サークリサ点滴静注100mg
サークリサ点滴静注500mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、サノフィ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

サノフィ株式会社

サノフィ株式会社

サークリサ点滴静注 100mg／同点滴静注 500mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 7

目　　次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1

1　起原又は発見の経緯及び開発の背景 3

2　開発の経緯 3

2.1　製剤開発の経緯 3

2.2　非臨床開発の経緯 3

2.3　臨床開発の経緯 4

2.4　申請効能以外の開発状況 5

図　目　次

図 1　SAR650984 に係る開発の経緯図 6

1　起原又は発見の経緯及び開発の背景

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り、ImmunoGen, Inc.社により創製され、Sanofi 社が開発を行っている。CD38 は造血器腫瘍に発現される細胞外酵素活性を有する膜貫通型糖タンパク質であり、多発性骨髄腫（MM）の腫瘍細胞上に高度かつ一様に発現していることから、抗 CD38 抗体薬としてのイサツキシマブの治療ベネフィットを評価するにあたり MM を適切な疾患と考え、開発が進められた。

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）作用を示すだけでなく、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。また、CD38 の外酵素活性阻害作用、制御性 T 細胞阻害作用を有していることも確認されている（[Module 2.6.2]）。

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本邦で承認されているが、両剤は CD38 上の結合エピトープが異なり、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（[Module 2.6.2 の 2.7 項]）。

2　開発の経緯

イサツキシマブに係る開発の経緯図を図 1 に示す。

2.1　製剤開発の経緯

イサツキシマブはチャイニーズハムスター卵巣細胞の細胞株を宿主細胞として用いて産生される。原薬（イサツキシマブ FDS：Formulated Drug Substance）の製造方法は開発の過程で■回変更されており、最終的な製造方法は 申請* 製法である（[Module 2.3.S の 2.6.1 項]）。

イサツキシマブ製剤は、イサツキシマブ FDS を無菌ろ過後バイアルに無菌充填して製した製剤である。開発を通して■種類の製剤処方が用いられており、後期の開発で用いられた製剤処方（申請製法* 製剤）が市販用製剤である。後期の臨床開発において 申請製法* 製剤は 500 mg/25 mL 容量のガラスバイアル入り製剤として供給されたが、後に市販用として容量が異なる 100 mg/5 mL 製剤も追加された（[Module 2.3.P の 2.2.1 項]）。

2.2　非臨床開発の経緯

効力を裏付ける試験では、*in vitro* 試験により、イサツキシマブの CD38 に対する結合能力、MM 細胞株に対する補体依存性細胞傷害（CDC）、抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び抗体依存性細胞貪食

＊新薬承認情報提供時に置換

（ADCP）を含む Fc 介在性メカニズムを介した腫瘍細胞殺傷を誘導する能力、イサツキシマブが直接 MM 細胞のアポトーシスを誘導する能力、免疫細胞を介した免疫調整活性について評価した。また、イサツキシマブをポマリドミドと併用した場合の抗 MM 活性や、開発で用いられた 2 種類のイサツキシマブ製剤の同等性／同質性を *in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価した。前述のとおり、ダラツムマブとの生物学的活性の差異についても検討した。

副次的薬理試験としては、イサツキシマブの非臨床安全性評価のための適切な動物種を特定するための検討を実施した。この結果、適切な動物種がなかったことから、イサツキシマブを用いた特定の *in vitro* 又は *in vivo* の安全性薬理試験は実施しなかった。

イサツキシマブの非臨床薬物動態は、薬理試験並びに毒性試験で使用した動物種及び系統（非担がん重症複合免疫不全［SCID］マウス、カニクイザル）において検討した。蛋白質医薬品での基準どおり、イサツキシマブの分布、代謝、排泄を評価するための特別な試験は実施されていない。非臨床安全性試験に適切な動物モデルがないことから、推定最小薬理作用量（MABEL）法及び *in vitro* 試験より得られた標的分子占有率のデータを用いて、ヒト初回投与試験（FIH）の開始用量を推定した。

非臨床安全性評価に適切な動物種又は適切なサロゲート抗体が存在しないことから、イサツキシマブを用いた毒性試験は、カニクイザル（薬理作用がみられない動物種）の 3 週間反復投与毒性試験、ウサギ（薬理作用がみられない動物種）を用いた局所刺激性試験及びサル反復投与毒性試験での局所刺激評価、並びにヒト全血及び血漿との *in vitro* 適合性試験に限定した。

以上の評価において、イサツキシマブの臨床試験実施は妥当と判断され、臨床開発に移行した。

2.3　臨床開発の経緯

非臨床試験成績に基づき、海外では 2009 年に主に MM 患者を対象としてイサツキシマブ単剤療法の臨床開発が開始された。最初の第 1 相試験（TED10893 試験）では、イサツキシマブが MM に対する安全かつ有効な薬剤であることを裏付ける予備的な科学的根拠が示された。この予備的な科学的根拠には、イサツキシマブの投与時間が比較的短くても投与後の infusion reaction の軽減を目的とした副腎皮質ホルモン薬の後投薬を必要としないことが含まれた。その後、MM 患者を対象としたイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用（IPd）療法の 1 試験（TCD14079 試験）を含む、複数の併用療法の第 1b 相試験が 2012 年より開始された。TCD14079 試験の成績等に基づき、ポマリドミド及びデキサメタゾン併用（Pd）療法に上乗せするイサツキシマブの臨床推奨用量が 10 mg/kg に設定され、主要な国際共同第 3 相試験である EFC14335 試験が実施された。

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

EFC14335 試験では、ポマリドミド・デキサメタゾン（Pd）療法へのイサツキシマブの上乗せ投与（IPd）により、Pd 療法と比べて PFS が改善し、OS においても改善する傾向（次治療に影響を受け

ない）が示された。また、IPd 療法の臨床的な忍容性は良好であり、好ましいベネフィット・リスクバランスが実証された。

以上の経緯より、EFC14335 試験を主要な臨床試験成績として「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果とした承認申請を行うこととした。

2.4 申請効能以外の開発状況

MM を対象とした複数の臨床試験が実施中であり、日本では EFC14335 試験以外にも以下の国際共同第 3 相試験に参加している。

- 前治療数が 1～3 の再発及び／又は難治性多発性骨髄腫患者を対象にイサツキシマブとカルフィルゾミブ・デキサメタゾン併用療法の臨床的有用性をカルフィルゾミブ・デキサメタゾン併用療法と比較検討する多施設共同、非盲検、ランダム化第 3 相試験（EFC15246）
- 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・デキサメタゾン併用療法の臨床的有用性をボルテゾミブ・レナリドミド・デキサメタゾン併用療法と比較する多施設共同、非盲検、ランダム化第 3 相試験（EFC12522）

図 1　SAR650984に係る開発の経緯図

資料区分	試験項目		[redacted]
第三部	安定性	原薬	
		製剤	
第四部	薬理試験	薬効薬理	
		副次的薬理	
	薬物動態	分析法バリデーション	
		その他	
	毒性試験	反復投与毒性	
		局所刺激性	
		その他の毒性	

資料区分	試験項目			2004 年 平成 16 年	2006 年 平成 18 年	2009 年 平成 21 年	2014 年 平成 26 年	2015 年 平成 27 年	2016 年 平成 28 年	2017 年 平成 29 年	2018 年 平成 30 年	2019 年 平成 31 年 ／令和元年
第五部	臨床試験	国内試験	第 1/2 相試験						9		TED14095	継続中
		外国試験	第 1b 相試験					TCD14079 Part A 5		11	TCD14079 Part B 4	継続中
		国際共同試験	第 3 相試験							1	EFC14335	継続中

数字は開始及び終了月を示す。

サノフィ株式会社

サークリサ点滴静注 100mg／同点滴静注 500mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 2

1　外国での承認(許可)及び使用状況

2020 年 4 月現在、イサツキシマブは米国（2019 年 4 月申請）、欧州（2019 年 4 月申請）、カナダ（2019 年 6 月申請）、オーストラリア（2019 年 6 月申請）等の 11 の国/地域にて承認申請が実施された。米国、欧州、オーストラリアにおいて希少疾病用医薬品の指定を受けている。

2020 年 3 月 2 日に米国において初めて本薬が承認された。また、2020 年 3 月 18 日にスイスでも承認された。2020 年 4 月現在、その他の国/地域では承認審査が継続中である。

本剤の企業中核安全性情報（CCSI）及び米国添付文書を以下に添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use SARCLISA safely and effectively. See full prescribing information for SARCLISA.

SARCLISA® (isatuximab-irfc) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2020

----------INDICATIONS AND USAGE----------
SARCLISA is a CD38-directed cytolytic antibody indicated, in combination with pomalidomide and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Premedicate with dexamethasone, acetaminophen, H2 antagonists, and diphenhydramine. (2.2)
- The recommended dose of SARCLISA is 10 mg/kg as an intravenous infusion every week for 4 weeks followed by every 2 weeks in combination with pomalidomide and dexamethasone until disease progression or unacceptable toxicity. (2.1)
- See Full Prescribing Information for instructions on preparation and administration. (2.4, 2.5)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Injection:
- 100 mg/5 mL (20 mg/mL) solution in single-dose vial (3)
- 500 mg/25 mL (20 mg/mL) solution in single-dose vial (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
Patients with severe hypersensitivity to isatuximab-irfc or to any of its excipients (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Infusion-Related Reactions: Interrupt SARCLISA and manage medically. Permanently discontinue for grade ≥3 reactions. (5.1)
- Neutropenia: Monitor complete blood cell counts periodically during treatment. Monitor patients with neutropenia for signs of infection. SARCLISA dose delays and the use of colony-stimulating factor may be required to allow improvement of neutrophil count. (5.2)
- Second Primary Malignancies (SPM): Monitor patients for the development of second primary malignancies, as per IMWG guidelines. (5.3)
- Laboratory Test Interference:
  - Interference with Serological Testing (Indirect Antiglobulin Test): Type and screen patients prior to starting treatment. Inform blood banks that a patient has received SARCLISA. (5.4, 7.1)
  - Interference with Serum Protein Electrophoresis and Immunofixation Tests: SARCLISA may interfere with the assays used to monitor M-protein, which may impact the determination of complete response. (5.4, 7.1)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. (5.5)

----------ADVERSE REACTIONS----------
The most common adverse reactions (in ≥20% of patients) were neutropenia, infusion-related reactions, pneumonia, upper respiratory tract infection, and diarrhea. (6.1)
The most common hematology laboratory abnormalities (in ≥80% of patients) were anemia, neutropenia, lymphopenia, and thrombocytopenia.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact sanofi-aventis U.S. LLC at 1-800-633-1610 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 03/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Recommended Premedications
2.3 Dose Modifications
2.4 Preparation
2.5 Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Infusion-Related Reactions
5.2 Neutropenia
5.3 Second Primary Malignancies
5.4 Laboratory Test Interference
5.5 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Laboratory Test Interference
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Multiple Myeloma
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage
16.3 Handling and Disposal
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

SARCLISA is indicated, in combination with pomalidomide and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

- Administer pre-infusion medications *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- SARCLISA should be administered by a healthcare professional, with immediate access to emergency equipment and appropriate medical support to manage infusion-related reactions if they occur *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

The recommended dose of SARCLISA is 10 mg/kg actual body weight administered as an intravenous infusion in combination with pomalidomide and dexamethasone, according to the schedule in Table 1 *[see Clinical Studies (14)]*.

Table 1: SARCLISA Dosing Schedule in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone

Cycle	**Dosing schedule**
Cycle 1	Days 1, 8, 15, and 22 (weekly)
Cycle 2 and beyond	Days 1, 15 (every 2 weeks)

Each treatment cycle consists of a 28-day period. Treatment is repeated until disease progression or unacceptable toxicity.

SARCLISA is used in combination with pomalidomide and dexamethasone.

Missed SARCLISA Doses

If a planned dose of SARCLISA is missed, administer the dose as soon as possible and adjust the treatment schedule accordingly, maintaining the treatment interval.

2.2 Recommended Premedications

Administer the following premedications prior to SARCLISA infusion to reduce the risk and severity of infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*:

- Dexamethasone 40 mg orally or intravenously (or 20 mg orally or intravenously for patients ≥75 years of age).
- Acetaminophen 650 mg to 1000 mg orally (or equivalent).
- H2 antagonists.
- Diphenhydramine 25 mg to 50 mg orally or intravenously (or equivalent). The intravenous route is preferred for at least the first 4 infusions.

The above recommended dose of dexamethasone (orally or intravenously) corresponds to the total dose to be administered only once before infusion as part of the premedication and of the backbone treatment, before SARCLISA and pomalidomide administration.

Administer the recommended premedication agents 15 to 60 minutes prior to starting a SARCLISA infusion.

2.3 Dose Modifications

No dose reduction of SARCLISA is recommended. Dose delay may be required to allow recovery of blood counts in the event of hematological toxicity *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.4)]*. For information concerning drugs given in combination with SARCLISA, see manufacturer's prescribing information.

For other medicinal products that are administered with SARCLISA, refer to the respective current prescribing information.

2.4 Preparation

Prepare the solution for infusion using aseptic technique as follows:

Calculate the dose (mg) of required SARCLISA based on actual patient weight (measured prior to each cycle to have the administered dose adjusted accordingly) *[see Dosage and Administration (2.1)]*. More than one SARCLISA vial may be necessary to obtain the required dose for the patient.

- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.
- Remove the volume of diluent from the 250 mL Sodium Chloride Injection, USP, or 5% Dextrose Injection, USP diluent bag that is equal to the required volume of SARCLISA injection.
- Withdraw the necessary volume of SARCLISA injection and dilute by adding to the infusion bag of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP to achieve the appropriate SARCLISA concentration for infusion.
- The infusion bag must be made of polyolefins (PO), polyethylene (PE), polypropylene (PP), polyvinyl chloride (PVC) with di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) or ethyl vinyl acetate (EVA).
- Gently homogenize the diluted solution by inverting the bag. Do not shake.

2.5 Administration

- Administer the infusion solution by intravenous infusion using an intravenous tubing infusion set (in PE, PVC with or without DEHP, polybutadiene [PBD], or polyurethane [PU]) with a 0.22 micron in-line filter (polyethersulfone [PES], polysulfone, or nylon).
- The infusion solution should be administered for a period of time that will depend on the infusion rate (see Table 2). Use prepared SARCLISA infusion solution within 48 hours when stored refrigerated at 2°C-8°C, followed by 8 hours (including the infusion time) at room temperature.

- Do not administer SARCLISA infusion solution concomitantly in the same intravenous line with other agents.

Infusion Rates

Following dilution, administer the SARCLISA infusion solution intravenously at the infusion rates presented in Table 2. Incremental escalation of the infusion rate should be considered only in the absence of infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Table 2: Infusion Rates of SARCLISA Administration

	Dilution Volume	Initial Rate	Absence of Infusion-Related Reaction	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	50 mL/hour for 30 minutes then increase by 100 mL/hour every 30 minutes	200 mL/hour
Subsequent infusions	250 mL	200 mL/hour	–	–	200 mL/hour

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

SARCLISA is a clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution, essentially free of visible particulates available as:

- Injection: 100 mg/5 mL (20 mg/mL) in a single-dose vial
- Injection: 500 mg/25 mL (20 mg/mL) in a single-dose vial

4 CONTRAINDICATIONS

SARCLISA is contraindicated in patients with severe hypersensitivity to isatuximab-irfc or to any of its excipients *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infusion-Related Reactions

Infusion-related reactions have been observed in 39% of patients treated with SARCLISA *[see Adverse Reactions (6.1)]*. All infusion-related reactions started during the first SARCLISA infusion and resolved on the same day in 98% of the cases. The most common symptoms of an infusion-related reaction included dyspnea, cough, chills, and nausea. The most common severe signs and symptoms included hypertension and dyspnea *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

To decrease the risk and severity of infusion-related reactions, premedicate patients prior to SARCLISA infusion with acetaminophen, H2 antagonists, diphenhydramine, or equivalent; dexamethasone *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Monitor vital signs frequently during the entire SARCLISA infusion. For patients with grade 1 or 2 reactions, interrupt SARCLISA infusion and provide appropriate medical support. If symptoms improve, restart SARCLISA infusion at half of the initial infusion rate, with supportive care as needed, and closely monitor

patients. If symptoms do not recur after 30 minutes, the infusion rate may be increased to the initial rate, and then increased incrementally, as shown in Table 2 *[see Dosage and Administration (2.5)]*. In case symptoms do not improve or recur after interruption, permanently discontinue SARCLISA and institute appropriate management. Permanently discontinue SARCLISA therapy if a grade 3 or higher infusion-related reaction occurs and institute appropriate medical management.

5.2 Neutropenia

SARCLISA may cause neutropenia. Neutropenia (reported as laboratory abnormality) occurred in 96% of patients and grade 3-4 neutropenia occurred in 85% of patients treated with SARCLISA, pomalidomide, and dexamethasone (Isa-Pd). Febrile neutropenia occurred in 12% of patients and neutropenic infections, defined as infection with concurrent grade ≥3 neutropenia, occurred in 25% of patients treated with Isa-Pd. The most frequent neutropenic infections included those of upper respiratory tract (10%), lower respiratory tract (9%), and urinary tract (3%) *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Monitor complete blood cell counts periodically during treatment. Consider the use of antibiotics and antiviral prophylaxis during treatment. Monitor patients with neutropenia for signs of infection. In case of grade 4 neutropenia delay SARCLISA dose until neutrophil count recovery to at least 1.0×10^9/L, and provide supportive care with growth factors, according to institutional guidelines. No dose reductions of SARCLISA are recommended.

5.3 Second Primary Malignancies

Second primary malignancies were reported in 3.9% of patients in the SARCLISA, pomalidomide and dexamethasone (Isa-Pd) arm and in 0.7% of patients in the pomalidomide and dexamethasone (Pd) arm, and consisted of skin squamous cell carcinoma (2.6% of patients in the Isa-Pd arm and in 0.7% of patients in the Pd arm), breast angiosarcoma (0.7% of patients in the Isa-Pd arm) and myelodysplastic syndrome (0.7% of patients in the Isa-Pd arm). With the exception of the patient with myelodysplastic syndrome, patients were able to continue SARCLISA treatment. Monitor patients for the development of second primary malignancies, as per International Myeloma Working Group (IMWG) guidelines.

