目次

略語一覧 2
1. まとめ 3
2. 単回投与毒性試験 5
2.1. カニクイザルにおける単回静脈内投与 28 日間観察用量設定毒性試験（XC9-07907、非 GLP 試験） 5
2.2. カニクイザルにおける単回静脈内投与後 29 日間観察毒性試験（XC9-08007、非 GLP 試験） 6
2.3. カニクイザルにおける単回静脈内投与 4 ヵ月観察毒性試験（XC9-05707、非 GLP 試験） 7
3. 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 8
3.1. カニクイザルにおける 8 週間（2 週間間隔 4 回）反復静脈内投与毒性試験及び 90 日間回復性試験（XC9-14408、GLP 試験） 8
3.2. カニクイザルにおける 13 週間（1 週間間隔 13 回）反復静脈内投与毒性試験及び 132 日間回復性試験（MOR208P008、GLP 試験） 9
4. 遺伝毒性試験 11
5. がん原性試験 12
6. 生殖発生毒性試験 12
7. 幼若動物を用いた試験 12
8. 局所刺激性試験 12
9. その他の毒性試験 12
9.1. フルオレセイン標識タファシタマブとヒト正常組織との交差反応性試験（XC9-17208a、GLP 試験） 12
9.2. フルオレセイン標識タファシタマブとカニクイザル正常組織との交差反応性試験（XC9-17208b、GLP 試験） 13
10. 考察及び結論 14
11. 参考文献 16

表一覧

Table 1: タファシタマブの毒性試験プログラム 4
Table 2: タファシタマブの PK パラメータ（雄性サル、単回静脈内投与、XC9-07907） 5
Table 3 : タファシタマブの PK パラメータ（雌雄サル、単回静脈内投与、XC9-08007） 6
Table 4 : タファシタマブの PK パラメータ（雌雄サル、単回静脈内投与、XC9-05707） 7
Table 5: タファシタマブの TK パラメータ（雌雄サル、2 週間間隔 4 回反復静脈内投与、XC9-14408） 9
Table 6: タファシタマブの TK パラメータ平均値（雌雄サル、1 週間間隔 13 回反復静脈内投与、MOR208P008） 11

略語一覧

用語	定義	
ADA	Anti-Drug Antibody	抗薬物抗体
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area Under the Plasma (Serum) Concentration-Versus-Time Curve (TimeZero to Infinity)	0 時点から無限大まで外挿した血漿（血清）中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the plasma (Serum) concentration-time curve extrapolated to time of infinity	0 時間から t 時間までの血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
ePPND	Enhanced pre- and postnatal developmental	拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験
Fc	Constant Fragment	定常フラグメント
FcγR	Fcγ Receptors	Fcγ 受容体
FITC	Fluorescein Isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
GLP	Good Laboratory Practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
KLH	Keyhole Limpet Hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
mAb	Monoclonal Antibody	モノクローナル抗体
NK	Natural Killer	ナチュラルキラー
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level	無毒性量
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
$T_{1/2}$	Time for plasma concentration to reduce by 50%	血中半減期
TDAR	T-Cell Dependent Antibody Response	T 細胞依存性抗体反応
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	Time to Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度到達時間
TT	Tetanus Toxoid	破傷風トキソイド
V_{ss}	Volume of Distribution at Steady State	定常状態における分布容積

1. まとめ

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 又は XmAb5574）は、CD19 に結合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。マウス mAb 4G7 の可変領域のヒト化及び親和性成熟により得られたヒト免疫グロブリン G（IgG）1/2 ハイブリッド抗体で（Lazar et al 2007）、重鎖定常領域 CH2 ドメインの 2 つのアミノ酸置換（S243D 及び I336E）が導入された結果、すべての Fcγ 受容体（FcγR）に対する結合親和性が増強されている（Lazar et al 2006）。タファシタマブのアミノ酸配列は、G331A（IgG 1 由来）と S243D 及び I336E のアミノ酸置換を除き、CH1 及びヒンジ領域は IgG 1 と同一であり、CH2 及び CH3 ドメインは IgG 2 と同一である。

カニクイザルを用いてタファシタマブの毒性を評価した。毒性評価に用いる動物種選択のため、各種動物の CD19 発現リンパ球とタファシタマブの交差反応性を検討した結果、タファシタマブはヒト及びマカク属の CD19 を認識するが、イヌ、ウサギ、ラット、マウスといった一般的な実験系の CD19 を認識しないと結論された【モジュール 2.6.2、2.1.2 項】。また、ヒトとカニクイザルの FcγR に対するタファシタマブの結合特性は類似していたことから【モジュール 2.6.2、2.1.4 項】、薬理学的反応性が人に類似していると考えられるカニクイザル（*Macaca fascicularis*）を毒性試験に用いる適切な動物種として選択した。

非 GLP 適用単回投与薬力学（PD）/薬物動態（PK）/毒性試験 3 試験【XC9-07907】、【XC9-08007】及び【XC9-05707】、並びに GLP 適用の反復投与毒性試験として、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【XC9-14408】及び 132 日間の回復期間を設けた 13 週間の 1 週間間隔反復静脈内投与試験【MOR208P008】の 2 試験を実施した。実施したすべての一般毒性試験には臨床投与経路（静脈内投与）を用いた。反復投与毒性試験（XC9-14408 及び MOR208P008）では、コンコミタントトキシコキネティクス（TK）及び静脈内投与時の局所刺激性についても検討した。

ICH S6（R1）、ICH S9 及び ICH S7a ガイドラインに従い、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（XC9-14408 及び MOR208P008）に、生命維持に必要な器官（心血管系、呼吸器系、中枢神経系）の機能に関する安全性薬理パラメータのモニタリングを組み入れて実施した。

In vivo においてタファシタマブの標的となる可能性のある組織を特定するため、ヒト及びカニクイザルの正常組織パネルを用いて、GLP に準拠した組織交差反応性試験【XC9-17208a】及び【XC9-17208b】を実施した

なお、ICH S6（R1）及び ICH S9 ガイドラインに従って、タファシタマブの遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施しなかった。すなわち、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から、遺伝毒性試験は不要と考えた。また、タファシタマブは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た。

また、タファシタマブの生殖発生毒性を評価する試験についても実施しなかった。その理由は予定される効能・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である。タファシタマブについてカニクイザルを用いた胚・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不要と考えた。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、雌の生殖器の標準的な病理組織学的検査及び月経周期の評価によりタファシタマブが雌の受胎能に影響を及ぼす可能性を検討したが、変化は認められなかった。

タファシタマブの毒性試験プログラムの概略を Table 1 に示す。

Table 1:　　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

カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験（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 1 相製造工程（CMC1）により生成したものであるが、海外第 1 相試験【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。

実施された毒性試験において有害反応又は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では、本来の標的とは異なる分子への結合を示唆する所見は認められなかった。

反復投与毒性試験で評価した安全性薬理パラメータにおいて、生命維持に必要な器官（心血管系、呼吸器系、中枢神経系）に対する好ましくない影響は認められなかった。その他に重要な点として、カニクイザルにタファシタマブを 13 週間投与しても、感染症に対する感受性の上昇は認められなかった。

なお、カニクイザルを用いた毒性試験で認められた末梢 B 細胞数の低下及び複数のリンパ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細胞密度低下）は、過剰な薬力学的作用と考えられる。

以上より、毒性試験の結果から、カニクイザルにタファシタマブを 100 mg/kg までの用量で 13 週間反復静脈内投与したときの忍容性は良好であり、タファシタマブの臨床使用は可能であると考えられた。

2. 単回投与毒性試験

2.1. カニクイザルにおける単回静脈内投与 28 日間観察用量設定毒性試験（XC9-07907、非 GLP 試験）

カニクイザル（雄 2 例/群）にタファシタマブ（ロット番号 [redacted]）0.3、1 又は 3 mg/kg を 1 時間かけて単回静脈内投与し、その後 28 日間にわたり、その忍容性、薬力学及び PK を、非 GLP 試験により評価した【XC9-07907】。

方法：

タファシタマブの投与日を Day 1 とし、一般状態を投与前、投与中及び投与 2 時間後（±15 分）、投与後週 1 回及び Day 28 に観察し、体重測定を投与前及び投与後試験最終日まで週 1 回測定した。また、血液学的検査、末梢血のフローサイトメトリー、PK 及び抗薬物抗体（ADA）評価のための血液検体を規定の間隔で採取した。溶媒対照群は設けず、剖検は行わなかった。

結果：

カニクイザルにタファシタマブ 0.3、1 及び 3 mg/kg を単回 1 時間静脈内投与したときの忍容性は良好であった。いずれの用量でも一般状態及び体重には、被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

一方、被験物質に関連した検査値の変化が 0.3 mg/kg 以上の群で認められた。軽度で用量依存的な総リンパ球数の減少が Day 2 及び 3 に見られたが、その後急速に回復し、Day 4 にはベースラインの 50%以上となった。タファシタマブの投与により、末梢血中の B リンパ球及び B リンパ球部分集団が投与後 24 時間以内に用量依存的に減少し、Day 28 までにベースライン値への回復が、完全ではないが認められた。わずかだが用量依存的なナチュラルキラー（NK）細胞の減少が投与後の最初の測定時点（投与後 24 時間）にすべての用量群で認められた。Day 4（0.3 mg/kg）、Day 22（1 mg/kg）又は Day 28（3 mg/kg）までにベースラインまで回復した。

