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－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Total number of pages: 36

目　　次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1

目　　次 2

表　目　次 3

図　目　次 4

略号と用語の定義 5

1　　背景及び概観 7

1.1　　背景 7

1.2　　生体試料分析法 10

1.3　　品質試験及び非臨床試験でのイサツキシマブ製剤の比較 12

1.4　　臨床試験でのイサツキシマブ製剤の比較 12

2　　個々の試験結果の要約 14

2.1　　イサツキシマブの測定法 14

2.2　　ポマリドミド（併用薬）の測定法 17

2.3　　抗イサツキシマブ抗体の分析法 18

2.4　　薬力学定量法 24

3　　全試験を通しての結果の比較と解析 28

参 考 文 献 31

4　　付録 32

表　目　次

表 1 - 企業主導の臨床試験の概要及び使用したイサツキシマブ製剤 9

表 2 - 臨床試験で用いたイサツキシマブ製剤の概要 33

表 3 - 臨床試験で用いた生体試料分析試験の概要 34

表 4 - 臨床試験で実施した分析法の再現性評価の概要 36

図　目　次

該当なし

略号と用語の定義

ADA:	anti-drug antibodies／抗薬物抗体、抗イサツキシマブ抗体
ADCC:	antibody-dependent cellular-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
ALL:	acute lymphocyte leukemia／急性リンパ性白血病
[redacted]:	[redacted]; referred to as isatuximab [redacted]／[redacted]、[redacted]、[redacted]（[redacted]と記載）
[redacted]:	[redacted]; referred to as isatuximab [redacted]／[redacted]、[redacted]、[redacted]（[redacted]と記載）
CCP:	specificity cut point／確認試験のカットポイント
CD38:	cluster of differentiation 38／分化抗原群 38
CD38 RD:	CD38 receptor density／標的分子（CD38）の発現量
CD38 RO:	CD38 receptor occupancy／イサツキシマブによる標的分子（CD38）占有率
CDC:	complement-dependent cytotoxicity／補体依存性細胞傷害
CF:	correction factor／補正因子
CLB:	competitive ligand binding／競合的リガンド結合
CLL:	chronic lymphocytic leukemia／慢性リンパ性白血病
CR:	complete response／完全奏効
CV:	coefficient of variation／変動係数
ECLIA:	electrochemiluminescence immunoassay／電気化学発光免疫測定法
EDTA:	tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid／エチレンジアミン四酢酸
EDTA•3K:	tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid／エチレンジアミン四酢酸三カリウム塩
ELISA:	enzyme-linked immunosorbent assay／酵素結合免疫吸着測定法
E-R:	exposure-response／曝露－反応
FITC:	fluorescein isothiocyanate／フルオレセインイソチオシアネート
HRMS:	high resolution mass spectrometry／高分解能質量分析
IFE:	immunofixation electrophoresis／免疫固定電気泳動
Ig:	immunoglobulin／免疫グロブリン
IMWG:	International Myeloma Working Group／国際骨髄腫作業部会
ISR:	incurred sample reanalysis／分析法の再現性評価
IV:	intravenous／静脈内

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
LC-MS/MS:	liquid chromatography with tandem mass spectroscopy／液体クロマトグラフィタンデム質量分析
LLOQ:	lower limit of quantification／定量下限
mAb:	monoclonal antibody／モノクローナル抗体
MABEL:	minimal anticipated biological effect level／推定最小薬理作用量
MM:	multiple myeloma／多発性骨髄腫
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
NDMM:	newly diagnosed multiple myeloma／未治療の多発性骨髄腫
[redacted]:	[redacted]; referred to as isatuximab [redacted]／[redacted]、[redacted]、[redacted]
[redacted]:	[redacted]; referred to as isatuximab [redacted]／[redacted]、[redacted]、[redacted]
PandA:	polyethylene glycol precipitation and acidification／ポリエチレングリコール沈殿及び酸性化
PC5:	phycoerythrin cyanin 5 ／フィコエリトリンシアニン 5
PC7:	phycoerythrin cyanin 7／フィコエリトリンシアニン 7
PDy:	pharmacodynamic／薬力学
PE:	phycoerythrin／フィコエリトリン
PEG:	polyethylene glycol／ポリエチレングリコール
PK:	pharmacokinetic／薬物動態
Q2W:	every 2 weeks／2 週に 1 回
QC:	quality control
QW:	weekly／週 1 回
RRMM:	relapsed refractory multiple myeloma／再発難治性の多発性骨髄腫
SCID:	severe combined immunodeficiency／重症複合免疫不全症
SCP:	screening cut point／スクリーニング試験のカットポイント
SPEP:	serum protein electrophoresis／血清蛋白電気泳動法
ULOQ:	upper limit of quantification／定量上限

1　背景及び概観

1.1　背景

多発性骨髄腫（MM）は悪性形質細胞腫瘍の一種であり、骨髄における形質細胞のクローン増殖及びモノクローナルな免疫グロブリン（Ig）の過剰産生（通常は IgG 又は IgA 型であり、遊離尿中軽鎖［パラプロテイン、M 蛋白又は M 成分］を伴う）を特徴とする(1)。多発性骨髄腫は、免疫調節薬、プロテアソーム阻害薬、モノクローナル抗体などの作用機序の異なる主要な薬物が新たに利用可能となっているが、依然として治癒不能な疾患である。

イサツキシマブは、分化抗原群 38（cluster of differentiations 38［CD38］）として分類されるヒト細胞表面抗原分子に選択的に結合する IgG1 型モノクローナル抗体（mAb）である。CD38 は多くの血液悪性腫瘍、特に MM で発現がみられる。イサツキシマブは、抗体依存性細胞傷害（ADCC）、抗体依存性細胞貪食（ADCP）、補体依存性細胞傷害（CDC）、架橋反応を伴わないアポトーシスの直接誘導（アポトーシス促進）、及び CD38 の酵素活性阻害を含む複数の生物学的機序を介して腫瘍細胞を殺傷する。

今回の製造販売承認申請は、レナリドミド及びプロテアソーム阻害薬を含む 2 種類以上の前治療を受けた MM 患者に、ポマリドミド＋デキサメタゾンと併用投与するイサツキシマブを対象とする。本製造販売承認申請におけるイサツキシマブの用法用量は、最初のサイクル（28 日間）で 10 mg/kg を週 1 回（QW）4 回静脈内（IV）点滴投与した後、2 週に 1 回（Q2W）投与である。申請する製剤は、20 mg/mL の点滴用濃縮製剤である。

イサツキシマブの臨床開発では、イサツキシマブを単剤又は種々の免疫調節薬との併用で投与したときの MM を含む適応に対する有効性及び安全性を評価する試験を行っている。これらの中には、MM を対象とした第 1/2 相試験である、単剤投与試験（TED10893 試験、TED14154 試験及び TED14095 試験）、レナリドミド＋デキサメタゾンとの併用試験（TCD11863 試験）、ポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用試験（TCD14079 試験）、ボルテゾミブ＋シクロホスファミド＋デキサメタゾンとの併用試験（TCD13983 試験 ICBd パート）、ボルテゾミブ＋レナリドミド＋デキサメタゾンとの併用試験（TCD13983 試験 IBLd パート）及び cemiplimab との併用試験（TCD14906 試験）が含まれる。TCD14079 試験での良好な結果に基づき、再発難治性の多発性骨髄腫（RRMM）患者にポマリドミド＋低用量デキサメタゾンの併用療法に対して、イサツキシマブ＋ポマリドミド＋低用量デキサメタゾンの併用療法との比較を行う第 3 相試験の EFC14335 試験が実施された。また、MM を対象とした 2 つの第 3 相試験である、未治療の多発性骨髄腫（NDMM）患者に対してボルテゾミブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン併用療法に対して、イサツキシマブ＋ボルテゾミブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン併用療法との比較を行う試験（EFC12522 試験）及び RRMM 患者に対してカルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用療法に対して、イサツキシマブ＋カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用療法の比較を行う試験（EFC15246 試験）が進行中である。さらに、再発又は難治性 T 細胞急性

リンパ性白血病又はT細胞リンパ芽球性リンパ腫の患者（ACT14596試験）及び固形がんの患者（ACT15319試験及びACT15377試験）にイサツキシマブを投与する試験が進行中である。

MMを適応症として実施し、本申請資料に収載した試験（EFC14335試験、TCD14079試験、TED14095試験、TED10893試験、TED14154試験パートA、TCD13983試験ICBdパート、及びTCD11863試験）の一覧を表1にまとめ、各試験で使用したイサツキシマブ製剤を示した。イサツキシマブの臨床開発では、最初に[redacted]mg/mL点滴用濃縮液（[redacted]、[redacted]、[redacted]［[redacted]、以下製法1*］）を用いたが、20 mg/mL点滴用濃縮液（[redacted]、[redacted]、[redacted]［[redacted]、以下中間製法*］）に切り替えた。より詳細に記すと、開発初期（すなわち初期の第1相試験及び第2相試験ステージ1）においては製法1*製剤を使用したが、その後の臨床試験で中間製法*製剤を段階的に導入し、第3相試験では中間製法*製剤を使用して、市販予定の製剤とすることを目指している。イサツキシマブの最初の製剤（製法1*製剤）の製造は[redacted]（[redacted]、UK）で行われ、[redacted]から[redacted]まで[redacted]し、[redacted]はSanofi-Aventis Recherche & Developpement（Vitry-sur-Seine, France）で行った。この[redacted]は第1相試験及び第2相試験での[redacted]を満たすのには十分であったが、第3相試験及び市販用には[redacted]が必要であった。そこで、[redacted]し、[redacted]の[redacted]をSanofi Chimie（Vitry, France）に変更し、[redacted]及び[redacted]工程をSanofi-Aventis Deutschland GmbH（Frankfurt, Germany）に変更した。[redacted]の結果、同じ[redacted]と[redacted]を維持しながら、イサツキシマブの[redacted]を改善する必要が生じたため、追加の製造工程が組み込まれた。製造工程の変更により、添加剤の種類を変更せずに、より[redacted]された製剤が開発された。より詳細に記すと、患者に投与する用量を調製するのに用いるバイアルの数を[redacted]にするために、製剤中のイサツキシマブ濃度を[redacted]mg/mLから20 mg/mLに[redacted]させ、さらに[redacted]、[redacted]、及び[redacted]も[redacted]させた。製法1*製剤に含まれていた添加剤はいずれも除去しておらず、新たに添加された添加剤もなかったが、pHを[redacted]から6.0に[redacted]した。製造に用いた細胞株、製剤の組成、及び臨床試験に用いられたバイアルの概要を表2に示した。また、試験ごとのロット番号を含めた詳細を[Module 3.2.P.5.4]に示した。

包括的な品質試験並びに非臨床でのin vivo薬理試験及び薬物動態（PK）試験で中間製法*製剤の評価を行った後で、主要な第3相試験であるEFC14335試験の開始前に第1相用量漸増試験（TED14154試験）を実施して、中間製法*製剤の安全性及びPK特性を評価した。この試験以降に実施した臨床試験で中間製法*製剤を徐々に導入し（表1）、国内第1相試験TED14095試験及び第3相試験EFC14335試験では中間製法*製剤のみを使用した。

本概要では、イサツキシマブ濃度、免疫原性（抗イサツキシマブ抗体［ADA］及び中和抗体［NAb］の発現）、並びに薬力学（PDy）マーカー（標的分子［CD38］の発現量［CD38 RD］及びイサツキシマブによる標的分子占有率［CD38 RO］）を測定するための分析法、並びに申請資料に含まれるMMの臨床試験7試験（TED14095試験、TED10893試験第1相パート、第2相パートのステージ1及びステージ2、TED14154試験パートA、TCD13983試験ICBdパート、TCD14079試験、TCD11863試験、及びEFC14335試験）で使用された血清M蛋白（MMにおいて形質細胞によって産

＊新薬承認情報提供時に置換

生される異常な免疫グロブリン［全体又は断片］）の測定に対するイサツキシマブによる干渉を回避するための方法について記載する。また、本概要では、イサツキシマブ製剤の開発についても概説する。すなわち、初期の臨床試験で使用した製剤と主要な第 3 相試験で使用した市販予定の製剤の品質面での類似性及び臨床 PK の類似性について記載する。

表 1 - 企業主導の臨床試験の概要及び使用したイサツキシマブ製剤

Study ID/Regimen	Phase/Population	Isatuximab dose/ Schedule	Number of patients on isatuximab		
			製法 I *	申請製法*	Total
Single-agent studies in multiple myeloma or other hematological malignancies					
TED10893 single agent	1/RRMM (NHL, CLL)	Up to 20 mg/kg Q2W or QW/Q2W	89[a]	--	89
TED10893 single agent	2/RRMM	Stage 1: 3, 10 or 20 mg/kg QW/Q2W or Q2W/Q4W Stage 2[b] 20 mg/kg QW/Q2W +/- dexamethasone	97	93[b]	190
TED14154 – Part A single agent	1/RRMM	10 or 20 mg/kg QW/Q2W	--	26	26
TED14095 single agent	1/2 /RRMM	10 or 20 mg/kg QW/Q2W	--	36	36
Target combination: isatuximab + pomalidomide/dexamethasone combination studies in multiple myeloma					
TCD14079 Part A IPd	1b/RRMM	5-20 mg/kg QW/Q2W	23	22	45
TCD14079 Part B IPd	1b/RRMM	10 mg QW/Q2W	--	47	47
EFC14335 IPd	3/RRMM	10 mg QW/Q2W	-	152	152
Supportive: other combination studies in multiple myeloma					
TCD11863 ILd	1b/RRMM	3, 5, 10 or 20 mg/kg Q2W or QW/Q2W	57	--	57
TCD13983 ICBd	1b/NDMM	10 or 20 mg/kg QW/Q2W	17	--	17
Total			**283**	**376**	**659**

Abbreviations: CLL, chronic lymphocytic leukemia; ICBd, isatuximab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone; ILd, isatuximab/lenalidomide/dexamethasone; IPd, isatuximab/pomalidomide/dexamethasone; NDMM, newly diagnosed multiple myeloma; NHL, non-Hodgkin lymphoma; RRMM, relapsed or refractory multiple myeloma; Q2W, bi-weekly throughput the treatments; QW/Q2W, weekly for the first cycle, and then bi-weekly after the first cycle; Q2W/Q4W, bi-weekly for the first cycle, then every 4 weeks after first cycle

＊新薬承認情報提供時に置換

Study ID/Regimen	Phase/Population	Isatuximab dose/ Schedule	Number of patients on isatuximab		
			製法1*	申請製法*	Total

a 84 MM, 3 NHL, 2 CLL

b Interim safety clinical study report (TED10893 Phase 2 Stage 2 only); 63 patients received isatuximab alone and 30 patients received isatuximab with dexamethasone

Notes:

- Number of patients treated with isatuximab is provided for isatuximab 製法1*, 申請製法*, and total. Patients who were initially treated with isatuximab 製法1* and who subsequently switched to isatuximab 申請製法* in studies TED10893 (excluding Phase 2 Stage 2), TCD11863, TCD14079, TCD13983 are assigned to isatuximab 製法1*.

1.2 生体試料分析法

臨床試験における、機能性イサツキシマブ、PDy マーカー（CD38 RD 及び CD38 RO）の定量、イサツキシマブによる血清 M 蛋白測定に対する干渉の回避、並びに ADA 及び NAb の検出に用いる生体試料分析法を開発し、バリデーションを実施した。

機能性イサツキシマブ（標的分子との結合部位が 1 か所以上あるイサツキシマブ）の血漿中濃度を測定するために、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）（DOH0716 試験）を開発し、バリデーションを実施した。本測定法の定量下限（LLOQ）は 0.500 ng/mL（0.0005 µg/mL）であり、定量上限（ULOQ）は 20.0 ng/mL（0.02 µg/mL）であった。臨床試験での用量が広範囲であることを考慮し、エチレンジアミン四酢酸三カリウム塩（EDTA•3K）を添加したヒトブランク血漿を用いて最大 400000 倍まで試料を希釈することにより定量上限を 8000 µg/mL まで拡大し、バリデーションを実施した。なお、本方法により測定できる機能性イサツキシマブが、薬理学的な活性型イサツキシマブであると考えられている。本測定法は、全ての 第 1 相試験及び第 2 相試験で用いた。また、本測定法を外部委託研究機関の [redacted]（[redacted] UK）に移管して、クロスバリデーション（DOH1417 試験 [Module 5.3.1.4-8]）を実施し、主要な第 3 相試験である EFC14335 試験で使用した。

血漿試料中のイサツキシマブの分析法の再現性評価（ISR）は、最初に第 1 相試験（TED10893 試験第 1 相パート）より得られた試料を用いて実施し、続いて主要な第 3 相試験である EFC14335 試験より得られた試料を用いて実施した（表 4）。いずれの場合も ISR は許容基準を満たしており、本測定法が試験の対象となる患者集団において頑健性の高いデータを生成したことが示された。ISR のデータは、TED10893 試験第 1 相パート及び EFC14335 試験の生体試料分析報告書（[Module 5.3.3.2-3 の Appendix 16.2.5.2.1.1]及び[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.5.2.1.1]）に示した。

TED10893 試験第 1 相パートで採取した試料を用いて平行性（希釈直線性と同様の概念。イサツキシマブを投与した患者より得られた実試料を用いた評価）の評価を行い、許容基準を満たした。平行性に関するデータは、TED10893 試験第 1 相パートの生体試料分析報告書（[Module 5.3.3.2-3 の Appendix 16.2.5.2.1.1]）に示した。

-80°C で保存した凍結血漿試料において、イサツキシマブの 15 か月以内の長期安定性が示された（SPH0304 試験 [Module 5.3.1.4-11]）。

イサツキシマブとの併用試験におけるポマリドミド、レナリドミド、ボルテゾミブ及びシクロホスファミドの血漿中濃度の測定はバリデーション済みの測定法を用いた。LLOQ はそれぞれ 0.200、0.500、5.00 及び 200 ng/mL であった。イサツキシマブとポマリドミドの併用療法が本申請の対象であることから、本概要ではポマリドミドの定量法（DOH1324 試験 [Module 5.3.1.4-6]）についてのみ記載し、その試験報告書を申請資料に含める。

ADA の分析法として、最初にブリッジング ELISA を開発し、バリデーションを実施した。しかし、最初に実施したイサツキシマブ単剤療法試験である TED10893 試験の用量漸増期中に、一部の患者の血漿中イサツキシマブ濃度が本分析法における drug tolerance limit（ADA 検出の妨害が認められないことが確認されたイサツキシマブの最高濃度）である 100 µg/mL を上回ることが認められた。そこで新たな ADA 分析法であるポリエチレングリコール沈殿及び酸性化（polyethylene glycol precipitation and acidification：PandA）法を開発し、バリデーションを実施した（DOH1297 試験 [Module 5.3.1.4-5]）。本検出法は drug tolerance limit（4000 µg/mL）の点で初期に開発したブリッジング ELISA より優れており、イサツキシマブの投与を受けた患者における ADA 発現を適切に評価し、ADA 陽性率を正確に評価することが可能となった。本概要では臨床試験での ADA 評価に用いた PandA 法のみ記載する。

MM 患者を対象とした第 3 相試験で採取した血漿試料中の ADA を評価するにあたり、最初に実施した PandA 法のバリデーション（DOH1297 試験 [Module 5.3.1.4-5]）に補足して、第 3 相試験に参加した患者から採取した血漿マトリックスを用いた追加のバリデーションを実施した（DOH1565 試験 [Module 5.3.1.4-9]）。このバリデーションでは、2 名の異なる解析者によるスクリーニング試験のカットポイント（SCP）及び確認試験のカットポイント（CCP）の新たな測定、並びに 99%信頼区間に基づいて設定された CCP のような最新の統計解析の手法の適用を取り入れた。ADA の感度である 75.0 ng/mL の ADA 存在下において、drug tolerant limit が 4000 µg/mL であることが確認された。

さらに、第 3 相試験で ADA 陽性が確認された試料から NAb を含有する可能性のある試料を検出するために、競合的リガンド結合（CLB）を用いた非細胞系の直接的な NAb 検出法を開発し、バリデーションを実施した（DOH0718 試験 [Module 5.3.1.4-2]）。この検出法は、最初に磁気ビーズを結合したビオチン化 CD38 を用いて免疫学的手法により NAb 以外の ADA を除去する精製を行った後で、電気化学発光免疫測定法（ECLIA）により検出するものであった。しかし、第 3 相試験である EFC14335 試験では、ADA 陽性試料が確認されなかったため、NAb の検出は実施されなかった。

PDy マーカーの測定のため、腫瘍細胞における CD38 RD 測定及び CD38 RO を定量するための測定法を開発し、バリデーションを実施した。

最初に、全血及び骨髄試料由来の形質細胞上の CD38 RD 及び CD38 RO を定量するためのフローサイトメトリー法を [redacted]（[redacted]France）で開発し、バリデーションを実施した。バリデーション過程で得られた試験結果は DOH0719 試験の試験報告書（[Module 5.3.1.4-3]）に記載した一方で、[redacted]から Sanofi 社への測定法の移管に際してのバリデーションで得られた試験結果は DOH1284 試験の試験報告書（[Module 5.3.1.4-4]）に記載した。続いて、直接染色による CD38 RD の

新たな測定法について、健康成人より得られた全血試料及びMM患者由来の骨髄試料を用いてバリデーションを実施した（DOH1343試験 [Module 5.3.1.4-7]）。この測定法は、前述の手法をより簡便にしたものである。この測定法は、Sanofi社と[redacted]で共同開発したものであるため、[redacted]でバリデーションを実施した測定法をSanofi社に移管するにあたり、特別なバリデーション試験は実施しなかった。

血清M蛋白測定に対するイサツキシマブによる干渉を回避する測定法を開発し、バリデーションを実施した。血清蛋白電気泳動法（SPEP）及び免疫固定電気泳動（IFE）によるM蛋白の評価は、国際骨髄腫作業部会（IMWG）が定める治療による効果判定基準の一部である。IgG1κ型モノクローナル抗体であるイサツキシマブは、血清IFEの過程で干渉し、IMWG基準に従った完全奏効（CR：IFEでの血清M蛋白の陰性化が基準に含まれる）の判定に必要なIFEによるM蛋白の完全な消失の評価を妨害する可能性がある。そこで、IgGκ及びIgGλの免疫的手法による捕捉と液体クロマトグラフィ高分解能質量分析（LC-HRMS）法を組み合わせた、ヒト血清中のM蛋白を測定するための半定量的な分析法を開発し、バリデーションを実施した（DOH1587試験 [Module 5.3.1.4-10]）。

1.3 品質試験及び非臨床試験でのイサツキシマブ製剤の比較

包括的な品質試験から、製法1*工程及び中間製法*工程で製造されたイサツキシマブ（製法1*製剤及び中間製法*製剤）の2バッチは、製法1*製剤と比較して中間製法*製剤の[redacted]レベルが低いこと及び[redacted]後の違いがみられたことを除いて、類似していることが示された。製剤間の比較に関する詳細な分析試験の結果及び結論は、[Module 3.2.S.2.6]に記載した。品質面での比較試験を補完する目的で非臨床試験を実施し、担がん重症複合免疫不全症（SCID）マウスを用いた試験（ONVV0095試験 [Module 4.2.1.1-24]）より忍容性、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、また非担がんSCIDマウスを用いた試験（DPK0244試験 [Module 4.2.2.7-1]）よりPKについても同様であることが示された（それぞれ[Module 2.6.2]及び[Module 2.6.4]）。

1.4 臨床試験でのイサツキシマブ製剤の比較

製法1*工程及び中間製法*工程のそれぞれで製造したイサツキシマブ製剤の比較を、安全性、有効性、PK及びPK/PDyの観点から評価した。安全性プロファイルの比較を[Module 2.7.4]に示し、有効性の比較を[Module 2.7.3]に示す。また、PK及びPK/PDyの比較を[Module 2.7.2]に示す。

2種の異なるイサツキシマブ製剤を用いたことによるPKに対する影響がないことを確認するために、以下の解析を実施した。

- 中間製法*製剤を単剤にて投与したTED14154試験（患者26名）から得られたデータを用いて、母集団PKモデルを構築した。さらに、TED10893試験の患者のうち、TED14154試験と同じ

用法・用量にて 製法1* 製剤を単剤にて投与した 38 名のデータを用いて、別の母集団 PK モデルを構築した。これら 2 つの母集団 PK モデルから得られたイサツキシマブの曝露量パラメータ及び血漿中濃度－時間プロファイルのシミュレーション値の比較から、製法1* 製剤及び 中間製法* 製剤を投与したときの曝露量パラメータに差異がないことを結論付けた（POH0461 試験 [Module 5.3.3.5-5]）。

- TED10893 試験第 1 相パート並びに第 2 相パートのステージ 1 及びステージ 2、TED14154 試験、TCD14079 試験並びに EFC14335 試験において 製法1* 製剤及び 中間製法* 製剤を投与した患者 476 名の PK データを用いて母集団 PK モデルを構築し、イサツキシマブの PK に対する各種の共変量の影響について解析を実施した（POH0503 試験 [Module 5.3.3.5-7]）。その中で、イサツキシマブ製剤（中間製法* 製剤対 製法1* 製剤）を共変量として、その影響についても評価を行った。

異なるイサツキシマブ製剤を用いたことによる PK/PDy に対する影響がないことを確認するために、TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1（患者 168 名）並びに TED14154 試験（患者 26 名）より得られた 製法1* 製剤及び 中間製法* 製剤を投与したときのデータを併合したときの有効性に関する曝露－反応（E-R）曲線、並びに TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1（患者 168 名）より得られた 製法1* 製剤を用いたときのデータのみを用いて得られた E-R 曲線を比較した（POH0646 試験 [Module 5.3.4.2-5]）。さらに、イサツキシマブを投与したときの安全性に関する PK/PDy 解析を、TED10893 試験第 1 相パート並びに第 2 相パートのステージ 1 及びステージ 2（患者 258 名）、並びに TED14154 試験（患者 26 名）において 製法1* 製剤及び 中間製法* 製剤を投与したときの併合データを用いた場合、製法1* 製剤を投与したときのデータのみを用いた場合、並びに 中間製法* 製剤を投与したデータのみを用いた場合のそれぞれについて別々に実施した（POH0645 試験 [Module 5.3.4.2-4]）。

2　個々の試験結果の要約

臨床試験で用いた生体試料分析法を以下に記載し表 3 に要約する。

2.1　イサツキシマブの測定法

DOH0716 試験：酵素結合免疫吸着測定法によるエチレンジアミン四酢酸を添加したヒト血漿中におけるイサツキシマブ濃度の測定法及びバリデーション

[Module 5.3.1.4-1]

方法

ヒトにおけるイサツキシマブの PK プロファイルを評価するため、ELISA を用いて EDTA•3K を添加したヒト血漿試料中の機能的イサツキシマブ濃度を測定した。この ELISA では、ウサギ抗イサツキシマブ抗体を固相化したマイクロタイタープレートを使用し、イサツキシマブ標準品を用いて検量線を作成した。次に、プレート上に捕捉されたイサツキシマブを、ビオチン化した CD38 を用いて検出した。インキュベーション及び洗浄を行った後、ストレプトアビジンーホースラディッシュペルオキシダーゼを添加し、ペルオキシダーゼに特異的な基質であるテトラメチルベンジジンを添加し、イサツキシマブの濃度に正比例するシグナル強度を測定した。この測定法の LLOQ は 0.500 ng/mL（0.0005 µg/mL）であり、ULOQ は 20.0 ng/mL であった。定量範囲は希釈試験により 250000 ng/mL（250 µg/mL）まで拡大した。EDTA•3K 添加ヒト血漿にイサツキシマブを添加して調製した 0.500、1.20、5.00 及び 20.0 ng/mL のバリデーション用試料を用いてアッセイの真度及び精度を評価した。

結果

本測定法の精度を変動係数（CV）により算出した。分析単位間では 2.6%～6.2%の範囲であり、大バッチサイズでの測定により実施した評価（分析単位内での精度）では 2.2%～3.2%の範囲であった。バリデーション試料の公称値との差として算出した真度は、分析単位間では-5.7%～14%の範囲であり、大バッチサイズでの測定により実施した評価（分析単位内での真度）では-6.6%～6.4%の範囲であった。

EDTA•3K 添加ヒト血漿マトリックスによるわずかな影響が LLOQ で観察された。すなわち、真度と精度が規定された基準（20%）内であったのは、LLOQ（0.500 ng/mL）では用いた血漿試料 10 本のうち 9 本であった。ULOQ ではマトリックス効果は観察されなかった。希釈試験により、EDTA•3K を添加したヒト血漿中により調製したイサツキシマブ濃度 250000 ng/mL までの試料は、ヒトブランク血漿で 15000 倍から 150000 倍まで希釈することにより検量線範囲内で測定することが可能であることが示された。250000 ng/mL までの濃度範囲でフック効果は認められなかった。

イサツキシマブは、EDTA•3K を添加したヒト血漿中で 4°C 及び室温で 24 時間以内、37°C で 15 分間以内、また-80°C 又は-20°C で 3 回以内の凍結／融解サイクルで安定であることが示された。また、イサツキシマブは-80°C において 2 か月以内の安定性が示された。イサツキシマブの EDTA•3K を添

加したヒト血漿中での-20°C及び-80°Cにおける凍結下での長期安定性については SPH0304 試験（[Module 5.3.1.4-11]）に記載した。

抗ヒト IgG1 抗体との干渉は認められなかったが、10000 倍以下に希釈したウサギ抗イサツキシマブポリクローナル抗体は、EDTA•3K を添加したヒト血漿中のイサツキシマブの定量に対して干渉した。0.500 µg/mL でのヒト CD31 の干渉は、バリデーションに用いた血漿試料では定量範囲にわたって、認められなかった。

イサツキシマブの定量は、EDTA•3K を添加したヒト血漿中に溶血させた全血（3%）が存在することによりわずかな影響を受けた。すなわち、高濃度のバリデーション用試料では、添加した濃度に比べて 14%低く、試料 6 個のうち 3 個は許容基準（15%）外であった。イサツキシマブの定量は、0.500 µg/mL のアセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン、カフェイン、ニコチン、ケトコナゾール、ジゴキシン、ワルファリン、シンバスタチン、エリスロマイシン、レボノルゲストレルにより影響を受けなかった。

ELISA のバリデーション試験（6 回以内の-80°C での凍結／融解による安定性、ULOQ を 2000 µg/mL まで延長するためのさらなる希釈、及びイサツキシマブの標的分子である CD38 の存在下での特異性）並びにイサツキシマブとの併用試験で使用した薬剤の影響については SPH0304 試験（[Module 5.3.1.4-11]）に記載した。

DOH1417 試験及び補遺 1：酵素結合免疫吸着測定法を用いた EDTA･3K 添加ヒト血漿中のイサツキシマブ濃度の測定法の [redacted]（[redacted]）と Sanofi 社間での移管及びクロスバリデーション

[Module 5.3.1.4-8]

方法

本試験の目的は、試験委託者（Sanofi 社）から受託研究機関（[redacted]、[redacted] UK）に試験法を移管し、2 か所の異なる測定施設で用いられた方法で得られる結果が同じであることを評価するために試験法のパーシャルバリデーション及びクロスバリデーションを実施することであった。

パーシャルバリデーションは、受託研究機関における分析単位間での真度及び精度を決定するために、イサツキシマブ 0.500、1.20、5.00 及び 20.0 ng/mL を含む EDTA•3K 添加ヒト血漿で調製したバリデーション試料の真度及び精度の評価を 3 回実施した。また、バリデーションを実施した濃度範囲での ULOQ を超える試料の濃度を測定するための希釈試験も実施した。

パーシャルバリデーションを完了した後、イサツキシマブを添加したクロスバリデーション用の試料（異なる 6 濃度）及び臨床試験で採取した実試料（39 本）を用いてクロスバリデーションを実施した。これらの試料は試験委託者が調製して、分析を行った後で、受託研究機関に出荷することで盲検性を担保した。

結果

パーシャルバリデーション：

分析単位間での真度は-1.2%～10.6%の範囲であり、精度は 3.1%～16.6%の範囲であった。

試験を行った最高濃度（250000 ng/mL）を除き、分析単位内での真度及び精度（CV）は規定した基準内であった。最高濃度（250000 ng/mL）で行った試験内での精度（CV）は 20.1%であった。

希釈試験により、EDTA•3K 添加ヒト血漿中にイサツキシマブを加えた 2000000 ng/mL（2000 µg/mL）までの濃度の試料は、ヒトブランク血漿で 400000 倍まで希釈した場合に、検量線範囲内で測定することが可能であることを実証した。

クロスバリデーション：

イサツキシマブを添加したクロスバリデーション用の試料において、各測定施設内で得られた結果はいずれもそれぞれの施設内での 30%以内であり、施設間での真度は-6.8%～4.3%の範囲であった。

臨床試験の実試料を用いて分析法の再現性評価を行ったところ、39 本のうち 32 本（82.1%）において各測定施設で得られた結果の 30%以内であった。

SPH0304 試験：ELISA による EDTA･3K 添加ヒト血漿中におけるイサツキシマブの-20°C 及び-80°C における長期安定性試験

[Module 5.3.1.4-11]

方法

ヒト EDTA•3K 添加ヒト血漿中においてイサツキシマブが-20°C 及び-80°C の凍結下における長期安定性について、バリデーション済みの ELISA（DOH0716 試験）を用いて検討した。また、ELISA のバリデーションを補完するための検討を行った。

イサツキシマブの長期安定性は、EDTA•3K を添加した健康成人より採取した血漿にイサツキシマブを添加することにより、低濃度（1.20 ng/mL）、高濃度（16.0 ng/mL）及び超高濃度（250 µg/mL、500 µg/mL、2000 µg/mL）にて調製したバリデーション用試料を用いて検討した。次いで、低濃度、高濃度及び 250 µg/mL の超高濃度試料については-20°C 及び-80°C で 24 か月間保存し、2000 µg/mL の超高濃度試料については 26 か月間保存した。500 µg/mL の超高濃度試料については、-20°C で 7 か月まで、-80°C で 13 か月以内の長期安定性について検討した。また、イサツキシマブの投与を受けた特定の $CD38^{+}$血液悪性腫瘍患者から採取した血漿に EDTA•3K を添加し、イサツキシマブ濃度を測定した後で、これらをプールすることで低濃度、高濃度及び超高濃度の試料を調製し、長期安定性を評価した。これらの試料は、低濃度及び高濃度では 33 か月間、超高濃度では 40 か月間、-20°C 又は-80°C で保存した。

ELISA のバリデーション試験では、6 回以内の-80°C での凍結／融解安定性、イサツキシマブ定量範囲を 8000 µg/mL までに拡大するためのさらなる希釈試験、及び 10 µg/mL までの標的抗原（CD38）

の存在下での特異性の評価を実施した。さらに、イサツキシマブとの併用試験で使用した薬剤及びダラツムマブ（抗 CD38 mAb）がイサツキシマブの定量に及ぼす影響を評価した。

結果

長期安定性の結果：

イサツキシマブは、EDTA•3K を添加した健康成人より採取した血漿より調製したバリデーション用試料において-20℃及び-80℃で 24 か月まで、また、臨床試験において患者より採取した血漿試料をプールして調製した EDTA•3K 添加試料においては-80℃で 15 か月以内の安定性が確認された。

ELISA のバリデーション試験の結果：

EDTA•3K 添加ヒト血漿中に超高濃度（2000 µg/mL まで）イサツキシマブを添加した試料を用いて試験したところ、6 回以内の-80℃での凍結／融解はイサツキシマブの定量に影響しなかった。

希釈試験では、EDTA•3K 添加ヒト血漿中にイサツキシマブを超高濃度（2000 µg/mL まで）で添加した試料をヒトブランク血漿で 30000 倍から 400000 倍に希釈したときに、測定が可能であることが示された。したがって、定量範囲は 8000 µg/mL（すなわち、ULOQ 20.0 ng/mL×希釈試験によりバリデーション済みの最高希釈倍率である 400000）まで拡大した。

EDTA•3K 添加ヒト血漿中のイサツキシマブの定量には、10 ng/mL までの標的抗原（CD38）の影響は認められなかった。より高濃度の CD38（10 µg/mL まで試験）では、イサツキシマブの定量に影響が認められ、イサツキシマブ濃度の測定値は最大で-71%となった。

2000 µg/mL までのイサツキシマブを添加した EDTA•3K 添加ヒト血漿中でのイサツキシマブの定量は、レナリドミド、カルフィルゾミブ、デキサメタゾン、シクロホスファミド、ポマリドミド、ボルテゾミブ及び cemiplimib の併用薬剤の存在による影響を受けなかった。

イサツキシマブを添加した試料及び臨床試験の実試料を用いて実施した EDTA•3K 添加ヒト血漿中のイサツキシマブの定量は、500 µg/mL のダラツムマブによって影響を受けなかった。

2.2 ポマリドミド（併用薬）の測定法

DOH1324 試験及び補遺：高速液体クロマトグラフィタンデム質量分析によるヒト血漿中のポマリドミド測定法のバリデーション試験

[Module 5.3.1.4-6]

方法

液体クロマトグラフィタンデム質量分析（LC-MS/MS）法によるポマリドミドの測定法について、[redacted]（[redacted], USA）でバリデーションを実施した。本測定法では、サリドマイドを内部標準として用いて EDTA•3K 添加ヒト血漿より抽出を行ってから測定を行う。クロマトグラフィによる分離は、Phenomenex, Gemini C18（50×3 mm, 3 µm）カラムを 35℃で用い、流速 0.60 mL/min にて 2 種類の移動相（20 mmol/L ギ酸アンモニウム水溶液：ギ酸［100：

0.1］及びメタノール）によるグラジエント溶離を行った。ポマリドミド及び内標準物質（サリドマイド）のそれぞれの親イオンの m/z：+274.1 及び+259.4、並びに対応する娘イオンの m/z：+83.9 及び+83.5 の MS/MS モニタリングにより Sciex API 5500 装置を用いて定量を行った。結果は、内部標準に対する分析対象（ポマリドミド）のピーク面積比により計算した。ヒト血漿中のポマリドミドの検量線は 0.200～200 ng/mL の範囲で、重みつき（$1/x^2$）二次回帰により作成した。

結果

ポマリドミドについては 0.200、0.600、10.0、160、1000 ng/mL の 4 回の試験で真度と精度を評価した。分析単位内及び分析単位間の真度は-8.5%～5.5%の範囲であり、分析単位内及び分析単位間の精度は 1.7%～10.7%の範囲であった。ポマリドミド及び内標準物質の総回収率は 83.3%及び 88.7%であり、試験を行った濃度の範囲内では、ポマリドミドの定量に関して十分な真度及び精度が得られたと考えられた。本測定法は選択性が高く、また、1 試験あたりの最大ランサイズ（測定法の頑健性の指標となる）はバッチあたり 96 サンプルであった。キャリーオーバーは認められなかった。本試験で得られたデータから、測定前に 10 倍希釈することの許容性が確認された。ポマリドミド（0.600 及び 160 ng/mL）はヒト血漿中で-10 °C～-30°C で 232 日以内、-60°C～-80°C で 848 日以内での安定性が示され、-10°C～-30°C 及び-60°C～-80°C で 5 回以内の凍結／融解サイクルで安定であった。ボルテゾミブ、イサツキシマブ、デキサメタゾンの存在による、ヒト血漿中のポマリドミドの定量に対する影響はみられなかった。

2.3　抗イサツキシマブ抗体の分析法

表 3 にイサツキシマブの臨床試験において用いた ADA の分析法をまとめた。

DOH1297 試験：ポリエチレングリコール沈殿及び酸性化、並びにその後の ECL イムノアッセイを用いた抗イサツキシマブ抗体の分析法のスクリーニング試験のバリデーション

[Module 5.3.1.4-5]

方法

ポリエチレングリコール（PEG）により試料中に存在する全ての蛋白質（免疫グロブリンを含む）を沈殿することにより抽出し、続いて蛋白質複合体を解離するための酸性化する方法を開発した。そのあと、標識したイサツキシマブを用いて抗イサツキシマブ抗体を特異的に検出した。本方法は PandA 法と呼ばれる。

この分析法は 3 つの異なる工程を含む。すなわち、ADA 陽性試料を同定するためのスクリーニング試験、ADA 陽性試料と判定された試料から偽陽性試料を除外するための確認試験、及び ADA 陽性であることが確認された試料の抗体価の決定の 3 段階からなる。

スクリーニング試験では、試料（quality control［QC］試料及び未知試料）を PEG で処理し、免疫グロブリンを含む全ての蛋白質を沈殿することで抽出した。その後、イサツキシマブと ADA を解離

させるために酢酸による処理を行った。酸性化試料（QC 試料及び未知試料）を高結合 Meso Scale Discovery（MSD）マイクロプレート上に直接コーティングし、インキュベーションした後、スクリーニング混合緩衝液（ルテニウム標識イサツキシマブを含む）を添加した。ADA の検出は、抗イサツキシマブ抗体のプレートへの固定（コーティング工程）及びルテニウム標識イサツキシマブとの結合（検出）の 2 つの結合に基づいて行った。本方法では、動物種特異的な二次抗体が不要であり、全ての免疫グロブリンの分子種を検出することが可能である。

確認試験はスクリーニング試験と類似しているが、試料（QC 試料及び未知試料）を 2 つに分割し、スクリーニング試験用混合緩衝液（ルテニウム標識イサツキシマブを含む）及び確認試験用混合緩衝液（ルテニウム標識イサツキシマブ及び最終濃度 300 µg/mL の非標識イサツキシマブを含む）を用いて検出を行った。非標識イサツキシマブの添加によるシグナルの減少により、ADA に対する反応の特異性を確認した。確認された陽性試料について、ADA の抗体価を EDTA•3K 添加ヒト血漿で連続希釈を行うことによって決定した。試料（QC 試料及び未知試料）はデュプリケートで分析した。

バリデーションを実施することにより、SCP 及び CCP、スクリーニング試験及び確認試験での分析単位間での精度、並びに抗体価の分析単位間での精度及び感度を明らかにした。

Drug tolerance limit、特異性及び安定性を種々の条件下で評価した。アジュバントを使用して抗原を反復皮下投与する方法により免疫化したウサギで作製した精製抗イサツキシマブポリクローナル抗体を用いて陽性対照試料を調製した。

結果

最低限必要な希釈は EDTA•3K 添加ヒト血漿で 10 倍と決定した。酸性化段階では、PEG 緩衝液で 5 倍希釈し、続いて酢酸緩衝液で 2 倍希釈した。

SCP 及び CCP は、$CD38^{+}$造血器腫瘍患者、又は RRMM 患者から収集された血漿試料を用いて評価したが、感度及び drug tolerance limit は健康成人から採取した血漿試料で評価した。

統計的アプローチにより、SCP については 5%の偽陽性率、CCP については 0.1%の偽陽性率を基準に用いた。補正因子（CF）は、スクリーニング試験のデータの統計解析から直接決定し、1.275 と計算した。CCP は 40.4%と計算された。

本分析法の感度は、陽性対照試料により SCP のプレートより高いシグナルが得られる最低濃度によって定義した。精製したウサギ抗イサツキシマブポリクローナル抗体をヒトにおける ADA のサロゲート抗体として用い、感度は 50.0 ng/mL と算出された。

全プレートでの精度は、低濃度の陽性対照試料を用いた場合に 11%以内であり、高濃度の陽性対照試料を用いた場合に 7.5%であった。一方で、スクリーニング試験及び確認試験での分析単位間精度は、EDTA•3K 添加ヒト血漿中でそれぞれ 20%及び 2.6%以内であった。

低濃度の陽性対照試料（250 ng/mL）の抗体価は 40～160 であり、高濃度の陽性対照試料（10000 ng/mL）の抗体価は 1250～6250 であった。

本分析法の drug tolerance limit は、感度に相当する 50.0 ng/mL のサロゲート抗体の存在下で評価したところ、最初は 2110 µg/mL と見積もられたが、その後 4000 µg/mL となった。

ADA は、EDTA•3K 添加ヒト血漿中で、室温及び 5°C で 24 時間以内の安定性が示され、酢酸緩衝液中では、さらに 1 時間安定であることが確認された。また、-20°C 又は-80°C で 6 回以内の凍結／融解サイクル後では、全ての QC 試料で SCP プレート上にシグナルが残存しており、そのシグナルの CV が 3.5%～17%の間であったことから、安定であることがわかった。また、ADA は-20°C で 3 か月以内の安定性が示された。EDTA•3K 添加ヒト血漿中における凍結下での ADA の長期安定性については、それぞれ-20°C 及び-80°C で 39 か月及び 11.3 か月以内での安定性が確認された。詳細については、SPH0413 試験（[Module 5.3.1.4-12]）に記載した。

EDTA•3K 添加ヒト血漿中の ADA の検出は、溶血させた全血（3%）、脂質（コレステロールレベル ： 2.09 g/L 超）、標的抗原 CD38（最大 20.0 pg/mL）、市販の抗 CD38 抗体（最大 28.0 µg/mL）及び市販のヒト IgG（最大 200 µg/mL）の存在による影響を受けなかった。ヒト EDTA•3K 血漿中の抗イサツキシマブ抗体の検出は、陰性対照試料に含まれていたリウマチ因子（RF 値 ： 23.3 UI/mL 超）の影響を受けた。すなわち、イサツキシマブ投与を受けていない成人より採取したリウマチ因子含有量の高い EDTA•3K 血漿マトリックス 5 種類のうち 3 種類はスクリーニング試験で ADA 陽性を示したが、確認試験では確認されなかった。このとき、低濃度及び高濃度の陽性対照試料は依然として陽性であった。ヒト以外の動物種（例、ウサギ、ヒツジ）で産生された抗ヒト IgG は、偽陽性結果をもたらし、ヒト EDTA•3K 血漿中の ADA の検出に影響を及ぼした。

ダラツムマブを 2000 µg/mL までの濃度で添加したときには、EDTA•3K 添加ヒト血漿中に添加した感度に相当する 50.0 ng/mL の ADA の検出に対して影響を及ぼさず、得られたシグナルは SCP プレートより高かった。確認試験では、ダラツムマブの添加は CCP を上回る阻害をもたらす。ダラツムマブは ADA（抗イサツキシマブ抗体）に結合可能であるが、PandA 法の drug tolerance limit が高いため、その検出には影響しなかった（表 3）。

DOH1565 試験：申請対象となる患者集団（多発性骨髄腫患者）から採取した EDTA•3K 添加ヒト血漿中の抗イサツキシマブ抗体を検出するための PandA 法のバリデーションの補完

[Module 5.3.1.4-9]

方法

第 3 相試験に登録された MM 患者から採取された血漿試料中の ADA の有無を評価するため、PandA 法のバリデーションを補完するための追加の評価を実施した。第 3 相試験に登録された患者から採取した血漿をマトリックスとして用いて SCP 及び CCP を新たに算出した。米国食品医薬品局の最新の勧告に従い、CCP は 99%信頼区間として計算した。感度及び drug tolerance limit も MM 患者集団で評価した。

分析法の原理は、DOH1297 試験の試験報告書に記載されているものと同一であり、ADA 陽性試料を同定するためのスクリーニング試験、偽陽性を除外するための確認試験、及び ADA 陽性が確認さ

れた試料の抗体価の測定の 3 つの異なる段階によって構成されていた。全ての段階で、試料（QC 試料及び未知試料）をデュプリケートで分析した。

結果

主要な臨床試験である EFC14335 試験の患者から採取した投与前の血漿試料を用いて、SCP、CCP、感度及び drug tolerance limit を測定した。

統計的アプローチに従い、SCP については 5%の偽陽性率、CCP については 1%の偽陽性率を基準とした。スクリーニング試験のデータを用いた統計解析から CF を決定し、1.124 とした。CCP は 36.3%と計算された。

陽性対照試料がスクリーニング試験において SCP プレートより高いシグナルが得られ、確認試験において CCP より上の阻害が得られる最低濃度（感度）は、精製ウサギポリクローナル抗イサツキシマブ抗体を ADA のサロゲート抗体として用いて 75.0 ng/mL とした。75.0 ng/mL で調製した全 10 試料及びこれらをプールした試料では、SCP より高いシグナルが得られ、CCP より高い阻害が得られた。

本分析法の感度に相当する 75.0 ng/mL のサロゲート抗体（陽性対照試料）を添加した患者由来の血漿マトリックスをプールして用い、評価したところ、4000 µg/mL の濃度までイサツキシマブを添加しても ADA 検出を妨害しなかった。

DOH0718 試験： EDTA•3K 添加ヒト血漿中からイサツキシマブに対する中和抗体を検出するための、drug tolerance limit の改善のための抗原分子（CD38）を用いた免疫学的手法によるイサツキシマブ除去による精製過程と MSD アッセイを用いた競合的リガンド結合の組み合わせに基づく分析法のバリデーション

[Module 5.3.1.4-2]

方法

イサツキシマブの作用機序を考慮して、NAb 分析法を開発する中で以下の 3 つの異なる方法を検討した。

- DND41 細胞株（T 細胞性急性リンパ性白血病由来細胞株、in vitro 推定最小薬理作用量［MABEL］測定に使用）を用いた直接的な NAb 検出法：ADA の中和活性を CDC 活性を介したイサツキシマブによる相対的な細胞毒性により評価する。
- フローサイトメトリーを用いた直接的な NAb 検出法：臨床試験における臨床反応のバイオマーカーとして用いられたバリデーション済みの CD38 RO の測定原理に基づいて NAb の有無を評価する。
- 競合的リガンド結合（CLB）試験に基づく非細胞系の NAb 検出法：プレート上にコーティングされたイサツキシマブと標的分子である CD38 との直接相互作用を測定する直接的

リガンド結合試験。イサツキシマブと CD38 の相互作用に対する NAb による阻害を中和活性を検出するために用いる。

細胞を用いた検出法とフローサイトメトリーを用いた検出法は感度と drug tolerance limit に限界があった。これを考慮して、細胞応答が in vivo での薬物に対する NAb の影響をより厳密に反映することから、細胞を用いた検出法が適した試験系であると考えられるものの、イサツキシマブに対する NAb の有無を評価するためには、CLB に基づく非細胞系の NAb 分析法を選択した。すなわち、本分析法が、適切な感度、精度及び drug tolerance limit を有する唯一の選択肢であった。

CLB に基づく NAb 分析法では、最初に磁石を結合したビオチン化 CD38（抗原分子）を用いることによる CD38 パラトープ上において NAb と結合しなかったイサツキシマブを除去する精製工程を行う。これは、drug tolerance limit を改善するために実施された。次に ECLIA が実施され、NAb があれば、MSD アッセイを用いた検出過程において、イサツキシマブへのルテニウム標識 CD38 の結合を阻害する。QC 試料及び未知試料はデュプリケートで検出した。

この生体試料分析法の性能は、SCP、感度、精度、drug tolerance limit、及びマトリックス成分との干渉により評価した。古典的方法（アジュバントを使用して反復皮下投与）により免疫化したウサギより作製した精製抗イサツキシマブポリクローナル抗体 Fab を用いて陽性対照試料を調製した。

結果

EDTA•3K 添加ヒト血漿中では、PandA 法（DOH1297 試験）と同様に、最低限必要な希釈倍数を 10 に設定した。試験用緩衝液で 5 倍希釈し、続いて塩酸で 2 倍希釈した。

SCP は、イサツキシマブの投与を受けていない 60 名の健康成人から採取した血漿試料を用いて算出した。SCP の決定は、1%の偽陽性率を基準として、統計的な計算に基づき 99%信頼区間の下限とした。データの統計解析から CF を直接決定し 0.669 と算出した。

スクリーニング試験の分析単位間精度（CV）を、健康成人から採取した血漿試料（EDTA･3K 添加）で調製した試料を用いて、7 回の異なる試験（2 台の ECL リーダー）で評価した（低濃度の QC 試料：700 ng/mL、中間濃度の QC 試料：1500 ng/mL、高濃度の QC 試料：5000 ng/mL）。スクリーニング試験での分析単位間精度は 19%～23%であった。

感度は、イサツキシマブの投与を受けていない健康成人より採取した血漿試料のうち試験に用いた 10 個中少なくとも 8 個において、陽性対照試料が SCP プレートより上のシグナルが得られる最低濃度として定義した。感度の決定にあたっては、50.0 µg/mL 以上のイサツキシマブ（第 1 相試験及び第 2 相試験において確認された ADA 陽性試料のイサツキシマブ最高濃度）によって ADA 検出が妨害されないことも条件として考慮した。精製ウサギ抗イサツキシマブポリクローナル抗体 Fab を用いて、相対感度を 500 ng/mL と見積もった。

Drug tolerance limit は、感度に相当する 500 ng/mL のサロゲート抗体存在下において、健康成人より採取してプールした EDTA•3K 添加ヒト血漿マトリックスにシグナルが SCP プレートを上回るまで

イサツキシマブの濃度を増加させて添加することにより評価した。最高濃度のイサツキシマブを添加しても、相対感度に相当する 500 ng/mL のサロゲート抗体により依然として陽性反応を示したことから、添加したイサツキシマブの最高濃度である 50.0 µg/mL を drug tolerance limit として定義した。

マトリックスによる干渉の評価は、多発性骨髄腫患者集団の 6 名から採取した EDTA•3K 添加血漿試料を用いて、感度確認の中で実施した。すなわち、相対感度に相当する 500 ng/mL のサロゲート抗体存在下でイサツキシマブを添加した条件と添加しない条件で感度を分析した。イサツキシマブを添加した条件では全ての患者マトリックスで陽性（SCP プレートのシグナルより低値）を示したが、添加しない患者マトリックスは全て陰性（SCP プレートのシグナル以上）を示した。

感度に相当する 500 ng/mL のサロゲート抗体存在下では、溶血させた全血（3%）によるマトリックス干渉は観察されなかった。

抗原分子を用いて精製した試料から抗イサツキシマブ中和抗体を検出する能力は、試料を 5°C で 4 日間まで保存した場合、感度に相当する 500 ng/mL のイサツキシマブ存在下で示されたが、drug tolerance limit は低くなった。すなわち 50.0 µg/mL ではなく、30.0 µg/mL になった。

SPH0413 試験：EDTA•3K 添加ヒト血漿中の抗イサツキシマブ抗体の-20°C 及び-80°C における凍結下でのポリエチレングリコール沈殿及び抽出、並びに酸性化ステップとその後の ECL イムノアッセイを用いた長期安定性試験

[Module 5.3.1.4-12]

方法

EDTA•3K 添加ヒト血漿中の抗イサツキシマブ抗体の-20°C 及び-80°C における凍結下での長期安定性を、バリデーション済みの PandA 法（DOH1297 試験）を用いて評価した。

精製ウサギ抗イサツキシマブポリクローナル抗体をヒト ADA のサロゲート抗体として使用した。健康成人から採取したヒト血漿（EDTA•3K 添加）をプールしたものにサロゲート抗体を低濃度（250 ng/mL）及び高濃度（10000 ng/mL）で添加した。-20°C で 39 か月まで、-80°C で 11.3 か月まで保存した。

結果

低濃度及び高濃度のサロゲート抗体は、健康成人より採取したヒト血漿（EDTA•3K 添加）中で約-20°C で保存した場合、39 か月以内での安定性が示され、ECL イムノアッセイで得られたシグナルの測定値に対する CV は 1.3%～15%の範囲であった。

低濃度及び高濃度のサロゲート抗体は、健康成人より採取したヒト血漿（EDTA•3K 添加）中で約-80°C で保存した場合、11.3 か月まで安定であることが示され、得られたシグナルの測定値に対する CV は 14%～17%の範囲であった。

2.4　薬力学定量法

DOH0719 試験：造血器腫瘍患者由来の原発腫瘍細胞における CD38 発現細胞でのイサツキシマブによる標的分子占有率の測定法

[Module 5.3.1.4-3]

方法

5 色又は 6 色のフローサイトメトリーを用いた測定法を開発し、腫瘍細胞の同定並びに CD38 RD 及び CD38 RO の測定についてバリデーションを実施した。CD38 RO の測定法を構築するために、マウス型のイサツキシマブ（mu38SB19）を、イサツキシマブの標的分子（CD38）との結合と同様の結合様式を示すモノクローナル抗体（mAb1）として用いることが適格であることが示された。一方、非競合的に標的分子と結合するマウス mAb（mAb2）として、AT13/5（Santa Cruz）が、細胞株及び正常血球細胞において非競合的に結合し、細胞表面での CD38 の総数を定量するために適した抗体であることが同定された。また、特異的な結合を示さない同じアイソタイプの mAb（mAb0）を対照として mAb1 及び mAb2 と同じ条件で使用し、結合のバックグラウンド値を測定し、mAb1 及び mAb2 の結合能から差し引くことで、標的分子（CD38）に対する特異的抗体結合能を算出するために使用した。3 つの mAb（mAb1、mAb2、及び mAb0）を、フルオレセインイソチオシアネート（FITC）標識抗マウス IgG で標識した。また、試料中の血球細胞及び腫瘍細胞のイムノフェノタイピングの目的で、1 つの蛍光色素（フィコエリトリン［PE］、フィコエリトリンシアニン 5［PC5］又は 7［PC7］）に結合した mAb を組み合わせて用いた。これは特定のモノクローナル抗体が白血球に発現する抗原決定基に結合する能力に基づいており、同様の方法が白血病のフェノタイピングの目的で、以下のように一般的に臨床使用されることが広く知られている。すなわち、急性骨髄性白血病に対しては PE-CD45/PC5-CD11b、MM に対しては PE-CD45/PC5-CD138、慢性リンパ性白血病（CLL）に対しては PE-CD5/PC5-CD19、急性リンパ性白血病（ALL）に対しては PE-CD45/PC5-CD19/PC7-CD10（B 細胞型）、ALL（T 細胞型）に対しては PE-CD45/PC5-CD7/PC7-CD5 が用いられる。マウス IgG1 でコーティングし、FITC 結合抗マウス IgG で標識した、較正用標準ビーズ（市販のキット、Cellquant Calibrator［参照番号 7208］）を用いて細胞表面の CD38 RD を較正して測定することにより、CD38 の平均蛍光強度値の対数値を、細胞あたりの CD38 分子数の直線化されたスケールに変換することが可能となる。

結果

フローサイトメトリー法の分析単位内精度（CV）は 10.2%以下であった。これは、同一機器を用いた同一解析者による同日の 3 回の異なる分析した試料から算出した値である。3 名の異なる解析者によって分析された同じ試料から計算された精度（CV）は、16.0%以下であった（表 3）。

このフローサイトメトリー法を用いて、イサツキシマブ未投与の患者から採取した腫瘍細胞において、CD38 が室温で 4 時間安定であることが示された。免疫染色の安定性は、試料処理後 21 日間まで示された。しかしながら免疫染色前の-80°C での試料の保存では、信頼できる結果が得られなかった。したがって、免疫染色前の凍結は CD38 RO の測定では用いられなかった。

DOH1284 試験：多発性骨髄腫患者の骨髄由来の形質細胞における標的分子（CD38）発現量及びイサツキシマブによる標的分子占有率のフローサイトメトリーを用いたバリデーション済みの測定法の [redacted] から Sanofi 社への移管

[Module 5.3.1.4-4]

方法

[redacted] で構築した MM 患者由来の骨髄試料由来の形質細胞上の CD38 RD の定量及び CD38 RO を評価するための測定法（DOH0719 試験）を Sanofi 社に移管した。この評価は、DOH0719 試験に記載されているように、CD38 抗原の 2 つの異なるエピトープに結合する 2 つのモノクローナル抗体を用いて実施する。mAb1 はイサツキシマブと同じエピトープに特異的であり、したがって、遊離型の（すなわち、占有されていない）CD38 部位と結合することができ、mAb2 はイサツキシマブとは異なるエピトープに結合するので、全ての $CD38^{+}$細胞に対する陽性対照及び in vitro でイサツキシマブを添加した後に細胞表面に残存する CD38 の発現量の評価を行うことができる。較正用標準ビーズの使用及び間接的検出により、イサツキシマブの結合能を変化させることなく、定量的に解析することが可能となった。測定法の移管にあたり、本測定法に用いる装置及び試薬の変更はなかった。ブリッジング試験では、TED10893 試験と TCD11863 試験の 2 つの臨床試験で採取した実際の試料の分析を 2 つの測定施設間で比較して実施した。

結果

腫瘍細胞を用いた場合、CD38 RD のデータ解析における測定施設間での差は 20%未満であった。

総リンパ球、単球、及び多核白血球を用いた場合には、いくつかの結果が判定基準外であった。これらの試料から得られた収集ファイル（生データ）を [redacted] とともに再分析し、ゲーティング方法を最適化した結果、2 施設で同様の結果（差が 20%以下）が得られた。

DOH1343 試験：健康成人及び多発性骨髄腫患者由来の白血球に対する標的分子（CD38）発現量の測定法のバリデーション

[Module 5.3.1.4-7]

方法

直接免疫蛍光染色を用いた 3 色フローサイトメトリーによる測定法を開発し、腫瘍細胞の同定及び CD38 RD 測定についてバリデーションを実施した。これは、間接染色を用いた既存の CD38 RD 及び CD38 RO の測定法（DOH0719 試験）を簡素化し、処理ステップ数と処理時間を削減するために、直接染色を用いた CD38 RD の新たな測定法を開発したものである。白血球（腫瘍細胞を含む）を、PE 結合イサツキシマブ又は PE 結合した陰性対照となるイサツキシマブと同じアイソタイプの IgG で標識した。

較正用標準ビーズを用いた細胞表面 CD38 の較正された定量法により、CD38 の平均蛍光強度値の対数値を、細胞あたりの CD38 分子数の直線化されたスケールに変換することが可能になった。このバリデーションでは、2 種類の較正用標準ビーズを使用した。1 つ目の較正用標準ビーズは、Spherotech 社から市販されている Rainbow 粒子（SPHERO™）であり、6 種類の異なる蛍光強度（ブランクビーズと 5 個の陽性ビーズ）を有する 3 μm のビーズの混合物を含んでおり、初期のバリデーションで用いた。並行して、別の PE 結合キャリブレータービーズを開発し、[redacted]でバリデーションを実施した後、既に[redacted]によりバリデーション済みであった市販のビーズと置き換えた。これは、種々の量の PF 結合マウス IgG1 でコートされたビーズ混合物を含有していた。

バックグラウンドを差し引いた CD38 RD は、細胞あたりのモル当量（sMEC）の単位（Rainbow 粒子使用時）、又は特異的抗体結合能（sABC）として表される。

結果

この測定法の併行精度及び再現性を、2 名の異なる解析者によって、4 種類の骨髄試料についてトリプリケートで評価した。分析単位内精度（CV）は 8.8%以内であり、分析単位間精度は 22.9%以内であった。

この新たなフローサイトメトリー法を用いて、CD38 は、イサツキシマブ未投与の患者から採取した腫瘍細胞（骨髄試料）上で室温において 4 時間安定であることが示された。免疫染色の安定性は、処理後 2～8℃ で保存した場合、21 日間まで示された。

この新たな測定法の開発は Sanofi 社と[redacted]の共同で実施されたため、[redacted]でバリデーションを実施した測定法の Sanofi 社への方法移管に際してのバリデーションは特に実施しなかった。この新たな測定法は、より熟練度が低い解析者にも可能で、より集中的な労力を必要としない方法であるため、臨床検査室にとって利便性がより高く、既存の CD38 RD 及び CD38 RO の測定を簡素化し、置き換えるものと考えられた。

DOH1587 試験：バイオマーカーであるヒト血清中の M 蛋白の半定量的分析に用いる LC-HRMS アッセイのバリデーション

[Module 5.3.1.4-10]

方法

IFE による M 蛋白の分析に対してイサツキシマブが干渉する可能性を回避するために、液体クロマトグラフィ高分解能質量分析（LC-HRMS）法と免疫捕捉を組み合わせた用いたヒト血清中 M 蛋白の半定量的分析法を開発した。この LC-HRMS 法は、ヒト血清からの Ig κ 及び λ 軽鎖を免疫学的な方法により捕捉した後に、重鎖から軽鎖を解離するための還元工程を行い、M 蛋白の軽鎖を測定する方法に基づく。軽鎖及び重鎖は、孔径の大きな逆相カラム（BioResolve RP-mAb Polyphenyl, 2.1×150 mm, 2.7 μm）を用いて分離し、その後 Q Exactive Plus（Thermo Scientific）質量分析計を用いた高分解能質量分析により検出した。軽鎖は「Protein Mode」によりフルスキャンすることによって分析

した。この分析法は高分子を捕捉することに優れており、特別な処理を施さない蛋白の分析に適している。

M 蛋白は患者ごとで異なっており、異なる状況で採取した血漿中の M 蛋白を正確に同定するために、デコンボリューションスペクトルを用いた M 蛋白軽鎖の正確なモノアイソトピック質量を決定した。M 蛋白は、濃度既知の Ig（アレムツズマブ、IgG κ 型モノクローナル抗体）より作成した検量線を用いて半定量した。M 蛋白及びアレムツズマブの軽鎖の定量にあたっては、最も大きなピークを示す 4 種の電荷状態に対して再構成ピーク面積を算出したものを合計しており、各電荷状態のピーク面積の算出では 8 種の最も強いモノアイソトピックピーク（質量幅 ： 0.02 m/z）を合計した。アレムツズマブの検量線は 10.0～200 μg/mL の範囲で、重み付き（$1/x^2$）2 次回帰を用いて作成した。臨床試験で得られた患者の血清からの抽出プロセスの再現性を評価するために、得られた実試料を用いてアレムツズマブを 200 μg/mL の濃度で添加した。なお、臨床試験で得られた試料中の M 蛋白とイサツキシマブのシグナルを区別するために、イサツキシマブの軽鎖に対するモノアイソトピック質量の同定により検出したが、定量はしなかった。

結果

アレムツズマブの濃度レベル 10.0、30.0、100 及び 180 μg/mL で、真度及び精度をトリプリケートで評価した。バリデーション試料の公称値との差（%）として定義される真度は-8.90%～11.00%の範囲であった。精度（CV）は、6.55%～13.03%の範囲であった。

本分析法の特異性及び選択性は、イサツキシマブ及び市販の IgG1 κ（ヒト骨髄腫血漿から精製）がアレムツズマブのシグナルに有意な干渉を示さないことを確認することにより示した。

この分析法の最大ランサイズ（アッセイの頑健性の指標となる）は、バッチあたり 48 サンプルであった。M 蛋白のキャリーオーバーは、分析法のバリデーションの過程では評価できないため、臨床試験の実試料を分析する過程において各患者の試料について評価した。キャリーオーバーの影響を最小限に抑えるため、特定の試料分析手順（薬物投与以降の過程の逆順位での分析）を設定した。分析前の 10 倍、20 倍、及び 50 倍希釈の妥当性が確認された。市販の IgG1 κ を用いて-80°C で 4 回以内の凍結／融解での安定性が示された。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

臨床開発プログラムを通じて、機能性イサツキシマブ（薬理活性型）の血漿中濃度を LLOQ 0.500 ng/mL のバリデーション済み ELISA により測定し、循環血中での曝露量を算出した。臨床試験で用いられる広範な用量を考慮して、希釈によって、定量範囲を 8000 µg/mL まで拡大した。この方法は十分な感度を有し、良好な分析単位内及び分析単位間での真度（-6.6%～14%）及び精度（2.2%～6.2%）を示した。試験中の全分析において、適宜希釈した QC 試料を加え、測定法の性能を観察した。EFC14335 試験では、希釈した QC 試料（250000 ng/mL にて調製し、ブランク血漿で 50000 倍に希釈）で観察された真度（CV）及び精度（%誤差）は、それぞれ 13.5%及び 10.0%以内であった。血漿試料中でのイサツキシマブは-20°C 又は-80°C で凍結保存した場合、15 か月まで安定であった。

ポリエチレングリコールにより全ての蛋白質を沈殿させた後、酸性化する方法（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て免疫原性を評価した。本 ADA 検出法の感度は 50.0 ng/mL であり、感度に相当する 50.0 ng/mL のサロゲート抗体存在下で drug tolerance limit は 4000 µg/mL であった。MM 患者を対象とした第 3 相試験で採取した血漿試料では、感度は 75.0 ng/mL であり、イサツキシマブ 4000 µg/mL の存在下で ADA を検出することができること（すなわち、drug tolerance limit：4000 µg/mL）が示された。

第 3 相試験で検出された ADA 陽性試料が中和抗体であるかどうかを評価するために、CLB を用いた非細胞系の NAb 分析法を開発し、バリデーションを実施した。精製ウサギ抗イサツキシマブポリクローナル抗体を用いて算出した NAb 検出法の感度は 500 ng/mL であった。NAb 検出法の感度に相当する 500 ng/mL のサロゲート抗体存在下における drug tolerance limit は 50.0 µg/mL であった。しかし、主要な第 3 相試験である EFC14335 試験では ADA 陽性と確認された試料がなかったため、臨床試験では NAb の検出は実施されなかった。

CD38 RD 及び CD38 RO を、第 1/2 相試験における 2 つのフローサイトメトリー法により算出した。初期の試験で用いられた方法では、分析単位内の精度と分析単位間の精度（CV）がそれぞれ 10.2%未満及び 16.0%未満であった。次にこの方法と同程度の分析単位内及び分析単位間での精度が得られる簡略化した方法を構築し、以降の臨床試験で使用した。

イサツキシマブは M 蛋白と似た挙動を示すことにより、MM の疾患状態をモニタリングするために用いられる SPEP 及び IFE を用いた IMWG 基準に基づく治療効果の判定に対して過誤を引き起こす可能性がある。したがって、イサツキシマブによる干渉を克服し、イサツキシマブによる治療効果を正確に評価するために、免疫捕捉及び LC-HRMS 法を組み合わせた M 蛋白の測定法を開発して、血清 M 蛋白の定量を行った。この半定量的な分析法は十分な感度を有し、良好な真度（-8.9%～11%）及び精度（6.6%～13%）を示した。これらの比較結果を EFC14335 試験（[Module 5.3.5.1-1 の 10.3.2 項]）及び[Module 2.7.3]に示す。

臨床試験で用いられたイサツキシマブ 製法1* 製剤と 中間製法* 製剤の比較を表 2 に要約する。臨床開発の初期段階では 製法1* 製剤を用い、第 3 相試験では 中間製法* 製剤を使用し、市販用の製剤にも用いる予

＊新薬承認情報提供時に置換

定である。これらの製剤は原薬の[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]が異なる。さらに、中国製法* 製剤は 製法1* 製剤（[redacted]mg/mL）よりも高濃度（20 mg/mL）である。工程変更の詳細は[Module 3.2.S.2.6]に記載した。

製法1* 及び 中国製法* 工程由来のイサツキシマブの間で、物理化学的特性、純度、CD38 結合を含む生物活性、CDC 及び ADCC 活性、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を含む生物活性、凝集状態、構造特性評価、高次構造、宿主細胞 DNA、宿主細胞蛋白質及び　不純物A*　を含むプロセス関連不純物に関して有意差は認められなかったが、製法1* 及び 中国製法* では[redacted]に有意な違いが認められ、製法1* に比べて 中国製法* の[redacted]レベルが低かった。

さらに、[redacted]後に差が観察されたが、[redacted]を受けているときに生じた違いなのか、一定の[redacted]を受けた後で生じた違いなのかは明確でなかった。このときにみられた違いは、[redacted]℃ で[redacted]か月間保存した後の 中国製法* について、[redacted]がわずかに増加したこと、[redacted]が増加したこと、及び[redacted]の報告不能値（平行性の欠如）が認められたことであった。品質に関する製剤間での比較の詳細については、[Module 3.2.S.2.6]に記載した。

製法1* と 中国製法* の in vitro と in vivo の薬理学的比較では、生物活性に差は認められなかった。2 つの製剤は、細胞系で in vitro 試験を行った場合、同等の CDC、ADCC、ADCP、アポトーシス促進及び CD38 阻害活性を示した。SU-DHL-8 異種移植 MM モデルマウスにおいて、製法1* と 中国製法* の間の抗腫瘍活性（腫瘍体積によって評価）に有意差は認められなかった。いずれも忍容性が良好であり、有効性プロファイルは同じであり、抗腫瘍活性は 10、20 及び 40 mg/kg で観察されたが、2.5 mg/kg では観察されなかった（[Module 2.6.2]）。さらに非担がん SCID マウスにおけるイサツキシマブ曝露量は、40 mg/kg の単回静脈内投与で 製法1* 製剤及び 中国製法* 製剤を投与したときに、同様の結果が得られた。さらに、中国製法* 製剤を 25℃ で 3 か月間保存した後、4℃ で維持した場合（加速ストレス条件に相当）と 製法1* 製剤又は 中国製法* 製剤を常に 4℃ で保存した場合（標準的保存条件）には、保存条件による曝露量に対する影響は認められなかった（[Module 2.6.4]）。

SCID マウスにおける非臨床 PK 類似性と一致して、イサツキシマブの PK パラメータは、2 つの異なるモデル解析により評価され、[Module 2.7.2]に詳述されているように、MM 患者における 製法1* 製剤及び 中国製法* 製剤の PK パラメータは類似していた。

- イサツキシマブ 中国製法* 製剤単独（TED14154 試験）のデータに基づく母集団 PK モデルより得られたイサツキシマブ曝露量パラメータ及び濃度－時間プロファイルの予測値は、イサツキシマブ 製法1* 製剤単独（TED10893 試験）のデータに基づく母集団 PK モデルより得られたイサツキシマブ曝露量パラメータ及び濃度－時間プロファイルの予測値と類似していた（POH0461 試験 [Module 2.7.2 の 2.7.4.6 項]）。
- イサツキシマブ 製法1* 製剤と 中国製法* 製剤を用いた複数の試験を併合解析した包括的な母集団 PK 解析において、イサツキシマブ製剤はイサツキシマブの PK に影響を及ぼす共変量として同定されたが、イサツキシマブの 中国製法* 製剤の中心コンパートメントにおける分布容積が

＊新薬承認情報提供時に置換

製法 I＊製剤と比較してわずか 13%減少したのみであり、曝露パラメータに対する影響は無視できるほどのものであった（POH0503 試験 [Module 2.7.2 の 2.7.4.4 項]）。

さらに、2 つのイサツキシマブ製剤を用いた試験を併合して得られた曝露－反応（奏効率）曲線は、製法 I＊製剤のみの曝露－反応曲線と類似しており、中間製法＊製剤に変更したことによるイサツキシマブを単剤で用いたときの曝露－有効性相関に対する変化がないことを示している（POH0646 試験 [Module 2.7.2 の 2.8.2.3.1 項]）。また、安全性に関する曝露－反応関係において、曝露時の PK パラメータと安全性評価項目との間には骨髄腫の治療に関連する事象（貧血及び感染症）以外の有害事象との関連性は認められなかった（POH0645 試験 [Module 2.7.2 の 2.8.2.3.5 項]）が、この安全性に関する曝露－反応関係において 2 つのイサツキシマブ製剤を用いた臨床試験を併合した場合と、製法 I＊製剤及び中間製法＊製剤のデータに分けて解析した場合とで違いがみられなかった。

最後に、臨床試験で製法 I＊製剤を中間製法＊製剤に置き換えたところ、免疫原性を含むイサツキシマブの臨床安全性プロファイルに変化はなく、これらの試験のいずれにおいてもイサツキシマブの有効性が確認された。臨床上の安全性及び有効性の比較に関する詳細はそれぞれ[Module 2.7.4]及び[Module 2.7.3]に記載した。

これらの臨床 PK、PK/PDy、安全性及び有効性解析の結果を総合すると、第 3 相試験で使用され、市販用製剤に用いる予定である中間製法＊製剤と第 1 相試験で使用された製法 I＊製剤の類似性が確認された。

＊新薬承認情報提供時に置換

参 考 文 献

1. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17(8):e328-46.

4　付録

表 2 - 臨床試験で用いたイサツキシマブ製剤の概要

Drug Product (Cell Line/Manufacturing Process/Formulation)	Isatuximab 製法 1*	Isatuximab *商用製法*
Cell Line	[redacted] derived from Chinese Hamster Ovary using recombinant DNA technology	[redacted] derived from Chinese Hamster Ovary using recombinant DNA technology
Manufacture process	[redacted]	[redacted]
Formulation	Concentration [redacted] mg/mL [redacted] mM L-Histidine, [redacted] % sucrose (w/v), [redacted] % polysorbate 80 (w/v), pH [redacted]	Concentration 20 mg/mL 20 mM L-Histidine, 10% sucrose (w/v), 0.02% polysorbate 80 (w/v), pH 6.0
Presentation	[redacted] mg/mL as a concentrate for solution for infusion at [redacted] mg/[redacted] mL ([redacted] mg/mL) with reference to isatuximab active entity supplied in a [redacted] mL Type I colorless clear glass vial.	20 mg/mL as a concentrate for solution for infusion at 500 mg/25 mL (20 mg/mL) with reference to isatuximab active entity supplied in a 30 mL Type I colorless clear glass vial.

