

# 新規抗 CD38 モノクローナル抗体イサツキシマブの薬理学的特性および多発性骨髄腫治療での臨床成績

田上 奈海<sup>1)</sup> 金森 里英<sup>1)</sup> 風間 啓敬<sup>1)</sup>  
 上野 基<sup>1)</sup> 多田 圭佑<sup>2)</sup> 設楽 悦久<sup>3)</sup>  
 白井 丙午郎<sup>1)</sup>

## 要約

イサツキシマブは、単鎖Ⅱ型膜糖タンパクである CD38 抗原を標的とした IgG1 型モノクローナル抗体薬である。腫瘍細胞表面に高発現している CD38 と結合することで、免疫学的細胞傷害活性（抗体依存性細胞傷害、補体依存性細胞傷害、抗体依存性細胞貪食）に加え、直接的なアポトーシスの誘導、酵素活性の阻害、免疫細胞の賦活化など多機能な作用機序を示す。イサツキシマブはポマリドミドおよびデキサメタゾンとの併用において、再発または難治性多発性骨髄腫（relapsed/refractory multiple myeloma: RRMM）患者を対象として、2020 年 6 月にわが国で承認された。レナリドミドとプロテアソーム阻害薬を含む 2 ライン以上の前治療歴のある RRMM 患者 307 例を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（ICARIA-MM 試験）では、イサツキシマブをポマリドミドおよびデキサメタゾンと併用した（Isa-Pd）群の無増悪生存期間（progression free survival: PFS）の中央値は 11.5 ヶ月であり、ポマリドミドおよびデキサメタゾン（Pd）群の 6.5 ヶ月と比較して、

有意な PFS の延長が認められた（ハザード比 0.596,  $p=0.001$ ）。副次評価項目である全生存期間の 12 ヶ月時点での生存率は、Isa-Pd 群が 72%、Pd 群は 63%であった。腎障害は多発性骨髄腫（multiple myeloma: MM）患者の重要な合併症の一つであるが、腎障害を有する患者のサブグループ解析でも Isa-Pd の有用性が確認された。他にも細胞遺伝学的高リスク群や高齢者など事前に規定したすべてのサブグループで、Isa-Pd 群での PFS の改善が一貫して認められた。Isa-Pd 群で多くみられた有害事象は、好中球減少症、infusion reaction、上気道感染症、下痢、気管支炎、肺炎などであり、Grade 3 以上の有害事象の発現率は、Isa-Pd 群が 87%、Pd 群が 71%であった。

イサツキシマブはポマリドミドおよびデキサメタゾンとの併用療法のみならず、プロテアソーム阻害薬との併用療法でも RRMM 患者を対象とした臨床試験が進行中であり、さらには初発の MM 患者を対象とした臨床試験も行われている。また、国内では RRMM 患者を対象とした単剤試験も進められている。MM 治療の新しい選択肢としてイサツキシマブが適正に使

**Key words:** 多発性骨髄腫 (MM), 再発または難治性多発性骨髄腫 (RRMM), 抗 CD38 モノクローナル抗体, イサツキシマブ, ポマリドミド

<sup>1)</sup>サノフィ株式会社サノフィジェンザイムメディカル本部 <sup>2)</sup>サノフィ株式会社研究開発部門医薬開発本部統計解析・プログラミング部統計解析室 <sup>3)</sup>サノフィ株式会社研究開発部門医薬開発企画・調整本部薬物動態・臨床薬理部

用され、患者の予後改善に貢献することが期待される。

## はじめに

わが国における血液腫瘍の推定罹患者数は、2017年度の調査では、悪性リンパ腫が34,571人と最も多く、続いて白血病が13,820人で2番目に多く、多発性骨髄腫（multiple myeloma：MM）は7,880人で3番目であったことが報告されている。MMは主に加齢と関連し80%以上の患者が60歳以上である<sup>1)</sup>。骨髄中の形質細胞のクローン性増殖とその産物である単クローン性免疫グロブリン（M蛋白）が過剰産生され、血液中や尿中に増加することが特徴の疾患である<sup>2)</sup>。MMの病態では、CRABと称される臓器障害、すなわち高カルシウム血症（calcium）、腎不全（renal）、貧血（anemia）、骨病変（bone）を含むさまざまな疾患関連の症状が認められる<sup>2)</sup>。MMの分子病態と発症機序は長く不明であったが、近年の分子細胞学的研究の進歩により、多様な遺伝子異常の蓄積や骨髄微小環境の変化などが原因となり発症することが解明されつつある<sup>3)</sup>。

本症に対する治療の中心は長年、メルファランとプレドニゾロンの併用（MP療法）であったが、1990年代になって自家造血幹細胞移植が導入され、さらに2000年代になってMMの分子病態と発症機序の解明が進むとともに新規治療薬が相次いで開発された。プロテアソーム阻害薬（proteasome inhibitor：PI）は、これまでにボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブの3剤が導入されており、免疫調節薬（immunomodulatory drugs：IMiDs）はサリドマイド、レナリドミド、ポマリドミドの3剤が導入されている。また、抗体薬の分子標的薬としては、抗SLAMF7（signaling lymphocyte activation molecule family 7）モノクローナル抗体（エロツズマブ）および最初の抗CD38モノクローナル抗体（ダラツムマブ）が導入されている。

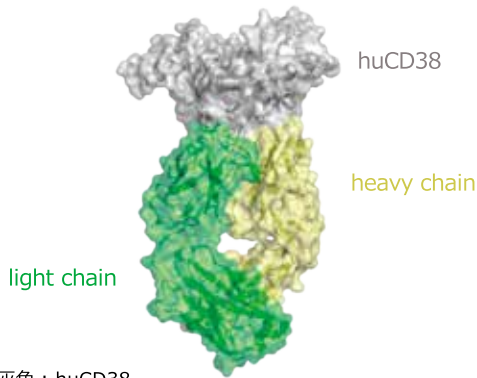
自家造血幹細胞移植や多様な新規薬剤の導入

が始まった時期と同じくして、MM患者の予後改善が報告されている。日本骨髄腫学会が行った日本人MM患者を対象とした生存に関する調査では、5年生存率は1990～2000年の31.2%から2001～2012年には50.3%に改善している<sup>4)</sup>。新たな治療法により患者の平均余命は改善されたものの、依然としてMMは患者の大多数にとって予後不良な致死性の疾患である<sup>5,6)</sup>。MMは再発を繰り返す疾患であり、再発を繰り返すごとに難治化するため<sup>7)</sup>、再発または難治性のMM（relapsed/refractory multiple myeloma：RRMM）患者の予後をさらに改善するためには新しい治療選択肢が必要となる。

