目次

1.　まとめ……6
2.　分析法……7
2.1　一般的な IgG の PK 用 ECLIA を用いたエプコリタマブの測定……7
2.2　エプコリタマブ特異的 PK 用 Imperacer® Immuno-PCR……7
2.3　エプコリタマブ PK 用 SMC 法……8
2.4　エプコリタマブに対する一般的な ADA（IgG）測定のための ECLIA を用いたスクリーニング試験……9
2.5　エプコリタマブに対する一般的な ADA（IgM）測定のための ECLIA を用いたスクリーニング試験……9
2.6　抗エプコリタマブ抗体分析法……9
2.6.1　抗エプコリタマブ抗体スクリーニング試験……9
2.6.2　抗エプコリタマブ抗体確認試験……10
2.6.3　抗エプコリタマブ抗体の抗体価測定試験……10
3.　吸収……10
3.1　エプコリタマブの TK：雌カニクイザルを用いた単回 IV 投与毒性試験……10
3.2　エプコリタマブの TK：雌カニクイザルを用いた IV 及び SC 投与による用量設定試験……12
3.2.1　単回 SC 投与……12
3.2.2　プライミングドーズを伴う単回 IV 投与……13
3.2.3　週 1 回 4 週間 IV 投与……16
3.3　エプコリタマブの TK：雌カニクイザルを用いた IV 及び SC 投与による用量設定試験並びにバイオアベイラビリティ試験……18
3.3.1　TK：週 1 回 5 週間 IV 投与（Group 2～4）……20
3.3.2　TK：単回 IV 投与（Group 5 及び 6）……24
3.3.3　TK：単回 SC 投与（Group 7～9）……27
3.3.4　SC（Group 7～9）vs IV（持続投与）（Group 5 及び 6）……30
4.　分布……30
5.　代謝……30
6.　排泄……30
7.　薬物動態学的薬物相互作用……30
8.　その他の薬物動態試験……31
9.　考察及び結論……31

表目次

Table 1　エプコリタマブの表示 5
Table 2　エプコリタマブの平均 TK パラメーター : 単回 IV 投与（Imperacer® Immuno-PCR 法） 12
Table 3　エプコリタマブの平均 TK パラメーター：単回 IV 投与（ECLIA 法） 12
Table 4　エプコリタマブの平均 TK パラメーター：単回 SC 投与 15
Table 5　エプコリタマブの平均 TK パラメーター：プライミングドーズを伴う単回 IV 投与 15
Table 6　エプコリタマブの TK パラメーター：週 1 回 4 週間 IV 投与 17
Table 7　エプコリタマブの GLP 適用毒性試験デザイン 19
Table 8　エプコリタマブの TK パラメーターの要約（平均値 ± SD、n = 3） 21
Table 9　抗エプコリタマブ抗体：反復 IV 投与 22
Table 10　エプコリタマブの平均 TK パラメーター（± SD、n = 3／性）：単回 IV 投与 26
Table 11　抗エプコリタマブ抗体：単回 IV 投与 27
Table 12　エプコリタマブの平均 TK パラメーター（± SD、n = 3／性）：単回 SC 投与 29
Table 13　抗エプコリタマブ抗体：単回 SC 投与 30

図目次

Figure 1　エプコリタマブ PK 用 SMC 法 8
Figure 2　雌カニクイザルにエプコリタマブを単回 IV 投与したときの血漿中濃度推移（Imperacer® Immuno-PCR 法） 11
Figure 3　雌カニクイザルにエプコリタマブを単回 SC 投与したときの血漿中濃度推移 14
Figure 4　雌カニクイザルにエプコリタマブをプライミングドーズを伴う単回 IV 投与したときの血漿中濃度推移 15
Figure 5　雌カニクイザルにエプコリタマブを週 1 回 IV 投与したときの血漿中濃度推移 18
Figure 6　エプコリタマブの 0.01、0.1 mg/kg（n = 3／性）又は 1 mg/kg（n = 5／性）を週 1 回 5 週間 IV 投与での 1 回目投与したときの平均血漿中濃度（± SD）推移 22
Figure 7　エプコリタマブの 0.01、0.1 mg/kg（n = 3／性）又は 1 mg/kg（n = 5／性）を週 1 回 5 週間 IV 投与での 3 回目投与したときの平均血漿中濃度（± SD）推移 23
Figure 8　エプコリタマブの 0.01、0.1 mg/kg（n = 3／性）又は 1 mg/kg（n = 5／性）を週 1 回 5 週間 IV 投与での最終投与後 168 時間までの平均血漿中濃度（± SD）推移 23
Figure 9　エプコリタマブの 0.01、0.1 mg/kg（n = 3／性）又は 1 mg/kg（n = 5／性）を週 1 回 5 週間 IV 投与での最終投与後 1032 時間（Day 72 休薬期間）までの平均血漿中濃度（± SD）推移 24
Figure 10　エプコリタマブの 0.1 又は 1 mg/kg を単回 IV 投与したときの平均血漿中濃度（± SD）推移（n = 3／性） 25
Figure 11　エプコリタマブの 0.1、1 又は 10 mg/kg を単回 SC 投与したときの平均血漿中濃度（± SD）推移（n = 3／性） 28

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	area under the concentration-time curve	薬物濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}7d}$	area under the concentration-time curve from time zero to time t=7 days	投与後 7 日までの AUC
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from time zero to time to infinity	0 時間から無限大時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last observed quantifiable concentration	0 時間から最終定量可能時点までの AUC
$AUC_{0\text{-}tau}$	area under the concentration-time curve from time zero to time tau, where tau is the dosing interval	0 時間から次の投与時点までの AUC
CD	cluster of differentiation	CD 分類
CD3	surface antigen on T cells, subunit of the T cell receptor complex	T 細胞上の表面抗原、T 細胞受容体複合体のサブユニット
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	the maximum observed concentration observed after dosing	最高濃度
[redacted]	[redacted]	–
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DRF	dose range finding	用量設定
ECL	enhanced chemiluminescence	増強化学発光
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定
F	female	雌
F	bioavailability	生物学的利用率
Fab	fragment antigen binding	抗体結合フラグメント
Fc	fragment crystallizable	結晶形成フラグメント
FEA	inertness mutations L234F, L235E and D265A	不活性変異 L234F、L235E、D265A
FEAL	L234F, L235E and D265A inertness, F405L DuoBody® mutations	L234F/L235E/D265A 不活性、F405L DuoBody®変異
FEAR	L234F, L235E and D265A inertness, K409R DuoBody® mutations	L234F/L235E/D265A 不活性、K409R DuoBody®変異
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
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IV	intravenous	静脈内
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
M	male	雄
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
NA	not applicable	該当せず
$nAUC_{0\text{-}7d}$	$AUC_{0\text{-}7d}$ normalized for the dose received	投与量補正した $AUC_{0\text{-}7d}$
$nAUC_{0\text{-}inf}$	$AUC_{0\text{-}inf}$ normalized for the dose received	投与量補正した $AUC_{0\text{-}inf}$
$nAUC_{0\text{-}t}$	$AUC_{0\text{-}t}$ normalized for the dose received	投与量補正した $AUC_{0\text{-}t}$
NC	not calculated	算出せず
nC_{max}	C_{max} normalized for the dose received	投与量補正した C_{max}
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応

略語・略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
[redacted]	[redacted]	–
Q1W	once weekly	週 1 回
SD	standard deviation	標準偏差
SC	subcutaneous	皮下
SCP	screening cut point	スクリーニングカットポイント
SMC	single molecule counting	1 分子カウント
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{last}	last time after dosing at which concentration could be measured	最終定量可能時点
t_{max}	time after dosing at which the maximum observed concentration is observed	最高濃度到達時間
TMDD	target-mediated drug disposition	標的介在性薬物動態
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限
V_D	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V_{ss}	apparent volume of distribution at steady state	定常状態での見かけの分布容積

化合物の命名法

エプコリタマブの開発中に異なった名称やコードを使用した。非臨床の報告書や各モジュール及び要約を理解するために Table 1 にそれらを示す。

Table 1　エプコリタマブの表示

Product Code	**Nonclinical Code**	**Description**
Epcoritamab	DuoBody®-CD3xCD20; GEN3013; BisG1-huCACAO-FEAL/7D8-FEAR	Bispecific IgG1 antibody that contains a CD3-specific Fab arm, a CD20-specific Fab arm, and with Fc silencing (FEA) and DuoBody (F405L, K409R) mutations in the Fc backbone
3005a	IgG1-CD3-FEAL; IgG1-huCACAO-FEAL	Bivalent CD3-specific IgG1 mAb with Fc silencing (FEA) and DuoBody (F405L) mutations in the Fc backbone; parental antibody for epcoritamab
3001d	IgG1-CD20-FEAR; IgG1-7D8-FEAR	Bivalent CD20-specific IgG1 mAb with Fc silencing (FEA) and DuoBody (K409R) mutations in the Fc backbone; parental antibody for epcoritamab

Abbreviations: CACAO: cross-reactive anti-CD3 antibody one; CD: cluster of differentiation; Fab: fragment antigen binding; Fc: fragment crystallizable; FEA: inertness mutations L234F, L235E and D265A; FEAL: L234F, L235E and D265A inertness, F405L DuoBody® mutations; FEAR: L234F, L235E and D265A inertness, K409R DuoBody® mutations; IgG: immunoglobulin G; mAb: monoclonal antibody

1. まとめ

本薬物動態試験の概要文では、カニクイザルの血漿中エプコリタマブの測定に用いた生体試料分析法及びカニクイザルに静脈内（intravenous、IV）及び皮下（subcutaneous、SC）投与した探索的及び GLP 適用毒性試験でのトキシコキネティクス（toxicokinetics、TK）特性を述べる。

カニクイザルでは、エプコリタマブの体内動態は投与量に伴って変化する明確なパターンを示し、高投与量と比較して低投与量で薬物のクリアランス（clearance、CL）が速やかであった。このような標的介在性薬物動態（target-mediated drug disposition、TMDD）は、循環血中の標的に対する抗体では一般的である。概して、低投与量（0.01 及び 0.1 mg/kg）では、Day 15 以降、大部分の動物で抗薬物抗体（anti-drug antibody、ADA）が認められ、定量可能なエプコリタマブ濃度が得られた試料は限られていた。しかし、評価した最高投与量（1 mg/kg IV、20 mg/kg SC）の IV 及び SC 投与では、ほとんどの動物で Day 29 まで高い曝露量が維持され毒性評価が可能であった。

サルを用いた GLP 適用試験では、血漿中エプコリタマブ濃度推移は、それぞれの IV（持続投与）及び SC 投与でおおむね一致していた。濃度推移は、IV 持続投与開始から投与終了時までの 30 分間は上昇し、その後はおおむね二相性に低下した。SC 投与後の濃度上昇時間は更に延長し、投与約 72 時間後にピークに達し、168 時間まで比較的安定した濃度を維持した。その後 4 週間の試料採取期間終了時まで濃度は単相性に低下した。

単回 IV（30 分間持続投与）投与後、エプコリタマブの全身曝露量は、0.1～1 mg/kg で概して用量比例性を上回って増加した。

IV 投与後の最高濃度到達時間（time after dosing at which the maximum observed concentration is observed、t_{max}）の中央値は一貫して 0.5 時間（持続投与終了時）であった。CL、見かけの分布容積（apparent volume of distribution、V_D）及び定常状態での見かけの分布容積（apparent volume of distribution at steady state、V_{ss}）は投与量の増加に伴い低下する傾向が認められた。

単回 SC 投与後のエプコリタマブの全身曝露量は、雌雄ともに 0.1～10 mg/kg で用量比例性を上回って増加した。t_{max} の中央値は雄では一貫して 72 時間であり、雌では 168 時間までとばらつきがみられた。

消失半減期（elimination half-life、$t_{1/2}$）は、雌雄にて週 1 回反復投与又は単回 IV 持続投与又は SC 投与後ともに最高投与量で最も長かった。同一投与量を SC 及び IV 投与したとき試験全体を通じておおむね同程度であった。IV 持続投与後の全身曝露量に性差は認められなかった。SC 投与後のエプコリタマブの曝露量は 0.1 mg/kg では雄の方が雌よりも高く 1 及び 10 mg/kg では同程度であった。

SC 投与されたエプコリタマブの多くが全身循環血中に到達し生物学的に利用可能であることが判明した。得られた生物学的利用率（bioavailability、F）は、用量設定（dose range finding、DRF）毒性試験での 100%超から GLP 適用毒性試験での雄及び雌のそれぞれ約 85%及び 49%までであった。

週 1 回 5 週間の IV 持続投与の最初の投与後、エプコリタマブの全身曝露量は、雌雄ともに投与量範囲全体で用量比例性を上回る増加を示した。週 1 回 5 週間反復 IV 持続投与後、0.01 及び 0.1 mg/kg を投与した動物の大部分で Day 15 及び Day 29 に ADA が認められ、定量可能なエプコ

リタマブ濃度が得られた試料は限られていた。最高投与量群の雌雄でのエプコリタマブの全身曝露量は、Day 1 と比較して Day 15 で増加後 Day 29 まで更に増加したことから、1 mg/kg では軽度の蓄積が示唆された。

2.　分析法

種々の毒性試験で、カニクイザル血漿中エプコリタマブ濃度の測定に感度の異なる 3 種類の分析法、すなわち一般的なヒト免疫グロブリン G（immunoglobulin G、IgG）の薬物動態［pharmacokinetic(s)、PK］用電気化学発光免疫測定（electrochemiluminescence immunoassay、ECLIA）法、Imperacer®法及び 1 分子カウント（single molecule counting、SMC）法を使用した。Imperacer®法が最も感度が高く、定量下限（lower limit of quantification、LLOQ）は 0.0010 ng/mL であり、これに続いて SMC（LLOQ 0.100 ng/mL）法及び ECLIA（LLOQ 0.313 µg/mL）法の順で感度が高かった。カニクイザル血漿試料中のエプコリタマブに対する ADA は、IgG 及び免疫グロブリン M（immunoglobulin M、IgM）に対するスクリーニング試験に ECLIA 法又はブリッジング ECLIA 法のいずれかを用いて測定した。ブリッジング ECLIA は、抗体確認試験及び抗体価測定試験にも用いた。

2.1　一般的な IgG の PK 用 ECLIA を用いたエプコリタマブの測定

カニクイザル血漿中のエプコリタマブ濃度は、一般的なヒト IgG の PK 用 ECLIA 法を用いて測定した。本法ではエプコリタマブをモノクローナル抗ヒト IgG（カニクイザル IgG と交差反応しない）で捕獲した。捕獲した IgG を、SULFO-TAG に結合した別のモノクローナル抗ヒト IgG（カニクイザル IgG と交差反応しない）で検出した。この結合体を増強化学発光（enhanced chemiluminescence、ECL）を用いて測定した。

[redacted]（[redacted]）社で実施した単回投与毒性試験（[redacted]529668]）のために、Genmab 社（Utrecht, The Netherlands）で確立した ECLIA 法を測定に用いた［[redacted]529668 Appendix 4（[redacted]）]]。血漿中の LLOQ は 0.313 µg/mL であり、定量上限（upper limit of quantification、ULOQ）は 40.0 µg/mL であった。更に、希釈することにより血漿中濃度を 4000 µg/mL まで測定することが可能であった。

2.2　エプコリタマブ特異的 PK 用 Imperacer® Immuno-PCR

カニクイザル血漿中のエプコリタマブ濃度を、Imperacer®法を用いて測定した。本法は、抗体-DNA 結合体及びタンパク質検出用の DNA マーカーの指数関数増幅を利用する超高感度免疫ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction、PCR）法である。Imperacer®法により、より低濃度の血漿中エプコリタマブを測定すること可能であった。本法では、His タグを付けた T 細胞上の表面抗原、T 細胞受容体複合体のサブユニット（surface antigen on T cells, subunit of the T cell receptor complex、CD3）の細胞外ドメイン（CD3ECDHis）でエプコリタマブを捕獲した。プレート洗浄後 PCR マスターミックスを添加して、試料を Imperacer® RT-PCR リーダーに移動した。固定化エプコリタマブを、Imperacer®検出結合体に含まれる DNA マーカーの PCR 増幅を行うことにより検出した。

エプコリタマブの単回投与試験（[redacted]529668]）及び反復 DRF 毒性試験（[redacted]501775]）のために、[redacted]で本分析法を確立し測定に用いた［[redacted]529668

Appendix 4（[redacted]）]及び[[redacted]501775 Appendix 14（[redacted]）]]。血漿中のLLOQは0.0010 ng/mL、ULOQは6.440 ng/mLであった。更に、希釈することにより血漿中濃度として644000 ng/mLまで測定することが可能であった。

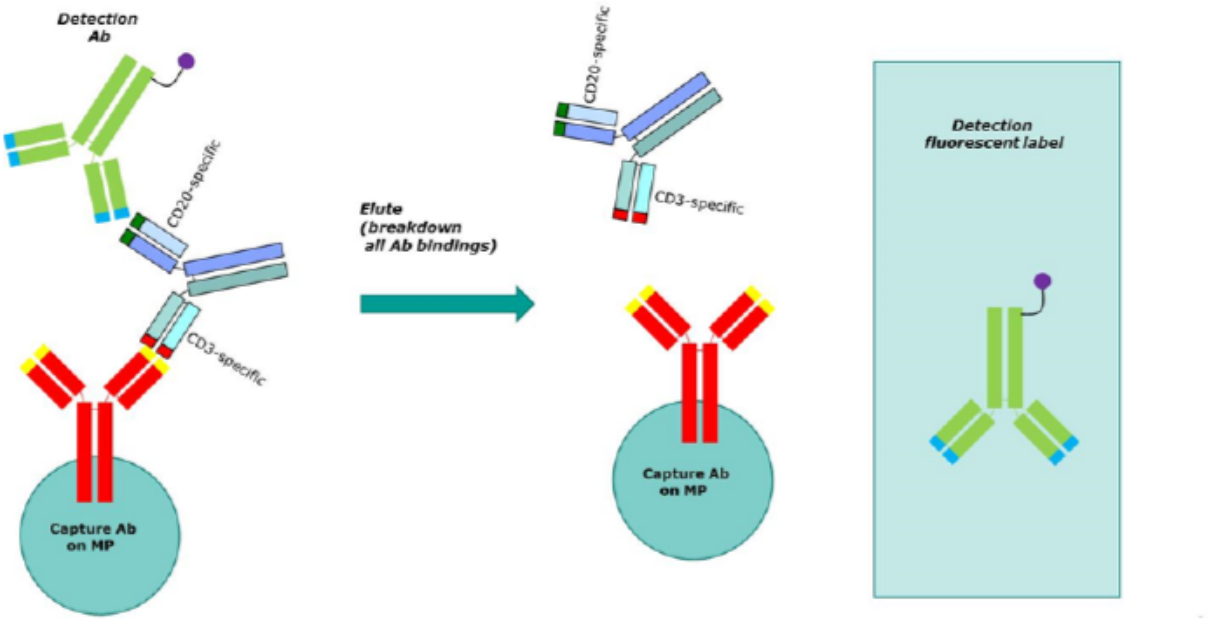
2.3　エプコリタマブPK用SMC法

カニクイザル血漿中のエプコリタマブ濃度は、血漿中のエプコリタマブ分子を測定する蛍光サンドイッチイムノアッセイ法であるSMC法を用いて測定した。本法の原理をFigure 1に示す。