表 3 - 臨床試験で用いた生体試料分析試験の概要

Method Report (Report Location)	Matrix (Anticoagulant)	Analytes	Type of Method	Calibration Range (ng/mL)	Limit of Quantification (ng/mL)	Precision %CV		Accuracy %Bias		Clinical Studies
						Within run	Between run	Within run	Between run	
DOH0716 [Module 5.3.1.4-1]	Plasma (K3 EDTA)	Functional isatuximab	ELISA	0.500 – 20.0	0.500	2.2% to 3.2%	2.6% to 6.2%	-6.6% to 6.4%	-5.7% to 14%	TED10893 (Phase 1, Phase 2 Stage 1 and Phase 2 Stage 2) TCD11863, TED14154, TCD14079, TCD13983
DOH1417 [Module 5.3.1.4-8]	Plasma (K3 EDTA)	Functional isatuximab	ELISA	0.500 – 20.0	0.500	0.7% to 20.1%	3.1% to 16.6%	-12.8% to 17.2%	-1.2% to 10.6%	EFC14335
DOH1324 [Module 5.3.1.4-6]	Plasma (K3 EDTA)	Pomalidomide	LC/MSMS	0.200 to 200	0.2	1.7% to 10.7%	1.7% to 9.3%	-8.5% to 5.5%	-5.5% to -1.6%	TCD14079
DOH1297 [Module 5.3.1.4-5]	Plasma (K3 EDTA)	Anti-isatuximab antibodies	PandA	NA	Sensitivity: 50 ng/mL in healthy matrices	≤20%	≤20%	NA	NA	TED10893 (Phase 1, Phase 2 Stage 1 and Phase 2 Stage 2) TCD11863, TED14154, TCD14079, TCD13983
DOH1565 [Module 5.3.1.4-9]	Plasma (K3 EDTA)	Anti-isatuximab antibodies	PandA	NA	Sensitivity: 75 ng/mL in MM matrices	See DOH1297	See DOH1297	NA	NA	EFC14335
DOH0718 [Module 5.3.1.4-2]	Plasma (K3 EDTA)	Neutralizing antibodies against isatuximab	ECLIA	NA	NA	NA	19% to 23%	NA	NA	Was to be used in EFC14335 for ADA positive samples

Method Report (Report Location)	Matrix (Anticoagulant)	Analytes	Type of Method	Calibration Range (ng/mL)	Limit of Quantification (ng/mL)	Precision %CV		Accuracy %Bias		Clinical Studies
						Within run	Between run	Within run	Between run	
DOH0719 [Module 5.3.1.4-3]	Human whole blood and bone marrow samples (K3 EDTA)	CD38 (quantitation and occupancy)	Flow cytometry	NA	NA	10.2%	16.0%	NA	NA	TED10893 Phase 1, TCD11863 (up to amendment1, but only from Jan to Mar 2014)
DOH1284[a] [Module 5.3.1.4-4]	Human whole blood and bone marrow samples (K3 EDTA)	CD38 (quantitation and occupancy)	Flow cytometry	NA	NA	NA	NA	NA	NA	TCD11863 (up to amendment1, excluding from Jan to Mar 2014), TED14154 (Part A)
DOH1343 [Module 5.3.1.4-7]	Bone marrow (K3 EDTA)	CD38 density	Flow cytometry	NA	NA	8.8%	22.9%	NA	NA	TED10893 Phase 2 Stage 1, TCD11863 (from amendment 2), TCD14079, TCD13983
DOH1587 [Module 5.3.1.4-10]	Human serum	M-protein	LC-HRMS	10.0 to 200 µg/mL using alemtuzumab as calibrator	10.0 µg/mL	6.55% to 13.03% (within and between runs combined)		NA	-8.90% to 11.0%	EFC14335

ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay; K3 EDTA: tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; LC-HRMS: liquid chromatography with high resolution mass spectrometry; LC/MSMS: liquid chromatography with tandem mass spectroscopy; MM: multiple myeloma; NA: not applicable; PandA: polyethelene glycol precipitation and acidification

a The DOH1284 report supports the transfer from [redacted] to Sanofi of an assay described in report DOH0719. Therefore, there is no formal within and between run precision redone in this report. Only a comparison of data analyses between both laboratories was done and differences were below 20%.

表 4 - 臨床試験で実施した分析法の再現性評価の概要

Study	Analyte	ISR Conducted in Clinical Studies (Study Population)	Study Report Location
DOH0716 [Module 5.3.1.4-1]	Isatuximab	Patients with selected CD38+ hematological malignancies	Bioanalytical phase report for TED10893 Phase 1 [Module 5.3.3.2-3 の Appendix 16.2.5.2.1.1]
DOH1417 [Module 5.3.1.4-8]	Isatuximab	Patients with relapsed or refractory multiple myeloma	Bioanalytical phase report for EFC14335 [Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.5.2.1.1]

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－臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

Total number of pages: 195

目　　次

2.7.2 臨床薬理試験 1

目　　次 2

表　目　次 7

図　目　次 12

略号と用語の定義 15

1　　背景及び概観 20

1.1　背景 20

1.2　概観及び評価方法 21

1.2.1　臨床試験の成績 21

1.2.2　生体試料分析法 23

1.2.3　薬物動態解析 25

1.2.4　薬力学 26

1.2.4.1　血清 M 蛋白 26

1.2.4.2　標的分子発現量及びイサツキシマブによる標的分子占有率 26

1.2.4.3　免疫遺伝学的決定因子 26

1.2.4.4　可溶性 CD38 28

1.2.4.5　CD38 mRNA 発現量 28

1.2.4.6　免疫表現型 28

1.2.4.7　獲得免疫応答 29

1.2.5　薬物動態／薬力学の関係 29

1.2.6　用法及び用量の選択 30

1.2.7　免疫原性 31

2 個々の試験結果の要約 35

2.1 臨床薬理試験に関連する分析法 35

2.2 In vitro 試験 35

2.3 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験 35

2.4 患者における薬物動態及び初期忍容性試験 35

2.5 内因性要因を検討した試験 35

2.6 外因性要因を検討した試験及びイサツキシマブの他剤への影響を評価した試験 35

2.6.1 他剤のイサツキシマブの薬物動態への影響 36

2.6.2 イサツキシマブの他剤の薬物動態への影響 36

2.7 患者における薬物動態／母集団薬物動態及び有効性／安全性試験 37

2.7.1 RRMM 及びその他の造血器腫瘍を対象とした単剤療法 37

2.7.1.1 第 1／2 相 TED10893 試験（RRMM 又はその他の造血器腫瘍患者を対象とした単剤試験） 37

2.7.1.2 第 1 相 TED14154 試験（RRMM 患者を対象とした単剤試験） 42

2.7.1.3 第 1／2 相 TED14095 試験（日本人の RRMM 患者を対象とした単剤試験） 43

2.7.2 併用療法 ー 本申請での対象となる治療法での臨床試験（RRMM におけるポマリドミド+デキサメタゾンとの併用） 45

2.7.2.1 第 1b 相 TCD14079 試験 45

2.7.2.2 第 3 相 EFC14335 試験 48

2.7.3 本申請での対象となる治療法以外のイサツキシマブと骨髄腫レジメンとの併用で実施した補足的な第 1b 相試験 50

2.7.3.1 第 1b 相 TCD11863 試験（RRMM におけるレナリドミド＋デキサメタゾンとの併用） 50

2.7.3.2 第 1b 相 TCD13983 試験 ICBd パート（RRMM におけるシクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾンとの併用） 51

2.7.4 母集団薬物動態解析 54

2.7.4.1 TED10893 試験第 1 相パートより得られたデータの母集団薬物動態解析 58

2.7.4.2 TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 より得られた併合データの母集団薬物動態解析 61

2.7.4.3 TED10893 試験第 1 相パート並びに第 2 相パートのステージ 1 及びステージ 2 より得られた併合データの母集団薬物動態解析 63
2.7.4.4 単剤投与試験 TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パート、並びに TED14154 試験パート A、並びにポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用投与試験 TCD14079 試験パート A 及び EFC14335 より得られた併合データの母集団薬物動態解析 64
2.7.4.5 人種差の検討（日本人と非日本人の比較） 67
2.7.4.6 イサツキシマブ製剤間での差の検討（製法Ⅰ＊製剤と 申請製法＊ 製剤の比較） 70
2.7.4.7 イサツキシマブとポマリドミドによる相互作用の有無の検討 73
2.7.4.8 イサツキシマブとレナリドミドによる相互作用の有無の検討 76

2.8 薬力学試験 79
2.8.1 健康被験者における薬力学及び薬物動態／薬力学試験 79
2.8.2 患者における薬力学及び薬物動態／薬力学試験 79
2.8.2.1 イサツキシマブによる標的分子占有率に関する薬物動態／薬力学的解析 81
2.8.2.2 血清 M 蛋白に関する PK/PDy 解析 83
2.8.2.3 有効性及び安全性に関する曝露－反応解析 89

3 全試験を通しての結果の比較と解析 108

3.1 患者における薬物動態 108
3.1.1 吸収 110
3.1.2 分布 110
3.1.3 代謝 111
3.1.4 排泄 111
3.1.5 定常状態－蓄積比 115
3.1.6 用量比例性 115

3.2 薬物動態の変動要因 115
3.2.1 内因性要因 118
3.2.1.1 年齢 118
3.2.1.2 性別 119
3.2.1.3 人種差 120

＊新薬承認情報提供時に置換

3.2.1.4 体重 124
3.2.1.5 腎機能障害 126
3.2.1.6 肝障害 127
3.2.1.7 骨髄腫の病型 127
3.2.1.8 β_2 ミクログロブリン 130
3.2.1.9 抗イサツキシマブ抗体 132
3.2.2 外因性要因 132
3.2.2.1 併用薬がイサツキシマブの薬物動態に及ぼす影響 132
3.2.2.2 イサツキシマブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響 137
3.2.2.3 製剤の変更による影響（製法 I＊ 製剤及び 申請製法＊ 製剤） 141
3.3 薬力学 143
3.3.1 標的分子の発現量及びイサツキシマブによる標的分子占有率 143
3.3.1.1 標的分子占有率 143
3.3.1.2 標的分子発現量 144
3.3.2 免疫遺伝学的決定因子 149
3.3.3 可溶性 CD38 149
3.3.4 CD38 mRNA 発現量 152
3.3.5 免疫表現型の解析 152
3.4 薬物動態／薬力学の関係 156
3.4.1 標的分子占有率に関する薬物動態／薬力学の関係 156
3.4.2 血清 M 蛋白に関する薬物動態／薬力学の関係 156
3.4.3 安全性に関する薬物動態／薬力学の関係 157
3.4.4 用量選択及び用量設定根拠 160
3.4.4.1 イサツキシマブを単剤投与する第 2 相試験での用法用量の設定 160
3.4.4.2 イサツキシマブを併用投与するときの用法用量の設定 161
3.4.5 併用投与時におけるイサツキシマブの用量設定根拠 162
4 特別な試験－免疫原性 163
4.1 免疫原性リスク評価 163

＊新薬承認情報提供時に置換

4.2 抗イサツキシマブ抗体の段階的な評価法 164

4.3 臨床試験において抗イサツキシマブ抗体を測定するための試料採取 166

4.4 臨床試験における抗イサツキシマブ抗体の結果 169

4.4.1 治療誘発性 ADA がイサツキシマブの PK に及ぼす影響 171

4.4.2 治験薬投与下の ADA がイサツキシマブの安全性に及ぼす影響 173

4.4.3 治験薬投与下の ADA がイサツキシマブの有効性に及ぼす影響 173

4.5 結論とリスク軽減 173

5 結論 174

参 考 文 献 177

6 付録 180

6.1 イサツキシマブの薬物動態 180

6.2 併用薬の薬物動態 187

6.2.1 ポマリドミド 187

6.2.2 レナリドミド 188

6.2.3 シクロホスファミド 189

6.3 母集団薬物動態解析より得られたパラメータの概要 190

6.4 母集団薬物動態／薬力学解析より得られたパラメータの概要 193

表 目 次

表 1 - 臨床試験におけるイサツキシマブの薬物動態及び薬力学の評価及び解析 32

表 2 - 他剤のイサツキシマブの薬物動態に対する影響に関する評価 36

表 3 - イサツキシマブの他剤の薬物動態への影響の評価 37

表 4 - 血液試料の T 細胞クローン性データ（TED10893 試験第 2 相パートのステージ 2） 41

表 5 - 血液試料の T 細胞多様性データ（TED10893 試験第 2 相パートのステージ 2） 41

表 6 - イサツキシマブの母集団 PK 解析の概要 56

表 7 - イサツキシマブの母集団 PK 解析より得られた推定パラメータ（POH0365 試験） 59

表 8 - 共変量ごとのイサツキシマブの推定 PK パラメータ（POH0503 試験） 66

表 9 - 日本人及び非日本人の MM 患者にイサツキシマブ 10 mg/kg を投与したときの患者ごとのイサツキシマブ曝露量パラメータの記述統計量（POH0504 試験） 69

表 10 - 日本人及び非日本人の MM 患者にイサツキシマブ 20 mg/kg を投与したときの患者ごとのイサツキシマブ曝露量パラメータの記述統計量（POH0504 試験） 70

表 11 - 製法 I＊製剤及び 申請製法＊ 製剤のイサツキシマブ 20 mg/kg を投与したときの患者ごとのイサツキシマブ曝露量パラメータの記述統計量（POH0461 試験） 72

表 12 - 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（TCD14079 試験パート A）及びイサツキシマブを単剤投与したとき（TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1）イサツキシマブ曝露量パラメータを用量 10 mg/kg で規格化した値の記述統計量、並びに併用投与対単剤投与での幾何平均比（POH0487 試験） 75

表 13 - TCD14079 のデータを用いて母集団 PK 解析により算出されたポマリドミドの PK パラメータと文献値の比較（POH0487 試験） 76

表 14 - イサツキシマブをレナリドミド＋デキサメタゾンと併用投与したとき（TCD11863 試験）及びイサツキシマブを単剤投与したとき（TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1）のイサツキシマブ曝露量パラメータの記述統計量、並びに併用投与対単剤投与での幾何平均比（POH0460 試験） 78

表 15 - イサツキシマブ 2 mg/kg を単剤で週 1 回にて種々の期間投与した後で、2 週に 1 回投与したときの血清 M 蛋白のベースラインからの変化のシミュレーション（POH0459 試験） 86

＊新薬承認情報提供時に置換

表 16 - 多発性骨髄腫患者にイサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で投与したときのサイクル 1 及び定常状態での血漿中曝露量のポストホック推定値の試験ごとの平均（%CV）（POH0503 試験） 110

表 17 - 典型的な患者におけるサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量に対する各種共変量による影響（POH0503 試験） 118

表 18 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの年齢別のポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験） 119

表 19 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの性別ごとのポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験） 120

表 20 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの人種ごとのポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験） 121

表 21 - イサツキシマブ単剤にて日本人（TED14095 試験第 1 相パート）並びに非日本人（TED10893 試験第 1 相パート及び TED14154 試験パート A）の多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 での初回投与後の PK パラメータ（PHD0088 試験） 122

表 22 - EFC14335 試験でイサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W をポマリドミド＋デキサメタゾンと併用で多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの人種別（日本人患者及び非日本人患者）のポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験） .. 124

表 23 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの体重別のポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験） 125

表 24 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの腎機能別のポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験） 126

表 25 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの肝機能別のポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験） 127

表 26 - 母集団 PK の最終モデルに基づくイサツキシマブの PK パラメータのポストホック予測値の記述統計量（POH0503 試験） 129

表 27 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの骨髄腫の病型（IgG 型対非 IgG 型）別のポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験） 130

表 28 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの β_2 ミクログロブリン値ごとのポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験） 131

表 29 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で多発性骨髄腫患者にデキサメタゾンと併用及び非併用で投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータのポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験） 133

表 30 - イサツキシマブ 10 mg/kg を単剤（TED10893 試験）又はポマリドミド＋デキサメタゾンと併用（TCD14079 試験）で投与したときのサイクル 1 の 1 日目におけるイサツキシマブの AUC_{1week} の記述統計量 134

表 31 - イサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W を第 3 相試験 EFC14335 で多発性骨髄腫患者にポマリドミド＋デキサメタゾンと併用及び非併用で投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータのポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験） 135

表 32 - イサツキシマブ 10 mg/kg を単剤（TED10893 試験）又はレナリドミド＋デキサメタゾンと併用（TCD11863 試験）で投与したときのサイクル 1 の 1 日目におけるイサツキシマブの AUC_{1week} 及び AUC_{2weeks} の記述統計量（PHD0071 試験） 136

表 33 - イサツキシマブ 10 mg/kg を単剤（TED10893 試験）又はボルテゾミブ＋シクロホスファミド＋デキサメタゾンと併用（TCD13983 試験 ICBd パート）で投与したときのサイクル 1 の 1 日目におけるイサツキシマブの AUC_{1week} の記述統計量 137

表 34 - ポマリドミド 4 mg を経口投与したときの TCD14079 試験で得られた薬物動態パラメータの公表データとの比較（幾何平均、%CV） 139

表 35 - レナリドミド 25 mg を経口投与したときの TCD11863 試験で得られた薬物動態パラメータの公表データとの比較（幾何平均、%CV） 140

表 36 - TCD11863 試験に基づいて得られたモデルにより算出されたレナリドミドの薬物動態パラメータと公表データの比較（POH0460 試験） 140

表 37 - シクロホスファミドを経口投与したときの TCD13983 試験 ICBd パートで得られた薬物動態パラメータの公表データとの比較（平均［標準偏差］、%CV） 141

表 38 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの製剤別のポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験） 142

表 39 - イサツキシマブを単剤投与した TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 並びに TED14154 試験とレナリドミド＋デキサメタゾンと併用投与した TCD11863 試験でのイサツキシマブによる標的分子占有率 143

表 40 - TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 並びに TED14154 試験の標的分子発現量が測定可能でイサツキシマブ投与を行った多発性骨髄腫患者におけるレスポンダー、ノンレスポンダー及び全患者における標的分子発現量 145

表 41 - 標的分子発現量が測定可能なイサツキシマブ投与を行った全ての多発性骨髄腫患者における治療効果別の標的分子発現量 148

表 42 - イサツキシマブの投与を受けた FCGR3A 遺伝子型の評価可能な全ての多発性骨髄腫患者における FCGR3A 遺伝子型データ及び治療効果との関連（TED10893 試験第 2 相パートのステージ 1、TED14095 試験、TCD14079 試験パート A、TCD11863 試験、TCD13983 試験 ICBd パート及び EFC14335 試験） 149

表 43 - 可溶性 CD38 が測定可能なイサツキシマブ投与を行った全ての多発性骨髄腫患者における治療効果別の可溶性 CD38 151

表 44 - CD38 mRNA が測定可能なイサツキシマブ投与を行った全ての多発性骨髄腫患者における治療効果別の CD38 mRNA 152

表 45 - 免疫表現型が解析可能なイサツキシマブ投与を行った全ての多発性骨髄腫患者における治療効果別のサイクル 1 の 1 日目及びサイクル 1 の 3 日目における血中免疫細胞数の変化 154

表 46 - イサツキシマブの免疫原性リスク評価 163

表 47 - 臨床試験別の ADA 測定用血漿試料のフローチャート 167

表 48 - イサツキシマブ単剤投与試験（TED10893 試験第 1 相パート並びに第 2 相パートのステージ 1 及びステージ 2、TED14154 試験パート A、並びに TED14095 試験）、ポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用投与試験（TCD14079 試験パート A 及び EFC14335 試験）、その他の併用投与試験（TCD11863 試験及び TCD13983 試験 ICBd パート）での ADA の発現 170

表 49 - ノンコンパートメント解析で得られた試験別での患者ごとの PK パラメータの記述統計量（平均［%CV］） 180

表 50 - 母集団薬物動態解析で得られた試験別での患者ごとの PK パラメータの記述統計量（平均、%CV） 182

表 51 - 母集団 PK の最終モデルに基づいて算出した試験別での典型的な患者での PK パラメータ及び患者ごとの PK パラメータのポストホック推定値の記述統計量（POH0503 試験） 184

表 52 - 母集団 PK 解析によるイサツキシマブ 10 mg/kg 又は 20 mg/kg を投与したときの試験別での患者ごとの PK パラメータのポストホック推定値の記述統計量（平均［%CV］） 185

表 53 - ポマリドミド初回投与後の血漿中濃度より算出される PK パラメータ（サイクル 1 及びサイクル 3）（TCD14079 試験）.....187

表 54 - ノンコンパートメントモデルによるレナリドミド初回投与後の血漿中濃度より算出される PK パラメータ（サイクル 1 の 1 日目）及び反復投与後の PK パラメータ（サイクル 1 の 15 日目）（TCD11863 試験）.....188

表 55 - シクロホスファミド初回投与後及び 8 回目の投与後の血漿中濃度より算出される PK パラメータ（サイクル 1 及びサイクル 3）（TCD13983 試験）.....189

表 56 - POH0503 試験以外の母集団 PK 解析より開発された基本モデルの概要.....190

表 57 - 母集団 PK の最終モデルより算出したイサツキシマブの PK パラメータの推定値（MM サブセットの患者 127 名）（POH0458 試験）.....191

表 58 - 母集団 PK の最終モデルより算出したイサツキシマブ PK パラメータの推定値（患者 476 名）（POH0503 試験）.....192

表 59 - 母集団 PK/PDy 解析より得られたモデルパラメータの概要.....193

表 60 - 全試験の併合データより得られた抗イサツキシマブ抗体陽性患者のまとめ（POH0738 試験）..194

図　目　次

図 1 - TED10893 試験第 1 相パートでの用量漸増デザイン 38

図 2 - イサツキシマブ 10 mg/kg（左）及び 20 mg/kg（右）を週 1 回 4 回投与した後に 2 週に 1 回投与したときに得られた 75 名分の血漿中濃度ー時間推移のシミュレーション値（5 及び 95 パーセンタイル、並びに 50 パーセンタイル［中央値、実線］）、並びに最初の 4 週間に得られた実測データ（POH0365 試験） 60

図 3 - 標的分子占有率とイサツキシマブ血漿中濃度の関係：a) 用量用法ごと、b)レスポンダー／ノンレスポンダー別（TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 並びに TED14154 試験パート A） 82

図 4 - 血清 M 蛋白のモデル 84

図 5 - イサツキシマブを単剤で種々の用法用量で投与したときのベースラインから 8 週目及び 12 週目までの血清 M 蛋白変化のシミュレーション（POH0459 試験） 85

図 6 - イサツキシマブをポマリドミド（4 mg/日）＋デキサメタゾンと併用にて種々の用法用量で投与したときのベースラインから 8 週目及び 12 週目までの血清 M 蛋白変化のシミュレーション（POH0488 試験） 87

図 7 - イサツキシマブをレナリドミド＋デキサメタゾンと併用にて種々の用法用量で投与したときのベースラインから 8 週目及び 12 週目までの血清 M 蛋白変化のシミュレーション（POH0480 試験） 89

図 8 - イサツキシマブを異なる骨髄形質細胞密度の患者に単剤投与したときの投与 4 週後のトラフ血漿中濃度と予測奏効率の関係（最大効果モデルによる解析結果）（POH0646 試験） 91

図 9 - 臨床試験シミュレーション（100 名の患者で 5000 回シミュレーション）によるイサツキシマブ単剤投与時の奏効率の予測値（POH0646 試験） 92

図 10 - イサツキシマブをベースラインでの β_2 ミクログロブリン値が異なる患者にポマリドミド＋デキサメタゾンと併用投与したときの投与 4 週後のトラフ血漿中濃度とレスポンダーの割合の予測値の関係（ロジスティック回帰モデルによる解析結果）（POH0651 試験） 94

図 11 - 臨床試験シミュレーション（100 名の患者で 5000 回シミュレーション）による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時の奏効率の予測値（POH0651 試験） 95

図 12 - イサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W を異なる R-ISS の患者にポマリドミド＋デキサメタゾンと併用投与したときの奏功率のモデルに基づく予測値（POH0648 試験） 98

図 13 - CT4W の四分位数に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定値（POH0648 試験） 100

図 14 - PK/PDy の解析対象集団における CT4W 四分位数（中央値、5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値）に基づく PFS に関するポマリドミド＋デキサメタゾン群と比較したときのハザード比のフォレストプロット（POH0648 試験） 101

図 15 - イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン投与群の CT4W が中央値以下（a）及び中央値以上（b）の患者における PFS に関する Kaplan-Meier 曲線及び実薬対照群との比較（POH0648 試験） . 102

図 16 - 臨床試験シミュレーション（100 名の患者で 5000 回シミュレーション）によるイサツキシマブとレナリドミド＋デキサメタゾンの併用投与奏効率の予測値（POH0647 試験） 105

図 17 - イサツキシマブ初回静脈内投与後の血漿中イサツキシマブ濃度－時間推移の中央値（TED10893 試験第 1 相パート） 109

図 18 - イサツキシマブを 10 mg/kg QW/Q2W で投与したときの典型的な患者における線形クリアランス、非線形クリアランス及び全身クリアランスの経時変化（POH0503 試験、基本モデル） 111

図 19 - イサツキシマブの線形クリアランスのポストホック推定値（5〜95 パーセンタイルの範囲）の経時変化（a）及びベースラインからの相対変化（%）（b）（POH0503 試験、476 名） 112

図 20 - 第 3 相試験 EFC14335 試験の患者のうち、レスポンダー及びノンレスポンダーでの線形クリアランスの（a）経時推移及び（b）定常状態での値（平均 ± 90%信頼区間又は箱ひげ図）（POH0503 試験） 114

図 21 - 各種共変量ごとの週 1 回投与スケジュール（負荷投与期間）の終了時点におけるイサツキシマブ曝露量パラメータのポストホック予測値（平均 ± 95%信頼区間） 117

図 22 - 日本人患者及び非日本人患者にイサツキシマブ 20 mg/kg QW/Q2W を投与したときの投与 4 週目（サイクル 1）における C_{trough} の予測値及びシミュレーションに基づくサイクル 6 における AUC_{2weeks} の予測値の箱ひげ図（POH0504 試験） 123

図 23 - 典型的な患者（男性、骨髄腫の病型＝IgG 型、体重 75.6 kg、非アジア人、β_2 ミクログロブリン＝3.9 mg/L）にイサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で投与したときの体重によらない固定用量（mg）と体重に基づいた用量（mg/kg）での比較 125

図 24 - 多発性骨髄腫の病型（IgG 型対非 IgG 型）別のイサツキシマブ反復投与時の線形クリアランスの経時変化（POH0503 試験） 128

図 25 - 母集団薬物動態解析に基づく IgG 型及び非 IgG 型の典型的な患者にイサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W を投与したときの血漿中濃度－時間推移のシミュレーション値（POH0503 試験） 129

図 26 - TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 並びに TED14154 試験での用法用量別の標的分子占有率（%） 144

図 27 - TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 並びに TED14154 試験パート A の標的分子発現量が測定可能でイサツキシマブ投与を受けた多発性骨髄腫患者における標的分子発現量別（閾値以上又は未満）の奏効率 146

図 28 - TED14095 試験の標的分子発現量が測定可能でイサツキシマブ投与を受けた多発性骨髄腫患者における標的分子発現量別（閾値以上又は未満）の奏効率 147

図 29 - イサツキシマブ 10 mg/kg 又は 20 mg/kg QW/Q2W をレナリドミド＋デキサメタゾンと併用（TCD11863 試験）、ポマリドミド＋デキサメタゾンと併用（TCD14079 試験）、並びに単剤（TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1）で投与したときの投与後の血清 M 蛋白の時間推移 157

図 30 - TED10893 試験第 1 相パート、並びに第 2 相パートのステージ 1 及びステージ 2、TCD14079 試験パート A、並びに TCD11863 試験の患者より得られた併合データを用いた ADA 陽性／陰性別の線形クリアランスの分布（POH0738 試験） 172

略号と用語の定義

ABIRISK:	Anti-Biopharmaceutical Immunization: Prediction and Analysis of Clinical Relevance to Minimize the Risk
ADA:	anti-drug antibodies／抗イサツキシマブ抗体
ADCC:	antibody-dependent cellular-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
ALT:	alanine amino transferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST:	aspartate amino transferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC:	area under the plasma concentration versus time curve／血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$:	area under the plasma concentration versus time curve over the 24 hour dosing interval／24 時間の投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC1W:	cumulative area under the plasma concentration versus time curve over 1weeks／投与開始時点から投与 1 週後までの累積血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{1week}:	area under the plasma concentration versus time curve over 1weeks／1 週間の投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC2W:	cumulative area under the plasma concentration versus time curve over 2 week／投与開始時点から投与 2 週後までの累積血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{2weeks}:	area under the plasma concentration versus time curve over 2 weeks／2 週間の投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC4W:	cumulative area under the plasma concentration versus time curve over 4 weeks／投与開始時点から投与 4 週後までの累積血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}:	area under the plasma concentration versus time curve calculated using the trapezoidal method from time 0 to time corresponding to the last observed concentration above LLOQ／投与開始（時間 0）から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C1D1:	cycle 1 day 1／サイクル 1 の 1 日目
C1D8:	cycle 1 day 8／サイクル 1 の 8 日目
C1D15:	cycle 1 day 15／サイクル 1 の 15 日目
[redacted]:	[redacted] referred to as isatuximab [redacted]／[redacted]、[redacted]、[redacted]（[redacted] と記載）

[redacted]: [redacted] referred to as isatuximab [redacted]／[redacted]、[redacted]、[redacted]（[redacted] と記載）

C2D1: cycle 2 day 1／サイクル 2 の 1 日目

C3D1: cycle 3 day 1／サイクル 3 の 1 日目

C4D1: cycle 4 day 1／サイクル 4 の 1 日目

CCP: specificity cut point／確認試験でのカットポイント

CD38: cluster of differentiation 38／分化抗原群 38

CD38 RD: CD38 receptor density／標的分子発現量

CD38 RO: CD38 receptor occupancy／イサツキシマブによる標的分子占有率

CDC: complement-dependent cytotoxicity／補体依存性細胞傷害

CI: confidence interval／信頼区間

CL: clearance／クリアランス（又は母集団薬物動態解析における変数としての線形クリアランス）

CLB: competitive ligand binding／競合的リガンド結合

CLm: maximal change of linear clearance from baseline value／ベースライン値からの線形クリアランスの最大変化を反映するパラメータ

C_{max}: maximum plasma concentration／最高血漿中濃度

CR: complete response／完全奏効

CRAB: calcium, renal, anemia, bone／高カルシウム血症、腎不全、貧血、骨病変

CrCl: creatinine clearance／クレアチニンクリアランス

CSR: clinical Study Report／治験総括報告書

CT1W: C_{trough} at 1 week／投与 1 週後におけるトラフ血漿中濃度

CT2W: C_{trough} at 2 weeks／投与 2 週後におけるトラフ血漿中濃度

CT4W: C_{trough} at 4 weeks／投与 4 週後におけるトラフ血漿中濃度

C_{trough}: plasma concentration before administration during repeated dosing／反復投与時の投与前血漿中濃度

DDI: drug-drug interaction／薬物相互作用

e-GFR: estimated glomerular filtration rate ／推定糸球体ろ過速度

EOT: end of treatment／投与終了来院時

E-R: exposure-response／曝露－反応

FCGR: Fc fragment of IgG Receptor／Fcγ 受容体

FcRn: neonatal Fc receptor／胎児性 Fc 受容体

FIH: first in human／ヒト初回投与

GOF: goodness-of-fit／適合度

HCP: host cell protein／宿主細胞に由来する蛋白

HMW:	high molecular weight／高分子量
HR:	hazard ratio／ハザード比
IFE:	immunofixation electrophoresis／免疫固定電気泳動
IgG1:	immunoglobulin G1／免疫グロブリン G1
IMiD:	immunomodulatory drug／免疫調節薬
IMWG:	International Myeloma Working Group／国際骨髄腫作業部会
IR:	infusion reaction
ISR:	incurred sample reanalysis／分析法の再現性評価
ISS:	international staging system／国際病期分類
IV:	intravenous／静脈内
KCL:	time to decrease 50% of the linear CL／線形クリアランスの変化速度を反映するパラメータ
K_D:	cell-kill rate／細胞死速度
KIR:	killer cell Ig-like receptor／キラー細胞 Ig 様受容体
K_L:	growth rate／増殖速度
K_m:	Michaelis-Menten rate constant／ミカエリス定数
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
LRT:	likelihood ratio test／尤度比検定
MABEL:	minimal anticipated biological effect level／推定最小薬理作用量
MM:	multiple myeloma／多発性骨髄腫
MSD:	Meso Scale Discovery
MTD:	maximum tolerated dose／最大耐用量
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
NCA:	non-compartmental analysis／ノンコンパートメント解析
NDMM:	newly diagnosed multiple myeloma／未治療の多発性骨髄腫
NK:	natural killer／ナチュラルキラー
ORR:	overall response rate／奏効率
[redacted]:	[redacted]／[redacted]、[redacted]、[redacted]
[redacted]:	[redacted]／[redacted]、[redacted]、[redacted]
P450:	cytochrome P450／シトクロム P450
PandA:	polyethylene glycol precipitation and acidification／ポリエチレングリコール沈殿及び酸性化

PBMC: peripheral blood mononuclear cell／末梢血単核球
PCR: polymerase chain reaction／ポリメラーゼ連鎖反応
PCSA: potentially clinically significant abnormality／臨床的に重要な臨床検査値異常
PD: progressive disease／進行
PDy: pharmacodynamic／薬力学
PEG: polyethylene glycol／ポリエチレングリコール
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／薬物動態
PO: oral／経口
PR: partial response／部分奏効
Q: inter-compartment distribution clearance／コンパートメント間の移行クリアランス
Q2W: every 2 weeks／2 週に 1 回
Q4W: every 4 weeks／4 週に 1 回
QC: quality control
QTcF: corrected QT interval by Fredericia／Fredericia 法により補正した QT 間隔
QW: once weekly／週 1 回
QW/Q2W: once weekly for the first cycle (28 days) and every 2 weeks thereafter／最初のサイクル（28 日間）は週 1 回投与し、その後 2 週に 1 回投与
R-ISS: revised international staging system／改訂版国際病期分類
RRMM: relapsed/refractory multiple myeloma／再発難治性の多発性骨髄腫
SAEM: stochastic approximation expectation maximization／確率的近似期待値最大化
SC: subcutaneous／皮下
SCP: screening cut point／スクリーニング試験のカットポイント
SD: standard deviation／標準偏差
SPEP: serum M protein electrophoresis／血清蛋白電気泳動
TCRβ: T cell receptor beta chain／T 細胞レセプターβ 鎖
TEAE: treatment-emergent adverse event／治験薬投与下の有害事象
t_{max}: time to reach the maximal plasma concentration／最高血漿中濃度到達時間
TMDD: target mediated drug disposition／標的分子を介した薬物動態
ULN: upper limit of normal／基準値上限
V_1: distribution volume of the central compartment／中心コンパートメントの分布容積
V_2: distribution volume of the peripheral compartment／末梢コンパートメントの分布容積
VGPR: very good partial response／最良部分奏効
V_{max}: maximum binding capacity／非線形消失経路を介した最大消失速度

VPC: visual predictive checks／視覚的事後予測性能評価

ω: Interindividual variability／個体間変動

1　背景及び概観

1.1　背景

多発性骨髄腫（MM）は、骨髄における形質細胞のクローン増殖及び過剰量の単クローン性免疫グロブリン（Ig）（M 蛋白、M 成分又はパラプロテイン。通常は IgG 型、IgA 型又は遊離尿中軽鎖）の産生を特徴とする形質細胞骨髄腫である(1)。MM は、免疫調節薬（IMiD）、プロテアソーム阻害薬（PI）、モノクローナル抗体などの新しいクラスの主要薬物が利用可能となった現在においても、依然として治癒不能な疾患である。

イサツキシマブ （SAR650984、hu38SB19）は、IgG1 モノクローナル抗体（mAb）であり、分化抗原群 38（cluster of differentiation 38: CD38）として分類されるヒト細胞表面抗原分子に選択的に結合する。CD38 は多くの造血器腫瘍、特に MM で発現している。イサツキシマブは、抗体依存性細胞傷害（ADCC）、抗体依存性細胞貪食（ADCP）、補体依存性細胞傷害（CDC）、架橋を伴わないアポトーシスの直接誘導（プロアポトーシス）、及び CD38 酵素活性の阻害を含む複数の生物学的機序を介して腫瘍細胞を殺傷する。

MOLP-8 異種移植 MM モデルマウスを用いた非臨床 in vivo 試験では、イサツキシマブとポマリドミドの併用は、イサツキシマブ及びポマリドミド単独の活性と比較して、抗腫瘍活性の増強をもたらすことを実証している。

本申請では、イサツキシマブをポマリドミド＋デキサメタゾンと併用にて、少なくとも PI 及びレナリドミドを含む 2 つを含む治療歴がある MM 患者を対象とした適応を目的に開発を行った。イサツキシマブの推奨される用法用量は、10 mg/kg を最初のサイクル（28 日間）は週 1 回（QW）静脈内（IV）投与し、その後 2 週に 1 回（Q2W）投与するものである（QW/Q2W）。

MM におけるイサツキシマブの臨床開発では、単剤及び他の骨髄腫レジメンとの併用でイサツキシマブの有効性及び安全性を評価する試験を実施している。これらの中には、単剤療法（TED10893 試験、TED14154 試験及び TED14095 試験）、レナリドミド＋デキサメタゾンとの併用療法（TCD11863 試験）、ポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用療法（TCD14079 試験）、ボルテゾミブ＋シクロホスファミド＋デキサメタゾンとの併用療法（TCD13983 試験 ICBd パート）、ボルテゾミブ＋レナリドミド＋デキサメタゾンとの併用療法（TCD13983 試験 IBLd パート）、cemiplimab との併用療法（TCD14906 試験）の第 1/2 相試験が含まれる。TCD14079 試験パート A で得られた有望な結果に基づき、再発難治性の多発性骨髄腫（RRMM）患者を対象に、イサツキシマブ+ポマリドミド+デキサメタゾン併用療法とポマリドミド＋デキサメタゾン併用療法を比較する第 3 相試験である EFC14335 試験が実施された。さらに MM 患者を対象とした 2 つの第 3 相試験が進行中である。すなわち、未治療の多発性骨髄腫（NDMM）患者を対象としたボルテゾミブ＋レナリドミド＋デキサメタゾンとの併用試験（EFC12522 試験）及び RRMM 患者を対象としたカルフィルゾミブ＋デキサメタゾンとの併用試験（EFC15246 試験）である。

MMに加えて、イサツキシマブは、再発又は難治性T細胞性急性リンパ芽球性白血病又はTリンパ芽球性リンパ腫（ACT14596試験）の患者及び固形がん（ACT15319試験及びACT15377試験）の患者を対象に検討されている。

本概要では、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つの試験パートについて治験総括報告書（CSR）が作成されている臨床試験5試験（単剤又は併用療法の第1相～第3相試験のTED10893試験［第1相パート、第2相パートのステージ1及びステージ2］、TED14154試験パートA、TCD13983試験ICBdパート、TCD14079試験パートA、TCD11863試験）、並びに国際共同第3相試験であるEFC14335試験、国内第1／2相試験であるTED14095試験［第1相パート及び第2相パート］、及びTCD14079試験パートBに登録された500名以上のMM患者から得られた結果に基づく、イサツキシマブの薬物動態（PK）及び薬力学（PDy）特性を要約したものである（TCD14079試験パートBは免疫原性のみ）。

安全性及び有効性については、それぞれ[Module 2.7.4]及び[Module 2.7.3]に記載する。

免疫原性は全ての臨床試験で評価された。抗イサツキシマブ抗体（ADA）の発現とそのイサツキシマブ曝露量への影響に関する概括的な考察は4項で、ADA陽性が有効性と安全性に及ぼす影響については[Module 2.7.3の3.5.2項]及び[Module 2.7.4の5.3項]で考察する。

イサツキシマブの臨床開発は、[redacted]mg/mL点滴用濃縮液（[redacted]、[redacted]、[redacted]［[redacted]、以下製法1*］）で開始し、20 mg/mL点滴用濃縮液（[redacted]、[redacted]、[redacted]［[redacted]、以下申請製法*］）に切り替えた。各試験で使用した製剤に関する情報は、[Module 2.7.1]に記載する。

1.2 概観及び評価方法

本申請の裏付けとなる臨床試験、母集団PK及びPK/PDy解析の要約を表1に示す。母集団PK及びPK/PDy解析は、第1相試験、第1/2相試験、第3相試験の併合データを用いて、あらかじめ規定した解析計画書に従って実施した。本概要において取り扱う全ての臨床試験、母集団PK解析及びPK/PDy解析については、[Module 5.2]に記載する。

1.2.1 臨床試験の成績

全データの約半分を占める3件の単剤投与第1/2相試験（TED10893試験第1相パート、第2相ステージ1及び2、TED14154試験パートA並びにTED14095試験）のPK及びPDyデータは重要な情報であると考え、今回の申請資料に含める。今回の申請の対象であるRRMMの患者集団にポマリドミド+デキサメタゾンと併用投与したイサツキシマブのPK及びPDyデータは、第1b相試験（TCD14079試験パートA）及び第3相試験（EFC14335試験）から得られた。両試験とも、臨床的有効性及び安全性の評価資料として取り扱われる。さらに、他の併用療法を用いた2件の第1b相試験（TCD11863試験及びTCD13983試験ICBdパート）のPK及びPDyデータを申請資料に含める。

＊新薬承認情報提供時に置換

単剤試験

TED10893 試験はヒト初回投与（FIH）試験であり、第 1 相パートの後、2 ステージからなる第 2 相パートに続く試験であった。本試験の第 1 相は、標準治療中又は治療後に進行したか、又は有効な標準治療が存在しない MM 又は他の CD38 陽性（$CD38^+$）造血器腫瘍患者にイサツキシマブ 製法 1＊ 製剤を IV 投与後の安全性、忍容性、PK、及び PDy を評価するための用量漸増試験としてデザインされた。用量漸増期終了後、拡大コホート 2 群を登録した。第 2 相は RRMM 患者を対象に実施し、用量設定パート（第 2 相ステージ 1）及び拡大コホート（第 2 相ステージ 2）で構成された。第 2 相パートのステージ 1 では、異なる用法用量でイサツキシマブ 製法 1＊ 製剤単剤の活性を評価したのに対し、第 2 相パートのステージ 2 では、RRMM における 申請製法＊ 製剤の 20 mg/kg QW の 1 サイクル（週 1 回 4 回）の有効性及び安全性を評価し、その後、デキサメタゾン併用又は非併用で Q2W の有効性及び安全性を評価した（QW/Q2W）。

TED14154 試験パート A は、RRMM 患者を対象に IV 投与後の 申請製法＊ 製剤の安全性、忍容性、PK 及び PDy を評価する第 1 相オープンラベル、非ランダム化、用量漸増試験であった。用量漸増期は、TED10893 試験の第 2 相ステージ 2 における 申請製法＊ 製剤の使用前に、10 mg/kg 及び 20 mg/kg QW/Q2W の用量で 申請製法＊ 製剤の安全性を迅速に確認するためにデザインされた。

TED14095 試験は、日本人 RRMM 患者を対象に日本で実施されたオープンラベル、非ランダム化、単群、国内多施設共同試験であった。本試験は、第 1 相パートと第 2 相パートの 2 つから構成された。第 1 相パートでは、標準的な 3＋3 デザインを用いて 2 種の用量レベル（10 mg/kg 又は 20 mg/kg QW/Q2W）を連続的に評価した。第 2 相パートでは、第 1 相パートで選択した推奨用量（20 mg/kg）の日本人 RRMM 患者における 申請製法＊ 製剤の有効性及び安全性を評価した。

併用試験

RRMM 又は NDMM 患者を対象に、骨髄腫レジメンと併用したイサツキシマブの安全性、PK 及び抗腫瘍活性を評価するために、3 つの第 1b 相用量漸増試験を実施した。用量漸増期とそれに続く拡大期では、いずれも標準的な 3＋3 デザインに従った。

- TCD14079 試験パート A は、PI 及び IMiD を含む少なくとも 2 つの治療歴があり、治療中又は治療終了後に疾患進行が認められた RRMM 患者を対象としたイサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾンの第 1b 相オープンラベル用量漸増試験であった。10 mg/kg QW/Q2W のイサツキシマブ推奨 IV 用量の決定後、拡大期への登録を継続し、イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン併用療法の安全性、PK、PDy、及び抗腫瘍活性をさらに評価した。
- TCD11863 試験は、RRMM の治療を目的とした、イサツキシマブとレナリドミド及び低用量デキサメタゾンとの併用療法の第 1b 相オープンラベル、用量漸増試験及び拡大試験であった。用量漸増相では、イサツキシマブ 3、5 及び 10 mg/kg Q2W を IV 投与した後、2 つの追加コホートにて 10 及び 20 mg/kg QW/Q2W にて IV 投与した。

- TCD13983 試験 ICBd パートは、造血幹細胞移植に適格でない NDMM 患者を対象に、イサツキシマブとシクロホスファミド、ボルテゾミブ、及び低用量デキサメタゾンの併用を評価した第 1b 相オープンラベル用量漸増試験であった。10 mg/kg QW/Q2W のイサツキシマブ推奨用量の決定後、拡大期への登録を継続し、イサツキシマブ＋シクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾンの安全性、PK、PDy、及び抗腫瘍活性をさらに評価した。

第 3 相試験である EFC14335 試験の主要目的は、RRMM 患者におけるイサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン併用療法の有効性を、ポマリドミド＋デキサメタゾンの併用療法での有効性と比較して評価することであった。イサツキシマブを 10 mg/kg QW/Q2W として IV 投与した。なお、TED14154 試験パート B 及び TCD13983 試験 IBLd パートは、申請資料のグローバルカットオフ日（2018 年 11 月 15 日）時点で CSR が完成していなかった試験であるため、本概要には含めない。

臨床薬理試験

今回の申請には、臨床薬理のみを目的とした試験は含まれていない。イサツキシマブは治療用モノクローナル抗体であるため、その代謝は小ペプチド及び個々のアミノ酸に対する蛋白分解異化に限られると予想され、したがって、代謝及び排泄試験は実施されていない。

年齢、性別、人種、体重、肝・腎機能などの内因性因子については、日本人 MM 患者を対象とした行った第 1/2 相試験の TED14095 試験での人種差の検討を除くと、特別な臨床薬理試験は実施されていない。イサツキシマブは抗体であり、その PK が腎障害や肝障害の影響を受けることはないと予想されるため、これらの内因性因子の影響を検討するための特別な臨床試験は不必要であると考えられた。これらの内因性因子は全て、母集団 PK 解析を用いて評価した。

イサツキシマブは治療用モノクローナル抗体であるため、シトクロム P450（P450）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）は予想されない。しかし、ヒトにおいて P450 に影響を及ぼすことが示されているサイトカイン（特に IL6）の発現変動に起因するイサツキシマブによる DDI リスクの可能性を考慮した。FIH 試験である TED10893 第 1 相パートの全患者においてイサツキシマブを単回及び反復投与後のサイトカイン濃度を広範にモニタリングした。イサツキシマブによるサイトカインの上昇の程度、及びサイトカイン上昇が一過性であったという性質を考慮すると、イサツキシマブに対する曝露による P450 に対する影響はほとんどないと考えられる。したがって、イサツキシマブを用いた特別な薬物相互作用試験は実施しなかった。第 1b 相併用試験では、他の薬剤がイサツキシマブの PK に及ぼす影響、及びイサツキシマブが併用薬に及ぼす影響を、試験間の比較、母集団 PK 解析、及び公表論文に示されたデータに基づいて評価した。

1.2.2 生体試料分析法

生体試料分析法は全て[Module 2.7.1]に示す。

機能性イサツキシマブを定量し、抗イサツキシマブ抗体（ADA）を検出し、臨床試験で PDy マーカーを測定し、血清 M 蛋白測定におけるイサツキシマブの干渉を回避するための生体試料分析法を開発した。

全ての臨床第 1/2 相試験及び主要な第 3 相試験（EFC14335 試験）において、定量下限（LLOQ）0.50 ng/mL （0.0005 µg/mL）の酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）（DOH0716 試験 [Module 5.3.1.4-1] 及び DOH1417 試験 [Module 5.3.1.4-8]）を用いて、機能性イサツキシマブ（標的結合部位を 1 か所以上有するイサツキシマブ）の血漿中濃度を測定した。

この方法は、イサツキシマブの PK 評価に対して十分な感度を有し、試験単位内及び試験単位間の真度（-6.6～14%）及び精度（2.2～6.2%）も良好であった。機能性イサツキシマブは薬理学的活性型のイサツキシマブであると考えられている。ヒト血漿中イサツキシマブの-20℃及び-80℃における凍結下での長期（最長 15 か月）安定性が示された。広範にわたる用量を考慮して、希釈試験により定量範囲を 2000 µg/mL まで拡大した。

第 3 相試験である EFC14335 試験で用いた試料について、イサツキシマブ血漿中濃度の分析法の再現性評価（ISR）を実施した。ISR は基準を満たし、この分析法が対象となる患者集団において頑健性の高いデータを生成したことを示した。ISR のデータは、EFC14335 試験の生体試料分析報告書（[Module 5.3.5.1-1 の Appendix 16.2.5.2.1.1]）に示した。

併用投与試験におけるレナリドミド、ポマリドミド、及びシクロホスファミドの血漿中濃度は、LLOQ がそれぞれ 5、0.2、及び 200 ng/mL のバリデーション済みの測定法により測定した。ボルテゾミブは、TCD13983 試験 ICBd パートでの LLOQ が 0.5 ng/mL のバリデーション済みの方法で測定した。しかし、試料採取後の取扱い過程又は処理中にみられた試料の安定性の問題により、ボルテゾミブ濃度は評価できなかった。

ADA 測定のため、まずブリッジング ELISA 試験を開発した。しかしながら、最初の単剤投与試験である TED10893 試験の用量漸増期において、循環血中イサツキシマブ濃度は、一部の患者でこの ADA アッセイの drug tolerance limit（ADA の検出を妨害しないイサツキシマブの最高濃度：100 µg/mL に設定）を上回ることがわかった。そこで、新しい ADA 分析法（ポリエチレングリコール沈殿及び酸性化［PandA］）が開発され、より高い drug tolerance limit（4000 µg/mL）を有する測定法のバリデーションが実施された（DOH1297 試験 [Module 5.3.1.4-5]）。これにより、イサツキシマブの投与を受けた患者集団で ADA 発現を正確に評価することが可能となった。ヒト血漿中の ADA の凍結下での長期安定性は-80℃及び-20℃で、それぞれ 11.3 か月及び 39 か月まで示された。患者で認められた ADA の分類は、Anti-Biopharmaceutical Immunization: Prediction and Analysis of Clinical Relevance to Minimize the Risk（ABIRISK）コンソーシアムによる分類(2)及び The AAPS Journal に掲載された Shankar らの白書(3)に従って行った。また、競合的リガンド結合（CLB）法を用いた非細胞系の中和抗体（NAb）アッセイも開発され、第 3 相試験で ADA の中和活性を検出するためにバリデーションを実施した（DOH0718 試験 [Module 5.3.1.4-2]）。しかし、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 の中和活性の判定は行わなかった。

PDy の測定法として、腫瘍細胞での標的分子発現量（CD38 RD）及びイサツキシマブによる標的分子占有率（CD38 RO）を定量する測定法を開発し、バリデーションを実施した。最初にフローサイトメトリーを用いた測定法を開発し、[redacted]がバリデーションを実施した後、サノフィ社に移管し、全血及び骨髄試料由来の形質細胞における CD38 RD 及び CD38 RO を測定した（DOH0719 試験 [Module 5.3.1.4-3]、DOH1284 試験 [Module 5.3.1.4-4]）。その後、サノフィ社と[redacted]が共同で、現在の CD38 RD の測定法（DOH1343 試験）を簡略化するため、直接染色を用いた新しい CD38 RD の測定法（DOH1343 試験 [Module 5.3.1.4-7]）を開発した。

血清蛋白電気泳動（SPEP）及び免疫固定電気泳動（IFE）による M 蛋白の評価は、国際骨髄腫作業部会（IMWG）の治療効果判定のための規準の一部である。イサツキシマブは IgG1 κモノクローナル抗体であるため、血清 IFE の評価に対して干渉する可能性があり、IMWG の統一効果判定規準に従った完全奏効（CR）の判定に必要な IFE による血清中からの M 蛋白の完全消失の評価ができなくなる可能性がある。したがって、SPEP 及び IFE で見られる M 蛋白評価に対してイサツキシマブが干渉する可能性を回避するために、ヒト血清中 M 蛋白の質量分析に基づく測定法を開発した。この半定量的な測定法は、免疫捕捉及び液体クロマトグラフィ高分解能質量分析（LC-HRMS）に基づくものであった（DOH1587 試験 [Module 5.3.1.4-10]）。詳細は[Module 2.7.3 の 2.1.1.7.6 項]に記載した。

1.2.3 薬物動態解析

ノンコンパートメント解析（NCA）を実施するため、全ての第 1 相試験（TED10893 試験第 1 相パート、TED14154 試験パート A、TED14095 試験第 1 相パート、TCD11863 試験、TCD14079 試験パート A 及び TCD13983 試験 ICBd パート）において多点採血が実施された。一方、全ての第 2 相試験及び第 3 相試験ではスパースサンプリングが実施された。NCA を用いて個々の試験ごとにイサツキシマブの PK を評価した。しかしながら、投与間隔（7 日又は 14 日）内では、イサツキシマブの体内からの消失を完全に捉えることができなかったため、推定された PK パラメータは曝露量パラメータのみであった。

イサツキシマブ投与時に生じた点滴速度の変更及び投与の中断は、NCA では適切に説明できなかったため、母集団 PK 解析から個々の曝露量推定値を得た。イサツキシマブは標的分子を介した薬物動態（TMDD）及び時間依存性を示すため、単回投与及び反復投与後のイサツキシマブの PK プロファイルを記述するにはモデリングによる手法がより適切である。

臨床開発の間に PK データが利用可能になり次第、複数の母集団 PK 解析を実施した（表 1）。

- 単剤試験：TED10893 試験第 1 相パートのみ、TED10893 第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 の併合データ、TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 及びステージ 2、並びに TED14154 試験パート A 又は TED14095 試験の併合データを用いて、別々の母集団 PK 解析を行った。
- 併用試験：TCD11863 試験又は TCD14079 試験パート A のデータを用いて、別々の母集団 PK 解析を実施した。

- 単剤及び併用試験：TED14095 試験及びレナリドミド＋デキサメタゾン併用試験 TCD11863 試験を除く上記の全ての試験と第 3 相試験 EFC14335 試験を併合したデータを用いて包括的な母集団 PK 解析を実施した。

解析対象となる集団におけるイサツキシマブの PK に対する製剤（[redacted]製剤対 製法 1＊製剤）、併用薬剤（レナリドミド又はポマリドミド）、人口統計学的特性、臨床検査値、疾患特性、効果のバイオマーカー、及び ADA の影響を、母集団 PK 解析により評価した。

これらの解析から得られた母集団 PK 推定値は、個々の患者ごとの PK パラメータのベイズ推定値を導出するための事前分布を提供した。その後、得られた事後データを用いて、PK に影響を及ぼす共変量ごとの曝露量の算出及び PK/PDy 解析に用いた。

1.2.4 薬力学

1.2.4.1 血清 M 蛋白

M 蛋白は、MM 患者の骨髄における形質細胞のクローン増殖により過剰に分泌される Ig（重鎖＋軽鎖又は軽鎖のみ）であり、M 蛋白は国際骨髄腫作業部会の統一効果判定規準(1)に従った臨床反応の評価において重要な因子であり、腫瘍量のマーカーと考えられる(4)。MM 患者における M 蛋白（腫瘍量の指標として）の変化は、臨床反応を予測するための補完的方法と考えられるため、縦断的血清 M 蛋白動態モデルが開発された（1.2.4.7 項）(5)。

1.2.4.2 標的分子発現量及びイサツキシマブによる標的分子占有率

イサツキシマブの標的分子との結合を評価するために、CD138 を用いて精製した形質細胞上の CD38 RD 及び CD38 RO を、イサツキシマブ投与前（スクリーニング時）に採取した MM 患者由来の骨髄試料において、TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パート、TED14154 試験パート A、TED14095 試験、TCD14079 試験パート A、TCD11863 試験及び TCD13983 試験 ICBd パートで測定した（TED14095 試験、TCD14079 試験パート A 及び TCD13983 試験 ICBd パートでは CD38 RD のみ測定）。CD38 RO は、TED10893 試験第 1 相パート、第 2 相パートのステージ 1 及び TED14154 試験パート A ではイサツキシマブ投与開始 1 か月後、TCD11863 試験ではイサツキシマブ投与開始 2 か月後にも測定した。関連する測定法の概要は[Module 2.7.1 の 2.4 項]に記載した。CD38 RD 及び CD38 RO のレベルを、レスポンダー（部分奏効［PR］以上）及びノンレスポンダー別に解析した。

1.2.4.3 免疫遺伝学的決定因子

イサツキシマブは Fcγ 受容体（FCGR）を介して NK 細胞に結合し、エフェクター機能を果たす。これらの遺伝子で同定されたいくつかの多型により、高親和性又は低親和性受容体の発現をもたらし、エフェクター機能に影響を及ぼす。

FCGR3A 又は CD16 遺伝子は、IgG の Fc 部分に対する受容体をコードし、抗体依存性細胞傷害性（ADCC）及び食作用などの他の抗体依存性応答に関与する。この遺伝子によってコードされる受容体は、ナチュラルキラー（NK）細胞上で発現する。FCGR3A の主要な遺伝子多型は、559 位における点突然変異（T >G：rs396991）であり、その結果、158 位のアミノ酸がバリン（V158）又はフェニルアラニン（F158）のいずれかとなる。

このアミノ酸変異は、受容体の細胞外ドメインの変化を引き起こし、主要なリガンドとの結合能を変化させることが示された。FCGR3A-V158 対立遺伝子は、IgG1 及び IgG3 の Fc 部分に対してより高い親和性を有し、IgG4 とも相互作用し得ることが示されている。機能的には、IgG 誘導性 NK 細胞活性は、FCGR3A-V/V158 ホモ接合体では FCGR3A-F/F158 と比較して増加する(6)。

FCGR3A の F158V 一塩基多型は、TED10893 試験第 2 相パートのステージ 1（単剤）、TED14095 試験（単剤）、TCD14079 試験パート A（イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン）、TCD11863 試験（イサツキシマブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン）、TCD13983 試験 ICBd パート（イサツキシマブ＋シクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン）及び EFC14335 試験（イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン）で解析された。FCGR3A 遺伝子の生殖細胞系列遺伝データを、サイクル 1 の 1 日目（C1D1）に採取した全血試料において Sanofi Genomics Laboratory で解析し、臨床反応のパラメータとの関連を調べた。ONVT0146 報告に記載されている方法に従って、FCGR3A rs396991 多型（F158V）に特異的な TaqMan® SNP 遺伝子型タイピングアッセイを用いて分析を実施した。

NK 細胞の細胞傷害性の活性化は、活性化型又は抑制型の KIR（キラー細胞 Ig 様受容体）受容体と、多型性を示すそれらの HLA クラス I リガンドとの間の多数の相互作用に依存する。顕著な抑制型受容体の 1 つは KIR3DL1 であり、これは複数の遺伝子多型を有しており、70 以上のアレルが存在する。KIR 遺伝子座の一つであり、頻度の高い KIR3DL1 アレルの 1 つに KIR3DS1 があるが、これは抑制型受容体ではなく活性化型受容体をコードする。KIR3DL1 のリガンドには、HLA-A 及び HLA-B 抗原が含まれ、これらは Bw4 結合モチーフを有している。HLA-B Bw4 リガンドには天然に存在する遺伝子多型が存在し、80 位にイソロイシン残基を含有するリガンドは、スレオニン残基を含有するリガンドに比べて高い親和性で KIR3DL1 に結合する。

16 種の KIR 受容体遺伝子並びに HLA-A、HLA-B、及び HLA-C をコードする遺伝子配列を決定し、得られたデータと臨床反応のパラメータとの相関について解析を行った。配列特異的プライマーを用いたポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法、SYBR®Green を用いたリアルタイム PCR 法、及び TaqMan® プローブを用いたリアルタイム PCR 法により、16 個の KIR 遺伝子の有無について解析を行った。また、ONVT0146 試験の報告書に記載されている方法に従って、HLA-A、HLA-B 及び HLA-C （クラスⅠ）遺伝子について、次世代シーケンス又はサンガーシーケンスにより遺伝子配列を解析した。

1.2.4.4 可溶性 CD38

TED10893 試験第 2 相パートのステージ 1、TED14154 試験パート A（C1D1 のみ）、TED14095 試験、TCD14079 試験パート A 及び TCD13983 試験 ICBd パートの患者を対象に、C1D1 及びサイクル 3 の 1 日目（C3D1）及び投与終了来院時（EOT）に可溶性又は循環性の CD38 の血漿中濃度を測定した。データはサノフィ社で開発された Meso Scale Discovery （MSD）免疫測定法によって作成し、低濃度の可溶性 CD38（約 10 pg/mL）を高感度で検出した。可溶性 CD38 測定のための抗体対として MAB2404（R&D Systems, Inc.）／イサツキシマブを選択した。すなわち、患者の血漿試料及び電気化学発光標識と結合した検出抗体（イサツキシマブ）を含有する溶液を、捕捉抗体（MAB2404）でプレコートしたプレート上に添加し、インキュベーションを行った。続いて、MSD 装置に装填したプレートの電極に電圧を加えると、捕捉された標識抗体が発光する。発光強度（試料中に存在する可溶性 CD38 の量に比例する）を装置により測定することで、試料中の可溶性 CD38 を定量的に測定することができる。しかしながら、イサツキシマブによる本試験への干渉が明らかになった。すなわち、イサツキシマブに結合した CD38 は検出されなかった。したがって、イサツキシマブの投与を受けた患者のデータを解釈する際には注意が必要である。

1.2.4.5 CD38 mRNA 発現量

TED10893 試験第 2 相パートのステージ 1、TCD14079 試験パート A 及び TCD13983 試験 ICBd パートの患者を対象に、スクリーニング時及び EOT に CD138 を用いて精製した骨髄形質細胞から抽出した mRNA から CD38 の各分子種に対応する mRNA 発現の定量分析を実施した。この分析は、2 つの異なる TaqMan®遺伝子発現アッセイプローブである Hs01120068_m1（ALL）又は Hs01120071_m1（ABD）を用いた定量的リアルタイム PCR 法により、それぞれ一度に全ての分子種（A、B、C、D 及び E）の mRNA を検出すること、又は分子種 A、B 及び D のそれぞれの mRNA を特異的に検出することにより実施した。これらの分子種は、CD38 遺伝子を転写過程の違いによって生じる。CD38 分子種 A は最も長く（8 エキソン）、主要な転写産物（全ての分子種の 97%以上）である(7)。イサツキシマブは、分断されたエピトープを認識しており、エキソン 1～5 の一部によってコードされる。CD38 の分子種 A のみが、イサツキシマブのエピトープをコードする全配列を含む。

1.2.4.6 免疫表現型

CD38 は多くの免疫細胞の表面に発現している。NK 細胞は、ヒト末梢血単核球（PBMC）試料で CD38 発現量が最も高い。免疫細胞数に対するイサツキシマブの効果を評価するために、TED10893 試験第 2 相パートのステージ 1、TED14095 試験、TCD14079 試験パート A 及び TCD13983 試験 ICBd パートの患者を対象に、ベースライン時における骨髄試料、並びに C1D1 及び C3D1 並びに EOT における血液試料中の免疫表現型の解析を実施した。免疫表現型を、セントラルラボにおいて、免疫細胞の染色、次いで多色フローサイトメトリーにより治験ごとに実施し、以下の細胞集団において、有核細胞の総数に対する割合（%）、又は血液 1 μL 当たりの絶対細胞数のいずれかを算出した。

- B 細胞：$CD19^+$ cells
- NK 細胞 （$CD3^-/CD56^+CD16^+$）：$CD3^-/CD56^{+bright}/CD16^{+low}$ 細胞はより炎症性が高く、$CD3^-/CD56^{+dim}/CD16^{++}$はより高い細胞傷害性を有する。
- T 細胞（$CD3^+$）：$CD4^+$ 細胞（$CD3^+/CD4^+$）、$CD8^+$ 細胞 （$CD3^+/CD4^-$） 及び制御性 T 細胞（$CD3^+/CD4^+/CD25^+/CD127^-$）が含まれる。

1.2.4.7 獲得免疫応答

この探索的解析の目的は、TED10893 試験第 2 相パートステージ 2 のイサツキシマブ単剤投与又はイサツキシマブ＋デキサメタゾンを併用投与した患者において、T 細胞のクローン性及び多様性の変化を調べることであった。T 細胞受容体 β 鎖（TCRβ）レパートリーの特徴付けを、ベースライン時、並びに C3D1 及びサイクル 5 の 1 日目のイサツキシマブ投与前に採取した全血試料を用いて、ImmunoSEQ 法（[redacted], [redacted], USA）により実施した。

本解析の目的は、3 時点での T 細胞クローンに対応する TCRβ 鎖の遺伝子再構成の同定及び定量によって、TCRβ レパートリーの変化を定量すること（特徴を有するクローンの数及び各クローンの頻度の決定を含む）であった(8)。安全性中間解析の対象となった 93 名の患者から採取した血液試料より抽出したゲノム DNA の TCRβ 遺伝子の配列決定により解析を行った。これらの患者より採取した試料は全て本解析の対象とした（安全性中間解析のカットオフ日以降に採取した試料を含む）。

T 細胞のクローン性及び多様性（又は豊富さ）並びにベースライン時からの変化率の結果を記述統計量とともに要約した。クローン性は、クローン頻度分布の形状を測定することによって、単クローン性（又は限られた数でのクローン性）の程度を定量化することができる。値は 0～1 の範囲であり、1 に近い値はほぼ単クローン性の集団であることを示す。Daley-Smith Richness は、400000 個の T 細胞が全試料で配列決定されたと仮定したときに、検出される可能性のある特徴的なクローンの数を外挿する。クローン性と多様性は負の相関を示すことが多い。探索的目的で、TCRβ の変化をウィルコクソンの符号順位検定で評価し、同じ投与群内で患者ごとにベースライン値と投与開始後の値とを比較した。

1.2.5 薬物動態／薬力学の関係

第 3 相試験における用量選択及び本申請の対象となる適応疾患に対する推奨用量の妥当性の検討の目的で、イサツキシマブ単剤及びレナリドミド＋デキサメタゾン又はポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用試験のデータを用いて、PK 並びに薬効、有効性及び安全性に関する各種の評価項目（CD38 RO、安全性及び有効性の評価指標、並びに血清 M 蛋白［表 1］）との関係を評価した。これらには以下が含まれる。

- 探索的 PK/PDy：上で述べたイサツキシマブ単剤投与又は他剤との併用投与で実施した臨床試験で得られた投与 1 か月後での血漿イサツキシマブ濃度と CD38 RO との関係を解析した。

- 血清 M 蛋白を用いた薬物濃度依存性の腫瘍増殖抑制のモデリング解析：MM での有効性に関する効果の判定は画像診断、（CR の患者における）骨髄形質細胞の割合及び臨床検査値（M 蛋白［血清又は尿］）を複合的に解析してなされるが、測定可能な M 蛋白の変化は腫瘍の進行及び薬剤の効果を示す、最も重要な指標である。したがって、腫瘍増殖の代替指標として血清 M 蛋白を用い、イサツキシマブ濃度依存性の腫瘍増殖抑制のモデリング解析を行い、TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パート（併合データ）、TCD11863 試験、又は TCD14079 試験パート A の血清 M 蛋白濃度－時間プロファイルに基づき、イサツキシマブ単独又はレナリドミド又はポマリドミドとの併用での曝露－反応（E-R）を評価した。下記に示す E-R 解析に比べて、本モデリング解析は長期間における用法用量の変更のベネフィットを評価する点で優れている。
- 臨床的有効性に関する E-R 解析：イサツキシマブの母集団 PK モデルによる曝露量パラメータの予測値を、有効性に関する評価項目（奏効率［ORR］）の予測因子として用い、単剤投与試験（TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1）、レナリドミド＋デキサメタゾンとの併用投与試験（TCD11863 試験）、又はポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用投与試験（TCD14079 試験パート A 及び EFC14335 試験）のデータを用いて、種々の E-R 解析を実施した。
- 安全性に関する E-R 解析：単剤療法の併合データ（TED10893 試験第 1 相パート、第 2 相パートのステージ 1 及びステージ 2）、並びに本申請の対象となる用法であるイサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾンの併用療法の併合データ（TCD14079 試験パート A 及び EFC14335 試験）から、イサツキシマブの母集団 PK モデルによる曝露量パラメータの予測値及び重要な安全性の評価項目（注入に伴う反応、血液学的異常、感染症、及び呼吸器系の有害事象）を用いて、種々の E-R 解析を実施した。

1.2.6 用法及び用量の選択

FIH 試験である TED10893 試験での開始用量の選択は、適した動物モデルがなかったことから推定最小薬理作用量（MABEL）アプローチ及び in vitro での CD38 RO に基づいて行った。開始用量は、正常ヒト細胞から測定された CD38 RO が 10%と予測される用量と定義した。これは約 0.0001 mg/kg の用量に相当する。この用量は、非臨床 in vivo 試験で得られた MABEL の 2.5 mg/kg での定常状態におけるトラフ濃度 10 µg/mL を得るために必要なヒト用量の予測値である 0.2 mg/kg に比べると 2000 の安全係数が得られた（[Module 2.6.4 の 9.1 項] [Module 2.6.4 の 12 項]）。

単剤療法の設定において、用法用量の選択の裏付けとするために、MM の治療のための様々なイサツキシマブの用法用量について検討を行った。TED10893 試験第 1 相パートで広範にわたる用量漸増相（0.0001～20 mg/kg、Q2W 又は QW）を実施した後、3～20 mg/kg のイサツキシマブ用量が、本単剤試験の第 2 相試験の用法用量として適切であると判断された。投与頻度を最小限に抑えることが望ましいため、2 種類の用法について評価を行った。すなわち、Q2W（3 mg/kg、10 mg/kg）と初期負荷

用量を追加した用法（10 mg/kg Q2W を 28 日のサイクル×2 で投与した後、4 週に 1 回（Q4W）で投与、及び 20 mg/kg QW を 28 日のサイクルで投与した後、Q2W で投与）であった。臨床試験の結果は、3 mg/kg と 10 mg/kg 以上の用量の間に明確な（ORR の観点からの）用量－反応の関係を示したが、10 mg/kg と 20 mg/kg の間に ORR の明確な増加はみられなかった。ORR 及び血清 M 蛋白の PK/PDy モデリング及びシミュレーションから、負荷用量期間において Q2W から QW に投与頻度を増やすことは、単剤投与時に 10 mg/kg と比較して高用量の 20 mg/kg の効果が高いことと同様に、有効性反応が良好となった。一方で、週 1 回の負荷投与期間を 4 週から 8 週に延長しても明らかなベネフィットは認められなかった。これらの結果に基づき、単剤療法でのベネフィットの可能性を最大限に高めるために、その後の第 2 相単剤試験では、イサツキシマブ 20 mg/kg QW を 4 週間投与した後、Q2W 投与（QW/Q2W）を選択した。

レナリドミド又はポマリドミドとデキサメタゾンとの併用試験では、イサツキシマブの用量選択に関する単剤試験から得られたデータが活用された。イサツキシマブとレナリドミド＋デキサメタゾンの併用療法の第 1b 相試験である TCD11863 試験は、用量漸増期及び拡大コホートでイサツキシマブの Q2W 投与を最初に評価し、その後イサツキシマブ 10 mg/kg 及び 20 mg/kg QW/Q2W の安全性、有効性及び PK を検討した。その後、第 1b 相試験（TCD14079 試験パート A）において、イサツキシマブ 5、10、20 mg/kg QW/Q2W をポマリドミド＋デキサメタゾンと併用投与した場合、イサツキシマブ 10 mg/kg 及び 20 mg/kg を投与した患者の間では、効果（ORR）に差は認められなかった。同様に、PK/PDy モデリング並びに ORR 及び血清 M 蛋白のシミュレーションにより、イサツキシマブの用量を 10 mg/kg から 20 mg/kg に増量した場合、効果はほとんど増大しないことが予測された。そこで、イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾンを用いた第 3 相試験である EFC14335 試験では、10 mg/kg QW/Q2W が選択された。

最後に、第 3 相試験である EFC14335 試験の優れた臨床成績に基づき、イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾンの併用療法でのイサツキシマブ用量の適切性が確認され、安全性及び有効性に関する E-R 解析により裏付けられた。

1.2.7 免疫原性

イサツキシマブを含む全ての治療用蛋白質は ADA を誘導する可能性があるため、免疫原性評価のための血漿試料をイサツキシマブ臨床開発中に登録された全患者で採取した。ADA は、ベースライン時、投与期間中、及び EOT 後 30 日及び 60 日（追跡期間）に評価した。第 3 相試験である EFC14335 試験では、ベースライン時、サイクル 1 の 15 日目（C1D15）、その後の各 28 日サイクルの 1 日目、その後の EOT 後 30 日目、及び 60 日目（追跡期間）又は ADA 陽性がみられなかった患者においては無増悪生存期間（PFS）解析のカットオフ日のどちらかまで、イサツキシマブ投与群で試料を採取した。第 3 相試験である EFC14335 試験で ADA 陽性が確認された試料については中和活性を解析する予定であったが、ADA 陽性試料が確認されなかったため、この評価は実施しなかった。

表 1 - 臨床試験におけるイサツキシマブの薬物動態及び薬力学の評価及び解析

Study type[a]	Study code (population)	Isatuximab dose and regimen (drug material)	Number of patients treated[b]
PK and PDy in Phase 1/2 single agent studies			
Safety Phase 1/2 – Single agent[b]	TED10893 Phase 1 (Hematological malignancies)	Dose escalation and expansion cohorts (製法Ⅰ*): 0.0001, 0.001, 0.01, 0.03, 0.1, 1, 3, 5, 10 and 20 mg/kg Q2W; 10 and 20 mg/kg QW	89
Efficacy and safety Phase 1/2 – Single agent[b]	TED10893 Phase 2 Stage 1 (RRMM)	3 mg/kg Q2W, 10 mg/kg Q2W; 10 mg/kg Q2W/Q4W, 20 mg/kg QW/Q2W (製法Ⅰ*)	97
Efficacy Phase 1/2 – Single agent[b]	TED10893 Phase 2 Stage 2 (RRMM)	20 mg/kg QW/Q2W (*精製法*)-interim analysis[d]	93 (30 high-dose dexamethasone[b])
Safety Phase 1 – Single agent	TED14154 Part A (RRMM)	10 and 20 mg/kg QW/Q2W (*精製法*)	26
Satey and Efficacy Phase 1/2 – Single agent[b]	TED14095 Phase 1 and Phase 2 (RRMM)	10 and 20 mg/kg QW/Q2W (*精製法*)	36
PK and PDy in clinical studies supporting the target indication - combination with pomalidomide/dexamethasone			
Safety - Phase 1b Isatuximab/pomalidomide/ dexamethasone combination[b]	TCD14079 Part A[c] (RRMM)	5, 10 and 20 mg/kg QW/Q2W (製法Ⅰ* or *精製法*)	45 (23 製法Ⅰ*, 22 *精製法*)
Efficacy - Phase 3 Isatuximab/pomalidomide/ dexamethasone combination[b]	EFC14335 (RRMM)	10 mg/kg QW/Q2W (*精製法*)	301 (152 isatuximab)
PK and PDy in other clinical studies Supportive Phase1b studies of isatuximab in combinations with other myeloma regimens			
Safety - Phase 1b Isatuximab/lenalidomide/ dexamethasone combination	TCD11863 (RRMM)	3, 5 and10 mg/kg Q2W;10 and 20 mg/kg QW/Q2W (製法Ⅰ*):	57
Safety - Phase 1b Isatuximab/ cyclophosphamide/ bortezomib/dexamethasone combination[e]	TCD13983[e] ICBd (NDMM)	10 and 20 mg/kg QW/Q2W (製法Ⅰ*)	17
Population PK analyses			
Structural model	POH0365 (TED10893 Phase 1)	1 to 20 mg/kg	75

