サノフィ株式会社

サークリサ点滴静注 100mg／同点滴静注 500mg

CTD 第二部－臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 123

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価 1

目　　次 2

表　目　次 7

図　目　次 8

略号と用語の定義 9

1　　製品開発の根拠 11

1.1　予定する効能又は効果 11

1.2　背景及び根拠 11

1.2.1　多発性骨髄腫 11

1.2.2　イサツキシマブの薬理学的分類及び作用機序 12

1.2.3　関連化合物に関する情報 13

1.2.4　臨床開発計画 14

1.2.5　規制当局との対面助言等の経緯 16

2　　生物薬剤学に関する概括評価 18

3　　臨床薬理に関する概括評価 20

3.1　薬物動態 20

3.1.1　内因性要因 20

3.1.2　外因性要因 21

3.1.2.1　イサツキシマブの薬物動態に対する併用薬の影響 21

3.1.2.2　併用薬の薬物動態に対するイサツキシマブの影響 21

3.2　薬力学 22

3.2.1　予測バイオマーカー 22

3.2.2　薬力学的バイオマーカー 22

3.2.3　薬力学に関する結論 23

3.3 用量の選択に用いた薬物動態／薬力学的関係 24
3.3.1 有効性に関する薬物動態／薬力学的関係 24
3.3.2 安全性に関する薬物動態／薬力学的関係 25
3.4 免疫原性 25
3.5 薬物動態及び薬力学に関する結論 26
4 有効性の概括評価 27
4.1 緒言 27
4.2 試験デザイン及び方法 27
4.2.1 患者集団 27
4.2.2 有効性評価項目 28
4.2.2.1 無増悪生存期間 28
4.2.2.2 奏効率及び最良総合効果 28
4.2.2.3 全生存期間（OS） 29
4.2.2.4 奏効期間 29
4.2.2.5 初回奏効までの期間 29
4.2.2.6 Follow-up 期間 29
4.2.3 統計学的考察 29
4.2.3.1 症例数の設定 29
4.2.3.2 解析対象集団 30
4.2.3.3 無増悪生存期間（PFS） 30
4.2.3.4 奏効率（ORR） 31
4.2.3.5 全生存期間（OS） 31
4.2.3.6 多重性 32
4.3 海外臨床データの外挿 32
4.4 有効性の結果 32
4.4.1 EFC14335 試験の対象集団 32
4.4.2 EFC14335 試験の主要評価項目- 無増悪生存期間（PFS） 33
4.4.2.1 サブグループ解析及び多変量解析 36
4.4.3 EFC14335 試験の副次評価項目 38
4.4.3.1 奏効率（ORR）及び最良総合効果 38
4.4.3.2 全生存期間 39
4.4.3.3 奏効期間 41

4.4.3.4 初回奏効までの期間及び最良奏効までの期間 41
4.4.3.5 クリニカルベネフィットに関するその他の評価 42
4.4.4 EFC14335 試験の日本人集団及び東アジア人集団の有効性 43
4.4.4.1 人口統計学的特性 43
4.4.4.2 無増悪生存期間（PFS） 43
4.4.4.3 奏効率（ORR） 48
4.4.4.4 全生存期間（OS） 49
4.4.4.5 初回奏効までの期間 49
4.4.5 IPd 試験間の有効性の比較 49
4.4.6 単剤投与試験 51
4.4.6.1 TED14095 試験 第 1／2 相 51
4.4.6.2 TED10893 試験 第 1 相／第 2 相ステージ 1 及び TED14154 試験 第 1 相パート A 52
4.5 部分集団及び特別な状況下における有効性 52
4.5.1 人口統計学及び疾患 52
4.5.2 薬物間相互作用 52
4.6 有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 53
4.7 有効性に関する考察と結論 53
5 安全性の概括評価 57
5.1 緒言 57
5.2 臨床試験の患者集団及び併合方法 57
5.3 臨床試験における曝露状況 58
5.4 有害事象 60
5.4.1 有害事象の概観 60
5.4.2 比較的よく見られる有害事象 62
5.4.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 65
5.4.4 イサツキシマブと関連性のある有害事象 65
5.5 死亡 67
5.6 重篤な有害事象 69
5.7 有害事象による投与中止及び投与変更 71

5.8 Infusion reaction 及びその他の重要な有害事象 72
5.8.1 Infusion reaction 72
5.8.2 二次性悪性腫瘍 74
5.8.3 呼吸器系の有害事象（下気道の有害事象及び呼吸器感染） 75
5.8.4 好中球減少症及び好中球減少性合併症 76
5.8.5 感染症 76
5.8.6 血小板減少症及び出血 77
5.8.7 クームス試験及び溶血 77
5.8.8 その他の注目すべき有害事象 78
5.8.9 器官別又は症候群別有害事象の解析 78
5.9 臨床検査データ 79
5.10 部分集団及び特別な状況下における安全性 80
5.10.1 内因性要因 80
5.10.1.1 日本人及び東アジア人集団 80
5.10.2 外因性要因 105
5.10.3 薬物相互作用 105
5.11 安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 105
5.12 過量投与 108
5.13 依存性又は薬物乱用 108
5.14 反跳現象 108
5.15 市販後の使用経験 108
5.16 安全性に関する考察及び結論 108
6 ベネフィットとリスクに関する結論 112
6.1 治療の背景 112
6.1.1 疾患又は症状 112
6.1.2 現行の治療 112
6.1.3 主要な臨床試験 115
6.2 ベネフィット 116

6.3 リスク 117

6.4 ベネフィット・リスク評価 118

7 参考文献 120

表 目 次

表 1 - IRC 評価に基づく PFS の主解析 - EFC14335 試験（ITT 集団） 34

表 2 - IRC 評価に基づく ORR - EFC14335 試験（ITT 集団） 38

表 3 - OS - EFC14335 試験（ITT 集団） 40

表 4 - IRC 評価に基づく PFS の主解析 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団） 45

表 5 - 医師評価に基づく PFS - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団） .. 46

表 6 - イサツキシマブの曝露状況 - Data Pool 4（安全性解析対象集団） 59

表 7 - 治験薬投与下の有害事象（TEAE）の概要 - Data Pool 1（安全性解析対象集団） 61

表 8 - 併合全 IPd 用量群で発現割合が 5%以上の TEAE（全 Grade）又は 2%以上の Grade 3 以上の TEAE - Data Pool 1（安全性解析対象集団） 63

表 9 - EFC14335 試験の IPd 群で発現割合が 10%以上かつ Pd 群より 5%以上高い TEAE （イサツキシマブと関連性のある有害事象） - Data Pool 1（安全性解析対象集団） 66

表 10 - 治験薬投与下の血液学的検査値異常 - EFC14335 試験（安全性解析対象集団） 66

表 11 - 試験期間別及び死亡理由別の死亡数（%） - Data Pool 1（安全性解析対象集団） 67

表 12 - 疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE - Data Pool 1（安全性解析対象集団） 68

表 13 - 併合全 IPd 用量群で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE（全 Grade） - Data Pool 1（安全性解析対象集団） 70

表 14 - Infusion reaction の概要 - Data Pool 1（安全性解析対象集団） 73

表 15 - TEAE の概観 - EFC14335 試験（安全性解析対象集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団） 82

表 16 - 日本人集団のいずれかの群で 1 名以上に発現した TEAE - EFC14335 試験（安全性解析対象集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団） 84

表 17 - 日本人集団のいずれかの群で 1 名以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE - EFC14335 試験（安全性解析対象集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団） 89

表 18 - TEAE の概観 - TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団） 96

表 19 - TEAE の概観 - TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団） 97

表 20 - TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上） - TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団） ... 98

表 21 - TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上） - TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団） ... 99

図　目　次

図 1 - IRC 評価に基づく PFS の主解析 - 投与群別の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団） ... 35
図 2 - PFS - サブグループ解析の要約（フォレストプロット） - EFC14335 試験（ITT 集団） ... 37
図 3 - OS - 投与群別の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団） ... 41
図 4 - IRC 評価に基づく PFS - Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、全体集団）47
図 5 - IRC 評価に基づく PFS - Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 東アジア人集団、全体集団） ... 48
図 6 - PFS の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験 ... 50
図 7 - OS の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験 ... 50

略号と用語の定義

ADA:	anti-drug antibody／抗薬物抗体、抗イサツキシマブ抗体
ADCC:	antibody dependent cell mediated cytotoxicity／抗体依存性細胞傷害
ADCP:	antibody dependent cellular phagocytosis／抗体依存性細胞貪食
AE:	adverse event／有害事象
AR:	adverse reaction／イサツキシマブと関連性のある有害事象
ASCT:	autologous stem cell transplantation／自家幹細胞移植
[redacted]	[redacted]、[redacted]、[redacted]
[redacted]	[redacted]、[redacted]、[redacted]
CD38:	cluster of differentiation 38／分化抗原群 38
CDC:	complement dependent cytotoxicity／補体依存性細胞傷害
CI:	confidence interval／信頼区間
COPD:	chronic obstructive pulmonary disease／慢性閉塞性肺疾患
CR:	complete response／完全奏効
CRenal:	complete renal response／腎機能完全奏効
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
DDI:	drug-drug interaction／薬物相互作用
DLT:	dose limiting toxicity／用量制限毒性
DTT:	dithiothreitol／ジチオスレイトール
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group／米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR:	estimated glomerular filtration rate／推算糸球体濾過速度
ELISA:	enzyme-linked immunosorbent assay／酵素結合免疫吸着測定法
EORTC:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer／欧州癌研究治療機関
FISH:	fluorescence in situ hybridization／蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
G-CSF:	granulocyte-colony stimulating factor／顆粒球コロニー刺激因子
HR:	hazard ratio／ハザード比
IAT:	indirect anti-globulin test／間接抗グロブリン試験
IBLd:	isatuximab in combination with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone／イサツキシマブとボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用
ICBd:	isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone／イサツキシマブとシクロホスファミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用
ILd:	isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone／イサツキシマブとレナリドミド及びデキサメタゾン併用
IMiD:	immunomodulatory drug／免疫調整薬
IMWG:	International Myeloma Working Group／国際骨髄腫作業部会
IPCW:	inverse probability of censoring weighting
IPd:	isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone／イサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用

IR:	infusion reaction
IRC:	Independent Response Committee／独立効果判定委員会
IRT:	Interactive Response Technology／双方向自動応答技術
ISS:	International Staging System／国際病期分類
ITT:	intent-to-treat
LC-HRMS:	liquid chromatography high resolution mass spectrometry／液体クロマトグラフィ高分解能質量分析
LDH:	lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素
LLOQ:	lower limit of quantitation／定量下限
MM:	multiple myeloma／多発性骨髄腫
MR:	minimal response／最小奏効
MRD:	minimal residual disease／微小残存病変
ORR:	overall response rate／奏効率
OS:	overall survival／全生存期間
PandA:	polyethelene glycol precipitation and acidification／ポリエチレングリコール沈殿及び酸性化
Pd:	pomalidomide in combination with dexamethasone／ポマリドミド及びデキサメタゾン併用
PD:	progressive disease／進行
PDy:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PFS:	progression-free survival／無増悪生存期間
PI:	proteasome inhibitor／プロテアソーム阻害薬
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PR:	partial response／部分奏効
PS:	performance status／パフォーマンスステータス
PT:	preferred term／基本語
Q2W:	once every 2 weeks／2 週に 1 回
QLQ-C30:	EORTC quality of life questionnaire with 30 questions／EORTC の 30 項目からなる QOL 質問票
QW:	once weekly／週 1 回
RD:	receptor density／標的分子発現量
RDI:	relative dose intensity／相対用量強度
RO:	receptor occupancy／標的分子占有率
SAE:	serious adverse event／重篤な有害事象
SCID:	severe combined immunodeficiency／重症複合免疫不全症
sCR:	stringent complete response／厳格な完全奏効
SD:	stable disease／安定
SOC:	system organ class／器官別大分類
SPEP:	serum protein electrophoresis／血清蛋白電気泳動法
TEAE:	treatment-emergent adverse event／治験薬投与下の有害事象
TLS:	tumor lysis syndrome／腫瘍崩壊症候群
TMDD:	target mediated drug disposition／標的分子を介した薬物動態
VGPR:	very good partial response／最良部分奏効

1　製品開発の根拠

1.1　予定する効能又は効果

イサツキシマブの予定する効能又は効果は、再発又は難治性の多発性骨髄腫である。

本剤は、少なくともプロテアソーム阻害剤及びレナリドミドの 2 つを含む治療歴を有する多発性骨髄腫患者の治療でポマリドミド及びデキサメタゾンと併用して用いる。

1.2　背景及び根拠

1.2.1　多発性骨髄腫

多発性骨髄腫（MM）は、世界で白血病、非ホジキンリンパ腫に次いで 3 番目に多い造血器悪性腫瘍であり、年間 10 万人以上が新たに罹患する。MM は、免疫調整薬（IMiD）、プロテアソーム阻害薬（PI）及びモノクローナル抗体薬等の主要な薬剤クラスの新規治療薬が使用可能となった現在においても、未だに治癒が困難な希少疾病である。MM の治療は、自家幹細胞移植（ASCT）の導入と、3 世代の IMiD（サリドマイド、レナリドミド、及びポマリドミド）、2 世代の PI（ボルテゾミブ、次にカルフィルゾミブ及びイキサゾミブ）、さらに近年承認された抗 SLAM7 抗体（エロツズマブ）及び最初の抗 CD38 抗体（ダラツムマブ）を含む、多数の新規治療薬の導入により、過去 20 年間で顕著に改善されてきた。しかし、これらの新規治療薬により患者の平均余命が改善された現在に至っても、MM は患者の大多数にとって予後不良な致死性の疾患である(1)(2)。

MM 患者の臨床転帰は、患者の年齢、パフォーマンスステータス（PS）、診断時の病期及び細胞遺伝学的リスク因子を含む幾つかの予後因子に依存する。国際病期分類（ISS）Stage III 又は細胞遺伝学的高リスクの患者、腎機能障害(3)及び肺機能障害(4)の患者、並びに ASCT に適さない 65 歳以上の患者では低い生存率が報告されており、特に 3 ライン以上の前治療歴を有する又は IMiD 及び PI に難治性の患者で生存率が低く、全生存期間（OS）の中央値は 7.9 か月との報告がある(5)。

MM は患者への疾病負荷が大きく、MM 患者の生活の質は、疾患関連の症状、治療関連毒性及び治療反応性のバランスにより影響される(6)。MM 患者では、腎不全、貧血、疲労、労作性呼吸困難、疼痛をもたらす骨破壊、骨折、及び免疫不全症／反復性感染を含む様々な疾患関連の事象・症状が認められる。生活の質の低下は虚弱性のある高齢者で顕著であり、このような患者は MM 患者の約 30%を占める(7)。

病勢コントロールの改善及び疾患進行の遅延、骨髄腫関連合併症の予防、並びに最終的な生存率の向上のために、新たな治療薬や併用療法が必要である。既存治療抵抗性を克服し患者の予後の更なる向上を図るには、代替的又は改善された標的特異性を有する治療薬や複数の細胞傷害メカニズムを介した新規併用療法による治療アプローチが求められる(8)。遺伝子解析及び分子生物学的解析から

MM の複雑性及び不均一性が明らかとなっており、これは複数の作用機序を包含する治療戦略の必要性を強調している(9)。

国内では、MM の総患者数は厚生労働省の患者調査（2017 年）において 2 万 5 千人と推計されている(10)。全国がん登録（2016 年）における MM の年間罹患数は 7,525 人、人口 10 万人あたりの粗罹患率は 5.9 人（男性 6.3 人、女性 5.6 人）であり、新たに MM と診断される患者は大多数が高齢者で、40 歳未満では稀である(11)。国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」によれば、2017 年の MM の年間死亡数は 4,397 人、人口 10 万人あたりの粗死亡率は 3.5 人（男性 3.8 人、女性 3.3 人）である(12)。同センターによる全国がん罹患数・死亡数・有病数将来推計値（2015～2039 年、年平均）では、2015～2019 年の期間における MM の年間罹患数は 8,360 人、年間死亡数は 4,130 人及び 5 年有病数は 21,300 人と推計されており、2020 年以降は MM の年間罹患数及び 5 年有病数の漸増傾向と年間死亡数の漸減傾向が予測されている(13)。

再発又は難治性の MM に対する治療は、初回導入療法で奏効が得られた後の再発、移植後の再発又は非奏効の患者への救援療法と位置づけられており、欧米と同様に日本でも IMiD、PI 及びモノクローナル抗体薬等の主要な薬剤クラスの治療薬を組み合わせた 2 又は 3 剤併用療法が推奨されている。国内で承認されている再発又は難治性の MM の適応を有する現行の主な治療薬には、IMiD（サリドマイド、レナリドミド及びポマリドミド）、PI（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ及びイキサゾミブ）、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬（パノビノスタット）、並びに近年承認された抗 SLAMF7 抗体（エロツムマブ、2016 年 9 月に国内で承認）及び抗 CD38 抗体（ダラツムマブ、2017 年 9 月に国内で承認）のモノクローナル抗体薬があり、日本と欧米間の治療環境の差はほぼ無くなりつつある。しかし、MM は疾患の経過として再発を繰り返すごとに難治化する疾患であるため、再発又は難治性の MM の患者の予後を更に改善するためには新規治療薬及び併用療法が必要である。

1.2.2 イサツキシマブの薬理学的分類及び作用機序

イサツキシマブ（SAR650984、hu38SB19）は、分化抗原群 38（CD38）に分類されるヒト細胞表面抗原分子に選択的に結合する免疫グロブリン G1（IgG1）モノクローナル抗体である。

CD38 は造血器腫瘍に発現される細胞外酵素活性を有する膜貫通型糖タンパク質で、MM 細胞上に高度かつ一様に発現していることから、MM は抗 CD38 抗体薬の治療ベネフィットを評価するにあたり適切な疾患である。

イサツキシマブは、IgG Fc 部分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。また、Fc 部分に依存しない機序を介したアポトーシス誘導により腫瘍細胞死を導くことができる(14)。

ヒト末梢血単核細胞において、CD38 はナチュラルキラー（NK）細胞に最も高レベルで発現している。In vitro 試験では、イサツキシマブは本薬の Fc 部分に依存する機序を介して CD38 陽性標的腫瘍細胞の非存在下で NK 細胞を活性化する。また、CD38 の発現が健常人に比べて MM 患者により高いレベルで認められる制御性 T 細胞を阻害する(15)。

イサツキシマブは、MM の腫瘍増殖抑制における臨床効果に寄与し得る複数の腫瘍を標的とした免疫調節作用を示す(15)。また、免疫調節作用に寄与し得るカルシウム動員因子である環状アデノシン二リン酸リボース（cADPR）の合成と加水分解を触媒する CD38 の酵素活性を遮断する(16)。さらに、MM 細胞で細胞外ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD）からの cADPR の生成を阻害する。

MM の治療におけるイサツキシマブとポマリドミドの併用投与による抗腫瘍効果は、非臨床試験成績から裏付けられている。In vitro 試験では、イサツキシマブとポマリドミドの併用投与により、イサツキシマブ単剤投与時と比較して、直接的な細胞傷害及びエフェクター細胞による $CD38^+$ MM 細胞の溶解（ADCC）が促進されることが示されている。また、ポマリドミドは MM 細胞株で CD38 の発現をアップレギュレーションすることが報告されている(17)。ヒト MM 細胞移植モデルを用いた in vivo 試験では、イサツキシマブとポマリドミドの各単剤投与時に比べてイサツキシマブとポマリドミドの併用投与時に抗腫瘍活性が増強することが示されている(18)。

臨床開発プログラムではイサツキシマブの 2 つの製剤を使用した。初期の臨床試験では[redacted]（[redacted]、[redacted]、[redacted]；以下、イサツキシマブ 製法1* という）製剤が使用され、その後、[redacted]を用いた[redacted]（[redacted]、[redacted]、[redacted]；以下、イサツキシマブ 申請製法* という）製剤が 2015 年に導入された。イサツキシマブ 申請製法* 製剤を市販予定製剤とした。

1.2.3 関連化合物に関する情報

イサツキシマブと同じクラスのヒト型抗 CD38 モノクローナル抗体であるダラツムマブは、米国及び欧州では再発又は難治性の MM の治療薬（単剤療法及び併用療法）並びに造血幹細胞移植が非適応で未治療の MM の治療薬（併用療法）として米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁により承認されている。国内では再発又は難治性の MM の治療薬（併用療法のみ）として厚生労働省により承認されている。

ダラツムマブは、米国では 2015 年 11 月、欧州では 2016 年 5 月にプロテアソーム阻害薬（PI）及び免疫調整薬（IMiD）を含む前治療歴を有する再発又は難治性の MM 成人患者の治療で単剤療法が承認された（ダラツムマブの単剤療法の適応は国内未承認）。その後、米国では 2016 年 11 月、欧州では 2017 年 4 月に 1 回以上の前治療歴を有する MM 患者の治療でレナリドミド及びデキサメダゾンとの併用療法並びにボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法が承認された。国内では 2017 年 9 月に再発又は難治性の MM に対するレナリドミド及びデキサメダゾンとの併用療法並びにボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法が承認されている。

ダラツムマブとポマリドミドの併用療法は、米国で 2017 年 6 月に少なくともプロテアソーム阻害剤（PI）及びレナリドミドの 2 つを含む治療歴を有する MM 患者の治療で承認されたが、欧州、カナダ、オーストラリア、日本、中国、及びその他の国・地域では承認されていない。なお、米国では 2018 年 5 月、欧州では 2018 年 8 月に造血幹細胞移植が非適応で未治療の MM 患者の治療でボルテゾミブ、メルファラン及び prednisone との併用療法が承認されている。

＊新薬承認情報提供時に置換

その他の抗 CD38 抗体には MOR202（MOR03087 とも呼ばれる）及び TAK-079 があるが、これらの薬剤は初期の臨床開発段階にある(19)(20)。なお、MOR202 に関しては、2018 年 8 月 1 日に MM に対する開発が中国を除く国又は地域で中止されたことが公表されている(21)。

1.2.4 臨床開発計画

海外では、非臨床試験成績に基づき、2009 年に主に MM 患者を対象としてイサツキシマブ単剤療法の臨床開発が開始された。最初の第 1 相試験では、イサツキシマブが MM に対する安全かつ有効な薬剤であることを裏付ける予備的な科学的根拠が示された。ここで示された予備的な科学的根拠には、イサツキシマブが短い投与時間であっても投与後の infusion reaction の軽減を目的とした副腎皮質ホルモン薬の後投薬を必要としないことが含まれた。その後、MM 患者を対象としたイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用（IPd）療法の 1 試験（TCD14079 試験）を含む、複数の併用療法の第 1b 相試験が 2012 年より開始された。TCD14079 試験パート A の成績等に基づき、ポマリドミド及びデキサメタゾン併用（Pd）療法に上乗せするイサツキシマブの臨床推奨用量が 10 mg/kg に設定され、主要な国際共同第 3 相試験である EFC14335 試験が実施された。

国内では、2016 年 9 月にイサツキシマブ単剤療法の第 1/2 相試験である TED14095 試験を開始した。TED14095 試験でイサツキシマブ 10 mg/kg 用量の日本人患者での忍容性を確認した後、主要な国際共同第 3 相試験である EFC14335 試験に日本からも参加した。

臨床データパッケージ

本承認申請の臨床データパッケージは、MM を対象とした国際共同・海外企業治験 6 試験及び国内企業治験 1 試験の計 7 試験からの成績で構成した。国際共同・海外企業治験 6 試験のうち、主要な国際共同試験である EFC14335 試験は有効性の主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の最終解析及び重要な副次評価項目である全生存期間（OS）の中間解析が完了しており、その他の 5 つの補助的な試験では申請資料のグローバルカットオフ日である 2018 年 11 月 15 日の時点で試験全体又は少なくとも 1 つの試験パートの治験総括報告書（CSR）が作成されている。これらの 6 試験（後述する進行中の試験パートを除く）は完了した試験として定義した。MM を対象とした国内企業治験である TED14095 試験は、申請資料のグローバルカットオフ日の時点で進行中であったが、奏効率（ORR）の初回解析（データカットオフ日：2018 年 7 月 31 日）が完了しており、中間 CSR を本申請資料に含めた。

評価資料は、IPd 療法の国際共同第 3 相試験 1 試験（EFC14335 試験）及び海外第 1b 相試験 1 試験（TCD14079 試験：パート A 及びパート B［実施国：米国］）並びに単剤療法の国内第 1/2 相試験 1 試験（TED14095 試験）の計 3 試験の成績とした。TCD14079 試験のパート B の成績からは、イサツキシマブの固定輸注量による投与方法の使用及び至適投与速度（単位：mL/時）に関する解析の結果を示す。本試験パートは、申請資料のグローバルカットオフ日以降に完了した主要評価項目の主解析の結果を含む CSR を本申請資料に含めた。また、参考資料は、単剤療法の海外第 1/2 相試験 1 試験（TED10893 試験：第 1 相、第 2 相ステージ 1、及び第 2 相ステージ 2［中間安全性報告書］）及び

海外第 1 相試験 1 試験（TED14154 試験パート A）並びにその他の併用療法の海外第 1b 相試験 2 試験（再発又は難治性の MM を対象とした TCD11863 試験［ILd 療法[注 1]］及び造血幹細胞移植が適応とならない未治療の MM を対象とした TCD13983 試験 ICBd パート[注 2]）の計 4 試験の成績とした。

[注 1] ILd＝イサツキシマブとレナリドミド及びデキサメタゾン併用

[注 2] ICBd＝イサツキシマブとシクロホスファミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用

以下に当該 7 試験の概要を示す。

評価試験（評価資料）

- 再発又は難治性の MM 患者を対象とした IPd 療法の主要な国際共同第 3 相試験
  - EFC14335 試験（治験名：ICARIA-MM）：難治性又は再発難治性の MM 患者を対象にイサツキシマブとポマリドミド及び低用量デキサメタゾン併用（IPd）療法をポマリドミド及び低用量デキサメタゾン併用（Pd）療法と比較するランダム化、オープンラベル試験
- 再発又は難治性の MM 患者を対象とした IPd 療法の海外第 1b 相試験
  - TCD14079 試験－パート A：再発又は難治性の MM 患者を対象にイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法を検討する用量漸増及び拡大試験（推奨用量の決定、安全性、有効性及び薬物動態［PK］の評価）
  - TCD14079 試験－パート B：再発又は難治性の MM 患者を対象にイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法を検討する拡大試験（ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用におけるイサツキシマブの固定輸注量による投与方法の実施可能性の評価）
- 日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象とした単剤療法の国内第 1/2 相試験
  - TED14095 試験：再発難治性の MM の日本人患者を対象にイサツキシマブの単剤投与を検討する第 1/2 相多施設共同試験

参考試験（参考資料）

- 再発又は難治性の MM 及びその他の造血器腫瘍を対象とした単剤療法（+/-デキサメタゾン）の海外第 1/2 相及び第 1 相試験
  - TED10893 試験－第 1 相、第 2 相ステージ 1、及び第 2 相ステージ 2：再発又は難治性の MM 又は選択された CD38 陽性造血器腫瘍患者を対象にイサツキシマブの複数の用量・投与間隔による単剤投与を検討する用量漸増及び拡大試験（推奨用法の決定、安全性、有効性及び PK の評価）

- TED14154 試験－パート A：再発又は難治性の MM 患者を対象にイサツキシマブ 申請製剤* 製剤の安全性、PK 及び有効性を検討する用量漸増及び拡大試験

- MM を対象としたその他の併用療法の海外第 1b 相試験
  - TCD11863 試験（ILd 療法）：再発又は難治性の MM 患者を対象にイサツキシマブとレナリドミド及びデキサメタゾン併用（ILd）療法を検討する用量漸増及び拡大試験
  - TCD13983 試験－ICBd パート：造血幹細胞移植が適応とならない未治療の MM 成人患者を対象にイサツキシマブとボルテゾミブ、シクロホスファミド及びデキサメンタゾン併用（ICBd）療法を検討する用量漸増及び拡大試験

申請資料のグローバルカットオフ日の時点で進行中の試験又は試験パートは、MM を対象とした企業治験 7 試験（TED14095 試験、TED14154 試験パート B、TCD13983 試験 IBLd パート[注3]、TCD14079 試験パート B、TCD14906 試験、国際共同 EFC12522 試験［日本でも実施］、及び国際共同 EFC15246 試験［日本でも実施］）及び MM 以外の疾患を対象とした企業治験 2 試験（ACT15319 試験［転移性去勢抵抗性前立腺癌］及び ACT14596 試験［再発又は難治性の T 細胞性急性リンパ芽球性白血病及び T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫］）並びに MM 又はアミロイドーシスを対象とした医師主導治験 5 試験である。

[注3] IBLd＝イサツキシマブとボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用

申請資料のグローバルカットオフ日の時点で、イサツキシマブ投与患者数は国際共同・海外企業治験 6 試験の完了した試験で 576 名（内訳：IPd 療法 197 名［EFC14335 試験の日本人 9 名を含む］、単剤療法 305 名、及びその他の併用療法 74 名）である。そのうち MM と診断された患者数は 571 名、再発又は難治性の MM の患者数は 554 名である。

また、本申請資料には、日本人 MM 患者におけるイサツキシマブ単剤投与時の安全性、PK 及び有効性の評価のために進行中の TED14095 試験のイサツキシマブ単剤療法を受けた 36 名の成績、及びイサツキシマブの固定輸注量による投与方法の使用を支持するために進行中の TCD14079 試験パート B の IPd 療法を受けた 47 名の成績を示す。これらの進行中の TED14095 試験及び TCD14079 試験パート B の成績は完了した試験の成績とは別に提示する。

1.2.5 規制当局との対面助言等の経緯

イサツキシマブは、本承認申請時点でいずれの国の規制当局からも承認されていない。

イサツキシマブの開発プログラムでは、各国の規制要件との適合性を確認するため、各規制当局との協議を複数回にわたって実施した。本承認申請に関する医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との相談記録を Module 1.13.2 治験相談記録（写）に示す。

機構との主要な合意事項は以下のとおりである。

＊新薬承認情報提供時に置換

- 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月）
  - [redacted]について協議した。機構より本試験の実施にあたっては、[redacted]、日本人患者の安全を確保するための方策を講じた上で、日本人患者の組入れを慎重に進めることで日本からの参加は可能との助言を得た。
- 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月）
  - [redacted]について協議した。機構より[redacted]、[redacted]の助言を得た。

本申請資料に示す臨床データの根拠として使用した試験は、ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice の定めるところにより、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って実施された。これらの試験はヘルシンキ宣言、治験依頼者の臨床試験の実施及び文書管理のための標準業務手順書、実施国の法律及び規制、並びに EC 指令 2001/20/EC の倫理原則にも従っている。

2　生物薬剤学に関する概括評価

臨床開発プログラムを通して、機能性イサツキシマブ（薬理活性型）の血漿中濃度を測定することにより曝露量を評価した。機能性イサツキシマブの血漿中濃度の測定は、定量下限（LLOQ）が0.500 ng/mLのバリデーション済みの酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて実施した。

免疫原性の評価には、全ての試験で、ポリエチレングリコールを用いて全蛋白を沈殿させた後に酸性化させる手法（ポリエチレングリコール沈殿及び酸性化［PandA］法）に基づくバリデーション済みのイムノアッセイを用いた。主要な第3相試験で得られた試料を用いた際の感度は75.0 ng/mLであり、抗イサツキシマブ抗体（ADA）検出の妨害が認められないイサツキシマブの最高濃度は4000 µg/mLであった。

MMのモニターに用いられる血清蛋白電気泳動法（SPEP）及び免疫固定電気泳動法において、イサツキシマブは血清M蛋白と干渉することがあるため、国際骨髄腫作業部会（IMWG）基準に基づく治療効果の評価を誤って解釈する可能性がある。したがって、この干渉を回避し、生物学的反応を正しく評価するために、免疫捕獲及び液体クロマトグラフィ高分解能質量分析（LC-HRMS）を組み合わせた半定量的分析法を開発し、血清M蛋白を測定した。関連する手法及び結果の詳細は、Module 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要に示す。

包括的な品質試験から、申請製法*製剤及び製法1*製剤の工程で製造されたイサツキシマブのロットはおおむね同様であることが示された。ただし、出荷時の[redacted]の程度はイサツキシマブ製法1*製剤よりもイサツキシマブ申請製法*製剤で相対的に低く、また、[redacted]後に差異が認められた。担がん重症複合免疫不全症（SCID）マウスにおいて、2製剤の忍容性、毒性プロファイル及び有効性（腫瘍体積の変化）は同様であると考えられた。また、非担がんSCIDマウスにおいて、2製剤のPKは同様であった。

申請資料のグローバルカットオフ日の時点で完了した6試験でイサツキシマブの投与を受けた576名のうち、イサツキシマブ製法1*製剤投与患者数は283名、イサツキシマブ申請製法*製剤投与患者数は293名であった。これらの6試験以外に本申請資料に含めた試験（日本人を対象とした第1/2相試験であるTED14095試験［36名］及び第1b相試験であるTCD14079試験パートB［47名］）では、全ての患者に申請製法*製剤が投与された。また、第3相試験であるEFC14335試験では、全ての患者で申請製法*製剤が用いられており、申請製法*製剤を市販用製剤として用いる予定である。

臨床試験で使用したイサツキシマブ製法1*製剤と申請製法*製剤をPK、PK/薬力学（PDy）及び安全性の解析等により臨床的に比較した。

MM患者にイサツキシマブ製法1*及び申請製法*製剤を投与したときのPKパラメータは、製剤間で同様であり、SCIDマウスを用いた非臨床試験でPKの類似性が確認されたことと一致した。また、イサツキシマブ2製剤の併合データを用いた奏効率（ORR）に関する曝露－反応（E-R）曲線は、イサツキシマブ製法1*製剤のデータのみを用いた場合のE-R曲線と同様であったことから、イサツキシマブ申請製法*製剤によって、単剤投与での有効性に関するE-Rの関係は変化しないことが示された。

また、安全性解析により両製剤を比較した結果、意味のある差は認められず（5.10.2項）、有効性解析によりイサツキシマブ 申請製法* 製剤の有効性が確認された。

以上の PK、PK/PDy、安全性及び有効性解析の結果から、第 3 相試験で用い、市販用製剤として用いる予定であるイサツキシマブ 申請製法* 製剤と早期試験で用いたイサツキシマブ 製法 1* 製剤との類似性が確認された。

＊新薬承認情報提供時に置換

3　臨床薬理に関する概括評価

関連する手法及び結果の詳細は、Module 2.7.2 臨床薬理の概要に示す。

3.1　薬物動態

イサツキシマブの PK は非線形であり、標的分子を介した薬物動態（TMDD）を示す。イサツキシマブ 1～20 mg/kg を 2 週に 1 回（Q2W）又は週 1 回（QW）にて 1 サイクル（4 週間）投与した後に 2 週に 1 回（QW/Q2W）の投与スケジュールで投与したときの初回投与後の曝露量は用量比を上回って増加したが、5～20 mg/kg の用量範囲で QW 投与したときの曝露量は用量比から逸脱しなかった。これらの結果が生じた原因は、線形及び非線形の消失経路が並行して存在することによる。10 mg/kg QW/Q2W の投与スケジュールでの血漿中濃度の範囲では、線形クリアランスが定常状態での全身クリアランスの約 90%を占める主な消失経路であり、標的分子の飽和が示された。また、線形クリアランスは時間依存性であり、母集団 PK 解析に基づく典型的な患者では、投与開始から最初の 8 週間で投与直後の値から 50%低下すると予測された。この経時的な線形クリアランスの低下はイサツキシマブ投与に伴う炎症の抑制及び IgG 型 M 蛋白の減少により、より多くのイサツキシマブが血中にリサイクルされる経路を通過するようになり、その結果としてクリアランスの低下が生じたと推察された。イサツキシマブの分布容積は小さく（8.75 L）、主に循環系に分布することが示された。線形クリアランスにより全身クリアランスの大部分が説明できる濃度範囲での典型的な患者における定常状態での消失半減期は 28 日であった。定常状態に達するまでの期間の中央値は 10 mg/kg QW/Q2W の投与スケジュールで 8 週間であり、定常状態において初回投与に比べて 1.8 倍（C_{max}）～3.1 倍（C_{trough}）の濃度の増加が認められた（[Module 2.7.2 の 3.1 項]）。

3.1.1　内因性要因

母集団 PK 解析の患者で特定された主な内因性 PK 変動要因は、骨髄腫の病型（IgG 型対非 IgG 型）、β_2 ミクログロブリン及び体重である。骨髄腫の病型は最も影響が大きく、血清中に IgG 型 M 蛋白を産生する患者の線形クリアランスは他の種類の免疫グロブリンや遊離軽鎖を産生する患者（非 IgG 型の骨髄腫）よりも高く、IgG 型の患者の定常状態での曝露量は非 IgG 型の患者と比較して 2 倍低くなる。しかし、この曝露量の差は有効性や安全性には影響を与えない（3.3項参照）。他の統計学的に有意な共変量の影響は中程度であり、定常状態での曝露量の変動は中央値と比較して最大でも 30%未満であった。また、体重の影響は、イサツキシマブを体重に基づいて投与することで既に調整されている。他の人口統計学的特性（年齢、人種又は性別）は、イサツキシマブの PK に影響しないか、僅かな影響しか与えなかった。

日本人患者での曝露量に関する PK パラメータを算出して、非日本人患者と比較した。ノンコンパートメント解析の結果より、日本人患者にイサツキシマブを 10 mg/kg QW/Q2W で単剤投与したときの初回投与後の曝露量は非日本人患者で得られた値の範囲内であるが低めの値であり、20 mg/kg

QW/Q2W で単剤投与したときの初回投与後の曝露量は日本人患者と非日本人患者で同様であった。母集団 PK 解析に基づき曝露量のポストホック推定値を算出したところ、各種の曝露パラメータの日本人患者における非日本人患者に対する幾何平均比は、週 1 回投与の期間（サイクル 1）において 10 mg/kg QW/Q2W で 0.54～0.95 で、20 mg/kg QW/Q2W で 1.52～1.68 であり、日本人患者では非日本人患者に比べて最大で 68%高くなった。定常状態（サイクル 6）においても日本人患者での曝露量が非日本人に比べて高かったが、その差はサイクル 1 でみられたほど顕著なものではなく、AUC_{2weeks} の幾何平均比は 10 mg/kg QW/Q2W で 1.36、20 mg/kg QW/Q2W で 1.51 であった。日本人患者のうち 4 名では血漿中濃度が非常に高く、これらの患者でのデータを除外すると日本人患者と非日本人患者の差異は更に小さくなった。すなわち、20 mg/kg QW/Q2W 投与時の週 1 回投与の期間である最初の 4 週間での曝露量パラメータの日本人患者における非日本人患者に対する幾何平均比は 1.25～1.43 となり、定常状態での AUC_{2weeks} の幾何平均比は 10 mg/kg QW/Q2W では 1.15 で、20 mg/kg QW/Q2W では 1.35 となった。イサツキシマブをポマリドミド＋デキサメタゾンと併用投与したとき（EFC14335 試験）、日本人患者（9 名）において非日本人患者に比べて曝露量が少し大きな値となった（30%未満の差であった）。しかしながら、日本人患者においてイサツキシマブによる有害事象の発現割合の上昇はみられず、非日本人患者と同様に忍容性が高いことから、日本人患者における用量調整を考慮する必要はないと考えられた。

母集団 PK 解析では、軽度から重度の腎機能障害又は軽度の肝機能障害はイサツキシマブの PK に影響しなかった。臨床試験において、ベースライン時に中等度の肝機能障害を有する患者のデータは少なく、重度の肝機能障害を有する患者はいなかった。全体として、人口統計学的特性や疾患特性に基づくイサツキシマブの用量調整を考慮する必要はないと考えられた（[Module 2.7.2 の 3.2.1 項]）。

3.1.2　外因性要因

3.1.2.1　イサツキシマブの薬物動態に対する併用薬の影響

イサツキシマブはモノクローナル抗体であり、大部分は蛋白分解によって消失するため、シトクロム P450 又はトランスポーターの発現に影響を及ぼす薬剤がイサツキシマブの PK を変化させることはないと予想される。ポマリドミド＋デキサメタゾン、レナリドミド＋デキサメタゾン、シクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾンの併用投与又はデキサメタゾンは、イサツキシマブの曝露量を変化させることはないと考えられた（[Module 2.7.2 の 3.2.2.1 項]）。

3.1.2.2　併用薬の薬物動態に対するイサツキシマブの影響

イサツキシマブはモノクローナル抗体の治療薬であり、CD38 受容体の特異的なエピトープに対する親和性が非常に高いため、シトクロム P450 又はトランスポーターを介した直接的な薬物相互作用（DDI）はないと予想される。イサツキシマブは、ポマリドミド、レナリドミド及びシクロホスファミドの PK に影響を及ぼさない（[Module 2.7.2 の 3.2.2.2 項]）。

3.2　薬力学

探索的評価として、CD38 標的分子発現量（CD38 RD）、可溶性 CD38 及び免疫遺伝学的決定因子等の予測バイオマーカー、並びに CD38 標的分子占有率（CD38 RO）、末梢血における免疫細胞の表現型の変化及び T 細胞クローン性（獲得免疫応答）等の薬力学的バイオマーカーを評価した。MM 患者で認められたイサツキシマブの薬力学的作用により、免疫調節による作用機序が支持された。イサツキシマブは、エフェクター機能に加えて、獲得免疫応答を示す T 細胞反応を誘導した。

3.2.1　予測バイオマーカー

CD38 標的分子発現量

ベースライン時の CD38 RD を、単剤投与試験の患者 162 名（うち日本人患者 32 名、非日本人患者 130 名）、併用投与試験の患者 68 名の骨髄から分離した骨髄腫形質細胞を用いて測定した。日本人患者を対象にした第 1/2 相 TED14095 試験では、14 名のレスポンダーにおいて、18 名のノンレスポンダーに比べて RD の中央値が僅かに高かった（レスポンダー：中央値 122313.5/cell［最小：最大＝71808：232958］、ノンレスポンダー：72731.0/cell［最小：最大＝26921：394910］）。一方で、海外で実施された全ての単剤投与試験の併合データでは、CD38 RD の中央値はレスポンダーとノンレスポンダーで同程度であった。併用投与試験では、ベースライン時の CD38 RD が 23311/cell と低い患者（IPd）でも奏効が認められた（[Module 2.7.2 の 3.3.1.2 項]）。

可溶性 CD38

TED14095 試験及び TED10893 試験第 2 相パートのステージ 1 では、それぞれ 35 名及び 97 名の患者でサイクル 1 の Day 1 の可溶性 CD38 濃度を測定し、その中央値はノンレスポンダーとレスポンダーで同程度であった（[Module 2.7.2 の 3.3.3 項]）。

免疫遺伝学的決定因子

FCGR3A 遺伝子の対立遺伝子多型である F158V を、全試験を通して 517 名の血液試料を用いて解析した。個々の試験では、FCGR3A の遺伝子多型と奏効率（ORR）、無増悪生存期間（PFS）又は全生存期間（OS）との有意な関連性は認められなかった。各併用投与試験（IPd、ICBd 及び ILd）において、FCGR3A のいずれの遺伝子型でも ORR が 50%を上回っていたため、全ての患者でイサツキシマブ投与が有用となる可能性がある。第 3 相 EFC14335 試験では、FCGR3A 遺伝子型にかかわらず、Pd 群と比較して IPd 群の患者で PFS 及び ORR の改善が認められた（[Module 2.7.2 の 3.3.2 項]）。

3.2.2　薬力学的バイオマーカー

CD38 標的分子占有率

イサツキシマブの標的分子 CD38 への結合の指標である CD38 RO を、TED14095 試験以外の単剤投与試験のベースライン時及び投与開始 1 か月後、並びにレナリドミド＋デキサメタゾン併用試験である TCD11863 試験のベースライン時及び投与開始 2 か月後に採取した骨髄試料中の骨髄腫形質細胞を用いて測定した。全試験のデータを併合したとき、1 mg/kg Q2W から 20 mg/kg QW の広い用量範囲

で、サイクル 2 の Day 1 での CD38 RO の中央値は 12.8%～80%であった。注目すべきことに、レスポンダーの RO はいずれも 70%以上であった（[Module 2.7.2 の 3.3.1.1 項]、[Module 2.7.2 の 3.4.1 項]）。

免疫表現型

イサツキシマブの単剤投与、又は Pd 若しくはボルテゾミブを含む薬剤との併用投与を受けた MM 患者では、末梢血中の NK 細胞（$CD3^-$、$CD16^+$、$CD56^+$）及び $CD19^+$ B 細胞の減少が認められた。単剤投与試験又は IPd 併用投与試験では、これらの免疫細胞のベースライン値は ORR に基づく臨床反応と関連しなかった。イサツキシマブの単剤投与又はボルテゾミブを含む薬剤との併用投与を受けた患者では $CD4^+$ T 細胞及び制御性 T 細胞は減少した（TED14095 試験での $CD4^+$ T 細胞の減少はレスポンダーのみでみられた）が、イサツキシマブとポマリドミド＋デキサメタゾンの併用投与を受けた患者では $CD4^+$ T 細胞の減少はみられず、制御性 T 細胞の僅かな減少がレスポンダーのみで認められた（[Module 2.7.2 の 3.3.5 項]）.

