目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.3 吸収 5
2.6.4.4 分布 10
2.6.4.5 代謝 10
2.6.4.6 排泄 10
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 10
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 10
2.6.4.9 考察及び結論 10
2.6.4.10 図表 11
2.6.4.11 参考文献 11
2.6.5 薬物動態試験概要表 1

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADA	anti-drug antibody（抗薬物抗体）
AUC	area under the serum concentration-time curve（血清中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{inf}	area under the serum concentration-time curve from time zero to infinite time（0時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{t1-t2}	area under the serum concentration-time curve from time t_1 to time t_2（t_1時間からt_2時間までの血清中濃度－時間曲線下面積）
CL	total body clearance（全身クリアランス）
C_{max}	maximum serum concentration（最高血清中濃度）
ECLIA	electrochemiluminescent immunoassay（電気化学発光免疫測定）
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid（エチレンジアミン四酢酸）
EGFR	epidermal growth factor receptor（上皮増殖因子受容体）
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）
ICH	International Council for Harmonisation（医薬品規制調和国際会議）
Ig	immunoglobulin（免疫グロブリン）
mAb	monoclonal antibody（モノクローナル抗体）
MET	mesenchymal-epithelial transition factor（間葉上皮移行因子）
R_{AUC}	AUC accumulation ratio（AUCの累積率）
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20（遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼPH20）
$T_{1/2}$	elimination half-life（消失半減期）
T_{max}	time to reach the maximum serum concentration（最高血清中濃度到達時間）
TMDD	target-mediated drug disposition（標的介在性薬物消失）
V_d	volume of distribution（分布容積）
w/v	weight/volume

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

2.6.4.1.1 背景及び非臨床薬物動態プログラムに関する情報

アミバンタマブ（別名，JNJ-61186372，CNTO 4424）は，低フコシル化したヒト免疫グロブリン（Ig）G_1 二重特異性モノクローナル抗体（mAb）であり，一方の抗原結合部位で上皮増殖因子受容体（EGFR）と結合し，もう一方の抗原結合部位で肝細胞増殖因子受容体（間葉上皮移行因子：MET）と結合する。

ヒト及びカニクイザルにおいて，アミバンタマブの EGFR 及び MET に対する結合能は同程度（カニクイザルの 50%有効濃度はそれぞれヒトの 1.5 及び 1.1 倍）であり，EGFR 及び MET の *in vitro* リン酸化の阻害能も認められた（カニクイザルの 50%阻害濃度はそれぞれヒトの約 10 及び 1.5 倍）【2.6.2.2.12 参照】。一方，げっ歯類の EGFR 及び MET に対するアミバンタマブの結合能は低く，表面プラズモン共鳴法においてアミバンタマブはマウス及びラットの EGFR 及び MET にほとんど結合しないことが確認された。これらのことから，一連の非臨床薬物動態及び毒性試験に用いる動物種としてカニクイザルを選択し，単回静脈内投与薬物動態試験，1 カ月間反復静脈内投与忍容性試験，並びに 6 週間及び 3 カ月間反復静脈内投与毒性試験において，薬物動態及び免疫原性を検討した。また，皮下投与での開発を検討していることから，2 週間反復皮下投与局所刺激性試験を実施して薬物動態を検討した。アミバンタマブは，単回静脈内投与薬物動態試験，1 カ月間反復静脈内投与忍容性試験及び 6 週間反復静脈内投与毒性試験では，10 mmol/L ヒスチジン，8.5%［weight/volume（w/v）］精製白糖，0.04%（w/v）ポリソルベート 80 溶液（pH 5.7）として投与し，3 カ月間反復静脈内投与毒性試験及び 2 週間反復皮下投与局所刺激性試験では 10 mmol/L ヒスチジン，8.5%（w/v）精製白糖，1 mg/mL L-メチオニン，0.06%（w/v）ポリソルベート 80，20 µg/mL エチレンジアミン四酢酸（EDTA）溶液（pH 5.7）として投与した。

なお，アミバンタマブの非臨床薬物動態評価については，医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価［S6（R1）］」及び「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（S9 及び S9 Q&As）」を参照し，主要な毒性試験については，「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）」に準拠して実施した。

アミバンタマブの非臨床薬物動態試験一覧を【2.6.5.1】に示す。各試験の実施日及び生データの保管場所は試験報告書に記載されている。

2.6.4.1.2 試験結果の要約

カニクイザルにおけるアミバンタマブの薬物動態は，膜結合型分子を標的とする他の mAb の薬物動態と同様であり，低用量で標的介在性薬物消失（TMDD）によるものと考えられる非線形の薬物動態が認められた。アミバンタマブを 3，10 及び 30 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの全身クリアランス（CL）は，それぞれ 19.93，12.67 及び 9.12 mL/day/kg であった。また，アミバンタマブを週 1 回反復静脈内投与したときの曝露量［最高血清中濃度（C_{max}）及び血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）］は，概して低用量側（3～30 mg/kg）では用量比例性を上回

り，高用量側（20～120 mg/kg）では用量比例性を示した。アミバンタマブの消失半減期（$T_{1/2}$）は用量の増加とともに延長し，3 mg/kg を単回静脈内投与したときは 1.88 日であったが，120 mg/kg を週 1 回反復静脈内投与したときは 10.15 日であった。3 カ月間反復静脈内投与毒性試験において，血清中アミバンタマブ濃度は Day 57 までに定常状態に達し，最終回投与時の AUC には，初回投与時と比較して軽度（約 2 倍）の累積が認められた。アミバンタマブの薬物動態に明らかな性差は認められなかった。

カニクイザルを用いた局所刺激性試験において，遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）の併用又は非併用下，アミバンタマブを週 1 回 2 週間反復皮下投与したとき，アミバンタマブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は，単独投与群と比較して rHuPH20 併用投与群の方がわずかに高かった。

単回静脈内投与薬物動態試験（N=12），1 カ月間反復静脈内投与忍容性試験（N=9），並びに 6 週間（N=30）及び 3 カ月間（N=16）反復静脈内投与毒性試験では，アミバンタマブを投与した 67 例中 17 例のカニクイザルがアミバンタマブに対する抗薬物抗体（ADA）陽性であった。また，ADA 陽性の 17 例中 5 例で，血清中アミバンタマブの消失が同じ投与群の他の動物と比較して速やかであった。なお，3 カ月間反復静脈内投与毒性試験では，アミバンタマブを投与した 16 例全例で ADA は検出されなかった。しかし，いずれの試験の ADA 陰性動物でも，血清中アミバンタマブにより ADA 検出が干渉を受けた可能性は除外できない。なお，アミバンタマブはヒト mAb であることから，動物における免疫原性はヒトにおける免疫原性【2.7.2.3.2.3 参照】を予測するものではない。

2.6.4.2　分析法

カニクイザルを用いた単回静脈内投与薬物動態試験，反復静脈内投与毒性試験及び反復皮下投与局所刺激性試験の血清中アミバンタマブ濃度の定量及び ADA の検出（静脈内投与試験のみ）には以下に示す電気化学発光免疫測定（ECLIA）法を用いた。

2.6.4.2.1　カニクイザル血清中アミバンタマブ濃度の定量

【参考資料 4.2.2.1.1，4.2.2.1.2】

開発初期のカニクイザルを用いた非 GLP の単回静脈内投与薬物動態試験及び 1 カ月間反復静脈内投与忍容性試験では，血清中アミバンタマブ濃度を測定するために qualified ECLIA 法を用いた。その後，GLP 準拠の 6 週間及び 3 カ月間反復静脈内投与毒性試験並びに 2 週間反復皮下投与局所刺激性試験で得られたカニクイザル血清中アミバンタマブ濃度を測定するため，本分析法をバリデートした。血清中アミバンタマブの定量下限濃度はいずれも 0.20 µg/mL であった【2.6.5.2 A 参照】。

2.6.4.2.2　カニクイザル血清中 ADA の検出

【参考資料 4.2.2.1.3】

カニクイザルを用いた非 GLP の単回静脈内投与薬物動態試験及び 1 カ月間反復静脈内投与忍容性試験，並びに GLP 準拠の 6 週間及び 3 カ月間反復静脈内投与毒性試験において，血清中 ADA を検出するためにバリデートされた ECLIA 法を用いた。スクリーニング評価で ADA 陽性