エプコリタマブの主要なGLP適用毒性試験（[[redacted]503484]）では、試験法を移管してバリデーション試験（[[redacted]462EL-164623-B]）を実施し、[redacted]（[redacted], [redacted], The Netherlands）社で測定した［[[redacted]503484 Appendix 15（[redacted]133EL-171333-A）]]。

バリデーション試験で、血漿中のLLOQは0.100 ng/mL、ULOQは50.0 ng/mLであった。更に、バリデーション試験で、1:2000の希釈により血漿中濃度として100000 ng/mLまでの定量も可能であった（[2.6.5-Table 4]）。

Figure 1　エプコリタマブPK用SMC法



An antibody specific for the CD3-specific Fab arm of epcoritamab (ie, an anti-idiotype antibody specifically recognizing IgG1-CD3-FEAL) was immobilized on microparticles (MP). Plasma samples from cynomolgus monkeys that had been dosed with epcoritamab were incubated with antibody-coated MPs, in the presence of a fluorescently labeled detection antibody that specifically binds the CD20-specific Fab arm of epcoritamab (ie, an anti-idiotype antibody specific for IgG1-CD20-FEAR). A complex containing both the MP-captured antibody and the fluorescently labeled detection antibody, could only be formed in the presence of epcoritamab. After washing the MPs, all interactions in the complex were disrupted in an elution step and the fluorochrome was detected by the Erenna machine. The number of detected fluorescent molecules was an indirect readout for the number of soluble epcoritamab molecules in the sample.

2.4　エプコリタマブに対する一般的な ADA（IgG）測定のための ECLIA を用いたスクリーニング試験

カニクイザル血漿試料中のエプコリタマブに対する IgG アイソタイプ ADA を評価するため、固定化したエプコリタマブにより ADA を捕獲する ECLIA 法を開発した。捕獲後、SULFO-TAG 標識マウス抗ヒト／非ヒト霊長類 IgG（IgG1m(a)アロタイプのカニクイザル及びヒト IgG を認識し、エプコリタマブと結合しない抗体）を添加し、IgG アイソタイプの固定化抗エプコリタマブ抗体を ECL を用いて測定した。

単回投与毒性試験（[[redacted] 529668]）では、スクリーニングカットポイント（screening cut point、SCP）を、無処置カニクイザル血漿試料の値の 95 パーセンタイルとした。本 ECLIA 法は Genmab 社（Utrecht, The Netherlands）で確立し測定に用いた［[[redacted] 529668 Appendix 4（[redacted]）]]。

DRF 試験（[[redacted] 501775]）では、SCP を無処置カニクイザル血漿試料の値の 99 パーセンタイルとした。この ECLIA 解析は[[redacted] 501775 Appendix 16（[redacted]）]に記載のとおり、Genmab 社（Utrecht, The Netherlands）で確立し測定に用いた。

2.5　エプコリタマブに対する一般的な ADA（IgM）測定のための ECLIA を用いたスクリーニング試験

カニクイザルの血漿試料中のエプコリタマブに対する IgM アイソタイプ ADA を評価するため、ECLIA 法を開発した。本法では、固定化したエプコリタマブに ADA を捕獲した。その後、SULFO-TAG 標識マウス抗ヒト／非ヒト霊長類 IgM を添加し、結合した IgM アイソタイプの抗エプコリタマブ抗体を ECL を用いて測定した。

単回投与毒性試験（[[redacted] 529668]）の SCP は、無処置カニクイザル血漿試料の値の 95 パーセンタイルとした。本 ECLIA は[[redacted] 529668 Appendix 4（[redacted]）]に記載のとおり、Genmab 社（Utrecht, The Netherlands）で確立し測定に用いた。

DRF 試験（[[redacted] 501775]）では、SCP を無処置カニクイザル血漿試料の値の 99 パーセンタイルとした。本 ECLIA は、[[redacted] 501775 Appendix 16（[redacted]）]に記載のとおり、Genmab 社（Utrecht, The Netherlands）で確立し測定に用いた。

2.6　抗エプコリタマブ抗体分析法

本 ECLIA 法を、カニクイザルの血漿試料中の抗エプコリタマブ抗体を評価するために、Genmab 社（Utrecht, The Netherlands）で開発し適格性を確認した（[[redacted]]）。本 ECLIA 法は、標識したエプコリタマブで ADA を捕獲したため、異なる ADA アイソタイプを検出することが可能であった。

2.6.1　抗エプコリタマブ抗体スクリーニング試験

本抗エプコリタマブ抗体スクリーニング試験では、一定量の試料をビオチン及び SULFO-TAG 標識エプコリタマブの混合物とインキュベートした。全混合物をストレプトアビジンでコーティングした ECL プレートに移し、インキュベート後洗浄した。ADA とビオチン標識及び SULFO-TAG 標識したエプコリタマブが結合し固定化した複合体を、ECL を用いて測定した。ADA の存在をそのレスポンスにより確認した。

SCP は無処置カニクイザル血漿試料の値の 95 パーセンタイルとした。

GLP 適用の主要な毒性試験（[[redacted]503484]）のために、本試験法を[redacted]社（[redacted], The Netherlands）に移管してバリデーションを実施し（[[redacted]462EL-164623-D]、[2.6.5-Table 5]）、測定に用いた［[[redacted]503484 Appendix 17（[redacted]133EL-171333-B）］］。

2.6.2　抗エプコリタマブ抗体確認試験

確認試験は、最初のスクリーニング試験（2.6.1 項）に続いて実施され偽陽性試料を除くために不可欠であり、競合阻害試験に基づいている。本阻害試験ではまず、ADA の結合部位を占有するため、試料を過剰量のエプコリタマブとプレインキュベートした。プレインキュベーション後、試料をストレプトアビジンでコーティングした ECL プレートに添加し、残りの試験手順はスクリーニング試験で行った手順と同様に行った。試験結果により、真の陽性試料（シグナルなし）と偽陽性試料（シグナルあり）を区別することが可能である。確認カットポイントは、無処置カニクイザル血漿試料の値の 99.9 パーセンタイルとした。GLP 適用の主要な毒性試験（[[redacted]503484]）のために、本試験法を[redacted]社（[redacted], The Netherlands）に移管してバリデーションを実施し（[[redacted]462EL-164623-D]）、測定に用いた［[[redacted]503484 Appendix 17（[redacted]133EL-171333-B）］］。

2.6.3　抗エプコリタマブ抗体の抗体価測定試験

2.6.1 項に記載した抗エプコリタマブ抗体スクリーニング試験法を、抗体価の測定にも使用した。ただし、一定量の試料を添加する代わりに段階希釈した血漿試料を添加した。抗体価は、SCP と同等又はそれを上回る値を示す最高希釈率とした。

GLP 適用の主要な毒性試験（[[redacted]503484]）のために、本測定法を[redacted]社（[redacted], The Netherlands）に移管してバリデーションを実施し（[[redacted]462EL-164623-D]）、測定に用いた［[[redacted]503484 Appendix 17（[redacted]133EL-171333-B）］］。

3.　吸収

エプコリタマブの毒性試験の一部として実施した TK 試験を抜粋し記載した。毒性試験の詳細な記述は、毒性試験の概要文（2.6.6）及び毒性試験概要表（2.6.7）を参照すること。

3.1　エプコリタマブの TK：雌カニクイザルを用いた単回 IV 投与毒性試験

雌カニクイザルを用いたエプコリタマブの探索的単回投与毒性試験の一環として、エプコリタマブの 0.01、0.1、1 又は 10 mg/kg を単回 IV 持続投与したときのエプコリタマブ血漿中濃度推移（雌 n = 2／群）を検討した（[[redacted]529668]）。IV 投与は 10 mL/kg の投与容量を 30 分かけて持続投与した。血漿中エプコリタマブ濃度及び ADA を測定するため、全ての動物から血液試料（各約 0.5 mL）を採取した。血漿中エプコリタマブ濃度は、Imperacer® Immuno-PCR 法及び一般的なヒト IgG の ECLIA 法の 2 つの異なる方法を用いて測定した。血漿中 ADA は ECLIA 法を用いて測定した。

エプコリタマブの血漿中濃度推移は、IV 投与時の推移及び標的介在性の CL と一致していた。エプコリタマブの曝露量は、Imperacer® Immuno-PCR 法を用いて全ての投与群（0.01～10 mg/kg）で測定することができた。一般的なヒト IgG の ECLIA 法では、1 及び 10 mg/kg 群の

曝露量のみを測定することができた。1 及び 10 mg/kg 群では、Imperacer® Immuno-PCR 法が僅かに高かったが、両方法の結果は同じ範囲内であった。一般的なヒト IgG の ECLIA 法との差は僅かであり、全ての投与量群で結果が得られたことから、Imperacer® Immuno-PCR 法で得られた値に基づき、ノンコンパートメントモデルで求めた全ての投与量群の最終 PK パラメーターを報告することとした。

t_{max} は持続投与終了直後に到達した［t = 0.042 日（1 時間）］。CL 及び V_D は、1 及び 10 mg/kg 群（Imperacer® Immuno-PCR）又は 10 mg/kg 群（ECLIA）でのみ算出可能であった。1 及び 10 mg/kg 群（n = 2）の平均 CL はそれぞれ 55.8 及び 17.2 mL/day/kg であり、平均 V_D はそれぞれ 125 及び 73.6 mL/kg であった。

投与量補正した $AUC_{0\text{-}7d}$（$nAUC_{0\text{-}7d}$）に基づく曝露量は投与量増加に伴い用量比例性を上回る増加を示した。投与量補正した C_{max}（nC_{max}）に基づく曝露量は 1 mg/kg までは用量比例性を上回る増加を示したが、1 及び 10 mg/kg の間ではほぼ投与量に比例して増加した。

Imperacer® Immuno-PCR 法により得られた各個体の血漿中濃度推移を Figure 2 に、TK パラメーターの群平均値を Table 2（Imperacer® Immuno-PCR 法）及び Table 3（ECLIA 法）に示す。

IgM アイソタイプの ADA は低投与量群（0.01 及び 0.1 mg/kg）の動物のみで認められた。投与 14 日後に ADA の増加がみられたが、その後の時点では減少した。IgG アイソタイプ（G1m(a)サブタイプ）の ADA が全ての動物で認められた。ADA の上昇が投与 14 日後以降にみられたが、例外として 10 mg/kg 群では投与 85 日後にのみ ADA が認められた。

Figure 2　雌カニクイザルにエプコリタマブを単回 IV 投与したときの血漿中濃度推移
（Imperacer® Immuno-PCR 法）

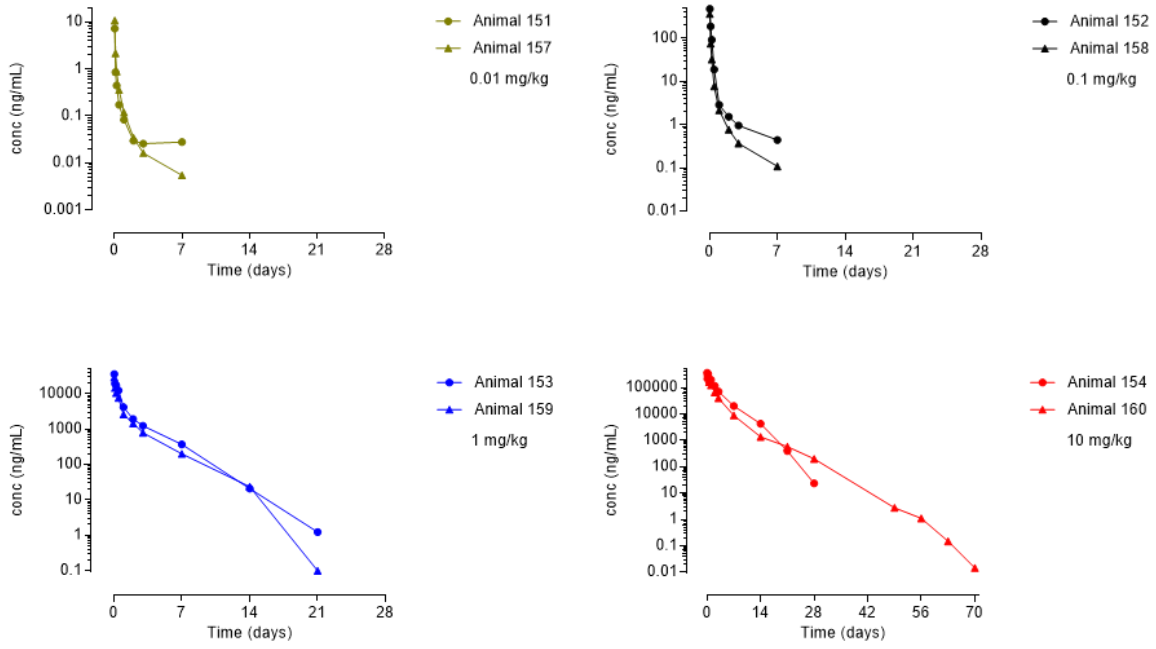


Table 2　エプコリタマブの平均 TK パラメーター：単回 IV 投与（Imperacer® Immuno-PCR 法）

Dose (mg/kg)	t_{max} (day)	C_{max}[a] (µg/mL)	nC_{max}[a] (µg/mL)/(mg/kg)	$t_{1/2}$ (day)	$AUC_{0\text{-}7d}$[a] (µg·day/mL)	n$AUC_{0\text{-}7d}$[a] (µg·day/mL)/(mg/kg)	$AUC_{0\text{-}inf}$[a] (µg·day/mL)	CL (mL/day/kg)	V_D (mL/kg)
0.01	0.042	0.00898	0.900	NC	0.00114	0.114	NC	NC	NC
0.1	0.042	0.422	4.22	NC	0.0620	0.620	NC	NC	NC
1	0.042	32.7	32.7	1.6	17.6	17.6	18.7	55.8	125
10	0.042	326	32.6	2.8	540	54.0	614	17.2	73.6

Abbreviations: AUC: area under the concentration-time curve; CL: clearance; C_{max}: the maximum observed concentration observed after dosing; nAUC: AUC normalized for the dose received; nC_{max}: C_{max} normalized for the dose received; t_{max}: time after dosing at which the maximum observed concentration is observed; $t_{1/2}$: elimination half-life; V_D: apparent volume of distribution

NC: Not calculated; log-linear regression not possible since values in the elimination phase were below lower limit of quantification (LLOQ).

a　Units of amount of drug were adjusted to µg from ng in the study report. Values were rounded to three significant digits.

Table 3　エプコリタマブの平均 TK パラメーター：単回 IV 投与（ECLIA 法）

Dose (mg/kg)	t_{max} (day)	C_{max} (µg/mL)	nC_{max} (µg/mL)/(mg/kg)	$t_{1/2}$ (day)	$AUC_{0\text{-}7d}$[a] (µg·day/mL)	n$AUC_{0\text{-}7d}$[a] (µg·day/mL)/(mg/kg)	$AUC_{0\text{-}inf}$[a] (µg·day/mL)	CL (mL/day/kg)	V_D (mL/kg)
0.01	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
0.1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
1	0.042	16.6	16.6	NC	12.7	12.7	NC	NC	NC
10	0.042	272	27.2	6.2	380	38.0	497	20.2	187

Abbreviations: AUC: area under the concentration-time curve; CL: clearance; C_{max}: the maximum observed concentration observed after dosing; nAUC: AUC normalized for the dose received; nC_{max}: C_{max} normalized for the dose received; t_{max}: time after dosing at which the maximum observed concentration is observed; $t_{1/2}$: elimination half-life; V_D: apparent volume of distribution

NR: Not reported; values below lower limit of quantification (LLOQ).

NC: Not calculated; log-linear regression not possible since values in the elimination phase were LLOQ.

a　Units of amount of drug were adjusted to µg from ng in the study report. Values were rounded to three significant digits.

