



サノフィ株式会社

サークリサ点滴静注 100mg／同点滴静注 500mg

CTD 第二部 – 非臨床概要

2.6.6 毒性試験の概要文

---

---

Total number of pages: 20

## 目 次

2.6.6 毒性試験の概要文 .....	1
目 次 .....	2
表 目 次 .....	4
略号と用語の定義 .....	5
1 まとめ .....	6
2 単回投与毒性試験 .....	9
3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） .....	9
3.1 カニクイザルを用いた探索的反復（週 1 回 3 週間）静脈内投与（0.5 時間持続投与）毒性試験（非 GLP 適用） .....	9
3.2 カニクイザルを用いた反復（週 1 回 3 週間）静脈内投与（0.5 時間持続投与）毒性試験（GLP 適用） .....	10
4 遺伝毒性試験 .....	13
5 がん原性試験 .....	13
6 生殖発生毒性試験 .....	13
7 局所刺激性試験 .....	14
7.1 ウサギにおける局所刺激性 .....	14
7.2 カニクイザルにおける局所刺激性 .....	14
8 その他の毒性試験 .....	15
8.1 ヒトの血漿及び全血を用いた <i>in vitro</i> 血液適合性及び溶血性試験 .....	15

2.6.6 毒性試験の概要文  
SAR650984 - イサツキシマブ（遺伝子組換え）

8.2	薬物乱用性の評価 .....	15
8.3	CD38 ノックアウトマウスに関する文献.....	16
9	考察及び結論 .....	18
	参考文献.....	19

## 表 目 次

表 1 - Toxicology program overview .....	7
表 2 - Mean plasma toxicokinetic parameters of isatuximab on Week 1 and Week 3.....	11



## 1 まとめ

イサツキシマブはがんを適応症として開発中のバイオ医薬品（モノクローナル抗体）であり、本薬の非臨床開発は ICH S6(R1) (1) 及び ICH S9 (2) ガイドラインに従った。

*In vivo* 非臨床安全性試験の必須条件は適切な動物種を特定することであることから、イサツキシマブの非臨床安全性評価に適切な動物種を特定する目的でいくつかの試験を実施した（薬理試験の概要文 [Module 2.6.2 の 3.4 項]）。これらの試験には、ヒトと種々の動物種間でのイサツキシマブ標的配列相同性の比較並びに動物種間の定性的比較（免疫組織化学）及び定量的比較（フローサイトメトリー）のためのセルベースアッセイが含まれていた。これらの試験により、イサツキシマブの毒性試験に適切な動物種はチンパンジーのみであることが確認された。しかし、倫理的及び技術的な理由により、チンパンジーは毒性試験に適切な動物種ではないと考えられる。

非臨床安全性試験に適切な動物種が特定できなかったことから、トランスジェニックマウスモデル又は適切なサロゲート抗体の使用を検討した。イサツキシマブの非臨床開発の時点において、適切なトランスジェニックマウスモデルはなかったため、モデル動物を用いた非臨床安全性試験は実施していない。その後、ヒト CD38<sup>+</sup>細胞に対するイサツキシマブの結合親和性と同程度にカニクイザル CD38<sup>+</sup>細胞に結合親和性を示す 2 種類のサルサロゲート抗体（ch38SB25 及び chOKT10）が作製された（サルからは、抗体の生物学的活性を検査するための適切な CD38<sup>+</sup>腫瘍細胞が得られなかった）。その後、一連のヒト CD38<sup>+</sup>腫瘍細胞を用いて両サロゲート抗体の *in vitro* 機能活性を検討し、イサツキシマブと比較した。いずれの抗体もヒト腫瘍細胞株において同程度かつ強力な抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性を示し、補体依存性細胞傷害活性はイサツキシマブと比較してわずかに（ch38SB25）又ははるかに（chOKT10）弱かった。しかしイサツキシマブとは異なり、ch38SB25 及び chOKT10 サロゲート抗体は、いずれもヒト CD38<sup>+</sup>腫瘍細胞に対する直接的なアポトーシス促進活性を示さなかった。ch38SB25 及び chOKT10 についての探索的組織交差反応性試験において、これらの抗体の組織内分布（特に血管の染色が複数のサル組織でみられたが、ヒト組織ではみられなかった）及びヒト腫瘍細胞株におけるアポトーシス促進活性はイサツキシマブと異なっていた（薬理試験の概要文 [Module 2.6.2 の 3.4.5 項]）。これらのデータにより、いずれのサルサロゲート抗体もイサツキシマブと比較して異なる生物学的作用を有し、CD38 抗原分布はヒトとカニクイザルの間で異なることが示された。これらのことから、カニクイザルに ch38SB25 又は chOKT10 を使用して得られるデータは、ヒトにおけるイサツキシマブの安全性予測に対しては、限定的な価値しか有しないと結論された。

したがって、イサツキシマブの毒性試験は、潜在的な非標的及び非特異的な一般毒性を評価するためのカニクイザルを用いた（週 1 回 3 週間）反復投与毒性試験（小規模の探索的試験及び本試験）、

## 2.6.6 毒性試験の概要文

### SAR650984 - イサツキシマブ（遺伝子組換え）

ウサギを用いた局所刺激性試験並びにヒトの全血及び血漿を用いた *in vitro* 血液適合性試験のみであった。これらの毒性試験を以下の表 1 に示す。

表 1 - Toxicology program overview

Study type and duration	Drug Product	Route of administration	Species	GLP status
Exploratory repeat-dose toxicity study weekly for 3 weeks	申請製法*	IV	cynomolgus monkey	No
Repeat-dose toxicity study weekly for 3 weeks	申請製法*	IV	cynomolgus monkey	Yes
Local tolerance study	製法 I *	IV, IA, IM, SC, PV	rabbit	Yes
Compatibility and hemolytic potential study with human blood and plasma	製法 I *	In vitro	human blood and plasma	Yes

Abbreviations: IV: intravenous, IA: intra-arterial, IM: intramuscular, SC: subcutaneous, PV: paravenous, GLP: good laboratory practice,

製法 I \* ( ): mg/mL concentrate for solution for infusion. The pH of the solution was . . . to . . . The solution contained the following excipients: . . .

