目次

2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1 背景 4
2.4.1.2 非臨床試験計画 5
2.4.2 薬理試験 7
2.4.2.1 まとめ 7
2.4.2.2 効力を裏付ける試験 7
2.4.2.3 テクリスタマブの毒性試験に用いる薬理学的に適切な動物種の選択 10
2.4.2.4 安全性薬理試験 10
2.4.3 薬物動態試験 12
2.4.3.1 まとめ 12
2.4.3.2 分析法 12
2.4.3.3 吸収 13
2.4.3.4 分布 14
2.4.3.5 代謝及び薬物相互作用 14
2.4.3.6 排泄 14
2.4.4 毒性試験 15
2.4.4.1 まとめ 15
2.4.4.2 単回及び反復投与毒性試験 17
2.4.4.3 遺伝毒性及びがん原性試験 17
2.4.4.4 生殖発生毒性試験 17
2.4.4.5 局所刺激性試験 19
2.4.4.6 その他の毒性試験 19
2.4.5 総括及び結論 20
2.4.5.1 薬理試験 20
2.4.5.2 薬物動態試験 20
2.4.5.3 毒性試験 21
2.4.5.4 総合的結論 22
2.4.6 参考文献 23

略号一覧表

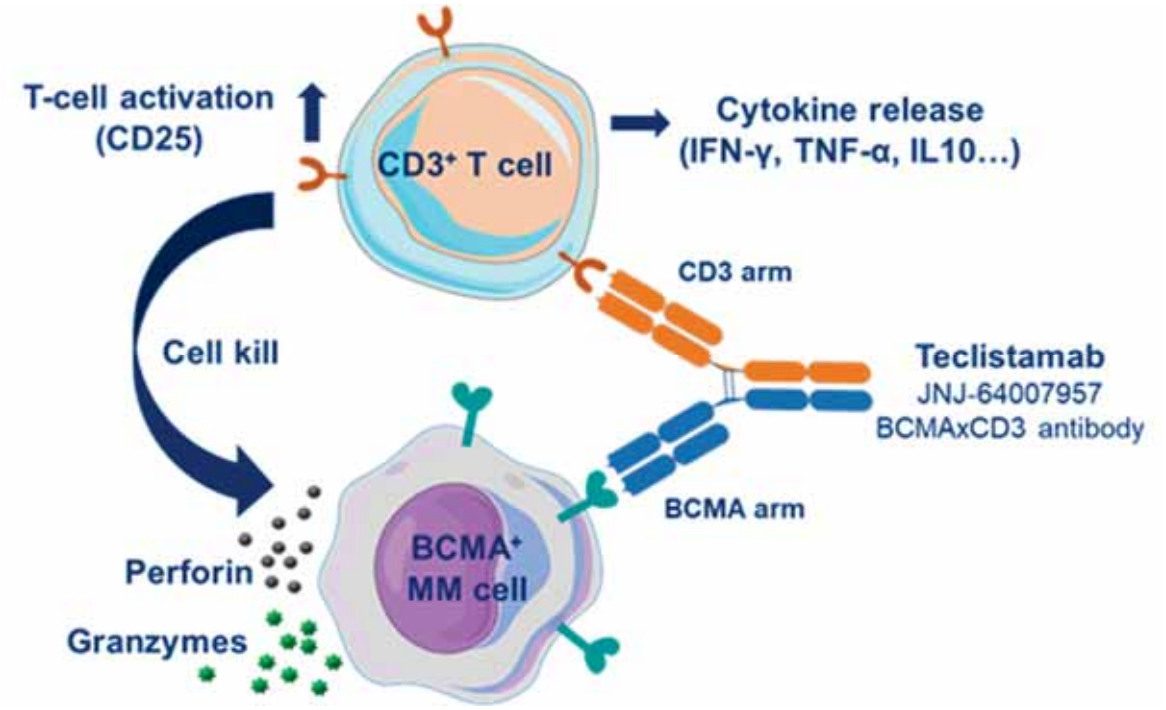
略号又は略称	名称及び内容
ADA	anti-drug antibody(ies)（抗薬物抗体）
APRIL	A proliferation-inducting ligand（増殖誘導リガンド）
AUC	area under the serum concentration versus time curve（血清中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{inf}	AUC from time zero to infinity with extrapolation of the terminal phase（0 時間から無限大時間までの AUC）
AUC_{last}	AUC from time zero to the time corresponding to the last quantifiable concentration（0時間から最終定量可能時間までのAUC）
$AUC_{t1\text{-}t2}$	AUC between two defined sampling time points, t1 and t2（t1 から t2 までの AUC）
AUC_{tau}	AUC during a dose interval time period (tau) at steady-state（定常状態における 1 回投与間隔の AUC）
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）
cBCMA	cynomolgus BCMA（カニクイザルBCMA）
cCD3	cynomolgus CD3（カニクイザル CD3）
CD	cluster of differentiation
CFR	Code of Federal Regulations
CHO	Chinese hamster ovary（チャイニーズハムスター卵巣）
CL	total systemic clearance of drug after intravenous administration（静脈内投与後の全身クリアランス）
C_{max}	maximum observed serum concentration（最高血清中濃度）
CNS	central nervous system（中枢神経系）
CRS	cytokine release syndrome（サイトカイン放出症候群）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
EC_{50}	half-maximal effective concentration（50%有効濃度）
EC_{90}	90% maximal effective concentration（90%有効濃度）
ECD	extracellular domain（細胞外ドメイン）
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay（電気化学発光免疫測定法）
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）
hBCMA	human BCMA（ヒト BCMA）
HNSTD	highest non-severely toxic dose（重篤な毒性が発現しない最大投与量）
ICH	International Council for Harmonisation（医薬品規制調和国際会議）
IFN	interferon（インターフェロン）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IHC	immunohistochemistry（免疫組織化学）
IL	interleukin（インターロイキン）
K_d	dissociation constant（解離定数）
mAb	monoclonal antibody（モノクローナル抗体）
MHC	major histocompatibility complex（主要組織適合性複合体）
NOAEL	no-observed-adverse-effect level（無毒性量）
NOEL	no-observed-effect level（無影響量）
NSG	NOD/scidγc-/- (mice)
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development（経済協力開発機構）
PAA	proline, alanine, and alanine（プロリン，アラニン，アラニン）
PBMC	peripheral blood mononuclear cell（末梢血単核球）
PBS	phosphate buffered saline（リン酸緩衝生理食塩液）
sBCMA	soluble BCMA（可溶性 BCMA）
$T_{1/2}$	half-life（消失半減期）
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）

略号又は略称	名称及び内容
WOE	weight of evidence（証拠の重み付け）
w/v	weight per volume

2.4.1 非臨床試験計画概略

2.4.1.1 背景

テクリスタマブは，多発性骨髄腫，後期 B 細胞及び形質細胞上に発現する BCMA，並びに T 細胞上に発現する CD3 を標的とする完全長 IgG4-PAA 二重特異性抗体であり，多発性骨髄腫の治療を目的に開発されている。テクリスタマブは，CD3 陽性 T 細胞を BCMA 発現細胞の近傍に動員することで T 細胞を活性化し，BCMA 発現細胞の細胞死を誘導する（図 2.4-1）。テクリスタマブによる T 細胞活性化は，T 細胞上の T 細胞受容体の抗原特異性に依存せず，抗原提示細胞上の MHC クラス 1 分子非拘束的に誘導される。



+ = positive; Ab = antibody; BCMA = B cell maturation antigen; CD = cluster of differentiation; IFN = interferon; IL = interleukin; MM = multiple myeloma; TNF = tumor necrosis factor

図 2.4-1 テクリスタマブの作用機序

BCMA は主として B 細胞系列，特に後期 B 細胞，形質細胞及び B 細胞系悪性腫瘍に発現する。良く知られた形質細胞マーカーである CD138 が正常線維芽細胞及び上皮細胞にも発現するのに対し，BCMA は多発性骨髄腫細胞株及び患者検体において B 細胞系列に，より安定的かつ特異的に発現する（Carpenter 2013; Darce 2007）。したがって，BCMA は多発性骨髄腫の理想的な治療標的となっている（Darce 2007; Tai 2015）。治療標的タンパク質としての BCMA の有用性は臨床的に証明されており，BCMA を標的とした二重特異性 T 細胞誘導薬及びキメラ抗原受容体 T 細胞を含む複数の T 細胞免疫療法が多発性骨髄腫患者において高い有効性を示している（Huehls 2015; Strohl 2019; Shah 2020; Lesokhin 2023）。

2.4.1.2 非臨床試験計画

テクリスタマブの非臨床プログラムは，ICH S9，S6 (R1)，M3 (R2)，S7A，S2 (R1)，S3A 及び S5 (R3)に従って実施した。全ての非臨床試験は，最良の科学的原則に従い実施された。重要な安全性試験は，米国食品医薬品局の GLP，21 CFR Part 58 及び OECD 加盟国における GLP 原則を遵守して実施された。

