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 9
2.6.4.5 代謝 9
2.6.4.6 排泄 9
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 9
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 9
2.6.4.9 考察及び結論 9
2.6.4.10 図表 10
2.6.4.11 参考文献 10
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	抗薬物抗体（anti-drug antibody）
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration versus time curve）
AUC_{Day1-8}	Day 1 から Day 8 までの AUC（AUC between Day 1 and Day 8）
$AUC_{Day22-29}$	Day 22 から Day 29 までの AUC（AUC between Day 22 and Day 29）
$AUC_{Day8-10.83}$	Day 8 から Day 10.83 までの AUC（AUC between Day 8 and Day 10.83）
$AUC_{Day8-15}$	Day 8 から Day 15 までの AUC（AUC between Day 8 and Day 15）
CD	cluster of differentiation
CL	クリアランス（clearance）
C_{max}	最高血清中濃度（maximum observed serum concentration）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
ECLIA	電気化学発光免疫測定（electrochemiluminescent immunoassay）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
GPRC5D	G タンパク質共役受容体ファミリーC グループ 5 メンバーD（G protein-coupled receptor family C group 5 member D）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation）
IgG	免疫グロブリン G（immunoglobulin G）
PAA	プロリン，アラニン，アラニン（proline, alanine, alanine）
rHSA	遺伝子組換えヒト血清アルブミン（recombinant human serum albumin）
$T_{1/2}$	消失半減期（terminal half-life）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

本項では，T 細胞上の CD3 受容体複合体及び多発性骨髄腫細胞上の GPRC5D を標的とするヒト化 IgG4-PAA 二重特異性抗体であるトアルクエタマブ（JNJ-64407564）の非臨床薬物動態試験の概要を記載する。

トアルクエタマブの非臨床薬物動態試験は，ICH S6 (R1)及び S9 に従って実施した。トアルクエタマブは毒性試験で一般的に使用される動物種（カニクイザル，アカゲザル，コモンマーモセット，ラット，マウス）と交差反応性を示さないため【2.6.2.2.3】，薬理学的に適切な動物種を用いてトアルクエタマブの毒性を評価することはできなかった。カニクイザルを用いた 4 週間の探索的忍容性試験において，有害作用が認められず，薬力学的作用が軽微であったことから，カニクイザルを用いたトアルクエタマブの更なる非臨床安全性試験は，ヒトのリスク評価をする上で有用ではないと考えられた【2.6.6.3.1】。したがって，トアルクエタマブと同一の CD3 結合アームを有し，ヒトの CD3 及び GPRC5D に対する結合親和性と同程度にカニクイザルの CD3 及び GPRC5D と結合するサロゲート抗体（JNJ-64024701）を作製し，GPRC5D×CD3 二重特異性抗体のハザードを特定するためにカニクイザルを用いた反復投与毒性試験を実施した【2.6.6.3.3】。

トアルクエタマブの薬物動態／トキシコキネティクスプロファイルは，カニクイザルを用いた単回静脈内投与薬物動態試験（ADA 評価を含む）及び週 1 回静脈内投与した 4 週間の探索的忍容性試験（非 GLP）において評価した。サロゲート抗体である JNJ-64024701 のトキシコキネティクスプロファイルは，カニクイザルを用いた週 1 回静脈内投与した探索的な 2 週間忍容性試験（非 GLP）及び 1 カ月間反復投与毒性試験（GLP）（ADA 評価を含む）において評価した。カニクイザル血清中のトアルクエタマブ及び JNJ-64024701 の定量，並びにトアルクエタマブ及び JNJ-64024701 に対する ADA の検出には ECLIA 法を用いた。トアルクエタマブの分布，代謝，排泄，薬物相互作用又はその他の薬物動態試験は ICH S6 (R1)に従い実施しなかった。トアルクエタマブの非臨床薬物動態試験一覧は【2.6.5.1】に示した。

カニクイザルにトアルクエタマブを 0.5 及び 5 mg/kg（rHSA 製剤）又は 0.5 mg/kg（緩衝液製剤）の用量で単回静脈内投与した薬物動態試験，並びにカニクイザルにトアルクエタマブを 0.5～30 mg/kg の用量で週 1 回静脈内投与した探索的な 4 週間忍容性試験において，血清中トアルクエタマブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は，ほぼ用量に比例して増加した。カニクイザルにおけるトアルクエタマブの血清中 $T_{1/2}$ は 9～12 日であった。

単回投与試験では，トアルクエタマブを投与した 12 例中 8 例が ADA 陽性であった。反復投与試験（非 GLP）では ADA の評価は実施していないが，トアルクエタマブを投与した 12 例中 2 例で血清中トアルクエタマブ濃度が同投与群の他の動物と比較して著しく低く，ADA の産生によるものと考えられた。

JNJ-64024701 を用いた 1 カ月間反復投与毒性試験（GLP）では，JNJ-64024701 を投与した 12 例中 10 例に ADA が検出され，同投与群の ADA 陰性動物と比較すると，ADA 陽性動物は Day 22 の最終投与前の血清中濃度が低い又は投与後の血清中濃度が速やかに減少した。

2.6.4.2 分析法

カニクイザル血清中のトアルクエタマブ及び JNJ-64024701 の定量，並びにトアルクエタマブ及び JNJ-64024701 に対する ADA の検出には [redacted] プラットフォームの ECLIA 法を使用した。各分析法の詳細は試験報告書に記載している。

2.6.4.2.1 カニクイザル血清中トアルクエタマブ濃度の測定に用いた ECLIA 法

資料番号 4.2.2.1.1

カニクイザルにトアルクエタマブを単回及び週 1 回 4 週間反復静脈内投与した探索的忍容性試験（非 GLP）（2.6.4.3.1 及び 2.6.4.3.2 項）において採取した血清中のトアルクエタマブ濃度を測定するため，適格な ECLIA 法を用いた。本分析法では，検量線，minimum required dilution，選択性，頑健性，真度及び精度，試料中安定性について規定された判定基準を満たしていることを確認した。本分析法におけるカニクイザル血清試料中のトアルクエタマブの定量下限は 0.16 µg/mL であった。

2.6.4.2.2 カニクイザル血清中抗トアルクエタマブ抗体の検出に用いた ECLIA 法

資料番号 4.2.2.1.2

カニクイザルを用いたトアルクエタマブの単回静脈内投与試験（2.6.4.3.1）で得られた血清試料中のトアルクエタマブに対する抗体を検出するため，適格な ECLIA 法を用いた。本分析法では，スクリーニングアッセイ及び確認アッセイで用いたカットポイント，精度，感度，特異性及び共存薬物耐性について規定された判定基準を満たしていることを確認した。トアルクエタマブに対する ADA 陽性の可能性がある試料と ADA 陰性の試料を区別するスクリーニングアッセイを実施し，ADA 陽性の可能性がある試料については確認アッセイを実施して ADA 陽性を判定した。