イサツキシマブはCD38に選択的に結合する免疫グロブリンG1（immunoglobulin G1：IgG1）モノクローナル抗体である。イサツキシマブと同様にMMを対象とした抗CD38抗体薬としてダラツムマブがわが国で承認されている。両剤のCD38上の結合エピトープは異なっており、これに起因すると思われるいくつかの機序的な差異が明らかとなっている。

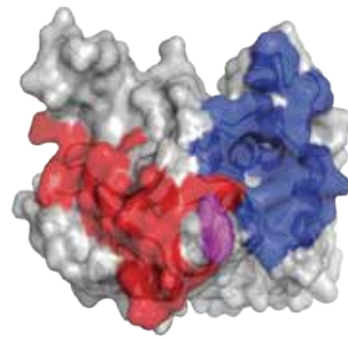
本剤の主要な国際共同第Ⅲ相試験はレナリドミドおよびPIを含む2ライン以上の前治療歴を有するRRMM患者を対象に行われ、これらの患者に対する有効性および安全性が確認されたことから、米国では2020年3月に、欧州では同5月に承認された。日本では、イサツキシマブ単剤療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験が行われ、イサツキシマブ10 mg/kg用量の日本人患者での忍容性を確認した後、先述した国際共同第Ⅲ相試験に参加した。国際共同第Ⅲ相試験において、イサツキシマブをポマリドミドおよびデキサメタゾンと併用することで、ポマリドミドおよびデキサメタゾンと比べて無増悪生存期間（progression free survival：PFS）が改善し、全生存期間（overall survival：OS）も改善する傾向が示されたことから、2020年6月に製造販売承認を取得した。

本稿では、イサツキシマブの薬理学的特性ならびに進行中のものも含めた国内外の臨床試験を紹介し、イサツキシマブを用いた治療の今後



灰色：huCD38  
 緑色：イサツキシマブ light chain  
 黄色：イサツキシマブ heavy chain

図1 CD38とイサツキシマブ-Fabの結合部位  
 (Martin TG, et al. Cells 2019;8:1522 より)



灰色：huCD38  
 青色：イサツキシマブのhuCD38のエピトープ  
 赤色：ダラムマブのhuCD38のエピトープ  
 赤紫色：Glu233

図2 CD38 タンパク質表面におけるイサツキシマブとダラムマブのエピトープの違い  
 (Martin TG, et al. Cells 2019;8:1522 より)

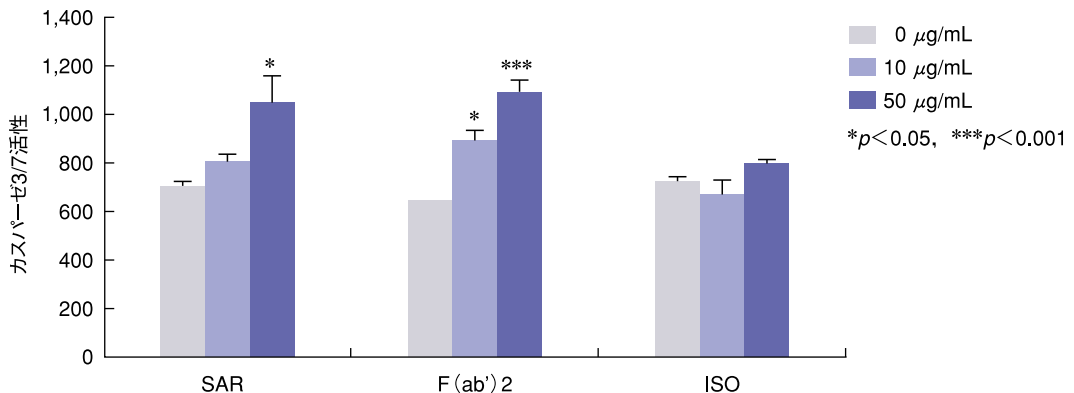


図3 イサツキシマブによるFc領域非依存的なカスパーゼ3/7活性の増強

R-CD38細胞をイサツキシマブ、イサツキシマブのF(ab')2領域部分(Fc部分をもたない)またはisotype(コントロール)の存在下でそれぞれ培養後、カスパーゼ3/7活性を測定した。

SAR：イサツキシマブ、F(ab')2：イサツキシマブのF(ab')2領域部分、ISO：isotype control  
 (Jiang H, et al. Leukemia 2016;30:399-408 より)

の展開について考察する。

## I イサツキシマブの薬理学的特性

### 1 イサツキシマブの作用機序

イサツキシマブは膜貫通型糖タンパク質であるCD38に結合し(図1)<sup>8)</sup>、Fc部分非依存的に直接的な細胞死を誘導するクローンとして選択された<sup>9)</sup>。CD38は正常なリンパ球や骨髄系細胞

および非造血系由来の組織にも発現しているが、MMを含む造血器腫瘍の腫瘍細胞表面には高度かつ一様に発現している<sup>10,11)</sup>。イサツキシマブが認識するCD38のエピトープは、既存の抗CD38モノクローナル抗体であるダラムマブとは異なる(図2)<sup>8)</sup>。イサツキシマブはF(ab')2領域のみでカスパーゼ3/7の活性を増強することが報告されており(図3)<sup>12)</sup>、それに

