目次

略号一覧 3
1. 緒言 5
2. 非臨床試験計画概略 7
3. 薬理試験 9
3.1. 効力を裏付ける試験 9
3.1.1. ヒト及び各種動物の CD19 に対する結合性と CD19 内在化に対する作用 9
3.1.2. ヒト、マウス及びカニクイザルの FcγR に対する結合性 9
3.1.3. タファシタマブの作用機序（*in vitro* 試験） 9
3.1.4. タファシタマブ単剤の抗腫瘍効果（異種移植モデルを用いた *in vivo* 試験） 10
3.1.5. タファシタマブとレナリドミドの併用効果（*in vitro* 及び *in vivo* 試験） 11
3.1.6. タファシタマブとリツキシマブの併用効果（*in vitro* 及び *in vivo* 試験） 11
3.1.7. タファシタマブと CART19 の逐次療法の検討（*in vivo* 試験） 12
3.2. 副次的薬理試験 13
3.3. 安全性薬理試験 13
3.4. 薬力学的薬物相互作用 13
4. 薬物動態試験 14
4.1. 薬物動態及び免疫原性検討プログラム 14
4.2. 分析法 14
4.3. 吸収 15
4.3.1. マウスにおけるタファシタマブの薬物動態 15
4.3.2. カニクイザルにおけるタファシタマブの薬物動態及び免疫原性 15
4.4. 分布 17
4.5. 代謝 17
4.6. 排泄 17
4.7. 薬物動態学的薬物相互作用 17
5. 毒性試験 17
5.1. 動物種の選択 18
5.2. 単回投与毒性試験 18
5.3. 反復投与毒性試験 18
5.4. 遺伝毒性試験 19
5.5. がん原性試験 19
5.6. 生殖発生毒性試験 19
5.7. 幼若動物を用いた試験 20
5.8. 局所刺激性試験 20

5.9. その他の毒性試験.....20
5.9.1. 組織交差反応性.....20
6. 総括及び結論.....20
7. 参考文献.....23

表一覧

Table 1: タファシタマブの薬理試験で用いられた主な対照抗体.....7
Table 2: タファシタマブの薬物動態プログラム.....14
Table 3: タファシタマブの毒性試験プログラム.....17

図一覧

Figure 1: タファシタマブの構造図.....5
Figure 2: B 細胞の分化と B 細胞性腫瘍における CD19 及び CD20 抗原の発現.....6
Figure 3: タファシタマブの作用機序.....6
Figure 4: タファシタマブとレナリドミド併用作用機序.....21

略号一覧

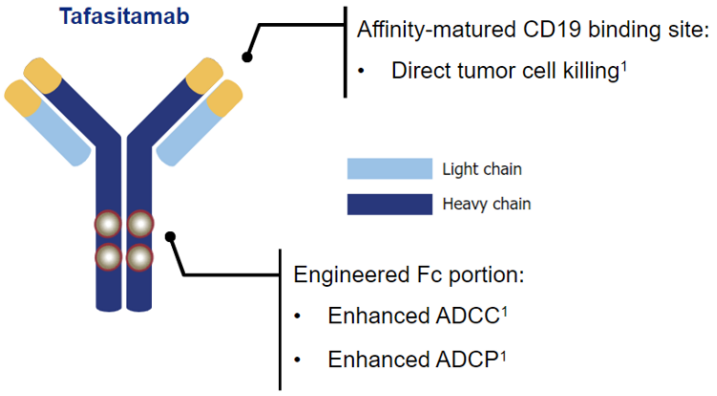
略号	定義	
ADA	Anti-Drug Antibody	抗薬物抗体（抗タファシタマブ抗体）
ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia	急性リンパ芽球性白血病
ASCT	Autologous Stem-Cell Transplantation	自家幹細胞移植
AUC	Area under the plasma (Serum) concentration-time curve	血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積
B-NHL	B Cell Non-Hodgkin Lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
BTK	Bruton's Tyrosine Kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
CD	Cluster of Differentiation	細胞表面抗原の国際分類
CDC	Complement Dependent Cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CL	Clearance	クリアランス
CLL	Chronic Lymphocytic Leukemia	慢性リンパ性白血病
CMC	Chemistry, Manufacturing, and Control	化学、製造及び管理
CML	Chronic Myeloid Leukemia	慢性骨髄性白血病
DLBCL	Diffuse Large B Cell Lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
EC_{50}	Drug Concentration Producing Half-Maximal Response	50%効果濃度
ECLA	Electrochemiluminescent Assay	電気化学発光測定法
ELISA	Enzyme-Linked Immunoassay	酵素免疫測定法
ePPND	Enhanced Pre- and Postnatal Development	拡充型出生前及び出生後の発生
Fc	Constant Fragment	定常フラグメント
FcγR	Fc Gamma Receptor	Fcγ 受容体
FITC	Fluorescein Isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
FL	Follicular Lymphoma	濾胞性リンパ腫
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
HCL	Hairy Cell Leukemia	有毛細胞白血病
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児腎臓
HRP	Horseradish Peroxidase	ホースラディッシュペルオキシダーゼ

略号	定義	
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFNγ	Interferon Gamma	インターフェロンγ
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL-2	Interleukin-2	インターロイキン-2
KLH	Keyhole Limpet Hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
MCL	Mantle Cell Lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MZL	Marginal Zone Lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NK	Natural Killer	ナチュラルキラー
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells	末梢血単核細胞
PBS	Phosphate Buffered Saline	リン酸緩衝生理食塩水
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
R/R	Relapsed or refractory	再発又は難治性
SCID	Severe Combined Immunodeficiency	重症複合免疫不全症
SPR	Surface Plasmon Resonance	表面プラズモン共鳴法
TDAR	T cell-dependent Antibody Response	T 細胞依存性抗体反応
TT	Tetanus Toxoid	破傷風トキソイド

1. 緒言

タファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、タファシタマブ。別名 MOR00208、MOR208、XmAb 5574）は、ヒト B 細胞表面抗原 CD19 を標的とする定常フラグメント（Fc）改変ヒト化モノクローナル抗体（mAb）である。タファシタマブは、Xencor 社（米国）独自の新規性の高い XmAb® テクノロジーを用いて、ヒト配列含有量の最大化と抗原に対する親和性の増強及び様々な Fcγ 受容体（FcγR）に対する結合親和性を高めるべく Fc 改変が行なわれたことにより最適化されている（Woyach et al 2014）。マウス抗 CD19 抗体 4G7 のヒト化及び親和性成熟により Fv 部分が得られ（Lazar et al 2007）、Figure 1 に示すように重鎖定常領域の CH2 ドメインに 2 個のアミノ酸残基の置換（S243D 及び I336E、Eu index（Edelman et al 1969）による記載では S239D 及び I332E］が行われ、この改変によりすべての FcγR に対する結合親和性が増強されている（Lazar et al 2006）。タファシタマブの CH1 ドメイン及びヒンジ部はヒト免疫グロブリン G（IgG）1 と同一配列で、CH2 ドメインと CH3 ドメインは、IgG1 由来の G331A と上述の S243D 及び I336E の 2 個のアミノ酸残基置換部分を除き、ヒト IgG2 と同一である。

Figure 1: タファシタマブの構造図



1: Horton HM, et al. Cancer Res. 2008;68:8049-57

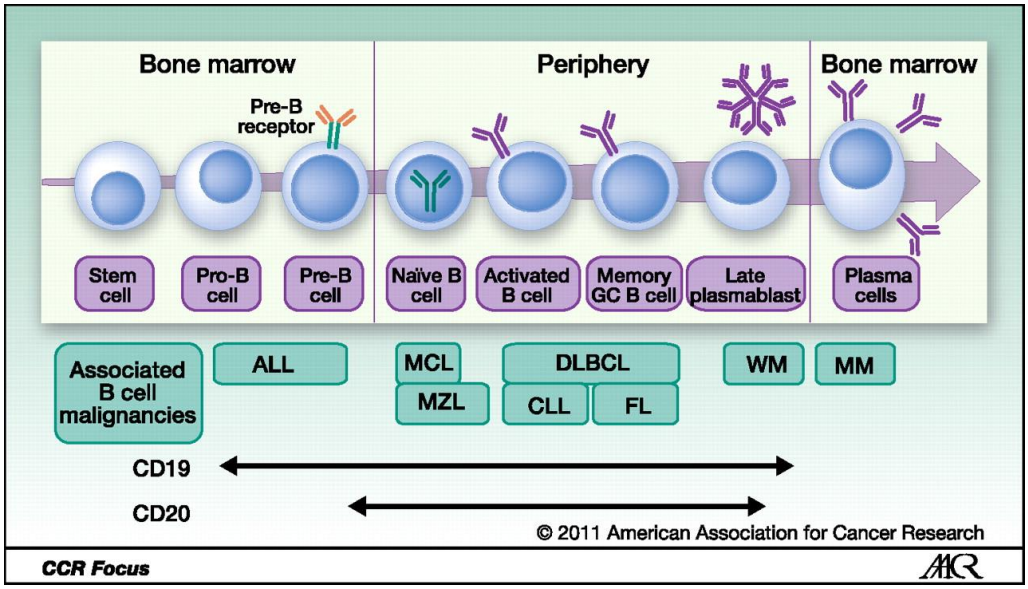
CD19 は前駆 B リンパ球及び成熟 B リンパ球の表面に発現する。急性リンパ芽球性白血病（ALL）の他、濾胞性リンパ腫（FL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、慢性リンパ性白血病（CLL）を含む様々な成熟 B 細胞腫瘍に広範かつ均一に発現し（Figure 2、Blanc et al 2011）、B 細胞受容体シグナル伝達を増幅する。

多くの B 細胞性非ホジキンリンパ腫及び一部の B 細胞性白血病は、化学療法とキメラ型抗 CD20 抗体であるリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、リツキシマブ）を併用することで治療に成功しており、B 細胞性疾患における免疫療法の有用性が示されている。しかしながら、B 細胞性腫瘍に対する抗 CD20 抗体の治療適応の増加と共に、CD20 の発現程度の不均一性により、抗 CD20 抗体をベースにした治療法への抵抗性が臨床的に大きな懸念事項となっている。

リツキシマブ療法後の CD20 発現喪失に伴う CD20 の C 末端の欠失変異は抵抗性の機序の一部とされ、CD20 の発現レベルが低いサブクローンが CD20 陽性リンパ腫細胞に存在していること及び生存クローンがリツキシマブ療法後の抵抗性又は再発を引き起こしている可能性があることが示唆されている（Smith 2003、Terui et al 2009）。一方、CD19 は前駆 B リンパ球から成熟 B リンパ球の最終分化（形質細胞）まで CD20 に比較してより広範に発現しており、リツキシマブの効果が CD20 のダウンレギュレーション又はその他の要因により示されない場合でも発現することが示されている（Gerber et al 2009、Davis et al 1999）ことから、抗 CD20 抗体を含む免疫化学