0.3 mg/kg 以上の用量で、1 mg/kg 投与群の 1 例を除く 6 例中 5 例の動物に ADA が認められた。ADA の存在からは、0.3 及び 3 mg/kg の用量レベルのサルではともにタファシタマブに対する中程度の免疫応答が起きたと考えられ、1 mg/kg 投与群の残りのサルでは低い免疫応答が起きたと考えられた。

Table 2 に示すように、タファシタマブの最高血清中濃度（C_{max}）は 0.3～3 mg/kg の間で用量に比例して増加した。クリアランス、分布容積、最高血清中濃度到達時間（T_{max}）及び半減期には強い用量依存性は認められなかった。

Table 2: タファシタマブの PK パラメータ（雄性サル、単回静脈内投与、XC9-07907）

投与量 (mg/kg)	性別	例数	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-t} (µg· day/mL)	AUC_{0-inf} (µg· day/mL)	$T_{1/2(term)}$ (days)
0.3	雄	2	8.31	1.083	22.54	37.21	4.650
1	雄	2	29.45	2.042	97.67	225.87	9.067
3	雄	2	97.17	1.542	292.37	617.51	7.720

平均値、AUC_{0-t} は単回投与時から Day 8 までの AUC（一部動物の血清中タファシタマブ濃度推移に、ADA 発現と相関する Day 8 以降の消失速度の上昇が認められた。ADA を介した薬物クリアランスが疑われたため、PK 解析では Day 8 以降の血清中タファシタマブ濃度を打ち切り扱いとした。）

出典：XC9-07907 Appendix 7 Table 4

結論：

タファシタマブの忍容性は良好であった。用量依存的な B リンパ球数の減少及び軽度で一過性の総リンパ球数の減少が認められた。総リンパ球数及び NK 細胞の減少は Day 3 以降に回復した。これらの反応は被験物質の薬理作用（過剰な薬力学的作用）による二次的変化と考えられ、タファシタマブによる毒性変化ではないと考えられた。本試験の結果から、タファシタマブの単回静脈内投与による概略の致死量は > 3 mg/kg と考えられた。

2.2. カニクイザルにおける単回静脈内投与後 29 日間観察毒性試験（XC9-08007、非 GLP 試験）

カニクイザル（雌雄各 2 例/群）にタファシタマブ（ロット番号 [redacted]）、XENP5603（抗 CD19-IgG1、【モジュール 2.6.2、Table 1】参照）又は XENP6270 3 mg/kg を 1 時間かけて単回静脈内投与（Day 1）後、29 日間にわたりその毒性、薬力学及び PK を非 GLP 試験により評価した【XC9-08007】。溶媒対照群には同日に同容量の溶媒を 1 時間かけて単回静脈内投与した。本文書においては、タファシタマブ投与群及び溶媒対照群のデータのみを要約する。

方法：

体重（馴化期間及び試験期間中週 1 回並びに剖検日）、一般状態（1 日 2 回、Day 1 のみ投与 1~2 時間後にも 1 回）、摂餌量（定性的評価、1 日 1 回朝食前）の評価と、血液学的検査、凝固検査、血液生化学的検査、フローサイトメトリー、PK 及び ADA の評価のための血液検体を規定の間隔で採取した。

Day 29 に全例を剖検に供し、肉眼観察及び病理学的検査を行い、臓器重量測定を行った。また、リンパ球サブセットのフローサイトメトリー評価のため、左鼠径リンパ節及び脾臓並びに骨髄穿刺液（剖検前に鎮静状態の動物から採取）を採取した。右鼠径リンパ節の CD20 陽性細胞を免疫組織化学染色により分析した。

結果：

カニクイザルにタファシタマブ 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの忍容性は良好であった。一般状態、摂餌量、体重、血液生化学的検査、剖検及び臓器重量には被験物質に関連した変化は認められなかった。

タファシタマブ投与後に末梢血、骨髄、鼠径リンパ節及び脾臓中の B リンパ球数の顕著な減少が認められたが、溶媒対照群には認められなかった。末梢血中の CD3-CD20+、CD3-CD40+及び CD 40+CD20+細胞の顕著な減少が投与後最初の 24 時間に認められ、Day 22～29 に最低値に達した。被験物質に関連のある病理組織学的所見は、タファシタマブを投与された雄 1 例の脾臓における胚中心の小型化のみであった。この反応は、被験物質の薬理作用から予測される結果であると考えられた。

タファシタマブ 3 mg/kg 投与群 4 例における主な PK パラメータは Table 3 のとおりであった。

Table 3：　タファシタマブの PK パラメータ（雌雄サル、単回静脈内投与、XC9-08007）

投与量 (mg/kg)	性別	例数	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$ (µg· day/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg· day/mL)	$T_{1/2(term)}$ (days)
3	雄/雌	2/2	76.2 ± 18.8	1.40 ± 0.410	455 ± 63.6	539 ± 89.5	10.7 ± 0.707

平均値 ± 標準偏差、$AUC_{0\text{-}t}$：単回投与時から Day 29 までの AUC
出典：XC9-08007 Appendix 5, Table 3

結論：

カニクイザルに対するタファシタマブ 3 mg/kg の単回静脈内投与により末梢血、脾臓、鼠径リンパ節及び骨髄中の B リンパ球が大幅に減少した。末梢血 B リンパ球の枯渇は持続性で、1 例の脾臓に病理組織学的変化がみられたが、これらの反応は被験物質の薬理作用（過剰な薬力学的作用）による二次的変化と考えられた。そのため、タファシタマブによる毒性所見は認められず、概略の致死量は > 3 mg/kg と考えられた。

2.3. カニクイザルにおける単回静脈内投与 4 ヵ月観察毒性試験（XC9-05707、非 GLP 試験）

カニクイザル（雌雄各 3 例/群）にタファシタマブ（ロット番号 [redacted]）10 mg/kg 又は溶媒を 1 時間かけて単回静脈内投与（Day 1）後、Day 120 まで毒性、薬力学及び PK を非 GLP 試験により評価した【XC9-05707】。タファシタマブ投与群及び溶媒投与群の雌雄各 1 例を、さらに Day 15、Day 85 及び Day120 屠殺群に無作為に割り付けた。

方法：

体重（馴化期間中、Day 15、45、85 及び 120 に測定）、一般状態［薬剤投与中、投与 2 時間後（±15 分）及びその後週 1 回］、摂餌量（週 2 回）の評価を行った。血液学的検査、血液生化学的検査、末梢血フローサイトメトリー、PK 及び ADA の評価のための血液検体を規定の間隔で採取した。

Day 15、Day 85 又は Day 120 に剖検を実施し、左鼠径リンパ節及び骨髄穿刺液（剖検前に鎮静させた動物から採取）について、フローサイトメトリーによる評価を実施した。免疫組織化学染色を行い、右鼠径リンパ節、腸間膜リンパ節及び脾臓の CD20 陽性細胞を同定した。

なお、本試験では当初 26 週間観察試験として計画され、Day 183 にも剖検を行う予定であったが、Day 120 に全ての所見の回復が確認されたため、Day 183 の剖検は行わず、4 ヵ月観察試験に変更した。

結果：

カニクイザルにタファシタマブ 10 mg/kg を単回投与したときの忍容性は良好であった。一般状態、摂餌量、体重、臨床検査、剖検及び器官重量測定では、被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。末梢血、骨髄、脾臓及び鼠径リンパ節では、タファシタマブの薬理作用として予測される B リンパ球の枯渇が認められた。末梢血中の B 細リンパ球数及び組織中の B リンパ球部分集団は Day 85 までに一部回復し、Day 120 までに完全に回復した。NK 細胞のごく軽度の減少が投与 24 時間後に認められたが、Day 8 までに完全に回復した。

主な PK パラメータを Table 4 に示した。クリアランス（平均値 ± 標準偏差）は 5.58±0.907 mL/day/kg であった。定常状態における分布容積（V_{ss}）の平均 ± 標準偏差は 61.89±9.79 mL/kg で、血漿容積と細胞外容積（Davies and Morris 1993）の間にあった。血清中タファシタマブ濃度推移から、PK パラメータに性差はないことが示された。

Table 4：　タファシタマブの PK パラメータ（雌雄サル、単回静脈内投与、XC9-05707）

投与量 (mg/kg)	性別	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg· day/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg· day/mL)	$T_{1/2(term)}$ (days)
10	雄/雌	3/3	294.2 ± 23.9	1.17 ± 0.09	1,274.3 ± 47.5	1,828.2 ± 279.6	8.57 ± 2.61

平均値 ± 標準偏差、$AUC_{0\text{-}t}$：単回投与時から Day15 までの AUC（ADA を介した薬物クリアランスの上昇が疑われたため、PK 解析では Day15 以降の血清中タファシタマブ濃度を打ち切り扱いとした。）
出典：XC9-05707 Appendix 7 Table 4