申請製法\* ( ): 20 mg/mL concentrate for solution for infusion. The pH of the solution was about 5.7 to 6.3. The solution contained the following excipients: water for injection, sucrose, histidine (as base and hydrochloride salt), and polysorbate 80.

また、意図しない標的器官の有無を確認するため、ヒト組織を用いてジゴキシゲニン標識イサツキシマブを用いた組織交差反応性試験（1 試験は GLP 適用、1 試験は非 GLP 適用）を実施した（薬理試験の概要文[Module 2.6.2 の 3.1 項]）。これらの *in vitro* 試験において、予想通りリンパ組織及び骨髄の染色が認められたが、非リンパ組織成分（前立腺、下垂体、肺、脳）の染色は、意図しない標的部位の可能性を示唆する交差反応の結果と考えられた。ヒト血球上における CD38 の存在を特徴づけるための非 GLP 適用 *in vitro* 試験も実施し、種々のヒト血球に対するイサツキシマブの *in vitro* 生物学的作用を評価した（薬理試験の概要文[Module 2.6.2 の 3.2 項] 及び [Module 2.6.2 の 3.3 項]）。

カニクイザル（薬理作用がみられない動物種）を用いて実施した反復（週 1 回 3 週間）静脈内投与毒性試験において、評価したいずれの項目にもイサツキシマブの臨床試験用製剤（申請製法\*）に関連した変化は認められず、無毒性量は 100 mg/kg/週（試験最高用量）であった。

ウサギ（薬理作用がみられない動物種）を用いたイサツキシマブ臨床試験用製剤（製法 I\*）の局所刺激性試験において、イサツキシマブを 5 mg/mL（試験最高濃度）までの濃度で静脈内（予定臨床投与経路）並びに筋肉内・動脈内・皮下・静脈周囲（偶発的に投与される可能性がある予定外の経路）投与したときの忍容性は良好であった。また、イサツキシマブの臨床試験用製剤（申請製法\*）を

## 2.6.6 毒性試験の概要文

### SAR650984 - イサツキシマブ (遺伝子組換え)

カニクイザルに 20 mg/mL (試験最高濃度) までの濃度で週 1 回、3 週間静脈内持続投与したところ、投与部位に被験物質に関連した肉眼的及び病理組織学的変化は認められなかった。

イサツキシマブ臨床試験用製剤 (製法 I\*) は、ヒトの血中又は血漿中最終濃度 2.5 mg/mL (試験最高濃度) まで全血の溶血を誘発せず、ヒト血漿への適合性が認められた。

CD38<sup>-</sup>マウスについての文献調査に基づくと、これらのノックアウト動物における主な異常は、液性免疫応答欠如、耐糖能障害及び血清中インスリン濃度低下、骨石灰化低下、学習及び記憶障害、ストレス条件下での出産後における母動物の哺育行動障害並びに雄の社会認知障害などであった。しかし、これらの遺伝子改変動物で得られたデータは、有害作用の可能性を示唆するものにすぎないため、データの解釈には注意が必要である。

## 2 単回投与毒性試験

イサツキシマブの毒性評価に適切な動物種がないため、単回投与毒性試験は実施しなかった。

## 3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

イサツキシマブの標的外及び非特異的な一般毒性を評価するため、カニクイザルを用いて反復（週1回3週間）静脈内投与毒性試験を実施した。

### 3.1 カニクイザルを用いた探索的反復（週1回3週間）静脈内投与（0.5時間持続投与）毒性試験（非GLP適用）

[Module 4.2.3.2-1]

[Module 2.6.7.5]

この探索的試験の目的は、薬物投与歴のあるカニクイザルにイサツキシマブ（申請製法\*）を100 mg/kg/回で週1回、3週間静脈内投与（0.5時間持続投与）したときの忍容性を評価することであった。この用量は、以後の毒性試験で評価する可能性がある高用量として設定した。

雌雄各1例のカニクイザル（投与開始時にそれぞれ約92ヵ月齢及び47ヵ月齢）に、イサツキシマブ溶液を100 mg/kg/回で週1回、3週間（1、8及び15日目）静脈内投与（0.5時間持続投与）した。

評価項目は、死亡、一般状態観察、体重測定、血液学的検査、血液凝固検査及び血液生化学的検査であった。試験終了時（20日目）にサルを安楽殺して剖検した。肉眼的所見を記録し、組織サンプルを採取したが、試験病理学者により病理組織学的検査は必要ないと判断された。

カニクイザルにイサツキシマブの100 mg/kg/週を3週間反復静脈内投与したときの忍容性は、いずれのサルにおいても良好で、イサツキシマブに関連した一般状態の変化、体重の変化、臨床検査項目の変化及び肉眼的所見は認められなかった。

### 3.2 カニクイザルを用いた反復 (週 1 回 3 週間) 静脈内投与 (0.5 時間持続投与) 毒性試験 (GLP 適用)

[Module 4.2.3.2-2]

[Module 2.6.7.7A]

カニクイザル (26~29 ヶ月齢) に、0.9% NaCl (溶媒対照群) 又はイサツキシマブ (申請製法\*、バッチ番号 [REDACTED]) 溶液を 20、50、100 mg/kg/回 (それぞれ最終濃度 4、10 及び 20 mg/mL) で週 1 回、3 週間 (1、8 及び 15 日目) 静脈内投与 (0.5 時間持続投与) した。なお本試験では、長期保存バッチの毒性プロファイルが最近製造されたバッチと異なることを示すため、別の 1 群 (第 5 群) を設定し、この試験の時点で使用期限の 18 ヶ月を過ぎていたバッチ (申請製法\*、バッチ番号 [REDACTED]、約 28 ヶ月間保存) を同じ条件下 (100 mg/kg/週) で投与した。