療法が適さない患者やそれらが無効であった患者に対し、CD19 を標的とする治療の有効性が期待され、既存のリツキシマブベースの治療法を補完すると考えられる（Hammer 2012）。

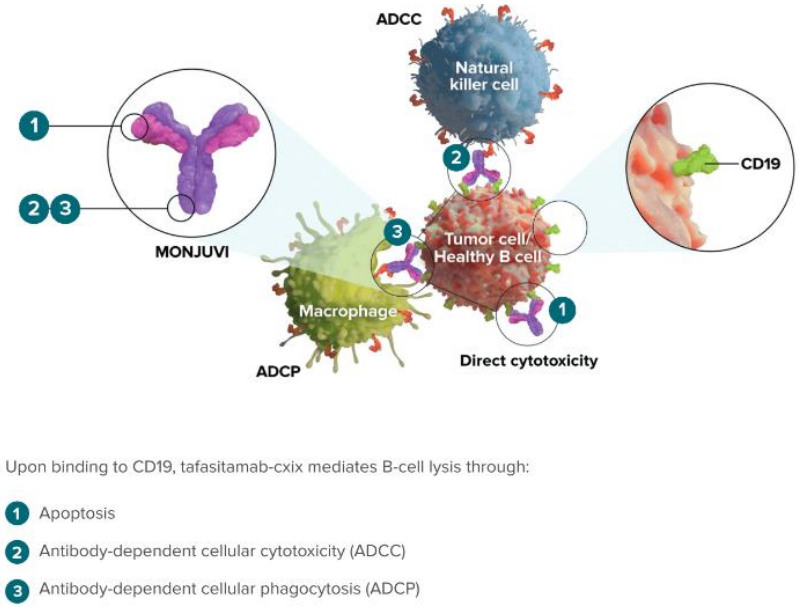
Figure 2:　　B 細胞の分化と B 細胞性腫瘍における CD19 及び CD20 抗原の発現



ALL：急性リンパ芽球性白血病、MCL：マントル細胞リンパ腫、DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、WM：原発性マクログロブリン血症、MM：多発性骨髄腫、MZL：辺縁帯リンパ腫、CLL：慢性リンパ性白血病、FL：濾胞性リンパ腫
出典：Blanc V et al. Clin Cancer Res. 2011 Oct 15;17(20):6448-58.

タファシタマブは CD19 を標的とする特異抗体であり、B 細胞性腫瘍の細胞表面の CD19 に結合し、ナチュラルキラー（NK）細胞、γδ T 細胞、食細胞等の免疫エフェクター細胞と結合してその抗体依存性細胞傷害（ADCC）作用及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）作用を媒介するとともに、直接細胞死（アポトーシス）を誘導することにより、B 細胞性腫瘍に対し治療効果を発揮するものと期待される（Figure 3）。

Figure 3:　　タファシタマブの作用機序



出典: https://www.monjuvihcp.com/moa

2.　非臨床試験計画概略

再発又は難治性の FL の治療を目的としたタファシタマブの臨床開発及び承認申請のため、*in vitro* 及び *in vivo* の薬理試験、薬物動態試験、トキシコキネティクス試験、毒性試験から成る非臨床試験を実施した。なお、再発又は難治性の FL を適応とする承認申請において、タファシタマブは免疫調節薬レナリドミド及び抗 CD20 抗体リツキシマブとの併用により投与することとし、本薬の臨床推奨用量は 12 mg/kg の 1 週間又は 2 週間間隔静脈内点滴投与、投与期間は 12 カ月までと考えている。

タファシタマブは CD19 に結合する Fv ドメインを持ち、Fc ドメインには FcγR に対する高い結合親和性を示し、腫瘍細胞傷害における 2 つの重要な機序、すなわち ADCC 活性及び ADCP 活性を有意に高めることを意図した改変が行われている（Lazar et al 2006、Lazar et al 2007）。タファシタマブの Fc ドメインに加えられた改変の意義を評価するため、本薬の *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験では必要に応じて Table 1 に示す抗体を対照として用いた。

Table 1:　タファシタマブの薬理試験で用いられた主な対照抗体

略名	相当する抗体の説明
抗 CD19-IgG1 又は XmAb5603	タファシタマブと同じ Fv ドメインを持ちヒト CD19 を認識するが、Fc ドメインはヒト IgG1 と同じで FcγR との相互作用は可能だが Fc 改変の最適化はなされていない抗体
抗-CD19, Fc-KO	タファシタマブと同じ Fv ドメインを持ち、ヒト CD19 を認識するが、Fc ドメインには FcγR との相互作用を阻害する（ノックアウト）目的でアミノ酸置換（EU index による記載で G236R/L328R）が導入されている抗体
XmAb アイソタイプ対照	Fc ドメインはタファシタマブと同じだが、Fv ドメインは抗 RS ウイルス（RSV）抗体 motavizumab と同じで CD19 を認識できない陰性対照抗体

初期の試験においては、タファシタマブのヒト CD19 に対する結合親和性を、ヒト CD19 を一時的に発現させたヒト胎児腎臓（HEK）293T 細胞及び CD19 発現ヒト腫瘍細胞株を用いて評価した【TR07098】【MOR208L045】。また、タファシタマブの CD19 内在化作用を検討した（Horton et al 2008）。

次に毒性試験に用いる動物種選定のため、マウス、ウサギ、イヌ、アカゲザル、カニクイザル及びヒトの CD19 発現リンパ球に対するタファシタマブの結合性【XC9-23209】、並びにマウス、カニクイザル及びヒトの Fcγ 受容体に対する結合親和性を評価した（Horton et al 2008、Zalevsky et al 2009）。タファシタマブはアカゲザル及びカニクイザルの CD19 に交差反応性を示したが、他の動物種に交差反応性を示さず、ヒト及びカニクイザルの FcγR に対する結合特性は類似していたことから、タファシタマブの毒性学的特性の評価にはカニクイザルを用いることが適切であると考えた。

続いて、*in vitro* 試験により、各種細胞株並びに患者由来の腫瘍細胞を用い、NK 細胞、PBMC をエフェクター細胞とした ADCC 活性、ALL 由来細胞株に対する ADCP 活性及び B 細胞リンパ腫由来細胞株に対する直接細胞傷害作用（アポトーシス誘導）作用を評価した（Horton et al 2008）。γδ 細胞をエフェクター細胞とした ADCC 活性も評価した（Her et al 2022）。補体依存性細胞毒性（CDC）活性についても *in vitro* 試験で確認した【TR08139】。

タファシタマブ単剤の *in vivo* における抗腫瘍活性は、Raji 細胞株及び Ramos 細胞株を重症複合免疫不全（SCID）マウスに皮下移植した異種移植モデルを用い、溶媒対照及び XmAb アイソタイプ対照との比較により評価した。更に、Ramos 細胞株皮下異種移植モデルを用い、進行腫瘍に対するタファシタマブの抗腫瘍効果を、溶媒対照、抗 CD19-IgG1 対照、及び抗 CD19, Fc-KO 対照との比較により評価した（Horton et al 2008）。

免疫調節薬であるレナリドミドをタファシタマブと併用したときに、ADCC 活性が高まることが患者由来 CLL 細胞を用いた *in vitro* 試験により報告された（Awan et al 2010）ため、各種 DLBCL 由来細胞株を用いた *in vitro* 試験で ADCC 活性を測定した【MOR208L039】。レナリドミドとタファシタマブの併用効果は、Ramos 細胞株を SCID マウスに静脈内投与する播種性異種移植モデルを用いた *in vivo* 試験により確認した【MOR208P009】。

タファシタマブと抗 CD20 抗体リツキシマブと併用したときの抗腫瘍効果についても *in vitro* 及び *in vivo* で検討した（Patra-Kneuer et al 2023）。

タファシタマブ投与が CD19 を標的とする CAR-T 細胞の抗腫瘍効果及び生存期間に及ぼす影響について、ヒト MCL 由来細胞株を NSG マウスに静脈内投与により移植したモデル動物を使って評価するとともに、その機序について CAR-T 細胞毒性マウスモデルを用いて検討した（Sakemura et al 2024）。

なお、FL と同じく CD19 を発現していると考えられる ALL や CLL 等の白血病や、バーキットリンパ腫、DLBCL、MCL 等の様々な成熟 B 細胞腫瘍由来の細胞株及び原発腫瘍細胞を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 試験が行われていること、ICH-S9 ガイドラインにおいて臨床適応と同種の腫瘍を対象とする薬理試験の実施は必ずしも必要ないとされていることから、FL 由来細胞を用いた追加の薬効薬理試験は実施しなかった。

CD19 陽性非腫瘍細胞に対するタファシタマブの副次的薬理作用については、非 GLP 適用単回静脈内投与毒性試験【XC9-07907】【XC9-08007】【XC9-05707】及び GLP 適用 8 週間又は 13 週間反復静脈内投与毒性試験【XC9-14408】【MOR208P008】に供されたカニクイザルを用いてフローサイトメトリーによるイムノフェノタイピングにより、タファシタマブによる B 細胞の枯渇及び末梢血 B 細胞の回復性を明らかにし、独立した試験は実施しなかった。

安全性薬理試験についても独立した試験は実施せず、ICH S6（R1）、ICH S9 及び ICH S7a ガイドラインに従い、上記のカニクイザルを用いた GLP 適用の 8 週間又は 13 週間反復静脈内投与毒性試験（XC9-14408、MOR208P008）の一部として、生命維持に必要な器官の機能（心血管系、呼吸系、中枢神経系）に関する安全性薬理パラメータのモニタリングを行った。

薬物動態特性は、マウスを用いた静脈内又は腹腔内投与試験により検討した【MOR208P001】。上記のカニクイザルを用いた 3 つの単回静脈内投与毒性試験（XC9-07907、XC9-08007、XC9-05707）、カニクイザルを用いた GLP 適用の 8 週間又は 13 週間静脈内反復投与毒性試験（XC9-14408、MOR208P008）でも薬物動態/トキシコキネティクス及び免疫原性を検討した。

