目次

2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.1.1 アミバンタマブ 3
2.4.1.2 ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（rHuPH20） 3
2.4.1.3 アミバンタマブと rHuPH20 の併用 4
2.4.2 薬理試験 5
2.4.3 薬物動態試験 5
2.4.4 毒性試験 6
2.4.4.1 アミバンタマブ 6
2.4.4.2 rHuPH20 7
2.4.4.3 アミバンタマブと rHuPH20 の併用 8
2.4.5 総括及び結論 8
2.4.6 参考文献 8

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity（抗体依存性細胞傷害）
ADCT	antibody-dependent cellular trogocytosis（抗体依存性トロゴサイトーシス）
AUC	area under the serum concentration-time curve（血清中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{τ}	area under the serum concentration-time curve over the dose interval（投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{t1\text{-}t2}$	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）
CHO	chinese hamster ovary（チャイニーズハムスター卵巣）
C_{max}	maximum serum concentration（最高血清中濃度）
EGFR	epidermal growth factor receptor（上皮成長因子受容体）
HA	hyaluronic acid（ヒアルロン酸）
HGF	hepatocyte growth factor（肝細胞増殖因子）
Ig	immunoglobulin（免疫グロブリン）
MET	mesenchymal-epithelial transition factor, also known as hepatocyte growth factor receptor（間葉上皮移行因子，肝細胞増殖因子受容体として知られている。）
mAb	monoclonal antibody（モノクローナル抗体）
NSCLC	non-small-cell lung cancer（非小細胞肺癌）
PH20	hyaluronidase PH20（ヒアルロニダーゼ PH20）
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20［ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）］
T_{max}	time to reach the maximum serum concentration（最高血清中濃度到達時間）

2.4.1　非臨床試験計画概略

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成長因子受容体（EGFR）と結合し，もう一方で肝細胞増殖因子（HGF）受容体（間葉上皮移行因子：MET）と結合する。アミバンタマブの点滴静注製剤（Ami-IV 製剤）は，*EGFR* Exon 20 挿入変異陽性及び *EGFR* 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の非小細胞肺癌（NSCLC）に対する複数の効能・効果で，米国及び EU 等にて承認されており，本邦でも「*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として 2024 年 9 月に承認されている。さらに，「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」のうち未治療の患者（ラゼルチニブ併用療法；4 月承認申請）及び第三世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の投与歴を有する患者（アミバンタマブ，カルボプラチン，ペメトレキセド併用療法；5 月承認申請）について審査中である。

新たな皮下投与製剤であるアミバンタマブ皮下注製剤（Ami-SC 製剤，本剤）は，アミバンタマブとボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（rHuPH20）を含有する新医療用配合剤である。rHuPH20 は，rHuPH20 と同時に皮下投与した治療薬の拡散及び吸収を促進する目的で配合されるエンドグリコシダーゼである。rHuPH20 は他剤の吸収及び拡散促進剤として 2005 年に米国で承認され，また，皮下投与製剤としてリツキシマブ，ハーセプチン又はダラツムマブとの配合剤が欧米で承認されている。本邦では，[redacted]承認されている。本申請は，「*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」及び「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果としたアミバンタマブと rHuPH20 の新医療用配合剤としての医薬品製造販売承認申請である。

2.4.1.1　アミバンタマブ

アミバンタマブは，リガンド結合による EGFR 及び/又は MET の活性化の阻害，EGFR 及び/又は MET のシグナル伝達機能の阻害，並びに受容体である EGFR 及び/又は MET の分解を誘導することにより，がんの増殖及び進行を抑制する。さらに，アミバンタマブは細胞表面に EGFR 及び/又は MET が高発現した腫瘍に結合することで，免疫エフェクター細胞を介した抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び抗体依存性トロゴサイトーシス（ADCT）を誘導し，EGFR 及び/又は MET が活性化している腫瘍を標的として抗腫瘍効果を発揮する。

