目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 3
2.6.4.3 吸収 4
2.6.4.4 分布 7
2.6.4.5 代謝 7
2.6.4.6 排泄 7
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 7
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 7
2.6.4.9 考察及び結論 7
2.6.4.10 図表 8
2.6.5 薬物動態試験概要表 1

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADA	anti-drug antibody（抗薬物抗体）
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）
BCMA	B cell maturation antigen（B 細胞成熟抗原）
CD3	cluster of differentiation 3
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）
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）
ECLIA	electrochemiluminescent immunoassay（電気化学発光免疫測定法）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
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）
ICH	International Council for Harmonisation（医薬品規制調和国際会議）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
mAb	monoclonal antibody（モノクローナル抗体）
PAA	proline, alanine, alanine（プロリン，アラニン，アラニン）
$T_{1/2}$	half-life（消失半減期）
US	United States（米国）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

本項では，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るテクリスタマブ（JNJ-64007957）の非臨床薬物動態試験の概要を記載する。

テクリスタマブの薬物動態評価は，ICH S6 (R1) ガイドラインに準じ，薬理学的に適切な動物と考えられるカニクイザルを用いた毒性試験のトキシコキネティクスを解析することで実施した。一方，テクリスタマブの分布，代謝，排泄，薬物相互作用又はその他の薬物動態試験は ICH S6 (R1) に従い実施しなかった。テクリスタマブの非臨床薬物動態試験一覧は【2.6.5.1】に示した。

雄カニクイザル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した探索的忍容性試験（非 GLP）において，血清中テクリスタマブの C_{max} 及び AUC_{last} は用量に比例して増加した。6 例中 5 例で Day 15 以降に血清中濃度が急速に低下したが，これは ADA の発現によるものと推察された（ADA 検査は実施せず）。雌雄カニクイザルにテクリスタマブを 1，10 及び 30 mg/kg の用量で週 1 回 5 週間反復静脈内投与した毒性試験（GLP）において，30 例中 28 例で初回投与後の Day 1 から Day 29 の投与前までの期間中，血清中にテクリスタマブの曝露が認められた。1 mg/kg 群の 1 例及び 10 mg/kg 群の 1 例では，Day 29 の血清中テクリスタマブ濃度が定量下限未満であった。

雌雄カニクイザルにテクリスタマブを 1，10 及び 30 mg/kg の用量で週 1 回 5 週間反復静脈内投与した毒性試験（GLP）において，初回投与後と比較して 4 回目投与後の AUC の平均累積比は，1，10 及び 30 mg/kg でそれぞれ 2.04，1.65 及び 1.75 であり，$T_{1/2}$ は 1 週間超であることが示唆された。テクリスタマブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量にほぼ比例して増加し，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。本試験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。

2.6.4.2 分析法

カニクイザル血清中のテクリスタマブの定量及びテクリスタマブに対する ADA の検出には，[redacted]プラットフォームの ECLIA 法を使用した。分析法の詳細は【2.6.5.2】に記載する。

2.6.4.2.1 カニクイザル血清中テクリスタマブ濃度の測定に用いた ECLIA 法

資料番号 4.2.2.1.1，4.2.2.1.2

雄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，開発初期の試験用に開発した適格な ECLIA 法（4.2.2.1.1）を用いた。その後，本分析法を生体試料分析法に関する FDA 及び EMA のガイダンスに従ってバリデーションし，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が規定された判定基準を満たしていることを確認した（4.2.2.1.2）。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。

2.6.4.2.2 カニクイザル血清中抗テクリスタマブ抗体の検出に用いた ECLIA 法

資料番号 4.2.2.1.3

バリデーションしたブリッジング ECLIA 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に対する抗体（ADA）を検出した。この方法は，試料の反応性，試験内及び試験間精度，感度，特異性，並びに頑健性の観点からバリデーションされた。ADA を検出する試験方法は，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分析，及び ADA 陽性を判定する特異性分析の 2 段階で実施した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 薬物動態及び免疫原性

2.6.4.3.1.1 カニクイザルを用いた単回及び週 1 回 5 週間反復静脈内投与した探索的忍容性試験（非 GLP）

資料番号 4.2.3.2.1

雄カニクイザル（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（Day 1，8，15，22 及び 29）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【2.6.5.4A】。投与前及び単回投与後 1344 時間（Day 56）までの時点，並びに週 1 回 5 週間投与後 Day 30 までの時点において採血し，血清検体を採取した。

