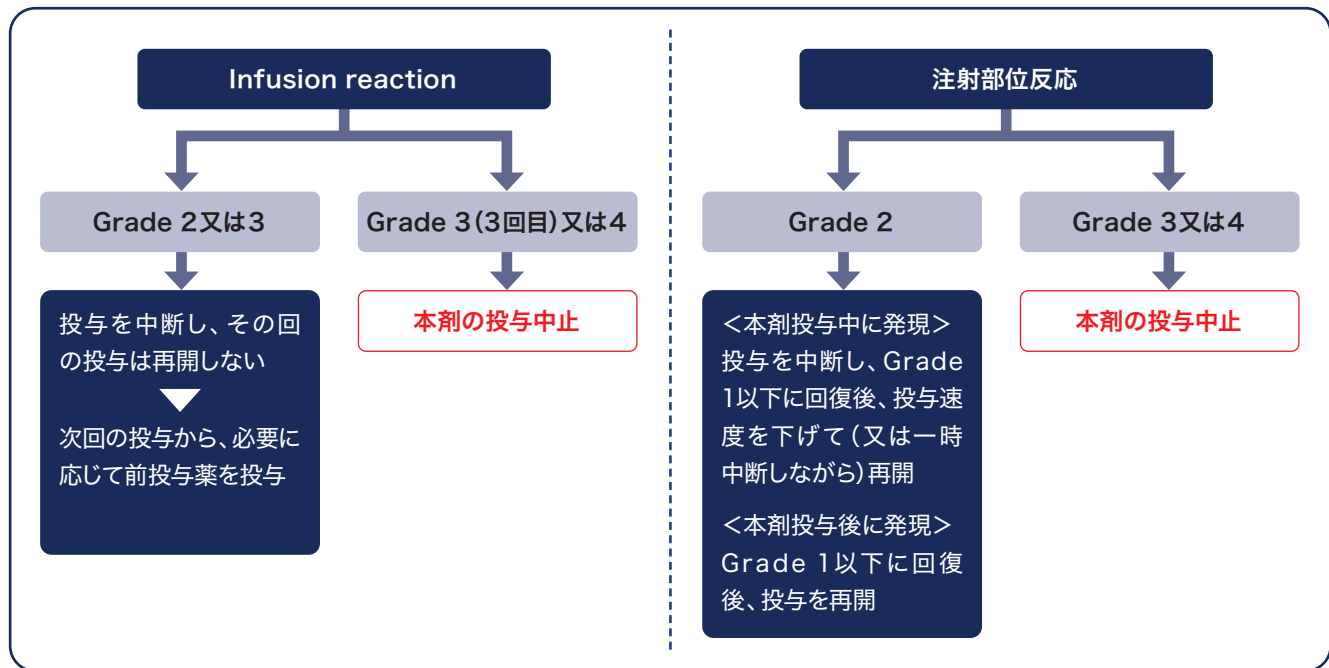
*MedDRA PT (MedDRA ver.21.0) に該当する事象

SOC	PT
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症、胸部不快感、悪寒、不快感、顔面浮腫、疲労、熱感、びくびく感、歩行障害、炎症、インフルエンザ様疾患、倦怠感、非心臓性胸痛、浮腫、末梢性浮腫、疼痛、末梢腫脹、発熱、胸痛、薬物不耐性
代謝および栄養障害	食欲減退、高血糖
傷害、中毒および処置合併症	注入に伴う反応
免疫系障害	サイトカイン放出症候群、薬物過敏症
呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性肺水腫、気管支痙攣、気管支狭窄、息詰まり、咳嗽、発声障害、呼吸困難、しゃっくり、低酸素症、鼻閉、鼻閉塞、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、呼吸器症状、鼻漏、副鼻腔うっ血、上気道性喘鳴、頻呼吸、咽喉刺激感、咽喉絞扼感、喘鳴、気道うっ血
心臓障害	急性冠動脈症候群、心房細動、徐脈、動悸、洞性徐脈、洞性頻脈、頻脈、心室性不整脈、心室性期外収縮、狭心症
感染症および寄生虫症	鼻炎
生殖系および乳房障害	骨盤痛
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、全身紅斑、多汗症、そう痒症、全身性そう痒症、発疹、斑状丘疹状皮疹
眼障害	眼乾燥、眼痛、眼そう痒症、眼瞼浮腫、流涙増加、眼充血、霧視、視力障害
神経系障害	無嗅覚、意識レベルの低下、注意力障害、浮動性めまい、味覚異常、ジスキネジア、頭痛、感覚鈍麻、嗅覚減退、嗜眠、記憶障害、錯感覚、精神運動亢進、痙攣発作、傾眠、失神、振戦
筋骨格系および結合組織障害	関節痛、背部痛、骨痛、滑液包炎、単径部痛、関節腫脹、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、頸部痛、四肢痛、顎痛、筋骨格不快感
精神障害	急性精神病、激越、錯乱状態、譫妄、不眠症、易刺激性、躁病、気分変化、気分動揺、落ち着きのなさ
耳および迷路障害	回転性めまい
胃腸障害	腹部膨満、腹痛、上腹部痛、下痢、消化不良、嚥下障害、腸炎、消化器痛、歯肉不快感、歯肉痛、悪心、嘔吐
腎および尿路障害	急性腎障害
臨床検査	酸素飽和度低下、呼吸数増加
血管障害	潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、末梢冷感

皮下注

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。



副作用	重症度 ^{注)}	処置
Infusion reaction	Grade 2又は3	本剤投与中の場合は本剤の投与を中断し、その回の投与は再開しないこと。次回の投与から、必要に応じて前投与薬を投与すること。
	Grade 3(3回目)又はGrade 4	本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。
注射部位反応	Grade 2	本剤投与中の場合：本剤の投与を中断し、Grade 1以下に回復後に、投与速度を下げて(又は投与を一時中断しながら)本剤投与を再開することができる。本剤投与後の場合：Grade 1以下に回復後、本剤投与を再開することができる。
	Grade 3又は4	本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。
好中球減少	Grade 3又は4	好中球数が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
(サークリサ皮下注電子添文)