結論：

カニクイザルにタファシタマブ 10 mg/kg を単回静脈内投与しても毒性は認められなかった。タファシタマブの投与により、末梢血及びリンパ組織中の B 細胞数が大幅かつ持続的に減少し、NK 細胞数がごく軽度かつ一時的に減少したが、これらの薬理学的変化はタファシタマブの薬力学的作用に関連すると考えられた。概略の致死量は > 10 mg/kg と考えられた。

3. 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

3.1. カニクイザルにおける 8 週間（2 週間間隔 4 回）反復静脈内投与毒性試験及び 90 日間回復性試験（XC9-14408、GLP 試験）

カニクイザル（雌雄各 5 例/群）にタファシタマブ（ロット番号 [redacted]）2、10 又は 50 mg/kg 若しくは溶媒を、1 時間かけて 2 週間間隔で 4 回反復静脈内投与したときの毒性を 8 週間にわたり評価した後、雌雄各 2 例/群について 90 日間の休薬期間中における被験物質に関連する所見の可逆性又は持続性と遅発性毒性の有無、TK 並びに PD を GLP 試験により評価した【XC9-14408】。

方法：

体重、一般状態、摂餌量の評価を行った。また、眼科学的検査、心電図検査、尿検査を行った。血清生化学的検査、血液凝固系検査、血液学的検査、末梢血フローサイトメトリー及び ADA 解析用の検体を規定の間隔で採取した。雌雄各 3 例/群を Day 57 に投与期間終了時剖検に処し、残り雌雄各 2 例/群を Day 147 に回復期間終了時剖検に処した。

結果：

試験結果を【モジュール 2.6.7、7.1 項】に示した。

カニクイザルにタファシタマブを 2、10 及び 50 mg/kg の用量で、2 週間隔で 8 週間静脈内投与したときの忍容性は良好であった。いずれの群でも 8 週間の投与期間及び休薬期間中の死亡は認められなかった。一般状態、摂餌量、体重、心電図、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剖検においては、被験物質に関連した変化は認められなかった。

一方、血液学的検査及では、2 mg/kg 以上のタファシタマブ投与群で白血球数及びリンパ球数の減少並びに本薬の薬理作用に起因すると考えられる末梢血中の B 細胞（CD3-CD20+）数の顕著かつ可逆的な減少が認められた。末梢血における B 細胞数が回復し始める時期は用量依存的で、90 日間の回復期間終了時には大部分の動物で回復した【モジュール 2.6.2、3.2 項】。

この他に、10 又は 50 mg/kg 群の 20 例中 5 例で好中球数及び/又は血小板数の一過性の減少が認められた。好中球数及び血小板数の変化は、感染症及び出血の発現率並びにその他の臨床検査パラメータの所見と関連していなかった。これらの減少は散発的かつ一過性であり、投与期間全体を通して継続していなかったため、タファシタマブ投与との関連性は明らかではない。

投与期間終了時及び回復期間終了時の剖検では、肉眼所見では異常は認められなかった。投与期間終了時剖検において、2 mg/kg 以上のタファシタマブ投与群の雄で、脾臓の絶対重量及び相対重量の低値が認められたが、これは対照群の雄 1 例でみられた脾臓重量の異常な高値に起因するものと考えられた。

B 細胞（CD3-CD20+）の減少に対応する病理組織学的所見として、2 mg/kg 以上のタファシタマブ投与群で投与期間終了時に脾臓の胚中心の細胞密度低下が認められた。回復期間終了時の剖検では雄 1 例に軽微な脾臓胚中心の細胞密度低下が見られたのみであったことから、可逆性の変化と考えられた。

タファシタマブの TK 評価の結果、曝露量（AUC 及び C_{max}）は雌雄で同程度であった（Table 5）。

Table 5:　タファシタマブの TK パラメータ（雌雄サル、2 週間間隔 4 回反復静脈内投与、XC9-14408）

投与量	2 mg/kg		10 mg/kg		50 mg/kg	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
n	5	5	5	5	5	5
T_{max} (days)	22.5	22.5	36.5	30.9	36.5	30.9
$C_{max\ all}$ (µg/mL)	67.4	64.4	383.3	332.2	1790.4	1931.6
$AUC_{0\text{-}14\ First}$ (day·µg/mL)	259	238	1,341	1,266	6,388	6,402
$AUC_{42\text{-}56\ Last}$ (day·µg/mL)	294	257	2,143	1,527	9,362	8,932
$AUC_{0\text{-}56}$ (day·µg/mL)	1,090	1,056	7,527	6,015	32,553	33,500

ノンコンパートメントモデルに基づき算出した平均値。
$C_{max\ all}$：各個体において初回から 4 回目の投与で得られた全試料のうち最も高い血清中濃度、$AUC_{0\text{-}14\ First}$：初回投与開始から Day15 の投与直前までの AUC、$AUC_{42\text{-}56\ Last}$：最終投与開始から 14 日後の投与期間終了までの AUC、$AUC_{0\text{-}56}$：初回投与開始から投与期間終了までの AUC
出典：XC9-14408 Appendix 10, Table 6 及び 7

2 mg/kg 群の 8/10 例、10 mg/kg 群の 3/10 例及び 50 mg/kg 群の 3/10 例で ADA 反応が認められた。ADA 反応が認められた動物のうち、一部の動物（2 mg/kg 群 5/10 例、10 mg/kg 群 2/10 例及び 50 mg/kg 群 1/10 例）では血清中濃度曲の経時的推移の目視評価により、終末消失相の非線形性の低下が認められたため、一部の動物を TK パラメータの算出から除外した【モジュール 2.6.4、3.2.2.1 項】。ADA を介したクリアランスの証左が認められた動物を除外した、2 mg/kg 群 5 例（雌 2 例/雄 3 例）、10 mg/kg 群 8 例（雌 3 例/雄 5 例）、50 mg/kg 群 9 例（雌 4 例/雄 5 例）から求めた TK パラメータは【モジュール 2.6.5、4.1 項】に示した。

ADA の有無を問わず全例のデータから求めた曝露量（AUC 及び C_{max}）も、ADA を介したクリアランスの変化が認められない動物のみのデータから求めた曝露量（AUC 及び C_{max}）も、用量に比例して増加した【XC9-14408 Appendix 10、Figure 3】。

結論：

被験物質に関連した変化はいずれも毒性とはみなされなかったことから、本試験条件下における無毒性量（NOAEL）は 50 mg/kg と考えられた。

3.2.　カニクイザルにおける 13 週間（1 週間間隔 13 回）反復静脈内投与毒性試験及び 132 日間回復性試験（MOR208P008、GLP 試験）

性成熟に達したカニクイザル（雌雄各 5 例/群）にタファシタマブ（ロット番号 [redacted]）を 10、30 又は 100 mg/kg 若しくは溶媒を週 1 回、1 時間かけて 13 週間静脈内投与したときの毒性を検討するとともに、雌雄各 2 例/群について 132 日間の休薬期間中における被験物質投与による影響の可逆性及び遅発性毒性並びに TK を GLP 適用試験により評価した【MOR208P008】。

方法：

性成熟は、各雄動物の個々の射精液中に精子が存在するか、各雌動物の月経周期が連続して 2 回規則的であることにより確認した。体重、一般状態、摂餌量、血圧測定、心電図検査、呼吸数

測定、眼科学的検査、神経行動学的観察、血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固系検査、尿検査、サイトカイン分析、T 細胞依存性抗体反応（TDAR）検査、並びに血液及び組織の免疫表現型検査を投与開始前、投与期間中及び休薬期間中に行い評価した。雌動物では、月経周期を評価するために膣出血を観察した。投与期間又は休薬期間の終了時に剖検を実施し、採取した組織を用い病理組織学的検査を行った。

溶媒又はタファシタマブを投与したすべての動物について、タファシタマブ及び ADA の血漿中濃度解析用検体を、投与期間中、最終投与後及び休薬期間中に規定の間隔で採取し、評価した。

結果：

試験結果の詳細を【モジュール 2.6.7、7.2 項】に示した。

カニクイザルにタファシタマブを 10、30 及び 100 mg/kg を週 1 回 13 週間静脈内投与したときの忍容性はすべての用量で良好で、死亡は認められなかった。

体重、月経周期、摂餌量、血圧、心電図、呼吸数、眼科学的検査、神経行動学的検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査及びサイトカイン分析には、タファシタマブ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刺激性を評価したところ、投与部位に有害作用は認められなかった。

100 mg/kg 群の雌 1 例（19255F）で、タファシタマブの初回 1 時間静脈内投与中に重度の全身振戦を一過性に認めたが、60 分の投与終了後完全に消失した。対照群を含むすべての投与群で、投与期間中に軽微な全身振戦が散見された。対照群にも影響がみられたことから、この所見は被験物質の投与に関連するものではなく、投与手技に関連するものと考えられた。

臓器重量、剖検時の肉眼的検査及び病理組織学的検査の所見でも、最高用量の 100 mg/kg まで良好な忍容性が認められた。雌では月経周期への影響はみられず、雌雄生殖器の病理組織学的/顕微鏡下検査所見も認められなかった。リンパ濾胞における胚中心の欠損が、10 mg/kg 以上のタファシタマブ投与群で複数の動物（10 mg/kg 群 5/6 例、30 mg/kg 群 2/6 例、100 mg/kg 群 3/6 例）の複数のリンパ器官（脾臓、腸間膜及び下顎リンパ節）に認められたが、132 日間の回復期間中に完全に回復した。