アミバンタマブの薬理，薬物動態及び毒性の評価は「*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果とした Ami-IV 製剤の承認申請時に実施している（1.13.1 参照）。

2.4.1.2　ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（rHuPH20）

rHuPH20 は，ヒトヒアルロニダーゼ PH20（PH20）の可溶性フラグメントをコードする DNA プラスミドを導入したチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞から，分子量 60～65 kDa のグリコシル化一本鎖タンパク質として産生される（Bookbinder 2006）。

rHuPH20 の基質であるヒアルロン酸（HA）は非分岐直鎖グリコサミノグリカンであり，眼の硝子体，臍帯，滑液，心臓弁，皮膚，骨組織などの多くの組織の細胞外/細胞周囲マトリックスに広く存在する構造成分として，結合するタンパク質との相互作用により組織の発達や創傷治癒等の様々な細胞機能に関与する（Dicker 2014; Fraser 1997)。局所で分解された HA はリンパ管からリンパ節に運ばれ，ヒアルロニダーゼによって分解される（Laurent 1991）。PH20 は，N-アセチルグルコサミンの C1 位とグルクロン酸の C4 位の間の β-1,4 結合の加水分解によって HA を脱重合し，四糖及び六糖の最終生成物を産生する（Frost 2007）。PH20 による HA の脱重合により細胞外マトリックスのゲル状相の粘性が一過性に低下し，拡散作用が促進される（Bywaters 1951; Hechter 1947; Holborow 1951）。他の薬剤と併用皮下投与することにより治療薬の拡散及び吸収が促進されるが，その程度は PH20 の用量及び併用投与する薬剤の容量と相関する（Frost 2007; Hechter 1947）。

rHuPH20 の薬理，薬物動態及び毒性の評価は，[redacted]承認申請時に実施している[redacted]。

2.4.1.3 アミバンタマブと rHuPH20 の併用

カニクイザルにアミバンタマブと rHuPH20 を併用投与した局所刺激性試験を実施し，「*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果とした Ami-IV 製剤の承認申請時に提出している（1.13.1 参照）。

2.4.2 薬理試験

本申請では，アミバンタマブ又は rHuPH20 に関する新たな非臨床薬理試験は実施していない。また，アミバンタマブ及び rHuPH20 を併用投与した新たな薬理試験は実施していないが，rHuPH20 は一過性かつ局所性に拡散促進作用を有することから，併用皮下投与するアミバンタマブの拡散を促進させることが期待される。

2.4.3 薬物動態試験

本申請に際し，各単剤について新たな非臨床薬物動態試験は実施していない。

アミバンタマブと rHuPH20 を併用したときの薬物動態については，カニクイザルを対象にアミバンタマブの曝露量を検討した試験を「*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果とした Ami-IV 製剤の承認申請時に提出している。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 回反復皮下投与したとき，初回（Day 1）及び 2 回目（Day 8）投与後のアミバンタマブの曝露量（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 2.4.3-1）（1.13.1 参照）。

表 2.4.3-1 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

2.4.4　毒性試験

本申請にあたり，アミバンタマブ及び rHuPH20 ともに以下の理由から新たな毒性試験は実施していない。

2.4.4.1　アミバンタマブ

「*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果とした Ami-IV 製剤の承認申請時に，カニクイザルを用いた最長 3 カ月間の反復投与毒性試験，カニクイザル及びヒトの正常組織パネルを用いた組織交差反応性試験，ヒト血液を用いたサイトカイン放出試験，血液適合性試験及び溶血性試験の試験成績，並びに生殖発生毒性の証拠の重み付け（weight of evidence）評価を提出した（1.13.1 参照）。さらに，アミバンタマブを単独又は rHuPH20 との併用でカニクイザルに週 1 回，計 2 回皮下投与して局所忍容性を評価した結果も合わせて提出した（1.13.1 参照）。