Study type[a]	Study code (population)	Isatuximab dose and regimen (drug material)	Number of patients treated[b]
Covariate effect and individual exposure prediction	POH0458 (TED10893 Phase 1, Phase 2 Stage 1)	1 to 10 mg/kg	168
Individual exposure prediction	BAY0057 (TED10893 Phase 1 Phase 2 Stages 1 and 2)	1 to 20 mg/kg	258
Structural model, covariate effect and individual exposure prediction	POH0503 (TED10893 Phase 1,TED14154 Part A,TCD14079,TED10893 Phase 2 Stages 1 and 2, EFC14335)	1 to 20 mg/kg	476
Effect of Race (Japanese vs non Japanses)	POH0504 (TED14095 Phase 1 and Phase 2, TED10893 Phase 2 Stages 1 and 2 and TED14154 Part A)	10 and 20 mg/kg	36 (TED14095) 150 (TED10893 and TED14154 Part A)
Effect of pomalidomide on isatuximab PK and vice-versa and individual exposure prediction	POH0487 (TCD14079 Part A)	5 to 20 mg/kg	44
Effect of lenalidomide on isatuximab PK and vice-versa and individual exposure prediction	POH0460 (TCD11863)	3 to 20 mg/kg	53
PK/PDy analyses - Serum M-protein			
Single agent	POH0459 (TED10893 Phase 1, TED10893 Phase 2 Stage 1)	1 to 20 mg/kg	122
isatuximab/pomalidomide/ dexamethasone combination	POH0488 (TCD14079 Part A , TED10893 Phase 1, TED10893 Phase 2 Stage 1)	1 to 20 mg/kg	153
isatuximab/lenalidomide/ dexamethasone combination	POH0480 (TCD11863, TED10893 Phase 1, TED10893 Phase 2, Stage 1)	1 to 20 mg/kg	162
PK/PDy analyses - Exposure-response analyses			
Efficacy – single agent	POH0646 (TED10893 Phase 1, TED10893 Phase 2 Stage 1 TED14154 Part A)	1 to 20 mg/kg	194
Efficacy - isatuximab/pomalidomide/ dexamethasone combination	POH0651 (TCD14079 Part A)	5 to 20 mg/kg	44
Safety and efficacy isatuximab/pomalidomide/ dexamethasone combination	POH0648 (TCD14079 Part A and EFC14335)	5 to 20 mg/kg	192

Study type[a]	Study code (population)	Isatuximab dose and regimen (drug material)	Number of patients treated[b]
Efficacy - isatuximab/lenalidomide/ dexamethasone combination	POH0647 (TCD11863)	3 to 20 mg/kg	52
Safety – single agent	POH0645 (TED10893 Phase 1, TED10893 Phase 2 Stage 1, TED10893 Phase 2 Stage 2, TED14154 Part A)	1 to 20 mg/kg	258
Safety (QTc – single agent)	Complement report (TED10893 Phase 1)	0.3 to 20 mg/kg	81

NDMM: newly diagnosed multiple myeloma, QW: every week, Q2W: every 2 weeks, Q4W: every 4 weeks, RRMM: relapsed refractory multiple myeloma

a Low dose dexamethasone was used in all studies, except in TED10893 Phase 2 Stage 2, where approximately 30% of patients received low dose dexamethasone

b Number of patients on isatuximab; for population PK analyses, the number corresponds to the number of patients included in the analysis

c Part B of TCD14079 not included in the current submission

d Interim analysis of TED10893 Phase 2 Stage 2 was performed to generate safety data for isatuximab single agent and combine with dexamethasone for the current submission

e Cohort of TCD13983 that received isatuximab/bortezomib/lenalidomide/dexamethasone not included in the current submission

2　個々の試験結果の要約

2.1　臨床薬理試験に関連する分析法

様々な臨床薬理試験及び臨床有効性/安全性試験において、機能性イサツキシマブ、ADA 及び一部の PDy マーカーの血漿中濃度の測定に用いられたバリデーション済みの生体試料分析法の要約を[Module 2.7.1 の 2.1 項]及び[Module 2.7.1 の表 3]に示す。

2.2　In vitro 試験

該当なし

2.3　健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験

該当なし

2.4　患者における薬物動態及び初期忍容性試験

2.7 項を参照。

2.5　内因性要因を検討した試験

日本人 MM 患者を対象にした第 1／2 相試験である TED14095 試験のデータを用いて実施した日本人対非日本人の差に関する解析（POH0504 試験 [Module 5.3.3.5-8]）を除いて、イサツキシマブの PK に及ぼす内因性因子の影響を評価するための特別な試験は実施されなかった。本申請で対象となる患者集団（RRMM 患者）における年齢、性別、人種、体重、肝機能、及び腎機能の影響については、単剤投与及びポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用投与試験の統合データを用いた 2 つの母集団 PK 解析（それぞれ POH0458 試験 [Module 5.3.3.5-3]及び POH0503 試験 [Module 5.3.3.5-7]）により評価した。

イサツキシマブの PK に対する人種（日本人対非日本人）の影響は、2.7.4.5 項に記述されているように、TED14095 試験の母集団 PK モデル予測曝露量パラメータと、TED10893 試験第 1 相パート、第 2 相パートのステージ 1 及び 2、並びに TED14154 試験パート A で得られた母集団 PK モデル予測曝露量パラメータを比較することにより判定した。

2.6　外因性要因を検討した試験及びイサツキシマブの他剤への影響を評価した試験

イサツキシマブを用いた特別な薬物相互作用試験は実施されなかった。しかし、イサツキシマブをポマリドミド＋デキサメタゾン、レナリドミド＋デキサメタゾン、又はシクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾンと併用投与した第 1b 相試験（それぞれ TCD14079 試験パート A、TCD11863 試験、及び TCD13983 試験 ICBd パート）では、イサツキシマブ、レナリドミド、ポマリ

ドミド、及びシクロホスファミドの PK が評価された。併用投与試験である TCD13983 試験 ICBd パートでは、血液試料採取後の取扱い又は処理の過程で生じた血漿中ボルテゾミブの分解のため、ボルテゾミブの PK 評価はできなかった。併用薬がイサツキシマブの PK に及ぼす影響及びイサツキシマブが併用薬の PK に及ぼす影響については、試験間のデータの比較又は文献データとの比較により行い、デキサメタゾンがイサツキシマブ PK に及ぼす影響については、TED10893 試験第 2 相パートのステージ 2 で評価した。

イサツキシマブの PK に対する 製法1＊ 製剤から 申請製法＊ 製剤への製剤変更の影響は、TED14154 試験パート A より構築した母集団 PK モデル予測曝露量パラメータ（申請製法＊ 製剤）と TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 より構築した母集団 PK モデル予測曝露量パラメータ（製法1＊ 製剤）を比較することによって判定し、2.7.4.6 項に記述した。

2.6.1 他剤のイサツキシマブの薬物動態への影響

イサツキシマブに対するデキサメタゾン、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、及びボルテゾミブ＋シクロホスファミド＋デキサメタゾンの影響を表 2 の通り評価した。これらの薬剤がイサツキシマブの PK に及ぼす影響がないことを示す結果を 3.2.2.1 項に示す。

表 2 - 他剤のイサツキシマブの薬物動態に対する影響に関する評価

Interacting drug	Study	Assessment of drug-drug interaction effect
Dexamethasone	TED10893 Phase 2 Stage 2	Within-study comparison of population PK-model predicted data (Phase 2-Stage 2 versus Phase 1/ Phase 2-Stage 1)
Pomalidomide[a]	TCD14079 Part A	Cross-study comparison of TCD14079 versus TED10893 NCA PK parameters population and PK-model predicted data
Lenalidomide[a]	TCD11863	Cross-study comparison of TCD11863 versus TED10893 NCA PK parameters and population PK-model predicted data
Bortezomib/cyclophosphamide[a]	TCD13983 ICBd	Cross-study comparison of TCD13983 versus TED10893 NCA PK parameters

ICBd: isatuximab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone; NCA: non-compartmental analysis; PK: pharmacokinetics
a With low-dose dexamethasone

2.6.2 イサツキシマブの他剤の薬物動態への影響

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 に対するイサツキシマブの影響を表 3 の通り評価した。これらの薬剤の PK に対するイサツキシマブの影響を評価した試験の成績を 3.2.2.2 項に示す。

表 3 - イサツキシマブの他剤の薬物動態への影響の評価

Interacting drug	Study	Assessment of drug-drug interaction effect
Pomalidomide[a]	TCD14079 Part A	Comparison of TCD14079 to literature-reported NCA PK parameters
Lenalidomide[a]	TCD11863	Comparison of TCD11863 to literature-reported NCA PK parameters
Cyclophosphamide[b]	TCD13983 ICBd	Comparison of TCD13983 to literature-reported NCA PK parameters

ICBd: isatuximab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone; NCA: non-compartmental analysis; PK: pharmacokinetics
a With low-dose dexamethasone
b With bortezomib and low-dose dexamethasone

2.7 患者における薬物動態／母集団薬物動態及び有効性／安全性試験

MM 及びその他の造血器腫瘍の患者を対象とした単剤投与の第 1／2 相試験及び本申請の対象となる用法用量を対象となる適応疾患の患者に投与した（すなわち、RRMM 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との併用）第 1b 相及び第 3 相試験の PK 試験データ、並びに他の薬剤との併用試験を本項に示す。有効性の結果は[Module 2.7.3]に示し、安全性データは[Module 2.7.4]に示す。

2.7.1 RRMM 及びその他の造血器腫瘍を対象とした単剤療法

2.7.1.1 第 1／2 相 TED10893 試験（RRMM 又はその他の造血器腫瘍患者を対象とした単剤試験）

[Module 5.3.3.2-3] [Module 5.3.5.1-2] [Module 5.3.5.1-3]

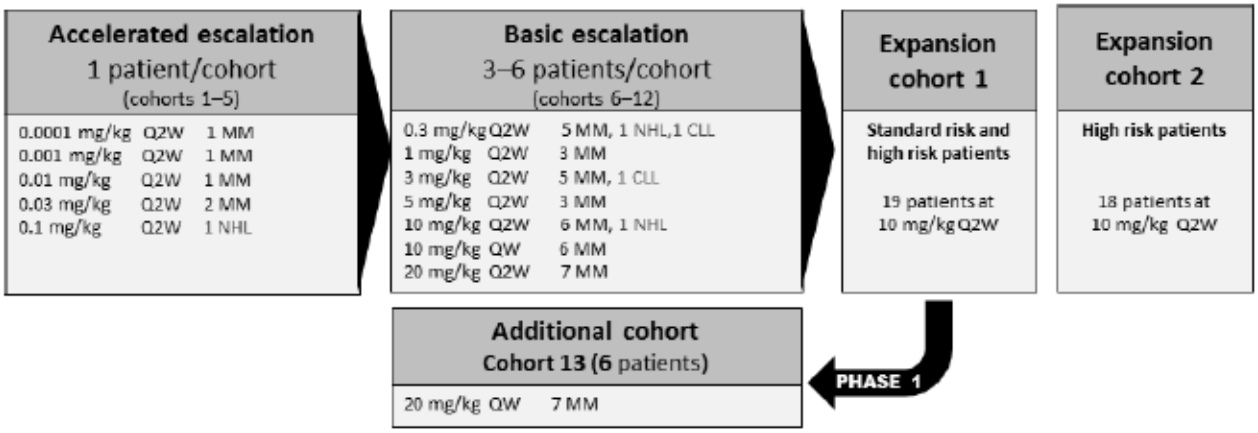
試験デザイン

イサツキシマブの FIH 試験である TED10893 試験は、最初に、標準治療中又は治療後に進行した特定の CD38^{+}造血器腫瘍患者又は有効な標準治療が存在しない CD38^{+}造血器腫瘍患者を対象に、イサツキシマブ単剤の第 1 相用量漸増試験としてデザインされた。用量漸増相の終了時に、RRMM 患者に 2 ステージからなる第 2 相試験を追加するためのプロトコール改訂を行った（図 1）。

第 1 相パートでは、イサツキシマブ単剤の安全性、有効性及び PK について、89 名の患者を対象に評価した。76 名の患者では 0.0001～20 mg/kg Q2W の範囲で用量漸増し、13 名の患者では 10 及び 20 mg/kg QW の用量を用いた。84 名が MM 患者であり、5 名はその他の CD38^{+}造血器腫瘍患者であった。用量漸増期終了後、2 つの拡大コホートにそれぞれ RRMM 患者 18 名及び 19 名を登録した。第 1 相パートでは 14 日間を 1 サイクルとしてイサツキシマブを投与した。

第 2 相パートでは、97 名の RRMM 患者を対象とした用量設定パート（ステージ 1）及び 93 名（本申請に含めた中間解析の時点で投与を受けた患者数）の RRMM 患者を含む拡大コホート（ステージ 2）で構成された。第 2 相パートのステージ 1 の目的は、RRMM 患者を対象に、異なる用法用量（3 mg/kg 若しくは 10 mg/kg を Q2W 投与、10 mg/kg を Q2W にて 2 サイクル［28 日間×2］投与した後、4 週に 1 回［Q4W］投与、又は 20 mg/kg QW/Q2W 投与）にてイサツキシマブを単剤で投与したときの薬理活性を評価することであった。第 2 相パートのステージ 2 では、申請製剤* 製剤を 20 mg/kg QW/Q2W の IV 投与したときの有効性及び安全性を、デキサメタゾン（週 40 mg 又は 75 歳以上の患者では週 20 mg）併用又は非併用にて評価した。第 2 相パートでは 28 日間を 1 サイクルとしてイサツキシマブを投与した。

図 1 - TED10893 試験第 1 相パートでの用量漸増デザイン



CLL: chronic lymphocytic leukemia, LPI: last patient in, MM: multiple myeloma, NHL: non-Hodgkin's lymphoma, QW: every week, Q2W: every 2 weeks

第 1 相パートでは PK 評価のために経時的な採血が行われた。第 2 相パートのステージ 1 及びステージ 2 では、全患者よりスパースサンプリングにより PK 評価のための血液試料を採取した。

第 1 相パートより得られたデータについては、臨床開発の進行に伴い、他の試験データと併合した異なるサブセットのデータを用いて、NCA 及び母集団 PK により個々の患者の PK パラメータを算出した（POH0365 試験 [Module 5.3.3.5-2]、POH0458 試験 [Module 5.3.3.5-3]、BAY0057 試験 [Module 5.3.3.5-1]）。第 2 相パートでは、母集団 PK により個々の患者 PK パラメータを算出した（POH0458 試験 [Module 5.3.3.5-3]、BAY0057 試験 [Module 5.3.3.5-1]）。

CD38 RD 及び CD138 を用いて精製した形質細胞における CD38 RO の測定のために、スクリーニング時、並びに第 1 相パートのサイクル 2 の 14 日目及び第 2 相パートのステージ 1 のサイクル 2 の 1 日目（C2D1）（第 1 相及び第 2 相のいずれにおいても投与開始 1 か月後に相当）に骨髄試料を採取した。

第 2 相パートのステージ 1 では、イサツキシマブ投与前のスクリーニング期間に免疫表現型タイピング用の骨髄試料を採取した。C1D1 に免疫遺伝学的決定因子の解析のための血液試料を採取した。

＊新薬承認情報提供時に置換

C1D1、C3D1 及び EOT に、可溶性 CD38 及び CD38 mRNA 分析及び免疫表現型タイピングのための血液試料を採取した。C1D1、C3D1 及びサイクル 5 の 1 日目に、T 細胞クローン性のための血液試料を採取した。

さらに、第 1 相及び第 2 相パートの両方において、投与前、投与期間、及び追跡期間に全患者で ADA 分析のための血液試料を採取した。

結果

イサツキシマブ PK：

第 1 相パートにおいて、イサツキシマブの濃度は 0.0001～0.03 mg/kg の用量でほとんどの時点で LLOQ を下回った。1～20 mg/kg Q2W の初回投与後、最後の測定可能濃度までのイサツキシマブ血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）は 20 倍の用量増加に対して 163 倍以上増加しており、TMDD の存在が示唆された。一方、10 mg/kg から 20 mg/kg への 2 倍の用量増加に対して、AUC_{last} の増加は 3.2 倍であった。10～20 mg/kg QW 投与したときには、サイクル 3 では初回投与時に比べて 1.9 倍（最高血漿中濃度［C_{max}］）～2.3 倍（反復投与時の次投与直前の血漿中濃度［C_{trough}］）の濃度増加がみられた。初回投与に比べた濃度増加は、投与間隔（1 週間）における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{1week}）に基づいて計算すると 1.7～2.6 倍であり、C_{max} 及び C_{trough} に基づいて計算した値と同じ程度であった。NCA によって得られた曝露量パラメータ（表 49）は、母集団 PK モデルに基づいて得られたパラメータ（POH0365 試験 [Module 5.3.3.5-2]、6.1 項）（表 50）と同様であった。

第 2 相パートのステージ 1 では、95 名の患者において PK が評価可能であった。曝露量パラメータは同じ用法用量では第 1 相パートで得られたものと同様であった（表 50 及び表 52）。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消失半減期は 25.7 日（CV：99%）であった。初回投与後の推定 C_{max} 及び投与開始時点から投与 2 週後までの累積血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC2W）は用量比例性を上回る増加が認められ、TMDD が示唆された。しかしながら、10 及び 20 mg/kg の 2 用量間での曝露量の差は、3 及び 10 mg/kg の 2 用量間ほど顕著なものではなかった。典型的な患者の中央値のシミュレーション結果に基づくと、サイクル 2（すなわち、4 週間）までに定常状態に達すると考えられた（POH0458 試験 [Module 5.3.3.5-3]）。

第 2 相パートでは、イサツキシマブ単剤投与（61 名）及びデキサメタゾンとの併用投与（29 名）の間では、イサツキシマブの PK に差は認められなかった（表 29、表 50 及び表 52）。

予測バイオマーカー　標的分子発現量：

TED10893 試験第 2 相パートのステージ 1 において、CD38 RD の中央値は

レスポンダー（PR 以上）とノンレスポンダーで同様であった（中央値はそれぞれ 151317 /cell 及び 143408 /cell）。

予測バイオマーカー　免疫遺伝学的決定因子：

TED10893 試験第 2 相パートのステージ 1 のデータに基づくと、FCGR3A 多型は複数の補正を行うと ORR 及び PFS との関連が認められず、全生存期間との関連についても単変量解析に基づくと認められなかった（ONVT0146 試験 [Module 5.3.4.2-9]）。

HLA と KIR の相互作用は ORR 及び PFS と関連が認められなかった（ONVT0146 試験 [Module 5.3.4.2-9]）。

薬力学的バイオマーカー　可溶性 CD38：

TED10893 試験第 2 相パートのステージ 1 では、ベースライン時（C1D1）の可溶性 CD38 値の中央値はノンレスポンダーとレスポンダーで同様であった（それぞれ 0.82 ng/mL ［最小：最大＝0.1：7.1］及び 0.93 ng/mL ［最小：最大＝0.2：4.3］）。可溶性 CD38 値は、全ての用量で C1D1 から C3D1（サイクル 3 の 1 日目）及び EOT で減少し、レスポンダーとノンレスポンダーの間で同様であった。C3D1 における中央値はレスポンダーでは 0.24 ng/mL （最小：最大＝0.1：0.9）、ノンレスポンダーでは 0.36 ng/mL （最小：最大＝0.1：0.9）であった。EOT での中央値はレスポンダーで 0.47 ng/mL （最小：最大＝0.1：0.9）、ノンレスポンダーで 0.47 ng/mL （最小：最大＝0.2：1.3）であった。

薬力学的バイオマーカー　免疫表現型：

（骨髄試料）

TED10893 試験第 2 相パートのステージ 1 では、75 名の患者よりスクリーニング時に採取した骨髄試料から免疫表現型タイピングのデータを得た。全般的に、$CD19^+$ B 細胞、$CD3^+$及び $CD4^+$ T 細胞、NK 細胞（$CD56^{+\ bright}\ CD16^{+\ low}$ 及び $CD56^{+\ dim}\ CD16^{+\ bright}$ NK 細胞を含む）、並びに制御性 T 細胞の絶対数（10^9 細胞/L：血液中での計数値）は、レスポンダーとノンレスポンダーの間で同様の値であった。

（血液試料）

TED10893 試験第 2 相パートのステージ 1 では、C1D1 の患者 86 名、C3D1 の患者 55 名、EOT の患者 51 名から免疫表現型のデータを入手した。$CD19^+$ B 細胞、$CD4^+$ T 細胞、NK 細胞（$CD56^{+\ bright}\ CD16^{+\ low}$ 及び $CD56^{+\ dim}\ CD16^{+\ bright}$ NK 細胞を含む）及び制御性 T 細胞の絶対数（10^9 細胞/L）は、C1D1 と比較して C3D1 及び EOT 時点で減少した。$CD3^+$ T 細胞の絶対数は、C1D1 と比較して C3D1 及び EOT 時点で増加した。$CD19^+$ B 細胞、$CD3^+$及び $CD4^+$ T 細胞、NK 細胞（$CD56^{+\ bright}\ CD16^{+\ low}$ 及び $CD56^{+\ dim}\ CD16^{+\ bright}$ NK 細胞を含む）、並びに制御性 T 細胞の血液試料中での絶対数は、C1D1 及び C3D1 において、レスポンダーとノンレスポンダーの間で類似していた。EOT では、制御性 T 細胞及び $CD4^+$ T 細胞の絶対数は、ノンレスポンダーと比較してレスポンダーの方が低かった。

薬力学的バイオマーカー　獲得免疫応答：

TED10893 試験第 2 相パートの C1D1（ベースライン）、C3D1、サイクル 5 において T 細胞のクローン性を測定し、各時点において患者 93 名中それぞれ 86 名、68 名、52 名（イサツキシマブ単剤投与群の患者それぞれ 57 名、46 名、及び 33 名、並びにイサツキシマブ＋デキサメタゾンの併用投与群の患者それぞれ 29 名、22 名、及び 19 名であった）のデータが入手可能であった。

T 細胞のクローン性に関する治療群間の TCRβ 測定値にベースライン時の差は観察されなかった（イサツキシマブ群の中央値は 0.27 であったのに対し、イサツキシマブ＋デキサメタゾンの併用投与群では 0.28 であった）。C1D1 と比較して、C3D1 及び C5D1 にクローン性の増加が観察された。サイクル 1 と比較したサイクル 3 及び 5 における TCRβ のクローン性の増大の程度は、両群間で同様であった（表 4）。

表 4 - 血液試料の T 細胞クローン性データ（TED10893 試験第 2 相パートのステージ 2）

	Isatuximab arm		Arm with isatuximab in combination with dexamethasone	
	C3D1/C1D1	**C5D1/C1D1**	**C3D1/C1D1**	**C5D1/C1D1**
Median change from C1D1 (%)	20.42	49.46	29.95	45.07
Min : Max	-29.4 to 301.6	-38.6 to 262.0	-69.6 to 236.0	-19.8 to 190.8
patient number	44	30	22	19

C1D1: Day 1 of Cycle 1; C3D1: Day 1 of Cycle 3; C5D1: Day 1 of Cycle 5

逆に、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 及びサイクル 5 までの投薬により減少しており、この減少は、イサツキシマブ群とイサツキシマブ＋デキサメタゾン群との間で類似していた（表 5）。

表 5 - 血液試料の T 細胞多様性データ（TED10893 試験第 2 相パートのステージ 2）

	Isatuximab arm		Arm with isatuximab in combination with dexamethasone	
	C3D1/C1D1	**C5D1/C1D1**	**C3D1/C1D1**	**C5D1/C1D1**
Median change from C1D1 (%)	-22.1	-25	-30.5	-32
Min : Max	-90 to 61	-54 to 58	-74 to 55	-79 to 26
patient number	44	30	22	19

C1D1: Day 1 of Cycle 1; C3D1: Day 1 of Cycle 3; C5D1: Day 1 of Cycle 5

得られたデータは、イサツキシマブ単剤療法が T 細胞の強固なクローン増殖を誘導することを示し、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を示している。逆に、

TCRβクローンの多様性はクローン性に反比例し、イサツキシマブ投与により減少した。イサツキシマブにデキサメタゾンを併用投与することによる、T細胞のクローン性の増加及びT細胞の多様性の減少に対する影響はみられなかった。

免疫原性：

第1相パートでは、88名の評価可能な患者のうち、1名が治療前のADA反応を示し、7名が治療誘発性ADA反応を示した（5名は一過性ADA陽性、2名は持続性ADA陽性）。治験中に発現したADAの陽性率は8.0%、治験薬投与の前後にかかわらないADA陽性率は9.1%と計算された。第2相パートのステージ1では、94名の評価可能な患者でADA陽性は検出されなかった。第2相パートのステージ2では、ADA評価可能な患者91名のうち1名において一過性のADA陽性が認められ、治験中に発現したADAの陽性率及び治験薬投与の前後にかかわらないADA陽性率はいずれも1.1%と算出された。

以上より、第1相パートにおいて、NCA又は母集団PK解析で算出された初回投与後のイサツキシマブ曝露量パラメータは、第2相パートのステージ1で同じ用法用量のイサツキシマブを投与した患者で推定されたパラメータと一致していた。中間製法* 製剤を投与した第2相パートのステージ2では、より高いばらつきがみられ、わずかに高い曝露量が推定された。しかし、広範な試験データを用いた包括的な母集団解析から、中間製法* 製剤及び製法1* 製剤のイサツキシマブ曝露量はほぼ同じであることが示された（3.2.2.3項）。イサツキシマブの曝露量は用量比例性を上回る増加がみられ、TMDDの存在が示唆された。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消失半減期は23.1～25.7日であった。反復投与により中等度の蓄積が観察され、蓄積の程度は用法用量に依存して異なっていた。イサツキシマブのPKはデキサメタゾンの影響を受けなかった。ADA陽性率は低く、多くの場合には一過性であった。

2.7.1.2 第1相TED14154試験（RRMM患者を対象とした単剤試験）

[Module 5.3.3.2-6]

<u>試験デザイン</u>

TED14154試験は2つのパートから構成されていた。パートAはオープンラベル、用量漸増、多施設共同、第1相試験であり、アルキル化剤、IMiD及びPIを含む3ライン以上の治療歴があるか、又はIMiD及びPIにいずれにおいても難治性であったRRMM患者26名を対象にイサツキシマブ 中間製法* 製剤を単剤にて10 mg/kg QW/Q2W（12名）及び20 mg/kg QW/Q2W（14名）でIV投与した。

PK評価のための血液試料は、初回投与後1週間、その後の各投与前の時点で、全患者から採取した。個々の患者のPKパラメータをNCA及び母集団PKモデリング（POH0461試験 [Module 5.3.3.5-5]）により得た。

腫瘍細胞におけるCD38 RDの測定のための骨髄試料をスクリーニング時に採取した。C1D1に、可溶性CD38測定用の血漿試料を採取した。

＊新薬承認情報提供時に置換

投与前及び投与期間中、並びに試験のカットオフ日以前に ADA が発現した場合は追跡期間（EOT から 60 日後）まで、全患者において ADA のための血液試料を採取した。パート A の終了後、試験のプロトコールが修正され、ダラツムマブ投与後の MM 患者を対象とした別のコホートが追加された（パート B）。パート B は申請資料のグローバルカットオフ日（2018 年 11 月 15 日）の時点で進行中であったため、本申請にはパート B のデータは含まれていない。

結果

イサツキシマブ PK：

C_{trough} の比較に基づくと、サイクル 1 の 8 日目（C1D8）と比較して、C2D1 及びサイクル 4 の 1 日目（C4D1）において、3 倍の濃度増加が観察された。

予測バイオマーカー：標的分子発現量

TED14154 試験パート A では、腫瘍細胞の CD38 RD を 10 及び 20 mg/kg QW/Q2W 用量で投与した患者で測定し、それぞれ 12 名中 4 名及び 14 名中 5 名について入手可能であった。CD38 RD の中央値は、レスポンダーにおいてノンレスポンダーに比べてわずかに高かった（中央値はそれぞれ 241318 /cell 及び 157260 /cell）。

予測バイオマーカー：可溶性 CD38

C1D1 に 26 名の患者で可溶性 CD38 濃度を測定した。レスポンダーとノンレスポンダーの中央値は同様であった（それぞれ 0.27 ng/mL ［最小：最大＝0.1：0.9］及び 0.39 ng/mL ［最小：最大＝0.1：2.4］）。

免疫原性：

26 名の患者のうち、試験のいずれの時点でも ADA 陽性を示した患者はいなかった。

2.7.1.3 第 1／2 相 TED14095 試験（日本人の RRMM 患者を対象とした単剤試験）

[Module 5.3.3.2-7]

試験デザイン

RRMM 患者を対象に日本で実施された TED14095 試験はオープンラベル、非ランダム化、単群、多施設共同試験であった。本試験は、第 1 相及び第 2 相の 2 つのパートから構成された。本試験の第 1 相パートは、イサツキシマブ単剤の安全性、PK 及び有効性を評価するための用量漸増試験として計画された。10 mg/kg （3 名）及び 20 mg/kg （5 名） QW/Q2W の 2 用量を用いて試験を実施した。推奨用量の決定後、試験の第 2 相パートを開始し、28 名の患者においてイサツキシマブの有効性及び安全性をさらに評価した。

第 1 相パートでは、PK 評価のために多点採血が行われた。第 2 相パートでは、スパースサンプリングにより全患者から PK 評価のための血液試料を採取した。

第 1 相パートでは、NCA 及び母集団 PK（第 1 相及び第 2 相の併合データの解析）により個々の患者のパラメータを得た（POH0504 試験 [Module 5.3.3.5-8]）。第 2 相試験では、母集団 PK により個々の患者の PK パラメータを得た。

腫瘍細胞の CD38 RD の測定及び免疫表現型タイピングのための骨髄試料をスクリーニング時に採取した。C1D1 に、免疫遺伝学的決定因子の解析のための血液試料及び可溶性 CD38 を採取した。C1D1、C3D1 及び EOT に免疫表現型タイピング用の血液試料を採取した。

ADA 測定のための血液試料を全患者からサイクル 10 まで採取し、EOT 後 30 及び 60 日（追跡期間）にも採取した。追跡期間において ADA 陽性又は判定不能であった場合には、陰性となるまで 30 日（±7 日）ごとに追加の ADA 測定用の血液試料を採取した。

結果

イサツキシマブ PK：

第 1 相パートでは、8 名中 7 名（10 mg/kg 群の 3 名及び 20 mg/kg 群の 4 名）で初回投与後（イサツキシマブの投与中断のため）に NCA による評価可能な PK パラメータが得られた（表 49）。2 倍の用量増加（10～20 mg/kg）では、イサツキシマブの曝露量は 2.3 倍増加した（幾何平均比に基づく）。また、第 2 相パートで得られた PK パラメータ（曝露量パラメータを含む）を表 50 及び表 52 に示す。

日本人における PK パラメータと非日本人における PK パラメータの比較を 3.2.1.3 項に示す。

予測バイオマーカー　標的分子発現量：

腫瘍細胞の CD38 RD は 32 名の患者より得られた。CD38 RD 中央値はレスポンダーの方がノンレスポンダーよりも高かった（それぞれ 122313 /cell 及び 72731 /cell）。しかしながら、CD38 RD 値が ORR の予測因子になると結論づけることはできなかった。実際に CD38 RD 値が 71808 /cell と低い患者でも、治療効果がみられた。

予測バイオマーカー　免疫遺伝学的決定因子：

FCGR3A 多型を 36 名の患者の血液試料で分析した。ORR は、158F/F 遺伝子型を有する患者 20 名で 30.0%、158F/V 遺伝子型を有する患者 14 名で 42.9%、158V/V 遺伝子型を有する患者 2 名で 100.0%であった。

高親和性 KIR3DL1^{+}及び HLA-B Bw4-80Ile^{+}化合物遺伝子型を有する患者（14 名）の ORR は 50.0%であったが、受容体が欠損している患者（KIR3DL1^{-}）又は低親和性 HLA-B Bw4-80Ile^{-}（7 名）の ORR は 14.3%であった。活性化型受容体 KIR3DS1^{+}の患者（17 名）の ORR は 29.4%であったが、KIR3DS1^{-}の患者（19 名）の ORR は 47.4%であった。

予測バイオマーカー　可溶性 CD38：

C1D1 に 35 名の患者で可溶性 CD38 を測定し、中央値は 0.14 ng/mL （最小：最大＝0.0：3.4）であった。レスポンダーでの中央値は 0.16 ng/mL （最小：最大＝0.1：0.9）、ノンレスポンダーでの中央値は 0.14 ng/mL （最小：最大＝0.0：3.4）であった。

薬力学的バイオマーカー　免疫表現型：

（骨髄試料）

35 名の患者から免疫表現型のデータを入手し、有核細胞の総数に対する割合として算出した。$CD19^+$ B 細胞、$CD3^+$及び $CD4^+$ T 細胞、$CD56^{+\ bright}$ $CD16^{+\ low}$ 及び $CD56^{+\ dim}$ $CD16^{+\ bright}$ NK 細胞を含む NK 細胞、並びに制御性 T 細胞の割合は、スクリーニング時に採取した骨髄試料においてレスポンダーとノンレスポンダーの間で同様であった。

（血液試料）

免疫表現型のデータを、C1D1 で 34 名の患者、C3D1 で 30 名の患者、及び EOT で 17 名の患者から採取し、有核細胞の総数に対する割合として算出した。$CD19^+$ B 細胞、$CD3^+$及び $CD4^+$ T 細胞の割合は、全治療集団、レスポンダー及びノンレスポンダー（レスポンダーにおける $CD4^+$ T 細胞を除く）で C1D1 と比較して C3D1 で増加した。$CD56^{+\ bright}$ $CD16^{+\ low}$ 及び $CD56^{+\ dim}$ $CD16^{+\ bright}$ NK 細胞を含む NK 細胞、並びに制御性 T 細胞の割合は、全ての投与集団、レスポンダー及びノンレスポンダーにおいて C1D1 と比較して C3D1 で減少した。

免疫原性：

第 1 相パートの ADA 評価可能な 8 名の患者のうち全例が陰性反応を示したのに対し、第 2 相パートでは治験中に発現した ADA 陽性率は 14.3%（28 名中 4 名。うち一過性 ADA 陽性 1 名と不確定 ADA 陽性 3 名）であった。ADA 陽性率は全体で 11.1%であった。イサツキシマブ濃度と ADA 発現との間に明確な関係は認められなかった。

2.7.2　併用療法 ー 本申請での対象となる治療法での臨床試験（RRMM におけるポマリドミド+デキサメタゾンとの併用）

2.7.2.1　第 1b 相 TCD14079 試験

[Module 5.3.3.2-4] [Module 5.3.3.2-5]

試験デザイン

TCD14079 試験は 2 つの部分から構成されていた。パート A は多施設共同、オープンラベル、非対照、第 1b 相試験であり、PI 及び IMiD の投与歴があり、最新の治療に再発難治性を示した RRMM 患者 45 名を対象に、イサツキシマブとポマリドミド＋デキサメタゾンの併用療法を評価した。用量漸増期（標準的な 3＋3 デザインを用いる）において推奨用量の決定後に拡大コホートを開始した。

QW/Q2W 投与されたイサツキシマブの 3 つの用量レベル：5 mg/kg（8 名）、10 mg/kg（31 名）、及び 20 mg/kg（6 名）を連続的に評価した。ポマリドミドは、各 28 日サイクルで 21 日間、4 mg/日で投与され、デキサメタゾン 40 mg QW（又は 75 歳以上の患者では 20 mg QW）は、サイクルを通して承認されている用法用量に従い経口（PO）又は IV 投与された。パート B では、イサツキシマブの固定輸注量による投与速度にて投与したときの Grade 3 以上の infusion reaction（IR）の発現率で安全性を評価したが、PK の評価は行われていなかった。

パート A においては選択した時点で、全患者のイサツキシマブ及びポマリドミドの PK 評価のための血液試料を採取した。イサツキシマブ及びポマリドミドの PK 解析は、NCA 及び母集団 PK モデル（POH0487 [Module 5.3.3.5-6]、2.7.4.7 項）を用いて行った。

腫瘍細胞の CD38 RD の測定及び免疫表現型タイピングのための骨髄試料をスクリーニング時に採取した。C1D1 及び 3 の 1 日目及び EOT 時に、可溶性 CD38 測定及び免疫表現型タイピングのための血液試料を採取した。C1D1 に、免疫遺伝学的決定因子の解析のための血液試料を採取した。

投与期間中及び追跡期間終了又はカットオフ日までのいずれか早い方の時点で、全患者から ADA 分析のための血液試料を採取した。

結果

イサツキシマブ PK：

初回投与後の NCA による評価可能な PK パラメータは 45 名中 29 名のみから得られ、7 回目の投与後（C3D1）では 36 名であった。初回投与後の NCA による PK パラメータの算出が可能であった患者数が限られていたのは、主にイサツキシマブの投与中断によるものであった。イサツキシマブ AUC_{1week} は、5～20 mg/kg QW/Q2W の 4 倍用量で、用量比例を上回り 4.74 倍増加した。しかし、10 mg/kg と 20 mg/kg の 2 用量間では、用量比例性に大きな偏りは認められず、この 2 倍の用量での曝露量の増加は 2.18 倍であった。イサツキシマブ 5、10 及び 20 mg/kg QW を投与したところ、C1D8 の C_{trough} に比べて C2D1 の C_{trough} は 2.22 倍の増加が認められた。C1D1（初回投与）と比較した C3D1（7 回目の投与）における C_{eoi} 及び C_{max} に基づく蓄積係数もまた、同程度の値（2.28～2.35）であった。中間製法* 製剤は拡大コホート期で導入され、製法 1* 製剤及び 中間製法* 製剤を投与した少数の患者を対象に行った NCA により算出された 10 mg/kg QW/Q2W 投与時の PK パラメータは概ね同様であった。母集団 PK 解析に基づくより網羅的な評価を 3.2.2.3 項に示す。初回投与後のイサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W をポマリドミド＋デキサメタゾンと併用投与した場合の曝露量は、イサツキシマブ単剤投与時に推定された曝露量と同様であった（表 49）。ポマリドミド＋デキサメタゾンがイサツキシマブの PK に及ぼす影響の包括的な評価を 3.2.2.1 項に示す。これらの所見から、イサツキシマブの PK はポマリドミド投与によって変化しないことが示唆される。

＊新薬承認情報提供時に置換

ポマリドミド PK：

イサツキシマブと併用した場合、ポマリドミドは PO 反復投与後に蓄積を示さなかった（表 53）。ポマリドミドの C_{max} 及び 24 時間の投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24h}）は、ポマリドミドについて過去に報告された曝露量の範囲内であった（表 34）。これらの知見により、イサツキシマブ＋デキサメタゾン併用がポマリドミドの PK を変化させないことが示唆される。

予測バイオマーカー　標的分子発現量：

腫瘍細胞の CD38 RD は、8 名中 7 名（5 mg/kg）、31 名中 20 名（10 mg/kg）、6 名中 4 名（20 mg/kg）で得られた。CD38 RD 中央値はレスポンダーの方がノンレスポンダーよりもわずかに高かった（それぞれ 120931 /cell 及び 85370 /cell）。しかしながら、特に CD38 RD が低い群において、患者の例数が少なく、CD38 RD が ORR の予測因子になると結論づけることはできなかった。

予測バイオマーカー　免疫遺伝学的決定因子：

FCGR3A 多型を 44 名の患者の血液試料で分析した。ORR は、158F/F 遺伝子型を有する患者 22 名で 50.0%、158F/V 遺伝子型を有する患者 17 名で 70.6%、158V/V 遺伝子型を有する患者 5 名で 80.0%であった。

HLA と KIR の相互作用は ORR 及び PFS と関連しなかった。

薬力学的バイオマーカー　可溶性 CD38：

C1D1 に 45 名の患者で可溶性 CD38 を測定し、中央値は 0.26 ng/mL（最小：最大＝0.10：7.2）であった。レスポンダーでの中央値は 0.35 ng/mL（最小：最大＝0.1：1.4）であり、ノンレスポンダーでの中央値は 0.20 ng/mL（最小：最大＝0.1：7.2）であった。C3D1 に 38 名の患者で可溶性 CD38 を測定し、全治療集団の全用量ではわずかに増加し、中央値は 0.34 ng/mL（最小：最大＝0.20：1.5）となった。レスポンダーでの中央値は 0.33 ng/mL （最小：最大＝0.2：0.8）、ノンレスポンダーでの中央値は 0.43 ng/mL（最小：最大＝0.2：1.5）であった。EOT においては病状が進行（PD）と判定された患者のみから試料を採取したため、EOT のデータは 45 名中 14 名のみであった。レスポンダーでの中央値は 0.48 ng/mL（最小：最大＝0：2.3）、ノンレスポンダーでの中央値は 0.48 ng/mL （最小：最大＝0.3：2.5）であった。

薬力学的バイオマーカー　免疫表現型：

（骨髄試料）

41 名の患者から免疫表現型タイピングのデータを入手し、有核細胞の総数に対する割合として算出した。$CD19^+$ B 細胞、$CD3^+$及び $CD4^+$ T 細胞、$CD56^{+\ bright}$ $CD16^{+\ low}$ 及び $CD56^{+\ dim}$ $CD16^{+\ bright}$ NK 細胞を含む NK 細胞、並びに制御性 T 細胞の割合は、スクリーニング時に採取した骨髄試料においてレスポンダーとノンレスポンダーの間で同様であった。

（血液試料）

C1D1 の患者 42 名、C3D1 の患者 38 名、EOT の患者 13 名から免疫表現型タイピングのデータを得た。$CD19^+$ B 細胞、$CD56^{+\ bright}\ CD16^{+\ low}$ 及び $CD56^{+\ dim}\ CD16^{+\ bright}$ NK 細胞を含む NK 細胞の絶対免疫細胞数（10^9 細胞/L）は、全投与集団及びレスポンダーにおいて C1D1 と比較して C3D1 で減少した。$CD3^+$及び $CD4^+$ T 細胞並びに制御性 T 細胞の免疫細胞の絶対数（10^9 細胞/L）は、全治療集団及びノンレスポンダーにおいて、C1D1 と比較して C3D1 で増加した。EOT では全患者のうち 13 名しかデータが得られていないため、例数が少ないことを考慮すると、EOT での結果については解釈が困難であった。ORR（レスポンダー及びノンレスポンダー）と免疫細胞レベルとの間に有意な関連性は認められなかった。

免疫原性：

TCD14079 試験パート A において 45 名中 1 名は一過性の治療誘発性 ADA 陽性であった。治験中に発現した ADA の陽性率及び治験薬投与の前後にかかわらない ADA 陽性率はいずれも 2.2%と計算された。TCD14079 試験パート B では評価を実施した患者 46 名で ADA 陽性の試料は認められなかった。

2.7.2.2　第 3 相 EFC14335 試験

[Module 5.3.5.1-1]

試験デザイン

本試験は、レナリドミド及び PI の単独又は併用投与を含む 2 ライン以上の治療歴があり、最後の治療終了後 60 日以内に疾患の進行が認められた難治性又は再発難治性 MM 患者の治療において、イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾンとポマリドミド＋デキサメタゾンの有効性を比較する多施設国際共同、ランダム化、オープンラベル、並行群間比較（2 群）、第 3 相試験である。患者をイサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン群（試験群）又はポマリドミド＋デキサメタゾン群（対照群）に 1:1 の割合でランダムに割り付けた。イサツキシマブを初回サイクル（すなわち 28 日間。週 1 回にて 4 回投与）に QW 投与し、その後 2 週に 1 回（QW/Q2W）投与した。ポマリドミドは、各 28 日周期の 21 日間、4 mg/日で投与され、デキサメタゾン 40 mg QW （75 歳以上の患者では 20 mg QW）は、承認されている用法用量に従って、サイクルにわたって PO 又は IV 投与された。

スパースサンプリングによるイサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン群の全患者における PK 評価、並びに投与前、投与期間中及び追跡期間において、全患者から ADA 評価のために血液試料を採取した。

C1D1 に、免疫遺伝学的決定因子の解析のための血液試料を採取した。

イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン群の患者 148 名の血漿中イサツキシマブ濃度－時間データを、TED10893 試験第 1 相パート、第 2 相パートのステージ 1 及び 2、TED14154 試験パート A、及び TCD14079 試験パート A の患者より得られたデータを併合し、母集団モデル（POH0503 試

験 [Module 5.3.3.5-7]、2.7.4.4 項）を構築した。このモデル解析には、イサツキシマブの PK パラメータに対するポマリドミド＋デキサメタゾンの影響の評価が含まれた。

結果

イサツキシマブ PK：

C_{trough} の実測値に基づくと、C1D8（初回投与後）と比較して C2D1（5 回目の投与）及び C4D1（9 回目の投与）について、それぞれ濃度が 2.7 倍及び 2.6 倍になった。C_{eoi} に基づくと、C1D1（初回投与）と比較して C2D1（5 回目の投与）で 1.9 倍、C4D1（9 回目の投与）で 1.8 倍であった。母集団 PK モデル（POH0503 試験）により推定した PK パラメータは、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場合の第 1b 相試験である TCD14079 試験パート A で推定したものと一致していた（3.1 項、表 16 及び表 51）。

免疫原性：

ADA 評価の評価が可能なイサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン群の 151 名の患者のうち、ベースライン時に陽性であった患者も治療誘発性 ADA 陽性であった患者もいなかった。

予測バイオマーカー　免疫遺伝学的決定因子：

FCGR3A の多型は、277 名の患者から採取した血液試料で解析され、そのうち 139 名がポマリドミド＋デキサメタゾン療法を受け、138 名がイサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン療法を受けた。ポマリドミド＋デキサメタゾン群の ORR は、F/F 遺伝子型を有する患者 50 名で 38%、F/V 遺伝子型を有する患者 66 名で 37.9%、V/V 遺伝子型を有する患者 23 名で 34.8%であった。イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン群の ORR は、F/F 遺伝子型を有する患者 55 名で 65.5%、F/V 遺伝子型を有する患者 58 名で 56.9%、V/V 遺伝子型を有する患者 25 名で 64%であった。

ポマリドミド＋デキサメタゾン群では、独立効果判定委員会による疾患評価に基づく PFS の中央値は、F/F 遺伝子型の患者 50 名で 7 か月（3.2～10.3 か月）、F/V 遺伝子型の患者 66 名で 7.5 か月（4.7～9.7 か月）、V/V 遺伝子型の患者 23 名で 4.4 か月（1.9～12 か月）であった。

一方、イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン群では、独立効果判定委員会による疾患評価に基づく PFS の中央値は、F/F 遺伝子型の患者 55 名で 11.5 か月（8.2 か月～上限に達していない）（ハザード比［HR］ 0.561）、F/V 遺伝子型の患者 58 名で 8.9 か月（7 か月～上限に達していない）（HR 0.728）、V/V 遺伝子型の患者 25 名で 14.7 か月（4.2 か月～上限に達していない）（HR 0.447）であった。

FCGR3A 多型と臨床反応又は PFS との間に有意な関連はなかった。FCGR3A の遺伝子型にかかわらず、イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン群の患者はポマリドミド＋デキサメタゾン群と比較して ORR が上昇し、PFS が改善した。

2.7.3 本申請での対象となる治療法以外のイサツキシマブと骨髄腫レジメンとの併用で実施した補足的な第 1b 相試験

2.7.3.1 第 1b 相 TCD11863 試験（RRMM におけるレナリドミド＋デキサメタゾンとの併用）

[Module 5.3.3.2-1]

試験デザイン

TCD11863 試験は、少なくとも 2 ラインの治療歴がある RRMM 患者において、イサツキシマブとレナリドミド及びデキサメタゾンの併用投与による最大耐用量（MTD）を決定する第 1b 相オープンラベル用量漸増試験であった。各コホートについて標準的な 3＋3 デザインを用いた。イサツキシマブの 2 つの用法である Q2W 及び QW/Q2W を用いた。用量漸増期の登録終了後、拡大コホートへの登録を継続し、併用療法の安全性及び抗腫瘍活性をさらに評価した。イサツキシマブ 3、5 及び 10 mg/kg Q2W を 31 名の患者に投与し、10 及び 20 mg/kg Q2W を 26 名の患者に投与した。レナリドミドは 1～21 日目に 1 日 1 回 PO 投与し、その後 28 日サイクルごとに 7 日間の休薬期間を設けた。レナリドミドの用量は、患者のクレアチニンクリアランス（CrCl）が 60 mL/分（Cockcroft-Gault 式）を超える場合は 25 mg、CrCl が 30～60 mL/分である場合は 10 mg とした。デキサメタゾンは 40 mg QW（75 歳以上の患者では 20 mg QW）で、承認されている用法用量に従い、サイクルにわたって PO 又は IV 投与された。イサツキシマブ及びレナリドミドの PK 評価のための血液試料を、選択した時点で全患者より採取した。イサツキシマブ及びレナリドミドの PK 解析は、NCA により実施した（それぞれ表 49 及び表 55）。また、イサツキシマブ及びレナリドミドの PK 解析は、モデリングを用いた手法によっても実施し、イサツキシマブの PK に対するレナリドミドの影響及びレナリドミドの PK に対するイサツキシマブの影響を評価した（POH0460 試験 [Module 5.3.3.5-4]、2.7.4.8 項）。レナリドミドがイサツキシマブ PK に及ぼす影響及びイサツキシマブがレナリドミド PK に及ぼす影響を評価するための試験間での比較を 3.2.2 項に示す。

腫瘍細胞の CD38 RD の測定のための骨髄試料をスクリーニング時に採取した。免疫遺伝学的決定因子の解析のための血漿試料を C1D1 に採取した。

結果

イサツキシマブ PK：

NCA に基づき、初回投与後に評価可能な PK パラメータが得られた患者は 57 名中 34 名であった。イサツキシマブの 2 週間の投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{2weeks}）は、3～10 mg/kg Q2W の 3.3 倍の用量範囲で用量比例性を上回る 4.6 倍増加し、TMDD の存在が示唆された。10～20 mg/kg QW の 2 倍の用量範囲では、イサツキシマブ AUC_{1week} は用量に比例して増加した（1.8 倍）。10 及び 20 mg/kg QW/Q2W の反復投与後、サイクル 1 と比較してサイクル 3 で 2.8 倍（C_{max}）及び 3.5 倍（C_{trough}）の濃度増加が観察された。初回投与後、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用投与したときのイサツキシマブ 10 mg/kg Q2W の曝露量は、イサツキシマブを単剤投与したときの

推定曝露量と同様であった（3.2.2.1 項）。これらの所見は、イサツキシマブの PK がレナリドミド投与によって変化しなかったことを示唆している。

レナリドミド PK：

イサツキシマブとレナリドミド 10 mg 及び 25 mg の 1 日 1 回反復投与後、C1D1 と C1D15 の間にレナリドミドの蓄積は観察されなかった（両用量とも 2 時点での $AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均比は約 1.15 であった）（表 54 ）。初回投与後にイサツキシマブと併用して観察されたレナリドミドの PK パラメータは、レナリドミドの単剤投与時において報告されたデータと類似していた（表 35）。これらの知見は、レナリドミドの PK に対するイサツキシマブの相互作用がないことを示唆している。

予測バイオマーカー　標的分子発現量：

レナリドミド及びデキサメタゾンと併用して 10 及び 20 mg/kg QW/Q2W を投与した患者のうち、それぞれ 12 名中 10 名、14 名中 13 名から、腫瘍細胞の CD38 RD を測定したところ、CD38 RD の中央値は、レスポンダー及びノンレスポンダーの患者で同様であった（中央値はそれぞれ 121313 /cell 及び 141688 /cell）。

予測バイオマーカー　免疫遺伝学的決定因子：

FCGR3A 多型を 50 名の患者の血液試料で分析した。ORR は、158F/F 遺伝子型を有する患者 15 名で 53.3%、158F/V 遺伝子型を有する患者 28 名で 53.6%、158V/V 遺伝子型を有する患者 7 名で 71.4%であった。HLA と KIR の相互作用は ORR 及び PFS と関連しなかった。高親和性 $KIR3DL1^{+}$及び HLA-B $Bw4\text{-}80Ile^{+}$遺伝子型を有する患者（21 名）の ORR は 57.1%であったが、受容体が欠損している（$KIR3DL1^{-}$）患者又は低親和性 HLA-B $Bw4\text{-}80Ile^{-}$（36 名）の患者では 47.2%であった。活性化型受容体 $KIR3DS1^{+}$（19 名）を有する患者は、$KIR3DS1^{-}$（38 名）の患者とほぼ同じ ORR を示した（それぞれ 52.6%及び 50.0%）。

免疫原性：

評価可能な患者 55 名中 4 名が治療誘発性 ADA 反応を示し、治験中に発現した ADA 陽性率は 7.3%であった。ADA 陽性患者 4 名のうち、3 名は試験治療下での一過性陽性 ADA、1 名は試験治療下での不確定陽性 ADA であった。

2.7.3.2　第 1b 相 TCD13983 試験 ICBd パート（RRMM におけるシクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾンとの併用）

[Module 5.3.3.2-2]

試験デザイン

TCD13983 試験は第 1b 相用量漸増試験であり、移植が適格でない NDMM 成人患者を対象に、イサツキシマブをボルテゾミブ及びさらに 2 薬剤と併用（イサツキシマブ＋シクロホスファミド＋ボルテ

ゾミブ＋デキサメタゾン［ICBd パート］又はイサツキシマブ＋ボルテゾミブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン［IBLd パート］）にて IV 投与した。投与期間には、寛解導入期と維持期の 2 期が含まれていた。イサツキシマブ＋シクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン部分の寛解導入期（サイクル 1～12）における治療サイクルの期間は、サイクル 1 は 6 週間、その後のサイクルは 4 週間であった。サイクル 1 ではイサツキシマブを週 1 回 5 回投与し、その後の 1 サイクルあたり 4 週間のサイクル（サイクル 2～サイクル 12）では Q2W で投与した。ボルテゾミブ、デキサメタゾン、及びシクロホスファミドの用法用量は CSR に記載した。サイクル 12 以降の維持期では、疾患進行がみられない患者においては、イサツキシマブ及びデキサメタゾン 20 mg PO 又は IV （又は同等の医薬品）の投与を、4 週間のサイクル期間の 1 日目より継続することができた。

イサツキシマブ推奨用量（10 mg/kg QW/Q2W）の決定後、イサツキシマブ＋シクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾンの安全性、PK、PDy、及び抗腫瘍活性をさらに評価するために、拡大コホートへの登録を継続した。ICBd パートへの登録は完了し、17 名の患者がイサツキシマブ 10 又は 20 mg/kg QW/Q2W の投与を受けた。IBLd パートは申請資料のグローバルカットオフ日（2018 年 11 月 15 日）の時点で進行中であったため、その結果は本申請に際して提出資料に含めない。

イサツキシマブ、ボルテゾミブ及びシクロホスファミドの PK 評価のための血液試料を、規定した時点で全患者より採取した。イサツキシマブ及びシクロホスファミドの PK 解析を NCA により実施した。しかしながら、試料の取扱い中又は処理中の安定性の問題のため、ボルテゾミブ濃度は評価できず、PK 解析は実施しなかった。

腫瘍細胞の CD38 RD の分析及び免疫表現型タイピングのための骨髄試料をスクリーニング時に採取した。C1D1、C3D1 及び EOT に、可溶性 CD38 分析及び免疫表現型タイピングのための血液試料を採取した。C1D1 に免疫遺伝学的決定因子の解析のための血液試料を採取した。

投与期間中及び追跡期間終了時又はカットオフ日までのいずれか早い方の時点で、全患者から ADA のための血液試料を採取した。

結果

イサツキシマブ PK：

イサツキシマブ 10 又は 20 mg/kg の投与を受けた患者 17 名の患者のうち 5 名は、初回投与後に 5 名の患者において PK パラメータが評価可能であり、8 回目の投与後には 9 名の患者において評価可能であった。10～20 mg/kg QW/Q2W の 2 倍の用量範囲で、1 サイクル目の初回投与後のイサツキシマブ AUC_{1week} が 2.0 倍に増加し、3 サイクル目の 8 回投与後のイサツキシマブ AUC_{2weeks} が 3.3 倍に増加した。イサツキシマブを 10 及び 20 mg/kg QW/Q2W で反復投与したときに、約 2.4 倍の蓄積が観察された。初回投与後、シクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾンと併用投与した場合の 10 mg/kg QW/Q2W のイサツキシマブの曝露量は、イサツキシマブを単剤投与した場合の推定曝露量と同様であった（3.2.2.1 項、表 33）。これらの知見は、イサツキシマブの PK がシクロホスファミド、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾン投与によって影響を受けないことを示唆している。

シクロホスファミド PK：

イサツキシマブと併用した場合、シクロホスファミドは PO 反復投与後に蓄積を示さなかった（表 55）。イサツキシマブと併用したときのシクロホスファミドの PK パラメータは、イサツキシマブ以外と併用したシクロホスファミドの公表論文に示された PK パラメータと同様であった（3.2.2.2 項、表 37）。これらの知見は、イサツキシマブ＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾンの併用がシクロホスファミドの PK を変化させないことを示唆している。

予測バイオマーカー　標的分子発現量：

腫瘍細胞の CD38 RD は、イサツキシマブ 10 及び 20 mg/kg QW/Q2W をシクロホスファミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用で投与された患者で測定され、イサツキシマブ 10 及び 20 mg/kg QW/Q2W のそれぞれにおいて 13 名中 12 名及び 4 名中 2 名の患者から入手可能であった。これらの患者における CD38 RD の中央値は 83162 /cell で、23311 /cell～147082 /cell の範囲であった。

予測バイオマーカー　免疫遺伝学的決定因子：

FCGR3A 多型は、17 名の患者の血液試料で分析した。そのうち 2 名の患者は効果の判定が不可能であった。効果判定が不可能であった患者 2 名を除いて算出した ORR は、158F/F 遺伝子型を有する 5 名の患者で 80%、158F/V 遺伝子型を有する 6 名の患者で 100%、158V/V 遺伝子型を有する 4 名の患者で 100%であった。厳格な CR 及び CR の患者に F/F 型を有する患者はみられず、最良部分奏効（VGPR）の患者の大多数（75.0%）は V/V 型であった。奏効しなかった患者は 1 名のみで、安定（stable disease）と評価されており、この患者における FCGR3A の遺伝子型は F/F 型であった。

高親和性 KIR3DL1^{+}及び HLA-B Bw4-80Ile^{+}複合遺伝子型を有する患者（5 名）の ORR は 80.0%であったが、受容体欠損（KIR3DL1^{-}）又は低親和性 HLA-B Bw4-80Ile（12 名）の患者では 83.3%であった。

薬力学バイオマーカー　可溶性 CD38：

C1D1 に 16 名の患者で可溶性 CD38 を測定し、中央値は 0.296 ng/mL （最小：最大＝0.10：0.94）であった。C3D1 に 14 名の患者で可溶性 CD38 を測定し、中央値は 0.379 ng/mL （最小：最大＝0.20：0.95）となり、わずかに増加した。EOT 時には PD と判定された患者のみから CD38 試料を採取したため 10 mg/kg QW/Q2W コホートの 17 名中 1 名のデータが得られたのみで、その値は 1.049 ng/mL であった。

薬力学的バイオマーカー　免疫表現型：

（骨髄試料）

17名の患者から免疫表現型のデータを入手し、骨髄試料からの有核細胞の総数に対する割合として算出した。臨床反応を伴う解析は、1 名を除く全患者がレスポンダーであったため実施しなかった。

（血液試料）

免疫表現型のデータは、C1D1 の 17名の患者、C3D1 の 12名の患者、及び EOT の 2名の患者から得られ、有核細胞の総数に対する割合として算出した。$CD19^+$ B 細胞、$CD4^+$ T 細胞、$CD3^+$ T 細胞、NK 細胞（$CD56^{+\,bright}CD16^{+\,low}$ 及び $CD56^{+\,dim}CD16^{+\,bright}$ NK 細胞を含む）、並びに制御性 T 細胞の割合は、C1D1 と比較して C3D1 で減少した。EOT での試料が得られたのは全ての被験者のうち2名のみであり、得られた例数を考慮すると、EOT での評価を適切に解釈することは困難であると考えられる。

免疫原性：

患者 17名から、イサツキシマブ投与前、投与期間又は投与後に ADA 陽性を示した試料はみられなかった。

2.7.4　母集団薬物動態解析

臨床開発の過程で得られた PK データが蓄積するのに伴い、複数の母集団 PK 解析を実施した。母集団 PK 解析の目的は、以下の通りである。すなわち、単剤投与又は他剤と併用投与したときのイサツキシマブの PK を記述すること、イサツキシマブの PK に対する共変量の影響を評価すること、イサツキシマブの PK/PDy 解析に用いる個々の曝露量を算出すること、及び用量選択の裏付けとすることである。母集団 PK 解析の詳細を表 1 及び表 6 に示す。

イサツキシマブ PK について記述し、内因性及び外因性因子がイサツキシマブ PK に及ぼす影響を評価するために、以下を実施した。

- イサツキシマブ 製法1＊ 製剤を用いた TED10893 試験第 1 相パート（75名）の PK データを用いて、イサツキシマブ PK に対する初期の構造モデルを開発した（POH0365 試験 [Module 5.3.3.5-2]）。
- TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 においてイサツキシマブ 製法1＊ 製剤を投与後の PK データ（患者 168名）を用いてイサツキシマブの PK を記述し、ベースライン時に測定可能な血清 M 蛋白を有する部分患者集団（患者 127名）における人口統計学的特性、臨床検査値及び疾患特性がイサツキシマブ PK に及ぼす影響を評価した（POH0458 試験 [Module 5.3.3.5-3]）。この解析には POH0365 試験（[Module 5.3.3.5-2]）で構築した構造モデルを用いた。
- TED14095 試験の第 1／2 相試験（36名）の PK データを用いて、日本人患者におけるイサツキシマブ PK の構造モデルを開発した（POH0504 試験 [Module 5.3.3.5-8]）。さらに、

POH0504 試験において TED10893 試験の第 1 相パート、第 2 相パートのステージ 1 及び 2、TED14154 試験パート A の患者 150 名のデータを用いて、TED14095 試験と同じ用法用量でイサツキシマブを投与した別の母集団 PK モデルを構築した。これら 2 つのモデルを比較し、日本人患者と非日本人患者においてイサツキシマブ曝露量パラメータに差がみられる可能性について評価した。

- TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 及び 2、TED14154 試験パート A、TCD14079 試験パート A 及び EFC14335 試験においてイサツキシマブ 製法1* 製剤又は 中間製法* 製剤を投与した患者（476 名）の PK データを用いて、母集団 PK モデルを開発し、人口統計学的特性、臨床検査値、疾患特性、併用療法（ポマリドミド+デキサメタゾン又はデキサメタゾン）及びイサツキシマブ 製剤（中間製法* 及び 製法1*）がイサツキシマブ PK に及ぼす影響を評価した（POH0503 試験 [Module 5.3.3.5-7]）。本解析は、今回の申請に含めた単剤及びポマリドミド+デキサメタゾン併用試験の共変量評価における最も包括的な母集団 PK 解析である。
- POH0487 試験で構築したモデルに基づく TCD14079 試験パート A （イサツキシマブ＋ポマリドミド+デキサメタゾン、44 名）の PK データの予測値及び POH0460 試験（[Module 5.3.3.5-4]）で構築したモデルに基づく TCD11863 試験（イサツキシマブ＋レナリドミド+デキサメタゾン、53 名）の PK データの予測値を、POH0458 試験で構築したモデルに基づく TED10893 試験においてイサツキシマブを単剤で投与した患者の PK データの予測値（上記参照）と比較し、イサツキシマブの PK に対するポマリドミド+デキサメタゾン又はレナリドミド+デキサメタゾンの影響を評価した。

その後の PK/PDy 解析のために個々の患者ごとの血漿中濃度及び曝露量パラメータの予測値を生成するため、及びイサツキシマブ製剤の違い又は薬物相互作用の影響を評価するために、以下の解析を実施した。

- イサツキシマブ 製法1* 製剤を単剤投与した TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 の PK データ（168 名の MM 患者）を用いて、POH0458 試験（上記参照）で開発した母集団 PK モデルに基づいて個々の患者ごとのイサツキシマブ曝露量の予測値を算出した。
- POH0458 試験で開発済みの構造モデルをベースモデルとして、イサツキシマブ 製法1* 製剤及び 中間製法* 製剤を単剤投与した TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 及び 2（258 名の MM 患者）の PK データを統合した母集団 PK モデルを開発し、個々の患者ごとのイサツキシマブ曝露量の予測値を算出した（BAY0057 試験 [Module 5.3.3.5-1]）。
- イサツキシマブ 中間製法* 製剤を投与した TED14154 試験パート A の PK データ（26 名の MM 患者）を用いて、母集団 PK モデルを開発し、さらに TED14154 試験と同じ用法用量でイサツキシマブ 製法1* 製剤を投与した TED10893 試験の患者 38 名のデータを用いて、別の母集団 PK モデルを開発した。これら 2 つのモデルを比較し、中間製法* 製剤投与後のイサツキシマブ曝露量パ

ラメータと 製法1＊製剤投与後のイサツキシマブ曝露量パラメータに差がみられる可能性について評価した（POH0461 試験 [Module 5.3.3.5-5]）。

- TCD14079 試験パート A（ポマリドミド+デキサメタゾンとの併用）のデータを用いて、開発済みの POH0365 試験の構造モデルをベースモデルとしてイサツキシマブの母集団 PK モデルを構築した（POH0458 試験）。ポマリドミドについては、公表論文にて報告された母集団 PK モデルを用いてポマリドミドの PK のシミュレーションを実施した（POH0487 試験 [Module 5.3.3.5-6]）。
- TCD11863 試験（レナリドミド+デキサメタゾンとの併用）のデータを用いて、イサツキシマブとレナリドミドのそれぞれに対するモデルを構築した。イサツキシマブについては、開発済みの POH0365 試験での構造モデルをベースモデルとして母集団 PK モデルを構築した（POH0458 試験 [Module 5.3.3.5-3]）。レナリドミドについては、公表論文にて報告された母集団 PK モデルを用いてレナリドミド PK のシミュレーションを実施した（POH0460 試験 [Module 5.3.3.5-4]）。

表 6 - イサツキシマブの母集団 PK 解析の概要

Study codes (purpose)			Source study for PK data	Dose/ regimen	N/study[a]	Total N[b]
		POH0365 (structural model)	TED10893 (Phase 1)	1 to 20 mg/kg (QW or Q2W)	75	75
	POH0458 (covariate assessment, individual exposure)		TED10893 (Phase 2 Stage 1)	3 and 10 mg/kg (Q2W) 10 mg/kg (Q2W/Q4W) 20 mg/kg (QW/Q2W)	95	168
BAY0057 (individual exposure)			TED10893 (Phase 2 Stage 2)	20 mg/kg (QW/Q2W)	90	258
			TED14154 Part A	10, 20 mg/kg (QW/Q2W)	26	
			TCD14079 Part A	5, 10, 20 mg/kg (QW/Q2W)	44	476

Study codes (purpose)	Source study for PK data	Dose/ regimen	N/study[a]	Total N[b]
POH0503 (structural model, covariate assessment)	EFC14335	10 mg/kg QW/Q2W	148	
POH0504 (individual exposure, race effect)	TED10893 (Phase 1)	10 and 20 mg/kg (QW or QW/Q2W)	124	
	TED10893 (Phase 2 Stage 1 and 2)		26	
	TED14154 Part A			
	TED14095 Phase 1/2	10, 20 mg/kg (QW/Q2W)	36	150/36 (two separate PopPK models)
POH0461 (individual exposure, drug material effect)	TED10893 (Phase 1)	10 and 20 mg/kg (QW or QW/Q2W)	38	
	TED10893 (Phase 2 Stage 1)			
	TED14154 Part A	10, 20 mg/kg (QW/Q2W)	26	38/26 (two separate PopPK models)
POH0487 (individual exposure, DDI effect - pomalidomide)	TCD14079 Part A	5, 10, 20 mg/kg (QW/Q2W)	44	44
POH0460 (individual exposure, DDI effect - lenalidomide)	TCD11863	3, 5, 10, 20 mg/kg (Q2W or QW/Q2W)	53	53

DDI: drug drug interaction ; N: number: QW : every weekly administration; Q2W: every 2 weeks administration

a number of patients per study evaluable for PK, PK/PDy

b total number of patients evaluable for PK, PK/PDy in the analysis

2.7.4.1 TED10893 試験第 1 相パートより得られたデータの母集団薬物動態解析

POH0365 試験：第 1 相試験である TED10893 試験（特定の $CD38^+$造血器腫瘍患者を対象に CD38 に対するヒト化モノクローナル抗体［イサツキシマブ］を IV 反復投与したときの第 1/2 相用量漸増、安全性、PK 及び有効性試験）のデータより実施した母集団 PK 解析

[Module 5.3.3.5-2]

目的

本解析の目的は、FIH 試験である TED10893 試験第 1 相パートの機能性イサツキシマブの血漿中濃度ー時間推移データを用いて、患者におけるイサツキシマブの標的分子（CD38）への結合特性及びイサツキシマブの非線形 PK 特性を特徴づけるため、また個々の患者ごとの PK 及び曝露量パラメータの推定値を提供するために、イサツキシマブの母集団 PK モデルを開発することであった。

方法

選択された $CD38^+$造血器腫瘍を有する 89 名の患者のうち 75 名の患者（73 名の MM 患者、1 名の慢性リンパ性白血病患者、及び 1 名の非ホジキンリンパ腫患者より採取した 1338 時点の血漿中濃度：1%の試料が LLOQ［0.0005 µg/mL］未満であった）のデータを用いた。イサツキシマブは 1～20 mg/kg Q2W 及び 10～20 mg/kg QW の範囲の用量で IV 点滴投与した。

母集団 PK 解析は、MONOLIX ソフトウェア（バージョン 4.3.2）を用い、非線形混合効果モデルを用いた解析を確率的近似期待値最大化（SAEM）アルゴリズムにより実施した。線形消失過程、非線形消失過程、及び TMDD を含む複雑さのレベルが異なる 10 種類の PK に対する構造モデルを用いて評価した。視覚的事後予測性能評価（visual predictive check: VPC）を用いて母集団 PK モデルの適格性評価を行った。

マウスにおける腫瘍消失のために必要な濃度（129 µg/mL [Module 2.6.4]）に速やかに到達し、それを超える濃度を維持する用法用量を決定するために、TED10893 試験第 2 相パートのステージ 1 で評価された用法用量及びその他に検討した用法用量（すなわち、10 及び 20 mg/kg QW/Q2W 及び 20 mg/kg Q2W）について、実際の 75 名の患者データを用いてシミュレーションを実施した。

イサツキシマブの PK に対する ADA の影響を 2 つのアプローチにより評価した。すなわち、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者の間でのイサツキシマブの個々の患者ごとの血漿中濃度プロファイルの目視検査、並びに ADA 陽性がみられた後に得られた濃度を組み入れた場合と組み入れなかった場合での母集団 PK パラメータ及び個々の患者ごとの PK パラメータの比較を行った。

結果

イサツキシマブの PK は、中心コンパートメントからの線形及び非線形（Michaelis-Menten 型）の二つの並行した消失経路を伴う 2-コンパートメントモデル（TMDD モデルの近似）を用いることにより最も的確に記述された。2 つのコンパートメントは、中心コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積（それぞれ V_1 及び V_2）、並びにコンパートメント間の移行クリアランス（Q）により記述される。クリアランスは、一次消失過程で記述される線形クリアランス（CL）、及び最大

消失速度（V_{max}）とミカエリス定数（K_m）を用いて Michaelis-Menten 式に近似することにより記述される非線形クリアランスの並行する二つの消失経路によって特徴付けられた。個体間変動（ω）は指数誤差モデルによりモデル化し、CL、V_{max}、V_1、V_2、Q について推定した。母集団 PK パラメータを表 7 に示す。

表 7 - イサツキシマブの母集団 PK 解析より得られた推定パラメータ（POH0365 試験）

Fixed effects		Interindividual variability	Residual variability	
Parameter	Estimate (RSE%)	ω (%) (RSE%)	σ_a (µg/mL) (RSE%)	σ_p(%) (RSE%)
CL (L/h)	0.00708 (14)	97.0 (11)	0.00469 (18)	25.3 (2)
V_1 (L)	4.41 (5)	36.4 (9)	-	-
Q (L/h)	0.0518 (11)	70.8 (14)	-	-
V_2 (L)	4.33 (9)	67.8 (11)	-	-
V_{max} (µg/mL.h)	0.185 (9)	60.5 (12)	-	-
K_m (µg/mL)	0.142 (18)	-	-	-

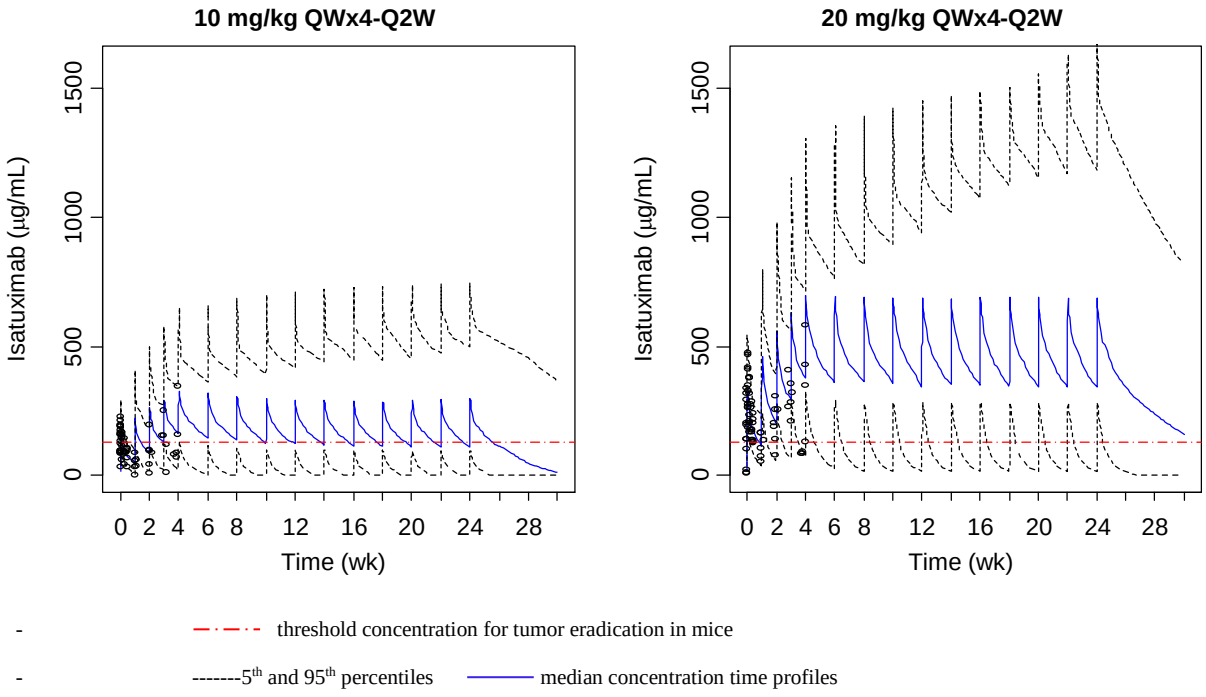
RSE: Relative standard error; CL: Clearance; V1: Central volume of distribution ;V2: Peripheral volume of distribution ;Q: Inter-compartmental clearance ; K_m: Michaelis-Menten rate constant; V_{max}: Maximum binding capacity; ω: Interindividual variability; σa: Residual variability for the additive part; σp: Residual variability for the proportional part; -: Not applicable

単回投与後のイサツキシマブ曝露量パラメータ（表 52）は、NCA の推定値と一致した（表 49）。

10 mg/kg 及び 20 mg/kg でのトラフ濃度シミュレーション値の中央値のプロファイルは、Q2W よりも QW 後に定常状態濃度により早く到達したことを示した。すなわち、90%定常状態に到達する時間の中央値は、QW では約 4 週間であったが、Q2W では、より遅く到達した。