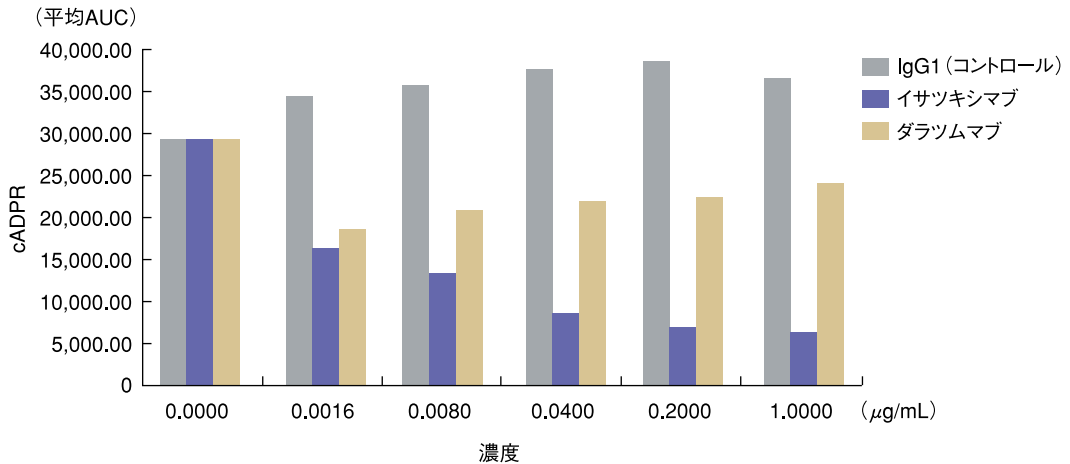


図4 イサツキシマブによるCD38酵素活性の阻害

MM細胞であるLP-1細胞に各濃度のイサツキシマブ、ダラツムマブまたはIgG1(コントロール)を添加して培養し、合成されたcADPRの濃度を測定した。

cADPR: 環状アデノシン二リン酸リボース, MM: 多発性骨髄腫  
(Martin TG, et al. Cells 2019;8:1522 より)

よって誘導されるアポトーシスにはリソソームが介在し、活性酸素の誘導を伴うことがわかっている<sup>12)</sup>。

CD38は環状アデノシン二リン酸リボース(cyclic adenosine diphosphate ribose: cADPR)のニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチド(nicotinamide adenine dinucleotide: NAD<sup>+</sup>)からの合成とADPRへの加水分解を触媒する表面酵素でもあり<sup>13)</sup>、これらの反応生成物は、カルシウム動員および細胞内シグナル伝達に関与する<sup>14)</sup>。イサツキシマブはCD38とアロステリックに結合し、CD38の細胞外酵素活性を阻害する<sup>10)</sup>。CD38陽性骨髄腫細胞を用いた実験において、イサツキシマブはcADPRの合成を濃度依存的に強く抑制したが、ダラツムマブによるcADPR合成の抑制は限定的であり、濃度依存性はみられなかったことが報告されている(図4)<sup>8)</sup>。

他にもイサツキシマブはFc部分に依存する機序を介して抗体依存性細胞傷害(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC)、補体依存性細胞傷害(complement-dependent cytotoxicity: CDC)および抗体依存性細胞貪食

(antibody-dependent cellular phagocytosis: ADCP)を誘導し、標的がん細胞の死滅を引き起こす<sup>10)</sup>。また、CD38陽性制御性T細胞(regulatory T cell: Treg)を抑制し、CD8陽性T細胞やナチュラルキラー(natural killer: NK)細胞を活性化することにより免疫を賦活化することも報告されている<sup>15)</sup>。NK細胞に関してはイサツキシマブのF(ab')<sub>2</sub>領域による結合のみならず、Fc領域を介した結合によっても活性化させ、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する<sup>16)</sup>。

## 2 イサツキシマブとポマリドミドの併用投与による抗腫瘍効果

*in vitro*において、イサツキシマブとポマリドミドの併用投与により、イサツキシマブ単剤投与時と比較して、直接的な細胞傷害が促進されることが示されている<sup>12)</sup>。また、*in vitro*において、ポマリドミドはTreg細胞でのCD38発現をアップレギュレートすることにより、CD38高発現のTreg細胞の割合を増加させるが、そのTreg細胞の機能をイサツキシマブが抑制することが示されており、このことが併用投与による抗腫瘍効果の増強に関連していると考えられている<sup>15)</sup>。

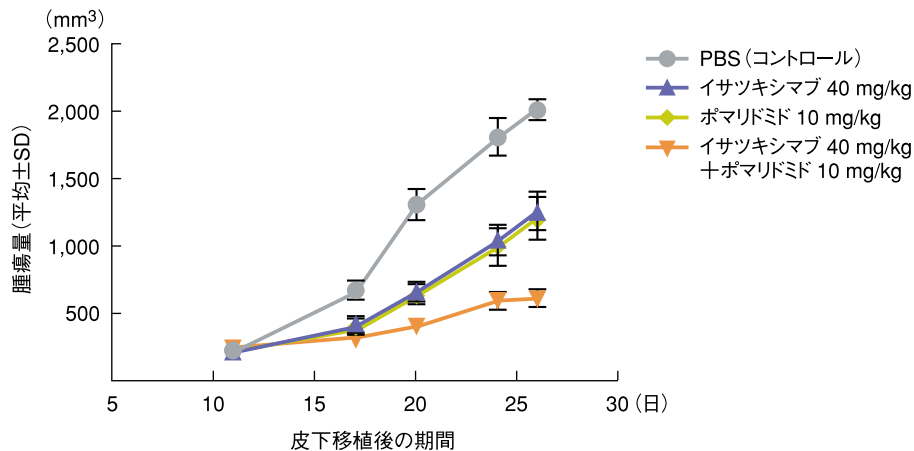


図5 MOLP-8細胞移植NSGマウスに対するイサツキシマブとポマリドミドの抗腫瘍効果  
ヒト骨髄腫細胞株であるMOLP-8細胞を皮下移植したNSGマウスに、イサツキシマブ単剤、ポマリドミド単剤、イサツキシマブとポマリドミドの併用またはPBS（コントロール）を投与して、腫瘍量を測定した。  
PBS：リン酸緩衝生理食塩水、NSG：NOD/Scid/IL2受容体 $\gamma$ 鎖欠損  
(Martin TG, et al. Cells 2019;8:1522 より)

イサツキシマブとポマリドミドの併用による抗腫瘍効果の増強は、*in vivo*においても確認されている。ヒト骨髄腫細胞株であるMOLP-8細胞を皮下移植したNSGマウスにおいて、腫瘍増殖抑制率（T/C [treated-to-control] 比；コントロール群に対する治療群の腫瘍量の比）は、イサツキシマブ単剤群が56%、ポマリドミド単剤群が46%であったのに対し、イサツキシマブとポマリドミドの併用群では22%であったことが報告されている（図5）<sup>8)</sup>。