3.2　エプコリタマブの TK：雌カニクイザルを用いた IV 及び SC 投与による用量設定試験

雌カニクイザルを用いたエプコリタマブの DRF 試験の一環として、IV 持続投与又は SC 投与したときの TK を評価した（[■■■501775]）。IV 持続投与は、週 1 回 4 週間又は前日のプライミングドーズ後に単回 IV 持続投与した。SC 投与は単回投与とした。

全ての動物から血漿中エプコリタマブ濃度及び ADA を測定するために血液試料（各約 0.5 mL）を採取した。血漿中エプコリタマブ濃度は Imperacer® Immuno-PCR 法を用いて測定した。血漿中 ADA は ECLIA 法を用いて測定した。

3.2.1　単回 SC 投与

エプコリタマブの 0.01、0.1、1、10 又は 20 mg/kg を単回 SC 投与したときの血漿中エプコリタマブ濃度推移を検討した（雌 n＝2／群）。1 mL/kg の投与容量で SC 投与した。

SC 投与後、C_{max} は投与後 0.5～7 日であった。nC_{max} 又は nAUC$_{0\text{-inf}}$ に基づく曝露量は 1 mg/kg まで用量比例性を上回る増加を示した。曝露量は 1～10 mg/kg でほぼ投与量に比例して増加したが、10～20 mg/kg ではそれ以上増加しなかった。

0.01 又は 0.1 mg/kg の 2 例中 2 例に IgM アイソタイプの ADA が認められた。1 又は 10 mg/kg の 2 例中 1 例 ADA が認められ、20 mg/kg では 2 例中 0 例であった。IgG アイソタイプの ADA は、エプコリタマブを 1 mg/kg 以下の投与量で SC 投与した全ての動物で認められた。

Imperacer® Immuno-PCR 法により得られた各個体の血漿中濃度推移を Figure 3 に、TK パラメーターの群平均値を Table 4 に示す。

SC 投与時の F を、1 mg/kg SC 投与後の AUC$_{0\text{-inf}}$（Figure 3 の動物 5501 及び 5502）を、1 mg/kg 初回 IV 投与後の AUC$_{0\text{-inf}}$（Figure 5 の動物 3501 及び 3502）に対する割合として算出した。F は 111%であり、この投与量で SC 投与後に完全な（100%）生物学的利用率が示されたと考える。

3.2.2　プライミングドーズを伴う単回 IV 投与

Day 1 にプライミングドーズであるエプコリタマブの 0.01 mg/kg を投与後、Day 2 に目標投与量の 1 mg/kg を投与したカニクイザル（雌 2 例）でのエプコリタマブ血漿中濃度推移を検討した。プライミングドーズ及び目標投与量はいずれも、10 mL/kg の投与容量を 30 分かけて IV 持続投与した。

エプコリタマブのプライミングドーズ 0.01 mg/kg を IV 投与後（Day 1）、目標投与量 1 mg/kg を IV 投与した（Day 2）とき、1 mg/kg の持続投与終了直後に C_{max} に達した。CL（12.2 mL/day/kg）及び V_D（60.5 mL/kg）の平均値は、反復 IV 投与群の初回投与後に認められた値と同程度であった。

2 例中 1 例（動物番号 4501）で Day 15（IgM アイソタイプ）又は Day 29（IgG アイソタイプ）以降 ADA が認められた。

Imperacer® Immuno-PCR 法により得られた各個体の血漿中濃度推移を Figure 4 に、TK パラメーターの群平均値を Table 5 に示す。TK パラメーターは 1 mg/kg の投与量でのみ算出した。

Figure 3　雌カニクイザルにエプコリタマブを単回 SC 投与したときの血漿中濃度推移

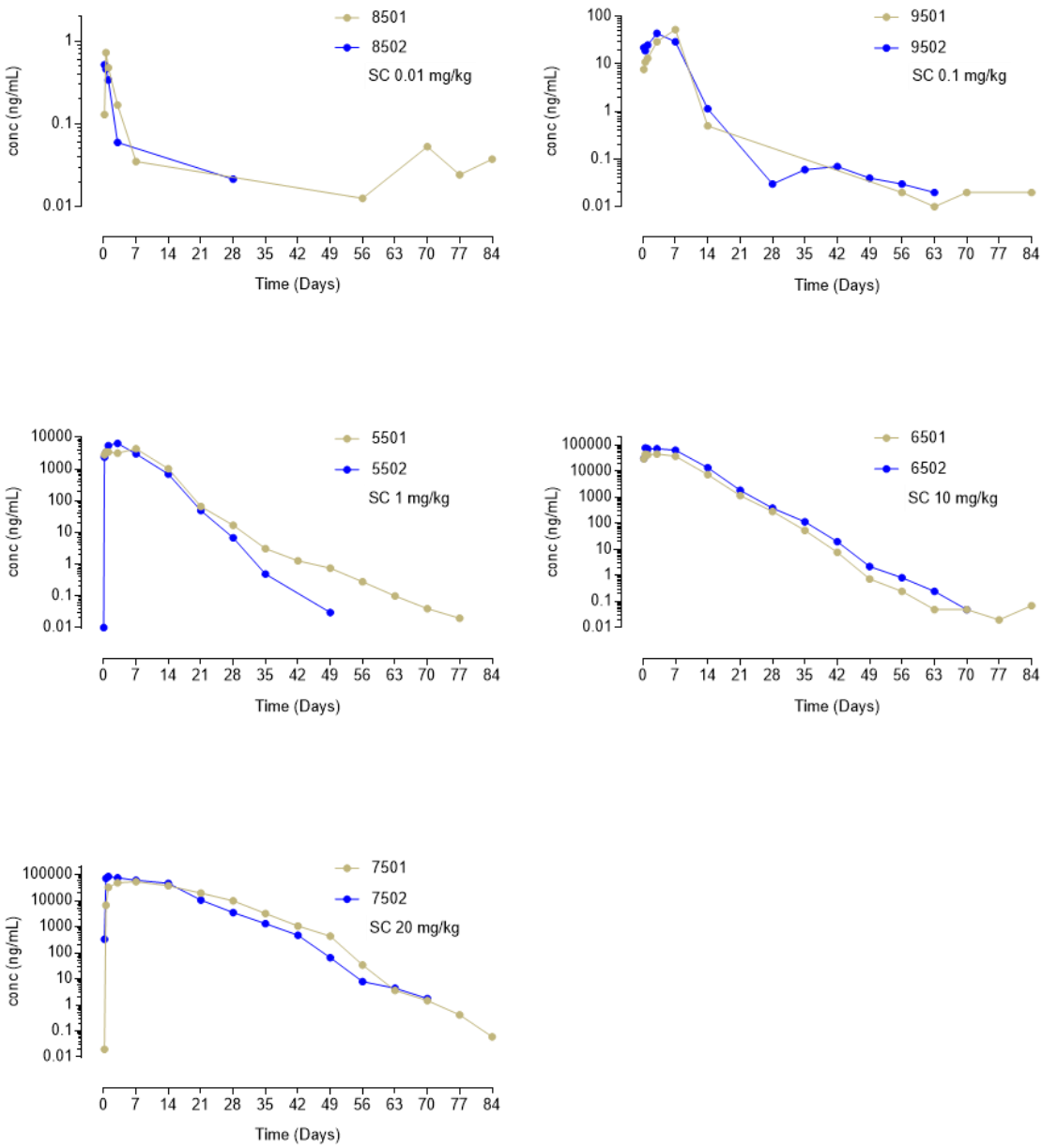


Table 4　エプコリタマブの平均 TK パラメーター：単回 SC 投与

Dose (mg/kg)	t_{max}[a] (day)	C_{max}[a] (μg/mL)	nC_{max}[a] (μg/mL)/ (mg/kg)	$t_{1/2}$[a] (day)	$AUC_{0\text{-}inf}$[a] (μg·day/mL)	n$AUC_{0\text{-}inf}$[a] (μg·day/mL)/ (mg/kg)	F (%)
0.01	0.33	0.000625	0.0625	32[b]	0.00467[b]	0.467[b]	NA
0.1	5.0	0.0485	0.485	12	0.385	3.85	NA
1	5.0	5.43	5.43	3.7	49.0	49.0	111
10	1.8	62.1	6.21	3.3	654	65.4	NA
20	1.8	69.2	3.45	3.8	694	34.7	NA

Abbreviations: AUC: area under the concentration-time curve; C_{max}: the maximum observed concentration observed after dosing; F: bioavailability; nAUC: AUC normalized for the dose received; nC_{max}: C_{max} normalized for the dose received; t_{max}: time after dosing at which the maximum observed concentration is observed; $t_{1/2}$: elimination half-life

NA: Not applicable, F only determined at 1 mg/kg dose.

a　Units of amount of drug were adjusted to μg from ng in the study report. Values were rounded to three significant digits except t_{max} and $t_{1/2}$ (two significant digits).

b　n = 1

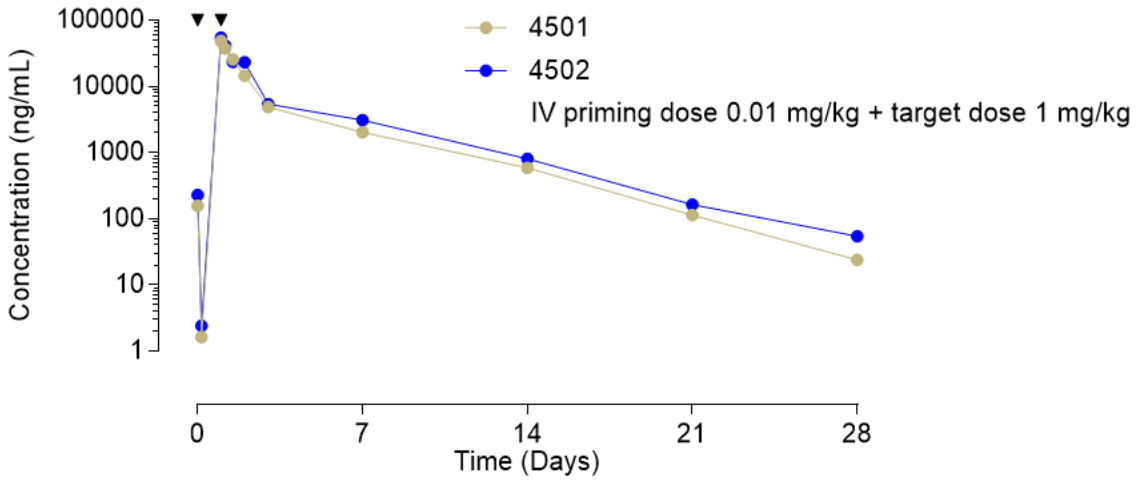
Table 5　エプコリタマブの平均 TK パラメーター：プライミングドーズを伴う単回 IV 投与

Dose (mg/kg)	t_{max}[a] (day)	C_{max} (μg/mL)	nC_{max} (μg/mL)/ (mg/kg)	$t_{1/2}$[a] (day)	$AUC_{0\text{-}7d}$[a] (μg·day/mL)	n$AUC_{0\text{-}7d}$[a] (μg·day/mL)/ (mg/kg)	$AUC_{0\text{-}inf}$[a] (μg·day/mL)	CL (mL/day/kg)	V_D (mL/kg)
0.01+1	0.0	51.6	51.6	3.5	68.2	68.2	83.3	12.2	60.5

Abbreviations: AUC: area under the concentration-time curve; CL: clearance; C_{max}: the maximum observed concentration observed after dosing; nAUC: AUC normalized for the dose received; nC_{max}: C_{max} normalized for the dose received; t_{max}: time after dosing at which the maximum observed concentration is observed; $t_{1/2}$: elimination half-life; V_D: apparent volume of distribution

a　Units of amount of drug were adjusted to μg from ng in the study report. Values were rounded to three significant digits except t_{max} and $t_{1/2}$ (two significant digits).

Figure 4　雌カニクイザルにエプコリタマブをプライミングドーズを伴う単回 IV 投与したときの血漿中濃度推移



Note: Animals were dosed with priming dose 0.01 mg/kg one day before the target dose of 1 mg/kg. Inverse triangles indicate time of dosing for priming dose and target dose.

3.2.3　　週 1 回 4 週間 IV 投与

エプコリタマブの 0.01、0.1 又は 1 mg/kg を週 1 回 4 週間 IV 投与したときのエプコリタマブ血漿中濃度推移を検討した。（雌 n = 2／群）。IV 投与は 10 mL/kg の投与容量を 30 分かけて持続投与した。

エプコリタマブ血漿中濃度推移は、IV 投与時の推移及び標的介在性の CL と一貫していた。持続投与終了直後に C_{max} に達した。初回投与後の CL 及び V_D 値は 1 mg/kg 群でのみ算出可能であった。CL は 18.4 及び 29.4 mL/day/kg であり、V_D は 41.9 及び 69.3 mL/kg であった。

投与量−曝露量の比例性は初回投与後にのみ評価した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ のいずれの結果からも、投与量の増加に伴って最高投与量の 1 mg/kg まで曝露量は用量比例性を上回る増加を示した。

1 mg/kg の 1 例（動物番号 3502）を除く全ての動物で ADA が認められた。反復投与後の血漿中濃度推移は、1 mg/kg の動物 3502 を除き、ADA の影響を受けた。この動物では、エプコリタマブの反復投与により $nAUC_{0\text{-}7d}$ が増加したことから、被験物質の蓄積が示された。他の動物では、反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。

Imperacer® Immuno-PCR 法により得られた各個体の血漿中濃度推移を Figure 5 に、各個体の TK パラメーターを Table 6 に示す。

Table 6　エプコリタマブの TK パラメーター：週 1 回 4 週間 IV 投与

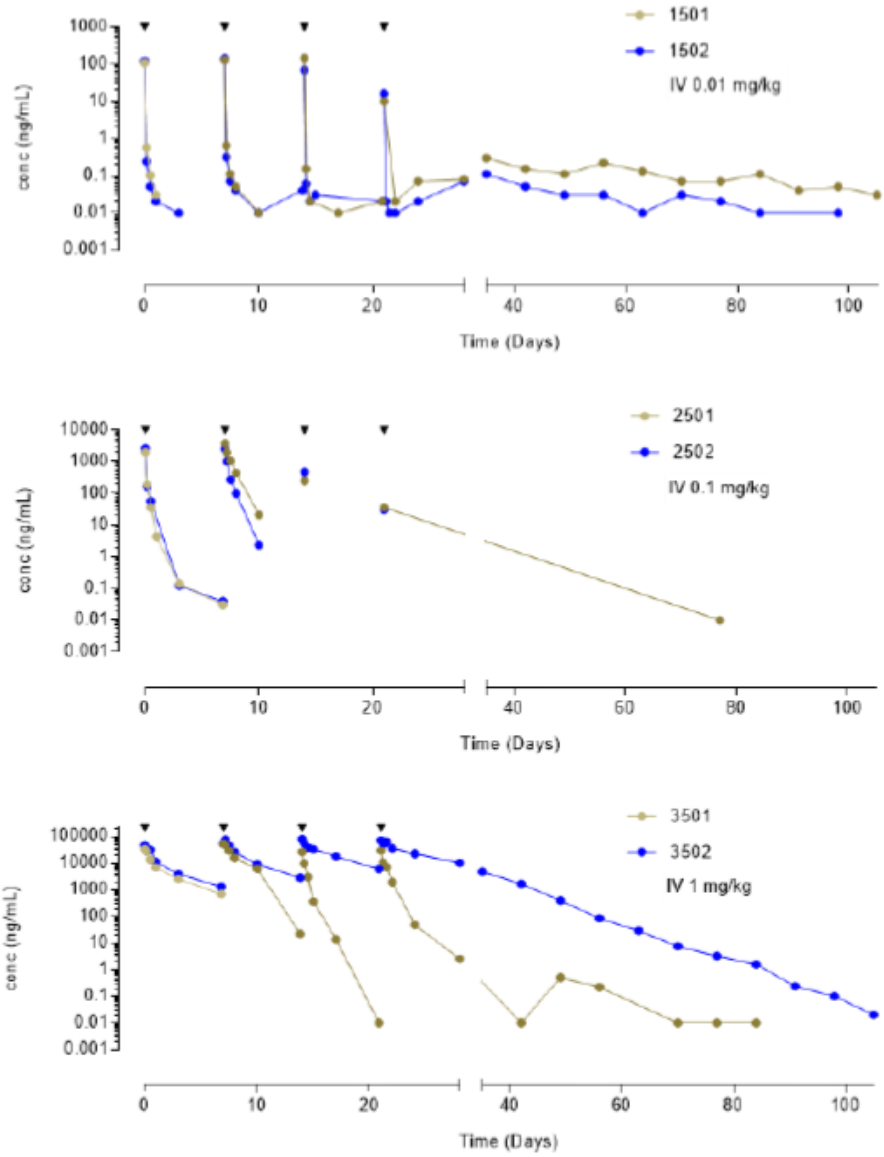
Animal and Dose	**Dose (mg/kg)**	**t_{max}[a] (day)**	**C_{max} (µg/mL)**	**nC_{max} (µg/mL)/ (mg/kg)**	**$t_{1/2}$[a] (day)**	**$AUC_{0\text{-}7d}$[a] (µg·day/mL)**	**$nAUC_{0\text{-}7d}$[a] (µg·day/mL)/ (mg/kg)**	**$AUC_{0\text{-}inf}$[a] (µg·day/mL)**	**CL[a] (mL/day/kg)**	**V_D[a] (mL/kg)**
1501 1st dose	0.01	0.0	0.108	10.8	NC	0.00934	0.934	NC	NC	NC
1502 1st dose	0.01	0.0	0.121	12.1	NC	0.0103	1.03	NC	NC	NC
2501 1st dose	0.1	0.0	1.95	19.5	NC	0.232	2.32	NC	NC	NC
2502 1st dose	0.1	0.0	2.62	26.2	NC	0.342	3.42	NC	NC	NC
3501 1st dose	1	0.0	33.5	33.5	1.6	32.5	32.5	34.0	29.4	69.3
3502 1st dose	1	0.0	46.6	46.6	1.6	52.0	52.0	54.4	18.4	41.9
1501 2nd dose	0.01	0.0	0.130	13.0	NC	0.0112	1.12	NC	NC	NC
1502 2nd dose	0.01	0.0	0.140	14.0	NC	0.0120	1.20	NC	NC	NC
2501 2nd dose	0.1	0.0	3.74	37.4	NC	1.85	18.5	NC	NC	NC
2502 2nd dose	0.1	0.0	2.52	25.2	NC	0.708	7.08	NC	NC	NC
3501 2nd dose	1	0.0	52.2	52.2	0.64	65.1	65.1	65.2	15.3	14.2
3502 2nd dose	1	0.17	75.8	75.8	2.4	107	107	114	8.75	24.7
1501 3rd dose	0.01	0.0	0.145	14.5	NC	0.0122	1.22	NC	NC	NC
1502 3rd dose	0.01	0.0	0.0700	6.99	NC	0.00603	0.603	NC	NC	NC
2501 3rd dose	0.1	0.0	0.253	2.53	NC	0.884	8.84	NC	NC	NC
2502 3rd dose	0.1	0.0	0.477	4.77	NC	NC	NC	NC	NC	NC
3501 3rd dose	1	0.0	25.7	25.7	0.41	6.26	6.26	6.26	160	94.4
3502 3rd dose	1	0.0	79.8	79.8	2.4	142	142	162	6.16	21.5
1501 4th dose	0.01	0.0	0.0100	1.00	26	0.00538	0.538	0.0158	632	23500
1502 4th dose	0.01	0.0	0.0163	1.63	17	0.00160	0.160	0.00414	2420	59300
2501 4th dose	0.1	0.0	0.0360	0.360	NC	0.00912	0.0912	NC	NC	NC
2502 4th dose	0.1	0.0	0.0310	0.310	NC	NC	NC	NC	NC	NC
3501 4th dose	1	0.0	29.2	29.2	3.2	10.5	10.5	10.5	95.2	439
3502 4th dose	1	0.0	69.7	69.7	4.1	174	174	257	3.89	22.7

Abbreviations: AUC: area under the concentration-time curve; CL: clearance; C_{max}: the maximum observed concentration observed after dosing; nAUC: AUC normalized for the dose received; nC_{max}: C_{max} normalized for the dose received; t_{max}: time after dosing at which the maximum observed concentration is observed; $t_{1/2}$: elimination half-life; V_D: apparent volume of distribution

NC: Not calculated, parameter could not be calculated. No log-linear regression was possible because the values in the elimination phase were below lower limit of quantification (LLOQ).

a　Units of amount of drug were adjusted to µg from ng in the study report. Values were rounded to three significant digits except t_{max} and $t_{1/2}$ (two significant digits).