カニクイザルを用いた 6 週間及び 3 カ月間反復静脈内投与毒性試験の NOAEL は最高用量の 120 mg/kg/週であり（1.13.1 参照），この用量における血清中曝露量と本剤を投与したときのヒトの曝露量（61186372NSC1003 試験）を比較した（表 2.4.4.1-1）。カニクイザルを用いた 6 週間及び 3 カ月間反復静脈内投与毒性試験の NOAEL における曝露量は，本剤の用法・用量*又はそれ以上を被験者に皮下投与したときの最も高い曝露量（2 サイクル目の 1 日目に本剤を投与後の曝露量，【表 2.7.2-2 参照】）よりも高いことから，Ami-SC 製剤投与時の毒性は Ami-IV 製剤投与時と変わるものではないと考える。

カニクイザルを用いた局所刺激性試験では，雄カニクイザルに 0 及び 125 mg/kg のアミバンタマブと rHuPH20（2,000 U/mL）の併用，又は 125 mg/kg のアミバンタマブを単独で Day 1 及び 8 に皮下投与した。アミバンタマブ単独投与群及び rHuPH20 との併用投与群ともに皮膚の Draize スコアは 0（浮腫又は紅斑なし）であり，投与部位にアミバンタマブ投与に関連した影響は認められなかった（1.13.1 参照）。表 2.4.4.1-2 にカニクイザルの局所刺激性試験で用いた製剤及び申請製剤の組成濃度を示す。申請製剤では 3.66 mg/mL の酢酸ナトリウム水和物及び 0.19 mg/mL の氷酢酸を含む。いずれも他の抗体医薬品の皮下投与製剤で使用されている濃度を超えていない。さらに Ami-SC 製剤の pH は 5.4～6.0 であることからも投与部位に局所刺激性が生じる可能性は低いと考える。また，臨床試験では申請製剤と同じ濃度（160 mg/mL）のアミバンタマブが使用されているが，国際共同第 3 相試験である 61186372NSC3004 試験で，Ami-SC 製剤投与による投

---

* 本剤の用法・用量：
未治療の*EGFR*遺伝子変異陽性のNSCLC患者：4週間を1サイクルとし，体重別に以下の用法・用量で皮下投与する。
体重80 kg未満の場合：
アミバンタマブ：1サイクル目の1日目，8日目，15日目，22日目に1,600 mg，2サイクル目以降は1日目，15日目に1,600 mg
rHuPH20：1サイクル目の1日目，8日目，15日目，22日目に20,000 U，2サイクル目以降は1日目，15日目に20,000 U
体重80 kg以上の場合：
アミバンタマブ：1サイクル目の1日目，8日目，15日目，22日目に2,240 mg，2サイクル目以降は1日目，15日目に2,240 mg
rHuPH20：1サイクル目の1日目，8日目，15日目，22日目に28,000 U，2サイクル目以降は1日目，15日目に28,000 U

*EGFR*遺伝子エクソン20挿入変異陽性のNSCLC患者，*EGFR*遺伝子変異陽性で第三世代EGFRチロシンキナーゼ阻害剤の投与歴を有するNSCLC患者：3週間を1サイクルとし，体重別に以下の用法・用量で皮下投与する。
体重80 kg未満の場合：
アミバンタマブ：1サイクル目の1日目に1600 mg，8日目，15日目に2,400 mg，2サイクル目以降は1日目に2,400 mg
rHuPH20：1サイクル目の1日目に20,000 U，8日目，15日目に30,000 U，2サイクル目以降は1日目に30,000 U
体重80 kg以上の場合：
アミバンタマブ：1サイクル目の1日目に2,240 mg，8日目，15日目に3,360 mg，2サイクル目以降は1日目に3,360 mg
rHuPH20：1サイクル目の1日目に28,000 U，8日目，15日目に42,000 U，2サイクル目以降は1日目に42,000 U

与部位に関連する局所反応の発現割合は，全体集団では 9.7%，日本人集団では 19.2%であり，重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった【2.7.4.2.1.7 参照】。