獲得免疫応答

単剤投与試験である TED10893 試験第 2 相パートのステージ 2 で、サイクル 1 の Day 1（ベースライン）、サイクル 3 及びサイクル 5 で T 細胞のクローン性を測定した。ベースライン時の T 細胞のクローン性にイサツキシマブ群対イサツキシマブ＋デキサメタゾン併用群の投与群間での差は認められなかった。

サイクル 3 及び 5 の Day 1 で、サイクル 1 の Day 1 と比較して T 細胞のクローン性の増加が認められた。サイクル 1 と比較したときのサイクル 3 及び 5 でのクローン性の増加の程度は、両群間で同程度であった。一方、T 細胞の多様性（豊富さ）は、サイクル 1 と比較してサイクル 3 及び 5 の投与時に減少し、減少の程度はイサツキシマブ群及びイサツキシマブ＋デキサメタゾン併用群で同程度であった。

これらのデータから、イサツキシマブの単剤投与が T 細胞のクローン増殖を安定して誘導し、獲得免疫の T 細胞応答を亢進させるイサツキシマブの効果があることが示された。イサツキシマブの投与にデキサメタゾンを追加しても、T 細胞のクローン性の増加及び T 細胞多様性の減少に影響はなかった（[Module 2.7.2 の 2.7.1.1 項]）。

TED14154 試験のパート A でイサツキシマブの単剤投与を受けた 4 名の患者で探索的解析を実施した結果、レスポンダーである 2 名では CD38 に対する内在性の T 細胞応答及び別の腫瘍関連抗原を誘導するという所見が認められたが、ノンレスポンダーである 2 名では認められなかった(22)。

3.2.3　薬力学に関する結論

イサツキシマブ投与後の MM の形質細胞における CD38 RO、並びに末梢血中の免疫細胞サブセット及び T 細胞クローン性の変化により、薬力学的調節が示された。末梢血中の NK 細胞及び $CD19^+$ B 細胞の減少は、イサツキシマブの単剤投与又は Pd との併用投与を受けた患者で一貫して認められた（$CD19^+$ B 細胞の減少は TED14095 試験以外の試験で一貫して認められた）。

骨髄腫形質細胞で検討したバイオマーカー（CD38 RD、CD38 mRNA）又は末梢血で検討したバイオマーカー（可溶性 CD38、免疫細胞の表現型、FCGR3A 遺伝子型）のうち、イサツキシマブ投与の効果予測因子となるものはなかった。

3.3 用量の選択に用いた薬物動態／薬力学的関係

3.3.1 有効性に関する薬物動態／薬力学的関係

ポマリドミドと併用時のイサツキシマブの用法・用量を選択する際に、考慮すべき因子は多くあった（[Module 2.7.2 の 3.4 項]）。これらの因子は、3 つの主要な投与方法（イサツキシマブの単剤投与、又はポマリドミド＋デキサメタゾン若しくはレナリドミド＋デキサメタゾンのいずれかとの併用投与）のデータを用いたモデルから得たものである。以下に詳細を示す。

- 1 か月時点でのイサツキシマブの血漿中濃度と CD38 RO との関係を探索的に解析した結果、血漿中濃度が 31 µg/mL 以上で CD38 RO が 99%となり、プラトーに達した。
- イサツキシマブの PK 特性は TMDD を示し、特に 5 mg/kg を下回る用量での投与を受けた患者で顕著に認められた。イサツキシマブ 5 mg/kg を上回る用量、特に 10 mg/kg QW、20 mg/kg Q2W 及び QW では明らかな TMDD が認められなかったことから、これらの用法・用量では、標的分子の飽和が示された。また、上記の用法・用量のいずれにおいても、大半の患者のトラフ濃度は、CD38 RO がプラトーの 99%に達する濃度以上であった。
- イサツキシマブが血清 M 蛋白に及ぼす影響には、明確な PK/PDy 関係が認められたが、その特徴は投与方法（単剤投与対併用投与）により異なっていた。イサツキシマブの単剤投与時には、血清 M 蛋白を測定可能な患者で、イサツキシマブの用量及び濃度に従って血清 M 蛋白の減少が認められ、減少の程度は 20 mg/kg QW/Q2W で最も大きかった。また、標的分子を介したクリアランス経路を飽和させることで、より速やかに有効濃度範囲に到達することを目的に、負荷用量の週 1 回投与を 4 週間実施したとき、M 蛋白の減少の程度は負荷用量期間を設けない投与レジメンより大きかった。負荷用量期間を 4 週間から 8 週間に延長した場合は、血清 M 蛋白の更なる減少は認められなかった。イサツキシマブの併用投与時には、ポマリドミド＋デキサメタゾン及びレナリドミド＋デキサメタゾンとの併用の両方で、イサツキシマブ単剤投与と比較して血清 M 蛋白が大きく減少した。10 mg/kg QW/Q2W を上回る用量では、M 蛋白の更なる大幅な減少は認められなかった。
- 上述した血清 M 蛋白と同様に、イサツキシマブが ORR に及ぼす影響には、明確な PK/PDy 関係が認められたが、その特徴は投与方法により異なっていた。イサツキシマブの併用投与時（ポマリドミド＋デキサメタゾン）の ORR は、10 mg/kg 以上の用量でイサツキシマブを単剤投与したときと比較して顕著に高かった。目標とする ORR に到達する可能性は IPd の

10 mg/kg QW/Q2W で高く、これを上回る用量での更なる臨床上のベネフィットは認められなかった。

CD38 RO、TMDD がみられなくなることで示される標的分子の飽和、イサツキシマブ用量及び濃度と血清 M 蛋白及び ORR の関連性に関するデータを全て考慮し、IPd を用いる主要第 3 相試験でのイサツキシマブの用法・用量として 10 mg/kg QW/Q2W を選択した。この第 3 相試験の臨床データを用いて、10 mg/kg QW/Q2W の用法・用量での有効性及び安全性を確認した。

3.3.2 安全性に関する薬物動態／薬力学的関係

IPd 療法では、イサツキシマブの曝露量と注目すべき安全性評価項目（注入に伴う反応 、血小板減少症、貧血、好中球減少症、リンパ球減少症、呼吸器系の有害事象、不整脈、心臓障害、神経系障害及び感染症）については、骨髄腫の疾患コントロールに関連する安全性評価項目（貧血及び感染症）を除き、発現割合との間に明らかな関連性は認められなかった。

3.4 免疫原性

イサツキシマブを含む全ての抗体医薬品は抗薬物抗体（ADA）を誘導する可能性があるため、イサツキシマブの臨床試験に組み入れた全ての患者の血漿試料を採取し、免疫原性を評価した。ADA 反応は、基本的にベースライン時、投与期間（4 週間に 1 回）並びに投与終了来院時 30 日後及び 60 日後に評価した。EFC14335 試験で得た血漿試料が ADA 陽性であった場合、更に中和活性を測定することとした。

申請資料のグローバルカットオフ日の時点で完了した 6 試験及び国内 TED14095 試験の ADA を評価可能な患者（600 名）を対象とし、単剤試験及び併用試験を併合したデータでは、治験中に発現した ADA の発現率は低く（2.8%）、治療誘発性 ADA 陽性患者のうち持続性 ADA が 2 名（0.33%）で認められた。申請資料のグローバルカットオフ日の時点で進行中の試験である TCD14079 試験パート B では ADA 陽性患者はいなかった。主要な第 3 相試験である EFC14335 試験では ADA 陽性が確認された血漿試料がなかったため、ADA の中和活性の評価を実施しなかった。イサツキシマブの PK、安全性又は有効性に対する ADA の影響は認められなかった（[Module 2.7.2 の 4 項]）。

TED14095 試験では日本人患者での ADA 陽性の発現率は、非日本人患者に比べて高かった（日本人患者：11.1%［第 1 相パートの 8 名中 0 名、第 2 相パートの 28 名中 4 名が陽性］、非日本人患者：2.3%［564 名中 13 名が陽性］）。データカットオフ日の時点において TED14095 試験で検出された ADA 陽性のうち 1 名は一過性 ADA であり、3 名は判定不能の ADA であり、抗体価は 10 と低かった。TED14095 試験では ADA の発現とイサツキシマブ血漿中濃度に明確な関係はみられなかった。主要な第 3 相試験である EFC14335 試験では IPd 群の 151 名の患者（うち日本人患者：9 名）のうち、ベースライン時の既存の ADA 及び治療誘発性 ADA のいずれも検出された患者はいなかった。

3.5　薬物動態及び薬力学に関する結論

イサツキシマブの PK は非線形であり、TMDD を示す。イサツキシマブの見かけの分布容積は小さく、線形及び非線形の消失経路が並行して存在する。体重は重要な PK 変動要因であるが、イサツキシマブの用量が体重基準であるため、イサツキシマブの曝露量は体重によるパラメータの変化と体重基準の用量を用いることの 2 つによる影響を受ける。CD38 RO、血清 M 蛋白の減少、ORR 及び PFS に基づいた広範な PK/PDy 解析により、第 3 相試験の用法・用量として、10 mg/kg QW の負荷用量を 4 週間投与した後に Q2W で維持用量として用いる方法を選択することが支持された。臨床薬理データにより、MM 患者を対象としてポマリドミド+デキサメタゾンと併用する際には、イサツキシマブを 10 mg/kg QW で 4 週間投与後、Q2W で投与するという本申請で提唱する用法・用量が支持された。人口統計学的特性（日本人対非日本人を含む）、疾患特性、軽度の肝障害、並びに軽度、中等度、及び重度の腎障害に基づくイサツキシマブの用量調整を考慮する必要がない。EFC14335 試験の臨床データを用いて、10 mg/kg QW/Q2W の投与レジメンの有効性及び安全性を確認した。

4　有効性の概括評価

4.1　緒言

本項では、日本を含む国際共同第 3 相試験（EFC14335）を主要な試験とし、第 1b 相試験である TCD14079 試験パート A の結果で補完し記載する。両試験とも再発又は難治性の MM 患者を対象としてポマリドミド及びデキサメタゾンと併用した際のイサツキシマブを評価した試験である。これらの試験で認められた再発又は難治性の MM 患者に対するイサツキシマブの有効性は、複数の前治療歴を有し、イサツキシマブの単剤投与（日本人の再発難治性の MM 患者を対象とした TED14095 試験を含む）又は免疫調節薬（IMiD）との併用投与を受けた 300 名を超える MM 患者のデータによって更に裏付けられる。TED14095 試験は4.4.6.1項に、その他の単剤投与試験及び併用投与試験の有効性結果は、Module 2.7.3 臨床的有効性の概要に示す。

4.2　試験デザイン及び方法

EFC14335 試験及び TCD14079 試験パート A の試験デザイン及び方法を本項に要約する。

4.2.1　患者集団

主要な EFC14335 試験では、測定可能病変（血清蛋白電気泳動法を用いて測定された血清 M 蛋白が 0.5 g/dL 以上、又は尿蛋白電気泳動法を用いて測定された尿中 M 蛋白が 200 mg/24 時間以上）を有する MM と診断された 18 歳以上の患者を対象とした。本試験の対象者は、骨髄腫に対して 2 サイクル以上のレナリドミド及び PI（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ又はイキサゾミブ）の単剤又は併用療法を含む 2 ライン以上の前治療歴を有していることとした。また、本試験の対象患者はレナリドミド及び PI（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ又はイキサゾミブ）の単剤又は併用療法による治療が無効であり、試験登録前に実施した前治療中、又は前治療終了後 60 日以内に進行が認められた、すなわち直近の前治療に難治性を示した患者とした。

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

TCD14079 試験パート A の試験対象集団も同様であった。両試験の患者集団は、レナリドミド及び PI を含む 2 ライン以上の前治療歴を有する MM 患者に対する、ポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法の適応となる患者集団と一致している(23)。

TED14095 試験では、IMiD 及び PI を含む 3 ライン以上の前治療歴（ただし、IMiD 及び PI は 2 サイクル以上又は 2 か月以上投与されていること）を有する、又は IMiD 及び PI の両剤に難治性

（double refractory）（ただし、IMiD 及び PI はそれぞれ 1 種類以上投与されていること）であり、IMiD 又は PI を含む直近の治療に対し難治性を示した日本人 MM 患者を対象とした。

4.2.2 有効性評価項目

4.2.2.1 無増悪生存期間

PFS（単位：月）は、規定の開始日（EFC14335 試験はランダム化日、その他の試験は投与開始日）から、疾患進行（PD）、臨床上／病状の悪化（TCD14079 試験パート A のみ）が最初に確認された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。各試験の解析カットオフ日又は骨髄腫に対する次治療開始前に、PD、臨床上／病状の悪化（TCD14079 試験パート A のみ）又は死亡が認められない場合、解析カットオフ日前に実施した最後の有効な疾患評価日又は骨髄腫に対する次治療開始日のいずれか早い方で PFS を打ち切りとした。

解析カットオフ日前に進行及び死亡が確認されない場合、次の抗骨髄腫治療開始（該当する場合）又は解析カットオフ日のいずれか早い方の前に実施された、疾患進行が確認されなかった有効な最終疾患評価日で PFS を打ち切る。

骨髄腫に対する次治療開始までに PFS のイベント（PD、臨床上／病状の悪化又は死亡）が認められず、ベースライン後に有効な疾患評価が存在しない場合は、規定の開始日で打ち切りとした。

4.2.2.2 奏効率及び最良総合効果

EFC14335 試験及び TED14095 試験では、独立効果判定委員会（IRC）が国際骨髄腫作業部会（IMWG）の効果判定基準を用いて、中央検査機関の M 蛋白のデータ、各実施医療機関の骨髄評価報告書及び画像データ（骨病変及び形質細胞腫等）の中央評価に基づき患者の疾患進行及び奏効の状態を判定した。

TCD14079 試験パート A では、治療効果及び進行は、治験責任（分担）医師が IMWG の効果判定基準を用いて、各実施医療機関の M 蛋白の測定データ及び X 線画像のデータに基づき評価した。本試験では、血清遊離軽鎖しか測定できない疾患を有する患者も適格とし、血清中 κ 又は λ 軽鎖濃度で疾患を評価した。

最良総合効果は、規定の開始日から PD（EFC14335 試験のみ）、死亡、骨髄腫に対する次治療開始又は各試験のカットオフ日までに認められた最良の効果と定義した。効果は、最良から最悪の順に、厳格な完全奏効（sCR）、完全奏功（CR）、最良部分奏功（VGPR）、部分奏功（PR）、最小奏功（MR）、安定（SD）、進行（PD）及び評価不能（NE）で評価した。EFC14335 試験では、イサツキシマブによる M 蛋白の測定への干渉を更に明らかにするため、VGPR に 2 つの探索的な効果のサブカテゴリ（near-CR 及び生化学的 CR）を設けた（4.4.3.1項参照）。

ORR は、最良総合効果で PR 以上が認められた患者の割合と定義した。

4.2.2.3 全生存期間（OS）

OS（単位：月）は、規定の開始日から原因を問わない死亡日までの期間と定義した。各試験の解析カットオフ日までに死亡が確認できない場合、最後に生存が確認された日又は解析カットオフ日のいずれか早い方で OS を打ち切りとした。

4.2.2.4 奏効期間

奏効期間（単位：月）は、最初に奏効（PR 以上）が認められた日から最初に PD 又は死亡が確認された日のいずれか早い方までの期間と定義した。各試験の解析カットオフ日又は骨髄腫に対する次治療開始までに PD 又は死亡が認められなかった場合は、解析カットオフ日より前に実施した最後の有効な疾患評価日又は骨髄腫に対する次治療開始日のいずれか早い方で奏効期間を打ち切りとした。

奏効期間は、PR 以上の効果が認められた患者のみを対象に算出した。

4.2.2.5 初回奏効までの期間

初回奏効までの期間（単位：月）は、規定の開始日から最初に奏効（PR 以上）が認められた日までの期間と定義した。この解析は intent-to-treat（ITT）集団及びレスポンダー集団の両方で行った。

4.2.2.6 Follow-up 期間

EFC14335 試験では、follow-up 期間（単位：月）を、ランダム化日から最後に患者に連絡を取った日までの期間と定義した。死亡した患者は、死亡日で打ち切りとした。

TCD14079 試験及び TED14095 試験では、follow-up 期間（単位：月）を、初回投与日から骨髄腫に対する次治療開始日前の最後の有効な疾患評価日までの期間と定義した。ベースライン後に有効な疾患評価が存在しない患者は初回投与日（サイクル 1 の Day 1）で打ち切りとした。

4.2.3 統計学的考察

本項では、主要な EFC14335 試験の主な統計学的考察を簡潔に要約する。有効性解析の詳細は、Module 2.7.3 臨床的有効性の概要及び個々の試験の統計解析計画書に示す。

4.2.3.1 症例数の設定

EFC14335 試験では、有効性の主要評価項目である PFS に基づき、以下の仮定を用い症例数を算出した。

- Pd 群の PFS の中央値は 4.0 か月である。
- IPd 群では、Pd 群と比較してハザード比（HR）で 40%のリスク低下が認められる。目標とする HR は 0.60 であり、これは PFS の中央値の真値が 4 か月から 6.67 か月に延びることに相当する。
- 有意水準 2.5%（片側）の log-rank 検定を用いる。

上記の仮定において、本試験で 90%の検出力を得るためには合計 162 件の PFS イベントが必要であった。

また、以下の仮定を用いて算出した OS に対する目標のイベント数も症例数の設定を根拠づけている。

- Pd 群の OS の中央値は 13.0 か月である。
- IPd 群では、Pd 群と比較して HR で 31.5%のリスク低下が認められる。目標とする HR は 0.685 であり、これは OS の中央値の群間差が 6 か月となることを想定している。
- 有意水準 2.5%（片側）の log-rank 検定を用いる。
- OS に関する中間解析を、PFS の主解析時点（治験実施計画書作成時には、生存期間イベントの約 36%が観察された時点になると推定）で実施する。O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて、生存期間の中間解析（実際のイベント数に基づく）及び最終解析における名目有意水準を算出する。

上記の想定において、本試験で 80%の検出力を得るためには合計 220 件のイベント（死亡）が必要であった。

PFS 及び OS に対して目標とするイベント数を得るために、約 300 名の患者（各群 150 名）が適切であると予想された。

4.2.3.2 解析対象集団

EFC14335 試験では、文書による同意が得られ、ランダム化された全ての患者を intent-to-treat（ITT）集団とした。全ての有効性解析はこの集団で実施した。解析は、患者がランダム化された投与群に基づいて行った。

有効性解析は、日本人集団及び東アジア人集団（日本、韓国、台湾）においても行った。

4.2.3.3 無増悪生存期間（PFS）

EFC14335 試験では、層別因子（年齢［75 歳未満、75 歳以上］及び前治療歴［2 又は 3 ラインの前治療歴、4 ライン以上の前治療歴］）を用いる全ての解析は、双方向自動応答技術（IRT）に入力された層別因子を用いて行った。

PFS の主解析では、IRT を介して登録された層別因子（年齢及び前治療のライン数）により層別化した log-rank 検定を用いて、有意水準 0.025（片側）で IPd 群及び Pd 群を比較した。

PFS の解析のカットオフ日は、162 件のイベント（最初の疾患進行又は原因を問わない死亡）が観察された日とした。

細胞遺伝学的高リスク集団の PFS を、副次評価項目として事前に規定した。

感度解析

PFS の感度分析を有意水準 0.025（片側）で実施した。以下に定義する、異なる打ち切り及びイベントを用いた PFS データを、主解析と同一の統計学的手法を用いて解析した。

- 骨髄腫に対する次治療を開始した場合に打ち切りとしない PFS の解析
- 治験責任（分担）医師の効果判定（各実施医療機関での M 蛋白の測定結果及び X 線画像評価に基づく）を用いた PFS の解析
- 進行が認められなかった最後の有効な疾患評価日から 8 週間（2 回の評価未実施又は評価不能に相当）を超えて生じた進行又は死亡で打ち切りとする PFS 解析
- 骨髄腫に対する次治療開始を PFS イベントとみなした解析

サブグループ解析

PFS の主解析の結果の一貫性を、以下の事前に規定したサブグループで評価した：年齢、前治療のライン数、性別、人種、地域、米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス（ECOG PS）、試験登録時の ISS のステージ、細胞遺伝学的高リスク（中央検査機関での蛍光 in situ ハイブリダイゼーション［FISH］による評価で、del(17p)、t(4;14)、t(14;16)のいずれかを有することと定義）、MM の種類、ベースライン時の腎機能（60 mL/min/1.73 m^2 以上、60 mL/min/1.73 m^2 未満）、及び直近の前治療での PI 及びレナリドミドに対する難治性（試験登録前の直近の前治療中又は終了後 60 日以内に進行）。各サブグループで、治療効果の HR とその 95%信頼区間（CI） を推定した。各サブグループの結果を要約したフォレストプロットを示した。

事前に規定した人口統計学的／ベースライン特性の各因子について、当該因子、投与群及び当該因子と投与群の交互作用の項を含む Cox 比例ハザードモデルを用いて PFS を解析した。交互作用の検定は有意水準 10%で実施した。

4.2.3.4 奏効率（ORR）

ORR は記述統計量で要約する（PFS の解析カットオフ日までに収集したデータを用いる）。95% Cl は、Clopper-Pearson 法を用いて算出した。IRC 評価に基づく ORR を、層別因子によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて両群間で比較した。

4.2.3.5 全生存期間（OS）

EFC14335 試験の OS の解析では、IRT に入力された層別因子（年齢及び前治療数）で層別化した片側 log-rank 検定を用いて IPd 群と Pd 群を比較した。

OS に関する中間解析を、PFS の主解析時点（情報量が 45%の時点）で実施した。OS の最終解析は、計 220 件の死亡が認められた時点で実施する。O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて、OS の中間

解析及び最終解析における名目有意水準を求めた。99 件のイベント（死亡）が認められた OS の中間解析での名目有意水準（片側）は 0.0008 であった。

4.2.3.6 多重性

EFC14335 試験では、重要な副次有効性評価項目である ORR 及び OS の仮説検定を実施した。第 1 種の過誤を制御するために閉手順を用い、PFS が有意水準に達しない限り、その後の検定は実施しないこととした。有意水準 2.5%（片側）として、以下の順番で階層的に検定を実施することとした。

- PFS の主解析時点（PFS の解析カットオフ日）における ORR
- PFS の主解析時点（情報量が約 45%の時点）及び試験終了時点（OS の最終解析）の両時点における OS。なお、本申請時点で OS の最終解析結果は得られていない。

4.3 海外臨床データの外挿

EFC14335 試験は北米、欧州及びアジア（日本、韓国、台湾）を含む 24 の国・地域で、TCD14079 試験は米国で実施した。Pd 療法と併用したときのイサツキシマブの有効性は、上記の 2 試験間及び地域間で一致していた。したがって、本申請資料の臨床データは全地域に適用可能であると考える。

4.4 有効性の結果

4.4.1 EFC14335 試験の対象集団

EFC14335 試験の ITT 集団は 307 名（Pd 群 153 名、IPd 群 154 名）であった。このうち日本人患者が 13 名含まれており、日本人集団（Pd 群 4 名、IPd 群 9 名）及び東アジア（日本、韓国、台湾）人集団（IPd 群 21 名及び Pd 群 15 名）の有効性については4.4.4項に記載する。

ランダム化された患者のうち 6 名（Pd 群 4 名、IPd 群 2 名）は治験薬の投与を受けなかった。患者の年齢の中央値は 67 歳（範囲：36 歳～86 歳）で、75 歳以上の患者は 19.9%であった。65 歳以上の患者は IPd 群（64.9%）の方が Pd 群（54.2%）よりも多かった。男性患者が僅かに多く（51.8%）、投与群別では IPd 群（57.8%）の方が Pd 群（45.8%）よりも多かった。患者の多くが白人（79.5%）でありアジア人は 11.7%であった。

MM の初回診断からランダム化までの期間の中央値は 4.23 年（範囲：0.5 年～20.5 年）であった。初回診断時の ISS は、Stage I が 25.1%、Stage II が 31.6%及び Stage III が 28.0%であり、不明は 15.3%であった。診断時に最も多かった MM の種類は、IgG 型（65.8%）及び IgA 型（24.4%）であった。4 名（1.3%）が診断時に 2 クローン性であった。

骨髄の形質細胞が 50%以上認められた患者は 94 名（30.6%）であった。試験登録時の IRC 評価で、軟部組織の形質細胞腫が 7.8%、骨病変が 67.5%の患者で認められ、これらの割合は両群間で同程度であった。

試験登録時に腎機能障害（推算糸球体濾過速度［eGFR］、60 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する患者は 36.2%（IPd 群 38.7%、Pd 群 33.8%）に認められ、IPd 群で多い傾向にあった。

慢性閉塞性肺疾患（COPD）又は喘息の既往歴が、各投与群で 16 名（IPd 群 10.5%、Pd 群 10.7%）に認められた（安全性解析対象集団）。

FISH 法を用いた中央検査により、高リスクの細胞遺伝学的異常（del(17p)、t(4;14)又は t(14;16)）が、患者の 19.5%で認められた。投与群別での細胞遺伝学的高リスク患者の割合は、IPd 群 15.6%及び Pd 群 23.5%であり、IPd 群の方が低かった。高リスクの細胞遺伝学的異常を 2 つ有する患者は 8 名（2.6%、IPd 群 3 名、Pd 群 5 名）に認められた。

本集団は前治療歴が多い MM 集団であり、全ての患者がレナリドミド及び PI を含む 2 ライン以上の前治療を受けていた。前治療のライン数の中央値は 3（範囲：2～11）であり、前治療歴が 2 ラインの患者は 90 名（29.3%）、4 ライン以上の患者は 107 名（34.9%）であった。前治療のライン数及び治療分類に両群間で偏りはみられなかった。

前治療で難治性を示した患者の割合は、IMiD で 94.8%（うちレナリドミドが 92.5%）、PI で 75.9%、両剤が 72.6%であった。ほぼ全ての患者（98.0%）が直近の前治療に難治性を示した。

幹細胞移植の施行歴を有する患者は半数以上（56.4%）に認められ、幹細胞移植を 2 回施行した患者は 16.0%であった。

EFC14335 試験の対象集団には、重要なサブグループである予後不良の特性を有する患者が含まれており（ISS Stage III［25.1%］、腎機能障害［36.2%］、細胞遺伝学的高リスク［19.5%］、75 歳以上の高齢者［19.9%］、ECOG PS 2［10.4%］及び乳酸脱水素酵素［LDH］高値［32.2%］）、典型的な再発又は難治性の MM の患者集団であった。患者は複数の前治療歴（前治療の中央値は 3 ライン）を有し、ほぼ全ての患者が直近の前治療に難治性を示しており、患者の 92.5%はレナリドミドに難治性を示した。

IPd 療法の有効性は、先行して実施した第 1b 相試験である TCD14079 試験パート A で、EFC14335 試験と類似した背景因子を有する患者 45 名で検討されている。EFC14335 試験及び TCD14079 試験パート A の両試験の患者集団は、年齢、腎及び肝機能、ECOG PS、前治療のライン数、アルキル化剤、IMiD 及び PI の投与歴を有する患者の割合、直近の前治療に難治性を示した患者の割合、PI 及び IMiD に難治性を示した患者の割合及び ASCT の前治療歴を有する患者の割合等のベースライン特性が類似していた。第 3 相試験（EFC14335 試験）は世界 24 の国・地域の患者が登録されたが、第 1b 相試験（TCD14079 試験）は米国の患者のみを対象として実施した。

4.4.2 EFC14335 試験の主要評価項目- 無増悪生存期間（PFS）

EFC14335 試験では、イサツキシマブをポマリドミド及び低用量デキサメタゾンと併用投与した結果、中央検査機関のデータ及び X 線画像の中央判定結果を用いて IRC が評価した PFS において、有意で臨床的に意味のある延長が認められた（片側 p=0.001）。PFS の中央値は、IPd 群で 11.53 か月であり、Pd 群の 6.47 か月と比較して有意な延長がみられた（片側 p=0.001）。また、HR は 0.596 であり、IPd 群で死亡又は進行のリスクが 40.4%低下することが示された（表 1 及び図 1）。認められた

治療効果（HR=0.596）は、治験実施計画書で設定した PFS に関する仮説（HR=0.6）と一致した（4.2.3.1項）。

PFS の感度分析の結果はいずれも、主解析の結果と同様であった。感度分析での PFS の中央値は IPd 群で 8.97 か月～11.53 か月及び Pd 群で 4.60 か月～6.47 か月で、HR は 0.568～0.602 であり、いずれも主解析の結果と一致し、IPd 群で Pd 群に対し有意で良好な結果が得られた（p 値の範囲：0.0002～0.0009）。特に、各実施医療機関の M 蛋白の測定結果及び X 線画像判定を用いた治験責任（分担）医師の評価（以降、医師評価）に基づく PFS の結果は、IRC の評価に基づく PFS と一致した。PFS の中央値は、IPd 群 11.14 か月（95% CI：7.491～14.784）であり、Pd 群 6.54 か月（95% CI：4.468～7.885）より長かった（HR=0.602、片側 p=0.0009）。

表 1 - IRC 評価に基づく PFS の主解析 - EFC14335 試験（ITT 集団）

	Pd (N=153)	**IPd (N=154)**
Number (%) of events	89 (58.2)	73 (47.4)
Number (%) of patients censored	64 (41.8)	81 (52.6)
Kaplan-Meier estimates of PFS in months		
25% quantile (95% CI)	2.76 (1.971 to 3.055)	4.27 (3.088 to 5.848)
Median (95% CI)	6.47 (4.468 to 8.279)	11.53 (8.936 to 13.897)
75% quantile (95% CI)	NC (10.382 to NC)	NC (14.784 to NC)
Stratified[a] Log-Rank test p-value[b]		
vs Pd	-	0.0010
Stratified[a] Hazard ratio (95% CI)		
vs Pd	-	0.596 (0.436 to 0.814)
PFS probability (95% CI)[c]		
2 Months	0.801 (0.723 to 0.859)	0.910 (0.850 to 0.947)
4 Months	0.617 (0.529 to 0.694)	0.760 (0.681 to 0.822)
6 Months	0.506 (0.417 to 0.588)	0.665 (0.580 to 0.737)
8 Months	0.432 (0.345 to 0.516)	0.620 (0.534 to 0.695)
10 Months	0.369 (0.284 to 0.453)	0.547 (0.459 to 0.627)
12 Months	0.296 (0.213 to 0.384)	0.476 (0.380 to 0.566)
14 Months	0.259 (0.174 to 0.351)	0.387 (0.277 to 0.495)
16 Months	0.259 (0.174 to 0.351)	0.310 (0.186 to 0.443)
Number of patients at risk[c]		
2 Months	105	129
4 Months	80	106
6 Months	63	89
8 Months	51	81
10 Months	33	52
12 Months	17	30
14 Months	5	14
16 Months	0	1

PFS: Progression-free survival, CI: Confidence interval, HR: Hazard ratio, IRC: Independent Response Committee

Cut-off date: 11OCT2018 Median follow-up time = 11.60 months. HR<1 favors IPd arm

CI for Kaplan-Meier estimates are calculated with log-log transformation of survival function and methods of Brookmeyer and Crowley

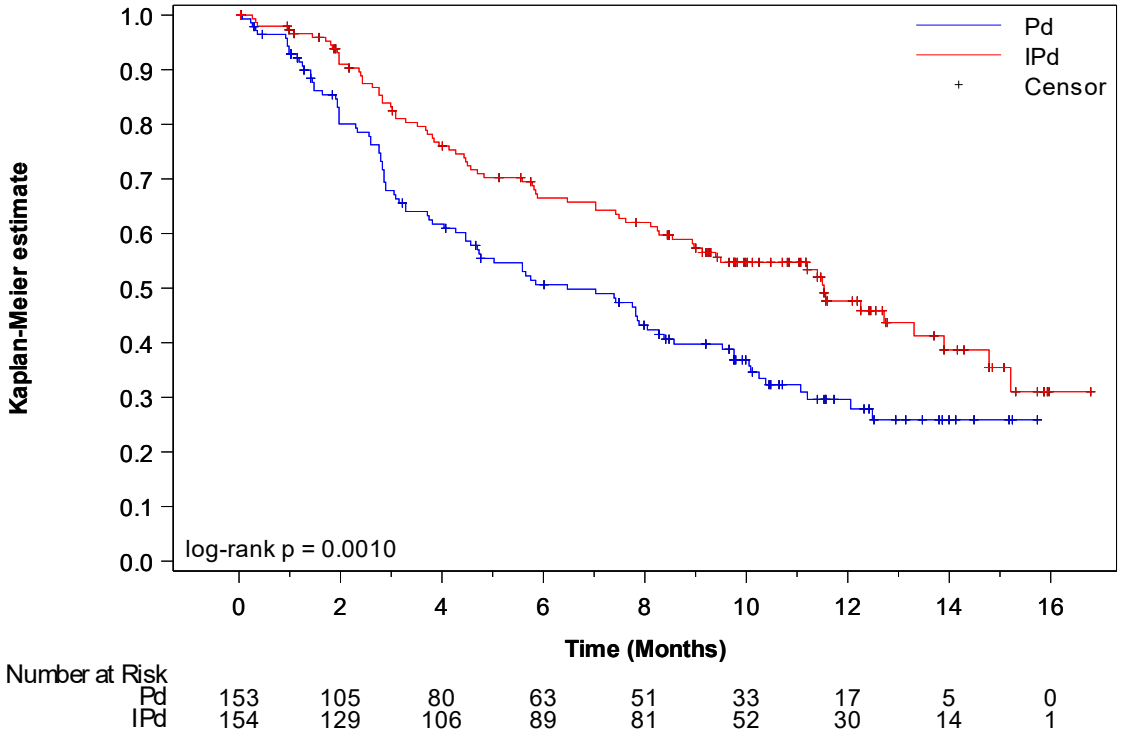
a Stratified on age (<75 years versus >=75 years) and Number of previous lines of therapy (2 or 3 versus > 3) according to IRT

b One-sided significance level is 0.025

c Estimated using the Kaplan-Meier method

PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/eff_km_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_pfs_i_t_i.rtf (07MAR2019 15:11)

図 1 - IRC 評価に基づく PFS の主解析 - 投与群別の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団）



Cutoff date = 11OCT2018

Median follow-up time = 11.60 months

PFS: Progression-free survival, IRC: Independent Response Committee

Logrank p value: Stratified on age (<75 years versus >=75 years) and number of previous lines of therapy (2 or 3 versus > 3) according to IRT. One-sided significance level is 0.025.

PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/eff_km_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_pfs_i_f_i.rtf (07MAR2019 14:57)

4.4.2.1 サブグループ解析及び多変量解析

EFC14335 試験では、PFS のサブグループ解析は、サブグループの各群が 10 名以上の場合に実施した。予後不良のサブグループ（細胞遺伝学的高リスク、75 歳以上の高齢者、腎機能障害［60 mL/min /1.73 m^2 未満］、前治療数が多い［4 ライン以上］及び前治療に難治性の患者など）を含む事前に規定したサブグループ解析の結果、全てのサブグループにおいて、IPd 群で Pd 群を上回る良好な治療効果（HR=0.479～0.827）が認められ、全体の PFS の解析と一致した。

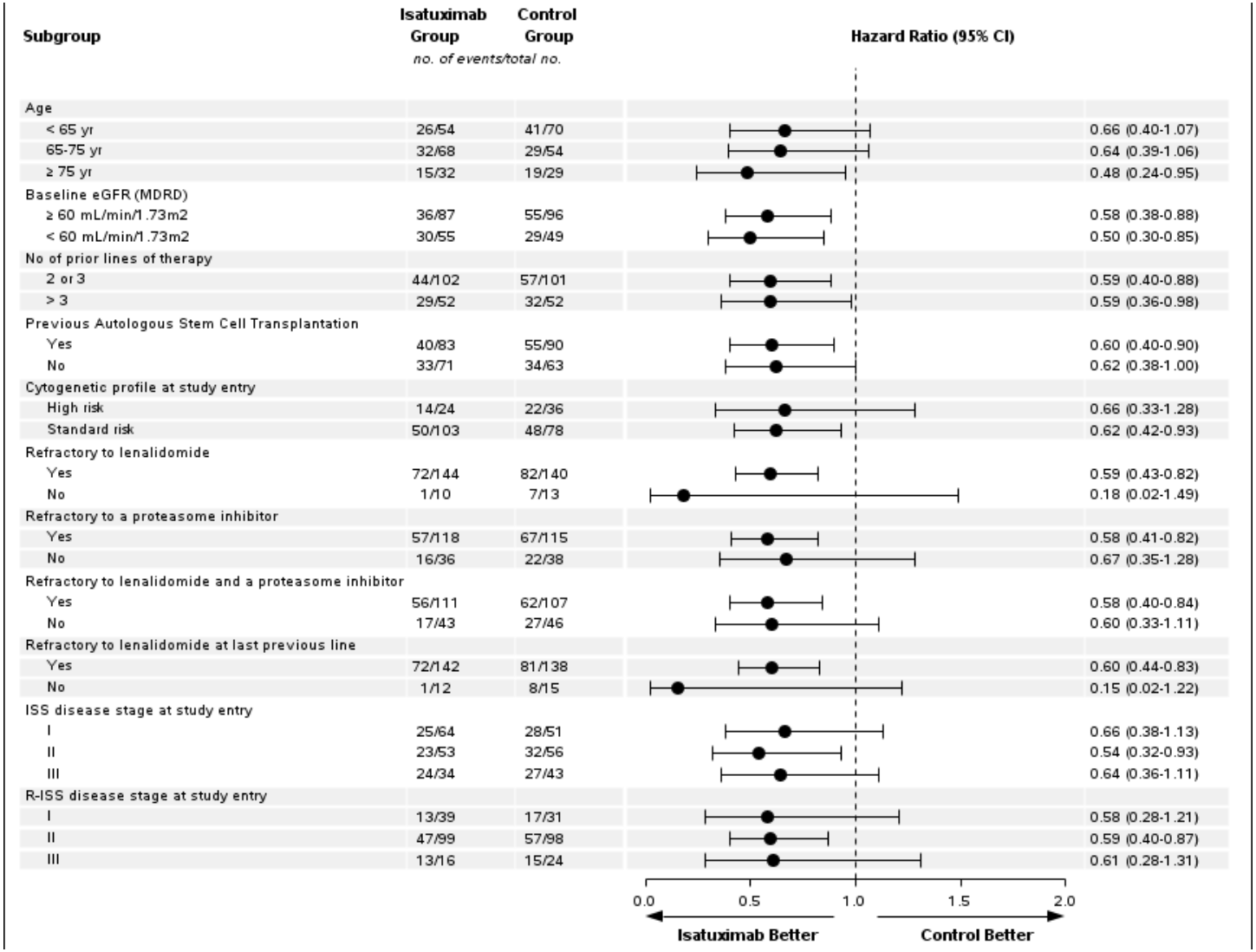
PFS のサブグループ解析結果を図 2 に示す。

事前に規定したサブグループ解析の結果、投与群と層別因子間、投与群と人口統計学的特性間及び投与群とベースライン特性間で有意な交互作用（有意水準 10%）は認められず、全てのサブグループで一貫した治療効果が示された。

細胞遺伝学的高リスク集団での IRC の評価に基づく PFS は、副次評価項目として事前に規定した。細胞遺伝学的高リスク患者において Pd 療法にイサツキシマブを併用した結果、PFS の改善が認められた。PFS の中央値は、予想されたとおり、標準リスク集団と比較して高リスク集団で短かった。解析時点で、細胞遺伝学的高リスク集団での PFS イベントは、IPd 群で 24 名中 14 名（58.3%）及び Pd 群で 36 名中 22 名（61.1%）に認められ、PFS の中央値は、IPd 群 7.491 か月（95% CI：2.628～推定不能）及び Pd 群 3.745 か月（95% CI：2.793～7.885）であり IPd 群の方が長かった。HR は 0.655（95%CI：0.334～1.283）であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性で調整した PFS の多変量解析を行った。人種（アジア人、白人）、人種（その他、白人）、申請地域（欧米諸国、その他の国）、試験登録時 の改訂 ISS Stage（II、I）、試験登録時の改訂 ISS Stage（III、I）及びレナリドミド難治性（有、無）を最終モデルに組み込んだ。層別因子により層別化した主解析において、調整後の HR に差が認められたことから（未調整 HR=0.596、調整 HR=0.484）、解析した共変量の一部が、主解析時に交絡因子として Pd 群の結果に良い影響を及ぼした可能性が示唆された。

図 2 - PFS - サブグループ解析の要約（フォレストプロット） - EFC14335 試験（ITT 集団）



4.4.3 EFC14335 試験の副次評価項目

4.4.3.1 奏効率（ORR）及び最良総合効果

IRC 評価に基づく ORR は IPd 群で 60%であり、Pd 群の 35%と比較して有意に改善した（片側 p<0.0001、表 2）。さらに、深い奏効（VGPR 以上）が認められた患者の割合は IPd 群で 31.8%であり、Pd 群の 8.5%と比較して有意に上昇した（片側 p<0.0001）。IPd 群での奏効の改善は事前に規定した全てのサブグループで一貫して認められた。

表 2 - IRC 評価に基づく ORR - EFC14335 試験（ITT 集団）

	Pd (N=153)	**IPd (N=154)**
Best Overall Response [n(%)]		
Stringent complete response	1 (0.7)	0
Complete response	2 (1.3)	7 (4.5)
Very good partial response	10 (6.5)	42 (27.3)
Biochemical CR but with missing bone marrow[a]	2 (1.3)	9 (5.8)
Near-CR[b]	5 (3.3)	24 (15.6)
Partial response	41 (26.8)	44 (28.6)
Minimal response	17 (11.1)	10 (6.5)
Stable disease	45 (29.4)	33 (21.4)
Non Progressive Disease	3 (2.0)	4 (2.6)
Progressive disease	14 (9.2)	6 (3.9)
Unconfirmed progressive disease	4 (2.6)	1 (0.6)
Not evaluable/Not assessed	16 (10.5)	7 (4.5)
Overall Response		
Responders (sCR, CR, VGPR or PR)	54 (35.3)	93 (60.4)
95% CI[c]	0.2775 to 0.4342	0.5220 to 0.6817
Stratified Cochran-Mantel-Haenszel test p-value[d] vs Pd		<0.0001
VGPR or better	13 (8.5)	49 (31.8)
95% CI[c]	0.0460 to 0.1409	0.2455 to 0.3980
Stratified Cochran-Mantel-Haenszel test p-value[d] vs Pd		<0.0001
Clinical benefit		
Responders (MR or better)	71 (46.4)	103 (66.9)
95% CI[c]	0.3832 to 0.5464	0.5885 to 0.7425

CI: Confidence interval, IRC: Independent Response Committee, sCR: stringent Complete Response, CR : Complete Response, VGPR : Very Good Partial Response, PR : Partial Response, MR : Minimal response

a Two consecutive negative M-protein and negative immunofixation with missing bone marrow

b All criteria for a complete response were met except that immunofixation remained positive

c Estimated using Clopper-Pearson method

d Stratified on Age (<75 years versus >=75 years) and Number of previous lines (2 or 3 versus >3) according to IRT. One-sided significance level is 0.025

Biochemical CR and Near-CR were assessed only for patients with confirmed VGPR as BOR. Criteria for confirmation was not applied to Near-CR subcategory.
PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/eff_bestresp_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_bestresp_irc_i_t_i.rtf (07MAR2019 16:25)

微小残存病変

医師評価で CR であった場合又は臨床的必要性に応じて、微小残存病変（MRD）評価用の骨髄検体を採取した。

ITT 解析の結果、MRD 陰性が認められた患者は、IPd 群では、閾値 10^{-4} で 10 名（6.5%）、閾値 10^{-5} で 8 名（5.2%）、閾値 10^{-6} で 2 名（1.3%）であった。Pd 群では、2 名ともいずれの閾値でも MRD 陰性は認められなかった。

閾値 10^{-5} で MRD 陰性が認められた IPd 群の 8 名のうち、6 名は CR、1 名は生化学的 CR（CR の全ての基準を満たしたが、骨髄中の形質細胞数が欠測）、1 名は non PD（ベースライン時の中央検査機関で測定した M 蛋白が測定可能病変の基準値を下回っていたため、奏効の評価不能）と判断された。Pd 群で MRD 陽性であった 2 名のうち、1 名は CR、1 名は生化学的 CR（CR の全ての基準を満たしたが、骨髄中の形質細胞数が欠測）であった。

M 蛋白の干渉

イサツキシマブが M 蛋白の定量に干渉したか否かを検討するため、IRC は、VGPR の患者のサブカテゴリとして、免疫固定法で陽性反応が残存している以外は CR の基準を満たした患者（near CR）を特定した。VGPR の基準を満たした IPd 群の患者のうち 22 名が最良効果で免疫固定法陽性の near CR と判定され、このうち 16 名はベースラインの MM の種類が IgG 型であった。

これらの患者の血清検体を用いて、イサツキシマブのシグナルを骨髄腫 M 蛋白のシグナルから分離し、質量分析を実施した。22 名のうち 11 名では、免疫固定法の感度レベル（25 mg/dL）で骨髄腫 M 蛋白の残存は検出されなかった。この 11 名のうち、10 名はベースライン時の MM の種類が IgG 型であった。この結果より、イサツキシマブが特に免疫固定法による M 蛋白の測定と干渉することで、IPd 群の CR 割合が過小評価された可能性があることが示唆される。イサツキシマブを投与した患者における免疫固定法への干渉を低減するために、抗イディオタイプ抗体を用いたアッセイを市販用に現在開発中である。

4.4.3.2 全生存期間

EFC14335 試験の主解析時点で、Follow-up 期間の中央値は IPd 群 11.56 か月、Pd 群 11.73 か月であり、99 件の死亡イベント（目標件数 220 件の 45%）が認められた。OS の中央値は、両投与群ともに未到達であった。生存曲線は早い時点で分離しており、IPd 群で生存期間が延長することを示す明らかな傾向（HR=0.687）が認められた（表 3及び図 3 ）。この OS への治療効果（HR=0.687）は、治験実施計画書で設定した OS に関する仮説（HR=0.685）と一致した（4.2.3.1項参照）。12 か月時点の生存率は、IPd 群で 72%、Pd 群で 63%であった。

IPd 群で認められた生存期間の延長の傾向は、投与中止後に行われた次治療（特に抗 CD38 抗体であるダラツムマブによる治療）を考慮に入れて解釈する必要がある。解析カットオフ日時点で、次治療を受けた Pd 群の 83 名中 45 名（54.2%）及び IPd 群の 60 名中 6 名（10.0%）がダラツムマブの投与を受けた。ダラツムマブによる抗癌療法への切り替えがない場合の治療効果を推定するため、inverse probability of censoring weighting（IPCW）法を用いた感度解析を実施した(24)。この解析による HR は 0.708 であり、ITT 集団での OS の推定と一致した。

表 3 - OS - EFC14335 試験（ITT 集団）

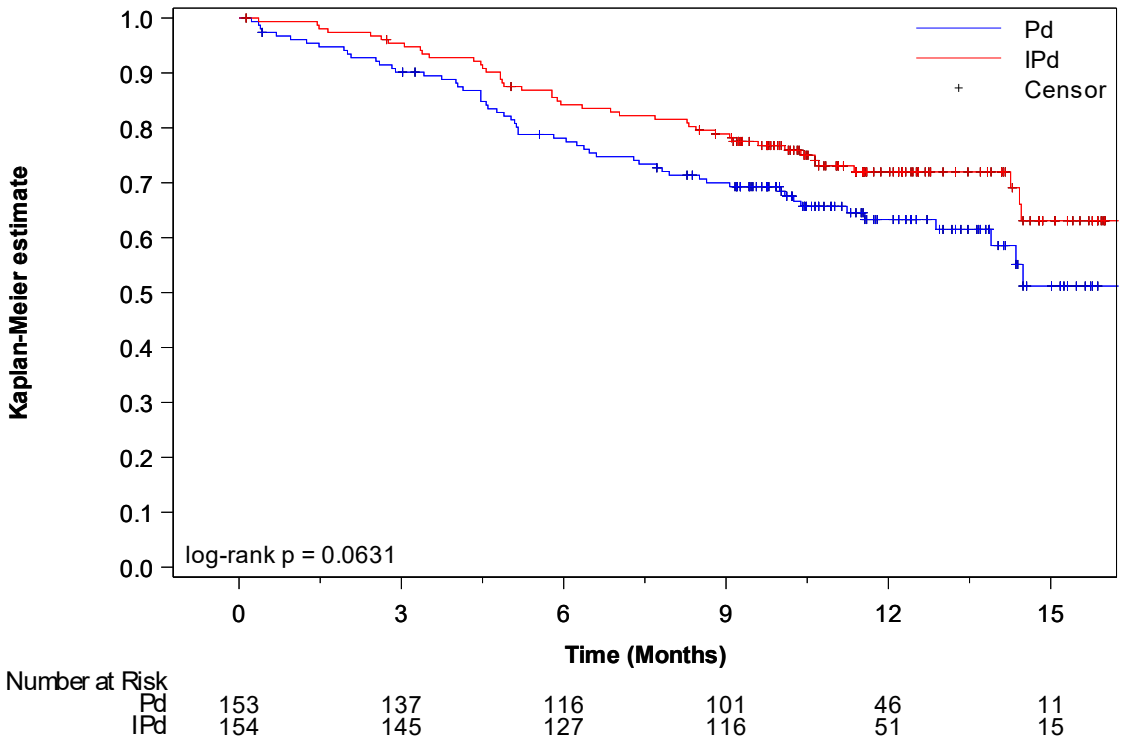
	Pd (N=153)	**IPd (N=154)**
Number (%) of deaths	56 (36.6)	43 (27.9)
Number (%) of patients censored	97 (63.4)	111 (72.1)
Kaplan-Meier estimates of OS in months		
25% quantile (95% CI)	6.60 (5.027 to 10.086)	10.64 (7.688 to 14.456)
Median (95% CI)	NC (13.897 to NC)	NC (NC to NC)
75% quantile (95% CI)	NC (NC to NC)	NC (NC to NC)
Stratified[a] Log-Rank test p-value[b]		
vs Pd	-	0.0631
Stratified[a] Hazard ratio (95% CI)		
vs Pd	-	0.687 (0.461 to 1.023)
Survival probability (95% CI)[c]		
3 Months	0.901 (0.842 to 0.939)	0.954 (0.906 to 0.978)
6 Months	0.781 (0.706 to 0.839)	0.842 (0.774 to 0.891)
9 Months	0.700 (0.619 to 0.767)	0.789 (0.715 to 0.846)
12 Months	0.633 (0.545 to 0.709)	0.720 (0.636 to 0.787)
15 Months	0.512 (0.376 to 0.632)	0.631 (0.504 to 0.733)
Number of patients at risk[c]		
3 Months	137	145
6 Months	116	127
9 Months	101	116
12 Months	46	51
15 Months	11	15

OS: Overall survival, CI: Confidence interval, HR: Hazard ratio
Cut-off date: 11OCT2018 Median follow-up time = 11.60 months. HR<1 favors IPd arm
CI for Kaplan-Meier estimates are calculated with log-log transformation of survival function and methods of Brookmeyer and Crowley

a Stratified on age (<75 years versus >=75 years) and Number of previous lines of therapy (2 or 3 versus > 3) according to IRT
b One-sided significance level is set to 0.0008 using the O'Brien-Fleming alpha spending function.
c Estimated using the Kaplan-Meier method

PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/eff_km_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_os_i_t_i.rtf (07MAR2019 15:13)

図 3 - OS - 投与群別の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団）



Cutoff date = 11OCT2018

Logrank p value: Stratified on age (<75 years versus >=75 years) and number of previous lines of therapy (2 or 3 versus > 3) according to IRT. One-sided significance level is set to 0.0008 using the O'Brien-Fleming alpha spending function.
PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/eff_km_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_os_i_f_i.rtf (07MAR2019 15:02)

4.4.3.3　奏効期間

EFC14335 試験で、IRC 評価に基づきレスポンダー（PR 以上）と判定された患者（IPd 群 93 名、Pd 群 54 名）において、奏効期間の中央値は IPd 群で 13.27 か月（95% CI：10.612～推定不能）、Pd 群で 11.07 か月（95% CI：8.542～推定不能）であり、IPd 群で Pd 群よりも奏効期間の延長が認められた。

4.4.3.4　初回奏効までの期間及び最良奏効までの期間

EFC14335 試験で、初回奏効までの期間は IPd 群で Pd 群よりも短かった。初回奏効までの期間の中央値は、IPd 群で 1.94 か月（95% CI：1.31～2.00）、Pd 群で 3.02 か月（95% CI：2.83～5.06）であった。VGPR 以上への到達期間の中央値は、IPd 群で 10.64 か月（95% CI：5.651～推定不能）であり、Pd 群では中央値未達であった。奏効を達成した患者の初回奏効までの期間の中央値は、IPd 群で 35 日、Pd 群で 58 日であった。これらの結果は、IPd 療法によって速やかな腫瘍奏効が得られることを示している。

4.4.3.5 クリニカルベネフィットに関するその他の評価

4.4.3.5.1 腎奏効及び腎機能悪化

EFC14335 試験では、患者の多くが再発又は難治性の MM の主な合併症として腎機能障害を有しており、骨髄腫を速やかにコントロールして腎機能を回復させることは、治療の重要な目標である。腎機能障害及び腎に対する効果の両者の解析を行った。eGFR を、サイクル 1 の Day 1、8、15 及び 22、並びにその後の各投与サイクルの Day 1 に評価した。

eGFR がベースラインの 50 mL/min/1.73 m^2 未満から、ベースライン後の 1 時点以上の評価で 60 mL/min/1.73 m^2 以上に改善することを「腎機能完全奏効（CRenal）」と定義し、60 日以上持続する CRenal を「持続性 CRenal」と定義した(25)。

EFC14335 試験の投与期間中、CRenal 及び持続性 CRenal を達成した患者は IPd 群で Pd 群よりも多く認められ、末期腎疾患へ進行した患者は IPd 群で少なかった。CRenal は、IPd 群 71.9%（23/32 名）及び Pd 群 38.1%（8/21 名）で、持続性 CRenal は、IPd 群 31.3%（10/32 名）及び Pd 群 19.0%（4/21 名）で認められた。

投与期間中、腎機能の悪化の程度は IPd 群で小さい傾向にあった。登録時に中等度の腎障害（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）を有していた患者のうち、重度の腎障害又は末期腎疾患への腎機能の悪化が認められた患者の割合は、IPd 群 22.6%（12/53 名）及び Pd 群 34.8%（16/46 名）であり、IPd 群の方が少なかった。

これらのベネフィットは、eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満のサブグループ（試験対象集団の 36.2%、IPd 群 54 名、Pd 群 47 名）において、IPd 群で認められた有効性結果と一致する。PFS の中央値は Pd 群で 3.7 か月に対し、IPd 群で 9.5 か月に改善（HR＝0.502）、ORR は Pd 群で 24.5%に対し IPd 群で 56.4%に改善、VGPR 以上の割合は Pd 群で 4.1%に対し IPd 群で 32.7%に改善した。また、IPd 群では OS が明らかに改善する傾向にあり、HR は 0.534（95% CI：0.298～0.959、95% CI 上限が 1 未満）であった。Pd 群では OS の中央値（11.6 か月）に達したが、IPd 群では未達であった。

4.4.3.5.2 次治療開始までの期間

EFC14335 試験では、骨髄腫に対する次治療を Pd 群で 54%及び IPd 群で 39%の患者が開始した。

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

骨髄腫に対する次治療を受けた患者（IPd 群 60 名、Pd 群 83 名）において、次治療でダラツムマブが投与された患者は IPd 群の方が Pd 群よりも少なく（IPd 群 10.0%、Pd 群 54.2%）、IMiD が投与された患者は両群で同程度であり（IPd 群 23.3%、Pd 群 22.9%）、アルキル化剤が投与された患者は IPd 群の方が多かった（IPd 群 66.7%、Pd 群 39.8%）。

4.4.3.5.3 全般的健康状態

EFC14335 試験では、欧州癌研究治療機関の 30 項目からなる QOL 質問票（EORTC QLQ-C30）の全般的健康状態スコア／生活の質スコアについて、投与期間中に臨床的に重要なベースラインからの平均変化量（±10 ポイント以上）が認められなかったことから、健康に関連した生活の質はいずれの投与群でも維持されたことが示された。

4.4.4 EFC14335 試験の日本人集団及び東アジア人集団の有効性

4.4.4.1 人口統計学的特性

EFC14335 試験の日本人患者は 13 名（IPd 群 9 名、Pd 群 4 名）であった。年齢の中央値は 67.0 歳（範囲：41 歳～85 歳）で、75 歳以上の患者は 23.1%であった。男性患者の割合がやや高かった（61.5%）。

MM と最初に診断されてから治験薬の初回投与までの期間の中央値は 4.23 年（範囲：0.5 年～20.5 年）であった。初回診断時の ISS 病期は、ステージ I が 30.8%、ステージ II が 46.2%及びステージ III が 23.1%であった。多くみられた MM の種類は IgG 型（76.9%）及び IgA 型（7.7%）であった。細胞遺伝学的高リスク（del(17p)、t(4;14)又は t(14;16)）を有する患者が 3 名（IPd 群 1 名、Pd 群 2 名）認められた。

前治療のライン数の中央値は 3（範囲：2～5）であり、前治療歴が 4 ライン以上の患者は 4 名（30.8%、各投与群 2 名）であった。前治療のライン数及び治療分類は両群間で偏りはみられなかった。全ての患者がレナリドミド及び PI を含む 2 ライン以上の前治療を受けていた。前治療で難治性を示した患者の割合は、レナリドミドで 84.6%、PI で 84.6%、両剤が 76.9%であった。全ての患者（100%）が直近のレジメンに難治性を示し再発難治性と診断された。

東アジア人集団（日本、韓国、台湾）は、36 名（IPd 群 21 名及び Pd 群 15 名）であり、患者の人口統計学的特性及びベースライン特性、及び前治療歴は両群間で均衡がとれており、日本人集団と類似していた。また、 日本人集団、東アジア人集団及び全体集団で、大きな違いは見られなかった。

4.4.4.2 無増悪生存期間（PFS）

組み入れられた日本人患者数（IPd 群：9 名、Pd 群：4 名）は限られており、またデータカットオフ時に日本人集団で認められた PFS イベントは 4 件（IPd 群：3 件、Pd 群：1 件）と少ないことから評価には限界があった。

日本人集団について、IRC による評価では、Pd 群に対する IPd 群の PFS の HR は 1.221 であり、全体集団で得られた結果（HR=0.602）と一貫性が示されなかった（表 4）。一方、医師評価では、HR は 0.554 であり、全体集団で得られた結果（HR=0.578）との一貫性が示された（表 5）。なお、ここで記載する HR は層別因子により調整されていない。

この相違は、Pd 群の 1 名において、IRC 評価と医師評価が異なることにより生じている。この患者は、各実施医療機関データに基づく医師評価では PD とされたが、その後、中央検査機関での 2 回目の M 蛋白が測定される前に治験を中止したため IRC 評価で PD が確認されず、打ち切り症例（Censored case）として集計された。日本人集団は患者数が少なく、また割り付け不均衡（IPd 群 9 名、Pd 群 4 名）が生じており、特に Pd 群では 1 名あたりの群全体の結果に及ぼす影響が大きくなる。

日本人集団及び全体集団の Kaplan-Meier 曲線を図 4に示す。

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

日本人集団の患者数は限られているため評価には限界があることから、東アジア人集団（日本、韓国、台湾）における部分集団解析を行った。東アジア人集団は 36 名（IPd 群 21 名及び Pd 群 15 名）であった。

東アジア人集団では、PFS の HR は 0.517 であり、全体集団の結果と一貫性が示された（表 4）。

東アジア人集団及び全体集団の Kaplan-Meier 曲線を図 5 に示す。東アジア人集団の PFS の中央値は、IPd 群は未到達で、Pd 群では 7.85 か月であった。

表 4 - IRC 評価に基づく PFS の主解析 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）

	Pd			IPd		
	Japan (N=4)	**East Asia (N=15)**	**All (N=153)**	**Japan (N=9)**	**East Asia (N=21)**	**All (N=154)**
Number of events	1 (25.0)	8 (53.3)	89 (58.2)	3 (33.3)	8 (38.1)	73 (47.4)
Number (%) of patients censored	3 (75.0)	7 (46.7)	64 (41.8)	6 (66.7)	13 (61.9)	81 (52.6)
Kaplan-Meier estimates of PFS in months						
25% quantile (95% CI)	7.82 (7.819 ; NC)	3.06 (1.971 ; 7.852)	2.76 (1.971 ; 3.055)	7.93 (5.782 ; NC)	5.82 (2.628 ; 12.255)	4.27 (3.088 ; 5.848)
Median (95% CI)	NC (7.819 ; NC)	7.85 (2.891 ; NC)	6.47 (4.468 ; 8.279)	NC (5.782 ; NC)	NC (5.815 ; NC)	11.53 (8.936 ; 13.897)
75% quantile (95% CI)	NC (7.819 ; NC)	NC (7.852 ; NC)	NC (10.382 ; NC)	NC (8.246 ; NC)	NC (12.255 ; NC)	NC (14.784 ; NC)
Hazard ratio (95% CI)						
vs Pd	-	-	-	1.221 (0.126 ; 11.79)	0.517 (0.192 ; 1.393)	0.602 (0.441 ; 0.821)

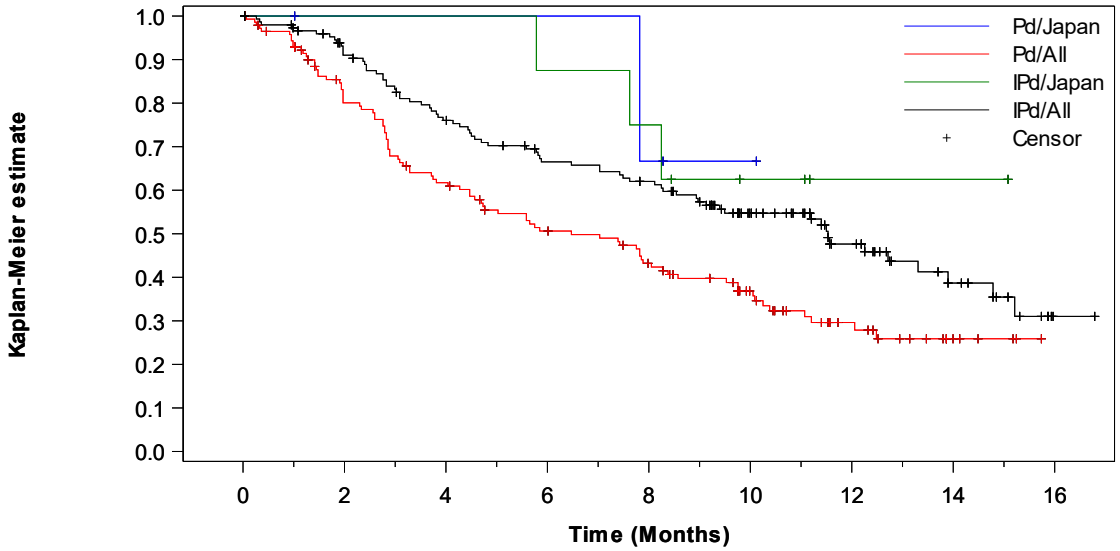
PFS: Progression-free survival, CI: Confidence interval, HR: Hazard ratio, IRC: Independent response committee
Cut-off date: 11OCT2018 Median follow-up time = 11.60 months. HR<1 favors IPd arm.
CI for Kaplan-Meier estimates are calculated with log-log transformation of survival function and methods of Brookmeyer and Crowley
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/eff_pfsm_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfsm_i_t_i.rtf (19APR2019 4:52)

表 5 - 医師評価に基づく PFS - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）

	Pd			IPd		
	Japan (N=4)	**East Asia (N=15)**	**All (N=153)**	**Japan (N=9)**	**East Asia (N=21)**	**All (N=154)**
Number of events	2 (50.0)	10 (66.7)	103 (67.3)	3 (33.3)	9 (42.9)	78 (50.6)
Number (%) of patients censored	2 (50.0)	5 (33.3)	50 (32.7)	6 (66.7)	12 (57.1)	76 (49.4)
Kaplan-Meier estimates of PFS in months						
25% quantile (95% CI)	4.88 (1.938 ; NC)	2.37 (1.938 ; 7.491)	2.14 (1.807 ; 2.793)	8.25 (5.782 ; NC)	7.43 (0.756 ; 12.255)	4.34 (2.825 ; 5.388)
Median (95% CI)	NC (1.938 ; NC)	7.82 (2.168 ; NC)	5.59 (4.041 ; 7.491)	NC (5.782 ; NC)	12.25 (7.425 ; NC)	11.14 (7.425 ; 14.784)
75% quantile (95% CI)	NC (1.938 ; NC)	NC (7.819 ; NC)	12.88 (10.053 ; NC)	NC (NC ; NC)	NC (12.255 ; NC)	NC (NC ; NC)
Hazard ratio (95% CI)						
vs Pd	-	-	-	0.554 (0.092 ; 3.337)	0.495 (0.199 ; 1.231)	0.578 (0.431 ; 0.777)

PFS: Progression-free survival, CI: Confidence interval, HR: Hazard ratio
Cut-off date: 11OCT2018 Median follow-up time = 11.60 months. HR<1 favors IPd arm.
CI for Kaplan-Meier estimates are calculated with log-log transformation of survival function and methods of Brookmeyer and Crowley
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/eff_pfsm_inv_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfsm_inv_i_t_i.rtf (19APR2019 4:51)

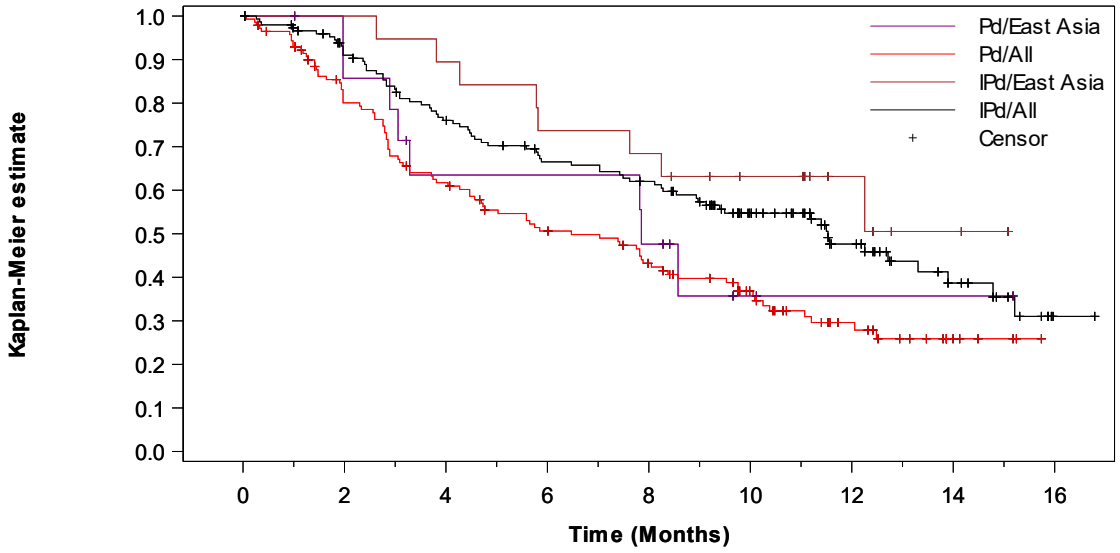
図 4 - IRC 評価に基づく PFS - Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、全体集団）



Number at Risk									
Pd/Japan	4	3	3	3	2	1	0	0	0
Pd/All	153	105	80	63	51	33	17	5	0
IPd/Japan	9	8	8	7	6	3	1	1	0
IPd/All	154	129	106	89	81	52	30	14	1

Cut-off date: 11OCT2018
Median follow-up time = 11.60 months
PFS: Progression-free survival, IRC: Independent response committee
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/eff_pfsm_japan_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfsm_japan_i_f_i.rtf (19APR2019 4:49)

図 5 - IRC 評価に基づく PFS - Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 東アジア人集団、全体集団）



Number at Risk									
Pd/East Asia	15	12	8	8	6	2	1	1	0
Pd/All	153	105	80	63	51	33	17	5	0
IPd/East Asia	21	19	17	14	13	9	5	2	0
IPd/All	154	129	106	89	81	52	30	14	1

Cut-off date: 11OCT2018
Median follow-up time = 11.60 months
PFS: Progression-free survival, IRC: Independent response committee
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/eff_pfsm_eastasia_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfsm_eastasia_i_f_i.rtf (19APR2019 4:53)

4.4.4.3 奏効率（ORR）

日本人集団の患者数が少なく、また割り付けの不均衡（IPd 群 9 名及び Pd 群 4 名）等の要因により、日本人集団の ORR は、IRC 評価で IPd 群 66.7%（6/9 名）及び Pd 群 75.0%（3/4 名）であり、両投与群ともに高かった。日本人集団の IPd 群の ORR は Pd 群より低かったが、全体集団の IPd 群の ORR（60.4%）と同程度であった。

東アジア人集団の ORR は、IPd 群で 71.4%及び Pd 群で 60.0%であり、IPd 群の方が高かった。

さらに、深い奏効（VGPR 以上）が認められた患者の割合について検討を行った。日本人集団では IPd 群で 55.6%（5/9 名；CR1 名、VGPR4 名）に対し Pd 群で 25.0%（1/4 名；VGPR1 名）、東アジア人集団では IPd 群で 61.9%に対し Pd 群で 13.3%であり、いずれの集団でも IPd 群の方が Pd 群に比較して VGPR 以上の割合が高く、全体集団の結果と一致していた。

4.4.4.4 全生存期間（OS）

有効性のデータカットオフ日時点で、日本人集団で死亡は確認されず評価不能であった。

東アジア人集団では、3名（IPd群2名、Pd群1名）の死亡が確認されたが、OSの中央値には両群ともに未達であった。

4.4.4.5 初回奏効までの期間

日本人集団、東アジア人集団及び全体集団のいずれの集団においても一貫してIPd群の方がPd群よりも早期に奏効に到達する傾向にあった。

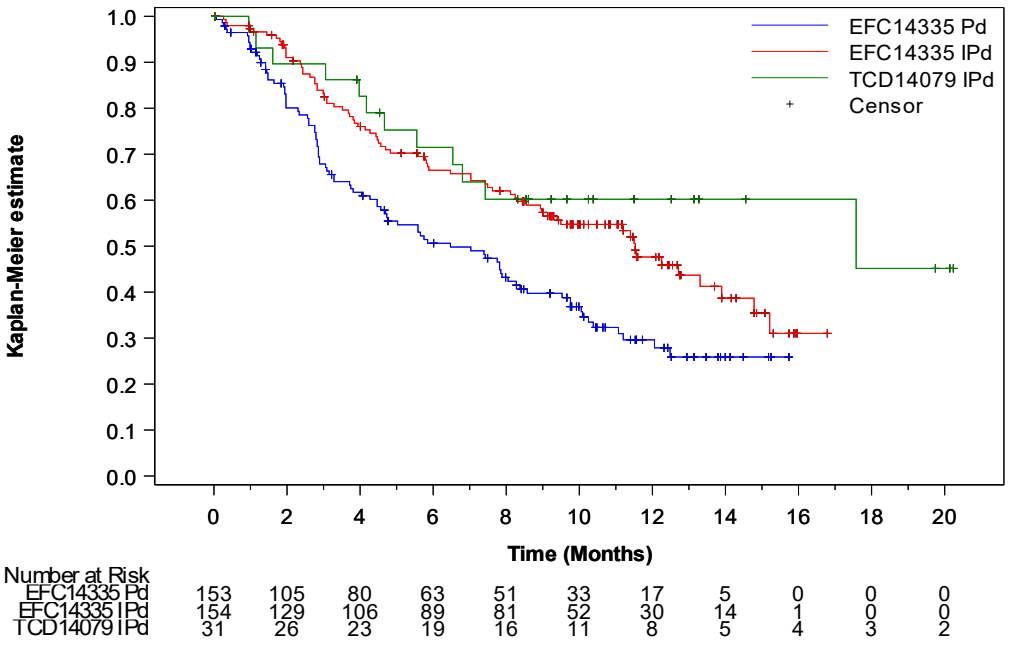
Kaplan-Meier法による日本人集団の初回奏効までの期間の中央値は、IPd群1.18か月（95% CI：0.953～推定不能）でPd群2.23か月（95% CI：0.986～5.060）よりも短かった。

東アジア人集団においても、初回奏効までの期間の中央値は、IPd群1.12か月（95% CI：0.986～1.971）でPd群2.04か月（95% CI：1.051～5.060）よりも短かった。

4.4.5 IPd試験間の有効性の比較

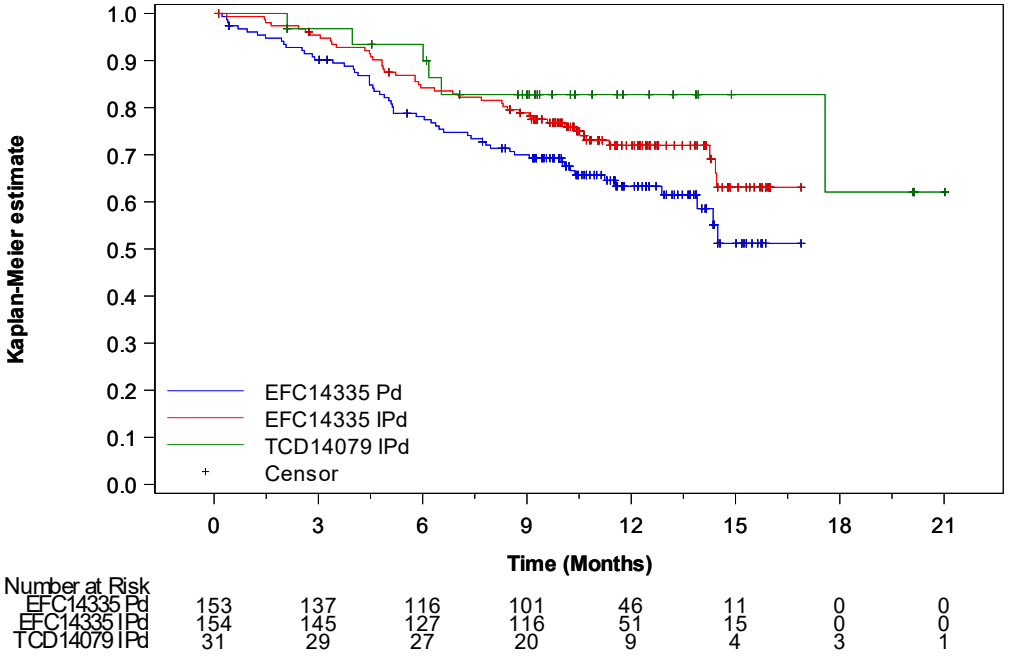
EFC14335試験と同様の患者集団でIPd療法を評価した第1b相試験であるTCD14079試験パートA（45名、推奨用量である10 mg/kg QW/Q2Wを31名に投与）の有効性の結果は、EFC14335試験と一致していた。最初の8か月（TCD14079試験パートAのFollow-up期間の中央値）は、PFS及びOS曲線の重なりが認められた（図6及び図7）。TCD14079試験パートAの10 mg/kg QW/Q2Wの投与スケジュールでは、PFSの中央値は17.6か月、ORRは64.5%であった。Follow-up期間の中央値が8.5か月の時点で、OSの中央値は未達であった（25パーセンタイルは17.6か月［95% CI：6.0～推定不能］）。奏効期間の中央値は未達（25パーセンタイルは5.9か月［95% CI：4.6～推定不能］）であり、奏効を達成した患者の初回奏効までの期間の中央値は1.0か月であった。VGPR以上の割合は、TCD14079試験パートAでは22.6%であり、EFC14335試験（31.8%）の方が高かった。