Figure 5　雌カニクイザルにエプコリタマブを週 1 回 IV 投与したときの血漿中濃度推移



Note: Dose groups: 0.01 mg/kg (1501 and 1502), 0.1 mg/kg (2501 and 2502) and 1 mg/kg (3501 and 3502). Inverse triangles indicate time of dosing.

3.3　エプコリタマブの TK：雌カニクイザルを用いた IV 及び SC 投与による用量設定試験並びにバイオアベイラビリティ試験

カニクイザルを用いたエプコリタマブの GLP 適用の主要な毒性試験の一環として、IV 持続投与又は SC 投与後の TK を評価した（[■■■ 503484]）。本試験のデザインの概略を Table 7 に示す。エプコリタマブを SC 投与したときの *F* を決定するため、単回 IV 投与試験を含めた。

全ての動物から血漿中エプコリタマブ濃度及び ADA 測定用の血液試料（各約 0.5 mL）を採取した。血漿中エプコリタマブ濃度は SMC 法を用いて測定した。血漿中 ADA はブリッジング ECLIA 法を用いて測定した。TK 評価の詳細を以下の項に示す。

Table 7　エプコリタマブの GLP 適用毒性試験デザイン

Group Number	Dose Level (mg/kg)	Route	Dose Volume (mL/kg)	Dose Concentration (mg/mL)	Main Study	Recovery
1	0	IV (Q1Wx5)	10	0	3 M + 3 F	2 M + 2 F
2	0.01	IV (Q1Wx5)	10	0.001	3 M + 3 F	-
3	0.1	IV (Q1Wx5)	10	0.01	3 M + 3 F	-
4	1.0	IV (Q1Wx5)	10	0.1	3 M + 3 F	2 M + 2 F
5	0.1	IV (SD)	10	0.01	3 M + 3 F	-
6	1	IV (SD)	10	0.1	3 M + 3 F	-
7	0 + 0.1	SC (2x SD)	0.2	0 + 0.5	3 M + 3 F	-
8	0 + 1.0	SC (2x SD)	0.2	0 + 5	3 M + 3 F	-
9	0 + 10	SC (2x SD)	0.2	0 + 50	3 M + 3 F	-

Abbreviations: F: female; IV: intravenous; M: male; SC: subcutaneous

IV (Q1Wx5): Once weekly IV dose for five occasions (Days 1, 8, 15, 22, 29). Termination: Day 36 (Main Study); Termination: Day 72 (Recovery).

IV (SD): Single IV dose with epcoritamab on Day 1 for evaluation of SC bioavailability (*F*). Termination: Day 36.

SC (2x SD): Single SC dose with epcoritamab and its vehicle (30 mmol/L acetate buffer, 150 mmol/L sorbitol pH 5.5) on Days 1 and 29, separate injection sites in same animal. Termination: Day 33.

エプコリタマブの 0、0.01、0.1 及び 1 mg/kg を Day 1、8、15、22 及び 29 に週 1 回 5 週間 30 分かけて IV 持続投与した（Group 1～4）。Day 1、15 及び 29 の投与 168 時間まで、並びに Day 29 の最終投与 1032 時間（Day 29～Day 72）まで血漿試料を採取した。

エプコリタマブを、Day 1 に 0.1 及び 1 mg/kg を 30 分間かけて単回 IV 投与（Group 5 及び 6）、並びに 0.1、1 及び 10 mg/kg を単回 SC 投与（Group 7～9）した。Day 1 の投与 840 時間（Day 36）（Group 5 及び 6）又は 672 時間（Day 29）（Group 7～9）まで血漿試料を採取した。

エプコリタマブ血漿中濃度推移は、IV 持続投与及び SC 投与でおおむね一致していた。IV 持続投与後、濃度は 30 分間の投与期間終了時まで上昇した後おおむね二相性に低下し、24 時間から 72 時間の間で急激に低下した後、定量可能の場合は各試料採取期間終了時まで緩徐に低下した。SC 投与後の血漿中濃度は、より緩徐な増加で投与約 72 時間後にピークを示し、168 時間まで比較的安定した濃度を維持した後、定量可能の場合 4 週間の試料採取期間終了時まで緩徐に単相性の低下を示した。

投与前、Day 1、8、15、22、29 及び 72（最終投与後 6 週間の休薬期間）の剖検前に血液試料を採取し、エプコリタマブに対する ADA を分析した。各投与量の各投与経路で 6 又は 10 匹の動物（Group 1 及び Group 4 で 3 匹／性又は 5 匹／性、回復性試験群を含む）の試料を採取した。ADA の測定結果から、数例の動物で Day 15 及び 29 並びに休薬期間にエプコリタマブに対する抗体が存在することが示された。週 1 回 5 週間 30 分かけて IV 持続投与したとき（Group 2～4）、Day 15 以降、22 例中 15 例（約 68%）で ADA が認められた（Table 9）。ADA 陽性反応を示した動物から採取した試料では、血漿中エプコリタマブ濃度はかなり低いか又は定量不能であったことから、エプコリタマブの全身曝露量は被験物質のより速い CL に影響されることが示

唆された。したがって、ADA 陽性反応を示した全ての動物で、最初に ADA 陽性反応が認められた採取時点及びその後の全ての採取時点を TK 評価から除外した。

単回 IV 持続（30 分）投与後（Group 5 及び 6）、Day 15 以降に 12 例中 8 例（約 67%）で ADA が認められた（Table 11）。単回 SC 投与後（Group 7～9）、18 例中 11 例（約 61%）が Day 15 又は Day 22 以降に ADA 陽性反応を示した（Table 13）。これらの動物は単回投与のみであったため、TK 解析から除外しなかった。

各投与方法の TK プロファイルを以下の項に記載する。

3.3.1　TK：週 1 回 5 週間 IV 投与（Group 2～4）

エプコリタマブの 0.01、0.1 又は 1 mg/kg を Day 1、8、15、22 及び 29 に週 1 回 5 週間反復 IV 投与し血漿中濃度推移を検討した。（0.01 及び 0.1 mg/kg では n = 3／性、1 mg/kg では n = 5／性）。

SMC 法による群平均血漿中濃度推移を Figure 6～Figure 9 に示す。群平均 TK パラメーターを Table 8 及び薬物動態試験概要表（2.6.5）に示す。抗エプコリタマブ抗体の結果を Table 9 に要約する。

0.01 及び 0.1 mg/kg を Day 15 及び 29 に投与した動物の大部分が ADA 陽性反応を示し、反復投与日の最低投与量の 2 用量では TK パラメーターが得られなかったため、投与量増加の影響を評価できたのは Day 1 のみであった。

週 1 回 1 回目投与の Day 1 では、エプコリタマブの全身曝露量（平均 C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}7d}$ に基づく）は雌雄ともに投与量の増加に伴って増加した。投与量補正した推定値に基づくと、エプコリタマブの全身曝露量は、雌雄ともに用量範囲内で用量比例性を上回って増加した。t_{max} の中央値は、全ての投与量で Day 1 で一貫して 0.5 時間（持続投与終了時）であった。CL、V_D 及び V_{ss} は投与量の増加に伴って低下する傾向が認められた。平均 $t_{1/2}$ は最高投与量で最長であった。

1 mg/kg を週 1 回反復 IV 投与したとき、雌雄共にエプコリタマブの全身曝露量は、単回投与後と比較して週 1 回投与の Day 15 及び 29 の方が大きかった。Day 15 の $AUC_{0\text{-}7d}$ は Day 1 よりも高く、Day 15 の Day 1 に対する比は雌雄ともに 1.8 であり、更なる投与により増加し Day 29 の $AUC_{0\text{-}7d}$ の Day 1 に対する比は雄で 3.5、雌で 2.6 であった。このことから軽度の累積が示唆された。反復投与による C_{max} の変化は認められず、Day 15 及び Day 29 での C_{max} の Day 1 に対する比は 1.0～1.5 であった。

エプコリタマブの全身曝露量は、Day 1 には全ての投与量で、Day 15 及び 29 では 1 mg/kg で、概して雌雄間で同程度であった。C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ の雌／雄比は 0.8～1.3 であった。

Table 8　エプコリタマブの TK パラメーターの要約（平均値 ± SD、n = 3）

Route	Day	Dose (mg/kg)	Parameter					
			C_{max}[a] (μg/mL)		AUC_{0-t}[a] (μg·day/mL)		AUC_{0-7d}[a] (μg·day/mL)	
			Male	Female	Male	Female	Male	Female
IV (infusion)	1	0.01	0.102 ± 0.0182	0.0957 ± 0.00967	0.00671 ± 0.00113	0.00596 ± 0.000488	0.00683 ± 0.00115	0.00608 ± 0.000504
		0.1	1.61 ± 0.226	1.77 ± 0.179	0.234 ± 0.148	0.299 ± 0.0347	0.234 ± 0.148	0.299 ± 0.0347
		1[c]	24.0 ± 3.20	24.6 ± 3.69	23.9 ± 8.75	27.0 ± 5.21	23.9 ± 8.75	27.0 ± 5.21
	15	0.01[b]	-	-	-	-	-	-
		0.1[b]	-	-	-	-	-	-
		1	23.6[d] ± 2.60	27.0[c] ± 2.55	44.2[d] ± 10.3	49.2[c] ± 9.58	44.2[d] ± 10.3	49.2[c] ± 9.58
	29	0.01[b]	-	-	-	-	-	-
		0.1[b]	-	-	-	-	-	-
		1	37.2[e]	28.5[c] ± 4.04	100[e]	82.5[c] ± 19.7	84.2[e]	71.3[c] ± 13.8
Single IV (infusion)	1	0.1	1.61 ± 0.252	1.30 ± 0.0147	0.550 ± 0.700	0.177 ± 0.0366	-	-
		1	21.6 ± 2.89	28.4 ± 2.37	25.5 ± 0.888	26.5 ± 15.3	-	-
Single SC	1	0.1	0.244 ± 0.00416	0.111 ± 0.0248	1.54 ± 0.846	0.671 ± 0.421	-	-
		1	2.10 ± 0.112	1.67 ± 0.449	21.6 ± 4.75	17.1 ± 6.88	-	-
		10	35.9 ± 5.68	35.1 ± 0.805	389 ± 17.8	385 ± 52.5	-	-

Abbreviations: ADA: anti-drug antibody; AUC: area under the concentration-time curve; C_{max}: the maximum observed concentration observed after dosing; IV: intravenous; SC: subcutaneous; SD: standard deviation; TK: toxicokinetics

a　Units of amount of drug were adjusted to μg and units of time to days from ng and hours in the study report. Values were rounded to three significant digits.

b　All animals dosed at 0.01 and 0.1 mg/kg on Days 15 and 29 exhibited a positive ADA response, therefore no TK parameters were reported.

c　n = 5

d　n = 4

e　n = 2

Table 9　抗エプコリタマブ抗体：反復 IV 投与

Dose, mg/kg	Route (Frequency)	Pre-treatment	Day 15	Day 22	Day 29	Day 72
0.01 (Males)	IV (Q1Wx5)	--	3/3	3/3	3/3	NA
0.01 (Females)	IV (Q1Wx5)	--	3/3	3/3	3/3	NA
0.1 (Males)	IV (Q1Wx5)	--	3/3	3/3	3/3	NA
0.1 (Females)	IV (Q1Wx5)	--	3/3	3/3	3/3	NA
1 (Males)	IV (Q1Wx5)	--	1/5	3/5	3/5	1/2
1 (Females)	IV (Q1Wx5)	--	0/5	0/5	0/5	0/2

Values represent the number of animals with an ADA response/total number of animals in that group.

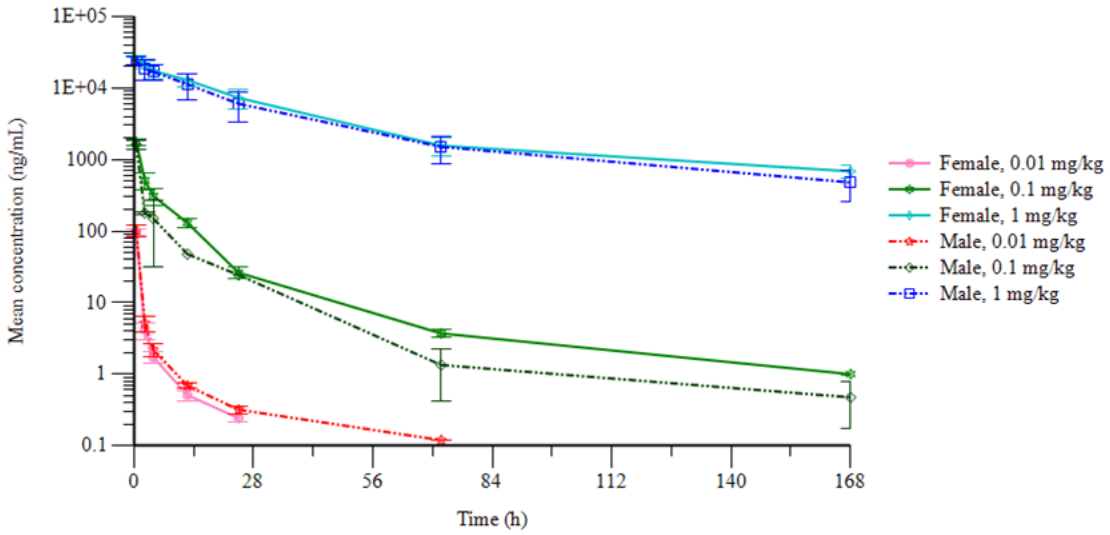
Abbreviation: IV: intravenous

IV (Q1Wx5): Once weekly IV dose for five occasions

--: No positive samples for anti-epcoritamab antibodies.

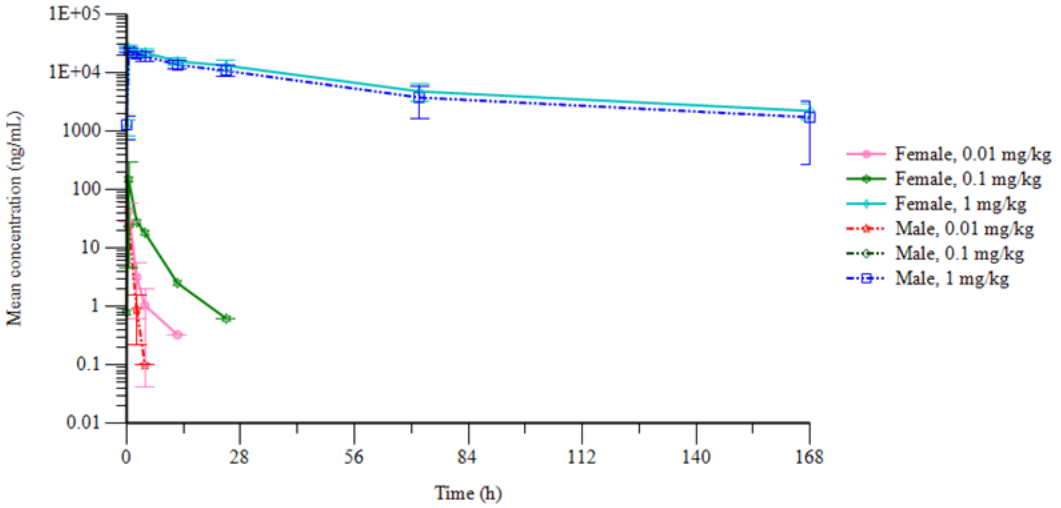
NA: Not applicable; no recovery samples collected.

Figure 6　エプコリタマブの 0.01、0.1 mg/kg（n = 3／性）又は 1 mg/kg（n = 5／性）を週 1 回 5 週間 IV 投与での 1 回目投与したときの平均血漿中濃度（± SD）推移



Note: Where the standard deviation (SD) negative error value was < 0, no SD has been plotted at that time point.