表 2.4.4.1-1 アミバンタマブのカニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験（GLP）における NOAEL と Ami-SC 製剤をヒトに皮下投与したときの曝露量比較

Species	NOAEL (mg/kg/week)	C_{max} (µg/mL)	AUC (µg·day/mL)	Safety Margin	
				C_{max} Q2W, Q3W	AUC Q2W, Q3W
Human exposure[a]					
Q2W Cycle 2 Day 1[b]	NA	608	6,399[d]		
Q3W Cycle 2 Day 1[c]	NA	922	13,106[e]		
Monkey exposure[f]					
6-week study	120	5,040	20,503	8.3, 5.5	3.2, 1.6
3-month study	120	5,232	21,936	8.6, 5.7	3.4, 1.7

a:rHuPH20（2,000 U/mL）を配合した 160 mg/mL のアミバンタマブ製剤を皮下投与した第 Ib 相臨床試験（61186372NSC1003）の 2 サイクル目の 1 日目におけるヒト曝露量。
b:4 週間を 1 サイクルとし，体重別に以下の用法・用量で本剤を皮下投与した。
　体重 80 kg 未満の場合：
　　アミバンタマブ：1 サイクル目の 1，8，15 及び 22 日目に 1,600 mg，2 サイクル目以降は各サイクルの 1 及び 15 日目に 1,600 mg
　　rHuPH20：1 サイクル目の 1，8，15 及び 22 日目に 20,000 U，2 サイクル目以降は各サイクルの 1 及び 15 日目に 20,000 U
　体重 80 kg 以上の場合：
　　アミバンタマブ：1 サイクル目の 1，8，15 及び 22 日目に 2,240 mg，2 サイクル目以降は各サイクルの 1 及び 15 日目に 2,240 mg
　　rHuPH20：1 サイクル目の 1，8，15 及び 22 日目に 28,000 U，2 サイクル目以降は各サイクルの 1 及び 15 日目に 28,000 U
c:3 週間を 1 サイクルとし，体重別に以下の用法・用量で本剤を皮下投与した。
　体重 80 kg 未満の場合：
　　アミバンタマブ：1 サイクル目の 1 日目に 1,600 mg，1 サイクル目の 8 及び 15 日目，並びに 2 サイクル目以降は各サイクルの 1 日目に 2,400 mg
　　rHuPH20：1 サイクル目の 1 日目に 20,000 U，1 サイクル目の 8 及び 15 日目，並びに 2 サイクル目以降は各サイクルの 1 日目に 30,000 U
　体重 80 kg 以上の場合：
　　アミバンタマブ：1 サイクル目の 1 日目に 2,240 mg，1 サイクル目の 8 及び 15 日目，並びに 2 サイクル目以降は各サイクルの 1 日目に 3,360 mg
　　rHuPH20：1 サイクル目の 1 日目に 28,000 U，1 サイクル目の 8 及び 15 日目，並びに 2 サイクル目以降は各サイクルの 1 日目に 42,000 U
d:AUC_{τ}（153,578 µg·h/mL）を 24 時間で除して µg·day/mL 単位に換算。
e:AUC_{τ}（314,539 µg·h/mL）を 24 時間で除して µg·day/mL 単位に換算。
f:1.13.1 参照

表 2.4.4.1-2 カニクイザルの局所刺激性試験に使用した製剤と申請製剤の組成濃度

組成	局所刺激性試験	申請製剤（リブロファズ TM)
アミバンタマブ	50 mg/mL	160 mg/mL
rHuPH20	2000 U/mL	2000 U/mL
ヒスチジン	10 mM	-
精製白糖	85 mg/mL	71.0 mg/mL
L-メチオニン	1 mg/mL	1.00 mg/mL
ポリソルベート 80	0.6 mg/mL	0.60 mg/mL
EDTA 水和物	0.02 mg/mL	0.02 mg/mL
酢酸ナトリウム水和物	-	3.66 mg/mL[a]
氷酢酸	-	0.19 mg/mL[b]

a: 使用前例の濃度は 6.8 mg/mL（Strickley 2021）
b: 使用前例の濃度は 1.2 mg/mL（Strickley 2021; Wang 2021）