非臨床試験は，1）テクリスタマブの作用機序及び薬理作用を明らかにすること，2）テクリスタマブの毒性試験に用いる薬理学的に適切な動物種を特定すること，3）試験動物種におけるテクリスタマブの薬物動態及び潜在的な免疫原性を検討すること，及び 4）テクリスタマブに関連する潜在的な毒性作用を検討することを目的に実施した。GLP 適用及び試験施設情報を含む薬理，薬物動態及び毒性試験の概要は，それぞれ【2.6.3.1，2.6.5.1 及び 2.6.7.1】に示す。

2.4.1.2.1 薬理試験

テクリスタマブの効力を裏付ける試験として，*in vitro* 標的結合及び機能活性試験，ヒト正常組織における BCMA の発現解析，並びに多発性骨髄腫マウスモデル（予防及び治療モデル）を用いた *in vivo* 抗腫瘍試験を実施した。

毒性試験を実施する上で薬理学的に適切な動物種を選択するため，げっ歯類及びカニクイザルの BCMA 及び CD3 タンパク質に対するテクリスタマブの結合プロファイルを評価した。テクリスタマブはげっ歯類の CD3 には結合せず，げっ歯類の BCMA に対する結合親和性は弱いため，げっ歯類は薬理学的に適切な動物種ではなかった。一方，テクリスタマブはカニクイザルの BCMA 及び CD3 に結合し，*in vitro* 機能活性も認められたことから，薬理学的に適切な動物種としてカニクイザルを選択した。

テクリスタマブの安全性薬理評価は，ICH S9，S6 (R1)及び S7A に従い，カニクイザルを用いた 5 週間反復投与毒性試験（GLP）に，心血管系，呼吸系及び中枢神経系の評価項目を組み込んで実施した。

2.4.1.2.2 薬物動態試験

非臨床薬物動態プログラムでは，カニクイザルにテクリスタマブを単回又は週 1 回 5 週間反復静脈内投与した探索的忍容性試験（非 GLP），並びに 8 週間の回復期間及び ADA の評価を含めた週 1 回 5 週間反復静脈内投与毒性試験（GLP）におけるテクリスタマブの薬物動態（トキシコキネティクス）プロファイルを検討した。これらの試験の概要を 2.4.1.2.3 項に示す。

テクリスタマブは IgG4-PAA 抗体であり，内因性 IgG と同様の挙動を示すと予想されるため，ICH S6 (R1)に従い，分布，代謝，排泄又は薬物相互作用に関する非臨床試験は実施しなかった。

2.4.1.2.3 毒性試験

非臨床毒性プログラムでは，薬理学的に適切な動物種であるカニクイザルを用いて反復静脈内投与毒性試験を実施して，毒性標的器官及び回復性の評価，並びに NOAEL 又は HNSTD の検討を行った。静脈内投与はテクリスタマブの臨床投与経路である皮下投与とは異なるが，本投与経路によって臨床曝露量及びサルで薬理活性が期待される曝露量を十分上回り，皮下投与による局

所への影響はウサギを用いた局所刺激性試験（GLP）で評価したことから，テクリスタマブの毒性プロファイルは適切に評価されている。カニクイザルの探索的忍容性試験（非 GLP）では，10 mg/kg までのテクリスタマブを単回又は週 1 回 5 週間静脈内投与した。カニクイザルの 5 週間反復投与毒性試験（GLP）では 30 mg/kg までのテクリスタマブを週 1 回 5 週間静脈内投与した後，8 週間の休薬による回復性を検討した。また，臨床投与経路である皮下投与での忍容性を評価するため，ウサギの局所刺激性試験（GLP）を実施した。ウサギの CD3 はヒトの CD3 と配列相同性が低く，薬理学的に適切な動物種ではないが，刺激性試験で一般的に用いられる動物種であることからウサギを選択し，[redacted]用製剤と同じ成分組成を用いて調製したテクリスタマブについて，製剤成分を含めた局所刺激性を評価した。

In vitro 試験では，ヒト及びカニクイザルの組織パネルを用いた組織交差反応性試験（GLP 及び非 GLP），ヒト血清を用いた血清適合性試験（非 GLP），ヒト全血を用いた溶血性試験（非 GLP），及びヒト全血を用いたサイトカイン放出試験（非 GLP）を実施した。

カニクイザルの 3 カ月間反復投与毒性試験は実施しなかった。その理由として，1）BCMA の発現は B 細胞系列に限定されており，他の正常細胞や正常組織に対する毒性発現の懸念が低いこと，2）上記の発現情報と一致して，カニクイザルを用いた毒性試験では off-tumor 作用が認められなかったこと，3）カニクイザルを用いた毒性試験では，投与期間を通して，*in vitro* 機能活性が認められた濃度（cBCMA 発現 CHO 細胞株に対する細胞傷害活性の EC_{50} 値：0.09～0.48 μg/mL）を超える平均血清中濃度が得られたにもかかわらず，薬理活性の兆候や毒性作用が認められなかったこと，4）カニクイザルの 5 週間反復投与毒性試験（GLP）で ADA が検出され，より長期間の毒性試験において曝露量の維持が困難と予想されたことが挙げられる。

テクリスタマブは進行がん患者の治療を目的として開発しているバイオ医薬品であるため，ICH S9 及び S6 (R1)ガイドラインに従い，遺伝毒性試験，がん原性試験，受胎能及び初期胚発生に関する試験，及び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は実施しなかった。また，胚・胎児発生に関する試験は実施せず，対象疾患患者群，標的分子（BCMA）の生物学的特性，テクリスタマブの作用機序，及び IgG 抗体の胎盤通過に関する公表論文などの情報を総合的に考察し，WOE に基づく胚・胎児発生へのリスク評価を実施した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 まとめ

効力を裏付ける試験

In vitro，*ex vivo* 及び *in vivo* 薬理試験の結果から以下が示された。

1. テクリスタマブは hBCMA 発現多発性骨髄腫細胞株に対して強力かつ特異的に結合した。また，テクリスタマブは cBCMA 又は cCD3 を発現する細胞に結合した。
2. テクリスタマブは hBCMA 発現多発性骨髄腫細胞株に対する強力かつ特異的な T 細胞の機能活性（細胞傷害活性，T 細胞活性化及びサイトカイン放出）を誘導した。
3. テクリスタマブは多発性骨髄腫患者の骨髄検体中の骨髄腫細胞に対して細胞傷害を誘導した。
4. hBCMA 発現多発性骨髄腫細胞を用いたマウス異種移植モデルにテクリスタマブを 0.025 及び 0.05 mg/kg で予防的に投与したところ，腫瘍発生及び増殖が完全に抑制された。また，hBCMA 発現多発性骨髄腫細胞を用いたマウス異種移植モデルにテクリスタマブを 0.5 及び 2.5 mg/kg で治療的に投与したところ，用量依存的な抗腫瘍効果が認められた。

安全性薬理試験

カニクイザルを用いた 5 週間反復静脈内投与毒性試験（GLP）で安全性薬理パラメータを評価した結果，最高用量の 30 mg/kg/週まで，心血管系，呼吸系及び CNS に及ぼすテクリスタマブの影響は認められなかった。カニクイザルにテクリスタマブを 30 mg/kg/週で静脈内投与したときの曝露量は，臨床推奨用量（1.5 mg/kg のテクリスタマブを週 1 回皮下投与）における曝露量と比較して，C_{max} で 43 倍，AUC で 22 倍高かった。

2.4.2.2 効力を裏付ける試験

2.4.2.2.1 正常組織における BCMA の発現

正常組織における BCMA の発現プロファイルは十分に解析されており，B 細胞系列，特に胚中心及び濾胞間領域（Chiu 2007），並びにリンパ節，脾臓，気管支関連リンパ組織及び粘膜関連リンパ組織の形質芽球及び分化形質細胞に限定して発現することが報告されている（Avery 2003; O'Connor 2004; Bu 2018）。Carpenter（2013）らは，フローサイトメトリー及び IHC 法等を用いて，正常組織及び多発性骨髄腫細胞の BCMA 発現を解析した。フローサイトメトリー解析では，初代 CD34 陽性造血細胞上に BCMA の発現は認められなかった。33 種の組織について，IHC 解析により BCMA タンパク質の発現を解析した結果，形質細胞以外の細胞で BCMA の発現は認められなかった。腫瘍性形質細胞表面では BCMA タンパク質の発現が認められた。その他の報告でも，腫瘍以外の細胞では BCMA は主として形質細胞及び成熟 B 細胞サブセットに発現することが報告されており，上記データと一致している（Laabi 1992, 1994; Kalled 2005; O'Connor 2004; Ng 2004）。また，ホルマリン固定パラフィン包埋ヒト脳に対する IHC 及び *in situ* ハイブリダイゼーションを実施した結果，BCMA はヒト正常脳に発現しないことが示唆された【2.6.2.2.1.2】。