5.4 Laboratory Test Interference

Interference with Serological Testing (Indirect Antiglobulin Test)

SARCLISA binds to CD38 on red blood cells (RBCs) and may result in a false positive indirect antiglobulin test (indirect Coombs test). In ICARIA-multiple myeloma (MM), the indirect antiglobulin test was positive during SARCLISA treatment in 67.7% of the tested patients. In patients with a positive indirect antiglobulin test, blood transfusions were administered without evidence of hemolysis. ABO/RhD typing was not affected by SARCLISA treatment. Before the first SARCLISA infusion, conduct blood type and screen tests on SARCLISA-treated patients. Consider phenotyping prior to starting SARCLISA treatment. If treatment with SARCLISA has already started, inform the blood bank that the patient is receiving SARCLISA and SARCLISA interference with blood compatibility testing can be resolved using dithiothreitol-treated RBCs. If an emergency transfusion is required, non–cross-matched ABO/RhD-compatible RBCs can be given as per local blood bank practices *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Interference with Serum Protein Electrophoresis and Immunofixation Tests

SARCLISA is an IgG kappa monoclonal antibody that can be incidentally detected on both serum protein electrophoresis and immunofixation assays used for the clinical monitoring of endogenous M-protein. This interference can impact the accuracy of the determination of complete response in some patients with IgG kappa myeloma protein *[see Drug Interactions (7.1)]*.

5.5 Embryo-Fetal Toxicity

Based on the mechanism of action, SARCLISA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. SARCLISA may cause fetal immune cell depletion and decreased bone density. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females with reproductive potential to use an effective method of contraception during treatment with SARCLISA and for at least 5 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*. The combination of SARCLISA with pomalidomide is contraindicated in pregnant women because pomalidomide may cause birth defects and death of the unborn child. Refer to the pomalidomide prescribing information on use during pregnancy.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions from SARCLISA are also described in other sections of the labeling:

- Infusion-Related Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Neutropenia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Second Primary Malignancies *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Multiple Myeloma

The safety of SARCLISA was evaluated in ICARIA-MM, a randomized, open-label clinical trial in patients with previously treated multiple myeloma. Patients were eligible for inclusion if they had ECOG status of 0-2, platelets ≥75,000 cells/mm^3, absolute neutrophil count ≥1 × 10^9/L, creatinine clearance ≥30 mL/min (MDRD formula), and AST and/or ALT ≤3 × ULN. Patients received SARCLISA 10 mg/kg intravenously, weekly in the first cycle and every two weeks thereafter, in combination with pomalidomide and low dose dexamethasone (Isa-Pd) (n=152) or pomalidomide and low dose dexamethasone (Pd) (n=149) *[see Clinical Studies (14)]*. Among patients receiving Isa-Pd, 66% were exposed to SARCLISA for 6 months or longer and 24% were exposed for greater than 12 months or longer.

The median age of patients who received Isa-Pd was 68 years (range 36-83); 58% male, 76% white, and 14% Asian.

Serious adverse reactions occurred in 62% of patients receiving Isa-Pd. Serious adverse reactions in >5% of patients who received Isa-Pd included pneumonia (26%), upper respiratory tract infections (7%), and febrile neutropenia (7%). Fatal adverse reactions occurred in 11% of

patients (those that occurred in more than 1% of patients were pneumonia and other infections [3%]).

Permanent discontinuation due to an adverse reaction (grades 1-4) occurred in 7% of patients who received Isa-Pd. The most frequent adverse reactions requiring permanent discontinuation in patients who received Isa-Pd were infections (2.6%). In addition, SARCLISA alone was discontinued in 3% of patients due to infusion-related reactions.

Dosage interruptions due to an adverse reaction occurred in 31% of patients who received SARCLISA. The most frequent adverse reaction requiring dosage interruption was infusion-related reaction (28%).

The most common adverse reactions (≥20%) were neutropenia, infusion-related reactions, pneumonia, upper respiratory tract infection, and diarrhea.

Table 3 summarizes the adverse reactions in ICARIA-MM.

Table 3: Adverse Reactions (≥10%) in Patients Receiving SARCLISA, Pomalidomide, and Dexamethasone with a Difference Between Arms of ≥5% Compared to Control Arm in ICARIA-MM Trial

Adverse Reactions	SARCLISA + Pomalidomide + Dexamethasone (Isa-Pd) (N=152)			Pomalidomide + Dexamethasone (Pd) (N=149)		
	All grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	All grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Infusion-related reaction	38	1.3	1.3	0	0	0
Infections						
Pneumonia[a]	31	22	3.3	23	16	2.7
Upper respiratory tract infection[b]	57	9	0	42	3.4	0
Blood and lymphatic system disorders						
Febrile neutropenia	12	11	1.3	2	1.3	0.7
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Dyspnea[c]	17	5.0	0	12	1.3	0
Gastrointestinal disorders						
Diarrhea	26	2	–	19	0.7	–
Nausea	15	0	–	9	0	–
Vomiting	12	1.3	–	3.4	0	–

CTCAE version 4.03

[a] Pneumonia includes atypical pneumonia, bronchopulmonary aspergillosis, pneumonia, pneumonia haemophilus, pneumonia influenzal, pneumonia pneumococcal, pneumonia streptococcal, pneumonia viral, candida pneumonia, pneumonia bacterial, haemophilus infection, lung infection, pneumonia fungal, and pneumocystis jirovecii pneumonia.

[b] Upper respiratory tract infection includes bronchiolitis, bronchitis, bronchitis viral, chronic sinusitis, fungal pharyngitis, influenza-like illness, laryngitis, nasopharyngitis, parainfluenzae virus infection, pharyngitis, respiratory tract infection, respiratory tract infection viral, rhinitis, sinusitis, tracheitis, upper respiratory tract infection, and upper respiratory tract infection bacterial.

[c] Dyspnea includes dyspnea, dyspnea exertional, and dyspnea at rest.

Table 4 summarizes the hematology laboratory abnormalities in ICARIA-MM.

Table 4: Treatment Emergent Hematology Laboratory Abnormalities in Patients Receiving Isa-Pd Treatment versus Pd Treatment – ICARIA-MM

Laboratory Parameter n (%)	SARCLISA + Pomalidomide + Dexamethasone (Isa-Pd) (N=152)			Pomalidomide + Dexamethasone (Pd) (N=149)		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
Anemia	151 (99)	48 (32)	0	145 (97)	41 (28)	0
Neutropenia	146 (96)	37 (24)	92 (61)	137 (92)	57 (38)	46 (31)
Lymphopenia	140 (92)	64 (42)	19 (13)	137 (92)	52 (35)	12 (8)
Thrombocytopenia	127 (84)	22 (14)	25 (16)	118 (79)	14 (9)	22 (15)

Description of Selected Adverse Reactions

Infusion-related reactions

In ICARIA-MM, infusion-related reactions (defined as adverse reactions associated with the SARCLISA infusions, with an onset typically within 24 hours from the start of the infusion) were reported in 58 patients (38%) treated with SARCLISA. All patients who experienced infusion-related reactions, experienced them during the 1st infusion of SARCLISA, with 3 patients (2%) also having infusion-related reactions at their 2nd infusion, and 2 patients (1.3%) at their 4th infusion. Grade 1 infusion-related reactions were reported in 3.9%, Grade 2 in 32%, Grade 3 in 1.3%, and Grade 4 in 1.3% of the patients. Signs and symptoms of Grade 3 or higher infusion-related reactions included dyspnea, hypertension, and bronchospasm. The incidence of infusion interruptions because of infusion-related reactions was 29.6%. The median time to infusion interruption was 55 minutes.

In a separate study (TCD 14079 Part B) with SARCLISA 10 mg/kg administered from a 250 mL fixed-volume infusion in combination with Pd, infusion-related reactions (all Grade 2) were reported in 40% of patients, at the first administration, the day of the infusion. Overall, the infusion-related reactions of SARCLISA 10 mg/kg administered as a 250 mL fixed-volume infusion were similar to that of SARCLISA as administered in ICARIA-MM.

Infections

In ICARIA-MM, the incidence of Grade 3 or higher infections was 43% in Isa-Pd group. Pneumonia was the most commonly reported severe infection with Grade 3 reported in 22% of patients in Isa-Pd group compared to 16% in Pd group, and Grade 4 in 3.3% of patients in Isa-Pd group compared to 2.7% in Pd group. Discontinuations from treatment due to infection were reported in 2.6% of patients in Isa-Pd group compared to 5.4% in Pd group. Fatal infections were reported in 3.3% of patients in Isa-Pd group and in 4% in Pd group.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other isatuximab-irfc products may be misleading.

In ICARIA-MM, no patients tested positive for antidrug antibodies (ADA). Therefore, the neutralizing ADA status was not determined. Overall, across 6 clinical studies in multiple myeloma (MM) with SARCLISA single agent and combination therapies including ICARIA-MM (N=564), the incidence of treatment emergent ADAs was 2.3%. No clinically significant differences in the pharmacokinetics, safety, or efficacy of isatuximab-irfc were observed in patients with ADAs.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Laboratory Test Interference

Interference with Serological Testing

SARCLISA, an anti-CD38 antibody, may interfere with blood bank serologic tests with false positive reactions in indirect antiglobulin tests (indirect Coombs tests), antibody detection (screening) tests, antibody identification panels, and antihuman globulin crossmatches in patients treated with SARCLISA *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Interference with Serum Protein Electrophoresis and Immunofixation Tests

SARCLISA may be incidentally detected by serum protein electrophoresis and immunofixation assays used for the monitoring of M-protein and may interfere with accurate response classification based on International Myeloma Working Group (IMWG) criteria *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

SARCLISA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. The assessment of isatuximab-irfc-associated risks is based on the mechanism of action and data from target antigen CD38 knockout animal models *(see Data).* There are no available data on SARCLISA use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Animal reproduction toxicity studies have not been conducted with isatuximab-irfc. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, miscarriage, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

The combination of SARCLISA and pomalidomide is contraindicated in pregnant women because pomalidomide may cause birth defects and death of the unborn child. Refer to the pomalidomide prescribing information on use during pregnancy. Pomalidomide is only available through a REMS program.

Clinical Considerations

Fetal/neonatal reactions

Immunoglobulin G1 monoclonal antibodies are known to cross the placenta. Based on its mechanism of action, SARCLISA may cause depletion of fetal CD38-positive immune cells and

decreased bone density. Defer administration of live vaccines to neonates and infants exposed to SARCLISA *in utero* until a hematology evaluation is completed.

Data

Animal Data

Mice that were genetically modified to eliminate all CD38 expression (CD38 knockout mice) had reduced bone density which recovered 5 months after birth. Data from studies using CD38 knockout animal models also suggest the involvement of CD38 in regulating humoral immune responses (mice), feto-maternal immune tolerance (mice), and early embryonic development (frogs).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no available data on the presence of isatuximab-irfc in human milk, milk production, or the effects on the breastfed child. Maternal immunoglobulin G is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed infant to SARCLISA are unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child from isatuximab-irfc administered in combination with pomalidomide and dexamethasone, advise lactating women not to breastfeed during treatment with SARCLISA. Refer to pomalidomide prescribing information for additional information.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

With the combination of SARCLISA with pomalidomide, refer to the pomalidomide labeling for pregnancy testing requirements prior to initiating treatment in females of reproductive potential.

Contraception

Females

SARCLISA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for at least 5 months after the last dose of SARCLISA. Additionally, refer to the pomalidomide labeling for contraception requirements prior to initiating treatment in females of reproductive potential.

Males

Refer to the pomalidomide prescribing information.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of subjects in clinical studies of SARCLISA, 53% (306 patients) were 65 and over, while 14% (82 patients) were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between subjects 65 and over and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the adults 65

years and over and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

10 OVERDOSAGE

There is no known specific antidote for SARCLISA overdose. In the event of overdose of SARCLISA, monitor the patients for signs or symptoms of adverse effects and take all appropriate measures immediately.

11 DESCRIPTION

Isatuximab-irfc, a CD38-directed cytolytic antibody, is a chimeric immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody (mAb). Isatuximab-irfc is produced from a mammalian cell line (Chinese hamster ovary, CHO) using a fed-batch production process. Isatuximab-irfc is composed of two identical immunoglobulin kappa light chains and two identical immunoglobulin gamma heavy chains and has an overall molecular weight of approximately 148 kDa.

SARCLISA (isatuximab-irfc) injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution, essentially free of visible particles in a single-dose vial for intravenous use. Each vial contains either 100 mg/5 mL or 500 mg/25 mL of isatuximab-irfc at a concentration of 20 mg/mL with a pH of 6.0. Each mL of solution contains 20 mg isatuximab-irfc, histidine (1.46 mg), histidine hydrochloride monohydrate (2.22 mg), polysorbate 80 (0.2 mg), sucrose (100 mg), and water for injection.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Isatuximab-irfc is an IgG1-derived monoclonal antibody that binds to CD38 expressed on the surface of hematopoietic and tumor cells, including multiple myeloma cells. Isatuximab-irfc induces apoptosis of tumor cells and activation of immune effector mechanisms including antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP), and complement dependent cytotoxicity (CDC). Isatuximab-irfc inhibits the ADP-ribosyl cyclase activity of CD38. Isatuximab-irfc can activate natural killer (NK) cells in the absence of CD38-positive target tumor cells and suppresses CD38-positive T-regulatory cells. The combination of isatuximab-irfc and pomalidomide enhanced ADCC activity and direct tumor cell killing compared to that of isatuximab-irfc alone in vitro, and enhanced antitumor activity compared to the activity of isatuximab-irfc or pomalidomide alone in a human multiple myeloma xenograft model.

12.2 Pharmacodynamics

In multiple myeloma patients treated with SARCLISA combined with pomalidomide and dexamethasone, a decrease in absolute counts of total NK cells (including inflammatory $CD16^{+}$ ^{low} $CD56^{+}$ ^{bright} and cytotoxic $CD16^{+}$ ^{bright} $CD56^{+}$ ^{dim} NK cells) and $CD19^{+}$ B cells was observed in peripheral blood.

Cardiac Electrophysiology

Up to 2 times the approved recommended dose, SARCLISA does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

A relationship between isatuximab-irfc exposure and overall response rate and progression-free survival was observed.

No apparent relationship was observed between an increase of isatuximab-irfc exposure and adverse reactions.

12.3 Pharmacokinetics

Following the administration of isatuximab-irfc at the recommended dose and schedule, the steady state isatuximab-irfc mean (CV %) predicted maximum plasma concentration (C_{max}) was 351 µg/mL (36.0%) and area under the plasma concentration-time curve (AUC) was 72,600 µg·h/mL (51.7%). The median time to reach steady state of isatuximab-irfc was 8 weeks with a 3.1-fold accumulation.

Isatuximab-irfc AUC increases in a greater than dose proportional manner over a dosage range from 1 mg/kg to 20 mg/kg (0.1 to 2 times the approved recommended dosage) every 2 weeks. Isatuximab-irfc AUC increases proportionally over a dosage range from 5 mg/kg to 20 mg/kg (0.5 to 2 times the approved recommended dosage) every week for 4 weeks followed by every 2 weeks.

Distribution

The mean (CV %) predicted total volume of distribution of isatuximab-irfc is of 8.13 L (26.2%).

Metabolism

Isatuximab-irfc is expected to be metabolized into small peptides by catabolic pathways.

Elimination

Isatuximab-irfc total clearance decreased with increasing dose and with multiple doses. At steady state, the near elimination (≥99%) of isatuximab-irfc from plasma after the last dose is predicted to occur in approximately 2 months. The elimination of isatuximab-irfc was similar when given as a single agent or as combination therapy.

Specific Populations

Isatuximab-irfc exposure (AUC) at steady state decreases with increasing body weight. The following factors have no clinically meaningful effect on the exposure of isatuximab-irfc: age (36 to 85 years, 70 patients were >75 years old), sex, race (Caucasian, Black, Asian), renal impairment (eGFR<90 mL/min/1.73 m^2), and mild hepatic impairment (total bilirubin 1 to 1.5 times upper limit of normal [ULN] or aspartate amino transferase [AST] > ULN). The effect of moderate (total bilirubin >1.5 times to 3 times ULN and any AST) and severe (total bilirubin >3 times ULN and any AST) hepatic impairment on isatuximab-irfc pharmacokinetics is unknown.

No dose adjustments are recommended in these specific patient populations.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity and genotoxicity studies have not been conducted with isatuximab-irfc. Fertility studies have not been conducted with isatuximab-irfc.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Multiple Myeloma

ICARIA-MM

The efficacy and safety of SARCLISA in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone (Isa-Pd) were evaluated in ICARIA-MM (NCT02990338), a multicenter, multinational, randomized, open-label, 2-arm, phase 3 study in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Patients had received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor.

A total of 307 patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either SARCLISA in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone (Isa-Pd, 154 patients) or pomalidomide and low-dose dexamethasone (Pd, 153 patients). Treatment was administered in both groups in 28-day cycles until disease progression or unacceptable toxicity. SARCLISA 10 mg/kg was administered as an intravenous infusion weekly in the first cycle and every two weeks thereafter. Pomalidomide 4 mg was taken orally once daily from day 1 to day 21 of each 28-day cycle. Low-dose dexamethasone (orally or intravenously) 40 mg (20 mg for patients ≥75 years of age) was given on days 1, 8, 15, and 22 for each 28-day cycle.

Overall, demographic and disease characteristics at baseline were similar between the two treatment groups. The median patient age was 67 years (range 36-86), 20% of patients were ≥75 years; 10% of patients entered the study with a history of COPD or asthma. The proportion of patients with renal impairment (creatinine clearance <60 mL/min/1.73 m^2) was 34%. The International Staging System (ISS) stage at study entry was I in 37%, II in 36% and III in 25% of patients. Overall, 20% of patients had high-risk chromosomal abnormalities at study entry; del(17p), t(4;14) and t(14;16) were present in 12%, 8% and 2% of patients, respectively.

The median number of prior lines of therapy was 3 (range 2-11). All patients received a prior proteasome inhibitor, all patients received prior lenalidomide, and 56% of patients received prior stem cell transplantation; the majority of patients (93%) were refractory to lenalidomide, 76% to a proteasome inhibitor, and 73% to both an immunomodulator and a proteasome inhibitor.

The median duration of treatment was 41 weeks for Isa-Pd group compared to 24 weeks for Pd group.

The efficacy of SARCLISA was based upon progression-free survival (PFS). PFS results were assessed by an Independent Response Committee based on central laboratory data for M-protein and central radiologic imaging review using the International Myeloma Working Group (IMWG) criteria. The improvement in PFS represented a 40% reduction in the risk of disease progression or death in patients treated with Isa-Pd.

Efficacy results are presented in Table 5 and Kaplan-Meier curve for PFS is provided in Figure 1.

