目次

2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 6
2.6.6.3 反復投与毒性試験 6
2.6.6.4 遺伝毒性試験 9
2.6.6.5 がん原性試験 9
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 9
2.6.6.7 局所刺激性試験 12
2.6.6.8 その他の毒性試験 13
2.6.6.9 考察及び結論 15
2.6.6.10 図表 16
2.6.6.11 参考文献 17
2.6.7 毒性試験概要表 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）
BCMA	B cell maturation antigen（B 細胞成熟抗原）
cBCMA	cynomolgus BCMA（カニクイザル BCMA）
CD	cluster of differentiation（分化抗原群）
cCD3	cynomolgus CD3（カニクイザル CD3）
CFR	Code of Federal Regulations（連邦規則集）
CHO	Chinese Hamster Ovary（チャイニーズハムスター卵巣）
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）
DNA	deoxyribonucleic acid（デオキシリボ核酸）
EC_{50}	half-maximal effective concentration（50%有効濃度）
ECD	extracellular domain（細胞外ドメイン）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FcRn	fragment crystallizable receptor neonatal（胎児性結晶化可能フラグメント受容体）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor（顆粒球コロニー刺激因子）
GD	gestational day（妊娠日）
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）
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor（顆粒球マクロファージコロニー刺激因子）
hBCMA	human BCMA（ヒト BCMA）
hCD3	human CD3（ヒト CD3）
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）
IgM	immunoglobulin M（免疫グロブリン M）
IL	interleukin（インターロイキン）
MCP	monocyte chemoattractant protein（単球走化性タンパク質）
MIP	macrophage inflammatory protein（マクロファージ炎症タンパク質）
NK	natural killer（ナチュラルキラー）
NOEL	no-observed-effect level（無影響量）
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development（経済協力開発機構）
PAA	proline, alanine, alanine（プロリン，アラニン，アラニン）
PBS	phosphate buffered saline（リン酸緩衝生理食塩液）
rCD3	rabbit CD3（ウサギ CD3）
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
WOE	weight of evidence（証拠の重み付け）
w/v	weight per volume

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

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。

テクリスタマブの非臨床毒性プログラムは，医薬品規制調和国際会議（ICH）の「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」（S9 ガイドライン），「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」［S6 (R1)ガイドライン］及び「安全性薬理試験ガイドライン」（S7A ガイドライン）に従って実施した。全ての毒性試験は，最良の科学的原則に従って実施した。重要な毒性試験は，FDA の GLP 規則 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。

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。5 週間反復投与毒性試験（GLP）では，標準的な毒性評価項目に加えて，安全性薬理評価（心血管系，呼吸系及び中枢神経系），ADA の測定及び免疫毒性評価を実施した。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。

cBCMA は，hBCMA の ECD に対して 90%を超える配列相同性を示すこと，*in vitro* でテクリスタマブが cCD3 及び cBCMA に結合性を示すこと，さらに cBCMA を強制発現させた細胞株に対してテクリスタマブが機能活性（細胞傷害活性及び T 細胞活性化）を示すことから，カニクイザルはテクリスタマブの毒性を評価する上で薬理学的に適切な動物種と考えられる。ただし，cBCMA に対するテクリスタマブの結合親和性は，hBCMA に対する結合親和性に比べて約 36 倍低く，機能活性（細胞傷害活性及び T 細胞活性化）は約 2～20 倍低い【2.6.2.2.3】。また，正常カニクイザルにおいて BCMA を発現する形質細胞の量は，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。したがって，カニクイザルの *in vivo* 毒性試験の結果を多発性骨髄腫患者に外挿する場合には，これらの違いについて考慮する必要がある。

CD3 二重特異性抗体が薬理活性を発現するためには，T 細胞上の CD3 及び標的細胞上の BCMA と結合し，三分子複合体を形成する必要がある。げっ歯類は，テクリスタマブがげっ歯類の CD3 に結合せず，げっ歯類の BCMA と弱い結合を示すのみであることから，薬理学的に適切な動物種ではない【2.6.2.2.3】。

ウサギは，rCD3 と hCD3 の配列相同性が低いため薬理学的に適切な動物種ではないが【2.6.2.2.3】，局所刺激性試験に汎用される動物種であることから，雄ニュージーランドホワイトウサギを用いた局所刺激性試験（GLP）を実施して，臨床投与経路である皮下投与の忍容性を評価した。本試験は，[redacted]用製剤と同じ成分組成（[redacted]mM[redacted]，[redacted]% w/v[redacted]

[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。

In vitro 試験として，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 5 週間までの毒性試験では 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。

テクリスタマブはバイオ医薬品であり，DNA と相互作用しないと考えられるため，ICH S6 (R1)ガイドラインに従い，遺伝毒性試験は実施しなかった。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ため，ICH S9 ガイドラインに従い，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・胎児発生に対するリスクは，WOE に基づき評価した。

非臨床毒性試験の概要を表 2.6.6-1 に示す。非臨床毒性試験の GLP 適用及び試験施設に関する情報の一覧を【2.6.7.1】に示す。トキシコキネティクス評価を行った試験の概要を【2.6.7.2】に，トキシコキネティクス試験成績の概要を【2.6.7.3】に示す。非臨床毒性試験で使用した試験物質の概要を【2.6.7.4】に示す。遺伝毒性ポテンシャルを有する不純物及び毒性学的評価が必要な不純物は同定されなかった。

表 2.6.6-1 テクリスタマブの非臨床毒性試験の概要

Study Type and Duration	Species	Route	GLP	Study No.
Exploratory tolerability with single- and 5-week repeat-dose arms	Cynomolgus monkey	IV, single and weekly	No	T-20[redacted]-030
Pivotal 5-week repeat-dose toxicity with an 8-week recovery period, including ADA, immunotoxicity, and safety pharmacology assessments	Cynomolgus monkey	IV, weekly	Yes	T-20[redacted]-030
Local tolerance	NZW rabbit	SC, single	Yes	T-20[redacted]-019
Tissue cross reactivity[a]	Human tissues	*In vitro*	Yes	T-20[redacted]-031
	Human and monkey tissues[a]	*In vitro*	No	T-20[redacted]-031/App5 for T-20[redacted]-051
Serum compatibility	Human serum	*In vitro*	No	T-20[redacted]-047
Hemolytic potential	Human whole blood	*In vitro*	No	T-20[redacted]-048
Cytokine release	Human whole blood	*In vitro*	No	T-20[redacted]-046

[a] Results for both the non-GLP and GLP assays were summarized in a single study report.

ADA = anti-drug antibody; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; No. = number; NZW = New Zealand White; SC = subcutaneous

結果の要約

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忍容性は良好であった。カニクイザルの探索的忍容性試験（非 GLP）では 10 mg/kg/週の用量まで，5 週間反復投与毒性試験（GLP）では 30 mg/kg/週の用量まで，それぞれ 5 週間反復静脈内投与した。テクリスタマブを投与したカニクイザルでは，薬理活性が期待される曝露量を十分超えていたが，毒性所見及び CD3 二重特異抗体の薬理活性に特徴的な所見である一過性のリンパ球減少及び血中サイトカイン増加などの所見は認められなかった。テクリスタマブの曝露量（C_{max} 及び AUC）はほぼ用量に比例して増加した。5 週間反復投与毒性試験（GLP）では，テクリスタマブを投与した 30 例中 21 例のサルで ADA が検出された。これらの動物のうち 7 例では，Day 22（5 例）及び Day 29（2 例）の曝露量が同用量群の他の動物と比べて低かった。テクリスタマブの 30 mg/kg/週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 2.6.6-2）。

表 2.6.6-2 カニクイザル 5 週間反復投与毒性試験（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]	30 mg/kg IV weekly (NOEL)	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] Monkey exposure values after 4 weekly IV doses in the pivotal 5-week study (T-20[redacted]-030): Day 22 C_{max} and $AUC_{Day22-29}$ values.