2.4.2.2.2 *In vitro* 薬理試験

多発性骨髄腫細胞株，多発性骨髄腫患者の骨髄検体及び健康ドナー由来の全血を用いた *in vitro* 及び *ex vivo* 試験でテクリスタマブの標的結合特異性を評価した。テクリスタマブは，BCMA を発現する多発性骨髄腫細胞株（H929，MM.1R 及び RPMI 8226）に結合した（EC_{50} = 0.5～2.6 nmol/L）が，BCMA 陰性白血病細胞株（MV4-11）には結合しなかった。多発性骨髄腫患者の骨髄検体において，テクリスタマブは骨髄腫細胞（CD138 陽性の形質細胞）に結合した。健康ドナー由来の全血において，テクリスタマブは T 細胞に結合したが，好塩基球，形質細胞様樹状細胞，単球，好中球及び好酸球には結合しなかった。

BCMA 発現細胞株（H929）の p38 リン酸化を指標に，BCMA シグナル伝達に及ぼすテクリスタマブの影響を評価したところ，テクリスタマブによるアゴニスト活性は認められなかった。一方，BCMA のリガンド（APRIL 又は BAFF）存在下でテクリスタマブを曝露したところ，リガンドによる BCMA シグナル伝達（p38 のリン酸化）が最大で約 50%阻害された。

標的細胞として BCMA 発現多発性骨髄腫細胞株（H929，MM.1R 及び RPMI 8226），及びエフェクター細胞として健康ドナー由来 T 細胞を用いた共培養試験（48 時間共培養）において，テクリスタマブは T 細胞介在性の細胞傷害を誘導した（EC_{50} = 0.07～0.70 nmol/L）。一方，BCMA 陰性細胞株（MV4-11）に対してテクリスタマブは細胞傷害を誘導しなかったことから，当該作用は BCMA 特異的であることが示された。また，対照の二重特異性抗体（null×CD3 又は BCMA×null）は，いずれの細胞株に対しても細胞傷害活性を示さなかったことから，テクリスタマブが機能活性を発揮するには T 細胞及び標的発現細胞の両者に結合する必要があることが示された。

多発性骨髄腫患者の血中には可溶性 BCMA（sBCMA）が遊離していることから，テクリスタマブの細胞傷害活性に及ぼす sBCMA の影響を評価した。BCMA 発現多発性骨髄腫細胞株と健康ドナー由来 T 細胞を用いた共培養試験に組換え sBCMA を添加したところ，56 nmol/L まで細胞傷害活性への影響は認められなかった。167 nmol/L の sBCMA を添加したところ，細胞傷害活性は約 2 倍低下したが，多発性骨髄腫患者の血中 sBCMA 濃度の平均値は 15.27 nmol/L（89.91 ng/mL）であることを考慮すると，血中に遊離した sBCMA がテクリスタマブの有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる【2.6.2.2.1.6】。

BCMA 発現細胞株と健康ドナー由来 T 細胞を用いた共培養試験において，テクリスタマブは T 細胞の活性化（活性化 T 細胞マーカーである CD25 の発現を指標に評価）を誘導した（EC_{50} = 0.15～0.50 nmol/L）。一方，BCMA 陰性細胞株（MV4-11）では，最高濃度（532 nmol/L）で CD25 の発現がわずかに上昇したのみであった。また，標的である BCMA 発現細胞の非存在化では，テクリスタマブは明確な T 細胞活性化を誘導しなかったことから，当該作用は BCMA 特異的であることが示された【2.6.2.2.1.7】。

生理学的にヒト生体内をより反映する *in vitro* 全血モデル［健康ドナー由来の全血に BCMA 発現多発性骨髄腫細胞（H929）を添加したモデル］においても，テクリスタマブによる細胞傷害活性，T 細胞活性化及びサイトカイン放出が認められた。当該モデルにおいて，テクリスタマブは濃度依存的な細胞傷害活性を示し，6 例のドナーから得られた EC_{50} の個別値の範囲は 0.305～3.422 nmol/L，平均 EC_{50} 値は 1.262 nmol/L であった。T 細胞活性化について，6 例のドナーから得られた EC_{50} の個別値の範囲は 0.486～2.200 nmol/L，平均 EC_{50} 値は 1.406 nmol/L であった。培養

上清中に放出された種々のサイトカイン濃度を測定した結果，最も感度の高かったサイトカインである IL-6 及び IL-2 の平均 EC_{50} 値は，それぞれ 1.207 及び 1.275 nmol/L であった【2.6.2.2.1.8】。

多発性骨髄腫患者の骨髄検体と健康ドナー由来の T 細胞を用いた *ex vivo* 共培養試験において，テクリスタマブは骨髄腫細胞（CD138 陽性の形質細胞）に対して濃度依存的な結合及び細胞傷害活性を示した。CD138 陽性形質細胞の減少を指標に測定した細胞傷害活性の平均 EC_{50} 値は 2.53 nmol/L，T 細胞活性化の平均 EC_{50} 値は 1.33 nmol/L であった。対照二重特異性抗体（BCMA×null 及び CD3×null）は，明らかな細胞傷害及び T 細胞活性化を誘導しなかった【2.6.2.2.1.9】。本試験で 5 例の患者検体から得られた細胞傷害活性の EC_{90} の最大値［41.29 nmol/L（6039 ng/mL）］を，臨床試験におけるテクリスタマブの有効投与量の予測に使用した【2.7.2.3.7】。

2.4.2.2.3 *In vivo* 薬理試験

PBMC 又は T 細胞ヒト化 NSG マウスを用いた 2 種の BCMA 発現ヒト多発性骨髄腫モデル（予防及び治療モデル）でテクリスタマブの *in vivo* 抗腫瘍効果を評価した。予防モデルでは，多発性骨髄腫細胞の移植時に被験薬の投与を開始し，治療モデルでは，腫瘍の生着確認後に被験薬の投与を開始した【2.6.2.2.2.1】。

予防モデル

Day -7 にヒト PBMC を NSG マウスに静脈内移植した後，Day 1 に H929 多発性骨髄腫細胞をマウス皮下に移植し，同日からテクリスタマブを 0.1，0.5 及び 1 μg/匹（0.005，0.025 及び 0.05 mg/kg に相当）で Day 1，4，6，8 及び 11 に静脈内投与した。テクリスタマブは 0.5 及び 1 μg/匹で顕著な抗腫瘍効果を示し，PBS 投与群と比較して腫瘍形成及び増殖を完全に抑制した。一方，対照二重特異性抗体（CD3×null 及び BCMA×null）は腫瘍形成を抑制しなかった。

治療モデル

RPMI 8226 細胞を NSG マウス皮下に異種移植し，腫瘍の生着を確認後にヒト PBMC を移植した（Day 1）。当該マウスにテクリスタマブを 0.1 及び 1 μg/匹（0.005 及び 0.05 mg/kg に相当）で Day 8，11，13，15，18 及び 25 に静脈内投与した。テクリスタマブは 0.1 μg/匹で，PBS 投与群と比較して腫瘍増殖を 53%抑制したが（$p<0.05$，Day 28），高用量の 1 μg/匹では抗腫瘍効果は認められなかった。そこで，異なる投与量及びスケジュールを採用した追加試験を実施し，治療モデルにおけるテクリスタマブの抗腫瘍効果を評価した。Day 0 に RPMI 8226 細胞を NSG マウスの皮下に異種移植し，生着を確認した Day 25 にヒト T 細胞を移植した。Day 26 からテクリスタマブを 1，10 及び 50 μg/匹（0.05，0.5 及び 2.5 mg/kg に相当）で週 2 回 4 週間腹腔内投与した。テクリスタマブは用量依存的な抗腫瘍効果を示し，50 μg/匹では 10 例中 9 例で腫瘍が消失した。一方で，1 μg/匹では明確な抗腫瘍効果は認められなかった。いずれの試験においても，対照二重特異性抗体は抗腫瘍効果を示さなかった。