2.6.4.2.3 カニクイザル血清中 JNJ-64024701 濃度の測定に用いた ECLIA 法

資料番号 4.2.2.1.3，4.2.2.1.4

カニクイザルに JNJ-64024701 を週 1 回 2 週間反復静脈内投与した探索的忍容性試験（非 GLP）（2.6.4.3.3）において採取した血清中の JNJ-64024701 濃度を測定するため，適格な ECLIA 法（4.2.2.1.3）を用いた。その後，本分析法をバリデーションし，検量線，真度，精度，選択性，希釈直線性，特異性，安定性，及び頑健性が規定された判定基準を満たしていることを確認した（4.2.2.1.4）。バリデーションされた分析法を用いて，週 1 回 1 カ月間反復静脈内投与毒性試験（GLP）（2.6.4.3.3）において採取したカニクイザル血清試料中の JNJ-64024701 濃度を測定した。適格な分析法及びバリデーションされた分析法のいずれにおいても，血清中 JNJ-64024701 の定量下限は 0.16 µg/mL であった。

2.6.4.2.4 カニクイザル血清中抗 JNJ-64024701 抗体の検出に用いた ECLIA 法

資料番号 4.2.2.1.5

カニクイザルに JNJ-64024701 を週 1 回 1 カ月間反復静脈内投与した毒性試験（GLP）（2.6.4.3.3）において採取した血清試料中の JNJ-64024701 に対する抗体を検出するため，適格な ECLIA 法を用いた。本分析法においては normalization factor を用いた floating cut point（1.05）及

び titer cut point（1.10）を採用した。本分析法の感度は≤0.0954 ng/mL であり，共存薬物耐性は 12.5～100 µg/mL の範囲であった。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 トアルクエタマブ：カニクイザルにおける単回投与時の薬物動態及び免疫原性

資料番号 4.2.2.2.1

雄カニクイザル（4 例／群）にトアルクエタマブを 0.5 及び 5 mg/kg（rHSA 製剤）又は 0.5 mg/kg（緩衝液製剤）の用量で単回静脈内投与して薬物動態プロファイルを評価した【2.6.5.3】。投与前及び投与後 1416 時間（約 59 日）の時点まで採血し，血清検体を採取した。

rHSA 製剤及び緩衝液製剤のいずれにおいてもトアルクエタマブを 0.5 mg/kg の用量で投与したほとんどの動物で，投与後 672 時間以降も血清中トアルクエタマブ濃度が定量可能であった。一方，rHSA 製剤を用いて 5 mg/kg の用量で投与した全ての動物では投与後 408 時間まで血清中トアルクエタマブ濃度が定量可能であり，その後定量下限未満（<0.16 µg/mL）に低下した。

曝露量は，0.5～5 mg/kg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。rHSA 製剤では，0.5 及び 5 mg/kg 投与群における $T_{1/2}$ 及び CL は同程度であった。0.5 mg/kg 投与時のトアルクエタマブの薬物動態は，rHSA 製剤と緩衝液製剤で同様であった。薬物動態パラメータを表 2.6.4-1 に示す。

表 2.6.4-1 トアルクエタマブ：雄カニクイザルに単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（非 GLP）

Dose (mg/kg)	Formulation		C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg·day/mL)	AUC_{inf} (µg·day/mL)	CL (mL/day/kg)	V_z (mL/kg)	$T_{1/2}$ (day)
0.5[a]	rHSA	Mean	12.73	51.23	54.71	9.53	160.76	11.88
		SD	(1.76)	(11.81)	(11.46)	(2.46)	(35.90)	(2.22)
5[b]	rHSA	Mean	133.21	366.82	463.94[c]	10.92	139.19	8.98
		SD	(8.38)	(28.62)	(61.81)	(1.46)	(8.78)	(1.57)
0.5[d]	Formulation buffer	Mean	13.71	57.37	64.08	8.61	137.37	12.07
		SD	(0.90)	(18.50)	(22.47)	(3.09)	(9.71)	(3.77)

Estimated parameters are means of values for 4 males/group.

[a] Talquetamab was quantifiable in serum up to 1176 hours and BQL (<0.16 µg/mL) at the 1344 and 1416 hours.

[b] Talquetamab was quantifiable in serum up to 408 hours and BQL at 576 hours through the last sampling time point of 1416 hours.

[c] For 2 of the 4 animals, extrapolated AUC is slightly larger than 20%..

[d] Talquetamab was quantifiable in serum up to the last sampling time point of 1416 hours.

AUC_{inf} = AUC from time zero to infinity with extrapolation of the terminal phase; AUC_{last} = AUC from time zero to the time corresponding to the last quantifiable concentration; BQL = below the lowest quantifiable concentration in a sample; SD = standard deviation; V_z = volume of distribution based on terminal phase.

ADA は全ての投与群で 50%以上の動物に検出された（表 2.6.4-2）。5 mg/kg 投与群（rHSA 製剤）では全例が ADA 陽性を示し，全ての個体において急激な血清中トアルクエタマブ濃度の減少が認められ，投与後 408 時間より後の採血時点では定量下限未満であったことから，ADA の発現によりトアルクエタマブの薬物動態が影響を受けたと考えられた。一方，0.5 mg/kg 群（rHSA 製剤）では ADA の薬物動態への影響は認められなかった。

表 2.6.4-2 トアルクエタマブ：雄カニクイザルに単回静脈内投与したときの血清中抗トアルクエタマブ抗体の検出

Dose (mg/kg)	0.5	5	0.5
Formulation	rHSA	rHSA	Buffer Formulation
Animals POSITIVE for anti-talquetamab antibodies at any time point[a]	2/4[b]	4/4[c]	2/4[d]
Animals NEGATIVE for anti-talquetamab antibodies	2/4	0/4	2/4

[a] Sample time points: Day 1 predose and 336, 672, and 1416 hours postdose. A sample is positive if the screen result ("preincubated with diluent") is >86.8 and the % inhibition value is ≥ the specificity cut-point (35.39%).
[b] For the 2 ADA-positive animals, the 672-hour sample was ADA positive for 1 animal, and the 1416-hour samples were ADA positive for both animals.
[c] For the 4 ADA-positive animals, the 336-hour samples were positive for 3 animals, and the 672- and 1416-hour samples were positive for all 4 animals.
[d] For the 2 ADA-positive animals, the 672- and 1416-hour samples were ADA positive for both animals.