タファシタマブはマウス、ラット、ウサギ、イヌなどの一般的な実験動物の CD19 を認識しないため、毒性試験はカニクイザルのみを用いて実施した。3 つの単回静脈内投与毒性試験（XC9-07907、XC9-08007、XC9-05707）、8 週間又は 13 週間反復静脈内投与毒性試験（XC9-14408、MOR208P008）を実施するとともに、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を実施した【XC9-17208a】【XC9-17208b】。反復静脈内投与毒性試験及び組織交差反応性試験は GLP に準拠して実施した。なお、抗体医薬品であるタファシタマブは DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えられないこと、また、進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施不要と考え、ICH S6（R1）及び ICH S9 ガイドラインに従って、遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施しないこととした。生殖発生毒性試験については、予定される効能・効果において、タファシタマブは催奇形性又は胚・胎児死亡を引き起こすことが知られている薬剤（レナリドミド）と併用投与されるため、胚・胎児発生に関する試験又は（拡充型）出生前及び出生後の発生毒性（ePPND）試験を実施しても、妊娠中又は妊娠している可能性のある患者に対する新たな情報を提供することはできないこと、動物福祉上非倫理的であることから実施しなかった。雌雄の受胎能に及ぼす影響は、性成熟したカニクイザルを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験（MOR208P008）において生殖器の標準的な病理組織学的検査及び雌の月経周期を評価することにより評価した。

カニクイザルを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験（MOR208P008）は、市販用製剤［タファシタマブ 40 mg/mL、25 mM クエン酸緩衝液、200 mM トレハロース及び 0.02%（w/v）ポリソルベート 20、pH 6.0］と同一処方の治験薬（被験薬）を用いて実施した。この治験薬は、国内承認後の実生産工程（CMC4-YX）と同等/同質の製品が得られると考えられる CMC3 製造工程を用いて製造された【モジュール 2.3.P.2.3】【モジュール 3.2.P.2.3】。他のすべての一般毒性試験（カニクイザルを用いた単回投与試験及び 8 週間反復投与毒性試験）に使用した被験物質は、臨床第 I 相製造工程（CMC1）により製造したものであるが、海外第 1 相臨床試験【XmAb5574-01】に使用したものとは処方がわずかに異なっていた。具体的には、毒性試験は pH 7.0 のリン酸緩衝液に溶解したタファシタマブを用いて調製したのに対し、第 1 相臨床試験は pH 6.0 のクエン酸緩衝液に溶解したタファシタマブを用いて調製した。しかし、この緩衝液の違いはタファシタマブの安全性評価に影響を及ぼさなかった。

3. 薬理試験

3.1. 効力を裏付ける試験

3.1.1. ヒト及び各種動物の CD19 に対する結合性と CD19 内在化に対する作用

ヒト CD19 を一過性に発現しているヒト胎児腎臓（HEK）293T 細胞に対するタファシタマブの結合性をフローサイトメトリー法により分析したところ、50%効果濃度（EC_{50}）は約 4.8 nM であった。結合曲線から求めた 95%効果濃度（EC_{95}）は 90.5 nM（13.6 µg/mL）だった。2 種類のヒト CD19 発現腫瘍細胞株を用い、フローサイトメトリーによりタファシタマブの平衡解離定数（K*d*）を求めたところ、K*d* の平均値は約 0.4 nM であった【モジュール 2.6.2、2.1.1 項】。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、アカゲザル及びカニクイザルの CD19 発現リンパ球に対するタファシタマブの交差反応性をフローサイトメトリー法により分析したところ、タファシタマブはアカゲザル及びカニクイザルの CD19 に交差反応性を示したが、マウス、ラット、ウサギ及びイヌのような一般的な実験動物のリンパ球には結合しないことが示され、タファシタマブの毒性学的評価にアカゲザル又はカニクイザルマカクを用いることが支持された【モジュール 2.6.2、2.1.2 項】。なお、タファシタマブはヒトバーキットリンパ腫由来細胞株を用いた試験において、CD19 に結合しても軽微な内在化しか誘導しなかったことから、エフェクター機能に有意な影響を及ぼさないことが示唆された【モジュール 2.6.2、2.1.3 項】。

3.1.2. ヒト、マウス及びカニクイザルの FcγR に対する結合性

タファシタマブの FcγR に対する結合性は、ヒト及びマウスのいずれの受容体に対しても、Fc 改変の最適化が行われていない抗 CD19-IgG1 より高い親和性を示した。特に、FL 患者のリツキシマブ治療時の奏効率や無増悪生存率に相関するとの報告（Cartron et al 2002、Weng and Levy 2003）があるヒト FcγRIIIa の 158F アロタイプ及び FcγRIIa の 131R アロタイプに対するタファシタマブの結合親和性は抗 CD19-IgG1 のそれぞれ 136 倍及び 11 倍高く、タファシタマブの FcγR に対する結合特性はヒトとカニクイザルで類似していることが確認された【モジュール 2.6.2、2.1.4 項】。

3.1.3. タファシタマブの作用機序（*in vitro* 試験）

タファシタマブの ADCC 活性、ADCP 活性、アポトーシス誘導作用及び CDC 誘導作用について、各種 B 細胞リンパ腫又は白血病由来の細胞株あるいは患者由来の腫瘍細胞を用いた *in vitro* 試験により検討した。

- ヒト NK 細胞をエフェクター細胞とし、様々な CD19 抗原発現レベルの 9 種のヒト B 細胞リンパ腫（バーキットリンパ腫、DLBCL、CLL、有毛細胞白血病、CML 及び

ALL）由来細胞株を標的細胞株として、LDH 法により ADCC 活性を測定した結果、タファシタマブはすべての細胞株で顕著な ADCC 活性を示した。EC_{50} 値は 0.1～1.0 ng/mL の範囲で、抗 CD19-IgG1 と比較して効力が 100～1000 倍であった。CD19 を認識しない XmAb アイソタイプ対照は検出可能な細胞溶解を誘発しなかった（Horton et al 2008）【モジュール 2.6.2、2.1.5 項】。

- 新鮮未刺激 PBMC をエフェクター細胞、患者由来の ALL 及び MCL 細胞を標的細胞とし、^{51}Cr リリース法により ADCC 活性を検討した結果、タファシタマブはいずれに対しても強力な ADCC 活性を示した。これに対し抗 CD19-IgG1 対照はいずれにおいてもほとんど ADCC 活性を示さなかった（Horton et al 2008）【モジュール 2.6.2、2.1.6 項】。
- γδT 細胞をエフェクター細胞とし、MCL、DLBCL 及びバーキットリンパ腫由来細胞株に対する ADCC 活性を、細胞溶解率を指標に検討した結果、タファシタマブは高い ADCC 活性を示したが、抗 CD19-IgG1 ではタファシタマブより低い活性しか示さなかった（Her et al 2022）【モジュール 2.6.2、2.1.7 項】。
- 単球由来マクロファージをエフェクター細胞とし、2 種の ALL 由来細胞株に対するタファシタマブの ADCP 活性をフローサイトメトリー法により検討した結果、タファシタマブは明らかな ADCP 活性を示し、その貪食作用は抗 CD19-IgG1 対照の約 10 倍であった（Horton et al 2008）【モジュール 2.6.2、2.1.8 項】。
- タファシタマブと FcγRIIIa-158V-GST 融合受容体の架橋抗体を DLBCL 由来細胞株と共培養し、架橋抗体のアポトーシス誘導作用をカスパーゼ活性及びアネキシン V 染色陽性細胞を指標として検討するとともに、相対 ATP 発光量を指標として細胞増殖抑制作用を解析した結果、タファシタマブは抗 CD19-IgG1 に比べ強い抗増殖作用を示し、抗増殖作用の媒介には、FcγR への結合が最適化された Fc 改変が重要であることが示唆された（Horton et al 2008）【モジュール 2.6.2、2.1.9 項】。
- バーキットリンパ腫又は DLBCL 由来細胞株を用いた試験の結果、タファシタマブはいずれの細胞株でも CDC 活性を誘導しなかった【モジュール 2.6.2、2.1.10 項】。

以上より、Figure 3 に示したように、タファシタマブは Fv ドメインが B 細胞リンパ腫の CD19 抗原を認識して ADCC 活性及び ADCP 活性を示すが、タファシタマブと同じ Fv ドメインを持つ抗 CD19-IgG1 より ADCC 活性も ADCP 活性も高かったことから、Fc 改変により FcγR に対する結合親和性が高められたことで ADCC 及び ADCP 活性が有意に増強され、高い細胞傷害作用を示すと考えられた。また、タファシタマブはアポトーシス誘導作用により直接的な細胞傷害作用を示したが、タファシタマブを同じ Fv ドメインを有する抗 CD19-IgG1 及び抗-CD19, Fc-KO に比べタファシタマブの方が強いアポトーシス誘導作用、腫瘍増殖抑制作用を示したことから、直接的な細胞傷害作用にも FcγR に対する結合親和性の最適化が、絶対的ではないが重要な役割を果たしていると考えられた。

3.1.4. タファシタマブ単剤の抗腫瘍効果（異種移植モデルを用いた *in vivo* 試験）

ヒトバーキットリンパ腫由来 Raji 細胞株又は Ramos 細胞株を皮下移植した SCID マウスに、タファシタマブ 1～10 mg/kg を、腫瘍細胞株移植日を Day 0 として Day 3、6、10 及び 13 に腹腔内投与した結果、いずれのモデル動物においても用量依存的で対照群［リン酸緩衝生理食塩水（PBS）又は Xmab アイソタイプ対照］に比べ統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められた（$p < 0.05$、Mann-Whitney U test）。また、Ramos 細胞移植後 Day 14 時点で平均腫瘍体積が同じになるよう群分けしたモデル動物に、Day 14 から 10 mg/kg のタファシタマブ、抗 CD19-IgG1 又は抗 CD19, Fc-KO あるいは PBS を週 2 回 2 週間で腹腔内投与した結果、Day 27 においてタファシタマブ、抗 CD19-IgG1 又は抗 CD19, Fc-KO は、PBS 対照群に比べ腫瘍増殖をそれぞれ 80%、

57%及び 26%減少させ、いずれも統計学的に有意な差を示した（p <0 .05、Mann-Whitney U test）（Horton et al 2008）【モジュール 2.6.2、2.2.1 項】。

3.1.5. タファシタマブとレナリドミドの併用効果（*in vitro* 及び *in vivo* 試験）

レナリドミドは T 細胞を活性化し、インターフェロン γ 及びインターロイキン 2 放出を介して NK 細胞数を増加させたり（Kotla et al 2009）、NK 細胞における FcγRIII の発現を増加させる（Lapalombella et al 2008）との報告があることから、*in vitro* におけるタファシタマブとレナリドミドの併用効果について検討が行われた。0.5 μM のレナリドミド又は溶媒で 24 時間プレインキュベートした健康ドナー由来 NK 細胞をエフェクター細胞、^{51}Cr 標識した CLL の患者由来腫瘍細胞を標的細胞としたときの ADCC 活性を ^{51}Cr リリース法により評価した。レナリドミドによる前処理を受けた NK 細胞を用いたときのタファシタマブによる ADCC 活性は、前処理を行わない場合より 20.6%高く、有意に増強された（p=0.03）（Awan et al 2010）【モジュール 2.6.2、2.1.11 項】。また、10 μM のレナリドミド又は DMSO で 72 時間プレインキュベートした健康ドナー由来 PBMC をエフェクター細胞とし、4 種の GCB 又は ABC 型 DLBCL 由来細胞株をタファシタマブ 1 又は 10 nM と培養し、DAPI を指標に ADCC 活性を検討した結果、いずれの細胞株においてもレナリドミドで前処理したときのタファシタマブの ADCC 活性の方が、レナリドミドによる前処理を行っていない場合に比べて高かった【モジュール 2.6.2、2.1.12 項】。