2.4.2.3 テクリスタマブの毒性試験に用いる薬理学的に適切な動物種の選択

薬理学的に適切な動物種を選択するため，標的タンパク質の種間配列相同性，ヒト及び動物のBCMA 及び CD3 タンパク質へのテクリスタマブの結合，並びに BCMA 発現細胞に対するテクリスタマブの機能活性を評価した【2.6.2.2.1.3 及び 2.6.2.2.3】。

cBCMA は hBCMA ECD に対して 90%を超える配列相同性を示す。フローサイトメトリーを用いて，cBCMA を強制発現させた CHO 細胞株に対するテクリスタマブの結合を測定した結果，テクリスタマブは cBCMA 発現 CHO 細胞株に濃度依存的に結合したが，親細胞である BCMA 陰性 CHO 細胞株には結合しなかった。表面プラズモン共鳴法を用いて，遺伝子組換え BCMA に対するテクリスタマブの結合親和性を測定した結果，ヒト，サル及びマウス BCMA に対する平均 K_d 値は，それぞれ 0.18 及び 6.5 及び 72.4 nmol/L であった。フローサイトメトリーを用いて，CD3 に対するテクリスタマブの結合親和性を測定した結果，ヒト及びカニクイザルの CD3 に対する K_d 値は，それぞれ 28.03 及び 38.68 nmol/L であった。テクリスタマブの CD3 結合アームはマウス CD3 には結合しなかった。

cBCMA 又は hBCMA 発現 CHO 細胞株とヒト T 細胞を用いた共培養試験によりテクリスタマブの機能活性（細胞傷害活性及び T 細胞活性化）を評価した結果，テクリスタマブは cBCMA 及び hBCMA 発現 CHO 細胞株に対して細胞傷害及び T 細胞活性化を誘導した。cBCMA 及び hBCMA 発現 CHO 細胞株に対する細胞傷害活性の EC_{50} 値は，それぞれ 0.64～3.3 nmol/L 及び 0.31～0.86 nmol/L，T 細胞活性化の EC_{50} 値は，それぞれ 1.38～3.9 nmol/L 及び 0.2～0.32 nmol/L であった。

テクリスタマブは cBCMA 及び cCD3 に結合し，*in vitro* での機能活性も認められたことから，非臨床薬物動態／トキシコキネティクス及び毒性評価に最も適切な動物種としてカニクイザルを選択した。しかしながら，cBCMA に対するテクリスタマブの結合親和性は，hBCMA と比較して約 36 倍弱く，cBCMA 発現細胞に対するテクリスタマブの機能活性は，ヒトと比較して 2～20 倍低い。これに関連して，カニクイザルを用いた反復投与毒性試験ではテクリスタマブの薬理活性の徴候（末梢血中の形質細胞枯渇，サイトカイン放出，一過性のリンパ球減少など）及び毒性学的変化は認められなかった（2.4.4.2）。以上のことに加えて，正常カニクイザルにおいて BCMA を発現する形質細胞は，多発性骨髄腫患者（BCMA 発現骨髄腫細胞が大量に存在する）に比べて著しく少ないことを考慮すると，多発性骨髄腫患者における安全性リスクを評価する上で，正常カニクイザルを用いた非臨床毒性試験データは慎重に解釈する必要がある。

2.4.2.4 安全性薬理試験

テクリスタマブの独立した安全性薬理試験は実施しなかった。ICH S9，S6 (R1) 及び S7A ガイダンスに従い，心血管系，呼吸系及び中枢神経系の安全性薬理評価項目を 5 週間反復投与毒性試験（GLP）に組み込んで評価した【2.6.2.4】。当該試験では，カニクイザル（1 群雌雄各 5 匹）にテクリスタマブを 0（生理食塩液），1，10 及び 30 mg/kg で週 1 回静脈内投与した。いずれの用量においてもテクリスタマブの平均血清中濃度は，5 週間の投与期間を通して，cBCMA 発現細胞に対する細胞傷害活性の EC_{50} 値［0.64～3.3 nmol/L（0.09～0.48 μg/mL）］を上回ったことから，薬理活性が生じる曝露量は達成されていると考えられた。

心電図（I，II，III，aVR，aVL 及び aVF 誘導）を投与前から Week 5 までの間で測定し，異常の有無を定性的に評価した。血圧，心拍数，呼吸数及び体温は，各投与日の投与前及び投与後 2～3 時間時点で 1 回記録した。CNS 評価項目として一般状態を 1 日 1 回評価し，投与日は 1 日 2 回（投与後 3～4 及び 6～7 時間時点）評価した。

検討した心血管系，呼吸系及び CNS パラメータにテクリスタマブ投与に関連した影響は，最高用量の 30 mg/kg/週まで認められなかった。他の CD3 リダイレクト分子をカニクイザルに投与した試験ではサイトカイン放出に関連すると考えられる低血圧及び頻脈が認められた（Saber 2017）が，本試験では血中サイトカインの増加，低血圧及び頻脈は認められなかった。カニクイザルに 30 mg/kg/週のテクリスタマブを 4 回静脈内投与したときの曝露量は，臨床推奨用量（1.5 mg/kg で週 1 回皮下投与）の定常状態曝露量と比較して C_{max} で 43 倍，AUC_{tau} で 22 倍高かった（2.4.4.1）。

カニクイザル及びヒト組織を用いた *in vitro* 組織交差反応性試験では，カニクイザルの心臓及び肺，並びにヒトの心臓，肺及び神経組織に対するテクリスタマブの特異的染色は認められなかった。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 まとめ

非臨床薬物動態試験では，カニクイザルにテクリスタマブを単回又は週 1 回 5 週間反復静脈内投与した探索的忍容性試験（非 GLP），並びに 8 週間の回復期間及び ADA の評価を含めた週 1 回 5 週間反復静脈内投与毒性試験（GLP）におけるテクリスタマブの薬物動態（トキシコキネティクス）プロファイルを検討した。一方，ICH S6 (R1) に従い，分布，代謝，排泄及び薬物相互作用試験は実施しなかった。

カニクイザルを用いた週 1 回 5 週間反復静脈内投与毒性試験（GLP）における免疫原性評価では，テクリスタマブを投与した 30 例中 21 例で ADA 陽性が確認された。これらの ADA 陽性動物 21 例のうち，7 例では Day 22（5 例）又は Day 29（2 例）における薬物曝露量が同用量群の ADA 陰性動物と比較して低く，14 例では同用量群の ADA 陰性動物と同程度であった。ただし，動物で抗体の産生が誘導された場合でも，ヒトにおける抗体産生の可能性を予測するものではないことが報告されている（ICH S6 (R1)）。

2.4.3.2 分析法

2.4.3.2.1 血清中テクリスタマブ

カニクイザルに単回及び週 1 回 5 週間反復静脈内投与した探索的忍容性試験（非 GLP）において採取した血清中のテクリスタマブ濃度を測定するため，[redacted]プラットフォームの適格性が確認された ECLIA 法を用いた。その後，本分析法を検量線，選択性，特異性，感度，真度，精度，希釈直線性及び安定性に関してバリデーションした。バリデーションされた ECLIA 法を用いて，8 週間の回復期間を設けた週 1 回 5 週間反復静脈内投与毒性試験（GLP）において採取したカニクイザル血清試料中のテクリスタマブ濃度を測定した。適格性が確認された分析法及びバリデーションされた分析法のいずれにおいても，血清中テクリスタマブの定量下限は 0.15630 µg/mL であった【2.6.4.2.1】。

2.4.3.2.2 抗テクリスタマブ抗体

[redacted]プラットフォームのバリデーションされたブリッジング ECLIA 法を用い，8 週間の回復期間を設けた週 1 回 5 週間反復静脈内投与毒性試験（GLP）で得られたカニクイザル血清試料中のテクリスタマブに対する抗体を検出した。この方法には，ADA 陽性の可能性のある試料と ADA 陰性の試料を区別するスクリーニング法が含まれた。ADA 陽性の可能性のある試料は特異性を評価し，陽性が確定した試料については更に滴定法により抗体価を評価した【2.6.4.2.2】。

2.4.3.3 吸収

2.4.3.3.1 薬物動態及び免疫原性

雄のカニクイザル（3 例/群）にテクリスタマブを 1 及び 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与，あるいは 0.1，1 及び 10 mg/kg の用量で週 1 回 5 週間反復静脈内投与した探索的忍容性試験（非 GLP）において，テクリスタマブの薬物動態（トキシコキネティクス）プロファイルを評価した【2.6.4.3.1.1】。単回投与後 Day 56 まで及び反復投与期間中の Day 30 までの血清中テクリスタマブ濃度は，cBCMA 発現標的細胞に対する細胞傷害活性の EC_{50}（0.09～0.48 µg/mL）よりも高かった。

単回投与群では，1 から 10 mg/kg の用量で C_{max} 及び AUC_{last} は用量にほぼ比例して増加した。1 mg/kg 群の 2 例及び 10 mg/kg 群の 3 例全ての血清中テクリスタマブ濃度は Day 15 以降に急激に低下したが，これは ADA による可能性が考えられた（ADA 検査は実施せず）。したがって，これらの動物では AUC_{inf}，CL，V_{ss} 及び $T_{1/2}$ は算出しなかった。1 及び 10 mg/kg のテクリスタマブを投与したときの平均 C_{max} はそれぞれ 22 及び 216 µg/mL，平均 AUC_{last} はそれぞれ 109 及び 901 µg·day/mL であった。