イサツキシマブの濃度中央値は、10 mg/kg 以上の用量で QW/Q2W 投与又は 20 mg/kg Q2W 投与したときには、前臨床試験で得られたマウスにおける腫瘍消失のために必要な濃度である 129 µg/mL に近いかそれ以上であったが、3 及び 10 mg/kg Q2W 投与ではこの濃度を上回らなかった（図 2）。

図 2 - イサツキシマブ 10 mg/kg（左）及び 20 mg/kg（右）を週 1 回 4 回投与した後に 2 週に 1 回投与したときに得られた 75 名分の血漿中濃度ー時間推移のシミュレーション値（5 及び 95 パーセンタイル、並びに 50 パーセンタイル［中央値、実線］）、並びに最初の 4 週間に得られた実測データ（POH0365 試験）



以上より、投与開始時に 10 mg/kg 以上の用量で QW にて 4 週間投与したところ、血漿中濃度が速やかに目標値近く又はそれ以上に達し、その後のサイクルで Q2W 投与することが、この血漿中濃度レベルを維持するのに適切であると考えられた。

<u>免疫原性</u>

TED10893 試験第 1 相パートの患者 7 名が治療誘発性 ADA 陽性を示したが、ADA 発現によるイサツキシマブ濃度に対する影響は ADA 陽性を示さなかった患者でのイサツキシマブ濃度と比較すると、全くなかったか、又は非常にわずかなものであった。ADA 陽性を示す試料を採取した後に得られたイサツキシマブ血漿中濃度を除外した後で構築したモデルから得られた母集団 PK パラメータ推定値は、除外する前の基本モデルで得られた推定値に近かった。また、個々の患者ごとのパラメータの推定値について検討した場合においても、ADA が早期に発現して非線形クリアランスが高かった（V_{max} が 272%増加した）1 名の患者における血漿中濃度を除くと、ADA 陽性を示す試料を採取した後に得られたイサツキシマブ血漿中濃度を除外する前と後の 2 つのモデル間で近似していた（すなわち、個々の患者ごとの CL、V_1 及び V_{max} に 10%未満の差しかみられない）。したがって、ADA がイサツキシマブの PK に及ぼす影響はほとんどないと考えられた。

2.7.4.2 TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 より得られた併合データの母集団薬物動態解析

POH0458 試験：TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1（特定の $CD38^{+}$造血器腫瘍患者を対象に CD38 に対するヒト化モノクローナル抗体［イサツキシマブ］を IV 反復投与したときの第 1／2 相用量漸増、安全性、PK 及び有効性試験）の併合データより実施した母集団 PK 解析 [Module 5.3.3.5-3]

目的

解析の目的は、1）イサツキシマブの非線形消失（標的分子を介したクリアランス）及び線形消失（標的分子を介さない非特異的なクリアランス）過程を有する PK の特徴付け、2）さらなる PK/PDy 解析に用いる個々の患者ごとの PK 及び曝露量パラメータ推定値の算出、3）イサツキシマブの PK に及ぼす共変量の影響の予備的評価を実施するために、TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 のデータを用いて MM 患者におけるイサツキシマブの母集団 PK モデルを開発することであった。

方法

TED10893 試験第 1 相パート（73 名）及び第 2 相パートのステージ 1（95 名）でイサツキシマブの投与を受けた 168 名の MM 患者からのデータ（2743 時点の血漿中濃度）を用いた。イサツキシマブは QW、Q2W、Q2W にて 8 週間投与後 Q4W（Q2W/Q4W）、又は QW にて 4 週間投与後 Q2W（QW/Q2W）で 1～20 mg/kg の用量で IV 投与した。母集団 PK 解析は、MONOLIX ソフトウェア（バージョン 4.4.0）を用い、非線形混合効果モデルを用いた解析を SAEM アルゴリズムにより実施した。TED10893 試験第 1 相パートのデータを用いて以前に開発された母集団 PK の構造モデル（POH0365 試験）をベースモデルとして用いた。異なる用法用量間でのイサツキシマブの標的分子との結合の程度（標的飽和度）を評価するために、母集団 PK モデルを用いて、異なる用法用量（10 mg/kg Q2W、10 mg/kg QW/Q2W、10 mg/kg QWx8/Q2W、20 mg/kg Q2W 及び 20 mg/kg QW/Q2W）で 20 週間にわたってイサツキシマブを投与した典型的な患者における非線形及び線形クリアランス並びにそれらの和のシミュレーション値を経時的に算出した。これは TMDD を Michaelis-Menten 式で近似する場合には、線形及び非線形クリアランスの両方の推移を観察することが重要であることを考慮したものでもある。ベースラインにおける各種の共変量のイサツキシマブ PK に対する影響を、血清 M 蛋白の評価が可能な 127 名の患者（1972 時点の血漿中濃度：全データセットの 76%に相当）の部分集団で評価した。この患者部分集団で評価を行ったのは、第 3 相試験（EFC14335 試験）に組み入れられた主要な患者集団に類似しているためである。人口統計学的特性及び病態生理学的特性に関する共変量の影響を、尤度比検定（LRT）及び Wald 検定に基づく単変量及び多変量解析を行うことにより評価した。評価を行った連続変数型の共変量は、年齢、体表面積、体重、アルブミン、血清アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、ビリルビン、CrCl、β_2ミクログロブリンのベースライン値、骨髄形質細胞のベースライン値、血清 M 蛋白のベースライン値、リンパ球数のベースライン値、前治療ライン数、

CD38 RD のベースライン値、及び CD38 を発現する細胞の割合であり、カテゴリカルな共変量は、性別、人種、国際病期分類（ISS）、髄外病変、パフォーマンスステータス、主要な骨髄腫の病型（IgG 型対非 IgG 型）であった。モデル評価及び適格性確認は、適合度（GOF）プロット及び VPC に基づいて行った。

結果

イサツキシマブの PK は、POH0365 試験で記載されたように中心コンパートメントからの線形及び非線形消失経路（Michaelis-Menten 式により TMDD モデルを近似）を伴う 2-コンパートメントモデルにより、各種パラメータを用いて記述された。全てのモデルパラメータは表 56 に示すように良好な精度（RSE ：14%以下）で推定され、イサツキシマブの PK は低い線形クリアランス （0.00753 L/h）と小さい分布容積（V1：4.85 L）により特徴づけられることが示された。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消失半減期は 446.4 時間（18.6 日）であった。変量効果のうち個体間変動は、32.1%（V_1）～93.9% （CL）の範囲であり、残差誤差は、比例誤差 24%と等誤差 0.018 μg/mL の混合誤差として推定された。これらは濃度の実測値と比較して小さい値であった。

20 週間の投与期間にわたって、イサツキシマブの投与を受けた典型的な患者の非線形及び線形クリアランス並びにそれらの和のシミュレーションから、20 mg/kg の週 1 回 4 回投与時（負荷投与期）の非線形クリアランスは投与直後から急速に減少し、全身クリアランス（線形クリアランスと非線形クリアランスの和）は線形クリアランスに近づくことが示された。この後の Q2W での投与相（維持投与相）においても線形クリアランスが主なクリアランスとなる状態が維持されており、20 mg/kg の用量で投与することにより標的分子が飽和していることが示された。典型的な患者に対する反復投与のシミュレーションでは、20 mg/kg QW/Q2W 投与時のサイクル 2 での C_{max} 及び C_{trough} は初回投与に比べて、それぞれ 2.2 及び 3.3 倍に増加した。サイクル 6（13 回目投与）における蓄積係数も同様であり、この用法用量ではサイクル 2 で定常状態に達したことが示された。

表 57 に示したように、体重のベースライン値、血清 M 蛋白のベースライン値及び診断時の主要な骨髄腫の病型（IgG 型又は非 IgG 型）により、線形クリアランスにみられる変動の 25.4%を説明することができ、体重により V_1 の変動の 6.0%を説明することができた。線形クリアランスは体重及び血清 M 蛋白の増加に伴って増加し、IgG 型患者では非 IgG 型患者よりも高くなった。血清 M 蛋白の影響は、投与 4 週後におけるイサツキシマブのトラフ血漿中濃度（CT4W）の顕著な変化により表された。すなわち、血清 M 蛋白が 68.9 g/L の患者では CT4W が 41%低下し、血清 M 蛋白が 6.6 g/L の患者では CT4W が 51%増加した。非 IgG 型患者は、IgG 型患者よりも CT4W が 39%高い。体重の影響は、体重 121 kg の患者では CT4W が 18%増加し、体重 51 kg の患者では CT4W が 15%減少したが、それほど顕著ではなかった。体重が曝露量に及ぼす影響は、血清 M 蛋白が及ぼす影響よりも小さかったことに留意すべきである。

75 歳以上の患者は、75 歳以下の患者に比べて全身クリアランスがわずかに低かったが、曝露量に対する影響はほとんどなかった。軽度（CrCl が 60 mL/分以上、90 mL/分未満：69 名）、中等度（CrCl が 30 mL/分以上、60 mL/分未満：47 名）、及び重度（CrCl が 30 mL/分未満：1 名）の腎機能障害、軽度の肝機能障害（総ビリルビン比が基準値上限［ULN］の 1.5 倍を上回る、AST 比が ULN を上回る：29 名）、性別、並びに人種はイサツキシマブ PK に影響を及ぼさなかった。

2.7.4.3 TED10893 試験第 1 相パート並びに第 2 相パートのステージ 1 及びステージ 2 より得られた併合データの母集団薬物動態解析

BAY0057 試験：TED10893 試験第 1 相パート並びに第 2 相パートのステージ 1 及びステージ 2（特定の CD38^{+}造血器腫瘍患者を対象に CD38 に対するヒト化モノクローナル抗体［イサツキシマブ］を IV 反復投与したときの第 1/2 相用量漸増、安全性、PK 及び有効性試験）の併合データより実施した母集団 PK 解析

[Module 5.3.3.5-1]

目的

解析の目的は、開発済みのメカニズムに基づくイサツキシマブの母集団 PK モデルを用いて、TED10893 試験第 2 相パートのステージ 2 の中間解析の対象となった 93 名の患者、並びに TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 の併合データに含まれる患者での、個々の患者ごとのイサツキシマブ PK 及び曝露量パラメータの推定値を算出することであった。これらの曝露量パラメータは、安全性に関する PK/PDy 解析に用いる目的で算出した。また、イサツキシマブの PK に対する免疫原性による影響についても評価を行った。

方法

単剤投与試験である TED10893 試験の第 1 相パート（73 名）、第 2 相パートのステージ 1（95 名）及び第 2 相パートのステージ 2（90 名）で投与を受けた 258 名の MM 患者（3891 時点の血漿中濃度）の併合データを用いたイサツキシマブの母集団 PK 解析を実施した。イサツキシマブは 1～20 mg/kg の範囲の用量で、QW、Q2W、Q2W/Q4W 又は QW/Q2W にて IV 反復投与された。開発済みの構造モデル（POH0365 試験）をベースモデルとして、この併合データセットに適用した。母集団 PK 解析は、MONOLIX ソフトウェア（バージョン 4.4.0）を用い、非線形混合効果モデルを用いた解析を SAEM アルゴリズムにより実施した。258 名の MM 患者の全データセットから開発した構造モデルにより、個々の患者ごとの PK パラメータ及び曝露量パラメータを推定した。

結果

イサツキシマブの PK は、中心コンパートメントからの線形及び非線形消失経路（Michaelis-Menten 式により近似）を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。混合誤差モデルを用いたが、K_m の個体間変動は 0 に固定した。全てのモデルパラメータは表 56 に示すように良好な精度（RSE ：14%以下）で推定され、イサツキシマブは低い線形クリアランス （0.00654 L/h）と小さい

分布容積（V1：4.58 L）で特徴づけられることが示された。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消失半減期は 485.3 時間（20.2 日）であった。変量効果のうち個体間変動は 37.0%（V_1）～97.9% （CL）であり、残差誤差は、比例誤差 26.7%と等誤差 0.012 µg/mL として推定された。これらは、濃度の実測値と比較して小さい値であった。イサツキシマブの PK パラメータは、負荷投与期（週 1 回 4 回投与）を通して算出された曝露量パラメータを含め、イサツキシマブ単剤（患者 90 名中 61 名）及びデキサメタゾンとの併用投与（患者 90 名中 29 名）で類似しており、デキサメタゾンがイサツキシマブの PK に影響を及ぼさないことが示された（表 50 及び表 52）。

2.7.4.4 単剤投与試験 TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パート、並びに TED14154 試験パート A、並びにポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用投与試験 TCD14079 試験パート A 及び EFC14335 より得られた併合データの母集団薬物動態解析

POH0503 試験：TED10893 試験第 1 相パート、第 2 相パートのステージ 1、ステージ 2、及び TED14154 試験パート A 並びにポマリドミド+デキサメタゾン併用投与試験である第 1b 相試験 TCD14079 試験及び第 3 相試験 EFC14335 試験の併合データを用いたイサツキシマブの母集団 PK 解析

[Module 5.3.3.5-7]

目的

本解析の目的は、1）イサツキシマブの非線形（標的分子を介したクリアランス）及び線形（標的を介さない非特異的なクリアランス） PK とその時間依存性について特徴づけ、2）イサツキシマブの PK に及ぼす共変量の影響の評価を行い、3）イサツキシマブ PK/PDy 解析に用いるために、母集団 PK の最終モデルを用いて個々の患者ごとの PK 及び曝露量パラメータの推定値を算出するために、単剤試験である TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 及びステージ 2、TED14154 試験パート A、並びにポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用試験である第 1b 相試験の TCD14079 試験パート A 及び第 3 相試験である EFC14335 試験の併合データを用いて、MM 患者におけるイサツキシマブの母集団 PK モデルを開発することであった。

方法

単剤投与試験（TED10893 試験第 1 相パート［73 名］、第 2 相パートのステージ 1［95 名］、第 2 相パートのステージ 2［90 名］及び TED14154 試験パート A ［26 名］）並びにポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用投与試験（第 1b 相試験 TCD14079 試験パート A［44 名］及び第 3 相試験 EFC14335 試験［148 名］）でイサツキシマブの投与を受けた 476 名の MM 患者（7697 時点の血漿中濃度）のデータを用いた。イサツキシマブは 1～20 mg/kg の用量で QW、Q2W、Q2W/Q4W 又は QW/Q2W にて IV 投与した。母集団 PK 解析は、MONOLIX ソフトウェア（バージョン R1 2018）を用い、非線形混合効果モデルを用いた解析を SAEM アルゴリズムにより実施した。PK を記述する種々の構造モデルを評価した。すなわち、中心コンパートメントからの線形及び非線形消失経路

（Michaelis-Menten 式により近似）を伴う 2-コンパートメントモデルを使用し、線形又は非線形クリアランスの時間依存性を記述する最適なモデルを同定するために、種々のレベルでの複雑性を加えて検討を行った。

ベースラインでの人口統計学的特性及び病態生理学的特性に関する共変量の影響を、LRT 及び Wald 検定に基づく単変量及び多変量解析後に評価した。評価を行った連続変数の共変量は、年齢、体表面積、体重、BMI、血清アルブミン値、血清アルカリホスファターゼ、ALT、AST、ビリルビン、推定糸球体ろ過速度（e-GFR）又は CrCl、乳酸脱水素酵素（LDH）、β_2 ミクログロブリンのベースライン値、骨髄形質細胞、血清 M 蛋白、リンパ球数のベースライン値、前治療ライン数であり、カテゴリカルな共変量は、性別、人種、ISS、パフォーマンスステータス、主要な骨髄腫の病型（IgG 型対非 IgG 型）、腎障害及び肝障害の重篤度、肥満、用いたイサツキシマブ製剤であった。

母集団 PK モデルの適格性評価は、GOF 及び VPC を用いて行った。

結果

選択した構造モデルは、中心コンパートメントからの非線形消失経路（Michaelis-Menten 式により近似）及び時間依存性（シグモイド E_{max} 関数）を考慮した線形消失経路の並行した消失経路を伴う 2-コンパートメントモデルであった。全てのモデルパラメータについて個体間変動を推定し、残差誤差は等誤差及び比例誤差の混合誤差モデルにより記述した。

線形クリアランス（CL）の時間依存性は、定常状態における線形クリアランス（CLinf）、ベースライン値からの線形クリアランスの最大変化を反映するパラメータ（CLm）、線形クリアランスの変化速度を反映するパラメータ（KCL）、Hill 係数（γ）を用いた以下のシグモイド E_{max} 関数により記述した。

$$CL = CLinf \times \exp\left\{CLm \times \left(1 - \frac{Time^{\gamma}}{KCL^{\gamma} + Time^{\gamma}}\right)\right\}$$

最終モデルから算出した患者ごとのパラメータの集計を表 58 に示す。算出した全てのモデルパラメータは、良好な精度で推定された（RSE ：25%以下）。最終モデルによると、定常状態での典型的な線形クリアランスは、共変量中央値（骨髄腫の病型= IgG 型、体重: 75.6 kg、β_2 ミクログロブリン =3.9 mg/L）を用いた典型的な患者で 0.00955 L/h（0.229 L/day）であった。典型的な患者における中心コンパートメントの分布容積は、体重=75.6 kg（中央値）、人種=非アジア系、製剤= 製法 I＊ 製剤、男性患者で 5.13 L であった。体重中央値の患者における末梢コンパートメントの典型的な分布容積は 3.62 L であった。定常状態において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消失半減期は 28 日であった。

個体間変動が大きくなったのは時間依存的な線形クリアランスと関係していた。すなわち、典型的な患者では、線形クリアランスは投与直後に比べて 50%低下するが、単クローン性 IgG を分泌す

る患者における線形クリアランスの低下速度は、IgG 以外の免疫グロブリン又は遊離軽鎖を分泌する患者に比べて遅く、線形クリアランスが準定常状態に達するのは、非 IgG 型患者では平均 4 週間後、IgG 型患者では平均 10 週間後であった。10 mg/kg QW/ Q2W 投与後の定常状態における線形クリアランスは、全身クリアランスの約 90%に相当する。定常状態における線形クリアランスは、β_2 ミクログロブリン、体重及び骨髄腫の病型（IgG 型対非 IgG 型）により有意な影響を受け、中心コンパートメントの分布容積は、体重、性別、製剤（製法 I＊対 中間製法＊）及び人種（アジア人対非アジア人）による有意な影響を受けた。これらのほかに、末梢コンパートメントの分布容積及びコンパートメント間の移行クリアランスが体重により有意な影響を受け、KCL は骨髄腫の病型（IgG 型対非 IgG 型）により有意な影響を受けた。一方、年齢及びベースライン時における肝障害又は腎障害による影響は認められなかった。

共変量の影響は、骨髄腫の病型（IgG 型対非 IgG 型）を除いて、軽度から中等度とみなされた。骨髄腫の病型では、IgG 型患者では定常状態での曝露量（AUC）が、非 IgG 型患者に比べて約半分であると予測された。最終モデルに含まれた他の共変量による定常状態での曝露量に対する影響は、それぞれの中央値と比較して 30%未満の変動であった。共変量を考慮することにより、線形クリアランスの個体間変動の一部のみが説明できたにすぎず、最終モデルの約 50%であった。

モデルの性能は、個々の PK 及び曝露量パラメータを導き出すのに十分良好であるとみなされ、PK/PDy 解析にも用いられた。

表 8 - 共変量ごとのイサツキシマブの推定 PK パラメータ（POH0503 試験）

Covariate	Quantiles	CLinf (L/h)	% change	V1 (L)	% change	V2 (L)	% change	Q (L/h)	% change	KCL (h)	% change[b]
Median patient[a]		0.0955		5.13		3.62		0.0432		1055	
Weight (kg)	5%: 51.3 kg		-21%		-17%		-24%		-17%		
	95%: 109.5 kg		+26%		+19%		+31%		+19%		
β_2 microglobulin	5%: 1.87 mg/L		-22%								
	95%: 12 mg/L		+47%								
Myeloma type	Non-IgG		-53%								-61%
Gender	Female				-12%						
Race	Asian				-24%						
Isatuximab material	中間製法＊				-13%						

CLinf: clearance at steady state; Ig: immunoglobulin; KCL: time to decrease 50% of the linear CL; V_1: volume of the central compartment; V_2: volume of the peripheral compartment; Q: inter-compartmental clearance

a Typical patient: weight: 75.6 kg, β_2 microglobulin: 3.9 mg/L, Ig type= IgG, race=non-Asian, drug material= 製法 I＊, gender=male

b % change represents the change for the 5th or 95th percentile relative to the median (typical) patient

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.4.5 人種差の検討（日本人と非日本人の比較）

POH0504 試験：第 1／2 相試験 TED14095（日本人 RRMM 患者にイサツキシマブを単剤投与した第 1／2 相試験）のイサツキシマブの母集団 PK 解析及び非日本人患者との比較

[Module 5.3.3.5-8]

目的

本解析の目的は、日本人 MM 患者を対象に、1）非線形（標的分子を介したクリアランス）及び線形（標的分子を介さない非特異的クリアランス）の消失過程を含む PK の特徴を明らかにすること、2）個々の患者ごとの PK 及び曝露量パラメータの推定値を提供すること、3）イサツキシマブを単剤投与した日本人患者と非日本人患者を比較するため、単剤投与の第 1/2 相試験である TED14095 試験のデータを用いて、イサツキシマブの母集団 PK モデルを開発することであった。

方法

本解析では、日本人患者及び非日本人患者の各対象集団より得られたデータを用いて、それぞれ別の母集団 PK モデルを以下のように開発した。

- 日本人モデル：TED14095 試験の第 1／2 相でイサツキシマブ 申請製法* 製剤を 10 又は 20 mg/kg QW/Q2W で IV 投与した日本人 MM 患者 36 名（649 時点の血漿中濃度）のデータを用いた。イサツキシマブの消失速度の時間依存性の評価を含め、PK を記述する種々の構造モデルを評価した。中心コンパートメントからの線形消失過程及び Michaelis-Menten 式に従う非線形消失過程の 2 つの並行した消失経路を有する 2-コンパートメントモデルを選択した。K_mの個体間変動を 0 に固定した。
- 非日本人モデル：日本人患者と非日本人患者の曝露量パラメータを比較するため、TED14095 試験と同じ用法用量でイサツキシマブの投与を受けた TED10893 試験第 1 相パート、第 2 相パートのステージ 1 及び 2 並びに TED14154 試験パート A の 150 名（10 mg/kg QW/Q2W：18 名、20 mg/kg QW/Q2W：132 名）の非日本人患者（2408 時点の血漿中濃度）の血漿中濃度－時間プロファイルを用いて、日本人モデルと別の母集団 PK モデルを構築した。中心コンパートメントからの線形及び非線形（Michaelis-Menten 式による近似）消失過程を並行して有する 2-コンパートメント構造モデルを用いた。K_mの個体間変動を 0 に固定した。

母集団 PK 解析は、MONOLIX ソフトウェア（バージョン R1 2018）を用い、非線形混合効果モデルを用いた解析を SAEM アルゴリズムにより実施した。2 つのモデルから、個々の患者ごとの曝露量パラメータを算出した。日本人患者と非日本人患者の幾何平均比の点推定値を計算した。

結果

全てのモデルパラメータは、許容可能な精度で推定された（RSE：38%以下）。日本人患者を対象とした母集団 PK モデルから、典型的な日本人患者における線形クリアランスは 0.00237 L/h （体重

＊新薬承認情報提供時に置換

55.3 kg［中央値］の患者では 0.0569 L/day、1.03 mL/day/kg）であり、中心コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積はそれぞれ 2.28 L 及び 2.39 L であった。これらのパラメータは非日本人患者で算出されたものに比べて低かった（表 56）。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消失半減期は、日本人患者では 58.8 日であり、非日本人患者では 51.6 日であった。

10 mg/kg QW/Q2W の用法用量で投与したとき、サイクル 1（QW での負荷投与期間）でのイサツキシマブの曝露量のポストホック推定値は、日本人患者と非日本人患者の 2 集団間で同様、又は日本人患者でわずかに低かった。例数が少ないものの（日本人患者：3 名、非日本人患者：18 名）、日本人患者での曝露量の非日本人患者に対する幾何平均比は 0.54～0.95 であった（表 9）。20 mg/kg 投与群（日本人患者 33 名、非日本人患者 132 名）では、日本人患者の個体間での曝露量のばらつきは非日本人患者よりもはるかに大きかった。日本人患者のうち 4 名では非常に高い曝露量を示した。これらの高曝露患者 4 名をデータセットから除外したところ、イサツキシマブ曝露量におけるばらつきは 2 集団間で同様となった。週 1 回での投与期間（サイクル 1）において、事後推定曝露量は日本人患者でより高く、幾何平均比は 1.52～1.68 の範囲であった（表 10）。高曝露患者 4 名から得られたデータを除くと、その差は幾何平均比が 1.25～1.43 の範囲になるまで減少した（表 10）。

シミュレーションの結果に基づくと、定常状態（サイクル 6）では、日本人患者で事後推定曝露量が高かったが、週 1 回での投与期間（サイクル 1）に比べると、その傾向は顕著でなかった。日本人患者における定常状態での AUC_{2weeks} の非日本人患者に対する幾何平均比は、10 mg/kg QW/Q2W 及び 20 mg/kg QW/Q2W でそれぞれ 1.36 及び 1.51 であった（表 9 及び表 10）。日本人の高曝露患者 4 名から得られたデータを除外すると、日本人患者における定常状態での AUC_{2weeks} の非日本人患者に対する幾何平均比は、10 mg/kg QW/Q2W 及び 20 mg/kg QW/Q2W でそれぞれ 1.15 及び 1.35 になった（表 9 及び表 10）。

表 9 - 日本人及び非日本人の MM 患者にイサツキシマブ 10 mg/kg を投与したときの患者ごとのイサツキシマブ曝露量パラメータの記述統計量（POH0504 試験）

Parameter		Number of patients		Geometric mean		Geometric mean ratio
		Japanese	Non Japanese	Japanese	Non Japanese	(Japanese versus non Japanese)
Cycle 1-predicted exposure parameters						
C_{max}D1	µg/mL	3	18	109	147	0.74
AUC1W	µg.h/mL	3	18	9939	12882	0.77
CT1W	µg/mL	3	18	31.9	34.5	0.92
AUC2W	µg.h/mL	2	18	21115	32046	0.66
CT2W	µg/mL	2	18	39.2	72.8	0.54
AUC4W	µg.h/mL	2	18	54082	83848	0.65
CT4W	µg/mL	2	18	73.3	77	0.95
Cycle 6 (steady state)-simulated exposure parameters						
C_{max}	µg/mL	36 (32)[a]	150	393 (330)[a]	272	1.45 (1.21)[a]
AUC	µg.h/mL	36 (32)[a]	150	62515 (52696)[a]	45823	1.36 (1.15)[a]
CTW	µg/mL	36 (32)[a]	150	8.24 (5.01)[a]	28.4	0.29 (0.18)[a]

AUC: area under the plasma concentration curve; AUC1W: cumulative AUC over 1 week; AUC2W: AUC cumulative over 2 weeks; AUC4W: cumulative AUC for 4 weeks; C_{max}: maximum plasma concentration; CT1W: C_{trough} at 1 week; CT2W: C_{trough} at 2 weeks; CT4W: C_{trough} at 4 weeks

a all Japanese (Japanese 4 high exposed patients removed)

表 10 - 日本人及び非日本人の MM 患者にイサツキシマブ 20 mg/kg を投与したときの患者ごとのイサツキシマブ曝露量パラメータの記述統計量（POH0504 試験）

Parameter		Number of patients		Geometric mean		Geometric mean ratio
		All Japanese (Japanese -4 pts removed)	Non Japanese	All Japanese (Japanese, 4 pts removed)	Non Japanese	
Cycle 1-predicted exposure parameters						
C_{max}D1	µg/mL	33 (29)	132	492 (400)	318	1.55 (1.26)
AUC1W	µg.h/mL	33 (29)	132	46113 (38431)	29343	1.57 (1.31)
CT1W	µg/mL	33 (29)	132	163 (135)	107	1.52 (1.25)
AUC2W	µg.h/mL	30 (27)	129	118990 (101739)	74185	1.60 (1.37)
CT2W	µg/mL	30 (27)	129	314 (265)	195	1.61 (1.36)
AUC4W	µg.h/mL	29 (26)	122	330436 (281490)	204813	1.61 (1.37)
CT4W	µg/mL	29 (26)	122	555 (473)	331	1.68 (1.43)
Cycle 6 (steady state)-simulated exposure parameters						
C_{max}	µg/mL	36 (32)	150	1003 (869)	680	1.47 (1.28)
AUC	µg.h/mL	36 (32)	150	217964 (195865)	144576	1.51 (1.35)
CTW	µg/mL	36 (32)	150	451 (411)	279	1.62 (1.47)

AUC: area under the plasma concentration curve; AUC1W: cumulative AUC over 1 week; AUC2W: AUC cumulative over 2 weeks; AUC4W: cumulative AUC for 4 weeks; C_{max}: maximum plasma concentration; CT1W: C_{trough} at 1 week; CT2W: C_{trough} at 2 weeks; CT4W: C_{trough} at 4 weeks

2.7.4.6 イサツキシマブ製剤間での差の検討（製法 I＊製剤と 申請製法＊ 製剤の比較）

POH0461 試験：TED14154 試験パート A（RRMM 患者を対象にイサツキシマブの安全性、PK 及び有効性を評価するオープンラベル、用量漸増、多施設共同試験）のデータを用いたイサツキシマブの母集団 PK 解析及び TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートとの比較

[Module 5.3.3.5-5]

目的

本解析の目的は、1）TED14154 試験パート A の血漿中濃度－時間データを用いて、患者におけるイサツキシマブの PK 特性を特徴づけるために、メカニズムに基づくイサツキシマブ PK の基本モデルを開発すること、2）PK/PDy 解析のために個々の患者ごとの PK 及び曝露量パラメータの推定値を算出すること、3）TED14154 試験パート A で使用した 申請製法＊ 製剤を投与したときの PK を、TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 で使用したイサツキシマブ 製法 I＊ 製剤を投与したときの PK と比較することであった。

＊新薬承認情報提供時に置換

方法

本解析では、2つの製剤のそれぞれを投与したときのデータを有する患者集団について、それぞれ別の母集団PKモデルを以下のように開発した。

- 中間製法*モデル：TED14154試験パートAにおいてイサツキシマブ中間製法*製剤を投与した患者26名（522時点の血漿中濃度）のデータを用い、イサツキシマブを10又は20 mg/kg QW/Q2WでIV投与した。母集団PK解析は、MONOLIXソフトウェア（バージョン4.4.0）を用い、非線形混合効果モデルを用いた解析をSAEMアルゴリズムにより実施した。最初に単剤投与試験であるTED10893試験（製法I*製剤を使用）用に開発された中心コンパートメントからの線形及び非線形消失経路を並行して有する2-コンパートメントモデルを使用した。しかし、TED14154試験パートA（中間製法*製剤を使用）では、TED10893試験で用いた2種の高用量（すなわち、10及び20 mg/kg QW/Q2W）のみが評価されたため、非線形クリアランスを正確に推定することができなかった。そこで、中心コンパートメントからの線形消失（一次消失）過程のみを含む2-コンパートメントモデルを用いた。全てのパラメータの個体間変動を推定した。
- 製法I*モデル：中間製法*製剤と製法I*製剤の曝露量パラメータを比較するために、TED14154試験パートAと同じ用法用量で製法I*製剤を投与したTED10893試験の患者38名（すなわち、10 mg/kg QWを投与した6名、20 mg/kg QWを投与した7名、及び20 mg/kg QW/Q2Wを投与した25名の患者）の血漿中濃度－時間推移（794時点の血漿中濃度）を用いて、中間製法*モデルと別の母集団PKモデルを構築した。中心コンパートメントからの線形消失（一次消失）過程のみを含む2-コンパートメントモデルを用いた。コンパートメント間の移行クリアランスQの個体間変動を0に固定した。

中間製法*及び製法I*モデルから、個々の曝露量パラメータを算出した。

比較を行う上で十分な量のデータが20 mg/kg投与において得られたため、この用量での曝露量パラメータについて統計解析を行った。20 mg/kgの用量は、イサツキシマブ中間製法*製剤を用いたTED10893試験第2相パートのステージ2におけるイサツキシマブ単剤療法で選択された用量でもあった。イサツキシマブ製剤（中間製法*対製法I*）を固定効果、患者を変量効果とし、曝露量パラメータの対数変換を行って線形混合効果モデルを用いた解析を行った（SAS、バージョン9.2）。製法I*製剤に対する中間製法*製剤の比の点推定値の幾何平均及び90%信頼区間（CI）を計算した。

さらに、TED14154試験パートA（中間製法*製剤）における投与履歴に基づいて、イサツキシマブの血漿中濃度－時間推移のシミュレーション値を得ることにより外部VPCを作成した。次に、中間製法*製剤を用いた試験での実測値をシミュレーション値（中央値及び5～95パーセンタイル）と比較した。これらの解析はSAS（バージョン9.4）を用いて行った。

結果

イサツキシマブ 申請製法* 製剤及び 製法 I * 製剤の PK は、両モデルにおいて中心コンパートメントから線形過程で消失する 2-コンパートメントモデルによって記述され、パラメータ推定値は表 56 に記載された。各モデルについて、曝露量パラメータ（初回投与後の C_{max}［C1D1 に得られる］、投与 1 週後、2 週後及び 4 週後における C_{trough}［それぞれ CT1W、CT2W、CT4W］、及び投与 1 週後、2 週後及び 4 週後までの累積 AUC［それぞれ AUC1W、AUC2W、AUC4W］）を個々の患者ごとのパラメータを用いて算出した。

幾何平均比（申請製法* 対 製法 I *）は 0.90～1.00 であり、90%信頼区間は全て 0.70～1.43 の許容範囲内であった。さらに、外部 VPC から、イサツキシマブ 申請製法* 濃度の実測値は 製法 I * モデルを用いた予測値の範囲内（すなわち、90% CI の範囲内）であることが示された。これらの解析から、申請製法* 製剤及び 製法 I * 製剤は同様のイサツキシマブ曝露量となることが示された。

表 11 - 製法 I * 製剤及び 申請製法* 製剤のイサツキシマブ 20 mg/kg を投与したときの患者ごとのイサツキシマブ曝露量パラメータの記述統計量（POH0461 試験）

Parameter		Number of patients		Geometric mean		Ratio	90% CI	
		TED10893（製法 I * 製剤）	TED14154（申請製法* 製剤）	TED10893（製法 I * 製剤）	TED14154（申請製法* 製剤）		Lower	Upper
C_{max}D1	µg/mL	31	14	272.4	272.8	1.00	0.85	1.18
AUC1W	µg.h/mL	31	14	26897.8	24785.2	0.92	0.78	1.09
CT1W	µg/mL	31	14	106.3	98.0	0.92	0.73	1.16
AUC2W	µg.h/mL	31	14	67839.5	62299.0	0.92	0.77	1.09
CT2W	µg/mL	31	14	183.7	174.9	0.95	0.74	1.23
AUC4W	µg.h/mL	30	14	188075.7	168889.5	0.90	0.74	1.10
CT4W	µg.h/mL	30	14	296.5	278.6	0.94	0.70	1.26

AUC: area under the plasma concentration curve; AUC1W: cumulative AUC over 1 week; AUC2W: AUC cumulative over 2 weeks; AUC4W: cumulative AUC for 4 weeks; C_{max}: maximum plasma concentration; CT1W: C_{trough} at 1 week; CT2W: C_{trough} at 2 weeks; CT4W: C_{trough} at 4 weeks; SD: standard deviation; CI: confidence interval

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.4.7 イサツキシマブとポマリドミドによる相互作用の有無の検討

POH0487 試験： TED14079 試験（RRMM 患者に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第 1b 相試験）のイサツキシマブの母集団 PK 解析及び TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートとの比較

[Module 5.3.3.5-6]

目的

解析の目的は、1）TCD14079 試験パート A から得られた血漿中濃度－時間データを用いて、患者にポマリドミド及びデキサメタゾンと併用した場合の PK 特性を特徴付けるため、2）個々の患者ごとの PK 及び曝露量パラメータの推定値を算出するため、3）ポマリドミド+デキサメタゾンと併用した場合のイサツキシマブの PK を単剤投与した場合のイサツキシマブの PK（TED10893 試験）と比較するため、イサツキシマブの母集団 PK モデルを開発することであった。ポマリドミドの PK も母集団 PK 解析により評価し、公表論文で報告されたデータと比較した。

方法

イサツキシマブの母集団 PK 解析：

イサツキシマブ 5、10 又は 20 mg/kg QW/Q2W を併用で IV 投与した第 1 相試験である TCD14079 試験パート A の 44 名の患者（1325 時点の血漿中濃度）から得られたデータを用いて、イサツキシマブの母集団 PK モデルを構築した。母集団 PK 解析は、MONOLIX ソフトウェア（バージョン 4.4.0）を用い、非線形混合効果モデルを用いた解析を SAEM アルゴリズムにより実施した。単剤投与試験である TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 から開発した、中心コンパートメントから線形及び非線形消失過程が並行する 2-コンパートメントモデル（POH0458 試験 [Module 5.3.3.5-3]）を用いた。個々の患者ごとの PK パラメータ及び曝露量パラメータの推定値を作成した。TCD14079 試験パート A の母集団 PK 解析から得られたイサツキシマブ曝露量パラメータについて、用いた投与方法（併用投与又は単剤投与）を固定効果、患者を変量効果とし、曝露量パラメータの対数変換を行って線形混合効果モデルを用いた統計解析を実施した（SAS ソフトウェア、バージョン 9.2）。単剤投与に対する併用投与時の幾何平均比の点推定値及び 90% CI を算出した。さらに、本併用試験 TCD14079 試験パート A の患者について、投与履歴及び TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 から開発した母集団 PK モデル（POH0458 試験 [Module 5.3.3.5-3]）に基づき、イサツキシマブの血漿中濃度－時間推移のシミュレーション値を算出することにより、外部 VPC を作成した。次に、併用試験で得られた血漿中濃度の実測値をシミュレーション値（中央値、10～90 パーセンタイル）と比較した。

ポマリドミドの解析：

単回投与（4 mg）後のポマリドミド血漿中濃度－時間推移を、文献 (9) で報告されているポマリドミドの母集団 PK モデル及び TCD14079 試験パート A の患者の投与履歴を用いてシミュレーションし、

試験で得られた実測値と比較した。次に、投与履歴、TCD14079 試験パート A での血漿中濃度の実測値、及び既報の母集団 PK モデルを事前情報として用いた PK パラメータのベイズ推定値を得た。

結果

イサツキシマブ PK：

ポマリドミド+デキサメタゾンと併用したイサツキシマブの PK を、中心コンパートメントから線形及び非線形消失経路が並行する 2-コンパートメントモデルにより記述し、得られた母集団 PK 推定値を表 56 に、個々の患者ごとの PK パラメータの記述統計量を表 50 に示した。TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートステージ 1 のデータより構築した単剤投与時の母集団 PK モデル（POH0458 試験 [Module 5.3.3.5-3]）、並びに TCD14079 試験パート A のデータより新たに構築した併用投与時の母集団 PK モデル（POH0487 試験 [Module 5.3.3.5-6]）より得られたイサツキシマブ母集団 PK パラメータの比較から、PK パラメータが同様であることが示された。クリアランスについては、TCD14079 試験パート A では 0.00798 L/h であったのに対して、TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートステージ 1 では 0.00753 L/h であり、中心コンパートメントの分布容積は、TCD14079 試験パート A で 5.23 L であったのに対して、TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートステージ 1 では 4.85 L であり、同様であることが示された。曝露量パラメータを、同じ用量において単剤及び併用療法間で比較した。しかし、同じ用量を投与された患者数の不均衡（すなわち、20 mg/kg を投与された患者数が TCD14079 試験パート A で 6 名だったのに対して、TED10893 試験では 31 名であった）により、用量 10 mg/kg に規格化した後で曝露量パラメータを算出して比較した。これにより両試験間での患者数の均衡が得られた。概して、幾何平均値の比は 1 に近く（0.98～1.11）、90%信頼区間は 0.70～1.43 の許容区間内であり、単剤及び併用療法の間で同程度の曝露量が示された（表 12）。

外部 VPC は、ポマリドミド+デキサメタゾン併用試験（TCD14079 試験パート A）におけるイサツキシマブ血漿中濃度の経験的分布より得られた 10、50 及び 90 パーセンタイル値が、TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 より得られた PK モデルを用いて得られた血漿中濃度推移のシミュレーション値の予測区間内であったことが示された。このことは、イサツキシマブの PK が TCD14079 試験パート A と TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 の 2 試験で同様であることを示しており、したがって、イサツキシマブの PK はポマリドミド+デキサメタゾンとの併用で変化しないことが確認された。

表 12 - 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（TCD14079 試験パート A）及びイサツキシマブを単剤投与したとき（TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1）イサツキシマブ曝露量パラメータを用量 10 mg/kg で規格化した値の記述統計量、並びに併用投与対単剤投与での幾何平均比（POH0487 試験）

10 mg/kg normalized		**Number of patients**		**Geometric mean**		**Ratio**	**90% CI**	
Parameter		TCD14079	TED10893	TCD14079	TED10893		Lower	Upper
AUC1W	µg·h/mL	36	37	12810.24	13106.98	0.98	0.86	1.11
CT1W	µg·h/mL	35	37	47.86	42.93	1.11	0.84	1.48
AUC2W	µg·h/mL	33	37	34468.46	32692.47	1.05	0.94	1.19
CT2W	µg/mL	33	37	90.48	81.72	1.11	0.89	1.37
AUC4W	µg·h/mL	25	35	92874.09	91062.38	1.02	0.88	1.19
CT4W	µg/mL	25	35	150.08	142.07	1.06	0.84	1.34

AUC: area under the plasma concentration curve; AUC1W: cumulative AUC at 1 week; AUC2W: AUC cumulative at 2 weeks;
AUC4W: cumulative AUC for 4 weeks; CT1W: C_{trough} at 1 week; CT2W: C_{trough} at 2 weeks; CT4W: C_{trough} at 4 weeks; SD: standard deviation; CI: confidence interval
Exposure parameters for TCD14079 and TED10893 are from POH0487 and POH0458, respectively.

ポマリドミド PK：

TCD14079 試験パート A のイサツキシマブ＋デキサメタゾンと併用したポマリドミドの単回投与後の血漿中濃度の実測値は、ポマリドミド単剤投与時の血漿中濃度を用いて構築され、文献で報告された母集団 PK モデル(9)を用いたシミュレーションにより得られた血漿中濃度推移の 90%信頼区間に含まれた。イサツキシマブと併用時のポマリドミドのパラメータのベイズ推定値は、表 13 に示すように、単剤投与時の文献での報告値と一致した。

表 13 - TCD14079 のデータを用いて母集団 PK 解析により算出されたポマリドミドの PK パラメータと文献値の比較（POH0487 試験）

TCD14079		Population PK model[9]		
PK parameters	Geomean (95% CI)	Typical value		Bootstrap estimate (95% CI) 500 times
	RRMM patients (N=45)	RRMM patients (N=144)	All population (N=240)[a]	All population (N=240)[a]
CL/F (L/h)	5.38 (4.69 - 6.17)	7.78	8.52	8.51 (8.04 - 8.99)
V2/F (L)	59.54 (55.81 - 63.50)	69.96[b]	58.3[b]	58.25 (55.79 - 60.88)
V3/F(L)3[c]	71.49	71.49	8.45	8.48 (7.47 - 9.40)
Ka (h-1)	0.87 (0.68 - 4.78)	1.25	1.25	1.25 (1.07 - 1.47)
Alag (h)[c]	0.206	0.206	0.385	0.38 (0.37 - 0.40)
AUC (ng.h/mL)	743.7 (648.3 - 853.3)	514.14[d]	469.48[d]	-

a Total number =240 (144 of RRMM patients and 96 of healthy participants)
b V2/F: Typical value * ((WT/78.3)0.686)*(1+0.00609*(TPT73))
c V3/F and Alag don't have interindividual variability.
d AUC was calculated as 4 mg dose.

2.7.4.8 イサツキシマブとレナリドミドによる相互作用の有無の検討

POH0460 試験：TCD11863 試験（RRMM 患者にイサツキシマブをレナリドミド+デキサメタゾンと併用投与した第 1b 相試験）のイサツキシマブの母集団 PK 解析及び TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートとの比較

[Module 5.3.3.5-4]

目的

本解析の目的は、1）TCD11863 試験から得た血漿中濃度－時間データを用いて、レナリドミド＋デキサメタゾンと併用して投与した場合の PK 特性の特徴を明らかにすること、2）個々の PK 及び曝露量パラメータの推定値を得ること、3）レナリドミド＋デキサメタゾンと併用投与した場合のイサ

ツキシマブの PK 及び単剤投与した場合のイサツキシマブの PK を比較すること（TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1）を目的としたイサツキシマブの母集団 PK モデルを開発することであった。レナリドミドの PK も評価し、既報のデータと比較した。

方法

イサツキシマブ PK：

53 名の患者（1531 時点の血漿中濃度）を対象とした併用投与第 1 相試験である TCD11863 試験のデータを用いて、3、5、10 mg/kg Q2W 又は 10、20 mg/kg Q2W の用量で投与したイサツキシマブの母集団 PK モデルを構築した。母集団 PK 解析は、MONOLIX ソフトウェア（バージョン 4.4.0）を用い、非線形混合効果モデルを用いた解析を SAEM アルゴリズムにより実施した。単剤投与試験である TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 の併合データから構築した中心コンパートメントからの線形及び非線形消失過程が並行する 2-コンパートメントモデル（POH0458 試験 [Module 5.3.3.5-3]）を用いた。個々の患者ごとの PK パラメータ及び曝露量パラメータの推定値を生成した。TCD11863 試験及び TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 の母集団 PK 解析から得られたイサツキシマブ曝露量パラメータについて、投与方法（併用又は単剤投与）を固定効果、患者を変量効果とし、曝露量パラメータの対数変換を行って線形混合効果モデルを用いて統計解析を実施した（SAS ソフトウェア、バージョン 9.4）。単剤投与に対する併用投与の幾何平均値の比の点推定値及び 90% CI を算出した。さらに、併用投与試験である TCD11863 試験の患者に対するイサツキシマブの濃度－時間推移を、投与履歴及び TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 から開発された母集団 PK モデル（POH0458 試験 [Module 5.3.3.5-3]）に基づいてシミュレーション値を得ることによって外部 VPC を作成した。次に、併用試験での実測値をシミュレーション結果（中央値、10～90 パーセンタイル）と比較した。

レナリドミド PK：

母集団 PK モデルは、TCD11863 試験でレナリドミド 25 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回 PO 投与した患者 52 名（中等度の腎機能障害患者）から得られた初回投与及び反復投与後のレナリドミドの血漿中濃度－時間推移を用いて構築した。モデル構築にはサイクル 1 のデータのみを用いた。

免疫原性：

ADA 陽性患者と ADA 陰性患者におけるイサツキシマブの個々の患者ごとの血漿中濃度推移の目視検査、及び ADA 陽性発現後に得られた濃度を加えた場合と加えなかった場合で推定した母集団 PK パラメータ及び個々の患者ごとの PK パラメータの比較の 2 つの方法により、免疫原性の影響について評価した。

結果

イサツキシマブ PK：

イサツキシマブとレナリドミド+デキサメタゾンとの併用の PK を、中心コンパートメントから線形消失過程を有する 2-コンパートメントモデルで記述し、得られた母集団 PK パラメータの推定値を表 56 に、個々の患者ごとの PK パラメータの記述統計量を表 50 に示した。

単剤療法で開発した母集団 PK モデル（POH0458 試験 [Module 5.3.3.5-3]）と新たに開発した併用療法モデル（POH0460 試験 [Module 5.3.3.5-4]）では、中心コンパートメントの分布容積（TCD11863 試験では 4.82 L であるのに対して TED10893 試験では 4.85 L）及び消失半減期（TCD11863 試験で 20.3 日であるのに対して TED10893 試験で 18.6 日）については同様の結果が得られたが、クリアランスは併用療法の方がわずかに低かった（TCD11863 試験で 0.00686 L/h であったのに対して、TED10893 試験では 0.00753 L/h）。

単剤投与に対する併用投与の幾何平均の比は、10 mg/kg Q2W の CT4W を除くと 10 mg/kg QW 及び 20 mg/kg QW/Q2W で 0.86～1.19 の範囲であり、90%信頼区間の大部分が 0.70～1.43 の許容区間に収まった。すなわち、単剤及び併用療法間で同程度の曝露量であることが示された（表 14）。

表 14 - イサツキシマブをレナリドミド＋デキサメタゾンと併用投与したとき（TCD11863 試験）及びイサツキシマブを単剤投与したとき（TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1）のイサツキシマブ曝露量パラメータの記述統計量、並びに併用投与対単剤投与での幾何平均比（POH0460 試験）

Parameter		Number of pts		Geometric mean		Mean ratio	90% CI	
		Single agent	Combination	Single agent	Combination		Lower	Upper
Dosing regimen at Cycle 1 - 10 mg/kg Q2W								
AUC1W	µg·h/mL	86	24	13222	14049	1.06	0.92	1.23
CT1W	µg/mL	86	24	38.7	39.7	1.03	0.71	1.49
AUC2W	µg·h/mL	86	24	18040	19934	1.10	0.92	1.33
CT2W	µg/mL	86	24	7.44	8.28	1.11	0.39	3.17
AUC4W	µg·h/mL	83	19	42329	50536	1.19	0.95	1.50
CT4W	µg/mL	83	19	16.9	28.2	1.67	0.59	4.71
Dosing regimen at Cycle 1 - 20 mg/kg QW								
AUC1W	µg·h/mL	31	11	26252	24007	0.91	0.77	1.08
CT1W	µg/mL	31	11	98.0	85.8	0.88	0.68	1.13
AUC2W	µg·h/mL	31	11	66125	61482	0.93	0.78	1.11
CT2W	µg/mL	31	11	176	152	0.86	0.66	1.13
AUC4W	µg·h/mL	30	8	185276	194289	1.05	0.86	1.28
CT4W	µg/mL	30	8	296	312	1.05	0.76	1.45

AUC: area under the plasma concentration curve; AUC1W: cumulative AUC at 1 week; AUC2W: AUC cumulative at 2 weeks; AUC4W: cumulative AUC for 4 weeks; CT1W: C_{trough} at 1 week; CT2W: C_{trough} at 2 weeks; CT4W: C_{trough} at 4 weeks; SD: standard deviation; CI: confidence interval Exposure parameters for TCD11863 and TED10893 are from POH0460 and POH0458, respectively.

さらに、外部 VPC から、レナリドミドと併用投与した場合のイサツキシマブ濃度の実測値は、単剤投与モデルを用いて得られた濃度のシミュレーション値の範囲内（90% CI）であることが示された。

以上の単剤及び併用試験データを用いて行った解析から、レナリドミドはイサツキシマブの PK を変化させず、単剤投与時と同様のイサツキシマブ曝露量が得られることが示された。

レナリドミド PK：

レナリドミドの PK は、中心コンパートメントからの線形消失過程及びタイムラグを持つ吸収過程を有する、クリアランスと分布容積の間に相関がある 1-コンパートメントモデルで最も適切に記述された。これは Dahut et al (10)が以前に報告したモデルと同様のモデルであった。TCD11863 試験データより得られた母集団 PK パラメータは、既に報告されているパラメータと同様であった（表 36 ）。

単剤及び併用試験のこれらの解析から、イサツキシマブはレナリドミドの PK を変化させず、単剤投与時と同様のレナリドミド曝露量が得られることが示された。

免疫原性：

目視による評価では、ADA の発現（評価可能な 55 名中 ADA 陽性 4 名）は、イサツキシマブ濃度に全く影響しなかったか、又は限定的な影響しかみられなかった。1 名の患者を除くと、ADA 陽性試料が採取された後に得られた血漿中濃度を除外した後のモデルの母集団 PK パラメータ推定値は、選択した基本モデルの推定値に非常に近かった。この 1 患者は投与 0.3 週間後という早期に発現がみられており、ADA 陽性後の濃度を除去すると PK を推定するために残された濃度データがほとんどなくなるため、クリアランスの経験的ベイズ推定値が典型的な患者集団の値に近づくことで、結果的に低下した。概して、イサツキシマブの PK に対する免疫原性の影響はみられなかった。

2.8 薬力学試験

2.8.1 健康被験者における薬力学及び薬物動態／薬力学試験

健康被験者を対象とした特別な薬力学試験は実施しなかった。

2.8.2 患者における薬力学及び薬物動態／薬力学試験

単剤投与試験（TED10893 試験及び TED14154 試験パート A）、レナリドミド＋デキサメタゾンとの併用試験（TCD11863 試験）又はポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用試験（TCD14079 試験パート A 及び EFC14335 試験）のデータを用いて、PDy に関する評価項目とイサツキシマブ PK の相関から、イサツキシマブの用法用量の選択及び妥当性の裏付け、並びにリスク及びベネフィット評価に役立てるために、いくつかの PK/PDy 解析を実施した。

第 3 相試験の用量選択を裏付けるために、複数の解析を実施した。

- CD38 RO とイサツキシマブの血漿中濃度の経験的な手法による PK/PDy 解析は、まず単剤投与試験である TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 及び TED14154 試験パート A のデータを用い、次にこれらのデータをレナリドミド＋デキサメタゾン併用試験（TCD11863 試験）と併合して実施した。
- 腫瘍増殖の代替の指標として血清 M 蛋白を用いたイサツキシマブ曝露量依存的な腫瘍増殖阻害モデルからなる複数の異なる semi-mechanistic PK/PDy 解析を、血清 M 蛋白の評価が可能な患者から得られたデータを用いて、以下のように実施した。
  - 単剤投与試験である TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートステージ 1（POH0459 試験 [Module 5.3.4.2-1]）
  - ポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用投与試験である TCD14079 試験パート A（POH0488 試験 [Module 5.3.4.2-3]）
  - レナリドミド＋デキサメタゾンとの併用投与試験である TCD11863 試験（POH0480 試験 [Module 5.3.4.2-2]）
- 主要有効性評価項目（ORR）に関する複数の異なる E-R 解析を、以下のデータを用いて実施した。
  - 単剤投与試験である TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートステージ 1 並びに TED14154 試験パート A における有効性（POH0646 試験 [Module 5.3.4.2-5]）
  - ポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用投与試験である TCD14079 試験パート A（POH0651 試験 [Module 5.3.4.2-8]）
  - レナリドミド＋デキサメタゾンとの併用投与試験である TCD11863 試験（POH0647 試験 [Module 5.3.4.2-6]）
- 主要な安全性に関する評価項目（注入に伴う反応、血液学的異常、感染症、及び呼吸器系の有害事象）及び QTc の E-R 解析は、以下のデータを用いて別々に実施した。
  - 単剤投与試験である TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パート並びに TED14154 試験パート A における安全性（POH0645 試験）
  - 単剤投与試験である TED10893 試験第 1 相パートにおける QTc（[Module 5.3.5.3-1] [Module 5.3.5.3-2]）

最後に、本申請の対象となる適応疾患に対して提案する推奨用量の妥当性を示すために、EFC14335 試験データを用いた有効性（ORR 及び PFS）についての E-R 解析、並びに TCD14079 試験パート A 及び EFC14335 試験から統合したデータを用いて安全性（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、感染症、及び呼吸器系の有害事象）についての E-R 解析を実施した（POH0648 試験）。

2.8.2.1 イサツキシマブによる標的分子占有率に関する薬物動態／薬力学的解析

目的

この解析の目的は、第 3 相試験の用量選択を裏付けるための第 1/2 相試験において、骨髄形質細胞で測定した CD38 RO と、単剤又は併用療法として投与したときのイサツキシマブ血漿中濃度との関係を示すことであった。

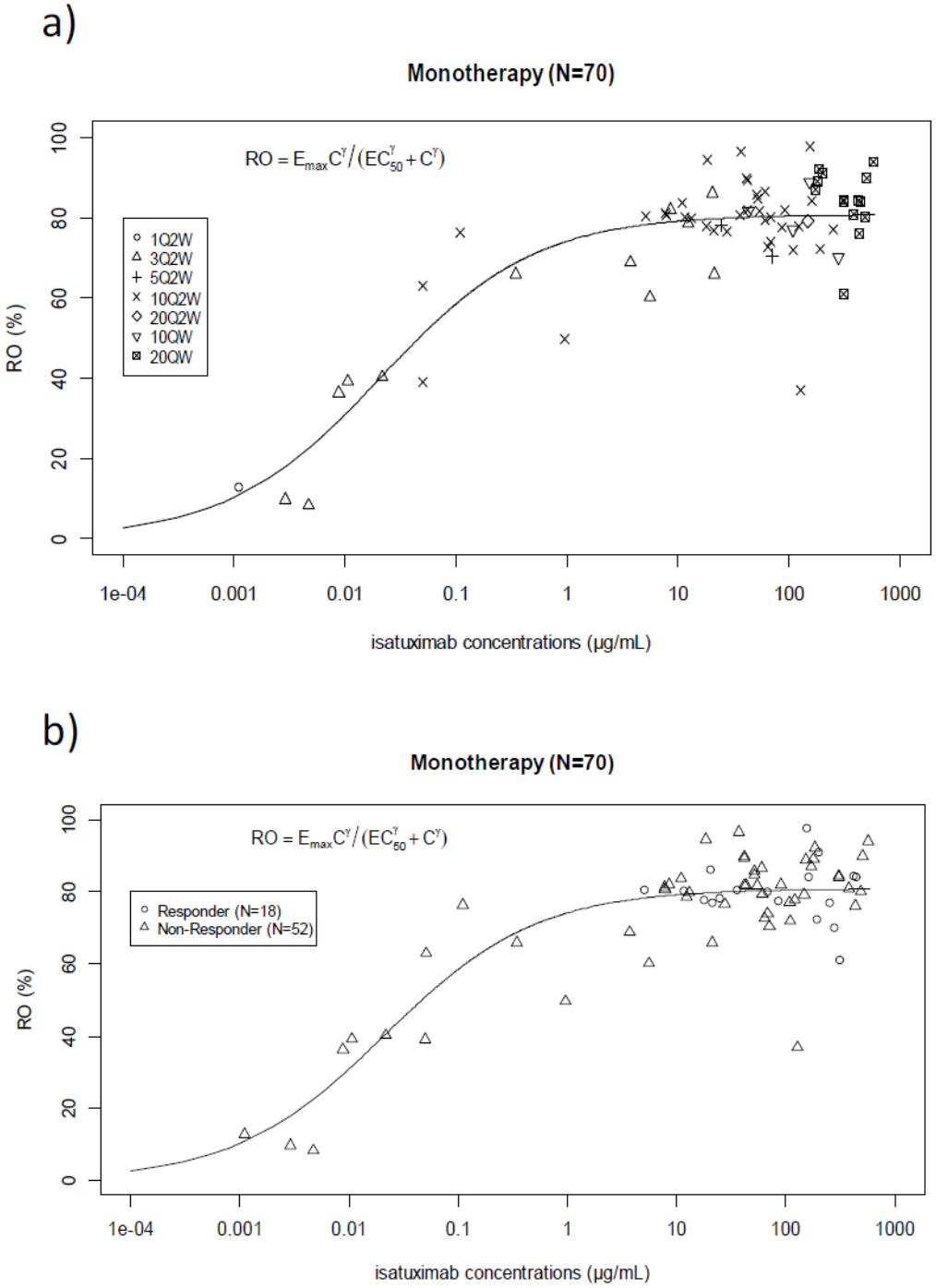
方法

イサツキシマブ単剤投与試験である TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 及び TED14154 試験パート A の計 70 名のデータを用いて、血漿中イサツキシマブ濃度と CD38 RO との関係について検討を行った（3.4.1 項）。いずれも 1 か月間のイサツキシマブ投与後、すなわち 28 日サイクルの場合のサイクル 1 又は 14 日サイクルの場合のサイクル 2 終了時に測定した CD38 RO を用いた。

結果

単剤療法におけるイサツキシマブ血漿中濃度と CD38 RO との関係を、経験的シグモイド E_{max} モデルを用いて示した（図 3）。E_{max}（CD38 RO）は約 80%であった。31 μg/mL 以上のイサツキシマブ血漿中濃度により CD38 RO のプラトー（E_{max}）の 99%に達した。レスポンダーでは CD38 RO は 70%以上であった（図 3）。

図 3 - 標的分子占有率とイサツキシマブ血漿中濃度の関係：a) 用量用法ごと、b)レスポンダー／ノンレスポンダー別（TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 並びに TED14154 試験パート A）



Parameter (RSE%) : E_{max}: 80.8% (2%), EC_{50}: 0.0214 (32%) µg/mL, γ= 0.626 (22%), constant residual error: 9.91 (8%)
EC_{50}: half maximal effective concentration; E_{max}: maximum effect, γ: coefficient of sigmoidicity; QW: every week; Q2W: every 2 weeks; RO: receptor occupancy

これらの解析から、イサツキシマブ 10 mg/kg 以上の用量で QW 又は 20 mg/kg Q2W の用法用量により 31 µg/mL 以上の濃度に到達し、標的分子の飽和が達成されることが示された。

2.8.2.2 血清 M 蛋白に関する PK/PDy 解析

2.8.2.2.1 単剤療法時の血清 M 蛋白に関する PK/PDy 解析

POH0459 試験：TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1（特定の $CD38^{+}$造血器腫瘍患者を対象に CD38 に対するヒト化モノクローナル抗体［イサツキシマブ］を IV 反復投与したときの第 1／2 相用量漸増、安全性、PK 及び有効性試験）の併合データより実施した母集団 PK／PDy 解析

[Module 5.3.4.2-1]

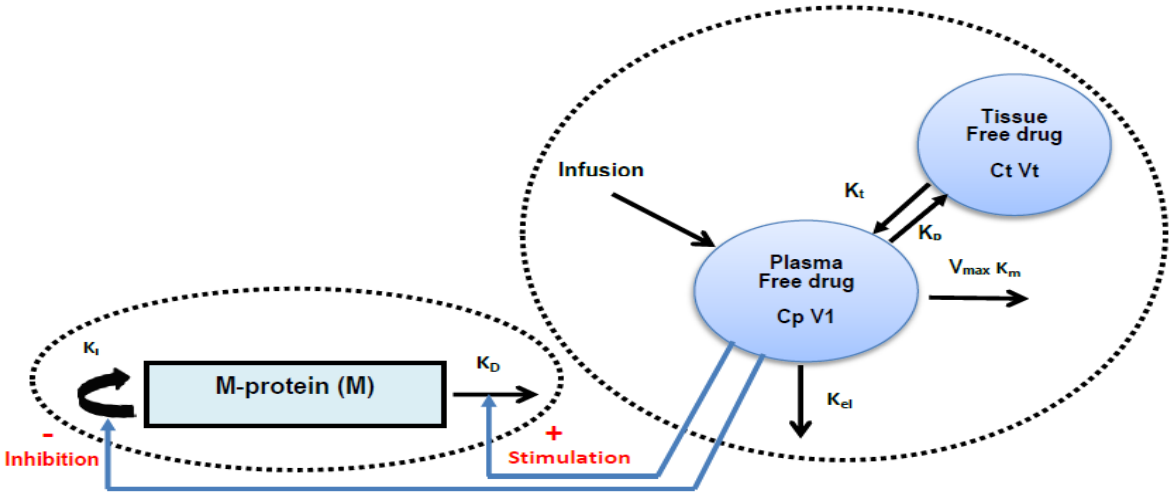
目的

本解析の目的は、単剤投与試験である TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートステージ 1 の患者のデータを用いて、血清 M 蛋白の semi-mechanistic PK/PDy モデルを開発し、イサツキシマブ単剤の用法用量を選択することであった。

方法

ベースライン時に測定可能な血清 M 蛋白（0.5 又は 1 g/dL 以上：試験の相によって測定可能の規準が異なる）を有し、TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 において効果判定で少なくとも 1 件の評価を受けた患者 122 名（774 時点の血清中 M 蛋白）のデータを用いて、腫瘍増殖の代替指標として血清 M 蛋白を用いたイサツキシマブ曝露量依存性の腫瘍増殖抑制モデリング解析を実施した(4)(5)。過去に開発された母集団 PK モデル（POH0458 試験）から予測された個々の患者ごとのイサツキシマブ PK パラメータを、解析したデータセットにおける固定回帰因子として用いた。血清 M 蛋白の動態、曝露量に依存する薬力学的効果、及び経時的にみられる薬力学的効果に対する耐性（R）を説明するこの縦断的モデルを図 4 に示す。イサツキシマブの投与を行わない場合、血清 M 蛋白の動態は、血清 M 蛋白増殖を表す増殖速度（K_L）と消失を表す細胞死速度（K_D）の 2 つによって決まる。薬力学的効果を血清 M 蛋白生成の阻害（K_L）又は血清 M 蛋白消失の促進（K_L）のどちらを用いて説明するのが適切であるか検討し、最後に血清 M 蛋白を観察した時点から患者の脱落までの時間に関する情報を有するハザードモデルを選択した PK/PDy モデルに追加した。

図 4 - 血清 M 蛋白のモデル



Stimulation on K_D: $\frac{dM(t)}{dt} = KL \cdot M(t) - KD \cdot Cp(t) \cdot e^{-RT} \cdot M(t)$ or

Inhibition on K_L: $\frac{dM(t)}{dt} = KL \cdot (1 - beta * Cp(t)) \cdot M(t) - KD \cdot Cp(t) \cdot e^{-RT} \cdot M(t)$

Hazard of dropout : $\lambda(t) = \lambda 0 \cdot e^{\beta TIME} \cdot \log(t) \cdot e^{\beta M \cdot M(t)}$

where M(t) is the serum M–protein concentration at time t, with the value of M_0 at baseline, K_L is the serum M-protein proliferation rate, K_D is the serum M-protein elimination rate, R is the resistance appearance rate, Cp(t) is isatuximab concentration at time t with an initial value of 0, λ_0 and λ_t are hazard at baseline and time t, respectively, β_M is the link between serum M-protein and risk of dropout.

