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

2.7.3 臨床的有効性

Total number of pages: 184

目　　次

2.7.3 臨床的有効性 1

目　　次 2

表 目 次 6

図 目 次 9

略号と用語の定義 10

1　　背景及び概観 12

1.1　疾患概要 12

1.2　ポマリドミド 12

1.3　イサツキシマブ 13

1.4　臨床試験 14

1.4.1　有効性評価に用いた臨床データ 14

1.4.2　有効性評価に用いた臨床試験の概要 15

1.5　臨床的有効性の概要の構成とデータ提示 19

1.6　イサツキシマブの臨床試験プログラム 19

1.7　試験の方法 20

1.7.1　試験の目的 20

1.7.1.1　MM 患者を対象としたイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法試験 20

1.7.1.2　MM 患者又はその他の造血器腫瘍患者を対象とした試験 21

1.7.2　試験のデザイン 24

1.7.2.1　MM 患者を対象としたイサツキシマブとポマリドミド併用療法試験 24

1.7.2.2　MM 患者又はその他の造血器腫瘍患者を対象としたイサツキシマブ単剤療法試験 26

1.7.2.3　イサツキシマブと他の骨髄腫治療との併用療法試験 28

1.8　有効性評価及びパラメータ 28

1.8.1　評価期間並びに主要及び主な副次有効性評価項目の定義 29

1.8.1.1 症例数の設定 32
1.8.2 データ解析の考察 33
1.8.2.1 解析対象集団 33
1.8.2.2 解析手法 33

2 個々の試験結果の要約 41

2.1 MM 患者を対象としたイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法試験 41
2.1.1 EFC14335 試験 41
2.1.1.1 患者の内訳 41
2.1.1.2 人口統計学的特性 43
2.1.1.3 疾患特性 45
2.1.1.4 癌の前治療歴 51
2.1.1.5 曝露状況 53
2.1.1.6 相対用量強度 55
2.1.1.7 有効性の結果 55
2.1.2 TCD14079 試験 パート A 92
2.1.2.1 患者の内訳 92
2.1.2.2 人口統計学的特性 93
2.1.2.3 疾患特性 96
2.1.2.4 癌の前治療歴 100
2.1.2.5 曝露状況 102
2.1.2.6 有効性の結果 103
2.2 MM 患者又はその他の造血器腫瘍患者を対象としたイサツキシマブ単剤療法試験 107
2.2.1 TED14095 試験 107
2.2.1.1 患者の内訳 107
2.2.1.2 人口統計学的特性 108
2.2.1.3 疾患特性 111
2.2.1.4 癌の前治療歴 112
2.2.1.5 曝露状況 112
2.2.1.6 有効性の結果 112
2.2.2 TED10893 試験 第 1 相 114
2.2.2.1 患者の内訳 114
2.2.2.2 人口統計学的特性 114
2.2.2.3 疾患特性 117
2.2.2.4 癌の前治療歴 117
2.2.2.5 曝露状況 117

2.2.2.6 有効性の結果 118
2.2.3 TED10893 試験 第 2 相ステージ 1 118
2.2.3.1 患者の内訳 118
2.2.3.2 人口統計学的特性 118
2.2.3.3 疾患特性 119
2.2.3.4 癌の前治療歴 119
2.2.3.5 曝露状況 120
2.2.3.6 有効性の結果 120
2.2.4 TED14154 試験 パート A 121
2.2.4.1 患者の内訳 121
2.2.4.2 人口統計学的特性 121
2.2.4.3 疾患特性 121
2.2.4.4 癌の前治療歴 121
2.2.4.5 曝露状況 122
2.2.4.6 有効性の結果 122
2.3 MM 患者を対象としたその他の併用療法試験 123
2.3.1 TCD11863 試験 123
2.3.1.1 患者の内訳 123
2.3.1.2 人口統計学的特性 123
2.3.1.3 疾患特性 123
2.3.1.4 癌の前治療歴 124
2.3.1.5 曝露状況 124
2.3.1.6 有効性の結果 124
2.3.2 TCD13983 試験 125
2.3.2.1 患者の内訳 125
2.3.2.2 人口統計学的特性 125
2.3.2.3 疾患特性 126
2.3.2.4 骨髄腫に対する前治療歴 126
2.3.2.5 曝露状況 126
2.3.2.6 有効性の結果 126
3 全試験を通しての結果の比較と解析 128
3.1 試験対象集団 128
3.2 人口統計学的特性、ベースライン特性及び前治療 128
3.3 曝露状況 135

3.4 全有効性試験の結果の比較検討 138

3.5 部分集団における結果の比較 143

3.5.1 サブグループ解析 143

3.5.2 免疫原性と有効性 143

3.5.3 製剤と有効性 143

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 146

5 効果の持続、耐薬性 148

6 有効性のまとめ 149

7 参 考 文 献 152

8 付録 154

表 目 次

表 1 - 有効性評価に用いた臨床試験の概要 16
表 2 - MM 患者又はその他の造血器腫瘍患者を対象とした試験の目的の概要 22
表 3 - 有効性評価項目の概要 31
表 4 - PFS のサブグループ解析：検討した共変量 35
表 5 - 患者の内訳 - EFC14335 試験（ランダム化集団） 42
表 6 - 治験薬の早期中止理由の要約 - EFC14335 試験（安全性解析対象集団） 43
表 7 - 人口統計学的特性 - EFC14335 試験（ランダム化集団） 43
表 8 - 初回診断時の疾患特性 - EFC14335 試験（ランダム化集団） 45
表 9 - 試験登録時の疾患特性 - EFC14335 試験（ランダム化集団） 46
表 10 - 試験登録時のその他の疾患特性 - EFC14335 試験（ランダム化集団） 48
表 11 - 試験登録時の細胞遺伝学的特性 - EFC14335 試験（ランダム化集団） 50
表 12 - 骨髄腫に対する前治療 - EFC14335 試験（ランダム化集団） 51
表 13 - 全体の曝露状況 - EFC14335 試験（安全性解析対象集団） 54
表 14 - 全体のサイクル延期 - EFC14335 試験（安全性解析対象集団） 55
表 15 - IRC 評価に基づく PFS の主解析 - EFC14335 試験（ITT 集団） 56
表 16 - PFS - 感度分析の要約 - EFC14335 試験（ITT 集団） 58
表 17 - PFS - サブグループ解析の要約 - EFC14335 試験（ITT 集団） 61
表 18 - PFS - 多変量解析の要約 - EFC14335 試験（ITT 集団） 64
表 19 - IRC 評価に基づく ORR - EFC14335 試験（ITT 集団） 65
表 20 - ORR - サブグループ解析 - EFC14335 試験（ITT 集団） 66
表 21 - OS - EFC14335 試験（ITT 集団） 68
表 22 - MRD の状況の要約 - EFC14335 試験（ITT 集団） 71
表 23 - 奏効期間 – EFC14335 試験（ITT 集団のレスポンダー） 72
表 24 - 初回奏効までの期間 - EFC14335 試験（ITT 集団） 73
表 25 - 無増悪期間 - EFC14335 試験（ITT 集団） 75
表 26 - 次治療までの期間 - EFC14335 試験（ITT 集団） 78

表 27 - IRC 評価に基づく PFS の主解析– EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）..... 85
表 28 - 医師評価に基づく PFS - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）86
表 29 - IRC 評価に基づく ORR の要約 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）..... 90
表 30 - 人口統計学的特性 - TCD14079 試験（全ての投与集団）..... 94
表 31 - 初回診断時の疾患特性 - TCD14079 試験（全ての投与集団）..... 97
表 32 - 試験登録時の疾患特性 - TCD14079 試験（全ての投与集団）..... 98
表 33 - 骨髄腫に対する前治療歴 - TCD14079 試験（全ての投与集団）..... 100
表 34 - 骨髄腫の前治療に対する難治性の有無 - TCD14079 試験（全ての投与集団）..... 102
表 35 - PFS の Kaplan-Meier 推定値の要約 - TCD14079 試験（全ての投与集団）..... 103
表 36 - 最良総合効果、ORR 及びクリニカルベネフィット率 - TCD14079 試験（全ての投与集団）..... 105
表 37 - Follow-up 期間、奏効期間及び初回奏効までの期間 の要約 - TCD14079 試験（全ての投与集団）106
表 38 - 人口統計学的特性 - TED14095 試験 第 1 相（全ての投与集団）..... 108
表 39 - 人口統計学的特性 - TED14095 試験 第 2 相（全ての投与集団）..... 110
表 40 - 最良総合効果、ORR 及びクリニカルベネフィット率 - TED14095 試験 第 1 相（全ての投与集団）113
表 41 - 最良総合効果、ORR 及びクリニカルベネフィット率 - TED14095 試験 第 2 相（全ての投与集団）114
表 42 - 人口統計学的特性 - TED10893 試験 第 1 相（MM の全ての投与集団）..... 115
表 43 - 解析対象集団 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験 128
表 44 - 人口統計学的特性 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験 129
表 45 - ベースラインの肝及び腎機能の状態 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験 130
表 46 - 疾患関連特性 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験 131
表 47 - FISH 法による細胞遺伝学的高リスクの状態 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験 132
表 48 - 骨髄腫に対する前治療 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験..... 133
表 49 - 造血幹細胞移植の施行歴 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験 134
表 50 - 全体の曝露状況 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験 135
表 51 - イサツキシマブの曝露状況 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験 136
表 52 - 投与中止の理由 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験 137
表 53 - 最良総合効果及び ORR - EFC14335 試験及び TCD14079 試験 138
表 54 - PFS の Kaplan-Meier 推定値 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験 139
表 55 - OS の Kaplan-Meier 推定値 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験 141

表 56 - ADA 有無別の最良総合効果及び ORR - EFC14335 試験、TCD14079 試験 パート A、TED10893 試験、TED14154 試験 パート A、TCD11863 試験及び TCD13983 試験（ADA 評価可能集団） 144

表 57 - ADA 有無別のレスポンダー患者における奏効期間 - EFC14335 試験、TCD14079 試験 パート A、TED10893 試験、TED14154 試験 パート A、TCD11863 試験及び TCD13983 試験（ADA 評価可能集団）145

表 58 - ORR の要約 - TED10893 試験 第 1 相及び第 2 相ステージ 1、TED14154 試験 パート A（全ての投与集団） 146

表 59 - 患者の内訳- EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団） 155

表 60 - 人口統計学的特性 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団） 157

表 61 - 初回診断時の疾患特性の要約 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団） 159

表 62 - 試験登録時の疾患特性の要約 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団） 161

表 63 - 試験登録時のその他の疾患特性 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団） 164

表 64 - 試験登録時の細胞遺伝学的特性 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団） 167

表 65 - 骨髄腫に対する前治療 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）168

表 66 - 骨髄腫の前治療に対する難治性の有無 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団） 171

表 67 - OS - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団） 172

表 68 - 初回奏効までの期間 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団） . 172

表 69 - 奏効までの期間 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団） 173

表 70 - 投与中止の理由 - TED10893 試験 第 1 相（MM の全ての投与集団） 174

表 71 - 人口統計学的特性 - TED10893 試験 第 1 相（MM の全ての投与集団） 175

表 72 - 曝露状況 - TED10893 試験 第 1 相（MM の全ての投与集団） 177

表 73 - ORR に対する多変量解析- EFC14335 試験（ITT 集団 - 全体集団） 180

表 74 - 日本人集団と非日本人集団における層別ランダム抽出に用いた因子の分布- EFC14335 試験（ITT 集団） 180

表 75 - PFS - 日本人集団と同様の規模の R-ISS 及びレナリドミドへの難治性を層としてランダム抽出した標本集団 181

表 76 - PFS - 非日本人集団から抽出可能な最大の規模の R-ISS 及びレナリドミドへの難治性を層としてランダム抽出した標本集団 182

表 77 - ORR - 日本人集団と同様の規模の R-ISS 及びレナリドミドへの難治性を層としてランダム抽出した標本集団 182

表 78 - ORR - 非日本人集団から抽出可能な最大の規模の R-ISS 及びレナリドミドへの難治性を層としてランダム抽出した標本集団 183

表 79 - 日本人集団の ORR 及びそのオッズ比 - EFC14335 試験（ITT 集団） 183

表 80 - ADA の要約 - EFC14335 試験（IPd 群のみ）、TCD14079 試験 パート A、TED14095 試験、TED10893 試験、TED14154 パート A、TCD11863 試験及び TCD13983 試験（ADA 評価可能集団） ... 184

図 目 次

図 1 - 試験デザイン- EFC14335 試験 25

図 2 - IRC 評価に基づく PFS の主解析- 投与群別の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団） 57

図 3 - PFS - 病状の悪化を除外した医師評価に基づく感度分析#2- Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団） 59

図 4 - OS - Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団） 69

図 5 - 初回奏効までの期間 - 投与群別の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団） 74

図 6 - 無増悪期間 - 投与群別の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団） 76

図 7 - 次治療までの期間 - 投与群別の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団） 79

図 8 - 全般的健康状態スコアのベースラインからの平均変化量及び標準偏差の推移 - EFC14335 試験（安全性解析対象集団 - 全般的健康状態スコアを有する患者） 80

図 9 - IRC 評価に基づく PFS - Kaplan-Meier 曲線 – EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、全体集団）87

図 10 - IRC 評価に基づく PFS - Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 東アジア人集団、全体集団） 88

図 11 - PFS の Kaplan-Meier 曲線 - TCD14079 試験（全ての投与集団） 104

図 12 - 奏効期間 - Kaplan-Meier 曲線 - TCD14079 試験（レスポンダー患者） 107

図 13 - PFS の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験 140

図 14 - OS の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験 142

略号と用語の定義

ADA:	anti-drug antibody／抗薬物抗体、抗イサツキシマブ抗体
ADCC:	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity／抗体依存性細胞傷害
ADCP:	antibody-dependent cellular phagocytosis／抗体依存性細胞貪食
ASCT:	autologous stem cell transplant／自家造血幹細胞移植
CD38:	cluster of differentiation 38／分化抗原群 38
CDC:	complement-dependent cytotoxicity／補体依存性細胞傷害
CI:	confidence interval／信頼区間
CR:	complete response／完全奏効
CRenal:	complete renal response／腎機能完全奏効
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
d:	dexamethasone／デキサメタゾン
EBMT:	European Society for Blood and Marrow Transplantation／欧州骨髄移植学会
EC:	expansion cohort／拡大コホート
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group／米国東海岸がん臨床試験グループ
eCRF:	electronic case report form／電子的な症例報告書
eGFR:	estimated glomerular filtration rate／推算糸球体濾過速度
G-CSF:	granulocyte-colony stimulating factor／顆粒球コロニー刺激因子
HD:	high-dose dexamethasone／高用量デキサメタゾン
HRQL:	health-related quality of life／健康関連の生活の質
ICBd:	isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone ／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
IgG1:	immunoglobulin G1／免疫グロブリン G1
ILd:	isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone ／イサツキシマブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン
IMiD:	immunomodulatory drug／免疫調節薬
IMWG:	international myeloma working group／国際骨髄腫作業部会
IPCW:	inverse probability of censoring weighting
IPd:	isatuximab in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone ／イサツキシマブ＋ポマリドミド＋低用量デキサメタゾン
IRC:	independent response committee／独立効果判定委員会
IRT:	interactive response technology／双方向自動応答技術
ISS:	International Staging System／国際病期分類
ITT:	intent-to-treat
LDH:	lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素
MDRD:	modification of diet in renal disease
MM:	multiple myeloma／多発性骨髄腫
MR:	minimal response／最小奏効
MRD:	minimal residual disease／微小残存病変

MRenal:	minor renal response／腎機能微小奏効
MTD:	maximum tolerated dose／最大耐量
NDMM:	newly diagnosed multiple myeloma／未治療の多発性骨髄腫
ORR:	overall response rate／奏効率
OS:	overall survival／全生存期間
Pd:	pomalidomide and dexamethasone／ポマリドミド＋デキサメタゾン
PD:	progressive diseases／進行
PDy:	pharmacodynamic／薬力学
PFS:	progression-free survival／無増悪生存期間
PI:	proteasome inhibitor／プロテアソーム阻害薬
PK:	pharmacokinetics／薬物動態
PR:	partial response／部分奏効
PS:	performance status／パフォーマンスステータス
Q2W:	every 2 weeks／2 週に 1 回
Q2W/Q4W:	every two weeks in the first 2 cycles and every 4 weeks in subsequent cycles ／最初の 2 サイクル（1 サイクル 28 日間）では 2 週に 1 回、その後のサイクルでは 4 週に 1 回
QoL:	quality of life／生活の質
QW:	weekly／1 週に 1 回
QW/Q2W:	every week for 4 weeks followed by every 2 weeks ／最初のサイクル（1 サイクル 28 日間）では 1 週に 1 回、その後のサイクルでは 2 週に 1 回
RD:	receptor density／標的分子発現量
RRMM:	relapsed or refractory multiple myeloma／再発又は難治性の多発性骨髄腫
SPEP:	serum protein electrophoresis／血清蛋白電気泳動法
TP53:	tumor protein 53
UPEP:	urine protein electrophoresis／尿蛋白電気泳動法
VGPR:	very good partial response／最良部分奏効

1　背景及び概観

本臨床的有効性の概要は、再発又は難治性の多発性骨髄腫（MM）患者を対象としたイサツキシマブとポマリドミド及び低用量デキサメタゾン併用（IPd）療法の初回承認申請資料として、イサツキシマブの有効性の包括的概要を示すものである。本概要では、IPd 療法をポマリドミド及び低用量デキサメタゾン併用（Pd）療法と比較した主要な試験（EFC14335 試験）及び有効性を裏付けるその他 6 試験について記載する。EFC14335 試験では、2 ライン以上の前治療歴を有し、レナリドミド及びプロテアソーム阻害薬（PI）による治療が無効であり、組入れ前に受けた直近の前治療で難治性を示した患者を対象とした。

1.1　疾患概要

MM は、骨髄中の形質細胞のクローン増殖及び過剰な単クローン性免疫グロブリン（通常 IgG 型、IgA 型又は尿中遊離軽鎖［パラプロテイン、M 蛋白又は M 成分］）の産生を特徴とする悪性形質細胞疾患である。再発又は難治性の場合、直近の前治療終了後 6 か月を経過してからの再発であれば初期治療のレジメン（免疫調節薬［IMiD］を含む併用療法、デキサメタゾン及び PI、レナリドミド＋デキサメタゾン、又はボルテゾミブ＋メルファラン＋プレドニゾン［幹細胞移植が適応となるか否かによって異なる］等）で再度治療することができる。その後の治療は、再発の悪性度に応じて決定される。再発又は難治性疾患の治療はしばしばサルベージ療法と称される。一般に、MM 患者は PI、IMiD、ステロイド、アルキル化剤、モノクローナル抗体及びヒストン脱アセチル化酵素阻害薬などの単剤又は併用療法を、通算して平均で 4～8 種類受ける。しかし、これらの薬剤に対して難治性を示した患者の生存期間は短く、新たな治療選択肢が求められている。

1.2　ポマリドミド

ポマリドミドは、IMiD であるサリドマイド及びレナリドミドの類似体である。ポマリドミドは、レナリドミド及び PI を含む 2 種類以上の前治療歴を有し、直近の前治療で疾患の進行が認められた再発又は難治性の MM 患者の治療薬として承認されている。

ポマリドミドの承認は、レナリドミド及び PI を含む 2 種類以上の前治療歴を有し、直近の治療中又は治療終了後 60 日以内に疾患の進行がみられた再発又は難治性の MM 患者を対象としてポマリドミド及び低用量デキサメタゾン併用（Pd）療法を高用量デキサメタゾン（HD）と比較した主要な試験である第 3 相 MM-003 試験の成績に基づき行われた(1)。この患者集団は、本初回申請で主要な試験とした第 3 相 EFC14335 試験の患者集団と類似している。

MM-003 試験では、合計 455 名の患者を Pd 群及び HD 群にそれぞれ 2：1 の比でランダムに割り付けた。有効性の主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）であった。10 か月間（中央値）の追跡後、PFS の中央値は Pd 群で 4.0 か月（95%信頼区間［CI］：3.6～4.7）、HD 群で 1.9 か月（1.9～2.2）であった（ハザード比［HR］：0.48、95% CI：0.39～0.60、p <0.0001）。奏効率（ORR）は Pd 群で

31%、HD 群で 10%であった。奏効期間の中央値は、Pd 群のうち部分奏効（PR）以上の奏効が認められた患者で 7.0 か月であった。本試験の独立データモニタリング委員会の助言を受け、HD 群の患者にクロスオーバーを許容したところ、クロスオーバー後の全生存期間（OS）の最終データから HD 群と比較して Pd 群で OS の延長が認められた（OS の中央値：Pd 群 12.7 か月、HD 群 5.7 か月、HR：0.52、95% CI：0.39～0.68）(2)。

この患者集団で PFS 及び OS の延長が認められたものの、これらの期間は依然として短く、大半の患者で疾患が進行し、追加の治療が必要になることから、レナリドミド及び PI が無効の再発又は難治性の MM 患者にとって、本疾患に対する治療は依然としてアンメットメディカルニーズであり、有効な治療が望まれている。

1.3　イサツキシマブ

イサツキシマブは、分化抗原群 38（CD38）に分類されるヒト細胞表面抗原分子に選択的に結合する免疫グロブリン G1（IgG1）モノクローナル抗体である。CD38 は造血器腫瘍に発現される細胞外酵素活性を有する膜貫通糖タンパク質で、MM 細胞上に高度かつ一様に発現している。イサツキシマブは、IgG Fc 部分に依存する機序を介して抗体依存性細胞傷害（ADCC）、抗体依存性細胞貪食（ADCP）及び補体依存性細胞傷害（CDC）作用を示す。また、Fc 部分に依存しない機序を介したアポトーシス誘導により腫瘍細胞死を導くことができる。

イサツキシマブは、MM の腫瘍増殖抑制における臨床効果に寄与し得る複数の腫瘍を標的とした免疫調節作用を示す(3)。 また、免疫調節作用に寄与し得るカルシウム動員因子である環状アデノシン二リン酸リボース（cADPR）の合成と加水分解を触媒する CD38 の酵素活性を遮断する。さらに、MM 細胞で細胞外ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD）からの cADPR の生成を阻害する。

In vitro 試験では、イサツキシマブとポマリドミドの併用により、イサツキシマブ単剤投与時と比較して、直接的な細胞傷害及びエフェクター細胞による $CD38^+$ MM 細胞の溶解（ADCC）が促進されることが示されている。また、ヒト MM 細胞移植モデルを用いた in vivo 試験では、イサツキシマブとポマリドミドの各単剤投与時に比べて、イサツキシマブとポマリドミドの併用投与時に抗腫瘍活性が増強することが示されている(4)

これらの非臨床所見に基づき、2009 年に、TED10893 試験で主に再発又は難治性の MM 患者を対象としたイサツキシマブ単剤療法の臨床開発を開始した。予備的ではあるが有望な有効性成績が得られたことから、TED10893 試験を拡大して再発又は難治性の MM 患者と対象とした第 2 相パートを追加するとともに、2012 年から MM を対象とした第 1b 相併用療法試験を数試験開始した。TCD11863 試験はレナリドミド及び低用量のデキサメタゾンとの併用療法、TCD14079 試験は標準用量のポマリドミド及び低用量のデキサメタゾンとの併用療法による試験であり、2 試験とも再発又は難治性の MM 患者を対象とし、TCD13983 試験は自家造血幹細胞移植（ASCT）が適応とならない未治療の MM 患者を対象としたボルテゾミブを含む治療との併用療法による試験であった。

イサツキシマブの臨床開発は、濃度[redacted]mg/mLの静脈内投与用濃縮液（[redacted]、[redacted]、[redacted]［以下、イサツキシマブ 製法1＊製剤］）を用いて開始し、濃度20 mg/mLの静脈内投与用濃縮液（[redacted]、[redacted]、[redacted]［以下、イサツキシマブ 申請製法＊製剤］）で継続した。イサツキシマブ 申請製法＊製剤は最初に、TED14154試験において再発又は難治性のMM患者を対象に単剤療法として評価した。各試験でのイサツキシマブ 製法1＊又は 申請製法＊製剤の使用状況を表1に記載する。

IPdを評価した第1b相試験（TCD14079試験 パートA）で良好な安全性プロファイルが示され、ORRが62%であったことに加え、イサツキシマブの安全性プロファイルは 製法1＊製剤と 申請製法＊製剤でおおむね同様であることがTED14154試験 パートAで示されたことから、 申請製法＊製剤を用い第3相主要試験のEFC14335試験を開始した。

1.4 臨床試験

1.4.1 有効性評価に用いた臨床データ

本概要では、再発又は難治性のMM患者を対象にIPd療法をPd療法と比較したランダム化、オープンラベル、国際共同第3相試験（EFC14335試験）から得られた有効性の結果を主として記載する。その他に、MM患者を対象とした5つの海外試験（申請資料のグローバルカットオフ日である2018年11月15日の時点で試験全体又は少なくとも1つの試験 パートの治験総括報告書［CSR］が作成されている。）及び国内第1/2相TED14095試験（最初のデータカットオフ日：2018年7月31日）の6試験についても有効性を裏付けるデータとして記載する。なお、EFC14335試験の主要評価項目であるPFSの主解析のデータカットオフ日は、独立効果判定委員会（IRC）による評価で162件のPFSのイベントが認められた2018年10月11日である。

IPd療法を用いた主要な国際共同第3相EFC14335試験（日本含む）及び海外第1b相TCD14079試験 パートAの成績を本申請適応症での評価資料とした。また、日本人の再発性難治性のMM患者を対象とした単剤療法の国内第1/2相TED14095試験の成績を日本人患者でのイサツキシマブの有効性を裏付ける評価資料とした。さらに、単剤療法の海外第1/2相TED10893試験（第1相及び第2相ステージ1）及び海外第1相TED14154試験 パートAの成績は有効性を裏付ける参考資料とした。その他の併用療法の海外第1b相TCD11863試験（イサツキシマブとレナリドミド及びデキサメタゾン併用［ILd］療法）及び海外第1b相TCD13983試験のイサツキシマブとシクロホスファミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用（ICBd）療法パートの2試験の成績も、他の骨髄腫治療との併用によるMM患者でのイサツキシマブの有効性及び用量を裏付ける参考資料とした。

主要な国際共同第3相EFC14335試験において、標準用量のポマリドミド（Day 1～Day 21に4 mg）及び低用量のデキサメタゾン（Day 1、8、15及び22に40 mg［75歳以上の場合は20 mg］）との併用で、イサツキシマブ10 mg/kgを初回サイクル（1サイクル28日間）は週1回、それ以降は2週に1回投与（QW/Q2W）した結果、PFSの中央値はIPd群で11.53か月及びPd群で6.47か月であり、Pd群と比較してIPd群でPFSの有意な延長が示され（HR：0.596、95% CI：0.436～0.814）、有

効性に関して、IPd 療法は Pd 療法を上回る有意で臨床的に意味のあるベネフィットをもたらすとの結論が得られた。本試験の対象患者は、骨髄腫に対してレナリドミド及び PI（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ又はイキサゾミブ）の単剤又は併用療法を含む 2 ライン以上の前治療歴を有し、組入れ前に受けた直近の前治療で難治性を示した患者又は再発した患者を対象とした。第 3 相 EFC14335 試験及び第 1b 相 TCD14079 試験 パート A に組み入れられた患者のベースライン特性は同様であり、IPd 療法の有効性の結果は両試験で一貫していた。

1.4.2　有効性評価に用いた臨床試験の概要

有効性評価に用いた試験の一覧を表 1に示す。

表 1 - 有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験（評価／参考）	対象患者	試験デザイン及び対象疾患	治験薬、投与スケジュール及び患者数[a]	試験の進行状況
多発性骨髄腫を対象としたイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法試験				
EFC14335 試験（評価） 申請する併用療法の第 3 相試験	レナリドミド及び PI（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ又はイキサゾミブ）の単剤又は併用療法を連続 2 サイクル以上含む 2 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者	再発又は難治性の MM 患者を対象にイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾンの併用療法をポマリドミド及びデキサメタゾンの併用療法と比較する第 3 相、ランダム化、オープンラベル、多施設共同試験	被験薬群：イサツキシマブ 申請製法* 製剤（152 名）10 mg/kg QW/Q2W、ポマリドミド及びデキサメタゾン 対照薬群：ポマリドミド及びデキサメタゾン（149 名） ランダム比：1:1	PFS の最終解析及び OS の中間解析に関する CSR 完成（カットオフ：2018 年 10 月 11 日） OS の最終解析実施中
TCD14079 試験（評価） 申請する併用療法の第 1b 相試験	IMiD 及び PI を含む 2 ライン以上の前治療歴を有し、直近の前治療実施中又は治療後 60 日以内に疾患進行が認められた再発又は難治性の MM 患者 なお、直近の前治療から 60 日以降に疾患進行が認められた患者と同様にポマリドミドによる前治療歴を有する患者も組入れを可とした。	再発又は難治性の MM 患者を対象にイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法を検討する第 1b 相、用量漸増、拡大（パート A のみ）試験	パート A、用量漸増：イサツキシマブ 製法 I* 製剤（23 名）5 mg/kg QW/Q2W：8 名、10 mg/kg QW/Q2W：9 名、20 mg/kg QW/Q2W：6 名 継続中の患者はイサツキシマブ 申請製法* 製剤へ切り替えた パート A、拡大：イサツキシマブ 申請製法* 製剤（22 名）10 mg/kg QW/Q2W	パート A：CSR 完成（データベースロック：2017 年 12 月 8 日）
多発性骨髄腫又はその他の造血器腫瘍を対象とした単剤療法試験				
TED14095 試験（評価） 単剤療法の第 1/2 相試験	IMiD 及び PI を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する、又は IMiD 及び PI の両剤に難治性（double refractory）の再発又は難治性の MM の日本人患者	再発又は難治性の MM の日本人患者を対象にイサツキシマブを単剤投与する第 1/2 相、多施設共同試験	第 1 相、用量漸増：イサツキシマブ 申請製法* 製剤（8 名）10 mg/kg QW/Q2W：3 名、20 mg/kg QW/Q2W：5 名 第 2 相：イサツキシマブ 申請製法* 製剤 20 mg/kg QW/Q2W：28 名	第 1/2 相： CSR（カットオフ：2018 年 7 月 31 日）

＊新薬承認情報提供時に置換

試験（評価／参考）	対象患者	試験デザイン及び対象疾患	治験薬、投与スケジュール及び患者数[a]	試験の進行状況
TED10893 試験（参考） イサツキシマブ単剤療法又はデキサメタゾンとの併用療法の第 1/2 相試験	第 1 相：CD38 陽性造血器腫瘍患者[b]	CD38 陽性造血器腫瘍患者を対象にイサツキシマブの複数の静脈内投与の安全性、PK 及び有効性を検討する第 1/2 相、用量漸増、拡大試験	第 1 相、用量漸増及び拡大コホート（EC）：イサツキシマブ 製法 I＊ 製剤（89 名）≤1 mg/kg Q2W：16 名、3 mg/kg Q2W：6 名、5 mg/kg Q2W：3 名、10 mg/kg Q2W：26 名、10 mg/kg Q2W HR[c]：18 名、20 mg/kg Q2W：7 名、10 mg/kg QW：6 名、20 mg/kg QW：7 名	第 1 相：CSR 完成（データベースロック：2017 年 1 月 9 日）
	第 2 相：アルキル化剤、IMiD 及び PI を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する、又は IMiD 及び PI の両剤に難治性（double refractory）の再発又は難治性の MM 患者		第 2 相ステージ 1a：イサツキシマブ 製法 I＊ 製剤（72 名）3 mg/kg Q2W：23 名、10 mg/kg Q2W：24 名、10 mg/kg Q2W/Q4W：25 名 ランダム化比：1:1:1 第 2 相ステージ 1b：イサツキシマブ 製法 I＊ 製剤（25 名）20 mg/kg QW/Q2W 第 2 相ステージ 1 の試験カットオフ後、第 2 相ステージ 2 の開始以降に第 2 相ステージ 1 で 製法 I＊ が投与されていた患者は 中間製法＊ 製剤へ切り替えが可能	第 2 相ステージ 1：CSR 完成（カットオフ：2017 年 4 月 26 日）
			第 2 相ステージ 2：イサツキシマブ 中間製法＊ 製剤（93 名）20 mg/kg QW/Q2W：63 名、20 mg/kg QW/Q2W 及びデキサメタゾン：30 名 ランダム化比：2:1	第 2 相ステージ 2：中間安全性報告書（カットオフ：2017 年 11 月 15 日）
TED14154 試験（参考） 単剤療法の第 1 相試験	パート A：IMiD 及び PI を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する、又は IMiD 及び PI の両剤に難治性（double refractory）の再発又は難治性の MM 患者	再発又は難治性の MM 患者を対象にイサツキシマブ 中間製法＊ の安全性、PK 及び有効性を検討する用量漸増／拡大（パート A のみ）、多施設共同試験	パート A、用量漸増及び拡大コホート：イサツキシマブ 中間製法＊ 製剤（26 名）10 mg/kg QW/Q2W：12 名、20 mg/kg QW/Q2W：14 名	パート A：CSR 完成（カットオフ：2017 年 7 月 6 日）

試験（評価／参考）	対象患者	試験デザイン及び対象疾患	治験薬、投与スケジュール及び患者数[a]	試験の進行状況
多発性骨髄腫を対象としたその他の併用療法試験				
TCD11863 試験（参考） その他の併用療法[d]の第 1b 相試験	2 つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者	再発又は難治性の MM 患者を対象にイサツキシマブとレナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法を検討する第 1b 相、用量漸増、拡大試験	第 1 相、用量漸増及び拡大コホート：イサツキシマブ 製法Ⅰ＊製剤（57 名）3 mg/kg Q2W：4 名、5 mg/kg Q2W：3 名、10 mg/kg Q2W：24 名、10 mg/kg QW/Q2W：12 名、20 mg/kg QW/Q2W：14 名	CSR 完成（カットオフ：2016 年 5 月 26 日）
TCD13983 試験（参考） その他の併用療法[e]の第 1b 相試験	造血幹細胞移植が適応とならない未治療の MM 患者	造血幹細胞移植が適応とならない未治療の成人の MM 患者を対象にボルテゾミブをベースとしたレジメンとの併用でイサツキシマブを静脈内投与したときの安全性、PK 及び PDy を検討する第 1b 相、用量漸増、拡大試験	ICBd コホート、用量漸増及び拡大コホート：イサツキシマブ 製法Ⅰ＊製剤（17 名）10 mg/kg：13 名、20 mg/kg：4 名 継続中の患者はイサツキシマブ 中間製法＊ 製剤へ切り替えが可能	ICBd：CSR 完成（データベースロック：2017 年 9 月 25 日）

HR=高リスク、IMiD=免疫調節薬、MM=多発性骨髄腫、OS=全生存期間、PDy=薬力学、[redacted]、PFS=無増悪生存期間、PI=プロテアソーム阻害薬、PK=薬物動態、BLA=生物製剤承認申請、CSR=治験総括報告書

a QW：14 日間サイクルの Day 1 及び 8、Q2W：TED10893 試験 第 1 相（14 日間サイクルの Day 1）を除く全ての試験で 28 日間サイクルの Day 1 及び 15、Q2W/Q4W：最初の 2 サイクルでは 28 日間サイクルの Day 1 及び 15、その後のサイクルでは 28 日間サイクルの Day 1、QW/Q2W：最初のサイクルでは 28 日間サイクルの Day 1、8、15、及び 22、その後のサイクルでは 28 日間サイクルの Day 1 及び 15、ICBd コホート：導入フェーズ（サイクル 1：イサツキシマブを 42 日間サイクルの Day 1、8、15、22、及び 29 に投与、サイクル 2-12：イサツキシマブを 28 日間サイクルの Day 1 及び 15 に投与）、維持フェーズ（サイクル 12 の後はイサツキシマブを 28 日間サイクルの Day 1 に投与）

b TED10893 試験の 5 名は MM 以外の CD38 陽性造血器腫瘍患者

c 高リスク（拡大コホート）：自家移植から 6 か月以内の再発、細胞遺伝学若しくは蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法による遺伝子型異常（[17p]欠失、1q21 領域の増幅が 4 コピー以上、t [4,14]又は t [14,16]）、及び高リスクの遺伝子発現プロファイリングの特徴（可能な場合）を有する患者

d イサツキシマブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン

e ICBd コホート：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

1.5　臨床的有効性の概要の構成とデータ提示

全体で 669 名の患者を評価した。このうち 652 名は再発又は難治性の MM 患者、17 名は未治療の MM 患者であった。イサツキシマブの有効性を Pd との併用療法、単剤療法又は他の骨髄腫治療との併用療法に分けて要約する。

本概要では、本申請適応症に対する IPd 療法の有効性について、主要な第 3 相 EFC14335 試験の成績を中心に考察し、第 1b 相 TCD14079 試験 パート A の成績より IPd 療法の有効性を裏付けるデータを補完する。単剤療法試験の TED14095 試験（第 1/2 相）、TED10893 試験（第 1 相及び第 2 相ステージ 1）及び TED14154 試験 パート A の成績は、再発又は難治性の MM 患者に対するイサツキシマブ単剤療法の有効性を裏付けるデータとして使用する。その他に、以下に示す 2 つのイサツキシマブ併用療法試験から、他の MM 治療レジメンとの併用時の有効性を裏付ける補足データを示す。

- TCD11863 試験：再発又は難治性の MM 患者に対するイサツキシマブと他の IMiD（レナリドミド）及び低用量デキサメタゾン併用療法の有効性データ。本試験成績に基づき Pd 又は他の骨髄腫治療レジメンとの併用時のイサツキシマブの用量及び投与スケジュールを決定した。
- TCD13983 試験：造血幹細胞移植が適応とならない未治療の MM 患者に対するイサツキシマブ＋ボルテゾミブ＋シクロホスファミド＋デキサメタゾン（ICBd）療法の有効性データ。

試験間で試験デザイン（ランダム化試験又は単群試験）、MM の評価方法（国際骨髄腫作業部会［IMWG］の効果判定基準に用いたバージョン、IRC 又は治験責任（分担）医師による効果判定、中央検査機関又は各実施医療機関の検査室）及び試験対象集団（前治療のライン数、ポマリドミドの投与歴の有無等）が異なっていたため、基本的に有効性データの併合解析は行っていない。有効性評価は主に、各試験の解析結果に基づいて行い、本概要の2項に各試験の要約を記載した。3項では、IPd 療法の有効性について、EFC14335 試験と TCD14079 試験 パート A の間で結果の一貫性を評価するため、両試験の結果を併記した。

EFC14335 試験、TED14095 試験（第 1/2 相）及び TED10893 試験 第 2 相ステージ 1 では、主要評価として、IRC が IMWG の効果判定基準に基づき、中央検査機関の有効性データ、各実施医療機関の骨髄評価報告書及び画像データの中央判定結果（骨病変、身体所見で報告された病変及び形質細胞腫の所見）から治療効果及び PD を判定した。その他の試験では、治験責任（分担）医師評価（以降、医師評価）が各実施医療機関での有効性データに基づき判定した。

1.6　イサツキシマブの臨床試験プログラム

イサツキシマブの臨床試験プログラム（表 1）は米国、欧州及びアジアで実施した。すべての試験は、European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials（EudraCT）及び Clinicaltrials.gov で公開している。

1.7　試験の方法

1.7.1　試験の目的

本項では、各試験の目的について記載する。

1.7.1.1　MM 患者を対象としたイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法試験

再発又は難治性の MM 患者を対象としたイサツキシマブを Pd 療法に併用した EFC14335 試験及び TCD14079 試験 パート A の目的を以下に要約する。

EFC14335 試験

主要目的は以下のとおりであった。

- 再発又は難治性の MM 患者を対象として、Pd と比較した IPd の PFS 延長効果を検証する。

重要な副次目的は以下のとおりであった。

- IMWG の効果判定基準 2016 年版(5)に基づく各投与群の ORR を検討する。
- OS を両群間で比較する。

その他の副次目的は以下のとおりであった。

- 各投与群の無増悪期間を検討する。
- 各投与群の細胞遺伝学的高リスク集団（17p 欠失、t(4;14)又は t(14;16)転座を有する患者と定義）における PFS を検討する。
- 各投与群の奏効期間を検討する。
- 両投与群の安全性を検討する。
- ポマリドミドと併用した際のイサツキシマブの薬物動態（PK）プロファイルを明らかにする。
- イサツキシマブの免疫原性を検討する。
- 疾患特異的及び全般的な健康関連の生活の質（HRQL）、疾患及び治療に関連する症状、健康効用値及び健康状態を検討する。

TCD14079 試験 パート A

主要目的は以下のとおりであった。

- 再発又は難治性の MM 患者を対象として、ポマリドミド及びデキサメタゾンと併用した際のイサツキシマブの安全性を検討し、推奨用量を決定する。

副次目的は以下のとおりであった。

- ポマリドミド及びデキサメタゾンと併用した際のイサツキシマブの免疫原性を検討する。

- 併用投与した際のイサツキシマブの PK 及びポマリドミドの PK に及ぼすイサツキシマブの影響を検討する。
- 再発又は難治性の MM 患者を対象に、IMWG の効果判定基準 2014 年版(6)に基づく ORR（完全奏効［CR］＋最良部分奏効［VGPR］＋PR）及びクリニカルベネフィット率（CR＋VGPR＋PR＋最小奏効［MR］）並びに奏効期間に関して、ポマリドミド＋デキサメタゾンと併用した際のイサツキシマブの有効性を検討する。
- 臨床効果（有害事象［AE］及び抗腫瘍効果）とベースラインの CD38 標的分子発現量（RD）との関係を検討する。

1.7.1.2 MM 患者又はその他の造血器腫瘍患者を対象とした試験

日本人 MM 患者を対象とした単剤投与試験（TED14095 試験）、単剤投与試験（TED10893 試験 第 1 相及び第 2 相ステージ 1、TED14154 試験 パート A）及びその他の併用療法試験（TCD11863 試験、TCD13983 試験）の目的を表 2 に要約する。試験の目的の詳細は、各試験の治験実施計画書に記載した。

表 2 - MM 患者又はその他の造血器腫瘍患者を対象とした試験の目的の概要

	TED14095 試験	TED10893 試験 第 1 相	TED10893 試験 第 2 相ステージ 1	TED14154 試験 パート A	TCD11863 試験	TCD13983 試験
主要目的	第 1 相パート： RRMM の日本人患者を対象として ISA の忍容性及び安全性を検討する 第 2 相パート： RRMM の日本人患者を対象として ISA の推奨用量による有効性、特に ORR を検討する	治験薬に関連した DLT に基づいて、ISA の MTD／MAD を決定する	異なる用量及び投与スケジュールで ISA の効果を検討し、第 2 相ステージ 2 における用量及びレジメンを選択する	RRMM 患者を対象に ISA の安全性を検討する	RRMM 患者を対象として、各投与スケジュールで Ld と併用した際の ISA の MTD を決定する <u>拡大フェーズのみ：</u> IMWG の基準を用いて ILd の抗腫瘍効果（ORR）を検討する	- NDMM-Ti 患者を対象として、CBd と併用した際の ISA の MTD 及び推奨用量を、DLT に基づいて決定する - ICBd の安全性及び有効性（ORR 及び CR 率）を検討する
副次目的	- ISA の免疫原性を含む安全性を検討する - 本投与スケジュールでの ISA の PK を検討する - IMWG の統一効果判定基準を用いて有効性を検討する - ベースラインの MM 細胞の CD38 RD と有効性の関係を検討する	- 蓄積毒性を含む安全性を検討する - 投与スケジュールにおける ISA の PK を検討する - PDy、免疫応答、及び治療効果を検討する	以下について検討する： - 安全性 - DOR、CBR、PFS、及び OS によって評価される有効性 - 患者報告による健康関連の QoL、MM の症状及び全般的健康状態の変化 - ISA の PK - ISA の免疫原性 - 臨床反応パラメータと CD38 RD、CD38 RO との関係	RRMM 患者を対象に ISA の PK を検討する	- RRMM を対象として、ILd の免疫原性を含む安全性を検討する - Ld と併用した際の ISA の PK、及び ISA＋デキサメタゾンと併用した際のレナリドミドの PK を検討する - 臨床効果（AE 及び抗腫瘍効果）、薬理学的パラメータ（PK／PDy）、生物学的結果（臨床検査値との相関）の関係を検討する - IMWG の基準を用いて ILd の効果（ORR）を検討する - ILd による治療を受けた患者の PFS を検討する	- ICBd の安全性について蓄積毒性を含めて検討する - ISA 及び各併用薬の PK を検討する - DOR を検討する - 臨床効果（AE 及び抗腫瘍効果）と CD38 RD との関係を検討する

	TED14095 試験	TED10893 試験 第 1 相	TED10893 試験 第 2 相ステージ 1	TED14154 試験 パート A	TCD11863 試験	TCD13983 試験
探索的目的	- CR を達成した患者を対象として MRD と臨床転帰の相関を検討する - 可溶性 CD38 及び PK と臨床反応パラメータの関係を検討する - MM の分子サブタイプ（細胞遺伝学／蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法により定義される）と臨床反応パラメータの関係を検討する - 免疫の遺伝的決定基及び免疫表現型と臨床反応パラメータの関係を検討する	該当なし	- CR を達成した患者を対象として MRD と臨床転帰との相関を検討する - 腫瘍細胞の CD38 mRNA 及び MM の分子サブタイプ（マーカー発現、細胞遺伝学又はゲノミクスにより定義される）と臨床反応パラメータとの関係を検討する - 可溶性 CD38 及び PK と臨床反応パラメータとの関係を検討する - 免疫の遺伝的決定基及び免疫表現型と臨床反応パラメータとの関係を検討する	RRMM 患者を対象に ISA の PDy 及び有効性を検討する	- 薬剤反応性を予測可能とするバイオマーカーを検討する - 組織検体における ISA の結合性を検討する -CR を達成した患者の MRD を評価し、臨床転帰の関係を検討する（QW/Q2W スケジュールのみ）	- 腫瘍細胞の CD38 mRNA 及び MM の分子サブタイプ（マーカー発現、細胞遺伝学及びゲノミクスにより定義される）と臨床反応パラメータとの関係を検討する - 可溶性 CD38 及び PK と臨床反応パラメータとの関係を検討する - 免疫の遺伝的決定基及び免疫表現型と臨床反応パラメータとの関係を検討する - CR 又は VGPR を達成した患者を対象として MRD と臨床転帰との相関を検討する

略号：AE=有害事象、CBd=シクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン、CBR=クリニカルベネフィット率、CR=完全奏効、DLT=用量制限毒性、DOR=奏効期間、ICBd=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、ILd=イサツキシマブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン、Ld=レナリドミド＋デキサメタゾン、IMWG=国際骨髄腫作業部会、ISA=イサツキシマブ、MAD=最大投与量、MM=多発性骨髄腫、MRD=微小残存病変、mRNA=メッセンジャーリボ核酸、MTD=最大耐量、NDMM-Ti=造血幹細胞移植が適応とならない未治療の多発性骨髄腫、ORR=奏効率、OS=全生存期間、PDy=薬力学、PFS=無増悪生存期間、PK=薬物動態、QoL=生活の質、RD=標的分子発現量、RO=標的占有率、RRMM=再発又は難治性の多発性骨髄腫、VGPR=最良部分奏効

1.7.2 試験のデザイン

1.7.2.1 MM 患者を対象としたイサツキシマブとポマリドミド併用療法試験

EFC14335 試験

EFC14335 試験は、骨髄腫に対してレナリドミド及び PI（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ又はイキサゾミブ）の単剤又は併用療法を含む 2 ライン以上の前治療歴を有し、直近の前治療実施中又は完了後 60 日以内に疾患進行が認められた再発又は難治性の MM 患者を対象に、IPd と Pd 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、第 3 相試験であった。イサツキシマブ、ポマリドミド及びデキサメタゾンはすべて治験薬とみなした。試験対象集団は、Pd 療法で承認されている適応症の範囲内であった。

ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用でイサツキシマブを投与する被験薬（IPd）群へは 154 名が、ポマリドミド及びデキサメタゾンを投与する対照薬（Pd）群には 153 名がランダム化された。本試験ではイサツキシマブ 中間製品* 製剤を使用し、10 mg/kg QW/Q2W で投与した。ポマリドミド及びデキサメタゾンは、それぞれ承認用量（ポマリドミド：4 mg、デキサメタゾン：40 mg 又は 75 歳以上の患者は 20 mg）で投与した。

治験責任（分担）医師による組入れ基準の確認後、双方向自動応答技術（IRT）を用いて患者を IPd 群又は Pd 群に 1：1 の比でランダム化した。ランダム化にあたり、年齢（75 歳未満、75 歳以上）及び前治療のライン数（2 又は 3、4 以上）を層別因子として用いた。

患者は、疾患進行、許容できない有害事象又は患者自身による投与中止の希望のいずれか早い時点まで治験薬の投与を継続した。

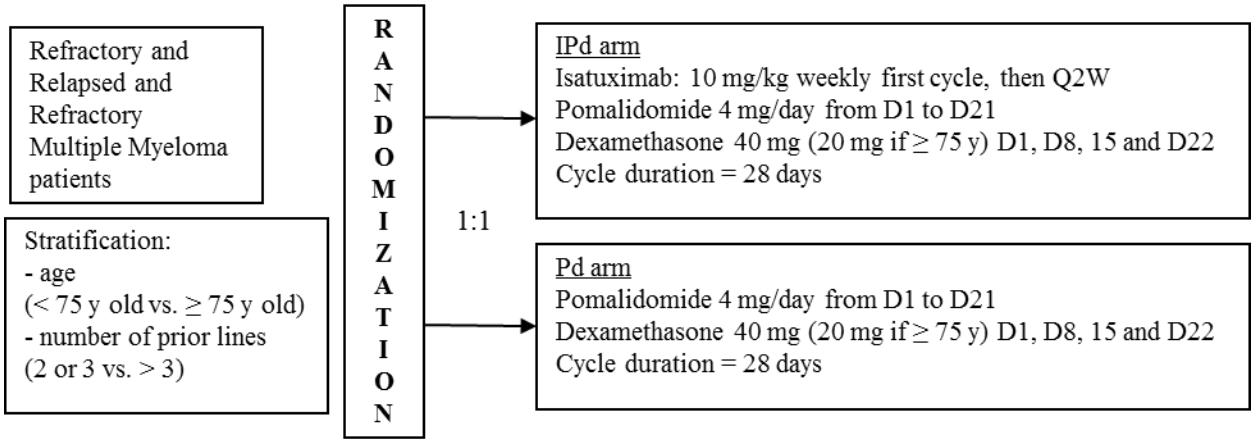
疾患進行を遅らせることは、治癒が望めない疾患において臨床的に意味のある転帰であることから、PFS を有効性の主要評価項目に設定した。PFS は、MM を対象とした試験において OS のサロゲートエンドポイントとして確立されている。そのため、近年実施された MM を対象とした第 3 相試験すべてで PFS が主要評価項目として使用されており、この結果に基づき、レナリドミドは移植が適応とならない MM 患者、カルフィルゾミブ及びイキサゾミブ、並びにエロツズマブ及びダラツムマブなどのモノクローナル抗体は再発難治性の MM 患者への適応で承認された。

本試験では、IRC が IMWG の効果判定基準 2016 年版の基準を用い、中央検査機関データ（M 蛋白）及び X 線画像の中央判定結果に基づいて治療効果を判定し、主要評価項目の PFS 評価を行った。ORR 及び OS を重要な副次評価項目とした。その他の副次評価項目は、無増悪期間、細胞遺伝学的高リスク患者での PFS、奏効期間、最良総合効果、初回奏効までの期間であった。

試験デザインを図 1 に示す。

＊新薬承認情報提供時に置換

図 1 - 試験デザイン- EFC14335 試験



D=study day, y=years; IPd=isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; Pd=pomalidomide and dexamethasone

TCD14079 試験 パート A

TCD14079 試験 パート A は、2 ライン以上の前治療歴を有し、PI 及びレナリドミドの投与歴があり、直近の前治療実施中又は終了後に疾患の進行が認められた再発又は難治性の MM 患者を対象とした多施設共同、オープンラベル、非対照、第 1b 相試験であり、イサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン（それぞれ承認用量で投与［ポマリドミド：4 mg、デキサメタゾン：40 mg 又は 75 歳以上の患者は 20 mg］）との併用療法を検討した。

本試験の主な選択基準は、主要試験の EFC14335 試験と類似していた。治験実施計画書を改訂（第 2 版）し、ポマリドミドの投与歴があり、直近の前治療で難治性を示さなかった患者を本試験に組入れ可能とした。TCD14079 試験 パート A は用量漸増フェーズとそれに続く拡大コホート（22 名）からなり、拡大コホートは推奨用量決定後に開始した。

患者は、許容できない有害事象、疾患進行、同意撤回、治験責任（分担）医師若しくは治験依頼者による治験中止の決定、又は治験薬投与が可能な時期まで治験薬の投与を継続することが可能であった。

用量漸増フェーズでは、標準的な 3+3 デザインを用いた。以下の用量レベルのイサツキシマブを順に評価することとし、初回サイクルは週 1 回、それ以降は 2 週に 1 回（QW/Q2W）投与した。

- 用量 1：5 mg/kg（QW/Q2W）
- 用量 2：10 mg/kg（QW/Q2W）
- 用量 3：20 mg/kg（QW/Q2W）

用量漸増フェーズにおいて、用量 10 mg/kg と 20 mg/kg の間で総合効果及び安全性プロファイルに差が認められなかったこと、PK シミュレーションの結果、並びにレナリドミド及びデキサメタゾン

との併用療法による試験（TCD11863 試験）において用量 10 mg/kg と 20 mg/kg の間で ORR 及び安全性プロファイルに差が認められなかったことから、Pd 療法にイサツキシマブを併用する際の推奨用量を 10 mg/kg QW/Q2W に設定し、拡大コホートで 22 名の患者を対象に、さらに安全性を検討するとともに、有効性を裏付けるデータを収集した。

イサツキシマブの有効性は評価項目：医師評価による、IMWG の効果判定基準 2014 年版に基づく最良総合効果、ORR、PFS、奏効期間、初回奏効までの期間及び OS を用いて評価した。これらの評価項目は、各実施医療機関での M 蛋白測定、骨髄評価及び X 線画像評価に基づいて評価した。

1.7.2.2 MM 患者又はその他の造血器腫瘍患者を対象としたイサツキシマブ単剤療法試験

TED14095 試験 第 1 相／第 2 相

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

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

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

イサツキシマブの有効性は評価項目：ORR、クリニカルベネフィット率、OS、PFS、奏効期間及び初回奏効までの期間を用いて有効性を評価した。治療効果は、IRC が IMWG の効果判定基準 2014 年版を用いて、中央検査機関データ（M 蛋白）及び X 線画像の中央判定結果に基づいて評価した。

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

TED10893 試験 第 1 相

TED10893 試験は、イサツキシマブのヒト初回投与試験であり、当初、MM 又はその他の CD38 陽性造血器腫瘍患者を対象にイサツキシマブの安全性及び PK を検討する第 1 相試験として計画された。その後、本試験の治験実施計画書が改訂され、再発又は難治性の MM 患者を対象とした第 2 相パートが追加された。

第 1 相パートには用量漸増パートが含まれ、標準治療実施中又は終了後に進行が認められた成人の再発又は難治性の MM 又はその他の CD38 陽性造血器腫瘍患者を対象に実施した。用量漸増フェーズでイサツキシマブの推奨用量（10 mg/kg Q2W）が決定された後、2 つの拡大コホートに各 18 名の再発又は難治性の MM 患者が組み入れられた（EC1：標準リスク及び高リスク患者［DE＋EC1］）、EC2：高リスク患者のみ［HR］）。

第 1 相では、1 サイクルを 14 日間として、イサツキシマブを 2 週に 1 回（Q2W）又は週 1 回（QW）単剤投与した。76 名がイサツキシマブを≤1、3、5、10 及び 20 mg/kg Q2W の用量で投与され、13 名が 10 mg/kg QW 及び 20 mg/kg QW の用量で投与された。第 1 相に組み入れられた MM 以外の CD38 陽性造血器腫瘍患者 5 名は、本概要から除外した。

イサツキシマブの予備的有効性は、評価項目：最良総合効果、ORR、奏効期間、follow-up 期間及び初回奏効までの期間を用いて評価した。疾患評価は、欧州骨髄移植学会（EBMT）(7)の基準を用いて 1 サイクルおきに治験責任（分担）医師が実施した。

TED10893 試験 第 2 相ステージ 1

第 2 相ステージ 1 は 2 つのパート（ステージ 1a 及び 1b）から構成され、イサツキシマブを様々な用量／投与スケジュールで単剤投与したときの効果を検討するとともに、第 2 相ステージ 2（進行中）の用量及びレジメンを選択するために計画された。第 2 相ステージ 1 には、アルキル化剤、IMiD 及び PI を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する MM 患者、又は IMiD 及び PI の両剤で難治性を示した再発又は難治性の MM 患者を組み入れた。1 サイクルを 28 日間とした。ステージ 1a では、患者をイサツキシマブの 3 用量（3 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q2W、又は 10 mg/kg を最初の 2 サイクルは 2 週に 1 回、その後のサイクルは 4 週に 1 回投与［Q2W/Q4W］）のうちの 1 つに 1：1：1 の比でランダム化した。ランダム化にあたり、ポマリドミド及び／又はカルフィルゾミブの投与歴の有無を層別因子として用いた。ステージ 1a の組入れ完了後、ステージ 1b の患者を組み入れ、イサツキシマブを 20 mg/kg QW/Q2W の用量で投与した。第 2 相ステージ 1 では、97 名に治験薬を投与した。

第 2 相ステージ 1 では、評価項目：PFS、OS、最良総合効果、ORR、奏効期間、follow-up 期間及び初回奏効までの期間を用いて有効性を評価した。治療効果は、IRC が IMWG の効果判定基準 2011 年版(8)を用いて、中央検査機関データ（M 蛋白）及び X 線画像の中央判定結果に基づいて評価した。

解析カットオフ日は、最後に組み入れられた患者の初回投与日から 12 か月後とした。

TED14154 試験 パート A

TED14154 試験 パート A は、再発又は難治性の MM 患者を対象としてイサツキシマブ 中間製法* 製剤を単剤で静脈内投与する第 1 相、オープンラベル、非ランダム化、用量漸増及び多施設共同試験であった。試験対象集団は TED10893 試験　第 2 相ステージ 1 と類似していた。用量漸増フェーズの完了後、拡大コホートで追加の患者に治験薬を投与した。パート A では、26 名にイサツキシマブを 10 mg/kg QW/Q2W 又は 20 mg/kg QW/Q2W の用量で投与した。

イサツキシマブの有効性は、評価項目：最良総合効果、ORR、奏効期間、follow-up 期間及び初回奏効までの期間を用いて評価した。治療効果は、治験責任（分担）医師が IMWG の効果判定基準 2014 年版を用いて実施した。

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

1.7.2.3 イサツキシマブと他の骨髄腫治療との併用療法試験

TCD11863 試験

TCD11863 試験は、2 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象として、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用した際のイサツキシマブ（ILd）の最大耐量（MTD）を検討する第 1b 相、オープンラベル、用量漸増試験であった。イサツキシマブは 2 種類の投与スケジュール（Q2W 及び QW/Q2W）を検討した。用量漸増フェーズの組入れ完了後、併用療法の安全性及び抗腫瘍効果をさらに評価するため、拡大コホートの組入れを継続した。31 名にイサツキシマブを 3 mg/kg Q2W、5 mg/kg Q2W 及び 10 mg/kg Q2W の用量で投与し、26 名に 10 mg/kg QW/Q2W 及び 20 mg/kg QW/Q2W の用量で投与した。

イサツキシマブの有効性は、評価項目：最良総合効果、ORR、奏効期間、follow-up 期間及び初回奏効までの期間を用いて評価した。治療効果は、治験責任（分担）医師が IMWG の効果判定基準 2011 年版を用いて評価した。

解析カットオフ日は、最後に組み入れられた患者の本試験における初回投与日から 9 か月後とした。

TCD13983 試験

TCD13983 試験 ICBd パートは、造血幹細胞移植が適応とならない未治療の MM 患者を対象としてイサツキシマブ（10 mg/kg 及び 20 mg/kg）とシクロホスファミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用（ICBd）療法を検討する第 1b 相、オープンラベル、用量漸増試験であった。イサツキシマブの推奨用量が 10 mg/kg QW/Q2W に決定された後、ICBd 療法の安全性、PK、薬力学及び抗腫瘍効果をさらに評価するため、拡大フェーズの組入れを継続した。

イサツキシマブの有効性は、評価項目：最良総合効果、ORR、奏効期間、follow-up 期間及び初回奏効までの期間を用いて評価した。治療効果は、治験責任（分担）医師が IMWG の効果判定基準 2014 年版(6)を用いて評価した。

解析カットオフ日は、拡大コホートに最後に組み入れられた患者の本試験における初回投与日から 34 週間後とした。

1.8 有効性評価及びパラメータ

本項では、全試験で使用した有効性評価及びパラメータについて記載する。各試験の有効性評価のパラメータは類似していた。

いずれの試験も、治療効果の評価は、試験の開始日に応じて異なるバージョンの IMWG の効果判定基準を用い、血清及び尿中 M 蛋白、血清遊離軽鎖、画像、並びに骨髄穿刺のデータを基に同様の

方法で実施した。ただし、TED10893 試験 第 1 相では EBMT 基準を使用した。TED10893 試験 第 2 相ステージ 1、 EFC14335 試験及び TED14095 試験では、IRC による治療効果の評価を採用した。TED10893 試験 第 2 相ステージ 1 及び EFC14335 試験では、PFS について、IRC 及び治験責任（分担）医師の両者による評価に基づく解析を実施し、両解析間で高い一致率が得られた。

1.8.1 評価期間並びに主要及び主な副次有効性評価項目の定義

有効性評価項目は以下のとおり定義した。

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

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

- 最良総合効果は、規定の開始日から PD（EFC14335 試験のみ）、死亡、骨髄腫に対する次治療開始又は各試験のカットオフ日までに認められた最良の効果と定義した。効果は、最良から最悪の順に、厳格な完全奏効（sCR）、CR、VGPR、PR、MR、安定（SD）、PD 及び評価不能（NE）で評価した。
- 奏効率（ORR）は、最良総合効果で PR 以上が認められた患者の割合と定義した。
- 全生存期間（OS）（単位：月）は、規定の開始日から原因を問わない死亡日までの期間と定義した。各試験の解析カットオフ日までに死亡が確認できない場合、最後に生存が確認された日又は解析カットオフ日のいずれか早い方で OS を打ち切りとした。
- 奏効期間（単位：月）は、最初に奏効（PR 以上）が認められた日から最初に PD 又は死亡が確認された日のいずれか早い方までの期間と定義した。各試験の解析カットオフ日又は骨髄腫に対する次治療開始までに PD 又は死亡が認められなかった場合は、解析カットオフ日より前に実施した最後の有効な疾患評価日又は骨髄腫に対する次治療開始日のいずれか早い方で奏効期間を打ち切りとした。

  奏効期間は、PR 以上の効果が認められた患者のみを対象に算出した。

- 初回奏効までの期間（単位：月）は、規定の開始日から最初に奏効（PR 以上）が認められた日までの期間と定義した。この解析は ITT （intent-to-treat）集団及びレスポンダー集団の両方で行った。
- Follow-up 期間（単位：月）は、EFC14335 試験及び TED14095 試験（削除）では、ランダム化日から最後に患者に連絡を取った日までの期間と定義した。死亡した患者は、死亡日で打ち切りとした。

  その他の第 1、1b 及び 1/2 相試験では、初回投与日から骨髄腫に対する次治療開始日前の最後の有効な疾患評価日までの期間と定義した。ベースライン後に有効な疾患評価が存在しない患者は初回投与日（サイクル 1 の Day 1）で打ち切りとした。

本概要で解析した有効性評価項目の概要を試験別に表 3 に示す。

本概要で評価した試験では、PFS 、ORR、最良総合効果、奏効期間、初回奏効までの期間及び follow-up 期間を解析した。EFC14335 試験、TCD14079 試験 パート A、TED14095 試験及び TED10893 試験 第 2 相ステージ 1 では、OS も解析した。TED14154 試験 パート A では、PFS を解析しなかった。

TED10893 試験 第 1 相、TCD11863 試験、TCD14079 試験及び TCD13983 試験では、治験責任（分担）医師が各実施医療機関の検査室による臨床検査データを用いて治療効果を評価した。EFC14335 試験、TED14095 試験、TED10893 試験 第 2 相ステージ 1a 及び 1b では、IRC が中央検査機関による画像及び臨床検査データを用いて治療効果を評価した。

効果判定の基準は TED10893 試験 第 2 相ステージ 1 及び TCD11863 試験では、IMWG の効果判定基準 2011 年版を、TED14154 試験 パート A、TCD14079 試験、TCD13983 試験及び TED14095 試験では、IMWG の効果判定基準 2014 年版を、EFC14335 試験では、IMWG の効果判定基準 2016 年版を使用した。TED10893 試験 第 1 相では、EBMT の基準を使用した。

表 3 - 有効性評価項目の概要

	Module 2.7.3 Section 2 Clinical Study Reports[a]								Module 2.7.3 Section 3[b]	
	EFC14335	**TCD14079**	**TED14095 Phase 1/2**	**TED10893 Phase 1**	**TED10893 Phase 2 Stage 1**	**TED14154 Part A**	**TCD11863**	**TCD13983 ICBd**	**EFC14335**	**TCD14079**
Patient disposition and characteristics										
Patient disposition	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Demography and baseline characteristics	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Extent of exposure	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Efficacy endpoints										
Progression Free Survival	IRC[c]	INV	IRC[d]	-	IRC[d]	-	-	-	-	-
Overall response rate	IRC[d]	INV[d]	IRC[c]	INV[d]	IRC[c]	INV	INV[d]	INV[d]	IRC[d]	INV[d]
Best overall response	IRC[d]	INV[d]	IRC[d]	INV[d]	IRC[c]	INV	INV[d]	INV[d]	IRC[d]	INV[d]
Duration of response	IRC[d]	INV[d]	IRC[d]	INV	IRC[d]	INV	INV[d]	INV[d]	-	-
Time to first response	IRC	INV	IRC	INV	IRC	INV	INV	INV	-	-
Overall Survival	×[d]	×	×[d]	-	×[d]	-	-	-	-	-
Duration of follow-up	×	×	×	×	×	×	×	×	-	-

For ORR: Study EFC14335 used 2016 IMWG criteria. Studies TED14095, TED14154 Part A, TCD14079 Part A, and TCD13983 used 2014 IMWG criteria. Studies TED10893 Phase 2 Stage 1 and TCD11863 used 2011 IMWG criteria. Study TED10893 Phase 1 used EBMT criteria.

CSR: Clinical study report, INV: Investigator, IRC: Independent Review Committee, ICBd: Isatuximab in combination with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone

a Section 2 (Summary of Results of Individual Studies) in Module 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy): tables from CSRs will be used or hyperlinked,

b Side-by-Side Comparison tables in Section 3 (Comparison and Analyses of Results across Studies) in Module 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy)

c Primary efficacy endpoint

d Secondary efficacy endpoint

1.8.1.1 症例数の設定

1.8.1.1.1 第 3 相試験

症例数は、有効性の主要評価項目である PFS に基づき、以下の仮定を用い算出した。

- Pd 群の PFS の中央値は 4.0 か月である(1)。
- IPd 群では、Pd 群と比較して HR で 40%のリスク低下が認められる。目標とする HR は 0.60 であり、これは PFS の中央値の真値が 4 か月から 6.67 か月に延びることに相当する。
- 有意水準 2.5%（片側）の log-rank 検定を用いる。

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

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

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

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

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

1.8.1.1.2 第 1 相及び第 2 相試験

第 1 相試験の用量漸増パート（TED10893 試験 第 1 相、TCD11863 試験、TCD14079 試験 パート A、TED14154 試験 パート A 及び TCD13983 試験 ICBd パート）では、検討した用量レベルの数及び用量制限毒性に基づいてサンプルサイズを設定した。TCD14079 試験 パート A を除く拡大コホートでは、過去の経験を考慮してサンプルサイズ（12～18 名）を設定した。

TCD14079 試験 パート A では、サンプルサイズを投与患者 30 名とした場合、片側の正確な二項検定（有意水準 0.1）により、80%以上の検出力で帰無仮説（真の ORR が 30%以上）が棄却され、真の

ORR が 50%を超えるとした。帰無仮説は、観察された ORR が 43%（レスポンダー13 名）以上の場合に棄却されるとした。

TED10893 試験 第 2 相ステージ 1 では、選択デザイン（selection design）(9)を用い、ステージ 1a 及び 1b を 1 つの期間（4 つの用量／投与スケジュール）とみなしてサンプルサイズを算出した。3 mg/kg 群の ORR を 10%と仮定し、至適用量と 3 mg/kg 群の ORR の差を 15%以上と仮定すると、サンプルサイズを合計 96 名（各投与群 24 名）とした場合、80%以上の確率でイサツキシマブの至適用量を選択できるとした。

1.8.2 データ解析の考察

1.8.2.1 解析対象集団

EFC14335 試験では、文書による同意が得られ、ランダム化された全ての患者を「ITT 集団」とした。解析は、患者がランダム化された投与群に基づいて行った。本概要の2項及び3項に記載した EFC14335 試験の有効性解析は ITT 集団を用いて行った（安全性解析対象集団を対象に解析した曝露状況の要約を除く）。EFC14335 試験の「安全性解析対象集団」は、ITT 集団のうち治験薬を実際に 1 回以上投与された又は一部を投与された患者とした。安全性解析対象集団を対象とした解析は、実際に投与された治験薬に基づいて実施した。さらに、EFC14335 試験の有効性解析は、「日本人集団」及び「東アジア人集団（日本、韓国、台湾）」においても行い、結果を2.1.1.7.12項に記載した。

第 1、1b 及び 1/2 相試験では、同意が得られ、治験薬を 1 回以上投与（未完了の場合を含む）された全ての患者（TED10893 試験 第 1 相では MM 患者）を「全ての投与集団」とした。単剤療法試験ではイサツキシマブを治験薬とし、併用療法試験ではイサツキシマブ及び併用療法で使用したその他の MM 治療薬を治験薬とした。本集団を対象とした解析はすべて、サイクル 1 の Day 1 の予定用量に基づいて行った。本概要の2項に記載した EFC14335 試験以外の全ての解析及び本概要の3項に記載した TCD14079 試験の解析は、全ての投与集団を用いて行った。

1.8.2.2 解析手法

以下の項では、本概要の有効性解析で使用した解析方法について要約する。詳細は、各試験の統計解析計画書に記載している。

1.8.2.2.1 無増悪生存期間（PFS）

1.8.2.2.1.1 第 3 相試験

全ての有効性解析は ITT 集団を対象に実施した。層別因子を用いたいずれの解析も、IRT に入力された層別因子を用いて実施した。PFS の感度分析は、電子的な症例報告書（eCRF）に入力された層別因子を用いて実施した。

主解析は、IRC 評価に基づく PFS の IPd 群と Pd 群間での比較とし、IRT に入力された層別因子（年齢及び前治療のライン数）で層別化した有意水準 0.025（片側）の log-rank 検定を用いて実施した。

PFS の解析カットオフ日は、162 件のイベント（最初の PD 又原因を問わない死亡）が確認された日とした。PFS の最終解析時点で、PFS の HR に関する Wald 検定の棄却限界値は 0.734 になると予想された。

また、以下の推定値を算出した。

- IRT に入力された層別因子を用いて層別化した Cox 比例ハザードモデルにより、HR とその 95% CI を算出した。
- Kaplan-Meier 法により、PFS を投与群別に解析した。
    - 生存関数の両対数変換及び Brookmeyer-Crowley 法により、25、50 及び 75 パーセンタイルとその 95% CI を算出した。
    - 重要な評価時点における at risk の患者数を含む Kaplan-Meier 曲線をプロットした。

また、イベントが認められた患者数、イベントの種類（確定 PD 又は死亡）、打ち切りとした患者数、並びに打ち切りの理由及び時期を要約した。

follow-up 期間（単位：月）（ランダム化日から最後に患者に連絡を取った日までの期間と定義）の中央値を Kaplan-Meier 法により推定し、提示した。死亡した患者は死亡日で打ち切りとした。

感度分析

以下、5 つの PFS の感度分析を有意水準 0.025（片側）で実施した。

- 骨髄腫に対する次治療を開始した場合に打ち切りとしない PFS の解析
- 治験責任（分担）医師の効果判定（各実施医療機関での M 蛋白の測定結果及び X 線画像評価に基づく）を用いた PFS の解析
- 進行が認められなかった最後の有効な疾患評価日から 8 週間（2 回の評価未実施又は評価不能に相当）を超えて生じた進行又は死亡で打ち切りとする PFS 解析
- 骨髄腫に対する次治療開始を PFS イベントとみなした解析
- 実際の評価日ではなく事前に予定した評価日を用い、最後の PFS を打ち切りとした解析（全投与群において、治験実施計画書で規定した疾患評価スケジュールに対する遵守不足が検出された場合に解析を実施）

サブグループ解析

一貫性の検討：

表 4 に示した事前に規定したサブグループ間で、主解析の結果の一貫性を検討した。サブグループごとに、治療効果の HR とその 95% CI を算出した。各サブグループの結果を要約したフォレストプロットを作成した。事前に規定した人口統計学的／ベースライン特性の各因子について、当該因子、投与群及び当該因子と投与群の交互作用の項を含む Cox 比例ハザードモデルを用いて PFS を解析した。交互作用の検定は有意水準 10%で実施した。

表 4 - PFS のサブグループ解析：検討した共変量

Subgroup	Description
Age (eCRF)	<65 versus [65 - 75[versus ≥75 years
Number of previous lines of therapy (IRT)	(2 or 3) versus >3
Gender	Male versus female
Race	Caucasian versus Asian versus other
Region of the world (geographical)	Western Europe versus Eastern Europe versus North America versus Asia versus Other countries
Region of the world (regulatory)	Western countries versus Other countries
ECOG PS at baseline	0 or 1 versus 2
ISS staging at diagnosis	I vs II versus III
R-ISS staging at study entry	I vs II versus III
Cytogenetic abnormality (del(17p), t(4;14), t(14;16))	At least one versus none
Cytogenetic abnormality del(17p)	Yes versus No
MM type at diagnosis	IgG versus non-IgG
Baseline creatinine clearance (MDRD formula)	≥60 ml/min/1.73 m^2 versus <60 ml/min/1.73 m^2
Refractory to PI	Yes versus No
Refractory to lenalidomide	Yes versus No

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF=electronic case report form; IRT=interactive response technology; MDRD=Modification of Diet in Renal Disease; MM=multiple myeloma; R-ISS= Revised International Staging System

Note: White and Caucasian are used interchangeably in this document.

交絡因子の検討：

主解析の結果は交絡因子の影響を受ける可能性があることから、想定される問題を検討し、問題が確定された場合には主要評価項目の探索的解析を実施した。多変量 Cox 比例ハザードモデルにより、影響を除去するための有意水準を 15%としたステップワイズ変数選択法を用いて、上記の表に記載した人口統計学的及びベースライン特性因子の中から予後因子を特定した。多変量モデルで特定された有意な予後因子について、両群間での均衡を評価した。ベースラインにおける両群間での予後因子の不均衡をスクリーニングし、重大な交絡が特定された場合、多変量 Cox 比例ハザードモデルの予後因子を調整した上で PFS の探索的解析を実施した。

1.8.2.2.1.2 第 1 相及び第 2 相試験

TCD14079 試験 パート A、TED14095 試験 第 2 相及び TED10893 試験 第 2 相ステージ 1 では、Kaplan Meier 法を用いて PFS を解析した。Kaplan Meier 推定による 25、50 及び 75 パーセンタイル及びそれらの 95% CI を投与群／用量レベル別に算出した。

1.8.2.2.2 その他の有効性評価項目

1.8.2.2.2.1 第 3 相試験

ORR、最良総合効果、VGPR 以上の達成率及びクリニカルベネフィット率

IRC の評価に基づく最良総合効果、ORR、VGPR 以上の達成率及びクリニカルベネフィット率は、ITT 集団を対象に記述統計量（PFS の解析カットオフ日までに収集したデータから算出）を用いて要約した。95% CI は、Clopper-Pearson 法を用いて算出した。ORR は、IRT に入力された層別因子で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて両群間で比較した。

IRC の評価に基づく最良総合効果が VGPR 以上であった患者の割合も、ORR と同じ検定により両群間で比較した（記述的目的のみ）。

VGPR については、2 つの探索的な効果のサブカテゴリー（near CR 及び生化学的 CR）を設定し、IRC による治療効果の評価の一環としてさらに検討した。

全生存期間（OS）

OS の解析では、IRT に入力された層別因子（年齢及び前治療数）で層別化した片側 log-rank 検定を用いて IPd 群と Pd 群を比較した。O'Brien-Fleming の α 消費関数を用いて、OS の中間及び最終解析における名目有意水準を求めた。最終的な OS の比較における名目有意水準（片側）は、220 件のイベント（死亡）に対して 0.0244（HR 0.767 に相当）と推定された。

また、OS に関して、IRT に入力された層別因子で層別化した Cox 比例ハザードモデルにより HR とその 95% CI を推定するとともに、Kaplan-Meier 推定値とその 95% CI を算出した。

打ち切りとした患者数、打ち切りの理由（解析カットオフ日で生存、解析カットオフ日前の最後に連絡を取った日で生存及び追跡不能）及び最後に連絡を取った日から解析カットオフ日までの期間を投与群別に要約した。

また、inverse probability of censoring weighting［IPCW］法により、ダラツムマブによる次治療への切り替えに基づいて OS を調整した感度分析を実施した。

細胞遺伝学的高リスク集団における PFS

Kaplan-Meier 法により、PFS の主解析と同じ打ち切り規定を用いて PFS を解析した。

無増悪期間、奏効期間、初回奏効までの期間、follow-up 期間及び最良奏効までの期間

イベント発生までの期間に関するこれらの評価項目は、IRC の評価に基づき、Kaplan-Meier 法を用いて解析した。PFS の主解析と同様、解析カットオフ日又は骨髄腫に対する次治療開始までに進行又は死亡（無増悪期間は進行のみ）が認められなかった場合、無増悪期間及び奏効期間は、骨髄腫に対する次治療開始日（該当する場合）又は解析カットオフ日のいずれか早い日より前に実施した、PD が認められなかった最後の有効な疾患評価日で打ち切りとした。また、PR 以上の効果が認められた患者のみを対象に、初回奏効までの期間を解析した。

解析カットオフ日までに奏効（PR 以上）が認められなかった場合、初回奏効までの期間及び最良奏効までの期間は、PD 又は死亡前の最後の有効な疾患評価日、骨髄腫に対する次治療開始日（該当する場合）前の最後の有効な疾患評価日又は解析カットオフ日のいずれか早い方で打ち切りとした。

事前に規定した副次評価項目の解析は、記述的目的に限って実施した。これらの評価項目で実施した検定手順はすべて、探索的な手順として扱った。

微小残存病変

次世代シーケンシングを用いた微小残存病変（MRD）の有無（様々な閾値を用いて陰性又は陽性を判定）について、ITT 集団を対象に記述統計量を用いて投与群別に要約した。また、MRD 陰性化の時期（初回投与からの経過日数）も記載した。

イサツキシマブによる M 蛋白評価への干渉の可能性の検討

最良効果が near CR（M 蛋白定量不能、免疫固定法で陽性、骨髄中の形質細胞割合 5%未満）の患者を対象に、M 蛋白への干渉（質量分析法により評価）の結果を要約し、個別値を一覧で示した。

1.8.2.2.2.2 第 1 相及び第 2 相試験

最良総合効果、ORR 及びクリニカルベネフィット率

第 1 相及び第 2 相試験では、最良総合効果、ORR 及びクリニカルベネフィット率を、患者数及び患者の割合を用いて投与群／用量レベル（試験ごとに適宜選択）別に要約した。また、TCD14079 試験パート A、TED14095 試験、TED10893 試験 第 2 相ステージ 1 及び TED14154 試験 パート A のみ、95% CI（ORR 及びクリニカルベネフィット率のみ）を Clopper-Pearson 法により推定した。

TCD14079 試験 パート A、TED14095 試験及び TED10893 試験 第 2 相ステージ 1 では、以下の部分集団解析を実施した。

- TCD14079 試験 パート A：最良総合効果及び ORR をイサツキシマブ 製法 1＊ 製剤と 中間製法＊ 製剤に分けて要約した。

＊新薬承認情報提供時に置換

- TCD14079 試験 パート A、TED14095 試験 第 2 相及び TED10893 試験 第 2 相ステージ 1：

  以下のサブグループについて、最良総合効果及び ORR を要約した。

  - 年齢：70 歳未満又は 70 歳以上
  - 前治療数：TCD14079 試験 パート A 及び TED10893 試験 第 2 相ステージ 1 では、3 ライン以下又は 3 ライン超。TED14095 試験では、6 ライン以下又は 6 超。
  - 試験登録時の国際病期分類（ISS）の Stage：I、 II 又は III
  - 細胞遺伝学的高リスク：該当又は非該当
  - ベースラインのクレアチニンクリアランス（Modification of Diet in Renal Disease［MDRD］式）：60 mL/min/1.73 m^2 未満又は 60 mL/min/1.73 m^2 以上
  - 骨髄腫に対する前治療（例：IMiD、PI）での難治性：難治性又は非難治性（TED14095 試験では実施していない）
  - ポマリドミドの投与歴：あり又はなし（TCD14079 試験のみ）

全生存期間（OS）

TCD14079 試験 パート A、TED14095 試験 第 2 相及び TED10893 試験 第 2 相ステージ 1 では、OS を Kaplan-Meier 法により解析した。Kaplan-Meier 推定による 25、50 及び 75 パーセンタイル及びそれらの 95% CI を投与群／用量レベル別に算出した。また、Kaplan-Meier 曲線を作成した。

奏効期間

TCD14079 試験 パート A、TED14095 試験 第 2 相及び TED10893 試験 第 2 相ステージ 1 では、最良総合効果が PR 以上であった患者を対象に、奏効期間の Kaplan-Meier 推定による 25、50 及び 75 パーセンタイル及び 95% CI を投与群／用量レベル別に算出し、Kaplan-Meier 曲線を作成した。

その他の試験では、奏効期間を用量レベル別に記述統計量（利用可能なデータ数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を用いて要約した。

初回奏効までの期間

PR 以上の効果が認められた患者を対象に、初回奏効までの期間を投与群／用量レベル別に記述統計量（利用可能なデータ数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を用いて要約した。

Follow-up 期間

Follow-up 期間を投与群／用量レベル別に記述統計量（利用可能なデータ数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を用いて要約した。

1.8.2.2.3 多重性

第 3 相試験の EFC14335 試験では、重要な副次有効性評価項目である ORR 及び OS の仮説検定を実施した。第 1 種の過誤を制御するために閉手順を用い、PFS が有意水準に達しない限り、その後の検定は実施しないこととした。有意水準 2.5%（片側）として、以下の順番に従い階層的な手順で検定を実施することとした。

- PFS の主解析時点（PFS の解析カットオフ日）における ORR
- PFS の主解析時点（約 36%の OS のイベントが観察された時点）及び試験終了時点（OS の最終解析時点）の両時点における OS

OS の最終解析時点で、IRC に基づく PFS 又は ORR の更新は行わない。

第 1 相及び第 2 相試験では仮説検定を実施しなかったため、多重性の調整は行っていない。なお、TED14095 試験では、仮説検定は実施したが、多重性の調整は行っていない。

1.8.2.2.4 クリニカルベネフィットのその他の要素

クリニカルベネフィットのその他の要素には、腎に対する効果、腎機能障害及び次治療までの期間を含めた。2.1.1.7.11項を参照のこと。

1.8.2.2.5 その他の有効性解析

1.8.2.2.5.1 患者報告アウトカム

EFC14355 試験では、健康関連の生活の質の評価を、欧州がん研究・治療機構（EORTC）の quality of life questionnaire-core 30（QLQ-C30）、QLQ-Multiple Myeloma（QLQ-MY20）及び European quality of life 5 dimension 5 level scale（EQ-5D-5L）の質問票を用い評価した。

健康関連の生活の質の評価（C30、MY20 及び EQ 5D-5L 質問票）が可能な安全性解析対象集団（ランダム化後に治験薬を投与された患者のうち、ベースライン及びベースライン後の 1 つ以上の評価時点で C30、MY20 及び EQ 5D-5L 質問票すべてに回答した患者）を対象に患者報告アウトカムの解析を実施した。

全般的健康状態のスコアのベースラインからの平均変化量及び標準偏差の推移を図に示した。

1.8.2.2.5.2 抗イサツキシマブ抗体による有効性への影響の検討

本概要で評価した全ての試験で、抗イサツキシマブ抗体（ADA）を検討した。ADA データの解析で使用した手法及び解析結果の詳細は、各試験の統計解析計画書及び CSR にそれぞれ記載している。

本概要で評価した試験ごとに、ADA 陽性患者（試験中の ADA 観察期間のいずれかの時点で、治療誘発性 ADA 又は投与期間中に増強した ADA 陽性の検体が 1 つ以上得られた患者）及び試験中の ADA 観察期間に ADA 陽性の検体が得られなかった患者における最良総合効果、ORR 及び奏効期間を要約した。

1.8.2.2.5.3 肝及び腎機能障害による有効性への影響の検討

EFC14335 試験、TCD14079 試験 パート A、TED10893 試験（第 1 相及び第 2 相ステージ 1）及び TED14154 試験 パート A では、肝及び腎機能障害による有効性への影響をさらに検討した。試験ごとに、肝及び腎機能障害の各カテゴリーでの最良総合効果及び ORR を、記述統計量を用いて要約し、ORR の 95% CI を Clopper-Pearson 法により推定した。

1.8.2.2.5.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

推奨用法・用量を裏付ける目的で、全ての単剤療法試験における以下の用量レベル（投与スケジュールは問わない）でのイサツキシマブの ORR を要約した。

- <10 mg/kg
- 10 mg/kg
- 20 mg/kg

2　個々の試験結果の要約

イサツキシマブと Pd 併用療法の主要な試験を中心に、各試験における有効性を以下に要約する。詳細については、各試験の CSR に記載した。

2.1　MM 患者を対象としたイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法試験

EFC14335 試験及び TCD14079 試験 パート A の患者のベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性は、年齢、性別、ベースラインの疾患特性、前治療数及び前治療の種類に関して、再発又は難治性の MM 患者集団と同様であった（3.2項参照）。

2.1.1　EFC14335 試験

詳細は本試験 CSR [Module 5.3.5.1-1: EFC14335]に示す。

2.1.1.1　患者の内訳

本試験では、2017 年 1 月 10 日から 2018 年 2 月 1 日に 24 の国・地域の 102 施設で、307 名の患者がランダム化され、ITT 集団は 307 名（Pd 群 153 名、IPd 群 154 名）であった。このうち日本人患者が 13 名含まれており、日本人集団（Pd 群 4 名、IPd 群 9 名）及び東アジア（日本、韓国、台湾）人集団（IPd 群 21 名及び Pd 群 15 名）の有効性については2.1.1.7.12項に記載する。

ITT 集団のうち 6 名（IPd 群 2 名、Pd 群 4 名）は治験薬の投与を受けなかった（表 5）。未投与の理由は、有害事象が 3 名（試験開始前からの血小板減少症 2 名、過粘稠度 1 名）、PD が 1 名、同意撤回が 1 名及び避妊又は妊娠検査受診に同意しなかった妊娠可能な女性が 1 名であった。

解析カットオフ日（2018 年 11 月 22 日）時点で、100 名（IPd 群 65 名［42.2%］、Pd 群 35 名［22.9%］）が治験薬の投与を継続中である。

全ての治験薬の投与を中止した場合を「完全な投与中止」と定義した。IPd 群で 56.5%、Pd 群で 74.5%が、完全な投与中止となった。主な中止理由は疾患の進行（IPd 群 42.9%、Pd 群 57.5%）及び有害事象（IPd 群 7.1%、Pd 群 12.4%）であった。その他の理由として、IPd 群では、患者の希望（5 名）、遊離軽鎖上昇に基づく治験責任医師の判断（3 名）、治験責任医師の判断による他治療（ダラツムマブ／デキサメタゾン／ポマリドミド）への切り替え（1 名）であった。Pd 群では、患者の希望（6 名）、医師判断（1 名）であった。

1 つ以上の治験薬の投与を中止し、その他の治験薬のうちの 1 つでも投与を継続している場合を「一部の治験薬の投与中止」と定義した。IPd 群 14 名（9.2%）及び Pd 群 3 名（2.0%）が、いずれも有害事象により一部の治験薬の投与中止した（表 6）。

- IPd 群の 4 名（2.6%）が、いずれも Grade 3 以上の注入に伴う反応によりイサツキシマブの投与を早期中止した。これらの患者のうち、infusion reaction により完全に投与を中止した患者はいなかった。

- IPd 群の 8 名（5.3%）がポマリドミドの投与を早期中止した。主な中止理由は疲労（2 名［1.3%］）であった。Pd 群では、ポマリドミドの投与を早期中止した患者はいなかった。
- IPd 群 2 名（1.3%）及び Pd 群 2 名（2.0%）が、治験薬投与下の有害事象（それぞれ錯乱状態、しゃっくり、急性膵炎及び ALT 増加）によりデキサメタゾンの投与を早期中止した。

表 5 - 患者の内訳 - EFC14335 試験（ランダム化集団）

	Pd (N=153)	**IPd (N=154)**
Treated but not randomized	0	0
Randomized and not treated	4 (2.6)	2 (1.3)
Randomized and treated	149 (97.4)	152 (98.7)
Patients still on treatment	35 (22.9)	65 (42.2)
Patients with definitive treatment discontinuation	114 (74.5)	87 (56.5)
Reason for definitive treatment discontinuation		
Adverse event	19 (12.4)	11 (7.1)
Progressive disease	88 (57.5)	66 (42.9)
Poor compliance to protocol	0	1 (0.6)
Withdrawal by subject	6 (3.9)	5 (3.2)
Other	1 (0.7)	4 (2.6)
Reason for treatment withdrawal by subject		
Adverse event	1 (0.7)	0
Study procedure	0	0
Other	5 (3.3)	5 (3.2)
Status at the cutoff date[a]		
Alive	97 (63.4)	111 (72.1)
Death	56 (36.6)	43 (27.9)
Time from last contact to the cutoff date[b]		
<= 2 weeks	0	0
> 2 weeks and <= 4 weeks	0	1 (0.6)
> 4 weeks and <= 8 weeks	0	0
> 8 weeks	7 (4.6)	4 (2.6)

a Cut-off date for overall survival (11OCT2018)

b For patients censored for overall survival before the cut-off date

Note: Definitive treatment discontinuation is defined as the discontinuation of all the study drugs or of the last ongoing study drug.

Note: Percentages are calculated using the number of patients randomized as denominator. Patients treated but not randomized are tabulated according to treatment actually received (as treated)

PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/dis_dispo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_r_t_i.rtf (19FEB2019 18:37)

表 6 - 治験薬の早期中止理由の要約 - EFC14335 試験（安全性解析対象集団）

	Pd (N=149)	IPd (N=152)
Patients with premature discontinuation of at least one study drug	3 (2.0)	14 (9.2)
Reason for premature discontinuation		
Adverse event	3 (2.0)	14 (9.2)
Other	0	0

Note: Premature treatment discontinuation is defined as the discontinuation of at least one of the study drugs but at least one is continued. Patients in IPd arm with premature discontinuation of 2 study drugs may be counted in 2 categories if reasons for premature discontinuation of each drug are different.
PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/dis_dispo_trtall_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_trtall_s_t_i.rtf (19FEB2019 18:40)

2.1.1.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性は、地域及び性別を除いて、両群間でおおむね類似していた。患者の年齢の中央値は 67 歳（範囲：36～86）であり、75 歳以上の患者は 19.9%であった。65 歳以上の患者は IPd 群（64.9%）の方が Pd 群（54.2%）よりも多かった。層別因子とした年齢（75 歳未満又は 75 歳以上）及び年齢の中央値は両群間で類似していたが、65 歳未満の年齢層に差が認められた（表 7）。男性患者がわずかに多く（51.8%）、群別では IPd 群（57.8%）の方が Pd 群（45.8%）よりも多かった。患者の多くが白人（79.5%）であり、アジア人は 11.7%であった。現地の法的規制により、20 名（6.5%）から人種に関する情報を得ることができなかった。IPd 群では Pd 群と比較して西欧の患者が少なく（それぞれ 35.7%、49.7%）、東欧（18.2%、13.1%）及びアジア（13.6%、9.8%）の患者が多かった。大部分の患者は米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）スコアが 0（40.4%）又は 1（49.2%）であり、ECOG PS が 2 の患者は 10.4%であった。高齢者及び ECOG PS が低い患者を適切な割合で組み入れたこと、並びに地理的分布から、本試験の対象集団は典型的な再発又は難治性の MM 集団であったことが示された。

表 7 - 人口統計学的特性 - EFC14335 試験（ランダム化集団）

	Pd (N=153)	IPd (N=154)	All (N=307)
Age (years)			
Number	153	154	307
Mean (SD)	65.2 (9.5)	66.6 (9.1)	65.9 (9.3)
Median	66.0	68.0	67.0
Min ; Max	41 ; 86	36 ; 83	36 ; 86
Age group (years) [n(%)]			
Number	153	154	307
<65	70 (45.8)	54 (35.1)	124 (40.4)
[65-75[	54 (35.3)	68 (44.2)	122 (39.7)
≥75	29 (19.0)	32 (20.8)	61 (19.9)

	Pd (N=153)	IPd (N=154)	All (N=307)
Gender [n(%)]			
Number	153	154	307
Female	83 (54.2)	65 (42.2)	148 (48.2)
Male	70 (45.8)	89 (57.8)	159 (51.8)
Race [n(%)]			
Number	153	154	307
White	126 (82.4)	118 (76.6)	244 (79.5)
Black or African American	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (1.3)
Asian	15 (9.8)	21 (13.6)	36 (11.7)
Native Hawaiian or other Pacific Island	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
Missing/Not reported	8 (5.2)	12 (7.8)	20 (6.5)
Ethnicity [n(%)]			
Number	153	154	307
Hispanic or Latino	3 (2.0)	4 (2.6)	7 (2.3)
Not Hispanic or Latino	134 (87.6)	130 (84.4)	264 (86.0)
Unknown	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
Not Reported	14 (9.2)	18 (11.7)	32 (10.4)
ECOG performance status [n(%)]			
Number	153	154	307
0	69 (45.1)	55 (35.7)	124 (40.4)
1	68 (44.4)	83 (53.9)	151 (49.2)
2	16 (10.5)	16 (10.4)	32 (10.4)
Geographical region[a] [n(%)]			
Number	153	154	307
Western Europe	76 (49.7)	55 (35.7)	131 (42.7)
Eastern Europe	20 (13.1)	28 (18.2)	48 (15.6)
North America	5 (3.3)	7 (4.5)	12 (3.9)
Asia	15 (9.8)	21 (13.6)	36 (11.7)
Other Countries	37 (24.2)	43 (27.9)	80 (26.1)
Regulatory region[b] [n(%)]			
Number	153	154	307
Western Countries	97 (63.4)	77 (50.0)	174 (56.7)
Other Countries	56 (36.6)	77 (50.0)	133 (43.3)

a Other countries=Australia, New Zealand, Turkey and Russia.

b Other countries=Czech Republic, Hungary, Poland, Slovakia, Japan, Korea, Republic of Taiwan (Province of China), Turkey and Russia

PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/dem_demo_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_i.rtf (20FEB2019 11:55)

2.1.1.3 疾患特性

初回診断時の疾患特性は両群間で類似していた。MM の初回診断からランダム化までの期間の中央値は 4.23 年（範囲：0.5 年～20.5 年）であった（表 8）。

診断時の ISS は、Stage I が 25.1%、Stage II が 31.6%及び Stage III が 28.0%であり、不明は 15.3%であった。多くみられた MM の種類は IgG 型（202 名、65.8%）及び IgA 型（75 名、24.4%）であった。2 クローン性の患者は 4 名（1.3%）であった。

表 8 - 初回診断時の疾患特性 - EFC14335 試験（ランダム化集団）

	Pd (N=153)	**IPd (N=154)**	**All (N=307)**
Initial diagnosis [n(%)]			
Number	153	154	307
Multiple Myeloma	153 (100)	154 (100)	307 (100)
Time from initial diagnosis of MM to randomization (years)			
Number	153	154	307
Mean (SD)	5.29 (3.69)	5.23 (3.24)	5.26 (3.46)
Median	4.09	4.46	4.23
Min ; Max	0.5 ; 20.5	0.6 ; 18.4	0.5 ; 20.5
MM subtype at initial diagnosis [n(%)]			
Number	153	154	307
Ig G	100 (65.4)	102 (66.2)	202 (65.8)
Ig A	41 (26.8)	34 (22.1)	75 (24.4)
Ig M	0	2 (1.3)	2 (0.7)
Ig D	0	0	0
Ig E	0	0	0
Kappa light chain only	7 (4.6)	8 (5.2)	15 (4.9)
Lambda Light chain only	4 (2.6)	7 (4.5)	11 (3.6)
Unknown/undetected	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
Biclonal status at inital diagnosis [n(%)]			
Number	153	154	307
Yes	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (1.3)
No	150 (98.0)	153 (99.4)	303 (98.7)
ISS stage at initial diagnosis [n(%)]			
Number	153	154	307
Stage I	41 (26.8)	36 (23.4)	77 (25.1)
Stage II	48 (31.4)	49 (31.8)	97 (31.6)
Stage III	44 (28.8)	42 (27.3)	86 (28.0)
Unknown	20 (13.1)	27 (17.5)	47 (15.3)

Ig: Immunoglobulin, MM : Multiple Myeloma, ISS: International staging system
PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/dem_dischar_diag_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_dischar_diag_r_t_i.rtf (20FEB2019 11:57)

試験登録時の MM の種類は、初回診断時と同様であった（表 9）。試験登録時の ISS は、Stage I 又は II が 73.0%、Stage III が 25.1%であった。疾患特性は、前治療歴が多い再発又は難治性の MM 患者からなる本集団で予想されたとおりであり、両群間で類似していた。ベースライン時に、血清 M 蛋白のみ測定可能な患者は 210 名（68.4%）、尿中 M 蛋白のみ測定可能な患者は 34 名（11.1%）、血清及び尿中 M 蛋白が測定可能な患者は 54 名（17.6%）であった（表 10）。ベースライン時に、骨髄中の形質細胞腫が 50%以上認められた患者は 94 名（30.6%）であり、医師評価で形質細胞腫が認められた患者は 31 名（10.1%）であった。試験登録時の IRC 評価で、軟部組織の形質細胞腫が 7.8%、骨病変が 67.5%の患者で認められ、これらの割合は両群で同程度であった。試験登録時の β2 ミクログロブリン濃度の中央値は 3.6 mg/L（範囲：0.4～54.7）であり、アルブミン濃度の中央値は 37.5 g/L（範囲：16.0～50.0）であった。

表 9 - 試験登録時の疾患特性 - EFC14335 試験（ランダム化集団）

	Pd (N=153)	**IPd (N=154)**	**All (N=307)**
MM subtype at study entry[a] [n(%)]			
Number	153	154	307
Ig G	101 (66.0)	104 (67.5)	205 (66.8)
Ig A	41 (26.8)	33 (21.4)	74 (24.1)
Ig M	0	2 (1.3)	2 (0.7)
Ig D	0	0	0
Ig E	0	0	0
Kappa light chain only	7 (4.6)	8 (5.2)	15 (4.9)
Lambda light chain only	4 (2.6)	7 (4.5)	11 (3.6)
Biclonal status at study entry[a] [n(%)]			
Number	153	154	307
Yes	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
No	151 (98.7)	153 (99.4)	304 (99.0)
Beta 2-microglobulin (mg/L)			
Number	150	151	301
Mean (SD)	5.71 (6.72)	4.68 (3.84)	5.19 (5.49)
Median	3.75	3.40	3.60
Min ; Max	0.7 ; 54.7	0.4 ; 27.0	0.4 ; 54.7
Beta 2-microglobulin (mg/L) [n(%)]			
Number	150	151	301
< 3.5	65 (43.3)	77 (51.0)	142 (47.2)
≥ 3.5 and <5.5	42 (28.0)	40 (26.5)	82 (27.2)
≥ 5.5	43 (28.7)	34 (22.5)	77 (25.6)
Albumin (g/L)			
Number	153	154	307
Mean (SD)	36.93 (5.49)	36.81 (5.36)	36.87 (5.42)
Median	37.90	37.00	37.50

	Pd (N=153)	IPd (N=154)	All (N=307)
Min ; Max	16.5 ; 50.0	16.0 ; 48.7	16.0 ; 50.0
Albumin (g/L) [n(%)]			
Number	153	154	307
< 35	48 (31.4)	52 (33.8)	100 (32.6)
≥ 35	105 (68.6)	102 (66.2)	207 (67.4)
Serum LDH [n(%)]			
Number	153	154	307
≤ ULN	102 (66.7)	106 (68.8)	208 (67.8)
> ULN	51 (33.3)	48 (31.2)	99 (32.2)
ISS stage at study entry [n(%)]			
Number	153	154	307
Stage I	51 (33.3)	64 (41.6)	115 (37.5)
Stage II	56 (36.6)	53 (34.4)	109 (35.5)
Stage III	43 (28.1)	34 (22.1)	77 (25.1)
Unknown	3 (2.0)	3 (1.9)	6 (2.0)
R-ISS stage at study entry [n(%)]			
Number	153	154	307
Stage I	31 (20.3)	39 (25.3)	70 (22.8)
Stage II	98 (64.1)	99 (64.3)	197 (64.2)
Stage III	24 (15.7)	16 (10.4)	40 (13.0)
Unknown	0	0	0
Refractory status			
Number	153	154	307
Relapsed and refractory[b]	153 (100)	154 (100)	307 (100)
Primary refractory	0	0	0
Relapsed	0	0	0

a as per eCRF

b excluding primary refractory

MM: Multiple Myeloma, Ig: Immunoglobulin, LDH : Lactate Dehydrogenase, ULN : Upper Limit of Normal, ISS: International staging system, R-ISS: Revised International staging system

PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/dem_dischar_ent_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_dischar_ent_r_t_i.rtf (20FEB2019 11:58)

腎機能を適切に表現する為、推算糸球体濾過速度（eGFR）ではなくクレアチニンクリアランスという用語を用いたが、腎機能の推定は MDRD 式による eGFR に基づいて行った。試験対象集団の 3 分の 1（36.2%）は試験登録時に腎機能障害（クレアチニンクリアランス［MDRD 式］：60 mL/min/1.73 m^2 未満）が認められ、腎機能障害の割合は IPd 群の方が高い傾向がみられた（IPd 群 38.7%、Pd 群 33.8%）（Module 5.3.5.1-1: EFC14335 [10.2.3.1 項]、[9.4.3 項]）。

高リスクの細胞遺伝学的異常が患者の 19.5%に認められ、多くみられた異常は 17p 欠失及び t(4;14) 転座であった（表 11）。これらの異常は、中央検査機関が CD38 陽性骨髄細胞を対象に評価した。高リスクの細胞遺伝学的異常を有する各投与群での割合は、IPd 群 15.6%及び Pd 群 23.5%であり、IPd 群の方が低かった。高リスクの細胞遺伝学的異常を 2 種類有する患者は 8 名（2.6%、IPd 群 3 名、Pd 群 5 名）認められた。

表 10 - 試験登録時のその他の疾患特性 - EFC14335 試験（ランダム化集団）

	Pd (N=153)	IPd (N=154)	All (N=307)
Measurable paraprotein at baseline[a] [n (%)]			
Number	153	154	307
Serum M-Protein	107 (69.9)	103 (66.9)	210 (68.4)
Urine M-Protein	15 (9.8)	19 (12.3)	34 (11.1)
Serum M-Protein and Urine M-Protein	27 (17.6)	27 (17.5)	54 (17.6)
Non-measurable	4 (2.6)	5 (3.2)	9 (2.9)
Bone marrow plasma cells (%) at baseline[b]			
Number	148	153	301
Mean (SD)	33.33 (27.46)	33.63 (28.34)	33.48 (27.86)
Median	29.00	25.00	27.00
Min ; Max	0.0 ; 93.0	0.0 ; 100.0	0.0 ; 100.0
Bone marrow plasma cells (%) at baseline by category[b] [n(%)]			
Number	153	154	307
0%	3 (2.0)	4 (2.6)	7 (2.3)
]0-5%[	17 (11.1)	18 (11.7)	35 (11.4)
[5-20%[	40 (26.1)	45 (29.2)	85 (27.7)
[20-50%[	42 (27.5)	38 (24.7)	80 (26.1)
≥50%	46 (30.1)	48 (31.2)	94 (30.6)
Missing	5 (3.3)	1 (0.6)	6 (2.0)
Patients with soft tissue plasmacytoma as per eCRF [n(%)]			
Number	153	154	307
No	138 (90.2)	138 (89.6)	276 (89.9)
Yes	15 (9.8)	16 (10.4)	31 (10.1)
Patients with bone lesions as per eCRF [n(%)]			
Number	151	154	305
No	35 (23.2)	43 (27.9)	78 (25.6)

	Pd (N=153)	IPd (N=154)	All (N=307)
Yes	116 (76.8)	111 (72.1)	227 (74.4)
Number of bone lesions as per eCRF [n(%)]			
Number	151	154	305
No lesion	35 (23.2)	43 (27.9)	78 (25.6)
1 to 4	37 (24.5)	32 (20.8)	69 (22.6)
5 to 10	28 (18.5)	31 (20.1)	59 (19.3)
More than 10	51 (33.8)	48 (31.2)	99 (32.5)
Patients with soft tissue plasmacytoma as per IRC [n(%)]			
Number	153	154	307
No	143 (93.5)	140 (90.9)	283 (92.2)
Yes	10 (6.5)	14 (9.1)	24 (7.8)
Patients with bone lesions as per IRC [n(%)]			
Number	149	153	302
No	48 (32.2)	50 (32.7)	98 (32.5)
Yes	101 (67.8)	103 (67.3)	204 (67.5)
Number of bone lesions as per IRC [n(%)]			
Number	149	153	302
No lesion	48 (32.2)	50 (32.7)	98 (32.5)
1 to 4	34 (22.8)	39 (25.5)	73 (24.2)
5 to 10	15 (10.1)	16 (10.5)	31 (10.3)
More than 10	52 (34.9)	48 (31.4)	100 (33.1)

a Based on last value obtained up to first dose of study treatment measured by central laboratory

b As per eCRF

PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/dem_bone_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_bone_r_t_i.rtf (20FEB2019 11:51)

表 11 - 試験登録時の細胞遺伝学的特性 - EFC14335 試験（ランダム化集団）

	Pd (N=153)	IPd (N=154)	All (N=307)
Cytogenetic risk			
High risk CA[a]	36 (23.5)	24 (15.6)	60 (19.5)
Standard risk CA	78 (51.0)	103 (66.9)	181 (59.0)
Unknown or missing	39 (25.5)	27 (17.5)	66 (21.5)
del(17p)[b]			
Present	23 (15.0)	14 (9.1)	37 (12.1)
Absent	95 (62.1)	118 (76.6)	213 (69.4)
Unknown or missing	35 (22.9)	22 (14.3)	57 (18.6)
t(4;14)[b]			
Present	14 (9.2)	12 (7.8)	26 (8.5)
Absent	101 (66.0)	119 (77.3)	220 (71.7)
Unknown or missing	38 (24.8)	23 (14.9)	61 (19.9)
t(14;16)[b]			
Present	4 (2.6)	1 (0.6)	5 (1.6)
Absent	119 (77.8)	135 (87.7)	254 (82.7)
Unknown or missing	30 (19.6)	18 (11.7)	48 (15.6)
High risk cytogenetic abnormalities			
del(17p) and t(4;14)	4 (2.6)	3 (1.9)	7 (2.3)
del(17p) and t(14;16)	1 (0.7)	0	1 (0.3)

CA: Chromosomal abnormalities

a High risk CA is defined as the presence of del(17p) and /or translocation t(4;14) and /or translocation t(14;16)

b Abnormality was considered positive if present in at least 30% of analyzed plasma cells, except for del(17p) where the threshold is at least 50%

PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/dem_cytogenetics_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_cytogenetics_r_t_i.rtf (20FEB2019 11:54)

2.1.1.4 癌の前治療歴

本試験の対象集団は、前治療歴が多い MM 集団であり、全ての患者がレナリドミド及び PI による前治療を含む 2 ライン以上の前治療歴を有していた（表 12）。全ての患者が IMiD（すべてレナリドミド）、PI 及びステロイドによる前治療歴を有し、93.5%がアルキル化剤による前治療歴も有していた。前治療のライン数の中央値は 3（範囲：2～11）であり、前治療歴を 4 ライン以上有する患者は 107 名（34.9%）であった。両群間で前治療数及び治療分類に大きな偏りはみられなかった。

ほぼ全ての患者が過去に、3 剤以上からなる治療を 1 レジメン以上受けていた（IPd 群 90.9%、Pd 群 94.8%）。前治療で使用された薬剤は、カルフィルゾミブが 25.4%、イキサゾミブが 10.4%、ボルテゾミブが 97.7%、ポマリドミドが 0.3%（IPd 群の 1 名）であった。また、エロツズマブが 3 名（1.0%）に、ダラツムマブが 1 名（0.3%）に投与されていた。前治療で不耐性を示した患者の割合は、レナリドミドで 7.2%、PI で 13.0%、両剤は 2.6%であった（Module 5.3.5.1-1: EFC14335 [9.4.5 項]）。

全ての患者がレナリドミド及び PI の前治療歴を有し、前治療で難治性を示した患者の割合は、レナリドミドで 92.5%、PI で 75.9%、両剤が 72.6%であった。ほぼ全ての患者（98.0%）が直近のレジメンに難治性を示し、全ての患者（100%）が再発難治性と診断された。幹細胞移植の施行歴を有する患者は半数以上（56.4%）に認められ、幹細胞移植を 2 回施行した患者は 16.0%であった。

本試験の対象集団には、重要なサブグループが含まれており、それらの患者集団は予後不良の特性を有する（ISS Stage III［25.1%］、腎機能障害［36.2%］、細胞遺伝学的高リスク［19.5%］、75 歳以上の高齢者［19.9%］、ECOG PS　2［10.4%］及び乳酸脱水素酵素［LDH］高値［32.2%］）、典型的な再発又は難治性の MM の患者集団であった。患者は複数の前治療歴（中央値：3）を有し、ほぼ全ての患者が直近のレジメンに難治性を示した。

表 12 - 骨髄腫に対する前治療 - EFC14335 試験（ランダム化集団）

	Pd (N=153)	**IPd (N=154)**	**All (N=307)**
Number of prior regimens			
Number	153	154	307
Mean (SD)	4.61 (1.85)	4.71 (2.20)	4.66 (2.03)
Median	4.00	4.00	4.00
Min ; Max	2.0 ; 11.0	2.0 ; 13.0	2.0 ; 13.0
Number of prior regimens [n(%)]			
Number	153	154	307
2	16 (10.5)	22 (14.3)	38 (12.4)
3	27 (17.6)	29 (18.8)	56 (18.2)
4	37 (24.2)	32 (20.8)	69 (22.5)
5	36 (23.5)	21 (13.6)	57 (18.6)
6	20 (13.1)	27 (17.5)	47 (15.3)
7	6 (3.9)	9 (5.8)	15 (4.9)
≥8	11 (7.2)	14 (9.1)	25 (8.1)

	Pd (N=153)	IPd (N=154)	All (N=307)
Number of prior lines			
Number	153	154	307
Mean (SD)	3.33 (1.39)	3.52 (1.73)	3.42 (1.57)
Median	3.00	3.00	3.00
Min ; Max	2.0 ; 10.0	2.0 ; 11.0	2.0 ; 11.0
Number of prior lines [n(%)]			
Number	153	154	307
2	45 (29.4)	45 (29.2)	90 (29.3)
3	58 (37.9)	52 (33.8)	110 (35.8)
4	28 (18.3)	32 (20.8)	60 (19.5)
5	8 (5.2)	7 (4.5)	15 (4.9)
6	10 (6.5)	6 (3.9)	16 (5.2)
7	2 (1.3)	7 (4.5)	9 (2.9)
≥8	2 (1.3)	5 (3.2)	7 (2.3)
Main anti-myeloma therapies by class and agent [n(%)]			
Number	153	154	307
Alkylating agents	148 (96.7)	139 (90.3)	287 (93.5)
Bendamustine	9 (5.9)	8 (5.2)	17 (5.5)
Bendamustine hydrochloride	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Busulfan	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
Carmustine	4 (2.6)	2 (1.3)	6 (2.0)
Cyclophosphamide	90 (58.8)	86 (55.8)	176 (57.3)
Cyclophosphamide monohydrate	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Lomustine	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Melphalan	122 (79.7)	120 (77.9)	242 (78.8)
Melphalan flufenamide	1 (0.7)	0	1 (0.3)
Melphalan hydrochloride	1 (0.7)	0	1 (0.3)
Thiotepa	1 (0.7)	0	1 (0.3)
Treosulfan	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Proteasome inhibitors	153 (100)	154 (100)	307 (100)
Bortezomib	150 (98.0)	150 (97.4)	300 (97.7)
Carfilzomib	44 (28.8)	34 (22.1)	78 (25.4)
Ixazomib	13 (8.5)	18 (11.7)	31 (10.1)
Ixazomib citrate	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Immunomodulators	153 (100)	154 (100)	307 (100)
Lenalidomide	153 (100)	154 (100)	307 (100)
Pomalidomide	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Thalidomide	71 (46.4)	70 (45.5)	141 (45.9)
HDAC inhibitors	7 (4.6)	4 (2.6)	11 (3.6)
Panobinostat	6 (3.9)	4 (2.6)	10 (3.3)
Panobinostat lactate	1 (0.7)	0	1 (0.3)
Anthracyclins	35 (22.9)	40 (26.0)	75 (24.4)
Daunorubicin	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Doxorubicin	27 (17.6)	35 (22.7)	62 (20.2)
Doxorubicin hydrochloride	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (1.3)
Idarubicin	4 (2.6)	1 (0.6)	5 (1.6)

	Pd (N=153)	IPd (N=154)	All (N=307)
Liposomal doxorubicin hydrochloride	1 (0.7)	0	1 (0.3)
Mitoxantrone	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Pegylated liposomal doxorubicin	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride	1 (0.7)	0	1 (0.3)
Corticosteroids	153 (100)	154 (100)	307 (100)
Betamethasone	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Betamethasone sodium phosphate	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Dexamethasone	149 (97.4)	153 (99.4)	302 (98.4)
Dexamethasone acetate	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
Dexamethasone sodium phosphate	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
Methylprednisolone	3 (2.0)	3 (1.9)	6 (2.0)
Prednisolone	14 (9.2)	20 (13.0)	34 (11.1)
Prednisone	35 (22.9)	24 (15.6)	59 (19.2)
Vinca alkaloids	21 (13.7)	20 (13.0)	41 (13.4)
Vincristine	20 (13.1)	17 (11.0)	37 (12.1)
Vincristine sulfate	1 (0.7)	3 (1.9)	4 (1.3)
Monoclonal antibodies	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
Daratumumab	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Elotuzumab	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
Other	17 (11.1)	21 (13.6)	38 (12.4)
Intolerance to lenalidomide [n(%)]	12 (7.8)	10 (6.5)	22 (7.2)
Intolerance to proteasome inhibitors [n(%)]	21 (13.7)	19 (12.3)	40 (13.0)
Intolerance to lenalidomide and proteasome inhibitors [n(%)]	4 (2.6)	4 (2.6)	8 (2.6)

WHO-DDE 2018 MARCH 1
PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/dem_prior_antitrt_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_prior_antitrt_r_t_i.rtf (20FEB2019 12:15)

2.1.1.5 曝露状況

カットオフ日時点で、曝露期間はPd群と比較してIPd群で長かった（表13）。サイクル数の中央値はIPd群で10サイクル（範囲：1.0～19.0）、Pd群で6サイクル（範囲：1.0 ～18.0 ）であり、IPd群55名及びPd群38名は12サイクル以上の投与を受けた。曝露期間の中央値はIPd群で41週間（範囲：1.3～76.7）、Pd群で24週間（範囲：1.0～73.7）であった。カットオフ日時点で、100名（IPd群 65名、Pd群 35名）が治験薬の投与を継続中であった（Module 5.3.5.1-1: EFC14335 [11.1]）。

サイクルの延期が報告された患者の割合は、Pd群よりIPd群で高かった。1サイクル以上で延期した患者の割合はIPd群 57.9%及びPd群 43.0%であった。4～7日間延期した患者の割合はPd群 25.5%、IPd群 23.0%であり、7日間を超える延期はそれぞれ17.4%及び34.9%で報告された（表14）。

表 13 - 全体の曝露状況 - EFC14335 試験（安全性解析対象集団）

	Pd (N=149)	IPd (N=152)
Total number of cycles started	1078	1391
Cumulative exposure to treatment (patient years)	83.75	110.15
Number of cycles started by patient		
Number	149	152
Mean (SD)	7.23 (4.91)	9.15 (4.88)
Median	6.00	10.00
Min ; Max	1.0 ; 18.0	1.0 ; 19.0
Number of cycles started by patient [n(%)]		
At least 1 cycle	149 (100)	152 (100)
At least 2 cycles	131 (87.9)	144 (94.7)
At least 3 cycles	115 (77.2)	136 (89.5)
At least 4 cycles	105 (70.5)	124 (81.6)
At least 5 cycles	89 (59.7)	113 (74.3)
At least 6 cycles	79 (53.0)	109 (71.7)
At least 7 cycles	71 (47.7)	100 (65.8)
At least 8 cycles	63 (42.3)	95 (62.5)
At least 9 cycles	60 (40.3)	91 (59.9)
At least 10 cycles	57 (38.3)	81 (53.3)
At least 11 cycles	49 (32.9)	69 (45.4)
At least 12 cycles	38 (25.5)	55 (36.2)
At least 13 cycles	29 (19.5)	39 (25.7)
At least 14 cycles	16 (10.7)	27 (17.8)
At least 15 cycles	13 (8.7)	22 (14.5)
At least 16 cycles	10 (6.7)	17 (11.2)
At least 17 cycles	3 (2.0)	10 (6.6)
At least 18 cycles	1 (0.7)	6 (3.9)
At least 19 cycles	0	1 (0.7)
Duration of exposure (weeks)		
Number	149	152
Mean (SD)	29.33 (20.57)	37.81 (20.29)
Median	24.00	41.00
Min ; Max	1.0 ; 73.7	1.3 ; 76.7

PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/cdc_extent_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_extent_overall_s_t_i.rtf (19FEB2019 19:41)

表 14 - 全体のサイクル延期 - EFC14335 試験（安全性解析対象集団）

	Pd (N=149)	IPd (N=152)	All (N=301)
Number of treated patients	149	152	301
Patients with a least 1 cycle delayed[a] [n (%)]	64 (43.0)	88 (57.9)	152 (50.5)
Between 4 and 7 days	38 (25.5)	35 (23.0)	73 (24.3)
More than 7 days	26 (17.4)	53 (34.9)	79 (26.2)
Number of cycles started	1078	1391	2469
Cycles delayed [n(%)]	118 (10.9)	182 (13.1)	300 (12.2)
Between 4 and 7 days	86 (8.0)	111 (8.0)	197 (8.0)
More than 7 days	32 (3.0)	71 (5.1)	103 (4.2)

a A cycle is considered as delayed if started more than 3 days after theoretical date. A patient is counted in the longest delay category.

PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/cdc_delay_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_delay_s_t_i.rtf (19FEB2019 19:43)

2.1.1.6 相対用量強度

全体の用量強度は、全ての治験薬で 85%超であった。相対用量強度（RDI）の中央値は、イサツキシマブが 92%、ポマリドミドが IPd 群で 85%及び Pd 群で 93%、デキサメタゾンが IPd 群で 88%及び Pd 群で 96%であった（Module 5.3.5.1-1: EFC14335 [11.1 項]）。

2.1.1.7 有効性の結果

2.1.1.7.1 無増悪生存期間（PFS）

イサツキシマブをポマリドミド及び低用量デキサメタゾンと併用投与した結果、中央検査機関のデータ及び X 線画像の中央判定結果を用いて IRC が評価した PFS において、有意で臨床的に意味のある延長が認められた（片側 p=0.001）。PFS の中央値は、IPd 群で 11.53 か月であり、Pd 群の 6.47 か月と比較して有意な延長がみられた。また、HR は 0.596 であり、IPd 群で死亡又は進行のリスクが 40.4%低下することが示された（表 15及び図 2）。認められた治療効果（HR=0.596）は、治験実施計画書で設定した PFS に関する仮説（HR=0.6）と一致した（1.8.1.1.1項）。

表 15 - IRC 評価に基づく PFS の主解析 - EFC14335 試験（ITT 集団）

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

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

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

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

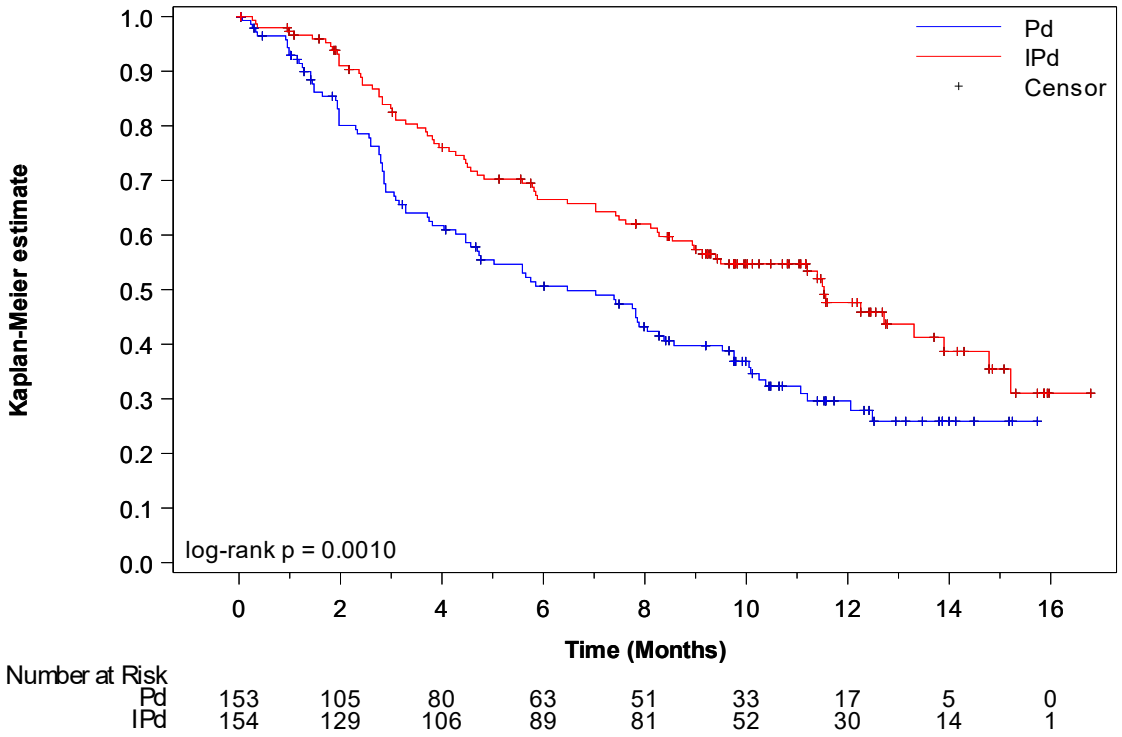
a Stratified on age (<75 years versus >=75 years) and Number of previous lines of therapy (2 or 3 versus > 3) according to IRT

b One-sided significance level is 0.025

c Estimated using the Kaplan-Meier method

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

図 2 - IRC 評価に基づく PFS の主解析- 投与群別の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団）



Cutoff date = 11OCT2018
Median follow-up time = 11.60 months
PFS: Progression-free survival, IRC: Independent Response Committee
Logrank p value: Stratified on age (<75 years versus >=75 years) and number of previous lines of therapy (2 or 3 versus > 3) according to IRT. One-sided significance level is 0.025.
PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/eff_km_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_pfs_i_f_i.rtf (07MAR2019 14:57)

PFS の感度分析の結果はいずれも、主解析の結果と同様であった。感度分析での PFS の中央値は IPd 群で 8.97 か月～11.53 か月及び Pd 群で 4.60 か月～6.47 か月で、層別 HR は 0.568～0.602 であり、いずれも主解析の結果と一致し、IPd 群で Pd 群に対し統計的に有意で良好な結果が得られた（p 値の範囲：0.0002～0.0009）（表 16）。特に、各実施医療機関の M 蛋白の測定結果及び X 線画像判定を用いた医師評価に基づく PFS の結果は、IRC の評価に基づく PFS と一致した。PFS の中央値は、IPd 群 11.14 か月（95% CI：7.491～14.784）であり、Pd 群 6.54 か月（95% CI：4.468～7.885）より長かった（HR=0.602、片側 p=0.0009）。

実際の評価日ではなく名目上の評価日を用いた感度分析では、進行が認められなかった最後の有効な疾患評価日から 8 週間を経過して認められた PD 又は死亡は、評価結果が 2 回欠測又は評価不能に相当し、打ち切りとした（15 名）。この感度分析では、PFS イベントが 147 件（Pd 群 79 件、IPd 群 68 件）認められ、PFS の中央値は Pd 群で 7.46 か月、IPd 群で 12.06 か月であった（HR=0.611、95% CI：0.440～0.848、片側 p=0.0029）（Module 5.3.5.1-1: EFC14335 [Appendix 16.2.6.1.2.33]）。

表 16 - PFS - 感度分析の要約 - EFC14335 試験（ITT 集団）

	Pd		IPd			
	N(%) of Events	Median (Months) (95% CI)	N(%) of Events	Median (Months) (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI) vs Pd	P-value[a]
Main analysis: PFS as per IRC, stratified by stratification factors as entered in the IRT	89 (58.2)	6.47 (4.468 to 8.279)	73 (47.4)	11.53 (8.936 to 13.897)	0.596 (0.436 to 0.814)	0.0010
PFS as per IRC, stratified by stratification factors as entered in the eCRF	89 (58.2)	6.47 (4.468 to 8.279)	73 (47.4)	11.53 (8.936 to 13.897)	0.568 (0.414 to 0.779)	0.0004
PFS #1: PFS as per IRC without censoring for further anti-myeloma treatment	105 (68.6)	5.85 (4.468 to 7.819)	82 (53.2)	11.20 (8.246 to 13.306)	0.599 (0.447 to 0.801)	0.0005
PFS #2: PFS as per investigator (ignoring symptomatic deterioration)（図 3）	96 (62.7)	6.54 (4.468 to 7.885)	76 (49.4)	11.14 (7.491 to 14.784)	0.602 (0.444 to 0.816)	0.0009
PFS #3: PFS as per investigator including symptomatic deterioration as an event	103 (67.3)	5.59 (4.041 to 7.491)	78 (50.6)	11.14 (7.425 to 14.784)	0.580 (0.431 to 0.780)	0.0003
PFS #4: PFS as per IRC including initiation of further anti-myeloma treatment as an event	114 (74.5)	4.60 (3.055 to 5.848)	90 (58.4)	8.97 (7.228 to 11.565)	0.591 (0.447 to 0.781)	0.0002

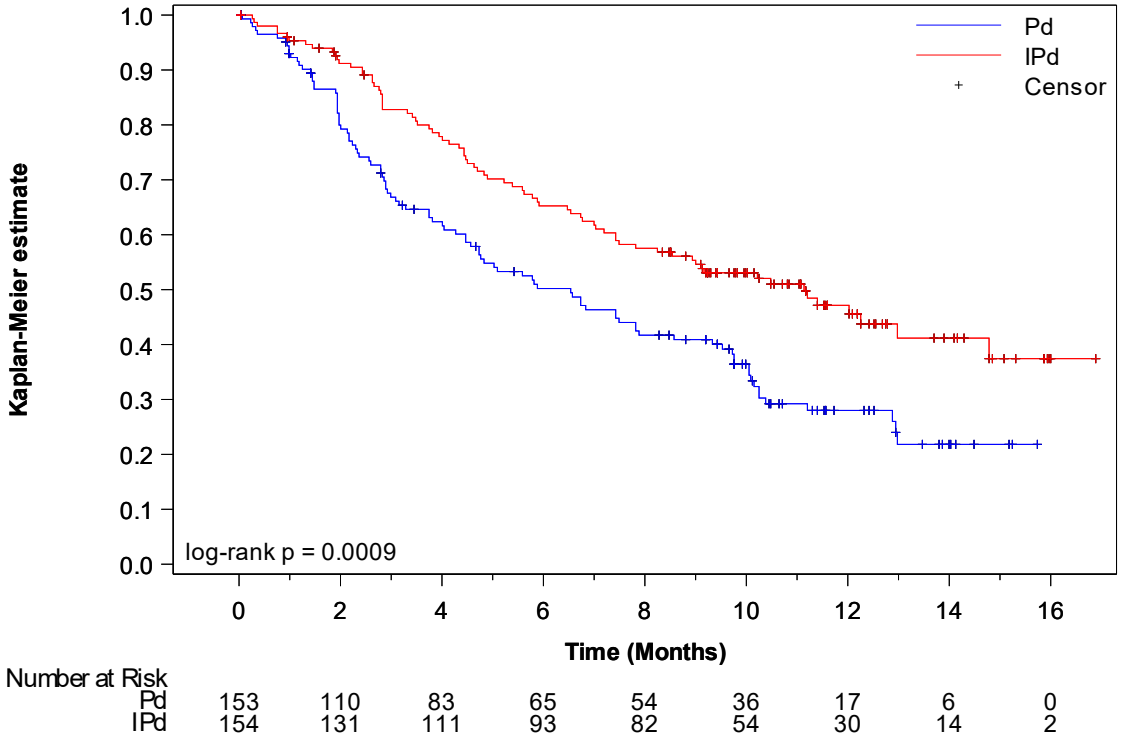
CI: Confidence interval

Cutoff date = 11OCT2018

a One-sided significance level is 0.025

Source: eff_km_pfs_i_t_x.rtf, eff_km_pfs_scrf_i_t_x.rtf, eff_km_pfsnfat_i_t_x.rtf, eff_km_pfsinvns_i_t_x.rtf, eff_km_pfsinv_i_t_x.rtf, eff_km_pfsfat_i_t_x.rtf

図 3 - PFS - 病状の悪化を除外した医師評価に基づく感度分析#2- Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団）



Cutoff date = 11OCT2018

Median follow-up time = 11.60 months

PFS: Progression-free survival

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

PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/eff_km_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_pfsinvns_i_f_i.rtf (07MAR2019 14:59)

2.1.1.7.2 PFS のサブグループ解析

PFS のサブグループ解析は、サブグループの各群が 10 名以上の場合に実施した。予後不良の特性（細胞遺伝学的高リスク、75 歳以上の高齢者、腎機能障害［60 mL/min/1.73 m^2 未満］、前治療歴が多い［4 ライン以上］及び前治療に難治性の患者など）を含む事前に規定したサブグループ解析の結果、すべてのサブグループにおいて、IPd 群で Pd 群を上回る良好な治療効果（HR=0.479～0.827）が認められ、全体の PFS の解析と一致した（表 17）。

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

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

表 17 - PFS - サブグループ解析の要約 - EFC14335 試験（ITT 集団）

	Pd (N=153)			IPd (N=154)				
	N	N(%) of Events	Median (Months) (95% CI)	N	N(%) of Events	Median (Months) (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI) vs Pd	P-value for interaction[a]
All patients	153	89 (58.2)	6.472 (4.468 to 8.279)	154	73 (47.4)	11.532 (8.936 to 13.897)	0.596 (0.436 to 0.814)	
Age (eCRF)								
Age <65	70	41 (58.6)	5.027 (3.285 to 8.279)	54	26 (48.1)	11.532 (4.567 to 14.784)	0.656 (0.401 to 1.074)	0.5952
Age [65-75[	54	29 (53.7)	8.575 (4.567 to 12.057)	68	32 (47.1)	11.565 (8.279 to NC)	0.638 (0.385 to 1.059)	
Age ≥75	29	19 (65.5)	4.468 (2.595 to 7.754)	32	15 (46.9)	11.400 (4.435 to NC)	0.479 (0.242 to 0.946)	
Gender								
Male	70	41 (58.6)	6.472 (3.745 to 11.072)	89	43 (48.3)	11.499 (8.246 to 14.784)	0.667 (0.435 to 1.024)	0.5454
Female	83	48 (57.8)	7.392 (3.811 to 8.575)	65	30 (46.2)	12.715 (7.031 to 15.211)	0.553 (0.349 to 0.877)	
Race								
White	126	74 (58.7)	6.472 (4.468 to 9.528)	118	56 (47.5)	11.532 (8.969 to 14.784)	0.585 (0.413 to 0.830)	0.9780
Asian	15	8 (53.3)	7.852 (2.891 to NC)	21	8 (38.1)	NC (5.815 to NC)	0.517 (0.192 to 1.393)	
Number of prior lines of therapy (IRT)								
2 or 3	101	57 (56.4)	7.819 (5.027 to 10.086)	102	44 (43.1)	12.255 (8.969 to NC)	0.590 (0.397 to 0.878)	0.9583
>3	52	32 (61.5)	4.271 (2.563 to 8.575)	52	29 (55.8)	9.396 (4.830 to 14.784)	0.590 (0.356 to 0.977)	
Baseline creatinine clearance (MDRD)								
≥60 mL/min/1.73m^2	96	55 (57.3)	7.885 (5.651 to 10.086)	87	36 (41.4)	12.715 (8.936 to NC)	0.576 (0.378 to 0.877)	0.7575
<60 mL/min/1.73m^2	49	29 (59.2)	3.745 (2.760 to 6.472)	55	30 (54.5)	9.495 (7.031 to 13.897)	0.502 (0.297 to 0.847)	

	Pd (N=153)			IPd (N=154)				
	N	N(%) of Events	Median (Months) (95% CI)	N	N(%) of Events	Median (Months) (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI) vs Pd	P-value for interaction[a]
ISS staging at study entry								
I	51	28 (54.9)	9.758 (7.754 to 12.485)	64	25 (39.1)	13.306 (11.203 to NC)	0.657 (0.383 to 1.128)	0.7901
II	56	32 (57.1)	5.027 (2.858 to 10.053)	53	23 (43.4)	11.532 (5.782 to NC)	0.541 (0.315 to 0.929)	
III	43	27 (62.8)	3.285 (1.971 to 5.585)	34	24 (70.6)	6.472 (2.760 to 9.495)	0.635 (0.363 to 1.110)	
R-ISS staging at study entry								
I	31	17 (54.8)	10.382 (7.754 to NC)	39	13 (33.3)	14.784 (11.203 to NC)	0.584 (0.283 to 1.205)	0.9871
II	98	57 (58.2)	6.472 (4.041 to 9.528)	99	47 (47.5)	11.499 (7.491 to 15.211)	0.587 (0.398 to 0.868)	
III	24	15 (62.5)	1.971 (1.248 to 3.285)	16	13 (81.3)	2.793 (1.840 to 9.495)	0.605 (0.280 to 1.307)	
MM type at diagnosis								
IgG	100	56 (56.0)	7.754 (4.567 to 9.758)	102	50 (49.0)	11.565 (8.279 to 14.784)	0.670 (0.457 to 0.982)	0.3980
Non-IgG	52	32 (61.5)	4.764 (2.858 to 9.528)	51	23 (45.1)	11.400 (6.472 to NC)	0.517 (0.299 to 0.892)	
Baseline ECOG PS								
0 or 1	137	80 (58.4)	7.031 (4.698 to 9.528)	138	62 (44.9)	11.532 (8.969 to NC)	0.578 (0.415 to 0.806)	0.5468
2	16	9 (56.3)	4.041 (2.595 to 8.575)	16	11 (68.8)	5.881 (1.708 to 13.897)	0.827 (0.328 to 2.085)	
Refractory to PI								
Yes	115	67 (58.3)	5.585 (3.713 to 8.049)	118	57 (48.3)	11.400 (7.622 to 14.784)	0.578 (0.405 to 0.824)	0.6518
No	38	22 (57.9)	7.852 (4.731 to 12.485)	36	16 (44.4)	12.255 (8.115 to NC)	0.671 (0.351 to 1.280)	
Refractory to lenalidomide								
Yes	140	82 (58.6)	5.585 (3.811 to 7.885)	144	72 (50.0)	11.400 (8.246 to 13.306)	0.593 (0.431 to 0.816)	0.3006
No	13	7 (53.8)	10.053 (6.472 to NC)	10	1 (10.0)	NC (2.168 to NC)	0.182 (0.022 to 1.485)	
Geographical region								
Western Europe	76	39 (51.3)	7.754 (3.811 to 10.251)	55	24 (43.6)	11.532 (3.943 to NC)	0.684 (0.411 to 1.139)	0.9308
Eastern Europe	20	14 (70.0)	5.585 (2.825 to 10.382)	28	15 (53.6)	12.715 (4.830 to 13.306)	0.605 (0.291 to 1.254)	
Asia	15	8 (53.3)	7.852 (2.891 to NC)	21	8 (38.1)	NC (5.815 to NC)	0.517 (0.192 to 1.393)	
Other countries[b]	37	26 (70.3)	4.698 (2.595 to 8.378)	43	23 (53.5)	11.203 (7.031 to NC)	0.527 (0.300 to 0.925)	

	Pd (N=153)			IPd (N=154)				
	N	N(%) of Events	Median (Months) (95% CI)	N	N(%) of Events	Median (Months) (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI) vs Pd	P-value for interaction[a]
Regulatory region								
Western countries	97	52 (53.6)	7.031 (4.041 to 9.758)	77	36 (46.8)	11.499 (7.491 to 14.784)	0.636 (0.414 to 0.978)	0.7207
Other countries[c]	56	37 (66.1)	6.472 (3.285 to 8.575)	77	37 (48.1)	12.255 (7.622 to NC)	0.555 (0.352 to 0.877)	

CI=Confidence interval, ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, eCRF=electronic case report form, IRT=interactive response system, ISS=International staging system, MDRD=Modification of Diet in Renal Disease, PFS= progression-free survival, R-ISS=Revised International staging system

Cutoff date = 11OCT2018

Note: Only subgroups with >10 patients in any treatment arm are included.

a Interaction test from the Cox proportional hazard model including the factor, treatment effect and the treatment by factor interaction

b Other countries=Australia, New Zealand, Turkey and Russia

c Other countries=Czech Republic, Hungary, Poland, Slovakia, Japan, Korea, Republic of Taiwan (Province of China), Turkey and Russia

Source: eff_pfs_subgrp_strat_i_t_i.rtf, eff_pfs_subgrp_dis_i_t_i.rtf, eff_pfs_subgrp_dem_i_t_i.rtf, eff_pfs_subgrp_pamt_i_t_i

2.1.1.7.3 PFS の多変量解析

人口統計学的特性及びベースライン特性で調整した PFS の多変量解析を行った。人種（アジア人 vs 白人）、人種（その他 vs 白人）、申請地域（欧米諸国 vs その他の国）、試験登録時 の改訂 ISS Stage（II vs I）、試験登録時の改訂 ISS Stage（III vs I）及びレナリドミド難治性（有 vs 無）を最終モデルに組み込んだ（表 18）。層別因子により層別化した主解析において、調整後の HR に差が認められたことから（未調整 HR=0.596、調整 HR=0.484）、解析した共変量の一部が、主解析時に交絡因子として Pd 群の結果に良い影響を及ぼした可能性が示唆された。

表 18 - PFS - 多変量解析の要約 - EFC14335 試験（ITT 集団）

Prognostic factors	**Hazard ratio (95% CI)**	**P-value**
Treatment: IPd vs Pd	0.484 (0.334 to 0.702)	0.0001
Number of previous lines of therapy (as per IRT): >3 vs (2 or 3)	1.445 (0.990 to 2.109)	0.0564
Race: Asian vs White	0.583 (0.308 to 1.104)	0.0975
Race: Other vs White	15.200 (3.445 to 67.059)	0.0003
Region (regulatory): Other countries vs Western countries	1.464 (0.993 to 2.158)	0.0545
Baseline ECOG PS: 2 vs (0 or 1)	1.627 (0.938 to 2.824)	0.0835
R-ISS staging at study entry: II vs I	1.731 (1.077 to 2.782)	0.0235
R-ISS staging at study entry: III vs I	4.457 (2.471 to 8.040)	<0.0001
Refractory to lenalidomide: Yes vs No	3.946 (1.239 to 12.565)	0.0202

Final Cox regression model determined by a stepwise selection method with a 15% significance level for entering effects and a 15% significance level for removing effects

PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/eff_pfs_multivar_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfs_multivar_i_t_i.rtf (07MAR2019 15:37)

2.1.1.7.4 奏効率（ORR）、最良総合効果及びクリニカルベネフィット率

Pd 療法にイサツキシマブを併用した結果、Pd 療法と比較して、IRC 評価に基づく ORR が有意に改善した。ORR は Pd 群 35%と比較し IPd 群 60%で有意に高かった（片側 p<0.0001、表 19）。さらに、深い奏効（VGPR 以上）が認められた患者の割合は IPd 群で 31.8%であり、Pd 群の 8.5%と比較して有意に上昇し（片側 p<0.0001）、深い奏効が IPd 群で 3 倍以上多く認められた。クリニカルベネフィット率（MR 以上）も IPd 群（66.9%）の方が Pd 群（46.4%）より高かった。IPd 群での奏効の改善は事前に規定した全てのサブグループで一貫して認められた（表 20）。

イサツキシマブが特に免疫固定法による評価に干渉したことから、CR 達成率が過小評価されている可能性がある（2.1.1.7.6項参照）。

医師評価に基づく ORR は IRC 評価に基づく結果と一貫した。

表 19 - IRC 評価に基づく ORR - EFC14335 試験（ITT 集団）

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

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

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

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

c Estimated using Clopper-Pearson method

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

Biochemical CR and Near-CR were assessed only for patients with confirmed VGPR as BOR. Criteria for confirmation was not applied to Near-CR subcategory.

PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/eff_bestresp_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_bestresp_irc_i_t_i.rtf (07MAR2019 16:25)

表 20 - ORR - サブグループ解析 - EFC14335 試験（ITT 集団）

	Pd (N=153)			IPd (N=154)		
	N	N(%) of Responders (sCR, CR, VGPR or PR)	95% CI[a]	N	N(%) of Responders (sCR, CR, VGPR or PR)	95% CI[a]
All patients	153	54 (35.3)	0.2775 to 0.4342	154	93 (60.4)	0.5220 to 0.6817
Age (eCRF)						
Age <65	70	24 (34.3)	0.2335 to 0.4660	54	32 (59.3)	0.4503 to 0.7243
Age [65-75[	54	21 (38.9)	0.2592 to 0.5312	68	44 (64.7)	0.5217 to 0.7592
Age ≥75	29	9 (31.0)	0.1528 to 0.5083	32	17 (53.1)	0.3474 to 0.7091
Gender						
Male	70	28 (40.0)	0.2847 to 0.5241	89	51 (57.3)	0.4637 to 0.6774
Female	83	26 (31.3)	0.2159 to 0.4244	65	42 (64.6)	0.5177 to 0.7608
Race						
White	126	43 (34.1)	0.2592 to 0.4310	118	74 (62.7)	0.5333 to 0.7144
Asian	15	9 (60.0)	0.3229 to 0.8366	21	15 (71.4)	0.4782 to 0.8872
Number of prior lines of therapy (IRT)						
2 or 3	101	39 (38.6)	0.2909 to 0.4882	102	58 (56.9)	0.4668 to 0.6663
>3	52	15 (28.8)	0.1713 to 0.4308	52	35 (67.3)	0.5289 to 0.7967
Baseline creatinine clearance (MDRD)						
≥60 mL/min/1.73m^2	96	41 (42.7)	0.3266 to 0.5322	87	59 (67.8)	0.5694 to 0.7744
<60 mL/min/1.73m^2	49	12 (24.5)	0.1334 to 0.3887	55	31 (56.4)	0.4232 to 0.6970
ISS staging at study entry						
I	51	23 (45.1)	0.3113 to 0.5966	64	42 (65.6)	0.5270 to 0.7705
II	56	20 (35.7)	0.2336 to 0.4964	53	34 (64.2	0.4980 to 0.7686
III	43	10 (23.3)	0.1176 to 0.3863	34	15 (44.1)	0.2719 to 0.6211
R-ISS staging at study entry						
I	31	16 (51.6)	0.3306 to 0.6985	39	28 (71.8)	0.5513 to 0.8500
II	98	36 (36.7)	0.2722 to 0.4707	99	60 (60.6)	0.5028 to 0.7028
III	24	2 (8.3)	0.0103 to 0.2700	16	5 (31.3)	0.1102 to 0.5866
MM type at diagnosis						
IgG	100	37 (37.0)	0.2756 to 0.4724	102	64 (62.7)	0.5261 to 0.7212
Non-IgG	52	17 (32.7)	0.2033 to 0.4711	51	28 (54.9)	0.4034 to 0.6887
Baseline ECOG PS						
0 or 1	137	50 (36.5)	0.2844 to 0.4515	138	88 (63.8)	0.5516 to 0.7177
2	16	4 (25.0)	0.0727 to 0.5238	16	5 (31.3)	0.1102 to 0.5866
Refractory to PI						
Yes	115	37 (32.2)	0.2377 to 0.4153	118	71 (60.2)	0.5075 to 0.6907

	Pd (N=153)			IPd (N=154)		
	N	N(%) of Responders (sCR, CR, VGPR or PR)	95% CI[a]	N	N(%) of Responders (sCR, CR, VGPR or PR)	95% CI[a]
No	38	17 (44.7)	0.2862 to 0.6170	36	22 (61.1)	0.4346 to 0.7686
Refractory to lenalidomide						
Yes	140	44 (31.4)	0.2385 to 0.3981	144	85 (59.0)	0.5053 to 0.6714
No	13	10 (76.9)	0.4619 to 0.9496	10	8 (80.0)	0.4439 to 0.9748
Geographical region						
Western Europe	76	25 (32.9)	0.2254 to 0.4463	55	24 (43.6)	0.3030 to 0.5768
Eastern Europe	20	7 (35.0)	0.1539 to 0.5922	28	22 (78.6)	0.5905 to 0.9170
Asia	15	9 (60.0)	0.3229 to 0.8366	21	15 (71.4)	0.4782 to 0.8872
Other countries[b]	37	10 (27.0)	0.1379 to 0.4412	43	27 (62.8)	0.4673 to 0.7702
Regulatory region						
Western countries	97	32 (33.0)	0.2378 to 0.4327	77	39 (50.6)	0.3900 to 0.6224
Other countries[c]	56	22 (39.3)	0.2650 to 0.5325	77	54 (70.1)	0.5862 to 0.8003

CI=Confidence interval, ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, eCRF=electronic case report form, IRT=interactive response system, ISS=International staging system, MDRD=Modification of Diet in Renal Disease, PFS=progression-free survival, R-ISS=Revised International staging system

Note: Only subgroups with >10 patients in any treatment arm are included.

a Estimated using Clopper-Pearson method

b Other countries=Australia, New Zealand, Turkey and Russia

c Other countries=Czech Republic, Hungary, Poland, Slovakia, Japan, Korea, Republic of Taiwan (Province of China), Turkey and Russia

Cutoff date = 11OCT2018

Source: /eff_bestresp_subgrp_age_i_t_i; eff_bestresp_subgrp_crcl_i_t_i.; eff_bestresp_subgrp_ecog_i_t_i; eff_bestresp_subgrp_iss_i_t_i; ff_bestresp_subgrp_riss_i_t_i; eff_bestresp_subgrp_len_i_t_i; eff_bestresp_subgrp_line_i_t_i; eff_bestresp_subgrp_pi_i_t_i; eff_bestresp_subgrp_race_i_t_i; eff_bestresp_subgrp_sex_i_t_i; eff_bestresp_subgrp_region1_i_t_i; eff_bestresp_subgrp_region2_i_t_i; eff_bestresp_subgrp_type_i_t_i.

2.1.1.7.5 全生存期間（OS）

PFS の主解析時点で、OS に関するデータが未達（99 イベント）であり、いずれの投与群でも OS の中央値は未達であった。生存曲線は早い時点で分離しており、IPd 群で生存期間が延長することを示す明らかな傾向（HR=0.687）が認められた（表 21、図 4）。この OS への治療効果（HR=0.687）は、治験実施計画書で設定した OS に関する仮説（HR=0.685）と一致する（1.8.1.1.1項）。12 か月時点の生存率は、IPd 群で 72%、Pd 群で 63%であった。

解析カットオフ日時点で確認されたイベントは 99 件（最終解析に必要な 220 件のうち 45%）であり、O'Brien-Fleming の α 消費関数を用いた、OS の名目有意水準（片側）は 0.0008 であった。確認された p 値（0.0631）が事前に規定したこの中止基準を超えなかったことから、生存状況に関する追跡をさらに継続する。OS の最終解析は、合計 220 件のイベントが観察された後に実施する。

表 21 - OS - EFC14335 試験（ITT 集団）

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

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

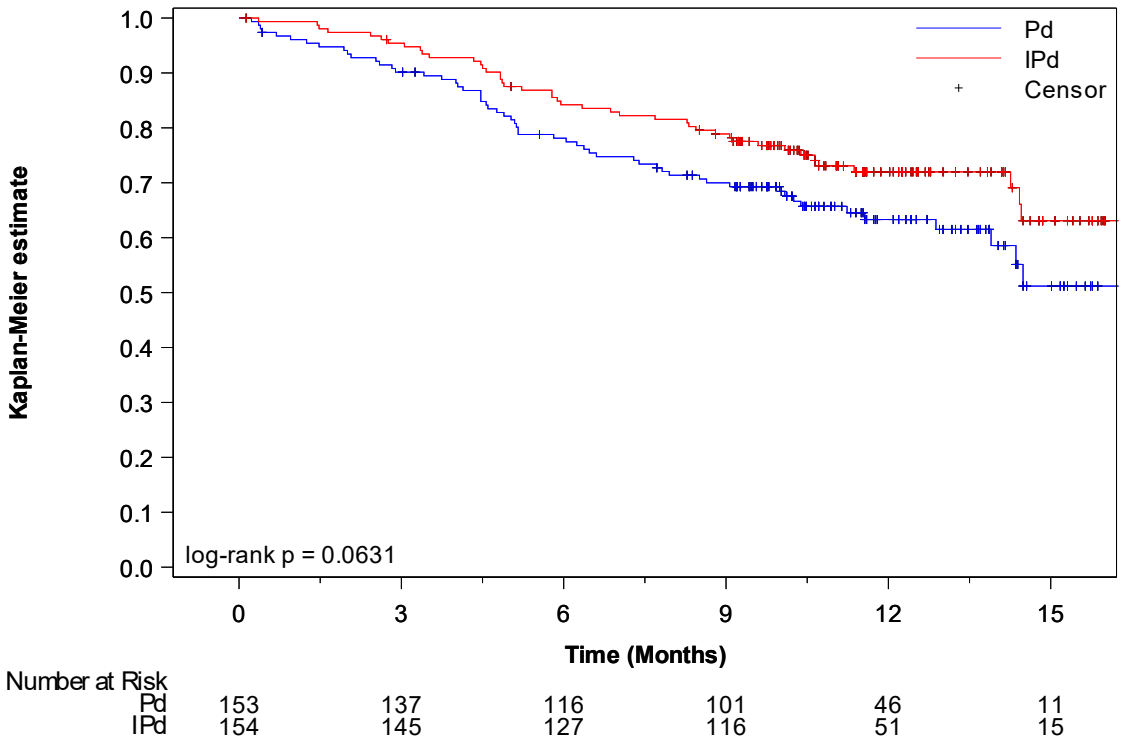
a Stratified on age (<75 years versus >=75 years) and Number of previous lines of therapy (2 or 3 versus > 3) according to IRT

b One-sided significance level is set to 0.0008 using the O'Brien-Fleming alpha spending function.

c Estimated using the Kaplan-Meier method

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

図 4 - OS - Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団）



Cutoff date = 11OCT2018

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

この生存期間の延長の傾向は、投与中止後に実施された次治療（特に抗 CD38 抗体であるダラツムマブによる治療）を考慮に入れて解釈する必要がある。解析カットオフ日時点で、次治療を受けた Pd 群の 83 名中 45 名（54.2%）及び IPd 群の 60 名中 6 名（10.0%）がダラツムマブの投与を受けた。ダラツムマブによる抗癌療法への切り替えがない場合の治療効果を推定するため、IPCW 法を用いた感度分析を実施した。IPCW 解析全体で、ベースライン及び経時的な予後因子（共変量）の値に基づくダラツムマブへの切り替え確率に応じて患者の重み付けを行い、ダラツムマブに切り替えた患者は切り替え時点で打ち切りとした。ダラツムマブの投与を受けず、かつダラツムマブの投与を受けた患者と同様の特性を有する患者には、より大きな重み付けを行った。ダラツムマブへの切り替えの主な寄与因子として、地域及び治療効果の推移が特定された。IPCW 解析の HR は 0.708（95% CI ：0.451～1.111）であり、ITT 集団での推定値（0.687［95% CI ：0.461～1.023］）と一致する。ダラツムマブへの切り替えの全ての寄与因子が本モデルに組み込まれた訳ではないため、これらの結果は慎重に解釈する必要がある（Module 5.3.5.1-1: EFC14335 [10.2.1.2 項]）。

2.1.1.7.6 M 蛋白への干渉

イサツキシマブが M 蛋白の定量に干渉したか否かを検討するため、IRC は、VGPR の患者のサブカテゴリーとして、免疫固定法で陽性反応が残存している以外は CR の基準を満たした患者（near CR）を特定した。VGPR の基準を満たした IPd 群の患者のうち 22 名が最良効果で免疫固定法陽性の near CR と判定され、このうち 16 名はベースラインの MM の種類が IgG 型であった（表 19、Module 5.3.5.1-1: EFC14335 [Appendix 16.2.6.1.4.1]、[Appendix 16.2.6.1.4.2] ）。

これらの患者の血清検体を用いて、イサツキシマブのシグナルを骨髄腫 M 蛋白のシグナルから分離し、質量分析を実施した。22 名のうち 11 名では、免疫固定法の感度レベル（25 mg/dL）で骨髄腫 M 蛋白の残存は検出されなかった。この 11 名のうち、10 名はベースライン時の MM の種類が IgG 型であった。この結果より、イサツキシマブが特に免疫固定法による M 蛋白の測定と干渉することで、IPd 群の CR 割合が過小評価された可能性があることが示唆される。

2.1.1.7.7 微小残存病変（MRD）

医師評価で CR であった場合又は臨床的必要性に応じて、MRD 評価用の骨髄検体を採取した。MRD データは 16 名（IPd 群 14 名、Pd 群 2 名）から得られた。

ITT 解析の結果、MRD 陰性が認められた患者は、IPd 群では、閾値 10^{-4} で 10 名（6.5%）、閾値 10^{-5} で 8 名（5.2%）、閾値 10^{-6} で 2 名（1.3%）であった。Pd 群では、2 名ともいずれの閾値でも MRD 陰性は認められなかった（表 22）。

閾値 10^{-5} で MRD 陰性が認められた IPd 群の 8 名のうち、6 名は CR、1 名は生化学的 CR（CR の全ての基準を満たしたが、骨髄中の形質細胞数が欠測）、1 名は non PD（ベースライン時の中央検査機関で測定した M 蛋白が測定可能病変の基準値を下回っていたため、奏効の評価不能）と判断された。Pd 群で MRD 陽性であった 2 名のうち、1 名は CR、1 名は生化学的 CR（CR の全ての基準を満たしたが、骨髄中の形質細胞数が欠測）であった。イサツキシマブによる M 蛋白評価（特に免疫固定法）への干渉により、CR の達成が過小評価されている可能性があるため、これらの結果は慎重に解釈する必要がある。

表 22 - MRD の状況の要約 - EFC14335 試験（ITT 集団）

	Pd (N=153)	**IPd (N=154)**
Number (%) of patients		
With at least one sample	2 (1.3)	14 (9.1)
With at least two samples	0	2 (1.3)
Number (%) of patients MRD negative at sensitivity level		
1 in 10^{-4}[a]	0	10 (6.5)
1 in 10^{-5}[a]	0	8 (5.2)
1 in 10^{-6}[a]	0	2 (1.3)
Time (days) from first dose to MRD negativity (1 in 10^{-5}[a])		
Number	0	8
Mean (SD)	NC (NC)	246.8 (67.4)
Median	NC	264.0
Min ; Max	NC ; NC	146 ; 316

MRD : Minimal residual disease

a Respective minimum sensitivity of 1 in 10^x nucleated cells

PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/eff_mrd_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_mrd_i_t_i.rtf (07MAR2019 15:28)

2.1.1.7.8 奏効期間

IRC 評価でレスポンダー（PR 以上）と判定された患者（IPd 群 93 名、Pd 群 54 名）における奏効期間の中央値は、IPd 群で 13.27 か月（95% CI：10.612～推定不能）、Pd 群で 11.07 か月（95% CI：8.542～推定不能）であり、IPd 群の方が長かった（表 23）。解析カットオフ日時点で、奏効後に進行が認められた又は死亡した患者の割合は、IPd 群 34.4%及び Pd 群 35.2%であった。

表 23 - 奏効期間 - EFC14335 試験（ITT 集団のレスポンダー）

	Pd (N=54)	IPd (N=93)
Number (%) of events	19 (35.2)	32 (34.4)
Number (%) of patients censored	35 (64.8)	61 (65.6)
Kaplan-Meier estimates of DOR in months		
25% quantile (95% CI)	7.39 (5.585 to 8.772)	8.18 (5.257 to 10.612)
Median (95% CI)	11.07 (8.542 to NC)	13.27 (10.612 to NC)
75% quantile (95% CI)	NC (NC to NC)	NC (NC to NC)
Stratified[a] Hazard ratio (95% CI)		
vs Pd	-	0.828 (0.464 to 1.474)
DOR probability (95% CI)[a]		
2 Months	1.000 (1.000 to 1.000)	0.978 (0.916 to 0.995)
4 Months	0.922 (0.806 to 0.970)	0.890 (0.805 to 0.939)
6 Months	0.863 (0.733 to 0.932)	0.834 (0.739 to 0.896)
8 Months	0.693 (0.533 to 0.807)	0.760 (0.655 to 0.836)
10 Months	0.571 (0.400 to 0.709)	0.683 (0.566 to 0.774)
12 Months	0.499 (0.301 to 0.669)	0.593 (0.450 to 0.710)
14 Months	0.499 (0.301 to 0.669)	0.445 (0.263 to 0.611)

DOR: Duration of response, CI: Confidence interval, IRC: Independent Response Committee
Cutoff date = 11OCT2018
Duration of response is determined only for patients who have achieved a response of PR or better (subsequently confirmed) based on disease assessment by IRC.
CI for Kaplan-Meier estimates are calculated with log-log transformation of survival function and methods of Brookmeyer and Crowle
a Estimated using the Kaplan-Meier method
PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/eff_km_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_dor_i_t_i.rtf (07MAR2019 15:13)

2.1.1.7.9 初回奏効までの期間 及び最良奏効までの期間

初回奏効までの期間 は、IPd 群の方が Pd 群より短かった。初回奏効までの期間 の中央値は、IPd 群で 1.94 か月（95% CI：1.31～2.00）及び Pd 群で 3.02 か月（95% CI：2.83～5.06）であった（表 24、図 5）。VGPR 以上に到達するまでの期間の中央値は、IPd 群で 10.64 か月（95% CI：5.651～推定不能）であり、Pd 群では中央値に未達であった。6 か月時点における VGPR 以上の累積確率は、IPd 群で 0.423（95% CI：0.324～0.519）、Pd 群で 0.136（95% CI：0.070～0.224）であり、IPd 群の方が高かった。

PR 以上の効果が認められた患者（IPd 群 93 名、Pd 群 54 名）における初回奏効までの期間 は、IPd 群（35 日）の方が Pd 群（58 日）より短かった（Module 5.3.5.1-1: EFC14335 [Appendix 16.2.6.1.2.62]）。VGPR 以上の効果が認められた患者（IPd 群 49 名、Pd 群 13 名）における初回奏効までの期間 は、IPd 群 88 日及び Pd 群 90 日であり、両群で同程度であった。

表 24 - 初回奏効までの期間 - EFC14335 試験（ITT 集団）

	Pd (N=153)	**IPd (N=154)**
Number (%) of events	54 (35.3)	93 (60.4)
Number (%) of patients censored	99 (64.7)	61 (39.6)
Kaplan-Meier estimates of TT1R in months		
25% quantile (95% CI)	1.91 (1.248 to 2.070)	1.08 (1.051 to 1.117)
Median (95% CI)	3.02 (2.825 to 5.060)	1.94 (1.314 to 2.004)
75% quantile (95% CI)	NC (5.651 to NC)	5.06 (2.825 to NC)
TT1R probability (95% CI)[a]		
2 Months	0.297 (0.211 to 0.387)	0.582 (0.489 to 0.664)
4 Months	0.561 (0.444 to 0.663)	0.708 (0.612 to 0.785)
6 Months	0.654 (0.521 to 0.759)	0.785 (0.683 to 0.857)
8 Months	0.654 (0.521 to 0.759)	0.824 (0.718 to 0.893)
10 Months	0.654 (0.521 to 0.759)	0.824 (0.718 to 0.893)
12 Months	0.654 (0.521 to 0.759)	0.824 (0.718 to 0.893)
14 Months	0.654 (0.521 to 0.759)	0.824 (0.718 to 0.893)
16 Months	0.654 (0.521 to 0.759)	0.824 (0.718 to 0.893)

TT1R: Time to first response, CI: Confidence interval, IRC: Independent Response Committee

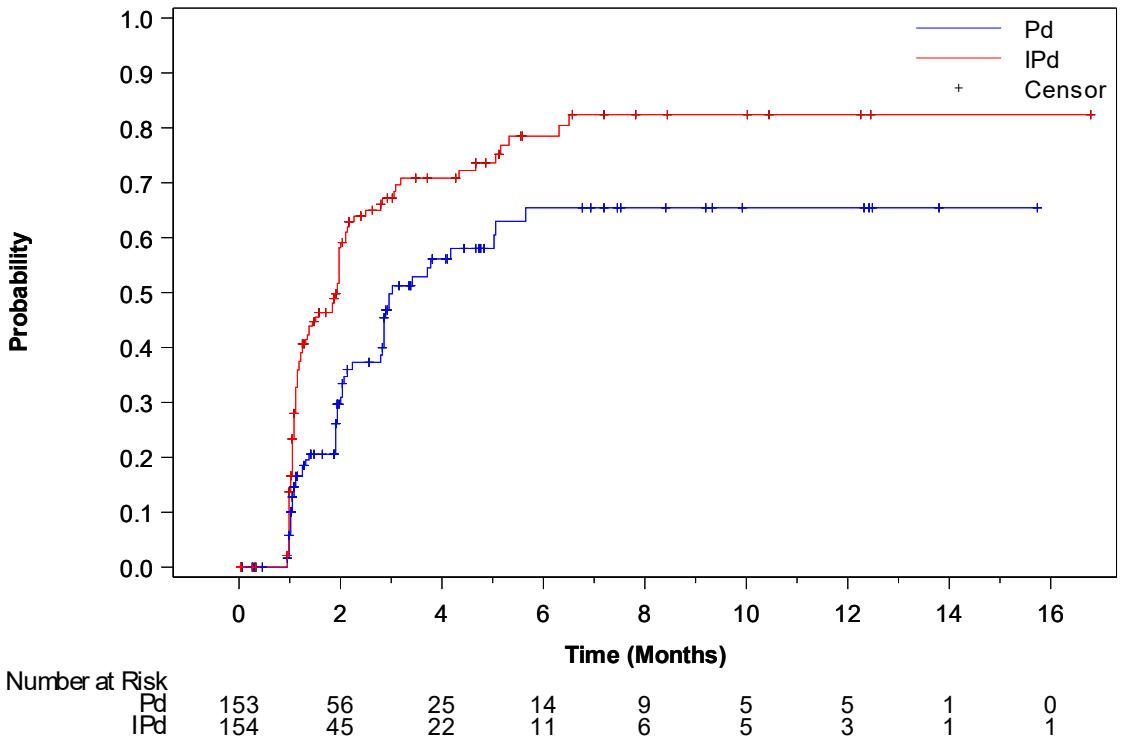
Cutoff date = 11OCT2018

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

a Estimated using the Kaplan-Meier method

PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/eff_km_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_tt1r_i_t_i.rtf (07MAR2019 15:13)

図 5 - 初回奏効までの期間 - 投与群別の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団）



IRC: Independent Response Committee
Cutoff date = 11OCT2018
PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/eff_km_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_tt1r_i_f_i.rtf (07MAR2019 15:05)

2.1.1.7.10 無増悪期間

PFS と同様、IRC 評価に基づく無増悪期間の中央値は、IPd 群 12.71 か月（95% CI：11.203～15.211）の方が Pd 群 7.75 か月（95% CI：5.027～9.758）より長かった（表 25、図 6）。無増悪期間のイベントは 140 件（IPd 群 62 件、Pd 群 78 件）認められた。

表 25 - 無増悪期間 - EFC14335 試験（ITT 集団）

	Pd (N=153)	IPd (N=154)
Number (%) of events	78 (51.0)	62 (40.3)
Number (%) of patients censored	75 (49.0)	92 (59.7)
Kaplan-Meier estimates of TTP in months		
25% quantile (95% CI)	2.83 (1.971 to 3.285)	4.70 (3.285 to 7.491)
Median (95% CI)	7.75 (5.027 to 9.758)	12.71 (11.203 to 15.211)
75% quantile (95% CI)	NC (11.203 to NC)	NC (15.211 to NC)
TTP probability (95% CI)[a]		
2 Months	0.819 (0.740 to 0.876)	0.921 (0.863 to 0.956)
4 Months	0.638 (0.547 to 0.716)	0.777 (0.696 to 0.838)
6 Months	0.543 (0.450 to 0.627)	0.705 (0.619 to 0.775)
8 Months	0.470 (0.378 to 0.557)	0.664 (0.576 to 0.739)
10 Months	0.399 (0.309 to 0.488)	0.602 (0.510 to 0.682)
12 Months	0.331 (0.240 to 0.424)	0.524 (0.421 to 0.617)
14 Months	0.289 (0.196 to 0.389)	0.425 (0.305 to 0.540)
16 Months	0.289 (0.196 to 0.389)	0.341 (0.204 to 0.483)

TTP: Time To Progression, CI: Confidence interval

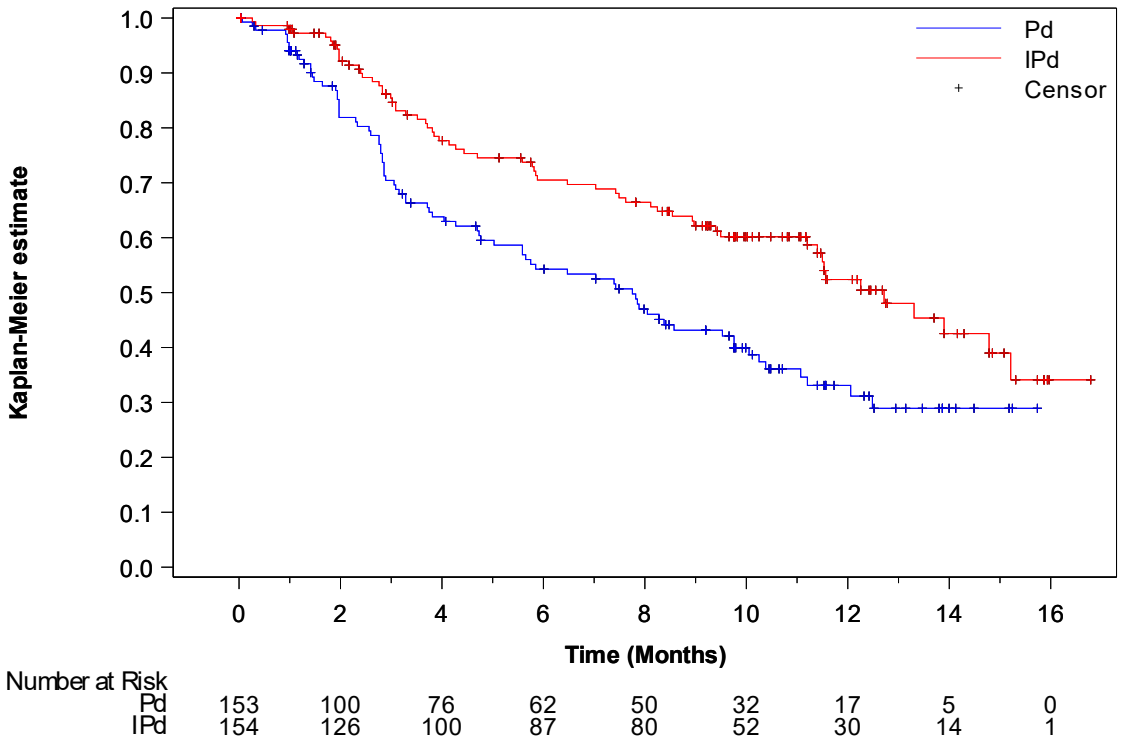
Cutoff date = 11OCT2018

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

a Estimated using the Kaplan-Meier method

PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/eff_km_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_ttp_i_t_i.rtf (07MAR2019 15:14)

図 6 - 無増悪期間 - 投与群別の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団）



Cutoff date = 11OCT2018

PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/eff_km_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_ttp_i_f_i.rtf (07MAR2019 15:07)

2.1.1.7.11 クリニカルベネフィットのその他の要素

2.1.1.7.11.1　腎に対する効果及び腎機能低下

患者の多くは再発又は難治性の MM の主な合併症として腎機能障害を有しており、骨髄腫を速やかにコントロールして腎機能を回復させることは、治療の重要な目標である。腎機能障害及び腎に対する効果の両者の解析を行った。クレアチニンクリアランスをサイクル 1 の Day 1、8、15 及び 22、並びにその後の各サイクルの Day 1 に評価した（Module 5.3.5.1-1: EFC14335 [10.2.3.1 項]）。

腎機能障害

試験対象集団の 3 分の 1 を超える患者で、試験登録時に腎機能障害（クレアチニンクリアランス［MDRD 式］が 60 mL/min/1.73 m^2 未満と定義）が認められ、ベースラインに腎機能障害が認められた患者の割合は IPd 群（38.6%）の方が Pd 群（32.9%）より高い傾向にあった。投与期間中の腎機能低下は、IPd 群の方が少ない傾向にあった。試験対象集団全体で重度又は末期の腎機能障害（30 mL/min/1.73 m^2 未満）に進行した患者数は、IPd 群（17 名［12.1%］）の方が Pd 群（26 名［18.6%］）より少なかった。これは、末期腎疾患を有する患者数が Pd 群（11 名［7.9%］）より IPd 群（4 名［2.9%］）で少なかったためである。試験登録時に中等度の腎機能障害（30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）が認められた患者において、腎機能悪化により重度の腎機能障害又は末期腎疾患に進行した患者は、IPd 群（12/53 名、22.6%）の方が Pd 群（16/46 名、34.8%）より少なかった。

腎に対する効果

eGFR がベースラインの 50 mL/min/1.73 m^2 未満から、ベースライン後の 1 時点以上の評価で 60 mL/min/1.73 m^2 以上に改善することを「腎機能完全奏効（CRenal）」と定義し(10)、60 日以上持続する CRenal を「持続性 CRenal」と定義した。「腎機能微小奏効（MRenal）」は、投与期間中の 1 回以上のクレアチニンクリアランス評価で 30 mL/min/1.73m^2 以上に改善することと定義した。

投与期間中に CRenal 及び持続性 CRenal を達成した患者の割合は、IPd 群の方が Pd 群より多かった。CRenal は、IPd 群 71.9%（23/32 名）及び Pd 群 38.1%（8/21 名）で、持続性 CRenal は、IPd 群 31.3%（10/32 名）及び Pd 群 19.0%（4/21 名）で認められた。MRenal は IPd 群の 1 名に認められた。

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

腎機能障害患者における有効性

これらのベネフィットは、eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満のサブグループ（試験対象集団の 36.2%、IPd 群 54 名、Pd 群 47 名）の IPd 群で認められた有効性結果と一致する。すなわち、PFS の中央値は Pd 群で 3.7 か月に対し IPd 群で 9.5 か月に改善（HR＝0.502）、ORR は Pd 群で 24.5%に対し IPd 群で 56.4%に改善、VGPR 以上の割合は Pd 群で 4.1%に対し IPd 群で 32.7%に改善した。また、IPd 群で

OS の延長を示す明らかな傾向が認められ（HR=0.534、95% CI：0.298～0.959、95% CI 上限は 1 未満）、Pd 群では OS の中央値（11.6 か月）に達したが、IPd 群では未達であった。

2.1.1.7.11.2　次治療までの期間

PFS の主解析時点で、Pd 群と比較して IPd 群で、次治療までの期間の延長が認められた（HR=0.538、図 7）。Pd 群で 54%及び IPd 群で 39%が骨髄腫に対する次治療を開始した。

次治療までの期間の中央値が IPd 群では未達、Pd 群では 9.10 か月（範囲：6.374～12.255）であり、HR が 0.538 であったことから、Pd 療法へのイサツキシマブ併用は骨髄腫に対する次治療の開始を遅らせ、意味のある期間延長が示された（p 値=0.0003）（表 26）。

表 26 - 次治療までの期間 - EFC14335 試験（ITT 集団）

	Pd (N=153)	**IPd (N=154)**
Number (%) of events	81 (52.9)	56 (36.4)
Number (%) of patients censored	72 (47.1)	98 (63.6)
Kaplan-Meier estimates of TNT in months		
25% quantile (95% CI)	4.21 (2.563 to 4.698)	7.43 (5.684 to 8.772)
Median (95% CI)	9.10 (6.374 to 12.255)	NC (12.123 to NC)
75% quantile (95% CI)	NC (14.127 to NC)	NC (NC to NC)
Stratified[a] Log-Rank test p-value[b]		
vs Pd	-	0.0003
Stratified[a] Hazard ratio (95% CI)		
vs Pd	-	0.538 (0.382 to 0.758)
TNT probability (95% CI)[c]		
2 Months	0.140 (0.090 to 0.201)	0.059 (0.029 to 0.105)
4 Months	0.237 (0.172 to 0.309)	0.140 (0.090 to 0.200)
6 Months	0.379 (0.299 to 0.458)	0.190 (0.131 to 0.257)
8 Months	0.472 (0.386 to 0.553)	0.270 (0.200 to 0.344)
10 Months	0.540 (0.451 to 0.621)	0.374 (0.293 to 0.455)
12 Months	0.579 (0.484 to 0.662)	0.390 (0.305 to 0.475)
14 Months	0.635 (0.529 to 0.724)	0.453 (0.348 to 0.553)
16 Months	0.676 (0.546 to 0.776)	0.453 (0.348 to 0.553)

TNT: Time to next treatment, CI: Confidence interval

Cutoff date = 11OCT2018

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

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

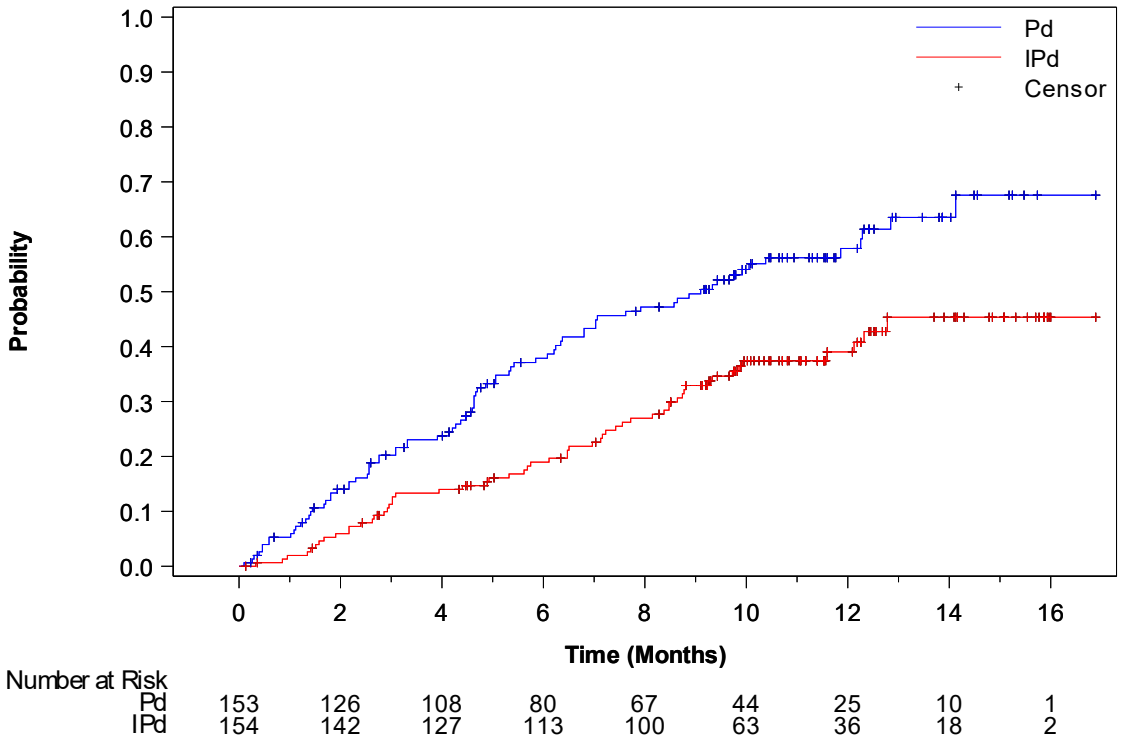
[b] One-sided significance level is 0.025

[c] Estimated using the Kaplan-Meier method

PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/EXPLO/PGM/eff_km_tnt_pval_i_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/eff_km_tnt_i_t_i.rtf (05APR2019 15:37)

骨髄腫に対する次治療を受けた患者（IPd 群 60 名、Pd 群 83 名）において、次治療としてダラツムマブを投与された患者の割合は IPd 群（10.0%）の方が Pd 群（54.2%）より低かった、IMiD を投与された患者の割合は両群で同程度であり（IPd 群 23.3%、Pd 群 22.9%）、アルキル化剤を投与された患者の割合は IPd 群の方が高かった（IPd 群 66.7%、Pd 群 39.8%）。

図 7 - 次治療までの期間 - 投与群別の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団）



Cutoff date = 11OCT2018
PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/eff_km_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_tnt_i_f_i.rtf (07MAR2019 15:05)

2.1.1.7.11.3　ECOG パフォーマンスステータスのスコア

治験実施計画書では ECOG PS を安全性パラメータとして扱ったが、ECOG PS は患者の治療効果と安全性プロファイルの両方の影響を受けることから、CSR の有効性のセクションに結果を記載する。

ECOG PS の改善は IPd 群と Pd 群でおおむね同程度であったが、悪化の頻度は IPd 群の方が低かった。

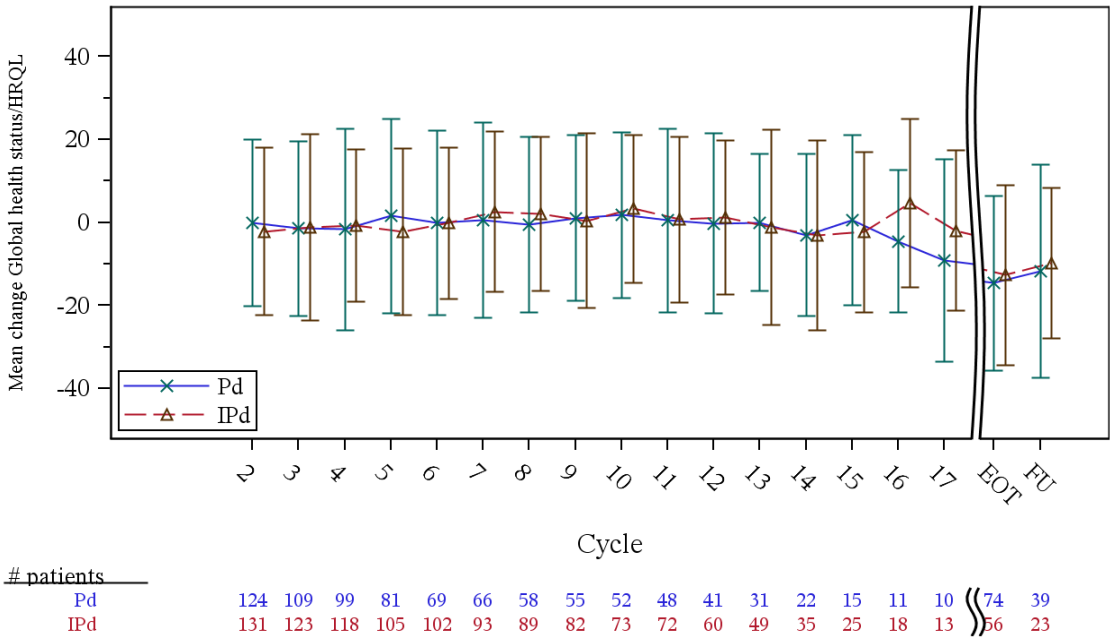
IPd 群では、ECOG PS のベストスコアがベースラインから 1 ポイント改善した患者は 28 名（18.4%）、2 ポイント改善した患者は 4 名（2.6%）であった。Pd 群では、1 ポイント改善した患者は 24 名（16.1%）であったが、2 ポイント改善した患者はいなかった。ベースラインのスコアがベストスコアであった患者は、IPd 群で 116 名（76.3%）、Pd 群で 114 名（76.5%）であった。

投与期間中にスコアが悪化した患者の割合は、IPd 群 57 名（37.5%）の方が Pd 群 63 名（42.3%）より低く、ECOG PS が 3 又は 4 に悪化した患者の割合も、IPd 群 7 名（4.6%）の方が Pd 群 14 名（9.4%）より低かった。ベースラインのスコアがワーストスコアであった患者は、IPd 群で 93 名（61.2%）、Pd 群で 80 名（53.7%）であった。

2.1.1.7.11.4　全般的健康状態

EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態スコア／生活の質スコアについて、投与期間中に臨床的に重要なベースラインからの平均変化量（±10 ポイント以上）が認められなかったことから、健康に関連した生活の質はいずれの投与群でも維持されたことが示された（図 8）。

図 8 - 全般的健康状態スコアのベースラインからの平均変化量及び標準偏差の推移 - EFC14335 試験（安全性解析対象集団 - 全般的健康状態スコアを有する患者）



# patients																	
Pd	124	109	99	81	69	66	58	55	52	48	41	31	22	15	11	10	74	39
IPd	131	123	118	105	102	93	89	82	73	72	60	49	35	25	18	13	56	23

A higher score represents a better level of quality of life.
EOT: End of treatment, FU: Follow-up
End of treatment: 30 days after last study treatment administration, Follow-up: 60 days after last study treatment administration
Note: Cycles with less than 20 patients overall are not presented.
Safety population evaluable for quality of life assessment: patients from the safety population who have completed the baseline and at least 1 post baseline assessment.
PGM=PRODOPS/SAR650984/EFC14335/CIR/REPORT/PGM/eff_qlq_c30_line_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_qlq_c30_line_glb_chg_s_f_x.rtf (19FEB2019 21:09)

2.1.1.7.12 EFC14335 試験の日本人集団及び東アジア人集団

2.1.1.7.12.1　患者の内訳

日本人集団

本試験では、13 名（IPd 群 9 名、Pd 群 4 名）の患者がランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた（表 59）。解析カットオフ日時点で、7 名（IPd 群 5 名［55.6%］、Pd 群 2 名［50.0%］）が治験薬の投与を継続中である。

IPd 群 4 名（44.4%）、Pd 群で 2 名（50.0%）が治験薬投与を中止した。中止理由は、疾患の進行（IPd 群 2 名［22.2%］、Pd 群 1 名［25.0%］）、有害事象（IPd 群 2 名［9.5%］）及び患者の希望（Pd 群 1 名［25.0%］）であった。

東アジア人集団

本試験では、36 名（IPd 群 21 名、Pd 群 15 名）の患者がランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた（表 59）。解析カットオフ日時点で、15 名（IPd 群 10 名［47 .6%］、Pd 群 5 名［33.3%］）が治験薬の投与を継続中である。

IPd 群 11 名（52.4%）、Pd 群で 10 名（66.7%）が治験薬投与を中止した。中止理由は、疾患の進行（IPd 群 7 名［33.3%］、Pd 群 9 名［60.0%］）、有害事象（IPd 群 2 名［22.2%］）及び患者の希望（IPd 群 2 名［9.5%］、Pd 群 1 名［6.7%］）であった。

2.1.1.7.12.2　人口統計学的特性

日本人集団

人口統計学的特性は、両群間でおおむね類似していた（表 60）。患者の年齢の中央値は 67.0 歳（範囲：41 歳～85 歳）で、75 歳以上の患者は 3 名（23.1%）であった。男性患者の割合がやや高かった（61.5%）。ECOG PS が 0、1 又は 2 の患者はそれぞれ 8 名（61.5%）、4 名（30.8%）及び 1 名（7.7%）であった。

東アジア人集団

人口統計学的特性は、両群間でおおむね類似していた（表 60）。患者の年齢の中央値は 65.0 歳（範囲：41 歳～85 歳）で、75 歳以上の患者は 5 名（13.9%）であった。男性患者の割合が高かった（66.7%）。ECOG PS が 0、1 又は 2 の患者はそれぞれ 10 名（27.8%）、22 名（61.1%）及び 4 名（11.1%）であった。

2.1.1.7.12.3　疾患特性

日本人集団

初回診断時の疾患特性は両群間で類似していた（表 61）。MM の初回診断からランダム化までの期間の中央値は 4.45 年（範囲：0.8～10.3 年）であった。試験登録時の ISS は、Stage I が 30.8%、

Stage II が 46.2%及び Stage III が 23.1%であった。多くみられた MM の種類は IgG 型 10 名（76.9%）及び IgA 型 1 名（7.7%）であった。

試験登録時の MM の種類は、初回診断時と同様であった（表 62、表 63、表 64）。試験登録時の ISS は、Stage I が 6 名（46.2%）、Stage II が 5 名（38.5%）及び Stage III が 2 名（15.4%）であった。疾患特性は、両群間で類似していた。ベースライン時に、血清 M 蛋白のみ測定可能な患者は 11 名（84.6%）、尿中 M 蛋白のみ測定可能な患者は 2 名（15.4%）であった。骨髄中の形質細胞割合の中央値は 10.40%（範囲：0.0～34.0%）であり、骨髄中に 5%以上 20%未満の形質細胞を有する患者は 6 名（46.2%）、20%以上 50%未満の形質細胞を有する患者は 3 名（23.1%）で認められた。試験登録時の IRC 評価で、軟部組織の形質細胞腫が 1 名（7.7%）、骨病変が 9 名（69.2%）の患者で認められ、これらの割合は両群で同程度であった。試験登録時の β2 ミクログロブリン濃度の中央値は 2.70 mg/L（範囲：1.8～8.0）であり、アルブミン濃度の中央値は 37.00 g/L（範囲：30.0～45.0）であった。高リスクの細胞遺伝学的異常が患者の 3 名（23.1%、IPd 群 1 名［11.1%］及び Pd 群 2 名［50.0%］）に認められ、t(4;14)転座が 2 名（各群 1 名）及び t(14;16) 転座が 1 名（Pd 群）であった。

東アジア人集団

初回診断時の疾患特性は両群間で類似していた（表 61）。MM の初回診断からランダム化までの期間の中央値は 4.58 年（範囲：0.8～10.3 年）であった。試験登録時の ISS は、Stage I が 22.2%、Stage II が 44.4%及び Stage III が 25.0%、不明が 8.3%であった。多くみられた MM の種類は IgG 型 63.9%及び IgA 型 27.8%であった。

試験登録時の MM の種類は、初回診断時と同様であった（表 62、表 63、表 64）。試験登録時の ISS は、Stage I が 20 名（55.6%）、Stage II が 12 名（33.3%）及び Stage III が 4 名（11.1%）であった。疾患特性は、両群間で類似していた。ベースライン時に、血清 M 蛋白のみ測定可能な患者は 31 名（86.1%）、尿中 M 蛋白のみ測定可能な患者は 4 名（11.1%）、血清及び尿中 M 蛋白が測定可能な患者は 1 名（2.8%）であった。骨髄中の形質細胞割合の中央値は 17.30%（範囲：0.0～92.2%）であり、骨髄中に 5%以上 20%未満の形質細胞を有する患者は 12 名（33.3%）、20%以上 50%未満の形質細胞を有する患者は 8 名（22.2%）で認められた。試験登録時の IRC 評価で、軟部組織の形質細胞腫が 3 名（8.3%）、骨病変が 24 名（66.7%）の患者で認められ、これらの割合は両群で同程度であった。試験登録時の β2 ミクログロブリン濃度の中央値は 3.05mg/L（範囲：1.0～10.5）であり、アルブミン濃度の中央値は 38.00 g/L（範囲：24.0～50.0）であった。高リスクの細胞遺伝学的異常が患者の 5 名（13.9%、IPd 群 3 名［14.3%］及び Pd 群 2 名［13.3%］）に認められ、17p 欠失が 1 名（IPd 群）、t(4;14) 転座が 3 名（IPd 群 2 名、Pd 群 1 名）及び t(14;16)転座が 1 名（Pd 群）であった。

2.1.1.7.12.4　癌の前治療歴

日本人集団

本集団は前治療歴が多い MM 集団であり、全ての患者がレナリドミド及び PI を含む 2 ライン以上の前治療を受けていた（表 65、表 66）。全ての患者が IMiD（すべてレナリドミド）、PI 及びステロイドによる前治療歴を有し、9 名（69.2%）がアルキル化剤による前治療歴も有していた。前治療

のライン数の中央値は 3（範囲：2～5）であり、前治療歴が 4 ライン以上の患者は 4 名（30.8%、各投与群 2 名）であった。前治療数及び治療分類は両群間で偏りはみられなかった。前治療で使用された PI は、カルフィルゾミブが 4 名（30.8%）、イキサゾミブが 3 名（23.1%）、ボルテゾミブが 13 名（100%）であった。前治療で不耐性を示した患者の割合は、レナリドミドで 2 名（15.4%）、PI で 2 名（15.4%）、両剤は 1 名（7.7%）であった。

全ての患者がレナリドミド及び PI の前治療歴を有し、前治療で難治性を示した患者の割合は、レナリドミドで 84.6%、PI で 84.6%、両剤が 76.9%であった。全ての患者（100%）が直近のレジメンに難治性を示し再発難治性と診断された。

東アジア人集団

本集団は前治療歴が多い MM 集団であり、全ての患者がレナリドミド及び PI を含む 2 ライン以上の前治療を受けていた（表 65、表 66）。全ての患者が IMiD（すべてレナリドミド）、PI 及びステロイドによる前治療歴を有し、29 名（80.6%）がアルキル化剤による前治療歴も有していた。前治療のライン数の中央値は 3（範囲：2～7）であり、前治療歴が 4 ライン以上の患者は 16 名（44.4%）であった。前治療数及び治療分類は両群間で偏りはみられなかった。前治療で使用された PI は、カルフィルゾミブが 5 名 （13.9%）、イキサゾミブが 6 名（16.7%）、ボルテゾミブが 36 名（100%）であった。前治療で不耐性を示した患者の割合は、レナリドミドで 2 名（5.6%）、PI で 5 名（13.9%）、両剤は 1 名（2.8%）であった。

全ての患者がレナリドミド及び PI の前治療歴を有し、前治療で難治性を示した患者の割合は、レナリドミドで 94.4%、PI で 69.4%、両剤が 66.7%であった。全ての患者（100%）が直近のレジメンに難治性を示し再発難治性と診断された。

2.1.1.7.12.5　有効性結果

2.1.1.7.12.5.1 無増悪生存期間（PFS）

日本人集団、東アジア人集団及び全体集団の PFS について、IRC 評価を表 27に、医師評価を表 28 に示した。

日本人集団

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

日本人集団について、IRC による評価では、Pd 群に対する IPd 群の PFS の HR は 1.221 であり、全体集団で得られた結果（HR=0.602）と一貫性がみられなかった（表 27）。一方、医師評価では、HR は 0.554 であり、全体集団で得られた結果（HR=0.578）との一貫性が示された（表 28）。なお、ここで記載する HR は層別因子により調整されていない。

この相違は、Pd 群の 1 名において、IRC 評価と医師評価が異なることにより生じている。この患者は、各実施医療機関データに基づく医師評価では PD とされたが、その後、中央検査機関での 2 回

目の M 蛋白が測定される前に治験を中止したため IRC 評価で PD が確認されず、打ち切り症例（Censored case）として集計された。日本人集団は患者数が少なく、また割り付け不均衡（IPd 群 9 名、Pd 群 4 名）が生じており、特に Pd 群では 1 名あたりの群全体の結果に及ぼす影響が大きくなる。

日本人集団及び全体集団の Kaplan-Meier 曲線を図 9 に示す。

日本人集団の IPd 群の Kaplan-Meier 曲線は、全体集団の IPd 群と同様に、全体集団の Pd 群の Kaplan-Meier 曲線を上回っており、PFS の延長を示す傾向がみられた。

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

東アジア人集団

東アジア人集団では、PFS の HR は 0.517 であり、全体集団の結果と一貫性が示された（表 27）。

東アジア人集団及び全体集団の Kaplan-Meier 曲線を図 10 に示す。東アジア人集団の PFS の中央値は、IPd 群は未達で、Pd 群では 7.85 か月であった。

表 27 - IRC 評価に基づく PFS の主解析- EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）

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

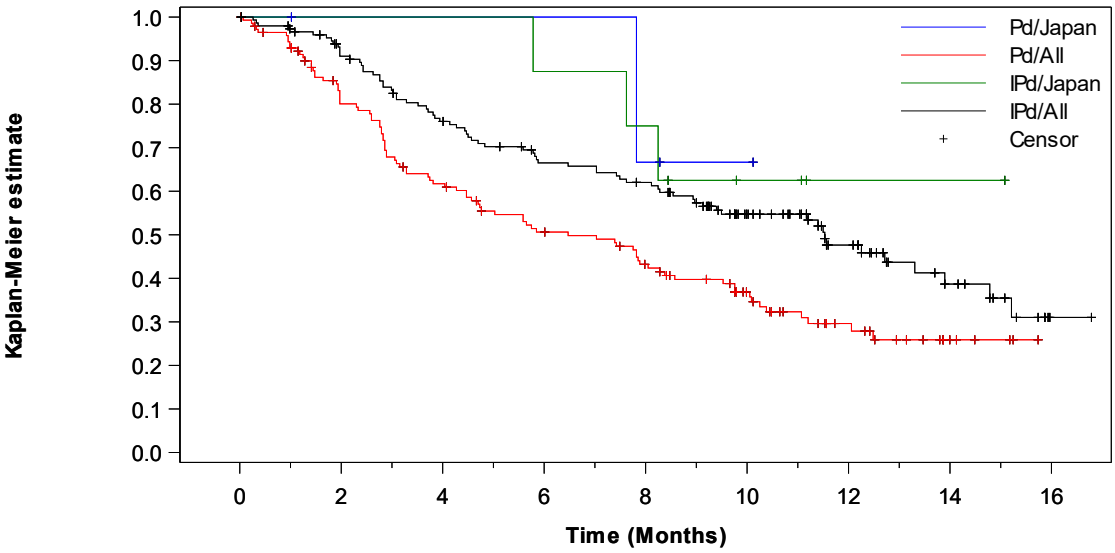
PFS: Progression-free survival, CI: Confidence interval, HR: Hazard ratio, IRC: Independent response committee
Cut-off date: 11OCT2018 Median follow-up time = 11.60 months. HR<1 favors IPd arm.
CI for Kaplan-Meier estimates are calculated with log-log transformation of survival function and methods of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

表 28 - 医師評価に基づく PFS - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）

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

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

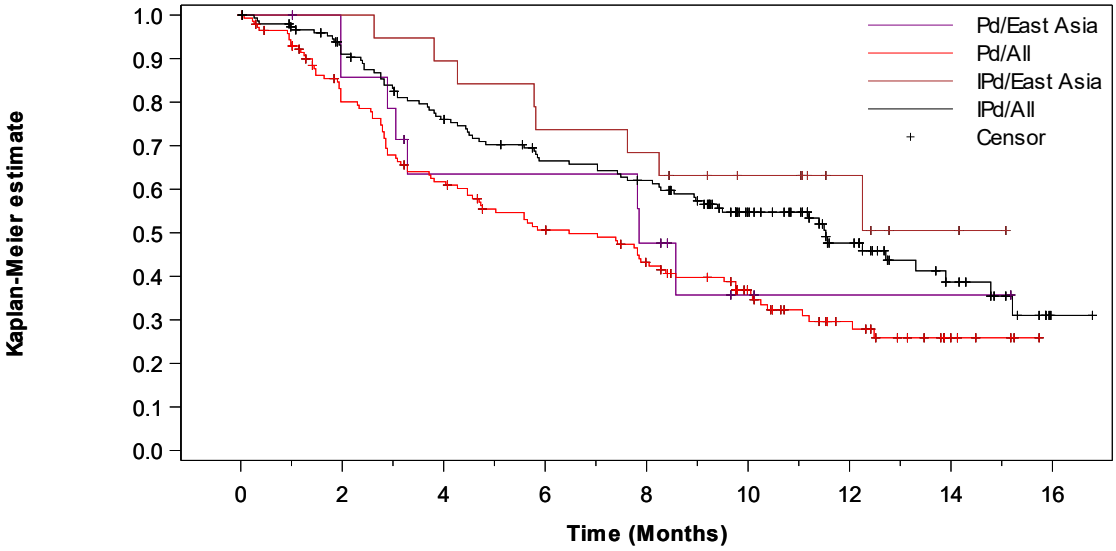
図 9 - IRC 評価に基づく PFS - Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、全体集団）



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

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

図 10 - IRC 評価に基づく PFS - Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 東アジア人集団、全体集団）



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

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

2.1.1.7.12.5.2 奏効率（ORR）

日本人集団、東アジア人集団及び全体集団の ORR について表 29 に示した。

日本人集団

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

さらに、深い奏効（VGPR 以上）が認められた患者の割合は、IPd 群で 55.6%（5/9 名；CR1 名、VGPR4 名）、Pd 群で 25.0%（1/4 名；VGPR1 名）であり、IPd 群の方が Pd 群に比較して VGPR 以上の割合が高かった。

東アジア人集団

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

VGPR 以上の患者についても、IPd 群（61.9%）の方が Pd 群（13.3%）よりも高かった。

表 29 - IRC 評価に基づく ORR の要約 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）

	Pd			IPd		
	Japan (N=4)	**East Asia (N=15)**	**All (N=153)**	**Japan (N=9)**	**East Asia (N=21)**	**All (N=154)**
Best Overall Response [n(%)]						
Stringent complete response	0	1 (6.7)	1 (0.7)	0	0	0
Complete response	0	0	2 (1.3)	1 (11.1)	2 (9.5)	7 (4.5)
Very good partial response	1 (25.0)	1 (6.7)	10 (6.5)	4 (44.4)	11 (52.4)	42 (27.3)
Biochemical CR but with missing bone marrow[a]	0	0	2 (1.3)	2 (22.2)	5 (23.8)	9 (5.8)
Near-CR[b]	0	0	5 (3.3)	2 (22.2)	6 (28.6)	24 (15.6)
Partial response	2 (50.0)	7 (46.7)	41 (26.8)	1 (11.1)	2 (9.5)	44 (28.6)
Minimal response	0	1 (6.7)	17 (11.1)	0	0	10 (6.5)
Stable disease	1 (25.0)	5 (33.3)	45 (29.4)	2 (22.2)	4 (19.0)	33 (21.4)
Non Progressive Disease	0	0	3 (2.0)	0	0	4 (2.6)
Progressive disease	0	0	14 (9.2)	0	0	6 (3.9)
Unconfirmed progressive disease	0	0	4 (2.6)	0	0	1 (0.6)
Not evaluable/Not assessed	0	0	16 (10.5)	1 (11.1)	2 (9.5)	7 (4.5)
Overall Response						
Responders (sCR, CR, VGPR or PR)	3 (75.0)	9 (60.0)	54 (35.3)	6 (66.7)	15 (71.4)	93 (60.4)
95% CI[c]	19.41 ; 99.37	32.29 ; 83.66	27.75 ; 43.42	29.93 ; 92.51	47.82 ; 88.72	52.20 ; 68.17
VGPR or better	1 (25.0)	2 (13.3)	13 (8.5)	5 (55.6)	13 (61.9)	49 (31.8)
95% CI[c]	0.63 ; 80.59	1.66 ; 40.46	4.60 ; 14.09	21.20 ; 86.30	38.44 ; 81.89	24.55 ; 39.80
Clinical benefit						
Responders (MR or better)	3 (75.0)	10 (66.7)	71 (46.4)	6 (66.7)	15 (71.4)	103 (66.9)
95% CI[c]	19.41 ; 99.37	38.38 ; 88.18	38.32 ; 54.64	29.93 ; 92.51	47.82 ; 88.72	58.85 ; 74.25

CI: Confidence interval, IRC: Independent response committee, sCR: Stringent complete response, CR: Complete response, VGPR: Very good partial response, PR: Partial response, MR: Minimal response
[a] Two consecutive negative M-protein and negative immunofixation with missing bone marrow
[b] All criteria for a complete response were met except that immunofixation remained positive
[c] Estimated using Clopper-Pearson method
Biochemical CR and Near-CR were assessed only for patients with confirmed VGPR as BOR. Criteria for confirmation was not applied to Near-CR subcategory.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/eff_borresp_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_borresp_i_t_i.rtf (19APR2019 4:56)

2.1.1.7.12.5.3 全生存期間（OS）

日本人集団、東アジア人集団及び全体集団の OS について表 67に示した。

日本人集団

有効性カットオフ日時点で、日本人集団で死亡は確認されず評価不能であった。

東アジア人集団

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

2.1.1.7.12.5.4 初回奏効までの期間

日本人集団、東アジア人集団及び全体集団の初回奏効までの期間について表 68及び表 69に示した。

日本人集団

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

東アジア人集団

Kaplan-Meier 法による東アジア人集団の初回奏効までの期間の中央値は、IPd 群 1.12 か月（95% CI：0.986～1.971）で Pd 群 2.04 か月（95% CI：1.051～5.060）よりも短かった。

2.1.1.7.12.5.5 非日本人集団において予後因子を調整した解析

全集団を対象に PFS 及び ORR について、治療群、年齢、前治療数、性別、人種、地理的地域、規制領域、ベースライン時の ECOG PS、試験登録時の ISS 及び R-ISS、染色体異常、ベースライン時の 13 番染色体短腕欠失の有無、診断時の MM の種類（Ig G 等）、ベースライン時のクレアチニンクリアランス、PI への難治性及びレナリドミドへの難治性を共変量とした多変量解析を実施し、変数増減法（変数除外及び組み入れの有意水準 15%）を用いた変数選択を行った。その結果、選択された変数は、PFS では、前治療数、地理的地域、規制領域、ベースライン時の ECOG PS、試験登録時の R-ISS、レナリドミドへの難治性であった（表 18）。ORR を応答として選択された変数を表 73 に示す。

上記を踏まえ、非日本人集団から日本人集団と同様の予後因子の分布となる標本集団を層別ランダム抽出し、PFS 及び ORR の推定値をそれぞれ算出した。なお、標本集団については、（ｉ）日本人集団と同様の規模、及び（ii）非日本人集団から抽出可能な最大の規模をそれぞれ抽出した。

多変量解析により選択された予後因子から人種と地域を除いた因子のうち寄与度の高い R-ISS 及びレナリドミドへの難治性の 2 つを因子に基づき層別ランダム抽出を行った。予後因子に関する日本人と非日本人の分布を表 74 に示した。日本人集団と同様の規模の標本集団（ｉ）については、日本人集団と同様に、IPd 群から 9 名、Pd 群から 4 名を抽出した。最大規模の標本集団（ii）について、日本人及び非日本人集団における予後因子の分布を群ごとに検討し、非日本人集団から抽出可能な最大

の症例数を決定した。非日本人集団から抽出可能な最大の標本集団は、R-ISS 及びレナリドミドへの難治性の二つの因子を用いた場合、PFS と ORR ともに、IPd 群で 18 名、Pd 群で 32 名であった。

層別ランダム抽出を 5000 回繰り返し、日本人集団と同様の予後因子の分布となる非日本人集団を作成し、投与群ごとのイベント数、打ち切り数、PFS の中央値及び 2.5、97.5 パーセンタイル、また群間比較のため HR を算出した。解析の結果を表 75 及び、表 76 に示した。同様の解析を ORR についても実施し、表 77 及び、表 78 に示した。

日本人集団と同様の規模の R-ISS 及びレナリドミドへの難治性を層としてランダム抽出した標本集団における PFS の結果より、HR の経験分布の中央値[2.5, 97.5 パーセンタイル]は 0.40 [0.00, 3.09]であり、全体集団から推定された 0.596 を上回る結果であった。その経験分布において、実際の日本人集団で得られた HR 1.221 は 90 パーセンタイルに近い値であった。

非日本人集団から抽出可能な最大の規模の R-ISS 及びレナリドミドへの難治性を層としてランダム抽出した標本集団における PFS の結果を表 76に示した。HR の経験分布の中央値は 0.42 であり、日本人集団と同様の規模の標本集団の結果と一致していた。

層別ランダム抽出によって得られた ORR 及びオッズ比を表 77及び表 78に、実際に日本人集団から得られた ORR 及びオッズ比を表 79 に示した。抽出された標本集団（ｉ）及び（ii）における IPd 群の ORR の経験分布の中央値はともに 66.67%となり、実際の日本人集団及び全体集団より得られた ORR の 66.7%及び 60%と一致した（表 67）。一方、Pd 群の ORR の経験分布の中央値は、抽出された標本集団（ｉ）及び（ii）で、それぞれ 50%及び 40.63%となり、実際の日本人集団の ORR の 75%を下回る結果となったが、実際の全体集団の ORR の 35.3%を上回る結果となった。抽出された標本集団（ｉ）におけるオッズ比の経験分布の中央値[2.5, 97.5 パーセンタイル]は、2.67 [0.42, 24]であり、実際の日本人集団におけるオッズ比 0.667 は、ランダム抽出した標本集団より得られたオッズ比の経験分布における 10 パーセンタイルに近い値であった。

以上より、層別ランダム抽出により得られた日本人集団と同様の予後因子の分布となる非日本人の標本集団における解析結果は、全体集団との一貫性を示しており、予後因子の不均衡が本剤の有効性に与える影響は限定的であると考えられた。一方、日本人集団と同様の規模の標本集団より得られた PFS の HR 及び ORR のオッズ比の経験分布のバラツキは大きく、その経験分布において実際の日本人集団の結果と同様の結果が得られる割合は 10%程度である事が示された。

2.1.2 TCD14079 試験 パート A

詳細は本試験 CSR [Module 5.3.3.2-4: TCD14079 PartA]に示す。

2.1.2.1 患者の内訳

本試験では 45 名の患者が治験薬を 1 回以上投与された。このうち 31 名が 10 mg/kg Q2W の用量で投与された。米国の 6 施設が本試験に参加した。

解析時点で治験薬の投与を中止していた患者は 26 名（57.8%）であった。中止理由は、疾患の進行（18 名、40.0%）、有害事象（2 名、4.4%）及び「その他」の理由（6 名、13.3%）であった。解析時点で、19 名（42.2%）が治験薬投与を継続中であった。

2.1.2.2　人口統計学的特性

患者の年齢の中央値は 67 歳（範囲：42～82 歳）であり、多くの患者が 75 歳未満であった。ベースラインの ECOG PS が 2 であった患者は 10 mg/kg 群の 2 名（4.4%）のみであった（表 30）。

表 30 - 人口統計学的特性 - TCD14079 試験（全ての投与集団）

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone			
	5 mg/kg (N=8)	**10 mg/kg (N=31)**	**20 mg/kg (N=6)**	**All (N=45)**
Age(years)				
Number	8	31	6	45
Mean (SD)	65.3 (6.1)	67.1 (8.5)	66.0 (6.4)	66.6 (7.8)
Median	65.0	67.0	65.5	67.0
Min : Max	56 : 77	42 : 82	58 : 75	42 : 82
Age by category				
<65 years	4 (50.0%)	11 (35.5%)	3 (50.0%)	18 (40.0%)
≥65 - <75 years	3 (37.5%)	15 (48.4%)	2 (33.3%)	20 (44.4%)
≥75 years	1 (12.5%)	5 (16.1%)	1 (16.7%)	7 (15.6%)
Ethnicity[n(%)]				
Number	8	30	6	44
Hispanic or Latino	2 (25.0%)	2 (6.5%)	0	4 (8.9%)
Not Hispanic or Latino	6 (75.0%)	28 (90.3%)	6 (100%)	40 (88.9%)
Missing	0	1 (3.2%)	0	1 (2.2%)
Gender[n(%)]				
Number	8	31	6	45
Male	4 (50.0%)	21 (67.7%)	5 (83.3%)	30 (66.7%)
Female	4 (50.0%)	10 (32.3%)	1 (16.7%)	15 (33.3%)

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone			
	5 mg/kg (N=8)	**10 mg/kg (N=31)**	**20 mg/kg (N=6)**	**All (N=45)**
Weight(kg)				
Number	8	31	6	45
Mean (SD)	91.2 (18.6)	81.6 (15.1)	81.0 (17.2)	83.2 (16.1)
Median	86.7	84.0	77.1	84.0
Min : Max	68 : 119	50 : 107	62 : 111	50 : 119
ECOG PS[n(%)]				
Number	8	31	6	45
0	6 (75.0%)	14 (45.2%)	2 (33.3%)	22 (48.9%)
1	2 (25.0%)	15 (48.4%)	4 (66.7%)	21 (46.7%)
2	0	2 (6.5%)	0	2 (4.4%)

Note: Number corresponds to the count of patients with non missing data used for calculation of the percentage, extracted from: PGM=PRODOPS/SAR650984/TCD14079/CSR/REPORT/PGM/dem_demo_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_s_t_i.rtf (09MAY2018 - 16:39)

2.1.2.3 疾患特性

MM の初回診断時の疾患特性の要約を表 31 に示す。初回診断から投与開始までの期間の中央値は 4.3 年（範囲：1.0～15.8 年）であり、5 年未満の患者は 27 名（60.0%）であった。

初回診断時の ISS は、Stage I が 8 名（17.8%）、Stage II が 7 名（15.6%）及び Stage III が 18 名（40.0%）であり、不明は 12 名（26.7%）であった。多くみられた MM の種類は IgG 型（27 名、60.0%）であった。

試験登録時の疾患特性の要約を表 32 に示す。試験登録時の ISS は、Stage I が 22 名（48.9%）、Stage II が 17 名（37.8%）及び Stage III が 4 名（8.9%）であり、不明は 2 名（4.4%、いずれも 10 mg/kg 群）であった。大部分の患者（32/45 名、71.1%）が、測定可能な血清 M 蛋白を有していた。

骨髄中の形質細胞割合の中央値は 27.80%（範囲：0～90.0%）であり、骨髄中に 20%～50%の形質細胞を有する患者は 40%で認められた。試験登録時のベースラインで、多くの患者（37/45 名、82.2%）が骨病変を、2 名（4.4%）が形質細胞腫を有していた。

細胞遺伝学的データが 32 名から得られた。細胞遺伝学的高リスクか否かは、中央検査機関で 1 ライン以上の 17p 欠失、t(4;14)又は t(14;16)転座の有無により判断された。高リスクの細胞遺伝学的異常が認められた患者は 6 名（13.3%）であり、細胞遺伝学的データが得られた患者の 18.7%（6/32 名）に相当した。報告された細胞遺伝学的異常は 17p 欠失（4 名、8.9%）及び t(4;14)転座（2 名、4.4%）であった。

表 31 - 初回診断時の疾患特性 - TCD14079 試験（全ての投与集団）

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone			
	5 mg/kg (N=8)	**10 mg/kg (N=31)**	**20 mg/kg (N=6)**	**All (N=45)**
Time from initial diagnosis to first dose (years)				
Number	8	31	6	45
Mean (SD)	3.81 (2.55)	5.91 (3.72)	6.27 (4.08)	5.58 (3.62)
Median	3.46	4.30	5.18	4.30
Min : Max	1.0 : 9.1	1.6 : 15.8	2.7 : 14.0	1.0 : 15.8
Time from initial diagnosis to first dose (years) by category				
<5 years	6 (75.0%)	18 (58.1%)	3 (50.0%)	27 (60.0%)
≥5 years	2 (25.0%)	13 (41.9%)	3 (50.0%)	18 (40.0%)
ISS at initial diagnosis[n(%)]				
Stage I	2 (25.0%)	6 (19.4%)	0	8 (17.8%)
Stage II	1 (12.5%)	6 (19.4%)	0	7 (15.6%)
Stage III	2 (25.0%)	11 (35.5%)	5 (83.3%)	18 (40.0%)
Unknown	3 (37.5%)	8 (25.8%)	1 (16.7%)	12 (26.7%)
MM subtype at initial diagnosis[n(%)]				
IgA / Kappa light chain	1 (12.5%)	2 (6.5%)	0	3 (6.7%)
IgA / Lambda light chain	0	2 (6.5%)	0	2 (4.4%)
IgG / Kappa light chain	1 (12.5%)	13 (41.9%)	3 (50.0%)	17 (37.8%)
IgG / Lambda light chain	2 (25.0%)	6 (19.4%)	2 (33.3%)	10 (22.2%)
Undetected / Kappa light chain	2 (25.0%)	5 (16.1%)	1 (16.7%)	8 (17.8%)
Undetected / Lambda light chain	2 (25.0%)	2 (6.5%)	0	4 (8.9%)
Unknown / Kappa light chain	0	1 (3.2%)	0	1 (2.2%)

PGM=PRODOPS/SAR650984/TCD14079/CSR/REPORT/PGM/dem_dischar_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_dischar_s_t_i.rtf (09MAY2018 - 16:44)

表 32 - 試験登録時の疾患特性 - TCD14079 試験（全ての投与集団）

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone			
	5 mg/kg (N=8)	**10 mg/kg (N=31)**	**20 mg/kg (N=6)**	**All (N=45)**
ISS at study entry[n(%)]				
Stage I	5 (62.5%)	15 (48.4%)	2 (33.3%)	22 (48.9%)
Stage II	2 (25.0%)	11 (35.5%)	4 (66.7%)	17 (37.8%)
Stage III	1 (12.5%)	3 (9.7%)	0	4 (8.9%)
Missing	0	2 (6.5%)	0	2 (4.4%)
Measurable paraprotein at baseline[n(%)]				
Serum M-Protein	4 (50.0%)	24 (77.4%)	4 (66.7%)	32 (71.1%)
Urine M-Protein	1 (12.5%)	3 (9.7%)	1 (16.7%)	5 (11.1%)
Kappa Light Chain	2 (25.0%)	3 (9.7%)	1 (16.7%)	6 (13.3%)
Lambda Light Chain	1 (12.5%)	0	0	1 (2.2%)
Missing	0	1 (3.2%)	0	1 (2.2%)
Bone marrow plasma cells (%)				
Number	8	31	6	45
Mean (SD)	44.50 (29.02)	26.91 (22.35)	41.00 (29.87)	31.92 (25.17)
Median	40.00	25.00	35.00	27.80
Min : Max	5.0 : 90.0	0.0 : 90.0	11.0 : 80.0	0.0 : 90.0
Bone marrow plasma cells (%) by category				
0	0	1 (3.2%)	0	1 (2.2%)
(0-5)	0	4 (12.9%)	0	4 (8.9%)
[5 -20)	1 (12.5%)	7 (22.6%)	2 (33.3%)	10 (22.2%)
[20 -50)	3 (37.5%)	14 (45.2%)	1 (16.7%)	18 (40.0%)
≥50	4 (50.0%)	5 (16.1%)	3 (50.0%)	12 (26.7%)
Missing	0	0	0	0

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone			
	5 mg/kg (N=8)	**10 mg/kg (N=31)**	**20 mg/kg (N=6)**	**All (N=45)**
Plasmacytoma at baseline[n(%)]	0	1 (3.2%)	1 (16.7%)	2 (4.4%)
Bone lesions at baseline[n(%)]	6 (75.0%)	26 (83.9%)	5 (83.3%)	37 (82.2%)
Beta 2 Microglobulin (mg/L)				
Number	8	29	6	43
Mean (SD)	3.41 (1.38)	3.98 (2.68)	3.57 (1.05)	3.82 (2.30)
Median	3.32	3.32	3.92	3.37
Min : Max	2.0 : 5.9	1.8 : 16.4	2.2 : 4.8	1.8 : 16.4
Beta 2 Microglobulin (mg/L) by category				
<3.5 mg/L	6 (75.0%)	15 (48.4%)	2 (33.3%)	23 (51.1%)
3.5 - <5.5 mg/L	1 (12.5%)	11 (35.5%)	4 (66.7%)	16 (35.6%)
≥5.5 mg/L	1 (12.5%)	3 (9.7%)	0	4 (8.9%)
Missing	0	2 (6.5%)	0	2 (4.4%)
Albumin (g/L)				
Number	8	31	6	45
Mean (SD)	39.25 (9.88)	38.81 (4.67)	40.17 (3.71)	39.07 (5.67)
Median	43.00	39.00	40.00	40.00
Min : Max	17.0 : 46.0	28.0 : 49.0	35.0 : 46.0	17.0 : 49.0
Albumin (g/L) by category				
<35 g/L	2 (25.0%)	6 (19.4%)	0	8 (17.8%)
≥35 g/L	6 (75.0%)	25 (80.6%)	6 (100%)	37 (82.2%)

PGM=PRODOPS/SAR650984/TCD14079/CSR/REPORT/PGM/dem_dischar_bs_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_dischar_bs_s_t_i.rtf (09MAY2018 - 16:45)

2.1.2.4 癌の前治療歴

本試験の対象患者（45 名）は、前治療歴が多い MM 患者であった。前治療のライン数の中央値は 3（範囲：1～10）であり、前治療歴が 3 ライン以上の患者は 31 名（68.9%）であった。前治療数の中央値は全ての投与群で同程度であったが、前治療歴が 5 ライン以上であった 9 名（20.0%）はいずれも 10 mg/kg 群の患者であった（表 33）。

全ての患者が IMiD（レナリドミド、ポマリドミド又はサリドマイド）及び PI（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、marizomib 又は oprozomib）による前治療歴を有していた。選択基準に基づき、全ての患者がレナリドミドによる前治療歴を有し、このうち 37 名（82.2%）が直近の前治療で投与されたレナリドミドに対して難治性を示した。ボルテゾミブによる前治療歴を有する患者は 43 名（95.6%）であり、このうち 27 名（60.0%）が直近のレジメンで投与されたボルテゾミブに対して難治性を示した（表 33 及び表 34）。治験実施計画書第 2 版の改訂より、ポマリドミドによる前治療歴を有する患者も本試験の対象とされた。試験組入れ前にポマリドミドを投与されていた患者は 6 名（10 mg/kg 群 4 名、20 mg/kg 群 2 名）であった。

大部分の患者（91.1%）が直近のレジメンに難治性を示した（表 34）。PI に難治性を示した患者の 64.4%がボルテゾミブに難治性を示し、60.0%が直近のレジメンで投与されたボルテゾミブに対して難治性を示した。

表 33 - 骨髄腫に対する前治療歴 - TCD14079 試験（全ての投与集団）

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone			
	5 mg/kg (N=8)	**10 mg/kg (N=31)**	**20 mg/kg (N=6)**	**All (N=45)**
Number of prior lines by patient				
Number	8	31	6	45
Mean (SD)	3.0 (0.8)	3.9 (2.2)	2.5 (1.0)	3.6 (1.9)
Median	3.0	3.0	2.5	3.0
Min : Max	2 : 4	1 : 10	1 : 4	1 : 10
Number of prior lines by patient and category [n(%)]				
1	0	1 (3.2%)	1 (16.7%)	2 (4.4%)
2	2 (25.0%)	8 (25.8%)	2 (33.3%)	12 (26.7%)
3	4 (50.0%)	8 (25.8%)	2 (33.3%)	14 (31.1%)
4	2 (25.0%)	5 (16.1%)	1 (16.7%)	8 (17.8%)
5	0	3 (9.7%)	0	3 (6.7%)
6	0	3 (9.7%)	0	3 (6.7%)
≥8	0	3 (9.7%)	0	3 (6.7%)
Number of prior regimens by patient				
Number	8	31	6	45
Mean (SD)	5.0 (1.3)	5.6 (2.4)	4.2 (0.4)	5.3 (2.1)

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone			
	5 mg/kg (N=8)	**10 mg/kg (N=31)**	**20 mg/kg (N=6)**	**All (N=45)**
Median	5.0	5.0	4.0	5.0
Min : Max	3 : 7	3 : 12	4 : 5	3 : 12
Number of prior regimens by patient and category[n(%)]				
3	1 (12.5%)	5 (16.1%)	0	6 (13.3%)
4	2 (25.0%)	8 (25.8%)	5 (83.3%)	15 (33.3%)
5	2 (25.0%)	6 (19.4%)	1 (16.7%)	9 (20.0%)
6	2 (25.0%)	4 (12.9%)	0	6 (13.3%)
7	1 (12.5%)	2 (6.5%)	0	3 (6.7%)
≥8	0	6 (19.4%)	0	6 (13.3%)
Main prior treatments[n(%)] (CDG)				
Alkylating agent	7 (87.5%)	25 (80.6%)	5 (83.3%)	37 (82.2%)
Busulfan	0	1 (3.2%)	0	1 (2.2%)
Cyclophosphamide	5 (62.5%)	16 (51.6%)	2 (33.3%)	23 (51.1%)
Melphalan	6 (75.0%)	15 (48.4%)	3 (50.0%)	24 (53.3%)
Melphalan hydrochloride	0	0	1 (16.7%)	1 (2.2%)
IMiD agent	8 (100%)	31 (100%)	6 (100%)	45 (100%)
Lenalidomide	8 (100%)	31 (100%)	6 (100%)	45 (100%)
Pomalidomide	0	4 (12.9%)	2 (33.3%)	6 (13.3%)
Thalidomide	3 (37.5%)	5 (16.1%)	1 (16.7%)	9 (20.0%)
PI agent	8 (100%)	31 (100%)	6 (100%)	45 (100%)
Bortezomib	8 (100%)	30 (96.8%)	5 (83.3%)	43 (95.6%)
Carfilzomib	3 (37.5%)	17 (54.8%)	3 (50.0%)	23 (51.1%)
Ixazomib	0	2 (6.5%)	0	2 (4.4%)
Ixazomib citrate	0	1 (3.2%)	0	1 (2.2%)
Marizomib	0	2 (6.5%)	0	2 (4.4%)
Oprozomib	1 (12.5%)	1 (3.2%)	0	2 (4.4%)
PI or IMiD agent	8 (100%)	31 (100%)	6 (100%)	45 (100%)
Lenalidomide or Bortezomib	8 (100%)	31 (100%)	6 (100%)	45 (100%)
Carfilzomib or Pomalidomide	3 (37.5%)	18 (58.1%)	3 (50.0%)	24 (53.3%)
PI and IMiD agent	8 (100%)	31 (100%)	6 (100%)	45 (100%)
Lenalidomide and Bortezomib	8 (100%)	30 (96.8%)	5 (83.3%)	43 (95.6%)
Carfilzomib and Pomalidomide	0	3 (9.7%)	2 (33.3%)	5 (11.1%)
moAb	0	2 (6.5%)	0	2 (4.4%)
Elotuzumab	0	2 (6.5%)	0	2 (4.4%)

CDG: Customized Drug Grouping.
PGM=PRODOPS/SAR650984/TCD14079/CSR/REPORT/PGM/dem_prior_anticancer_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_prior_anticancer_s_t_i.rtf (09MAY2018 - 16:49)

表 34 - 骨髄腫の前治療に対する難治性の有無 - TCD14079 試験（全ての投与集団）

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone			
	5 mg/kg (N=8)	10 mg/kg (N=31)	20 mg/kg (N=6)	All (N=45)
Refractory status (using CDG)				
Refractory to IMiD	6 (75.0%)	27 (87.1%)	4 (66.7%)	37 (82.2%)
Refractory to lenalidomide	6 (75.0%)	27 (87.1%)	4 (66.7%)	37 (82.2%)
Refractory to lenalidomide as last regimen	6 (75.0%)	27 (87.1%)	4 (66.7%)	37 (82.2%)
Refractory to pomalidomide	0	3 (9.7%)	1 (16.7%)	4 (8.9%)
Refractory to pomalidomide as last regimen	0	3 (9.7%)	1 (16.7%)	4 (8.9%)
Refractory to PI	7 (87.5%)	27 (87.1%)	4 (66.7%)	38 (84.4%)
Refractory to bortezomib	5 (62.5%)	22 (71.0%)	2 (33.3%)	29 (64.4%)
Refractory to bortezomib as last regimen	5 (62.5%)	20 (64.5%)	2 (33.3%)	27 (60.0%)
Refractory to carfilzomib	3 (37.5%)	13 (41.9%)	2 (33.3%)	18 (40.0%)
Refractory to carfilzomib as last regimen	3 (37.5%)	13 (41.9%)	2 (33.3%)	18 (40.0%)
Refractory to IMiD and PI	5 (62.5%)	23 (74.2%)	4 (66.7%)	32 (71.1%)
Refractory to pomalidomide and carfilzomib	0	2 (6.5%)	1 (16.7%)	3 (6.7%)
Refractory to lenalidomide, pomalidomide, bortezomib and carfilzomib	0	2 (6.5%)	0	2 (4.4%)
Refractory to IMiD or PI	8 (100%)	31 (100%)	4 (66.7%)	43 (95.6%)
Refractory to alkylating agent	3 (37.5%)	10 (32.3%)	2 (33.3%)	15 (33.3%)
Refractory to last regimen	8 (100%)	29 (93.5%)	4 (66.7%)	41 (91.1%)

CDG: Customized Drug Grouping.
PGM=PRODOPS/SAR650984/TCD14079/CSR/REPORT/PGM/dem_refract_prior_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_refract_prior_s_t_i.rtf (09MAY2018 - 16:51)

2.1.2.5 曝露状況

全体で 45 名が合計 474 サイクルの治験薬投与を受けた。サイクル数の中央値は 10.0（範囲：1～29）であり、20 名（44.4%）が 12 サイクル以上投与された。曝露期間の中央値は 41.7 週間（範囲：1～114 週間）であり、10 mg/kg 群の曝露期間の中央値は 41.0 週間であった。本試験の解析カットオフ日時点で、19 名（42.2%、5 mg/kg 群 1 名、10 mg/kg 群 16 名及び 20 mg/kg 群 2 名）が投与を継続中であった。

イサツキシマブについては、サイクル数の中央値は 10.0（全用量レベルでの範囲：1～28）であり、曝露期間の中央値は 41.7 週間（全用量レベルでの範囲：1～113）であった。

2.1.2.6 有効性の結果

2.1.2.6.1 無増悪生存期間（PFS）

解析カットオフ日時点で、PFS のイベント（PD の確定、病状の悪化又は死亡）が 21 名（46.7%）で報告され、24 名（53.3%）が打ち切りとなった。PFS の中央値は 17.6 か月（95% CI：6.80～20.50）であった。follow-up 期間の中央値は 8.6 か月であった（表 35、図 11）。

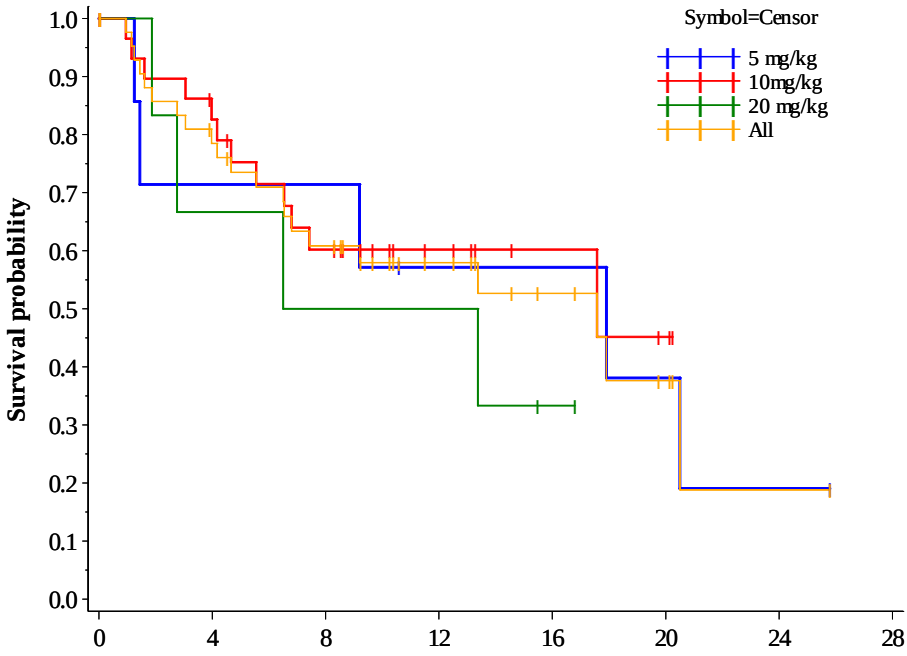
10 mg/kg 群の PFS の中央値は 17.6 か月（95% CI：6.80～推定不能）であり、24 か月時の無増悪生存率の推定値は 45.2%（95% CI：16.1～74.2%）であった。

表 35 - PFS の Kaplan-Meier 推定値の要約 - TCD14079 試験（全ての投与集団）

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone			
	5 mg/kg (N=8)	**10 mg/kg (N=31)**	**20 mg/kg (N=6)**	**All (N=45)**
Number (%) of events	5 (62.5%)	12 (38.7%)	4 (66.7%)	21 (46.7%)
Number (%) of patients censored	3 (37.5%)	19 (61.3%)	2 (33.3%)	24 (53.3%)
Progression free survival				
25% quantile (95% CI) (months)	1.4 (1.25 to 20.50)	5.6 (3.06 to 17.58)	2.8 (1.87 to 13.37)	4.7 (2.76 to 9.20)
Median PFS (95% CI) (months)	17.9 (1.45 to NC)	17.6 (6.80 to NC)	9.9 (2.76 to NC)	17.6 (6.80 to 20.50)
75% quantile (95% CI) (months)	20.5 (9.20 to NC)	NC (17.58 to NC)	NC (6.51 to NC)	20.5 (17.91 to NC)
Probability of surviving (95% CI)				
4 months	0.714 (0.380 to 1.000)	0.826 (0.688 to 0.965)	0.667 (0.289 to 1.000)	0.785 (0.660 to 0.910)
8 months	0.714 (0.380 to 1.000)	0.602 (0.419 to 0.786)	0.500 (0.100 to 0.900)	0.608 (0.458 to 0.759)
12 months	0.571 (0.205 to 0.938)	0.602 (0.419 to 0.786)	0.500 (0.100 to 0.900)	0.579 (0.426 to 0.733)
16 months	0.571 (0.205 to 0.938)	0.602 (0.419 to 0.786)	0.333 (0.000 to 0.711)	0.527 (0.356 to 0.697)
20 months	0.381 (0.000 to 0.772)	0.452 (0.161 to 0.742)	0.333 (0.000 to 0.711)	0.376 (0.162 to 0.591)
24 months	0.190 (0.000 to 0.519)	0.452 (0.161 to 0.742)	0.333 (0.000 to 0.711)	0.188 (0.000 to 0.470)
28 months	0.190 (0.000 to 0.519)	0.452 (0.161 to 0.742)	0.333 (0.000 to 0.711)	0.188 (0.000 to 0.470)

CI: confidence interval.
Probability of surviving is estimated using the Kaplan-Meier method.
NC: not calculable.
PGM=PRODOPS/SAR650984/TCD14079/CSR/REPORT/PGM/eff_pfs_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfs_s_t_i.rtf (09MAY2018 - 17:26)

図 11 - PFS の Kaplan-Meier 曲線 - TCD14079 試験（全ての投与集団）



Number at Risk								
5 mg/kg	8	5	5	3	3	2	1	0
10mg/kg	31	23	16	8	4	2	0	0
20 mg/kg	6	4	3	3	1	0	0	0
All	45	32	24	14	8	4	1	0

PGM=PRODOPS/SAR650984/TCD14079/CSR/REPORT/PGM/eff_pfs_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pfs_s_g_i.rtf (09MAY2018 - 17:27)

2.1.2.6.2 奏効率（ORR）及び最良総合効果

全ての投与集団を対象とした解析の結果、ORR は 62.2%（28/45 名、95% CI：46.5%～76.2%）であり、その内訳は、sCR が 10 mg/kg 群の 1 名（2.2%）、CR が 5 mg/kg 群の 1 名（2.2%）、VGPR が 10 名（22.2%、5 mg/kg 群 2 名、10 mg/kg 群 6 名及び 20 mg/kg 群 2 名）、PR が 16 名（35.6%、5 mg/kg 群 2 名、10 mg/kg 群 13 名及び 20 mg/kg 群 1 名）であった。10 mg/kg 群の ORR は 64.5%（20/31 名）であった（表 36）。

高リスクの細胞遺伝学的異常が認められた 6 名における ORR は 33.3%（2 名）であり、その内訳は、VGPR が 10 mg/kg 群の 1 名、PR が 20 mg/kg 群の 1 名であった。10 mg/kg 群の 3 名中 1 名（33.3%）に MR が認められた。

表 36 - 最良総合効果、ORR 及びクリニカルベネフィット率 - TCD14079 試験（全ての投与集団）

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone			
	5 mg/kg (N=8)	10 mg/kg (N=31)	20 mg/kg (N=6)	All (N=45)
Overall Response Rate (≥PR)	5 (62.5%)	20 (64.5%)	3 (50.0%)	28 (62.2%)
95% CI[a]	(24.5% to 91.5%)	(45.4% to 80.8%)	(11.8% to 88.2%)	(46.5% to 76.2%)
- Stringent Complete Response (sCR)	0	1 (3.2%)	0	1 (2.2%)
- Complete response (CR)	1 (12.5%)	0	0	1 (2.2%)
- Very Good Partial Response (VGPR)	2 (25.0%)	6 (19.4%)	2 (33.3%)	10 (22.2%)
- Partial response (PR)	2 (25.0%)	13 (41.9%)	1 (16.7%)	16 (35.6%)
Minimal response (MR)	0	4 (12.9%)	1 (16.7%)	5 (11.1%)
Stable disease (SD)	1 (12.5%)	3 (9.7%)	2 (33.3%)	6 (13.3%)
Progressive disease (PD)	1 (12.5%)	2 (6.5%)	0	3 (6.7%)
Not evaluable	1 (12.5%)	2 (6.5%)	0	3 (6.7%)
Clinical benefit rate (≥MR)	5 (62.5%)	24 (77.4%)	4 (66.7%)	33 (73.3%)
95% CI[a]	(24.5% to 91.5%)	(58.9% to 90.4%)	(22.3% to 95.7%)	(58.1% to 85.4%)

a estimated by Clopper-Pearson Exact method
PGM=PRODOPS/SAR650984/TCD14079/CSR/REPORT/PGM/eff_oresp_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_oresp_s_t_i.rtf (09MAY2018 - 17:16)

2.1.2.6.3 奏効期間、follow-up 期間及び初回奏効までの期間

最良総合効果が PR 以上でレスポンダーと判定された患者 28 名を対象に、奏効期間を Kaplan-Meier 法により評価した。解析カットオフ日時点で奏効期間のイベント（PD 又は死亡）が認められなかったレスポンダー17 名をすべて、最後の有効な疾患評価日で打ち切りとした。奏効期間の中央値は 18.7 か月（95% CI：12.45～推定不能）であった。10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群では、奏効期間の中央値に未達であった。follow-up 期間の中央値は 8.61 か月（範囲：0～25.8）であった。3 用量群での follow-up 期間の中央値は、20 mg/kg 群で 11.19 か月であり、5 mg/kg 群の 10.35 か月及び 10 mg/kg 群の 8.54 か月の方がやや短かった。なお、拡大コホートの 10 mg/kg 群は最後に組入れが行われたため、他の用量群より follow-up 期間が短かった（表 37、図 12）。

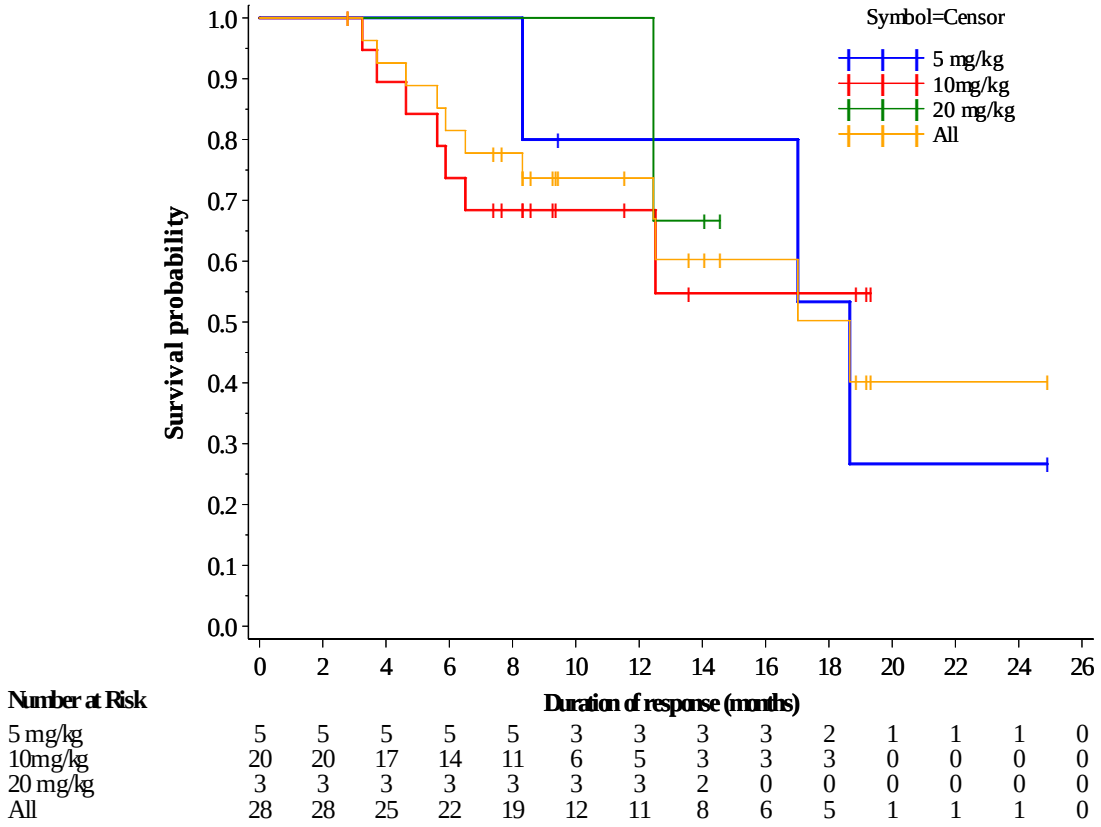
レスポンダーにおける初回奏効までの期間 の中央値は 0.95 か月（範囲：0.9～5.1 か月）であり、全ての用量レベルで同程度であった。

表 37 - Follow-up 期間、奏効期間及び初回奏効までの期間 の要約 - TCD14079 試験（全ての投与集団）

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone			
	5 mg/kg (N=8)	**10 mg/kg (N=31)**	**20 mg/kg (N=6)**	**All (N=45)**
Duration of follow-up (months)				
Number	8	31	6	45
Mean (SD)	11.24 (9.58)	8.68 (5.65)	10.24 (6.04)	9.35 (6.45)
Median	10.35	8.54	11.19	8.61
Min : Max	0.0 : 25.8	0.0 : 20.2	2.2 : 16.8	0.0 : 25.8
Duration of response (months)				
Number (%) of events	3 (60.0%)	7 (35.0%)	1 (33.3%)	11 (39.3%)
Number (%) of patients censored	2 (40.0%)	13 (65.0%)	2 (66.7%)	17 (60.7%)
Kaplan-Meier estimates				
25% quantile (95% CI)	17.0 (8.31 to 18.66)	5.9 (4.63 to NC)	12.5 (12.45 to NC)	8.3 (5.62 to 18.66)
Median (95% CI)	18.7 (8.31 to NC)	NC (6.51 to NC)	NC (12.45 to NC)	18.7 (12.45 to NC)
75% quantile (95% CI)	NC (17.02 to NC)	NC (NC to NC)	NC (12.45 to NC)	NC (17.02 to NC)
Time to first response (months)				
Number	5	20	3	28
Mean (SD)	1.16 (0.41)	1.62 (1.19)	1.56 (1.04)	1.53 (1.06)
Median	0.92	0.97	0.95	0.95
Min : Max	0.9 : 1.9	0.9 : 5.1	1.0 : 2.8	0.9 : 5.1

PGM=PRODOPS/SAR650984/TCD14079/CSR/REPORT/PGM/eff_durresp_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_durresp_s_t_i.rtf (09MAY2018 - 17:22)

図 12 - 奏効期間 - Kaplan-Meier 曲線 - TCD14079 試験（レスポンダー患者）



PGM=PRODOPS/SAR650984/TCD14079/CSR/REPORT/PGM/eff_dor_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_dor_s_g_i.rtf (09MAY2018 - 17:24)

2.2 MM 患者又はその他の造血器腫瘍患者を対象としたイサツキシマブ単剤療法試験

2.2.1 TED14095 試験

詳細は本試験 CSR [Module 5.3.3.2-7: TED14095]に示す。

2.2.1.1 患者の内訳

本試験の第 1 相には、8 名の患者（コホート 1：10 mg/kg QW/Q2W 群 3 名及びコホート 2：20 mg/kg QW/Q2W 群 5 名）が組み入れられ、イサツキシマブを 1 回以上投与された。第 2 相では、28 名の患者が組み入れられ、第 1 相で決定した推奨用量の 20 mg/kg QW/Q2W でイサツキシマブを 1 回以上投与された。

解析カットオフ日時点（2018 年 7 月 31 日）で、第 1 相では、10 mg/kg 群 1 名（33.3%）及び 20 mg/kg 群 2 名（40%）が投与を中止した。中止理由は、疾患の進行（10 mg/kg 群 1 名、20 mg/kg 群

1 名）及び有害事象（20 mg/kg 群 1 名）であった。10 mg/kg 群 2 名（66.7%）及び 20 mg/kg 群 3 名（60.0%）が投与を継続中である。

第 2 相では、19 名（67.9%）が投与を中止した。中止理由は、疾患の進行（15 名、53.6%）、有害事象（2 名、7.1%）及び「その他」の理由（2 名、7.1%）であった。9 名（32.1%）が投与を継続中である。

2.2.1.2 人口統計学的特性

第 1 相では、8 名（男性 2 名、女性 6 名）全ての患者が日本人であり、年齢の中央値は 72.0 歳（範囲：59～80 歳）であった。ECOG PS が 0、1 又は 2 の患者はそれぞれ 4 名（50.0%）、3 名（37.5%）及び 1 名（12.5%）であった（表 38 ）。

第 2 相では、28 名（男性 18 名、女性 10 名）全ての患者が日本人であり、年齢の中央値は 71.5 歳（範囲：48～82 歳）であった。ECOG PS が 0、1 又は 2 の患者はそれぞれ 15 名（53.6%）、9 名（32.1%）及び 4 名（14.3%）であった。（表 39 ）。

表 38 - 人口統計学的特性 - TED14095 試験 第 1 相（全ての投与集団）

	Isatuximab (dose level and schedule)		
	10 mg/kg QW/Q2W (N=3)	**20 mg/kg QW/Q2W (N=5)**	**All (N=8)**
Gender [n(%)]			
Number	3	5	8
Male	1 (33.3%)	1 (20.0%)	2 (25.0%)
Female	2 (66.7%)	4 (80.0%)	6 (75.0%)
Ethnicity [n(%)]			
Number	3	5	8
Not hispanic or Latino	3 (100%)	5 (100%)	8 (100%)
Race [n(%)]			
Number	3	5	8
Asian	3 (100%)	5 (100%)	8 (100%)
Age(years)			
Number	3	5	8
Mean (SD)	67.3 (7.6)	74.4 (4.7)	71.8 (6.5)
Median	69.0	76.0	72.0
Min : Max	59 : 74	69 : 80	59 : 80

	Isatuximab (dose level and schedule)		
	10 mg/kg QW/Q2W (N=3)	**20 mg/kg QW/Q2W (N=5)**	**All (N=8)**
Age group (years) [n (%)]			
Number	3	5	8
<65	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)
≥65, <75	2 (66.7%)	2 (40.0%)	4 (50.0%)
≥75	0	3 (60.0%)	3 (37.5%)
Weight(kg)			
Number	3	5	8
Mean (SD)	53.80 (16.98)	48.22 (11.41)	50.31 (12.85)
Median	44.40	48.70	46.55
Min : Max	43.6 : 73.4	37.6 : 66.0	37.6 : 73.4
ECOG performance status [n (%)]			
Number	3	5	8
0	2 (66.7%)	2 (40.0%)	4 (50.0%)
1	1 (33.3%)	2 (40.0%)	3 (37.5%)
2	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)

Cutoff date: 2018-07-31
ECOG PS: 0 - Normal, fully functional, 1 - Fatigue without significant decrease in daily activity, 2 - Fatigue with significant impairment of daily activities or bedrest < 50% of waking hours
PGM=PRODOPS/SAR650984/TED14095/CSR_01/REPORT/PGM/dem_std_demo_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_std_demo_r_t_p1_i.rtf (15OCT2018 - 5:25)

表 39 - 人口統計学的特性 - TED14095 試験 第 2 相（全ての投与集団）

	Isatuximab (dose level and schedule) 20 mg/kg QW/Q2W (N=28)
Gender [n(%)]	
Number	28
Male	18 (64.3%)
Female	10 (35.7%)
Ethnicity [n(%)]	
Number	28
Not hispanic or Latino	28 (100%)
Race [n(%)]	
Number	28
Asian	28 (100%)
Age(years)	
Number	28
Mean (SD)	70.6 (8.1)
Median	71.5
Min : Max	48 : 82
Age group (years) [n (%)]	
Number	28
<65	6 (21.4%)
≥65, <75	13 (46.4%)
≥75	9 (32.1%)
Weight(kg)	
Number	28
Mean (SD)	56.53 (9.20)
Median	56.30
Min : Max	38.8 : 75.0

	Isatuximab (dose level and schedule) 20 mg/kg QW/Q2W (N=28)
ECOG performance status [n (%)]	
Number	28
0	15 (53.6%)
1	9 (32.1%)
2	4 (14.3%)

Cutoff date: 2018-07-31
ECOG PS: 0 - Normal, fully functional, 1 - Fatigue without significant decrease in daily activity, 2 - Fatigue with significant impairment of daily activities or bedrest < 50% of waking hours
PGM=PRODOPS/SAR650984/TED14095/CSR_01/REPORT/PGM/dem_std_demo_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_std_demo_r_t_p2_i.rtf (15OCT2018 - 5:26)

2.2.1.3 疾患特性

第 1 相では、初回診断から投与開始までの期間の中央値は 5.10 年（範囲：1.6～18 年）であり、5 年未満の患者は 4 名（50.0%）であった。初回診断時の ISS は、Stage I が 1 名（12.5%）、Stage II が 4 名（50.0%）及び Stage III が 2 名（25.0%）であり、不明は 1 名（12.5%）であった。多くみられた MM の種類は IgG 型（7 名、87.5%）であった。

試験登録時に、測定可能な異常蛋白は、血清 M 蛋白のみが 6 名（75.0%）、尿中 M 蛋白のみが 1 名（12.5%）、血清 M 蛋白及び尿中 M 蛋白を有していた患者は 1 名（12.5%）であった。骨髄中の形質細胞割合の中央値は 12.9%（範囲：0～81.8%）であり、骨髄中に 5%～20%の形質細胞を有する患者は 50.0%で認められた。大部分の患者（7/8 名、87.5%）が骨病変を、2 名（25.0%）が形質細胞腫を有していた。試験登録時の ISS は、Stage I が 2 名（25.0%）、Stage II が 3 名（37.5%）及び Stage III が 3 名（37.5%）であった。

第 2 相では、初回診断から投与開始までの期間の中央値は 6.24 年（範囲：1.4～18.6 年）であり、5 年未満の患者は 10 名（35.7%）であった。初回診断時の ISS は、Stage I が 10 名（35.7%）、Stage II が 11 名（39.3%）及び Stage III が 4 名（14.3%）であり、不明は 3 名（10.7%）であった。多くみられた MM の種類は IgG 型（19 名、67.9%）、次いで IgA 型（6 名、21.4%）及び IgD 型（1 名、3.6%）であった。

試験登録時に測定可能な異常蛋白は、血清 M 蛋白のみが 21 名（75.0%）、尿中 M 蛋白のみ 3 名（10.7%）、血清 M 蛋白及び尿中 M 蛋白を有していた患者は 4 名（14.3%）であった。骨髄中の形質細胞割合の中央値は 14.50%（範囲：0.4～84.6%）であり、骨髄中に 5%以上 20%未満の形質細胞を有する患者は 32.1%に、20%以上 50%未満の形質細胞を有する患者は 35.7%で認められた。大部分の患者（15/28 名、53.6%）が骨病変を有し、5 名（17.9%）が形質細胞腫を有していた。試験登録時の ISS は、Stage I が 14.0 名（50.0%）、Stage II が 9 名（32.1%）及び Stage III が 5 名（17.9%）であった。

2.2.1.4 癌の前治療歴

第 1 相では、前治療のライン数の中央値は 4.5（範囲：3～12）であり、大部分の患者（3 名、37.5%）が前治療を 4 レジメン受けていた。その主な薬効分類はアルキル化剤、アントラサイクリン系、IMiD、PI、IMiD + PI 及びその他の治療薬（パノビノスタット、エロツズマブ）であった。全ての患者が IMiD に難治性を示し、PI 及び PI + IMiD の両方に難治性を示した患者は 6 名（75.0%）であった。

第 2 相では、前治療のライン数の中央値は 5.0（範囲：2～11）であり、大部分の患者（8 名、28.6%）が前治療を 3 レジメン受けていた。その主な薬効分類はアルキル化剤、アントラサイクリン系、IMiD、PI、IMiD + PI 及びその他の治療薬（パノビノスタット、エロツズマブ）であった。IMiD に難治性を示した患者は 25 名（89.3%）、PI に難治性を示した患者は 25 名（89.3%）、PI 及び IMiD の両剤に難治性を示した患者は 22 名（78.6%）であった。

2.2.1.5 曝露状況

第 1 相では、3 名（100%）がイサツキシマブを 10 mg/kg の用量で 1 サイクル以上投与され、5 名（100%）が 20 mg/kg の用量で 1 サイクル以上投与された。サイクル数の合計は 10 mg/kg 群で 48 サイクル、20 mg/kg 群で 56 サイクルであり、サイクル数の中央値は 10 mg/kg 群で 22（範囲：2～24）、20 mg/kg 群で 15（範囲：1～21）であった。曝露期間の全体の中央値は 10 mg/kg 群で 90.4 週間、20 mg/kg 群で 57.9 週間であった。

第 2 相では、28 名（100%）がイサツキシマブを 20 mg/kg の用量で 1 サイクル以上投与された。サイクル数の合計は 157 サイクルであり、サイクル数の中央値は 6（範囲：1～13）であった。曝露期間の中央値は 22 週間であった。

2.2.1.6 有効性の結果

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

20 mg/kg QW/Q2W 用量について、第 1 相パートで奏効は 3 名（CR1 名、VGPR1 名、PR1 名）にみられ、ORR は 60.0%（3/5 名）であった（表 40）。第 2 相パートでは奏効は 9 名（CR1 名、VGPR3 名、PR5 名）にみられ、ORR は 32.1%（9/28 名）であった（表 41）。奏効は投与開始後の早期に認められ、持続的であった。第 2 相パートにおいて、70 歳未満の患者の ORR は 45.5%（5/11 名）、70 歳以上の患者では 23.5%（4/17 名）であり、前治療のライン数が 6 超（33.3%［3/9 名］）、細胞遺伝学的高リスクが有（37.5%［3/8 名］）の予後不良な部分集団でも奏効が認められた。第 1 相パートでの奏効期間の中央値は 48.14 週間であり、初回奏効までの期間の中央値は 5.43 週間あった。第 2 相

では、follow-up 期間の時点で、奏効期間の中央値は 24.14 週間、初回奏効までの期間は 4.29 週間であった。PFS の中央値は 4.7 か月であり、OS の中央値は未達であった。

第 1 相パートで用いた 10 mg/kg QW/Q2W 用量では、奏効は 2 名（VGPR1 名及び PR1 名）にみられ、ORR は 66.7%（2/3 名）であった（表 40）。奏効期間の中央値は 82.64 週間であり、初回奏効までの期間の中央値は 4.86 週間であった。

表 40 - 最良総合効果、ORR 及びクリニカルベネフィット率 - TED14095 試験 第 1 相（全ての投与集団）

	Isatuximab (dose level and schedule)	
	10 mg/kg QW/Q2W (N=3)	**20 mg/kg QW/Q2W (N=5)**
Overall response rate (≥PR)	2 (66.7%)	3 (60.0%)
Stringent complete response (sCR)	0	0
Complete response (CR)	0	1 (20.0%)
Very good partial response (VGPR)	1 (33.3%)	1 (20.0%)
Partial response (PR)	1 (33.3%)	1 (20.0%)
Minimal response (MR)	0	0
Stable disease (SD)	0	0
Progressive disease (PD)	0	1 (20.0%)
Unconfirmed PD	1 (33.3%)	0
Not evaluable	0	1 (20.0%)
Clinical benefit rate (≥MR)	2 (66.7%)	3 (60.0%)

Cutoff date: 2018-07-31
PGM=PRODOPS/SAR650984/TED14095/CSR_01/REPORT/PGM/eff_borresp_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_borresp_s_t_p1_i.rtf (14OCT2018 - 9:01)

表 41 - 最良総合効果、ORR 及びクリニカルベネフィット率 - TED14095 試験 第 2 相（全ての投与集団）

	Isatuximab (dose level and schedule) 20 mg/kg QW/Q2W (N=28)
Overall response rate (≥PR)	9 (32.1%)
Stringent complete response (sCR)	0
Complete response (CR)	1 (3.6%)
Very good partial response (VGPR)	3 (10.7%)
Partial response (PR)	5 (17.9%)
Minimal response (MR)	6 (21.4%)
Stable disease (SD)	7 (25.0%)
Progressive disease (PD)	3 (10.7%)
Unconfirmed PD	2 (7.1%)
Not evaluable	1 (3.6%)
Clinical benefit rate (≥MR)	15 (53.6%)

Cutoff date: 2018-07-31
PGM=PRODOPS/SAR650984/TED14095/CSR_01/REPORT/PGM/eff_borresp_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_borresp_s_t_p2_i.rtf (14OCT2018 - 9:01)

2.2.2 TED10893 試験 第 1 相

詳細は本試験 CSR [Module 5.3.3.2-3: TED10893 Phase 1]に示す。

2.2.2.1 患者の内訳

本試験では 89 名の患者がイサツキシマブを 1 回以上投与された。（未完了の場合を含む）フランス、スペイン及び米国の合計 13 施設が本試験に参加した。

全ての投与集団の 89 名中 84 名（94.4%）が MM 患者であった。残り 5 名については、慢性リンパ性白血病（CLL）患者が 2 名（2.2%）、非ホジキンリンパ腫（NHL）患者が 3 名（3.4%）であった。本概要では、MM 患者のみを対象に記載した。

最終データベース固定時点で、すべての患者（84 名）が治験薬の投与を中止していた。主な中止理由は、PD（72 名、85.7%）、「その他」の理由（8 名、9.5%）及び有害事象（4 名、4.8%）であった。MM の全ての投与集団で報告された「その他」の理由は、有効性／効果の欠如による中止（2 名）、患者の申し出による中止（5 名）、同意撤回（1 名）であった（表 70）。

2.2.2.2 人口統計学的特性

患者の年齢の中央値は 64.0 歳（範囲：40～81 歳）であり、54.8%の患者が 65 歳未満であった。なお、高リスクコホート（10 mg/kg Q2W-HR 群）の年齢の中央値は 60.5 歳であった。約 60%の患者が男性であった（表 71）。

ECOG PS が 0、1 又は 2 の患者の割合はそれぞれ 13.1%、69.0%及び 17.9%であった（表 42）。

表 42 - 人口統計学的特性 - TED10893 試験 第 1 相（MM の全ての投与集団）

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤1mg/kg Q2W (N=13)	**3mg/kg Q2W (N=5)**	**5mg/kg Q2W (N=3)**	**10mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=25)**	**10mg/kg Q2W-HR (N=18)**	**10mg/kg QW (N=6)**	**20mg/kg Q2W (N=7)**	**20mg/kg QW (N=7)**	**All (N=84)**
Age(years)									
Number	13	5	3	25	18	6	7	7	84
Mean (SD)	62.4 (10.8)	65.0 (5.5)	62.0 (3.5)	64.7 (7.1)	60.8 (12.6)	61.7 (12.7)	63.3 (10.0)	60.0 (8.3)	62.7 (9.5)
Median	62.0	65.0	64.0	65.0	60.5	65.0	68.0	63.0	64.0
Min : Max	41 : 77	60 : 74	58 : 64	44 : 75	41 : 81	40 : 76	49 : 74	49 : 72	40 : 81
Age by Category									
<65 years	7 (53.8%)	2 (40.0%)	3 (100%)	10 (40.0%)	12 (66.7%)	3 (50.0%)	3 (42.9%)	6 (85.7%)	46 (54.8%)
≥65 - 75 years	4 (30.8%)	3 (60.0%)	0	14 (56.0%)	3 (16.7%)	2 (33.3%)	4 (57.1%)	1 (14.3%)	31 (36.9%)
≥75 years	2 (15.4%)	0	0	1 (4.0%)	3 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	7 (8.3%)
Race[n(%)]									
Number	13	5	3	25	18	6	7	7	84
White	12 (92.3%)	4 (80.0%)	3 (100%)	19 (76.0%)	13 (72.2%)	4 (66.7%)	6 (85.7%)	7 (100%)	68 (81.0%)
Black or African American	0	0	0	0	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.2%)
Asian	0	0	0	0	2 (11.1%)	0	0	0	2 (2.4%)
Other	1 (7.7%)	1 (20.0%)	0	6 (24.0%)	2 (11.1%)	2 (33.3%)	1 (14.3%)	0	13 (15.5%)
Gender[n(%)]									
Number	13	5	3	25	18	6	7	7	84
Male	8 (61.5%)	2 (40.0%)	2 (66.7%)	15 (60.0%)	9 (50.0%)	4 (66.7%)	5 (71.4%)	4 (57.1%)	49 (58.3%)
Female	5 (38.5%)	3 (60.0%)	1 (33.3%)	10 (40.0%)	9 (50.0%)	2 (33.3%)	2 (28.6%)	3 (42.9%)	35 (41.7%)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤1mg/kg Q2W (N=13)	**3mg/kg Q2W (N=5)**	**5mg/kg Q2W (N=3)**	**10mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=25)**	**10mg/kg Q2W-HR (N=18)**	**10mg/kg QW (N=6)**	**20mg/kg Q2W (N=7)**	**20mg/kg QW (N=7)**	**All (N=84)**
Weight(kg)									
Number	13	5	3	25	18	6	7	7	84
Mean (SD)	81.8 (31.1)	74.3 (13.8)	79.7 (17.2)	77.2 (17.4)	78.2 (21.2)	75.1 (22.4)	77.4 (10.8)	77.6 (24.1)	78.0 (20.5)
Median	77.9	78.2	89.4	75.5	77.8	72.1	73.6	69.2	75.9
Min : Max	50 : 159	58 : 90	60 : 90	49 : 120	44 : 117	51 : 110	66 : 99	51 : 121	44 : 159
ECOG PS[n(%)]									
Number	13	5	3	25	18	6	7	7	84
0	0	0	1 (33.3%)	5 (20.0%)	2 (11.1%)	1 (16.7%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	11 (13.1%)
1	10 (76.9%)	4 (80.0%)	1 (33.3%)	15 (60.0%)	14 (77.8%)	3 (50.0%)	6 (85.7%)	5 (71.4%)	58 (69.0%)
2	3 (23.1%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	5 (20.0%)	2 (11.1%)	2 (33.3%)	0	1 (14.3%)	15 (17.9%)

PGM=PRODOPS/SAR650984/TED10893/CSR/REPORT/PGM/dem_demo_mm.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_mm_i.rtf (13AUG2018 - 22:39)

2.2.2.3 疾患特性

MM の初回診断から投与開始までの期間の中央値は 5.84 年（範囲：1.2～22.8 年）であった。MM 患者 84 名において初回診断時の ISS は、Stage I が 13.1%、Stage II が 27.4%及び Stage III が 33.3%であり、不明は 26.2%であった。多くみられた MM の種類は IgG 型（44 名、52.4%）であった。

試験登録時の ISS は、Stage I が 34.5%、Stage II が 35.7%及び Stage III が 27.4%であり、不明は 2.4%であった。ベースラインに、大半の患者（62 名、73.8%）が測定可能な血清 M 蛋白を有していた。骨髄中の形質細胞割合が 50%以上認められた患者は 32 名（38.1%）であった。12 名（14.3%）が形質細胞腫を、7 名（8.3%）が骨病変を有していた。

細胞遺伝学的異常が 36 名に認められた。内訳は、17p 欠失（18 名、21.4%）、t(4;14)転座（8 名、9.5%）、t(14;16)転座（1 名、1.2%）及び 1q 増加又は増幅（20 名、23.8%）であった。17p 欠失、t(4;14)又は t(14;16) 転座に基づいて細胞遺伝学的高リスクと判定された患者は 27 名であった。これは MM 患者の 32.1%（27/84 名）であり、細胞遺伝学的異常患者の 75.0%（27/36 名）に相当する。

本試験の症例数は少ないが、疾患特性は本集団で予想されたとおりであり、用量レベル間で差は認められなかった。

2.2.2.4 癌の前治療歴

選択基準に基づき、本試験の MM 患者 84 名が骨髄腫に対する前治療歴を有していた。前治療のライン数の中央値は 5.0（範囲：1～13）であり、9 名（10.7%）が 8 ライン以上の前治療歴を有していた。

アルキル化剤を投与された 78 名（92.9%）では、メルファラン（65 名、77.4%）の投与が最も多く、次いでシクロホスファミド（61 名、72.6%）及びドキソルビシン（20 名、23.8%）であった。全 84 名（100%）が IMiD（レナリドミド、サリドマイド、ポマリドミド）による前治療歴を有し、その多くがレナリドミド（79 名、94.0%）であり、次いでサリドマイド（53 名、63.1%）であった。全 84 名（100%）が PI（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、delanzomib、oprozomib）による前治療歴を有し、その多くがボルテゾミブ（83 名、98.8%）であり、次いでカルフィルゾミブ（36 名、42.9%）であった。レナリドミド及びボルテゾミブの両剤を投与され患者は 79 名（94.0%）、カルフィルゾミブ及びポマリドミドを投与された患者は 18 名（21.4%）であった。

2.2.2.5 曝露状況

全体で 84 名が合計 842 サイクルの治験薬の投与を受けた。患者 1 名あたりのサイクル数（1 サイクル 2 週間）の中央値は 5.0（範囲：1～56 サイクル）であった。治験薬の曝露期間の中央値は 10.6 週間（範囲：2～120 週間）であった。サイクル数の中央値は、10 mg/kg Q2W-HR 群で 8.5 サイクル、10 mg/kg Q2W DE+EC1 群で 7.0 サイクル及び 20 mg/kg QW 群で 7.0 サイクルであり、他の用量群と比較して長かった。治験薬の曝露期間の中央値は、10 mg/kg Q2W HR 群で 17.6 週間、10 mg/kg Q2W DE+EC1 群で 14.4 週間及び 20 mg/kg QW 群で 15.0 週間であった。予想されたとおり、用量 1 mg/kg

Q2W 以下では、サイクル数の中央値（2.0 サイクル）及び曝露期間の中央値（4.0 週間）は他の用量群と比較して短かった（表 72）。

2.2.2.6　有効性の結果

1 mg/kg 以上の用量で投与された全ての投与集団の MM 患者（84 名）を対象とした評価において、ORR は 23.0%であり、CR が 1.4%（10 mg/kg QW 群の 1 名）、PR が 21.6%であった。10 mg/kg 以上の用量での ORR は 23.8%であり、奏効はおおむね 2 サイクル（1 サイクル 2 週間）投与後に認められ、持続的であった。10 mg/kg Q2W-HR 群では、ORR は 16.7%であり、持続的な奏効及び長期の安定が認められ、5 名は曝露期間が 24 週間を超えていた。

奏効期間の中央値は 7.16 か月（範囲：1.4～23.4 か月）であり、奏効期間が長かった 1 mg/kg Q2W 群の 1 名（奏効期間 20.21 か月）及び 10 mg/kg QW 群の 2 名（奏効期間の中央値 14.31 か月［範囲：9.0～19.6 か月］）を除き、全ての用量レベル（10 mg/kg Q2W HR 群を含む）で同程度であった。一方、10 mg/kg Q2W DE+EC1 群の 2 名及び 10 mg/kg Q2W-HR 群の 1 名は、奏効期間が短かった（2 か月未満）。

治験薬投与後に奏効が認められた 17 名における初回奏効までの期間 の中央値は 0.99 か月（範囲：0.9～11.0 か月）であり、5 mg/kg Q2W 用量の 1 名（奏効までの期間：6.41 か月）及び 10 mg/kg Q2W DE+EC1 群の 1 名（奏効までの期間：11.0 か月）を除き、全ての用量レベルで同程度であった。

ベースライン後に疾患評価を 1 回以上受けた 71 名における follow up 期間の中央値は 3.25 か月（範囲：-11.2～27.3 か月）であった。

2.2.3　TED10893 試験 第 2 相ステージ 1

詳細は本試験 CSR [Module 5.3.5.1-2: TED10893 Phase 2 Stage 1]に示す。

2.2.3.1　患者の内訳

本試験では 97 名の患者がイサツキシマブを 1 回以上投与された。このうち 72 名がランダム化され治験薬の投与を受けた。20 mg/kg 群で投与された 25 名はランダム化されなかった。米国 14 施設、スペイン 2 施設及びギリシャ 1 施設が本試験に参加した。

解析カットオフ時点で 88 名（90.7%）の患者が、治験薬投与を中止していた。中止理由は、疾患の進行（74 名、76.3%）、有害事象（5 名、5.2%）及び「その他」の理由（9 名、9.3%）であった。

2.2.3.2　人口統計学的特性

患者の年齢の中央値は 62 歳（範囲：38～85 歳）であり、各投与群の中央値の範囲は 59.0～65.5 歳であった。男性が 55 名（57%）であり、男性の割合は 10 mg/kg Q2W/Q4W 群（72%）で最も高かった。大部分の患者（85/97 名、87.6%）は ECOG PS が 0 又は 1（Karnofsky PS：80%以上）であった。ECOG PS が 2（Karnofsky PS：60～70%）は 3 mg/kg Q2W 群の 5 名（21.7%）であった。

2.2.3.3 疾患特性

初回診断から投与開始までの期間の中央値は 5.82 年（範囲：1.2～24.1 年）であり、5 年未満の患者は 33 名（34.0%）であった。初回診断時の ISS は、Stage I が 23.7%、Stage II が 22.7%及び Stage III が 41.2%であり、不明は 12 名（12.4%）であった。多くみられた MM の種類は IgG 型（56.7%）であった。

試験登録時の ISS は、Stage I 又は Stage II が 30.9%、Stage III が 37.1%であった。3 mg/kg Q2W 群の 1 名は、検体に溶血がみられたため ISS が欠測であった。大部分の患者（71/97 名、73.2%）が測定可能な血清 M 蛋白を有していた。骨髄中の形質細胞割合の中央値は 24.60%（範囲：0～97%）であった。骨髄中の形質細胞割合が 50%以上であった患者は 32.0%であり、20 mg/kgQW/Q2W 群（36.0%）の方が 10 mg/kg Q2W 群（16.7%）より多かった。試験登録時に IRC 評価で、大半の患者（62/97 名、63.9%）が骨病変を、20 名（20.6%）が形質細胞腫を有していた。

本試験では、17p 欠失又は t(4;14) 転座（いずれか 1 種類以上）に基づいて、細胞遺伝学的高リスクか否かを判定した。細胞遺伝学的データが 97 名中 78 名から得られた。中央検査機関が利用できない場合は、各実施医療機関での測定データを用いて評価した。細胞遺伝学的パラメータの異常が 1 種類以上認められた患者は 28 名（28.9%、10 mg/kg Q2W/Q4W 群で 20%及び 20 mg/kg QW/Q2W 群で 40%）であった。報告された細胞遺伝学的異常は、17p 欠失（17.5%）及び t(4;14)転座（15.5%）であった。

2.2.3.4 癌の前治療歴

選択基準に基づき、全ての患者が骨髄腫に対する前治療歴を有し、前治療のライン数の中央値は 5（範囲：2～14）であった。前治療数は各用量レベルで同程度であった。IMiD 及び PI の両剤に難治性を示した 3 名は前治療数が 2 ラインのみであった。前治療歴を 8 ライン以上有する患者は 18 名（18.6%）であった。全ての患者がアルキル化剤、IMiD（レナリドミド又はポマリドミド）及び PI（ボルテゾミブ又はカルフィルゾミブ）を投与された。レナリドミドによる前治療歴を有する患者は 95 名（97.9%）であり、このうち 72 名（74.2%）が直近の前治療で投与されたレナリドミドに対して難治性を示した。ボルテゾミブによる前治療歴を有する患者は 97 名（100%）であり、このうち 61 名（62.9%）が直近の前治療で投与されたボルテゾミブに対して難治性を示した。

ポマリドミド及びカルフィルゾミはそれぞれ、本試験開始時点で最も新しく承認された IMiD 及び PI であり、50%を超える患者がこれら 2 剤を投与されており、ポマリドミド、カルフィルゾミブ、ボルテゾミブ及びレナリドミドの 4 剤に対して難治性を示した患者は 32 名（33%）であった。

直近の前治療に難治性を示した患者は 88 名（90.7%）であった。多くの患者（81.4%）が疾患の進行により直近の前治療を中止した。直近の前治療の投与期間の中央値は 4.76 か月（範囲：0.0～53.9 か月）であり、全用量レベルでおおむね同程度であった。移植の施行歴を有する患者は 86 名（88.7%）であった。

