TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 3
本項で使用する用語・略語 4
1. 非臨床試験計画概略 6
2. 薬理試験 8
2.1. 効力を裏付ける試験 10
2.1.1. 効力を裏付ける試験（*In vitro*） 10
2.1.1.1. エルラナタマブの結合親和性および結合特異性 10
2.1.1.2. ヒト BCMA とヒト APRIL またはヒト BAFF との相互作用に対するエルラナタマブの阻害作用 11
2.1.1.3. 細胞表面上の BCMA に対するエルラナタマブの結合 11
2.1.1.4. 細胞傷害性 T リンパ球（CTL）活性に対するエルラナタマブの作用 11
2.1.2. 効力を裏付ける試験（*In vivo*） 12
2.1.2.1. ヒト T 細胞を移植した同所性骨髄腫モデルにエルラナタマブを単独投与したときの抗腫瘍効果 12
2.1.2.2. 同所性骨髄腫モデルにエルラナタマブと IMiD を併用投与したときの抗腫瘍効果 14
2.1.2.3. 同所性骨髄腫モデルにγ-セクレターゼ阻害剤 Nirogacestat とエルラナタマブを併用投与したときの抗腫瘍効果 15
2.2. 副次的薬理試験 16
2.3. 安全性薬理試験 16
2.4. 薬力学的薬物相互作用 16
3. 薬物動態試験 17
3.1. 分析法 17
3.2. 吸収 17
3.2.1. 単回投与時の血漿中濃度 17
3.2.2. 反復投与時の血漿中濃度（トキシコキネティクス） 17
3.3. 分布 17
3.4. 代謝 18
3.5. 排泄 18
3.6. 薬物動態学的薬物相互作用 18

4. 毒性試験 19
4.1. まとめ 19
4.2. 単回投与毒性試験 20
4.3. 反復投与毒性試験 21
4.4. 遺伝毒性試験 22
4.5. がん原性試験 22
4.6. 生殖発生毒性試験 22
4.7. 局所刺激性試験 23
4.8. その他の毒性試験 23
4.8.1. 抗原性試験 23
4.8.2. 免疫毒性試験 23
4.8.3. 不純物の毒性試験 24
4.8.4. その他の試験 24
4.8.4.1. 組織発現および組織交差反応性試験 24
4.9. 認められた所見と薬物動態の関連 25
4.10. 標的臓器毒性 26
4.10.1. サイトカイン増加 26
4.10.2. BCMA 発現細胞（B 細胞および形質細胞）減少 27
4.10.3. T 細胞数および NK 細胞数の変化 27
4.10.4. 感染症 28
4.10.5. 胎児毒性 28
4.10.6. その他の所見 28
5. 総括及び結論 29
6. 参考文献 30

LIST OF TABLES

Table 1. エルラナタマブの *in vitro* における薬理作用 10
Table 2. 毒性試験の概要 [a] 20
Table 3 主な所見が認められたときのエルラナタマブの曝露量 26

LIST OF FIGURES

Figure 1. ヒト T 細胞を移植した同所性骨髄腫モデルにエルラナタマブを単独投与した際の効果 13
Figure 2. MM.1S 移植モデルおよび MOLP8 移植モデルにレナリドミドとエルラナタマブを併用投与した際の抗腫瘍効果 15
Figure 3. MOLP8 移植モデルにおける nirogacestat とエルラナタマブの併用投与による抗腫瘍効果 16

本項で使用する用語・略語

用語・略号	省略していない表現または定義
ADA	anti-drug antibody：抗薬物抗体
APC	antigen presenting cell：抗原提示細胞
APRIL	増殖誘導リガンド，別名：腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー13（TNFSF13）
ASC	antigen-secreting cell：抗体産生細胞
AUC	area under the concentration-time curve：濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration：0 時間から最終定量可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{168}	area under the concentration-time curve from zero to 168 hours：0 時間から 168 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
BAFF	B-cell activating factor：B 細胞活性化因子
BCMA	B-cell maturation antigen：B 細胞成熟抗原
bsAb	bispecific antibody：二重特異性抗体
CAR-T	chimeric antigen receptor T cell：キメラ抗原受容体 T 細胞
CD	cluster of differentiation
CD3	cluster of differentiation 3 T-cell co-receptor
CD3ε	cluster of differentiation 3 T-cell co-receptor epsilon subunit
CD3εδ	cluster of differentiation 3 T-cell co-receptor epsilon/delta subunit
CD3ζ	cluster of differentiation 3 T-cell co-receptor zeta subunit
CD4	cluster of differentiation 4 T-cell co-receptor
CD8	cluster of differentiation 8
CD25	cluster of differentiation 25
CD69	cluster of differentiation 69
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use：欧州医薬品委員会
CHO	Chinese hamster ovary：チャイニーズハムスター卵巣
C_{max}	maximum observed concentration：最高濃度
CRS	cytokine release syndrome：サイトカイン放出症候群
CTL	cytotoxic T lymphocyte：細胞傷害性 T 細胞
CYP	cytochrome P450：チトクロム P450
EC_{50}	concentration corresponding to 50% of the maximum effect：最大効果の 50%の効果を示す濃度
ErbB2	Receptor tyrosine-protein kinase
Fc	fragment crystallizable：結晶化可能断片
FcγR	fragment crystallizable gamma receptor：結晶化可能断片γ受容体
FcRn	neonatal fragment crystallizable receptor：新生児結晶化可能断片受容体
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GALT	gut-associated lymphoid tissue：腸管関連リンパ組織
GFP	green flourecent protein：緑色蛍光タンパク質
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GSI	γ-secletase inhibitor：γ-セクレターゼ阻害剤
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon：インターフェロン
Ig	immunoglobulin：免疫グロブリン
IL	interleukin：インターロイキン
IL-2RA	Inrerleukin-2 receptor alpha chain：IL-2 受容体の可溶化体

用語・略号	省略していない表現または定義
IMiD	immunomodulatory drug：免疫調節薬
K_D	equilibrium dissociation constant：平衡解離定数
Luc	Luciferase：ルシフェラーゼ
LOAEL	lowest-observed-adverse-effect level：最小毒性量
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MHC	major histocompatibility：主要組織適合遺伝子複合体
MM	multiple myeloma：多発性骨髄腫
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
NK	natural killer：ナチュラルキラー
NOAEL	no-observed-adverse-effect level：無毒性量
NSG	NOD scid gamma
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
PBMC	peripheral blood mononuclear cell：末梢血単核球
PI	proteasome inhibitor：プロテアソーム阻害薬
SABC	specific antibody binding capacity：特異的抗体結合能
SD	standard deviation：標準偏差
SEM	standard error of the mean：平均値の標準誤差
SPR	surface plasmon resonance：表面プラズモン共鳴
$t_{1/2}$	half-life：消失半減期
TCR	T-cell receptor：T 細胞受容体
TGI	Tumor growth inhibition：腫瘍増殖抑制
TK	toxicokinetics：トキシコキネティクス
TNF	tumor necrosis factor：腫瘍壊死因子
TNFR	tumor necrosis factor receptor：腫瘍壊死因子受容体
V_{SS}	steady-state volume of distribution：定常状態時の分布容積
WOE	Weight of evidence: 証拠の重み付け

1. 非臨床試験計画概略

多発性骨髄腫（MM）の治療薬として開発されたエルラナタマブ（遺伝子組換え）（以下，エルラナタマブ，開発番号：PF-06863135）は，B 細胞成熟抗原（BCMA）および CD3 の両方に対して結合するヘテロ二重特異性抗体（bsAb）であり，BCMA 結合アームおよび CD3 結合アームならびに修飾ヒト免疫グロブリン（Ig）G2ΔA 結晶化可能断片（Fc）領域を有する。エルラナタマブはその作用機序として，本来 T 細胞の活性化に必要となる主要組織適合遺伝子複合体（MHC）クラス I により提示された抗原と T 細胞受容体（TCR）との相互作用を不要とし，T 細胞に発現した CD3εと骨髄腫細胞に発現した BCMA を直接架橋することで，T 細胞を標的細胞である骨髄腫細胞にリダイレクトする。これにより BCMA を発現した腫瘍を認識し応答する T 細胞のレパートリーが拡充する。

エルラナタマブの効力を裏付ける試験として，表面プラズモン共鳴（SPR）法を用いてマウス，ラット，サルおよびヒトの BCMA および CD3εδ，サルおよびヒトの新生児 Fc 受容体（FcRn）ならびにヒトの Fcγ受容体（FcγR）に対するエルラナタマブの結合親和性および結合特異性を評価した。フローサイトメトリーを用いて，ヒト BCMA 発現チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞，ヒト骨髄腫細胞株ならびにマウス，ラット，カニクイザルおよびヒトの CD3 陽性 T 細胞に対するエルラナタマブの結合を評価した。またバイオレイヤー干渉法により，ヒト増殖誘導リガンド（APRIL）およびヒト B 細胞活性化因子（BAFF）のヒト BCMA との相互作用に対するエルラナタマブの阻害作用を評価した。細胞傷害性 T 細胞（CTL）アッセイにより，エルラナタマブの CTL 活性および T 細胞活性化マーカーである CD69 および CD25 の発現に及ぼす影響を評価した。BCMA 発現量の異なる 3 種類のヒト骨髄腫細胞株を同所性移植したモデルを用いて，*in vivo* におけるエルラナタマブの抗腫瘍効果を評価した。また本モデルを用いて，エルラナタマブと免疫調節薬（IMiD）またはγ-セクレターゼ阻害剤（GSI）の併用可能性を検討した。

非臨床薬物動態試験として，毒性試験で使用した動物種であるカニクイザルにエルラナタマブを単回静脈内投与したときの薬物動態を評価した。またバリデートされた分析法を用いて，カニクイザルを用いた反復皮下または静脈内投与毒性試験［医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）］において曝露量および抗薬物抗体（ADA）の評価を行った。

エルラナタマブは MM に対する治療を目的として開発されたバイオテクノロジー応用医薬品であることから，一連の毒性試験は医薬品規制調和国際会議（ICH） S6（R1）ガイドライン[1]および ICH S9 ガイドライン[2]に従って実施した。カニクイザルを用いた最長 3 ヵ月までの反復投与毒性試験を実施し，サルおよびヒト組織における組織交差反応性試験を実施した。1 ヵ月間反復投与毒性試験では投与経路として皮下投与および静脈内投与を用いたが，各投与経路間で標的臓器が類似していたため 3 ヵ月間反復投与毒性試験では臨床投与経路である皮下投与を用いた。

