目次

略号一覧 2
1. 緒言 3
2. 非臨床試験計画概略 5
3. 薬理試験 5
3.1. 効力を裏付ける試験 5
3.2. 副次的薬理試験 6
3.3. 安全性薬理試験 6
3.4. 薬力学的薬物相互作用 6
4. 薬物動態試験 6
5. 毒性試験 6
6. 総括及び結論 6
7. 参考文献 7

図一覧

Figure 1: タファシタマブの構造図 3
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 4
Figure 3: タファシタマブの作用機序 4

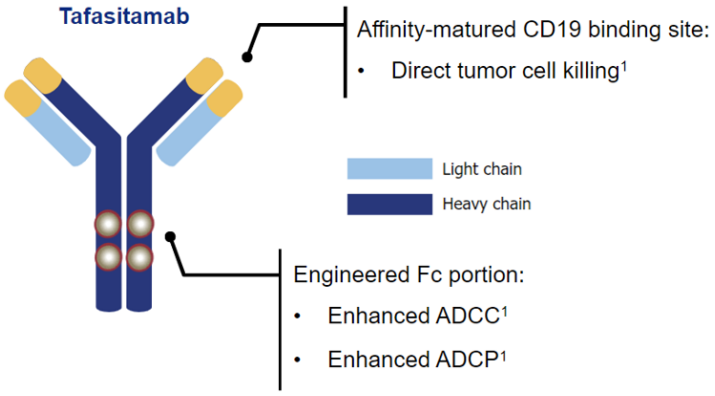
略号一覧

略号	定義	
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
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
DLBCL	Diffuse Large B Cell Lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
Fc	crystallizable fragment	フラグメント結晶化可能領域
FcγR	Fc Gamma Receptor	Fcγ 受容体
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
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児腎臓
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
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
SCID	Severe Combined Immunodeficiency	重症複合免疫不全症
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 を標的とするフラグメント結晶化可能領域（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

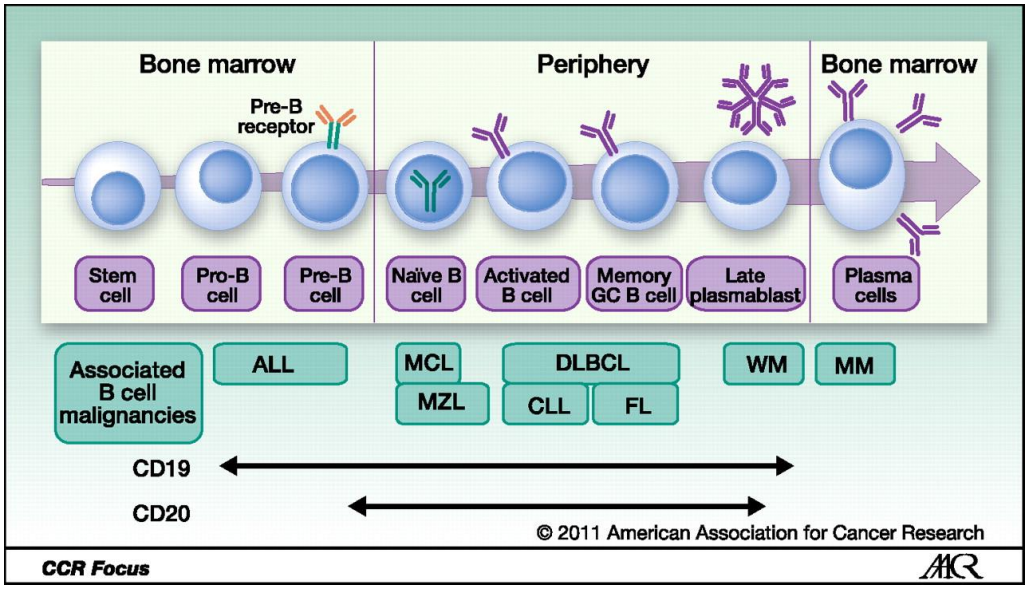
CD19 は前駆 B リンパ球及び成熟 B リンパ球の表面に発現する。急性リンパ芽球性白血病（ALL）の他、濾胞性リンパ腫（FL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、慢性リンパ性白血病（CLL）を含む様々な成熟 B 細胞腫瘍に広範かつ均一に発現し（Figure 2、Blanc et al 2011）、B 細胞受容体シグナル伝達を増幅する。