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; C_{max} = maximum observed serum concentration; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; NOEL = no-observed-effect level; SC = subcutaneous

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]% w/v[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みられず，忍容性は良好であった。

胚・胎児発生に対するリスクについて WOE 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から，催奇形性の懸念は低いと考えられた。

テクリスタマブは，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で，BCMA の発現局在から予期されない組織への結合性を示さなかった。ヒト血清を用いた血清適合性試験及びヒト全血を用いた溶血性試験で，血清の沈殿や溶血は認められず，10 mg/mL の濃度までの血液適合性が確認された。ヒト全血を用いたサイトカイン放出試験では，テクリスタマブは 82 ng/mL 以上の濃度において，低いレベルではあるが，統計学的に有意な IL-8，IFN-γ 及び TNF-α 濃度の増加を引き起こした。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた探索的忍容性試験（非 GLP）において，単回投与群を 2 群（1 及び 10 mg/kg）設定し，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，凝固検査，血液生化学的検査，イムノフェノタイピング/テクリスタマブ結合率（全血）及びトキシコキネティックスを評価した。結果は 2.6.6.3.1 に示した。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 カニクイザルを用い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（1 群各 3 例）にテクリスタマブを 1 及び 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与，又は 0（生理食塩液），0.1，1 及び 10 mg/kg の用量で週 1 回 5 週間（Day 1，8，15，22 及び 29）反復静脈内投与した。投与液は，PBS で調製したテクリスタマブを生理食塩液で希釈して使用した。単回投与群（Day 56 まで評価）では，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，凝固検査，血液生化学的検査，イムノフェノタイピング（全血）及びトキシコキネティクスを評価し，反復投与群（Day 30 に剖検）では，一般状態，体重，摂餌量，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，骨髄塗抹検査，イムノフェノタイピング（全血，脾臓及び骨髄），血漿中サイトカイン濃度，血清中 IgM 及び IgG 濃度，剖検，器官重量，病理組織学的検査，免疫組織化学的検査及びトキシコキネティクスを評価した。単回投与群の結果を【2.6.7.5】に，反復投与群の結果を【2.6.7.6】に示す。

テクリスタマブは単回及び週 1 回 5 週間反復投与で，10 mg/kg の用量まで良好な忍容性を示した。死亡例は認められず，一般状態，体重，摂餌量，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，骨髄塗抹検査，血漿中サイトカイン濃度，血清中 IgM 及び IgG 濃度，剖検，器官重量，病理組織学的検査，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明らかな変化は認められなかった。

全血中のヘルパーT 細胞及び細胞傷害性 T 細胞に対するテクリスタマブの結合率をイムノフェノタイピングで解析した結果，単回投与群及び反復投与群ともに，用量依存的なテクリスタマブの結合率の増加が認められた。また，反復投与群から採取した脾臓及び骨髄を用いた解析では，10 mg/kg/週群の脾臓及び骨髄で，ヘルパーT 細胞及び細胞傷害性 T 細胞に対するテクリスタマブの結合率の増加が認められた。

テクリスタマブの曝露量（C_{max}及びAUC）は用量に応じて増加し，4回投与後（Day 22）のAUCの平均累積比は1.65～2.28であった（表2.6.6-3）。詳細は【2.6.4.3.1.1】を参照のこと。

表2.6.6-3 探索的忍容性試験（非GLP）で雄カニクイザルにテクリスタマブを単回又は週1回，4回静脈内投与したときのトキシコキネティクスパラメータの平均値（SD）

Dose (mg/kg)	Single Dose			Repeat Dose				
				Following Dose on Day 1		Following Dose on Day 22		
	C_{max}[a] (µg/mL)	AUC_{last}[a] (µg•day/mL)	AUC_{inf}[a] (µg•day/mL)	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]
0.1	NA	NA	NA	2.01 (0.14)	5.04 (0.23)	2.52 (0.11)	8.35 (0.81)	1.65 (0.11)
1	22.05 (4.32)	108.64 (49.58)	202.70[c,d]	22.25 (2.40)	55.21 (2.22)	33.28 (6.73)	107.62 (72.40)	1.93 (1.24)
10	216.19 (16.25)	901.23 (105.52)	NC[d]	203.41 (9.68)	586.21 (51.74)	336.55 (29.02)	1348.35 (311.75)	2.28 (0.36)

[a] 3 males/group.
[b] Mean of individual ratios.
[c] Value for 1 animal.
[d] 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} was not reported for these animals.

AUC = area under the serum concentration versus time curve; AUC_{t1-t2} = AUC between two defined sampling time points, t1 and t2; 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; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; NA = not applicable; NC = not calculated; SD = standard deviation; R = accumulation ratio calculated from $AUC_{Day22-29}$ and AUC_{Day1-8}
Source: 4.2.3.2.1/T20[redacted]-030

以上，雄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結果，最高用量の10 mg/kgまで忍容性は良好であり，テクリスタマブに関連した毒性変化は認められなかった。10 mg/kgを週1回，4回投与したときのDay 22における平均C_{max}は336.55 µg/mL，平均$AUC_{Day22-29}$は1348.35 µg·day/mLであった。

2.6.6.3.2　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（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（生理食塩液），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）反復静脈内投与して，その毒性について検討するとともに，8週間の休薬による回復性を検討した。投与液は，[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生理食塩液で希釈して使用した。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。主群はDay 30に，休薬群はDay 88に剖検した。評価項目として，一般状態，体重，摂餌量，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，イムノフェノタイピング，血漿中サイトカイン濃度，剖検，器官重量，病理組織学的検査，免疫組織化学的検査，トキシコキネティクス及びADAを評価した【2.6.7.7】。

テクリスタマブは全群において良好な忍容性を示し，死亡例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（絶対重量及び相対重量），病理組織学的検査及び免疫組織化学的検査［抗 CD4 抗体，抗 CD8 抗体，抗 CD20 抗体及び抗形質細胞抗体（VS38c）］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。

フローサイトメトリーを用いた全血イムノフェノタイピング（Week -1，Day 1 の投与前，Day 1，15 及び 22 の投与後 24 及び 72 時間）では，用量依存的な CD45+/CD3+ 総 T 細胞の減少が認められた。ただし，CD45+/CD4+/CD8- ヘルパーT 細胞及び CD45+/CD4-/CD8+ 細胞傷害性 T 細胞の数（絶対数及びベースラインからの変化率）に影響が認められなかったことから，これは，テクリスタマブが検査に使用した抗 CD3 抗体に干渉したことによるものと考えられた。ヘルパーT 細胞及び細胞傷害性 T 細胞の活性化（CD25 及び CD69 の発現により評価），並びに B 細胞，NK 細胞及び形質細胞の数（絶対数及びベースラインからの変化率）にテクリスタマブの影響は認められなかった。また，テクリスタマブに関連した血漿中サイトカインの増加は認められなかった。

テクリスタマブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量に応じて増加し，4 回投与後（Day 22）の AUC の平均累積比は 1.65～2.04 であった（表 2.6.6-4）。ただし，5 例（1，10 及び 30 mg/kg/週群のそれぞれ 1，2 及び 2 例）では，Day 1 に比べて Day 22 の曝露量が低く，ADA によるものと推察された。詳細は【2.6.4.3.1.2】を参照のこと。

表 2.6.6-4 5 週間反復投与試験（GLP）で雌雄カニクイザルにテクリスタマブを週 1 回，4 回静脈内投与したときのトキシコキネティクスパラメータの平均値（SD）

Dose (mg/kg)	Following Dose on Day 1		Following Dose on Day 22		
	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]
1	26.77 (2.46)	63.36 (2.76)	38.58 (2.57)	128.93 (38.00)	2.04
10	300.30 (29.31)	719.86 (98.94)	417.75 (55.52)	1181.22 (521.40)	1.65
30	785.45 (80.12)	2032.35 (183.80)	1084.01 (121.41)	3549.19 (1361.69)	1.75

[a] 5/sex/group. Toxicokinetic evaluations included results for ADA-positive animals (8 each at 1 and 10 mg/kg/week and 5 at 30 mg/kg/week); 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 groups, 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.

AUC_{Day1-8} = area under the serum concentration versus time curve from Day 1 to Day 8; $AUC_{Day22-29}$ = area under the serum concentration versus time curve from Day 22 to Day 29; C_{max} = maximum observed serum concentration; IV = intravenous; R = accumulation ratio calculated from $AUC_{Day22-29}$ and AUC_{Day1-8}; SD = standard deviation

Source: 4.2.3.2.2/T-20[redacted]030

以上，カニクイザルにテクリスタマブを 30 mg/kg の用量まで週 1 回 5 週間反復静脈内投与した結果，テクリスタマブに関連した影響は認められず，NOEL は最高用量の 30 mg/kg/週であった。30 mg/kg を週 1 回，4 回投与したときの平均 C_{max} は 1084.01 µg/mL，平均 $AUC_{Day22-29}$ は 3549.19 µg·day/mL であり，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の曝露量に比べて，C_{max} で 43 倍，AUC で 22 倍高かった（表 2.6.6-2）。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

テクリスタマブの遺伝毒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が示されている。テクリスタマブ（約 146 kD）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。このため，標準的な遺伝毒性試験の実施は適切ではない。

2.6.6.5 がん原性試験

テクリスタマブのがん原性試験は実施していない。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，ICH S6 (R1)ガイドラインでは，げっ歯類に対して生物学的活性を有さないバイオ医薬品については，標準的ながん原性試験は一般的に不適当であるとされている。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 受胎能及び初期胚発生に関する試験

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，受胎能及び初期胚発生に関する試験は，ICH S9，S6 (R1)及び S5 (R3)ガイドライン，並びに FDA ガイダンス「Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry」に従い実施していない。生殖器官における BCMA の発現については，市販抗体を用いた免疫組織化学的検査において，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報告されている（Carpenter 2013）。また，カニクイザルを用いた 5 週間反復投与毒性試験（GLP）で，雌雄の生殖器に病理組織学的所見は認められなかった（2.6.6.3.2）。

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

テクリスタマブの胚・胎児発生に関する試験は実施していない。ICH S9，S6 (R1)及び S5 (R3)ガイドライン，並びに FDA ガイダンス「Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry」に基づくと，胚・胎児発生試験は，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おいても必要とされている。しかし，反復投与毒性試験で選択した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，薬理活性の兆候が認められないカニクイザルから得られるデータの外挿性は限定的であり，多発性骨髄腫患者の生殖発生毒性リスクを予測するための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 に基づく評価を実施した。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。

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

ヒト正常組織での BCMA の発現分布は B 細胞系列に限局しており，他の組織で on-target/off-tumor 毒性が発現するリスクは低いと考えられる。BCMA は，形質芽細胞及び分化形質細胞に限定して発現し（Avery 2003; O'Connor 2004），組織マイクロアレイを用いた解析ではリンパ節，脾臓，気管支関連リンパ組織及び胃粘膜関連リンパ組織に発現が認められている（Bu 2018）。また，扁桃では胚中心及び濾胞間領域の B 細胞系細胞で発現が認められている（Chiu 2007）。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）。

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，B 細胞は正常に成熟し，B 細胞の寿命は野生型マウスの B 細胞と同等である。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。脾臓の組織構造は正常であり，免疫応答により胚中心が形成される（Xu 2001）。他の BCMA 欠損マウスの系統でも，外観は正常で，B 細胞数に異常は認

められない（Schiemann 2001）。これらのことから，BCMA の生体における機能は限定的と考えられる。ただし，BCMA 欠損マウスでは，長寿命形質細胞の寿命が短縮していることが報告されている（O'Connor 2004）。長寿命形質細胞は生涯にわたって産生され，マウスで実験的に長寿命形質細胞の消失状態を維持するためには，長寿命形質細胞の除去と産生阻害の両方が必要であることが報告されている（Taddeo 2015）。このことから，BCMA を標的としても，長寿命形質細胞集団の新たな産生が阻害されるリスクは低いと考えられる。

カニクイザル試験データのヒトへの低い外挿性

カニクイザルを用いた 5 週間反復投与毒性試験（GLP）では，30 mg/kg の用量まで週 1 回，計 5 回静脈内投与を実施した結果，薬理活性が期待される曝露量を十分に超えていたが，CD3 二重特異性抗体の薬理活性の特徴的な所見である一過性のリンパ球減少及び血中サイトカイン増加などの所見は認められなかった（2.6.6.3.2）。NOEL は最高用量の 30 mg/kg/週であり，雌性生殖器（卵巣，子宮，子宮頚部及び腟）及び雄性生殖器（精巣，精巣上体及び前立腺）に被験物質に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

カニクイザルを用いた毒性試験では，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 に比べて低いこと，及び正常カニクイザルでは BCMA を発現する形質細胞の量が多発性骨髄腫患者に比べて少ないことから，薬理活性の徴候を示す変化が認められなかったと考えられる。このことから，カニクイザルを用いて生殖発生毒性試験を実施したとしても，得られるデータは限定的であり，多発性骨髄腫患者の生殖発生毒性リスクを予測するための有用なデータを得ることは難しいと考えられる。また，テクリスタマブはげっ歯類の CD3 に結合せず，げっ歯類の BCMA に弱い結合しか示さないため，げっ歯類は生殖発生毒性試験に使用する動物種として適切ではない。

カニクイザル試験での ADA 発現による曝露量低下

反復投与毒性試験のトキシコキネティクス及び ADA 測定の結果に基づくと，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，試験期間を通した曝露量維持の点で制限を受ける可能性が高い。5 週間反復投与毒性試験（GLP）では，週 1 回の静脈内投与により，テクリスタマブの曝露量は用量に比例して増加した。しかし，70%（30 例中 21 例）の動物で ADA が発現し，血清中濃度が低下する個体が散見された。カニクイザルの胚・胎児発生試験では，一般に器官形成期である妊娠日（GD）20/22 から GD 50 に投与し，GD 100 に帝王切開する。反復投与毒性試験における ADA の発現頻度を考慮すると，妊娠を確認して GD 20 に投与を開始したとしても，GD 50 付近の硬口蓋閉鎖前には ADA が産生されて曝露量が低下し十分な曝露が維持できない個体が認められ，試験結果のヒトへの外挿性に制限が生じる可能性が高い。