## II イサツキシマブの臨床試験成績

### 1 海外第I/II相試験

本試験はイサツキシマブのFirst-in-Human (FIH) 試験である。最初に、イサツキシマブ単剤の第I相用量漸増試験として、標準治療中または治療後に進行した特定のCD38陽性造血器腫瘍患者または有効な標準治療が存在しないCD38陽性造血器腫瘍患者を対象として実施された。また用量漸増相の終了時に、RRMM患者を対象とした二つのステージで構成される第II相試験を追加するためのプロトコール改訂が行

われた。

第I相試験は、CD38陽性造血器腫瘍患者89例（RRMM患者84例、MM以外の患者5例）を対象として、イサツキシマブ単剤の最大耐容量（maximum tolerated dose：MTD）を決定することを目的に実施された<sup>17)</sup>。本試験では14日間を1サイクルとして、イサツキシマブを0.0001 mg/kgから20 mg/kgまで漸増して静脈内投与した。その結果、MTDには到達しなかった。最も発現率の高かった有害事象はinfusion reactionの51%（37/73例）であった。infusion reactionの多くはGrade 1もしくは2であり、主に1サイクル中に発現した。

第II相試験は、RRMM患者を対象として、イサツキシマブの至適用量と投与スケジュールを設定するために単剤投与の安全性と有効性を評価するステージ1と、ステージ1で設定された用量でのイサツキシマブ単剤とデキサメタゾンとの併用の有効性を評価するステージ2の二つのステージで実施されたが、ここではステージ1の結果を報告する<sup>18)</sup>。RRMM患者97例を、28日間を1サイクルとして、イサツキシマブ3

mg/kg を2週に1回 (Q2W) 投与する群, 10 mg/kg をQ2W で投与する群, 10 mg/kg をQ2W で2サイクル投与後, 4週に1回 (Q4W) 投与する群に無作為に割り付けた。さらに, 第I相試験の解析に基づき, 20 mg/kg を週1回 (QW) で1サイクル投与後に Q2W で投与する群を追加した。

患者の年齢中央値は62歳(範囲38~65歳), 前治療数中央値は5(範囲2~14)であり, 84.5%がIMiDsとPIの両方に抵抗性であった。主要評価項目である全奏効率(overall response rate: ORR)は, イサツキシマブ3 mg/kg Q2W群が4.3%, 10 mg/kg Q2W群が29.2%, 10 mg/kg Q2W/Q4W群が20.0%, 20 mg/kg QW/Q2W群が24.0%であった。このORRには, 75歳超または細胞遺伝学的高リスク等の予後不良の特性を有する患者における奏効も含まれた。10 mg/kg以上の投与群でのPFS中央値は4.6ヵ月(95% confidence interval [CI] 2.8~9.5ヵ月), OS中央値は18.7ヵ月(95%CI 11.7ヵ月~未達)であった。

全有害事象の発現率は99.0%で, Grade 3/4の有害事象の発現率は68.0%であった。発現率の高かった非血液学的有害事象の多くはGrade 2以下であり, 悪心(34.0%), 疲労(32.0%), 上気道感染症(28.9%), infusion reaction(51.5%)であった。発現率の高かったGrade 3/4の非血液学的有害事象は肺炎(7.2%)であり, 血液学的有害事象はリンパ球減少症(29.0%), 貧血(24.7%), 好中球減少症(19.4%), 血小板減少症(16.1%), 白血球減少症(11.8%)であった。

本試験の結果から, イサツキシマブは前治療歴が多いRRMM患者に対する有効な薬剤であることが示されたとともに, 10 mg/kg以上の用量において有効性がより高く, 忍容性も良好であることが確認された。

## 2 海外第Ib相試験

本試験では, PIおよびIMiDsの投与歴のあるRRMM患者45例を対象として, イサツキシマブとポマリドミドおよびデキサメタゾンの併用療法(Isa-Pd)を評価した<sup>19)</sup>。用量漸増期では, Pdにイサツキシマブ5, 10, 20 mg/kgへと漸増して併用投与した結果, MTDには到達しなかった。用量制限毒性(dose limiting toxicity: DLT)は, イサツキシマブ5 mg/kg併用でGrade 4の好中球減少症が1例, 10 mg/kg併用でGrade 4の好中球減少性感染が1例, 20 mg/kg併用でGrade 3の錯乱状態が1例に発現した。推奨用量は10 mg/kg QW/Q2W投与(最初のサイクル[28日間]ではQWで投与し, 2サイクル目以降はQ2Wで投与)と決定し, 拡大コホートに22例の患者を登録した。

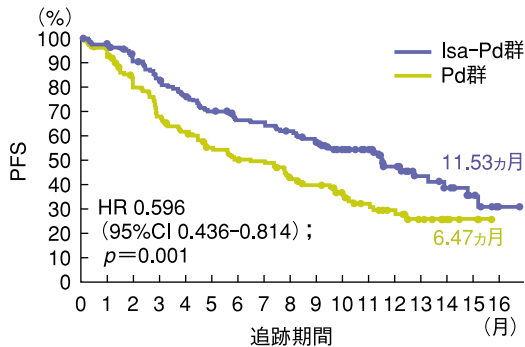
追跡期間中央値は8.6ヵ月であった。本試験全体の10 mg/kg QW/Q2W投与患者でのORRは64.5%で, PFS中央値は17.6ヵ月(95%CI 6.8ヵ月~未達), OS中央値は未達(95%CI 17.6ヵ月~未達)であった。全患者での奏効期間中央値は18.7ヵ月(95%CI 12.5ヵ月~未達)であり, 奏効を達成した患者の初回奏効までの期間中央値は0.9ヵ月であった。また, 最良部分奏効(very good partial response: VGPR)以上の割合は22.6%であった。

全患者で発現率の高かった非血液学的有害事象は, 疲労(62%), 上気道感染症(42%), infusion reaction(42%), 呼吸困難(40%)であり, 発現率の高かったGrade 3以上の有害事象は, 肺炎(17.8%)であった。血液学的有害事象は, リンパ球減少症, 白血球減少症および貧血がいずれも98%, 好中球減少症が93%, 血小板減少症が84%に発現した。

本試験の結果から, Pd療法に上乘せするイサツキシマブの臨床推奨用量が10 mg/kgに設定され, 次項に述べる主要な国際共同第III相試験であるICARIA-MM試験<sup>\*1</sup>が実施された。