予測されたとおり、末梢血中の CD20 陽性 B 細胞数は投与期間を通して減少した。TDAR の評価では、雌雄のいずれにおいても、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）に対する一次抗体反応及び破傷風トキソイド（TT）に対する二次抗体反応に、タファシタマブ投与に関連した低下が認められた。この変化は休薬期間中の末梢血 B 細胞の再増殖により回復した。

CD20 陽性 B 細胞の枯渇に明らかな用量反応関係が認められなかったことから、すべての用量レベルで末梢血中の CD19 が完全に飽和していることが示唆される（抗原飽和度の確認分析は実施しなかった）。B 細胞集団に対する作用の詳細な評価については、【モジュール 2.6.2、3.3 項】に示した。

末梢血中 B 細胞数、IgG 濃度の低下、KLH 及び TT に対する TDAR 反応、並びにリンパ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を示すものと考えられた。これらの変化は他の一般状態の変化を伴わず、可逆的であったことから、毒性変化ではないと考えられた。重要な点として、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。

TK 解析の詳細は【モジュール 2.6.4、3.2.2.2 項】及び【モジュール 2.6.7、3 項】及び【モジュール 2.6.7、7.2 項】に示した。タファシタマブを週 1 回、1 時間かけて静脈内投与したとき、初回投与後でも反復投与後でも最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）平均値は、タファシタマブの 1 時間投与開始後 1.25~3.2 時間であった。最高血漿中濃度（C_{max}）及び曝露量（$AUC_{0\text{-}144\ hr}$）について、検討された用量範囲内で直接的な用量線形性が示された。雄の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}144\ hr}$ は雌より

もわずかに高かった（1.1～1.4 倍）が、統計学的有意差は認められなかった（分散分析、$\alpha = 0.05$）。

ADA は 10 mg/kg 群の雄 1 例、2 測定ポイントに認められたのみで、濃度―時間曲線に顕著な ADA 産生を示唆するエビデンスも認められずなかった。

Table 6: タファシタマブの TK パラメータ平均値（雌雄サル、1 週間間隔 13 回反復静脈内投与、MOR208P008）

投与量		10 mg/kg		30 mg/kg		100 mg/kg	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
n		5	5	5	5	5	5
初回投与日（Day 1）	T_{max} (hr)	1.55	1.25	1.40	2.00	1.55	2.15
	C_{max} (µg/mL)	275	217	821	721	2,960	2,680
	$T_{1/2}$ (hr)	136	140	150	155	149	129
	$AUC_{0\text{-}144\ hr}$ (hr·µg/mL)	19,600	15,800	58,600	51,700	215,000	187,000
	CL (mL/hr/kg)	0.279	0.335	0.266	0.308	0.256	0.306
	Vz (mL/kg)	54.2	67.0	57.3	65.5	51.3	55.7
最終投与日（Day 85）	T_{max} (hr)	2.45	3.20	2.30	2.15	1.55	1.55
	C_{max} (µg/mL)	510	461	1,730	1,280	5,220	3,970
	$T_{1/2}$ (hr)	349*	242*	393*	279*	310*	256*
	$AUC_{0\text{-}144\ hr}$ (hr·µg/mL)	46,300	40,900	161,000	115,000	449,000	333,000

*：n = 2, 休薬期間開始時から求めた。
出典：MOR208P008 Attachment Toxicokinetic Analysis Phase Report Table 1:2 及び 1:5

結論：

性成熟したカニクイザルにタファシタマブを 10、30 又は 100 mg/kg の用量で週 1 回、13 週間静脈内投与したときの忍容性はおおむね良好であり、雌の生殖能評価項目に影響は認められず、試験中にモニタリングした他の毒性パラメータにも変化は認められなかった。過剰な薬理作用として、リンパ系器官における可逆的な胚中心の欠如及び末梢血中 B 細胞数の顕著な低下が認められたが、毒性とは判断されなかった。これらの影響は、血清 IgG レベルの低下及び TDAR の可逆的な低下所見と一致している。以上から、本試験におけるタファシタマブの NOAEL は 100 mg/kg と判断された。

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ていない。

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、バイオ医薬品に対しては適切なものでなく必要とされず、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。タファシタマブは 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. 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ていない。

ICH S9 ガイダンスに従えば、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。さらに、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、静脈内反復投与した毒性試験（3.1 項及び 3.2 項）では、臓器及び組織に被験物質に関連した腫瘍性又は非腫瘍性の増殖性病変は認められなかった。これらの反復投与毒性試験におけるタファシタマブの忍容性は良好であった。B 細胞枯渇という予測可能で可逆的な過剰な薬力学的作用以外の有害な作用は認められなかった。

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ていない。

タファシタマブは、予定される効能・効果及び投与患者集団において、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。新たにタファシタマブのカニクイザルを用いた胚・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において提供される注意喚起は変わることがなく、動物福祉の観点からもその実施は倫理的といえないと考える。

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（3.2 項）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の評価により、タファシタマブが雌雄の受胎能に影響を及ぼす可能性について検討したが、特に変化は認められなかった。

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。

8. 局所刺激性試験

タファシタマブの局所刺激性評価のみを目的とする試験は実施していない。

反復投与毒性試験の一部として静脈内投与後に局所忍容性を評価したところ、注射部位に有害な作用は認められなかった。

9. その他の毒性試験

9.1. フルオレセイン標識タファシタマブとヒト正常組織との交差反応性試験（XC9-17208a、GLP 試験）

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（ロット番号 [redacted]）と正常ヒト組織の凍結切片の交差反応性を GLP 適用試験により評価した【XC9-17208a】。

方法：

ヒト正常組織（少なくとも 3 例のドナーから採取）の凍結切片を、FITC 標識タファシタマブ又は FITC 標識クロムピュアヒト IgG（HuIgG-FITC、陰性対照群）それぞれ 2 µg/mL 又は 20 µg/mL の濃度で処理し、間接的酵素免疫測定法により組織への結合を検出した。

なお、陽性対照組織としてヒト扁桃腺凍結切片（CD19 発現単核白血球）を、陰性対照組織としてヒト小脳凍結切片（神経細胞）を用いた。

結果及び考察：

FITC 標識タファシタマブの 2 及び 20 µg/mL のいずれの濃度でも、陽性対照のヒト扁桃腺凍結切片の CD19 発現単核白血球が中等度から強度に染色された。2 及び 20 µg/mL のいずれの濃度においても、FITC 標識タファシタマブは陰性対照組織であるヒト小脳凍結切片（神経細胞）と特異的に反応しなかった。対照物質である HuIgG-FITC は、いずれの濃度においても、陽性対照組織及び陰性対照組織に対し特異的な反応を示さなかった。アッセイ対照スライドの染色も認められなかった。以上のことから、本アッセイは高い感度、特異度及び再現性を有することが示された。

FITC 標識タファシタマブによる染色は、以下の組織の細胞膜、細胞質及び細胞質顆粒に認められた。

- 副腎、小脳、大脳、乳腺、眼、消化管結腸、食道、小腸、胃、心臓、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、卵巣、卵管、膵臓、副甲状腺、胎盤、下垂体、前立腺、末梢神経、唾液腺、皮膚、脊髄、脾臓、横紋筋（骨格筋）、精巣、胸腺、扁桃、尿管、膀胱、子宮体、子宮頸部の単核白血球
- 血中リンパ球
- 骨髄中の造血前駆細胞

結論：

染色された単核白血球及びリンパ球は、それらの形態及び/又は局在性により B 細胞と考えられた。CD19 は B 細胞の発生段階を通して発現する B 細胞特異的マーカーであるため、この染色は予想されたものであった（Nadler et al 1983、Nadler et al 1984、Zhou et al 1994）。染色された造血前駆細胞は骨髄に存在する初期の B 細胞を代表している可能性が高いが、骨髄凍結切片の組織形態からは、被験物質により B 細胞の発生のどの段階のものが染色されたか特定するには限界があり、特定できなかった。

9.2. フルオレセイン標識タファシタマブとカニクイザル正常組織との交差反応性試験（XC9-17208b、GLP 試験）

FITC 標識タファシタマブ（ロット番号 [redacted]）と正常カニクイザル組織の凍結切片の交差反応性を GLP 適用試験により評価した【XC9-17208b】。

方法：

カニクイザル正常組織（少なくとも 2 例、可能な場合は 3 例のドナーから採取）の凍結切片を、FITC 標識タファシタマブ又は HuIgG-FITC それぞれ 20 µg/mL 又は 2 µg/mL の濃度で処理し、間接的酵素免疫測定法により組織への結合を検出した。

なお、陽性対照組織としてヒト扁桃腺凍結切片（CD19 発現単核白血球）を、陰性対照組織としてヒト小脳凍結切片（神経細胞）を用いた。

結果：

FITC 標識タファシタマブの 2 及び 20 µg/mL のいずれの濃度でも、陽性対照のヒト扁桃腺凍結切片の CD19 発現単核白血球が中等度から強度に染色された。2 及び 20 µg/mL のいずれの濃度においても、FITC 標識タファシタマブは陰性対照組織であるヒト小脳凍結切片（神経細胞）と特異的に反応しなかった。対照物質である HuIgG-FITC は、いずれの濃度においても、陽性対照組織及び陰性対照組織に対し特異的な反応を示さなかった。アッセイ対照スライドの染色も認めら