2.2.3.5 曝露状況

全体で 97 名が合計 543 サイクル、1006 回の治験薬の投与を受けた。サイクル数の中央値は 3（範囲：1～19）であり、63.9%の患者が 3 サイクル以上投与された。曝露期間の中央値は 13.0 週間（範囲：2～77 週間）であり、3 mg/kg Q2W 群（6.0 週間）で最も短く、10 mg/kg 以上の用量群では一貫して 14 週間以上であった。解析カットオフ日時点で、9 名（9.3%、3 mg/kg Q2W 群 1 名、10 mg/kg Q2W 群 4 名、10 mg/kg Q2W/Q4W 群 2 名及び 20 mg/kg QW/Q2W 群 2 名）が投与を継続中であった。

2.2.3.6 有効性の結果

IRC 評価に基づく ORR は 19.6%（19/97 名）であり、3 mg/kg Q2W 群で 4.3%、10 mg/kg Q2W 群で 29.2%、10 mg/kg Q2W/Q4W 群で 20%、20 mg/kg QW/Q2W 群で 24%であった。

VGPR が 11 名（11.3%）に、PR が 8 名（8.2%）に認められた。CR は認められなかった。VGPR を超える奏効が認められた患者は、用量レベル 10 mg/kg の方が 20 mg/kg より多かった。VGPR が認められた患者は、10 mg/kg Q2W 群で 6 名（25.0%）、10 mg/kg Q2W/Q4W 群で 3 名（12.0%）及び 20 mg/kg QW/Q2W 群で 2 名（8.0%）であった。3 mg/kg Q2W 群では VGPR が認められた患者はいなかった。クリニカルベネフィット（MR 以上）は 28 名（28.9%）に認められた。SD は 31 名（32.0%）であった。

医師評価に基づく ORR は 21.6%（21/97 名）であり、VGPR が 10 名（10.3%）、PR が 11 名（11.3%）であった。また、MR が 9 名（9.3%）に、SD が 34 名（35.1%）に、PD が 28 名（28.9%）に認められた。

ORR は IRC の評価と医師評価で同程度であったが、PR 以上の評価で 2 件の相違が認められた。3 mg/kg Q2W 群の 1 名は、医師評価では PR であったが、IRC の評価では中央検査機関の結果が欠測であったため評価不能であった。また、10 mg/kg Q2W/Q4W 群の 1 名は、医師評価では PR であったが、IRC の評価では MR であった。

奏効が 19 名（19.6%）認められ、奏効期間の中央値は 8.31 か月（範囲：1.9～16.6 か月）、初回奏効までの期間 の中央値は 1.84 か月（範囲：0.9～5.7 か月）であった。

IRC の評価に基づく PFS の中央値は、3 mg/kg Q2W 群で 2.1 か月（95% CI：1.02～5.49）、10 mg/kg Q2W 群で 9.6 か月（95% CI：2.23～推定不能）、10 mg/kg Q2W/Q4W 群で 4.4 か月（95% CI：1.84～5.82）及び 20 mg/kg QW/Q2W 群で 3.6 か月（95% CI：1.91～9.20）であった。

OS の中央値は、全ての投与集団で 18.628 か月（95% CI：13.0431～推定不能）、10 mg/kg Q2W 群で 18.628 か月（95% CI：7.7536～20.1068）、3 mg/kg Q2W 群で 15.277 か月（95% CI：4.7310～推定不能）であり、10 mg/kg Q2W/Q4W 群（推定不能）及び 20 mg/kg QW/Q2W 群（95% CI：8.4435 か月～推定不能）の両群では算出できなかった。

初回投与から IRC による最後の疾患評価までの follow-up 期間の中央値は 2.30 か月（範囲：0.0～18.1 か月）であり、20 mg/kg QW/Q2W 群（最長 12 か月）では、コホートの開始時期が遅かったため他の用量群より短かった。OS の follow-up 期間の中央値は 14.06 か月（範囲：0.9～27.9 か月）であり、全用量レベルで同程度であった。

2.2.4　TED14154 試験 パート A

詳細は本試験 CSR [Module 5.3.3.2-6: TED14154 Part A]に示す。

2.2.4.1　患者の内訳

本試験では 26 名の患者がイサツキシマブを 1 回以上投与された。米国の 6 施設が本試験に参加した。

治験薬投与を中止した患者は 21 名（80.8%）であった。主な中止理由は、疾患の進行（65.4%）又は「その他」の理由（15.4%）であり、有害事象により投与を中止した患者はいなかった。解析カットオフ日時点（2017 年 7 月 28 日）で 5 名（19.2%）が治験薬の投与を継続中であった。

2.2.4.2　人口統計学的特性

患者の年齢の中央値は 67.0 歳（範囲：53～81 歳）であり、65 歳未満の患者は 46.2%であった。過半数の患者（57.7%）が男性であった。

ECOG PS が 0、1 又は 2 の患者の割合はそれぞれ 38.5%、57.7%及び 3.8%（1 名）であった。

症例数は少ないが人口統計学的特性は本集団で予想されたとおりであり、年齢を除き、両投与群で類似していた。年齢の中央値は 10 mg/kg QW/Q2W 群で 63.5 歳、20 mg/kg QW/Q2W 群で 71.0 歳であった。

2.2.4.3　疾患特性

MM の初回診断から投与開始までの期間の中央値は 6 年（1.6～13.5 年）であり、患者の 57.7%が 5 年以上であった。診断時の ISS は、Stage I が 34.6%、Stage II が 11.5%及び Stage III が 30.8%であり、不明は 23.1%であった。診断時に多くみられた MM の種類は IgG 型 κ 軽鎖（9 名、34.6%）及び IgG 型 λ 軽鎖（5 名、19.2%）であった。2 クローン性の患者は 1 名（3.8%）であった。

試験登録時に、患者の 77%が ISS Stage I 又は II に分類された。ベースラインに、過半数の患者（14 名、53.8%）が測定可能な血清 M 蛋白を有し、7 名（26.9%）が測定可能な λ 軽鎖を有していた。骨髄中の形質細胞割合が 50%以上認められた患者は 5 名（19.2%）であった。1 名（3.8%）が形質細胞腫を、6 名（23.1%）が骨病変を有していた。本試験では、細胞遺伝学的データを収集していない。

本試験は、症例数が少なくランダム化は行っていないが、疾患特性は本集団で予想されたとおりであり、ISS、骨髄中の形質細胞割合及び骨病変を除き、両群間で類似していた。

2.2.4.4　癌の前治療歴

全ての患者（26 名）が 2 ライン以上の癌の前治療歴を有していた。前治療のライン数の中央値は 5.0（範囲：2～13）であり、4 名（15.4%）が 8 ライン以上の前治療歴を有していた。なお、前治療のライン数が 2 であった 1 名は、前治療歴の報告が正しくなく逸脱症例となった。

治験実施計画書に基づき、全ての患者がアルキル化剤、IMiD 及び PI の前治療歴を有していた。前治療でよく使用された IMiD はレナリドミド（100%）、ポマリドミド（61.5%）及びサリドマイド

（38.5%）であり、よく使用されたPIはボルテゾミブ（100%）及びカルフィルゾミブ（57.7%）であった。全ての患者がボルテゾミブとレナリドミドの併用療法による前治療を受けていた。

直近の前治療に難治性を示した患者は18名（69.2%）であり、IMiD又はPIに難治性を示した患者は25名（96.2%）であった。

レナリドミドに難治性を示した患者は19名（73.1%）であり、そのうち16名（61.5%）は直近の治療で投与されたレナリドミドに対して難治性を示した。ポマリドミドに難治性を示した患者は11名（42.3%）であり、直近の前治療で投与したポマリドミドに対しても難治性を示した。ボルテゾミブに難治性を示した患者は15名（57.7%）であり、そのうち11名（42.3%）は直近の前治療で投与されたボルテゾミブに対して難治性を示した。

IMiD及びPIに難治性を示した患者は15名（57.7%）であり、IMiD又はPIに難治性を示した患者は25名（96.2%）であった。

2.2.4.5 曝露状況

全体のサイクル数の中央値は4.5サイクル（範囲：1～22）であった。10 mg/kg QW/Q2W群でのサイクル数の中央値は3.0サイクル（範囲：1～22）であり、患者の50%が5サイクル以上投与された20 mg/kg QW/Q2W群での5.0サイクル（範囲：2～18週間）の方がやや多かった。

治験薬の曝露期間の中央値は17.8週間（範囲：4～89週間）であり、20 mg/kg群（20.1週間）の方が10 mg/kg群（12.1週間）より長かった。20 mg/kg群から先に組入れを行ったことが曝露期間に影響したと考えられる。

2.2.4.6 有効性の結果

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

ORRは23.1%であり、VGPRが3名（11.5%）、PRが3名（11.5%）であった。投与群別のORRは、10 mg/kg群で25.0%、20 mg/kg群で21.4%であった。クリニカルベネフィット率は38.5%であり、投与群別では10 mg/kg群で33.3%及び20 mg/kg群で42.9%であった。

最良効果として、MRが4名（15.4%）、SDが13名（50.0%）、PDが3名（11.5%）に認められた。

奏効が認められた6名における奏効期間の中央値は7.92か月（範囲：2.8～15.9か月）であった。奏効期間の中央値は、10 mg/kg群（3.45か月［範囲：2.8～8.5か月］）に比べ20 mg/kg群（13.67か月［範囲：7.3～15.9か月］）で長かった。20 mg/kg群の方が奏効期間の中央値が長かった理由として、組入れ順序が影響したものと考えられた。患者の組入れは20 mg/kg群から先に行い、10 mg/kg群で奏効が認められた患者のうち2名は、最後に組み入れられた患者であった。

奏効が認められた6名における初回奏効までの期間 の中央値は全体で1.02か月（範囲：0.9～1.4か月）であった。

follow-up期間の中央値は3.52か月（範囲：0.9～20.3か月）であり、投与群別では10 mg/kg群で2.89か月及び20 mg/kg群で4.40か月であった。

2.3　MM 患者を対象としたその他の併用療法試験

2.3.1　TCD11863 試験

詳細は本試験 CSR [Module 5.3.3.2-1: TCD11863]に示す。

2.3.1.1　患者の内訳

本試験では 57 名の患者が治験薬を 1 回以上投与された。（用量漸増フェーズ 24 名、拡大コホート 33 名）。米国の 5 施設が本試験に参加した。

治験薬投与を継続中の患者は 15 名、治験薬投与を中止した患者は 42 名であった。主な中止理由は疾患の進行（29 名［50.9%］）又は有害事象（9 名［15.8%］）であった。「その他」の理由により完全に投与を中止した患者は 4 名（7.0%）であり、その内訳は、不確定な疾患の進行、前立腺癌、患者による疾患の進行の懸念及び同意撤回であった。

2.3.1.2　人口統計学的特性

患者の年齢の中央値は 61 歳（範囲：42～76 歳）であり、65 歳未満の患者は 64.9%（37/57 名）であった。5 mg/kg Q2W 及び 20 mg/kg QW/Q2W を除く全てのコホートで年齢の中央値は 60 歳未満であった。性別は、男性が 56%であった。大部分の患者（82.5%［47/57 名］）は ECOG PS が 0 又は 1（Karnofsky PS：80%以上）であった。

2.3.1.3　疾患特性

MM の初回診断から投与開始までの期間の中央値は 4.31 年（範囲：1.1～16.6 年）であり、5 年未満の患者は 36 名（63.2%）であった。10 mg/kg QW/Q2W 群では、患者の 58.3%が初回診断から投与開始までの期間が 5 年以上であった。診断時の ISS は、Stage I が 28.1%、Stage II が 19.3%及び Stage III が 38.6%であった。多くみられた MM の種類は IgG 型 κ（33.3%）であった。

ベースライン時に、多くの患者（77.2%［44/57 名］）が測定可能な血清 M 蛋白を有していた。骨髄中の形質細胞の割合の中央値は 35.0%（範囲：0～95%）であり、50%以上認められた患者は 36.8%であった。ベースライン時に、多くの患者（77.2%［44/57 名］）が骨病変を、8 名（14.0%）が形質細胞腫を有していた。試験登録時に β2-ミクログロブリン及びアルブミン値から推定した ISS は、Stage I が 24 名（42.1%）、Stage II が 22 名（38.6%）、Stage III が 11 名（19.3%）であった。

細胞遺伝学的異常の判定は、コホート 4（10 mg/kg［QW/Q2W］）及びコホート 5（20 mg/kg［QW/Q2W］）の 26 名では中央検査機関が 17p 欠失又は t(4;14) 転座に基づいて判定し、コホート 1（3 mg/kg［Q2W］）、コホート 2（5 mg/kg［Q2W］）及びコホート 3（10 mg/kg［Q2W］）の 31 名では各実施医療機関の検査室が 17p 欠失、t(4;14) 転座、Ch13 モノソミー及び低二倍体の核型（いずれか 1 種類以上）に基づいて行った。細胞遺伝学的データは 39 名（68.4%）で得られた。高リスクの細胞遺伝学的異常が認められた患者は 15 名（26.3%）であり、細胞遺伝学的データが得られた患者の 38.5%（15/39 名）に相当した。報告された細胞遺伝学的異常は、13q 欠失（10 名［17.5%］）、

17p 欠失（9 名［15.8%］）、1q 増加（6 名［10.5%］）、t(4;14)転座（4 名［7.0%］）及び t(11;14)転座（3 名［5.3%］）であった。

2.3.1.4 癌の前治療歴

前治療のライン数の中央値は 5（範囲：1～12）であった。前治療歴を 8 ライン以上有する患者は 15 名（26.3%）であり、10 mg/kg QW/Q2W 群でやや少なかった（10 mg/kg QW/Q2W 群 3 名［25.0%］、10 mg/kg Q2W 群 5 名［20.8%］、20 mg/kg QW/Q2W 群 5 名［35.7%］）。

全ての患者（57 名）が前治療で IMiD（レナリドミド又はポマリドミド）又は PI（ボルテゾミブ又はカルフィルゾミブ）を投与され、両剤を投与された患者は 53 名（93.0%）であった。前治療で IMiD（レナリドミド、サリドマイド及び／又はポマリドミド）を投与された患者は 55 名（96.5%）であり、このうち 28 名（49.1%）は直近の前治療で IMiD が投与された。前治療で PI（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、delanzomib 及び／又は oprozomib）を投与された患者は 55 名（96.5%）であり、このうち 18 名（31.6%）は直近の前治療で PI が投与された。前治療でレナリドミドが投与された患者は 54 名（94.7%）であり、このうち 42 名（73.7%）は直近の前治療のレナリドミドに対して難治性を示した。前治療でボルテゾミブを投与された患者は 54 名（94.7%）であり、このうち 32 名（56.1%）は直近の前治療のボルテゾミブに対して難治性を示した。前治療で 1 名がイサツキシマブを投与されていた（治験実施計画書で許容）。

2.3.1.5 曝露状況

全体で 57 名が合計 586 サイクルの治験薬投与を受けた。サイクル数の中央値は 9（範囲：1～37 サイクル）であり、12 サイクル以上投与された患者は 21 名（36.8%）であった。

曝露期間の中央値は 36.4 週間（範囲：1～152 週間）であった。投与患者数が 11 名以上であった 3 つの用量群（10 mg/kg Q2W 群、10 mg/kg QW/Q2W 群及び 20 mg/kg QW/Q2W 群）では、10 mg/kg QW/Q2W 群での曝露期間が最も長かった。

曝露期間の中央値は、10 mg/kg QW/Q2W 群で 50.8 週間であり、10 mg/kg Q2W 群（25.8 週間）及び 20 mg/kg QW/Q2W 群（10.1 週間）より長かった。試験終了日時点で 15 名（26.3%）が投与を継続中であった（10 mg/kg Q2W 群 3 名、10 mg/kg QW/Q2W 群 7 名、20 mg/kg QW/Q2W 群 5 名）。

2.3.1.6 有効性の結果

全ての投与集団を対象とした解析の結果、ORR は 50.9%（29 名）であり、sCR が 2 名（3.5%、10 mg/kg Q2W 群 2 名）、VGPR が 17 名（29.8%、10 mg/kg Q2W 群 8 名、10 mg/kg QW/Q2W 群 4 名及び 20 mg/kg QW/Q2W 群 5 名）であった。クリニカルベネフィット（MR 以上）が認められた患者は 37 名（64.9%）であった。より深い奏効（VGPR 以上）は、高用量群（10 mg/kg 以上）の患者にのみ認められた。SD は 11 名（19.3%）であった。

全ての投与集団を対象とした ORR 及びクリニカルベネフィット率は、10 mg/kg Q2W 群及び 10 mg/kg QW/Q2W 群と比較して 20 mg/kg QW/Q2W 群で低かった（10 mg/kg Q2W 群：それぞれ

62.5%及び 70.8%、10 mg/kg QW/Q2W 群：50.0%及び 83.3%、20 mg/kg QW/Q2W 群：35.7%及び 42.9%）。

有効性評価可能集団では、投与サイクル 1 の完了前に有害事象により中止した 5 名（初回投与後の infusion reaction が 20 mg/kg QW/Q2W 群の 3 名、DLT とされる肺炎が 20 mg/kg QW/Q2W 群の 1 名、初回投与時の infusion reaction により中止した 3 mg/kg Q2W 群の 1 名）を解析から除外した。有効性評価可能集団を対象とした ORR 及びクリニカルベネフィット率はおおむね同程度であった。

サブグループ解析では、癌の前治療のライン数が 1～2 の患者の ORR（100%［8/8 名］）が、3 ライン以上の患者の ORR（42.9%［21/49 名］）より高かった。IMiD による前治療に難治性を示した患者の ORR は 46.0%（23/50 名）、レナリドミドによる前治療に難治性を示した患者の ORR は 47.6%（20/42 名）、4 剤（レナリドミド、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、ポマリドミド）に対して難治性を示した患者の ORR は 25.0%（4/16 名）であった。細胞遺伝学的高リスク患者の ORR は 26.7%（4/15 名）であり、クリニカルベネフィット率は 33.3%（5/15 名）であった。

全ての投与集団において、奏効期間の中央値は 10.94 か月（範囲：1.4～31.4）であり、初回奏効までの期間の中央値は 0.95 か月（範囲：0.9～4.1）であった。各投与群では、奏効期間の中央値は 10 mg/kg Q2W 群で 13.01 か月、10 mg/kg QW/Q2W 群で 10.28 か月及び 20 mg/kg QW/Q2W 群で 8.54 か月であり、初回奏効までの期間 の中央値は、10 mg/kg Q2W 群で 0.95 か月、10 mg/kg QW/Q2W 群で 0.95 か月及び 20 mg/kg QW/Q2W 群で 0.99 か月であった。

2.3.2　TCD13983 試験

詳細は本試験 CSR [Module 5.3.3.2-2: TCD13983]に示す。

2.3.2.1　患者の内訳

本試験では 17 名の患者が治験薬を 1 回以上投与された。用量漸増フェーズには、8 名が組み入れられた。

治験薬投与を完全に中止した患者は 4 名（23.5%）であり、すべて導入フェーズで報告された。中止理由は、有害事象（2 名［11.8%］）、疾患の進行（1 名［5.9%］）及び「その他」の理由（1 名［5.9%］）であった。

2.3.2.2　人口統計学的特性

患者の年齢の中央値は 71.0 歳（範囲：68～80 歳）であった。本試験は移植の適応とならない患者を対象としていたため、予想されたとおり、全ての患者が 65 歳超であり、75 歳以上が 4 名（23.5%）であった。大部分の患者（15 名［88.2%］）が ECOG PS　0 又は 1 であり、2 名（いずれも 10 mg/kg QW/Q2W 用量）が ECOG PS 2 であった。

2.3.2.3 疾患特性

MM の初回診断から投与開始までの期間の中央値は 3.86 週間（範囲：0.9～136.6 週間）であった。多くみられた MM の種類は IgG 型 κ 軽鎖（9 名［52.9%］）であった。

試験登録時に症候性 MM が認められなかった患者は 2 名（11.8%）であり、1 名（5.9%）はベースラインに形質細胞腫を、1 名（5.9%）は試験登録時に形質細胞性骨髄腫（くすぶり型 MM）を有していた。骨髄中の形質細胞割合の中央値は 30.0%（範囲：10.0%～85.0%）であり、50.0%以上認められた患者は 3 名（17.6%）であった。大半の患者（11 名［64.7%］）が骨病変を有していた。

細胞遺伝学的高リスクか否かは、中央検査機関で 17p 欠失（tumor protein 53［TP53］）及び t(4;14)の有無により判断された。細胞遺伝学的異常、t(4;14)転座が認められた患者は 10 mg/kg QW/Q2W 用量の 1 名（7.7%）のみであった。

2.3.2.4 骨髄腫に対する前治療歴

本試験には、治験実施計画書に基づき、骨髄腫に対する治療歴のない未治療の MM 患者のみを組み入れた。

2.3.2.5 曝露状況

全体で 17 名が合計 227 サイクルの治験薬の投与を受けた。全体の曝露量の中央値は 12.0 サイクル（範囲：1～23 サイクル）であり、曝露期間の中央値は 52.29 週間（範囲：1.0～99.1 週間）であった。解析時点で 8 名（10 mg/kg QW/Q2W 用量：6 名、20 mg/kg QW/Q2W 用量：2 名）が導入フェーズ（12 サイクル）を完了し、維持療法を開始した。

解析時点で 13 名（10 mg/kg QW/Q2W 用量： 11 名、20 mg/kg QW/Q2W 用量：2 名）が治験薬投与を継続中であった。

2.3.2.6 有効性の結果

全ての投与集団を対象とした解析の結果、ICBd コホートの ORR は 82.4%（14/17 名）であり、sCR が 5 名（29.4%）、CR が 1 名（5.9%）、VGPR が 5 名（29.4%）、PR が 3 名（17.6%）であった。また、評価不能が 2 名（11.8%）、SD が 1 名（5.9%）であった。拡大コホート 10 mg/kg QW/Q2W 用量の ORR は 84.6%（11/13 名）であり、VGPR が 4 名（30.8%）、sCR が 3 名（23.1%）、3 名（23.1%）が PR、CR が 1 名（7.7%）であった。また、SD 及び評価不能が各 1 名（7.7%）であった。

全体の奏効期間の中央値は 10.04 か月であり、イサツキシマブの両用量レベルで同程度であった（10 mg/kg QW/Q2W 用量：9.66 か月、20 mg/kg QW/Q2W 用量：11.30 か月）。

全体の最良奏効までの期間の中央値は 3.37 か月（範囲：1.4～11.5 か月）であり、10 mg/kg QW/Q2W 用量で 3.25 か月（範囲：1.4～7.9 か月）、20 mg/kg QW/Q2W 用量で 5.26 か月（範囲：1.5～11.5 か月）であった。

試験登録時に高リスクの細胞遺伝学的異常と判定された 10 mg/kg QW/Q2W 用量の 1 名において、sCR が認められた。

最良総合効果のサブグループ解析では、年齢による治療効果への影響は認められなかった。ECOG PS スコアが 2 であった 2 名については、いずれも最良総合効果が認められなかった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　試験対象集団

本概要は、主要試験のランダム化第 3 相試験（EFC14335 試験）と、これを補完する目的で、Pd 療法にイサツキシマブを併用した際の有効性を裏付けるデータが得られた単群第 1b 相試験（TCD14079 試験 パート A）に基づいて作成した。両試験の試験対象集団は、主な組入れ基準及びベースライン特性（レナリドミド及び PI を含む 2 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM）は類似していた。EFC14335 試験は国際共同試験であり、北米、欧州及びアジア（日本、韓国、台湾）を含む 24 の国・地域で、第 1b 相試験の TCD14079 試験 パート A は米国で実施した。

両試験は、同様の評価スケジュールで同様の有効性パラメータ（血清蛋白電気泳動法［SPEP］、尿蛋白電気泳動法［UPEP］、遊離軽鎖、骨及び髄外病変画像検査、並びに骨髄）を検討したほか、両試験とも IMWG の効果判定基準を用いて効果及び進行を判定した。TCD14079 試験 パート A では、各実施医療機関の検査室による結果及び治験責任（分担）医師による治療効果の評価に基づいて ORR 及び PFS を算出した。一方、EFC14335 試験の主解析は、中央検査機関による結果及び IRC の評価に基づいて実施した。ただし、EFC14335 試験では、各実施医療機関の検査室による結果及び治験責任（分担）医師が評価した治療効果を感度分析として収集・解析しており、その結果は主解析の結果と一致した。

両試験の解析対象集団を表 43に示す。

表 43 - 解析対象集団 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験

	EFC14335		TCD14079
n (%)	**Pd (N=153)**	**IPd (10 mg/kg) (N=154)**	**IPd (10 mg/kg) (N=31)**
ITT population	153 (100)	154 (100)	NA
AT population	149 (97.4)	152 (98.7)	31 (100)

Pd: Pomalidomide and dexamethasone; IPd: Isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
NA: Not applicable
PGM=DEVOPS/SAR650984/OVERALL/SCE_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dis_population_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_population_r_t_x.rtf (29JAN2019 10:22)

3.2　人口統計学的特性、ベースライン特性及び前治療

人口統計学的特性、疾患特性及び前治療を表 44から表 49 に要約する。

EFC143335 試験及び TCD14079 試験 パート A のベースライン特性は、年齢、腎及び肝機能、ECOG　PS、前治療のライン数、アルキル化剤、IMiD、PI の前治療歴を有する患者の割合、直近のレジメンに難治性を示した患者の割合、PI + IMiD に難治性を示した患者の割合、並びに ASCT の施行歴を有する患者の割合は、両試験間で同様であった。

表 44 - 人口統計学的特性 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験

	EFC14335		TCD14079
	Pd (N=153)	**IPd (10 mg/kg) (N=154)**	**IPd (10 mg/kg) (N=31)**
Age (years)			
Number	153	154	31
Mean (SD)	65.2 (9.5)	66.6 (9.1)	67.1 (8.5)
Median	66.0	68.0	67.0
Min ; Max	41 ; 86	36 ; 83	42 ; 82
Age group (years) [n(%)]			
Number	153	154	31
<65	70 (45.8)	54 (35.1)	11 (35.5)
65-74	54 (35.3)	68 (44.2)	15 (48.4)
≥75	29 (19.0)	32 (20.8)	5 (16.1)
Gender [n(%)]			
Number	153	154	31
Male	70 (45.8)	89 (57.8)	21 (67.7)
Female	83 (54.2)	65 (42.2)	10 (32.3)
Race [n(%)]			
Number	145	142	31
White	126 (82.4)	118 (76.6)	29 (93.5)
Black or African American	3 (2.0)	1 (0.6)	0
Asian	15 (9.8)	21 (13.6)	1 (3.2)
Other	1 (0.7)	2 (1.3)	0
Not Reported or Unknown	0	0	1 (3.2)
Ethnicity [n(%)]			
Number	153	154	30
Hispanic or Latino	3 (2.0)	4 (2.6)	2 (6.5)
Not Hispanic or Latino	134 (87.6)	130 (84.4)	28 (90.3)
Not Reported or Unknown	16 (10.5)	20 (13.0)	0
Missing	0	0	1 (3.2)
Region [n(%)]			
Number	153	154	31
North America	5 (3.3)	7 (4.5)	31 (100)
South America	0	0	0
Western Europe	76 (49.7)	55 (35.7)	0
Eastern Europe	20 (13.1)	28 (18.2)	0
Asia	15 (9.8)	21 (13.6)	0
Other countries	37 (24.2)	43 (27.9)	0
Country [n(%)]			
Number	153	154	31
United States	4 (2.6)	3 (1.9)	31 (100)
Non-United States	149 (97.4)	151 (98.1)	0

	EFC14335		TCD14079
	Pd (N=153)	IPd (10 mg/kg) (N=154)	IPd (10 mg/kg) (N=31)
ECOG performance status [n(%)]			
Number	153	154	31
0	69 (45.1)	55 (35.7)	14 (45.2)
1	68 (44.4)	83 (53.9)	15 (48.4)
2	16 (10.5)	16 (10.4)	2 (6.5)
3	0	0	0
4	0	0	0

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone.
Note: For EEFC14355, percentages are calculated using the number of patients in the ITT population as the denominator and for TCD14079, percentages are are calculated using the number of patients in the AT population as the denominator.
PGM=DEVOPS/SAR650984/OVERALL/SCE_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dem_demo_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_x.rtf (29JAN2019 11:03)

表 45 - ベースラインの肝及び腎機能の状態 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験

	EFC14335		TCD14079
	Pd (N=153)	IPd (10 mg/kg) (N=154)	IPd (10 mg/kg) (N=31)
Hepatic status [n(%)]			
Number	152	154	31
Normal	129 (84.3)	132 (85.7)	28 (90.3)
Mild impairment	22 (14.4)	22 (14.3)	3 (9.7)
Moderate impairment	1 (0.7)	0	0
Severe impairment	0	0	0
Renal status (mL/min/1.73m^2) [n(%)]			
Number	145	142	30
Normal	27 (17.6)	26 (16.9)	5 (16.1)
Mild impairment	69 (45.1)	61 (39.6)	12 (38.7)
Moderate impairment	48 (31.4)	54 (35.1)	13 (41.9)
Severe impairment	1 (0.7)	1 (0.6)	0
End stage	0	0	0

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
Note: For EEFC14355, percentages are calculated using the number of patients in the ITT population as the denominator and for TCD14079, percentages are are calculated using the number of patients in the AT population as the denominator.
Note: Hepatic status is defined as follows, Normal: Total bilirubin ≤ ULN and AST ≤ ULN, Mild: ULN≤ Total Bilirubin≤1.5×ULN or AST >ULN, Moderate: 1.5×ULN < Total Bilirubin ≤3×ULN and AST = Any, Severe: Total Bilirubin >3×ULN and AST = Any.
Renal status (eGFR, mL/min/1.73m^2) is defined as follows, Normal: ≥90, Mild: ≥60 to 90, Moderate: ≥30 to 60, Severe: ≥30 to 15, End stage renal disease: <15.
PGM=DEVOPS/SAR650984/OVERALL/SCE_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dem_mhhr_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_mhhr_r_t_x.rtf (29JAN2019 10:22)

表 46 - 疾患関連特性 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験

	EFC14335		TCD14079
	Pd (N=153)	**IPd (10 mg/kg) (N=154)**	**IPd (10 mg/kg) (N=31)**
ISS stage at study entry [n(%)]			
Number	153	154	31
Stage I	51 (33.3)	64 (41.6)	15 (48.4)
Stage II	56 (36.6)	53 (34.4)	11 (35.5)
Stage III	43 (28.1)	34 (22.1)	3 (9.7)
Unknown/missing	3 (2.0)	3 (1.9)	2 (6.5)
Bone marrow plasma cells (%) at baseline			
Number	148	153	31
Mean (SD)	33.33 (27.46)	33.63 (28.34)	26.91 (22.35)
Median	29.00	25.00	25.00
Min ; Max	0.0 ; 93.0	0.0 ; 100.0	0.0 ; 90.0
Bone marrow plasma cells (%) at baseline by category [n(%)]			
Number	148	153	31
0%	3 (2.0)	4 (2.6)	1 (3.2)
>0-<5	17 (11.1)	18 (11.7)	4 (12.9)
≥5-<20	40 (26.1)	45 (29.2)	7 (22.6)
≥20-<50	42 (27.5)	38 (24.7)	14 (45.2)
≥50	46 (30.1)	48 (31.2)	5 (16.1)
Missing	5 (3.3)	1 (0.6)	0
Plasmacytoma at baseline [n(%)]	15 (9.8)	16 (10.4)	1 (3.2)
Bone lesions at baseline [n(%)]			
Number	151	154	31
Yes	116 (75.8)	111 (72.1)	26 (83.9)
No	35 (22.9)	43 (27.9)	5 (16.1)
Missing	2 (1.3)	0	0

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
Note: For EEFC14355, percentages are calculated using the number of patients in the ITT population as the denominator and for TCD14079, percentages are are calculated using the number of patients in the AT population as the denominator.
PGM=DEVOPS/SAR650984/OVERALL/SCE_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dem_dischar_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_dischar_r_t_x.rtf (29JAN2019 10:22)

表 47 - FISH 法による細胞遺伝学的高リスクの状態 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験

	EFC14335		TCD14079
	Pd (N=153)	**IPd (10 mg/kg) (N=154)**	**IPd (10 mg/kg) (N=31)**
Cytogenetic risk [n(%)]			
High risk CA[a]	36 (23.5)	24 (15.6)	3 (9.7)
Standard risk CA	78 (51.0)	103 (66.9)	17 (54.8)
Unknown or missing	39 (25.5)	27 (17.5)	11 (35.5)
17p depletion (TP53) [n(%)]			
Present	23 (15.0)	14 (9.1)	2 (6.5)
Absent	95 (62.1)	118 (76.6)	18 (58.1)
Unknowing/missing	35 (22.9)	22 (14.3)	11 (35.5)
t (4; 14) translocation [n(%)]			
Present	14 (9.2)	12 (7.8)	1 (3.2)
Absent	101 (66.0)	119 (77.3)	19 (61.3)
Unknowing/missing	38 (24.8)	23 (14.9)	11 (35.5)
t (14; 16) translocation [n(%)]			
Present	4 (2.6)	1 (0.6)	0
Absent	119 (77.8)	135 (87.7)	20 (64.5)
Unknowing/missing	30 (19.6)	18 (11.7)	11 (35.5)

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
Note: In both studies, the cytogenetic abnormalities were evaluated using a central laboratory.
For EEFC14355, percentages are calculated using the number of patients in the ITT population as the denominator and for TCD14079, percentages are are calculated using the number of patients in the AT population as the denominator.
CA: Chromosomal abnormalities
a High risk CA is defined as the presence of del(17p) and /or translocation t(4;14) and /or translocation t(14;16)
PGM=DEVOPS/SAR650984/OVERALL/SCE_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dem_cytogenetic_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_cytogenetic_r_t_x.rtf (29JAN2019 11:03)

表 48 - 骨髄腫に対する前治療 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験

	EFC14335		TCD14079
	Pd (N=153)	IPd (10 mg/kg) (N=154)	IPd (10 mg/kg) (N=31)
Number of prior lines by patient			
Number	153	154	31
Mean (SD)	3.3 (1.4)	3.5 (1.7)	3.9 (2.2)
Median	3.0	3.0	3.0
Min ; Max	2 ; 10	2 ; 11	1 ; 10
Number of prior lines by category [n(%)]			
Number	153	154	31
1	0	0	1 (3.2)
2	45 (29.4)	45 (29.2)	8 (25.8)
3	58 (37.9)	52 (33.8)	8 (25.8)
4	28 (18.3)	32 (20.8)	5 (16.1)
5	8 (5.2)	7 (4.5)	3 (9.7)
6	10 (6.5)	6 (3.9)	3 (9.7)
7	2 (1.3)	7 (4.5)	0
≥8	2 (1.3)	5 (3.2)	3 (9.7)
Time from last dose of anti-myeloma therapy to study reference start date (months)			
Number	130	129	31
Mean (SD)	2.00 (1.86)	2.11 (3.61)	2.22 (2.03)
Median	1.33	1.31	1.41
Min ; Max	0.5 ; 15.0	0.6 ; 37.7	0.5 ; 7.6
Main prior treatments [n(%)] (CDG)			
Number	153 (100)	154 (100)	31 (100)
Alkylating agent	148 (96.7)	139 (90.3)	26 (83.9)
Bendamustine	9 (5.9)	9 (5.8)	0
Busulfan	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (3.2)
Carmustine	4 (2.6)	2 (1.3)	0
Cyclophosphamide	90 (58.8)	87 (56.5)	16 (51.6)
Lomustine	0	1 (0.6)	0
Melphalan	124 (81.0)	120 (77.9)	16 (51.6)
Thiotepa	1 (0.7)	0	0
Treosulfan	0	1 (0.6)	0
PI agent	153 (100)	154 (100)	31 (100)
Bortezomib	150 (98.0)	150 (97.4)	30 (96.8)
Carfilzomib	44 (28.8)	34 (22.1)	17 (54.8)
Ixazomib	13 (8.5)	19 (12.3)	3 (9.7)
Marizomib	0	0	2 (6.5)
Oprozomib	0	0	1 (3.2)
IMiD agent	153 (100)	154 (100)	31 (100)
Lenalidomide	153 (100)	154 (100)	31 (100)
Pomalidomide	0	1 (0.6)	4 (12.9)

	EFC14335		TCD14079
	Pd (N=153)	IPd (10 mg/kg) (N=154)	IPd (10 mg/kg) (N=31)
Thalidomide	71 (46.4)	70 (45.5)	5 (16.1)
HDAC inhibitors	7 (4.6)	5 (3.2)	7 (22.6)
Citarinostat	0	0	1 (3.2)
Panobinostat	7 (4.6)	4 (2.6)	0
Ricolinostat	0	0	6 (19.4)
Romidepsin	0	1 (0.6)	0
Monoclonal antibodies	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (6.5)
Daratumumab	0	1 (0.6)	0
Elotuzumab	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (6.5)
Corticosteroids	153 (100)	154 (100)	31 (100)
Betamethasone	0	1 (0.6)	0
Dexamethasone	149 (97.4)	154 (100)	31 (100)
Glucocorticoids	0	0	1 (3.2)
Methylprednisolone	3 (2.0)	3 (1.9)	0
Prednisolone	14 (9.2)	20 (13.0)	0
Prednisone	35 (22.9)	24 (15.6)	1 (3.2)

WHO-DDE 2018 MARCH 1
CDG: Customized Drug Grouping
Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
Note: For EEFC14355, percentages are calculated using the number of patients in the ITT population as the denominator and for TCD14079, percentages are are calculated using the number of patients in the AT population as the denominator.
PGM=DEVOPS/SAR650984/OVERALL/SCE_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dem_prior_antitrt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_prior_antitrt_s_t_x.rtf (29JAN2019 10:22)

表 49 - 造血幹細胞移植の施行歴 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験

	EFC14335		TCD14079
	Pd (N=153)	IPd (10 mg/kg) (N=154)	IPd (10 mg/kg) (N=31)
Patient with at least one transplant [n (%)]	90 (58.8)	83 (53.9)	19 (61.3)
Autologous transplant	90 (58.8)	83 (53.9)	17 (54.8)
Allogenic transplant	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (6.5)
Patient with at least two transplants [n (%)]	22 (14.4)	27 (17.5)	1 (3.2)
Autologous transplant (only)	20 (13.1)	25 (16.2)	1 (3.2)
Autologous transplant and allogenic transplant	2 (1.3)	2 (1.3)	0
Allogenic transplant (only)	0	0	0

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
Note: For EEFC14355, percentages are calculated using the number of patients in the ITT population as the denominator and for TCD14079, percentages are are calculated using the number of patients in the AT population as the denominator.
PGM=DEVOPS/SAR650984/OVERALL/SCE_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dem_prior_tran_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_prior_tran_s_t_x.rtf (29JAN2019 10:22)

3.3 曝露状況

表 50及び表 51によると、第 3 相試験の EFC14335 試験及び第 1b 相試験の TCD14079 試験 パート A の曝露状況は以下のとおりであった。

- 曝露期間の中央値（週数及びサイクル数）は同程度であった。
- イサツキシマブの RDI の中央値は同程度であった。
- ポマリドミド及びデキサメタゾンの RDI の中央値は、TCD14079 試験 パート A の方が EFC14335 試験より低かった。この差は、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の使用状況の違いに起因すると考えられる。TCD14079 試験 パート A では、サイクル 1 での一次予防としての G-CSF の使用を禁止し、Grade 4 の好中球減少症が発現した場合の G-CSF の使用は、治験責任（分担）医師の裁量に委ねられた。サイクル 2 以降の G-CSF の使用は、治験責任（分担）医師の裁量に委ねられた。EFC14335 試験では、G-CSF の使用に関する制限はなく、Grade 4 の好中球減少症が発現した場合には使用が推奨された。

両試験における投与中止の理由を表 52に要約する。個々の試験のカットオフ日で投与を継続中であった患者の割合は、TCD14079 試験 パート A の方が EFC14335 試験より高かった。この差は、follow-up 期間が EFC14335 試験（11.6 か月）と比較して TCD14079 試験 パート A（8.6 か月）で短いことによるものと考える。有害事象による投与中止の割合は両試験で同程度であったが、疾患の進行による中止の割合は EFC14335 試験の方が高く、患者の希望による中止は同程度であった。

表 50 - 全体の曝露状況 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験

	EFC14335		TCD14079
	Pd (N=149)	IPd (10 mg/kg) (N=152)	IPd (10 mg/kg) (N=31)
Total number of cycles started	1078	1391	306
Number of cycles started by patient			
Number	149	152	31
Mean (SD)	7.2 (4.9)	9.2 (4.9)	9.9 (5.9)
Median	6.0	10.0	10.0
Min ; Max	1 ; 18	1 ; 19	1 ; 23
Number of cycles started by patient [n(%)]			
At least 1 cycle	149 (100)	152 (100)	31 (100)
At least 2 cycles	131 (87.9)	144 (94.7)	29 (93.5)
At least 3 cycles	115 (77.2)	136 (89.5)	27 (87.1)
At least 4 cycles	105 (70.5)	124 (81.6)	26 (83.9)
At least 5 cycles	89 (59.7)	113 (74.3)	25 (80.6)
At least 6 cycles	79 (53.0)	109 (71.7)	22 (71.0)
At least 7 cycles	71 (47.7)	100 (65.8)	20 (64.5)
At least 8 cycles	63 (42.3)	95 (62.5)	20 (64.5)

	EFC14335		TCD14079
	Pd (N=149)	IPd (10 mg/kg) (N=152)	IPd (10 mg/kg) (N=31)
At least 9 cycles	60 (40.3)	91 (59.9)	18 (58.1)
At least 10 cycles	57 (38.3)	81 (53.3)	18 (58.1)
At least 15 cycles	13 (8.7)	22 (14.5)	5 (16.1)
At least 20 cycles	0	0	3 (9.7)
Duration of exposure (weeks)			
Number	149	152	31
Mean (SD)	29.33 (20.57)	37.81 (20.29)	41.05 (26.21)
Median	24.00	41.00	41.00
Min ; Max	1.0 ; 73.7	1.3 ; 76.7	1.1 ; 101.3

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as the denominator
PGM=DEVOPS/SAR650984/OVERALL/SCE_MM_SUB_1/REPORT/PGM/cdc_extent_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_extent_overall_s_t_x.rtf (29JAN2019 10:22)

表 51 - イサツキシマブの曝露状況 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験

	EFC14335	TCD14079
	IPd (10 mg/kg) (N=152)	IPd (10 mg/kg) (N=31)
Total number of cycles started	1374	306
Number of cycles started by patient		
Number	152	31
Mean (SD)	9.0 (4.9)	9.9 (5.9)
Median	10.0	10.0
Min ; Max	1 ; 19	1 ; 23
Number of cycles started by patient [n(%)]		
At least 1 cycle	152 (100)	31 (100)
At least 2 cycles	143 (94.1)	29 (93.5)
At least 3 cycles	135 (88.8)	27 (87.1)
At least 4 cycles	123 (80.9)	26 (83.9)
At least 5 cycles	112 (73.7)	25 (80.6)
At least 6 cycles	108 (71.1)	22 (71.0)
At least 7 cycles	99 (65.1)	20 (64.5)
At least 8 cycles	94 (61.8)	20 (64.5)
At least 9 cycles	90 (59.2)	18 (58.1)
At least 10 cycles	80 (52.6)	18 (58.1)
At least 15 cycles	21 (13.8)	5 (16.1)
At least 20 cycles	0	3 (9.7)
Duration of isatuximab exposure (weeks)		
Number	152	31
Mean (SD)	37.08 (20.42)	40.72 (25.56)
Median	40.93	41.00
Min ; Max	1.0 ; 75.1	1.0 ; 94.9

	EFC14335 IPd (10 mg/kg) (N=152)	TCD14079 IPd (10 mg/kg) (N=31)
Relative dose intensity		
Number	152	31
Mean (SD)	89.67 (13.28)	88.03 (17.74)
Median	92.28	91.55
Min ; Max	19.7 ; 111.1	5.6 ; 111.5

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator
PGM=DEVOPS/SAR650984/OVERALL/SCE_MM_SUB_1/REPORT/PGM/cdc_extent_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_extent_isa_s_t_x.rtf (29JAN2019 10:23)

表 52 - 投与中止の理由 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験

n (%)	EFC14335 Pd (N=153)	EFC14335 IPd (10 mg/kg) (N=154)	TCD14079 IPd (10 mg/kg) (N=31)
Main reasons for definitive treatment discontinuation			
Adverse event	19 (12.4)	11 (7.1)	2 (6.5)
Progressive disease	88 (57.5)	66 (42.9)	9 (29.0)
Poor compliance to protocol	0	1 (0.6)	0
Withdrawal by subject	6 (3.9)	6 (3.9)	0
Other reason	5 (3.3)	5 (3.2)	4 (12.9)
Main reasons for premature treatment discontinuation of isatuximab			
Adverse event	0	4 (2.6)	NA
Other reason	0	0	NA
Main reasons for premature treatment discontinuation of dexamethasone			
Adverse event	3 (2.0)	2 (1.3)	0
Other reason	0	0	0
Main reasons for premature treatment discontinuation of pomalidomide			
Adverse event	0	8 (5.2)	0
Other reason	0	0	0
Ongoing treatment	35 (22.9)	65 (42.2)	16 (51.6)

Pd: Pomalidomide and dexamethasone; IPd: Isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
NA: Not applicable
Note: For EEFC14355, percentages are calculated using the number of patients in the ITT population as the denominator and for TCD14079, percentages are are calculated using the number of patients in the AT population as the denominator.
PGM=DEVOPS/SAR650984/OVERALL/SCE_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dis_dispo_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_r_t_x.rtf (29JAN2019 10:22)

3.4 全有効性試験の結果の比較検討

IPd 療法の ORR は第 3 相 EFC14335 試験（60.4%）と第 1b 相 TCD14079 試験 パート A（64.5%）で同程度であった（表 53）。VGPR 達成率は、EFC14335 試験（31.8%）の方が TCD14079 試験 パート A（22.6%）より高かった。

表 53 - 最良総合効果及び ORR - EFC14335 試験及び TCD14079 試験

	EFC14335		TCD14079
	Pd (N=153)	IPd (10 mg/kg) (N=154)	IPd (10 mg/kg) (N=31)
Best overall response [n(%)]			
Stringent complete response (sCR)	1 (0.7)	0	1 (3.2)
Complete response (CR)	2 (1.3)	7 (4.5)	0
Very good partial response (VGPR)	10 (6.5)	42 (27.3)	6 (19.4)
Partial response (PR)	41 (26.8)	44 (28.6)	13 (41.9)
Minimal response (MR)	17 (11.1)	10 (6.5)	4 (12.9)
Stable disease (SD)	45 (29.4)	33 (21.4)	3 (9.7)
Non progressive disease (non-PD)	3 (2.0)	4 (2.6)	0
Progressive disease (PD)	14 (9.2)	6 (3.9)	2 (6.5)
Unconfirmed progressive disease (PDu)	4 (2.6)	1 (0.6)	0
Not evaluable/Not assessed	16 (10.5)	7 (4.5)	2 (6.5)
Overall response rate [n(%)]			
Responder (≥PR)	54 (35.3)	93 (60.4)	20 (64.5)
95% CI[a]	27.7, 43.4	52.2, 68.2	45.4, 80.8
VGPR or better rate [n(%)]			
Responder (≥VGPR)	13 (8.5)	49 (31.8)	7 (22.6)
95% CI[a]	4.6, 14.1	24.6, 39.8	9.6, 41.1
Clinical benefit rate [n(%)]			
Responder (≥MR)	71 (46.4)	103 (66.9)	24 (77.4)
95% CI[a]	38.3, 54.6	58.9, 74.2	58.9, 90.4

Note: For EEFC14355, response is based on independent review committee assessment and percentages are calculated using the number of patients in the ITT population as the denominator and for TCD14079, response is based on investigation assessment and percentages are calculated using the number of patients in the AT population as the denominator.
CI: Confidence interval.
a Estimated by Clopper-Pearson exact method
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/SCE_MM_SUB_1/REPORT/PGM/eff_response_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_response_r_t_x.rtf (19FEB2019 8:47)

EFC14335 試験及び TCD14079 試験 パート A の PFS の Kaplan-Meier 推定値を表 54に要約する。

図 13に示した両試験の PFS の Kaplan-Meier 曲線では、8 か月時まで両試験の結果に重なりがみられた。PFS 曲線の後半部分及び PFS の中央値の明らかな差については、follow-up 期間が EFC14335 試験と比較して TCD14079 試験 パート A で短く、打ち切りの患者の割合が EFC14335 試験（52.6%）と比較して TCD14079 試験 パート A（61.3%）で高かった点を考慮して解釈する必要がある。

表 54 - PFS の Kaplan-Meier 推定値 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験

	EFC14335		TCD14079
	Pd (N=153)	**IPd (10 mg/kg) (N=154)**	**IPd (10 mg/kg) (N=31)**
Number (%) of events	89 (58.2)	73 (47.4)	12 (38.7)
Number (%) of patients censored	64 (41.8)	81 (52.6)	19 (61.3)
Kaplan-Meier estimates of PFS in months			
25% quantile (95% CI)	2.76 (1.971 to 3.055)	4.27 (3.088 to 5.848)	5.55 (1.610 to 17.577)
Median (95% CI)	6.47 (4.468 to 8.279)	11.53 (8.936 to 13.897)	17.58 (6.538 to NC)
75% quantile (95% CI)	NC (10.382 to NC)	NC (14.784 to NC)	NC (17.577 to NC)
PFS probability (95% CI)[a]			
2 Months	0.801 (0.723 to 0.859)	0.910 (0.850 to 0.947)	0.897 (0.713 to 0.965)
4 Months	0.617 (0.529 to 0.694)	0.760 (0.681 to 0.822)	0.826 (0.631 to 0.924)
6 Months	0.506 (0.417 to 0.588)	0.665 (0.580 to 0.737)	0.715 (0.509 to 0.846)
8 Months	0.432 (0.345 to 0.516)	0.620 (0.534 to 0.695)	0.602 (0.396 to 0.757)
10 Months	0.369 (0.284 to 0.453)	0.547 (0.459 to 0.627)	0.602 (0.396 to 0.757)
12 Months	0.296 (0.213 to 0.384)	0.476 (0.380 to 0.566)	0.602 (0.396 to 0.757)
14 Months	0.259 (0.174 to 0.351)	0.387 (0.277 to 0.495)	0.602 (0.396 to 0.757)
16 Months	0.259 (0.174 to 0.351)	0.310 (0.186 to 0.443)	0.602 (0.396 to 0.757)
18 Months	0.259 (0.174 to 0.351)	0.310 (0.186 to 0.443)	0.452 (0.168 to 0.702)
20 Months	0.259 (0.174 to 0.351)	0.310 (0.186 to 0.443)	0.452 (0.168 to 0.702)

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

Note: For EEFC14355, percentages are calculated using the number of patients in the ITT population as the denominator and for TCD14079, percentages are calculated using the number of patients in the AT population as the denominator

PFS: Progression free survival, CI: Confidence interval.

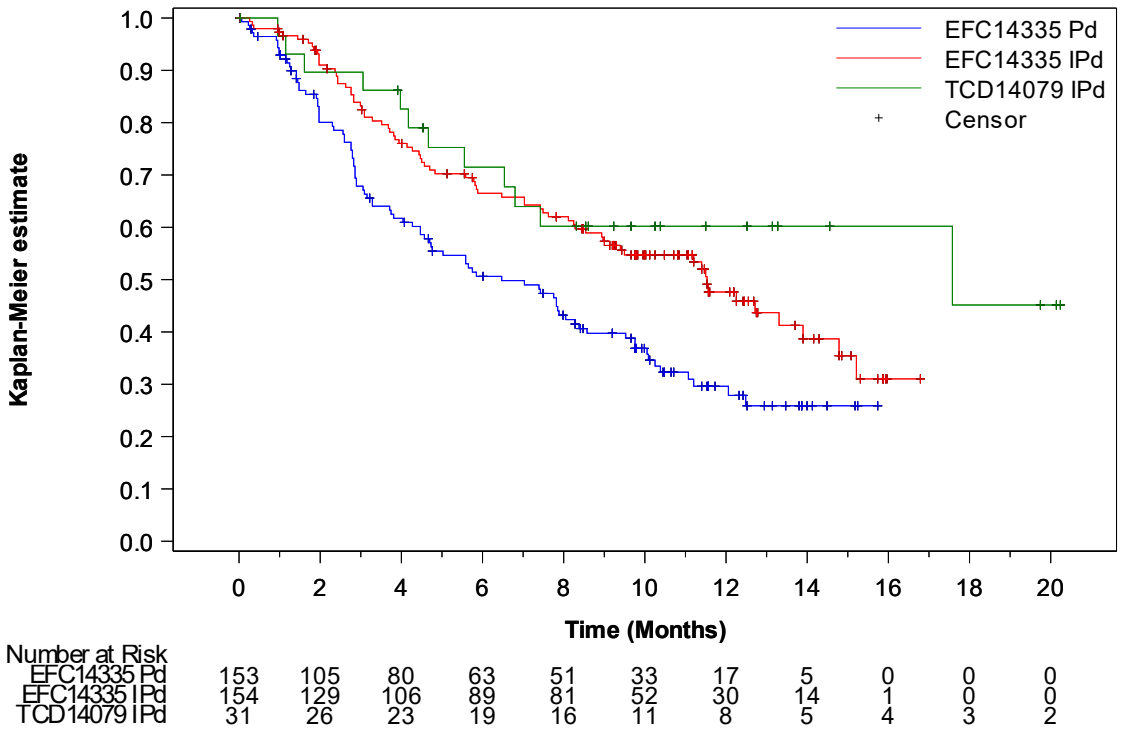
CI for Kaplan-Meier estimates are calculated with log-log transformation of survival function and methods of Brookmeyer and Crowley

a Estimated using the Kaplan-Meier method.

NC: not calculable.

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/SCE_MM_SUB_1/REPORT/PGM/eff_km_pfs_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_pfs_t_x.rtf (19FEB2019 8:26)

図 13 - PFS の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験



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

EFC14335 試験及び TCD14079 試験 パート A の OS の Kaplan-Meier 推定値を表 55に要約する。

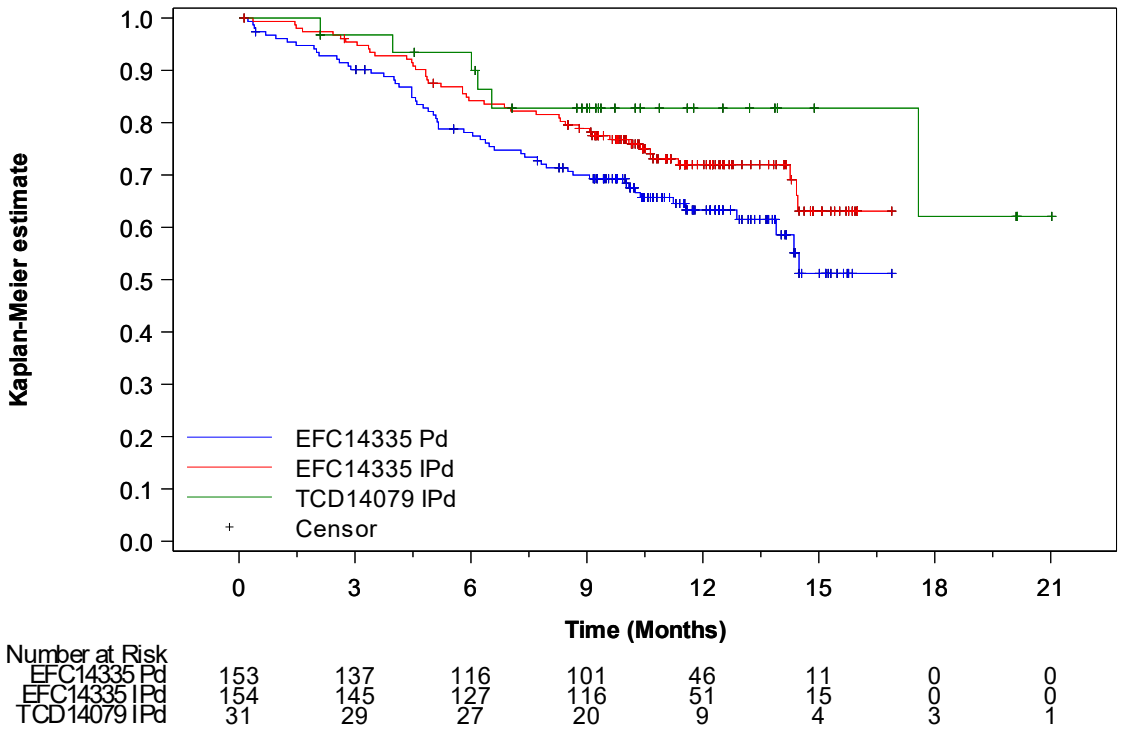
図 14 に示した両試験の OS の Kaplan-Meier 曲線では、TCD14079 試験 パート A の follow-up 期間の中央値（8 か月時）まで重なりがみられた。OS 曲線の後半部分及び OS の中央値の明らかな差については、follow-up 期間が EFC14335 試験と比較して TCD14079 試験 パート A で短く、打ち切りの患者の割合が EFC14335 試験（72.1%）と比較して TCD14079 試験 パート A（80.6%）で高かった点を考慮して解釈する必要がある。

表 55 - OS の Kaplan-Meier 推定値 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験

	EFC14335		TCD14079
	Pd (N=153)	**IPd (10 mg/kg) (N=154)**	**IPd (10 mg/kg) (N=31)**
Number (%) of deaths	56 (36.6)	43 (27.9)	6 (19.4)
Number (%) of patients censored	97 (63.4)	111 (72.1)	25 (80.6)
Kaplan-Meier estimates of OS in months			
25% quantile (95% CI)	6.60 (5.027 to 10.086)	10.64 (7.688 to 14.456)	17.58 (6.012 to NC)
Median (95% CI)	NC (13.897 to NC)	NC (NC to NC)	NC (17.577 to NC)
75% quantile (95% CI)	NC (NC to NC)	NC (NC to NC)	NC (17.577 to NC)
Survival probability (95% CI)[a]			
3 Months	0.901 (0.842 to 0.939)	0.954 (0.906 to 0.978)	0.968 (0.792 to 0.995)
6 Months	0.781 (0.706 to 0.839)	0.842 (0.774 to 0.891)	0.934 (0.762 to 0.983)
9 Months	0.700 (0.619 to 0.767)	0.789 (0.715 to 0.846)	0.828 (0.634 to 0.925)
12 Months	0.633 (0.545 to 0.709)	0.720 (0.636 to 0.787)	0.828 (0.634 to 0.925)
15 Months	0.512 (0.376 to 0.632)	0.631 (0.504 to 0.733)	0.828 (0.634 to 0.925)
18 Months	0.512 (0.376 to 0.632)	0.631 (0.504 to 0.733)	0.621 (0.193 to 0.871)
21 Months	0.512 (0.376 to 0.632)	0.631 (0.504 to 0.733)	0.621 (0.193 to 0.871)

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
Note: For EEFC14355, percentages are calculated using the number of patients in the ITT population as the denominator and for TCD14079, percentages are calculated using the number of patients in the AT population as the denominator
OS: Overall survival, CI: Confidence interval.
CI for Kaplan-Meier estimates are calculated with log-log transformation of survival function and methods of Brookmeyer and Crowley
a Estimated using the Kaplan-Meier method.
NC: not calculable.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/SCE_MM_SUB_1/REPORT/PGM/eff_km_os_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_os_t_x.rtf (19FEB2019 8:23)

図 14 - OS の Kaplan-Meier 曲線 - EFC14335 試験及び TCD14079 試験



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

3.5 部分集団における結果の比較

3.5.1 サブグループ解析

EFC14335 試験の PFS のサブグループ解析については、2.1.1.7.2項に記載した。

3.5.2 免疫原性と有効性

7 試験（EFC14335 試験、TCD14079 試験 パート A、TED14095 試験、TED10893 試験、TED14154 試験 パート A、TCD11863 試験及び TCD13983 試験）で ADA を測定した結果、合計 18 名が 1 検体以上で陽性反応を示した（Module 2.7.2 [4.4 項]）。このうち 1 名はベースラインのみ（初回投与前）陽性であり、一過性の既存の ADA 陽性に分類された。全試験を通じた治験中に発現した ADA 陽性率は 2.8%（17/600 名）であった（表 80）。これらの陽性反応の大部分は一過性であり、治療誘発性 ADA が認められた 17 名中 2 名のみ持続性 ADA の推移を示した。治験中に ADA 陽性が認められた 18 名は、TCD14079 試験 パート A（1 名）、TED14095 試験（4 名）、TED10893 試験 第 1 相（8 名［既存の ADA が認められた 1 名を含む］）、TED10893 試験 第 2 相ステージ 2（1 名［本試験では、まだ有効性評価を行っていない］）、TCD11863 試験（4 名）の患者であった。EFC14335 試験では、ADA は検出されなかった。

ADA 有無別の最良総合効果及び ORR、並びに ADA 有無別のレスポンダー患者における奏効期間について、併合した結果（EFC14335 試験、TCD14079 試験 パート A、TED10893 試験、TED14154 試験パート A、TCD11863 試験及び TCD13983 試験）を、それぞれ表 56及び表 57に示す。併合に含まれていない TED14095 試験について、ADA 陽性が認められた 4 名の最良総合効果は、PR が 1 名、SD が 1 名及び PD が 2 名であった。

治験中に発現した ADA 陽性が認められたこれら少数の患者において、最良総合効果から評価した有効性に差は認められなかった。全体の奏効期間の平均値及び中央値は、治験中に発現した ADA 陽性が認められたレスポンダーと認められなかったレスポンダーで同程度であった。

3.5.3 製剤と有効性

主要試験の EFC14335 試験に加え、TCD14079 試験 パート A の IPd 拡大コホート、単剤試験の TED14154 試験 パート A 及び日本人を対象とした単剤試験の TED14095 試験においてイサツキシマブ 申請製法* 製剤を使用した。Pd 療法にイサツキシマブを併用した試験では、イサツキシマブ 申請製法* 製剤による明らかな有効性が認められた。また、TED14154 試験 パート A で認められた有効性は、イサツキシマブ 製法 I* 製剤を用いた他の単剤療法試験における有効性と類似していた。

表 56 - ADA 有無別の最良総合効果及び ORR - EFC14335 試験、TCD14079 試験 パート A、TED10893 試験、TED14154 試験 パート A、TCD11863 試験及び TCD13983 試験（ADA 評価可能集団）

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=195)		Isa(+/-Dex) (N=208)		Other combo (N=70)		All (N=473)	
	ADA Positive (N=1)	ADA Non-positive (N=194)	ADA Positive (N=7)	ADA Non-positive (N=201)	ADA Positive (N=4)	ADA Non-positive (N=66)	ADA Positive (N=12)	ADA Non-positive (N=461)
Best overall response [n (%)]								
Stringent complete response (sCR)	0	1 (0.5)	0	0	0	7 (10.6)	0	8 (1.7)
Complete response (CR)	0	8 (4.1)	1 (14.3)	0	0	1 (1.5)	1 (8.3)	9 (2.0)
Very good partial response (VGPR)	1 (100)	51 (26.3)	0	14 (7.0)	0	22 (33.3)	1 (8.3)	87 (18.9)
Partial response (PR)	0	60 (30.9)	1 (14.3)	26 (12.9)	1 (25.0)	12 (18.2)	2 (16.7)	98 (21.3)
Minimal response (MR)	0	15 (7.7)	0	18 (9.0)	1 (25.0)	7 (10.6)	1 (8.3)	40 (8.7)
Stable disease (SD)	0	39 (20.1)	4 (57.1)	79 (39.3)	1 (25.0)	11 (16.7)	5 (41.7)	129 (28.0)
Non progressive disease (non-PD)	0	4 (2.1)	0	0	0	0	0	4 (0.9)
Progressive disease (PD)	0	9 (4.6)	1 (14.3)	41 (20.4)	1 (25.0)	4 (6.1)	2 (16.7)	54 (11.7)
Unconfirmed progressive disease (PDu)	0	1 (0.5)	0	9 (4.5)	0	0	0	10 (2.2)
Not evaluable/Not assessed	0	6 (3.1)	0	14 (7.0)	0	2 (3.0)	0	22 (4.8)
Overall response rate [n (%)]								
Responders (sCR, CR, VGPR or PR)	1 (100)	120 (61.9)	2 (28.6)	40 (19.9)	1 (25.0)	42 (63.6)	4 (33.3)	202 (43.8)
95% CI[b]	(2.50 - 100.00)	(54.62 - 68.72)	(3.67 - 70.96)	(14.61 - 26.10)	(0.63 - 80.59)	(50.87 - 75.13)	(9.92 - 65.11)	(39.23 - 48.48)
VGPR or better [n(%)]	1 (100)	60 (30.9)	1 (14.3)	14 (7.0)	0	30 (45.5)	2 (16.7)	104 (22.6)

ADA positive: patients with at least one treatment-induced or treatment boosted ADA positive sample at any time during the ADA on-study observation period.
CI: Confidence interval.

a Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab.

b Estimated by Clopper-Pearson exact method

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/SCE_MM_SUB_1/REPORT/PGM/eff_response_ada_p4_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_response_ada_p4_t_i.rtf (03APR2019 4:49)

表 57 - ADA 有無別のレスポンダー患者における奏効期間 - EFC14335 試験、TCD14079 試験 パート A、TED10893 試験、TED14154 試験 パート A、TCD11863 試験及び TCD13983 試験（ADA 評価可能集団）

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=195)		Isa(+/-Dex) (N=208)		Other combo (N=70)		All (N=473)	
	ADA Positive (N=1)	ADA Non-positive (N=194)	ADA Positive (N=7)	ADA Non-positive (N=201)	ADA Positive (N=4)	ADA Non-positive (N=66)	ADA Positive (N=12)	ADA Non-positive (N=461)
Duration of response (months)								
Number	1	120	2	40	1	42	4	202
Mean (SD)	14.55 (NC)	8.94 (4.14)	11.45 (11.55)	8.60 (5.46)	1.41 (NC)	12.52 (7.02)	9.72 (8.79)	9.62 (5.32)
Median	14.55	8.82	11.45	8.31	1.41	10.68	8.92	8.85
Min ; Max	14.6 ; 14.6	1.0 ; 24.9	3.3 ; 19.6	1.4 ; 23.4	1.4 ; 1.4	3.0 ; 31.4	1.4 ; 19.6	1.0 ; 31.4

ADA positive: patients with at least one treatment-induced or treatment boosted ADA positive sample at any time during the ADA on-study observation period.

a Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab.

NC: not calculable.

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/SCE_MM_SUB_1/REPORT/PGM/eff_summ_ada_p4_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_summ_ada_p4_t_i.rtf (03APR2019 4:49)

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

用量決定に関しては、臨床薬理の概要（Module 2.7.2 [3.4.4 項]）に記載した。TCD14079 試験 パート A において、Pd 療法と併用するイサツキシマブの用量（10 mg/kg QW/Q2W 及び 20 mg/kg QW/Q2W）を検討した。本試験から得られたデータから、2 用量間で ORR 又は忍容性に明らかな差は認められなかった。したがって、主要な第 3 相 EFC14335 試験でのイサツキシマブの用法・用量として 10 mg/kg QW/Q2W を選択した。本用法用量において、定常状態で消失経路の大部分を線形クリアランスにより説明できる（全身クリアランスの約 90%が線形クリアランス）ことが示された。このことから、本用法用量において、定常状態で標的分子が飽和されていることが示唆される。

単剤療法試験における ORR の併合解析結果を表 58に示す。イサツキシマブ単剤療法の ORR は 10 mg/kg QW/Q2W と 20 mg QW/Q2W で同程度であることが示された。また、EFC14335 試験の結果から、10 mg QW/Q2W で投与したときの有効性が確認され、PK/PD 解析の結果から、イサツキシマブの曝露量と ORR 及び無増悪生存割合との間に正の相関が認められた。これらの結果から、イサツキシマブ、ポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法におけるイサツキシマブの推奨用法及び用量を 10 mg/kg QW/Q2W とすることが支持された。

表 58 - ORR の要約 - TED10893 試験 第 1 相及び第 2 相ステージ 1、TED14154 試験 パート A（全ての投与集団）

	Isatuximab dose level[a]			
	< 10 mg/kg (N=48)	**10 mg/kg (N=111)**	**20 mg/kg (N=53)**	**All (N=212)**
Best overall response [n(%)]				
Stringent complete response (sCR)	0	0	0	0
Complete response (CR)	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
Very good partial response (VGPR)	0	11 (9.9)	3 (5.7)	14 (6.6)
Partial response (PR)	3 (6.3)	15 (13.5)	9 (17.0)	27 (12.7)
Minimal response (MR)	1 (2.1)	9 (8.1)	8 (15.1)	18 (8.5)
Stable disease (SD)	18 (37.5)	41 (36.9)	24 (45.3)	83 (39.2)
Progressive disease (PD)	17 (35.4)	19 (17.1)	6 (11.3)	42 (19.8)
Unconfirmed progressive disease (PDu)	4 (8.3)	5 (4.5)	0	9 (4.2)
Not evaluable (NE)	5 (10.4)	10 (9.0)	3 (5.7)	18 (8.5)
Overall response rate [n(%)]				
Responder (≥PR)	3 (6.3)	27 (24.3)	12 (22.6)	42 (19.8)
95% CI[b]	1.3, 17.2	16.7, 33.4	12.3, 36.2	14.7, 25.8
Clinical benefit rate [n(%)]				
Responder (≥MR)	4 (8.3)	36 (32.4)	20 (37.7)	60 (28.3)
95% CI[b]	2.3, 20.0	23.9, 42.0	24.8, 52.1	22.3, 34.9

a Includes studies TED10893 Phase 1 and Phase 2 Stage 1 and TED14154 Part A, regardless of schedule of administration.

b Estimated by Clopper-Pearson exact method

	Isatuximab dose level[a]			
	< 10 mg/kg (N=48)	10 mg/kg (N=111)	20 mg/kg (N=53)	All (N=212)

CI: Confidence interval.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/SCE_MM_SUB_1/REPORT/PGM/eff_resp_ted_cbr_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_ted_cbr_s_t_x.rtf (19FEB2019 8:27)

一方、2.2.1項に記載したとおり、再発難治性の日本人 MM 患者におけるイサツキシマブ単剤投与の ORR は、10 mg/kg QW/Q2W で 66.7%（2/3 名）、20 mg/kg QW/Q2W で 36.4%（12/33 名）であり、イサツキシマブ単剤投与 10 mg/kg 以上の用量で有効性が示された、海外での単剤投与試験の結果ともおおむね一致していた。

また、主要な第 3 相 EFC14335 試験において、2.1.1.7.12項で検討したように、日本人集団及び日本人を含む東アジア人集団の有効性結果は、全体集団の結果との傾向の一致が認められた。さらに、単剤投与時を含めた日本人の試験結果は、海外試験の結果と PK プロファイル、安全性及び有効性が類似していた。

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

5　効果の持続、耐薬性

EFC14335 試験及び各試験から得られた複数の評価項目の結果から、イサツキシマブの長期的なベネフィットが裏付けられている。主要な EFC14335 試験において、主要評価項目である PFS の長期にわたり持続する有効性が確認された。本試験の follow-up 期間（中央値）は 11.56 か月であり、十分な follow-up が行われた。Pd 療法へのイサツキシマブ併用により、PFS の中央値は Pd 群で 6.47 か月（95% CI：4.468～8.279）に対し IPd 群では 11.53 か月（95% CI：8.936～13.897）と PFS が有意に延長した（HR=0.596、p 値=0.0010）。IPd 療法の第 1b 相 TCD14079 試験 パート A では、PFS の中央値は 10 mg/kg QW/Q2W 投与で 17.6 か月であった。

EFC14335 試験の解析カットオフ日時点で、いずれの投与群も OS の中央値は未達であったが、Pd 群と比較して IPd 群で OS の延長を示す傾向が認められた（HR=0.687）。12 か月時点の生存率は IPd 群で 0.720（95% CI：0.636～0.787）及び Pd 群で 0.633（95% CI：0.545～0.709）であった。
TCD14079 試験 パート A では、follow-up 期間の中央値（8.5 か月）の時点で、10 mg QW/Q2W 投与での OS の中央値は未達であり、25 パーセンタイル値は 17.6 か月（95% CI：6.0～推定不能）であった。

EFC14335 試験では、骨髄腫に対する次治療までの期間及び奏効期間からも長期的なベネフィットが裏付けられた。Pd 療法へのイサツキシマブ併用により、次治療までの期間が延長した。次治療までの期間の中央値は、IPd 群では算出できず、Pd 群では 9.10 か月であり、次治療を受けた患者の割合は IPd 群の方が低かった（IPd 群 39.0%、Pd 群 54.2%、HR=0.538、p 値=0.0003）。IPd 群の奏効期間が 13.27 か月であったことからも効果の持続が確認された。また、曝露期間は Pd 群と比較して IPd 群で長かった。サイクル数の中央値は、IPd 群で 10（範囲：1.0～19.0）、Pd 群で 6（範囲：1.0 ～ 18.0 ）であり、IPd 群の 55 名及び Pd 群の 38 名は 12 サイクル以上投与を受けた。曝露期間の中央値は IPd 群で 41 週間（範囲：1.3～76.7）、Pd 群で 24 週間（範囲：1.0～73.7）であった。解析カットオフ日時点で、100 名（IPd 群 65 名、Pd 群 35 名）が治験薬の投与を継続中であった。

以上、全試験の結果より、初回奏効後も継続してイサツキシマブのクリニカルベネフィットが得られることが確認された。イサツキシマブを投与された 576 名（Module 2.7.4 [2.2.2.4 項]参照）におけるイサツキシマブ投与期間の平均値は 28.9 週間（IPd：38.4 週間、イサツキシマブ［デキサメタゾン併用又は非併用］：18.9 週間）であり、99 名（17.2%）が 12 か月間、23 名（4.0%）が 18 か月間投与され、180 名（31.3%）が治験薬の投与を継続中である。

6　有効性のまとめ

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

IPd 療法の有効性は、主要な EFC14335 試験で対照群である Pd 群との比較によって示された。本試験の IPd 群の有効性結果は、同様の患者集団に対し同一の併用療法（IPd 療法）を用いた第 1b 相試験である TCD14079 試験 パート A の結果と一致していた。IPd 療法を用いたこれらの試験は、先行して実施された、前治療歴が多い再発又は難治性の MM 患者を対象としたイサツキシマブの単剤投与試験で認められた治療効果に基づき実施した。海外で実施した単剤投与試験でイサツキシマブ 10 mg/kg を投与された患者 111 名の ORR は 24.3%であった。

EFC14335 試験の対象集団には、予後不良の特性を有する患者からなる重要なサブグループ（ISS Stage III［25.1%］、腎機能障害［36.2%］、細胞遺伝学的高リスク［19.5%］、75 歳以上の高齢者［19.9%］、ECOG PS が 2［10.4%］及び LDH 高値［32.2%］）が含まれており、典型的な再発又は難治性の MM の患者集団であった。患者は複数の前治療歴（中央値：3 ライン）を有し、患者の 92.5%はレナリドミドに対し難治性を、また、ほぼ全ての患者が直近のレジメンに対し難治性を示していた。

EFC14335 試験では、イサツキシマブを Pd 療法に併用することにより、Pd 療法と比較して有意で臨床的に意味のある PFS の改善が認められた（片側 p=0.001）。主解析の PFS の HR は 0.596（95% CI：0.436～0.814）であった。これは Pd 群と比較して IPd 群で進行又は死亡のリスクが 40.4%低下したことを意味する。IPd 群の PFS の中央値は 11.53 か月（95% CI：8.936～13.897）であり、Pd 群の 6.47 か月（95% CI：4.468～8.279）より長かった。TCD14079 試験 パート A では、PFS の中央値は 10 mg/kg QW/Q2W 投与で 17.6 か月であった。

EFC14335 試験で認められた IRC 評価による PFS の改善は、各実施医療機関の検査室のデータを用いた医師評価と一致したほか、全ての感度分析とも一致し、その頑健性が示された（HR の範囲：0.5～0.6）。さらに、医師評価による PFS 及び次治療までの期間の解析から、IPd 療法によって病勢コントロールの改善が得られることが確認された。また、細胞遺伝学的高リスク集団、高齢者、腎機能障害患者、前治療歴が多い患者（4 ライン以上）及び前治療に難治性の患者を含む全てのサブグループにおいて、IPd 群で Pd 群を上回る PFS の改善が認められた。

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

ORR 及び奏効の深さの改善が、Pd 群と比較して IPd 群で顕著であった。ORR は、IPd 群 60.4%及び Pd 群 35.3%で有意差（有意水準 0.025［片側］）が認められ、層別化した CMH 検定による p 値

（片側）は 0.0001 未満であった。サブグループ解析の結果は、全体の ORR の解析と一致した。VGPR 以上の達成率は、IPd 群（31.8%）の方が Pd 群（8.5%）より有意に高かった（p<0.0001）。第 1b 相試験の TCD14079 試験 パート A における 10 mg/kg QW/Q2W 投与での ORR は 64.5%であった。VGPR 達成率は、EFC14335 試験（31.8%）の方が TCD14079 試験 パート A（22.6%）より高かった。

IPd 群で認められた奏効は迅速かつ持続的であった。EFC14335 試験において、初回奏効までの期間 の中央値は IPd 群で 1.94 か月（95% CI：1.31～2.00）、Pd 群で 3.02 か月（95% CI：2.83～5.06）であり、Pd 群より IPd 群で初回奏効までの期間 が短かった。奏効を達した患者における初回奏効までの期間 の中央値は IPd 群で 35 日、Pd 群で 58 日であった。TCD14079 試験 パート A では、レスポンダー集団における奏効までの期間の中央値は 10 mg QW/Q2W 投与で 30 日であり、EFC14335 試験の結果と一致した。EFC14335 試験における奏効期間の中央値は IPd 群で 13.27 か月（95% CI：10.612～推定不能）、Pd 群で 11.07 か月（95% CI：8.542～推定不能）であった。TCD14079 試験 パート A では、follow-up 期間の中央値（8.5 か月）の時点で、10 mg QW/Q2W 投与での奏効期間の中央値を算出できず、25 パーセンタイル値は 5.9 か月（95% CI：4.6～推定不能）であった。

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

EFC14335 試験では、Pd 群と比較して IPd 群で、OS の延長を示す傾向が認められた（HR=0.687）。follow-up 期間の中央値（IPd 群 11.56 か月、Pd 群 11.73 か月）の時点で、いずれの投与群も OS の中央値に達しておらず、OS の 25 パーセンタイル値は IPd 群で 10.64 か月（95% CI：7.688～14.456）、Pd 群で 6.60 か月（95% CI：5.027～10.086）であった。この改善は、次治療への切り替えの有無にかかわらず認められた（ダラツムマブによる次治療を受けた患者は IPd 群 10%、Pd 群 54.2%であった）。TCD14079 試験 パート A では、OS の 25 パーセンタイル値は 17.6 か月（95% CI：6.0～推定不能）であった。

また、EFC14335 試験では、IPd 群で次治療を要した時期が遅延し、投与期間中の腎機能に対する良好なベネフィットを示唆するデータが得られ、また、生活の質が維持されたことから、IPd 療法による病勢のコントロールが確認された。骨髄腫に対する次治療までの期間の中央値は、IPd 群では未達、Pd 群では 9.10 か月であり、次治療を受けた患者の割合は IPd 群の方が低かった（IPd 群 39.0%、Pd 群 54.2%）。さらに、試験登録時に腎機能障害が認められた患者を対象とした評価では、IPd 群の方が、腎機能の改善が大きく、腎機能低下の程度が減少する傾向が認められた。これらのベネフィットは、eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満の患者のサブグループの IPd 群で認められた全般的な有効性（PFS の中央値：9.50 か月［HR=0.502］及び ORR：56.2%）にさらに付加される。IPd 群での生活の質への負の影響は認められなかった。EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態スコアは投与期間を通して維持され、両投与群で同程度であった。

以上より、第 3 相試験の EFC14335 試験でイサツキシマブを Pd 療法に併用したところ、有効性に関して臨床的に意味のあるベネフィットが得られた。有効性の改善は、各評価項目、IRC 評価と医師評価、各サブグループ、及び第 3 相 EFC14335 試験と第 1b 相 TCD14079 試験 パート A で一貫してみられている。これらの結果は、再発又は難治性の MM へのイサツキシマブ単剤投与時に認められた抗腫瘍効果の結果からも裏付けられた。

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

EFC14335 試験において、組み入れられた日本人患者数が少なく、また割り付けの不均衡（IPd 群：9 名、Pd 群：4 名）があり、IRC による評価では、PFS の HR は 1.221 であり、全体集団で得られた結果（HR=0.602）との一貫性を示せなかったが、医師評価では HR は 0.554 であり、全体集団で得られた結果（HR=0.578）と一致し、日本人集団の IPd 群での有効性は、全体集団の IPd 群で得られた良好な効果と同様な傾向がみられた。また、上述の要因により日本人集団の ORR は、IPd 群で 66.7%（6/9 名）及び Pd 群で 75.0%（3/4 名）と両投与群ともに高く、IPd 群の ORR は Pd 群より低かったが、全体集団の IPd 群の ORR（60.4%）と同程度であった。なお、全体集団の Pd 群の ORR（35.3%）は、日本人 MM 患者における Pd 療法の臨床試験の結果（ORR= 42 %）と同程度であり(11)、日本人集団の IPd 群の ORR（66.7%）は、これらの Pd 療法の結果を上回っていた。深い奏効（VGPR 以上の割合）については、IPd 群（55.5%）の方が Pd 群（25.0%）に比較して高かった。初回奏効までの期間では、IPd 群の方が Pd 群より早期に到達した（IPd 群：1.18 か月［95% CI :0.953～推定不能］、Pd 群：2.23 か月［95% CI :0.986～5.060］）。

日本人を含む東アジア人集団の結果は全体集団の結果と一貫性を示していた。

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

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

7　参考文献

1. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1055-66.
2. Morgan G, Palumbo A, Dhanasiri S, Lee D, Weisel K, Facon T, et al. Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone. Br J Haematol. 2015;168:820-3.
3. Feng X, Zhang L, Acharya C, An G, Wen K, Qiu L, et al. Targeting CD38 Suppresses Induction and Function of T Regulatory Cells to Mitigate Immunosuppression in Multiple Myeloma. Clin Cancer Res. 2017 Aug 1;23(15):4290-300.
4. Jiang H, Acharya C, An G, Zhong M, Feng X, Wang L, et al. SAR650984 (SAR) directly induces multiple myeloma (MM) cell death via lysosomal-associated and apoptotic pathways, which is further enhanced by pomalidomide. Leukemia 2016 Feb;30(2):399-408.
5. 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 Aug;17(8):e328-e346.
6. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group Consensus Statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. J Clin Oncol. 2014;32(6):587-600.
7. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. Br J Haematol. 1998;102(5):1115-23.
8. Rajkumar SV, Harousseau J, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood. 2011;117(18):4691-5.
9. Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trials. Cancer Treat Rep. 1985 Dec;69(12):1375-81.
10. Dimopoulos MA, Terpos E, Roussou M, Eleutherakis-Papaiakovou E, Gavriatopoulou M, Kanellias N, et al. Validation Of Criteria For Renal Response In Patients With Multiple Myeloma (MM) Who Present With Severe Renal Dysfunction. Blood. 2013;122:3176.

11. Ichinohe T, Kuroda Y, Okamoto S, Matsue K, Iida S, Sunami K, et al. A multicenter phase 2 study of pomalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: the Japanese MM-011 trial. Exp Hematol Oncol. 2016 Apr 18;5:11. doi: 10.1186/s40164-016-0040-7. eCollection 2015.

8　付録

表 59 - 患者の内訳- EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）

	Pd			IPd		
	Japan (N=4)	**East Asia (N=15)**	**All (N=153)**	**Japan (N=9)**	**East Asia (N=21)**	**All (N=154)**
Treated but not randomized	0	0	0	0	0	0
Randomized and not treated	0	0	4 (2.6)	0	0	2 (1.3)
Randomized and treated	4 (100)	15 (100)	149 (97.4)	9 (100)	21 (100)	152 (98.7)
Patients still on treatment	2 (50.0)	5 (33.3)	35 (22.9)	5 (55.6)	10 (47.6)	65 (42.2)
Patients with definitive treatment discontinuation	2 (50.0)	10 (66.7)	114 (74.5)	4 (44.4)	11 (52.4)	87 (56.5)
Reason for definitive treatment discontinuation						
Adverse event	0	0	19 (12.4)	2 (22.2)	2 (9.5)	11 (7.1)
Progressive disease	1 (25.0)	9 (60.0)	88 (57.5)	2 (22.2)	7 (33.3)	66 (42.9)
Poor compliance to protocol	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Withdrawal by subject	1 (25.0)	1 (6.7)	6 (3.9)	0	2 (9.5)	5 (3.2)
Other	0	0	1 (0.7)	0	0	4 (2.6)
Reason for treatment withdrawal by subject						
Adverse event	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Study procedure	0	0	0	0	0	0
Other	1 (25.0)	1 (6.7)	5 (3.3)	0	2 (9.5)	5 (3.2)
Status at the cutoff date [a]						
Alive	4 (100)	14 (93.3)	97 (63.4)	9 (100)	19 (90.5)	111 (72.1)
Death	0	1 (6.7)	56 (36.6)	0	2 (9.5)	43 (27.9)

	Pd			IPd		
	Japan (N=4)	**East Asia (N=15)**	**All (N=153)**	**Japan (N=9)**	**East Asia (N=21)**	**All (N=154)**
Time from last contact to the cutoff date [b]						
<= 2 weeks	0	0	0	0	0	0
> 2 weeks and <= 4 weeks	0	0	0	0	0	1 (0.6)
> 4 weeks and <= 8 weeks	0	0	0	0	0	0
> 8 weeks	0	1 (6.7)	7 (4.6)	0	1 (4.8)	4 (2.6)

[a]: Cut-off date for overall survival (11OCT2018)
[b]: For patients censored for overall survival before cut-off date
Note: Definitive treatment discontinuation is defined as the discontinuation of all the study drugs or of the last ongoing study drug.
Note: Percentages are calculated using the number of patients randomized as denominator. Patients treated but not randomized are tabulated according to treatment actually received (as treated)
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/dis_dispo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_r_t_i.rtf (19APR2019 4:58)

表 60 - 人口統計学的特性 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）

	Pd			IPd			Total		
	Japan (N=4)	**East Asia (N=15)**	**All (N=153)**	**Japan (N=9)**	**East Asia (N=21)**	**All (N=154)**	**Japan (N=13)**	**East Asia (N=36)**	**All (N=307)**
Age (years)									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Mean (SD)	64.3 (18.1)	63.0 (10.1)	65.2 (9.5)	69.2 (7.0)	65.4 (9.0)	66.6 (9.1)	67.7 (11.0)	64.4 (9.4)	65.9 (9.3)
Median	65.5	64.0	66.0	67.0	66.0	68.0	67.0	65.0	67.0
Min ; Max	41 ; 85	41 ; 85	41 ; 86	61 ; 81	47 ; 81	36 ; 83	41 ; 85	41 ; 85	36 ; 86
Age group (years) [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
<65	2 (50.0)	9 (60.0)	70 (45.8)	2 (22.2)	8 (38.1)	54 (35.1)	4 (30.8)	17 (47.2)	124 (40.4)
[65-75[	1 (25.0)	5 (33.3)	54 (35.3)	5 (55.6)	9 (42.9)	68 (44.2)	6 (46.2)	14 (38.9)	122 (39.7)
≥75	1 (25.0)	1 (6.7)	29 (19.0)	2 (22.2)	4 (19.0)	32 (20.8)	3 (23.1)	5 (13.9)	61 (19.9)
Gender [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Female	2 (50.0)	7 (46.7)	83 (54.2)	3 (33.3)	5 (23.8)	65 (42.2)	5 (38.5)	12 (33.3)	148 (48.2)
Male	2 (50.0)	8 (53.3)	70 (45.8)	6 (66.7)	16 (76.2)	89 (57.8)	8 (61.5)	24 (66.7)	159 (51.8)
Race [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
White	0	0	126 (82.4)	0	0	118 (76.6)	0	0	244 (79.5)
Black or African American	0	0	3 (2.0)	0	0	1 (0.6)	0	0	4 (1.3)
Asian	4 (100)	15 (100)	15 (9.8)	9 (100)	21 (100)	21 (13.6)	13 (100)	36 (100)	36 (11.7)
Native Hawaiian or other Pacific Island	0	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.3)	0	0	3 (1.0)
Missing/Not reported	0	0	8 (5.2)	0	0	12 (7.8)	0	0	20 (6.5)
Ethnicity [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Hispanic or Latino	0	0	3 (2.0)	0	0	4 (2.6)	0	0	7 (2.3)
Not Hispanic or Latino	4 (100)	15 (100)	134 (87.6)	9 (100)	21 (100)	130 (84.4)	13 (100)	36 (100)	264 (86.0)
Unknown	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (1.3)	0	0	4 (1.3)

	Pd			IPd			Total		
	Japan (N=4)	**East Asia (N=15)**	**All (N=153)**	**Japan (N=9)**	**East Asia (N=21)**	**All (N=154)**	**Japan (N=13)**	**East Asia (N=36)**	**All (N=307)**
Not Reported	0	0	14 (9.2)	0	0	18 (11.7)	0	0	32 (10.4)
ECOG performance status [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
0	2 (50.0)	4 (26.7)	69 (45.1)	6 (66.7)	6 (28.6)	55 (35.7)	8 (61.5)	10 (27.8)	124 (40.4)
1	1 (25.0)	8 (53.3)	68 (44.4)	3 (33.3)	14 (66.7)	83 (53.9)	4 (30.8)	22 (61.1)	151 (49.2)
2	1 (25.0)	3 (20.0)	16 (10.5)	0	1 (4.8)	16 (10.4)	1 (7.7)	4 (11.1)	32 (10.4)
Geographical region[a] [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Western Europe	0	0	76 (49.7)	0	0	55 (35.7)	0	0	131 (42.7)
Eastern Europe	0	0	20 (13.1)	0	0	28 (18.2)	0	0	48 (15.6)
North America	0	0	5 (3.3)	0	0	7 (4.5)	0	0	12 (3.9)
Asia	4 (100)	15 (100)	15 (9.8)	9 (100)	21 (100)	21 (13.6)	13 (100)	36 (100)	36 (11.7)
Other Countries	0	0	37 (24.2)	0	0	43 (27.9)	0	0	80 (26.1)
Regulatory region[b] [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Western Countries	0	0	97 (63.4)	0	0	77 (50.0)	0	0	174 (56.7)
Other Countries	4 (100)	15 (100)	56 (36.6)	9 (100)	21 (100)	77 (50.0)	13 (100)	36 (100)	133 (43.3)

[a]: Other countries=Australia, New Zealand, Turkey and Russia.
[b]: Other countries=Czech Republic, Hungary, Poland, Slovakia, Japan, Korea, Republic of Taiwan (Province of China), Turkey and Russia
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/dem_demo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_i.rtf (19APR2019 5:04)

表 61 - 初回診断時の疾患特性の要約 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）

	Pd			IPd			Total		
	Japan (N=4)	**East Asia (N=15)**	**All (N=153)**	**Japan (N=9)**	**East Asia (N=21)**	**All (N=154)**	**Japan (N=13)**	**East Asia (N=36)**	**All (N=307)**
Initial diagnosis [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Multiple Myeloma	4 (100)	15 (100)	153 (100)	9 (100)	21 (100)	154 (100)	13 (100)	36 (100)	307 (100)
Time from initial diagnosis of MM to randomization (years)									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Mean (SD)	6.11 (3.88)	6.04 (3.06)	5.29 (3.69)	3.63 (2.18)	4.03 (2.11)	5.23 (3.24)	4.39 (2.89)	4.87 (2.70)	5.26 (3.46)
Median	6.29	5.97	4.09	3.36	3.64	4.46	4.45	4.58	4.23
Min ; Max	1.6 ; 10.3	1.1 ; 10.3	0.5 ; 20.5	0.8 ; 7.2	0.8 ; 8.5	0.6 ; 18.4	0.8 ; 10.3	0.8 ; 10.3	0.5 ; 20.5
MM subtype at initial diagnosis [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Ig G	3 (75.0)	10 (66.7)	100 (65.4)	7 (77.8)	13 (61.9)	102 (66.2)	10 (76.9)	23 (63.9)	202 (65.8)
Ig A	1 (25.0)	5 (33.3)	41 (26.8)	0	5 (23.8)	34 (22.1)	1 (7.7)	10 (27.8)	75 (24.4)
Ig M	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.7)
Ig D	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ig E	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kappa light chain only	0	0	7 (4.6)	1 (11.1)	1 (4.8)	8 (5.2)	1 (7.7)	1 (2.8)	15 (4.9)
Lambda Light chain only	0	0	4 (2.6)	1 (11.1)	2 (9.5)	7 (4.5)	1 (7.7)	2 (5.6)	11 (3.6)
Unknown/undetected	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)	0	0	2 (0.7)
Biclonal status at initial diagnosis [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Yes	0	0	3 (2.0)	0	0	1 (0.6)	0	0	4 (1.3)
No	4 (100)	15 (100)	150 (98.0)	9 (100)	21 (100)	153 (99.4)	13 (100)	36 (100)	303 (98.7)
ISS stage at initial diagnosis [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Stage I	1 (25.0)	5 (33.3)	41 (26.8)	3 (33.3)	3 (14.3)	36 (23.4)	4 (30.8)	8 (22.2)	77 (25.1)

	Pd			IPd			Total		
	Japan (N=4)	**East Asia (N=15)**	**All (N=153)**	**Japan (N=9)**	**East Asia (N=21)**	**All (N=154)**	**Japan (N=13)**	**East Asia (N=36)**	**All (N=307)**
Stage II	1 (25.0)	7 (46.7)	48 (31.4)	5 (55.6)	9 (42.9)	49 (31.8)	6 (46.2)	16 (44.4)	97 (31.6)
Stage III	2 (50.0)	3 (20.0)	44 (28.8)	1 (11.1)	6 (28.6)	42 (27.3)	3 (23.1)	9 (25.0)	86 (28.0)
Unknown	0	0	20 (13.1)	0	3 (14.3)	27 (17.5)	0	3 (8.3)	47 (15.3)

Ig: Immunoglobulin, MM: Multiple Myeloma, ISS: International staging system
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/dem_dischar_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_dischar_r_t_i.rtf (19APR2019 5:01)

表 62 - 試験登録時の疾患特性の要約 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）

	Pd			IPd			Total		
	Japan (N=4)	**East Asia (N=15)**	**All (N=153)**	**Japan (N=9)**	**East Asia (N=21)**	**All (N=154)**	**Japan (N=13)**	**East Asia (N=36)**	**All (N=307)**
MM subtype at study entry[a] [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Ig G	3 (75.0)	10 (66.7)	101 (66.0)	7 (77.8)	13 (61.9)	104 (67.5)	10 (76.9)	23 (63.9)	205 (66.8)
Ig A	1 (25.0)	5 (33.3)	41 (26.8)	0	5 (23.8)	33 (21.4)	1 (7.7)	10 (27.8)	74 (24.1)
Ig M	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.7)
Ig D	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ig E	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kappa light chain only	0	0	7 (4.6)	1 (11.1)	1 (4.8)	8 (5.2)	1 (7.7)	1 (2.8)	15 (4.9)
Lambda light chain only	0	0	4 (2.6)	1 (11.1)	2 (9.5)	7 (4.5)	1 (7.7)	2 (5.6)	11 (3.6)
Biclonal status at study entry[a] [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Yes	0	1 (6.7)	2 (1.3)	0	0	1 (0.6)	0	1 (2.8)	3 (1.0)
No	4 (100)	14 (93.3)	151 (98.7)	9 (100)	21 (100)	153 (99.4)	13 (100)	35 (97.2)	304 (99.0)
Beta 2-microglobulin (mg/L)									
Number	4	15	150	9	21	151	13	36	301
Mean (SD)	4.03 (1.69)	3.37 (1.46)	5.71 (6.72)	2.92 (1.97)	3.48 (2.18)	4.68 (3.84)	3.26 (1.90)	3.43 (1.89)	5.19 (5.49)
Median	4.25	3.42	3.75	2.10	3.00	3.40	2.70	3.05	3.60
Min ; Max	1.8 ; 5.8	1.0 ; 5.8	0.7 ; 54.7	1.8 ; 8.0	1.5 ; 10.5	0.4 ; 27.0	1.8 ; 8.0	1.0 ; 10.5	0.4 ; 54.7
Beta 2-microglobulin (mg/L) [n(%)]									
Number	4	15	150	9	21	151	13	36	301
< 3.5	1 (25.0)	9 (60.0)	65 (43.3)	8 (88.9)	15 (71.4)	77 (51.0)	9 (69.2)	24 (66.7)	142 (47.2)
≥3.5 and <5.5	2 (50.0)	4 (26.7)	42 (28.0)	0	4 (19.0)	40 (26.5)	2 (15.4)	8 (22.2)	82 (27.2)
≥5.5	1 (25.0)	2 (13.3)	43 (28.7)	1 (11.1)	2 (9.5)	34 (22.5)	2 (15.4)	4 (11.1)	77 (25.6)
Albumin (g/L)									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Mean (SD)	35.75 (4.65)	38.53 (5.07)	36.93 (5.49)	38.00 (4.27)	37.19 (5.73)	36.81 (5.36)	37.31 (4.33)	37.75 (5.43)	36.87 (5.42)

	Pd			IPd			Total		
	Japan (N=4)	**East Asia (N=15)**	**All (N=153)**	**Japan (N=9)**	**East Asia (N=21)**	**All (N=154)**	**Japan (N=13)**	**East Asia (N=36)**	**All (N=307)**
Median	36.50	39.00	37.90	37.00	37.00	37.00	37.00	38.00	37.50
Min ; Max	30.0 ; 40.0	30.0 ; 50.0	16.5 ; 50.0	32.0 ; 45.0	24.0 ; 45.0	16.0 ; 48.7	30.0 ; 45.0	24.0 ; 50.0	16.0 ; 50.0
Albumin (g/L) [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
< 35	2 (50.0)	4 (26.7)	48 (31.4)	2 (22.2)	5 (23.8)	52 (33.8)	4 (30.8)	9 (25.0)	100 (32.6)
≥35	2 (50.0)	11 (73.3)	105 (68.6)	7 (77.8)	16 (76.2)	102 (66.2)	9 (69.2)	27 (75.0)	207 (67.4)
Serum LDH [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
≤ULN	2 (50.0)	10 (66.7)	102 (66.7)	6 (66.7)	14 (66.7)	106 (68.8)	8 (61.5)	24 (66.7)	208 (67.8)
> ULN	2 (50.0)	5 (33.3)	51 (33.3)	3 (33.3)	7 (33.3)	48 (31.2)	5 (38.5)	12 (33.3)	99 (32.2)
ISS stage at study entry [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Stage I	0	7 (46.7)	51 (33.3)	6 (66.7)	13 (61.9)	64 (41.6)	6 (46.2)	20 (55.6)	115 (37.5)
Stage II	3 (75.0)	6 (40.0)	56 (36.6)	2 (22.2)	6 (28.6)	53 (34.4)	5 (38.5)	12 (33.3)	109 (35.5)
Stage III	1 (25.0)	2 (13.3)	43 (28.1)	1 (11.1)	2 (9.5)	34 (22.1)	2 (15.4)	4 (11.1)	77 (25.1)
Unknown	0	0	3 (2.0)	0	0	3 (1.9)	0	0	6 (2.0)
R-ISS stage at study entry [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Stage I	0	5 (33.3)	31 (20.3)	4 (44.4)	7 (33.3)	39 (25.3)	4 (30.8)	12 (33.3)	70 (22.8)
Stage II	4 (100)	9 (60.0)	98 (64.1)	5 (55.6)	13 (61.9)	99 (64.3)	9 (69.2)	22 (61.1)	197 (64.2)
Stage III	0	1 (6.7)	24 (15.7)	0	1 (4.8)	16 (10.4)	0	2 (5.6)	40 (13.0)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Refractory status									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Relapsed and refractory[b]	4 (100)	15 (100)	153 (100)	9 (100)	21 (100)	154 (100)	13 (100)	36 (100)	307 (100)
Primary refractory	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Relapsed	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[a]: as per eCRF
[b]: excluding primary refractory

	Pd			IPd			Total		
	Japan (N=4)	East Asia (N=15)	All (N=153)	Japan (N=9)	East Asia (N=21)	All (N=154)	Japan (N=13)	East Asia (N=36)	All (N=307)

MM: Multiple Myeloma, Ig: Immunoglobulin, LDH: Lactate Dehydrogenase, ULN: Upper Limit of Normal, ISS: International staging system, R-ISS: Revised International staging system
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/dem_dischar_ent_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_dischar_ent_r_t_i.rtf (19APR2019 5:02)

表 63 - 試験登録時のその他の疾患特性 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）

	Pd			IPd			Total		
	Japan (N=4)	**East Asia (N=15)**	**All (N=153)**	**Japan (N=9)**	**East Asia (N=21)**	**All (N=154)**	**Japan (N=13)**	**East Asia (N=36)**	**All (N=307)**
Measurable paraprotein at baseline[a] [n (%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Serum M-Protein	4 (100)	13 (86.7)	107 (69.9)	7 (77.8)	18 (85.7)	103 (66.9)	11 (84.6)	31 (86.1)	210 (68.4)
Urine M-Protein	0	1 (6.7)	15 (9.8)	2 (22.2)	3 (14.3)	19 (12.3)	2 (15.4)	4 (11.1)	34 (11.1)
Serum M-Protein and Urine M-Protein	0	1 (6.7)	27 (17.6)	0	0	27 (17.5)	0	1 (2.8)	54 (17.6)
Non-measurable	0	0	4 (2.6)	0	0	5 (3.2)	0	0	9 (2.9)
Bone marrow plasma cells (%) at baseline[b]									
Number	4	15	148	9	21	153	13	36	301
Mean (SD)	15.25 (14.77)	32.03 (29.75)	33.33 (27.46)	10.53 (8.25)	22.71 (25.21)	33.63 (28.34)	11.98 (10.25)	26.59 (27.19)	33.48 (27.86)
Median	12.50	20.40	29.00	10.40	14.90	25.00	10.40	17.30	27.00
Min ; Max	2.0 ; 34.0	0.0 ; 90.0	0.0 ; 93.0	0.0 ; 23.6	0.0 ; 92.2	0.0 ; 100.0	0.0 ; 34.0	0.0 ; 92.2	0.0 ; 100.0
Bone marrow plasma cells (%) at baseline by category[b] [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
0%	0	1 (6.7)	3 (2.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	4 (2.6)	1 (7.7)	2 (5.6)	7 (2.3)
]0-5%[	1 (25.0)	2 (13.3)	17 (11.1)	2 (22.2)	4 (19.0)	18 (11.7)	3 (23.1)	6 (16.7)	35 (11.4)
[5-20%[	1 (25.0)	3 (20.0)	40 (26.1)	5 (55.6)	9 (42.9)	45 (29.2)	6 (46.2)	12 (33.3)	85 (27.7)
[20-50%[	2 (50.0)	4 (26.7)	42 (27.5)	1 (11.1)	4 (19.0)	38 (24.7)	3 (23.1)	8 (22.2)	80 (26.1)
≥50%	0	5 (33.3)	46 (30.1)	0	3 (14.3)	48 (31.2)	0	8 (22.2)	94 (30.6)
Missing	0	0	5 (3.3)	0	0	1 (0.6)	0	0	6 (2.0)
Patients with soft tissue plasmacytoma as per eCRF [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
No	3 (75.0)	12 (80.0)	138 (90.2)	9 (100)	19 (90.5)	138 (89.6)	12 (92.3)	31 (86.1)	276 (89.9)
Yes	1 (25.0)	3 (20.0)	15 (9.8)	0	2 (9.5)	16 (10.4)	1 (7.7)	5 (13.9)	31 (10.1)

	Pd			IPd			Total		
	Japan (N=4)	**East Asia (N=15)**	**All (N=153)**	**Japan (N=9)**	**East Asia (N=21)**	**All (N=154)**	**Japan (N=13)**	**East Asia (N=36)**	**All (N=307)**
Patients with bone lesions as per eCRF [n(%)]									
Number	4	15	151	9	21	154	13	36	305
No	1 (25.0)	4 (26.7)	35 (23.2)	3 (33.3)	6 (28.6)	43 (27.9)	4 (30.8)	10 (27.8)	78 (25.6)
Yes	3 (75.0)	11 (73.3)	116 (76.8)	6 (66.7)	15 (71.4)	111 (72.1)	9 (69.2)	26 (72.2)	227 (74.4)
Number of bone lesions as per eCRF [n(%)]									
Number	4	15	151	9	21	154	13	36	305
No lesion	1 (25.0)	4 (26.7)	35 (23.2)	3 (33.3)	6 (28.6)	43 (27.9)	4 (30.8)	10 (27.8)	78 (25.6)
1 to 4	1 (25.0)	3 (20.0)	37 (24.5)	3 (33.3)	5 (23.8)	32 (20.8)	4 (30.8)	8 (22.2)	69 (22.6)
5 to 10	1 (25.0)	3 (20.0)	28 (18.5)	2 (22.2)	3 (14.3)	31 (20.1)	3 (23.1)	6 (16.7)	59 (19.3)
More than 10	1 (25.0)	5 (33.3)	51 (33.8)	1 (11.1)	7 (33.3)	48 (31.2)	2 (15.4)	12 (33.3)	99 (32.5)
Patients with soft tissue plasmacytoma as per IRC [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
No	4 (100)	15 (100)	143 (93.5)	8 (88.9)	18 (85.7)	140 (90.9)	12 (92.3)	33 (91.7)	283 (92.2)
Yes	0	0	10 (6.5)	1 (11.1)	3 (14.3)	14 (9.1)	1 (7.7)	3 (8.3)	24 (7.8)
Patients with bone lesions as per IRC [n(%)]									
Number	4	15	149	9	21	153	13	36	302
No	1 (25.0)	5 (33.3)	48 (32.2)	3 (33.3)	7 (33.3)	50 (32.7)	4 (30.8)	12 (33.3)	98 (32.5)
Yes	3 (75.0)	10 (66.7)	101 (67.8)	6 (66.7)	14 (66.7)	103 (67.3)	9 (69.2)	24 (66.7)	204 (67.5)
Number of bone lesions as per IRC [n(%)]									
Number	4	15	149	9	21	153	13	36	302
No lesion	1 (25.0)	5 (33.3)	48 (32.2)	3 (33.3)	7 (33.3)	50 (32.7)	4 (30.8)	12 (33.3)	98 (32.5)
1 to 4	1 (25.0)	4 (26.7)	34 (22.8)	3 (33.3)	6 (28.6)	39 (25.5)	4 (30.8)	10 (27.8)	73 (24.2)
5 to 10	1 (25.0)	2 (13.3)	15 (10.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	16 (10.5)	2 (15.4)	3 (8.3)	31 (10.3)
More than 10	1 (25.0)	4 (26.7)	52 (34.9)	2 (22.2)	7 (33.3)	48 (31.4)	3 (23.1)	11 (30.6)	100 (33.1)

	Pd			IPd			Total		
	Japan (N=4)	**East Asia (N=15)**	**All (N=153)**	**Japan (N=9)**	**East Asia (N=21)**	**All (N=154)**	**Japan (N=13)**	**East Asia (N=36)**	**All (N=307)**

[a]: Based on last value obtained up to first dose of study treatment measured by central laboratory
[b]: As per eCRF
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/dem_bone_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_bone_r_t_i.rtf (19APR2019 5:07)

表 64 - 試験登録時の細胞遺伝学的特性 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）

	Pd			IPd			Total		
	Japan (N=4)	**East Asia (N=15)**	**All (N=153)**	**Japan (N=9)**	**East Asia (N=21)**	**All (N=154)**	**Japan (N=13)**	**East Asia (N=36)**	**All (N=307)**
Cytogenetic risk [n(%)]									
High risk CA[a]	2 (50.0)	2 (13.3)	36 (23.5)	1 (11.1)	3 (14.3)	24 (15.6)	3 (23.1)	5 (13.9)	60 (19.5)
Standard risk CA	2 (50.0)	9 (60.0)	78 (51.0)	7 (77.8)	14 (66.7)	103 (66.9)	9 (69.2)	23 (63.9)	181 (59.0)
Unknown or missing	0	4 (26.7)	39 (25.5)	1 (11.1)	4 (19.0)	27 (17.5)	1 (7.7)	8 (22.2)	66 (21.5)
del(17p)[b]									
Present	0	0	23 (15.0)	0	1 (4.8)	14 (9.1)	0	1 (2.8)	37 (12.1)
Absent	4 (100)	11 (73.3)	95 (62.1)	9 (100)	17 (81.0)	118 (76.6)	13 (100)	28 (77.8)	213 (69.4)
Unknown or missing	0	4 (26.7)	35 (22.9)	0	3 (14.3)	22 (14.3)	0	7 (19.4)	57 (18.6)
t(4;14)[b]									
Present	1 (25.0)	1 (6.7)	14 (9.2)	1 (11.1)	2 (9.5)	12 (7.8)	2 (15.4)	3 (8.3)	26 (8.5)
Absent	2 (50.0)	10 (66.7)	101 (66.0)	7 (77.8)	15 (71.4)	119 (77.3)	9 (69.2)	25 (69.4)	220 (71.7)
Unknown or missing	1 (25.0)	4 (26.7)	38 (24.8)	1 (11.1)	4 (19.0)	23 (14.9)	2 (15.4)	8 (22.2)	61 (19.9)
t(14;16)[b]									
Present	1 (25.0)	1 (6.7)	4 (2.6)	0	0	1 (0.6)	1 (7.7)	1 (2.8)	5 (1.6)
Absent	3 (75.0)	11 (73.3)	119 (77.8)	9 (100)	18 (85.7)	135 (87.7)	12 (92.3)	29 (80.6)	254 (82.7)
Unknown or missing	0	3 (20.0)	30 (19.6)	0	3 (14.3)	18 (11.7)	0	6 (16.7)	48 (15.6)
High risk cytogenetic abnormalities									
del(17p) and t(4;14)	0	0	4 (2.6)	0	0	3 (1.9)	0	0	7 (2.3)
del(17p) and t(14;16)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.3)

CA: Chromosomal abnormalities
[a]: High risk CA is defined as the presence of del(17p) and /or translocation t(4;14) and /or translocation t(14;16)
[b]: Abnormality was considered positive if present in at least 30% of analyzed plasma cells, except for del(17p) where the threshold is at least 50%
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/dem_cytogenetics_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_cytogenetics_r_t_i.rtf (19APR2019 5:05)

表 65 - 骨髄腫に対する前治療 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）

	Pd			IPd			Total		
	Japan (N=4)	East Asia (N=15)	All (N=153)	Japan (N=9)	East Asia (N=21)	All (N=154)	Japan (N=13)	East Asia (N=36)	All (N=307)
Number of prior regimens									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Mean (SD)	4.50 (1.00)	4.73 (1.75)	4.61 (1.85)	4.33 (2.12)	4.81 (2.36)	4.71 (2.20)	4.38 (1.80)	4.78 (2.10)	4.66 (2.03)
Median	5.00	5.00	4.00	5.00	5.00	4.00	5.00	5.00	4.00
Min ; Max	3.0 ; 5.0	2.0 ; 9.0	2.0 ; 11.0	2.0 ; 7.0	2.0 ; 10.0	2.0 ; 13.0	2.0 ; 7.0	2.0 ; 10.0	2.0 ; 13.0
Number of prior regimens [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
2	0	2 (13.3)	16 (10.5)	3 (33.3)	4 (19.0)	22 (14.3)	3 (23.1)	6 (16.7)	38 (12.4)
3	1 (25.0)	2 (13.3)	27 (17.6)	1 (11.1)	4 (19.0)	29 (18.8)	2 (15.4)	6 (16.7)	56 (18.2)
4	0	0	37 (24.2)	0	1 (4.8)	32 (20.8)	0	1 (2.8)	69 (22.5)
5	3 (75.0)	8 (53.3)	36 (23.5)	2 (22.2)	6 (28.6)	21 (13.6)	5 (38.5)	14 (38.9)	57 (18.6)
6	0	2 (13.3)	20 (13.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	27 (17.5)	1 (7.7)	3 (8.3)	47 (15.3)
7	0	0	6 (3.9)	2 (22.2)	2 (9.5)	9 (5.8)	2 (15.4)	2 (5.6)	15 (4.9)
≥8	0	1 (6.7)	11 (7.2)	0	3 (14.3)	14 (9.1)	0	4 (11.1)	25 (8.1)
Number of prior lines									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Mean (SD)	3.50 (1.29)	3.60 (1.24)	3.33 (1.39)	2.78 (1.09)	3.33 (1.32)	3.52 (1.73)	3.00 (1.15)	3.44 (1.27)	3.42 (1.57)
Median	3.50	3.00	3.00	2.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
Min ; Max	2.0 ; 5.0	2.0 ; 6.0	2.0 ; 10.0	2.0 ; 5.0	2.0 ; 7.0	2.0 ; 11.0	2.0 ; 5.0	2.0 ; 7.0	2.0 ; 11.0
Number of prior lines [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
2	1 (25.0)	3 (20.0)	45 (29.4)	5 (55.6)	7 (33.3)	45 (29.2)	6 (46.2)	10 (27.8)	90 (29.3)
3	1 (25.0)	5 (33.3)	58 (37.9)	2 (22.2)	5 (23.8)	52 (33.8)	3 (23.1)	10 (27.8)	110 (35.8)
4	1 (25.0)	3 (20.0)	28 (18.3)	1 (11.1)	6 (28.6)	32 (20.8)	2 (15.4)	9 (25.0)	60 (19.5)
5	1 (25.0)	3 (20.0)	8 (5.2)	1 (11.1)	2 (9.5)	7 (4.5)	2 (15.4)	5 (13.9)	15 (4.9)
6	0	1 (6.7)	10 (6.5)	0	0	6 (3.9)	0	1 (2.8)	16 (5.2)
7	0	0	2 (1.3)	0	1 (4.8)	7 (4.5)	0	1 (2.8)	9 (2.9)

	Pd			IPd			Total		
	Japan (N=4)	**East Asia (N=15)**	**All (N=153)**	**Japan (N=9)**	**East Asia (N=21)**	**All (N=154)**	**Japan (N=13)**	**East Asia (N=36)**	**All (N=307)**
≥8	0	0	2 (1.3)	0	0	5 (3.2)	0	0	7 (2.3)
Main anti-myeloma therapies by class and agent [n(%)]									
Number	4	15	153	9	21	154	13	36	307
Alkylating agents	4 (100)	13 (86.7)	148 (96.7)	5 (55.6)	16 (76.2)	139 (90.3)	9 (69.2)	29 (80.6)	287 (93.5)
Bendamustine	0	0	9 (5.9)	0	0	8 (5.2)	0	0	17 (5.5)
Bendamustine hydrochloride	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.3)
Busulfan	0	0	1 (0.7)	0	1 (4.8)	1 (0.6)	0	1 (2.8)	2 (0.7)
Carmustine	0	0	4 (2.6)	0	0	2 (1.3)	0	0	6 (2.0)
Cyclophosphamide	1 (25.0)	9 (60.0)	90 (58.8)	1 (11.1)	8 (38.1)	86 (55.8)	2 (15.4)	17 (47.2)	176 (57.3)
Cyclophosphamide monohydrate	0	0	0	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (0.6)	1 (7.7)	1 (2.8)	1 (0.3)
Lomustine	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.3)
Melphalan	4 (100)	10 (66.7)	122 (79.7)	5 (55.6)	13 (61.9)	120 (77.9)	9 (69.2)	23 (63.9)	242 (78.8)
Melphalan flufenamide	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
Melphalan hydrochloride	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
Thiotepa	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
Treosulfan	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.3)
Proteasome inhibitors	4 (100)	15 (100)	153 (100)	9 (100)	21 (100)	154 (100)	13 (100)	36 (100)	307 (100)
Bortezomib	4 (100)	15 (100)	150 (98.0)	9 (100)	21 (100)	150 (97.4)	13 (100)	36 (100)	300 (97.7)
Carfilzomib	2 (50.0)	2 (13.3)	44 (28.8)	2 (22.2)	3 (14.3)	34 (22.1)	4 (30.8)	5 (13.9)	78 (25.4)
Ixazomib	1 (25.0)	2 (13.3)	13 (8.5)	1 (11.1)	3 (14.3)	18 (11.7)	2 (15.4)	5 (13.9)	31 (10.1)
Ixazomib citrate	0	0	0	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (0.6)	1 (7.7)	1 (2.8)	1 (0.3)
Immunomodulators	4 (100)	15 (100)	153 (100)	9 (100)	21 (100)	154 (100)	13 (100)	36 (100)	307 (100)
Lenalidomide	4 (100)	15 (100)	153 (100)	9 (100)	21 (100)	154 (100)	13 (100)	36 (100)	307 (100)
Pomalidomide	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.3)
Thalidomide	0	10 (66.7)	71 (46.4)	2 (22.2)	11 (52.4)	70 (45.5)	2 (15.4)	21 (58.3)	141 (45.9)
HDAC inhibitors	0	1 (6.7)	7 (4.6)	0	0	4 (2.6)	0	1 (2.8)	11 (3.6)
Panobinostat	0	1 (6.7)	6 (3.9)	0	0	4 (2.6)	0	1 (2.8)	10 (3.3)
Panobinostat lactate	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
Anthracyclins	2 (50.0)	4 (26.7)	35 (22.9)	1 (11.1)	3 (14.3)	40 (26.0)	3 (23.1)	7 (19.4)	75 (24.4)
Daunorubicin	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.3)
Doxorubicin	2 (50.0)	4 (26.7)	27 (17.6)	0	2 (9.5)	35 (22.7)	2 (15.4)	6 (16.7)	62 (20.2)
Doxorubicin hydrochloride	0	0	3 (2.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (0.6)	1 (7.7)	1 (2.8)	4 (1.3)

	Pd			IPd			Total		
	Japan (N=4)	**East Asia (N=15)**	**All (N=153)**	**Japan (N=9)**	**East Asia (N=21)**	**All (N=154)**	**Japan (N=13)**	**East Asia (N=36)**	**All (N=307)**
Idarubicin	0	0	4 (2.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	5 (1.6)
Liposomal doxorubicin hydrochloride	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
Mitoxantrone	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.3)
Pegylated liposomal doxorubicin	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)	0	0	2 (0.7)
Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
Corticosteroids	4 (100)	15 (100)	153 (100)	9 (100)	21 (100)	154 (100)	13 (100)	36 (100)	307 (100)
Betamethasone	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (0.6)	0	1 (2.8)	1 (0.3)
Betamethasone sodium phosphate	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (0.6)	0	1 (2.8)	1 (0.3)
Dexamethasone	4 (100)	15 (100)	149 (97.4)	9 (100)	21 (100)	153 (99.4)	13 (100)	36 (100)	302 (98.4)
Dexamethasone acetate	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)	0	0	2 (0.7)
Dexamethasone sodium phosphate	0	0	1 (0.7)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (0.6)	1 (7.7)	1 (2.8)	2 (0.7)
Methylprednisolone	0	0	3 (2.0)	0	0	3 (1.9)	0	0	6 (2.0)
Prednisolone	1 (25.0)	3 (20.0)	14 (9.2)	2 (22.2)	3 (14.3)	20 (13.0)	3 (23.1)	6 (16.7)	34 (11.1)
Prednisone	0	0	35 (22.9)	0	0	24 (15.6)	0	0	59 (19.2)
Vinca alkaloids	1 (25.0)	2 (13.3)	21 (13.7)	1 (11.1)	2 (9.5)	20 (13.0)	2 (15.4)	4 (11.1)	41 (13.4)
Vincristine	1 (25.0)	2 (13.3)	20 (13.1)	0	0	17 (11.0)	1 (7.7)	2 (5.6)	37 (12.1)
Vincristine sulfate	0	0	1 (0.7)	1 (11.1)	2 (9.5)	3 (1.9)	1 (7.7)	2 (5.6)	4 (1.3)
Monoclonal antibodies	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (1.3)	0	0	4 (1.3)
Daratumumab	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.3)
Elotuzumab	0	0	2 (1.3)	0	0	1 (0.6)	0	0	3 (1.0)
Other	0	0	17 (11.1)	0	3 (14.3)	21 (13.6)	0	3 (8.3)	38 (12.4)
Intolerance to lenalidomide [n(%)]	1 (25.0)	1 (6.7)	12 (7.8)	1 (11.1)	1 (4.8)	10 (6.5)	2 (15.4)	2 (5.6)	22 (7.2)
Intolerance to proteasome inhibitors [n(%)]	1 (25.0)	3 (20.0)	21 (13.7)	1 (11.1)	2 (9.5)	19 (12.3)	2 (15.4)	5 (13.9)	40 (13.0)
Intolerance to lenalidomide and proteasome inhibitors [n(%)]	1 (25.0)	1 (6.7)	4 (2.6)	0	0	4 (2.6)	1 (7.7)	1 (2.8)	8 (2.6)

表 66 - 骨髄腫の前治療に対する難治性の有無 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）

	Pd			IPd			Total		
	Japan (N=4)	East Asia (N=15)	All (N=153)	Japan (N=9)	East Asia (N=21)	All (N=154)	Japan (N=13)	East Asia (N=36)	All (N=307)
Refractory to IMiD [n(%)]	3 (75.0)	14 (93.3)	144 (94.1)	8 (88.9)	20 (95.2)	147 (95.5)	11 (84.6)	34 (94.4)	291 (94.8)
Refractory to lenalidomide	3 (75.0)	13 (86.7)	140 (91.5)	8 (88.9)	20 (95.2)	144 (93.5)	11 (84.6)	33 (91.7)	284 (92.5)
Refractory to PI [n(%)]	3 (75.0)	8 (53.3)	115 (75.2)	8 (88.9)	17 (81.0)	118 (76.6)	11 (84.6)	25 (69.4)	233 (75.9)
Refractory to bortezomib	2 (50.0)	7 (46.7)	89 (58.2)	7 (77.8)	14 (66.7)	95 (61.7)	9 (69.2)	21 (58.3)	184 (59.9)
Refractory to carfilzomib	1 (25.0)	1 (6.7)	40 (26.1)	2 (22.2)	3 (14.3)	28 (18.2)	3 (23.1)	4 (11.1)	68 (22.1)
Refractory to ixazomib	1 (25.0)	2 (13.3)	13 (8.5)	2 (22.2)	4 (19.0)	17 (11.0)	3 (23.1)	6 (16.7)	30 (9.8)
Refractory to IMiD and PI [n(%)]	3 (75.0)	8 (53.3)	110 (71.9)	7 (77.8)	16 (76.2)	113 (73.4)	10 (76.9)	24 (66.7)	223 (72.6)
Refractory to lenalidomide and bortezomib	2 (50.0)	6 (40.0)	82 (53.6)	6 (66.7)	13 (61.9)	89 (57.8)	8 (61.5)	19 (52.8)	171 (55.7)
Refractory to lenalidomide and carfilzomib	1 (25.0)	1 (6.7)	39 (25.5)	2 (22.2)	3 (14.3)	26 (16.9)	3 (23.1)	4 (11.1)	65 (21.2)
Refractory to lenalidomide and ixazomib	1 (25.0)	1 (6.7)	11 (7.2)	2 (22.2)	4 (19.0)	17 (11.0)	3 (23.1)	5 (13.9)	28 (9.1)
Refractory to lenalidomide, bortezomib, carfilzomib and ixazomib	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Refractory to last regimen [n(%)]	4 (100)	15 (100)	151 (98.7)	9 (100)	21 (100)	150 (97.4)	13 (100)	36 (100)	301 (98.0)
Lenalidomide	3 (75.0)	12 (80.0)	138 (90.2)	8 (88.9)	20 (95.2)	142 (92.2)	11 (84.6)	32 (88.9)	280 (91.2)
Bortezomib	1 (25.0)	6 (40.0)	83 (54.2)	7 (77.8)	13 (61.9)	88 (57.1)	8 (61.5)	19 (52.8)	171 (55.7)
Carfilzomib	1 (25.0)	1 (6.7)	40 (26.1)	2 (22.2)	3 (14.3)	28 (18.2)	3 (23.1)	4 (11.1)	68 (22.1)
Lenalidomide and bortezomib	1 (25.0)	5 (33.3)	76 (49.7)	6 (66.7)	12 (57.1)	81 (52.6)	7 (53.8)	17 (47.2)	157 (51.1)
Lenalidomide and carfilzomib	1 (25.0)	1 (6.7)	39 (25.5)	2 (22.2)	3 (14.3)	26 (16.9)	3 (23.1)	4 (11.1)	65 (21.2)

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
WHO-DDE 2018 MARCH 1
PI: proteasome inhibitors, IMiD: Immunomodulators
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/dem_refr_antitrt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_refr_antitrt_s_t_i.rtf (07JUN2019 7:23)

表 67 - OS - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）

	Pd			IPd		
	Japan (N=4)	**East Asia (N=15)**	**All (N=153)**	**Japan (N=9)**	**East Asia (N=21)**	**All (N=154)**
Number of deaths	0	1 (6.7)	56 (36.6)	0	2 (9.5)	43 (27.9)
Number (%) of patients censored	4 (100)	14 (93.3)	97 (63.4)	9 (100)	19 (90.5)	111 (72.1)
Kaplan-Meier estimates of OS in months						
25% quantile (95% CI)	NC (NC ; NC)	NC (8.509 ; NC)	6.60 (5.027 ; 10.086)	NC (NC ; NC)	NC (1.478 ; NC)	10.64 (7.688 ; 14.456)
Median (95% CI)	NC (NC ; NC)	NC (NC ; NC)	NC (13.897 ; NC)	NC (NC ; NC)	NC (NC ; NC)	NC (NC ; NC)
75% quantile (95% CI)	NC (NC ; NC)	NC (NC ; NC)	NC (NC ; NC)	NC (NC ; NC)	NC (NC ; NC)	NC (NC ; NC)

OS: Overall survival, CI: Confidence interval, HR: Hazard ratio
Cut-off date: 11OCT2018 Median follow-up time = 11.60 months. HR<1 favors IPd arm.
CI for Kaplan-Meier estimates are calculated with log-log transformation of survival function and methods of Brookmeyer and Crowley
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/eff_osm_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_osm_i_t_i.rtf (19APR2019 4:55)

表 68 - 初回奏効までの期間 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）

	Pd			IPd		
	Japan (N=4)	**East Asia (N=15)**	**All (N=153)**	**Japan (N=9)**	**East Asia (N=21)**	**All (N=154)**
Number of events	3 (75.0)	9 (60.0)	54 (35.3)	6 (66.7)	15 (71.4)	93 (60.4)
Number (%) of patients censored	1 (25.0)	6 (40.0)	99 (64.7)	3 (33.3)	6 (28.6)	61 (39.6)
Kaplan-Meier estimates of TT1R in months						
25% quantile (95% CI)	1.61 (0.986 ; 5.060)	1.38 (0.986 ; 2.037)	1.91 (1.248 ; 2.070)	0.99 (0.953 ; 1.347)	0.99 (0.953 ; 1.084)	1.08 (1.051 ; 1.117)
Median (95% CI)	2.23 (0.986 ; 5.060)	2.04 (1.051 ; 5.060)	3.02 (2.825 ; 5.060)	1.18 (0.953 ; NC)	1.12 (0.986 ; 1.971)	1.94 (1.314 ; 2.004)
75% quantile (95% CI)	5.06 (0.986 ; 5.060)	3.02 (1.938 ; NC)	NC (5.651 ; NC)	NC (0.986 ; NC)	3.19 (1.117 ; NC)	5.06 (2.825 ; NC)

TT1R: Time to first response, CI: Confidence interval
Cut-off date: 11OCT2018
CI for Kaplan-Meier estimates are calculated with log-log transformation of survival function and methods of Brookmeyer and Crowley
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/eff_tt1r_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_tt1r_i_t_i.rtf (19APR2019 4:48)

表 69 - 奏効までの期間 - EFC14335 試験（ITT 集団 - 日本人集団、東アジア人集団、全体集団）

	Pd			IPd		
	Japan (N=3)	**East Asia (N=9)**	**All (N=54)**	**Japan (N=6)**	**East Asia (N=15)**	**All (N=93)**
Time to first response (days)						
Number	3	9	54	6	15	93
Median	68.0	59.0	58.0	30.5	32.0	35.0
Mean (SD)	84.0 (63.5)	63.2 (39.9)	63.3 (35.6)	36.8 (12.2)	38.9 (17.9)	52.3 (36.2)
Min ; Max	30 ; 154	30 ; 154	29 ; 172	29 ; 60	29 ; 97	29 ; 198
Time to best response (days)						
Number	3	9	54	6	15	93
Median	152.0	59.0	85.0	146.5	121.0	76.0
Mean (SD)	112.0 (71.0)	84.8 (59.4)	95.9 (75.3)	131.3 (81.6)	118.0 (70.6)	97.9 (68.3)
Min ; Max	30 ; 154	30 ; 172	29 ; 384	30 ; 218	30 ; 237	29 ; 324
Time to first complete response (days)						
Number	0	1	3	1	2	7
Median	NC	172.0	240.0	218.0	153.0	173.0
Mean (SD)	NC (NC)	172.0 (NC)	265.3 (108.2)	218.0 (NC)	153.0 (91.9)	191.3 (71.9)
Min ; Max	NC ; NC	172 ; 172	172 ; 384	218 ; 218	88 ; 218	88 ; 324
Time to first VGPR or better (days)						
Number	1	2	13	5	13	49
Median	152.0	121.0	90.0	121.0	121.0	88.0
Mean (SD)	152.0 (NC)	121.0 (43.8)	108.3 (67.3)	111.6 (80.8)	113.8 (68.7)	108.8 (61.8)
Min ; Max	152 ; 152	90 ; 152	29 ; 237	29 ; 206	29 ; 237	29 ; 324

Cut-off date: 11OCT2018
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/eff_ttrd_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ttrd_i_t_i.rtf (19APR2019 4:47)

表 70 - 投与中止の理由 - TED10893 試験 第 1 相（MM の全ての投与集団）

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤1mg/kg Q2W	**3mg/kg Q2W**	**5mg/kg Q2W**	**10mg/kg Q2W-DE+EC1**	**10mg/kg Q2W-HR**	**10mg/kg QW**	**20mg/kg Q2W**	**20mg/kg QW**	**All**
	(N=13)	**(N=5)**	**(N=3)**	**(N=25)**	**(N=18)**	**(N=6)**	**(N=7)**	**(N=7)**	**(N=84)**
Off treatment	13 (100%)	5 (100%)	3 (100%)	25 (100%)	18 (100%)	6 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	84 (100%)
Reasons for treatment discontinuation									
Adverse event	0	0	1 (33.3%)	1 (4.0%)	1 (5.6%)	0	1 (14.3%)	0	4 (4.8%)
Poor compliance to protocol	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Progressive disease	12 (92.3%)	4 (80.0%)	2 (66.7%)	21 (84.0%)	16 (88.9%)	6 (100%)	5 (71.4%)	6 (85.7%)	72 (85.7%)
Other	1 (7.7%)	1 (20.0%)	0	3 (12.0%)	1 (5.6%)	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	8 (9.5%)
Ongoing treatment	0	0	0	0	0	0	0	0	0

PGM=PRODOPS/SAR650984/TED10893/CSR/REPORT/PGM/dis_disctrt_mm_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_disctrt_mm_s_t_i.rtf (13AUG2018 - 22:40)

表 71 - 人口統計学的特性 - TED10893 試験 第 1 相（MM の全ての投与集団）

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤1mg/kg Q2W (N=13)	**3mg/kg Q2W (N=5)**	**5mg/kg Q2W (N=3)**	**10mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=25)**	**10mg/kg Q2W-HR (N=18)**	**10mg/kg QW (N=6)**	**20mg/kg Q2W (N=7)**	**20mg/kg QW (N=7)**	**All (N=84)**
Age(years)									
Number	13	5	3	25	18	6	7	7	84
Mean (SD)	62.4 (10.8)	65.0 (5.5)	62.0 (3.5)	64.7 (7.1)	60.8 (12.6)	61.7 (12.7)	63.3 (10.0)	60.0 (8.3)	62.7 (9.5)
Median	62.0	65.0	64.0	65.0	60.5	65.0	68.0	63.0	64.0
Min : Max	41 : 77	60 : 74	58 : 64	44 : 75	41 : 81	40 : 76	49 : 74	49 : 72	40 : 81
Age by Category									
<65 years	7 (53.8%)	2 (40.0%)	3 (100%)	10 (40.0%)	12 (66.7%)	3 (50.0%)	3 (42.9%)	6 (85.7%)	46 (54.8%)
≥65 - 75 years	4 (30.8%)	3 (60.0%)	0	14 (56.0%)	3 (16.7%)	2 (33.3%)	4 (57.1%)	1 (14.3%)	31 (36.9%)
≥75 years	2 (15.4%)	0	0	1 (4.0%)	3 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	7 (8.3%)
Race[n(%)]									
Number	13	5	3	25	18	6	7	7	84
White	12 (92.3%)	4 (80.0%)	3 (100%)	19 (76.0%)	13 (72.2%)	4 (66.7%)	6 (85.7%)	7 (100%)	68 (81.0%)
Black or African American	0	0	0	0	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.2%)
Asian	0	0	0	0	2 (11.1%)	0	0	0	2 (2.4%)
Other	1 (7.7%)	1 (20.0%)	0	6 (24.0%)	2 (11.1%)	2 (33.3%)	1 (14.3%)	0	13 (15.5%)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤1mg/kg Q2W (N=13)	**3mg/kg Q2W (N=5)**	**5mg/kg Q2W (N=3)**	**10mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=25)**	**10mg/kg Q2W-HR (N=18)**	**10mg/kg QW (N=6)**	**20mg/kg Q2W (N=7)**	**20mg/kg QW (N=7)**	**All (N=84)**
Gender[n(%)]									
Number	13	5	3	25	18	6	7	7	84
Male	8 (61.5%)	2 (40.0%)	2 (66.7%)	15 (60.0%)	9 (50.0%)	4 (66.7%)	5 (71.4%)	4 (57.1%)	49 (58.3%)
Female	5 (38.5%)	3 (60.0%)	1 (33.3%)	10 (40.0%)	9 (50.0%)	2 (33.3%)	2 (28.6%)	3 (42.9%)	35 (41.7%)
Weight(kg)									
Number	13	5	3	25	18	6	7	7	84
Mean (SD)	81.8 (31.1)	74.3 (13.8)	79.7 (17.2)	77.2 (17.4)	78.2 (21.2)	75.1 (22.4)	77.4 (10.8)	77.6 (24.1)	78.0 (20.5)
Median	77.9	78.2	89.4	75.5	77.8	72.1	73.6	69.2	75.9
Min : Max	50 : 159	58 : 90	60 : 90	49 : 120	44 : 117	51 : 110	66 : 99	51 : 121	44 : 159
ECOG PS[n(%)]									
Number	13	5	3	25	18	6	7	7	84
0	0	0	1 (33.3%)	5 (20.0%)	2 (11.1%)	1 (16.7%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	11 (13.1%)
1	10 (76.9%)	4 (80.0%)	1 (33.3%)	15 (60.0%)	14 (77.8%)	3 (50.0%)	6 (85.7%)	5 (71.4%)	58 (69.0%)
2	3 (23.1%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	5 (20.0%)	2 (11.1%)	2 (33.3%)	0	1 (14.3%)	15 (17.9%)