げっ歯類を用いた一般毒性試験，遺伝毒性試験，光毒性試験および独立した安全性薬理試験は実施しなかった。ただしカニクイザルを用いた重要な 1 ヵ月間および 3 ヵ月間反復皮下投与毒性試験において中枢神経系，呼吸系および心血管系に対してエルラナタマブが及ぼす影響を評価した。生殖発生毒性試験の代わりに，エルラナタマブが発生に影響を及ぼす可能性について証拠の重み付け（WOE）評価を実施した。

以上の非臨床試験は，MM を適応としたエルラナタマブの開発および承認申請を目的として計画した。

2. 薬理試験

エルラナタマブは BCMA 結合アームおよび CD3 結合アームならびにヒト修飾 IgG2ΔA Fc 領域からなる二重特異性抗体である。

T 細胞は抗原特異的免疫応答を誘導する T 細胞受容体（TCR）複合体を発現する強力な免疫細胞である[3]。TCR は抗原提示細胞（APC）表面上の主要組織適合遺伝子複合体（MHC）によって提示されたウイルス感染細胞や腫瘍細胞等に由来したペプチドを認識する。提示されたペプチド-MHC 複合体に対する TCR の結合親和性が十分である場合，免疫シナプスが形成されることで，TCR/CD3 複合体のクラスター形成および CD3ζ を介した細胞内シグナルの活性化が引き起こされる[3]。CD3 シグナルを活性化された T 細胞はパーフォリンおよびグランザイム B を APC に対して放出し，この結果 T 細胞と免疫シナプスを形成した APC は細胞溶解されて細胞死に至る。腫瘍細胞は MHC によるペプチド提示をダウンモジュレートして T 細胞による抗原認識から回避可能とされる。あるいは腫瘍細胞抗原が提示されたとしても，この抗原を認識できる T 細胞集団が存在しない場合，腫瘍細胞の排除が生じない可能性も考えられる[4,5]。この MHC 複合体への依存を回避するひとつの手段として，T 細胞に発現する CD3εの細胞外ドメインと腫瘍細胞の細胞表面抗原を直接架橋する方法がある。この直接架橋により，TCR の抗原認識と同等の T 細胞シグナル伝達が CD3ζ を介して誘導される。細胞表面抗原および CD3εの認識および架橋は標的に対する抗体の抗原結合ドメインを介して行われるため，T 細胞を腫瘍細胞にリダイレクトする分子としては，二重特異性抗体（bsAb）のようなヘテロ二量体からなる二重特異性分子を有する分子がそれに当たる[6]。T 細胞をリダイレクトする分子をがん治療に用いることの有用性は，ブリナツモマブが再発・難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病の治療薬として米国食品医薬品局（FDA）に承認されたことからも証明されている[7]。さらに最近では，再発・難治性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした mosunetuzumab および切除不能または HLA-A*02:01 遺伝子変異陽性の転移性ぶどう膜黒色腫の成人を対象とした Kimmtrak（tebentafusp-tebn）が T 細胞を腫瘍細胞にリダイレクトする bsAb の成功例として報告された[8,9]。非臨床研究からも，様々な疾患に対する T 細胞をリダイレクトする分子の応用可能性が示唆されている[6]。

BCMA は腫瘍壊死因子受容体（TNFR）スーパーファミリーに属しており，B 細胞系列に選択的に発現する。非造血性組織およびナイーブ B 細胞では BCMA の RNA 発現は認められず，B 細胞の形質芽細胞および骨髄形質細胞への分化時に発現が亢進する[10,11,12]。BCMA のリガンドとしては BAFF および APRIL が知られており，これらリガンドが BCMA に結合するとシグナル伝達が促進され，その結果，B 細胞が活性化および分化して形質細胞に成熟し，形質細胞は長期生存する[13,14]。形質細胞の悪性化により BCMA 発現の持続化や亢進がみられることから，骨髄での悪性形質細胞の蓄積を特徴とするがんである MM に対して，BCMA は理想的な細胞表面標的と考えられる[12]。近年，IMiD，プロテアソーム阻害剤（PI）およびモノクローナル抗体（mAb）が MM 治療薬として承認および使用されており，MM の治療法は進歩している[15,16]。しかし MM の治癒は依然として困難であり，最終的にはほぼすべての患者で再発が認められることから，治癒を目指した新たな治療方法が求められている[17]。

サリドマイド由来の合成化合物である IMiD（第二世代 IMiD であるレナリドミドおよびポマリドミドを含む）は，一次治療および再発・難治性 MM の両方に対する標準治療薬として用いられている[18]。IMiD は免疫調節作用，抗腫瘍効果および血管新生作用といった広範な薬理作用を示す。また T 細胞共刺激の誘導，サイトカイン産生，樹状細胞の成熟，ナチュラルキラー

（NK）細胞またはNKT細胞の活性亢進等の有益な作用に加えて，T細胞の老化を軽減する可能性がある。BCMAのキメラ抗原受容体T細胞（CAR-T）を用いた *in vivo* 非臨床試験では，レナリドミドは低い抗原濃度または抑制的な試験条件でCAR-Tの活性を増強し，機能的な疲弊を遅延させた[19]。したがって，エルラナタマブのようなBCMA/CD3 bsAbとIMiDの併用により，骨髄腫細胞に対するT細胞の持続的かつ効率的な細胞傷害が期待される。

細胞表面上の膜型BCMAを切断する酵素であるγ-セクレターゼは，BCMAを発現した骨髄腫細胞数の減少と可溶性BCMAプールの増加をもたらす。このためγ-セクレターゼはエルラナタマブの骨髄腫細胞に対する結合能および細胞傷害作用を低下させることでMM患者における治療効果を低下させる可能性がある。骨髄腫細胞表面上のBCMAの切断を阻害するGSIはBCMAを標的とした治療法の有効性を高める可能性があり，骨髄腫マウスモデルを用いた *in vivo* 試験においてBCMAのCAR-TとGSIの併用による抗腫瘍効果の増強が示されている[20]。したがって，エルラナタマブとGSIの併用投与による治療効果の増強の可能性が考えられる。

実施した薬理試験の一覧は2.6.3.1に示した。

2.1. 効力を裏付ける試験

2.1.1. 効力を裏付ける試験（*In vitro*）

Table 1.　エルラナタマブの *in vitro* における薬理作用

エルラナタマブの BCMA および CD3εδに対する結合反応速度および結合親和性（SPR 法，37°C）[a]		
抗原	**K_D ± SD（nmol/L）**	
Human BCMA-Fc	0.038 ± 0.0075	
Monkey BCMA-Fc	0.057 ± 0.0099	
Mouse BCMA-Fc	1.5 ± 0.11	
Rat BCMA-Fc	5.4 ± 0.23	
Human CD3εδ	17 ± 0.21	
Monkey CD3εδ	14 ± 1.6	
FcRn に対するエルラナタマブの結合反応速度および結合親和性（SPR 法，37°C）[a]		
抗原	**被験物質**	**K_D ± SD (nmol/L)**
Human FcRn	エルラナタマブ	800 ± 25
	Ab19_hIgG2ΔA-D265A	800 ± 38
Monkey FcRn	エルラナタマブ	400 ± 62
	Ab19_hIgG2ΔA-D265A	700 ± 47

内在性 BCMA を細胞表面上に発現する細胞株におけるエルラナタマブの CTL 活性および T 細胞活性化[b]				
細胞株	**SABC, BCMA mAb**	**EC_{50} ± SD (pmol/L)**		
		CTL 活性	**CD8 陽性 T 細胞上の CD69**	**CD8 陽性 T 細胞上の CD25**
JJN3 Luc2 GFP	16291	2.1 ± 0.7	2.8 ± 0.8	9.4 ± 3.5
MM.1S Luc2 GFP	12963	56.8 ± 38.4	10.0 ± 2.53	16.6 ± 1.14
OPM2 Luc2 GFP	9428	92.0 ± 28.4	23.1 ± 11.6	22.4 ± 2.8
L363 Luc2 GFP	6088	193.0 ± 47.1	43.2 ± 17.0	115.3 ± 15.5
KMS-12-BM Luc2 GFP	5569	13.7 ± 8.6	6.4 ± 4.4	10.7 ± 4.5
MOLP8 Luc2 GFP	1960	748.2 ± 560.0	33.6 ± 1.2	50.4 ± 4.0

BCMA：B 細胞成熟抗原，CTL：細胞傷害性 T 細胞，EC_{50}：最大効果の 50%の効果を示す濃度，Fc：結晶化可能断片，FcRn：新生児結晶化可能断片受容体，K_D：平衡解離定数，SABC：特異的抗体結合能，SD：標準偏差，SPR：表面プラズモン共鳴

a. human BCMA および monkey BCMA はそれぞれ N=4，mouse BCMA, rat BCMA, human CD3εδおよび monkey CD3εδは N=3 で測定した。報告書番号: PF-06863135_[redacted]_021407

b. N = 3 human donors　報告書番号: PF-06863135_[redacted]_012102

2.1.1.1. エルラナタマブの結合親和性および結合特異性

Biacore を用いた SPR 法を用いて，エルラナタマブのカニクイザルおよびヒトの BCMA または CD3εδに対する結合親和性および結合特異性を検討した（報告書番号 PF-06863135_[redacted]_021407）。エルラナタマブはヒト，カニクイザル，マウスおよびラットの BCMA と結合し，見かけの平衡解離定数（K_D）値はそれぞれ 38 pmol/L，57 pmol/L，1.5 nmol/L および 5.4 nmol/L であった（Table 1）。またカニクイザルおよびヒト CD3εδに対するエルラナタマブの結合反応速度および結合親和性を検討した結果，見かけの K_D 値はそれぞれ 14 nmol/L および 17 nmol/L であった（Table 1）。エルラナタマブ（1 µmol/L）はマウスおよびラットの CD3εペプチドの N 末端に結合しなかった。

フローサイトメトリーを用いて，ヒト，マウス，ラットおよびカニクイザルから単離した CD8 陽性 T 細胞（各 3 例）に対するエルラナタマブの結合特異性を検討した（報告書番号 PF-06863135_[redacted]_012102）。エルラナタマブは，サルおよびヒトの T 細胞に対して強く結合したが，マウスおよびラットの T 細胞には結合しなかった。以上の結果に基づくと共に ICH S6 ガイドラインに従い，毒性を評価する動物種としてはカニクイザルを選択した。