れなかった。以上のことから、本アッセイは高い感度、特異度及び再現性を有することが示された。

FITC 標識タファシタマブによる染色は、以下の組織の細胞膜、細胞質及び細胞質顆粒に認められた。

- 消化管（胃、小腸、結腸を含む）、腎臓、肺、リンパ節、脾臓、精巣、胸腺、扁桃腺、尿管、子宮頸部の単核白血球
- 血中リンパ球
- 骨髄中の造血前駆細胞

結論：

染色された単核白血球及びリンパ球は、それらの形態及び/又は局在性により B 細胞と考えられた。CD19 は B 細胞の発生段階を通して発現する B 細胞特異的マーカーであるため、この染色は予想されたものであった（Nadler et al 1983、Nadler et al 1984、Zhou et al 1994）。染色された造血前駆細胞は骨髄に存在する初期の B 細胞を代表している可能性が高いが、骨髄凍結切片の組織形態からは、被験物質により B 細胞の発生のどの段階のものが染色されたか特定するには限界があった。

タファシタマブに特異的な染色パターン（染色された細胞の種類、細胞内局在性）は、ヒト組織交差反応性試験（9.1 項）で検討されたヒト組織とカニクイザルの組織で概ね類似していた。しかしながら、カニクイザル組織パネルでは染色強度及び染色頻度が低かった。ヒト組織とカニクイザル組織との間で染色に差が認められた理由は不明であるが、カニクイザル組織の反応性エピトープに対する被験物質の結合親和性の差、ドナーの年齢や疾患状況又はその他の未知の差が考えられる。

10. 考察及び結論

毒性試験に適切な実験動物種を決定するため、毒性試験で一般的に用いられる様々な動物種のリンパ球に対するタファシタマブの結合をフローサイトメトリーにより解析した【モジュール 2.6.2、2.1.4 項】。タファシタマブは、親化合物であるマウス mAb 4G7 の結合パターンから予想されるとおり、ヒト CD19 に結合する。また、ヒト化及び親和性成熟により、タファシタマブはマカク属の CD19 にも結合した。他の一般的な試験系の CD19 陽性リンパ球への結合は認められなかった。以上より、カニクイザル（*Macaca fascicularis*）がタファシタマブの毒性評価に最も適切な動物種であると考え、他の動物種を用いた毒性試験は実施しなかった。

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、カニクイザル及びヒトの組織パネルを用いて、FITC 標識タファシタマブの正常組織凍結切片への結合を免疫組織化学染色により評価した（9.1 項及び 9.2 項参照）。

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）と一致しており、ヒトリンパ球（すなわち、B リンパ球系の造血細胞）に限定的に見られた。具体的には、FITC 標識タファシタマブは、血液中のリンパ球及び多数の組織中の単核白血球、形態及び/又は部位から B リンパ球と推定されるものに結合した。骨髄の一部の造血前駆細胞も染色された。しかしながら、これらの試験の条件下では、前駆細胞の B 細胞発達段階を決定することはできなかった。

カニクイザル組織における染色パターンは、ヒト組織でみられた染色パターンと極めて類似していた。ただし、染色された細胞型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。染色強度及び染色頻度の差の理由は不明であるが、抗原構造又は動物種間の分布の違いに起因する可能性がある。

タファシタマブの毒性及び薬力学的作用を検討するため、カニクイザルを用いて 0.3～10 mg/kg の用量範囲で一連の単回投与試験を実施した（2.1 項、2.2 項及び 2.3 項参照）。カニクイザルにタファシタマブを 0.3～10 mg/kg の用量で 1 時間かけて単回静脈内投与した結果、正常 B 細胞が有意に枯渇した。このような、予想される薬理学的反応とそれに関連するリンパ組織の病理組織学的変化（B リンパ球枯渇による脾臓の胚中心の小型化等）を除き、一貫した所見は認められなかった。10 mg/kg を投与した動物でも、投与終了後 120 日以内に末梢血中のリンパ球数及び組織中の B リンパ球部分集団は完全に正常範囲に回復した。回復期間はばらつきが大きく、用量依存的であった。

カニクイザルを用いた GLP 適合反復投与毒性試験 2 試験を実施した。

その 1 つの XC9-14408 試験（3.1 項）において、カニクイザルにタファシタマブを 2、10 及び 50 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回、1 時間かけて静脈内点滴投与し、計 8 週間投与したときの忍容性は良好で、死亡は認められなかった。一般状態、摂餌量、体重、心電図、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剖検において、タファシタマブに関連した変化は認められなかった。

タファシタマブ投与により、予想された可逆的かつ顕著な末梢血中総 B リンパ球（CD3-CD20+）数の減少、リンパ球及び白血球の絶対数の減少、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。これらの薬理学的反応はいずれも 90 日間の休薬期間中に正常に回復した。回復の開始は用量依存的であった。観察された B 細胞の減少は、B 細胞悪性腫瘍に対する治療的介入で期待される本薬の薬理学的作用機序と一致している。

もう一つのピボタル毒性試験（3.2 項）においては、性成熟したカニクイザルにタファシタマブを 10、30 及び 100 mg/kg の用量で週 1 回、1 時間かけて 13 週間静脈内投与した結果、忍容性は良好（毒性所見なし）であり、安全性薬理及び生殖に関する指標に影響を与えなかった。また、死亡も認められなかった。一般状態、摂餌量、体重、心電図、呼吸数、眼科学的検査、神経行動学的検査、尿検査、凝固検査、血液生化学的検査及び剖検にタファシタマブに関連した変化は認められなかった。点滴静脈内投与毎に局所刺激性を評価したが、投与部位に有害な影響は認められなかった。

末梢 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、タファシタマブの過剰な薬力学的作用を示すものと考えられた。これらの影響は他の一般状態の変化を伴わず可逆的であったことから、毒性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を示す所見は認められなかった。このカニクイザルを用いたピボタル試験における NOAEL は 100 mg/kg であった。

単回投与後のタファシタマブの曝露量パラメータ（C_{max} 及び AUC）は、0.3～10 mg/kg の範囲でほぼ用量比例的に増加した。2～100 mg/kg の反復投与試験においても用量線形性が認められた。カニクイザルを用いて実施し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 $AUC_{0\text{-}t}$）は雌雄で類似しており、性差がないことが確認された。カニクイザルを用いた MOR208P008 試験において 100 mg/kg 投与群（雌雄各 5 例、n = 10）で得られた最も高い C_{max} 平均値は 4,595 µg/mL（13 回目投与後の C_{max} 平均値）、最も大きな曝露量平均値は 201,000 hr･µg/mL（初回投与後の $AUC_{0\text{-}144\ hr}$ 平均値）であった。これらの値は、再発・難治性の非ホジキンリンパ腫患者を対象にした海外第 2a 相タファシタマブ単剤投与試験（MOR208C201 試験）でタファシタマブ 12 mg/kg の 1 週間間隔点滴静脈内投与で認められた最も高い C_{max} 平均値 547.4 µg/mL（サイクル 3 Day 22、12 回目点滴終了直後、【MOR208C201、Table 14.2.5.1】及び最大の曝露量平均値 21,942.5 hr･µg/mL（初回投与後の $AUC_{0\text{-}tlast}$ 平均値、【MOR208C201、Table 14.2.5.2】）の 8～9 倍であることから、安全域は十分であると考えられる。

ヒト化モノクローナル抗体のヒト以外の霊長類への投与から予想されるように、免疫原性、すなわち抗薬物抗体（ADA）の発現が認められたが、試験間でばらつきもあった。ADA の発現の

有無は主に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検査所見及び一般症状所見とは関連していなかった。したがって免疫原性反応が認められたものの、毒性試験の結論を制限するものではないと考えられた。

以上より、タファシタマブを用いて実施された一連の非臨床毒性試験及び TK 試験は、患者の安全性の担保及び予定される効能・効果での承認申請の根拠として十分であると考える。

11. 参考文献

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

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):1996-1998.

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.

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.