の可能性のある試料を判定し，その後，必要に応じて特異性及び抗体価の評価を行った。ADA 陽性のカットポイントは，スクリーニング及び特異性の評価では normalized value（対照 naive 正常サル血清試料の平均測定値に対する分析対象試料の平均測定値の比）が 1.56 以上，抗体価の評価では 1.67 以上と設定した【2.6.5.2 B 参照】。

2.6.4.3 吸収

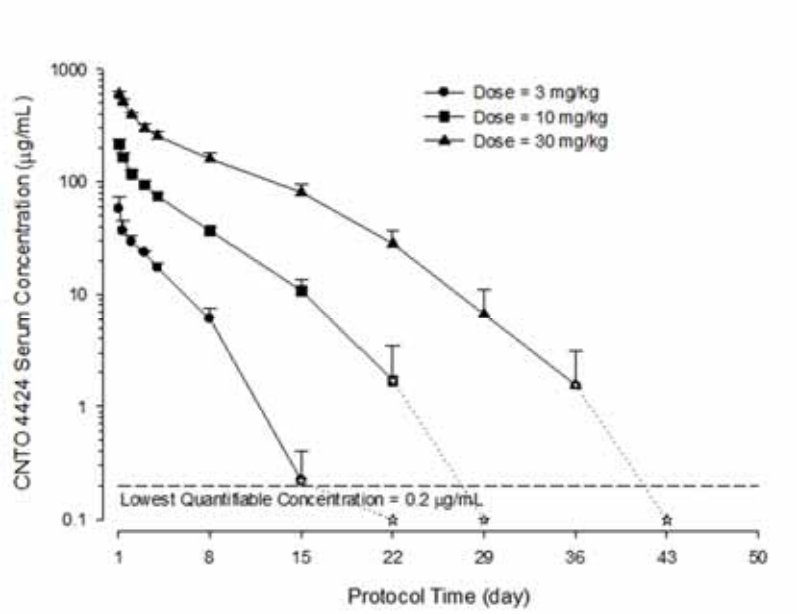
2.6.4.3.1 単回静脈内投与薬物動態試験

【参考資料 4.2.2.2.1】

雌雄カニクイザル（雌雄各 2 例／群）に，アミバンタマブを 3，10 及び 30 mg/kg の用量で単回静脈内投与し，薬物動態を検討した【2.6.5.3 参照】。Day 1 の投与前，投与後 1 及び 8 時間，並びに Day 2，3，4，8，15，22，29，36，43 及び 50 に採血し，qualified ECLIA 法を用いて血清中アミバンタマブ濃度を定量した。また，バリデートされた ECLIA 法を用いて Day 1 の投与前，並びに Day 22，36 及び 50 の血清中 ADA を評価した。血清中アミバンタマブの濃度推移を図 2.6.4-1 に，薬物動態パラメータを表 2.6.4-1 に示す。

単回静脈内投与後，C_{max} はおおむね用量比例性を示したが，0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）は用量比例性を上回って増加した。3，10 及び 30 mg/kg 投与群の CL は，それぞれ 19.93，12.67 及び 9.12 mL/day/kg と用量の増加とともに低下し，TMDD の飽和が示唆された。分布容積（V_d）は 51.51～59.27 mL/kg であった。アミバンタマブの薬物動態に明らかな性差は認められなかった。

アミバンタマブを投与した 12 例中 9 例（各群 3 例）が ADA 陽性であった。ADA 陽性動物の血清中アミバンタマブ濃度推移は，ADA 陰性動物とおおむね同様であったが，2 例で Day 22 以降低かった。



備考：最初に定量下限（0.2 µg/mL）未満となった時点の濃度は，定量下限濃度の 1/2 として扱い，破線にて最終定量可能時点と結合して示した。

図 2.6.4-1 雌雄カニクイザルにアミバンタマブ（CNTO 4424）を 3，10 及び 30 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血清中濃度推移（平均値+標準偏差，n=4）

表 2.6.4-1 雌雄カニクイザルにアミバンタマブを 3，10 及び 30 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］

Dose (mg/kg)[a]	N	C_{max} (µg/mL)	AUC_{inf} (µg·day/mL)	CL (mL/day/kg)	V_d (mL/kg)	$T_{1/2}$[b] (day)
3	1M[c]/2F	57.55 (16.79)	150.57 (2.75)	19.93 (0.37)	54.05 (4.47)	1.88 (0.13)
10	2M/2F	212.39 (26.81)	791.42 (51.93)	12.67 (0.80)	59.27 (6.99)	3.26 (0.47)
30	2M/2F	603.14 (40.41)	3324.79 (404.84)	9.12 (1.07)	51.51 (7.55)	3.93 (0.49)

a: Vehicle: 10 mmol/L histidine, 8.5% (w/v) sucrose, 0.04% (w/v) polysorbate 80, pH 5.7
b: Calculated using concentrations from Day 3 to the last quantifiable time point of each animal.
c: Result for 1 male excluded from mean calculation due to outlying serum concentration at 1-hour time point.

F = female; M = male; N = number of animals

2.6.4.3.2　反復投与

2.6.4.3.2.1　1 カ月間反復静脈内投与忍容性試験（非 GLP）

【参考資料 4.2.3.2.1】

雄カニクイザル（3 例／群）にアミバンタマブを 3，30 及び 100 mg/kg の用量で週 1 回計 4 回反復静脈内投与し，薬物動態を検討した【2.6.5.4 A 参照】。各投与前，Day 1 及び 15 の投与後 96 時間まで，並びに Day 22 の最終回投与後 1 時間に採血し，qualified ECLIA 法を用いて血清中アミバンタマブ濃度を定量した。また，バリデートされた ECLIA 法を用いて Day 1，15 及び 22 の投与前の血清中 ADA を評価した。血清中アミバンタマブの薬物動態パラメータを表 2.6.4-2 に示す。

アミバンタマブを投与した全例で，投与期間を通して（Day 22 まで）血清中アミバンタマブが定量可能であった。初回（Day 1）及び 3 回目（Day 15）投与時のアミバンタマブの曝露量［C_{max} 及び AUC（t_1 時間から t_2 時間までの AUC：$AUC_{t1\text{-}t2}$）］はいずれも用量比例性を上回って増加し，また，3 回目（Day 15）投与時の曝露量には，初回（Day 1）投与時と比較して軽度の累積が認められた。

アミバンタマブを投与した 9 例中 2 例（30 及び 100 mg/kg 投与群の各 1 例）が ADA 陽性であった。ADA 陽性動物の血清中アミバンタマブ濃度推移は，同じ投与群の ADA 陰性動物と同様であった。

表 2.6.4-2 雄カニクイザルにアミバンタマブを 3，30 及び 100 mg/kg の用量で週 1 回計 4 回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］

Dose (mg/kg/week)[a]	N	Following the Dose on Day 1		Following the Dose on Day 15		
		C_{max} (μg/mL)	$AUC_{Day1\text{-}8}$ (μg·day/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{Day15\text{-}22}$ (μg·day/mL)	R_{AUC}
3	3M	53.44 (2.57)	115.92 (10.61)	69.87 (3.82)	183.29 (14.98)	1.58 (0.09)
30	3M	572.66 (65.70)	1,686.65 (145.72)	874.90 (132.59)	3,075.51 (246.09)	1.83 (0.21)
100	3M	2,250.33 (330.89)	6,801.63 (747.18)	3,083.79 (391.14)	11,988.96 (1746.51)	1.77 (0.23)

a: Vehicle: 10 mmol/L histidine, 8.5% (w/v) sucrose, 0.04% (w/v) polysorbate 80, pH 5.7

M = male; N = number of animals; R_{AUC} = AUC accumulation ratio

2.6.4.3.2.2　6 週間反復静脈内投与毒性試験（GLP）

【評価資料 4.2.3.2.2】

雌雄カニクイザル（雌雄各 5 例／群：主試験群は雌雄各 3 例／群，回復群は雌雄各 2 例／群）にアミバンタマブを 20，60 及び 120 mg/kg の用量で週 1 回計 5 回反復静脈内投与し，また回復群では 6 週間の回復期間を設定して薬物動態を検討した【2.6.5.4 B 参照】。各投与前，Day 1 及び 29 の投与後 96 時間まで，Day 36，並びに回復期間中の Day 43，50，57，64，71 及び 78 に採血し，バリデートされた ECLIA 法を用いて血清中アミバンタマブ濃度を定量した。また，バリデートされた ECLIA 法を用いて Day 1 及び 29 の投与前，Day 36，並びに回復期間中（Day 57 及び 78）の血清中 ADA を評価した。血清中アミバンタマブの薬物動態パラメータを表 2.6.4-3 に示す。