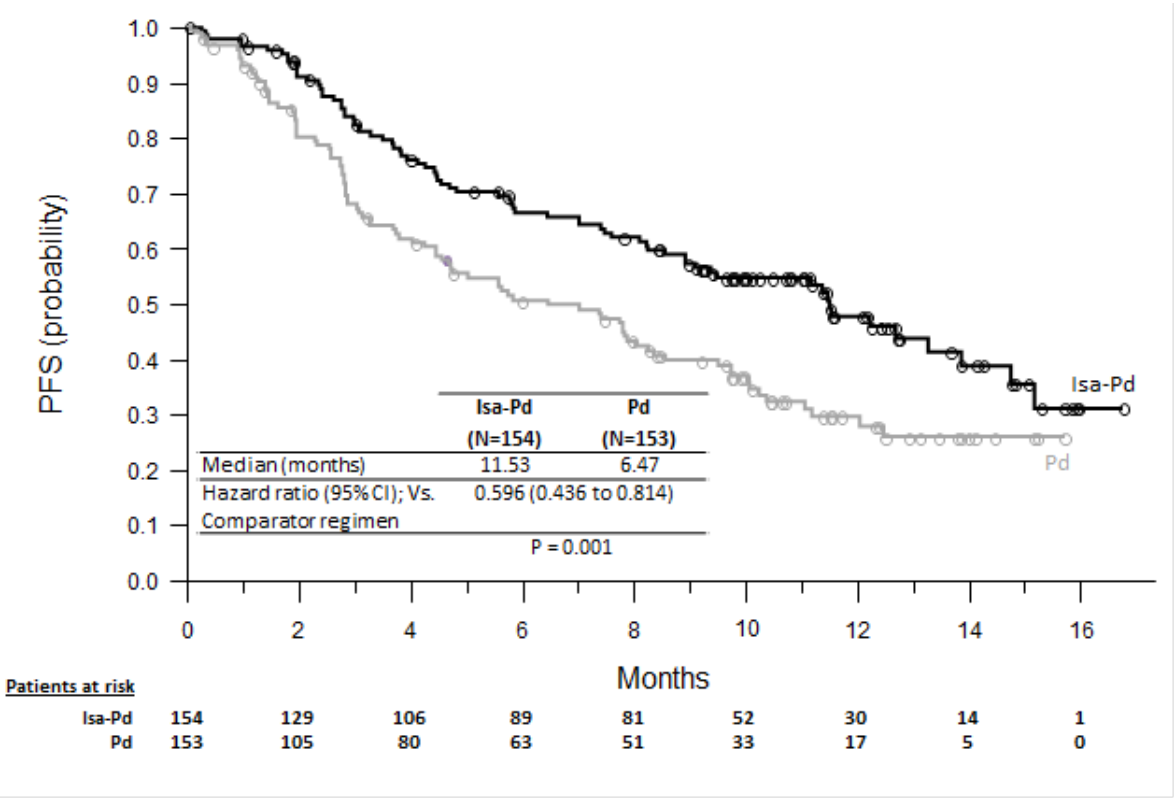
Table 5: Efficacy of SARCLISA in Combination with Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone versus Pomalidomide and Dexamethasone in the Treatment of Multiple Myeloma (ICARIA-MM)

Endpoint	**SARCLISA + Pomalidomide + Dexamethasone N=154**	**Pomalidomide + Dexamethasone N=153**
Progression-Free Survival		
Median (months) [95% CI]	11.53 [8.94-13.9]	6.47 [4.47-8.28]
Hazard ratio[a] [95% CI]	0.596 [0.44-0.81]	
p-value[a] (stratified log-rank test)	0.0010	
Overall Response Rate[b] Responders (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) [95% CI][c]	93 (60.4) [52.2%-68.2%]	54 (35.3) [27.8%-43.4%]
p-value (stratified Cochran-Mantel-Haenszel)[a]	<0.0001	
Stringent Complete Response (sCR) + Complete Response (CR) n (%)	7 (4.5)	3 (2)
Very Good Partial Response (VGPR) n (%)	42 (27.3)	10 (6.5)
Partial Response (PR) n (%)	44 (28.6)	41 (26.8)

[a] Stratified on age (<75 years versus ≥75 years) and number of previous lines of therapy (2 or 3 vs >3) according to IRT.
[b] sCR, CR, VGPR and PR were evaluated by the IRC using the IMWG response criteria.
[c] Estimated using Clopper-Pearson method.

The median time to first response in responders was 35 days in Isa-Pd group versus 58 days in Pd group. The median duration of response was 13.3 months (95% CI: 10.6-NR) in the Isa-Pd group versus 11.1 months (95% CI: 8.5-NR) in the Pd group. Median overall survival was not reached for either treatment group. At a median follow-up time of 11.6 months, 43 (27.9%) patients on Isa-Pd and 56 (36.6%) patients on Pd had died. The OS results at interim analysis did not reach statistical significance.

Figure 1: Kaplan-Meier Curves of PFS – ITT Population – ICARIA-MM (assessment by the IRC)



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

SARCLISA (isatuximab-irfc) injection is a clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution, essentially free of visible particulates, supplied as follows:

- One 100 mg/5 mL single-dose vial in a carton: NDC 0024-0654-01
- One 500 mg/25 mL single-dose vial in a carton: NDC 0024-0656-01

16.2 Storage

Store in a refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) in the original carton to protect from light. Do not freeze. Do not shake.

16.3 Handling and Disposal

Discard unused portion of solution. All materials that have been utilized for dilution and administration should be disposed of according to standard procedures.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Infusion-Related Reaction

Instruct patients to immediately report any occurrence of symptoms occurring within 24 hours of start of infusion to their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Neutropenia

Inform patients about the risk of neutropenia and infection during SARCLISA treatment and the importance of reporting immediately any fever or symptoms of infection to their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Second Primary Malignancies

Inform patients of the risk of developing second primary malignancies during treatment with SARCLISA in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Interference with Laboratory Tests

Advise patients to inform healthcare providers and transfusion center personnel that they are treated with SARCLISA in case a red blood cell transfusion is planned *[see Warnings and Precautions (5.4) and Drug Interactions (7.1)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise women of the potential hazard to a fetus and to avoid becoming pregnant during treatment and for at least 5 months after the last dose of SARCLISA *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Advise patients that pomalidomide has the potential to cause fetal harm and has specific requirements regarding contraception, pregnancy testing, blood and sperm donation, and transmission in sperm. Advise patients to report suspected or known pregnancies. Pomalidomide is only available through a REMS program *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Manufactured by:
sanofi-aventis U.S. LLC
Bridgewater, NJ 08807
A SANOFI COMPANY
U.S. License No. 1752

SARCLISA is a registered trademark of Sanofi

©2020 sanofi-aventis U.S. LLC

Patient Information
SARCLISA® (sar-cli-sa)
(isatuximab-irfc)
injection

SARCLISA is used in combination with other medicines called pomalidomide and dexamethasone. You should also read the Medication Guide that comes with pomalidomide. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about dexamethasone.

What is SARCLISA?

SARCLISA is a prescription medicine used in combination with pomalidomide and dexamethasone to treat adults who have received at least 2 prior therapies, including lenalidomide and a proteasome inhibitor, to treat multiple myeloma.

It is not known if SARCLISA is safe and effective in children.

Do not receive SARCLISA if you have a history of a severe allergic reaction to isatuximab-irfc or any of the ingredients in SARCLISA. See the end of this leaflet for complete list of ingredients in SARCLISA.

Before receiving SARCLISA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- are pregnant or plan to become pregnant. SARCLISA may harm your unborn baby. You should not receive SARCLISA during pregnancy.
  - Females who are able to become pregnant should use an effective method of birth control during treatment and for 5 months after your last dose of SARCLISA. Talk to your healthcare provider about birth control methods that you can use during this time.

  Tell your healthcare provider right away if you think you are pregnant or become pregnant during treatment with SARCLISA.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if SARCLISA passes into your breast milk. You should not breastfeed during treatment with SARCLISA.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will I receive SARCLISA?

- SARCLISA will be given to you by your healthcare provider by intravenous (IV) infusion into your vein.
- SARCLISA is given in treatment cycles of 28 days (4 weeks), together with the medicines pomalidomide and dexamethasone.
  - In cycle 1, SARCLISA is usually given weekly.
  - Starting in cycle 2, SARCLISA is usually given every 2 weeks.

  Your healthcare provider will decide how long you should receive SARCLISA.
- If you miss any appointments, call your healthcare provider as soon as possible to reschedule your appointment.
- Your healthcare provider will give you medicines before each dose of SARCLISA, to help reduce the risk of infusion reactions (make them less frequent and severe).

What are the possible side effects of SARCLISA?

SARCLISA may cause serious side effects including:

- **Infusion reactions**. Infusion reactions are common with SARCLISA and can sometimes be severe.
  - Your healthcare provider will prescribe medicines before each infusion of SARCLISA to help decrease your risk for infusion reactions or to help make any infusion reaction less severe. You will be monitored for infusion reactions during each dose of SARCLISA.
  - Your healthcare provider may slow down or stop your infusion, or completely stop treatment with SARCLISA if you have an infusion reaction.

  Tell your healthcare provider right away if you develop any of the following symptoms of infusion reaction during or within 24 hours after an infusion of SARCLISA:
  - feeling short of breath
  - cough
  - chills
  - nausea
- **Decreased white blood cell counts.** Decreased white blood cell counts are common with SARCLISA and certain white blood cells can be severely decreased. You may have an increased risk of getting certain infections, such as upper and lower respiratory infections.

  Your healthcare provider will check your blood cell counts during treatment with SARCLISA. Your healthcare provider may prescribe an antibiotic or antiviral medicine to help prevent infection, or a medicine to help increase your white blood cell counts during treatment with SARCLISA.

  Tell your healthcare provider right away if you develop any fever or symptoms of infection during treatment with SARCLISA.

- **Risk of new cancers.** New cancers have happened in people during treatment with SARCLISA. Your healthcare provider will monitor you for new cancers during treatment with SARCLISA.
- **Change in blood tests.** SARCLISA can affect the results of blood tests to match your blood type. Your healthcare provider will do blood tests to match your blood type before you start treatment with SARCLISA. **Tell all of your healthcare providers that you are being treated with SARCLISA before receiving blood transfusions.**

The most common side effects of SARCLISA include:

- lung infection (pneumonia)
- upper respiratory tract infection
- diarrhea
- decreased red blood cell counts (anemia)
- decreased platelet counts (thrombocytopenia)

These are not all the possible side effects of SARCLISA. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of SARCLISA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about SARCLISA that is written for health professionals.

What are the ingredients in SARCLISA?

Active ingredient: isatuximab-irfc

Inactive ingredients: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sucrose, and water for injection.

Manufactured by: sanofi-aventis U.S. LLC, Bridgewater, NJ 08807, A SANOFI COMPANY, U.S. License No. 1752
SARCLISA is a registered trademark of Sanofi ©2020 sanofi-aventis U.S. LLC
For more information, go to www.sanofi-aventis.us or call 1-800-633-1610.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: March 2020

SANOFI

ISATUXIMAB

COMPANY CORE DATA SHEET

(Note: Only contains CCSI- if applicable)

FULLY REFERENCED VERSION
STRICTLY CONFIDENTIAL

[redacted] Approval Date:	[redacted]	Version: [redacted]	Total number of pages: 28
Revision Date:	[redacted] (dd-Mmm-yyyy)		
Review Date:	[redacted] (dd-Mmm-yyyy)		

＊2～28ページは非公開のため削除した。

サノフィ株式会社

サークリサ点滴静注 100mg／同点滴静注 500mg

1.7 同種同効品一覧

＊最新の添付文書を参照してください。

Total number of pages: 2

販売名	[サークリサ点滴静注 100mg／サークリサ点滴静注 500mg]	[ダラザレックス点滴静注 100mg／ダラザレックス点滴静注 400mg]	[エムプリシティ点滴静注用 300mg／エムプリシティ点滴静注用 400mg]
一般名	イサツキシマブ(遺伝子組換え)	ダラツムマブ（遺伝子組換え）製剤	エロツズマブ（遺伝子組換え）製剤
会社名	サノフィ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	ブリストル・マイヤーズ　スクイブ株式会社
効能又は効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫	多発性骨髄腫	再発又は難治性の多発性骨髄腫
添付文書改訂日	—	2019 年 12 月	2019 年 11 月

＊この添付文書（案）は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照すること。

添付文書（案）

20〇〇年〇月作成（第１版）

貯　　法：2～8℃保存 使用期限：36 箇月 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

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

サークリサ点滴静注 100 mg

サークリサ点滴静注 500 mg

SARCLISA

日本標準商品分類番号

承認番号	
販売開始	

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に行うこと。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 100 mg	サークリサ点滴静注 500 mg
成分		1 バイアル中の分量	
有効成分	イサツキシマブ（遺伝子組換え）	100 mg/5 mL（20 mg/mL）	500 mg/25 mL（20 mg/mL）
添加物	L-ヒスチジン	7.3 mg	36.5 mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	11.1 mg	55.5 mg
	精製白糖	500 mg	2500 mg
	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

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

ポ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 10 mg/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　ポ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、H_2 受容体拮抗剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。［17.1.1 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 250 mL とし、175 mg/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 400 mg/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*：
Grade 1*以下に回復するまで休薬すること。回復後、87.5 mg/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 50 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで投与速度を上げることができる。

・Grade 3*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*の好中球減少が発現した場合、好中球数が 1000/mm^{3}以上に回復するまで休薬すること。［11.1.2参照］

＊ 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%) 等の骨髄抑制が認められている。[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

種類／頻度	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 IgGκ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。IgGκ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。

14.1.3 250 mL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250 mL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 μm) 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。

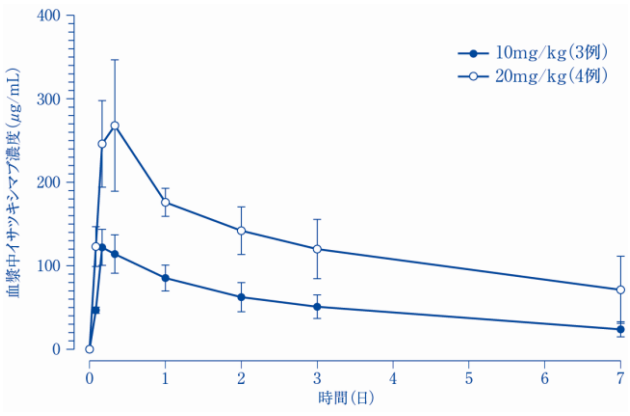
15.1.2 臨床試験において、皮膚有棘細胞癌、乳房血管肉腫、骨髄異形成症候群等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある。

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 10 mg/kg 又は 20 mg/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 10 mg/kg 又は 20 mg/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 10 mg/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	10 mg/kg	20mg/kg [注1)]
例数	3	4
C_{max}（μg/mL）	124±22.9	280±64.4
AUC_{1W}（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 5～20 mg/kg [注1)] をポ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 5～20 mg/kg [注1)] をポ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	10 mg/kg	20 mg/kg
例数	5	18	6
C_{max}（μg/mL）	91.3±19.8	141±18.8	297±16.7
AUC [a)]（μg･h/mL）	6100±2840	12800±2430 [b)]	27000±5620
C_{trough} [a)]（μg/mL）	17.2±14.6	43.1±15.3 [b)]	110±41.1
7 回目投与後（サイクル 3、1 日目）			
投与量	5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
例数	6	24	6
C_{max}（μg/mL）	167±34.5	403±163	648±246
AUC [a)]（μg･h/mL）	30900±10900	71000±34600 [c)]	156000±91000 [e)]
C_{trough} [a)]（μg/mL）	60.1±39.8	154±94.6 [d)]	308±240 [e)]

a）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）。

b）n=16

c）n=19

d）n=20

e）n=5

母集団薬物動態解析に基づき、本薬 10 mg/kg をポ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 10 mg/kg（併用療法）である。

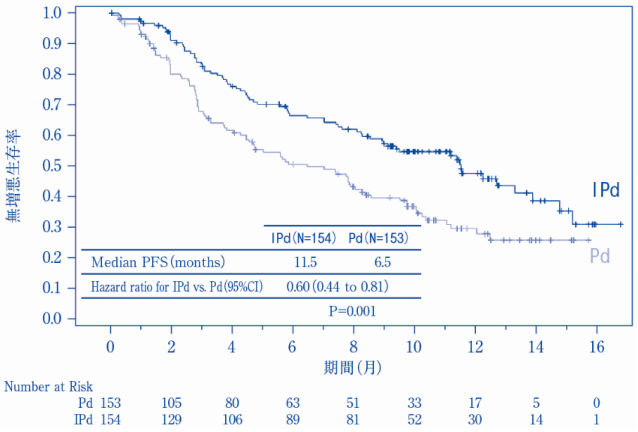
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ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2)] 307 名（日本人患者 13 例を含む）を対象に、ポマリドミド[注3)] 及びデキサメタゾン[注4)] の併用療法（Pd 療法）と Pd 療法に本剤[注5)] 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Ⅲ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)

注 2）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 3）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 4）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 20 mg）を 1、8、15 及び 22 日目に静脈内又は経口投与した。

注 5）本剤の用法及び用量：28 日間を 1 サイクルとし、1 日 1 回 10 mg/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。

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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イサツキシマブは、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

イサツキシマブは、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：イサツキシマブ（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（γ1 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。

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）（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2）
4)　社内資料：海外第1b相試験（TCD14079パートA）（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2）
5)　社内資料：母集団薬物動態解析（POH0503）（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2）
6)　社内資料：国際共同第3相試験（EFC14335/ICARIA-MM）（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.2）
7)　社内資料：非臨床薬効薬理試験（20XX年XX月XX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

製造販売

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

添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

1　「効能又は効果」（案）

再発又は難治性の多発性骨髄腫

[設定根拠]

イサツキシマブ（遺伝子組換え）の効能・効果（案）は、主に日本を含む国際共同第 3 相試験である EFC14335 試験及び第 1b 相試験である TCD14079 試験 パート A の成績に基づき設定した。

EFC14335 試験は、再発又は難治性の多発性骨髄腫（MM）患者を対象にイサツキシマブとポマリドミド及び低用量デキサメタゾン（IPd）の併用投与をポマリドミド及び低用量デキサメタゾン（Pd）の併用投与と比較する第 3 相、ランダム化、オープンラベル、多施設共同試験であった。TCD14079 試験 パート A は、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投与の安全性、薬物動態及び有効性を検討する第 1b 相試験であった。

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）であり、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 17.6 か月（95%CI ：6.80～20.50）であった。

EFC14335 試験で認められた中央検査機関のデータに基づく独立効果判定委員会（IRC）評価による PFS の改善（主解析）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）。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。

また、ORR 及び奏効の深さの改善効果が、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。全てのサブグループの ORR は、全体の結果と一貫性がみられた。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 TCD14079 試験 パート A では、ORR は 64.5%であり、VGPR 以上の達成率は 22.6%であった。

EFC14335 試験では、Pd 群と比較して IPd 群で、OS の延長を示す傾向が認められた（HR=0.687）。Follow-up 期間の中央値（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 の中央値に未達であり、OS の 25 パーセンタイル値（95%CI）は IPd 群で 10.64 か月（7.688～14.456）、

Pd 群で 6.60 か月（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 ：6.2～推定不能）であった。

以上より、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。

EFC14335 試験の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。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。

また、安全性についても、EFC14335 試験の全体集団と日本人集団の安全性プロファイルに大きな差異は見られなかった。

以上より、再発又は難治性の MM 患者に対しイサツキシマブをポマリドミド及びデキサメタゾンと併用投与することにより有効性が期待できると判断し、本剤の申請効能・効果（案）を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定した。