In vivo におけるタファシタマブとレナリドミドの併用効果は、ヒトバーキットリンパ腫由来 Ramos 細胞株を SCID マウスに尾静脈内投与した播種性異種移植モデルを用い、レナリドミド 100 又は 200 mg/kg あるいは溶媒の 28 日間連日経口投与と、タファシタマブ 3 mg/kg 又はアイソタイプ対照抗体の週 2 回、3 週間静脈内投与をそれぞれ組み合わせた 6 群で比較検討した。Kaplan-Meier 生存曲線で統計学的に有意な差［p < 0.001、Log-rank (Mantel-Cox) test］が認められたため、多重対比較を実施した結果、タファシタマブとレナリドミドの併用投与群は、対応する用量のレナリドミド単独投与群より統計学的に有意に長い生存期間中央値を示し（p < 0.05、Holm-Sidak test）、増強効果が認められた【モジュール 2.6.2、2.2.2 項】。

以上より、タファシタマブとレナリドミドの併用効果が確認された。

3.1.6. タファシタマブとリツキシマブの併用効果（*in vitro* 及び *in vivo* 試験）

In vitro においては、9 種の B 細胞リンパ腫（バーキットリンパ腫又は DLBCL）由来細胞株と 5 nM のタファシタマブ、リツキシマブ又はこれら 2 剤と共培養し、直接的細胞傷害活性を測定した。この 9 種に Toledo 細胞（未分類 DLBCL 由来）及び Raji 細胞（バーキットリンパ腫由来）を加えた 11 種の B 細胞リンパ腫を、NK 細胞をエフェクター細胞として 1 又は 10 nM のタファシタマブ、リツキシマブあるいはこれら 2 剤と共培養し、DAPI を指標に ADCC 活性を測定した。また、同じ 11 種の細胞株を単球由来成熟マクロファージをエフェクター細胞として 10 nM のタファシタマブ、リツキシマブ又はこれら 2 剤と共培養し、フローサイトメトリー法により ADCP 活性を測定した。その結果、11 種の細胞株のうち 8 種においてタファシタマブとリツキシマブの 2 剤併用により、ADCC、ADCP 又は直接的な細胞傷害性のうち少なくとも 1 つの作用機序を介した統計学的に有意な腫瘍細胞死の増加が認められた。残りの細胞株のうち、1 種の株はタファシタマブ単剤、別の 2 種の細胞株はリツキシマブ単剤に対し高い感受性を示したため、併用による有意な作用の増強は見られなかった（Patra-Kneuer et al 2023）【モジュール 2.6.2、2.1.13 項】。

In vivo においては、NOD/SCID マウスに健康ドナー由来 PBMC とヒトバーキットリンパ腫由来細胞を混合して皮下移植し、タファシタマブ 0.3 又は 1 mg/kg、リツキシマブ 0.3、0.6 又は 1 mg/kg をそれぞれ単独又は併用により腫瘍細胞株移植日より週 2 回 6 週間腹腔内投与したときの腫瘍体積を移植後 105 日目まで測定した。生存率解析では、腫瘍体積が 500 mm^3 に達することを以てエンドポイント到達とみなし、解析を行った。その結果、生存率の比較では、タファシタマブ 1 mg/kg とリツキシマブ 0.6 mg/kg の併用群はタファシタマブ 1 mg/kg 投与群に比べ統計

学的に有意な生存延長を示した（p = 0.022、Mantel-Cox test）。リツキシマブ 0.6 mg/kg 投与群との間に有意差は認められなかった（p = 0.27、Mantel-Cox test）。タファシタマブ及びリツキシマブ 0.3 mg/kg 同士の併用群では、それぞれを単剤で投与したときに比べ有意な生存期間延長が認められ（対タファシタマブ p = 0.015、対リツキシマブ p = 0.033、Mantel-Cox test）、タファシタマブ 1 mg/kg とリツキシマブ 0.3 mg/kg の併用群ではリツキシマブ単剤投与群との間にのみ有意差が見られ（p = 0.007、タファシタマブ 1 mg/kg 単剤投与群との間に差は見られなかった（p = 0.333、Mantel-Cox test）。多変量 Cox 比例ハザードモデルを使用したシナジー解析では、タファシタマブ 1 mg/kg とリツキシマブ 0.6 mg/kg の相乗効果が確認された（ハザード比 12.068、p = 0.042）。タファシタマブ 1 mg/kg とリツキシマブ 0.3 mg/kg の併用では相加性が確認された（ハザード比 2.004、p = 0.39）（Patra-Kneuer et al 2023）【モジュール 2.6.2、2.2.3 項】。

以上の結果はリツキシマブとタファシタマブの併用療法を支持するものと考えられた。

3.1.7. タファシタマブと CART19 の逐次療法の検討（*in vivo* 試験）

近年、再発又は難治性（R/R）DLBCL 及び/又は FL の治療目的で、チサゲンレクルユーセル、リソカブタゲン マラルユーセル、アキシカブタゲン シロルユーセル等の、マウス mAb である FMC63 に由来する単鎖可変領域フラグメントを用いて CD19 を標的とするキメラ抗原受容体 T（CAR-T）細胞療法が国内外で承認されている。タファシタマブはこれらの CAR-T 細胞（CART19）療法と同じ抗原を標的としており、タファシタマブによる治療がその後の CART19 療法に影響を与えるか否かは臨床上の重要な課題であるため、チサゲンレクルユーセルと同様の CAR コンストラクト（FMC63-41BBζ）を使用し、タファシタマブと CART19 の併用時及びタファシタマブを CART19 の前に使用した場合の抗腫瘍効果、生存期間、CART19 投与後の CRS 発現に与える影響とその機序の検討が行われた（Sakemura et al 2024）【モジュール 2.6.2、2.2.4 項】。

タファシタマブと CART19 を同時併用した *in vitro* 試験では、主要な CD19 に対する結合の競合が起こり CART19 の機能が阻害されたが、タファシタマブで前処理した後、未結合のタファシタマブを除去した場合の CART19 の機能は影響を受けなかった。

In vivo 試験においては、タファシタマブ無効例において一定期間経過した後に CART19 療法が行われた場合を模すため、NSG マウス（NK 細胞欠損等を特徴とする重複免疫不全マウス）にルシフェラーゼ発現 Jeko-1 細胞株を静脈内投与により移植する 2 段階異種静脈内移植モデルを用い、生物発光イメージング（BLI）による腫瘍量の変化と全生存率の検討を行った。

ルシフェラーゼ発現 Jeko-1 細胞株移植の 7 日後に、PBS（溶媒）週 3 回腹腔内投与後 CART19 静脈内投与群（Group I）、タファシタマブ 10 mg/kg/day 週 3 回腹腔内投与後 CART19 静脈内投与のみを行う群（Group II）、タファシタマブ 10 mg/kg/day 週 3 回腹腔内投与後 CART19 静脈内投与し、その後もタファシタマブ週 3 回腹腔内投与を継続する群（Group III）に分け、全群の腫瘍量と生存期間及び末梢血中 CART19 細胞数、Group II 及び Group III の血清中タファシタマブ濃度を測定した。

その結果、タファシタマブ前処理後 CART19 投与のみを行った Group II では、タファシタマブ前処理を受けずに CART19 投与のみを受けた Group I 及び CART19 投与後もタファシタマブ投与を継続した Group III に比べ有意に高い抗腫瘍効果（p < 0.05、二元配置分散分析）が認められた。生存期間の比較においても、Group II は他の 2 群に比べ有意に優っていた（対 Group III ハザード比 0.1666、p < 0.05; 対 Group I ハザード比 0.294、p < 0.01、Log-lank test）。

Group II 及び Group III の CART19 投与後 10 日目の CART19 細胞数はタファシタマブ前処理を受けていない Group I より少なかったが、CART19 投与後 23 日目では Group II でのみ Group I に比べ有意な高値（p < 0.01、二元配置分散分析）を示し、遅発性の CART19 増加が認められた。Group II では CSRT19 投与後 10 日時点で Group III より低いもののタファシタマブが血清中に残存する個体が見られ、その後血清中タファシタマブ濃度は定量下限以下となった。Group II では

CSRT19 投与直後に残存するタファシタマブが細胞表面の CD19 をマスクして CAR-T 活性化を抑え、初期の CSRT19 のアポトーシスが減ることにより、抗腫瘍効果と生存期間延長につながったのではないかと考えられた。

初期の CSRT19 のアポトーシス減少は CSRT19 投与後のサイトカイン放出症候群（CRS）発症抑制に繋がる可能性もあるため、CAR-T 細胞毒性マウスモデル（Sterner et al 2019、Sakemura et al 2021、Manriquez Roman et al 2023）を用いて検討した。再発・難治 ALL 患者から採取した白血病芽球を NSG マウスに移植して 3 群に分け、CART19 移植の 1 週間前にタファシタマブ 5 mg/kg 又は IgG 対照を投与した群と無処置対照群とした。全例に高用量のルシフェラーゼ発現 CART19 を静脈内投与し、体重変化及び一般状態の観察、血中白血病芽球細胞数及び CRS 関連サイトカインの測定、シリアル BLI による CART19 細胞増殖の定量的観察を行った。CRS は、ヒトサイトカインの上昇を伴う運動麻痺、円背、体重減少の発現と定義した。その結果、IgG 対照前処理群では CRS 発症により、すべてのマウスが CART19 投与後 7 日以内に死亡したのに対し、タファシタマブ前処理群では完全寛解も見られ、IgG 対照前処理群に対しても無処置対照群に対しても、有意に長い生存期間が得られた（それぞれ p = 0.0003 及び p=0.0005、Log-rank test）。