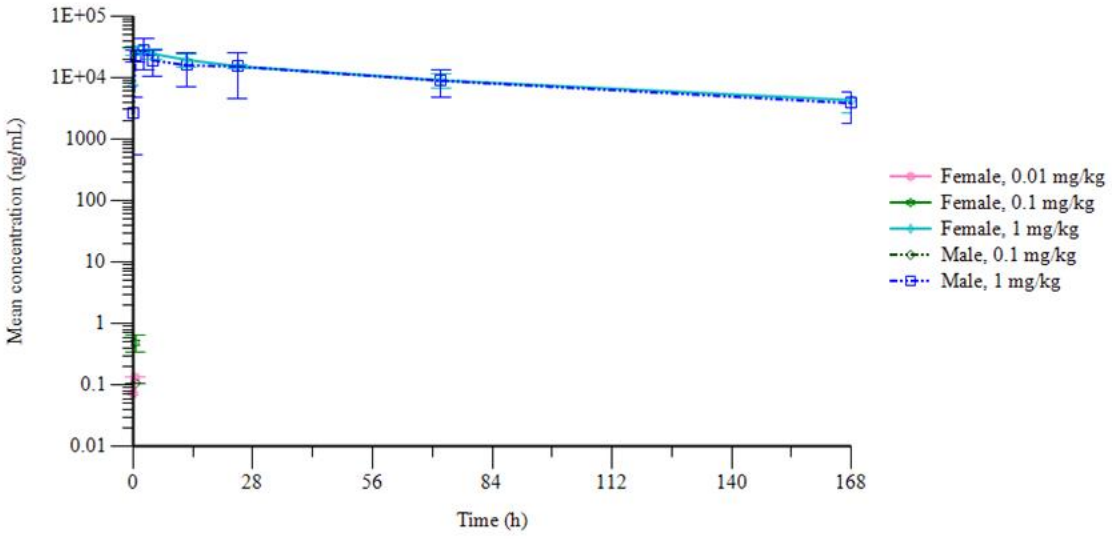
Figure 7　エプコリタマブの 0.01、0.1 mg/kg（n = 3／性）又は 1 mg/kg（n = 5／性）を週 1 回 5 週間 IV 投与での 3 回目投与したときの平均血漿中濃度（± SD）推移



Note: Where the standard deviation (SD) negative error value was < 0, no SD has been plotted at that time point.

Note II: All animals dosed at 0.01 mg/kg (Group 2) and at 0.1 mg/kg (Group 3) and one male dosed at 1 mg/kg (Group 4, animal 4004) exhibited positive ADA response on Day 15.

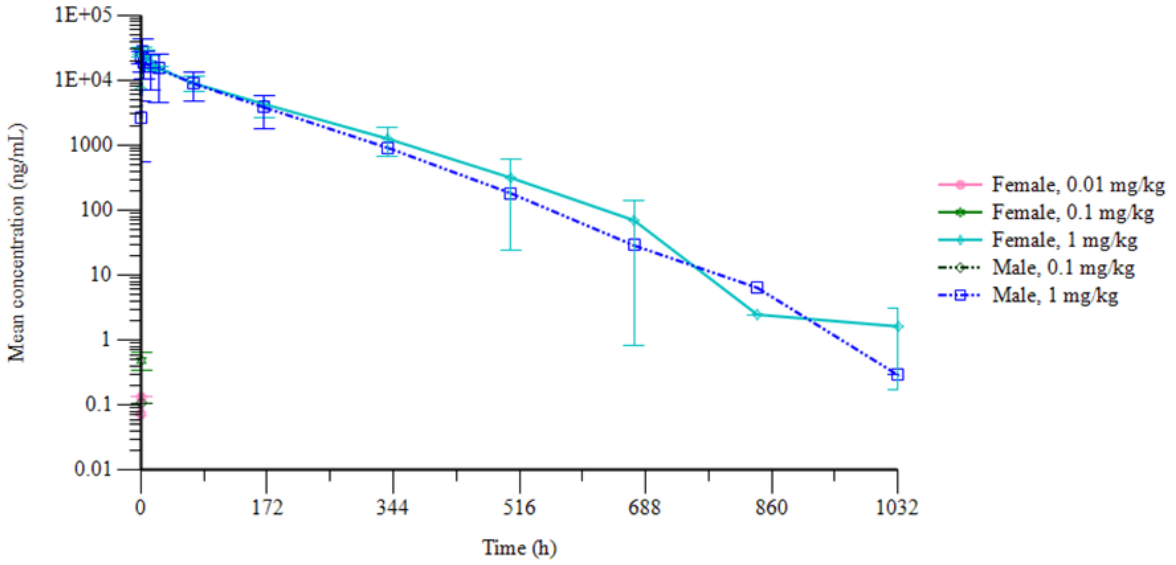
Figure 8　エプコリタマブの 0.01、0.1 mg/kg（n = 3／性）又は 1 mg/kg（n = 5／性）を週 1 回 5 週間 IV 投与での最終投与後 168 時間までの平均血漿中濃度（± SD）推移



Note: Where the standard deviation (SD) negative error value was < 0, no SD has been plotted at that time point.

Note II: All animals dosed at 0.01 mg/kg (Group 2) and at 0.1 mg/kg (Group 3) and three males dosed at 1 mg/kg (Group 4, animals 4001, 4002 and 4004) exhibited positive ADA response on Day 29.

Figure 9　エプコリタマブの 0.01、0.1 mg/kg（n = 3／性）又は 1 mg/kg（n = 5／性）を週 1 回 5 週間 IV 投与での最終投与後 1032 時間（Day 72 休薬期間）までの平均血漿中濃度（± SD）推移



Note: Where the standard deviation (SD) negative error value was < 0, no SD has been plotted at that time point.

Note II: All animals dosed at 0.01 mg/kg (Group 2) and at 0.1 mg/kg (Group 3) and three males dosed at 1 mg/kg (Group 4, animals 4001, 4002 and 4004) exhibited positive ADA response on Day 29.

3.3.2　TK：単回 IV 投与（Group 5 及び 6）

エプコリタマブの 0.1 又は 1 mg/kg を単回 IV 投与したときの血漿中エプコリタマブ濃度推移を検討した（n = 3／性／群）。

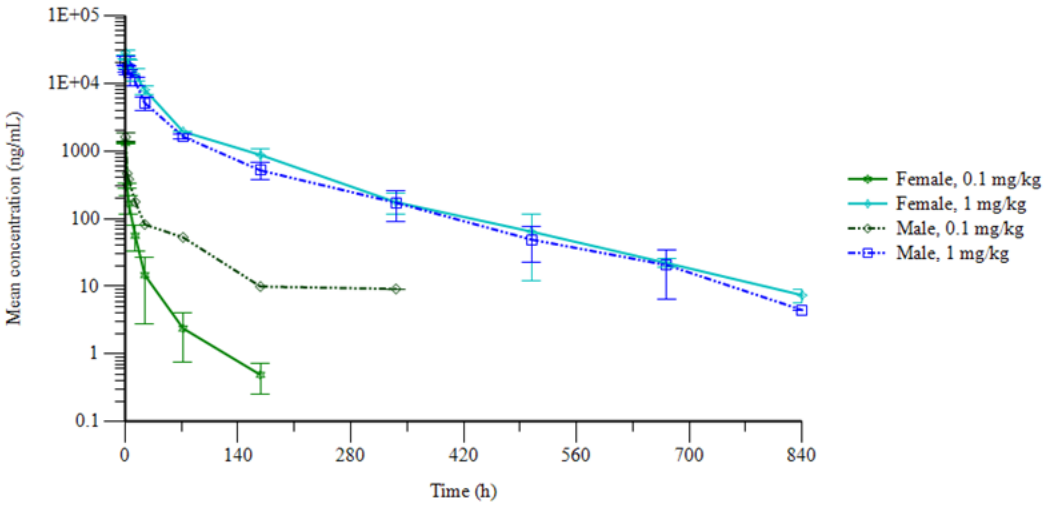
SMC 法による群平均血漿中濃度推移を Figure 10 に TK パラメーターの群平均値を Table 10 に示し、抗エプコリタマブ抗体の結果を Table 11 に要約する。

エプコリタマブの全身曝露量（平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ に基づく）は、雌雄ともに投与量の増加に伴って増加した。投与量補正した推定値に基づくと、エプコリタマブの全身曝露量は、雌雄ともに 0.1～1 mg/kg の用量範囲内で概して用量比例性を上回って増加した。

t_{max} の中央値は一貫して 0.021 日（0.5 時間、持続投与終了時）であった。CL、V_D 及び V_{ss} は投与量の増加に伴い低下する傾向が認められた。0.1 mg/kg では Day 7 又は Day 14 までしか薬物濃度が認められないが、より高い 1 mg/kg では、雌雄ともに投与 35 日後まで薬物濃度が認められていることから、1 mg/kg での $t_{1/2}$（平均値は雄で 4.1 日、雌で 5.2 日）が、適切な値であると考えられた。

全身曝露量は 0.1 及び 1 mg/kg の雌雄でおおむね同程度であったが、0.1 mg/kg の雄の平均 $AUC_{0\text{-}t}$ は雌より高かった。これは、他の全ての動物の約 7 倍の総曝露量を示した動物 5002 のアーチファクトと考えられる。雄 5002 による変動を考慮に入れると、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の雌／雄比は 0.8～1.3（雄 5002 を含めると 0.1 mg/kg で $AUC_{0\text{-}t}$ は 0.3）であった。

Figure 10　エプコリタマブの 0.1 又は 1 mg/kg を単回 IV 投与したときの平均血漿中濃度（± SD）推移（n = 3／性）



Note: Where the standard deviation (SD) negative error value was < 0, no SD has been plotted at that time point.

Table 10　エプコリタマブの平均 TK パラメーター（± SD、n = 3／性）：単回 IV 投与

Dose (mg/kg)	**t_{max}[a, d] (day)**	**C_{max}[d] (µg/mL)**	**nC_{max}[d] (µg/mL)/ (mg/kg)**	**AUC_{0-t}[b, c, d] (µg·day/ mL)**	**nAUC_{0-t}[b, c, d] (µg·day/mL)/ (mg/kg)**	**AUC_{0-inf}[d] (µg·day/mL)**	**nAUC_{0-inf}[d] (µg·day/mL)/ (mg/kg)**	**CL[d] (mL/day/kg)**	**V_D (mL/kg)**	**V_{ss} (mL/kg)**	**$t_{1/2}$[d] (day)**
0.1 (Males)	0.021	1.61 ± 0.252	16.1 ± 2.52	0.550 ± 0.700	5.50 ± 7.00	0.563 ± 0.721	5.63 ± 7.21	518 ±442	1060 ± 700	198 ± 31.6	2.0 ± 1.1
0.1 (Females)	0.021	1.30 ± 0.0147	13.0 ± 0.147	0.177 ± 0.0366	1.77 ± 0.366	0.178 ± 0.0369	1.78 ± 0.369	578 ±124	1160 ± 397	223 ± 34.8	1.4 ± 0.18
1 (Males)	0.021	21.6 ± 2.89	21.6 ± 2.89	25.5 ± 0.888	25.5 ± 0.888	25.6 ± 0.917	25.6 ± 0.917	39.1 ± 1.42	233 ± 71.9	109 ± 19.9	4.1 ± 1.1
1 (Females)[e]	0.021	28.4 ± 2.37	28.4 ± 2.37	26.5 ± 15.3	26.5 ± 15.3	35.0	35.0	29.0	226	80.1	5.2

Abbreviations: AUC: area under the concentration-time curve; CL: clearance; C_{max}: the maximum observed concentration observed after dosing; IV: intravenous: nAUC: AUC normalized for the dose received; nC_{max}: C_{max} normalized for the dose received; SD: standard deviation; t_{last}: last time after dosing at which concentration could be measured; t_{max}: time after dosing at which the maximum observed concentration is observed; $t_{1/2}$: elimination half-life; V_D: apparent volume of distribution; V_{ss}: apparent volume of distribution at steady state

a　Median t_{max} reported.

b　Male t_{last} was 168 or 336 hours (Days 8 or 15, respectively) at 0.1 mg/kg; 504 or 840 hours (Days 22 or 36, respectively) at 1 mg/kg.

c　Female t_{last} was 168 hours (Day 8) at 0.1 mg/kg and 12.5 hours (6501) and 840 hours (Day 36) in all other females at 1 mg/kg.

d　Units of amount of drug were adjusted to µg and units of time to days from ng and hours in the study report. Values were rounded to three significant digits, except for t_{max} and $t_{1/2}$ (two significant digits).

e　Values presented for AUC_{0-inf} through $t_{1/2}$ are mean values of two animals (6502 and 6503); standard deviation (SD) not calculated for n=2.

Table 11　抗エプコリタマブ抗体：単回 IV 投与

Dose, mg/kg	Route (Frequency)	Pre-treatment	Day 15	Day 22	Day 29
0.1 (Males)	IV (SD)	--	3/3	3/3	3/3
0.1 (Females)	IV (SD)	--	3/3	3/3	3/3
1 (Males)	IV (SD)	--	0/3	1/3	1/3
1 (Females)	IV (SD)	--	0/2	0/2	1/2

Values represent the number of animals with an ADA response/total number of animals in that group.
Abbreviation: IV: intravenous
IV (SD): Single IV dose with epcoritamab
--: No positive samples for anti-epcoritamab antibodies.

3.3.3　TK：単回 SC 投与（Group 7～9）

エプコリタマブの 0.1、1 又は 10 mg/kg を単回 SC 投与したときの血漿中エプコリタマブ濃度推移を検討した。（各 n = 3／性／群）。SC 投与は 0.2 mL/kg の投与容量で行った。

SMC 法による群平均血漿中濃度推移を Figure 11 に、TK パラメーターの群平均値を Table 12 に示し、抗エプコリタマブ抗体の結果を Table 13 に要約する。

平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ に基づくエプコリタマブの全身曝露量は、雌雄で SC 投与量の増加に伴って増加した。C_{max} は、雌雄とも 0.1～1 mg/kg ではおおむね用量比例性を示し 1～10 mg/kg では用量比例性を上回って増加したが、$AUC_{0\text{-}t}$ は 0.1～10 mg/kg で用量比例性を上回って増加した。全体として、0.1～10 mg/kg を SC 投与後の雌雄での曝露量は、用量比例性を上回って増加した。

t_{max} の中央値は雄では一貫して 72 時間であったが、雌では t_{max} の個体間変動が大きかったため、投与量範囲全体で t_{max} に一貫した傾向は認められなかった。$t_{1/2}$ は高投与量で最も長く、雌雄での消失相を最も適切に反映していると考えられた。

全身曝露量は、0.1 mg/kg の雄が雌より概して高く、1 及び 10 mg/kg の雌雄間では同程度であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の雌／雄比は、両パラメーターでは、0.1 mg/kg でそれぞれ 0.5 及び 0.4、1 mg/kg で 0.8、並びに 10 mg/kg で 1.0 であった。

Figure 11　エプコリタマブの 0.1、1 又は 10 mg/kg を単回 SC 投与したときの平均血漿中濃度（± SD）推移（n = 3／性）

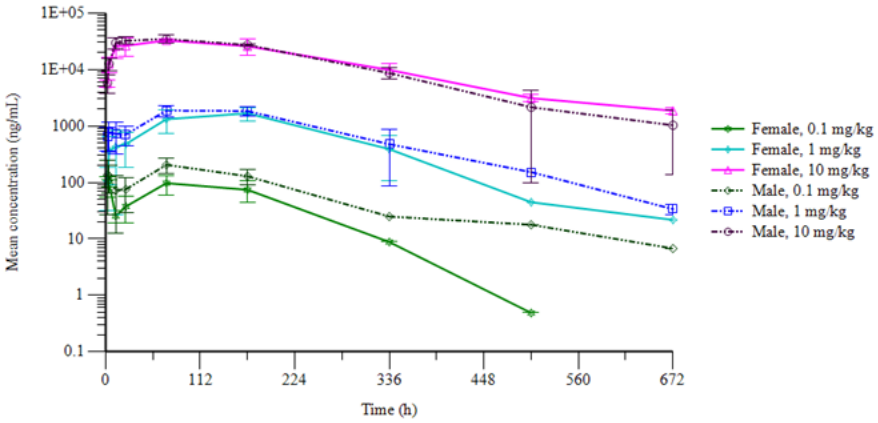


Table 12　エプコリタマブの平均 TK パラメーター（± SD、n = 3／性）：単回 SC 投与

Dose (mg/kg)	**t_{max}[a, g] (day)**	**C_{max}[g] (µg/mL)**	**nC_{max}[g] (µg/mL)/ (mg/kg)**	**$AUC_{0\text{-}t}$[b, c, g] (µg·day/mL)**	**$nAUC_{0\text{-}t}$[b, c, g] (µg·day/mL)/(mg/kg)**	**$AUC_{0\text{-}inf}$[g] (µg·day/mL)**	**$nAUC_{0\text{-}inf}$[g] (µg·day/mL)/(mg/kg)**	**$t_{1/2}$[g] (day)**	**F[d, g] (%)**
0.1 (Males)	3.0	0.244 ± 0.00416	2.44 ± 0.0416	1.54 ± 0.846	15.4 ± 8.46	2.01[f]	20.1[f]	3.6[f]	358[e]
0.1 (Females)	0.17	0.111 ± 0.0248	1.11 ± 0.248	0.671 ± 0.421	6.71 ± 4.21	1.14[f]	11.4[f]	1.8[f]	640[e]
1.0 (Males)	3.0	2.10 ± 0.112	2.10 ± 0.112	21.6 ± 4.75	21.6 ± 4.75	21.7 ± 4.79	21.7 ± 4.79	2.6 ± 1.4	85.0
1.0 (Females)	7.0	1.67 ± 0.449	1.67 ± 0.449	17.1 ± 6.88	17.1 ± 6.88	17.2 ± 7.00	17.2 ± 7.00	2.3 ± 1.1	49.0
10 (Males)	3.0	35.9 ± 5.68	3.59 ± 0.568	389 ± 17.8	38.9 ± 1.78	398 ± 25.3	39.8 ± 2.53	4.3 ± 2.7	-
10 (Females)	3.0	35.1 ± 0.805	3.51 ± 0.0805	385 ± 52.5	38.5 ± 5.25	401 ± 49.6	40.1 ± 4.96	6.0 ± 1.0	-

Abbreviations: AUC: area under the concentration-time curve; C_{max}: the maximum observed concentration observed after dosing; F: bioavailability; IV: intravenous; nAUC: AUC normalized for the dose received; nC_{max}: C_{max} normalized for the dose received; SC: subcutaneous; SD: standard deviation; TK: toxicokinetics; t_{last}: last time after dosing at which concentration could be measured; t_{max}: time after dosing at which the maximum observed concentration is observed; $t_{1/2}$: elimination half-life

a Median t_{max} reported.

b Male t_{last} was 672 (7001), 336 (7002) or 168 (7003) hours (Days 29, 15, or 8, respectively) at 0.1 mg/kg; 504 or 672 hours (Days 22 or 29, respectively) at 1 mg/kg; and 672 hours (Day 29) at 10 mg/kg.

c Female t_{last} was 504 (7501) or 168 hours (7502 and 7503) (Days 22 or 8, respectively) at 0.1 mg/kg, 504 or 672 hours (Days 22 or 29, respectively) at 1 mg/kg and 672 hours (Day 29) at 10 mg/kg.

d F was calculated using $AUC_{0\text{-}inf}$.

e Value of F (%) is > 100 indicating the terminal elimination phase was not appropriately identified leading to an appreciable underestimation of the AUC after IV dosing.

f Based on only two animals (males 7001 and 7002, 0.1 mg/kg) or one animal (female 7501, 0.1 mg/kg). SD not calculated for n=1 or 2; apparent terminal elimination phase not appropriately characterized in all animals.

g Units of amount of drug were adjusted to µg and units of time to days from ng and hours in the study report. Values were rounded to three significant digits, except for t_{max} and $t_{1/2}$ (two significant digits).