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したとき，血清中テクリスタマブの C_{max} 及び AUC_{last} は用量に比例して増加した。1 mg/kg 群の 2 例及び 10 mg/kg 群の 3 例全てで，ADA によると推察される（ADA 検査は実施せず）血清中テクリスタマブ濃度の急速な減少が Day 15 以降で認められたため，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。薬物動態パラメータを表 2.6.4-1 に示す。

表 2.6.4-1 雄カニクイザルにテクリスタマブを単回静脈内投与又は週 1 回 5 週間反復静脈内投与したときの血清中テクリスタマブの薬物動態（トキシコキネティクス）パラメータ（非 GLP）

	Single-dose groups					
Dose (mg/kg)	**C_{max} (µg/mL)**	**AUC_{last} (µg·day/mL)**	**AUC_{inf} (µg·day/mL)**	**CL (mL/day/kg)**	**V_{ss} (mL/kg)**	**$T_{1/2}$ (day)**
1	22.05 (4.32)	108.64 (49.58)	202.70[a,b]	4.93[a,b]	155.38[a]	27.35[a,b]
10	216.19 (16.25)	901.23 (105.52)	NC[b]	NC[b]	NC[b]	NC[b]

	Repeat-dose groups				
	Following Dose on Day 1		**Following Dose on Day 22**		
Dose (mg/kg)	**C_{max} (µg/mL)**	**AUC_{Day1-8} (µg·day/mL)**	**C_{max} (µg/mL)**	**$AUC_{Day22-29}$ (µg·day/mL)**	**R[c]**
0.1	2.01 (0.14)	5.04 (0.23)	2.52 (0.11)	8.35 (0.81)	1.65 (0.11)
1	22.25 (2.40)	55.21 (2.22)	33.28 (6.73)	107.62 (72.40)	1.93 (1.24)
10	203.41 (9.68)	586.21 (51.74)	336.55 (29.02)	1348.35 (311.75)	2.28 (0.36)

Each parameter is described as mean (SD).
Estimated parameters are means of values for 3 males/group, unless otherwise noted.
Serum samples for pharmacokinetic/toxicokinetic assessment were obtained from blood collected at the following time points: Single-dose arm - up to 1344 hours (56 days); repeat-dose arm with 5 weekly doses - Day 1 predose and postdose (1, 24, 48, 72 and 120 hours), Day 8 and 15 predose, Day 22 predose and postdose (1, 24, 48 and 72 hours), Day 29 predose, and Day 30.

[a] Value for 1 animal

[b] Serum teclistamab concentrations for 2 animals in the 1 mg/kg group and all 3 animals in the 10 mg/kg group showed a fast decrease after Day 15 (360 hours), which was likely due to ADA development (which was not tested); therefore, AUC_{inf}, CL, V_{ss} and $T_{1/2}$ were not calculated for these animals.

[c] Mean of individual ratios.

ADA = anti-drug antibody; AUC = area under the serum concentration versus time curve; AUC_{inf} = AUC from time zero to infinity with extrapolation of the terminal phase; AUC_{last} = AUC from time zero to the time corresponding to the last quantifiable concentration; AUC_{t1-t2} = AUC between two defined sampling time points, t1 and t2; CL = total systemic clearance of drug after IV administration; C_{max} = maximum observed serum concentration; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; NC = not calculated; SD = standard deviation; $T_{1/2}$ = half-life

2.6.4.3.1.2 カニクイザルを用いた 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）

資料番号 4.2.3.2.2

雌雄カニクイザルにテクリスタマブを投与したときのトキシコキネティクスプロファイル及び免疫原性を評価するために，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）を実施した【2.6.5.4B】。主群の動物（1 群雌雄各 3 例）及び休薬群の動物（1 群雌雄各 2 例）に，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（Day 1，8，15，22 及び 29）静脈内投与した。休薬群の動物には同様にテクリスタマブを投与した後，8 週間の休薬期間を設けた。主群の動物では Day 29 の投与前の時点まで，及び休薬群の動物では Day 87 の時点まで採血し，血清検体を採取した。