腫瘍細胞のパイロトーシスが CAR-T 細胞療法中に CRS を引き起こすことを示唆する最近の報告（Liu et al 2020、Tsuchiya 2021）があることから、同様の CAR-T 細胞毒性マウスモデルを用い、IgG 対照前処理群とタファシタマブ 5 mg/kg 腹腔内投与群、無処置対照群に CART19 投与を行い、24 時間後にマウスを安楽死させ、脾臓から腫瘍細胞を単離し、ウエスタンブロッティングにより、各群の腫瘍細胞中のガスダーミン E（GSDME）と切断された GSDME の量を比較した。その結果、IgG 対照前処理群から単離した腫瘍細胞ではタファシタマブ前処理群よりも GSDME が明らかに少なく、切断された GSDME が多く発現していた。このことから、タファシタマブ前処理群では CART19 投与後初期の腫瘍細胞のパイロトーシスが減少し、CART19 投与後の CRS の発生率と重症度を低下させたと考えられた（Sakemura et al 2024）。

以上より、CAR-T 細胞療法とタファシタマブ治療との関係について、臨床的評価はまだ十分行われていないが、タファシタマブを用いた治療はその後に行われる CAR-T 細胞療法の有効性を損なうことがなく、逆に CRS の発現を抑え、その治療成績向上に寄与する可能性も示された。

3.2. 副次的薬理試験

副次的薬理作用は独立した試験は実施せず、カニクイザルを用いた非 GLP 適用単回静脈内投与毒性試験及び GLP 適用反復静脈内投与毒性試験の中で評価した。タファシタマブは 0.3～100 mg/kg の用量範囲において末梢血 B 細胞を枯渇させた。また、骨髄、鼠径リンパ節及び脾臓においても B 細胞の枯渇が認められた。B 細胞枯渇作用は休薬期間中に可逆性を示した【モジュール 2.6.2、3 項】。

3.3. 安全性薬理試験

安全性薬理試験も独立した試験は実施せず、カニクイザルを用いた GLP 適用反復静脈内投与毒性試験の一部として評価した。カニクイザルにタファシタマブを 100 mg/kg/週まで 13 週間投与しても、神経行動学的機能、体温、血圧、呼吸数、心電図に影響は認められなかった【モジュール 2.6.2、4 項】。

3.4. 薬力学的薬物相互作用

正式な薬物相互作用試験は実施しなかった。他の抗悪性腫瘍剤との併用時の効果については 3.1.5 項及び 3.1.6 項に記載した。また、タファシタマブと CART19 を同時又は逐次投与したときの CART19 の薬理作用に対する影響を 3.1.7 項に記載した。

4. 薬物動態試験

4.1. 薬物動態及び免疫原性検討プログラム

タファシタマブの薬物動態は、Table 2 に示す NMRI マウスを用いた 1 試験及びカニクイザルを用いた 5 試験において検討した。なお、タファシタマブはカニクイザルの CD19 に対して交差反応性を示すが、マウスの CD19 に対しては交差反応性を示さない（3.1.1 項）ことから、カニクイザルを用いた 5 試験でのみ抗薬物抗体（ADA）についても評価した。

Table 2: タファシタマブの薬物動態プログラム

試験の種類及び期間	投与経路（用量レベル）	動物種	投与物質	GLP 遵守状況	試験番号
単回投与（504 時間観察）PK 試験	1 及び 15 mg/kg 静脈内投与、15 mg/kg 腹腔内投与	NMRI マウス	タファシタマブ	非 GLP	【MOR208P001】
単回投与（28 日間観察）PK、PD、用量設定試験	静脈内 1 時間投与（0.3、1、3 mg/kg）	カニクイザル	タファシタマブ	非 GLP	【XC9-07907 Appendix 7】
単回投与（29 日間観察）PK、PD、毒性試験	静脈内 1 時間投与（3 mg/kg）	カニクイザル	タファシタマブ	非 GLP	【XC9-08007 Appendix 5】
単回投与（4 ヵ月間観察）PK、PD、毒性試験	静脈内 1 時間投与（10 mg/kg）	カニクイザル	タファシタマブ	非 GLP	【XC9-05707 Appendix 7】
8 週間反復投与毒性試験、TK	静脈内 1 時間投与 2 週間間隔 4 回投与（2、10、50 mg/kg）	カニクイザル	タファシタマブ	GLP	【XC9-14408 Appendix 10】
13 週間反復投与毒性試験、TK	静脈内 1 時間投与 1 週間間隔 13 回投与（10、30、100 mg/kg）	カニクイザル	タファシタマブ	GLP	【MOR208P008 ATTACHMENT Toxicokinetic Analysis Phase Report】

4.2. 分析法

各試験で用いた分析法の概要、分析法の適格性評価及びバリデーションの主な結果は【モジュール 2.6.4、2 項】【モジュール 2.6.5、2 項】に示した。

マウス血漿中タファシタマブの定量

NMRI マウスを用いた単回投与 PK 試験におけるタファシタマブの血漿中濃度は、マウスの抗タファシタマブイディオタイプ抗体（8H12-H12）により捕捉し、マウス抗ヒト IgG Fc ホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）複合体で検出する定量的酵素免疫測定法（ELISA）により測定した。適格性評価試験により、マウス単回投与 PK 試験における PK 検体の測定前に、分析法の適格性が確認された。

カニクイザルマトリックス中のタファシタマブの定量

カニクイザル血清中のタファシタマブを定量するための生物学的分析法（ELISA）の適格性が確認され、カニクイザルを用いた 3 つの単回投与試験において血清中タファシタマブの定量に使用された。定量法として、マウスの 8H12-H12 により捕捉し、ヤギの抗ヒト κ 鎖 HRP 複合体を用い検出する方法が採用されている。本分析法については、GLP 準拠の 8 週間反復静脈内投与毒性試験の開始前に必要な GLP 準拠の分析法バリデーション試験においてバリデートされた。

カニクイザルの血漿中タファシタマブを定量するための新たな生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションが、GLP 準拠の 13 週間反復静脈内投与毒性試験の開始前に、GLP 準拠の分析法バリデーション試験として行われた。この定量法では、Fab フラグメント AbD 18759.1（ヒトモノクローナル抗タファシタマブイディオタイプ抗体）により捕捉し、抗体 6B11-E5-ECL（ECL 標識マウスモノクローナル抗タファシタマブイディオタイプ抗体）を用い検出した後、電気化学発光（ECL）を読み取った。

カニクイザルマトリックス中の ADA の測定

カニクイザル血清中の ADA を測定するために、ビオチン標識したタファシタマブ及び Sulfo-tag 標識タファシタマブを用いた ECL 法に基づく均一なブリッジングリガンド結合アッセイの適格性が確認され、カニクイザルを用いた 3 つの単回投与毒性試験で使用された。本法については、GLP 準拠 8 週間反復静脈内投与毒性試験の前に、GLP 準拠分析法バリデーション試験でバリデートした。

また、カニクイザル血漿中の ADA を測定するための ECL 法に基づく均一なブリッジングリガンド結合アッセイについて、GLP 準拠の 13 週間反復静脈内投与毒性試験の前に、GLP 準拠のバリデーション試験でバリデートした。

4.3. 吸収

4.3.1. マウスにおけるタファシタマブの薬物動態

マウスにタファシタマブを単回静脈内投与（1 mg/kg 又は 15 mg/kg）又は単回腹腔内投与（15 mg/kg）した非 GLP 適用薬物動態試験において、タファシタマブの薬物動態特性を評価した【モジュール 2.6.4、3.1 項】【モジュール 2.6.5、3.1 項】。終末相消失半減期の平均値は、3 群全体で 4.7～6.4 日の範囲であった。また、15 及び 1 mg/kg の静脈内投与時のクリアランス（CL）はそれぞれ 0.7 及び 1 mL/hr/kg であった。15 mg/kg 腹腔内投与後の平均バイオアベイラビリティは 98%であった。全体として、タファシタマブの忍容性は良好であり、マウスホモログ標的蛋白質への結合を伴わない典型的なヒト抗体の薬物動態プロファイル（すなわち、急速な初期分布相とそれに続く線形の終末消失相）を示した。

4.3.2. カニクイザルにおけるタファシタマブの薬物動態及び免疫原性

タファシタマブの薬物動態特性は、カニクイザルを用いた 5 つの独立した試験の一部として検討された（Table 2）。これらの試験のうち 3 試験は非 GLP 適用単回静脈内投与毒性試験であり、残りの 2 試験は GLP 適用反復静脈内投与毒性試験であった。いずれの試験も静脈内投与経路を用いたが、これはヒトにおけるタファシタマブの投与経路でもある。

非ヒト霊長類に対するヒト化モノクローナル抗体の投与ということから予想されるように、免疫原性、すなわち ADA の発現が認められたが、発現レベルに試験間でばらつきが見られた。ADA の存在は主にタファシタマブの CL 増加と関連していたが、その他の安全性に関連する臨床検査又は臨床所見とは関連していなかった。ADA の存在により個々の PK プロファイル又は個々のデータポイントに交絡が生じた場合、それぞれの試験報告書の規定に従い、これらのデータポイントを PK データ解析から除外した。すべての動物で十分な曝露量が得られたことから、免疫原性反応は毒性試験の結論を制限するものではなく、また、薬物動態パラメータの算出に十分なデータが得られたことから、薬物動態に関する結論を制限するものでないと考えられた。

カニクイザルを用いた非 GLP 単回静脈内投与毒性試験では 0.3～10 mg/kg の用量を検討した【モジュール 2.6.4、3.2.1.1 項】【モジュール 2.6.4、3.2.1.2 項】【モジュール 2.6.4、3.2.1.3 項】【モジュール 2.6.5、3.2 項】【モジュール 2.6.5、3.3 項】【モジュール 2.6.5、3.4 項】。カニクイザルを用いた GLP 適用 8 週間反復静脈内投与毒性試験では、タファシタマブ 2、10 又は

50 mg/kg を 2 週間間隔で 1 時間かけて計 4 回反復静脈内投与し、その後 90 日間の回復期間を設けた【モジュール 2.6.4、3.2.2.1 項】【モジュール 2.6.5、4.1 項】。GLP 適用 13 週間反復投与毒性試験においては、カニクイザルに 10、30 又は 100 mg/kg を 1 週間間隔で 1 時間かけて計 13 回静脈内投与し、その後 132 日間の回復期間を設けた【モジュール 2.6.4、3.2.2.2 項】【モジュール 2.6.5、4.2 項】。

タファシタマブ 0.3 mg/kg 単回投与を受けた動物で高い CL（8.328 mL/day/kg）及び短い終末相消失半減期（4.650 日）が見られたが、0.3 mg/kg を投与された動物はいずれも ADA 陽性であったことから、0.3 mg/kg 標的介在性の薬物消失又は ADA の存在に起因する可能性があると考えられた。一方、13 週間反復投与毒性試験において、タファシタマブを高用量（10、30 及び 100 mg/kg/週）で投与したとき、明らかな用量と血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）に線形性が認められた。8 週間反復投与試験の 2～50 mg/kg の用量においても用量比例性が認められた。