アミバンタマブを投与した全例で，投与期間を通して（Day 36 まで）血清中アミバンタマブが定量可能であった。初回（Day 1）及び最終回（Day 29）投与時のアミバンタマブの曝露量（C_{max} 及び AUC）はいずれもおおむね用量比例性を示し，また，最終回（Day 29）投与時の曝露量には，初回（Day 1）投与時と比較して軽度の累積が認められた。アミバンタマブの薬物動態に明らかな性差は認められなかった。

回復群では，ほとんどの動物で回復期間を通して（20 mg/kg 投与群では Day 71 まで，その他の投与群では Day 78 まで）血清中アミバンタマブが定量可能であった。回復群の ADA 陰性動物における $T_{1/2}$ は用量増加とともに延長し，3.31～10.15 時間であった。

アミバンタマブを投与した 30 例中 6 例が ADA 陽性であった。ADA 陽性動物のうち 3 例では，同じ投与群の ADA 陰性動物と比較して，最終回投与後（20 mg/kg 投与群の 1 例）又は回復期間中（20 及び 120 mg/kg 投与群の各 1 例）の血清中アミバンタマブの消失が速やかであった。

表 2.6.4-3 雌雄カニクイザルにアミバンタマブを 20，60 及び 120 mg/kg の用量で週 1 回計 5 回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］

Dose (mg/kg/week)[a]	N[b]	Following the Dose on Day 1		Following the Dose on Day 29			
		C_{max} (µg/mL)	AUC_{Day1-8} (µg·day/mL)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{Day29-36}$ (µg·day/mL)	R_{AUC}	$T_{1/2}$[c] (day)
20	5M/5F	548.41 (92.76)	1,552.82 (275.40)	813.47 (157.71)	2,905.45 (912.61)	1.91 (0.63)	3.31 (NR[d])
60	5M/5F	1,598.61 (313.17)	5,095.43 (1,483.31)	2,582.96 (484.47)	10,386.14 (2,396.98)	2.07 (0.23)	4.50 (1.13)[e]
120	5M/5F	2,812.85 (637.07)	9,629.47 (2,063.19)	5,040.23 (1,441.22)	20,502.96 (6,806.08)	2.11 (0.43)	10.15 (1.94)[e]

a: Vehicle: 10 mmol/L histidine, 8.5% (w/v) sucrose, 0.04% (w/v) polysorbate 80, pH 5.7
b: 5/sex/group (3/sex/main study group and 2/sex/recovery group).
c: Estimated during the recovery period (2M/2F).
d: Not reported since two male animals were excluded due to ADA positive.
e: One male animal was excluded due to ADA positive.

F = female; M = male; N = number of animals; NR= not reported; R_{AUC} = AUC accumulation ratio

2.6.4.3.2.3　3 カ月間反復静脈内投与毒性試験（GLP）

【評価資料 4.2.3.2.3】

雌雄カニクイザル（雌雄各 4 例／群）にアミバンタマブを 60 及び 120 mg/kg の用量で週 1 回計 13 回反復静脈内投与し，薬物動態を検討した【2.6.5.4 C 参照】。Day 1，8，15，29，43，57，71，78 及び 85 の投与前，Day 1 の投与後 96 時間まで，並びに Day 85 の最終回投与後 168 時間まで採血し，バリデートされた ECLIA 法を用いて血清中アミバンタマブ濃度を定量した。また，バリデートされた ECLIA 法を用いて Day 1，29，57 及び 85 の投与前，並びに Day 85 の最終回投与後 168 時間（Day 92）の血清中 ADA を評価した。血清中アミバンタマブの薬物動態パラメータを表 2.6.4-4 に示す。

アミバンタマブを投与した全例で，投与期間を通して（Day 92 まで）血清中アミバンタマブが定量可能であった。初回（Day 1）及び最終回（Day 85）投与時のアミバンタマブの曝露量（C_{max} 及び AUC）はいずれもおおむね用量に比例した。血清中アミバンタマブ濃度は Day 57 までに定常状態に達し，最終回（Day 85）投与時の曝露量には，初回（Day 1）投与時と比較して軽度の累積が認められた。アミバンタマブの薬物動態に明らかな性差は認められなかった。

本試験において，アミバンタマブを投与した 16 例全例で ADA は検出されなかった。

表 2.6.4-4 雌雄カニクイザルにアミバンタマブを 60 及び 120 mg/kg の用量で週 1 回計 13 回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］

Dose (mg/kg/week)[a]	N	Following the Dose on Day 1		Following the Dose on Day 85		
		C_{max} (μg/mL)	AUC_{Day1-8} (μg·day/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{Day85-92}$ (μg·day/mL)	R_{AUC}
60	4M/4F	1,469.01 (153.85)	4,836.37 (463.87)	2,609.87 (334.21)	11,337.66 (1,655.99)	2.35 (0.26)
120	4M/4F	2,701.46 (507.55)	9,429.83 (1,012.92)	5,232.33 (722.34)	21,935.86 (4,540.49)	2.33 (0.41)

a: Vehicle: 10 mmol/L histidine, 8.5% (w/v) sucrose, 1 mg/mL L-methionine, 0.06% (w/v) polysorbate 80, 20 μg/mL EDTA, pH 5.7
Note: AUC_{t1-t2} interval with first and last doses identified as Days 1 and 8 or Days 85 and 92 instead of Days 0 and 7 or 84 and 91 respectively as in the study report.

F = female; M = male; N = number of animals; R_{AUC} = AUC accumulation ratio

2.6.4.3.2.4　2 週間反復皮下投与局所刺激性試験（GLP）

【評価資料 4.2.3.6.1】

雄カニクイザル（4 例／群）に，rHuPH20（2,000 U/mL）併用又は非併用下，アミバンタマブを 125 mg/kg の用量で週 1 回計 2 回反復皮下投与し，薬物動態を検討した【2.6.5.4 D 参照】。各投与前，並びに Day 1 及び 8 の投与後 96 時間まで採血し，バリデートされた ECLIA 法を用いて血清中アミバンタマブ濃度を定量した。血清中アミバンタマブの薬物動態パラメータを表 2.6.4-5 に示す。なお，本試験では ADA は評価しなかった。

アミバンタマブを投与した全例で，投与期間を通して（Day 12 まで）血清中アミバンタマブが定量可能であった。アミバンタマブ単独投与群及び rHuPH20 併用投与群の最高血清中濃度到達時間（T_{max}）は，1.50～3.00 日であった。初回（Day 1）及び 2 回目（Day 8）投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC）は，いずれもアミバンタマブ単独投与群と比較して，rHuPH20 併用投与群の方がわずかに高かった。

表 2.6.4-5 雄カニクイザルに，rHuPH20 の併用又は非併用下，アミバンタマブを 125 mg/kg の用量で週 1 回計 2 回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］

Amivantamab Dose (mg/kg/week)[a]	N	Following the Dose on Day 1			Following the Dose on Day 8		
		C_{max} (μg/mL)	T_{max} (day)[b]	AUC_{Day1-8} (μg·day/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (day)[b]	$AUC_{Day8-12}$ (μg·day/mL)
125	4M	1,018.93 (123.67)	3.00 (1.15)	5,854.81 (616.50)	1,693.86 (195.93)	9.50 (1.00)	6,116.17 (698.62)
125 + rHuPH20 (2,000 U/mL)	4M	1,589.34 (286.79)	1.50 (0.58)	8,019.59 (1,065.53)	2,022.88 (264.57)	8.50 (0.58)	7,116.54 (1,166.10)

a: Vehicle: 10 mmol/L histidine, 8.5% (w/v) sucrose, 1 mg/mL L-methionine, 0.06% (w/v) polysorbate 80, 20 μg/mL EDTA, pH 5.7
b: T_{max} expressed as the time elapsed from the first does.
Note: AUC_{t1-t2} interval with first and last doses identified as Days 1 and 8 or Days 8 and 12 instead of Days 0 and 7 or 7 and 11 respectively as in the study report. In addition, T_{max} following the dose on Day 8 was elapsed time from the first dose, which corresponds to 2.5 and 1.5 days for the amivantamab 125 mg/kg/week and amivantamab 125 mg/kg/week + rHuPH20 groups, respectively.