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

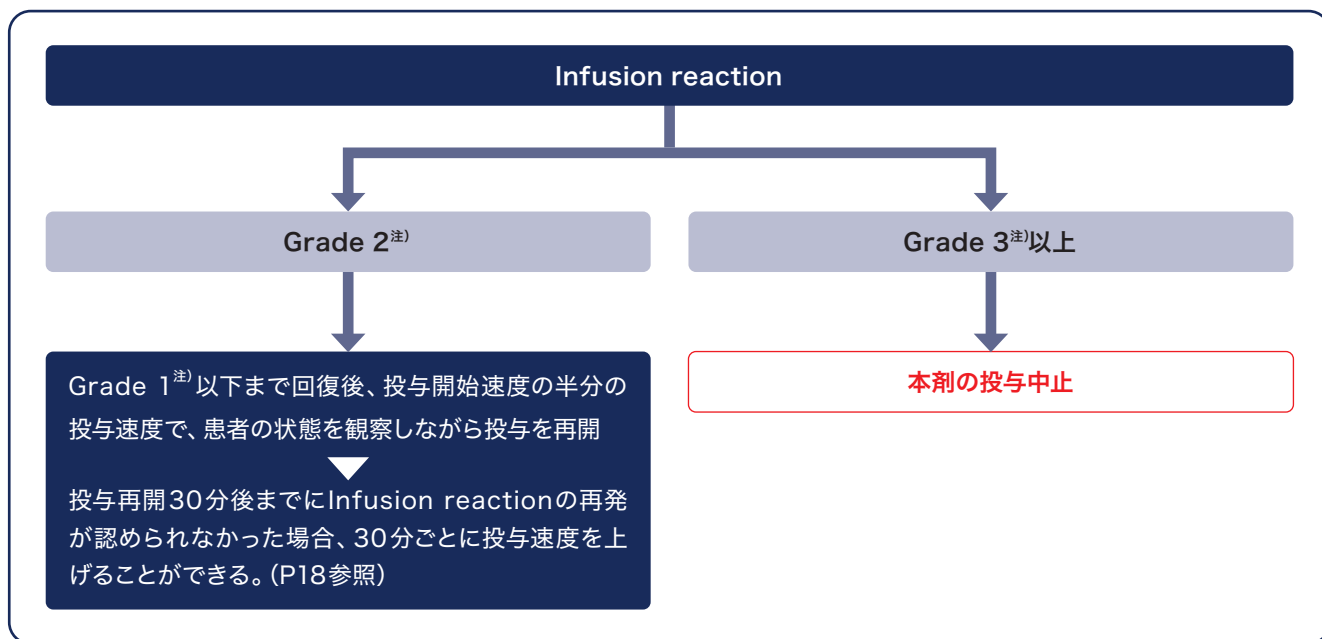
参考・付録

注意を要する副作用とその対策

点滴静注

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。

• 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。

Infusion reaction

(サークリサ点滴静注電子添文)

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

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版より引用

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

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

皮下注

(1) 国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験

国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験のイサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Pd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 (22.8%)、肺炎 (19.4%)、COVID-19 (12.5%) でした。イサツキシマブ点滴静注群 (Isa-IV+Pd群) では、上気道感染 (23.9%)、肺炎 (20.1%)、COVID-19 (15.2%) でした。

参考 イサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Pd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 (%)	Isa-SC+Pd群 (N=263)		Isa-IV+Pd群 (N=264)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
全体	197 (74.9%)	94 (35.7%)	192 (72.7%)	87 (33.0%)
上気道感染	60 (22.8%)	4 (1.5%)	63 (23.9%)	4 (1.5%)
肺炎	51 (19.4%)	39 (14.8%)	53 (20.1%)	41 (15.5%)
COVID-19	33 (12.5%)	7 (2.7%)	40 (15.2%)	5 (1.9%)
気管支炎	19 (7.2%)	2 (0.8%)	17 (6.4%)	2 (0.8%)
インフルエンザ	16 (6.1%)	1 (0.4%)	9 (3.4%)	3 (1.1%)
上咽頭炎	16 (6.1%)	0	17 (6.4%)	0
尿路感染	15 (5.7%)	5 (1.9%)	18 (6.8%)	4 (1.5%)

皮下注

(2) 国際共同第2相 (ACT17453/IZALCO) 試験

国際共同第2相 (ACT17453/IZALCO) 試験のイサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Kd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 (37.8%)、肺炎 (16.2%)、COVID-19 (12.2%) でした。

参考 イサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Kd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 (%)	Isa-SC+Kd群 (N=74)	
	全Grade	≥Grade 3
全体	58 (78.4%)	14 (18.9%)
上気道感染	28 (37.8%)	1 (1.4%)
肺炎	12 (16.2%)	7 (9.5%)
COVID-19	9 (12.2%)	0
上咽頭炎	6 (8.1%)	0
気道感染	6 (8.1%)	1 (1.4%)
鼻炎	4 (5.4%)	0

皮下注

(3) 国際共同第1b相 (TCD15484) 試験

国際共同第1b相 (TCD15484) 試験のイサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Pd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、COVID-19 (20.5%)、上気道感染 (13.6%)、気道感染 (11.4%) でした。イサツキシマブ点滴静注群 (Isa-IV+Pd群) では、上気道感染 (25.0%)、口腔カンジダ症 (16.7%) でした。