1 群の動物数は雌雄各 3 例とした。最終投与後、1 群雌雄各 3 例の動物を、2 日間 (対照群) 又は 3 日間 (投与群) の観察期間終了後に安楽殺した。評価項目は、死亡、投与部位の検査を含む一般状態観察、体重測定、眼科学的検査、心電図検査、血圧、神経行動学的検査 (神経行動学的評価及び体温測定を含む)、呼吸器検査、サイトカイン解析、血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査であった。トキシコキネティクス及び抗イサツキシマブ抗体 (ADA) 測定用の血漿サンプルを、1 及び 15 日目に複数時点で採取した。投与終了時に動物を安楽殺して剖検した。特定の器官の実重量及び相対重量を測定し、全例について病理組織学的検査を実施した。

#### トキシコキネティクス及び ADA の結果：

イサツキシマブ投与群の全例で被験物質への曝露がみられ、静脈内持続投与開始より最終採血時点 (1 週目の 168 時間後並びに 3 週目の 1 及び 72 時間後) まで、定量可能な血漿中濃度が認められた。

対照群のいずれの動物においてもイサツキシマブは定量されなかった。

性別、用量及び投与週を問わず、最高血漿中濃度は、大半の動物において 0.5 時間の静脈内持続投与終了時に認められた ( $t_{max}$  中央値は 0.58 時間)。

雌雄のいずれにおいても、1 週目及び 3 週目の曝露量 ( $AUC_{0-3d}$  又は  $AUC_{0-7d}$ ) は、20 から 100 mg/kg/週への用量増加に伴い、ほぼ用量に比例して増加した。

性別及び用量を問わず、3 週目におけるイサツキシマブの曝露量は、1 週目と比較して 1.84~2.27 倍に増加した。

2.6.6 毒性試験の概要文

SAR650984 - イサツキシマブ (遺伝子組換え)

検討したいずれの用量においても、1週目及び3週目に明らかな性差はみられなかった。

バッチ番号 [REDACTED] (使用期限を過ぎたバッチ) のイサツキシマブを 100 mg/kg/週で 1 週間投与したところ、バッチ番号 [REDACTED] と比較して明らかな違いは認められなかった。雌雄のいずれにおいても、3 週間投与後のイサツキシマブの曝露量 (AUC<sub>0-3d</sub>) は、バッチ番号 [REDACTED] の方がバッチ番号 [REDACTED] よりわずかに低く、AUC<sub>0-3d</sub>比は雄で 0.893、雌で 0.835 であった。

100 mg/kg/週で 3 週目にみられた曝露量のわずかな相違は、ADA がバッチ番号 [REDACTED] の投与を受けた 6 例中 4 例の検体のみで検出されたことによるものと考えられた。

1 週目及び 3 週目における平均血漿中トキシコキネティクスパラメータを、以下の表 2 に示す。

表 2 - Mean plasma toxicokinetic parameters of isatuximab on Week 1 and Week 3

Sex	Group	Dose (mg/kg/ week)	Week 1				Week 3		
			C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-3d</sub> (µg.day/ mL)	AUC <sub>0-7d</sub> (µg.day/ mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-3d</sub> (µg.day/ mL)
M	2	20	634 (12)	0.58 [0.58-8]	1040 (14)	1930 (19)	1020 (27)	0.58 [0.58-8]	1920 (20)
	3	50	1300 (17)	0.58	2160 (16)	4060 (13)	2040 (8)	0.58 [0.58-2]	4140 (12)
	4	100	2390 (8)	0.58	4430 (8)	8540 (8)	4360 (3)	0.58 [0.58-8]	9670 (5)
	5	100 <sup>b</sup>	2610 (3)	0.58	4530 (3)	8470 (4)	4060 (1)	0.58	8640 (8)
F	2	20	519 (4)	0.58	959 (3)	1870 (5)	994 (7)	0.58	2040 (2)
	3	50	1450 (20)	0.58	2350 (15)	4490 (15)	2800 (35)	0.58 [0.58-2]	5540 (36)
	4	100	2840 (1)	0.58	4560 (1)	8600 (1)	4250 (5)	0.58 [0.58-2]	9290 (4)
	5	100 <sup>b</sup>	2720 (6)	0.58	4120 (4)	7860 (2)	4090 (2)	0.58	7760 (12)

(n=3 per sex/dose, CV %)

**Abbreviations:** AUC<sub>0-3d</sub>: Area under the concentration-time curve from 0 to 3 days; AUC<sub>0-7d</sub>: Area under the concentration-time curve from 0 to 7 days; C<sub>max</sub>: Maximum concentration, CV: Coefficient of variation; F: Female; M: male; t<sub>max</sub>: First time to reach C<sub>max</sub>

<sup>a</sup> median [min-max] for t<sub>max</sub>

<sup>b</sup> batch beyond current shelf-life [REDACTED]

## 2.6.6 毒性試験の概要文

SAR650984 - イサツキシマブ (遺伝子組換え)

### 毒性試験結果：

試験期間を通じていずれの投与群にも死亡並びにイサツキシマブに関連した一般状態の変化は認められなかった。

眼科学的検査、心電図検査、血圧、肉眼的行動プロファイル (体温を含む) 及び呼吸機能において、いずれの投与群にもイサツキシマブに関連した変化は認められなかった。

100 mg/kg/週群 (バッチ番号 [REDACTED]) の雄でみられた軽度の体重減少 (1日目と比較して-10%以内) は、毒性学的意義のない変化と考えられた。

1日目又は15日目における interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ )、interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、interleukin-6 (IL-6) 及び tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 濃度において、いずれの投与群にもイサツキシマブに関連した変化は認められなかった。

血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査において、いずれの投与群にもイサツキシマブに関連した変化は認められなかった。

また、使用期限を過ぎたバッチ (バッチ番号 [REDACTED]、製造後約 28 ヶ月) を投与した結果、いずれの検査項目においてもイサツキシマブに関連した毒性学的意義のある変化は認められなかった。

### 結論：

イサツキシマブの 20、50、100 mg/kg/週をカニクイザルに週 1 回、3 週間反復静脈内投与したところ、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。また、使用期限を過ぎたバッチ (バッチ番号 [REDACTED]、製造後約 28 ヶ月) を投与しても、いずれの検査項目においてもイサツキシマブに関連した毒性学的意義のある変化は認められなかった。