SPR 法を用いて，カニクイザルおよびヒト FcRn に対するエルラナタマブの結合反応速度および結合親和性を検討した（報告書番号 PF-06863135_[redacted]_021407）。IgG2 アイソタイプコントロールとして用いた抗 ErbB2 抗体（Ab19_hIgG2ΔA-D265A）と同様にエルラナタマブはカニクイザルおよびヒト FcRn に対して結合したのに対して，エルラナタマブは種々のヒト FcγR（FcγRI, FcγRIIA-131H，FcγRIIA-131R，FcγRIIB，FcγRIIIA-158F および FcγRIIIA-158V）に対して結合しなかった。他試験においてエルラナタマブは FcγRIIA-131H に弱く結合し，C1q に結合しなかった（3.2.S.3.1.10.3）。

2.1.1.2. ヒト BCMA とヒト APRIL またはヒト BAFF との相互作用に対するエルラナタマブの阻害作用

BCMA のリガンドである APRIL および BAFF が BCMA へ結合すると，細胞内シグナル伝達の促進とこれによる B 細胞の活性化と形質細胞への分化・成熟が生じ，形質細胞は長期生存する[14]。バイオレイヤー干渉法を用いて，ヒト APRIL およびヒト BAFF のヒト BCMA との相互作用に対するエルラナタマブの阻害作用を検討した（報告書番号 PF-06863135_[redacted]_021407）。この結果，ヒト抗 Fc 抗体上に固定されたエルラナタマブがヒト BCMA に結合した状態では，BCMA に対するヒト APRIL またはヒト BAFF の結合は認められず，エルラナタマブは BCMA とリガンドの相互作用を阻害することが示唆された。

2.1.1.3. 細胞表面上の BCMA に対するエルラナタマブの結合

抗 BCMA モノクローナル抗体を用いて，6 種類のルシフェラーゼ（Luc）を発現させたヒト骨髄腫細胞株（以下，Luc 発現骨髄腫細胞株）における BCMA の発現量を定量した（報告書番号 PF-06863135_[redacted]_012102）。細胞表面上の BCMA の発現は細胞株間で異なり，特異的抗体結合能（SABC）は 1960～16,291 受容体/細胞であった（Table 1）。フローサイトメトリーを用いて，これら Luc 発現骨髄腫細胞株の BCMA に対するエルラナタマブの結合を検討した結果，BCMA に対するエルラナタマブの結合は 0.1 µmol/L までに最大に達し，その結合レベルは各細胞株の BCMA 発現量と概ね相関した。

2.1.1.4. 細胞傷害性 T リンパ球（CTL）活性に対するエルラナタマブの作用

エルラナタマブによる BCMA を介した細胞傷害活性を CTL アッセイにより評価した（報告書番号 PF-06863135_[redacted]_012102）。フローサイトメトリーを用いた評価の結果，エルラナタマブはヒト BCMA を発現させた CHO-BCMA 細胞に結合したのに対し，CHO 細胞に結合しなかった。これら CHO-BCMA 細胞または CHO 細胞とヒトドナー由来 CD3 陽性 T 細胞（2 例）を共培養し，各濃度のエルラナタマブで 48 時間処理した結果，エルラナタマブは BCMA 陽性細胞に対してのみ細胞傷害活性を示した（EC_{50} 値：1.23 pmol/L および 1.67 pmol/L）。

内因性 BCMA を発現する種々の Luc 発現骨髄腫細胞株とヒト CD3 陽性 T 細胞を共培養して各濃度のエルラナタマブを処理することで，エルラナタマブの細胞傷害活性を評価した。この結

果，エルラナタマブはすべての骨髄腫細胞株において濃度依存的な細胞傷害活性の増強を示したものの，細胞株により EC_{50} 値が異なった（Table 1）。これら各細胞株における CTL 活性の EC_{50} 値と細胞表面上の BCMA 発現について線形回帰分析を行ったところ，統計的有意ではないものの（$p = 0.0941$），EC_{50} 値と BCMA の発現に相関が認められた（$r^2 = 0.5445$）。またエルラナタマブは，4 例の MM 患者由来初代骨髄腫細胞に対して濃度依存的な CTL 活性を誘導し（EC_{50} 値：20.8～276.3 pmol/L），MM 患者の T 細胞を腫瘍細胞にリダイレクトすることが示唆された。

Luc 発現骨髄腫細胞株を用いた CTL アッセイにおいてエルラナタマブが T 細胞活性化マーカーである CD69 および CD25 の発現に及ぼす影響をフローサイトメトリーにより評価した結果，ヒト CD8 陽性 T 細胞での CD69 および CD25 の発現はエルラナタマブの濃度依存的に増加した。また CTL アッセイ終了時の培養上清中のサイトカイン濃度を評価した結果，エルラナタマブによる CTL 活性と関連したヒト T 細胞によるサイトカイン放出［腫瘍壊死因子（TNF）-α，インターフェロン（IFN）-γ，インターロイキン（IL）-2，IL-6，IL-8 および IL-10 濃度の上昇］が認められた。

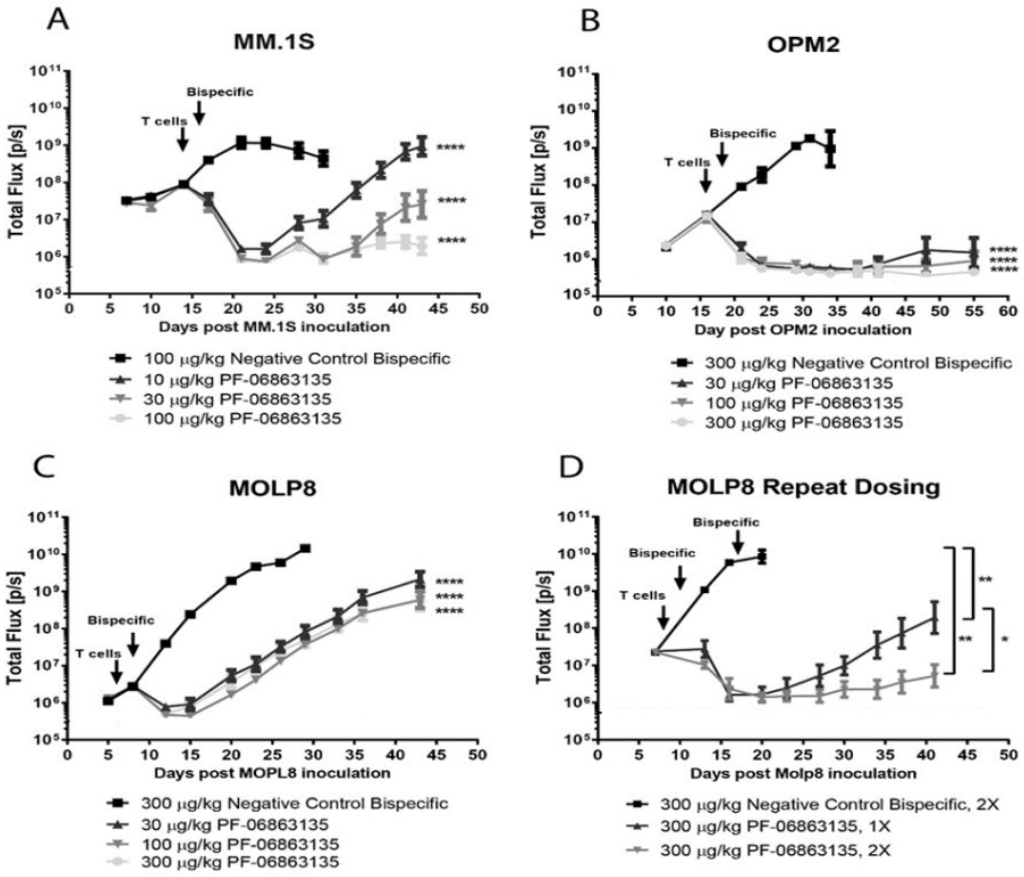
2.1.2. 効力を裏付ける試験（*In vivo*）

2.1.2.1. ヒト T 細胞を移植した同所性骨髄腫モデルにエルラナタマブを単独投与したときの抗腫瘍効果

エルラナタマブの CD3ε結合ドメインはマウスの CD3εに結合しないため（2.4.2.1.1.1 項）免疫不全 NSG マウスにヒト T 細胞を移植したモデルを用いて，エルラナタマブのヒト T 細胞をリダイレクトする作用に基づく抗腫瘍効果を評価した（報告書番号 PF-06863135_[redacted]_013801）。細胞表面上の BCMA 発現量が異なる 3 種類の Luc 発現骨髄腫細胞株（MM.1S 細胞，OPM2 細胞および MOLP8 細胞）およびヒト T 細胞を移植した同所性骨髄腫モデル（以下，MM.1S 移植モデル，OPM2 移植モデルおよび MOLP8 移植モデルと表記）を作成した。腫瘍が定着した後にマウスを各群に無作為に割り付け，拡大培養したヒト T 細胞を腹腔内投与により移植した。T 細胞移植 2 日後に，エルラナタマブを 1 回または 2 回静脈内投与した。これらモデルの骨髄における Luc 活性を発光イメージング法によって測定し，腫瘍増殖の指標とした。

3 種の骨髄腫細胞株のなかで BCMA 発現量が最も高い MM.1S 移植モデルでは，検討したすべてのエルラナタマブの用量群（10，30 および 100 µg/kg）において，単回投与により陰性対照 bsAb 投与群（以下，陰性対照群）と比較して統計的有意な腫瘍退縮が認められた後，低用量群（10 µg/kg）では顕著な腫瘍再増殖，中用量群（30 µg/kg）では腫瘍再増殖，高用量群（100 µg/kg）では全例で部分的な腫瘍増殖が認められた（Figure 1A）。BCMA 発現量が中程度である OPM2 移植モデルでは，検討したすべてのエルラナタマブの用量群（30，100 および 300 µg/kg）において，単回投与による陰性対照群と比較して統計的有意かつ持続的な腫瘍退縮が認められた後，低用量群（30 µg/kg）で中程度の腫瘍再増殖が認められた（Figure 1B）。BCMA 発現量が最も低い MOLP8 移植モデルでは，検討したすべてのエルラナタマブの用量群（30，100 および 300 µg/kg）で中等度の陰性対照群と比較して統計的有意な腫瘍退縮がみられた後，すべての被験物質投与群において腫瘍再増殖がみられた（Figure 1C）。またエルラナタマブの複数回投与による抗腫瘍効果を検討するために，BCMA 発現量が最も低い MOLP8 移植モデルにおいて，エルラナタマブの初回投与 1 週間後に 2 回目の投与（300 µg/kg）を行った。この結果，単回投与群と比較して 2 回投与群の腫瘍退縮が延長した（Figure 1D）。