図 6 - PFS の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験



Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/SCE_MM_SUB_1/REPORT/PGM/eff_km_pfs_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_pfs_f_x.rtf (19FEB2019 8:24)

図 7 - OS の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験



Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/SCE_MM_SUB_1/REPORT/PGM/eff_km_os_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_os_f_x.rtf (19FEB2019 8:21)

4.4.6 単剤投与試験

4.4.6.1 TED14095 試験 第 1／2 相

TED14095 試験は、IMiD 及び PI を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する、又は IMiD 及び PI の両剤に難治性（double refractory）である再発難治性の MM の日本人患者を対象に、イサツキシマブの単剤投与を検討する、オープンラベル、非ランダム化、単群、多施設共同試験である。試験は第 1 相及び第 2 相の 2 つのパートで構成された。

第 1 相パートは、イサツキシマブ単剤の安全性、PK 及び有効性を検討する用量漸増試験として計画された。第 1 相パートでは、適格性の確認後に組入れが開始された 2 つのコホート（コホート 1：サイクル 1［4 週間］では 10 mg/kg QW、その後のサイクルでは 10 mg/kg Q2W で投与。コホート 2：サイクル 1［4 週間］では 20 mg/kg QW、その後のサイクルでは 20 mg/kg Q2W で投与）に患者を登録し、標準的な 3 + 3 デザインを用いて 2 用量（10 mg/kg 又は 20 mg/kg）を逐次的に評価した。用量漸増の決定は、サイクル 1 で認められた用量制限毒性（DLT）に基づいて行われた。

第 2 相パートは、単群試験としてデザインされ、第 1 相パートのコホート 2 で投与を受けた最後の患者の DLT 評価が完了し、第 2 相で使用する推奨用量の決定後に開始された。最終的に選択された第 2 相の用量は、第 1 相で決定した推奨用量であるサイクル 1（4 週間）で 20 mg/kg QW、その後のサイクルで 20 mg/kg Q2W 投与であった。第 2 相では、推奨用量でのイサツキシマブの有効性を検討した。

イサツキシマブの有効性は評価項目：ORR、クリニカルベネフィット率、OS、PFS、奏効期間及び初回奏効までの期間を用いて有効性を評価した。治療効果は、IRC が IMWG の効果判定基準を用いて、中央検査機関で測定した M 蛋白及び X 線画像の中央判定結果に基づいて評価した。

解析カットオフ日は、最後に組み入れられた患者の初回投与日から 4 か月後とした。

本試験は登録を完了し、データカットオフ日時点（2018 年 7 月 31 日）で 14 名の患者が試験を継続中であった。

<u>有効性の結果</u>

第 1 相パートには 8 名（コホート 1：10 mg/kg QW/Q2W 群 3 名、コホート 2：20 mg/kg QW/Q2W 群 5 名）、第 2 相パートには 28 名（20 mg/kg QW/Q2W 群）の患者が登録され、イサツキシマブを少なくとも 1 回投与された。

全ての投与集団において、年齢の中央値は、第 1 相パートでは 72.0 歳、第 2 相パートでは 71.5 歳であった。抗癌治療の前治療ライン数の中央値は、第 1 相パートで 4.5（範囲：3～12）、第 2 相パートで 5.0（範囲：2～11）であった。前治療でポマリドミドの投与を受けていた割合は、第 1 相パートの 10 mg/kg 群で 100%（3/3 名）、20 mg/kg 群で 60%（3/5 名）、第 2 相パートで 78.6%（22/28 名）であった。高リスク細胞遺伝学的異常が 1 つ以上認められた患者は、第 1 相パートの 10 mg/kg QW/Q2W 群で 2 名（66.7%）、20 mg/kg QW/Q2W 群で 1 名（20.0%）、第 2 相パートの 20 mg/kg QW/Q2W 群で 8 名（28.6%）であった。

全ての投与集団（第 1 相及び第 2 相パート）で、推奨用量（20 mg/kg QW/Q2W）における IRC の評価に基づく ORR は 36.4%（12/33 名、95% CI：20.4%～54.9%）であった。有意水準 0.025（片側）の正確な二項検定を用いて帰無仮説（真の ORR が 10%未満）を棄却し、統計的に有意であった（p<0.0001）。クリニカルベネフィット率（MR 以上）は 54.5%（18/33 名、95% CI：36.4%～71.9%）であった。

20 mg/kg QW/Q2W 用量について、第 1 相パートで奏効は 3 名（CR1 名、VGPR1 名、PR1 名）にみられ、ORR は 60.0%（3/5 名）であった。第 2 相パートでは奏効は 9 名（CR1 名、VGPR3 名、PR5 名）にみられ、ORR は 32.1%（9/28 名）であった。奏効は投与開始後の早期に認められ、持続的であった。第 2 相パートにおいて、70 歳未満の患者の ORR は 45.5%（5/11 名）、70 歳以上の患者では 23.5%（4/17 名）であり、前治療ライン数が 6 超（33.3%［3/9 名］）、細胞遺伝学的高リスクが有（37.5%［3/8 名］）の予後不良な部分集団でも奏効が認められた。第 1 相パートでの奏効期間の中央値は 48.14 週間であり、奏効が最初に確認されるまでの期間の中央値は 5.43 週間あった。第 2 相パートでは、follow-up 期間の時点で、奏効期間の中央値は 24.14 週間、奏効が最初に確認されるまでの期間は 4.29 週間であった。PFS の中央値は 4.7 か月であり、OS の中央値は未達であった。

第 1 相パートで用いた 10 mg/kg QW/Q2W 用量では、奏効は 2 名（VGPR1 名及び PR1 名）にみられ、ORR は 66.7%（2/3 名）であった。奏効期間の中央値は 82.64 週間であり、奏効が最初に確認されるまでの期間の中央値は 4.86 週間であった。

4.4.6.2　TED10893 試験 第 1 相／第 2 相ステージ 1 及び TED14154 試験 第 1 相パート A

イサツキシマブの複数の異なる用量及び投与スケジュールを検討する単剤療法の第 1/2 相プログラムにおいて、前治療歴が多い再発又は難治性の MM を有する合計 207 名の患者を対象とした TED10893 試験 第 1 相／第 2 相ステージ 1 及び TED14154 試験パート A を実施した。投与スケジュールを問わず、10 mg/kg 及び 20 mg/kg の単剤投与で、ORR はそれぞれ 24.3%及び 22.6%であった。この ORR には、75 歳超又は細胞遺伝学的高リスク等の予後不良の特性を有する患者における奏効も含まれた。これらの ORR の結果より、イサツキシマブは前治療歴が多い再発又は難治性の MM 患者において、骨髄腫に対する有効な薬剤であることが示される。このイサツキシマブの治療効果は、ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与により更に高められる。

4.5　部分集団及び特別な状況下における有効性

4.5.1　人口統計学及び疾患

人口統計学的特性別及びベースライン特性別の PFS のサブグループ解析結果を、4.4.2.1項に示す。

4.5.2　薬物間相互作用

イサツキシマブの特定の薬物間相互作用試験は実施していないため、該当しない。

4.6　有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

イサツキシマブの用量決定に関しては3項に記載した。投与スケジュールを問わず、単剤投与試験を併合したときの ORR は、10 mg/kg（24.3%）と 20 mg/kg（22.6%）で同程度であった。Pd 療法との併用投与において、曝露-反応解析に基づき予測した ORR に 10 mg/kg QW/Q2W 及び 20 mg/kg QW/Q2W で顕著な差は認められなかったことから、主要な第 3 相試験である EFC14335 試験ではイサツキシマブの用法及び用量として 10 mg/kg QW/Q2W を選択した。また、EFC14335 試験の結果から 10 mg QW/Q2W で投与したときの有効性が確認され、PK/PDy 解析の結果からイサツキシマブの曝露量と ORR 及び無増悪生存率との間に正の相関が認められた。

一方、再発難治性の日本人 MM 患者におけるイサツキシマブ単剤投与の ORR は、10 mg/kg QW/Q2W で 66.7%（2/3 名）及び 20 mg/kg QW/Q2W で 36.4%（12/33 名）であり、イサツキシマブ単剤投与 10 mg/kg 以上の用量で有効性が示された（4.4.6.1項）。また、主要な第 3 相 EFC14335 試験において、4.4.4項で検討したように、日本人集団及び日本人を含む東アジア人集団の有効性結果は、全体集団の結果と傾向の一致が認められた。さらに、単剤投与時を含めた日本人の試験結果は、海外試験の結果と PK プロファイル、安全性及び有効性が類似していた。

以上のことより、EFC14335 試験で検討したイサツキシマブ、ポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法でのイサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W は、日本人の再発又は難治性 MM 患者に対しても有用であり、安全性も管理可能であったことから、今回の申請における用法及び用量として適切であると考える。

4.7　有効性に関する考察と結論

再発又は難治性の MM 患者（前治療歴が多い難治性の患者、及び腎機能障害又は細胞遺伝学的高リスク等の予後不良の疾患特性を有する患者を含む）において、イサツキシマブを 10 mg/kg QW/Q2W で Pd 療法に併用した結果、PFS が延長し、持続的で深い奏効が認められ、病勢コントロール及び OS の延長を示唆するデータが得られた。

IPd 療法の有効性は、主要な EFC14335 試験で対照群である Pd 群との比較によって示された。本試験は、初めて適切な対照を設けて実施された、2 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした、イサツキシマブ、ポマリドミド及びデキサメタゾン 3 剤併用療法の国際共同、ランダム化、第 3 相試験である。本第 3 相試験での IPd 群の有効性結果は、同様の患者集団に対し同一の併用療法（IPd 療法）を用いた第 1b 相試験である TCD14079 試験パート A の結果と一致していた。IPd 療法を用いたこれらの試験は、先行して実施された、前治療歴が多い再発又は難治性の MM 患者を対象としたイサツキシマブの単剤投与試験で認められた治療効果に基づき実施した。海外で実施した単剤投与試験でイサツキシマブ 10 mg/kg を投与された患者 111 名の ORR は 24.3%であった。

EFC14335 試験の対象集団には、予後不良の特性を有する患者からなる重要なサブグループ（ISS Stage III［25.1%］、腎機能障害［36.2%］、細胞遺伝学的高リスク［19.5%］、75 歳以上の高齢者［19.9%］、ECOG PS が 2［10.4%］及び LDH 高値［32.2%］）が含まれており、典型的な再発又は

難治性の MM の患者集団であった。患者は複数の前治療歴（中央値：3 ライン）を有し、患者の 92.5%はレナリドミドに対し難治性を、また、ほぼ全ての患者が直近のレジメンに対し難治性を示していた。

EFC14335 試験では、イサツキシマブを Pd 療法に併用投与することにより、Pd 療法と比較して有意で臨床的に意味のある PFS の改善が認められた（片側 p=0.001）。主解析の PFS の HR は 0.596（95% CI：0.436～0.814）であった。これは Pd 群と比較して IPd 群で進行又は死亡のリスクが 40.4%低下したことを意味する。IPd 群の PFS の中央値は 11.53 か月（95% CI：8.936～13.897）であり、Pd 群の 6.47 か月（95% CI：4.468～8.279）より長かった。

IRC 評価による PFS の改善効果は、全ての感度分析の結果とも一致しその頑健性が示され、IRC 評価による無増悪期間（TTP）解析の結果によっても支持された。さらに、医師評価による PFS 及び次治療までの期間の解析から、IPd 療法によって病勢コントロールの改善が得られることが確認された。また、細胞遺伝学的高リスク、高齢者、腎機能障害患者、前治療歴が多い患者（4 ライン以上）及び極めて難治性の患者を含む全てのサブグループで、IPd 療法は Pd 療法を上回る PFS の延長を示した。

人口統計学的特性及びベースライン特性で調整した PFS の多変量解析（調整 HR：0.484、層別因子で層別化した主解析：0.596）から、解析した共変量の一部が、主解析時に交絡因子として Pd 群の治療効果に良い影響を及ぼした可能性が示唆された。

ORR 及び奏効の深さ（PR 以上）の改善が IPd 群で顕著であった。ORR は、IPd 群 60.4%及び Pd 群 35.3%であり IPd 群で有意に改善することが示された。また、奏効の深さについては、VGPR の割合が特に顕著に改善した。サブグループ解析の結果は、全体の ORR の解析と一致していた。

IPd 群で認められた奏効は、迅速かつ持続的であった。EFC14335 試験において、初回奏効までの期間の中央値は IPd 群 1.94 か月（95% CI：1.31～2.00）及び Pd 群 3.02 か月（95% CI：2.83～5.06）であり、Pd 群より IPd 群で初回奏効までの期間が短かった。奏効を達成した患者における初回奏効までの期間の中央値は IPd 群で 35 日、Pd 群で 58 日であった。TCD14079 試験パート A では、レスポンダー集団における奏効までの期間の中央値は 10 mg QW/Q2W 投与で 30 日であり、EFC14335 試験の結果と一致した。EFC14335 試験における奏効期間の中央値は IPd 群で 13.27 か月（95% CI：10.612～推定不能）、Pd 群で 11.07 か月（95% CI：8.542～推定不能）であった。

IPd 群では、10^{-5} の閾値で MRD 陰性が 8 名に認められ、Pd 群では、MRD を評価した 2 名とも陰性の閾値に達しなかった。質量分析を用いた解析の結果、near-CR（VGPR のサブカテゴリ、免疫固定法が陽性）を達成した IPd 群の 22 名中 11 名で、M 蛋白への干渉により免疫固定法検査で陽性反応が残存したことが示された。この結果より、イサツキシマブが特に免疫固定法による M 蛋白の測定と干渉することで、IPd 群の CR 達成率が過小評価された可能性が示唆された。

EFC14335 試験では、Pd 群と比較して IPd 群で、OS の延長を示す傾向が認められた（HR=0.687）。follow-up 期間の中央値が IPd 群 11.56 か月、Pd 群 11.73 か月の時点で、いずれの投与群も OS の中央値は未達であった。12 か月時点の生存率は IPd 群で 72%、Pd 群で 63%であった。この改善は、次治

療への切り替えの有無にかかわらず認められた（ダラツムマブによる次治療を受けた患者は IPd 群 10.0%、Pd 群 54.2%であった）。

また、EFC14335 試験では、IPd 群で次治療を要した時期が遅延し、投与期間中の腎機能に対する良好なベネフィットを示唆するデータが得られ、また、生活の質が維持されたことから、IPd 療法による病勢のコントロールが確認された。骨髄腫に対する次治療までの期間の中央値は、IPd 群では未達、Pd 群では 9.10 か月であり（HR=0.538）、次治療を受けた患者の割合は IPd 群の方が低かった（IPd 群 39.0%、Pd 群 54.2%）。

さらに、試験登録時に腎機能障害が認められた患者を対象とした評価では、IPd 群の方が、腎機能の改善が大きく、腎機能低下の程度が減少する傾向が認められた。これらのベネフィットは、eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者の IPd 群で PFS、ORR 及び OS が改善したことと一致する。EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態スコアは投与期間を通して維持され、両投与群で同程度であった。

以上、第 3 相 EFC14335 試験では、イサツキシマブを Pd 療法と併用投与することにより、臨床的に意味のある有効性として、PFS の延長、長期間持続する深い腫瘍奏効、OS を延長させる傾向が認められた。有効性の改善は、各評価項目間、IRC 評価と医師評価、各サブグループ間、及び第 3 相試験（EFC14335 試験）と第 1b 相試験（TCD14079 試験パート A）の間で一貫していた。これらの結果は、再発又は難治性の MM 患者へのイサツキシマブ単剤投与時に認められた抗腫瘍効果のこれまでに得られた結果からも裏付けられた。

現在、治療選択肢が限られている集団を含む再発又は難治性の MM 患者に IPd 療法は利用可能な治療と比較して有効性が有意に改善することが示された。

第 3 相 EFC14335 試験で認められた臨床的に意味のある有効性は、日本人の再発又は難治性の MM 患者においても適用可能と考える。

EFC14335 試験において、組み入れられた日本人患者数が少なく、また割り付けの不均衡（IPd 群：9 名、Pd 群：4 名）があり、IRC による評価では、PFS の HR は 1.221 であり、全体集団で得られた結果（HR=0.602）との一貫性を示せなかったが、医師評価では HR は 0.554 であり、全体集団で得られた結果（HR=0.578）と一致し、日本人集団の IPd 群での有効性は、全体集団の IPd 群で得られた良好な効果と同様な傾向がみられた。また、上述の要因により日本人集団の ORR は、IPd 群で 66.7%（6/9 名）及び Pd 群で 75.0%（3/4 名）と両投与群ともに高く、IPd 群の ORR は Pd 群より低かったが、全体集団の IPd 群の ORR（60.4%）と同程度であった。なお、全体集団の Pd 群の ORR（35.3%）は、日本人 MM 患者における Pd 療法の臨床試験の結果（ORR= 42 %）と同程度であり(26)、日本人集団の IPd 群の ORR（66.7%）は、これらの Pd 療法の結果を上回っていた。深い奏効（VGPR 以上の割合）については、IPd 群（55.5%）の方が Pd 群（25.0%）に比較して高かった。初回奏効までの期間では、IPd 群の方が Pd 群より早期に到達した（IPd 群：1.18 か月［95% CI :0.953～推定不能］、Pd 群：2.23 か月［95% CI :0.986～5.060］）。

日本人を含む東アジア人集団の結果は全体集団の結果と一貫性を示していた。

3 ライン以上の前治療歴を有する又は IMiD 及び PI の両剤に難治性である再発難治性の日本人 MM 患者を対象とした第 1/2 相 TED14095 試験において、イサツキシマブ 10 mg/kg 以上の単剤投与により一定の奏効が得られた。ORR は、10 mg/kg QW/Q2W 用量で 66.7%（2/3 名）及び 20 mg/kg QW/Q2W 用量で 36.4%（12/33 名）であった。TED14095 試験での単剤投与の成績は、海外試験での単剤投与の成績ともおおむね一致していた。

以上のことから、イサツキシマブは 10 mg/kg 以上の単剤投与で抗腫瘍効果を示し、ポマリドミド及びデキサメタゾン療法と併用することにより、より良好な有効性を示した。EFC14335 試験の結果及び TED14095 試験の単剤投与の補足的な結果から、日本人の再発又は難治性の MM 患者において IPd 療法の有効性が期待できると考える。

5　安全性の概括評価

5.1　緒言

安全性は、主に、MM を対象とした完了試験又は試験パートから得られた安全性データを併合安全性データベースに統合することにより評価した。イサツキシマブが投与された 576 名の患者を含む 6 つの完了試験から得られた安全性データを 4 つの Data Pool（主たる IPd 療法の試験、単剤療法の補助的な試験、その他の併用療法の補助的な試験、及びイサツキシマブが投与された全患者［他の 3 プールの併合］）にまとめた。当該安全性データベースは、その大部分が申請する適応症を含む MM の患者（MM 患者 571 名、再発又は難治性の MM 患者 554 名）から得られた安全性データで構成されており、申請する治療レジメンである IPd 療法（197 名）及びイサツキシマブ単剤療法（305 名）への適切な曝露を含むことから、申請する適応症におけるイサツキシマブの安全性評価に有益である。本申請資料には MM を対象とした全ての進行中の試験で報告された重篤な有害事象（SAE）の解析結果を示す。さらに、進行中の TCD14079 試験パート B の成績（データカットオフ日：2019 年 2 月 26 日）から、イサツキシマブの固定輸注量による投与方法の使用及び至適投与速度（単位：mL/時）に関する解析結果を示す（5.11項参照）。

安全性の概括評価では、IPd 療法の併合解析（Data Pool 1）、特に主要な試験である EFC14335 試験での投与群間の比較に焦点を当て、単剤療法の併合解析（Data Pool 2）により裏付けられる。必要に応じて、イサツキシマブが投与された全患者の併合解析（Data Pool 4）を要約する。Data Pool 1 を検討するにあたり、EFC14335 試験では対照群（Pd 群）と直接比較できること、また、IPd 療法の併合安全性データが EFC14335 試験の IPd 療法で得られたデータと全般的に極めて類似していることから、解析は EFC14335 試験に焦点を当てている。進行中の試験から得られた SAE を含む安全性の要約は、Module 2.7.4 臨床的安全性の概要に示す。

本承認申請では、日本人患者及び東アジア人患者に対する IPd 療法とイサツキシマブの単剤療法の安全性プロファイルを評価するために、EFC14335 試験及び TED14095 試験から得られた日本人集団及び東アジア人集団の結果を5.10.1.1項に示す。なお、TED14095 試験及び TCD14079 試験パート B は申請資料のグローバルカットオフ時点で進行中の試験であったため、両試験から得られた安全性データは併合安全性データベースに統合されていない。

5.2　臨床試験の患者集団及び併合方法

安全性解析対象集団は、文書による同意が得られ、ランダム化され（該当する場合）、治験薬を 1 回以上又は投与量の一部が投与された全ての患者の集団である。

ADA 解析対象集団は、安全性解析対象集団でイサツキシマブが投与された患者のうち、ADA 観察期間に 1 つ以上の報告可能な ADA 結果がある患者の集団である。

併合方法は、イサツキシマブの Pd との併用療法、単剤療法（デキサメタゾンの併用あり又は併用なし）又はその他の骨髄腫治療レジメンとの併用療法に基づき定義した。

さらに、併用療法ごとの用量又は投与スケジュールにかかわらず、安全性データの全体的な解析を行うために、完了試験でイサツキシマブが投与された全患者を含む Data Pool が定義された。したがって、以下に示す 4 つの Data Pool より、イサツキシマブの安全性を評価した。

- Data Pool 1：主たる IPd 療法の試験（EFC14335 試験及び TCD14079 試験パート A）
- Data Pool 2：単剤療法（デキサメタゾンの併用あり又は併用なし）の補助的な試験（TED10893 試験及び TED14154 試験パート A）
- Data Pool 3：その他の併用療法の補助的な試験（TCD11863 試験［ILd］及び TCD13983 試験 ICBd パート）
- Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者（Data Pool 1、2 及び 3 のイサツキシマブが投与された患者）

安全性評価計画の詳細は、[Module 2.7.4 の 2.1.3 項]に示す。

5.3 臨床試験における曝露状況

Data Pool 1 の安全性解析対象集団には、EFC14335 試験の Pd 群 149 名及び IPd 群 152 名、併合 IPd 10 mg/kg 群 183 名、並びに併合全 IPd 用量群 197 名（TCD14079 試験パート A からそれぞれ 31 名及び 45 名が加えられている）が含まれた。イサツキシマブが投与された全患者における全般的な曝露状況は、表 6 に要約する。

EFC14335 試験での全般的な曝露の程度は、開始したサイクル数の中央値（IPd 群 10 サイクル、Pd 群 6 サイクル）及び曝露期間の中央値（IPd 群 41 週間、Pd 群 24 週間）に関して、Pd 群に比べて IPd 群で長かった。全体として、イサツキシマブの曝露の程度は Data Pool 1 の 3 つの IPd 群間で同程度であった。EFC14335 試験の安全性解析対象集団において、カットオフ日時点で治験薬の投与を継続中の患者の割合は IPd 群の方が Pd 群より高く（IPd 群 42.8%、Pd 群 23.5%）、全ての治験薬の投与中止の理由として最も多く報告された疾患進行により治験薬の投与を中止した患者の割合は IPd 群の方が Pd 群より低かった（IPd 群 43.4%、Pd 群 59.1%）。AE により治験薬の投与を中止した患者の割合は、IPd 群で 7.2%及び Pd 群で 12.8%であった。

EFC14335 試験及びその他の完了試験で用いた体重に基づく輸注量による投与方法でのイサツキシマブ 10 mg/kg 用量の投与時間は、TCD14079 試験パート B の主解析で評価された固定輸注量による投与方法を用いることにより短縮する（安全性プロファイルに違いは認められなかった）（5.11項参照）。イサツキシマブの投与時間に関する詳細は、[Module 2.7.4 の 2.2.2 項]に示す。

EFC14335 試験でのイサツキシマブの相対用量強度（RDI）の中央値は 92.3%であった。ポマリドミドの RDI の中央値（IPd 群 85.1%、Pd 群 93.3%）及びデキサメタゾンの RDI の中央値（IPd 群

87.8%、Pd 群 96.3%）は、好中球減少症及び感染症を管理するための減量及び休薬の影響を受けたが、投与期間の長さに影響しないため、治療によるクリニカルベネフィットには影響を与えなかった。

Data Pool 2 の安全性解析対象集団には、305 名の患者が含まれた。その内訳は、イサツキシマブ 10 mg/kg 未満群 48 名、イサツキシマブ 10 mg/kg 群 111 名、及び大半を占めるイサツキシマブ 20 mg/kg 群 146 名（デキサメタゾンの併用あり又は併用なし）である。イサツキシマブの総曝露期間の中央値は 12 週間（範囲：1～120.4 週間）であり、RDI の中央値は 99.9%であった。

Data Pool 4 の安全性解析対象集団には、完了試験でイサツキシマブが投与された全 576 名の患者が含まれた。その内訳は Data Pool 1 の 197 名、Pool 2 の 305 名、及び Pool 3 の 74 名である。イサツキシマブが投与された全 576 名の患者のうち、31.3%の患者はカットオフ日時点で投与を継続していた。イサツキシマブの総曝露期間の中央値は 20 週間（範囲：1～152.4 週間）であり、RDI の中央値は 96.9%であった。全ての治験薬の投与中止又はイサツキシマブの投与中止に至った主な理由は、疾患進行（54.0%）及び AE（7.6%）であった。

イサツキシマブの曝露期間が 12 か月以上の患者数は 99 名（17.2%、うち IPd 群は 50 名）、18 か月以上の患者数は 23 名（4.0%、うち IPd 群は 7 名）、24 か月超の患者数は 8 名（1.4%、うち IPd 群は 1 名）であった。

併合した安全性解析対象集団における人口統計学的特性及び疾患特性は、4.4.1項に示す EFC14335 試験の ITT 集団の特性と類似しているが、Data Pool 1 における年齢の中央値は Data Pool 2 及び 3 よりも高かった（Data Pool 1 で 68.0 歳に対し、Data Pool 2 及び 3 でそれぞれ 64.0 歳及び 64.5 歳）。詳細は、[Module 2.7.4 の 2.2.3 項]及び[Module 2.7.4 の 2.2.4 項]に示す。

表 6 - イサツキシマブの曝露状況 - Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]			
	IPd (N=197)	**Isa(+/-Dex) (N=305)**	**Other combo (N=74)**	**All (N=576)**
Total number of cycles started	1847	1447	812	4106
Number of cycles started by patient				
Number	197	305	74	576
Mean (SD)	9.4 (5.4)	4.7 (4.9)	11.0 (8.9)	7.1 (6.2)
Median	10.0	3.0	10.5	5.0
Min ; Max	1 ; 28	1 ; 28	1 ; 37	1 ; 37
Number of cycles started by patient [n(%)]				
At least 1 cycle	197 (100)	305 (100)	74 (100)	576 (100)
At least 2 cycles	185 (93.9)	234 (76.7)	63 (85.1)	482 (83.7)
At least 3 cycles	174 (88.3)	181 (59.3)	58 (78.4)	413 (71.7)
At least 4 cycles	160 (81.2)	128 (42.0)	55 (74.3)	343 (59.5)
At least 5 cycles	147 (74.6)	104 (34.1)	50 (67.6)	301 (52.3)
At least 6 cycles	139 (70.6)	77 (25.2)	49 (66.2)	265 (46.0)
At least 7 cycles	128 (65.0)	65 (21.3)	44 (59.5)	237 (41.1)
At least 8 cycles	123 (62.4)	56 (18.4)	43 (58.1)	222 (38.5)
At least 9 cycles	117 (59.4)	48 (15.7)	43 (58.1)	208 (36.1)

	Isatuximab[a]			
	IPd (N=197)	**Isa(+/-Dex) (N=305)**	**Other combo (N=74)**	**All (N=576)**
At least 10 cycles	106 (53.8)	37 (12.1)	39 (52.7)	182 (31.6)
At least 15 cycles	31 (15.7)	20 (6.6)	22 (29.7)	73 (12.7)
At least 20 cycles	6 (3.0)	4 (1.3)	12 (16.2)	22 (3.8)
At least 25 cycles	1 (0.5)	3 (1.0)	5 (6.8)	9 (1.6)
Duration of isatuximab exposure (weeks)				
Number	197	305	74	576
Mean (SD)	38.44 (22.61)	18.85 (20.28)	44.97 (37.11)	28.90 (26.16)
Median	41.00	12.00	41.93	19.86
Min ; Max	1.0 ; 113.0	1.0 ; 120.4	1.0 ; 152.4	1.0 ; 152.4
Duration of isatuximab exposure [n(%)]				
At least 6 months	130 (66.0)	68 (22.3)	44 (59.5)	242 (42.0)
At least 12 months	50 (25.4)	22 (7.2)	27 (36.5)	99 (17.2)
At least 18 months	7 (3.6)	4 (1.3)	12 (16.2)	23 (4.0)
More than 24 months	1 (0.5)	3 (1.0)	4 (5.4)	8 (1.4)
Total cumulative dose (mg/kg)				
Number	197	305	74	576
Mean (SD)	196.19 (119.29)	141.88 (144.61)	240.26 (206.01)	173.09 (150.25)
Median	202.76	100.09	201.07	139.60
Min ; Max	0.6 ; 813.2	0.0 ; 760.2	0.2 ; 762.7	0.0 ; 813.2
Actual dose intensity (mg/kg/week)				
Number	197	305	74	576
Mean (SD)	5.37 (1.59)	8.50 (5.75)	5.91 (3.90)	7.10 (4.75)
Median	5.10	6.73	4.93	5.11
Min ; Max	0.6 ; 13.7	0.0 ; 20.7	0.2 ; 21.0	0.0 ; 21.0
Relative dose intensity (%)				
Number	197	305	74	576
Mean (SD)	89.72 (13.81)	100.41 (40.09)	87.48 (23.87)	95.10 (31.93)
Median	92.61	99.92	95.39	96.89
Min ; Max	5.6 ; 111.5	1.5 ; 525.6	1.1 ; 114.4	1.1 ; 525.6

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone;
ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, Dex: dexamethasone.
a Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/cdc_extent_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_extent_isa_p4_s_t_i.rtf (28MAR2019 7:54)

5.4 有害事象

5.4.1 有害事象の概観

Data Pool 1

Data Pool 1 における治験薬投与下の有害事象（TEAE）の概観を表 7 に示す。

EFC14335 試験の IPd 群と Pd 群を比較した場合、Grade 3 以上の TEAE（IPd 群 86.8%、Pd 群 70.5%）及び重篤な TEAE（IPd 群 61.8%、Pd 群 53.7%）の各発現割合は IPd 群の方が高かった。IPd 群と Pd 群の TEAE の発現割合の差は、IPd 群の曝露期間がより長いことを踏まえて解釈する必要がある。EFC14335 試験の IPd 群でのより長い曝露期間を考慮して、曝露期間で調整した重篤な TEAE の発現率（発現患者数/人年）は、IPd 群と Pd 群で同程度であった（IPd 群 1.36、Pd 群 1.30）。

投与期間中に死亡に至った TEAE（IPd 群 7.2%、Pd 群 8.7%）及び全ての治験薬の投与中止に至った TEAE（IPd 群 7.2%、Pd 群 12.8%）の各発現割合は、IPd 群と Pd 群で同程度であった。

2 つの併合 IPd 群における TEAE の発現割合は、EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった。

表 7 - 治験薬投与下の有害事象（TEAE）の概要 - Data Pool 1（安全性解析対象集団）

N(%)	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Patients with any TEAE (any grade)	146 (98.0)	151 (99.3)	182 (99.5)	196 (99.5)
Patients with any treatment-related TEAE (any grade)	119 (79.9)	138 (90.8)	169 (92.3)	183 (92.9)
Patients with any TEAE of grade ≥ 3	105 (70.5)	132 (86.8)	158 (86.3)	171 (86.8)
Patients with any treatment-related TEAE of grade ≥ 3	71 (47.7)	109 (71.7)	132 (72.1)	143 (72.6)
Patients with any TEAE of grade 3-4	103 (69.1)	129 (84.9)	155 (84.7)	168 (85.3)
Patients with any AESI	1 (0.7)	10 (6.6)	25 (13.7)	31 (15.7)
Patients with any AESI of grade ≥ 3	0	8 (5.3)	10 (5.5)	13 (6.6)
Patients with any IR (excluding symptoms)	0	58 (38.2)	72 (39.3)	77 (39.1)
Patients with any IR of grade ≥ 3 (excluding symptoms)	0	4 (2.6)	5 (2.7)	5 (2.5)
Patients with any serious TEAE	80 (53.7)	94 (61.8)	111 (60.7)	120 (60.9)
Patients with any serious treatment-related TEAE	24 (16.1)	54 (35.5)	62 (33.9)	67 (34.0)
Patients with any TEAE with fatal outcome during the treatment period	13 (8.7)	11 (7.2)	15 (8.2)	16 (8.1)
Patients with any treatment-related TEAE with fatal outcome during the treatment period	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
Patients with any TEAE leading to definitive discontinuation	19 (12.8)	11 (7.2)	13 (7.1)	13 (6.6)
Patients with any TEAE leading to premature discontinuation of isatuximab	0	4 (2.6)	4 (2.2)	4 (2.0)
Patients with any TEAE leading to premature discontinuation of pomalidomide	0	8 (5.3)	8 (4.4)	8 (4.1)
Patients with any TEAE leading to premature discontinuation of dexamethasone	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (1.6)	3 (1.5)

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

b 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab

Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.

The following AEs were considered AESI: DLT (for TCD14079), infusion reactions, pregnancy, overdose, and secondary primary malignancies.