Table 13　抗エプコリタマブ抗体：単回 SC 投与

Dose, mg/kg	Route (Frequency)	Pre-treatment	Day 15	Day 22	Day 29
0.1 (Males)	SC (2x SD)	--	2/3	2/3	2/3
0.1 (Females)	SC (2x SD)	--	3/3	3/3	3/3
1 (Males)	SC (2x SD)	--	1/3	2/3	2/3
1 (Females)	SC (2x SD)	--	2/3	3/3	3/3
10 (Males)	SC (2x SD)	--	0/3	1/3	1/3
10 (Females)	SC (2x SD)	--	0/3	0/3	0/3

Values represent the number of animals with an ADA response/total number of animals in that group.
Abbreviation: SC: subcutaneous
SC (2x SD): Single SC dose with epcoritamab and its vehicle
--: No positive samples for anti-epcoritamab antibodies.

3.3.4　SC（Group 7～9）vs IV（持続投与）（Group 5 及び 6）

F は、各投与経路で共通である 0.1 及び 1 mg/kg で算出した。しかし、IV 投与したとき 1 mg/kg でのみ消失相が適切に確認されていると考えられるため、*F* はこの投与量のみに適切に算出されていると考えられた。

1 mg/kg では、平均 $AUC_{0\text{-inf}}$ に基づく F の推定により、雄及び雌でそれぞれ約 85%及び 49%のエプコリタマブが SC 投与後に生物学的に利用可能であると示唆された。1 mg/kg の雄及び雌での平均 $t_{1/2}$ は、それぞれ IV 投与後 4.1 日及び 5.2 日、SC 投与後 2.6 日及び 2.3 日であった。

4.　分布

エプコリタマブは、内因性 IgG1 抗体の生化学的特性を有する高分子量タンパク質製剤であり、細胞外液と同様に分布すると考えられることから、分布試験は実施しなかった。

5.　代謝

エプコリタマブは、内因性 IgG1 抗体の生化学的特性を有する高分子量タンパク質製剤であり、同様にペプチド及びアミノ酸に代謝されると考えられることから、代謝試験は実施しなかった。

6.　排泄

エプコリタマブは、内因性 IgG1 抗体の生化学的特性を有する高分子量タンパク質製剤であり、ペプチド及びアミノ酸への代謝により同様に消失すると考えられることから、排泄試験は実施しなかった。

7.　薬物動態学的薬物相互作用

エプコリタマブの薬物間相互作用試験は実施しなかった。一般に、治療用タンパク質製剤と併用薬との間に直接的な相互作用はないと考えられる。

8. その他の薬物動態試験

実施しなかった。

9. 考察及び結論

エプコリタマブの TK 特性を、単回及び反復投与毒性試験で IV 又は SC 投与して評価した。探索的試験、DRF 試験及び主要な GLP 適用試験を通して、結果は類似していた。このことに基づき本項では、主要な GLP 適用試験の TK 結果を主に要約する。

カニクイザルでは、エプコリタマブの体内動態は投与量に伴って変化する明確なパターンを示し、高投与量と比較して低投与量で速やかに排泄された。このような TMDD のパターンは、循環血中の標的に対する抗体では一般的である。概して、低投与量（0.01 及び 0.1 mg/kg）では Day 15 以降、大部分の動物で ADA が認められ、定量可能なエプコリタマブ濃度が得られた試料は限られていた。しかし、評価した IV 及び SC 投与の最高投与量（1 mg/kg IV、20 mg/kg SC）では、ほとんどの動物で Day 29 まで高い曝露量が維持され、毒性評価が可能であった。

サルを用いた GLP 適用試験では、血漿中エプコリタマブ濃度推移は、それぞれの IV 持続投与及び SC 投与でおおむね一致していた。濃度推移は IV 持続投与開始から終了時までの 30 分間は上昇し、その後はおおむね二相性に低下した。SC 投与後の濃度上昇時間は更に延長し、投与約 72 時間後にピークに達し 168 時間まで比較的安定した濃度を維持した。その後、4 週間の試料採取期間終了時まで濃度は単相性に低下した。

週 1 回 5 週間の IV 持続投与の最初の投与後、エプコリタマブの全身曝露量は、雌雄ともに投与量範囲全体で用量比例性を上回って増加した。週 1 回 5 週間反復 IV 持続投与後、0.01 及び 0.1 mg/kg を投与した動物の大部分で Day 15 及び 29 に ADA が認められ、定量可能なエプコリタマブ濃度が得られた試料は限られていた。最高投与量群の雌雄でのエプコリタマブの全身曝露量は、Day 1 と比較して Day 15 で増加後 Day 29 までに更に増加したことから、1 mg/kg では軽度の蓄積が示唆された。

単回 IV（30 分間持続投与）投与後、エプコリタマブの全身曝露量は、0.1～1 mg/kg で概して用量比例性を上回って増加した。

IV 投与後の t_{max} の中央値は一貫して 0.5 時間（持続投与終了時）であった。CL、V_D 及び V_{ss} は投与量の増加に伴い低下する傾向が認められた。

単回 SC 投与後のエプコリタマブの全身曝露量は、雌雄ともに 0.1～10 mg/kg で用量比例性を上回って増加した。t_{max} の中央値は雄では一貫して 72 時間であり、雌では 168 時間までとばらつきがみられた。

$t_{1/2}$ は、週 1 回反復又は単回 IV 持続投与又は SC 投与で、雌雄とも最高投与量で最も長く、試験全体を通じて同一投与量を SC と IV 投与したときでおおむね同程度であった。IV 持続投与後の全身曝露量に性差は認められなかった。SC 投与後のエプコリタマブの曝露量は、0.1 mg/kg の雄が雌よりも高く、1 及び 10 mg/kg では同程度であった。

SC 投与されたエプコリタマブの多くが全身循環血中に到達し、生物学的に利用可能であることが判明した。得られた F は、DRF 毒性試験での 100%超から、GLP 毒性試験での雄及び雌のそれぞれ約 85%及び 49%までの範囲であった。

結論として、カニクイザルでのエプコリタマブの非臨床 PK 特性は、IV 及び SC 投与経路のいずれも十分に検討されていると考えられる。反復（週 1 回、5 週間）IV 及び単回 SC 投与したとき、エプコリタマブの毒性プロファイルを十分に明らかにできる高いエプコリタマブ曝露量が得られた。

目次

1. 薬物動態試験：一覧表 3
2. 分析方法及びバリデーション試験 6
3. 薬物動態試験：吸収：単回投与 8
4. 薬物動態試験：吸収：反復投与 16
5. 薬物動態試験：分布 23
6. 薬物動態試験：代謝 23
7. 薬物動態試験：排泄 23
8. 薬物動態試験：薬物相互作用 23
9. 薬物動態試験：その他 23

表目次

Table 1　エプコリタマブの表示 2
Table 2　分析方法一覧 3
Table 3　In vivo での非臨床薬物動態試験一覧 4
Table 4　エプコリタマブのトキシコキネティクスに用いた分析方法 6
Table 5　抗エプコリタマブ抗体分析方法 7
Table 6　単回静脈内投与後のエプコリタマブの平均薬物動態パラメーター（[redacted]529668） 8
Table 7　単回静脈内投与後のエプコリタマブの平均薬物動態パラメーター（[redacted]503484） 10
Table 8　プライミングドーズ＋単回静脈内投与後のエプコリタマブの平均薬物動態パラメーター（[redacted]501775） 12
Table 9　単回皮下投与後のエプコリタマブの平均薬物動態パラメーター（[redacted]501775） 13
Table 10　単回皮下投与後のエプコリタマブの平均薬物動態パラメーター（[redacted]503484） 14
Table 11　反復静脈内投与後のエプコリタマブの薬物動態パラメーター（[redacted]501775） 16
Table 12　反復静脈内投与後のエプコリタマブの平均薬物動態パラメーター（[redacted]503484） 18
Table 13　抗エプコリタマブ抗体のまとめ（[[redacted]503484]） 22

化合物の命名法

エプコリタマブの開発中に異なった名称やコードを使用した。非臨床の報告書や各モジュール及び要約を理解するために Table 1 にそれらを示す。

Table 1　エプコリタマブの表示

Product Code	**Nonclinical Code**	**Description**
Epcoritamab	DuoBody®-CD3xCD20; GEN3013; BisG1-huCACAO-FEAL/7D8-FEAR	Bispecific IgG1 antibody that contains a CD3-specific Fab arm, a CD20-specific Fab arm, and with Fc silencing (FEA) and DuoBody (F405L, K409R) mutations in the Fc backbone
3005a	IgG1-CD3-FEAL; IgG1-huCACAO-FEAL	Bivalent CD3-specific IgG1 mAb with Fc silencing (FEA) and DuoBody (F405L) mutations in the Fc backbone; parental antibody for epcoritamab
3001d	IgG1-CD20-FEAR; IgG1-7D8-FEAR	Bivalent CD20-specific IgG1 mAb with Fc silencing (FEA) and DuoBody (K409R) mutations in the Fc backbone; parental antibody for epcoritamab

Abbreviations: CACAO: cross-reactive anti-CD3 antibody one; CD: cluster of differentiation; Fab: fragment antigen binding; Fc: fragment crystallizable; FEA: inertness mutations L234F, L235E and D265A; FEAL: L234F, L235E and D265A inertness, F405L DuoBody® mutations; FEAR: L234F, L235E and D265A inertness, K409R DuoBody® mutations; IgG: immunoglobulin G; mAb: monoclonal antibody

1.　薬物動態試験：一覧表

Table 2　分析方法一覧

Test Article: Epcoritamab

Assay	Analyte	Method	Matrix	Testing Facility	Validation Report Number	Used In Study
PK	Epcoritamab	Generic IgG PK ECLIA	Cynomolgus Monkey plasma	Genmab, NL	NA	[[redacted]529668]
PK	Epcoritamab	Imperacer® Immuno-PCR	Cynomolgus Monkey plasma	[redacted], Germany	NA	[[redacted]529668] [[redacted]501775]
PK	Epcoritamab	SMC	Cynomolgus Monkey plasma	[redacted], NL	[[redacted]462EL-164623-B]	[[redacted]503484]
ADA	ADA IgM isotype against epcoritamab	ECLIA	Cynomolgus Monkey plasma	Genmab, NL	NA	[[redacted]529668] [[redacted]501775]
ADA	ADA IgG isotype against epcoritamab	ECLIA	Cynomolgus Monkey plasma	Genmab, NL	NA	[[redacted]529668] [[redacted]501775]
ADA	ADA against epcoritamab	Bridging ECLIA	Cynomolgus Monkey plasma	[redacted], NL	[[redacted]462EL-164623-D]	[[redacted]503484]

Abbreviations: ADA: anti-drug antibody; [redacted]; ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay; IgG: immunoglobulin G; IgM: immunoglobulin M; NA: not applicable; PCR: polymerase chain reaction; PK: pharmacokinetic; SMC: single molecule counting

Table 3　In vivo での非臨床薬物動態試験一覧

Type of Study	Test System	GLP Compliance	Test Article	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Absorption[a]							
A Single Dose Toxicity Study by Intravenous Injection in Cynomolgus Monkeys	Monkey, cynomolgus (females)	No	Epcoritamab	Intravenous, Single dose 0.01, 0.1, 1, 10 mg/kg	[redacted], UK Non-GLP	[redacted 529668]	4.2.3.1
A Dose-Range Finding Study of epcoritamab by Intravenous Infusion and Subcutaneous Injection in Cynomolgus Monkeys with Recovery Period	Monkey, cynomolgus (females)	No	Epcoritamab	Intravenous, Repeat-dose 0.01, 0.1, 1 mg/kg (Q1Wx4) Intravenous, Single dose (+ Priming)[a] 0.01 (priming on Day 1) + 1 mg/kg on Day 2 Subcutaneous, Single dose[a] 0.01, 0.1, 1, 10, 20 mg/kg	[redacted], UK Non-GLP	[redacted 501775]	4.2.3.2
A 5-Week Toxicity Study of epcoritamab by Intravenous Infusion and Subcutaneous Injection in Cynomolgus Monkeys with Bioavailability, Local Tolerance, and a 6-Week Recovery Period	Monkey, cynomolgus (males and females)	Yes	Epcoritamab	Intravenous, Repeat-dose 0.01. 0.1, 1 mg/kg (Q1Wx5) Intravenous, Single dose[a] 0.1, 1 mg/kg Subcutaneous, 2x Single doses[a, b] 0.1, 1, 10 mg/kg (Day 1 and 29)	[redacted], UK GLP	[redacted 503484]	4.2.3.2
Distribution							
No distribution studies have been conducted							
Metabolism							
No metabolism studies have been conducted							
Excretion							
No excretion studies have been conducted							
Pharmacokinetic Drug Interactions							

No drug interaction studies have been conducted

a Single dose intravenous (IV) or subcutaneous (SC) groups were included in the study designs of the repeat-dose studies; these single dose studies are presented with their respective repeat-dose main study.

b In this study, epcoritamab was administered SC on Days 1 and 29; toxicokinetics were evaluated on Day 1 (single dose); local tolerance was evaluated for the Days 1 and 29 SC injection sites.

Abbreviations: Q1Wx4: once weekly for 4 weeks; Q1Wx5: once weekly for 5 weeks

2.　分析方法及びバリデーション試験

Table 4　エプコリタマブのトキシコキネティクスに用いた分析方法 [a]

Test Article: Epcoritamab

Study number	[[redacted]462EL-164623-B]
Species	Cynomolgus Monkey
Sample (matrix)	K_2EDTA Plasma
Analyte	Epcoritamab
Assay platform	SMC
Format	
Capture	Anti-idiotype antibody against IgG1-CD3-FEAL ([redacted]) coupled to magnetic beads
Detection	Fluorescent labeled anti-idiotype antibody against IgG1-CD20-FEAR ([redacted])
Validation data	
Lower limit of quantitation (ng/mL)	0.100
Upper limit of quantitation (ng/mL)	50.0
Dilution integrity	2000-fold
Plasma stability	
Ambient room temperature	27 hours
Refrigerator at +4°C	Not tested
Freezer at -20°C or -70°C	48 days
Freeze/thaw stability	5 cycles in a freezer at -20°C or -70°C

a　Only the methods used in the GLP toxicity study ([redacted]503484) have been fully validated.

Abbreviations: CD: cluster of differentiation; FEAL: L234F, L235E and D265A inertness, F405L DuoBody® mutations; FEAR: L234F, L235E and D265A inertness, K409R DuoBody® mutations; IgG: immunoglobulin G; K2EDTA: dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; SMC: single molecule counting

Table 5　抗エプコリタマブ抗体分析方法 [a]

Test Article: Epcoritamab

Study number	[[redacted]462EL-164623-D]
Species	Cynomolgus Monkey
Sample (matrix)	K_2EDTA Plasma
Positive Control antibody against CD20 arm of epcoritamab	Anti-idiotype antibody against IgG1-CD20-FEAR ([redacted])
Positive Control antibody against CD3 arm of epcoritamab	Anti-idiotype antibody against IgG1-CD3-FEAL ([redacted])
Assay platform	Bridging ECLIA with biotinylated epcoritamab and SULFO-TAG labeled epcoritamab
Validation data	
Sensitivity ADA assay against CD20 arm of epcoritamab	39.1 ng/mL in neat plasma
Sensitivity ADA assay against CD3 arm of epcoritamab	78.1 ng/mL in neat plasma
Selectivity	No matrix interference observed
Drug tolerance limit ADA assay against CD20 arm of epcoritamab (at 100 ng/mL ADA)	15.6 µg/mL
Drug tolerance limit ADA assay against CD3 arm of epcoritamab (at 250 ng/mL ADA)	125 µg/mL
Plasma stability	
Ambient room temperature	24 hours
Refrigerator at +4°C	Not tested
Freezer at -70°C	Not tested, based on literature, stability of antibodies at ≤-20°C is shown for 2 years or longer
Freeze/thaw stability	6 cycles in a freezer at -20°C or -70°C

a　Only the methods used in the GLP toxicity study ([redacted]503484) have been fully validated.