2　「用法及び用量」（案）

ポ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 10 mg/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。

[設定根拠]

本剤の用法・用量は、主に単剤療法試験（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 TED14095 試験）及びイサツキシマブを Pd 療法と併用した試験（EFC14335 試験及び TCD14079 試験）の成績に基づき設定した。これらの試験において、イサツキシマブ 10 mg/kg 又は 20 mg/kg の用量を、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）点滴静注により投与した（以降、この投与間隔を QW/Q2W とする）。

単剤療法試験（TED10893 試験第 1 相及び第 2 相ステージ 1、TED14154 試験パート A）の併合解析結果より、イサツキシマブ単剤療法の ORR は 10 mg/kg QW/Q2W（24.3%）と 20 mg QW/Q2W（22.6%）で同程度であることが示された。また、TCD14079 試験 パート A において、Pd 療法との併用で異なる用量のイサツキシマブ（10 mg/kg QW/Q2W 及び 20 mg/kg QW/Q2W）を検討した結果、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。

EFC14335 試験の結果から、イサツキシマブを 10 mg/kg QW/Q2W で投与したときの有効性が確認され、PK/PD 解析では、イサツキシマブの曝露量と ORR 及び無増悪生存率との間に正の相関が認められた。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。

一方、再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫（MM） 患者については、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。また、主要な第 3 相 EFC14335 試験において、日本人集団及び日本人を含む東アジア人集団の有効性の結果は、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 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判断した。

添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

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に行うこと。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。

[設定根拠]

本剤は抗悪性腫瘍剤であり、安全性に配慮した適正使用が必要であることから、国内の他の抗悪性腫瘍剤の添付文書記載を参考に設定した。

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

[設定根拠]

一般的な注意事項として、本剤の企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）に基づき設定した。

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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[設定根拠]

5.1：　本剤の有効性及び安全性の主要な根拠となった国際共同第 3 相試験（EFC14335/ICARIA-MM 試験）の対象患者に基づき設定した。

5.2：　本剤の対象患者の選択が適切に実施できるように、「17.臨床成績」の項に詳細を記載の上、これに留意する必要がある旨の注意喚起を行う目的で設定した。

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　ポ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、H_2受容体拮抗剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。［17.1.1 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 250 mL とし、175 mg/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 400 mg/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*：

Grade 1*以下に回復するまで休薬すること。回復後、87.5 mg/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 50 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで投与速度を上げることができる。

・Grade 3*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*の好中球減少症が発現した場合、好中球数が 1000/mm^3以上に回復するまで休薬すること。［11.1.2 参照］

[設定根拠]

7.1：　本剤の有効性及び安全性はポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与において検証されたものであるため、適正使用の観点から設定した。

7.2： 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤の投与にあたり、本剤との併用投与における臨床成績の詳細及び有効性及び安全性を十分理解する必要があることから設定した。

7.3： 本剤の有効性及び安全性はポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与において検証されたものであるため、適正使用の観点から設定した。

7.4： 本剤の臨床試験では infusion reaction のリスクと重症度を軽減させるための前投与が実施されており、これは本剤を安全に投与する上での必要な措置であることから設定した。

7.5： 本剤を安全に投与するためには infusion reaction が発現する可能性を考慮して投与速度を調節する必要があるため、臨床試験での投与方法に基づいて設定した。

7.6： 本剤投与による infusion reaction が発現した場合に推奨される対処方法について注意喚起するため、臨床試験での推奨事項に基づいて設定した。

7.7： 本剤投与時に好中球減少症が発現した場合に推奨される対処方法について注意喚起するため、臨床試験での推奨事項に基づいて設定した。

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］

[設定根拠]

8.1： ポマリドミド・デキサメタゾン療法に本剤を併用投与する場合、Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現頻度が高くなる傾向が認められているため、定期的な血液検査等が必要であることの注意喚起として設定した。

8.2： 抗 CD38 抗体である本剤の特徴として血清学的検査（間接抗グロブリン試験）への干渉が起こる可能性があるため、本件の注意喚起として設定した。

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。［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。

[設定根拠]

9.4：　本剤の受胎能に対する影響は検討されておらず不明であり、その注意喚起として設定した。

9.5：　IgG1 モノクローナル抗体である本剤が胎盤を通過し、生殖発生毒性が認められる懸念があることから、その注意喚起として設定した。

9.6：　IgG1 モノクローナル抗体である本剤が乳汁中に移行する可能性が考えられることから、その注意喚起として設定した。

9.7：　18 歳未満の患者における本剤の投与経験がないため、その事実に基づいて設定した。

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。

[設定根拠]

副作用に対する一般的な注意喚起として設定した。

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%）等の骨髄抑制が認められている。［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。

[設定根拠]

本剤で特に注意を要する副作用について設定した。

なお、副作用の発現頻度は、EFC14335 試験の本剤投与群に認められた「治験薬と因果関係のある有害事象」の発現頻度に基づいている。

11.2　その他の副作用

種類／頻度	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

[設定根拠]

EFC14335 試験において本剤投与群の方が対照群よりも 5%以上発現頻度が高かった有害事象を主な採択基準として、その他の副作用を示した。なお、11.1 項と同様に、副作用の発現頻度は、EFC14335 試験の本剤投与群に認められた「治験薬と因果関係のある有害事象」の発現頻度に基づいている。

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。

[設定根拠]

12.1：　抗 CD38 抗体である本剤の特徴として血清学的検査への干渉が起こる可能性があるため、その注意喚起として設定した。

12.2：　IgG κ 型モノクローナル抗体である本剤を多発性骨髄腫の患者に用いる場合、血清中 M タンパク量に基づく効果判定への干渉が起こる可能性があるため、その注意喚起として設定した。

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。

14.1.3　250 mL 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 250 mL の希釈液を調製する。

14.1.4　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-酢酸ビニル製の輸液バッグを使用すること。

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。

[設定根拠]

本剤の調製時に必要な注意について CCDS 及び臨床試験で用いられた調製方法に基づき設定した。

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 μm）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。

[設定根拠]

本剤の投与時に必要な注意について CCDS に基づき設定した。

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。

[設定根拠]

抗薬物抗体（ADA）が認められる可能性があること及び二次性悪性腫瘍が発現する可能性があることの注意喚起として設定した。

20 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

[設定根拠]

開封後の遮光保存の必要性について注意喚起するため設定した。

サノフィ株式会社

サークリサ点滴静注 100mg／同点滴静注 500mg

1.9 一般的名称に係る文書

Total number of pages: 2

1　医薬品一般的名称（JAN）

平成 29 年 12 月 26 日付薬生薬審発 1226 第 1 号により以下のように通知されている。

JAN:　(日本名)　イサツキシマブ（遺伝子組換え）
　　(英名)　Isatuximab (Genetical Recombination)

2　INN

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN), WHO Drug Information, Vol. 29 No. 3, 2015 (Recommended INN list 74) に以下の名称で掲載された。

INN: isatuximab

薬生薬審発 1226 第 1 号
平 成 29 年 12 月 26 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日付け薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　29-2-B4

JAN（日本名）：イサツキシマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Isatuximab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖 DIVMTQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQQKP GQSPRRLIYS

ASYRYIGVPD RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYSPPYTFGG

GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 QVQLVQSGAE VAKPGTSVKL SCKASGYTFT DYWMQWVKQR PGQGLEWIGT

IYPGDGDTGY AQKFQGKATL TADKSSKTVY MHLSSLASED SAVYYCARGD

YYGSNSLDYW GQGTSVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK

DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT

YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP

KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN

STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ

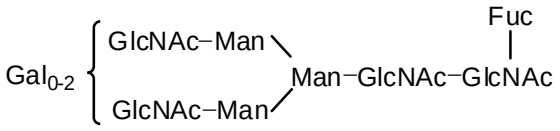
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV

LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N300：糖鎖結合；H 鎖 K450：部分的プロセシング

L 鎖 C214 – H 鎖 C223，H 鎖 C229 – H 鎖 C229，H 鎖 C232 – H 鎖 C232：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6456}H_{9938}N_{1702}O_{2026}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2192}H_{3377}N_{575}O_{679}S_{15}$

L 鎖　$C_{1036}H_{1596}N_{276}O_{334}S_{7}$

イサツキシマブは，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．イサツキシマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．イサツキシマブは，450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 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（分子量：約 148,000）である．

Isatuximab is a recombinant chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from mouse anti-human CD38 antibody and constant regions derived from human IgG1. Isatuximab is produced in Chinese hamster ovary cells. Isatuximab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 74

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2013* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 74

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 74

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

VV-REG-0809042 1.0

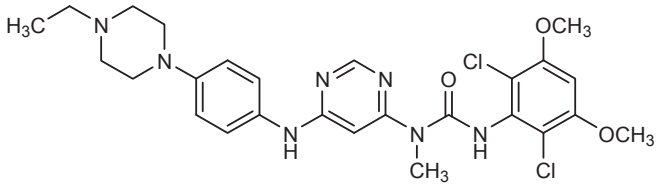
infigratinibum

infigratinib — *N'*-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-*N*-{6-[4-(4-ethylpiperazin-1-yl)anilino]pyrimidin-4-yl}-*N*-methylurea

infigratinib — *N'*-(2,6-dichloro-3,5-diméthoxyphényl)-*N*-{6-[4-(4-éthylpipérazin-1-yl)anilino]pyrimidin-4-yl}-*N*-méthylurée

infigratinib — *N'*-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-*N*-{6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)anilino]pirimidin-4-il}-*N*-metilurea

$C_{26}H_{31}Cl_2N_7O_3$



isatuximabum #

isatuximab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD38 (ADP-ribosyl cyclase 1, cyclic ADP-ribose hydrolase 1, cADPr hydrolase 1, T10)], chimeric monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-450) [*Mus musculus* VH (IGHV1-7*01 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (121-218), hinge (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV6-17*01 (89.50%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimer (229-229":232-232")-bisdisulfide

isatuximab — immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD38 (ADP-ribosyl cyclase 1, ADP-ribose cyclique hydrolase 1, cADPr hydrolase 1, T10)], anticorps monoclonal chimérique;
chaîne lourde gamma1 (1-450) [*Mus musculus* VH (IGHV1-7*01 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (121-218), charnière (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV6-17*01 (89.50%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure

isatuximab — inmunoglobulina G1-kappa, anti-[CD38 de *Homo sapiens* (ADP-ribosil ciclasa 1, hidrolasa 1 de ADP-ribosa cíclica, cADPr hidrolasa 1, T10)], anticuerpo monoclonal quimérico;
cadena pesada gamma1 (1-450) [*Mus musculus* VH (IGHV1-7*01 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (121-218), bisagra (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV6-17*01 (89.50%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VAKPGTSVKL SCKASGYTFT DYWMQWVKQR PGQGLEWIGT  50
IYPGDGDTGY AQKFQGKATL TADKSSKTVY MHLSSLASED SAVYYCARGD 100
YYGSNSLDYW GQGTSVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQQKP GQSPRRLIYS  50
ASYRYIGVPD RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYSPPYTFGG 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 147-203 264-324 370-428
22"-96" 147"-203" 264"-324" 370"-428"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 223-214' 223"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 229-229" 232-232"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
300, 300"

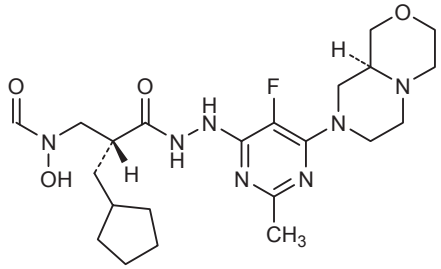
lanopepdenum

lanopepden — *N*-[(2*R*)-2-(cyclopentylmethyl)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9a*S*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-yl]-2-methylpyrimidin-4-yl}hydrazin-1-yl)-3-oxopropyl]-*N*-hydroxyformamide

lanopepdène — *N*-[(2*R*)-2-(cyclopentylméthyl)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9a*S*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-yl]-2-méthylpyrimidin-4-yl}hydrazin-1-yl)-3-oxopropyl]-*N*-hydroxyformamide

lanopepdén — *N*-[(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9a*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]-2-metilpirimidin-4-il}hidrazin-1-il)-3-oxopropil]-*N*-hidroxiformamida

$C_{22}H_{34}FN_7O_4$



lascufloxacinum

lascufloxacin — 7-{(3*S*,4*S*)-3-[(cyclopropylamino)methyl]-4-fluoropyrrolidin-1-yl}-6-fluoro-1-(2-fluoroethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

lascufloxacine — acide 7-{(3*S*,4*S*)-3-[(cyclopropylamino)méthyl]-4-fluoropyrrolidin-1-yl}-6-fluoro-1-(2-fluoroéthyl)-8-méthoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

サノフィ株式会社

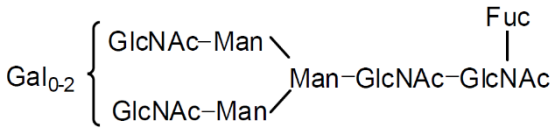
サークリサ点滴静注 100mg／同点滴静注 500mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 4

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	イサツキシマブは，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．イサツキシマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．イサツキシマブは，450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 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（分子量：約 148,000）である． （別名：イサツキシマブ（遺伝子組換え））
構造式	イサツキシマブのアミノ酸配列及びジスルフィド結合： L鎖 DIVMTQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQQKP GQSPRRLIYS ASYRYIGVPD RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYSPPYTFGG GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC H鎖 QVQLVQSGAE VAKPGTSVKL SCKASGYTFT DYWMQWVKQR PGQGLEWIGT IYPGDGDTGY AQKFQGKATL TADKSSKTVY MHLSSLASED SAVYYCARGD YYGSNSLDYW GQGTSVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N300：糖鎖結合；H 鎖 K450：部分的プロセシング L 鎖 C214 - H 鎖 C223，H 鎖 C229 - H 鎖 C229，H 鎖 C232 - H 鎖 C232：ジスルフィド結合

	主な糖鎖の推定構造：  $C_{6456}H_{9938}N_{1702}O_{2026}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖） H 鎖 $C_{2192}H_{3377}N_{575}O_{679}S_{15}$ L 鎖 $C_{1036}H_{1596}N_{276}O_{334}S_{7}$
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫
用法・用量	ポ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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	サークリサ点滴静注 100mg： 1 製剤（5mL）中にイサツキシマブ（遺伝子組換え）を 100mg 含有する サークリサ点滴静注 500mg： 1 製剤（25mL）中にイサツキシマブ（遺伝子組換え）を 500mg 含有する
毒性	急性（3 週間反復投与試験の投与初日の成績を参考にした）： 動物種 / 投与経路 / 概略の致死量(mg/kg) カニクイザル / 静脈内 / ♂♀：＞100 亜急性：

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与
期間</th><th>投与
経路</th><th>投与量
(mg/kg/回)</th><th>無毒性量
(mg/kg/回)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>3 週間
（週 1 回
投与）</td><td>静脈内</td><td>0, 20, 50, 100</td><td>♂♀：100</td><td>いずれの投与群及び検査項目においても、イサツキシマブに関連した所見は認められなかった。</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 307 名（日本人患者 13 名を含む）を対象に、ポマリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Pd 療法）と Pd 療法に本剤（イサツキシマブ）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 相試験において、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。</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>サノフィ株式会社</td></tr>
</table>

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ（案）

一般名：	イサツキシマブ（遺伝子組換え）
販売名：	サークリサ点滴静注 100mg サークリサ点滴静注 500mg
申請者：	サノフィ株式会社
効能・効果：	再発又は難治性の多発性骨髄腫
用法・用量：	ポ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。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☒動物由来成分（血液、その他） 原材料名；CHO ■ 細胞、ウシ胎児血清
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞（別紙様式２（CHO ■ 細胞）参照）、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、☐製剤添加剤、☒その他（別紙様式２（ウシ胎児血清）参照）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（生物由来原料基準）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式２のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙１のとおり
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙２のとおり

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	CHO ■ 細胞株
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	別紙 3 のとおり
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去処理等の処理は行っていない。ただし別紙 3 に示すとおり、マスター・セル・バンク（MCB）、ワーキング・セル・バンク（WCB）、*in vitro* 細胞齢の上限にまで培養された細胞（LIVCA）及び製造終了時の細胞のセル・バンク（EPCB）において、感染性物質の存在は否定されている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 1 のとおり

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	ウシ胎児血清
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☒反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、☒その他（下記参照）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	別紙３のとおり
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	宿主細胞である CHO [redacted] 細胞株が樹立される時にウシ胎児血清が使用されている。 ウシ胎児血清はニュージーランド産であり、供給業者により報告された血清ロットのウシに由来するウイルスの試験結果において陰性であることが確認されている。また MCB、LIVCA 及び[redacted]のウイルス試験（[redacted]に対する試験を含む）において、感染性物質の汚染がないことが確認されている（別紙３参照）。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙２のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙１のとおり

別紙 1

1　ウイルスクリアランス

イサツキシマブ精製工程におけるウイルスクリアランス能を測定するため、ウイルスクリアランス試験を実施した。

1.1　ウイルスクリアランス試験のデザイン

1.1.1　評価した工程

精製工程における以下の 4 ステップでのウイルスの除去／不活化能を評価した。

- [redacted] 処理
- [redacted]クロマトグラフィー
- [redacted]クロマトグラフィー
- ウイルスろ過

1.1.2　使用したウイルス

イサツキシマブの製造は遺伝子組換え CHO 細胞株を用いており、「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日医薬審第 329 号）（以下、ICH Q5A）のケース [redacted] に該当する。ICH Q5A を元に、以下の 4 つのモデルウイルスを選択した。

- マウス白血病ウイルス（X-MuLV）
- マウス微小ウイルス（MVM）
- 仮性狂犬病ウイルス（PRV）
- レオウイルス 3 型（Reo3）

選択した 4 つのウイルスは表 1 に示すとおり、エンベロープの有無、サイズ、ゲノム及び形状の点から物理化学的に異なる特性を有する。したがって、このウイルスクリアランス試験によって[redacted]の[redacted]だけでなく、[redacted]も評価できる。

なお、MVM 及び Reo3 は[redacted] 処理に[redacted]を持つことが知られていることから、これら 2 つのウイルスについては[redacted] 処理ステップでの評価は行わなかった。

表 1 - イサツキシマブのウイルスクリアランス試験で選択したウイルスの特性

ウイルス	X-MuLV	MVM	PRV	Reo3
名称	マウス白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型
科	レトロウイルス科	パルボウイルス科	ヘルペスウイルス科	レオウイルス科
ゲノム	RNA	DNA	DNA	RNA
エンベロープ	有	無	有	無
サイズ（nm）	80～110	18～24	120～200	60～80
形状	球形	正 20 面体	正 20 面体	球形
物理的・化学的処理に対する抵抗性	低	非常に高い	中	中／高
代表性	内在性レトロウイルス様粒子の代替。CHO 細胞株に存在することが知られており、[redacted]に使用される。	[redacted]小型の非エンベロープ型ウイルスの代表。	エンベロープ型 DNA ウイルスを代表する非特異的モデルウイルス。	ヒトウイルスに関連したウイルス。