反復投与群では，テクリスタマブの曝露量は用量にほぼ比例して増加し，初回投与から 4 回目投与までに約 2 倍に増加した。例外として 1 mg/kg 群の 1 例では 4 回目投与後の曝露量が低く，これは ADA の存在によるものと考えられた（ADA 検査は実施せず）。

5 週間反復静脈内投与毒性試験及び 8 週間回復性試験（GLP）においても，雌雄のカニクイザルにテクリスタマブを反復投与したときのトキシコキネティクスプロファイルを評価した【2.6.4.3.1.2】。主群の動物（1 群雌雄各 3 例）及び回復群の動物（1 群雌雄各 2 例）には，テクリスタマブを 1，10 及び 30 mg/kg の用量で週 1 回，5 週間静脈内投与した後，回復性試験群の動物には 8 週間の休薬期間を設けた。最終投与前（Day 29 の投与前）までの血清中テクリスタマブ濃度は，cBCMA 発現標的細胞に対する細胞傷害活性の EC_{50} よりも高かった。本試験の投与期間（Day 1～29）において，サルの血清中テクリスタマブ濃度は定量可能であったが，例外として 2 例のサル（1 及び 10 mg/kg 群の各 1 例）については，Day 29 の投与前時点において定量下限（0.15630 µg/mL）未満であった。30 mg/kg で週 1 回 4 回投与したとき，Day 22 の C_{max} は 1,084 µg/mL，$AUC_{Day22\text{-}29}$ は 3,549 µg·day/mL であった。これらの曝露量には，Day 29 の投与前時点で ADA 陽性であった 2 例のデータが含まれる。テクリスタマブを 1，10 及び 30 mg/kg の用量で投与したときの Day 1 及び 22 の曝露量（1 回の投与間隔内の平均 C_{max} 及び AUC）は，用量にほぼ比例して増加し，平均累積比はそれぞれ 2.04，1.65 及び 1.75 であった。しかし，ADA が認められた 5 例（1，10 及び 30 mg/kg 群でそれぞれ 1，2 及び 2 例）の Day 22 投与後の曝露量は Day 1 投与後よりも低かった。曝露量及びトキシコキネティクスパラメータに明らかな性差は認められなかった。回復期間終了時には，12 例中 4 例（1 mg/kg 群の 3 例及び 10 mg/kg 群の 1 例）で血清中テクリスタマブ濃度が定量下限未満であった。

本 GLP 試験では免疫原性を評価した。テクリスタマブを投与した 30 例の動物のうち，21 例が ADA 陽性であった。これらの動物のうち 7 例では Day 22（5 例）及び Day 29（2 例）における曝露量は同用量群の ADA 陰性動物と比較して低かった。他の 14 例では同用量群の ADA 陰性動物と同程度の曝露量であった。一部の ADA 陰性動物の血清中テクリスタマブ濃度は，ADA アッセ

イの薬物濃度許容限界濃度（100 μg/mL）を超えていたため，血清中に残留しているテクリスタマブが ADA の検出に干渉している可能性を否定することはできなかった。ただし，動物で抗体の産生が誘導された場合でも，ヒトにおける抗体産生の可能性を予測するものではないことが報告されている（ICH S6 (R1)）。

2.4.3.4 分布

テクリスタマブは 2 種類の mAb から製造される二重特異性抗体であり，分子量が約 146 kDa であることから，低分子薬に典型的な分布試験（例：放射性標識体を用いた組織分布試験及びタンパク結合試験）は実施しなかった。IgG ベースの mAb であるテクリスタマブは主に血管腔に局在し，細胞間隙への分布は限定的であると考えられた。

2.4.3.5 代謝及び薬物相互作用

IgG ベースの分子であるテクリスタマブは CYP 酵素又はトランスポーターの基質及び阻害薬ではないと考えられ，内因性 IgG のターンオーバー及び分解によって異化され，個々のアミノ酸に分解されると推察される。したがって，低分子薬で実施される代謝試験及び薬物相互作用試験は不要であると考えられた（ICH S6 (R1)）。

2.4.3.6 排泄

IgG ベースの抗体であるテクリスタマブは，内因性 IgG に関連する異化経路を介して消失すると考えられる。したがって，通常のマスバランス試験から有益な情報は得られないと考えられるため，テクリスタマブの排泄試験は実施しなかった。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 まとめ

テクリスタマブの非臨床毒性プログラムでは，カニクイザルの探索的忍容性試験（非 GLP）及び 5 週間反復投与毒性試験（GLP）を実施し，テクリスタマブを単回又は週 1 回 5 週間反復静脈内投与したときの一般毒性及びトキシコキネティクスについて評価した。また，臨床投与経路である皮下投与での忍容性を評価するため，ウサギの局所刺激性試験（GLP）を実施した。ウサギの CD3 はヒトの CD3 と配列相同性が低く，薬理学的に適切な動物種ではないが，刺激性試験で一般的に用いられる動物種であることからウサギを選択し，[redacted]用製剤と同じ成分組成を用いて調製したテクリスタマブについて，製剤成分を含めた局所刺激性を評価した。*In vitro* 試験では，ヒト及びカニクイザルの組織パネルを用いた組織交差反応性試験（GLP 及び非 GLP），ヒト血清を用いた血清適合性試験（非 GLP），ヒト全血を用いた溶血性試験（非 GLP），及びヒト全血を用いたサイトカイン放出試験（非 GLP）を実施した。

カニクイザルの 3 カ月間反復投与毒性試験は実施しなかった。その理由として，1）BCMA の発現は B 細胞系列に限定されており，他の正常細胞や正常組織に対する毒性発現の懸念が低いこと，2）上記の発現情報と一致して，カニクイザルを用いた毒性試験では off-tumor 作用が認められなかったこと，3）カニクイザルを用いた毒性試験では，投与期間を通して，*in vitro* で機能活性が認められた濃度（cBCMA 発現 CHO 細胞株に対する細胞傷害活性の EC_{50} 値：0.09～0.48 μg/mL）を超える平均血清中濃度が得られたにもかかわらず，薬理活性の兆候や毒性作用が認められなかったこと，4）カニクイザルの 5 週間反復投与毒性試験（GLP）で ADA が検出され，より長期間の毒性試験において曝露量の維持が困難と予想されたことが挙げられる。ICH S9 及び S6 (R1)ガイドラインに従い，遺伝毒性試験，がん原性試験，受胎能及び初期胚発生に関する試験，及び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は実施しなかった。胚・胎児発生に関する試験は実施せず，WOE に基づくリスク評価を実施した。

カニクイザルの反復静脈内投与毒性試験における忍容性は良好であった。サルでテクリスタマブの機能活性が発現すると考えられる曝露量においても，一般状態，血液学的検査，血液生化学的検査及び病理組織学的検査などの毒性評価項目で，テクリスタマブに関連した所見は認められなかった。カニクイザルの 5 週間反復投与毒性試験（GLP）の NOEL は最高用量の 30 mg/kg/週であり，NOAEL 又は HNSTD は特定されなかった。サルに 30 mg/kg/週のテクリスタマブを静脈内投与したときの曝露量は，非日本人の再発又は難治性多発性骨髄腫患者に 1.5 mg/kg（体重に基づく臨床推奨用量）で週 1 回皮下投与したときの定常状態の曝露量（第 1/2 相 MajesTEC-1 試験の第 1 相パート）と比べて C_{max} で 43 倍，AUC で 22 倍高く，日本人の再発又は難治性多発性骨髄腫患者に 1.5 mg/kg で週 1 回皮下投与したときの定常状態の曝露量（第 1/2 相 MMY1002 試験の第 1 相パート）と比べて，C_{max} で 57 倍，AUC で 31 倍高かった（表 2.4-1）。

表 2.4-1 カニクイザル 5 週間反復投与毒性（GLP）の NOEL との曝露量比
（サル/ヒト比）

Species	Teclistamab Dose Regimen	C_{max} (µg/mL)	AUC (µg·day/mL)	Exposure Margin C_{max} (µg/mL)	Exposure Margin AUC (µg·day/mL)
Human exposure (non-Japanese) [a]	1.5 mg/kg SC weekly [b]	25.3	162.71	42.85	21.81
Human exposure (Japanese) [c]	1.5 mg/kg SC weekly [b]	19.1	116.33	56.75	30.51
Monkey exposure [d,e,f]	30 mg/kg IV weekly (NOEL) [d]	1084.01	3549.19		

[a] Human exposure values following 1.5 mg/kg teclistamab SC weekly on Cycle 3 Day 1 in Phase 1 of MajesTEC-1, a Phase 1/2, open-label, multicenter study of teclistamab IV and SC in adults with relapsed or refractory multiple myeloma (2.7.2.2.1). The C_{max} value is for 15 participants. The AUC_{tau} value (3905 µg.h/mL) is for 13 participants and was converted (divided by 24 hours) to µg·day/mL.