2.6.4.3.2　トアルクエタマブ：カニクイザルにおける反復投与時のトキシコキネティクス

資料番号 4.2.3.2.1

探索的な 4 週間反復静脈内投与忍容性試験（非 GLP）では，雌雄カニクイザル（雄 2 例及び雌 1 例／群）にトアルクエタマブを 0.5，3，10 及び 30 mg/kg の用量で週 1 回 4 週間（Day 1，8，15 及び 22）静脈内投与し，トアルクエタマブのトキシコキネティクスプロファイルを評価した【2.6.5.4 A】。Day 1 の投与後 120 時間（Day 6）及び Day 22 の投与後 24 時間まで採血し，血清検体を採取した。

トアルクエタマブを投与した動物の血清中トアルクエタマブ濃度は，投与期間（Day 1 から Day 22）を通して定量可能であったが，例外として 3 mg/kg 群の 1 例では Day 22 の投与前の濃度が定量下限未満（<0.16 µg/mL）であった。

単回投与後の曝露量（Day 1 の C_{max} 及び $AUC_{Day1\text{-}8}$）及び反復投与後の曝露量（Day 22 の C_{max}）は，0.5～30 mg/kg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した（表 2.6.4-3）。Day 22 の投与後の採血期間は投与間隔よりも短いため，$AUC_{Day22\text{-}29}$ は算出しなかった。したがって累積比も算出しなかった。曝露量に明らかな性差は認められなかった。本試験では ADA は評価しなかったが，3 mg/kg 投与群の 2 例における Day 22 の投与前及び投与 24 時間後の血清中トアルクエタマブ濃度（0.16 µg/mL 未満～2.15 µg/mL）は，この投与群の他の個体（21.96 及び 53.98 µg/mL）よりも顕著に低く，ADA の影響が示唆された。

表 2.6.4-3 トアルクエタマブ：カニクイザルに週 1 回 4 週間反復静脈内投与したときの血清中トキシコキネティクスパラメータ（非 GLP）

Weekly Dose (mg/kg)	Following Dose on Day 1		Following Dose on Day 22		
	C_{max}[a] (µg/mL)	$AUC_{Day1\text{-}8}$[a] (µg·day/mL)	C_{max}[a] (µg/mL)	$AUC_{Day22\text{-}29}$[b] (µg·day/mL)	R_{AUC}[b]
0.5	12.57 (2.82)	26.64 (5.96)	18.71 (2.42)	NC	NC
3	74.82 (3.24)	144.22 (12.23)	99.60 (2.75)	NC	NC
10	250.90 (5.31)	466.64 (23.37)	353.12 (14.72)	NC	NC
30	636.29 (93.91)	1539.91 (33.99)	853.18 (161.45)	NC	NC

Each parameter is described as mean (SD).
Serum samples were obtained from blood collected on Day 1 predose and postdose (5 minutes and 1, 8, 24, 48, 72, and 120 hours), Days 8 and 15 predose, and Day 22 predose and postdose (5 minutes, and 1 and 24 hours).
[a] Two males and 1 female/group.
[b] Not calculated because the last sample collection was shorter than 1 dose interval following the dose on Day 22. Animals were necropsied on Day 23.
NC = not calculated; R_{AUC} = accumulation ratio calculated from $AUC_{Day22\text{-}29}$ after multiple doses and $AUC_{Day1\text{-}8}$ after the first dose; SD = standard deviation.

2.6.4.3.3 JNJ-64024701：カニクイザルにおける反復投与時のトキシコキネティクス及び免疫原性

資料番号 4.2.3.2.2，4.2.3.2.3

探索的な 2 週間反復静脈内投与忍容性試験（非 GLP）では，カニクイザル（雌雄各 1 例／群，10 mg/kg 群は雄 2 例及び雌 1 例）に JNJ-64024701 を 0.3，1 及び 10 mg/kg の用量で週 1 回 2 週間（Day 1 及び 8）静脈内投与したときのトキシコキネティクスプロファイルを評価した【2.6.5.4 B】。0.3 及び 1 mg/kg 群では Day 15（Day 8 の投与後 168 時間）まで，10 mg/kg 群では Day 11（Day 8 の投与後 70 時間）の時点まで採血し，血清検体を採取した。

JNJ-64024701 を投与した全ての動物で，投与期間を通じて血清中 JNJ-64024701 濃度が定量可能であった。

Day 1 及び 8 の投与後の JNJ-64024701 の曝露量（C_{max} 及び AUC）は，0.3 から 10 mg/kg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した（表 2.6.4-4）。2 回投与後の AUC の累積比は，0.3 mg/kg 群では 1.40，1 mg/kg 群では 1.23 であった。10 mg/kg 群では，Day 8 の投与後の採血期間が短く，$AUC_{Day8\text{-}15}$ ではなく $AUC_{Day8\text{-}10.83}$ を算出したため，累積比を算出しなかった。曝露量に明らかな性差は認められなかった。本試験では ADA は評価しなかったが，1 mg/kg 群の 1 例では，Day 8 の投与後に血清中 JNJ-64024701 濃度の急速な減少が認められ，ADA の影響が示唆された。

表 2.6.4-4 JNJ-64024701：カニクイザルに週 1 回 2 週間静脈内投与したときの血清中トキシコキネティクスパラメータ（非 GLP）

Weekly Dose (mg/kg)	N	Following Dose on Day 1		Following Dose on Day 8		
		C_{max} (µg/mL)	$AUC_{Day1\text{-}8}$ (µg·day/mL)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{Day8\text{-}15}$ (µg·day/mL)	R_{AUC}
0.3	1 M, 1 F	6.59	15.33	7.73	21.48	1.40
1	1 M, 1 F	18.37	47.87	22.05	59.96	1.23
10	2 M, 1 F	186.65 (52.39)	480.47 (75.31)	233.29 (42.51)	379.95 (74.82)[a]	NR

Each parameter is described as mean or mean (SD).
Sample collection was on Day 1 predose and postdose (2, 24, and 72 hours) and on Day 8 predose and postdose (2 and 24 hours for all groups, 72 and 168 hours for 0.3 and 1 mg/kg groups, and 68 to 70 hours for the 10 mg/kg group).
[a] The partial AUC following the dose on Day 8 was estimated by $AUC_{Day8\text{-}10.83}$ and the accumulation ratio could not be reported.

F = female; M = male; N = number; NR = not reported; R_{AUC} = accumulation ratio calculated from $AUC_{Day8\text{-}15}$ after multiple doses and $AUC_{Day1\text{-}8}$ after the first dose; SD = standard deviation.