胎盤通過を介した胚・胎児への曝露の可能性

テクリスタマブの胎盤を介した発育中の胎児への移行について評価した試験は実施していない。一般に，分子の胎盤通過は，受動拡散，促進拡散又は能動輸送などによって起こる（Syme 2004）。ほとんどのペプチド及びタンパク質は分子量が大きい（1,000 Da 超）ため，受動拡散によって胎盤を通過できず，胎盤通過のための特定の機序が必要とされる。ヒト化 IgG4-

PAA 抗体であるテクリスタマブにおいて，胎盤通過を促進する機序は，FcRn を介した IgG 抗体の輸送である（Bowman 2013; DeSesso 2012; Firan 2001; Miller 2003; Moffat 2014; Roopenian 2003; Simister 2003）。FcRn を介した IgG 抗体の輸送は，胚発生期（器官形成期）にはほとんど起こらず，ヒトでは GD 56 から GD 280，カニクイザルでは GD 46 から GD 165 の胎児期を通して徐々に増加する（Bowman 2013; Pentsuk 2009）。したがって，テクリスタマブが器官形成期に母体曝露を介して，発生に関連する有害作用を発現する可能性は低い。テクリスタマブが曝露する可能性は，妊娠第 2 三半期の後期から第 3 三半期（Malek 1996, 2003）に高まるが，カニクイザルでは ADA が産生されるため，この期間に十分な曝露量が維持されないことが考えられる。

2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

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，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，ICH S9 ガイドライン及び FDA ガイダンス「Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry」に従い実施していない。WOE に基づく妊娠に関するリスク評価は，2.6.6.6.2 項を参照のこと。

2.6.6.7 局所刺激性試験

2.6.6.7.1 ウサギを用いた局所刺激性試験（GLP）

資料番号 4.2.3.6.1

雄ニュージーランドホワイトウサギ（1 群各 6 例）の肩甲骨部に，20 mg/例（投与濃度：10 mg/mL，投与容量：2 mL）のテクリスタマブを単回皮下投与した。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。対照群では，右側の肩甲骨部に生理食塩液を投与し，左側の肩甲骨部に製剤緩衝液を投与した。一般状態，投与部位スコア，体重，剖検及び病理組織学的検査（投与部位及び流入領域リンパ節）について評価した。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【2.6.7.16】。

テクリスタマブを投与した 6 例中 2 例の動物で，投与部位に Grade 2 までの紅斑が認められた。1 例では，Day 2 に最大スコアとして Grade 2 の紅斑（明らかな発赤）が認められたが，紅斑は Day 4 には回復した。他の 1 例では，Day 2 から Day 4 に Grade 1 の紅斑（わずかな発赤）が認められた。テクリスタマブ投与群及び対照群において，投与部位及び流入領域リンパ節に，剖検及び病理組織学的所見は認められなかった。

以上，ウサギに[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 20 mg を単回皮下投与した結果，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，カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験でも評価した（2.6.6.3）。テクリスタマブを 30 mg/kg/週まで 5 週間静脈内投与した結果，一般状態及び病理組織学的検査で，テクリスタマブに関連した投与部位の有害所見は認められなかった。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 抗原性評価

資料番号 4.2.3.2.2

カニクイザルを用いた 5 週間反復投与毒性試験（GLP）において，テクリスタマブに対する ADA 産生を評価した。テクリスタマブを静脈内投与した 30 例中 21 例のカニクイザルで ADA が検出された（1，10 及び 30 mg/kg/週群のそれぞれ 8，8 及び 5 例）。ただし，動物試験におけるヒト又はヒト化タンパク質の免疫原性の評価は，ヒトでの免疫原性を予測するものではない［S6 (R1)ガイドライン］。

2.6.6.8.2 免疫毒性評価

資料番号 4.2.3.2.1，4.2.3.2.2

カニクイザルの反復投与毒性試験において，標準的な毒性評価項目に加えて，免疫系への影響を検討するための検査項目として，5 週間反復投与毒性試験（GLP）では，全血イムノフェノタイピング及び血漿中サイトカイン濃度（IL-2，IL-6，IL-10，IFN-γ 及び TNF-α），探索的忍容性試験（非 GLP）では，全血，脾臓及び骨髄のイムノフェノタイピング，血漿中サイトカイン濃度（IL-1，IL-2，IL-4，IL-5，IL-6，IL-8，IL-10，IL-12/23，IL-13，IL-17，G-CSF，GM-CSF，IFN-γ，TNF-α，MCP-1，MIP1-β），血清中 IgG 及び IgM 濃度，並びに末梢血中のヘルパーT 細胞及び細胞傷害性 T 細胞に対するテクリスタマブの結合率について評価した。これらの検査項目において，テクリスタマブに関連した明らかな影響は認められなかった。検査結果の詳細は 2.6.6.3.1 及び 2.6.6.3.2 に示した。

2.6.6.8.3 依存性試験

依存性試験は実施していない。テクリスタマブの標的特異性，結合プロファイル，分子量（約 146 kD）及び正常では血液脳関門を通過できないことを考慮すると，薬物乱用の可能性をもたらす中枢神経系への直接的な作用は予測されない。

2.6.6.8.4 代謝物の毒性試験

ICH S6 (R1)ガイドラインに基づき代謝物の毒性試験は実施していない。テクリスタマブは代謝されると，低分子のペプチド及び各アミノ酸に分解されると考えられる。これらの代謝経路は一般によく分かっており，アミノ酸は本薬物とは関係のないタンパク質やペプチドに再利用される。

2.6.6.8.5 不純物の毒性試験

テクリスタマブ製剤で非臨床試験を必要とする不純物は確認されなかったため，不純物に関する毒性試験は実施していない。

2.6.6.8.6 その他の *in vitro* 毒性試験

テクリスタマブの *in vitro* 試験として，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 又は非 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，並びに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【2.6.7.17】。

2.6.6.8.6.1 組織交差反応性試験

資料番号 4.2.3.7.7.1

テクリスタマブの off-target 組織に対する交差反応性の有無を検討するために，ビオチン化テクリスタマブ（テクリスタマブ-Bio）を用いて，凍結切片を用いた組織交差反応性試験を実施した。非 GLP 試験としてヒト及びカニクイザルの組織パネル（1 ドナー/組織）を用いた評価，GLP 試験としてヒトの組織パネル（3 ドナー/組織）を用いた評価を実施した。ヒトの組織パネルは，EMA の「Guideline on Development, Production, Characterisation and Specifications for Monoclonal Antibodies and Related Products」の Annex I 及び FDA/Center for Biologics Evaluation and Research「Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use」に基づいて選択した。

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（非 GLP）［4.2.3.7.7.1/T-20[redacted]-031 Appendix 5（T-20[redacted]-051）］において，テクリスタマブ-Bio（1 及び 5 µg/mL）の染色は，ヒトの組織では，骨髄（造血細胞を含む），胃，小腸，結腸，リンパ節，脾臓，胸腺，扁桃，尿管及び子宮内膜の単核白血球の細胞膜及び細胞質に認められた。カニクイザルの組織では，テクリスタマブ-Bio の染色は，胃，小腸，肺，リンパ節，脾臓，胸腺及び扁桃の単核白血球の細胞膜及び細胞質に認められた。