テクリスタマブを投与した動物の血清中テクリスタマブ濃度は，5 週間の投与期間（Day 1 から 29）を通じて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）では，Day 29 の投与前時点の血清中テクリスタマブ濃度が定量下限（0.15630 µg/mL）未満であった。Day 1 及び 22 の投与後のテクリスタマブの曝露量（各々の投与間隔内の平均 C_{max} 及び AUC）は，1 から 30 mg/kg の用量範囲で，ほぼ用量に比例して増加した（表 2.6.4-2）。4 回投与

後の平均累積比（$AUC_{Day22-29}/AUC_{Day1-8}$）は 1.65～2.04 であった。1 mg/kg 群の 1 例，10 mg/kg 群の 2 例及び 30 mg/kg 群の 2 例の計 5 例において ADA が認められ，その 5 例の $AUC_{Day22-29}$ は AUC_{Day1-8} より低値を示した。4 回投与後の $T_{1/2}$ は約 10 日であることが示唆された。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。休薬期間終了時には，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。Day 1 及び 22 の投与後のトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.4-2 に示す。

表 2.6.4-2 雌雄カニクイザルにテクリスタマブを週 1 回 5 週間反復静脈内投与したときの血清中テクリスタマブのトキシコキネティクスパラメータ（GLP）

	Following Dose on Day 1		Following Dose on Day 22			Following Dose on Day 29
Dose (mg/kg)	C_{max}[a] (µg/mL)	AUC_{Day1-8}[a] (µg·day/mL)	C_{max}[a] (µg/mL)	$AUC_{Day22-29}$[a] (µg·day/mL)	R[b]	$T_{1/2}$ (day)
1	26.77 (2.46)	63.36 (2.76)	38.58 (2.57)	128.93 (38.00)	2.04 (0.62)	10.64[c]
10	300.30 (29.31)	719.86 (98.94)	417.75 (55.52)	1181.22 (521.40)	1.65 (0.70)	NC[d]
30	785.45 (80.12)	2032.35 (183.80)	1084.01 (121.41)	3549.19 (1361.69)	1.75 (0.62)	10.27[c]

Each parameter is described as mean (SD).
Serum samples were obtained from blood collected from main study and recovery animals at Day 1 predose and postdose (5 minutes; 1, 24, 48, 72, and 96 hours), Days 8 and 15 predose, Day 22 predose and postdose (5 minutes; 1, 24, 48, 72 and 96 hours), and Day 29 predose, and also from recovery animals at Day 32, 36, 40, 43, 50, 57, 62, 69, 76 and 87.
[a] 5/sex/group. Toxicokinetic evaluations included results for ADA-positive animals (8 each at 1 and 10 mg/kg and 5 at 30 mg/kg); exposure was lower in 5 ADA-positive animals during the Day 22 dosing period (1, 2 and 2 at 1, 10 and 30 mg/kg, respectively) and 2 ADA-positive animals on Day 29 (1 each at 1 and 10 mg/kg) compared with ADA-negative animals in the same dose group.
[b] Mean of individual ratios.
[c] Value for 1 animal
[d] $T_{1/2}$ was not calculated since the animals tested ADA-positive.

AUC = area under the serum concentration versus time curve; AUC_{t1-t2} = AUC between two defined sampling time points, t1 and t2; C_{max} = maximum observed serum concentration; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; NC = not calculated; R = accumulation ratio calculated from $AUC_{Day22-29}$ and AUC_{Day1-8}; SD = standard deviation; $T_{1/2}$ = half-life

テクリスタマブを投与した 30 例中 21 例で ADA が検出された（表 2.6.4-3）。Day 22 の ADA 陽性の 5 例（1 mg/kg 群で 1 例，10 mg/kg 群で 2 例及び 30 mg/kg 群で 2 例）及び Day 29 の別の ADA 陽性の 2 例（1 mg/kg 群で 1 例及び 10 mg/kg 群で 1 例）の曝露量は，同用量群の ADA 陰性動物と比較して低かった。他の ADA 陽性動物 14 例のテクリスタマブの曝露量は，同用量群の ADA 陰性動物と同程度であった。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は除外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)）。