1 カ月間反復静脈内投与毒性試験（GLP）において，カニクイザル（雌雄各 3 例／群）に JNJ-64024701 を 10 及び 30 mg/kg の用量で週 1 回 4 週間静脈内投与したときのトキシコキネティクスプロファイルを評価した【2.6.5.4 C】。トキシコキネティクス評価用の血清検体は，Day 1 の投与後 96 時間（Day 5）まで，及び Day 22 の投与後 168 時間（Day 29）までの時点で採血し，血清を採取した。ADA を評価するために，Day 1 の投与前，Day 22 の投与前及び投与 168 時間後に採血し，血清を採取した。

10 mg/kg 群では，血清中 JNJ-64024701 濃度は投与期間（Day 1～29）を通して 6 例中 2 例で定量可能であり，Day 22 の投与前及び／又は投与 168 時間後まで 6 例中 4 例で定量可能であった。30 mg/kg 投与群の 6 例全例で，投与期間を通して血清中 JNJ-64024701 濃度が定量可能であった。

Day 1 の静脈内投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC）は，10 から 30 mg/kg の用量範囲で，ほぼ用量に比例して増加した。10 及び 30 mg/kg の用量で週 1 回 4 週間投与したとき，概して累積は認められなかった。反復投与後の曝露量の減少は，ADA の発現によるものと考えられた。曝露量に明らかな性差は認められなかった。Day 1 及び 22 の投与後のトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.4-5 に示す。

表 2.6.4-5 JNJ-64024701：カニクイザルに週 1 回 4 週間静脈内投与したときの血清中トキシコキネティクスパラメータ（GLP）

Weekly Dose (mg/kg)	N	Following Dose on Day 1		Following Dose on Day 22		
		C_{max} (µg/mL)	AUC_{Day1-8} (µg·day/mL)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{Day22-29}$ (µg·day/mL)	R_{AUC}
10	3/sex	230.64 (14.41)	550.85 (48.19)	196.98 (49.08)	182.95 (323.22)	0.35 (0.63)
30	3/sex	663.85 (67.85)	1753.55 (187.22)	758.31 (134.66)	1471.16 (1074.52)[a]	0.80 (0.55)

Each parameter is described as mean (SD).
Sample collection was Day 1 predose and postdose (1, 24, 48, and 96 hours), Days 8 and 15 predose, and Day 22 predose and postdose (1, 24, 48, 96, and 168 hours).

[a] $AUC_{Day22-29}$ was estimated based on the data up to Day 23 for 1 female (#2501) or Day 24 for 3 males (#2001, #2002, #2003) since the concentration was below the lowest quantifiable concentration (0.16 µg/mL) toward the end of the dosing period.

N = number; R_{AUC} = accumulation ratio calculated from $AUC_{Day22-29}$ after multiple doses and AUC_{Day1-8} after the first dose; SD = standard deviation.

10 及び 30 mg/kg 群の 12 例中 10 例で ADA が検出された（表 2.6.4-6）。同用量群の ADA 陰性動物と比較すると，全ての ADA 陽性動物で Day 22 の最終投与前の曝露量が低い及び／又は投与後の血清中濃度が速やかに減少した。対照群でも 6 例中 3 例が ADA 陽性であったが，いずれも評価した 3 時点のうち 1 時点のみでカットポイントをわずかに上回り，抗体価は非常に低かった。

表 2.6.4-6 JNJ-64024701：カニクイザルに週 1 回 4 週間静脈内投与したときの血清中抗 JNJ-64024701 抗体

Weekly Dose (mg/kg)		0	10	30
Animals POSITIVE for anti-JNJ-64024701 antibodies at any time during study[a]	All animals	3/6[b]	5/6[c]	5/6[d]
	Males	2/3	3/3	3/3
	Females	1/3	2/3	2/3
Animals NEGATIVE for anti-JNJ-64024701 antibodies		3/6	1/6	1/6

[a] Sample time points: Day 1 predose, and Day 22 predose and 168 hours postdose.
[b] For the 3 ADA-positive control animals, the Day 22 predose sample was positive for 1 female and the Day 22 168-hour samples were positive for 2 males.
[c] For the 5 ADA-positive animals at 10 mg/kg, all sample time points were positive for 2 animals (1 male and 1 female) and Day 22 predose and 168-hour samples were positive for 3 animals (2 males and 1 female).
[d] For the 5 ADA-positive animals at 30 mg/kg, all sample time points were positive for 1 animal (male), Day 22 predose and 168-hours samples for 2 animals (1 male and 1 female), and Day 22 168-hour samples for 2 animals (1 male and 1 female).

2.6.4.4 分布

トアルクエタマブは分子量が約 147 kDa のヒト化 IgG4 二重特異性抗体であるため，低分子薬に典型的な分布試験（例：放射性標識体を用いた組織分布試験及びタンパク結合試験）は実施しなかった。トアルクエタマブはその分子サイズから，典型的な IgG ベースの抗体のように，主に血管内に分布し，細胞間隙への分布は限定的であると考えられる。

2.6.4.5 代謝

In vitro 及び *in vivo* 代謝試験は実施していない。トアルクエタマブはヒト化 IgG4 二重特異性抗体であることから，内因性 IgG のターンオーバー及び分解によって異化され，個々の構成アミノ酸に分解されると考えられる。したがって，ICH S6 (R1)に準じ，低分子薬で実施される代謝試験は不要であると考えられる。

2.6.4.6 排泄

トアルクエタマブの排泄を評価するための非臨床試験は実施していない。トアルクエタマブはヒト化 IgG4 二重特異性抗体であることから，内因性 IgG に関連する異化経路を介して消失すると考えられる。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

トアルクエタマブはヒト化 IgG4 二重特異性抗体であることから，トアルクエタマブの非臨床薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。CYP を介した薬物相互作用は，トアルクエタマブの代謝経路及びその作用機序からは予想されず，トアルクエタマブは，代謝に基づく直接的な薬物相互作用を受けないと予想される。

しかし，ヒトではサイトカイン放出症候群が安全性リスクとして特定されており，サイトカインの放出による一過性の CYP のダウンレギュレーションを介した間接的な薬物相互作用が認められる可能性は否定できない【2.7.2.3.3 及び 2.7.2.3.6】。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

トアルクエタマブをカニクイザルに 0.5 及び 5 mg/kg（rHSA 製剤）又は 0.5 mg/kg（緩衝液製剤）の用量で単回静脈内投与した薬物動態試験，並びに 0.5～30 mg/kg の用量で週 1 回 4 週間反復静脈内投与した探索的忍容性試験において，トアルクエタマブの全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量にほぼ比例して増加した。トアルクエタマブの単回投与薬物動態試験では，トアルクエタマブを投与した 12 例中 8 例が ADA 陽性であった。4 週間の探索的忍容性試験では，ADA

は評価していないが，トアルクエタマブを週 1 回投与した 12 例中 2 例の血清中濃度データから ADA の存在が示唆された。

サロゲート抗体（JNJ-64024701）をカニクイザルに静脈内投与した 1 カ月間反復投与毒性試験（GLP）では，投与した 12 例中 10 例に ADA が検出され，いずれも Day 22 の最終投与前の曝露量が低いか，血清中濃度が速やかに低下した。

薬理学的に適切な動物種は存在しないが，トアルクエタマブの非臨床薬物動態プロファイルは，十分に検討されていると考える。GPRC5D×CD3 二重特異性抗体のハザードを特定するために，カニクイザルにおいて薬理学的に意義があると考えられる JNJ-64024701 を用いて，カニクイザルを用いた反復投与毒性試験を実施したところ，投与量の増加に伴い曝露量の増加は認められたが，ADA が関連すると考えられる曝露量の低下が認められた。

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

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: JNJ-64407564 (talquetamab)[a] or JNJ-64024701 (surrogate antibody)[b]