Abbreviations: ADA: anti-drug antibody; CD: cluster of differentiation; ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay; FEAL: L234F, L235E and D265A inertness, F405L DuoBody® mutations; FEAR: L234F, L235E and D265A inertness, K409R DuoBody® mutations; IgG: immunoglobulin G; K_2EDTA: dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid

3.　薬物動態試験：吸収：単回投与

Table 6　単回静脈内投与後のエプコリタマブの平均薬物動態パラメーター（[redacted]529668）

Test Article: Epcoritamab
Location in CTD: Section 4.2.3.1
Study Number: [[redacted]529668] (Non-GLP)

Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus							
Gender/Number:	Female/2 per group							
Feeding Condition:	Non-fasted							
Vehicle/Formulation:	Phosphate Buffered Saline/solution							
Method of Administration:	IV infusion (30 min)							
Sample:	Plasma							
Analyte:	Epcoritamab							
Route:	**Intravenous**		**Intravenous**		**Intravenous**		**Intravenous**	
Dose (mg/kg):	**0.01**		**0.1**		**1**		**10**	
Assay:	**Immuno-PCR**	**ECLIA**	**Immuno-PCR**	**ECLIA**	**Immuno-PCR**	**ECLIA**	**Immuno-PCR**	**ECLIA**
t_{max} (day)	0.042	--	0.042	--	0.042	0.042	0.042	0.042
C_{max} (µg/mL)	0.00898[a]	--	0.422[a]	--	32.7[a]	16.6	326[a]	272
nC_{max} ([µg/mL]/[mg/kg])	0.900[a]	--	4.22[a]	--	32.7[a]	16.6	32.6[a]	27.2
$t_{1/2}$ (day)	NC	--	NC	--	1.6	NC	2.8	6.2
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·day/mL)[a]	0.00114	--	0.0620	--	17.6	12.7	540	380
n$AUC_{0\text{-}7d}$ ([µg·day/mL]/[mg/kg])[a]	0.114	--	0.620	--	17.6	12.7	54.0	38.0
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·day/mL)[a]	NC	--	NC	--	18.7	NC	614	497
CL (mL/day/kg)	NC	--	NC	--	55.8	NC	17.2	20.2
V_D (mL/kg)	NC	--	NC	--	125	NC	73.6	187

--: Parameters could not be calculated; all plasma concentration values < lower limit of quantification (LLOQ).

NC: Not calculated; parameters could not be calculated; no log-linear regression was possible since the values in the elimination phase were < LLOQ.

a　Units of drug amount changed to µg from ng in the study reports. Values were rounded to three significant digits.

Additional Information:

- Epcoritamab (GEN3013) is also known as BisG1-huCACAO-FEAL/7D8-FEAR.
- In this study, an additional test article ([redacted]) was evaluated. Results for this test article are not reported in this summary.
- Concentrations of epcoritamab were assessed using an Imperacer® Immuno-PCR method and a generic human IgG ECLIA assay.
- Values represent the average of two females/group.
- ADA responses of the IgG1 isotype (G1m(a) sub type) were observed in all animals. Increased ADA levels were observed from 14 days after infusion and onwards, except for 10 mg/kg where ADA responses were only seen at 85 days after infusion.
- ADA responses of the IgM isotype were only observed in animals from low-dose groups (0.01 and 0.1 mg/kg). Increased ADA levels were seen at 14 days after infusion and decreased again at later time points.

Abbreviations: ADA: anti-drug antibody: AUC: area under the curve from t = 0 hour to t = 7 days ($AUC_{0\text{-}7d}$) or t = 0 hour to t = infinity ($AUC_{0\text{-}inf}$); CACAO: cross-reactive anti-CD3 antibody one; CL: plasma clearance rate; C_{max}: maximum observed plasma drug concentration; ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay; IgG: immunoglobulin G; IgM: immunoglobulin M; IV: intravenous; nAUC: normalized AUC for the dose received; nC_{max}: normalized C_{max} for the dose received; PCR: polymerase chain reaction; t_{max}: time after dosing at which maximum concentration observed; $t_{1/2}$: elimination half-life; V_D: apparent volume of distribution

Table 7　単回静脈内投与後のエプコリタマブの平均薬物動態パラメーター（[redacted]503484）

Test Article: Epcoritamab
Location in CTD: Section 4.2.3.2
Study Number: [[redacted]503484] (GLP)

Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus			
Gender/Number:	Male and Female/3 each per group			
Feeding Condition:	Non-fasted			
Vehicle/Formulation:	0.9% Saline/solution			
Method of Administration:	IV infusion (30 min)			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Epcoritamab			
Assay:	SMC (Single Molecule Counting)			
Route:	**Intravenous**		**Intravenous**	
Dose (mg/kg):	**0.1**		**1**	
	Males (Mean ± SD)	**Females (Mean ± SD)**	**Males (Mean ± SD)**	**Females (Mean ± SD)**
t_{max} (day)[a, e]	0.021	0.021	0.021	0.021
C_{max} (µg/mL)[e]	1.61 ± 0.252	1.30 ± 0.0147	21.6 ± 2.89	28.4 ± 2.37
nC_{max} ([µg/mL]/[mg/kg])[e]	16.1 ± 2.52	13.0 ± 0.147	21.6 ± 2.89	28.4 ± 2.37
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·day/mL)[b, c, e]	0.550 ± 0.700	0.177 ± 0.0366	25.5 ± 0.888	26.5 ± 15.3
n$AUC_{0\text{-}t}$ ([µg·day/mL]/[mg/kg])[b, c, e]	5.50 ± 7.00	1.77 ± 0.366	25.5 ± 0.888	26.5 ± 15.3
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·day/mL)[e]	0.563 ± 0.721	0.178 ± 0.0369	25.6 ± 0.917	35.0[d]
n$AUC_{0\text{-}inf}$ ([µg·day/mL]/[mg/kg])[e]	5.63 ± 7.21	1.78 ± 0.369	25.6 ± 0.917	35.0[d]
CL (mL/day/kg)[e]	518 ± 442	578 ± 124	39.1 ± 1.42	29.0[d]
V_D (mL/kg)	1060 ± 700	1160 ± 397	233 ± 71.9	226[d]
V_{ss} (mL/kg)	198 ± 31.6	223 ± 34.8	109 ± 19.9	80.1[d]
$t_{1/2}$ (day)[e]	2.0 ± 1.1	1.4 ± 0.18	4.1 ± 1.1	5.2[d]

a　Median t_{max} reported.

b　t_{last} in males was 168 or 336 hours (Days 8 or 15, respectively) at 0.1 mg/kg and 504 or 840 hours (Days 22 or 36, respectively) at 1 mg/kg.

c　t_{last} in females was 168 hours (Day 8) at 0.1 mg/kg and 12.5 hours (6501) and 840 hours (Day 36) in all other females at 1 mg/kg.

d　Value represents mean of two animals (6502 and 6503); standard deviation (SD) not calculated for n = 2.

e　Units of drug amount changed to µg and units of time to day from ng and h in the study reports. Values were rounded to three significant digits, except t_{max} and $t_{1/2}$ (two significant digits).

ADA responses observed in this study are summarized in Table 13.

Abbreviations: ADA: anti-drug antibody; AUC: area under the curve from t = 0 hour to t_{last} (AUC_{0-t}) or t = 0 hour to t = infinity (AUC_{0-inf}); CL: plasma clearance rate; C_{max}: maximum observed plasma drug concentration; IV: intravenous; nAUC: normalized AUC for the dose received; nC_{max}: normalized C_{max} for the dose received; t_{last}: last time after dosing at which concentration could be measured; t_{max}: time after dosing at which maximum concentration observed; $t_{1/2}$: elimination half-life; V_D: apparent volume of distribution; V_{ss}: apparent volume of distribution at steady state

Table 8　プライミングドーズ＋単回静脈内投与後のエプコリタマブの平均薬物動態パラメーター（[redacted]501775）

Test Article: Epcoritamab
Location in CTD: Section 4.2.3.2
Study Number: [[redacted]501775] (Non-GLP)

Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus
Gender/Number:	Female/2 per group
Feeding Condition:	Non-fasted
Vehicle/Formulation:	Phosphate Buffered Saline/solution
Method of Administration:	IV infusion (30 min)
Sample:	Plasma
Analyte:	Epcoritamab
Assay:	Immuno-PCR
Route:	**Intravenous**
Dose (mg/kg):	**0.01 (priming) + 1 (target)**
t_{max} (day)[a]	0.0
C_{max} (µg/mL)	51.6
nC_{max} ([µg/mL]/[mg/kg])	51.6
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·day/mL)[a]	68.2
n$AUC_{0\text{-}7d}$ ([µg·day/mL]/[mg/kg])[a]	68.2
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·day/mL)[a]	83.3
$t_{1/2}$ (day)[a]	3.5
CL (mL/day/kg)	12.2
V_D (mL/kg)	60.5

a　Units of drug amount changed to µg from ng in the study reports. Values were rounded to three significant digits, except t_{max} and $t_{1/2}$ (two significant digits).

Additional Information:

- Epcoritamab is also known as BisG1-huCACAO-FEAL/7D8-FEAR.
- Epcoritamab was administered a single IV priming dose of 0.01 mg/kg on Day 1, with a target dose of 1 mg/kg on Day 2. Pharmacokinetic parameters were calculated only for the 1 mg/kg target dose.
- Values represent the average of two females/group.
- ADA responses of the IgM and IgG isotype observed in 1 of 2 animals (Animal 4501).

Abbreviations: ADA: anti-drug antibody; AUC: area under the curve from t = 0 hour to t = 7 days ($AUC_{0\text{-}7d}$) or t = 0 hour to t = infinity ($AUC_{0\text{-}inf}$); CACAO: cross-reactive anti-CD3 antibody one; CL: plasma clearance rate; C_{max}: maximum observed plasma drug concentration; FEAL: L234F, L235E and D265A inertness, F405L DuoBody® mutations; FEAR: L234F, L235E and D265A inertness, K409R DuoBody® mutations; IgG: immunoglobulin G; IgM: immunoglobulin M; IV: intravenous; nAUC: normalized AUC for the dose received; nC_{max}: normalized C_{max} for the dose received; PCR: polymerase chain reaction; t_{max}: time after dosing at which maximum concentration observed; $t_{1/2}$: elimination half-life; V_D: apparent volume of distribution

Table 9　単回皮下投与後のエプコリタマブの平均薬物動態パラメーター（[redacted]501775）

Test Article: Epcoritamab
Location in CTD: Section 4.2.3.2
Study Number: [[redacted]501775] (Non-GLP)

Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus				
Gender/Number:	Female/2 per group				
Feeding Condition:	Non-fasted				
Vehicle/Formulation:	30 mmol/L acetate buffer at pH 5.5 with 150 mmol/L sorbitol/solution				
Method of Administration:	SC injection				
Sample:	Plasma				
Analyte:	Epcoritamab				
Assay:	Immuno-PCR				
Route:	**Subcutaneous**	**Subcutaneous**	**Subcutaneous**	**Subcutaneous**	**Subcutaneous**
Dose (mg/kg):	**0.01**	**0.1**	**1**	**10**	**20**
PK Parameters:					
t_{max} (day)[a]	0.50, 0.17	7.0, 3.0	7.0, 3.0	3.0, 0.50	3.0, 0.50
C_{max} (µg/mL)[a]	0.000625	0.0485	5.43	62.1	69.2
nC_{max} ([µg/mL]/[mg/kg])[a]	0.0625	0.485	5.43	6.21	3.45
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·day/mL)[a]	0.00467 (n=1)	0.385	49.0	654	694
n$AUC_{0\text{-}inf}$ ([µg·day/mL]/[mg/kg])[a]	0.467 (n=1)	3.85	49.0	65.4	34.7
$t_{1/2}$ (day)[a]	32 (n=1)	12	3.7	3.3	3.8
F (%)	--	--	111	--	--

a　Units of drug amount changed to µg from ng in the study reports. Values were rounded to three significant digits, except t_{max} and $t_{1/2}$ (two significant digits).

Additional Information:

- Epcoritamab is also known as BisG1-huCACAO-FEAL/7D8-FEAR
- Values represent the average of two females/group unless where indicated as n=1; t_{max} values are presented for both animals.
- At 0.01 mg/kg, $AUC_{0\text{-}inf}$ was calculated for Animal 8501; for Animal 8502 parameter could not be calculated given values in the elimination phase were below LLOQ.
- SC bioavailability was calculated using $AUC_{0\text{-}inf}$ after a 1 mg/kg SC dose and the $AUC_{0\text{-}inf}$ after the first 1 mg/kg IV dose.
- ADA responses of the IgM/IgG isotype observed mainly for both animals at 0.01 and 0.1 mg/kg, and 1 of 2 animals at 1 mg/kg.

Abbreviations: ADA: anti-drug antibody; AUC: area under the curve from t = 0 hour to t = infinity ($AUC_{0\text{-}inf}$); CACAO: cross-reactive anti-CD3 antibody one; C_{max}: maximum observed plasma drug concentration; F: bioavailability; FEAL: L234F, L235E and D265A inertness, F405L DuoBody® mutations; FEAR: L234F, L235E and D265A inertness, K409R DuoBody® mutations; IgG: immunoglobulin G; IgM: immunoglobulin M; IV: intravenous; LLOQ: lower limit of quantification; nAUC: normalized AUC for the dose received; nC_{max}: normalized C_{max} for the dose received; PCR: polymerase chain reaction; PK: pharmacokinetic; SC: subcutaneous; t_{max}: time after dosing at which maximum concentration observed; $t_{1/2}$: elimination half-life

Table 10　単回皮下投与後のエプコリタマブの平均薬物動態パラメーター（[redacted]503484）

Test Article: Epcoritamab
Location in CTD: Section 4.2.3.2
Study Number: [redacted]503484] (GLP)

Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus					
Gender/Number:	Male and Female/3 each per group					
Feeding Condition:	Non-fasted					
Vehicle/Formulation:	30 mmol/L acetate buffer at pH 5.5 with 150 mmol/L sorbitol/solution					
Method of Administration:	SC injection					
Sample:	Plasma					
Analyte:	Epcoritamab					
Assay:	SMC (Single Molecule Counting)					
Route:	**Subcutaneous**		**Subcutaneous**		**Subcutaneous**	
Dose (mg/kg):	**0.1**		**1**		**10**	
	Males (Mean ± SD)	**Females (Mean ± SD)**	**Males (Mean ± SD)**	**Females (Mean ± SD)**	**Males (Mean ± SD)**	**Females (Mean ± SD)**
PK Parameters:						
t_{max} (day)[a, g]	3.0	0.17	3.0	7.0	3.0	3.0
C_{max} (µg/mL)[g]	0.244 ± 0.00416	0.111 ± 0.0248	2.10 ± 0.112	1.67 ± 0.449	35.9 ± 5.68	35.1 ± 0.805
nC_{max} ([µg/mL]/[mg/kg])[g]	2.44 ± 0.0416	1.11 ± 0.248	2.10 ± 0.112	1.67 ± 0.449	3.59 ± 0.568	3.51 ± 0.0805
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·day/mL)[b, c, g]	1.54 ± 0.846	0.671 ± 0.421	21.6 ± 4.75	17.1 ± 6.88	389 ± 17.8	385 ± 52.5
n$AUC_{0\text{-}t}$ ([µg·day/mL]/[mg/kg])[b, c, g]	15.4 ± 8.46	6.71 ± 4.21	21.6 ± 4.75	17.1 ± 6.88	38.9 ± 1.78	38.5 ± 5.25
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·day/mL)[g]	2.01[d]	1.14[d]	21.7 ± 4.79	17.2 ± 7.00	398 ± 25.3	401 ± 49.6
n$AUC_{0\text{-}inf}$ ([µg·day/mL]/[mg/kg])[g]	20.1[d]	11.4[d]	21.7 ± 4.79	17.2 ± 7.00	39.8 ± 2.53	40.1 ± 4.96
$t_{1/2}$ (day)[g]	3.6[d]	1.8[d]	2.6 ± 1.4	2.3 ± 1.1	4.3 ± 2.7	6.0 ± 1.0
F (%)[e]	358[f]	640[f]	85	49	--	--

a　Median t_{max} reported.

b　t_{last} in males was 672 (7001), 336 (7002) or 168 (7003) hours (Days 29, 15 or 8, respectively) at 0.1 mg/kg, 504 or 672 hours (Days 22 or 29, respectively) at 1 mg/kg, and 672 hours (Day 29) at 10 mg/kg.

c　t_{last} in females was 504 (7501) or 168 hours (7502 and 7503) (Days 22 or 8, respectively) at 0.1 mg/kg, 504 or 672 hours (Days 22 or 29, respectively) at 1 mg/kg, and 672 hours (Day 29) at 10 mg/kg.

d　Value represents mean of <3 animals (males 7001 and 7002; female 7501); SD not calculated for n = 1 or 2; apparent terminal elimination phase not appropriately characterized in all animals.

e　Bioavailability (*F*) was calculated using $AUC_{0\text{-}inf}$ parameter.

f　Value of *F* (%) is >100 indicating the terminal elimination phase was not appropriately identified leading to an appreciable underestimation of the AUC after IV dosing.

g　Units of drug amount changed to μg and units of time to days from ng and h in the study reports. Values were rounded to three significant digits, except t_{max} and $t_{1/2}$ (two significant digits).

ADA responses observed in this study are summarized in Table 13.