[b] Dose was converted from 1500 µg/kg to 1.5 mg/kg to reflect intended labelling.

[c] Human exposure values following 1.5 mg/kg teclistamab SC weekly on Cycle 3 Day 1 in Phase 1 of MMY1002, a Phase 1/2, open-label, multicenter study of teclistamab SC in adults with relapsed or refractory multiple myeloma (2.7.2.2.4). The C_{max} value is for 4 participants. The AUC_{tau} value (2792 µg.h/mL) is for 4 participants and was converted (divided by 24 hours) to µg·day/mL.

[d] Exposure values for the highest tested dose of 30 mg/kg/week in the pivotal 5-week toxicity study (4.2.3.2.2/T-20[redacted]-030). The 30 mg/kg/week dose was expected to be pharmacologically active, as mean serum concentrations throughout the treatment period were higher than the EC_{50} for cytotoxicity (0.09 to 0.48 µg/mL; 0.64 to 3.3 nM) with cynomolgus monkey T cells against cBCMA-expressing target cells (2.6.2.2.1.3).

[e] Monkey exposure values after 4 weekly IV doses at 30 mg/kg/week (highest tested dose): Day 22 C_{max} and $AUC_{Day22-29}$ values. These exposure values include data for 2 animals that were ADA-positive at Day 29 predose, the last sampling time point during the treatment period.

[f] Bioactivity was lower in cynomolgus monkey compared to human. Teclistamab had approximately 36-fold lower binding affinity and 2- to 20-fold lower functional activity (cytotoxicity and T cell activation) for cBCMA than for hBCMA (2.6.2.2.3).

ADA = anti-drug antibody; AUC = area under the serum concentration versus time curve; AUC_{t1-t2} = AUC between two defined sampling time points, t1 and t2; AUC_{tau} = AUC during a dose interval time period (tau) at steady-state; BCMA = B cell maturation antigen; C_{max} = maximum observed serum concentration; cBCMA = cynomolgus BCMA; EC_{50} = 50% maximal effective concentration; GLP = Good Laboratory Practice; hBCMA = human BCMA; IV = intravenous; NOEL = no-observed-effect level; SC = subcutaneous

ウサギの局所刺激性試験（GLP）において，雄ニュージーランドホワイトウサギに[redacted]用製剤と同じ成分組成（[redacted] mM [redacted]，[redacted]% w/v [redacted]，[redacted]% w/v ポリソルベート 20 及び [redacted] µg/mL エデト酸ナトリウム水和物，pH[redacted]）で調製したテクリスタマブ 20 mg/例（10 mg/mL）を単回皮下投与したところ，投与部位に有害所見は認められず，忍容性は良好であった。また，カニクイザルの反復静脈内投与毒性試験でも，投与部位に有害所見は認められなかった。

胚・胎児発生に対するリスクは，WOE に基づき評価した。BCMA の発現が B 細胞系列に限定されていること，BCMA 欠損マウスのデータから生体において BCMA を標的としたときの影響が限定的と推察されること，テクリスタマブが胎盤通過により器官形成期の胚に曝露する可能性は低いことから，催奇形性の懸念は低いと考えられた。

ヒト及びカニクイザルの組織パネルを用いた組織交差反応性試験では，BCMA の発現局在から予期されない組織への結合性は認められなかった。テクリスタマブは，10 mg/mL の濃度まで，ヒト血清及び全血に対して沈殿及び溶血を生じなかった。サイトカイン放出試験では，テクリスタマブは 82 ng/mL 以上の濃度で，低いレベルではあるが，IL-8，IFN-γ 及び TNF-α 濃度の増加を引き起こした。

2.4.4.2 単回及び反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた探索的忍容性試験（非 GLP）及び 5 週間反復投与毒性試験（GLP）において，投与期間中の血清中テクリスタマブ濃度は *in vitro* 試験で機能活性が認められた濃度（cBCMA 発現 CHO 細胞株に対する細胞傷害活性の EC_{50} 値：0.09～0.48 μg/mL）を上回っており（2.4.3.3.1），全ての用量において薬理活性が生じる曝露量が達成されていると考えられた。

探索的忍容性試験（非 GLP）では，雄カニクイザル（1 群各 3 例）にテクリスタマブを 1 及び 10 mg/kg の用量で単回投与，若しくは 0，0.1，1 及び 10 mg/kg の用量で週 1 回 5 週間反復静脈内投与した。動物の死亡及び毒性変化は認められず，テクリスタマブは 10 mg/kg まで良好な忍容性を示した。

5 週間反復投与毒性試験（GLP）では，カニクイザル（主群：1 群雌雄各 3 例，休薬群：1 群雌雄各 2 例）にテクリスタマブを 0，1，10 及び 30 mg/kg の用量で週 1 回 5 週間反復静脈内投与して，毒性変化及び 8 週間の休薬による回復性について検討した【2.6.6.3.2】。本試験の高用量は，高曝露量下での毒性を検討する目的で，探索的忍容性試験（非 GLP）の高用量の 3 倍を設定した。

テクリスタマブは全群で良好な忍容性を示し，動物の死亡は認められなかった。一般状態，摂餌量，体重，眼科学的検査，心電図，体温，血圧，心拍数，呼吸数，血液学的検査，凝固検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査において，テクリスタマブに関連した変化は認められなかった。また，脾臓，腸間膜リンパ節，下顎リンパ節及び骨髄（胸骨）における T 細胞，B 細胞及び形質細胞の免疫組織化学的検査において，テクリスタマブに関連した変化は認められなかった。休薬期間終了時にテクリスタマブに関連した変化は認められなかった。

以上の結果から，カニクイザルにテクリスタマブを静脈内投与したときの NOEL は，最高用量の 30 mg/kg/週であった。30 mg/kg/週における Day 22 の平均 C_{max} は 1084.01 μg/mL，平均 $AUC_{Day22\text{-}29}$ は 3549.19 μg·day/mL であった。これらの曝露量は，第 1/2 相 MajesTEC-1 試験の第 1 相パートで再発又は難治性多発性骨髄腫患者に臨床推奨用量である 1.5 mg/kg を週 1 回皮下投与したときの定常状態の曝露量に比べて，C_{max} で 43 倍，AUC で 22 倍高かった（表 2.4-1）。

2.4.4.3 遺伝毒性及びがん原性試験

テクリスタマブの遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施していない。ICH S6 (R1)ガイドラインでは，従来の医薬品について通常実施されてきた遺伝毒性試験は，バイオ医薬品に対しては必要とされないこと，ICH S9 ガイドラインでは，進行がん患者の治療を目的とした医薬品の製造販売承認申請には，がん原性試験は必要とされないことが示されている。また，テクリスタマブのような抗体医薬品は分子サイズが大きく，正常な細胞の細胞膜や核膜を通過して DNA や他の染色体成分と相互作用するとは考えにくい。

2.4.4.4 生殖発生毒性試験

テクリスタマブは進行がんの成人患者の治療を目的としているため，ICH S9，S6 (R1)及び S5 (R3)ガイドラインに従い，受胎能及び初期胚発生に関する試験，並びに出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験は実施していない。受胎能試験は実施していないが，カニクイザ

ルの 5 週間反復投与毒性試験（GLP）では，雌雄（投与開始時：2.7～4.3 歳）の生殖器に病理組織学的所見は認められなかった。

胚・胎児発生に関する試験は，上記のガイドラインにおいて，製造販売承認申請のために必要とされている。しかし，カニクイザルを用いて胚・胎児発生試験を実施したとしても，サルでは薬理活性の兆候が認められないため，多発性骨髄腫患者への外挿性は限定的であり，胚・胎児発生のリスク評価に有用なデータを得られないと考えられる。このため，胚・胎児発生に対する潜在的なリスクに関しては，これまでに得られた非臨床試験データ，標的分子（BCMA）の生物学的特性，テクリスタマブの作用機序，及び IgG 抗体の胎盤通過に関する公表論文などの情報を基に，WOE に基づいて評価を実施した。BCMA の発現が B 細胞系列に限定されていること，BCMA 欠損マウスのデータから生体において BCMA を標的としたときの影響が限定的と推察されること，テクリスタマブが胎盤通過により器官形成期の胚に曝露する可能性は低いことなどから，催奇形性の懸念は低いと考えられた。以下その内容を示す。

多発性骨髄腫における妊娠可能な女性の割合

多発性骨髄腫は一般に高齢患者に発症し，40 歳以下の患者はまれである。多発性骨髄腫患者の診断時年齢の中央値は約 66～70 歳であり，65 歳未満は 37%，40 歳未満は約 3%であることが報告されている（Kazandjian 2016; Kasenda 2011）。また，日本における初診時年齢の中央値は 67 歳である（日本骨髄腫学会 2020）。このため，多発性骨髄腫の患者集団において妊娠が生じることはまれである（Jurczyszyn 2016）。