参考 イサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Pd群) における全体集団において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-SC 1000mg ポンプ+Pd群 (N=12)		Isa-SC 1400mg ポンプ+Pd群 (N=10)		Isa-SC 1400mg 専用の注入器+Pd群 (N=22)		Isa-IV+Pd群 (N=12)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
全体	9(75.0%)	3(25.0%)	8(80.0%)	3(30.0%)	13(59.1%)	8(36.4%)	7(58.3%)	3(25.0%)
COVID-19	0	0	4(40.0%)	0	5(22.7%)	2(9.1%)	0	0
上気道感染	1(8.3%)	0	1(10.0%)	0	4(18.2%)	0	3(25.0%)	1(8.3%)
気道感染	2(16.7%)	0	2(20.0%)	0	1(4.5%)	0	0	0
COVID-19肺炎	1(8.3%)	1(8.3%)	1(10.0%)	0	1(4.5%)	1(4.5%)	0	0
インフルエンザ	2(16.7%)	1(8.3%)	0	0	1(4.5%)	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	1(10.0%)	0	1(4.5%)	1(4.5%)	0	0
胃腸炎	0	0	1(10.0%)	0	1(4.5%)	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	2(9.1%)	0	2(16.7%)	0
RSウイルス感染	0	0	1(10.0%)	0	1(4.5%)	1(4.5%)	0	0
尿路感染	0	0	1(10.0%)	0	1(4.5%)	1(4.5%)	0	0
ウイルス性上気道感染	1(8.3%)	0	1(10.0%)	0	0	0	1(8.3%)	0
虫垂炎	0	0	0	0	1(4.5%)	1(4.5%)	0	0
気管支炎	0	0	0	0	1(4.5%)	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1(10.0%)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	1(4.5%)	1(4.5%)	1(8.3%)	0
結膜炎	1(8.3%)	0	0	0	0	0	0	0
感染性下痢	0	0	0	0	1(4.5%)	0	0	0
憩室炎	0	0	1(10.0%)	1(10.0%)	0	0	0	0
大腸菌感染	0	0	1(10.0%)	0	0	0	0	0
E型肝炎	0	0	0	0	1(4.5%)	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	1(10.0%)	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	1(10.0%)	0	0	0	0	0
肝臓痛	0	0	1(10.0%)	1(10.0%)	0	0	0	0
下気道感染	0	0	1(10.0%)	0	0	0	1(8.3%)	0
リステリア菌性髄膜炎	0	0	0	0	1(4.5%)	1(4.5%)	0	0
肺炎	0	0	1(10.0%)	1(10.0%)	0	0	1(8.3%)	1(8.3%)
ウイルス性気道感染	1(8.3%)	0	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	1(4.5%)	1(4.5%)	0	0
副鼻腔炎	1(8.3%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	1(8.3%)	0	0	0	0	0	1(8.3%)	0
足部白癬	0	0	0	0	1(4.5%)	0	0	0
歯感染	1(8.3%)	1(8.3%)	0	0	0	0	0	0
創傷感染	1(8.3%)	0	0	0	0	0	0	0

注意を要する副作用とその対策

点滴静注

(4) 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
帯状疱疹	15 (5.7%)	0.017	10 (5.5%)	0.020
結膜炎	14 (5.3%)	0.016	13 (7.2%)	0.026

点滴静注**(5) 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。

注意を要する副作用とその対策

点滴静注

(6) 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。

点滴静注

(7) 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。

注意を要する副作用とその対策

点滴静注

(8) 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。

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。

点滴静注

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%)

点滴静注

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

注意を要する副作用とその対策

点滴静注

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	ベ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、エタンプトール塩酸塩、カナマイシン一硫酸塩、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、ビダラビン、ガンシクロビル、ファミシクロビル

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

点滴静注

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。

皮下注

点滴静注

参考 国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験、国際共同第2相 (ACT17453/IZALCO) 試験、国際共同第1b相 (TCD15484) 試験、国際共同第3相 (EFC15246/IKEMA) 試験及び国際共同第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業する。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業した後、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

皮下注

(1) 国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験

国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験では、腫瘍崩壊症候群は認められませんでした。

皮下注

(2) 国際共同第2相 (ACT17453/IZALCO) 試験

国際共同第2相 (ACT17453/IZALCO) 試験では、腫瘍崩壊症候群は認められませんでした。

皮下注

(3) 国際共同第1b相 (TCD15484) 試験

国際共同第1b相 (TCD15484) 試験では、腫瘍崩壊症候群は認められませんでした。

点滴静注

(4) 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。

点滴静注

(5) 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。

点滴静注

(6) 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。

注意を要する副作用とその対策

点滴静注

(7) 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。

点滴静注

(8) 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、もしくはフェブキシostat、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

皮下注

(1) 国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験

国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験では、溶血は認められませんでした。

皮下注

(2) 国際共同第2相 (ACT17453/IZALCO) 試験

国際共同第2相 (ACT17453/IZALCO) 試験のイサツキシマブ投与群 (Isa-SC+Kd群) において、74例中2例 (2.7%) に認められました。

皮下注

(3) 国際共同第1b相 (TCD15484) 試験

国際共同第1b相 (TCD15484) 試験では、溶血は認められませんでした。

点滴静注

(4) 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。

点滴静注

(5) 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。

点滴静注

(6) 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。

点滴静注

(7) 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。

注意を要する副作用とその対策

点滴静注

(8) 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。

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

皮下注

(1) 国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験

国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験の治験薬投与下におけるADA陽性反応の発現割合は両投与群とも低かったのですが、イサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Pd群) (4.3%) の方がイサツキシマブ点滴静注群 (Isa-IV+Pd群) (9.1%) よりも僅かに低くなりました。Isa-SC+Pd 群では全て一過性のADA反応でしたが、Isa-IV+Pd群では一過性のADA反応が91.3%、判定不能が8.7%でした。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ませんでした。