\*1 ICARIA-MM: Isatuximab Plus Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone Versus Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma

a. PFS



b. OS

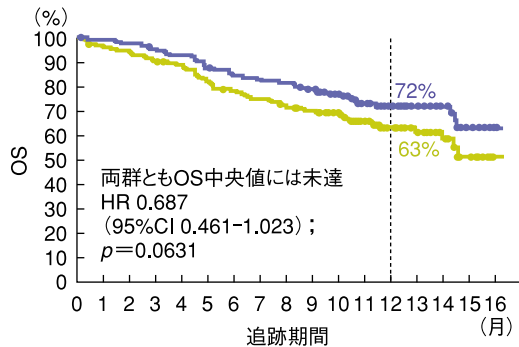


図6 無増悪生存期間 (PFS) と全生存期間 (OS) (国際共同第Ⅲ相試験: ICARIA-MM 試験)  
(Attal M, et al. Lancet 2019;394:2096-107 より)

### 3 国際共同第Ⅲ相試験 (ICARIA-MM 試験)

本試験は、レナリドミドおよびPIの単剤または併用療法を含む2ライン以上の前治療歴のあるRRMM患者307例を対象とした非盲検無作為化試験であり、主要目的はIsa-PdのPdに対するPFSの延長効果を検証することであった<sup>20)</sup>。患者をIsa-Pd群とPd群に無作為に割り付け、Isa-Pd群では、Pdにイサツキシマブ10 mg/kg QW/Q2W (最初のサイクル [28日間] はQWで投与、2サイクル目以降はQ2Wで投与)を併用投与した。なお、本試験の対象には、日本人患者が13例含まれていた (Pd群4例、Isa-Pd群9例)<sup>21)</sup>。

追跡期間中央値は11.6ヵ月 (四分位範囲10.1~13.9ヵ月)であった<sup>20)</sup>。主要評価項目であるPFS中央値は、Isa-Pd群では11.5ヵ月 (95%CI 8.9~13.9ヵ月)であり、Pd群の6.5ヵ月 (95%CI 4.5~8.3ヵ月)と比較して有意な延長がみられた ( $p=0.001$ , log-rank test)。また、PFSのハザード比は0.596 (95%CI 0.436~0.814)であり、Isa-Pd群で死亡または進行のリスクが40.4%低下することが示された (図6a)<sup>20)</sup>。生存曲線は早期から群間に差がみられ、Isa-Pd群で生存期間が延長することを示す傾向 (ハザード比0.687, 95%CI 0.461~1.023)が認められた。12ヵ月時点でのOSは、Isa-Pd群が72%、Pd群で63%であった (図6b)<sup>20)</sup>。ORR

はIsa-Pd群では60%で、Pd群の35%と比較して有意に高かった ( $p<0.0001$ , Cochran-Mantel-Haenszel test)。奏効を達成した患者における初回奏効までの期間中央値はIsa-Pd群が35日 (四分位範囲32~60日)、Pd群が58日 (四分位範囲32~87日)であった。さらに、VGPR以上の深い奏効が認められた患者の割合はIsa-Pd群で32%であり、Pd群の9%と比較して有意に高かった ( $p<0.0001$ , Cochran-Mantel-Haenszel test)。微小残存病変 (minimal residual disease: MRD) の陰性が認められた患者の割合は、閾値 $10^{-5}$ でIsa-Pd群では5%、Pd群では0%であった。

Isa-Pd群および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有害事象 (Isa-Pd群91%、Pd群80%)、Grade 3以上の有害事象 (Isa-Pd群87%、Pd群71%)および重篤な有害事象 (Isa-Pd群62%、Pd群54%)の発現率はIsa-Pd群のほうが高かった。ただし、カットオフ日時点で投与を継続中の患者の割合はIsa-Pd群のほうがPd群より高く (Isa-Pd群42%、Pd群23%)、Isa-Pd群の曝露期間がPd群よりも長い点を調整した重篤な有害事象の発現率 (発現患者数/人年)は、Isa-Pd群とPd群で同程度であった (Isa-Pd群1.36、Pd群1.30)。Isa-Pd群で発現率の高かった有害事象は、好中球減少症 (47%)、infusion reaction (38%)、上

気道感染症 (28%), 下痢 (26%), 気管支炎 (24%), 肺炎 (20%) などであった。Pd 群で発現率の高かった有害事象は、好中球減少症 (34%), 疲労 (22%), 下痢 (20%), 無力症 (18%) であった。Isa-Pd 群で 10% 以上の患者に認められた Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (46%), 肺炎 (16%), 血小板減少症 (12%), 発熱性好中球減少症 (12%) であり、Pd 群では好中球減少症 (32%), 肺炎 (15%), 血小板減少症 (12%) であった。一方で、臨床検査に基づく血液学的異常は、好中球減少症が Isa-Pd 群で 96% (146/152 例), Pd 群で 93% (137/147 例) であり、Grade 3 の好中球減少症が Isa-Pd 群で 24% (37/152 例), Pd 群で 39% (57/147 例), Grade 4 の好中球減少症が Isa-Pd 群で 61% (92/152 例), Pd 群で 31% (46/147 例) であった。

また、イサツキシマブの投与時間中央値は初回投与が 3.3 時間 (四分位範囲 3.0~4.5 時間), 2 回目以降が 2.8 時間 (四分位範囲 2.5~3.1 時間) であった。

#### 1) 腎奏効

本試験では患者の多くが RRMM 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。そこで、eGFR がベースラインの 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満から、治療開始後の評価で 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上に改善することを「腎機能完全奏効 (CRenal)」, 60 日以上持続する CRenal を「持続性 CRenal」と定義し<sup>22)</sup>、腎奏効の検討を行った。その結果、CRenal は Isa-Pd 群の 71.9% (23/32 例), Pd 群の 38.1% (8/21 例), 持続性 CRenal は Isa-Pd 群の 31.3% (10/32 例), Pd 群の 19.0% (4/21 例) に認められた<sup>23)</sup>。