モデルの評価及び適格性評価は、診断プロット及びベイズ情報量規準（BIC）に基づいて行った。解析には MONOLIX ソフトウェア（バージョン 4.4.0）を使用した。

TED10893 試験（第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1）において、測定可能な血清 M 蛋白を有する全患者について、それぞれの PK 及び PDy パラメータを用いた場合と、同一の用法用量を受けたと仮定した場合でのシミュレーションを実施し、複数のイサツキシマブ Q2W レジメン又は QW/Q2W レジメン、及び種々の異なる QW 負荷投与期間を用いたときに、投与開始後 8 週目及び 12 週目における血清 M 蛋白推移をシミュレーションした。なお、奏効までの期間の中央値は 0.99 か月（TED10893 試験第 1 相パート）～1.84 か月（TED10893 試験第 2 相パートのステージ 1）であった。

結果

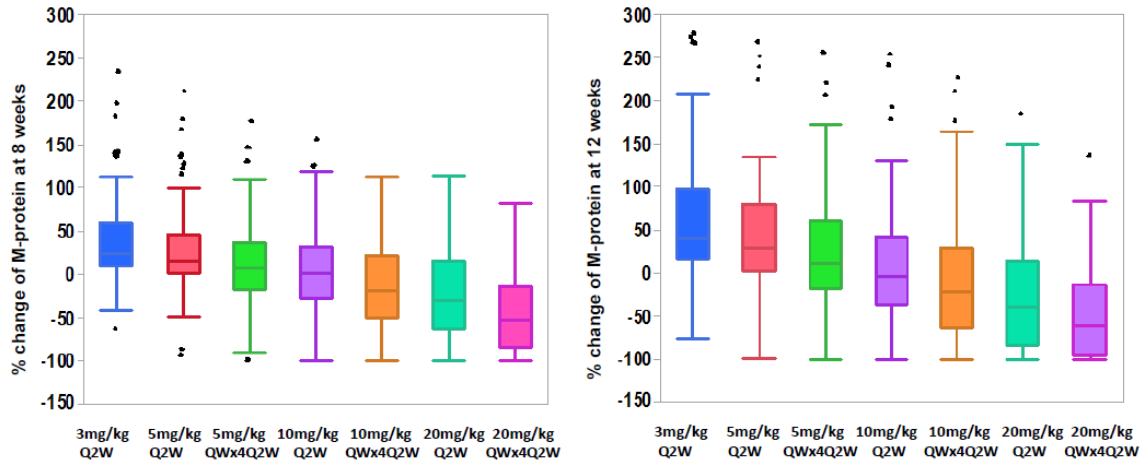
イサツキシマブ単剤療法後の血清 M 蛋白の動態を、イサツキシマブの曝露量に依存して血清 M 蛋白の消失が促進されるモデルにより記述した。患者の脱落情報を組み入れた後の母集団 PK/PDy パラメータを表 59 に示す。

Q2W の前に QW の負荷投与期間を設けた場合、負荷投与期間がない同様の用法と比較すると、血清 M 蛋白がより大きく減少した（図 5）。ベースライン値に比較した投与開始後 8 週目及び 12 週目

における血清 M 蛋白減少の割合（%）の中央値は、20 mg/kg QW/Q2W では、それぞれ-52%及び-61%であったが、10 mg/kg QW/Q2W では、それぞれ-18%及び-21%であった。血清 M 蛋白の減少は、より長い投与期間にわたり維持され、単剤投与では 10 mg/kg QW/Q2W よりも 20 mg/kg QW/Q2W の方がより高い反応がみられることを示した。

負荷投与期間を 4 週間から 8 週間に延長した場合、血清 M 蛋白の低下、又は 8 週目に 50%の低下を達成した患者の割合に関して、実質的なベネフィットはなかった（表 15）。これらのシミュレーションの結果から、単剤投与第 2 相試験（TED10893 試験第 2 相パートのステージ 2）において 20 mg/kg QW/Q2W を選択することが支持された。しかしながら、併用投与での PK/PDy 関係は単剤投与とは異なる（2.8.2.2.2 項及び 2.8.2.2.3 項）。

図 5 - イサツキシマブを単剤で種々の用法用量で投与したときのベースラインから 8 週目及び 12 週目までの血清 M 蛋白変化のシミュレーション（POH0459 試験）



The boundary of the box indicates the 25th and 75th percentiles, while the line within the box marks the median. The whiskers represent the lowest data within 1.5 IQR of the lower quartile and the highest data within the 1.5 IQR of the upper quartile, where IQR: interquartile range. Outlier data points are plotted individually

表 15 - イサツキシマブ 2 mg/kg を単剤で週 1 回にて種々の期間投与した後で、2 週に 1 回投与したときの血清 M 蛋白のベースラインからの変化のシミュレーション（POH0459 試験）

Reduction in serum M-protein	Statistics	20 mg/kg QWx4/Q2W	20 mg/kg QWx6/Q2W	20 mg/kg QWx8/Q2W
% change at Week 8	Median (5th;95th Percentile)	-52.1 (-100, 36.4)	-56.7(-100, 33.2)	-58.3 (-100, 32.0)
% change at Week 12	Median (5th;95th Percentile)	-60.6 (-100, 45.5)	-67.2 (-100, 35.3)	-70.2 (-100, 30.0)
% of patients with 50% reduction at Week 8	Median	40.2	41.8	42.6

QWx4/Q2W: 4 weekly administrations followed by every 2 weeks administrations; QWx6/Q2W: 6 weekly administrations followed by every 2 weeks administrations; QWx8/Q2W 8 weekly administrations followed by every 2 weeks administrations

2.8.2.2.2 ポマリドミド＋デキサメタゾン併用時の血清 M 蛋白に関する PK/PDy 解析

POH0488 試験：TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 及び TCD14079 試験パート A の併合データより実施した母集団 PK／PDy 解析

[Module 5.3.4.2-3]

目的

本解析の目的は、第 1／2 相単剤投与試験（TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1）及びイサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン併用投与試験（TCD14079 試験パート A）の患者からの併合データを用いて、血清 M 蛋白の semi-mechanistic PK/PDy モデルを開発し、第 3 相併用投与試験である EFC14335 試験の用法用量の選択を裏付けることであった。

方法

TED10893 試験（第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1）の患者 122 名及び TCD14079 試験パート A の患者 31 名のデータ（計 153 名、1168 時点の血清 M 蛋白）を用いて、2.8.2.2.1 項（POH0459 試験 [Module 5.3.4.2-1]）でイサツキシマブ単剤について記載された同じ方法で解析を行った。母集団 PK モデルから推定した個々の患者ごとの PK パラメータ（イサツキシマブ＋ポマリドミドの併用群での POH0487 試験 [Module 5.3.3.5-6]、イサツキシマブ単剤群での POH0458 試験 [Module 5.3.3.5-3]）を固定回帰因子として用いた。最初に、縦断的 M 蛋白動態を用いて、ポマリドミドによる薬力学的効果を血清 M 蛋白生成の阻害（K_L）又は血清 M 蛋白消失の促進（K_D）のどちらを用いて説明するのが適切であるか検討した。なお、イサツキシマブの薬力学的効果は単剤モデルに基づいて K_D に対する促進として既に設定されている。次に、患者の脱落情報を伴うハザードモデルを選択した PK/PDy モデルに追加した。

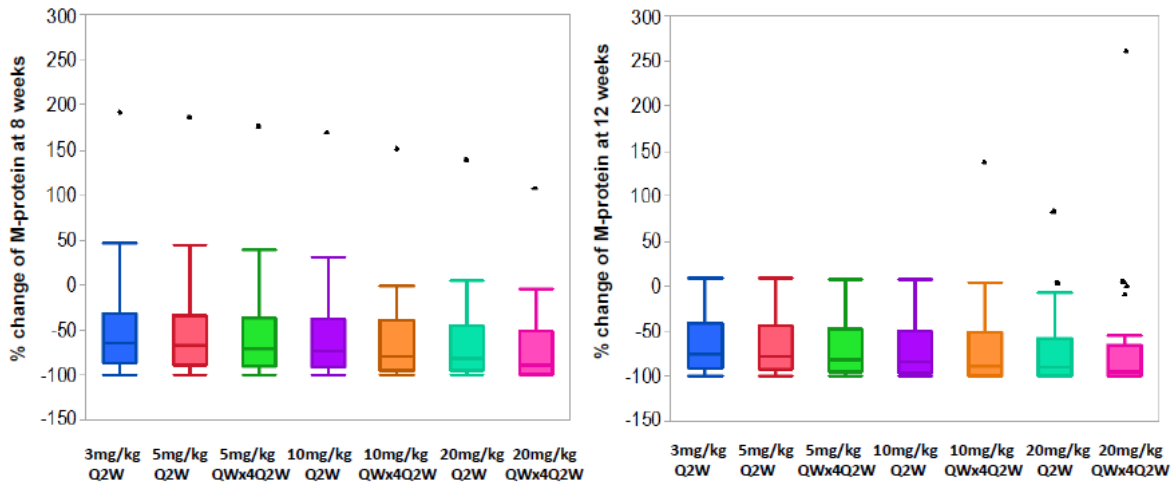
TCD14079 試験パート A において、測定可能な血清 M 蛋白を有する全患者について、イサツキシマブ及びポマリドミドの個々の患者ごとの PK 及び PDy パラメータを用いて、イサツキシマブを Q2W 又は QW/Q2W の異なる用法用量で投与し、ポマリドミド 4 mg を 1 日 1 回投与したときの血清 M 蛋白推移のシミュレーションを行った。

結果

イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン併用投与時の血清 M 蛋白の動態を、イサツキシマブ及びポマリドミドの曝露量に依存して血清 M 蛋白の消失が促進されるモデルにより記述して、解析した。患者の脱落情報を組み入れた後の母集団 PK/PDy パラメータを表 59 に示す。

血清 M 蛋白推移のシミュレーションでは、ポマリドミドと併用でイサツキシマブ用量を 10 mg/kg QW/Q2W から 20 mg/kg QW/Q2W に増量することによるベネフィットは、投与後 8 週目及び 12 週目における血清 M 蛋白の 1.1 倍の減少のみと限定的であり（8 週目及び 12 週目にそれぞれ-87.9 対-79.1、及び-94.5 対-87.7）、これらの用量間でのイサツキシマブの用量－効果関係は示されなかった（図 6）。投与後 8 週目にベースラインから M 蛋白が 50%減少した患者の割合についても同様の結果が示された。

図 6 - イサツキシマブをポマリドミド（4 mg/日）＋デキサメタゾンと併用にて種々の用法用量で投与したときのベースラインから 8 週目及び 12 週目までの血清 M 蛋白変化のシミュレーション（POH0488 試験）



The boundary of the box indicates the 25th and 75th percentiles, while the line within the box marks the median. The whiskers represent the lowest data within 1.5 IQR of the lower quartile and the highest data within the 1.5 IQR of the upper quartile, where IQR: interquartile range. Outlier data points are plotted individually

2.8.2.2.3 レナリドミド＋デキサメタゾン併用時の血清 M 蛋白に関する PK/PDy 解析

POH0480 試験：TED10893 試験及び TCD11863 試験の併合データより実施した母集団 PK／PDy 解析

[Module 5.3.4.2-2]

目的

本解析の目的は、第 1/2 相単剤試験（TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1）及びレナリドミド＋デキサメタゾンとの併用試験（TCD11863 試験）の患者からの併合データを用いて、血清 M 蛋白の semi-mechanistic PK/PDy モデルを開発し、併用投与試験の用法用量の選択を裏付けることであった。

方法

血清 M 蛋白濃度－時間推移に基づき、レナリドミド＋デキサメタゾンと併用したイサツキシマブの E-R 関係を評価するために、イサツキシマブ曝露量依存性の腫瘍増殖阻害の母集団モデリングを用いた。TED10893 試験（第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1）の患者 122 名及び TCD11863 試験の患者 40 名のデータ（計 162 名、1295 時点の血清 M 蛋白）を用い、2.8.2.2.1 項（POH0459 試験 [Module 5.3.4.2-1]）に示したイサツキシマブ単剤と同じ方法及び構造モデルを適用した。簡単に説明すると、PK/PDy（血清 M 蛋白）解析は、母集団 PK モデルから推定した個々の患者ごとの PK パラメータを用いて行った（イサツキシマブとレナリドミドの併用では POH0460 試験 [Module 5.3.3.5-4]、イサツキシマブ単剤では POH0458 試験 [Module 5.3.3.5-3]）。最初に、縦断的 M 蛋白動態を用いて、レナリドミドによる薬力学的効果を血清 M 蛋白生成の阻害（K_L）又は血清 M 蛋白消失の促進（K_D）のどちらを用いて説明するのが適切であるか検討した。なお、イサツキシマブの薬力学的効果は単剤モデルに基づいて K_D に対する促進として既に設定されている。次に、患者の脱落情報を伴うハザードモデルを選択した PK/PDy モデルに追加した。

TCD11863 試験において、測定可能な血清 M 蛋白を有する全患者について、イサツキシマブ及びレナリドミドの個々の患者ごとの PK 及び PDy パラメータを用いて、イサツキシマブを Q2W 又は QW/Q2W の異なる用法用量で投与し、ポマリドミドレナリドミド 25 mg 又は 10 mg1 日 1 回投与したときの血清 M 蛋白推移のシミュレーションを行った。

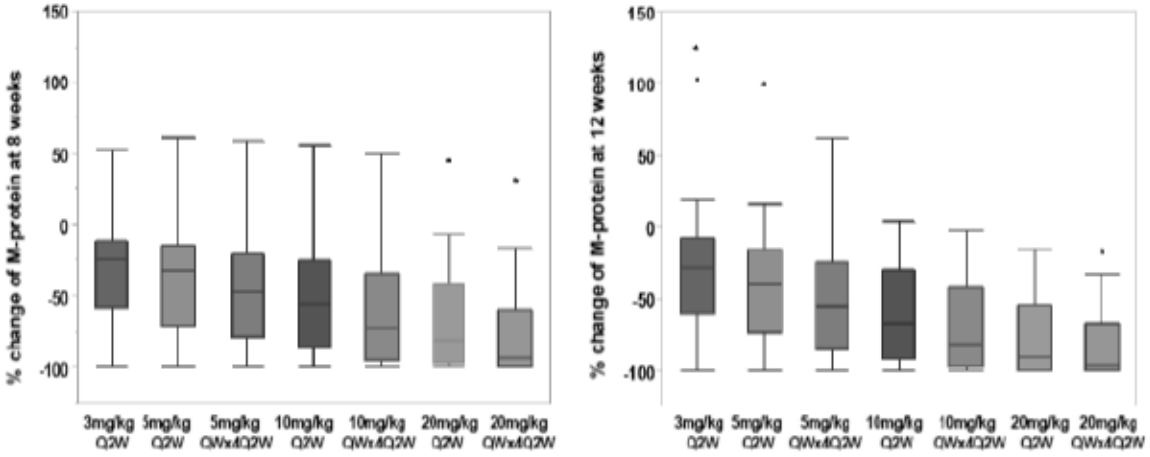
結果

イサツキシマブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン併用投与後の血清 M 蛋白の動態を、イサツキシマブ及びレナリドミドの曝露量に依存して血清 M 蛋白の消失が促進されるモデルにより記述し、解析した。患者の脱落情報を組み入れた後の母集団 PK/PDy パラメータを表 59 に示す。

血清 M 蛋白推移のシミュレーションからは、用量－効果関係が示された。すなわち、週 1 回 10 mg/kg 以上を投与した場合は、3 又は 5 mg/kg と比較して、投与開始後 8 又は 12 週目における M 蛋白の減少について、より高い効果が中間解析の時点でみられた。しかし、レナリドミドと併用イサ

ツキシマブ用量を 10 mg/kg QW/Q2W から 20 mg/kg QW/Q2W に増量することによるベネフィットは、投与後 8 週目及び 12 週目における血清 M 蛋白の 1.2～1.3 倍の減少のみであった（8 週目及び 12 週目にそれぞれ-93.6 対-72.9、及び-97.0 対-82.3）（図 7）。投与後 8 週目及び 12 週目にベースラインから M 蛋白が 50%減少した患者の割合についても同様の結果が示された。

図 7 - イサツキシマブをレナリドミド＋デキサメタゾンと併用にて種々の用法用量で投与したときのベースラインから 8 週目及び 12 週目までの血清 M 蛋白変化のシミュレーション（POH0480 試験）



The boundary of the box indicates the 25th and 75th percentiles, while the line within the box marks the median. The whiskers represent the lowest data within 1.5 IQR of the lower quartile and the highest data within the 1.5 IQR of the upper quartile, where IQR: interquartile range. Outlier data points are plotted individually

2.8.2.3 有効性及び安全性に関する曝露－反応解析

2.8.2.3.1 単剤療法の有効性に関する曝露－反応解析

POH0646 試験：TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 並びに TED14154 試験パート A でイサツキシマブを単剤にて投与したときの併合データを用いた母集団 PK／PDy 解析

[Module 5.3.4.2-5]

目的

本解析の目的は、イサツキシマブの曝露－有効性関係を評価し、単剤投与試験の用法用量の選択を裏付けるために、単剤投与試験の患者で曝露－有効性関係に影響する共変量を同定することであった。

方法

E-R 解析は、TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1（製法 1＊製剤）及び TED14154 試験（申請製法＊製剤）試験においてイサツキシマブ 1 mg/kg 以上の投与を受けて、PK 評価可

＊新薬承認情報提供時に置換

能な MM 患者 194 名を対象として実施した。検討を行った曝露量パラメータは、治療開始後 6 週間での C_{max}、C2D1（TED10893 試験第 1 相パートでは C3D1）で得られた C_{max}、CT2W、CT4W、AUC_{2weeks}、AUC_{4weeks}及び投与後 2 週間又は 4 週間に算出されたクリアランス（これは PK 曝露量ではなく患者特性として捉えた）であった。ORR を PDy の評価項目とし、二値変数（レスポンダー対ノンレスポンダー）として解析した。

効果に対する最良の予測因子となる PK パラメータを選択した後、単変量解析及び多変量解析で以下の共変量を検証した：人口統計学的特性（年齢、体重、人種、身長）、臨床検査値（血清アルブミン、血清アルカリホスファターゼ、末梢血中のリンパ球数）、骨髄腫の病型（IgG 型又は非 IgG 型）、β_2 ミクログロブリン、ベースラインの骨髄形質細胞、ベースラインの血清 M 蛋白、CD38 RD、過去に受けた治療ライン数、ベースラインの形質細胞腫、診断時、疾患のタイプ（血清 M 蛋白、尿中 M 蛋白又は遊離軽鎖）、試験登録時の ISS、腎機能、肝機能、及び 3 種の PK パラメータ（投与 2 週目及び 4 週目のイサツキシマブ線形クリアランス、並びに非線形消失経路を介した最大消失速度［V_{max}］：これらは PK パラメータではなく患者特性として捉えた）。多変量解析は、変数増減法により共変量及び PK パラメータを段階的に増加及び減少することにより実施した。各段階における変数増加又は減少の有意水準は 5%とした。ロジスティック回帰モデル及び E_{max} 型モデルの両方を検討し、最終モデルを選択する基準として AUROC（ROC 曲線下面積）を用いた。解析は、データセットの患者 194 名全例を対象とした場合、及び 中間製法* 製剤投与患者（26 名）を対象とした TED14154 試験のデータを除外した場合で実施した。

以前に開発された母集団 PK モデル（POH0458 試験 [Module 5.3.3.5-3]）及び確立された PK/PDy モデルを用いて、複数の用法用量について予測した。まず、TED10893 試験の患者データベースに基づき、全患者が同一用法用量を受けたと仮定して PK パラメータを生成した。次に、各患者について生成した PK パラメータを用いて、確立された PK/PDy モデルにより解析対象の用法用量において患者がレスポンダーとなる確率を予測した。そして、データベース内の患者の用法用量での治療効果（レスポンダーである確率）を、平均値及び信頼区間を用いて要約した。

試験のばらつきを考慮して、臨床試験シミュレーションを以下のように実施した。

- TED10893 試験第 2 相パートのステージ 1 の患者集団を模倣した 25 名の患者／用法用量での 5000 回の試験シミュレーション
- TED10893 試験第 2 相パートのステージ 2 を予測するための 100 名の患者／用法用量での 5000 回の試験シミュレーション

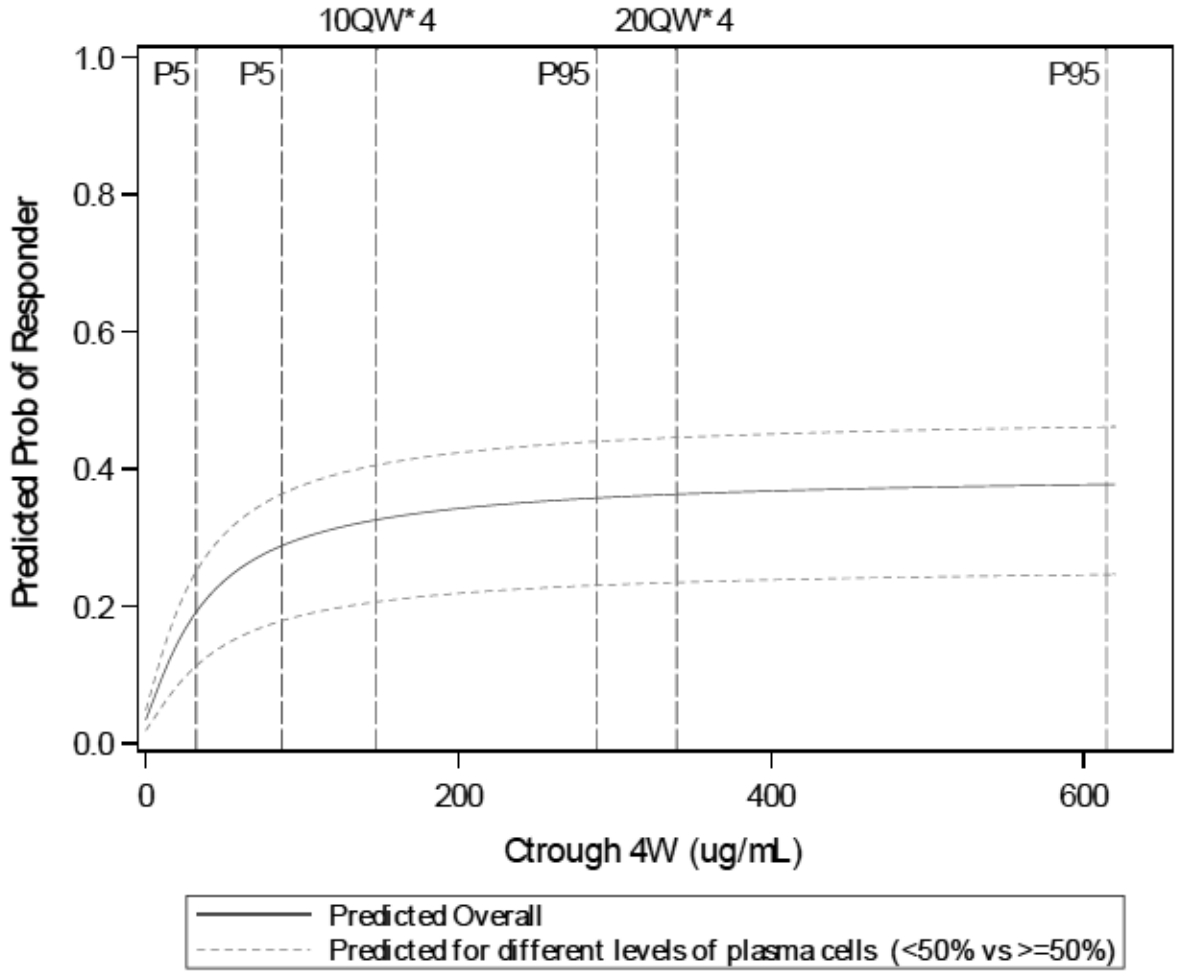
種々の用法用量における治療効果を要約し、各試験の成功確率（ORR が 25%、30%及び 35%とした）の予測値を算出した。

結果

E_{max} モデルは、ORR と単剤療法に対する効果の最良の予測因子となる PK パラメータである CT4W の間の E-R 関係を最もよく記述した。最終モデルでは、ベースラインの骨髄形質細胞が共変量とし

て含まれており、骨髄形質細胞の割合が減少するにつれて ORR が増加した。これは循環血中に存在する形質細胞が高増殖性 MM 疾患のマーカーであるため予想された結果であった。一定割合の骨髄形質細胞がみられる患者において、最大効果の 90%を誘導するための濃度（EC_{90}）は CT4W が約 130 µg/mL であるときに得られており、より高い CT4W が得られたとしても ORR に対するさらなるベネフィットが得られる可能性は低かった。体重、CD38 RD、骨髄腫の病型（IgG 型対非 IgG 型）、腎障害又は肝障害の指標など、他のベースライン値に基づく共変量はいずれも有意な共変量として PK/PDy モデルに含まれなかった。また、TED14154 試験パート A から 中間製法* 製剤投与患者のデータを除外した場合であっても、E-R 関係は同様であったことから、イサツキシマブ 製法 1 * 製剤から 中間製法* 製剤への変化が PK/PDy 関係に影響を及ぼさないことが確認された。

図 8 - イサツキシマブを異なる骨髄形質細胞密度の患者に単剤投与したときの投与 4 週後のトラフ血漿中濃度と予測奏効率の関係（最大効果モデルによる解析結果）（POH0646 試験）

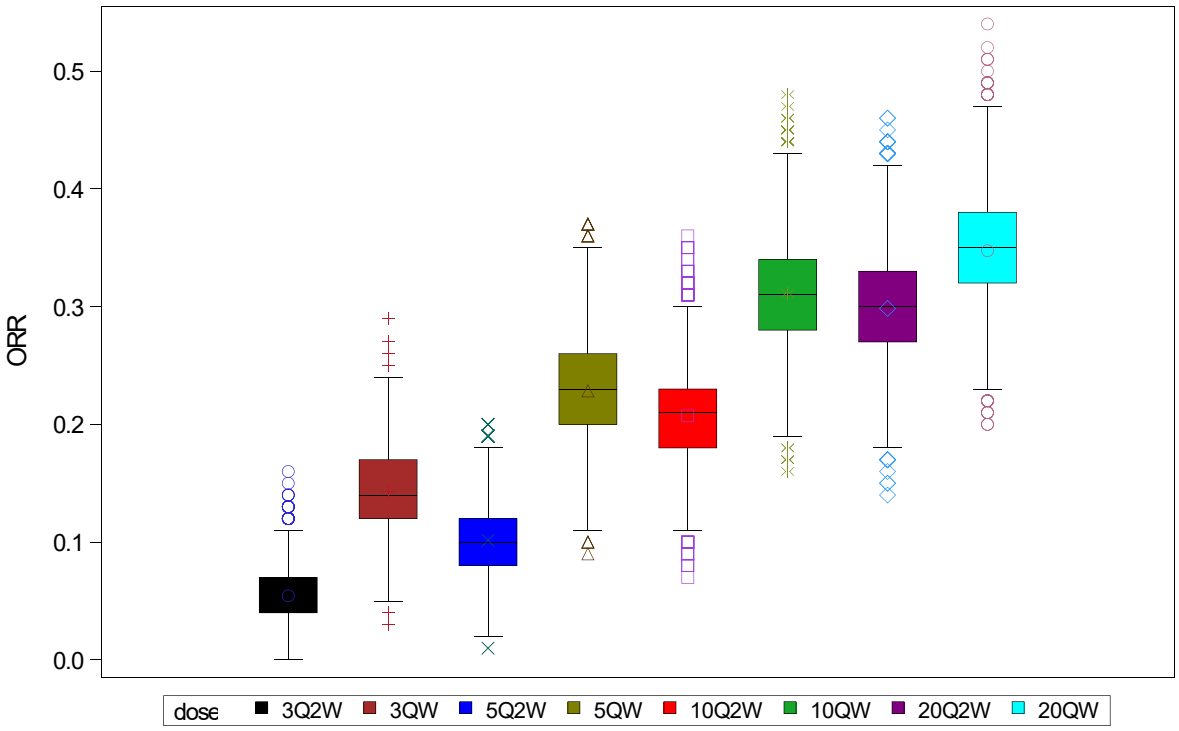


Vertical dashed lines represent median (5th and 95th percentile） for 10 mg/kg QW/Q2W (black） or 20 mg/kg QW/Q2W (blue）
*Based on the model with CT4W and plasma cells

＊新薬承認情報提供時に置換

全患者集団（全レベルの骨髄形質細胞を含む）に対する試験シミュレーションでは、10 mg/kg QW/Q2W から 20 mg/kg QW/Q2W に増量したときに予測 ORR が 11%増加したに過ぎないことが示されたが、単剤療法で 30%を超える目標 ORR に到達することができる確率（設定した成功確率）は、10 mg/kg QW/Q2W（50%）よりも 20 mg/kg QW/Q2W（76%）で高かった。

図 9 - 臨床試験シミュレーション（100 名の患者で 5000 回シミュレーション）によるイサツキシマブ単剤投与時の奏効率の予測値（POH0646 試験）



2.8.2.3.2 ポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用療法の有効性に関する曝露－反応解析

POH0651 試験：RRMM 患者に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第 1b 相試験 TCD14079 試験パート A のデータを用いた母集団 PK／PDy 解析

[Module 5.3.4.2-8]

目的

本解析の目的は、イサツキシマブの曝露－有効性関係を評価し、併用投与試験の用法用量の選択を裏付けるために、ポマリドミド＋デキサメタゾン併用投与試験の患者で曝露－有効性関係に影響する共変量を特定することであった。

方法

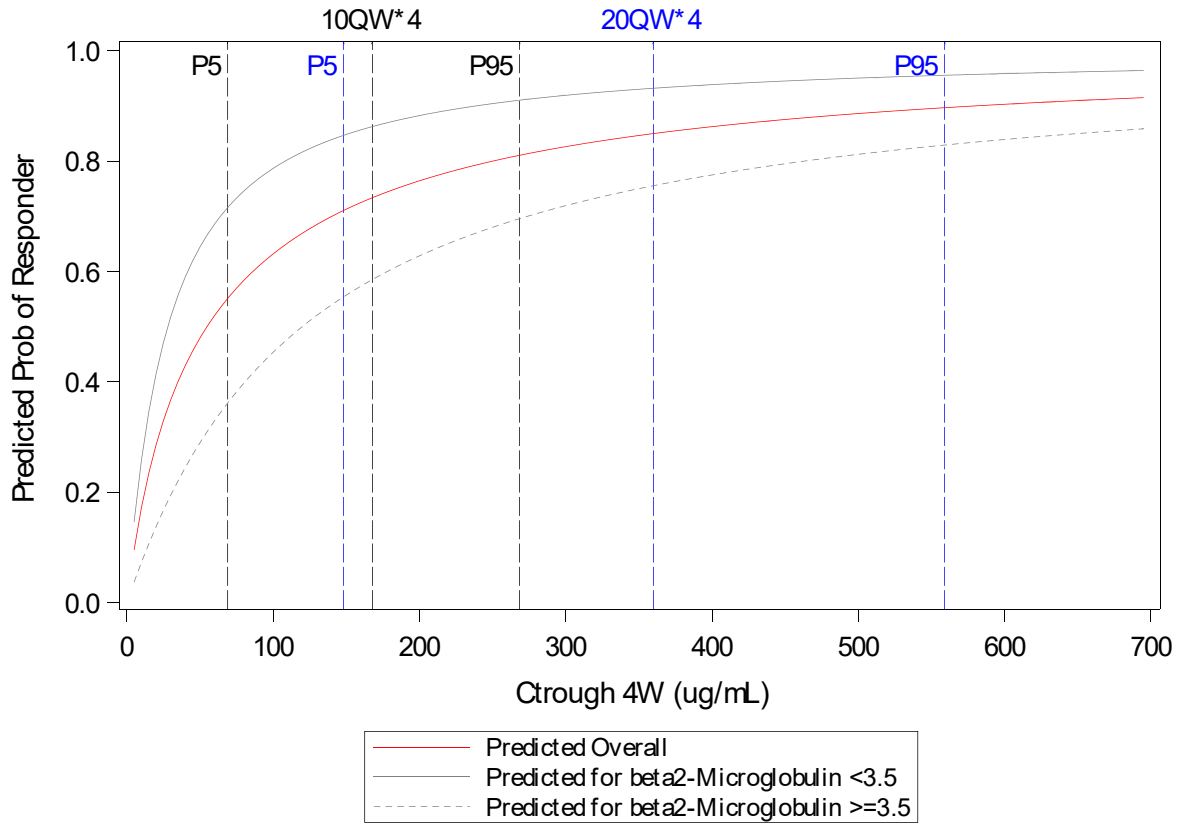
E-R 解析は、TCD14079 試験パート A でイサツキシマブを 5、10 及び 20 mg/kg QW/Q2W の用量でポマリドミド＋デキサメタゾンと併用で投与した有効性評価可能な患者 44 名のデータを用いて実施した。POH0646 試験（2.8.2.3.1 項）の単剤療法と同様の方法論を用いたが、変数増減法により共変量及び PK パラメータを段階的に増加及び減少することにより実施した多変量解析では、各段階における変数増加時の有意水準を 10%、減少時の有意水準を 5%とした点が異なる。本解析では、併用療法での ORR 60%以上を達成する確率を、成功確率として算出した。

結果

単剤療法と同様に、ポマリドミド＋デキサメタゾン併用療法においても ORR と薬効の予測因子として用いられる PK パラメータである CT4W の E-R 関係をロジスティック回帰モデルが最も適切に記述した。最終モデルには、イサツキシマブ投与に対する効果の有意ではない予測因子としてベースライン時の β_2 ミクログロブリンが含まれており（$p = 0.054$）、CT4W とともに β_2 ミクログロブリンの減少に伴う ORR の増加傾向が認められた。血清及び血漿 β_2 ミクログロブリン値は細胞免疫系の活性化のマーカーであるのに加えて、MM を含む特定の造血器腫瘍における腫瘍マーカーと考えられているため (11) 、β_2 ミクログロブリン値が高い患者ほど予測反応率が低いことは予想されたことであった。実際、β_2 ミクログロブリンは MM の病期分類に用いられる 2 つの因子の 1 つである（stage I では 3.5mg/L 未満、stage II 及び stage III では 3.5mg/L 以上）。Stage II 及び III の患者は、stage I よりも進行した疾患に相当する。

得られた PK/PDy モデルによると、CT4W の値によっては、β_2 ミクログロブリンのベースライン値が低い（3.5 mg/L 未満）患者では、β_2 ミクログロブリンのベースライン値が高い（3.5 mg/L 以上）患者と比較して、より高い ORR が予測された（図 10）。なお、β_2 ミクログロブリンのベースライン値に用量群ごとの不均衡（5 mg/kg 投与群では 8 名中 6 名に 3.5 mg/L 未満であったのに対して、20 mg/kg 投与群では 6 名中 4 名に 3.5 mg/L 以上）が認められたことが、第 1b 相試験 TCD14079 試験パート A に明らかな用量反応関係が認められなかった理由の一部であると考えられる。

図 10 - イサツキシマブをベースラインでの β_2 ミクログロブリン値が異なる患者にポマリドミド＋デキサメタゾンと併用投与したときの投与 4 週後のトラフ血漿中濃度とレスポンダーの割合の予測値の関係（ロジスティック回帰モデルによる解析結果）（POH0651 試験）

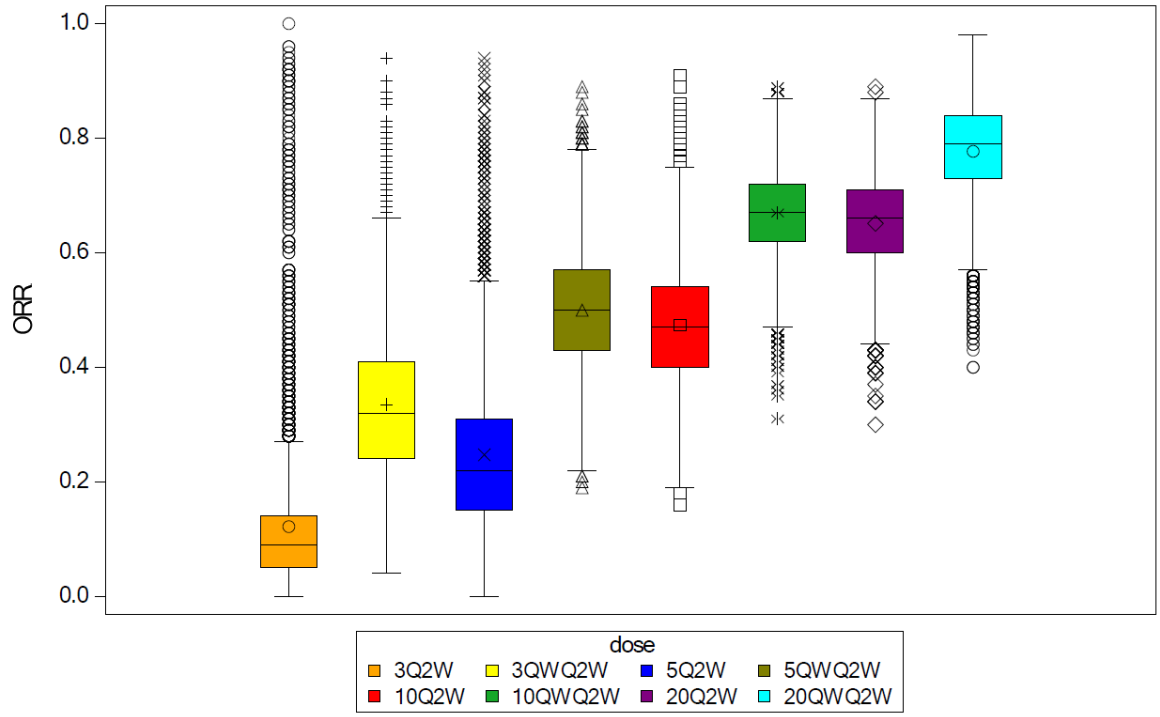


Vertical dashed lines represent median (5th and 95th percentile） for 10 mg/kg QW/Q2W (black） or 20 mg/kg QW/Q2W (blue）

*Based on the model with Log CT4W and Beta-2 Microglobulin (< 3.5,>= 3.5）

全集団（全ての β_2 ミクログロブリン濃度を含む）に対する試験シミュレーションでは、10 mg/kg QW/Q2W での予測 ORR は 10 mg/kg Q2W（67%対 47%）よりも高く、負荷投与相（1 サイクルの週 1 回投与）が有益であることが示された（図 11）。予測 ORR の点推定値は、10 mg/kg QW/Q2W と比較して 20 mg/kg でわずかに高いだけであり、95% CI には重なりがみられた。10 mg/kg QW/Q2W で 60%以上の目標 ORR に到達する成功の予測確率は高かった（83%）。以上より、試験シミュレーションからは、用量を 10 mg/kg QW/Q2W から 20 mg/kg QW/Q2W に増量しても、明確な臨床上のベネフィットは予測されなかった。

図 11 - 臨床試験シミュレーション（100 名の患者で 5000 回シミュレーション）による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時の奏効率の予測値（POH0651 試験）



2.8.2.3.3 ポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用療法の有効性及び安全性に関する曝露－反応解析

POH0648 試験：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 EFC14335 試験及び TCD14079 試験パート A に基づく有効性及び安全性の母集団 PK／PDy 解析

[Module 5.3.4.2-7]

目的

本解析の主な目的は、イサツキシマブの曝露－有効性及び曝露－安全性の関係を評価し、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場合に、これらの関係に影響する共変量を特定することであった。また、イサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W の臨床的有益性を確認することが副次的な目的であった。

方法

曝露－有効性（ORR 及び PFS）解析（対象：イサツキシマブ＋ポマリドミド群の患者 148 名及びポマリドミド対照群の患者 149 名）を EFC14335 試験単独のデータで実施したが、選択された有害事象に対する曝露－安全性解析（対象：イサツキシマブ＋ポマリドミド群の患者 192 名及びポマリドミ

ド対照群の患者 149 名）は TCD14079 試験パート A 及び EFC14335 試験の併合データを用いた。母集団 PK モデル（POH0503 試験 [Module 5.3.3.5-7]）を用いて、EFC14335 試験及び第 1b 相試験 TCD14079 試験パート A から得られた各患者の予測曝露量を算出した。

有効性に関する E-R 解析：

第 1 段階において、イサツキシマブの非投与下で有効性に関する評価項目（ORR 又は PFS）に影響を及ぼす可能性のある人口統計学的特性、疾患特性及び疾患以外のベースライン時の特性を、対照群の患者集団のみの解析に基づいてスクリーニングした。Cox 回帰モデル（PFS）又はロジスティック回帰モデル（ORR）を用いて、単変量解析を行った。2 個以上の共変量が $p < 0.10$ で有意となる場合、単変量解析を行った後で、それらの共変量を含めて変数増減法による多変量解析を実施した。最終的に PK/PDy モデルに含まれた共変量の組み合わせを用いて、全患者集団に基づき、赤池の情報量規準（AIC）により、それらの共変量調整モデルと比較することで、有効性に対する最良の予測因子となる PK パラメータを同定し、またイサツキシマブ PK と PFS 又は ORR を関係づけるための関数（線形、対数線形、E_{max}）を同定した。ポマリドミド＋デキサメタゾン群の曝露値は 0 に設定した。第 2 段階では、有効性の予測因子となる PK パラメータの種類及び PK パラメータと有効性に関する評価項目を関連付ける関数が同定された後、単変量解析を実施し、PK に対する各共変量の効果を評価した。有意水準 0.10 で有意となった共変量を用いて多変量解析を実施した。多変量解析では、有効性に対する最良の予測因子となる PK パラメータを用い、変数増減法により共変量の段階的増加及び減少を行った。各段階における変数増加及び減少の有意水準はそれぞれ 10%及び 5%とした。

安全性に関する E-R 解析：

曝露量指標の四分位数及び対応する 95% CI に従って要約した有害事象の発現率を用いて、PK 曝露量パラメータ及び解析対象の安全性に関する評価項目を用いて探索的解析を実施した。全集団（安全性 PK/PDy 集団）、第 3 相試験である EFC14335 試験の全患者集団、及び骨髄腫の病型（IgG 型又は非 IgG 型）により層別化した患者集団について解析を行った。これらの探索的な解析に基づき、ロジスティック回帰を用いた単変量及び多変量解析が実施された。IR の多くは初回投与後に生じたため、IR については初回投与後に推定した曝露量パラメータとの関係を探索し、他の安全性に関する評価項目については反復投与後の PK 曝露量パラメータとの関連を調べた。

結果

有効性に関する ER 解析（ORR）：

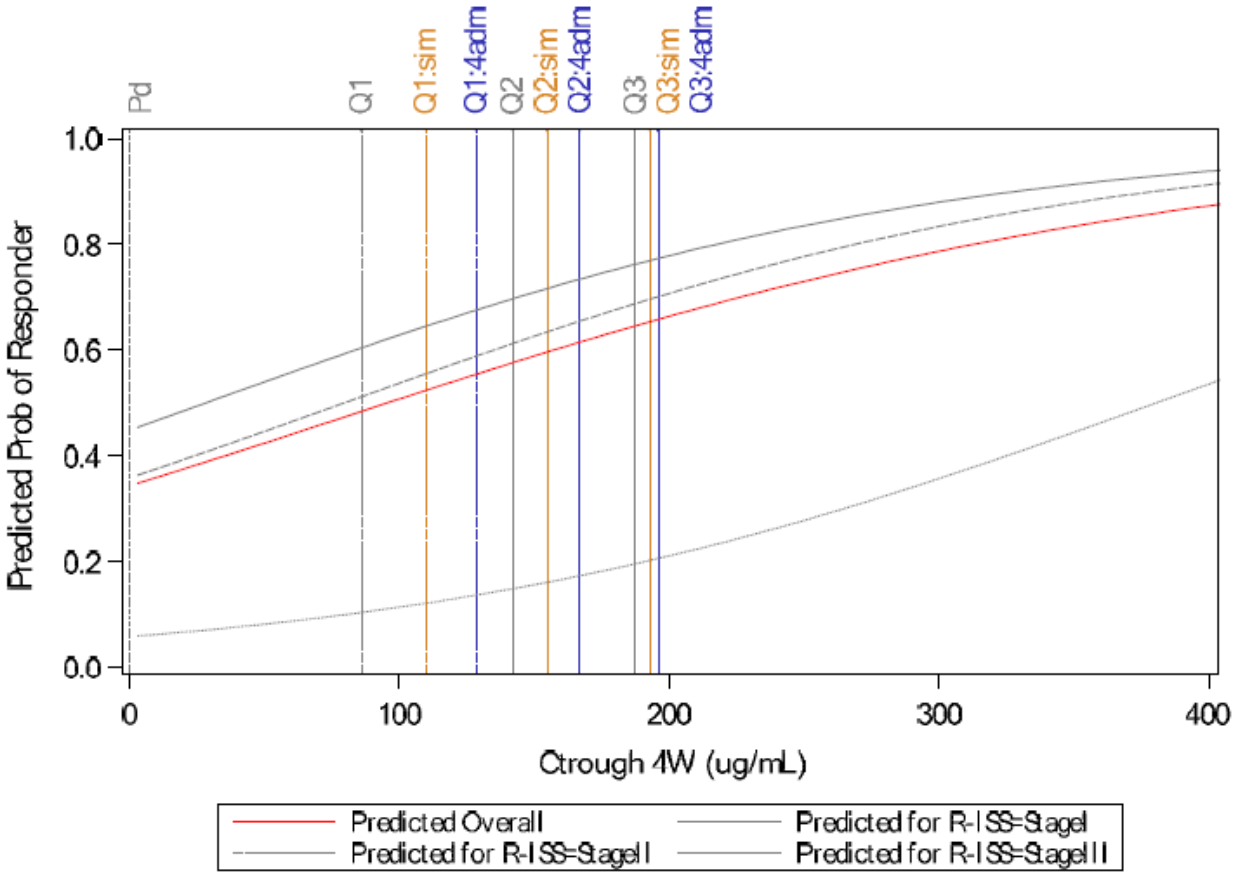
検討を行った種々の PK 曝露量パラメータの中で CT4W は、ベースラインの骨髄形質細胞レベルを調整した後の ORR の最良の予測因子となることがわかった（$p < 0.0001$）。ORR の確率は CT4W の増

加とともに直線的に増加し、CT4W の中央値より下及び上のレスポンダーの割合の予測値はそれぞれ 52%及び 72%であった。CT4W に加えて、最終モデルには診断からの期間と改訂版国際病期分類（R-ISS）、及び診断からの期間と R-ISS の交互作用が含まれた。ORR は診断からの期間が長くなるにつれて増加し、ORR は R-ISS の stage が高くなるにつれて減少した。

図 12 は、CT4W の各四分位数における患者集団全体及び R-ISS ごとの E-R 関係モデルによる ORR の予測確率を示す。診断からの期間は中央値とした。

これらの結果は、同じ四分位数の曝露量であれば、R-ISS stage I 及び II の患者における ORR のモデル予測確率が R-ISS stage III と比較して高いことを示している。さらに、この結果は、患者が 4 週間の週 1 回投与を終えた場合に効果がみられる可能性が高くなったことを示唆している。イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン投与群の患者 148 名中 102 名がサイクル 1 で 4 回投与されており、この患者の大半は最も曝露量の高い四分位数以上の範囲にいた。なお、イサツキシマブ曝露量の第 1 四分位数（Q1）、第 2 四分位数（Q2）、第 3 四分位数（Q3）及び第 4 四分位数（Q4）までの範囲にそれぞれ 21.6%、70.3%、89.2%及び 94.6%の患者が含まれた。全般的に予測されるレスポンダーの確率は、ポマリドミド＋デキサメタゾン群で約 34%、最低曝露量四分位数 Q1 までの患者で約 48%、全患者が 4 週間にわたり週 1 回の投与を完了したと仮定した場合の低曝露量の四分位数 Q1 までの患者で 52%であり、4 週間にわたり週 1 回の投与を完了した患者では Q1 までの患者で 55%であった。

図 12 - イサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W を異なる R-ISS の患者にポマリドミド＋デキサメタゾンと併用投与したときの奏功率のモデルに基づく予測値（POH0648 試験）



Q represents the predicted proportion of responders for each quartile of CT4W group for overall population. Qsim represents the predicted proportion of responders for each quartile of CT4W group assuming all patients received 4 weekly administrations. Q 4admin represents the predicted proportion of responders for each quartile of CT4W for patients who completed 4 weekly administrations.

注目すべきことに、R-ISS と CT4W との交互作用、並びに骨髄腫の病型とイサツキシマブ CT4W との交互作用は、統計的に有意ではない。このことは、治療に対する効果に対して CT4W と R-ISS は独立して寄与しており、また同程度のレベルのイサツキシマブ CT4W 曝露量であれば、ORR は IgG 型患者集団と非 IgG 型患者集団の間で同程度であることを示している。

E-R 曲線の最低四分位（Q1 以下）の 37 名の患者では、83.8%が IgG 型患者である。しかしながら、骨髄腫の病型（IgG 型又は非 IgG 型）が Q1 以下に含まれる患者での低い曝露量をもたらした唯一の理由ではなかった。つまり、4 週間以内に 4 回のイサツキシマブ投与を受けたのは Q1 以下の患者のうち 8 名（21.6%）のみであり、同じ Q1 以下の患者 27 名はサイクル 1 において特定の有害事象の発現によるイサツキシマブの投与延期又は休薬を実施した。注目すべきことに、投与延期又は休薬の患者 27 名中 11 名が、サイクル 1 での好中球減少症又は発熱性好中球減少症により、投与延期又は休薬を実施した。これらの患者の大部分（21/27）はサイクル 1 でポマリドミドの減量又は休薬も行って

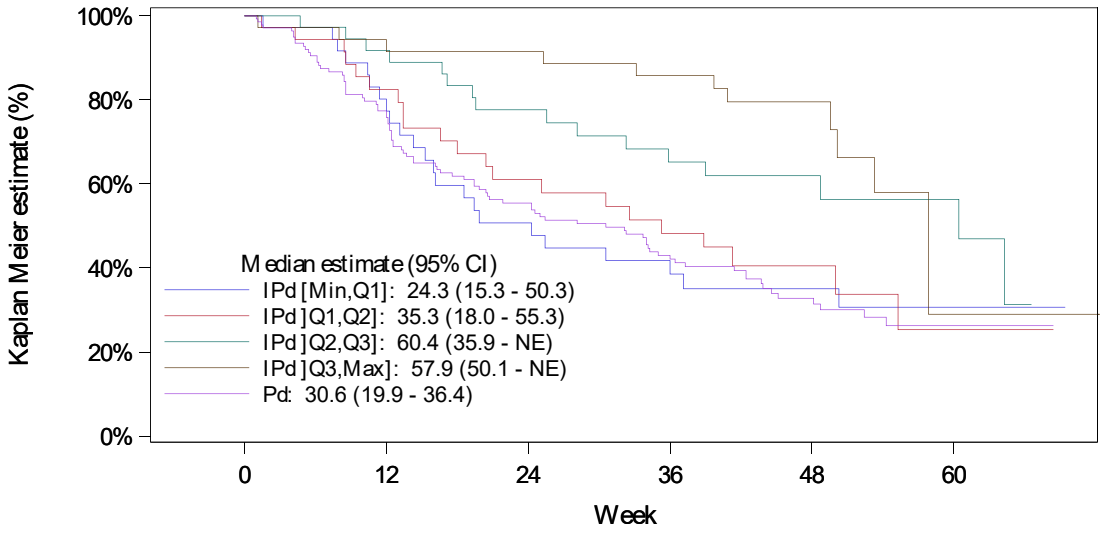
いた。主に好中球減少症によるイサツキシマブ及びポマリドミドの用量変更の高い発生割合は、Q1以下に含まれる患者における、より進行性の高い骨髄腫の特徴と関連し、より多くの骨髄機能障害を引き起こしている可能性が高い。Q1 以下の患者は、より低いアルブミンのベースライン値（35 mg/L 未満）、より高い β_2 ミクログロブリンのベースライン値（3.5 mg/L 以上）、より多くの骨髄形質細胞（50%以上）及びより高い LDH（ULN を上回る）を有していた。形質細胞腫もより多く見られた。また、CT4W の値が Q1 以下であった患者には、Q1 以上の患者よりも多くの R-ISS stage III の細胞遺伝学上高リスクと判定される患者が含まれた。これらのパラメータは全て、MM における疾患負荷の増大又は予後不良の特徴と関連している。

したがって、E-R 曲線の傾きの低い部分（Q1 までの範囲）の患者は、イサツキシマブの休薬により曝露量が低下した患者が特定されただけでなく、より高い進行性の骨髄腫の特性を有しており、それによりイサツキシマブの休薬及びポマリドミドの減量又は投与延期に至る有害事象（特に骨髄機能障害による血液学的異常）を発現するリスクがより高い患者として特定された。このことから、E-R 解析でイサツキシマブの曝露量が低い患者は、ベースラインの疾患特性及びイサツキシマブ及びポマリドミドの用量変更の高い発生割合が交絡していることが示唆される。

有効性に関する E-R 解析（PFS）：

Kaplan-Meier 解析から、図 13 に示したように、PFS はイサツキシマブ曝露量の増加とともに改善し、曝露量が中央値以上であった患者は中央値以下の患者よりも PFS が良好であると考えられた。しかしながら、この解析は交絡変数の潜在的影響を説明していないため、モデルに基づく解析を実施した。

図 13 - CT4W の四分位数に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定値（POH0648 試験）



Stratum	# of patients at risk (KM estimates)					
IPd [Min,Q1]	37 (100.0%)	28 (77.3%)	17 (50.7%)	13 (38.6%)	9 (35.1%)	5 (30.7%)
IPd]Q1,Q2]	37 (100.0%)	27 (82.5%)	19 (61.1%)	15 (48.2%)	8 (40.5%)	3 (25.3%)
IPd]Q2,Q3]	37 (100.0%)	33 (91.7%)	27 (77.6%)	21 (65.2%)	11 (62.0%)	6 (56.3%)
IPd]Q3,Max]	37 (100.0%)	33 (91.5%)	32 (91.5%)	29 (85.8%)	16 (79.5%)	1 (29.0%)
Pd	149 (100.0%)	100 (75.8%)	68 (55.5%)	50 (42.1%)	24 (32.8%)	9 (26.3%)

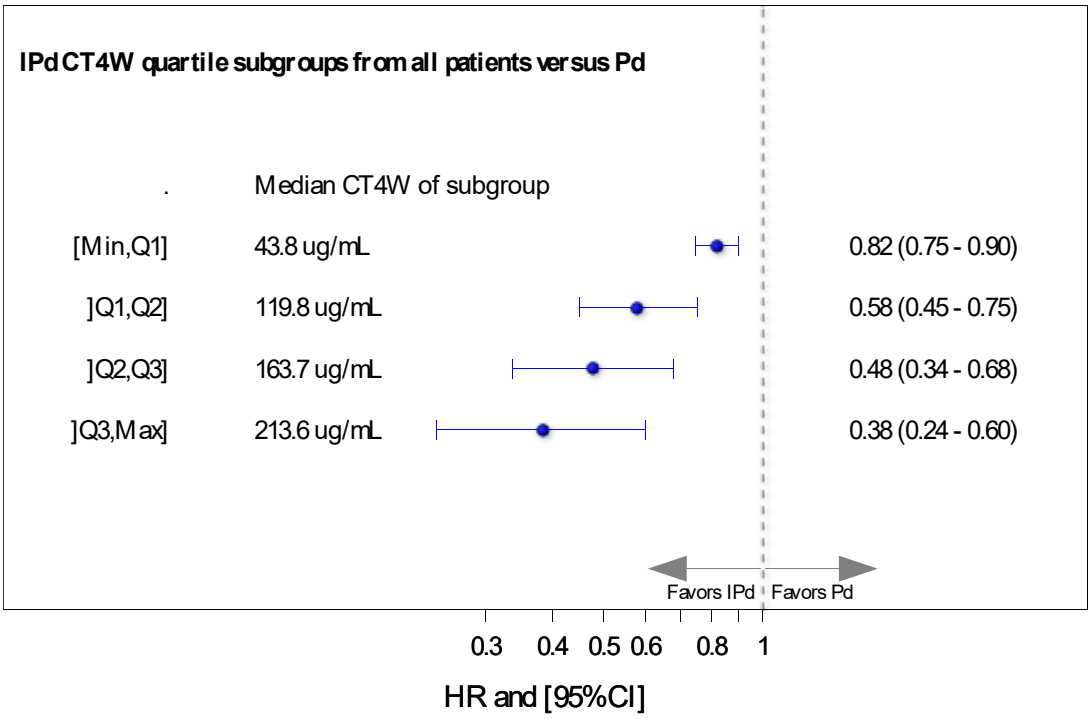
解析を行った様々な PK 曝露量パラメータのうち、CT4W は PFS の改善と直線的に関連していることがわかった。次に、多変量解析により、イサツキシマブ曝露量に加えて、PFS の E-R を評価する際に考慮する必要がある 3 つの因子（ベースライン時の形質細胞腫、アルブミン及び R-ISS）が同定された。

形質細胞腫の有無、R-ISS stage、アルブミン値（基準：36.9 g/L）、及びイサツキシマブ曝露量の四分位数ごとの患者集団における PFS の予測分布は、R-ISS stage III 及び形質細胞腫の患者では PFS が短く、イサツキシマブ曝露量が多い患者では PFS が長いことを示した。

CT4W に関連する PFS の HR は、全てのイサツキシマブ曝露量の四分位数の集団に属する患者においてイサツキシマブによる良好な治療効果を有することを示し（HR < 1）、その治療効果は、曝露量の Q1 以下の患者よりも Q1～Q2 の患者（HR = 0.58）、Q2～Q3 の患者（HR = 0.48）及び Q3 以上の患者（HR 0.38）でより顕著であった（図 14）。しかし、上で述べたように、この所見は、Q1 以下の患者におけるベースライン時での骨髄腫の症状が異なること、及びポマリドミド及びイサツキシマブの投与変更の発生割合が高いことによる交絡を受ける。しかしながら、患者が 4 週間にわたり週 1 回の投与を完了すれば、疾患進行のリスクは低くなる。このことは、曝露量の四分位数がより低い患者集団において HR が低下したことで示されている（CT4W が中央値未満の患者での HR：0.68［全集団］対 0.56［4 週間にわたり週 1 回投与を完了］及び 0.60［シミュレーション］）。曝露量の Q1

以下の患者においては、より明確な結果が得られている（CT4W が Q1 以下の患者での HR：0.82［全集団］対 0.65［4 週間にわたり週 1 回投与を完了］及び 0.68［シミュレーション］）。

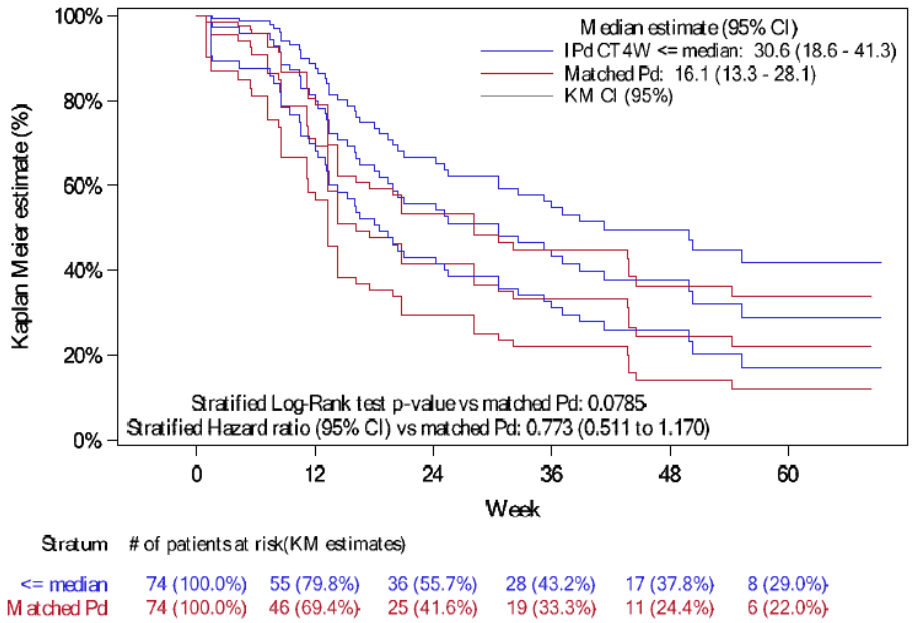
図 14 - PK/PDy の解析対象集団における CT4W 四分位数（中央値、5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値）に基づく PFS に関するポマリドミド＋デキサメタゾン群と比較したときのハザード比のフォレストプロット（POH0648 試験）



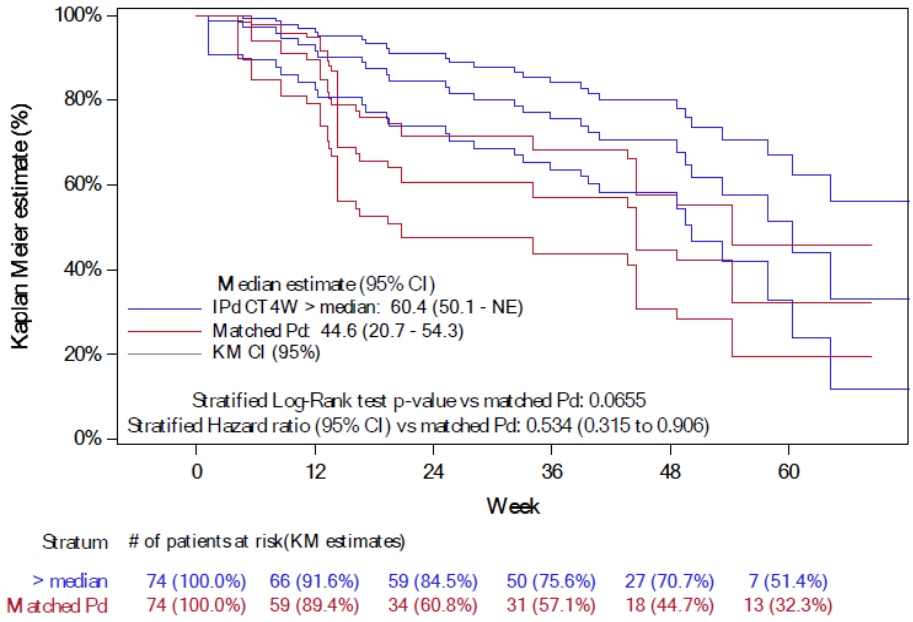
さらに、CT4W が中央値以下及び中央値を上回るイサツキシマブ患者では、実薬対照群と比較して、PFS 中央値がそれぞれ 14.5 週間及び 15.8 週間増加しており（図 15）、その結果、CT4W が中央値以下、及び CT4W が中央値を上回る患者のそれぞれで HR は 0.773 及び 0.534 であった。

図 15 - イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン投与群の CT4W が中央値以下（a）及び中央値以上（b）の患者における PFS に関する Kaplan-Meier 曲線及び実薬対照群との比較（POH0648 試験）

a



b



以上より、これらの解析の結果は、イサツキシマブ曝露量と ORR 及び PFS との間に正の関連があることを示している。しかしながら、Q1 以下の患者は好ましくない骨髄腫特性を有するため、有害事象（特に血液学的異常）を発現しやすく、イサツキシマブ及びポマリドミドの投与変更につながる。マッチングした実薬対照群と比較した解析から、これらの患者の患者においてもイサツキシマブ投与によるベネフィットがあることが明らかである。本解析の結果は、ポマリドミド＋デキサメタゾンと併用するイサツキシマブの推奨用量 10 mg/kg QW/Q2W を支持するものである。

安全性：

安全性に関する PK/PDy の併合データ又は EFC14335 単独のデータに基づき、イサツキシマブの C1D1 における C_{max} と IR の増加、C1D1 における C_{max} 又は試験期間を通して観察された C_{max} の増加と、血小板減少症、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、心臓障害及び神経系障害などの解析対象の有害事象の発現率の増加との間に明らかな関係は認められなかった。それにもかかわらず、ポマリドミド群（EFC14335 試験）と比較した場合、イサツキシマブ＋ポマリドミド群では好中球減少症、不整脈及び心臓障害が高い傾向があったが、好中球減少症について異なるイサツキシマブ曝露量の四分位数ごとに分けた群間で差はみられす、Q3 以上で心血管系のイベントが少なくなる傾向がみられた。

さらに、薬物曝露量が増加するにつれて、Grade 3 以上の貧血の割合が減少する傾向があり、低曝露量四分位数である Q1 以下の患者が最も高い発現率を示した。Grade 3 以上の感染症の発現率は、曝露量が中央値以上の患者において、曝露量が中央値以下の患者よりもわずかに低かった。この傾向は非 IgG 型患者では観察されなかったが、Grade 3 以上の感染症は曝露量の四分位数ごとに区切ったそれぞれの群に含まれる患者数が少ない（8～9 名）ためであると考えられる。また、IgG 型患者では、非 IgG 型患者と比較して IR の発現率が低かった。

検討したいずれの時点での他の PK 評価指標（AUC 及び C_{trough}）及び層別化した患者群での解析（IgG 型及び非 IgG 型患者）についても同様の結果が観察された。

2.8.2.3.4 レナリドミド＋デキサメタゾンとの併用療法の有効性に関する曝露－反応解析

POH0647 試験：RRMM 患者にイサツキシマブをレナリドミド＋デキサメタゾンと併用投与した第 1b 相試験 TCD11863 試験に基づく有効性の母集団 PK／PDy 解析

[Module 5.3.4.2-6]

目的

解析の目的は、イサツキシマブの曝露－有効性関係を評価し、併用試験の用法用量の選択を裏付けるためにイサツキシマブをレナリドミド＋デキサメタゾンと併用投与した場合、曝露－有効性関係に影響する共変量を特定することであった。

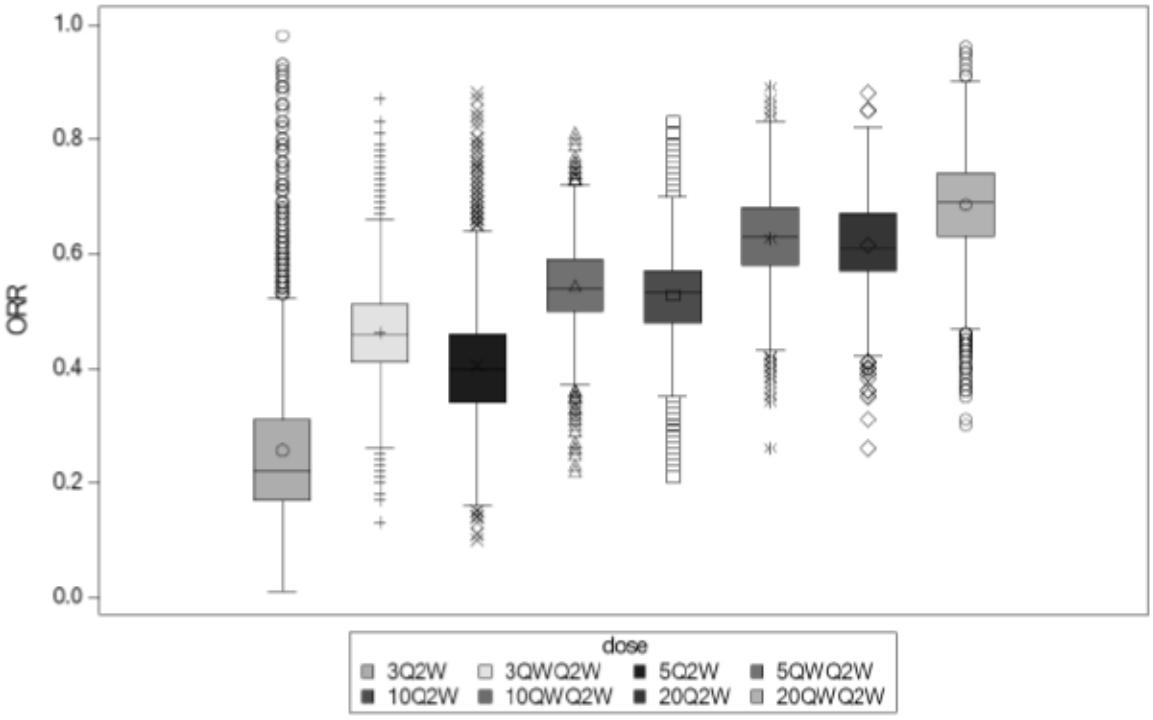
方法

E-R 解析は、TCD11863 試験でイサツキシマブ 3～20 mg/kg Q2W 又は QW/Q2W をレナリドミド＋デキサメタゾンと併用投与し、有効性について評価可能な 52 名の患者のデータを用いて実施した。POH0646 試験（2.8.2.3.1 項）における単剤療法と同じ方法論を用いたが、変数増減法による共変量及び PK パラメータの段階的な増加及び減少により実施した多変量解析では、それぞれの段階における変数増加及び減少の有意水準はそれぞれ 10%及び 5%とした。本解析では、併用療法での ORR 50%以上（50%、55%、60%、及び 65%）を達成する確率を、成功確率として算出した。

結果

最終モデルには、イサツキシマブ＋レナリドミド＋デキサメタゾンの併用療法に対する効果の予測因子として、log CT4W に加えて、β_2 ミクログロブリンのベースライン値及び前治療ライン数が含まれた。このモデルによると、ある既定の CT4W においては、β_2 ミクログロブリンのベースライン値が低い患者（3.5 mg/L 未満）及び前治療歴が少ない患者（5 ライン未満）でより高い ORR が得られることが予測された。全患者集団（全ての β_2 ミクログロブリン値及び過去の治療ライン数の患者を含む）を用いて実施した試験シミュレーションでは、10 mg/kg QW/Q2W での予測 ORR（63%）は 10 mg/kg Q2W（53%）よりも高く、負荷投与（1 サイクルの週 1 回投与）が有益であることが示された（図 16）。予測 ORR の点推定値は、10 mg/kg QW/Q2W と比較して 20 mg/kg QW/Q2W でわずかに高く、95% CI に重なりがみられた。一方で、10 mg/kg QW/Q2W では、目標とした ORR 50%以上に到達する成功確率が高かった（96%）。全体として、試験シミュレーションでは、用量を 10 mg/kg QW/Q2W から 20 mg/kg QW/Q2W に増量しても、明確な臨床的ベネフィットは予測されなかった。

図 16 - 臨床試験シミュレーション（100 名の患者で 5000 回シミュレーション）によるイサツキシマブとレナリドミド＋デキサメタゾンの併用投与奏効率の予測値（POH0647 試験）



2.8.2.3.5 単剤療法の安全性に関する曝露－反応解析

POH0645 試験：イサツキシマブを単剤投与した TED10893 試験第 1 相パート、第 2 相パートのステージ 1 及びステージ 2、並びに TED14154 試験パート A に基づく安全性の母集団 PK／PDy 解析

[Module 5.3.4.2-4]

目的

本解析の目的は、解析対象である安全性に関する評価項目と PK パラメータとの関係を評価することであった。対象となる安全性に関する評価項目には、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、感染症、及び呼吸器系の有害事象が含まれた。

方法

TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1（製法 1＊ 製剤）及び第 2 相パートのステージ 2（申請製法＊ 製剤）並びに TED14154 試験（申請製法＊ 製剤）でイサツキシマブ 1 mg/kg 以上の投与を受け、PK の評価が可能な患者 258 名のデータを用いて曝露－安全性解析を実施した。安全性解析は、報告された治験薬投与下の有害事象（TEAE）に基づいて行った。

＊新薬承認情報提供時に置換

イサツキシマブの安全性プロファイル又はMM患者にみられる一般的な副作用に基づき、以下の安全性の評価項目を検討した。全GradeのIR（基本語「注入に伴う反応」）、Grade 2以上の感染症（プライマリー器官別大分類（SOC）「感染症及び寄生虫症」の有害事象を用いる）、Grade 3以上の感染症（上記と同様）、Grade 2以上の呼吸器系の有害事象（プライマリーSOC「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」の有害事象を用いる）、Grade 3以上の呼吸器系の有害事象（上記と同様）、血液学的異常（Grade 3～4の好中球減少症、Grade 3～4の血小板減少症、Grade 3～4のリンパ球減少症）、Grade 3～4の貧血。安全性解析は、報告されたTEAEに基づいて行い、それぞれの安全性に関する評価項目について、投与期間中（最初の投与から最終投与＋30日までの期間）の最悪のGradeを解析に用いた。

探索的な解析を実施した。対象の安全性に関する評価項目の発生割合及び95% CIを、イサツキシマブ曝露量の四分位数に基づいて要約した。全患者集団（安全性PK/PDy集団）、製法1*製剤単独投与集団（製法1*-安全性PK/PDy集団）又は中間製法*単独投与集団（中間製法*-安全性PK/PDy集団）について解析を行った。これらの探索的解析からの知見に基づいて、ロジスティック回帰を用いた単変量及び多変量解析を実施した。多くのIRが初回投与後に発現したため、IRについては初回投与後に推定したPK曝露量パラメータを探索し、他の安全性に関する評価項目については反復投与後のPK曝露量パラメータを用いて解析を実施した。

結果

安全性PK/PDy集団を対象とした解析では、C1D1におけるC_{max}の予測値とIRの間、又は試験期間を通して観察されたC_{max}の予測値と血小板減少症、好中球減少症、及びリンパ球減少症の間に明らかなE-R関係はなかった。しかし、イサツキシマブ曝露量が増加するにつれて、Grade 3以上の貧血の割合が低下する明らかな傾向が認められた。Grade 2以上の呼吸器系の有害事象の発現率は、曝露量が中央値以上の患者では曝露量が中央値以下の患者よりもわずかに低かったが、Grade 3以上の呼吸器系の有害事象の発現率が低かったため（約5%）、この傾向はGrade 3以上の呼吸器系有害事象では観察されなかった。Grade 3以上の感染症の発現率は、曝露量が中央値以上の患者において低曝露量であったQ1以下の患者よりもわずかに低かった。全体として、他のPK評価項目についても同様の結果が観察され、製法1*製剤と中間製法*製剤を別々に解析した場合も同様の結果が得られた。貧血はMMのCRAB（高カルシウム血症、腎不全、貧血、骨病変）症状の一部であるため、イサツキシマブ曝露量の増加に伴ってGrade 3以上の貧血の発生率が低下する（すなわち、症状の改善）傾向は、治療効果と関連している可能性がある。さらに、MMは日和見感染症や呼吸器系症状などの他の多くの併存疾患と関連している。したがって、Grade 3以上の感染症発現率の減少傾向は、イサツキシマブの治療効果とも関連している可能性がある。全体的なE-R解析では、骨髄腫疾患のコントロールに関連する評価項目（貧血及び感染症）を除いて、イサツキシマブ曝露量と問題の安全性に関する評価項目（注入に伴う反応及び血液学的異常）との間に明確な関係は示されなかった。

2.8.2.3.6 イサツキシマブを単剤投与した TED10893 試験第 1 相パートにおける QTc に関する曝露－反応解析

TED10893 試験第 1 相パートにおける心電図データの補足的解析

[Module 5.3.5.3-1] [Module 5.3.5.3-2]

方法

PK/PDy 心電図解析のために用いる心電図パラメータは、特に指定のない限りホルターデジタル心電計によって得られた、Fridericia 法により補正した QT 間隔（QTcF）、心拍数、脈拍数及び QRS 波であった。QTcF は最も重要な薬理学的パラメータと考えられた。ベースラインにおける QTcF、心拍数、脈拍数及び QRS とイサツキシマブ血漿中濃度の関係を、TED10893 試験第 1 相パートの患者 81 名より得られた、C1D1 においてイサツキシマブの用量のうち半量を投与した時点から投与開始 24 時間後までに得られた全ての血漿中濃度を用いて、線形混合効果モデルを用いて評価した。イサツキシマブを 0.3～20 mg/kg QW 又は Q2W の範囲の用量で投与した患者を解析対象とした。なお、主要な第 3 相試験である EFC14335 試験の患者 148 名が全て 10 mg/kg QW/Q2W の投与を受けたと仮定したときの定常状態における C_{max} のシミュレーション値は、上記の TED10893 試験第 1 相パートにおけるイサツキシマブ初回投与後に観察された C_{max} の範囲内であったため、異なる臨床試験であるが EFC14335 試験における PDy を予測するために用いられた。

結果

イサツキシマブ血漿中濃度－QT 関係の勾配は小さく（-0.003）、イサツキシマブ濃度が 100 µg/mL 増加するにつれて 0.3 msec の QTcF 減少を示した。傾きはゼロと有意差がなかったため、結果は、イサツキシマブ濃度がベースラインからの QTcF 変化に明らかな影響を及ぼさないことを示した。心拍数については、濃度勾配（0.023）の信頼区間が 0 を含まなかった。これはイサツキシマブ濃度が 100 µg/mL 増加するにつれて 2.3 回/分の心拍数増加に相当する。しかし、心拍数において臨床的に重要な臨床検査値異常（PCSA）が認められるのは一般に孤立性イベントであり、14 サイクルの治療を受け続けた患者において IR に関連した洞性頻脈がみられた 1 症例を除いて、治験責任医師らにより臨床的に重大であると判断された症例は認められなかった。イサツキシマブの血漿中濃度と脈拍数又は QRS との間に PK/PDy 相関は認められなかった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　患者における薬物動態

これまでのイサツキシマブの臨床開発プログラムでは、多様な人口統計学的特性を有する MM 患者に、イサツキシマブを単剤、IMiD（ポマリドミド＋デキサメタゾン［本申請資料の臨床安全性及び有効性の概要では主要な評価試験として位置づけられている試験］若しくはレナリドミド＋デキサメタゾン）との併用、又は PI 及びアルキル化剤（ボルテゾミブ＋シクロホスファミド＋デキサメタゾン）との併用にて投与する複数の試験において、イサツキシマブの PK が特徴づけられた。イサツキシマブは 0.0001～20 mg/kg の用量範囲で Q2W 若しくは QW の用法、又は QW/Q2W 若しくは Q2W/Q4W の負荷投与と維持投与を組み合わせた用法にて IV 投与された。なお、第 3 相試験である EFC14335 試験において 10 mg/kg で投与したときの初回投与時の点滴時間の平均値は 3.7 時間であった。

第 1 相試験では経時的な採血が実施され、第 2/3 相試験ではスパースサンプリングが実施された。それぞれの試験においてイサツキシマブの PK を NCA により評価したが、母集団 PK モデリングを用いた方法が、イサツキシマブの時間依存的に変化するクリアランス及び標的分子を介した消失クリアランスを適切に記述することができる一義的な解析法であった。イサツキシマブの臨床開発にあたっては、試験の進行に伴って PK データが利用可能になり次第、複数の母集団 PK 解析を順次実施したが、最も包括的な解析では、単剤投与及びポマリドミド＋デキサメタゾン併用試験を含む併合データを用いた（POH0503 試験 [Module 5.3.3.5-7]）。本解析では、イサツキシマブの PK を、時間依存性を有する線形クリアランス及び Michaelis-Menten 式を用いた濃度依存性を有する非線形クリアランスの 2 つが並行する 2-コンパートメントモデルにより記述し、イサツキシマブの PK に対するいくつかの外因性要因（イサツキシマブ製剤、併用薬物）及び内因性要因（人口統計学的特性、臨床検査値、疾患特性及び腫瘍量）の影響を明らかにした。

イサツキシマブ静脈内初回投与後の血漿中イサツキシマブ濃度－時間推移を図 17 に示すが、血漿中濃度による消失半減期の違いから、低用量においてはイサツキシマブと標的分子である CD38 の結合後に TMDD を受けて、引き続き蛋白分解経路を介して消失することが示唆される。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は概して点滴終了時点であり、C_{max} は点滴終了時の濃度より 15%以上高くならなかった。母集団 PK モデルの PK パラメータを表 58 に、10 mg/kg QW/Q2W での曝露量パラメータを表 16 にまとめた。典型的な患者にイサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W を投与したときの PK は、定常状態において 0.00955 L/h（0.229 L/day）の低い線形クリアランスで特徴づけられ、最終相における消失半減期は 28 日、中心コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積はそれぞれ約 5.13 L 及び 3.62 L であった（表 58）。本申請の対象とする疾患の患者に申請用法用量にてイサツキシマブを投与したときの定常状態（サイクル 6）における平均 C_{max}（CV%）及び AUC_{2weeks} は、それぞれ

351 µg/mL（36.0%）及び 72600 µg•h/mL（51.7%）であった（第 3 相試験の EFC14335 試験での患者 148 名より算出した、表 16）。

図 17 - イサツキシマブ初回静脈内投与後の血漿中イサツキシマブ濃度－時間推移の中央値（TED10893 試験第 1 相パート）

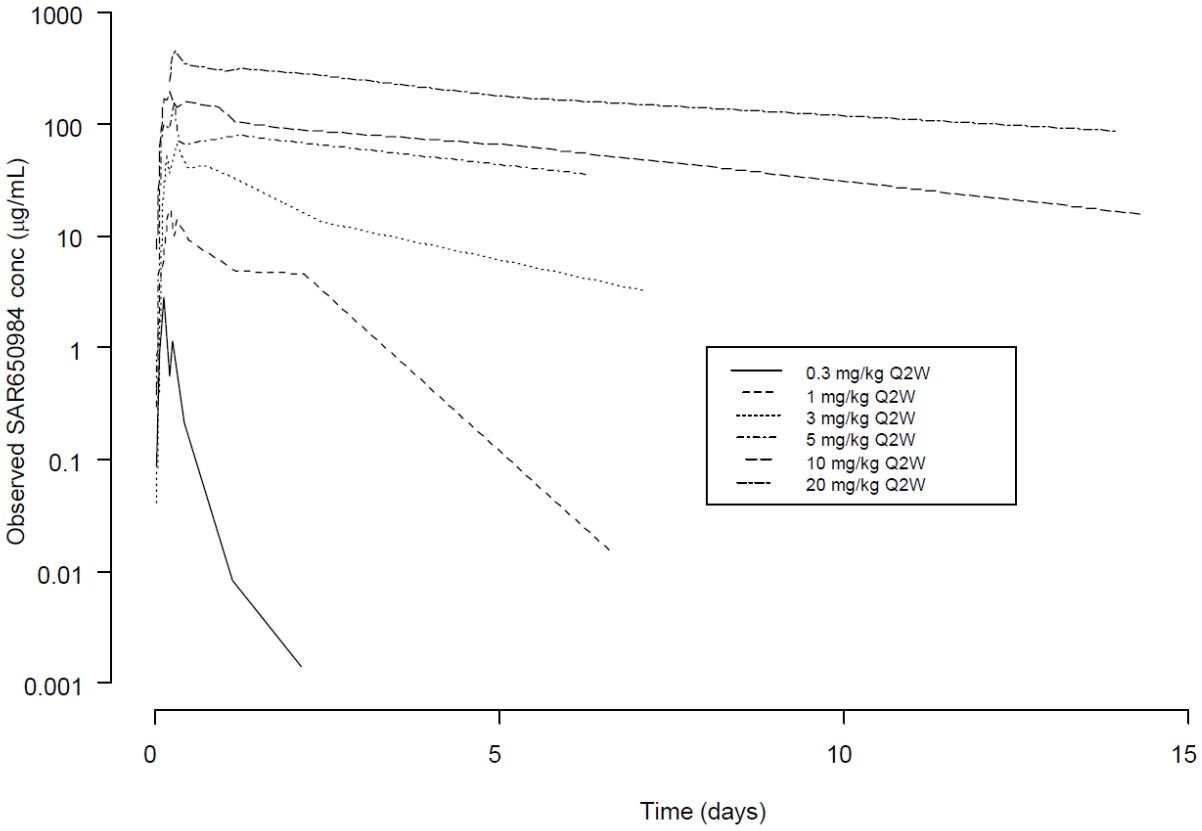


表 16 - 多発性骨髄腫患者にイサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で投与したときのサイクル 1 及び定常状態での血漿中曝露量のポストホック推定値の試験ごとの平均（%CV）（POH0503 試験）

Study	Cycle 1[a]					Steady State[b]		
	C_{max} (µg/mL)	AUC_{1week} (µg.h/mL)	CT1W (µg/mL)	AUC4W (µg.h/mL)	CT4W (µg.h/mL)	C_{max} (µg/mL)	AUC (µg.h/mL)	C_{trough} (µg/mL)
Single agent (+/- dexamethasone)[c]								
TED10893 phase 1 (N=73)	166 (26.8)	13600 (40.8)	45.5 (64.4)	95100 (47.8)	156 (62.6)	331 (51.3)	72800 (71.4)	162 (88.2)
Phase 2 Stage 1 (N=95)	148 (20.4)	12600 (25.8)	43.2 (44.0)	88000 (33.1)	143 (48.6)	308 (41.6)	70200 (58.6)	159 (73.7)
Phase 2 Stage 2 (N=90)	178 (22.8)	14900 (31.4)	53.7 (49.8)	106000 (39.0)	174 (55.4)	384 (42.4)	88100 (58.3)	205 (70.1)
TED14154 (N=26)	151 (31.7)	12600 (33.8)	45.6 (49.5)	90200 (39.2)	152 (51.1)	343 (43.1)	80900 (55.0)	191 (64.7)
Target indication – Combination with pomalidomide/dexamethasone[c]								
TCD14079 Part A (N=44)	163 (30.7)	12900 (30.2)	45.7 (46.4)	94100 (35.3)	161 (46.8)	366 (33.6)	85300 (44.9)	201 (54.6)
EFC14335 (N=148)	192 (35.0)	15100 (30.4)	50.1 (46.3)	102000 (31.5)	158 (42.5)	351 (36.0)	72600 (51.7)	157 (68.1)

AUC: area under the plasma concentration curve; AUC_{1week}: cumulative AUC for 1 week; AUC4W: cumulative AUC for 4 weeks; C_{max}: maximum plasma concentration; CT1W: C_{trough} at 1 week; CT4W : C_{trough} at 4 weeks

a Represents the 1st and 4th administration (QW loading regimen) in Cycle 1

b Represents Cycle 6 (Q2W maintenance regimen, predose [Week 20] C_{max} and AUC_{2weeks} after the first dose of the cycle)

c Values are mean (%CV)

3.1.1 吸収

該当なし。イサツキシマブは IV 投与される。

3.1.2 分布

低分子薬物において実施される in vitro 蛋白結合試験は、mAb には適用できない。典型的な母集団 PK モデルで予測されたイサツキシマブの中心コンパートメント分布容積は 5.13 L、末梢コンパートメント分布容積は 3.62 L であり、総分布容積は 8.75 L であった（表 58）。このことは、イサツキシマブの分布が主に循環器系に限定されており、一部が細胞外液に分布することを示唆しており、他の IgG1 型 mAb での知見と一致している(12)。

3.1.3 代謝

イサツキシマブを用いた特別な代謝試験は実施しなかった。イサツキシマブは高分子化合物の蛋白として、非飽和性の蛋白質分解異化過程により代謝されると予想される。

3.1.4 排泄

イサツキシマブを用いた特別な排泄試験は実施しなかった。イサツキシマブは高分子化合物の蛋白として、非飽和性の蛋白質分解異化過程により体内から排出されると予想される。