2.4.4.2　rHuPH20

[redacted]申請時に，カニクイザルを用いた 39 週間反復皮下投与毒性試験（最高用量：220,000 U/kg/週），マウスを用いた胚・胎児発生に関する試

験（最高用量：1,980,000 U/kg/日），マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（最高用量：990,000 U/kg/日），並びに幼若マウスを用いた 8 カ月間反復投与毒性試験（胚・胎児発生に関する評価を含む）（110,000 U/kg/日）において rHuPH20 の皮下投与時の毒性及び局所刺激性を検討し，その結果を提出している（1.13.1 参照）。

いずれの毒性試験も本剤の臨床推奨最高用量（42,000 U/ヒト）以上の用量で毒性評価されていることから，[redacted]申請時に提出した毒性試験により rHuPH20 の全身毒性及び局所毒性は評価されていると考える。

2.4.4.3 アミバンタマブと rHuPH20 の併用

アミバンタマブでは最長 3 カ月間及び rHuPH20 では最長 39 週間のカニクイザルを用いた反復投与毒性試験を実施したが，いずれも最高用量まで忍容性は良好であり，明らかな毒性は認められなかった。アミバンタマブの曝露量は，アミバンタマブ単独投与群と比較して，rHuPH20 併用投与群の方が高かったが，その程度はわずかであることから（2.4.3 参照），アミバンタマブと rHuPH20 との併用投与により新たな毒性の発現及び毒性が増強する可能性は低いと考えられた。

2.4.5 総括及び結論

本剤は，アミバンタマブ及び rHuPH20 を有効成分とする新医療用配合剤である。アミバンタマブ及び rHuPH20 は既に承認されており，各単剤の薬理学的特性，薬物動態学的特性及び毒性学的特性は評価され，明らかにされている。既に評価済みの薬理，薬物動態及び毒性試験成績に基づくと，アミバンタマブ及び rHuPH20 の併用皮下投与により抗腫瘍効果を示すことが期待され，臨床使用において毒性学的な懸念はないと考えられる。

2.4.6 参考文献

Bookbinder LH (2006), et al. A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics. J Control Release. 2006;114:230-41.（1.13.1 参照）

Bywaters EG (1951), et al. Reconstitution of the dermal barrier to dye spread after hyaluronidase injection. Br Med J. 1951;2:1178-83.（1.13.1 参照）

Dicker KT (2014), et al. Hyaluronan: a simple polysaccharide with diverse biological functions. Acta Biomater. 2014;10:1558-70.（1.13.1 参照）

Fraser JR (1997), et al. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. J Intern Med. 1997;242:27-33.（1.13.1 参照）

Frost GI (2007). Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. Expert Opin Drug Deliv. 2007;4:427-40.（1.13.1 参照）

Hechter O (1947). Studies on spreading factors: I. The importance of mechanical factors in hyaluronidase action in skin. J Exp Med. 1947;85:77-97.（1.13.1 参照）

Holborow EJ (1951), et al. Hyaluronidase skin spreading effect; an analysis of repeated measurements. Br Med J. 1951;2:1173-8.（1.13.1 参照）

Laurent UBG (1991), et al. Turnover of hyaluronan in the tissues. Adv Drug Deliv Rev. 1991;7:237-56.（1.13.1 参照）

Strickley RG (2021), et al. A review of Formulations of Commercially Available Antibodies. J Pharm Sci. 2021;110(7):2590-608.

Wang SS (2021), et al. US FDA-approved therapeutic antibodies with high-concentration formulation: summaries and perspectives. Antib Ther. 2021;4(4):262-73.