Type of Study	Test System	Test Article	Route (Vehicle/Formulation)	GLP	Test Facility	Study No./ Location in CTD
Absorption						
JNJ-64407564 (talquetamab) [a,b]						
Single-dose PK and immunogenicity	Cynomolgus monkey (4 M/group)	talquetamab	IV (rHSA and buffer formulations)	No	[redacted] ([redacted], US)	CP20[redacted]PK-002/ 4.2.2.2.1
Repeat-dose TK in an exploratory 4-week tolerability study	Cynomolgus monkey (2 M, 1 F/treatment group, 1/sex for control group)	talquetamab	IV (slow bolus), weekly (buffer formulation[d])	No	[redacted][e] ([redacted], US)	T-20[redacted]-027/ 4.2.3.2.1
JNJ-64024701 (surrogate antibody) [c]						
Repeat-dose TK in an exploratory 2-week tolerability study	Cynomolgus monkey (1/sex/group plus 1 M for high-dose group)	surrogate antibody	IV (slow bolus), weekly (buffer formulation[d])	No	[redacted][e] ([redacted], US)	T-20[redacted]-060/ 4.2.3.2.2
Repeat-dose TK in a 1-month toxicity study	Cynomolgus monkey (3/sex/group)	surrogate antibody	IV (slow bolus), weekly (buffer formulation[d])	Yes	[redacted][e] ([redacted], US)	T-20[redacted]-009/ 4.2.3.2.3
Distribution	No study conducted					
Metabolism	No study conducted					
Excretion	No study conducted					
Pharmacokinetic Drug Interactions	No study conducted					
Other	No study conducted					

[a] A pharmacologically relevant animal model could not be identified for talquetamab. Cynomolgus monkey was determined to be not pharmacologically relevant because talquetamab poorly bound to cGPRC5D and elicited at least 100-fold less in vitro pharmacologic activity in cells expressing cGPRC5D compared to hGPRC5D【2.6.2.2.3】.

[b] Based on the poor cross-reactivity and lack of adverse effects and minimal pharmacodynamic effects observed in the 4-week tolerability study, further nonclinical safety studies with talquetamab in the cynomolgus monkey were not considered useful for human risk assessment. Therefore, for hazard identification, repeat-dose toxicity studies in the cynomolgus monkey were conducted with the surrogate antibody. The PK of talquetamab was characterized in the cynomolgus monkey for the prediction of human PK.

[c] The surrogate antibody has cross-reactivity to cGPRC5D that is similar to that of talquetamab and was considered pharmacologically relevant in cynomolgus monkey【2.6.2.2.3】.

[d] The buffer formulation contained [redacted] mM [redacted], [redacted]% [redacted], [redacted]% polysorbate 20, and [redacted] µg/mL EDTA at pH [redacted].

[e] TK evaluation and bioanalysis (when applicable) was conducted by Janssen Research & Development, LLC (Spring House, PA, US).

CD3 = cluster of differentiation 3; cGPRC5D = cynomolgus monkey GPRC5D; [redacted] = [redacted]; EDTA = ethylenediamine tetra-acetic acid; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; GPRC5D = G protein-coupled receptor family C group 5 member D; hGPRC5D = human GPRC5D; IV = intravenous; M = male; [redacted] = [redacted]; No. = number; [redacted] = [redacted]; PA = Pennsylvania; PK = pharmacokinetics; rHSA = recombinant human serum albumin; TK = toxicokinetics; US = United States.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Please refer to【2.6.4.2】.

2.6.5.3 薬物動態試験：単回静脈内投与後の吸収

Test Article: JNJ-64407564 (talquetamab)

Study No.		CP20[redacted]PK-002	
Location in CTD		4.2.2.2.1	
Species		Cynomolgus monkey	
Feeding Condition		Fed	
Sample		Serum	
Assay		qualified ECLIA on the [redacted] platform	
LLOQ		0.16 µg/mL	
Analyte		JNJ-64407564	
Vehicle/Formulation	rHSA	rHSA	Formulation buffer
Route	Intravenous	Intravenous	Intravenous
Gender (M/F)/Number of Animals	M:4	M:4	M:4
Dose (mg/kg)	0.5	5	0.5
Mean (SD) Serum Concentration (µg/mL)			
Day 1 predose	<0.16 (NR)	<0.16 (NR)	<0.16 (NR)
Day 1 1h postdose	12.73 (1.76)	133.21 (8.38)	13.71 (0.90)
Day 1 8h postdose	8.94 (1.06)	93.59 (3.94)	9.51 (1.32)
Day 1 24h postdose	5.76 (1.70)	54.20 (5.14)	6.01 (1.47)
Day 1 48h postdose	4.25 (0.89)	38.98 (3.14)	4.89 (1.05)
Day 1 72h postdose	3.34 (0.67)	29.37 (1.52)	3.87 (0.78)
Day 1 120h postdose	2.48 (0.50)	21.42 (1.22)	2.86 (0.63)
Day 1 168h postdose	2.00 (0.42)	16.70 (1.85)	2.20 (0.51)
Day 1 240h postdose	1.58 (0.31)	11.68 (1.30)	1.75 (0.54)
Day 1 336h postdose	1.13 (0.25)	10.48 (1.63)	1.29 (0.45)
Day 1 408h postdose	0.89 (0.22)	6.82 (1.48)	1.04 (0.44)
Day 1 576h postdose	0.54 (0.13)	<0.16 (NR)	0.68 (0.38)
Day 1 672h postdose	0.44 (0.12)	<0.16 (NR)	0.56 (0.33)
Day 1 840h postdose	0.23 (0.16)	<0.16 (NR)	0.19 (NR)
Day 1 1008h postdose	0.16 (0.11)	<0.16 (NR)	0.10 (NR)
Day 1 1176h postdose	0.05 (NR)	<0.16 (NR)	0.08 (NR)
Day 1 1344h postdose	<0.16 (NR)	<0.16 (NR)	0.05 (NR)
Day 1 1416h postdose	<0.16 (NR)	<0.16 (NR)	0.05 (NR)

(Continued)

2.6.5.3 薬物動態試験：単回静脈内投与後の吸収（続き）

Test Article: JNJ-64407564 (talquetamab)

Study No.		CP20[redacted]PK-002	
Location in CTD		4.2.2.2.1	
Species		Cynomolgus monkey	
Analyte		JNJ-64407564	
Vehicle/Formulation	rHSA	rHSA	Formulation buffer
Route	Intravenous	Intravenous	Intravenous
Gender (M/F)/Number of Animals	M:4	M:4	M:4
Dose (mg/kg)	0.5	5	0.5
Pharmacokinetic Parameters			
C_{max} (µg/mL)	12.73 (1.76)	133.21 (8.38)	13.71 (0.90)
AUC_{last} (µg·day/mL)	51.23 (11.81)	366.82 (28.62)	57.37 (18.50)
AUC_{inf} (µg·day/mL)	54.71 (11.46)	463.94[a] (61.81)	64.08 (22.47)
Clearance (mL/day/kg)	9.53 (2.46)	10.92 (1.46)	8.61 (3.09)
V_z (mL/kg)	160.76 (35.90)	139.19 (8.78)	137.37 (9.71)
$T_{1/2}$ (day)	11.88 (2.22)	8.98 (1.57)	12.07 (3.77)
Immune Response[b]			
ADA-positive Animals (number positive/number tested)	2/4[c]	4/4[d]	2/4[e]

[a] For 2 of the 4 animals, extrapolated AUC is slightly larger than 20%.