イサツキシマブの クリアランスには、2 つの並行した排泄経路が関与する。すなわち、低濃度域で優位となる標的分子を介した非線形性消失経路と、高濃度域で優位となる非特異的な線形性消失経路である（図 17）。線形クリアランスは、10 mg/kg QW/Q2W を超える用量での血漿中濃度の範囲においては主要な消失メカニズムであった。イサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W を投与したときには、線形クリアランスが定常状態における全身クリアランスの 90%を占める（図 18）。さらに、反復投与後のイサツキシマブの線形クリアランスは、シグモイド E_{max} 関数によって記述される時間依存性な低下がみられた。典型的な患者では、投与開始後 8 週間で線形クリアランスは投与直後と比べて 50%低下する（図 18）。母集団 PK モデルにおいては、患者における投与期間でのクリアランス推定値の分布には、シグモイド E_{max} 関数によって説明された時間変化を考慮する必要がある（図 19）。母集団 PK 解析に基づくと、定常状態において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消失半減期は 28 日であった。

図 18 - イサツキシマブを 10 mg/kg QW/Q2W で投与したときの典型的な患者における線形クリアランス、非線形クリアランス及び全身クリアランスの経時変化（POH0503 試験、基本モデル）

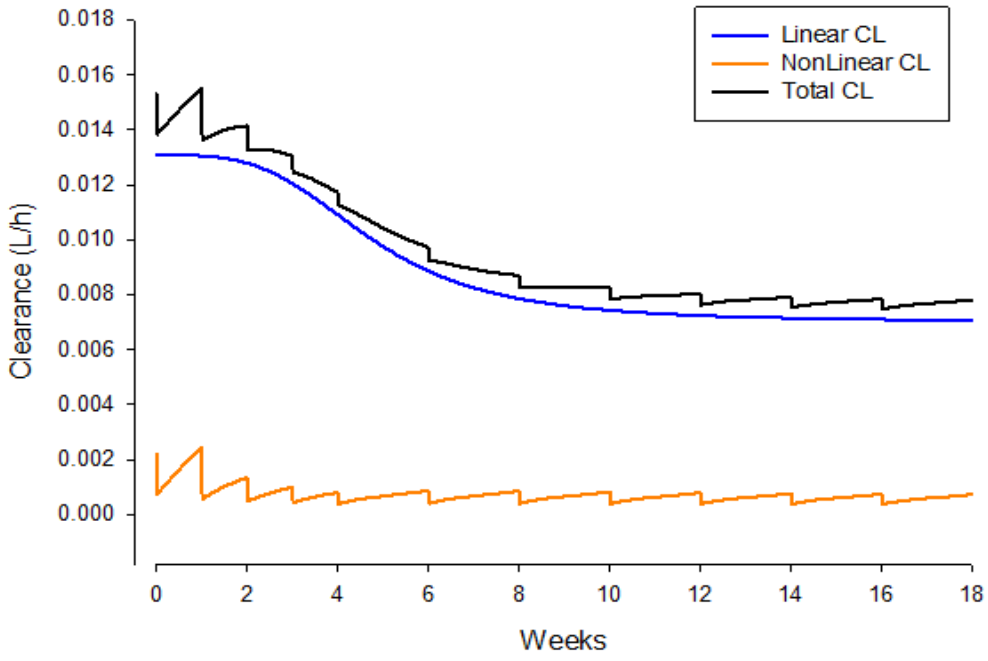
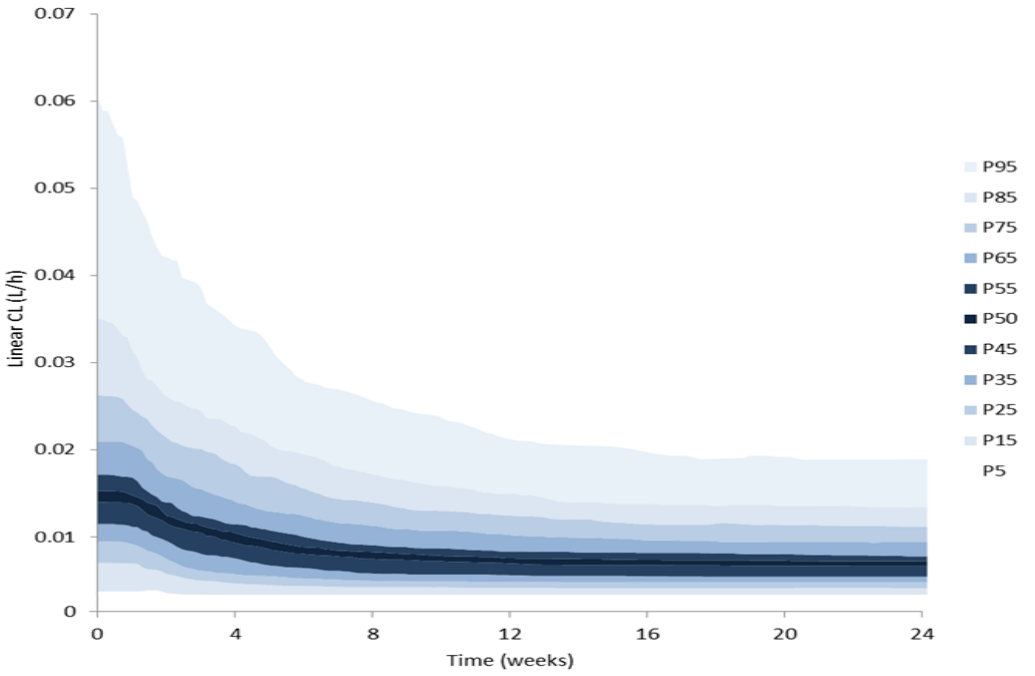
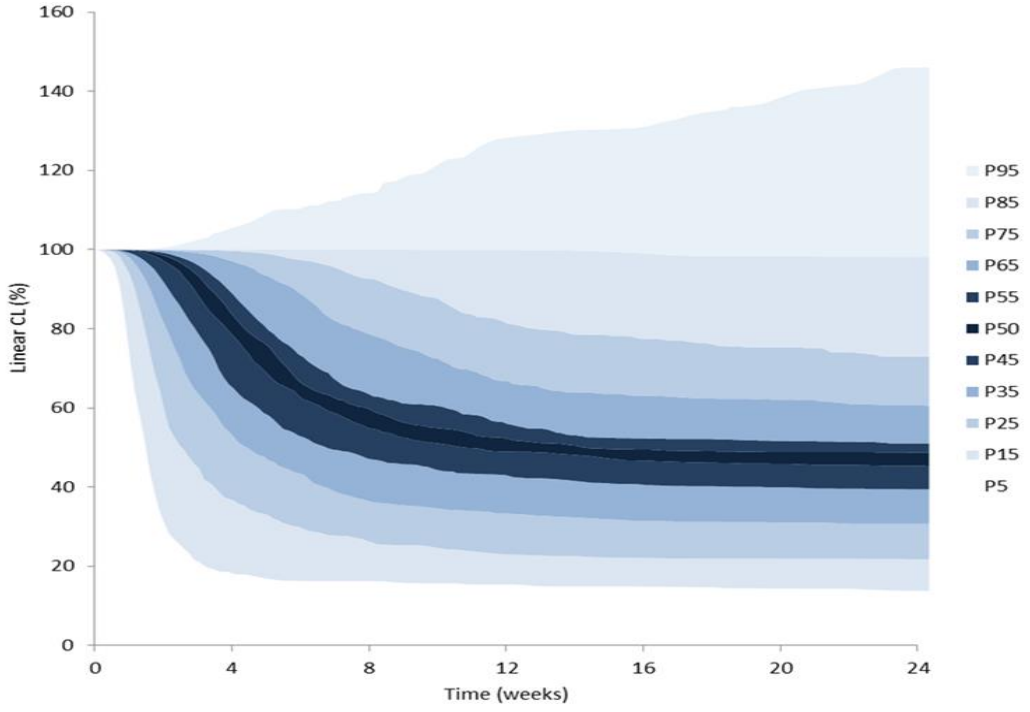


図 19 - イサツキシマブの線形クリアランスのポストホック推定値（5〜95 パーセンタイルの範囲）の経時変化（a）及びベースラインからの相対変化（%）（b）（POH0503 試験、476 名）

a)



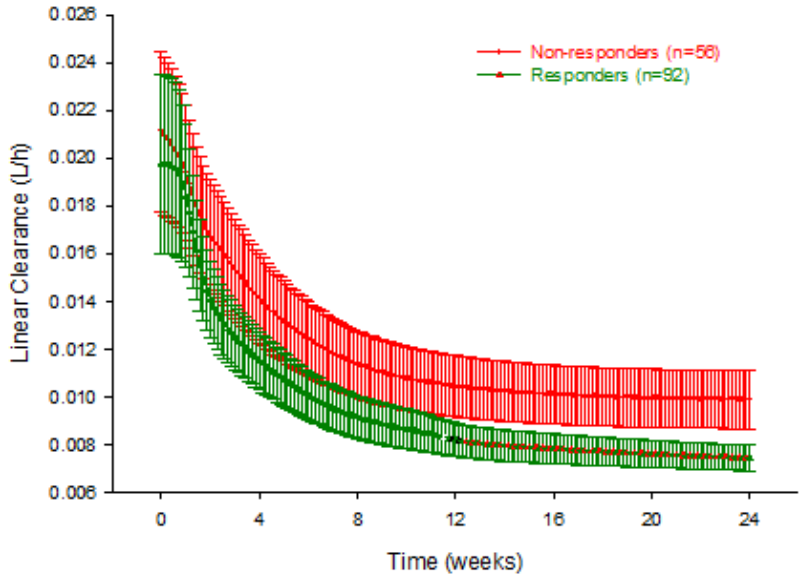
b)



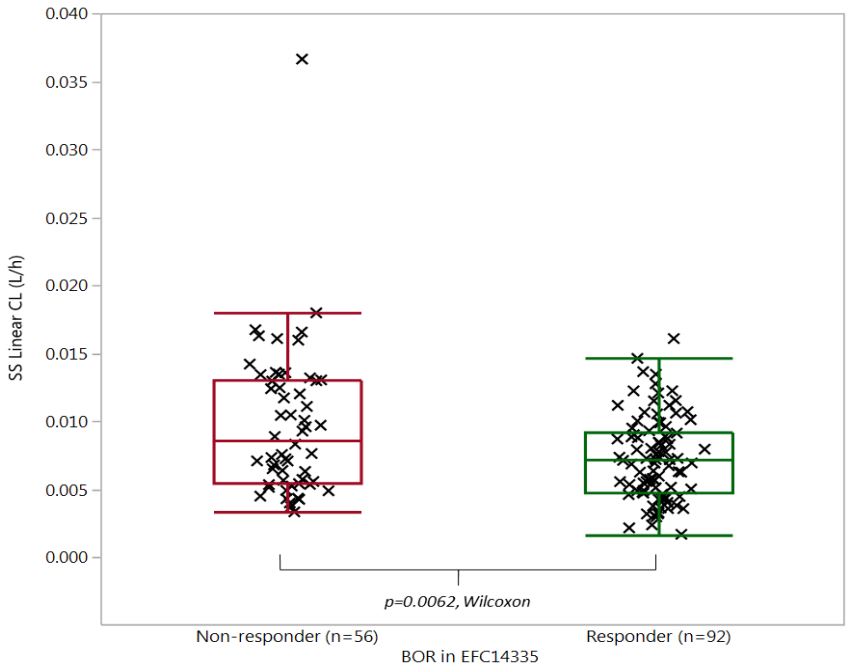
EFC14335 試験において時間的に変動する線形クリアランスと臨床反応の間に関係があることが示された（図 20）。このことから、イサツキシマブ投与に伴う炎症の抑制及び IgG 型 M 蛋白の減少により、より多くのイサツキシマブが血中にリサイクルされる経路を通過するようになり、その結果としてクリアランスの低下が生じたと推察される(13)。

図 20 - 第 3 相試験 EFC14335 試験の患者のうち、レスポンダー及びノンレスポンダーでの線形クリアランスの（a）経時推移及び（b）定常状態での値（平均 ± 90%信頼区間又は箱ひげ図）（POH0503 試験）

a)



b)



3.1.5 定常状態－蓄積比

476名の患者を対象とした第1～3相試験のデータを用いた母集団PK解析（POH0503試験）に基づくイサツキシマブ10 mg/kg QW/Q2Wを投与したときの血漿中濃度－時間推移のシミュレーション値を図25に示す。定常状態の90%に達するまでの時間の中央値は10 mg/kg QW/Q2W投与時においては8週間であり、第3相試験EFC14335試験の患者148名では1.8倍（C_{max}）～3.1倍（C_{max}）の蓄積が認められた。

3.1.6 用量比例性

TED10893試験第1相パートにおいて1 mg/kg Q2Wから20 mg/kg Q2Wまでイサツキシマブ用量を増量して単剤にてIV投与したとき、初回投与後のイサツキシマブのAUC_{last}は用量比例性を上回って増加した（用量を20倍に増加したのに対して、曝露量は163倍に増加した）。これは、母集団PK解析（POH0503試験 [Module 5.3.3.5-7]）による個々の患者ごとでの初回投与後の曝露量パラメータのポストホック予測値に基づくと、同じ用量範囲でC_{max}が33倍に増加し、AUC_{2weeks}が126倍に増加すると推定されたことと一致する。

類似した用量で投与頻度を高くし、QW又はQW/Q2Wで投与した場合には、イサツキシマブの曝露量は用量に比例して増加した。イサツキシマブ5～20 mg/kg QW/Q2W又はQWを投与したとき、個々の患者ごとでの初回投与後の曝露量パラメータのポストホック予測値に基づき、C_{max}が3.86倍増加し、AUC_{1week}が4.98倍増加すると推定された（POH0503試験 [Module 5.3.3.5-7]）。ここでみられた用量と曝露量が比例していたという結果は、イサツキシマブ5、10及び20 mg/kg QW又はQW/2Wを投与したときの定常状態における線形クリアランスが、全身クリアランスのそれぞれ66%、90%及び96%と大部分を占めていたことと合致していた。

用量比例性を上回って曝露量が増加したのは、低用量での全身クリアランスに対する非線形クリアランスの寄与が大きいことに起因しており、用量の増加に伴って非線形クリアランスの寄与が低下し、イサツキシマブ5～20 mg/kg QW又はQW/2Wを投与したときには曝露量に用量比例的な増加が認められた。

3.2 薬物動態の変動要因

2.7.4.4項に記載したとおり、単剤療法及び承認申請対象である併用療法から得られたPKデータを用いて、包括的な母集団PKモデルに基づく共変量解析を実施した（POH0503試験 [Module 5.3.3.5-7]）。この解析では、定常状態でのイサツキシマブPKパラメータであるCL、V_1及びKCL（線形クリアランスの変化速度を反映するパラメータ）に大きな個体間変動（CV%）が示された（それぞれ47.5%、25.7%及び115%）。残差変動（CV%）は22.5%と推定された（表58）。

母集団PK解析により、体重、β_2ミクログロブリン及び骨髄腫の病型（IgG型対非IgG型）が定常状態でのCL（CLinf）に影響する有意な共変量であることが確認された一方で、体重、人種（アジア人対非アジア人）、性別及び製剤（製法1＊製剤対＊申請製法＊製剤）がV_1に有意に影響する共変量であることが示された。これらのほかに体重がQ及びV_2に有意に影響する共変量であり、骨髄腫の病型

（IgG 型対非 IgG 型）が KCL に有意な影響を及ぼす共変量であった。これらの共変量により、定常状態での CL（CLinf）の変動の 14.4%、V_1の変動の 6.3%、KCL の変動の 15.0%が説明可能であった（共変量を含まない基本モデルでの ωCLinf、ωV_1、及び ωKCL がそれぞれ 61.9%、32.0%、130%であったのに対して、共変量を含む最終モデルでの ωCLinf、ωV_1、及び ωKCL はそれぞれ 47.5%［14.4%減］、25.7%［6.3%減］、115%［15.0%減］となった）。

イサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W を投与したときのイサツキシマブ曝露量に対する共変量効果の大きさを母集団 PK 解析に基づく、次の 2 通りの方法で要約した。1）母集団 PK データセットにおける個々の患者ごとの予想曝露量を予測するための個別 PK パラメータのポストホック推定（図 21）。この場合、曝露量に対する特定の共変量のみの影響に着目し、その共変量により分けられた異なる曝露量の群間で比較した場合（すなわち、単変量解析）、異なる曝露量の群の間で他の共変量に偏りが生じていることがあり、直接比較をすることにより共変量の効果について議論することが適切であると言えない場合があることに注意が必要である。2）典型的な患者における PK を予測するための、典型的な患者での PK パラメータ推定（表 17）。この場合、真の共変量効果を推論するために、影響を評価する対象となる共変量以外の共変量を同じに保ち、典型的な患者における PK をシミュレーションする必要がある。連続変数である共変量については、共変量の 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルの曝露量を中央値の曝露量と比較した。カテゴリカルな共変量については、一方の共変量での曝露量を別の共変量での値と比較した。共変量効果を評価するために、必要に応じて、これらのモデルに基づく解析結果は、試験より得られた実測データの記述的解析によって補足された。

骨髄腫の病型（IgG 型又は非 IgG 型）を除いて、評価した共変量はいずれも、曝露量に対して典型的な患者と比較した明確な違い（±30%）をもたらさなかった。IgG 型患者では、非 IgG 型患者と比較して、有効性に関する評価項目の最良の予測因子となる PK パラメータである CT4W に約 44%の減少が認められた。しかしながら、有効性評価項目に対するイサツキシマブ投与による効果は IgG 型及び非 IgG 型の MM 患者で同様であったため、曝露量に対する影響は臨床的に意味のあるものであるとは考えられない。血清アルブミン、疾患特性（血清若しくは尿中の M 蛋白又は遊離軽鎖）、米国東海岸がん臨床試験グループによるパフォーマンスステータススコア、及び ISS は、母集団 PK 解析において有意な共変量として同定されなかったが、主にそれらが β_2 ミクログロブリン又は骨髄腫の病型（IgG 型対非 IgG 型）と相関しており、一方で β_2 ミクログロブリン及び骨髄腫の病型（IgG 型対非 IgG 型）がイサツキシマブの曝露量のポストホック予測値に明らかな影響を示すことに留意すべきである（図 21）。

図 21 - 各種共変量ごとの週 1 回投与スケジュール（負荷投与期間）の終了時点におけるイサツキシマブ曝露量パラメータのポストホック予測値（平均 ± 95%信頼区間）

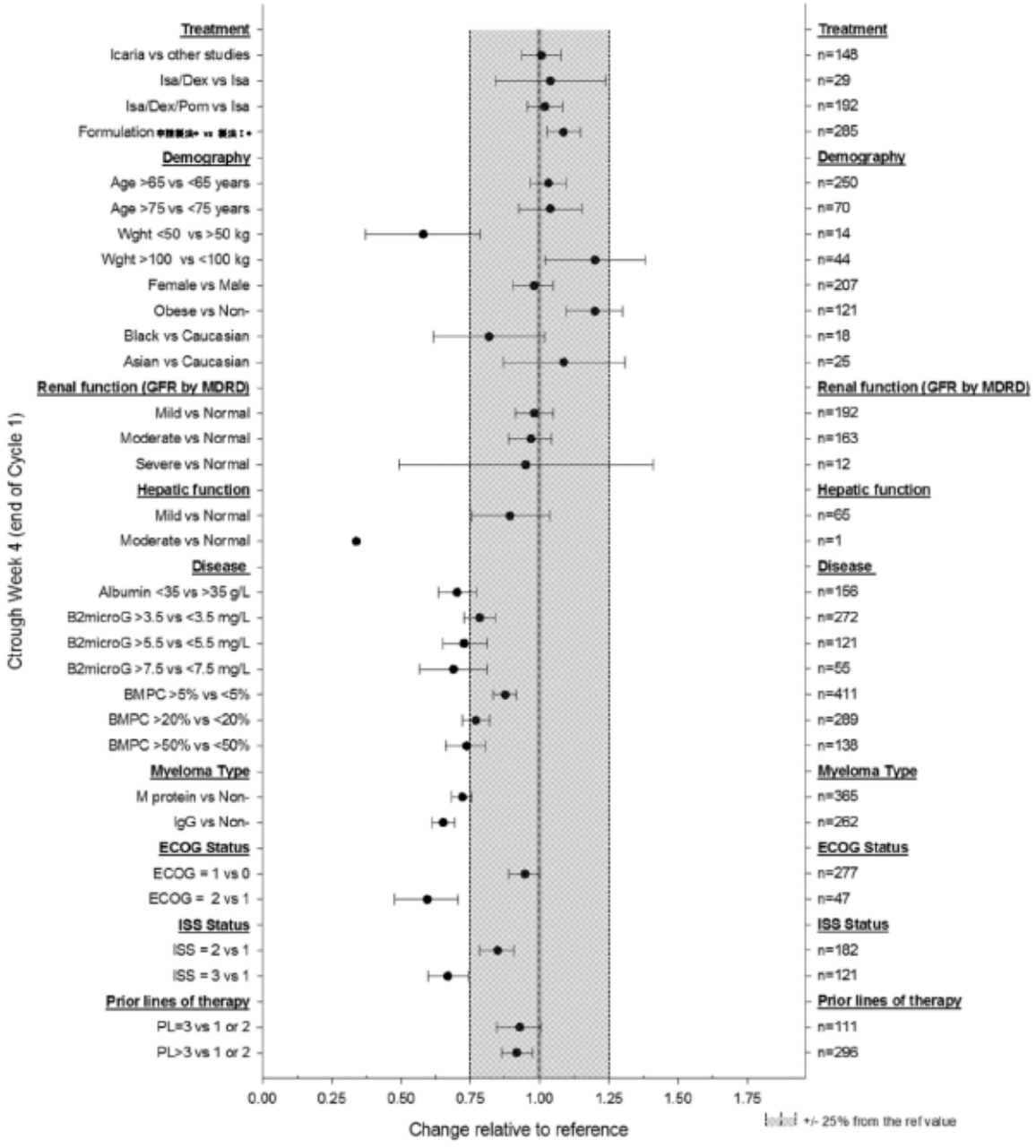


表 17 - 典型的な患者におけるサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量に対する各種共変量による影響（POH0503 試験）

		β_2 microglobulin (mg/L)		Body weight (kg)		Ig MM type	Drug material	Race	Gender
		5th percentile	95th percentile	5th percentile	95th percentile	IgG vs Non IgG	申請製法* vs 製法 I *	Asian vs others	Female vs Male
		1.87	12.0	51.3	109.5				
Cycle 1	CT4W	+22%	-31%	-18%	+19%	-44%	+3%	+6%	+3%
	C_{max}	+8%	-12%	-18%	+21%	-23%	+10%	+21%	+9%
	AUC_{4Weeks}	+11%	-18%	-18%	+20%	-23%	+6%	+13%	+6%
Steady state	C_{trough}	+41%	-43%	-25%	+26%	-60%	+5%	+8%	+4%
	C_{max}	+18%	-19%	-21%	+24%	-41%	+10%	+21%	+9%
	AUC	+30%	-32%	-22%	+24%	-52%	+6%	+11%	+5%

AUC_{4Weeks}: cumulative AUC over the first 4 weeks; C_{max}: maximum concentration on Day 22; Cycle 1; CT4W: C_{trough} at 4 weeks;
Typical patient: weight: 75.6 kg, β_2 microglobulin: 3.9 mg/L, Ig MM type=IgG, Race=non-Asian, drug material=製法 I *, gender=male

3.2.1 内因性要因

イサツキシマブの PK に及ぼす内因性要因の影響を以下に示す。層別化解析により得られた有効性及び安全性の所見は、それぞれ[Module 2.7.3]及び[Module 2.7.4]に提示されている。

3.2.1.1 年齢

36～85 歳の患者 476 名（データセットの患者の 14.7%が 75 歳以上）を対象とした第 1～3 相試験のデータを用いた母集団 PK 解析（POH0503 試験 [Module 5.3.3.5-7]）では、年齢がイサツキシマブ PK に影響を及ぼす有意な共変量として特定されなかった（表 18、図 21）。したがって、高齢患者に対する用量調整を考慮する必要はない。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 18 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの年齢別のポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験）

Age (years) (N)	Cycle 1					Steady State[b]		
	1st administration[a]			4th administration[a]				
	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{1week} (µg.h/mL)	CT4W (µg./mL)	AUC4W (µg.h/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{2weeks} (µg.h/mL)
<65	172	47.2	13900	155	96500	350	175	77600
(226)	(27.4)	(50.0)	(32.2)	(50.7)	(36.8)	(40.0)	((69.9)	(56.0)
65-74	170	48.4	14000	159	98000	338	168	74600
(180)	(26.8)	(52.0)	(32.4)	(52.8)	(38.5)	(43.5)	(76.6)	(61.3)
≥75	176	49.8	14400	163	100000	358	181	79400
(70)	(47.1)	(47.4)	(34.6)	(46.9)	(36.4)	(41.7)	(68.0)	(54.8)

AUC_{1week} and AUC_{2weeks}: area under the plasma concentration time curve over the dosing interval of 1 or 2 weeks, respectively; AUC4W: cumulative area under the plasma concentration-time curve over 4 weeks; C_{max}: maximum concentration; C_{trough}: predose concentration during repeated dosing; CT4W: C_{trough} at 4 weeks; N: number of patients

a Represents the 1st and 4th administration (QW loading regimen) in Cycle 1;

b Represents Cycle 6 (Q2W maintenance regimen, predose [Week 20] C_{max} and AUC_{2weeks} after the first dose of the cycle)

3.2.1.2 性別

母集団 PK データセットの 476 名のうち、207 名（43.5%）が女性、269 名（56.5%）が男性であった。母集団 PK 解析により、性別がイサツキシマブの V_1 に影響する有意な共変量であることが確認された（典型的な男性患者と比較して典型的な女性患者では V_1 が 12%低い）。しかし、影響は V_1 に限られており、曝露量に対する臨床的に意味のある影響とはいえなかった（表 17、表 19、図 21）。したがって、性別に基づく用量調整を考慮する必要はない。

表 19 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの性別ごとのポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験）

Gender (N)	Cycle 1					Steady State[b]		
	1st administration[a]			4th administration[a]				
	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{1week} (µg.h/mL)	CT4W (µg./mL)	AUC4W (µg.h/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{2weeks} (µg.h/mL)
Female (207)	176 (36.0)	47.5 (52.2)	13900 (34.7)	156 (53.3)	96700 (39.4)	355 (44.0)	178 (75.4)	78100 (61.0)
Male (269)	169 (26.0)	48.4 (48.9)	14100 (31.0)	159 (49.1)	98300 (35.8)	340 (39.3)	170 (69.0)	75600 (54.9)

AUC_{1week} and AUC_{2weeks}: area under the plasma concentration time curve over the dosing interval of 1 or 2 weeks, respectively; AUC4W: cumulative area under the plasma concentration-time curve over 4 weeks; C_{max}: maximum concentration; C_{trough}: predose concentration during repeated dosing; CT4W: C_{trough} at 4 weeks; N: number of patients

a Represents the 1st and 4th administration (QW loading regimen) in Cycle 1;

b Represents Cycle 6 (Q2W maintenance regimen, predose [Week 20] C_{max} and AUC_{2weeks} after the first dose of the cycle)

3.2.1.3 人種差

白人 377 名（母集団 PK データセットの 79%）、アジア人 25 名（5%）、黒人 18 名（4%）、その他の人種 33 名（7%）のデータを用いた母集団 PK 解析では、人種（アジア人対非アジア人）がイサツキシマブの PK に影響する有意な共変量であることが確認された。しかし、影響は V_1 に限られていた（典型的な非アジア人患者と比較して典型的なアジア人患者では V_1 が 24%低い）ため、曝露量に対する臨床的に意味のある影響とはいえなかった（表 17、表 20、図 21）。10 mg/kg QW/Q2W では、黒人患者における定常状態曝露量のポストホック推定値は、白人患者と比較して低い傾向が見られた（定常状態において 27%低い）が、サイクル 1 での曝露量は同様であった（表 20）。しかしながら、黒人患者が少数であった（18 名）ことを考慮すると、この単変量解析ではサブグループ間で全ての共変量についてバランスがとれておらず、正当な比較ができないため、これは真の人種効果（黒人対非黒人）とはみなされない。以上を考慮して、人種差に基づく用量調整を考慮する必要はない。

表 20 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの人種ごとのポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験）

Race (N)	Cycle 1					Steady State[b]		
	1st administration[a]			4th administration[a]				
	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{1week} (µg.h/mL)	CT4W (µg./mL)	AUC4W (µg.h/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{2weeks} (µg.h/mL)
Caucasian	170	48.4	14000	159	97900	352	181	79400
(377)	(26.7)	(49.3)	(31.5)	(50.8)	(36.8)	(40.8)	(69.8)	(56.4)
Asian	200	50.7	14600	173	105000	370	167	75500
(25)	(27.8)	(55.3)	(35.6)	(49.1)	(39.2)	(30.6)	(58.4)	(45.6)
Black	197	44.1	14200	130	92400	318	118	58300
(18)	(75.9)	(52.9)	(44.0)	(49.7)	(40.6)	(54.9)	(91.9)	(65.4)
Other	160	44.8	13400	154	94200	319	158	70400
(33)	(27.3)	(64.4)	(41.4)	(60.0)	(47.3)	(54.4)	(89.2)	(73.7)
Missing	171	46.1	14100	142	94400	291	119	58000
(23)	(18.8)	(37.9)	(24.0)	(36.3)	(25.6)	(28.7)	(72.5)	(51.5)

AUC_{1week} and AUC_{2weeks}: area under the plasma concentration time curve over the dosing interval of 1 or 2 weeks, respectively; AUC4W: Cumulative area under the plasma concentration-time curve over 4 weeks; C_{max}: maximum concentration; C_{trough}: predose concentration during repeated dosing; CT4W: C_{trough} at 4 weeks; N: number of patients

a Represents the 1st and 4th administration (QW loading regimen) in Cycle 1;

b Represents Cycle 6 (Q2W maintenance regimen, predose [Week 20] C_{max} and AUC_{2weeks} after the first dose of the cycle)

さらに、単剤投与第 1／2 相試験の TED14095 試験が日本で実施されたため、日本人 MM 患者における曝露量 PK パラメータを日本人以外の MM 患者における曝露量 PK パラメータ（TED10893 試験及び TED14154 パート A）と比較した（PHD0088 試験 [Module 5.3.3.3-1]）。NCA に基づくと、日本人患者における 10 mg/kg QW/Q2W での初回投与後の曝露量（C_{max}、AUC_{1week} 及び C_{trough}）は、非日本人患者における曝露量（C_{max}、AUC_{1week} 及び C_{trough}）の範囲内であるが低めの値であり、20 mg/kg QW/Q2W では同程度の値であった。以上より、曝露量の変動を考慮すると、イサツキシマブ曝露量は日本人と非日本人で同様であった（表 21）。

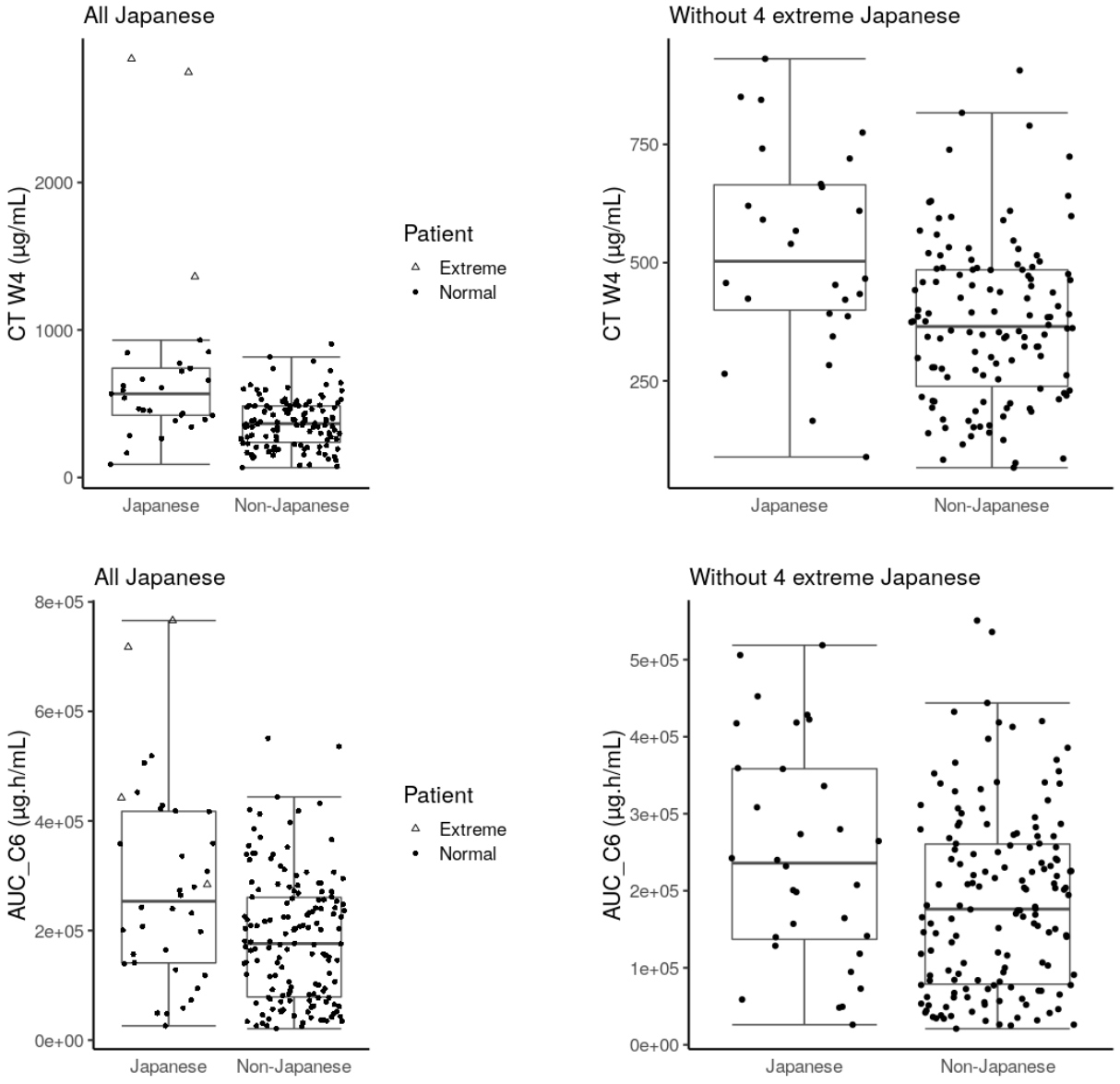
表 21 - イサツキシマブ単剤にて日本人（TED14095 試験第 1 相パート）並びに非日本人（TED10893 試験第 1 相パート及び TED14154 試験パート A）の多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 での初回投与後の PK パラメータ（PHD0088 試験）

Isatuximab – Mean ± SD (Geometric mean) [CV%]					
Population	**Study**	**N**	**C_{max} (µg/mL)**	**AUC_{1week} (µg.h/mL)**	**C_{trough} (µg/mL)**
10 mg/kg -NCA					
Japanese	TED14095 Phase 1	3	124 ± 22.9 (123) [18]	9300 ± 3010 (8970) [32]	23.8 ± 8.98 (22.4) [38][a]
Non-Japanese	TED10893 Phase 1	3	183 ± 37.3 (181) [20]	17000 ± 3800 (16700) [22]	59.1 ± 28.3 (54.1) [48][b]
	TED14154 Part A	4	182 ± 62.2 (174) [34]	14600 ± 3280 (14300) [23]	57.2 ± 23.4 (53.2) [41][d,a]
20 mg/kg-NCA					
Japanese	TED14095 Phase 1	4	280 ± 64.4 (274) [23]	21300 ± 5520 (20800) [26]	71.2 ± 40.2 (62.4) [56][a]
Non-Japanese	TED10893 Phase 1	6	356 ± 103 (343) [29]	32900 ± 10400 (31500) [31][c]	119 ± 51.1 (108) [43][c,b]
	TED14154 Part A	6	265 ± 112 (250) [42]	19900 ± 7120 (18800) [36]	69.2 ± 26.3 (64.4) [38][a]

AUC_{1week} : area under the plasma concentration time curve over the dosing interval of 1 week; C_{max}: maximum concentration; C_{trough}: predose concentration during repeated dosing; N: number of patients
[a] C_{trough} collected at nominal time 168h
[b] C_{trough} collected at nominal time 172h
[c] N=5
[d] N=3

母集団 PK 解析によると、週 1 回投与期間（サイクル 1）で日本人患者では非日本人患者に比べて曝露量のポストホック推定値が最大 68%高く、種々の曝露量パラメータの幾何平均比は 10 mg/kg QW/Q2W で 0.54～0.95、20 mg/kg QW/Q2W で 1.52～1.68 であった（POH0504 試験 [Module 5.3.3.5-8]、表 10）。定常状態（サイクル 6）でも日本人患者では非日本人患者に比べて曝露量のポストホック推定値が高かったが、日本人患者と非日本人患者での差はサイクル 1 ほど顕著ではなかった。定常状態における AUC_{2weeks} の推定値の幾何平均比は 10 mg/kg QW/Q2W と 20 mg/kg QW/Q2W のそれぞれで 1.36 及び 1.51 であった（POH0504 試験 [Module 5.3.3.5-8]、図 22）。20 mg/kg QW/Q2W の投与を受けた日本人患者に非常に血漿中濃度が高い患者が 4 名いたため、そのデータを除外すると、日本人患者と非日本人患者での差は小さくなり、週 1 回投与期間での 20 mg/kg QW/Q2W 投与時の曝露量パラメータの幾何平均比は 1.25～1.43 となり、定常状態における AUC_{2weeks} の推定値は 10 mg/kg QW/Q2W と 20 mg/kg QW/Q2W のそれぞれで 1.15 及び 1.35 であった（POH0504 試験 [Module 5.3.3.5-8]、図 22）。日本人患者及び非日本人患者曝露量の曝露量パラメータには、重なりがみられた（図 22）。

図 22 - 日本人患者及び非日本人患者にイサツキシマブ 20 mg/kg QW/Q2W を投与したときの投与 4 週目（サイクル 1）における C_{trough} の予測値及びシミュレーションに基づくサイクル 6 における AUC_{2weeks} の予測値の箱ひげ図（POH0504 試験）



EFC14335 試験においてポマリドミド＋デキサメタゾンとイサツキシマブを併用投与したとき、日本人患者（9 名）では曝露量がわずかに高かった（30%未満の差）（表 22）。

表 22 - EFC14335 試験でイサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W をポマリドミド＋デキサメタゾンと併用で多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの人種別（日本人患者及び非日本人患者）のポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験）

Race (N)	Cycle 1					Steady State[b]		
	1st administration[a]			4th administration[a]				
	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{1week} (µg.h/mL)	CT4W (µg/mL)	AUC4W (µg.h/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{2weeks} (µg.h/mL)
Japanese (9)	182 (21.0)	57.7 (24.5)	15200 (17.5)	201 (21.3)	113000 (15.5)	378 (20.0)	195 (45.0)	83500 (35.4)
Non Japanese (139)	193 (35.7)	49.6 (47.6)	15100 (31.1)	156 (43.4)	102000 (32.2)	350 (36.9)	155 (69.7)	71900 (52.8)

a Represents the 1st and 4th administration (QW loading regimen) in Cycle 1;
b Represents Cycle 6 (Q2W maintenance regimen, predose [Week 20], Cmax and AUC2weeks after the first dose of the cycle)

以上より、日本人患者では非日本人患者と比較してわずかに高い曝露量が観察されたが、非常に高い血漿中曝露がみられた 4 名の患者を含む日本人患者においてイサツキシマブは 20 mg/kg まで忍容性が良好であり、有害事象の増加は認められなかったため、日本人患者に対する用量調整を考慮する必要はない。

3.2.1.4 体重

体重は母集団 PK 解析（POH0503 試験 [Module 5.3.3.5-7]）で有意な共変量として同定され、75.6 kg（体重中央値）の典型的な患者と比較して、体重 109.5 kg （母集団 PK データセットの 95 パーセンタイル）の患者では定常状態で 26%の線形クリアランス増加、V_1 で 19%の増加につながり、体重 51.3 kg （5 パーセンタイル）の患者では定常状態で 21%の線形クリアランス減少及び 17%の V_1 減少につながる（表 8）。しかしながら、イサツキシマブは体重に基づいた用量で投与されているため、これは 75.6 kg（体重中央値）の典型的な患者と比較して、109.5 kg（95 パーセンタイル）の体重を有する典型的な患者では 24～26%の定常状態曝露量の増加、51.3 kg（5 パーセンタイル）の体重を有する典型的な患者では 21～25%の曝露量の低下につながった（表 17）。体重群（50 kg 未満、50～99 kg、及び 100 kg 以上）を通して、曝露量のポストホック予測値は上記と同様のパターンを示した（表 23） 。

典型的な患者（体重の 5 パーセンタイル、中央値及び 95 パーセンタイル）に対するシミュレーションでは、体重に基づいた用量でイサツキシマブを投与した場合と体重によらない固定用量でイサツキシマブを投与した場合では、体重に基づいた用量では高体重（95 パーセンタイル）の患者において曝露量が高くなる傾向があるが、体重によらない固定用量ではその傾向が逆転することが示された。注目すべきことに、体重に基づいた用量を用いることにより、変動はわずかに減少する（図 23）。

図 23 - 典型的な患者（男性、骨髄腫の病型＝IgG 型、体重 75.6 kg、非アジア人、β_2 ミクログロブリン＝3.9 mg/L）にイサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で投与したときの体重によらない固定用量（mg）と体重に基づいた用量（mg/kg）での比較

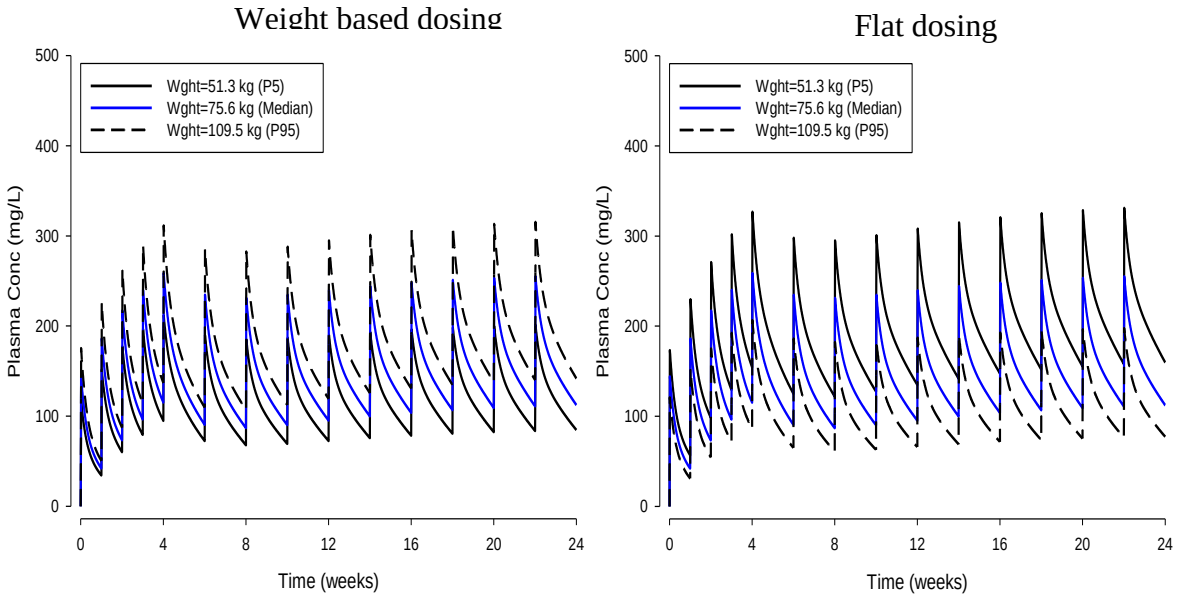


表 23 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの体重別のポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験）

Weight (Kg) (N)	Cycle 1					Steady State[b]		
	1st administration[a]			4th administration[a]				
	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{1week} (µg.h/mL)	CT4W (µg/mL)	AUC4W (µg.h/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{2weeks} (µg.h/mL)
<50	130	21.2	8140	92.8	57500	255	122	54900
(14)	(21.3)	(85.6)	(39.6)	(62.6)	(43.8)	(38.7)	(75.1)	(59.4)
50-99	170	48.1	13900	157	97100	345	173	76500
(418)	(30.0)	(49.2)	(31.7)	(49.9)	(36.4)	(41.1)	(72.0)	(57.7)
≥100	200	56.4	16400	186	115000	393	191	85700
(44)	(33.3)	(44.4)	(27.9)	(49.5)	(33.9)	(41.2)	(68.9)	(54.3)

AUC_{1week} and AUC_{2weeks}: area under the plasma concentration time curve over the dosing interval of 1 or 2 weeks, respectively; AUC4W: cumulative area under the plasma concentration-time curve over 4 weeks; C_{max}: maximum concentration; C_{trough}: predose concentration during repeated dosing; CT4W: C_{trough} at 4 weeks; N: number of patients

a Represents the 1st and 4th administration (QW loading regimen) in Cycle 1;

b Represents Cycle 6 (Q2W maintenance regimen, predose [Week 20] C_{max} and AUC_{2weeks} after the first dose of the cycle)

単剤（POH0646 試験 [Module 5.3.4.2-5]）、レナリドミド＋デキサメタゾンとの併用（POH0647 試験 [Module 5.3.4.2-6]）又はポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用（POH0648 試験 [Module 5.3.4.2-7]）で投与したイサツキシマブのいずれにおいても有効性に関する E-R 解析では、体重と ORR との間に有意な関連性が認められなかったことは注目に値する。さらに、第 3 相試験である EFC14335 試験の E-R 曲線の下端の患者（すなわち、低曝露量及び低反応の患者）は、体重が最も低い患者ではなかった。

概して、イサツキシマブの PK に対する体重の影響は、イサツキシマブの体重に基づいた用量の選択を支持する結果となった。

3.2.1.5 腎機能障害

母集団 PK 解析（POH0503 試験）では、eGFR はイサツキシマブ PK に影響する有意な共変量として特定されなかった（表 24 及び図 21）。母集団 PK 解析の対象とした 476 名のうち、192 名が軽度の腎機能障害（eGFR：60 mL/min/1.73 m^2 以上、90 mL/min/1.73 m^2 未満）、163 名が中等度の腎機能障害（eGFR：30 mL/min/1.73 m^2 以上、60 mL/min/1.73 m^2 未満）、12 名が重度の腎機能障害（eGFR：30 mL/min/1.73 m^2 未満）であった。これらの所見に基づき、軽度から重度の腎障害を有する患者に対する用量調整を考慮する必要はない。

表 24 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの腎機能別のポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験）

Renal function (e-GFR, mL/min/1.73m²) (N)	Cycle 1					Steady State[b]		
	1st administration[a]			4th administration[a]				
	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{1week} (µg.h/mL)	CT4W (µg/mL)	AUC4W (µg.h/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{2weeks} (µg.h/mL)
Normal [≥90] (109)	175 (31.3)	49.0 (49.6)	14200 (34.3)	161 (49.5)	99500 (37.1)	354 (39.9)	177 (66.2)	78400 (53.6)
Mild Impairment (192)	171 (23.6)	47.7 (49.6)	14000 (30.3)	158 (49.4)	97500 (35.8)	349 (40.7)	176 (72.4)	77700 (58.0)
Moderate Impairment (163)	169 (38. 2)	47.6 (50.6)	13800 (33.7)	156 (52.2)	96400 (38.2)	339 (43.1)	168 (74.4)	74600 (59.2)
Severe Impairment (12)	183 (27.1)	50.6 (67.2)	14600 (40.0)	153 (75.7)	98500 (54.1)	345 (52.4)	161 (94.1)	73200 (75.6)

AUC_{1week} and AUC_{2weeks}: area under the plasma concentration time curve over the dosing interval of 1 or 2 weeks, respectively; AUC4W: cumulative area under the plasma concentration-time curve over 4 weeks; C_{max}: maximum concentration; C_{trough}: predose concentration during repeated dosing; CT4W: C_{trough} at 4 weeks; eGFR: estimated glomerular filtration rate; N: number of patients

a Represents the 1st and 4th administration (QW loading regimen) in Cycle 1;

b Represents Cycle 6 (Q2W maintenance regimen, predose [Week 20] C_{max} and AUC_{2weeks} after the first dose of the cycle)

3.2.1.6 肝障害

母集団 PK 解析では、イサツキシマブの PK に影響を及ぼす有意な共変量としてビリルビン、ALT 及び AST は同定されなかった（POH0503 試験）。PK 解析対象の 476 名のうち、65 名が軽度の肝機能障害（総ビリルビン値： ULN の 1.0～1.5 倍、又は AST ：ULN 超）であり、中等度の肝機能障害（総ビリルビン値： ULN の 1.5～3.0 倍、AST の値によらない）は 1 名のみであった（表 25、図 21）。したがって、軽度の肝障害に対して用量調整を考慮する必要はないが、中等度の肝障害を有する患者については 1 名しかいなかったため用量調整の有無について結論づけることはできない。

表 25 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの肝機能別のポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験）

Hepatic Function (N)	Cycle 1					Steady State[b]		
	1st administration[a]			4th administration[a]				
	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{1week} (µg.h/mL)	CT4W (µg/mL)	AUC4W (µg.h/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{2weeks} (µg.h/mL)
Normal (410)	173 (31.4)	49.0 (47.7)	14200 (30.8)	160 (48.8)	98900 (35.6)	350 (40.3)	176 (69.3)	77900 (55.6)
Mild (65)	168 (28.2)	42.5 (66.3)	13100 (42.9)	143 (64.1)	90400 (47.5)	326 (48.5)	156 (89.2)	70400 (70.4)
Moderate (1)	115	21.1	9040	54.0	51300	141	25.3	22200

AUC_{1week} and AUC_{2weeks}: area under the plasma concentration time curve over the dosing interval of 1 or 2 weeks, respectively; AUC4W: Cumulative area under the plasma concentration-time curve over 4 weeks; C_{max}: maximum concentration; C_{trough}: predose concentration during repeated dosing; CT4W: C_{trough} at 4 weeks; N: number of patients

a Represents the 1st and 4th administration (QW loading regimen) in Cycle 1;

b Represents Cycle 6 (Q2W maintenance regimen, predose [Week 20] C_{max} and AUC_{2weeks} after the first dose of the cycle)

3.2.1.7 骨髄腫の病型

MM 患者の腫瘍細胞は、IgG を含むモノクローナル Ig （M 蛋白）を過剰に産生することがある。MM 患者における血清 M 蛋白濃度は通常 g/L 単位であり、これはほとんどの治療用抗体として用いられる mAb 濃度より 10 倍以上高い濃度である(14)。胎児性 Fc 受容体（FcRn）は、細胞レベルで細網内皮系の様々な器官に発現し、IgG 又はイサツキシマブのような IgG 型モノクローナル抗体を細胞内からリサイクリングすることにより、細胞内異化による分解から免れるように作用することが示されており、その結果、これらのクラスのモノクローナル抗体のクリアランスが低く、半減期が長くなる(14)。実際に、母集団 PK 解析により骨髄腫の病型（IgG 型対非 IgG 型）が有意な共変量として同定され、イサツキシマブの PK に影響を及ぼした（POH0503 試験）。典型的な定常状態での線形クリアランスは、FcRn を介したリサイクリングの IgG 型 M 蛋白との競合により、非 IgG 型患者と比較し

て IgG 型患者で 2.1 倍高かった。反復投与に伴う線形クリアランスの変化の大きさは、IgG 型患者と非 IgG 型患者の間で同様であったが、図 24 及び表 26 に示すように、非 IgG 型患者と比較して IgG 型患者では反復投与に伴う線形クリアランスの変化が緩徐であった（IgG 型患者で典型的な KCL が 6.3 週であったのに対して、非 IgG 型患者では 2.5 週であった）。IgG 型患者（12 週間）は非 IgG 型患者（6 週間）よりも定常状態に達するまでの時間が長かった（図 24）。

図 24 - 多発性骨髄腫の病型（IgG 型対非 IgG 型）別のイサツキシマブ反復投与時の線形クリアランスの経時変化（POH0503 試験）

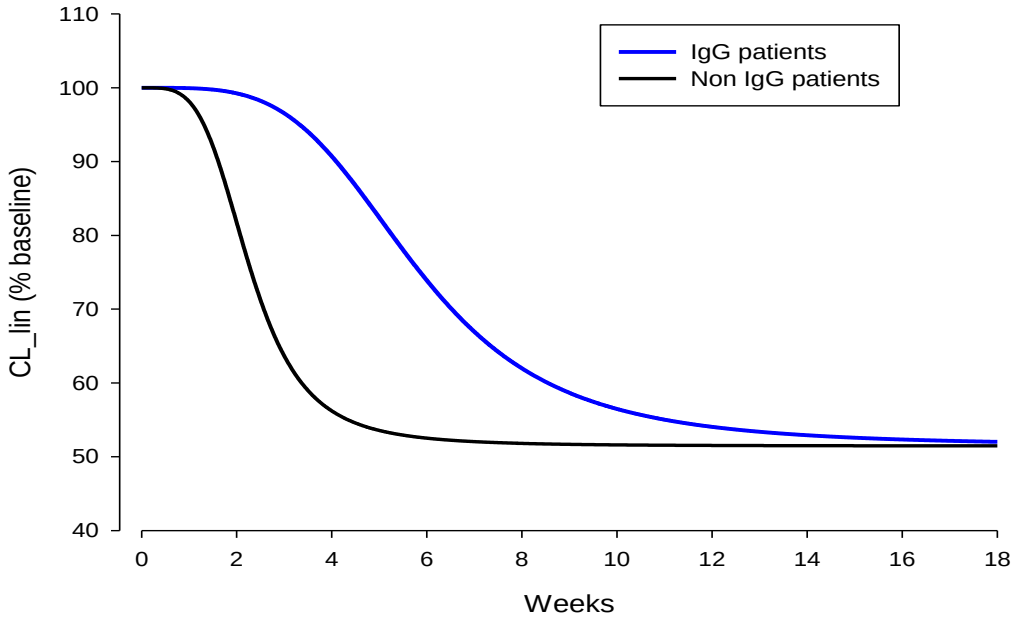


図 25 - 母集団薬物動態解析に基づく IgG 型及び非 IgG 型の典型的な患者にイサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W を投与したときの血漿中濃度－時間推移のシミュレーション値（POH0503 試験）

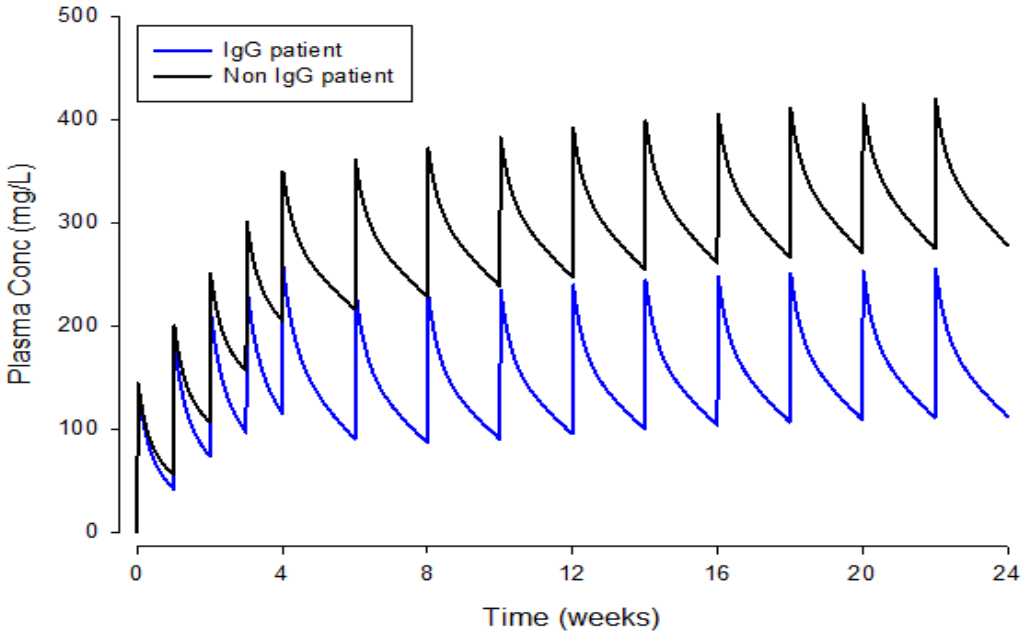


表 26 - 母集団 PK の最終モデルに基づくイサツキシマブの PK パラメータのポストホック予測値の記述統計量（POH0503 試験）

Parameters	IgG MM type (N=262)		Non-IgG MM type (N=214)		ALL (N=476)	
	Mean (CV%)	SD	Mean (CV%)	SD	Mean (CV%)	SD
$t_{1/2}$ (day)	26.5 (44.4%)	11.8	50.7 (33.3%)	16.9	37.4 (50.0%)	18.7
Baseline linear CL (L/h)	0.0245 (89.9%)	0.0220	0.0190 (119%)	0.0226	0.0220 (102)	0.0224
Linear CL at steady state (L/h)	0.0110 (45.9%)	0.00506	0.00519 (39.5%)	0.00205	0.00840 (58.8%)	0.00494
Reduction in linear CL (%)	-28.6	73.4	-48.1	46.8	-37.4	63.5
KCL (days)	57.9 (79.4%)	45.9	26.5 (111%)	29.3	43.8 (96.7%)	42.3

CL: Clearance; CV: coefficient of variation; KCL: time to decrease 50% of the linear CL; N: number of patients; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: the half-life at steady-state associated with linear CL

骨髄腫の病型の影響により、非 IgG 型患者と比較して、IgG 型患者において、サイクル 1（1 回目から 4 回目までの投与）後の曝露量（C_{trough}）が 16～35%低く、定常状態での曝露量（C_{trough}）は 57%低くなった（表 27、図 21）。非 IgG 型患者と比較して IgG 型患者において高い線形クリアランス

（低いイサツキシマブ曝露量に相当）が得られたことは、腫瘍細胞によって分泌される高濃度の IgG 型 M 蛋白とイサツキシマブとの間で FcRn によるリサイクリング機構を介した体内からの排出の回避に対する競合が起きたことに起因する(14)。

E-R 解析（POH0646 試験）では、骨髄腫の病型（IgG 型又は非 IgG 型）が効果（ORR）の予測因子であり、単変量分析では IgG 型患者は非 IgG 型患者よりも効果が低かった。しかし、CT4W をモデルに含めた場合、骨髄腫の病型の影響は有意ではなくなった。また、有効性に関する単変量解析では、骨髄腫の病型は有意な共変量ではなかった。また、第 3 相試験である EFC14335 試験の臨床データのサブグループ解析を行った結果、ポマリドミド＋デキサメタゾン投与群に対するイサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン投与群での治療効果についても、IgG 型患者と非 IgG 型患者の間で有意な差はみられなかった。すなわち、IgG 型患者の PFS に対する HR が 0.67（95% CI：0.457-0.982）であったのに対して、非 IgG 型患者では 0.52（95% CI：0.299-0.892）であった（交互作用：p = 0.398）。IgG 型患者及び非 IgG 型患者のいずれにおいても、一貫してポマリドミド＋デキサメタゾン群（IgG 型患者：37.0%、非 IgG 型患者：32.7%）よりもイサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン群（IgG 型患者：62.7%、非 IgG 型患者：54.9%）で ORR の改善が認められた。結論として、骨髄腫の病型（IgG 型対非 IgG 型）がイサツキシマブ曝露量に対して影響を及ぼしたものの、臨床的な意味はないと考えられる。

表 27 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの骨髄腫の病型（IgG 型対非 IgG 型）別のポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験）

Ig MM Type (N)	Cycle 1					Steady State[b]		
	1st administration[a]			4th administration[a]				
	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{1week} (µg.h/mL)	CT4W (µg/mL)	AUC4W (µg.h/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{2weeks} (µg.h/mL)
IgG (262)	175 (34.0)	44.1 (50.0)	13700 (32.0)	127 (51.6)	89100 (36.7)	285 (38.4)	109 (75.2)	54500 (54.4)
Non-IgG (214)	168 (26.4)	52.8 (48.8)	14400 (33.2)	195 (41.6)	108000 (35.3)	422 (34.4)	252 (48.6)	104000 (42.4)

AUC_{1week} and AUC_{2weeks}: area under the plasma concentration time curve over the dosing interval of 1 or 2 weeks, respectively; AUC4W: Cumulative area under the plasma concentration-time curve over 4 weeks; C_{max}: maximum concentration; C_{trough}: predose concentration during repeated dosing; CT4W: C_{trough} at 4 weeks; MM: multiple myeloma; N: number of patients

a Represents the 1st and 4th administration (QW loading regimen) in Cycle 1

b Represents Cycle 6 (Q2W maintenance regimen, predose [Week 20] C_{max} and AUC_{2weeks} after the first dose of the cycle)

3.2.1.8 β_2 ミクログロブリン

モノクローナル抗体の主要な消失経路は蛋白分解経路であり、がんなどのいくつかの病的状態によって影響を受けることがある。がん関連症状、特に体重減少及び除脂肪体重の減少は、進行中の慢

性炎症反応の指標であり、生体内での蛋白質の代謝回転率が 50%～70%高くなる。その結果、がん患者においては IgG を含む多くの内因性蛋白質の異化作用だけでなく、治療用モノクローナル抗体のような外因性蛋白質の異化作用も影響を受ける(14)。β_2 ミクログロブリンは、有核細胞の表面に見られる低分子量タンパク質であり、B 細胞又は腫瘍細胞等から血液中に放出される(11)。β_2 ミクログロブリンはまた、MM 患者における血清 β_2 ミクログロブリン濃度の上昇が予後不良と関連していることから、MM の ISS の病期分類に用いられる 2 つの因子の 1 つである（Stage I では 3.5 mg/L 未満、Stage II 及び Stage III では 3.5 mg/L 以上）(11)。ISS Stage II 及び Stage III の患者は、Stage I よりも進行した疾患である。以上より、β_2 ミクログロブリン値がイサツキシマブの線形クリアランスと正の相関を示すことが予想され、実際に母集団 PK 解析で示された（β_2 ミクログロブリンのベースライン値が高い患者ほど、定常状態でより大きな線形クリアランスを示した）。

したがって、典型的な患者において β_2 ミクログロブリンが 12.0 mg/L （95 パーセンタイル）とした場合には、β_2 ミクログロブリンが 3.90 mg/L （中央値）と比較して線形クリアランスが 47%増加し、β_2 ミクログロブリンが 1.87 mg/L （5 パーセンタイル）とした場合には線形クリアランスが 22%減少した（表 8）。これは、β_2 ミクログロブリンが 3.90 mg/L の典型的な患者と比較して、β_2 ミクログロブリンが 1.87 mg/L （5 パーセンタイル）の患者では曝露量が 18～41%増加し、β_2 ミクログロブリンが 12.0 mg/L （95 パーセンタイル）の患者では曝露量が 19～43%減少することを意味する（表 17）。β_2 ミクログロブリンが 5.5 mg/L 以上の患者では、β_2 ミクログロブリンが 3.5～5.4 mg/L の患者と比較して、定常状態での曝露量のポストホック予測値が約 30%低かった（表 28）。

表 28 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で多発性骨髄腫患者に投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの β_2 ミクログロブリン値ごとのポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験）

β_2 microglobulin (mg/L) (N)	Cycle 1					Steady State[b]		
	1st administration[a]			4th administration[a]				
	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{1week} (µg.h/mL)	CT4W (µg/mL)	AUC4W (µg.h/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{2weeks} (µg.h/mL)
<3.5	178	54.1	15100	180	107000	381	201	86900
(204)	(26.8)	(41.9)	(29.0)	(40.2)	(31.1)	(36.5)	(61.1)	(50.0)
3.5-5.4	174	47.5	13900	156	96800	353	177	78300
(151)	(37.6)	(50.4)	(31.9)	(53.8)	(38.1)	(42.3)	(72.0)	(57.7)
≥5.5	158	38.5	12200	123	82000	281	121	57600
(121)	(26.5)	(62.0)	(36.9)	(62.5)	(43.2)	(43.7)	(88.9)	(66.6)

AUC_{1week} and AUC_{2weeks}: area under the plasma concentration time curve over the dosing interval of 1 or 2 weeks, respectively; AUC4W: Cumulative area under the plasma concentration-time curve over 4 weeks; C_{max}: maximum concentration; C_{trough}: predose concentration during repeated dosing; CT4W: C_{trough} at 4 weeks; N: number of patients

a Represents the 1st and 4th administration (QW loading regimen) in Cycle 1;

b Represents Cycle 6 (Q2W maintenance regimen, predose [Week 20] C_{max} and AUC_{2weeks} after the first dose of the cycle)

第 1b 相試験の併用データを用いて実施した 2 つの E-R 解析（POH0651 試験 [Module 5.3.4.2-8]及び POH0647 試験 [Module 5.3.4.2-6]）では、CT4W に加えて β_2 ミクログロブリンのベースライン値が効果に対してそれぞれ独立して影響を及ぼした。モデルにおける CT4W と β_2 ミクログロブリンの相互作用は統計的に有意ではなかった。また、EFC14335 試験データを用いた ORR 及び PFS に関する E-R 解析（POH0648 試験 [Module 5.3.4.2-7]）からは、R-ISS が PK パラメータとは無関係な効果の予測因子となることがわかった。β_2 ミクログロブリンがイサツキシマブの PK に及ぼす影響には、臨床的な意味がないと考えられた。

3.2.1.9 抗イサツキシマブ抗体

治験中に発現した ADA 陽性率は低かった（2.8%）（4 項）。イサツキシマブ投与下で発現した ADA の存在により、個々の患者ごとに評価したイサツキシマブ濃度、並びに ADA 陽性後に得られた血漿中濃度を加えたモデル及び除外したモデルを用いて推定した個々の患者ごとの線形クリアランス、個々の患者ごとの PK パラメータの推定値、及び母集団 PK パラメータのいずれに対しても影響を及ぼさないと考えられた（POH0365 試験 [Module 5.3.3.5-2]及び POH0460 試験 [Module 5.3.3.5-4]）。

3.2.2 外因性要因

3.2.2.1 併用薬がイサツキシマブの薬物動態に及ぼす影響

モノクローナル抗体であるイサツキシマブは蛋白分解により体内から消失される可能性が高いため、P450 やトランスポーターの発現に影響を及ぼす薬物はイサツキシマブの PK を変化させるとは予想されない。

イサツキシマブの PK に対する種々の抗がん剤の効果は、第 1 相併用試験（TCD14079 試験パート A、TCD11863 試験、及び TCD13983 試験 ICBd パート）及び第 3 相試験（EFC14335 試験）の一部として評価されている。

第 1b 相試験で用いた併用療法は以下の通りであった。

- 標準用量のレナリドミド及び低用量のデキサメタゾン（TCD11863 試験）
- 標準用量のポマリドミドと低用量のデキサメタゾン（TCD14079 試験）
- 標準用量のシクロホスファミド、ボルテゾミブ及び低用量デキサメタゾン（TCD13983 試験 ICBd パート）

第 2 相試験で用いた併用療法は以下の通りであった。

- デキサメタゾン（TED10893 試験第 2 相パートのステージ 2）

第 3 相試験で用いた併用療法は以下の通りであった。

- 標準用量のポマリドミド及び低用量のデキサメタゾン（EFC14335 試験）

第 1 相試験では、試験間比較（NCA 及びモデリングの手法による解析）に基づき、併用薬がイサツキシマブの PK に及ぼす影響を評価した。第 2 相試験では、デキサメタゾンの効果を試験内比較に基づいて評価した。

さらに、ポマリドミド＋デキサメタゾンの影響も母集団 PK 解析によって評価した（2.7.4.4 項）（POH0503 試験の最終モデルにおいて潜在的な共変量として検証）。

併用試験におけるイサツキシマブの曝露量は単剤試験 TED10893 試験と同等であったことから、上記の併用（つまりレナリドミド＋デキサメタゾン、ポマリドミド＋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）はイサツキシマブの PK に影響を及ぼさないことが示唆された（詳細は後述）。さらに、試験内比較により、イサツキシマブの PK に対するデキサメタゾンの影響は認められなかった。

3.2.2.1.1 デキサメタゾンによる影響

単剤投与試験である TED10893 第 2 相パートのステージ 2 では、イサツキシマブ+デキサメタゾン（40 mg/kg/日）で治療された 29 名の患者とイサツキシマブ単独で 20 mg/kg QW/Q2W で治療された 61 名の患者を組み込んだ併合データ解析を実施した（BAY0057 試験 [Module 5.3.3.5-1]）。表 50 及び表 52 に示したように、イサツキシマブの PK パラメータ（負荷投与期間［週 1 回での 4 回投与］にわたり算出された曝露量パラメータを含む）は、イサツキシマブ単独又はデキサメタゾンとの併用投与で同様であり、イサツキシマブの PK に対するデキサメタゾンの影響は示されなかった（表 50 及び表 52）。このことは、単剤及びポマリドミド＋デキサメタゾン試験の併合データを用いて実施した包括的な母集団 PK 解析（POH0503 試験 [Module 5.3.3.5-7]）においても確認された（表 29 及び表 51）。

表 29 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で多発性骨髄腫患者にデキサメタゾンと併用及び非併用で投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータのポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験）

Drug (N)	Cycle 1					Steady State[b]		
	1st administration[a]			4th administration[a]				
	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{1week} (µg.h/mL)	CT4W (µg/mL)	AUC4W (µg.h/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{2weeks} (µg.h/mL)
Isatuximab	161	46.6	13500	156	94800	338	176	77000
(255)	(25.7)	(54.3)	(34.3)	(56.3)	(41.4)	(46.0)	(75.8)	(62.3)
Isatuximab/dexamethasone	178	54	14900	162	103000	366	187	82300
(29)	(20.9)	(41.0)	(25.6)	(50.5)	(33.7)	(41.3)	(75.9)	(60.8)

AUC_{1week} and AUC_{2weeks}: area under the plasma concentration time curve over the dosing interval of 1 or 2 weeks, respectively; AUC4W: Cumulative area under the plasma concentration-time curve over 4 weeks; C_{max}: maximum concentration; C_{trough}: predose concentration during repeated dosing; CT4W: C_{trough} at 4 weeks; N: number of patients

a Represents the 1st and 4th administration (QW loading regimen) in Cycle 1;

b Represents Cycle 6 (Q2W maintenance regimen, predose [Week 20] C_{max} and AUC_{2weeks} after the first dose of the cycle)

3.2.2.1.2 ポマリドミド＋デキサメタゾンによる影響

TCD14079 試験パート A において、イサツキシマブ 5～20 mg/kg QW/Q2W をポマリドミド 4 mg と併用投与したときの PK を評価した。ポマリドミドの投与量は、治験実施計画書に記載した基準に基づいて 3、2 又は 1 mg に減量することが許容されていた。ポマリドミドと併用したイサツキシマブの PK 解析は、NCA 及びモデリングの手法により実施した。

TCD14079 試験パート A のサイクル 1 の 1 日目にイサツキシマブを投与した 29 名で NCA による PK 評価が可能であり、このうち 18 名がイサツキシマブ 10 mg/kg QW/ Q2W の投与を受けた。表 30 に示すように、ポマリドミド＋デキサメタゾンと併用した場合（TCD14079 試験パート A）のイサツキシマブ曝露量は、単剤投与後（TED10893 試験）と同様であり、TCD14079 試験での AUC_{1week} の TED10893 試験での値に対する幾何平均比は 0.93 であった。

表 30 - イサツキシマブ 10 mg/kg を単剤（TED10893 試験）又はポマリドミド＋デキサメタゾンと併用（TCD14079 試験）で投与したときのサイクル 1 の 1 日目におけるイサツキシマブの AUC_{1week} の記述統計量

Treatment	Study, Dose Schedule	N	Mean	SD	Geo mean	CV
			(µg.h/mL)			(%)
Isatuximab alone	TED10893, QW	3	17000	3800	16700	22
	TED10893, Pool QW and Q2W	23	14800	6050	13600	41
Isatuximab/pomalidomide	TCD14079, QW/Q2W	16[a]	12800	2430	12600	18.9

Geo mean: geometric mean; SD: standard deviation; CV: coefficient of variation; QW: weekly administration; Q2W: every 2 weeks administration; QW/Q2W: 4 weekly administrations followed by every 2 weeks administration

a Out of the18 patients treated with isatuximab and pomalidomide/dexamethasone, AUC_{1week} could be estimated in 16 of them

上記の試験間比較に加えて、イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン併用試験 TCD14079 試験パート A 及び単剤試験 TED10893 試験の別々の母集団 PK 解析（それぞれ POH0488 試験及び POH0458 試験）では、CL（TCD14079 試験パート A：0.00798 L/h、TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1：0.00753 L/h）及び V_1（TCD14079 試験パート A：5.23 L、TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1： 4.85 L）において同様の値が得られた（表 56）。したがって、異なる週での予測曝露量の推定値の単剤投与時に対する併用投与時の幾何平均比は、10 mg/kg の用量に規格化したときに 0.98～1.11 であり、90%信頼区間は一般に 0.70～1.43 の範囲内であった（表 12）。

このことは、単剤投与及びイサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン併用投与試験の併合データを用いた包括的な母集団 PK 解析（POH0503 試験 [Module 5.3.3.5-7]）でさらに確認された（表 31 及び表 51）。

以上より、これらの単剤及び併用試験の解析から、ポマリドミドはイサツキシマブの PK を変化させないことが示された。

表 31 - イサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W を第 3 相試験 EFC14335 で多発性骨髄腫患者にポマリドミド＋デキサメタゾンと併用及び非併用で投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータのポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験）

Drug (N)	Cycle 1					Steady State[b]		
	1st administration[a]			4th administration[a]				
	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{1week} (µg.h/mL)	CT4W (µg/mL)	AUC4W (µg.h/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{2weeks} (µg.h/mL)
Isatuximab (255)	161 (25.7)	46.6 (54.3)	13500 (34.3)	156 (56.3)	94800 (41.4)	338 (46.0)	176 (75.8)	77000 (62.3)
Isatuximab/dexamethasone/ pomalidomide (192)	186 (35.0)	49.1 (46.4)	14600 (31.0)	159 (43.4)	101000 (32.4)	355 (35.4)	167 (65.2)	75500 (50.3)

AUC_{1week} and AUC_{2weeks}: area under the plasma concentration time curve over the dosing interval of 1 or 2 weeks, respectively; AUC4W: Cumulative area under the plasma concentration-time curve over 4 weeks; C_{max}: maximum concentration; C_{trough}: predose concentration during repeated dosing; CT4W: C_{trough} at 4 weeks; N: number of patients

a Represents the 1st and 4th administration (QW loading regimen) in Cycle 1;

b Represents Cycle 6 (Q2W maintenance regimen, predose [Week 20] C_{max} and AUC_{2weeks} after the first dose of the cycle)

3.2.2.1.3 レナリドミド＋デキサメタゾンによる影響

レナリドミド＋デキサメタゾンと併用時のイサツキシマブの PK は、TCD11863 試験において、イサツキシマブ 3～20 mg/kg 及びレナリドミド 25 mg 又は 10 mg を投与したときに評価された。レナリドミドと併用したイサツキシマブの PK 解析は、NCA 及びモデリング解析により実施した。初回投与後 57 名中 34 名で NCA による PK 評価が可能であった。このうち 7 名が 10 mg/kg QW/Q2W のイサツキシマブ、14 名が 10 mg/kg Q2W のイサツキシマブの投与を受けた。表 32 に示したように、レナリドミド＋デキサメタゾンと併用投与した場合（TCD11863 試験）のイサツキシマブ曝露量は、単剤投与した場合（TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1）と同様であり、TED10893 試験に対する TCD11863 試験の AUC_{2weeks} の幾何平均比は 0.97 であった（PHD0071 試験 [Module 5.3.3.4-1]）。10 mg/kg QW/Q2W 投与時の AUC_{1week} に基づき、単剤療法時とレナリドミド＋デキサメタゾンとの併用療法時でイサツキシマブ曝露量が同様であるという結果が得られた（PHD0071 試験 [Module 5.3.3.4-1]）。