#### 2) サブグループ解析

予後不良のサブグループ (細胞遺伝学的高リ

スク, 75 歳以上の高齢者, 腎機能障害 [eGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満], 前治療数が多い [4 ライン以上] およ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を実施した。その結果, すべてのサブグループにおいて, Isa-Pd 群で Pd 群を上回る良好な治療効果 (ハザード比 0.18~0.77) が認められ, 全体の PFS の解析と一致した (図 7)<sup>20)</sup>。このうち, 腎機能障害のサブグループにおいては, PFS 中央値は Pd 群の 3.7 カ月に対し, Isa-Pd 群では 9.5 カ月であった (ハザード比 0.50, 95%CI 0.30~0.85)。また, Isa-Pd 群では OS が明らかに改善する傾向にあり, OS 中央値は Pd 群では 11.6 カ月であったのに対して, Isa-Pd 群では未達であった (ハザード比 0.53, 95%CI 0.30~0.96) (図 8)<sup>23)</sup>。

### III 進行中の臨床試験と今後への期待

イサツキシマブとポマリドミドおよびデキサメタゾン併用療法は, RRMM 患者に対する現在の治療でいまだに満たされていない医療ニーズに応えるために開発された。現在, MM を含めさまざまな疾患を対象としてイサツキシマブ単剤および他剤との併用療法の有用性を検討する臨床試験が国内外で進行中であり, イサツキシマブの今後の展開が期待される (表 1)<sup>24)</sup>。

イサツキシマブ単剤療法は RRMM 患者を対象としてわが国でも第 I / II 相試験 (ISLANDs 試験)<sup>\*2</sup>が進められており, 2019 年に解析結果が報告されている<sup>25)</sup>。イサツキシマブと他剤との併用レジメンでは, 1~3 ラインの前治療歴を有する RRMM 患者を対象としてイサツキシマブとカルフィルゾミブおよびデキサメタゾンの併用療法を検討する第 III 相試験 (IKEMA 試験)<sup>\*3</sup>が進行中であり, 中間解析の結果が報告されている<sup>26)</sup>。また, 未治療多発性骨髄腫 (Newly diagnosed multiple myeloma : NDMM) 患者を

\*2 ISLANDs : Isatuximab Single Agent Study in Japanese Relapsed AND Refractory Multiple Myeloma Patients

\*3 IKEMA : Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients



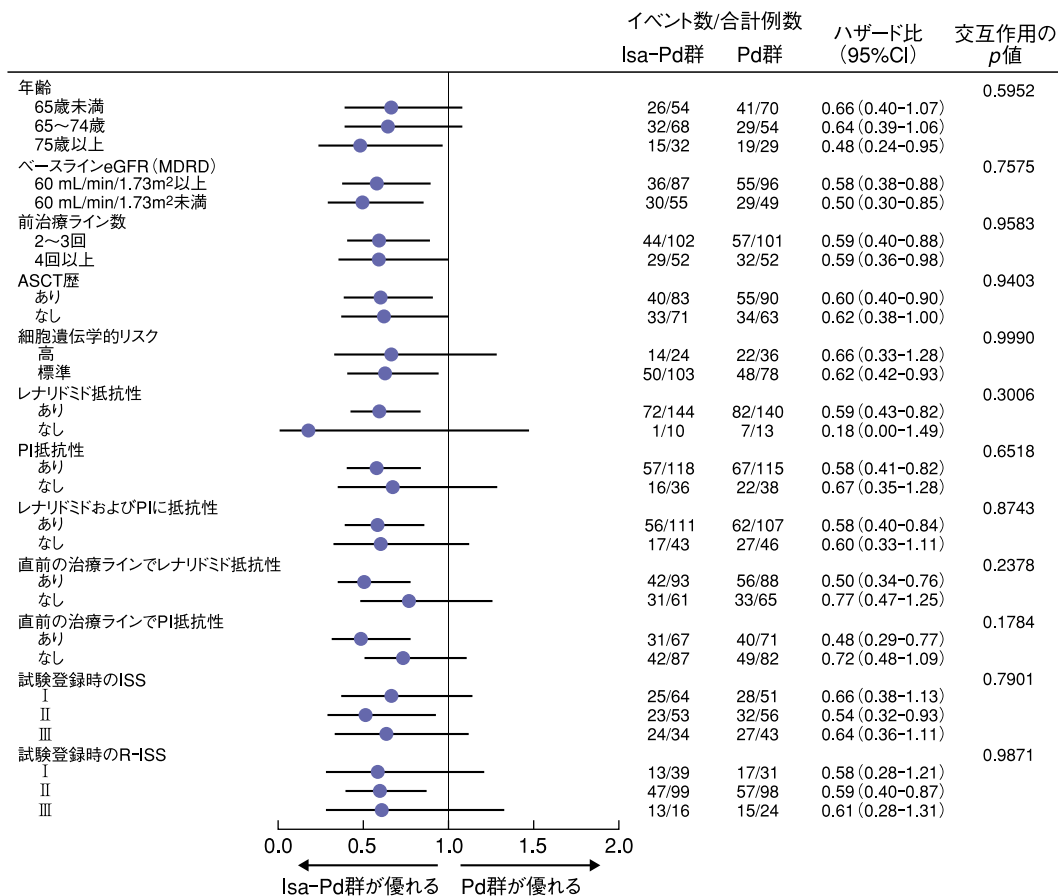


図7 背景因子別の無増悪生存期間 (PFS) (国際共同第III相試験: ICARIA-MM 試験)

MDRD: Modification of Diet in Renal Diseases, ASCT: 自家造血幹細胞移植, PI: プロテアソーム阻害薬, ISS: 国際病期分類, R-ISS: 改訂国際病期分類 (Attal M, et al. Lancet 2019;394:2096-107 より)

対象とした試験では、イサツキシマブとボルテゾミブ、レナリドミドおよびデキサメタゾン療法を検討した第III相試験 (IMROZ 試験)\*4をはじめいくつかの臨床試験が進行中である。さらにはMMだけではなく、急性リンパ性白血病 (acute lymphocytic leukemia: ALL) や急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) などの血液腫瘍や、転移性去勢抵抗性前立腺癌 (metastatic castration-resistant prostate can-

cer: mCRPC), 非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) などの固形癌患者を対象とした臨床試験も進行中である。イサツキシマブの皮下注射剤の有用性を検討する臨床試験も行われている。

以上、イサツキシマブの薬理学的特性、国内外の臨床試験成績を含む今後の展望を概要した。本剤が治療の新しい選択肢として適正に使用され、予後改善に貢献することが望まれる。

\*4 IMROZ: Clinical Benefit of SAR650984, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Combination in NDMM Patients Not Eligible for Transplant