1.2 ウイルスクリアランス試験の結果

4 つのモデルウイルスに対するウイルスクリアランス指数（LRV）を表 2 に示す。

表 2 - イサツキシマブ製造工程におけるウイルスクリアランス指数のまとめ

Step	X-MuLV	MVM	PRV	Reo3
[redacted] inactivation				
[redacted]	>[redacted]	[redacted]	>[redacted]	[redacted]
[redacted]	>[redacted]	[redacted]	>[redacted]	[redacted]
[redacted] chromatography				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	>[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	>[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	>[redacted]	[redacted]
[redacted] chromatography				
[redacted]	>[redacted]	[redacted]	>[redacted]	>[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	>[redacted]	>[redacted]
[redacted]	>[redacted]	[redacted]	>[redacted]	[redacted]
[redacted]	>[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Virus Retentive Filtration[b]				
[redacted]	>[redacted]	>[redacted]	>[redacted]	>[redacted]
[redacted]	>[redacted]	[redacted]	>[redacted]	>[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total[a]	>16.65	9.24	>19.22	>9.97

a [redacted]

b [redacted]

[redacted] 処理ステップは、X-MuLV 及び PRV のクリアランスに有効なステップであることが明らかとなった（LRV≥[redacted]）。

[redacted]クロマトグラフィーステップは、PRV のクリアランスには有効（LRV≥[redacted]）であり、X-MuLV 及び MVM に[redacted]の効果（[redacted]<LRV<[redacted]）を示した一方、Reo3 のクリアランスには効果を示さなかった。

[redacted]クロマトグラフィーステップは、X-MuLV、MVM、PRV 及び Reo3 のクリアランスに有効なステップであることが明らかとなった（LRV≥[redacted]）。

ウイルスろ過ステップは、X-MuLV、PRV 及び Reo3 のクリアランスには有効（LRV≥[redacted]）であり、MVM には[redacted]の効果（[redacted]<LRV<[redacted]）を示した。

1.3 リスクアセスメント

以下のワーストケースを想定し、イサツキシマブ 1 投与量当たりの内在性レトロウイルス様粒子数を ICH Q5A に従い推定した。

- [redacted]、[redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

表 3 - 1 投与量当たりのレトロウイルス様粒子数の推定

パラメータ	値
A：[redacted]	[redacted]
B：[redacted]	[redacted]
C：[redacted]	[redacted]
D：[redacted]	[redacted]
E：[redacted]	[redacted]
F：[redacted]	[redacted]
G：[redacted]	[redacted]
H：[redacted]	[redacted]
J：[redacted]	[redacted]
K：[redacted]	[redacted]

表 3 から、レトロウイルス様粒子は [redacted] 投与（表 3 中の [redacted] の逆数）中に 1 粒子未満存在することに相当する。

1.4 結論

X-MuLV に対しては、[redacted] 処理ステップ、[redacted]クロマトグラフィーステップ及びウイルスろ過ステップの機序が異なる 3 つのステップにおいて頑健なクリアランスが示された。また、[redacted]クロマトグラフィーもクリアランスに寄与した。全体として 16.65 $\log_{10}$ のクリアランス指数を示した。

[redacted]の結果及びモデルウイルスである X-MuLV に対するクリアランスから、イサツキシマブの製造工程はレトロウイルス様粒子に対して [redacted]$\log_{10}$ の安全係数を有しており、これは [redacted] 万回投与中に [redacted] 粒子未満存在することに相当する。

MVM、PRV 及び Reo3 についてもウイルスクリアランス試験を実施した。

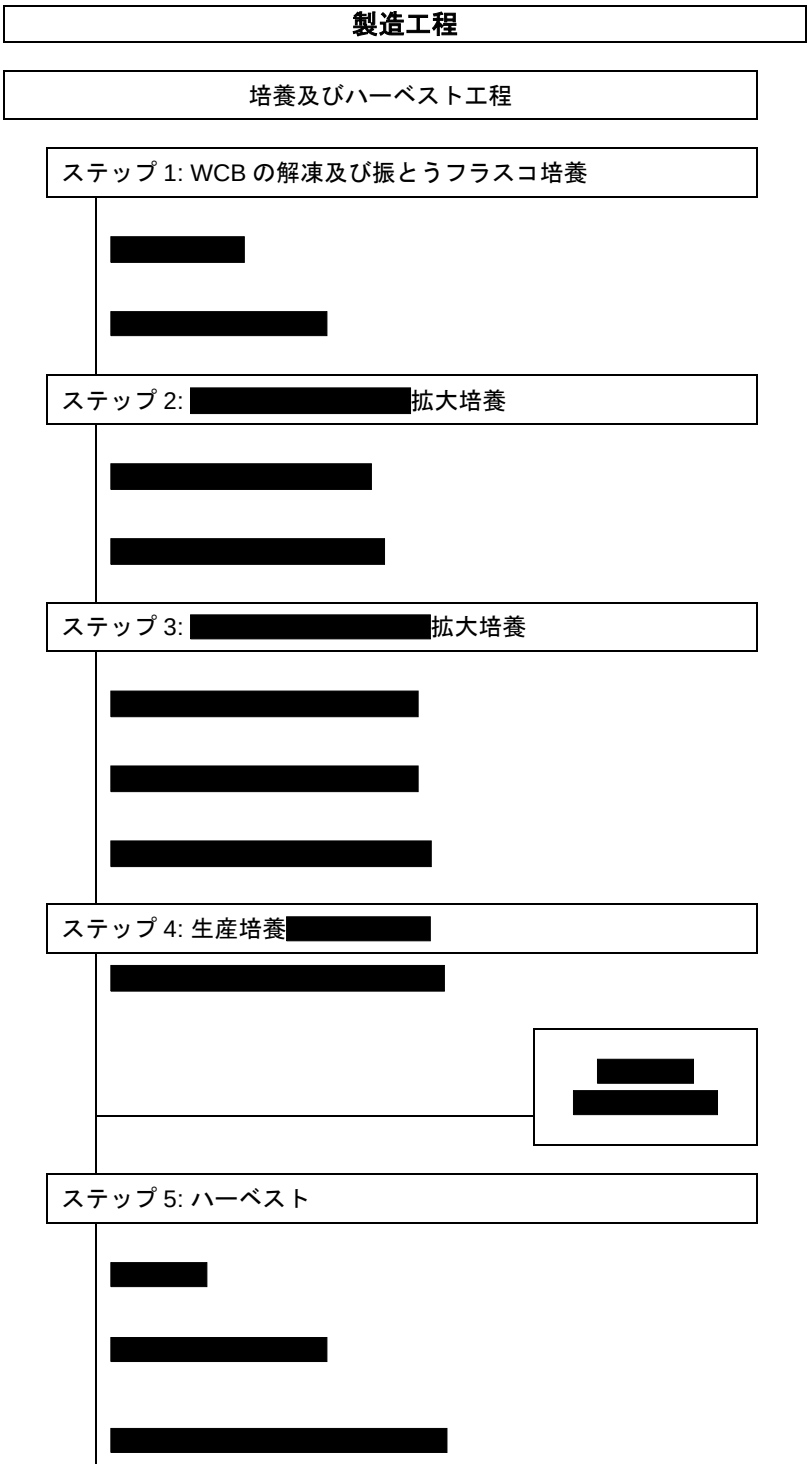
MVM に対しては、[redacted]クロマトグラフィーステップにおいて頑健なクリアランスが示され、機序が異なるウイルスろ過ステップもクリアランスに寄与した。全体として 9.24 $\log_{10}$ のクリアランス指数を示した。

PRV に対しては、[redacted] 処理ステップ、[redacted]クロマトグラフィーステップ、[redacted]クロマトグラフィーステップ及びウイルスろ過ステップの機序が異なる 4 つのステップにおいて頑健なクリアランスが示され、全体として 19.22 $\log_{10}$ のクリアランス指数を示した。

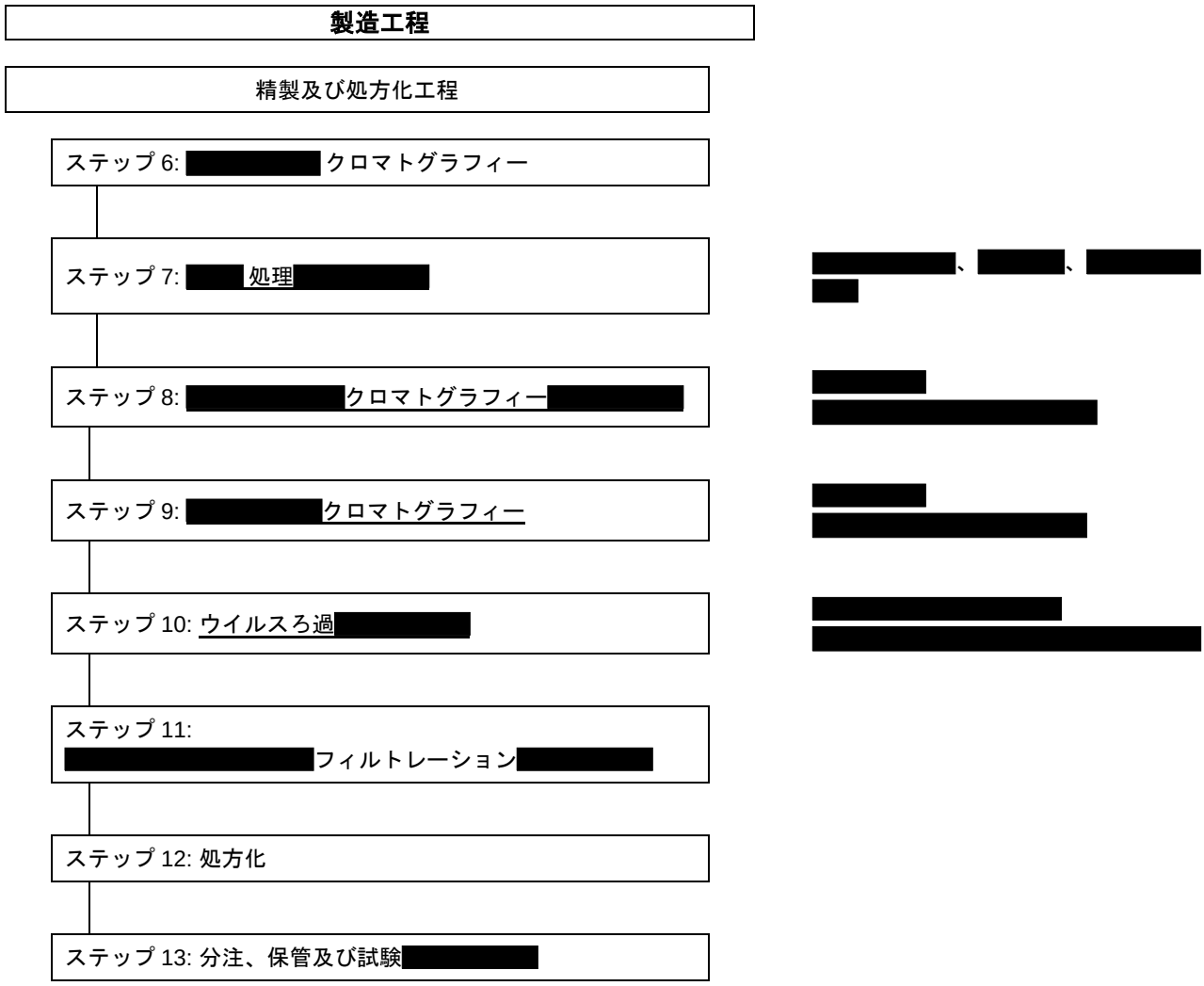
Reo3 に対しては、[redacted]クロマトグラフィーステップ及びウイルスろ過ステップの機序が異なる 2 つのステップにおいて頑健なクリアランスが示され、全体として 9.97 $\log_{10}$ のクリアランス指数を示した。

別紙 2

イサツキシマブ FDS 製造工程のフロー図

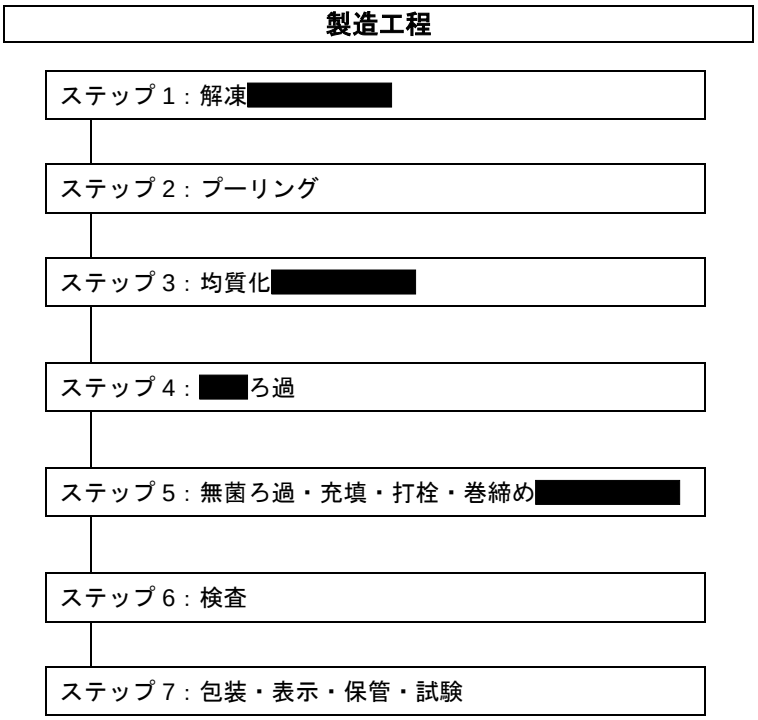


イサツキシマブFDS製造工程のフロー図 （続き）

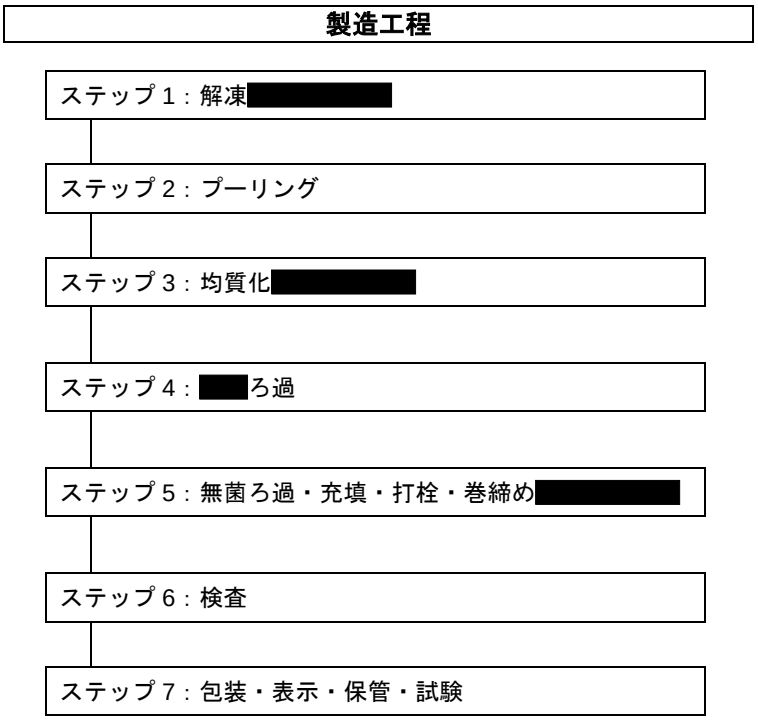


別紙 2

サークリサ点滴静注 100mg の製造方法のフロー図



サークリサ点滴静注 500mg の製造方法のフロー図



別紙 3

1　MCB の特性解析及び純度試験

MCB に対して表 1 に示す試験を実施した結果、MCB はチャイニーズハムスター由来であることが確認された。また、細菌、真菌及びマイコプラズマ汚染は確認されず、[redacted] 及び [redacted] 試験において外来性又は内在性感染性物質は検出されなかった。さらに、[redacted] の [redacted] は検出されなかった。

表 1 - MCB の特性解析及び純度試験（ロット [redacted]）

試験	判定基準	結果
無菌	[redacted]	増殖せず
マイコプラズマ（[redacted]）	[redacted]	陰性
マイコプラズマ（[redacted]及び[redacted]）	[redacted]	陰性
in vitro 試験（4 つの指標細胞株（[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）によるウイルス汚染検出）	[redacted]	陰性
in vitro 試験（[redacted]ウイルス）	[redacted]	陰性
in vitro 試験（[redacted]ウイルス）	[redacted]	陰性
in vivo 試験（[redacted]、成熟及び新生マウスを用いたウイルス汚染検出）	[redacted]	陰性
in vivo 試験（成熟及び乳飲みマウスを用いたウイルス汚染検出）	[redacted]	陰性
in vivo 試験（発育鶏卵を用いたウイルス汚染検出）	[redacted]	陰性
ハムスター抗体産生（HAP）試験	[redacted]	陰性
感染性試験（[redacted]ウイルス、[redacted] ウイルス及び[redacted]ウイルス）	[redacted]	陰性
培養細胞の透過電子顕微鏡（TEM）評価	[redacted]	外来性物質は 含まれていない
逆転写酵素活性（レトロウイルスの検出試験）	[redacted]	逆転写酵素活性は 見られない
マウスマイニュートウイルス（MVM）DNA 配列の検出（[redacted]）	[redacted]	MVM の DNA 配列は 見られない
リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（LCMV）RNA 検出（[redacted]）	[redacted]	陰性
[redacted]による同一性	[redacted]	チャイニーズハムスター

2　WCB の特性解析及び純度試験

WCB（ロット [redacted]）に対して表 2 に示す試験を実施した結果、WCB はチャイニーズハムスター由来であることが確認された。また、細菌、真菌及びマイコプラズマ汚染は確認されず、*in vitro* 試験において外来性又は内在性感染性物質は検出されなかった。

表 2 - WCB の特性解析及び純度試験結果（ロット [redacted]）

試験	判定基準	結果
無菌	[redacted]	増殖せず
マイコプラズマ（[redacted]）	[redacted]	陰性
マイコプラズマ（[redacted]及び[redacted]）	[redacted]	陰性
in vitro 試験（4 つの指標細胞株（[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）による外来性感染性物質検出）	[redacted]	陰性
MVM　DNA 配列の検出（[redacted]）	[redacted]	陰性
[redacted]による同一性	[redacted]	チャイニーズハムスター

3　*In vitro* 細胞齢の上限にまで培養された細胞（LIVCA）

LIVCA バッチにおける[redacted]及び製造終了時の細胞のセル・バンク（EPCB）に対する試験結果を表 3 及び表 4 に示す。試験は全て適否の判定基準に適合し、汚染は確認されなかった。