表 2.6.4-3 雌雄カニクイザルにテクリスタマブを週 1 回 5 週間反復静脈内投与したときの血清中抗テクリスタマブ抗体の検出（GLP）

Dose (mg/kg)		0	1	10	30
Number of animals with appropriate samples for ADA status evaluation[a]		10	10	10	10
Animals POSITIVE for anti-teclistamab antibodies at any time during study	All animals	0/10	8/10	8/10	5/10
	Male	0/5	4/5	4/5	3/5
	Female	0/5	4/5	4/5	2/5
Animals NEGATIVE for anti-teclistamab antibodies		10/10	2/10	2/10	5/10

[a] 5/sex/group (3/sex/main study animals + 2/sex/recovery animals)
Serum samples for ADA analysis were obtained from blood collected from all animals at predose on Day 1, 22 and 29 and from recovery animals on Day 43, 62, 76 and 87.
ADA = anti-drug antibody; IV = intravenous

2.6.4.4 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。雄カニクイザルにテクリスタマブを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときのテクリスタマブの V_{ss} は小さかった（2.6.4.3.1.1）。テクリスタマブは IgG ベースの mAb であることから，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。

2.6.4.5 代謝

IgG ベースの抗体であるテクリスタマブは，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，ICH S6 (R1) に準じ，低分子薬で実施される代謝試験は不要であると考えられた。

2.6.4.6 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。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

テクリスタマブは分子量約 146 kDa の IgG ベースの抗体であるため，薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターの基質になること，及び阻害薬になることは考えられず，非臨床薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。しかし，CRS 発現中には，サイトカインの放出によって CYP 酵素が一過性にダウンレギュレーションする可能性は否定できない。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

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，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），並び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及び 8 週間の回復期間を設けた毒性試験（GLP）におい

て，カニクイザル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）プロファイルを評価した。テクリスタマブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は，単回静脈内投与後又は週 1 回 5 週間反復静脈内投与（計 4 回投与）したとき，用量に応じて増加し，明らかな性差は認められなかった。GLP 試験で認められた AUC の平均累積比は 1.65～2.04 であり，中程度の累積が示された。

5 週間反復静脈内投与毒性試験（GLP）において，テクリスタマブを投与した 30 例中 21 例で ADA が検出された。これらの動物のうち，7 例の Day 22（5 例）及び 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，残りの 14 例では同用量群の ADA 陰性動物と同程度の薬物曝露量が認められた。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。しかし，動物におけるヒトタンパク質に対する免疫原性は，ヒトにおける免疫原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)）。5 週間反復静脈内投与毒性試験（GLP）で 30 mg/kg を静脈内投与したときの曝露量（平均 C_{max}：1084.01 µg/mL，平均 $AUC_{Day22\text{-}29}$：3549.19 µg·day/mL）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 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曝露量に対して，C_{max} で 43 倍，AUC で 22 倍高かった【2.6.6.3.2】。また，投与期間を通して，*in vitro* 試験で薬理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；0.64～3.3 nM）を超える平均血清中濃度が確認された【2.6.2.2.1.3】。以上のことから，5 週間反復静脈内投与毒性試験（GLP 試験）におけるテクリスタマブの曝露量は，テクリスタマブを皮下投与した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超えており，ADA の発現が毒性評価に与える影響はないと考えられた。

2.6.4.10 図表

図表は本文中に記載した。

Confidential

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Test Article: teclistamab

Type of Study	Test System (Number/Group)	Route (Vehicle/Formulation)	Dose (mg/kg)	GLP	Test Facility	Study No./ Location in CTD
Absorption						
PK/TK in an exploratory tolerability study with single- and 5-week repeat-dose groups	Monkey, cynomolgus (3 M/group)	IV (slow bolus), once IV (slow bolus), once weekly for 5 weeks (PBS[a]; diluent: sterile saline)	1, 10 0, 0.1, 1, 10 (Days 1, 8, 15, 22, 29)	No	[redacted], US	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.1
Repeat-dose TK and ADA assessments in a pivotal 5-week repeat-dose toxicity study with an 8-week recovery period	Monkey, cynomolgus (5/sex/group: 3/sex main study animals + 2/sex recovery animals)	IV (slow bolus), once weekly for 5 weeks (formulation buffer[a]; diluent: sterile saline)	0, 1, 10, 30 (Days 1, 8, 15, 22, 29)	Yes	[redacted], US	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.2
Distribution	No studies were conducted.					
Metabolism	No studies were conducted.					
Excretion	No studies were conducted.					
Pharmacokinetic Drug Interactions	No studies were conducted.					
Other	No studies were conducted.					