PGM=PRODOPS/SAR650984/TED10893/CSR/REPORT/PGM/dem_demo_mm.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_mm_i.rtf (13AUG2018 - 22:39)

表 72 - 曝露状況 - TED10893 試験 第 1 相（MM の全ての投与集団）

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤1mg/kg Q2W (N=13)	3mg/kg Q2W (N=5)	5mg/kg Q2W (N=3)	10mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=25)	10mg/kg Q2W-HR (N=18)	10mg/kg QW (N=6)	20mg/kg Q2W (N=7)	20mg/kg QW (N=7)	All (N=84)
Total number of cycles started	84	41	34	271	201	85	45	81	842
Number of cycles started by patient									
Number	13	5	3	25	18	6	7	7	84
Mean (SD)	6.5 (14.9)	8.2 (9.5)	11.3 (14.5)	10.8 (9.8)	11.2 (12.6)	14.2 (19.2)	6.4 (5.3)	11.6 (10.8)	10.0 (11.8)
Median	2.0	5.0	4.0	7.0	8.5	4.5	5.0	7.0	5.0
Min : Max	1 : 56	2 : 25	2 : 28	1 : 37	2 : 54	2 : 51	1 : 16	2 : 32	1 : 56
Number of cycles started by patient[n(%)]									
At Least 1	13 (100%)	5 (100%)	3 (100%)	25 (100%)	18 (100%)	6 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	84 (100%)
At Least 2	11 (84.6%)	5 (100%)	3 (100%)	23 (92.0%)	18 (100%)	6 (100%)	6 (85.7%)	7 (100%)	79 (94.0%)
At Least 3	3 (23.1%)	4 (80.0%)	2 (66.7%)	22 (88.0%)	16 (88.9%)	5 (83.3%)	5 (71.4%)	6 (85.7%)	63 (75.0%)
At Least 4	3 (23.1%)	4 (80.0%)	2 (66.7%)	19 (76.0%)	13 (72.2%)	4 (66.7%)	4 (57.1%)	6 (85.7%)	55 (65.5%)
At Least 5	2 (15.4%)	3 (60.0%)	1 (33.3%)	18 (72.0%)	12 (66.7%)	3 (50.0%)	4 (57.1%)	6 (85.7%)	49 (58.3%)
At Least 6	2 (15.4%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	14 (56.0%)	11 (61.1%)	2 (33.3%)	3 (42.9%)	6 (85.7%)	40 (47.6%)
At Least 7	1 (7.7%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	13 (52.0%)	10 (55.6%)	2 (33.3%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	35 (41.7%)
At Least 8	1 (7.7%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	12 (48.0%)	10 (55.6%)	2 (33.3%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)	32 (38.1%)
At Least 9	1 (7.7%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	11 (44.0%)	9 (50.0%)	2 (33.3%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	29 (34.5%)
At Least 10	1 (7.7%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	10 (40.0%)	7 (38.9%)	2 (33.3%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	26 (31.0%)
At Least 11	1 (7.7%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	10 (40.0%)	5 (27.8%)	2 (33.3%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	23 (27.4%)
At Least 12	1 (7.7%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	9 (36.0%)	5 (27.8%)	2 (33.3%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	22 (26.2%)
At Least 13	1 (7.7%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	8 (32.0%)	4 (22.2%)	2 (33.3%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	20 (23.8%)
At Least 14	1 (7.7%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	7 (28.0%)	4 (22.2%)	2 (33.3%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	19 (22.6%)
At Least 16	1 (7.7%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	7 (28.0%)	3 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	18 (21.4%)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤1mg/kg Q2W (N=13)	3mg/kg Q2W (N=5)	5mg/kg Q2W (N=3)	10mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=25)	10mg/kg Q2W-HR (N=18)	10mg/kg QW (N=6)	20mg/kg Q2W (N=7)	20mg/kg QW (N=7)	All (N=84)
At Least 17	1 (7.7%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	6 (24.0%)	3 (16.7%)	2 (33.3%)	0	2 (28.6%)	16 (19.0%)
At Least 18	1 (7.7%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	5 (20.0%)	3 (16.7%)	2 (33.3%)	0	2 (28.6%)	15 (17.9%)
At Least 20	1 (7.7%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	5 (20.0%)	2 (11.1%)	2 (33.3%)	0	2 (28.6%)	14 (16.7%)
At Least 21	1 (7.7%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	4 (16.0%)	2 (11.1%)	1 (16.7%)	0	2 (28.6%)	12 (14.3%)
At Least 24	1 (7.7%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	3 (12.0%)	2 (11.1%)	1 (16.7%)	0	1 (14.3%)	10 (11.9%)
At Least 25	1 (7.7%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	2 (8.0%)	2 (11.1%)	1 (16.7%)	0	1 (14.3%)	9 (10.7%)
At Least 28	1 (7.7%)	0	1 (33.3%)	2 (8.0%)	2 (11.1%)	1 (16.7%)	0	1 (14.3%)	8 (9.5%)
At Least 29	1 (7.7%)	0	0	2 (8.0%)	2 (11.1%)	1 (16.7%)	0	1 (14.3%)	7 (8.3%)
At Least 32	1 (7.7%)	0	0	2 (8.0%)	1 (5.6%)	1 (16.7%)	0	1 (14.3%)	6 (7.1%)
At Least 33	1 (7.7%)	0	0	2 (8.0%)	1 (5.6%)	1 (16.7%)	0	0	5 (6.0%)
At Least 37	1 (7.7%)	0	0	1 (4.0%)	1 (5.6%)	1 (16.7%)	0	0	4 (4.8%)
At Least 51	1 (7.7%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (16.7%)	0	0	3 (3.6%)
At Least 54	1 (7.7%)	0	0	0	1 (5.6%)	0	0	0	2 (2.4%)
At Least 56	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2%)
Duration of exposure(weeks)									
Number	13	5	3	25	18	6	7	7	84
Mean (SD)	13.4 (31.0)	16.9 (19.8)	23.3 (29.4)	22.5 (20.3)	23.6 (28.1)	31.3 (40.5)	14.2 (11.7)	25.7 (25.4)	21.2 (25.3)
Median	4.0	9.9	8.4	14.4	17.6	10.7	10.0	15.0	10.6
Min : Max	2 : 116	4 : 52	4 : 57	2 : 76	4 : 120	5 : 108	2 : 33	3 : 75	2 : 120
Total cumulative dose(mg/kg)									
Number	13	5	3	25	18	6	7	7	84
Mean (SD)	13.28 (45.29)	24.59 (28.41)	56.67 (72.34)	108.94 (100.30)	116.37 (128.56)	193.59 (230.52)	114.38 (92.12)	372.75 (270.77)	117.32 (155.44)
Median	0.60	15.00	20.01	70.00	85.13	84.74	100.00	278.86	60.03
Min : Max	0.0 : 164.0	6.0 : 75.0	10.0 : 140.0	2.0 : 389.5	20.0 : 536.9	40.0 : 631.8	0.3 : 260.0	60.5 : 760.2	0.0 : 760.2

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤1mg/kg Q2W (N=13)	3mg/kg Q2W (N=5)	5mg/kg Q2W (N=3)	10mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=25)	10mg/kg Q2W-HR (N=18)	10mg/kg QW (N=6)	20mg/kg Q2W (N=7)	20mg/kg QW (N=7)	All (N=84)
Actual dose intensity(mg/kg/week)									
Number	13	5	3	25	18	6	7	7	84
Mean (SD)	0.24 (0.39)	1.47 (0.05)	2.39 (0.06)	4.69 (0.80)	5.04 (0.57)	7.05 (1.05)	7.62 (3.51)	17.26 (3.54)	5.26 (4.50)
Median	0.14	1.48	2.37	4.88	4.99	7.20	8.33	18.59	4.93
Min : Max	0.0 : 1.4	1.4 : 1.5	2.3 : 2.5	1.0 : 5.1	4.4 : 7.1	5.8 : 8.4	0.2 : 10.0	10.2 : 20.6	0.0 : 20.6
Relative dose intensity(%)									
Number	13	5	3	25	18	6	7	7	84
Mean (SD)	112.49 (51.27)	97.75 (3.18)	95.45 (2.35)	93.75 (16.08)	100.80 (11.43)	70.54 (10.54)	76.19 (35.06)	86.32 (17.71)	94.72 (27.13)
Median	100.00	98.59	94.96	97.67	99.89	72.05	83.33	92.95	98.24
Min : Max	80.2 : 282.0	93.3 : 101.4	93.4 : 98.0	20.3 : 102.5	88.5 : 141.3	58.5 : 84.5	1.5 : 100.0	51.0 : 103.1	1.5 : 282.0

PGM=PRODOPS/SAR650984/TED10893/CSR/REPORT/PGM/cdc_sum_mm_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_sum_mm_s_t_i.rtf (13AUG2018 - 22:39)

表 73 - ORR に対する多変量解析- EFC14335 試験（ITT 集団 - 全体集団）

Prognostic factors	Odds ratio (95% CI)	P-value
Treatment: IPd vs Pd	3.104 (1.858 to 5.184)	<0.0001
Race: Asian vs White	1.848 (0.831 to 4.110)	0.1323
Race: Other vs White	0.304 (0.049 to 1.906)	0.2036
Baseline ECOG PS: 2 vs (0 or 1)	0.588 (0.239 to 1.444)	0.2464
R-ISS staging at study entry: II vs I	0.643 (0.349 to 1.184)	0.1560
R-ISS staging at study entry: III vs I	0.151 (0.055 to 0.417)	0.0003
Refractory to lenalidomide: Yes vs No	0.214 (0.072 to 0.632)	0.0053

ORR: Overall response rate, CI: Confidence interval, IRC: Independent response committee
Final logistic regression model determined by a stepwise method with a 15% significance level for entering effects and a 15% significance level for removing effects
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/QREG_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/pre1c4_eff_orr_multivar_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pre1c4_eff_orr_multivar_i_t_i.rtf (11JUL2019 8:07)

表 74 - 日本人集団と非日本人集団における層別ランダム抽出に用いた因子の分布- EFC14335 試験（ITT 集団）

	Pd (N=153)		IPd (N=154)	
n (%)	Japanese (N=4)	Non Japanese (N=149)	Japanese (N=9)	Non Japanese (N=145)
R-ISS stage at study entry				
Stage I	0	31 (20.8)	4 (44.4)	35 (24.1)
Stage II	4 (100)	94 (63.1)	5 (55.6)	94 (64.8)
Stage III	0	24 (16.1)	0	16 (11.0)
Refractory to Lenalidomide				
Yes	3 (75.0)	137 (91.9)	8 (88.9)	136 (93.8)
No	1 (25.0)	12 (8.1)	1 (11.1)	9 (6.2)
ECOG performance status at baseline				
0	2 (50.0)	67 (45.0)	6 (66.7)	49 (33.8)
1	1 (25.0)	67 (45.0)	3 (33.3)	80 (55.2)
2	1 (25.0)	15 (10.1)	0	16 (11.0)
Number of prior lines of therapy (IRT)				
2 or 3	2 (50.0)	101 (67.8)	7 (77.8)	90 (62.1)
> 3	2 (50.0)	48 (32.2)	2 (22.2)	55 (37.9)

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/QREG_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/pre1c4_dem_demog_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pre1c4_dem_demog_i_t_i.rtf (10JUL2019 8:55)

表 75 - PFS - 日本人集団と同様の規模の R-ISS 及びレナリドミドへの難治性を層としてランダム抽出した標本集団

	Pd (N=4)	**IPd (N=9)**
Number of events		
Number	4999	4999
Median (95% CI[a])	3.0 (1.0 to 4.0)	4.0 (1.0 to 6.0)
Number of patients censored		
Number	5000	5000
Median (95% CI[a])	1.0 (0.0 to 3.0)	5.0 (3.0 to 8.0)
Kaplan-Meier estimates of PFS in months		
25% quantile		
Number	4729	4403
Median (95% CI[a])	2.66 (0.95 to 9.76)	5.88 (2.43 to 14.78)
Median		
Number	3776	2781
Median (95% CI[a])	5.75 (1.66 to 10.48)	11.53 (4.44 to 15.21)
75% quantile		
Number	2056	1183
Median (95% CI[a])	9.45 (1.97 to 11.20)	12.71 (9.40 to 15.21)
Hazard ratio		
Number	-	4999
Median (95% CI[a])	-	0.40 (0.00 to 3.09)

PFS: Progression-free survival, CI: Confidence interval
a: 95% lower and upper CI were calculated by 2.5 percentile and 97.5 percentile respectively.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/QREG_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/pre1c4_eff_pfs_resampling_st1_one_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pre1c4_eff_pfs_resampling_st1_one_i_t_i.rtf (11JUL2019 8:07)

表 76 - PFS - 非日本人集団から抽出可能な最大の規模の R-ISS 及びレナリドミドへの難治性を層としてランダム抽出した標本集団

	Pd (N=32)	IPd (N=18)
Number of events		
Number	5000	5000
Median (95% CI[a])	20.0 (16.0 to 24.0)	7.0 (4.0 to 11.0)
Number of patients censored		
Number	5000	5000
Median (95% CI[a])	12.0 (8.0 to 16.0)	11.0 (7.0 to 14.0)
Kaplan-Meier estimates of PFS in months		
25% quantile		
Number	5000	4883
Median (95% CI[a])	2.60 (1.94 to 4.27)	5.88 (2.99 to 12.71)
Median		
Number	5000	3445
Median (95% CI[a])	7.03 (4.07 to 9.76)	12.25 (7.43 to 15.21)
75% quantile		
Number	3368	1144
Median (95% CI[a])	10.09 (9.76 to 11.20)	14.78 (11.50 to 15.21)
Hazard ratio		
Number	-	5000
Median (95% CI[a])	-	0.42 (0.17 to 0.84)

PFS: Progression-free survival, CI: Confidence interval
a: 95% lower and upper CI were calculated by 2.5 percentile and 97.5 percentile respectively.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/QREG_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/pre1c4_eff_pfs_resampling_st1_max_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pre1c4_eff_pfs_resampling_st1_max_i_t_i.rtf (11JUL2019 8:07)

表 77 - ORR - 日本人集団と同様の規模の R-ISS 及びレナリドミドへの難治性を層としてランダム抽出した標本集団

	Pd (N=4)	IPd (N=9)
Overall response rate		
Number	5000	5000
Median (95% CI[a])	50.00 (0.00 to 75.00)	66.67 (44.44 to 88.89)
Odds ratio		
Number	-	4367
Median (95% CI[a])	-	2.67 (0.42 to 24.00)

ORR: Overall response rate, CI: Confidence interval
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/QREG_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/pre1c4_eff_orr_resampling_st1_one_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pre1c4_eff_orr_resampling_st1_one_i_t_i.rtf (11JUL2019 8:07)

表 78 - ORR - 非日本人集団から抽出可能な最大の規模の R-ISS 及びレナリドミドへの難治性を層としてランダム抽出した標本集団

	Pd (N=32)	**IPd (N=18)**
Overall response rate		
Number	5000	5000
Median (95% CI[a])	40.63 (31.25 to 53.13)	66.67 (50.00 to 83.33)
Odds ratio		
Number	-	4997
Median (95% CI[a])	-	2.92 (1.10 to 9.55)

ORR: Overall response rate, CI: Confidence interval
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/QREG_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/pre1c4_eff_orr_resampling_st1_max_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pre1c4_eff_orr_resampling_st1_max_i_t_i.rtf (11JUL2019 8:07)

表 79 - 日本人集団の ORR 及びそのオッズ比 - EFC14335 試験（ITT 集団）

	Pd (N=4)	**IPd (N=9)**
Overall Response		
Responders (sCR, CR, VGPR or PR)	3 (75.0)	6 (66.7)
95% CI[a]	19.41 ; 99.37	29.93 ; 92.51
Odds ratio (95% CI)		
vs Pd	-	0.667 (0.047 to 9.472)

CI: Confidence interval, sCR: Stringent complete response, CR: Complete response, VGPR: Very good partial response, PR: Partial response
Note: Percentages are calculated using the number of patients in the ITT Japanese population as the denominator.
a: Estimated using Clopper-Pearson method
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/QREG_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/pre1c4_eff_orr_jp_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pre1c4_eff_orr_jp_i_t_i.rtf (11JUL2019 8:07)

表 80 - ADA の要約 - EFC14335 試験（IPd 群のみ）、TCD14079 試験 パート A、TED14095 試験、TED10893 試験、TED14154 パート A、TCD11863 試験及び TCD13983 試験（ADA 評価可能集団）

	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)

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

2.7.4 臨床的安全性

Total number of pages: 541

目　　次

2.7.4 臨床的安全性 1

目　　次 2

表 目 次 8

図 目 次 15

略号と用語の定義 16

1　　背景及び概観 19

1.1　　緒言 19

1.2　　公表文献 20

1.3　　関連化合物に関する安全性情報 20

1.3.1　　ダラツムマブ 20

1.3.2　　MOR202 21

1.4　　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項 22

1.5　　規制当局との対面助言等の経緯 23

2　　医薬品への曝露 24

2.1　　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 24

2.1.1　　安全性評価に用いた試験 24

2.1.1.1　　完了試験 24

2.1.1.2　　進行中の試験 29

2.1.2　　市販後データ 34

2.1.3　　方法 34

2.1.3.1　　イサツキシマブの投与方法 34

2.1.3.2　　安全性パラメータ及びその定義 35

2.1.3.3　　併合方法 39

2.1.3.4　　解析対象集団 41

2.1.3.5　　統計解析の概要 42

2.2 全般的な曝露状況 47
2.2.1 患者の内訳 47
2.2.1.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験 47
2.2.1.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験 49
2.2.1.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験 50
2.2.1.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者 52
2.2.2 曝露状況 54
2.2.2.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験 54
2.2.2.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験 62
2.2.2.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験 65
2.2.2.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者 67
2.2.3 人口統計学的特性 71
2.2.3.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験 71
2.2.3.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験 73
2.2.3.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験 75
2.2.3.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者 76
2.2.4 ベースラインの既往歴及び疾患特性 78
2.2.4.1 既往歴：呼吸器症状 78
2.2.4.2 疾患特性 82
2.2.5 その他のベースライン特性：肝機能及び腎機能 87
2.2.5.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験 87
2.2.5.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験 88
2.2.5.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験 88
2.2.5.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者 89
2.2.6 前治療及び併用療法 89
2.2.6.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験 89
2.2.6.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験 90
2.2.7 TCD14079 試験パート B における全般的な曝露状況 90
3 有害事象 92
3.1 有害事象の解析 92
3.1.1 比較的よく見られる有害事象 92
3.1.1.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験 92

3.1.1.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験 100
3.1.1.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験 104
3.1.1.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者 108
3.1.2 死亡 113
3.1.2.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験 113
3.1.2.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験 119
3.1.2.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験 121
3.1.2.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者 122
3.1.3 その他の重篤な有害事象 125
3.1.3.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験 125
3.1.3.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験 128
3.1.3.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験 129
3.1.3.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者 129
3.1.4 その他の重要な有害事象（投与中止に至った有害事象を含む） 131
3.1.4.1 投与中止に至った有害事象 131
3.1.4.2 投与変更に至った有害事象 140
3.1.4.3 その他の重要な有害事象 151
3.1.4.4 投与後有害事象 195
3.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 200
3.1.5.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験 200
3.1.5.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験 203
3.1.5.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験 207
3.1.5.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者 207
3.1.6 TCD14079 試験パート B の結果 211
3.1.7 進行中の試験における重篤な有害事象 213
3.2 個別有害事象の文章による説明 213
4 臨床検査値の評価 215
4.1 血液学的検査 215
4.1.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験 215
4.1.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験 216

4.1.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験 217
4.1.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者 219
4.2 血液生化学検査 220
4.2.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験 220
4.2.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験 223
4.3 肝機能及び腎機能 223
4.3.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験 223
4.3.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験 227
4.3.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験 229
4.3.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者 232
4.4 TCD14079 試験パート B における臨床検査値の評価 233
5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 234
5.1 バイタルサイン 234
5.1.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験 234
5.1.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験 235
5.2 心電図 235
5.3 免疫原性 236
5.4 その他の観察項目 238
6 特別な患者集団及び状況下における安全性 240
6.1 内因性要因 240
6.1.1 年齢群：65 歳未満、65 歳以上 74 歳以下、及び 75 歳以上 240
6.1.2 性別 243
6.1.3 人種 244
6.1.3.1 日本人及び東アジア人集団 244
6.1.4 ECOG PS 277
6.1.5 腎臓の状態（60 mL/min/1.73 m^2 以上、60 mL/min/1.73 m^2 未満） 277
6.1.6 肝臓の状態 279

6.2 外因性要因 280
6.2.1 喫煙状況 280
6.2.2 イサツキシマブ製剤：製法 I＊ 製剤及び 申請製法＊ 製剤 281
6.3 薬物相互作用 281
6.4 妊娠及び授乳時の使用 282
6.5 過量投与 282
6.6 薬物乱用 282
6.7 離脱症状及び反跳現象 283
6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 283
7 市販後データ 284
8 公表文献に基づく安全性データ 285
9 全般的な安全性に関する結論 286
10 参考文献 292
11 補足情報 294
11.1 文献検索語 294
11.2 日本人及び東アジア人集団 295
11.2.1 EFC14335 試験 295
11.2.1.1 患者の内訳 296
11.2.1.2 曝露状況 297
11.2.1.3 人口統計学的特性及び疾患特性 303
11.2.1.4 有害事象 309
11.2.1.5 治験薬の投与中止及び投与変更に至った有害事象 340
11.2.1.6 Infusion reaction 345
11.2.1.7 呼吸器系の有害事象（下気道の有害事象及び呼吸器感染） 350
11.2.1.8 好中球減少症及び好中球減少性合併症 353
11.2.1.9 血小板減少症及び出血 354
11.2.1.10 臨床検査 356
11.2.2 TED14095 試験 365
11.2.2.1 患者の内訳 365
11.2.2.2 曝露状況 366

＊新薬承認情報提供時に置換

11.2.2.3 人口統計学的特性及び疾患特性 370
11.2.2.4 有害事象 381
11.2.2.5 治験薬の投与中止及び投与変更に至った有害事象 383
11.2.2.6 Infusion reaction 386

11.3 死亡の一覧 393
11.3.1 EFC14335 試験 393
11.3.2 TED14095 試験 410
11.3.2.1 TED14095 試験第 1 相パート 410
11.3.2.2 TED14095 試験第 2 相パート 411
11.3.3 TCD14079 試験 412
11.3.3.1 TCD14079 試験パート A 412
11.3.3.2 TCD14079 試験パート B 414
11.3.4 TCD11863 試験（ILd） 416
11.3.5 TCD13983 試験 ICBd パート 418
11.3.6 TED10893 試験 419
11.3.6.1 TED10893 試験第 1 相パート 419
11.3.6.2 TED10893 試験第 2 相ステージ 1 422
11.3.6.3 TED10893 試験第 2 相ステージ 2 429
11.3.7 TED14154 試験パート A 431

11.4 重篤な有害事象の一覧 432
11.4.1 EFC14335 試験 432
11.4.2 TED14095 試験 480
11.4.2.1 TED14095 試験第 1 相パート 480
11.4.2.2 TED14095 試験第 2 相パート 481
11.4.3 TCD14079 試験 483
11.4.3.1 TCD14079 試験パート A 483
11.4.3.2 TCD14079 試験パート B 493
11.4.4 TCD11863 試験（ILd） 500
11.4.5 TCD13983 試験 ICBd パート 509
11.4.6 TED10893 試験 510
11.4.6.1 TED10893 試験第 1 相パート 510
11.4.6.2 TED10893 試験第 2 相ステージ 1 521
11.4.6.3 TED10893 試験第 2 相ステージ 2 533
11.4.7 TED14154 試験パート A 540

表　目　次

表 1 - 安全性評価に使用した完了した企業主導試験の概要 25
表 2 - 安全性評価に使用した進行中の企業主導試験の概要 31
表 3 - 医師主導試験の概要 34
表 4 - 固定輸注量を用いたイサツキシマブの投与方法 35
表 5 - その他の重要な AE の解析に使用した定義／データソース 37
表 6 - 併合方法及び臨床的安全性の概要における解析の概要 40
表 7 - 解析対象集団－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 48
表 8 - 患者の内訳－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 48
表 9 - 解析対象集団－Data Pool 2（安全性解析対象集団） 49
表 10 - 患者の内訳－Data Pool 2（安全性解析対象集団） 50
表 11 - 解析対象集団－Data Pool 3（安全性解析対象集団） 51
表 12 - 患者の内訳－Data Pool 3（安全性解析対象集団） 51
表 13 - 解析対象集団－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 52
表 14 - 患者の内訳－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 53
表 15 - イサツキシマブの製剤別の投与患者の概要－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 54
表 16 - 全般的な曝露状況－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 54
表 17 - イサツキシマブの曝露状況－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 55
表 18 - イサツキシマブ投与を 1 回以上変更した患者の概要－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 57
表 19 - ポマリドミドの曝露状況—Data Pool 1（安全性解析対象集団） 58
表 20 - ポマリドミド投与を 1 回以上変更した患者の概要－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 59
表 21 - デキサメタゾンの曝露状況－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 60
表 22 - デキサメタゾン投与を 1 回以上変更した患者の概要－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 61
表 23 - イサツキシマブの曝露状況－Data Pool 2（安全性解析対象集団） 62
表 24 - イサツキシマブ投与を 1 回以上変更した患者の概要－Data Pool 2（安全性解析対象集団） 64
表 25 - イサツキシマブの曝露状況－Data Pool 3（安全性解析対象集団） 66
表 26 - イサツキシマブの曝露状況－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 68
表 27 - 製剤別イサツキシマブの曝露状況－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 69
表 28 - ベースラインにおける人口統計学的特性の要約－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 72

表 29 - ベースラインの人口統計学的特性の要約－Data Pool 2（安全性解析対象集団） 73
表 30 - ベースラインの人口統計学的特性の要約－Data Pool 3（安全性解析対象集団） 75
表 31 - ベースラインの人口統計学的特性の要約－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 77
表 32 - 下気道合併症－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 79
表 33 - 呼吸器感染－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 80
表 34 - ベースラインの疾患特性－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 82
表 35 - 骨髄腫に対する前治療の要約－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 83
表 36 - 移植歴の要約－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 85
表 37 - ベースラインの肝臓及び腎臓の状態－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 87
表 38 - TEAE の概観－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 92
表 39 - 発現割合が 5%以上の TEAE（全 Grade）又は 2%以上の Grade 3 以上の TEAE－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 94
表 40 - EFC14335 試験の IPd 群で発現割合が 10%以上かつ Pd 群より 5%以上高い TEAE（イサツキシマブに関連性のある有害事象）－EFC14335 試験（安全性解析対象集団） 97
表 41 - 治験薬投与下の臨床検査に基づく血液学的異常－EFC14335 試験（安全性解析対象集団） 99
表 42 - TEAE の概観－Data Pool 2（安全性解析対象集団） 100
表 43 - 発現割合が 5%以上の TEAE（全 Grade）又は 2%以上の Grade 3 以上の TEAE－Data Pool 2（安全性解析対象集団） 102
表 44 - TEAE の概観－Data Pool 3（安全性解析対象集団） 104
表 45 - TCD11863 試験（ILd）で発現割合が 5%以上（又は TCD13983 試験 ICBd パートで 2 名以上）の TEAE（全 Grade）及び 2 名以上に認められた Grade 3 以上の TEAE－Data Pool 3（安全性解析対象集団） 106
表 46 - TEAE の概観－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 109
表 47 - 発現割合が 5%以上の TEAE（全 Grade）又は 2%以上の Grade 3 以上の TEAE－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 110
表 48 - 治験期間別及び死亡理由別の死亡数（%）－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 114
表 49 - 死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 115
表 50 - 疾患進行に関連する死亡に至った TEAE－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 116
表 51 - 疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 118
表 52 - 治験期間別及び死亡理由別の死亡数（%）－Data Pool 2（安全性解析対象集団） 119
表 53 - 疾患進行に関連のある死亡に至った TEAE－Data Pool 2（安全性解析対象集団） 120

表 54 - 疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE－Data Pool 2（安全性解析対象集団） 121

表 55 - 治験期間別及び死亡理由別の死亡数（%）－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 123

表 56 - 疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 124

表 57 - 併合全 IPd 用量群において 2%以上の患者に認められた重篤な TEAE（全 Grade）－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 126

表 58 - 発現割合が 2%以上の重篤な TEAE（全 Grade）－Data Pool 2（安全性解析対象集団） 128

表 59 - 発現割合が 2%以上の重篤な TEAE（全 Grade）－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 129

表 60 - 全ての治験薬の投与中止に至った TEAE－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 131

表 61 - EFC14335 試験におけるイサツキシマブの投与中止に至った TEAE－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 133

表 62 - ポマリドミドの投与中止に至った TEAE－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 134

表 63 - 治験薬の投与中止に至った TEAE－Data Pool 2（安全性解析対象集団） 135

表 64 - 全ての治験薬の投与中止に至った TEAE－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 138

表 65 - 発現割合が 1%以上のイサツキシマブの投与変更に至った TEAE（全 Grade）－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 140

表 66 - 発現割合が 1%以上のイサツキシマブの減量に至った TEAE（全 Grade）－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 143

表 67 - イサツキシマブの投与中断に至った TEAE－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 144

表 68 - 発現割合が 1%以上のイサツキシマブの投与変更に至った TEAE（全 Grade）－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 147

表 69 - 発現割合が 1%以上のイサツキシマブの減量に至った TEAE（全 Grade）－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 149

表 70 - イサツキシマブの投与中断に至った TEAE－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 150

表 71 - Infusion reaction の概要－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 152

表 72 - SOC 及び PT 別の Infusion reaction（各患者の最も悪い Grade）－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 154

表 73 - 発現割合が 2%以上の infusion reaction 症状－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 155

表 74 - Infusion reaction の概要－Data Pool 2（安全性解析対象集団） 158

表 75 - 発現割合が 2%以上の infusion reaction 症状－Data Pool 2（安全性解析対象集団） 160

表 76 - Infusion reaction の概要－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 165

表 77 - Infusion reaction の発現患者数（%）－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 167

表 78 - 発現割合が 2%以上の infusion reaction 症状－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 168

表 79 - 二次性悪性腫瘍の一覧表－Data Pool 4 170

表 80 - 下気道の TEAE－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 172

表 81 - 呼吸器感染－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 174

表 82 - 下気道の TEAE－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 177

表 83 - 呼吸器感染－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 180

表 84 - 臨床検査評価に基づく好中球減少症（Lab）及び投与期間中に発現した好中球減少性合併症－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 182

表 85 - 投与期間中に発現した好中球減少性合併症－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 184

表 86 - Grade 3～4 の好中球減少症が認められた患者における臨床検査値異常に基づく投与期間中の Grade 3～4 の好中球減少症の最初の発現までの期間－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 185

表 87 - 臨床検査値異常に基づく血小板減少症（Lab）及び投与期間中に発現した出血－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 189

表 88 - Grade 3～4 の血小板減少症が認められた患者における臨床検査値異常に基づく投与期間中の Grade 3～4 の血小板減少症の最初の発現までの期間－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 190

表 89 - 臨床検査値異常に基づく血小板減少症（Lab）及び投与期間中に発現した出血－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 191

表 90 - 治験責任（分担）医師の評価に基づく腫瘍崩壊症候群が認められた患者の一覧表－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 193

表 91 - 投与後 AE－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 196

表 92 - 投与後 AE－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 197

表 93 - TEAE（SOC）－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 201

表 94 - TEAE（SOC）－Data Pool 2（安全性解析対象集団） 205

表 95 - TEAE（SOC）－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 209

表 96 - 各試験の個別有害事象の文章による説明 214

表 97 - 投与期間中の臨床検査結果（血液学的検査）の概要－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 215

表 98 - 投与期間中の臨床検査結果（血液学的検査）の概要（最も悪い Grade 別）－Data Pool 2（安全性解析対象集団） 216

表 99 - 投与期間中の臨床検査結果（血液学的検査）の概要（最も悪い Grade 別）－Data Pool 3（安全性解析対象集団） 218

表 100 - 投与期間中の臨床検査結果（血液学的検査）の概要（最も悪い Grade 別）－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 219

表 101 - 投与期間中の臨床検査結果（代謝）の概要－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 221

表 102 - 投与期間中の臨床検査結果（電解質）の概要－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 221

表 103 - 投与期間中の臨床検査結果（肝機能及び腎機能）の概要－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 224

表 104 - ベースラインの状態別の投与期間中の腎機能（MDRD 式）の概要（各患者の最も悪い腎臓の状態に基づく）－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 225

表 105 - 投与期間中の臨床検査結果（MDRD 式によるクレアチニンクリアランス）の概要－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 226

表 106 - 投与期間中の臨床検査結果（肝機能及び腎機能）の概要（最も悪い Grade 別）－Data Pool 2（安全性解析対象集団） 227

表 107 - 投与期間中の臨床検査結果（MDRD 式によるクレアチニンクリアランス）の概要（最も悪い腎臓の状態別）－Data Pool 2（安全性解析対象集団） 229

表 108 - 投与期間中の臨床検査結果（肝機能及び腎機能）の概要（最も悪い Grade 別）－Data Pool 3（安全性解析対象集団） 230

表 109 - 投与期間中の臨床検査結果（MDRD 式によるクレアチニンクリアランス）の概要－Data Pool 3（安全性解析対象集団） 231

表 110 - 投与期間中のバイタルサインの異常（PCSA）の概要－Data Pool 1（安全性解析対象集団） .. 234

表 111 - ADA の概要－Data Pool 4（ADA 解析対象集団） 236

表 112 - ADA の概要－EFC14335 試験（IPd 群のみ）、TCD14079 試験パート A、TED10893 試験、TED14154 試験パート A、TCD11863 試験（ILd）、TCD13983 試験 ICBd パート及び TED14095 試験（ADA 解析対象集団） 237

表 113 - TEAE の概観－EFC14335 試験（安全性解析対象集団） 248

表 114 - 日本人集団においていずれかの群で 1 件以上発現した TEAE－EFC14335 試験（安全性解析対象集団） 250

表 115 - イサツキシマブと関連性のある有害事象（IPd 群）－EFC14335 試験（安全性解析対象集団） 256

表 116 - イサツキシマブと関連性のある有害事象（Pd 群）－EFC14335 試験（安全性解析対象集団） 257

表 117 - 臨床検査に基づく血液学的異常（IPd 群）－EFC14335 試験（安全性解析対象集団） 258

表 118 - 臨床検査に基づく血液学的異常（Pd 群）－EFC14335 試験（安全性解析対象集団） 258

表 119 - 治験期間別及び死亡理由別の死亡数（%）－EFC14335 試験（安全性解析対象集団） 259

表 120 - 日本人集団においていずれかの群で 1 件以上発現した重篤な TEAE－EFC14335 試験（安全性解析対象集団） 261

表 121 - TEAE の概観－TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団） 266

表 122 - TEAE の概観－TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団） 267

表 123 - TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団）268

表 124 - TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団）269

表 125 - 重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団） 274

表 126 - 重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団） 275

表 127 - 患者の内訳－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....296
表 128 - 全般的な曝露状況－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....297
表 129 - イサツキシマブの曝露状況－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....298
表 130 - ポマリドミドの曝露状況－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....300
表 131 - デキサメタゾンの曝露状況－安全性解析対象集団（EFC14335 試験）.....301
表 132 - ベースラインの人口統計学的特性－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....303
表 133 - ベースラインの疾患特性－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....305
表 134 - 骨髄腫に対する前治療－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....307
表 135 - TEAE－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....309
表 136 - 日本人集団において 1 件以上発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....328
表 137 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....330
表 138 - 全ての治験薬の投与中止に至った TEAE－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....340
表 139 - イサツキシマブの投与変更に至った TEAE（IPd 群）－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）342
表 140 - Infusion reaction の概要－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....345
表 141 - Infusion reaction－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....347
表 142 - Infusion reaction 症状－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....348
表 143 - 下気道の TEAE－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....350
表 144 - 呼吸器感染（TEAE）－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....351
表 145 - 臨床検査に基づく好中球減少症並びに投与期間中に認められた好中球減少性合併症－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....353
表 146 - 投与期間中に認められた好中球減少性合併症（PT）－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）354
表 147 - 臨床検査に基づく血小板減少症並びに投与期間中に認められた出血－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....354
表 148 - 投与期間中の臨床検査結果（血液学）の要約－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....356
表 149 - 投与期間中の腎機能（MDRD 式）の概要（ベースラインの状態別）－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....357
表 150 - 投与期間中の臨床検査結果（代謝）の要約－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....359
表 151 - 投与期間中の臨床検査結果（電解質）の要約－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....360
表 152 - 投与期間中の臨床検査結果（肝機能及び腎機能）の要約－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）.....363
表 153 - 患者の内訳－TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団）.....365
表 154 - 患者の内訳－TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団）.....365

表 155 - 曝露状況－TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団） 366
表 156 - 曝露状況－TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団） 368
表 157 - 人口統計学的特性－TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団） 370
表 158 - 最初の診断時の多発性骨髄腫の特性－TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団） .. 372
表 159 - 試験参加時の多発性骨髄腫の特性－TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団） 373
表 160 - ISS 分類及び関連する指標－TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団） 374
表 161 - 試験参加時の高リスク細胞遺伝学的異常－TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団）375
表 162 - 人口統計学的特性－TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団） 375
表 163 - 最初の診断時の多発性骨髄腫の特性－TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団） .. 377
表 164 - 試験参加時の多発性骨髄腫の特性－TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団） 378
表 165 - ISS 分類及び関連する指標－TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団） 379
表 166 - 試験参加時の高リスクの細胞遺伝学的異常－TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団） 380
表 167 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE－TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団） 381
表 168 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE－TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団） 382
表 169 - 治験薬の投与中止に至った TEAE－TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団） 383
表 170 - 治験薬の投与中止に至った TEAE－TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団） 384
表 171 - 治験薬の投与変更（延期又は中断）に至った TEAE－TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団） 384
表 172 - 治験薬の投与変更（延期又は中断）に至った TEAE－TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団） 385
表 173 - 治験責任（分担）医師報告による Infusion reactions－TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団） 386
表 174 - 治験責任（分担）医師報告による Infusion reaction 及び Infusion reaction 症状—TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団） 388
表 175 - 治験責任（分担）医師報告による Infusion reactions－TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団） 389
表 176 - 治験責任（分担）医師報告による Infusion reaction 及び Infusion reaction 症状—TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団） 392
表 177 - 死亡の一覧－EFC14335 試験（安全性解析対象集団） 393
表 178 - 死亡の一覧－TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団） 410
表 179 - 死亡の一覧－TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団） 411

表 180 - 死亡の一覧－TCD14079 試験パート A（安全性解析対象集団） 412
表 181 - 死亡の一覧－TCD14079 試験パート B（安全性解析対象集団） 414
表 182 - 死亡の一覧－TCD11863 試験（ILd）（安全性解析対象集団） 416
表 183 - 死亡の一覧－TCD13983 試験 ICBd パート（安全性解析対象集団） 418
表 184 - 死亡の一覧－TED10893 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団） 419
表 185 - 死亡の一覧－TED10893 試験第 2 相ステージ 1（安全性解析対象集団） 422
表 186 - 死亡の一覧－TED10893 試験第 2 相ステージ 2（安全性解析対象集団） 429
表 187 - 死亡の一覧－TED14154 試験パート A（安全性解析対象集団） 431
表 188 - 重篤な有害事象の一覧－EFC14335 試験（安全性解析対象集団） 432
表 189 - 重篤な有害事象の一覧－TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団） 480
表 190 - 重篤な有害事象の一覧－TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団） 481
表 191 - 重篤な有害事象の一覧－TCD14079 試験パート A（安全性解析対象集団） 483
表 192 - 重篤な有害事象の一覧－TCD14079 試験パート B（安全性解析対象集団） 493
表 193 - 重篤な有害事象の一覧－TCD11863 試験（ILd）（安全性解析対象集団） 500
表 194 - 重篤な有害事象の一覧－TCD13983 試験 ICBd パート（安全性解析対象集団） 509
表 195 - 重篤な有害事象の一覧－TED10893 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団） 510
表 196 - 重篤な有害事象の一覧－TED10893 試験第 2 相ステージ 1（安全性解析対象集団） 521
表 197 - 重篤な有害事象の一覧－TED14154 試験パート A（安全性解析対象集団） 540

図　目　次

図 1 - よく見られるイサツキシマブと関連性のある有害事象の発現割合及びオッズ比のフォレストプロット－Data Pool 1（安全性解析対象集団） 99
図 2 - 死亡に至った AE の定義 113
図 3 - 両対数軸上に表示した総ビリルビン及びアラニンアミノトランスフェラーゼの eDISH プロット－Data Pool 4（安全性解析対象集団） 232

略号と用語の定義

ADA：	anti-drug antibody／抗イサツキシマブ抗体
AE：	adverse event／有害事象
AESI：	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
ALT：	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST：	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AR：	adverse reaction／イサツキシマブと関連性のある有害事象
BCC：	basal cell carcinoma／基底細胞癌
Cd：	carfilzomib and dexamethasone／カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン
CD38：	cluster of differentiation 38／分化抗原群 38
CI：	confidence interval／信頼区間
CMQ：	customized MedDRA query／MedDRA 個別対応検索式
COPD：	chronic obstructive pulmonary disease／慢性閉塞性肺疾患
CSR：	clinical study report／治験総括報告書
CTD：	common technical document／コモン・テクニカル・ドキュメント
Dex：	dexamethasone／デキサメタゾン
DLT：	dose limiting toxicity／用量制限毒性
DTT：	dithiothreitol／ジチオスレイトール
ECG：	electrocardiogram／心電図
ECOG ：	Eastern Cooperative Oncology Group／米国東海岸がん臨床試験グループ
eCRF：	electronic case report form／電子的な症例報告書
eDISH：	evaluations of drug-induced serious hepatotoxicity／重篤な薬物肝毒性の評価
eGFR：	estimated glomerular filtration rate／推算糸球体濾過速度
G-CSF：	granulocyte-colony stimulating factor／顆粒球コロニー刺激因子
H1：	histamine 1／ヒスタミン 1
HLGT：	high level group term／高位グループ語
HLT：	high level term／高位語
IAT：	Indirect antiglobulin test／間接抗グロブリン試験
IBLd：	isatuximab in combination with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone／イサツキシマブとボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用

ICBd：	isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone／イサツキシマブとシクロホスファミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用
ICd：	isatuximab in combination with carfilzomib and dexamethasone／イサツキシマブとカルフィルゾミブ及びキサメタゾン併用
IgG1：	immunoglobulin G1／免疫グロブリン G1
ILd：	isatuximab in combination with lenolidomide and dexamethasone／イサツキシマブとレナリドミド及びデキサメタゾン併用
IMiD：	immunomodulatory drug／免疫調節薬
IPd：	isatuximab with pomalidomide and low dose dexamethasone／イサツキシマブとポマリドミド及び低用量デキサメタゾン併用
IR：	infusion reaction
IRC：	independent review committee／独立効果判定委員会
ISS：	integrated summary of safety
ISS 分類：	International Staging System criteria／国際病期分類
MDS：	myelodysplastic syndrome／骨髄異形成症候群
MedDRA：	Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH 国際医薬用語集
MM：	multiple myeloma／多発性骨髄腫
NCI-CTCAE：	National Cancer Institute- Common Terminology Criteria for Adverse Events／米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準
NCI-ODWG：	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group
NDMM：	newly diagnosed multiple myeloma／未治療の多発性骨髄腫
ORR：	overall response rate／奏効率
OS：	overall survival／全生存期間
[redacted]：	[redacted]
[redacted]：	[redacted]
PCSA：	potentially clinically significant abnormality／臨床的に重要な臨床検査値異常
Pd：	pomalidomide and low dose dexamethasone／ポマリドミド及び低用量デキサメタゾン併用
PDy：	pharmacodynamic／薬力学
PFS：	progression free survival／無増悪生存期間
PI：	proteasome inhibitor／プロテアソーム阻害薬
PK：	pharmacokinetic／薬物動態
PS：	performance status／パフォーマンスステータス
PT：	preferred term／基本語
RDI：	relative dose intensity／相対用量強度

RRMM：	refractory/relapsed multiple myeloma／再発又は難治性の多発性骨髄腫
SAE：	serious adverse event／重篤な有害事象
SAP：	statistical analysis plan／統計解析計画書
SCC：	squamous cell carcinoma／扁平上皮癌
SD：	standard deviation／標準偏差
SMQ：	standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式
SOC：	system organ class／器官別大分類
SPM：	second primary malignancy／二次性悪性腫瘍
TEAE：	treatment-emergent adverse event／治験薬投与下の有害事象
TLS：	tumor lysis syndrome／腫瘍崩壊症候群
WHO DD：	World Health Organization Drug Dictionary

1　背景及び概観

1.1　緒言

多発性骨髄腫（MM）は、免疫調節薬（IMiD）、プロテアソーム阻害薬（PI）及びモノクローナル抗体などの主要な薬剤クラスの新規治療薬が使用可能となった現在においても、未だに治癒が困難な希少疾病である。

イサツキシマブ（SAR650984、hu38SB19）は、分化抗原群 38（CD38）に分類されるヒト細胞表面抗原分子に選択的に結合する免疫グロブリン G1（IgG1）モノクローナル抗体である。CD38 は、B リンパ球、T リンパ球及び骨髄由来の多数の造血器腫瘍において発現し、ほぼ全ての MM 患者の悪性細胞上に発現する。

イサツキシマブは、抗体依存性細胞傷害、抗体依存性細胞貪食、補体依存性細胞傷害及びアポトーシス誘導（アポトーシス促進）などの複数の生物学的機序を介して腫瘍細胞を死滅させる。

本臨床的安全性の概要では、再発又は難治性の多発性骨髄腫（RRMM）患者の治療に用いる、イサツキシマブとポマリドミド及び低用量デキサメタゾンの併用療法（IPd 療法）を裏付ける安全性データを要約する。

本臨床的安全性の概要では、RRMM 患者を対象として IPd 療法をポマリドミド及び低用量デキサメタゾン併用（Pd）療法と比較したランダム化、オープンラベル、多施設共同の主要な第 3 相試験（EFC14335 試験／ICARIA 試験）から得られた詳細な安全性データを記載する。また、本申請資料のグローバルカットオフ日時点（2018 年 11 月 15 日）で試験全体又は少なくとも一つの試験パートの治験総括報告書（CSR）が作成されている企業主導の MM 試験 5 試験から補助的な安全性データを示す。

以下の 6 試験（「完了試験」という）から得たデータを併合安全性データベースに統合しており（表 1）、これにはイサツキシマブが投与された 576 名の患者データが含まれている。

- RRMM 患者を対象とした IPd 療法の試験：
  - 第 3 相 EFC14335 試験（ICARIA 試験）（イサツキシマブ群 152 名、対照群 149 名）
  - 第 1b 相 TCD14079 試験パート A（45 名）
- RRMM 又はその他の造血器腫瘍患者を対象としたイサツキシマブ単剤療法の試験：
  - MM 以外の CD38 陽性造血器腫瘍患者 5 名を含む第 1/2 相 TED10893 試験（279 名）
  - 第 1 相 TED14154 試験パート A（26 名）

- MM 患者を対象としたイサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療薬との併用療法の試験：
  - イサツキシマブとレナリドミド及びデキサメタゾン併用（ILd）療法の第 1b 相 TCD11863 試験（57 名）
  - 造血幹細胞移植が適応とならない未治療の MM 患者を対象とした第 1b 相 TCD13983 試験のイサツキシマブとシクロホスファミド及びボルテゾミブ＋デキサメタゾン併用（ICBd）療法パート（17 名）

本申請資料のグローバルカットオフ日時点で進行中の試験は、MM 対象の企業主導試験 7 試験、MM 以外を対象とした企業主導試験 2 試験（表 2）、並びに MM 又はアミロイドーシスを対象とした医師主導試験 5 試験（表 3）であった。本コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）には、これらの進行中の試験から、CTD 用の重篤な有害事象（SAE）カットオフ日（2019 年 1 月 5 日）までにファーマコビジランスデータベースに収集された SAE データのみを記載する。

なお、TCD14079 試験パート B に関しては、イサツキシマブ投与における固定輸注量の使用及び最適速度（mL/時）に関する解析結果も本臨床的安全性の概要に示す。また、TED14095 試験に関しては、日本人患者に対するイサツキシマブ単剤投与における安全性の成績も記載する。

Integrated Summary of Safety（ISS）及び本臨床的安全性の概要に含まれていないその他の試験については、2.1.1.2 項を参照のこと。

1.2 公表文献

11.1 項に示す検索語を用いてイサツキシマブの安全性に関連する文献を特定するために、Medline 及び Embase を用いた文献検索を行った。これらの検索語は、臨床論文のタイトル、抄録、ディスクリプタ及びデータベース保存文書中のその他のフィールドで検索された。検索は、Parexel 社により言語の制約を受けない検索が実行され、2013 年 5 月 2 日から 2019 年 1 月 5 日までの期間に医学雑誌に掲載された臨床論文が含まれた。

合計 304 報の参考文献が検索され、その一部はイサツキシマブの安全性と関連すると考えられた（8 項を参照）。

1.3 関連化合物に関する安全性情報

1.3.1 ダラツムマブ

ダラツムマブ（ダラザレックス™）は、CD38 に結合する IgG1 κ ヒトモノクローナル抗体であり、Fc 媒介性架橋結合を介した直接的なアポトーシス誘導によるほか、補体依存性細胞傷害、抗体依存性細胞傷害及び抗体依存性細胞貪食を介した免疫介在性の腫瘍細胞溶解により、CD38 発現腫瘍細胞の増殖を阻害する。

第 1b 相試験（ダラツムマブとポマリドミド及びデキサメタゾン）

米国におけるダラツムマブと Pd 併用療法の承認(1)は、PI 及びレナリドミドによる前治療歴を有する MM 患者 103 名を対象とした第 1b 相、オープンラベル、非ランダム化試験に基づいている。当該試験では、ダラツムマブ 16 mg/kg とポマリドミド（反復的な 28 日［4 週間］サイクルの Day 1～Day 21 に 4 mg を 1 日 1 回経口投与）及び低用量デキサメタゾン（40 mg/週、又は 75 歳超若しくはボディ・マス・インデックス 18.5 未満の患者では 20 mg/週）を投与した。ダラツムマブ投与日に前投与薬としてデキサメタゾン 20 mg を投与し、残りを当日の投与後に投与した。

患者の年齢の中央値は 64 歳（範囲：35～86 歳）であり、8%の患者は 75 歳以上であった。同試験の前治療ライン数の中央値は 4 ラインであった。

ダラツムマブと関連性のある主な有害事象（adverse reaction。20%超の患者に発現）は、infusion reaction（IR）（患者の 50%に発現、Grade 3 以上は患者の 4%に発現）、下痢、便秘、悪心、嘔吐、疲労、発熱、上気道感染、筋痙縮、背部痛、関節痛、浮動性めまい、不眠症、咳嗽及び呼吸困難であった。ダラツムマブと関連性のある重篤な有害事象の発現割合は 49%であった。5%以上の患者に報告されたダラツムマブと関連性のある重篤な有害事象は肺炎（7%）であった。ダラツムマブと関連性のある有害事象により患者の 13%は投与中止に至った。

治験薬投与下の臨床血液検査値異常は、好中球減少症（95%の患者に発現。Grade 3 は 36%及び Grade 4 は 46%の患者に発現）、リンパ球減少症（94%の患者に発現。Grade 3 は 45%及び Grade 4 は 26%の患者に発現）、血小板減少症（75%の患者に発現。Grade 3 は 10%及び Grade 4 は 10%の患者に発現）及び貧血（57%の患者に発現。Grade 3 は 30%の患者に発現、Grade 4 は発現なし）であった。

全臨床試験（単剤療法及び併用療法）における infusion reaction

臨床試験（単剤療法及び併用療法、1166 名）において、全 Grade の IR の発現割合は、ダラツムマブの初回投与時で 40%（これには、RRMM 集団における IR 発現割合 46%及び未治療の MM 集団［346 名］における IR 発現割合 28%が含まれている）、2 回目の投与時で 2%、その後の投与時で 4%であった。2 回目以降の投与時に Grade 3 の IR が発現した患者は 1%未満であった。Grade 4 の IR は 1166 名中 2 名（0.2%）で報告された。ポマリドミドとの併用療法における IR の発現割合は、全 Grade では 50%、Grade 3 では 4%であった。

IR 発現までの時間の中央値は 1.4 時間（範囲：0～72.8 時間）であった。IR に起因する投与変更の割合は 37%であった。投与時間の中央値は、初回投与では 7.0 時間、2 回目投与では 4.3 時間、その後の投与では 3.4 時間であった。

重度（Grade 3）の IR は、気管支痙攣、呼吸困難、喉頭浮腫、肺水腫、低酸素症及び高血圧などであった。IR のその他の IR 症状は、鼻閉、咳嗽、悪寒、咽喉刺激感、嘔吐及び悪心などであった。

1.3.2 MOR202

MOR202 は、単剤療法並びにレナリドミド及びポマリドミドとの併用療法のいずれにおいても、非臨床 MM モデルでの活性が示されているヒト IgG1 CD38 モノクローナル抗体である。

RRMM 患者 44 名を対象として実施中の第 1/2a 相試験（前治療のライン数の中央値は 2 又は 3）では、MOR202（デキサメタゾンとの併用、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用、又はポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用）は忍容性が良好であり、依然として最大耐量には達していなかった(2)。

1.4　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項

イサツキシマブはヒト CD38 蛋白に特異的である。そのため、毒性試験に妥当な動物種及び妥当なサロゲート抗体が存在せず、イサツキシマブの全般的な非臨床安全性評価は限定的なものとなった。

さまざまな in vitro 試験を実施し、ヒト血液細胞上における CD38 の存在の特性を評価するとともに、サイトカイン放出に対するイサツキシマブの潜在的な作用を含め、複数種類の血液細胞に対するイサツキシマブの in vitro 生物学的作用を検討した。全体として、精製 NK 細胞で一定のアポトーシス誘導がみられたが、正常ヒト末梢血単核球を用いた in vitro アッセイにおいて、イサツキシマブによって有意なサイトカイン放出、細胞活性化及び枯渇はいずれも誘導されなかった。

正常ヒト試料を用いた in vitro 組織交差反応性試験によると、予期されたようにリンパ組織及び骨髄の染色が認められ、非リンパ組織（前立腺、下垂体、肺、脳）の染色も認められた。

カニクイザル（薬理学的反応を示さない動物種）を用いて実施した反復静脈内投与試験（週 1 回投与、3 週間）によると、評価したいずれのパラメータ（心電図［ECG］、血圧、一般状態、体温及び呼吸機能）についても、イサツキシマブ投与に関連した変化は認められず、無毒性量は 100 mg/kg/週（試験最高用量）であった。

ウサギ（薬理学的反応を示さない動物種）を用いてイサツキシマブの局所刺激性試験を実施したところ、5 mg/mL（評価した最大濃度）までの用量において、臨床用途として意図する投与経路である静脈内のほか、筋肉内、動脈内、皮下又は静脈周囲（偶発的に使用される可能性がある意図しない経路）への注射後においても良好な忍容性が認められた。さらに、カニクイザルに用量 20 mg/mL（評価した最大濃度）までのイサツキシマブを 3 週間にわたり週 1 回静脈内投与した後において、イサツキシマブ関連の肉眼的及び組織学的変化は観察されなかった。

イサツキシマブによってヒト全血細胞の溶血は誘導されず、血液中又は血漿中の最終濃度 2.5 mg/mL（評価した最大濃度）までヒト血漿との適合性が認められた。

CD38 欠損モデルにおける潜在的毒性を特定するため、$CD38^{-/-}$マウスを用いた試験の文献レビューを実施した（Module 2.6.6 の 8.3 項を参照）。これらのノックアウトマウスで認められた主な副作用には、液性免疫の欠如、耐糖能障害及び血清インスリン値低下、骨石灰化の低下、学習及び記憶障害、ストレス条件下での分娩後における母マウスの哺育行動障害、並びに雄の社会認知異常が含まれた。ただし、これらの遺伝子組換え動物で得られたデータの考察に際しては注意が必要である。

以上のデータの臨床的な意味合いについて、3.1.1.1.2 項及び 5.4 項で解析する。

1.5　規制当局との対面助言等の経緯

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

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

本申請資料に示す臨床データの根拠として使用した試験は、医薬品の臨床試験の実施に関する基準に準拠してグローバル臨床プログラムの一環として実施されたものである。これらの臨床試験は、ヘルシンキ宣言、治験依頼者の臨床研究及び文書化に関する標準業務手順書、適用される全ての国内の法規制、並びに試験を実施した各国国内の法規制の要件も満たしている。治験実施計画書及びその改訂は、規定に従い、開始前に保健当局及び治験委員会／倫理委員会の承認を取得しており、有害事象（AE）は現地の法律に従って報告されている。

2　医薬品への曝露

2.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.1.1　安全性評価に用いた試験

臨床的安全性の概要及びISSに含める臨床データの申請資料のグローバルカットオフ日は、主要な第3相試験であるEFC14335試験の予測される無増悪生存期間（PFS）解析カットオフ日（すなわち、162件のPFSイベントの発生が予測される日）である2018年11月15日とした。

イサツキシマブの臨床開発は、当初、[redacted]mg/mLの静脈内投与用濃縮液（[redacted]、[redacted]、[redacted]［以下、「イサツキシマブ 製法1* 製剤」という］）を用いて開始した。その後、20 mg/mLの静脈内投与用濃縮液（[redacted]、[redacted]、[redacted]［以下、「イサツキシマブ 申請製法* 製剤」という］）を用いて開発を継続した。イサツキシマブ 申請製法* 製剤は市販用製剤であり、主要な第3相試験のEFC14335試験で使用された。各試験におけるイサツキシマブ 製法1* 製剤又は 申請製法* 製剤の使用情報を表1及び表2に記載する。また、曝露データを2.2.2.4項に、各安全性データの解析を6.2.2項に示す。

2.1.1.1　完了試験

「完了」と定義された試験には、主要な第3相試験であるEFC14335試験及び申請資料のグローバルカットオフ日である2018年11月15日時点でCSRが作成されているその他の試験又は試験パートが含まれる。それ以外の進行中の試験又は試験パートについては、以下「進行中」という。

申請資料のグローバルカットオフ日時点では、6つの企業主導試験が完了しており、これらの試験データを併合安全性データベースに統合した。6つの企業主導試験とは、MM患者を対象とした主要な第3相試験（EFC14335試験）及び5つの補助的な試験（TCD14079試験パートA、TED10893試験、TED14154試験パートA、TCD11863試験［ILd］、TCD13983試験ICBdパート）である（表1）。これらの6試験では、合計576名の患者にイサツキシマブが投与された（2.2.2.4項を参照）。

なお、白血病患者を対象としたACT14596試験は、イサツキシマブ20 mg/kgを週1回／2週に1回投与（QW/Q2W）された14名において効果が不十分であったため、早期に中止した。申請資料のグローバルカットオフ日前に当該試験のCSRは完成していたが、サイクル1の完了前にほぼ全ての患者が投与を中止した（急速な疾患進行のため）ことから、ACT14596試験を安全性の併合解析には含めなかった。したがって、完了試験として表には記載せずに、本臨床的安全性の概要にはSAEのみを記載する。

また、本臨床的安全性の概要には、EFC14335試験の日本人患者及び東アジア人患者に対するIPd併用療法の安全性成績も記載する。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 1 - 安全性評価に使用した完了した企業主導試験の概要

試験 （評価／参考）	対象患者	試験デザイン及び対象疾患	治験薬、投与スケジュール及び患者数 [a]	試験の進行状況
多発性骨髄腫を対象としたイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法試験				
EFC14335 試験 （評価） 申請する併用療法の第 3 相主要試験	レナリドミド及び PI（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ又はイキサゾミブ）の単剤又は併用療法を連続 2 サイクル以上含む 2 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者	RRMM 患者を対象にイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾンの併用療法をポマリドミド及びデキサメタゾンの併用療法と比較する第 3 相、ランダム化、オープンラベル、多施設共同試験	被験薬群：イサツキシマブ 申請製法* 製剤（152 名）10 mg/kg QW/Q2W、ポマリドミド及びデキサメタゾン 対照薬群：ポマリドミド及びデキサメタゾン（149 名） ランダム化比：1:1	PFS の最終解析及び OS の中間解析に関する CSR 完成（カットオフ：2018 年 10 月 11 日） OS の最終解析実施中
TCD14079 試験 （評価） 申請する併用療法の第 1b 相試験	IMiD 及び PI を含む 2 回以上の前治療歴を有し、直近の治療実施中又は治療後 60 日以内に疾患進行が認められた RRMM 患者	RRMM 患者を対象にイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾンの併用療法を検討する第 1b 相、用量漸増、拡大（パート A のみ）試験	パート A、用量漸増：イサツキシマブ 製法 I * 製剤（23 名）5 mg/kg QW/Q2W：8 名、10 mg/kg QW/Q2W：9 名、20 mg/kg QW/Q2W：6 名 継続中の患者はイサツキシマブ 申請製法* 製剤へ切り替えた パート A、拡大：イサツキシマブ 申請製法* 製剤（22 名）10 mg/kg QW/Q2W	パート A：CSR 完成（データベースロック：2017 年 12 月 8 日）
多発性骨髄腫又はその他の造血器腫瘍を対象とした単剤療法試験				
TED10893 試験 （参考） イサツキシマブ単剤療法又はデキサメタゾンとの併用療法を検討する第 1/2 相試験	第 1 相：CD38 陽性造血器腫瘍患者 [b]	CD38 陽性造血器腫瘍患者を対象にイサツキシマブの複数の静脈内投与の安全性、PK 及び有効性を検討する第 1/2 相、用量漸増、拡大試験	第 1 相、用量漸増及び拡大コホート：イサツキシマブ 製法 I * 製剤（89 名）≤1 mg/kg Q2W：16 名、3 mg/kg Q2W：6 名、5 mg/kg Q2W：3 名、 10 mg/kg Q2W：26 名、10 mg/kg Q2W HR[c]：18 名、20 mg/kg Q2W：7 名、10 mg/kg QW：6 名、20 mg/kg QW：7 名	第 1 相：CSR 完成（データベースロック：2017 年 1 月 9 日）

＊新薬承認情報提供時に置換

試験 （評価／参考）	対象患者	試験デザイン及び対象疾患	治験薬、投与スケジュール及び患者数 [a]	試験の進行状況
	第 2 相：アルキル化剤、IMiD 及び PI を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する、又は IMiD 及び PI の両剤に難治性（double refractory）の RRMM 患者		第 2 相ステージ 1a：イサツキシマブ 製法 I＊ 製剤（72 名）3 mg/kg Q2W：23 名、10 mg/kg Q2W：24 名、10 mg/kg Q2W/Q4W：25 名 ランダム化比：1:1:1 第 2 相ステージ 1b：イサツキシマブ 製法 I＊ 製剤（25 名）20 mg/kg QW/Q2W 第 2 相ステージ 1 の試験カットオフ後、第 2 相ステージ 2 の開始以降に第 2 相ステージ 1 で 製法 I＊ 製剤が投与されていた患者は 中間製法＊ 製剤へ切り替えが可能	第 2 相ステージ 1：CSR 完成（カットオフ：2017 年 4 月 26 日）
			第 2 相ステージ 2（93 名）：イサツキシマブ 中間製法＊ 製剤（63 名）20 mg/kg QW/Q2W、イサツキシマブ 中間製法＊（30 名）20 mg/kg QW/Q2W 及びデキサメタゾン ランダム化比：2:1	第 2 相ステージ 2：中間 CSR（カットオフ：2017 年 11 月 15 日）
TED14154 試験 （参考） 単剤療法の第 1 相試験	パート A：IMiD 及び PI を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する、又は IMiD 及び PI の両剤に難治性（double refractory）の RRMM 患者	RRMM 患者を対象にイサツキシマブ 中間製法＊ 製剤の安全性、PK 及び有効性を検討する用量漸増／拡大（パート A のみ）、多施設共同試験	パート A、用量漸増及び拡大コホート：イサツキシマブ 中間製法＊ 製剤（26 名）10 mg/kg QW/Q2W：12 名、20 mg/kg QW/Q2W：14 名	パート A：CSR 完成（カットオフ：2017 年 7 月 6 日）
多発性骨髄腫を対象とした併用療法の参考試験				
TCD11863 試験 （参考） その他の併用療法 [d] の第 1b 相試験	2 つ以上の前治療歴を有する RRMM 患者	RRMM 患者を対象にイサツキシマブとレナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法を検討する第 1b 相、用量漸増、拡大試験	第 1 相、用量漸増及び拡大コホート：イサツキシマブ 製法 I＊ 製剤（57 名）3 mg/kg Q2W：4 名、5 mg/kg Q2W：3 名、10 mg/kg Q2W：24 名、10 mg/kg QW/Q2W：12 名、20 mg/kg QW/Q2W：14 名	CSR 完成（カットオフ：2016 年 5 月 26 日）

試験 （評価／参考）	対象患者	試験デザイン及び対象疾患	治験薬、投与スケジュール及び患者数 [a]	試験の進行状況
TCD13983 試験 （参考） その他の併用療法 [e] の第 1b 相試験	造血幹細胞移植が適応とならない未治療の MM 患者	造血幹細胞移植が適応とならない未治療の成人の MM 患者を対象にボルテゾミブをベースとしたレジメンとの併用でイサツキシマブを静脈内投与したときの安全性、PK 及び PDy を検討する第 1b 相、用量漸増、拡大試験	ICBd コホート、用量漸増及び拡大コホート：イサツキシマブ 製法 I＊ 製剤（17 名）10 mg/kg：13 名、20 mg/kg：4 名 継続中の患者はイサツキシマブ 中間製法＊ 製剤へ切り替えが可能	ICBd：CSR 完成（データベースロック：2017 年 9 月 25 日）

MM：多発性骨髄腫、PI：プロテアソーム阻害薬、IMiD：免疫調節薬、HR：高リスク、PK：薬物動態、PDy：薬力学、PFS：無増悪生存期間、OS：全生存期間、[redacted]：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]：[redacted]、[redacted]、[redacted]、ICBd：イサツキシマブ（製法 I＊）＋シクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン、RRMM：再発性又は難治性の多発性骨髄腫、CSR：治験総括報告書

a QW：14 日間サイクルの Day 1 及び 8、Q2W：TED10893 試験第 1 相（14 日間サイクルの Day 1）を除く全ての試験で 28 日間サイクルの Day 1 及び 15、Q2W/Q4W：最初の 2 サイクルでは 28 日間サイクルの Day 1 及び 15、その後のサイクルでは 28 日間サイクルの Day 1、QW/Q2W：最初のサイクルでは 28 日間サイクルの Day 1、8、15、及び 22、その後のサイクルでは 28 日間サイクルの Day 1 及び 15、ICBd コホート：導入フェーズ（サイクル 1：イサツキシマブを 42 日間サイクルの Day 1、8、15、22、及び 29 に投与、サイクル 2～12：イサツキシマブを 28 日間サイクルの Day 1 及び 15 に投与）、維持フェーズ（サイクル 12 の後はイサツキシマブを 28 日間サイクルの Day 1 に投与）

b TED10893 試験の 5 名は MM 以外の CD38 陽性造血器腫瘍患者

c 高リスク（拡大コホート）：自家移植から 6 か月以内の再発、細胞遺伝学若しくは間期蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法による遺伝子型異常（[17p]欠失、1q21 領域の増幅が 4 コピー以上、t [4,14]又は t [14,16]）、及び高リスクの遺伝子発現プロファイリングの特徴（可能な場合）を有する患者

d イサツキシマブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン

e ICBd コホート：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

主たる試験（IPd療法）の概要

RRMM患者を対象としたIPd療法の主たる試験とは、Pd療法と共に実施された主要な第3相EFC14335試験及び第1b相TCD14079試験パートAである。

EFC14335試験は、レナリドミド及びPI（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ又はイキサゾミブ）の単剤又は併用療法を含む2ライン以上の前治療歴を有し、直近の治療実施中又は完了後60日以内に疾患進行が認められたRRMM患者を対象に、IPd療法のクリニカルベネフィットをPd療法と比較して評価する第3相、前向き、多施設、国際共同、ランダム化、オープンラベル、並行群間、2群試験であった。

被験薬群では、152名の患者に、ポマリドミド及びデキサメタゾン（それぞれ承認用量及びスケジュールで投与：ポマリドミド［4 mg］をDay 1～Day 21に投与、デキサメタゾン［40 mg、75歳以上の患者は20 mg］を28日サイクルのDay 1、8、15及び22に投与）の併用下で、イサツキシマブ（イサツキシマブ 申請製法* 製剤）10 mg/kgを週1回／2週に1回（QW/Q2W）投与した。対照薬群では、149名の患者に、被験薬群と同一用量のポマリドミド及びデキサメタゾンを投与した。ランダム化にあたり、年齢（75歳未満、75歳以上）及び前治療数（2又は3ライン、4ライン以上）を層別因子として層別化した。

最終的なPFS及び奏効率（ORR）、中間解析時点の全生存期間（OS）、その他の有効性評価項目、及び安全性解析の結果を記載したEFC14335試験のCSRは、Module 5.3.5.1「申請する適応症に関する比較対照試験報告書 [Module 5.3.5.1-1: EFC14335]」に添付されている。当該試験では、p値（p=0.001）が事前に規定した有効性の棄却限界値0.025を下回ったことから、独立効果判定委員会（IRC）の評価に基づきPFSに関する主要目的達成と認められた。推定ハザード比は0.596（95%信頼区間［CI］：0.436～0.814）であり、これはPdと比較すると、IPdによって進行又は死亡のリスクが40.4%低下することを表している。Follow-up期間の中央値が11.6か月間という状況で、IPd群のPFSの中央値（95% CI）は11.53か月（8.936～13.897）であり、Pd群の6.47か月（4.468～8.279）よりも長かった。イサツキシマブをポマリドミド及びデキサメタゾンに併用した結果、ORRも有意に改善した（IPd群60.4%及びPd群35.3%、p <0.0001）。最新のフォローアップにおいても、中央値には未到達であるが、全生存ベネフィットの改善傾向が明らかであり（ハザード比：0.687）、12か月時における生存率（95% CI）は、IPd群が0.720（0.636～0.787）、Pd群が0.633（0.545～0.709）であった。

TCD14079試験パートAは、PI及びIMiDを含む2種類以上の前治療歴を有し、直近の治療実施中又は完了後に疾患進行が認められたRRMM患者（すなわち、主要な第3相EFC14335試験と同様の患者集団）を対象とした、イサツキシマブとPdの併用療法の第1b相、多施設共同、オープンラベル、用量漸増試験である。当該試験では米国のみで患者を組み入れた。用量漸増フェーズにおいては、23名の患者にイサツキシマブ5、10及び20 mg/kgを、最初の28日サイクルでは週1回投与し、その後の28日サイクルでは2週に1回投与した（QW/Q2W）。用量漸増フェーズの結果に基づき、Pd併用時のイサツキシマブ推奨用量を10 mg/kg QW/Q2Wとし、22名の患者を対象とした拡大フェーズで安

＊新薬承認情報提供時に置換

全性及び有効性を更に評価した。合計 45 名の患者に IPd が投与され、うち 31 名はイサツキシマブ 10 mg/kg が投与された。

その他の補助的な試験の概要

補助的な安全性データは、単剤療法試験 2 試験並びにイサツキシマブとその他の抗骨髄腫療法との併用療法試験 2 試験から得られている（表 1）。

MM 及びその他の造血器腫瘍患者を対象とした第 1 相及び第 2 相単剤療法試験は、以下のとおりである。

- TED10893 試験（第 1 相、並びに第 2 相ステージ 1 及びステージ 2）：
  特定の CD38 陽性造血器腫瘍患者を対象に、イサツキシマブの反復静脈内投与時の安全性、薬物動態（PK）及び有効性を評価する用量漸増及び拡大試験。TED10893 試験の第 2 相ステージ 2 のデータは、中間安全性報告書に基づいている。
- TED14154 試験（パート A）：
  RRMM 患者を対象に、イサツキシマブ 申請製法* 製剤の安全性、PK 及び有効性を評価する用量漸増及び拡大、多施設共同試験。

MM 患者を対象とした第 1b 相併用療法試験は、以下のとおりである。

- TCD11863 試験（ILd）：
  再発難治性の MM 患者を対象とした ILd 療法の用量漸増及び拡大試験。
- TCD13983 試験 ICBd パート：
  移植不適格の未治療の MM 成人患者を対象に、ボルテゾミブを含む治療法との併用下でイサツキシマブ静脈内投与の安全性、PK 及び薬力学（PDy）を評価する用量漸増及び拡大試験。

2.1.1.2 進行中の試験

本申請資料のグローバルカットオフ日時点では、以下 14 試験が進行中であった。

- MM 患者を対象とした企業主導試験又は試験パートの 7 試験（TCD14079 試験パート B、TED14095 試験、TED14154 試験パート B、TCD13983 試験イサツキシマブとボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用（IBLd）療法パート、TCD14906 試験、EFC12522 試験及び EFC15246 試験）（表 2）
- MM 以外の患者を対象とした企業主導試験 2 試験（ACT15319 試験及び ACT15377 試験）（表 2）

＊新薬承認情報提供時に置換

- MM 又はアミロイドーシスの患者を対象とした医師主導試験 5 試験（TCD12795 試験、IIT15379 試験、IIT14801 試験、IIT15403 試験及び IIT14272 試験）（表 3）。

進行中の試験のうち、TCD14079 試験パート B（第 1b 相）では、RRMM 患者を対象に、ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用下における固定輸注量法によるイサツキシマブの投与可能性について、Grade 3 以上の IR の発現割合を主要評価項目として評価した。本臨床的安全性の概要では、SAE に加えて、TCD14079 試験パート B における安全性の結果を示す（カットオフ日：2019 年 2 月 26 日、47 名）。また、TED14095 試験は、日本人の RRMM 患者を対象にイサツキシマブ単剤投与における安全性を検討していることから、本臨床的安全性の概要では SAE に加えて、カットオフ日（2018 年 7 月 31 日）時点の安全性の成績も記載する。

<u>企業主導試験</u>

申請資料のグローバルカットオフ日時点で進行中であった企業主導臨床試験の概要を表 2 に示す。

表 2 - 安全性評価に使用した進行中の企業主導試験の概要

試験	対象患者	試験デザイン及び対象疾患	治験薬、投与スケジュール及び患者数 [a]	試験の進行の状況
多発性骨髄腫を対象としたポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法試験				
TCD14079 試験 申請する併用療法の第 1b 相試験	レナリドミド及び PI を含む 2 回以上の前治療歴を有し、直近の治療実施中又は治療後 60 日以内に疾患進行が認められた RRMM 患者	RRMM 患者を対象にポマリドミド及びデキサメタゾンと併用した際の固定輸注量で投与したイサツキシマブの投与可能性について、Grade 3 以上の infusion reaction の発現を評価することによって検討する第 1b 相（パート B のみ）試験	パート B：固定輸注量のイサツキシマブ 申請製法* 製剤 10 mg/kg QW/Q2W：40 名	パート B：進行中
多発性骨髄腫を対象とした単剤療法試験				
TED14095 試験 単剤療法の第 1/2 相試験	IMiD 及び PI を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する、又は IMiD 及び PI の両剤に難治性（double refractory）の RRMM の日本人患者	RRMM の日本人患者を対象にイサツキシマブを単剤投与する第 1/2 相、多施設共同試験	第 1 相、用量漸増：イサツキシマブ 申請製法* 製剤（8 名）10 mg/kg QW/Q2W：3 名、20 mg/kg QW/Q2W：5 名 第 2 相：イサツキシマブ 申請製法* 製剤 20 mg/kg QW/Q2W：28 名	第 1 相：進行中 第 2 相：進行中
TED14154 試験 単剤療法の第 1 相試験	パート B：ダラツムマブによる 3 サイクル以上の前治療歴を有し、ダラツムマブの最終投与からイサツキシマブの初回投与までの期間が 6 週間以上、又はダラツムマブとイサツキシマブの間に別の治療が行われた場合はダラツムマブによる 2 サイクル以上の前治療歴を有し、ダラツムマブの最終投与からイサツキシマブの初回投与までの期間が 12 週間以上の RRMM 患者	ダラツムマブによる前治療歴を有する RRMM 患者を対象にイサツキシマブ 申請製法* 単剤投与の有効性及び安全性を検討する多施設共同（パート B のみ）試験	パート B：イサツキシマブ 申請製法* 製剤（40 名）20 mg/kg QW/Q2W	パート B：進行中

＊新薬承認情報提供時に置換

試験	対象患者	試験デザイン及び対象疾患	治験薬、投与スケジュール及び患者数 [a]	試験の進行の状況
多発性骨髄腫を対象とした併用療法試験				
TCD13983 試験 その他の併用療法 [b] の第 1b 相試験	造血幹細胞移植が適応とならない未治療の MM 患者	造血幹細胞移植が適応とならない未治療の成人の MM 患者を対象にボルテゾミブをベースとしたレジメンとの併用でイサツキシマブを静脈内投与したときの安全性、PK 及び PDy を検討する第 1b 相、用量漸増、拡大試験	IBLd コホート：イサツキシマブ 中間製品* 製剤（26 名）10 mg/kg	IBLd：進行中
TCD14906 試験 その他の併用療法 [c] の第 1/2 相試験	IMiD 及び PI を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する再発性又は難治性の MM 患者	再発性又は難治性の MM 患者を対象にイサツキシマブと cemiplimab の併用療法の安全性、PK 及び有効性を検討する第 1/2 相試験	第 1 相：イサツキシマブ 中間製品* 製剤（18 名）10 mg/kg QW/Q2W 第 2 相：イサツキシマブ 中間製品* 製剤（105 名）10 mg/kg QW/Q2W	進行中
EFC12522 試験 その他の併用療法 [d] の第 3 相比較試験	造血幹細胞移植が適応とならない未治療の MM 患者	造血幹細胞移植が適応とならない未治療の MM 患者を対象にイサツキシマブとボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法のクリニカルベネフィットをボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法と比較する第 3 相、ランダム化、オープンラベル、多施設共同試験	主要解析（中国人患者 20 名を含む） 被験薬群：IBLd（276 名） 対照薬群：BLd（176 名） 拡大：合計 50 名の中国人患者のうち 30 名 ランダム化比：3:2	進行中
EFC15246 試験 その他の併用療法 [e] の第 3 相比較試験	1～3 ラインの前治療歴を有する再発性又は難治性の MM 患者	1～3 ラインの前治療歴を有する再発性又は難治性の MM 患者を対象にイサツキシマブとカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法のクリニカルベネフィットをカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法と比較する第 3 相、ランダム化、オープンラベル、多施設共同試験	被験薬群：ICd（180 名） 対照薬群：Cd（120 名） ランダム化比：3:2	進行中

試験	対象患者	試験デザイン及び対象疾患	治験薬、投与スケジュール及び患者数 [a]	試験の進行の状況
多発性骨髄腫以外の悪性腫瘍を対象とした併用療法試験				
ACT15319 試験 その他の併用療法 [f] の第 1/2 相非比較試験	抗 PD-1/PD-L1 抗体療法を受けたことがない mCRPC 患者、又は抗 PD-1/PD-L1 抗体を含む治療実施中に疾患進行が認められた NSCLC 患者	進行悪性腫瘍（mCRPC 又は NSCLC）患者を対象にイサツキシマブと cemiplimab の併用療法又はイサツキシマブ単剤療法の安全性、有効性及び PK を検討する第 1/2 相、オープンラベル、非比較、多施設共同試験	第 1 相、Safety run-in コホート：イサツキシマブ 中間製品* 製剤（6～24 名）10 mg/kg QW/Q3W 第 2 相、Efficacy Search Signal：イサツキシマブ 中間製品* 製剤 10 mg/kg、コホート A-1（23～49 名）、コホート A-2（23～49 名）、コホート B（20～36 名）、コホート C（23～49 名）、コホート D（20～36 名）	進行中
ACT15377 試験 その他の併用療法 [g] の第 1/2 相非比較試験	切除不能な肝細胞癌（HCC）、プラチナ製剤抵抗性の再発／転移性頭頸部扁平上皮癌（SCCHN）、プラチナ製剤抵抗性／不応性の上皮性卵巣癌（EOC）、又は再発性多形性神経膠芽細胞腫（GBM）患者	進行悪性腫瘍（HCC、SCCHN、EOC 又は GBM）患者を対象にイサツキシマブとアテゾリズマブの併用療法又はイサツキシマブ単剤療法の安全性、有効性及び PK を検討する第 1/2 相、オープンラベル、多施設共同試験	第 1 相、Safety run-in コホート：イサツキシマブ 中間製品* 製剤（6～24 名）10 mg/kg QW/Q3W 第 2 相、Efficacy Search Signal：イサツキシマブ 中間製品* 製剤、10 mg/kg：コホート A、B、C、D-1 及び D-2（285 名）、コホート E（65 名）	進行中

MM：多発性骨髄腫、PI：プロテアソーム阻害薬、IMiD：免疫調節薬、PK：薬物動態、PDy：薬力学、[redacted]：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]：[redacted]、[redacted]、[redacted]、IBLd：イサツキシマブ（中間製品*）＋ボルテゾミブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン、BLd：ボルテゾミブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン、ICd：イサツキシマブ（中間製品*）＋カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン、Cd：カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン、mCRPC：転移性去勢抵抗性前立腺癌、NSCLC：非小細胞肺癌、PD-1：Programmed cell death-1、PD-L1：Programmed cell death-ligand 1

a QW/Q2W：最初のサイクルでは 28 日間サイクルの Day 1、8、15、及び 22、その後のサイクルでは 28 日間サイクルの Day 1 及び 15、QW/Q3W：最初のサイクルでは 21 日間サイクルの Day 1、8、及び 15、その後のサイクルでは 21 日間サイクルの Day 1、IBLd コホート：導入フェーズ（サイクル 1：イサツキシマブを 42 日間サイクルの Day 1、8、15、22 及び 29 に投与、サイクル 2～4：イサツキシマブを 42 日間サイクルの Day 1、15、及び 29 に投与）、維持フェーズ（サイクル 4 の後はイサツキシマブを 28 日間サイクルの Day 1 及び 15 に投与）、ICd：イサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W

b IBLd コホート：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

c イサツキシマブ＋cemiplimab

d 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、又はボルテゾミブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン

e イサツキシマブ＋カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン、又はカルフィルゾミブ＋デキサメタゾン

f イサツキシマブ＋cemiplimab、又はイサツキシマブ単剤

g イサツキシマブ＋アテゾリズマブ、又はイサツキシマブ単剤

医師主導試験

進行中の医師主導試験 5 試験（MM 患者対象の 4 試験、アミロイドーシス患者対象の 1 試験）の概要を表 3 に示す。CTD 用の SAE カットオフ日（2019 年 1 月 5 日）までにファーマコビジランスデータベースに収集された SAE データのみを本臨床的安全性で要約する。

表 3 - 医師主導試験の概要

試験名	単剤療法／併用療法	試験の相	腫瘍の種類 患者数（予定／実施）	状況
CC#13951 （TCD12795）	カルフィルゾミブとの併用療法	第 1b 相	RRMM （48～66 名／33 名）	進行中
S1702 （IIT15379）	単剤療法	第 2 相	AL アミロイドーシス （39 名／19 名）	進行中
GMMG Concept （IIT14801）	カルフィルゾミブ、デキサメタゾン及びレナリドミドとの併用療法	第 2 相	一次診断で高リスクと診断された MM （153 名／63 名）	進行中
GMMG_HD7 （IIT15403）	レナリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法	第 3 相	未治療の MM（660 名／26 名）	進行中
2015-0148 （IIT 14272）	単剤療法	第 2 相	高リスクのくすぶり型 MM（62 名／24 名）	進行中

AL：免疫グロブリン性、MM：多発性骨髄腫、RRMM：再発難治性の多発性骨髄腫

2.1.2 市販後データ

該当しない。

2.1.3 方法

2.1.3.1 イサツキシマブの投与方法

2.1.3.1.1 体重に基づく輸注量（mg/時）

TCD14079 試験パート B を除く全ての試験では、以下に示す患者の体重に基づくイサツキシマブの投与方法を使用した。

- 初回投与：175 mg/時で投与を開始する。投与開始後 1 時間に IR が認められない場合は、投与速度を 30 分ごとに 50 mg/時ずつ増加させる（最大 400 mg/時）。
- 2 回目以降の投与：175 mg/時で投与を開始する。投与開始後 1 時間に IR が認められない場合は、投与速度を 30 分ごとに 100 mg/時ずつ増加させる（最大 400 mg/時）。

- Grade 2 の IR が認められた場合、回復後に、開始時の半分の投与速度（87.5 mg/時）で投与を再開することができる。30 分後に症状が再発しない場合は、投与速度を 30 分ごとに 50 mg/時ずつ増加させることができる（最大 400 mg/時）。

2.1.3.1.2 固定輸注量（mL/時）

第 1b 相 TCD14079 試験パート B では、一定の輸注量（固定輸注量）を用いてイサツキシマブの投与可能性を評価した（表 4）。

表 4 - 固定輸注量を用いたイサツキシマブの投与方法

	Dilution volume	Initial rate	Absence of IR	Rate increment	Maximum rate
First infusion	250 mL	25 mL/hour	For 60 minutes	25 mL/hour every 30 minutes	150 mL/hour
Second infusion	250 mL	50 mL/hour	For 30 minutes	100 mL/hour for 30 minutes; then, increase by 200 mL/hour every 30 minutes	300 mL/hour
Subsequent infusions	250 mL	200 mL/hour	---	---	200 mL/hour

2.1.3.2 安全性パラメータ及びその定義

完了試験の安全性パラメータには、報告された AE のほか、臨床検査データ、バイタルサイン、ECG 及び抗イサツキシマブ抗体（ADA）などのその他の安全性情報が含まれる。安全性データは、2.1.3.4 項で規定する安全性解析対象集団、並びに 2.1.3.3 項で規定する併合方法を用いて要約される。

ACT14596 試験及び本申請資料のグローバルカットオフ日時点で進行中の試験からは、CTD 用の SAE カットオフ日（2019 年 1 月 5 日）までにファーマコビジランスデータベースに収集された SAE データのみを本臨床的安全性の概要で要約する。さらに、TED14095 試験の安全性に関する結果（カットオフ日：2018 年 7 月 31 日）及び TCD14079 試験パート B の安全性に関する結果（カットオフ日：2019 年 2 月 26 日）についても本臨床的安全性の概要に記載する。

2.1.3.2.1 有害事象

全ての AE は、米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE） v4.03 に従って Grade が付与され、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）に従ってコード化された（2.1.3.3 項を参照）。

2.1.3.2.1.1 定義

AE は、重篤度及び治験薬との因果関係にかかわらず、同意取得時から投与期間の終了時（治験薬最終投与の 30 日後）まで記録された。投与後期間においては、治験薬との因果関係が否定できない AE、又は治験薬との因果関係に関係なく SAE のみが電子的な症例報告書（eCRF）に報告された。

観察期間別の有害事象の定義

- 投与前 AE とは、投与前期間（同意取得日から治験薬の初回投与までの期間）に報告された AE である。
- 治験薬投与下の有害事象（TEAE）とは、投与期間（治験薬の初回投与から治験薬の最終投与+30 日までの期間）に発現した AE、又は悪化若しくは重篤化した AE である。
- 投与後 AE とは、投与後期間（投与期間の終了翌日から治験実施計画書で規定された試験終了までの期間）に発現した AE、又は悪化若しくは重篤化した AE である。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE

治験薬との因果関係が否定できない TEAE とは、報告者である治験責任（分担）医師により、単剤療法試験の場合にはイサツキシマブに起因した合理的な可能性を認められた TEAE であり、併用療法試験の場合には 1 つ以上の治験薬に起因した合理的な可能性を認められた TEAE である。

2.1.3.2.1.2 その他の重要な有害事象

その他の重要な AE には、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び治験薬の投与変更に至った TEAE を含めた。さらに、潜在的なリスクを更に評価するため、以下に示すその他の重要な AE も評価した。

- IR（サイトカイン放出症候群を含む）（3.1.4.3.1 項参照）
- 二次性悪性腫瘍（SPM）（3.1.4.3.2 項参照）
- 呼吸器系の AE（下気道の AE 及び呼吸器感染）（3.1.4.3.3 項参照）
- 好中球減少症及び好中球減少性合併症（3.1.4.3.4 項参照）
- 感染症（3.1.4.3.5 項を参照）
- 血小板減少症及び出血（3.1.4.3.6 項参照）
- 腫瘍崩壊症候群（TLS）（3.1.4.3.7 項参照）
- 溶血性障害及び輸血（赤血球及び血小板）（3.1.4.3.8 項を参照）
- 自己免疫障害（3.1.4.3.9 項参照）

- 抗イサツキシマブ抗体（ADA）（5.3 項）
- 長期投与下での AE（3.1.4.3.10 項）

その他の重要な AE のうち、IR は特に注目すべき有害事象（AESI）として報告された。SPM は、併用療法試験である TCD11863 試験、TCD14079 試験及び TCD13983 試験において AESI として報告された。その他の重要な AE の解析にあたり、MedDRA 個別対応検索式（CMQ）を用いる方法、又は臨床検査データに基づく方法によりグループ化を行った。その他の重要な AE の解析方法を表 5 に定義する。

表 5 - その他の重要な AE の解析に使用した定義／データソース

重要な有害事象	定義／データソース
呼吸器系の AE	CMQ「Lower Respiratory events」及び「Respiratory infections」に包含される TEAE 及び投与後期間の AE、並びに呼吸器の SOC に包含される投与後 AE
好中球減少症及び好中球減少性合併症	臨床検査データ（好中球数）に基づくもの、CMQ「Neutropenic complications」に包含される TEAE（補助的な試験のみ）
感染症	感染：プライマリーSOC「感染症および寄生虫症」に包含される TEAE
血小板減少症及び出血	臨床検査データ（血小板数）に基づくもの、CMQ「Hemorrhage terms (excl laboratory terms)」に包含される TEAE、及び Grade 4 の血小板減少症から 8 日以内に認められた出血性合併症
腫瘍崩壊症候群	PT「腫瘍崩壊症候群」によって特定された TEAE
溶血性障害	CMQ「Haemolytic disorders Broad」に包含される TEAE、及び輸血から 8 日以内に認められた溶血性障害
自己免疫障害	CMQ「GLB_HLGT Autoimmune disorders」に包含される TEAE
二次性悪性腫瘍	CMQ「Second Primary Malignancies」に包含される TEAE 及び投与後期間の AE

Infusion reaction

報告方法

イサツキシマブ開発プログラムの臨床試験では、eCRF における IR の報告方法及び個々の CSR における IR の解析に関して、以下に示すように異なる規則が適用されていた。

- 主要な EFC14335 試験では、治験責任（分担）医師の判断に基づく IR の最適な診断結果を収集できるように、eCRF 内の特定の AE ページ（すなわち「Adverse events IR」）がデザインされた。さらに、IR の特性を完全に特徴づけられるように、IR に関連する症状は別の特定のページで報告された。IR の診断結果は TEAE 解析の一部であるが、症状は別途、解析された。
- 全ての補助的な試験では、IR の一般的な診断用語（すなわち「注入に伴う反応」）及び個々の症状を eCRF の同じ AE ページに報告するよう、治験責任（分担）医師に指示していた。注

入に伴う反応及び IR に関連する症状の一般的な診断用語は、各 CSR においていずれも TEAE 解析の一部として解析された。

補助的な試験から得られたデータと主要な EFC14335 試験との整合性を確保するため、本臨床的安全性の概要及び ISS では、補助的な試験の TEAE 解析には一般的な診断用語「注入に伴う反応」のみ解析対象とし、その他の AE は IR 症状の一部として解析した（[Module 5.3.5.3-7: ISS SAP] Section 5.1.1 及び Section 5.1.2.7 を参照）。

AE グループの「Hypersensitivity」及び「Cytokine release syndrome」に包含される TEAE については、CMQ を用いて更に IR の解析を行った。

管理

イサツキシマブ開発プログラムでは、以下のように IR を管理した。

- IR リスクを軽減するため、イサツキシマブ投与開始の 15～30 分前（60 分を超えないこと）に以下の前投与薬の投与を推奨した：
  ジフェンヒドラミン 25～50 mg 静脈内投与（又は同等薬。少なくとも最初の 4 回の投与は静脈内投与が望ましい）、デキサメタゾン静脈内／経口投与（40 mg、又は 75 歳以上の場合には 20 mg）、ラニチジン 50 mg 静脈内投与（又は同等薬）及びアセトアミノフェン（パラセタモール）650～1000 mg 経口投与。
- 最初の 4 回のイサツキシマブ投与中に IR が発現しなかった患者については、医師の判断により、その後の前投与薬の必要性を再検討できる。
- IR 症状が発現した患者については、医師の判断によりイサツキシマブの投与を一時的に中断し、追加の対症療法（例：ジフェンヒドラミン 25 mg 静脈内投与及びメチルプレドニゾロン 100 mg 静脈内投与）を実施できる。回復後には、必要に応じて、綿密なモニタリング及び支持療法を行いながら、開始時の投与速度の半分で投与を再開することができる。30 分以内に IR 症状が再発しない場合、投与速度を 30 分ごとに 50 mg/時ずつで増加させることができる（最大 400 mg/時）。
- 治験薬の投与を中断し、適切な薬物療法を行っても症状の消失及び改善がみられない場合、又は生命を脅かす状況（Grade 3 又は 4 の IR）となった場合には、医師の判断によりイサツキシマブ投与を中止し、必要に応じて追加の支持療法を実施する。

IR の管理に関する一般的ガイドラインは EFC14335 CSR（Appendix 16.1.1 Protocol の Section 10.6.1 及び Section 8.2.4）に示されている。

<u>免疫原性</u>

全ての試験において、バリデートされた PandA 法（DOH1297）を用いてイサツキシマブ ADA の有無（2.1.3.5.9 項）に基づき免疫原性を評価した（Module 2.7.2 を参照）。ADA 陽性の発現はバックボ

ーン MM 療法の影響を受けないと予測されることから、イサツキシマブ投与患者のみを対象に ADA データを解析した。本解析はイサツキシマブ製剤ごと（製法1＊ 製剤、中間製法＊ 製剤）に実施するとともに、併合したイサツキシマブ両製剤に対しても実施した。

2.1.3.2.1.3 特別な患者集団及び状況下における安全性

以下の特別な患者集団及び状況下における安全性を評価した。

- 内因性要因（2.1.3.5.10 項参照）
- 外因性要因（2.1.3.5.10 項参照）
- 妊娠（6.4 項を参照）
- 症候性の治験薬過量投与（6.5 項参照）

妊娠及び症候性の治験薬過量投与は、全ての試験において AESI として報告された。

2.1.3.3 併合方法

併合方法は、イサツキシマブの Pd との併用、単剤使用（デキサメタゾンの併用あり又は併用なし）又はその他の抗 MM 療法との併用に基づき定義される。

さらに、イサツキシマブの用量／スケジュールや単剤療法でイサツキシマブが投与されたかどうか、又は併用療法の一部としてイサツキシマブが投与されたかどうかにかかわらず、安全性データの全体の解析を実施するために、完了試験においてイサツキシマブが投与された全患者を含む Data Pool が定義された。したがって、イサツキシマブの安全性を検討するために、以下に示す 4 つの Data Pool を評価した。

- Data Pool 1：
  主たる IPd 併用療法試験（EFC14335 試験及び TCD14079 試験パート A）。集計表には、EFC14335 試験の投与群別データ（IPd 群、Pd 群）、TCD14079 試験パート A のイサツキシマブ 10 mg/kg 投与群との併合データ（併合 IPd 10 mg/kg 群）、並びに IPd を投与した全患者（併合全 IPd 用量群）のデータが含まれる。
- Data Pool 2：
  補助的なイサツキシマブ単剤療法試験（TED10893 試験及び TED14154 試験パート A）。集計表には、イサツキシマブの用量に応じ 10 mg/kg 未満群、10 mg/kg 群、20 mg/kg 群、20 mg/kg+デキサメタゾン（Dex）群、並びに用量群の合計（全用量群）を示す。全用量群の表示は、個々の CSR で結論づけたように、用量依存性が認められなかったことに基づいている。
- Data Pool 3：
  イサツキシマブとその他の療法との併用療法を用いた補助的な試験（TCD11863 試験［ILd］

及び TCD13983 試験 ICBd パート）。これら 2 試験の各データを並べて表に示す。さらに、これらのデータにより、（1）IR の発現割合及び重症度との関連性における投与速度の役割、（2）長期間の薬剤曝露、及び（3）相違点は存在するが関連する未治療の多発性骨髄腫（NDMM）患者集団に関する情報が示される。

- Data Pool 4：
  Data Pool 1、2 及び 3 でイサツキシマブに曝露された全ての患者が Data Pool 4 に含まれる。投与方法のカテゴリー別（IPd、イサツキシマブ単剤療法［+/−Dex］及びその他の併用療法）ごとに集計表に示される。

本データ併合方法に従い、臨床的安全性の概要及び ISS 用の併合安全性データベースは、少なくとも 1 パートが完了した企業主導試験 6 試験をもとに作られた。併合安全性データベースにおいて、MedDRA バージョン 21.0 を用いて、全ての AE 及び既往歴／手術歴を再コード化した。薬物療法は、World Health Organization Drug Dictionary（WHO DD）2018 年 3 月版を用いて再コード化した。データ併合方法別に臨床的安全性の概要における解析の概要を表 6 に示す。

表 6 - 併合方法及び臨床的安全性の概要における解析の概要

	Data Pools			
	Data Pool 1 IPd studies[a]	**Data Pool 2 Single-agent studies[b]**	**Data Pool 3 Other combination studies[c]**	**Data Pool 4 All isatuximab-treated patients[d]**
Patient Characteristics and Exposure				
Patient disposition	×	×	×	×
Demography and baseline characteristics	×	×	×	×
Prior and concomitant medications	×	×	-	-
Extent of exposure	×	×	×	×[e]
Safety				
AEs/SAEs	×	×	×	×
Infusion reactions[f]	×	×	×	×
Secondary primary malignancies[g]	×	×	×	×
Respiratory AEs: Lower respiratory AEs[g]	×	×	-	×
Respiratory AEs: Respiratory infections[g]	×	×	-	×

	Data Pools			
	Data Pool 1 IPd studies[a]	**Data Pool 2 Single-agent studies[b]**	**Data Pool 3 Other combination studies[c]**	**Data Pool 4 All isatuximab-treated patients[d]**
Neutropenia and Neutropenic complications[g]	×	×	-	×
Infections[g]	×	×	×	×
Thrombocytopenia and hemorrhages[g]	×	×	-	×
Tumor lysis syndrome[g]	×	×	×	×
Hemolytic disorders and blood cell transfusion[g]	×	×	×	×
Autoimmune disorders[g]	×	×	×	×
Pregnancy	×	×	×	×
Overdose	×	×	×	×
Laboratory data[h]	×	×	×	×[i]
Vital signs	×	×	-	-
ECGs	×	-	-	-
ADAs	-	-	-	×

IPd: Isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; AE: Adverse event; SAE: Serious adverse event; ADAs: Anti-drug antibodies

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
b Data Pool 2: TED10893 (with or without dexamethasone) and TED14154 Part A
c Data Pool 3: TCD11863 and TCD13983 ICBd
d Data Pool 4: Isatuximab-treated patients from Data Pools 1, 2, and 3.
e Isatuximab exposure only
f No complementary form was available in Phases 1 and 2; the definition of IR has been adapted based on terms and standardized MedDRA queries (SMQs) implemented in Phase 3.
g The definitions of AE group are provided in Table 5
h Laboratory data, including the hematology and clinical chemistry laboratory test.
i Only hematology parameters are used for the analysis.

2.1.3.4 解析対象集団

<u>安全性解析対象集団</u>

安全性解析対象集団には、文書による同意取得後、1回以上の投与又は部分的な投与によって治験薬に曝露された全ての患者が含まれる。

その他の条件：

- ランダム化試験の場合、患者は実際に投与された治験薬の投与群で解析される。特に、ランダム化された患者で、イサツキシマブが1回以上投与された（過誤の場合であっても）患者

は、イサツキシマブ群として解析された。ランダム化されずに治験薬が投与された患者は、安全性解析対象集団から除外された。

- 非ランダム化試験の場合、組み入れられ、投与された患者は計画された治験薬及び用量に従い解析された。

ADA 解析対象集団

ADA 解析対象集団には、安全性解析対象集団のイサツキシマブ投与患者のうち、試験中の ADA 観察期間において報告対象の ADA の結果が 1 件以上認められた患者を含む。

2.1.3.5 統計解析の概要

本項では、本臨床的安全性の概要における一般的な統計手法について記載する。解析を実施した Data Pool を表 6 に示す。詳細は統計解析計画書（SAP）（[Module 5.3.5.3-7: ISS SAP] Section 3）に示す。

連続変数の場合、記述統計量には観察例数、平均値、標準偏差（SD）、中央値及び範囲（最小値及び最大値）が含まれる。カテゴリー変数の場合、記述統計量には頻度及び割合が含まれる。特に明記しない限り、割合は分母として欠測データのない患者数を用いて算出される。また、特に明記しない限り、全ての CI、統計学的検定及び p 値は両側として報告され、有意水準 5%で評価される。多重性を調整しないため、p 値は情報提供のみを目的として報告される。

AE 及び臨床検査値は、重症度、臨床的な関連性及び患者数に基づき、異なる発現割合の閾値を用いて示す。

なお、EFC14335 試験については、「日本人集団」及び「東アジア人集団（日本、韓国、台湾）」においても同様の解析を行い、第 6 項「特別な患者集団及び状況下における安全性」に、日本人及び東アジア集団の 6.1.3.1 項を設けて結果を記述した。また、TED14095 試験に登録された日本人患者集団について、同様に解析を行い、同項に結果を記述した。

2.1.3.5.1 患者の内訳

安全性解析対象集団を用いて、治験薬の投与を中止した患者数（%）及び中止理由を含めた患者の内訳を要約する。

イサツキシマブ併用療法試験では、「definitive treatment discontinuation」を全ての治験薬の投与を中止する場合と定義する（以下、「全ての治験薬の投与中止」という）。また、「premature treatment discontinuation」は、少なくとも 1 つの治験薬の投与を中止する場合及び少なくとも 1 つの治験薬の投与を継続する場合と定義する（以下、「一部の治験薬の投与中止」という）。

イサツキシマブ 製法1* 製剤及び 申請製法* 製剤が投与された患者数（%）を要約する。当初、イサツキシマブ 製法1* 製剤が投与され、後に 申請製法* 製剤に切り換えられた患者は、イサツキシマブ 製法1* 製剤に割り当てられる。

2.1.3.5.2 曝露状況

安全性解析対象集団を用いて治験薬の曝露状況を要約する。

1 サイクルが 14 日間であった TED10893 試験第 1 相パートを除き、全ての試験において 1 サイクルは 28 日間であった。したがって、TED10893 試験第 1 相パートのサイクル数は、2 回の 14 日間サイクルを 1 回の 28 日間サイクルとしてカウントし、28 日間サイクルとして再計算される。

全体的な曝露状況

全体の開始した総サイクル数、患者ごとの開始した総サイクル数、全体的な曝露期間及びサイクル延期を要約する。

イサツキシマブ曝露状況

各 Data Pool において、全体の開始した総サイクル数、患者ごとの開始した総サイクル数、イサツキシマブの曝露期間（週）、累積投与量（mg/kg）並びに実際の用量強度及び相対用量強度（RDI）を含む曝露状況を要約する。

投与の延期及び中断を含め、イサツキシマブの投与変更を患者別及び投与別に要約する。

併用療法におけるその他の薬剤曝露状況

ポマリドミド、デキサメタゾン、レナリドミド、シクロホスファミド及びボルテゾミブの投与情報及び投与変更について、イサツキシマブと同様に評価する。

2.1.3.5.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性について、2.1.3.3 項に記載した併合方法を用いて要約する。

解析変数のベースライン値は、治験薬の初回投与前における直近の値と定義する。ただし、治験薬の初回投与日に繰り返し実施し、eCRF の追加ページに報告された安全性検査データは、ベースラインとはみなさない。特に明記しない限り、この定義は全ての変数に適用される。

期間の計算（例：診断から初回基準開始日までの期間）の起算日は、EFC14335 試験ではランダム化された日、その他の試験では治験薬の初回投与日とする。

人口統計学的特性並びにその他のベースライン及び疾患特性として、年齢、性別、人種、民族、地理的地域、体重、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）、肝臓の状態、腎臓の状態及び疾患関連の特性を要約する。

既往歴データの解析では呼吸器の状態（下気道合併症及び呼吸器感染）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び喘息に着目し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約する。

2.1.3.5.4 前治療及び併用療法

前治療とは、治験薬の初回投与前に患者が使用した薬物療法（抗癌治療を除く）をいう。

併用療法とは、治験薬の初回投与から最終投与 30 日後までに患者が治験薬と併用した抗癌治療以外の全ての治療をいう。同一の薬物療法が前治療及び併用療法の両方に分類されることがある。

IR 治療薬並びに赤血球及び血小板輸血を含め、安全性解析対象集団に対する前治療及び併用療法を要約する。IR 治療薬の解析には、ステロイド薬、ヒスタミン 1（H1）拮抗薬及びアセトアミノフェン（パラセタモール）を含める。追加的なデキサメタゾンが IR の管理を目的として投与された場合を除き、デキサメタゾンがバックボーン治療（例：IPd）の一部を構成するときには治験薬曝露の一部として解析した。

2.1.3.5.5 有害事象

AE の解析では TEAE に着目する。

患者に同一の AE が複数回発現した場合には、観察期間ごとに最大（最も悪い）の Grade を使用した。

2.1.3.5.5.1 治験薬投与下の有害事象

安全性解析対象集団について、以下のいずれかが発現した患者数（%）を集計し、TEAE の概観を示した。

- TEAE（全 Grade、Grade 3 以上及び Grade 5。治験薬との因果関係を問わない）
- 治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）
- AESI（全 Grade 及び Grade 3 以上）
- IR（症状を除く。全 Grade 及び Grade 3 以上）
- 投与期間中に死亡に至った TEAE 及び死亡に至った治験薬との因果関係が否定できない TEAE
- 重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE
- 全ての治験薬の投与中止（全ての治験薬の同時中止又は最後に継続していた治験薬の中止）に至った TEAE
- 一部の治験薬の投与中止（治験薬別）に至った TEAE

特に明記しない限り、通常、各 Data Pool の安全性解析対象集団について、全 Grade 及び Grade 3 以上の TEAE の頻度分布（発現割合の表）を示す。

全ての TEAE は、SOC 及び PT 別又は MedDRA 階層構造の 4 レベル用語別（SOC、高位グループ語［HLGT］、高位語［HLT］及び PT）、並びに最も悪い Grade 別に要約した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE、投与の変更に至った TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE についても、同様に要約した。

補助的な試験において、IR に関連する症状として報告された全ての PT は、TEAE の発現割合の表及び関連する解析から除外される。これらの PT は、別の集計表で IR 症状として解析される（2.1.3.5.5.3 項を参照）。したがって、本臨床的安全性の概要で示す TEAE の解析結果は、個々の CSR で示された解析結果と異なることがある。

TEAE として収集された臨床検査値異常（例：投与の変更が必要な異常、重篤な TEAE に該当する異常及び治療を必要とする異常）は、適宜、よく見られる TEAE の記述に含めるが、通常、TEAE 解析の項において詳細な考察及び分析は行わない。これらの所見は、対応する臨床検査値異常に基づいて解析される。

EFC14335 試験のみ、よく見られる PT（発現割合 10%以上）のうち、IPd 群の発現割合が Pd 群よりも 5%以上高い TEAE について、投与群ごとに SOC、HLGT、HLT 及び PT 別に要約する。主な TEAE に関して、ロジスティックモデルに基づくオッズ比（IPd 対 Pd）及び対応する 95% CI と共に、フォレストプロットを表示する。

2.1.3.5.5.2 死亡

試験期間別（投与期間及び投与後期間）及び治験薬の初回投与から 60 日以内に死亡した患者の数（%）及び死亡理由を要約する。

死亡に至った TEAE 及び Grade 5 の投与後 AE を含め、Grade 5 の AE が発現した患者の数（%）をプライマリーSOC 及び PT 別、並びに 4 つのレベル用語別に示し、全体での解析のほか、疾患進行に関連する死亡（死亡理由が疾患進行に等しい）又は疾患進行に関連のない死亡（死亡理由が疾患進行以外）についても別途解析する。

治験薬との因果関係が否定できない Grade 5 の TEAE についても、同様に解析した。

死亡に至った TEAE 又は治験薬との因果関係が否定できない Grade 5 の投与後 AE が発現した患者の一覧表も示す。

2.1.3.5.5.3 その他の重要な有害事象

特に明記しない限り、表 6 で定義した Data Pool を対象に、2.1.3.2.1.2 項で定義した分類に関して以下の集計表又は一覧表を作成する。ADA に関する解析方法は 2.1.3.5.9 項に示す。

その他の重要な AE が発現した患者数（%）を SOC 及び PT 別（又は 4 つのレベル用語別）並びに最も悪い Grade 別に要約する。

事象数が十分と判断される場合には、その他の重要な AE に関して初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を示す。

EFC14335 試験におけるその他の重要な AE については、ロジスティックモデルを用いて Pd に対する IPd のオッズ比（95% CI）を算出し、AE の発現数が十分と判断される場合にはフォレストプロットにより示される。

ISS SAP（[Module 5.3.5.3-7: ISS SAP]の Section 5.1.1 及び Section 5.1.2.7）に示した通り、更に IR の解析を実施する。

2.1.3.5.5.4 投与後有害事象

投与後 AE 又は SAE が発現した患者数（%）を SOC 及び PT 別並びに最も悪い Grade 別に要約する。

2.1.3.5.6 臨床検査値の評価

臨床検査値は、国際標準単位に変換した後に解析する。各解析にあたり、ベースライン及び投与期間中に臨床検査値異常が認められた患者の数（%）を Grade 別及び全 Grade として要約する（投与期間中に同一の臨床検査値に関して異常が複数回発現した患者の場合、最も悪い Grade を使用する）。最も重要な血液学的パラメータ及び腎臓の状態については、ベースラインの各 Grade の患者数を投与期間中の最も悪い Grade 別に示すシフトテーブルを作成する。

Data Pool 1、2 及び 4 に関しては、投与群別、又は投与期間中の総ビリルビン及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が最大値に達した用量レベル別に、重篤な薬物肝毒性の評価（eDISH）を示す。

2.1.3.5.7 バイタルサイン

解析対象のバイタルサインには、心拍数、収縮期及び拡張期血圧（各イサツキシマブ投与の投与前、投与中及び投与後に測定）、体重並びに ECOG PS を含める。

EFC14335 試験のみ、投与期間中のいずれかのサイクルの投与前（サイクル 1 の Day 1、8、15 及び 22、その後のサイクルの Day 1 及び 15 に検査を実施）における臨床的に重要な臨床検査値異常（PCSA）の発現割合について、ベースライン値にかかわらず、又はベースラインの状態（正常又は異常）に基づき集計する。Data Pool 1 及び 2 において、イサツキシマブを含む投与群を対象として、投与期間中のイサツキシマブ投与中及び投与後に実施した評価を用いて PCSA の発現割合も要約する。

2.1.3.5.8 心電図

ECG の評価は正常又は異常のいずれかとして記述し、異常の場合には臨床的な重要性の有無によって更に分類する。

TED10893 試験第 1 相パートについては、正式な QTc 評価が実施されており、結果は補足的な ECG 報告書に記載されている（[Module 5.3.5.3-1: ECG Complementary Report]、[Module 5.3.5.3-2 ECG Complementary Report - Appendices]）。結果の概要を 5.2 項に記載する。

2.1.3.5.9 免疫原性

ADA 解析対象集団を用いて Data Pool 4 のみを対象に、イサツキシマブに対する ADA を評価する（2.1.3.3 項）。

ADA 結果の評価項目（例：ADA 陰性、ベースラインで ADA 陽性、ADA 観察期間中に ADA 陽性の患者［持続性、一過性及び判定不能］、並びにベースライン後の最大力価）を記述統計量により要約する。さらに、投与期間中に 1 件以上の AE が認められた患者の数（%）を ADA 患者分類別

（ADA 陽性又は ADA 陰性）に集計し、安全性パラメータ（IR を含む）に対する ADA 発現の影響を評価する。詳細については、Module 2.7.2 も参照のこと。

2.1.3.5.10 特別な患者集団及び状況下における安全性

内因性要因及び外因性要因

Data Pool 1、2 及び 4 を対象に、全 TEAE、Grade 3 以上の TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE、投与期間中の死亡に至った Grade 5 の TEAE、投与期間中に死亡に至った治験薬との因果関係が否定できない Grade 5 の TEAE、重篤な TEAE、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE、全ての治験薬の投与中止に至った TEAE、IR、Grade 3 以上の IR、下気道の AE、呼吸器感染、Grade 3 又は Grade 4 の好中球減少症、並びに Grade 3 又は Grade 4 の血小板減少症が認められた患者の発現割合を、該当する場合には以下のベースライン特性又は要因に基づいて解析する。

- 内因性要因：年齢、性別、人種、民族、ECOG PS、並びにベースラインの腎臓及び肝臓の状態
- 外因性要因：地域（地理的な位置）、喫煙状況、前治療のライン数、及びイサツキシマブ製剤

なお、内因性要因のうち人種に関しては、EFC14335 試験に含まれる日本人及び東アジア人集団、並びに TED14095 試験に登録された日本人集団において、更なる安全性の評価を行い、6.1.3.1 項に結果を示した。

妊娠及び症候性の治験薬過量投与

妊娠及び症候性過量投与は、AESI 報告に基づいて解析された。

2.2 全般的な曝露状況

2.2.1 患者の内訳

2.2.1.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

Data Pool 1 の安全性解析対象集団（表 7）には、EFC14335 試験の Pd 群 149 名及び IPd 群 152 名、併合した IPd 10 mg/kg 群 183 名、並びに併合した全 IPd 用量群 197 名が含まれた。IPd 投与患者 2 名（各試験 1 名）は ADA 解析対象集団に含まれなかった。

表 7 - 解析対象集団ーData Pool 1（安全性解析対象集団）

n (%)	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Safety population	149 (100)	152 (100)	183 (100)	197 (100)
ADA population	0	151 (99.3)	181 (98.9)	195 (99.0)

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

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

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dis_population_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_population_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:56)

Data Pool 1 における患者の内訳を表 8 に示す。主要な第 3 相 EFC14335 試験の IPd 群と Pd 群を比較すると、カットオフ日時点で投与を継続中の患者の割合は IPd 群の方が Pd 群より高く（IPd 群 42.8%、Pd 群 23.5%）、全ての治験薬の投与中止の理由として多く報告された疾患進行（IPd 群 43.4%、Pd 群 59.1%）及び AE（IPd 群 7.2%、Pd 群 12.8%）の各割合は IPd 群の方が Pd 群より低かった。投与継続中の患者及び投与中止の理由の割合は、2 つの併合 IPd 群共に、EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった（発現割合の差は 3%未満）。

表 8 - 患者の内訳ーData Pool 1（安全性解析対象集団）

n (%)	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Enrolled and treated patients	149 (100)	152 (100)	183 (100)	197 (100)
Ongoing treatment	35 (23.5)	65 (42.8)	81 (44.3)	84 (42.6)
Main reasons for definitive treatment discontinuation				
Adverse event	19 (12.8)	11 (7.2)	13 (7.1)	13 (6.6)
Progressive disease	88 (59.1)	66 (43.4)	75 (41.0)	84 (42.6)
Poor compliance to protocol	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
Withdrawal by subject	6 (4.0)	5 (3.3)	5 (2.7)	5 (2.5)
Other reason	1 (0.7)	4 (2.6)	8 (4.4)	10 (5.1)
Main reasons for premature treatment discontinuation of isatuximab				
Adverse event	0	4 (2.6)	4 (2.2)	4 (2.0)
Other reason	0	0	0	0
Main reasons for premature treatment discontinuation of dexamethasone				
Adverse event	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.0)
Other reason	0	0	0	0

n (%)	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Main reasons for premature treatment discontinuation of pomalidomide				
Adverse event	0	8 (5.3)	8 (4.4)	8 (4.1)
Other reason	0	0	0	0

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator. Definitive treatment discontinuation is defined as the discontinuation of all the study treatments (ie, discontinuation of all study treatments or the last ongoing study treatment), and premature treatment discontinuation is defined as the discontinuation of at least one of the study treatment and continuation of at least one study treatment.

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dis_dispo_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:52)

2.2.1.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2 の単剤療法試験における安全性解析対象集団及び ADA 解析対象集団には、それぞれ 305 名及び 299 名の患者が含まれた（表 9）。安全性解析対象集団では、48 名の患者にイサツキシマブ 10 mg/kg 未満、111 名にイサツキシマブ 10 mg/kg、及び最も多い 146 名にデキサメタゾンの併用あり又は併用なしでイサツキシマブ 20 mg/kg が投与された。

表 9 - 解析対象集団－Data Pool 2（安全性解析対象集団）

n (%)	Isatuximab[a]				
	<10 mg/kg (N=48)	10 mg/kg (N=111)	20 mg/kg (N=116)	20 mg/kg + Dex[b] (N=30)	All (N=305)
Safety population	48 (100)	111 (100)	116 (100)	30 (100)	305 (100)
ADA population	47 (97.9)	109 (98.2)	114 (98.3)	29 (96.7)	299 (98.0)

Data Pool 2: TED10893 and TED14154 Part A

Dex: dexamethasone

a All schedules, QW, Q2W, Q2W/Q4W, and QW/Q2W, have been pooled within each dose level, except 20 mg/kg + dexamethasone.

b From TED10893 Phase 2 Stage 2

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dis_population_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_population_p2_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:56)

全患者の 22.3%はカットオフ日時点で投与を継続していた（表 10）。投与継続中の患者の割合が最も高かったのは、イサツキシマブ 20 mg/kg の単剤療法群及びデキサメタゾンとの併用療法群であった。これは、TED10893 試験第 2 相ステージ 2 の安全性に関する中間解析に使用した解析カットオフ日が、同試験の中間解析に含まれる最後の患者の投与開始日の 1 か月後であったためである。

治験薬の投与中止の理由は、疾患進行（64.6%）が最も多く、次いで「その他」の理由（7.9%）、AE（5.2%）であった（[Module 5.3.3.2-3: TED10893 Phase 1, Apepndix 16.2.1.7]、[Module 5.3.5.1-2:

TED10893 Phase 2 Stage 1, Appendix 16.2.1.7]、[Module 5.3.5.1-3: TED10893, Phase 2 Stage 2, Appendix 16.2.1.8]を参照）。10 mg/kg 以上の各群の AE により投与を中止した患者の割合は同程度であり、5.4%～6.7%の範囲であった。イサツキシマブ 20 mg/kg+デキサメタゾン群の患者 1 名は、AE のためにデキサメタゾン投与を中止した。

表 10 - 患者の内訳－Data Pool 2（安全性解析対象集団）

n (%)	Isatuximab[a] <10 mg/kg (N=48)	10 mg/kg (N=111)	20 mg/kg (N=116)	20 mg/kg + Dex[b] (N=30)	All (N=305)
Enrolled and treated patients	48 (100)	111 (100)	116 (100)	30 (100)	305 (100)
Ongoing treatment	1 (2.1)	9 (8.1)	39 (33.6)	19 (63.3)	68 (22.3)
Main reasons for definitive treatment discontinuation					
Adverse event	1 (2.1)	6 (5.4)	7 (6.0)	2 (6.7)	16 (5.2)
Progressive disease	42 (87.5)	86 (77.5)	61 (52.6)	8 (26.7)	197 (64.6)
Poor compliance to protocol	0	0	0	0	0
Other reason	4 (8.3)	10 (9.0)	9 (7.8)	1 (3.3)	24 (7.9)
Main reasons for premature treatment discontinuation of isatuximab					
Adverse event	-	-	-	0	0
Other reason	-	-	-	0	0
Main reasons for premature treatment discontinuation of dexamethasone					
Adverse event	-	-	-	1 (3.3)	1 (0.3)
Other reason	-	-	-	0	0

Data Pool 2: TED10893 and TED14154 Part A

Dex: dexamethasone

a All schedules, QW, Q2W, Q2W/Q4W, and QW/Q2W, have been pooled within each dose level, except 20 mg/kg + dexamethasone.

b From TED10893 Phase 2 Stage 2

Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator. Definitive treatment discontinuation is defined as the discontinuation of all the study treatments (ie, discontinuation of all study treatments or the last ongoing study treatment), and premature treatment discontinuation is defined as the discontinuation of at least one of the study treatment and continuation of at least one study treatment.

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dis_dispo_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_p2_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:52)

2.2.1.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

Data Pool 3 の安全性解析対象集団には、TCD11863 試験（ILd、第 1b 相）の 57 名、並びに TCD13983 試験（ICBd、第 1b 相）の 17 名の患者が含まれた（表 11）。それぞれの試験の 2 名は、ベ

ースライン及び投与期間中のいずれにおいても ADA を評価しなかったことから、ADA 解析対象集団には含まれなかった。

表 11 - 解析対象集団－Data Pool 3（安全性解析対象集団）

n (%)	ILd[a] (N=57)	ICBd[b] (N=17)
Safety population	57 (100)	17 (100)
ADA population	55 (96.5)	15 (88.2)

ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone

a TCD11863

b TCD13983 ICBd

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dis_population_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_population_p3_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:56)

試験のカットオフ日時点で、治験薬の投与を継続している患者の割合は、TCD11863 試験（ILd）では 26.3%、TCD13983 試験 ICBd パートでは 76.5%であった（表 12）。TCD11863 試験（ILd）において、全ての治験薬の投与を中止した主な理由は、疾患進行（患者の 50.9%）、次いで AE（15.8%）であった。TCD13983 試験 ICBd パートでは、AE により治験薬の投与を中止した 2 名（11.8%）を含め、4 名の患者が治験薬の投与を中止した。

表 12 - 患者の内訳－Data Pool 3（安全性解析対象集団）

n (%)	ILd[a] (N=57)	ICBd[b] (N=17)
Enrolled and treated patients	57 (100)	17 (100)
Ongoing treatment	15 (26.3)	13 (76.5)
Main reasons for definitive treatment discontinuation		
Adverse event	9 (15.8)	2 (11.8)
Progressive disease	29 (50.9)	1 (5.9)
Poor compliance to protocol	0	0
Other reason	4 (7.0)	1 (5.9)
Main reasons for premature treatment discontinuation of bortezomib		
Adverse event	-	0
Other reason	-	0
Main reasons for premature treatment discontinuation of cyclophosphamide		
Adverse event	-	0
Other reason	-	0

n (%)	ILd[a] (N=57)	ICBd[b] (N=17)
Main reasons for premature treatment discontinuation of dexamethasone		
Adverse event	4 (7.0)	1 (5.9)
Other reason	0	0

ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone

a TCD11863

b TCD13983 ICBd

Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator. Definitive treatment discontinuation is defined as the discontinuation of all the study treatments (ie, discontinuation of all study treatments or the last ongoing study treatment), and premature treatment discontinuation is defined as the discontinuation of at least one of the study treatment and continuation of at least one study treatment.

In TCD11863 and TCD13983 studies, patients were to be discontinued from the trial in case isatuximab discontinuation was required (i.e. definitive treatment discontinuation). The reason for premature treatment discontination of lenalidomide was not collected in TCD11863 study.

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dis_dispo_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_p3_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:52)

2.2.1.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

Data Pool 4 の安全性解析対象集団にはイサツキシマブが投与された 576 名の患者（全イサツキシマブ投与群）が含まれており、その内訳は、デキサメタゾン併用あり又は併用なしでの単剤療法（Isa (+/−Dex)）を実施した 305 名（53.0%）、ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法（IPd）を実施した 197 名（34.2%）、並びにその他の抗骨髄腫レジメンとの併用療法を実施した 74 名（12.8%）であった（表 13）。

表 13 - 解析対象集団ーData Pool 4（安全性解析対象集団）

n (%)	Isatuximab[a] IPd (N=197)	Isa(+/-Dex) (N=305)	Other combo (N=74)	All (N=576)
Safety population	197 (100)	305 (100)	74 (100)	576 (100)
ADA population	195 (99.0)	299 (98.0)	70 (94.6)	564 (97.9)

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd

IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, Dex: dexamethasone.

a Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dis_population_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_population_p4_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:56)

イサツキシマブが投与された全 576 名の患者のうち、31.3%の患者はカットオフ日時点で投与を継続していた（表 14）。全ての治験薬の投与中止又はイサツキシマブの投与中止に至った主な理由は、疾患進行（54.0%）及び AE（7.6%）であった。

IPd群では、42.6%の患者はカットオフ日時点で投与を継続しており、全ての治験薬の投与中止又はイサツキシマブ投与中止に至った主な理由は、疾患進行（42.6%）及びAE（8.6%）であった。IPd群と比較して、Isa (+/−Dex) 群では投与を継続している患者の割合が低く（22.3%）、また、疾患進行のために投与を中止した患者の割合が高く（64.6%）、IPd群との差は5%以上であった。また、その他の併用療法群では、IPd群と比較してAEのため投与を中止した患者の割合が高かった（14.9%）。

「その他の理由」に分類された中止理由を検討した。TCD14079試験パートAの患者1名については、治験責任（分担）医師は投与継続の意思があったが、患者がIRを理由に中止を希望した。この患者以外の中止理由は主として、治験責任（分担）医師の判断、患者の判断／同意撤回又は未確認の疾患進行であった。

表 14 - 患者の内訳－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

n (%)	Isatuximab[a]			
	IPd (N=197)	Isa(+/-Dex) (N=305)	Other combo (N=74)	All (N=576)
Enrolled and treated patients	197 (100)	305 (100)	74 (100)	576 (100)
Ongoing treatment	84 (42.6)	68 (22.3)	28 (37.8)	180 (31.3)
Main reasons for definitive or premature treatment discontinuation of Isatuximab				
Adverse event	17 (8.6)	16 (5.2)	11 (14.9)	44 (7.6)
Progressive disease	84 (42.6)	197 (64.6)	30 (40.5)	311 (54.0)
Poor compliance to protocol	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
Withdrawal by subject	5 (2.5)	0	0	5 (0.9)
Other reason	10 (5.1)	24 (7.9)	5 (6.8)	39 (6.8)

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, Dex: dexamethasone.

a Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.

Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator. Definitive treatment discontinuation is defined as the discontinuation of all the study treatments (ie, discontinuation of all study treatments or the last ongoing study treatment), and premature treatment discontinuation is defined as the discontinuation of at least one of the study treatment and continuation of at least one study treatment.

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL MM SUB 1/REPORT/PGM/dis dispo s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_p4_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:52)

イサツキシマブが投与された576名の患者のうち、50.9%の患者にはイサツキシマブの 申請製法* 製剤が投与され、49.1%の患者にはイサツキシマブの 製法1* 製剤が投与された（表15）。IPd群では、88.3%の患者にイサツキシマブ 申請製法* 製剤が投与され、11.7%の患者にはイサツキシマブ 製法1* 製剤が投与された。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 15 - イサツキシマブの製剤別の投与患者の概要－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]			
	IPd (N=197)	Isa(+/-Dex) (N=305)	Other combo (N=74)	All (N=576)
Number of treated patients [n(%)]	197	305	74	576
Patients with 製法Ⅰ*	23 (11.7)	186 (61.0)	74 (100)	283 (49.1)
Patients with *申請製法*	174 (88.3)	119 (39.0)	0	293 (50.9)

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, Dex: dexamethasone.

a Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dis_formu_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_formu_p4_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:55)

要約

合計 576 名の患者にイサツキシマブが投与され、うち 197 名（34.2%）には IPd が併用投与された。ほぼ同数の患者に、イサツキシマブ 製法Ⅰ* 製剤及びイサツキシマブ *申請製法* 製剤が投与された（それぞれ 283 名［49.1%］及び 293 名［50.9%］）。Data Pool 4 のイサツキシマブが投与された全患者において、全ての治験薬の投与中止又はイサツキシマブの投与中止に至った主な理由は、疾患進行（54.0%）であり、AE により投与を中止した患者は少数（7.6%）であった。

2.2.2 曝露状況

2.2.2.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

EFC14335 試験における治験薬全体の曝露状況（推奨用量を最大 23 サイクル投与）に関して、開始したサイクル数の中央値は IPd 群（10 サイクル）が Pd 群（6 サイクル）よりも多く、また、曝露期間の中央値は IPd 群（41 週間）が Pd 群（24 週間）よりも長かった（表 16）。2 つの併合 IPd 群（併合 IPd 10 mg/kg 群及び併合全 IPd 用量群）の開始したサイクル数及び曝露期間の中央値は、EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった。

表 16 - 全般的な曝露状況－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Total number of cycles started	1078	1391	1697	1865
Number of cycles started by patient				
Number	149	152	183	197
Mean (SD)	7.2 (4.9)	9.2 (4.9)	9.3 (5.1)	9.5 (5.4)
Median	6.0	10.0	10.0	10.0
Min ; Max	1 ; 18	1 ; 19	1 ; 23	1 ; 29

＊新薬承認情報提供時に置換

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Duration of exposure (weeks)				
Number	149	152	183	197
Mean (SD)	29.33 (20.57)	37.81 (20.29)	38.36 (21.36)	39.07 (22.62)
Median	24.00	41.00	41.00	41.00
Min ; Max	1.0 ; 73.7	1.3 ; 76.7	1.1 ; 101.3	1.1 ; 114.0

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
b 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/cdc_extent_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_extent_overall_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 7:52)

EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群を比較した場合、サイクルを延期した患者（IPd 群 57.9%、Pd 群 43.0%）並びに 8 日間以上のサイクル延期をした患者（IPd 群 34.9%、Pd 群 17.4%）は、いずれも IPd 群の方が多かった。サイクル延期の割合は、IPd 群 13.1%及び Pd 群 10.9%であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.4.1.2.1]）。これらの指標に関して、2 つの併合 IPd 群は EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった（差は 3%未満）。

全体として、イサツキシマブの曝露状況は Data Pool 1 の 3 つの IPd 群間で同程度であった（表 17）。イサツキシマブの開始したサイクル数の中央値（10 サイクル）及びイサツキシマブ曝露期間の中央値（約 41 週間）は、全般的な曝露状況で記述したこれらの値と同程度であった（表 16）。RDI の中央値は 3 つの群共に約 92%であった。イサツキシマブ曝露期間が 6 か月以上、12 か月以上、18 か月以上及び 24 か月超であった患者の割合は、EFC14335 試験の IPd 群（それぞれ、101 名［66.4%］、36 名［23.7%］、0 名、及び 0 名）と併合 IPd 10 mg/kg 群（それぞれ、121 名［66.1%］、44 名［24.0%］、3 名［1.6%］、及び 0 名）との間で同程度であった。

表 17 - イサツキシマブの曝露状況－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335	Pooled[a]	
	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Total number of cycles started	1374	1680	1847
Number of cycles started by patient			
Number	152	183	197
Mean (SD)	9.0 (4.9)	9.2 (5.1)	9.4 (5.4)
Median	10.0	10.0	10.0
Min ; Max	1 ; 19	1 ; 23	1 ; 28
Number of cycles started by patient [n(%)]			
At least 1 cycle	152 (100)	183 (100)	197 (100)
At least 2 cycles	143 (94.1)	172 (94.0)	185 (93.9)
At least 3 cycles	135 (88.8)	162 (88.5)	174 (88.3)

	EFC14335	Pooled[a]	
	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
At least 4 cycles	123 (80.9)	149 (81.4)	160 (81.2)
At least 5 cycles	112 (73.7)	137 (74.9)	147 (74.6)
At least 6 cycles	108 (71.1)	130 (71.0)	139 (70.6)
At least 7 cycles	99 (65.1)	119 (65.0)	128 (65.0)
At least 8 cycles	94 (61.8)	114 (62.3)	123 (62.4)
At least 9 cycles	90 (59.2)	108 (59.0)	117 (59.4)
At least 10 cycles	80 (52.6)	98 (53.6)	106 (53.8)
At least 15 cycles	21 (13.8)	26 (14.2)	31 (15.7)
At least 20 cycles	0	3 (1.6)	6 (3.0)
At least 25 cycles	0	0	1 (0.5)
Duration of isatuximab exposure (weeks)			
Number	152	183	197
Mean (SD)	37.08 (20.42)	37.70 (21.35)	38.44 (22.61)
Median	40.93	41.00	41.00
Min ; Max	1.0 ; 75.1	1.0 ; 94.9	1.0 ; 113.0
Duration of isatuximab exposure [n(%)]			
At least 6 months	101 (66.4)	121 (66.1)	130 (66.0)
At least 12 months	36 (23.7)	44 (24.0)	50 (25.4)
At least 18 months	0	3 (1.6)	7 (3.6)
More than 24 months	0	0	1 (0.5)
Total cumulative dose (mg/kg)			
Number	152	183	197
Mean (SD)	188.01 (98.35)	189.96 (100.56)	196.19 (119.29)
Median	202.67	202.76	202.76
Min ; Max	2.0 ; 370.3	0.6 ; 457.7	0.6 ; 813.2
Actual dose intensity (mg/kg/week)			
Number	152	183	197
Mean (SD)	5.32 (1.14)	5.30 (1.16)	5.37 (1.59)
Median	5.11	5.11	5.10
Min ; Max	2.0 ; 10.0	0.6 ; 10.0	0.6 ; 13.7
Relative dose intensity (%)			
Number	152	183	197
Mean (SD)	89.67 (13.28)	89.39 (14.09)	89.72 (13.81)
Median	92.28	92.05	92.61
Min ; Max	19.7 ; 111.1	5.6 ; 111.5	5.6 ; 111.5

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

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

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/cdc_extent_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_extent_isa_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 7:53)

Data Pool 1 におけるイサツキシマブの投与変更の要約を表 18 に示す。イサツキシマブが投与された全ての患者 197 名（併合全 IPd 用量群）の 51.3%には休薬があり、37.6%には投与中断があり、また 10.2%には投与延期があった。合計 3834 回のイサツキシマブ投与のうち 2.2%が中断され、初回投与時の中断（76.7%）は、2 回目の投与時（4.7%）及び 3 回目以降の投与時（18.6%）の中断よりも多かった。投与開始から初回中断までの時間の中央値は 55 分であり、投与開始後 90 分以内に中断されることが多かった（84 回中 70 回［83.3%］）。

併合全 IPd 用量群における投与時間の中央値は、初回投与が 3.37 時間、2 回目以降が 2.78 時間であった。

2 つの IPd 10 mg/kg 群（EFC14335 試験 IPd 群及び併合 IPd 10 mg/kg 群）は互いに類似しており、更に併合全 IPd 用量群とも類似していた。

表 18 - イサツキシマブ投与を 1 回以上変更した患者の概要－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335	Pooled[a]	
	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Number of treated patients	152	183	197
Patients with at least 1 infusion delayed [n(%)]	16 (10.5)	19 (10.4)	20 (10.2)
Patients with at least 1 infusion omitted [n(%)]	79 (52.0)	97 (53.0)	101 (51.3)
Patients with at least 1 infusion interrupted [n(%)]	53 (34.9)	68 (37.2)	74 (37.6)
Number of isatuximab infusions[c]	2860	3483	3834
Isatuximab infusions interrupted [n(%)]	60 (2.1)	77 (2.2)	86 (2.2)
Isatuximab infusions interrupted[d]	60	77	86
1st infusion	50 (83.3)	63 (81.8)	66 (76.7)
2nd infusion	4 (6.7)	4 (5.2)	4 (4.7)
Subsequent infusions	6 (10.0)	10 (13.0)	16 (18.6)
Time from infusion start to first interruption (minutes)			
Number	59	75	84
Mean (SD)	60.1 (35.3)	60.3 (34.9)	62.7 (38.1)
Median	55.0	55.0	55.0
Min ; Max	10 ; 190	5 ; 190	2 ; 190
Time from infusion start to first interruption (minutes) by category [n(%)]			
< 5 minutes	0	0	1 (1.2)
5-10 minutes	2 (3.4)	3 (4.0)	3 (3.6)
11-30 minutes	9 (15.3)	10 (13.3)	11 (13.1)
31-40 minutes	6 (10.2)	8 (10.7)	8 (9.5)
41-50 minutes	11 (18.6)	14 (18.7)	14 (16.7)
51-60 minutes	7 (11.9)	9 (12.0)	10 (11.9)

	EFC14335	Pooled[a]	
	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
61-90 minutes	16 (27.1)	20 (26.7)	23 (27.4)
91-120 minutes	5 (8.5)	7 (9.3)	8 (9.5)
>120 minutes	3 (5.1)	4 (5.3)	6 (7.1)
Duration of infusion (hours)			
1st infusion			
Number	151	182	196
Mean (SD)	3.74 (1.40)	3.63 (1.41)	3.66 (1.40)
Median	3.33	3.33	3.37
Min ; Max	0.2 ; 10.2	0.1 ; 10.2	0.1 ; 10.2
Subsequent infusions			
Number	2665	3248	3584
Mean (SD)	2.78 (0.47)	2.79 (0.47)	2.83 (0.58)
Median	2.75	2.77	2.78
Min ; Max	0.8 ; 7.5	0.8 ; 7.5	0.8 ; 7.5

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

c the number of isatuximab infusions is used as denominator to calculate the percentage of infusion interruptions.

d the number of infusion interruptions is used as denominator to calculate the percentage of infusion interruptions occurring at each infusion.