M = male; N = number of animals

2.6.4.4 分布

雌雄カニクイザルにアミバンタマブを 3～30 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの V_d は 51.51～59.27 mL/kg と小さかった（表 2.6.4-1）。アミバンタマブは分子量約 148,000 Da のヒト IgG mAb であることから組織移行性は低く，主に血漿及び細胞外液に分布すると考えられる。

2.6.4.5 代謝

アミバンタマブはヒト IgG mAb であるため，ヒトでは内因性 IgG 抗体と同様にタンパク質の異化経路でペプチドやアミノ酸に分解され，反応性代謝物は生成しないと考えられる。

2.6.4.6 排泄

アミバンタマブはヒト IgG mAb であるため，ヒトでは内因性 IgG 抗体と同様の異化経路で消失するものと考えられる。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

【参考資料 4.2.2.7.1】

ヒト腫瘍（LU1868 及び H1975-HGF）異種移植マウスモデルから得られた非臨床データ【2.6.2.2.9 参照】を用いた薬物動態／薬力学モデリングを実施し，臨床第 1 相試験（61186372EDI1001 試験）の結果と併せて，臨床第 2 相試験でのアミバンタマブの用量設定の一助とした。

2.6.4.9 考察及び結論

カニクイザルにおけるアミバンタマブの薬物動態は，膜結合型分子を標的とする他の mAb の薬物動態と同様であり，低用量で TMDD によるものと考えられる非線形の薬物動態が認められた。カニクイザルにアミバンタマブを週 1 回反復静脈内又は皮下投与した試験では，アミバンタマブを投与した全例で投与期間を通して血清中にアミバンタマブが認められた。3 カ月間反復静脈内投与毒性試験において，血清中アミバンタマブ濃度は Day 57 までに定常状態に達し，最終回投与時の AUC には，初回投与時と比較して軽度（約 2 倍）の累積が認められた。アミバンタマブの薬物動態に明らかな性差は認められなかった。

単回静脈内投与薬物動態試験，1 カ月間反復静脈内投与忍容性試験，並びに 6 週間及び 3 カ月間反復静脈内投与毒性試験では，アミバンタマブを投与した 67 例中 17 例のカニクイザルが ADA 陽性であった。また，ADA 陽性の 17 例中 5 例で，血清中アミバンタマブの消失が同じ投与群の他の動物と比較して速やかであった。なお，3 カ月間反復静脈内投与毒性試験では，アミバンタマブを投与した 16 例全例で ADA は検出されなかった。しかし，いずれの試験の ADA 陰性

動物でも，血清中アミバンタマブにより ADA 検出が干渉を受けた可能性は除外できない。なお，アミバンタマブはヒト mAb であることから，動物における免疫原性はヒトにおける免疫原性を予測するものではない。

2.6.4.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

該当資料なし

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Amivantamab

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	GLP	Test Facility	Study No. Location in CTD
Absorption					
PK and immunogenicity in a single-dose study	Cynomolgus monkey (2/sex/group)	IV, once (formulation buffer[a])	No	[redacted], China	CP20[redacted]PK-032/ 4.2.2.2.1
TK and immunogenicity in a 1-month repeat-dose tolerability study	Cynomolgus monkey (3M/group)	IV (slow bolus), once weekly for 4 doses (formulation buffer[a])	No	[redacted], USA	T-20[redacted]-005/ 4.2.3.2.1
TK and immunogenicity in a 6-week toxicity study with a 6-week recovery period	Cynomolgus monkey (5/sex/group)	IV (slow bolus), once weekly for 5 doses (formulation buffer[a])	Yes	[redacted], USA	T-20[redacted]-011/ 4.2.3.2.2
TK and immunogenicity in a 3-month toxicity study	Cynomolgus monkey (4/sex/group)	IV (slow bolus), once weekly for 13 doses (formulation buffer[b])	Yes	[redacted], USA	TOX14008/ 4.2.3.2.3
TK in a 2-week local tolerance study	Cynomolgus monkey (4M/group)	SC, once weekly for 2 doses ± rHuPH20 (formulation buffer[b])	Yes	[redacted], USA	T-20[redacted]-001/ 4.2.3.6.1
Distribution	No studies conducted				
Metabolism	No studies conducted				
Excretion	No studies conducted				
Pharmacokinetic Drug Interactions	No studies conducted				
Other					
PK/PD modeling in xenograft mouse models	PDX models for LU1868 and H1975-HGF	Not applicable	No	Janssen, Spring House, Pennsylvania, USA	CP20[redacted]MS-080/ 4.2.2.7.1

[a] Amivantamab was formulated in 10 mmol/L histidine, 8.5% [w/v] sucrose, and 0.04% [w/v] polysorbate 80 at pH 5.7. Control article was saline (0.9% sodium chloride for injection).

[b] Amivantamab was formulated in 10 mmol/L histidine, 8.5% [w/v] sucrose, 1 mg/mL L-methionine, 0.06% [w/v] polysorbate 80, and 20 µg/mL EDTA at pH 5.7. Control article was 5% dextrose for the 3-month toxicity study and formulation buffer with rHuPH20 for the SC local tolerance study.

EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; M = male; PDX = patient-derived xenograft; PK = pharmacokinetics; rHuPH20 = recombinant human hyaluronidase PH20; SC = subcutaneous; TK = toxicokinetics; w/v = weight/volume; USA = United States of America

2.6.5.2 A 分析方法及びバリデーション試験：血清中アミバンタマブ

Test Article: Amivantamab

ECLIA Qualification and Validation Parameters for Amivantamab Concentrations in Cynomolgus Monkey Serum

	Qualification Parameters						Validation Parameters					
Qualification Reports	CP20[redacted]Q-030						CP20[redacted]V-005					
Location in CTD	4.2.2.1.1						4.2.2.1.2					
Assay Type	ECLIA											
Standard Curve Range	2.56000 to 0.02000 µg/mL define the standard curve limits of quantification											
Minimum Required Dilution	1:10											
Lowest Quantifiable Concentration	0.20000 µg/mL at a 1:10 dilution											
Assay Quality Control Sample Stability	Freeze/Thaw: 3 cycles Room Temperature: 24 hours 4ºC: 1 week						Freeze/Thaw: 8 cycles Room Temperature: 24 hours 4°C: up to 4 weeks -20°C: up to 4 weeks -70°C: 2 years					
Specificity	NR						At MQC and LLOQ concentrations, presence of ADA positive controls (anti-EGFR binding arm or anti-MET binding arm) or non-neutralizing antibodies (mouse anti-human IgG Fc) at 200 and 500 ng/mL does not affect recovery of amivantamab. Presence of EGFR and MET mixture does not affect amivantamab recovery at 0.2000 µg/mL when tested at molar ratios up to 5:1.					
Accuracy and Precision	Control (µg/mL)	Diluted Conc. (µg/mL)	Dilution	% Bias	Inter-assay %CV	% Total Error	Control (µg/mL)	Diluted Conc. (µg/mL)	Dilution	% Bias	Inter-assay %CV	% Total Error
	ULOQ (25.60000)	2.56000	10	-3.82	4.59	8.41	ULOQ (25.60000)	2.56000	10	-10.72	5.83	16.53
	HQC (192.00000)	1.92000	100	-1.38	10.35	11.73	HQC (192.00000)	1.92000	100	-10.75	4.02	14.77
	MQC (16.00000)	0.16000	100	-1.71	10.19	11.90	MQC (16.00000)	0.16000	100	-12.29	4.28	16.57
	LQC (6.00000)	0.06000	100	0.04	7.86	7.91	LQC (6.00000)	0.06000	100	-9.78	3.00	12.78
	LLOQ (0.20000)	0.02000	10	-0.64	4.52	5.16	LLOQ (0.20000)	0.02000	10	-12.00	5.78	17.78