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_p1_s_t_i.rtf (01APR2019 10:31)

Data Pool 2

イサツキシマブの単剤療法を受けた 305 名の患者（Data Pool 2）における TEAE の概観を[Module 2.7.4 の 3.1.1.2.1 項]に示す。

全用量群において、Grade 3 以上の TEAE は 49.5%（治験薬との因果関係が否定できない事象は 13.1%）、重篤な TEAE は 35.4%（治験薬との因果関係が否定できない事象は 6.2%）、並びに死亡に至った TEAE は 4.9%（治験薬との因果関係が否定できない事象は認められなかった）に認められた。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、全用量群で 5.6%であり、4 つの用量群（10 mg/kg 未満、10 mg/kg、20 mg/kg、20 mg/kg+Dex）ではそれぞれ 2.1%（1 名）、5.4%（6 名）、6.0%（7 名）及び 10.0%（3 名）であった。

Data Pool 4

イサツキシマブが投与された全 576 名の患者において、Grade 3 以上の TEAE は 66.8%（治験薬との因果関係が否定できない事象は 39.9%）、重篤な TEAE は 45.8%（治験薬との因果関係が否定できない事象は 17.7%）、並びに死亡に至った TEAE は 6.4%（治験薬との因果関係が否定できない事象は 1 名［0.2%］）に認められた。全ての治験薬の投与中止に至った TEAE 及びイサツキシマブの投与中止に至った TEAE の発現割合は、それぞれ 7.1%及び 0.7%であった（[Module 2.7.4 の 3.1.1.4.1 項]）。

5.4.2 比較的よく見られる有害事象

Data Pool 1

Data Pool 1 におけるよく見られる TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）を表 8 に示す。

EFC14335 試験の IPd 10 mg/kg 群で 15%以上に認められた TEAE（基本語［PT］）は、好中球減少症、注入に伴う反応、上気道感染、下痢、気管支炎、肺炎、疲労、背部痛、便秘、悪心、呼吸困難及び無力症（発現割合：46.7%～15.1%）で、Pd 群では好中球減少症、疲労、下痢、無力症、便秘、上気道感染及び肺炎（33.6%～17.4%）であった。

EFC14335 試験の IPd 10 mg/kg 群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の TEAE は、好中球減少症、肺炎、血小板減少症、発熱性好中球減少症及び疾患進行（発現割合：46.1%～5.3%）で、Pd 群では好中球減少症、肺炎、血小板減少症及び疾患進行（32.2%～5.4%）であった。

表 8 - 併合全 IPd 用量群で発現割合が 5%以上の TEAE（全 Grade）又は 2%以上の Grade 3 以上の TEAE - Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335				Pooled[a]			
	Pd (N=149)		IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
Any event	146 (98.0)	105 (70.5)	151 (99.3)	132 (86.8)	182 (99.5)	158 (86.3)	196 (99.5)	171 (86.8)
好中球減少症	50 (33.6)	48 (32.2)	71 (46.7)	70 (46.1)	91 (49.7)	90 (49.2)	101 (51.3)	100 (50.8)
注入に伴う反応	2 (1.3)	0	56 (36.8)	4 (2.6)	70 (38.3)	5 (2.7)	75 (38.1)	5 (2.5)
上気道感染	26 (17.4)	1 (0.7)	43 (28.3)	5 (3.3)	55 (30.1)	5 (2.7)	62 (31.5)	5 (2.5)
下痢	29 (19.5)	1 (0.7)	39 (25.7)	3 (2.0)	50 (27.3)	4 (2.2)	55 (27.9)	4 (2.0)
疲労	32 (21.5)	0	26 (17.1)	6 (3.9)	44 (24.0)	7 (3.8)	54 (27.4)	9 (4.6)
肺炎	26 (17.4)	23 (15.4)	31 (20.4)	25 (16.4)	39 (21.3)	32 (17.5)	41 (20.8)	33 (16.8)
気管支炎	13 (8.7)	1 (0.7)	36 (23.7)	5 (3.3)	39 (21.3)	5 (2.7)	40 (20.3)	6 (3.0)
便秘	26 (17.4)	0	24 (15.8)	0	34 (18.6)	0	40 (20.3)	0
呼吸困難	15 (10.1)	2 (1.3)	23 (15.1)	6 (3.9)	33 (18.0)	7 (3.8)	39 (19.8)	9 (4.6)
悪心	14 (9.4)	0	23 (15.1)	0	29 (15.8)	0	34 (17.3)	0
背部痛	22 (14.8)	2 (1.3)	25 (16.4)	3 (2.0)	32 (17.5)	4 (2.2)	33 (16.8)	4 (2.0)
発熱	21 (14.1)	2 (1.3)	22 (14.5)	2 (1.3)	27 (14.8)	3 (1.6)	32 (16.2)	3 (1.5)
頭痛	8 (5.4)	0	15 (9.9)	0	23 (12.6)	0	29 (14.7)	0
咳嗽	11 (7.4)	1 (0.7)	14 (9.2)	0	23 (12.6)	0	27 (13.7)	0
不眠症	12 (8.1)	1 (0.7)	13 (8.6)	1 (0.7)	24 (13.1)	2 (1.1)	26 (13.2)	2 (1.0)
嘔吐	5 (3.4)	0	18 (11.8)	2 (1.3)	21 (11.5)	2 (1.1)	25 (12.7)	2 (1.0)
末梢性浮腫	16 (10.7)	0	20 (13.2)	1 (0.7)	22 (12.0)	1 (0.5)	24 (12.2)	1 (0.5)
血小板減少症	18 (12.1)	18 (12.1)	19 (12.5)	18 (11.8)	21 (11.5)	20 (10.9)	24 (12.2)	22 (11.2)
関節痛	13 (8.7)	1 (0.7)	16 (10.5)	4 (2.6)	20 (10.9)	5 (2.7)	23 (11.7)	6 (3.0)
無力症	27 (18.1)	4 (2.7)	23 (15.1)	5 (3.3)	23 (12.6)	5 (2.7)	23 (11.7)	5 (2.5)
筋痙縮	15 (10.1)	0	14 (9.2)	0	19 (10.4)	0	23 (11.7)	0
尿路感染	14 (9.4)	2 (1.3)	15 (9.9)	7 (4.6)	21 (11.5)	9 (4.9)	23 (11.7)	10 (5.1)
振戦	6 (4.0)	0	12 (7.9)	3 (2.0)	18 (9.8)	3 (1.6)	20 (10.2)	3 (1.5)
浮動性めまい	4 (2.7)	0	8 (5.3)	0	13 (7.1)	0	19 (9.6)	1 (0.5)
上咽頭炎	7 (4.7)	0	14 (9.2)	0	16 (8.7)	0	19 (9.6)	0
骨痛	8 (5.4)	2 (1.3)	12 (7.9)	1 (0.7)	15 (8.2)	2 (1.1)	18 (9.1)	2 (1.0)
発熱性好中球減少症	3 (2.0)	3 (2.0)	18 (11.8)	18 (11.8)	18 (9.8)	18 (9.8)	18 (9.1)	18 (9.1)
食欲減退	7 (4.7)	1 (0.7)	15 (9.9)	2 (1.3)	17 (9.3)	2 (1.1)	17 (8.6)	2 (1.0)
四肢痛	4 (2.7)	0	7 (4.6)	0	14 (7.7)	1 (0.5)	17 (8.6)	2 (1.0)
末梢性感覚ニューロパチー	9 (6.0)	0	11 (7.2)	1 (0.7)	13 (7.1)	2 (1.1)	17 (8.6)	2 (1.0)
転倒	8 (5.4)	1 (0.7)	8 (5.3)	0	12 (6.6)	1 (0.5)	14 (7.1)	2 (1.0)
筋力低下	7 (4.7)	0	11 (7.2)	1 (0.7)	14 (7.7)	3 (1.6)	14 (7.1)	3 (1.5)
筋骨格系胸痛	7 (4.7)	0	13 (8.6)	0	14 (7.7)	0	14 (7.1)	0
筋肉痛	5 (3.4)	0	10 (6.6)	0	12 (6.6)	0	14 (7.1)	0

	EFC14335				Pooled[a]			
	Pd (N=149)		IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
疾患進行	8 (5.4)	8 (5.4)	8 (5.3)	8 (5.3)	12 (6.6)	12 (6.6)	13 (6.6)	13 (6.6)
高血圧	8 (5.4)	3 (2.0)	7 (4.6)	2 (1.3)	11 (6.0)	4 (2.2)	13 (6.6)	4 (2.0)
筋骨格痛	5 (3.4)	0	7 (4.6)	0	11 (6.0)	1 (0.5)	12 (6.1)	1 (0.5)
病的骨折	8 (5.4)	3 (2.0)	9 (5.9)	3 (2.0)	12 (6.6)	5 (2.7)	12 (6.1)	5 (2.5)
口内炎	4 (2.7)	0	10 (6.6)	1 (0.7)	11 (6.0)	1 (0.5)	12 (6.1)	1 (0.5)
腹痛	4 (2.7)	0	7 (4.6)	0	9 (4.9)	0	11 (5.6)	0
インフルエンザ	8 (5.4)	1 (0.7)	9 (5.9)	4 (2.6)	11 (6.0)	5 (2.7)	11 (5.6)	5 (2.5)
口腔咽頭痛	3 (2.0)	0	8 (5.3)	0	9 (4.9)	0	11 (5.6)	0
発疹	8 (5.4)	0	5 (3.3)	0	7 (3.8)	0	11 (5.6)	0
外傷性骨折	1 (0.7)	0	5 (3.3)	2 (1.3)	8 (4.4)	3 (1.6)	11 (5.6)	5 (2.5)
体重減少	2 (1.3)	0	10 (6.6)	0	10 (5.5)	0	11 (5.6)	0
貧血	2 (1.3)	1 (0.7)	6 (3.9)	5 (3.3)	9 (4.9)	6 (3.3)	10 (5.1)	7 (3.6)
高血糖	1 (0.7)	0	5 (3.3)	4 (2.6)	9 (4.9)	5 (2.7)	10 (5.1)	5 (2.5)
多汗症	4 (2.7)	0	5 (3.3)	0	10 (5.5)	0	10 (5.1)	0
湿性咳嗽	2 (1.3)	0	7 (4.6)	0	7 (3.8)	0	10 (5.1)	0
急性腎障害	8 (5.4)	6 (4.0)	7 (4.6)	4 (2.6)	8 (4.4)	5 (2.7)	9 (4.6)	6 (3.0)
失神	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (3.9)	5 (3.3)	8 (4.4)	7 (3.8)	9 (4.6)	8 (4.1)
心房細動	3 (2.0)	1 (0.7)	7 (4.6)	3 (2.0)	7 (3.8)	3 (1.6)	8 (4.1)	4 (2.0)
下気道感染	8 (5.4)	4 (2.7)	8 (5.3)	5 (3.3)	8 (4.4)	5 (2.7)	8 (4.1)	5 (2.5)
敗血症	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.6)	4 (2.6)	5 (2.7)	5 (2.7)	5 (2.5)	5 (2.5)
肺塞栓症	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (1.6)	3 (1.6)	4 (2.0)	4 (2.0)

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by decreasing frequency of PTs (all grades) in the pooled IPd arm.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_pt_f5_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_f5_p1_s_t_j_i.rtf (19APR2019 4:50)

Data Pool 2

Data Pool 2 におけるよく見られる TEAE（全 Grade）を[Module 2.7.4 の 3.1.1.2.2 項]に示す。

全用量群で 10%以上に認められた TEAE（PT）は、注入に伴う反応、疲労、悪心、貧血、下痢、上気道感染、頭痛、背部痛、咳嗽、嘔吐、食欲減退及び発熱（153 名［50.2%］～31 名［10.2%］）であった。よく見られる TEAE の発現割合は用量依存的ではないと考えられた。

また、全用量群で 2%以上に認められた Grade 3 以上の TEAE は、貧血、血小板減少症、肺炎、好中球減少症、疾患進行、敗血症、注入に伴う反応、急性腎障害、血小板数減少、背部痛及び骨痛（43 名［14.1%］～6 名［2%］）であった。

5.4.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

Data Pool 1 において、EFC14335 試験の IPd 群で 10%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（PT）は、好中球減少症（発現割合：42.8%）、注入に伴う反応（36.2%）、疲労（13.2%）、下痢（11.2%）、血小板減少症（11.2%）及び発熱性好中球減少症（10.5%）で、Pd 群では好中球減少症（32.2%）、疲労（15.4%）、血小板減少症（11.4%）及び便秘（10.7%）であった（[Module 2.7.4 の 3.1.1.1.3 項]）。

Data Pool 2 において、全用量群で 5%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（PT）は、注入に伴う反応（全 Grade は 48.9%、Grade 3 以上は 3.0%）、悪心（全 Grade は 6.6%、Grade 3 以上は 0.3%）及び疲労（全 Grade は 6.2%、Grade 3 以上は発現せず）であった（[Module 2.7.4 の 3.1.1.2.3 項]）。

5.4.4 イサツキシマブと関連性のある有害事象

主要な試験である EFC14335 試験において、治験薬との因果関係を問わず、IPd 群で発現割合が 10%以上かつ Pd 群より 5%以上高い TEAE をイサツキシマブと関連性のある有害事象（AR）と定義した。

AR は、infusion reaction（IPd 群 38.2%、Pd 群 0%、以下同順）、肺炎（30.9%、22.8%）、上気道感染（28.3%、17.4%）、下痢（25.7%、19.5%）、気管支炎（23.7%、8.7%）、呼吸困難（15.1%、10.1%）、悪心（15.1%、9.4%）、発熱性好中球減少症（11.8%、2.0%）及び嘔吐（11.8%、3.4%）であった（表 9 ）。5 名以上に認められた Grade 3 の AR は、肺炎（IPd 群 21.7%、Pd 群 16.1%、以下同順）、発熱性好中球減少症（10.5%、1.3%）、呼吸困難（3.9%、1.3%）、上気道感染（3.3%、0.7%）及び気管支炎（3.3%、0.7%）であった。Grade 4 の AR は、肺炎（IPd 群 3.3%、Pd 群 2.7%、以下同順）、infusion reaction（1.3%、0%）及び発熱性好中球減少症（1.3%、0.7%）であった。

潜在的な AR を特定するため、血液学的検査値異常についても検討した（表 10 ）。EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群間で発現割合に 5%超の差が認められた治験薬投与下の血液学的検査値異常（全 Grade、Grade 3 及び Grade 4）は、Grade 3 の好中球減少症（Neutropenia）（IPd 群 37 名［24.3%］、Pd 群 57 名［38.8%］、以下同順）、Grade 4 の好中球減少症（Neutropenia）（92 名［60.5%］、46 名［31.3%］）及び Grade 3 のリンパ球減少症（Lymphopenia）（64 名［42.1%］、52 名［35.4%］）であった。このような群間差は、貧血（Anemia）及び血小板減少症（Thrombocytopenia）に関しては認められなかった。

表 9 - EFC14335 試験の IPd 群で発現割合が 10%以上かつ Pd 群より 5%以上高い TEAE
（イサツキシマブと関連性のある有害事象） - Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335							
	Pd (N=149)				IPd 10 mg/kg (N=152)			
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4
Infusion reaction [a]	0	0	0	0	58 (38.2)	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.3)
感染症および寄生虫症								
上気道感染	26 (17.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	43 (28.3)	5 (3.3)	5 (3.3)	0
肺炎 [b]	34 (22.8)	29 (19.5)	24 (16.1)	4 (2.7)	47 (30.9)	40 (26.3)	33 (21.7)	5 (3.3)
気管支炎	13 (8.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	36 (23.7)	5 (3.3)	5 (3.3)	0
血液およびリンパ系障害								
発熱性好中球減少症	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	18 (11.8)	18 (11.8)	16 (10.5)	2 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
呼吸困難	15 (10.1)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	23 (15.1)	6 (3.9)	6 (3.9)	0
胃腸障害								
下痢	29 (19.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	39 (25.7)	3 (2.0)	3 (2.0)	0
悪心	14 (9.4)	0	0	0	23 (15.1)	0	0	0
嘔吐	5 (3.4)	0	0	0	18 (11.8)	2 (1.3)	2 (1.3)	0

Pd: Pomalidomide and dexamethasone; IPd: Isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Infusion reaction was a TEAE considered to be related to infusion by site investigators.
[b] Pneumonia includes TEAEs in the narrow SMQ Infective pneumonia.
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
MedDRA 21.0
Revised from the source:
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_f2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_f2_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 6:09)

表 10 - 治験薬投与下の血液学的検査値異常 - EFC14335 試験（安全性解析対象集団）

	EFC14335*					
	Pd (N=147)			IPd 10 mg/kg (N=152)		
Laboratory parameter n(%)	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4
Anemia	145 (98.6)	41 (27.9)	0	151 (99.3)	48 (31.6)	0
Thrombocytopenia	118 (80.3)	14 (9.5)	22 (15.0)	127 (83.6)	22 (14.5)	25 (16.4)
Neutropenia	137 (93.2)	57 (38.8)	46 (31.3)	146 (96.1)	37 (24.3)	92 (60.5)
Lymphopenia	137 (93.2)	52 (35.4)	12 (8.2)	140 (92.1)	64 (42.1)	19 (12.5)

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
* The denominator used for the percentage calculation is the number of patients with at least 1 evaluation of the laboratory test during the considered observation period.
CTCAE version: 4.03
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/lab_allgrade_hema_teae_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_allgrade_hema_teae_ep1_s_t_x.rtf (28MAR2019 9:05)

5.5 死亡

Data Pool 1

Data Pool 1 における試験期間別の死亡理由の要約を表 11 に示す。

EFC14335 試験の IPd 群と Pd 群を比較した場合、投与期間中の死亡の割合は両群で同程度であった（IPd 群 11 名［7.2%］、Pd 群 13 名［8.7%］）。死亡理由は、疾患進行（IPd 群 6 名［3.9%］、Pd 群 5 名［3.4%］）、AE（IPd 群 3 名［2.0%］、Pd 群 6 名［4.0%］）、並びに「その他」の理由（両群共に 2 名［1.3%］）であった。

投与後期間では、死亡の割合は IPd 群（34 名［22.4%］）が Pd 群（44 名［29.5%］）よりも低かった。いずれの群においても投与後期間中の AE よる死亡は認められず、疾患進行による死亡の割合は IPd 群（24 名［15.8%］）が Pd 群（33 名［22.1%］）よりも低かった。

表 11 - 試験期間別及び死亡理由別の死亡数（%） - Data Pool 1（安全性解析対象集団）

n(%)	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Death during the treatment period	13 (8.7)	11 (7.2)	15 (8.2)	16 (8.1)
Disease progression	5 (3.4)	6 (3.9)	9 (4.9)	10 (5.1)
Adverse Event	6 (4.0)	3 (2.0)	4 (2.2)	4 (2.0)
Other	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.0)
Death during post-treatment period	44 (29.5)	34 (22.4)	36 (19.7)	39 (19.8)
Disease progression	33 (22.1)	24 (15.8)	26 (14.2)	29 (14.7)
Adverse Event	0	0	0	0
Other	11 (7.4)	10 (6.6)	10 (5.5)	10 (5.1)
Death within 60 days from first dose	8 (5.4)	3 (2.0)	3 (1.6)	3 (1.5)
Disease progression	4 (2.7)	3 (2.0)	3 (1.6)	3 (1.5)
Adverse Event	2 (1.3)	0	0	0
Other	2 (1.3)	0	0	0

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
b 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/ae_death_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_p1_s_t_i.rtf (01APR2019 9:45)

EFC14335 試験の IPd 群と Pd 群を比較した場合、疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE（Grade 5 の投与後 AE を含む）の発現割合は両群で同程度であった（IPd 群 8 名［5.3%］、Pd 群 10 名［6.7%］）。全 TEAE を通じて、個々の TEAE の発現割合は両群で同程度であり、その多くは 1 名のみであった。例外として、敗血症性ショックは IPd 群では認められなかったが、Pd 群の 2 名（1.3%）に認められた（表 12 ）。全体として、両群における感染症による死亡の割合（IPd 群 4 名［2.6%］、Pd 群 6 名［4.0%］）は、その他の器官別大分類（SOC）よりも高かった。

IPd 群の高血圧の既往のある 1 名に治験薬の投与中止に至った全身健康状態低下が認められ、その後、腎損傷が認められた。当該患者は、治験薬最終投与の 41 日後に治験薬との因果関係が否定された心不全及び心房細動により死亡した。また、Pd 群の 1 名に突然死が認められた。

EFC14335 試験において、Pd 群の 2 名（1.3%、肺炎及び尿路感染）及び IPd 群の 1 名（0.7%、敗血症）に認められた死亡に至った TEAE は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 12 - 疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE - Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Any event	10 (6.7)	8 (5.3)	9 (4.9)	9 (4.6)
感染症および寄生虫症	6 (4.0)	4 (2.6)	4 (2.2)	4 (2.0)
肺感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
インフルエンザ性肺炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
敗血症	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
敗血症性ショック	2 (1.3)	0	0	0
上気道感染	1 (0.7)	0	0	0
尿路感染	1 (0.7)	0	0	0
神経系障害	2 (1.3)	0	0	0
脳出血	1 (0.7)	0	0	0
頭蓋内出血	1 (0.7)	0	0	0
心臓障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
心房細動	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腸管穿孔	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
肝不全	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (1.6)	3 (1.5)

Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	EFC14335 Pd (N=149)	EFC14335 IPd 10 mg/kg (N=152)	Pooled[a] IPd(10 mg/kg) (N=183)	Pooled[a] All IPd doses[b] (N=197)
死亡	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.0)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
突然死	1 (0.7)	0	0	0

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
MedDRA 21.0
Note: fatal TEAEs are defined as TEAEs with grade 5 during treatment period or as any grade TEAEs with fatal outcome during post-treatment period. Grade 5 post-treatment AEs are defined as AEs with grade 5 that occurred during the post-treatment period (thus, with the exclusion of fatal TEAEs).
Note: this table includes deaths with fatal TEAEs and with cause of death not equal to disease progression, or deaths with grade 5 post-treatment AEs and caused by an adverse event
Note: Table sorted by the internationally agreed SOC order and decreasing frequency of PTs (all grades) in the pooled IPd arm.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_death_socpt_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_socpt2_p1_s_t_j_i.rtf (19APR2019 4:48)

Data Pool 2

Data Pool 2 において、全 305 名の患者のうち 15 名（4.9%）が投与期間中に死亡し、その死亡理由は、疾患進行が 10 名（3.3%）、AE が 5 名（1.6%、治験薬との因果関係ありは 0%）であった（[Module 2.7.4 の 3.1.2.2 項]）。投与期間中の疾患進行による死亡の割合は、10 mg/kg 未満群（8.3%）がより高用量の 3 群（0.9%～3.4%）と比べて高かった。このような発現割合の傾向は、10 mg/kg 未満群の奏効率（ORR）がより高用量のその他の群と比べて低かったことと一致している（10 mg/kg 未満群で 6.3%、より高用量の 3 群で 20%超）。投与後期間に死亡した 1 名（0.3%）は AE によるものであったが、治験薬との因果関係が否定された。

全患者の 2.3%（305 名中 7 名）に、疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE（Grade 5 の投与後 AE を含む）が発現し、用量レベル全体を通じて同程度の発現割合であった。これらの死亡のうち、2 件は感染（細菌性髄膜炎及び肺炎）と関連し、他の 2 件は神経系障害（脳出血及び虚血性脳卒中）が原因であった。その他の AE はそれぞれ 1 名に認められた（突然死、心房細動及び急性腎障害）。死亡に至った AE は、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

5.6 重篤な有害事象

Data Pool 1

Data Pool 1 における重篤な TEAE を表 13 に示す。EFC14335 試験の IPd 10 mg/kg 群で 3%以上に認められた重篤な TEAE（PT）は、肺炎、発熱性好中球減少症、疾患進行、注入に伴う反応、尿路感染、好中球減少症、急性腎障害及び病的骨折（発現割合：15.1%～3.3%）で、Pd 群では肺炎、疾患進行及び急性腎障害（15.4%～4.0%）であった。EFC14335 試験の IPd 群と Pd 群を比較した場合、よく見ら

れる重篤な TEAE（発現割合 3%以上）及び Grade 3 以上の重篤な TEAE の発現割合は同程度であり、その差は 5%以下であった。

表 13 - 併合全 IPd 用量群で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE（全 Grade） - Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335				Pooled[a]			
	Pd (N=149)		IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
Any event	80 (53.7)	70 (47.0)	94 (61.8)	89 (58.6)	111 (60.7)	105 (57.4)	120 (60.9)	114 (57.9)
感染症および寄生虫症	46 (30.9)	42 (28.2)	60 (39.5)	57 (37.5)	67 (36.6)	64 (35.0)	69 (35.0)	66 (33.5)
肺炎	23 (15.4)	22 (14.8)	23 (15.1)	22 (14.5)	30 (16.4)	29 (15.8)	31 (15.7)	30 (15.2)
気管支炎	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (1.6)	3 (1.6)	4 (2.0)	4 (2.0)
尿路感染	2 (1.3)	2 (1.3)	6 (3.9)	6 (3.9)	7 (3.8)	7 (3.8)	7 (3.6)	7 (3.6)
インフルエンザ	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	3 (2.0)	4 (2.2)	4 (2.2)	4 (2.0)	4 (2.0)
下気道感染	3 (2.0)	3 (2.0)	4 (2.6)	4 (2.6)	4 (2.2)	4 (2.2)	4 (2.0)	4 (2.0)
憩室炎	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.6)	2 (1.1)	4 (2.0)	2 (1.0)
敗血症	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.6)	4 (2.6)	5 (2.7)	5 (2.7)	5 (2.5)	5 (2.5)
血液およびリンパ系障害	10 (6.7)	9 (6.0)	18 (11.8)	18 (11.8)	22 (12.0)	22 (12.0)	26 (13.2)	26 (13.2)
好中球減少症	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (3.3)	5 (3.3)	8 (4.4)	8 (4.4)	11 (5.6)	11 (5.6)
血小板減少症	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	3 (2.0)	4 (2.2)	4 (2.2)	4 (2.0)	4 (2.0)
発熱性好中球減少症	3 (2.0)	3 (2.0)	10 (6.6)	10 (6.6)	10 (5.5)	10 (5.5)	10 (5.1)	10 (5.1)
貧血	1 (0.7)	0	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (1.6)	2 (1.1)	4 (2.0)	3 (1.5)
代謝および栄養障害	6 (4.0)	5 (3.4)	8 (5.3)	7 (4.6)	10 (5.5)	9 (4.9)	11 (5.6)	10 (5.1)
高血糖	0	0	3 (2.0)	3 (2.0)	4 (2.2)	4 (2.2)	4 (2.0)	4 (2.0)
神経系障害	7 (4.7)	5 (3.4)	8 (5.3)	7 (4.6)	10 (5.5)	9 (4.9)	10 (5.1)	9 (4.6)
失神	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.6)	4 (2.6)	5 (2.7)	5 (2.7)	5 (2.5)	5 (2.5)
心臓障害	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (3.9)	6 (3.9)	6 (3.3)	6 (3.3)	7 (3.6)	7 (3.6)
心房細動	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (1.6)	3 (1.6)	4 (2.0)	4 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (5.4)	7 (4.7)	10 (6.6)	9 (5.9)	11 (6.0)	10 (5.5)	13 (6.6)	12 (6.1)
呼吸困難	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (2.6)	3 (2.0)	5 (2.7)	4 (2.2)	6 (3.0)	5 (2.5)
肺塞栓症	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (1.6)	3 (1.6)	4 (2.0)	4 (2.0)

	EFC14335				Pooled[a]			
	Pd (N=149)		IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
筋骨格系および結合組織障害	6 (4.0)	4 (2.7)	13 (8.6)	9 (5.9)	16 (8.7)	12 (6.6)	16 (8.1)	12 (6.1)
関節痛	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (2.6)	4 (2.6)	4 (2.2)	4 (2.2)	4 (2.0)	4 (2.0)
病的骨折	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (3.3)	2 (1.3)	6 (3.3)	3 (1.6)	6 (3.0)	3 (1.5)
腎および尿路障害	10 (6.7)	8 (5.4)	9 (5.9)	6 (3.9)	10 (5.5)	7 (3.8)	11 (5.6)	8 (4.1)
急性腎障害	6 (4.0)	4 (2.7)	5 (3.3)	3 (2.0)	6 (3.3)	4 (2.2)	7 (3.6)	5 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (8.7)	12 (8.1)	16 (10.5)	14 (9.2)	20 (10.9)	18 (9.8)	21 (10.7)	19 (9.6)
発熱	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (2.2)	2 (1.1)	4 (2.0)	2 (1.0)
疾患進行	7 (4.7)	7 (4.7)	7 (4.6)	7 (4.6)	11 (6.0)	11 (6.0)	12 (6.1)	12 (6.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3)	0	11 (7.2)	8 (5.3)	14 (7.7)	11 (6.0)	16 (8.1)	13 (6.6)
注入に伴う反応	1 (0.7)	0	6 (3.9)	4 (2.6)	7 (3.8)	5 (2.7)	7 (3.6)	5 (2.5)
外傷性骨折	0	0	3 (2.0)	2 (1.3)	4 (2.2)	3 (1.6)	6 (3.0)	5 (2.5)

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serf2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serf2_p1_s_t_j_i.rtf (19APR2019 4:59)

Data Pool 2

Data Pool 2 の全用量群において、重篤な TEAE（全 Grade）は 108 名（35.4%）に認められ、Grade 3 以上の重篤な TEAE は 101 名に認められた（[Module 2.7.4 の 3.1.3.2 項]）。よく見られる重篤な TEAE（発現割合 2%以上）は、肺炎、敗血症、疾患進行及び急性腎障害であった。

5.7 有害事象による投与中止及び投与変更

EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群（Data Pool 1）において、全ての治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合はそれぞれ 7.2%及び 12.8%であった。これらの TEAE のうち、2 名以上に認められた TEAE は IPd 群の死亡（2 名）、Pd 群の血小板減少症（7 名）、肺炎（3 名）、好中球減少症（2 名）及び敗血症性ショック（2 名）であった。IPd 群でのイサツキシマブの投与中止に至った TEAE は、4 名（2.6%）に認められ、Grade 3 以上の注入に伴う反応のみであった。治験実施計画書では、Grade 3 の infusion reaction が発現した場合は投与を中止し再投与を行わないことが規定されていた。

EFC14335 試験において、10%以上に認められたイサツキシマブの投与変更に至った TEAE（全 Grade）は、好中球減少症（33.6%）、注入に伴う反応（28.3%）、肺炎（13.2%）及び上気道感染（10.5%）であった。投与の変更に関する詳細は、[Module 2.7.4 の 3.1.4.2.1 項]に示す。

Data Pool 2 の全用量群において、治験薬の投与中止に至った TEAE は 305 名中 17 名（5.6%）に認められ、1 名を除き、これらは全て Grade 3 以上であった。各用量群（10 mg/kg 未満、10 mg/kg、20 mg/kg、20 mg/kg+Dex）において、Grade 3 以上の TEAE が発現した患者数（%）は、それぞれ 1 名（2.1%）、6 名（5.4%）、7 名（6%）及び 3 名（10%）であった。全 305 名の患者のうち 8 名（2.6%）は治験薬の投与中止に至った Grade 3 以上の注入に伴う反応を発現した。2 名以上に認められたその他の TEAE は急性腎障害（2 名［0.7%］）のみであった（[Module 2.7.4 の 3.1.4.1.2 項]）。

5.8 Infusion reaction 及びその他の重要な有害事象

5.8.1 Infusion reaction

Data Pool 1

Data Pool 1 における infusion reaction（IR）の詳細を表 14 に示す。

EFC14335 試験の IPd 10 mg/kg 群（152 名）において、IR の発現割合は 38.2%（58 名）であり、ほとんどの IR は Grade 1 又は 2 であった（35.5%［54 名］）。Grade 3 及び 4 の IR の発現割合はいずれも 1.3%（各 2 名）であった。Grade 5 の IR は報告されなかった。IR が発現した 58 名のうち、49 名に IR に対する治療が行われた。

イサツキシマブの投与中断に至った IR の発現割合は 28.9%（44 名）であり、イサツキシマブの投与中止に至った IR の発現割合は 2.6%（4 名）であった。イサツキシマブの投与中止に至った IR を発現したこれら 4 名の患者は、いずれも Grade 3～4 の IR が認められたことにより治験実施計画書の規定に従って治験薬の投与を中止した。EFC14335 試験での治験薬の投与中止に至った IR は、全て初回投与時に発現した。

併合全 IPd 用量群において、IR が 1 件以上発現した 77 名のうち、68 名（88.3%）は IR エピソードの発現が 1 件のみであり、他の 9 名（11.7%）の IR エピソードの発現は 2 件であった。IR が 1 件以上発現した 77 名のうち、76 名（98.7%）は初回投与時に IR が発現し、1 名は最初の IR が 2 回目以降の投与時に発現し、治験薬の投与中止に至った。

IR エピソードが発現した全 86 回の投与全てにおいて、IR は投与当日に発現した。遅発性 IR は見られず、また、治験実施計画書では投与後のステロイド予防投与は規定されていなかった。

全ての IR は可逆的であり、86 件の IR エピソードのうち 84 件（97.7%）は発現の同日中に消失したが、1 件は翌日に消失し、他の 1 件は 9 日以内に消失した。

併合全 IPd 用量群において、よく見られる IR 症状（発現割合 5%以上）は、呼吸困難（全 Grade：13.2%、Grade 3 以上：1%）、咳嗽（6.1%）、悪寒（5.6%）及び悪心（5.1%）であった。

表 14 - Infusion reaction の概要 - Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335	Pooled[a]	
	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Number of patients with at least one infusion reaction [n(%)]	58 (38.2)	72 (39.3)	77 (39.1)
Worst grade by patient [n(%)]			
Grade 1	6 (3.9)	6 (3.3)	7 (3.6)
Grade 2	48 (31.6)	61 (33.3)	65 (33.0)
Grade 3	2 (1.3)	3 (1.6)	3 (1.5)
Grade 4	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.0)
Grade 5	0	0	0
Action taken with isatuximab by patient [n(%)]			
Dose not changed	10 (6.6)	11 (6.0)	12 (6.1)
Dose reduced	0	0	0
Drug interrupted	44 (28.9)	56 (30.6)	60 (30.5)
Drug withdrawn	4 (2.6)	5 (2.7)	5 (2.5)
Corrective treatment for IR by patient [n(%)]			
Yes	49 (32.2)	62 (33.9)	65 (33.0)
No	9 (5.9)	10 (5.5)	12 (6.1)
Episodes by patient [n(%)]			
1 episode	52 (34.2)	65 (35.5)	68 (34.5)
≥2 episodes	6 (3.9)	7 (3.8)	9 (4.6)
≥3 episodes	0	0	0
≥4 episodes	0	0	0
≥5 episodes	0	0	0
The first onset of IR at [n(%)]			
First infusion	58 (38.2)	72 (39.3)	76 (38.6)
Subsequent infusions	0	0	1 (0.5)
Patient with IRs at [n(%)]			
First infusion	58 (38.2)	72 (39.3)	76 (38.6)
Subsequent infusions	5 (3.3)	5 (2.7)	8 (4.1)
Onset of IR leading to drug withdrawal at [n(%)]			
First infusion	3 (2.0)	4 (2.2)	4 (2.0)
Subsequent infusions	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
Patients with at least 2 episodes of IRs at the same infusion [n(%)]	1 (0.7)	2 (1.1)	2 (1.0)
Day of onset of IR from isatuximab infusion [n(%)]			
Same day	64/64 (100)	79/79 (100)	86/86 (100)
Next day of infusion	0/64	0/79	0/86
2 days after infusion	0/64	0/79	0/86
3 days after infusion	0/64	0/79	0/86
≥4 days after infusion	0/64	0/79	0/86
IR duration [n(%)]			
1 day	63/64 (98.4)	78/79 (98.7)	84/86 (97.7)
2 days	1/64 (1.6)	1/79 (1.3)	1/86 (1.2)

	EFC14335	Pooled[a]	
	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
≥3 days	0/64	0/79	1/86 (1.2)
Not recovered	0/64	0/79	0/86

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

b 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab

Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator, for day of onset of IR from isatuximab infusion and IR duration, the number of episodes is used for calculating the percentages as denominator. For action taken, the patient is counted once in the worst action. If a dose was omitted, "Dose reduced" was selected in the study.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/ae_iar_desc_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_iar_desc_p1_s_t_x.rtf (01APR2019 9:58)

Data Pool 4

Date Pool 4 の全用量群において、イサツキシマブが投与された全 576 名の患者のうち、266 名（46.2%）に IR が 1 件以上発現した。多くの IR は Grade 1（35 名［6.1%］）又は Grade 2（211 名［36.6%］）であり、Grade 3（15 名［2.6%］）及び Grade 4（5 名［0.9%］）の IR は少なく、Grade 5 の IR（死亡）は認められなかった。

IR が発現した患者の大部分（266 名中 237 名）では、IR エピソードは 1 件のみであり、その発現時期は初回投与時が最も多かった（266 名中 258 名）。2 回目以降の投与時に最初の IR が発現した患者は、266 名中 8 名のみであった。イサツキシマブの投与開始から 3 日以降に発現した IR はなかった。全ての IR は消失し、ほとんど（369 件中 284 件［77.0%］）は 1 日以内に消失した。

イサツキシマブの投与中断に至った IR の発現割合は 33.9%（195 名）であった。投与開始から最初に中断するまでの時間の中央値は 56.0 分であり、大多数（261 回中 218 回）は投与開始後 90 分以内に投与が中断された。イサツキシマブの投与中止に至った IR の発現割合は 3.3%（19 名）であった（重症度が Grade 3 以上の場合、治験実施計画書で投与中止を義務付けたことによる）（[Module 2.7.4 の 3.1.4.3.1.4 項]）。

イサツキシマブが投与された全患者において、Grade 3 以上のサイトカイン放出症候群及び薬物過敏症は報告されなかった。

5.8.2 二次性悪性腫瘍

EFC14335 試験において、治験薬投与開始後に二次性悪性腫瘍と診断された患者数は Pd 群 1 名及び IPd 群 6 名であった。これらの二次性悪性腫瘍の内訳は、Pd 群では皮膚癌（扁平上皮癌）1 名、IPd 群では扁平上皮癌 4 名、皮膚癌以外の固形癌（乳房血管肉腫）1 名及び造血器腫瘍（骨髄異形成症候群）1 名であった。急性骨髄性白血病への移行を伴う骨髄異形成症候群が認められた IPd 群の患者（高用量メルファランによる治療歴あり）を除き、他の患者は二次性悪性腫瘍による治験薬の投与中止には至らなかった。

Data Pool 4 の全用量群において、イサツキシマブが投与された全 576 名の患者のうち、二次性悪性腫瘍と診断された患者数は 17 名（3.0%）であった。治験薬の初回投与から二次性悪性腫瘍と診断さ

れるまでの期間の中央値は 7.16 か月（範囲：0.5～26.5 か月）であった。よく見られる二次性悪性腫瘍は、皮膚癌（発現割合：1.6%、内訳：扁平上皮癌 0.9%、基底細胞癌 0.7%）、皮膚癌以外の固形癌（1.2%）及び造血器腫瘍（0.3%）であった（[Module 2.7.4 の 3.1.4.3.2 項]）。

再発又は難治性の MM 患者における二次性悪性腫瘍の基礎的な発現割合は 6%と高いことが報告されており、レナリドミド及びアルキル化剤による前治療がリスク因子として同定されている(27)(28)(29)。また、再発又は難治性の MM 患者 345 名を対象に Pd 療法を 5 サイクル（中央値）投与した試験において、二次性悪性腫瘍の発現割合は 3.2%と報告されており、その内訳は皮膚癌（黒色腫を除く）が 7 名（基底細胞癌：5 名、扁平上皮癌：2 名）、並びに胆管細胞癌、悪性黒色腫、骨髄異形成症候群及び乳管上皮内癌が各 1 名であった(30)。同様に、実臨床における Pd 療法の承認後解析では、二次性悪性腫瘍の発現割合は 3.2%であり、その内訳は皮膚癌以外の固形癌が 1.5%、皮膚癌（黒色腫を除く）が 1.3%及び造血器腫瘍が 0.3%であった(31)。MM を対象とした他の抗 CD38 抗体薬（ダラツムマブ）とボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法による臨床試験では、二次性悪性腫瘍の発現割合は対照群（0.4%）に対して 4.1%と報告されている(32)。

5.8.3 呼吸器系の有害事象（下気道の有害事象及び呼吸器感染）

Data Pool 1

EFC14335 試験（Data Pool 1）において、全 Grade の下気道の TEAE の発現割合は Pd 群で 25.5%に対し、IPd 群では 36.8%（Grade 3 以上は 3.4%に対し、7.9%）であった。この不均衡の原因となった主な TEAE（2%超の差）は、呼吸困難及び湿性咳嗽（Grade 3 以上では呼吸困難 ）であった。

全 Grade 及び Grade 3 以上の呼吸器感染の発現割合は、Pd 群でそれぞれ 53.0%及び 24.2%に対し、IPd 群ではそれぞれ 74.3%及び 36.2%であった。この不均衡の原因となった主な TEAE（2%超の差）は、全 Grade に関しては上気道感染、肺炎、気管支炎及び上咽頭炎であり、Grade 3 以上に関しては上気道感染及び気管支炎であった。しかし、重篤な肺炎の発現割合は、全 Grade（IPd 群 15.1%及び Pd 群 15.4%）及び Grade 3 以上（14.5%及び 14.8%）のいずれも、IPd 群と Pd 群の両投与群で同程度であった。肺炎の発現割合を投与期間で調整した場合、調整後の発現率（発現患者数/人年）は両投与群で同程度であった（IPd 群 0.33 及び Pd 群 0.36）。呼吸器感染により全ての治験薬の投与中止に至った患者の割合は両投与群で同程度であった。

イサツキシマブの臨床試験プログラムにおいて、閉塞性肺疾患の既往のある又はベースライン時点で肺機能の低下のある患者は治験参加に適格としていた。IPd 群の COPD 又は喘息の既往のある患者 16 名のうち、9 名（56.3%）は infusion reaction を発現した。うち 8 名は Grade 2 の infusion reaction の 1 エピソードを発現し、1 名は Grade 3 の IR の 2 件目のエピソードが発現したためイサツキシマブの投与を中止した。これらの患者のうち、IPd の初回サイクル中に投与後の追加的な吸入療法又は気管支拡張療法（患者の長期管理薬以外で）を要した患者はいなかった。また、infusion reaction による全ての治験薬の投与中止に至った患者もいなかった（[Module 2.7.4 の 3.1.4.3.3 項]）。

Data Pool 2

Data Pool 2 の全用量群において、全 Grade の下気道の TEAE の発現割合は 29.2%（Grade 3 以上は 3.3%）であった。よく見られる下気道の TEAE（全 Grade）は、咳嗽（15.4%）及び呼吸困難（8.5%）であった。2%以上の患者に認められた Grade 3 以上の下気道の TEAE はなかった。

全 Grade の呼吸器感染の TEAE の発現割合は 37.4%（Grade 3 以上は 9.8%）であった。よく見られる呼吸器感染の TEAE（全 Grade）は、上気道感染（18.0%）及び肺炎（6.9%）であった。2%以上の患者に認められた Grade 3 以上の事象は肺炎（6.2%）のみであった。

5.8.4 好中球減少症及び好中球減少性合併症

EFC14335 試験（Data Pool 1）において、Grade 3～4 の臨床検査評価に基づく好中球減少症の発現割合は IPd 群（84.9%）が Pd 群（70.1%）より高く、IPd 群での Grade 4 の好中球減少症の発現割合（60.5%）は Pd 群での発現割合（31.3%）の 2 倍であった。Grade 3～4 の好中球減少症の発現時期及び持続期間は IPd 群と Pd 群で類似しており、発現までの期間の中央値は治験薬の初回投与後それぞれ 21 日及び 22 日、持続期間の中央値はそれぞれ 11 日及び 9 日であった。好中球減少症は、治験責任（分担）医師によるコロニー刺激因子の使用（IPd 群で 69.1%、Pd 群で 53.0%に使用）及びポマリドミドの減量（IPd 群の 29.6%及び Pd 群の 14.8%が好中球減少症により減量）で管理された。顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）が投与された患者のみを対象として好中球減少性感染を解析した場合、好中球減少性感染の発現割合は両群で同程度であった（IPd 群 31.4%及び Pd 群 32.9%）。

TEAE としての発熱性好中球減少症の発現割合は、IPd 群（11.8%）が Pd 群（2.0%）より高かった。また、好中球減少性感染の発現割合は IPd 群（25.0%）が Pd 群（19.5%）より高く、Grade 3 以上の好中球減少性感染の発現割合も IPd 群（13.2%）が Pd 群（9.4%）より高かった。多くの場合、患者は投与の変更（延期又は休薬／減量）後に治験薬の投与を継続できた。好中球減少性合併症により治験薬の投与中止に至った患者数は僅かであった（IPd 群 1.3%及び Pd 群 3.4%）。好中球減少性合併症によって死亡に至った患者数は、IPd 群の 1 名（0.7%）（Grade 4 の好中球減少症を併発したインフルエンザ性肺炎）、及び Pd 群の 3 名（2.0%）であった（Grade 3 の好中球減少症を併発した肺炎、Grade 4 の好中球減少症を併発した敗血症、Grade 3 の好中球減少症を併発した敗血症性ショック）。死亡した 1 名（Pd 群の肺炎）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

Data Pool 2 の全用量群において、治験薬投与下の臨床検査評価に基づく好中球減少症の発現割合は 48.3%であり、Grade 3～4 の臨床検査評価に基づく好中球減少症の発現割合は 15.4%であった。3 名（1.0%）に Grade 3 の好中球減少性合併症として発熱性好中球減少症が発現した。Grade 3～4 の好中球減少症が発現した 46 名において、初回エピソード発現までの期間の中央値は 22.0 日であった（[Module 2.7.4 の 3.1.4.3.4 項]）。