[a] Formulation buffer: An aqueous solution of [redacted] mM [redacted], [redacted]% (w/v) [redacted], [redacted]% (w/v) polysorbate 20, and [redacted] µg/mL EDTA at pH [redacted] Control animals were administered sterile saline.

ADA = anti-drug antibody; EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; M = male; [redacted]; PBS = phosphate buffered saline; PK = pharmacokinetics; TK = toxicokinetics; US = United States; w/v = weight per volume

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Test Article: teclistamab

Study No.	CP20[redacted]Q-060	CP20[redacted]V-044
Location in CTD	4.2.2.1.1	4.2.2.1.2
Assay Type	ECLIA	ECLIA
Measured substance	Teclistamab	Teclistamab
Species	Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey
Matrix	Serum	Serum
Standard curve range	0.01563 to 1.00000 µg/mL	0.01563 to 1.00000 µg/mL
Lowest quantifiable concentration	0.15630 µg/mL (1/10 dilution)	0.15630 µg/mL (1/10 dilution)
Accuracy and precision	% Bias: -11.13 to 1.42 Inter-assay %CV: 4.03 to 8.89	% Bias: -10.19 to 10.68 Inter-assay %CV: 2.83 to 6.02
Stability	Freeze/thaw: up to 3 cycles Room temperature: up to 24 hours 4°C: up to 1 week	Freeze/thaw: 8 cycles Room temperature: 24 hours 4°C: 1, 2 and 4 weeks -20°C: 4 weeks -70°C: 6 months (190 days), 1 year (357 days)
Supported TK studies	4.2.3.2.1	4.2.3.2.2

CV = coefficient of variation; ECLIA = electrochemiluminescence-based immunoassay

Confidential

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Test Article: teclistamab

Study No.	CP20[redacted]V-069
Location in CTD	4.2.2.1.3
Assay Type	ECLIA
Measured substance	Anti-teclistamab antibody (ADA)
Species	Cynomolgus monkey
Matrix	Serum
Sensitivity	Lowest concentrations in undiluted naïve normal monkey serum anti-BCMA ADA: 4.89 ng/mL anti-CD3 ADA: 19.54 ng/mL
Cut-Points	Screening method: ≥ 1.12 NV Titration method: ≥ 2.40 NV Specificity method: samples are classified ADA POSITIVE to teclistamab if: · Uninhibited sample: ≥ 1.12 NV (in the absence of teclistamab) · Inhibited sample: signal is inhibited by ≥ 47.8% (in the presence of teclistamab)
Precision	Screening method (low ADA consistency controls): · Intra-assay %CV: 3.3 to 3.9 · Inter-assay %CV: 15.8 to 22.2
Stability	Freeze/thaw: · At least 5 freeze/thaw cycles (thawed overnight at 4°C) · At least 1 freeze/thaw cycle (thawed for 5 minutes at 37°C) Storage: · -70°C, -20°C and 4°C: at least 14 days · 25°C: at least 2 days
Supported TK studies	4.2.3.2.2

ADA = anti-drug antibody; BCMA = B-cell maturation antigen; CD = cluster of differentiation; CV = coefficient of variation; ECLIA = electrochemiluminescence-based immunoassay; NV = normalized value (by the naïve consistency control)

2.6.5.3　薬物動態試験：単回静脈投与後の吸収

Absorption after a single intravenous dose was evaluated as part of an exploratory tolerability study in cynomolgus monkeys. Please refer to Module 2.6.5.4A.