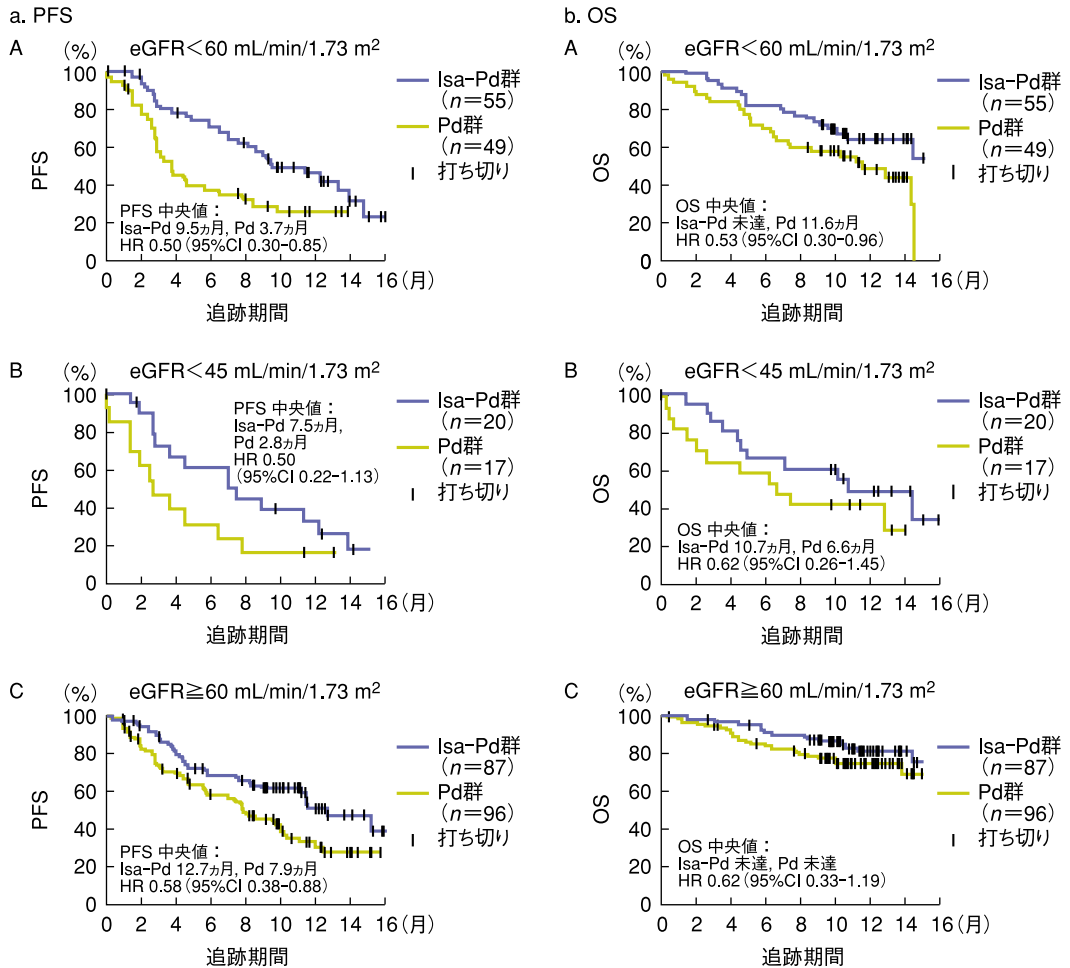


図8 腎機能別の無増悪生存期間 (PFS) と全生存期間 (OS) (国際共同第III相試験: ICARIA-MM 試験) (Dimopoulos MA, et al. Leukemia 2020 May 23. Online ahead of print より)

【利益相反】 本論文の著者は全員がサノフィ株式会社の社員である。

## 文 献

- 厚生労働省健康局がん・疾病対策課. 平成 29 年全国がん登録 罹患数・率報告. 2017. p.27.
- 日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版. 金原出版: 2018. p.320.
- 日本骨髄腫学会編. 多発性骨髄腫の診療指針 4 版. 文光堂: 2016. p.2, 23.
- Ozaki S, Handa H, Saitoh T, Murakami H, Itagaki M, Asaoku H, et al. Trends of survival in patients with multiple myeloma in Japan: a multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of

Myeloma. Blood Cancer J 2015;5:e349.

- Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia 2014;28:1122-8.
- Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. Leukemia 2012;26:149-57.
- Verelst SGR, Blommestein HM, De Groot S, Gonzalez-McQuire S, DeCosta L, de Raad JB, et al. Long-term

表 1 進行中の主なイサツキシマブの臨床試験

a. 単剤療法

薬剤名	疾患	フェーズ	国・地域	試験登録番号
イサツキシマブ	RRMM	1/2	日本	ISLANDs ; NCT02812706
イサツキシマブ	RRMM	1	米国, フランス	NCT02514668
イサツキシマブ	RRMM	1	中国	NCT03733717

b. 併用療法

薬剤名	疾患	フェーズ	国・地域	試験登録番号
イサツキシマブ, ポマリドミド, デキサメタゾン	RRMM	3	国際共同	ICARIA-MM ; NCT02990338
イサツキシマブ, カルフィルゾミブ, デキサメタゾン	RRMM	3	国際共同	IKEMA ; NCT03275285
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	NDMM	3	国際共同	IMROZ ; NCT03319667
イサツキシマブ, レナリドミド, ボルテゾミブ, デキサメタゾン	NDMM	3	ドイツ	GMMG HD7 ; NCT03617731
イサツキシマブ, 標準化学療法	Paediatric RR ALL/AML	2	国際共同	ISAKIDS ; NCT03860844
イサツキシマブ, アテゾリズマブ	進行悪性腫瘍	1/2	国際共同	NCT03637764
イサツキシマブ, デキサメタゾン	血液腫瘍	1/2	国際共同	NCT01084252
イサツキシマブ, cemiplimab	進行悪性腫瘍	1/2	国際共同	NCT03367819
イサツキシマブ, cemiplimab	RRMM	1/2	国際共同	NCT03194867
イサツキシマブ, cemiplimab	リンパ腫	1/2	国際共同	NCT03769181
イサツキシマブ, レナリドミド, デキサメタゾン	RRMM	1b	米国	NCT01749969
イサツキシマブ, ポマリドミド, デキサメタゾン	RRMM	1b	米国	NCT02283775
イサツキシマブ, ポマリドミド, デキサメタゾン	RRMM	1b	国際共同	NCT04045795
イサツキシマブ, レナリドミド, ボルテゾミブ, デキサメタゾン, シクロホスファミド	NDMM	1b	フランス, ドイツ, イタリア, スペイン	NCT02513186