PK パラメータは、異なる試験間及び試験内の群間で概ね一致していた。タファシタマブの定常状態における分布容積（V_{ss}）は 52.57～124.32 mL/kg であり、血漿容積と細胞外容積（Davies and Morris 1993）の間の分布が示唆された。0.3 mg/kg の投与を受けた動物を除けば、CL は 4.313～7.37 mL/day/kg の範囲であり、算出された終末相消失半減期の平均値は試験間及び試験群間で 7.720～14.203 日の範囲であった。

13 週間反復投与試験は、3 つの投与群に各 10 例が割り付けられ、いずれの動物にも免疫原性が認められなかったことから、統計学的に最も信頼性の高い PK パラメータが得られる試験と考えられる。この試験の全群の動物から求めた終末相消失半減期平均値（回復期から推定）は 305 時間（12.7 日）、CL 平均値（初回投与から推定）は 0.29 mL/hr/kg（7.02 mL/day/kg）であった。4、7 及び 13 回反復投与後の C_{max} ベースで求めた平均蓄積比はそれぞれ 1.54、1.68 及び 1.87、$AUC_{(0\text{-}144)}$ ベースで求めた平均蓄積比はそれぞれ 1.77、2.08 及び 2.32 であった。最高用量の 100 mg/kg を 13 回投与後に観察された動物の 13 回目投与後に観察された C_{max} の平均値は 4,591 µg/mL（雄 5,220 µg/mL、雌 3,970 µg/mL）、初回投与後の $AUC_{0\text{-}144\ hr}$ は約 8,375 µg· day/mL（雄 215,000 µg·hr/mL = 8,958 µg· day/mL、雌 187,000 µg·hr/mL = 7,792 µg· day/mL）であった。これは、海外第 2a 相臨床試験 MOR208C201 において、タファシタマブ 12 mg/kg1 週間間隔単剤投与を受けたヒトで認められた値［サイクル 3 の Day 22（12 回目投与後）の C_{max} 平均値 547.4 µg/mL、初回投与後の $AUC_{0\text{-}t\ last}$ 平均値 914.3 µg· day/mL］の約 8～9 倍高いものであった。

カニクイザルを用いたすべての試験において、タファシタマブの曝露量パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$）は雌雄で同様であり、性差はないことが確認された。

タファシタマブの軽鎖の 33 位の脱アミド化により、アスパラギンがアスパラギン酸又はイソアスパラギン酸に置換されると、タファシタマブとその標的である CD19 との結合が阻害される。この脱アミド化は *in vivo* でも薬物投与後に起こると予想される。生物活性を有するタファシタマブ（すなわち、標的 CD19 に結合することができる薬剤）を検出するために新たな生体試料中薬物濃度分析法を開発し、13 週間静脈内反復投与毒性試験で得られた試料をこの生体試料中薬物濃度分析法で追加分析した結果、カニクイザルにタファシタマブを 1 週間間隔投与期間中の標準的な PK アッセイで測定した血漿中タファシタマブ濃度と生物活性を示す血漿中タファシタマブ濃度の間に有意差は認められなかった【モジュール 2.6.4、8.1 項】【モジュール 2.6.5、16.1 項】。

以上、タファシタマブは細胞抗原を標的とするカニクイザルにおけるヒト抗体の典型的な PK プロファイルを示した。静脈内投与後、急速な初期分布相とそれに続く線形の消失相が見られ、濃度推移からは典型的な 2 コンパートメント PK プロファイルが示された。標的介在性薬物消失（TMDD）の影響は、1 mg/kg 未満の用量又は同程度の血清中又は血漿中薬物濃度でのみ認められた。

4.4. 分布

タファシタマブの分布試験は実施しなかった。

4.5. 代謝

ICH S6（R1）バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価に従い、代謝試験は実施しなかった。タファシタマブは静脈内投与されるタンパク質であることから、より小さなペプチド及び個々のアミノ酸に分解されると予想される。

4.6. 排泄

タファシタマブの排泄試験は実施しなかった。

4.7. 薬物動態学的薬物相互作用

タファシタマブの薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

5. 毒性試験

タファシタマブの毒性試験として、Table 3 に示す試験を実施した。

これらの試験について、以下にその概要を示す。

Table 3: タファシタマブの毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	GLP 準拠状況	投与経路及び投与量	動物種	投与物質	試験番号
単回投与（28 日間観察）PK、PD、用量設定試験	非 GLP	静脈内 1 時間投与 （0.3、1、3 mg/kg）	カニクイザル	タファシタマブ	【XC9-07907】
単回投与（29 日間観察）PK、PD、毒性試験	非 GLP	静脈内 1 時間投与 （0、3 mg/kg）	カニクイザル	タファシタマブ	【XC9-08007】
単回投与（4 ヵ月間観察）PK、PD、毒性試験	非 GLP	静脈内 1 時間投与 （0、10 mg/kg）	カニクイザル	タファシタマブ	【XC9-05707】
8 週間反復投与毒性試験、TK	GLP	静脈内 1 時間投与 2 週間間隔 4 回投与 （0、2、10、50 mg/kg）	カニクイザル	タファシタマブ	【XC9-14408】
13 週間反復投与毒性試験、TK	GLP	静脈内 1 時間投与 1 週間間隔 13 回投与 （0、10、30、 100 mg/kg）	カニクイザル	タファシタマブ	【MOR208P008】
組織交差反応性試験	GLP	*ex vivo* （2、20 µg/mL）	ヒト	FITC 標識タファシタマブ	【XC9-17208a】
組織交差反応性試験	GLP	*ex vivo* （2、20 µg/mL）	カニクイザル	FITC 標識タファシタマブ	【XC9-17208b】

PK：薬物動態、PD：薬力学、TK：トキシコキネティクス、FITC：フルオレセインイソチオシアネート

5.1. 動物種の選択

カニクイザル（*Macaca fascicularis*）を用いてタファシタマブの毒性プロファイルを評価した。様々な動物種のリンパ球とタファシタマブとの交差反応性を検討した結果、タファシタマブは3.1.1 項で述べたでように、ヒト及びマカク属の CD19 を認識するが、マウス、ラット、ウサギ、イヌなどの一般的な実験動物の CD19 は認識しないと結論され、タファシタマブの FcγR に対する結合特性はヒトとカニクイザルで類似していることが確認された（3.1.2 項）ことから、タファシタマブの安全性評価に適した動物種はカニクイザルと考えられた。毒性評価に適さないと考えられたため、他の動物種を用いた毒性試験は実施しなかった。

5.2. 単回投与毒性試験

タファシタマブの薬力学、薬物動態及び毒性を検討するため、カニクイザルを用いた 3 つの非 GLP 適用単回静脈内投与薬力学（PD）/薬物動態（PK）/毒性試験を実施した【モジュール 2.6.6、2 項】【モジュール 2.6.7、5 項】。カニクイザルにタファシタマブを 0.3～10 mg/kg の用量範囲で単回静脈内投与したところ、正常 B 細胞の枯渇が認められた。このような薬理作用から予想される反応及びそれに関連するリンパ系組織の病理組織学的変化（脾臓及び鼠径リンパ節における B 細胞枯渇、脾臓胚中心の小型化）以外には、一貫した所見は認められなかった。投与終了後、リンパ球数及び組織構造はいずれも完全に正常に回復した。回復までの期間はばらつきがあり、用量依存的であった。10 mg/kg までの用量範囲で忍容性は良好であり、概略の致死量は > 10 mg/kg と考えられた。

5.3. 反復投与毒性試験

2 つの GLP 準拠の反復投与毒性試験（90 日間の回復期間を設けた 8 週間の 2 週間間隔反復静脈内投与試験及び 132 日間の回復期間を設けた 13 週間の反復静脈内投与試験）を、カニクイザルを用いて実施した。

8 週間反復静脈内投与試験において、タファシタマブを 0、2、10 及び 50 mg/kg の用量で、2 週間間隔で 8 週間、1 時間点滴静注したときの忍容性は良好で、死亡は認められなかった【モジュール 2.6.6、3.1 項】【モジュール 2.6.7、7.1 項】。一般状態、摂餌量、体重、心電図検査、眼科学的検査、尿検査、凝固検査、血液生化学的検査及び剖検では、被験物質に関連した変化は認められなかった。タファシタマブの投与により、予想された可逆性変化として、末梢血総 B リンパ球（CD3-CD20+）数の顕著な減少、リンパ球数/白血球数の減少、脾臓重量の減少及び脾臓胚中心の細胞密度の低下が認められた。これらの過剰な薬理作用に起因する所見はいずれも 90 日間の休薬期間中に正常に回復した。回復開始時期は用量依存的であった。本試験で観察された B 細胞の減少は、予測可能で、B 細胞性悪性腫瘍に対する治療的介入に必要な望ましい薬理学的作用機序によるものである。

もう 1 つの GLP 準拠の 13 週間反復静脈内投与毒性試験において、性成熟した雌雄カニクイザルにタファシタマブを 0、10、30 及び 100 mg/kg の用量で、1 週間間隔で 13 週間、1 時間静脈内点滴投与したときの忍容性は良好であり、安全性薬理及び生殖発生毒性の評価項目にも影響は認められなかった【モジュール 2.6.6、3.2 項】【モジュール 2.6.7、7.2 項】。死亡も認められなかった。体重、摂餌量、一般状態、神経行動学的所見、血圧、心電図検査、呼吸数、眼科学的検査、尿検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査及びサイトカイン分析において、本薬投与に関連した影響は認められなかった。各静脈内投与後に局所忍容性を評価した結果、投与部位に有害作用は認められなかった。

予想された薬理作用として、末梢血 CD20 陽性 B 細胞数の減少が認められた。T 細胞依存性抗体反応（TDAR）解析を用いた免疫反応の評価では、雌雄ともに、タファシタマブに関連したキーホールリンペットヘモシアニン（KLH）に対する一次反応及び破傷風トキソイド（TT）に対す

る二次反応の低下が認められた。この変化は休薬期間中の末梢血 B 細胞の再増殖後に回復した。

臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査の結果からも、タファシタマブの静脈内投与は最高用量の 100 mg/kg まで忍容性は良好と判断された。雌では月経周期に対する影響はみられず、雌雄の生殖器に病理組織学的変化は認められなかった。すべてのタファシタマブ投与群の複数例でリンパ器官（脾臓、腸間膜及び下顎リンパ節）のリンパ濾胞内胚中心の欠損が認められたが、132 日間の休薬期間終了までに完全に回復した。