Figure 1.　ヒト T 細胞を移植した同所性骨髄腫モデルにエルラナタマブを単独投与した際の効果



p/s：光子/秒

3 種類の骨髄腫細胞株をそれぞれ同所性移植したモデルを用いて，エルラナタマブの抗腫瘍効果を *in vivo* で検討した（MM.1S 移植モデルおよび MOLP8 移植モデル：各群 N = 10，OPM2 移植モデルおよび MOLP8 移植モデルの複数回投与：各群 N = 7）。データは発光強度の平均値の対数±SEM で示した。反復測定分散分析（RMANOVA）を用いた Dunnett 検定の事後解析により陰性対照群とエルラナタマブの各用量群を比較した（****$p < 0.001$，**$p < 0.01$）。また Wilcoxon の符号順位検定により反復投与試験の単回投与群と 2 回投与群を比較した（*$p = 0.0117$）。

2.1.2.2. 同所性骨髄腫モデルにエルラナタマブと IMiD を併用投与したときの抗腫瘍効果

Luc 発現骨髄腫細胞株（MM.1S 細胞または MOLP8 細胞）およびヒト T 細胞を雌 NSG マウスに移植して作成した同所性骨髄腫モデル（MM.1S 移植モデルおよび MOLP8 移植モデル）を用いて，エルラナタマブと IMiD であるレナリドミドを併用投与したときの抗腫瘍効果を評価した（報告書番号 PF-06863135_[redacted]_093404）。

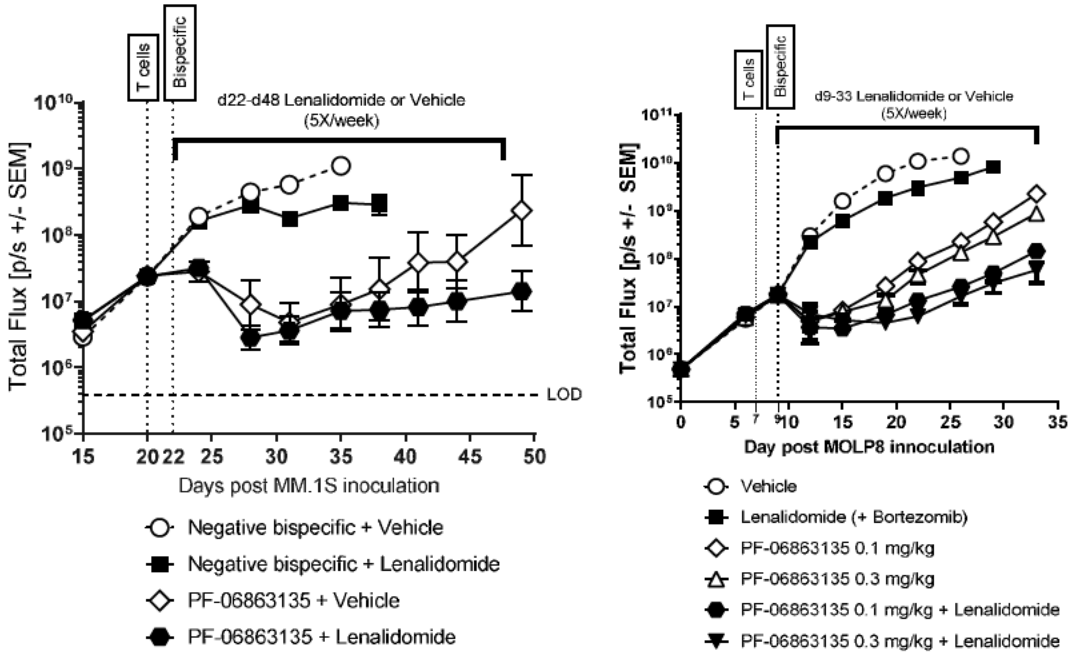
BCMA 発現量が高い MM.1S 移植モデルでは，エルラナタマブ（10 µg/kg）を単回静脈内投与し，レナリドミド（15 mg/kg）を週 5 回経口投与した。なお設定したエルラナタマブは至適用量以下であるものの抗腫瘍効果が一過性に認められる用量として設定した（2.4.2.1.2.1 項）。エルラナタマブ単独投与群では一過性の腫瘍退縮が認められたのに対して，レナリドミド単独投与群の腫瘍増殖抑制作用はわずかであった。エルラナタマブとレナリドミドの併用投与群では，エルラナタマブ単独投与群と比較して統計的に有意ではないものの，腫瘍の再増殖抑制がみられた（Figure 2A）。毒性変化の指標として体重を評価したが，単独投与群および併用投与群のいずれも試験期間中を通して一般状態への影響を示す変化は認められなかった。

BCMA 発現量が低い MOLP8 移植モデルでは，エルラナタマブ（100 µg/kg または 300 µg/kg，2.4.2.1.2.1 と同用量）を単回静脈内投与し，レナリドミド（50 mg/kg）を週 5 回経口投与した。レナリドミドとボルテゾミブの併用投与群にはプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブ（1 mg/kg）を週 2 回腹腔内投与した。エルラナタマブの単独投与群では，一過性ではあるが明確な腫瘍退縮がみられた（Figure 2B）。またレナリドミド（50 mg/kg）とボルテゾミブ（1 mg/kg）の併用投与群の腫瘍増殖抑制は軽微であった。エルラナタマブとレナリドミドの併用投与群では，他の群と比較して顕著な腫瘍の再増殖抑制がみられた（Figure 2B）。

移植されたヒト免疫細胞の種類が限定されるヒト T 細胞を移植した骨髄腫モデルでは，レナリドミドの有するすべての作用機序が再現されないため，エルラナタマブとレナリドミドの併用投与による抗腫瘍効果がエルラナタマブ単独投与と比較して統計的有意でなかった可能性がある。一方で，いずれの骨髄腫モデルにおいてもエルラナタマブとレナリドミドの併用投与による抗腫瘍効果の増強作用が認められたことから，ヒトにおける併用投与の可能性が示唆された。

Figure 2.　MM.1S 移植モデルおよび MOLP8 移植モデルにレナリドミドとエルラナタマブを併用投与した際の抗腫瘍効果

A. MM.1S　　**B. MOLP8**



データは発光強度の平均値の対数±SEM で示した。腫瘍細胞の総発光強度を腫瘍増殖の指標として週 2 回測定した。

A. MM.1S 移植モデルを用いて，エルラナタマブとレナリドミドを併用投与したときの抗腫瘍効果を検討した（各群 N＝9 または 10）。水平破線は Luc による発光の検出下限を示す。B. MOLP8 移植モデルを用いて，エルラナタマブとレナリドミドを併用投与したときの抗腫瘍効果を検討した（各群 N＝6 または 7）。

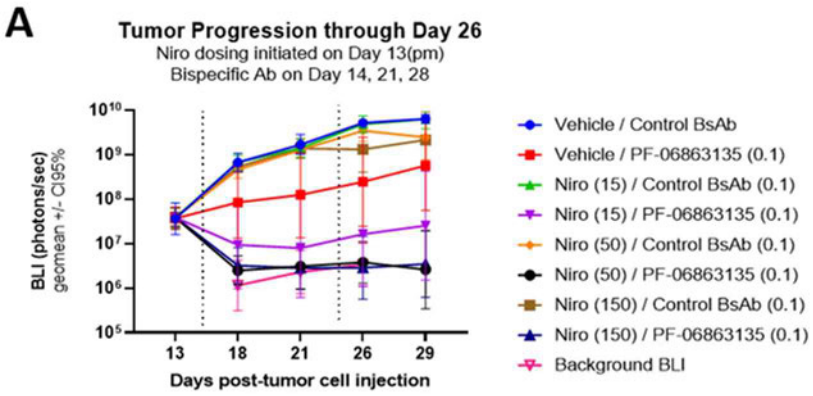
2.1.2.3. 同所性骨髄腫モデルにγ-セクレターゼ阻害剤 Nirogacestat とエルラナタマブを併用投与したときの抗腫瘍効果

Luc 発現骨髄腫細胞株（MOLP8 細胞）およびヒト末梢血単核球（PBMC）を同所性移植した雌 NSG MHC I/II ダブルノックアウトマウスを用いて，GSI である nirogacestat とエルラナタマブを併用投与したときの抗腫瘍効果を評価した（報告書番号 PF-06863135_[redacted]_015756）。試験 0 日に MOLP8 細胞を同所性移植し，試験 6 日にヒト PBMC を移植することで同所性骨髄腫モデル（MOLP8 移植モデル）を作成した。

エルラナタマブの用量設定試験の結果，nirogacestat との併用投与に用いるエルラナタマブの用量（週 1 回を計 3 回，皮下投与）は試験 14 日に 49%（統計的有意差なし，以下，溶媒を投与した動物との比較），試験 18 日に 82%（$p < 0.05$）の腫瘍増殖抑制率（以下 TGI，溶媒を投与した動物と被験物質を投与した動物における腫瘍細胞の発光強度の変化率）を示した 0.1 mg/kg を選択した。Nirogacestat（15，50 または 150 mg/kg）を 1 日 2 回経口投与し，エルラナタマブ（0.1 mg/kg）または対照二重特異性抗体（以下，対照 bsAb，抗原結合性を持たない結合アームおよび CD3 結合アームを有する二重特性抗体）を週 1 回，計 3 回皮下投与した。Nirogacestat と対照 bsAb を投与した動物では，いずれの nirogacestat の用量においても TGI に対する影響は軽

微であった（Figure 3A）。Nirogacestat とエルラナタマブの併用投与群とエルラナタマブ単独投与群の TGI による比較では，いずれの nirogacestat の用量においても併用投与による抗腫瘍効果の増強作用がみられた（$p < 0.001$，試験 21 日）。エルラナタマブと nirogacestat（15 mg/kg または 50 mg/kg）を併用投与した動物の試験 34 日における生存率は，溶媒および対照 bsAb を投与した動物と比較して有意に上昇し（それぞれ $p < 0.05$ および $p < 0.01$），その際の体重に影響は認められなかった。一方で，エルラナタマブと nirogacestat（150 mg/kg，MTD）を併用投与した動物では溶媒および対照 bsAb を投与した動物と比較して生存率上昇はみられず，試験開始時と比較して 20%超の体重減少がみられた数例の動物を安楽殺した。