[b] Sample time points: Day 1 predose and 336, 672, and 1416 hours postdose. A sample is positive if the screen result ("preincubated with diluent") is >86.8 and the % inhibition value is ≥ the specificity cut-point (35.39%).

[c] For the 2 ADA-positive animals, the 672-hour sample was ADA positive for 1 animal, and the 1416-hour samples were ADA positive for both animals.

[d] For the 4 ADA-positive animals, the 336-hour samples were positive for 3 animals, and the 672- and 1416-hour samples were positive for all 4 animals.

[e] For the 2 ADA-positive animals, the 672- and 1416-hour samples were ADA positive for both animals.

ADA = anti-drug antibody; AUC = area under the serum concentration versus time curve; AUC_{inf} = AUC from time point 0 to infinity; AUC_{last} = AUC from time point 0 to the last time point with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed serum concentration; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; GPRC5D =G protein-coupled receptor family C group 5 member D; LLOQ = lower limit of quantification; M = male; [redacted] = [redacted]; NR = not reported; rHSA = recombinant human serum albumin; SD = standard deviation; $T_{1/2}$ = terminal half-life; V_z = volume of distribution based on terminal phase.

2.6.5.4　薬物動態試験：反復静脈内投与後の吸収

2.6.5.4 A 薬物動態試験：反復静脈内投与後の吸収（トアルクエタマブ：4 週間反復静脈内投与）

Test Article: JNJ-64407564 (talquetamab)

Study No.					T-20[redacted]-027/App12								
Location in CTD					4.2.3.2.1								
Species					Cynomolgus monkey								
Feeding Condition					Fed								
Sample					Serum								
Assay					qualified ECLIA on the [redacted] platform								
LLOQ					0.16 µg/mL								
Analyte					JNJ-64407564								
Vehicle/Formulation					Formulation buffer ([redacted] mM [redacted], [redacted]% [redacted], [redacted]% polysorbate 20, and [redacted] µg/mL EDTA at pH [redacted])								
Route, Dosing Duration					Intravenous (slow bolus), once weekly for 4 weeks (Days 1, 8, 15, and 22)								
Gender (M/F)/No. of Animals		M:2	F:1	**M+F:3**	M:2	F:1	**M+F:3**	M:2	F:1	**M+F:3**	M:2	F:1	**M+F:3**
Dose (mg/kg)		0.5	0.5	0.5	3	3	3	10	10	10	30	30	30
Mean (SD) Serum Concentration (µg/mL)													
Week -1		**<0.16**	<0.16	**<0.16 (NR)**	<0.16	<0.16	**<0.16 (NR)**	<0.16	<0.16	**<0.16 (NR)**	<0.16	<0.16	**<0.16 (NR)**
Day 1	**predose**	**0.28**	<0.16	**0.18 (NR)**	<0.16	<0.16	**<0.16 (NR)**	<0.16	<0.16	**<0.16 (NR)**	<0.16	<0.16	**<0.16 (NR)**
Day 1	**5 min postdose**	**10.95**	15.82	**12.57 (2.82)**	72.97	78.52	**74.82 (3.24)**	253.05	246.59	**250.90 (5.31)**	639.63	621.90	**633.72 (89.81)**
Day 1	**1 h postdose**	**9.75**	15.52	**11.67 (3.34)**	64.78	66.48	**65.34 (1.02)**	228.64	221.81	**226.36 (8.98)**	641.05	606.71	**629.60 (97.56)**
Day 1	**8 h postdose**	**8.60**	10.38	**9.19 (1.84)**	41.77	52.08	**45.21 (5.99)**	160.65	149.50	**156.93 (7.42)**	465.31	469.53	**466.72 (2.48)**
Day 1	**24 h postdose**	**5.16**	7.39	**5.90 (1.55)**	27.12	37.58	**30.60 (6.06)**	105.83	94.48	**102.05 (10.20)**	318.70	308.16	**315.19 (11.98)**
Day 1	**48 h postdose**	**3.56**	4.89	**4.00 (0.94)**	19.67	23.42	**20.92 (2.56)**	72.86	72.19	**72.64 (4.08)**	236.22	228.27	**233.57 (10.76)**
Day 1	**72 h postdose**	**2.96**	3.77	**3.23 (0.70)**	17.26	19.24	**17.92 (1.43)**	54.88	40.39	**50.05 (9.19)**	198.90	193.43	**197.07 (7.48)**
Day 1	**120 h postdose**	**2.19**	2.76	**2.38 (0.53)**	13.62	13.73	**13.66 (0.24)**	38.96	54.87	**44.27 (9.51)**	150.31	143.51	**148.04 (6.40)**
Day 8	**predose**	**1.66**	1.97	**1.76 (0.39)**	10.92	10.19	**10.68 (0.62)**	28.05	40.00	**32.03 (7.03)**	123.72	115.62	**121.02 (18.41)**
Day 15	**predose**	**3.04**	4.11	**3.39 (0.99)**	16.30	18.90	**17.17 (1.58)**	44.03	65.27	**51.11 (12.63)**	202.07	150.54	**184.89 (33.48)**
Day 22	**predose**	**4.45**	3.91	**4.27 (0.91)**	10.98[a]	0.19[a]	**7.39[a] (NR)**	49.96	83.77	**61.23 (27.10)**	157.28	206.14	**173.57 (104.21)**
Day 22	**5 min postdose**	**17.39**	21.33	**18.71 (2.42)**	100.68	97.45	**99.60 (2.75)**	361.42	336.53	**353.12 (14.72)**	833.23	893.09	**853.18 (161.45)**
Day 22	**1 h postdose**	**15.77**	20.72	**17.42 (2.91)**	76.34	50.77	**67.82 (21.11)**	331.59	312.33	**325.17 (11.17)**	674.86	818.59	**722.77 (247.44)**
Day 22	**24 h postdose**	**10.86**	10.08	**10.60 (1.66)**	27.97[a]	2.15[a]	**19.37[a] (29.98)**	175.96	198.87	**183.60 (32.91)**	385.78	488.05	**419.87 (128.53)**

(Continued)

2.6.5.4 A 薬物動態試験：反復静脈内投与後の吸収（トアルクエタマブ：4 週間反復静脈内投与）（続き）

Test Article: JNJ-64407564 (talquetamab)