末梢血 B 細胞数、血清中 IgG 濃度の低下、KLH 及び TT に対する TDAR 反応、並びにリンパ系器官の病理組織学的変化に対するタファシタマブの影響は、被験物質の過剰な薬理作用であると考えられた。これらの変化は他の一般状態の変化を伴わず、可逆性が認められたことから、毒性変化ではないと考えられた。重要なこととして、タファシタマブ投与後に易感染性が高まることを示すエビデンスは認められなかった。

以上を要約すると、カニクイザルに 100 mg/kg までの用量で 13 週間静脈内投与したときのタファシタマブの忍容性は良好であり、タファシタマブの臨床使用時の安全性が裏付けられた。8 週間及び 13 週間反復投与毒性試験において、タファシタマブの投与は、心毒性を示す心電図所見、不整脈誘発及び血圧への影響を伴わなかった。これらの試験で認められた B 細胞の著しい減少アは、B 細胞性悪性腫瘍に対する治療薬として期待される薬理学的作用機序を示すものである。したがって、カニクイザルにおけるタファシタマブの無毒性量（NOAEL）は 100 mg/kg と考えられた。

単回静脈内投与試験では、タファシタマブの曝露量は用量依存的であり試験間で比較的一貫していた。単回静脈内投与後の C_{max} 及び AUC は、0.3～10 mg/kg の間でほぼ用量に比例して増加した。2、10 及び 50 mg/kg を 2 週間間隔で 8 週間反復静脈内投与したとき、又は 10、30 及び 100 mg/kg を週 1 回で 13 週間反復静脈内投与したとき、定常状態に達したと考えられた。

5.4. 遺伝毒性試験

タファシタマブの遺伝毒性を評価する試験は実施しなかった。ICH ガイドライン S6（R1）によれば、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の範囲と種類は、タファシタマブのようなバイオ医薬品には適切なものではなく必要とされず、大量のペプチド又はタンパク質を投与した場合、解釈不可能な結果が起こる可能性もある。タファシタマブが DNA 及び他の染色体成分に直接作用するとは考えにくいことから、遺伝毒性試験は不要と考えた。

5.5. がん原性試験

タファシタマブのがん原性を評価する試験は実施しなかった。ICH S9 ガイダンスによると、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を実施する必要はない。さらに、実施した GLP 準拠の反復投与毒性試験では、カニクイザルにタファシタマブを 1 週間間隔で 8 週間又は 2 週間間隔で 13 週間静脈内投与しても、臓器及び組織にタファシタマブに関連した前がん病変、腫瘍性病変又は非腫瘍性増殖性病変は認められなかった。これらの試験における忍容性は良好で、過剰な薬理作用から予測された可逆的な B 細胞枯渇を超えるような有害な作用は認められなかった。

5.6. 生殖発生毒性試験

タファシタマブの生殖発生毒性を評価する試験は実施しなかった。これは、予定されている効能・効果及び予定されている患者集団において、タファシタマブは催奇形性又は胚・胎児死亡を引き起こすことが知られている薬剤（レナリドミド）と併用投与されることから、容認されるべきものと考える。新たにカニクイザルを用いて胚・胎児発生に関する試験又は（拡充型）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（ePPND）を実施しても、タファシタ

マブの使用上の注意等での新たな注意喚起や情報提供に役立つものではなく、動物福祉の観点からもその実施は倫理的とは考えられない。

性成熟したカニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験において、標準的な生殖器官の病理組織学的検査及び雌の月経周期検査を実施し、タファシタマブが雌雄の受胎能に及ぼす影響を検討したが、特段の変化は認められなかった。

5.7. 幼若動物を用いた試験

幼若動物を用いた試験は実施していない。

5.8. 局所刺激性試験

タファシタマブの局所刺激性を評価する独立した試験は実施しなかった。反復投与毒性試験の一部として静脈内投与後の局所忍容性を評価したところ、注入部位に有害な作用は認められなかった。

5.9. その他の毒性試験

5.9.1. 組織交差反応性

タファシタマブの全身毒性に関連する可能性のある組織を特定するため、フルオレセインイソチオシアネート（FITC）標識タファシタマブのヒト及びカニクイザルの正常組織パネルへの結合を、カニクイザル及びヒトの正常組織の凍結切片の免疫組織化学染色により評価した【モジュール 2.6.6、9 項】【モジュール 2.6.7、17 項】。その結果、ヒト組織に対するタファシタマブの結合パターンは、公表文献（Nadler et al 1983、Nadler et al 1984、Zhou et al 1994）と一致していた。すなわち、FITC 標識タファシタマブは血液中のリンパ球に結合し、さらに多くの組織において単核白血球、形態や局在性から B リンパ球と推定されるものに結合した。骨髄中の造血前駆細胞も染色された。本試験の条件下では、これらの前駆細胞の B 細胞発生段階を明らかにすることはできなかった。

カニクイザル組織での染色は、ヒト組織での染色とほぼ一致していた。染色された細胞の種類及び染色の細胞内局在性は類似していたが、カニクイザル由来の組織における染色強度及び頻度は概して低かった。染色強度及び頻度の差の理由は不明であるが、抗原構造又は分布の種差に起因する可能性がある。

6. 総括及び結論

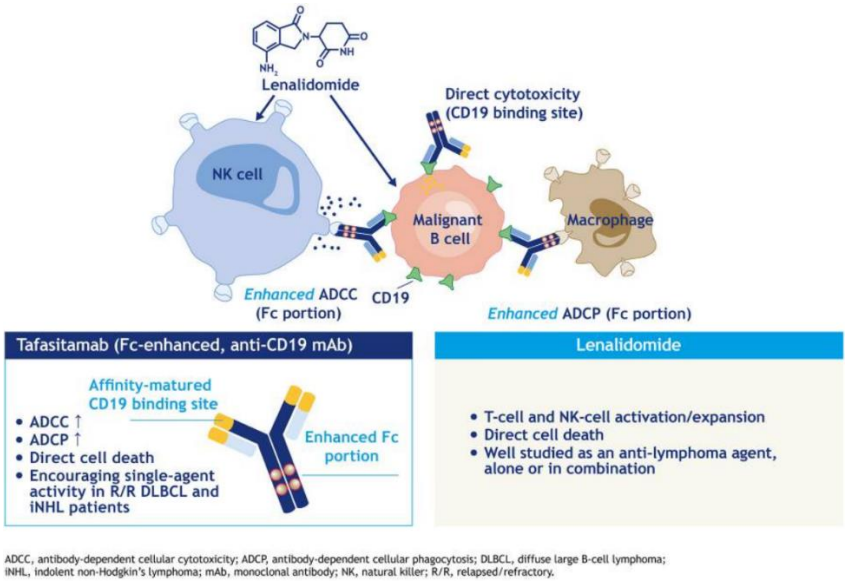
タファシタマブは、親マウス CD19 抗体 4G7 に由来する Fc 改変ヒト化 mAb である。タファシタマブはヒト B 細胞表面抗原 CD19 に高い親和性で結合する。タファシタマブの Fc 領域を改変することにより、ヒト IgG1 と比較してヒト FcγRs に対する結合親和性が増加した。タファシタマブのカニクイザル CD19 及びカニクイザル FcγR に対する結合特性がヒトに類似していたことから、毒性試験に用いる動物種としてカニクイザルを選択した。

タファシタマブは、天然の IgG1 抗体と比較して Fc 領域の改変により増強された ADCC、ADCP 等の複数の腫瘍細胞殺傷メカニズムを介して薬理作用を示す。さらに、タファシタマブはアポトーシス誘導による直接的な細胞傷害活性を媒介する（Figure 4）。*In vivo* では、マウスに異種移植したヒト CD19 陽性リンパ腫にタファシタマブを投与したところ、再現性のある統計学的に有意な腫瘍増殖速度の低下及び生存期間の延長が認められた。

レナリドミドは増殖抑制作用及び血管新生抑制作用を有し、T 細胞及び NK 細胞等の免疫エフェクターの活性を刺激し、NK 細胞数を増加させることができる（Kotla et al 2009、Gribben et al

2015）。NK 細胞はタファシタマブによる ADCC の重要なエフェクター細胞集団であることから、NK 細胞活性及び NK 細胞数に対するレナリドミドの作用により、タファシタマブが腫瘍細胞を殺傷するためのエフェクター細胞プールをより大きく、より強力にすることが期待できると考えられた（Figure 4）。実際、*in vitro* 及び *in vivo* 試験のいずれにおいても予想されたとおりに、免疫調節薬であるレナリドミドとの併用によりタファシタマブの抗腫瘍活性が増強された。これらの非臨床所見から、CD19 陽性腫瘍を Fc 領域改変抗体タファシタマブ及び NK 細胞活性化薬レナリドミドと併用投与することが支持される。これらの 2 剤は相補的な作用機序により、CD19 を発現する腫瘍細胞に対して協調的に作用すると考えられる。

Figure 4:　　タファシタマブとレナリドミド併用作用機序



出典：Düll J, Topp M and Salles G. The use of tafasitamab in diffuse large B-cell lymphoma. Ther Adv Hematol. 2021 Jul 6;12:20406207211027458.