Figure 3.　MOLP8 移植モデルにおける nirogacestat とエルラナタマブの併用投与による抗腫瘍効果



試験 14，21 および 28 日にエルラナタマブまたは対照 bsAb を皮下投与し，試験 13 日から nirogacestat を 1 日 2 回経口投与した（各群 N = 7）。A. 腫瘍増殖の指標として腫瘍細胞の発光強度を測定した。データは発光強度の幾何平均値±95%信頼区間を示した。括弧内の記載は用量（mg/kg）を示した。

2.2. 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施していない。

2.3. 安全性薬理試験

独立した安全性薬理試験は実施していない。

カニクイザルを用いた重要な 1 ヵ月間および 3 ヵ月間反復投与毒性試験では，中枢神経系，呼吸系および心血管系においてエルラナタマブ投与に関連した影響は認められなかった。

2.4. 薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

3. 薬物動態試験

サルにおけるエルラナタマブの薬物動態は，IgG2 mAb で予想される薬物動態と一致した。エルラナタマブを反復皮下・静脈内投与したとき，曝露量に明らかな性差は認められなかった。エルラナタマブの曝露量は，反復皮下投与後 6 週間以内に定常状態に達することが示唆された。反復皮下・静脈内投与後に ADA の発現が認められ，ADA 陽性動物の曝露量は ADA 陰性動物と比較しておおむね低値または同程度であった。

エルラナタマブの分析法および実施した PK 試験の一覧は 2.6.5.1 に示した。

3.1. 分析法

カニクイザルにおけるエルラナタマブの定量（報告書番号 184723 および 184724[a]）および ADA の検出（報告書番号 184727）には，リガンド結合法を用いた。カニクイザルを用いた各 GLP 適用反復投与毒性試験では，GLP に準拠したバリデートされた分析法を用いてトキシコキネティクスおよび ADA の有無を評価した。

3.2. 吸収

3.2.1. 単回投与時の血漿中濃度

カニクイザルにエルラナタマブを単回静脈内投与（0.001 mg/kg または 0.01 mg/kg）したときの薬物動態を評価した（報告書番号 PF-06863135_[redacted]_022648）。曝露量に明らかな性差は認められず，消失半減期（t½）は約 4～6 日であった。

3.2.2. 反復投与時の血漿中濃度（トキシコキネティクス）

カニクイザルを用いた GLP 適用反復投与毒性試験の一部として，エルラナタマブを週 1 回反復静脈内投与（最長 1 ヵ月，6 mg/kg まで）または反復皮下投与（最長 3 ヵ月，0.3 mg/kg まで）したときの血中濃度推移および ADA 発現の有無を評価した（報告書番号[redacted]GR380，[redacted]GR290 および[redacted]GR302）。

いずれの試験でも曝露量に明らかな性差は認められなかった。反復皮下・静脈内投与後の曝露量［最高濃度（C_{max}）および 0 時間から 168 時間までの濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{168}）］はエルラナタマブの用量にほぼ比例して増加した。3 ヵ月間皮下投与毒性試験では，エルラナタマブの顕著な蓄積が認められ，試験 43 日までに定常状態に達することが示唆された。

エルラナタマブの反復投与後に ADA の発現が認められた。ADA 陽性動物のエルラナタマブの曝露量は，ADA 陰性動物の曝露量と比較して概して低値または同程度であった。

3.3. 分布

非臨床動物種を用いたエルラナタマブの蛋白結合および組織分布の試験は実施しなかった。サルにエルラナタマブを単回静脈内投与したときの定常状態時の分布容積（V_{ss}）は 0.1 L/kg であり，IgG の分布が限定的であるとの報告と一致するものであった [21,22]。

[a]184724 試験は 184723 試験に付随した試験であり，長期安定性評価および溶血マトリックス効果の評価を含む。

3.4. 代謝

ICH S6(R1)「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」[1] の考え方に基づき，エルラナタマブのようなバイオテクノロジー応用医薬品では，必ずしも代謝試験を実施する必要はないと考えられることから，エルラナタマブの代謝試験は実施しなかった。糸球体でろ過される分子量の上限を超えた他のタンパク質製剤と同様に，エルラナタマブは主に異化作用によって分解されると考えられる[22,23,24]。

3.5. 排泄

ICH S6(R1)「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」[1] の考え方に基づき，エルラナタマブのようなバイオテクノロジー応用医薬品では，低分子薬で通常行われる標準的な排泄試験は必ずしも実施する必要はないと考えられることから，動物を用いたエルラナタマブの排泄試験は実施しなかった。

3.6. 薬物動態学的薬物相互作用

In vitro および *in vivo* 薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。エルラナタマブは T 細胞の活性化およびサイトカイン産生（IL-2，IL-6，IL-10，TNF-αおよび IFN-γ）を誘導することが確認されている。サイトカインは CYP 酵素およびトランスポーターの発現量を変化させることが知られているが[25,26]，臨床でのエルラナタマブによるサイトカイン増加は主に初回投与後にみられ，一過性のものであった（2.5）。一般的に，臨床ではサイトカインを介した薬物相互作用は弱く，併用による低分子薬の曝露量の増加は 2 倍未満であることが報告されている[27,28]。

4. 毒性試験

4.1. まとめ

エルラナタマブの毒性試験は，ICH S6 (R1)ガイドライン[1]およびICH S9 ガイドライン[2]に従って実施した。

エルラナタマブの臨床投与経路は皮下投与であるが，開発初期の重要な試験（カニクイザルを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験）では投与経路として皮下投与および静脈内投与の両方を用いた。皮下投与および静脈内投与による1ヵ月間反復投与毒性試験において，標的臓器が各投与経路間で類似していたことから，臨床投与経路である皮下投与に焦点を置いて考察すると共に，3ヵ月間投与毒性試験は臨床投与経路である皮下投与のみを用いた。回復性はいずれの試験でも検討しなかった。

BCMA およびCD3に対するエルラナタマブの結合親和性はサルとヒトで同程度であり，これらの動物種間で交差反応性がみられた。マウスおよびラットについて，BCMA に対するエルラナタマブの結合親和性はサルおよびヒトと比較して40～140倍低く，またCD3に対するエルラナタマブの結合は認められなかった。エルラナタマブはCD3と結合することで薬理作用を発揮することから，げっ歯類で薬理作用を示さないと考えられた。以上より，エルラナタマブの毒性試験に用いる動物種としてカニクイザルを選択し，げっ歯類を用いた毒性試験は実施しなかった。反復投与毒性試験で薬理作用が認められたこと，サルおよびヒトの組織間で同様の組織交差反応性が認められたことから，カニクイザル選択の妥当性が裏付けられた。

反復投与毒性試験での主な所見として，サイトカイン増加，BCMA 発現細胞（B細胞および形質細胞）減少およびそれに伴う免疫グロブリン低下，末梢血T細胞数およびNK細胞数の変化，免疫抑制作用とそれに伴う二次的な感染症が認められた。カニクイザルを1ヵ月間反復皮下投与毒性試験での無毒性量（NOAEL）は0.3 mg/kgであり，3ヵ月間反復皮下投与毒性試験ではNOAELは算出されず，最小毒性量（LOAEL）は0.3 mg/kgであった。

生殖発生毒性試験の代わりに，エルラナタマブが胎児発生に影響を及ぼす可能性をWOE評価により検討した。

実施した毒性試験はTable 2に要約した。

Table 2.　毒性試験の概要 [a]

試験	報告書番号	濃度または用量	GLP 適合/非適合 [b]	概要表
単回投与毒性試験				
サルを用いた用量設定試験	[redacted]GR260	3, 6, 15 mg/kg	非適用	2.6.7.5
反復投与毒性試験				
サルを用いた 10 日間反復投与毒性試験	[redacted]GR126	0, 0.1, 0.3 mg/kg/週	非適用	2.6.7.6
サルを用いた 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験	[redacted]GR380	0, 0.01, 0.05, 0.3 mg/kg/週	適用	2.6.7.7A
サルを用いた 1 ヵ月間反復皮下投与毒性試験	[redacted]GR290	0, 0.3 mg/kg/週	適用	2.6.7.7B
サルを用いた 3 ヵ月間反復皮下投与毒性試験	[redacted]GR302	0, 0.3, 3, 6 mg/kg/週	適用	2.6.7.7C
その他の毒性試験				
免疫毒性試験				
In vitro サイトカインリリースアッセイ	[redacted]GR008	0, 0.005, 0.5, 50 µg/mL	非適用	2.6.7.17
不純物の毒性試験				
不純物の毒性試験	[redacted]LJ023	[redacted]	非適用	2.6.7.17
その他の試験				
白血球における BCMA 発現試験	[redacted]LJ024	NA	非適用	2.6.7.17
探索的組織交差反応性試験	20104929 ([redacted]LJ087)	0.5～20 µg/mL	非適用	2.6.7.17
組織交差反応性試験	20105532 ([redacted]LJ088)	1, 5 µg/mL	適用	2.6.7.17

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準，OECD：経済協力開発機構
a. 試験計画および毒性試験における評価項目は ICH ガイドラインおよび OECD 試験ガイドラインに準拠して実施した。
b. すべての GLP 試験は，相互データ受け入れ制度が適用となる OECD 加盟国で実施した。

4.2. 単回投与毒性試験

3 ヵ月間反復投与毒性試験の用量設定試験として，カニクイザルを用いたエルラナタマブの探索的な単回皮下投与毒性試験を実施した（報告書番号[redacted]GR260）。

いずれの用量でも忍容性が認められたが，軽微から中等度の体重減少および嘔吐（概して試験 1 日のみ）が認められた。15 mg/kg 群では，少数の動物で消化管所見（液状便または軟便），皮膚所見（種々の部位での淡紅色/赤色変化）および活動性低下が断続的に認められた。すべての被験物質投与群で，エルラナタマブの薬理作用と関連したバイオマーカーの変化［抗体産生細

胞（ASC）数およびB細胞数の減少，血清タンパク質，総リンパ球数およびT細胞数の変化ならびにサイトカインの増加］が認められた。

2週間の観察期間中に認められた一般状態の変化に基づき，最大耐量（MTD）は6 mg/kgと判断した。

4.3. 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた1ヵ月間および3ヵ月間反復皮下投与毒性試験を実施した（報告書番号[redacted]GR290および[redacted]GR302）。

1ヵ月間または3ヵ月間反復皮下投与毒性試験における主な所見として，サイトカイン増加，BCMA発現細胞（B細胞および形質細胞）減少およびそれに伴う免疫グロブリン低下，末梢血T細胞数およびNK細胞数の変化が認められた。また3ヵ月間反復皮下投与毒性試験でのみ認められた所見として，エルラナタマブの高用量および長期間の投与による早期安楽殺例が認められた。これはエルラナタマブの薬理作用に基づいた免疫グロブリンおよびリンパ組織でのリンパ球密度の減少により生じた多臓器での二次的な感染を伴う免疫抑制によるものと考えられた。