表 32 - イサツキシマブ 10 mg/kg を単剤（TED10893 試験）又はレナリドミド＋デキサメタゾンと併用（TCD11863 試験）で投与したときのサイクル 1 の 1 日目におけるイサツキシマブの AUC_{1week} 及び AUC_{2weeks} の記述統計量（PHD0071 試験）

Treatment		N	Mean	SD	CV (%)	Geo mean	Geo. Mean Ratio
AUC_{1week} (µg.h/mL)- Cycle 1, Day 1-NCA							
isatuximab alone	TED10893 QW	3	17000	3800	22	16700	-
	TED10893 Pool QW&Q2W	23	14800	6050	41	13600	-
isatuximab + lenalidomide/dexamethasone	TCD11863 QW/Q2W	7	10100	2690	27	9800	-
	TCD11863 Pool QW/Q2W & Q2W	21	13700	6610	48	12400	0.91
AUC_{2weeks} (µg.h/mL)-cycle 1, Day 1- NCA							
isatuximab alone	TED10893 Q2W	20	21000	11400	54	18400	-
isatuximab + lenalidomide/dexamethasone	TCD11863 Q2W	14	20800	10600	51	17900	0.97

CV: coefficient of variation; Geo mean: geometric mean; QW: weekly administration; Q2W: every 2 weeks administration; QW/Q2W: 4 weekly administrations followed by every 2 weeks administration; SD: standard deviation

さらに、第 1 相併用投与試験である TCD11863 試験でイサツキシマブの投与を受けた RRMM 患者 53 名のデータを用いて、イサツキシマブの母集団 PK 解析を実施した。イサツキシマブの PK は、中心コンパートメントから線形及び非線形クリアランスの 2 つが並行する 2-コンパートメントモデルによって最も的確に記述された。併用投与試験（TCD11863 試験［POH0460 試験 [Module 5.3.3.5-4]］）の母集団 PK 推定値は、単剤投与試験（TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1［POH0458 試験 [Module 5.3.3.5-3]］）の母集団 PK 推定値と同様であり、中心コンパートメントの分布容積（V_1：TCD11863 試験で 4.82 L であったのに対して、TED10893 試験で 4.85 L）及び半減期（TCD11863 試験で 20.3 日であったのに対して、TED10893 試験で 18.6 日）はほぼ同じ値であったが、線形クリアランスの推定値は併用療法時にわずかに低かった（TCD11863 試験で 0.0068 L/h であったのに対して、TED10893 試験で 0.00753 L/h）。それぞれの母集団 PK モデルを用いて、個々の患者ごとの曝露量パラメータ（CT1W、CT2W 及び CT4W 及び累積 AUC）を推定した。20 mg/kg QW/Q2W 投与時において、これらのパラメータの単剤療法時に対する併用療法時の比率の幾何平均は 0.86～1.05 であり、90% CI の大部分が 0.70～1.43 の間隔に収まった。

以上より、これらの単剤投与及び併用投与試験の解析から、レナリドミド＋デキサメタゾンはイサツキシマブの PK を変化させないことが示された。

3.2.2.1.4 ボルテゾミブ＋シクロホスファミド＋デキサメタゾンによる影響

イサツキシマブの PK 評価（NCA）は、TCD13983 試験 ICBd パートで成人 NDMM 患者にイサツキシマブをボルテゾミブ（1.3 mg/m^2、皮下［SC］）＋シクロホスファミド（300 mg/m^2、PO）＋デキサメタゾン 20 mg と併用で IV 投与した 17 名中 5 名（10 mg/kg QW/Q2W：4 名、20 mg/kg QW/Q2W：1 名）で実施可能であった。

表 33 に示すように、ボルテゾミブ＋シクロホスファミド＋デキサメタゾンと併用したとき（TCD13983 試験 ICBd パート）のイサツキシマブ曝露量は単剤療法したとき（TED10893 試験）と同様であり、TED10893 試験 ICBd パートに対する TCD13983 試験の AUC_{1week} の幾何平均比は 0.93 であった。

表 33 - イサツキシマブ 10 mg/kg を単剤（TED10893 試験）又はボルテゾミブ＋シクロホスファミド＋デキサメタゾンと併用（TCD13983 試験 ICBd パート）で投与したときのサイクル 1 の 1 日目におけるイサツキシマブの AUC_{1week} の記述統計量

Treatment	Study, Dose Schedule	N	Mean	SD	Geo mean	CV
			(µg.h/mL)			(%)
Isatuximab alone	TED10893, QW	3	17000	3800	16700	22
	TED10893, Pool QW and Q2W	23	14800	6050	13600	41
Isatuximab + CBd	TCD13983, QW/Q2W	4	12800	794	12700	6.2

Geo. mean: geometric mean; SD: standard deviation; CV: coefficient of variation; CBd: cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone; QW: weekly administration; Q2W: every 2 weeks administration; QW/Q2W: 4 weekly administrations followed by every 2 weeks administration

3.2.2.2 イサツキシマブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

イサツキシマブは CD38 上の特異的エピトープに対して非常に高い親和性を有する治療用モノクローナル抗体であり、シトクロム P450（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）は予想されない。

しかし、ヒト P450 などの薬物代謝酵素に影響を及ぼすことが示されているサイトカイン、特に IL6 の変化に起因するイサツキシマブによる DDI の潜在的リスクを考慮した。これらの酵素の活性は、免疫学的状態の変化、例えば、炎症及び感染、により修飾を受けることがある。炎症誘発性サイトカインのモジュレーターは、P450 発現と酵素活性の両方に影響することが示されている(15)(16)。したがって、単剤投与試験の TED10893 試験において、イサツキシマブ投与後のサイトカイン濃度を測定し、ベースライン値と比較した。

また、3 つの併用投与試験（TCD11863 試験、TCD13983 試験 ICBd パート及び TCD14079 試験パート A）で得られた PK データと文献で報告されたデータを比較し、種々の抗がん剤に対するイサツキシマブの効果を評価した。各配合剤について以下に詳述するように、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と結論付けられる。

3.2.2.2.1 イサツキシマブによるサイトカインレベルに対する影響

TED10893 試験第 1 相パートでは、ベースライン時、初回投与 6 時間後及び 24 時間後、並びに選択した時点で反復投与後に、全患者でサイトカインレベル（IFN-γ、IL-1β、IL6 及び TNF-α）を測定した。1 回目のイサツキシマブ点滴投与終了後、IFN-γ、IL-1β、TNF-α は主に 6 時間、IL6 は 24 時間でピークが認められた。

IFN-γ、IL-1β、IL6、及び TNF-α のピーク中央値（投与期間中の最高値と定義）は、それぞれ 0.44、0.34、6.48、及び 24.66 pg/mL であり、ベースライン時からの相対変化の中央値は 4 種類のサイトカインで 6%～184%であり、用量依存性は認められなかった。投与 24 時間後又は 8 日目（24 時間後の次のサンプリング時点）に濃度がベースラインに戻ったことから、サイトカインの増加は一過性と考えられる。その後のサイクルでも同様の結果が観察された。

生理学的薬物速度論（PBPK）モデルに基づくと、IL6 や IFN-γ などのサイトカインの一過性の上昇は、P450 の活性に対する効果は限定的であると予測される(17)。

したがって、イサツキシマブ投与によって誘発されたサイトカイン上昇の程度及びサイトカイン上昇が一過性であったという性質を考慮すると、P450 基質への曝露量に対する影響はほとんどないと考えられる。

3.2.2.2.2 イサツキシマブによるポマリドミドの薬物動態に対する影響

ポマリドミドの PK は、TCD14079 試験パート A において、患者 36 名より得られたサイクル 1 での 4 mg の初回投与後のデータ、及び患者 28 名より得られたサイクル 3 でのイサツキシマブ 5、10、20 mg/kg QW/Q2W と併用での反復投与後のデータを用いて NCA により評価した。ポマリドミドは各 28 日サイクルの 1 日目から 21 日目まで毎日投与された。表 34 に示すように、ポマリドミドの曝露量パラメータは、腎機能が正常又は変化した MM 患者から得られた公表論文での報告値と同様であった。腎不全の患者集団でポマリドミドの PK は変化しないことから(18)、腎不全患者のデータを用いてこの比較を行うことができると考えた。

表 34 - ポマリドミド 4 mg を経口投与したときの TCD14079 試験で得られた薬物動態パラメータの公表データとの比較（幾何平均、%CV）

Study	Population	N	Dose	Cycle/Day	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng.h/mL)
TCD14079	Multiple Myeloma	36	4 mg	Cycle 1/Day 1	2.67 (0.98 - 5.97)	51.8, 28.9%	585, 21.6%[b]
		9	4 mg	Cycle 3/Day 1	2.92 (1.00 - 8.48)	54.1, 19.9%	639, 14.8%[c]
Literature (19)	Multiple Myeloma	8	4 mg	Day 8	3.6 (2.0-4.1)	75.6, 24.8%	899, 38.7% (AUClast)
Literature (20)	RRMM	8	4 mg	Day 1	NR	59.4, 41.3%	638, 43.1%
Literature (21)	RRMM (Japanese)	6	4 mg	Day 1	NR	70.2, 50%	686, 43.1%

AUC_{0-24h}: area under the curve calculated over 24 hours; C_{max}: maximum concentration; NR: not reported; t_{max}: time to reach C_{max}
a Median (Min - Max)
b N=27
c N=4

さらに、TCD14079 試験パート A のポマリドミド血漿中濃度－時間推移を、以前に文献(9)で報告されたポマリドミドの母集団 PK モデルを用いて実施したシミュレーションと比較した。イサツキシマブと併用したポマリドミド 4 mg の単回投与後の血漿中濃度の実測値は、文献で報告された母集団 PK モデルを用いて実施した単剤投与時の血漿中濃度推移のシミュレーション値（POH0487 試験 [Module 5.3.3.5-6]）の 90%信頼区間の範囲内に収まった。TCD14079 試験パート A の血漿中濃度－時間データを用い、上で述べた公表された母集団 PK モデルを事前情報として用いた PK パラメータのベイズ推定値を算出したところ、公表論文で報告された母集団 PK 推定値と一致していた（表 13）。

以上より、イサツキシマブとの併用投与後に NCA 又はモデリング解析によって得られたポマリドミドの PK パラメータは、文献データから得られたポマリドミド単独の PK パラメータと一致しており、ポマリドミドの PK に対するイサツキシマブの影響は示されなかった。

3.2.2.2.3 イサツキシマブによるレナリドミドの薬物動態に対する影響

TCD11863 試験において、サイクル 1 にイサツキシマブ 3、5、10、20 mg/kg Q2W 又は QW/Q2W と併用投与したときの、レナリドミドの PK パラメータを投与 1 日目に 29 名、15 日目に 14 名から得られたデータから NCA により算出した（表 54）。イサツキシマブと併用したときのレナリドミド 25 mg 投与時の曝露量は、レナリドミド単剤投与時に報告された値の範囲内であった（表 35）。

表 35 - レナリドミド 25 mg を経口投与したときの TCD11863 試験で得られた薬物動態パラメータの公表データとの比較（幾何平均、%CV）

Study	Population	N	Day	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL)	CL/F (L/h)
TCD11863[a]	Relapsed or	29	1	2720, 54%	13.8, 128%
	Refractory Multiple Myeloma	14	15	2950, 44%	-
EMEA review 2007 (22)	Normal renal function	7	1	2065, 33%	12.4, 29%
Literature (23)	Multiple Myeloma	34	-	2124[a]	11.8[a]
	Mantel Cell lymphoma	24	-	2538[a]	9.36[a]
Literature (10)	Refractory Metastatic Cancer	6	1	3820	11.5
Literature (24)	Relapsed or Refractory Acute Leukemia		1	2415, 57%	12.1, 53%

$AUC_{0\text{-}24h}$: area under the curve calculated over 24 hours; CL/F: apparent CL
a $AUC_{0\text{-}24h}$ or AUC, arithmetic or geometric mean

TCD11863 試験のレナリドミド 25 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回 PO 投与した患者 52 名（モデル構築にはサイクル 1 のデータのみを使用した）から、初回投与後及び反復投与後のレナリドミド血漿中濃度ー時間推移を用いて母集団 PK モデルを構築した。レナリドミドの濃度ー時間推移は、中心コンパートメントからの線形消失、吸収のラグタイムを含み、線形クリアランスと分布容積の相関を伴う経口 1-コンパートメントモデルで最もよく記述された。このモデルは以前、レナリドミドを単剤として進行性固形腫瘍患者に投与した文献(10)で報告されている。表 36 に示したように、ここで得られたレナリドミドの母集団 PK パラメータは、既に報告されているものと同様であった。

表 36 - TCD11863 試験に基づいて得られたモデルにより算出されたレナリドミドの薬物動態パラメータと公表データの比較（POH0460 試験）

	TCD11863	Dahut et al. (10)	
MODEL	**1 compartment linear model, 1st order absorption with Tlag**		
Fixed effect	Estimate	Estimate	
Tlag (h)	0.549	0.37	
ka (h^{-1})	3.92	4.60	
V/F (L)	61	57.8	
CL/F (L/h)	10.4	14.58	Normal renal function
		8.16	Mild renal impairment
Total No. Of Subject Observations Total (Average, Min-Max)	52 381 (7.33, 1 – 12) BLQ: 45 (11.8%)	45 292 observations	

BLQ: below the limit of quantitation; CL/F: apparent CL; Ka: constant of absorption; Tlag: lag time; V/F: apparent volume of distribution;

概して、イサツキシマブとの併用投与後に NCA 又はモデリング解析によって得られたレナリドミドの PK パラメータは、レナリドミドのパラメータの文献報告値と一致しており、3、5、10、20 mg/kg で投与されたイサツキシマブがレナリドミドの PK に影響を及ぼさないことが示された。

3.2.2.2.4 イサツキシマブ＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾンによるシクロホスファミドの薬物動態に対する影響

シクロホスファミドの PK は、TCD13983 試験 ICBd パートにおいてイサツキシマブ 10 又は 20 mg/kg 及びボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 と併用で 300 mg/m^2 のシクロホスファミドを投与したときに、初回投与後の患者 9 名及びサイクル 3 における反復投与後の患者 7 名を用いて NCA により評価された。表 37 に示したように、シクロホスファミドの PK パラメータ（用量で規格化した C_{max} 及び AUC）は、他の薬剤と併用したシクロホスファミドについて既に報告されたデータと一致しており、ボルテゾミブ＋デキサメタゾンと併用したイサツキシマブ 10 及び 20 mg/kg は、シクロホスファミドの PK を変化しないことが示唆された。

表 37 - シクロホスファミドを経口投与したときの TCD13983 試験 ICBd パートで得られた薬物動態パラメータの公表データとの比較（平均［標準偏差］、%CV）

Study	Population	N	Dose	Day	t_{max}[a] (h)	C_{max}/D (µg/mL/mg)	AUC/D (µg•h/mL/mg)
TCD13983	Multiple Myeloma	9	300 mg/m²	1	2.00 (0.43 - 4.00)	0.0223 (0.00640) 29%	0.294 (0.0766)[b] 26%
		7	300 mg/m²	Cycle 3	2.00 (1.75 – 21.50)	0.0183 (0.00710) 39%	0.289 (0.0346) 12%[c]
Literature (25)	Advanced colorectal cancer	5	50 mg, QD	29	1.00 (0.50-1.00)	0.0247 (0.0032) 13%	0.352 (0.0986)
Literature (26)	Breast cancer	12	100-150 mg	1	0.375 (0.08-3.00)	0.0216 (0.0061) 28%	0.166 (0.052) 31%

AUC: area under curve; AUC/D: area under curve divided by dose; C_{max}: maximum concentration; C_{max}/D: maximum plasma concentration divided by dose; CV: coefficient of variation; t_{max}: time to reach C_{max}

a Median (Min - Max)

b N=5

c N=4

3.2.2.3 製剤の変更による影響（製法Ⅰ＊製剤及び 申請製法＊ 製剤）

イサツキシマブの製剤（申請製法＊ 製剤及び 製法Ⅰ＊ 製剤）の変更がイサツキシマブの PK に及ぼす影響を、母集団 PK 解析（POH0461 試験 [Module 5.3.3.5-5]及び POH0503 試験 [Module 5.3.3.5-7]）により評価した。

イサツキシマブ 申請製法＊ 製剤単独（TED14154 試験）のデータに基づく母集団 PK モデルから得られたイサツキシマブ曝露量パラメータ及び血漿中濃度－時間推移は、製法Ⅰ＊製剤単独（TED10893 試験）の

＊新薬承認情報提供時に置換

データに基づく母集団 PK モデル（POH0461 試験 [Module 5.3.3.5-5]）から得られた対応するパラメータ及び PK プロファイルと同様であった。イサツキシマブ製剤は、製法Ⅰ* 製剤及び 中間製法* 製剤の両方が投与された患者を含む、複数の試験の併合データを用いた包括的な母集団 PK 解析で、イサツキシマブの PK に影響を及ぼす共変量として同定されたが、中間製法* 製剤の中心コンパートメントの分布容積が 製法Ⅰ* 製剤と比べて 13%減少したに過ぎず、曝露量パラメータに対する影響は無視できる程度と考えられる（表 38）。

表 38 - イサツキシマブ 10 mg/kg を QW/Q2W で投与したときのサイクル 1 及び定常状態におけるイサツキシマブ曝露量パラメータの製剤別のポストホック予測値（平均［%CV］）（POH0503 試験）

Isatuximab material (N)	Cycle 1					Steady State[b]		
	1st administration[a]			4th administration[a]				
	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{1week} (µg.h/mL)	CT4W (µg./mL)	AUC4W (µg.h/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	AUC_{2weeks} (µg.h/mL)
製法Ⅰ* (191)	155 (23.5)	44.1 (53.7)	12900 (33.2)	150 (54.3)	91100 (39.8)	324 (44.9)	167 (76.6)	73600 (62.0)
中間製法* (285)	183 (32.6)	50.7 (47.7)	14700 (31.3)	163 (48.6)	102000 (35.3)	362 (39.0)	177 (69.0)	78800 (54.9)

AUC_{1week} and AUC_{2weeks}: area under the plasma concentration time curve over the dosing interval of 1 or 2 weeks, respectively; AUC4W: cumulative area under the plasma concentration-time curve over 4 weeks; C_{max}: maximum concentration; C_{trough}: predose concentration during repeated dosing; CT4W: C_{trough} at 4 weeks; N: number of patients

a Represents the 1st and 4th administration (QW loading regimen) in Cycle 1

b Represents Cycle 6 (Q2W maintenance regimen, predose [Week 20] C_{max} after the first dose and AUC_{2weeks} of the cycle)

さらに、2 種のイサツキシマブ製剤のデータを併合した ORR に関する E-R 曲線は、イサツキシマブ 製法Ⅰ* 製剤のみのデータに基づく E-R 曲線と類似しており、イサツキシマブ 中間製法* 製剤は単剤療法のイサツキシマブの曝露－有効性関係を変化させないことが示された。2 種類のイサツキシマブ製剤を併合したデータ、並びにイサツキシマブ 製法Ⅰ* 製剤及び 中間製法* 製剤を別々に解析したデータのいずれにおいても、曝露量パラメータと安全性に関する評価項目の明確な関係は、骨髄腫疾患のコントロールに関連する評価項目（貧血、感染症）を除いて、示されなかった。また、臨床試験で 製法Ⅰ* 製剤を 中間製法* 製剤に置き換えたところ、免疫原性を含むイサツキシマブの臨床安全性プロファイルに変化はなく、これらの試験でもイサツキシマブの有効性が確認された。臨床上の安全性及び有効性の比較に関する詳細は、それぞれ[Module 2.7.4]及び[Module 2.7.3]に記載した。

PK、PK/PDy、安全性及び有効性解析の結果を総合すると、第 3 相試験で使用され、製品化を目的とした 中間製法* 製剤及び第 1 相試験で使用された 製法Ⅰ* 製剤で同様であることが確認された。

3.3 薬力学

3.3.1 標的分子の発現量及びイサツキシマブによる標的分子占有率

3.3.1.1 標的分子占有率

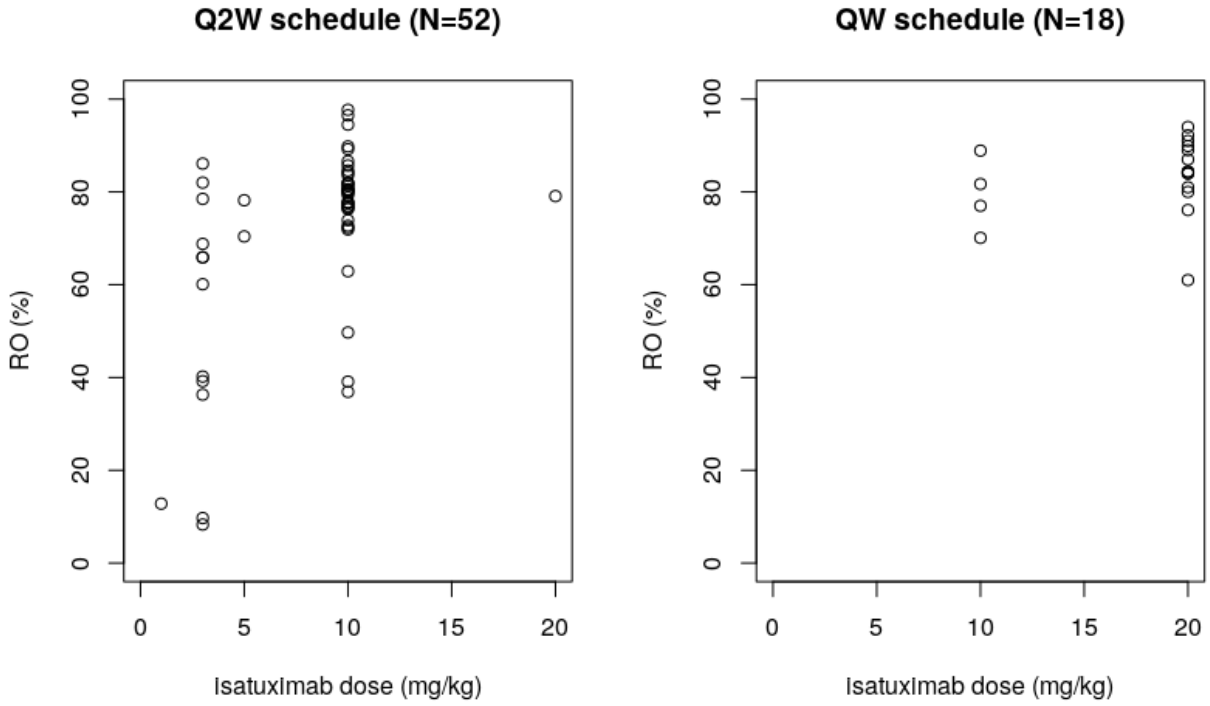
MM の形質細胞の CD38 RO は、第 1／2 相試験の患者から採取した骨髄試料を用いて、ベースライン時及び投与期間（イサツキシマブ投与前の時点）に測定した（表 39）。投与開始 1 か月後の単剤投与試験のデータを総合すると、CD38 RO の中央値は 1～20 mg/kg Q2W の広い用量範囲にわたって観察したところ、12.8%から約 80%まで上昇した。10～20 mg/kg QW の狭い用量範囲では、CD38 RO の中央値は 79.1～84.3%の範囲であった（図 26）。

表 39 - イサツキシマブを単剤投与した TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 並びに TED14154 試験とレナリドミド＋デキサメタゾンと併用投与した TCD11863 試験でのイサツキシマブによる標的分子占有率

	Dose	N	Mean	SD	%CV	Geometric mean	Median	Percentiles	
								5th	95th
Single agent	1 mg/kg Q2W	1	12.8	-	-	12.8	12.8	12.8	12.8
	3 mg/kg Q2W	12	53.4	26.5	49.6	43.5	63	9.1	83.8
	5 mg/kg Q2W	2	74.3	5.5	7.4	74.2	74.3	70.8	77.8
	10 mg/kg Q2W	36	77.7	13	16.7	76.4	80.1	47.1	95
	10 mg/kg QW	4	79.4	7.9	9.9	79.1	79.3	71.1	87.8
	20 mg/kg Q2W	1	79.1	-	-	79.1	79.1	79.1	79.1
	20 mg/kg QW	14	84.1	8.3	9.9	83.7	84.3	70.8	92.8
combination	3 mg/kg Q2W	2	88	2.8	3.2	88	88	86.2	89.8
	10 mg/kg Q2W	7	78.7	11.1	14.1	78.1	79	67.3	93.9

%CV: percent coefficient of variation; SD: standard deviation; QW: weekly; Q2W: every 2 weeks

図 26 - TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 並びに TED14154 試験での用法用量別の標的分子占有率（%）



3.3.1.2　標的分子発現量

MM 形質細胞の CD38 RD を、第 1／2 相試験の患者から採取した骨髄試料でベースライン時に測定した。CD38 は大部分の MM 患者の形質細胞に豊富に存在していた。TED14095 試験では、CD38 RD レベルは 14 名のレスポンダー（中央値: 122313.5 /cell［最小：最大＝71808：232958］）では、18 名のノンレスポンダー（中央値: 72731.0 /cell［最小：最大＝26921：394910］）に比べて、わずかに高かった。一方で、海外で実施された全ての単剤試験を併合したデータからは、10 mg/kg QW/Q2W 及び 20 mg/kg QW/Q2W の間（それぞれ 150068 /cell 及び 157672 /cell）、及びレスポンダー及びノンレスポンダーの間（それぞれ 160679.5 /cell 及び 141904.5 /cell）で、CD38 RD の中央値は同様であった（表 40）。

TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 並びに TED14154 試験のデータを用いて実施した多変量解析によると、CD38 RD と ORR に基づく有効性との間に相関は認められなかった（2.8.2.3.1 項、POH0646 試験 [Module 5.3.4.2-5]）。

表 40 - TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 並びに TED14154 試験の標的分子発現量が測定可能でイサツキシマブ投与を行った多発性骨髄腫患者におけるレスポンダー、ノンレスポンダー及び全患者における標的分子発現量

	Isatuximab dose level			
	<10 mg/kg (N=48)	**10 mg/kg (N=111)**	**20 mg/kg (N=53)**	**All (N=212)**
All patients				
Number	30	65	35	130
Mean (SD)	136317.9 (81504.7)	172051.2 (112336.5)	180294.2 (101385.9)	166024.3 (103644.7)
Median	129441.0	150068.0	157672.0	147197.5
Min ; Max	40546 ; 374841	49354 ; 612660	51319 ; 539799	40546 ; 612660
Responders				
Number	3	20	9	32
Mean (SD)	156925.0 (89189.2)	204338.5 (146469.9)	199784.7 (143649.0)	198612.7 (138481.0)
Median	134904.0	163138.0	163687.0	160679.5
Min ; Max	80809 ; 255062	60845 ; 612660	53307 ; 539799	53307 ; 612660
Non-responders				
Number	27	45	26	98
Mean (SD)	134028.2 (82116.8)	157701.2 (91690.7)	173547.5 (84807.2)	155383.2 (87707.2)
Median	123978.0	130774.0	153872.0	141904.5
Min ; Max	40546 ; 374841	49354 ; 491524	51319 ; 354966	40546 ; 491524

図 27 は、TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 並びに TED14154 試験で CD38 RD の示された閾値以上（ヒストグラム：青色）の患者に対する ORR と、CD38 RD の示された閾値未満（ヒストグラム：灰色）の患者に対する ORR を比較して示したものである。曲線は、示された閾値以上の CD38 RD を有する患者の数を示す。CD38 RD 値の増加に伴って、ORR は増加する傾向がある。

図 27 - TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 並びに TED14154 試験パート A の標的分子発現量が測定可能でイサツキシマブ投与を受けた多発性骨髄腫患者における標的分子発現量別（閾値以上又は未満）の奏効率

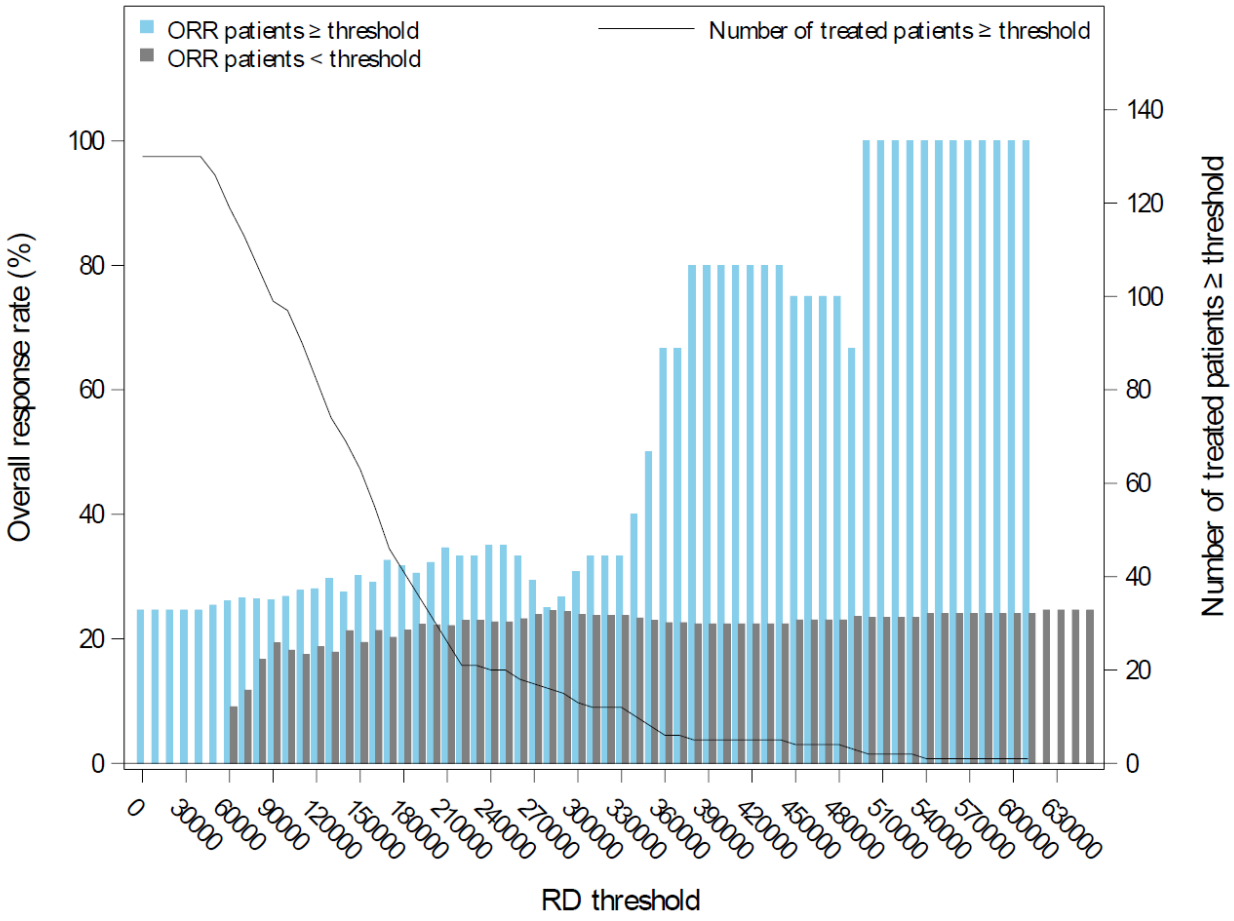
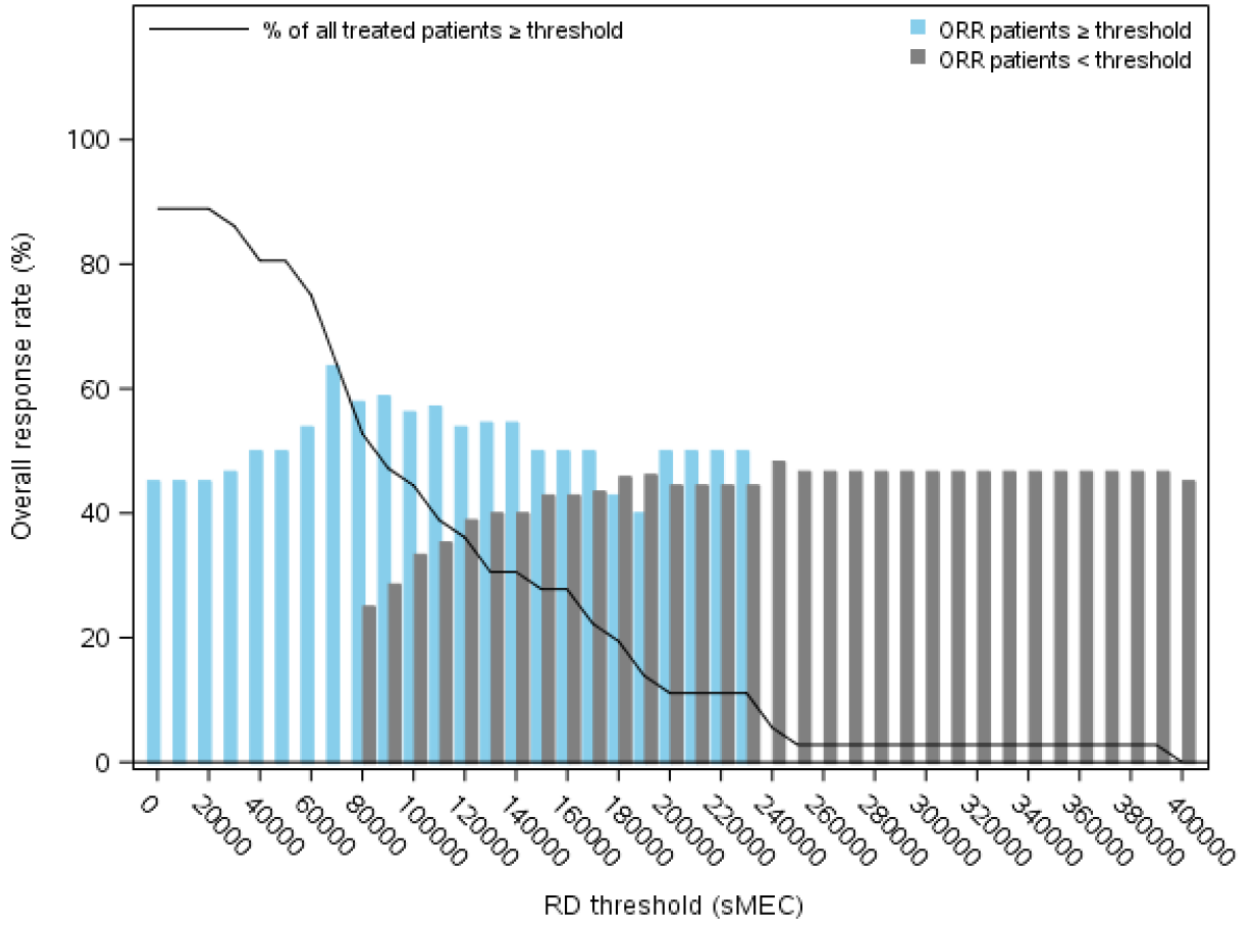


図 28 は、TED14095 試験で CD38 RD が閾値以上（ヒストグラム：青）であった患者の ORR を、CD38 RD が閾値未満（ヒストグラム：灰色）であった患者の ORR と比較して示したものである。

図 28 - TED14095 試験の標的分子発現量が測定可能でイサツキシマブ投与を受けた多発性骨髄腫患者における標的分子発現量別（閾値以上又は未満）の奏効率



CD38 RD は、全試験においてレスポンダーとノンレスポンダーの間で同様の値であった（表 41）。興味深いことに、骨髄腫形質細胞の全体的な CD38 RD の中央値が最も低かった試験（TCD13983 試験 ICBd パート）で、最良の ORR（82.4%）が得られた。この試験では、23311 /cell と低いレベルの CD38 RD を有する 1 名の患者において治療による効果がみられた。しかし、異なる病期の患者を組み入れた試験（TCD13983 試験の対象患者が NDMM 患者であるのに対して、他の試験の対象患者は RRMM 患者）及び異なる治療レジメン（単剤、異なる種類の治療薬の併用）を検討した試験が含まれていることから、試験間での比較は慎重に行うべきであると考えられる。

表 41 - 標的分子発現量が測定可能なイサツキシマブ投与を行った全ての多発性骨髄腫患者における治療効果別の標的分子発現量

CD38RD	isatuximab dose level	TED10893 (Phase 1, Phase 2 Stage 1) and TED14154 Part A					TED14095	TCD11863	TCD14079 Part A	TCD13983 IBCd
		<10 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	10 mg/kg + 20 mg/kg	All	All	All	All	All
all treated patients	patient number	(N=48)	(N=111)	(N=53)	(N=164)	(N=212)	(N=36)	(N=57)	(N=45)	(N=17)
all treated patients evaluable for RD	median RD /cancer cell	129441	150068	157672	153157	147197.5	96182.0	136055	108172	83162.5
	Min : Max	40546 to 374841	49354 to 612660	51319 to 539799	49354 to 612660	40546 to 612660	26921 to 394910	58555 to 442110	12950 to 337335	23311 to 147082
Responders evaluable for RD	patient number	(N=30)	(N =65)	(N =35)	(N =100)	(N=130)	(N=32)	(N=23)	(N=31)	(N=14)
	median RD /cancer cell	134904	163138	163687	163687	160679.5	122313.5	121313	120931	83162.5
	Min : Max	80809 to 255062	60845 to 612660	53307 to 539799	53307 to 612660	53307 to 612660	71808 to 232958	78515 to 442110	48770 to 337335	23311 to 147082
Not responders evaluable for RD	patient number	(N=3)	(N=20)	(N=9)	(N=29)	(N=32)	(N=14)	(N=10)	(N=21)	(N=12)
	median RD /cancer cell	123978	130774	153872	146905	141904.5	72731.0	141688	85370.5	
	Min : Max	40546 to 374841	49354 to 491524	51319 to 354966	49354 to 491524	40546 to 491524	26921 to 394910	58555 to 204515	12950 to 309003	
	patient number	(N=27)	(N=45)	(N=26)	(N=71)	(N=98)	(N=18)	(N=13)	(N=10)	(N=0)[a]

a there was only one SD patient who was not evaluable for RD. Due to the very low number of patients, the 2 patients not evaluable for response were omitted from the table (considered as non-responders for the other studies)

3.3.2 免疫遺伝学的決定因子

FCGR3A 遺伝子に存在する対立遺伝子の多型（F158V）について、全試験の 517 名から採取した血液試料を用いて解析した（表 42）。FCGR3A 遺伝子型は ORR、PFS 及び OS と有意な関連が認められなかった。併用投与試験では、FCGR3A 遺伝子型とは無関係に ORR が 50%を超えるため、全ての患者に対してイサツキシマブ投与によるベネフィットが得られる可能性がある。第 1／2 相試験では、V 対立遺伝子はノンレスポンダーと比較してレスポンダーに多く認められる傾向があった。しかしながら、ランダム化第 3 相試験の EFC14335 試験では V 対立遺伝子がレスポンダーに多く認められる傾向は確認されなかった。

表 42 - イサツキシマブの投与を受けた FCGR3A 遺伝子型の評価可能な全ての多発性骨髄腫患者における FCGR3A 遺伝子型データ及び治療効果との関連（TED10893 試験第 2 相パートのステージ 1、TED14095 試験、TCD14079 試験パート A、TCD11863 試験、TCD13983 試験 ICBd パート及び EFC14335 試験）

FCGR3A genotype		TED10893 Phase2 Stage1	TED14095	EFC14335 Pd	EFC14335 IPd	TCD14079 Part A	TCD11863	TCD13983 ICBd
V/V	ORR	60%	100%	34.8%	64.0%	80.0%	71.4%	100%
	patient number	6/10	2/2	8/23	16/25	4/5	5/7	4/4
F/V	ORR	19.6%	42.9%	37.9%	56.9%	70.6%	53.6%	100%
	patient number	9/46	6/14	25/66	33/58	12/17	15/28	6/6[a]
F/F	ORR	8.1%	30.0%	38.0%	65.5%	50.0%	53.3%	80.0%
	patient number	3/37	6/20	19/50	36/55	11/22	8/15	4/5[a]

a due to the very low number of patients, the 2 patients not evaluable for response were omitted from the table (considered as non-responders in the other clinical studies)

KIR 及びそのリガンドである HLA をコードする遺伝子は、第 1／2 相試験において臨床反応のパラメータと関連しなかった。

3.3.3 可溶性 CD38

可溶性 CD38 値は、イサツキシマブ 3 mg/kg 以上を投与した第 1/2 相試験の患者 219 名においてベースライン時に測定した。可溶性 CD38 値は非常に低く（0.0～7.2 ng/mL）、血漿中イサツキシマブ濃度（C_{trough}：100 μg/mL 超）よりはるかに低かった。したがって、可溶性 CD38 がイサツキシマブの PK に影響を及ぼす可能性は低い。TED14095 試験及び TED10893 試験において、C1D1 ではレスポン

ダーとノンレスポンダーの患者間での可溶性 CD38 の中央値は同様であった。サイクル 1 及びサイクル 3 における可溶性 CD38 のレベルは、臨床反応のパラメータと相関しなかった。

TED10893 試験では、サイクル 1 と比較してサイクル 3 で可溶性 CD38 値が低下したが、併用試験の 2 試験ではわずかに上昇した。しかしながら、可溶性 CD38 値の測定にイサツキシマブが干渉することから、これらのデータの解釈には注意が必要である。

表 43 - 可溶性 CD38 が測定可能なイサツキシマブ投与を行った全ての多発性骨髄腫患者における治療効果別の可溶性 CD38

SOLUBLE CD38		TED10893 Phase 2 Stage 1			TED14154 Part A	TCD14079 Part A			TCD13983 IBCd			TED14095
	Visit	C1D1	C3D1	EOT	C1D1	C1D1	C3D1	EOT	C1D1	C3D1	EOT	C1D1
all treated patients	Median ng/mL	0.86	0.33	0.47	0.36	0.26	0.34	0.48	0.30	0.38	1.05	0.14
	Min : Max	0.1 to 7.1	0.1 to 0.9	0.1 to 1.3	0.1 to 2.4	0.10 to 7.2	0.20 to 1.5	0 to 2.5	0.10 to 0.94	0.20 to 0.95	1.05 to 1.05	0.0 to 3.4
	patient number	97	61	53	26	45	38	14	16	14	1	35
responders	Median ng/mL	0.93	0.24	0.47	0.27	0.35	0.33	0.48				0.16
	Min : Max	0.2 to 4.3	0.1 to 0.9	0.1 to 0.9	0.1 to 0.9	0.1 to 1.4	0.2 to 0.8	0 to 2.3				0.1 to 0.9
	patient number	19	18	7	6	28	27	8				13
non-responders	Median ng/mL	0.82	0.36	0.47	0.39	0.2	0.43	0.48				0.14
	Min : Max	0.1 to 7.1	0.1 to 0.9	0.2 to 1.3	0.1 to 2.4	0.1 to 7.2	0.2 to 1.5	0.3 to 2.5				0.0 to 3.4
	patient number	78	43	46	20	17	11	6				22

C1D1: cycle 1 day 1; C3D1: cycle 3 day 1; EOT: end of treatment

3.3.4 CD38 mRNA 発現量

全試験において、CD38 mRNA の全ての分子種（A、B、C、D 及び E）の検出及び分子種 A、B 及び D のそれぞれの mRNA の特異的な検出のいずれを行った場合（それぞれ ALL 及び ABD）であっても、スクリーニング時の CD38 mRNA 発現量（正規化値）はレスポンダーとノンレスポンダーの間で同様であった。しかしながら、レスポンダーとノンレスポンダーの間でみられる違いは、サンプル数が少なく、標準偏差が大きかったため、データの解釈は慎重になされるべきである。

表 44 - CD38 mRNA が測定可能なイサツキシマブ投与を行った全ての多発性骨髄腫患者における治療効果別の CD38 mRNA

CD38 mRNA isoforms		TED10893 Phase 2 Stage 1		TCD14079 part A				TCD13983 IBCd
		Screening		Screening		EOT		Screening
		NR	R	NR	R	NR	R	All
ALL	Median	22.50	34.20	23.30	34.45	11.47		10.24
	Min:Max	2.7 to 107.0	9.9 to 85.7	2.3 to 244.7	8.1 to 88.4	4.2 to 18.7		3.9 to 46.7
	Patient number	53	15	13	17	2	0	10
ABD	Median	14.20	21.90	21.77	32.56	8.64		7.04
	Min:Max	1.4 to 73.8	5.0 to 53.7	1.9 to 192.9	7.6 to 70.0	3.0 to 14.3		2.8 to 39.4
	Patient number	53	15	13	17	2	0	10

BL: baseline; R: responders （at least with PR); NR: non-responders

3.3.5 免疫表現型の解析

TED10893 試験第 2 相パートのステージ 1、TED14095 試験及び TCD14079 試験パート A における、レスポンダー（PR 以上）及びノンレスポンダーについて、C1D1 と比較した C3D1 に観察された変化の中央値を表 45 に示す。TCD13983 試験 ICBd パートでは、ノンレスポンダー患者の数が非常に少なかった（1 名）ため、全てのイサツキシマブ投与集団を合わせたデータのみが提供された。NK 細胞の減少は、イサツキシマブ単剤投与群又は併用投与群で一貫して認められた。

$CD4^+$ T 細胞及び制御性 T 細胞の減少は、単剤投与試験の TED14095 試験（$CD4^+$ T 細胞の減少はレスポンダーのみで観察）及び TED10893 試験、並びにイサツキシマブ＋シクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン併用試験の TCD13983 試験 ICBd パートで観察された。制御性 T 細胞はイサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン併用試験の TCD14079 試験パート A においてもレスポンダーでわずかに減少がみられた。

$CD3^+$ T 細胞は TCD13983 試験 ICBd パートのみで減少した。

これらの知見は 4 試験のみに基づいたものであり、サンプル数が少ないため、データの解釈は慎重になされるべきである。

表 45 - 免疫表現型が解析可能なイサツキシマブ投与を行った全ての多発性骨髄腫患者における治療効果別のサイクル 1 の 1 日目及びサイクル 1 の 3 日目における血中免疫細胞数の変化

Immune blood cells		TED10893 phase2 stage1			TCD14079 Part A			TCD13983 ICBd	TED14095		
		NR C3D1/C1D1	R C3D1/C1D1	All C3D1/C1D1	NR C3D1/C1D1	R C3D1/C1D1	All C3D1/C1D1	All C3D1/C1D1	NR C3D1/C1D1	R C3D1/C1D1	All C3D1/C1D1
CD19+ B-cells	Median change from C1D1	-0.0043	-0.0016	-0.0033	0.0019	-0.0044	-0.0013	-1.71	0	0.12	0.04
	Min : Max	-0.290 to 0.127	-0.633 to 0.053	-0.633 to 0.127	-0.042 to 0.019	-0.386 to 0.043	-0.386 to 0.043	-2.9 to -0.6	-4.6 to 1.7	-1.6 to 1.2	-4.6 to 1.7
	patient number	30	17	47	11	24	35	12	15	14	29
CD3+ T-cells	Median change from C1D1	0.1069	0.2040	0.1370	0.8312	0.3821	0.4532	-1.25	29.97	22.14	24.28
	Min : Max	-0.783 to 1.604	-0.523 to 2.320	-0.783 to 2.320	-1.471 to 1.794	-0.620 to 2.608	-1.471 to 2.608	-8.6 to 25.7	6.6 to 42.6	4.6 to 39.2	4.6 to 42.6
	patient number	31	17	48	11	24	35	12	15	14	29
CD4+ T-cells	Median change from C1D1	-0.0081	-0.0116	-0.0085	0.1162	0.1043	0.1098	-3.39	0.67	-1.23	0.28
	Min : Max	-0.618 to 0.187	-0.310 to 0.120	-0.618 to 0.187	-1.950 to 1.315	-0.781 to 1.711	-1.950 to 1.711	-10.8 to 12.5	-24.7 to 13.2	-14.0 to 16.4	-24.7 to 16.4
	patient number	32	17	49	11	24	35	12	15	14	29
CD56+ bright CD16+ low Natural Killer Cells	Median change from C1D1	-0.0064	-0.0015	-0.0024	0.0006	-0.0140	-0.0104	-0.03	-0.24	-0.32	-0.24
	Min : Max	-0.330 to 0.217	-0.711 to 0.004	-0.711 to 0.217	-0.126 to 0.162	-0.185 to 0.034	-0.185 to 0.162	-0.5 to 0.1	-0.9 to 0.2	-2.0 to 0.3	-2.0 to 0.3
	patient number	30	17	47	11	24	35	12	15	14	29
CD56+ dim CD16+ bright Natural Killer Cells	Median change from C1D1	-0.0055	-0.0023	-0.0037	0.0079	-0.0036	-0.0018	-3.00	-26.91	-20.69	-23.25
	Min : Max	-0.140 to 0.086	-0.107 to 0.010	-0.140 to 0.086	-0.728 to 0.086	-0.311 to 0.051	-0.728 to 0.086	-12.0 to -0.6	-41.5 to -6.4	-35.7 to -4.3	-41.5 to -4.3
	patient number	30	17	47	11	24	35	12	15	14	29

Immune blood cells		TED10893 phase2 stage1			TCD14079 Part A			TCD13983 ICBd	TED14095		
		NR C3D1/C1D1	R C3D1/C1D1	All C3D1/C1D1	NR C3D1/C1D1	R C3D1/C1D1	All C3D1/C1D1	All C3D1/C1D1	NR C3D1/C1D1	R C3D1/C1D1	All C3D1/C1D1
NK cells	Median change from C1D1	-0.0161	-0.0053	-0.0113	0.0067	-0.0158	-0.0149	-3.13	-27.10	-20.64	-23.37
	Min : Max	-0.393 to 0.303	-0.724 to 0.012	-0.724 to 0.303	-0.789 to 0.248	-0.338 to 0.078	-0.789 to 0.248	-11.9 to -0.5	-41.6 to -6.2	-36.3 to -4.8	-41.6 to -4.8
	patient number	30	17	47	11	24	35	12	15	14	29
TREG cells	Median change from C1D1	-0.0076	-0.0080	-0.0080	0.0041	-0.0013	0.0015	-0.28	-0.93	-0.70	-0.84
	Min : Max	-0.059 to 0.019	-0.099 to 0.048	-0.099 to 0.048	-0.003 to 0.020	-0.030 to 0.028	-0.030 to 0.028	-1.0 to 1.2	-2.7 to 1.2	-2.3 to 0.0	-2.7 to 1.2
	patient number	30	17	47	11	24	35	12	15	14	29

- C1D1: Day 1 of Cycle 1; C3D1: Day 1 of Cycle 3; R: responders (at least with Partial Response); NR: non-responders
- Rows highlighted grey represent a decrease in the median change from baseline

3.4　薬物動態／薬力学の関係

イサツキシマブの臨床開発の過程において、複数の PK/PDy 解析を実施し、イサツキシマブの用法用量の選択の妥当性の裏付けに用いた。これらの PK/PDy 解析には、CD38 RO 及び主要な安全性/有効性に関する評価項目に関する経験的 PK/PDy モデリング、並びに血清 M 蛋白に関する semi-mechanistic PK/PDy モデリング（以下に要約したが、詳細については 2.8.2 項に記載した）が含まれた。

3.4.1　標的分子占有率に関する薬物動態／薬力学の関係

単剤療法におけるイサツキシマブの血漿中濃度と CD38 RO との関係をシグモイド E_{max} モデルにより記述した。E_{max} は CD38 RO が約 80%であり、イサツキシマブに対するレスポンダーでは少なくとも 70%の CD38 RO が認められた。イサツキシマブ血漿中濃度 31 μg/mL 以上で CD38 RO のプラトーの 99%に到達したと考えられ、10 mg/kg QW 以上の投与により TMDD の影響が見られなくなることが示された（POH0365 試験 [Module 5.3.3.5-2]）。

3.4.2　血清 M 蛋白に関する薬物動態／薬力学の関係

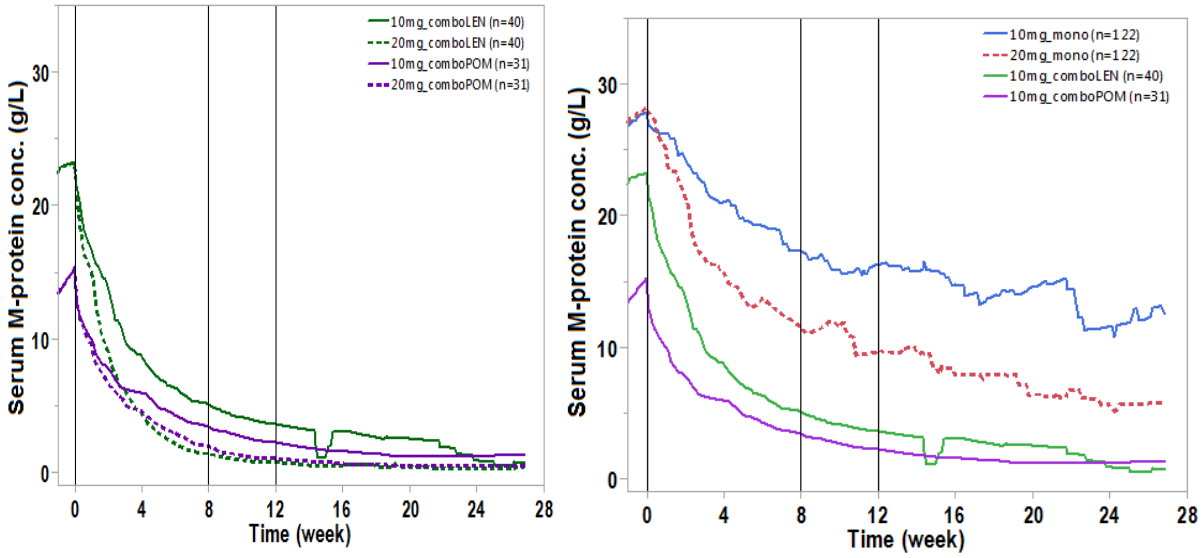
イサツキシマブ単剤又は併用療法時の血清 M 蛋白の動態は、イサツキシマブ曝露量に依存して血清 M 蛋白の消失が促進される縦断的モデルにより記述され、モデル解析において、薬物曝露の入力値として、血清 M 蛋白の測定が可能な患者におけるイサツキシマブ単剤投与又はイサツキシマブ＋他剤（ポマリドミド又はレナリドミド）の併用投与のいずれかを用いた。

広範なイサツキシマブ用量範囲（3～20 mg/kg）、種々の用法（QW 若しくは Q2W 投与、又は QW での負荷投与と Q2W での維持投与の組み合わせ）、及び異なる負荷投与期間（QW にて 4 週間の後で Q2W、QW にて 6 週間の後で Q2W 又は QW にて 8 週間の後で Q2W）において単剤投与したときのデータから、イサツキシマブを最高用量（20 mg/kg）で、Q2W 投与の前に QW 投与の負荷投与を行ったときにベースラインからの最も大きな血清 M 蛋白の減少が予測された（POH0459 試験 [Module 5.3.4.2-1]）。一方で、負荷期間を 4 週間から 8 週間に延長した場合、血清 M 蛋白のさらなる実質的な減少は認められなかった。この解析から、イサツキシマブを単剤投与する第 2／3 相試験での用量として 20 mg/kg QW/Q2W を選択することの妥当性が裏付けられた。

ポマリドミド＋デキサメタゾン併用療法又はレナリドミド＋デキサメタゾン併用療法では、単剤療法とほぼ同じ用量範囲のイサツキシマブの投与を行ったが、用いた用法用量の種類（QW、Q2W、又は QW/Q2W）は少なかった。この解析の結果、血清 M 蛋白の減少は 10 mg/kg 以上の用量で大きくなった（POH0488 試験 [Module 5.3.4.2-3]及び POH0480 試験 [Module 5.3.4.2-2]）が、10 mg/kg Q2W 及び 20 mg/kg Q2W の間にはわずかな差しか認められず（図 28）、単剤療法とは対照的であった。注目すべきことに、血清 M 蛋白減少は、イサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W を他剤と併用投与した場合には、イサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W 又は 20 mg/kg QW/Q2W を単剤投与した場合と比較して大きかった。

したがって、この解析から、IMiD、ポマリドミド又はレナリドミドとの併用療法におけるイサツキシマブの第 3 相試験での用法用量として 10 mg/kg QW/Q2W を選択することが支持された。

図 29 - イサツキシマブ 10 mg/kg 又は 20 mg/kg QW/Q2W をレナリドミド＋デキサメタゾンと併用（TCD11863 試験）、ポマリドミド＋デキサメタゾンと併用（TCD14079 試験）、並びに単剤（TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1）で投与したときの投与後の血清 M 蛋白の時間推移



3.4.3　安全性に関する薬物動態／薬力学の関係

単剤又は併用療法の有効性に関する E-R 解析では、負荷投与期終了時の CT4W が、PK 曝露量のパラメータのうち、効果（ORR 及び PFS）に対する最良の予測因子であると判定された。

イサツキシマブについては、時間依存性の線形クリアランスがみられることが示され、イサツキシマブ投与に伴う疾患状態の改善により、線形クリアランスが低下した（POH0503 試験 [Module 5.3.3.5-7]）。このような薬剤投与に伴って生じる変化が複数ある場合に、それらによる有効性に対する影響の間での交互作用は、有効性に関する E-R 関係の推定に対するバイアスにつながることが知られている(13)。疾患反応が時間依存的に変化するクリアランスに影響を及ぼすことにより、イサツキシマブ線形クリアランスの分布にベースライン時と定常状態下で違いがみられた。ベースライン時のイサツキシマブ線形クリアランスの中央値は、ノンレスポンダーよりもレスポンダーの方がわずかに小さくなる傾向がみられた（POH0503 試験 [Module 5.3.3.5-7]）。時間依存的なクリアランス低下の程度は、ノンレスポンダーよりもレスポンダーの方が大きく、定常状態においてはレスポンダーとノンレスポンダーの間で有意差が認められた（図 20）。しかし、投与 4 週目では、レスポンダーとノンレスポンダーとの間に統計的な有意差は認められなかった（POH0503 試験

[Module 5.3.3.5-7]）。したがって、CT4Wは、定常状態での値よりもバイアスのかからない許容可能な曝露量の指標となりうるものであると考え、有効性に関するE-R解析で用いた。

単剤療法では、E_{max}モデルでORRとCT4WのE-R関係が最もよく記述された（POH0646試験 [Module 5.3.4.2-5]）。最終モデルには、ベースラインの骨髄形質細胞が共変量として含まれており、骨髄の形質細胞の割合の減少に伴ってORRが増加した。これは骨髄中の形質細胞の存在が高増殖性MM疾患のマーカーであるため予想されることであった。一定割合の骨髄形質細胞がみられる患者において、EC_{90}は約130 μg/mLのCT4Wで達成されたが、より高いCT4Wが得られた場合のORRに対するさらなるベネフィットが得られる可能性は低かった。ORRの予測値は、3 mg/kg Q2Wにおいて7%であったが、20 mg/kg Q2Wでは28%に増加し、同じ用法での用量反応を示した。ORRの予測値は3 mg/kg QWで15%、20 mg/kg QWで33%であり、週1回の投与によりベネフィットが得られる可能性が示唆された。さらに、30%以上の目標 ORR に到達する成功確率は、10 mg/kg QW/Q2W（50%）よりも20 mg/kg QW/Q2W（76%）で高かった。このPK/PDy関係は、イサツキシマブ 製法1* 製剤から 中間製法* 製剤への切り替えでは変化がみられなかった。この解析から、単剤療法においてはイサツキシマブの第2相試験での用法用量として20 mg/kg QW/Q2Wを選択することの妥当性が裏付けられた。

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療法では、ロジスティック回帰モデルでORRとlog CT4WのE-R関係が最もよく記述され、log CT4Wが増加するにつれてORRが増加した（それぞれPOH0651試験 [Module 5.3.4.2-8]及びPOH0647試験 [Module 5.3.4.2-6]）。いずれのモデルも、β_2ミクログロブリンの減少、前治療ライン数（レナリドミド+デキサメタゾンとの併用療法のみ）の減少、及びlog CT4Wの上昇に伴うORRの増加が予測された。モデル解析によると、同じCT4Wであれば、β_2ミクログロブリンのベースライン値がより低い（3.5 mg/L未満）患者では、β_2ミクログロブリンのベースライン値がより高い（3.5 mg/L以上）患者と比較して、より高いORRを予測した。このことは、血清β_2ミクログロブリンが血清アルブミンとともにMMのISSに基づく病期分類に用いられる2つの因子の1つであるということ（血清β_2ミクログロブリン値は、進行度の低い病期であるStage Iでは3.5 mg/L未満、進行度の高い病期であるStage II及びStage IIIでは3.5 mg/L以上）と合致している。10 mg/kg QW/Q2Wでの予測ORRは、10 mg/kg Q2Wと比較して、ポマリドミド+デキサメタゾンとの併用（10 mg/kg QW/Q2W：67%、10 mg/kg Q2W：47%）及びレナリドミド+デキサメタゾンとの併用（10 mg/kg QW/Q2W：63%、10 mg/kg Q2W：53%）の両方で高かった。20 mg/kg QW/Q2Wでの予測ORRは10 mg/kg QW/Q2Wよりも高かったが、10 mg/kg QW/Q2W及び20 mg/kg QW/Q2Wの2用量での95% CIは両方の併用療法において重なりがみられた。目標ORRに到達する成功確率は、ポマリドミド+デキサメタゾンとの併用（ORR 60%以上を目標としたときの成功確率：83%）及びレナリドミド+デキサメタゾンとの併用（ORR 50%以上を目標としたときの成功確率：96%）の両方で10 mg/kg QW/Q2Wで高かった。この解析から、併用療法におけるイサツキシマブの第3相試験での用法用量として10 mg/kg QW/Q2Wを選択することが支持された。

＊新薬承認情報提供時に置換

同様に、ロジスティック回帰モデルでは、ポマリドミド＋デキサメタゾン併用療法の第 3 相試験 EFC14335 試験において、ORR と CT4W の E-R 関係が最も良く記述されており、CT4W の中央値より下及び上のレスポンダーの割合の予測値がそれぞれ 52%及び 72%であった（POH0648 試験 [Module 5.3.4.2-7]）。ORR は診断からの期間が長くなるにつれて、また CT4W の増加とともに増加した。さらに、R-ISS 病期が高いほど ORR は低下した。E-R 曲線の傾きの下部（最低四分位 Q1 以下）の患者は、最初の 4 週間にイサツキシマブの投与が不十分であった患者として特定され、曝露量が低下した。しかしながら、これらの患者はより進行性の骨髄腫の特徴を有した患者でもあり、減量又は休薬につながる有害事象の発現リスクも高くなっていた。PFS に関して、PK/PDy 関係は Weibull パラメトリックハザードモデルによって記述された（POH0648 試験 [Module 5.3.4.2-7]）。最終モデルでは、R-ISS Stage III 及び形質細胞腫の存在の影響により PFS 期間が短縮されたが、イサツキシマブ曝露量が高い患者では PFS 期間が長かった。CT4W に関連する HR から、CT4W が中央値未満の患者は、曝露量が Q1 以下の患者においてさえも、イサツキシマブ投与によるベネフィットを受けたことが示された。また、イサツキシマブの曝露量（CT4W）が中央値以下、及び中央値以上の患者では、実薬対照群（ポマリドミド＋デキサメタゾン投与群）と比較して、PFS がそれぞれ 14.5 週間及び 15.8 週間延長する治療によるベネフィットが示され（図 15）、HR はそれぞれ 0.773 及び 0.534 であった。これらの解析は、臨床第 1b 相試験である TCD14079 試験パート A 及び第 3 相試験である EFC14335 試験の実測データとともに、ポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用療法におけるイサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W の妥当性を示している。

安全性に関する PK／PDy の関係：

単剤療法では、骨髄腫の疾患コントロールに関する安全性評価項目（貧血及び感染症）を除くと、解析対象の安全性に関する評価項目（注入に伴う反応、血液学的異常、又は QTcF）に関して明らかな E-R 関係は認められず、単剤第 1/2 相試験からはイサツキシマブ 製法 I＊ 製剤及び 申請製法＊ 製剤の間で同様の結果が得られた（POH0645 試験 [Module 5.3.4.2-4]及び TED10893 試験第 1 相パートにおける心電図データの補足的解析 [Module 5.3.5.3-1] [Module 5.3.5.3-2]）。貧血は MM の CRAB 症状（高カルシウム血症、腎不全、貧血、骨病変）の一部であることから、イサツキシマブ曝露量の増加（すなわち、症状の改善につながる）に伴い Grade 3 以上の貧血の発生割合が低下する傾向がみられるのは治療効果に関連すると考えられる。さらに、MM は日和見感染症及び呼吸器系の有害事象などの併存疾患と関連しているため、Grade 3 以上の感染症の発現率の減少傾向もまた、イサツキシマブの治療効果と関連している可能性がある。

ポマリドミド＋デキサメタゾン併用療法に関しても、E-R 関係について同様の結果が得られた。すなわち、第 1/3 相試験の併合データ又は第 3 相試験の EFC14335 試験単独のデータに基づく E-R 解析の結果、骨髄腫疾患制御に関連する安全性に関する評価項目（貧血及び感染）を除くと、イサツキシマブ曝露量の増加に伴う解析対象の安全性に関する評価項目（注入に伴う反応、血液学的異常、呼吸器系の有害事象、不整脈、心臓障害及び神経系障害）の発生割合の明らかな増加は認められなかった

＊新薬承認情報提供時に置換

（POH0648 試験 [Module 5.3.4.2-7]）。それにもかかわらず、ポマリドミド対照群（EFC14335 試験）と比較したときに、イサツキシマブ＋ポマリドミド群では好中球減少症、不整脈及び心臓障害が高い傾向が認められたが、好中球減少症に関しては異なるイサツキシマブ曝露量の四分位数の間で差異は認められず、心血管系イベントについてはイサツキシマブ曝露量が最も高い Q3 以上の患者で少なくなる傾向が認められた。

3.4.4 用量選択及び用量設定根拠

第 2/3 相試験における用量選択及び推奨用量は、安全性評価項目については E-R 関係が明確でなかったことから、主として主要有効性評価項目の用量－反応関係に基づいており、有効性に関する PDy 及び PK/PDy を裏付けとして用いた。

3.4.4.1 イサツキシマブを単剤投与する第 2 相試験での用法用量の設定

用法及び用量選択の裏付けとして用いるために、MM に対する単剤の様々なイサツキシマブの用法用量が探索的に用いられた。イサツキシマブの広範な用量（0.0001～20 mg/kg、Q2W 又は QW）が、FIH 試験である TED10893 試験第 1 相パートで用いられた。この試験の結果から、3 mg/kg と 10 mg/kg の間で ORR に対する明確な用量－反応関係を示した。しかし、TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パートのステージ 1 並びにイサツキシマブ 申請製法* 製剤を用いた TED14154 試験パート A において、イサツキシマブを単剤投与したときには 10 mg/kg 及び 20 mg/kg の間では用量－反応関係は認められなかった。

イサツキシマブの忍容性は、負荷投与期間（4 週間の週 1 回投与期間）の有無にかかわらず、最高試験用量の 20 mg/kg Q2W まで良好であり、TED10893 試験第 1 相パート並びに第 2 相パートのステージ 1 及びステージ 2、TED14154 試験パート A の併合解析に基づき、曝露量パラメータ（C_{max}, AUC 及び C_{trough}）と安全性評価項目（注入による反応及び血液学的異常）との間に明確な E-R 関係は認められなかった。したがって、第 2 相単剤投与試験におけるイサツキシマブ 20 mg/kg QW/Q2W の用量選択は、CD38 RO、血清 M 蛋白及び ORR の PK/PDy 解析に基づいて行った。

3.4.4.1.1 イサツキシマブを単剤投与する第 2 相試験での用量の設定

イサツキシマブ濃度と CD38 RO との探索的解析により、RO のプラトー（最大効果である CD38 RO 80%）の 99%が 31 µg/mL 以上の濃度で達成されたことが示された。イサツキシマブ 10 mg/kg QW、20 mg/kg Q2W、及び 20 mg/kg QW を投与した患者の大部分においてこの濃度を上回る血漿中濃度が得られており、これらの用法用量において標的分子が飽和していることが示された。注目すべきことに、この探索的解析においては、CD38 RO は全レスポンダーにおいて 70%以上であった。

また、血清 M 蛋白の PK/PDy に基づき、血清 M 蛋白の最大減少は最高用量の 20 mg/kg で得られることが予測された。

さらに、有効性（ORR）に関する PK/PDy 解析からは、130 µg/mL（EC_{90}）以上の濃度が得られたことによる、さらなるベネフィットが得られる可能性は低いことが示された。EC_{90} である 130 µg/mL

＊新薬承認情報提供時に置換

は、イサツキシマブ 20 mg/kg の投与を受けた患者の大部分において到達する血漿中濃度である。目標 ORR である 30%に到達する成功確率は、20 mg/kg QW/Q2W 群の方が 10 mg/kg QW/Q2W 群より高かった（それぞれ 76%及び 50%）。

以上の CD38 RO、血清 M 蛋白、及び ORR に関する PK/PDy 解析から、第 2 相試験の単剤療法で用いる 20 mg/kg 用量の選択が支持された。

3.4.4.1.2 イサツキシマブを単剤投与する第 2 相試験での負荷投与期間（週 1 回で反復投与する期間）の最適化

負荷用量を導入する理論的根拠は、負荷用量を用いない場合よりも有効濃度範囲により迅速に到達し、早期に臨床的ベネフィットを得ることができる可能性があることであった。イサツキシマブについては、投与開始時の週 1 回の集中的な投与により、標的分子を介した消失経路を迅速に飽和させることによって投与初期における高クリアランスを回避し（図 18）、130 µg/mL を超える濃度に達することができた。この濃度は、マウスモデルにおける腫瘍消失濃度及び ORR の E-R 解析における EC_{90} に相当した。

イサツキシマブ 20 mg/kg 投与後の PK/PDy モデルに基づく血清 M 蛋白推移のシミュレーションによると、Q2W 投与の前に週 1 回の負荷投与期間を組み込んだ最高用量（すなわち、20 mg/kg QW/Q2W）では、血清 M 蛋白の最も大きな減少が予測された。負荷投与期間を 4 週間から 8 週間まで延長した場合（図 5）、血清 M 蛋白減少又はレスポンダーの割合に関して実質的なベネフィットは認められず、臨床反応を得るためには 4 週間の週 1 回投与で十分であることが示された。

以上より、単剤投与の第 2 相試験（TED10893 試験第 2 相パートのステージ 2）では、反応を最大限にするために週 1 回 20 mg/kg の高用量を 4 週間にわたって投与することを選択し、20 mg/kg Q2W の維持投与を行うことが有効性を維持するのに十分であると考えられた。

3.4.4.2 イサツキシマブを併用投与するときの用法用量の設定

負荷投与期間を含む用法（すなわち、QW/Q2W）が、単剤投与のデータで確立され、有効性を得るためには 10 mg/kg 以上の用量が必要であることが示唆された。したがって、第 1b 相併用試験においては、その後の試験の用量選択の目的で 10 mg QW/Q2W 及び 20 mg QW/Q2W 並びに低用量が組み入れられた。第 1b 相併用試験の 2 試験（レナリドミド＋デキサメタゾン又はポマリドミド＋デキサメタゾンの併用試験）の臨床試験データから、イサツキシマブ 10 mg/kg 及び 20 mg/kg を投与した患者において有効性に差は示されなかった。血清 M 蛋白又は ORR の PK/PDy 解析では、10 mg/kg から 20 mg/kg に増量した場合、さらなる付加的な効果はほとんどみられないことが予測された。さらに、イサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W の用量では、ポマリドミド＋デキサメタゾン併用で目標 ORR の 60%は 83%であり、レナリドミド＋デキサメタゾン併用で目標 ORR の 50%に到達する成功確率は 96%であった。

したがって、ポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用療法の第 3 相試験の用法用量として、イサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W を選択した。

3.4.5　併用投与時におけるイサツキシマブの用量設定根拠

第 3 相試験の EFC14335 試験において、ポマリドミド＋デキサメタゾンとイサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W を併用した群において、実薬対照であるポマリドミド＋デキサメタゾン群と比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある有効性の改善が認められた。イサツキシマブ曝露量四分位の全てにおいて、イサツキシマブ併用群での PFS に対する優位な効果が観察された。ORR 及び PFS はいずれも、CT4W の増加に伴う増加がみられた。さらに、イサツキシマブの曝露量（CT4W）が中央値以下の患者と中央値以上の患者では、実薬対照群（ポマリドミド＋デキサメタゾンのみ）と比較して PFS の中央値がそれぞれ 14.5 週及び 15.8 週増加し、HR はそれぞれ 0.773 と 0.534 であった。Q1 以下の患者には、骨髄腫の特徴が不良で、イサツキシマブの休薬及びポマリドミドの減量に至る有害事象（特に血液学的異常）を発現する可能性が高い患者が含まれたが、ポマリドミドのみ投与の実薬対照群と比較して、イサツキシマブ投与は依然としてベネフィットがあることが示された。

安全性に関しては、EFC14335 試験データ単独及び EFC14335 試験及び TCD14079 試験パート A の併合データに基づいて、イサツキシマブ曝露量の異なる四分位を用いて実施された探索的解析では、曝露量の増加と、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、感染症などの解析対象となった有害事象の発現率の増加との間に明らかな関係は認められなかった。一方で、ポマリドミドのみ投与の実薬対照群と比較した場合、イサツキシマブ＋ポマリドミド投与群において、好中球減少症、不整脈、及び心臓障害の発現率が増加する傾向は認められた（EFC14335 試験）。しかしながら、好中球減少症については異なるイサツキシマブ曝露量の四分位間で差異がなく、心血管系のイベントはイサツキシマブ曝露量の増加に伴い、減少する傾向が認められた。Grade 3 以上の貧血の発現率及び Grade 3 以上の感染症の発現率は、薬物曝露量の増加（すなわち、症状の改善につながる）に伴って低下する傾向が認められたが、これは治療効果と関連があるものであると考えられる。

以上の解析結果は、ポマリドミド＋デキサメタゾンと併用するイサツキシマブの推奨用量 10 mg/kg QW/Q2W を支持するものである。

4　特別な試験－免疫原性

免疫原性は臨床開発プログラム全体を通して評価した。本項では、イサツキシマブにおいて定義された免疫原性リスク評価、生体試料分析法、並びに臨床試験の中で PK、PDy、有効性及び安全性に着目して解析するためのサンプリング及び臨床データ解析の試験デザインの方法を含む免疫原性試験結果について総合的に要約した。

4.1　免疫原性リスク評価

イサツキシマブは、他の治療用タンパク質と同様に、ヒトにおいて免疫反応を引き起こし、ADA を発現する可能性がある。免疫原性のリスク因子（患者、疾患、薬効及び製品関連のリスク因子等）を用いて、イサツキシマブの免疫原性リスク評価を実施した（表 46）。

表 46 - イサツキシマブの免疫原性リスク評価

Immunogenicity risk factor	Lower risk				Higher risk
Similarity to endogenous counterpart(s)	**No similarity**		Partially similarity		Complete similarity
Primary sequence	Fully human		**Partially human**		Non-human
Glycosylation pattern	**Fully human**		Partially human		Non-human
Dosing regimen	Short term exposure		**Long term exposure**		Intermittent treatment
Route of administration	**IV**	IM	IP	SC	Inhaled
Immune status patients	**Immune compromised**		Normal immune system		Activated immune system
Concomitant medication	**Immunosuppressive co-medication**			Immunostimulatory co-medication	

In green, assessment for isatuximab

イサツキシマブがマウス Fab 領域とヒト IgG1 Fc 領域からなるキメラ抗体であるために、ADA は主にイサツキシマブのマウス部分に対して産生される可能性があることが予想される。イサツキシマブ中に約 30%のマウス配列が存在すると、完全ヒト化 mAb と比較して、より高い免疫原性をもたらす可能性がある。

治療用蛋白と対応する内因性蛋白と重複しない領域（治療用蛋白と対応する内因性蛋白で異なる領域）に対して ADA が交差反応し、その活性を中和する場合には、重篤な臨床的結果を引き起こす可能性がある。一方、イサツキシマブは IgG1 型の IgG を除く内因性蛋白と配列相同性を示さない。

したがって、交差反応による中和抗体の安全性に対するリスクはなく、イサツキシマブに対するADA によって引き起こされる可能性のある主な臨床所見は有効性の低下であると予想される。