LIVCA バッチから得られた FDS は規格に適合した。結果を表 5 に示す。

表 3 LIVCA バッチにおける[redacted]における試験結果

試験	判定基準	結果
微生物汚染の検出	[redacted]	増殖せず
in vitro 試験（4 つの指標細胞株（[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）によるウイルス汚染検出）	[redacted]	陰性
逆転写酵素活性（レトロウイルスの検出試験）	[redacted]	感染性レトロウイルス汚染に起因する初期の顕著な逆転写酵素活性は見られない
マイコプラズマ（[redacted]）	[redacted]	陰性
マイコプラズマ（[redacted]及び[redacted]）	[redacted]	陰性
感染性試験（[redacted]ウイルス、[redacted]ウイルス、[redacted]ウイルス及び[redacted]ウイルス）	[redacted]	陰性
MVM の検出（[redacted]）	[redacted]	陰性（[redacted]）
ウイルス粒子の検出（電子顕微鏡）	[redacted]	レトロウイルス様粒子を除く特定ウイルス様粒子は見られない。[redacted]、[redacted]。

表 4 EPCB における試験結果

試験	判定基準	結果
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
無菌	[redacted]	増殖せず
in vitro 試験（4 つの指標細胞株（[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）によるウイルス汚染検出）	[redacted]	陰性
逆転写酵素活性（レトロウイルスの検出試験）	[redacted]	感染性レトロウイルス汚染に起因する初期の顕著な逆転写酵素活性は見られない
マイコプラズマ（[redacted]）	[redacted]	陰性
マイコプラズマ（[redacted]及び[redacted]）	[redacted]	陰性
感染性試験（[redacted]ウイルス、[redacted]ウイルス、[redacted]ウイルス及び[redacted]ウイルス）	[redacted]	陰性
MVM の検出（[redacted]）	[redacted]	陰性（[redacted]）
LCMV の検出（[redacted]）	[redacted]	陰性（[redacted]）
in vivo 試験（成熟マウスを用いたウイルス汚染検出）	[redacted]	陰性
in vivo 試験（乳飲みマウスを用いたウイルス汚染検出）	[redacted]	陰性
in vivo 試験（[redacted]を用いたウイルス汚染検出）	[redacted]	陰性
in vivo 試験（発育鶏卵を用いたウイルス汚染検出）	[redacted]	陰性
細胞培養形態における微細構造評価（電子顕微鏡を用いたレトロウイルス様粒子の特性解析）	[redacted]	レトロウイルス様粒子を除く特定ウイルス様粒子は見られない。[redacted]、[redacted]。
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	L 鎖：[redacted] H 鎖：[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]の同定	[redacted]	[redacted]

表 5 LIVCA バッチから得られたイサツキシマブ FDS の試験結果

試験	判定基準	LIVCA-[redacted]	LIVCA-[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

別紙 3

試験	判定基準	LIVCA-[redacted] [redacted]	LIVCA-[redacted] [redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

サノフィ株式会社

サークリサ点滴静注100mg／同点滴静注500mg

1.12　添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2 データ又は報告書
3.2.S 原薬
3.2.S.1 一般情報
3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.1.1-1	Nomenclature	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.1.2-1	Structure	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.1.3-1	General properties	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.2 製造
3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2.1-1	Manufacturer(s)	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2.2-1	description of manufacturing process and process controls	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2.3-1	control of materials - controls of raw materials	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3-2	control of materials - source, history generation of the cell substrate	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3-3	control of materials - preparation and characterization of Master Cell Bank	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3-4	control of materials - Master Cell Bank report	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3-5	control of materials - preparation and characterization of Working Cell Bank	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3-6	control of materials - Working Cell Bank report	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.2.3-7	control of materials - Limit of In Vitro Cell Age (LIVCA)	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3-8	control of materials - LIVCA [redacted] report	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3-9	control of materials - cell line genetic and [redacted] stability	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2.4-1	controls of critical steps and intermediates	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4-2	controls of critical steps and intermediates - analytical methods descriptions and qualification/validation	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2.5-1	process validation and/or evaluation	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5-2	process validation and/or evaluation - normal time validation report - 1	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5-3	process validation and/or evaluation - normal time validation report - 2	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5-4	process validation and/or evaluation - hold time report	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2.6-1	manufacturing process development	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6-2	manufacturing process development - comparability	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.3.1-1	Elucidation of structure and other characteristics	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.3.2-1	impurities	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2-2	impurities - PDE - 不純物B*	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

＊新薬承認情報提供時に置換

3.2.S.3.2-3	impurities - PDE - 不純物D*	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2-4	impurities - PDE - 不純物A*	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2-5	impurities - PDE - 不純物E*	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2-6	impurities - 不純物B*	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2-7	impurities - 不純物C*	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2-8	impurities - 不純物D*	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2-9	impurities - 不純物E*	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2-10	impurities - 不純物F*	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2-11	impurities - cGE (Capillary Gel Electrophoresis) in reduced conditions	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2-12	impurities - residual host cell DNA	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2-13	impurities - residual 不純物A*	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4.1-1	specification	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4.2-1	Introduction to analytical procedures	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-2	analytical procedures - identification by peptide mapping using [redacted]	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-3	analytical procedures - purity determination by cGE (Capillary Gel Electrophoresis) in non-reduced conditions	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-4	analytical procedures - determination of N-glycans profile by [redacted]	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

＊新薬承認情報提供時に置換

3.2.S.4.2-5	analytical procedures - charge heterogeneity by capillary isoelectric focusing (Imaging Capillary Electrophoresis - icIEF)	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-6	analytical procedures - determination of purity by size exclusion chromatography	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-7	analytical procedures - protein concentration by UV spectrophotometry	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-8	analytical procedures - [redacted] bioassay (cell-based assay)	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-9	analytical procedures - quantification of [redacted] by [redacted]	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2-10	analytical procedures - [redacted]	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4.3-1	Introduction to validation of analytical procedures	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-2	validation of analytical procedures - identification by peptide mapping using [redacted]	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-3	validation of analytical procedures - purity determination by cGE (Capillary Gel Electrophoresis) in non-reduced conditions	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-4	validation of analytical procedures - determination of N-glycans profile by [redacted]	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-5	validation of analytical procedures - charge heterogeneity by capillary isoelectric focusing (Imaging Capillary Electrophoresis - icIEF)	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.4.3-6	validation of analytical procedures - charge heterogeneity by capillary isoelectric focusing (Imaging Capillary Electrophoresis - icIEF) - analytical transfer report	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-7	validation of analytical procedures - purity by size exclusion chromatography	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-8	validation of analytical procedures - determination of purity by size exclusion chromatography - analytical transfer report	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-9	validation of analytical procedures - cross-validation of SE-HPLC by [redacted]	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-10	validation of analytical procedures - protein concentration by UV spectrophotometry	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-11	validation of analytical procedures - protein concentration by UV spectrophotometry - analytical transfer report	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-12	validation of analytical procedures - [redacted] bioassay (cell-based)	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-13	validation of analytical procedures - [redacted] bioassay (cell-based assay) - analytical transfer report	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-14	validation of analytical procedures - quantification of [redacted] by [redacted]	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-15	validation of analytical procedures - microbiological examination	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-16	validation of analytical procedures - bacterial endotoxins	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-17	validation of analytical procedures - [redacted]	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4.4-1	batch analyses	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4.5-1	justification of specification	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.5-1	Reference standards	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.5-2	Reference materials	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.6-1	container closure systems	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.7.1-1	stability summary and conclusions	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.7.2-1	post approval stability protocol and stability commitment	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.7.3-1	stability data - primary stability study	[redacted]	20[redacted]/[redacted] – 20[redacted]/[redacted]	Sanofi Chimie, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3-2	stability data - stress stability data	[redacted]	20[redacted]/[redacted] – 20[redacted]/[redacted]	Sanofi Chimie, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3-3	stability data - stability under [redacted]	[redacted]	20[redacted]/[redacted] – 20[redacted]/[redacted]	Sanofi Chimie, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3-4	stability data - supportive stability	[redacted]	20[redacted]/[redacted] – 継続中	Sanofi Chimie, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.1-1	description and composition of the drug product	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2.1-1	Components of the drug product	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.2.2 製剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2.2-1	Drug product	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2.3-1	Manufacturing process development	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2.4-1	Container closure system	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2.5-1	Microbiological attributes	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2.6-1	Compatibility	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.3.1-1	Manufacturer(s)	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.3.2-1	batch formula	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.3.3-1	description of manufacturing process and process controls	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.3.4-1	controls of critical steps and intermediates	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.3.5-1	process validation and/or evaluation	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5-2	process validation and/or evaluation - efficacy of aseptic processing	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4.1-1	Specification(s)	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4.2-1	Analytical procedures	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4.3-1	Validation of analytical procedures	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4.4-1	Justification of specifications	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4.5-1	Excipients of human or animal origin	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4.6-1	Novel excipients	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5.1-1	specification	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5.2-1	Introduction to analytical procedures	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.5.2-2	analytical procedures - identification by [redacted]	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-3	analytical procedures - sterility test	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-4	analytical procedures - bacterial endotoxins	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5.3-1	Introduction to validation of analytical procedures	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-2	validation of analytical procedures - identification by [redacted]	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-3	validation of analytical procedures - identification by [redacted] - analytical transfer report	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-4	validation of analytical procedures - summary report - sterility test	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-5	validation of analytical procedures - summary report - bacterial endotoxins	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-6	validation of analytical procedures - summary report - bacterial endotoxins	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5.4-1	batch analyses	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5.5-1	Characterization of impurities	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5.6-1	justification of specification(s)	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.6-1	Reference standards or materials	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料

3.2.P.7-1	container closure system	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.8.1-1	stability summary and conclusions	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.8.2-1	post-approval stability protocol and stability commitment	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.8.3-1	stability data - primary stability data - 500mg/25mL	[redacted]	20[redacted]/[redacted]-20[redacted]/[redacted]	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Sanofi Chimie	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-2	stability data - primary stability data - 100mg/5mL	[redacted]	20[redacted]/[redacted]-継続中	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Sanofi Chimie	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-3	stability data - confirmatory stability data - 100mg/5mL	[redacted]	20[redacted]/[redacted]-継続中	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Sanofi Chimie	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-4	stability data - confirmatory stability data - 500mg/25mL	[redacted]	20[redacted]/[redacted]-継続中	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Sanofi Chimie	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-5	analytical procedure - [redacted] - [redacted] method	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-6	validation of analytical procedures - [redacted] - [redacted] - [redacted] and [redacted]	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A.1-1	Facilities and equipment used in [redacted] process - Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.A.1-2	Facilities used for [redacted] process - Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.A.1-3	Facilities and equipment - Sanofi Chimie Vitry site	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.A.1-4	Facilities and equipment - Vitry - [redacted] layout	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.A.1-5	Facilities and equipment - Vitry - [redacted] material and liquid waste	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.A.1-6	Facilities and equipment - Vitry - Manufacturing area - general site drawing	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.A.1-7	Facilities and equipment - Vitry - [redacted] layout	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.A.1-8	Facilities and equipment - Vitry - [redacted] material flow	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.A.1-9	Facilities and equipment - Vitry - [redacted] personnel flow	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.A.1-10	Facilities and equipment - Vitry - [redacted] room classification	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.A.1-11	Facilities and equipment - Vitry - [redacted] room classification	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A.2-1	Adventitious agents safety evaluation	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2	Viral clearance - study report - [redacted]	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.A.2-3	Viral clearance - study report - [redacted]	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.A.2-4	Viral clearance - study report - two chromatography steps	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.A.2-5	Viral clearance - study report - two steps	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.A.3 添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A.3-1	Excipients	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

該当資料なし

第4部の添付資料

4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.1-1	SPRAB-IVT0067EXT ([redacted]): Generation of the murine antibody 38SB19 and in vitro comparison of chimeric and humanized versions	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	SPRAB-IVT0066EXT ([redacted]): SAR650984 inhibition of the enzymatic activity of CD38 in vitro	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	ONVT0117: Comparative Antibody Dependent Cellular Phagocytosis activity of Isatuximab batches 製法Ⅰ* and 申請製法*	[redacted]	20[redacted]	Sanofi Research and Development (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4	SPRAB-IVT0068EXT ([redacted]): In vitro activity of SAR650984 on human tumor cell lines: apoptosis induction, CDC and ADCC activity	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-5	SPRAB-IVT0069EXT ([redacted]): Determination of the in vitro Minimal Anticipated Biological Effect Level (MABEL) of SAR650984	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-6	IVT0058EXT: Evaluation of SAR650984 pro-apoptotic on fresh patient tumor samples	[redacted]	20[redacted] (Report issued date)	[redacted] (France)	社内資料	参考資料（資料保管場所不明）
4.2.1.1-7	ONVT0152 : Effect of isatuximab on cytokine release by natural killer (NK) cells	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi Research and Development (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-8	ONVT0154 : Effect of isatuximab on CD38 negative tumor cell lysis mediated by natural killer (NK) cells	[redacted]	20[redacted] - [redacted]	Sanofi Research and Development (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-9	ONVT0150 : Effects of Isatuximab on M1 versus M2 polarization of macrophages	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi Research and Development (US)	社内資料	評価資料

＊新薬承認情報提供時に置換

4.2.1.1-10	ONVT0115: Comparative Complement Dependent Cellular Cytotoxicity activity of Isatuximab batches 製法Ⅰ* and 申請製法*	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi Research and Development (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-11	ONVT0116: Comparative Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity activity of Isatuximab batches 製法Ⅰ* and 申請製法*	[redacted]	20[redacted]	Sanofi Research and Development (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-12	ONVT0118: Comparative pro-apoptotic activity of Isatuximab batches 製法Ⅰ* and 申請製法*	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi Research and Development (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-13	ONVT0119: Comparative CD38 enzyme inhibition by Isatuximab batches 製法Ⅰ* and 申請製法*	[redacted]	20[redacted]	Sanofi Research and Development (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-14	ONVT0122: Comparative Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity activity of Isatuximab and Darzalex	[redacted]	20[redacted]	Sanofi Research and Development (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-15	ONVT0121: Comparative Complement Dependent Cellular Cytotoxicity activity of Isatuximab and Darzalex	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi Research and Development (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-16	ONVT0124: Comparative pro-apoptotic activity of Isatuximab and Darzalex	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Sanofi Research and Development (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-17	ONVT0125: Comparative CD38 enzyme inhibition by isatuximab and Darzalex	[redacted]	20[redacted]	Sanofi Research and Development (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-18	ONVT0147: Comparative binding of Isatuximab and Darzalex to CD38 expressing tumor cells	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi Research and Development (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-19	ONVT0130: Antibody sequence differences between the anti-CD38 antibodies isatuximab and daratumumab	[redacted]	20[redacted]	Sanofi-aventis Research and Development (France)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-20	ONVT0131: Structure-based analysis of epitopes on CD38 recognized by anti-CD38 antibodies isatuximab and daratumumab	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi-aventis Research and Development (France)	社内資料	評価資料

＊新薬承認情報提供時に置換

4.2.1.1-21	ONVT0128: Isatuximab and Darzalex differential binding to human red blood cells	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi Research and Development (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-22	SPRAB-IVV0100EXT ([redacted]: Pharmacodynamics of intravenous SAR650984 antibody (hu38SB19) in SCID mice bearing subcutaneous SU-DHL-8 tumors	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-23	ONVV0145: Efficacy evaluation of Isatuximab (SAR650984) and Pomalidomide combination in the human multiple myeloma cell line MOLP-8 xenograft tumor model in NSG mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi Research and Development (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-24	ONVV0095: B574Phase I and Phase II clinical batches efficacy comparability in SU-DHL-8 lymphoma xenograft model in SCID mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi Research and Development (France)	社内資料	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.2-1	IHX0003 - SAR650984: Immunohistochemistry cross-reactivity study on human tissues	[redacted]	20[redacted] - [redacted]	Sanofi-aventis Research and Development (France)	社内資料	評価資料
4.2.1.2-2	[redacted] - Immunohistochemical evaluation of SAR650984 binding to freshly frozen normal human tissues	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.2-3	PVT0002: Evaluation of CD38 protein expression and localization in human putuitary gland	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi-aventis Research and Development (France)	社内資料	評価資料
4.2.1.2-4	PVT0001: Evaluation of CD38 protein expression and localization in human lung tissue samples	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi-aventis Research and Development (France)	社内資料	評価資料
4.2.1.2-5	SPRAB-IVT0065EXT ([redacted]): Evaluation of SAR650984 binding to normal human peripheral blood cells	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (US)	社内資料	評価資料

4.2.1.2-6	SPRAB-IVT0061EXT ([redacted]): Quantitation of CD38 expression on human tumor cell lines and normal human peripheral blood cells	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.2-7	SPRAB-IVT0062EXT ([redacted]): Evaluation of the SAR650984 effect on cytokine release by normal human peripheral blood cells	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.2-8	SPRAB-IVT0063EXT ([redacted]): Evaluation of the SAR650984 effect on normal human peripheral blood cell activation	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.2-9	GVT0107: Evaluation of SAR650984 Effect on Normal Human Peripheral Blood Cell Activation	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi Research and Development (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.2-10	SPRAB-IVT0064EXT ([redacted]): Effect of SAR650984 on human peripheral blood mononuclear cell depletion and apoptosis	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (US)	社内資料	評価資料
4.2.1.2-11	IVT0060: Flow cytometry evaluation of the binding of SAR650984 and ch38SB25v antibodies on cynomolgus monkey peripheral blood mononuclear cells	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi-aventis Research and Development (France)	社内資料	評価資料
4.2.1.2-12	IVT0059: Flow cytometry evaluation of the binding of SAR650984 to murine splenocytes	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi-aventis Research and Development (France)	社内資料	評価資料
4.2.1.2-13	DIV1196 - SAR650984: Anti-CD38 immunohistochemical technique on tissues from different animal species and human	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi-aventis Research and Development (France)	社内資料	評価資料
4.2.1.2-14	SPRAB-IVT0070EXT ([redacted]): In vitro activity and CD38 antigen binding of ch38SB25 and chOKT10 in comparison to SAR650984	[redacted]	20[redacted] (Report issued date)	[redacted] (US)	社内資料	評価資料