ADA = anti-drug antibody; Conc. = concentration; %CV = percent coefficient of variation; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; EGFR = epidermal growth factor receptor; HQC = high quality control sample; IgG Fc = immunoglobulin G fragment crystallizable region; LQC = low quality control sample; LLOQ = lower limit of quantification; MET = mesenchymal-epithelial transition factor; MQC = mid quality control sample; NR = not reported; ULOQ = upper limit of quantification

2.6.5.2 B 分析方法及びバリデーション試験：血清中 ADA

Test Article: Amivantamab

ECLIA ADA Validation Results for Amivantamab in Cynomolgus Monkey Serum

Validation Report	CP20[redacted]V-036
Location in CTD	4.2.2.1.3
Assay Type	ECLIA
Assay Result Type	Normalized ECL value (by naïve matrix control)
Minimum Dilution	1/4
Acceptance Criteria for CV Limits	CVs of all control and test sample results are ≤ 20%
Interference	Drug tolerance: Both the low positive anti- EGFR and anti-MET consistency controls could be detected in the presence of up to 10,000 ng/mL Amivantamab.
Cut Points	For screening and specificity method: ≥ 1.56 NV For titration method: ≥ 1.67 NV

ADA = anti-drug antibody; ECL = electrochemiluminescence; ECLIA = electrochemiluminescent immunoassay; EGFR = epidermal growth factor receptor; NV = normalized value; MET = mesenchymal-epithelial transition factor

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

Test Article: Amivantamab

Study No.	CP20[redacted]PK-032								
Location in CTD	4.2.2.2.1								
Species	Cynomolgus monkey								
Feeding Condition	Fed								
Sample	Serum								
Assay (PK/IR)	ECLIA[a]								
Lowest Quantifiable Concentration	0.20 µg/mL for PK, ADA screening cut point ≥1.56 NV								
Analyte	Amivantamab for PK, Anti-Amivantamab Antibodies for IR								
Vehicle/Formulation	10 mmol/L histidine, 8.5% [w/v] sucrose, 0.04% [w/v] polysorbate 80, pH 5.7								
Route	IV								
Gender (M/F)/Number of Animals	M:2	F:2	**M+F:4**	M:2	F:2	**M+F:4**	M:2	F:2	**M+F:4**
Dose (mg/kg)	3	3	**3**	10	10	**10**	30	30	**30**
Mean (SD) Serum Concentration (µg/mL)									
Day 1, predose	<0.20	<0.20	**<0.20 (NR)**	<0.20	<0.20	**<0.20 (NR)**	<0.20	<0.20	**<0.20 (NR)**
Day 1, 1 h post dose	52.78[b]	59.93	**57.55 (16.80)**	209.01	215.78	**212.39 (26.81)**	593.05	613.22	**603.14 (40.41)**
Day 1, 8 h post dose	34.30	38.86	**36.58 (8.92)**	169.69	161.97	**165.83 (16.93)**	517.18	514.72	**515.95 (33.98)**
Day 2	27.22	30.93	**29.07 (3.78)**	113.99	121.11	**117.55 (9.58)**	399.38	389.16	**394.27 (15.12)**
Day 3	22.98	24.13	**23.56 (0.95)**	96.09	90.84	**93.47 (8.23)**	298.16	299.19	**298.68 (29.89)**
Day 4	17.89	16.57	**17.23 (1.45)**	76.70	71.52	**74.11 (6.26)**	257.75	250.02	**253.89 (28.46)**
Day 8	6.83	5.20	**6.01 (1.50)**	39.04	34.45	**36.74 (3.34)**	159.89	159.95	**159.92 (21.69)**
Day 15	0.34	<0.20	**0.22 (0.18)**	11.77	9.85	**10.81 (2.64)**	78.05	83.40	**80.73 (14.60)**
Day 22	<0.20	<0.20	**<0.20 (NR)**	1.31	2.10	**1.70 (1.77)**	23.31	33.39	**28.35 (8.84)**
Day 29	<0.20	<0.20	**<0.20 (NR)**	0.26	<0.20	**<0.20 (NR)**	2.99	10.31	**6.65 (4.37)**
Day 36	<0.20	<0.20	**<0.20 (NR)**	<0.20	<0.20	**<0.20 (NR)**	0.31	2.81	**1.56 (1.56)**
Day 43	<0.20	<0.20	**<0.20 (NR)**	<0.20	<0.20	**<0.20 (NR)**	<0.20	0.29	**<0.20 (NR)**
Day 50	<0.20	<0.20	**<0.20 (NR)**	<0.20	<0.20	**<0.20 (NR)**	<0.20	<0.20	**<0.20 (NR)**

(Continued)

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

Test Article: Amivantamab

Study No.	CP20[redacted]PK-032								
Location in CTD	4.2.2.2.1								
Gender (M/F)/Number of Animals	M:2	F:2	**M+F:4**	M:2	F:2	**M+F:4**	M:2	F:2	**M+F:4**
Dose (mg/kg)	3	3	**3**	10	10	**10**	30	30	**30**
Mean (SD) PK Parameters									
C_{max} (µg/mL)	52.78[c]	59.93	**57.55 (16.79)[c]**	209.01	215.78	**212.39 (26.81)**	593.05	613.22	**603.14 (40.41)**
AUC_{last} (µg·day/mL)	152.54[c]	142.68	**145.97 (9.48)[c]**	793.38	761.51	**777.44 (29.81)**	3245.56	3400.61	**3323.08 (404.36)**
AUC_{inf} (µg·day/mL)	153.18[c]	149.26	**150.57 (2.75)[c]**	819.91	762.93	**791.42 (51.93)**	3247.13	3402.46	**3324.79 (404.84)**
Clearance (mL/day/kg)	19.58[c]	20.10	**19.93 (0.37)[c]**	12.23	13.12	**12.67 (0.80)**	9.27	8.97	**9.12 (1.07)**
V_d (mL/kg)	51.89[c]	55.12	**54.05 (4.47)[c]**	62.98	55.57	**59.27 (6.99)**	46.95	56.07	**51.51 (7.55)**
$T_{1/2}$ (day)	1.84[c]	1.90	**1.88 (0.13)[c]**	3.57	2.95	**3.26 (0.47)**	3.51	4.34	**3.93 (0.49)**
Immune Response[d]									
ADA Positive Animals (number positive/number tested)	1/2	2/2	**3/4**	2/2	1/2	**3/4**	2/2	1/2	**3/4**

[a] PK analysis used a qualified ECLIA method. ADA analysis used a validated ECLIA method.
[b] Data for 1 M was identified as an outlier and excluded from the calculation of mean (SD).
[c] Result for 1 M excluded from mean (SD) calculation due to outlying serum concentration at the 1-hour time point on Day 1.
[d] Serum samples taken on Days 1, 22, 36, and 50 were evaluated for the presence of ADA.

ADA = anti-drug antibodies; AUC_{inf} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable time; C_{max} = maximum serum concentration; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; F = female; IR = immune response; IV = intravenous; M = male; NR = not reported; NV = normalized value; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; $T_{1/2}$ = elimination half-life; V_d = volume of distribution; w/v = weight/volume