イサツキシマブの作用機序を考慮すると、イサツキシマブの ADA は標的分子である CD38 を架橋し、活性化を増強できる可能性がある。しかし、ダラツムマブ（別の抗 CD38 mAb）については、その Fc 領域を介した細胞表面上 CD38 の架橋により、骨髄腫腫瘍細胞のアポトーシスを誘導しており、それによって安全性上の所見を引き起こすことなく、この薬剤の効果に関与することが報告されている(27)。一方、イサツキシマブは、抗体依存性細胞傷害性（ADCC）、補体依存性細胞傷害性（CDC）、架橋を伴わないアポトーシスの直接誘導（プロアポトーシス）、及び CD38 酵素活性の阻害を含む複数の生物学的機序を介して腫瘍細胞を殺傷する。

イサツキシマブは CHO 細胞で産生される。CHO 細胞ではヒトと異なる糖鎖修飾はなされない。イサツキシマブに対する免疫原性に対する潜在的リスクとして、1）酸化、2）配列変異体、3）高分子量（HMW）種／凝集体、4）宿主細胞に由来する蛋白（HCP）のいくつかの重要な品質特性が同定された。

イサツキシマブの酸化は、ストレス条件（温度、光ストレス、化学的酸化ストレス）下においてのみ観察された。したがって、この属性の検定は、原薬の規格及び製剤の規格には含まれなかった。イサツキシマブの配列変化を伴う変異体は有意なレベルでは観察されなかった。また、同定された配列変化を伴う変異体のいずれもイサツキシマブの相補性決定領域に位置しなかった。したがって、この属性の試験は原薬の規格には含まれなかった。凝集体及び HMW 種は、サイズ排除高速液体クロマトグラフィにより原薬及び製剤ロットの出荷時並びに安定性試験時に試験した。HCP の有無は、各原薬ロットの出荷時に ELISA 法により試験した。出荷時及び有効期間内での HMW 及び HCP の判定基準は、臨床試験で使用したロットを含む工程性能評価及び安全性データに基づいていた。

通常、イサツキシマブは、既に免疫系が著しく損傷を受けた悪性骨髄腫患者に長期間投与される。また、ポマリドミド、レナリドミド、シクロホスファミド及びデキサメタゾンのような免疫抑制薬の同時投与もまた、ADA 発現の可能性をさらに減少させる。さらに、イサツキシマブは免疫原性の最も低い投与経路として知られている IV 点滴投与が用いられている。以上より、免疫原性のリスクは低いと考えられる。

4.2　抗イサツキシマブ抗体の段階的な評価法

ADA 評価のために、最初にブリッジング ELISA 法を開発し、バリデーションを実施した。最初の単剤投与試験 TED10893 試験の用量漸増期において、一部の患者における循環血中イサツキシマブのトラフ濃度が ADA 検出を妨害しないイサツキシマブの最高濃度（drug tolerance limit：100 µg/mL に設定）を上回ることが認められた。そこで、ADA の有無を正確に判定し、イサツキシマブ投与を受けた患者集団における ADA の陽性率の正確な測定を可能にするために、drug tolerance limit の面でより優れた性能を有する（4000 µg/mL）新しい分析法である PandA 法を開発し、バリデーションを実

施した（DOH1297 試験 [Module 5.3.1.4-5]）。本申請資料には、臨床プログラムの全試料の ADA 評価に用いた PandA 法のみを含める。

PandA 法は、ポリエチレングリコール（PEG）による試料中に存在する全てのタンパク質（免疫グロブリンを含む）の沈殿工程、及びそれに続く蛋白複合体を解離するための酸性化工程に基づいて開発された。次に、標識したイサツキシマブを用いて ADA を特異的に検出した。この分析法には 3 つの異なる段階を含んでいた。つまり、陽性試料を同定するためのスクリーニング試験、スクリーニング試験で検出された陽性試料から偽陽性試料を除外するための確認試験、及び確認試験で陽性と判定された試料の抗体価の決定である。スクリーニング試験では、試料（Quality Control［QC］試料及び未知試料）を PEG で処理し、免疫グロブリンを含む全てのタンパク質を沈殿することによる抽出を行った後、イサツキシマブから ADA を解離させるために酢酸処理を行った。酸性化試料（QC 及び未知試料）を高結合 MSD マイクロプレート上に直接コーティングし、インキュベーションした後、スクリーニング用混合緩衝液（ルテニウム標識イサツキシマブを含む）を添加した。ADA の検出は、ADA の固定（コーティング工程：マイクロプレートと ADA の結合）及びルテニウム標識イサツキシマブによる検出（標識抗体と ADA の結合）の ADA を介した 2 つの結合に基づいて行った。この検出法は、種特異的二次抗体の必要性がなく、全ての免疫グロブリン分子種を検出することが可能となる。確認試験においては、試料（QC 試料及び未知試料）を 2 分割し、それぞれスクリーニング試験用混合緩衝液（ルテニウム標識イサツキシマブを含む）及び確認試験用混合緩衝液（ルテニウム標識イサツキシマブ及び最終濃度 300 µg/mL の非標識イサツキシマブを含有する）を用いて検出することを除いて、スクリーニング試験と類似の操作を行った。イサツキシマブの添加によるシグナルの減少により、ADA による特異的な結合を確認した。確認された陽性試料について、ADA の抗体価を、EDTA•3K を添加したヒト血漿を用いて連続希釈を行った後に ADA 検出を実施することによって決定した。試料（QC 試料及び未知試料）はデュプリケートで分析した。バリデーション試験においては、スクリーニング試験のカットポイント（SCP）及び確認試験のカットポイント（CCP）、スクリーニング試験及び確認試験における試験単位内及び試験単位間での精度、抗体価測定での変動及び感度について検討を行った。種々の条件下での EDTA•3K 添加ヒト血漿中 ADA の選択性、特異性、安定性、及び ADA 検出を妨害しないイサツキシマブの最高濃度（drug tolerance limit）を評価した。古典的方法（アジュバント使用及び反復皮下投与）に従って免疫化したウサギで作製した精製ポリクローナル抗イサツキシマブ抗体を用いて陽性対照を調製した。MM 患者を対象とした第 3 相試験で採取した血漿試料中の ADA を評価するために、イサツキシマブ未投与患者より採取したヒト血漿マトリックスを用いて、最初に実施した PandA 法のバリデーション試験を補足するための追加評価を実施した（DOH1565 試験 [Module 5.3.1.4-9]）。この評価では、2 名の異なる分析者による新たな SCP 及び CCP の測定を実施し、CCP の 99%信頼区間を用いることなどの最新の統計解析の手法を適用した。本分析法の感度に相当する 75.0 ng/mL のウサギ精製ポリクローナル抗イサツキシマブ抗体を添加したときに 4000 µg/mL の drug tolerance limit を有することが確認された。

さらに、第 3 相試験の ADA 陽性試料による中和活性を検出するために、直接的な分析である CLB 法も開発し、バリデーションを実施した（DOH0718 試験 [Module 5.3.1.4-2]）。これは非細胞系での NAb 分析法であり、分析法の開発段階で検討を行った細胞系の試験法及びフローサイトメトリー法の両方と比較して、十分な感度、精度、及び drug tolerance limit を達成する唯一の選択肢であったため、イサツキシマブに対する NAb の存在を検出するための方法として選択した。CLB に基づく NAb 分析法は、最初に、イサツキシマブの CD38 パラトープ上の NAb に結合しなかったイサツキシマブを除去するために、ビオチン化 CD38 コートビーズを用いた免疫及び磁気分離工程からなる精製を行った。この工程は、drug tolerance limit を改善するために実施された。続いて、電気化学発光免疫測定法が実施された。NAb があれば、MSD プラットフォームを用いる検出過程において、ストレプトアビジンコートされたプレートと結合したビオチン標識イサツキシマブとルテニウム標識 CD38 の結合を阻害する。QC 試料及び未知試料の分析はデュプリケートで行った。この分析法の性能評価は、スクリーニング用カットポイントの決定、感度、精度、drug tolerance limit、及び MM 患者集団より採取したマトリックス成分との干渉に関して行った。古典的方法（アジュバント使用及び反復皮下投与）に従って免疫化したウサギで作製した精製ポリクローナル抗イサツキシマブ抗体 Fab 領域を用いて陽性対照を調製した。

しかし、主要な第 3 相試験である EFC14335 試験では陽性と確認された ADA 試料はなかったため、NAb 分析法を用いなかった。

イサツキシマブの臨床試験に関連する ADA 分析法及び ADA 分析法のバリデーションの主な結果を[Module 2.7.1 の 2.3 項]に示す。

4.3 臨床試験において抗イサツキシマブ抗体を測定するための試料採取

免疫原性は、イサツキシマブを投与した全臨床試験で評価され、得られた結果は 1.1 項に示したように本申請の一部に含まれる。臨床試験に用いた製剤のロットは、[Module 3.2.P.5.4]に報告されている。

ベースライン時、投与期間中、及び EOT 後 30 日及び 60 日の時点に ADA 発現を評価した。ADA 評価のための試料採取のスケジュールは、臨床開発プログラムの初期においては試料採取の頻度が高かった（表 47）が、第 1 相試験で得られた免疫原性の結果に基づいて最適化した。その結果、第 3 相試験である EFC14335 試験（イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン投与群）においては、ベースライン時、28 日間からなるサイクルの C1D15、以降のサイクルの 1 日目、EOT 後 30 日及び 60 日の時点又は PFS 解析のカットオフ日（いずれか早い方）まで ADA 評価用の試料を採取した。さらに、追跡期間に ADA 陽性反応が認められた場合には、その後の追跡期間において ADA 陰性に戻るまで試料を採取した。

表 47 - 臨床試験別の ADA 測定用血漿試料のフローチャート

	Study period									
	Cycle 1 （or Cycle 1 and 2 for TED10893 Phase 1）						Subsequent cycles[a]		EOT	FUP[d]
Day in the study	**D1**	**D3**	**D8**	**D14 / D15**	**D22**	**D29**	**D1**	**D8**	**30 days after last Isa admin**	**60 days after last Isa admin**
Anti-SAR650984 Antibody (ADA)										
Single agent in multiple myeloma or other hematological malignancies										
TED10893 Phase1 Q2W (basic phase: cohorts 0.3 to 10 mg/kg	X	X		X[b]		X	X[b]		X	X
TED10893 Phase 1 Q2W (basic cohort: 20 mg/kg and expansion cohorts: 10 mg/kg)	X	X		X			X		X	X
TED10893 Phase1 QW (basic phase: cohorts 10 and 20 mg/kg)	X	X	X		X			X	X	X
TED10893 Phase 2 Stage 1 Q2W, Q2W/Q4W, QW/Q2W	X			X			X		X	X
TED10893 Phase 2 Stage 2 QWQ2W	X			X			X		X	X
TED14154 QW/Q2W – Part A[e]	X		X	X	X		X		X	X
TED14095 QW/Q2W	X		X	X	X		X		X	X
Target combination: isatuximab + pomalidomide/dexamethasone combination in multiple myeloma										
TCD14079 QW/Q2W - Part A[e]	X			X			X		X	X
EFC14335 QW/Q2W	X			X			X		X	X

	Study period									
	Cycle 1 （or Cycle 1 and 2 for TED10893 Phase 1）						Subsequent cycles[a]		EOT	FUP[d]
Day in the study	**D1**	**D3**	**D8**	**D14 / D15**	**D22**	**D29**	**D1**	**D8**	**30 days after last Isa admin**	**60 days after last Isa admin**
Other combinations in multiple myeloma										
TCD11863 Q2W	X	X		X			X[c]		X	X
TCD11863 QW/Q2W	X			X			X		X	X
TCD13983 QW/Q2W - ICBd part[e]	X			X		X	X[c]		X	X

EOT: end of treatment; FUP: follow up; ICBd: isatuximab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone; Q2W: every 2 weeks throughout the treatments; QW: weekly throughout the treatments; QW/Q2W: weekly for the first cycle and then bi-weekly after the first cycle

a A cycle was 14 days in Phase 1 of TED10893 and 28 days in other studies.

b Sample collected just before actual end of infusion.

c Sample collected also on Day15 at Cycle 2.

d At 60 days, in case of confirmed positive ADA sample or sample inconclusive, additional ADA samples required every 30 days (± 5 days) until sample is interpretable or return negative.

e TCD13983 QW/Q2W - ICBd part, TCD10893 Phase 2 stage 2, TED14095 and TCD14079-Part A QW/Q2W were amended in June, July, October and November 2017: ADA collection was stopped at Cycle 10, if patient is positive or inconclusive for ADA, additional ADA was collected 3 months later. No further ADA was sampled, even if this 3-month sample is positive. If study treatment is stopped before Cycle 10 and last ADA is positive or inconclusive, ADA was sampled 3 months later. No further ADA was sampled, even if this 3-month sample is positive.

4.4　臨床試験における抗イサツキシマブ抗体の結果

ADA 陽性患者は、治療誘発性 ADA 発現（ベースラインで ADA 陽性が確認されず、追跡期間を含めたイサツキシマブ投与後の期間で確認された ADA 陽性）又は投与期間中に増強した ADA 発現（ベースラインで ADA 陽性が確認され、追跡期間を含めたイサツキシマブ投与後の期間で抗体価が 4 倍以上上昇）のいずれかを有する患者と定義した。ADA はさらに、持続性（少なくとも 16 週間の間隔で得られた 2 つ以上の連続した採取時点で検出された治療誘発性 ADA）、一過性（1 回のサンプリング時点でのみ検出された治療誘発性陽性、又は最後のサンプリング時点が陰性である 16 週間未満の間隔で得られた 2 つ以上のサンプリング時点で検出された治療誘発性 ADA）、不確定（最後のサンプリング時点が ADA 陽性と確認された場合、又は 16 週間未満の間隔で得られた最後の 2 試料が ADA 陽性と確認された場合）に分類された。

ADA のデータは、[Module 2.7.4]に記述されているように、複数の試験の併合データに基づいてまとめられた。7 試験（申請資料のグローバルカットオフ日［2018 年 11 月 15 日］の時点で CSR が完成した 5 試験、並びに国際共同第 3 相試験である EFC14335 試験及び国内試験である TED14095 試験）のうち、合計 18 名の患者が少なくとも 1 試料において ADA 分析で陽性反応を示した（表 60）。このうち、1 名はベースライン時（初回投与前）のみ陽性であり、この患者は一過性の既存の ADA 陽性と分類された。治験中に発現した ADA 陽性率は 2.8%（600 名中 17 名）で、抗体価の中央値は 10（最大抗体価 320 であったが、大部分の患者で 80 以下）であった。これらの ADA 陽性反応の大部分は一過性であり、17 名の治療誘発性 ADA 陽性患者のうち、持続性の ADA 陽性を示したのは 2 名（0.33%）のみであり、最初の発症までの期間の中央値は 1 か月であった。治験中に発現した ADA 陽性率に対するイサツキシマブの用法又は用量の影響は観察されなかった。イサツキシマブを単剤投与（12 名）、レナリドミド＋デキサメタゾンとの併用投与 （4 名）又はポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用投与（1 名）した患者で、治験中に発現した ADA 陽性反応がみられており、単剤又は併用投与によらず認められた。イサツキシマブ 製法 1＊ 製剤から 申請製法＊ 製剤への変化は ADA 陽性反応の発現を増加させなかった（5 名が 申請製法＊ 製剤の投与に伴う ADA 陽性患者で、12 名が 製法 1＊ 製剤の投与に伴う ADA 陽性患者）。

国内試験である TED14095 試験では、海外試験に比べ、治験中に発現した ADA 陽性率が高かった（TED14095 試験：11.1%［第 1 相パートで 0/8 名、第 2 相パートで 4/28 名］、海外試験：2.3%、13/564 名）。TED14095 試験で確認された ADA 陽性は、試験のカットオフ日時点で一過性（1 名）又は不確定（3 名）であり、抗体価は 10 であった。なお、3 名の ADA 陽性はイサツキシマブ投与期間で認められていなかったにもかかわらず、追跡期間の来院時に生じた不確定な ADA 反応であったことは特筆すべきである。

イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン併用投与の主要な第 3 相試験である EFC14335 試験（患者 151 名：うち日本人 9 名）では ADA 陽性が確認されなかった。そのため、ADA の中和活性の評価は実施しなかった。

なお、表 48 に示す併合解析に加えていないが、TCD14079 試験パート B の患者 46 名（252 時点の試料）からは ADA 陽性が確認された試料は認められなかった（2019 年 5 月 13 日のカットオフ日時点）。

表 48 - イサツキシマブ単剤投与試験（TED10893 試験第 1 相パート並びに第 2 相パートのステージ 1 及びステージ 2、TED14154 試験パート A、並びに TED14095 試験）、ポマリドミド＋デキサメタゾンとの併用投与試験（TCD14079 試験パート A 及び EFC14335 試験）、その他の併用投与試験（TCD11863 試験及び TCD13983 試験 ICBd パート）での ADA の発現

	Isatuximab[a]			
	IPd (N=195)	**Isa(+/-Dex) (N=335)**	**Other combo (N=70)**	**All (N=600)**
ADA-positive patient at baseline (pre-existing ADA)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Patients with treatment boosted ADA	0	0	0	0
Post-baseline peak titer				
Number	0	0	0	0
Median	NC	NC	NC	NC
Min ; Max	NC ; NC	NC ; NC	NC ; NC	NC ; NC
Q1 ; Q3	NC ; NC	NC ; NC	NC ; NC	NC ; NC
ADA-negative patient at baseline	192 (98.5)	326 (97.3)	67 (95.7)	585 (97.5)
Patients with treatment induced ADA	1 (0.5)	12 (3.6)	4 (5.7)	17 (2.8)
Post-baseline peak titer				
Number	1	12	4	17
Median	80.0	10.0	165.0	10.0
Min ; Max	80 ; 80	10 ; 80	10 ; 320	10 ; 320
Q1 ; Q3	80.0 ; 80.0	10.0 ; 15.0	10.0 ; 320.0	10.0 ; 40.0
Patients with transient ADA response	1 (0.5)	7 (2.1)	3 (4.3)	11 (1.8)
Patients with persistent ADA response	0	2 (0.6)	0	2 (0.3)
Patients with indeterminate ADA response	0	3 (0.9)	1 (1.4)	4 (0.7)
ADA negative patients	194 (99.5)	323 (96.4)	66 (94.3)	583 (97.2)
ADA prevalence	1 (0.5)	13 (3.9)	4 (5.7)	18 (3.0)
ADA incidence	1 (0.5)	12 (3.6)	4 (5.7)	17 (2.8)

Data Pool : EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, TCD13983 ICBd and TED14095
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and 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.
Note: ADA prevalence is the proportion of ADA positive patients including pre-existing ADA positive, ADA incidence is the proportion of patients of ADA positive patients excluding pre-existing ADA positive.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/pmda_ae_pk_ada_a_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pmda_ae_pk_ada_a_t_i.rtf (27JUN2019 14:00)

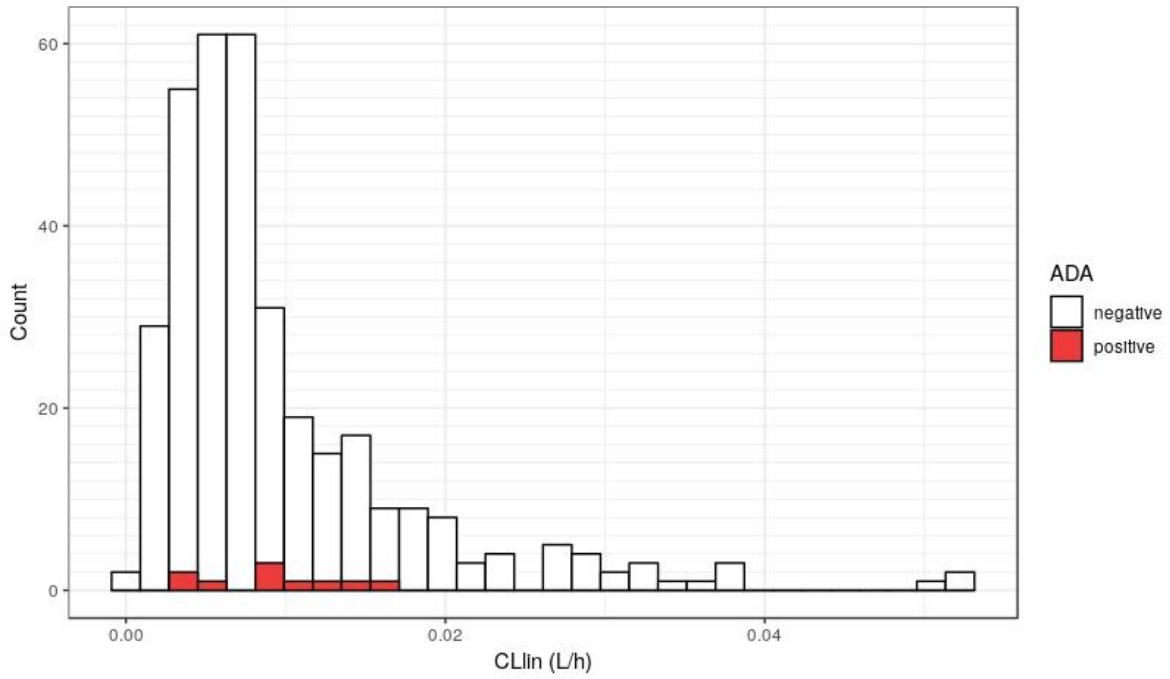
4.4.1 治療誘発性 ADA がイサツキシマブの PK に及ぼす影響

イサツキシマブの PK に対する ADA の影響を 3 つの異なる方法により評価した（POH0738 試験 [Module 5.3.5.3-3]）。すなわち、投与期間内にみられた ADA 陽性患者と ADA 陰性患者別でのイサツキシマブの個々の患者ごとの血漿中濃度プロファイルの目視検査、併合解析における ADA 陽性患者と ADA 陰性患者の PK パラメータ（線形クリアランス）の比較、及び投与期間内での ADA 発現後に得られた血漿中濃度を加えたモデル又は除外したモデルで推定した母集団 PK パラメータ及び個々の患者ごとの PK パラメータの比較であった。

投与期間内に発現した ADA が検出された各試験について、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者のイサツキシマブ血漿中濃度－時間推移を同じ用量ごとにプロットし、目視検査を行った。PK プロファイル（主に C_{trough}）は ADA 発症前後で変化しなかった。さらに、ADA 陽性患者の PK プロファイルは ADA 陰性患者の PK プロファイルと重なりがみられた。国内試験である TED14095 試験では、イサツキシマブ血漿中濃度又は PK パラメータ（線形クリアランス）と ADA との間に明確な関係は認められなかった。

ADA 陽性患者の線形クリアランスは ADA 陰性患者の線形クリアランスの変動の範囲内に分布しており（図 30）、イサツキシマブの PK に対する ADA 陽性の影響はないことが示唆された（TED10893 試験第 1 相パート及び第 2 相パート、TCD14079 試験パート A、並びに TCD11863 試験から得られた 355 名の患者の併合データ）。

図 30 - TED10893 試験第 1 相パート、並びに第 2 相パートのステージ 1 及びステージ 2、TCD14079 試験パート A、並びに TCD11863 試験の患者より得られた併合データを用いた ADA 陽性／陰性別の線形クリアランスの分布（POH0738 試験）



N=10 for ADA positive: Two patients with ADA positive from the TED10893 study were treated at 0.3 mg/kg Q2W but no PK parameters were calculated for these two patients since the population PK model analysis was performed in patients from 1 mg/kg dose level. These two patients demonstrated concentrations time profiles in line with the patients having negative ADA treated at the same dose level. One other patient (840-005-504) had non-treatment induced ADA and another one (840-012-422) had positive ADA after the end of treatment.

イサツキシマブ投与期間内に発現した ADA 陽性患者の大部分について解析した母集団 PK 解析の 2 試験（POH0365 試験 [Module 5.3.3.5-2]及び POH0460 試験 [Module 5.3.3.5-4]）に基づくと、ADA 陽性後に得られた血漿中濃度を除外した後に得られた母集団 PK パラメータ推定値は、ADA 陽性後に得られた血漿中濃度を加えた基本モデルでの推定値に非常に近かった。さらに、個々の PK パラメータ（線形クリアランス）も、患者 1 名（TCD11863 試験）を除いて、ADA 陽性後に得られた血漿中濃度を除外する前後で同様であった（20%未満）。この患者 1 名は早期に ADA 発現がみられており（0.3 週間）、ADA 発現後の血漿中濃度を除外すると、PK を推定するために残された濃度データがほとんどなくなるため、クリアランスの経験的ベイズ推定値が典型的な集団に近づくことで、結果的に低下した。

国内試験である TED14095 試験第 2 相パートにおいて、不確定な ADA 陽性であった 3 名は、EOT 後の追跡期間に ADA 反応が生じたため、免疫原性が PK に及ぼす影響について評価できなかった。一過性の ADA 反応を示した 患者 1 名に関して、そのクリアランス値は他の患者の平均クリアランス

に非常に近かった（ADA 陽性患者：0.00295 L/h、平均：0.00296 L/h）（POH0504 試験 [Module 5.3.3.5-8]）。

以上より、投与期間内に発現した ADA は、個々の患者ごとの PK 実測値（すなわち、個々の患者ごとの血漿中濃度－時間推移）で評価した場合、及び、PK 推定値（線形クリアランス）で評価した場合のいずれにおいても、イサツキシマブ血漿中濃度に影響を及ぼすことはなく、また、ADA 発現後の血漿中濃度を除外する前後で行った母集団 PK 解析で得られたパラメータ推定値にも変化がみられなかった。

4.4.2 治験薬投与下の ADA がイサツキシマブの安全性に及ぼす影響

注入に伴う反応、TEAE、SAE、投与中止に至る TEAE、好中球減少症、好中球減少性の合併症、血小板減少症及び出血性合併症を比較した結果から、また、治験薬投与下の ADA が検出された患者数が少ないことを考慮しても、イサツキシマブに対する ADA の安全性に対する影響を示すエビデンスは認められなかった（[Module 5.3.5.3-8 の 2.6.3.9.3.1 項及び 2.6.3.9.4.1 項]）。

4.4.3 治験薬投与下の ADA がイサツキシマブの有効性に及ぼす影響

ORR により評価したところ、少数の ADA 陽性患者で有効性に関する差は認められなかった（[Module 2.7.3 の表 56]）。レスポンダー患者において、奏効期間の平均及び中央値は ADA 発現の有無にかかわらず同様であった（[Module 2.7.3 の表 57]）。

4.5 結論とリスク軽減

全体として、利用可能なリスク因子、治験中に発現した ADA 陽性率の低さ（2.3%）、及び ADA と PK/PDy 又は安全性との相関がないことから、イサツキシマブの免疫原性リスクは低いことが確認された。

5　結論

イサツキシマブは、標的分子を介した非線形 PK を示す。IV 投与後、イサツキシマブは低い分布容積（8.75 L）を示し、このことはイサツキシマブが主に循環系に分布することを示唆している。また、線形及び非線形消失経路が並行する機序により排泄されることが示された。10 mg/kg QW/Q2W の用法用量で得られた血漿中濃度の範囲では、線形クリアランスが優位な消失経路であり、定常状態では全身クリアランスの約 90%を占めた。このことは定常状態において標的分子が飽和していることを示している。さらに、線形クリアランスには時間依存性がみられ、母集団 PK 分析に基づくと、典型的な患者での線形クリアランスは投与開始後 8 週間で、投与開始直後の値から 50%の減少が予測された。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。

Q2W 投与時に、1～20 mg/kg まで用量を増加したときには用量比例性を上回るイサツキシマブ曝露量の増加がみられたが、5～20 mg/kg QW の用量増加では用量比例性からの逸脱は認められなかった。定常状態に達するまでの期間の中央値は 8 週間であり、3.1 倍の蓄積が認められた。

母集団 PK 分析に基づいて患者で確認された内因性 PK 変動の主な原因は、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った。このうち骨髄腫の病型が最も大きな影響を与えた。すなわち、血清中に IgG 型 M 蛋白を産生する患者は、IgG 型以外の免疫グロブリン又は遊離軽鎖を分泌する患者（非 IgG 型）よりも高い線形クリアランスを示し、IgG 型患者では非 IgG 型患者と比較して定常状態でのイサツキシマブの曝露量が 1/2 倍になった。しかし、この曝露量の差は有効性や安全性に影響を及ぼす程度ではなかった。他の統計的に有意な共変量は、中等度の効果に限られており、定常状態での曝露量の最大変動は中央値と比較して 30%未満であった。また、体重により PK パラメータが影響を受けるが、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 PK パラメータの変化と体重基準の用量を用いていることの 2 つによる影響を受ける。他の人口統計学的特性（年齢、人種、性別）は、イサツキシマブの PK に対してほとんど影響を及ぼさなかった。IgG 型抗体であるイサツキシマブの体内動態はベースライン時に腎機能又は肝機能に影響されないと予想されるため、腎機能又は肝機能障害患者などの特殊集団を対象とした特別な試験は実施しなかった。ベースライン時に中等度の肝機能障害を有する患者は非常に少なく、重度の肝機能障害の患者はいなかった。母集団 PK 解析に基づくと、軽度から重度の腎障害又は軽度の肝障害はイサツキシマブの PK に影響を及ぼさなかった。以上より、人口統計学的特性（日本人対非日本人を含む）又は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。

イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン、イサツキシマブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン、及びイサツキシマブ＋シクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾンを併用投与することによるイサツキシマブ曝露量に対する影響はなく、反対にイサツキシマブ投与による併用薬の PK に対する影響もみられなかった。また、PK、PK/PDy、安全性及び有効性解析の結果から、第 1 相試

験で使用されたイサツキシマブ 製法1＊製剤と、第3相試験で使用され、製品化を目的としたイサツキシマブ 申請製法＊製剤の類似性が確認された。

単剤及び併用投与試験の併合データに基づくと、治験中に発現した ADA の陽性率は低く（2.8%）、2名の患者が持続性 ADA を有していた（0.33%）。治験中に発現した ADA の陽性率は日本人患者でより高かったが（11.1%）、国内試験の TED14095 試験では持続性 ADA は認められなかった。

第3相試験の EFC14335 試験（患者 151 名、うち日本人 9 名）では、ADA 陽性は確認されず、そのため ADA の中和活性については試験を行わなかった。イサツキシマブの PK、安全性及び有効性に対する ADA の影響は認められなかった。

MM 形質細胞における CD38 RO、及びイサツキシマブ投与後の末梢血中における免疫細胞の表現型の変化、及び T 細胞クローン性により、薬力学的な効果が示された。末梢血における NK 細胞の減少は、単剤又は併用療法にてイサツキシマブを投与された患者で一貫して認められた。$CD4^+$T 細胞及び制御性 T 細胞の減少は、単剤投与試験の TED14095 試験（$CD4^+$T 細胞の減少はレスポンダー患者のみ）及び TED10893 試験、並びにイサツキシマブ＋シクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン併用投与試験の TCD13983 試験 ICBd パートで認められた。ここでみられた MM 患者におけるイサツキシマブの薬力学的作用は、免疫調節作用による機序を支持した。すなわち、イサツキシマブは、エフェクター機能に加えて T 細胞レセプターレパートリーのクローン性増殖によって T 細胞応答を誘導し、獲得免疫応答を示した。

骨髄腫の形質細胞（CD38 RD、CD38 mRNA）、末梢血（可溶性 CD38、免疫表現型、FCGR3A 遺伝子型）又は骨髄（免疫表現型）で評価したバイオマーカーのいずれも、イサツキシマブ投与に対する効果の予測因子とならなかった。

骨髄腫疾患の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）を除いて、評価された安全性に関する評価項目（注入に伴う反応、血液学的異常、又は QTcF）についての明確な E-R 関係は認められなかった。

測定可能な血清 M 蛋白を有する患者における血清 M 蛋白の縦断的 PK/PDy モデリングにより、血清 M 蛋白減少は明らかな用量反応を示し、単剤療法では 20 mg/kg のイサツキシマブにより最も高い反応を示した。4 週間の QW での負荷投与を行うことで、投与初期に高クリアランスとなることを回避し、負荷投与相の終了時点（4 週後）に全身クリアランスは線形クリアランスとほぼ近くなった。その後、維持投与相での 20 mg/kg Q2W 投与により持続的な標的分子の至適飽和がみられた。負荷投与期間を 4 週間から 8 週間まで延長した場合、血清 M 蛋白減少又はレスポンダーの割合に関して実質的なベネフィットはみられなかった。単剤療法では 20 mg/kg QW/Q2W により、ORR の E-R 曲線のプラトー又はそれに非常に近いところに到達した。一方で、ポマリドミド又はレナリドミドとの併用療法では、血清 M 蛋白又は ORR の PK/PDy 解析により、イサツキシマブ用量を 10 mg/kg から 20 mg/kg に増量した場合において、さらなる効果が得られることはほとんどないことが予測された。したがって、主要な第3相試験において、ポマリドミド+デキサメタゾンと併用する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。第3相試験の臨床データから、この用法用量での

＊新薬承認情報提供時に置換

有効性及び安全性が確認され、PK/PDy 解析では、イサツキシマブ曝露量と ORR 及び PFS との間に正の相関が示された。これらの結果は、併用療法におけるイサツキシマブの推奨用量 10 mg/kg QW/Q2W を支持するものであった。

以上より、MM 患者にポマリドミド＋デキサメタゾンと併用する場合には、イサツキシマブを申請用法用量である 10 mg/kg QW を 4 週間投与し、その後 Q2W を投与することが支持された。

参 考 文 献

1. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.Lancet Oncol. 2016;17(8):e328-46.
2. Rup B, Pallardy M, Sikkema D, Albert T, Allez M, Broet P, et al. Standardizing terms, definitions and concepts for describing and interpreting unwanted immunogenicity of biopharmaceuticals: recommendations of the Innovative Medicines Initiative ABIRISK consortium. Clin Exp Immunol. 2015;181:385-400.
3. Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al. Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations. AAPS J. 2014;16:658-73.
4. Jonsson F, Ou Y, Claret L, Siegel D, Jagannath S, Vij R, et al. A tumor growth inhibition model based on M-Protein levels in subjects with relapsed/refractory multiple myeloma following single-agent carfilzomib use. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2015;4(12):711-9.
5. Shen Y, Anderson A, Sinha R, Li Y. Joint modeling tumor burden and time to event data in oncology trials. Pharm Stat. 2014;13(5):286-93.
6. Wu J, Edberg JC, Redecha PB, Bansal V, Guyre PM, Coleman K, et al. A novel polymorphism of FcgammaRIIIa (CD16) alters receptor function and predisposes to autoimmune disease. J Clin Invest. 1997;100(5):1059-70.
7. 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;9:1676.
8. Robins H, Desmarais C, Matthis J, Livingston R, Andriesen J, Reijonen H, et al. Ultra-sensitive detection of rare T cell clones. J Immunol Methods 2012;375:14–9.
9. Li Y, Xu Y, Liu L, Wang X, Palmisano M, Zhou S. Population pharmacokinetics of pomalidomide. J Clin Pharmacol. 2015;55(5):563-72.
10. Dahut WL, Aragon-Ching JB, Woo S, Tohnya TM, Gulley JL, Arlen PM, et al. A phase I study of oral lenalidomide in patients with refractory metastatic cancer. J Clin Pharmacol. 2009;49:650-60.
11. Dasgupta A, Wahed A.Tumor Markers. In: Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control. A Comprehensive Review for Board Preparation, Certification and Clinical Practice. In: Elsevier Inc.; 2014. p. 229-47.

12. Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, Getsy J, Davis HM, Graham M, et al. Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development. J Clin Pharmacol. 2007;47(5):553-65.
13. Liu C, Yu J, Li H, Liu J, Xu Y, Song P, et al. Association of time-varying clearance of nivolumab with disease dynamics and its implications on exposure response analysis. Clin Pharmacol Ther. 2017;101(5):657-66.
14. Ryman JT and Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. CPT Pharmacometrics Systems Pharmacol. 2017;6(9):576–88.
15. Mallick P, Taneja G, Moorthy B, Ghose R. Regulation of drug-metabolizing enzymes in infectious and inflammatory disease: implications for biologics–small molecule drug interactions. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017;13(6):605-15.
16. Huang S-M, Zhao H, Lee J-I, Reynolds K , Zhang L, Temple R , et al. Therapeutic Protein–Drug Interactions and Implications for Drug Development. Clin Pharmacol Ther. 2010;87(4):497-503.
17. Xu Y, Hijazi Y , Wolf A , Wu B, Sun Y-N, Zhu M. Physiologically Based Pharmacokinetic Model to Assess the Influence of Blinatumomab-Mediated Cytokine Elevations on Cytochrome P450 Enzyme Activity. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2015;4:507–15.
18. Li Y, Wang X, O'Mara E, Dimopoulos MA, Sonneveld P, Weisel KC, et al. Population pharmacokinetics of pomalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma with various degrees of impaired renal function. Clinical Pharmacol. 2017;9:133–45.
19. Sonneveld P, Weisel KC, Li Y, Kueenburg E, Collins S, Micco AD, et al. MM-013 Phase 2, multicenter study of pomalidomide (POM) plus low-dose dexamethasone (LoDex) in Patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) and renal impairment (RI): pharmacokinetics (PK) analysis. Blood. 2017;130:1847.
20. Matous J, Siegel DS, Lonial S, Harvey RD, Kasserra C, Li Y, et al. MM–008: A phase 1 trial evaluating pharmacokinetics and tolerability of pomalidomide + low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory and refractory multiple myeloma and renal impairment. Blood. 2014;124(21):4730.
21. Matsue K, Iwasaki H,Chou T, Tobinai K, Sunami K, Ogawa Y, et al. Pomalidomide alone or in combination with dexamethasone in Japanese patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. Cancer Sci. 2015;106(11):1561–7.
22. REVLIMID (lenalidomide) EPAR - Scientific Discussion. EMEA 2007. p 1-42
23. Chen N, Zhou S and Palmisano M. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lenalidomide.Clin Pharmacokinet. 2017;56(2):139–52.
24. Blum W, Klisovic RB, Becker H, Yang X, Rozewski DM, Phelps MA, et al. Dose escalation of lenalidomide in relapsed or refractory acute leukemias. J Clin Oncol. 2010;28(33):4919-25.

25. Kelley RK, Hwang J, Magbanua MJ, Watt L, Beumer JH, Christner SM, et al. A phase 1 trial of imatinib, bevacizumab, and metronomic cyclophosphamide in advanced colorectal cancer. Br J Cancer. 2013;109(7):1725–34.
26. De Bruijn EA, Slee PH, Van Oosterom AT, Lameijer DW, Roozendaal KJ, Tjaden UR. Pharmacokinetics of intravenous and oral cyclophosphamide in the presence of methotrexate and fluorouracil. Pharm Weekbl Sci.1988;10(5):200-6.
27. Sanchez L, Wang Y, Siegel DS, Wang ML. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. J Hematol Oncol. 2016;9(1):51.

6 付録

6.1 イサツキシマブの薬物動態

表 49 - ノンコンパートメント解析で得られた試験別での患者ごとの PK パラメータの記述統計量（平均［%CV］）

Study	Doses (mg/kg)	N	Cycle	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg.h/mL)	t_{last}[a] (hr)	AUC1W (µg.h/mL)	AUC2W (µg.h/mL)
TED10893 Phase 1	0.3 mg/kg Q2W	6	1	2.09 (31)	16.5 (73)	50.22 (49.60 - 51.45)	16.5 (73)	NC
	1 mg/kg Q2W	3	1	13.5 (45)	674 (NC)[b]	145.03 (50.17 - 172.33)	460 (81)	NC
	3 mg/kg Q2W	4	1	55.3 (28)	3120 (14)	170.43 (163.50 - 172.38)	3110 (14)	NC
	5 mg/kg Q2W	2	1	135 (NC)	14200 (NC)	383.14 (382.97 - 383.30)	9180 (NC)	13100 (NC)
	10 mg/kg Q2W Total	20	1	180 (40)	22200 (50)[c]	333.88 (162.58 - 386.22)	14400 [44]	21000 (54)
	20 mg/kg Q2W mg/kg QW	3	1	469 (28)	49900 (53)	335.57 (335.22 - 337.22)	33300 (46)	49900 (53)
	10 mg/kg QW	3	1	183 (20)	17400 (23)	166.40 (165.22 - 190.67)	17000 (22)	-
	20 mg/kg QW	6	1	356 (29)	33500 (34)[d]	166.21 (75.48 - 190.18)	32900 (31)[d]	-
	10 mg/kg QW	4	3	326 (67)	40600 (61)	168.02 (166.50 - 286.82)	37100 (66)	-
	20 mg/kg QW	6	3	737 (27)	85800 (43)[d]	166.38 (71.67 - 191.57)	86600 (43)[d]	-
TED14154	10 mg/kg QW/Q2W	4	1	182 (34.1)	12900 (20.4)	165.99 (72.00 - 168.00)	14600 (22.5)	-
	20 mg/kg QW/Q2W	6	1	265 (42.2)	20900 (39.4)	172.74 (144.72 - 217.32)	19900 (35.7)	-
TED14095	10 mg/kg QW/Q2W	3	1	124 (18)	12300 (68)	166.75 (141.90 – 384.15)	9300 (32)	-
	20 mg/kg QW/Q2W	4	1	280 (23)	21500 (24)	168.01 (166.82 – 191.23)	21300 (26)	-
TCD14079	5 mg/kg QW/Q2W	5	1	91.3 (21.7)	6100 (46.4)	167.60 (167.00 - 169.40)	6100 (46.5)	-
	10 mg/kg QW/Q2W	18	1	141 (13.3)	13000 (18.1)[e]	169.82 (142.18 - 191.83)[e]	12800 (18.9)[e]	-
	20 mg/kg QW/Q2W	6	1	297 (5.6)	27600 (21.8)	169.21 (165.75 - 190.92)	27000 (20.8)	-
	5 mg/kg QW/Q2W	6	3	167 (20.6)	30900 (35.1)	335.84 (334.92 - 335.92)	-	30900 (35.2)
	10 mg/kg QW/Q2W	20	3	403 (40.4)[f]	74000 (49.1)	335.88 (331.28 - 336.00)	-	71000 (48.7)[g]
	20 mg/kg QW/Q2W	6	3	648 (38.0)	155000 (58.4)[d]	334.60 (332.45 - 335.98)[d]	-	156000 (58.5)[h]

Study	Doses (mg/kg)	N	Cycle	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg.h/mL)	t_{last}[a] (hr)	AUC1W (µg.h/mL)	AUC2W (µg.h/mL)
TCD11863	3 mg/kg Q2W	2	1	68.3 (NC)	5080 (NC)	334.33 (333.58 - 335.08)	4240 (NC)	5080 (NC)
	5 mg/kg Q2W	3	1	98.1 (51)	8340(54)	334.12 (331.83 - 334.97)	6560 (47)	8360 (55)
	10 mg/kg Q2W	17	1	212 (46)	22500 (45)[i]	335.25(165.73 - 407.47)	15800 (42)	21700 (46)
	10 mg/kg QW/Q2W	7	1	122 (24)	9980 (28)	166.32 (140.83 - 167.92)	10100 (27)	-
	20 mg/kg QW/Q2W	5	1	257 (52)	19800 (35)	165.88 (144.37 - 174.17)	20300 (38)	-
	10 mg/kg QW/Q2W	8	3	305 (59)	49000 (78)	335.30 (311.83 - 337.30)	28700 (68)	50300 (82)
	20 mg/kg QW/Q2W	3	3	807 (28)	158000 (40)	334.85 (332.23 - 361.52)	94200 (41)	157000 (42)
TCD13983	10 mg/kg QW/Q2W	4	1	172 (33.5)	12700 (5.9)	167.21 (161.70 - 168.82)	12800 (6.2)	-
	20 mg/kg QW/Q2W	1	1	305 (NC)	23400 (NC)	145.08	25900 (NC)	-
	10 mg/kg QW/Q2W	7	3	355 (21.7)	77900 (34.4)	336.17 (333.42 - 407.00)	-	72100 (36.2)[h]
	20 mg/kg QW/Q2W	2	3	896 (NC)	244000 (NC)	360.09 (337.67 - 382.50)	-	229000 (NC)

AUC: area under the plasma concentration curve; AUC1W: cumulative AUC at 1 week; AUC2W: AUC cumulative at 2 weeks, AUC_{last}: AUC up to the time 0 to time corresponding to the last observed concentration above the LLOQ; C_{max}: maximum plasma concentration; t_{last}: time of the last quantifiable concentration

a Median (Min - Max)
b N=2
c N=18
d N=5
e N=16
f N=24
g N=19
h N=6
i N=14

表 50 - 母集団薬物動態解析で得られた試験別での患者ごとの PK パラメータの記述統計量（平均、%CV）

Study	Doses (mg/kg)	N	CL (L/h)	V_1 (L)	$T_{1/2}$ (days)	Q (L/h)	V_2 (L)	V_{max} (µg/mL.h)
TED10893 Phase 1	1 mg/kg Q2W	3	0.00546 (50)	5.66 (19)	-	0.0759 (30)	3.63 (12)	0.358 (101)
(POH0365)	3 mg/kg Q2W	6	0.00810 (35)	4.29 (31)	-	0.0825 (36)	7.69 (39)	0.165 (68)
	5 mg/kg Q2W	3	0.00593 (53)	4.11 (49)	-	0.0717 (55)	4.29 (45)	0.196 (64)
	10 mg/kg Q2W	7	0.00642 (51)	4.60 (31)	-	0.0895 (104)	4.25 (36)	0.176 (35)
	10 mg/kg Q2W (EC1)	19	0.0136 (116)	5.00 (31)	-	0.0541 (27)	6.17 (104)	0.244 (45)
	10 mg/kg Q2W (HR)	18	0.00710 (80)	4.63 (32)	-	0.0689 (73)	4.57 (43)	0.257 (68)
	10 mg/kg Q2W Total	44	0.00978 (116)	4.79 (31)	-	0.0658 (75)	5.21 (85)	0.238 (57)
	10 mg/kg QW	6	0.00767 (61)	5.17 (51)	-	0.0360 (50)	8.77 (80)	0.249 (42)
	20 mg/kg Q2W	6	0.0153 (109)	3.51 (15)	-	0.0441 (37)	4.41 (40)	0.199 (22)
	20 mg/kg QW	7	0.0125 (53)	4.76 (24)	-	0.0487 (21)	4.36 (53)	0.208 (22)
TED10893 Phase 2 Stage 1	Total	95	0.00963 (73)	5.37 (25)	25.7 (99)	0.0413 (28)	7.36 (124)	0.164 (47)
(POH0458)	3 mg/kg Q2W	23	0.00803 (53)	6.04 (27)	26.8 (49)	0.0392 (28)	6.69 (90)	0.129 (34)
	10 mg/kg Q2W	22	0.00991 (83)	4.94 (29)	31.5 (146)	0.0402 (29)	5.55 (42)	0.168 (52)
	10 mg/kg Q2W-Q4W	25	0.00920 (73)	5.33 (19)	25.6 (71)	0.0432 (14)	10.4 (156)	0.180 (48)
	10 mg/kg Q2W for C1	47	0.00953 (78)	5.15 (24)	28.4 (119)	0.0418 (22)	8.12 (148)	0.174 (49)
	20 mg/kg QW/Q2W	25	0.0113 (73)	5.16 (21)	19.6 (59)	0.0421 (36)	6.53 (51)	0.179 (42)
TED10893 Phase 2 Stage 2	Total	90	0.00951 (82.4)	4.39 (30.8)	23.1 (74.2)	0.0360 (44.6)	6.97 (70.5)	0.165 (36.0)
(BAY0057)	20 mg/kg QW/Q2W (isatuximab)	61	0.00909 (80.3)	4.35 (32.6)	22.2 (65.5)	0.0368 (49.1)	6.90 (65.0)	0.168 (41.4)
	20 mg/kg QW/Q2W (isatuximab+ dexamethasone)	29	0.01040 (85.9)	4.45 (27.3)	25.0 (87.1)	0.0345 (31.5)	7.12 (81.5)	0.157 (16.8)

Study	Doses (mg/kg)	N	CL (L/h)	V_1 (L)	$T_{1/2}$ (days)	Q (L/h)	V_2 (L)	V_{max} (µg/mL.h)
TED14154 (POH0461)	10 and 20 mg/kg QW/Q2W	26	0.0197 (125.3)	5.79 (29.5)	17.8 (65.6)	0.0799 (55.7)	6.94 (27.6)	-
TED14095	Total	36	0.00296 (80)	2.78 (52)	105.8 (98)	0.0203 (47)	3.72 (93)	0.404 (92)
(POH0504)	10 mg/kg QW/Q2W	8	0.00232 (72)	4.53 (24)	170.8 (63)	0.0270 (42)	5.15 (89)	0.347 (48)
	20 mg/kg QW/Q2W	28	0.00314 (80)	2.28 (48)	87.3 (111)	0.0183 (45)	3.31 (92)	0.420 (98)
TCD14079	Total	44	0.0089 (58.4)	5.41 (25.1)	22.4 (47.7)	0.00624 (22.9)	7.74 (63.0)	0.146 (146.4)
(POH0487)	5 mg/kg QW/Q2W	8	0.059 (33.9)	5.876 (26.0)	29.9 (23.2)	0.0072 (22.2)	9.5019 (25.7)	0.14772 (72.2)
	10 mg/kg QW/Q2W	30	0.00914 (42.9)	5.2556 (27.1)	20.3 (51.7)	0.06055 (22.3)	7.2453 (74.8)	0.15732 (161.5)
	20 mg/kg QW/Q2W	6	0.01175 (89.8)	5.579 (9.5)	23.0 (55.0)	0.0580 (19.3)	7.839 (56.1)	0.08978 (28.4)
TCD11863	Total	53	0.00945 (93)	5.12 (35)	27.2 (89)	0.0516 (43)	7.30 (69)	0.155 (53)
(POH0460)	3 mg/kg Q2W	3	0.00582 (104)	3.88 (13)	48.6 (110)	0.0449 (74)	9.54 (44)	0.0958 (35)
	5 mg/kg Q2W	3	0.00543 (59)	4.97 (36)	32.2 (47)	0.0561 (24)	5.07 (79)	0.175 (42)
	10 mg/kg Q2W	24	0.00668 (84)	4.50 (40)	31.1 (91)	0.0499 (34)	6.98 (88)	0.172 (53)
	10 mg/kg QW/Q2W	12	0.0123 (82)	5.96 (17)	22.5 (60)	0.0554 (60)	7.88 (57)	0.134 (63)
	20 mg/kg QW/Q2W	11	0.0145 (82)	5.93 (35)	16.4 (51)	0.0519 (36)	7.35 (44.2)	0.152 (44)

CL: linear clearance; EC1: expansion cohort 1; HR: high risk cytogenetic cohort; K_m: Michaelis-Menten parameter; Q: Inter-compartmental clearance; $T_{1/2}$; half-life; V_1: central volume of distribution ;V_2: peripheral distribution of compartment; V_{max}: maximum binding capacity
Descriptive statistics were only performed using data from patients who received the target dose.

表 51 - 母集団 PK の最終モデルに基づいて算出した試験別での典型的な患者での PK パラメータ及び患者ごとの PK パラメータのポストホック推定値の記述統計量（POH0503 試験）

Studies	Linear CL at steady state (L/h)	KCL (h)	Q (L/h)	K_m (µg/mL)	V_{max} (µg/mL.h)	V_1 (L)	V_2 (L)	$T_{1/2}$ (days)
Typical patient	0.0955	1055	0.0432	0.300	0.136	5.13	3.62	28
Single agent (+/- dexamethasone)								
TED10893 Phase 1 (N=73)	0.00860 (53.5)	1080 (114)	0.0501 (89.0)	0.329 (45.8)	0.177 (60.6)	4.72 (30.6)	3.51 (39.1)	37.1 (51.3)
Phase 2 Stage 1 (N=95)	0.00931 (66.6)	1110 (88.5)	0.0470 (43.5)	0.330 (47.3)	0.149 (43.3)	5.36 (25.5)	3.86 (33.3)	39.7 (50.4)
Phase 2 stage 2 (N=90)	0.00801 (62.0)	1030 (88.7)	0.0451 (27.6)	0.302 (7.87)	0.152 (58.7)	4.26 (24.1)	3.21 (26.7)	37.3 (52.9)
TED14154 (N=26)	0.00703 (57.6)	1380 (130)	0.0729 (50.4)	0.297 (10.2)	0.168 (59.4)	5.55 (27.0)	3.91 (22.0)	49.7 (44.7)
Target indication – Combination with pomalidomide/dexamethasone								
TCD14079 Part A (N=44)	0.00834 (57.7)	1090 (116)	0.0591 (45.7)	0.324 (40.8)	0.130 (30.9)	5.16 (23.7)	3.93 (26.7)	40.3 (43.6)
EFC14335 (N=148)	0.00822 (52.3)	938 (67.8)	0.0414 (35.6)	0.292 (15.3)	0.166 (40.1)	3.95 (25.1)	3.31 (31.5)	33.1 (46.1)

CL: clearance; KCL: time to decrease linear CL by 50%; V_1: central volume of distribution; V_2: peripheral volume of distribution of ; Q: inter-compartmental clearance; K_m: Michaelis-Menten parameter; V_{max}: maximum binding capacity; $T_{1/2}$; half-life associated to linear CL at steady state
Values are mean (CV%)

表 52 - 母集団 PK 解析によるイサツキシマブ 10 mg/kg 又は 20 mg/kg を投与したときの試験別での患者ごとの PK パラメータのポストホック推定値の記述統計量（平均［%CV］）

Study	Doses (mg/kg)	N	CT1W (µg/mL)	AUC1W (µg.h/mL)	N	CT2W (µg/mL)	AUC2W (µg.h/mL)	N	CT4W (µg/mL)	AUC4W (µg.h/mL)
TED10893 Phase 1	10 mg/kg Q2W	7	68.2 (46)	15840 (32)	7	46.8 (71)	25052 (40)	6	101 (54)	72333 (36)
(POH0365)	10 mg/kg Q2W(EC1)	18	41.1 (81)	12685 (48)	18	19.4 (145)	17496 (64)	17	37.7 (133)	41389 (76)
	10 mg/kg Q2W (HR)	16	53.2 (52)	14485 (38)	16	28.6 (77)	21103 (44)	14	52.0 (71)	50201 (45)
	10 mg/kg Q2W Total	41	50.5 (63)	13926 (41)	41	27.7 (101)	20194 (52)	37	53.4 (94)	49741 (58)
	10 mg/kg QW	6	42.1 (63)	13560 (35)	6	77.0 (63)	32981 (40)	6	123 (78)	85361 (49)
	20 mg/kg Q2W	6	125 (37)	34053 (28)	6	80.5 (46)	5076 3 (31)	5	124 (52)	118712 (35)
	20 mg/kg QW	7	115 (33)	29408 (27)	7	210 (36)	74024 (29)	6	374 (36)	224705 (25)
TED10893 Phase 2	10 mg/kg Q2W	21	50.1 (37)	14316 (28)	21	25.8 (79)	20132 (31)	21	50.5 (70)	49281 (37)
(POH0458)	10 mg/kg Q2W-Q4W	25	48.0 (41)	14130 (24)	25	24.5 (87)	19608 (32)	23	44.0 (90)	45872 (39)
	10 mg/kg Q2W for Cycle 1	46	49.0 (39)	14215 (26)	46	25.1 (83)	19847 (31)	44	47.1(79)	47499 (38)
	20 mg/kg QW/Q2W	24	101 (33)	26206 (22)	24	185 (37)	66224 (21)	24	314 (40)	184736 (26)
TED10893 Phase 2	Total	87	143 (72)	37623 (85)	87	246 (67)	94018 (79)	87	406 (67)	250352 (71)
Stage 2	20 mg/kg QW/Q2W (isatuximab)	59	145 (75)	38943 (97)	59	246 (65)	96577 (88)	59	402 (61)	254174 (76)
(BAY0057)	20 mg/kg QW/Q2W (isatuximab+dexamethasone)	28	139 (65)	34841 (44)	28	245 (72)	88625 (51)	28	414 (79)	242298 (59)
TED14154 (POH0461)	10 mg/kg QW/Q2W	12	53.0 (37.5)	13189 (30)	12	95.0 (40.7)	33938 (31)	11	177.7 (33.0)	99877 (24)
	20 mg/kg QW/Q2W	14	109.8 (47.9)	26887 (43)	14	196.0 (44.8)	67 735 (42)	14	319.1 (46.2)	184518 (41)

Study	Doses (mg/kg)	N	CT1W (µg/mL)	AUC1W (µg.h/mL)	N	CT2W (µg/mL)	AUC2W (µg.h/mL)	N	CT4W (µg/mL)	AUC4W (µg.h/mL)
TED14095 (POH0504)	10 mg/kg QW/Q2W	3	37.0 (69)	10483 (38)	2	39.8 (24)	21508 (27)	2	73.4 (6)	54846 (24)
	20 mg/kg QW/Q2W	33	230 (108)	58690 (91)	30	419 (101)	150377 (93)	29	712 (89)	418536 (91)
	20 mg/kg QW/Q2W (-4 patients)	29	158 (42)	41558 (37)	27	295 (40)	109545 (35)	26	527 (41)	304915 (36)
TCD14079	10 mg/kg QW/Q2W	29	51.9 (37.8)	13556 (30.7)	27	98.8 (38.3)	36160 (29.0)	20	162.4 (42.2)	96705 (32.6)
(POH0487)	20 mg/kg QW/Q2W	6	104.0 (40.2)	26219 (21.8)	6	197.2 (42.9)	69299 (26.5)	5	363.0 (47.8)	203825 (30.5)
TCD11863	10 mg/kg Q2W	24	55.3 (57)	15238 (41)	24	37.3 (75)	22771 (48)	19	72.3 (69)	58048 (50)
(POH0460)	10 mg/kg QW/Q2W	12	40.0 (45)	11048 (32)	11	68.4 (48)	27478 (34)	9	111 (30)	73308 (22)
	20 mg/kg QW/Q2W	11	95.5 (42)	25456 (32)	11	168 (42)	65753 (34)	8	333 (33)	201110 (25)

AUC: area under the plasma concentration curve; AUC1W: cumulative AUC at 1 week; AUC2W: cumulative AUC at 2 weeks; AUC4W: cumulative AUC for 4 weeks; CT1W: C_{trough} at 1 week; CT2W: C_{trough} at 2 weeks; CT4W: C_{trough} at 4 weeks; CV: coefficient of variation; EC1: expansion cohort 1; HR: high risk cytogenetic cohort; N: number of patients; SD: standard deviation
Descriptive statistics were only performed using data from patients who received the target dose.

6.2 併用薬の薬物動態

6.2.1 ポマリドミド

表 53 - ポマリドミド初回投与後の血漿中濃度より算出される PK パラメータ（サイクル 1 及びサイクル 3）（TCD14079 試験）

Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]	**Cycle 1**	**Cycle 3**		
	4 mg	2 mg	3 mg	4 mg
N	36	3	16	9
C_{max}	0.0541 ± 0.0156	0.0301 ± 0.00778	0.0458 ± 0.0116	0.0551 ± 0.0110
(µg/mL)	(0.0518) [28.9]	(0.0295) [25.9]	(0.0442) [25.2]	(0.0541) [19.9]
t_{max}[a]	2.67	3.03	2.87	2.92
(h)	(0.98 – 5.97)	(2.23 - 3.67)	(0.42 - 4.00)	(1.00 - 8.48)
AUC_{0-24h}	0.601 ± 0.130	0. 333 ± 0.0662	0.488 ± 0.104	0.644 ± 0.0951
(µg•h/mL)	(0.585) [21.6][b]	(0.329) [19.9][c]	(0.477) [21.3][d]	(0.639) [14.8][e]
CL/F	6520 ± 3000	5390 ± 916	5430 ± 1080	4260 ± 2890
(mL/h)	(NA) [46.0]	(5350) [17.0]	(5350) [19.8]	(NA) [68.0]
V_{ss}/F	53400 ± 14700	60800 ± 18100	42700 ± 15100	42100 ± 12900
(mL)	(51400) [27.6]	(59400) [29.8]	(40400) [35.4]	(40600) [30.6]

AUC_{0-24h}: area under the curve calculated over 24 hours; CL/F: apparent CL; Cmax: Maximum plasma concentration; N: Number of patients; N/A: Not applicable; t_{max}: time to reach C_{max}; V_{ss}/F: apparent volume of distribution at steady state

a Median (Min - Max)
b N=27
c N=2
d N=11
e N=4

6.2.2 レナリドミド

表 54 - ノンコンパートメントモデルによるレナリドミド初回投与後の血漿中濃度より算出される PK パラメータ（サイクル 1 の 1 日目）及び反復投与後の PK パラメータ（サイクル 1 の 15 日目）（TCD11863 試験）

Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]	Cycle 1, Day 1		Cycle 1, Day 15	
	Lenalidomide 10 mg	Lenalidomide 25 mg	Lenalidomide 10 mg	Lenalidomide 25 mg
N(included patients/treated)	13/15	29/33	8/8	14/15[a]
C_{max}	206 ± 93.7	315 ± 129	201 ± 67.3	347 ± 147
(ng/mL)	(186) [46]	(285) [41]	(191) [34]	(316) [42]
t_{max}[b]	2.00	2.00	2.08	2.24
(hr)	(1.00 - 7.03)	(0.92 - 4.25)	(0.58 - 4.47)	(0.58 - 8.25)
AUC_{0-24h}	1590 ± 514	2720 ± 1460	1870 ± 767	2950 ± 1290
(ng•hr/mL)	(1510) [32] [c]	(2370) [54] [d]	(1750) [41]	(2720) [44]
AUC	1590 ± 581	2990 ± 2010	-	-
(ng•hr/mL)	(1480) [36][e]	(2460) [67][f]	-	-
CL/F	7.32 ± 3.36	13.8 ± 17.7	6.05 ± 2.09	9.91 ± 3.91
(L/hr)	(6.74) [46][e]	(10.2) [128][f]	(5.70) [35]	(9.19) [39]

AUC_{0-24h}: area under the curve calculated over 24 hours; CL/F: apparent CL; Cmax: maximum plasma concentration; N: number of patients; NA: Not Applicable; tmax: time to reach C_{max}

a N=14
b Median (Min - Max)
c N=12
d N=27
e N=11
f N=21

6.2.3 シクロホスファミド

表 55 - シクロホスファミド初回投与後及び 8 回目の投与後の血漿中濃度より算出される PK パラメータ（サイクル 1 及びサイクル 3）（TCD13983 試験）

Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]	Plasma Cyclophosphamide 300 mg/m² Cycle 1	Plasma Cyclophosphamide 300 mg/m² Cycle 3
N	9	7
tl_{ag}[a]	0.00	0.33
(hr)	(0.00 - 1.67)	(0.00 - 3.58)
C_{max}	11.6 ± 2.76	9.78 ± 4.05
(µg/mL)	(11.4) [23.8]	(8.31) [41.4]
C_{max}/Dose	0.0223 ± 0.00640	0.0183 ± 0.00710
(µg/mL/mg)	(0.0215) [28.7]	(0.0158) [38.8]
t_{max}[a]	2.00	2.00
(hr)	(0.43 - 4.00)	(1.75 - 21.50)
t_{last}[a]	24.00	23.90
(hr)	(4.00 - 50.05)	(3.83 - 49.92)
AUC_{last}	132 ± 49.4	114 ± 71.8
(µg•hr/mL)	(118) [37.4]	(77.9) [63.2]
AUC_{0-48}	153 ± 37.3	165 ± 25.0
(µg•hr/mL)	(149) [24.3][b]	(164) [15.2][c]
$t_{1/2z}$	6.42 ± 1.69	7.57 ± 1.95
(hr)	(6.23) [26.4][b]	(7.37) [25.8][c]
AUC	155 ± 39.0	168 ± 26.0
(µg•hr/mL)	(151) [25.1][b]	(166) [15.5][c]
AUC/D	0.294 ± 0.0766	0.289 ± 0.0346
(µg•hr/mL/mg)	(0.285) [26.0][b]	(0.287) [12.0][c]

AUC: area under curve; CV: coefficient of variation; NA: Not Applicable, SD: standard deviation
a Median (Min – Max)
b N=4
c N=5

6.3 母集団薬物動態解析より得られたパラメータの概要

表 56 - POH0503 試験以外の母集団 PK 解析より開発された基本モデルの概要

Model	POH0365	POH0458	BAY0057	POH0461	POH0461	POH0487	POH0460	POH0504	POH0504
Dose (mg/kg)	1-20	1-20	1-20	10-20	10-20	5-20	3, 5, 10, 20	10-20	10-20
Schedule	QW and Q2W	QW, Q2W, Q2W/Q4W QW/Q2W	QW, Q2W, Q2W/Q4W QW/Q2W	QW/Q2W	QW or QW/Q2W	QW/Q2W	Q2W, QW/Q2W	QW/Q2W	QW or QW/Q2W
Number of patients	75	168	258	26	38	44	53	36	150
Studies	TED10893 Phase 1	TED10893 Phase 1 TED10893 Phase 2 Stage 1	TED10893 Phase 1 TED10893 Phase 2 Stage 1 TED10893 Phase 2 Stage 2	TED14154 Part A	TED10893 Phase 1 TED10893 Phase 2 Stage 1	TCD14079	TCD11863	TED14095	TED10893 Phase 1 TED10893 Phase 2 Stage 1 TED10893 Phase 2 Stage 2 TED14154Part A
CL (L/h)	0.00708 (14)	0.00753 (9)	0.00654 (8)	0.0112 (20)	0.0126 (13)	0.00798 (11)	0.00686 (16)	0.00237 (18.1)	0.00573 (9.52)
V_1 (L)	4.41 (5)	4.85 (3)	4.58 (3)	5.52 (7)	4.92 (5)	5.23 (5)	4.82 (5)	2.28 (12.7)	4.60 (2.77)
Q (L/h)	0.0518 (11)	0.0418 (10)	0.0374 (9)	0.0632 (23)	0.0405 (13)	0.0605 (11)	0.0454 (11)	0.0189 (26.9)	0.0414 (13.6)
V_2 (L)	4.33 (9)	5.68 (8)	5.71 (7)	6.75 (10)	4.44 (14)	6.55 (11)	5.89 (10)	2.39 (24.0)	5.24 (7.75)
Vmax (µg/mL.h)	0.185 (9)	0.146 (7)	0.151 (7)	-	-	0.0845 (26)	0.118 (14)	0.258 (30.7)	0.240 (8.05)
K_m (µg/mL)	0.142 (18)	0.046 (14)	0.0704 (14)	-	-	0.046 (fixed)	0.0415 (18)	0.0180 (37.5)	0.395 (15.2)
$T_{1/2}$ (days)	18	18.6	20.2	14	11	18.9	20.3	58.8	51.6

Estimate (RSE%: Relative Standard Error); CL: linear clearance; V_1: Central volume of distribution; V_2: Peripheral volume of distribution; V_{max}: Maximum binding capacity; K_m: Concentration of isatuximab corresponding to half of maximum binding capacity; - Not applicable.

表 57 - 母集団 PK の最終モデルより算出したイサツキシマブの PK パラメータの推定値（MM サブセットの患者 127 名）（POH0458 試験）

Fixed effects		Interindividual variability ω (%) (RSE%)	p-value	Shrinkage ηsh%	Residual variability	
Parameter	**Estimate (RSE%)**				**σa (µg/mL) (RSE%)**	**σp(%) (RSE%)**
C (L/h)	0.0135 (8)	61.2 (9)	-	38	0.0230 (9)	24.8 (2)
β CL, WT	0.946 (31)	-	<0.0015	-	-	-
β CL, MPROT	0.689 (18)	-	1.3E-08	-	-	-
β CL, Ig MM type	-0.7 (26)	-	9.0E-05	-	-	-
V_1 (L)	4.89 (2)	23.1 (8)	-	25	-	-
β V_1, WT	0.692 (14)		<1E-10	-		
Q (L/h)	0.0369 (10)	66.5 (14)	-	68	-	-
V_2 (L)	5.40 (10)	86.7 (9)	-	42	-	-
V_{max} (µg/mL.h)	0.139 (8)	61.2 (10)	-	48	-	-
K_m (µg/mL)	0.0396 (18)	-	-	-	-	-

CL: linear clearance; Ig MM type: Ig group (IgG versus others); K_m: Michaelis-Menten parameters; MPROT: M–protein; Q: inter-compartmental clearance; RSE: relative standard error; V_1: central volume of distribution; V_2: peripheral volume of distribution; V_{max}: maximum binding capacity; WT: weight; ω: interindividual variability; ηsh: shrinkage value; σa: residual variability for the additive part; σp: residual variability for the proportional part; -: Not applicable

表 58 - 母集団 PK の最終モデルより算出したイサツキシマブ PK パラメータの推定値（患者 476 名）（POH0503 試験）

Fixed effects		Interindividual variability ω (%) (RSE%)	p-value	Residual variability	
Parameter	Estimate (RSE%)			σa (µg/mL) (RSE%)	σp(%) (RSE%)
CLinf (L/h)	0.00955 (3.80)	47.5 (4.51)		0.00196 (22.5)	19.1 (0.979)
β1 ~ B2M	0.343 (15.2)		4.45E-11		
β2 ~ Ig MM Type=Not_IgG	-0.751 (7.63)		<2.2e-16		
β3 ~ WT	0.621 (19.6)		3.38E-07		
CLm	0.664 (9.20)	97.2 (4.51)			
KCL (h)	1055 (12.0)	115 (7.60)			
β4 ~ IgType=Not_IgG	-0.93 (21.3)		2.54E-06		
Gamma	3.91 (12.0)	118 (6.89)			
V (L)	5.13 (2.43)	25.7 (4.03)			
β5 ~ drug material= isatuximab [redacted]	-0.137 (19.8)		4.68E-07		
β6 ~ Race=Asian	-0.275 (22.3)		7.63E-06		
β7 ~ Sex=Female	-0.126 (23.2)		1.69E-05		
β8 ~ Wght	0.472 (13.9)		7.23E-13		
Q (L/h)	0.0432 (6.89)	85.8 (6.65)			
β9 ~ Wght	0.477 (57.5)		0.0820		
V_2 (L)	3.62 (3.28)	45.6 (5.79)			
β10 ~ Wght	0.719 (18.7)		8.27E-08		
V_{max} (µg/mL.h)	0.136 (4.50)	61.5 (5.34)			
K_m (µg/mL)	0.300 (11.1)	88.9 (10.05)			

B2M: β_2 microglobulin, CL: linear clearance; CLinf: the linear CL at steady state; CLm: maximal change of linear CL from baseline value; gamma: the sigmoidal coefficient; Ig MM type: Ig group (IgG versus others); KCL: the time needed to reach 50% change in linear clearance; K_m: Michaelis-Menten parameters; Q: inter-compartmental clearance; RSE: relative standard error; V_1: central volume of distribution;V_2: peripheral volume of distribution; V_{max}: maximum binding capacity; WT: weight; ω: interindividual variability; ηsh: shrinkage value; σa: residual variability for the additive part; σp: residual variability for the proportional part; -: Not applicable.

6.4 母集団薬物動態／薬力学解析より得られたパラメータの概要

表 59 - 母集団 PK/PDy 解析より得られたモデルパラメータの概要

Report		POH0459	POH0480	POH0488
Clinical Studies		TED10893 Phase 1 Phase 2 Stage 1	TED10893 Phase 1 Phase 2 Stage 1 TCD11863	TED10893 Phase 1 Phase 2 Stage 1 TCD14079
Dose		1-20	1-20	1-20
	parameter	Estimate RSE (%)	Estimate RSE (%)	Estimate RSE (%)
Parameters	M_0 ($g.L^{-1}$)	24.4 (6)	23.8 (5)	21.4 (6)
	K_L (day^{-1})	0.00407 (15)	0.00364 (12)	0.00312 (14)
	K_D ($Mol^{-1}.day^{-1}$)	0.0182 (27)	0.0193 (17)	0.0125 (21)
	R (day^{-1})	0.0198(28)	0.0175 (15)	0.0169 (13)
	k	-	2.69 (14)	34.6 (13)
	λ_0	0.0000273 (41)	0.0000255 (fixed)	0.0000116 (21)
	β_{TIME}	0.85 (8)	0.803 (3)	0.977 (3)
	βM	0.0476 (8)	0.0528 (5)	0.0539 (6)
Interindividual variability (%)	M_0	65.4 (7)	65.5 (6)	69.4 (6)
	K_L	105 (13)	118 (8)	128 (8)
	K_D	154 (12)	149 (9)	155 (11)
	R	123 (15)	117 (12)	88.6 (13)
	k	-	63.1 (23)	36.1 (33)
Residual variability	σ_a (g/L)	0.927 (14)	0.549 (11)	0.55 (8)
	σ_p (%)	6.07 (15)	9.58 (8)	9.79 (7)
Total No. of Subjects		122	162	153
Total M-prot Number		774	1295	1168
(Average, Min-Max)		(6.34, 2 - 29), BLQ: 31 (4%)	(7.99, 2 - 38), BLQ: 81 (6.3%)	(7.63, 2 - 29), BLQ: 74 (6.3%)

BLQ: below the limit of quantitation; k: ratio effect of lenalidomide over isatuximab or of pomalidomide over isatuximab; K_D: drug constant; K_L: tumor growth rate; M_0: M–protein at baseline; RSE: Relative standard error, σ_a and σ_p: the additive and proportional coefficients of the residual error model, respectively

表 60 - 全試験の併合データより得られた抗イサツキシマブ抗体陽性患者のまとめ（POH0738 試験）

STUDY	Subject ID	Dose	Formulation	Phase	Week from start of treatment	ADA titer	Results	CL_{lin} (L/h)	V_1 (L)
TED10893	[redacted]	10Q2W	製法1*	1	-	10	Transient, non-treatment induced positive ADA	0.00316	3.93
	[redacted]	0.3Q2W	製法1*	1	4 22 (FUP)	10 10	Persistent positive patient[a]	NC[b]	NC[b]
	[redacted]	0.3Q2W	製法1*	1	10	10	Transient positive patient	NC[b]	NC[b]
	[redacted]	10QW	製法1*	1	73	10	Transient positive patient	0.00322	4.47
	[redacted]	10Q2W	製法1*	1	9 weeks after EOT 30 weeks after EOT	20 80	Persistent positive patient[a]	0.0117[c]	5.43[c]
	[redacted]	10Q2W	製法1*	1	0.4 (61 h)	10	Transient positive patient	0.00819	6.90
	[redacted]	20Q2W	製法1*	1	4	10	Transient positive patient	0.0131	3.08
	[redacted]	20QW	製法1*	1	19	20	Transient positive patient	0.0115	5.62
	[redacted]	20QW-Q2W	申請製剤*	2	2	40	Transient positive patient	0.0163	6.54
TCD11863	[redacted]	3Q2W	製法1*	-	0.3 (50 h) 13	10 10	Transient positive patient	0.00390	3.47
	[redacted]	10Q2W	製法1*	-	2	320	Indeterminate patient	0.00851	10.1
	[redacted]	10Q2W	製法1*	-	2 4 10 (EOT) 14 (FUP)	320 10 160 20	Transient positive patient	0.00844	3.66
	[redacted]	10QW-Q2W	製法1*	-	22	10	Transient positive patient	0.0152	5.19

STUDY	Subject ID	Dose	Formulation	Phase	Week from start of treatment	ADA titer	Results	CL_{lin} (L/h)	V_1 (L)
TCD14079	[redacted]	20QW-Q2W	製法1*	-	2	80	Transient positive patient	0.00529	4.95
TED14095	[redacted]	20QW-Q2W	***	2	6 weeks after EOT	10	Indeterminate patient	0.00226[c]	1.52[c]
	[redacted]	20QW-Q2W	***	2	5 weeks after EOT	10	Indeterminate patient	0.00194[c]	2.36[c]
	[redacted]	20QW-Q2W	***	2	7 weeks after EOT	10	Indeterminate patient	0.00670[c]	1.96[c]
	[redacted]	20QW-Q2W	***	2	2	NR	Transient positive patient	0.00295	3.51
					2.8	10			

ADA: anti-drug antibodies; CL_{lin}: linear clearance; EOT: end of treatment; FUP: follow-up; NC: not calculated; V_1: central volume of distribution; NR: no result

a Persistent: > 16 weeks btw 1st and last ADA+

b PK parameters not calculated (the lowest doses data were excluded from the population PK analysis

c Value given as informative since ADAs occur after EOT