5.8.5 感染症

EFC14335 試験（Data Pool 1）において、SOC「感染症および寄生虫症」に属する全 Grade 及び Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、IPd 群でそれぞれ 80.9%及び 42.8%、Pd 群で 64.4%及び 30.2%で

あった。これらの不均衡の原因となった主な TEAE は、5.8.3項に示したように上気道感染、肺炎、気管支炎及び上咽頭炎であった。IPd 群で感染の TEAE により全ての治験薬の投与中止又は死亡に至った患者の割合は、Pd 群より高くはなかった。

Data Pool 2 の全用量群において、SOC「感染症および寄生虫症」に属する全 Grade の TEAE の発現割合は 48.5%（Grade 3 以上は 16.7%）であった。2%以上の患者に発現した Grade 3 以上の感染症（PT）は、肺炎（6.2%）及び敗血症（3.3%）であった。SOC「感染症および寄生虫症」に属する治験薬との因果関係が否定できない全 Grade の TEAE の発現割合は 6.6%（Grade 3 以上は 3.0%）であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE のうち、2%以上の患者に発現した TEAE はなかった。TEAE としての感染症又は投与後期間に発現した感染症の発現割合は用量依存的ではないと考えられた。

EFC14335 試験では、併用された抗ウイルス薬の頻度は両群で同程度であった（IPd 群 79.6%及び Pd 群 75.2%）。帯状疱疹感染は IPd 群の 5 名（3.3%）及び Pd 群の 1 名（0.7%）で発現した（Grade 3 以上の TEAE はなかった）。イサツキシマブが投与された全患者（Data Pool 4）では、帯状疱疹は 8 名（1.4%）及び播種性帯状疱疹は 1 名（0.2%）に認められた（[Module 2.7.4 の 3.1.4.3.5 項]）。

5.8.6　血小板減少症及び出血

EFC14335 試験（Data Pool 1）において、Grade 3～4 の血小板減少症が 1 件以上発現した患者の割合は、IPd 群で 30.9%及び Pd 群で 24.5%であった。Grade 3～4 の血小板減少症の発現までの期間の中央値は、IPd 群及び Pd 群でそれぞれ治験薬初回投与後 11.5 日及び 15 日であった。Grade 4 の血小板減少症の発現割合は、IPd 群（16.4%）と Pd 群（15.0%）で同程度であった。

出血（全 Grade）の発現割合は、IPd 群（8.6%）と Pd 群（11.4%）で同程度であった。EFC14335 試験において、Grade 4 の血小板減少症に続発する出血は報告されなかった。

Data Pool 2 の全用量群において、治験薬投与下の臨床検査評価に基づく血小板減少症の発現割合は 64.2%であった。Grade 3 及び Grade 4 の血小板減少症は、それぞれ 10.0%及び 5.4%の患者に認められた。臨床検査評価に基づく Grade 3～4 の血小板減少症の初回発現までの期間の中央値は、17 日であった。

出血（全 Grade）の発現割合は 11.8%であった。2 名に Grade 4 の血小板減少症が認められた後 8 日以内に 1 件以上の出血（Grade を問わない）が認められた。これらの出血は、Grade 1～2 の鼻出血、口腔内出血及び斑状出血であった（[Module 2.7.4 の 3.1.4.3.6 項]）。

5.8.7　クームス試験及び溶血

EFC14335 試験では、IPd 群の 99 名（65.1%）を対象として投与期間中に間接抗グロブリン試験（IAT）を実施した。99 名のうち 32 名（32.3%）は、投与期間中、IAT 陰性であった。99 名のうち 67 名（67.7%）には IAT 陽性が認められ、47 名（47.5%）はベースラインで陰性、20 名（20.2%）はベースラインのデータが欠測であった。ベースライン後に IAT 陽性が 1 回以上認められた 67 名のうち、20 名（29.9%）は赤血球輸血を受けた。IPd 群では、赤血球輸血後に合併症として溶血は認めら

れなかった。ジチオスレイトール（DTT）処理赤血球を用いた血液適合性試験に対するイサツキシマブの干渉が解決されたことを立証する報告書を[Module 5.3.5.3-6: Blood compatibility testing report]に添付する。

EFC14335 試験では、IPd 群の 1 名にスルペラゾンの使用との因果関係が否定できないと判断された Grade 1 の溶血が認められた。スルペラゾン投与を中止し、患者への治験薬投与を継続したが、溶血は再発しなかった。溶血エピソード前に当該患者に対する輸血は行われていなかった。Data Pool 2 及び Pool 3 の患者に溶血性障害は認められなかった（[Module 2.7.4 の 3.1.4.3.8 項]）。

5.8.8 その他の注目すべき有害事象

イサツキシマブが投与された全ての患者（Data Pool 4）において、腫瘍崩壊症候群（TLS）の TEAE は、576 名中 3 名（0.5%）に報告され、稀であった。3 名中 2 名では Laboratory TLS 又は Clinical TLS の所見がなかった（[Module 2.7.4 の 3.1.4.3.7 項]）。

いずれの患者においても、自己免疫障害は報告されなかった。

5.8.9 器官別又は症候群別有害事象の解析

EFC14335 試験の IPd 群と Pd 群を比較した場合、IPd 群で発現割合が 5%以上高かったプライマリーSOC は、「感染症および寄生虫症（5.8.5項参照）」、「血液およびリンパ系障害（好中球減少症及び血小板減少症、5.8.4項及び5.8.6項参照）」、「神経系障害」、「心臓障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「傷害、中毒および処置合併症（infusion reaction、5.8.1項参照）」、並びに「呼吸器、胸郭および縦隔障害（5.8.3項参照）」であり、その多くは前項までに示されている。SOC「筋骨格系および結合組織障害」に 6.9%の差が見られたが、これは特定の PT の差により生じたものではなかった。心臓障害、神経系障害及び血栓塞栓性の AE については本項で述べる（[Module 2.7.4 の 3.1.5 項]）。

SOC「心臓障害」に属する TEAE の全体的な発現割合は、IPd 群が Pd 群よりも高く（IPd 群 14.5%、Pd 群 4.0%）、IPd 群では不整脈（HLGT）がよく見られた（IPd 群 11.2%、Pd 群 2.0%）。不整脈の多くは Grade 1 又は 2 であり（IPd 群 7.9%、Pd 群 2.0%）、Grade 3 以上の TEAE の発現割合は IPd 群 3.3%及び Pd 群 0.7%であった。最も多い不整脈は心房細動であり、IPd 群の 7 名（4.6%）及び Pd 群の 3 名（2.0%）で報告された。IPd 群では 1 件の死亡に至った心臓関連事象が認められ、Pd 群では 1 件の突然死が認められた。いずれの投与群においても、投与中止に至った心臓障害は認められなかった。

単剤療法の TED10893 試験第 1 相パートにおける QTc パラメータの曝露－反応解析では、イサツキシマブの濃度による QTcF への明らかな影響は示されなかった。Data Pool 4（イサツキシマブが投与された全 576 名の患者）では、QT 延長に関連する AE は認められなかった（[Module 2.7.4 の 5.2 項]）。

ポマリドミドの承認申請に用いられた MM-002 試験において、Pd 療法を受けた患者の 18%に心臓障害の TEAE が報告されたことにも留意すべきである(33)。イサツキシマブが投与された全患者

（Data Pool 4）において、SOC「心臓障害」に属する TEAE の全体的な発現割合は 10.2%（Grade 3 以上は 2.6%）であり、心房細動の発現割合は 2.6%（Grade 3 以上は 1.2%）であった。

EFC14335 試験における SOC「神経系障害」に属する TEAE の全体的な発現割合は、IPd 群が Pd 群よりも高かった（IPd 群 40.8%、Pd 群 28.9%）。IPd 群と Pd 群で SOC「神経系障害」に属する TEAE（全 Grade：発現割合が 5%以上、Grade 3 以上：発現割合が 2%以上）を比較した場合、IPd 群で発現割合が 2%以上高かった事象は、頭痛（IPd 群 9.9%、Pd 群 5.4%）、振戦（7.9%、4.0%）及び浮動性めまい（5.3%、2.7%）であった。IPd 群では、死亡又は治験薬の投与中止に至った神経系障害は認められなかった（Pd 群では 2 件の死亡に至った事象及び 2 件の治験薬の投与中止に至った事象が認められた）。

EFC14335 試験における血栓塞栓性の TEAE（HLGT：塞栓症および血栓症）の発現割合は、IPd 群で 5.3%（Grade 3 以上は 2.6%）、Pd 群で 4.7%（Grade 3 以上は 2.7%）であり、両群で同程度であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.1.2.1]）。

5.9　臨床検査データ

EFC14335 試験で認められた血液学的異常は、5.4.4項「イサツキシマブと関連性のある有害事象」で述べている。Data Pool 1 の好中球減少症及び血小板減少症に関するデータは、それぞれ5.8.4項及び5.8.6項に示す。

Data Pool 1 において、血液生化学的パラメータ並びに多くの肝機能及び腎機能パラメータの結果は、投与群間で同様であった。例外として、Grade 3 のクレアチニン増加の発現割合は Pd 群で 8.8%に対し、3 つの IPd 群では 3.6%以下であった。Pd 群の発現割合の方が高い理由として、IPd 群では骨髄腫をより良好に管理できたことにより腎機能障害が少なかったことが考えられる。

Data Pool 2 において、Grade 3 又は 4 に分類された治験薬投与下の血液学的異常は、リンパ球減少（Grade 3：25.8%、Grade 4：6%）、貧血（19.8%、0%）、好中球数減少（11.4%、4%）、並びに血小板数減少（10%、5.4%）であった。臨床検査に基づく血液学的評価において、明らかな用量依存性は認められなかった。すなわち、Grade 3 及び 4 の異常の発現割合について高用量の 2 群と低用量の 2 群を比べたとき、用量依存性は示唆されなかった。

臨床検査に基づく肝機能及び腎機能の評価において、Grade 3 又は 4 の異常を示した患者数は、ALT 増加、AST 増加、アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加及びクレアチニン増加でそれぞれ 4 名（1.3%）以下であった。明らかな用量依存性は認められなかった（[Module 2.7.4 の 4 項]）。

イサツキシマブが投与された患者（Data Pool 4）において、e-DISH（薬剤誘発性の重篤な肝毒性評価）による Hy’s Law の区分に該当した又は境界域上の患者が 6 名報告されたが、いずれも他に考えられる病因があったことから Hy’s Law 例の定義には合致しない。他に考えられる病因とは、疾患進行及び全身健康状態低下、胆石症又は腎不全の既往の記録、Grade 3 の胆嚢炎及び慢性肝疾患の合併

症の胆管造影記録、駆出率低下（25%）を伴う冠動脈疾患を有する Grade 4 のペースメーカー部位感染の合併症、Grade 4 の高尿酸血症、並びにセファロスポリン又はレナリドミドの併用であった。

5.10　部分集団及び特別な状況下における安全性

5.10.1 内因性要因

内因性要因別の TEAE の詳細な解析は、[Module 2.7.4 の 6.1 項]に示す。全体として、高齢患者（75 歳以上）及びその他のサブグループ（性別、人種、ECOG スコア、腎臓の状態、肝臓の状態）の解析においても、臨床的に意味のある差異は認められなかった。

IPd 療法は Pd 療法と比べて、75 歳以上の患者に対して治験薬の投与中止又は死亡に至る有害事象の発現割合に影響を及ぼすことなく安全に実施することができる。腎機能障害及び軽度の肝障害のある患者を対象とした解析では、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び Grade 5 の TEAE の発現割合は IPd 療法と Pd 療法で同程度であった。

5.10.1.1 日本人及び東アジア人集団

併用療法の主要な第 3 相試験（EFC14335 試験）の日本人及び東アジア人集団の安全データ並びに単剤療法の第 1/2 相試験（TED14095 試験）の日本人集団の安全性データを本項に示す。なお、EFC14335 試験の東アジア人集団には日本人、台湾人及び韓国人が含まれる。

5.10.1.1.1 EFC14335 試験

EFC14335 試験において、日本人 13 名（全患者の 4.3%）及び東アジア人 36 名（全患者の 12.0%）に治験薬が投与された。本項では、日本人患者の安全性プロファイルを評価するために日本人集団の結果を記述し、東アジア人集団の結果を簡潔に要約する。

曝露状況

日本人集団において、合計 13 名（IPd 群 9 名及び Pd 群 4 名）の患者が組み入れられ、治験薬を投与された。IPd 群の 5 名及び Pd 群の 2 名は投与継続中であるが、IPd 群の 4 名（2 名は AE のため、2 名は疾患進行のため）並びに Pd 群の 2 名（1 名は疾患進行のため、1 名は同意の撤回のため）は治験薬の投与を中止した。両群とも、イサツキシマブ、ポマリドミド又はデキサメタゾンのいずれかの投与を中止した患者はいなかった。全般的な治験薬の曝露状況は IPd 群及び Pd 群で同程度であった。すなわち、開始したサイクル数の中央値は IPd 群で 9.5 サイクル及び Pd 群で 10.0 サイクル、曝露期間の中央値は IPd 群で 39.42 週間及び Pd 群で 40.00 週間であった。イサツキシマブの RDI の中央値は 91.89%であった。一方、ポマリドミドの RDI の中央値は IPd 群で 63.27%及び Pd 群で 94.10%、デキサメタゾンの RDI の中央値は IPd 群で 84.00%及び Pd 群で 82.57%であった。

東アジア人集団において、合計 36 名（IPd 群 21 名及び Pd 群 15 名）の患者が組み入れられ、治験薬を投与された。合計 15 名（IPd 群 10 名［47.6%］及び Pd 群 5 名［33.3%］）は投与継続中であっ

た。IPd 群では 11 名が疾患進行（33.3%［7/21 名］）並びに AE 及び同意の撤回（それぞれ 9.5%「2/21 名」）により治験薬の投与を中止し、Pd 群では 10 名が疾患進行（60.0%「9/15 名」）及び同意の撤回（6.7%「1/15 名」）により治験薬の投与を中止した。全般的な治験薬の曝露状況は IPd 群及び Pd 群で同程度であった。すなわち、開始したサイクル数の中央値は両群とも 10.0 サイクルであり、曝露期間の中央値は IPd 群で 39.14 週間及び Pd 群で 41.00 週間であった。イサツキシマブ、ポマリドミド及びデキサメタゾンの RDI の中央値は、全体集団と同程度であった。

IPd 群における全般的な曝露状況（開始したサイクル数及び曝露期間）は日本人及び東アジア人集団と全体集団で同程度であった。Pd 群では、日本人及び東アジア人集団の全般的な曝露状況は全体集団よりも高かった。日本人及び東アジア人集団におけるイサツキシマブの RDI の中央値は全体集団と同程度であった。一方、日本人集団の IPd 群におけるポマリドミドの RDI の中央値（63.27%）は、東アジア人集団及び全体集団に比べて低かった（それぞれ 87.24%及び 85.14%）。また、日本人集団の両群におけるデキサメタゾンの RDI の中央値（IPd 群 84.00%及び Pd 群 82.57%）も東アジア人集団及び全体集団に比べて低かった（東アジア人集団：93.33%及び 95.65%、全体集団：87.76%及び 96.32%）。

<u>有害事象</u>

TEAE の概観を表 15 に示す。

日本人集団において、TEAE は IPd 群及び Pd 群共に全ての患者（IPd 群 9 名、Pd 群 4 名）に認められた。Grade 3 以上の TEAE は IPd 群では 9 名中 8 名（88.9%）及び Pd 群では 4 名全員に認められた。IPd 群にのみ、IR（IR 症状を除く）及び重篤な TEAE が 4 名（44.4%）に認められ、全ての治験薬の投与中止に至った TEAE は 2 名（22.2%）に認められた。両群において、死亡に至った TEAE 及びいずれかの治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

日本人集団の IPd 群における全ての治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、数値的には全体集団よりも高かった。1 名の患者は全身健康状態低下（Grade 3、治験薬との因果関係なし）により治験薬の投与を中止し、他の 1 名は骨髄異形成症候群（Grade 4、治験薬との因果関係なし）により治験薬の投与を中止した。

東アジア人集団において、TEAE は IPd 群及び Pd 群共に全ての患者（IPd 群 21 名、Pd 群 15 名）に認められた。Grade 3 以上の TEAE は、IPd 群の 21 名中 19 名（90.5%）及び Pd 群の 15 名中 11 名（73.3%）に認められた。IR（IR 症状を除く）は IPd 群にのみ認められ、21 名中 12 名（57.1%）に見られた。重篤な TEAE は IPd 群の 21 名中 9 名（42.9%）及び Pd 群の 15 名中 4 名（26.7%）に認められた。

表 15 - TEAE の概観 - EFC14335 試験（安全性解析対象集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）

N(%)	Pd			IPd (10 mg/kg)		
	Japan (N=4)	East Asia (N=15)	All (N=149)	Japan (N=9)	East Asia (N=21)	All (N=152)
Patients with any TEAE (any grade)	4 (100)	15 (100)	146 (98.0)	9 (100)	21 (100)	151 (99.3)
Patients with any treatment-related TEAE (any grade)	4 (100)	14 (93.3)	119 (79.9)	9 (100)	20 (95.2)	138 (90.8)
Patients with any TEAE of grade ≥ 3	4 (100)	11 (73.3)	105 (70.5)	8 (88.9)	19 (90.5)	132 (86.8)
Patients with any treatment-related TEAE of grade ≥ 3	4 (100)	10 (66.7)	71 (47.7)	8 (88.9)	15 (71.4)	109 (71.7)
Patients with any TEAE of grade 3-4	4 (100)	11 (73.3)	103 (69.1)	8 (88.9)	19 (90.5)	129 (84.9)
Patients with any AESI	0	0	1 (0.7)	1 (11.1)	1 (4.8)	10 (6.6)
Patients with any AESI of grade ≥ 3	0	0	0	1 (11.1)	1 (4.8)	8 (5.3)
Patients with any IR (excluding symptoms)	0	0	0	4 (44.4)	12 (57.1)	58 (38.2)
Patients with any IR of grade ≥ 3 (excluding symptoms)	0	0	0	0	0	4 (2.6)
Patients with any serious TEAE	0	4 (26.7)	80 (53.7)	4 (44.4)	9 (42.9)	94 (61.8)
Patients with any serious treatment-related TEAE	0	1 (6.7)	24 (16.1)	2 (22.2)	4 (19.0)	54 (35.5)
Patients with any TEAE with fatal outcome during the treatment period	0	0	13 (8.7)	0	1 (4.8)	11 (7.2)
Patients with any treatment-related TEAE with fatal outcome during the treatment period	0	0	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)
Patients with any TEAE leading to definitive discontinuation	0	0	19 (12.8)	2 (22.2)	2 (9.5)	11 (7.2)
Patients with any TEAE leading to premature discontinuation of isatuximab	0	0	0	0	0	4 (2.6)
Patients with any TEAE leading to premature discontinuation of pomalidomide	0	0	0	0	0	8 (5.3)
Patients with any TEAE leading to premature discontinuation of dexamethasone	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (1.3)

Pd: Pomalidomide and dexamethasone; IPd: Isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
The following AE were considered AESI: infusion reactions, pregnancy, overdose, and secondary primary malignancies.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf (19APR2019 4:52)

比較的よく見られる有害事象

日本人集団のいずれかの群で 1 名以上に発現した TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）を表 16 に示す。

日本人集団において、よく見られる TEAE（いずれかの群で 2 名以上に発現、全 Grade）は、好中球減少症（IPd 群 77.8［7/9 名］、Pd 群 75.0%［3/4 名］、以下同順）、上咽頭炎及び注入に伴う反応（それぞれ 44.4%［4/9 名］、0 名）、上気道の炎症（33.3%［3/9 名］、0 名）、発熱（22.2%［2/9 名］、50.0%［2/4 名］）、肺炎、咽頭炎、口内炎及びそう痒症（それぞれ 22.2%［2/9 名］、0 名）、並びに便秘（11.1%［1/9 名］、50.0%［2/4 名］）であった。これらの TEAE は全体集団にも見られた。

よく見られる Grade 3 以上の TEAE（いずれかの群で 2 名以上に発現）は、好中球減少症（IPd 群 77.8%［7/9 名］、Pd 群 78.0%［3/4 名］）並びに肺炎（IPd 群 22.2%［2/9 名］、Pd 群 0 名）であった。本試験において、日本人及び東アジア人集団における TEAE としての好中球減少症の発現割合は全体集団に比べて高かった。しかし、IPd 群での臨床検査データに基づく Grade 3 以上の好中球減少症の発現割合は、日本人及び東アジア人集団と全体集団で同程度であった（Grade 3：日本人集団 33.3%［3/9 名］、東アジア人集団 28.6%［6/21 名］、全体集団 24.3%［37/152 名］、Grade 4：日本人集団 66.7%［6/9 名］、東アジア人集団 71.4%［15/21 名］、全体集団 60.5%［92/152 名］）。なお、日本人患者における AE としての好中球減少症の発現割合が高いことは Pd 療法の臨床試験でも報告されている(26)。

東アジア人集団において、よく見られる TEAE（いずれかの群で発現割合が 15%以上）は、IPd 群では好中球減少症、上気道感染、口内炎、肺炎、末梢性浮腫、上咽頭炎、口腔咽頭痛、便秘、無力症、及び発熱（発現割合：71.4%～19.0%）であり、Pd 群では好中球減少症、上気道感染、便秘、肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、白内障、下痢、口内炎、筋骨格系胸痛、及び発熱（26.7%～20.0%）であった。よく見られる Grade 3 以上の TEAE（いずれかの群で発現割合が 5%以上）は、IPd 群では好中球減少症、肺炎、血小板減少症、及び無力症（発現割合：71.4%～9.5%）であり、Pd 群では好中球減少症、肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、白内障、呼吸困難、血小板減少症、食欲減退、高カルシウム血症、胸膜炎、歯肉潰瘍、腎機能障害、及び無力症（40.0%～6.7%）であった。東アジア人集団に特徴的な所見は見られなかった。

表 16 - 日本人集団のいずれかの群で 1 名以上に発現した TEAE - EFC14335 試験（安全性解析対象集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）

	Pd						IPd (10 mg/kg)					
	Japan (N=4)		East Asia (N=15)		All (N=149)		Japan (N=9)		East Asia (N=21)		All (N=152)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term [n(%)]	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	4 (100)	4 (100)	15 (100)	11 (73.3)	146 (98.0)	105 (70.5)	9 (100)	8 (88.9)	21 (100)	19 (90.5)	151 (99.3)	132 (86.8)
感染症および寄生虫症	1 (25.0)	0	6 (40.0)	4 (26.7)	96 (64.4)	45 (30.2)	7 (77.8)	2 (22.2)	17 (81.0)	6 (28.6)	123 (80.9)	65 (42.8)
上気道感染	1 (25.0)	0	4 (26.7)	0	26 (17.4)	1 (0.7)	1 (11.1)	0	6 (28.6)	1 (4.8)	43 (28.3)	5 (3.3)
気管支炎	0	0	0	0	13 (8.7)	1 (0.7)	2 (22.2)	0	2 (9.5)	0	36 (23.7)	5 (3.3)
肺炎	0	0	3 (20.0)	3 (20.0)	26 (17.4)	23 (15.4)	2 (22.2)	2 (22.2)	5 (23.8)	4 (19.0)	31 (20.4)	25 (16.4)
上咽頭炎	0	0	0	0	7 (4.7)	0	4 (44.4)	0	4 (19.0)	0	14 (9.2)	0
インフルエンザ	0	0	1 (6.7)	0	8 (5.4)	1 (0.7)	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	9 (5.9)	4 (2.6)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	3 (2.0)	0	1 (11.1)	0	2 (9.5)	0	7 (4.6)	0
帯状疱疹	0	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	1 (11.1)	0	3 (14.3)	0	5 (3.3)	0
咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (22.2)	0	2 (9.5)	0	3 (2.0)	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	7 (4.6)	4 (2.6)
骨髄異形成症候群	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	3 (75.0)	3 (75.0)	7 (46.7)	7 (46.7)	65 (43.6)	60 (40.3)	7 (77.8)	7 (77.8)	15 (71.4)	15 (71.4)	89 (58.6)	87 (57.2)
好中球減少症	3 (75.0)	3 (75.0)	6 (40.0)	6 (40.0)	50 (33.6)	48 (32.2)	7 (77.8)	7 (77.8)	15 (71.4)	15 (71.4)	71 (46.7)	70 (46.1)
血小板減少症	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	18 (12.1)	18 (12.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (9.5)	2 (9.5)	19 (12.5)	18 (11.8)
代謝および栄養障害	0	0	2 (13.3)	2 (13.3)	20 (13.4)	8 (5.4)	3 (33.3)	2 (22.2)	7 (33.3)	4 (19.0)	28 (18.4)	13 (8.6)
耐糖能障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
脱水	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
神経系障害	0	0	2 (13.3)	0	43 (28.9)	8 (5.4)	3 (33.3)	2 (22.2)	10 (47.6)	2 (9.5)	62 (40.8)	12 (7.9)
振戦	0	0	0	0	6 (4.0)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	12 (7.9)	3 (2.0)

	Pd						IPd (10 mg/kg)					
	Japan (N=4)		East Asia (N=15)		All (N=149)		Japan (N=9)		East Asia (N=21)		All (N=152)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term [n(%)]	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
頭蓋内動脈瘤	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
眼障害	0	0	3 (20.0)	2 (13.3)	15 (10.1)	3 (2.0)	1 (11.1)	0	2 (9.5)	0	13 (8.6)	1 (0.7)
白内障	0	0	3 (20.0)	2 (13.3)	7 (4.7)	2 (1.3)	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	7 (4.6)	1 (0.7)
心臓障害	0	0	0	0	6 (4.0)	3 (2.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (14.3)	1 (4.8)	22 (14.5)	7 (4.6)
心房細動	0	0	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	7 (4.6)	3 (2.0)
血管障害	0	0	0	0	17 (11.4)	6 (4.0)	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	23 (15.1)	4 (2.6)
高血圧	0	0	0	0	8 (5.4)	3 (2.0)	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	7 (4.6)	2 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (50.0)	1 (25.0)	6 (40.0)	2 (13.3)	48 (32.2)	10 (6.7)	5 (55.6)	1 (11.1)	13 (61.9)	2 (9.5)	62 (40.8)	14 (9.2)
呼吸困難	0	0	2 (13.3)	1 (6.7)	15 (10.1)	2 (1.3)	1 (11.1)	0	3 (14.3)	1 (4.8)	23 (15.1)	6 (3.9)
鼻漏	1 (25.0)	0	1 (6.7)	0	4 (2.7)	0	0	0	3 (14.3)	0	5 (3.3)	0
しゃっくり	0	0	2 (13.3)	0	2 (1.3)	0	1 (11.1)	0	2 (9.5)	0	3 (2.0)	1 (0.7)
上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (14.3)	0	3 (2.0)	0
喘息	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	2 (1.3)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
胸膜炎	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	3 (75.0)	0	11 (73.3)	1 (6.7)	74 (49.7)	3 (2.0)	6 (66.7)	0	15 (71.4)	0	81 (53.3)	9 (5.9)
下痢	1 (25.0)	0	3 (20.0)	0	29 (19.5)	1 (0.7)	1 (11.1)	0	3 (14.3)	0	39 (25.7)	3 (2.0)
便秘	2 (50.0)	0	4 (26.7)	0	26 (17.4)	0	1 (11.1)	0	4 (19.0)	0	24 (15.8)	0
嘔吐	0	0	0	0	5 (3.4)	0	1 (11.1)	0	2 (9.5)	0	18 (11.8)	2 (1.3)
口内炎	0	0	3 (20.0)	0	4 (2.7)	0	2 (22.2)	0	6 (28.6)	0	10 (6.6)	1 (0.7)
齲歯	0	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	1 (11.1)	0	2 (9.5)	0	2 (1.3)	0
腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0

	Pd						IPd (10 mg/kg)					
	Japan (N=4)		East Asia (N=15)		All (N=149)		Japan (N=9)		East Asia (N=21)		All (N=152)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term [n(%)]	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0)	0	5 (33.3)	0	36 (24.2)	0	4 (44.4)	1 (11.1)	6 (28.6)	1 (4.8)	39 (25.7)	2 (1.3)
そう痒症	0	0	2 (13.3)	0	9 (6.0)	0	2 (22.2)	0	2 (9.5)	0	5 (3.3)	0
発疹	0	0	1 (6.7)	0	8 (5.4)	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	5 (3.3)	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	2 (1.3)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (1.3)	1 (0.7)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
斑状皮疹	1 (25.0)	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	7 (46.7)	0	74 (49.7)	8 (5.4)	4 (44.4)	0	12 (57.1)	2 (9.5)	86 (56.6)	12 (7.9)
背部痛	0	0	1 (6.7)	0	22 (14.8)	2 (1.3)	1 (11.1)	0	3 (14.3)	0	25 (16.4)	3 (2.0)
筋痙縮	0	0	2 (13.3)	0	15 (10.1)	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	14 (9.2)	0
顎骨壊死	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
関節周囲炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
腎および尿路障害	1 (25.0)	0	3 (20.0)	1 (6.7)	23 (15.4)	12 (8.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	18 (11.8)	9 (5.9)
急性腎障害	0	0	0	0	8 (5.4)	6 (4.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	7 (4.6)	4 (2.6)
腎機能障害	1 (25.0)	0	2 (13.3)	1 (6.7)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (50.0)	0	9 (60.0)	1 (6.7)	89 (59.7)	18 (12.1)	4 (44.4)	1 (11.1)	15 (71.4)	4 (19.0)	82 (53.9)	23 (15.1)
発熱	2 (50.0)	0	3 (20.0)	0	21 (14.1)	2 (1.3)	2 (22.2)	0	4 (19.0)	0	22 (14.5)	2 (1.3)
末梢性浮腫	0	0	1 (6.7)	0	16 (10.7)	0	1 (11.1)	0	5 (23.8)	0	20 (13.2)	1 (0.7)
顔面浮腫	1 (25.0)	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	2 (9.5)	0	2 (1.3)	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
注入部位血管外漏出	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
臨床検査	0	0	1 (6.7)	0	10 (6.7)	2 (1.3)	1 (11.1)	0	2 (9.5)	1 (4.8)	17 (11.2)	5 (3.3)
体重増加	0	0	0	0	2 (1.3)	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (6.7)	0	17 (11.4)	1 (0.7)	6 (66.7)	0	15 (71.4)	1 (4.8)	72 (47.4)	8 (5.3)
注入に伴う反応	0	0	0	0	2 (1.3)	0	4 (44.4)	0	12 (57.1)	0	56 (36.8)	4 (2.6)

	Pd						IPd (10 mg/kg)					
	Japan (N=4)		East Asia (N=15)		All (N=149)		Japan (N=9)		East Asia (N=21)		All (N=152)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term [n(%)]	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
処置後出血	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
処置による頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
舌損傷	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0

Pd: Pomalidomide and dexamethasone; IPd: Isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by the internationally agreed SOC order and decreasing frequency of PTs (all grades) in IPd arm.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_i.rtf (19APR2019 5:15)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

日本人集団のいずれかの群で 1 名以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）を表 17 に示す。

日本人集団において、よく見られる治験薬との因果関係が否定できない TEAE（いずれかの群で 2 名以上に発現、全 Grade）は、好中球減少症（IPd 群 77.8%［7/9 名］、Pd 群 75.0%［3/4 名］、以下同順）、注入に伴う反応（44.4%［4/9 名］、0 名）、発熱（22.2%［2/9 名］、25.0%［1/4 名］）、並びに肺炎、口内炎及びそう痒症（それぞれ 22.2%［2/9 名］、0 名）であった。

東アジア人集団において、よく見られる治験薬との因果関係が否定できない TEAE（いずれかの群で発現割合が 10%以上）は、注入に伴う反応（IPd 群 52.4%［11/21 名］、Pd 群 0 名、以下同順）、好中球減少症（61.9%［13/21］、40.0 %［6/15 名］）、肺炎（19.0%［4/21 名］、6.7%［1/15 名］）、口内炎（14.3%［3/21 名］、20.0%［3/15 名］）、疲労（14.3%［3/21 名］、6.7%［1/15 名］）、しゃっくり（9.5%［2/21 名］、13.3%［2/15 名］）、便秘（4.8%［1/21 名］、26.7%［4/21 名］）、及び筋痙縮（4.8%［1/21 名］、13.3%［2/15 名］）であった（[Module 2.7.4 の表 137]）。

表 17 - 日本人集団のいずれかの群で 1 名以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE

- EFC14335 試験（安全性解析対象集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）

	Pd						IPd (10 mg/kg)					
	Japan (N=4)		East Asia (N=15)		All (N=149)		Japan (N=9)		East Asia (N=21)		All (N=152)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term [n(%)]	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	4 (100)	4 (100)	14 (93.3)	10 (66.7)	119 (79.9)	71 (47.7)	9 (100)	8 (88.9)	20 (95.2)	15 (71.4)	138 (90.8)	109 (71.7)
感染症および寄生虫症	1 (25.0)	0	2 (13.3)	1 (6.7)	34 (22.8)	15 (10.1)	6 (66.7)	2 (22.2)	10 (47.6)	4 (19.0)	58 (38.2)	31 (20.4)
肺炎	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	9 (6.0)	9 (6.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	4 (19.0)	4 (19.0)	15 (9.9)	15 (9.9)
上気道感染	1 (25.0)	0	1 (6.7)	0	6 (4.0)	0	1 (11.1)	0	2 (9.5)	0	15 (9.9)	2 (1.3)
気管支炎	0	0	0	0	3 (2.0)	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	13 (8.6)	2 (1.3)
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	2 (9.5)	0	3 (2.0)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (11.1)	0	2 (9.5)	0	3 (2.0)	0
血液およびリンパ系障害	3 (75.0)	3 (75.0)	7 (46.7)	7 (46.7)	58 (38.9)	56 (37.6)	7 (77.8)	7 (77.8)	13 (61.9)	13 (61.9)	82 (53.9)	82 (53.9)
好中球減少症	3 (75.0)	3 (75.0)	6 (40.0)	6 (40.0)	48 (32.2)	46 (30.9)	7 (77.8)	7 (77.8)	13 (61.9)	13 (61.9)	65 (42.8)	64 (42.1)
血小板減少症	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	17 (11.4)	17 (11.4)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	17 (11.2)	16 (10.5)
代謝および栄養障害	0	0	1 (6.7)	0	3 (2.0)	0	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (9.5)	1 (4.8)	14 (9.2)	7 (4.6)
耐糖能障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
神経系障害	0	0	2 (13.3)	0	23 (15.4)	0	2 (22.2)	1 (11.1)	4 (19.0)	1 (4.8)	28 (18.4)	5 (3.3)
振戦	0	0	0	0	5 (3.4)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	10 (6.6)	3 (2.0)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
眼障害	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	5 (3.4)	1 (0.7)	1 (11.1)	0	2 (9.5)	0	10 (6.6)	0
白内障	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	5 (3.3)	0
血管障害	0	0	0	0	8 (5.4)	3 (2.0)	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	12 (7.9)	4 (2.6)
高血圧	0	0	0	0	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	4 (2.6)	2 (1.3)

	Pd						IPd (10 mg/kg)					
	Japan (N=4)		East Asia (N=15)		All (N=149)		Japan (N=9)		East Asia (N=21)		All (N=152)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term [n(%)]	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (26.7)	1 (6.7)	18 (12.1)	4 (2.7)	2 (22.2)	0	3 (14.3)	0	20 (13.2)	7 (4.6)
呼吸困難	0	0	1 (6.7)	0	6 (4.0)	1 (0.7)	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	8 (5.3)	2 (1.3)
しゃっくり	0	0	2 (13.3)	0	2 (1.3)	0	1 (11.1)	0	2 (9.5)	0	3 (2.0)	1 (0.7)
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
胸膜炎	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (50.0)	0	8 (53.3)	1 (6.7)	42 (28.2)	2 (1.3)	4 (44.4)	0	7 (33.3)	0	42 (27.6)	5 (3.3)
下痢	0	0	1 (6.7)	0	12 (8.1)	0	1 (11.1)	0	2 (9.5)	0	17 (11.2)	2 (1.3)
便秘	2 (50.0)	0	4 (26.7)	0	16 (10.7)	0	0	0	1 (4.8)	0	9 (5.9)	0
口内炎	0	0	3 (20.0)	0	3 (2.0)	0	2 (22.2)	0	3 (14.3)	0	6 (3.9)	1 (0.7)
嘔吐	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	6 (3.9)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0)	0	2 (13.3)	0	22 (14.8)	0	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (14.3)	1 (4.8)	17 (11.2)	1 (0.7)
そう痒症	0	0	1 (6.7)	0	6 (4.0)	0	2 (22.2)	0	2 (9.5)	0	3 (2.0)	0
発疹	0	0	0	0	5 (3.4)	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	2 (1.3)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
斑状皮疹	1 (25.0)	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (13.3)	0	18 (12.1)	0	1 (11.1)	0	2 (9.5)	0	21 (13.8)	1 (0.7)
筋痙縮	0	0	2 (13.3)	0	11 (7.4)	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	5 (3.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (50.0)	0	6 (40.0)	1 (6.7)	45 (30.2)	4 (2.7)	3 (33.3)	0	7 (33.3)	0	43 (28.3)	6 (3.9)
末梢性浮腫	0	0	1 (6.7)	0	8 (5.4)	0	1 (11.1)	0	2 (9.5)	0	11 (7.2)	1 (0.7)
発熱	1 (25.0)	0	1 (6.7)	0	3 (2.0)	0	2 (22.2)	0	2 (9.5)	0	6 (3.9)	1 (0.7)
顔面浮腫	1 (25.0)	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
臨床検査	0	0	0	0	7 (4.7)	2 (1.3)	1 (11.1)	0	2 (9.5)	1 (4.8)	8 (5.3)	3 (2.0)
体重増加	0	0	0	0	2 (1.3)	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0

	Pd						IPd (10 mg/kg)					
	Japan (N=4)		East Asia (N=15)		All (N=149)		Japan (N=9)		East Asia (N=21)		All (N=152)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term [n(%)]	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	3 (2.0)	0	4 (44.4)	0	11 (52.4)	0	57 (37.5)	5 (3.3)
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0	4 (44.4)	0	11 (52.4)	0	55 (36.2)	4 (2.6)

Pd: Pomalidomide and dexamethasone; IPd: Isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by the internationally agreed SOC order and decreasing frequency of PTs (all grades) in IPd arm.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_rel_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_s_t_j_i.rtf (21MAY2019 2:06)

イサツキシマブと関連性のある有害事象

主要な EFC14335 試験では、治験薬との因果関係を問わず、IPd 群で発現割合が 10%以上かつ Pd 群より 5%以上高い TEAE をイサツキシマブと関連性のある有害事象（AR）と定義した。全体集団において AR と定義された TEAE について、日本人及び東アジア人集団におけるその発現割合を以下に示す。

日本人集団において、AR の発現割合は、IR（IPd 群 44.4%［4/9 名］、Pd 群 0 名、以下同順）、肺炎（22.2%［2/9 名］、0 名）、気管支炎（22.2%［2/9 名］、0 名）、上気道感染及び下痢（それぞれ 11.1%［1/9 名］、25.0%［1/4 名］）、並びに呼吸困難及び嘔吐（それぞれ 11.1%［1/9 名］、0 名）であった。発熱性好中球減少症及び悪心はいずれも両群で認められなかった。Grade 3 以上の AR の発現割合は、肺炎（IPd 群 22.2%「2/9 名」、Pd 群 0 名）であった。

Grade 3～4 の血液学的臨床検査値異常の発現割合は、リンパ球減少症（IPd 群 55.5%［5/9 名］、Pd 群 75.0%［3/4 名］、以下同順）は IPd 群の方が Pd 群より低かったが、貧血（44.4%［4/9 名］、25%［1/4 名］）、血小板減少症（33.3%［3/9 名］、0 名）、並びに好中球減少症（100%［9/9 名］、75.0%［3/4 名］）に関しては、IPd 群の方が Pd 群より高かった。Grade 4 の臨床検査値異常は、IPd 群では血小板減少症（11.1%［1/9 名］）、好中球減少症（66.7%［6/9 名］）及びリンパ球減少症（44.4%［4/9 名］）がよく見られたが、Pd 群では Grade 4 の血小板減少症及び好中球減少症は見られず、Grade 4 のリンパ球減少症が 1 名に見られた。