2.6.5.4　A　薬物動態試験：反復投与後の吸収（1 カ月間反復 IV 投与）

Test Article: Amivantamab

Study No.	T-20[redacted]-005		
Location in CTD	4.2.3.2.1		
Species	Cynomolgus monkey		
Feeding Condition	Fed		
Sample	Serum		
Assay (PK/IR)	ECLIA[a]		
Lowest Quantifiable Concentration	0.20 µg/mL for PK, ADA screening cut point ≥1.56 NV		
Analyte	Amivantamab for PK, Anti-Amivantamab Antibodies for IR		
Vehicle/Formulation	10 mmol/L histidine, 8.5% [w/v] sucrose, 0.04% [w/v] polysorbate 80, pH 5.7		
Route, Duration of Dose Administration	IV, once weekly for 4 weeks (Days 1, 8, 15, and 22)		
Gender (M/F)/Number of Animals	M:3	M:3	M:3
Dose (mg/kg/week)	3	30	100
Mean (SD) Serum Concentration (µg/mL)			
Day 1, predose	<0.20 (NR)	<0.20 (NR)	<0.20 (NR)
Day 1,1 h post dose	53.44 (2.57)	572.66 (65.70)	2250.33 (330.89)
Day 1, 6 h post dose	46.39 (5.06)	460.16 (57.38)	1775.56 (266.86)
Day 1, 24 h post dose	31.02 (1.60)	329.65 (32.19)	1313.96 (249.28)
Day 1, 48 h post dose	18.16 (2.06)	250.30 (34.85)	1041.53 (114.65)
Day 1, 96 h post dose	9.98 (1.31)	194.59 (16.72)	781.85 (53.73)
Day 8, predose	4.37 (0.50)	154.48 (19.62)	635.76 (55.08)
Day 15, predose	5.90 (2.45)	66.42 (11.94)	585.86 (395.29)
Day 15, 1 h post dose	69.87 (3.82)	874.90 (132.59)	3083.79 (391.14)
Day 15, 6 h post dose	57.20 (4.36)	729.87 (19.63)	2673.98 (320.34)
Day 15, 24 h post dose	40.89 (3.66)	609.68 (24.27)	2153.07 (304.78)
Day 15, 48 h post dose	30.34 (2.42)	480.72 (22.35)	1821.39 (319.91)
Day 15, 96 h post dose	19.27 (1.95)	369.46 (47.45)	1502.27 (229.76)
Day 22, predose	10.78 (0.57)	279.52 (68.13)	1256.20 (145.28)
Day 22, 1 h post dose	71.38 (4.15)	802.06 (145.98)	2753.96 (1440.82)

(Continued)

2.6.5.4 A 薬物動態試験：反復投与後の吸収（1 カ月間反復 IV 投与）（続き）

Test Article: Amivantamab

Study No.		T-20[redacted]-005	
Location in CTD		4.2.3.2.1	
Gender (M/F)/Number of Animals	M:3	M:3	M:3
Dose (mg/kg/week)	3	30	100
Mean (SD) PK Parameters			
Following Dose on Day 1			
C_{max} (µg/mL)	53.44 (2.57)	572.66 (65.70)	2250.33 (330.89)
AUC_{Day1-8} (µg·day/mL)	115.92 (10.61)	1686.65 (145.72)	6801.63 (747.18)
Following Dose on Day 15			
C_{max} (µg/mL)	69.87 (3.82)	874.90 (132.59)	3083.79 (391.14)
$AUC_{Day15-22}$ (µg·day/mL)	183.29 (14.98)	3075.51 (246.09)	11988.96 (1746.51)
R_{AUC}	1.58 (0.09)	1.83 (0.21)	1.77 (0.23)
Immune Response through Day 22[b]			
ADA-positive animals (number positive/number tested)	0/3	1/3	1/3

[a] PK analysis used a qualified ECLIA method. ADA analysis used a validated ECLIA method.
[b] Serum samples taken predose on Days 1, 15, and 22 were evaluated for the presence of ADA. Of the 9 animals, 2 tested positive for ADA but did not exhibit remarkable reduction in exposure.

ADA = anti-drug antibodies; AUC_{t1-t2} = area under the serum concentration-time curve from time t1 to time t2; C_{max} = maximum serum concentration; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; IR = immune response; IV = intravenous; M = male; NR = not reported; NV = normalized value; PK = pharmacokinetics; R_{AUC} = AUC accumulation ratio; SD = standard deviation; w/v = weight/volume

2.6.5.4 B 薬物動態試験：反復投与後の吸収（6 週間反復 IV 投与）

Test Article: Amivantamab

Study No.	T-20[redacted]-011								
Location in CTD	4.2.3.2.2								
Species	Cynomolgus monkey								
Feeding Condition	Fed								
Sample	Serum								
Assay (PK/IR)	ECLIA[a]								
Lowest Quantifiable Concentration	0.20 µg/mL for PK, ADA screening cut point ≥1.56 NV								
Analyte	Amivantamab for PK, Anti-Amivantamab Antibodies for IR								
Vehicle/Formulation	10 mmol/L histidine, 8.5% [w/v] sucrose, 0.04% [w/v] polysorbate 80, pH 5.7								
Route, Duration of Dose Administration	IV, once weekly for 5 weeks (Days 1, 8, 15, 22 and 29)								
Gender (M/F)/Number of Animals[b]	M:5	F:5	**M+F:10**	M:5	F:5	**M+F:10**	M:5	F:5	**M+F:10**
Dose (mg/kg/week)	20	20	**20**	60	60	**60**	120	120	**120**
Mean (SD) Serum Concentration (µg/mL)									
Day 1, predose	<0.20 (NR)	<0.20 (NR)	**<0.20 (NR)**	<0.20 (NR)	<0.20 (NR)	**0.07 (0.17)**	<0.20 (NR)	<0.20 (NR)	**<0.20 (NR)**
Day 1, 1 h post dose	580.57 (70.22)	516.24 (108.83)	**548.41 (92.76)**	1669.18 (98.51)	1528.05 (445.55)	**1598.61 (313.17)**	2393.14 (381.44)	3202.85 (644.96)	**2797.99 (657.01)**
Day 1, 24 h post dose	323.28 (39.82)	305.46 (74.17)	**314.37 (56.90)**	993.16 (145.72)	984.43 (389.69)	**988.79 (277.40)**	1848.33 (251.76)	2012.74 (452.97)	**1930.53 (356.19)**
Day 1, 48 h post dose	242.82 (40.96)	242.21 (78.61)	**242.52 (59.09)**	768.36 (105.87)	768.10 (342.67)	**768.23 (239.10)**	1388.82 (172.06)	1540.28 (502.17)	**1464.55 (362.78)**
Day 1, 96 h post dose	181.49 (29.47)	151.79 (49.19)	**166.64 (41.31)**	599.54 (124.18)	603.45 (281.96)	**601.49 (205.41)**	1056.00 (71.08)	1197.88 (348.21)	**1126.94 (248.45)**
Day 8, predose	121.95 (7.54)	116.27 (23.92)	**119.11 (16.99)**	430.16 (101.06)	420.13 (194.04)	**425.15 (145.95)**	757.01 (114.07)	931.68 (304.45)	**844.34 (235.48)**
Day 15, predose	205.00 (13.26)	200.95 (44.09)	**202.97 (30.77)**	670.42 (193.92)	671.19 (195.72)	**670.81 (183.68)**	1450.87 (162.02)	1590.55 (546.76)	**1520.71 (387.24)**
Day 22, predose	242.58 (58.84)	263.44 (81.84)	**253.01 (68.09)**	871.12 (191.23)	815.60 (373.34)	**843.36 (281.17)**	1757.07 (345.21)	2023.94 (929.36)	**1890.51 (675.73)**
Day 29, predose	260.85 (127.73)	293.14 (47.51)	**278.79 (86.81)**	1041.42 (232.96)	983.91 (184.34)	**1012.67 (200.35)**	1907.37 (531.77)	2191.38 (711.09)	**2049.38 (610.59)**
Day 29, 1 h post dose	768.16 (132.28)	858.79 (182.56)	**813.47 (157.71)**	2633.49 (464.06)	2532.42 (553.50)	**2582.96 (484.47)**	4285.66 (1889.59)	5389.29 (1720.30)	**4837.48 (1800.15)**
Day 29, 24 h post dose	529.37 (115.27)	592.45 (144.74)	**560.91 (127.76)**	1882.61 (354.00)	1830.23 (507.67)	**1856.42 (413.53)**	3508.65 (690.93)	4085.01 (1375.81)	**3796.83 (1070.38)**
Day 29, 48 h postdose	412.01 (136.30)	493.19 (120.26)	**452.60 (128.51)**	1637.74 (358.27)	1560.22 (428.73)	**1598.98 (374.71)**	2959.18 (721.90)	3382.97 (1309.88)	**3171.07 (1021.80)**
Day 29, 96 h post dose	273.97 (188.29)	424.79 (93.03)	**349.38 (161.00)**	1361.78 (274.11)	1239.93 (341.76)	**1300.85 (299.05)**	2519.74 (615.58)	2675.97 (1151.18)	**2597.86 (874.17)**
Day 36	183.97 (153.65)	322.51 (70.06)	**253.24 (134.18)**	1096.60 (272.91)	998.84 (380.94)	**1047.72 (316.63)**	1745.26 (737.46)	2271.99 (1045.49)	**2008.63 (896.98)**
Day 43	48.18 (NR)	144.11 (NR)	**96.14 (68.36)**	765.69 (NR)	520.07 (NR)	**642.88 (214.09)**	1200.58 (NR)	1854.15 (NR)	**1527.36 (874.18)**
Day 50	12.25 (NR)	50.83 (NR)	**31.54 (26.35)**	370.00 (NR)	304.24 (NR)	**337.12 (97.20)**	633.54 (NR)	1169.39 (NR)	**901.46 (576.29)**
Day 57	3.03 (NR)	18.26 (NR)	**10.64 (11.55)**	203.12 (NR)	123.15 (NR)	**163.13 (65.26)**	408.97 (NR)	802.50 (NR)	**605.74 (421.40)**
Day 64	0.23 (NR)	4.21 (NR)	**2.22 (3.38)**	88.29 (NR)	50.76 (NR)	**69.52 (35.21)**	263.10 (NR)	499.15 (NR)	**381.13 (284.58)**
Day 71	<0.20 (NR)	0.57 (NR)	**0.29 (0.42)**	37.91 (NR)	17.94 (NR)	**27.92 (15.98)**	166.80 (NR)	328.20 (NR)	**247.50 (200.66)**
Day 78	<0.20 (NR)	<0.20 (NR)	**<0.20 (NR)**	15.05 (NR)	5.66 (NR)	**10.36 (6.93)**	73.40 (NR)	184.56 (NR)	**128.98 (117.41)**