したがって、これらの試験条件下において無毒性量は 100 mg/kg/週と判断され、この用量での 3 週目における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-3d}$  値は、雄でそれぞれ 4360  $\mu\text{g/mL}$  及び 9670  $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、雌でそれぞれ 4250  $\mu\text{g/mL}$  及び 9290  $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$  であった。また、最大で 100 mg/kg を単回静脈内投与した場合でも急性毒性は生じておらず、概略の致死量は 100 mg/kg より高いと推定された。

## 4 遺伝毒性試験

バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン（ICH S6[R1]）(1)に基づくと、バイオテクノロジー応用医薬品には、低分子医薬品について通常実施される標準的な遺伝毒性試験は適切ではない。イサツキシマブのようなモノクローナル抗体については、デオキシリボ核酸（DNA）や他の染色体成分に直接相互作用するとは考えにくい。以上のことから、イサツキシマブについての遺伝毒性試験は実施しなかった。

## 5 がん原性試験

イサツキシマブは進行がん患者の治療を目的としたバイオテクノロジー応用医薬品であることから、抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（ICH S9）(2)に基づき、がん原性試験は実施しなかった。

## 6 生殖発生毒性試験

イサツキシマブは進行がん患者の治療を目的としたバイオテクノロジー応用医薬品であることから、ICH S9 ガイドライン(2)に基づくと、生殖発生毒性試験のうち胚・胎児毒性の評価が必要とされる。しかし、イサツキシマブの場合、非臨床安全性評価に適切な動物種がないため、胚・胎児発生に関する試験は実施しなかった。

イサツキシマブは IgG1 モノクローナル抗体であり、IgG1 モノクローナル抗体は胎盤を通過することが知られている(3)。CD38 標的阻害作用による妊娠及び胚・胎児発生への有害作用の有無について公表文献を調査したところ、得られた情報は極めて限定的であった。しかし、1つの公表文献について言及する必要がある。Churamani ら（2012）(4)は、脊椎動物発生の主要なモデル生物であるアフリカツメガエルにおける CD38 の同定及び機能発現を報告した。著者らは、CD38 発現及び内因性 ADP リボシルシクラーゼ活性が、発生中の細胞分化時に調節されることを示した。CD38 の化学的又は分子的阻害により ADP リボシルシクラーゼ活性が消失し、骨格筋の前後軸延長及び分化が障害され、最終的には胚死亡に至った。これらのデータから、少なくともアフリカツメガエルでは、CD38 が胚発生及びより特異的には骨格筋の分化に必要であることが示された。

CD38 ノックアウトマウスに関する文献の調査結果を8.3項に示す。本項に示した一部の潜在的有害作用も、投与を受けた母親の胚・胎児発生に当てはまる可能性がある。

## 7 局所刺激性試験

### 7.1 ウサギにおける局所刺激性

[Module 4.2.3.6-1]

[Module 2.6.7.16]

雌のニュージーランドホワイトウサギを用いて、イサツキシマブ（製法 I\*）を単回静脈内（予定臨床経路）、動脈内・筋肉内・皮下・静脈周囲（偶発的に生じる可能性がある予定外の経路）投与したときの局所刺激性を評価するための試験を実施した。それぞれの投与経路について、イサツキシマブを 1 又は 5 mg/mL の濃度で投与した。単回投与後の動物について 8 日間の観察期間をおき、生死、一般状態観察及び投与部位における反応の観察を毎日実施した。8 日間の観察期間終了時に、全例を安楽殺し、すべての投与部位を肉眼的及び病理組織学的に検査した。

いずれの投与経路においても、イサツキシマブに関連した一般状態及び体重の変化はみられず、投与部位に被験物質に関連した肉眼的及び病理組織学的所見は認められなかった。したがって、イサツキシマブ投与による局所忍容性は良好と考えられた。

### 7.2 カニクイザルにおける局所刺激性

カニクイザルを用いた GLP 適用の反復投与毒性試験の一環として、イサツキシマブ（申請製法\*）の局所刺激性も評価した（3.2項）。この試験では、試験最高濃度である 20 mg/mL までのいずれの用量においても、投与部位に被験物質に関連した肉眼的及び病理組織学的所見は認められなかった。

## 8 その他の毒性試験

### 8.1 ヒトの血漿及び全血を用いた *in vitro* 血液適合性及び溶血性試験

[Module 4.2.3.7.7-1]

[Module 2.6.7.17]

イサツキシマブ (製法 I\*) について、ヒトの血漿及び全血を用いた *in vitro* 血液適合性及び溶血性試験を実施した。ヒト全血において溶血作用はみられず、イサツキシマブは、血中又は血漿中最終濃度である 2.5 mg/mL (試験最高濃度。イサツキシマブ溶液 5 mg/mL に相当) までの濃度で、ヒト血漿への適合性が認められた。

### 8.2 薬物乱用性の評価

イサツキシマブの依存性及び乱用性を示唆する証拠は認められなかったことから、以下の理由によりイサツキシマブについて独立した薬物乱用性試験は実施しなかった。

イサツキシマブは、クラスター分類 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 モノクローナル抗体である。本抗体は分子量が約 150 kDa であるため、血液脳関門を通過する可能性は低いと考えられる。血液脳関門は血液から脳への薬物の移動を妨げ、一般に治療用分子が脂溶性で分子量が 400~600 Da 未満である場合を除いて、脳移行は制限される (5)。したがって、類似したモノクローナル抗体 (IgG1) についての文献データを考慮すると、脳脊髄液中のイサツキシマブ濃度は極めて低いと予想される (血漿中濃度の 1/1000 と推定される) ため、乱用性の可能性は極めて低いと考えられる (6)。モノクローナル抗体には活性代謝物もなく、規制薬物の前駆物質ではない。一般に、モノクローナル抗体は内因性異化により小さなペプチド及び各アミノ酸へ分解することで代謝されると考えられ、これらの小さなペプチド及びアミノ酸には、他にいかなる明らかな生物学的活性もない。したがって、イサツキシマブの代謝経路を考慮すると、薬物依存性及び乱用性は低いと考えられる。