4.2.1.2-15	DIV1197 - Ch38SB25 and chOKT10: Anti-CD38 immunohistochemical techniques on monkey, mouse, rat and human tissues	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi-aventis Research and Development (France)	社内資料	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験
該当資料なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.1-1	Validation of an immunoassay method using the Gyrolab xP platform for the quantitation of SAR650984 (anti CD38 mAb) in monkey K3-EDTA plasma＜DOS1712＞	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	評価資料
4.2.2.1-2	Validation of a Polyethylene Glycol (PEG) and Acid (PandA) assay to eliminate drug interferences by using an ECL immunoassay for the detection of anti-SAR650984 in monkey K3-EDTA＜DOS1711＞	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	評価資料
4.2.2.1-3	ELISA TESTING TO DETERMINE THE PHARMACOKINETICS OF SAR650984 ANTIBODY IN SCID MICE BEARING SU-DHL-8 TUMORS＜[redacted]＞	[redacted]	- 20[redacted]	[redacted] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.2.1-4	ELISA TESTING TO DETERMINE THE PHARMACOKINETICS OF SAR650984 ANTIBODY IN SCID MICE＜[redacted]＞	[redacted]	- 20[redacted]	[redacted] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.2.1-5	Measure by flow cytometry of CD38 cell surface expression and occupancy by SAR650984＜DMD0308＞	[redacted]	- 20[redacted]	[redacted](France)	社内資料	評価資料

4.2.2.2 吸収
該当資料なし

4.2.2.3 分布
該当資料なし

4.2.2.4 代謝
該当資料なし

4.2.2.5 排泄
該当資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.7-1	Pharmacokinetic profiles of phase I and II clinical batches of SAR650984 in female SCID mice following a single (40 mg/kg) intravenous administration of SAR650984＜DPK0244＞	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	評価資料
4.2.2.7-2	Pharmacokinetic profiles of clinical batches of SAR650984, stored under different conditions, in female SCID mice following a single (40 mg/kg) intravenous administration of SAR650984＜ABS0709＞	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	評価資料
4.2.2.7-3	PK/PD in normal SCID mice and tumor-bearing SCID mice. Nonlinear modelling＜POH0252＞	[redacted]	- 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	評価資料
4.2.2.7-4	Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of SAR650984 in normal and tumor-bearing SCID mice＜POH0214＞	[redacted]	- 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	評価資料

4.2.3 毒性試験
4.2.3.1 単回投与毒性試験
該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.2-1	DIV1820 SAR650984 - Exploratory repeat-dose (once weekly for 3 weeks) intravenous (30-minute infusion) toxicity study in cynomolgus monkeys	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	sanofi-aventis, recherche & développement, Alfortville, France	社内資料	参考資料

4.2.3.2-2	TSK0154 SAR650984 - Repeat-dose (once weekly for 3 weeks) intravenous (0.5-hour infusion) toxicity study in Cynomolgus monkeys	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	sanofi-aventis, recherche & développement Montpellier, France	社内資料	評価資料

4.2.3.3遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

該当資料なし

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.6-1	TOL1117 SAR650984: Single-dose local intravenous, paravenous, intra-arterial, intramuscular and subcutaneous tolerance study in female rabbits	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement Alfortville, France	社内資料	評価資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験
該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.7.7-1	HEM0123 SAR650984: In vitro compatibility study with human whole blood and plasma	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement Alfortville, France	社内資料	評価資料

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Bussiere JL, Martin P, Horner M, Couch J, Flaherty M, Andrews L, et al. Alternative strategies for toxicity testing of species-specific biopharmaceuticals. Int J Toxicol. 2009;28(3):230-53.
4.3-2	Campana D, Suzuki T, Todisco E, and Kitanaka A. CD38 in hematopoiesis. Chem Immunol 2000;75:169-88.
4.3-3	Churamani D, Geach TJ, Ramakrishnan L, Prideaux N, Patel S, Dale L. The signaling protein CD38 is essential for early embryonic development. J Biol Chem. 2012; 287(10):6974-8.
4.3-4	Cockayne DA, Muchamuel T, Grimaldi JC, Muller-Steffner H, Randall TD, Lund FE, et al. Mice deficient for the ecto-nicotinamide adenine dinucleotide glycohydrolase CD38 exhibit altered humoral immune responses. Blood. 1998;92(4):1324-33.
4.3-5	de Weers M, Tai Y-T, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DCH, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. J Immunol. 2011;186(3):1840-8.
4.3-6	Deckert J, Wetzel MC, Bartle LM, Skaletskaya A, Goldmacher VS, Vallee 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(17):4574-83.
4.3-7	Devaud C. Prades C. SAR650984 - CD38 orthologs study and sequence alignments with the Human sequence. Sanofi nonclinical pharmacology memo. 2018 Jul 17.
4.3-8	Points to consider in the manufacture and testing of monoclonal antibody products for human use (1997). U.S. Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. J Immunother. 1997;20(3):214-43.
4.3-9	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(15):4290-300.
4.3-10	Ferrero E, Orciani M, Vacca P, Ortolan E, Crovella S, Titti F, et al. Characterization and phylogenetic epitope mapping of CD38 ADPR cyclase in the Cynomolgus macaque. BMC Immunol 2004;5(21).

4.3-11	Gazzano-Santoro H, Ralph P, Ryskamp TC, Chen AB, Mukku VR. A non-radioactive complement-dependent cytotoxicity assay for anti-CD20 monoclonal antibody. J Immunol Methods. 1997:202(2):163-71.
4.3-12	Hale G, Bright S, Chumbley G, Hoang T, Metcalf D, Munro AJ, et al. Removal of T cells from bone marrow for transplantation: a monoclonal antilymphocyte antibody that fixes human complement. Blood 1983;62(4):873-82.
4.3-13	Higashida H, Lopatina O, Yoshihara T, Pichugina YA, Soumarokov AA, Munesue T, et al. Oxytocin signal and social behaviour: comparison among adult and infant oxytocin, oxytocin receptor and CD38 gene knockout mice. J Neuroendocrinol. 2010;22(5):373-9.
4.3-14	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(5136):1056-9.
4.3-15	ICH S6 (R1) guideline: Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/731268/1998). June 2011.
4.3-16	ICH S9 guideline: Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals; 29 October 2009.
4.3-17	ICH S9 Guideline: Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals. Questions and Answers; 12 June 2018.
4.3-18	Jiang H, Acharya C, An G, Zhong M, Feng X, Wang L, et al. SAR650984 directly induces multiple myeloma cell death via lysosomal-associated and apoptotic pathways, which is further enhanced by pomalidomide. Leukemia. 2016;30(2):399-408.
4.3-19	Jones AR and Shusta EV. Blood –brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. Pharm Res. 2007; 24:1759-71.
4.3-20	Kato I, Yamamoto Y, Fujimura M, Noguchi N, Takasawa S, Okamoto H. CD38 disruption impairs glucose-induced increases in cyclic ADP-ribose, [Ca2+], and insulin secretion. J Biol Chem. 1999;274(4):1869-72.
4.3-21	Kim S, Kim T, Lee HR, Jang EH, Ryu HH, Kang M, et al. Impaired learning and memory in CD38 null mutant mice. Mol Brain. 2016;9(1):16.
4.3-22	Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, Verbist B, Bald J, Plesner T, et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. Blood. 2016 21;128(3):384-94.
4.3-23	Lin P, Owens R, Tricot G, and Wilson CS. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. Am J Clin Pathol 2004;121:482-8.
4.3-24	Malavasi F, Deaglio S, Funaro A, Ferrero E, Horenstein AL, Ortolan E, et al. Evolution and Function of the ADP Ribosyl Cyclase/CD38 Gene Family in Physiology and Pathology. Physiol Rev. 2008 July; 88:841-86.
4.3-25	Muller PY, Brennan FR. Safety assessment and dose selection for first-in-human clinical trials with immunomodulatory monoclonal antibodies. Clin Pharmacol Ther. 2009:85(3):247-58.
4.3-26	Nata K, Takamura T, Karasawa T, Kumagai T, Hashioka W, Tohgo A, et al. Human gene encoding CD38 (ADP-ribosyl cyclase/cyclic ADP-ribose hydrolase): organization, nucleotide sequence and alternative splicing. Gene 1997;186:285-92.
4.3-27	Nelissen TP, Bamford RA, Tochitani S, Akkus K, Kudzinskas A, Yokoi K, et al. CD38 is required for dendritic organization in visual cortex and hippocampus. Neuroscience. 2018;372:114-25.
4.3-28	Rocchetti M, Poggesi I, Germani M, Fiorentini F, Pellizzoni C, Zugnoni P, et al. A pharmacokinetic-pharmacodynamic model for predicting tumour growth inhibition in mice: a useful tool in oncology drug development. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2005:96(3):265-8.

4.3-29	Rocchetti M, Simeoni M, Pesenti E, De Nicolao G, Poggesi I. Predicting the active doses in humans from animal studies: a novel approach in oncology. Eur J Cancer. 2007:43(12):1862-8.
4.3-30	Simeoni M, Magni P, Cammia C, De Nicolao G, Croci V, Pesenti E, et al. Predictive pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of tumor growth kinetics in xenograft models after administration of anticancer agents. Cancer Res. 2004:64(3):1094-101.
4.3-31	Sun L, Iqbal J, Dolgilevich S, Yuen T, Wu X-B, Moonga BS, et al. Disordered osteoclast formation and function in a CD38 (ADP-ribosyl cyclase)-deficient mouse establishes an essential role for CD38 in bone resorption. FASEB J. 2003;17(3):369-75.
4.3-32	Tabrizi M, Bornstein GG, and Suria H. Biodistribution mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies in health and disease. AAPS J. 2010;12:33-43.
4.3-33	Vugmeyster Y, Howell K, Bakshl A, Flores C, Canova-Davis E. Effect of Anti-CD20 Monoclonal Antibody, Rituxan, on Cynomolgus Monkey and Human B Cells in a Whole Blood Matrix. Cytometry 2003;52A:101-9.
4.3-34	Vugmeyster Y and Howell K. Rituximab-mediated depletion of Cynomolgus monkey B cells in vitro in different matrices: possible inhibitory effect of IgG. Int Immunopharmacol 2004;4:1117-24.

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料[電子データ・有無]
5.2	臨床試験一覧表	－	－	－	社内資料	－

5.3 試験報告書及び関連情報
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料[電子データ・有無]
5.3.1.4-1	METHOD AND VALIDATION OF AN ELISA FOR THE QUANTITATION OF SAR650984 IN HUMAN EDTA PLASMA <DOH0716>	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料[無]
5.3.1.4-2	Validation of a competitive ligand binding (CLB) assay using the MSD platform for the detection of neutralizing antibodies against SAR650984 in human K3-EDTA plasma after an immunopurification step to improve drug tolerance <DOH0718>	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料[無]
5.3.1.4-3	Monitoring of CD38 cell surface occupancy in primary tumor cells from patients with hematological malignancies <DOH0719>	[redacted]	- 20[redacted]	[redacted](France)	社内資料	参考資料[無]

5.3.1.4-4	Transfer from Biocytex to Sanofi of a validated flow cytometry method to determine CD38 density and its occupancy by SAR650984 on plasma cells from bone marrow of multiple myeloma patients <DOH1284>	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [無]
5.3.1.4-5	Validation of an anti-SAR650984 antibodies screening test including a polyethylene glycol extraction and acidification steps followed by an ECL immunoassay <DOH1297>	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [無]
5.3.1.4-6	Validation of a Method for the Determination of Pomalidomide in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection <DOH1324>	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (USA)	社内資料	参考資料 [無]
5.3.1.4-7	Validation of the CD38 density assay on leukocytes from healthy subjects and patients with multiple myeloma <DOH1343>	[redacted]	- 20[redacted]	[redacted](France)	社内資料	参考資料 [無]
5.3.1.4-8	Method Transfer and Cross-Validation of a Method for the Determination of SAR650984 in Human Plasma (EDTA) between Covance Harrogate and Sanofi-Aventis using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) <DOH1417>	[redacted]	- 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement (France) and [redacted] (UK)	社内資料	参考資料 [無]
5.3.1.4-9	Complement of validation of the PandA method for the detection of anti-SAR650984 antibodies in human K3-EDTA plasma collected from target population (Multiple myeloma) <DOH1565>	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [無]

5.3.1.4-10	Validation of a LC-HRMS assay for the semi-quantitative analysis of M-protein biomarker in human serum <DOH1587>	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [無]
5.3.1.4-11	Long-term stability study at -20°C and -80°C of SAR650984 in human EDTA plasma by ELISA method <SPH0304>	[redacted]	20[redacted]-	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [無]
5.3.1.4-12	Long-term stability study at -20°C and -80°C of anti-SAR650984 antibodies in frozen human K3-EDTA plasma using a polyethylene glycol extraction and acidification steps followed by an ECL immunoassay <SPH0413>	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [無]

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.3.2-1	A Phase 1b study of SAR650984 (Anti-CD38 mAb) in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma <TCD11863>	[redacted]	2013/2/6 - 2016/5/24	米国の5施設	社内資料 ASCO. 2016 Nov 3;Abstract 8009.	参考資料 [無]

5.3.3.2-2	A Dose Escalation, Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Preliminary Efficacy Study of SAR650984 (isatuximab) Administered Intravenously in Combination with Bortezomib-based Regimens in Adult Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Non Eligible for Transplantation ＜TCD13983 ICBd part＞	[redacted]	2015/9/30 - 2017/9/22	イタリア、スペインの5施設	社内資料	参考資料 [無]
5.3.3.2-3	A Phase 1/2 Dose Escalation Safety, Pharmacokinetic and Efficacy Study of Multiple Intravenous Administrations of a Humanized Monoclonal Antibody (SAR650984) Against CD38 In Patients with Selected CD38+ Hematological Malignancies ＜TED10893 Phase 1＞	[redacted]	2010/6/10 - 2016/8/31	フランス、スペイン、米国の13施設	社内資料 J Clin Oncol (Meeting Abstracts) May 2014 vol. 32 no. 15_suppl 8532.	参考資料 [有]
5.3.3.2-4	A Phase 1b Study of SAR650984 (isatuximab) in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma ＜TCD14079 Part A＞	[redacted]	2015/5/15 - 2017/11/29	米国の6施設	社内資料	評価資料 [有]
5.3.3.2-5	A Phase 1b Study of SAR650984 (isatuximab) in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma ＜TCD14079 Part B＞	[redacted]	2018/4/3 - 2019/2/26（カットオフ日）	米国の11施設	社内資料	評価資料 [有]

5.3.3.2-6	An open-label, dose-escalation and multi-center study to evaluate the safety, pharmacokinetics and efficacy of SAR650984 (isatuximab) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma <TED14154 Part A>	[redacted]	2015/10/9 - 2017/7/21	米国の6施設	社内資料	参考資料 [有]
5.3.3.2-7	A Phase I/II Study of isatuximab (Anti-CD38 mAb) Administered as a Single Agent in Japanese Patients with Relapsed AND Refractory Multiple Myeloma <TED14095>	[redacted]	2016/9/5 - 2018/7/31（カットオフ日）	日本の12施設	社内資料	評価資料 [有]

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.3.3-1	Comparison of isatuximab PK parameters in Japanese (TED14095) and non-Japanese (TED10893, TED14154) patients <PHD0088>	[redacted]	-	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [無]

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.3.4-1	COMPARISON OF TCD11863 AND TED10893 IMPACT OF LENALIDOMIDE ON ISATUXIMAB PK <PHD0071>	[redacted]	-	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [無]

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]

5.3.3.5-1	Population pharmacokinetic analysis of SAR650984/isatuximab in pooled Phase 1, Phase 2 stage 1 and Phase 2 stage 2 part of clinical study coded TED10893: A phase 1/2 dose escalation safety, pharmacokinetic and efficacy study of multiple intravenous administrations of a humanized monoclonal antibody (SAR650984) against CD38 In patients with selected CD38 + hematological malignancies＜BAY0057＞	[redacted]	-	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [無]
5.3.3.5-2	Population pharmacokinetic analysis of SAR650984/isatuximab in Phase 1 part of the clinical study coded TED10893: A Phase 1/2 dose escalation safety, pharmacokinetic and efficacy study of multiple intravenous administrations of a humanized monoclonal antibody (SAR650984) against CD38 in patients with selected CD38+ hematological malignancies＜POH0365＞	[redacted] and [redacted]	-	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [無]
5.3.3.5-3	Population pharmacokinetic analysis of SAR650984/isatuximab in pooled Phase 1 and Phase 2 stage 1 part of the clinical study coded TED10893: A phase 1/2 dose escalation safety, pharmacokinetic and efficacy study of multiple intravenous administrations of a humanized monoclonal antibody (SAR650984) against CD38 In patients with selected CD38 + hematological malignancies＜POH0458＞	[redacted]	-	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [無]

5.3.3.5-4	Population pharmacokinetic analysis of SAR650984/isatuximab in clinical study coded TCD11863 (A Phase 1b study of SAR650984 (Anti-CD38 mAb) in combination with Lenalidomide and Dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma) and comparison with Phase 1/2 of study TED10893 <POH0460>	[redacted]	-	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [無]
5.3.3.5-5	Population pharmacokinetic analysis of SAR650984/isatuximab in Part A of clinical study coded TED14154 (An open-label, dose-escalation and multi-center study to evaluate the safety, pharmacokinetics and efficacy of SAR650984 (isatuximab) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma) and comparison with Phase 1/2 of study TED10893 <POH0461>	[redacted]	-	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [無]
5.3.3.5-6	Population pharmacokinetic analysis of SAR650984/Isatuximab in clinical study coded TCD14079: A Phase 1b Study of SAR650984 (isatuximab) in combination with pomalidomide and dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma <POH0487>	[redacted]	-	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [無]

5.3.3.5-7	Population pharmacokinetic analysis of SAR650984/isatuximab from TED10893 Phase 1, Phase 2 Stage 1 and 2, TED14154 Part A and pomalidomide/dexamethasone combination Phase 1b TCD14079 and Phase 3 EFC14335 studies ＜POH0503＞	[redacted]	-	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [有]
5.3.3.5-8	Population pharmacokinetic analysis of SAR650984/isatuximab from TED14095 clinical study (A Phase I/ II Study of isatuximab (Anti-CD38 mAb) Administered as a Single Agent in Japanese Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma) and comparison with non-Japanese patients＜POH0504＞	[redacted]	-	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [有]

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.4.2-1	Population pharmacokinetic / pharmacodynamics analysis of SAR650984/isatuximab in pooled Phase 1 and Phase 2 stage 1 part of the clinical study coded TED10893: A Phase 1/2 dose escalation safety, pharmacokinetic and efficacy study of multiple intravenous administrations of a humanized monoclonal antibody (SAR650984) against CD38 In patients with selected CD38+ hematological malignancies＜POH0459＞	[redacted]	-	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [無]