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）。

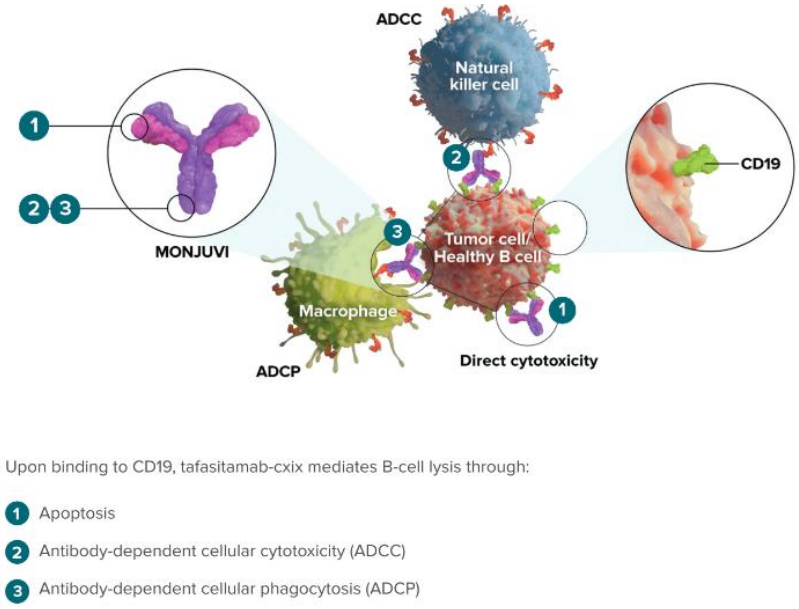
Figure 2:　B 細胞の分化と B 細胞性腫瘍における CD19 及び CD20 抗原の発現



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

タファシタマブ（以下、本薬）は本邦において、2025 年 4 月 25 日付で「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を効能・効果とした製造販売承認申請を提出している。

今回、「再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」を効能・効果とした製造販売承認申請を行った。

2. 非臨床試験計画概略

本薬の *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については、「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」に対する申請時に資料を提出済である（モジュール 2.4 及び 2.6.1～7）。「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」に対する申請（以下、本申請）において、タファシタマブは免疫調節薬レナリドミドと併用投与し、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、レナリドミドの投与期間は 12 カ月までと考えている。

3. 薬理試験

3.1. 効力を裏付ける試験

本薬の薬理学的評価については、初回申請時に資料を提出済であり（初回申請時資料概要モジュール 2.4 及び 2.6.1～2）、新たな試験は実施していない。

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。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、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、末梢血単核細胞（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。

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。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。

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）。

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（初回申請時提出資料モジュール 2.6.2、3 項）。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。

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（初回申請時提出資料モジュール 2.6.2、4 項）。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。

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初回申請時提出資料モジュール 2.4、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初回申請時提出資料モジュール 2.4、3.1.7 項に記載した。

4. 薬物動態試験

本薬の薬物動態は、初回申請時に NMRI マウス（単回投与）を用いた 1 試験及びカニクイザルを用いた 5 試験（最長 13 週間）において非臨床安全性試験及びトキシコキネティクス試験等で評価済みであることから、新たな試験は実施していない。

5. 毒性試験

本薬の毒性は 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」及び ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に準拠し、初回申請時に提出した試験で評価済であることから、新たな試験は実施していない。

6. 総括及び結論

本薬は 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）。

初回申請時に提出した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、本薬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。

なお、新たな非臨床試験を実施していないことから、2.6 非臨床試験の概要及び概括表は作成しなかった。

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.