イサツキシマブは、CD38 ヒト細胞表面抗原分子に選択的に結合する。本抗体が、中枢神経系に発現して薬理活性を媒介する乱用性関連の受容体又はトランスポーター (オピオイド、ドパミン作動性、ノルアドレナリン作動性、セロトニン作動性、NMDA 作動性、シグマ、GABA 作動性など) に結合するとの証拠はない。

また、ICH S9 Q&A (7)に基づくと、一般に、進行がん患者の治療を目的とした医薬品の臨床試験実施又は製造販売承認申請のための乱用性に関する非臨床試験は必要ない。

### 8.3 CD38 ノックアウトマウスに関する文献

文献に基づくと、CD38 は受容体及び酵素機能を有する多機能細胞表面タンパク質であり、細胞質 NAD<sup>+</sup>濃度を制御する主要酵素と考えられる。CD38 ノックアウトマウスは毒性発現傾向を示す可能性があることが、公表された複数の試験で示されている。

Cockayne ら（1998）（8）によると、CD38<sup>-/-</sup>マウス出生児の外観及び行動は CD38<sup>+/+</sup>同腹児対照と類似しており、少なくとも 8 ヶ月齢までは生存可能で、明らかな組織学的及び病理学的異常の発現はみられなかった。マウス CD38 は造血幹細胞及びその前駆細胞に発現するが、造血及びリンパ球形成には必要ないことが示されている。しかし、CD38<sup>-/-</sup>マウス（8～10 週齢）では、T 細胞依存性タンパク抗原に対する抗体応答が顕著に低下し、1 つ以上の T 細胞非依存性 2 型多糖類抗原に対する抗体応答が高まった。これらのデータによると、CD38 は *in vivo* での液性免疫応答調節において重要な役割を果たす可能性がある。

Kato ら（1999）（9）によると、CD38<sup>-/-</sup>マウスには耐糖能障害がみられ、血清インスリン濃度が対照より低く、これらの障害された表現型は、CD38 cDNA の膵 β 細胞特異的発現により正常化された。これらの結果から、CD38 は、インスリン分泌のための cyclic ADPR による細胞内 Ca<sup>2+</sup>動員に不可欠な役割を果たすと考えられる。

Sun ら（2003）（10）によると、CD38<sup>-/-</sup>マウスにおける顕著な骨密度低下が 3 ヶ月齢で大腿骨、脛骨及び腰椎にみられ、4 ヶ月齢で腰椎に認められたが、すべての部位における骨密度は 5 ヶ月齢で完全に正常化した。3 ヶ月齢では、骨粗しょう症に伴って、組織形態計測解析で一次海綿骨の減少及び破骨細胞面の増加が観察された。

Higashida ら（2010）（11）によると、CD38 は成獣マウスのオキシトシン放出過程において、視床下部で重要な役割を果たす。CD38 遺伝子ノックアウト（CD38<sup>-/-</sup>）により、成獣マウスではストレス条件下での母動物の出産後哺育行動及び雄の社会認知が障害された。これはオキシトシン及びオキシトシン受容体遺伝子ノックアウトマウスでみられる行動に類似している。CD38<sup>+/+</sup>出生児と比較して、CD38<sup>-/-</sup>出生児（7 日齢）では、母動物からの分離により誘導される自発運動が亢進し、超音波発声回数が少なかった。

## 2.6.6 毒性試験の概要文 SAR650984 - イサツキシマブ（遺伝子組換え）

Kimら（2016）（12）によると、CD38 変異は自閉症スペクトラム障害と関連しており、CD38<sup>-/-</sup>マウスは養育行動の欠如及び社会認知記憶の低下といった自閉症スペクトラム障害様の行動表現型を示した。著者らの報告によると、CD38<sup>-/-</sup>マウス（8～15 週齢）は、モリス水迷路、恐怖条件付け試験及び物体認識試験といった種々の学習及び記憶課題において障害を示した。しかし、CD38<sup>-/-</sup>マウスの海馬における長期増強及び長期抑制は障害されなかった。これらの変化のメカニズムに関して、CD38 の ADP リボシルシクラーゼ活性に基づき、細胞内貯蔵からの Ca<sup>2+</sup>動員が阻害されるとの仮説がある。細胞内カルシウム放出は、神経伝達物質放出及びシナプス可塑性といった神経機能の調節に重要な役割を果たす。

Nelissenら（2018）（13）は、これらの行動表現型が脳の病態あるいは神経細胞の形態に関連するかどうかを検討した。著者らは CD38<sup>-/-</sup>マウスの脳における形態学的変化について、皮質及び海馬の病態及び神経細胞の形態に重点をおいて検討した。神経細胞数及び神経細胞形態の異常が、視覚野及び歯状回に認められた。特に、CD38<sup>-/-</sup>マウスと CD38<sup>+/+</sup>マウスの間には、視覚野の先端樹状突起及び海馬 CA1 錐体神経細胞に分枝の違いがみられた。これらのデータによると、CD38 は、社会行動に重要な脳領域の適切な発達に関与すると考えられる。

しかしながら、ノックアウトマウスのような遺伝子改変動物で得られたデータは影響の可能性を示唆するものにすぎず、考察にあたっては注意が必要である。なぜなら、遺伝子操作による潜在的な二次的及び並行的な影響が結果を分かりにくくする可能性があるからである。ノックアウトマウスは、直ちには発現しないものの、欠損したタンパク質又は標的の機能を代替する未解明の代償的又は余剰経路を有している可能性がある。最後に、ノックアウトマウスでは胚形成及び発生を通じて標的タンパク質が欠損していることから、本薬の臨床使用、即ち成人期にのみタンパク質の機能が無効化される可能性があるという状態を正確に反映していない可能性がある。したがって、安全性評価におけるノックアウトマウスの使用は、最終的な安全性データを提供するものではなく、補助的なものである（14）。