皮下注

(2) 国際共同第2相 (ACT17453/IZALCO) 試験

国際共同第2相 (ACT17453/IZALCO) 試験のADA解析対象集団72例のうち、3例に治験薬投与下でADA陽性反応が認められ、その発現割合は4.2%でした。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した。

皮下注

(3) 国際共同第1b相 (TCD15484) 試験

国際共同第1b相 (TCD15484) 試験の治験薬投与下における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%でした。

点滴静注

(4) 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。

点滴静注

(5) 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。

注意を要する副作用とその対策

点滴静注

(6) 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。

国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験、海外第1b相 (TCD13983) 試験、海外第3相 (IIT15403/GMMG-HD7) 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

皮下注

■国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験における有害事象

発現例数 (%)	Isa-SC+Pd群 (N=263)		Isa-IV+Pd群 (N=264)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
いずれかの群で5%以上発現した有害事象				
好中球減少症	84 (31.9%)	83 (31.6%)	82 (31.1%)	82 (31.1%)
上気道感染	60 (22.8%)	4 (1.5%)	63 (23.9%)	4 (1.5%)
下痢	52 (19.8%)	4 (1.5%)	53 (20.1%)	2 (0.8%)
肺炎	51 (19.4%)	39 (14.8%)	53 (20.1%)	41 (15.5%)
疲労	51 (19.4%)	10 (3.8%)	37 (14.0%)	3 (1.1%)
好中球数減少	48 (18.3%)	48 (18.3%)	41 (15.5%)	41 (15.5%)
不眠症	39 (14.8%)	7 (2.7%)	39 (14.8%)	12 (4.5%)
便秘	38 (14.4%)	0	34 (12.9%)	0
COVID-19	33 (12.5%)	7 (2.7%)	40 (15.2%)	5 (1.9%)
背部痛	25 (9.5%)	3 (1.1%)	22 (8.3%)	2 (0.8%)
末梢性浮腫	22 (8.4%)	0	31 (11.7%)	3 (1.1%)
咳嗽	20 (7.6%)	0	22 (8.3%)	0
無力症	20 (7.6%)	2 (0.8%)	21 (8.0%)	1 (0.4%)
発熱	19 (7.2%)	3 (1.1%)	18 (6.8%)	1 (0.4%)
気管支炎	19 (7.2%)	2 (0.8%)	17 (6.4%)	2 (0.8%)
浮動性めまい	19 (7.2%)	0	14 (5.3%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	19 (7.2%)	0	18 (6.8%)	0
悪心	19 (7.2%)	2 (0.8%)	21 (8.0%)	1 (0.4%)
血小板減少症	17 (6.5%)	16 (6.1%)	16 (6.1%)	14 (5.3%)
貧血	16 (6.1%)	15 (5.7%)	11 (4.2%)	10 (3.8%)
インフルエンザ	16 (6.1%)	1 (0.4%)	9 (3.4%)	3 (1.1%)
上咽頭炎	16 (6.1%)	0	17 (6.4%)	0
筋痙攣	16 (6.1%)	0	25 (9.5%)	0
呼吸困難	15 (5.7%)	2 (0.8%)	16 (6.1%)	2 (0.8%)
尿路感染	15 (5.7%)	5 (1.9%)	18 (6.8%)	4 (1.5%)
腹痛	15 (5.7%)	1 (0.4%)	6 (2.3%)	0
血小板数減少	15 (5.7%)	14 (5.3%)	15 (5.7%)	15 (5.7%)
頭痛	12 (4.6%)	0	15 (5.7%)	0
関節痛	12 (4.6%)	0	17 (6.4%)	3 (1.1%)
インフルエンザ様疾患	12 (4.6%)	0	14 (5.3%)	0
振戦	9 (3.4%)	0	17 (6.4%)	3 (1.1%)
四肢痛	7 (2.7%)	1 (0.4%)	14 (5.3%)	0
注入に伴う反応	5 (1.9%)	1 (0.4%)	66 (25.0%)	3 (1.1%)

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

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

皮下注

■国際共同第2相 (ACT17453/IZALCO) 試験における有害事象

発現例数 (%)	Isa-SC+Kd群 (N=74)	
	全Grade	≥Grade 3
5%以上発現した有害事象		
上気道感染	28(37.8%)	1(1.4%)
肺炎	12(16.2%)	7(9.5%)
高血圧	10(13.5%)	3(4.1%)
COVID-19	9(12.2%)	0
不眠症	9(12.2%)	2(2.7%)
下痢	8(10.8%)	0
発熱	8(10.8%)	1(1.4%)
疲労	7(9.5%)	0
好中球減少症	7(9.5%)	6(8.1%)
血小板減少症	7(9.5%)	5(6.8%)
呼吸困難	6(8.1%)	1(1.4%)
頭痛	6(8.1%)	1(1.4%)
上咽頭炎	6(8.1%)	0
悪心	6(8.1%)	0
気道感染	6(8.1%)	1(1.4%)
嘔吐	6(8.1%)	0
貧血	5(6.8%)	3(4.1%)
咳嗽	5(6.8%)	0
末梢性浮腫	5(6.8%)	0
背部痛	4(5.4%)	0
骨痛	4(5.4%)	1(1.4%)
静脈炎	4(5.4%)	0
鼻炎	4(5.4%)	0

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

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

皮下注

■国際共同第1b相 (TCD15484) 試験のイサツキシマブ皮下投与群 (Isa-SC+Pd群) において、イサツキシマブ点滴静注群 (Isa-IV+Pd群) と比較して発現率が高かった有害事象