Study No.	T-20[redacted]-027/App12			
Location in CTD	4.2.3.2.1			
Gender (M/F)/No. of Animals	**M+F:3**	**M+F:3**	**M+F:3**	**M+F:3**
Dose (mg/kg)	**0.5**	**3**	**10**	**30**
Mean (SD) Pharmacokinetic Parameters				
Following Dose on Day 1				
C_{max} (µg/mL)	**12.57 (2.82)**	**74.82 (3.24)**	**250.90 (5.31)**	**636.29 (93.91)**
AUC_{Day1-8} (µg·day/mL)	**26.64 (5.96)**	**144.22 (12.23)**	**466.64 (23.37)**	**1539.91 (33.99)**
Following Dose on Day 22				
C_{max} (µg/mL)	**18.71 (2.42)**	**99.60 (2.75)**	**353.12 (14.72)**	**853.18 (161.45)**
$AUC_{Day22-29}$[b] (µg·day/mL)	**NC**	**NC**	**NC**	**NC**
R[b]	**NC**	**NC**	**NC**	**NC**

[a] In the 3 mg/kg dose group, serum JNJ-64407564 concentrations in animal #3501 (F) and animal #3002 (M) at the time points of Day 22 predose and Day 22 24 h postdose were much lower when compared to animal #3001 (M), which is likely due to the influence of ADA. However, ADA analysis was not conducted in this study.

[b] $AUC_{Day22-29}$ and R were not estimated because the last sample collection was shorter than 1 dose interval following the last dose on Day 22.

ADA = anti-drug antibody; App = appendix; AUC = area under the serum concentration versus time curve; AUC_{Day1-8} = AUC between Day 1 and Day 8; $AUC_{Day22-29}$ = AUC between Day 22 and Day 29; C_{max} = maximum observed serum concentration; EDTA = ethylenediamine tetra-acetic acid; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; GPRC5D = G protein-coupled receptor family C group 5 member D; LLOQ = lower limit of quantification; M = male; [redacted] = [redacted]; NC = not calculated; No. = number; NR = not reported; R = accumulation ratio calculated from $AUC_{Day22-29}$ after multiple doses and AUC_{Day1-8} after the first dose; $T_{1/2}$ = half-life.

2.6.5.4 B 薬物動態試験：反復静脈内投与後の吸収（JNJ-64024701：2 週間反復静脈内投与）

Test Article: JNJ-64024701 (surrogate antibody)

Study No.	T-20[redacted]-060/App9								
Location in CTD	4.2.3.2.2								
Species	Cynomolgus monkey								
Feeding Condition	Fed								
Sample	Serum								
Assay	qualified ECLIA on the [redacted] platform								
LLOQ	0.16 µg/mL								
Analyte	JNJ-64024701								
Vehicle/Formulation	Formulation buffer ([redacted] mM [redacted], [redacted]% [redacted], [redacted]% polysorbate 20, and [redacted] µg/mL EDTA at pH [redacted])								
Route, Dosing Duration	Intravenous (slow bolus), once weekly for 2 weeks (Days 1 and 8)								
Gender (M/F)/No. of Animals	M:1	F:1	M+F:2	M:1	F:1	M+F:2	M:2 (1 / 1)	F:1	M+F:3
Dose (mg/kg)	0.3	0.3	0.3	1	1	1	10	10	10
Mean (SD) Serum Concentration (µg/mL)									
Day 1 predose	<0.16	<0.16	**<0.16**	<0.16	<0.16	**<0.16**	<0.16 / <0.16	<0.16	**<0.16 (NR)**
Day 1 2 h postdose	5.79	7.40	**6.59**	19.37	17.37	**18.37**	218.10 / 215.67	126.17	**186.65 (52.39)**
Day 1 24 h postdose	2.79	3.40	**3.10**	10.74	8.93	**9.83**	130.23 / 75.59	96.19	**100.67 (27.59)**
Day 1 72 h postdose	1.78	1.87	**1.83**	7.28	5.05	**6.17**	65.35 / 47.83	63.38	**58.86 (9.60)**
Day 8 predose	1.08	1.10	**1.09**	3.94	2.44	**3.19**	34.70 / 26.07	42.71	**34.49 (8.32)**
Day 8 2 h postdose	6.47	8.99	**7.73**	22.61	21.50	**22.05**	270.09 / 186.76	243.04	**233.29 (42.51)**
Day 8 24 h postdose	3.64	4.38	**4.01**	13.60	11.82[a]	**12.71**	152.39 / 107.11	145.89	**135.13 (24.49)**
Day 8 68-70 h postdose							93.39 / 58.24	95.42	**82.35 (20.91)**
Day 8 72 h postdose	2.51	2.81	**2.66**	9.53	6.35[a]	**7.94**			
Day 8 168 h postdose	2.13	1.70	**1.91**	7.34	0.87[a]	**4.11**			
Mean (SD) Pharmacokinetic Parameters									
Following Dose on Day 1									
C_{max} (µg/mL)	5.79	7.40	**6.59**	19.37	17.37	**18.37**	218.10 / 215.67	126.17	**186.65 (52.39)**
AUC_{Day1-8} (µg·day/mL)	14.39	16.28	**15.33**	54.65	41.09	**47.87**	556.64 / 406.05	478.71	**480.47 (75.31)**
Following Dose on Day 8									
C_{max} (µg/mL)	6.47	8.99	**7.73**	22.61	21.50	**22.05**	270.09 / 187.76	243.04	**233.29 (42.51)**
$AUC_{Day8-15}$ (µg·day/mL)	20.39	22.56	**21.48**	74.62	45.30	**59.96**	432.46[b] / 294.28[b]	413.10[b]	**379.95[b] (74.82)**
R	1.42	1.39	**1.40**	1.37	1.10	**1.23**	NR[b] / NR[b]	NR[b]	**NR[b] (NR)[b]**

[a] This animal exhibited a more rapid concentration decrease following the dose on Day 8, likely due to ADA development.

[b] The last sample was collected on Day 8, 68-70 h postdose. The partial AUC following the dose on Day 8 was estimated by $AUC_{Day8-10.83}$ and the R could not be reported.