## 9 考察及び結論

カニクイザル (薬理作用がみられない動物種) を用いて実施した反復 (週 1 回 3 週間) 静脈内投与毒性試験において、イサツキシマブの臨床試験用製剤 (申請製法\*) による被験物質に関連した変化は、評価したいずれの評価項目にも認められず、無毒性量は 100 mg/kg/週 (試験最高用量) であった。

ウサギ (薬理作用がみられない動物種) を用いたイサツキシマブ臨床試験用製剤 (製法 I\*) の局所刺激性試験において、イサツキシマブを 5 mg/mL (試験最高濃度) までの濃度で静脈内 (予定臨床投与経路) 並びに筋肉内・動脈内・皮下又は静脈周囲 (偶発的に生じる可能性がある予定外の経路) 投与したときの忍容性は良好であった。また、イサツキシマブの臨床試験用製剤 (申請製法\*) をカニクイザルに 20 mg/mL (試験最高濃度) までの濃度で週 1 回、3 週間静脈内持続投与したところ、投与部位に被験物質に関連した肉眼的及び病理組織学的変化は認められなかった。

イサツキシマブ臨床試験用製剤 (製法 I\*) は、ヒトの血中又は血漿中最終濃度 2.5 mg/mL (試験最高濃度) まで、全血の溶血を誘発せず、血漿への適合性が認められた。

CD38<sup>+</sup>マウスについての文献精査に基づく、これらのノックアウト動物にみられる主要な副作用は、液性免疫応答欠如、耐糖能障害及び血清中インスリン濃度低下、骨石灰化低下、学習及び記憶障害、ストレス条件下での出産後における母動物の哺育行動障害並びに雄の社会認知障害などであった。しかし、これらの遺伝子改変動物で得られたデータは、有害作用の可能性を示唆するものにすぎないため、注意して考察する必要がある。

イサツキシマブの検討に適切な動物種がないこと、また、適切なサロゲート動物抗体がないことから、ヒトに毒性が生じる可能性のある標的器官は特定できなかった。このため、ヒトにおける潜在的毒性標的器官の特定は、ヒト組織を用いた *in vitro* 試験に基づくものである (薬理試験の概要文 [Module 2.6.2 の 3.1 項])。これらの *in vitro* 試験において、予想通りリンパ組織及び骨髄の染色がみられたが、非リンパ組織成分 (前立腺、下垂体、肺、脳) の染色は、意図しない標的部位を示す可能性がある交差反応性の証拠と解釈された。

## 参 考 文 献

1. ICH S6(R1) Guideline: Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals; 12 June 2011.
2. ICH guideline S9 on nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals. (EMA/CHMP/ICH/646107/2008). May 2010 .
3. Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2009;86(4):328-44.
4. 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 March; 287(10):6974-8.
5. Jones AR and Shusta EV. Blood –brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. *Pharm Res.* 2007; 24:1759-71.
6. Tabrizi M, Bornstein GG, and Suria H. Biodistribution mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies in health and disease. *AAPS J.* 2010; 12: 33-43.
7. ICH S9 Guideline: Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals. Questions and Answers; 12 June 2018.
8. 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 Aug 15;92(4):1324-33.
9. Kato I, Yamamoto Y, Fujimura M, Noguchi N, Takasawa S and Okamoto H. CD38 disruption impairs glucose-induced increases in cyclic ADP-ribose, [Ca<sup>2+</sup>], and insulin secretion. *J Biol Chem.* 1999 January; 274(4):1869-72.
10. 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 Mar;17(3):369-75.
11. 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 May 1;22(5):373-9.
12. 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 Feb 9;9(1):16.
13. 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 February; 372:114-25.

#### 2.6.6 毒性試験の概要文

SAR650984 - イサツキシマブ（遺伝子組換え）

14. 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 May/June; 28(3):230-53.



サノフィ株式会社

サークリサ点滴静注 100mg／同点滴静注 500mg

CTD 第二部 – 非臨床概要

2.6.7 毒性試験概要表

---

---

Total number of pages: 15

## 目 次

2.6.7 毒性試験概要表 .....	1
1 毒性試験一覧表 .....	4
2 トキシコキネティクス試験の一覧表 .....	6
3 トキシコキネティクス試験成績の一覧 .....	7
4 毒性試験使用ロット .....	8
5 単回投与毒性試験 .....	9
6 反復投与毒性試験 - 重要な試験以外の試験 .....	9
7 反復投与毒性試験 .....	10
8 In vitro 遺伝毒性試験 .....	12
9 In vivo 遺伝毒性試験 .....	12
10 がん原性試験 .....	12
11 生殖発生毒性試験 - 重要な試験以外の試験 .....	12
12 生殖発生毒性試験－受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 .....	12
13 生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験 .....	13
14 生殖発生毒性試験－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 .....	13
15 新生児を用いた試験 .....	13
16 局所刺激性試験 .....	14
17 その他の毒性試験 .....	15

## 表 目 次

表 2.6.7.1 - Toxicology tabulated summary - overview - study program .....	4
表 2.6.7.2 - Overview of toxicokinetic studies .....	6
表 2.6.7.3 - Overview of toxicokinetic Data .....	7
表 2.6.7.4 - Toxicology drug substance/drug product .....	8
表 2.6.7.6 - Repeat-dose toxicity - nonpivotal studies .....	9
表 2.6.7.7 A - Repeat-dose toxicity .....	11
表 2.6.7.16 - Local tolerance .....	14
表 2.6.7.17 - Other toxicity studies .....	15

## 1 毒性試験一覧表

表 2.6.7.1 - Toxicology tabulated summary - overview - study program

Test Article: isatuximab

Species (Strain)	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses <sup>a</sup> (mg/kg/week)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
<b>Single-Dose Toxicity</b>							
Not applicable, no study performed.							
<b>Repeat-Dose Toxicity</b>							
Monkey (cynomolgus)	Intravenous (0.5-hour infusion)	Weekly administration for 3 weeks	<u>100</u>	No	sanofi-aventis, Alfortville, France	DIV1820	<a href="#">[4.2.3.2-1]</a>
Monkey (cynomolgus)	Intravenous (0.5-hour infusion)	Weekly administration for 3 weeks	20, 50, <u>100</u>	Yes	sanofi-aventis, Montpellier, France	TSK0154	<a href="#">[4.2.3.2-2]</a>

**Abbreviations:** GLP: Good Laboratory Practices

<sup>a</sup> Unless otherwise specified, for repeat-dose toxicity studies, the highest NOAEL (no-observed-adverse-effect-level) is underlined.