発現例数 (%)	All Isa-SC+Pd (N=44)		Isa-IV 10mg/kg+Pd群 (N=12)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
下痢	17 (38.6%)	0	4 (33.3%)	0
便秘	14 (31.8%)	0	2 (16.7%)	0
貧血	12 (27.3%)	6 (13.6%)	3 (25.0%)	2 (16.7%)
不眠症	11 (25.0%)	6 (13.6%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)
筋痙縮	11 (25.0%)	0	1 (8.3%)	0
注射部位紅斑	11 (25.0%)	0	0	0
無力症	9 (20.5%)	3 (6.8%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)
COVID-19	9 (20.5%)	2 (4.5%)	0	0
転倒	9 (20.5%)	2 (4.5%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)
筋骨格系胸痛	9 (20.5%)	1 (2.3%)	1 (8.3%)	0
末梢性浮腫	9 (20.5%)	0	2 (16.7%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	7 (15.9%)	0	1 (8.3%)	0
低血圧	6 (13.6%)	0	1 (8.3%)	0
関節痛	6 (13.6%)	0	1 (8.3%)	0
気分変化	5 (11.4%)	3 (6.8%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)
発疹	5 (11.4%)	1 (2.3%)	0	0
浮動性めまい	5 (11.4%)	0	1 (8.3%)	0
気道感染	5 (11.4%)	0	0	0
四肢痛	5 (11.4%)	0	0	0
注射部位内出血	5 (11.4%)	0	0	0
振戦	5 (11.4%)	0	0	0
発熱性好中球減少症	4 (9.1%)	4 (9.1%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)
鉄欠乏	4 (9.1%)	0	1 (8.3%)	0
深部静脈血栓症	4 (9.1%)	0	1 (8.3%)	0
皮膚裂傷	4 (9.1%)	0	1 (8.3%)	0
失神寸前の状態	4 (9.1%)	0	1 (8.3%)	0
食欲減退	4 (9.1%)	0	0	0
心房細動	3 (6.8%)	2 (4.5%)	0	0
インフルエンザ	3 (6.8%)	1 (2.3%)	0	0
錯乱状態	3 (6.8%)	0	0	0
抑うつ気分	3 (6.8%)	0	0	0
筋力低下	3 (6.8%)	0	0	0
顎痛	3 (6.8%)	0	0	0
病的骨折	3 (6.8%)	0	0	0
低カリウム血症	2 (4.5%)	0	0	0

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

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

点滴静注

■ 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%以上高かった試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%)

点滴静注

■ 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%以上高かった試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%以上高かった試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。

点滴静注

■ 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。

参考

点滴静注

■ 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%以上高かった試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%以上高かった試験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

点滴静注

■ 海外第3相 (BENEFIT) 試験における有害事象

	IsaVRd群 (N=135)		IsaRd群 (N=135)	
いずれかの群で10%以上発現した有害事象				
血液学的有害事象	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
好中球減少症	77(57%)	53(40%)	82(61%)	61(45%)
リンパ球減少症	53(39%)	44(33%)	38(28%)	33(24%)
貧血	30(22%)	13(10%)	27(20%)	7(5%)
血小板減少症	37(27%)	16(12%)	19(14%)	8(5%)
非血液学的有害事象	全Grade	≥Grade 2	全Grade	≥Grade 2
下痢	66(49%)	39(29%)	65(48%)	30(22%)
便秘	52(39%)	30(22%)	41(30%)	19(14%)
悪心	18(13%)	6(4%)	21(16%)	7(5%)
その他の感染症	61(45%)	48(36%)	48(36%)	35(28%)
呼吸器系の感染	65(48%)	47(35%)	64(47%)	54(40%)
COVID-19	55(41%)	34(24%)	59(44%)	31(23%)
発疹	21(16%)	12(9%)	16(12%)	9(7%)
紅斑	17(13%)	6(4%)	—	—
無力症	41(30%)	24(18%)	48(36%)	18(14%)
疼痛	36(27%)	18(14%)	37(27%)	23(17%)
筋痙縮	27(20%)	7(5%)	28(21%)	9(7%)
末梢性浮腫	48(36%)	18(14%)	27(20%)	10(7%)
発熱	—	—	17(13%)	9(7%)
体重減少	21(16%)	12(9%)	26(19%)	12(9%)
呼吸困難	—	—	16(12%)	9(7%)
咳嗽	16(12%)	5(4%)	—	—
不眠症	14(10%)	6(4%)	14(10%)	6(5%)
末梢性ニューロパチー	70(52%)	37(27%)	38(28%)	13(10%)
その他の神経系障害	38(28%)	19(14%)	41(30%)	17(13%)
精神障害	33(24%)	22(16%)	32(24%)	17(13%)
眼障害	20(15%)	10(7%)	19(14%)	12(8%)
肝胆道系障害	—	—	19(14%)	13(9%)
腎および尿路障害	24(18%)	16(12%)	18(13%)	14(9%)
心臓障害	15(11%)	11(8%)	—	—
血管障害	36(27%)	21(15%)	34(25%)	23(17%)
低カリウム血症	16(12%)	11(8%)	15(11%)	11(8%)

参考

点滴静注

■海外第3相 (IIT15403/GMMG-HD7) 試験における有害事象

	IsaVRd群 (N=330)		VRd群 (N=328)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
いずれかの群で5%以上発現した有害事象				
全有害事象	271 (82.1%)	210 (63.6%)	257 (78.4%)	201 (61.3%)
多発ニューロパチー	62 (18.8%)	16 (4.8%)	74 (22.6%)	17 (5.2%)
好中球減少症	53 (16.1%)	53 (16.1%)	13 (4.0%)	13 (4.0%)
注入に伴う反応	41 (12.4%)	3 (0.9%)	0	0
リンパ球数減少	37 (11.2%)	37 (11.2%)	45 (13.7%)	45 (13.7%)
好中球数減少	24 (7.3%)	24 (7.3%)	10 (3.0%)	10 (3.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	20 (6.1%)	2 (0.6%)	23 (7.0%)	5 (1.5%)
血小板数減少	19 (5.8%)	18 (5.5%)	15 (4.6%)	15 (4.6%)
白血球数減少	17 (5.2%)	17 (5.2%)	11 (3.4%)	11 (3.4%)
貧血	12 (3.6%)	12 (3.6%)	18 (5.5%)	18 (5.5%)
リンパ球減少症	11 (3.3%)	11 (3.3%)	20 (6.1%)	20 (6.1%)