ヒトの組織パネルを用いた組織交差反応性試験（GLP）（4.2.3.7.7.1/T-20[redacted]031）において，テクリスタマブ-Bio（4 及び 20 µg/mL）の染色は，末梢血塗抹（リンパ球），リンパ節，脾臓（動脈周囲リンパ組織），胸腺，扁桃，腸管関連リンパ組織（結腸，食道，小腸及び胃）及び気管支随伴リンパ組織（肺）の単核白血球の細胞膜及び細胞質に認められた。また，非リンパ組織では，テクリスタマブ-Bio の染色は，卵巣，前立腺及び皮膚において，間質の凝集物中又は孤在する単核白血球の細胞膜及び細胞質に認められた。ほとんどの組織で染色頻度スコアは“ごくまれ～時々”であり，単核白血球の染色強度スコアは“弱～強”であった。陽性対照のヒト扁桃では，T 細胞領域の単核細胞に 20 µg/mL で“弱～強”，4 µg/mL で“弱～中等度”のテクリスタマブ-Bio の染色が認められた。

リンパ系組織の T 細胞領域及び B 細胞領域，並びに非リンパ系組織の炎症性病巣に存在する単核白血球の染色は，既知の CD3 及び BCMA の発現局在と一致するものであり，予期しない組織への結合性は認められなかった。なお，組織交差反応性試験において，*in vivo* では通常抗体が到達できない細胞質などの領域に結合が認められても，概してその生物学的意義は低いとされている［ICH S6 (R1)ガイドライン］。

2.6.6.8.6.2 血清適合性試験

資料番号 4.2.3.7.7.2

ヒト血清を用いた血清適合性試験（非 GLP）では，健康ヒト（3 ドナー）由来の血清に対して，テクリスタマブは 0.010～10 mg/mL の濃度範囲で血清の沈殿を生じなかった。

2.6.6.8.6.3 溶血性試験

資料番号 4.2.3.7.7.3

ヒト全血を用いた溶血性試験（非 GLP）では，健康ヒト（3 ドナー）由来の全血に対して，テクリスタマブは 0.010～10 mg/mL の濃度範囲で溶血を生じなかった。

2.6.6.8.6.4 サイトカイン放出試験

資料番号 4.2.3.7.7.4

テクリスタマブのサイトカイン放出活性について評価するために，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。健康ヒト（16 ドナー）由来の全血について，1.016～20,000 ng/mL の濃度範囲のテクリスタマブで 48 時間処理し，10 種類のサイトカイン（IL-1β，IL-2，IL-4，IL-6，IL-8，IL-10，IL-12p70，IL-13，IFN-γ 及び TNF-α）の上清中濃度を測定した。テクリスタマブは 82 ng/mL 以上の濃度で，陰性対照のリン酸緩衝生理食塩液と比較して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。20,000 ng/mL のテクリスタマブにより増加したサイトカイン濃度の最大値は，陽性対照（リポ多糖類又は抗 CD28 スーパーアゴニストモノクローナル抗体）の値と比べて低かった。

2.6.6.9 考察及び結論

テクリスタマブの非臨床安全性は，GLP 又は非 GLP 下において，ICH ガイドラインに準拠した包括的な *in vivo* 及び *in vitro* 毒性試験で評価した。カニクイザルを用いた探索的忍容性試験及び 5 週間反復投与毒性試験，ウサギを用いた局所刺激性試験，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，ヒト血清を用いた血清適合性試験，ヒト全血を用いた溶血性試験，並びにヒト全血を用いたサイトカイン放出試験を実施した。

BCMA は発現が限局的であり，on-target/off-tumor 毒性の可能性が低いことから，T 細胞リダイレクション療法の優れた標的と考えられる。テクリスタマブは，*in vitro* 薬理試験において，BCMA 発現ヒト多発性骨髄腫細胞株に対して機能活性（細胞傷害活性，サイトカイン放出及び T 細胞活性化）を示し，BCMA 陰性のヒト細胞株に対して off-target 作用を示さなかった【2.6.2.2.1】。また，ヒト組織パネルを用いた組織交差反応性試験において，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。

テクリスタマブをカニクイザルに静脈内投与したときの忍容性は，5 週間反復投与毒性試験（GLP）の最高用量である 30 mg/kg/週まで良好であった。カニクイザルに 30 mg/kg/週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（体重に基づく推奨臨床用量）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 2.6.6-2）。ただし，テクリスタマブは hBCMA と比較して cBCMA に対する交差反応性（結合親和性及び機能活性）が低いこと，正常カニクイザルでは BCMA を発現する形質細胞の量が多発性骨髄腫患者に比べて少ないこと，また，カニクイザルを用いた毒性試験では薬理活性の兆候が認められなかったことから，サル試験の結果について多発性骨髄腫患者への外挿性は限定的であると考えられる。

臨床投与経路である皮下投与を用いたウサギの局所刺激性試験（GLP）では，[redacted] 製剤と同じ成分組成を用いて調製したテクリスタマブ 20 mg/例を皮下投与した。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。

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軽微と推察されること，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。

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，統計学的に有意な 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。

結論として，テクリスタマブの非臨床毒性プログラムは，多発性骨髄腫患者に対する毒性学的な懸念が低いことを裏付けるものであった。非臨床薬理及び薬物動態プログラムとともに，推奨投与レジメンである 1.5 mg/kg のテクリスタマブの週 1 回皮下投与（0.06 及び 0.3 mg/kg の漸増投与）において，再発性又は難治性多発性骨髄腫の成人患者を安全に治療できることを支持するものであった。

2.6.6.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.6.11 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.

DeSesso JM, et al. The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy. Crit Rev Toxicol. 2012;42(3):185-210.

Firan M, et al. The MHC class I-related receptor, FcRn, plays and essential role in the maternofetal transfer of γ-globulin in humans. Int Immunol. 2001;13(8):993-1002.

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.

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 Dec;43(6):676-81.

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.

Miller RK, et al. Marginal transfer of ReoPro (Abciximab) compared with immunoglobulin G (F105), inulin and water in the perfused human placenta in vitro. Placenta. 2003;24(7):727-38.

Moffat GJ, et al. Investigation of maternal and fetal exposure to an IgG2 monoclonal antibody following biweekly intravaginal administration to cynomolgus monkeys throughout pregnancy. Reprod Toxicol. 2014;48:132-7.

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

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.

Roopenian DC, et al. The MHC class I-like IgG receptor controls perinatal IgG transport, IgG homeostasis, and fate of IgG-Fc-coupled drugs. J Immunol. 2003;170(7):3528-33.

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.

Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. Vaccine. 2003; 21(24):3365-9.

Syme MR, et al. Drug transfer and metabolism by the human placenta. Clin Pharmacokinet. 2004;43(8):487-514.

Taddeo A, et al. Long-lived plasma cells are early and constantly generated in New Zealand Black/New Zealand White F1 mice and their therapeutic depletion requires a combined targeting of autoreactive plasma cells and their precursors. Arthritis Res Ther. 2015;17(1):39.