2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4　A　薬物動態試験：反復投与後の吸収

Test Article: teclistamab

Study No.	T-20[redacted]-030	
Location in CTD	4.2.3.2.1	
Species	Monkey, cynomolgus	
Feeding Condition	Fed	
Sample	Serum	
Assay (PK)	ECLIA	
LLOQ × MRD (lowest quantifiable concentration)	0.15630 µg/mL	
Analyte	teclistamab	
Vehicle/Formulation	PBS	
	SINGLE-DOSE ARMS	
Route, Duration of Dose Administration	**IV, once**	
Gender (M/F)/Number of Animals	M:3	M:3
Dose (mg/kg)	1	10
Mean Serum Concentration (µg/mL)		
Day -7	<0.16	<0.16
Day 1, predose	<0.16	<0.16
Day 1, 1 h postdose	22.05	216.19
Day 1, 8 h postdose	16.80	157.70
Day 2	10.59	118.23
Day 3	8.27	83.09
Day 4	7.27	70.61
Day 6	5.16	55.56
Day 8	4.42	43.76
Day 15	2.63	24.33
Day 22	1.25	3.43
Day 29	0.65	0.10
Day 36	0.54	<0.16
Day 43	0.45	<0.16
Day 50	0.40	<0.16
Day 57	0.31	<0.16
Mean Pharmacokinetic Parameters		
C_{max} (µg/mL)	22.05	216.19
AUC_{inf} (µg·day/mL)	202.70[a,b]	NR[b]
AUC_{last} (µg·day/mL)	108.64	901.23
$T_{1/2}$ (day)	27.35[a,b]	NR[b]
V_{ss} (mL/kg)	155.38[a,b]	NR[b]
Clearance (mL/day/kg)	4.93[a,b]	NR[b]

(Continued)

2.6.5.4 A 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

Test Article: teclistamab

Study No.	T-20[redacted]-030		
Location in CTD	4.2.3.2.1		
	5-WEEK REPEAT-DOSE ARMS		
Route, Duration of Dose Administration	**IV, once weekly for 5 weeks (Days 1, 8, 15, 22 and 29)**		
Gender (M/F)/Number of Animals	M:3	M:3	M:3
Dose (mg/kg)	0.1	1	10
Mean Serum Concentration (µg/mL)			
Day 1, predose	<0.16	<0.16	<0.16
Day 1, 1 h postdose	2.01	22.25	203.41
Day 2	1.05	10.97	121.63
Day 3	0.70	7.63	83.38
Day 4	0.63	6.46	72.90
Day 6	0.47	5.53	59.09
Day 8, predose	0.39	4.48	50.16
Day 15, predose	0.71	8.12	86.91
Day 22, predose	0.57	8.65	115.51
Day 22, 1 h postdose	2.52	33.28	336.55
Day 23	1.64	22.94	252.90
Day 24	1.20	16.88	204.26
Day 25	1.09	13.80	176.06
Day 29, predose	0.76	8.77	140.46
Day 30	1.99	21.22	258.23

Mean Pharmacokinetic Parameters	**Following Dose on:**					
	Day 1	**Day 22**	**Day 1**	**Day 22**	**Day 1**	**Day 22**
C_{max}[a] (µg/mL)	2.01	2.52	22.25	33.28	203.41	336.55
	(0.14)	(0.11)	(2.40)	(6.73)	(9.68)	(29.02)
AUC (µg·day/mL)	5.04	8.35	55.21	107.62	586.21	1348.35
	(0.23)	(0.81)	(2.22)	(72.40)	(51.74)	(311.75)
(interval)	(Day 1-8)	(Day 22-29)	(Day 1-8)	(Day 22-29)	(Day 1-8)	(Day 22-29)
R		1.65		1.93		2.28

[a] Value for 1 animal.

[b] Teclistamab concentrations for 2 animals in the 1 mg/kg group and all 3 animals in the 10 mg/kg group showed a sharp decrease after Day 15, which was likely due to ADA development (which was not tested); therefore, AUC_{inf}, clearance, and $T_{1/2}$, and V_{ss} were not reported for these animals.

