

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：36箇月

抗CD38モノクローナル抗体

イサツキシマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

サークリサ[®]点滴静注100mgサークリサ[®]点滴静注500mgSARCLISA[®] I.V. Infusion

| | サークリサ点滴静注100mg | サークリサ点滴静注500mg |
|------|----------------|----------------|
| 承認番号 | 30200AMX00511 | 30200AMX00512 |
| 販売開始 | — | — |

D0406101

SARCLISA[®]
SANOFI

1. 警告

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販 売 名 | | サークリサ点滴静注 100mg 1バイアル中 | サークリサ点滴静注 500mg 1バイアル中 |
|-------|---------------------|------------------------------|------------------------------|
| 有効成分 | イサツキシマブ （遺伝子組換え） | 100mg/5 mL (20mg/mL) | 500mg/25mL (20mg/mL) |
| 添加剤 | L-ヒスチジン | 7.3mg | 36.5mg |
| | L-ヒスチジン塩酸 塩水和物 | 11.1mg | 55.5mg |
| | 精製白糖 | 500mg | 2500mg |
| | ポリソルベート80 | 1 mg | 5 mg |

本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

| 販 売 名 | サークリサ点滴静注 100mg | サークリサ点滴静注 500mg |
|-------|--------------------------|--------------------|
| 性 状 | 無色～微黄色の液 | |
| pH | 5.7～6.3 | |
| 浸透圧比 | 約1.2～1.4 (生理食塩液に対する比) | |

4. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤による治療は、少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

ボマリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- 7.3 ボマリドミド及びデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。
- 7.4 本剤投与によるInfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始15～60分前に、本剤と併用するデキサメタゾン、抗ヒスタミン剤、H₂受容体拮抗剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。[11.1.1 参照]
- 7.5 本剤は生理食塩液又は5%ブドウ糖液を用いて総量を250mLとし、175mg/時の投与速度で点滴静注を開始する。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら、投与速度を以下のように段階的に上げることができる。ただし、投与速度は400mg/時を超えないこと。

本剤の投与速度

| 投与時期 | 投与速度（mg/時） | |
|---------------|------------|---------|
| | 初回投与 | 2回目投与以降 |
| 投与開始 0～60分 | 175 | 175 |
| 投与開始 60～90分 | 225 | 275 |
| 投与開始 90～120分 | 275 | 375 |
| 投与開始 120～150分 | 325 | 400 |
| 投与開始 150～180分 | 375 | 400 |
| 投与開始 180分以降 | 400 | 400 |

- 7.6 Infusion reactionが発現した場合、以下のように、本剤の休薬、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照]
- ・Grade 2^{注)}：
Grade 1^{注)} 以下に回復するまで休薬すること。回復後、87.5mg/時の投与速度で投与を再開することができる。Infusion reactionの再発が認められなかった場合には、30分ごとに50mg/時ずつ最大400mg/時まで投与速度を上げることができる。
 - ・Grade 3^{注)} 以上：
本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。
- 7.7 Grade 3 又は 4^{注)} の好中球減少が発現した場合、好中球数が1000/mm³以上に回復するまで休薬すること。[11.1.2 参照]
- 注) GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2 参照]
- 8.2 本剤は、赤血球上に発現しているCD38と結合し、間接クームス試験の結果が偽陽性となる可能性がある。このため、本剤投与前に不規則抗体のスクリーニングを含めた一般的な輸血前検査を実施すること。輸血が予定されている場合は、本剤を介した間接クームス試験への干渉について関係者に周知すること。[12.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られている。また、CD38遺伝子欠損マウスで免疫系及び骨に対する影響が報告されており、本剤の妊娠中の曝露により胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある^{1,2)}。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction

アナフィラキシー、呼吸困難、咳嗽、悪寒、悪心等のInfusion reaction (37.5%) があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.4、7.6 参照]

11.1.2 骨髄抑制

好中球減少 (43.4%)、血小板減少 (11.2%)、発熱性好中球減少 (10.5%)、貧血 (3.3%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。[7.7、8.1 参照]

11.1.3 感染症 (38.2%)

肺炎 (15.1%)、敗血症 (1.3%) 等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

| | 10%以上 | 10%未満 5%以上 | 5%未満 |
|--------------|-------|------------|------|
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | 呼吸困難 | |
| 胃腸障害 | 下痢 | 悪心、嘔吐 | |
| 代謝および栄養障害 | | | 食欲減退 |
| 心臓障害 | | | 心房細動 |
| その他 | | | 体重減少 |