(Continued)

2.6.5.4 B 薬物動態試験：反復投与後の吸収（6 週間反復 IV 投与）（続き）

Test Article: Amivantamab

Study No.					T-20[redacted]-011				
Location in CTD					4.2.3.2.2				
Gender (M/F)/Number of Animals[b]	M:5	F:5	**M+F:10**	M:5	F:5	**M+F:10**	M:5	F:5	**M+F:10**
Dose (mg/kg/week)	20	20	**20**	60	60	**60**	120	120	**120**
Mean (SD) PK Parameters									
Following Dose on Day 1									
C_{max} (µg/mL)	580.57 (70.22)	516.24 (108.83)	**548.41 (92.76)**	1669.18 (98.51)	1528.05 (445.55)	**1598.61 (313.17)**	2422.86 (342.01)	3202.85 (644.96)	**2812.85 (637.07)**
AUC_{Day1-8} (µg·day/mL)	1620.19 (174.27)	1485.45 (359.07)	**1552.82 (275.40)**	5139.39 (777.85)	5051.46 (2083.41)	**5095.43 (1483.31)**	8915.76 (502.98)	10343.18 (2837.48)	**9629.47 (2063.19)**
Following Dose on Day 29									
C_{max} (µg/mL)	768.16 (132.28)	858.79 (182.56)	**813.47 (157.71)**	2633.49 (464.06)	2532.42 (553.50)	**2582.96 (484.47)**	4691.17 (1187.21)	5389.29 (1720.30)	**5040.23 (1441.22)**
$AUC_{Day29-36}$ (µg·day/mL)	2497.64 (973.12)	3313.27 (714.97)	**2905.45 (912.61)**	10721.90 (2179.26)	10050.38 (2810.06)	**10386.14 (2396.98)**	19025.12 (5052.61)	21980.79 (8557.89)	**20502.96 (6806.08)**
R_{AUC}	1.56 (0.63)	2.27 (0.42)	**1.91 (0.63)**	2.07 (0.13)	2.07 (0.32)	**2.07 (0.23)**	2.13 (0.51)	2.09 (0.40)	**2.11 (0.43)**
$T_{1/2}$ (day)[c]	NR[d]	3.31	**3.31 (NR)**	5.49[e]	4.01	**4.50 (1.13)[e]**	9.57[e]	10.43	**10.15 (1.94)[e]**
Immune Response through Day 78[f,g]									
ADA-positive animals (number positive/number tested)	3/5	0/5	**3/10**	1/5	1/5	**2/10**	1/5	0/5	**1/10**
Highest Titer			**8192**			**128**			**1024**

[a] PK and ADA analysis used validated ECLIA methods.
[b] 3/sex/main study group + 2/sex/recovery group.
[c] Recovery group only.
[d] Two male animals were excluded due to ADA positive.
[e] One male animal was excluded due to ADA positive.
[f] Serum samples for ADA analysis were obtained from blood collected from all animals at predose on Days 1, 29, and 36, and also from recovery animals on Days 57 and 78.
[g] Animals positive for anti-Amivantamab. Of the 6 ADA-positive animals, 3 exhibited a faster concentration decrease of Amivantamab in the recovery phase (following the last dose) when compared to the other animals in the same dose group.

ADA = anti-drug antibodies; AUC_{t1-t2} = area under the serum concentration-time curve from time t1 to time t2; C_{max} = maximum serum concentration; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; F = female; IR = immune response; IV = intravenous; M = male; NR = not reported; NV = normalized value; PK = pharmacokinetics; R_{AUC} = AUC accumulation ratio; SD = standard deviation; $T_{1/2}$ = elimination half-life; w/v = weight/volume

2.6.5.4　C　薬物動態試験：反復投与後の吸収（3 カ月間反復 IV 投与）

Test Article: Amivantamab

Study No.	TOX14008					
Location in CTD	4.2.3.2.3					
Species	Cynomolgus monkey					
Feeding Condition	Fed					
Sample	Serum					
Assay (PK/IR)	ECLIA[a]					
Lowest Quantifiable Concentration	0.20 µg/mL for PK, ADA screening cut point ≥1.56 NV					
Analyte	Amivantamab for PK, Anti-Amivantamab Antibodies for IR					
Vehicle/Formulation	10 mmol/L histidine, 8.5% [w/v] sucrose, 1 mg/mL L-methionine, 0.06% [w/v] polysorbate 80, 20 µg/mL EDTA, pH 5.7					
Route, Duration of Dose Administration	IV, once weekly for 3 months (Days 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78 and 85)					
Gender (M/F)/Number of Animals	M:4	F:4	**M+F:8**	M:4	F:4	**M+F:8**
Dose (mg/kg/week)	60	60	**60**	120	120	**120**
Mean (SD) Serum Concentration (µg/mL)						
Day 1, predose	<0.20 (NR)	<0.20 (NR)	<0.20 (NR)	<0.20 (NR)	<0.20 (NR)	<0.20 (NR)
Day 1, 1 h postdose	1465.83 (173.72)	1472.2 (158.18)	1469.01 (153.85)	3035.65 (423.72)	2213.8 (654.85)	2624.73 (673.59)
Day 1, 24 h postdose	963.45 (109.03)	957.57 (99.97)	960.51 (96.89)	2029.03 (232.51)	1774.69 (124.07)	1901.86 (219.65)
Day 1, 48 h postdose	750.49 (78.24)	762.91 (39.38)	756.7 (57.72)	1539.33 (179.24)	1369.08 (93.78)	1454.2 (160.68)
Day 1, 96 h postdose	578.9 (99.09)	536.96 (52.04)	557.93 (76.62)	1177.76 (97.81)	1104.46 (139.67)	1141.11 (118.3)
Day 8, predose	456.82 (48.12)	399.77 (56.33)	428.29 (57.29)	947.05 (138.97)	722.19 (132.13)	834.62 (173.79)
Day15, predose	742.03 (79.61)	691.88 (138.38)	716.96 (107.9)	1453.53 (180.85)	1106.13 (168.76)	1279.83 (246.38)
Day 29, predose	1092.01 (202.84)	1008.45 (48.87)	1050.23 (143.71)	1979.23 (342.23)	1337.85 (281.70)	1658.54 (449.15)
Day43, predose	1067.64 (282.56)	1062.96 (204.73)	1065.3 (228.44)	2187.95 (425.21)	1714.75 (412.08)	1951.35 (462.86)
Day 57, predose	1213.37 (232.64)	1109.02 (201.55)	1161.19 (209.08)	2392.78 (517.13)	1777.82 (351.71)	2085.3 (525.05)
Day 71, predose	1289.17 (357.79)	1113.23 (169.62)	1201.2 (275.75)	2396.14 (446.12)	1787.99 (385.98)	2092.06 (504.79)
Day78, predose	1281.12 (293.16)	1104.29 (223.26)	1192.7 (259.09)	2324.32 (473.45)	1833.26 (475.39)	2078.79 (511.68)
Day 85, predose	1192.72 (320.28)	992.43 (146.24)	1092.57 (254.14)	2409.55 (753.36)	2155.57 (420.63)	2282.56 (580.94)
Day 85, 1 h postdose	2760.11 (430.75)	2459.64 (122)	2609.87 (334.21)	5435.06 (1000.62)	5029.59 (326.57)	5232.33 (722.34)
Day 85, 24 h postdose	2181.83 (290.47)	1833.24 (98.61)	2007.54 (273.95)	4170.66 (874.37)	3750.54 (396.64)	3960.6 (667.46)
Day 85, 48 h postdose	1870.03 (300.72)	1675.23 (104.67)	1772.63 (233.01)	3447.83 (714.26)	3262.61 (520.47)	3355.22 (586.98)
Day 85, 96 h postdose	1614.16 (285.33)	1340.77 (87.81)	1477.47 (244.03)	3011.22 (979.55)	2590.23 (540.44)	2800.73 (766.18)
Day 85, 168 h postdose	1217.61 (279.3)	1063.24 (172.89)	1140.42 (230.33)	2479.36 (688.17)	2038.49 (351.54)	2258.93 (558.09)