ヒト正常組織における BCMA の発現プロファイル

市販抗体を用いて 33 の組織における BCMA タンパク質の発現を免疫組織化学的に解析した報告では，BCMA は，子宮，卵管，卵巣，胎盤などの雌性生殖器，並びに前立腺及び精巣などの雄性生殖器では検出されないことが示されている（Carpenter 2013）。したがって，これらの組織で on-target/off-tumor 作用が発現する懸念は低い。

CD3 二重特異性抗体の作用機序から予測されるリスク

テクリスタマブは，患者自身の T 細胞と BCMA を発現する悪性腫瘍細胞との細胞間相互作用を促進するように設計された CD3 二重特異性抗体である（Shah 2020）。この作用機序から予測されるリスクとして，B 細胞リンパ球減少症及び低ガンマグロブリン血症などの on-target/off-tumor 毒性，CRS 及びサイトカイン放出に関連する二次的な炎症作用がある（Murthy 2019）。発育中の胚・胎児における BCMA の発現が，これらの有害作用を引き起こすかは不明であるが，その可能性は否定できない。また，妊婦に上記の有害事象が発現した場合には，妊娠に悪影響を及ぼす可能性がある。このため，胚・胎児発生に関するリスクについて添付文書で適切に注意喚起する。

BCMA の欠損が *in vivo* で B 細胞の発生に与える影響

BCMA 欠損マウスのデータから，BCMA を標的としても，生体において B 細胞の発生，分化及び活性化に及ぼす影響は軽微であることが示唆される。BCMA 欠損マウスでは長寿命形質細胞

の生存性の低下が認められるものの，B 細胞数に異常は認められず，T 細胞依存性及び非依存性抗原に対する液性免疫応答も正常であることが報告されている（O'Connor 2004; Xu 2001; Schiemann 2001）。

胎盤通過を介した胚・胎児への曝露の可能性

IgG 抗体の胎盤通過は，胚発生期にはほとんど起こらず，胎児期を通して徐々に増加することが知られている（Bowman 2013; Pentsuk 2009; Malek 1996, 2003）。したがって，ヒト化 IgG4-PAA 抗体であるテクリスタマブが，胚発生期（器官形成期）に母体曝露を介して，胚・胎児発生に関連する有害作用を発現する可能性は低いと考えられる。

2.4.4.5 局所刺激性試験

ウサギを用いた局所刺激性試験（GLP）では，雄ニュージーランドホワイトウサギ（1 群各 6 例）に 20 mg/例（10 mg/mL）のテクリスタマブを肩甲骨部に単回皮下投与した【2.6.6.7.1】。本試験は，[redacted]用製剤と同じ成分組成（[redacted]mM[redacted]，[redacted]% w/v[redacted]，[redacted]% w/v ポリソルベート 20 及び[redacted]μg/mL エデト酸ナトリウム水和物，pH[redacted]）で調製したテクリスタマブを用いて，製剤成分を含めた局所刺激性を評価する目的で実施した。投与部位スコアは投与後 72 時間まで観察し，動物は Day 4 に剖検した。投与部位に有害所見はみられず，忍容性は良好であった。

局所刺激性は，カニクイザルの反復静脈内投与毒性試験でも評価した。5 週間反復投与毒性試験（GLP）において，雌雄カニクイザルに 30 mg/kg/週までのテクリスタマブを週 1 回 5 週間静脈内投与した結果，一般状態観察及び病理組織学的検査において，テクリスタマブに関連した投与部位の所見は認められなかった【2.6.6.3.2】。

2.4.4.6 その他の毒性試験

ヒト及びカニクイザルの組織パネルを用いた組織交差反応性試験（GLP 及び非 GLP）では，ビオチン化テクリスタマブの染色が，リンパ系組織及び一部の非リンパ組織に存在する単核白血球の細胞膜及び細胞質に認められ，BCMA の発現局在から予期されない組織への結合性は認められなかった【2.6.6.8.6.1】。

ヒト血清を用いた血清適合性試験（非 GLP）及びヒト全血を用いた溶血性試験（非 GLP）では，テクリスタマブは 0.010～10 mg/mL の濃度範囲において血清の沈殿及び溶血を生じなかった。したがって，テクリスタマブは 10 mg/mL の濃度まで，ヒト血液に対する適合性が確認された【2.6.6.8.6.2 及び 2.6.6.8.6.3】。

ヒト全血を用いたサイトカイン放出試験（非 GLP）では，テクリスタマブは 82 ng/mL 以上の濃度で，低いレベルではあるが，IL-8，IFN-γ 及び TNF-α 濃度の増加を引き起こした【2.6.6.8.6.4】。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 薬理試験

一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験から，テクリスタマブはヒト BCMA 発現細胞特異的に T 細胞介在性の細胞傷害を誘導する二重特異性抗体であることが示され，再発又は難治性多発性骨髄腫患者の治療において有効性を示す可能性が示唆された。

In vitro においてテクリスタマブは，細胞表面に発現している BCMA 及び CD3 タンパク質に強力かつ特異的に結合し，BCMA 発現多発性骨髄腫細胞株に対して強力かつ特異的な細胞傷害及び T 細胞活性化を誘導した。テクリスタマブの機能活性（細胞傷害活性，T 細胞活性化及びサイトカイン放出）は，多発性骨髄腫患者の骨髄検体を用いた *ex vivo* 共培養試験及び生理学的にヒト生体内をより反映すると考えられる *in vitro* 全血モデルにおいても確認された。PBMC 又は T 細胞ヒト化 NSG マウスを用いた 2 種の *in vivo* 抗腫瘍試験を実施したところ，予防モデルにおいて，テクリスタマブ（0.025 及び 0.05 mg/kg）は腫瘍形成及び増殖を完全に抑制した。治療モデルにおいて，テクリスタマブは用量依存的な抗腫瘍効果を示し，0.5 及び 2.5 mg/kg では腫瘍退縮が認められた。

In vitro でテクリスタマブは cBCMA 及び cCD3 に結合し，cBCMA 発現細胞に対して機能活性を示したことから，薬理学的に適切な動物種としてカニクイザルを選択した。したがって，毒性及びトキシコキネティクス試験はカニクイザルを用いて実施した。心血管系，呼吸系及び中枢神経系に及ぼすテクリスタマブの影響は，カニクイザルを用いた 5 週間反復投与毒性試験（GLP）に，安全性薬理の評価項目を組み込んで評価した。検討した安全性薬理パラメータにテクリスタマブ投与に関連した影響は認められなかった。

2.4.5.2 薬物動態試験

カニクイザルを用いた薬物動態（トキシコキネティクス）試験により，テクリスタマブの全身曝露が確認され，テクリスタマブの薬物動態プロファイルが評価された。カニクイザルにテクリスタマブを単回投与（1 及び 10 mg/kg）及び週 1 回（0.1，1，10 及び 30 mg/kg）5 週間投与したとき，テクリスタマブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量に比例して増加し，明らかな性差は認められなかった。

テクリスタマブを 1 及び 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与，並びに 0.1，1 及び 10 mg/kg の用量で 5 週間反復静脈内投与した探索的忍容性試験（非 GLP）では，ADA が発現したと推察される約 10%の投与動物を除いて，カニクイザルの血清中テクリスタマブ濃度は投与期間を通して適切に維持された。カニクイザルにテクリスタマブを 1，10 及び 30 mg/kg の用量で 5 週間反復静脈内投与した毒性試験（GLP）において，30 mg/kg までの用量で反復投与したときのテクリスタマブの平均累積比は 1.65 から 2.04 であり，中等度の累積が認められた。

5 週間反復投与毒性試験（GLP）では，カニクイザルにおけるテクリスタマブの免疫原性を評価した。その結果，30 例中 21 例のサルで ADA が検出されたが，そのうち 14 例の曝露量は同用量群の ADA 陰性のサルと同程度であり，ADA 陽性の 2 例を除き，テクリスタマブを投与した全ての動物において，試験期間中，テクリスタマブが継続的に曝露されたことを確認した。大部分の ADA 陽性サルのテクリスタマブの曝露量は ADA 陰性サルと同程度であったが，長期間の投

与による曝露量に対する ADA の影響が増大する可能性があるため，サルを用いたより長期間の試験においてテクリスタマブの曝露量を維持することは困難であると考えられた。動物で抗体の産生が誘導された場合でも，ヒトにおける抗体産生の可能性を予測するものではないことが報告されている（ICH S6 (R1)）。