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 12.1 本剤は赤血球上のCD38と結合し、抗体スクリーニングや交差試験等の適合性試験に干渉する。本剤による間接クームス試験への干渉を回避するためにジチオスレイトール (DTT) 処理 (本剤と赤血球上のCD38との結合を阻害する) を考慮すること。なお、Kell血液型抗原はDTT処理で変性するので、不規則抗体スクリーニングにおいてKell血液型抗原に対する抗体の評価が不能となることに注意すること。[8.2 参照]
- 12.2 本剤はIgG κ 型モノクローナル抗体であり、血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果に干渉する可能性がある。IgG κ 型多発性骨髄腫細胞を有する患者における完全奏効 (CR) の評価及びCRからの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるため注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。
- 14.1.2 調製前にバイアル内を目視検査し、溶液 (通常は無色～微黄色) に変色あるいは異物が認められた場合は使用しないこと。
- 14.1.3 250mLの日局生理食塩液又は5%ブドウ糖液の点滴バッグから本剤の必要量 (mL) と同量を抜き取り、本剤を加えて総量250mLの希釈液を調製する。

14.1.4 点滴バッグはポリオレフィン（ポリエチレン、ポリプロピレン等）製、DEHP〔di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含むポリ塩化ビニル製あるいはエチレン酢酸ビニル製を使用すること。

14.1.5 点滴バッグを反転させて希釈液を穏やかに混和する。振盪しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の希釈液を投与する際は、ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又はナイロン製のインラインフィルター（孔径：0.2又は0.22 μ m）を用いて投与すること。また、ポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル（DEHPの有無は問わない）又はポリエチレン製の投与セットを用いること。

14.2.2 本剤の希釈液は、ただちに使用しない場合は2～8℃で保管し、48時間以内に使用すること。その後、室温では8時間以内（本剤の点滴時間を含む）に使用すること。

14.2.3 他の薬剤と同じ静注ラインにて同時注入は行わないこと。

14.2.4 本剤の未使用残液は適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

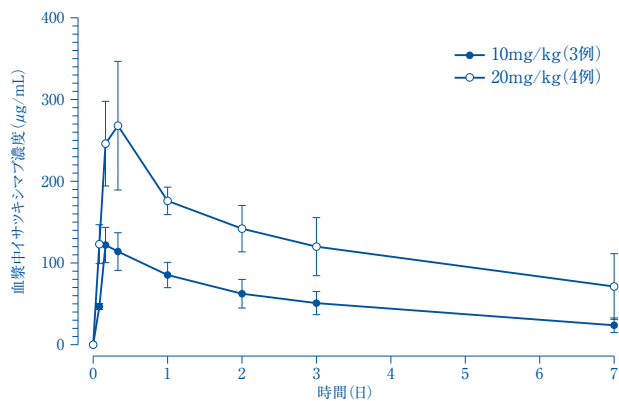
15.1.2 臨床試験において、皮膚有棘細胞癌、乳房血管肉腫、骨髄異形成症候群等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本剤10mg/kg又は20mg/kg^{注1)}を単剤で週1回4週間反復静脈内投与した後、2週に1回反復静脈内投与したときの初回投与後の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾。



本剤10mg/kg又は20mg/kg^{注1)}を単剤で反復静脈内投与したときの初回投与後の血漿中濃度推移（平均±標準偏差）

本剤10mg/kg又は20mg/kg^{注1)}を単剤で反復静脈内投与したときの初回投与後の薬物動態パラメータ（平均±標準偏差）

| 投与量 | 10mg/kg | 20mg/kg ^{注1)} |
|------------------------------|-----------|------------------------|
| 例数 | 3 | 4 |
| C _{max} (µg/mL) | 124±22.9 | 280±64.4 |
| AUC ₀₋₇ (µg・h/mL) | 9300±3010 | 21300±5520 |

16.1.2 反復投与

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、28日間を1サイクルとして本剤5～20mg/kg^{注1)}をボマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で週1回4週間反復静脈内投与した後、2週に1回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁾。

本剤5～20mg/kg^{注1)}をボマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で週1回4週間反復静脈内投与した後、2週に1回反復静脈内投与したときの初回投与後及び7回目投与後での薬物動態パラメータ（平均±標準偏差）

| 初回投与後（サイクル1、1日目） | | | |
|--|-------------|----------------------------|-----------------------------|
| 投与量 | 5 mg/kg | 10mg/kg | 20mg/kg |
| 例数 | 5 | 18 | 6 |
| C _{max} (µg/mL) | 91.3±19.8 | 141±18.8 | 297±16.7 |
| AUC ^{注2)} (µg・h/mL) | 6100±2840 | 12800±2430 ^{注3)} | 27000±5620 |
| C _{trough} ^{注2)} (µg/mL) | 17.2±14.6 | 43.1±15.3 ^{注3)} | 110±41.1 |
| 7回目投与後（サイクル3、1日目） | | | |
| 投与量 | 5 mg/kg | 10mg/kg | 20mg/kg |
| 例数 | 6 | 24 | 6 |
| C _{max} (µg/mL) | 167±34.5 | 403±163 | 648±246 |
| AUC ^{注2)} (µg・h/mL) | 30900±10900 | 71000±34600 ^{注4)} | 156000±91000 ^{注6)} |
| C _{trough} ^{注2)} (µg/mL) | 60.1±39.8 | 154±94.6 ^{注5)} | 308±240 ^{注6)} |