1ヵ月間反復皮下投与毒性試験では，試験1日の投与6時間後にエルラナタマブの投与に関連したIL-2，IL-6，IL-10およびIFN-γの増加（投与前値のそれぞれ最高11.9，445，825および86.2倍）が認められた。IL-2，IL-6およびIFN-γは投与24時間後までに投与前値まで回復し，IL-10は投与前値への回復傾向が認められた（投与前値の7.09倍）。サイトカイン上昇に関連した一般状態の変化が認められなかったことから，これらのサイトカイン増加は毒性学的意義の乏しい変化と判断した。エルラナタマブの投与に関連した病理組織学的所見として，0.3 mg/kg/週群の投与部位で軽微または中等度の炎症が認められた。表皮および皮膚付属器に機能障害を示唆する障害が認められなかったこと，これに関連した一般状態の変化および剖検所見が認められなかったことから，投与部位の炎症は毒性学的意義の乏しい変化と判断した。この変化はサルを用いた1ヵ月間静脈内投与毒性試験（報告書[redacted]GR380）において毒性学的意義の乏しい変化と判断された所見と一致するものであった。

3ヵ月間反復皮下投与毒性試験では，すべての被験物質投与群でエルラナタマブによる免疫抑制が認められ，二次的な感染症および瀕死状態による早期安楽殺例が発生した。試験58～91日に早期安楽殺例が発生し，その頻度は用量依存的であった（0.3 mg/kg/週群で1/6例，3.0 mg/kg/週群で4/6例，6 mg/kg/週群で6/6例）。一般状態の変化として，活動性低下，側臥位，液状便/軟便/粘液便，円背位，嘔吐および皮膚緊張感低下ならびに体重および摂餌量の減少が認められた。瀕死状態は，エルラナタマブの免疫抑制作用に付随した二次的な細菌またはウイルス感染により生じたと考えられた。

早期安楽殺例と計画屠殺例のいずれにおいても免疫抑制に関連した所見が認められた。病理組織学的所見として，脾臓でリンパ濾胞の細胞密度低下ならびに腋窩リンパ節，腸間膜リンパ節，所属リンパ節および腸管関連リンパ組織でリンパ球密度低下が認められた。またIgA，IgMおよびIgGの減少（毒性変化）ならびに計画安楽殺時まで持続した血中ASC数およびB細胞数のほぼ完全な枯渇がみられた。ASC数および免疫グロブリンの減少は，エルラナタマブの薬理作用と関連した所見と考えられた。

二次的な感染症に起因した他の病理組織学的所見として，消化器系および腎臓の炎症/浸潤が認められた。加えて，特記すべき所見として，複数の臓器で細胞浸潤，炎症，血栓および壊死，ならびに病巣内細菌およびウイルス封入体が認められた。

すべての被験物質投与群で，毒性変化として IgA，IgM および IgG の減少とそれに伴うグロブリン減少が認められ，その結果として血清タンパク質の減少がみられた。0.3 mg/kg/週以上の被験物質投与群で赤血球パラメータの減少（ヘモグロビン値低下）が認められ，この減少は 6 mg/kg/週群で毒性変化と判断されるレベルに達した。赤血球パラメータの減少は一部の動物でみられた二次的な感染症または敗血症に起因する赤血球破壊過程により生じたと考えられ，再生過程を示唆する平均赤血球容積，赤血球分布幅および網状赤血球数の増加を伴っていた。その他臨床病理所見として，複数臓器または組織特異的な炎症，二次的な感染症，飢餓，消化管または腎臓機能の喪失に起因したと考えられる変化が認められたが毒性とは判断しなかった。

すべての被験物質投与群の少なくとも 1 時点以上で，用量依存性のない免疫細胞への影響が認められた。免疫細胞の変化として，末梢血中の総 T 細胞数（CD4 陽性 T 細胞および CD8 陽性 T 細胞）の一過性の減少，NK 細胞数の変化，（CD69 陽性）活性化 CD4 陽性および CD8 陽性 T 細胞ならびに（Ki-67 陽性）増殖性 CD4 陽性および CD8 陽性 T 細胞の割合の増加が認められた。試験 1 日の投与後 7 時間にすべての被験物質投与群でサイトカイン（IL-2，IL-6，IL-10 および IFN-γ）の増加が認められ，試験 1，57 および 92 日の投与後 24 時間に IL-2 受容体の可溶化体（IL-2RA）の増加が認められた。

1 ヵ月間および 3 ヵ月間反復皮下投与毒性試験の 0.3 mg/kg/週群で ADA 陽性例が認められ，各試験での ADA 発現率は 1 ヵ月間試験で 17%（1/6 例），3 ヵ月間試験で 33%（2/6 例）であった。3 ヵ月間試験の 0.3 mg/kg/週よりも高用量群で ADA 陽性例は認められなかった。ADA 陽性例の曝露量（C_{max} および AUC_{168}）は ADA 陰性例と比べて概して低値であった。しかし各試験で用いた最高用量では曝露量への影響は認められず，試験結果の解釈への影響もなかった。

以上より，1 ヵ月間反復皮下投与毒性試験における NOAEL は検討した唯一の皮下投与用量である 0.3 mg/kg/週と考えられた。より高用量を投与した 3 ヵ月間反復皮下投与毒性試験における NOAEL は特定できなかったが，0.3 mg/kg/週が皮下投与時の LOAEL と考えられた。

4.4. 遺伝毒性試験

ICH S6(R1)ガイドラインに基づくと，タンパク質を用いたバイオ医薬品には遺伝毒性試験は一般的に必要とされないため [1]，エルラナタマブの遺伝毒性試験は実施していない。

4.5. がん原性試験

ICH S6(R1)ガイドライン [1] および ICH S9 ガイドライン [2] に基づくと，進行がんの患者の治療を目的とした医薬品およびバイオ医薬品にはがん原性試験は一般的に必要とされないため，エルラナタマブのがん原性試験は実施していない。

4.6. 生殖発生毒性試験

エルラナタマブを用いた生殖発生毒性試験は実施しなかった。

性成熟した雌雄のカニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験において，エルラナタマブが生殖器に及ぼす影響を評価した結果，生殖機能に影響を及ぼす変化は認められなかった。

エルラナタマブが胎児発生に影響を及ぼす可能性について WOE 評価を実施した結果，エルラナタマブ投与による生殖および発生に及ぼす安全性リスクとして，胎児に対する B 細胞リンパ球減少症およびサイトカイン放出症候群（CRS）の可能性が特定された。これらのリスクが特定されたことから，本薬について追加試験を実施することがリスク評価に対して新たな知見を提供する可能性は低いと考えられたため生殖発生毒性試験は実施しなかった。このアプローチは，FDA（[redacted] および 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の[redacted]）ならびに欧州医薬品委員会（CHMP）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の[redacted]）の同意を得ている。WOE 評価の詳細は Developmental and Reproductive Assessment-1 に示した。

4.7. 局所刺激性試験

エルラナタマブの独立した局所刺激性試験は実施していない。

カニクイザルを用いた 1 ヵ月間および 3 ヵ月間反復皮下投与毒性試験（報告書[redacted]GR290 および [redacted]GR302）の病理組織学的検査において，投与部位でエルラナタマブの投与に関連した軽微または中等度の炎症が認められた。表皮および皮膚付属器に機能障害を示唆する所見が認められなかったこと，これに関連した一般状態の変化および剖検所見が認められなかったことから，投与部位の炎症は毒性とは判断しなかった。

4.8. その他の毒性試験

4.8.1. 抗原性試験

サルを用いた 1 ヵ月間および 3 ヵ月間反復皮下投与毒性試験で，エルラナタマブが抗体応答を誘導する可能性を評価した（報告書[redacted]GR290 および[redacted]GR302）。ADA 陽性例の曝露量（C_{max} および AUC_{168}）は ADA 陰性例と比べて概して低値であった。しかし最高用量では曝露量への影響は認められず，試験結果の解釈への影響もなかった。

サルを用いた 3 ヵ月間皮下投与毒性試験でエルラナタマブに対する ADA の誘導が認められ，0.3，3.0 または 6.0 mg/kg/週のエルラナタマブを投与した動物の ADA 発現率はそれぞれ 33%（2/6 例），0%（0/6 例）および 0%（0/6 例）であった。ADA の発現が認められた 0.3 mg/kg/週群の 2 例（雌雄各 1 例）では，ADA 発現に関連した所見として試験 29 日および 57 日に B 細胞のほぼ完全な枯渇がみられたが，試験 93 日までに雌 1 例で投与前値への回復傾向が認められた。また試験 43 日に ASC の枯渇がみられたが，試験 93 日までに投与前値まで回復した（雌雄各 1 例）。

4.8.2. 免疫毒性試験

エルラナタマブは免疫系を活性化することにより薬理作用を発揮する。エルラナタマブが CTL 活性およびサイトカイン放出を誘導する可能性をヒト（*in vitro*）およびサル（*in vivo*）を用いた試験系で評価した。

ヒト細胞を用いた *in vitro* 試験（2.4.2.1.1.4）において，エルラナタマブは BCMA を介した CTL 活性を誘導することが示された。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（*in vivo*）において，エルラナタマブの投与による BCMA 陽性細胞および免疫グロブリンの減少が認められ，またこの結果として最大 3 ヵ月間の液性免疫の抑制と感染症所見の増加が認められた。また血中および組織中からの一過性の減少を伴った T 細胞および NK 細胞の再分布が認められた。

正常ヒト全血または PBMC を用いた *in vitro* サイトカイン放出試験（報告書番号[redacted]GR008 および[redacted]LJ023）において，エルラナタマブによる炎症性サイトカイン産生［腫瘍壊死因子（TNF）-α，IL-2，IFN-γなど）の誘導が認められたが，これはエルラナタマブの薬理作用に関連したものと考えられた。サルを用いた反復投与毒性試験（*in vivo*）においても，一過性のサイトカイン増加が認められた。その変化の程度は概して初回または 2 回目投与後に最大となり，投与の反復により減少した。

これら *in vivo*（サルを用いた反復投与毒性試験）で認められた所見の詳細は，2.4.4.10.1，2.4.4.10.2 および 2.4.4.10.3 に示した。