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/cdc_modify_isa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_modify_isa_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:07)

ポマリドミドの曝露状況について EFC14335 試験の IPd 群と Pd 群を比較した場合、開始したサイクル数の中央値は IPd 群の方が多く（IPd 群 10 サイクル、Pd 群 6 サイクル）、ポマリドミドの曝露期間の中央値も IPd 群の方が長かった（IPd 群 40.36 週間、Pd 群 24.00 週間）（表 19）。しかし、ポマリドミドの RDI の中央値は、Pd 群の方が高かった（IPd 群 85.14%、Pd 群 93.33%）。2 つの併合 IPd 群におけるポマリドミド曝露は、EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった（差は 5%未満）。

表 19 - ポマリドミドの曝露状況—Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Total number of cycles started	1078	1347	1638	1801
Number of cycles started by patient				
Number	149	152	183	197
Mean (SD)	7.2 (4.9)	8.9 (4.9)	9.0 (5.0)	9.1 (5.3)
Median	6.0	10.0	10.0	10.0
Min ; Max	1 ; 18	1 ; 18	1 ; 22	1 ; 28

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Duration of pomalidomide exposure (weeks)				
Number	149	152	183	197
Mean (SD)	29.26 (20.62)	36.50 (20.55)	36.96 (21.34)	37.70 (22.56)
Median	24.00	40.36	40.00	40.71
Min ; Max	0.9 ; 73.7	1.3 ; 75.1	1.1 ; 90.9	1.1 ; 113.0
Total cumulative dose (mg)				
Number	149	152	183	197
Mean (SD)	545.26 (401.54)	615.24 (387.21)	606.93 (389.97)	612.16 (400.86)
Median	476.00	627.50	606.00	611.00
Min ; Max	12.0 ; 1512.0	28.0 ; 1476.0	4.0 ; 1852.0	4.0 ; 1908.0
Actual dose intensity (mg/week)				
Number	149	152	183	197
Mean (SD)	18.19 (3.22)	16.76 (3.75)	16.31 (3.99)	16.20 (4.02)
Median	19.60	17.88	17.19	17.03
Min ; Max	7.8 ; 24.9	4.8 ; 21.8	2.7 ; 21.8	2.7 ; 21.8
Relative dose intensity (%)				
Number	149	152	183	197
Mean (SD)	86.63 (15.35)	79.80 (17.86)	77.66 (19.02)	77.16 (19.15)
Median	93.33	85.14	81.87	81.08
Min ; Max	37.2 ; 118.5	22.9 ; 103.7	12.7 ; 103.7	12.7 ; 103.7

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

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

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/cdc_extent_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_extent_oth_pom_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 7:54)

EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群を比較した場合、ポマリドミドを休薬した患者（IPd 群 82.9%、Pd 群 63.1%）及び減量した患者（IPd 群 42.8%、Pd 群 24.2%）は IPd 群の方が多かった（表 20）。2 つの併合 IPd 群と EFC14335 試験の IPd 群を比較した場合、ポマリドミドの投与変更の割合（休薬、減量）の差は 6%未満であった。

表 20 - ポマリドミド投与を 1 回以上変更した患者の概要ーData Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Patients with at least 1 dose omitted [n(%)]	94 (63.1)	126 (82.9)	146 (79.8)	154 (78.2)
Patients with at least 1 dose reduced [n(%)]	36 (24.2)	65 (42.8)	88 (48.1)	96 (48.7)

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)

Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/cdc_modify_oth_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_modify_oth_pom_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:09)

デキサメタゾンの曝露状況は EFC14335 試験の IPd 群と併合 IPd 10 mg/kg 群で類似しており、開始したサイクル数の中央値では、EFC14335 試験の IPd 群及び併合 IPd 10 mg/kg 群が EFC14335 試験の Pd 群よりも多く（EFC14335 試験の IPd 群 10 サイクル、併合 IPd 10 mg/kg 群 10 サイクル、EFC14335 試験の Pd 群 6 サイクル）、デキサメタゾンの曝露期間の中央値では EFC14335 試験の Pd 群よりも長かった（EFC14335 試験の IPd 群 40.86 週間、併合 IPd 10 mg/kg 群 40.71 週間、EFC14335 試験の Pd 群 24.00 週間）（表 21）。一方、RDI は Pd 群が高かった（EFC14335 試験の IPd 群 87.76%、併合 IPd 10 mg/kg 群 84.52%、EFC14335 試験の Pd 群 96.32%）。併合全 IPd 用量群のデキサメタゾンの曝露状況は、EFC14335 試験の IPd 群及び併合 IPd 10 mg/kg 群と同様であった。

表 21 - デキサメタゾンの曝露状況－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Total number of cycles started	1069	1379	1670	1831
Number of cycles started by patient				
Number	149	152	183	197
Mean (SD)	7.2 (4.9)	9.1 (4.9)	9.1 (5.0)	9.3 (5.3)
Median	6.0	10.0	10.0	10.0
Min ; Max	1 ; 18	1 ; 19	1 ; 22	1 ; 29
Duration of dexamethasone exposure (weeks)				
Number	149	152	183	197
Mean (SD)	28.75 (20.67)	37.15 (20.32)	37.52 (21.24)	38.23 (22.52)
Median	24.00	40.86	40.71	40.86
Min ; Max	1.0 ; 73.7	1.0 ; 76.7	1.0 ; 99.3	1.0 ; 114.0
Total cumulative dose (mg)				
Number	149	152	183	197
Mean (SD)	899.19 (724.35)	1071.06 (715.41)	1031.94 (683.25)	1051.54 (717.27)
Median	720.00	980.00	960.00	960.00
Min ; Max	20.0 ; 2840.0	39.9 ; 2720.0	39.9 ; 2720.0	39.9 ; 3600.0
Actual dose intensity (mg/week)				
Number	149	152	183	197
Mean (SD)	32.03 (9.92)	29.27 (9.89)	28.46 (9.75)	28.55 (9.72)
Median	37.27	33.05	30.12	30.83
Min ; Max	9.0 ; 60.0	6.4 ; 52.0	6.4 ; 52.0	6.4 ; 52.0

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Relative dose intensity (%)				
Number	149	152	183	197
Mean (SD)	88.74 (25.05)	81.83 (19.25)	78.92 (20.14)	78.83 (20.32)
Median	96.32	87.76	84.52	84.52
Min ; Max	30.3 ; 300.0	15.9 ; 130.0	15.9 ; 130.0	15.9 ; 130.0

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
b 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/cdc_extent_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_extent_oth_dex_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 7:55)

EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群を比較した場合、デキサメタゾンを 1 回以上休薬した患者（IPd 群 58.6%、Pd 群 32.2%）及び減量した患者（IPd 群 32.9%、Pd 群 25.5%）、並びに投与を延期した患者（IPd 群 26.3%、Pd 群 7.4%）の割合は IPd 群の方が高かった（表 22）。2 つの併合 IPd 群（併合 IPd 10 mg/kg 群及び併合全 IPd 用量群）は、両併合 IPd 群の割合が 6%～7%高かった 1 回以上減量を除き、EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった（差は 5%未満）。

表 22 - デキサメタゾン投与を 1 回以上変更した患者の概要－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Patients with at least 1 dose delayed [n(%)]	11 (7.4)	40 (26.3)	46 (25.1)	51 (25.9)
Patients with at least 1 dose omitted [n(%)]	48 (32.2)	89 (58.6)	113 (61.7)	125 (63.5)
Patients with at least 1 dose reduced [n(%)]	38 (25.5)	50 (32.9)	73 (39.9)	77 (39.1)

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
b 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/cdc_modify_oth_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_modify_oth_dex_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:10)

要約

主要な EFC14335 試験において、治験薬全体の曝露期間は IPd 群（41 週間）が Pd 群（24 週間）のほぼ 2 倍であった（併用全 IPd 用量群のイサツキシマブ曝露期間の中央値は 41 週間）。ポマリドミド及びデキサメタゾンの減量及び休薬（及びデキサメタゾンの投与延期）が発現した割合は、IPd 群が Pd 群よりも高かった。イサツキシマブの曝露期間の中央値、イサツキシマブの RDI の中央値、並びにイサツキシマブ投与延期、中断又は休薬を 1 回以上行った患者数に関しては、併合 IPd 10 mg/kg 群及び併合全 IPd 用量群は EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった。

2.2.2.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2 の患者におけるイサツキシマブの曝露状況を用量別に表 23 に示す。

開始したサイクル数の中央値は、10 mg/kg 未満群及び 20 mg/kg+Dex 群（それぞれ 2 サイクル及び 2.5 サイクル）を除き、全ての用量群で 3 サイクルであり、最大サイクル数は 28 サイクルであった。なお、患者の 22.3%はデータ抽出時点で投与を継続していた点に留意する必要がある（表 10）。開始したサイクル数の平均値（SD）は、10 mg/kg 群では 5.9（5.8）サイクル、全用量群では 4.7（4.9）サイクルであった。20 mg/kg+Dex 群では、TED10893 試験第 2 相ステージ 2 のカットオフ日（中間解析）が原因で最大開始サイクル数は 9 サイクルにとどまった。

イサツキシマブの総曝露期間の中央値は、10 mg/kg 群では 14 週間（範囲：2.0～120.4 週間）、全用量群では 12 週間（範囲：1.0～120.4 週間）であった。平均値（SD）は、10 mg/kg 群では 23.58（24.27）週間、全用量群では 18.85（20.28）週間であった。20 mg/kg+Dex 群の曝露期間の中央値及び平均値は、中間解析のカットオフ日が原因で 10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群を下回った。12 か月以上、18 か月以上及び 24 か月超にわたり投与を受けた患者の割合は、全用量群ではそれぞれ 7.2%（22 名）、1.3%（4 名）及び 1.0%（3 名）、10 mg/kg 群ではそれぞれ 11.7%（13 名）、2.7%（3 名）及び 1.8%（2 名）であった。

各用量群の RDI の中央値は 99.4%以上であった。

疾患進行後に治験薬を増量した TED10893 試験（第 1 相及び第 2 相ステージ 1）の 10 mg/kg 未満群では、RDI の平均値が 120%超であった（[Module 5.3.3.2-3: TED10893 Phase 1]及び[Module 5.3.5.1-2: TED10893 Phase 2 Stage 1]）。

表 23 - イサツキシマブの曝露状況－Data Pool 2（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]				
	<10 mg/kg (N=48)	**10 mg/kg (N=111)**	**20 mg/kg (N=116)**	**20 mg/kg + Dex[b] (N=30)**	**All (N=305)**
Total number of cycles started	187	655	504	101	1447
Number of cycles started by patient					
Number	48	111	116	30	305
Mean (SD)	3.9 (5.4)	5.9 (5.8)	4.3 (3.8)	3.4 (2.2)	4.7 (4.9)
Median	2.0	3.0	3.0	2.5	3.0
Min ; Max	1 ; 28	1 ; 27	1 ; 18	1 ; 9	1 ; 28
Number of cycles started by patient [n(%)]					
At least 1 cycle	48 (100)	111 (100)	116 (100)	30 (100)	305 (100)
At least 2 cycles	26 (54.2)	92 (82.9)	91 (78.4)	25 (83.3)	234 (76.7)
At least 3 cycles	17 (35.4)	76 (68.5)	73 (62.9)	15 (50.0)	181 (59.3)
At least 4 cycles	12 (25.0)	55 (49.5)	50 (43.1)	11 (36.7)	128 (42.0)
At least 5 cycles	11 (22.9)	50 (45.0)	35 (30.2)	8 (26.7)	104 (34.1)
At least 6 cycles	9 (18.8)	36 (32.4)	27 (23.3)	5 (16.7)	77 (25.2)
At least 7 cycles	7 (14.6)	32 (28.8)	22 (19.0)	4 (13.3)	65 (21.3)
At least 8 cycles	7 (14.6)	28 (25.2)	19 (16.4)	2 (6.7)	56 (18.4)
At least 9 cycles	7 (14.6)	25 (22.5)	15 (12.9)	1 (3.3)	48 (15.7)

	Isatuximab[a]				
	<10 mg/kg (N=48)	**10 mg/kg (N=111)**	**20 mg/kg (N=116)**	**20 mg/kg + Dex[b] (N=30)**	**All (N=305)**
At least 10 cycles	5 (10.4)	20 (18.0)	12 (10.3)	0	37 (12.1)
At least 15 cycles	3 (6.3)	13 (11.7)	4 (3.4)	0	20 (6.6)
At least 20 cycles	1 (2.1)	3 (2.7)	0	0	4 (1.3)
At least 25 cycles	1 (2.1)	2 (1.8)	0	0	3 (1.0)
Duration of isatuximab exposure (weeks)					
Number	48	111	116	30	305
Mean (SD)	15.37 (22.28)	23.58 (24.27)	17.27 (16.19)	13.01 (9.13)	18.85 (20.28)
Median	5.93	14.00	12.00	9.14	12.00
Min ; Max	2.0 ; 116.3	2.0 ; 120.4	1.0 ; 75.4	1.0 ; 33.9	1.0 ; 120.4
Duration of isatuximab exposure [n(%)]					
At least 6 months	7 (14.6)	33 (29.7)	24 (20.7)	4 (13.3)	68 (22.3)
At least 12 months	4 (8.3)	13 (11.7)	5 (4.3)	0	22 (7.2)
At least 18 months	1 (2.1)	3 (2.7)	0	0	4 (1.3)
More than 24 months	1 (2.1)	2 (1.8)	0	0	3 (1.0)
Total cumulative dose (mg/kg)					
Number	48	111	116	30	305
Mean (SD)	38.81 (90.35)	111.43 (116.08)	207.41 (164.35)	166.03 (94.13)	141.88 (144.61)
Median	6.17	70.70	159.35	132.14	100.09
Min ; Max	0.0 ; 544.0	1.4 ; 631.8	0.3 ; 760.2	1.9 ; 384.1	0.0 ; 760.2
Actual dose intensity (mg/kg/week)					
Number	48	111	116	30	305
Mean (SD)	1.52 (1.55)	4.89 (1.33)	13.46 (4.04)	13.90 (3.55)	8.50 (5.75)
Median	1.49	4.97	12.89	13.47	6.73
Min ; Max	0.0 ; 7.9	0.7 ; 10.2	0.2 ; 20.7	1.9 ; 20.2	0.0 ; 20.7
Relative dose intensity (%)					
Number	48	111	116	30	305
Mean (SD)	129.13 (87.54)	95.26 (16.95)	94.26 (18.88)	97.30 (17.23)	100.41 (40.09)
Median	100.00	99.35	99.88	100.03	99.92
Min ; Max	80.2 ; 525.6	14.0 ; 141.3	1.5 ; 113.7	9.6 ; 112.5	1.5 ; 525.6

Data Pool 2: TED10893 and TED14154 Part A

Dex: dexamethasone

a All schedules, QW, Q2W, Q2W/Q4W, and QW/Q2W, have been pooled within each dose level, except 20 mg/kg + dexamethasone.

b From TED10893 Phase 2 Stage 2

Note: in TED10893 Phase 1, each pair of consecutive 14-day cycles is counted as one 28-day cycle.

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/cdc_extent_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_extent_isa_p2_s_t_i.rtf (28MAR2019 7:53)

Data Pool 2 全体（全用量群）において、投与を 1 サイクル以上延期した患者の割合は 23.3%（305 名中 71 名）、1 サイクルの投与を 4～7 日間延期した患者の割合は 12.1%、1 サイクルの投与を 7 日

を超えて延期した患者の割合は 11.1%であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.4.1.2.2]を参照）。

イサツキシマブを 1 回以上休薬した患者は 7 名（2.3%）、投与延期は 52 名（17.0%）、投与中断は 125 名（41.0%）であった（表 24）。合計 3049 回のイサツキシマブ投与のうち、投与中断は 136 回（4.5%、用量レベル全体として 3.9%～4.5%の範囲）であり、これらの投与中断うち 120 回（88.2%）は初回投与時に発現した。

投与開始から最初の中断までの時間の中央値は 57 分（範囲：用量レベル全体として 5～284 分）であり、ほとんどの中断は投与開始の 11～90 分後であった。なお、中断時間が記録されなかった投与が 1 回あったため、この投与開始から最初の中断までの時間は、中断した投与 136 回中 135 回に関して算出した。全体として、イサツキシマブ投与の変更に対する用量の明らかな影響は認められなかった。10 mg/kg 群の投与時間の中央値は、初回が 3.50 時間、2 回目以降が 2.58 時間であった。20 mg/kg は高用量であることから、2 つの 20 mg/kg 群の投与時間の中央値は長かった（初回投与：20 mg/kg 群 5.17 時間及び 20 mg/kg+Dex 群 4.71 時間、2 回目以降：20 mg/kg 群 4.57 時間及び 20 mg/kg+Dex 群 4.50 時間）。

表 24 - イサツキシマブ投与を 1 回以上変更した患者の概要－Data Pool 2（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]				
	<10 mg/kg (N=48)	**10 mg/kg (N=111)**	**20 mg/kg (N=116)**	**20 mg/kg + Dex[b] (N=30)**	**All (N=305)**
Number of treated patients	48	111	116	30	305
Patients with at least 1 infusion delayed [n(%)]	8 (16.7)	20 (18.0)	21 (18.1)	3 (10.0)	52 (17.0)
Patients with at least 1 infusion omitted [n(%)]	1 (2.1)	3 (2.7)	3 (2.6)	0	7 (2.3)
Patients with at least 1 infusion interrupted [n(%)]	13 (27.1)	53 (47.7)	48 (41.4)	11 (36.7)	125 (41.0)
Number of isatuximab infusions[c]	358	1232	1209	250	3049
Isatuximab infusions interrupted [n(%)]	14 (3.9)	56 (4.5)	55 (4.5)	11 (4.4)	136 (4.5)
Isatuximab infusions interrupted[d]	14	56	55	11	136
1st infusion	12 (85.7)	50 (89.3)	48 (87.3)	10 (90.9)	120 (88.2)
2nd infusion	2 (14.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	4 (2.9)
Subsequent infusions	0	5 (8.9)	6 (10.9)	1 (9.1)	12 (8.8)
Time from infusion start to first interruption (minutes)					
Number	14	55	55	11	135
Mean (SD)	66.9 (41.7)	58.2 (37.6)	69.2 (54.3)	70.2 (27.3)	64.5 (44.8)
Median	57.0	50.0	58.0	67.0	57.0
Min ; Max	11 ; 160	5 ; 210	6 ; 284	33 ; 127	5 ; 284

	Isatuximab[a]				
	<10 mg/kg (N=48)	**10 mg/kg (N=111)**	**20 mg/kg (N=116)**	**20 mg/kg + Dex[b] (N=30)**	**All (N=305)**
Time from infusion start to first interruption (minutes) by category [n(%)]					
< 5 minutes	0	0	0	0	0
5-10 minutes	0	4 (7.3)	1 (1.8)	0	5 (3.7)
11-30 minutes	3 (21.4)	11 (20.0)	6 (10.9)	0	20 (14.8)
31-40 minutes	0	4 (7.3)	11 (20.0)	2 (18.2)	17 (12.6)
41-50 minutes	2 (14.3)	10 (18.2)	7 (12.7)	1 (9.1)	20 (14.8)
51-60 minutes	3 (21.4)	8 (14.5)	12 (21.8)	1 (9.1)	24 (17.8)
61-90 minutes	4 (28.6)	8 (14.5)	8 (14.5)	6 (54.5)	26 (19.3)
91-120 minutes	0	8 (14.5)	3 (5.5)	0	11 (8.1)
>120 minutes	2 (14.3)	2 (3.6)	7 (12.7)	1 (9.1)	12 (8.9)
Duration of infusion (hours)					
1st infusion					
Number	48	111	114	28	301
Mean (SD)	2.96 (2.26)	7.03 (34.02)	10.20 (47.29)	4.58 (1.73)	7.35 (35.70)
Median	2.22	3.50	5.17	4.71	4.33
Min ; Max	0.2 ; 10.5	0.7 ; 361.9	0.1 ; 509.1	0.2 ; 8.0	0.1 ; 509.1
Subsequent infusions					
Number	310	1114	1085	216	2725
Mean (SD)	2.44 (1.64)	2.67 (0.63)	4.62 (1.09)	4.67 (1.13)	3.58 (1.43)
Median	1.89	2.58	4.57	4.50	3.40
Min ; Max	0.2 ; 6.3	1.2 ; 6.8	0.5 ; 8.3	1.6 ; 7.6	0.2 ; 8.3

Data Pool 2: TED10893 and TED14154 Part A

Dex: dexamethasone

a All schedules, QW, Q2W, Q2W/Q4W, and QW/Q2W, have been pooled within each dose level, except 20 mg/kg + dexamethasone.

b From TED10893 Phase 2 Stage 2

c the number of isatuximab infusions is used as denominator to calculate the percentage of infusion interruptions.

d the number of infusion interruptions is used as denominator to calculate the percentage of infusion interruptions occurring at each infusion.

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/cdc_modify_isa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_modify_isa_p2_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:08)

2.2.2.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

Data Pool 3 におけるイサツキシマブの曝露状況の概要を表 25 に示す。TCD11863 試験（ILd）及び TCD13983 試験 ICBd パートにおいて、開始したサイクル数の中央値はそれぞれ 9 サイクル及び 12 サイクル、イサツキシマブの総曝露期間の中央値はそれぞれ 36.3 週間及び 52.3 週間であり、TCD11863 試験（ILd）におけるイサツキシマブの曝露期間の最大値は約 3 年（152 週間）であった。RDI の中央値はいずれの試験も 93%以上であった。12 か月以上、18 か月以上及び 24 か月超にわたり投与を受

けた患者の割合は、TCD11863 試験（ILd）ではそれぞれ、31.6%（18 名）、14.0%（8 名）及び 7.0%（4 名）、TCD13983 試験 ICBd パートではそれぞれ 52.9%（9 名）、23.5%（4 名）及び 0%であった。

表 25 - イサツキシマブの曝露状況－Data Pool 3（安全性解析対象集団）

	ILd[a] (N=57)	**ICBd[b] (N=17)**
Total number of cycles started	585	227
Number of cycles started by patient		
Number	57	17
Mean (SD)	10.3 (9.3)	13.4 (6.9)
Median	9.0	12.0
Min ; Max	1 ; 37	1 ; 23
Number of cycles started by patient [n(%)]		
At least 1 cycle	57 (100)	17 (100)
At least 2 cycles	48 (84.2)	15 (88.2)
At least 3 cycles	43 (75.4)	15 (88.2)
At least 4 cycles	40 (70.2)	15 (88.2)
At least 5 cycles	35 (61.4)	15 (88.2)
At least 6 cycles	35 (61.4)	14 (82.4)
At least 7 cycles	30 (52.6)	14 (82.4)
At least 8 cycles	29 (50.9)	14 (82.4)
At least 9 cycles	29 (50.9)	14 (82.4)
At least 10 cycles	25 (43.9)	14 (82.4)
At least 15 cycles	16 (28.1)	6 (35.3)
At least 20 cycles	8 (14.0)	4 (23.5)
At least 25 cycles	5 (8.8)	0
Duration of isatuximab exposure (weeks)		
Number	57	17
Mean (SD)	41.85 (38.79)	55.41 (29.41)
Median	36.29	52.29
Min ; Max	1.0 ; 152.4	1.0 ; 99.1
Duration of isatuximab exposure [n(%)]		
At least 6 months	30 (52.6)	14 (82.4)
At least 12 months	18 (31.6)	9 (52.9)
At least 18 months	8 (14.0)	4 (23.5)
More than 24 months	4 (7.0)	0
Total cumulative dose (mg/kg)		
Number	57	17
Mean (SD)	219.22 (206.13)	310.79 (195.09)
Median	154.91	272.28
Min ; Max	0.2 ; 762.7	5.0 ; 728.3
Actual dose intensity (mg/kg/week)		
Number	57	17

	ILd[a] (N=57)	ICBd[b] (N=17)
Mean (SD)	5.74 (3.91)	6.48 (3.92)
Median	4.90	5.04
Min ; Max	0.2 ; 21.0	3.8 ; 20.0
Relative dose intensity (%)		
Number	57	17
Mean (SD)	87.62 (23.00)	87.01 (27.34)
Median	93.70	96.73
Min ; Max	1.1 ; 114.4	10.1 ; 101.2

ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone

a TCD11863

b TCD13983 ICBd

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/cdc_extent_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_extent_isa_p3_s_t_i.rtf (28MAR2019 7:54)

全体として、開始したサイクル数及び曝露期間の中央値について、レナリドミドの曝露状況（TCD11863 試験［ILd］）、並びにシクロホスファミド及びボルテゾミブの曝露状況（TCD13983 試験 ICBd パート）は、いずれもイサツキシマブと同程度であった。RDI の中央値は、レナリドミドが 83.4%、シクロホスファミド及びボルテゾミブがそれぞれ 94.75%及び 92.97%であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.4.4.3.1, Appendix 1.4.4.4.1, Appendix 1.4.4.5.1]）。

2.2.2.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

Data Pool 4 の患者におけるイサツキシマブの曝露状況を表 26 に示す。イサツキシマブが投与された全患者 576 名において、開始したサイクル数の中央値は 5 サイクル、イサツキシマブの曝露期間の中央値は 19.86 週間、12 か月以上、18 か月以上及び 24 か月超にわたり投与を受けた患者はそれぞれ 99 名（17.2%）、23 名（4.0%）及び 8 名（1.4%）であった。RDI の中央値は 4 つの群とも 90%超であった。

IPd 群において、開始したサイクル数の中央値は 10 サイクル、イサツキシマブの曝露期間の中央値は 41 週間、並びに 12 か月以上、18 か月以上及び 24 か月超にわたり投与を受けた患者はそれぞれ 50 名（25.4%）、7 名（3.6%）及び 1 名（0.5%）であった。IPd 群と比較した場合、その他の併用療法群におけるイサツキシマブの曝露の状況は同程度であったが、Isa (+/−Dex) 群では曝露期間が著しく短く、開始したサイクル数の中央値及び投与期間の中央値は、IPd 群及びその他の併用療法群の 3 分の 1 未満であった。この点は、単剤療法の対象集団がその他の併用療法よりも進行した集団であったことを反映している（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.4.1.4]）。

表 26 - イサツキシマブの曝露状況－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]			
	IPd (N=197)	**Isa(+/-Dex) (N=305)**	**Other combo (N=74)**	**All (N=576)**
Total number of cycles started	1847	1447	812	4106
Number of cycles started by patient				
Number	197	305	74	576
Mean (SD)	9.4 (5.4)	4.7 (4.9)	11.0 (8.9)	7.1 (6.2)
Median	10.0	3.0	10.5	5.0
Min ; Max	1 ; 28	1 ; 28	1 ; 37	1 ; 37
Number of cycles started by patient [n(%)]				
At least 1 cycle	197 (100)	305 (100)	74 (100)	576 (100)
At least 2 cycles	185 (93.9)	234 (76.7)	63 (85.1)	482 (83.7)
At least 3 cycles	174 (88.3)	181 (59.3)	58 (78.4)	413 (71.7)
At least 4 cycles	160 (81.2)	128 (42.0)	55 (74.3)	343 (59.5)
At least 5 cycles	147 (74.6)	104 (34.1)	50 (67.6)	301 (52.3)
At least 6 cycles	139 (70.6)	77 (25.2)	49 (66.2)	265 (46.0)
At least 7 cycles	128 (65.0)	65 (21.3)	44 (59.5)	237 (41.1)
At least 8 cycles	123 (62.4)	56 (18.4)	43 (58.1)	222 (38.5)
At least 9 cycles	117 (59.4)	48 (15.7)	43 (58.1)	208 (36.1)
At least 10 cycles	106 (53.8)	37 (12.1)	39 (52.7)	182 (31.6)
At least 15 cycles	31 (15.7)	20 (6.6)	22 (29.7)	73 (12.7)
At least 20 cycles	6 (3.0)	4 (1.3)	12 (16.2)	22 (3.8)
At least 25 cycles	1 (0.5)	3 (1.0)	5 (6.8)	9 (1.6)
Duration of isatuximab exposure (weeks)				
Number	197	305	74	576
Mean (SD)	38.44 (22.61)	18.85 (20.28)	44.97 (37.11)	28.90 (26.16)
Median	41.00	12.00	41.93	19.86
Min ; Max	1.0 ; 113.0	1.0 ; 120.4	1.0 ; 152.4	1.0 ; 152.4
Duration of isatuximab exposure [n(%)]				
At least 6 months	130 (66.0)	68 (22.3)	44 (59.5)	242 (42.0)
At least 12 months	50 (25.4)	22 (7.2)	27 (36.5)	99 (17.2)
At least 18 months	7 (3.6)	4 (1.3)	12 (16.2)	23 (4.0)
More than 24 months	1 (0.5)	3 (1.0)	4 (5.4)	8 (1.4)
Total cumulative dose (mg/kg)				
Number	197	305	74	576
Mean (SD)	196.19 (119.29)	141.88 (144.61)	240.26 (206.01)	173.09 (150.25)
Median	202.76	100.09	201.07	139.60
Min ; Max	0.6 ; 813.2	0.0 ; 760.2	0.2 ; 762.7	0.0 ; 813.2
Actual dose intensity (mg/kg/week)				
Number	197	305	74	576
Mean (SD)	5.37 (1.59)	8.50 (5.75)	5.91 (3.90)	7.10 (4.75)
Median	5.10	6.73	4.93	5.11
Min ; Max	0.6 ; 13.7	0.0 ; 20.7	0.2 ; 21.0	0.0 ; 21.0

	Isatuximab[a]			
	IPd (N=197)	Isa(+/-Dex) (N=305)	Other combo (N=74)	All (N=576)
Relative dose intensity (%)				
Number	197	305	74	576
Mean (SD)	89.72 (13.81)	100.41 (40.09)	87.48 (23.87)	95.10 (31.93)
Median	92.61	99.92	95.39	96.89
Min ; Max	5.6 ; 111.5	1.5 ; 525.6	1.1 ; 114.4	1.1 ; 525.6

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, Dex: dexamethasone.
a Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL MM SUB 1/REPORT/PGM/cdc extent s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_extent_isa_p4_s_t_i.rtf (28MAR2019 7:54)

全体で、576名の患者に対してイサツキシマブが合計8489回投与された（Data Pool 4、全イサツキシマブ投与群）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.4.2.2.4]）。これらのうち、投与中断は265回（3.1%）であり、ほとんどの投与中断は初回投与時（220回［83.0%］）に見られ、2回目投与時（11回［4.2%］）及び3回目以降の投与時（34回［12.8%］）を上回った。患者の33.9%はIRを理由に投与を中断した（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.2.4]、3.1.4.3.1.4項を参照）。投与開始から最初の中断までの時間の中央値は56.0分であり、多くの場合（261回中218回［83.5%］）、投与開始後90分以内に中断された。投与時間の中央値は、初回投与では3.83時間、2回目以降では2.83時間であった（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.4.2.2.4）。

イサツキシマブの製法Ⅰ＊製剤が投与された283名の患者と＊＊製剤が投与された293名の患者では、イサツキシマブの曝露の状況は同様であった（表27）。全イサツキシマブ投与群において、製法Ⅰ＊製剤及び＊＊製剤の開始したサイクル数の中央値はそれぞれ4.0サイクル及び5.0サイクル、曝露期間の中央値はそれぞれ17.29週間及び21.14週間、RDIの中央値はそれぞれ98.33%及び95.70%であった。IPd群において、開始したサイクル数の中央値は、製法Ⅰ＊製剤で12.0サイクル及び＊＊製剤で10.0サイクル、曝露期間の中央値はそれぞれ50.00週間及び40.93週間、RDIの中央値はそれぞれ95.50%及び92.16%であった。

表27 - 製剤別イサツキシマブの曝露状況－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
	製法Ⅰ＊ (N=23)	＊＊製剤＊ (N=174)	製法Ⅰ＊ (N=186)	＊＊製剤＊ (N=119)	製法Ⅰ＊ (N=74)	＊＊製剤＊ (N=0)	製法Ⅰ＊ (N=283)	＊＊製剤＊ (N=293)
Total number of cycles started	281	1566	996	451	812	0	2089	2017
Number of cycles started by patient								
Number	23	174	186	119	74	0	283	293
Mean (SD)	12.2 (8.2)	9.0 (4.8)	5.4 (5.5)	3.8 (3.4)	11.0 (8.9)		7.4 (7.3)	6.9 (5.0)

＊新薬承認情報提供時に置換

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
	製法Ⅰ* (N=23)	*製法* (N=174)	製法Ⅰ* (N=186)	*製法* (N=119)	製法Ⅰ* (N=74)	*製法* (N=0)	製法Ⅰ* (N=283)	*製法* (N=293)
Median	12.0	10.0	3.0	3.0	10.5		4.0	5.0
Min ; Max	1 ; 28	1 ; 19	1 ; 28	1 ; 22	1 ; 37		1 ; 37	1 ; 22
Number of cycles started by patient [n(%)]								
At least 1 cycle	23 (100)	174 (100)	186 (100)	119 (100)	74 (100)	0	283 (100)	293 (100)
At least 2 cycles	22 (95.7)	163 (93.7)	141 (75.8)	93 (78.2)	63 (85.1)	0	226 (79.9)	256 (87.4)
At least 3 cycles	21 (91.3)	153 (87.9)	113 (60.8)	68 (57.1)	58 (78.4)	0	192 (67.8)	221 (75.4)
At least 4 cycles	20 (87.0)	140 (80.5)	83 (44.6)	45 (37.8)	55 (74.3)	0	158 (55.8)	185 (63.1)
At least 5 cycles	18 (78.3)	129 (74.1)	71 (38.2)	33 (27.7)	50 (67.6)	0	139 (49.1)	162 (55.3)
At least 6 cycles	14 (60.9)	125 (71.8)	57 (30.6)	20 (16.8)	49 (66.2)	0	120 (42.4)	145 (49.5)
At least 7 cycles	14 (60.9)	114 (65.5)	49 (26.3)	16 (13.4)	44 (59.5)	0	107 (37.8)	130 (44.4)
At least 8 cycles	14 (60.9)	109 (62.6)	44 (23.7)	12 (10.1)	43 (58.1)	0	101 (35.7)	121 (41.3)
At least 9 cycles	14 (60.9)	103 (59.2)	40 (21.5)	8 (6.7)	43 (58.1)	0	97 (34.3)	111 (37.9)
At least 10 cycles	13 (56.5)	93 (53.4)	32 (17.2)	5 (4.2)	39 (52.7)	0	84 (29.7)	98 (33.4)
At least 15 cycles	9 (39.1)	22 (12.6)	16 (8.6)	4 (3.4)	22 (29.7)	0	47 (16.6)	26 (8.9)
At least 20 cycles	6 (26.1)	0	3 (1.6)	1 (0.8)	12 (16.2)	0	21 (7.4)	1 (0.3)
At least 25 cycles	1 (4.3)	0	3 (1.6)	0	5 (6.8)	0	9 (3.2)	0
Duration of isatuximab exposure (weeks)								
Number	23	174	186	119	74	0	283	293
Mean (SD)	50.75 (34.25)	36.81 (20.17)	21.39 (22.99)	14.88 (14.32)	44.97 (37.11)		29.94 (30.62)	27.90 (20.99)
Median	50.00	40.93	12.00	11.86	41.93		17.29	21.14
Min ; Max	3.0 ; 113.0	1.0 ; 75.1	2.0 ; 120.4	1.0 ; 88.6	1.0 ; 152.4		1.0 ; 152.4	1.0 ; 88.6
Duration of isatuximab exposure [n(%)]								
At least 6 months	14 (60.9)	116 (66.7)	51 (27.4)	17 (14.3)	44 (59.5)	0	109 (38.5)	133 (45.4)
At least 12 months	11 (47.8)	39 (22.4)	18 (9.7)	4 (3.4)	27 (36.5)	0	56 (19.8)	43 (14.7)
At least 18 months	7 (30.4)	0	3 (1.6)	1 (0.8)	12 (16.2)	0	22 (7.8)	1 (0.3)
More than 24 months	1 (4.3)	0	3 (1.6)	0	4 (5.4)	0	8 (2.8)	0
Total cumulative dose (mg/kg)								
Number	23	174	186	119	74	0	283	293
Mean (SD)	268.06 (215.98)	186.69 (97.01)	123.83 (153.55)	170.08 (124.89)	240.26 (206.01)		166.00 (183.20)	179.95 (109.30)
Median	219.99	202.67	66.80	139.62	201.07		101.63	168.94
Min ; Max	9.9 ; 813.2	0.6 ; 370.3	0.0 ; 760.2	0.6 ; 740.8	0.2 ; 762.7		0.0 ; 813.2	0.6 ; 740.8

＊新薬承認情報提供時に置換

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
	製法Ⅰ* (N=23)	申請製法* (N=174)	製法Ⅰ* (N=186)	申請製法* (N=119)	製法Ⅰ* (N=74)	申請製法* (N=0)	製法Ⅰ* (N=283)	申請製法* (N=293)
Actual dose intensity (mg/kg/week)								
Number	23	174	186	119	74	0	283	293
Mean (SD)	5.81 (3.40)	5.31 (1.17)	5.58 (4.59)	13.07 (4.22)	5.91 (3.90)		5.68 (4.32)	8.46 (4.75)
Median	4.83	5.11	4.88	12.73	4.93		4.90	5.55
Min ; Max	2.5 ; 13.7	0.6 ; 10.0	0.0 ; 20.6	0.6 ; 20.7	0.2 ; 21.0		0.0 ; 21.0	0.6 ; 20.7
Relative dose intensity (%)								
Number	23	174	186	119	74	0	283	293
Mean (SD)	91.96 (10.03)	89.43 (14.23)	103.33 (49.21)	95.85 (17.60)	87.48 (23.87)		98.26 (42.36)	92.04 (15.97)
Median	95.50	92.16	99.83	100.00	95.39		98.33	95.70
Min ; Max	63.6 ; 102.5	5.6 ; 111.5	1.5 ; 525.6	2.8 ; 113.7	1.1 ; 114.4		1.1 ; 525.6	2.8 ; 113.7

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
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.

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL MM SUB 1/REPORT/PGM/cdc extent s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_extent_isaf_p4_s_t_i.rtf (28MAR2019 7:57)

要約

合計 576 名の患者にイサツキシマブが投与され、イサツキシマブ曝露期間は 12 か月以上が 99 名（17.2%）、18 か月以上が 23 名（4.0%）、24 か月超が 8 名（1.4%）であった。4 つの Data Pool を通して、イサツキシマブの RDI の中央値は同程度であり、92.61%～99.92%の範囲であった。曝露期間の中央値は、イサツキシマブ単剤療法試験のイサツキシマブ 10 mg/kg 群（表 23、Data Pool 2 の 10 mg/kg 群）が 14 週間であったのに対し、IPd 10 mg/kg が投与された全患者（表 16、Data Pool 1 の併合 IPd 10 mg/kg 群）は 41 週間であった。

イサツキシマブ 製法Ⅰ* 製剤及び 申請製法* 製剤が投与された患者に関して、曝露期間の中央値（それぞれ 17.29 週間及び 21.14 週間）及び RDI の中央値（98.33%及び 95.70%）は同程度であった。

2.2.3 人口統計学的特性

2.2.3.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

Data Pool 1 におけるベースラインの人口統計学的特性は、RRMM 患者を典型的に表している。EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群では、年齢の中央値（IPd 群 68 歳［範囲：36～83 歳］、Pd 群 66 歳［範囲：41～86 歳］）、75 歳以上の患者の割合（21.1%、18.8%）及び ECOG PS スコアが 0 又は 1 の患者の割合（89.4%、90.6%）を含め、同様の人口統計学的特性が見られ、男性患者の割合は Pd 群のほうが低かった（57.9%、45.6%）（表 28）。2 つの併合 IPd 群の人口統計学的特性は、地域を除き、

＊新薬承認情報提供時に置換

EFC14335 試験の IPd 群と類似していた。地域の相違は、TCD14079 試験パート A では米国のみで患者を組み入れたことによると考えられる。

表 28 - ベースラインにおける人口統計学的特性の要約－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	**IPd 10 mg/kg (N=152)**	**IPd(10 mg/kg) (N=183)**	**All IPd doses[b] (N=197)**
Age (years)				
Number	149	152	183	197
Mean (SD)	65.4 (9.3)	66.6 (9.1)	66.7 (9.0)	66.6 (8.8)
Median	66.0	68.0	68.0	68.0
Min ; Max	41 ; 86	36 ; 83	36 ; 83	36 ; 83
Age group (years) [n(%)]				
Number	149	152	183	197
<65	68 (45.6)	54 (35.5)	65 (35.5)	72 (36.5)
65-74	53 (35.6)	66 (43.4)	81 (44.3)	86 (43.7)
75-84	25 (16.8)	32 (21.1)	37 (20.2)	39 (19.8)
≥85	3 (2.0)	0	0	0
Gender [n(%)]				
Number	149	152	183	197
Male	68 (45.6)	88 (57.9)	109 (59.6)	118 (59.9)
Female	81 (54.4)	64 (42.1)	74 (40.4)	79 (40.1)
Race [n(%)]				
Number	149	152	183	197
White	122 (81.9)	116 (76.3)	145 (79.2)	157 (79.7)
Black or African American	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	3 (1.5)
Asian	15 (10.1)	21 (13.8)	22 (12.0)	22 (11.2)
Other	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.0)
Not Reported or Unknown	8 (5.4)	12 (7.9)	13 (7.1)	13 (6.6)
Ethnicity [n(%)]				
Number	149	152	183	197
Hispanic or Latino	3 (2.0)	4 (2.6)	6 (3.3)	8 (4.1)
Not Hispanic or Latino	130 (87.2)	128 (84.2)	156 (85.2)	168 (85.3)
Not Reported or Unknown	16 (10.7)	20 (13.2)	21 (11.5)	21 (10.7)
Region [n(%)]				
Number	149	152	183	197
North America	5 (3.4)	7 (4.6)	38 (20.8)	52 (26.4)
South America	0	0	0	0
Western Europe	74 (49.7)	55 (36.2)	55 (30.1)	55 (27.9)
Eastern Europe	20 (13.4)	28 (18.4)	28 (15.3)	28 (14.2)
Asia	15 (10.1)	21 (13.8)	21 (11.5)	21 (10.7)
Other countries	35 (23.5)	41 (27.0)	41 (22.4)	41 (20.8)

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Weight (kg)				
Number	148	152	183	197
Mean (SD)	72.87 (17.42)	73.97 (14.03)	75.26 (14.46)	76.08 (15.00)
Median	72.00	74.00	74.80	75.00
Min ; Max	39.4 ; 140.0	34.3 ; 110.0	34.3 ; 110.0	34.3 ; 118.8
ECOG performance status [n(%)]				
Number	149	152	183	197
0	68 (45.6)	54 (35.5)	68 (37.2)	76 (38.6)
1	67 (45.0)	82 (53.9)	97 (53.0)	103 (52.3)
2	14 (9.4)	16 (10.5)	18 (9.8)	18 (9.1)
3	0	0	0	0

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

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

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dem_demo_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:23)

2.2.3.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2 におけるベースラインの人口統計学的特性は、RRMM 患者を典型的に表している（表 29）。患者全体の年齢の中央値は 64 歳（範囲：37～85 歳）であり、患者の約半数が 65 歳以上、12.5%が 75 歳以上であった。男性患者及び女性患者の割合はそれぞれ約 50%であった。患者の約 90%では、ベースラインの ECOG PS スコアが 0 又は 1 であった。

表 29 - ベースラインの人口統計学的特性の要約－Data Pool 2（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]				
	<10 mg/kg (N=48)	10 mg/kg (N=111)	20 mg/kg (N=116)	20 mg/kg + Dex[b] (N=30)	All (N=305)
Age (years)					
Number	48	111	116	30	305
Mean (SD)	63.8 (9.3)	63.1 (8.9)	64.4 (9.7)	63.7 (8.5)	63.7 (9.2)
Median	63.5	64.0	64.5	64.0	64.0
Min ; Max	41 ; 85	38 ; 83	37 ; 85	47 ; 79	37 ; 85
Age group (years) [n(%)]					
Number	48	111	116	30	305
<65	26 (54.2)	61 (55.0)	58 (50.0)	16 (53.3)	161 (52.8)
65-74	15 (31.3)	41 (36.9)	41 (35.3)	9 (30.0)	106 (34.8)
75-84	6 (12.5)	9 (8.1)	16 (13.8)	5 (16.7)	36 (11.8)
≥85	1 (2.1)	0	1 (0.9)	0	2 (0.7)

	Isatuximab[a]				
	<10 mg/kg (N=48)	**10 mg/kg (N=111)**	**20 mg/kg (N=116)**	**20 mg/kg + Dex[b] (N=30)**	**All (N=305)**
Gender [n(%)]					
Number	48	111	116	30	305
Male	28 (58.3)	66 (59.5)	56 (48.3)	13 (43.3)	163 (53.4)
Female	20 (41.7)	45 (40.5)	60 (51.7)	17 (56.7)	142 (46.6)
Race [n(%)]					
Number	48	111	116	30	305
White	42 (87.5)	86 (77.5)	98 (84.5)	26 (86.7)	252 (82.6)
Black or African American	2 (4.2)	8 (7.2)	6 (5.2)	1 (3.3)	17 (5.6)
Asian	0	2 (1.8)	1 (0.9)	0	3 (1.0)
Other	1 (2.1)	6 (5.4)	5 (4.3)	2 (6.7)	14 (4.6)
Not Reported or Unknown	3 (6.3)	9 (8.1)	6 (5.2)	1 (3.3)	19 (6.2)
Ethnicity[c] [n(%)]					
Number	48	111	116	30	305
Hispanic or Latino	0	4 (3.6)	7 (6.0)	3 (10.0)	14 (4.6)
Not Hispanic or Latino	22 (45.8)	56 (50.5)	95 (81.9)	27 (90.0)	200 (65.6)
Not Reported or Unknown	26 (54.2)	51 (45.9)	14 (12.1)	0	91 (29.8)
Region [n(%)]					
Number	48	111	116	30	305
North America	46 (95.8)	95 (85.6)	68 (58.6)	7 (23.3)	216 (70.8)
South America	0	0	5 (4.3)	3 (10.0)	8 (2.6)
Western Europe	2 (4.2)	16 (14.4)	30 (25.9)	14 (46.7)	62 (20.3)
Eastern Europe	0	0	5 (4.3)	1 (3.3)	6 (2.0)
Asia	0	0	0	0	0
Other countries	0	0	8 (6.9)	5 (16.7)	13 (4.3)
Weight (kg)					
Number	48	111	116	30	305
Mean (SD)	81.40 (22.82)	80.45 (20.92)	75.82 (16.08)	75.73 (20.60)	78.37 (19.58)
Median	79.10	80.00	73.15	68.55	76.00
Min ; Max	49.8 ; 158.5	42.5 ; 152.5	44.5 ; 129.5	50.0 ; 129.8	42.5 ; 158.5
ECOG performance status [n(%)]					
Number	48	111	116	30	305
0	9 (18.8)	13 (11.7)	43 (37.1)	15 (50.0)	80 (26.2)
1	29 (60.4)	85 (76.6)	65 (56.0)	12 (40.0)	191 (62.6)
2	10 (20.8)	13 (11.7)	8 (6.9)	3 (10.0)	34 (11.1)
3	0	0	0	0	0

Data Pool 2: TED10893 and TED14154 Part A

Dex: dexamethasone

a All schedules, QW, Q2W, Q2W/Q4W, and QW/Q2W, have been pooled within each dose level, except 20 mg/kg + dexamethasone.

b From TED10893 Phase 2 Stage 2

c Ethnicity information was not collected in TED10893 Phase 1 study.

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

	Isatuximab[a]				
	<10 mg/kg (N=48)	**10 mg/kg (N=111)**	**20 mg/kg (N=116)**	**20 mg/kg + Dex[b] (N=30)**	**All (N=305)**

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dem_demo_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_p2_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:24)

2.2.3.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

Data Pool 3 におけるベースラインの人口統計学的特性を表 30 に示す。TCD11863 試験（ILd）及び TCD13983 試験 ICBd パートにおける年齢の中央値はそれぞれ 61 歳及び 71 歳（範囲：42～80 歳）、65 歳以上の患者の割合はそれぞれ 35.1%及び 100%であった（TCD13983 試験 ICBd パートでは移植に不適格であることが選択基準の 1 つであった）。TCD13983 試験 ICBd パートでは、患者の約 4 分の 1 が 75 歳以上であった。各試験の患者の 80%超は、ECOG PS スコアが 0 又は 1 であった。

表 30 - ベースラインの人口統計学的特性の要約－Data Pool 3（安全性解析対象集団）

	ILd[a] (N=57)	**ICBd[b] (N=17)**
Age (years)		
Number	57	17
Mean (SD)	60.3 (8.0)	72.0 (3.6)
Median	61.0	71.0
Min ; Max	42 ; 76	68 ; 80
Age group (years) [n(%)]		
Number	57	17
<65	37 (64.9)	0
65-74	19 (33.3)	13 (76.5)
75-84	1 (1.8)	4 (23.5)
≥85	0	0
Gender [n(%)]		
Number	57	17
Male	32 (56.1)	9 (52.9)
Female	25 (43.9)	8 (47.1)
Race [n(%)]		
Number	57	17
White	46 (80.7)	17 (100)
Black or African American	7 (12.3)	0
Asian	2 (3.5)	0
Other	1 (1.8)	0
Not Reported or Unknown	1 (1.8)	0

	ILd[a] (N=57)	ICBd[b] (N=17)
Ethnicity[c] [n(%)]		
Number	57	17
Hispanic or Latino	2 (3.5)	0
Not Hispanic or Latino	54 (94.7)	0
Not Reported or Unknown	1 (1.8)	17 (100)
Region [n(%)]		
Number	57	17
North America	57 (100)	0
South America	0	0
Western Europe	0	17 (100)
Eastern Europe	0	0
Asia	0	0
Other countries	0	0
Weight (kg)		
Number	57	17
Mean (SD)	76.63 (17.64)	72.78 (15.13)
Median	75.30	68.00
Min ; Max	37.9 ; 126.4	42.0 ; 99.7
ECOG performance status [n(%)]		
Number	57	17
0	9 (15.8)	9 (52.9)
1	38 (66.7)	6 (35.3)
2	10 (17.5)	2 (11.8)
3	0	0

ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone

a TCD11863

b TCD13983 ICBd

c Ethnicity information was not collected in TCD13983 study.

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

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dem_demo_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_p3_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:24)

2.2.3.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

Data Pool 4 におけるベースラインの人口統計学的特性を表 31 に示す。イサツキシマブが投与された全ての患者 576 名において、年齢の中央値は 65.0 歳（範囲：36～85 歳）であり、患者の 14.2%は 75 歳以上、55.9%は男性、88.9%の患者は ECOG PS が 0 又は 1 であった。

Isa (+/−Dex) 群及びその他の併用療法群の人口統計学的特性は IPd 群と類似していたが、両群において 75 歳以上の患者が少なかった点、男性患者が少なかった点、並びにその他の併用療法群において ECOG PS スコア 2 の患者が多かった点については、IPd 群との差（IPd 群と比較して 5%～13%の差）が認められた。

表 31 - ベースラインの人口統計学的特性の要約－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]			
	IPd (N=197)	**Isa(+/-Dex) (N=305)**	**Other combo (N=74)**	**All (N=576)**
Age (years)				
Number	197	305	74	576
Mean (SD)	66.6 (8.8)	63.7 (9.2)	63.0 (8.8)	64.6 (9.1)
Median	68.0	64.0	64.5	65.0
Min ; Max	36 ; 83	37 ; 85	42 ; 80	36 ; 85
Age group (years) [n(%)]				
Number	197	305	74	576
<65	72 (36.5)	161 (52.8)	37 (50.0)	270 (46.9)
65-74	86 (43.7)	106 (34.8)	32 (43.2)	224 (38.9)
75-84	39 (19.8)	36 (11.8)	5 (6.8)	80 (13.9)
≥85	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Gender [n(%)]				
Number	197	305	74	576
Male	118 (59.9)	163 (53.4)	41 (55.4)	322 (55.9)
Female	79 (40.1)	142 (46.6)	33 (44.6)	254 (44.1)
Race [n(%)]				
Number	197	305	74	576
White	157 (79.7)	252 (82.6)	63 (85.1)	472 (81.9)
Black or African American	3 (1.5)	17 (5.6)	7 (9.5)	27 (4.7)
Asian	22 (11.2)	3 (1.0)	2 (2.7)	27 (4.7)
Other	2 (1.0)	14 (4.6)	1 (1.4)	17 (3.0)
Not Reported or Unknown	13 (6.6)	19 (6.2)	1 (1.4)	33 (5.7)
Ethnicity[b] [n(%)]				
Number	197	305	74	576
Hispanic or Latino	8 (4.1)	14 (4.6)	2 (2.7)	24 (4.2)
Not Hispanic or Latino	168 (85.3)	200 (65.6)	54 (73.0)	422 (73.3)
Not Reported or Unknown	21 (10.7)	91 (29.8)	18 (24.3)	130 (22.6)
Region [n(%)]				
Number	197	305	74	576
North America	52 (26.4)	216 (70.8)	57 (77.0)	325 (56.4)
South America	0	8 (2.6)	0	8 (1.4)
Western Europe	55 (27.9)	62 (20.3)	17 (23.0)	134 (23.3)
Eastern Europe	28 (14.2)	6 (2.0)	0	34 (5.9)
Asia	21 (10.7)	0	0	21 (3.6)
Other countries	41 (20.8)	13 (4.3)	0	54 (9.4)
Weight (kg)				
Number	197	305	74	576
Mean (SD)	76.08 (15.00)	78.37 (19.58)	75.75 (17.07)	77.25 (17.83)
Median	75.00	76.00	74.70	75.15
Min ; Max	34.3 ; 118.8	42.5 ; 158.5	37.9 ; 126.4	34.3 ; 158.5

	Isatuximab[a]			
	IPd (N=197)	Isa(+/-Dex) (N=305)	Other combo (N=74)	All (N=576)
ECOG performance status [n(%)]				
Number	197	305	74	576
0	76 (38.6)	80 (26.2)	18 (24.3)	174 (30.2)
1	103 (52.3)	191 (62.6)	44 (59.5)	338 (58.7)
2	18 (9.1)	34 (11.1)	12 (16.2)	64 (11.1)
3	0	0	0	0

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, Dex: dexamethasone.

a Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.

b Ethnicity information was not collected in TCD13983 and TED10893 Phase 1 study.

Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dem_demo_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_p4_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:24)

要約

IPd 群の年齢の中央値は Isa (+/−Dex) 群及びその他の併用療法群よりわずかに高かったが（IPd 群 68.0 歳、Isa (+/−Dex) 群 64.0 歳、その他の併用療法群 64.5 歳）、ベースラインのその他の特性は投与群間でおおむね均衡しており、RRMM 患者集団の特性を十分に反映していた(3)。

2.2.4 ベースラインの既往歴及び疾患特性

2.2.4.1 既往歴：呼吸器症状

イサツキシマブの臨床試験を通じて規定された適格基準によると、ベースラインの肺機能及び呼吸器症状（COPD、喘息など）に関する制限は設けられなかった。ベースラインの呼吸器合併症（下気道合併症及び呼吸器感染）の CMQ に基づく個別の解析を実施し、呼吸器 AE を解析するための背景情報を入手した。

2.2.4.1.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

Data Pool 1 におけるベースラインの下気道合併症及び呼吸器感染の既往歴について、それぞれ表 32 及び表 33 に示す。

EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群における下気道合併症の発現割合は、それぞれ 18.4%及び 21.5%であった。よく見られる下気道合併症（いずれかの群で 3%超の患者に発現）は、COPD（IPd 群 5.3%、Pd 群 2.0%）、呼吸困難（3.9%、2.7%）及び喘息（3.3%、6.7%）であり、両群で類似していた。2 つの併合 IPd 群の COPD 又は喘息の既往歴を有する割合は、EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった（いずれも 2.5%を超える差はなかった）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.2.4.1]）。

表 32 - 下気道合併症－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	EFC14335 Pd (N=149)	EFC14335 IPd 10 mg/kg (N=152)	Pooled[a] IPd(10 mg/kg) (N=183)	Pooled[a] All IPd doses[b] (N=197)
Any event	32 (21.5)	28 (18.4)	36 (19.7)	41 (20.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
胸部不快感	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
非心臓性胸痛	1 (0.7)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	0	0	0
石綿肺症	1 (0.7)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (20.1)	27 (17.8)	35 (19.1)	40 (20.3)
急性肺水腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.7)	0	0	0
喘息	10 (6.7)	5 (3.3)	7 (3.8)	9 (4.6)
気管支壁肥厚	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
気管支拡張症	3 (2.0)	0	0	0
慢性気管支炎	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (1.6)	3 (1.5)
慢性閉塞性肺疾患	3 (2.0)	8 (5.3)	8 (4.4)	8 (4.1)
咳嗽	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (1.6)	4 (2.0)
呼吸困難	4 (2.7)	6 (3.9)	9 (4.9)	12 (6.1)
労作性呼吸困難	0	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.0)
肺気腫	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (1.6)	3 (1.5)
小児喘息	1 (0.7)	0	0	0
間質性肺疾患	2 (1.3)	0	0	0
肺障害	1 (0.7)	0	0	0
肺浸潤	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
器質化肺炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
湿性咳嗽	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
肺胞出血	1 (0.7)	0	0	0
肺線維症	3 (2.0)	4 (2.6)	4 (2.2)	4 (2.0)
肺腫瘤	1 (0.7)	0	0	0
肺水腫	0	0	0	1 (0.5)
呼吸不全	0	0	0	1 (0.5)
睡眠時無呼吸症候群	4 (2.7)	0	4 (2.2)	4 (2.0)
喘鳴	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
MedDRA 21.0
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/dem_mhsocpt_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_mhlr_p1_s_t_j_i.rtf (19APR2019 5:08)

全体として、EFC14335 試験の IPd 群と Pd 群の呼吸器感染の既往歴を有する患者の割合は同程度であった（IPd 群 10.5%、Pd 群 10.1%）（表 33）。よく見られる呼吸器感染（いずれかの群で 3 名以上の患者に発現）は、肺炎（IPd 群 5.3%、Pd 群 2.7%）、慢性副鼻腔炎（1.3%、2.0%）及び肺結核（0.7%、2.0%）であった。肺炎を除き、個々の感染の発現割合は同程度であり、群間差は 1.5%以下であった。

2 つの併合 IPd 群における呼吸器感染の既往歴は EFC14335 試験の IPd 群と同程度であり、主な感染の発現割合の差は 0.5%以下であった。

表 33 - 呼吸器感染－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Any event	15 (10.1)	16 (10.5)	20 (10.9)	21 (10.7)
感染症および寄生虫症	15 (10.1)	16 (10.5)	20 (10.9)	21 (10.7)
急性副鼻腔炎	2 (1.3)	0	0	0
非定型マイコバクテリア肺炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
気管支炎	1 (0.7)	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
慢性副鼻腔炎	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.0)
慢性扁桃炎	1 (0.7)	0	0	0
インフルエンザ	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (1.0)
肺感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
上咽頭炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
咽頭炎	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
肺炎	4 (2.7)	8 (5.3)	9 (4.9)	9 (4.6)
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
肺結核	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
ＲＳウイルス細気管支炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
気道感染	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
鼻炎	1 (0.7)	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	2 (1.1)	2 (1.0)
気管炎	1 (0.7)	0	0	0
上気道感染	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.0)

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
MedDRA 21.0
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/dem_mhsocpt_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_mhri_p1_s_t_j_i.rtf (19APR2019 5:09)

要約

下気道合併症及び呼吸器感染の既往歴については、EFC14335 試験の IPd 群と Pd 群との間で類似しており、3 つの IPd 群の間においても類似していた。

2.2.4.1.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2 における下気道合併症及び呼吸器感染の既往歴について、それぞれ[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.2.2.2]及び[Appendix 1.2.2.3.2]に示す。下気道合併症の既往歴は 29.2%の患者に見られ、よく見られる下気道症状（2%以上の患者に発現）は、呼吸困難（8.2%）、咳嗽（6.2%）、睡眠時無呼吸症候群（5.2%）、喘息（4.6%）、労作性呼吸困難（3.9%）、慢性閉塞性肺疾患（2.6%）及び低酸素症（2.0%）であった。COPD 又は喘息の既往歴を有する割合は 7.9%であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.2.4.2]）。呼吸器感染の既往歴は 30.5%の患者に見られ、よく見られる呼吸器感染（2%以上の患者に発現）は、肺炎（18.4%）、上気道感染（2.6%）並びにインフルエンザ及び副鼻腔炎（各 2.3%）であった。

2.2.4.1.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

Data Pool 3 における下気道合併症及び呼吸器感染の既往歴について、それぞれ[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.2.2.3]及び[Appendix 1.2.2.3.3]に示す。下気道合併症の既往歴は、TCD11863 試験（ILd）の 43.9%の患者及び TCD13983 試験 ICBd パートの 1 名（睡眠時無呼吸症候群；5.9%）に認められた。TCD11863 試験（ILd）においてよく見られる下気道合併症は、呼吸困難（26.3%）、喘息（7.0%）、慢性閉塞性肺疾患、咳嗽及び湿性咳嗽（各 5.3%）であった。COPD 又は喘息の既往歴を有する割合は、TCD11863 試験（ILd）で 10.5%、TCD13983 試験 ICBd パートで 0%であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.2.4.3]）。呼吸器感染の既往歴は TCD11863 試験（ILd）の 31.6%の患者に見られ、よく見られる呼吸器感染は、肺炎（15.8%）及び上気道感染（5.3%）であった。TCD13983 試験 ICBd パートでは、呼吸器感染の既往歴は報告されなかった。

2.2.4.1.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

Data Pool 4 における下気道合併症及び呼吸器感染の既往歴をそれぞれ[Module 5.3.5.3-8 ISS appendices, Appendix 1.2.2.2.4]及び[Appendix 1.2.2.3.4]に示す。

イサツキシマブが投与された全ての患者 576 名のうち、156 名（27.1%）に呼吸器合併症の既往歴が見られ（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.2.2.4）、主な呼吸器合併症は、呼吸困難（9.0%）、喘息（4.7%）、咳嗽（4.5%）、睡眠時無呼吸症候群（3.8%）及び COPD（3.3%）であった。既往歴として COPD、喘息及び慢性気管支炎のいずれかを有する患者の割合は、8.7%であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.2.4.4]）。下気道合併症の既往歴を有する患者の割合は、IPd 群が Isa (+/−Dex) 群及びその他の併用療法群よりも低かった（IPd 群 20.8%、Isa (+/−Dex) 群 29.2%、その他の併用療法群 35.1%）。

イサツキシマブが投与された全ての患者 576 名のうち、132 名（22.9%）に呼吸器感染の既往歴があり（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.2.3.4]）、主な呼吸器感染は肺炎（12.8%）、上気道感染（2.3%）、インフルエンザ（1.9%）及び副鼻腔炎（1.7%）であった。呼吸器感染の既往歴を有する患者の割合は、IPd 群が Isa (+/−Dex) 群及びその他の併用療法群よりも低かった（IPd 群 10.7%、Isa (+/−Dex) 群 30.5%、その他の併用療法群 24.3%）。

要約

全体として、呼吸器合併症（下気道合併症及び呼吸器感染を含む）の発現割合は、全ての Data Pool を通じて一貫しており、RRMM 患者で想定されるものに一致していた(4)(5)。

2.2.4.2 疾患特性

2.2.4.2.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

Data Pool 1 におけるベースラインの疾患特性を表 34 に示す。EFC14335 試験の IPd 群と Pd 群との間では、MM の初回診断から起算日までの期間の中央値（IPd 群 4.38 年［範囲：0.6～18.4］、Pd 群 4.07 年［範囲：0.5～20.5］）、試験への組み入れ時の国際病期分類（International Staging System［ISS］）のステージが Stage I、Stage II、Stage III 及び不明又は欠測に分類された患者の割合（IPd 群 41.4%、34.9%、21.7%及び 2%、Pd 群 34.2%、36.9%、26.8%及び 2%）、並びに高リスクの細胞遺伝学的異常の発現割合（それぞれ 15.1%及び 22.8%）に関して同程度であった。これらの疾患特性に関して、2 つの併合 IPd 群と EFC14335 試験の IPd 群は類似していた。

表 34 - ベースラインの疾患特性－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Cancer diagnosis [n(%)]				
Number	149	152	183	197
Multiple Myeloma	149 (100)	152 (100)	183 (100)	197 (100)
Other	0	0	0	0
Time from initial diagnosis of MM to the study reference start date (years)				
Number	149	152	183	197
Mean (SD)	5.29 (3.71)	5.23 (3.26)	5.35 (3.34)	5.31 (3.34)
Median	4.07	4.38	4.34	4.34
Min ; Max	0.5 ; 20.5	0.6 ; 18.4	0.6 ; 18.4	0.6 ; 18.4
ISS stage at study entry [n(%)]				
Number	149	152	183	197
Stage I	51 (34.2)	63 (41.4)	78 (42.6)	85 (43.1)
Stage II	55 (36.9)	53 (34.9)	64 (35.0)	70 (35.5)

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Stage III	40 (26.8)	33 (21.7)	36 (19.7)	37 (18.8)
Unknown/missing	3 (2.0)	3 (2.0)	5 (2.7)	5 (2.5)
High risk cytogenetic abnormality by FISH [n(%)]				
Number	149	152	183	197
Standard risk	76 (51.0)	103 (67.8)	120 (65.6)	129 (65.5)
High risk	34 (22.8)	23 (15.1)	26 (14.2)	29 (14.7)
Unknown/missing	39 (26.2)	26 (17.1)	37 (20.2)	39 (19.8)
Bone marrow plasma cells (%) at baseline				
Number	144	151	182	196
Mean (SD)	33.11 (27.64)	33.45 (28.36)	32.34 (27.49)	33.10 (27.61)
Median	29.00	25.00	25.00	25.50
Min ; Max	0.0 ; 93.0	0.0 ; 100.0	0.0 ; 100.0	0.0 ; 100.0
Bone marrow plasma cells (%) at baseline by category [n(%)]				
Number	144	151	182	196
0%	3 (2.1)	4 (2.6)	5 (2.7)	5 (2.6)
>0-<5	17 (11.8)	18 (11.9)	22 (12.1)	22 (11.2)
≥5-<20	40 (27.8)	45 (29.8)	52 (28.6)	55 (28.1)
≥20-<50	39 (27.1)	37 (24.5)	51 (28.0)	55 (28.1)
≥50	45 (31.3)	47 (31.1)	52 (28.6)	59 (30.1)

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

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

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dem_dischar_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_dischar_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:26)

骨髄腫に対する前治療のライン数の中央値は、EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群並びに 2 つの併合 IPd 群でいずれも 3 ラインであった（表 35）。前治療のうち、アルキル化剤、PI、IMiD 及びコルチコステロイドの使用は、それぞれ 88.8%～100%の患者で報告された。

表 35 - 骨髄腫に対する前治療の要約－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Number of prior lines				
Number	149	152	183	197
Mean (SD)	3.3 (1.4)	3.5 (1.7)	3.6 (1.8)	3.5 (1.8)
Median	3.0	3.0	3.0	3.0
Min ; Max	2 ; 10	2 ; 11	1 ; 11	1 ; 11

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	**IPd 10 mg/kg (N=152)**	**IPd(10 mg/kg) (N=183)**	**All IPd doses[b] (N=197)**
Number of prior lines by categories [n(%)]				
Number	149	152	183	197
1	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)
2	44 (29.5)	45 (29.6)	53 (29.0)	57 (28.9)
3	58 (38.9)	51 (33.6)	59 (32.2)	65 (33.0)
4	27 (18.1)	31 (20.4)	36 (19.7)	39 (19.8)
5	7 (4.7)	7 (4.6)	10 (5.5)	10 (5.1)
6	9 (6.0)	6 (3.9)	9 (4.9)	9 (4.6)
7	2 (1.3)	7 (4.6)	7 (3.8)	7 (3.6)
≥8	2 (1.3)	5 (3.3)	8 (4.4)	8 (4.1)
Time from last dose of anti-myeloma therapy to first study treatment administration date (months)				
Number	130	129	160	174
Mean (SD)	2.00 (1.86)	2.11 (3.61)	2.13 (3.36)	2.21 (3.45)
Median	1.33	1.31	1.33	1.33
Min ; Max	0.5 ; 15.0	0.6 ; 37.7	0.5 ; 37.7	0.5 ; 37.7
Main prior treatments [n(%)]				
Number	149 (100)	152 (100)	183 (100)	197 (100)
Alkylating agent	145 (97.3)	137 (90.1)	163 (89.1)	175 (88.8)
Bendamustine	9 (6.0)	9 (5.9)	9 (4.9)	9 (4.6)
Busulfan	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.1)	2 (1.0)
Carmustine	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.0)
Cyclophosphamide	87 (58.4)	86 (56.6)	102 (55.7)	109 (55.3)
Lomustine	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
Melphalan	121 (81.2)	118 (77.6)	134 (73.2)	144 (73.1)
Thiotepa	1 (0.7)	0	0	0
Treosulfan	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
PI agent	149 (100)	152 (100)	183 (100)	197 (100)
Bortezomib	147 (98.7)	148 (97.4)	178 (97.3)	191 (97.0)
Carfilzomib	41 (27.5)	34 (22.4)	51 (27.9)	57 (28.9)
Ixazomib	13 (8.7)	19 (12.5)	22 (12.0)	23 (11.7)
Marizomib	0	0	2 (1.1)	2 (1.0)
Oprozomib	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)
IMiD agent	149 (100)	152 (100)	183 (100)	197 (100)
Lenalidomide	149 (100)	152 (100)	183 (100)	197 (100)
Pomalidomide	0	1 (0.7)	5 (2.7)	7 (3.6)
Thalidomide	69 (46.3)	69 (45.4)	74 (40.4)	78 (39.6)
HDAC inhibitors	7 (4.7)	5 (3.3)	12 (6.6)	15 (7.6)
Citarinostat	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)
Panobinostat	7 (4.7)	4 (2.6)	4 (2.2)	4 (2.0)
Ricolinostat	0	0	6 (3.3)	7 (3.6)
Romidepsin	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
Vorinostat	0	0	0	1 (0.5)

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Monoclonal antibodies	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.2)	4 (2.0)
Daratumumab	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
Elotuzumab	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.6)	3 (1.5)
Corticosteroids	149 (100)	152 (100)	183 (100)	197 (100)
Betamethasone	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
Dexamethasone	145 (97.3)	152 (100)	183 (100)	197 (100)
Glucocorticoids	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
Methylprednisolone	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (1.6)	3 (1.5)
Prednisolone	14 (9.4)	20 (13.2)	20 (10.9)	20 (10.2)
Prednisone	34 (22.8)	24 (15.8)	25 (13.7)	25 (12.7)

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

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

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dem_prior_antitrt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_prior_antitrt_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:40)

Data Pool 1 の 4 つの群において、移植歴（自家移植又は同種移植のいずれか）は 53.3%～59.1%の患者に見られ、2 回以上の移植歴は 14.1%～17.1%の患者に見られた（表 36）。

表 36 - 移植歴の要約－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Patient with at least one transplant [n (%)]	88 (59.1)	81 (53.3)	100 (54.6)	111 (56.3)
Autologous transplant	88 (59.1)	81 (53.3)	98 (53.6)	108 (54.8)
Allogenic transplant	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.2)	6 (3.0)
Patient with at least two transplants [n (%)]	21 (14.1)	26 (17.1)	27 (14.8)	31 (15.7)
Autologous transplant (only)	19 (12.8)	24 (15.8)	25 (13.7)	28 (14.2)
Autologous transplant and Allogenic transplant	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	3 (1.5)
Allogenic transplant (only)	0	0	0	0

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

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

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dem_prior_tran_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_prior_tran_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:48)

手術歴及び放射線治療歴は、EFC14335 試験の IPd 群と Pd 群との間でおおむね均衡していた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.4.3.1, Appendix 1.2.4.4.1]）。

2.2.4.2.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2 におけるベースラインの疾患特性を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.3.1.2]に示す。

305 名のうち 300 名（98.4%）は RRMM、2 名は慢性リンパ性白血病、3 名は非ホジキンリンパ腫に罹患していた（[Module 5.3.3.2-3: TED10893 Phase 1]を参照）。MM の最初の診断から起算日までの期間の中央値は 5.79 年（範囲：0.7～24.1 年）であった。

試験組み入れ時において、MM 患者の 28.5%は予後不良を伴う ISS 分類の Stage III であり、28.0%は高リスクの細胞遺伝学的異常を有していた。高リスクは、以下の基準のいずれかに該当する場合と定義した：1 つの 17p 欠失（TP53）、1 つの t(4;14)転座又は 1 つの t(14;16)転座。

Data Pool 2 における骨髄腫に対する前治療歴、移植歴、MM と関連する手術歴及び放射線治療歴の要約を、それぞれ[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.4.1.2、Appendix 1.2.4.2.2、Appendix 1.2.4.3.2、Appendix 1.2.4.4.2]に示す。Data Pool 2 の患者には、多くの前治療歴があり、全体の前治療ライン数の中央値は 5（範囲：1～14）であった。前治療のうち、コルチコステロイド、PI、IMiD 及びアルキル化剤の使用は、それぞれ 97%以上の患者で報告された。移植歴（自家移植又は同種移植のいずれか）は 74.8%の患者に見られ、2 回以上の移植歴は 25.2%の患者に見られた。

2.2.4.2.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

Data Pool 3 におけるベースラインの疾患特性を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.3.1.3]に示す。

MM の最初の診断から試験開始日までの期間の中央値は、TCD11863 試験（ILd）では 4.31 年（範囲：1.1～16.6）、TCD13983 試験 ICBd パートでは 0.07 年（範囲：0.0～2.6）であった。ただし、TCD13983 試験 ICBd パートの患者集団は未治療の MM 患者であった点に留意する必要がある。

TCD11863 試験（ILd）のベースラインにおいて、19.3%の患者には予後不良を伴う ISS 分類の Stage III が見られ、26.3%の患者には高リスクの細胞遺伝学的異常が見られた。

Data Pool 3 における骨髄腫に対する前治療歴、移植歴、MM と関連する手術歴及び放射線治療歴の要約を、それぞれ[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.4.1.3、Appendix 1.2.4.2.3、Appendix 1.2.4.3.3]及び[Appendix 1.2.4.4.3]に示す。

TCD11863 試験（ILd）の患者には多くの前治療歴があり、前治療ライン数の中央値は 5（範囲：1～12）、95%を超える患者でコルチコステロイド、PI、IMiD 及びアルキル化剤による前治療が報告された。移植歴は 94.7%の患者に見られ、15.8%の患者には 2 回以上の移植歴があった。

TCD13983 試験 ICBd パートでは、移植に不適格で、未治療の MM 患者のみを組み入れた。

2.2.4.2.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

Data Pool 4 におけるベースラインの疾患特性を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.3.1.4]に示す。イサツキシマブが投与された全ての患者 576 名のうち、571 名の患者（99.1%）には MM が

認められ（TCD13983 試験 ICBd パートの NDMM 患者 17 名を含む）、5 名（0.9%）にはその他の造血器腫瘍が認められた。MM の最初の診断から起算日までの期間の中央値は 5.03 年（範囲：0.0～24.1）であり、試験組み入れ時に ISS 分類の Stage I、Stage II、Stage III 及び不明又は欠測に分類された患者の割合は、それぞれ 35.2%、30.9%、23.4%及び 10.4%であった。骨髄腫に対する前治療ライン数の中央値は 4 であり、96.0%以上の患者には 2 ライン以上の前治療があった。92.4%の患者にはレナリドミドによる前治療歴があり、95.8%の患者には PI による前治療歴があった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.4.1.4]）。

Data Pool 4 における骨髄腫に対する前治療歴、移植歴、MM と関連する手術歴及び放射線治療歴の全体概要を、それぞれ[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.4.1.4、Appendix 1.2.4.2.4、Appendix 1.2.4.3.4]及び[Appendix 1.2.4.4.4]に示す。

2.2.5 その他のベースライン特性：肝機能及び腎機能

腎臓及び肝臓の状態の定義については、表 37 脚注を参照のこと。National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）基準に従って肝機能検査パラメータが報告された（表 37 脚注を参照）。内因性要因としての腎臓の状態に基づく AE の解析を 6.1.5 項に示す。

2.2.5.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

ベースラインの臨床検査に基づく肝臓の状態（表 37）は、EFC14335 試験の IPd 群と Pd 群との間で類似していた。大部分の患者では、肝臓の状態は正常（それぞれ 85.5%及び 85.1%）又は軽度の機能障害（それぞれ 14.5%及び 14.2%）であった。2 つの併合 IPd 群における肝臓の状態は、EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった。Pd 群の 1 名に中等度の機能障害が見られたが、重度の機能障害は 4 つの群のいずれにおいても報告されなかった。

ベースラインの臨床検査に基づく腎臓の状態（表 37）は、EFC14335 試験の IPd 群と Pd 群との間で類似していた。腎臓の状態が正常又は軽度の機能障害が見られた患者の割合はそれぞれ 61.5%及び 66.6%、中等度の機能障害が見られた患者の割合はそれぞれ 37.9%及び 33.3%であった。2 つの併合 IPd 群における腎臓の状態は、EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった。3 つの IPd 群において重度の機能障害が各 1 名に見られたが、末期ステージの機能障害は 4 つの群のいずれにも報告されなかった。

表 37 - ベースラインの肝臓及び腎臓の状態－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Hepatic status [n(%)]				
Number	148	152	183	197
Normal	126 (85.1)	130 (85.5)	158 (86.3)	172 (87.3)
Mild impairment	21 (14.2)	22 (14.5)	25 (13.7)	25 (12.7)
Moderate impairment	1 (0.7)	0	0	0

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Severe impairment	0	0	0	0
Renal status (mL/min/1.73m^2) [n(%)]				
Number	141	140	170	184
Normal	27 (19.1)	26 (18.6)	31 (18.2)	37 (20.1)
Mild impairment	67 (47.5)	60 (42.9)	72 (42.4)	76 (41.3)
Moderate impairment	47 (33.3)	53 (37.9)	66 (38.8)	70 (38.0)
Severe impairment	0	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.5)
End stage	0	0	0	0

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

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

Note: Hepatic status is defined as follows, Normal: Total bilirubin <= ULN and AST <= ULN, Mild: ULN<Total Bilirubin<=1.5×ULN and AST = Any or Total Bilirubin <= ULN and AST >ULN, Moderate: 1.5×ULN < Total Bilirubin <=3×ULN and AST = Any, Severe: Total Bilirubin >3×ULN and AST = Any. Renal status (eGFR, mL/min/1.73m^2) is defined as follows, Normal: >=90, Mild: >=60 to <90, Moderate: >=30 to <60, Severe: >=15 to <30, End stage renal disease: <15.

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/dem_mhhr_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_mhhr_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 8:29)

2.2.5.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2 におけるベースラインの肝機能及び腎機能を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.2.5.2]に示す。

ベースラインの肝機能検査パラメータについては、83.5%の患者が正常、16.5%の患者が軽度の肝機能障害であった。中等度及び重度の肝機能障害の患者は認められなかった。

ベースラインの腎臓の状態は、64.9%の患者は正常又は軽度の腎機能障害、30.9%の患者は中等度の腎機能障害、3.5%の患者は重度の腎機能障害、0.7%の患者は末期ステージの腎機能障害として報告された。

2.2.5.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

Data Pool 3 におけるベースラインの肝臓及び腎臓の状態を [Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.2.5.3] に示す。TCD11863 試験（ILd）及び TCD13983 試験 ICBd パートのベースラインの肝機能検査パラメータについては、中等度の肝機能障害が認められた各試験の 1 名（TCD11863 試験［ILd］1.8%、TCD13983 試験 ICBd パート 5.9%）を除き、全ての患者が正常（TCD11863 試験［ILd］83.9%、TCD13983 試験 ICBd パート 88.2%）又は軽度の肝機能障害（それぞれ 14.3%及び 5.9%）であった。重度の肝機能障害の患者は認められなかった。

ベースラインにおいて、中等度の腎機能障害（推算糸球体濾過速度［eGFR］が 30 mL/min/1.73 m^2 以上、60 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する患者の割合は、TCD11863 試験（ILd）では 30.4%、

TCD13983 試験 ICBd パートでは 29.4%であった。いずれの試験においても、重度の腎機能障害及び末期ステージの腎機能障害の患者は認められなかった。

2.2.5.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

Data Pool 4 におけるベースラインの肝臓及び腎臓の状態を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.2.5.4]に示す。イサツキシマブが投与された全ての患者 576 名におけるベースラインの肝臓の状態は、85.0%の患者は正常、14.6%の患者は軽度の肝機能障害、0.4%（2 名）の患者は中等度の肝機能障害であった。重度の肝機能障害の患者は認められなかった。腎機能障害は MM で頻繁に見られる合併症であることから、ベースラインに腎機能正常と認められたのは投与患者のうち少数（22.3%）であった。一方、軽度の腎機能障害は 42.1%、中等度の腎機能障害は 33.2%、重度の腎機能障害は 2.0%、末期ステージの腎機能障害は 0.4%（2 名）に認められた。

2.2.6 前治療及び併用療法

Data Pool 1 及び 2 における前治療及び併用療法を本臨床的安全性の概要で要約する。Data Pool 3 の対応するデータについては個々の CSR に記載する。

2.2.6.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

Data Pool 1 における抗癌治療以外の前治療及び併用療法（IR の前投与薬を含む）について、[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.3.1.1] 及び[Appendix 1.3.2.1] に示す。

EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群を比較した場合、全身性の抗菌薬を使用した患者の割合は、IPd 群 91.4%及び Pd 群 84.6%であった。更に詳細に比較すると、治療目的で抗菌薬を併用した患者の割合は IPd 群が Pd 群よりも高かった（IPd 群 80.9%、Pd 群 66.4%）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.3.3.1]）。また、治療目的で顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を使用した割合も IPd 群が高かった（IPd 群 64.5%、Pd 群 45.0%）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.3.4.1]）。エリスロポエチン及び輸血の使用については、両群で同程度であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.3.5.1、Appendix 1.3.6.1]）。IPd 群及び Pd 群において、抗ウイルス薬を使用した患者の割合はそれぞれ 79.6%及び 75.2%であり、いずれの群においても予防目的での使用（それぞれ 72.4%及び 68.5%）が治療目的での使用よりも多かった（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.3.3.1）。

Data Pool 1 の 3 つの IPd 群では、全投与回数の 95%～100%において infusion reaction に対する前投与薬（パラセタモール、コルチコステロイド又は抗ヒスタミン薬［H1 のみ］）が使用された（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.3.7.1]）。EFC14335 試験においては、モンテルカストは全身性の前投与薬に含まれなかった。モンテルカストは治験責任（分担）医師の判断に基づき使用することが許容された。その結果、モンテルカストは IPd 群の 8 名（5.3%）のみに対して使用され、主に予防目的（6 名）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.3.8.1]）。

2.2.6.2　Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2 における抗癌治療以外の前治療及び併用療法（IR の前投与薬を含む）について、それぞれ[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.3.1.2] 及び [Appendix 1.3.2.2] に示す。全体で、予防又は治療を目的に投与された併用療法のうち、全身性の抗ウイルス薬が 65.2%の患者に、全身性の抗菌薬が 59.7%の患者に使用された。

2.2.7　TCD14079 試験パート B における全般的な曝露状況

固定輸注量による投与方法を検討した TCD14079 試験パート B の解析結果を[Module 5.3.3.2-5: TCD14079 Part B]に示す。

患者の内訳

合計 47 名の患者を安全性解析対象集団に含めた。カットオフ日時点で、30 名（63.8%）の患者が治験薬の投与を継続していた。解析時点で、治験薬の投与を中止した理由は、疾患進行（10 名［21.3%］）、AE（4 名［8.5%］）及びその他の理由（3 名［6.4%］）であった。

曝露状況

開始したサイクル数の中央値は 4 サイクル（範囲：1～11 サイクル）であり、23 名（48.9%）には 5 サイクル以上が開始された。全般的な曝露期間の中央値は 18.1 週間（範囲：1～45 週間）であった。イサツキシマブの RDI の中央値は 94.12%であった。全体として、20 名（42.6%）に 1 回以上のイサツキシマブの投与中断があり、うち 18 名には IR による投与中断が見られた。ポマリドミドの RDI の中央値（84.66%）及びデキサメタゾンの RDI の中央値（87.50%）は、EFC14335 試験の IPd 群と同様であった。イサツキシマブの投与時間の中央値は、初回投与時は 3.70 時間、2 回目投与時は 1.85 時間であり、投与速度を 200 mL/時に固定した 3 回目以降は 1.25 時間へと短縮した（3.1.6 項及び 4.4 項を参照）。

人口統計学的特性

カットオフ日時点で、30 名（63.8%）は治験薬の投与を継続していた。患者の年齢中央値は 65 歳（範囲：45～85 歳）であった。ECOG PS が 2 であった 2 名を除き、他の患者は全て、ECOG PS が 0 又は 1 であった。

既往歴

関連する呼吸器系の既往歴として、8 名（17.0%）に喘息、2 名（4.3%）に慢性閉塞性肺疾患が見られた。

疾患特性

試験登録時の ISS 分類では、Stage I が 23 名（48.9%）、Stage II が 12 名（25.5%）、Stage III が 7 名（14.9%）であった。全ての患者は PI 及び IMiD による前治療歴があり、80.9%の患者はアルキル化剤による前治療歴があった。

3　有害事象

3.1　有害事象の解析

3.1.1　比較的よく見られる有害事象

各試験の治験実施計画書と一致して、事前に規定された基準に合致した場合には、臨床検査値異常を AE として報告することとし、AE の記述の一部として扱った。臨床検査値異常の詳細な説明を 4 項に記載する。

3.1.1.1　Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

3.1.1.1.1　有害事象の概要

Data Pool 1 における TEAE の概要を表 38 に示す。EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群を比較した場合、治験薬との因果関係が否定できない TEAE（IPd 群 90.8%、Pd 群 79.9%）、Grade 3 以上の TEAE（86.8%、70.5%）及び重篤な TEAE（61.8%、53.7%）の発現割合は IPd 群の方が高かった。EFC14335 試験においては、IPd 群の曝露期間が Pd 群よりも長い点を調整した重篤な TEAE の発現率（発現患者数／人年）は、IPd 群と Pd 群との間で同程度であった（IPd 群 1.36 及び Pd 群 1.30）（[Module 5.3.5.1-1: EFC14335, Appendix 16.2.7.4.4]）。投与期間中に死亡に至った TEAE の発現割合は IPd 群 7.2%及び Pd 群 8.7%、全ての治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合はそれぞれ 7.2%及び 12.8%であった。全 IPd 用量群では、1 名（0.5%）に治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った TEAE が認められた。

2 つの併合 IPd 群における TEAE の発現割合は、EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった。全 Grade の AESI の発現割合について、EFC14335 試験の IPd 群（6.6%）と併合 IPd 10 mg/kg 群又は併合全 IPd 用量群（それぞれ 13.7%及び 15.7%）との差は、主として（2 つの併合群に含まれる）TCD14079 試験の AESI の定義の違いによるものと考えられる。すなわち、EFC14335 試験では Grade 3～4 の IR のみを含めたのに対して、TCD14079 試験では Grade にかかわらず、全ての IR を含めたためである。

表 38 - TEAE の概観－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

N(%)	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Patients with any TEAE (any grade)	146 (98.0)	151 (99.3)	182 (99.5)	196 (99.5)
Patients with any treatment-related TEAE (any grade)	119 (79.9)	138 (90.8)	169 (92.3)	183 (92.9)
Patients with any TEAE of grade ≥ 3	105 (70.5)	132 (86.8)	158 (86.3)	171 (86.8)

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

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

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

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

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

3.1.1.1.2 比較的よく見られる有害事象

Data Pool 1 における主な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）を表 39 に示す。Data Pool 1 における TEAE を SOC、HLGT、HLT 及び PT 別に[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.1.1.1]に示す。

EFC14335 試験の IPd 群において、よく見られる TEAE（15%以上の患者に発現）は、好中球減少症、注入に伴う反応、上気道感染、下痢、気管支炎、肺炎、疲労、背部痛、便秘、悪心、呼吸困難及び無力症であった（46.7%～15.1%の患者に発現）。EFC14335 試験の Pd 群においてよく見られる TEAE は、好中球減少症、疲労、下痢、無力症、便秘、上気道感染及び肺炎であった（33.6%～17.4%の患者に発現）。EFC14335 試験の IPd 群において 5%以上の患者に認められた Grade 3 以上の TEAE は、好中球減少症、肺炎、血小板減少症、発熱性好中球減少症及び疾患進行であった（46.1%～5.3%の患者に発現）。Pd 群では、好中球減少症、肺炎、血小板減少症及び疾患進行であった（32.2%～5.4%の患者に発現）。

EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群において、15%以上の患者に認められた TEAE のうち、IPd 群の発現割合が 5%以上高い事象は、好中球減少症、注入に伴う反応、上気道感染、下痢、気管支炎、呼吸困難及び悪心であった。IPd 群の発現割合が 5%以上高い Grade 3 以上の TEAE は、好中球減少症及び発熱性好中球減少症のみであった。Pd 群の発現割合が IPd 群より 5%以上高い TEAE（全 Grade 又は Grade 3 以上）は認められなかった。

3 つの IPd 群を比較した場合、疲労を除き、よく見られる TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）の発現割合は同程度であり、その差は 5%未満であった（表 39）。疲労の発現割合は、EFC14335 試験の IPd 群が 17.1%に対して、併合 IPd 10 mg/kg 群及び併合全 IPd 用量群がそれぞれ 24.0%及び 27.4%であった。

Pd 群の 2 名には、Pd 投与を中止し、ダラツムマブを用いて次治療を開始した後、infusion reaction が発現した。いずれの患者も治験薬の最終投与後 30 日以内に注入に伴う反応が発現し、同反応はダラツムマブに起因すると考えられた。

表 39 - 発現割合が 5%以上の TEAE（全 Grade）又は 2%以上の Grade 3 以上の TEAE－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335				Pooled[a]			
	Pd (N=149)		IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	146 (98.0)	105 (70.5)	151 (99.3)	132 (86.8)	182 (99.5)	158 (86.3)	196 (99.5)	171 (86.8)
好中球減少症	50 (33.6)	48 (32.2)	71 (46.7)	70 (46.1)	91 (49.7)	90 (49.2)	101 (51.3)	100 (50.8)
注入に伴う反応	2 (1.3)	0	56 (36.8)	4 (2.6)	70 (38.3)	5 (2.7)	75 (38.1)	5 (2.5)
上気道感染	26 (17.4)	1 (0.7)	43 (28.3)	5 (3.3)	55 (30.1)	5 (2.7)	62 (31.5)	5 (2.5)
下痢	29 (19.5)	1 (0.7)	39 (25.7)	3 (2.0)	50 (27.3)	4 (2.2)	55 (27.9)	4 (2.0)
疲労	32 (21.5)	0	26 (17.1)	6 (3.9)	44 (24.0)	7 (3.8)	54 (27.4)	9 (4.6)
肺炎	26 (17.4)	23 (15.4)	31 (20.4)	25 (16.4)	39 (21.3)	32 (17.5)	41 (20.8)	33 (16.8)
気管支炎	13 (8.7)	1 (0.7)	36 (23.7)	5 (3.3)	39 (21.3)	5 (2.7)	40 (20.3)	6 (3.0)
便秘	26 (17.4)	0	24 (15.8)	0	34 (18.6)	0	40 (20.3)	0
呼吸困難	15 (10.1)	2 (1.3)	23 (15.1)	6 (3.9)	33 (18.0)	7 (3.8)	39 (19.8)	9 (4.6)
悪心	14 (9.4)	0	23 (15.1)	0	29 (15.8)	0	34 (17.3)	0
背部痛	22 (14.8)	2 (1.3)	25 (16.4)	3 (2.0)	32 (17.5)	4 (2.2)	33 (16.8)	4 (2.0)
発熱	21 (14.1)	2 (1.3)	22 (14.5)	2 (1.3)	27 (14.8)	3 (1.6)	32 (16.2)	3 (1.5)
頭痛	8 (5.4)	0	15 (9.9)	0	23 (12.6)	0	29 (14.7)	0
咳嗽	11 (7.4)	1 (0.7)	14 (9.2)	0	23 (12.6)	0	27 (13.7)	0
不眠症	12 (8.1)	1 (0.7)	13 (8.6)	1 (0.7)	24 (13.1)	2 (1.1)	26 (13.2)	2 (1.0)
嘔吐	5 (3.4)	0	18 (11.8)	2 (1.3)	21 (11.5)	2 (1.1)	25 (12.7)	2 (1.0)
末梢性浮腫	16 (10.7)	0	20 (13.2)	1 (0.7)	22 (12.0)	1 (0.5)	24 (12.2)	1 (0.5)
血小板減少症	18 (12.1)	18 (12.1)	19 (12.5)	18 (11.8)	21 (11.5)	20 (10.9)	24 (12.2)	22 (11.2)

	EFC14335				Pooled[a]			
	Pd (N=149)		IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
関節痛	13 (8.7)	1 (0.7)	16 (10.5)	4 (2.6)	20 (10.9)	5 (2.7)	23 (11.7)	6 (3.0)
無力症	27 (18.1)	4 (2.7)	23 (15.1)	5 (3.3)	23 (12.6)	5 (2.7)	23 (11.7)	5 (2.5)
筋痙縮	15 (10.1)	0	14 (9.2)	0	19 (10.4)	0	23 (11.7)	0
尿路感染	14 (9.4)	2 (1.3)	15 (9.9)	7 (4.6)	21 (11.5)	9 (4.9)	23 (11.7)	10 (5.1)
振戦	6 (4.0)	0	12 (7.9)	3 (2.0)	18 (9.8)	3 (1.6)	20 (10.2)	3 (1.5)
浮動性めまい	4 (2.7)	0	8 (5.3)	0	13 (7.1)	0	19 (9.6)	1 (0.5)
上咽頭炎	7 (4.7)	0	14 (9.2)	0	16 (8.7)	0	19 (9.6)	0
骨痛	8 (5.4)	2 (1.3)	12 (7.9)	1 (0.7)	15 (8.2)	2 (1.1)	18 (9.1)	2 (1.0)
発熱性好中球減少症	3 (2.0)	3 (2.0)	18 (11.8)	18 (11.8)	18 (9.8)	18 (9.8)	18 (9.1)	18 (9.1)
食欲減退	7 (4.7)	1 (0.7)	15 (9.9)	2 (1.3)	17 (9.3)	2 (1.1)	17 (8.6)	2 (1.0)
四肢痛	4 (2.7)	0	7 (4.6)	0	14 (7.7)	1 (0.5)	17 (8.6)	2 (1.0)
末梢性感覚ニューロパチー	9 (6.0)	0	11 (7.2)	1 (0.7)	13 (7.1)	2 (1.1)	17 (8.6)	2 (1.0)
転倒	8 (5.4)	1 (0.7)	8 (5.3)	0	12 (6.6)	1 (0.5)	14 (7.1)	2 (1.0)
筋力低下	7 (4.7)	0	11 (7.2)	1 (0.7)	14 (7.7)	3 (1.6)	14 (7.1)	3 (1.5)
筋骨格系胸痛	7 (4.7)	0	13 (8.6)	0	14 (7.7)	0	14 (7.1)	0
筋肉痛	5 (3.4)	0	10 (6.6)	0	12 (6.6)	0	14 (7.1)	0
疾患進行	8 (5.4)	8 (5.4)	8 (5.3)	8 (5.3)	12 (6.6)	12 (6.6)	13 (6.6)	13 (6.6)
高血圧	8 (5.4)	3 (2.0)	7 (4.6)	2 (1.3)	11 (6.0)	4 (2.2)	13 (6.6)	4 (2.0)
筋骨格痛	5 (3.4)	0	7 (4.6)	0	11 (6.0)	1 (0.5)	12 (6.1)	1 (0.5)
病的骨折	8 (5.4)	3 (2.0)	9 (5.9)	3 (2.0)	12 (6.6)	5 (2.7)	12 (6.1)	5 (2.5)
口内炎	4 (2.7)	0	10 (6.6)	1 (0.7)	11 (6.0)	1 (0.5)	12 (6.1)	1 (0.5)
腹痛	4 (2.7)	0	7 (4.6)	0	9 (4.9)	0	11 (5.6)	0
インフルエンザ	8 (5.4)	1 (0.7)	9 (5.9)	4 (2.6)	11 (6.0)	5 (2.7)	11 (5.6)	5 (2.5)
口腔咽頭痛	3 (2.0)	0	8 (5.3)	0	9 (4.9)	0	11 (5.6)	0
発疹	8 (5.4)	0	5 (3.3)	0	7 (3.8)	0	11 (5.6)	0
外傷性骨折	1 (0.7)	0	5 (3.3)	2 (1.3)	8 (4.4)	3 (1.6)	11 (5.6)	5 (2.5)
体重減少	2 (1.3)	0	10 (6.6)	0	10 (5.5)	0	11 (5.6)	0
貧血	2 (1.3)	1 (0.7)	6 (3.9)	5 (3.3)	9 (4.9)	6 (3.3)	10 (5.1)	7 (3.6)
高血糖	1 (0.7)	0	5 (3.3)	4 (2.6)	9 (4.9)	5 (2.7)	10 (5.1)	5 (2.5)
多汗症	4 (2.7)	0	5 (3.3)	0	10 (5.5)	0	10 (5.1)	0
湿性咳嗽	2 (1.3)	0	7 (4.6)	0	7 (3.8)	0	10 (5.1)	0
急性腎障害	8 (5.4)	6 (4.0)	7 (4.6)	4 (2.6)	8 (4.4)	5 (2.7)	9 (4.6)	6 (3.0)
失神	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (3.9)	5 (3.3)	8 (4.4)	7 (3.8)	9 (4.6)	8 (4.1)
心房細動	3 (2.0)	1 (0.7)	7 (4.6)	3 (2.0)	7 (3.8)	3 (1.6)	8 (4.1)	4 (2.0)
下気道感染	8 (5.4)	4 (2.7)	8 (5.3)	5 (3.3)	8 (4.4)	5 (2.7)	8 (4.1)	5 (2.5)
敗血症	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.6)	4 (2.6)	5 (2.7)	5 (2.7)	5 (2.5)	5 (2.5)
肺塞栓症	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (1.6)	3 (1.6)	4 (2.0)	4 (2.0)

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03

	EFC14335				Pooled[a]			
	Pd (N=149)		IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3

Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by decreasing frequency of PTs (all grades) in the pooled IPd arm.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_pt_f5_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_f5_p1_s_t_j_i.rtf (19APR2019 4:50)

<u>要約</u>

EFC14335 試験の IPd 群の患者の 15%以上に報告され、IPd 群の発現割合が Pd 群より 5%以上高い TEAE は、好中球減少症、注入に伴う反応、上気道感染、下痢、気管支炎、呼吸困難及び悪心であった。Grade 3 以上の TEAE において、IPd 群の発現割合が Pd 群より 5%以上高い事象は、好中球減少症及び発熱性好中球減少症のみであった。

3.1.1.1.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

Data Pool 1 の各群における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.2.2.4.1]に示す。

EFC14335 試験の IPd 群において、よく見られる治験薬との因果関係が否定できない TEAE（10%以上の患者に発現）は、好中球減少症（42.8%）、注入に伴う反応（36.2%）、疲労（13.2%）、下痢（11.2%）、血小板減少症（11.2%）及び発熱性好中球減少症（10.5%）であった。一方、EFC14335 試験の Pd 群においてよく見られる治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、好中球減少症（32.2%）、疲労（15.4%）、血小板減少症（11.4%）及び便秘（10.7%）であった。EFC14335 試験の IPd 群においてよく見られる治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE（5%以上の患者に発現）は、好中球減少症（42.1%）、発熱性好中球減少症（10.5%）、血小板減少症（10.5%）及び肺炎（9.9%）であった。一方、EFC14335 試験の Pd 群においてよく見られる治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は、好中球減少症（30.9%）、血小板減少症（11.4%）及び肺炎（6.0%）であった。

EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群において、5%以上の患者に見られた治験薬との因果関係が否定できない TEAE のうち、IPd 群の発現割合が 5%以上高い TEAE は、好中球減少症、注入に伴う反応、上気道感染、発熱性好中球減少症及び気管支炎であった。5%以上の患者に見られた治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE のうち、IPd 群の発現割合が 5%以上高い事象は、好中球減少症及び発熱性好中球減少症であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE（10%以上の患者に発現した全 Grade の TEAE 又は 5%以上の患者に発現した Grade 3 以上の TEAE）のうち、Pd 群の発現割合が IPd 群より 5%以上高い事象はなかった。

2 つの併合 IPd 群と EFC14335 試験の IPd 群を比較した場合、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は同程度であった。よく見られる治験薬との因果関係が否定できない TEAE（発現

割合 5%以上）については、3 つの IPd 群の発現割合の差はおおむね 5%未満であった。ただし、好中球減少症（EFC14335 試験の IPd 群 42.8%、併合全 IPd 用量群 48.2%）及び疲労（EFC14335 試験の IPd 群 13.2%、併合 IPd 10 mg/kg 群 19.7%、併合全 IPd 用量群 21.8%）に関しては、EFC14335 試験の IPd 群と併合した IPd 群との差が 5%を超えていた。同様に、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE（発現割合 5%以上）については、好中球減少症（EFC14335 試験の IPd 群 42.1%、併合全 IPd 用量群 47.7%）を除き、3 つの IPd 群間の発現割合の差は 5%未満であった。

要約

EFC14335 試験の IPd 群において、5%以上の患者に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE のうち、IPd 群の発現割合が Pd 群より 5%以上高かったものは、好中球減少症、注入に伴う反応、上気道感染、発熱性好中球減少症及び気管支炎であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE のうち、IPd 群の発現割合が 5%以上高かったものは、好中球減少症及び発熱性好中球減少症であった（好中球減少症の詳細な解析については、3.1.4.3.4.1 項を参照）。

3.1.1.1.4 イサツキシマブと関連性のある有害事象

EFC14335 試験では、治験薬との因果関係にかかわらず、IPd 群の発現割合が 10%以上、かつ Pd 群より 5%以上高い TEAE をイサツキシマブと関連性のある有害事象（AR）と定義した（表 40）。AR は、infusion reaction（IPd 群 38.2%、Pd 群 0%）、肺炎（30.9%、22.8%）、上気道感染（28.3%、17.4%）、下痢（25.7%、19.5%）、気管支炎（23.7%、8.7%）、呼吸困難（15.1%、10.1%）、悪心（15.1%、9.4%）、発熱性好中球減少症（11.8%、2.0%）及び嘔吐（11.8%、3.4%）であった。5 名以上の患者に認められた Grade 3 の AR は、肺炎（IPd 群 21.7%、Pd 群 16.1%）、発熱性好中球減少症（10.5%、1.3%）、呼吸困難（3.9%、1.3%）、上気道感染（3.3%、0.7%）及び気管支炎（3.3%、0.7%）であった。Grade 4 の AR は、肺炎（3.3%、2.7%）、infusion reaction（1.3%、0%）及び発熱性好中球減少症（1.3%、0.7%）であった。

表 40 - EFC14335 試験の IPd 群で発現割合が 10%以上かつ Pd 群より 5%以上高い TEAE（イサツキシマブに関連性のある有害事象）－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）

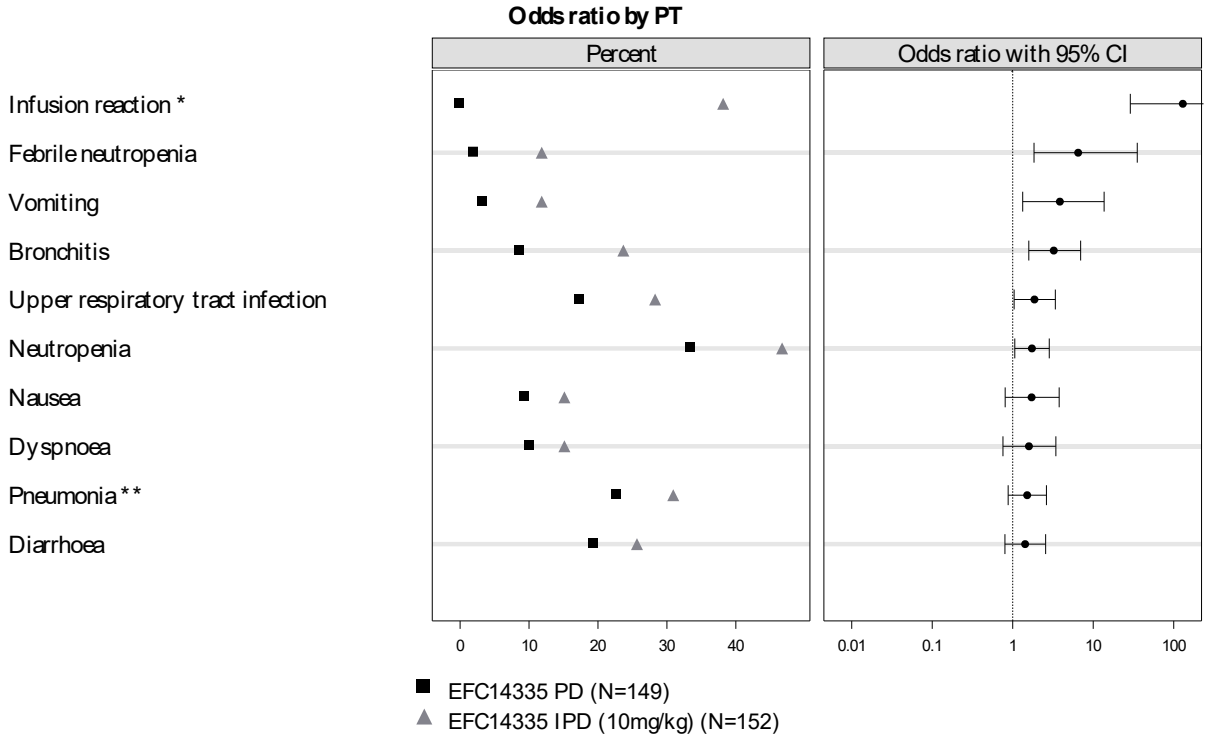
	EFC14335							
	Pd (N=149)				IPd 10 mg/kg (N=152)			
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4
Infusion reaction [a]	0	0	0	0	58 (38.2)	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.3)
感染症および寄生虫症								
上気道感染	26 (17.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	43 (28.3)	5 (3.3)	5 (3.3)	0

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

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

図 1 に、EFC14335 試験における AR の発現割合（表 40）のオッズ比及び 95% CI のフォレストプロットを示す。定義に基づき、これらの AR 発現の全体的リスクは IPd 群において数値的な増加を示すが、95% CI の下限が 1 を上回ったのは infusion reaction、発熱性好中球減少症、嘔吐、気管支炎、上気道感染及び好中球減少症（AE として報告されている）に限られた。

図 1 - よく見られるイサツキシマブと関連性のある有害事象の発現割合及びオッズ比のフォレストプロットーData Pool 1（安全性解析対象集団）



* Infusion reaction was a TEAE considered to be related to infusion by site investigators.
** Pneumonia includes TEAEs in the narrow SMQ infective pneumonia.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/ae_pt_or_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_fst_or_pt_ep1_s_f_i.rtf (01APR2019 10:56)

表 40 に示す AR に加えて、臨床検査に基づく血液学的異常についても検討した（表 41）。EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群を比較した場合、臨床検査に基づく血液学的異常（全 Grade、Grade 3 及び Grade 4）の発現割合に関して 5%超の差が認められたのは、Grade 3 の好中球減少症（IPd 群 37 名［24.3%］、Pd 群 57 名［38.8%］）、Grade 4 の好中球減少症（IPd 群 92 名［60.5%］、Pd 群 46 名［31.3%］）及び Grade 3 のリンパ球減少症（64 名［42.1%］、52 名［35.4%］）のみであった。このような群間差は、貧血及び血小板減少症に関しては報告されなかった。

表 41 - 治験薬投与下の臨床検査に基づく血液学的異常ーEFC14335 試験（安全性解析対象集団）

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

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

3.1.1.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

3.1.1.2.1 有害事象の概要

Data Pool 2（TED10893 試験及び TED14154 試験）の患者 305 名における TEAE の概要を表 42 に示す。全体として（全用量群）、49.5%の患者には Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上認められ（治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は 13.1%の患者に発現）、35.4%の患者には重篤な TEAE が認められ（治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は 6.2%の患者に発現）、4.9%の患者には死亡に至った TEAE が認められた（治験薬との因果関係が否定できないものは発現せず）。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、5.6%の患者に認められた。4 つの用量群（10 mg/kg 未満、10 mg/kg、20 mg/kg、20 mg/kg+Dex）におけるその発現割合は、それぞれ 2.1%（1 名）、5.4%（6 名）、6.0%（7 名）及び 10.0%（3 名）であった。

TED10893 試験第 2 相ステージ 2（安全性に関する中間解析）において 20 mg/kg（+/−Dex）を投与した患者の曝露期間が短いことから、用量群全体で TEAE の発現割合を比較するには注意が必要である。

全体（全用量群）で、全 Grade の IR（症状を除く）及び Grade 3 以上の IR（症状を除く）の発現割合は、それぞれ 48.9%及び 3.0%であった。4 つの用量群（10 mg/kg 未満、10 mg/kg、20 mg/kg、20 mg/kg+Dex）における Grade 3 以上の IR の発現割合は、それぞれ 0%、2.7%（3 名）、3.4%（4 名）及び 6.7%（2 名）であった。

表 42 - TEAE の概観－Data Pool 2（安全性解析対象集団）

N(%)	Isatuximab[a] <10 mg/kg (N=48)	10 mg/kg (N=111)	20 mg/kg (N=116)	20 mg/kg + Dex[b] (N=30)	All (N=305)
Patients with any TEAE (any grade)	47 (97.9)	111 (100)	101 (87.1)	24 (80.0)	283 (92.8)
Patients with any treatment-related TEAE (any grade)	28 (58.3)	82 (73.9)	78 (67.2)	17 (56.7)	205 (67.2)
Patients with any TEAE of grade ≥ 3	30 (62.5)	64 (57.7)	48 (41.4)	9 (30.0)	151 (49.5)
Patients with any treatment-related TEAE of grade ≥ 3	4 (8.3)	17 (15.3)	14 (12.1)	5 (16.7)	40 (13.1)
Patients with any TEAE of grade 3-4	29 (60.4)	64 (57.7)	46 (39.7)	9 (30.0)	148 (48.5)
Patients with any AESI	17 (35.4)	63 (56.8)	56 (48.3)	13 (43.3)	149 (48.9)
Patients with any AESI of grade ≥ 3	0	3 (2.7)	4 (3.4)	2 (6.7)	9 (3.0)

N(%)	Isatuximab[a] <10 mg/kg (N=48)	10 mg/kg (N=111)	20 mg/kg (N=116)	20 mg/kg + Dex[b] (N=30)	All (N=305)
Patients with any IR (excluding symptoms)	17 (35.4)	63 (56.8)	56 (48.3)	13 (43.3)	149 (48.9)
Patients with any IR of grade ≥ 3 (excluding symptoms)	0	3 (2.7)	4 (3.4)	2 (6.7)	9 (3.0)
Patients with any serious TEAE	20 (41.7)	46 (41.4)	36 (31.0)	6 (20.0)	108 (35.4)
Patients with any serious treatment-related TEAE	2 (4.2)	6 (5.4)	9 (7.8)	2 (6.7)	19 (6.2)
Patients with any TEAE with fatal outcome during the treatment period	4 (8.3)	4 (3.6)	6 (5.2)	1 (3.3)	15 (4.9)
Patients with any treatment-related TEAE with fatal outcome during the treatment period	0	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to definitive discontinuation	1 (2.1)	6 (5.4)	7 (6.0)	3 (10.0)	17 (5.6)
Patients with any TEAE leading to premature discontinuation of dexamethasone	-	-	-	1 (3.3)	1 (0.3)

Data Pool 2: TED10893 and TED14154 Part A

Dex: dexamethasone

a All schedules, QW, Q2W, Q2W/Q4W, and QW/Q2W, have been pooled within each dose level, except 20 mg/kg + dexamethasone.

b From TED10893 Phase 2 Stage 2

The following AEs were considered AESI: DLT, infusion reactions, pregnancy, and overdose.

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_p2_s_t_i.rtf (01APR2019 10:31)

3.1.1.2.2 比較的よく見られる有害事象

Data Pool 2 の患者においてよく見られる TEAE（全 Grade）を表 43 に示す。全用量群の 10%以上の患者に認められた TEAE（全 Grade）は、注入に伴う反応、疲労、悪心、貧血、下痢、上気道感染、頭痛、背部痛、咳嗽、嘔吐、食欲減退及び発熱であった（153 名［50.2%］～31 名［10.2%］の患者に発現）。

また、全用量群の 2%以上の患者に認められた Grade 3 以上の TEAE は、貧血、肺炎、血小板減少症、好中球減少症、疾患進行、敗血症、注入に伴う反応、急性腎障害、血小板数減少、背部痛及び骨痛であった（43 名［14.1%］～6 名［2%］の患者に発現）。20 mg/kg 群において TEAE の発現割合が低いのは、中間解析時点（TED10893 試験第 2 相ステージ 2）において曝露期間が短いためと考えられる。

表 43 - 発現割合が 5%以上の TEAE（全 Grade）又は 2%以上の Grade 3 以上の TEAE－Data Pool 2（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]									
	<10 mg/kg (N=48)		10 mg/kg (N=111)		20 mg/kg (N=116)		20 mg/kg + Dex[b] (N=30)		All (N=305)	
Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	47 (97.9)	30 (62.5)	111 (100)	64 (57.7)	101 (87.1)	48 (41.4)	24 (80.0)	9 (30.0)	283 (92.8)	151 (49.5)
注入に伴う反応	19 (39.6)	0	64 (57.7)	3 (2.7)	57 (49.1)	4 (3.4)	13 (43.3)	2 (6.7)	153 (50.2)	9 (3.0)
疲労	16 (33.3)	0	38 (34.2)	1 (0.9)	30 (25.9)	4 (3.4)	4 (13.3)	0	88 (28.9)	5 (1.6)
悪心	9 (18.8)	0	38 (34.2)	0	14 (12.1)	1 (0.9)	2 (6.7)	0	63 (20.7)	1 (0.3)
貧血	17 (35.4)	12 (25.0)	29 (26.1)	20 (18.0)	15 (12.9)	11 (9.5)	0	0	61 (20.0)	43 (14.1)
下痢	9 (18.8)	0	28 (25.2)	1 (0.9)	19 (16.4)	1 (0.9)	2 (6.7)	0	58 (19.0)	2 (0.7)
上気道感染	9 (18.8)	2 (4.2)	30 (27.0)	0	15 (12.9)	1 (0.9)	1 (3.3)	0	55 (18.0)	3 (1.0)
頭痛	6 (12.5)	1 (2.1)	19 (17.1)	0	24 (20.7)	0	1 (3.3)	0	50 (16.4)	1 (0.3)
背部痛	4 (8.3)	1 (2.1)	24 (21.6)	4 (3.6)	18 (15.5)	2 (1.7)	2 (6.7)	0	48 (15.7)	7 (2.3)
咳嗽	8 (16.7)	0	28 (25.2)	0	9 (7.8)	0	2 (6.7)	0	47 (15.4)	0
嘔吐	3 (6.3)	0	22 (19.8)	0	11 (9.5)	1 (0.9)	0	0	36 (11.8)	1 (0.3)
食欲減退	5 (10.4)	0	16 (14.4)	0	10 (8.6)	1 (0.9)	0	0	31 (10.2)	1 (0.3)
発熱	6 (12.5)	1 (2.1)	18 (16.2)	1 (0.9)	7 (6.0)	0	0	0	31 (10.2)	2 (0.7)
便秘	9 (18.8)	0	11 (9.9)	0	9 (7.8)	0	0	0	29 (9.5)	0
不眠症	3 (6.3)	0	12 (10.8)	0	8 (6.9)	0	4 (13.3)	0	27 (8.9)	0
末梢性浮腫	4 (8.3)	0	13 (11.7)	0	8 (6.9)	0	2 (6.7)	0	27 (8.9)	0
呼吸困難	5 (10.4)	0	16 (14.4)	2 (1.8)	4 (3.4)	0	1 (3.3)	0	26 (8.5)	2 (0.7)
関節痛	3 (6.3)	0	11 (9.9)	1 (0.9)	10 (8.6)	0	0	0	24 (7.9)	1 (0.3)
骨痛	5 (10.4)	1 (2.1)	12 (10.8)	2 (1.8)	6 (5.2)	3 (2.6)	1 (3.3)	0	24 (7.9)	6 (2.0)
四肢痛	4 (8.3)	0	11 (9.9)	0	7 (6.0)	0	2 (6.7)	0	24 (7.9)	0
肺炎	4 (8.3)	2 (4.2)	13 (11.7)	13 (11.7)	4 (3.4)	4 (3.4)	0	0	21 (6.9)	19 (6.2)
血小板減少症	6 (12.5)	6 (12.5)	7 (6.3)	6 (5.4)	7 (6.0)	5 (4.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	21 (6.9)	18 (5.9)

Preferred Term [n(%)]	Isatuximab[a] <10 mg/kg (N=48) All grades	<10 mg/kg (N=48) Grade ≥3	10 mg/kg (N=111) All grades	10 mg/kg (N=111) Grade ≥3	20 mg/kg (N=116) All grades	20 mg/kg (N=116) Grade ≥3	20 mg/kg + Dex[b] (N=30) All grades	20 mg/kg + Dex[b] (N=30) Grade ≥3	All (N=305) All grades	All (N=305) Grade ≥3
筋骨格系胸痛	5 (10.4)	0	7 (6.3)	1 (0.9)	6 (5.2)	2 (1.7)	2 (6.7)	0	20 (6.6)	3 (1.0)
筋肉痛	1 (2.1)	0	9 (8.1)	0	7 (6.0)	0	1 (3.3)	1 (3.3)	18 (5.9)	1 (0.3)
鼻出血	0	0	10 (9.0)	0	7 (6.0)	1 (0.9)	0	0	17 (5.6)	1 (0.3)
急性腎障害	4 (8.3)	2 (4.2)	5 (4.5)	4 (3.6)	4 (3.4)	3 (2.6)	0	0	13 (4.3)	9 (3.0)
好中球減少症	1 (2.1)	1 (2.1)	6 (5.4)	6 (5.4)	6 (5.2)	4 (3.4)	0	0	13 (4.3)	11 (3.6)
疾患進行	5 (10.4)	5 (10.4)	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (3.4)	4 (3.4)	0	0	10 (3.3)	10 (3.3)
敗血症	4 (8.3)	4 (8.3)	4 (3.6)	4 (3.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (3.3)	1 (3.3)	10 (3.3)	10 (3.3)
血小板数減少	5 (10.4)	5 (10.4)	2 (1.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	8 (2.6)	8 (2.6)

Data Pool 2: TED10893 and TED14154 Part A
Dex: dexamethasone
[a] All schedules, QW, Q2W, Q2W/Q4W, and QW/Q2W, have been pooled within each dose level, except 20 mg/kg + dexamethasone.
[b] From TED10893 Phase 2 Stage 2
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by decreasing frequency of PTs (all grades) in the all group.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_pt_f5_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_f5_p2_s_t_j_i.rtf (19APR2019 4:51)

Data Pool 2 の単剤療法試験におけるよく見られる TEAE について、SOC 及び HLGT 別に[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.2.1.1.2]に示す。

3.1.1.2.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

5%以上の患者に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade）（Grade 3 以上は 2%以上の患者に発現）は、注入に伴う反応（全 Grade は 48.9%、Grade 3 以上は 3.0%）、悪心（全 Grade は 6.6%、Grade 3 以上は 0.3%）及び疲労（全 Grade は 6.2%、Grade 3 以上は発現せず）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.2.2.2.2]）。

3.1.1.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

3.1.1.3.1 有害事象の概要

Pd 以外のその他の治療との併用療法試験を併合した Data Pool 3 の TEAE の概要を表 44 に示す。

TCD11863 試験（ILd）の 57 名の患者において、87.7%の患者には Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上認められ（治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は 70.2%の患者に発現）、56.1%の患者には重篤な TEAE は認められ（治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は 28.1%に発現）、8.8%の患者には投与期間中に死亡に至った TEAE が認められた（治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った TEAE は報告されなかった）。全ての治験薬の投与中止に至った TEAE は、15.8%の患者に報告された。Grade 3 以上の IR は 8.8%の患者に認められた。

TCD13983 試験 ICBd パートの 17 名において、76.5%の患者には Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上認められ（治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は 41.2%に発現）、23.5%の患者には重篤な TEAE が認められ（治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は認められなかった）、5.9%の患者には投与期間中に死亡に至った TEAE が認められた（治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った TEAE は認められなかった）。全ての治験薬の投与中止に至った TEAE は、11.8%の患者に認められた。1 名の患者には Grade 3 以上の IR が認められた。

表 44 - TEAE の概観－Data Pool 3（安全性解析対象集団）

N(%)	ILd[a] (N=57)	ICBd[b] (N=17)
Patients with any TEAE (any grade)	57 (100)	17 (100)
Patients with any treatment-related TEAE (any grade)	57 (100)	16 (94.1)
Patients with any TEAE of grade ≥ 3	50 (87.7)	13 (76.5)
Patients with any treatment-related TEAE of grade ≥ 3	40 (70.2)	7 (41.2)
Patients with any TEAE of grade 3-4	49 (86.0)	12 (70.6)
Patients with any AESI	33 (57.9)	8 (47.1)
Patients with any AESI of grade ≥ 3	7 (12.3)	1 (5.9)
Patients with any IR (excluding symptoms)	32 (56.1)	8 (47.1)
Patients with any IR of grade ≥ 3 (excluding symptoms)	5 (8.8)	1 (5.9)

N(%)	ILd[a] (N=57)	ICBd[b] (N=17)
Patients with any serious TEAE	32 (56.1)	4 (23.5)
Patients with any serious treatment-related TEAE	16 (28.1)	0
Patients with any TEAE with fatal outcome during the treatment period	5 (8.8)	1 (5.9)
Patients with any treatment-related TEAE with fatal outcome during the treatment period	0	0
Patients with any TEAE leading to definitive discontinuation	9 (15.8)	2 (11.8)
Patients with any TEAE leading to premature discontinuation of isatuximab	0	0
Patients with any TEAE leading to premature discontinuation of dexamethasone	4 (7.0)	1 (5.9)
Patients with any TEAE leading to premature discontinuation of lenalidomide	1 (1.8)	-
Patients with any TEAE leading to premature discontinuation of cyclophosphamide	-	0
Patients with any TEAE leading to premature discontinuation of bortezomib	-	0

ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone

a TCD11863

b TCD13983 ICBd

The following AEs were considered AESI: DLT, infusion reactions, pregnancy, overdose, and secondary primary malignancies.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_p3_s_t_i.rtf (01APR2019 10:32)

3.1.1.3.2 比較的よく見られる有害事象

Data Pool 3 の患者においてよく見られる TEAE を表 45 に示す。TCD11863 試験（ILd）において、よく見られる TEAE（全 Grade、20%以上の患者に発現）は、注入に伴う反応、下痢、疲労、上気道感染、不眠症、発熱、貧血、咳嗽、筋痙縮、悪心、頭痛、低カリウム血症及び好中球減少症であった（32 名［56.1%］～12 名［21.1%］の患者）。よく見られる Grade 3 以上の TEAE（3 名以上の患者に発現）は、好中球減少症、好中球数減少、貧血、血小板減少症、肺炎、注入に伴う反応、血小板数減少、疲労、肺感染、疾患進行、発熱性好中球減少症及び低カリウム血症であった（11 名［19.3%］～3 名［5.3%］の患者に発現）。

TCD13983 試験 ICBd パートにおいて、よく見られる TEAE（全 Grade、20%以上の患者に発現）は、注入に伴う反応、背部痛、下痢、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性浮腫、咳嗽、悪心、発疹、気道感染、気管支炎、高血圧、無力症、不眠症、便秘及びインフルエンザであった（8 名［47.1%］～4 名［23.5%］の患者に発現）。よく見られる Grade 3 以上の TEAE（2 名以上の患者に発現）は、高血圧（3 名）及び好中球減少症（2 名）であった。

表 45 - TCD11863 試験（ILd）で発現割合が 5%以上（又は TCD13983 試験 ICBd パートで 2 名以上）の TEAE（全 Grade）及び 2 名以上に認められた Grade 3 以上の TEAE－Data Pool 3（安全性解析対象集団）

Preferred Term [n(%)]	ILd[a] (N=57)		ICBd[b] (N=17)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	57 (100)	50 (87.7)	17 (100)	13 (76.5)
貧血	15 (26.3)	10 (17.5)	0	0
不安	7 (12.3)	0	1 (5.9)	0
関節痛	11 (19.3)	0	2 (11.8)	0
無力症	1 (1.8)	0	4 (23.5)	1 (5.9)
背部痛	6 (10.5)	1 (1.8)	8 (47.1)	1 (5.9)
骨痛	6 (10.5)	1 (1.8)	1 (5.9)	0
気管支炎	5 (8.8)	1 (1.8)	5 (29.4)	0
悪寒	4 (7.0)	1 (1.8)	0	0
結膜炎	2 (3.5)	0	2 (11.8)	0
便秘	9 (15.8)	0	4 (23.5)	0
挫傷	4 (7.0)	0	0	0
咳嗽	13 (22.8)	0	6 (35.3)	0
食欲減退	6 (10.5)	0	1 (5.9)	0
脱水	8 (14.0)	0	0	0
下痢	28 (49.1)	0	7 (41.2)	1 (5.9)
疾患進行	3 (5.3)	3 (5.3)	0	0
浮動性めまい	9 (15.8)	0	2 (11.8)	0
皮膚乾燥	3 (5.3)	0	0	0
味覚異常	1 (1.8)	0	2 (11.8)	0
発声障害	4 (7.0)	0	0	0
呼吸困難	8 (14.0)	0	0	0
労作性呼吸困難	4 (7.0)	0	2 (11.8)	0
鼻出血	3 (5.3)	0	0	0
転倒	6 (10.5)	1 (1.8)	1 (5.9)	0
疲労	28 (49.1)	4 (7.0)	3 (17.6)	0
発熱性好中球減少症	3 (5.3)	3 (5.3)	0	0
側腹部痛	3 (5.3)	0	1 (5.9)	0
鼓腸	2 (3.5)	0	2 (11.8)	0
潮紅	6 (10.5)	0	0	0
胃腸炎	0	0	3 (17.6)	1 (5.9)
胃食道逆流性疾患	4 (7.0)	0	0	0
頭痛	12 (21.1)	0	3 (17.6)	0
ほてり	3 (5.3)	0	0	0
高カルシウム血症	3 (5.3)	1 (1.8)	0	0
高血糖	2 (3.5)	2 (3.5)	0	0
多汗症	4 (7.0)	0	0	0

Preferred Term [n(%)]	ILd[a] (N=57) All grades	ILd[a] (N=57) Grade ≥3	ICBd[b] (N=17) All grades	ICBd[b] (N=17) Grade ≥3
高血圧	3 (5.3)	0	4 (23.5)	3 (17.6)
感覚鈍麻	3 (5.3)	0	0	0
低カリウム血症	12 (21.1)	3 (5.3)	0	0
低ナトリウム血症	2 (3.5)	2 (3.5)	0	0
低血圧	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (17.6)	0
インフルエンザ	2 (3.5)	0	4 (23.5)	0
インフルエンザ様疾患	3 (5.3)	0	1 (5.9)	0
注入に伴う反応	32 (56.1)	5 (8.8)	8 (47.1)	1 (5.9)
不眠症	18 (31.6)	1 (1.8)	4 (23.5)	0
易刺激性	3 (5.3)	0	0	0
肺感染	4 (7.0)	3 (5.3)	0	0
気分変化	2 (3.5)	0	2 (11.8)	0
筋痙縮	13 (22.8)	0	1 (5.9)	0
筋力低下	3 (5.3)	0	0	0
筋骨格系胸痛	9 (15.8)	0	2 (11.8)	0
筋骨格痛	3 (5.3)	0	3 (17.6)	0
筋肉痛	8 (14.0)	0	1 (5.9)	0
鼻閉	9 (15.8)	0	1 (5.9)	0
上咽頭炎	0	0	2 (11.8)	0
悪心	13 (22.8)	0	6 (35.3)	0
頚部痛	3 (5.3)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	9 (15.8)	0	0	0
好中球減少症	12 (21.1)	11 (19.3)	2 (11.8)	2 (11.8)
好中球数減少	11 (19.3)	10 (17.5)	0	0
寝汗	3 (5.3)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (1.8)	0	2 (11.8)	0
末梢性浮腫	9 (15.8)	0	6 (35.3)	0
口腔カンジダ症	3 (5.3)	0	0	0
口腔咽頭痛	6 (10.5)	0	1 (5.9)	0
四肢痛	5 (8.8)	0	2 (11.8)	1 (5.9)
顎痛	2 (3.5)	0	2 (11.8)	0
錯感覚	3 (5.3)	0	1 (5.9)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.8)	0	7 (41.2)	0
血小板数減少	4 (7.0)	4 (7.0)	0	0
肺炎	5 (8.8)	5 (8.8)	0	0
湿性咳嗽	8 (14.0)	0	1 (5.9)	0
そう痒症	5 (8.8)	0	2 (11.8)	0
発熱	17 (29.8)	0	3 (17.6)	0
発疹	2 (3.5)	0	4 (23.5)	1 (5.9)
斑状丘疹状皮疹	3 (5.3)	0	0	0
気道感染	0	0	5 (29.4)	1 (5.9)
季節性アレルギー	3 (5.3)	0	1 (5.9)	0
副鼻腔炎	3 (5.3)	0	1 (5.9)	0

Preferred Term [n(%)]	ILd[a] (N=57)		ICBd[b] (N=17)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
血小板減少症	9 (15.8)	7 (12.3)	1 (5.9)	1 (5.9)
振戦	4 (7.0)	0	0	0
上気道感染	23 (40.4)	0	2 (11.8)	0
尿路感染	5 (8.8)	0	0	0
回転性めまい	0	0	2 (11.8)	0
霧視	4 (7.0)	0	0	0
嘔吐	7 (12.3)	0	3 (17.6)	0
体重減少	4 (7.0)	0	2 (11.8)	0

ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone
[a] TCD11863
[b] TCD13983 ICBd
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by the alphabetically for PT.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_pt_f5_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_f5_p3_s_t_j_i.rtf (19APR2019 4:51)

3.1.1.3.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

Data Pool 3 において、よく見られる治験薬との因果関係が否定できない TEAE（5%以上の患者に発現）を PT 別に[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.2.2.3.1]に示す。TCD11863 試験（ILd）において、5%以上の患者に認められた治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は、好中球数減少、好中球減少症、貧血、血小板減少症、注入に伴う反応、疲労及び血小板数減少であった（17.5%～7.0%の患者に発現）。TCD13983 試験 ICBd パートにおいて、2 名以上の患者に認められた治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は、高血圧（3 名）及び好中球減少症（2 名）のみであった。

3.1.1.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

3.1.1.4.1 有害事象の概観

Data Pool 4 における TEAE の概観を表 46 に示す。イサツキシマブが投与された全ての患者（全イサツキシマブ投与群）において、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 80.0%の患者に、Grade 3 以上の TEAE は 66.8%の患者に、重篤な TEAE は 45.8%の患者に、全ての治験薬の投与中止に至った TEAE は 7.1%の患者に、投与期間中の死亡に至った TEAE は 6.4%の患者に認められた。IR については、3.1.4.3.1.4 項で詳述する。

IPd 群及び Isa (+/−Dex) 群を比較した場合、TEAE の発現割合に関して IPd 群の方が 5%以上高かったのは、治験薬との因果関係が否定できない TEAE（IPd 群 92.9%、Isa (+/−Dex) 群 67.2%）、Grade 3

以上の TEAE（86.8%、49.5%）及び重篤な TEAE（60.9%、35.4%）。投与期間中に死亡に至った TEAE の発現割合（IPd 群 8.1%、Isa (+/−Dex) 群 4.9%）及び全ての治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合（6.6%、5.6%）については、両群間に大きな違いは見られなかった。

IPd 群及びその他の併用療法群を比較した場合、IPd 群の発現割合が 5%以上高い TEAE は、重篤な TEAE（IPd 群 60.9%、その他の併用療法群 48.6%）であった。一方、その他の併用療法群の発現割合が 5%以上高い TEAE は、治験薬との因果関係が否定できない TEAE（IPd 群 92.9%、その他の併用療法群 98.6%）及び全ての治験薬の投与中止に至った TEAE（6.6%、14.9%）であった。Grade 3 以上の TEAE（IPd 群 86.8%、その他の併用療法群 85.1%）及び投与期間中に死亡に至った TEAE（8.1%、8.1%）については、IPd 群とその他の併用療法群は同程度であった。

表 46 - TEAE の概観－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

N(%)	IPd (N=197)	Isatuximab[a] Isa(+/-Dex) (N=305)	Isatuximab[a] Other combo (N=74)	All (N=576)
Patients with any TEAE (any grade)	196 (99.5)	283 (92.8)	74 (100)	553 (96.0)
Patients with any treatment-related TEAE (any grade)	183 (92.9)	205 (67.2)	73 (98.6)	461 (80.0)
Patients with any TEAE of grade ≥ 3	171 (86.8)	151 (49.5)	63 (85.1)	385 (66.8)
Patients with any treatment-related TEAE of grade ≥ 3	143 (72.6)	40 (13.1)	47 (63.5)	230 (39.9)
Patients with any TEAE of grade 3-4	168 (85.3)	148 (48.5)	61 (82.4)	377 (65.5)
Patients with any AESI	31 (15.7)	149 (48.9)	41 (55.4)	221 (38.4)
Patients with any AESI of grade ≥ 3	13 (6.6)	9 (3.0)	8 (10.8)	30 (5.2)
Patients with any IR (excluding symptoms)	77 (39.1)	149 (48.9)	40 (54.1)	266 (46.2)
Patients with any IR of grade ≥ 3 (excluding symptoms)	5 (2.5)	9 (3.0)	6 (8.1)	20 (3.5)
Patients with any serious TEAE	120 (60.9)	108 (35.4)	36 (48.6)	264 (45.8)
Patients with any serious treatment-related TEAE	67 (34.0)	19 (6.2)	16 (21.6)	102 (17.7)
Patients with any TEAE with fatal outcome during the treatment period	16 (8.1)	15 (4.9)	6 (8.1)	37 (6.4)
Patients with any treatment-related TEAE with fatal outcome during the treatment period	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
Patients with any TEAE leading to definitive discontinuation	13 (6.6)	17 (5.6)	11 (14.9)	41 (7.1)
Patients with any TEAE leading to premature discontinuation of isatuximab	4 (2.0)	-	0	4 (0.7)

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, DEX: dexamethasone.

a Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.