目次

1. 毒性：概要....2
2. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の概要....4
3. トキシコキネティクス：トキシコキネティクスデータの概要....5
4. 毒性：原薬....7
5. 単回投与毒性....8
6. 反復投与毒性：非ピボタル試験....10
7. 反復投与試験：ピボタル試験....11
7.1. カニクイザルにおける 8 週間（2 週間間隔 4 回）反復静脈内投与毒性試験及び 90 日間回復性試験....11
7.2. カニクイザルにおける 13 週間（1 週間間隔 13 回）反復静脈内投与毒性試験及び 132 日間回復性試験....16
8. 遺伝毒性試験：*IN VITRO*....22
9. 遺伝毒性：*IN VIVO*....22
10. がん原性試験....22
11. 生殖発生毒性：非ピボタル試験....22
12. 生殖発生毒性：受胎能及び着床までの初期杯発生に関する試験....22
13. 生殖発生毒性：杯・胎児発生への影響....22
14. 生殖発生毒性：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....22
15. 幼若動物における試験....22
16. 局所刺激....23
17. その他の毒性試験：組織交差反応性試験....24

1. 毒性：概要

Test Article: tafasitamab

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Single-Dose Toxicity								
Single-dose PD and PK range finder	Cynomolgus Monkey	Intravenous (1-hr infusion)	once	0.3, 1, 3	No	[redacted]	【XC9-07907】	4.2.3.1
Single-dose PD, PK and Toxicity	Cynomolgus Monkey	Intravenous (1-hr infusion)	once	0, 3	No	[redacted]	【XC9-08007】	4.2.3.1
Single-dose PD, PK and Toxicity	Cynomolgus Monkey	Intravenous (1-hr infusion)	once	0, 10	No	[redacted]	【XC9-05707】	4.2.3.1
Repeat-Dose Toxicity								
Repeat-Dose Toxicity	Cynomolgus monkey	Intravenous (1-hr infusion)	8 weeks	0, 2, 10, 50 every 2 weeks	Yes	[redacted]	【XC9-14408】	4.2.3.2
Repeat-Dose Toxicity	Cynomolgus monkey	Intravenous (1-hr infusion)	13 weeks	0, 10, 30, 100 once weekly	Yes	[redacted] Germany	【MOR208P008】	4.2.3.2
Genotoxicity: No genotoxicity studies were performed with tafasitamab.								
Carcinogenicity: No carcinogenicity studies were performed with tafasitamab.								
Reproductive and Developmental Toxicity: No reproductive and developmental toxicity studies were performed with tafasitamab.								
Studies in Juvenile Animals: No studies in juvenile animals were performed with tafasitamab.								
Local Tolerance: No separate local tolerance studies were performed with tafasitamab.								

毒性：概要（続き）

Test Article: tafasitamab

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Other Toxicity Studies								
Tissue Cross-Reactivity Study	Human Tissues	Ex-vivo on cryopreserved tissue sections	NA	tafasitamab-FITC, 2 and 20 µg/mL	Yes	[redacted]	【XC9-17208a】	4.2.3.7.7
Tissue Cross-Reactivity Study	Cynomolgus Monkey Tissues	Ex-vivo on cryopreserved tissue sections	NA	tafasitamab-FITC, 2 and 20 µg/mL	Yes	[redacted]	【XC9-17208b】	4.2.3.7.7

2. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の概要

Test Article: tafasitamab

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Study Number	Location in CTD
Single-Dose						
Single-dose PD and PK range finder	Cynomolgus Monkey	Intravenous (1-hr infusion)	0.3, 1, 3	No	【XC9-07907】	4.2.3.1
Single-dose PD, PK and Toxicity	Cynomolgus Monkey	Intravenous (1-hr infusion)	0, 3	No	【XC9-08007】	4.2.3.1
Single-dose PD, PK and Toxicity	Cynomolgus Monkey	Intravenous (1-hr infusion)	0, 10	No	【XC9-05707】	4.2.3.1
Repeat-Dose						
8-Week toxicity study	Cynomolgus Monkey	Intravenous (1-hr infusion)	0, 2, 10, 50	Yes	【XC9-14408】	4.2.3.2
13-Week toxicity study	Cynomolgus Monkey	Intravenous (1-hr infusion)	0, 10, 30,100	Yes	【MOR208P008】	4.2.3.2

3. トキシコキネティクス：トキシコキネティクスデータの概要

Test Article: tafasitamab

Dose (mg/kg)	TK parameter	Cynomolgus Monkey (XC9-07907)[1] Single dose Intravenous (1-hr infusion) M	Cynomolgus Monkey (XC9-07907)[1] Single dose Intravenous (1-hr infusion) F	Cynomolgus Monkey (XC9-8007)[2] Single dose Intravenous (1-hr infusion) M	Cynomolgus Monkey (XC9-8007)[2] Single dose Intravenous (1-hr infusion) F	Cynomolgus Monkey (XC9-05707)[3] Single dose Intravenous (1-hr infusion) M	Cynomolgus Monkey (XC9-05707)[3] Single dose Intravenous (1-hr infusion) F	Cynomolgus Monkey (XC9-14408)[4] 8 Weeks, every 2 weeks Intravenous (1-hr infusion) M	Cynomolgus Monkey (XC9-14408)[4] 8 Weeks, every 2 weeks Intravenous (1-hr infusion) F	Cynomolgus Monkey (MOR208P008)[5] 13 Weeks, once weekly Intravenous (1-hr infusion) M	Cynomolgus Monkey (MOR208P008)[5] 13 Weeks, once weekly Intravenous (1-hr infusion) F
0.3	C_{max} (µg/mL)	8.31	NA								
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg· day/mL)	37.21	NA								
1	C_{max} (µg/mL)	29.45	NA								
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg· day/mL)	225.87	NA								
2	C_{max} (µg/mL)							67.4	64.4		
	$AUC_{42\text{-}56}$ (µg· day/mL)							294	257		
3	C_{max} (µg/mL)	97.17	NA	76.2							
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg· day/mL)	617.51	NA	539							
10	C_{max} (µg/mL)					294.2		383.3	332.2	510	461
	$AUC_{42\text{-}56}$ (µg· day/mL)							2,143	1,527		
	$AUC_{0\text{-}last}$ (µg· day/mL)					1,274.3				1,929	1,704
	Cumulative AUC (µg· day/mL)									21,000	17,625

トキシコキネティクス：トキシコキネティクスデータの概要（続き）

Test Article: tafasitamab

Dose (mg/kg)	TK parameter	Cynomolgus Monkey (XC9-07907)[1] Single dose Intravenous (1-hr infusion) M	Cynomolgus Monkey (XC9-07907)[1] Single dose Intravenous (1-hr infusion) F	Cynomolgus Monkey (XC9-8007)[2] Single dose Intravenous (1-hr infusion) M	Cynomolgus Monkey (XC9-8007)[2] Single dose Intravenous (1-hr infusion) F	Cynomolgus Monkey (XC9-05707)[3] Single dose Intravenous (1-hr infusion) M	Cynomolgus Monkey (XC9-05707)[3] Single dose Intravenous (1-hr infusion) F	Cynomolgus Monkey (XC9-14408)[4] 8 Weeks, every 2 weeks Intravenous (1-hr infusion) M	Cynomolgus Monkey (XC9-14408)[4] 8 Weeks, every 2 weeks Intravenous (1-hr infusion) F	Cynomolgus Monkey (MOR208P008)[5] 13 Weeks, once weekly Intravenous (1-hr infusion) M	Cynomolgus Monkey (MOR208P008)[5] 13 Weeks, once weekly Intravenous (1-hr infusion) F
30	C_{max} (µg/mL)									1,730	1,280
	$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·day/mL)									6,708	4,792
	Cumulative AUC (µg·day/mL)									68,750	55,417
50	C_{max} (µg/mL)							1,790.4	1,931.6		
	$AUC_{42\text{-}56}$ (µg·day/mL)							9,362	8,932		
100	C_{max} (µg/mL)									5,220	3,970
	$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·day/mL)									18,708	13,875
	Cumulative AUC (µg·day/mL)									215,833	172,500

[1] (XC9-07907): Means for males, Table 4 of Pharmacokinetic Interpretive Report (Appendix 7 of study report of XC9-07907).

[2] (XC9-8007): Data for males and females combined, Table 3 of Pharmacokinetic Interpretation Report (Appendix 5 of study report of XC9-8007).

[3] (XC9-05707): Data for males and females combined, Table 4 of Anti-Drug Antibody Report (Appendix 7 of study report of XC9-05707).

[4] (XC9-14408): $AUC_{42\text{-}56}$ = AUC from days 42-56, i.e., AUC_{tau}, assuming steady state after the 4th dose (Table 6 females and Table 7 males of Integrated Toxicokinetic and Anti-Drug Antibody Report Appendix 10 of study report of XC9-14408). Cmax is the observed Cmax over the entire sampling period.

[5] (MOR208P008): Data presented is from Day 85 analysis (i.e., the 13th dose). AUC data reported as µg·h/mL were converted to µg·day/mL by dividing by 24. $AUC_{0\text{-last}}$ = $AUC_{0\text{-}144}$ = AUC from 0-144 hours, i.e., an approximation for AUC_{tau}, assuming steady state after the 13th dose [Table 1.5 of Final Toxicokinetic Analysis Report, Attachment of study report of MOR208P008). In addition, the cumulative AUC (i.e., an estimation for the cumulative total exposure in the dosing phase of the study from Day 1 to Day 91 written in the text of Final Toxicokinetic Analysis Report, Attachment of study report of MOR208P008) is indicated.