CD19 は前駆 B リンパ球から成熟 B リンパ球の最終分化（形質細胞）まで CD20 よりも広範囲の分化段階で発現し、リツキシマブの効果が CD20 発現のダウンレギュレーション又はその他の要因により認められない状況においても CD19 発現が示されており（Gerber et al 2009、Davis et al 1999）、抗 CD20 抗体を含む免疫化学療法が適さない患者やそれらが無効であった患者に対して CD19 を標的とする治療の有効性が期待され、抗 CD19 抗体の追加は既存のリツキシマブを用いた治療法の欠点を補完すると考えられる（Hammer 2012）。FcγRIIIa の 158F アロタイプ及び FcγRIIa の 131R アロタイプを持つ FL 患者においてはリツキシマブ単剤治療後の奏効率が低く無増悪生存期間も短いと報告されている（Cartron et al 2002、Weng and Levy 2003）が、タファシタマブは *in vitro* 試験においてヒトのこれらのアロタイプに対して抗 CD19-IgG1 のそれぞれ 130 倍及び 11 倍の高い結合性を示した。また、CD20 特異的抗体リツキシマブとタファシタマブの併用投与でも、*in vitro* 及び *in vivo* で抗腫瘍活性の増強及び生存期間の延長効果がみられた。

NCCN ガイドライン（National Comprehensive Cancer Network 2025）では R/R FL の二次治療の preferred regimen の 1 つとして、また、日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドライン（日本血液学会 2024）でも再発 FL に対する治療選択肢の 1 つとして、リツキシマブとレナリドミドの併用療法（R^2 療法）が推奨されているが、上記の薬理試験の結果から、リツキシマブ、レナリドミドとタファシタマブの 3 剤を併用することでタファシタマブが R^2 療法に補完的に働き、その抗腫瘍効果や延命効果の向上が期待される。

また、近年、2 ライン以上の治療歴のある再発 FL に対して、タファシタマブと同じく CD19 を標的とする CAR-T 細胞療法であるチサゲンレクルユーセルが国内外で承認され、国内外の治療ガイドラインで 3 次治療の選択肢として推奨されている。CAR-T 細胞療法とタファシタマブ治

療との関係について、臨床的評価はまだ十分行われていないが、チサゲンレクルユーセルと同様の CAR コンストラクトを使用し、タファシタマブと CART19 の併用時及びタファシタマブを CART19 の前に使用した場合の抗腫瘍効果、生存期間、CART19 投与後の CRS 発現に与える影響とその機序の検討が行われ、タファシタマブを用いた治療はその後に行われる CAR-T 細胞療法の有効性を損なうことがなく、逆に CRS の発現を抑え、その治療成績向上に寄与する可能性が示された。

タファシタマブは、カニクイザルに 0.3～100 mg/kg の用量範囲を投与したとき、副次的薬理作用として末梢血からの B 細胞枯渇をもたらした。末梢血中の B 細胞枯渇は休薬期間中に回復した。

カニクイザルを用いた毒性試験で認められた末梢血 B 細胞数の減少及び複数のリンパ系器官の病理組織学的変化（脾臓、腸間膜及び下顎リンパ節のリンパ濾胞における胚中心の欠損）は、過剰な薬理作用によるものと考えられた。

反復投与毒性試験で評価した安全性薬理評価項目では、生命維持に必要な器官（心血管系、呼吸系、中枢神経系）の機能に対する望ましくない影響は認められなかった。重要なこととして、カニクイザルにタファシタマブを 13 週間投与しても、易感染性が高まったことを示す所見は認められなかった。

タファシタマブの毒性試験では、有害作用及び標的臓器毒性は認められなかった。また、ヒト及びカニクイザルの正常組織を用いた組織交差反応性試験において、オフ・ターゲットへの結合はみられなかった。

以上のように、主要な毒性試験の結果から、カニクイザルに最大 100 mg/kg を 13 週間反復静脈内投与したときのタファシタマブの忍容性は良好であり、タファシタマブは臨床において安全に使用しうることが示された。これらの試験で認められた、B 細胞の著しい減少は、B 細胞性悪性腫瘍に対する治療薬に期待される薬理学的作用メカニズムを示すものである。

タファシタマブは、カニクイザルにおいて、細胞抗原を標的とするヒト化抗体の典型的な PK プロファイルを示した。静脈内投与後の血清中濃度推移は、急速な初期分布相とそれに続く線形の消失相を示し、典型的な 2 コンパートメント PK プロファイルが確認された。タファシタマブの曝露量パラメータは雌雄で同様であり、性差はないことが確認された。反復投与試験では、2～100 mg/kg の用量で用量線形性が認められた。カニクイザルに 100 mg/kg（NOAEL）を投与したときの最高血清中濃度（13 回目投与後の C_{max}）及び曝露量（初回投与後の $AUC_{0\text{-}144hr}$）の平均値は、海外第 2a 相臨床試験 MOR208C201 で 12 mg/kg を 1 週間間隔で静脈内点滴投与したときの値の約 8～9 倍であったことから、安全域は十分であると考えられる。

非ヒト霊長類におけるヒト化モノクローナル抗体投与ということから予測されるとおり、免疫原性、すなわち ADA の発現が認められた。ADA の存在はタファシタマブのクリアランス増加と関連していたが、その他の安全性に関連する臨床検査又は臨床所見とは関連していなかった。毒性試験で用いられた動物のタファシタマブ曝露量は十分であったため、検出された免疫原性反応は毒性試験の結論を制限するものではなく、また、薬物動態パラメータの算出に十分なデータが得られていたため、薬物動態に関する結論を制限するものでもなかった。動物における免疫反応にはばらつきがあり、ヒトでの抗体産生の可能性を予測するものではないことが一般的に受け入れられている（ICH S6 ガイドライン）。

結論として、一連の非臨床毒性試験及び薬物動態/トキシコキネティクス試験において、タファシタマブの特性が十分に明らかにされたと考えられ、臨床的に重要な所見は認められなかった。非臨床プロファイルから、進行がん患者に臨床推奨用量でタファシタマブを安全に使用しうると考えられる。

7. 参考文献

Awan FT, Lapalombella R, Trotta R, et al. CD19 targeting of chronic lymphocytic leukemia with a novel Fc-domain-engineered monoclonal antibody. Blood. 2010 Feb 11;115(6):1204-1213.

Blanc V, Bousseau A, Caron A, et al. SAR3419: an anti-CD19-Maytansinoid Immunoconjugate for the treatment of B-cell malignancies. Clin Cancer Res. 2011 Oct 15;17(20):6448-6458.

Cartron G, Dacheux L, Salles G, et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcgammaRIIIa gene. Blood 2002 Feb 1;99(3):754-758.

Davies B and Morris T. Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. Pharmaceutical Research. 1993 10(7):1093-1095.

Davis TA, Czerwinski DK, Levy R. Therapy of B-cell lymphoma with anti-CD20 antibodies can result in the loss of CD20 antigen expression. Clin Cancer Res 1999;5:611-615.

Düll J, Topp M and Salles G. The use of tafasitamab in diffuse large B-cell lymphoma. Ther Adv Hematol. 2021 Jul 6;12:20406207211027458.

Edelman GM, Cunningham BA, Gall WE, et al. The covalent structure of an entire gammaG immunoglobulin molecule. Proc Natl Acad Sci U S A. 1969 May;63(1):78-85.

Gerber HP, Kung-Sutherland M, Stone I, et al. Potent antitumor activity of the anti-CD19 auristatin antibody drug conjugate hBU12-vcMMAE against rituximab-sensitive and ‑resistant lymphomas. Blood 2009;113:4352-4361.

Gribben JG, Fowler N, Morschhauser F. Mechanisms of action of lenalidomide in B cell Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2015 Sep 1;33(25):2803-2811.

Hammer O. CD19 as an attractive target for antibody-based therapy. MAbs 2012;4:571-577.

Her JH, Pretscher D, Patra-Kneuer M, et al. Tafasitamab mediates killing of B-cell non-Hodgkin's lymphoma in combination with γδ T cell or allogeneic NK cell therapy. Cancer Immunol Immunother. 2022 Nov;71(11):2829-2836.

Horton HM, Bernett MJ, Pong E, et al. Potent in vitro and in vivo activity of an Fc-engineered anti-CD19 monoclonal antibody against lymphoma and leukemia. Cancer Res. 2008 Oct 1;68(19):8049-8057.

Kotla V, Goel S, Nischal S, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. J Hematol Oncol. 2009 Aug 12;2:36.

Lapalombella R, Yu B, Triantafillou G, et al. Lenalidomide down-regulates the CD20 antigen and antagonizes direct and antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab on primary chronic lymphocytic leukemia cells. Blood. 2008 Dec 15;112(13):5180-5189.

Lazar GA, Dang W, Karki S, et al. Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Mar 14;103(11):4005-4010.

Lazar GA, Desjarlais JR, Jacinto J, et al. A molecular immunology approach to antibody humanization and functional optimization. Mol Immunol. 2007 Mar;44(8):1986-1998.

Liu Y, Fang Y, Chen X, Wang Z, et al. Gasdermin E-mediated target cell pyroptosis by CAR T cells triggers cytokine release syndrome. Sci Immunol. 2020 Jan 17;5(43):eaax7969.

Manriquez Roman C, Sakemura RL, Jin F, et al. Assessment of chimeric antigen receptor T cell-associated toxicities using an acute lymphoblastic leukemia patient-derived xenograft mouse model. J Vis Exp. 2023;192:e64535.

Nadler LM, Anderson KC, Marti G et al. B4, a human B lymphocyte-associated antigen expressed on normal, mitogen-activated, and malignant B lymphocytes. J Immunol 1983 July;131(1):244-250.

Nadler LM, Korsmeyer SJ, Anderson KC et al. B cell origin of non-T cell acute lymphoblastic leukemia. A model for discrete stages of neoplastic and normal pre-B cell differentiation. J Clin Invest 1984 August;74(2):332-340.

National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas Version 2.2025. 2025.

Patra-Kneuer M, Chang G, Xu W, et al. Activity of tafasitamab in combination with rituximab in subtypes of aggressive lymphoma. Front Immunol. 2023 Jul 31;14:1220558.

Sakemura R, Bansal A, Siegler EL, et al. Development of a clinically relevant reporter for chimeric antigen receptor T-cell expansion, trafficking, and toxicity. Cancer Immunol Res. 2021;9(9):1035-1046.

Sakemura RL, Manriquez Roman C, Horvei P, et al. CD19 occupancy with tafasitamab increases therapeutic index of CART19 cell therapy and diminishes severity of CRS. Blood. 2024 Jan 18;143(3):258-271.

Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. Oncogene 2003;22:7359-7368.

Sterner RM, Sakemura R, Cox MJ, et al. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts. Blood. 2019;133(7):697-709.

Terui Y, Mishima Y, Sugimura N, et al. Identification of CD20 C-terminal deletion mutations associated with loss of CD20 expression in non-Hodgkin's lymphoma. Clin Cancer Res 2009;15:2523-2530.

Tsuchiya K. Switching from Apoptosis to Pyroptosis: Gasdermin-Elicited Inflammation and Antitumor Immunity. Int J Mol Sci. 2021 Jan 4;22(1):426.

Weng WK, Levy R. Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2003 Nov 1;21(21):3940-3947.

Woyach JA, Awan F, Flinn IW et al. A Phase I Trial of the Fc Engineered CD19Antibody XmAb®5574 (MOR00208) Demonstrates Safety and Preliminary Efficacy in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood. 2014 Dec 4; 124(24):3553-3560.

Zalevsky J, Leung IW, Karki S, et al. The impact of Fc engineering on an anti-CD19 antibody: increased Fcgamma receptor affinity enhances B-cell clearing in nonhuman primates. Blood. 2009 Apr 16;113(16):3735-3743.

Zhou LJ, Smith HM, Waldschmidt TJ, et al. Tissue-specific expression of the human CD19 gene in transgenic mice inhibits antigen-independent B-lymphocyte development. Mol Cell Biol 1994 June;14(6):3884-3894.

一般社団法人 日本血液学会（編）. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2024 年版、第 II 章 リンパ腫、1 濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma：FL）金原出版, 2024（Accessed on Mar11, 2025. http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_1.html#soron）