母集団薬物動態解析に基づき、本薬10mg/kgをボマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で週1回4週間反復静脈内投与した後、2週に1回反復静脈内投与したときの、最高血漿中濃度及び血漿中トラフ濃度に基づく蓄積係数は、それぞれ1.8及び3.1と推定された⁵⁾。また、母集団薬物動態解析に基づき、定常状態における半減期は28日と推定された⁵⁾。

注1) 承認用量は10mg/kg（併用療法）である。

注2) AUC及びC_{trough}は投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積及び血漿中トラフ濃度を示す（初回投与後：1週間、7回目投与後：2週間での値）。

注3) n=16

注4) n=19

注5) n=20

注6) n=5

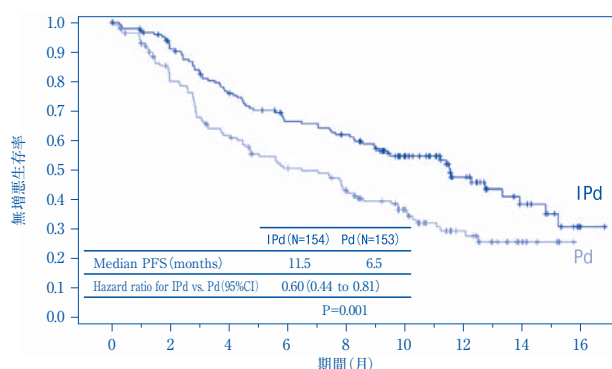
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第3相試験（EFC14335）

レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む2レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者^{注1)} 307名（日本人患者13例を含む）を対象に、ポマリドミド^{注2)}及びデキサメタゾン^{注3)}の併用療法（Pd療法）とPd療法に本剤^{注4)}を上乗せしたIPd療法を比較するランダム化非盲検国際共同第3相試験を実施した。

主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、IPd群では11.5ヵ月（95%信頼区間：8.9～13.9）、Pd群では6.5ヵ月（95%信頼区間：4.5～8.3）であり、IPd群で統計学的に有意な延長が示された（ハザード比：0.60、95%信頼区間：0.44～0.81、 $p=0.001$ [層別log-rank検定]、2018年10月11日データカットオフ）⁶⁾。



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（EFC14335/ICARIA-MM試験）

IPd群152例中138例（90.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少66例（43.4%）、Infusion reaction 57例（37.5%）、上気道感染30例（19.7%）、肺炎23例（15.1%）、下痢17例（11.2%）、血小板減少17例（11.2%）、発熱性好中球減少16例（10.5%）、気管支炎13例（8.6%）、悪心10例（6.6%）、呼吸困難8例（5.3%）、嘔吐6例（3.9%）、貧血5例（3.3%）等であった。

注1) レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤による治療が無効となった患者（治療中又は投与終了後60日以内に進行した患者、部分奏効以上の効果が認められた場合は治療中止後6ヵ月に進行した患者、許容できない毒性が発現した患者）を選択した。なお、抗CD38モノクローナル抗体に対して難治性の患者は除外した。

注2) ポマリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬した。

注3) 低用量デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳以上の患者では20mg）を1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。

注4) 本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回10mg/kgを、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）静注投与した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イスツキシマブは、ヒトCD38に結合し、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）活性並びにアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている^{7,8)}。

18.2 抗腫瘍効果

イスツキシマブは、ヒト多発性骨髄腫由来MOLP-8細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した^{7,8)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イスツキシマブ（遺伝子組換え）

Isatuximab（Genetical Recombination）

分子量：約148,000

本質：遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトCD38抗体の可変部及びヒトIgG1定常部からなる。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。450個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈サークリサ点滴静注100mg〉

5 mL×1バイアル

〈サークリサ点滴静注500mg〉

25 mL×1バイアル

23. 主要文献

- 1) Cockayne DA. et al.: Blood., 1998; 92(4): 1324-33.
- 2) Sun L. et al.: FASEB J., 2003; 17(3): 369-75.
- 3) 社内資料：国内第1/2相試験（TED14095）（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2）
- 4) 社内資料：海外第1b相試験（TCD14079パートA）（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2）
- 5) 社内資料：母集団薬物動態解析（POH0503）（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2）
- 6) 社内資料：国際共同第3相試験（EFC14335/ICARIA-MM）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2）
- 7) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（2020年6月29日承認、CTD2.6.2）
- 8) Deckert J. et al.: Clin Cancer Res., 2014; 20: 4574-83 (doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0695)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