4. 毒性：原薬

Test Article: tafasitamab

Batch No.	CMC Manufacturing Process	Purity (%)	GLP Compliance	Study Number	Type of Study
[redacted]	CMC 1	[redacted] [a]	No	XC9-07907 XC9-05707[c]	Single-dose PD and PK range finder Single-dose PD, PK and Toxicity
[redacted]	CMC 1	> [redacted] [a]	No	XC9-08007	Single-dose PD, PK and Toxicity
[redacted]	CMC 1	[redacted] [a]	Yes	XC9-14408	8-Week repeat-dose intravenous toxicity study in cynomolgus monkeys
[redacted]	CMC 3	[redacted] [b]	Yes	MOR208P008	13-Week repeat-dose intravenous toxicity study in cynomolgus monkeys

a - SE-HPLC (Size Exclusion High Performance Liquid Chromatography)

b - HP-SEC (High Performance Size Exclusion Chromatography)

c - Quality report (Analytical Testing Summary) for batch [redacted] included in report [redacted]

5. 単回投与毒性

Test Article: tafasitamab

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number
Cynomolgus Monkey	Intravenous (1-hr infusion)	0.3, 1, 3	2M [a]	3	n.d.	Tafasitamab was well tolerated. No test article related adverse effects were noted. The extent of decreases in B lymphocyte populations, as well as the changes in total lymphocytes, was dose-dependent. Extensive B lymphocyte depletion in the peripheral blood occurred in the initial 24 hours after intravenous administration, while the majority of recovery, following depletions in total lymphocytes and NK cells, occurred after Day 3. Partial dose-dependent recovery to baseline levels was observed in the B lymphocyte subpopulations by the end of the study (Day 28).	【XC9-07907】
Cynomolgus Monkey	Intravenous (1-hr infusion)	0, 3	2M + 2F	3	n.d.	No test article related adverse effects were noted. Tafasitamab caused a substantial depletion of B lymphocytes in peripheral blood and spleen, and one animal had slight histopathologic changes in the spleen. All findings were considered to be directly attributable to test article pharmacology.	【XC9-08007】

単回投与毒性（続き）

Test Article: tafasitamab

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number
Cynomolgus Monkey	Intravenous (1-hr infusion)	0, 10	3M + 3F [b]	10	n.d.	No test article-related adverse effects were noted. Tafasitamab caused a substantial decrease in B lymphocyte counts in peripheral blood and lymphoid tissues (bone marrow, spleen, inguinal lymph nodes) and a slight reduction in NK cell counts. Partial recovery occurred in B lymphocyte counts in peripheral blood on Day 57. A partial recovery of B lymphocyte subpopulations in tissues occurred by Day 85 and a complete recovery of B lymphocyte subpopulations in tissues occurred by Day 120. Full recovery of NK cell counts in peripheral blood occurred on Day 8. Each of these changes was considered to represent test article related exaggerated pharmacology.	【XC9-05707】

M: Male, F: Female; n.d.: not determined.

a – Study confined to in-life measures, including flow cytometry of lymphocyte subpopulations. Animals were returned to colony after the 28-day study.

b - 1M + 1F sacrificed on Days 15, 85 and 120.

6. 反復投与毒性：非ピボタル試験

タファシタマブの反復投与毒性試験（非ピボタル試験）は実施しなかった。

7. 反復投与試験：ピボタル試験

7.1. カニクイザルにおける 8 週間（2 週間間隔 4 回）反復静脈内投与毒性試験及び 90 日間回復性試験

Test Article: tafasitamab

Report Title: An 8-Week Toxicity Study of XmAb®5574 Administered by Intravenous Infusion Every Two Weeks to Cynomolgus Monkeys, with a 90-Day Recovery Period						**Study No.**【XC9-14408】			
Species/Strain: Cynomolgus Monkey		**Duration of Dosing:** 56 days (8 weeks)				**GLP Compliance:** Yes			
Initial Age: 2.5 – 5 years		**Date of First Dose:** [redacted], 20[redacted]				**Duration of Post dose:** 90 days			
Route / Method of Administration: Intravenous 1-hr infusion every 2 weeks on Days 1, 15, 29 and 43									
Vehicle/Formulation: Aqueous, isotonic phosphate buffered saline solution ([redacted] mM sodium phosphate, [redacted] mM [redacted], pH 6.0, [redacted]% (w/v) polysorbate-20).									
Special Features: None									
No Observed Adverse Effect Level[a]: 50 mg/kg									
Bi-weekly Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**2**		**10**		**50**	
Number of Animals		**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**
Toxicokinetics:									
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·day/mL)									
First Dose $AUC_{0\text{-}14}$		-	-	259	238	1341	1266	6388	6402
Last Dose $AUC_{42\text{-}56}$		-	-	294	257	2143	1527	9362	8932
All Doses $AUC_{0\text{-}56}$		-	-	1090	1056	7527	6015	32553	33500
Noteworthy Findings									
Hematology	**Day**								
WBC (10^3 cells/μL)	**-5**	12.36	14.01	12.93	12.00	11.22	8.79	9.18	11.01
	16	12.60	11.81	11.31	9.27	8.51	6.38*	7.69*	7.47*
	22	10.75	10.69	8.93	8.97	7.99	7.44*	8.28	6.65**
	146[b]	12.09	14.81	13.86	12.70	12.87	10.62	9.26	9.57

Study XC9-14408（続き）

Test Article: tafasitamab

Bi-weekly Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**2**		**10**		**50**	
Number of Animals		**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**
	Day								
Total Lymphocytes (10^3 cells/µL)	**-5**	5.74	6.46	6.42	5.91	5.68	4.73	4.75	4.39
	16	6.31	6.90	5.28	4.33*	3.79	2.87***	4.01	2.99***
	22	6.70	6.06	5.34	4.30	4.33	3.93*	4.66	3.47*
	146[b]	6.31	8.47	6.64	6.03	8.64	6.68	6.46	4.70
Flow Cytometry	**Day**								
B-Lymphocytes CD3-/CD20+ (10^3 cells/µL)	**-5**	1.92	1.93	1.32	1.94	1.55	1.27	1.12	1.28
	2	2.66	2.01	0.49	0.32	0.47	0.27	0.17	0.44
	16	2.13	1.76	0.14	0.09	0.06	0.05	0.04	0.06
	22	2.21	1.60	0.12	0.10	0.08	0.08	0.07	0.07
	146[b]	1.63	3.29	0.63	1.12	2.48	1.43	0.66	0.99
NK Cells CD3-/CD20- (10^3 cells/µL)	**-5**	0.51	0.66	0.90	0.37	0.78	0.44	0.78	0.40
	2	0.43	0.46	0.45	0.20	0.40	0.36	0.46	0.36
	16	0.35	0.44	0.58	0.32	0.45	0.15	0.45	0.23
	146[b]	0.44	0.45	0.92	0.24	0.63	0.26	0.77	0.40

StudyXC9-14408（続き）

Test Article: tafasitamab

Bi-weekly Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**2**		**10**		**50**	
Number of Animals		**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**
	Day								
Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight[c] in kg (% diff)		4.379 (5.0%)	3.063 (5.2%)	4.242 (7.3%)	3.071 (-1.6%)	4.103 (8.0%)	3.026 (2.3%)	4.498 (10.4%)	3.135 (3.8%)
Food Consumption		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy		-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography		-	-	-	-	-	-	-	-

StudyXC9-14408（続き）

Test Article: tafasitamab

Bi-weekly Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**2**		**10**		**50**	
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Terminal Sacrifice Groups	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**
No. Examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Organ Weights[d] (%)								
Heart	11.4191 g	8.4955 g	+20	+23	+9	+14	+61*	+6
Spleen	8.4143 g	2.9417 g	-16	+71	-42	+56	-46	-22
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology								
Spleen: **Germinal Center, decreased cellularity**								
Minimal[e]	-	-	2	1	1	-	1	1
Mild[e]	-	-	-	1	2	2	1	1
Moderate[e]	-	-	-	-	-	-	1	-

StudyXC9-14408（続き）

Test Article: tafasitamab

Bi-weekly Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**2**		**10**		**50**	
Terminal Sacrifice Groups	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**
POSTDOSE EVALUATION:								
No. Evaluated	2	2	2	2	2	2	2	2
Spleen Weight[d] (%)	8.4430 g	8.1533 g	-53	-42	-44	-53	-16	-53
Spleen: **Germinal Center, decreased cellularity**								
Minimal[e]	-	-	-	-	-	-	1	-

No noteworthy findings.
ANOVA and Dunnett's: * - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$ *** - $p < 0.001$

[a] NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) as reported in the study report. Depletion of B-lymphocytes, which was observed at every active dose level, represents the intended pharmacology, hence not considered adverse.

[b] At the end of the recovery period (Day 146), n = 2M/2F.

[c] Body Weight at Day -1 and percent change by Day 56. Values are group means.

[d] Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights.

[e] Number listed is the number of animals in which the observation was made.