2.6.7 毒性試験概要表  
 SAR650984 - イサツキシマブ (遺伝子組換え)

表 2.6.7.1 - Toxicology tabulated summary - overview - study program (continued)

Test Article: isatuximab

Species (Strain)	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/mL)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
<b>Genotoxicity</b>							
Not applicable, no study performed.							
<b>Fertility and Early Embryonic Development</b>							
Not applicable, no study performed.							
<b>Embryo-Fetal Development</b>							
Not applicable, no study performed.							
<b>Local Tolerance</b>							
Rabbit (New Zealand White)	Intravenous, paravenous, intra-arterial, intramuscular and subcutaneous	Single administration with an 8-day observation period	0, 1, 5	Yes	sanofi-aventis, Alfortville, France	TOL1117	<a href="#">[4.2.3.6-1]</a>
<b>Other Toxicity Studies</b> (Hemolytic potential and in vitro hemocompatibility)							
Human whole blood and plasma	Dilution at 1:1 and 9:1 (blood or plasma to formulation ratio)	In vitro	0, 1, 2, 5	Yes	sanofi-aventis, Alfortville, France	HEM0123	<a href="#">[4.2.3.7.7-1]</a>

**Abbreviations:** GLP: Good Laboratory Practices

## 2 トキシコキネティクス試験の一覧表

表 2.6.7.2 - Overview of toxicokinetic studies

Test Article: isatuximab

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg/week)	GLP Compliance	Study Number	Location
<b>Single-Dose Toxicity</b>						
Not applicable, no study performed.						
<b>Repeat-Dose Toxicity</b>						
Monkey (cynomolgus)	Intravenous (0.5-hour infusion)	Weekly administration for 3 weeks	20, 50, 100	Yes	TSK0154	<a href="#">[4.2.3.2-2]</a>
<b>Genotoxicity</b>						
Not applicable, no study performed.						
<b>Carcinogenicity</b>						
Not applicable, no study performed.						
<b>Reproductive and Developmental Toxicity</b>						
Not applicable, no study performed.						
<b>Local Tolerance</b>						
Not applicable.						
<b>Other Toxicity Studies</b>						
Not applicable, no study performed.						

**Abbreviations:** GLP: Good Laboratory Practices

### 3 トキシコキネティクス試験成績の一覧

表 2.6.7.3 - Overview of toxicokinetic Data

Test Article: isatuximab

Species/Strain (Study No.)	Monkey/cynomolgus (TSK0154)				Human (EFC14335, phase 3)		
Parameters	C <sub>max</sub> (µg/mL)				Simulated C <sub>max</sub> (µg/mL)		
Weekly Dose (mg/kg/week)	Week 1		Week 3		Week 1	Week 3	Steady State
	M	F	M	F	M & F	M & F	M & F
10	-	-	-	-	192 ± 67.4	284 ± 89.3	372 ± 151
20	634	519	1020	994	382 ± 133	586 ± 175	833 ± 309
50	1300	1450	2040	2800	-	-	-
100	2390	2840	4360	4250	-	-	-

Species/Strain (Study No.)	Monkey/cynomolgus (TSK0154)				Human (EFC14335, phase 3)		
Parameters	AUC <sub>0-3d</sub> (µg.day/mL)				Simulated AUC <sub>0-7d</sub> (µg.day/mL)		Simulated AUC <sub>0-14d</sub> (µg.day/mL)
Weekly Dose (mg/kg/week)	Week 1		Week 3		Week 1	Week 3	Steady State
	M	F	M	F	M & F	M & F	M & F
10	-	-	-	-	628 ± 191	1225 ± 399	3297 ± 1926
20	1040	959	1920	2040	1312 ± 384	2631 ± 809	7914 ± 4104
50	2160	2350	4140	5540	-	-	-
100	4430	4560	9670	9290	-	-	-

**Abbreviations:** M: male, F: female, AUC: area under the curve, C<sub>max</sub>: maximum concentration

-: not tested or not predicted since the highest dose administered in human was 20 mg/kg; simulated individual exposure parameters for 148 patients from EFC14335 using their observed concentrations and the population parameters from the model developed in POH0503 report, assuming they all received the same dose (10 or 20 mg/kg). Because the schedule of administration in the pivotal phase 3 study once weekly dosing for 4 weeks followed by dosing every 2 weeks, simulated C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-7d</sub> after the 3<sup>rd</sup> weekly administration and simulated C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-14d</sub> at steady state were reported to further assess the exposure ratios.



## 5 単回投与毒性試験

Not applicable, no study performed.

## 6 反復投与毒性試験 - 重要な試験以外の試験

表 2.6.7.6 - Repeat-dose toxicity - nonpivotal studies

Test Article: isatuximab

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/ week)	Gender and No. per Group	NOAEL (mg/kg/week)	Noteworthy Findings	Study Number	Location
Monkey (cynomolgus)	Intravenous (0.5-hour infusion)	Weekly ad- ministration for 3 weeks	100	1 M, 1 F	100	The repeated intravenous admin- istration to cynomolgus monkeys of isatuximab once weekly for 3 weeks at the dose of 100 mg/kg/week was well tolerated by both monkeys, with no isatuxi- mab-related clinical signs, chang- es in body weight, changes in clin- ical pathology parameters or mac- roscopic observations.	DIV1820	<a href="#">[4.2.3.2-1]</a>