5.3.4.2-2	Population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of SAR650984/isatuximab in pooled clinical studies coded TED10893 and TCD11863 <POH0480>	[redacted]	-	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [無]
5.3.4.2-3	Population pharmacokinetic / pharmacodynamics analysis of SAR650984/isatuximab in pooled clinical studies coded TED10893 and TCD14079 <POH0488>	[redacted]	-	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [無]
5.3.4.2-4	Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of single-agent isatuximab for safety (data from TED10893 Phase 1/2-stages 1 and 2 and TED14154 Phase 1) <POH0645>	[redacted] and [redacted]	-	Sanofi U.S. Inc. (USA)	社内資料	参考資料 [無]
5.3.4.2-5	Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis for efficacy of single-agent isatuximab (data from TED10893 Phase 1/2-stage 1 and TED14154 Phase 1) <POH0646>	[redacted] and [redacted]	-	Sanofi U.S. Inc. (USA)	社内資料	参考資料 [無]
5.3.4.2-6	Pharmacokinetic/pharmacodynamics analysis for efficacy of isatuximab in combination with lenalidomide/dexamethasone in study TCD11863 <POH0647>	[redacted] and [redacted]	-	Sanofi U.S. Inc. (USA) and sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [有]
5.3.4.2-7	Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis for efficacy of isatuximab in combination with pomalidomide/dexamethasone in EFC14335 (ICARIA) Phase 3 and safety using the pool of EFC14335 and TCD14079 Phase 1b (Part A) data <POH0648>	[redacted] and [redacted]	-	Sanofi U.S. Inc. (USA) and sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [有]

5.3.4.2-8	Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis for efficacy of isatuximab in combination with pomalidomide/dexamethasone from TCD14079 (Part A) <POH0651>	[redacted] and [redacted]	-	Sanofi U.S. Inc. (USA) and sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料[有]
5.3.4.2-9	Analysis of Immune Genetic Determinants as potential isatuximab biomarkers in Multiple Myeloma patients from a Phase II Dose Escalation Efficacy Study of Anti-CD38 Monoclonal Antibody isatuximab (TED10893 Phase II stage 1) <ONVT0146>	[redacted]	-	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料[無]

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料[電子データ・有無]
5.3.5.1-1	A Phase 3 randomized, open-label, multicenter study comparing isatuximab (SAR650984) in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma <EFC14335>	[redacted]	2017/1/10 - 2018/11/22 [有効性解析のカットオフ日: 2018/10/11]	24の国・地域（オーストラリア、ベルギー、カナダ、チェコ、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、日本、韓国、ニュージーランド、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ロシア、スロバキア、スペイン、スウェーデン、台湾、トルコ、英国、米国）の102施設	社内資料	評価資料[有]
5.3.5.1-2	A Phase 1/2 Dose Escalation Safety, Pharmacokinetic and Efficacy Study of Multiple Intravenous Administrations of a Humanized Monoclonal Antibody (SAR650984) Against CD38 In Patients with Selected CD38+ Hematological Malignancies <TED10893 Phase 2 Stage 1>	[redacted]	2014/7/2 - 2016/12/9	ギリシャ、スペイン、米国の17施設	社内資料	参考資料[無]

5.3.5.1-3	A Phase 1/2 Dose Escalation Safety, Pharmacokinetic and Efficacy Study of Multiple Intravenous Administrations of a Humanized Monoclonal Antibody (SAR650984) Against CD38 In Patients with Selected CD38+ Hematological Malignancies <TED10893 Phase 2 Stage 2>	[redacted]	2016/12/27 - 2017/11/15（カットオフ日）	15の国・地域（ベルギー、ブラジル、チリ、フィンランド、ギリシャ、イスラエル、イタリア、メキシコ、ペルー、ロシア、スペイン、トルコ、ウクライナ、英国、米国）の35施設	社内資料	参考資料 [無]

5.3.5.2 非対照試験報告書
該当資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.5.3-1	ECG Complementary Report: COMPLEMENTARY ANALYSIS OF ECG DATA - TED10893 Phase 1	-	-	-	社内資料	参考資料 [有]
5.3.5.3-2	ECG Complementary Report - Appendices: TED10893 Appendix 16.2.9 Intensive ECG analysis	-	-	-	社内資料	参考資料 [有]
5.3.5.3-3	Evaluation of immunogenicity on SAR650984/isatuximab pharmacokinetics from pooled monotherapy and combination studies <POH0738>	[redacted]	-	sanofi-aventis recherche & développement (France)	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.3-4	TCD14079 Immune Biomarker Report	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.3-5	TED10893 Phase 2/Stage 1 Immune Biomarker Report	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.3-6	Blood compatibility testing report	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.3-7	Integrated Summary of Safety SAP	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.3-8	ISS appendices	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.3-9	Integrated Summary of Efficacy SAP	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-2	副作用発現症例一覧表
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7-4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	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.
5.4-2	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.
5.4-3	Areethamsirikul N, Reece DE. The risk of secondary primary malignancies after therapy for multiple myeloma. Leuk. Lymphoma. 2015 Nov;56(11):3012–21.
5.4-4	Arnall JR, Moore DC, Hill HL, Griffin S, Mueller MK, Lavery LA, et al. Enhancing the feasibility of outpatient daratumumab administration via a split-dosing strategy with initial doses. Leuk Lymphoma. 2019 Mar 8:1-4. [Epub ahead of print]
5.4-5	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.
5.4-6	Blum W, Klisovic RB, Becker H, Yang X, Rozewski DM, Phelps MA, et al. Dose escalation of lenalidomide in relapsed or refractory acute leukemias. J Clin Oncol. 2010 Nov 20;28(33):4919-25. Epub 2010 Oct 18.
5.4-7	Boxhammer R, Steidl S, Endell J. Effect of IMiD compounds on CD38 expression on multiple myeloma cells: MOR202, a human CD38 antibody in combination with pomalidomide. J Clin Oncol. 2015;33 (15)8588.
5.4-8	Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, Arnulf B, Kaufman JL, Ifthikharuddin JJ, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood. 2017 Aug 24;130(8):974-981.
5.4-9	Chen N, Zhou S and Palmisano M. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lenalidomide.Clin Pharmacokinet. 2017;56(2):139–52.

5.4-10	Dahut WL, Aragon-Ching JB, Woo S, Tohnya TM, Gulley JL, Arlen PM, et al. A Phase I Study of Oral Lenalidomide in Patients With Refractory Metastatic Cancer. J Clin Pharmacol. 2009;49:650-60
5.4-11	DARZALEX™ (daratumumab) [prescribing information]. Horsham, PA: Janssen Biotec, Inc; 2019. p 1-33.
5.4-12	Dasgupta A, Wahed A.Tumor Markers. In: Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control. A Comprehensive Review for Board Preparation, Certification and Clinical Practice. In: Elsevier Inc.; 2014. p. 229-47.
5.4-13	De Bruijn EA, Slee PH, Van Oosterom AT, Lameijer DW, Roozendaal KJ, Tjaden UR. Pharmacokinetics of intravenous and oral cyclophosphamide in the presence of methotrexate and fluorouracil. Pharm Weekbl Sci. 1988 Oct 14;10(5):200-6.
5.4-14	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.
5.4-15	Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2010 Nov 20;28(33):4976-84.
5.4-16	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.
5.4-17	Dimopoulos MA, Terpos E, Niesvizky R, Palumbo A. Clinical characteristics of patients with relapsed multiple myeloma. Cancer Treat Rev. 2015;41(10):827-35
5.4-18	Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, Cavo M, Delforge M, Di Raimondo F, et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. Blood. 2016 Jul 28;128(4):497-503.
5.4-19	Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2018 Nov 8;379(19):1811-22.
5.4-20	FARYDAK® (panobinostat) [prescribing information]. East Hanover, NJ; Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2016. p 1-21.
5.4-21	FDA. Clinical Review for Pomalidomide, NDA 204026. [Internet]. 17 December 2012. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204026Orig1s000MedR.pdf.

5.4-22	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.
5.4-23	Horenstein AL, Quarona V, Toscani D, Costa F, Chillemi A, Pistoia V, et al. Adenosine Generated in the Bone Marrow Niche Through a CD38-Mediated Pathway Correlates with Progression of Human Myeloma. Mol Med. 2016 Dec;22:694-704.
5.4-24	Huang S-M, Zhao H, Lee J-I, Reynolds K , Zhang L, Temple R , et al. Therapeutic Protein–Drug Interactions and Implications for Drug Development. Clin Pharmacol Ther. 2010;87(4):497-503.
5.4-25	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.
5.4-26	Jelinek T, Paiva B, Hajek R. Update on PD-1/PD-L1 Inhibitors in Multiple Myeloma. Front Immunol. 2018 Nov 16;9:2431.
5.4-27	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.
5.4-28	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
5.4-29	Jonsson F, Ou Y, Claret L, Siegel D, Jagannath S, Vij R, et al. A Tumor Growth Inhibition Model Based on M-Protein Levels in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Following Single-Agent Carfilzomib Use. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2015 Dec;4(12):711-9.
5.4-30	Kelley RK, Hwang J, Magbanua MJ, Watt L, Beumer JH, Christner SM, et al. A Phase 1 trial of imatinib, bevacizumab, and metronomic cyclophosphamide in advanced colorectal cancer. Br J Cancer. 2013 Oct 1;109(7):1725–34. Epub 2013 Sep 10.
5.4-31	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.
5.4-32	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.
5.4-33	Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. Leukemia. 2012 Jan;26(1):149-57

5.4-34	Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia. 2014 May;28(5):1122-8.
5.4-35	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):e328-46
5.4-36	Lancman G, Arinsburg S, Jhang J, Cho HJ, Jagannath S, Madduri D, et al. Blood Transfusion Management for Patients Treated With Anti-CD38 Monoclonal Antibodies. Front Immunol. 2018 Nov 15;9:2616.
5.4-37	Landgren O, Mailankody S. Update on second primary malignancies in multiple myeloma: a focused review. Leukemia 2014 Jul;28(7):1423-6.
5.4-38	Leleu X, Attal M, Arnulf B, Moreau P, Traulle C, Marit G, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. Blood. 2013 Mar 14;121(11):1968-75.
5.4-39	Li Y, Xu Y, Liu L, Wang X, Palmisano M, Zhou S. Population pharmacokinetics of pomalidomide. J Clin Pharmacol. 2015;55(5):563-72
5.4-40	Li Y, Wang X, O'Mara E, Dimopoulos MA, Sonneveld P, Weisel KC, et al. Population pharmacokinetics of pomalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma with various degrees of impaired renal function. Clinical Pharmacol. 2017;9:133–45.
5.4-41	Liu C, Yu J, Li H, Liu J, Xu Y, Song P, et al. Association of time-varying clearance of nivolumab with disease dynamics and its implications on exposure response analysis. Clin Pharmacol Ther. 2017;101(5):657-66.
5.4-42	Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2015 Sep 24;373(13):1207-19.
5.4-43	Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2016 Apr 9;387(10027):1551-60.
5.4-44	Luetkens T, Yousef S, Shorter C, Tantravahi SK, Steinbach MN, Weidner J, et al. "In Vivo Vaccination" Effect in Clinical Responders to Anti-Myeloma Monoclonal Antibody Isatuximab. Blood. 2017;130(1):1830.
5.4-45	Maes H, Delforge M. Optimizing quality of life in multiple myeloma patients: current options, challenges and recommendations. Expert Rev Hematol. 2015 Jun;8(3):355-66.

5.4-46	Malavasi F, Faini AC. Mechanism of action of a new anti-CD38 antibody: enhancing myeloma immunotherapy. Clin Cancer Res. 2019 Mar 7. [Epub ahead of print]
5.4-47	Mallick P, Taneja G, Moorthy B, Ghose R. Regulation of drug-metabolizing enzymes in infectious and inflammatory disease: implications for biologics–small molecule drug interactions. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2017;13(6):605-15.
5.4-48	Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, Getsy J, Davis HM, Graham M, et al. Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development. J Clin Pharmacol. 2007 May;47(5):553-65.
5.4-49	Matous J, Siegel DS, Lonial S, Harvey RD, Kasserra C, Li Y, et al. MM–008: A phase 1 trial evaluating pharmacokinetics and tolerability of pomalidomide + low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory and refractory multiple myeloma and renal impairment. Blood. 2014;124(21):4730
5.4-50	Matsue K, Iwasaki H,Chou T, Tobinai K, Sunami K, Ogawa Y, et al. Pomalidomide alone or in combination with dexamethasone in Japanese patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. Cancer Sci. 2015 Nov;106(11):1561–7.
5.4-51	厚生労働省. 全国がん登録2016 年速報. Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000468976.pdf
5.4-52	厚生労働省. 平成29年患者調査 - 閲覧(報告書非掲載表): 閲覧第95表 総患者数, 傷病基本分類別. Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001124800&tclass2=000001124803&second2=1
5.4-53	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
5.4-54	Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl 4):iv52-61.
5.4-55	Moreno L, Pérez C, Zabaleta A, Manrique I, Alignani D, Ajona D, et al. The Mechanism of Action of the Anti-CD38 Monoclonal Antibody Isatuximab in Multiple Myeloma. Clin Cancer Res. 2019 Jan 28. [Epub ahead of print]
5.4-56	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.
5.4-57	Morphosys. MorphoSys AG Reports Second Quarter 2018 Financial Results. [Internet]. 2018 Aug [cited 24 Feb 2019]. Available from: https://www.morphosys.com/media-investors/media-center/morphosys-ag-reports-second-quarter-2018-financial-results. Last accessed 08-Mar-2019.

5.4-58	国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」. 人口動態統計によるがん死亡データ（1958年～2017年）. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html
5.4-59	国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」. 全国がん罹患数・死亡数・有病数将来推計値（2015～2039 年）. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html
5.4-60	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.
5.4-61	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.
5.4-62	Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, Lupparelli G, Usmani S, Waage A, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2014 Mar;15(3):333-42.
5.4-63	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.
5.4-64	Pomalyst® (pomalidomide) capsules, for oral use. Highlights for Prescribing information. (Revised: May 2018). 2018. p. 1-34.
5.4-65	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.
5.4-66	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.
5.4-67	REVLIMID (lenalidomide) EPAR - Scientific Discussion. EMEA 2007. p 1-42
5.4-68	Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. Blood. 2014 Mar 20;123(12):1826-32.
5.4-69	Robins H, Desmarais C, Matthis J, Livingston R, Andriesen J, Reijonen H, et al. Ultra-sensitive detection of rare T cell clones. J Immunol Methods 2012;375:14–9

5.4-70	Rup B, Pallardy M, Sikkema D, Albert T, Allez M, Broet P, et al. Standardizing terms, definitions and concepts for describing and interpreting unwanted immunogenicity of biopharmaceuticals: recommendations of the Innovative Medicines Initiative ABIRISK consortium. Clin Exp Immunol. 2015;181:385-400.
5.4-71	Ryman JT and Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. CPT Pharmacometrics Systems Pharmacol. 2017;6(9):576–88.
5.4-72	Sanchez L, Wang Y, Siegel DS, Wang ML. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. J Hematol Oncol. 2016 Jun 30;9(1):51
5.4-73	San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2016 Nov;3(11):e506-15.
5.4-74	Seckinger A, Hillengass J, Emde M, Beck S, Kimmich C, Dittrich T, et al. CD38 as Immunotherapeutic Target in Light Chain Amyloidosis and Multiple Myeloma-Association With Molecular Entities, Risk, Survival, and Mechanisms of Upfront Resistance. Front Immunol. 2018 Jul 20;9:1676.
5.4-75	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.
5.4-76	Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al. Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides harmonized terminology and tactical recommendations. AAPS J. 2014;16:658-73.
5.4-77	Shen Y, Anderson A, Sinha R, Li Y. Joint modeling tumor burden and time to event data in oncology trials. Pharm Stat. 2014 Sep-Oct;13(5):286-93
5.4-78	Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trials. Cancer Treat Rep. 1985 Dec;69(12):1375-81.
5.4-79	Sonneveld P, Verelst SG, Lewis P, Gray-Schopfer V, Hutchings A, Nixon A, et al. Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. Leukemia. 2013 Oct;27(10):1959-69.
5.4-80	Sonneveld P, Weisel KC, Li Y, Kueenburg E, Collins S, Micco AD, et al. MM-013 Phase 2, multicenter study of pomalidomide (POM) plus low-dose dexamethasone (LoDex) in Patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) and renal impairment (RI): pharmacokinetics (PK) analysis. Blood. 2017;130:1847
5.4-81	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.

5.4-82	Trakada G, Kastritis E, Gavriatopoulou M, Velentza L, Fotiou D, Ziogas DC, et al. Pulmonary function abnormalities are common in patients with multiple myeloma and are independently associated with worse outcome. Ann Hematol. 2019 Mar 5. [Epub ahead of print].
5.4-83	Usmani S, Ahmadi T, Ng Y, Lam A, Desai A, Potluri R, et al. Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With ≥3 Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD. Oncologist. 2016 Nov;21(11):1355-61.
5.4-84	van de Donk NWCJ, Usmani SZ. CD38 Antibodies in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Modes of Resistance. Front Immunol. 2018 Sep 20;9:2134.
5.4-85	Varga C, Laubach JP, Anderson KC, Richardson PG. Investigational agents in immunotherapy: a new horizon for the treatment of multiple myeloma. Br J Haematol. 2018 May;181(4):433-46.
5.4-86	Watkins C, Huang X, Latimer N, Tang Y, Wright EJ. Adjusting overall survival for treatment switches: commonly used methods and practical application. Pharm Stat. 2013;12:348-57.
5.4-87	Wu J, Edberg JC, Redecha PB, Bansal V, GuyrePM, Coleman K, et al. A novel polymorphism of FcgammaRIIIa (CD16) alters receptor function and predisposes to autoimmune disease. J Clin Invest. 1997 Sep 1;100(5):1059-70.
5.4-88	Xu Y, Hijazi Y , Wolf A , Wu B, Sun Y-N, Zhu M. Physiologically Based Pharmacokinetic Model to Assess the Influence of Blinatumomab-Mediated Cytokine Elevations on Cytochrome P450 Enzyme Activity. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2015 Sep;4:507–15.
5.4-89	Yadav P, Cook M, Cockwell P. Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. Kidney Dis (Basel). 2016 Mar;1(4):241-57.
5.4-90	Yee AJ, Raje NS. Panobinostat and Multiple Myeloma in 2018. Oncologist 2018;23(5):516-7.
5.4-91	Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, van Rhee F, Bensinger WI, Ding H, et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. Blood 2012 Jul 19;120(3):552-9.
5.4-92	Zweegman S, Engelhardt M, Larocca A; EHA SWG on 'Aging and Hematology'. Elderly patients with multiple myeloma: towards a frailty approach? Curr Opin Oncol. 2017 Sep;29(5):315-21.

添付すべき資料がない項目リスト

第3部　品質に関する文書

CTD番号・項目名
3.2.R 各極の要求資料
3.3 参考文献

第4部　非臨床試験報告書

CTD番号・項目名
4.2.1.3 安全性薬理試験
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.2 吸収
4.2.2.3 分布
4.2.2.4 代謝
4.2.2.5 排泄
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.3.1 単回投与毒性試験
4.2.3.3遺伝毒性試験
4.2.3.3.1 In Vitro 試験
4.2.3.3.2 In Vivo 試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.4.1 長期がん原性試験
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3 その他の試験
4.2.3.5 生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.2 胚･胎児発生に関する試験
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.2 免疫毒性試験
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

第5部　臨床試験報告書

CTD番号・項目名
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.2 非対照試験報告書
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書