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.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

Test Article: teclistamab

Type of Study	Species and Strain	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Batch No.	TK	GLP	Test Facility	Study No./ Location in CTD
Single-Dose Toxicity	No separate studies were conducted; single-dose groups were included in the exploratory repeat-dose tolerability study.								
Repeat-Dose Toxicity									
Exploratory tolerability study with single- and 5-week repeat-dose groups	Monkey, cynomolgus	IV (slow bolus) IV (slow bolus), once weekly (PBS; diluent: sterile saline)	Once 5 weeks	1, 10 0, 0.1, 1, 10 (0, 0.05, 0.5, 5 mg/mL; 2 mL/kg dose volume) (Days 1, 8, 15, 22, 29)	[redacted]	Yes	No	[redacted], US	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.1
Pivotal 5-week repeat-dose toxicity study with an 8-week recovery period, including safety pharmacology, ADA, and immunotoxicity assessments	Monkey, cynomolgus	IV (slow bolus), once weekly (formulation buffer[b]; diluent: sterile saline)	5 weeks	0, 1, 10, 30[a] (0, 0.33, 3.33, 10 mg/mL; 3 mL/kg dose volume) (Days 1, 8, 15, 22, 29)	[redacted]	Yes	Yes	[redacted], US	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.2
Genotoxicity	No studies were conducted.								
Carcinogenicity	No studies were conducted.								
Reproductive and Developmental Toxicity	No studies were conducted. A weight-of-evidence risk assessment is presented.								
Local Tolerance									
	Rabbit, New Zealand White	SC (formulation buffer[b])	Once	0,[c] 20 (10 mg/mL; (2 mL dose volume)	[redacted]	No	Yes	[redacted], Canada	T-20[redacted]-019/ 4.2.3.6.1

(Continued)

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: teclistamab

Type of Study	Species and Strain	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	Batch No.	TK	GLP	Test Facility	Study No./ Location in CTD
Other Toxicity									
Tissue cross-reactivity[d]	Human and monkey normal tissues (cryosections)	In vitro (diluent: PBS + 1% BSA)	NA	1, 5 µg/mL biotinylated teclistamab	[redacted]	No	No	[redacted] US	T-20[redacted]-031/App5 for T-20[redacted]-051/ 4.2.3.7.7.1
Tissue cross-reactivity	Human normal tissues (cryosections)	In vitro (formulation buffer[b]; diluent: PBS + 1% BSA)	NA	4, 20 µg/mL biotinylated teclistamab	[redacted] ([redacted] for unlabeled protein)	No	Yes	[redacted] US	T-20[redacted]-031/ 4.2.3.7.7.1
Serum compatibility	Human serum	In vitro (formulaion buffer[b])	40 min	0.010 to 10 mg/mL	[redacted]	No	No	JRD, Spring House, PA, US	T-20[redacted]-047/ 4.2.3.7.7.2
Hemolytic potential	Human whole blood	In vitro (formulation buffer[b])	40 min	0.010 to 10 mg/mL	[redacted]	No	No	JRD, Spring House, PA, US	T-20[redacted]-048/ 4.2.3.7.7.3
Cytokine release	Human whole blood	In vitro (diluent: PBS)	48 h	1.016 to 20,000 ng/mL	[redacted]	No	No	JRD, Spring House, PA, US	T-20[redacted]-046/ 4.2.3.7.7.4

[a] For repeat-dose toxicity, the NOEL is underlined.
[b] 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 for in vivo studies were administered sterile saline.
[c] The SC local tolerance rabbit study control group received sterile saline on the right side and formulation buffer on the left side of the scapular region.
[d] Results for the tissue cross reactivity non-GLP assay (T-20[redacted]-051) were provided as an appendix in the GLP assay (T-20[redacted]-031) study report.

BSA = bovine serum albumin; EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; JRD = Janssen Research & Development; [redacted]; NA = not applicable; No. = number; NOEL = no-observed-effect level; [redacted]; PA = Pennsylvania: PBS = phosphate buffered saline; TK = toxicokinetics; US = United States; w/v = weight per volume

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

Test Article: teclistamab

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	Doses (mg/kg)	GLP	Study No./ Location in CTD
Exploratory tolerability study with single- and 5-week repeat dose groups	Monkey, cynomolgus	IV (slow bolus), single dose	1, 10	No	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.1
		IV (slow bolus), once weekly for 5 weeks (PBS; diluent sterile saline)	0, 0.1, 1, 10 (Days 1, 8, 15, 22, 29)		
Pivotal 5-week repeat-dose toxicity study with an 8-week recovery period	Monkey, cynomolgus	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	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.2

[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].

EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; PBS = phosphate buffered saline; w/v = weight per volume

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表

Test Article: Teclistamab

Steady-State AUC (µg·day/mL) Following 4 Weekly IV Doses[a]

Weekly IV Dose (mg/kg)	Study Duration	Cynomolgus Monkey M	Cynomolgus Monkey F	Cynomolgus Monkey M+F	Study No./ Location in CTD
0.1	5 weeks	8.35 (0.81)	NA	NA	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.1
1	5 weeks	107.62 (72.40)	NA	NA	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.1
	5 weeks	151.63 (21.67)	106.23 (38.61)	128.93 (38.00)	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.2
10	5 weeks	1348.35 (311.75)	NA	NA	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.1
	5 weeks	1220.97 (214.11)	1141.47 (749.59)	1181.22 (521.40)	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.2
30	5 weeks	**2813.04 (1515.67)**	**4285.33 (721.08)**	**3549.19 (1361.69)**	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.2

[a] Mean (SD) $AUC_{Day22-29}$ values are shown. Bold font indicates values at the no-observed-effect level (NOEL). There were 3 males/group for the non-GLP study T-20[redacted]-030 and 5/sex/group for the GLP study T-20[redacted]-030.

AUC = area under the serum concentration versus time curve; AUC_{t1-t2} = AUC between two defined sampling time points, t1 and t2; F = female; GLP = Good Laboratory Pracitce; IV = intravenous; M = male; NA = not applicable; SD = standard deviation

(Continued)

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表（続き）

Test Article: Teclistamab

Steady-State C_{max} (µg/mL) Following 4 Weekly IV Doses[a]

Weekly IV Dose (mg/kg)	Study Duration	Cynomolgus Monkey M	Cynomolgus Monkey F	Cynomolgus Monkey M+F	Study No./ Location in CTD
0.1	5 weeks	2.52 (0.11)	NA	NA	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.1
1	5 weeks	33.28 (6.73)	NA	NA	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.1
	5 weeks	39.75 (2.11)	37.41 (2.63)	38.58 (2.57)	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.2
10	5 weeks	336.55 (29.02)	NA	NA	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.1
	5 weeks	415.93 (69.69)	419.57 (45.52)	417.75 (55.52)	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.2
30	5 weeks	**1054.61 (150.28)**	**1113.40 (91.75)**	**1084.01 (121.41)**	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.2

[a] Mean (SD) values are shown. Bold font indicates values at the no-observed-effect level (NOEL). There were 3 M/group for the non-GLP study T-20[redacted]-030 and 5/sex/group for the GLP study T-20[redacted]-030.