4.8.3. 不純物の毒性試験

エルラナタマブの不純物の毒性を評価する独立した *in vivo* 試験は実施していない。

ヒト PBMC を用いた *in vitro* サイトカイン放出試験（報告書番号[redacted]LJ023）において，エルラナタマブの[redacted]（[redacted]または[redacted]）および[redacted]（以下，[redacted]，[redacted]）がサイトカイン放出に及ぼす影響を評価した。非臨床試験および臨床試験用に用いたロットで認められた不純物の濃度を上回る濃度（[redacted]：最大[redacted]%，[redacted]：最大[redacted]%）まで，これら不純物がエルラナタマブにより誘導されるサイトカイン放出に影響を及ぼさなかったことから，臨床において，より低濃度のこれら不純物がエルラナタマブの薬効および安全性のプロファイルに影響する可能性は低いことが示唆された。

4.8.4. その他の試験

4.8.4.1. 組織発現および組織交差反応性試験

カニクイザルにおける BCMA 陽性白血球の出現頻度，組織分布および表現型をヒトと比較するための探索的試験を実施した（報告書[redacted]LJ024）。BCMA 陽性細胞は白血球中で 0.4%未満を占め，骨髄中に最も多く分布が認められた。また BCMA 陽性細胞は B 細胞と比較して形質細胞に近い成熟した表現型を示した。サル血液中の BCMA 陽性細胞の出現頻度および表現型はヒト血液中のそれと類似していたことから，B 細胞および形質細胞における BCMA の発現状況はこれらの動物種間で一致することが示唆された。

組織交差反応性に関する探索的試験（報告書 20104929）により，サルおよびヒトにおける組織交差反応性試験の試験条件を最適化した。

サルおよびヒトの組織を用いた組織交差反応性試験（報告書 20105532）において，両動物種の多くの組織の単核球および骨髄細胞の細胞膜および細胞質でエルラナタマブによる染色反応が認められた。単核球および骨髄細胞での染色反応は，B 細胞における BCMA および T 細胞（骨髄の T 細胞前駆細胞を含む）における CD3 の発現に関する報告[29,30,31]と符合していた。両動物種の一部の組織の上皮細胞においてエルラナタマブによる細胞質での染色反応が認められたが，上皮細胞での BCMA または CD3 の発現の報告は確認されなかったことから，本試験における細胞質の染色反応は想定されないエルラナタマブの組織交差反応と考えられた。本試験で認められた上皮細胞での染色反応はいずれも細胞質で認められたが，組織交差反応性試験におけるモノクローナル抗体の細胞質部位への結合は一般に毒性学的意義に乏しい所見と考えられ[32]，またこのことは *in vivo* で関連した毒性が認められないことからも裏付けられた。

4.9. 認められた所見と薬物動態の関連

サルにエルラナタマブを投与したときの曝露量（AUC_{168} および C_{max}）は，用量の増加に伴い増加した。反復投与毒性試験におけるエルラナタマブの各用量群において曝露量に性差は認められなかったことから，トキシコキネティクス（TK）データは雌雄合算値を示した。ADA 陽性例の曝露量（C_{max} および AUC_{168}）は ADA 陰性例よりも概して低値であった。しかし最高用量では曝露量への影響は認められず，また試験結果の解釈への影響もなかった。

サルを用いた反復皮下投与毒性試験における主な所見と曝露量（雌雄合算値）を Table 3 に示した。動物とヒトとの曝露量比（以下，曝露量比，動物／ヒト）は，ヒトに臨床用量（76 mg/週）を投与したときの臨床曝露量（プライミング投与後に 76 mg/週を投与，2.7.2）を用いて算出した。AUC および C_{max} に基づいた NOAEL および LOAEL での曝露量比は 1 未満であった。

Table 3　　主な所見が認められたときのエルラナタマブの曝露量

主な所見	用量（mg/kg/週）	C_{max}[a] (ng/mL)	AUC_{last}[a] (ng•h/mL)	曝露量比[b]	
				C_{max}	AUC_{last}
カニクイザルを用いた 1 ヵ月間皮下投与毒性試験（雌雄各 3 例/群）[redacted]GR290 試験					
臨床病理学的/薬理学的所見：サイトカイン↑ 病理組織学的所見：投与部位の炎症	0.3 NOAEL	2840	378000	×0.1	×0.1
カニクイザルを用いた 3 ヵ月間皮下投与毒性試験（雌雄各 3 例/群）[redacted]GR302 試験					
瀕死状態（1/6 例） 一般状態の変化：活動性↓，嘔吐，軟便，体重および摂餌量↓ 臨床病理学的/薬理学的所見：免疫グロブリン↓，総 B 細胞数↓，サイトカイン↑，赤血球パラメータ↓，血清タンパク質↓，グロブリン↓ 病理組織学的所見：二次的な感染症：脾臓，リンパ節および GALT の細胞密度↓ 腎臓および消化管の炎症および細胞浸潤	0.3	4970	647000	×0.2	×0.2
上記に加えて，瀕死状態の発現頻度↑（4/6 例）	3	101000	15300000	×3.9	×3.7
上記に加えて，瀕死状態の発現頻度↑（6/6 例）	6	185000[c]	26900000[c]	×7.2	×6.5

a. AUC_{168} および C_{max} は血清中濃度の平均値を示す。特記のない限り，投与期間終了付近で得られたデータを示した。
b. 曝露量比（安全域）は，C1071003 試験でヒトにプライミング投与を行った後に臨床用量（76 mg/kg/週）の皮下投与を 6 サイクル投与したときの曝露量（C_{max}：25,784 ng/mL，AUC_{tau}：4,157,189 ng•h/mL）を用いて算出した。
c. 早期に瀕死状態となったため，試験 43 日の値を示した。

4.10. 標的臓器毒性

エルラナタマブの一連の毒性試験で認められた主な所見は，サイトカイン増加，BCMA 発現細胞数（B 細胞および形質細胞）減少，血中 T 細胞数および NK 細胞数の変化であった。いずれの所見もエルラナタマブの薬理作用に関連したものと考えられた。高用量または長期間のエルラナタマブの投与により，免疫抑制作用とそれに付随した二次的な感染症および瀕死状態が認められた。

4.10.1. サイトカイン増加

骨髄腫細胞株を用いた CTL アッセイおよびヒト全血または PBMC を用いた試験（*in vitro*）ならびにカニクイザルを用いた毒性試験（*in vivo*）によりエルラナタマブのサイトカイン放出に及ぼす影響について評価した。骨髄腫細胞株を用いた CTL アッセイでは，エルラナタマブの処理によりアッセイ終了時に培養上清中の TNF-α，IFN-γ，IL-2，IL-6，IL-8 および IL-10 濃度の増加がみられた。すなわちサイトカイン放出誘導を伴った CTL 活性が認められた。ヒト全血を用いた

試験では，全血中に BCMA 発現細胞が含まれるため，評価に用いた全ドナーの血液でエルラナタマブによる IFN-γ産生誘導がみられ，一部のドナーの血液で TNF-αおよび IL-6 産生誘導がみられた（[redacted]GR008 試験）。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験では，試験 1 日または 8 日のエルラナタマブ投与後にサイトカイン増加（IL-6，IL-10，IFN-γまたは IL-2）が認められた。最も顕著なサイトカイン増加は初回投与後にみられ，嘔吐や摂餌量の減少などの一般状態の変化を伴うものであった。毒性試験で認められたサイトカイン増加はエルラナタマブの薬理作用に起因したものであり，毒性学的意義の乏しい変化と考えられるものの，臨床における CRS のリスクを示唆している。

4.10.2. BCMA 発現細胞（B 細胞および形質細胞）減少

サルを用いた反復投与毒性試験において，BCMA 陽性細胞数の減少がみられ，これに伴う免疫グロブリン（IgA，IgM および IgG）および血清タンパク質の減少が認められた。これらの所見はいずれもエルラナタマブの薬理作用に起因したものと考えられた。またリンパ組織での胚中心の細胞密度低下を伴った B 細胞数および ASC 数（BCMA を発現する形質細胞および形質芽細胞）減少が認められた。加えて，エルラナタマブの投与に関連した脾臓および骨髄での ASC の減少が認められた。

B 細胞の成熟マーカーである BCMA 陽性細胞の組織分布試験の結果から，サルおよびヒトの BCMA 陽性細胞は主に形質細胞および成熟 B 細胞であることが示唆された（[redacted]LJ024 試験）。BCMA 発現と B 細胞の分化は相関し，BCMA 発現は B 細胞の形質芽細胞および形質細胞への分化の最終段階で最も亢進することから [30]，エルラナタマブの投与による形質細胞ならびに分化・成熟した B 細胞系列への T 細胞による細胞傷害作用が期待される。

サルを用いた反復投与毒性試験で血中 B 細胞数の減少が認められたことは，B 細胞系列の初期細胞においても低レベルの BCMA の発現が認められるという報告 [33] と一致するものであった。加えて形質細胞の減少は B 細胞集団の分化誘導に伴った BCMA 発現の上昇を引き起こす可能性があり，これによってエルラナタマブの細胞傷害作用に寄与する可能性がある [14]。3 ヵ月間反復投与毒性試験において，BCMA 陽性細胞の減少とそれに伴う液性免疫の低下に起因した感染症が認められた。

4.10.3. T 細胞数および NK 細胞数の変化

サルを用いた反復投与毒性試験において，T 細胞数および NK 細胞数の変化が認められたが，これは標的細胞の存在下で T 細胞を活性化するようにデザインされた BCMA-CD3 bsAb であるエルラナタマブの薬理作用に関連したものと考えられた。T 細胞数および NK 細胞数の減少は概して初回投与後に認められ，投与 2 回目前までに投与前値への回復傾向を示し，初回投与以降も T 細胞および NK 細胞数の変化が認められた。血中 T 細胞数および NK 細胞数の一過性の減少は，これらリンパ球の活性化とそれに伴った炎症性サイトカインおよびケモカインに起因した遊走および再分布により生じたと考えられる。血中 T 細胞数の減少に伴ってエルラナタマブの薬理作用による活性化/増殖性 T 細胞比率の増加と，これに関連した脾臓重量の増加および二次リンパ組織での細胞密度上昇が認められた。加えて血液学的検査において T 細胞および NK 細胞数の一過性の減少に伴うリンパ球数および白血球数の減少が認められた。これらリンパ球数の変化はエルラナタマブおよび T 細胞を標的とした bsAb の薬理作用に関連したものと考えられた [29,31,34]。これらリンパ球数の変化は，関連した所見が認められなかったことから毒性学的意義