東アジア人集団において、AR の発現割合は、IR（IPd 群 57.1%［12/21 名］、Pd 群 0 名、以下同順）、上気道感染（28.6%［6/21 名］、26.7%［4/15 名］）、肺炎（23.8%［5/21 名］、26.7%［4/15 名］）、呼吸困難（14.3%［3/21 名］、13.3%［2/15 名］）、下痢（14.3%［3/21 名］、20.0%［3/15 名］）、気管支炎及び嘔吐（それぞれ 9.5%［2/21 名］、0 名）、悪心（4.8%［1/21 名］、6.7%［1/15 名］）、並びに発熱性好中球減少症（4.8%［1/21 名］、0 名）であった。Grade 3 以上の AR の発現割合は、肺炎（IPd 群 19.0%［4/21 名］、Pd 群 26.7%［4/15 名］、以下同順）、呼吸困難（4.8%［1/21 名］、6.7%［1/15 名］）、並びに上気道感染及び発熱性好中球減少症（それぞれ 4.8%［1/21 名］、0 名）であった。

死亡

日本人集団において、投与期間中及び初回投与後 60 日以内に死亡は認められなかった。投与後期間に、IPd 群の 1 名が心房細動のため治験薬最終投与の 41 日後に死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。

東アジア人集団において、投与期間中に IPd 群の 1 名（日本人以外）が疾患進行により死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。投与後期間では、IPd 群の 2 名（うち 1 名は日本人）がその他の理由により死亡し、また Pd 群の 1 名が疾患進行により死亡した。初回投与後 60 日以内では、IPd 群の 1 名が疾患進行により死亡した。

重篤な有害事象

日本人集団において、重篤な TEAE は IPd 群のみ 9 名中 4 名（44.4%）に認められた。その内訳は、肺炎（2 名）、並びに骨髄異形成症候群、脱水、腫瘍崩壊症候群、頭蓋内動脈瘤、心房細動、慢性閉塞性肺疾患及び全身健康状態低下（各 1 名）であった。2 名に認められた肺炎は治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。

東アジア人集団において、5%以上の患者に認められた重篤な TEAE は、IPd 群では肺炎（19.0%［4/21 名］）及び好中球減少症（9.5%［2/21 名］）であった。Pd 群では肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（各 20.0%［3/15 名］）並びに高カルシウム血症（6.7%［1/15 名］）であった。

有害事象による投与中止及び投与変更

日本人集団において、全ての治験薬の投与中止に至った TEAE は IPd 群にのみ 2 名に認められ、その内訳は、骨髄異形成症候群及び全身健康状態低下（Grade 3 以上、各 1 名）であった。両事象とも治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は否定された。イサツキシマブ投与の何らかの変更に至った TEAE（全 Grade）は 9 名全員に認められ、うち Grade 3 以上の TEAE は 8 名（88.9%）に認められた。よく見られる投与変更に至った TEAE（2 名以上の患者に発現、全 Grade）は、好中球減少症（55.6%［5/9 名］）、注入に伴う反応（44.4%［4/9 名］）及び肺炎（22.2%［2/9 名］）であった。

東アジア人集団において、日本人患者を除き、全ての治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。イサツキシマブ投与の何らかの変更に至った TEAE（全 Grade）は 90.5%（19/21 名）の患者に認められ、うち Grade 3 以上の TEAE は 76.2%（16/21 名）に認められた。よく見られる投与変更に至った TEAE（発現割合 10%以上、全 Grade）は、好中球減少症（57.1%［12/21 名］）、注入に伴う反応（38.1%［8/21 名］）及び肺炎（23.8%［5/21 名］）であった。

Infusion reaction

日本人集団の IPd 群において、IR は 4 名（44.4%）に認められた（最も悪い Grade は Grade 2 であった）。同一投与時に 2 件以上の IR が発現した患者はいなかった。いずれの IR も投与中断に至ったが、投与中止には至らなかった。3 名の患者には 1 件の IR が発現したが、1 名に 2 件（初回投与時及び 2 回目投与時）の IR が発現した。全ての IR はイサツキシマブ投与日に発現し、同日に消失した。よく見られる IR 症状（2 名以上の患者に発現）は、悪寒、発熱及び低酸素症（各 22.2%［2/9 名］）であった。

東アジア人集団の IPd 群において、IR の発現割合は 57.1%（12/21 名）であった。Grade 1 の IR は 9.5%（2/21 名）及び Grade 2 の IR は 47.6%（10/21 名）の患者に認められたが、Grade 3 以上の IR は認められなかった。IR による投与変更は、1 件の IR が発現した 12 名のうち 10 名に行われた。IR による投与中断は 38.1%（8/21 名）の患者に見られたが、イサツキシマブの投与中断に至った IR はなかった。11 名の患者には 1 件のみ IR が発現し、1 名には 2 件の IR が発現した。よく見られる IR 症

状（発現割合 10%以上）は、悪寒（19.0%［4/21 名］）並びに発熱及び鼻閉塞（各 14.3%［3/21 名］）であった。

呼吸器系の有害事象（下気道の有害事象及び呼吸器感染）

日本人集団において、下気道の TEAE は IPd 群のみ 9 名中 3 名（33.3%）に認められ、その内訳は、呼吸困難、しゃっくり、喘息、及び慢性閉塞性肺疾患（各 1 名）であった。Grade 3 以上の下気道の TEAE は、慢性閉塞性肺疾患（1 名）であった。呼吸器感染は、IPd 群の 9 名中 7 名及び Pd 群の 4 名中 1 名に認められた。認められた呼吸器感染（全 Grade）は、上咽頭炎（IPd 群 44.4%［4/9 名］、Pd 群 0 名、以下同順）、気管支炎、肺炎及び咽頭炎（それぞれ 22.2%［2/9 名］、0 名）、上気道感染（11.1%［1/9 名］、25.0%［1/4 名］）、並びにインフルエンザ（1.1%［1/9 名］、0 名）であった。Grade 3 以上の呼吸器感染は肺炎（IPd 群 22.2%［2/9 名］及び Pd 群 0 名）であった。

東アジア人集団において、下気道の TEAE は IPd 群の 47.6%（10/21 名）及び Pd 群の 26.7%（4/15 名）に認められた。Grade 3 以上の下気道の TEAE は、IPd 群及び Pd 群でそれぞれ 1 名に認められた呼吸困難であった。呼吸器感染は、IPd 群の 71.4%（15/21 名）及び Pd 群の 33.3%（5/15 名）に認められた。Grade 3 以上の呼吸器感染は IPd 群の 23.8%（5/21 名）及び Pd 群の 26.7%（4/15 名）に認められた。

好中球減少症及び好中球減少性合併症

日本人集団において、臨床検査値異常に基づく Grade 3 以上の好中球減少症は、IPd 群の全患者 9 名及び Pd 群の 4 名中 3 名（75.0%）に認められた。その内訳は、Grade 3 の好中球減少症が IPd 群では 9 名中 3 名（33.3%）及び Pd 群では 4 名中 3 名（75.0%）、Grade 4 の好中球減少症が IPd 群では 9 名中 6 名（66.7%）及び Pd 群では 0 名であった。好中球減少性合併症は IPd 群にのみ、9 名中 2 名（22.2%）に認められた。発熱性好中球減少症（TEAE）は両群に認められなかった。投与期間中、両群において全ての治験薬の投与中止に至った好中球減少性合併症及び死亡に至った好中球減少性合併症は認められなかった。

東アジア人集団において、臨床検査値異常に基づく Grade 3 の好中球減少症は、IPd 群の 28.6%（6/21 名）及び Pd 群の 60.0%（9/15 名）に認められ、Grade 4 の好中球減少症は IPd 群の 71.4%（15/21 名）及び Pd 群の 13.3%（2/15 名）に認められた。Grade 3 の好中球減少性合併症は各群 1 名に認められた。投与期間中、両群において治験薬の投与中止に至った好中球減少性合併症及び死亡に至った好中球減少性合併症は認められなかった。

血小板減少症及び出血

日本人集団において、臨床検査値異常に基づく血小板減少症は、IPd 群の 9 名中 5 名及び Pd 群の 4 名中 3 名に認められた。その内訳は、IPd 群では Grade 1 及び Grade 2 がそれぞれ 1 名（11.1%）、Grade 3 が 2 名（22.2%）、及び Grade 4 が 1 名であった。一方、Pd 群では Grade 1（最も悪い Grade

として）が 3 名（75.0%）に認められた。出血（Grade 1）は、IPd 群にのみ、9 名中 1 名（11.1%）に認められた。両群において、Grade 4 に続発する出血は認められなかった。

東アジア人集団において、臨床検査値異常に基づく Grade 3 の血小板減少症は、IPd 群の 19.0%（4/21 名）及び Pd 群の 6.7%（1/15 名）に認められた。Grade 4 の血小板減少症は、IPd 群の 14.3%（3/21 名）及び Pd 群の 6.7%（1/15 名）に認められた。両群において Grade 3 以上の出血は認められなかった。また、両群において、Grade 4 に続発する出血も認められなかった。

臨床検査評価

全体として、臨床検査パラメータに関しては、EFC14335 試験の全体集団と比べて、日本人及び東アジア人集団に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

5.10.1.1.2 TED14095 試験

TED14095 試験は、再発又は難治性の MM 患者を対象として日本で実施された、オープンラベル、非ランダム化、単群多施設共同試験である。本試験は第 1 相パート及び第 2 相パートの 2 パートから構成されている。

第 1 相パートの 10 mg/kg QW/Q2W 群では、3 名の患者が組み入れられ、イサツキシマブを 1 回以上投与された。開始したサイクル数の中央値は 22 サイクル（範囲：2～24 サイクル）、曝露期間の中央値は 90.4 週間（範囲：6～96 週間）、並びにサイクル 1 及び以降のサイクルの RDI の中央値はそれぞれ 100%及び 97.83%であった。カットオフ日（2018 年 7 月 31 日）時点で 2 名の患者が試験継続中であり、1 名の患者は AE により治験薬の投与を中止していた。

第 1 相パートの 20 mg/kg QW/Q2W 群では、5 名の患者が組み入れられ、イサツキシマブを 1 回以上投与された。開始したサイクル数の中央値は 15 サイクル（範囲：1～21 サイクル）、曝露期間は 57.9 週間（範囲：2～82 週間）、並びにサイクル 1 及び以降のサイクルの RDI の中央値はそれぞれ 99.75%及び 99.27%であった。カットオフ日（2018 年 7 月 31 日）時点で 3 名の患者が試験継続中であり、2 名は疾患進行及び AE により治験薬の投与を中止していた。

第 2 相パートでは、合計 28 名の患者が組み入れられ、イサツキシマブを 1 回以上投与された（20 mg/kg QW/Q2W）。開始したサイクル数の中央値は 6 サイクル（範囲：1～13 サイクル）、曝露期間の中央値は 22 週間（範囲：4～50 週間）、並びにサイクル 1 及び以降のサイクルの RDI の中央値はいずれも 100%であった。カットオフ日（2018 年 7 月 31 日）時点で 9 名の患者が試験継続中であったが、28 名中 19 名は治験薬の投与を中止していた。治験薬投与中止の理由は、疾患進行（15 名、53.6%）、AE 及びその他（それぞれ 2 名、7.1%）であった。

有害事象

第 1 相パートに組み入れられた 10 mg/kg QW/Q2W 群の 3 名全員及び 20 mg/kg QW/Q2W 群の 5 名中 4 名が DLT 評価集団に含まれたが、サイクル 1 中に DLT が認められた患者はいなかった。

第 1 相パートにおける TEAE の概観を表 18 に示す。10 mg/kg QW/Q2W 群では 3 名全員に 1 件以上の TEAE が認められ、20 mg/kg QW/Q2W 群では 5 名中 4 名に 1 件以上の TEAE が認められた。そのうち 10 mg/kg QW/Q2W 群の 1 名及び 20 mg/kg QW/Q2W 群の 2 名に Grade 3 以上の TEAE が認められた。重篤な TEAE は、10 mg/kg QW/Q2W 群及び 20 mg/kg QW/Q2W 群でそれぞれ 1 名に認められた。死亡に至った TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は、20 mg/kg QW/Q2W 群でそれぞれ 1 名に認められた。IR は 10 mg/kg QW/Q2W 群の 2 名及び 20 mg/kg QW/Q2W 群の 1 名に認められた。

第 2 相パートにおける TEAE の概観を表 19 に示す。28 名中 25 名（89.3%）に 1 件以上の TEAE が認められた。そのうち 12 名の患者に Grade 3 以上の TEAE が認められた。重篤な TEAE は 7 名（25.0%）に認められた。死亡に至った TEAE は認められなかった。投与中止に至った TEAE は 2 名（7.1%）に認められた。IR は 12 名（42.9%）に認められた。

表 18 - TEAE の概観 - TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団）

	Isatuximab (dose level and schedule)	
	10 mg/kg QW/Q2W (N=3)	**20 mg/kg QW/Q2W (N=5)**
Patients with at least one TEAE (any grade)	3 (100%)	4 (80.0%)
Patients with at least one TEAE of grade ≥ 3	1 (33.3%)	2 (40.0%)
Patients with at least one drug-related TEAE (any grade)	2 (66.7%)	1 (20.0%)
Patients with at least one drug-related TEAE of grade ≥ 3	1 (33.3%)	0
Patients with at least one serious TEAE	1 (33.3%)	1 (20.0%)
Patients with at least one drug-related serious TEAE	1 (33.3%)	0
Patients with any TEAE leading to death	0	1 (20.0%)
Patients with any TEAE leading to discontinuation	0	1 (20.0%)
Patients with at least one DLT	0	0
Patients with at least one IAR (any grade)	2 (66.7%)	1 (20.0%)
Patients with at least one IAR of grade ≥3	0	0

Cutoff date: 2018-07-31
TEAE: Treatment emergent adverse event, DLT: Dose limiting toxicity, IAR: Infusion associated reaction (the former terminology used for infusion reactions)
PGM=PRODOPS/SAR650984/TED14095/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_p1_i.rtf (08NOV2018 - 3:05)
Revised from the source: Module 5.3.3.2-7 TED14095, Table 43

表 19 - TEAE の概観 - TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団）

	Isatuximab (dose level and schedule) 20 mg/kg QW/Q2W (N=28)
Patients with at least one TEAE (any grade)	25 (89.3%)
Patients with at least one TEAE of grade ≥ 3	12 (42.9%)
Patients with at least one drug-related TEAE (any grade)	18 (64.3%)
Patients with at least one drug-related TEAE of grade ≥ 3	3 (10.7%)
Patients with at least one serious TEAE	7 (25.0%)
Patients with at least one drug-related serious TEAE	2 (7.1%)
Patients with any TEAE leading to death	0
Patients with any TEAE leading to discontinuation	2 (7.1%)
Patients with at least one IAR (any grade)	12 (42.9%)
Patients with at least one IAR of grade ≥3	0

Cutoff date: 2018-07-31
TEAE: Treatment emergent adverse event, IAR: Infusion associated reaction (the former terminology used for infusion reactions)
PGM=PRODOPS/SAR650984/TED14095/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_p2_i.rtf (08NOV2018 - 3:06)
Revised from the source: Module 5.3.3.2-7 TED14095, Table 44

<u>比較的よく見られる有害事象</u>

第 1 相パートにおいて、10 mg/kg QW/Q2W 群では、よく見られる TEAE（2 名以上の患者に発現）は、鼻咽頭炎及び注入に伴う反応 （各 2 名）であった。2 名以上に認められた Grade 3 以上の TEAE はなかったが、Grade 3 以上の TEAE として、肺炎、リンパ球減少症及び深部静脈血栓症（各 1 名）が認められた（表 20）。20 mg/kg QW/Q2W 群では、よく見られる TEAE（2 名以上の患者に発現）は嘔吐（2 名）であった。Grade 3 以上の TEAE として、肺炎、両麻痺、神経因性膀胱及び疾患進行（各 1 名）が認められた（表 20）。イサツキシマブとの因果関係が否定できない TEAE は、ほてり、鼻漏、上気道の炎症、嘔吐、血小板数減少及び注入に伴う反応（各 1 名［20.0%］）であった。イサツキシマブとの因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は認められなかった。

第 2 相パートにおいて、よく見られる TEAE（発現割合 10%以上）は、注入に伴う反応（12 名［42.9%］）、発熱及び上咽頭炎（各 6 名［21.4%］）、背部痛（4 名［14.3%］）、並びに下痢、鼻漏、白内障、肺炎及び末梢性浮腫（各 3 名［10.7%］）であった。よく見られる Grade 3 以上の TEAE（発現割合 5%以上）は、肺炎（2 名［7.1%］）であった（表 21 ）。

表 20 - TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上） - TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団）

	Isatuximab (dose level and schedule)					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=3)		20 mg/kg QW/Q2W (N=5)		All (N=8)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	3 (100)	1 (33.3)	4 (80.0)	2 (40.0)	7 (87.5)	3 (37.5)
感染症および寄生虫症	3 (100)	1 (33.3)	2 (40.0)	1 (20.0)	5 (62.5)	2 (25.0)
上咽頭炎	2 (66.7)	0	1 (20.0)	0	3 (37.5)	0
肺炎	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (25.0)	2 (25.0)
結膜炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
咽頭炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
副鼻腔炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
上気道感染	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
血液およびリンパ系障害	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
白血球減少症	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
リンパ球減少症	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
神経系障害	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
両麻痺	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
眼障害	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
白内障	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
回転性めまい	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
血管障害	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (20.0)	0	2 (25.0)	1 (12.5)
深部静脈血栓症	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
ほてり	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
高血圧	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	2 (25.0)	0
鼻漏	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	2 (25.0)	0
咳嗽	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
上気道の炎症	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
胃腸障害	1 (33.3)	0	3 (60.0)	0	4 (50.0)	0
嘔吐	1 (33.3)	0	2 (40.0)	0	3 (37.5)	0
下痢	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
悪心	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
接触皮膚炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0

	Isatuximab (dose level and schedule)					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=3)		20 mg/kg QW/Q2W (N=5)		All (N=8)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
筋骨格系および結合組織障害	2 (66.7)	0	1 (20.0)	0	3 (37.5)	0
背部痛	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
骨痛	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
病的骨折	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
神経因性膀胱	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (25.0)	1 (12.5)
疾患進行	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
疲労	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
臨床検査	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
血小板数減少	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (66.7)	0	1 (20.0)	0	3 (37.5)	0
注入に伴う反応	2 (66.7)	0	1 (20.0)	0	3 (37.5)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_teae_ted14095p1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_teae_ted14095p1_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 7:07)

表 21 - TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上） - TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団）

	Isatuximab (dose level and schedule)	
	20 mg/kg QW/Q2W (N=28)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	25 (89.3)	12 (42.9)
感染症および寄生虫症	16 (57.1)	5 (17.9)
上咽頭炎	6 (21.4)	0
肺炎	3 (10.7)	2 (7.1)
気管支炎	2 (7.1)	0
インフルエンザ	2 (7.1)	0
咽頭炎	2 (7.1)	0
副鼻腔炎	2 (7.1)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 20 mg/kg QW/Q2W (N=28) All Grades	Grade ≥ 3
急性副鼻腔炎	1 (3.6)	0
口角口唇炎	1 (3.6)	0
サイトメガロウイルス感染	1 (3.6)	0
胃腸炎	1 (3.6)	0
帯状疱疹	1 (3.6)	0
感染	1 (3.6)	1 (3.6)
椎間板炎	1 (3.6)	1 (3.6)
肺感染	1 (3.6)	1 (3.6)
口腔ヘルペス	1 (3.6)	0
中耳炎	1 (3.6)	0
鼻炎	1 (3.6)	0
上気道感染	1 (3.6)	0
血液およびリンパ系障害	3 (10.7)	2 (7.1)
白血球減少症	2 (7.1)	1 (3.6)
播種性血管内凝固	1 (3.6)	1 (3.6)
リンパ球減少症	1 (3.6)	0
好中球減少症	1 (3.6)	1 (3.6)
免疫系障害	1 (3.6)	0
季節性アレルギー	1 (3.6)	0
代謝および栄養障害	2 (7.1)	0
食欲減退	2 (7.1)	0
精神障害	1 (3.6)	0
不眠症	1 (3.6)	0
神経系障害	4 (14.3)	2 (7.1)
頭痛	1 (3.6)	0
嗅覚錯誤	1 (3.6)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (3.6)	0
痙攣発作	1 (3.6)	1 (3.6)
血栓性脳梗塞	1 (3.6)	1 (3.6)
眼障害	4 (14.3)	1 (3.6)
白内障	3 (10.7)	1 (3.6)
眼瞼炎	1 (3.6)	0
眼乾燥	1 (3.6)	0
心臓障害	1 (3.6)	0
頻脈	1 (3.6)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 20 mg/kg QW/Q2W (N=28) All Grades	Grade ≥ 3
血管障害	2 (7.1)	1 (3.6)
深部静脈血栓症	1 (3.6)	0
高血圧	1 (3.6)	1 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (35.7)	1 (3.6)
鼻漏	3 (10.7)	0
低酸素症	2 (7.1)	0
鼻閉	2 (7.1)	0
アレルギー性鼻炎	2 (7.1)	0
気管支狭窄	1 (3.6)	0
咳嗽	1 (3.6)	0
呼吸困難	1 (3.6)	1 (3.6)
鼻出血	1 (3.6)	0
喀血	1 (3.6)	0
口腔咽頭痛	1 (3.6)	0
胸膜痛	1 (3.6)	0
上気道の炎症	1 (3.6)	0
胃腸障害	11 (39.3)	1 (3.6)
下痢	3 (10.7)	0
悪心	2 (7.1)	0
口内炎	2 (7.1)	0
口唇炎	1 (3.6)	0
歯肉痛	1 (3.6)	0
痔核	1 (3.6)	0
イレウス	1 (3.6)	1 (3.6)
口腔内痛	1 (3.6)	0
歯周病	1 (3.6)	0
嘔吐	1 (3.6)	0
肝胆道系障害	2 (7.1)	1 (3.6)
薬物性肝障害	1 (3.6)	0
肝機能異常	1 (3.6)	0
黄疸	1 (3.6)	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	4 (14.3)	1 (3.6)
そう痒症	2 (7.1)	0
皮膚炎	1 (3.6)	0
発疹	1 (3.6)	0
皮膚潰瘍	1 (3.6)	1 (3.6)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 20 mg/kg QW/Q2W (N=28) All Grades	Grade ≥ 3
筋骨格系および結合組織障害	5 (17.9)	1 (3.6)
背部痛	4 (14.3)	0
関節痛	1 (3.6)	0
筋痙縮	1 (3.6)	0
顎骨壊死	1 (3.6)	0
滑液嚢腫	1 (3.6)	1 (3.6)
腎および尿路障害	2 (7.1)	0
非感染性膀胱炎	1 (3.6)	0
腎機能障害	1 (3.6)	0
生殖系および乳房障害	1 (3.6)	0
骨盤痛	1 (3.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (42.9)	2 (7.1)
発熱	6 (21.4)	1 (3.6)
末梢性浮腫	3 (10.7)	1 (3.6)
胸部不快感	2 (7.1)	0
悪寒	2 (7.1)	0
非心臓性胸痛	1 (3.6)	0
臨床検査	1 (3.6)	1 (3.6)
リンパ球数減少	1 (3.6)	1 (3.6)
血小板数減少	1 (3.6)	0
白血球数減少	1 (3.6)	1 (3.6)
傷害、中毒および処置合併症	13 (46.4)	0
注入に伴う反応	12 (42.9)	0
処置による疼痛	1 (3.6)	0
引っかき傷	1 (3.6)	0
外傷性骨折	1 (3.6)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_teae_ted14095p2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_teae_ted14095p2_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 7:08)

<u>治験薬との因果関係が否定できない有害事象</u>

第1相パートにおいて、10 mg/kg QW/Q2W 群では、イサツキシマブとの因果関係が否定できない TEAE は注入に伴う反応（2名）、並びに肺炎、白血球減少症、リンパ球減少症、鼻漏、咳嗽、嘔吐

及び下痢（各 1 名）であった。イサツキシマブとの因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は、肺炎及びリンパ球減少症（各 1 名）であった。20 mg/kg QW/Q2W 群では、イサツキシマブとの因果関係が否定できない TEAE は、ほてり、鼻漏、上気道の炎症、嘔吐、血小板数減少及び注入に伴う反応（各 1 名［20.0%］）であった。イサツキシマブとの因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は認められなかった（[Module 2.7.4 の表 167]）。

第 2 相パートにおいて、よく見られるイサツキシマブとの因果関係が否定できない TEAE（発現割合 10%以上）は、注入に伴う反応（12 名［42.9%］）並びに鼻漏及び発熱（各 3 名［10.7%］）であった。イサツキシマブとの因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は、肺炎（2 名［7.1%］）、並びに白血球減少症、好中球減少症、リンパ球数減少及び白血球数減少（各 1 名［3.6%］）であった（[Module 2.7.4 の表 168]）。

死亡

第 1 相パートにおいて、20 mg/kg QW/Q2W 群の 1 名が投与期間中（治験薬最終投与から 27 日後［すなわち、30 日後以内］）に疾患進行（TEAE）により死亡した。当該死亡は初回投与から 34 日後（すなわち、60 日後以内）であった。当該疾患進行は治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が否定された。投与後期間中に 10 mg/kg QW/Q2W 群の 1 名が疾患進行により死亡した（治験薬最終投与から 111 日後）。当該疾患進行は治験責任（分担）医師によりイサツキシマブとの因果関係が否定された。

第 2 相パートにおいて、投与後期間中に 2 名の患者が死亡した（治験薬最終投与から 158 日後及び 210 日後）。両患者の死因は「その他」に分類された（イサツキシマブとの因果関係のない AE による死亡）。当該 2 名のうち 1 名の患者は、治験薬最終投与から 158 日後に、詳細不明の AE により死亡した（本死亡は投与後期間における次の抗骨髄腫治療の開始以降に起きたものである）。他の 1 名は、治験薬最終投与から 210 日後に、治験薬との因果関係が否定された AE により死亡した（投与後期間における次の抗骨髄腫治療の報告はなかった）。当該患者は、死亡時に播種性血管内凝固および血栓性脳梗塞から回復していなかった。重篤な椎間板炎、播種性血管内凝固、及び血栓性脳梗塞は、治験責任（分担）医師によりイサツキシマブとの因果関係が否定された。

重篤な有害事象

第 1 相パートにおいて、10 mg/kg QW/Q2W 群の 1 名に重篤な TEAE として肺炎（Grade 3）及び深部静脈血栓症（Grade 3）が認められた。肺炎は治験責任（分担）医師によりイサツキシマブとの因果関係が否定されなかったが、深部静脈血栓症はイサツキシマブとの因果関係が否定された。
20 mg/kg QW/Q2W 群の 1 名に両麻痺（Grade 4）、神経因性膀胱（Grade 4）及び疾患進行（Grade 5）が認められた。これら重篤な TEAE は、治験責任（分担）医師によりイサツキシマブとの因果関係が否定された。

第 2 相パートにおいて、重篤な TEAE は 28 名中 7 名（25.0%）に認められた。その内訳は、肺炎（2 名［7.1%］）、椎間板炎、肺感染、播種性血管内凝固、痙攣発作、血栓性脳梗塞、イレウス、滑液嚢腫（各 1 名［3.6%］、Grade 3 以上）、並びに非心臓性胸痛（1 名［3.6%］、Grade 1）であった。2 名（7.1%）にイサツキシマブとの因果関係が否定できない肺炎（Grade 3 以上）が認められた。

有害事象による投与中止及び投与変更

第 1 相パートにおいて、10 mg/kg QW/Q2W 群では治験薬の投与中止に至った TEAE は見られなかったが、20 mg/kg QW/Q2W 群では 1 名に両麻痺及び神経因性膀胱（それぞれ Grade 4）による治験薬の投与中止が認められた。これらの TEAE は、治験責任（分担）医師によりイサツキシマブとの因果関係が否定された。

第 1 相パートにおいて、イサツキシマブの投与変更に至った TEAE の発現割合は、10 mg/kg QW/Q2W 群では 33.3%（1/3 名）及び 20 mg/kg QW/Q2W 群では 20.0%（1/5 名）であった。

第 2 相パートにおいて、28 名中 2 名（7.1%）に TEAE による治験薬の投与中止が見られた。1 名の患者には、肺炎（Grade 3）が見られ、治験責任（分担）医師によりイサツキシマブとの因果関係が否定されなかった。他の 1 名には椎間板炎、播種性血管内凝固及び血栓性脳梗塞（それぞれ Grade 3）が見られ、治験責任（分担）医師によりイサツキシマブとの因果関係が否定された。

第 2 相パートにおいて、イサツキシマブの投与変更に至った TEAE の発現割合は 53.6%（15/28 名）であった。よく見られる投与変更に至った TEAE（2 名以上に発現）は、注入に伴う反応（25.0%［7/28］）並びに肺炎及び白血球減少症（各 7.1%［2/28 名］）であった。

Infusion reaction

第 1 相パートにおいて、10 mg/kg QW/Q2W 群では Grade 1 の IR が 3 名中 2 名（66.7%）に見られた。両患者とも 1 件の IR が初回投与の Day 1 にのみ発現し、投与変更又は中断せずに同日に消失した。10 mg/kg QW/Q2W 群に Grade 3 以上の IR は見られなかった。20 mg/kg QW/Q2W 群の 5 名中 1 名（20.0%）に 2 件の IR が見られた。1 件目の IR（Grade 2）は初回投与の Day 1 に発現し、同日に消失した。2 件目の IR（Grade 1）は 2 回目の投与の 2 日後に発現し、2 日間持続した後に消失した。

第 2 相パートにおいて、Grade 1～2 の IR が 28 名中 12 名（42.9%）に見られたが、Grade 3 以上の IR は見られなかった。11 名の患者には IR は 1 件のみ発現した。1 名の患者には初回投与時に 2 件の IR が発現した。1 件目の IR（Grade 2）は初回投与中に発現し、投与中断により同日に消失した。2 件目の IR（Grade 2）は初回投与の翌日に発現し、同日に消失した。11 名の 1 件目の IR は初回投与時に発現し、1 名には 3 回目の投与時に 1 件目の IR が発現した。3 回目の投与時に発現した IR（Grade 2）は、投与中断により同日に消失した。合計で 13 件の IR が 12 名の患者に発現した。13 件中 12 件の IR の発現期間は 1 日であり、発現と同日に消失した。1 名に発現した 1 件の IR は初回投与後から翌日にまで持続し、投与変更又は中断せずに消失した。

呼吸器系の有害事象（下気道の有害事象及び呼吸器感染）

第1相及び第2相パートにおいて、下気道のTEAEは22.2%（8/36名）の患者に認められた。よく見られる下気道のTEAE（2名以上の患者に発現）は、低酸素症及び咳嗽（各5.6%［2/36名］）であった。Grade 3以上の下気道のTEAEは36名中1名（2.8%）に呼吸困難が見られた。

第1相及び第2相パートにおいて、呼吸器感染は52.8%（19/36名）の患者に認められた。よく見られる呼吸器感染（2名以上の患者に発現）は、上咽頭炎（25.0%［9/36名］）、肺炎（13.9%［5/36名］）、気管支炎及び上気道感染（各5.6%［2/36］）、並びに咽頭炎及び副鼻腔炎（各8.3%［3/36名］）であった。Grade 3以上の呼吸器感染は13.9%（5/36名）の患者に認められ、その内訳は肺炎（11.1%［4/36名］）及び肺感染（2.8%［1/36名］であった。

臨床検査評価

臨床検査に基づく血液学的検査異常は、第2相パートにおいて好中球減少症、血小板減少症及びリンパ球減少症がよく見られた。

5.10.2 外因性要因

外因性要因別のTEAEの詳細な解析は、[Module 2.7.4の6.2項]に示す。いずれの外因性要因の解析においても臨床的に意味のある差異は認められなかった。Data Pool 4（イサツキシマブが投与された全ての患者）における製剤別の解析結果を以下に要約する。

イサツキシマブ 製法1* 製剤は283名に投与され（中央値17週間）、イサツキシマブ 中間製法* 製剤は293名に投与された（中央値21週間）。全体として、TEAE、Grade 3以上のTEAE、治験薬との因果関係が否定できないTEAE、Grade 5のTEAE、重篤なTEAE及び治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は、いずれも両群で同程度であった。IRの発現割合はイサツキシマブ 製法1* 製剤及び 中間製法* 製剤でそれぞれ51.9%及び41.3%であったが、Grade 3以上のIRの発現割合は両群で同程度であった（3.5%及び3.4%）。

治験薬との因果関係が否定できないTEAE、並びにSOC及びPT別のTEAEについては数値的な差が認められたものもあったが、いずれかの製剤原料に優位性を示すようなパターンは認められなかった。全体として、これらの結果からイサツキシマブ 製法1* 製剤と 中間製法* 製剤の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差異は認められなかった。

5.10.3 薬物相互作用

該当なし。

5.11　安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

イサツキシマブへの曝露量の増加と安全性評価項目に関する発現割合の上昇との間に明らかな関連性は認められなかった（3.3.2項を参照）。本項では、進行中のTCD14079試験パートBで評価した固定輸注量による投与方法の安全性について述べる。

固定輸注量による投与方法に関する主解析

イサツキシマブの投与方法の簡素化及び投与時間の短縮を図るために、固定輸注量による代替的な投与方法を TCD14079 試験パート B で評価した。

TCD14079 試験パート B では、250 mL の固定輸注量による投与方法を用いてイサツキシマブ 10 mg/kg をその他の IPd 療法の試験と同じ投与スケジュールでポマリドミド及びデキサメンタゾンと併用投与した。

初回投与は、25 mL/時の投与速度で開始し、IR が認められない場合には投与速度を最大 150 mL/時まで徐々に増加させた。2 回目の投与は、50 mL/時の投与速度で開始し、IR が認められない場合には投与速度を最大 300 mL/時まで徐々に増加させた。3 回目以降の投与は、200 mL/時の固定投与速度で開始し、全量が投与されるまで維持した。IR の軽減のために抗ヒスタミン薬及び解熱鎮痛薬などの標準的な前投薬を行い、副腎資質ホルモンの後投薬は行わなかった。主要評価項目は、イサツキシマブの最初の 6 回投与で報告された Grade 3 以上の IR の発現割合であった。

本試験パート B に組み入れられた 47 名の主解析の結果（データカットオフ日：2019 年 2 月 26 日）では、開始したサイクル数の中央値は 4 サイクル（範囲：1～11 サイクル）であり、23 名（48.9%）が 5 サイクル以上を開始した。曝露期間の中央値は 18.1 週間であった。イサツキシマブの RDI の中央値は 94.12%であった。患者全体で 20 名（42.6%）がイサツキシマブの投与を 1 回以上中断し、うち 18 名が IR による中断であった。ポマリドミド及びデキサメタゾンの RDI の中央値（ポマリドミド：84.66%、デキサメタゾン：87.50%）は、EFC14335 試験の IPd 群の結果と同様であった（それぞれ 85.1%及び 87.8%）。カットオフ日の時点で、30 名（63.8%）が治験薬の投与を継続していた。

初回投与時のイサツキシマブの投与時間の中央値は 3.70 時間であり、2 回目の投与時では 1.85 時間へ短縮し、3 回目以降の投与時では 200 mL/時の固定投与速度で 1.25 時間へ短縮した。2 回目以降の投与では投与速度の増加により投与時間が短縮したにもかかわらず、初回投与時以外での IR は認められなかった。EFC14335 試験におけるイサツキシマブの投与時間の中央値は、初回投与時が 3.3 時間及び 2 日目以降の投与時が 2.8 時間であり、固定輸注量による代替的な投与方法の採用により、2 回目以降の投与において投与時間の短縮が認められた。

全体として、IR（全 Grade）は 47 名中 19 名（40.4%）の患者に認められ、490 回の投与のうち 19 回の投与（3.9%）で発現した。Grade 3 以上の IR は認められず、IR による治験薬の投与中止はなかった。全ての IR は Grade 2 であり、イサツキシマブの初回投与時にのみ発現した。IR はいずれも投与同日に発現し、24 時間以内に消失した。遅発性の IR は認められず、遅発性の IR による治験薬の投与中止は認められなかった。IR が認められた 19 名中 18 名は治験薬に対する処置としてイサツキシマブの投与を中断した。試験登録前にダラツムマブが投与された 7 名（14.9%）のうち、3 名に IR が認められた。よく見られる IR 症状（2 名以上に発現）は、呼吸困難及び咳嗽（各 12.8%）、悪寒（6.4%）、並びに鼻閉、咽喉刺激感及び胸部不快感（各 4.3%）であった。

4名（8.5%）の患者はTEAEにより全ての治験薬の投与中止に至ったが、いずれのTEAEも治験薬との因果関係が否定された（内訳：死亡に至った敗血症2名、死亡に至った急性心筋梗塞1名、及び突然死1名）。また、1名の患者は非重篤な不安、潮紅、歩行障害及び振戦によりポマリドミドの投与を中止した。これらのTEAEは全てGrade 1であり、不安以外は全てポマリドミドとの因果関係が否定されなかった。デキサメタゾンの投与を中止した患者はいなかった。

固定輸注量による投与方法（投与速度の単位：mL/時、TCD14079試験パートBの成績）を体重に基づく輸注量による投与方法（投与速度の単位：mg/時、Data Pool 4及び特にTCD14079試験パートAの成績）と比較した場合、以下の結果が得られた。

- IR（全Grade）の発現割合は、固定輸注量による投与方法（40.4%［19/47名］）と体重に基づく輸注量による投与方法（Data Pool 4：46.2%［266/576名］、TCD14079試験パートA：42.2%［19/45名］）で同程度であった。また、初回投与時のIRの発現割合も固定輸注量による投与方法（40.4%）と体重に基づく輸注量による投与方法（それぞれ44.8%及び40.0%）で同程度であった。
- Grade 3以上のIRは、体重に基づく輸注量による投与方法を用いたData Pool 4では3.5%（20/576名）に認められ、また、TCD14079試験パートAでは1名に治験薬の投与中止に至ったGrade 3のIRが認められたが、固定輸注量による投与方法では認められなかった。
- 投与中断までの時間の中央値は同程度であった。
- 2回目以降の投与時のIRは、Data Pool 4では4.7%（24/576名）及びTCD14079試験パートAでは6.7%（3/45名）に認められたが、投与時間を短縮した固定輸注量による投与方法では認められなかった。

全般的に、TCD14709試験パートBで用いた固定輸注量による投与方法でのイサツキシマブの安全性プロファイルは、同試験のパートA及び第3相EFC14335試験で用いた体重に基づく輸注量による投与方法でのイサツキシマブの安全性プロファイルと比べて顕著な差異はないと考えられた。

固定輸注量による投与方法の推奨

TCD14079試験パートBの主解析の結果（データカットオフ日：2019年2月26日）から、固定輸注量による投与方法を使用した場合、3回目以降の投与時間を中央値75分（1.25時間）へ大幅に短縮することができ、IRのリスクには影響しなかった。IRの発現割合は40.4%で、Grade 3以上のIRは認められず、初回投与時以外にIRは認められなかった。また、固定輸注量による投与方法の場合には、イサツキシマブ投与前に必要な手順を削減できるため、医療従事者による人的過誤及び患者への不適切なイサツキシマブ投与の可能性を抑制できる。

固定輸注量による投与方法は患者の安全を損なうことなくベネフィットが得られることに基づき、商業的使用ではTCD14079試験パートBで検討した最大200 mL/時の投与速度での代替的な投与方法が推奨される。

5.12　過量投与

イサツキシマブの症候性過量投与は報告されていない。臨床試験では 20 mg/kg までの用量が静脈内投与されており、明らかな安全上の懸念は認められなかった。

5.13　依存性又は薬物乱用

報告されていない。

5.14　反跳現象

報告されていない。

5.15　市販後の使用経験

報告されていない。

5.16　安全性に関する考察及び結論

イサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法の安全性プロファイルは、再発又は難治性の MM 患者を対象とした EFC14335 試験において、ポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法と慎重に比較検討し、同一の併用療法を用いた第 1b 相試験（TCD14079 試験パート A）で裏付けられた。一部の TEAE は IPd 群で多く認められたものの、全体的な安全性プロファイルはおおむね良好であった。Data Pool 2 の単剤療法試験の解析を通じて、イサツキシマブの安全性プロファイルに用量依存性は認められなかった。