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

皮下注

■国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験の日本人患者における有害事象の発現状況

発現例数 (%)	Isa-SC+Pd群 (N=12)		Isa-IV+Pd群 (N=10)	
	全Grade		全Grade	
便秘	5 (41.7%)		3 (30.0%)	
好中球減少症	3 (25.0%)		6 (60.0%)	
COVID-19	1 (8.3%)		5 (50.0%)	
発熱	1 (8.3%)		3 (30.0%)	
発疹	0		3 (30.0%)	

皮下注

■国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験の体重区分別有害事象の発現状況

発現例数 (%)	≤65kg (N=168)		>65kg~≤85kg (N=234)		>85kg (N=125)	
	Isa-SC+Pd群 (N=84)	Isa-IV+Pd群 (N=84)	Isa-SC+Pd群 (N=117)	Isa-IV+Pd群 (N=117)	Isa-SC+Pd群 (N=62)	Isa-IV+Pd群 (N=63)
全有害事象数	80 (95.2%)	81 (96.4%)	115 (98.3%)	114 (97.4%)	60 (96.8%)	60 (95.2%)
Grade 3以上の有害事象数	73 (86.9%)	74 (88.1%)	96 (82.1%)	84 (71.8%)	46 (74.2%)	43 (68.3%)
Grade 3-4の有害事象数	72 (85.7%)	73 (86.9%)	95 (81.2%)	83 (70.9%)	46 (74.2%)	42 (66.7%)
Grade 5の有害事象数	10 (11.9%)	4 (4.8%)	6 (5.1%)	11 (9.4%)	2 (3.2%)	4 (6.3%)
重篤な有害事象 (SAE) 数	43 (51.2%)	45 (53.6%)	59 (50.4%)	59 (50.4%)	37 (59.7%)	23 (36.5%)
全て投与中止に至った有害事象数	12 (14.3%)	5 (6.0%)	9 (7.7%)	12 (10.3%)	1 (1.6%)	6 (9.5%)
サークリサの投与が中止に至った有害事象数	0	0	0	0	0	0
デキサメタゾンの投与が中止に至った有害事象数	1 (1.2%)	2 (2.4%)	8 (6.8%)	3 (2.6%)	4 (6.5%)	2 (3.2%)
ポマリドミドの投与が中止に至った有害事象数	2 (2.4%)	6 (7.1%)	5 (4.3%)	7 (6.0%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)
特に注目すべき有害事象 (AESI) 数	4 (4.8%)	1 (1.2%)	4 (3.4%)	6 (5.1%)	5 (8.1%)	0
Grade 3以上のAESI数	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.7%)	4 (3.4%)	1 (1.6%)	0
治療関連有害事象数	69 (82.1%)	75 (89.3%)	104 (88.9%)	103 (88.0%)	55 (88.7%)	48 (76.2%)
Grade 3以上の治療関連有害事象数	61 (72.6%)	65 (77.4%)	78 (66.7%)	73 (62.4%)	34 (54.8%)	32 (50.8%)
治療関連SAE数	22 (26.2%)	33 (39.3%)	31 (26.5%)	35 (29.9%)	18 (29.0%)	10 (15.9%)
治験薬以外の薬剤関連有害事象数	1 (1.2%)	3 (3.6%)	1 (0.9%)	6 (5.1%)	0	3 (4.8%)
専用の注入器関連有害事象数	4 (4.8%)	NA	3 (2.6%)	NA	2 (3.2%)	NA
Grade 3以上の専用の注入器関連有害事象数	1 (1.2%)	NA	0	NA	0	NA

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

皮下注

■国際共同第2相 (ACT17453/IZALCO) 試験の日本人患者における有害事象の発現状況

日本人患者はランダム化コホートに2例が組み入れられ、イサツキシマブ皮下投与 (Isa-SC) +Kdが投与された。1例は専用の注入器による投与開始群に、もう1例は手動投与開始群にランダム化された。各患者は、その後のサイクル4～6で他方の投与方法に切り替えて投与を受け (専用の注入器による投与から手動投与、又はその逆)、サイクル7では2例それぞれがサイクル1～3で受けた投与方法と同じ投与方法を選択した。

専用の注入器による投与開始群の1例において、最初の3サイクルで発現したGrade 3以上の有害事象は高トリグリセリド血症であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。本治験の主要解析のデータカットオフ日までに7サイクルの投与を受けており、サイクル4以降のGrade 3以上の有害事象の発現はなかった。手動投与開始群の1例において、最初の3サイクルでは有害事象の発現はなかった。本治験の主要解析のデータカットオフ日までに7サイクルの投与を受けており、同意撤回により投与を中止した。サイクル4以降のGrade 3以上の有害事象の発現はなかった。

2例とも、専用の注入器との因果関係が否定できない有害事象の発現はなかった。

皮下注

■国際共同第1b相 (TCD15484) 試験の日本人患者における有害事象の発現状況

日本人患者はコホート3 (Isa-SC 1400mg 専用の注入器+Pd群) に3例が組み入れられ、治験薬が投与された。

3例中1例に死亡に至った有害事象 (リステリア菌性髄膜炎) が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。当該患者で認められたその他のGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症 (Grade 4) 及び白血球減少症 (Grade 4) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