Abbreviations: ADA: anti-drug antibody; AUC: area under the curve from t = 0 hour to t_{last} ($AUC_{0\text{-}t}$) or t = 0 hour to t = infinity ($AUC_{0\text{-}inf}$); C_{max}: maximum observed plasma drug concentration; *F*: bioavailability; IV: intravenous; nAUC: normalized AUC for the dose received; nC_{max}: normalized C_{max} for the dose received; PK: pharmacokinetic; SC: subcutaneous; SD: standard deviation; t_{last}: last time after dosing at which concentration could be measured; t_{max}: time after dosing at which maximum concentration observed; $t_{1/2}$: elimination half-life

4.　薬物動態試験：吸収：反復投与

Table 11　反復静脈内投与後のエプコリタマブの薬物動態パラメーター（[redacted]501775）

Test Article: Epcoritamab
Location in CTD: Section 4.2.3.2
Study Number: [[redacted]501775] (Non-GLP)

Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus
Gender/Number:	Female/2 per group
Feeding Condition:	Non-fasted
Vehicle/Formulation:	Phosphate Buffered Saline/solution
Method of Administration:	IV infusion (30 min)
Sample:	Plasma
Analyte:	Epcoritamab
Assay:	Immuno-PCR (Imperacer®)
Route:	Intravenous

Animal and Dose	Dose (mg/kg)	t_{max}[a] (day)	C_{max} (µg/mL)	nC_{max} (µg/mL)/(mg/kg)	$t_{1/2}$[a] (day)	$AUC_{0\text{-}7d}$[a] (µg·day/mL)	n$AUC_{0\text{-}7d}$[a] (µg·day/mL)/mg/kg)	$AUC_{0\text{-}inf}$[a] (µg·day/mL)	CL[a] (mL/day/kg)	V_D[a] (mL/kg)
1501 1st dose	0.01	0.0	0.108	10.8	NC	0.00934	0.934	NC	NC	NC
1502 1st dose	0.01	0.0	0.121	12.1	NC	0.0103	1.03	NC	NC	NC
2501 1st dose	0.1	0.0	1.95	19.5	NC	0.232	2.32	NC	NC	NC
2502 1st dose	0.1	0.0	2.62	26.2	NC	0.342	3.42	NC	NC	NC
3501 1st dose	1	0.0	33.5	33.5	1.6	32.5	32.5	34.0	29.4	69.3
3502 1st dose	1	0.0	46.6	46.6	1.6	52.0	52.0	54.4	18.4	41.9
1501 2nd dose	0.01	0.0	0.130	13.0	NC	0.0112	1.12	NC	NC	NC
1502 2nd dose	0.01	0.0	0.140	14.0	NC	0.0120	1.20	NC	NC	NC
2501 2nd dose	0.1	0.0	3.74	37.4	NC	1.85	18.5	NC	NC	NC
2502 2nd dose	0.1	0.0	2.52	25.2	NC	0.708	7.08	NC	NC	NC
3501 2nd dose	1	0.0	52.2	52.2	0.64	65.1	65.1	65.2	15.3	14.2
3502 2nd dose	1	0.17	75.8	75.8	2.4	107	107	114	8.75	24.7
1501 3rd dose	0.01	0.0	0.145	14.5	NC	0.0122	1.22	NC	NC	NC
1502 3rd dose	0.01	0.0	0.0700	6.99	NC	0.00603	0.603	NC	NC	NC
2501 3rd dose	0.1	0.0	0.253	2.53	NC	0.884	8.84	NC	NC	NC
2502 3rd dose	0.1	0.0	0.477	4.77	NC	NC	NC	NC	NC	NC
3501 3rd dose	1	0.0	25.7	25.7	0.41	6.26	6.26	6.26	160	94.4
3502 3rd dose	1	0.0	79.8	79.8	2.4	142	142	162	6.16	21.5

Animal and Dose	Dose (mg/kg)	t_{max}[a] (day)	C_{max} (µg/mL)	nC_{max} (µg/mL)/ (mg/kg)	$t_{1/2}$[a] (day)	$AUC_{0\text{-}7d}$[a] (µg·day/mL)	n$AUC_{0\text{-}7d}$[a] (µg·day/mL)/ mg/kg)	$AUC_{0\text{-}inf}$[a] (µg·day/mL)	CL[a] (mL/day/kg)	V_D[a] (mL/kg)
1501 4th dose	0.01	0.0	0.0100	1.00	26	0.00538	0.538	0.0158	632	23500
1502 4th dose	0.01	0.0	0.0163	1.63	17	0.00160	0.160	0.00414	2420	59300
2501 4th dose	0.1	0.0	0.0360	0.360	NC	0.00912	0.0912	NC	NC	NC
2502 4th dose	0.1	0.0	0.0310	0.310	NC	NC	NC	NC	NC	NC
3501 4th dose	1	0.0	29.2	29.2	3.2	10.5	10.5	10.5	95.2	439
3502 4th dose	1	0.0	69.7	69.7	4.1	174	174	257	3.89	22.7

a　Units of drug amount changed to µg from ng in the study reports. Values were rounded to three significant digits, except t_{max} and $t_{1/2}$ (two significant digits).

Abbreviations: ADA: anti-drug antibody; AUC: area under the curve from t = 0 hour to t = 7 days ($AUC_{0\text{-}7d}$) or t = 0 hour to t = infinity ($AUC_{0\text{-}inf}$); CL: plasma clearance rate; C_{max}: maximum observed plasma drug concentration; IgG: immunoglobulin G; IgM: immunoglobulin M; IV: intravenous; LLOQ: lower limit of quantification; nAUC: normalized AUC for the dose received; nC_{max}: normalized C_{max} for the dose received; PCR: polymerase chain reaction; t_{max}: time after dosing at which maximum concentration observed; $t_{1/2}$: elimination half-life; V_D: apparent volume of distribution

NC: Not calculated; parameter could not be calculated. No log-linear regression was possible, since the values in the elimination phase were below LLOQ.

ADA responses of the IgM and IgG isotype observed in all animals primarily from Day 15 onward (except for animal 3502).

Table 12　反復静脈内投与後のエプコリタマブの平均薬物動態パラメーター（[redacted]503484）

Test Article: Epcoritamab
Location in CTD: Section 4.2.3.2
Study Number: [[redacted]503484] (GLP)

Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus					
Gender/Number:	Male and Female/three each per group at 0.01 and 0.1 mg/kg; five each per group at 1 mg/kg					
Feeding Condition:	Non-fasted					
Vehicle/Formulation:	0.9% Saline/solution					
Method of Administration:	IV infusion (30 min)					
Sample:	Plasma					
Analyte:	Epcoritamab					
Assay:	SMC (Single Molecule Counting)					
Route:	**Intravenous**		**Intravenous**		**Intravenous**	
Dose (mg/kg/week):	**0.01**		**0.1**		**1**	
TK Parameters:	**Day 1**					
	Male (Mean ± SD)	**Female (Mean ± SD)**	**Male (Mean ± SD)**	**Female (Mean ± SD)**	**Male (Mean ± SD)**	**Female (Mean ± SD)**
t_{max} (day)[a, e]	0.021	0.021	0.021	0.021	0.021	0.021
C_{max} (µg/mL)[e]	0.102 ± 0.0182	0.0957 ± 0.00967	1.61 ± 0.226	1.77 ± 0.179	24.0 ± 3.20	24.6 ± 3.69
nC_{max} ([µg/mL]/[mg/kg])[e]	10.2 ± 1.82	9.57 ± 0.967	16.1 ± 2.26	17.7 ± 1.79	24.0 ± 3.20	24.6 ± 3.69
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·day/mL)[b, c, e]	0.00671 ± 0.00113	0.00596 ± 0.000488	0.234 ± 0.148	0.299 ± 0.0347	23.9 ± 8.75	27.0 ± 5.21
n$AUC_{0\text{-}t}$ ([µg·day/mL]/[mg/kg])[b, c, e]	0.671 ± 0.113	0.596 ± 0.0488	2.34 ±1.48	2.99 ±0.347	23.9 ±8.75	27.0 ± 5.21
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·day/mL)[d, e]	0.00683 ± 0.00115	0.00608 ± 0.000504	0.234 ± 0.148	0.299 ± 0.0347	23.9 ± 8.75	27.0 ± 5.21
n$AUC_{0\text{-}7d}$ ([µg·day/mL]/[mg/kg])[d, e]	0.683 ± 0.115	0.608 ± 0.0504	2.34 ± 1.48	2.99 ± 0.347	23.9 ± 8.75	27.0 ± 5.21
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·day/mL)[e]	0.00683 ± 0.00115	0.00608 ± 0.000504	0.235 ± 0.148	0.301 ± 0.0347	25.1 ± 9.25	28.9 ± 5.46
n$AUC_{0\text{-}inf}$ ([µg·day/mL]/[mg/kg])[e]	0.683 ± 0.115	0.608 ± 0.0504	2.35 ± 1.48	3.01 ± 0.347	25.1 ± 9.25	28.9 ± 5.46
CL (mL/day/kg)[e]	1490 ± 252	1650 ± 144	542 ± 290	336 ± 38.4	49.4 ± 33.1	35.5 ± 6.34
V_D (mL/kg)	1200 ± 939	730 ± 75.8	1010 ± 862	656 ± 88.7	126 ± 89.0	95.1 ± 18.4
V_{ss} (mL/kg)	227 ± 162	129 ± 8.37	183 ± 86.3	159 ± 26.7	76.1 ± 37.8	66.4 ± 12.4
$t_{1/2}$ (day)[e]	0.56 ± 0.45	0.31 ± 0.039	1.2 ± 0.43	1.4 ± 0.063	1.7 ± 0.16	1.9 ± 0.18

a　Median t_{max} reported.

b　t_{last} in males was 24 hours post end of 30 min infusion in males 2001 and 2003, and 72 hours in male 2002 at 0.01 mg/kg; and 168 hours in all other males at 0.1 and 1 mg/kg.

c　t_{last} in females was 24 hours post end of 30 min infusion dosed at 0.01 mg/kg; and 168 hours in all other females at 0.1 and 1 mg/kg.

d　tau=168 hours (dosing interval).

e　Units of drug amount changed to µg and units of time changed to day from ng and h in the study reports. Values were rounded to three significant digits, except t_{max} and $t_{1/2}$ (two significant digits).

ADA responses observed in this study are summarized in Table 13.

Abbreviations: ADA: anti-drug antibody; AUC: area under the curve from t = 0 hour to t_{last} (AUC_{0-t}) or t = 0 hour to t = infinity (AUC_{0-inf}) or t = 0 hour to t = 7 days (AUC_{0-7d}); CL: plasma clearance rate; C_{max}: maximum observed plasma drug concentration; IV: intravenous; nAUC: normalized AUC for the dose received; nC_{max}: normalized C_{max} for the dose received; SD: standard deviation; TK: toxicokinetic; t_{last}: last time after dosing at which concentration could be measured; t_{max}: time after dosing at which maximum concentration observed; $t_{1/2}$: elimination half-life; V_D: apparent volume of distribution; V_{ss}: apparent volume of distribution at steady state

Route:	**Intravenous**		**Intravenous**		**Intravenous**	
Dose (mg/kg/week):	**0.01**		**0.1**		**1**	
TK Parameters:	**Day 15**					
	Male (Mean ± SD)	**Female (Mean ± SD)**	**Male (Mean ± SD)**	**Female (Mean ± SD)**	**Male (Mean ± SD)**	**Female (Mean ± SD)**
t_{max} (day)[a, d]	--	--	--	--	0.021	0.021
C_{max} (µg/mL)[d]	--	--	--	--	23.6 ± 2.60	27.0 ± 2.55
nC_{max} ([µg/mL]/[mg/kg])[d]	--	--	--	--	23.6 ± 2.60	27.0 ± 2.55
AUC_{0-t} (µg·day/mL)[b, c, d]	--	--	--	--	44.2 ± 10.3	49.2 ± 9.58
nAUC_{0-t} ([µg·day/mL]/[mg/kg])[b, c, d]	--	--	--	--	44.2 ± 10.3	49.2 ± 9.58
AUC_{0-7d} (µg·day/mL)[d]	--	--	--	--	44.2 ± 10.3	49.2 ± 9.58
nAUC_{0-7d} ([µg·day/mL]/[mg/kg])[d]	--	--	--	--	44.2 ± 10.3	49.2 ± 9.58
CL (mL/day/kg)[d]	--	--	--	--	23.8 ± 6.65	21.0 ± 3.96
V_D (mL/kg)	--	--	--	--	61.9 ± 23.6	71.8 ± 15.3
V_{ss} (mL/kg)	--	--	--	--	53.9 ± 20.9	62.2 ± 12.8
$t_{1/2}$ (day)[d]	--	--	--	--	1.9 ± 1.1	2.4 ± 0.53

--: All animals at 0.01 and 0.1 mg/kg exhibited positive ADA responses and were therefore excluded from descriptive statistics; at 1 mg/kg, 1 of 5 Males were excluded due to positive ADA response.

a　Median t_{max} reported.

b　t_{last} in males was 2 or 4 hours post end of 30 min infusion at 0.01 mg/kg; 0.5 hours post end of the 30 min infusion at 0.1 mg/kg; and 168 hours in all males at 1 mg/kg.

c　t_{last} in females was 4 or 12 hours post end of 30 min infusion at 0.01 mg/kg; 2, 12, or 24 hours post end of the 30 min infusion at 0.1 mg/kg; and 168 hours in all other females 1 mg/kg.

d　Units of drug amount changed to µg and units of time changed to day from ng and h in the study reports. Values were rounded to three significant digits, except t_{max} and $t_{1/2}$ (two significant

digits).
ADA responses observed in this study are summarized in Table 13.

Abbreviations: ADA: anti-drug antibody; AUC: area under the curve from t = 0 hour to t_{last} (AUC_{0-t}) or t = 0 hour to t = 7 days (AUC_{0-7d}); CL: plasma clearance rate; C_{max}: maximum observed plasma drug concentration; nAUC: normalized AUC for the dose received; nC_{max}: normalized C_{max} for the dose received; SD: standard deviation; TK: toxicokinetic; t_{last}: last time after dosing at which concentration could be measured; t_{max}: time after dosing at which maximum concentration observed; $t_{1/2}$: elimination half-life; V_D: apparent volume of distribution; V_{ss}: apparent volume of distribution at steady state

Route:	**Intravenous**		**Intravenous**		**Intravenous**	
Dose (mg/kg/week):	**0.01**		**0.1**		**1**	
TK Parameters:	**Day 29**					
	Male (Mean ± SD)	**Female (Mean ± SD)**	**Male (Mean ± SD)**	**Female (Mean ± SD)**	**Male (Mean, n=2)**	**Female (Mean ± SD)**
t_{max} (day)[a, e]	--	--	--	--	0.063	0.021
C_{max} (µg/mL)[e]	--	--	--	--	37.2	28.5 ± 4.04
nC_{max} ([µg/mL]/[mg/kg])[e]	--	--	--	--	37.2	28.5 ± 4.04
AUC_{0-t} (µg·day/mL)[b, c, e]	--	--	--	--	100	82.5 ± 19.7
nAUC_{0-t} ([µg·day/mL]/[mg/kg])[b, c, e]	--	--	--	--	100	82.5 ± 19.7
AUC_{0-7d} (µg·day/mL)[d]	--	--	--	--	84.2	71.3 ± 13.8
nAUC_{0-7d} ([µg·day/mL]/[mg/kg])[d, e]	--	--	--	--	84.2	71.3 ± 13.8
CL (mL/day/kg)[e]	--	--	--	--	12.0	14.4 ± 2.34
V_D (mL/kg)	--	--	--	--	47.9	61.5 ± 3.11
V_{ss} (mL/kg)	--	--	--	--	53.0	64.6 ± 15.1
$t_{1/2}$ (day)[e]	--	--	--	--	2.8	2.8 ± 0.25

--: All animals at 0.01 and 0.1 mg/kg, and 3/5 males at 1 mg/kg exhibited positive ADA responses and therefore were excluded from descriptive statistics.

a Median t_{max} reported.

b t_{last} in males was 0.5 hours from the start of 30 min infusion in male 3003 at 0.1 mg/kg; and 24, 168, 840 or 1032 hours (Days 64 or 72, respectively, recovery animals) at 1 mg/kg.

c t_{last} in females was immediately post dose in animal 2502 at 0.01 mg/kg and animals 3501 and 3503 at 0.1 mg/kg; from the start of the 30 min infusion and 168 or 1032 hours (Day 72, recovery animals) at 1 mg/kg.

d tau = 168 hours (dosing interval).

e Units of drug amount changed to µg and units of time changed to day from ng and h in the study reports. Values were rounded to three significant digits, except t_{max} and $t_{1/2}$ (two significant digits).

ADA responses observed in this study are summarized in Table 13.

Abbreviations: ADA: anti-drug antibody; AUC: area under the curve from t = 0 hour to t_{last} (AUC_{0-t}) or t = 0 hour to t = 7 days (AUC_{0-7d}); CL: plasma clearance rate; C_{max}: maximum observed plasma drug concentration; nAUC: normalized AUC for the dose received; nC_{max}: normalized C_{max} for the dose received; SD: standard deviation; TK: toxicokinetic; t_{last}: last time after dosing at which concentration could be measured; t_{max}: time after dosing at which maximum concentration observed; $t_{1/2}$: elimination half-life; V_D: apparent volume of distribution; V_{ss}: apparent volume of distribution at steady state

Table 13　抗エプコリタマブ抗体のまとめ（[redacted] 503484]）

Dose, mg/kg	Route (Frequency)	Pre-treatment	Day 15	Day 22	Day 29	Day 72
0.01 (Males)	IV (Q1Wx5)	--	3/3[a]	3/3	3/3	NA
0.1 (Males)	IV (Q1Wx5)	--	3/3	3/3	3/3	NA
1 (Males)	IV (Q1Wx5)	--	1/5	3/5	3/5	1/2
0.1 (Males)	IV (SD)	--	3/3	3/3	3/3	NA
1 (Males)	IV (SD)	--	0/3	1/3	1/3	NA
0.1 (Males)	SC (2x SD)	--	2/3	2/3	2/3	NA
1 (Males)	SC (2x SD)	--	1/3	2/3	2/3	NA
10 (Males)	SC (2x SD)	--	0/3	1/3	1/3	NA

Dose, mg/kg	Route (Frequency)	Pre-treatment	Day 15	Day 22	Day 29	Day 72
0.01 (Females)	IV (Q1Wx5)	--	3/3	3/3	3/3	NA
0.1 (Females)	IV (Q1Wx5)	--	3/3	3/3	3/3	NA
1 (Females)	IV (Q1Wx5)	--	0/5	0/5	0/5	0/2
0.1 (Females)	IV (SD)	--	3/3	3/3	3/3	NA
1 (Females)	IV (SD)	--	0/2	0/2	1/2	NA
0.1 (Females)	SC (2x SD)	--	3/3	3/3	3/3	NA
1 (Females)	SC (2x SD)	--	2/3	3/3	3/3	NA
10 (Females)	SC (2x SD)	--	0/3	0/3	0/3	NA

--: No positive samples for anti-epcoritamab antibody; NA: not applicable.

a　Values represent the number of animals with an ADA response/total number of animals in that group.

Abbreviations: ADA: anti-drug antibody; IV: intravenous; IV (Q1Wx5): once weekly for 5 weeks; IV (SD): Single IV dose with epcoritamab on Day 1; SC: subcutaneous; SC (2x SD): Single SC dose with epcoritamab and its vehicle

5. 薬物動態試験：分布

分布試験は実施しなかった。

6. 薬物動態試験：代謝

代謝試験は実施しなかった。

7. 薬物動態試験：排泄

排泄試験は実施しなかった。

8. 薬物動態試験：薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施しなかった。

9. 薬物動態試験：その他

その他の薬物動態試験は実施しなかった。