ADA = anti-drug antibody; AUC = area under the serum concentration versus time curve; AUC_{Day1-8} = AUC from Day 1 to Day 8; $AUC_{Day22-29}$ = AUC from Day 22 to Day 29; AUC_{inf} = AUC from time zero to infinity with extrapolation of the terminal phase; AUC_{last} = AUC from time zero to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed serum concentration; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; LLOQ = lower limit of quantification; M = male; MRD = minimum required dilution; NR = not reported; PK = pharmacokinetics; PBS = phosphate buffered saline; R = accumulation ratio calculated from $AUC_{Day22-29}$ divided by AUC_{Day1-8}; $T_{1/2}$ = terminal elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state

2.6.5.4 B 薬物動態試験：反復投与後の吸収

Test Article: teclistamab

Study No.	T-20[redacted]-030					
Location in CTD	4.2.3.2.2					
Species	Monkey, cynomolgus					
Feeding Condition	Fed					
Sample	Serum					
Assay (PK/IR)	ECLIA					
LLOQ × MRD (lowest quantifiable concentration)	0.15630 µg/mL for PK, ADA screening cut point ≥ 1.12 NV					
Analyte	teclistamab for PK, Anti-teclistamab Antibodies for IR					
Vehicle/Formulation	Formulation buffer: [redacted] mM [redacted], [redacted]% (w/v) [redacted], [redacted]% (w/v) polysorbate 20, and [redacted] µg/mL EDTA, at pH [redacted]					
Route, Duration of Dose Administration	IV, once weekly for 5 weeks (Days 1, 8, 15, 22, 29)					
Gender (M/F)/Number of Animals[a]	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5
Dose (mg/kg)	1	1	10	10	30	30
Mean Serum Concentration (µg/mL)						
Day 1, predose	<0.16	<0.16	<0.16	<0.16	<0.16	<0.16
Day 1, 5 min postdose	25.99	27.56	288.78	311.82	789.70	774.03
Day 1, 1 h postdose	22.63	25.24	264.05	277.83	754.33	710.22
Day 1, 24 h postdose	12.68	12.80	148.82	146.06	414.90	409.20
Day 1, 48 h postdose	9.23	9.16	104.35	109.45	303.55	294.39
Day 1, 72 h postdose	8.01	7.97	86.93	93.25	257.90	255.28
Day 1, 96 h postdose	7.26	7.05	76.13	79.16	221.11	235.40
Day 8, predose	5.33	4.99	57.25	63.68	161.10	182.05
Day 15, predose	8.30	7.64	95.47	109.12	249.55	274.60
Day 22, predose	11.99	8.98	94.38	100.58	239.15	356.61
Day 22, 5 min postdose	39.39	37.40	415.93	414.22	1039.46	1112.98
Day 22, 1 h postdose	36.10	35.58	388.33	393.43	1038.12	1088.00
Day 22, 24 h postdose	27.77	23.83	274.70	231.28	587.07	733.61
Day 22, 48 h postdose	24.83	18.02	210.32	177.56	455.92	664.96
Day 22, 72 h postdose	20.74	14.69	166.35	139.91	365.42	591.80
Day 22, 96 h postdose	19.65	11.78	136.68	133.51	309.17	567.67
Day 29, predose	14.39	6.90	79.20	97.07	206.85	421.99
Day 32	25.94	13.60	180.47	236.25	614.47	711.02
Day 36	10.41	9.12	140.70	154.98	455.80	522.48
Day 40	3.50	8.09	36.25	105.91	313.40	384.81
Day 43	1.00	6.94	23.22	81.79	242.69	315.07
Day 50	<0.16	4.44	10.13	47.02	134.82	209.74
Day 57	<0.16	2.53	5.27	29.42	84.10	134.94
Day 62	<0.16	1.80	4.39	19.83	61.95	90.86
Day 69	<0.16	1.02	2.44	12.94	36.87	52.41
Day 76	<0.16	0.46	1.15	9.00	21.66	27.60
Day 87	<0.16	0.10	0.48	5.41	10.73	9.36

(Continued)