C_{max} = maximum observed serum concentration; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; M = male; SD = standard deviation

2.6.7.4 毒性試験：被験物質の一覧表

Test Article: Teclistamab

Batch No.	Purity (Test)	Endotoxin	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Type of Study	Study No./ Location in CTD
[redacted]	[redacted]% (NR)	[redacted] EU/mg				Exploratory IV tolerability (single- and 5-week repeat-dose groups) in cynomolgus monkeys, non-GLP	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.1
[redacted][a]	[redacted]% (cSDS reduced)	[redacted] EU/mg	[redacted] ng/mg protein	[redacted] ng/mg protein	[redacted] pg/mg protein	5-Week repeat-dose IV toxicity with 8-week recovery in cynomolgus monkeys	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.2
	[redacted]% (cSDS non-reduced)					Serum compatability, non-GLP	T-20[redacted]-047/ 4.2.3.7.7.2
	[redacted]% (SE-HPLC)					Hemolytic potential, non-GLP	T-20[redacted]-048/ 4.2.3.7.7.3
	[redacted]% (IE-HPLC)					Cytokine release, non-GLP	T-20[redacted]-046/ 4.2.3.7.7.4
[redacted][b] (final vialed product)	[redacted][b]	[redacted] EU/mg	[redacted][b]	[redacted][b]	[redacted][b]	SC local tolerance in New Zealand White rabbits, GLP	T-20[redacted]-019/ 4.2.3.6.1
biotinylated-teclistamamb: [redacted] (unlabeled protein: [redacted] listed above)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Tissue cross reactivity in human tissues, GLP	T-20[redacted]-031/ 4.2.3.7.7.1
biotinylated-teclistamamb: [redacted] (unlabeled protein: [redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Tissue cross reactivity in monkey and human tissues, non-GLP[c]	T-20[redacted]-031/App5 for T-20[redacted]-051[c]/ 4.2.3.7.7.1

[a] [redacted]% BCMA binding and [redacted]% CD3 binding

[b] The COA noted that all approved release requirements were met.

[c] Results for the tissue cross reactivity non-GLP assay (T-20[redacted]-051) were provided as an appendix in the GLP assay (T-20[redacted]-031) study report.

BCMA = B cell maturation antigen; CD3 = cluster of differentiation 3; COA = Certificate of Analysis; cSDS = capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate; GLP = Good Laboratory Practice; IE-HPLC = ion exchange high performance liquid chromatorgraphy; IV = intravenous; No. = number; NR = not reported; SC = subcutaneous; SE-HPLC = size exclusion high performance liquid chromatography

2.6.7.5 単回投与毒性試験

Test Article: teclistamab

Species/Strain Sex/No. Per Group	Route (Vehicle/Formulation)	Doses (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Location in CTD
Monkey, cynomolgus 3M/group	IV (slow bolus) (PBS; diluent: sterile saline)	1, 10	• No deaths. • Well tolerated at 1 and 10 mg/kg (up to C_{max} 216.19 µg/mL and AUC_{last} 901.23 µg•day/mL)	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.1

AUC_{last} = area under the serum concentration versus time curve from time zero to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed serum concentration; M = male; IV = intravenous; PBS = phosphate buffered saline

Confidential

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

Test Article: teclistamab

Species/Strain Sex/No. Per Group	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Location in CTD
Monkey, cynomolgus (M/3 per group)	IV bolus, once weekly (Sterile saline/NaCl)	5 weeks	0 (sterile saline)[a], 0.1, 1, 10 (Days 1, 8, 15, 22, 29)	• Well tolerated. • No early deaths. • No teclistamab-related changes in the clinical condition of the animals, food consumption, body weight, physical examination parameters, physiologic parameters (blood pressure, heart rate, respiration rate, or body temperature), clinical pathology parameters (hematology, coagulation, and clinical chemistry), bone marrow smear evaluation, serum IgM or IgG levels, and no clear changes in cytokine concentrations. • No teclistamab-related gross or microscopic observations. • Exposure following 10 mg/kg weekly dose administrations (Day 22): C_{max} on Day 22 = 336.55 µg/mL $AUC_{Day22-29}$ = 1,348.35 µg•day/mL	T-20[redacted]-030/ 4.2.3.2.1

[a] Control group animals were administered sterile saline.

$AUC_{Day22-29}$ = area under the serum concentration versus time curve from Day 22 to Day 29; C_{max} = maximum observed serum concentration; CTD = Common Technical Document; IgG = immunoglobulin G; IgM = immunoglobulin M; IV = intravenous; M = male; No. = number

2.6.7.7 反復投与毒性試験

Report Title: JNJ-64007957 (BCMAxCD3): A 5-Week, Intravenous Repeat-dose GLP Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 8-Week Recovery Period **Test Article:** teclistamab

Species/Strain: Monkey/Cynomolgus **Duration of Dosing:** 5 weeks (once weekly for 5 doses)[b] **Study No.:** T-20[redacted]-030

Age at First Dose: 2.6 to 4.3 years old **Duration of Postdose Recovery:** 8 weeks **Location in CTD:** 4.2.3.2.2

Date of First Dose: [redacted] 20[redacted] **Route:** Intravenous (slow bolus) injection **GLP Compliance:** Yes

Vehicle/Formulation: Formulation buffer: An aqueous stolution of [redacted] mM [redacted], [redacted]% (w/v) [redacted], [redacted]% (w/v) polysorbate 20, and [redacted] µg/mL EDTA, at pH [redacted]; control article/diluent: sterile saline

Special Features: ADA assessment, immunophenotyping (whole blood flow cytometry), cytokines, and immunohistochemistry analyses (spleen, mesenteric and mandibular lymph nodes, and bone marrow [sternum])

No-Observed-Effect Level: 30 mg/kg

DOSING PERIOD

Weekly Dose During Dosing Period (mg/kg)[a]	**0 (Control)**		**1**		**10**		**30**	
No. of Animals[b]	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5
Toxicokinetics[c]:								
AUC_{Day1-8} (µg•day/mL)	BLQC[d]	BLQC[d]	63.28	63.44	704.67	735.04	2020.05	2044.64
			M+F = 63.36		M+F = 719.86		M+F = 2032.35	
$AUC_{Day22-29}$ (µg•day/mL)	BLQC[d]	BLQC[d]	151.63	106.23	1220.97	1141.47	2813.04	4285.33
			M+F = 128.93		M+F = 1181.22		M+F = 3549.19	
C_{max} (µg/mL), Day 1	BLQC[d]	BLQC[d]	25.99	27.56	288.78	311.82	793.59	777.30
			M+F = 26.77		M+F = 300.30		M+F = 785.45	
C_{max} (µg/mL), Day 22	BLQC[d]	BLQC[d]	39.75	37.41	415.93	419.57	1054.61	1113.40
			M+F = 38.58		M+F = 417.75		M+F = 1084.01	
Anti-Drug Antibodies[e]	0/5	0/5	4/5	4/5	4/5	4/5	3/5	2/5
Noteworthy Findings (through Day 30)								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (qualitative)	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations [f]	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-

[a] Doses were administered on Days 1, 8, 15, 22, and 29.

[b] 3/sex/main study group + 2/sex/recovery group; main study animals necropsied on Day 30 and recovery animals on Day 88.

[c] Teclistamab-treated animals had quantifiable serum teclistamab concentrations throughout the treatment period (Day 1 to 29), with the exception of 2 monkeys (1 each in the 1 and 10 mg/kg/week groups) with concentrations below the lowest quantifiable concentration (0.15630 µg/mL) at the Day 29 predose time point. Exposure was lower following the dose administration on Day 22 than on Day 1 in 5 animals (1, 2, and 2 in the 1, 10, and 30 mg/kg/week groups, respectively), likely due to the presence of ADA in these animals.

[d] Below the lowest quantifiable concentration (0.15630 µg/mL).