その他の2例に認められたGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症 (Grade 4、2例に発現) 及び白血球減少症 (Grade 3、1例に発現) であった。このうち、好中球減少症はいずれの患者でも治験薬との因果関係が否定されなかった。

3例とも、専用の注入器との因果関係が否定できない有害事象の発現はなかった。

点滴静注

■ 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。

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

点滴静注

■ 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。

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

点滴静注

■ 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。

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

皮下注

参考 臨床試験時の処置 (国際共同第3相 (EFC15951/IRAKLIA) 試験)
 <イサツキシマブ投与群 (Isa-SC+Pd群、Isa-IV+Pd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
血小板減少 Grade 3	サイクルのDay 1: $\geq 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ^b に改善されるまで延期した後、同じ用量で投与する ^c 。 サイクル内: 規定通りの用量を維持する。 イサツキシマブ皮下投与: Day 15における在宅投与は治験実施施設と協議した上で投与を検討する。		
血小板減少 Grade 4 出血の有無を 問わない	サイクルのDay 1: $\geq 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ^b に改善されるまで延期した後、同じ用量で投与する ^c 。 サイクル内: 血小板数が $\geq 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復し出血がコントロールされるまで延期した後、同じ用量で投与する。延期が3日を超える場合、投与を休業する。 イサツキシマブ皮下投与: Day 15における在宅投与は治験実施施設と協議した上で投与を検討する。 さらなる発現: 同じ推奨措置	サイクルのDay 1: 回復するまで投与を延期し、1レベル減量した用量で再開する ^c 。 サイクル内: 血小板数が $\geq 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復し出血がコントロールされるまで休業した後、1レベル減量した用量で再開しDay 21まで継続する。次のサイクルはこの1レベル減量した用量で再開する。 2回目の発現: 同じ推奨措置。第2用量レベルに減量する。 3回目の発現: 中止する。	
好中球減少症 Grade 3	サイクルのDay 1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に改善されるまで延期した後、同じ用量で投与する ^c 。 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 ^d	サイクルのDay 1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に回復するまでDay 1の投与を延期し、同じ用量を維持する ^c 。 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Day 1: 回復するまでDay 1の投与を延期した後、1レベル減量した用量で再開する、又はG-CSFを使用し同じ用量レベルを維持する。 サイクル内: 好中球数が $\geq 5.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に回復するまで休業した後、1レベル減量した用量で再開しDay 21まで継続する。次のサイクルはこの1レベル減量した用量で再開する、又はG-CSFを使用し同じ用量レベルを維持する。 2回目の発現: 同じ推奨措置。第2用量レベルに減量する。 3回目の発現: 中止する。	
発熱性好中球減少症 又は 好中球減少性感染	サイクルのDay 1: 発熱及び感染が回復するまでDay 1の投与を延期し、好中球数が $> 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ^c になるまでG-CSFを投与する。次のサイクルのDay 1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、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: イサツキシマブ、デキサメタゾン及びポマリドミドを休業し、発熱及び感染が回復し、好中球数が $> 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 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Day 21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の投与を休業することができる。
 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、血小板数が $\geq 3.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 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が $\geq 3.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 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、血小板数が $\geq 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ の場合にのみ次サイクルのDay 1に投与を行うことができる。サイクル4以降のDay 1に投与を行うには、血小板数が $\geq 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 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、治験責任医師は治療に明らかな有益性が認められ、かつ治験依頼者と協議した上で、治療を再開するかどうかを判断する。
 d Grade 4の好中球減少症の場合、好中球数が $\geq 0.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になるまで2-3日ごとに評価し、その後は $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になるまで1週間ごとに評価する。

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

皮下注

参考 臨床試験時の処置(国際共同第2相(ACT17453/IZALCO)試験)
＜イサツキシマブ投与群(Isa-SC+Kd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	デキサメタゾン	カルフィルゾミブ
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Day 1: 回復するまで延期した後 ^a 、同じ用量で投与する。 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		
血小板減少 ($< 1.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$)又は 出血が認められる場合	サイクルのDay 1: 回復するまで延期した後 ^a 、同じ用量で投与する。 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、同じ用量で投与する。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Day 1: 回復するまで延期した後 ^a 、同じ用量で投与する。 サイクル内: $\geq 1.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 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Day 1: 回復するまで延期した後 ^a 、同じ用量で投与する。 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、同じ用量で投与する。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Day 1: 回復するまで延期した後 ^a 、1レベル減量した用量で再開する。 サイクル内: $\geq 1.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 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、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。
好中球減少症 ($0.5 \sim < 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$)	サイクルのDay 1: 回復するまで延期した後 ^a 、同じ用量で投与する。 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		
好中球減少症 ($< 0.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$)	サイクルのDay 1: 回復するまでDay 1の投与を延期し ^a 、同じ用量を維持する。 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Day 1: 回復するまでDay 1の投与を延期し ^a 、同じ用量を維持する。 サイクル内: $\geq 0.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 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Day 1: 同じ推奨措置 サイクル内: $\geq 0.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 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 又は 好中球減少性感染	サイクルのDay 1: 発熱及び感染が回復するまでDay 1の投与を延期し ^a 、好中球数が $> 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になるまでG-CSFを投与する。 サイクル内: 好中球数が $> 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 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)。他の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Day 1: 発熱及び感染が回復するまでDay 1の投与を延期し ^a 、好中球数が $> 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になるまでG-CSFを投与する。 サイクル内: 好中球数が $> 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 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)。他の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 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、治験責任医師は治療に明らか有益性が認められ、かつ治験依頼者と協議した上で、治療を再開するかどうか判断する。