(Continued)

2.6.5.4 C 薬物動態試験：反復投与後の吸収（3 カ月間反復 IV 投与）（続き）

Test Article: Amivantamab

Study No.			TOX14008			
Location in CTD			4.2.3.2.3			
Gender (M/F)/Number of Animals	M:4	F:4	**M+F:8**	M:4	F:4	**M+F:8**
Dose (mg/kg/week)	60	60	**60**	120	120	**120**
Mean (SD) PK Parameters						
Following Dose on Day 1						
C_{max} (µg/mL)	1465.83 (173.72)	1472.20 (158.18)	**1469.01 (153.85)**	3035.65 (423.72)	2367.26 (351.73)	**2701.46 (507.55)**
AUC_{Day1-8} (µg·day/mL)	4927.53 (570.60)	4745.21 (392.84)	**4836.37 (463.87)**	10163.54 (844.45)	8696.12 (495.35)	**9429.83 (1012.92)**
Following Dose on Day 85						
C_{max} (µg/mL)	2760.11 (430.75)	2459.64 (122.00)	**2609.87 (334.21)**	5435.06 (1000.62)	5029.59 (326.57)	**5232.33 (722.34)**
$AUC_{Day85-92}$ (µg·day/mL)	12189.03 (2045.81)	10486.29 (529.61)	**11337.66 (1655.99)**	23249.78 (5804.62)	20621.95 (3131.57)	**21935.86 (4540.49)**
R_{AUC}	2.48 (0.30)	2.22 (0.16)	**2.35 (0.26)**	2.28 (0.54)	2.37 (0.32)	**2.33 (0.41)**
Immune Response through Day 92[b]						
ADA-positive animals (number positive/number tested)	0/4	0/4	**0/8**	0/4	0/4	**0/8**

[a] PK and ADA analysis used validated ECLIA methods.

[b] Serum samples for ADA analysis were obtained from blood collected from all animals at predose on Days 1, 29, 57 and 85, and also Day 92.

Note: AUC_{t1-t2} interval with first and last doses identified as Days 1 and 8 or Days 85 and 92 instead of Days 0 and 7 or 84 and 91 respectively as in the study report.

ADA = anti-drug antibodies; AUC_{t1-t2} = area under the serum concentration-time curve from time t1 to time t2; C_{max} = maximum serum concentration; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; F = female; IR = immune response; IV = intravenous; M = male; NR = not reported; NV = normalized value; PK = pharmacokinetics; R_{AUC} = AUC accumulation ratio; SD = standard deviation; w/v = weight/volume

2.6.5.4 D 薬物動態試験：反復投与後の吸収（2 週間反復 SC 投与）

Test Article: Amivantamab

Study No.	T-20[redacted]-001	
Location in CTD	4.2.3.6.1	
Species	Cynomolgus monkey	
Feeding Condition	Fed	
Sample	Serum	
Assay (PK)	ECLIA[a]	
Lowest Quantifiable Concentration	0.20 µg/mL for PK	
Analyte	Amivantamab	
Vehicle/Formulation	10 mmol/L histidine, 8.5% [w/v] sucrose, 1 mg/mL L-methionine, 0.06% [w/v] polysorbate 80, 20 µg/mL EDTA, pH 5.7	
Route, Duration of Dose Administration	SC, once weekly for 2 weeks (Days 1 and 8)	
Gender (M/F)/Number of Animals	M:4	M:4
Dose (mg/kg/week)	125	125 + 2000 U/mL rHuPH20
Mean (SD) Serum Concentration (µg/mL)		
Day 1, predose	<0.20 (NR)	<0.20 (NR)
Day 1, 6hr postdose	324.03 (83.2)	980.75 (270.69)
Day 1, 24hr postdose	707.2 (124.68)	1530.05 (287.46)
Day 1, 48hr postdose	996.76 (137.36)	1444.95 (242.14)
Day 1, 96hr postdose	981.47 (128.79)	1121.68 (123.02)
Day 8, predose	760.47 (46.89)	839.6 (126.85)
Day 8, 6hr postdose	1154.93 (232.17)	1676.8 (443.74)
Day 8, 24hr postdose	1515.63 (240.75)	1949.23 (291.32)
Day 8, 48hr postdose	1682.01 (201.27)	1923.61 (299.15)
Day 8, 96hr postdose	1596.27 (117.02)	1594.08 (302.98)

(Continued)

2.6.5.4 D 薬物動態試験：反復投与後の吸収（2 週間反復 SC 投与）（続き）

Test Article: Amivantamab

Study No.	T-20[redacted]-001	
Location in CTD	4.2.3.6.1	
Gender (M/F)/Number of Animals	M:4	M:4
Dose (mg/kg/week)	125	125 + 2000 U/mL rHuPH20
Mean (SD) PK Parameters		
Following Dose on Day 1		
C_{max} (µg/mL)	1018.93 (123.67)	1589.34 (286.79)
AUC_{Day1-8} (µg·day/mL)	5854.81 (616.50)	8019.59 (1065.53)
T_{max} (day)[b]	3.00 (1.15)	1.50 (0.58)
Following Dose on Day 8		
C_{max} (µg/mL)	1693.86 (195.93)	2022.88 (264.57)
$AUC_{Day8-12}$ (µg·day/mL)	6116.17 (698.62)	7116.54 (1166.10)
T_{max} (day)[b]	9.50 (1.00)	8.50 (0.58)

[a] PK analysis used validated ECLIA methods.

[b] T_{max} expressed as the time elapsed from the first does.

Note: AUC_{t1-t2} interval with first and last doses identified as Days 1 and 8 or Days 8 and 12 instead of Days 0 and 7 or 7 and 11 respectively as in the study report. In addition, T_{max} following the dose on Day 8 was elapsed time from the first dose, which corresponds to 2.5 and 1.5 days for the amivantamab 125 mg/kg/week and amivantamab 125mg/kg/week + rHuPH20 groups, respectively.

AUC_{t1-t2} = area under the serum concentration-time curve from time t1 to time t2; C_{max} = maximum serum concentration; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; M = male; NR = not reported; PK = pharmacokinetics; rHuPH20 = recombinant human hyaluronidase PH20; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; T_{max} = time to reach the maximum serum concentration; w/v = weight/volume

2.6.5.5　薬物動態試験：組織分布

該当資料なし

2.6.5.6　薬物動態試験：タンパク結合及び血球移行

該当資料なし

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当資料なし

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

該当資料なし

2.6.5.9　薬物動態試験：*In vitro* における代謝

該当資料なし

2.6.5.10　薬物動態試験：*In vivo* における代謝

該当資料なし

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

該当資料なし

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害：*In vitro* 試験

該当資料なし

2.6.5.13　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害：*In vivo* 試験

該当資料なし

2.6.5.14　薬物動態試験：尿･糞･呼気中排泄

該当資料なし

2.6.5.15　薬物動態試験：胆汁中排泄

該当資料なし

2.6.5.16　薬物動態試験：薬物相互作用

該当資料なし

2.6.5.17　薬物動態試験：その他

該当資料なし