EFC14335 試験の IPd 群の曝露期間は Pd 群よりも約 2 倍長かった（中央値は IPd 群 41 週間、Pd 群 24 週間）。

EFC14335 試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は IPd 群で 7.2%、Pd 群で 12.8%であり、IPd 群が Pd 群よりも高くなることはなかった。治験薬の投与中止に至った主な TEAE は、SOC「感染症および寄生虫症」（IPd 群 2.6%、Pd 群 5.4%）及び SOC「血液およびリンパ系障害」（IPd 群 0.7%、Pd 群 4.7%）に属していた。

投与期間中に報告された死亡の割合は IPd 群及び Pd 群で同程度であり（IPd 群 7.2%、Pd 群 8.7%）、AE に起因する死亡は IPd 群 3 名及び Pd 群 6 名であった。

重篤な TEAE の発現割合は IPd 群 61.8%及び Pd 群 53.7%であった。IPd 群でよく見られる重篤な TEAE は、肺炎（IPd 群 15.1%、Pd 群 15.4%）及び発熱性好中球減少症（IPd 群 6.6%、Pd 群 2.0%）であった。しかし、IPd 群のより長い曝露期間を考慮し、曝露期間で調整した重篤な TEAE の発現率（発現患者数/人年）は IPd 群と Pd 群で同程度であった（IPd 群 1.36、Pd 群 1.30）。

EFC14335 試験におけるイサツキシマブの投与時間の中央値は、初回投与時が 3.3 時間、2 回目以降の投与時が 2.8 時間であり、IPd 療法を受けた全患者における結果（それぞれ 3.4 時間及び 2.8 時間）と一致している。TCD14079 試験パート B では、イサツキシマブの投与方法の簡素化及び投与時間の

短縮を図るため、固定輸注量による代替的な投与方法を評価した。IPd 療法を受けた 47 名の主解析の結果から、この固定輸注量による投与方法を使用した場合、3 回目以降の投与時間を中央値 75 分間（1.25 時間）へと大幅に短縮でき、IR のリスクには影響しなかった。IR の発現割合は 40.4%で、Grade 3 以上の IR は認められず、初回投与時以外に IR は認められなかった。また、固定輸注量による投与方法の場合には、イサツキシマブ投与前に必要な手順を削減できるため、医療従事者による人的過誤及び患者への不適切なイサツキシマブ投与の可能性を抑制できる。

EFC14335 試験において、IR は IPd 群の患者の 38.2%で報告された。同患者の大部分において Grade 1（3.9%）又は Grade 2（31.6%）の IR が発現した。Grade 3 及び Grade 4 の IR はそれぞれ患者の 1.3%で報告されたが、死亡に至った IR は発現しなかった。IR が発現した全患者において、IR の初回エピソードの発現は初回投与時であり、発現は投与の当日中であった。また、これらの患者の大半において IR のエピソードは 1 件のみであった。全ての IR は後遺症なく消失し、投与当日中の消失が最も多かった。遅発性 IR は発現しなかった。治験実施計画書に従い、IR のリスクに対する投与後の予防薬も投与されなかった。4 回目の投与後には IR は発現しなかった。

大部分の場合において、IR は投与中断又は対処療法によって管理された。イサツキシマブの投与を中止した患者数は 4 名（2.6%）のみであり、治験実施計画書に従い、Pd の投与を継続可能であった。

IR に加え、EFC14335 試験の IPd 群でよく見られる TEAE（全 Grade）は、好中球減少症（IPd 群 46.7%、Pd 群 33.6%、以下同順）、上気道感染（28.3%、17.4%）、下痢（25.7%、19.5%）及び気管支炎（23.7%、8.7%）であった。

EFC14335 試験では、尿路感染（IPd 群 4.6%、Pd 群 1.3%）を除き、SOC「感染症および寄生虫症」の多く見られる Grade 3 以上の感染症は、IPd 群と Pd 群で同程度に認められ、肺炎（IPd 群 16.4%、Pd 群 15.4%、以下同順）、気管支炎（3.3%、0.7%）及び下気道感染（3.3%、2.7%）であった。全ての治験薬の投与中止に至った感染症の発現割合（IPd 群 2.6%、Pd 群 5.4%）及び死亡（Grade 5 の投与後 AE を含む）に至った感染症の発現割合（IPd 群 3.3%、Pd 群 4.0%）に両群で違いは認められなかった。IPd 群のより長い曝露期間を考慮し、曝露期間で調整した治験薬投与下の重篤な感染症の発現率（発現患者数/人年）は両群で同程度であった（IPd 群 0.72、Pd 群 0.67）。

IPd 群における下気道 TEAE の発現割合及び重症度（36.8%；Grade 3 以上：7.9%）は、Pd 群（25.5%；Grade 3 以上：3.4%）より高かった。しかし、両群において主に報告された下気道 TEAE（全 Grade）は、呼吸困難（IPd 群 15.1%、Pd 群 10.1%）及び咳嗽（IPd 群 9.2%、Pd 群 7.4%）であった。IPd 群では下気道 TEAE を理由に全ての治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。IPd 群の 1 名は肺臓炎を理由にポマリドミドの投与中止に至った。

EFC14335 試験において、二次性悪性腫瘍は Pd 群の 1 名（0.7%）及び IPd 群の 6 名（3.9%）に報告され、Pd 群の患者は皮膚有棘細胞癌であった。IPd 群では、4 名が皮膚有棘細胞癌、1 名が放射線照射後の乳房血管肉腫、1 名が骨髄異形成症候群と診断された。急性骨髄性白血病への移行を伴う骨髄

異形成症候群を発現した患者を除き、二次性悪性腫瘍により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。二次性悪性腫瘍が認められた全ての患者にはレナリドミド及びアルキル化剤の曝露歴があった。

Data Pool 4 の全イサツキシマブ試験において、二次性悪性腫瘍の全体的な発現割合は 3.0%であり、治験薬の初回投与から診断までの期間の中央値は 7.16 か月（範囲：0.5～26.5 か月）であった。再発又は難治性の MM 患者における二次性悪性腫瘍の基礎的な発現割合は 6%と高いことが報告されており、MM 患者を対象としたダラツムマブとボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法並びに Pd 療法による臨床試験の最近の報告では、二次性悪性腫瘍の発現割合は 3.2%～4.1%と報告されている(27)(28)(29)(30)(31)(32)。したがって、イサツキシマブが投与された患者に認められた二次性悪性腫瘍の全体的な発現割合は、MM に対する治療を受けた患者の二次性悪性腫瘍の基礎的な発現割合と一致している。なお、MM に対する治療を受けた患者では、高齢、基礎疾患による免疫抑制、並びにアルキル化剤（例：メルファラン）及びレナリドミドに対する曝露歴の影響により、二次性悪性腫瘍のリスクが高い。

EFC14335 試験において、IPd 群の発現割合が Pd 群よりも高かった TEAE は、SOC「神経系障害」（全 Grade：IPd 群 40.8%、Pd 群 28.9%、Grade 3 以上：IPd 群 7.9%、Pd 群 5.4%）及び「心臓障害」（全 Grade：IPd 群 14.5%、Pd 群 4.0%、Grade 3 以上：IPd 群 4.6%、Pd 群 2.0%）に属していた。しかしながら、心臓障害又は神経系障害の TEAE による治験薬の投与中止又は死亡が IPd 群でより多く報告されることはなかった。

臨床検査評価に基づく Grade 3～4 の好中球減少症の発現割合は、IPd 群が Pd 群よりも高かったが（IPd 群 84.9%、Pd 群 70.1%）、これらの異常の発現までの期間及び持続期間は両群でおおむね同程度であり、異常は可逆的であった。IPd 群及び Pd 群において、Grade 3～4 の好中球減少症の初回エピソードまでの期間の中央値はそれぞれ 21 日及び 22 日であり、初回エピソードの持続期間の中央値はそれぞれ 11 日及び 9 日であった。好中球減少症は、コロニー刺激因子の使用及びポマリドミドの減量により管理された。コロニー刺激因子を投与した患者を対象に好中球減少性感染を解析した結果、好中球減少性感染の発現割合は同程度であった（IPd 群 31.4%、Pd 群 32.9%）。

臨床検査評価に基づく Grade 4 の血小板減少症及び Grade 3～4 の貧血の発現割合は両群で同程度であった。Pd にイサツキシマブを追加しても、血栓塞栓性 AE の発現割合が Pd 群での発現割合を超えて上昇することはなかった。

以上のことから、IPd の安全性プロファイルの主要な要素は IR 並びに Pd と比較した場合の好中球減少症及び感染症の増加であったが、これらは投与期間及び EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態スコアで評価した全般的 QOL の妨げとはならなかった。

なお、EFC14335 試験では日本人の患者数が限られているものの、TEAE、重篤な TEAE 及びその他の安全性プロファイルに全体集団と比較して臨床的に意味のある差異は認められなかった。また、日本人、台湾人及び韓国人を含む東アジア人集団においても、全体集団と比較して全般的な安全性プロファイルに臨床的に意味のある差異は見られなかった。イサツキシマブ単剤療法の国内 TED14095

試験において、10 mg/kg QW/Q2W 及び 20 mg/kg QW/Q2W で投与された日本人患者の安全性プロファイルに特有の所見は見られなかった。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

多発性骨髄腫の現状は、1.2.1項に要約されている。

6.1.2　現行の治療

IPd レジメンは、再発又は難治性の MM に対する現行の治療で未だに満たされていない医療ニーズ（アンメットメディカルニーズ）に応えるために開発された。本 IPd レジメンは、レナリドミド及びプロテアソーム阻害薬（PI）を含む 2 ライン以上の前治療歴を有し、直近の治療に難治性の患者により良い新しい選択肢を提供するものである。

Pd 療法の有効性について、既存の 6 つの第 3 相又は大規模な第 2 相試験のヒストリカルデータ(34)(35)(36)(37)(38)(39)では、ORR は 26%～40%、PFS の中央値は 4～5 か月（ただし、KEYNOTE-183 試験[39]では 8.4 か月）、及び OS の中央値は 12～16 か月である。これらの結果は現行の Pd 療法に対するアンメットメディカルニーズがあることを示唆しており、EFC14335 試験の Pd 群においてもこれらのヒストリカルデータと一貫性のある有効性の結果が得られている。

MM に対するサードライン治療又は後期治療ラインで単剤又は併用療法として承認されているその他の治療薬には、他の抗 CD38 モノクローナル抗体であるダラツムマブ、パノビノスタット、及び幾つかの地域でのエロツズマブがある。

ダラツムマブ

ダラツムマブの単剤療法は、3 ライン以上の前治療歴（プロテアソーム阻害薬［PI］及び免疫調整薬［IMiD］を含む）を有する患者 106 名を対象とした非対照第 2 相試験の成績(40)に基づき、米国及び欧州ではプロテアソーム阻害薬（PI）及び免疫調整薬（IMiD）を含む前治療歴を有する再発又は難治性の MM 成人患者の治療で承認されている（ダラツムマブの単剤療法の適応は国内未承認）。この試験では、ORR は 29.2%、PFS の中央値は 3.7 か月（95% CI：2.8 - 4.6）、及び OS の中央値は 17.5 か月（95% CI：13.7 - 推定不能）であり、当該患者集団におけるアンメットメディカルニーズがあることが示唆される。

また、ダラツムマブは、レナリドミド及びプロテアソーム阻害薬（PI）を含む 2 ライン以上の前治療歴を有する患者 103 名を対象とした非対照第 1b 相試験の成績(41)に基づき、米国ではポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法が承認されている。この試験では、ORR は 60%（VGPR 以上の割合は 42%）、PFS の中央値は 8.8 か月（95% CI：4.6 - 15.4）、及び OS の中央値は 17.5 か月（95% CI：13.3 - 推定不能）であった。

ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で承認されているダラツムマブの用法・用量は、1 回 16 mg/kg の点滴静注で最初の 8 週間では 1 週間間隔、その後の 16 週間では 2 週間間隔、それ以降では 4 週間間隔投与である。初回投与は 7 時間以上かかることがあり、したがって、2 日間に分割されることがある(42)。単剤療法の第 1 相試験(43)では、16 mg/kg 用量での投与時間の中央値は初回投与及び 2 回目投与でそれぞれ 7.7 時間及び 6.7 時間、それ以降の投与で 3.3 時間であった。

ダラツムマブの処方情報(44)には、以下の警告及び使用上の注意がある。

Infusion reaction

ダラツムマブによる infusion reaction のリスクを軽減するため、抗ヒスタミン薬、解熱薬、及び副腎皮質ホルモン薬を事前に患者に投与すること。重症度にかかわらず infusion reaction が起こった場合はダラツムマブの点滴を中断し、アナフィラキシー又は生命を脅かす infusion reaction が起こった場合はダラツムマブの投与を永続的に中止すること。

慢性閉塞性肺疾患又は気管支喘息の既往を有する患者（当該患者のダラツムマブの臨床試験への参加可能性は既往歴及びベースライン時の肺機能により判断されていた）には、追加の後投薬（気管支拡張薬及び吸入ステロイド薬）を行い、呼吸器合併症への処置が必要となる場合もある。遅発性 infusion reaction のリスクを軽減するため、ダラツムマブ投与後に副腎皮質ホルモン薬等を投与すること。

免疫血清検査への干渉

ダラツムマブは赤血球上の CD38 に結合し、間接抗グロブリン試験（間接クームス試験）で陽性を示す。輸血用血液の交差適合試験（クロスマッチ）が遅れることがある。ダラツムマブを介在した間接抗グロブリン試験結果は、ダラツムマブの点滴終了後最長 6 か月間陽性となることがある。

好中球減少症／血小板減少症

ダラツムマブは併用する多発性骨髄腫薬に起因する好中球減少症及び血小板減少症の発現を増加させる可能性がある。全血球算定を定期的に実施する。

パノビノスタット

パノビノスタットは、ボルテゾミブ及び免疫調整薬（IMiD）を含む 2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者の治療でボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法が承認されている。承認は 1～3 レジメンの前治療歴を有する患者を対象とした第 3 相 PANORAMA 1 試験の事前に規定したサブグループ解析に基づいていた。当該試験の試験集団全体での PFS の中央値はプラセボ群（プラセボとボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用群）で 8.08 か月に対しパノビノスタット群（パノビノスタットとボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用群）で 11.99 か月（ハザード比 0.63［95% CI：0.52 - 0.76］、P<0.0001）であった。パノビノスタットとボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用は、重篤な副作用があらわれることがあり、また、OS の延長効果も明らかではなく、海外の

現行の診療ガイドラインでは推奨される治療の選択肢とはされていない(45)(46)。パノビノスタット投与患者での発現頻度が高かった Grade 3 又は 4 の AE 及び血液学的検査値異常は、血小板減少症（67%）、リンパ球減少症（53%）、好中球減少症（34%）、下痢（25%）、及び疲労／無力症（25%）であり、投与期間中の死亡の割合はプラセボとボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用群（5%）と比べてパノビノスタットとボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用群（8%）で高かった(47)。パノビノスタットは既承認薬であるが、骨髄腫の治療パラダイムにおけるその役割については引き続き探究されている(48)。

エロツズマブ

エロツズマブは、1 種類以上の前治療歴を有する MM 患者の治療でレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法が承認されており、米国では少なくともレナリドミド及びプロテアーゼ阻害剤（PI）及びレナリドミドの 2 つを含む治療歴を有する MM 患者の治療でポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法も承認されている。エロツズマブの単剤療法では客観的効果はみられていない(49)。ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法の承認は、ランダム化第 2 相試験(38)に基づいていた。この試験では 117 名の患者が組み入れられ、うちエロツズマブと Pd 併用（EPd）投与患者は 60 名、Pd 投与患者は 57 名であった。クレアチニンクリアランスが 45 mL/min 未満の患者は試験から除外されていた。PFS の中央値は Pd 群 4.7 か月に対し EPd 群 10.3 か月（ハザード比 0.54［95% CI：0.34 - 0.86］、P=0.008）で、ORR は Pd 群 26%に対し EPd 群 53%（VGPR 以上の割合は 20%）であった。OS のデータは immature（未成熟）であったものの、EPd 群（ハザード比 0.62）で優れている傾向であった。

イサツキシマブ

イサツキシマブは、他の治療の選択肢とは異なる特徴を有する新規の抗 CD38 モノクローナル抗体である。ダラツムマブと比較して固有の作用機序として、異なる標的エピトープ、改善された CD38 酵素阻害活性、及び骨髄腫細胞膜からの内在化がある(50)。イサツキシマブの臨床試験プログラムの結果から、標的患者集団におけるアンメットメディカルニーズに応える幾つかの側面が実証されている。

イサツキシマブの臨床試験では、閉塞性肺疾患（COPD 及び気管支喘息）患者の試験への参加を制限なく可としていた。EFC14335 試験での IPd 療法を受けた COPD 又は気管支喘息の既往を有する患者 16 名（10.4%）では、気管支拡張薬又は吸入ステロイド薬の予防投与を必要とせずに安全に治療が行われた。この結果は、重大な呼吸器系疾患の既往がない場合でも新たに診断された MM 患者の 45%に肺機能の障害が認められ、OS に関して予後不良と相関するとの報告(4)を踏まえると、重要な考慮事項である。

腎機能障害患者では、安全に治療が行われ、腎機能完全奏効（CRenal）が認められた。EFC14335 試験での組み入れられた患者の 1/3 超は eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満である腎機能障害を有してい

た。IPd 群では eGFR がベースライン時に 50 mL/ min/1.73 m^2 未満であった患者 32 名うち、投与期間中の 1 時点以上の評価で CRenal（60 mL/ min/1.73 m^2 以上）を達成した患者は 23 名（71.9%）、CRenal が 60 日間以上持続していた患者は 10 名（31.3%）であった。対照的に、Pd 群ではベースライン時に 50 mL/ min/1.73 m^2 未満であった患者 21 名のうち、投与期間中の 1 時点以上の評価で CRenal（60 mL/min /1.73 m^2 以上）を達成した患者は 8 名（38.1%）、CRenal が 60 日間以上持続していた患者は 4 名（19.0%）であった。MM 患者の最大 50%は疾患関連合併症として腎障害を有することが報告されている(51)。重度の腎機能障害患者は臨床試験から除外されていることが多く、MM に対する他の後期治療ラインでの腎機能の改善に関するデータは報告されていない(38)(45)。

Grade 4 の血小板減少症の発現頻度は Pd 療法にイサツキシマブを上乗せ投与しても上昇せず、また、血小板輸血が必要であった患者の割合は主要な EFC14335 試験の両投与群で同様であった。

イサツキシマブによる間接クームス試験への干渉は、患者の 2/3 で報告されており、間接抗グロブリン試験（IAT）反応はダラツムマブによる治療で観察されるものより潜在的に弱く、赤血球のジチオスレイトール（DTT）処理により回避することが可能である。公表されている報告(52)によれば、ダラツムマブによる干渉は投与患者 88 名中 88 名で報告されている。

イサツキシマブの有効性は、国際的に受け入れられている FISH 陽性のためのカットオフを用いたベースライン骨髄検体の中央検査機関分析に基づいて特徴付けられた細胞遺伝学的高リスク患者で実証されている。EFC14335 試験の患者全体の 19.5%を占める細胞遺伝学的高リスク集団では、PFS の中央値は Pd 群（3.745 か月［95% CI：2.793 - 7.885］）と比べて IPd 群（7.491 か月［95% CI：2.628 - 推定不能］）で延長しており、HR は 0.655（95% CI：0.334 - 1.283）であった。

イサツキシマブによる治療は、利便性が高い投与スケジュールで行うことが可能であり、ダラツムマブより短い投与時間で、少ない投与頻度（最初の 4 週間では 1 週間間隔、それ以降では 2 週間間隔投与）である。EFC14335 試験及びその他の完了した試験で使用した体重に基づく輸注量による投与方法（mg/時で表される投与速度）でのイサツキシマブ 10 mg/kg 用量の投与（投与時間の中央値は、2 回目及びそれ以降の投与時で 2.8 時間）は、TCD14079 試験のパート B で検討した固定輸注量による投与方法（mL/時で表される投与速度）を用いることにより利便性が更に高まる。TCD14079 試験パート B の解析では、投与時間の中央値は 2 回目投与時で 1.85 時間、3 回目以降の投与時で 1.25 時間であり、安全性プロファイルに意味のある差異がないことが確認されている。さらに、ダラツムマブで適用される遅発性 infusion reaction の予防を目的とした後投薬を行う必要もない。

6.1.3 主要な臨床試験

EFC14335 試験は、2 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象にイサツキマシブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法を検討する、よく管理された最初の国際共同ランダム化第 3 相試験である。本試験は、北米、欧州及びアジアを含む 24 の国・地域の 102 施設で実施された。本試験集団は、Pd 療法が適切な治療となり得る再発又は難治性の MM を有する世界中の患者を代表する集団である。

本第 3 相試験では、適切な対照群として Pd 療法を設定している。Pd 療法は、米国ではレナリドミド及びボルテゾミブの少なくとも 2 種類を含む前治療歴を有し、直近の治療中又は治療後 60 日以内に病勢進行した多発性骨髄腫で承認され、欧州ではレナリドミド及びボルテゾミブの少なくとも 2 種類を含む前治療歴を有し、直近の治療中に病勢進行した再発難治性の多発性骨髄腫で承認されている。また、日本でも再発又は難治性の多発性骨髄腫を効能・効果としてレナリドミド及びボルテゾミブの治療歴がある患者に対して承認されている。なお、本試験の重要な患者適格性基準は、ポマリドミドの承認申請で用いられた高用量デキサメタゾン単独療法に対するポマリドミド及び低用量デキサメタゾン併用療法を検討した第 3 相試験の患者適格性基準並びに規制当局により承認された適応に沿っている。

主要評価項目には PFS を設定している。PFS は治癒が望めない治療下での病勢コントロール及び疾患関連合併症の遅延に関する臨床的ベネフィットを反映し、また、予後の改善と関連があるため、MM の適応に係る承認申請で用いられる第 3 相試験では確立した主要評価項目である。

本試験で得られる有効性成績は頑健なデータに基づいている。盲検化された中央検査機関で M 蛋白量の変化を測定し、盲検化された中央画像診断プロセスで画像技術と画像診断の一貫性を確保している。これらの臨床検査及び画像の中央判定結果に基づき、盲検化された独立効果判定委員会（IRC）が IMWG 基準に基づく治療効果及び疾患進行の判定を行っている。

疾患及びベースライン時の特性（層別因子を含む）は、投与群間で均衡がよくとれていた。疾患及びベースライン時の特性は高齢（75 歳超）の患者、パフォーマンスステータス不良（ECOG PS 2）の患者、及び悪性骨髄腫の特徴（ISS Stage III、細胞遺伝学的高リスク、腎機能障害）を有する患者を含む、再発又は難治性の MM の実臨床における代表的な集団を反映しており、また、これらの特性には慢性閉塞性肺疾患（COPD）又は喘息の既往のある患者も含まれている。

主要な第 3 相 EFC14335 試験（307 名）の結果は、同様の集団を対象に IPd 療法を検討した第 1b 相 TCD14079 試験パート A での同一用量群（推奨用量群 31 名）が同様の結果を示したことからも支持されている。

6.2 ベネフィット

申請者は、第 3 相 EFC14335 試験がイサツキシマブの投与対象となる患者集団における臨床的ベネフィットを支持する最も強いレベルの科学的根拠となると考える。EFC14335 試験では、Pd 療法へのイサツキシマブの上乗せ投与により Pd 療法と比べて PFS が改善し、OS においても改善する傾向（次治療に影響を受けない）が示されており、イサツキシマブは進行期 MM 患者におけるアンメットメディカルニーズに応えられる可能性があることが実証されている。また、イサツキシマブの臨床効果は、前治療の種類又は数にかかわらず、高齢の患者、進行期疾患患者、腎機能障害患者、及び細胞遺伝学的高リスク患者を含む予後不良の部分集団で一貫して認められている。

EFC14335 試験において、日本人患者数が限られていることから評価には限界があるものの、
1） 日本人集団では IPd 群の治験責任（分担）医師判定による PFS のハザード比及び ORR は全体集

団の IPd 群の結果と同程度であり、また、VGPR 以上の割合及び初回奏効までの期間はいずれも全体集団と同様に Pd 群と比べて IPd 群で優れており、全体集団の結果と明確に異なる傾向を認めなかったこと、2）日本人を含む東アジア人集団では PFS のハザード比（IRC 判定及び治験責任［分担］医師判定）、ORR 及び VGPR 以上の割合、並びに初回奏効までの期間はいずれも Pd 群と比べて IPd 群で優れており、全体集団の結果との一貫性が示されたこと、3）さらに、TED14095 試験において抗 MM 治療の前治療歴が多い日本人患者に対してイサツキシマブ 10 mg/kg 及び 20 mg/kg の単独投与により一定の奏効が得られたことを考慮すると、日本人の再発又は難治性の MM 患者に対する IPd 療法の有効性は示されていると考える。

COPD 又は気管支喘息患者で気管支拡張薬又は吸入ステロイド薬の予防投与を必要としないこと、腎機能障害患者で腎機能の改善が実証されていること、並びに患者及び医療従事者の利便性において明らかなベネフィットがあることは、再発又は難治性の MM 患者に対するイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法の迅速審査及び承認のための根拠を更に支持するものである。

まとめると、本臨床データから、現在限られた治療の選択肢しかない患者を含む再発又は難治性の MM 患者で使用可能な治療の効果を上回る顕著な改善がイサツキシマブの有効性で実証された。試験（TCD14079 試験パート A［実施国：米国］と国際共同 EFC14335 試験）間、EFC14335 試験の地域間、及び IRC 判定と治験責任（分担）医師判定による結果間での治療効果の一貫性は、臨床試験で得られた有効性結果が一般化可能であることを支持するものである。詳細は4.7項参照。

6.3　リスク

IPd 療法は、臨床的に忍容性が良好で、好ましい安全性プロファイルを有する（詳細は5.16項参照）。IPd 群では、Pd 群と比べて病勢コントロールが長期にわたっていることを反映し、より長い投与期間であった（投与期間の中央値：IPd 群 41 週、Pd 群 24 週）。

全体的な安全性プロファイルにおいて、Pd 療法にイサツキシマブを上乗せ投与しても実質的な安全上の懸念は認められなかった。また、有害事象による中止及び死亡に至った患者の割合は両投与群で同程度であった。Grade 3 以上の AE 及び SAE の発現割合は Pd 群と比べて IPd 群で高かったが、この結果は IPd 群の投与期間がより長かったことに留意して解釈されるべきである。曝露期間で調整した SAE の発現率は両投与群で同程度であった。

イサツキシマブの投与により infusion reaction があらわれることがある。多くの場合、infusion reaction は Grade 1 又は 2 の事象で、初回投与時及び投与の同日に認められる。EFC14335 試験では、投与 2 日後以降での infusion reaction の発現は報告されていない。また、Grade 2 の infusion reaction は投与中断と対症療法を行うことで管理可能であった。結果として、infusion reaction は全て臨床的に管理可能で、後遺症なく消失し、投与の継続に伴って再発する傾向はみられなかった。

Infusion reaction 以外のイサツキシマブと関連性のある有害事象（AR）は、肺炎、上気道感染、下痢、気管支炎、呼吸困難、悪心、発熱性好中球減少症、及び嘔吐である。

EFC14335 試験において、IPd 群の全体的な安全性プロファイルは日本人集団と全体集団間で類似しており、東アジア人集団と全体集団間でも概して同様であった。IPd 群における治験薬投与下の臨床検査値の評価に基づく Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は日本人及び東アジア人集団と全体集団間で同程度であり、IPd 療法の安全性に明確な国内外差は認められなかった。また、TED14095 試験において、イサツキシマブを 20 mg/kg までの用量で単剤投与したときに日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

イサツキシマブの投与により、患者の約 2/3 で間接クームス試験結果が陽性となる。赤血球輸血に伴う合併症又は溶血は認められなかった。そのため、間接クームス試験結果が陽性の患者では、溶血を起こさず、安全に輸血を行うことができた。イサツキシマブによる血液適合性試験への干渉は、赤血球のジチオスレイトール（DTT）処理により回避することが可能である。

ADA による臨床上の懸念は認められていない。ADA の発生頻度は低く、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者の間での有効性、安全性及び PK に明らかな違いは認められなかった。

イサツキシマブは、COPD 又は気管支喘息患者で安全に治療を行うことができた。また、年齢、性別、腎機能の状態、又はその他の内因性若しくは外因性要因において臨床的に重要な差異は認められなかった。

6.4 ベネフィット・リスク評価

イサツキシマブの 10 mg/kg 用量による QW/Q2W 投与は、2 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者において、ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で好ましいベネフィット・リスクバランスを明確に実証した。治療の選択肢が限られている当該患者において、IPd 療法は PFS の延長に加えて、より深い奏効とより長期にわたって持続する抗腫瘍効果をもたらした。また、現在の follow-up 時点で、OS においても明らかな改善の傾向が認められている。Pd 療法へのイサツキシマブの上乗せ投与により、生活の質が維持され、infusion reaction 及びその他のイサツキシマブと関連性のある有害事象（AR）は管理可能なものであった。IPd 療法は忍容性が良好で、また、Pd 療法と比べてより長期にわたる病勢コントロールと有害事象による投与中止の発生率が低いことから、より長期にわたって投与を行うことが可能である。

EFC14335 試験において、日本人集団での IPd 療法の有効性の結果は全体集団の結果と明確に異なる傾向を認めず、日本人を含む東アジア人集団では全体集団の結果との一貫性が示されていること、また、安全性に意味のある国内外差は認められなかったことから、再発又は難治性の MM 患者に対する IPd 療法は日本人の再発又は難治性の MM 患者に対しても安全かつ有効な治療となることが期待できる。

上記の他に、IPd 療法は既存の治療の選択肢と比べて以下のベネフィットを有する。

- 閉塞性肺疾患（COPD 及び気管支喘息）患者で、気管支拡張薬又は吸入ステロイド薬の予防投与を必要とせずに安全に治療を行うことができる。

- 腎機能障害患者で、腎に対する効果と腎機能の改善を示す証拠が得られており、安全に治療を行うことができる。
- 血液適合性試験への干渉は、赤血球のジチオスレイトール（DTT）処理により回避することが可能である。
- 細胞遺伝学的高リスクの特徴を有する患者で有効性が示されている。
- 利便性の高い投与スケジュールで投与を行うことができる。
- 遅発性 infusion reaction の予防を目的とした後投薬を必要としない。

結論として、TCD14079 試験パート A の成績により支持されている第 3 相 EFC14335 試験の成績から、少なくともプロテアソーム阻害剤（PI）及びレナリドミドの 2 つを含む治療歴を有する MM 患者の治療において、イサツキシマブはポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で臨床的意義のあるベネフィットと好ましい安全性プロファイルを有するという有力な科学的根拠が示された。
EFC14335 試験は、再発又は難治性の MM 患者を対象としたイサツキシマブの Pd をベースとした 3 剤レジメンによるよく管理された最初の国際共同ランダム化第 3 相試験であり、IPd 治療の明らかな臨床的ベネフィットを示す最も強いレベルの科学的根拠である。

7　参考文献

1. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia 2014 May;28(5):1122-8.
2. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. Leukemia 2012 Jan;26(1):149-57
3. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2010 Nov 20;28(33):4976-84.
4. Trakada G, Kastritis E, Gavriatopoulou M, Velentza L, Fotiou D, Ziogas DC, et al. Pulmonary function abnormalities are common in patients with multiple myeloma and are independently associated with worse outcome. Ann Hematol. 2019 Mar 5. [Epub ahead of print].
5. Usmani S, Ahmadi T, Ng Y, Lam A, Desai A, Potluri R, et al. Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With ≥3 Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD. Oncologist. 2016 Nov;21(11):1355-61.
6. Maes H, Delforge M. Optimizing quality of life in multiple myeloma patients: current options, challenges and recommendations. Expert Rev Hematol. 2015 Jun;8(3):355-66.
7. Zweegman S, Engelhardt M, Larocca A; EHA SWG on 'Aging and Hematology'. Elderly patients with multiple myeloma: towards a frailty approach? Curr Opin Oncol. 2017 Sep;29(5):315-21.
8. Sonneveld P, Verelst SG, Lewis P, Gray-Schopfer V, Hutchings A, Nixon A, et al. Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. Leukemia. 2013 Oct;27(10):1959-69.
9. Varga C, Laubach JP, Anderson KC, Richardson PG. Investigational agents in immunotherapy: a new horizon for the treatment of multiple myeloma. Br J Haematol. 2018 May;181(4):433-46.
10. 厚生労働省. 平成 29 年患者調査 - 閲覧（報告書非掲載表）: 閲覧第 95 表 総患者数，傷病基本分類別. Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001124800&tclass2=000001124803&second2=1
11. 厚生労働省. 全国がん登録 2016 年速報. Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000468976.pdf
12. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」. 人口動態統計によるがん死亡データ（1958 年～2017 年）. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html

13. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」. 全国がん罹患数・死亡数・有病数将来推計値（2015～2039 年）. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html
14. Moreno L, Perez C, Zabaleta A, Manrique I, Alignani D, Ajona D, et al. The Mechanism of Action of the Anti-CD38 Monoclonal Antibody Isatuximab in Multiple Myeloma. Clin Cancer Res. 2019 Jan 28. [Epub ahead of print]
15. Feng X, Zhang L, Acharya C, An G, Wen K, Qiu L, et al. Targeting CD38 Suppresses Induction and Function of T Regulatory Cells to Mitigate Immunosuppression in Multiple Myeloma. Clin Cancer Res. 2017 Aug 1;23(15):4290-300.
16. Horenstein AL, Quarona V, Toscani D, Costa F, Chillemi A, Pistoia V, et al. Adenosine Generated in the Bone Marrow Niche Through a CD38-Mediated Pathway Correlates with Progression of Human Myeloma. Mol Med. 2016 Dec;22:694-704.
17. Boxhammer R, Steidl S, Endell J. Effect of IMiD compounds on CD38 expression on multiple myeloma cells: MOR202, a human CD38 antibody in combination with pomalidomide. J Clin Oncol. 2015;33 (15)8588.
18. Jiang H, Acharya C, An G, Zhong M, Feng X, Wang L, et al. SAR650984 directly induces multiple myeloma cell death via lysosomal-associated and apoptotic pathways, which is further enhanced by pomalidomide. Leukemia. 2016 Feb;30(2):399-408.
19. Seckinger A, Hillengass J, Emde M, Beck S, Kimmich C, Dittrich T, et al. CD38 as Immunotherapeutic Target in Light Chain Amyloidosis and Multiple Myeloma-Association With Molecular Entities, Risk, Survival, and Mechanisms of Upfront Resistance. Front Immunol. 2018 Jul 20;9:1676.
20. van de Donk NWCJ, Usmani SZ. CD38 Antibodies in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Modes of Resistance. Front Immunol. 2018 Sep 20;9:2134.
21. Morphosys. MorphoSys AG Reports Second Quarter 2018 Financial Results. [Internet]. 2018 Aug [cited 24 Feb 2019]. Available from: https://www.morphosys.com/media-investors/media-center/morphosys-ag-reports-second-quarter-2018-financial-results. Last accessed 08-Mar-2019.
22. Luetkens T, Yousef S, Shorter C, Tantravahi SK, Steinbach MN, Weidner J, et al. "In Vivo Vaccination" Effect in Clinical Responders to Anti-Myeloma Monoclonal Antibody Isatuximab. Blood. 2017;130(1):1830.
23. Pomalyst® (pomalidomide) capsules, for oral use. Highlights for Prescribing information. (Revised: May 2018). 2018:1-34.
24. Watkins C, Huang X, Latimer N, Tang Y, Wright EJ. Adjusting overall survival for treatment switches: commonly used methods and practical application. Pharm Stat. 2013;12:348-57.
25. Dimopoulos MA, Terpos E, Roussou M, Eleutherakis-Papaiakovou E, Gavriatopoulou M, Kanellias N, et al. Validation Of Criteria For Renal Response In Patients With Multiple Myeloma (MM) Who Present With Severe Renal Dysfunction. Blood. 2013;122:3176.

26. Ichinohe T, Kuroda Y, Okamoto S, Matsue K, Iida S, Sunami K, et al. A multicenter phase 2 study of pomalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: the Japanese MM-011 trial. Exp Hematol Oncol. 2016 Apr 18;5:11. doi: 10.1186/s40164-016-0040-7. eCollection 2015.
27. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, Lupparelli G, Usmani S, Waage A, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2014 Mar;15(3):333-42.
28. Areethamsirikul N, Reece DE. The risk of secondary primary malignancies after therapy for multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2015;56(11):3012-21.
29. Landgren O, Mailankody S. Update on second primary malignancies in multiple myeloma: a focused review. Leukemia 2014 Jul;28(7):1423-6.
30. Ailawadhi S, Mikhael JR, LaPlant BR, Laumann KM, Kumar S, Roy V, et al. Pomalidomide-dexamethasone in refractory multiple myeloma: long-term follow-up of a multi-cohort phase II clinical trial. Leukemia 2018 Mar;32(3):719-28.
31. Abildgaard N, Vekemans M-C, Gamberi B, Di Raimondo F, Ramirez Payer A, Kyriakou C, et al. Safety in Patients with Multiple Myeloma Treated with Pomalidomide in a Real-World Setting According to Last Prior Treatment: A European Post-Authorization Safety Study. Blood. 2018 Dec 2;132(Suppl.1):3286.
32. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Haematologica 2018; 103(12):2079-87.
33. FDA. Clinical Review for Pomalidomide, NDA 204026. [Internet]. 17 December 2012. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204026Orig1s000MedR.pdf.
34. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1055-66.
35. Leleu X, Attal M, Arnulf B, Moreau P, Traulle C, Marit G, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. Blood. 2013 Mar 14;121(11):1968-75.
36. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. Blood. 2014 Mar 20;123(12):1826-32.
37. Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, Cavo M, Delforge M, Di Raimondo F, et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. Blood. 2016 Jul 28;128(4):497-503.
38. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2018 Nov 8;379(19):1811-22.

39. Jelinek T, Paiva B, Hajek R. Update on PD-1/PD-L1 Inhibitors in Multiple Myeloma. Front Immunol. 2018 Nov 16;9:2431.
40. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1551-60.
41. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, Arnulf B, Kaufman JL, Ifthikharuddin JJ, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood 2017 Aug 24;130(8):974-81.
42. Arnall JR, Moore DC, Hill HL, Griffin S, Mueller MK, Lavery LA, et al. Enhancing the feasibility of outpatient daratumumab administration via a split-dosing strategy with initial doses. Leuk Lymphoma. 2019 Mar 8:1-4. [Epub ahead of print]
43. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2015 Sep 24;373(13):1207-19.
44. DARZALEX™ (daratumumab) [prescribing information]. Horsham, PA: Janssen Biotec, Inc; 2019. p 1-33.
45. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2016 Nov;3(11):e506-15.
46. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl 4):iv52-61.
47. FARYDAK® (panobinostat) [prescribing information]. East Hanover, NJ; Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2016. p 1-21.
48. Yee AJ, Raje NS. Panobinostat and Multiple Myeloma in 2018. Oncologist 2018;23(5):516-7.
49. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, van Rhee F, Bensinger WI, Ding H, et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. Blood 2012 Jul 19;120(3):552-9.
50. Malavasi F, Faini AC. Mechanism of action of a new anti-CD38 antibody: enhancing myeloma immunotherapy. Clin Cancer Res. 2019 Mar 7. [Epub ahead of print]
51. Yadav P, Cook M, Cockwell P. Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. Kidney Dis (Basel). 2016 Mar;1(4):241-57.
52. Lancman G, Arinsburg S, Jhang J, Cho HJ, Jagannath S, Madduri D, et al. Blood Transfusion Management for Patients Treated With Anti-CD38 Monoclonal Antibodies. Front Immunol. 2018 Nov 15;9:2616.