**Abbreviations:** M: male, F: female, NOAEL: no-observed adverse effect level

2.6.7 毒性試験概要表  
SAR650984 - イサツキシマブ（遺伝子組換え）

## 7 反復投与毒性試験

2.6.7 毒性試験概要表  
SAR650984 - イサツキシマブ (遺伝子組換え)

表 2.6.7.7 A - Repeat-dose toxicity

Report Title: SAR650984 - Repeat-dose (once weekly for 3 weeks) intravenous (0.5-hour infusion) toxicity study in cynomolgus monkeys											
Species/Strain: Monkey/cynomolgus		Duration of Dosing: weekly for 3 weeks				Test Article (Batch): [REDACTED] and [REDACTED] <sup>a</sup>					
Initial Age: 26-29 months		Duration of Post-Dose: 2 to 3 days after the last administration				Study No.: TSK0154					
Date of First Dose: [REDACTED] 20[REDACTED]		Method of Administration: intravenous (0.5-hour infusion)				Location: [4.2.3.2-2]					
Vehicle/Formulation: 0.9% NaCl						GLP Compliance: Yes					
Special Features: An additional group of monkeys received isatuximab at 100 mg/kg/week under the same conditions using a batch beyond current shelf-life (batch [REDACTED] approximately 28-month old) in order to demonstrate that the toxicity profile of an aged batch was not different from the one of a more recently manufactured batch.											
No-Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/week Approximate Lethal Dose: higher than 100 mg/kg											
Dose (mg/kg/week)		0 (Vehicle Control)		20		50		100		100 <sup>a</sup>	
Number of Animals in the Study (Main Study)		M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Toxicokinetics (mean values):											
AUC <sub>0-3days</sub> (µg.day/mL)	Week 1	0	0	1040	959	2160	2350	4430	4560	4530	4120
	Week 3	0	0	1920	2040	4140	5540	9670	9290	8640	7760
AUC <sub>0-7days</sub> (µg.day/mL)	Week 1	0	0	1930	1870	4060	4490	8540	8600	8470	7860
	Week 3	0	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
C <sub>max</sub> (µg/mL)	Week 1	0	0	634	519	1300	1450	2390	2840	2610	2720
	Week 3	0	0	1020	994	2040	2800	4360	4250	4060	4090
Additional Information: After 3-week administrations, exposure (AUC <sub>0-3d</sub> ) appeared slightly lower using isatuximab in batch [REDACTED] than in batch [REDACTED] in both sexes, with AUC <sub>0-3d</sub> ratios of 0.893 and 0.835 in males and females, respectively. The slight difference observed at week 3, at 100 mg/kg/week dose level, may be explained by the detection of anti-isatuximab antibodies in samples from 4 out of 6 animals dosed with isatuximab in batch [REDACTED] and none in samples from animals dosed with isatuximab in batch [REDACTED].											
Noteworthy Findings: the weekly repeated intravenous administration of isatuximab for 3 weeks to cynomolgus monkeys at doses of 20, 50 or 100 mg/kg/week resulted in no isatuximab-related findings in any parameters and in any groups. There were also no isatuximab-related changes of toxicological significance in any parameters using a batch beyond current shelf-life (batch [REDACTED] approximately 28-month old).											

Abbreviations: M: male, F: female, AUC: area under the curve, C<sub>max</sub>: maximum concentration; NC: not calculated as animals were euthanized 3 days after the last administration; GLP: Good Laboratory Practices

<sup>a</sup> This group received batch [REDACTED]

8 In vitro 遺伝毒性試験

Not applicable, no study performed.

9 In vivo 遺伝毒性試験

Not applicable, no study performed.

10 がん原性試験

Not applicable, no study performed.

11 生殖発生毒性試験 - 重要な試験以外の試験

Not applicable, no study performed.

12 生殖発生毒性試験－受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

Not applicable, no study performed.

13 生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験

Not applicable, no study performed.

14 生殖発生毒性試験－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

Not applicable, no study performed.

15 新生児を用いた試験

Not applicable, no study performed.

## 16 局所刺激性試験

表 2.6.7.16 - Local tolerance

Test Article: isatuximab

Species/Strain or In vitro Assay	Method of Administration	Doses (Concentrations)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number	Location
Rabbit (New Zealand White)	Intravenous, paravenous, intra-arterial, intramuscular and sub-cutaneous.  Single administration with an 8-day observation period.	0, 1, 5 mg/mL	2 or 3F	A single intravenous, paravenous, intra-arterial, intramuscular or sub-cutaneous administration of isatuximab at concentrations of 1 or 5 mg/mL to female New-Zealand White rabbits produced no compound-related clinical signs or body weight changes and there were no compound-related macroscopic or microscopic findings at the injection sites for any route of administration.  Isatuximab administration was considered to be well tolerated locally.	TOL1117	<a href="#">[4.2.3.6-1]</a>
Monkey (cynomolgus)	Intravenous (0.5-hour infusion)  Weekly administration for 3 weeks	4, 10, 20 mg/mL	3M and 3F	No compound-related macroscopic or microscopic changes were noted at the injection sites at all concentrations tested.	TSK0154	<a href="#">[4.2.3.2-2]</a>

**Abbreviations:** M: male; F: female

## 17 その他の毒性試験

表 2.6.7.17 - Other toxicity studies

Test Article: isatuximab

Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (Concentrations)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number	Location
In vitro compatibility with: human whole blood and plasma	Dilution at 1:1 and 9:1 (blood or plasma to formulation ratio)	In vitro	0, 1, 2, 5 mg/mL	3M and 3F (fresh blood from human donors)	Isatuximab formulations at concentrations of 1, 2 and 5 mg/mL did not induce hemolysis when mixed with human whole blood at a ratio of 1:1 or 9:1, which corresponded to a maximum final isatuximab concentration in blood of 2.5 mg/mL  Isatuximab formulations at concentrations of 1, 2 and 5 mg/mL were found fully compatible when mixed with human plasma at a ratio of 1:1 or 9:1, which corresponded to a maximum final isatuximab concentration in plasma of 2.5 mg/mL	HEM0123	<a href="#">[4.2.3.7.7-1]</a>

**Abbreviations:** M: male; F:female