7.2. カニクイザルにおける 13 週間（1 週間間隔 13 回）反復静脈内投与毒性試験及び 132 日間回復性試験

Test Article: tafasitamab

Report Title: MOR00208: 13-Week Intravenous Infusion Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey With a 132-Day Recovery Period						**Study No.**【MOR208P008】		
Species/Strain: Cynomolgus Monkey		**Duration of Dosing:** 13 weeks				**GLP Compliance:** Yes		
Initial Age: 4 to 6 years old		**Date of First Dose:** [redacted], 20[redacted]				**Duration of Post dose:** 132 days		
Route / Method of Administration: Intravenous 1-hr infusion once weekly								
Vehicle/Formulation: 25 mM sodium citrate, 200 mM trehalose, 0.02% (w/v) polysorbate 20, pH 6.0								
Special Features: Safety Pharmacology endpoints and T-cell dependent antibody response (TDAR) assessment included.								
No Observed Adverse Effect Level[a]: 100 mg/kg								
Weekly Dose (mg/kg)		**0 (Control**		**10**		**30**		**100**
Number of Animals		**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**
Toxicokinetics:									
$AUC_{0\text{-}144h}$ (µg·h/mL)									
1st Dose (Day 1)				19,600	15,800	58,600	51,700	215,000	187,000
3rd Dose (Day 22)				32,500	28,200	120,000	88,500	381,000	309,000
7th Dose (Day 43)				41,600	33,700	135,000	108,000	401,000	344,000
13th (Last) Dose (Day 85)				46,300	40,900	161,000	115,000	449,000	333,000
Cumulative AUC (Days 1-91)				504,000	423,000	1,650,000	1,330,000	5,180,000	4,140,000
Noteworthy Findings									
Hematology	**Day**								
Absolute Neutrophil Granulocytes (10^3 cells/µL)	**Predose[1]**	5.93	5.40	4.86	4.70	5.46	4.89	6.90	6.00
	22	6.78	4.88	7.74	2.94	4.29	2.24	5.06	2.58
	50	4.81	4.72	6.07	4.32	6.04	3.50	4.64	4.03
	85	6.35	4.78	5.97	3.83	8.00	3.59	7.44	3.47
	Recovery (129)	4.10	9.88	6.44	5.04	6.73	5.68	5.69	5.86

Study MOR208P008（続き）

Test Article: tafasitamab

Weekly Dose (mg/kg)		**0 (Control**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals		**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**
WBC (10^3 cells/µL)	**Predose[1]**	9.77	8.82	8.88	8.23	11.35	9.91	11.40	9.09
	22	13.02	9.86	13.24	7.45	10.80	8.30	10.26	6.56
	50	10.31	9.78	10.42	9.14	12.05	9.35	9.15	9.05
	85	11.42	9.18	10.29	7.72	13.89	8.31	12.33	7.52
	Recovery (129)	10.11	12.94	10.29	9.74	11.58	10.58	9.31	9.76
Total Lymphocytes (10^3 cells/µL)	**Predose[1]**	3.55	3.16	3.45	3.20	5.50	4.67**	4.20	2.76
	22	5.71	4.54	4.56	4.03	5.91	5.44	4.50	3.55
	50	5.04	4.61	3.69	4.29	5.41	5.35	4.05	4.57
	85	4.82	4.13	3.81	3.50	5.46	4.33	4.50	3.66
	Recovery (129)	5.56	2.48	3.46	4.20	4.37	4.45	3.31	3.52

Study MOR208P008（続き）

Test Article: tafasitamab

Weekly Dose (mg/kg)		**0 (Control**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals		**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**
Flow Cytometry	**Day**								
B-Lymphocytes $CD3^-/CD20^+$ (10^3 cells/µL)	**Predose[2]**	1.48	1.09	1.58	0.96	2.54	1.64	1.52	1.00
	14	1.73	1.12	0.11**	0.07**	0.08***	0.11*	0.12*	0.07**
	42	1.71	1.22	0.11**	0.10***	0.12**	0.16***	0.11**	0.10***
	92	1.60	1.03	0.12**	0.05***	0.11**	0.08*	0.08**	0.06**
	Recovery[3]	1.77	0.71	1.16	0.62	0.87	0.94	0.85	0.65
NK Cells $CD3^-/CD20^+$ (10^3 cells/µL)	**Predose[2]**	0.63	0.47	0.40	0.60	1.08	0.75	0.71	0.40
	14	1.20	0.61	0.39	0.36	0.67	0.56	0.57	0.37
	42	0.96	0.63	0.45	0.61	0.88	0.66	0.68	0.44
	92	0.80	0.49	0.44	0.38	1.09	0.57	0.58	0.28
	Recovery[3]	0.73	0.50	0.33	0.25	0.87	0.65	0.77	0.43
Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight[4] in kg (% diff)		6.3 (12.7%)	3.4 (5.9%)	6.0 (10%)	3.4 (2.9%)	6.2 (11.3%)	3.5 (5.7%)	6.0 (15%)	3.2 (6.3%)

Study MOR208P008（続き）

Test Article: tafasitamab

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (Control**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	1F displayed severe body tremor during the first 1-hr infusion
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Neurobehavioral Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Blood Pressure	-	-	-	-	-	-	-	-
Respiratory Rate	-	-	-	-	-	-	-	-
Menstrual Cycle	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-

Study MOR208P008（続き）

Test Article: tafasitamab

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (Control**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**
Cytokine Analysis (IFN-γ, IL-1ß, IL-2, IL-4, Il-6, IL-8, IL-10)	-	-	-	-	-	-	-	-
Terminal Sacrifice Groups	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
No. Examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology[5]								
Spleen								
Lack of Germinal Centers	-	-	2	3	-	2	1	2
Mesenteric Lymph Node								
Lack of Germinal Centers	-	-	-	-	-	2	-	-
Mandibular Lymph Node								
Lack of Germinal Centers	-	-	-	1	-	-	-	-

Study MOR208P008（続き）

Test Article: tafasitamab

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (Control**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**	**M:5**	**F:5**
ADDITIONAL EXAMINATIONS								
T-Cell Dependent Antibody Response (TDAR) - KLH	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓
TDAR - Tetanus Toxoid	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓
POSTDOSE EVALUATION (Recovery Week 19):	-	-	-	-	-	-	-	-
No. Evaluated	2	2	2	2	2	2	2	2

- No noteworthy findings.
ANOVA and Dunnett’s: * - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$ *** - $p < 0.001$
↑ Increased antibody response
↓ Decreased antibody response (effect was reversible following recurrence of peripheral B cells during the treatment-free recovery period).

[a] NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) as reported in the study report. Depletion of B-lymphocytes, which was observed at every active dose level, represents the intended pharmacology; hence not considered adverse.

[1] Predose samples for hematology from Predose Day 35 (males) or Predose Day 36 (females).

[2] Predose samples for immunophenotyping from Predose Day 14 (males) or Predose Day 15 (females).

[3] Recovery samples for immunophenotyping from Recovery Week 19.

[4] Weight at Predose Day 28 and percent change by Day 91. Values are group means.

[5] Number listed is the number of animals in which the observation was made.

8. 遺伝毒性試験：*In vitro*

タファシタマブの *in vitro* 遺伝毒性試験は実施しなかった。詳細は【モジュール 2.6.6、4 項】に示した。

9. 遺伝毒性：*In vivo*

タファシタマブの *in vivo* 遺伝毒性試験は実施しなかった。詳細はモジュール 2.6.6、4 項に示した。

10. がん原性試験

タファシタマブのがん原性試験は実施しなかった。詳細は【モジュール 2.6.6、5 項】に示した。

11. 生殖発生毒性：非ピボタル試験

タファシタマブの非ピボタル生殖発生毒性試験は実施しなかった。詳細は【モジュール 2.6.6、6 項】に示した。

12. 生殖発生毒性：受胎能及び着床までの初期杯発生に関する試験

タファシタマブの受胎能及び初期胚発生に関する試験は実施しなかった。

13. 生殖発生毒性：杯・胎児発生への影響

タファシタマブの胚・胎児発生に関する試験は実施していない。

14. 生殖発生毒性：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

タファシタマブの出生前及び出生後の発生に関する試験は実施しなかった。

15. 幼若動物における試験

タファシタマブの幼若動物における試験は実施しなかった。

16. 局所刺激

タファシタマブの独立した局所刺激試験は実施しなかった。詳細は【モジュール 2.6.6、8 項】に示した。

17. その他の毒性試験：組織交差反応性試験

Test article: FITC - tafasitamab

Study Title	Study Number	Concentrations	Findings
Cross-Reactivity Study of tafasitamab-FITC in Human Tissues	【XC9-17208a】	2 and 20 µg/mL	Staining with tafasitamab-FITC was observed in the plasma membrane, cytoplasm, and cytoplasmic granules of the following tissue elements: - mononuclear leukocytes in adrenal, cerebellum, cerebrum, breast-mammary gland, eye, gastrointestinal tract (colon, small intestine, stomach, esophagus), heart, kidney, liver, lung, lymph node, ovary, fallopian tube (oviduct), pancreas, parathyroid, placenta, pituitary, prostate, peripheral nerve, salivary gland, skin, spinal cord, spleen, skeletal muscle, testis, thymus, tonsil, ureter, urinary bladder, uterus (body and cervix) - lymphocytes in blood - hematopoietic precursor cells in bone marrow. The stained mononuclear leukocytes and lymphocytes were judged to be B cells based on their morphology and/or localization. This staining was judged expected since CD19 is a B cell specific marker expressed throughout B cell development. Stained hematopoietic precursor cells likely represent early B cells present in the bone marrow and labelling of these tissues was expected.
Cross-Reactivity Study of tafasitamab-FITC in Cynomolgus Monkey Tissues	【XC9-17208b】	2 and 20 µg/mL	Patterns of tafasitamab-specific staining in cynomolgus monkey tissues were similar to those seen in human tissues (XC9-17208a), however, the staining intensity and frequency was reduced in the cynomolgus monkey tissue panel.