The following AEs were considered AESI: DLT, infusion reactions, pregnancy, overdose, and secondary primary malignancies.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_p4_s_t_i.rtf (01APR2019 10:32)

3.1.1.4.2 比較的よく見られる有害事象

Data Pool 4 においてよく見られる TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）を表 47 に示す。全イサツキシマブ投与群において、よく見られる TEAE（15%以上の患者に発現）は、注入に伴う反応、疲労、下痢、上気道感染、好中球減少症、悪心、背部痛、頭痛及び咳嗽であった（46.5%～16.1%の患者に発現）。よく見られる Grade 3 以上の TEAE（5%以上の患者に発現）は、好中球減少症、貧血、肺炎及び血小板減少症であった（21.5%～8.3%の患者に発現）。

IPd 群及び Isa (+/−Dex) 群を比較した場合、IPd 群の発現割合が 5%以上高い Grade 3 以上の TEAE は、好中球減少症（IPd 群 50.8%、Isa (+/−Dex) 群 3.6%）、肺炎（16.8%、6.2%）、血小板減少症（11.2%、5.9%）及び発熱性好中球減少症（9.1%、1.0%）であった。一方、Isa (+/−Dex) 群の発現割合が 5%以上高い Grade 3 以上の TEAE は、貧血（IPd 群 3.6%、Isa (+/−Dex) 群 14.1%）であった。

IPd 群及びその他の併用療法群を比較した場合、IPd 群の発現割合が 5%以上高い Grade 3 以上の TEAE は、好中球減少症（IPd 群 50.8%、その他の併用療法群 17.6%）、肺炎（16.8%、6.8%）、尿路感染（5.1%、0%）及び発熱性好中球減少症（9.1%、4.1%）であった。一方、その他の併用療法群の発現割合が 5%以上高い Grade 3 以上の TEAE は、貧血（IPd 群 3.6%、その他の併用療法群 13.5%）、好中球数減少（0.5%、13.5%）、注入に伴う反応（2.5%、8.1%）及び血小板数減少（0%、5.4%）であった。

表 47 - 発現割合が 5%以上の TEAE（全 Grade）又は 2%以上の Grade 3 以上の TEAE－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	196 (99.5)	171 (86.8)	283 (92.8)	151 (49.5)	74 (100)	63 (85.1)	553 (96.0)	385 (66.8)
注入に伴う反応	75 (38.1)	5 (2.5)	153 (50.2)	9 (3.0)	40 (54.1)	6 (8.1)	268 (46.5)	20 (3.5)
疲労	54 (27.4)	9 (4.6)	88 (28.9)	5 (1.6)	31 (41.9)	4 (5.4)	173 (30.0)	18 (3.1)
下痢	55 (27.9)	4 (2.0)	58 (19.0)	2 (0.7)	35 (47.3)	1 (1.4)	148 (25.7)	7 (1.2)
上気道感染	62 (31.5)	5 (2.5)	55 (18.0)	3 (1.0)	25 (33.8)	0	142 (24.7)	8 (1.4)
好中球減少症	101 (51.3)	100 (50.8)	13 (4.3)	11 (3.6)	14 (18.9)	13 (17.6)	128 (22.2)	124 (21.5)
悪心	34 (17.3)	0	63 (20.7)	1 (0.3)	19 (25.7)	0	116 (20.1)	1 (0.2)
背部痛	33 (16.8)	4 (2.0)	48 (15.7)	7 (2.3)	14 (18.9)	2 (2.7)	95 (16.5)	13 (2.3)
頭痛	29 (14.7)	0	50 (16.4)	1 (0.3)	15 (20.3)	0	94 (16.3)	1 (0.2)
咳嗽	27 (13.7)	0	47 (15.4)	0	19 (25.7)	0	93 (16.1)	0

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
貧血	10 (5.1)	7 (3.6)	61 (20.0)	43 (14.1)	15 (20.3)	10 (13.5)	86 (14.9)	60 (10.4)
発熱	32 (16.2)	3 (1.5)	31 (10.2)	2 (0.7)	20 (27.0)	0	83 (14.4)	5 (0.9)
便秘	40 (20.3)	0	29 (9.5)	0	13 (17.6)	0	82 (14.2)	0
不眠症	26 (13.2)	2 (1.0)	27 (8.9)	0	22 (29.7)	1 (1.4)	75 (13.0)	3 (0.5)
呼吸困難	39 (19.8)	9 (4.6)	26 (8.5)	2 (0.7)	8 (10.8)	0	73 (12.7)	11 (1.9)
嘔吐	25 (12.7)	2 (1.0)	36 (11.8)	1 (0.3)	10 (13.5)	0	71 (12.3)	3 (0.5)
肺炎	41 (20.8)	33 (16.8)	21 (6.9)	19 (6.2)	5 (6.8)	5 (6.8)	67 (11.6)	57 (9.9)
末梢性浮腫	24 (12.2)	1 (0.5)	27 (8.9)	0	15 (20.3)	0	66 (11.5)	1 (0.2)
気管支炎	40 (20.3)	6 (3.0)	15 (4.9)	2 (0.7)	10 (13.5)	1 (1.4)	65 (11.3)	9 (1.6)
関節痛	23 (11.7)	6 (3.0)	24 (7.9)	1 (0.3)	13 (17.6)	0	60 (10.4)	7 (1.2)
食欲減退	17 (8.6)	2 (1.0)	31 (10.2)	1 (0.3)	7 (9.5)	0	55 (9.5)	3 (0.5)
血小板減少症	24 (12.2)	22 (11.2)	21 (6.9)	18 (5.9)	10 (13.5)	8 (10.8)	55 (9.5)	48 (8.3)
骨痛	18 (9.1)	2 (1.0)	24 (7.9)	6 (2.0)	7 (9.5)	1 (1.4)	49 (8.5)	9 (1.6)
四肢痛	17 (8.6)	2 (1.0)	24 (7.9)	0	7 (9.5)	1 (1.4)	48 (8.3)	3 (0.5)
筋痙縮	23 (11.7)	0	9 (3.0)	0	14 (18.9)	0	46 (8.0)	0
浮動性めまい	19 (9.6)	1 (0.5)	15 (4.9)	0	11 (14.9)	0	45 (7.8)	1 (0.2)
筋骨格系胸痛	14 (7.1)	0	20 (6.6)	3 (1.0)	11 (14.9)	0	45 (7.8)	3 (0.5)
尿路感染	23 (11.7)	10 (5.1)	15 (4.9)	3 (1.0)	5 (6.8)	0	43 (7.5)	13 (2.3)
無力症	23 (11.7)	5 (2.5)	14 (4.6)	2 (0.7)	5 (6.8)	1 (1.4)	42 (7.3)	8 (1.4)
筋肉痛	14 (7.1)	0	18 (5.9)	1 (0.3)	9 (12.2)	0	41 (7.1)	1 (0.2)
末梢性感覚ニューロパチー	17 (8.6)	2 (1.0)	11 (3.6)	0	8 (10.8)	0	36 (6.3)	2 (0.3)
筋骨格痛	12 (6.1)	1 (0.5)	15 (4.9)	1 (0.3)	6 (8.1)	0	33 (5.7)	2 (0.3)
上咽頭炎	19 (9.6)	0	11 (3.6)	0	2 (2.7)	0	32 (5.6)	0
体重減少	11 (5.6)	0	15 (4.9)	1 (0.3)	6 (8.1)	0	32 (5.6)	1 (0.2)
湿性咳嗽	10 (5.1)	0	12 (3.9)	0	9 (12.2)	0	31 (5.4)	0
転倒	14 (7.1)	2 (1.0)	9 (3.0)	0	7 (9.5)	1 (1.4)	30 (5.2)	3 (0.5)
高血圧	13 (6.6)	4 (2.0)	10 (3.3)	5 (1.6)	7 (9.5)	3 (4.1)	30 (5.2)	12 (2.1)
口腔咽頭痛	11 (5.6)	0	12 (3.9)	0	7 (9.5)	0	30 (5.2)	0
鼻閉	5 (2.5)	0	14 (4.6)	0	10 (13.5)	0	29 (5.0)	0
疾患進行	13 (6.6)	13 (6.6)	10 (3.3)	10 (3.3)	3 (4.1)	3 (4.1)	26 (4.5)	26 (4.5)
急性腎障害	9 (4.6)	6 (3.0)	13 (4.3)	9 (3.0)	2 (2.7)	0	24 (4.2)	15 (2.6)
発熱性好中球減少症	18 (9.1)	18 (9.1)	3 (1.0)	3 (1.0)	3 (4.1)	3 (4.1)	24 (4.2)	24 (4.2)
好中球数減少	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.3)	4 (1.3)	11 (14.9)	10 (13.5)	16 (2.8)	15 (2.6)
敗血症	5 (2.5)	5 (2.5)	10 (3.3)	10 (3.3)	0	0	15 (2.6)	15 (2.6)
血小板数減少	0	0	8 (2.6)	8 (2.6)	4 (5.4)	4 (5.4)	12 (2.1)	12 (2.1)

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd

IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, DEX: dexamethasone.

[a] Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3

MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by decreasing frequency of PTs (all grades) in the all group.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_pt_f5_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_f5_p4_s_t_j_i.rtf (19APR2019 4:52)

3.1.1.4.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

Data Pool 4 における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）を [Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.2.2.4.3]に示す。全イサツキシマブ投与群において、よく見られる治験薬との因果関係が否定できない TEAE（10%以上の患者に発現）は、注入に伴う反応（患者の 45.7%）、好中球減少症（19.8%）、疲労（14.8%）及び下痢（10.6%）であった。5%以上の患者に認められた治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は、好中球減少症（19.1%）及び血小板減少症（5.2%）であった。

IPd 群及び Isa (+/−Dex) 群を比較した場合、IPd 群の発現割合が 5%以上高い Grade 3 以上の TEAE は、好中球減少症（IPd 群 47.7%、Isa (+/−Dex) 群 1.6%）、血小板減少症（10.2%、1.0%）、肺炎（9.6%、1.6%）及び発熱性好中球減少症（8.1%、0.3%）であった。一方、Isa (+/−Dex) 群の発現割合が 5%以上高い Grade 3 以上の TEAE は認められなかった。

IPd 群及びその他の併用療法群を比較した場合、IPd 群の発現割合が 5%以上高い Grade 3 以上の TEAE は、好中球減少症（IPd 群 47.7%、その他の併用療法群 14.9%）、肺炎（9.6%、2.7%）及び発熱性好中球減少症（8.1%、2.7%）であった。一方、その他の併用療法群の発現割合が 5%以上高い Grade 3 以上の TEAE は、注入に伴う反応（IPd 群 2.5%、その他の併用療法群 8.1%）、貧血（2.5%、8.1%）及び好中球数減少（0.5%、13.5%）であった。

要約

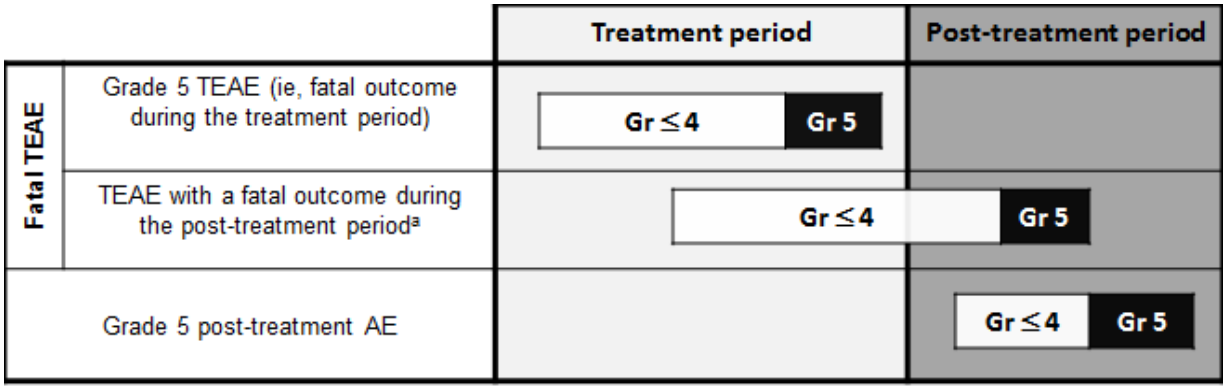
単剤療法及び併用療法におけるイサツキシマブの全般的な安全性プロファイルの特性は、Data Pool 全体を通じた全 TEAE の解析により特徴づけられる。概して、Data Pool 1 では、好中球減少症（EFC14335 試験の IPd 群 46.7%及び併合 IPd 10 mg/kg 群 49.7%）及び疲労（17.1%及び 24.0%）を除き、EFC14335 試験及び TCD14079 試験パート A における TEAE の発現割合はおおむね一致していることから、これらの 2 試験を通じて IPd の安全性プロファイルの特性が明らかとされた。肺炎（20.8%）、気管支炎（20.3%）、便秘（20.3%）及び呼吸困難（19.8%）は、Data Pool 1 のみによく見られる TEAE であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.2.1.4.1、Appendix 2.2.1.4.3]）。イサツキシマブと IMiD を併用した場合に見られる主な TEAE の 1 つが好中球減少症であり、発現割

合はポマリドミド／デキサメタゾンとの併用時が 51.3%、レナリドミド／デキサメタゾンとの併用時が 21.1%であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.1.3.3]）。全 Data Pool を通じてよく見られる TEAE は、注入に伴う反応（46.5%）、疲労（30.0%）、下痢（25.7%）、上気道感染（24.7%）、好中球減少症（22.2%）及び悪心（20.1%）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.2.1.4.3]）。

3.1.2 死亡

投与期間中又は投与後期間における AE の発現時期及び死亡時期に関して、死亡に至った AE（eCRF の AE ページの転帰から収集）を記述する際に使用した用語を図 2 に示す。

図 2 - 死亡に至った AE の定義



Gr: Grade
a: Considered as Grade ≤ 4 event in TEAE analyses

なお、各試験の死亡の一覧を 11.3 項に示す。

3.1.2.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

Data Pool 1 において eCRF の死亡のページから収集した死亡理由の概要について、試験期間別に表 48 に示す。EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群を比較した場合、投与期間中の死亡の発現割合は両群間で同程度であった（IPd 群 11 名［7.2%］、Pd 群 13 名［8.7%］）。死亡理由は、疾患進行（IPd 群 6 名［3.9%］、Pd 群 5 名［3.4%］）、AE（3 名［2.0%］、6 名［4.0%］）並びに「その他」の理由（両群共に 2 名［1.3%］）であった。

投与後期間において、死亡の発現割合は IPd 群（34 名［22.4%］）が Pd 群（44 名［29.5%］）よりも低く、死亡理由には投与期間中と同様の傾向が見られた。ただし例外として、投与後期間では、い

ずれの群においても死亡に至った AE は発現せず、疾患進行の発現割合は IPd 群（患者 24 名［15.8%］）が Pd 群（33 名［22.1%］）よりも低かった。

投与期間中及び投与後期間における死亡の発現割合及び 3 つの死亡理由（疾患進行、AE 及び「その他」の理由）ごとの発現割合は、2 つの併合 IPd 群と EFC14335 試験の IPd 群との間において類似していた。

表 48 - 治験期間別及び死亡理由別の死亡数（%）－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

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

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

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

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/ae_death_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_p1_s_t_i.rtf (01APR2019 9:45)

死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE の全発現割合は、2 つの併合 IPd 群と EFC14335 試験の IPd 群との間で同程度であった（表 49）。

EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群を比較した場合、個々の死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE の発現割合は両群間で同程度であった。以下に要約する疾患進行を除き、大部分の TEAE は 1～2 名に認められた。

EFC14335 試験では、PT「死亡」が 3 名、及び PT「突然死」が 1 名に認められた。Pd 群では、1 名がサイクル 1 の Day 8 の投与 2 日後に死亡（「原因不明の死亡」）し、1 名がサイクル 5 の Day 23 に「突然死」として報告された。IPd 群では、1 名がサイクル 10 の Day 15 の治験薬投与から 10 日後に死亡（「原因不明の死亡」）し、他の 1 名がサイクル 3 の Day 12 の 1 日後に死亡（「原因不明の死亡」）した。これらの死亡例は、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。

表 49 - 死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Any event	17 (11.4)	17 (11.2)	21 (11.5)	22 (11.2)
感染症および寄生虫症	6 (4.0)	5 (3.3)	5 (2.7)	5 (2.5)
肺感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
リンパ管炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
細菌性肺炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
インフルエンザ性肺炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
敗血症	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
敗血症性ショック	2 (1.3)	0	0	0
上気道感染	1 (0.7)	0	0	0
尿路感染	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
急性骨髄性白血病への転化	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
好中球減少症	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
神経系障害	3 (2.0)	0	0	0
馬尾症候群	1 (0.7)	0	0	0
脳出血	1 (0.7)	0	0	0
頭蓋内出血	1 (0.7)	0	0	0
心臓障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
心房細動	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腸管穿孔	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
肝不全	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
腎および尿路障害	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
急性腎障害	1 (0.7)	0	0	0
腎不全	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.0)	9 (5.9)	12 (6.6)	13 (6.6)
死亡	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.0)
疾患進行	4 (2.7)	6 (3.9)	9 (4.9)	10 (5.1)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)

Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	EFC14335 Pd (N=149)	EFC14335 IPd 10 mg/kg (N=152)	Pooled[a] IPd(10 mg/kg) (N=183)	Pooled[a] All IPd doses[b] (N=197)
突然死	1 (0.7)	0	0	0
臨床検査	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
肝酵素上昇	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
MedDRA 21.0
Note: fatal TEAEs are defined as TEAEs with grade 5 during treatment period or as any grade TEAEs with fatal outcome during post-treatment period. Grade 5 post-treatment AEs are defined as AEs with grade 5 that occurred during the post-treatment period (thus, with the exclusion of fatal TEAEs).
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_death_socpt_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_socpt_p1_s_t_j_i.rtf (19APR2019 4:47)

疾患進行に関連する死亡に至った TEAE

疾患進行に関連する死亡に至った TEAE を SOC 及び PT 別に表 50 に示す。

EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群を比較した場合、疾患進行に関連する死亡に至った TEAE の発現割合は両群間で同程度であった（IPd 群 8 名［5.3%］、Pd 群 7 名［4.7%］）。また、個々の TEAE の発現割合も両群間で同程度であった。疾患進行を除き、ほとんどの TEAE は 1 名に認められた。疾患進行は IPd 群では 6 名（3.9%）、Pd 群では 4 名（2.7%）に認められた。

2 つの併合 IPd 群、すなわち併合 IPd 10 mg/kg 群及び併合全 IPd 用量群における疾患進行に関連する死亡に至った TEAE の発現割合（併合 IPd 10 mg/kg 群 6.0%、併合全 IPd 用量群 6.1%）は、EFC14335 試験の IPd 群（5.3%）と同程度であった。

SOC、HLGT、HLT 及び PT 別の疾患進行に関連する死亡に至った TEAE を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.4.2.2.1]に示す。

表 50 - 疾患進行に関連する死亡に至った TEAE－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	EFC14335 Pd (N=149)	EFC14335 IPd 10 mg/kg (N=152)	Pooled[a] IPd(10 mg/kg) (N=183)	Pooled[a] All IPd doses[b] (N=197)
Any event	7 (4.7)	8 (5.3)	11 (6.0)	12 (6.1)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
リンパ管炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
細菌性肺炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
尿路感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
好中球減少症	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)

Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	EFC14335 Pd (N=149)	EFC14335 IPd 10 mg/kg (N=152)	Pooled[a] IPd(10 mg/kg) (N=183)	Pooled[a] All IPd doses[b] (N=197)
神経系障害	1 (0.7)	0	0	0
馬尾症候群	1 (0.7)	0	0	0
腎および尿路障害	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
急性腎障害	1 (0.7)	0	0	0
腎不全	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.7)	6 (3.9)	9 (4.9)	10 (5.1)
疾患進行	4 (2.7)	6 (3.9)	9 (4.9)	10 (5.1)
臨床検査	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
肝酵素上昇	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
MedDRA 21.0
Note: fatal TEAEs are defined as TEAEs with grade 5 during treatment period or as any grade TEAEs with fatal outcome during post-treatment period.
Note: this table includes deaths caused by disease progression
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_death_socpt_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_socpt1_p1_s_t_j_i.rtf (19APR2019 4:48)

疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE

疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE を表 51 に示す。

EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群を比較した場合、疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE の発現割合は両群間で同程度であった（IPd 群 8 名［5.3%］、Pd 群 10 名［6.7%］）。IPd 群の 2 名（1.3%）に認められた死亡（Pd 群では 1 名［0.7%］）並びに Pd 群の 2 名（1.3%）に認められた敗血症性ショック（IPd 群では認められなかった）を除き、ほとんどの AE は 1 名に認められ、各 AE の発現割合は両群間で同程度であった。全体として、両群における感染症による死亡の発現割合（IPd 群 4 名［2.6%］、Pd 群 6 名［4.0%］）は、その他の SOC よりも高かった。

EFC14335 試験において、治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った TEAE は、Pd 群の 2 名（1.3%、肺炎及び尿路感染）、IPd 群の 1 名（0.7%、敗血症）に認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.4.2.6.1]）。

2 つの併合 IPd 群、すなわち併合 IPd 10 mg/kg 群及び併合全 IPd 用量群における疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE の発現割合（併合 IPd 10 mg/kg 群 4.9%、併合全 IPd 用量群 4.6%）は、EFC14335 試験の IPd 群（5.3%）と同程度であった。

SOC、HLGT、HLT 及び PT 別の疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE が発現した患者数については、[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.4.2.3.1]に示す。

表 51 - 疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Any event	10 (6.7)	8 (5.3)	9 (4.9)	9 (4.6)
感染症および寄生虫症	6 (4.0)	4 (2.6)	4 (2.2)	4 (2.0)
肺感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
インフルエンザ性肺炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
敗血症	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
敗血症性ショック	2 (1.3)	0	0	0
上気道感染	1 (0.7)	0	0	0
尿路感染	1 (0.7)	0	0	0
神経系障害	2 (1.3)	0	0	0
脳出血	1 (0.7)	0	0	0
頭蓋内出血	1 (0.7)	0	0	0
心臓障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
心房細動	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腸管穿孔	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
肝不全	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (1.6)	3 (1.5)
死亡	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.0)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
突然死	1 (0.7)	0	0	0

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

3.1.2.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2（単剤療法に関する TED10893 試験及び TED14154 試験パート A）における死亡理由の概要について、用量別及び試験期間別（投与期間及び投与後期間）に表 52 に示す。

全体として、305 名中 15 名（4.9%）の患者は投与期間中に死亡し、死亡理由は疾患進行が 10 名（3.3%）、AE が 5 名（1.6%）であった。疾患進行による投与期間中の死亡の発現割合は、10 mg/kg 未満群（患者の 8.3%）がより高用量の 3 群（0.9%～3.4%）と比べて高かった。このような発現割合の傾向は、10 mg/kg 未満群の ORR がより高用量のその他の群と比べて低い傾向（10 mg/kg 未満群 6.3%、より高用量の 3 群 20%超）と一致する（Module 2.7.3 の 4 項を参照）。投与後期間中の死亡 1 名（0.3%）は AE が死亡理由であったが（以下を参照）、治験薬との因果関係はないと判断された。

表 52 - 治験期間別及び死亡理由別の死亡数（%）－Data Pool 2（安全性解析対象集団）

n(%)	Isatuximab[a] <10 mg/kg (N=48)	10 mg/kg (N=111)	20 mg/kg (N=116)	20 mg/kg + Dex[b] (N=30)	All (N=305)
Death during the treatment period	4 (8.3)	4 (3.6)	6 (5.2)	1 (3.3)	15 (4.9)
Disease progression	4 (8.3)	1 (0.9)	4 (3.4)	1 (3.3)	10 (3.3)
Adverse Event	0	3 (2.7)	2 (1.7)	0	5 (1.6)
Other	0	0	0	0	0
Death during post-treatment period	13 (27.1)	26 (23.4)	15 (12.9)	3 (10.0)	57 (18.7)
Disease progression	11 (22.9)	19 (17.1)	11 (9.5)	3 (10.0)	44 (14.4)
Adverse Event	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
Other	2 (4.2)	7 (6.3)	3 (2.6)	0	12 (3.9)
Death within 60 days from first dose	7 (14.6)	1 (0.9)	7 (6.0)	1 (3.3)	16 (5.2)
Disease progression	6 (12.5)	1 (0.9)	5 (4.3)	1 (3.3)	13 (4.3)
Adverse Event	0	0	2 (1.7)	0	2 (0.7)
Other	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.3)

Data Pool 2: TED10893 and TED14154 Part A

Dex: dexamethasone

a All schedules, QW, Q2W, Q2W/Q4W, and QW/Q2W, have been pooled within each dose level, except 20 mg/kg + dexamethasone.

b From TED10893 Phase 2 Stage 2

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

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/ae_death_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_p2_s_t_i.rtf (01APR2019 9:45)

疾患進行に関連のある死亡に至った TEAE

疾患進行に関連のある死亡に至った TEAE は 12 名に認められた（表 53）。死亡例に関する個別 AE の文章による説明をそれぞれの CSR に記載する（[Module 5.3.3.2-3: TED10893 Phase 1, Section 15.3.3]、[Module 5.3.3.2-6: TED14154 Part A, Section 15.3.3]）。

表 53 - 疾患進行に関連のある死亡に至った TEAE－Data Pool 2（安全性解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	Isatuximab[a] <10 mg/kg (N=48)	10 mg/kg (N=111)	20 mg/kg (N=116)	20 mg/kg + Dex[b] (N=30)	All (N=305)
Any event	5 (10.4)	1 (0.9)	5 (4.3)	1 (3.3)	12 (3.9)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.3)
肺感染	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
骨痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.3)
急性腎障害	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (10.4)	1 (0.9)	4 (3.4)	1 (3.3)	11 (3.6)
疾患進行	5 (10.4)	1 (0.9)	3 (2.6)	0	9 (3.0)
全身健康状態低下	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
多臓器機能不全症候群	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.3)

Data Pool 2: TED10893 and TED14154 Part A
Dex: dexamethasone
[a] All schedules, QW, Q2W, Q2W/Q4W, and QW/Q2W, have been pooled within each dose level, except 20 mg/kg + dexamethasone.
[b] From TED10893 Phase 2 Stage 2
MedDRA 21.0
Note: fatal TEAEs are defined as TEAEs with grade 5 during treatment period or as any grade TEAEs with fatal outcome during post-treatment period.
Note: this table includes deaths caused by disease progression
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_death_socpt_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_socpt1_p2_s_t_j_i.rtf (19APR2019 4:49)

疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE

全患者の 2.3%（305 名中 7 名）に、疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE が発現し、用量レベル全体を通じて同程度の発現割合が認められた（表 54）。表 52 に示すように、これらの 7 名のうち 6 名の死亡理由は AE（投与期間中に 5 名、投与後期間に 1 名）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.4.2.7.1]）であり、他の 1 名は 2 件の AE（TEAE 1 件及び投与後 AE1 件）により投与後期間に死亡した（[Module 5.3.3.2-3: TED10893 Phase 1, Section 15.3.3], SAE[redacted]）。死亡理由としての AE のうち、感染に関連する AE は 2 名に認められ（各 1 名に細菌性髄膜炎及び肺炎）、神経系障害の AE は 2 名（いずれも投与中に発現した脳出血及び虚血性脳卒中で各 1 名に発現）、その他に、投与中に発現した突然死、心房細動及び急性腎障害が各 1 名に認められた（表 54）。死亡に至った AE は、全て治験薬との因果関係はないと判断された（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.4.2.6.2]）。

表 54 - 疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE－Data Pool 2（安全性解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	Isatuximab[a] <10 mg/kg (N=48)	 10 mg/kg (N=111)	 20 mg/kg (N=116)	 20 mg/kg + Dex[b] (N=30)	 All (N=305)
Any event	1 (2.1)	3 (2.7)	3 (2.6)	0	7 (2.3)
感染症および寄生虫症	1 (2.1)	0	1 (0.9)	0	2 (0.7)
細菌性髄膜炎	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.3)
肺炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
神経系障害	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (0.7)
脳出血	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
心臓障害	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
心房細動	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
急性腎障害	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
突然死	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)

Data Pool 2: TED10893 and TED14154 Part A
Dex: dexamethasone
[a] All schedules, QW, Q2W, Q2W/Q4W, and QW/Q2W, have been pooled within each dose level, except 20 mg/kg + dexamethasone.
[b] From TED10893 Phase 2 Stage 2
MedDRA 21.0
Note: fatal TEAEs are defined as TEAEs with grade 5 during treatment period or as any grade TEAEs with fatal outcome during post-treatment period. Grade 5 post-treatment AEs are defined as AEs with grade 5 that occurred during the post-treatment period (thus, with the exclusion of fatal TEAEs)
Note: this table includes deaths with fatal TEAEs and with cause of death not equal to disease progression, or deaths with grade 5 post-treatment AEs and caused by an adverse event
Note: Table sorted by the internationally agreed SOC order and decreasing frequency of PTs (all grades) in the all group.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_death_socpt_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_socpt2_p2_s_t_j_i.rtf (19APR2019 4:49)

3.1.2.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

Data Pool 3 における試験別及び試験期間別の死亡理由を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.4.1.3.3]に示す。いずれの試験においても、治験薬との因果関係が否定できない死亡は報告されなか

った（[Module 5.3.3.2-1: TCD11863, Appendix 16.2.7.4.1.2]、[Module 5.3.3.2-2: TCD13983 ICBd part, Appendix 16.2.7.7.2]）。

TCD11863 試験（ILd）では 8 名（14.0%）の患者に死亡が認められた。投与期間中では、5 名（8.8%）の患者に死亡に至った TEAE が認められた。うち、3 名は疾患進行により死亡し、他の 2 名は治験薬との因果関係はないと判断された AE により死亡した（それぞれ細菌性敗血症及び処置による出血）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.4.2.7.1]、[Module 5.3.3.2-1: TCD11863, Section 15.3.3]）。投与後期間において、3 名が疾患進行により死亡した（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.4.1.3.3]）。

死亡に至った AE の概要を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.4.1.1.3]に示す。57 名中 5 名（8.8%）には投与期間中に発現した Grade 5 の AE が認められた。死亡に至った TEAE については前述のとおりであり、また、[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.4.2.1.3]及び[Appendix 2.4.2.5.3]に要約する。死亡した 5 名のうち 2 名には疾患進行に関連のない死亡が認められた。1 名は細菌性敗血症、もう 1 名は処置による出血が死亡理由であり、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.4.2.6.3]）。

TCD13983 試験 ICBd パートでは、2 名（11.8%）の患者に死亡が認められた。投与期間中に、1 名（5.9%）が治験薬との因果関係はないと判断された AE（突然死）により死亡した（[Module 5.3.3.2-2: TCD13983 ICBd part, Section 10.3.1]）。また、投与後期間に 1 名が疾患進行のため死亡した（ただし、死亡に至った AE は報告されなかった）（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.4.1.1.3、Appendix 2.4.2.5.3）。

これらの 2 試験において、死亡に至った AE は投与期間中にのみ発現した。

3.1.2.4　Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

Data Pool 4 において eCRF の死亡のページから収集した死亡理由の概要について、試験期間別に表 55 に示す。イサツキシマブが投与された全ての患者 576 名のうち、6.4%の患者が投与期間中に死亡し、その死亡理由は疾患進行が 4.0%、AE が 2.1%、「その他」の理由が 0.3%であった。投与後期間では 17.4%の患者が死亡し、その死亡理由は疾患進行が 13.4%、AE が 0.2%、「その他」の理由が 3.8%であった。投与期間中の全イサツキシマブ投与群の死亡の発現割合は IPd 群（8.1%）と同程度であった。

IPd 群及び Isa (+/−Dex) 群の投与期間中の死亡の発現割合は、それぞれ 8.1%及び 4.9%であった。死亡理由は、疾患進行（IPd 群 5.1%、Isa (+/−Dex) 群 3.3%）、AE（2.0%、1.6%）、「その他」の理由（1.0%、0%）であった。投与後期間における死亡の発現割合は両群間で同程度であり、IPd 群の 19.8%及び Isa (+/−Dex) 群の 18.7%の患者が死亡した。死亡理由は、疾患進行（IPd 群 14.7%、Isa (+/−Dex) 群 14.4%）、AE（0%、0.3%）、「その他」の理由（5.1%、3.9%）であった。

表 55 - 治験期間別及び死亡理由別の死亡数（%）－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

n(%)	Isatuximab[a] IPd (N=197)	Isa(+/-Dex) (N=305)	Other combo (N=74)	All (N=576)
Death during the treatment period	16 (8.1)	15 (4.9)	6 (8.1)	37 (6.4)
Disease progression	10 (5.1)	10 (3.3)	3 (4.1)	23 (4.0)
Adverse Event	4 (2.0)	5 (1.6)	3 (4.1)	12 (2.1)
Other	2 (1.0)	0	0	2 (0.3)
Death during post-treatment period	39 (19.8)	57 (18.7)	4 (5.4)	100 (17.4)
Disease progression	29 (14.7)	44 (14.4)	4 (5.4)	77 (13.4)
Adverse Event	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Other	10 (5.1)	12 (3.9)	0	22 (3.8)
Death within 60 days from first dose	3 (1.5)	16 (5.2)	3 (4.1)	22 (3.8)
Disease progression	3 (1.5)	13 (4.3)	2 (2.7)	18 (3.1)
Adverse Event	0	2 (0.7)	1 (1.4)	3 (0.5)
Other	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, DEX: dexamethasone.

a Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.

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

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/ae_death_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_p4_s_t_i.rtf (01APR2019 9:46)

死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE が発現した患者数（%）を [Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.4.2.1.4] に示す。全体として SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」の TEAE が最も多く（29 名［5%］）、当該 SOC 内で最も多い TEAE は疾患進行（22 名［3.8%］）であった。IPd 群、Isa (+/−Dex) 群及びその他の併用療法群における疾患進行の発現は、それぞれ 10 名（5.1%）、9 名（3.0%）及び 3 名（4.1%）であった。その他に患者 2 名（0.3%）超で発現した死亡に至った TEAE 及び Grade 5 の投与後 AE はなかった。

次いで多い、死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE は、SOC「感染症および寄生虫症」であり、9 名（1.6%）に認められた。3 つの群における発現割合は、IPd 群が 5 名（2.5%）、Isa (+/−Dex) 群が 3 名（1.0%）、その他の併用療法群が 1 名（1.4%）であった。

疾患進行に関連のある死亡に至った TEAE

疾患進行に関連のある死亡に至った TEAE が発現した患者数について、[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.4.2.4.4]に示す。イサツキシマブが投与された 576 名のうち 27 名（4.7%）に、疾患進行に関連のある死亡に至った TEAE が認められた。最も多い TEAE は疾患進行（22 名［3.8%］）であった。IPd 群、Isa (+/−Dex) 群及びその他の併用療法群において、疾患進行はそれぞ

れ 10 名（5.1%）、9 名（3.0%）及び 3 名（4.1%）に認められた。その他の TEAE はそれぞれ 1 名（0.2%）に認められた。

疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE

疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE が発現した患者数（%）を表 56 に示す。イサツキシマブが投与された 576 名のうち 19 名（3.3%）に、疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE が認められた。これらの TEAE のうち主なものは、肺炎、心房細動、死亡及び突然死であり、それぞれ 2 名（0.3%）に認められた。IPd 群の 1 名に認められた敗血症は、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係がある死亡に至った TEAE と判断された（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.4.2.6.4]）。

IPd 群、Isa (+/−Dex) 群及びその他の併用療法群において、疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE の発現は、IPd 群の 2 名（1.0%）に認められた「死亡」を除き、全て 1 名に発現した。IPd 群においてよく見られるその他の死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE は、感染症であった。感染症は IPd 群の 2.0%の患者に認められたのに対して、Isa (+/−Dex) 群及びその他の併用療法群ではそれぞれ 0.7%及び 1.4%の患者に認められた。

表 56 - 疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]			
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	IPd (N=197)	Isa(+/-Dex) (N=305)	Other combo (N=74)	All (N=576)
Any event	9 (4.6)	7 (2.3)	3 (4.1)	19 (3.3)
感染症および寄生虫症	4 (2.0)	2 (0.7)	1 (1.4)	7 (1.2)
細菌性敗血症	0	0	1 (1.4)	1 (0.2)
肺感染	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
細菌性髄膜炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肺炎	1 (0.5)	1 (0.3)	0	2 (0.3)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
敗血症	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
神経系障害	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
脳出血	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
虚血性脳卒中	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
心臓障害	1 (0.5)	1 (0.3)	0	2 (0.3)
心房細動	1 (0.5)	1 (0.3)	0	2 (0.3)
胃腸障害	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
腸管穿孔	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)

Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	Isatuximab[a] IPd (N=197)	 Isa(+/-Dex) (N=305)	 Other combo (N=74)	 All (N=576)
肝胆道系障害	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
肝不全	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
急性腎障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.5)	1 (0.3)	1 (1.4)	5 (0.9)
死亡	2 (1.0)	0	0	2 (0.3)
多臓器機能不全症候群	1 (0.5)	0	0	1 (0.2)
突然死	0	1 (0.3)	1 (1.4)	2 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (1.4)	1 (0.2)
処置による出血	0	0	1 (1.4)	1 (0.2)

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, DEX: dexamethasone.
[a] Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.
MedDRA 21.0
Note: fatal TEAEs are defined as TEAEs with grade 5 during treatment period or as any grade TEAEs with fatal outcome during post-treatment period. Grade 5 post-treatment AEs are defined as AEs with grade 5 that occurred during the post-treatment period (thus, with the exclusion of fatal TEAEs)
Note: this table includes deaths with fatal TEAEs and with cause of death not equal to disease progression, or deaths with grade 5 post-treatment AEs and caused by an adverse event
Note: Table sorted by the internationally agreed SOC order and decreasing frequency of PTs (all grades) in the all group.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_death_socpt_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_socpt2_p4_s_t_j_i.rtf (19APR2019 4:49)

3.1.3 その他の重篤な有害事象

各試験の SAE の一覧を 11.4 項に示す。

3.1.3.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

Data Pool 1 における重篤な TEAE を表 57 に示す。EFC14335 試験の IPd 群において、3%以上の患者に認められた重篤な TEAE は、肺炎、発熱性好中球減少症、疾患進行、注入に伴う反応、尿路感染、好中球減少症、急性腎障害及び病的骨折であった（15.1%～3.3%の患者に発現）。EFC14335 試験の Pd 群の 3%以上の患者に認められた重篤な TEAE は、肺炎、疾患進行及び急性腎障害であった（15.4%～4.0%の患者に発現）。

IPd 群の発現割合が Pd 群より 5%以上高い重篤な TEAE（SOC）は、感染症および寄生虫症（IPd 群 39.5%、Pd 群 30.9%）、血液およびリンパ系障害（11.8%、6.7%）及び傷害、中毒および処置合併症（7.2%、1.3%）であった。

EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群を比較した場合、よく見られる重篤な TEAE（3%以上の患者に発現）及び Grade 3 以上の重篤な TEAE の発現割合は同程度であり、その差は 5%以下であった。

3 つの IPd 群の間において、よく見られる重篤な TEAE（3%以上の患者に発現）及び Grade 3 以上の重篤な TEAE の発現割合は同程度であり、その差は 5%以下であった。

SOC、HLGT、HLT 及び PT 別の重篤な TEAE を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.5.1.1]に示す。SOC 及び PT 別の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.5.3.1]に示す。

表 57 - 併合全 IPd 用量群において 2%以上の患者に認められた重篤な TEAE（全 Grade）－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

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

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

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

要約

EFC14335 試験の IPd 群においてよく見られる重篤な TEAE は、肺炎、発熱性好中球減少症、疾患進行、注入に伴う反応、尿路感染、好中球減少症、急性腎障害及び病的骨折であったが、これらのうち、IPd 群における発現割合が Pd 群より 5%以上高いものはなかった。

3.1.3.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2 全体で、重篤な TEAE（全 Grade）は 108 名（35.4%）に認められた（表 58）。よく見られる重篤な TEAE（2%以上の患者に発現）は、肺炎、敗血症、疾患進行及び急性腎障害であった。

表 58 - 発現割合が 2%以上の重篤な TEAE（全 Grade）－Data Pool 2（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]									
	<10 mg/kg (N=48)		10 mg/kg (N=111)		20 mg/kg (N=116)		20 mg/kg + Dex[b] (N=30)		All (N=305)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	20 (41.7)	20 (41.7)	46 (41.4)	42 (37.8)	36 (31.0)	33 (28.4)	6 (20.0)	6 (20.0)	108 (35.4)	101 (33.1)
感染症および寄生虫症	11 (22.9)	11 (22.9)	23 (20.7)	22 (19.8)	15 (12.9)	14 (12.1)	2 (6.7)	2 (6.7)	51 (16.7)	49 (16.1)
肺炎	2 (4.2)	2 (4.2)	13 (11.7)	13 (11.7)	4 (3.4)	4 (3.4)	0	0	19 (6.2)	19 (6.2)
敗血症	4 (8.3)	4 (8.3)	4 (3.6)	4 (3.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (3.3)	1 (3.3)	10 (3.3)	10 (3.3)
腎および尿路障害	3 (6.3)	2 (4.2)	4 (3.6)	4 (3.6)	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0	9 (3.0)	8 (2.6)
急性腎障害	2 (4.2)	1 (2.1)	4 (3.6)	4 (3.6)	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0	8 (2.6)	7 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (14.6)	7 (14.6)	6 (5.4)	5 (4.5)	8 (6.9)	6 (5.2)	1 (3.3)	1 (3.3)	22 (7.2)	19 (6.2)
疾患進行	5 (10.4)	5 (10.4)	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (3.4)	4 (3.4)	0	0	10 (3.3)	10 (3.3)

Data Pool 2: TED10893 and TED14154 Part A
Dex: dexamethasone
[a] All schedules, QW, Q2W, Q2W/Q4W, and QW/Q2W, have been pooled within each dose level, except 20 mg/kg + dexamethasone.
[b] From TED10893 Phase 2 Stage 2
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serf2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serf2_p2_s_t_j_i.rtf (19APR2019 5:00)

全体で、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、19 名（6.2%）に認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.5.3.2]）。

3.1.3.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

Data Pool 3 の TCD11863 試験（ILd）では、32 名（56.1%）に重篤な TEAE が 1 件以上認められた。2%以上の患者に認められた重篤な TEAE は、肺炎（8.8%）、発熱（7.0%）、肺感染、発熱性好中球減少症、疾患進行、疲労及び注入に伴う反応（各 5.3%）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.5.2.3]）。

Data Pool 3 の TCD13983 試験 ICBd パートでは、4 名（23.5%）の患者に重篤な TEAE が 1 件以上認められた。2 名以上に認められた重篤な TEAE はなく、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.5.2.3、[Appendix 2.5.3.3]）。

3.1.3.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

Data Pool 4 における主な重篤な TEAE を表 59 に示す。全イサツキシマブ投与群において、重篤な TEAE（全 Grade）の発現割合は 45.8%であり、5%以上の患者に認められた重篤な TEAE は肺炎（9.5%）のみであった。

IPd 群の 5%以上の患者に認められた重篤な TEAE は、肺炎（15.7%）、疾患進行（6.1%）及び発熱性好中球減少症（5.1%）のみであった。その他の併用療法群及び Isa (+/−Dex) 群における重篤な TEAE の発現割合は IPd 群と同程度であり、肺炎の発現割合（それぞれ 6.8%及び 6.2%）のみが IPd 群との差 5%以上であった。

SOC、HLGT、HLT 及び PT 別の重篤な TEAE を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.5.1.4]に示す。

イサツキシマブが投与された患者 576 名のうち、102 名（17.7%）の患者には治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE が認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.5.6.3]）。全イサツキシマブ投与群において、よく見られる治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade）は、肺炎（4.5%）、注入に伴う反応（2.8%）及び発熱性好中球減少症（2.3%）であった。

表 59 - 発現割合が 2%以上の重篤な TEAE（全 Grade）－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	120 (60.9)	114 (57.9)	108 (35.4)	101 (33.1)	36 (48.6)	30 (40.5)	264 (45.8)	245 (42.5)
感染症および寄生虫症	69 (35.0)	66 (33.5)	51 (16.7)	49 (16.1)	17 (23.0)	15 (20.3)	137 (23.8)	130 (22.6)
肺炎	31 (15.7)	30 (15.2)	19 (6.2)	19 (6.2)	5 (6.8)	5 (6.8)	55 (9.5)	54 (9.4)
敗血症	5 (2.5)	5 (2.5)	10 (3.3)	10 (3.3)	0	0	15 (2.6)	15 (2.6)

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
血液およびリンパ系障害	26 (13.2)	26 (13.2)	12 (3.9)	12 (3.9)	4 (5.4)	4 (5.4)	42 (7.3)	42 (7.3)
発熱性好中球減少症	10 (5.1)	10 (5.1)	3 (1.0)	3 (1.0)	3 (4.1)	3 (4.1)	16 (2.8)	16 (2.8)
腎および尿路障害	11 (5.6)	8 (4.1)	9 (3.0)	8 (2.6)	0	0	20 (3.5)	16 (2.8)
急性腎障害	7 (3.6)	5 (2.5)	8 (2.6)	7 (2.3)	0	0	15 (2.6)	12 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (10.7)	19 (9.6)	22 (7.2)	19 (6.2)	10 (13.5)	6 (8.1)	53 (9.2)	44 (7.6)
疾患進行	12 (6.1)	12 (6.1)	10 (3.3)	10 (3.3)	3 (4.1)	3 (4.1)	25 (4.3)	25 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症	16 (8.1)	13 (6.6)	8 (2.6)	6 (2.0)	6 (8.1)	5 (6.8)	30 (5.2)	24 (4.2)
注入に伴う反応	7 (3.6)	5 (2.5)	6 (2.0)	5 (1.6)	3 (4.1)	3 (4.1)	16 (2.8)	13 (2.3)

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, DEX: dexamethasone.
[a] Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serf2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serf2_p4_s_t_j_i.rtf (19APR2019 5:00)

要約

イサツキシマブが投与された全ての患者 576 名（表 59）において、5%以上の患者に認められた重篤な TEAE は肺炎のみであった（患者の 9.5%。4.5%の患者では治験薬との因果関係が否定できないと判断された）。IPd 10 mg/kg を投与した全患者（Data Pool 1 の併合 IPd 10 mg/kg 群、表 57）において、よく見られる重篤な TEAE は肺炎、疾患進行及び発熱性好中球減少症であった（16.4%～5.5%の患者に発現）。よく見られる治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、肺炎（10.4%）及び発熱性好中球減少症（5.5%）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.5.3.1]）。

3.1.4 その他の重要な有害事象（投与中止に至った有害事象を含む）

3.1.4.1 投与中止に至った有害事象

3.1.4.1.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

EFC14335 試験において、全ての治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、IPd 群 7.2%及び Pd 群 12.8%であった（表 60）。これらの TEAE のうち、2 名以上の患者に認められた事象は、IPd 群の死亡（2 名）、Pd 群の血小板減少症（7 名）、肺炎（3 名）、好中球減少症（2 名）及び敗血症性ショック（2 名）であった。

EFC14335 試験の TEAE（SOC）の発現割合（全 Grade、2 名以上に発現）に関して、IPd 群の発現割合が Pd 群よりも高かったのは、一般・全身障害および投与部位の状態（IPd 群 4 名［2.6%］、Pd 群 2 名［1.3%］）のみであった。これに対して、Pd 群の TEAE の発現割合が IPd 群より高かった TEAE（SOC）は感染症および寄生虫症（Pd 群 8 名［5.4%］、IPd 群 4 名［2.6%］）、血液およびリンパ系障害（Pd 群 7 名［4.7%］、IPd 群 1 名［0.7%］）及び神経系障害（Pd 群 2 名［1.3%］、IPd 群 0 名）であった。SOC、HLGT、HLT 及び PT 別の全ての治験薬の投与中止に至った TEAE を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.1.1.1.1]に示す。

2 つの併合 IPd 群（併合 IPd 10 mg/kg 群及び併合全 IPd 用量群）において、全ての治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった（併合 IPd 10 mg/kg 群 7.1%、併合全 IPd 用量群 6.6%及び EFC14335 試験の IPd 群 7.2%）（表 60）。

表 60 - 全ての治験薬の投与中止に至った TEAE－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335				Pooled[a]			
	Pd (N=149)		IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	19 (12.8)	18 (12.1)	11 (7.2)	11 (7.2)	13 (7.1)	13 (7.1)	13 (6.6)	13 (6.6)
感染症および寄生虫症	8 (5.4)	7 (4.7)	4 (2.6)	4 (2.6)	4 (2.2)	4 (2.2)	4 (2.0)	4 (2.0)
肺炎	3 (2.0)	3 (2.0)	0	0	0	0	0	0
敗血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
異型肺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
インフルエンザ性肺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
医療機器使用部位感染	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
敗血症性ショック	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0

	EFC14335				Pooled[a]			
	Pd (N=149)		IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
包虫症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
骨髄異形成症候群	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	7 (4.7)	7 (4.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
好中球減少症	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	7 (4.7)	7 (4.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
神経系障害	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
脊髄硬膜下血腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
腸管穿孔	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
肝不全	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.6)	4 (2.6)	4 (2.2)	4 (2.2)	4 (2.0)	4 (2.0)
死亡	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)
全身健康状態低下	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
突然死	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
注入に伴う反応	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
MedDRA 21.0

	EFC14335				Pooled[a]			
	Pd (N=149)		IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3

CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by the internationally agreed SOC order and decreasing frequency of PTs (all grades) in the pooled IPd arm.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_dis1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_dis_p1_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 6:17)

EFC14335試験のIPd群において、イサツキシマブの投与中止に至ったTEAEは、4名（2.6%）の患者に認められたGrade 3以上の注入に伴う反応であった（表61）。

表61 - EFC14335試験におけるイサツキシマブの投与中止に至ったTEAE－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335 IPd 10 mg/kg (N=152)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3
Any event	4 (2.6)	4 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.6)	4 (2.6)
注入に伴う反応	4 (2.6)	4 (2.6)

IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by the internationally agreed SOC order and decreasing frequency of PTs (all grades) in the pooled IPd arm.
Revised from the source:
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_dis1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_dis1_p1_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 6:23)

EFC14335試験において、ポマリドミドの投与中止に至ったTEAEは、IPd群8名及びPd群0名に認められた（表62）。IPd群において、ポマリドミドの投与中止に至ったTEAEのうち、2名以上に認められたものは疲労のみであった（2名共にGrade 2の疲労が認められた）。

2つの併合IPd群において、ポマリドミドの投与中止に至ったTEAEは、EFC14335試験のIPd群で発現したもののみであった。

表 62 - ポマリドミドの投与中止に至った TEAE－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335				Pooled[a]			
	Pd (N=149)		IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	0	0	8 (5.3)	5 (3.3)	8 (4.4)	5 (2.7)	8 (4.1)	5 (2.5)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
好中球減少症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
神経系障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
心臓障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
右室機能不全	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
血管障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
動脈硬化症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)
肺塞栓症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
肺臓炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
嘔吐	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.1)	0	2 (1.0)	0
疲労	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.1)	0	2 (1.0)	0

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by the internationally agreed SOC order and decreasing frequency of PTs (all grades) in the pooled IPd arm.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_dis1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_dis2_p1_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 6:24)

要約

EFC14335 試験において、全ての治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は IPd 群の方が Pd 群より低く（IPd 群 7.2%、Pd 群 12.8%）、イサツキシマブの投与中止に至った TEAE は、4 名（2.6%）に認められた Grade 3 以上の注入に伴う反応のみであった。

3.1.4.1.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2 において治験薬の投与中止に至った TEAE は、305 名中 17 名（5.6%）に認められ、1 名を除き、これらは全て Grade 3 以上の TEAE であった（表 63）。各用量群（10 mg/kg 未満、10 mg/kg、20 mg/kg、20 mg/kg＋Dex）の Grade 3 以上の TEAE が発現した患者数（%）は、10 mg/kg 未満群 0 名、10 mg/kg 群 6 名（5.4%）、20 mg/kg 群 7 名（6.0%）及び 20 mg/kg＋Dex 群 3 名（10.0%）であった。全患者 305 名中 8 名（2.6%）には、治験薬の投与中止に至った Grade 3 以上の注入に伴う反応が認められた。2 名以上の患者に認められたその他の TEAE は、急性腎障害（2 名［0.7%］）のみであった。

表 63 - 治験薬の投与中止に至った TEAE－Data Pool 2（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]									
	<10 mg/kg (N=48)		10 mg/kg (N=111)		20 mg/kg (N=116)		20 mg/kg + Dex[b] (N=30)		All (N=305)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	1 (2.1)	0	6 (5.4)	6 (5.4)	7 (6.0)	7 (6.0)	3 (10.0)	3 (10.0)	17 (5.6)	16 (5.2)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
肺感染	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (0.7)	2 (0.7)
貧血	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
神経系障害	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
虚血性脳卒中	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
心臓障害	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
心房細動	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸障害	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
悪心	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

	Isatuximab[a]									
	<10 mg/kg (N=48)		10 mg/kg (N=111)		20 mg/kg (N=116)		20 mg/kg + Dex[b] (N=30)		All (N=305)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
冷汗	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
骨痛	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
急性腎障害	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
胸痛	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
突然死	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
臨床検査	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
血小板数減少	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	3 (2.7)	3 (2.7)	4 (3.4)	4 (3.4)	1 (3.3)	1 (3.3)	8 (2.6)	8 (2.6)
注入に伴う反応	0	0	3 (2.7)	3 (2.7)	4 (3.4)	4 (3.4)	1 (3.3)	1 (3.3)	8 (2.6)	8 (2.6)

Data Pool 2: TED10893 and TED14154 Part A
Dex: dexamethasone
[a] All schedules, QW, Q2W, Q2W/Q4W, and QW/Q2W, have been pooled within each dose level, except 20 mg/kg + dexamethasone.
[b] From TED10893 Phase 2 Stage 2
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by the internationally agreed SOC order and decreasing frequency of PTs (all grades) in the all group.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_dis1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_dis_p2_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 6:24)

TED10893 試験第 2 相ステージ 2 のみに、イサツキシマブ又はデキサメタゾンの投与中止が許容された。当該試験では、イサツキシマブの投与中止に至った TEAE は認められなかった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.1.2.2.1]）。また、1 名には、デキサメタゾンの投与中

止に至った TEAE が 3 件（気分変化、頭痛及び筋肉痛）認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.1.2.6.1]）。

3.1.4.1.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

Data Pool 3 における全ての治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した患者数を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.1.1.2.3]に示す。TCD11863 試験（ILd）では、投与中止に至った TEAE（全 Grade）は 9 名（15.8%）に認められ、そのうち Grade 3 以上の TEAE は 8 名（14.0%）に認められた。全ての治験薬の投与中止に至った Grade 3 以上の TEAE のうち、2 名以上に認められたものは注入に伴う反応（5 名［8.8%］）のみであった。

TCD13983 試験 ICBd パートでは、2 名の患者に全ての治験薬の投与中止に至った TEAE が 1 件以上認められ、いずれも Grade 3 以上であった。発現した TEAE は、注入に伴う反応及び突然死で、それぞれ 1 名（5.9%）であった。

3.1.4.1.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

Data Pool 4 における全ての治験薬の投与中止に至った TEAE を表 64 に示す。全イサツキシマブ投与群の 41 名（7.1%）に、全ての治験薬の投与中止に至った TEAE が認められ、そのうち 2 名以上の患者に認められたのは注入に伴う反応（15 名［2.6%］）、急性腎障害（2 名［0.3%］）、死亡（2 名［0.3%］）及び突然死（2 名［0.3%］）であった。

全体として、全ての治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、IPd 群及び Isa (+/−Dex) 群では同程度であったが（IPd 群 13 名［6.6%］、Isa (+/−Dex) 群 17 名［5.6%］）、その他の併用療法群（11 名［14.9%］）は相対的に高かった。IPd 群においては 2 名以上の患者に認められた事象は、死亡（2 名［1.0%］）のみであった。Isa (+/−Dex) 群及びその他の併用療法群においては、2 名以上の患者に認められた事象は、注入に伴う反応（Isa (+/−Dex) 群 8 名［2.6%］、その他の併用療法群 6 名［8.1%］）及び急性腎障害（Isa (+/−Dex) 群 2 名［0.7%］、その他の併用療法群 0 名）であった。

SOC、HLGT、HLT 及び PT 別の全ての治験薬の投与中止に至った TEAE を、[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.1.1.1.4]に示す。

表 64 - 全ての治験薬の投与中止に至った TEAE－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	13 (6.6)	13 (6.6)	17 (5.6)	16 (5.2)	11 (14.9)	10 (13.5)	41 (7.1)	39 (6.8)
感染症および寄生虫症	4 (2.0)	4 (2.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (2.7)	2 (2.7)	7 (1.2)	7 (1.2)
肺炎	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
肺感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
異型肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
医療機器使用部位感染	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
骨髄異形成症候群	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	3 (0.5)	3 (0.5)
貧血	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血小板減少症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
神経系障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心臓障害	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)
心房細動	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)
悪心	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腸管穿孔	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝不全	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)
褥瘡性潰瘍	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
冷汗	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
骨痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)
急性腎障害	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.0)	4 (2.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (2.7)	1 (1.4)	8 (1.4)	7 (1.2)
疲労	0	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.2)	0
胸痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
死亡	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)
全身健康状態低下	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
多臓器機能不全症候群	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
突然死	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (0.3)	2 (0.3)
臨床検査	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血小板数減少	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	1 (0.5)	8 (2.6)	8 (2.6)	7 (9.5)	7 (9.5)	16 (2.8)	16 (2.8)
注入に伴う反応	1 (0.5)	1 (0.5)	8 (2.6)	8 (2.6)	6 (8.1)	6 (8.1)	15 (2.6)	15 (2.6)
処置による出血	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, DEX: dexamethasone.
[a] Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by the internationally agreed SOC order and decreasing frequency of PTs (all grades) in the all group.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_dis1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_dis_p4_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 6:25)

要約

イサツキシマブが投与された全ての患者 576 名（Data Pool 4、全イサツキシマブ投与群、表 64）において、3 名以上に見られた全ての治験薬の投与中止に至った TEAE は、15 名（2.6%）の患者に認められた注入に伴う反応のみであった。これらの 15 名のうち、8 名は Isa (+/−Dex) 群、6 名はその他の併用療法群、1 名は IPd 群であった。IPd 10 mg/kg が投与された患者 183 名（Data Pool 1、併合 IPd 10 mg/kg 群、表 60）において、2 名以上の患者に見られた全ての治験薬の投与中止に至った TEAE は、2 名（1.1%）の患者に認められた死亡のみであった。

3.1.4.2 投与変更に至った有害事象

全ての試験の治験実施計画書でイサツキシマブの減量は許可されなかった。したがって、イサツキシマブ投与の変更は、投与延期、投与中断、又は「減量」として報告された休薬であった。

3.1.4.2.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

Data Pool 1 におけるイサツキシマブ投与のいずれかの投与変更に至った TEAE を表 65 に示す。

EFC14335 試験において、10%以上の患者に認められたイサツキシマブの投与変更に至った TEAE（全 Grade）は、好中球減少症（33.6%）、注入に伴う反応（28.3%）、肺炎（13.2%）及び上気道感染（10.5%）であった。2 つの併合 IPd 群（併合 IPd 10 mg/kg 群及び併合全 IPd 用量群）のイサツキシマブの投与変更に至った TEAE の発現割合は、EFC14335 試験の IPd 群と同程度であり、その差は 5%未満であった。

表 65 - 発現割合が 1%以上のイサツキシマブの投与変更に至った TEAE（全 Grade）－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335 IPd 10 mg/kg (N=152)		Pooled[a] IPd(10 mg/kg) (N=183)		Pooled[a] All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	123 (80.9)	97 (63.8)	149 (81.4)	112 (61.2)	162 (82.2)	123 (62.4)
感染症および寄生虫症	67 (44.1)	36 (23.7)	80 (43.7)	42 (23.0)	83 (42.1)	42 (21.3)
上気道感染	16 (10.5)	0	24 (13.1)	0	25 (12.7)	0
肺炎	20 (13.2)	17 (11.2)	27 (14.8)	23 (12.6)	28 (14.2)	23 (11.7)
気管支炎	13 (8.6)	2 (1.3)	14 (7.7)	2 (1.1)	14 (7.1)	2 (1.0)
尿路感染	3 (2.0)	2 (1.3)	4 (2.2)	3 (1.6)	4 (2.0)	3 (1.5)
上咽頭炎	4 (2.6)	0	4 (2.2)	0	5 (2.5)	0
インフルエンザ	6 (3.9)	3 (2.0)	7 (3.8)	4 (2.2)	7 (3.6)	4 (2.0)
下気道感染	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)
気道感染	3 (2.0)	1 (0.7)	3 (1.6)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)

	EFC14335		Pooled[a]			
	IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
憩室炎	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)
帯状疱疹	2 (1.3)	0	2 (1.1)	0	2 (1.0)	0
敗血症	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (1.6)	3 (1.6)	3 (1.5)	3 (1.5)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)
ウイルス性肺炎	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (1.6)	3 (1.6)	3 (1.5)	3 (1.5)
ウイルス性気道感染	2 (1.3)	0	2 (1.1)	0	2 (1.0)	0
急性中耳炎	2 (1.3)	0	2 (1.1)	0	2 (1.0)	0
ヘモフィルス性肺炎	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
ＲＳウイルス感染	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)
血液およびリンパ系障害	63 (41.4)	63 (41.4)	78 (42.6)	77 (42.1)	86 (43.7)	85 (43.1)
好中球減少症	51 (33.6)	51 (33.6)	63 (34.4)	63 (34.4)	71 (36.0)	71 (36.0)
血小板減少症	10 (6.6)	10 (6.6)	12 (6.6)	12 (6.6)	13 (6.6)	13 (6.6)
発熱性好中球減少症	10 (6.6)	10 (6.6)	10 (5.5)	10 (5.5)	10 (5.1)	10 (5.1)
貧血	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)
汎血球減少症	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)
免疫系障害	3 (2.0)	0	3 (1.6)	0	3 (1.5)	0
サイトカイン放出症候群	2 (1.3)	0	2 (1.1)	0	2 (1.0)	0
代謝および栄養障害	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (2.7)	4 (2.2)	5 (2.5)	4 (2.0)
食欲減退	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
脱水	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)
心臓障害	4 (2.6)	1 (0.7)	4 (2.2)	1 (0.5)	4 (2.0)	1 (0.5)
心房細動	2 (1.3)	0	2 (1.1)	0	2 (1.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (7.2)	6 (3.9)	13 (7.1)	7 (3.8)	14 (7.1)	8 (4.1)
呼吸困難	5 (3.3)	1 (0.7)	6 (3.3)	2 (1.1)	7 (3.6)	3 (1.5)
肺塞栓症	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)
胃腸障害	13 (8.6)	3 (2.0)	15 (8.2)	4 (2.2)	15 (7.6)	4 (2.0)
下痢	9 (5.9)	2 (1.3)	11 (6.0)	2 (1.1)	11 (5.6)	2 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.0)	3 (2.0)	4 (2.2)	3 (1.6)	5 (2.5)	4 (2.0)
関節痛	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.0)
腎および尿路障害	4 (2.6)	2 (1.3)	5 (2.7)	3 (1.6)	5 (2.5)	3 (1.5)
急性腎障害	2 (1.3)	0	3 (1.6)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (5.9)	3 (2.0)	11 (6.0)	3 (1.6)	11 (5.6)	3 (1.5)
疲労	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (1.6)	2 (1.1)	3 (1.5)	2 (1.0)

	EFC14335		Pooled[a]			
	IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
発熱	5 (3.3)	1 (0.7)	6 (3.3)	1 (0.5)	6 (3.0)	1 (0.5)
注入部位血管外漏出	1 (0.7)	0	2 (1.1)	0	2 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	44 (28.9)	1 (0.7)	60 (32.8)	2 (1.1)	65 (33.0)	3 (1.5)
注入に伴う反応	43 (28.3)	0	56 (30.6)	0	60 (30.5)	0
転倒	1 (0.7)	0	2 (1.1)	0	3 (1.5)	1 (0.5)
外傷性骨折	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (1.0)

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by the internationally agreed SOC order and decreasing frequency of PTs (all grades) in the pooled IPd arm.
Note: any dose modification corresponds to any action taken for any agent, i.e. 'delayed', 'dose reduced', 'delayed and reduced', or 'interrupted'.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serf2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_modif1a_p1_s_t_j_i.rtf (19APR2019 5:01)

Data Pool 1 におけるイサツキシマブの休薬（「減量」として記録）に至った TEAE を表 66 に示す。Data Pool 1 の 3 つの IPd 群（EFC14335 試験の IPd 群、併合 IPd 10 mg/kg 群及び併合全 IPd 用量群）において、イサツキシマブの休薬に至った TEAE（全 Grade）の発現割合（EFC14335 試験の IPd 群 50.0%、併合 IPd 10 mg/kg 群 50.3%、併合全 IPd 用量群 48.7%）並びに Grade 3 以上の TEAE の発現割合（EFC14335 試験の IPd 群 35.5%、併合 IPd 10 mg/kg 群 35.0%、併合全 IPd 用量群 34.5%）は同程度であった。EFC14335 試験の IPd 群においてよく見られる TEAE（全 Grade、5%以上の患者に発現）は、好中球減少症、上気道感染、肺炎、血小板減少症及び発熱性好中球減少症であった（9.2%～5.9%の患者に発現）。よく見られるイサツキシマブの休薬に至った TEAE に関して、2 つの併合 IPd 群（併合 IPd 10 mg/kg 群及び併合全 IPd 用量群）は EFC14335 試験の IPd 群と類似していた。

表 66 - 発現割合が 1%以上のイサツキシマブの減量に至った TEAE（全 Grade）－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]			
	IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	76 (50.0)	54 (35.5)	92 (50.3)	64 (35.0)	96 (48.7)	68 (34.5)
感染症および寄生虫症	42 (27.6)	22 (14.5)	54 (29.5)	27 (14.8)	54 (27.4)	27 (13.7)
上気道感染	12 (7.9)	0	17 (9.3)	0	17 (8.6)	0
肺炎	11 (7.2)	10 (6.6)	16 (8.7)	14 (7.7)	16 (8.1)	14 (7.1)
気管支炎	7 (4.6)	2 (1.3)	8 (4.4)	2 (1.1)	8 (4.1)	2 (1.0)
尿路感染	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.6)	2 (1.1)	3 (1.5)	2 (1.0)
インフルエンザ	4 (2.6)	3 (2.0)	4 (2.2)	3 (1.6)	4 (2.0)	3 (1.5)
気道感染	3 (2.0)	1 (0.7)	3 (1.6)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)
ウイルス性肺炎	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)
ヘモフィルス性肺炎	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	29 (19.1)	28 (18.4)	36 (19.7)	35 (19.1)	38 (19.3)	37 (18.8)
好中球減少症	14 (9.2)	14 (9.2)	20 (10.9)	20 (10.9)	22 (11.2)	22 (11.2)
血小板減少症	9 (5.9)	8 (5.3)	10 (5.5)	9 (4.9)	10 (5.1)	9 (4.6)
発熱性好中球減少症	9 (5.9)	9 (5.9)	9 (4.9)	9 (4.9)	9 (4.6)	9 (4.6)
心臓障害	2 (1.3)	0	2 (1.1)	0	2 (1.0)	0
心房細動	2 (1.3)	0	2 (1.1)	0	2 (1.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (4.6)	4 (2.6)	9 (4.9)	5 (2.7)	10 (5.1)	6 (3.0)
呼吸困難	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (2.2)	2 (1.1)	5 (2.5)	3 (1.5)
胃腸障害	5 (3.3)	1 (0.7)	5 (2.7)	1 (0.5)	5 (2.5)	1 (0.5)
下痢	3 (2.0)	1 (0.7)	3 (1.6)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)
腎および尿路障害	3 (2.0)	0	4 (2.2)	1 (0.5)	4 (2.0)	1 (0.5)
急性腎障害	2 (1.3)	0	3 (1.6)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.9)	3 (2.0)	7 (3.8)	3 (1.6)	7 (3.6)	3 (1.5)
疲労	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)
発熱	5 (3.3)	1 (0.7)	6 (3.3)	1 (0.5)	6 (3.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	0	3 (1.6)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)
転倒	1 (0.7)	0	2 (1.1)	0	2 (1.0)	0

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

	EFC14335		Pooled[a]			
	IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3

[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by the internationally agreed SOC order and decreasing frequency of PTs (all grades) in the pooled IPd arm.
Note: No dose reduction of isatuximab was permitted in the study. However, a dose of isatuximab was omitted, "Dose reduced" was selected as action taken.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serf2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_reduc1_f1_p1_s_t_j_i.rtf (19APR2019 5:01)

3つの IPd 群（EFC14335 試験の IPd 群、併合 IPd 10 mg/kg 群及び併合全 IPd 用量群）において、イサツキシマブの投与中断に至った TEAE の全発現割合は同程度であった（EFC14335 試験の IPd 群 30.9%、併合 IPd 10 mg/kg 群 32.8%、併合全 IPd 用量群 32.5%）（表 67）。3名以上の患者に認められた TEAE は、EFC14335 試験の IPd 群 28.3%、併合 IPd 10 mg/kg 群 30.6%及び併合全 IPd 用量群 30.5%の患者に認められた注入に伴う反応のみであった。

表 67 - イサツキシマブの投与中断に至った TEAE－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]			
	IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	47 (30.9)	1 (0.7)	60 (32.8)	1 (0.5)	64 (32.5)	1 (0.5)
免疫系障害	3 (2.0)	0	3 (1.6)	0	3 (1.5)	0
サイトカイン放出症候群	2 (1.3)	0	2 (1.1)	0	2 (1.0)	0
薬物過敏症	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
心臓障害	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
心室性期外収縮	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	0	2 (1.1)	0	2 (1.0)	0
注入部位血管外漏出	1 (0.7)	0	2 (1.1)	0	2 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	43 (28.3)	0	56 (30.6)	0	60 (30.5)	0
注入に伴う反応	43 (28.3)	0	56 (30.6)	0	60 (30.5)	0

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
MedDRA 21.0

	EFC14335		Pooled[a]			
	IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3

CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by the internationally agreed SOC order and decreasing frequency of PTs (all grades) in the pooled IPd arm.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_dis1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_inter1_p1_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 6:21)

全体として、EFC14335 試験では、投与延期に至った TEAE の発現割合は、IPd 群（64.5%）が Pd 群（40.3%）よりも高かった。IPd 群において、よく見られる投与延期に至った TEAE（5%以上の患者に発現）は、好中球減少症（28.9%）、肺炎（7.2%）及び上気道感染（5.3%）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.2.5.1]）。Pd 群において 5%以上の患者に認められた TEAE は、好中球減少症（20.1%）のみであった。

要約

EFC14335 試験の IPd 群及び Data Pool 1 の 2 つの併合 IPd 群において、イサツキシマブ投与の変更（休薬［減量として記録］、投与の延期又は中断）に至った主な TEAE は、好中球減少症、肺炎、上気道感染及び注入に伴う反応（投与中断のみ）であった。

3.1.4.2.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2 では、305 名中 143 名（46.9%）に、いずれかの薬剤の投与変更に至った TEAE が 1 件以上認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.2.1.2]）。よく見られる投与変更に至った TEAE（2%［6 名］以上の患者に発現）は、注入に伴う反応（36.1%）、上気道感染（4.3%）、貧血（2.3%）並びに肺炎及び好中球減少症（各 2.0%）であった。

「減量」として記録された休薬に至った TEAE は 5 名（1.6%）の患者に認められたが、2 名以上に発現したものはなかった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.2.2.2]）。投与中断に至った TEAE は 112 名（36.7%）の患者に認められ、そのうち 2%以上の患者に認められた TEAE は注入に伴う反応（110 名［36.1%］）のみであった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.2.4.2]）。投与延期に至った TEAE は 54 名（17.7%）の患者に認められ、そのうち、2%以上の患者に認められた TEAE は上気道感染（12 名［3.9%］）、貧血（7 名［2.3%］）及び肺炎（6 名［2.0%］）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.2.5.2]）。

3.1.4.2.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

Data Pool 3 において、いずれかの薬剤の投与変更に至った TEAE を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.2.1.3]に示す。

TCD11863 試験（ILd）の 57 名中 47 名（82.5%）に、投与変更に至った TEAE が 1 件以上認められた。よく見られる投与変更に至った TEAE（5%以上の患者に発現）は、注入に伴う反応（22 名［38.6%］）、疲労及び不眠症（各 9 名［15.8%］）、好中球減少症及び好中球数減少（各 8 名［14.0%］）、発熱（7 名［12.3%］）、血小板減少症（5 名［8.8%］）、気管支炎、上気道感染及び不安（各 4 名［7.0%］）、並びに貧血、肺炎、肺感染及び下痢（各 3 名［5.3%］）であった。

TCD13983 試験 ICBd パートの 17 名中 13 名（76.5%）に、投与変更に至った TEAE が 1 件以上認められた。よく見られる投与変更に至った TEAE（3 名以上の患者に発現）は、注入に伴う反応（7 名［41.2%］）及び高血圧（3 名［17.6%］）であった。

TCD11863 試験（ILd）及び TCD13983 試験 ICBd パートにおいて、減量、投与中断及び投与延期に至った TEAE を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.2.2.3、Appendix 2.6.2.4.3]及び[Appendix 2.6.2.5.3]に示す。

3.1.4.2.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

Data Pool 4 においてイサツキシマブの投与変更に至った TEAE を表 68 に示す。

全イサツキシマブ投与群の 62.3%の患者に、イサツキシマブの投与変更に至った TEAE が認められ、よく見られるイサツキシマブの投与変更に至った TEAE（5%以上の患者に発現）は、注入に伴う反応、好中球減少症、上気道感染及び肺炎であった（34.5%～6.4%の患者に発現）。

IPd 群及び Isa (+/−Dex) 群において、イサツキシマブの投与変更に至った TEAE のうち、IPd 群の発現割合が 5%以上高かったものは、上気道感染（IPd 群 12.7%、Isa (+/−Dex) 群 4.3%）、肺炎（14.2%、2.0%）、気管支炎（7.1%、1.0%）、好中球減少症（36.0%、2.0%）、血小板減少症（6.6%、1.6%）、下痢（5.6%、0.3%）及び発熱性好中球減少症（5.1%、0%）であった。一方、Isa (+/−Dex) 群の発現割合が 5%以上高かったものは、注入に伴う反応（IPd 群 30.5%、Isa (+/−Dex) 群 36.1%）であった。

IPd 群及びその他の併用療法群において、イサツキシマブの投与変更に至った TEAE のうち、IPd 群の発現割合が 5%以上高かったものは、上気道感染（IPd 群 12.7%、その他の併用療法群 5.4%）、肺炎（14.2%、4.1%）、好中球減少症（36.0%、12.2%）及び発熱性好中球減少症（5.1%、0%）であった。一方、その他の併用療法群の発現割合が 5%以上高かったものは、注入に伴う反応（IPd 群 30.5%、その他の併用療法群 39.2%）及び好中球数減少（0%、8.1%）であった。

表 68 - 発現割合が 1%以上のイサツキシマブの投与変更に至った TEAE（全 Grade）－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	162 (82.2)	123 (62.4)	143 (46.9)	35 (11.5)	54 (73.0)	30 (40.5)	359 (62.3)	188 (32.6)
感染症および寄生虫症	83 (42.1)	42 (21.3)	35 (11.5)	17 (5.6)	22 (29.7)	9 (12.2)	140 (24.3)	68 (11.8)
上気道感染	25 (12.7)	0	13 (4.3)	1 (0.3)	4 (5.4)	0	42 (7.3)	1 (0.2)
肺炎	28 (14.2)	23 (11.7)	6 (2.0)	6 (2.0)	3 (4.1)	3 (4.1)	37 (6.4)	32 (5.6)
気管支炎	14 (7.1)	2 (1.0)	3 (1.0)	0	5 (6.8)	1 (1.4)	22 (3.8)	3 (0.5)
上咽頭炎	5 (2.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	6 (1.0)	0
インフルエンザ	7 (3.6)	4 (2.0)	2 (0.7)	0	2 (2.7)	0	11 (1.9)	4 (0.7)
敗血症	3 (1.5)	3 (1.5)	5 (1.6)	5 (1.6)	0	0	8 (1.4)	8 (1.4)
血液およびリンパ系障害	86 (43.7)	85 (43.1)	12 (3.9)	8 (2.6)	11 (14.9)	11 (14.9)	109 (18.9)	104 (18.1)
好中球減少症	71 (36.0)	71 (36.0)	6 (2.0)	4 (1.3)	9 (12.2)	9 (12.2)	86 (14.9)	84 (14.6)
貧血	2 (1.0)	2 (1.0)	7 (2.3)	4 (1.3)	2 (2.7)	2 (2.7)	11 (1.9)	8 (1.4)
血小板減少症	13 (6.6)	13 (6.6)	5 (1.6)	4 (1.3)	2 (2.7)	2 (2.7)	20 (3.5)	19 (3.3)
発熱性好中球減少症	10 (5.1)	10 (5.1)	0	0	0	0	10 (1.7)	10 (1.7)
代謝および栄養障害	5 (2.5)	4 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	4 (5.4)	0	11 (1.9)	5 (0.9)
食欲減退	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (2.7)	0	6 (1.0)	2 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (7.1)	8 (4.1)	5 (1.6)	3 (1.0)	7 (9.5)	1 (1.4)	26 (4.5)	12 (2.1)
呼吸困難	7 (3.6)	3 (1.5)	0	0	2 (2.7)	0	9 (1.6)	3 (0.5)
胃腸障害	15 (7.6)	4 (2.0)	6 (2.0)	3 (1.0)	5 (6.8)	0	26 (4.5)	7 (1.2)
下痢	11 (5.6)	2 (1.0)	1 (0.3)	0	1 (1.4)	0	13 (2.3)	2 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (5.6)	3 (1.5)	2 (0.7)	2 (0.7)	8 (10.8)	2 (2.7)	21 (3.6)	7 (1.2)
疲労	3 (1.5)	2 (1.0)	0	0	4 (5.4)	2 (2.7)	7 (1.2)	4 (0.7)
発熱	6 (3.0)	1 (0.5)	0	0	3 (4.1)	0	9 (1.6)	1 (0.2)
臨床検査	5 (2.5)	2 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	9 (12.2)	8 (10.8)	15 (2.6)	11 (1.9)
好中球数減少	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	6 (8.1)	6 (8.1)	7 (1.2)	7 (1.2)

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
傷害、中毒および処置合併症	65 (33.0)	3 (1.5)	110 (36.1)	1 (0.3)	29 (39.2)	2 (2.7)	204 (35.4)	6 (1.0)
注入に伴う反応	60 (30.5)	0	110 (36.1)	1 (0.3)	29 (39.2)	1 (1.4)	199 (34.5)	2 (0.3)

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, DEX: dexamethasone.
[a] Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by the internationally agreed SOC order and decreasing frequency of PTs (all grades) in the all group.
Note: any dose modification corresponds to any action taken for any agent, i.e. 'delayed', 'dose reduced', 'delayed and reduced', or 'interrupted'.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serf2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_modif1a_p4_s_t_j_i.rtf (19APR2019 5:01)

イサツキシマブが投与された全ての患者 576 名（Data Pool 4 の全イサツキシマブ投与群）の 20.3%に、イサツキシマブの減量（休薬）に至った TEAE が認められた（表 69）。そのうち、5%以上の患者に見られた TEAE はなかった。

IPd 群の 48.7%の患者に、イサツキシマブの減量（休薬）に至った TEAE（全 Grade）が認められた。よく見られるイサツキシマブの減量（休薬）に至った TEAE（5%以上の患者に発現）は、好中球減少症、上気道感染、肺炎及び血小板減少症であった（11.2%～5.1%の患者に発現）。これに対して、Isa (+/−Dex) 群でイサツキシマブの減量（休薬）に至った TEAE（全 Grade）が認められたのは 1.3%の患者のみであった。この IPd 群との差は、イサツキシマブをその他の薬剤と併用した際に、減量／休薬を必要とする TEAE が発現する可能性が高いことを示している。

その他の併用療法群では、23.0%の患者にイサツキシマブの減量（休薬）に至った TEAE（全 Grade）が認められたが、そのうち、5%以上の患者に認められた TEAE はなかった。

表 69 - 発現割合が 1%以上のイサツキシマブの減量に至った TEAE（全 Grade）－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	96 (48.7)	68 (34.5)	4 (1.3)	2 (0.7)	17 (23.0)	12 (16.2)	117 (20.3)	82 (14.2)
感染症および寄生虫症	54 (27.4)	27 (13.7)	3 (1.0)	2 (0.7)	9 (12.2)	7 (9.5)	66 (11.5)	36 (6.3)
上気道感染	17 (8.6)	0	1 (0.3)	0	1 (1.4)	0	19 (3.3)	0
肺炎	16 (8.1)	14 (7.1)	0	0	2 (2.7)	2 (2.7)	18 (3.1)	16 (2.8)
気管支炎	8 (4.1)	2 (1.0)	0	0	2 (2.7)	1 (1.4)	10 (1.7)	3 (0.5)
血液およびリンパ系障害	38 (19.3)	37 (18.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (5.4)	4 (5.4)	43 (7.5)	42 (7.3)
好中球減少症	22 (11.2)	22 (11.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (4.1)	3 (4.1)	26 (4.5)	26 (4.5)
血小板減少症	10 (5.1)	9 (4.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	11 (1.9)	10 (1.7)
発熱性好中球減少症	9 (4.6)	9 (4.6)	0	0	0	0	9 (1.6)	9 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.6)	3 (1.5)	0	0	2 (2.7)	1 (1.4)	9 (1.6)	4 (0.7)
発熱	6 (3.0)	1 (0.5)	0	0	0	0	6 (1.0)	1 (0.2)

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, DEX: dexamethasone.
[a] Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by the internationally agreed SOC order and decreasing frequency of PTs (all grades) in the all group.
Note: No dose reduction of isatuximab was permitted in the study. However, a dose of isatuximab was omitted, "Dose reduced" was selected as action taken.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serf2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_reduc1_f1_p4_s_t_j_i.rtf (19APR2019 5:02)

Data Pool 4 においてイサツキシマブの投与中断に至った TEAE を表 70 に示す。全イサツキシマブ投与群の 208 名（36.1%）に、イサツキシマブの投与中断に至った TEAE が認められ、よく見られるイサツキシマブの投与中断に至った TEAE（2 名以上の患者に発現）は、注入に伴う反応（199 名

［34.5%］）、サイトカイン放出症候群、背部痛及び注入部位血管外漏出（各 2 名［0.3%］）であった。

IPd 群、Isa (+/−Dex) 群及びその他の併用療法群において、イサツキシマブの投与中断に至った TEAE のうち、2 名以上の患者に認められたのは、注入に伴う反応（IPd 群 60 名［30.5%］、Isa (+/−Dex) 群 110 名［36.1%］、その他の併用療法群 29 名［39.2%］）のほか、IPd 群のサイトカイン放出症候群（2 名［1.0%］）及び注入部位血管外漏出（2 名［1.0%］）、並びに Isa (+/−Dex) 群の背部痛（2 名［0.7%］）であった。

表 70 - イサツキシマブの投与中断に至った TEAE－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	64 (32.5)	1 (0.5)	112 (36.7)	2 (0.7)	32 (43.2)	2 (2.7)	208 (36.1)	5 (0.9)
免疫系障害	3 (1.5)	0	0	0	0	0	3 (0.5)	0
薬物過敏症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
サイトカイン放出症候群	2 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0
精神障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
不安	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
神経系障害	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.3)	0
頭痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
心臓障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血管障害	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (0.5)	2 (0.3)
高血圧	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
低血圧	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
潮紅	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	2 (2.7)	0	2 (0.3)	0
呼吸困難	0	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.2)	0
喘息	0	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.2)	0

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
胃腸障害	0	0	2 (0.7)	0	1 (1.4)	0	3 (0.5)	0
悪心	0	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.2)	0
便秘	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
嘔吐	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.3)	0
背部痛	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0
注入部位血管外漏出	2 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	60 (30.5)	0	110 (36.1)	1 (0.3)	29 (39.2)	1 (1.4)	199 (34.5)	2 (0.3)
注入に伴う反応	60 (30.5)	0	110 (36.1)	1 (0.3)	29 (39.2)	1 (1.4)	199 (34.5)	2 (0.3)

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, DEX: dexamethasone.
[a] Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by the internationally agreed SOC order and decreasing frequency of PTs (all grades) in the all group.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_dis1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_inter1_p4_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 6:26)

3.1.4.3 その他の重要な有害事象

3.1.4.3.1 Infusion reaction

3.1.4.3.1.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

IR の主要解析－治験責任（分担）医師からの報告

IR の診断

Data Pool 1 の患者における IR の概要を表 71 に示す。

EFC14335 試験の IPd 群、併合 IPd 10 mg/kg 群及び併合全 IPd 用量群において、IR の発現割合は同程度であり（範囲：38.2%～39.3%）、ほとんどの IR が Grade 1（範囲：3.3%～3.9%）又は Grade 2（範囲：31.6%～33.3%）であった。Grade 3 の IR の発現割合は、IPd 群 1.3%、併合 IPd 10 mg/kg 群 1.6%及び併合全 IPd 用量群 1.5%、Grade 4 の IR の発現割合はそれぞれ 1.3%、1.1%及び 1.0%であった。Grade 5 の IR は報告されなかった。併合全 IPd 用量群で IR が発現した 77 名のうち、65 名（84.4%）には IR のための治療が行われた。

併合 IPd 群において、30.5%の患者にはイサツキシマブの投与中断に至った IR が見られ、2.5%（5 名）の患者にはイサツキシマブの投与中止に至った IR が見られた。EFC14335 試験の IPd 群と併合 IPd 10 mg/kg 群の IR の発現割合は同程度であった。治験薬の投与中止に至った IR は、1 名を除き、全て初回投与時に発現した。

併合全 IPd 用量群で 1 件以上の IR が発現した 77 名のうち、68 名（88.3%）では IR エピソードの発現は 1 件のみであったが、他の 9 名（11.7%）には 2 件の IR エピソードが発現した。

1 件以上の IR が見られた 77 名のうち、76 名（98.7%）には初回投与時に IR が発現し、最初の IR が 2 回目以降の投与時に発現した患者は 1 名のみであった。

IR エピソードが発現した 86 回の全ての投与において、IR は投与当日に発現した。治験実施計画書では投与後のステロイド薬による予防を義務付けなかったが、遅発性 IR は報告されなかった。

全ての IR は可逆的であり、86 件の IR エピソードのうち 84 件（97.7%）は発現と同じ日に消失したが、1 件は翌日に消失し、もう 1 件は 9 日以内に消失した。

表 71 - Infusion reaction の概要－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335	Pooled[a]	
	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Number of patients with as least one infusion reaction [n(%)]	58 (38.2)	72 (39.3)	77 (39.1)
Worst grade by patient [n(%)]			
Grade 1	6 (3.9)	6 (3.3)	7 (3.6)
Grade 2	48 (31.6)	61 (33.3)	65 (33.0)
Grade 3	2 (1.3)	3 (1.6)	3 (1.5)
Grade 4	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.0)
Grade 5	0	0	0
Action taken with isatuximab by patient [n(%)]			
Dose not changed	10 (6.6)	11 (6.0)	12 (6.1)
Dose reduced	0	0	0
Drug interrupted	44 (28.9)	56 (30.6)	60 (30.5)
Drug withdrawn	4 (2.6)	5 (2.7)	5 (2.5)
Corrective treatment for IR by patient [n(%)]			
Yes	49 (32.2)	62 (33.9)	65 (33.0)
No	9 (5.9)	10 (5.5)	12 (6.1)

	EFC14335	Pooled[a]	
	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Episodes by patient [n(%)]			
1 episode	52 (34.2)	65 (35.5)	68 (34.5)
≥2 episodes	6 (3.9)	7 (3.8)	9 (4.6)
≥3 episodes	0	0	0
≥4 episodes	0	0	0
≥5 episodes	0	0	0
The first onset of IR at [n(%)]			
First infusion	58 (38.2)	72 (39.3)	76 (38.6)
Subsequent infusions	0	0	1 (0.5)
Patient with IRs at [n(%)]			
First infusion	58 (38.2)	72 (39.3)	76 (38.6)
Subsequent infusions	5 (3.3)	5 (2.7)	8 (4.1)
Onset of IR leading to drug withdrawal at [n(%)]			
First infusion	3 (2.0)	4 (2.2)	4 (2.0)
Subsequent infusions	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
Patients with at least 2 episodes of IRs at the same infusion [n(%)]	1 (0.7)	2 (1.1)	2 (1.0)
Day of onset of IR from isatuximab infusion [n(%)]			
Same day	64/64 (100)	79/79 (100)	86/86 (100)
Next day of infusion	0/64	0/79	0/86
2 days after infusion	0/64	0/79	0/86
3 days after infusion	0/64	0/79	0/86
≥4 days after infusion	0/64	0/79	0/86
IR duration [n(%)]			
1 day	63/64 (98.4)	78/79 (98.7)	84/86 (97.7)
2 days	1/64 (1.6)	1/79 (1.3)	1/86 (1.2)
≥3 days	0/64	0/79	1/86 (1.2)
Not recovered	0/64	0/79	0/86

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator, for day of onset of IR from istatuximab infusion and IR duration, the number of episodes is used for calculating the percentages as denominator. For action taken, the patient is counted once in the worst action. If a dose was omitted, "Dose reduced" was selected in the study.

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/ae_iar_desc_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_iar_desc_p1_s_t_i.rtf (01APR2019 9:58)

IR として報告された事象を SOC 及び PT 別に表 72 に示す。EFC14335 試験の IPd 群において IR が発現した 58 名のうち、ほとんどの患者（96.6%［56/58 名］）には注入に伴う反応が認められ、2 名はサイトカイン放出症候群、1 名は薬物過敏症が認められた。規定に従い、TCD14079 試験における

IR は注入に伴う反応のみであった。Grade 3 以上のサイトカイン放出症候群及び薬物過敏症は認められなかった。

表 72 - SOC 及び PT 別の Infusion reaction（各患者の最も悪い Grade）－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]			
	IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	58 (38.2)	4 (2.6)	72 (39.3)	5 (2.7)	77 (39.1)	5 (2.5)
免疫系障害	3 (2.0)	0	3 (1.6)	0	3 (1.5)	0
サイトカイン放出症候群	2 (1.3)	0	2 (1.1)	0	2 (1.0)	0
薬物過敏症	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	56 (36.8)	4 (2.6)	70 (38.3)	5 (2.7)	75 (38.1)	5 (2.5)
注入に伴う反応	56 (36.8)	4 (2.6)	70 (38.3)	5 (2.7)	75 (38.1)	5 (2.5)

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpto_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpto_iar1_p1_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 6:27)

IR 症状

NCI CTCAE v.4.03 に基づく IR 症状の重症度（Grade）は、各 IR の Grade を必ずしも反映するものではない。

EFC14335 試験では、eCRF の特定の IR 症状ページに報告された。Data Pool 1 における IR 症状の概要を表 73 に示す。併合全 IPd 用量群においてよく見られる IR 症状（5%以上の患者に発現）は、呼吸困難（全 Grade：13.2%、Grade 3 以上：1.0%）、咳嗽（6.1%、0%）、悪寒（5.6%、0%）及び悪心（5.1%、0%）であった。Data Pool 1 の IPd が投与された群全体を通して、これらの IR 症状の発現割合は同程度であった。

表 73 - 発現割合が 2%以上の infusion reaction 症状－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]			
	IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	58 (38.2)	8 (5.3)	72 (39.3)	8 (4.4)	77 (39.1)	9 (4.6)
呼吸困難	23 (15.1)	2 (1.3)	25 (13.7)	2 (1.1)	26 (13.2)	2 (1.0)
咳嗽	10 (6.6)	0	11 (6.0)	0	12 (6.1)	0
悪寒	8 (5.3)	0	10 (5.5)	0	11 (5.6)	0
悪心	9 (5.9)	0	10 (5.5)	0	10 (5.1)	0
鼻閉	6 (3.9)	0	8 (4.4)	0	9 (4.6)	0
咽喉刺激感	6 (3.9)	0	7 (3.8)	0	8 (4.1)	0
発熱	7 (4.6)	0	7 (3.8)	0	7 (3.6)	0
高血圧	5 (3.3)	3 (2.0)	5 (2.7)	3 (1.6)	6 (3.0)	4 (2.0)
潮紅	3 (2.0)	0	4 (2.2)	0	5 (2.5)	0
鼻漏	3 (2.0)	0	5 (2.7)	0	5 (2.5)	0
気管支痙攣	4 (2.6)	1 (0.7)	4 (2.2)	1 (0.5)	4 (2.0)	1 (0.5)
流涙増加	2 (1.3)	0	4 (2.2)	0	4 (2.0)	0
鼻閉塞	4 (2.6)	0	4 (2.2)	0	4 (2.0)	0
嘔吐	3 (2.0)	0	4 (2.2)	0	4 (2.0)	0

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_sym_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_symf2_p1_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 6:31)

IR の副次解析－イサツキシマブ投与後 24 時間以内の TEAE

治験責任（分担）医師により IR として報告されなかった場合を考慮し、IR の可能性がある AE を評価するために、IR に関連した発現かどうかにかかわらず、投与開始当日又は翌日に発現した TEAE（TEAE-24H）を対象に副次解析を実施した。

全ての TEAE-24H（因果関係の有無を問わない）

併合全 IPd 用量群において、いずれかの Grade の TEAE-24H が 1 件以上認められた患者の割合は 87.3%、Grade 3 以上の TEAE-24H が 1 件以上認められた患者の割合は 40.6%であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.7.1]）。よく見られる TEAE-24H（5%以上の患者に発現）は、注入に伴う反応（38.1%）、好中球減少症（21.8%）、疲労（13.7%）、呼吸困難（10.2%）、便秘（9.6%）、悪心及び不眠症（各 8.1%）、無力症、背部痛、筋痙縮、末梢性感覚ニューロパチー及び上気道感染（各 6.6%）、尿路感染、下痢及び振戦（各 5.6%）並びに骨痛及び浮動性めまい（各

5.1%）であった。2%以上の患者に認められた Grade 3 以上の TEAE-24H は、好中球減少症（21.3%）、肺炎及び血小板減少症（各 3.0%）、注入に伴う反応（2.5%）並びに疲労（2.0%）のみであった。

しかし、よく見られるこれらの TEAE-24H の一部は（上気道感染、尿路感染、末梢性感覚ニューロパチー、不眠症、好中球減少症、貧血及び疲労など）は IR と一致しない。そこで、IR との関連性がより高い TEAE を明らかにするために Infusion Reaction CMQ （IR CMQ）にマッピングした TEAE-24H の解析を行った。

IR CMQ に基づく TEAE-24H（因果関係の有無を問わない）

全体として、併合全 IPd 用量群における IR CMQ にマッピングされた TEAE-24H（因果関係の有無を問わない）の発現割合は、表 72 に示したデータと一致しており、44.2%の患者には IR CMQ に基づく TEAE-24H が 1 件以上認められ、2.5%の患者には IR CMQ に基づく Grade 3 以上の TEAE-24H が認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.6.1]）。これらの発現割合は、治験責任（分担）医師から実際に報告された IR の発現割合と同程度である。

1%以上の患者に認められた IR CMQ に基づく TEAE-24H は、注入に伴う反応（38.1%）、発疹（3.0%）、及びサイトカイン放出症候群（1.0%）であった。IR CMQ に基づく Grade 3 以上の TEAE-24H は、注入に伴う反応（2.5%）のみであった。本解析において 75 名に TEAE-24H として注入に伴う反応（PT）が認められた一方で（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.7.1]）、表 73 では 77 名に IR 症状が認められた点に着目すべきである。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE-24H

併合全 IPd 用量群を対象とした TEAE-24H の解析では、臨床検査値異常及び疾患関連症状などの IR と一致しない TEAE を含めた。TEAE-24H の一部は、イサツキシマブの投与開始前に発現した可能性があり、また、治験責任（分担）医師によりイサツキシマブとの因果関係はないと判断された TEAE-24H もあった。そこで、イサツキシマブ投与後 24 時間以内に報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE-24H について、追加解析を行った（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.13.1]）。本解析の結果、併合全 IPd 用量群の 73.6%の患者に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE-24H が 1 件以上認められた（Grade 3 以上の TEAE-24H は 32.0%の患者に発現）。しかし、一部の治験薬との因果関係が否定できない TEAE-24H（不眠症、好中球減少症、貧血、感染及び疲労など）は IR と一致しなかった。そのため、IR CMQ にマッピングされた治験薬との因果関係が否定できない TEAE-24H を検討したところ（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.12.1]、注入に伴う反応、サイトカイン放出症候群及び薬物過敏症が認められ、その発現割合は表 72 に示された発現割合と同程度であった（IR CMQ に基づく治験薬との因果関係が否定できない TEAE-24H の発現割合は 40.1%、治験責任（分担）医師からの報告による IR の発現割合は 39.1%）。したがって、この追加解析の結果は、表 72 に示された IR が認められた患者の解析結果（いずれかの AE の発現割合：39.1%、Grade 3 以上の AE：2.5%）と一致している。

IR 治療薬

Data Pool 1 における IR の前投与薬に関するデータを[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.3.7.1]に示す。全ての患者に対してサイクル 1 の各投与前に前投与薬（パラセタモール及び抗ヒスタミン薬）が投与され、ほぼ全員に対して 2 回目以降のサイクルの投与前にも同様の前投与薬が投与された（最も低い実施率：96.9%）。

EFC14335 試験の IPd 群では、IR が発現した 58 名（38.2%）のうち、35 名（60.3%）に IR 治療のための投薬が 1 日間行われ（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.11.1]）、残りの 39.7%には、治療目的の投薬は行われなかった。

EFC14335 試験では、投与期間中、8 名（5.3%）の患者にモンテルカストが投与され、うち、6 名は予防のため、2 名は治療のために投与された（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.3.8.1]）。

結論

IR の発現割合は、2 つの併合 IPd 群（併合 IPd 10 mg/kg 群及び併合全 IPd 用量群）と EFC14335 試験の IPd 群との間で同程度であった。併合全 IPd 用量群において、治験責任（分担）医師の報告に基づく IR の発現割合（全 Grade）は 39.1%であり（Grade 3 以上：2.5%）、この結果は CMQ を用いた TEAE-24H の副次解析の結果により裏付けられている。

3.1.4.3.1.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

IR の主要解析－治験責任（分担）医師からの報告

IR の診断

Data Pool 2 の各 IR エピソードに対して、PT としての「注入に伴う反応」が一般的な診断用語（診断名）として使用され、重症度（Grade）は NCI-CTCAE v4.03 の基準の定義に従い、処置及び／又は治療の必要性に応じて治験責任（分担）医師が割り当てた。

Data Pool 2 の患者の IR の概要を表 74 に示す。全患者 305 名のほぼ半数（48.9%）に 1 件以上の IR が認められ、多くの IR（39.0%）は Grade 2 であった。Grade 3 の IR は 6 名（2.0%）に認められた。この中には、TED10893 試験第 2 相ステージ 2 の 20 mg/kg+Dex 群において、投与中止に至らなかった Grade 2 の IR を誤って Grade 3 の IR として報告された 1 名が含まれている。Grade 4 の IR は 3 名（1.0%）に認められた。Grade 5 の IR は認められなかった。IR のための治療は 122 名（40.0%）の患者に実施された。

IR により、35.1%（305 名中 107 名）の患者はイサツキシマブの投与を中断し、2.6%の患者は投与を中止した。投与中止に至った IR は、全て初回投与時に発現した。

IR が発現した 149 名のうち、133 名（89.3%）には 1 件のみ IR エピソードが発現した。その他の 16 名（10.7%）には 2 件以上の IR エピソードが認められた。これら 16 名のうち 2 名には、それぞれ 30 件を超える IR エピソードが発現し、それは全 236 件の IR エピソードのうちの 72 件を占めている（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.3.1]）。

IR が 1 件以上発現した 149 名のうち、144 名（96.6%）には初回投与時に IR が発現した。

IR エピソードが発現した 236 回の投与のうち、ほとんどの IR エピソード（195 件、82.6%）は、投与当日に発現した。他の 41 件（17.4%）の IR エピソードは投与翌日に発現し、これには TED10893 試験の 20 mg/kg QW コホートの 2 名が含まれた。この 2 名のうち 1 名には、サイクル 3～21 の各投与の後に 2～3 日間持続する Grade 1 の頭痛が 33 件発現した。他の 1 名には、サイクル 1～32 の各投与の後に 1 日間持続する Grade 1 の潮紅が 38 件発現した（表 74 及び[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.3.1]）。両患者に、イサツキシマブの 20 mg/kg QW 投与する前に前投与薬が投与されている。全体として、遅発性及び反復性の IR エピソードは、TED10893 試験第 1 相の 2 名のみに見られ、イサツキシマブ 20 mg/kg を投与した他の 144 名では見られなかった。

IR エピソードの 66.5%では、全ての IR 症状が投与当日中に消失した。それぞれ 30 件を超える IR エピソードが発現した前述の 2 名を除き、他の IR エピソードは 2～3 日以内に消失した（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.3.1）。

表 74 - Infusion reaction の概要－Data Pool 2（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]				
	<10 mg/kg (N=48)	**10 mg/kg (N=111)**	**20 mg/kg (N=116)**	**20 mg/kg + Dex[b] (N=30)**	**All (N=305)**
Number of patients with as least one infusion reaction [n(%)]	17 (35.4)	63 (56.8)	56 (48.3)	13 (43.3)	149 (48.9)
Worst grade by patient [n(%)]					
Grade 1	2 (4.2)	10 (9.0)	7 (6.0)	2 (6.7)	21 (6.9)
Grade 2	15 (31.3)	50 (45.0)	45 (38.8)	9 (30.0)	119 (39.0)
Grade 3	0	1 (0.9)	3 (2.6)	2 (6.7)	6 (2.0)
Grade 4	0	2 (1.8)	1 (0.9)	0	3 (1.0)
Grade 5	0	0	0	0	0
Action taken with isatuximab by patient [n(%)]					
Dose not changed	6 (12.5)	15 (13.5)	11 (9.5)	2 (6.7)	34 (11.1)
Dose reduced	0	0	0	0	0
Drug interrupted	11 (22.9)	45 (40.5)	41 (35.3)	10 (33.3)	107 (35.1)
Drug withdrawn	0	3 (2.7)	4 (3.4)	1 (3.3)	8 (2.6)
Corrective treatment for IR by patient [n(%)]					
Yes	15 (31.3)	50 (45.0)	47 (40.5)	10 (33.3)	122 (40.0)
No	2 (4.2)	13 (11.7)	9 (7.8)	3 (10.0)	27 (8.9)
Episodes by patient [n(%)]					
1 episode	14 (29.2)	58 (52.3)	49 (42.2)	12 (40.0)	133 (43.6)
≥2 episodes	3 (6.3)	5 (4.5)	7 (6.0)	1 (3.3)	16 (5.2)
≥3 episodes	0	2 (1.8)	2 (1.7)	0	4 (1.3)
≥4 episodes	0	1 (0.9)	2 (1.7)	0	3 (1.0)
≥5 episodes	0	0	2 (1.7)	0	2 (0.7)
The first onset of IR at [n(%)]					
First infusion	15 (31.3)	61 (55.0)	55 (47.4)	13 (43.3)	144 (47.2)

	Isatuximab[a]				
	<10 mg/kg (N=48)	**10 mg/kg (N=111)**	**20 mg/kg (N=116)**	**20 mg/kg + Dex[b] (N=30)**	**All (N=305)**
Subsequent infusions	2 (4.2)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	5 (1.6)
Patient with IRs at [n(%)]					
First infusion	15 (31.3)	61 (55.0)	55 (47.4)	13 (43.3)	144 (47.2)
Subsequent infusions	5 (10.4)	7 (6.3)	3 (2.6)	0	15 (4.9)
Onset of IR leading to drug withdrawal at [n(%)]					
First infusion	0	3 (2.7)	4 (3.4)	1 (3.3)	8 (2.6)
Subsequent infusions	0	0	0	0	0
Patients with at least 2 episodes of IRs at the same infusion [n(%)]	0	0	5 (4.3)	1 (3.3)	6 (2.0)
Day of onset of IR from isatuximab infusion [n(%)]					
Same day	20/20 (100)	69/71 (97.2)	92/131 (70.2)	14/14 (100)	195/236 (82.6)
Next day of infusion	0/20	2/71 (2.8)	39/131 (29.8)	0/14	41/236 (17.4)
2 days after infusion	0/20	0/71	0/131	0/14	0/236
3 days after infusion	0/20	0/71	0/131	0/14	0/236
≥4 days after infusion	0/20	0/71	0/131	0/14	0/236
IR duration [n(%)]					
1 day	19/20 (95.0)	64/71 (90.1)	60/131 (45.8)	14/14 (100)	157/236 (66.5)
2 days	1/20 (5.0)	6/71 (8.5)	37/131 (28.2)	0/14	44/236 (18.6)
≥3 days	0/20	1/71 (1.4)	34/131 (26.0)	0/14	35/236 (14.8)
Not recovered	0/20	0/71	0/131	0/14	0/236

Data Pool 2: TED10893 and TED14154 Part A

Dex: dexamethasone

a All schedules, QW, Q2W, Q2W/Q4W, and QW/Q2W, have been pooled within each dose level, except 20 mg/kg + dexamethasone.

b From TED10893 Phase 2 Stage 2

Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator, for day of onset of IR from istatuximab infusion and IR duration, the number of episodes is used for calculating the percentages as denominator. For action taken, the patient is counted once in the worst action. If a dose was omitted, "Dose reduced" was selected in the study.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/ae_iar_desc_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_iar_desc_p2_s_t_i.rtf (01APR2019 9:59)

IR 症状

Data Pool 2 の患者の IR 症状の概要を表 75 に示す。よく見られる IR 症状（5%以上の患者に発現）は、呼吸困難及び悪寒（各 12.5%）、悪心（9.8%）、咳嗽（8.2%）、胸部不快感（6.9%）並びに潮紅（6.6%）であった。咳嗽を除き、IR 症状の発現割合に用量依存性は見られなかった。

表 75 - 発現割合が 2%以上の infusion reaction 症状－Data Pool 2（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]									
	<10 mg/kg (N=48)		10 mg/kg (N=111)		20 mg/kg (N=116)		20 mg/kg + Dex[b] (N=30)		All (N=305)	
Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	17 (35.4)	0	63 (56.8)	6 (5.4)	56 (48.3)	4 (3.4)	13 (43.3)	1 (3.3)	149 (48.9)	11 (3.6)
悪寒	7 (14.6)	0	20 (18.0)	0	10 (8.6)	0	1 (3.3)	0	38 (12.5)	0
呼吸困難	4 (8.3)	0	15 (13.5)	1 (0.9)	16 (13.8)	1 (0.9)	3 (10.0)	0	38 (12.5)	2 (0.7)
悪心	5 (10.4)	0	16 (14.4)	0	8 (6.9)	0	1 (3.3)	0	30 (9.8)	0
咳嗽	1 (2.1)	0	5 (4.5)	0	15 (12.9)	0	4 (13.3)	0	25 (8.2)	0
胸部不快感	1 (2.1)	0	11 (9.9)	0	8 (6.9)	0	1 (3.3)	0	21 (6.9)	0
潮紅	4 (8.3)	0	8 (7.2)	0	8 (6.9)	0	0	0	20 (6.6)	0
頭痛	4 (8.3)	0	5 (4.5)	0	4 (3.4)	0	1 (3.3)	0	14 (4.6)	0
咽喉刺激感	0	0	3 (2.7)	0	7 (6.0)	0	2 (6.7)	0	12 (3.9)	0
嘔吐	2 (4.2)	0	4 (3.6)	0	5 (4.3)	0	1 (3.3)	0	12 (3.9)	0
鼻閉	1 (2.1)	0	3 (2.7)	0	6 (5.2)	0	1 (3.3)	0	11 (3.6)	0
気管支痙攣	0	0	4 (3.6)	3 (2.7)	4 (3.4)	2 (1.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	9 (3.0)	6 (2.0)
発熱	3 (6.3)	0	2 (1.8)	0	4 (3.4)	0	0	0	9 (3.0)	0
喘鳴	0	0	4 (3.6)	0	4 (3.4)	0	0	0	8 (2.6)	0

Data Pool 2: TED10893 and TED14154 Part A
Dex: dexamethasone
[a] All schedules, QW, Q2W, Q2W/Q4W, and QW/Q2W, have been pooled within each dose level, except 20 mg/kg + dexamethasone.
[b] From TED10893 Phase 2 Stage 2
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_sym_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_symf2_p2_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 6:31)

IR の副次解析－イサツキシマブ投与 24 時間以内の TEAE

治験責任（分担）医師により IR として報告されなかった場合を考慮し、IR の可能性がある AE を評価するために、IR に関連した発現かどうかにかかわらず、投与開始当日又は翌日に発現した TEAE（TEAE-24H）を対象に副次解析を実施した。

全ての TEAE-24H（因果関係の有無を問わない）

本解析には 24 時間以内に発現した全ての TEAE が含まれていることから、TEAE-24H の発現割合は表 74 に示した IR の発現割合よりも高かった。TEAE-24H が 1 件以上認められた患者の割合は 79.0%、Grade 3 以上の TEAE-24H が 1 件以上認められた患者の割合は 21.6%であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.7.2]）。よく見られる TEAE-24H（5%以上の患者に発現）は、注入に伴う反応（50.2%）、疲労（14.4%）、悪心（10.2%）、貧血（9.5%）、下痢（8.9%）、背部痛（6.2%）、頭痛（5.9%）、上気道感染及び咳嗽（各 5.6%）並びに不眠症及び末梢性浮腫（各 5.2%）であった。2%以上の患者に認められた Grade 3 以上の TEAE-24H は、貧血（4.9%）及び注入に伴う反応（3.0%）のみであった。

しかし、よく見られるこれらの TEAE-24H の一部（上気道感染、末梢性浮腫、不眠症及び疲労など）は IR と一致しない。そこで、IR との関連性がより高い TEAE を明らかにするために、IR CMQ にマッピングした TEAE-24H の解析を行った。

IR CMQ に基づく TEAE-24H（因果関係の有無を問わない）

全体として、IR CMQ に基づく TEAE-24H（因果関係の有無を問わない）の発現割合は、表 74 に示したデータと一致しており、51.1%の患者には IR CMQ に基づく TEAE-24H が 1 件以上認められ、3.0%の患者には IR CMQ に基づく Grade 3 以上の TEAE-24H が認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.6.2]）。これらの発現割合は、治験責任（分担）医師から報告された IR の発現割合と同程度である。

5%以上の患者に認められた IR CMQ に基づく TEAE-24H は、注入に伴う反応（50.2%）のみであり、1%以上の患者に認められた TEAE-24H は、発疹及びアレルギー性鼻炎（各 1.3%）であった。IR CMQ に基づく Grade 3 以上の TEAE-24H は、注入に伴う反応（3.0%）のみであった。本解析では 153 名に TEAE-24H として注入に伴う反応（PT）が報告された一方で（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.7.2）、表 75 では 149 名に IR 症状が認められた点に着目すべきである。このような差が生じた理由は、4 名の患者に前投与薬と関連する注入に伴う反応が見られたためであり、また、治験責任（分担）医師によりイサツキシマブとの因果関係はないと判断された。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE-24H

前述のように、TEAE-24H には臨床検査値異常のほか、AE として報告された疾患関連症状を含めた。実際に、TEAE-24H の一部は、イサツキシマブの投与開始前に発現した可能性があり、また、治

験責任（分担）医師によりイサツキシマブとの因果関係はないと判断された TEAE-24H もあった。そこで、イサツキシマブ投与後に報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE-24H について、追加解析を行った（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.13.2]）。本解析の結果、58.4%の患者に 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE-24H が認められた（Grade 3 以上の TEAE-24H は 7.2%の患者に発現）。これらの治験薬との因果関係が否定できない TEAE-24H の一部（不眠症、貧血及び疲労など）は、IR と一致しない。しかし、IR CMQ に基づく治験薬との因果関係が否定できない TEAE-24H を検討したところ（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.14.2]）、その発現割合（全 Grade：49.5%、Grade 3 以上：3.0%）は、表 74 に示された IR の発現割合（全 Grade：48.9%、Grade 3 以上：3.0%）と同程度であった（注入に伴う反応が最も多く認められ［全 Grade：48.9%、Grade 3 以上：3.0%］、アレルギー性鼻炎、発疹、斑状丘疹状皮疹及びそう痒性皮疹の発現割合は 0.3%～0.7%で、Grade 3 以上の事象は発現しなかった）。また、この追加解析の結果は表 75 に示した IR 症状の発現割合（全 Grade：48.9%、Grade 3 以上：3.6%）とも同程度であった。

IR 治療薬

IR に対する予防としての前投与薬を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.3.7.2]に示す。IR に対する前投与薬が必須になる前にイサツキシマブが投与された TED10893 試験第 1 相の最初の 8 名を除き、前投与薬は全ての患者に対して行われた。全体として 90%を超える患者に、各用量群の投与当日の投与前に前投与薬（ステロイド薬、抗ヒスタミン薬、又はこれらの両方）が投与された。

治験実施計画書に基づき、投与後のステロイド薬による予防は行われなかった。

結論

Data Pool 2 において、治験責任（分担）医師の報告による IR の発現割合（全 Grade）は 48.9%であり（Grade 3 以上は 3.0%）、この結果は CMQ を用いた TEAE-24H の副次解析の結果により裏付けられている。

3.1.4.3.1.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

TCD11863 試験（ILd）

TCD11863 試験（ILd）の患者の IR の詳細を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.2.3]に示す。全患者 57 名のうち、32 名（56.1%）に 1 件以上の IR が認められ、多くの IR（35.1%）が Grade 2 であった。Grade 3 の IR は 5 名（8.8%）の患者に発現した。Grade 4 及び Grade 5 の IR はいずれも認められなかった。28 名（49.1%）は、IR の根治的治療を受けた。

IR により、21 名（36.8%）はイサツキシマブの投与を中断し、5 名（8.8%）は投与を中止した（全て Grade 3 以上、[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.1.1.2.3]）。

1 件以上の IR が発現した 32 名のうち、29 名（90.6%）では IR エピソードの発現が 1 件のみであった。30 名（93.8%）には初回投与時に IR が認められた。

合計で 38 件の IR は全て（100%）投与当日に発現した。遅発性 IR は認められなかった。

全ての IR が可逆的であった。IR エピソードの消失（IR の持続期間）については、92.1%の IR エピソードが投与当日に消失し、7.9%の IR エピソードが投与翌日に消失した。

10%以上の患者に発現した IR 症状（全 Grade）は、呼吸困難（10 名［17.5%］）、悪心及び胸部不快感（各 8 名［14.0%］）並びに嘔吐（7 名［12.3%］）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.10.3]）。5%以上の患者に発現した Grade 3 以上の IR 症状は、3 名（5.3%）に認められたアナフィラキシー反応のみであった。

イサツキシマブの初回投与速度に基づき IR を解析したところ、10 mg/kg 以上の用量レベルでは、初回投与速度がより速い場合には IR の発現割合が高くなり（175 mg/h で 48.3%に対して、250 mg/h では 83.3%）、また、重症度が重くなる（Grade 3 以上の発現割合は 175 mg/h で 3.4%に対して、250 mg/h では 16.7%）という関連性が認められた（[Module 5.3.3.2-1: TCD11863, Section 13]）。

TEAE-24H（投与後 24 時間以内に発現した TEAE）の副次解析では、94.7%の患者に 1 件以上の TEAE-24H が認められた（Grade 3 以上は 49.1%の患者に発現）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.7.3]）。しかし、IR CMQ に基づく TEAE-24H が 1 件以上認められた患者の割合は 57.9%であった（Grade 3 以上は 8.8%の患者に発現）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.6.3]）。IR CMQ に基づく治験薬との因果関係が否定できない TEAE-24H の発現割合は 57.9%であった（Grade 3 以上は 8.8%の患者に発現）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.12.3]）。この 2 つの解析（IR CMQ に基づく TEAE-24H 及び因果関係が否定できない TEAE-24H）における TEAE-24H の発現割合は、治験責任（分担）医師の報告による IR の発現割合と一致している。

TCD13983 試験 ICBd パート

TCD13983 試験 ICBd パートにおける IR の概要を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.2.3]に示す。全患者 17 名のうち 8 名（47.1%）に 1 件以上の IR が認められ、うち 7 名（41.2%）には最も悪い Grade として Grade 2 の IR が認められた。Grade 3 の IR は初回投与速度 250 mg/hr でイサツキシマブを投与した 1 名（5.9%）に認められた（上述参照）。Grade 4 及び Grade 5 の IR はいずれも認められなかった。8 名（47.1%）の患者は IR のための治療を受けた。

IR により、17 名中 7 名（41.2%）の患者はイサツキシマブの投与を中断し、1 名（5.9%）の患者は初回投与時にイサツキシマブの投与を中止した。

IR が 1 回以上発現した 8 名のうち、7 名（87.5%）には 1 件のみ IR エピソードが発現した。他の患者 1 名には 2 件の IR エピソードが発現した。8 名全員（100%）に初回投与時に IR が発現した。

合計で 9 件全ての IR エピソード（100%）が投与当日に発現した。

全ての IR は可逆的であった。IR エピソードの消失（IR の持続期間）は、8 件の IR エピソードが投与当日に消失し、他の 1 件の IR エピソードは投与翌日に消失した。

10%以上の患者に発現した IR 症状（全 Grade）は、非心臓性胸痛（3 名［17.6%］）、並びに気管支痙攣、呼吸困難及び悪心（各 2 名［11.8%］）であった。Grade 3 以上の IR 症状は、1 名（5.9%）の患者に発現した Grade 3 の気管支痙攣のみであった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.10.3]）。

TEAE-24H（投与後 24 時間以内に発現した TEAE）の副次解析では、患者全員に 1 件以上の TEAE-24H が認められた（Grade 3 以上は 23.5%の患者に発現）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.7.3]）。しかし、IR CMQ に基づく TEAE-24H が 1 件以上発現した患者の割合は 47.1%であった（Grade 3 以上は 5.9%の患者に発現）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.6.3]）。IR CMQ に基づく治験薬との因果関係が否定できない TEAE-24H の発現割合は 47.1%であった（Grade 3 以上は 5.9%の患者に発現）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.12.3]）。この 2 つの解析（IR CMQ に基づく TEAE-24H 及び因果関係が否定できない TEAE-24H）における TEAE-24H の発現割合は、治験（分担）医師の報告による IR の発現割合と一致している。

IR 治療薬

Data Pool 3 の両試験における IR の前投与薬に関するデータを[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.3.7.3]に示す。各投与時の患者全員に 1 種類以上の IR の前投与薬が投与された。併用療法試験では、ステロイド薬も抗癌治療の一部として投与されたため、ステロイド薬を IR の前投与薬として正式に評価しなかった。各試験の 1 名に、投与期間中にモンテルカストが投与された（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.3.9.3]）。治験実施計画書に基づき、投与後のステロイド薬による予防は行われなかった。

3.1.4.3.1.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

Data Pool 4 において報告された IR の概要を表 76 に示す。イサツキシマブが投与された全ての患者 576 名のうち、266 名（46.2%）に 1 件以上の IR が認められた。多くの IR は Grade 1（35 名［6.1%］）又は Grade 2（211 名［36.6%］）であった。Grade 3 の IR は 15 名（2.6%）に認められ、Grade 4 の IR は 5 名（0.9%）に認められた。Grade 5 の IR は報告されなかった。

IR が発現した患者の多く（266 名中 237 名）には 1 件のみの IR エピソードが認められ、その発現時期は初回投与時が最も多かった（266 名中 258 名）。2 回目以降の投与時に最初の IR が発現した患者は、266 名中 8 名のみであった。

369 回の投与のうち、328 回（88.9%）の投与では投与当日に IR が発現し、他の 41 回（11.1%）の投与では投与翌日に IR が発現した（全ての遅発性 IR は初期の単剤療法試験で発現した）。イサツキシマブ投与開始から 3 日以降に発現した IR はなかった。全ての IR は消失し、その多く（369 件中 284 件［77.0%］）は 1 日以内に消失した。全体として、IR により、33.9%の患者はイサツキシマブの投与を中断し、3.3%の患者はイサツキシマブの投与を中止した（重症度が Grades 3 以上の場合、

治験実施計画書で投与中止を義務付けたことによる）。Isa (+/−Dex) 群では、イサツキシマブの投与が中止されたのは 8 名であるが、表 76 では、9 名に Grade 3～4 の IR が発現したことを示している。これは、治験薬の投与中止には至らなかった Grade 2 の IR（1 名）が誤って Grade 3 の IR として報告されたためである（3.1.4.3.1.2 項を参照）。

IR が発現した患者の割合は、IPd 群（39.1%）が Isa (+/−Dex) 群（48.9%）又はその他の併用療法群（54.1%）より低かった。

表 76 - Infusion reaction の概要－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]			
	IPd (N=197)	**Isa(+/-Dex) (N=305)**	**Other combo (N=74)**	**All (N=576)**
Number of patients with at least one infusion reaction [n(%)]	77 (39.1)	149 (48.9)	40 (54.1)	266 (46.2)
Worst grade by patient [n(%)]				
Grade 1	7 (3.6)	21 (6.9)	7 (9.5)	35 (6.1)
Grade 2	65 (33.0)	119 (39.0)	27 (36.5)	211 (36.6)
Grade 3	3 (1.5)	6 (2.0)	6 (8.1)	15 (2.6)
Grade 4	2 (1.0)	3 (1.0)	0	5 (0.9)
Grade 5	0	0	0	0
Action taken with isatuximab by patient [n(%)]				
Dose not changed	12 (6.1)	34 (11.1)	6 (8.1)	52 (9.0)
Dose reduced	0	0	0	0
Drug interrupted	60 (30.5)	107 (35.1)	28 (37.8)	195 (33.9)
Drug withdrawn	5 (2.5)	8 (2.6)	6 (8.1)	19 (3.3)
Corrective treatment for IR by patient [n(%)]				
Yes	65 (33.0)	122 (40.0)	36 (48.6)	223 (38.7)
No	12 (6.1)	27 (8.9)	4 (5.4)	43 (7.5)
Episodes by patient [n(%)]				
1 episode	68 (34.5)	133 (43.6)	36 (48.6)	237 (41.1)
≥2 episodes	9 (4.6)	16 (5.2)	4 (5.4)	29 (5.0)
≥3 episodes	0	4 (1.3)	2 (2.7)	6 (1.0)
≥4 episodes	0	3 (1.0)	1 (1.4)	4 (0.7)
≥5 episodes	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
The first onset of IR at [n(%)]				
First infusion	76 (38.6)	144 (47.2)	38 (51.4)	258 (44.8)
Subsequent infusions	1 (0.5)	5 (1.6)	2 (2.7)	8 (1.4)
Patient with IRs at [n(%)]				
First infusion	76 (38.6)	144 (47.2)	38 (51.4)	258 (44.8)
Subsequent infusions	8 (4.1)	15 (4.9)	4 (5.4)	27 (4.7)
Onset of IR leading to drug withdrawal at [n(%)]				

	Isatuximab[a]			
	IPd (N=197)	Isa(+/-Dex) (N=305)	Other combo (N=74)	All (N=576)
First infusion	4 (2.0)	8 (2.6)	5 (6.8)	17 (3.0)
Subsequent infusions	1 (0.5)	0	1 (1.4)	2 (0.3)
Patients with at least 2 episodes of IRs at the same infusion [n(%)]	2 (1.0)	6 (2.0)	1 (1.4)	9 (1.6)
Day of onset of IR from isatuximab infusion [n(%)]				
Same day	86/86 (100)	195/236 (82.6)	47/47 (100)	328/369 (88.9)
Next day of infusion	0/86	41/236 (17.4)	0/47	41/369 (11.1)
2 days after infusion	0/86	0/236	0/47	0/369
3 days after infusion	0/86	0/236	0/47	0/369
≥4 days after infusion	0/86	0/236	0/47	0/369
IR duration [n(%)]				
1 day	84/86 (97.7)	157/236 (66.5)	43/47 (91.5)	284/369 (77.0)
2 days	1/86 (1.2)	44/236 (18.6)	4/47 (8.5)	49/369 (13.3)
≥3 days	1/86 (1.2)	35/236 (14.8)	0/47	36/369 (9.8)
Not recovered	0/86	0/236	0/47	0/369

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd

IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, DEX: dexamethasone.

a Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.

Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator, for day of onset of IR from istatuximab infusion and IR duration, the number of episodes is used for calculating the percentages as denominator. For action taken, the patient is counted once in the worst action. If a dose was omitted, "Dose reduced" was selected in the study.