2.4.5.3　毒性試験

テクリスタマブの毒性プロファイルは，カニクイザルの探索的忍容性試験（非 GLP）及び 5 週間反復投与毒性試験（GLP）で，単回又は週 1 回 5 週間反復静脈内投与して評価した。静脈内投与はテクリスタマブの臨床投与経路である皮下投与とは異なるが，本投与経路によって臨床曝露量及びサルで薬理活性が期待される曝露量を十分上回り，皮下投与による局所への影響はウサギを用いた局所刺激性試験（GLP）で評価したことから，テクリスタマブの毒性プロファイルは適切に評価されている。

カニクイザルの 5 週間反復投与毒性試験（GLP）において，テクリスタマブを 30 mg/kg まで週 1 回 5 週間静脈内投与したときの忍容性は良好であった。投与期間中のテクリスタマブの平均血清中濃度は，cBCMA 発現 CHO 細胞株に対する細胞傷害活性の EC_{50} 値（0.09～0.48 μg/mL）よりも高く，全ての用量において薬理活性が生じる曝露量が達成されていると考えられた。テクリスタマブがカニクイザルにおいて薬理活性の兆候である一過性の末梢リンパ球減少及び血漿中サイトカイン増加は認められなかった。これは，テクリスタマブの cBCMA に対する交差反応性（結合親和性及び機能活性）が hBCMA と比較して低いこと，正常カニクイザルでは多発性骨髄腫患者と比べて BCMA を発現する悪性形質細胞の量が少ないことが原因と考えられた。

カニクイザルにテクリスタマブを反復静脈内投与した結果，一般状態，血液学的検査，血液生化学的検査及び病理組織学的検査などの毒性評価項目で，テクリスタマブに関連した所見は認められず，NOEL は最高用量の 30 mg/kg/週であった。30 mg/kg/週のテクリスタマブを 4 回静脈内投与したときの曝露量は，非日本人の再発又は難治性多発性骨髄腫患者に 1.5 mg/kg で週 1 回皮下投与したときの定常状態の曝露量（第 1/2 相 MajesTEC-1 試験の第 1 相パート）と比べて C_{max} で 43 倍，AUC で 22 倍高く，日本人の再発又は難治性多発性骨髄腫患者に 1.5 mg/kg で週 1 回皮下投与したときの定常状態の曝露量（第 1/2 相 MMY1002 試験の第 1 相パート）と比べて，C_{max} で 57 倍，AUC で 31 倍高かった（表 2.4-1）。

ウサギの局所刺激性試験（GLP）において，雄ニュージーランドホワイトウサギに[redacted]用製剤と同じ成分組成で調製したテクリスタマブ 20 mg/例（10 mg/mL）を単回皮下投与したところ，投与部位に有害所見は認められず，忍容性は良好であった。

ヒト及びカニクイザルの組織パネルを用いた組織交差反応性試験では，BCMA の発現局在から予期されない組織への結合性は認められなかった。テクリスタマブは 10 mg/mL の濃度まで，ヒト血清及び全血に対して沈殿及び溶血を生じなかった。サイトカイン放出試験では，テクリスタマブは 82 ng/mL 以上の濃度で，低いレベルではあるが，IL-8，IFN-γ 及び TNF-α 濃度の増加を引き起こした。テクリスタマブの薬理作用は，腫瘍微小環境への T 細胞の動員及び活性化，並びに細胞傷害性サイトカインの放出に基づくものであり，サイトカイン放出は，CD3 二重特異性抗体

の既知のリスクである（Murthy 2019）。臨床試験ではサイトカイン放出に関連する有害事象として CRS が認められており，添付文書で適切に注意喚起する。

カニクイザルを用いた毒性試験では，テクリスタマブに関連した薬理活性の兆候及び毒性変化は認められなかったが，MajesTEC-1 単剤投与臨床試験の結果及び WOE に基づくリスク評価から，患者に対する潜在的なリスクが示唆される。これらのリスクとして，低ガンマグロブリン血症，感染及び血球減少症などの BCMA 発現細胞の枯渇に関連するリスク，並びに CRS，全身投与に関連した反応，神経関連の有害事象，免疫関連の有害事象及び腫瘍崩壊症候群などのモダリティに関連するリスクが挙げられる【2.5.5.3】。

2.4.5.4 総合的結論

一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験から，テクリスタマブはヒト BCMA 発現細胞特異的に T 細胞介在性の細胞傷害を誘導することが示され，多発性骨髄腫に対する有効な標的療法となり得る可能性が示唆された。

テクリスタマブは，異なるエフェクター又は標的細胞を用いた種々の *in vitro* 共培養試験において，BCMA 発現多発性骨髄腫細胞株に対して強力かつ特異的な細胞傷害を誘導した。また，テクリスタマブは *in vivo* 多発性骨髄腫マウスモデルにおいて顕著な抗腫瘍効果を示した。テクリスタマブの薬物動態（トキシコキネティクス）プロファイルはカニクイザルで十分に明らかにされており，全ての毒性試験において，テクリスタマブの曝露量は投与期間を通じておおむね維持された。カニクイザルを用いた 5 週間反復投与毒性試験（GLP）では，テクリスタマブの静脈内投与により，薬理活性が期待される曝露量を達成したが，最高用量の 30 mg/kg/週においても忍容性は良好であった。サルに 30 mg/kg/週の用量で 4 回反復投与したときの曝露量（AUC）は，体重に基づく推奨用法・用量である 1.5 mg/kg を週 1 回皮下投与したときの定常状態のヒト曝露量の 22～31 倍高かった。

以上の非臨床薬理，薬物動態及び毒性評価から，テクリスタマブは再発又は難治性多発性骨髄腫患者に対する有効な BCMA 標的免疫療法であることが示唆され，想定される安全性リスクは進行がん患者において許容可能であると考えられた。

2.4.6 参考文献

Avery DT, et al. BAFF selectively enhances the survival of plasmablasts generated from human memory B cells. J Clin Invest. 2003;112(2):286-97.

Bowman CJ, et al. Placental transfer of FC-containing biopharmaceuticals across species, an industry survey analysis. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2013;98(6):459-85.

Bu DX, et al. Pre-clinical validation of B cell maturation antigen (BCMA) as a target for T cell immunotherapy of multiple myeloma. Oncotarget. 2018;9(40):25764-80.

Carpenter RO, 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.

Chiu A, et al. Hodgkin lymphoma cells express TACI and BCMA receptors and generate survival and proliferation signals in response to BAFF and APRIL. Blood. 2007;109(2):729-39.

Darce JR, et al. Divergent effects of BAFF on human memory B cell differentiation into Ig-secreting cells. J Immunol. 2007;178(9):5612-22.

Huehls AM, et al. Bispecific T cell engagers for cancer immunotherapy. Immunol Cell Biol. 2015;93(3):290-6.

Jurczyszyn A, et al. Multiple myeloma in pregnancy-a review of the literature and a case series. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;16(3):e39-45.

Kalled SL. The role for BAFF in immune function and implications for autoimmunity. Immunol Rev. 2005;204:43-54.

Kasenda B, et al. Management of multiple myeloma in pregnancy: strategies for a rare challenge. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011;11(2):190-7.

Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. Semin Oncol. 2016;43(6):676-81.

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

Laabi Y, 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.

Lesokhin AM, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. Nat Med. 2023;29(9):2259-67.

Malek A, et al. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. Am J Reprod Immunol. 1996;36(5):248-55.

Malek A. Ex vivo human placenta models: transport of immunoglobulin G and its subclasses. Vaccine. 2003;21(24):3362-4.

Murthy H, et al. Cytokine release syndrome: current perspectives. Immunotargets Ther. 2019;8:43-52.

Ng LG, et al. B cell-activating factor belonging to the TNF family (BAFF)-R is the principal BAFF receptor facilitating BAFF costimulation of circulating T and B cells. J Immunol. 2004;173(2):807-17.

O'Connor BP, et al. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. J Exp Med. 2004;199(1):91-7.

Pentsuk N, et al. 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.

Saber H, et al. An FDA oncology analysis of CD3 bispecific constructs and first-in-human dose selection. Regul Toxicol Pharmacol. 2017;90:144-52.

Schiemann B, et al. An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-independent pathway. Science. 2001;293(5537):2111-4.

Shah N, et al. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. Leukemia. 2020;34(4):985-1005.

Strohl WR, et al. Bispecific T-cell redirection versus chimeric antigen receptor (CAR)-T cells as approaches to kill cancer cells. Antibodies (Basel). 2019;8(3):41.

Tai YT, et al. Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma. Immunotherapy. 2015;7(11):1187-99.

Xu S, et al. B-cell maturation protein, which binds the tumor necrosis factor family members BAFF and APRIL, is dispensable for humoral immune responses. Mol Cell Biol. 2001;21(12):4067-74.

日本骨髄腫学会. 多発性骨髄腫の診療指針 第 5 版. 文光堂. 2020.