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%もしくはベースラインから20%超の低下を伴うLVEF<55%	<p>サイクルのDay 1: LVEF > 40%に回復するまで、又はLVEF < 55%の場合はベースラインの15%以内に回復するまで、Day 1の投与を延期し、イサツキシマブは全量で、デキサメタゾンは同用量レベルで投与を再開する。</p> <p>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、イサツキシマブは全量で、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。</p>		<p>サイクルのDay 1: LVEF > 40%に回復するまで、又はLVEF < 55%の場合はベースラインの15%以内に回復するまで投与を延期し、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。</p> <p>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。</p>
心筋梗塞	<p>サイクルのDay 1: 回復するまでDay 1の投与を延期し、臨床的に適切な場合はイサツキシマブは全量で、デキサメタゾンは同用量レベルで投与を再開する^b。</p> <p>サイクル内: 回復後、臨床的に適切な場合はイサツキシマブは全量で、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。</p>		投与を中止する。

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、カルフィルゾミブ、及び/又はデキサメタゾンの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、治験責任医師は治療に明らかな有益性が認められ、かつ治験依頼者と協議した上で、治療を再開するかどうか判断する。

点滴静注

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Day 1: $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 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Day 1: $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 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Day 1: $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 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Day 1: $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 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Day 1: $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 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Day 1: $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 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

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Day 1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 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Day 1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 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Day 1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 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Day 1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 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Day 1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 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Day 1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 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Day 1: 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Day 1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Day 1: 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Day 1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Day 1: 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Day 1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。

■ 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。	

点滴静注

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	<p>サイクルのDay 1: $\geq 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$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}。</p> <p>サイクル内: 同じ用量を維持する。</p> <p>さらなる発現: 同じ推奨措置</p>		
血小板減少 ($< 1.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$) 出血が認められる場合	<p>サイクルのDay 1: $\geq 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$に回復するまでDay 1の投与を延期し、同じ用量を維持する^{bc}。</p> <p>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。</p> <p>さらなる発現 サイクルのDay 1: 同じ推奨措置</p> <p>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。</p>	<p>サイクルのDay 1: $\geq 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$に回復するまでDay 1の投与を延期し、同じ用量を維持する^{bc}。</p> <p>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。</p> <p>さらなる発現 サイクルのDay 1: $\geq 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$に回復するまでDay 1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}。</p> <p>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。</p>	

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Day 1に投与を行うことができる。サイクル5以降のDay 1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 ($0.5 \sim < 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$)	<p>サイクルのDay 1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$に回復するまでDay 1の投与を延期し、同じ用量を維持する^b。</p> <p>サイクル内: 同じ用量を維持する。</p> <p>さらなる発現: 同じ推奨措置</p>		
好中球減少症 Grade 4 ($< 0.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$)	<p>サイクルのDay 1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$に回復するまでDay 1の投与を延期し、同じ用量を維持する^b。</p> <p>サイクル内: 規定用量を投与する。</p> <p>さらなる発現: 同じ推奨措置</p>	<p>サイクルのDay 1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$に回復するまでDay 1の投与を延期し、同じ用量を維持する^b。</p> <p>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。</p> <p>さらなる発現 サイクルのDay 1: 同じ推奨措置</p> <p>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。</p>	
発熱性好中球減少症 及び/又は 好中球減少性感染	<p>サイクルのDay 1: 回復するまでDay 1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。</p> <p>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。</p> <p>さらなる発現: 同じ推奨措置</p>	<p>サイクルのDay 1: 回復するまでDay 1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。</p> <p>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。</p> <p>さらなる発現: 1レベル減量した用量で再開する。</p>	

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%もしくはベースラインから20%超の低下を伴うLVEF<55%	<p>サイクルのDay 1:LVEF>40%に回復するまで、又はLVEF<55%の場合はベースラインの15%以内に回復するまで、Day 1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。</p> <p>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。</p>	<p>サイクルのDay 1:LVEF>40%に回復するまで、又はLVEF<55%の場合はベースラインの15%以内に回復するまで、Day 1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。</p> <p>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。</p>	
心筋梗塞	<p>サイクルのDay 1:回復するまでDay 1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。</p> <p>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。</p>	<p>投与を中止する。</p>	

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】

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

点滴静注

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 ($\geq 0.5 \sim < 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$)	<p>サイクルのDay 1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$に改善されるまで延期した後、同じ用量で投与する^b。</p> <p>サイクル内: 規定通りの用量を維持する。</p>		
好中球減少症 Grade 4 ($< 0.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$)	<p>サイクルのDay 1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$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。</p> <p>サイクル内: 規定通りの用量を維持する。</p> <p>さらなる発現: 同じ推奨措置</p>	<p>サイクルのDay 1: $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$に回復するまで投与を延期した後、1レベル減量した用量で再開する、又はG-CSFを使用し同じ用量レベルを維持する^b。</p> <p>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した後、1レベル減量した用量で再開しDay 21まで継続する。次のサイクルはこの1レベル減量した用量で再開する、又はG-CSFを使用し同じ用量レベルを維持する。</p> <p>2回目の発現: 同じ推奨措置。第2用量レベルに減量する。</p> <p>3回目の発現: 中止する。</p>	
発熱性好中球減少症 又は 好中球減少性感染	<p>サイクルのDay 1: 発熱及び感染が回復するまでDay 1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Day 1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。</p> <p>サイクル内: 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、発熱及び感染が回復し、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Day 21まで以下に推奨する用量で投与する:</p> <ul style="list-style-type: none"> ●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

点滴静注

サークリサ点滴静注の投与量換算表

IsaVRd療法 IsaKd療法 IsaPd療法

■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		

Isa20+d療法 Isa20単剤療法

■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。

sanofi | Campus

サノフィ キャンパス

検索