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/ae_iar_desc_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_iar_desc_p4_s_t_i.rtf (01APR2019 10:00)

IR の診断

Data Pool 4（イサツキシマブが投与された全ての患者）において、治験責任（分担）医師により IR の発現が報告された患者数を表 77 に示す。全患者 576 名のうち、266 名（46.2%）に IR が認められ、うち 20 名（3.5%）には Grade 3 以上の IR が認められた。Grade 3 以上の IR は全て、注入に伴う反応として報告された。

表 77 - Infusion reaction の発現患者数（%）－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	77 (39.1)	5 (2.5)	149 (48.9)	9 (3.0)	40 (54.1)	6 (8.1)	266 (46.2)	20 (3.5)
免疫系障害	3 (1.5)	0	0	0	0	0	3 (0.5)	0
薬物過敏症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
サイトカイン放出症候群	2 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	75 (38.1)	5 (2.5)	149 (48.9)	9 (3.0)	40 (54.1)	6 (8.1)	264 (45.8)	20 (3.5)
注入に伴う反応	75 (38.1)	5 (2.5)	149 (48.9)	9 (3.0)	40 (54.1)	6 (8.1)	264 (45.8)	20 (3.5)

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, DEX: dexamethasone.
[a] Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpto_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpto_iar1_p4_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 6:29)

IR の症状

Data Pool 4 において IR 症状が認められた患者数を表 78 に示す。イサツキシマブが投与された全ての患者 576 名のうち、267 名（46.4%）に 1 件以上の IR 症状（全 Grade）が認められ、28 名（4.9%）には Grade 3 以上の IR 症状が 1 件以上認められた。よく見られる IR 症状（5%以上の患者に発現）は、呼吸困難（76 名［13.2%］、Grade 3 以上：6 名［1.0%］）、悪寒（52 名［9.0%］）、悪心（50 名［8.7%］）、咳嗽（41 名［7.1%］）、胸部不快感（32 名［5.6%］）及び潮紅（29 名［5.0%］）であった。その他の重症度の重い IR 症状は、気管支痙攣（全 Grade：17 名［3.0%］、Grade 3 以上：10 名［1.7%］）、高血圧（全 Grade：13 名［2.3%］、Grade 3 以上：9 名［1.6%］）及びアナフィラキシー反応（全て Grade 3 以上：4 名［0.7%］）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.9.4]）。

表 78 - 発現割合が 2%以上の infusion reaction 症状－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	77 (39.1)	9 (4.6)	149 (48.9)	11 (3.6)	41 (55.4)	8 (10.8)	267 (46.4)	28 (4.9)
呼吸困難	26 (13.2)	2 (1.0)	38 (12.5)	2 (0.7)	12 (16.2)	2 (2.7)	76 (13.2)	6 (1.0)
悪寒	11 (5.6)	0	38 (12.5)	0	3 (4.1)	0	52 (9.0)	0
悪心	10 (5.1)	0	30 (9.8)	0	10 (13.5)	0	50 (8.7)	0
咳嗽	12 (6.1)	0	25 (8.2)	0	4 (5.4)	0	41 (7.1)	0
胸部不快感	3 (1.5)	0	21 (6.9)	0	8 (10.8)	1 (1.4)	32 (5.6)	1 (0.2)
潮紅	5 (2.5)	0	20 (6.6)	0	4 (5.4)	0	29 (5.0)	0
鼻閉	9 (4.6)	0	11 (3.6)	0	5 (6.8)	0	25 (4.3)	0
咽喉刺激感	8 (4.1)	0	12 (3.9)	0	4 (5.4)	0	24 (4.2)	0
嘔吐	4 (2.0)	0	12 (3.9)	0	7 (9.5)	0	23 (4.0)	0
頭痛	2 (1.0)	0	14 (4.6)	0	2 (2.7)	0	18 (3.1)	0
気管支痙攣	4 (2.0)	1 (0.5)	9 (3.0)	6 (2.0)	4 (5.4)	3 (4.1)	17 (3.0)	10 (1.7)
発熱	7 (3.6)	0	9 (3.0)	0	1 (1.4)	0	17 (3.0)	0
高血圧	6 (3.0)	4 (2.0)	3 (1.0)	3 (1.0)	4 (5.4)	2 (2.7)	13 (2.3)	9 (1.6)
鼻漏	5 (2.5)	0	6 (2.0)	0	2 (2.7)	0	13 (2.3)	0
喘鳴	3 (1.5)	1 (0.5)	8 (2.6)	0	1 (1.4)	0	12 (2.1)	1 (0.2)

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, DEX: dexamethasone.
[a] Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_sym_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_symf2_p4_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 6:32)

3.1.4.3.2 二次性悪性腫瘍

3.1.4.3.2.1 第 3 相 EFC14335 試験

EFC14335 試験において、Pd 群の 1 名及び IPd 群の 6 名が治験薬投与後に SPM と診断された。これらの SPM の内訳は、Pd 群に皮膚癌（扁平上皮癌［SCC］）1 名、IPd 群に SCC 4 名、皮膚癌以外の固形癌（放射線照射後の乳房血管肉腫）1 名及び造血器腫瘍（骨髄異形成症候群［MDS］）1 名であった。MDS と診断された 1 名を除き、SPM により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。Pd 群

では初回投与から 13 か月後に SCC と診断された。IPd 群では、治験薬の初回投与 14 日後に SCC と診断された 1 名を含め、全ての SPM が初回投与から 1 年以内に認められた。IPd 群の全患者には、SPM の発症と関連のあるレナリドミド（26 か月以上）及びアルキル化剤が過去に投与され(6)、一方、Pd 群の患者は 3 か月間のレナリドミドが投与されていた。EFC14335 試験の患者の詳細については、[Module 5.3.5.1-1: EFC14335, Section 11.3.3.4]を参照のこと。

3.1.4.3.2.2 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

全イサツキシマブ投与群において、17 名（3.0%）の患者が SPM と診断された（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.2.2]）。治験薬の初回投与から SPM 発症と診断されるまでの期間の中央値は、全イサツキシマブ投与群では 7.16 か月（範囲：0.5～26.5）、併合 IPd 10 mg/kg 群では 6.49 か月（範囲：0.5～21.2）であった。また、全イサツキシマブ投与群の 8 名は SPM 発症と診断されるまでの期間が 6 か月未満、うち 3 名は 3 か月未満であった。

併合 IPd 10 mg/kg 群では、TCD14079 試験パート A の更に 2 名が SPM と診断された。1 名は皮膚癌（基底細胞癌［BCC］）及び皮膚癌以外の固形癌（結膜の悪性新生物）、他の 1 名は皮膚癌（SCC）であった。イサツキシマブが単剤投与された患者のうち、8 名は投与中に SPM が確認された。その内訳は、造血器腫瘍（MDS）1 名、皮膚癌以外の固形癌 2 名（前立腺癌 1 名及び口腔の SCC 1 名）及び皮膚癌 5 名（BCC 及び SCC 1 名、BCC 2 名、SCC 1 名及び悪性黒色腫 1 名）であった。

全ての SPM 症例の詳細を表 79 に要約する。

イサツキシマブが投与された全ての患者のうち、よく見られる SPM（累積発現割合 3.0%）は皮膚癌（1.6%：SCC 0.9%、BCC 0.7%）、皮膚癌以外の固形癌（1.2%）及び造血器腫瘍（0.3%）であった。

したがって、イサツキシマブ投与患者で認められた SPM の発現割合は、MM 治療患者における SPM の基礎的な発現率以内である（9 項参照）。MM においては、SPM のリスクは高齢、基礎疾患に起因する免疫抑制並びにアルキル化剤（メルファランなど）及びレナリドミドに対する曝露歴の影響によって交絡される。

表 79 - 二次性悪性腫瘍の一覧表－Data Pool 4

Study	Arm	Patient Id.	Age/ Sex	SPM category	Preferred term	Study time of onset (Cycle/days)	Duration of prior lenalidomide exposure	Comments
EFC14335	IPd	[redacted]	65/M	Hematology malignancy	Myelodysplastic syndrome Transformation to acute myeloid leukaemia	Cycle 7/ Day 218 Follow-Up/ Day 421	27 months	2 autologous stem cell transplants using high dose melphalan prior to enrolling in the study; myelodysplastic syndrome was assessed as related to treatment received prior to the study
TED10893	Isa(+/-Dex)	[redacted]	61/M	Hematology malignancy	Myelodysplastic syndrome	Cycle 56/ Day 806	5 months	
EFC14335	IPd	[redacted]	74/F	Solid tumor non skin cancer	Breast angiosarcoma	Cycle 12/ Day 322	12 months	History of breast cancer 8 years prior to enrolling in the study
TCD14079	IPd	[redacted]	63/M	Solid tumor non skin cancer	Squamous cell carcinoma	Cycle 23/ Day 644	7 months	Squamous cell carcinoma of mid frontal scalp and of the inferior thoracic spine
TCD14079	IPd	[redacted]	62/M	Solid tumor non skin cancer Solid tumors skin cancer	Malignant neoplasm of conjunctiva Basal cell carcinoma	Cycle 12/ Day 324 Cycle 13/ Day 347	39 months	History of cheratoconjuctivitis
TED10893	Isa(+/-Dex)	[redacted]	81/M	Solid tumor non skin cancer	Prostate cancer	Cycle 49/ Day 764	60 months	
TED10893	Isa(+/-Dex)	[redacted]	61/M	Solid tumor non skin cancer	Squamous cell carcinoma	Cycle 18/ Day 244	36 months	Squamous cell carcinoma on left ear lobe; history of in-situ melanoma (location not reported) 10 years prior to enrolling in the study
TED10893_P2S1	Isa(+/-Dex)	[redacted]	56/M	Solid tumor non skin cancer	Squamous cell carcinoma of the oral cavity	Cycle 1/ Day 16	2 months	Squamous cell carcinoma of the soft palate; history of malignant neoplasm of the base of the tongue 6 years prior to enrolling in the study
TCD11863	Isa Other combo	[redacted]	59/M	Solid tumor non skin cancer	Prostate cancer	Cycle 10/ Day 269	13 months	

Study	Arm	Patient Id.	Age/ Sex	SPM category	Preferred term	Study time of onset (Cycle/days)	Duration of prior lenalidomide exposure	Comments
EFC14335	Pd	[redacted]	67/M	Solid tumors skin cancer	Squamous cell carcinoma of skin	Cycle 15/ Day 393	3 months	
EFC14335	IPd	[redacted]	77/M	Solid tumors skin cancer	Squamous cell carcinoma of skin	Cycle 7/ Day 177	42 months	
EFC14335	IPd	[redacted]	74/M	Solid tumors skin cancer	Squamous cell carcinoma of skin	Cycle 1/ Day 14	51 months	History of squamous cell carcinoma which developed during prior exposure to lenalidomide
EFC14335	IPd	[redacted]	79/M	Solid tumors skin cancer	Squamous cell carcinoma of skin	Cycle 5	41 months	
EFC14335	IPd	[redacted]	75/M	Solid tumors skin cancer	Squamous cell carcinoma of skin	Cycle 3/ Day 94	26 months	Squamous cell carcinoma assessed as related to prior lenalidomide treatment
TED10893	Isa(+/-Dex)	[redacted]	81/F	Solid tumors skin cancer	Basal cell carcinoma	Cycle 12/ Day 156	7 months	History of basal cell carcinoma on the right antihelix, forehead and left neck immediately prior to being enrolled in the study
TED10893	Isa(+/-Dex)	[redacted]	63/M	Solid tumors skin cancer	Basal cell carcinoma	Cycle 2/ Day 21	57 months	
TED10893_P2S1	Isa(+/-Dex)	[redacted]	64/F	Solid tumors skin cancer	Basal cell carcinoma	Cycle 12/ Day 311	12 months	
					Squamous cell carcinoma of skin	Cycle 14/ Day 382		
TED10893_P2S1	Isa(+/-Dex)	[redacted]	55/F	Solid tumors skin cancer	Malignant melanoma	Cycle 5/ Day 127	17 months	History of facial squamous cell carcinoma 2 years prior to enrolling in the study, and non-malignant breast mass (no pathology diagnosis was reported) immediately prior to enrollment in the study

3.1.4.3.3 呼吸器系の有害事象（下気道の有害事象及び呼吸器感染）

3.1.4.3.3.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

下気道の TEAE

EFC14335 試験において下気道の TEAE の発現割合は、IPd 群が Pd 群よりも 11.3%（Grade 3 以上は 4.5%）高かった（表 80）。この不均衡（2%を超える差）をもたらした TEAE は、主に呼吸困難及び湿性咳嗽であった。また、Grade 3 以上の TEAE に関して不均衡（2%を超える差）をもたらしたのは、主に呼吸困難であった。

EFC14335 試験の治験実施計画書では、COPD 又は喘息の既往を除外に規定していなかった。そのため、各群 16 名（IPd 群 10.5%及び Pd 群 10.7%）は COPD 又は喘息の既往歴があった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.2.2.4.1]）。IPd 群の COPD／喘息の既往歴を有する 16 名のうち、9 名（56.3%）には Grade 2 の IR エピソードが 1 件発現し、1 名には 2 回目に Grade 3 の IR エピソードが発現し、治験実施計画書の規定に基づきイサツキシマブの投与を中止した。これらの患者に対しては、初回の IPd サイクル中に投与後の吸入薬又は気管支拡張薬の追加投与（長期治療以外）の必要性はなく、また、そのほかに、IR により全ての治験薬の投与中止に至った患者はいなかった（[Module 5.3.5.1-1: EFC14335, Section 11.3.3.4]を参照）。

併合 IPd 10 mg/kg 群における下気道の TEAE の発現割合は、EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった。Grade 3 以上の下気道の TEAE の全発現割合も 2 つの併合 IPd 群と EFC14335 試験の IPd 群とは同程度であり、2 つの併合 IPd 群において最も多い TEAE は呼吸困難であった。

下気道の TEAE により全ての治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。

表 80 - 下気道の TEAE－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335				Pooled[a]			
	Pd (N=149)		IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	38 (25.5)	5 (3.4)	56 (36.8)	12 (7.9)	72 (39.3)	13 (7.1)	83 (42.1)	15 (7.6)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	0	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (2.2)	1 (0.5)	4 (2.0)	1 (0.5)
細気管支炎	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (2.2)	1 (0.5)	4 (2.0)	1 (0.5)
膿性痰	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
肺移植片対宿主病	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0

	EFC14335				Pooled[a]			
	Pd (N=149)		IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35 (23.5)	5 (3.4)	51 (33.6)	11 (7.2)	66 (36.1)	12 (6.6)	77 (39.1)	14 (7.1)
呼吸困難	15 (10.1)	2 (1.3)	23 (15.1)	6 (3.9)	33 (18.0)	7 (3.8)	39 (19.8)	9 (4.6)
咳嗽	11 (7.4)	1 (0.7)	14 (9.2)	0	23 (12.6)	0	27 (13.7)	0
湿性咳嗽	2 (1.3)	0	7 (4.6)	0	7 (3.8)	0	10 (5.1)	0
労作性呼吸困難	5 (3.4)	0	2 (1.3)	0	3 (1.6)	0	3 (1.5)	0
しゃっくり	2 (1.3)	0	3 (2.0)	1 (0.7)	3 (1.6)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)
喘息	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
気管支拡張症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
気管支肺症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
安静時呼吸困難	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
低酸素症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
非心原性肺水腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
肺臓炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
肺線維症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
呼吸器症状	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
喘鳴	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
無気肺	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
夜間呼吸困難	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
肺水腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.7)	0	5 (3.3)	0	8 (4.4)	0	9 (4.6)	0
非心臓性胸痛	3 (2.0)	0	5 (3.3)	0	7 (3.8)	0	8 (4.1)	0
胸部不快感	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
胸痛	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpto_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpto_resl_p1_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 6:28)

呼吸器感染

EFC14335 試験において全 Grade 及び Grade 3 以上の呼吸器感染の発現割合（表 81）は、IPd 群が Pd 群よりもそれぞれ 21.3%及び 12.0%高かった（全 Grade：IPd 群 74.3%及び Pd 群 53.0%、Grade 3 以上：IPd 群 36.2%及び Pd 群 24.2%）。この TEAE の不均衡（2%を超える差）は、主に上気道感染、肺炎、気管支炎及び上咽頭炎によるものであった。Grade 3 以上の不均衡（2%を超える差）は、主に上気道感染及び気管支炎によるものであった。しかし、重篤な肺炎の発現割合は全 Grade 及び Grade 3 以上のいずれも、IPd 群と Pd 群との間で同程度であった（全 Grade：IPd 群 15.1%及び Pd 群 15.4%、Grade 3 以上：IPd 群 14.5%及び Pd 群 14.8%）（表 57）。

EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群では、呼吸器感染により全ての治験薬の投与中止に至った患者の割合は同程度であった。

併合 IPd 10 mg/kg 群における呼吸器感染の発現割合は、EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった。

表 81 - 呼吸器感染－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335				Pooled[a]			
	Pd (N=149)		IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	79 (53.0)	36 (24.2)	113 (74.3)	55 (36.2)	132 (72.1)	62 (33.9)	142 (72.1)	64 (32.5)
感染症および寄生虫症	79 (53.0)	36 (24.2)	113 (74.3)	55 (36.2)	132 (72.1)	62 (33.9)	142 (72.1)	64 (32.5)
上気道感染	26 (17.4)	1 (0.7)	43 (28.3)	5 (3.3)	55 (30.1)	5 (2.7)	62 (31.5)	5 (2.5)
肺炎	26 (17.4)	23 (15.4)	31 (20.4)	25 (16.4)	39 (21.3)	32 (17.5)	41 (20.8)	33 (16.8)
気管支炎	13 (8.7)	1 (0.7)	36 (23.7)	5 (3.3)	39 (21.3)	5 (2.7)	40 (20.3)	6 (3.0)
上咽頭炎	7 (4.7)	0	14 (9.2)	0	16 (8.7)	0	19 (9.6)	0
インフルエンザ	8 (5.4)	1 (0.7)	9 (5.9)	4 (2.6)	11 (6.0)	5 (2.7)	11 (5.6)	5 (2.5)
下気道感染	8 (5.4)	4 (2.7)	8 (5.3)	5 (3.3)	8 (4.4)	5 (2.7)	8 (4.1)	5 (2.5)
気道感染	6 (4.0)	2 (1.3)	6 (3.9)	2 (1.3)	7 (3.8)	2 (1.1)	7 (3.6)	2 (1.0)
鼻炎	5 (3.4)	0	5 (3.3)	0	7 (3.8)	0	7 (3.6)	0
副鼻腔炎	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	4 (2.2)	0	5 (2.5)	0
肺感染	5 (3.4)	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (1.6)	2 (1.1)	3 (1.5)	2 (1.0)
咽頭炎	1 (0.7)	0	3 (2.0)	0	3 (1.6)	0	3 (1.5)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	4 (2.7)	4 (2.7)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (1.6)	3 (1.6)	3 (1.5)	3 (1.5)
ウイルス性肺炎	0	0	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (1.6)	3 (1.6)	3 (1.5)	3 (1.5)
ウイルス性気道感染	2 (1.3)	0	3 (2.0)	0	3 (1.6)	0	3 (1.5)	0
異型肺炎	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)
喉頭炎	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
細菌性肺炎	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)

	EFC14335				Pooled[a]			
	Pd (N=149)		IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
ヘモフィルス性肺炎	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
インフルエンザ性肺炎	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)
扁桃炎	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.1)	0	2 (1.0)	0
気管炎	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.1)	0	2 (1.0)	0
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
真菌性咽頭炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
真菌性肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
細菌性上気道感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
ウイルス性気管支炎	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
カンジダ性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性下気道感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
中咽頭カンジダ症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpto_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpto_resi_p1_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 6:28)

3.1.4.3.3.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2 における呼吸器系の TEAE（呼吸器感染の TEAE 及び下気道の TEAE を含む）を [Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.3.1.2]に示す。全患者の 48.9%に呼吸器系の TEAE が 1 件以上認められ、12.1%の患者に Grade 3 以上の TEAE が認められた。投与後期間における呼吸器系の AE の発現割合は低かった（2 名［0.7%］）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.3.19.2]）。呼吸器系の TEAE 及び投与後期間における AE のいずれの発現割合にも、用量依存性は見られなかった。

37.4%の患者に呼吸器感染が TEAE として報告され、9.8%の患者に Grade 3 以上の呼吸器感染が認められた。これらのうち、2%以上の患者に認められた Grade 3 以上の TEAE は肺炎（6.2%）のみであった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.3.3.2]）。

下気道の TEAE は 29.2%に認められた（Grade 3 以上は 3.3%の患者に発現）。これらのうち、よく見られる TEAE は咳嗽（15.4%）及び呼吸困難（8.5%）であり、1.0%以上に認められた Grade 3 以上の TEAE はなかった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.3.2.2]）。

2%以上の患者に認められた治験薬との因果関係が否定できない呼吸器系の TEAE は、上気道感染のみであった（2%、Grade 3 以上は認められなかった）。5 名（1.6%）の患者には、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の肺炎が認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.3.4.2]）。

2 名の患者には投与後期間に呼吸器感染が認められた。そのうち 1 名は 10 mg/kg 未満群の患者で、Grade 3 以上の肺炎が認められ、他の 1 名は 20 mg/kg 群の患者で Grade 3 以上のニューモシスチス・イロベチイ肺炎が認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.3.19.2]）。

3.1.4.3.3.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

Data Pool 3 の呼吸器系の TEAE の全データは Data Pool 4 の解析に含まれている。

3.1.4.3.3.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

下気道の TEAE

Data Pool 4 の患者全体（全イサツキシマブ投与群）において、下気道の TEAE（全 Grade）は 35.9%（範囲：29.2%～47.3%）の患者に認められ、Grade 3 以上の下気道の TEAE は 4.5%（範囲：1.4%～7.6%）の患者に認められた（表 82）。

全体で、下気道の TEAE の発現割合は、全 Grade 及び Grade 3 以上のいずれも、IPd 群が Isa (+/−Dex) 群よりも高かった（全 Grade：IPd 群 42.1%及び Isa (+/−Dex) 群 29.2%、Grade 3 以上：IPd 群 7.6%及び Isa (+/−Dex) 群 3.3%）。IPd 群と Isa (+/−Dex) 群の発現割合の差が最も大きかったのは呼吸困難であった（全 Grade：IPd 群 19.8%及び Isa (+/−Dex) 群 8.5%、Grade 3 以上：IPd 群 4.6%及び Isa (+/−Dex) 群 0.7%）。治験薬との因果関係が否定できない下気道の TEAE の発現割合は、IPd 群が Isa (+/−Dex) 群よりも高かった（全 Grade：IPd 群 15.2%及び Isa (+/−Dex) 群 2.6%）。IPd 群の発現割合が Isa (+/−Dex) 群より 5%以上高い治験薬との因果関係が否定できない下気道の TEAE（全 Grade）は呼吸困難であった（IPd 群 9.1%、Isa (+/−Dex) 群 0.3%）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.3.5.3]）。

全体として、下気道 TEAE（全 Grade）の発現割合は、IPd 群がその他の併用療法群よりも低かった（IPd 群 42.1%、その他の併用療法群 47.3%）。Grade 3 以上の下気道の TEAE の発現割合は、IPd 群がその他の併用療法群よりも高かった（IPd 群 7.6%、その他の併用療法群 1.4%）。その他の併用療法群には NDMM 患者を対象とした TCD13983 試験 ICBd パートが含まれており、これらの患者の

良好な健康状態を反映していると考えられる。IPd 群及びその他の併用療法群における治験薬との因果関係が否定できない全 Grade（Grade 3 以上）の下気道 TEAE の発現割合は、IPd 群 15.2%（3.0%）及びその他の併用療法群 10.8%（1.4%）であった。

結論として、全てのイサツキシマブ投与群を通じて、よく見られる下気道の TEAE は咳嗽（16.1%）及び呼吸困難（12.7%）であり、治験薬との因果関係が否定できないと判断された咳嗽及び呼吸困難の発現割合はそれぞれ 1.9%及び 3.5%であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.2.1.2.3、Appendix 2.3.2.1.4]）。また、重篤な TEAE としての咳嗽及び呼吸困難の発現割合はそれぞれ 0.2%及び 1.2%であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.5.1.4]）。これら 2 つの TEAE による全ての治験薬の投与中止は見られなかった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.1.1.2.4]）。事象発現までの時間に関しては、イサツキシマブ投与開始から 24 時間以内に咳嗽及び呼吸困難が認められた患者の割合は、それぞれ 5.2%及び 5.9%であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.1.7.4]）。

イサツキシマブの試験全体を通して、下気道の TEAE の観点から解析するため、治験実施計画書では、COPD 又は喘息の既往歴を有する患者を除外しなかった。また、投与後の吸入薬又は気管支拡張薬の追加投与を義務付けなかった。

表 82 - 下気道の TEAE－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	83 (42.1)	15 (7.6)	89 (29.2)	10 (3.3)	35 (47.3)	1 (1.4)	207 (35.9)	26 (4.5)
感染症および寄生虫症	4 (2.0)	1 (0.5)	0	0	0	0	4 (0.7)	1 (0.2)
細気管支炎	4 (2.0)	1 (0.5)	0	0	0	0	4 (0.7)	1 (0.2)
免疫系障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
肺移植片対宿主病	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	77 (39.1)	14 (7.1)	83 (27.2)	8 (2.6)	35 (47.3)	1 (1.4)	195 (33.9)	23 (4.0)
咳嗽	27 (13.7)	0	47 (15.4)	0	19 (25.7)	0	93 (16.1)	0
呼吸困難	39 (19.8)	9 (4.6)	26 (8.5)	2 (0.7)	8 (10.8)	0	73 (12.7)	11 (1.9)
湿性咳嗽	10 (5.1)	0	12 (3.9)	0	9 (12.2)	0	31 (5.4)	0
労作性呼吸困難	3 (1.5)	0	7 (2.3)	0	6 (8.1)	0	16 (2.8)	0
喘鳴	1 (0.5)	0	6 (2.0)	0	0	0	7 (1.2)	0
しゃっくり	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (0.7)	0	1 (1.4)	0	6 (1.0)	1 (0.2)
喘息	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	2 (0.3)	0

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
低酸素症	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)
胸膜痛	0	0	1 (0.3)	0	1 (1.4)	0	2 (0.3)	0
急性呼吸不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
無気肺	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
気管支拡張症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
気管支肺症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
安静時呼吸困難	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
喀血	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
非心原性肺水腫	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肺臓炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肺うっ血	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
肺線維症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
肺水腫	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
肺サルコイドーシス	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
呼吸性アルカローシス	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸器症状	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
頻呼吸	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (4.6)	0	12 (3.9)	2 (0.7)	3 (4.1)	0	24 (4.2)	2 (0.3)
非心臓性胸痛	8 (4.1)	0	6 (2.0)	1 (0.3)	3 (4.1)	0	17 (3.0)	1 (0.2)
胸部不快感	1 (0.5)	0	3 (1.0)	0	0	0	4 (0.7)	0
胸痛	1 (0.5)	0	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	4 (0.7)	1 (0.2)

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, DEX: dexamethasone.
[a] Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpto_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpto_resl_p4_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 6:29)

<u>呼吸器感染</u>

Data Pool 4 の患者全体（全イサツキシマブ投与群）において、呼吸器感染の TEAE（全 Grade）は 52.1%（範囲：37.4%～72.1%）の患者に認められ、Grade 3 以上の呼吸器感染の TEAE は 18.6%（範囲：9.8%～32.5%）の患者に認められた（表 83）。

呼吸器感染 TEAE の発現割合は、全 Grade 及び Grade 3 以上のいずれも、IPd 群が Isa (+/−Dex) 群よりも高かった（全 Grade：IPd 群 72.1%及び Isa (+/−Dex) 群 37.4%、Grade 3 以上：IPd 群 32.5%及び Isa (+/−Dex) 群 9.8%）。IPd 群と Isa (+/−Dex) 群の発現割合の差が最も大きかったのは上気道感染（全 Grade：IPd 群 31.5%及び Isa (+/−Dex) 群 18.0%、Grade 3 以上：IPd 群 2.5%及び Isa (+/−Dex) 群 1.0%）、肺炎（全 Grade：IPd 群 20.8%及び Isa (+/−Dex) 群 6.9%、Grade 3 以上：IPd 群 16.8%及び Isa (+/−Dex) 群 6.2%）及び気管支炎（全 Grade：IPd 群 20.3%及び Isa (+/−Dex) 群 4.9%、Grade 3 以上：IPd 群 3.0%及び Isa (+/−Dex) 群 0.7%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない呼吸器感染の TEAE の発現割合は、IPd 群が Isa (+/−Dex) 群よりも高かった（全 Grade：IPd 群 32.0%及び Isa (+/−Dex) 群 3.9%、Grade 3 以上：IPd 群 16.2%及び Isa (+/−Dex) 群 1.6%）。IPd 群の発現割合が Isa (+/−Dex) 群より 5%以上高い治験薬との因果関係が否定できない呼吸器感染の TEAE（全 Grade）は、上記と同様に上気道感染（IPd 群 12.7%、Isa (+/−Dex) 群 2.0%）、肺炎（IPd 群 9.6%、Isa (+/−Dex) 群 1.6%）及び気管支炎（IPd 群 7.6%、Isa (+/−Dex) 群 0.3%）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.3.6.3]）。

呼吸器感染の TEAE（全 Grade）の発現割合は、IPd 群がその他の併用療法群よりも高かった（IPd 群 72.1%、その他の併用療法群 59.5%）。Grade 3 以上の呼吸器感染の TEAE の発現割合も、IPd 群がその他の併用療法群よりも高かった（IPd 群 32.5%、その他の併用療法群 17.6%）。IPd 群とその他の併用療法群の発現割合の差が最も大きかったのは肺炎（全 Grade：IPd 群 20.8%及びその他の併用療法群 6.8%、Grade 3 以上：IPd 群 16.8%及びその他の併用療法群 6.8%）及び気管支炎（全 Grade：IPd 群 20.3%及びその他の併用療法群 13.5%、Grade 3 以上：IPd 群 3.0%及びその他の併用療法群 1.4%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない呼吸器感染の TEAE の発現割合は、IPd 群がその他の併用療法群よりも高かった（全 Grade：IPd 群 32.0%及びその他の併用療法群 20.3%、Grade 3 以上：IPd 群 16.2%及びその他の併用療法群 6.8%）。IPd 群の発現割合がその他の併用療法群より 5%超高かった治験薬との因果関係が否定できない呼吸器感染の TEAE（全 Grade）は、上気道感染（IPd 群 12.7%、その他の併用療法群 5.4%）及び肺炎（IPd 群 9.6%、その他の併用療法群 2.7%）であった（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.3.6.3）。

表 83 - 呼吸器感染－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	142 (72.1)	64 (32.5)	114 (37.4)	30 (9.8)	44 (59.5)	13 (17.6)	300 (52.1)	107 (18.6)
感染症および寄生虫症	142 (72.1)	64 (32.5)	114 (37.4)	30 (9.8)	44 (59.5)	13 (17.6)	300 (52.1)	107 (18.6)
上気道感染	62 (31.5)	5 (2.5)	55 (18.0)	3 (1.0)	25 (33.8)	0	142 (24.7)	8 (1.4)
肺炎	41 (20.8)	33 (16.8)	21 (6.9)	19 (6.2)	5 (6.8)	5 (6.8)	67 (11.6)	57 (9.9)
気管支炎	40 (20.3)	6 (3.0)	15 (4.9)	2 (0.7)	10 (13.5)	1 (1.4)	65 (11.3)	9 (1.6)
上咽頭炎	19 (9.6)	0	11 (3.6)	0	2 (2.7)	0	32 (5.6)	0
インフルエンザ	11 (5.6)	5 (2.5)	10 (3.3)	2 (0.7)	6 (8.1)	0	27 (4.7)	7 (1.2)
副鼻腔炎	5 (2.5)	0	11 (3.6)	0	4 (5.4)	0	20 (3.5)	0
気道感染	7 (3.6)	2 (1.0)	4 (1.3)	0	5 (6.8)	1 (1.4)	16 (2.8)	3 (0.5)
下気道感染	8 (4.1)	5 (2.5)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (1.4)	0	11 (1.9)	6 (1.0)
鼻炎	7 (3.6)	0	3 (1.0)	0	1 (1.4)	0	11 (1.9)	0
肺感染	3 (1.5)	2 (1.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (5.4)	3 (4.1)	9 (1.6)	7 (1.2)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.5)	0	5 (1.6)	0	2 (2.7)	1 (1.4)	8 (1.4)	1 (0.2)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	3 (1.5)	3 (1.5)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	5 (0.9)	5 (0.9)
ウイルス性肺炎	3 (1.5)	3 (1.5)	1 (0.3)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	5 (0.9)	4 (0.7)
咽頭炎	3 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	4 (0.7)	0
ＲＳウイルス感染	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.3)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	4 (0.7)	3 (0.5)
異型肺炎	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	3 (0.5)	3 (0.5)
ウイルス性気道感染	3 (1.5)	0	0	0	0	0	3 (0.5)	0
喉頭炎	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)
細菌性肺炎	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)
ヘモフィルス性肺炎	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)
インフルエンザ性肺炎	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)
扁桃炎	2 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0
気管炎	2 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0
細菌性上気道感染	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.3)	0
急性副鼻腔炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
真菌性咽頭炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
真菌性肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ＲＳウイルス肺炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
レンサ球菌性肺炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
気管気管支炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, DEX: dexamethasone.
[a] Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpto_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpto_resi_p4_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 6:29)

3.1.4.3.4 好中球減少症及び好中球減少性合併症

臨床検査評価に基づく好中球減少症の要約を 4.1 項に示す。

3.1.4.3.4.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

EFC14335 試験において、臨床検査評価に基づく Grade 3～4 の好中球減少症の発現割合は、IPd 群が Pd 群よりも高く（IPd 群 84.9%、Pd 群 70.1%）（表 84）、IPd 群の Grade 4 の好中球減少症の発現割合は Pd 群の 2 倍であった（IPd 群 60.5%、Pd 群 31.3%）。Grade 3～4 の好中球減少症の発現及び持続期間は IPd 群と Pd 群とで同様であった（発現までの期間の中央値は治験薬の初回投与から IPd 群では 21 日及び Pd 群では 22 日、持続期間の中央値は IPd 群では 11 日及び Pd 群では 9 日であった）。したがって、イサツキシマブを追加しても好中球減少症の持続期間は延長しないと考えられる（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.4.4.1]）。

Grade 3～4 の好中球減少症の全発現割合及び Grade 3～4 の好中球減少症の発現までの期間に関して、併合 IPd 10 mg/kg 群と EFC14335 試験の IPd 群は同様であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.4.8.1]）。

表 84 - 臨床検査評価に基づく好中球減少症（Lab）及び投与期間中に発現した好中球減少性合併症－ Data Pool 1（安全性解析対象集団）

Event [n/N or n(%)] Grade	EFC14335 Pd (N=149)	EFC14335 IPd 10 mg/kg (N=152)	Pooled[a] IPd(10 mg/kg) (N=183)	Pooled[a] All IPd doses[b] (N=197)
Neutropenia (Lab)				
Grade 1	13/147 (8.8)	1/152 (0.7)	3/182 (1.6)	3/196 (1.5)
Grade 2	21/147 (14.3)	16/152 (10.5)	17/182 (9.3)	18/196 (9.2)
Grade 3	57/147 (38.8)	37/152 (24.3)	44/182 (24.2)	49/196 (25.0)
Grade 4	46/147 (31.3)	92/152 (60.5)	109/182 (59.9)	117/196 (59.7)
Neutropenic complications (AE)				
All grades	30 (20.1)	46 (30.3)	47 (25.7)	47 (23.9)
Grade 1	0	0	0	0
Grade 2	15 (10.1)	18 (11.8)	18 (9.8)	18 (9.1)
Grade 3	7 (4.7)	22 (14.5)	22 (12.0)	22 (11.2)
Grade 4	5 (3.4)	4 (2.6)	5 (2.7)	5 (2.5)
Grade 5	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.0)
Neutropenic complications leading to definitive treatment discontinuation	5 (3.4)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.0)
Neutropenic complications with fatal outcome during treatment period	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
b 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: The laboratory values for neutropenia (Lab) are derived from the neutrophil counts of laboratory data by NCI CTCAE grading and neutropenic complications are selected by customized MedDRA query. The denominator used for the percentage calculation of neutropenia (Lab) is the number of patients with at least 1 evaluation of the laboratory test during the considered observation period.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/ae_neu_desc_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_neu_desc_p1_s_t_i.rtf (01APR2019 10:24)

高 Grade の好中球減少症は感染症のリスク因子であることから、TEAE としての発熱性好中球減少症及び好中球減少性感染に基づく好中球減少性合併症の解析を実施した（2.1.3.5.5 項を参照）（表 85）。EFC14335 試験において Grade 3 以上の発熱性好中球減少症が TEAE として発現した割合は、IPd 群が Pd 群より高く（IPd 群 11.8%、Pd 群 2.0%）、好中球減少性感染の発現割合（全 Grade）も IPd 群の方が高かった（IPd 群 25.0%、Pd 群 19.5%）。Grade 3 以上の好中球減少性感染の発現割合は、IPd 群が Pd 群より高かった（IPd 群 13.2%、Pd 群 9.4%）。

全ての治験薬の投与中止に至った好中球減少性合併症は、IPd 群では 1.3%及び Pd 群では 3.4%の患者に認められた（表 84）。全ての治験薬の投与中止に至った好中球減少症は、Pd 群の 2 名に認めら

れた（表 60）。多くの症例では、投与変更（延期又は休薬／減量）の後に治験薬の投与を継続することができた。

IPd 群及び Pd 群において好中球減少性合併症により死亡に至った患者は、それぞれ 1 名（0.7%）及び 3 名（2.0%）であった。これらの 4 名は、投与期間中の好中球減少性合併症の状況において感染により死亡した。IPd 群の患者[redacted]は Grade 4 の好中球減少症を併発したインフルエンザ性肺炎により死亡した（[Module 5.3.5.1-1: EFC14335, Section 15.3.3], Deaths[redacted]）。Pd 群では、患者[redacted]は Grade 3 の好中球減少症を併発した肺炎により死亡し（Module 5.3.5.1-1: EFC14335, Section 15.3.3, Deaths[redacted]）、患者[redacted]は Grade 4 の好中球減少症を併発した敗血症により死亡し（Module 5.3.5.1-1: EFC14335, Section 15.3.3, Deaths[redacted]）、患者[redacted]は、Grade 3 の好中球減少症を併発した敗血症性ショックにより死亡した（Module 5.3.5.1-1: EFC14335, Section 15.3.3, Deaths[redacted]）。Pd 群の 1 名の死亡理由である肺炎は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

好中球減少性合併症及び好中球減少症の発現割合が高いことと同様に、G-CSF の使用全体（予防目的若しくは治療目的、又はこれらの両方）も IPd 群が Pd 群よりも多かった（IPd 群 105 名［69.1%］、Pd 群 79 名［53.0%］）（[Module 5.3.5.1-1: EFC14335, Appendix 16.2.4.5.7]）。G-CSF が投与された患者のうち、治療目的で G-CSF が投与された患者は IPd 群の方が多かった（IPd 群 93.3%、Pd 群 84.8%）のに対して、予防目的での使用割合は両投与群間で同程度であった（IPd 群 37.1%、Pd 群 39.2%）。G-CSF が投与された患者のみを対象に好中球減少性感染を解析すると、好中球減少性感染の発現割合は両投与群間で同程度であった（IPd 群 31.4%、Pd 群 32.9%）（[Module 5.3.5.1-1: EFC14335, Appendix 16.2.8.1.10]）。

併合 IPd 10 mg/kg 群においては（PT としての好中球減少性感染及び発熱性好中球減少症を含む CMQ「Neutropenic complications」を用いた TEAE の解析に基づく）、データ収集及び解析方法が異なることから、好中球減少性合併症の全発現割合と、EFC14335 試験の IPd 群で認められた好中球減少性合併症を比較することは不可能である（2.1.3.5.5 項及び表 85 脚注 c）。

表 85 - 投与期間中に発現した好中球減少性合併症ーData Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335				Pooled[a]			
	Pd (N=149)		IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Event [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Neutropenic complications	30 (20.1)	15 (10.1)	46 (30.3)	28 (18.4)	47 (25.7)	29 (15.8)	47 (23.9)	29 (14.7)
好中球減少性感染[c]	29 (19.5)	14 (9.4)	38 (25.0)	20 (13.2)	39 (21.3)	21 (11.5)	39 (19.8)	21 (10.7)
発熱性好中球減少症	3 (2.0)	3 (2.0)	18 (11.8)	18 (11.8)	18 (9.8)	18 (9.8)	18 (9.1)	18 (9.1)

Pd: Pomalidomide and dexamethasone; IPd: Isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
[c] For EFC14335, a neutropenic infection was a TEAE identified by CMQ "GLB_SOC Infections and infestations" of grade >= 2 where there was a concurrent clinical laboratory Grade 3 or 4 neutropenia value between -7 days before up to 2 days after onset of the TEAE. The grade of neutropenic infection is based on the grade of the TEAE. For TCD14079 Part A, a neutropenic infection was a single PT reported by investigator.
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Neutropenic complications are selected by customized MedDRA query.
Revised from the source:
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_pt_neu_p1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_neu_p1_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 5:58)

3.1.4.3.4.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2 における好中球減少症及び好中球減少性合併症を [Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.4.1.2] に示す。Data Pool 2 において、臨床検査評価に基づく治験薬投与下の好中球減少症は 48.3%の患者に認められ、Grade 3～4 の好中球減少症は 15.4%の患者に認められ、用量群間に顕著な差は認められなかった。3 名（1.0%、各用量群 1 名）の患者には、Grade 3 の好中球減少性合併症として発熱性好中球減少症が認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.4.2.2]）。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 の発熱性好中球減少症は 1 名（0.3%、10 mg/kg 群）に認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.2.1.2]）。

Grade 3～4 の好中球減少症が認められた 46 名において、最初の発現までの期間の中央値は 22.0 日であった（範囲：全用量レベルを通じて 11.5～29.0 日）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.4.8.2]）。

3.1.4.3.4.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

TCD11863 試験（ILd）及び TCD13983 試験 ICBd パートから得られたデータは Data Pool 4 の解析に含まれている（3.1.4.3.4.4 項）。

3.1.4.3.4.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

Data Pool 4 の全患者（全イサツキシマブ投与群）の 43.9%に Grade 3～4 の好中球減少症が 1 件以上認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.4.1.3]）。Grade 3～4 の好中球減少症が認められた患者において、Grade 3～4 の好中球減少症の最初の発現までの期間の中央値は 21 日であった（表 86）。

全体で、Grade 3～4 の好中球減少症の発現割合は IPd 群が Isa (+/−Dex) 群よりも高く（IPd 群 84.3%、Isa (+/−Dex) 群 15.1%）（表 86）、これはポマリドミドの好中球減少作用に起因すると考えられる(7)。IPd 群と Isa (+/−Dex) 群の発現割合の差が最も大きかったのは Grade 4 の好中球減少症であった（IPd 群 59.7%、Isa (+/−Dex) 群 4.0%）（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.6.4.1.3）。

全体で、Grade 3～4 の好中球減少症の発現割合は IPd 群がその他の併用療法群よりも高く（IPd 群 84.7%、その他の併用療法群 50.7%）、特に Grade 4 の好中球減少症で顕著であった（IPd 群 59.7%、その他の併用療法群 12.7%）（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.6.4.1.3）。

表 86 - Grade 3～4 の好中球減少症が認められた患者における臨床検査値異常に基づく投与期間中の Grade 3～4 の好中球減少症の最初の発現までの期間－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]			
	IPd (N=197)	**Isa(+/-Dex) (N=305)**	**Other combo (N=74)**	**All (N=576)**
Number of patients with at least one grade 3 or 4 neutropenia [n/N (%)]	166/197 (84.3)	46/305 (15.1)	36/74 (48.6)	248/576 (43.1)
Time to onset of the first neutropenia (days)				
Number	166	46	36	248
Mean (SD)	24.5 (41.1)	42.1 (56.1)	36.5 (36.0)	29.5 (44.1)
Median	18.0	22.0	22.0	21.0
Min ; Max	6 ; 342	1 ; 305	2 ; 141	1 ; 342

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, DEX: dexamethasone.

a Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/ae_tte2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_tte2_neu2_p4_s_t_i.rtf (01APR2019 13:33)

EFC14335 試験とその他の試験とではデータ収集方法及び解析方法が異なることから、Data Pool 4 全体における好中球減少性合併症の解析の解釈には注意が必要である（2.1.3.5.5 項を参照）。

TEAE としての Grade 3 以上の好中球減少性合併症の発現割合は、その他の併用療法群が Isa (+/−Dex) 群よりも高かった（その他の併用療法群 5.4%、Isa (+/−Dex) 群 1.0%）。最も発現割合が高かった好中球減少性合併症は発熱性好中球減少症（その他の併用療法群 4.1%、Isa (+/−Dex) 群 1.0%）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.4.2.3]）。

3.1.4.3.5 感染症

3.1.4.3.5.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

EFC14335 試験では、SOC「感染症および寄生虫症」に包含される全 Grade 及び Grade 3 以上の TEAE の発現割合に関して、IPd 群と Pd 群との間にそれぞれ 16.5%及び 12.6%の差が認められた。この不均衡をもたらした TEAE（すなわち、IPd 群の全 Grade の TEAE の発現割合が Pd 群より 5%より高い PT）は、上気道感染（IPd 群 28.3%、Pd 群 17.4%）及び気管支炎（IPd 群 23.7%、Pd 群 8.7%）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.1.3.1]）。

全 Grade において、5%以上の患者に認められ、IPd 群の発現割合が Pd 群より 5%を超えて高い HLGT は、詳細不明な感染体による感染症（IPd 群 74.3%、Pd 群 59.1%）、ウイルス感染症（IPd 群 21.7%、Pd 群 13.4%）及び細菌感染症（IPd 群 11.2%、Pd 群 4.7%）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.2.1.1.1]）。詳細不明な感染体による感染症のうち、IPd 群及び Pd 群の主な HLT は、上気道感染（全 Grade：IPd 群 43.4%及び Pd 群 26.8%、Grade 3 以上：IPd 群 3.9%及び Pd 群 1.3%）及び下気道および肺感染（全 Grade：IPd 群 47.4%及び Pd 群 31.5%、Grade 3 以上：IPd 群 23.7%及び Pd 群 19.5%）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.1.1.1]）。ウイルス感染症のうち、IPd 群の発現割合がより高い主な HLT は、ヘルペスウイルス感染（全 Grade：IPd 群 9.9%及び Pd 群 2.7%、Grade 3 以上：IPd 群 0.7%及び Pd 群 0%）であった（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.1.1.1）。

併合 IPd 10 mg/kg 群における SOC「感染症および寄生虫症」に包含される TEAE の発現割合（全 Grade 及び Grade 3 以上）は、EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった。

感染症および寄生虫症の TEAE による全ての治験薬の投与中止に至った患者又は死亡した患者の割合は、IPd 群と Pd 群とで同程度であった。

3.1.4.3.5.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2 において、SOC「感染症および寄生虫症」に包含される TEAE は、48.5%（Grade 3 以上は 16.7%）の患者に認められた。2%以上の患者に認められた Grade 3 以上の感染症（PT）は、肺炎（6.2%）及び敗血症（3.3%）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.2.1.2.2]）。TEAE 及び投与後期間の AE として発現した感染症の発現割合に用量依存性は見られなかった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.4.1.2]）。

5%以上の患者に認められた HLGT（全 Grade）は、詳細不明な感染体による感染症（43.3%）及びウイルス感染症（10.2%）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.2.1.1.2]）。詳細不

明な感染体による感染症のうち、主な HLT は上気道感染（全 Grade：24.9%、Grade 3 以上：1.0%）及び下気道および肺感染（全 Grade：12.5%、Grade 3 以上：7.9%）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.1.1.2]）。

SOC「感染症および寄生虫症」に包含される治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、6.6%の患者に認められ、また、Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 3.0%の患者に認められた。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE のうち、2%以上の患者に認められた事象はなかった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.2.1.2]）。

3.1.4.3.5.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

SOC「感染症および寄生虫症」に包含される TEAE は、TCD11863 試験（ILd）の 57.9%の患者及び TCD13983 試験 ICBd パートの 76.5%の患者に認められた（Grade 3 以上：TCD11863 試験［ILd］24.6%、TCD13983 試験 ICBd パート 11.8%）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.1.3.3]）。いずれかの試験の 2 名以上に認められた Grade 3 以上の PT は、肺炎（TCD11863 試験［ILd］8.8%及び TCD13983 試験 ICBd パート 0%）及び肺感染（5.3%及び 0%）であった。

TCD11863 試験（ILd）及び TCD13983 試験 ICBd パートにおいて、SOC「感染症および寄生虫症」に包含される治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、それぞれ 24.6%及び 29.4%の患者に認められた（Grade 3 以上：TCD11863 試験［ILd］8.8%及び TCD13983 試験 ICBd パート 5.9%）。2 名以上の患者に認められた Grade 3 以上の PT は、肺感染及び肺炎のみであり、TCD11863 試験（ILd）でそれぞれ 2 名に認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.2.1.3]）。

5%以上の患者に認められた HLGT（全 Grade）は、TCD11863 試験（ILd）が詳細不明な感染体による感染症（54.4%）、ウイルス感染症（17.5%）、真菌感染症（7.0%）及び細菌感染症（5.3%）であり、TCD13983 試験 ICBd パートが詳細不明な感染体による感染症（58.8%）及びウイルス感染症（29.4%）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.2.1.1.3]）。

3.1.4.3.5.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

Data Pool 4 の全体（全イサツキシマブ投与群）において、SOC「感染症および寄生虫症」に包含される TEAE（全 Grade）は 60.9%の患者に認められ、Grade 3 以上では 24.7%に認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.1.2.4]）。

SOC「感染症および寄生虫症」に包含される TEAE の発現割合は全 Grade 及び Grade 3 以上のいずれも、IPd 群が Isa (+/−Dex) 群よりも高かった（全 Grade：IPd 群 79.2%及び Isa (+/−Dex) 群 48.9%、Grade 3 以上：IPd 群 38.1%及び Isa (+/−Dex) 群 16.7%）。IPd 群と Isa (+/−Dex) 群の発現割合の差が最も大きかったのは、HLGT「詳細不明な感染体による感染症」であった（全 Grade：IPd 群 73.6%及び Isa (+/−Dex) 群 43.3%、Grade 3 以上：IPd 群 31.5%及び Isa (+/−Dex) 群 12.8%）。HLGT「詳細不明な感染体による感染症」のうち、IPd 群及び Isa (+/−Dex) 群においてよく見られる HLT は、上気道感染（全 Grade：IPd 群 44.7%及び Isa (+/−Dex) 群 24.9%、Grade 3 以上：IPd 群 3.0%及び Isa (+/−Dex) 群

1.0%）並びに下気道および肺感染（全 Grade：IPd 群 43.7%及び Isa (+/−Dex) 群 12.5%、Grade 3 以上：IPd 群 22.8%及び Isa (+/−Dex) 群 7.9%）であった（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.1.2.4）。IPd 群の発現割合が Isa (+/−Dex) 群より 5%を超えて高い PT は、上気道感染（IPd 群 31.5%及び Isa (+/−Dex) 群 18.0%）、肺炎（IPd 群 20.8%及び Isa (+/−Dex) 群 6.9%）、気管支炎（IPd 群 20.3%及び Isa (+/−Dex) 群 4.9%）、尿路感染（IPd 群 11.7%及び Isa (+/−Dex) 群 4.9%）及び上咽頭炎（IPd 群 9.6%及び Isa (+/−Dex) 群 3.6%）であった。

SOC「感染症および寄生虫症」に包含される TEAE の発現割合は全 Grade 及び Grade 3 以上のいずれも、IPd 群がその他の併用療法群よりも高かった（全 Grade：IPd 群 79.2%及びその他の併用療法群 62.2%、Grade 3 以上：IPd 群 38.1%及びその他の併用療法群 21.6%）。IPd 群とその他の併用療法群の発現割合の差が最も大きかったのは HLGT「詳細不明な感染体による感染症」であった（全 Grade：IPd 群 73.6%及びその他の併用療法群 55.4%、Grade 3 以上：IPd 群 31.5%及びその他の併用療法群 16.2%）。その他の併用療法群には NDMM 患者を対象とした TCD13983 試験 ICBd パートが含まれており、これらの患者の良好な健康状態を反映していると考えられる。

全体で、帯状疱疹は 8 名（1.4%）に、播種性帯状疱疹は 1 名（0.2%）に認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.1.1.4]）。

3.1.4.3.6 血小板減少症及び出血

臨床検査評価に基づく血小板数の要約を 4.1 項に示す。

3.1.4.3.6.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

EFC14335 試験において、IPd 群の 30.9%及び Pd 群の 24.5%の患者に、1 件以上の Grade 3〜4 の血小板減少症が認められた（表 87）。Grade 3〜4 の血小板減少症が認められた IPd 群及び Pd 群の患者において、Grade 3〜4 の血小板減少症の発現までの期間の中央値はそれぞれ治験薬の初回投与後 11.5 日及び 15 日であり（表 88）、持続期間の中央値はそれぞれ 15 日及び 16 日であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.5.5.1]）。

併合 IPd 10 mg/kg 群における Grade 3〜4 の血小板減少症の発現割合及び発現までの期間は、EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった（表 87、表 88）。

EFC14335 試験における Grade 4 の血小板減少症の発現割合は、IPd 群（16.4%）と Pd 群（15.0%）で同程度であった（表 87）。血小板輸血サポートの必要性も両群間で同程度であった（IPd 群 13.8%、Pd 群 15.4%）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 1.3.6.1]）。出血の発現割合は、IPd 群（8.6%）と Pd 群（11.4%）で同程度であった。EFC14335 試験において、Grade 4 の血小板減少症に続発する出血は報告されなかった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.5.19.1]）。

併合 IPd 10 mg/kg 群における Grade 4 の血小板減少症及び出血の発現割合は、EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった（表 87）。Grade 4 の血小板減少症に続発する Grade 2 の出血（鼻出血）が併合 IPd 10 mg/kg 群に認められた（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.5.19.1）。

表 87 - 臨床検査値異常に基づく血小板減少症（Lab）及び投与期間中に発現した出血ーData Pool 1（安全性解析対象集団）

Event [n/N or n(%)] Grade	EFC14335 Pd (N=149)	EFC14335 IPd 10 mg/kg (N=152)	Pooled[a] IPd(10 mg/kg) (N=183)	Pooled[a] All IPd doses[b] (N=197)
Thrombocytopenia (Lab)				
Grade 1	66/147 (44.9)	56/152 (36.8)	68/182 (37.4)	71/196 (36.2)
Grade 2	16/147 (10.9)	24/152 (15.8)	28/182 (15.4)	31/196 (15.8)
Grade 3	14/147 (9.5)	22/152 (14.5)	26/182 (14.3)	29/196 (14.8)
Grade 4	22/147 (15.0)	25/152 (16.4)	30/182 (16.5)	33/196 (16.8)
Hemorrhages				
All grades	17 (11.4)	13 (8.6)	16 (8.7)	21 (10.7)
Grade 1	10 (6.7)	10 (6.6)	11 (6.0)	14 (7.1)
Grade 2	4 (2.7)	2 (1.3)	3 (1.6)	3 (1.5)
Grade 3	1 (0.7)	0	1 (0.5)	2 (1.0)
Grade 4	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (1.0)
Grade 5	1 (0.7)	0	0	0
Hemorrhages following grade 4 thrombocytopenia				
All grades	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
Grade 1	0	0	0	0
Grade 2	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

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

Note: Laboratory values for thrombocytopenia (lab) are derived from the laboratory data for platelet counts by NCI CTCAE grading. Hemorrhages are defined as adverse events included in the SMQ 'Haemorrhage terms (excl laboratory terms)'.

In addition, hemorrhages following grade 4 thrombocytopenia are defined as adverse events included in the SMQ 'Haemorrhage terms (excl laboratory terms)' occurring within 8 days after of the onset of Grade 4 thrombocytopenia (LAB).

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/ae_thr_desc_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_thr_desc_p1_s_t_i.rtf (01APR2019 13:27)

表 88 - Grade 3～4 の血小板減少症が認められた患者における臨床検査値異常に基づく投与期間中の Grade 3～4 の血小板減少症の最初の発現までの期間－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	**IPd 10 mg/kg (N=152)**	**IPd(10 mg/kg) (N=183)**	**All IPd doses[b] (N=197)**
Number of patients with at least one grade 3 or 4 thrombocytopenia [n/N (%)]	36/149 (24.2)	46/152 (30.3)	55/183 (30.1)	61/197 (31.0)
Time to onset of the first thrombocytopenia (days)				
Number	36	46	55	61
Mean (SD)	18.1 (22.2)	25.4 (40.9)	25.6 (41.9)	25.5 (40.5)
Median	15.0	11.5	10.0	13.0
Min ; Max	5 ; 133	1 ; 232	1 ; 232	1 ; 232

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/ae_tte2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_tte2_thr2_p1_s_t_i.rtf (01APR2019 13:34)

3.1.4.3.6.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2 の 64.2%の患者に、臨床検査評価に基づく治験薬投与下の血小板減少症が報告された。Grade 3 及び Grade 4 の血小板減少症は、それぞれ 10.0%及び 5.4%の患者に認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.5.1.2]）。臨床検査評価に基づく Grade 3～4 の血小板減少症の最初の発現までの期間の中央値は、17 日（用量群全体で 8.5～21.5 日）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.5.9.2]）。

出血（全 Grade）は 11.8%の患者に認められた。3 名（1.0%）には Grade 3 以上の出血が認められ、その PT は鼻出血、胃腸出血、喀血及び脳出血（致死的）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.5.13.2]）。

2 名には、Grade 4 の血小板減少症が認められた後 8 日以内に 1 件以上の出血（Grade を問わない）が認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.5.19.2]）。これらの出血は、Grade 1～2 の鼻出血、口腔内出血及び斑状出血であった。

3.1.4.3.6.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

Data Pool 3 に関して血小板減少症及び出血の解析は計画されなかった。全般的な情報については 3.1.4.3.6.4 項を参照のこと。

3.1.4.3.6.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

Data Pool 4 の全患者（全イサツキシマブ投与群）の 23.0%に Grade 3～4 の血小板減少症が 1 件以上認められた（表 89）。Grade 3～4 の血小板減少症が認められた患者において、Grade 3～4 の血小板減少症の発現までの期間の中央値は 15 日であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.5.9.3]）。全体で、Grade 5 の 2 事象（腸管穿孔及び処置による出血）を含め、全 Grade の出血の発現割合は 12.7%、Grade 3 以上の出血の発現割合は 1.5%であった。

全体で、Grade 4 の血小板減少症に続発する出血（全 Grade）の発現割合は 0.7%（4/576 名）であり（Grade 1：2 名、Grade 2：2 名）、Grade 3～4 は報告されなかった（表 89）。Grade 3～4 の血小板減少症の発現割合は、IPd 群が Isa (+/−Dex) 群よりも高かった（IPd 群 31.6%、Isa (+/−Dex) 群 15.4%）。IPd 群と Isa (+/−Dex) 群の発現割合の差が最も大きかったのは Grade 4 の血小板減少症であった（IPd 群 16.8%、Isa (+/−Dex) 群 5.4%）。IPd 群及び Isa (+/−Dex) 群で Grade 3～4 の血小板減少症が認められた患者において、Grade 3～4 の血小板減少症の発現までの期間の中央値は、それぞれ 13 日及び 17 日であった（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.5.9.3）。出血の発現割合はおおむね同程度であり、その発現割合は、全 Grade では IPd 群 10.7%及び Isa (+/−Dex) 群 11.8%、Grade 3 以上では IPd 群 2.0%及び Isa (+/−Dex) 群 1.0%であった。Grade 4 の血小板減少症に続発する出血の発現割合も同程度であった。Grade 4 の血小板減少症に続発する Grade 3～4 の出血は報告されなかった。

Grade 3～4 の血小板減少症の発現割合は IPd 群とその他の併用療法群で同程度であり（IPd 群 31.6%、その他の併用療法群 31.0%）（表 89）、IPd 群及びその他の併用療法群における Grade 3～4 の血小板減少症の発現までの期間の中央値は、それぞれ 13 日及び 18 日であった（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.5.9.3）。IPd 群における出血の発現割合はその他の併用療法群より低く、その発現割合は全 Grade では IPd 群 10.7%及びその他の併用療法群 21.6%、Grade 3 以上では IPd 群 2%及びその他の併用療法群 2.8%であった。Grade 4 の血小板減少症に続発する出血（各群で鼻出血が発現）の発現割合は、それぞれ IPd 群 0.5%及びその他の併用療法群 1.4%であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.5.19.3]）。Grade 4 の血小板減少症に続発する Grade 3～4 の出血は認められなかった。

表 89 - 臨床検査値異常に基づく血小板減少症（Lab）及び投与期間中に発現した出血－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

		Isatuximab[a]		
Event [n/N or n(%)] Grade	**IPd (N=197)**	**Isa(+/-Dex) (N=305)**	**Other combo (N=74)**	**All (N=576)**
Thrombocytopenia (Lab)				
Grade 1	71/196 (36.2)	120/299 (40.1)	36/71 (50.7)	227/566 (40.1)
Grade 2	31/196 (15.8)	26/299 (8.7)	6/71 (8.5)	63/566 (11.1)
Grade 3	29/196 (14.8)	30/299 (10.0)	11/71 (15.5)	70/566 (12.4)
Grade 4	33/196 (16.8)	16/299 (5.4)	11/71 (15.5)	60/566 (10.6)

Event [n/N or n(%)] Grade	Isatuximab[a] IPd (N=197)	 Isa(+/-Dex) (N=305)	 Other combo (N=74)	 All (N=576)
Hemorrhages				
All grades	21 (10.7)	36 (11.8)	16 (21.6)	73 (12.7)
Grade 1	14 (7.1)	29 (9.5)	14 (18.9)	57 (9.9)
Grade 2	3 (1.5)	4 (1.3)	0	7 (1.2)
Grade 3	2 (1.0)	2 (0.7)	1 (1.4)	5 (0.9)
Grade 4	2 (1.0)	0	0	2 (0.3)
Grade 5	0	1 (0.3)	1 (1.4)	2 (0.3)
Hemorrhages following grade 4 thrombocytopenia				
All grades	1 (0.5)	2 (0.7)	1 (1.4)	4 (0.7)
Grade 1	0	1 (0.3)	1 (1.4)	2 (0.3)
Grade 2	1 (0.5)	1 (0.3)	0	2 (0.3)
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, DEX: dexamethasone.

a Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.

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

Note: Laboratory values for thrombocytopenia (lab) are derived from the laboratory data for platelet counts by NCI CTCAE grading. Hemorrhages are defined as adverse events included in the SMQ 'Haemorrhage terms (excl laboratory terms)'.

In addition, hemorrhages following grade 4 thrombocytopenia are defined as adverse events included in the SMQ 'Haemorrhage terms (excl laboratory terms)' occurring within 8 days after of the onset of Grade 4 thrombocytopenia (LAB).

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/ae_thr_desc_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_thr_desc_p4_s_t_i.rtf (01APR2019 13:28)

3.1.4.3.7 腫瘍崩壊症候群（TLS）

TEAE として報告された TLS の発現割合は低く、576 名中 3 名（0.5%）の患者に認められた。TLS が報告された 3 名の一覧表を表 90 に示す。

EFC14335 試験の 1 名（Data Pool 1、IPd 群）は、サイクル 1 の Day 2 に、Grade 3 の laboratory TLS と診断された。治験薬に起因する尿酸値及びリン酸塩値の増加が認められたが、クレアチニン増加は認められなかった。患者に静脈内水分補給を行い、6 日後に回復した。Pd 群では TLS は認められなかった。

TCD14079 試験の 1 名（Data Pool 1、併合 IPd 10 mg/kg 群）は、サイクル 1 の Day 36 に Grade 2 の TLS が報告されたが、治験薬との因果関係はないと判断された。

TED10893 試験の 1 名（Data Pool 2、イサツキシマブ 10 mg/kg 群）には Grade 3 の TLS が認められた。TLS では乳酸脱水素酵素（LDH）の増加が認められたが、回復に至った（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.1.1.2]、[Module 5.3.3.2-3: TED10893 Phase 1, Section 10.3.2]）。

表 90 - 治験責任（分担）医師の評価に基づく腫瘍崩壊症候群が認められた患者の一覧表－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

Study	Arm	Patient Id.	Preferred term	Grade/ causality to isatuximab	Study time of onset (Cycle/days)	Interval from last study treatment to onset(days)	Duration of AE	Seriousness	Action taken	Outcome
EFC14335	Isatuximab IPd	[redacted]	腫瘍崩壊症候群	Grade 3/ Related	Cycle 1/ Day 2	2	7 days	Yes	ISATUXIMAB : dose not changed POMALIDOMIDE : dose not changed DEXAMETHASONE : dose not changed	RECOVERED/RESOLVED
TCD14079	Isatuximab IPd	[redacted]	腫瘍崩壊症候群	Grade 2/ Not Related	Cycle 1/ Day 36	15	7 days	No	ISATUXIMAB : not applicable POMALIDOMIDE : not applicable DEXAMETHASONE : not applicable	RECOVERED/RESOLVED
TED10893	Isatuximab Isa(+/- Dex)	[redacted]	腫瘍崩壊症候群	Grade 3/ Related	Cycle 1/ Day 4	4	3 days	Yes	ISATUXIMAB : dose not changed	RECOVERED/RESOLVED

Note: this table contains the data about Tumor lysis syndrome reported as an AE. If the causal relationship to isatuximab cannot be distinguished from that of the other drugs in the combination therapy, the causality to study treatment will be displayed.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_tum_s_l_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_tum_p4_s_l_j_i.rtf (19APR2019 5:07)

3.1.4.3.8 溶血性障害及び輸血（赤血球及び血小板）

EFC14335 試験では、IPd 群の 99 名（65.1%）を対象として投与期間中に間接抗グロブリン試験（IAT）を実施した。99 名のうち 32 名（32.3%）は、投与期間中、IAT 陰性であった。99 名のうち 67 名（67.7%）には IAT 陽性が認められ、47 名（47.5%）はベースラインで陰性、20 名（20.2%）はベースラインのデータが欠測であった。ベースライン後に IAT 陽性が 1 回以上認められた 67 名のうち、20 名（29.9%）は赤血球輸血を受けた。IPd 群では、赤血球輸血後に合併症として溶血は認められなかった。ジチオスレイトール（DTT）処理赤血球を用いた血液適合性試験に対するイサツキシマブの干渉が解決されたことを立証する報告書を[Module 5.3.5.3-6: Blood compatibility testing report]に添付する。

EFC14335 試験の IPd 群の 1 名には、Grade 1 の溶血が認められ（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.7.2.1]）、スルペラゾンの使用との因果関係が否定できないと判断された。スルペラゾン投与を中止し、患者への治験薬投与を継続したが、溶血は再発しなかった。溶血エピソード前において、当該患者に対する輸血は行われていなかった。

EFC14335 試験の Pd 群の 1 名には、Day 8 に Grade 2 の輸血反応が発現したが、1 日後に消失した（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.7.1.1]）。

Data Pool 2、3 及び 4 のいずれの患者にも、輸血後 8 日以内の溶血性障害は認められなかった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.7.1.4]）。

3.1.4.3.9 自己免疫障害

Data Pool 1、2、3 及び 4 のいずれの患者においても、自己免疫障害は認められなかった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.8.1.1]）。

3.1.4.3.10 長期投与下での有害事象

イサツキシマブが投与された全ての患者 576 名のうち、99 名は 12 か月を超えてイサツキシマブが投与された（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.3.4.1]）。これらの 99 名のほぼ全員（99.0%）にはイサツキシマブ投与 12 か月以内に TEAE が認められたが、イサツキシマブ投与 12 か月以降に TEAE が認められた患者は少なかった（64.6%）。イサツキシマブ投与 12 か月以降によく見られる TEAE（5%以上の患者に発現）は、上気道感染、不眠症、呼吸困難、下痢、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、頭痛、悪心、嘔吐、関節痛、四肢痛及び発熱であった（11.1%～5.1%の患者に発現）。これらの TEAE はいずれも、イサツキシマブ投与 12 か月以内に発現したよく見られる TEAE（5%以上の患者に発現）として含まれていた。したがって、イサツキシマブ投与 12 か月以降に認められた TEAE は、早期に発現した TEAE と比べて新しい種類のものはなかった。

12 か月を超えてイサツキシマブが投与された 99 名において、その多く（69.7%）はイサツキシマブ投与 12 か月以内に Grade 3 以上の TEAE が認められたが、イサツキシマブ投与 12 か月以降には Grade 3 以上の TEAE が認められた患者は少なかった（25.3%）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices,

Appendix 2.3.3.5.1]）。12 か月を超えてイサツキシマブが投与された患者において、イサツキシマブ投与 12 か月以降によく見られる Grade 3 以上の TEAE（2%以上の患者に発現）は、上気道感染、肺炎、尿路感染、好中球減少症、貧血及び外傷性骨折であり、それぞれ 2 名又は 3 名に認められた。これらの TEAE のうち、上気道感染及び外傷性骨折は、イサツキシマブ投与 12 か月以降の発現数（各 2 名）が、イサツキシマブ投与 12 か月以内の発現数（各 0 名）を上回った。

99 名中 2 名には Grade 5 の TEAE が認められ、1 名は Follow-up 期間中に疾患進行により死亡し、もう 1 名にはサイクル 21 において致死的な処置による出血が認められた。これらの Grade 5 の TEAE は、治験薬との因果関係はないと判断された（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.4.2.7.1]）。

イサツキシマブが投与された全ての患者 576 名のうち、8 名は 24 か月を超えてイサツキシマブが投与され、8 名全員にはイサツキシマブ投与 24 か月以内に TEAE が認められ、6 名には初回投与後 24 か月を過ぎてから TEAE が認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.3.1.1]）。4 名はその他の併用療法群、3 名は Isa (+/−Dex) 群、1 名は IPd 群の患者であった。イサツキシマブ投与 24 か月以降では、2 名に認められた背部痛及び筋骨格系胸痛を除き、2 名以上に認められた TEAE はなかった。また、Isa (+/−Dex) 群の 1 名には Grade 3 以上の TEAE（骨髄異形成症候群及び貧血）がイサツキシマブ投与 24 か月以降に認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.3.2.1]）。TEAE の最初の発現について、24 か月以内又は 24 か月超の期間別に解析したところ、Data Pool 4 の投与群間に TEAE の種類及び重症度に顕著な差は認められなかった。さらに、24 か月超にわたりイサツキシマブを投与した患者を対象に、治験薬の初回投与後 24 か月を過ぎてから発現した TEAE を解析したが、24 か月以内の投与患者で見られた AE の種類及び重症度に顕著な差は認められなかった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.3]）。

3.1.4.4　投与後有害事象

3.1.4.4.1　Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

投与後 AE の収集方法を 2.1.3.2.1.1 項に要約する。EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群を比較した場合、投与後 AE が認められた患者はそれぞれ 6 名（3.9%）及び 3 名（2.0%）であった（全て Grade 3 以上）（表 91）。これらの投与後 AE のうち、2 名以上の患者に認められたものはなかった。

EFC14335 試験の IPd 群と比較した場合、併合 IPd 10 mg/kg 群では更に 2 名に投与後 AE が認められ（8 名［4.4%］）、併合全 IPd 用量群では更に 1 名に投与後 AE が認められた（9 名［4.6%］）。これら 3 名の AE において、Grade 3 以上の AE はなく、また、2 名以上の患者に認められた AE はなかった。

表 91 - 投与後 AE－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335				Pooled[a]			
	Pd (N=149)		IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (3.9)	6 (3.9)	8 (4.4)	6 (3.3)	9 (4.6)	6 (3.0)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (1.6)	2 (1.1)	3 (1.5)	2 (1.0)
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
肺感染	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
肺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
上気道感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
急性骨髄性白血病への転化	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
貧血	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
神経系障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
脳出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
心房細動	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
骨痛	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
四肢不快感	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
疾患進行	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_dis1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_pos_p1_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 6:20)

EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群において、重篤な投与後 AE は、それぞれ 5 名（3.3%）及び 3 名（2.0%）に認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.4.2.1]）。それらは全て Grade 3 以上であったが、2 名以上に認められたものはなかった。2 つの併合 IPd 群（併合 IPd 10 mg/kg 群及び併合全 IPd 用量群）において、EFC14335 試験の IPd 群で報告されたもの以外に、新たな重篤な投与後 AE は報告されなかった。

3.1.4.4.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2 の全患者において、投与後 AE 及び投与後 SAE はそれぞれ 14 名（4.6%）及び 5 名（1.6%）に認められた。2 名以上の患者に認められた投与後 SAE（及び投与後 AE）は、敗血症のみであった（2 名に発現［1 名は Grade 4、他の 1 名は致死的］、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.4.1.2、Appendix 2.6.4.2.2]）。

3.1.4.4.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

Data Pool 3 における投与後 AE は Data Pool 4 の解析に含まれている（3.1.4.4.4 項）。

3.1.4.4.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

イサツキシマブが投与された全ての患者 576 名（全イサツキシマブ投与群）のうち、23 名（4.0%）に投与後 AE が認められた（表 92）。これらの投与後 AE に 3 名以上に認められたものはなく、2 名に認められたのは、蜂巣炎、肺炎、敗血症、貧血及び疾患進行であった。Grade 3 以上の投与後 AE は 11 名（1.9%）に認められ、2 名に認められたのは肺炎、敗血症及び疾患進行であった。

IPd 群及び Isa (+/−Dex) 群において、投与後 AE はそれぞれ 9 名（4.6%）及び 14 名（4.6%）に認められ、Grade 3 以上の投与後 AE はそれぞれ 6 名（3.0%）及び 5 名（1.6%）に認められた。Isa (+/−Dex) 群の Grade 3 以上の敗血症が認められた 2 名を除き、これらの投与後 AE に 2 名以上に発現したものはなかった。

その他の併用療法群において投与後 AE は認められなかった。

表 92 - 投与後 AE－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa (+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	9 (4.6)	6 (3.0)	14 (4.6)	5 (1.6)	0	0	23 (4.0)	11 (1.9)
感染症および寄生虫症	3 (1.5)	2 (1.0)	3 (1.0)	3 (1.0)	0	0	6 (1.0)	5 (0.9)
蜂巣炎	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)
敗血症	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)
肺感染	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
急性骨髄性白血病への転化	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)
貧血	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
食欲減退	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
精神障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
精神運動制止遅滞	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
神経系障害	1 (0.5)	0	3 (1.0)	0	0	0	4 (0.7)	0
浮動性めまい	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
頭痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
感覚鈍麻	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
坐骨神経痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
眼障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
眼痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
心臓障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心房細動	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
鼻出血	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
胃腸障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
悪心	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
嘔吐	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Primary System Organ Class Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.7)	0	0	0	4 (0.7)	1 (0.2)
背部痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
骨痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
四肢不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
脊椎痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)
急性腎障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腎不全	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	4 (0.7)	2 (0.3)
疾患進行	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)
無力症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
疲労	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
臨床検査	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, DEX: dexamethasone.
[a] Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_dis1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_pos_p4_s_t_j_i.rtf (28MAY2019 6:25)

要約

イサツキシマブが投与された全ての患者576名において、投与後AEは23名（4.0%）に認められたが、3名以上で発現したものはなかった。IPd 10 mg/kgが投与された患者183名において、投与後AEが8名（4.4%）に認められたが、2名以上で発現したものはなかった。

3.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

3.1.5.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

EFC14335 試験の IPd 群において、よく見られる TEAE（20%以上の患者に発現、プライマリーSOC）は、感染症および寄生虫症（80.9%）、血液およびリンパ系障害（58.6%）、筋骨格系および結合組織障害（56.6%）、一般・全身障害および投与部位の状態（53.9%）、胃腸障害（53.3%）、傷害、中毒および処置合併症（47.4%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害及び神経系障害（各 40.8%）、並びに皮膚および皮下組織障害（25.7%）であった（表 93）。よく見られる Grade 3 以上の TEAE（10%以上の患者に発現、プライマリーSOC）は、感染症および寄生虫症（42.8%）、血液およびリンパ系障害（57.2%）及び一般・全身障害および投与部位の状態（15.1%）であった。

EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群を比較した場合、20%以上の患者に認められた TEAE（プライマリーSOC）の発現割合は、胃腸障害及び皮膚および皮下組織障害を除く、上述の全ての SOC に関して IPd 群が 5%以上高かった。さらに、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に包含される TEAE の発現割合は、Pd 群（59.7%）が IPd 群（53.9%）より 5%以上高かった。

EFC14335 試験の IPd 群と Pd 群の発現割合の差が最も大きかった（10%以上）TEAE（プライマリーSOC 別）については、3.1.4.3 項「その他の重要な有害事象」で詳述する。具体的には、傷害、中毒および処置合併症（infusion reaction）については 3.1.4.3.1.1 項、感染症および寄生虫症については 3.1.4.3.5.1 項、血液およびリンパ系障害のうち血小板減少症については 3.1.4.3.6.1 項、好中球減少症については 3.1.4.3.4.1 項で取り上げる。心臓障害及び神経系障害について、以下で説明する（表 93）。

よく見られる TEAE（20%以上の患者に発現、プライマリーSOC）の発現割合について、EFC14335 試験の IPd 群と併合 IPd 10 mg/kg 群との差は、精神障害（IPd 群 17.1%、併合 IPd 10 mg/kg 群 25.7%）を除き 5%未満であり、EFC14335 試験の IPd 群と併合全 IPd 用量群との差は、併合全 IPd 用量群の発現割合が 5%以上高かった一般・全身障害および投与部位の状態（IPd 群 53.9%、併合全 IPd 用量群 59.9%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（IPd 群 40.8%、併合全 IPd 用量群 46.2%）、神経系障害（IPd 群 40.8%、併合全 IPd 用量群 46.7%）及び精神障害（IPd 群 17.1% 、併合全 IPd 用量群 25.4%）を除き 5%未満であった。

表 93 - TEAE（SOC）－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335				Pooled[a]			
	Pd (N=149)		IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	146 (98.0)	105 (70.5)	151 (99.3)	132 (86.8)	182 (99.5)	158 (86.3)	196 (99.5)	171 (86.8)
感染症および寄生虫症	96 (64.4)	45 (30.2)	123 (80.9)	65 (42.8)	145 (79.2)	73 (39.9)	156 (79.2)	75 (38.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.3)	1 (0.7)	7 (4.6)	4 (2.6)	8 (4.4)	4 (2.2)	9 (4.6)	5 (2.5)
血液およびリンパ系障害	65 (43.6)	60 (40.3)	89 (58.6)	87 (57.2)	111 (60.7)	108 (59.0)	122 (61.9)	119 (60.4)
免疫系障害	4 (2.7)	1 (0.7)	6 (3.9)	0	8 (4.4)	0	8 (4.1)	0
内分泌障害	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	20 (13.4)	8 (5.4)	28 (18.4)	13 (8.6)	34 (18.6)	15 (8.2)	36 (18.3)	16 (8.1)
精神障害	29 (19.5)	4 (2.7)	26 (17.1)	4 (2.6)	47 (25.7)	9 (4.9)	50 (25.4)	10 (5.1)
神経系障害	43 (28.9)	8 (5.4)	62 (40.8)	12 (7.9)	81 (44.3)	16 (8.7)	92 (46.7)	19 (9.6)
眼障害	15 (10.1)	3 (2.0)	13 (8.6)	1 (0.7)	17 (9.3)	1 (0.5)	19 (9.6)	2 (1.0)
耳および迷路障害	8 (5.4)	0	7 (4.6)	0	10 (5.5)	0	12 (6.1)	0
心臓障害	6 (4.0)	3 (2.0)	22 (14.5)	7 (4.6)	25 (13.7)	7 (3.8)	29 (14.7)	8 (4.1)
血管障害	17 (11.4)	6 (4.0)	23 (15.1)	4 (2.6)	30 (16.4)	7 (3.8)	36 (18.3)	9 (4.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	48 (32.2)	10 (6.7)	62 (40.8)	14 (9.2)	78 (42.6)	15 (8.2)	91 (46.2)	18 (9.1)
胃腸障害	74 (49.7)	3 (2.0)	81 (53.3)	9 (5.9)	104 (56.8)	12 (6.6)	114 (57.9)	12 (6.1)
肝胆道系障害	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	36 (24.2)	0	39 (25.7)	2 (1.3)	48 (26.2)	2 (1.1)	59 (29.9)	3 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	74 (49.7)	8 (5.4)	86 (56.6)	12 (7.9)	109 (59.6)	18 (9.8)	118 (59.9)	20 (10.2)
腎および尿路障害	23 (15.4)	12 (8.1)	18 (11.8)	9 (5.9)	21 (11.5)	10 (5.5)	26 (13.2)	11 (5.6)
生殖系および乳房障害	4 (2.7)	0	10 (6.6)	3 (2.0)	11 (6.0)	3 (1.6)	12 (6.1)	3 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	89 (59.7)	18 (12.1)	82 (53.9)	23 (15.1)	106 (57.9)	28 (15.3)	118 (59.9)	31 (15.7)
臨床検査	10 (6.7)	2 (1.3)	17 (11.2)	5 (3.3)	23 (12.6)	6 (3.3)	24 (12.2)	6 (3.0)
傷害、中毒および処置合併症	17 (11.4)	1 (0.7)	72 (47.4)	8 (5.3)	95 (51.9)	12 (6.6)	103 (52.3)	15 (7.6)
製品の問題	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0

	EFC14335				Pooled[a]			
	Pd (N=149)		IPd 10 mg/kg (N=152)		IPd(10 mg/kg) (N=183)		All IPd doses[b] (N=197)	
Primary System Organ Class	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3

Pd: pomalidomide and dexamethasone; IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A
[b] 5, 10, and 20 mg/kg QW/Q2W isatuximab
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by the internationally agreed SOC order.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_soc_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_soc_p1_s_t_j_i.rtf (19APR2019 4:53)

神経系障害 TEAE

EFC14335 試験における神経系障害 TEAE の発現割合は、IPd 群が Pd 群よりも高かった（IPd 群 40.8%、Pd 群 28.9%）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.1.1.1]）。EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群を比較した場合、SOC「神経系障害」に包含される TEAE（全 Grade：発現割合 5%以上、Grade 3 以上：発現割合 2%以上）のうち、頭痛（IPd 群 9.9%、Pd 群 5.4%）、振戦（IPd 群 7.9%、Pd 群 4.0%）及び浮動性めまい（IPd 群 5.3%、Pd 群 2.7%）は、IPd 群の発現割合が 2%以上高かった（表 39）。2 つの併合 IPd 群において、SOC「神経系障害」に包含される TEAE の発現割合は、EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった（5%未満の差）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.2.1.2.1]）。

Data Pool 1 の 4 つの群全てにおいて、Grade 3 以上の頭痛（TEAE）は見られなかった（表 39）。Grade 3 以上として報告された振戦の発現割合は、EFC14335 試験の IPd 群が 2.0%、併合 IPd 10 mg/kg 群が 1.6%であった。Grade 3 以上の浮動性めまいが併合全 IPd 用量群のみに認められ、その発現割合は 0.5%であった。

Data Pool 1 の全投与群を通じて、頭痛、振戦及び浮動性めまいはいずれも非重篤で、治験薬との因果関係はないと判断され、全て投与期間中に発現し、また、いずれも全ての治験薬の投与中止には至らなかった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.5.2.1、Appendix 2.5.3.1、Appendix 2.6.4.1.1、Appendix 2.6.1.1.2.1]）。

心臓障害 TEAE

EFC14335 試験における SOC「心臓障害」に包含される TEAE の発現割合は、IPd 群が Pd 群よりも高く（IPd 群 14.5%、Pd 群 4.0%）、IPd 群において最も多くを占める TEAE（HLGT として）は不整脈であった（IPd 群 11.2%、Pd 群 2.0%）。最も多い不整脈は心房細動であり、IPd 群の 7 名（4.6%）及び Pd 群の 3 名（2.0%）に認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.1.1.1]）。

SOC「心臓障害」及び HLGT「不整脈」に包含される TEAE の発現割合並びに心房細動 TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）の発現割合に関して、2 つの併合 IPd 群及び EFC14335 試験の IPd 群は同程度であった（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.1.1.1）。

3.1.5.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

よく見られる TEAE（30%以上に発現、プライマリーSOC）は、傷害、中毒および処置合併症（56.4%）、一般・全身障害および投与部位の状態（54.1%）、感染症および寄生虫症（48.5%）、胃腸障害（45.2%）、筋骨格系および結合組織障害（43.3%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（38.7%）及び神経系障害（33.8%）であった（表 94）。よく見られる Grade 3 以上の TEAE（5%以上の患者に発現、SOC）は、血液およびリンパ系障害（18.7%）、感染症および寄生虫症（16.7%）、一般・全身障害および投与部位の状態（8.5%）、筋骨格系および結合組織障害及び代謝および栄養障害（各 6.9%）、並びに臨床検査（5.6%）であった。20 mg/kg 群において TEAE の発現割合が低い理由は、

中間解析時点（TED10893 試験第 2 相ステージ 2）において曝露期間が短いことと関連していると考えられる。

表 94 - TEAE（SOC）－Data Pool 2（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]									
	<10 mg/kg (N=48)		10 mg/kg (N=111)		20 mg/kg (N=116)		20 mg/kg + Dex[b] (N=30)		All (N=305)	
Primary System Organ Class	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	47 (97.9)	30 (62.5)	111 (100)	64 (57.7)	101 (87.1)	48 (41.4)	24 (80.0)	9 (30.0)	283 (92.8)	151 (49.5)
感染症および寄生虫症	25 (52.1)	11 (22.9)	67 (60.4)	23 (20.7)	50 (43.1)	15 (12.9)	6 (20.0)	2 (6.7)	148 (48.5)	51 (16.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (8.3)	2 (4.2)	7 (6.3)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	12 (3.9)	3 (1.0)
血液およびリンパ系障害	19 (39.6)	15 (31.3)	34 (30.6)	26 (23.4)	20 (17.2)	14 (12.1)	2 (6.7)	2 (6.7)	75 (24.6)	57 (18.7)
免疫系障害	0	0	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0	0	0	3 (1.0)	0
内分泌障害	0	0	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0	0	0	3 (1.0)	0
代謝および栄養障害	17 (35.4)	7 (14.6)	38 (34.2)	10 (9.0)	19 (16.4)	4 (3.4)	0	0	74 (24.3)	21 (6.9)
精神障害	8 (16.7)	1 (2.1)	22 (19.8)	0	19 (16.4)	0	5 (16.7)	1 (3.3)	54 (17.7)	2 (0.7)
神経系障害	15 (31.3)	2 (4.2)	42 (37.8)	3 (2.7)	42 (36.2)	5 (4.3)	4 (13.3)	1 (3.3)	103 (33.8)	11 (3.6)
眼障害	5 (10.4)	0	12 (10.8)	1 (0.9)	6 (5.2)	0	1 (3.3)	0	24 (7.9)	1 (0.3)
耳および迷路障害	0	0	2 (1.8)	0	2 (1.7)	0	0	0	4 (1.3)	0
心臓障害	2 (4.2)	0	7 (6.3)	3 (2.7)	13 (11.2)	4 (3.4)	0	0	22 (7.2)	7 (2.3)
血管障害	6 (12.5)	1 (2.1)	14 (12.6)	5 (4.5)	7 (6.0)	2 (1.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	28 (9.2)	9 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (41.7)	3 (6.3)	61 (55.0)	4 (3.6)	33 (28.4)	6 (5.2)	4 (13.3)	0	118 (38.7)	13 (4.3)
胃腸障害	25 (52.1)	3 (6.3)	66 (59.5)	3 (2.7)	42 (36.2)	6 (5.2)	5 (16.7)	1 (3.3)	138 (45.2)	13 (4.3)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	8 (16.7)	0	24 (21.6)	0	17 (14.7)	1 (0.9)	3 (10.0)	0	52 (17.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	22 (45.8)	3 (6.3)	60 (54.1)	10 (9.0)	42 (36.2)	7 (6.0)	8 (26.7)	1 (3.3)	132 (43.3)	21 (6.9)

	Isatuximab[a]									
	<10 mg/kg (N=48)		10 mg/kg (N=111)		20 mg/kg (N=116)		20 mg/kg + Dex[b] (N=30)		All (N=305)	
Primary System Organ Class	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
腎および尿路障害	6 (12.5)	3 (6.3)	13 (11.7)	4 (3.6)	6 (5.2)	3 (2.6)	0	0	25 (8.2)	10 (3.3)
生殖系および乳房障害	1 (2.1)	0	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.6)	0	0	0	6 (2.0)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (64.6)	7 (14.6)	71 (64.0)	8 (7.2)	54 (46.6)	10 (8.6)	9 (30.0)	1 (3.3)	165 (54.1)	26 (8.5)
臨床検査	12 (25.0)	9 (18.8)	22 (19.8)	6 (5.4)	12 (10.3)	2 (1.7)	1 (3.3)	0	47 (15.4)	17 (5.6)
傷害、中毒および処置合併症	22 (45.8)	0	72 (64.9)	3 (2.7)	64 (55.2)	5 (4.3)	14 (46.7)	2 (6.7)	172 (56.4)	10 (3.3)
製品の問題	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)

Data Pool 2: TED10893 and TED14154 Part A
Dex: dexamethasone
[a] All schedules, QW, Q2W, Q2W/Q4W, and QW/Q2W, have been pooled within each dose level, except 20 mg/kg + dexamethasone.
[b] From TED10893 Phase 2 Stage 2
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by the internationally agreed SOC order.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_soc_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_soc_p2_s_t_j_i.rtf (19APR2019 4:53)

3.1.5.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

Data Pool 3 における TEAE を SOC 別に[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.1.4.3]に示す。

TCD11863 試験（ILd）においてよく見られる TEAE（SOC）は、一般・全身障害および投与部位の状態（73.7%、Grade 3 以上：15.8%）、傷害、中毒および処置合併症（66.7%、Grade 3 以上：12.3%）、及び胃腸障害（63.2%、Grade 3 以上：0.0%）であった。

TCD13983 試験 ICBd パートにおいてよく見られる TEAE（SOC）は、感染症および寄生虫症並びに一般・全身障害および投与部位の状態（それぞれ、76.5%、Grade 3 以上：11.8%）、筋骨格系および結合組織障害（70.6%、Grade 3 以上：11.8%）、胃腸障害（70.6%、5.9%）、及び傷害、中毒および処置合併症（58.8%、Grade 3 以上：5.9%）であった。

3.1.5.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

全イサツキシマブ投与群において、よく見られる TEAE（30%以上の患者に発現、プライマリーSOC）は、感染症および寄生虫症（60.8%）、一般・全身障害および投与部位の状態（58.7%）、傷害、中毒および処置合併症（56.1%）、胃腸障害（52.1%）、筋骨格系および結合組織障害（51.6%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（43.6%）、神経系障害（41.3%）及び血液およびリンパ系障害（39.6%）であった（表 95）。よく見られる Grade 3 以上の TEAE（10%以上の患者に発現、プライマリーSOC）は、血液およびリンパ系障害（34.7%）、感染症および寄生虫症（24.7%）及び一般・全身障害および投与部位の状態（11.8%）であった（表 95）。

IPd 群及び Isa (+/−Dex) 群において、よく見られる TEAE（30%以上の患者に発現、プライマリーSOC）のうち、IPd 群の発現割合が 5%以上高かったものは、感染症および寄生虫症（IPd 群 79.2%、Isa (+/−Dex) 群 48.5%）、血液およびリンパ系障害（IPd 群 61.9%、Isa (+/−Dex) 群 24.6%）、筋骨格系および結合組織障害（IPd 群 59.9%、Isa (+/−Dex) 群 43.3%）、一般・全身障害および投与部位の状態（IPd 群 59.9%、Isa (+/−Dex) 群 54.1%）、胃腸障害（IPd 群 57.9%、Isa (+/−Dex) 群 45.2%）、神経系障害（IPd 群 46.7%、Isa (+/−Dex) 群 33.8%）及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（IPd 群 46.2%、Isa (+/−Dex) 群 38.7%）であった。Isa (+/−Dex) 群の発現割合が 5%以上高い SOC はなかった。

IPd 群及びその他の併用療法群において、よく見られる TEAE（30%以上の患者に発現、プライマリーSOC）のうち、IPd 群の発現割合が 5%以上高かったものは、感染症および寄生虫症（IPd 群 79.2%、その他の併用療法群 62.2%）及び血液およびリンパ系障害（IPd 群 61.9%、その他の併用療法群 41.9%）であり、その他の併用療法群の発現割合が 5%以上高かったものは、一般・全身障害および投与部位の状態（IPd 群 59.9% 、その他の併用療法群 74.3%）、胃腸障害（IPd 群 57.9%、その他の併用療法群 64.9%）、傷害、中毒および処置合併症（IPd 群 52.3%、その他の併用療法群 64.9%）、神経系障害（IPd 群 46.7%、その他の併用療法群 58.1%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（IPd 群 46.2%、その他の併用療法群 56.8%）、皮膚および皮下組織障害（IPd 群 29.9%、その他の併用療法群 47.3%）及び代謝および栄養障害（IPd 群 18.3%、その他の併用療法群 37.8%）であった。

要約

イサツキシマブが投与された全ての患者 576 名において、50%を超える患者に認められた TEAE が包含される SOC の上位 5 つは、感染症および寄生虫症、一般・全身障害および投与部位の状態、傷害、中毒および処置合併症、胃腸障害、及び筋骨格系および結合組織障害であった（表 95）。また、10%を超える患者に認められた Grade 3 以上の TEAE が包含される SOC は、血液およびリンパ系障害、感染症および寄生虫症、及び一般・全身障害および投与部位の状態であった。

IPd 10 mg/kg が投与された患者 183 名（Data Pool 1、併合 IPd 10 mg/kg 群、表 93）において、50%を超える患者に認められた TEAE（プライマリーSOC）は、併合全 IPd 用量群の SOC と同様であった。10%を超える患者に認められた Grade 3 以上の TEAE（SOC 別）は、全イサツキシマブ投与患者（全イサツキシマブ投与群）と同じであった。

Data Pool 1 に関連して、Data Pool 4 の特定の TEAE（SOC）に関する説明を 3.1.4.3 項「その他の重要な有害事象」に記載する。具体的には、傷害、中毒および処置合併症（infusion reaction）については 3.1.4.3.1.4 項、感染症および寄生虫症については 3.1.4.3.5.4 項、血液およびリンパ系障害のうち血小板減少症については 3.1.4.3.6.4 項、好中球減少症については 3.1.4.3.4.4 項で説明する。心臓障害及び神経系障害について、以下で説明する（表 95）。

表 95 - TEAE（SOC）－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Primary System Organ Class	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any event	196 (99.5)	171 (86.8)	283 (92.8)	151 (49.5)	74 (100)	63 (85.1)	553 (96.0)	385 (66.8)
感染症および寄生虫症	156 (79.2)	75 (38.1)	148 (48.5)	51 (16.7)	46 (62.2)	16 (21.6)	350 (60.8)	142 (24.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (4.6)	5 (2.5)	12 (3.9)	3 (1.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	22 (3.8)	9 (1.6)
血液およびリンパ系障害	122 (61.9)	119 (60.4)	75 (24.6)	57 (18.7)	31 (41.9)	24 (32.4)	228 (39.6)	200 (34.7)
免疫系障害	8 (4.1)	0	3 (1.0)	0	5 (6.8)	0	16 (2.8)	0
内分泌障害	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.0)	0	3 (4.1)	0	8 (1.4)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	36 (18.3)	16 (8.1)	74 (24.3)	21 (6.9)	28 (37.8)	10 (13.5)	138 (24.0)	47 (8.2)
精神障害	50 (25.4)	10 (5.1)	54 (17.7)	2 (0.7)	32 (43.2)	1 (1.4)	136 (23.6)	13 (2.3)
神経系障害	92 (46.7)	19 (9.6)	103 (33.8)	11 (3.6)	43 (58.1)	3 (4.1)	238 (41.3)	33 (5.7)
眼障害	19 (9.6)	2 (1.0)	24 (7.9)	1 (0.3)	16 (21.6)	0	59 (10.2)	3 (0.5)
耳および迷路障害	12 (6.1)	0	4 (1.3)	0	5 (6.8)	0	21 (3.6)	0
心臓障害	29 (14.7)	8 (4.1)	22 (7.2)	7 (2.3)	8 (10.8)	0	59 (10.2)	15 (2.6)
血管障害	36 (18.3)	9 (4.6)	28 (9.2)	9 (3.0)	19 (25.7)	4 (5.4)	83 (14.4)	22 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	91 (46.2)	18 (9.1)	118 (38.7)	13 (4.3)	42 (56.8)	2 (2.7)	251 (43.6)	33 (5.7)
胃腸障害	114 (57.9)	12 (6.1)	138 (45.2)	13 (4.3)	48 (64.9)	1 (1.4)	300 (52.1)	26 (4.5)
肝胆道系障害	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	4 (0.7)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	59 (29.9)	3 (1.5)	52 (17.0)	1 (0.3)	35 (47.3)	2 (2.7)	146 (25.3)	6 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	118 (59.9)	20 (10.2)	132 (43.3)	21 (6.9)	47 (63.5)	4 (5.4)	297 (51.6)	45 (7.8)
腎および尿路障害	26 (13.2)	11 (5.6)	25 (8.2)	10 (3.3)	9 (12.2)	1 (1.4)	60 (10.4)	22 (3.8)
生殖系および乳房障害	12 (6.1)	3 (1.5)	6 (2.0)	1 (0.3)	2 (2.7)	1 (1.4)	20 (3.5)	5 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	118 (59.9)	31 (15.7)	165 (54.1)	26 (8.5)	55 (74.3)	11 (14.9)	338 (58.7)	68 (11.8)
臨床検査	24 (12.2)	6 (3.0)	47 (15.4)	17 (5.6)	22 (29.7)	14 (18.9)	93 (16.1)	37 (6.4)

	Isatuximab[a]							
	IPd (N=197)		Isa(+/-Dex) (N=305)		Other combo (N=74)		All (N=576)	
Primary System Organ Class	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
傷害、中毒および処置合併症	103 (52.3)	15 (7.6)	172 (56.4)	10 (3.3)	48 (64.9)	8 (10.8)	323 (56.1)	33 (5.7)
製品の問題	1 (0.5)	0	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (1.4)	0	4 (0.7)	1 (0.2)

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd
IPd: isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone; ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone, Isa: isatuximab, DEX: dexamethasone.
[a] Isatuximab has been pooled within each data pool according to combination therapy and regardless the dose level/schedule of isatuximab. "Other combo" includes ICBd and ILd.
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
Note: Table sorted by the internationally agreed SOC order.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_soc_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_soc_p4_s_t_j_i.rtf (19APR2019 4:54)

神経系障害 TEAE

Data Pool 4 の患者全体（全イサツキシマブ投与群）において、SOC「神経系障害」に包含される TEAE は 41.3%の患者に認められ、Grade 3 以上の TEAE は 5.7 %の患者に認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.1.1.4]）。SOC「神経系障害」に包含される TEAE（全 Grade：発現割合 5%以上、Grade 3 以上：発現割合 2%以上）は、頭痛（患者の 16.3%）、浮動性めまい（7.8%）及び末梢性感覚ニューロパチー（6.3%）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.2.1.2.3]）。

Isa (+/−Dex) 群の 1 名（0.3%）を除き、Data Pool 4 の全投与群を通じて Grade 3 以上の頭痛は認められなかった（表 47）。IPd 群の 1 名（0.5%）に Grade 3 以上の浮動性めまいが認められた。IPd 群の 2 名（1.0%）には Grade 3 以上の末梢性感覚ニューロパチーが認められた。

Isa (+/−Dex) 群の頭痛及び浮動性めまい 0.3%を除き、頭痛、浮動性めまい及び末梢性感覚ニューロパチーは重篤ではなく、また、投与期間中に発現した（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.5.2.4、Appendix 2.6.4.1.3]）。

Data Pool 4 の全投与群を通じて、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、及び全ての治験薬の投与中止に至った TEAE として報告された頭痛、浮動性めまい及び末梢性感覚ニューロパチーはなかった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.5.3.4、Appendix 2.6.1.1.1.4]）。

心臓障害 TEAE

Data Pool 4 患者全体（全イサツキシマブ投与群）において、SOC「心臓障害」に包含される TEAE（全 Grade）は 10.2%の患者に認められ、Grade 3 以上の TEAE は 2.6%の患者に認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.1.1.4]）。HLGT「不整脈」に包含される TEAE は、7.8%の患者に認められ、Grade 3 以上の TEAE は 1.7%の患者に認められた。心房細動は TEAE として 2.6%の患者に認められ、Grade 3 以上の TEAE は 1.2%に認められた。

治験薬投与下の心房細動に起因する死亡は 2 名に認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.4.2.3.4]）。IPd 群の 1 名は、高血圧の既往歴があり、治験薬の投与中止に至る全身健康状態低下に続き、腎損傷が発現した。当該患者は治験薬の最終投与 41 日後に治験薬との因果関係はないと判断された心不全及び心房細動により死亡した。他の 1 名は、狭心症及び心房細動の既往歴があり、TED10893 試験第 2 相ステージ 1 でイサツキシマブ単剤療法（20 mg/kgQW/Q2W）を受けていた。いずれの患者の心房細動も治験薬との因果関係はないと判断された。6 名には重篤な心房細動が発現した（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.5.1.4]）。Isa (+/−Dex) 群の 1 名は、心房細動のため全ての治験薬の投与を中止した（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.1.1.2.4]）。

3.1.6 TCD14079 試験パート B の結果

TCD14079 試験パート B において、固定輸注量法を用いてイサツキシマブが投与された 47 名を対象に解析したところ、2 回目以降の投与時の投与速度を上げ、投与時間を短縮したにもかかわらず、2 回目投与以降に IR は認められなかった（[Module 5.3.3.2-5: TCD14079 Part B]、2.2.7 項）。

全体として、IR（全 Grade）は 47 名中 19 名（40.4%）の患者に認められ、490 回の投与のうち 19 回の投与（3.9%）で発現した。Grade 3 又は Grade 4 の IR は認められず、全ての IR は Grade 2 であった。

19 名（40.4%）の患者には初回投与時に最初の IR エピソードが認められた。全ての IR エピソードは投与当日に発現し、24 時間以内に消失した。遅発性の IR は認められず、IR による治験薬の投与中止は認められなかった。IR が認められた 19 名中 18 名には投与中断が見られた。投与開始から最初の中断までの時間の平均値は 79.8 分（最小値：15 分、最大値 145 分）であった。試験登録前にダラツムマブが投与された 7 名（14.9%）のうち、3 名に IR が認められた。試験登録前にダラツムマブが投与され、その後に IR が認められたこれらの 3 名のダラツムマブの最終投与日からイサツキシマブの初回投与日までの期間は、597 日間、500 日間、及び 578 日間であった。

一般的な診断としての IR 以外に、2 名以上に認められた IR に関連する AE は、呼吸困難及び咳嗽（各 6 名［12.8%］）、悪寒（3 名［6.4%］）、鼻閉、咽喉刺激感及び胸部不快感（各 2 名［4.3%］）であった。IR と関連する Grade 3 以上の AE は 2 名に認められ、うち 1 名（2.1%）には Grade 3 以上の呼吸困難、他の 1 名には Grade 3 以上の低酸素症が認められた。

治験薬との因果関係にかかわらず、よく見られる非血液学的 TEAE（全 Grade、25%超の患者に発現）は、疲労（26 名［55.3%］）、注入に伴う反応（19 名［40.4%］）、上気道感染（18 名［38.3%］）、呼吸困難（14 名［29.8%］）、便秘及び下痢（各 13 名［27.7%］）、並びに悪心（12 名［25.5%］）であった。治験薬との因果関係にかかわらず、よく見られる Grade 3 以上の非血液学的 TEAE（5%以上の患者に発現）は、関節痛、肺炎及び筋骨格痛（各 3 名［6.4%］）であった。

4 名（8.5%）の患者が TEAE により全ての治験薬の投与を中止したが、いずれの TEAE も治験薬との因果関係はないと判断された。その内訳として、2 名には死亡に至った敗血症、1 名には死亡に至った急性心筋梗塞、1 名には突然死が認められた。また、1 名の患者は非重篤な不安、潮紅、歩行障害及び振戦によりポマリドミドの投与を中止した。これらの TEAE は全て Grade 1 であり、不安以外は全てポマリドミドとの因果関係はあると判断された。デキサメタゾンの投与を中止した患者はいなかった。

固定輸注量（mL/時）を用いた投与方法（TCD14079 試験パート B）と体重に基づく輸注量（mg/時）を用いた投与方法（TCD14079 試験パート A）を比較し、以下の結果が得られた。

- IR（全 Grade）の発現割合は、固定輸注量（mL/時）を用いた投与では 40.4%（19/47 名）、体重に基づく輸注量（mg/時）を用いた投与では 42.2%（19/45 名）であり、両投与方法で同程度であった。初回投与時の IR の発現割合も、固定輸注量（mL/時）を用いた投与（40.4%）と体重に基づく輸注量（mg/時）を用いた投与（40.0%）で同程度であった。.
- Grade 3 以上の IR は、固定輸注量（mL/時）を用いた投与では報告されなかったが、体重に基づく輸注量（mg/時）を用いた投与では 1 名に Grade 3 の IR が認められ、治験薬の投与中止に至った。

- 体重に基づく輸注量（mg/時）を用いた投与では 3 名の患者に 2 回目以降の投与で IR が認められたが、投与時間を短縮した固定輸注量（mL/時）を用いた投与では 2 回目以降に IR が認められなかった。
- 固定輸注量（mL/時）を用いた投与では、初回投与から最初の中断までの時間は 79.8 分（最短で 15 分、最長で 145 分）であった。
- 初回投与のイサツキシマブの投与時間は、固定輸注量（mL/時）を用いた投与と体重に基づく輸注量（mg/時）を用いた投与は同程度であった。しかし、2 回目以降の投与ではイサツキシマブの投与時間はより短くなった（固定輸注量［mL/時］を用いた投与：2 回目投与時で 1.85 時間［中央値］及び 3 回目以降の投与時で 1.25 時間、体重に基づく輸注量（mg/時）を用いた投与方法：2 回目以降の投与時で 2.9 時間）。2 回目以降の投与では投与時間が短くなったにもかかわらず、固定輸注量（mL/時）を用いた投与では IR は認められず、体重に基づく輸注量（mg/時）を用いた投与では 3 名の IR が認められた。

固定輸注量（mL/時）を用いた投与方法でイサツキシマブを投与した TCD14079 試験パート B から得られたイサツキシマブの全般的な安全性プロファイル（IR を含む）は、TCD14079 試験パート A 及びイサツキシマブの臨床開発プログラムを通して見られる、体重に基づく輸注量（mg/時）を用いた投与方法から得られた安全性プログラムと比べて顕著な違いは認められなかった。特に、2 回目以降の投与時にイサツキシマブの投与速度が上がった際に IR は認められなかった。したがって、固定輸注量（mL/時）を用いた投与方法は実施可能であると考えられる。

3.1.7 進行中の試験における重篤な有害事象

イサツキシマブの進行中の試験（2.1.1.2 項を参照）から SAE に関する安全性報告を入手し、ファーマコビジランスデータベースに記録している。これらの SAE 報告において、イサツキシマブの既知のベネフィット・リスクバランスについて修正を要する新たな安全性の懸念は認められていない。治験依頼者は今後も、臨床開発を通じてイサツキシマブの安全性プロファイルを継続的に検討・評価する計画である。死亡例、Suspected, Unexpected, Serious Adverse Reaction（SUSAR）及び全 SAE に関する CIOMS 報告について、それぞれ[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, APPENDIX 2、APPENDIX 3]及び[APPENDIX 4]に記載する。

3.2 個別有害事象の文章による説明

完了試験を対象に、AE による死亡、又は治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡、SAE、治験薬の投与中止に至った AE、AESI 及びその他の重要な AE に関する個別 AE の文章による説明を記載する。

AESI には以下のものが含まれる。

- 特定の試験の Grade 1 又は 2 の IR に加えて、Grade 3 以上の IR

- 妊娠
- 症候性の治験薬過量投与

その他の重要な AE には以下のものが含まれる。

- 交差マッチング及び赤血球抗体スクリーニングの阻害に起因する合併症
- Grade 3 以上の感染症 TEAE
- Grade 3 以上の治験薬投与下の出血性の合併症
- 治験薬投与下の腫瘍崩壊症候群
- Grade 3 以上のサイトカイン放出症候群
- Grade 3 以上の自己免疫障害

さらに、ADA 陽性の患者に関して個別 AE の文章による説明を記載する。
個別 AE の文章による説明は、表 96 に示した各 CSR のリンク先に記載されている。

表 96 - 各試験の個別有害事象の文章による説明

Study	Link to Narratives
EFC14335	5.3.5.1-1 Study EFC14435 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives]
TED14095	5.3.3.2-7 Study TED14095 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives]
TCD11863	5.3.3.2-1 Study TCD11863 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives]
TCD13983	5.3.3.2-2 Study TCD13983 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives]
TCD14079 Part A	5.3.3.2-4 Study TCD14079 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives]
TCD14079 Part B	5.3.3.2-5 Study TCD14079 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives]
TED10893 Phase 1	5.3.3.2-3 Study TED10893 Phase 1 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives]
TED10893 Phase 2 Stage 1	5.3.5.1-2 Study TED10893-p2s1 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives]
TED10893 Phase 2 Stage 2	5.3.5.1-3 Study TED10893-p2s2 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives]
TED14154	5.3.3.2-6 Study TED14154 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives]

4 臨床検査値の評価

4.1 血液学的検査

4.1.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群を比較した場合、Grade 3 の好中球減少症（IPd 群 24.3%、Pd 群 38.8%）を除き、Grade 3～4 の好中球数減少（3.1.4.3.4.1 項）、リンパ球数減少及び白血球数減少は IPd 群においてより多く報告された（5%以上の差）（表 97）。また、Grade 3 の血小板数減少（IPd 群 14.5%、Pd 群 9.5%）を除き、Grade 3～4 の貧血及び血小板数減少の発現割合は両群間で同程度であり、その差は 5%未満であった。

Data Pool 1 の 3 つの IPd 群において、Grade 3～4 の好中球数減少、リンパ球数減少、白血球数減少、貧血及び血小板数減少の発現割合は同程度であり、いずれも群間の差は 5%未満であった。

表 97 - 投与期間中の臨床検査結果（血液学的検査）の概要－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]	
Laboratory parameter n/N(%)	**Pd (N=149)**	**IPd 10 mg/kg (N=152)**	**IPd(10 mg/kg) (N=183)**	**All IPd doses[b] (N=197)**
Anemia				
All grades	145/147 (98.6)	151/152 (99.3)	180/182 (98.9)	194/196 (99.0)
Grade 1	45/147 (30.6)	45/152 (29.6)	54/182 (29.7)	57/196 (29.1)
Grade 2	59/147 (40.1)	58/152 (38.2)	75/182 (41.2)	84/196 (42.9)
Grade 3	41/147 (27.9)	48/152 (31.6)	51/182 (28.0)	53/196 (27.0)
Grade 4	0/147	0/152	0/182	0/196
Platelet count decreased				
All grades	118/147 (80.3)	127/152 (83.6)	152/182 (83.5)	164/196 (83.7)
Grade 1	66/147 (44.9)	56/152 (36.8)	68/182 (37.4)	71/196 (36.2)
Grade 2	16/147 (10.9)	24/152 (15.8)	28/182 (15.4)	31/196 (15.8)
Grade 3	14/147 (9.5)	22/152 (14.5)	26/182 (14.3)	29/196 (14.8)
Grade 4	22/147 (15.0)	25/152 (16.4)	30/182 (16.5)	33/196 (16.8)
White blood cell decreased				
All grades	140/147 (95.2)	149/152 (98.0)	178/182 (97.8)	192/196 (98.0)
Grade 1	20/147 (13.6)	15/152 (9.9)	18/182 (9.9)	18/196 (9.2)
Grade 2	49/147 (33.3)	36/152 (23.7)	43/182 (23.6)	45/196 (23.0)
Grade 3	58/147 (39.5)	70/152 (46.1)	86/182 (47.3)	94/196 (48.0)
Grade 4	13/147 (8.8)	28/152 (18.4)	31/182 (17.0)	35/196 (17.9)
Neutrophil count decreased				
All grades	137/147 (93.2)	146/152 (96.1)	173/182 (95.1)	187/196 (95.4)
Grade 1	13/147 (8.8)	1/152 (0.7)	3/182 (1.6)	3/196 (1.5)
Grade 2	21/147 (14.3)	16/152 (10.5)	17/182 (9.3)	18/196 (9.2)
Grade 3	57/147 (38.8)	37/152 (24.3)	44/182 (24.2)	49/196 (25.0)

Laboratory parameter n/N(%)	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Grade 4	46/147 (31.3)	92/152 (60.5)	109/182 (59.9)	117/196 (59.7)
Lymphocytes decreased				
All grades	137/147 (93.2)	140/152 (92.1)	169/182 (92.9)	183/196 (93.4)
Grade 1	23/147 (15.6)	14/152 (9.2)	18/182 (9.9)	19/196 (9.7)
Grade 2	50/147 (34.0)	43/152 (28.3)	47/182 (25.8)	49/196 (25.0)
Grade 3	52/147 (35.4)	64/152 (42.1)	79/182 (43.4)	89/196 (45.4)
Grade 4	12/147 (8.2)	19/152 (12.5)	25/182 (13.7)	26/196 (13.3)

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

Note: The denominator used for the percentage calculation is the number of patients with at least 1 evaluation of the laboratory test during the considered observation period.

CTCAE version: 4.03

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/lab_allgrade_hema_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_allgrade_hema_ontrt_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 9:07)

4.1.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2 における血液学的検査の結果を表 98 に示す。全体として（全用量群）、治験薬投与下で見られた主な血液学的検査値異常（Grade 3 又は Grade 4）は、リンパ球数減少（Grade 3：25.8%、Grade 4：6.0%）、貧血（Grade 3：19.8%、Grade 4：0%）、好中球数減少（Grade 3：11.4%、Grade 4：4.0%）及び血小板数減少（Grade 3：10.0%、Grade 4：5.4%）であった。いずれの血液学的検査の評価においても、明らかな用量依存性は認められなかった。

表 98 - 投与期間中の臨床検査結果（血液学的検査）の概要（最も悪い Grade 別）－Data Pool 2（安全性解析対象集団）

Laboratory parameter n/N(%)	Isatuximab[a]				
	<10 mg/kg (N=48)	10 mg/kg (N=111)	20 mg/kg (N=116)	20 mg/kg + Dex[b] (N=30)	All (N=305)
Anemia					
All grades	46/47 (97.9)	105/107 (98.1)	108/115 (93.9)	27/29 (93.1)	286/298 (96.0)
Grade 1	15/47 (31.9)	38/107 (35.5)	44/115 (38.3)	10/29 (34.5)	107/298 (35.9)
Grade 2	20/47 (42.6)	40/107 (37.4)	46/115 (40.0)	14/29 (48.3)	120/298 (40.3)
Grade 3	11/47 (23.4)	27/107 (25.2)	18/115 (15.7)	3/29 (10.3)	59/298 (19.8)
Grade 4	0/47	0/107	0/115	0/29	0/298
Platelet count decreased					
All grades	29/47 (61.7)	67/107 (62.6)	77/116 (66.4)	19/29 (65.5)	192/299 (64.2)
Grade 1	16/47 (34.0)	44/107 (41.1)	47/116 (40.5)	13/29 (44.8)	120/299 (40.1)
Grade 2	3/47 (6.4)	10/107 (9.3)	11/116 (9.5)	2/29 (6.9)	26/299 (8.7)
Grade 3	5/47 (10.6)	9/107 (8.4)	14/116 (12.1)	2/29 (6.9)	30/299 (10.0)
Grade 4	5/47 (10.6)	4/107 (3.7)	5/116 (4.3)	2/29 (6.9)	16/299 (5.4)

Laboratory parameter n/N(%)	Isatuximab[a] <10 mg/kg (N=48)	10 mg/kg (N=111)	20 mg/kg (N=116)	20 mg/kg + Dex[b] (N=30)	All (N=305)
White blood cell decreased					
All grades	32/47 (68.1)	81/107 (75.7)	101/115 (87.8)	28/29 (96.6)	242/298 (81.2)
Grade 1	24/47 (51.1)	47/107 (43.9)	46/115 (40.0)	12/29 (41.4)	129/298 (43.3)
Grade 2	5/47 (10.6)	21/107 (19.6)	41/115 (35.7)	13/29 (44.8)	80/298 (26.8)
Grade 3	1/47 (2.1)	11/107 (10.3)	14/115 (12.2)	3/29 (10.3)	29/298 (9.7)
Grade 4	2/47 (4.3)	2/107 (1.9)	0/115	0/29	4/298 (1.3)
Neutrophil count decreased					
All grades	18/47 (38.3)	45/107 (42.1)	65/115 (56.5)	16/29 (55.2)	144/298 (48.3)
Grade 1	4/47 (8.5)	15/107 (14.0)	14/115 (12.2)	3/29 (10.3)	36/298 (12.1)
Grade 2	7/47 (14.9)	12/107 (11.2)	34/115 (29.6)	9/29 (31.0)	62/298 (20.8)
Grade 3	4/47 (8.5)	11/107 (10.3)	15/115 (13.0)	4/29 (13.8)	34/298 (11.4)
Grade 4	3/47 (6.4)	7/107 (6.5)	2/115 (1.7)	0/29	12/298 (4.0)
Lymphocytes decreased					
All grades	30/47 (63.8)	83/107 (77.6)	92/115 (80.0)	26/29 (89.7)	231/298 (77.5)
Grade 1	4/47 (8.5)	13/107 (12.1)	23/115 (20.0)	4/29 (13.8)	44/298 (14.8)
Grade 2	12/47 (25.5)	33/107 (30.8)	36/115 (31.3)	11/29 (37.9)	92/298 (30.9)
Grade 3	10/47 (21.3)	30/107 (28.0)	28/115 (24.3)	9/29 (31.0)	77/298 (25.8)
Grade 4	4/47 (8.5)	7/107 (6.5)	5/115 (4.3)	2/29 (6.9)	18/298 (6.0)

Data Pool 2: TED10893 and TED14154 Part A

Dex: dexamethasone

a All schedules, QW, Q2W, Q2W/Q4W, and QW/Q2W, have been pooled within each dose level, except 20 mg/kg + dexamethasone.

b From TED10893 Phase 2 Stage 2

Note: The denominator used for the percentage calculation is the number of patients with at least 1 evaluation of the laboratory test during the considered observation period.

The patients with G2 Anemia, platelet count decreased, and neutrophils count decreased were eligible for studies on data pool 2.

CTCAE version: 4.03

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/lab_allgrade_hema_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_allgrade_hema_ontrt_p2_s_t_i.rtf (28MAR2019 9:08)

4.1.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

Data Pool 3 における血液学的検査値の結果を表 99 に示す。TCD11863 試験（ILd）において、治験薬投与下で見られた血液学的検査値異常（Grade 3 又は Grade 4）は、好中球数減少（Grade 3：47.3%、Grade 4：12.7%）、リンパ球数減少（Grade 3：30.9%、Grade 4：27.3%）、貧血（Grade 3：25.5%、Grade 4：0%）、並びに血小板数減少（Grade 3：20.0%、Grade 4：18.2%）であった。

TCD13983 試験 ICBd パートにおいて、治験薬投与下で見られた血液学的検査値異常（Grade 3 又は Grade 4）は、リンパ球数減少（Grade 3：43.8%、Grade 4：12.5%）、貧血（Grade 3：12.5%、Grade 4：0%）、好中球数減少（Grade 3：6.3%、Grade 4：12.5%）及び血小板数減少（Grade 3：0%、Grade 4：6.3%）であった。

表 99 - 投与期間中の臨床検査結果（血液学的検査）の概要（最も悪い Grade 別）－Data Pool 3（安全性解析対象集団）

Laboratory parameter n/N(%)	ILd[a] (N=57)	ICBd[b] (N=17)
Anemia		
All grades	54/55 (98.2)	13/16 (81.3)
Grade 1	21/55 (38.2)	7/16 (43.8)
Grade 2	19/55 (34.5)	4/16 (25.0)
Grade 3	14/55 (25.5)	2/16 (12.5)
Grade 4	0/55	0/16
Platelet count decreased		
All grades	50/55 (90.9)	14/16 (87.5)
Grade 1	25/55 (45.5)	11/16 (68.8)
Grade 2	4/55 (7.3)	2/16 (12.5)
Grade 3	11/55 (20.0)	0/16
Grade 4	10/55 (18.2)	1/16 (6.3)
White blood cell decreased		
All grades	50/55 (90.9)	15/16 (93.8)
Grade 1	8/55 (14.5)	8/16 (50.0)
Grade 2	13/55 (23.6)	3/16 (18.8)
Grade 3	24/55 (43.6)	3/16 (18.8)
Grade 4	5/55 (9.1)	1/16 (6.3)
Neutrophil count decreased		
All grades	49/55 (89.1)	7/16 (43.8)
Grade 1	4/55 (7.3)	0/16
Grade 2	12/55 (21.8)	4/16 (25.0)
Grade 3	26/55 (47.3)	1/16 (6.3)
Grade 4	7/55 (12.7)	2/16 (12.5)
Lymphocytes decreased		
All grades	52/55 (94.5)	15/16 (93.8)
Grade 1	4/55 (7.3)	2/16 (12.5)
Grade 2	16/55 (29.1)	4/16 (25.0)
Grade 3	17/55 (30.9)	7/16 (43.8)
Grade 4	15/55 (27.3)	2/16 (12.5)

ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone

a TCD11863

b TCD13983 ICBd

Note: The denominator used for the percentage calculation is the number of patients with at least 1 evaluation of the laboratory test during the considered observation period.

CTCAE version: 4.03

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/lab_allgrade_hema_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_allgrade_hema_ontrt_p3_s_t_i.rtf (28MAR2019 9:08)

4.1.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

全イサツキシマブ投与群において、投与期間中に見られた血液学的検査値異常（Grade 3 又は Grade 4）は、リンパ球数減少（Grade 3：33.6%、Grade 4：10.8%）、白血球数減少（Grade 3：26.5%、Grade 4：8.0%）、好中球数減少（Grade 3：19.5%、Grade 4：24.4%）、貧血（Grade 3：22.7%、Grade 4：0%）、並びに血小板数減少（Grade 3：12.4%、Grade 4：10.6%）であった（表 100）。

IPd 群及び Isa (+/−Dex) 群において、Grade 4 の貧血（両群共に 0%）及び Grade 3 の血小板数減少（IPd 群 14.8%、Isa (+/−Dex) 群 10.0%）を除き、Grade 3 及び Grade 4 の好中球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少、貧血及び血小板数減少の発現割合は IPd 群が総じて高く、それぞれの発現割合の差は 5%以上であった。

IPd 群及びその他の併用療法群において、Grade 3 及び Grade 4 の血液学的検査値異常の発現割合は、貧血及び血小板数減少については両群間で同程度であったが（その差は 5%未満）、白血球数減少については IPd 群が 5%以上高かった。好中球数減少及びリンパ球数減少に関しては、IPd 群とその他の併用療法群の発現割合の差は 5%以上であったが、Grade 3 及び Grade 4 の発現割合の大小関係が逆転した。すなわち、好中球数減少については、Grade 3 の所見は IPd 群 25.0%及びその他の併用療法群 38.0%であったのに対して、Grade 4 の所見は IPd 群 59.7%及びその他の併用療法群 12.7%であった。また、リンパ球数減少については、Grade 3 の所見は IPd 群 45.4%及びその他の併用療法群 33.8%であったのに対し、Grade 4 の所見は IPd 群 13.3%及びその他の併用療法群 23.9%であった。

以下に示すように、全ての血液学的検査値異常の発現割合及び重症度に関して IPd 併用療法がイサツキシマブ単剤療法を上回っている点は、ポマリドミド及びデキサメタゾンのバックボーン療法にイサツキシマブを追加したことが影響している。

表 100 - 投与期間中の臨床検査結果（血液学的検査）の概要（最も悪い Grade 別）－Data Pool 4（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]			
Laboratory parameter n/N(%)	**IPd (N=197)**	**Isa(+/-Dex) (N=305)**	**Other combo (N=74)**	**All (N=576)**
Anemia				
All grades	194/196 (99.0)	286/298 (96.0)	67/71 (94.4)	547/565 (96.8)
Grade 1	57/196 (29.1)	107/298 (35.9)	28/71 (39.4)	192/565 (34.0)
Grade 2	84/196 (42.9)	120/298 (40.3)	23/71 (32.4)	227/565 (40.2)
Grade 3	53/196 (27.0)	59/298 (19.8)	16/71 (22.5)	128/565 (22.7)
Grade 4	0/196	0/298	0/71	0/565
Platelet count decreased				
All grades	164/196 (83.7)	192/299 (64.2)	64/71 (90.1)	420/566 (74.2)
Grade 1	71/196 (36.2)	120/299 (40.1)	36/71 (50.7)	227/566 (40.1)
Grade 2	31/196 (15.8)	26/299 (8.7)	6/71 (8.5)	63/566 (11.1)
Grade 3	29/196 (14.8)	30/299 (10.0)	11/71 (15.5)	70/566 (12.4)
Grade 4	33/196 (16.8)	16/299 (5.4)	11/71 (15.5)	60/566 (10.6)

Laboratory parameter n/N(%)	Isatuximab[a] IPd (N=197)	Isa(+/-Dex) (N=305)	Other combo (N=74)	All (N=576)
White blood cell decreased				
All grades	192/196 (98.0)	242/298 (81.2)	65/71 (91.5)	499/565 (88.3)
Grade 1	18/196 (9.2)	129/298 (43.3)	16/71 (22.5)	163/565 (28.8)
Grade 2	45/196 (23.0)	80/298 (26.8)	16/71 (22.5)	141/565 (25.0)
Grade 3	94/196 (48.0)	29/298 (9.7)	27/71 (38.0)	150/565 (26.5)
Grade 4	35/196 (17.9)	4/298 (1.3)	6/71 (8.5)	45/565 (8.0)
Neutrophil count decreased				
All grades	187/196 (95.4)	144/298 (48.3)	56/71 (78.9)	387/565 (68.5)
Grade 1	3/196 (1.5)	36/298 (12.1)	4/71 (5.6)	43/565 (7.6)
Grade 2	18/196 (9.2)	62/298 (20.8)	16/71 (22.5)	96/565 (17.0)
Grade 3	49/196 (25.0)	34/298 (11.4)	27/71 (38.0)	110/565 (19.5)
Grade 4	117/196 (59.7)	12/298 (4.0)	9/71 (12.7)	138/565 (24.4)
Lymphocytes decreased				
All grades	183/196 (93.4)	231/298 (77.5)	67/71 (94.4)	481/565 (85.1)
Grade 1	19/196 (9.7)	44/298 (14.8)	6/71 (8.5)	69/565 (12.2)
Grade 2	49/196 (25.0)	92/298 (30.9)	20/71 (28.2)	161/565 (28.5)
Grade 3	89/196 (45.4)	77/298 (25.8)	24/71 (33.8)	190/565 (33.6)
Grade 4	26/196 (13.3)	18/298 (6.0)	17/71 (23.9)	61/565 (10.8)

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd

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: The denominator used for the percentage calculation is the number of patients with at least 1 evaluation of the laboratory test during the considered observation period.

CTCAE version: 4.03

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/lab_allgrade_hema_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_allgrade_hema_ontrt_p4_s_t_i.rtf (28MAR2019 9:08)

4.2 血液生化学検査

4.2.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

Data Pool 1 の 4 つの群の血液生化学検査の結果は同程度であった（表 101）。Grade 3～4 の高血糖又は Grade 3～4 の低アルブミン血症は、各群の 5%以下の患者に見られ、4 つの群の発現割合の差は 2%未満であった。Data Pool 1 では Grade 3～4 の低血糖は見られなかった。

表 101 - 投与期間中の臨床検査結果（代謝）の概要－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

Laboratory parameter n/N(%)	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Hyperglycemia				
All grades	46/121 (38.0)	59/125 (47.2)	77/155 (49.7)	83/169 (49.1)
Grade 1	22/121 (18.2)	32/125 (25.6)	42/155 (27.1)	46/169 (27.2)
Grade 2	18/121 (14.9)	20/125 (16.0)	27/155 (17.4)	29/169 (17.2)
Grade 3	6/121 (5.0)	6/125 (4.8)	6/155 (3.9)	6/169 (3.6)
Grade 4	0/121	1/125 (0.8)	2/155 (1.3)	2/169 (1.2)
Hypoglycemia				
All grades	20/121 (16.5)	9/125 (7.2)	15/155 (9.7)	20/169 (11.8)
Grade 1	18/121 (14.9)	9/125 (7.2)	14/155 (9.0)	19/169 (11.2)
Grade 2	2/121 (1.7)	0/125	1/155 (0.6)	1/169 (0.6)
Grade 3	0/121	0/125	0/155	0/169
Grade 4	0/121	0/125	0/155	0/169
Hypoalbuminemia				
All grades	101/146 (69.2)	95/152 (62.5)	107/182 (58.8)	114/196 (58.2)
Grade 1	54/146 (37.0)	45/152 (29.6)	54/182 (29.7)	59/196 (30.1)
Grade 2	43/146 (29.5)	47/152 (30.9)	50/182 (27.5)	51/196 (26.0)
Grade 3	4/146 (2.7)	3/152 (2.0)	3/182 (1.6)	4/196 (2.0)
Grade 4	0/146	0/152	0/182	0/196

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

Note: The denominator used for the percentage calculation is the number of patients with at least 1 evaluation of the laboratory test during the considered observation period.

CTCAE version: 4.03

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/lab_allgrade_meta_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_allgrade_meta_ontrt_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 9:13)

Grade 3 及び Grade 4 の電解質検査値異常の発現割合は、Data Pool 1 の 4 つの群で同程度であり、その差は 3%未満であった（表 102）。主な電解質検査値異常は、低リン酸血症（Grade 3：12.2%～14.5%）、低ナトリウム血症（Grade 3：7.1%～8.2%）及び低カリウム血症（Grade 3：3.3%～4.8%）であった。Grade 4 の電解質検査値異常の発現割合は 2.7%以下であった。

表 102 - 投与期間中の臨床検査結果（電解質）の概要－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

Laboratory parameter n/N(%)	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Hypernatremia				
All grades	19/147 (12.9)	20/152 (13.2)	22/182 (12.1)	24/196 (12.2)
Grade 1	18/147 (12.2)	19/152 (12.5)	20/182 (11.0)	22/196 (11.2)
Grade 2	0/147	1/152 (0.7)	1/182 (0.5)	1/196 (0.5)
Grade 3	1/147 (0.7)	0/152	0/182	0/196

Laboratory parameter n/N(%)	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Grade 4	0/147	0/152	1/182 (0.5)	1/196 (0.5)
Hyponatremia				
All grades	71/147 (48.3)	85/152 (55.9)	97/182 (53.3)	104/196 (53.1)
Grade 1	59/147 (40.1)	74/152 (48.7)	84/182 (46.2)	90/196 (45.9)
Grade 2	0/147	0/152	0/182	0/196
Grade 3	12/147 (8.2)	11/152 (7.2)	13/182 (7.1)	14/196 (7.1)
Grade 4	0/147	0/152	0/182	0/196
Hyperkalemia				
All grades	31/147 (21.1)	39/152 (25.7)	43/183 (23.5)	44/197 (22.3)
Grade 1	25/147 (17.0)	30/152 (19.7)	33/183 (18.0)	34/197 (17.3)
Grade 2	4/147 (2.7)	7/152 (4.6)	8/183 (4.4)	8/197 (4.1)
Grade 3	2/147 (1.4)	2/152 (1.3)	2/183 (1.1)	2/197 (1.0)
Grade 4	0/147	0/152	0/183	0/197
Hypokalemia				
All grades	44/147 (29.9)	41/152 (27.0)	48/183 (26.2)	53/197 (26.9)
Grade 1	35/147 (23.8)	36/152 (23.7)	42/183 (23.0)	45/197 (22.8)
Grade 2	0/147	0/152	0/183	0/197
Grade 3	7/147 (4.8)	5/152 (3.3)	6/183 (3.3)	7/197 (3.6)
Grade 4	2/147 (1.4)	0/152	0/183	1/197 (0.5)
Hypercalcemia				
All grades	35/146 (24.0)	31/152 (20.4)	36/182 (19.8)	37/196 (18.9)
Grade 1	23/146 (15.8)	25/152 (16.4)	28/182 (15.4)	28/196 (14.3)
Grade 2	7/146 (4.8)	2/152 (1.3)	3/182 (1.6)	4/196 (2.0)
Grade 3	1/146 (0.7)	3/152 (2.0)	3/182 (1.6)	3/196 (1.5)
Grade 4	4/146 (2.7)	1/152 (0.7)	2/182 (1.1)	2/196 (1.0)
Hypocalcemia				
All grades	66/146 (45.2)	81/152 (53.3)	97/182 (53.3)	109/196 (55.6)
Grade 1	60/146 (41.1)	66/152 (43.4)	81/182 (44.5)	92/196 (46.9)
Grade 2	4/146 (2.7)	11/152 (7.2)	12/182 (6.6)	12/196 (6.1)
Grade 3	1/146 (0.7)	1/152 (0.7)	1/182 (0.5)	2/196 (1.0)
Grade 4	1/146 (0.7)	3/152 (2.0)	3/182 (1.6)	3/196 (1.5)
Hypophosphatemia				
All grades	107/145 (73.8)	132/152 (86.8)	156/183 (85.2)	167/197 (84.8)
Grade 1	46/145 (31.7)	58/152 (38.2)	67/183 (36.6)	74/197 (37.6)
Grade 2	39/145 (26.9)	52/152 (34.2)	64/183 (35.0)	67/197 (34.0)
Grade 3	21/145 (14.5)	20/152 (13.2)	23/183 (12.6)	24/197 (12.2)
Grade 4	1/145 (0.7)	2/152 (1.3)	2/183 (1.1)	2/197 (1.0)
Hypermagnesemia				
All grades	4/146 (2.7)	5/152 (3.3)	5/182 (2.7)	5/196 (2.6)
Grade 1	0/146	0/152	0/182	0/196
Grade 2	0/146	0/152	0/182	0/196

Laboratory parameter n/N(%)	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Grade 3	4/146 (2.7)	5/152 (3.3)	5/182 (2.7)	5/196 (2.6)
Grade 4	0/146	0/152	0/182	0/196
Hypomagnesemia				
All grades	130/146 (89.0)	139/152 (91.4)	169/182 (92.9)	183/196 (93.4)
Grade 1	127/146 (87.0)	136/152 (89.5)	166/182 (91.2)	180/196 (91.8)
Grade 2	1/146 (0.7)	3/152 (2.0)	3/182 (1.6)	3/196 (1.5)
Grade 3	2/146 (1.4)	0/152	0/182	0/196
Grade 4	0/146	0/152	0/182	0/196

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

Note: The denominator used for the percentage calculation is the number of patients with at least 1 evaluation of the laboratory test during the considered observation period.

CTCAE version: 4.03

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/lab_allgrade_elec_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_allgrade_elec_ontrt_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 9:03)

4.2.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2 の投与期間中の血液生化学検査データを[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 3.2.2.4.2]（代謝）及び[Appendix 3.2.2.5.2]（電解質）に示す。

代謝に関しては、Grade 3～4 の高血糖が 7.7%の患者に見られ、Grade 3～4 の低アルブミン血症が 1.3%の患者に見られた。

電解質に関しては、Grade 3～4 の電解質検査値異常は、低リン酸血症（14.6%）、低ナトリウム血症（12.3%、全て Grade 3）、高カルシウム血症（3.4%）、低カリウム血症（2.7%、全て Grade 3）、低カルシウム血症（1.4%）、高カリウム血症（1.0%、全て Grade 3）、高マグネシウム血症（0.7%、全て Grade 3）、及び低マグネシウム血症（0.7%）であった。いずれの血液生化学検査値の結果においても、明らかな用量依存性は認められなかった。

4.3 肝機能及び腎機能

4.3.1 Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

Data Pool 1 における投与期間中の肝機能及び腎機能検査値の結果を表 103 に示す。全体として、ALT 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、アルカリホスファターゼ増加及びビリルビン増加に関して、4 つの群の Grade 3 及び Grade 4 の検査値異常の発現割合は、それぞれ 3.9%以下及び 2.0%以下であり、各肝機能検査パラメータの 4 つの群の差は 2.0%未満であった。Grade 1 のアルカリホスファターゼ増加の発現割合は、IPd 群が Pd 群の 2 倍を超え（IPd 群 34.9%、Pd

群 16.3%）、アルカリホスファターゼ増加が他の有効な抗骨髄腫薬で見られるように、腫瘍反応に関連する肝臓由来ではなく骨由来であるという仮説が考えられる(8)。

Grade 3 のクレアチニン増加に関しては、Pd 群の発現割合が 8.8%であったのに対して、3 つの IPd 群は 3.6%以下であった。Pd 群の発現割合が高い理由としては、IPd 群の骨髄腫コントロールがより良好なため、腎機能障害に至ることが少ないことが考えられる（[Module 5.3.5.1-1: EFC14335, Section 10.4]を参照）。いずれの群においても、Grade 4 のクレアチニン増加は認められなかった。

表 103 - 投与期間中の臨床検査結果（肝機能及び腎機能）の概要－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

Laboratory parameter n/N(%)	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
ALT increased				
All grades	46/147 (31.3)	54/152 (35.5)	58/182 (31.9)	60/196 (30.6)
Grade 1	39/147 (26.5)	40/152 (26.3)	44/182 (24.2)	46/196 (23.5)
Grade 2	3/147 (2.0)	8/152 (5.3)	8/182 (4.4)	8/196 (4.1)
Grade 3	3/147 (2.0)	6/152 (3.9)	6/182 (3.3)	6/196 (3.1)
Grade 4	1/147 (0.7)	0/152	0/182	0/196
AST increased				
All grades	34/147 (23.1)	38/152 (25.0)	45/182 (24.7)	47/196 (24.0)
Grade 1	26/147 (17.7)	31/152 (20.4)	38/182 (20.9)	40/196 (20.4)
Grade 2	4/147 (2.7)	3/152 (2.0)	3/182 (1.6)	3/196 (1.5)
Grade 3	3/147 (2.0)	1/152 (0.7)	1/182 (0.5)	1/196 (0.5)
Grade 4	1/147 (0.7)	3/152 (2.0)	3/182 (1.6)	3/196 (1.5)
Alkaline phosphatase increased				
All grades	27/147 (18.4)	61/152 (40.1)	72/182 (39.6)	76/196 (38.8)
Grade 1	24/147 (16.3)	53/152 (34.9)	63/182 (34.6)	67/196 (34.2)
Grade 2	2/147 (1.4)	6/152 (3.9)	6/182 (3.3)	6/196 (3.1)
Grade 3	1/147 (0.7)	2/152 (1.3)	3/182 (1.6)	3/196 (1.5)
Grade 4	0/147	0/152	0/182	0/196
Blood bilirubin increased				
All grades	18/147 (12.2)	24/152 (15.8)	26/182 (14.3)	28/196 (14.3)
Grade 1	10/147 (6.8)	14/152 (9.2)	15/182 (8.2)	17/196 (8.7)
Grade 2	7/147 (4.8)	7/152 (4.6)	8/182 (4.4)	8/196 (4.1)
Grade 3	1/147 (0.7)	3/152 (2.0)	3/182 (1.6)	3/196 (1.5)
Grade 4	0/147	0/152	0/182	0/196
Creatinine increased				
All grades	136/147 (92.5)	131/152 (86.2)	153/183 (83.6)	163/197 (82.7)
Grade 1	106/147 (72.1)	110/152 (72.4)	128/183 (69.9)	136/197 (69.0)
Grade 2	17/147 (11.6)	17/152 (11.2)	19/183 (10.4)	20/197 (10.2)
Grade 3	13/147 (8.8)	4/152 (2.6)	6/183 (3.3)	7/197 (3.6)
Grade 4	0/147	0/152	0/183	0/197

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

Laboratory parameter n/N(%)	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)

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

Note: The denominator used for the percentage calculation is the number of patients with at least 1 evaluation of the laboratory test during the considered observation period.