に乏しい所見と考えられた。しかし，T 細胞の活性化は臨床における潜在的リスクである CRS を引き起こす可能性があるため，臨床におけるモニタリングが必要と考えられる。

4.10.4. 感染症

サルを用いた 3 ヵ月間皮下投与毒性試験で，エルラナタマブによる免疫抑制に付随した細菌およびウイルス感染が認められた。主な所見として消化管および腎臓での炎症および細胞浸潤が認められ，他の臓器でもこれら所見が認められた。免疫抑制に付随した感染症の認められた動物および瀕死動物において，中毒性顆粒を有した好中球または単球による炎症および細胞浸潤を伴う病巣内細菌またはウイルス封入体が認められた。

4.10.5. 胎児毒性

WOE 評価を実施した結果，エルラナタマブによる胎児毒性の可能性が特定された。

4.10.6. その他の所見

サルを用いた 3 ヵ月間反復皮下投与毒性試験の 0.3 mg/kg/週以上で赤血球パラメータの減少（ヘモグロビン値低下）が認められ，この減少は 6 mg/kg/週で毒性と判断されるレベルに達した。この赤血球パラメータの減少は一部の動物でみられた二次的な感染症および敗血症に起因する赤血球破壊過程により生じたと考えられ，回復過程を示唆する平均赤血球容積，赤血球分布幅および網状赤血球数の増加を伴っていた。その他臨床病理所見として認められたのは，複数臓器または組織特異的な炎症，二次的な感染症，飢餓，消化管または腎臓機能の喪失に伴う二次的な変化で，毒性とは判断されなかった。

5. 総括及び結論

二重特異性抗体（bsAb）は，腫瘍細胞に細胞傷害性 T 細胞をリダイレクトする新規の免疫療法である。BCMA および CD3 に対するヘテロ bsAb であるエルラナタマブは，標的細胞表面の BCMA および T 細胞上の細胞外 CD3εサブユニットを直接架橋させることで作用する。BCMA は，B 細胞が形質芽細胞および形質細胞に分化する際に発現亢進し，ナイーブ B 細胞および造血幹細胞に加え，心臓，肺，腎臓，扁桃などの正常組織には発現しない[10,12]。このため骨髄での悪性形質細胞の蓄積を特徴とする疾患である MM において BCMA は理想的な細胞表面抗原標的である[12]。エルラナタマブは，MM 患者の治療を目的として開発された。

In vitro において，BCMA および CD3 に対するエルラナタマブの結合親和性および結合特異性を評価した。エルラナタマブはヒトおよびカニクイザルの BCMA および CD3εδと高い親和性で結合し，ヒトの BCMA とヒトの APRIL および BAFF リガンドとの相互作用を阻害した。エルラナタマブはヒトおよびカニクイザルの FcRn に結合したのに対して，FcγRIIA-131H に対する弱い結合を除いてヒト FcγR に結合せず，C1q に対しても結合しなかった。BCMA 発現量の異なる種々の骨髄腫細胞株において，エルラナタマブによる CTL 活性がみられた。また MM 患者 4 例から採取した初代腫瘍細胞に対してエルラナタマブは濃度依存的な細胞溶解を誘導し，T 細胞を腫瘍細胞にリダイレクトさせることで細胞傷害活性を誘導するエルラナタマブの作用が示された。*In vivo* において，3 種のヒト骨髄腫細胞株を同所性移植したモデルを用いた評価によりエルラナタマブの単回投与による抗腫瘍効果が認められ，その効果と BCMA の発現量に相関がみられた。2 種のヒト骨髄腫細胞株を同所性移植したモデルにおいて，IMiD であるレナリドミドとエルラナタマブの併用による抗腫瘍効果の増強がみられた。また GSI である nirogacestat とエルラナタマブの併用により顕著な抗腫瘍効果がみられた。

カニクイザルにエルラナタマブを単回静脈内投与したときの薬物動態および反復静脈内投与または反復皮下投与したときの TK を評価した。エルラナタマブを単回静脈内投与したときの t½ は約 4～6 日であった。GLP 適用反復投与毒性試験の一部として，エルラナタマブを反復静脈内投与または反復皮下投与したとき，曝露量（C_{max} および AUC）に明らかな性差は認められず，曝露量は用量にほぼ比例して増加した。3 ヵ月間の反復皮下投与によりエルラナタマブの顕著な蓄積性が認められた。反復静脈内・皮下投与後に ADA の発現が認められた。

カニクイザルを用いた最長 3 ヵ月までの反復投与毒性試験により，エルラナタマブの非臨床毒性を評価した。一連の試験で認められた主な所見として，サイトカイン増加，BCMA 発現細胞（B 細胞および形質細胞）減少およびそれに伴う免疫グロブリン低下，末梢血 T 細胞数および NK 細胞数の変化が認められた。いずれの所見もエルラナタマブの薬理作用に関連したものと考えられた。高用量または長期間のエルラナタマブの投与により，免疫抑制作用とそれに付随した二次的な感染症および瀕死状態が認められた（試験 58～91 日）。この用量依存的な瀕死状態は，臨床で想定される曝露量以上の用量での免疫抑制作用に付随した二次的な感染症に起因すると考えられた。WOE 評価により，エルラナタマブの胎児毒性の可能性が特定された。

以上，エルラナタマブが MM 患者へ使用されることに対して，非臨床での薬理，薬物動態および毒性は充分に評価されていると考える。

6. 参考文献

1. ICH S6(R1)ガイダンス：バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価．薬食審査発 0323 第 1 号 平成 24 年 3 月 23 日．

2. ICH S9 ガイダンス：抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン．薬食審査発 0604 第 1 号 平成 24 年 6 月 4 日．

3. Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T cell activation. Annu Rev Immunol 2009;27:591-619.

4. Seliger B. Different regulation of MHC class I antigen processing components in human tumors. J Immunotoxicol 2008;5(4):361-7.

5. Bubenik J. MHC class I down-regulation: tumour escape from immune surveillance? (review). Int J Oncol 2004;25(2):487-91.

6. Lameris R, de Bruin RC, Schneiders FL, et al. Bispecific antibody platforms for cancer immunotherapy. Crit Rev Oncol Hematol 2014;92(3):153-65.

7. Zimmerman Z, Maniar T, Nagorsen D. Unleashing the clinical power of T cells: CD19/CD3 bi-specific T cell engager (BiTE®) antibody construct blinatumomab as a potential therapy. Int Immunol 2015;27(1):31-7.

8. Bock AM, Nowakowski GS, Wang Y. Bispecific Antibodies for Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. Curr Treat Options Oncol 2022;23(2):155-70.

9. Webster P. A Golden Era of Cancer Clinical Trials. Nat Med 2022;28(4):602-5.

10. Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. Clin Cancer Res 2013;19(8):2048-60.

11. Laabi Y, Gras MP, Brouet JC, et al. The BCMA gene, preferentially expressed during B lymphoid maturation, is bidirectionally transcribed. Nucleic Acids Res 1994;22(7):1147-54.

12. Lee L, Bounds D, Paterson J, et al. Evaluation of B cell maturation antigen as a target for antibody drug conjugate mediated cytotoxicity in multiple myeloma. Br J Haematol 2016;174(6):911-22.

13. Bossen C, Schneider P. BAFF, APRIL and their receptors: structure, function and signaling. Semin Immunol 2006;18(5):263-75.

14. O'Connor BP, Raman VS, Erickson LD, et al. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. J Exp Med 2004;199(1):91-8.

15. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. Blood 2015;125(20):3076-84.

16. Nooka AK, Kastritis E, Dimopoulos MA, et al. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. Blood 2015;125(20):3085-99.

17. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. Leukemia 2012;26(1):149-57.

18. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(Suppl 4):iv52–iv61.

19. Works M, Soni N, Hauskins C, et al. Anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T cell function against multiple myeloma is enhanced in the presence of lenalidomide. Mol Cancer Ther 2019;18(12):2246-57.

20. Pont MJ, Hill T, Cole GO, et al. Gamma-secretase inhibition increases efficacy of BCMA-specific chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma. Blood 2019;134(19):1585-97.

21. Lin YS, Nguyen C, Mendoza JL, et al. Preclinical pharmacokinetics, interspecies scaling, and tissue distribution of a humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor. J Pharmacol Exp Ther 1999;288(1):371-8.

22. Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, et al. Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development. J Clin Pharmacol 2007;47(5):553-65.

23. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci 2004;93(11):2645-68.

24. Vugmeyster Y, Xu X, Theil FP, et al. Pharmacokinetics and toxicology of therapeutic proteins: Advances and challenges. World J Biol Chem 2012;3(4):73-92.

25. Lee JI, Zhang L, Men AY, et al. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications. Clin Pharmacokinet 2010;49(5):295-310.

26. Mahmood I, Green MD. Drug interaction studies of therapeutic proteins or monoclonal antibodies. J Clin Pharmacol 2007;47(12):1540-54.

27. Huang S-M, Zhao H, Lee JI, et al. Therapeutic protein-drug interactions and implications for drug development. Clin Pharmacol Ther 2010;87(4):497-503.

28. Evers R, Dallas S, Dickmann LJ, et al. Critical review of preclinical approaches to investigate cytochrome P450-mediated therapeutic protein drug-drug interactions and recommendations for best practices: a white paper. Drug Metab Dispos 2013;41(9):1598-609.

29. Bargou R, Leo E, Zugmaier G, et al. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. Science 2008;321(5891):974-7.

30. Laabi Y, Gras MP, Carbonnel F, et al. A new gene, BCM, on chromosome 16 is fused to the interleukin 2 gene by a t(4;16)(q26;p13) translocation in a malignant T cell lymphoma. EMBO J 1992;11(11):3897-904.

31. Reusch U, Duell J, Ellwanger K, et al. A tetravalent bispecific TandAb (CD19/CD3), AFM11, efficiently recruits T cells for the potent lysis of CD19(+) tumor cells. MAbs 2015;7(3):584-604.

32. Leach MW, Halpern WG, Johnson CW, et al. Use of tissue cross-reactivity studies in the development of antibody-based biopharmaceuticals: history, experience, methodology, and future directions. Toxicol Pathol 2010;38(7):1138-66.

33. Seckinger A, Delgado JA, Moser S, et al. Target Expression, Generation, Preclinical Activity, and Pharmacokinetics of the BCMA-T Cell Bispecific Antibody EM801 for Multiple Myeloma Treatment. Cancer Cell 2017;31(3):396-410.

34. Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. Blood 2012;119(26):6226-33.