[e] Number of animals immunopositive on 1 or more occasions during the study is shown. Of the 21 ADA-positive animals, 5 animals (1 F, 2 F, and 2 M in the 1, 10, and 30 mg/kg/week groups, respectively) exhibited lower drug exposure during the Day 22 dosing period and 2 animals (1 F and 1 M at 1 and 10 mg/kg, respectively) had lower concentrations on Day 29; the other 14 ADA-positive animals exhibited similar drug exposure when compared to ADA-negative animals in the same dose group.

[f] Daily cage-side and twice post dose (3-4 hours and 6-7 hours)

(Continued)

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: JNJ-64007957 (BCMAxCD3): A 5-Week, Intravenous Repeat-dose GLP Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 8-Week Recovery Period **Test Article:** teclistamab

DOSING PERIOD								
Weekly Dose During Dosing Period (mg/kg)	**0 (Control)**		**1**		**10**		**30**	
No. of Animals	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Temperature	-	-	-	-	-	-	-	-
Respiration Rate, Blood Pressure, Heart Rate	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Flow Cytometry (Immunophenotyping)[a,b]	-	-	-	-	-	-	-	-
Cytokines[c]	-	-	-	-	-	-	-	-
Terminal Necropsy (Day 30)								
No. of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Immunohistochemistry[d]	-	-	-	-	-	-	-	-
RECOVERY PERIOD								
Weekly Dose During Dosing Period (mg/kg)	**0 (Control)**		**1**		**10**		**30**	
No. of Animals	M:2	F:2	M:2	F:2	M:2	F:2	M:2	F:2
Noteworthy Findings During Recovery								
Total Mortality	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] Dose dependent decreases in CD45+/CD3+ total T lymphocytes were most likely due to teclistamab interfering with the binding of the commercially available anti-CD3 antibody that was validated in the antibody panels as there were no teclistamab-related changes in CD45+/CD4+/CD8- T-helper and CD45+/CD4-/CD8+ T-cytotoxic lymphocyte absolute counts or percent of baseline values.

[b] No teclistamab-related activation of T-helper and T-cytotoxic lymphocytes (assessed by CD25 or CD69 expression) or changes in B-lymphocytes, NK cells, or plasma cell absolute counts or percent of baseline values.

[c] Cytokines evaluated included IL-2, IL-6, IL-10, IFN-γ, and TNF-α.

[d] No teclistamab-mediated effects in cellularity of CD4, CD8, CD20, or anti-plasma of spleen, mesenteric and mandibular lymph nodes, or bone marrow (sternum) T cell , B cell, and plasma cells.

- No noteworthy findings; ADA = anti-drug antibody; $AUC_{Day22-29}$ = area under the serum concentration versus time curve from Day 22 to Day 29; BLQC = below the lowest quantifiable concentration; CD = cluster of differentiation; C_{max} = maximum observed serum concentration; EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; IFN = interferon; IL = interleukin; M = male; NK = natural killer; TNF = tumor necrosis factor; w/v = weight per volume

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

実施しなかった。

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

実施しなかった。

2.6.7.10 がん原性試験

実施しなかった。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

実施しなかった。

Confidential

2.6.7.12　生殖発生毒性試験 - 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

実施しなかった。

2.6.7.13　生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生に関する試験

実施しなかった。

2.6.7.14　生殖発生毒性試験 - 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

実施しなかった。

2.6.7.15　生殖発生毒性試験 - 新生児を用いた試験

実施しなかった。

2.6.7.16　局所刺激性試験

Test Article: teclistamab

Species/Strain Sex/No. Per Group	Route (Vehicle/Formulation)	Doses (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Location in CTD
Rabbit, New Zealand White 6M/group	SC, once (formulation buffer[a])	0[b], 20 (10 mg/mL; 2 mL dose volume)	20 mg/kg: Erythema (Grade 2 or lower) at the injection site in 2 animals that resolved in 1 animal and was Grade 1 (barely perceptible redness) in the second animal by the Day 4 necropsy. No erythema in control animals. No gross or microscopic findings at the injection sites or in draining lymph nodes in any animals.	T-20[redacted]-019/ 4.2.3.6.1

Note: Because rabbits are not a pharmacologically relevant species, the study tested the local tolerance of the buffer formulation that contains the same components as the drug substance.

[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]

[b] The control group received sterile saline on the right side and formulation buffer on the left side of the scapular region.

EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; IV = intravenous; M = male; SC = subcutaneous; w/v = weight per volume

2.6.7.17　その他の毒性試験

Test Article: teclistamab

Species/Strain Sex/No. Per Group	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Location in CTD
Tissue cross-reactivity non-GLP Human and monkey normal tissues (cryosections) 1 donor/tissue	In vitro (formulation buffer[a]; diluent: PBS + 1% BSA)	NA	1, 5 µg/mL biotinylated teclistamab	Human tissues: membrane and cytoplasmic staining of mononuclear leukocytes in the bone marrow (including hematopoietic cells), colon, small intestine, stomach, lymph node, spleen, thymus, tonsil, ureter, and ureter-endometrium. Monkey tissues: membrane and cytoplasmic staining of mononuclear leukocytes in the small intestine, stomach, lung, lymph node, spleen, thymus, and tonsil.	T-20[redacted]-031/App5 for T-20[redacted]-051/ 4.2.3.7.7.1
Tissue cross-reactivity GLP 37 normal human tissues (cryosections) 3 donors/tissue	In vitro (formulation buffer[a]; diluent: PBS + 1% BSA)	NA	4, 20 µg/mL biotinylated teclistamab	No unanticipated cross reactivity Membrane and cytoplasm staining of mononuclear leukocytes in: • peripheral blood smears (lymphocytes) and lymphoid tissues, including the lymph node, spleen (PALS), thymus, and tonsil, as well as in GALT in the colon, esophagus, small intestine, stomach, and in BALT in the lung. • interstitial aggregates and/or individually in nonlymphoid tissues including in the ovary, prostate, and skin. Staining of these mononuclear cells was variable in intensity from weak to strong and was infrequently observed (very rare to occasional) in most tissues.	T-20[redacted]-031/ 4.2.3.7.7.1
Serum compatibility non-GLP Human serum 3 donors	In vitro (formulation buffer[a])	40 min	0.010 to 10 mg/mL	Compatible with human serum (no precipitation)	T-20[redacted]-047/ 4.2.3.7.7.2
Hemolytic potential non-GLP Human whole blood 3 donors	In vitro (formulation buffer[a])	40 min	0.010 to 10 mg/mL	Compatible with human blood (no hemolysis)	T-20[redacted]-048/ 4.2.3.7.7.3

(Continued)

2.6.7.17　その他の毒性試験（続き）

Test Article: teclistamab

Species/Strain Sex/No. Per Group	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Location in CTD
Cytokine release non-GLP Human whole blood 16 volunteers	In vitro (diluent: PBS)	48 h	1.016 to 20,000 ng/mL	≥82 ng/mL: statistically significant but low-level increases in IL-8, IFN-γ, and TNF-α versus negative control	T-20[redacted]-046/ 4.2.3.7.7.4

[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].

BALT = bronchus-associated lymphoid tissue; BSA = bovine serum albumin; EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; GALT = gut-associated lymphoid tissue; GLP = Good Laboratory Practice; IL = interleukin; IFN = interferon; IV = intravenous; PALS = periarteriolar lymphoid sheaths; PBS = phosphate buffered saline; TNF = tumor necrosis factor; w/v = weight per volume