CTCAE version: 4.03

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/lab_allgrade_liver_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_allgrade_liv_ontrt_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 9:10)

EFC14335 試験において、投与期間中に末期の腎機能障害へと悪化した患者の割合は、IPd 群が Pd 群よりも低かった（IPd 群 4 名［2.6%］、Pd 群 11 名［7.4%］）（表 104）。このような差は主に、ベースラインに軽度の腎機能障害を有する患者（IPd 群 1 名［1.7%］、Pd 群 5 名［7.5%］）並びにベースラインに中等度の腎機能障害を有する患者（IPd 群 2 名［3.8%］、Pd 群 6 名［13.0%］）で見られた。

腎機能の重症度のベースラインからの変化に関して、2 つの併合 IPd 群（併合 IPd 10 mg/kg 群及び併合全 IPd 用量群）と EFC14335 試験の IPd 群は類似していた。

表 104 - ベースラインの状態別の投与期間中の腎機能（MDRD 式）の概要（各患者の最も悪い腎臓の状態に基づく）ーData Pool 1（安全性解析対象集団）

Baseline, Worst status n/N1 (%)	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Normal				
Normal	8/27 (29.6)	10/26 (38.5)	11/31 (35.5)	15/37 (40.5)
Mild impairment	16/27 (59.3)	15/26 (57.7)	18/31 (58.1)	19/37 (51.4)
Moderate impairment	2/27 (7.4)	1/26 (3.8)	1/31 (3.2)	1/37 (2.7)
Severe impairment	1/27 (3.7)	0/26	0/31	1/37 (2.7)
End stage	0/27	0/26	1/31 (3.2)	1/37 (2.7)
Mild impairment				
Normal	1/67 (1.5)	2/60 (3.3)	3/72 (4.2)	3/76 (3.9)
Mild impairment	33/67 (49.3)	34/60 (56.7)	40/72 (55.6)	41/76 (53.9)
Moderate impairment	24/67 (35.8)	19/60 (31.7)	24/72 (33.3)	26/76 (34.2)
Severe impairment	4/67 (6.0)	4/60 (6.7)	4/72 (5.6)	4/76 (5.3)
End stage	5/67 (7.5)	1/60 (1.7)	1/72 (1.4)	2/76 (2.6)
Moderate impairment				
Normal	0/46	0/53	0/66	0/70
Mild impairment	3/46 (6.5)	6/53 (11.3)	7/66 (10.6)	8/70 (11.4)
Moderate impairment	27/46 (58.7)	35/53 (66.0)	44/66 (66.7)	47/70 (67.1)
Severe impairment	10/46 (21.7)	10/53 (18.9)	11/66 (16.7)	11/70 (15.7)
End stage	6/46 (13.0)	2/53 (3.8)	4/66 (6.1)	4/70 (5.7)
Severe impairment				
Normal	0/0	0/1	0/1	0/1

Baseline, Worst status n/N1 (%)	EFC14335 Pd (N=149)	EFC14335 IPd 10 mg/kg (N=152)	Pooled[a] IPd(10 mg/kg) (N=183)	Pooled[a] All IPd doses[b] (N=197)
Mild impairment	0/0	0/1	0/1	0/1
Moderate impairment	0/0	0/1	0/1	0/1
Severe impairment	0/0	0/1	0/1	0/1
End stage	0/0	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
End stage				
Normal	0/0	0/0	0/0	0/0
Mild impairment	0/0	0/0	0/0	0/0
Moderate impairment	0/0	0/0	0/0	0/0
Severe impairment	0/0	0/0	0/0	0/0
End stage	0/0	0/0	0/0	0/0

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

Note: The denominator used for the percentage calculation is the number of patients with at least 1 evaluation of the laboratory test during the considered observation period. The renal status (eGFR, mL/min/1.73m^2) is defined as follows, Normal: >=90, Mild: >=60 to <90, Moderate: >=30 to <60, Severe: >=15 to <30, End stage renal disease: <15

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/lab_creatclr_shift_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_creatclr_shift_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 9:20)

Data Pool 1 において、クレアチニンクリアランスの結果は 4 つの群で同程度であった（表 105）。クレアチニンクリアランス算出値の中央値（mL/min/1.73 m^2）は、EFC14335 試験の Pd 群及び IPd 群がそれぞれ 56.34 mL/min/1.73 m^2 及び 58.29 mL/min/1.73 m^2 であり、併合 IPd 10 mg/kg 群及び併合全 IPd 用量群ではいずれも 57.59 mL/min/1.73 m^2 であった。EFC14335 試験の Pd 群及び IPd 群において、重度障害の発現割合は同程度であったが（Pd 群 15 名［10.7%］、IPd 群 14 名［10.0%］）、末期ステージの発現割合は Pd 群の方が高かった（Pd 群 11 名［7.9%］、IPd 群 4 名［2.9%］）。2 つの併合 IPd 群における重度障害及び末期ステージの発現割合は、EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった。

表 105 - 投与期間中の臨床検査結果（MDRD 式によるクレアチニンクリアランス）の概要－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335 Pd (N=149)	EFC14335 IPd 10 mg/kg (N=152)	Pooled[a] IPd(10 mg/kg) (N=183)	Pooled[a] All IPd doses[b] (N=197)
Calculated creatinine clearance (mL/min/1.73m^2)				
Number	140	140	170	184
Mean (SD)	54.70 (24.31)	58.73 (23.66)	58.05 (23.73)	58.41 (24.58)
Median	56.34	58.29	57.59	57.59
Min ; Max	5.0 ; 115.4	4.3 ; 144.9	0.4 ; 144.9	0.4 ; 144.9

	EFC14335		Pooled[a]	
	Pd (N=149)	IPd 10 mg/kg (N=152)	IPd(10 mg/kg) (N=183)	All IPd doses[b] (N=197)
Calculated creatinine clearance by renal status (mL/min/1.73m^2) (%)				
Number	140	140	170	184
Normal	9 (6.4)	12 (8.6)	14 (8.2)	18 (9.8)
Mild impairment	52 (37.1)	55 (39.3)	65 (38.2)	68 (37.0)
Moderate impairment	53 (37.9)	55 (39.3)	69 (40.6)	74 (40.2)
Severe impairment	15 (10.7)	14 (10.0)	15 (8.8)	16 (8.7)
End stage	11 (7.9)	4 (2.9)	7 (4.1)	8 (4.3)

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

Note: The denominator used for the percentage calculation is the number of patients with at least 1 evaluation of the laboratory test during the considered observation period. The renal status (eGFR, mL/min/1.73m^2) is defined as follows, Normal: >=90, Mild: >=60 to <90, Moderate: >=30 to <60, Severe: >=15 to <30, End stage renal disease: <15

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/lab_creatclr_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_creatclr_ontrt_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 9:18)

4.3.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2 における投与期間中の肝機能及び腎機能検査値の結果を表 106 に示す。全体として、ALT 増加、AST 増加、アルカリホスファターゼ増加、ビリルビン増加及びクレアチニン増加のそれぞれに関して、Grade 3 以上の臨床検査値異常が見られた患者は 4 名（1.3%）以下であった。治験薬投与下で Grade 4 の臨床検査値異常は見られず、明らかな用量依存性も認められなかった。

表 106 - 投与期間中の臨床検査結果（肝機能及び腎機能）の概要（最も悪い Grade 別）－Data Pool 2（安全性解析対象集団）

Laboratory parameter n/N(%)	Isatuximab[a] <10 mg/kg (N=48)	10 mg/kg (N=111)	20 mg/kg (N=116)	20 mg/kg + Dex[b] (N=30)	All (N=305)
ALT increased					
All grades	10/47 (21.3)	24/109 (22.0)	17/113 (15.0)	3/29 (10.3)	54/298 (18.1)
Grade 1	9/47 (19.1)	20/109 (18.3)	16/113 (14.2)	3/29 (10.3)	48/298 (16.1)
Grade 2	0/47	1/109 (0.9)	1/113 (0.9)	0/29	2/298 (0.7)
Grade 3	1/47 (2.1)	3/109 (2.8)	0/113	0/29	4/298 (1.3)
Grade 4	0/47	0/109	0/113	0/29	0/298
AST increased					
All grades	18/47 (38.3)	39/109 (35.8)	30/113 (26.5)	3/29 (10.3)	90/298 (30.2)
Grade 1	17/47 (36.2)	33/109 (30.3)	29/113 (25.7)	3/29 (10.3)	82/298 (27.5)
Grade 2	0/47	3/109 (2.8)	1/113 (0.9)	0/29	4/298 (1.3)
Grade 3	1/47 (2.1)	3/109 (2.8)	0/113	0/29	4/298 (1.3)
Grade 4	0/47	0/109	0/113	0/29	0/298

Laboratory parameter n/N(%)	Isatuximab[a] <10 mg/kg (N=48)	10 mg/kg (N=111)	20 mg/kg (N=116)	20 mg/kg + Dex[b] (N=30)	All (N=305)
Alkaline phosphatase increased					
All grades	8/47 (17.0)	24/109 (22.0)	23/112 (20.5)	6/29 (20.7)	61/297 (20.5)
Grade 1	6/47 (12.8)	17/109 (15.6)	22/112 (19.6)	6/29 (20.7)	51/297 (17.2)
Grade 2	2/47 (4.3)	5/109 (4.6)	0/112	0/29	7/297 (2.4)
Grade 3	0/47	2/109 (1.8)	1/112 (0.9)	0/29	3/297 (1.0)
Grade 4	0/47	0/109	0/112	0/29	0/297
Blood bilirubin increased					
All grades	3/47 (6.4)	7/109 (6.4)	10/113 (8.8)	3/29 (10.3)	23/298 (7.7)
Grade 1	3/47 (6.4)	7/109 (6.4)	7/113 (6.2)	2/29 (6.9)	19/298 (6.4)
Grade 2	0/47	0/109	2/113 (1.8)	1/29 (3.4)	3/298 (1.0)
Grade 3	0/47	0/109	1/113 (0.9)	0/29	1/298 (0.3)
Grade 4	0/47	0/109	0/113	0/29	0/298
Creatinine increased					
All grades	44/47 (93.6)	95/109 (87.2)	99/115 (86.1)	26/29 (89.7)	264/300 (88.0)
Grade 1	33/47 (70.2)	77/109 (70.6)	88/115 (76.5)	25/29 (86.2)	223/300 (74.3)
Grade 2	11/47 (23.4)	17/109 (15.6)	10/115 (8.7)	1/29 (3.4)	39/300 (13.0)
Grade 3	0/47	1/109 (0.9)	1/115 (0.9)	0/29	2/300 (0.7)
Grade 4	0/47	0/109	0/115	0/29	0/300

Data Pool 2: TED10893 and TED14154 Part A

Dex: dexamethasone

a All schedules, QW, Q2W, Q2W/Q4W, and QW/Q2W, have been pooled within each dose level, except 20 mg/kg + dexamethasone.

b From TED10893 Phase 2 Stage 2

Note: The denominator used for the percentage calculation is the number of patients with at least 1 evaluation of the laboratory test during the considered observation period.

CTCAE version: 4.03

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/lab_allgrade_liver_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_allgrade_liv_ontrt_p2_s_t_i.rtf (28MAR2019 9:11)

ベースラインの腎機能については、2.2.5.2 項で説明する。

Data Pool 2 におけるクレアチニンクリアランス検査値の結果を表 107 に示す。全体（全用量群）で、投与中のクレアチニンクリアランスの中央値は 58.61 mL/min/1.73 m^2 であり、軽度腎機能障害の閾値 60 mL/min/1.73 m^2 に近かった。投与期間中の腎臓の状態は、78.99%の患者は軽度又は中等度障害、7.2%の患者は重度障害、3.6%の患者は末期ステージの腎疾患であった。

全体として、投与期間中の重度障害又は末期ステージの腎疾患の患者数はベースラインの 2 倍以上に達した（ベースライン：重度 3.0%及び末期ステージ 0.3%、投与期間中：重度 6.6%及び末期ステージ 3.3%）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 3.2.2.3.2]）。投与中に重度障害又は末期ステージの腎疾患であった患者の多く（30 名中 21 名）は、ベースラインでは正常、軽度障害又は中等度障害であった。投与期間中の重度障害及び末期ステージの腎疾患の発現割合に用量依存性は認められなかった。腎機能障害は骨髄腫進行で多く見られる合併症の 1 つであることから、多発性骨髄腫の非ラ

ンダム化試験における投与期間中の腎機能悪化については、疾患進行の可能性の観点から解釈する必要がある(9)(10)。

TED14154 試験パート A の 10 mg/kg QW/Q2W 群の 1 名には、投与期間中に末期ステージの腎疾患（GFR <15 mL/min/1.73 m^2）が見られたと報告されたが、記録された値（1.73 mL/min/1.73 m^2）はデータエラーであった（正しい MDRD 値は 36.52 mL/min/1.73 m^2 であることが確認された）（[Module 5.3.3.2-6: TED14154 Part A, Section 15.3.3] – AESI[redacted]）。

表 107 - 投与期間中の臨床検査結果（MDRD 式によるクレアチニンクリアランス）の概要（最も悪い腎臓の状態別）－Data Pool 2（安全性解析対象集団）

	Isatuximab[a]				
	<10 mg/kg (N=48)	10 mg/kg (N=111)	20 mg/kg (N=116)	20 mg/kg + Dex[b] (N=30)	All (N=305)
Calculated creatinine clearance (mL/min/1.73m²)					
Number	44	100	107	25	276
Mean (SD)	56.15 (24.04)	55.40 (24.93)	61.09 (22.30)	74.82 (31.63)	59.48 (24.97)
Median	57.20	52.93	61.47	63.00	58.61
Min ; Max	8.7 ; 124.7	9.7 ; 154.1	2.2 ; 117.0	34.6 ; 172.0	2.2 ; 172.0
Calculated creatinine clearance by renal status (mL/min/1.73m²) (%)					
Number	44	100	107	25	276
Normal	3 (6.8)	8 (8.0)	10 (9.3)	7 (28.0)	28 (10.1)
Mild impairment	17 (38.6)	31 (31.0)	48 (44.9)	10 (40.0)	106 (38.4)
Moderate impairment	17 (38.6)	46 (46.0)	41 (38.3)	8 (32.0)	112 (40.6)
Severe impairment	4 (9.1)	10 (10.0)	6 (5.6)	0	20 (7.2)
End stage	3 (6.8)	5 (5.0)	2 (1.9)	0	10 (3.6)

Data Pool 2: TED10893 and TED14154 Part A

Dex: dexamethasone

a All schedules, QW, Q2W, Q2W/Q4W, and QW/Q2W, have been pooled within each dose level, except 20 mg/kg + dexamethasone.

b From TED10893 Phase 2 Stage 2

Note: The denominator used for the percentage calculation is the number of patients with at least 1 evaluation of the laboratory test during the considered observation period. The renal status (eGFR, mL/min/1.73m²) is defined as follows, Normal: >=90, Mild: >=60 to <90, Moderate: >=30 to <60, Severe: >=15 to <30, End stage renal disease: <15

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL MM SUB 1/REPORT/PGM/lab creatclr s t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_creatclr_ontrt_p2_s_t_i.rtf (28MAR2019 9:19)

4.3.3 Data Pool 3：イサツキシマブとその他の抗骨髄腫治療レジメンとの併用療法の補助的な試験

Data Pool 3 における投与期間中の肝機能検査及び腎機能検査の結果を表 108 に示す。TCD11863 試験（ILd）の 1 名に、4 項目の肝機能評価それぞれで重症度 Grade 3 が報告されたが、Grade 4 の異常は認められなかった。TCD13983 試験 ICBd パートでは、肝機能検査及び腎機能検査について Grade 3 及び Grade 4 の異常は認められなかった。

表 108 - 投与期間中の臨床検査結果（肝機能及び腎機能）の概要（最も悪い Grade 別）－Data Pool 3（安全性解析対象集団）

Laboratory parameter n/N(%)	ILd[a] (N=57)	ICBd[b] (N=17)
ALT increased		
All grades	24/55 (43.6)	8/16 (50.0)
Grade 1	20/55 (36.4)	8/16 (50.0)
Grade 2	3/55 (5.5)	0/16
Grade 3	1/55 (1.8)	0/16
Grade 4	0/55	0/16
AST increased		
All grades	17/55 (30.9)	2/16 (12.5)
Grade 1	15/55 (27.3)	2/16 (12.5)
Grade 2	1/55 (1.8)	0/16
Grade 3	1/55 (1.8)	0/16
Grade 4	0/55	0/16
Alkaline phosphatase increased		
All grades	10/55 (18.2)	9/16 (56.3)
Grade 1	9/55 (16.4)	9/16 (56.3)
Grade 2	0/55	0/16
Grade 3	1/55 (1.8)	0/16
Grade 4	0/55	0/16
Blood bilirubin increased		
All grades	9/54 (16.7)	3/16 (18.8)
Grade 1	7/54 (13.0)	2/16 (12.5)
Grade 2	1/54 (1.9)	1/16 (6.3)
Grade 3	1/54 (1.9)	0/16
Grade 4	0/54	0/16
Creatinine increased		
All grades	43/55 (78.2)	15/16 (93.8)
Grade 1	38/55 (69.1)	12/16 (75.0)
Grade 2	5/55 (9.1)	3/16 (18.8)
Grade 3	0/55	0/16
Grade 4	0/55	0/16

ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone

a TCD11863

b TCD13983 ICBd

Note: The denominator used for the percentage calculation is the number of patients with at least 1 evaluation of the laboratory test during the considered observation period.

CTCAE version: 4.03

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/lab_allgrade_liver_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_allgrade_liv_ontrt_p3_s_t_i.rtf (28MAR2019 9:11)

Data Pool 3 におけるクレアチニンクリアランス検査の結果を表 109 に示す。

TCD11863 試験（ILd）では、投与期間中の最も悪いクレアチニンクリアランス値の中央値は、58.78 mL/min/1.73 m^2 であり、軽度腎機能障害の閾値 60 mL/min/1.73 m^2 に近かった。投与期間中の腎臓の状態は、81.5%の患者に軽度又は中等度障害、9.3%の患者に重度障害又は末期ステージの腎疾患が見られた。

TCD13983 試験 ICBd パートでは、投与期間中の最も悪いクレアチニンクリアランス値の中央値は、60.75 mL/min/1.73 m^2 であり、軽度腎機能障害の閾値 60 mL/min/1.73 m^2 をわずかに上回った。投与期間中の腎臓の状態は、93.8%の患者に軽度又は中等度障害が見られた。重度障害及び末期ステージの腎疾患はいずれも見られなかった。

表 109 - 投与期間中の臨床検査結果（MDRD 式によるクレアチニンクリアランス）の概要－Data Pool 3（安全性解析対象集団）

	ILd[a] **(N=57)**	**ICBd**[b] **(N=17)**
Calculated creatinine clearance (mL/min/1.73m^2)		
Number	54	16
Mean (SD)	60.18 (23.68)	63.62 (16.76)
Median	58.78	60.75
Min ; Max	23.4 ; 121.5	35.3 ; 99.1
Calculated creatinine clearance by renal status (mL/min/1.73m^2) (%)		
Number	54	16
Normal	5 (9.3)	1 (6.3)
Mild impairment	21 (38.9)	7 (43.8)
Moderate impairment	23 (42.6)	8 (50.0)
Severe impairment	5 (9.3)	0
End stage	0	0

ILd: isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone; ICBd: isatuximab in combination with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone

a TCD11863

b TCD13983 ICBd

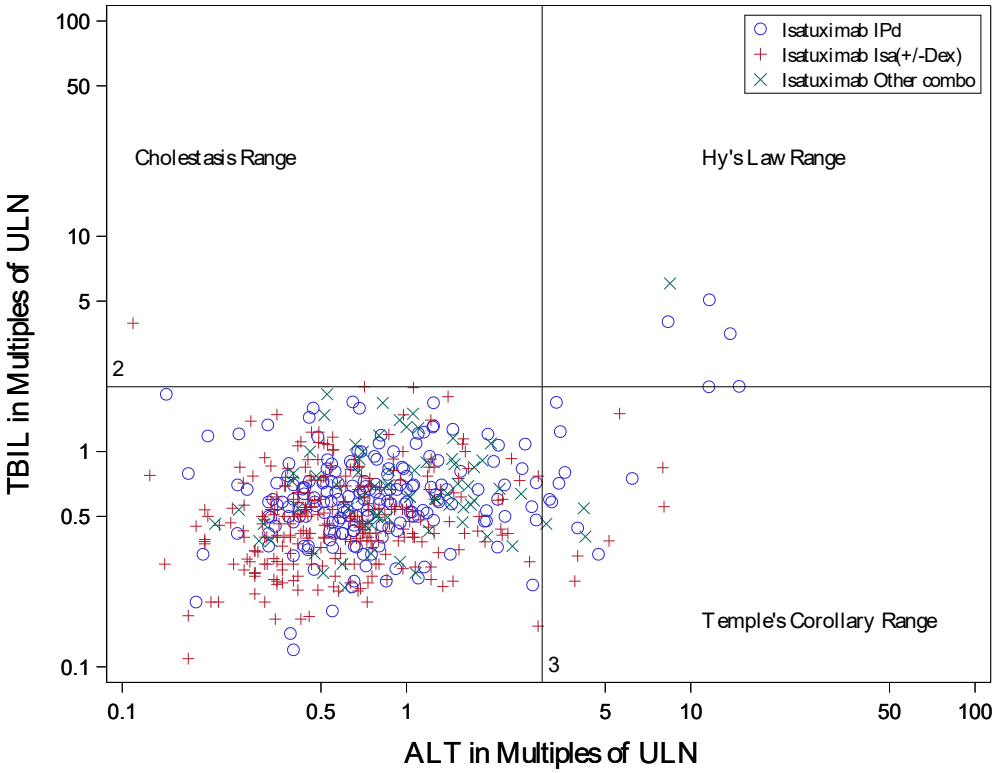
Note: The denominator used for the percentage calculation is the number of patients with at least 1 evaluation of the laboratory test during the considered observation period. The renal status (eGFR, mL/min/1.73m^2) is defined as follows, Normal: >=90, Mild: >=60 to <90, Moderate: >=30 to <60, Severe: >=15 to <30, End stage renal disease: <15

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/lab_creatclr_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_creatclr_ontrt_p3_s_t_i.rtf (28MAR2019 9:19)

4.3.4 Data Pool 4：イサツキシマブが投与された全患者

イサツキシマブが投与された患者（Data Pool 4）において、e-DISH プロットの Hy's Law 象限内又は境界域上に 6 名の報告が認められたが（図 3）、別の病因が存在したため、いずれも Hy's Law 例の定義を満たさなかった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 3.2.2.8.1]を参照）。別の病因は次のとおりである：疾患進行及び全身健康状態悪化、胆石症又は腎不全の既往歴の確認、胆管造影により確認された Grade 3 の胆嚢炎及び慢性肝疾患の併発、冠動脈疾患（駆出率 25%）を伴う Grade 4 のペースメーカー植込み部位の感染及び Grade 4 の高尿酸血症の併発、並びにセファロスポリン又はレナリドミドの併用投与。

図 3 - 両対数軸上に表示した総ビリルビン及びアラニンアミノトランスフェラーゼの eDISH プロット－ Data Pool 4（安全性解析対象集団）



PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/lab_altbili_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_altbili_p4_s_f_i.rtf (28MAR2019 9:17)

4.4　TCD14079 試験パート B における臨床検査値の評価

TCD14079 試験パート B では、臨床検査の結果に基づく Grade 3～4 の貧血、血小板数減少、白血球数減少、好中球数減少及びリンパ球数減少の発現割合は、それぞれ 17.4%、28.3%、67.4%、71.7 %及び 43.5%であった。

投与期間中、46 名中 1 名に Grade 4 の AST 増加が見られた。また、Grade 3 の ALT 増加及びアルカリホスファターゼ増加がそれぞれ 2 名に見られ、Grade 3 の AST 増加及び血中ビリルビン増加がそれぞれ 1 名の患者に見られた。Grade 3 以上のクレアチニン異常は 3 名に見られた。クレアチニンクリアランス（MDRD 式）に関しては、重度障害及び末期ステージの腎疾患が、それぞれ 2 名（4.3%）に見られた。

5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

5.1　バイタルサイン

Data Pool 1 及び Data Pool 2 に関するバイタルサインの解析を示す。

5.1.1　Data Pool 1：主たるイサツキシマブとポマリドミド併用療法の試験

EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群に関して投与期間中（投与前、投与中及び投与後を含む）のバイタルサインパラメータを比較すると、以下に示すように、臨床的に重要と考えられる臨床検査値異常（事前に規定した閾値との比較及びベースラインからの変化、詳細は表 110 を参照）が IPd 群でより多く認められた：心拍数減少（IPd 群 10 名［6.6%］、Pd 群 2 名［1.4%］）、心拍数増加（IPd 群 10 名［6.6%］、Pd 群 2 名［1.4%］）、収縮期血圧低下（IPd 群 34 名［22.4%］、Pd 群 9 名［6.1%］）、収縮期血圧上昇（IPd 群 28 名［18.4%］、Pd 群 21 名［14.3%］）、拡張期血圧低下（IPd 群 16 名［10.5%］、Pd 群 4 名［2.7%］）及び体重減少（IPd 群 54 名［35.8%］、Pd 群 28 名［19.4%］）。これらの傾向については、IPd 群の治験薬曝露期間（中央値：IPd 群 41.0 週間、Pd 群 24.0 週間、表 16）が Pd 群よりも長いことや IPd 群においてイサツキシマブ投与中により頻回にモニタリングが実施されたことを考慮して解釈する必要がある。また、一部の検査結果で PCSA がより多かったが、SOC「血管障害」及び「臨床検査」に包含される TEAE の発現割合の増加にはつながらなかった。2 つの併合 IPd 群におけるバイタルサインは、EFC14335 試験の IPd 群と同程度であった。

表 110 - 投与期間中のバイタルサインの異常（PCSA）の概要－Data Pool 1（安全性解析対象集団）

	EFC14335		Pooled[a]	
Vital signs parameters PCSA criteria n/N1 (%)	**Pd (N=149)**	**IPd 10 mg/kg (N=152)**	**IPd(10 mg/kg) (N=183)**	**All IPd doses[b] (N=197)**
Heart Rate				
≤50 bpm and decrease from baseline ≥20 bpm	2/147 (1.4)	10/152 (6.6)	15/183 (8.2)	17/197 (8.6)
≥120 bpm and increase from baseline ≥20 bpm	2/147 (1.4)	10/152 (6.6)	11/183 (6.0)	13/197 (6.6)
Systolic Blood Pressure				
≤95 mmHg and decrease from baseline ≥20 mmHg	9/147 (6.1)	34/152 (22.4)	44/183 (24.0)	47/197 (23.9)
≥160 mmHg and increase from baseline ≥20 mmHg	21/147 (14.3)	28/152 (18.4)	40/183 (21.9)	46/197 (23.4)
Diastolic Blood Pressure				
≤45 mmHg and decrease from baseline ≥10 mmHg	4/147 (2.7)	16/152 (10.5)	22/183 (12.0)	24/197 (12.2)
≥110 mmHg and increase from baseline ≥10 mmHg	3/147 (2.0)	4/152 (2.6)	5/183 (2.7)	5/197 (2.5)

Vital signs parameters PCSA criteria n/N1 (%)	EFC14335 Pd (N=149)	EFC14335 IPd 10 mg/kg (N=152)	Pooled[a] IPd(10 mg/kg) (N=183)	Pooled[a] All IPd doses[b] (N=197)
Body Weight				
≥5% decrease from baseline	28/144 (19.4)	54/151 (35.8)	62/182 (34.1)	65/196 (33.2)
≥5% increase from baseline	33/144 (22.9)	27/151 (17.9)	44/182 (24.2)	49/196 (25.0)

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

a Data Pool 1: EFC14335 and TCD14079 Part A

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

Note: The denominator used for the percentage calculation is the number of patients with at least 1 evaluation of the vital sign test during the considered observation period.

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/POOL_MM_SUB_1/REPORT/PGM/osa_vs_pcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vs_pcsa_p1_s_t_i.rtf (28MAR2019 9:29)

5.1.2 Data Pool 2：イサツキシマブ単剤療法の補助的な試験

Data Pool 2 におけるバイタルサインの PCSA の概要を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 4.1.6.2]に示す。ベースラインからの 20 mmHg 以上の上昇を伴う収縮期血圧 160 mmHg 以上の発現割合は 17.8%であり、ベースラインからの 20 mmHg 以上の低下を伴う収縮期血圧 95 mmHg 以下の発現割合は 13.5%であった。ベースラインからの 20 bpm 以上の増加を伴う一過性の心拍数 120 bpm 以上は、7.9%の患者に報告された。ベースラインからの 5%以上の体重減少は 25.6%の患者で報告された。バイタルサイン異常の発現割合に用量依存性は見られなかった。

5.2 心電図

Data Pool 1 における心電図異常を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 4.2.1.1]に示す。EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群を比較した場合、ベースラインの心電図が正常で、投与期間中に異常が報告された患者の割合は、IPd 群 22.0%（20/91 名）及び Pd 群 25.5%（26/102 名）であり、ベースラインの心電図が異常で、投与期間中に正常が報告された患者の割合は、IPd 群 31.7%（13/41 名）及び Pd 群 22.2%（6/27 名）であった。2 つの併合 IPd 群（併合 IPd 10 mg/kg 群及び併合全 IPd 用量群）において、投与中に心電図の正常及び異常が認められた割合は、EFC14335 試験の IPd 群における上記の値と同程度であり、それぞれの値の差は 5%未満であった。

TED10893 試験第 1 相で収集した心電図モニタリングデータの解析では、いずれの用量レベルにおいても、イサツキシマブにより誘導される臨床的に意味のある QTcF 延長を示唆していない（[Module 5.3.5.3-1: COMPLEMENTARY ANALYSIS OF ECG DATA - TED10893 Phase 1]を参照）。Data Pool 4 の AE として発現した、間隔異常と報告された心電図 QT 延長、心電図 QT 延長、QT 延長症候群、トルサード ド ポアント及び心室性頻脈はいずれも報告されていない。

5.3 免疫原性

ADA が評価可能なイサツキシマブ投与患者 564 名（Data Pool 4）において、1 名にはベースラインで ADA 陽性が見られ、13 名（2.3%）にはイサツキシマブ投与中に ADA が確認された（表 111）。これらの 13 名のうち、ADA が確認されるまでの期間の中央値は 1 か月であり、一過性 ADA が見られたのは 10 名、持続性 ADA が見られたのは 2 名、判定不能の ADA が見られたのは 1 名であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.9.2.1]）。

EFC14335 試験（IPd 群）において ADA 陽性反応が確認されなかったことから、中和 ADA 評価は実施されなかった。

ADA 陽性を示す患者は少数であったが、IR、TEAE、SAE、全ての治験薬の投与中止に至った TEAE、好中球減少症、好中球減少性合併症、血小板減少症及び出血性合併症の解析では、イサツキシマブの臨床的安全性に対する ADA の影響は認められなかった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.6.3.9.3.1、Appendix 2.6.3.9.4.1]、Module 2.7.2）。

表 111 - ADA の概要－Data Pool 4（ADA 解析対象集団）

	Isatuximab[a]			
	IPd (N=195)	**Isa(+/-Dex) (N=299)**	**Other combo (N=70)**	**All (N=564)**
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)	292 (97.7)	67 (95.7)	551 (97.7)
Patients with treatment induced ADA	1 (0.5)	8 (2.7)	4 (5.7)	13 (2.3)
Post-baseline peak titer				
Number	1	8	4	13
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 ; 30.0	10.0 ; 320.0	10.0 ; 80.0
Patients with transient ADA response	1 (0.5)	6 (2.0)	3 (4.3)	10 (1.8)
Patients with persistent ADA response	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Patients with indeterminate ADA response	0	0	1 (1.4)	1 (0.2)
ADA negative patients	194 (99.5)	291 (97.3)	66 (94.3)	551 (97.7)
ADA prevalence	1 (0.5)	9 (3.0)	4 (5.7)	14 (2.5)
ADA incidence	1 (0.5)	8 (2.7)	4 (5.7)	13 (2.3)

Data Pool 4: EFC14335 (IPd arm only), TCD14079 Part A, TED10893, TED14154 Part A, TCD11863, and TCD13983 ICBd

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.

	Isatuximab[a]			
	IPd (N=195)	Isa(+/-Dex) (N=299)	Other combo (N=70)	All (N=564)

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/ae_pk_ada_a_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pk_ada_p4_a_t_i.rtf (01APR2019 10:34)

なお、TED14095 試験を含め、ADA の評価が可能なイサツキシマブ投与患者（ADA 解析対象集団 600 名）における ADA の結果を表 112 に示す。ベースラインで ADA 陽性の患者は 600 名中 1 名（0.2%）であった。治療誘発性 ADA が見られた患者は 600 名中 17 名（2.8%）であった。

表 112 - ADA の概要－EFC14335 試験（IPd 群のみ）、TCD14079 試験パート A、TED10893 試験、TED14154 試験パート A、TCD11863 試験（ILd）、TCD13983 試験 ICBd パート及び TED14095 試験（ADA 解析対象集団）

	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.

		Isatuximab[a]		
	IPd (N=195)	Isa(+/-Dex) (N=335)	Other combo (N=70)	All (N=600)

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)

5.4 その他の観察項目

前立腺特異抗原及び下垂体ホルモン

TED10893 試験第 1 相において前立腺特異抗原（PSA）及び下垂体ホルモンを評価した（[Module 5.3.3.2-3: TED10893 Phase 1, Appendix 16.2.7.8]）。全ての用量群で中央値の変動が認められたが、投与期間の最終値の中央値はベースラインと同程度であった。このような変動とこれらの臓器機能に対する治験薬投与の影響を示唆する AE との対応関係は見られなかった。用量レベル全体を通じて、ベースラインからの相対変化量の中央値について用量依存性は認められなかった。EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群並びに Data Pool 4 の全イサツキシマブ投与群において、これらの臓器機能に対する治験薬投与の影響を示唆する AE は発現せず、そのような AE の発現割合の差も認められなかった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 2.3.1.1.1]）。

サイトカイン

EFC14335 試験では、イサツキシマブ投与中に Grade 2 以上の IR が発現した場合には、サイトカイン濃度（TNFα、IL-1β、IL-6、IL-4 及び IFNγ）、補体活性化のマーカー（C3a、C4 及び CH50）並びに血清トリプターゼを解析するため、追加で血液検体採取を義務付けた。IPd 群の 152 名中 44 名の患者は追加で血液検体を採取した。1 名の患者から複数の検体を採取した場合にはピーク値を解析した。

ベースラインと比較した場合のサイトカインピーク値の増加は、TNFα 及び IL-6 で認められた（[Module 5.3.5.1-1: EFC14355, Appendix 16.2.7.5.1、Appendix 16.2.7.5.4]）。IL1-β、IL-4 及び IFNγ については、ベースラインと投与中の結果との間に変化は認められなかった（[Module 5.3.5.1-1: EFC14355, Appendix 16.2.7.5.2、Appendix 16.2.7.5.3、Appendix 16.2.7.5.5]）。

TNFα 及び IL-6 では、ベースラインからピーク値までの変化率の中央値はそれぞれ 1666.7%及び 345.5%であった（Module 5.3.5.1-1: EFC14355, Appendix 16.2.7.5.1、Appendix 16.2.7.5.4）。また、Grade 3～4 の IR が発現した 4 名のサイトカインの変化量は、Grade 2 の IR が発現した患者と同程度であった。

TED10893 試験第 1 相におけるイサツキシマブ投与後のサイトカイン解析について、[Module 2.7.2 の 3.2.2.2.1 項]に記述する。

TED10893 試験第 1 相において、全患者を対象にベースライン、初回投与 6 時間後及び 24 時間後、その後、投与期間中の特定時点における反復投与後にサイトカイン（IFN-γ、IL-1β、IL-6 及び TNF-α）を測定した（[Module 5.3.3.2-3: TED10893 Phase 1, Appendix 16.2.7.7]）。

TED10893 試験第 1 相パートでは、IR が発現しなかった患者及び投与期間中のいずれかの時点で IR が発現した患者のピーク値を解析した（[Module 5.3.3.2-3: TED10893 Phase 1, Table 69]）。TED10893 試験の解析によって、一過性のサイトカイン増加と IR の発現との間に関連性がないことが示された。この所見を確認するため、EFC14335 試験ではサイトカインの体系的な採取も行ったところ、同様の結果が得られた。すなわち、同一種類のサイトカイン（IL-6 及び TNF α）に関してサイトカインの増加が認められた。これらのサイトカイン濃度上昇は、主としてサイクル 1、Day 1 の投与 6 時間後（IFN-γ、IL-1β 及び TNF-α）及び 24 時間後（IL-6）に認められたが、一過性であった。用量レベル別の患者数が少なく（特に用量レベル 10 mg/kg 未満）、変動が大きいものの、全般的には、用量レベル全体を通じて、ベースラインからの相対変化量の中央値に関する用量依存性は認められなかった。EFC14335 試験の解析結果からも、一過性のサイトカイン増加と IR の発現との間に関連性がないことが示された。

さらに、Data Pool 4 のイサツキシマブ投与患者 576 名のうち、3 名において全て Grade 1～2 の TEAE としてサイトカイン放出症候群が報告された（2 名は EFC14335 試験の IR として、1 名は TED10893 試験第 1 相パートの IR 症状として報告された）。

以上より、IR とサイトカイン放出との間に用量依存性及び相関関係のエビデンスは認められなかった。

6　特別な患者集団及び状況下における安全性

6.1　内因性要因

投与群別の内因性要因（年齢、性別、人種、ECOG スコア、腎臓の状態、肝臓の状態）を以下に示す：Data Pool 1 の全 TEAE：[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.1.1.1、Appendix 5.1.12.1.1、Appendix 5.1.13.1.1]及び Grade 3 以上の TEAE：[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.2.1.1、Appendix 5.1.12.2.1、Appendix 5.1.13.2.1] 並びに Data Pool 4 の全 TEAE：[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.1.1.3]及び Grade 3 以上の TEAE：[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.2.1.3]。

6.1.1　年齢群：65 歳未満、65 歳以上 74 歳以下、及び 75 歳以上

Data Pool 1 における全 Grade 及び Grade 3 以上の TEAE（SOC 及び PT 別）について、それぞれ[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.2.2]及び[Appendix 5.1.3.3.2]に年齢別に記述する。

EFC14335 試験において、高齢患者数は IPd 群が Pd 群より多く、65～74 歳は IPd 群 43.4%及び Pd 群 35.6%、75～84 歳は IPd 群 21.1%及び Pd 群 16.8%であった（表 28）。しかし、EFC14335 試験では、85 歳以上の患者は Pd 群の 3 名のみで、IPd 群は 0 名であった（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.1.1.1）。これに対して、Data Pool 4 のイサツキシマブ単剤療法試験では 2 名が 85 歳以上であった（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.1.1.3）。したがって、85 歳以上の患者における安全性解析に利用可能なデータは非常に限られている。

EFC14335 試験の IPd 群における TEAE（全 Grade）の発現割合は、3 つの年齢カテゴリーを通じて同程度であり、65 歳未満は 98.1%、65～74 歳は 100%、75 歳以上は 100%であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.1.1]）。IPd 群では、75 歳以上の患者は 65 歳未満の患者よりも Grade 3 以上の TEAE が多く発現する傾向が認められ（75 歳以上 93.8%、65 歳未満 85.2%）、Pd 群（75 歳以上 75.0%、65 歳未満 64.7%）においても同様の傾向が見られた（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.1.1）。

EFC14335 試験の IPd 群において、75 歳以上の患者は 65 歳未満の患者よりも、TEAE による全ての治験薬の投与中止に至ることが多い傾向が認められた（75 歳以上 15.6%、65 歳未満 7.4%）。同様の傾向が併合全 IPd 用量群（75 歳以上 15.4%、65 歳未満 5.6%）及び Pd 群（75 歳以上 14.3%、65 歳未満 10.3%）でも認められた（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.1.1）。

EFC14335 試験の IPd 群において、75 歳以上の患者では 65 歳未満の患者よりも重篤な TEAE の発現割合が高い傾向（75 歳以上 68.8%、65 歳未満 57.4%）が認められ、併合全 IPd 用量群（75 歳以上 66.7%、65 歳未満 55.6%）及び Pd 群（75 歳以上 57.1%、65 歳未満 47.1%）においても同様の傾向が見られた。EFC14335 試験の IPd 群において、75 歳以上の患者では 65 歳未満の患者よりも死亡に至った TEAE の発現割合が低かったが（75 歳以上 6.3%、65 歳未満 11.1%）、Pd 群では逆の傾向が認め

られた（75 歳以上 14.3%、65 歳未満 5.9%）。併合全 IPd 用量群における発現割合は年齢群間で同程度であった（75 歳以上 10.3%、65 歳未満 9.7%）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.1.1]）。

EFC14335 試験の IPd 群において、75 歳以上の発現割合が 65 歳未満より 10%以上高い TEAE（SOC）は、血液およびリンパ系障害（75 歳以上 68.8%及び 65 歳未満 53.7%、併合全 IPd 用量群でも同じ傾向が見られた［75 歳以上 66.7%及び 65 歳未満 56.9%］）、精神障害（75 歳以上 28.1%及び 65 歳未満 14.8%、併合全 IPd 用量群でも同様の発現割合が見られた［75 歳以上 28.2%及び 65 歳未満 26.4%］、Pd 群では逆の傾向が見られた［75 歳以上 10.7%及び 65 歳未満 19.1%］）、血管障害（75 歳以上 21.9%及び 65 歳未満 11.1%、併合全 IPd 用量群でも同様の傾向が見られた［75 歳以上 20.5%及び 65 歳未満 16.7%］）、皮膚および皮下組織障害（75 歳以上 40.6%及び 65 歳未満 22.2%、併合全 IPd 用量群でも同様の発現割合が見られた［75 歳以上 35.9%及び 65 歳未満 31.9%］、Pd 群では逆の傾向が見られた［75 歳以上 7.1%及び 65 歳未満 32.4%］）、腎および尿路障害（75 歳以上 18.8%及び 65 歳未満 7.4%、併合全 IPd 用量群でも同様の傾向が見られた［75 歳以上 15.4%及び 65 歳未満 11.1%］）、臨床検査（75 歳以上 15.6%及び 5.6%、併合全 IPd 用量群及び Pd 群でも同様の傾向が見られた［併合全 IPd 用量群：75 歳以上 12.8%及び 65 歳未満 9.7%、Pd 群：75 歳以上 10.7%及び 65 歳未満 7.4%］）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.2.2、Appendix 5.1.4.2.1、Appendix 5.1.12.3.1]）。

EFC14335 試験の IPd 群では、75 歳以上群及び 65 歳未満群における血管障害（SOC）、精神障害（SOC）及び臨床検査（SOC）に包含される Grade 3 以上の TEAE の発現は、それぞれ 1 名のみであった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.3.1]）。

EFC14335 試験の IPd 群では、75 歳以上の患者に皮膚および皮下組織障害（SOC）に包含される Grade 3 以上の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.3.1）。

EFC14335 試験の IPd 群では、感染症および寄生虫症（SOC）に包含される TEAE の発現割合は、75 歳以上が 81.3%に対して、65 歳未満は 74.1%であった。その一方で、65～74 歳の発現割合が最も高く 86.4%であったことから、加齢に伴う感染症の増加は認められなかった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.2.2]）。同様の傾向が併合全 IPd 用量群でも認められた。

EFC14335 試験の IPd 群では、神経系障害（SOC）に包含される TEAE の発現割合は 75 歳以上が 40.6%に対して、65 歳未満は 38.9%であった。その一方で、65～74 歳の発現割合が最も高く 42.4%であったことから、加齢に伴う神経系障害の漸進的な増加は認められなかった（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.2.2）。逆の傾向が併合全 IPd 用量群で認められた（65 歳未満が 47.2%に対して 75 歳以上が 41.0%）。

EFC14335 試験の IPd 群において、心臓障害（SOC）に包含される TEAE の発現割合は、75 歳以上が 18.8%、65～74 歳が 15.2%、65 歳未満が 11.1%であった（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.2.2）。同様の傾向が併合全 IPd 用量群でも認められた。心臓障害（SOC）で最も多く発現した TEAE は心房細動であり、年齢グループを通じて同様の発現パターンが認められた（EFC14335 試験

の IPd 群では 75 歳以上：2 名［6.3%］、65～74 歳：4 名［6.1%］、65 歳未満：1 名［1.9%］）。Pd 群の心房細動に関しても同様の傾向が認められた。

EFC14335 試験の IPd 群において、皮膚および皮下組織障害（SOC）に包含される TEAE の発現割合は 75 歳以上の患者が若齢患者グループよりも高かったが、この所見は Data Pool 4 では認められなかった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.2.4]）。Data Pool 4 では、全年齢グループを通じて皮膚および皮下組織障害（SOC）に包含される TEAE の発現割合は同程度であった（範囲：25.2%［65 歳未満］～25.6%［75 歳以上］）。同様に、皮膚および皮下組織障害（SOC）に包含された TEAE の重症度は年齢の影響を受けず、併合全 IPd 用量群の Grade 3 以上の TEAE の発現割合は 65 歳未満が 0.7%、75 歳以上が 1.2%であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.3.4]）。

EFC14335 試験の IPd 群において、75 歳以上の発現割合が 65 歳未満よりも 10%以上高い Grade 3 以上の TEAE（SOC）は、血液およびリンパ系障害（75 歳以上 68.8%及び 65 歳未満 53.7%、Pd 群でも同様の傾向が見られた［75 歳以上 53.6%及び 65 歳未満 33.8%］）、代謝および栄養障害（75 歳以上 15.6%及び 65 歳未満 1.9%）、腎および尿路障害（75 歳以上 12.5%及び 65 歳未満 1.9%）及び傷害、中毒および処置合併症（75 歳以上 12.5%及び 65 歳未満 1.9%）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.3.1]）。代謝および栄養障害、腎および尿路障害、並びに傷害、中毒および処置合併症（SOC）に関して、高齢者グループの発現割合が高いのは、2 名のみに発現した AE によると考えられる。

IPd 群において、腎および尿路障害 SOC に包含される Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、75 歳以上が 12.5%、65～74 歳が 6.1%、65 歳未満が 1.9%であった（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.3.1）。Pd 群において、これらの TEAE の発現割合はより高齢の 2 つの年齢グループでは IPd 群と同程度であったが（それぞれ 75 歳以上 10.7%及び 65～74 歳 5.7%）、65 歳未満の発現割合は Pd 群が IPd 群よりも高かった（Pd 群 8.8%、IPd 群 1.9%）。

EFC14335 試験の IPd 群において、75 歳以上の発現割合が 65 歳未満より 10%以上高い Grade 3 以上の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.3.1）。

EFC14335 試験の IPd 群において、臨床検査評価に基づく Grade 3～4 の好中球減少症の発現割合は、75 歳以上（87.5%）と 65 歳未満（88.9%）との間で同程度であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.4.1]）。同様の傾向が併合全 IPd 用量群でも認められた（75 歳以上 87.2%及び 65 歳未満 86.1%）。

EFC14335 試験の IPd 群において、臨床検査評価に基づく Grade 3～4 の血小板減少症の発現割合は、75 歳以上（34.4%）が 65 歳未満（29.6%）をわずかに上回った（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.4.1）。同様の傾向が併合全 IPd 用量群でも認められた（75 歳以上 33.3%及び 65 歳未満 30.6%）。また、同様の傾向は Pd 群でも見られ、75 歳以上が 28.6%、65 歳未満が 22.1%であった。

EFC14335 試験 IPd 群の 75 歳以上の患者において、SOC レベルの TEAE に関してその他に顕著な増加は認められなかった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.2.2]）。

EFC14335 試験 IPd 群において、75 歳以上の患者の IR の発現割合（28.1%）が 65 歳未満の患者（46.3%）より低かったが、同様の傾向が併合全 IPd 用量群でも認められた（75 歳以上 28.2%及び 65 歳未満 50.0%）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.4.1]）。

EFC14335 試験の IPd 群において、75 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の下気道の AE の発現割合は同程度であったが（75 歳以上 40.6%及び 65 歳未満 38.9%）、同様の傾向が併合全 IPd 用量群でも認められた（75 歳以上 38.5%及び 65 歳未満 44.4%）（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.3.4.1）。

EFC14335 試験の RRMM 患者の大部分を高齢患者が占めているが、IPd 群及び Pd 群の安全性プロファイルを比較した場合に年齢群間に意味のある差は認められなかった。結論として、IPd 併用療法は 75 歳以上の患者に安全に投与可能であり、Pd 併用療法と比較した場合に治療中止及び死亡に至る AE の発現に及ぼす影響は認められない。

6.1.2 性別

EFC14335 試験の IPd 群において、Grade 3 以上の TEAE の発現割合は男女間で同程度であった（男性 85.2%及び女性 89.1%）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.12.2.1]）。投与期間中に死亡に至った Grade 5 の TEAE（疾患進行に関連のある死亡を含む）、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、男性が女性よりも高かった（Grade 5 の TEAE：男性 9.1%及び女性 4.7%、重篤な TEAE：男性 67.0%及び女性 54.7%、治験薬の投与中止に至った TEAE：男性 9.1%及び女性 4.7%）。同様の傾向が併合全 IPd 用量群でも認められた（それぞれ、Grade 5 の TEAE：男性 10.2%及び女性 5.1%、重篤な TEAE：男性 66.1%及び女性 53.2%、全ての治験薬の投与中止に至った TEAE：男性 8.5%及び女性 3.8%）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.5.1.1]）。

Pd 群においても、男性の発現割合が女性よりも高い同様の傾向が重篤な TEAE（男性 55.9%及び女性 51.9%）及び死亡に至った TEAE（男性 10.3%及び女性 7.4%）に関して認められたが、治験薬の投与中止に至った TEAE では認められなかった（男性 11.8%及び女性 13.6%）。

EFC14335 試験の IPd 群において、発現割合の男女差が 10%以上の Grade 3 以上の TEAE（SOC）は、感染症および寄生虫症（男性 47.7%及び女性 35.9%、併合全 IPd 用量群でも同様の傾向が見られたが［男性 42.4%及び女性 31.6%］、Pd 群では見られなかった［男性 27.9%及び女性 32.1%］）及び血液およびリンパ系障害であった（男性 51.1%及び女性 65.6%、併合全 IPd 用量群［男性 54.2%及び女性 69.6%］、Pd 群［男性 33.8%及び女性 45.7%］でも同様の傾向が見られた）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.5.3.2]）。これらの SOC のうち、発現割合の男女差が 10%以上の Grade 3 以上の TEAE は好中球減少症（男性 40.9%及び女性 53.1%）のみであった。併合全 IPd 用量群（男性 44.9%及び女性 59.5%）及び Pd 群（男性 26.5%及び女性 37.0%）でも同様の傾向が見られた（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.5.3.2）。

結論として、イサツキシマブ投与の結果を踏まえると、安全性プロファイルに意味のある差は認められなかった。

6.1.3 人種

EFC14335 試験において、白人以外の患者数は IPd 群 24 名、Pd 群 19 名、白人の患者数は IPd 群 116 名、Pd 群 122 名であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.6.1.1]）。

IPd 群の白人以外及び白人において、Grade 3 以上の TEAE の発現割合（白人以外 91.7%、白人 87.1%）、死亡に至った TEAE の発現割合（白人以外 4.2%、白人 6.0%）及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合（白人以外 8.3%、白人 7.8%）は同程度であった。

IPd 群及び Pd 群では、白人以外の患者における重篤な TEAE の発現割合は白人患者よりも低かった（IPd 群：白人以外 45.8 %及び白人 64.7%、Pd 群：白人以外 36.8%及び白人 56.6%）。

結論として、IPd 投与と Pd 投与の影響を比較した場合に人種に基づく差異は認められなかった。

6.1.3.1 日本人及び東アジア人集団

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

6.1.3.1.1 EFC14335 試験

6.1.3.1.1.1 患者の内訳

日本人及び東アジア人集団における患者の内訳を表 127 に示す。

日本人集団において、合計 13 名（全患者の 4.3%、IPd 群 9 名及び Pd 群 4 名）が組み入れられ、治験薬が投与された。IPd 群の 5 名及び Pd 群の 2 名は投与継続中であるが、IPd 群の 4 名（2 名は AE のため、2 名は疾患進行のため）並びに Pd 群の 2 名（1 名は疾患進行のため、1 名は同意の撤回のため）は治験薬の投与を中止した。両群とも、イサツキシマブ、ポマリドミド又はデキサメタゾンのいずれかの投与を中止した患者はいなかった。

東アジア人集団においては、合計 36 名（IPd 群 21 名及び Pd 群 15 名）の患者が組み入れられ、治験薬を投与された。合計 15 名（IPd 群 10 名［47.6%］及び Pd 群 5 名［33.3%］）の患者は投与継続中であった。IPd 群においては、11 名が疾患進行（33.3%［7/21 名］）並びに AE 及び同意の撤回（それぞれ 9.5%「2/21 名」）により治験薬の投与を中止し、Pd 群では、10 名が疾患進行（60.0%「9/15 名」）及び同意の撤回（6.7%「1/15 名」）により治験薬の投与を中止した。

6.1.3.1.1.2 曝露状況

日本人及び東アジア人集団における曝露状況を表 128 、表 129 、表 130 、表 131 に示す。

日本人集団において、全般的な治験薬の曝露状況は IPd 群及び Pd 群で同程度であった。すなわち、開始したサイクル数の中央値は IPd 群で 10.0 サイクル及び Pd 群 9.5 サイクルで、曝露期間の中央値は IPd 群で 40.00 週間及び Pd 群で 39.42 週間であった。イサツキシマブの RDI の中央値は 91.89%で

あった。一方、ポマリドミドの RDI の中央値は IPd 群で 63.27%及び Pd 群で 94.10%、デキサメタゾンの RDI の中央値は IPd 群で 84.00%及び Pd 群で 82.57%であった。

東アジア人集団において、全般的な治験薬の曝露状況は IPd 群及び Pd 群で同程度であった。すなわち、開始したサイクル数の中央値は両群とも 10.0 サイクルであり、曝露期間の中央値は IPd 群で 41.00 週間及び Pd 群で 39.14 週間であった。イサツキシマブ、ポマリドミド及びデキサメタゾンの RDI の中央値は、全体集団と同程度であった。

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

6.1.3.1.1.3 人口統計学的特性

日本人及び東アジア人のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性を表 132 及び表 133 に、骨髄腫に対する前治療を表 134 に示す。

日本人集団においては、年齢の中央値（IPd 群 67.0 歳［範囲：61～81 歳］、Pd 群 65.5 歳［範囲：41～85 歳］）、75 歳以上の患者の割合（22.2%、25.0%）並びに ECOG PS スコアが 0 又は 1 の患者の割合（100.0%、75.0%）を含め、同様の人口統計学的特性が見られたが、性別に関しては、Pd 群では、男性患者と女性患者は同数（男性患者 2 名［50.0%］、女性患者 2 名［50.0%］）であったが、IPd 群では女性患者に比べて男性患者の方が多かった（男性患者 6 名［66.7%］、女性患者 3 名［33.3%］）。MM の最初の診断から起算日までの期間の中央値は、Pd 群より IPd 群の方が短かった（IPd 群 3.36 年［範囲：0.8～7.2 年］、Pd 群 6.29 年［範囲：1.6～10.3 年］）。試験組み入れ時の ISS 分類のステージは、Stage I は IPd 群に多く見られ、Stage II は Pd 群に多く見られた（Stage I、Stage II 及び Stage III の患者の割合は、それぞれ IPd 群 66.7%、22.2%、11.1%、Pd 群 0%、75.0%、25.0%）。高リスク細胞遺伝学的異常の発現割合は Pd 群の方が高かった（IPd 群 11.1%［1/9 名］、Pd 群 50.0%［2/4 名］）。

東アジア人集団においては、年齢の中央値（IPd 群 66.0 歳［範囲：47～81 歳］、Pd 群 64.0 歳［範囲：41～85 歳］）、75 歳以上の患者の割合（19.0%、6.7%）並びに ECOG PS スコアが 0 又は 1 の患者の割合（95.2%、80.0%）を含め、同様の人口統計学的特性が見られたが、性別に関しては、Pd 群では、男性患者と女性患者は同程度（男性患者 8 名［53.3%］、女性患者 7 名［46.7%］）であったが、IPd 群では女性患者に比べて男性患者の方が多かった（男性患者 16 名［76.2%］、女性患者 5 名［23.8%］）。MM の最初の診断から起算日までの期間の中央値は、Pd 群より IPd 群の方が短かった（IPd 群 3.64 年［範囲：0.8～8.5 年］、Pd 群 5.97 年［範囲：1.1～10.3 年］）。試験組み入れ時の ISS

分類では、Stage I は IPd 群に多く見られ、Stage II は Pd 群に多く見られた（Stage I、Stage II 及び Stage III の患者の割合は、それぞれ IPd 群 61.9%、28.6%、9.5%、及び Pd 群 46.7%、40.0%、13.3%）。高リスク細胞遺伝学的異常の発現割合は、IPd 群と Pd 群で同程度であった（IPd 群 14.3%、Pd 群 13.3%）。

全体として、日本人患者及び東アジア人患者と全体集団に大きな違いは見られなかった。

6.1.3.1.1.4 有害事象

6.1.3.1.1.4.1 有害事象の概観

日本人及び東アジア人集団における TEAE の概観を表 113 に示す。

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

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

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

表 113 - TEAE の概観－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）

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

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

6.1.3.1.1.4.2 比較的よく見られる有害事象

日本人集団のいずれかの群で 1 件以上発現した TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）を表 114 に示す。

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

よく見られる Grade 3 以上の TEAE（いずれかの群で 2 名以上の患者に発現）は、好中球減少症（IPd 群 77.8%［7/9 名］、Pd 群 75.0%［3/4 名］）並びに肺炎（22.2%［2/9 名］、0 名）であった。本試験においては、日本人及び東アジア人集団における TEAE としての好中球減少症の発現割合が全体集団に比べて高かった。しかし、IPd 群における臨床検査データに基づく Grade 3 以上の好中球減少症の発現割合は、日本人及び東アジア人集団と全体集団とでは同程度であった（Grade 3：日本人 33.3%［3/9 名］、東アジア人 28.6%［6/21 名］、全体集団 24.3%［37/152 名］、Grade 4：日本人 66.7%［6/9 名］、東アジア人 71.4%［15/21 名］、全体集団 60.5%［92/152 名］）（表 117 ）。なお、日本人患者における AE としての好中球減少症の発現割合が高いことは、ポマリドミドとデキサメタゾンを併用した他の臨床試験からも報告されている(11)。

東アジア人においてよく見られる TEAE（15%以上の患者に発現）は、IPd 群では好中球減少症、注入に伴う反応、上気道感染、口内炎、肺炎、末梢性浮腫、上咽頭炎、口腔咽頭痛、便秘、無力症、及び発熱（71.4%から 19.0%の患者に発現）であった。Pd 群では、好中球減少症、上気道感染、便秘、肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、白内障、下痢、口内炎、筋骨格系胸痛、及び発熱（40.0%から 20.0%の患者に発現）であった。よく見られる Grade 3 以上の TEAE（5%以上の患者に発現）は、IPd 群では好中球減少症、肺炎、血小板減少症、病的骨折及び無力症（71.4%から 9.5%の患者に発現）であった。Pd 群では、好中球減少症、肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、白内障、呼吸困難、血小板減少症、食欲減退、高カルシウム血症、胸膜炎、歯肉潰瘍、腎機能障害、及び無力症（40.0%から 6.7%の患者に発現）であった。東アジア人集団に特徴的な所見はみられなかった（表 135 ）。

表 114 - 日本人集団においていずれかの群で 1 件以上発現した TEAE－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）

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

	Pd						IPd (10 mg/kg)					
	Japan (N=4)		East Asia (N=15)		All (N=149)		Japan (N=9)		East Asia (N=21)		All (N=152)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term [n(%)]	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
神経系障害	0	0	2 (13.3)	0	43 (28.9)	8 (5.4)	3 (33.3)	2 (22.2)	10 (47.6)	2 (9.5)	62 (40.8)	12 (7.9)
振戦	0	0	0	0	6 (4.0)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	12 (7.9)	3 (2.0)
頭蓋内動脈瘤	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
眼障害	0	0	3 (20.0)	2 (13.3)	15 (10.1)	3 (2.0)	1 (11.1)	0	2 (9.5)	0	13 (8.6)	1 (0.7)
白内障	0	0	3 (20.0)	2 (13.3)	7 (4.7)	2 (1.3)	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	7 (4.6)	1 (0.7)
心臓障害	0	0	0	0	6 (4.0)	3 (2.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (14.3)	1 (4.8)	22 (14.5)	7 (4.6)
心房細動	0	0	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	7 (4.6)	3 (2.0)
血管障害	0	0	0	0	17 (11.4)	6 (4.0)	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	23 (15.1)	4 (2.6)
高血圧	0	0	0	0	8 (5.4)	3 (2.0)	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	7 (4.6)	2 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (50.0)	1 (25.0)	6 (40.0)	2 (13.3)	48 (32.2)	10 (6.7)	5 (55.6)	1 (11.1)	13 (61.9)	2 (9.5)	62 (40.8)	14 (9.2)
呼吸困難	0	0	2 (13.3)	1 (6.7)	15 (10.1)	2 (1.3)	1 (11.1)	0	3 (14.3)	1 (4.8)	23 (15.1)	6 (3.9)
鼻漏	1 (25.0)	0	1 (6.7)	0	4 (2.7)	0	0	0	3 (14.3)	0	5 (3.3)	0
しゃっくり	0	0	2 (13.3)	0	2 (1.3)	0	1 (11.1)	0	2 (9.5)	0	3 (2.0)	1 (0.7)
上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (14.3)	0	3 (2.0)	0
喘息	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	2 (1.3)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
胸膜炎	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	3 (75.0)	0	11 (73.3)	1 (6.7)	74 (49.7)	3 (2.0)	6 (66.7)	0	15 (71.4)	0	81 (53.3)	9 (5.9)
下痢	1 (25.0)	0	3 (20.0)	0	29 (19.5)	1 (0.7)	1 (11.1)	0	3 (14.3)	0	39 (25.7)	3 (2.0)
便秘	2 (50.0)	0	4 (26.7)	0	26 (17.4)	0	1 (11.1)	0	4 (19.0)	0	24 (15.8)	0
嘔吐	0	0	0	0	5 (3.4)	0	1 (11.1)	0	2 (9.5)	0	18 (11.8)	2 (1.3)
口内炎	0	0	3 (20.0)	0	4 (2.7)	0	2 (22.2)	0	6 (28.6)	0	10 (6.6)	1 (0.7)
齲歯	0	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	1 (11.1)	0	2 (9.5)	0	2 (1.3)	0
腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0

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

	Pd						IPd (10 mg/kg)					
	Japan (N=4)		East Asia (N=15)		All (N=149)		Japan (N=9)		East Asia (N=21)		All (N=152)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term [n(%)]	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (6.7)	0	17 (11.4)	1 (0.7)	6 (66.7)	0	15 (71.4)	1 (4.8)	72 (47.4)	8 (5.3)
注入に伴う反応	0	0	0	0	2 (1.3)	0	4 (44.4)	0	12 (57.1)	0	56 (36.8)	4 (2.6)
処置後出血	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
処置による頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0
舌損傷	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)	0	1 (0.7)	0

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

6.1.3.1.1.4.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

日本人集団のいずれかの群で 1 件以上発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 136 に示す。

日本人集団において、よく見られる治験薬との因果関係が否定できない TEAE（いずれかの群で 2 名以上の患者に発現、全 Grade）は、好中球減少症（IPd 群 77.8%［7/9 名］、Pd 群 75.0%［3/4 名］）、注入に伴う反応（44.4%［4/9 名］、0 名）、発熱（22.2%［2/9 名］、25.0%［1/4 名］）、並びに肺炎、口内炎、そう痒症（22.2%［2/9 名］、0 名）、及び便秘（0 名、50.0%［2/4 名］）であった。

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

6.1.3.1.1.4.4 イサツキシマブと関連性のある有害事象

日本人及び東アジア人集団における AR 及び血液学的臨床検査値異常を表 115 、表 116 、表 117 、表 118 に示す。

主要な EFC14335 試験の全体集団において、因果関係にかかわらず、IPd 群の発現割合が 10%以上、かつ Pd 群より 5%以上高い TEAE を AR と定義した。全体集団において AR と定義された TEAE について、日本人及び東アジア人集団におけるその発現割合を以下に示す。

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

Grade 3～4 の血液学的臨床検査値異常の発現割合は、リンパ球減少症（IPd 群 55.5%［5/9 名］、Pd 群 75.0%［3/4 名］）は IPd 群の方が Pd 群より低かったが、貧血（IPd 群 44.4%［4/9 名］、Pd 群 25.0%［1/4 名］）、血小板減少症（33.3%［3/9 名］、0 名）、並びに好中球減少症（100%［9/9 名］、75.0%［3/4 名］）に関しては、IPd 群の方が Pd 群より高かった。Grade 4 の臨床検査値異常は、IPd 群では血小板減少症（11.1%［1/9 名］）、好中球減少症（66.7%［6/9 名］）及びリンパ球減少症（44.4%［4/9 名］）がよく見られたが、Pd 群では Grade 4 の血小板減少症及び好中球減少症は見られず、Grade 4 のリンパ球減少症が 1 名に見られた。

東アジア人集団における AR（全 Grade）の発現割合は、IR（IPd 群 57.1%［12/21 名］及び Pd 群 0 名）、上気道感染（IPd 群 28.6%［6/21 名］、Pd 群 26.7%［4/15 名］）、肺炎（23.8%［5/21 名］、

26.7%［4/15 名］）、下痢（14.3%［3/21 名］、20.0%［3/15 名］）、呼吸困難（14.3%［3/21 名］、13.3%［2/15 名］）、気管支炎及び嘔吐（各 9.5%［2/21 名］、0 名）、悪心（4.8%［1/21 名］、6.7%［1/15 名］）並びに発熱性好中球減少症（4.8%［1/21 名］、0 名）であった。Grade 3 以上の AR の発現割合は、肺炎（IPd 群 19.0%［4/21］、Pd 群 26.7%［4/15 名］）、呼吸困難（4.8%［1/21 名］、6.7%［1/15 名］）、並びに上気道感染及び発熱性好中球減少症（各 4.8%［1/21 名］、0 名）であった。

表 115 - イサツキシマブと関連性のある有害事象（IPd 群）－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）

	IPd (10 mg/kg)											
	Japan (N=9)				East Asia (N=21)				All (N=152)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade ≥3	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade ≥3	Grade 3	Grade 4
Infusion reaction [a]	4 (44.4)	0	0	0	12 (57.1)	0	0	0	58 (38.2)	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.3)
感染症および寄生虫症												
肺炎 [b]	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (22.2)	0	5 (23.8)	4 (19.0)	3 (14.3)	1 (4.8)	47 (30.9)	40 (26.3)	33 (21.7)	5 (3.3)
上気道感染	1 (11.1)	0	0	0	6 (28.6)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	43 (28.3)	5 (3.3)	5 (3.3)	0
気管支炎	2 (22.2)	0	0	0	2 (9.5)	0	0	0	36 (23.7)	5 (3.3)	5 (3.3)	0
血液およびリンパ系障害												
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	18 (11.8)	18 (11.8)	16 (10.5)	2 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
呼吸困難	1 (11.1)	0	0	0	3 (14.3)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	23 (15.1)	6 (3.9)	6 (3.9)	0
胃腸障害												
下痢	1 (11.1)	0	0	0	3 (14.3)	0	0	0	39 (25.7)	3 (2.0)	3 (2.0)	0
悪心	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0	23 (15.1)	0	0	0
嘔吐	1 (11.1)	0	0	0	2 (9.5)	0	0	0	18 (11.8)	2 (1.3)	2 (1.3)	0

IPd: Isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Infusion reaction was a TEAE considered to be related to infusion by site investigators.
[b] Pneumonia includes TEAEs in the narrow SMQ Infective pneumonia.
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
MedDRA 21.0
Revised from the source:PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_f2_ipd_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_f2_ipd_s_t_j_i.rtf (19APR2019 5:07)

表 116 - イサツキシマブと関連性のある有害事象（Pd 群）－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）

	Pd											
	Japan (N=4)				East Asia (N=15)				All (N=149)			
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term [n(%)]	All grades	Grade ≥3	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade ≥3	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade ≥3	Grade 3	Grade 4
Infusion reaction [a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症												
肺炎 [b]	0	0	0	0	4 (26.7)	4 (26.7)	4 (26.7)	0	34 (22.8)	29 (19.5)	24 (16.1)	4 (2.7)
上気道感染	1 (25.0)	0	0	0	4 (26.7)	0	0	0	26 (17.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	13 (8.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
血液およびリンパ系障害												
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
呼吸困難	0	0	0	0	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	15 (10.1)	2 (1.3)	2 (1.3)	0
胃腸障害												
下痢	1 (25.0)	0	0	0	3 (20.0)	0	0	0	29 (19.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
悪心	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0	14 (9.4)	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (3.4)	0	0	0

Pd: Pomalidomide and dexamethasone; IPd: Isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
[a] Infusion reaction was a TEAE considered to be related to infusion by site investigators.
[b] Pneumonia includes TEAEs in the narrow SMQ Infective pneumonia.
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
MedDRA 21.0
Revised from the source: PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_f2_pd_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_f2_pd_s_t_j_i.rtf (19APR2019 5:10)

表 117 - 臨床検査に基づく血液学的異常（IPd 群）ーEFC14335 試験（安全性解析対象集団）

	IPd (10 mg/kg)*								
	Japan (N=9)			East Asia (N=21)			All (N=152)		
Laboratory parameter n(%)	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4
Anemia	9 (100)	4 (44.4)	0	21 (100)	8 (38.1)	0	151 (99.3)	48 (31.6)	0
Thrombocytopenia	5 (55.6)	2 (22.2)	1 (11.1)	17 (81.0)	4 (19.0)	3 (14.3)	127 (83.6)	22 (14.5)	25 (16.4)
Neutropenia	9 (100)	3 (33.3)	6 (66.7)	21 (100)	6 (28.6)	15 (71.4)	146 (96.1)	37 (24.3)	92 (60.5)
Lymphopenia	9 (100)	1 (11.1)	4 (44.4)	20 (95.2)	7 (33.3)	4 (19.0)	140 (92.1)	64 (42.1)	19 (12.5)

IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
* The denominator used for the percentage calculation is the number of patients with at least 1 evaluation of the laboratory test during the considered observation period.
CTCAE version: 4.03
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/lab_allgrade_hema_ep1_ipd_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_allgrade_hema_ep1_ipd_s_t_i.rtf (24MAY2019 3:57)

表 118 - 臨床検査に基づく血液学的異常（Pd 群）ーEFC14335 試験（安全性解析対象集団）

	Pd*								
	Japan (N=4)			East Asia (N=15)			All (N=147)		
Laboratory parameter n(%)	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4
Anemia	4 (100)	1 (25.0)	0	15 (100)	3 (20.0)	0	145 (98.6)	41 (27.9)	0
Thrombocytopenia	3 (75.0)	0	0	13 (86.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	118 (80.3)	14 (9.5)	22 (15.0)
Neutropenia	4 (100)	3 (75.0)	0	15 (100)	9 (60.0)	2 (13.3)	137 (93.2)	57 (38.8)	46 (31.3)
Lymphopenia	4 (100)	2 (50.0)	1 (25.0)	14 (93.3)	5 (33.3)	2 (13.3)	137 (93.2)	52 (35.4)	12 (8.2)

Pd: pomalidomide and dexamethasone
* The denominator used for the percentage calculation is the number of patients with at least 1 evaluation of the laboratory test during the considered observation period.
CTCAE version: 4.03
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/lab_allgrade_hema_ep1_pd_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_allgrade_hema_ep1_pd_s_t_i.rtf (24MAY2019 3:57)

6.1.3.1.1.5 死亡

日本人及び東アジア人集団における治験期間別及び死亡理由別の死亡数を表 119 に示す。

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

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

表 119 - 治験期間別及び死亡理由別の死亡数（%）－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）

	Pd			IPd (10 mg/kg)		
n(%)	Japan (N=4)	East Asia (N=15)	All (N=149)	Japan (N=9)	East Asia (N=21)	All (N=152)
Death during the treatment period	0	0	13 (8.7)	0	1 (4.8)	11 (7.2)
Disease progression	0	0	5 (3.4)	0	1 (4.8)	6 (3.9)
Adverse Event	0	0	6 (4.0)	0	0	3 (2.0)
Other	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (1.3)
Death during post-treatment period	0	1 (6.7)	44 (29.5)	1 (11.1)	2 (9.5)	34 (22.4)
Disease progression	0	1 (6.7)	33 (22.1)	0	0	24 (15.8)
Adverse Event	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	11 (7.4)	1 (11.1)	2 (9.5)	10 (6.6)
Death within 60 days from first dose	0	0	8 (5.4)	0	1 (4.8)	3 (2.0)
Disease progression	0	0	4 (2.7)	0	1 (4.8)	3 (2.0)
Adverse Event	0	0	2 (1.3)	0	0	0
Other	0	0	2 (1.3)	0	0	0

Pd: Pomalidomide and dexamethasone; IPd: Isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_death_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_s_t_i.rtf (19APR2019 4:47)

6.1.3.1.1.6 重篤な有害事象

日本人集団において 1 件以上発現した重篤な TEAE を表 120 に示す。

日本人集団において、重篤な TEAE は IPd 群のみ 9 名中 4 名（44.4%）に認められた。その内訳は、肺炎（2 名）、並びに骨髄異形成症候群、脱水、腫瘍崩壊症候群、頭蓋内動脈瘤、心房細動、慢性閉塞性肺疾患及び全身健康状態低下（それぞれ 1 名）であった。2 名に認められた肺炎は治験責任（分担）により因果関係があると判断された。

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

表 120 - 日本人集団においていずれかの群で 1 件以上発現した重篤な TEAE－EFC14335 試験（安全性解析対象集団）

	Pd						IPd (10 mg/kg)					
	Japan (N=4)		East Asia (N=15)		All (N=149)		Japan (N=9)		East Asia (N=21)		All (N=152)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term [n(%)]	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Any class	0	0	4 (26.7)	4 (26.7)	80 (53.7)	70 (47.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	9 (42.9)	9 (42.9)	94 (61.8)	89 (58.6)
感染症および寄生虫症	0	0	4 (26.7)	4 (26.7)	46 (30.9)	42 (28.2)	2 (22.2)	2 (22.2)	5 (23.8)	5 (23.8)	60 (39.5)	57 (37.5)
肺炎	0	0	3 (20.0)	3 (20.0)	23 (15.4)	22 (14.8)	2 (22.2)	2 (22.2)	4 (19.0)	4 (19.0)	23 (15.1)	22 (14.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	4 (2.6)	3 (2.0)
骨髄異形成症候群	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
代謝および栄養障害	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	6 (4.0)	5 (3.4)	2 (22.2)	2 (22.2)	3 (14.3)	3 (14.3)	8 (5.3)	7 (4.6)
脱水	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
神経系障害	0	0	0	0	7 (4.7)	5 (3.4)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	8 (5.3)	7 (4.6)
頭蓋内動脈瘤	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
心臓障害	0	0	0	0	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	6 (3.9)	6 (3.9)
心房細動	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	3 (2.0)	3 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	8 (5.4)	7 (4.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	10 (6.6)	9 (5.9)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	13 (8.7)	12 (8.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (9.5)	2 (9.5)	16 (10.5)	14 (9.2)
全身健康状態低下	0	0	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (0.7)	1 (0.7)

Pd: Pomalidomide and dexamethasone; IPd: Isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone
MedDRA 21.0
CTCAE 4.03
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_s_t_j_i.rtf (19APR2019 5:22)

6.1.3.1.1.7 有害事象による投与中止及び投与変更

日本人及び東アジア人集団における全ての治験薬の投与中止に至った TEAE を表 138 に、またイサツキシマブ投与の何らかの変更に至った TEAE（IPd 群）を表 139 に示す。

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

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

全ての治験薬の投与中止に至った TEAE 及びイサツキシマブの投与変更に至った TEAE に関して、日本人及び東アジア人集団と全体集団に大きな違いは見られなかった。

6.1.3.1.1.8 Infusion reaction

日本人及び東アジア人集団における IR の概要、発現した IR 及び IR 症状を表 140 、表 141 及び表 142 に示す。

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

東アジア人集団の IPd 群において、IR の発現割合は 57.1%（12/21 名）であった。Grade 1 の IR は 9.5%（2/21 名）及び Grade 2 の IR は 47.6%（10/21 名）の患者に認められたが、Grade 3 以上の IR は認められなかった。IR による投与変更は、1 件の IR が発現した 12 名のうち 10 名に行われた。IR による投与中断は 38.1%（8/21 名）の患者に見られたが、イサツキシマブの投与中止に至った IR はなかった。11 名には 1 件のみ IR が発現し、1 名には 2 件の IR が発現した。よく見られる IR 症状（10%以上の患者に発現）は、呼吸困難及び悪寒（19.0%［4/21 名］）、発熱及び鼻閉塞（それぞれ 14.3%［3/21 名］）であった。

6.1.3.1.1.9 呼吸器系の有害事象（下気道の有害事象及び呼吸器感染）

日本人及び東アジア人集団における下気道の TEAE 及び呼吸器感染を表 143 及び表 144 に示す。

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

東アジア人集団において、下気道の TEAE は IPd 群の 47.6%（10/21 名）及び Pd 群の 26.7%（4/15 名）に認められた。Grade 3 以上の下気道の TEAE は、IPd 群及び Pd 群それぞれ 1 名に認められた呼吸困難、並びに IPd 群の 1 名で慢性閉塞性肺疾患が認められた。呼吸器感染は、IPd 群の 71.4%（15/21 名）及び Pd 群の 33.3%（5/15 名）に認められた。Grade 3 以上の呼吸器感染は IPd 群の 23.8%（5/21 名）及び Pd 群の 26.7%（4/15 名）に認められた。

6.1.3.1.1.10　好中球減少症及び好中球減少性合併症

日本人及び東アジア人集団における好中球減少症及び好中球減少性合併症について表 145 、表 146 に示す。

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

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

6.1.3.1.1.11　血小板減少症及び出血

日本人及び東アジア人集団における血小板減少症及び出血について表 147 に示す。

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

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

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

6.1.3.1.1.12　臨床検査評価

投与期間中の臨床検査結果（血液学、腎機能［MDRD 式］、代謝、電解質、肝機能及び腎機能）の概要を表 148 、表 149 、表 150 、表 151 、及び表 152 に示す。

血液学的検査では、日本人集団の IPd 群の 9 名中 4 名（44.4%）に Grade 4 のリンパ球数減少が認められ、全体集団の IPd 群（12.5%［19/152 名］）に比べて高い発現頻度であった（東アジア人集団の IPd 群：19.0%［4/21 名］）。

腎機能（MDRD 式）検査では、日本人 IPd 群の 2 名中 1 名（50.0%）が中等度（ベースライン）から末期ステージにシフトした。当該患者には、TEAE として急性腎障害が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。全体集団及び東アジア人集団の IPd 群において、中等度（ベースライン）から末期ステージにシフトした患者は、それぞれ、3.8%（2/53 名）及び 25.0%（1/4 名）であった。

肝機能検査では、日本人集団の IPd 群の 9 名中 1 名（11.1%）に Grade 4 の AST 増加が見られた。当該患者には肝機能に関連した TEAE は認められなかったが、投与後期間（最終投与の 41 日後）に心房細動のため死亡した（6.1.3.1.1.5 項）。全体集団及び東アジア人集団の IPd 群において、Grade 4 の AST 増加が見られた患者は、それぞれ、2.0%（3/152 名）及び 4.8%（1/21 名）であった。

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

6.1.3.1.2　TED14095 試験

6.1.3.1.2.1 患者の内訳

第 1 相パート及び第 2 相パートにおける患者の内訳を表 153 及び表 154 に示す。

第 1 相パートの 10 mg/kg QW/Q2W 群では、3 名の患者が組み入れられ、イサツキシマブを 1 回以上投与された。カットオフ日（2018 年 7 月 31 日）時点で 2 名の患者が試験継続中であり、1 名の患者は疾患進行により治験薬の投与を中止していた。

第 1 相パートの 20 mg/kg QW/Q2W 群においては、5 名の患者が組み入れられ、イサツキシマブを 1 回以上投与された。カットオフ日（2018 年 7 月 31 日）時点で 3 名の患者が試験継続中であり、2 名は疾患進行及び AE により治験薬の投与を中止していた。

第 2 相パートにおいては、合計 28 名の患者が組み入れられ、イサツキシマブを 1 回以上投与された（20 mg/kg QW/Q2W）。カットオフ日（2018 年 7 月 31 日）時点で 9 名の患者が試験継続中であっ

たが、28 名中 19 名は治験薬の投与を中止していた。治験薬投与中止の理由は、疾患進行（15 名、53.6%）、AE 及びその他（それぞれ 2 名、7.1%）であった。

6.1.3.1.2.2 曝露状況

第 1 相パート及び第 2 相パートにおける曝露状況を表 155 及び表 156 に示す。

第 1 相パートの 10 mg/kg QW/Q2W 群では、開始したサイクル数の中央値は 22 サイクル（範囲：2～24 サイクル）、曝露期間の中央値は 90.4 週間（範囲：6～96 週間）、並びにサイクル 1 及び以降のサイクルの RDI の中央値はそれぞれ 100%及び 97.83%であった。

第 1 相パートの 20 mg/kg QW/Q2W 群においては、開始したサイクル数の中央値は 15 サイクル（範囲：1～21 サイクル）、曝露期間の中央値は 57.9 週間（範囲：2～82 週間）、並びにサイクル 1 及び以降のサイクルの RDI の中央値はそれぞれ 99.75%及び 99.27%であった。

第 2 相パートにおいては、開始したサイクル数の中央値は 6 サイクル（範囲：1～13 サイクル）、曝露期間の中央値は 22 週間（範囲：4～50 週間）、並びにサイクル 1 及び以降のサイクルの RDI の中央値は共に 100%であった。

6.1.3.1.2.3 人口統計学的特性

第 1 相パートにおける人口統計学的特性及び疾患特性を表 157 、表 158 、表 159 、表 160 、表 161 に、並びに第 2 相パートにおける人口統計学的特性及び疾患特性を表 162 、表 163 、表 164 、表 165 、表 166 に示す。

第 1 相パートの 10 mg/kg QW/Q2W 群では、男性患者 1 名（33.3%）、女性患者 2 名（66.7%）、年齢の中央値 69.0 歳（範囲：59～74 歳）で 75 歳以上の患者はなく、ECOG PS スコアが 0 又は 1 の患者の割合は 100.0%であった。MM の最初の診断から投与開始までの期間の中央値は、6.69 年（範囲：4.8～18.0 年）であった。試験組み入れ時の ISS 分類の Stage I、Stage II 及び Stage III の患者の割合は、それぞれ 33.3%（1 名）であった。高リスク細胞遺伝学的異常の発現割合は 66.7%（2/3 名）であった。

第 1 相パートの 20 mg/kg QW/Q2W 群では、男性患者 1 名（20.0%）、女性患者 4 名（80.0%）、年齢の中央値 76.0 歳（範囲：69～80 歳）、75 歳以上の患者の割合は 60.0%、ECOG PS スコアが 0 又は 1 の患者の割合は 80.0%であった。MM の最初の診断から投与開始までの期間の中央値は、4.25 年（範囲：1.6～6.6 年）。試験組み入れ時の ISS 分類の Stage I、Stage II 及び Stage III の患者の割合は、それぞれ 20.0%、40.0%、40.0%であった。高リスク細胞遺伝学的異常の発現割合は 20.0%（1/5 名）であった。

第 2 相パートでは、男性患者 18 名（64.3%）、女性患者 10 名（35.7%）、年齢の中央値 71.5 歳（範囲：48～82 歳）、75 歳以上の患者の割合は 32.1%、ECOG PS スコアが 0 又は 1 の患者の割合は 85.7%であった。MM の最初の診断から投与開始までの期間の中央値は、6.24 年（範囲：1.4～18.6 年）。試験組み入れ時の ISS 分類の Stage I、Stage II 及び Stage III の患者の割合は、それぞれ 50.0%、32.1%、17.9%であった。高リスク細胞遺伝学的異常の発現割合は 28.6%（8/28 名）であった。

6.1.3.1.2.4 有害事象

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

6.1.3.1.2.4.1 有害事象の概観

第 1 相パート及び第 2 相パートにおける TEAE の概観を表 121 及び表 122 に示す。

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

第 2 相パートでは、28 名中 25 名（89.3%）に 1 件以上の TEAE が認められた。そのうち、12 名の患者には Grade 3 以上の TEAE が認められた。重篤な TEAE は 7 名（25.0%）に認められた。死亡に至った TEAE は認められなかった。投与中止に至った TEAE は 2 名（7.1%）に認められた。IR は 12 名（42.9%）に認められた。

表 121 - TEAE の概観－TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団）

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

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

表 122 - TEAE の概観－TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団）

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

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

6.1.3.1.2.4.2 比較的よく見られる有害事象

第 1 相パート及び第 2 相パートにおける TEAE（全 Grade oyobi Grade 3 以上）を表 123 及び表 124 に示す。

第 1 相パートの 10 mg/kg QW/Q2W 群においてよく見られる TEAE（2 名以上の患者に発現）は、上咽頭炎及び注入に伴う反応 （それぞれ 2 名）であった。2 名以上に認められた Grade 3 以上の TEAE はなかったが、Grade 3 以上の TEAE として、肺炎、リンパ球減少症及び深部静脈血栓症（それぞれ 1 名）が認められた。

第 1 相パートの 20 mg/kg QW/Q2W においてよく見られる TEAE（2 名以上の患者に発現）は嘔吐（2 名）であった。Grade 3 以上の TEAE として、肺炎、両麻痺、神経因性膀胱及び疾患進行（それぞれ 1 名に発現）が認められた。

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

表 123 - TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団）

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

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

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

表 124 - TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団）

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

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

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

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

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

6.1.3.1.2.4.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

第 1 相パート及び第 2 相パートにおける治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 167 及び表 168 に示す。

第 1 相パートの 10 mg/kg QW/Q2W 群において、イサツキシマブとの因果関係が否定できない TEAE は 66.7%（2/3 名）に認められ、それらは注入に伴う反応（2 名）、並びに肺炎、白血球減少症、リンパ球減少症、鼻漏、咳嗽、嘔吐及び下痢（それぞれ 1 名）であった。そのうち、Grade 3 以上の TEAE は 1 名に認められた（肺炎及びリンパ球減少症）であった。

第 1 相パートの 20 mg/kg QW/Q2W 群において、イサツキシマブとの因果関係が否定できない TEAE は 20.0%（1/5 名）に認められたが、Grade 3 以上の TEAE は認められなかった。イサツキシマブとの因果関係が否定できない TEAE は、ほてり、鼻漏、上気道の炎症、嘔吐、血小板数減少及び注入に伴う反応（それぞれ 1 名［20.0%］）であった。

第 2 相パートにおいて、イサツキシマブとの因果関係が否定できない TEAE は 64.3%（18/28 名）に認められた。よく見られるイサツキシマブとの因果関係が否定できない TEAE（10%以上の患者に発現）は、注入に伴う反応（12 名［42.9%］）並びに鼻漏及び発熱（それぞれ 3 名［10.7%］）であった。イサツキシマブとの因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は、肺炎（2 名［7.1%］）、並びに白血球減少症、好中球減少症、リンパ球数減少及び白血球数減少（それぞれ 1 名［3.6%］）であった。

6.1.3.1.2.5 死亡

第 1 相パート及び第 2 相パートにおける死亡の一覧を表 178 及び表 179 に示す。

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

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

6.1.3.1.2.6 重篤な有害事象

第 1 相パート及び第 2 相パートにおける重篤な TEAE を表 125 及び表 126 に示す。また、重篤な TEAE の一覧を表 189 及び表 190 に示す。

第 1 相パートにおいて、10 mg/kg QW/Q2W 群の 1 名に重篤な TEAE として肺炎（Grade 3）及び深部静脈血栓症（Grade 3）が認められた。治験責任（分担）医師により、肺炎はイサツキシマブとの因果関係はあると判断され、深部静脈血栓症はイサツキシマブとの因果関係はないと判断された。20 mg/kg QW/Q2W 群の 1 名には両麻痺（Grade 4）、神経因性膀胱（Grade 4）及び疾患進行（Grade 5）が認められた。これら重篤な TEAE は、治験責任（分担）医師によりイサツキシマブとの因果関係はないと判断された。

第 2 相パートにおいて、28 名中 7 名（25.0%）に重篤な TEAE が認められた。その内訳は、肺炎（2 名［7.1%］）、椎間板炎、肺感染、播種性血管内凝固、痙攣発作、血栓性脳梗塞、イレウス、滑液嚢腫（それぞれ 1 名［3.6%］、Grade 3 以上）、並びに非心臓性胸痛（1 名［3.6%］、Grade 1）であった。2 名（7.1%）には、イサツキシマブとの因果関係があると判断された肺炎（Grade 3 以上）が認められた。

表 125 - 重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－TED14095 試験第 1 相パート（安全性解析対象集団）

	Isatuximab (dose level and schedule)					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=3)		20 mg/kg QW/Q2W (N=5)		All (N=8)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Any class	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (25.0)	2 (25.0)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
肺炎	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
神経系障害	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
両麻痺	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
血管障害	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
深部静脈血栓症	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
腎および尿路障害	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
神経因性膀胱	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
疾患進行	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE

	Isatuximab (dose level and schedule)					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=3)		20 mg/kg QW/Q2W (N=5)		All (N=8)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serious_ted14095p1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_ted14095p1_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:43)

表 126 - 重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－TED14095 試験第 2 相パート（安全性解析対象集団）

	Isatuximab (dose level and schedule) 20 mg/kg QW/Q2W (N=28)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3
Any class	7 (25.0)	7 (25.0)
感染症および寄生虫症	4 (14.3)	4 (14.3)
肺炎	2 (7.1)	2 (7.1)
椎間板炎	1 (3.6)	1 (3.6)
肺感染	1 (3.6)	1 (3.6)
血液およびリンパ系障害	1 (3.6)	1 (3.6)
播種性血管内凝固	1 (3.6)	1 (3.6)
神経系障害	2 (7.1)	2 (7.1)
痙攣発作	1 (3.6)	1 (3.6)
血栓性脳梗塞	1 (3.6)	1 (3.6)
胃腸障害	1 (3.6)	1 (3.6)
イレウス	1 (3.6)	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.6)	1 (3.6)
滑液嚢腫	1 (3.6)	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.6)	0
非心臓性胸痛	1 (3.6)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serious_ted14095p2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_ted14095p2_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:44)

6.1.3.1.2.7 有害事象による投与中止及び投与変更

第 1 相パート及び第 2 相パートにおける治験薬の投与中止に至った TEAE 及び投与変更に至った TEAE を表 169 、表 170 、表 171 、表 172 に示す。

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

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

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

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

6.1.3.1.2.8 Infusion reaction

第 1 相パート及び第 2 相パートにおける IR の概要、発現した IR 及び IR 症状を表 173 、表 174 、表 175 、表 176 に示す。

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

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

6.1.3.1.2.9 呼吸器系の有害事象（下気道の有害事象及び呼吸器感染）

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

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

6.1.3.1.2.10 臨床検査評価

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

6.1.3.1.2.11 免疫原性

第 1 相パートでは、全ての患者が ADA 陰性であり、治療誘発性 ADA は認められなかった。

第 2 相パートでは、28 名中 4 名に治療誘発性 ADA が認められた。4 名のうち、1 名には一過性 ADA が認められ、3 名には判定不能の ADA が認められた。

6.1.4 ECOG PS

EFC14335 試験において、ECOG PS スコアが 2 又は 3 の患者数は IPd 群が 16 名、Pd 群が 14 名であった。ECOG PS スコアが 0 又は 1 の患者数は IPd 群が 136 名、Pd 群が 135 名であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.9.1.1]）。ベースラインに ECOG PS スコアが 3 の患者は報告されなかった（表 28）。

EFC14335 試験において、ベースラインに ECOG PS スコアが 2（10.5%の患者）又は 3（0%）であった IPd 群の患者の重篤な TEAE の発現割合は、IPd 群及び併合全 IPd 用量群で同じ（100%）であった（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.9.1.1）。全般的に、ベースラインの ECOG PS スコアが 2 又は 3 の場合、全ての治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は数値的には減少し（IPd 群 16 名中 0 名、Pd 群 14 名中 4 名［28.6%］）、投与期間中に死亡に至った TEAE の発現割合が数値的には増加した（IPd 群 16 名中 2 名［12.5%］、 Pd 群 14 名中 1 名［7.1%］）。全体として、ECOG PS スコアが 2 の患者において明らかな安全性シグナルは認められない。

6.1.5 腎臓の状態（60 mL/min/1.73 m^2 以上、60 mL/min/1.73 m^2 未満）

EFC14335 試験の IPd 群全体において、Grade 3 以上の TEAE の発現割合は腎臓の状態にかかわらず同程度であった（60 mL/min/1.73 m^2 以上：86.0%［74 名］、60 mL/min/1.73 m^2 未満：90.7%［49 名］）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.2.1.1]）。Grade 5 の TEAE、重篤な TEAE 及び

全ての治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の患者よりも高かった（Grade 5 の TEAE：60 mL/min/1.73 m^2 未満 9.3%及び 60 mL/min/1.73 m^2 以上 3.5%、重篤な TEAE：60 mL/min/1.73 m^2 未満 77.8%及び 60 mL/min/1.73 m^2 以上 51.2%、全ての治験薬の投与中止に至った TEAE：60 mL/min/1.73 m^2 未満 11.1%及び 60 mL/min/1.73 m^2 以上 5.8%）。同様の傾向が併合全 IPd 用量群でも認められた（Grade 5 の TEAE：60 mL/min/1.73 m^2 未満 11.3%及び 60 mL/min/1.73 m^2 以上 4.4%、重篤な TEAE：60 mL/min/1.73 m^2 未満 76.1%及び 60 mL/min/1.73 m^2 以上 51.3%、全ての治験薬の投与中止に至った TEAE：60 mL/min/1.73 m^2 未満 9.9%及び 60 mL/min/1.73 m^2 以上 5.3%）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.10.1.1]）。Pd 群においても、腎臓の状態（60 mL/min/1.73 m^2 未満：47 名、60 mL/min/1.73 m^2 以上：94 名）と Grade 5 の TEAE（60 mL/min/1.73 m^2 未満 12.8%、60 mL/min/1.73 m^2 以上 6.4%）、重篤な TEAE（60 mL/min/1.73 m^2 未満 59.6%、60 mL/min/1.73 m^2 以上 51.1%）及び全ての治験薬の投与中止に至った TEAE（60 mL/min/1.73 m^2 未満 14.9%、60 mL/min/1.73 m^2 以上 11.7%）について同様の傾向が認められた。

EFC14335 試験の IPd 群において、60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者における Grade 3 以上の TEAE の発現割合が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の患者より 10%以上高い TEAE（SOC）は、感染症および寄生虫症（60 mL/min/1.73 m^2 未満 55.6%、60 mL/min/1.73 m^2 以上 38.4%、併合全 IPd 用量群［60 mL/min/1.73 m^2 未満 49.3%、60 mL/min/1.73 m^2 以上 33.6%］及び EFC14335 試験の Pd 群［60 mL/min/1.73 m^2 未満 38.3%、60 mL/min/1.73 m^2 以上 28.7%］でも同様の傾向）、並びに筋骨格系および結合組織障害（60 mL/min/1.73 m^2 未満 16.7%、60 mL/min/1.73 m^2 以上 3.5%、併合全 IPd 用量群［60 mL/min/1.73 m^2 未満 16.9%、60 mL/min/1.73 m^2 以上 7.1%］及び EFC14335 試験の Pd 群［60 mL/min/1.73 m^2 未満 6.4%、60 mL/min/1.73 m^2 以上 3.2%］でも同様の傾向）であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.10.3.2]）。これらの SOC のうち、IPd 群の 60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者と 60 mL/min/1.73 m^2 以上の患者との発現割合の差が 10%以上であった Grade 3 以上の TEAE は、肺炎（60 mL/min/1.73 m^2 未満 25.9%、60 mL/min/1.73 m^2 以上 12.8%）のみであり、併合全 IPd 用量群（60 mL/min/1.73 m^2 未満 23.9%、60 mL/min/1.73 m^2 以上 14.2%）及び EFC14335 試験の Pd 群（60 mL/min/1.73 m^2 未満 23.4%、60 mL/min/1.73 m^2 以上 12.8%）でも同様の傾向が見られた（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.10.3.2）。

EFC14335 試験の IPd 群において、臨床検査評価に基づく Grade 3～4 の好中球減少症の発現割合は、腎臓の状態が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者と 60 mL/min/1.73 m^2 以上の患者とで同程度であり（60 mL/min/1.73 m^2 未満 85.2%、60 mL/min/1.73 m^2 以上 84.9%）、同様の傾向が併合全 IPd 用量群でも認められた（60 mL/min/1.73 m^2 未満 85.9%、60 mL/min/1.73 m^2 以上 84.1%）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.10.4.1]）。

EFC14335 試験の IPd 群において、Grade 3～4 の臨床検査評価に基づく血小板減少症の発現割合は、腎臓の状態が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の患者よりも高く（60 mL/min/1.73 m^2 未満 38.9%、60 mL/min/1.73 m^2 以上 25.6%）、同様の傾向が併合全 IPd 用量群

（60 mL/min/1.73 m^2 未満 39.4%、60 mL/min/1.73 m^2 以上 26.5%）及び EFC14335 試験の Pd 群（60 mL/min/1.73 m^2 未満 34.0%、60 mL/min/1.73 m^2 以上 19.1%）でも見られた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.10.4.1]）。

その他の重要な AE については、腎臓の状態全体を通して顕著な差異は認められなかった。

EFC14335 試験の IPd 群において、SOC「感染症および寄生虫症」及び SOC「心臓障害」に包含される全 Grade の TEAE の発現割合は、腎機能障害を有する患者が相対的に高く（それぞれ、60 mL/min/1.73 m^2 未満 90.7%及び 60 mL/min/1.73 m^2 以上 77.9%、60 mL/min/1.73 m^2 未満 22.2%及び 60 mL/min/1.73 m^2 以上 11.6%）、同様の傾向が併合全 IPd 用量群でも認められた。

結論として、ベースライン時の腎機能の状態に注目した場合、2 つの投与群間に意味のある差は認められなかった。腎機能障害を有する患者を組み入れた場合、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び Grade 5 の TEAE の発現割合は IPd 及び Pd の両併用療法間で同程度であった。

6.1.6 肝臓の状態

この解析では、肝機能正常の患者（IPd 群 130 名及び Pd 群 126 名）と肝機能障害の患者（IPd 群 22 名及び Pd 群 22 名）を比較したが、肝機能障害の患者は、中等度の肝機能障害の Pd 群の患者 1 名を除き、軽度肝機能障害の患者のみで構成されていた点に留意する必要がある。

EFC14335 試験の IPd 群全体において、Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、軽度肝機能障害の患者（95.5%）が肝機能正常の患者（85.4%）よりも高かった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.11.1.1]）。

EFC14335 試験の IPd 群における軽度肝機能障害の患者では、肝機能正常の患者と比較して Grade 5 の TEAE の発現割合が高かったが（軽度肝機能障害 3 名［13.6%］及び正常 8 名［6.2%］）、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は同程度であった（治験薬の投与中止に至った TEAE：軽度肝機能障害 2 名［9.1%］及び正常 9 名［6.9%］、重篤な TEAE：軽度肝機能障害 14 名［63.6%］及び正常 80 名［61.5%］）。同様の傾向は併合全 IPd 用量群におけるこれらの TEAE（Grade 5 の TEAE：軽度肝機能障害 3 名［12.0%］及び正常 13 名［7.6%］、治験薬の投与中止に至った TEAE：軽度肝機能障害 2 名［8.0%］及び正常 11 名［6.4%］、重篤な TEAE：軽度肝機能障害 15 名［60.0%］及び正常 105 名［61.0%］）、並びに EFC14335 試験の Pd 群の Grade 5 の TEAE（肝機能障害 3 名［13.6%］及び正常 10 名［7.9%］）及び重篤な TEAE（肝機能障害 11 名［50.0%］及び正常 68 名［54.0%］）に認められたが、Pd 群において治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は肝機能障害の患者（7 名［31.8%］）が肝機能正常の患者（12 名［9.5%］）よりも高かった。

EFC14335 試験の IPd 群では、軽度肝機能障害の患者の発現割合が肝機能正常の患者よりも 10%以上高い Grade 3 以上の TEAE（SOC）は認められなかった。軽度肝機能障害の患者と肝機能正常の患者との発現割合の差が 10%以上であった Grade 3 以上の TEAE は、尿路感染（軽度肝機能障害 13.6%及び正常 3.1%）及び血小板減少症（軽度肝機能障害 27.3%及び正常 9.2%）であり、血小板減少症に関しては同様の傾向が併合全 IPd 用量群（軽度肝機能障害 24.0%及び正常 9.3%）及び Pd 群（肝機能障害 18.2%及び正常 11.1%）でも認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.1.11.3.2]）。

EFC14335 試験の IPd 群において、臨床検査評価に基づく Grade 3～4 の好中球減少症の発現割合は、軽度肝機能障害の患者（86.4%）と肝機能正常の患者（84.6%）とは同程度であり、同様の傾向が併合全 IPd 用量群（軽度肝機能障害 84.0%及び正常 84.3%）でも認められたが、Pd 群では肝機能障害の患者の発現割合が高かった（軽度肝機能障害 86.4%及び正常 65.9%）。IPd 群において、臨床検査評価に基づく Grade 3～4 の血小板減少症の発現割合は、軽度肝機能障害の患者（50.0%）が肝機能正常の患者（27.7%）よりも高く、同様の傾向が併合全 IPd 用量群（軽度肝機能障害 48.0%及び正常 29.1%）及び Pd 群（軽度肝機能障害 40.9%及び正常 20.6%）でも認められたが、その他の重要な AE については、肝臓の状態全体を通じて顕著な差異は認められなかった。

結論として、ベースラインの肝臓の状態に注目した場合、IPd 群に意味のある差は認められなかった。肝機能正常及び軽度肝機能障害の患者を IPd 群に組み入れた場合、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び Grade 5 の TEAE の発現割合は同程度であった。

6.2 外因性要因

外因性要因（地理的地域、喫煙状況、前治療ライン数及びイサツキシマブ製剤）及びその TEAE 発現割合との関連性（Grade 3 以上の TEAE、死亡に至った TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、重篤な TEAE など）の解析を[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.2.1～Appendix 5.2.6]に、対応する統計学的検定を[Module 5.3.5.3: ISS appendices, Appendix 5.2.7]に、及びフォレストプロットを[Module 5.3.5.3: ISS appendices, Appendix 5.2.8]にそれぞれ示す。

6.2.1 喫煙状況

EFC14335 試験の IPd 群において、SOC「感染症および寄生虫症」に包含される TEAE の発現割合は非喫煙者が現喫煙者及び元喫煙者よりも低かった（非喫煙者 72 名［75.0%］、現喫煙者 11 名［91.7%］、元喫煙者 39 名［90.7%］）。Pd 群では、現喫煙者が元喫煙者及び非喫煙者よりも低かった（現喫煙者 4 名［40.0%］、元喫煙者 19 名［61.3%］、非喫煙者 73 名［67.6%］）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.2.7.3.1]）。IPd 群において、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に包含される TEAE の発現割合は非喫煙者及び元喫煙者が現喫煙者よりも低かった（非喫煙者 37 名［38.5%］、元喫煙者 18 名［41.9%］、現喫煙者 6 名［50.0%］）。Pd 群では、非喫煙者が元喫煙者及び現喫煙者よりも低かった（非喫煙者 30 名［27.8%］、元喫煙者 14 名［45.2%］、現喫煙者 4 名［40.0%］）。

EFC14335 試験において、現喫煙者又は元喫煙者の患者と非喫煙者の患者の発現割合の差が 10%以上であった Grade 3 以上の感染症関連の TEAE は、肺炎（現喫煙者 33.3%、元喫煙者 27.9%、非喫煙者 9.4%）、尿路感染（現喫煙者 16.7%、元喫煙者 2.3%、非喫煙者 4.2%）及び発熱性好中球減少症（現喫煙者 25.0%、元喫煙者 9.3%、非喫煙者 11.5%）であり、同様の傾向が併合全 IPd 用量群（それぞれ、肺炎：現喫煙者 30.8%、元喫煙者 24.6%、非喫煙者 11.5%、尿路感染：現喫煙者 15.4%、元喫

煙者 1.6%、非喫煙者 5.7%、発熱性好中球減少症：現喫煙者 23.1%、元喫煙者 6.6%、非喫煙者 9.0%）でも認められた（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.2.4.3.2]）。

6.2.2 イサツキシマブ製剤：製法 I＊製剤及び 申請製法＊ 製剤

Data Pool 4 のイサツキシマブが投与された全ての患者 576 名に対して 製法 I＊製剤（283 名）及び 申請製法＊ 製剤（293 名）を投与したところ、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合（製法 I＊製剤 7.4%、申請製法＊ 製剤 6.8%）、重篤な TEAE の発現割合（製法 I＊製剤 45.6%、申請製法＊ 製剤 46.1%）、死亡に至った TEAE の発現割合（製法 I＊製剤 6.4%、申請製法＊ 製剤 6.5%）並びに臨床検査評価に基づく Grade 3～4 の血小板減少症の発現割合（製法 I＊製剤 21.2%、申請製法＊ 製剤 23.9%）は同程度であった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.2.6.1.3, Appendix 5.2.6.7.3]）。IR の発現割合はイサツキシマブ 製法 I＊製剤が 50.5%、申請製法＊ 製剤が 42.0%であった（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.2.6.7.3）。臨床検査評価に基づく Grade 3～4 の好中球減少症の発現割合は 製法 I＊製剤が 30.4%、申請製法＊ 製剤が 55.3%であった（Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.2.6.7.3）。単剤療法試験（Data Pool 2）において、製法 I＊製剤及び 申請製法＊ 製剤を投与した患者数は均衡しており（それぞれ 186 名及び 119 名）、臨床検査評価に基づく Grade 3～4 の好中球減少症の発現割合は同程度であった（製法 I＊製剤 15.6%、申請製法＊ 製剤 14.3%）（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.2.6.7.2]）。したがって、Data Pool 4 における不均衡は、ポマリドミド及びデキサメタゾンとイサツキシマブとの併用投与に起因すると考えられる。

結論として、イサツキシマブ 製法 I＊製剤及びイサツキシマブ 申請製法＊ 製剤の解析から、2 つの製剤間において TEAE 発現割合に関する意味のある差は認められなかった（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.2.6]）。

6.3 薬物相互作用

以下に記述するように、相互作用の発現は予測されない。したがって、イサツキシマブに関して薬物相互作用（DDI）のみを課題とした試験は実施されなかった。

DDI：併用薬がイサツキシマブに及ぼす作用

イサツキシマブはモノクローナル抗体であり、蛋白分解によって排出される可能性が高い。したがって、チトクロム P450（CYP）又は輸送体の発現に影響を及ぼす薬剤が、イサツキシマブの PK を変化させることは予測されない。

3 件の第 1 相試験（TCD14079 試験パート A、TCD11863 試験（ILd）及び TCD13983 試験 ICBd パート）、1 件の第 2 相試験（TED10893 第 2 相ステージ 2）、並びに主要な第 3 相試験（EFC14335／ICARIA 試験）の一部として、さまざまな併用療法がイサツキシマブの PK に及ぼす影響を評価しているが、レナリドミド＋デキサメタゾン、ポマリドミド＋デキサメタゾン及びシクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン又は高用量デキサメタゾンのいずれに関しても、イサツキシマブの

＊新薬承認情報提供時に置換

PK に対する影響は現時点まで認められていない。詳細については、Module 2.7.2 の 3.2.2.1 項を参照のこと。

DDI：イサツキシマブがその他の薬剤に及ぼす作用

イサツキシマブは治療目的のモノクローナル抗体であることから、CYP 酵素又は輸送体を介した直接的な DDI は予測されない。しかし、サイトカイン濃度の変化（特に、ヒトの CYP 酵素に影響を及ぼすことが明らかになっている IL-6）に起因してイサツキシマブが引き起こす DDI の潜在的なリスクを考慮した。炎症や感染症など、免疫状態が変化している状況では、薬物代謝酵素（CYP など）の活性が修飾されることがある。炎症性サイトカインの修飾因子は、CYP 発現及び酵素活性のいずれにも影響することが明らかになっている。

イサツキシマブ誘発性のサイトカイン増加の程度及び一過性の性質を考慮すると（[Module 5.3.3.2-3: TED10893 Phase 1]）、CYP 基質に対してイサツキシマブが及ぼす影響は限定的である可能性が高い（Module 2.7.2 の 3.2.2.2 項、イサツキシマブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響）。

さらに、3 件の併用療法試験（TCD11863 試験［ILd］、TCD113983 試験 ICBd パート及び TCD14079 試験パート A）から得た PK データの比較及び文献で公表されたデータに基づき、イサツキシマブと併用療法との間の薬物動態学的相互作用が評価されている。この解析によると、各併用療法薬、すなわち、ポマリドミド、レナリドミド及びシクロホスファミドに対してイサツキシマブが影響を及ぼさないことが示されている（Module 2.7.2 の 3.2.2.2 項）。

6.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中及び授乳中の女性は、いずれも臨床開発プログラムから除外した。また、いずれの Data Pool においても妊娠は報告されていない（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.3.1.1]）。

6.5　過量投与

治験薬の過量投与（偶発的又は意図的）は、規定された期間内の投与量が予定量を 30%以上上回った場合又は規定された投与量を推奨される投与期間の半分未満で投与した場合と定義した。過量投与の報告は AESI と判断し、24 時間以内に治験依頼者に報告するように義務付けた。EFC14335 試験の Pd 群の患者 1 名において、デキサメタゾンの過量投与が AESI として報告された。いずれの Data Pool においてもイサツキシマブの過量投与を生じた患者は報告されていない（[Module 5.3.5.3-8: ISS appendices, Appendix 5.4.1.1]）。

6.6　薬物乱用

報告されていない。

6.7　離脱症状及び反跳現象

報告されていない。

6.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

報告されていない。

7　市販後データ

本 CTD の作成時点では、いかなる国においてもイサツキシマブは販売承認を取得していない。

8　公表文献に基づく安全性データ

関連する化合物に関する重要な安全性データを 1.3 項に要約する。文献検索中に特定された複数の論文を通じて、RRMM 患者に対する抗 CD38 治療の使用に関する有用な背景情報が得られており、この情報は本申請資料全体を通じて引用されている。公表文献からはその他に重要かつ新規の安全性情報は特定されなかった。

9　全般的な安全性に関する結論

第 3 相主要 EFC14335／ICARIA 試験から得られた結果を踏まえると、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併用療法の全般的な安全性プロファイルの特性は十分に明確化されている。これらの結果は、RRMM 患者を対象に同じ併用療法を使用した補助的な第 1b 相試験（TCD14079 試験パート A）によって裏付けられている。

EFC14335 試験の安全性解析対象集団には、IPd（152 名）又は Pd（149 名）のいずれかを投与した RRMM 患者 301 名を組み入れた。本臨床的安全性の概要で解析した完了試験全体において、576 名に対して単剤療法又は複数の併用療法によりイサツキシマブを投与した。患者の大部分は MM 患者（571 名）、特に RRMM 患者（554 名）であった。合計で 197 名に IPd 併用療法を実施し、305 名にデキサメタゾンの併用あり又は併用なしでイサツキシマブを単剤投与した。

主要な EFC14335 試験において、IPd 群の曝露期間は Pd 群のほぼ 2 倍であった（中央値：それぞれ 41 週間及び 24 週間）。

イサツキシマブの RDI の中央値は 92.3%であった。これに対して、ポマリドミドの RDI の中央値（IPd 群 85.1%、Pd 群 93.3%）及びデキサメタゾンの RDI の中央値（IPd 群 87.8%、Pd 群 96.3%）は、好中球減少症及び感染症を管理するための減量及び休薬の影響を受けたが、投与期間の長さに影響していないため、治療のクリニカルベネフィットには影響していない。

EFC14335 試験におけるイサツキシマブ投与時間の中央値は、初回投与時が 3.3 時間、2 回目以降の投与時が 2.8 時間であり、イサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法を投与した全ての患者における結果（それぞれ 3.4 時間及び 2.8 時間）と一致している。TCD14079 試験パート B では、イサツキシマブの投与方法の簡素化及び投与時間の短縮を図るため、固定輸注量に基づく代替的な投与方法も評価した。これらのデータ（カットオフ日：2019 年 2 月 26 日）から、この固定輸注量を用いた投与方法（mL/時）を使用した場合、3 回目以降の投与時間の中央値 75 分（1.25 時間）と大幅に短縮でき、IR のリスクには影響しなかった。IR の発現割合は 40.4%で、Grade 3 以上の IR は認められず、初回投与時以外に IR は認められなかった。また、固定輸注量を用いた投与方法の場合には、イサツキシマブ投与前に必要な手順を削減できるため、ヒューマンエラーや患者に対する不適切なイサツキシマブ投与の可能性を抑制できる。

以下に分析するように、EFC14335 試験の IPd 群の発現割合が Pd 群よりも高い主な TEAE（IR を除く）は、好中球減少症（IPd 群 46.7%、Pd 群 33.6%）、上気道感染（IPd 群 28.3%、Pd 群 17.4%）、下痢（IPd 群 25.7%、Pd 群 19.5%）及び気管支炎（IPd 群 23.7%、Pd 群 8.7%）であった。

全体として、Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、IPd 群が Pd 群よりも高かった（IPd 群 86.8%、Pd 群 70.5%）。IPd 群の発現割合が Pd 群より 5%以上高い Grade 3 以上の TEAE（SOC）は、感染症および寄生虫症（IPd 群 42.8% 、Pd 群 30.2%）及び血液およびリンパ系障害（IPd 群 57.2% 、Pd 群 40.3%）であった。これらの SOC の発現割合は併合全 IPd 用量群（Data Pool 4）と同程度であり、

Grade 3 以上の TEAE の発現割合は感染症および寄生虫症が 38.1%、血液およびリンパ系障害が 60.4%であった。

Data Pool 1 の 3 つの IPd 群を比較すると、主な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）、重篤な TEAE 及び死亡に至った TEAE の発現割合は同程度であった。

Data Pool 2 の単剤療法試験の解析を通じて、イサツキシマブの安全性プロファイルに用量依存性は認められなかった。

EFC14335 試験の投与期間中に報告された IPd 群及び Pd 群の死亡数は同程度であり（それぞれ 11 名［7.2%］及び 13 名［8.7%］）、AE による死亡がそれぞれ 3 名及び 6 名、「その他」の理由による死亡が両群ともに 2 名であった。「その他」に分類された死亡理由は不明 4 名であり、内訳は IPd 群の「死亡」2 名並びに Pd 群の「死亡」及び「突然死」が各 1 名であった。EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群を比較すると、疾患進行に関連のある死亡に至った TEAE の発現割合は両群間で同程度であった（それぞれ、8 名［5.3%］及び 7 名［4.7%］）。また、各 TEAE の発現割合も両群間で同程度であった。EFC14335 試験の IPd 群及び Pd 群を比較した場合、疾患進行に関連のない死亡に至った TEAE 又は Grade 5 の投与後 AE の発現割合も両群間で同程度であった（それぞれ、8 名［5.3%］及び 10 名［6.7%］）。試験期間にかかわらず、治験薬との因果関係があると判断された死亡は IPd 群で 1 名（敗血症）、Pd 群で 2 名（肺炎及び尿路感染）に報告された。

IPd 群及び Pd 群における重篤な TEAE の発現割合はそれぞれ 61.8%及び 53.7%であった。IPd 群においてよく見られる重篤な TEAE は、肺炎（IPd 群 15.1%及び Pd 群 15.4%）及び発熱性好中球減少症（6.6%及び 2.0%）であった。しかし、IPd 群の曝露期間が Pd 群よりも長い点を調整した重篤な TEAE の発現率は同程度であった（IPd 群 1.36 及び Pd 群 1.30）。

全ての治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、IPd 群と Pd 群との間で同程度であった（それぞれ 7.2%及び 12.8%）。治験薬の投与中止に至った主な TEAE（SOC）は、感染症および寄生虫症（IPd 群 2.6%及び Pd 群 5.4%）及び血液およびリンパ系障害（IPd 群 0.7%及び Pd 群 4.7%）であった。

EFC14335 試験では、SOC「感染症および寄生虫症」に包含される全 Grade 及び Grade 3 以上の TEAE の発現割合に関して、IPd 群と Pd 群との間にそれぞれ 16.5%及び 12.6%の差が認められた。この不均衡をもたらした TEAE（すなわち、IPd 群の全 Grade 発現割合が Pd 群より 5%以上高い PT）は、上気道感染（IPd 群 28.3%及び Pd 群 17.4%）及び気管支炎（IPd 群 23.7%及び Pd 群 8.7%）であった。SOC「血液およびリンパ系障害」に包含される Grade 3 以上の TEAE は、好中球減少症（IPd 群 46.1%及び Pd 群 32.2%）及び発熱性好中球減少症（IPd 群 11.8%及び Pd 群 2.0%）であった。併合全 IPd 用量群では、Grade 3 以上の好中球減少症（50.8%）及び発熱性好中球減少症（9.1%）は EFC14335 試験と同程度の発現割合であった。帯状疱疹は IPd 群 5 名及び Pd 群 1 名に認められ（Grade 3 以上の TEAE なし）、IPd 群の更に 1 名に重篤な Grade 3 の播種性帯状疱疹が認められた。

抗ウイルス薬は両群に同程度の割合（IPd 群 79.6%、Pd 群 75.2%）で使用された。

EFC14335 試験において、全ての治験薬の投与中止に至った感染症の発現割合又は死亡（Grade 5 の投与後 AE を含む）に至った感染症の発現割合に関して投与群間に意味のある差は認められなかった（IPd 群 2.6%及び Pd 群 5.4%、IPd 群 3.3%及び Pd 群 4.0%）。さらに、SOC「感染症および寄生虫症」に包含される重篤な TEAE の発現割合は、IPd 群では 39.5%、Pd 群では 30.9%であった。しかし、IPd 群の曝露期間が相対的に長い点に関して重篤な TEAE を調整すると、治験薬投与下の重篤な感染症の発現率（発現患者数／人年）は同程度であった（IPd 群 0.72 及び Pd 群 0.67）。

EFC14335 試験において、IR は IPd 群の 38.2%の患者に認められた。患者の多く（35.5%）には Grade 1 又は Grade 2 の IR が発現した。Grade 3 及び Grade 4 の IR はそれぞれ 1.3%の患者に認められたが、死亡に至った IR は認められなかった。IR が発現した全ての患者には、初回投与中に最初のエピソードが認められ、投与当日に発現していた。また、これらの患者の大半には 1 件のみのエピソードが認められた。全ての IR が後遺症なく消失し、投与当日の消失が最も多かった。遅発性 IR は発現しなかった。治験実施計画書に従い、IR リスクに対する投与後の予防薬は投与されなかった。5 回目の投与以降には IR は発現しなかった。

多くの場合、IR は投与中断及び／又は投薬により管理された。全イサツキシマブ投与患者（576 名、Data Pool 4）において、46.2%の患者に IR（全 Grade）が認められた。治験実施計画書に規定されていたように、Grade 3～4 の IR が発現した 19 名（3.3%）は全ての治験薬の投与を中止した（Grade 3 の IR は 2.6%の患者に、Grade 4 の IR は 0.9%の患者に認められた）。EFC14335 試験では、イサツキシマブの投与中止率は 2.6%であった。中止理由は、全て Grade 3～4 の IR の発現であり、患者は Pd 投与の継続が許容された。

EFC14335 試験における主な IR 症状は、呼吸困難、咳嗽、悪寒及び悪心であった。Grade 3 の IR 症状は 4.6%の患者に認められ、その内訳は、高血圧が 3 名、呼吸困難、気管支痙攣、低酸素症、急性肺水腫、低血圧、頻脈、失神及び高血糖がそれぞれ 1 名であった。Grade 4 の IR 症状（呼吸困難及び喘鳴）は 1 名に認められた。

いずれのイサツキシマブ試験においても、COPD 又は喘息の既往のある患者を除外しなかった。EFC14335 試験の IPd 群の 10.5%及び Pd 群の 10.7%の患者には COPD 又は喘息の既往歴があった。これらの患者には、初回の IPd サイクル中に投与後の吸入薬又は気管支拡張薬の追加投与を義務付けなかった。また、患者のベースラインの治療薬に新たな気管支拡張薬を追加しなかった。これらの患者に、IR により全ての治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。COPD／喘息の既往歴のある患者では、TEAE による全ての治験薬の投与中止に至った患者の割合は、IPd 群と Pd 群との間で同程度であり（それぞれ 12.5%及び 12.4%）、これらの患者に対する特別な注意は必要なかった。

IPd 群における下気道の TEAE の発現割合及び重症度（36.8%、Grade 3 以上：7.9%）は、Pd 群（25.5%、Grade 3 以上：3.4%）より高かった。2 つの投与群においてよく見られた下気道 TEAE（全 Grade）は、呼吸困難（IPd 群 15.1%及び Pd 群 10.1%）及び咳嗽（IPd 群 9.2%及び Pd 群 7.4%）であった。咳嗽及び呼吸困難は、IPd 群の患者のそれぞれ 0%及び 2.6%で重篤であった。IPd 群において、

下気道の TEAE により全ての治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。IPd 群の 1 名は、肺臓炎のためポマリドミド投与を中止した。

SPM は Pd 群 1 名（0.7%）及び IPd 群 6 名（3.9%）で認められ、Pd 群の患者には皮膚有棘細胞癌が認められた。IPd 群では、4 名は皮膚有棘細胞癌、1 名は放射線照射後の乳房血管肉腫、1 名は MDS と診断された。急性骨髄性白血病への移行を伴う MDS を発現した患者を除き、SPM により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。SPM が認められた全ての患者はレナリドミド及びアルキル化剤に曝露されていた。

Data Pool 4 の全イサツキシマブ試験において、SPM の全発現割合は 3.0%であり、発現までの期間は 17 名中 3 名が 3 か月以内、17 名中 8 名が 6 か月以内であった。

この結果の関連情報に視野を広げると、RRMM 患者における SPM の基礎的な発現割合は 6%にも達し、潜伏期が 12 か月を超えることが報告されている(12)。RRMM 患者 345 名を対象にポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法を 5 サイクル（中央値）投与した試験において、SPM の発現割合は 3.2%と報告されている。これらの SPM の内訳は、皮膚癌（黒色腫を除く）が 11 名中 7 名（BCC5 名及び SCC 2 名）、胆管細胞癌、悪性黒色腫、MDS 及び乳管上皮内癌が各 1 名であった(13)。同様に、実臨床におけるポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法の承認後解析によると、SPM の発現割合は 595 名中 19 名（3.2%）であり、内訳は皮膚癌以外の固形癌が 595 名中 9 名（1.5%）、皮膚癌（黒色腫を除く）が 595 名中 8 名（1.3%）及び造血器腫瘍が 595 名中 2 名（0.3%）であった(14)。RRMM を対象とした別の抗 CD38 治療薬（ダラツムマブ）とボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法の臨床試験において、SPM の発現割合は 4.1%と報告され、対照群のボルテゾミブ及びデキサメタゾンは 0.4%であった(15)。

EFC14335 試験において、SOC「神経系障害」（IPd 群 40.8%及び Pd 群 28.9%、Grade 3 以上：IPd 群 7.9%及び Pd 群 5.4%）及び SOC「心臓障害」（IPd 群 14.5%及び Pd 群 4.0%、Grade 3 以上：IPd 群 4.6%及び Pd 群 2.0%）は、IPd 群の発現割合が Pd 群に比べてより高かった。しかし、「心臓障害」又は「神経障害」に包含される TEAE による治験薬の投与中止及び死亡は IPd 群でより多く報告されることはなかった。Data Pool 4 の全イサツキシマブ投与患者において、SOC「心臓障害」に包含される TEAE（全 Grade）は 10.2%の患者に認められ、Grade 3 以上は 2.6%の患者に認められた。
Isa (+/−Dex) 群の 1 名は、心房細動のため治験薬の投与を中止した。心房細動は 2.6%の患者で TEAE として報告され、Grade 3 以上の心房細動は 1.2%の患者に認められた。6 名の患者には重篤な心房細動が認められた。心房細動により死亡した 2 名は、IPd 群及び Isa (+/−Dex) 群でそれぞれ 1 名であった。心臓障害（心房細動を含む）は、ポマリドミド単剤療法及びポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法の使用に伴い高頻度で見られる医薬品副作用であり（FDA Clinical review for pomalidomide、NDA 204026）(16)、SOC「心臓障害」に包含される重篤な TEAE は、ポマリドミド群では 3%及び Pd 群では 8%で発現したと報告されている。EFC14335 試験において、SOC「心臓障害」に包含される重篤な TEAE の発現割合は、IPd 群が 3.9%に対して Pd 群が 2.0%であった。同様に、重篤な心房細動

の発現割合はポマリドミド群が 2%、Pd 群が 3%と報告されている。EFC14335 試験において、重篤な TEAE としての心房細動の発現割合は、IPd 群が 2.0%に対して Pd 群が 0.7%であった。

臨床検査評価に基づく Grade 3～4 の好中球減少症の発現割合は、IPd 群が Pd 群よりも高かったが（IPd 群 84.9%、Pd 群 70.1%）、これらの異常の発現及び持続期間は投与群間でおおむね同程度であり、異常は可逆的であった。IPd 群及び Pd 群において、Grade 3～4 の好中球減少症の最初のエピソードまでの期間の中央値は、それぞれ 21 日及び 22 日であり、Grade 3～4 の好中球減少症の最初のエピソード持続期間の中央値は、それぞれ 11 日及び 9 日であった。ほとんどの場合、患者は適切な投与の変更後に治験薬の投与を継続できた。そのため、コロニー刺激因子の使用割合は IPd 群が Pd 群よりも高かった（IPd 群 69.1%、Pd 群 53.0%）。治療目的でコロニー刺激因子を投与した患者は IPd 群の方が多かったのに対して（IPd 群 93.3%及び Pd 群 84.8%）、予防目的での使用割合は両群間で同程度であった（IPd 群 37.1%及び Pd 群 39.2%）。コロニー刺激因子を投与した患者を対象にした好中球減少性感染の解析では、好中球減少性感染の発現割合は同程度であった（IPd 群 31.4%、Pd 群 32.9%）。IPd 群及び Pd 群の少数の患者では好中球減少性合併症により治験薬の投与を中止し（それぞれ 1.3%及び 3.4%）、4 名は死亡に至った（それぞれ 0.7%及び 2.0%）。

臨床検査評価に基づく Grade 4 の血小板減少症の発現割合は、EFC14335 試験の IPd 群と Pd 群で同程度であった（IPd 群 16.4%、Pd 群 15.0%）。血小板輸血サポートの必要性も両群間で同程度であった（IPd 群 13.8%、Pd 群 15.4%）。出血は同程度の割合で報告されたが（IPd 群 8.6%、Pd 群 11.4%）、いずれの群においても Grade 4 の血小板減少症と関連した出血は認められなかった。

間接クームス試験では、試験を実施した IPd 群の 67.7%の患者に陽性が見られた。輸血に起因する溶血は発現しなかった。ポマリドミド及びデキサメタゾンにイサツキシマブを追加しても、血栓塞栓性 TEAE の増加は認められなかった。

全体として、IPd 群と Pd 群との比較及びイサツキシマブ投与群全体の比較に基づく高齢患者（75 歳以上）の解析、並びにその他のサブグループ解析（性別、人種、ECOG、喫煙状況、腎臓の状態、肝臓の状態及び地理的地域）のいずれにおいても、意味のある差は認められなかった。

イサツキシマブ開発プログラムを通じて 製法 I＊ 製剤（283 名）及び 申請製法＊ 製剤（293 名）の 2 種類のイサツキシマブ製剤を使用したが、イサツキシマブの安全性プロファイルの差異は認められなかった。

全イサツキシマブ投与患者のうち、8 名の曝露期間は 24 か月超であり、うち 1 名が IPd 群であった。また、23 名には 18 か月以上の投与が行われ、うち 7 名は IPd 群であった。合計で 99 名は投与期間が 12 か月以上であり、うち 50 名が IPd 群であった。さらに、イサツキシマブに曝露された患者を対象に、治験薬の初回投与後 12 か月を超えた時点及び 24 か月を超えた時点で発現した TEAE を検討したが、12 か月以内及び 24 か月以内の投与患者で見られた AE の種類及び重症度に顕著な差異は認められなかった。

Data Pool 4 のイサツキシマブ投与患者 564 名において、1 名にベースラインで ADA 陽性が認められ、イサツキシマブ投与中、13 名（2.3%）の患者に ADA が見られ、これらの患者の多く（13 名中 10 名）には一過性の ADA 反応が見られた。EFC14335 試験の IPd 群では ADA 陽性は検出されず、中

和 ADA の状態を判定できなかった。完了試験の全イサツキシマブ投与患者を対象とした全般的な解析において、ADA 陽性が臨床的安全性に及ぼす影響のエビデンスを示さなかった。

要約すると、RRMM 患者が大部分を占める合計 576 名を対象に単剤療法又は複数の併用療法によりイサツキシマブを投与した結果、IPd の安全性プロファイルの主要な要素は IR 並びに Pd と比較した場合の好中球減少症及び感染症の増加であったが、これらは投与期間及び全般的 QOL（EORTC の 30 項目からなる QOL 質問票の全般的健康状態スコア、及びクリニカルベネフィットによって評価）の妨げとはならなかった。全体として、IPd の安全性プロファイルは適切に管理可能であり、RRMM 患者集団を対象とした併合データ解析を通じて一貫していた。

結論として、主要 EFC14335 試験は、RRMM 患者を対象に、ポマリドミド及びデキサメタゾンによって構成されるバックボーン療法の併用下での抗 CD38 モノクローナル抗体療法を検討した初のランダム化対照試験である。同試験の所見は、同一の併用療法に関する第 1b 相試験によって裏付けられており、この所見により、RRMM 患者を対象にポマリドミド及びデキサメタゾンにイサツキシマブを追加した場合の安全性プロファイルについて、ポマリドミド及びデキサメタゾンのみの場合と慎重に比較・検討することが可能になる。その結果として、この実薬 3 剤併用療法の全般的な安全性プロファイルは十分に特徴付けられ、支持療法並びにポマリドミド及びデキサメタゾンの投与の変更により総じて管理可能である。したがって、製品ラベリング案を通じて重要なクリニカルベネフィットが追加的にもたらされるといえる。

なお、EFC14335 試験では日本人の患者数は少ないものの、TEAE、重篤な TEAE 及びその他の安全性評価において全体集団と比較して臨床的に意味のある違いは認められなかった。また、日本人、台湾人及び韓国人を含む東アジア人集団においても、全体集団と比較して全般的な安全性評価に臨床的に意味のある違いは見られなかった。イサツキシマブの単剤療法を用いて実施した国内試験の TED14095 試験において、10 mg/kg QW/Q2W 及び 20 mg/kg QW/Q2W で投与された日本人患者の安全性プロファイルに特有の所見は見られなかった。

10　参考文献

1. DARZALEX™ (daratumumab) [prescribing information]. Horsham, PA: Janssen Biotec, Inc; 2019. p 1-33.
2. Raab M, Chatterjee M, Goldschmidt H, Agis H, Blau I, Einsele H, et al. MOR202 with low-dose dexamethasone (Dex) and in combination with pomalidomide/dex and lenalidomide/dex in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Interim analysis of a phase I/IIa dose-escalation study. J Clin Onc. 2017;35(15):8024.
3. Dimopoulos MA, Terpos E, Niesvizky R, Palumbo A. Clinical characteristics of patients with relapsed multiple myeloma. Cancer Treat Rev. 2015;41(10):827-35.
4. Nucci M, Anaissie E. Infections in Patients with Multiple Myeloma in the Era of High-Dose Therapy and Novel Agents. Clin Infect Dis. 2009;49:1211-25.
5. Kintzer JS, Rosenow EC, Kyle RA. Thoracic and Pulmonary Abnormalities in Multiple Myeloma: A Review of 958 Cases. Arch Intern Med. 1978 May;138(5):727-30.
6. Areethamsirikul N, Reece DE. The risk of secondary primary malignancies after therapy for multiple myeloma. Leuk. Lymphoma. 2015 Nov;56(11):3012–21.
7. Jones JR, Pawlyn C, Davies FE, Morgan GJ. The safety of pomalidomide for the treatment of multiple myeloma. Expert Opin Drug Saf. 2016;15(4):535-47.
8. Delforge M, Terpos E, Richardson PG, Shpilberg O, Khuageva K, Schlad R, et al. Fewer bone disease events, improvement in bone remodeling, and evidence of bone healing with bortezomib plus melphalan–prednisone vs. melphalan–prednisone in the phase III VISTA trial in multiple myeloma. Eur J Haematol. 2011;86(5):372-84.
9. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol. 2000 Sep;65(3):175-81.
10. Sengul S, Li M, Batuman V. Myeloma kidney: toward its prevention--with new insights from in vitro and in vivo models of renal injury. J Nephrol. 2009 Jan-Feb;22(1):17-28.
11. Ichinohe T, Kuroda Y, Okamoto S, Matsue K, Iida S, Sunami K, et al. A multicenter phase 2 study of pomalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: the Japanese MM-011 trial. Exp Hematol Oncol. 2016 Apr 18;5:11. doi: 10.1186/s40164-016-0040-7. eCollection 2015.
12. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel, K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016;375:754-66.
13. Ailawadhi S, Mikhael JR, LaPlant BR, Laumann KM, Kumar S, Roy V, et al. Pomalidomide-dexamethasone in refractory multiple myeloma: long-term follow-up of a multi-cohort phase II clinical trial. Leukemia 2018 Mar;32(3):719-28.

14. Abildgaard N, Vekemans M-C, Gamberi B, Di Raimondo F, Ramirez Payer A, Kyriakou C, et al. Safety in Patients with Multiple Myeloma Treated with Pomalidomide in a Real-World Setting According to Last Prior Treatment: A European Post-Authorization Safety Study. Blood. 2018 Dec 2;132(Suppl.1):3286.
15. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Haematologica 2018; 103(12):2079-87.
16. FDA. Clinical Review for Pomalidomide, NDA 204026. [Interent]. 17 December 2012. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/ 204026Orig1s000MedR.pdf.

11　補足情報

11.1　文献検索語

イサツキシマブの安全性に関連した文献の検索で使用した用語を以下に示す（1.2 項及び 8 項を参照）。

[(((('isatuximab'/exp/mj OR 'daratumumab'/exp/mj OR sar650984:ab,ti OR 'sar 650984':ab,ti OR 'sar 650 984':ab,ti OR 'sar650 984':ab,ti OR 'sar 65 09 84':ab,ti OR 'sar65 09 84':ab,ti OR jnj54767414:ab,ti OR 'jnj 54767414':ab,ti OR 'jnj 5476 7414':ab,ti OR 'jnj5476 7414':ab,ti OR 'jnj54 76 74 14':ab,ti OR 'jnj 54 76 74 14':ab,ti OR darzalex:ab,ti,tn OR mor03087:ab,ti OR 'mor 03087':ab,ti OR 'mor 03 087':ab,ti OR 'mor03 087':ab,ti OR 'mor 030 87':ab,ti OR 'mor030 87':ab,ti OR mor202:ab,ti OR 'mor 202':ab,ti OR anticd38:ab,ti OR 'anti cd38':ab,ti OR ((cd38 NEAR/2 (block* OR antagon* OR inhibit*)):ab,ti)) AND (('drug safety'/exp/mj OR 'product safety'/exp/mj OR 'adverse drug reaction'/exp/mj OR 'side effect'/exp/mj OR 'drug toxicity and intoxication'/exp/mj OR 'toxicity and intoxication'/exp/mj OR 'risk assessment'/exp/mj OR 'risk benefit analysis'/exp/mj OR 'drug recall'/exp/mj OR 'toxicity testing'/exp/mj OR 'toxicology'/exp/mj OR 'drug interaction'/exp/mj OR 'drug tolerance'/exp/mj OR 'tolerance'/exp OR 'drug tolerability'/exp/mj OR 'cross tolerance'/exp/mj OR 'adverse event'/exp OR 'adverse effects'/exp OR 'interactions'/exp OR 'pregnancy'/exp/mj OR 'prenatal exposure'/exp/mj OR 'prenatal drug exposure'/exp/mj OR 'in utero exposure'/exp OR 'perinatal exposure'/exp OR 'postnatal exposure'/exp OR 'multigravida'/exp/mj OR 'pregnant woman'/exp/mj OR 'primigravida'/exp/mj OR 'lactation'/exp/mj OR 'breast feeding'/exp/mj OR 'embryotoxicity'/exp/mj OR 'fetotoxicity'/exp/mj OR 'reproductive toxicity'/exp/mj OR 'genotoxicity'/exp/mj OR (((advers* OR side OR undesirable OR unwanted) NEAR/2 (react* OR effect* OR event* OR outcom*)):ab,ti) OR (((analys* OR assess* OR adjust*) NEAR/3 (risk* OR safe*)):ab,ti) OR (((seriou* OR fatal* OR mortal*) NEAR/3 (ae OR aes OR adr OR adrs)):ab,ti) OR toxic*:ab,ti OR intoxicat*:ab,ti OR poison*:ab,ti OR (((product* OR drug*) NEAR/2 (safe* OR recal*)):ab,ti) OR embryotoxic*:ab,ti OR fetotoxic*:ab,ti OR foetotoxic*:ab,ti OR reprotoxic*:ab,ti OR genotoxic*:ab,ti OR pregnan*:ab,ti OR gestation*:ab,ti OR trimester*:ab,ti OR gravid*:ab,ti OR primigravid*:ab,ti OR multigravid*:ab,ti OR childbear*:ab,ti OR lactat*:ab,ti OR breastfeed*:ab,ti OR breastmilk*:ab,ti OR (((reproduct* OR repro OR gene* OR geno OR embryo OR feto OR foet* OR fetus OR fetal) NEAR/3 toxic*):ab,ti) OR ((child* NEAR/1 bear*):ab,ti) OR (((fet* OR foet* OR matern* OR mother* OR uter* OR mom OR 'pre natal' OR prenatal* OR intrauter* OR perinatal* OR 'in utero') NEAR/4 (expos* OR 'use' OR usag* OR used)):ab,ti) OR (((inter* OR intra*) NEAR/3 uter*):ab,ti) OR (((breast OR human OR maternal OR mother OR woman OR mammary) NEAR/3 (milk OR secret* OR feed* OR excret* OR releas*)):ab,ti)) AND (((advers* OR side OR undesirable OR unwanted) NEAR/2 (react* OR effect* OR event* OR outcom*)):ab,ti) OR (((analys* OR assess* OR adjust*) NEAR/3 (risk* OR safe*)):ab,ti) OR (((seriou* OR fatal* OR mortal*) NEAR/3 (ae OR aes OR adr OR adrs)):ab,ti) OR toxic*:ab,ti OR

intoxicat*:ab,ti OR poison*:ab,ti OR (((product* OR drug*) NEAR/2 (safe* OR recal*)):ab,ti))) OR ('isatuximab'/exp/dd_ae,dd_to,dd_it OR 'daratumumab'/exp/dd_ae,dd_to,dd_it)) NOT ([animals]/lim NOT ([humans]/lim OR human*:ab,ti OR 'patient'/exp OR patient*:ab,ti)) AND ([2-5-2013]/sd NOT [3-5-2018]/sd OR ([2-5-2013]/aip NOT [3-5-2018]/aip))]

11.2　日本人及び東アジア人集団

11.2.1 EFC14335 試験

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

2.7.5 参考文献

Total number of pages: 2

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。