RRMM : 再発または難治性多発性骨髄腫, NDMM : 未治療多発性骨髄腫, Paediatric RR ALL/AML : 小児の再発または難治性急性リンパ性白血病/急性骨髄性白血病 (Dhillon S. Drugs 2020;80:905-12 より)

- outcomes in patients with multiple myeloma: a retrospective analysis of the Dutch Population-based HAematological Registry for Observational Studies (PHAROS). *Hemasphere* 2018;2:e45.
- 8) Martin TG, Corzo K, Chiron M, van de Velde H, Abbadessa G, Campana F, et al. Therapeutic opportunities with pharmacological inhibition of CD38 with isatuximab. *Cells* 2019;8:1522.
  - 9) Deckert J, Wetzel MC, Bartle LM, Skaletskaya A, Goldmacher VS, Vallée F, et al. SAR650984, a novel humanized CD38-targeting antibody, demonstrates potent antitumor activity in models of multiple myeloma and other CD38+ hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2014;20:4574-83.
  - 10) van de Donk NW, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood* 2018;131:13-29.
  - 11) van de Donk NW, Janmaat ML, Mutis T, van Bueren JJJ, Ahmadi T, Sasser AK, et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. *Immunol Rev* 2016;270:95-112.
  - 12) Jiang H, Acharya C, An G, Zhong M, Feng X, Wang L, et al. SAR650984 directly induces multiple myeloma cell death via lysosomal-associated and apoptotic pathways, which is further enhanced by pomalidomide. *Leukemia* 2016;30:399-408.
  - 13) Howard M, Grimaldi JC, Bazan JF, Lund FE, Santos-Argumedo L, Parkhouse RM, et al. Formation and hydrolysis of cyclic ADP-ribose catalyzed by lymphocyte antigen CD38. *Science* 1993;262:1056-9.
  - 14) Campana D, Suzuki T, Todisco E, Kitanaka A. CD38 in hematopoiesis. *Chem Immunol* 2000;75:169-88.
  - 15) Feng X, Zhang L, Acharya C, An G, Wen K, Qiu L, et al. Targeting CD38 suppresses induction and function of T regulatory cells to mitigate immunosuppression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2017;23:4290-300.
  - 16) Moreno L, Perez C, Zabaleta A, Manrique I, Alignani D, Ajona D, et al. The Mechanism of action of the anti-CD38 monoclonal antibody isatuximab in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2019;25:3176-87.
  - 17) Martin T, Strickland S, Glenn M, Charpentier E, Guillemin H, Hsu K, et al. Phase I trial of isatuximab monotherapy in the treatment of refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2019;9:41.
  - 18) Mikhael J, Richter J, Vij R, Cole C, Zonder J, Kaufman JL, et al. A dose-finding Phase 2 study of single agent isatuximab (anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2020 May 14. Online ahead of print.
  - 19) Mikhael J, Richardson P, Usmani SZ, Raje N, Bensinger W, Karanes C, et al. A phase 1b study of isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2019; 134:123-33.
  - 20) Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394: 2096-107.
  - 21) Ikeda T, Sunami K, Huang S, Wang M, Koh YI, Min CG, et al. Efficacy and safety of isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in east Asian patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a subgroup analysis of ICARIA-MM study. *Ann Oncol* 2019; 30 (suppl 9): ix91-ix96 (ESMO Asia Congress 2019).
  - 22) Dimopoulos MA, Terpos E, Roussou M, Eleutherakis-Papaiaikovou 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.
  - 23) Dimopoulos MA, Leleu X, Moreau P, Richardson PG, Liberati AM, Harrison SJ. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia* 2020 May 23. Online ahead of print.
  - 24) Dhillon S. Isatuximab: first approval. *Drugs* 2020; 80:905-12.
  - 25) Iida S, Sunami K, Ri M, Matsumoto M, Shimazaki C, Asaoku H, et al. Phase 1/2 Study of isatuximab monotherapy for relapsed and/or refractory multiple myeloma in Japanese patients [abstract no. PF623]. *HemaSphere* 2019;3(suppl 1):265.
  - 26) Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone vs carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (Ikema): interim analysis of a phase 3, randomized, open-label study. *EHA Library. Late Breaking Abstract LB2603* (2020).

# Novel anti-CD38 Monoclonal Antibody Isatuximab

Pharmacological Properties and Clinical Efficacies in Multiple Myeloma

Nami Tagami<sup>1)</sup>, Rie Kanamori<sup>1)</sup>, Hiroataka Kazama<sup>1)</sup>, Motoi Ueno<sup>1)</sup>,  
Keisuke Tada<sup>2)</sup>, Yoshihisa Shitara<sup>3)</sup> and Heigoroh Shirai<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>*Oncology Medical, Sanofi Genzyme Medical, Sanofi K.K.*

<sup>2)</sup>*Biostatistics, Biostatistics & Programming, Clinical Sciences & Operations, Research & Development, Sanofi K.K.*

<sup>3)</sup>*PKDM & Clinical Pharmacology, Project Development & Portfolio, Research & Development, Sanofi K.K.*

Isatuximab is an IgG1 monoclonal antibody that targets the glycoprotein CD38 which is over-expressed in certain hematological malignancies. Isatuximab has demonstrated tumor cell destruction via multiple mechanisms, including direct apoptosis, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP), complement-dependent cytotoxicity (CDC) and inhibition of CD38 ectoenzyme activity. Isatuximab was approved in Japan in June 2020 for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) in combination with pomalidomide and dexamethasone. The addition of isatuximab to pomalidomide and dexamethasone (Isa-Pd) prolonged PFS relative to pomalidomide and dexamethasone (Pd) in patients with RRMM in the first randomized phase 3, ICARIA-MM study. Isa-Pd demonstrated consistent improvement in progression free survival (PFS) among all subgroups, including lenalidomide-refractory patients, renal impairment, high-risk cytogenetics and elderly. Addition of isatuximab to Pd did not increase mortality or events leading to discontinuation and had a manageable safety profile. This article summarized the pharmacological properties and clinical efficacies of isatuximab in multiple myeloma (MM).

<2020年10月16日 受稿>