ADA = anti-drug antibody; App = appendix; AUC = area under the serum concentration versus time curve; AUC_{Day1-8} = AUC between Day 1 and Day 8; $AUC_{Day8-10.83}$ = AUC between Day 8 and Day 10.83; $AUC_{Day8-15}$ = AUC between Day 8 and Day 15; C_{max} = maximum observed serum concentration; EDTA = ethylenediamine tetra-acetic acid; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; [redacted] = [redacted]; NR = not reported; No. = number; R = accumulation ratio calculated from $AUC_{Day8-15}$ after multiple doses and AUC_{Day1-8} after the first dose

2.6.5.4 C 薬物動態試験：反復静脈内投与後の吸収（JNJ-64024701：1カ月間反復静脈内投与）

Test Article: JNJ-64024701 (surrogate antibody)

Study No.	T-20[redacted]-009/Att1					
Location in CTD	4.2.3.2.3					
Species	Cynomolgus monkey					
Feeding Condition	Fed					
Sample	Serum					
Assay	validated ECLIA on the [redacted] platform					
LLOQ	0.16 µg/mL					
Analyte	JNJ-64024701					
Vehicle/Formulation	Formulation buffer ([redacted] mM [redacted], [redacted]% [redacted], [redacted]% polysorbate 20, and [redacted] µg/mL EDTA at pH [redacted])					
Route, Dosing Duration	Intravenous (slow bolus), once weekly for 4 weeks (Days 1, 8, 15, and 22)					
Gender (M/F)/No. of Animals	M:3	F:3	M+F:6	M:3	F:3	M+F:6
Dose (mg/kg)	10	10	10	30	30	30
Mean (SD) Serum Concentration (µg/mL)						
Day 1 predose	<0.16 (NR)	<0.16 (NR)	**<0.16 (NR)**	<0.16 (NR)	<0.16 (NR)	**<0.16 NR**
Day 1 1 h postdose	242.77 (3.90)	218.50 (7.88)	**230.64 (14.41)**	682.07 (24.32)	645.63 (99.61)	**663.85 (67.85)**
Day 1 24 h postdose	127.31 (5.13)	105.81 (13.11)	**116.56 (14.77)**	356.56 (43.37)	365.85 (47.39)	**361.21 (40.94)**
Day 1 48 h postdose	82.77 (9.62)	73.24 (5.14)	**78.01 (8.65)**	265.61 (17.37)	249.65 (34.30)	**257.63 (25.84)**
Day 1 96 h postdose	64.81 (5.61)	55.89 (2.54)	**60.35 (6.25)**	195.60 (10.65)	201.74 (35.77)	**198.67 (23.84)**
Day 8 predose	41.11 (4.34)	37.76 (2.59)	**39.44 (3.69)**	132.06 (9.32)	131.99 (35.07)	**132.03 (22.95)**
Day 15 predose	58.29 (13.01)	38.59 (18.06)	**48.44 (17.74)**	176.52 (94.86)	229.80 (61.14)	**203.16 (77.11)**
Day 22 predose	0.32 (0.07)	20.53 (NR)	**10.42 (24.89)**	94.57 (93.78)	200.43 (158.06)	**147.50 (129.89)**
Day 22 1 h postdose	194.01 (37.72)	199.94 (67.62)	**196.98 (49.08)**	755.83 (81.37)	760.79 (196.71)	**758.31 (134.66)**
Day 22 24 h postdose	2.49 (0.38)	59.68 (97.54)	**31.09 (69.19)**	328.24 (126.34)	425.13 (326.23)	**376.68 (227.54)**
Day 22 48 h postdose	0.48 (0.37)	44.99 (NR)	**22.74 (53.73)**	158.64 (102.94)	315.42 (265.65)	**237.03 (199.60)**
Day 22 96 h postdose	<0.16 (NR)	32.83 (NR)	**16.41 (NR)**	71.17 (100.62)	179.13 (200.12)	**125.15 (153.51)**
Day 22 168 h postdose	<0.16 (NR)	21.77 (NR)	**10.89 (NR)**	45.46 (72.86)	107.58 (173.21)	**76.52 (123.62)**

(Continued)

Confidential

2.6.5.4 C 薬物動態試験：反復静脈内投与後の吸収（JNJ-64024701：1 カ月間反復静脈内投与）（続き）

Test Article: JNJ-64024701 (surrogate antibody)

Study No.	T-20[redacted]-009/Att1					
Location in CTD	4.2.3.2.3					
Gender (M/F)/No. of Animals	M:3	F:3	**M+F:6**	M:3	F:3	**M+F:6**
Dose (mg/kg)	10	10	10	30	30	30
Mean (SD) Pharmacokinetic Parameters						
Following Dose on Day 1						
C_{max} (µg/mL)	242.77 (3.90)	218.50 (7.88)	**230.64 (14.41)**	682.07 (24.32)	645.63 (99.61)	**663.85 (67.85)**
AUC_{Day1-8} (µg·day/mL)	588.07 (33.26)	513.63 (23.30)	**550.85 (48.19)**	1761.29 (118.04)	1745.81 (271.14)	**1753.55 (187.22)**
Following Dose on Day 22						
C_{max} (µg/mL)	194.01 (37.72)	199.94 (67.62)	**196.98 (49.08)**	755.83 (81.37)	760.79 (196.71)	**758.31 (134.66)**
$AUC_{Day22-29}$ (µg·day/mL)	52.20[a] (7.99)	313.70[a] (458.07)	**182.95[a] (323.22)**	1128.31 (560.15)	1814.02 (1489.99)	**1471.16 (1074.52)**
R[b]	0.09 (0.02)	0.61 (0.89)	**0.35 (0.63)**	0.64 (0.32)	0.97 (0.76)	**0.80 (0.55)**
Immune Response[c]						
ADA Positive Animals (number positive/ number tested)	3/3	2/3	**5/6**	3/3	2/3	**5/6**

[a] $AUC_{Day22-29}$ was estimated based on the data up to Day 23 for 1 F (#2501) or Day 24 for 3 M (#2001, #2002, #2003) since the concentration was below the lowest quantifiable concentration toward the end of the dosing period.

[b] The decrease in drug exposure following repeated dose administrations was likely due to development of ADA.

[c] Additionally, 3 of 6 control animals (2 M, 1 F) tested ADA-positive; however, the signals were just slightly above the screen cut-point and the titers were very low. Only 1 sample of the 3 tested for ADA for each control animal was slightly above the method cut-point with a titer of minimum required dilution.

ADA = anti-drug antibody; Att = attachment; AUC = area under the serum concentration versus time curve; AUC_{Day1-8} = AUC between Day 1 and Day 8; $AUC_{Day22-29}$ = AUC between Day 22 and Day 29; C_{max} = maximum observed serum concentration; EDTA = ethylenediamine tetra-acetic acid; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; LLOQ = lower limit of quantification; M = male; [redacted] = [redacted]; No. = number; R = accumulation ratio calculated from $AUC_{Day22-29}$ after multiple doses and AUC_{Day1-8} after the first dose

Confidential

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布

No studies were conducted.

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿タンパク結合及び血球移行

No studies were conducted.

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

No studies were conducted with talquetamab or JNJ-64024701 in pregnant or nursing animals.

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

No other distribution studies were conducted.

2.6.5.9 薬物動態試験：*In vitro* における代謝

No studies were conducted.

2.6.5.10 薬物動態試験：*In vivo* における代謝

No studies were conducted.

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

No studies were conducted.

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

No studies were conducted.

2.6.5.13　薬物動態試験：尿・糞・呼気中排泄

No studies were conducted.

2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄

No studies were conducted.

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

No studies were conducted.

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

No other pharmacokinetic studies were conducted.

Confidential