2.6.5.4 B 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

Test Article: teclistamab

Study No.					T-20[redacted]-030				
Location in CTD					4.2.3.2.2				
Gender (M/F)/Number of Animals[a]	M:5	F:5	**M+F:10**	M:5	F:5	**M+F:10**	M:5	F:5	**M+F:10**
Dose (mg/kg)	1	1	**1**	10	10	**10**	30	30	**30**
Mean (SD) Pharmacokinetic Parameters									
Following Dose on Day 1									
C_{max} (µg/mL)	25.99	27.56	**26.77**	288.78	311.82	**300.30**	793.59	777.30	**785.45**
	(2.05)	(2.81)	**(2.46)**	(32.24)	(23.69)	**(29.31)**	(86.20)	(82.74)	**(80.12)**
AUC_{Day1-8} (µg·day/mL)	63.28	63.44	**63.36**	704.67	735.04	**719.86**	2020.05	2044.64	**2032.35**
	(3.70)	(1.87)	**(2.76)**	(133.56)	(60.08)	**(98.94)**	(231.63)	(148.25)	**(183.80)**
Following Dose on Day 22									
C_{max}[a] (µg/mL)	39.75	37.41	**38.58**	415.93	419.57	**417.75**	1054.61	1113.40	**1084.01**
	(2.11)	(2.63)	**(2.57)**	(69.69)	(45.52)	**(55.52)**	(150.28)	(91.75)	**(121.41)**
$AUC_{Day22-29}$ (µg·day/mL)	151.63	106.23	**128.93**	1220.97	1141.47	**1181.22**	2813.04	4285.33	**3549.19**
	(21.67)	(38.61)	**(38.00)**	(214.11)	(749.59)	**(521.40)**	(1515.67)	(721.08)	**(1361.69)**
R	2.41	1.67	**2.04**	1.77	1.54	**1.65**	1.41	2.09	**1.75**
	(0.41)	(0.60)	**(0.62)**	(0.36)	(0.97)	**(0.70)**	(0.73)	(0.23)	**(0.62)**
Following Dose on Day 29									
$T_{1/2}$ (h)	NR	10.64	**10.64**	NR	NR	**NR**	10.27	NR	**10.27**
	(NR)	(NR)	**(NR)**	(NR)	(NR)	**(NR)**	(NR)	(NR)	**(NR)**
Immune Response Through Day 29[b]									
ADA-positive animals[c] (number positive/number tested)	4/5	4/5	**8/10**	4/5	4/5	**8/10**	3/5	2/5	**5/10**
Highest titer			**40960**			**81920**			**5120**

[a] 3/sex/main study group + 2/sex/recovery group.

[b] Serum samples for ADA analysis were obtained from blood collected from all animals at predose on Days 1, 22 and 29 and from recovery animals on Days 43, 62, 76 and 87.

[c] Animals positive for anti-teclistamab antibodies at any time during the study. Of the 21 ADA-positive animals, 7 animals (2, 3, and 2 in the 1, 10, and 30 mg/kg/week groups, respectively) had much lower exposure compared to others in the group at trough levels on Day 22 and/or Day 29. The other 14 ADA-positive animals exhibited comparable drug exposure to the ADA-negative animals in the same dose group. Residual teclistamab concentrations in serum samples from all ADA-negative animals were above the drug concentration tolerance limit for the ADA assay (6.25 µg/mL); therefore, potential interference of ADA detection by residual teclistamab cannot be excluded. Immunogenicity in monkeys toward human proteins is not expected to be predictive of immunogenicity in humans.

ADA = anti-drug antibody; AUC = area under the serum concentration versus time curve; AUC_{Day1-8} = AUC from Day 1 to Day 8; $AUC_{Day22-29}$ = AUC from Day 22 to Day 29; C_{max} = maximum observed serum concentration; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; F = female: GLP = Good Laboratory Practice; IR = immune response; IV = intravenous; LLOQ = lower limit of quantification; M = male; MRD = minimum required dilution; NR = not reported; NV = normalized value; PK = pharmacokinetics; R = accumulation ratio calculated from $AUC_{Day22-29}$ divided by AUC_{Day1-8}; SD = standard deviation

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布

No studies were conducted.

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿タンパク結合及び血球移行

No studies were conducted.

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

No studies were conducted with teclistamab in pregnant or nursing animals, as described in module 2.6.6.6.

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

Other distribution studies were not conducted for teclistamab.

2.6.5.9 薬物動態試験：*In vitro* における代謝

No studies were conducted.

2.6.5.10 薬物動態試験：*In vivo* における代謝

No studies were conducted.

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

No studies were conducted.

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

No studies were conducted.

2.6.5.13 薬物動態試験：尿･糞･呼気中排泄

No studies were conducted.

Confidential

2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄

No studies were conducted.

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

No studies were conducted.

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

No other pharmacokinetic studies have been conducted.