# 目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 ..... 3
2.7.1.1 背景及び概観 ..... 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 ..... 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 5
2.7.1.4 付録 ..... 6

## 略号一覧表

| 略号又は略称 | 名称及び内容 |
|---|---|
| ECLIA | electrochemiluminescent immunoassay（電気化学発光免疫測定） |
| EGFR | epidermal growth factor receptor（上皮成長因子受容体） |
| GEN1 | [redacted] drug substance（－） |
| GEN2 | [redacted] drug substance（－） |
| IgG | immunoglobulin G（免疫グロブリン G） |
| IV | intravenous（－） |
| LLOQ | lower limit of quantification（定量下限） |
| MET | mesenchymal-epithelial transition<br>（間葉上皮転換因子，別名：肝細胞増殖因子受容体） |
| NSCLC | non-small cell lung cancer（非小細胞肺癌） |
| rHuPH20 | recombinant human hyaluronidase（ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）） |

## 2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

### 2.7.1.1　背景及び概観

アミバンタマブは，EGFR 及び MET を標的とする低フコシル化の完全ヒト型 IgG1 二重特異性抗体である。アミバンタマブは，国内において，点滴静注用製剤（以下，IV 製剤）が，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 NSCLC を適応として，カルボプラチン及びペメトレキセドとの併用療法で承認されている。

新たに開発されたアミバンタマブの皮下注製剤は，アミバンタマブの浸透吸収促進を目的としてボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（以下，rHuPH20）を配合した製剤である。

本項では，アミバンタマブ皮下注製剤の製剤開発過程及び臨床試験で測定した項目の分析法について記載する。

#### 2.7.1.1.1　製剤開発過程

PALOMA のコホート 1a/1b では 50 mg/ml のアミバンタマブ製剤（以下，50 mg/ml 製剤），コホート 2～5 では 160 mg/ml のアミバンタマブ製剤（以下，160 mg/ml 製剤）を使用した。コホート 1b/2b では単剤で，コホート 1a では rHuPH20 と用時混合して，コホート 2a，3a，4a，5a では rHuPH20 を配合した製剤を皮下注射した。コホート 2a の安全性及び薬物動態の結果に基づき，rHuPH20 を配合した 160 mg/ml 製剤を以降の開発に使用することとし，PALOMA-2 及び PALOMA-3 で使用した。PALOMA-3 で IV 投与に使用した製剤は市販の IV 製剤である。

160 mg/ml 製剤の原薬の製造工程は，商業生産に向けて臨床需要，工程改善及び目標製品プロファイルを満たすため，開発途中で[redacted]を用いた製造工程に変更した。変更前の製法による原薬（GEN1）を用いた製剤（GEN1 製剤）を PALOMA，PALOMA-2，及び PALOMA-3 で使用し，変更後の製法による原薬（GEN2）を用いた製剤（GEN2 製剤）を PALOMA のコホート 4a，並びに PALOMA-3 の 25 例で第 4 サイクル第 1 日目以降に GEN1 製剤から GEN2 製剤に変更して使用した。GEN1 製剤と GEN2 製剤の品質の同等性/同質性が確認されていること（2.3.S.2.6）に基づき，この製造工程の変更は皮下注製剤の品質，安全性，有効性及び薬物動態に影響を及ぼさないと判断し GEN2 製剤を市販予定製剤として申請する。

臨床試験に使用した製剤の別を表 2.7.1-1 に示した。また，PALOMA-3 で用いたアミバンタマブの製剤情報を表 2.7.1-付録-1 に示した。GEN1 製剤及び GEN2 製剤を投与したときの薬物動態は 2.7.2 臨床薬理試験に記載した。

**表 2.7.1-1 臨床試験に使用した製剤一覧**

| 試験番号 | 開発の相 | アミバンタマブの投与製剤 |
|---|---|---|
| 61186372<br>NSC1003 試験<br>(PALOMA) | Ib | Cohort 1a: 50 mg/ml admixed with rHuPH20<br>Cohort 1b: 50 mg/ml<br>Cohort 2a: 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20 (GEN1 製剤)<br>Cohort 2b: 160 mg/ml<br>Cohort 3a: 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20 (GEN1 製剤)<br>Cohort 4a: 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20 (GEN2 製剤)<br>Cohort 5a: 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20 (GEN1 製剤) |
| 61186372<br>NSC2002 試験<br>(PALOMA-2) | II | Cohort 1, 6: 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20 (GEN1 製剤)<br>Cohort 2, 3, 3b: 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20 (GEN1 製剤) |

| 試験番号 | 開発の相 | アミバンタマブの投与製剤 |
|---|---|---|
| 61186372<br>NSC3004 試験<br>(PALOMA-3) | III | 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20 (GEN1 製剤)<br>160 mg/ml co-formulated with rHuPH20 (GEN2 製剤)*<br>IV 製剤 |

*一部症例において第 4 サイクル第 1 日目以降に使用した。

### 2.7.1.1.2　分析法

臨床試験で用いた血清中アミバンタマブ濃度，血清中抗アミバンタマブ抗体，血漿中抗 rHuPH20 抗体分析法の一覧を表 2.7.1-2 に示す。

**表 2.7.1-2 臨床試験で用いた血清中アミバンタマブ濃度，血清中抗アミバンタマブ抗体，血漿中抗 rHuPH20 抗体分析法の一覧**

| 分析試料 | 測定対象 | LLOQ 又は分析感度 | 分析法 | 報告書番号<br>添付場所 |
|---|---|---|---|---|
| 血清 | アミバンタマブ | Lowest quantifiable concentration:<br>0.3200 µg/mL | ECLIA | 2329-15411 ([redacted])<br>2023 年 11 月 17 日申請時 CTD5.3.1.4.2 |
| 血清 | アミバンタマブ | Lowest quantifiable concentration:<br>0.3200 µg/mL | ECLIA | 8441-445 ([redacted])<br>2023 年 11 月 17 日申請時 CTD5.3.1.4.9 |
| 血清 | 抗アミバンタマブ抗体 | Sensitivity:<br>2.0 ng/mL (original method)<br>1.0 ng/mL (enhanced drug tolerance) | ECLIA | 2329-15413 ([redacted])<br>2023 年 11 月 17 日申請時 CTD5.3.1.4.4<br>Addendum 6 - original method 【5.3.1.4.1】<br>Addendum 4 - enhanced drug tolerance【5.3.1.4.2】 |
| 血清 | 抗アミバンタマブ抗体 | Sensitivity:<br>0.98 ng/mL | ECLIA | 8441-447 ([redacted])<br>2023 年 11 月 17 日申請時 CTD5.3.1.4.10 |
| 血漿 | 抗 rHuPH20 抗体 | Sensitivity:<br>2.09 ng/mL | ECLIA | 8397-213 ([redacted])【5.3.1.4.3】<br>8460-849 ([redacted]) – supplemental to 8397-213 【5.3.1.4.4】<br>8466-917 ([redacted])【5.3.1.4.5】 |
| 血漿 | 抗 rHuPH20 抗体 | Sensitivity:<br>0.853 ng/mL<br>4.03 ng/mL | ECLIA | 8441-979 ([redacted])【5.3.1.4.6】<br>8472-507 ([redacted])【5.3.1.4.7】 |

#### 2.7.1.1.2.1　血清中アミバンタマブ濃度

PALOMA，PALOMA-2，及び PALOMA-3 の血清中アミバンタマブ濃度を測定するために使用した分析法は既提出のバリデートされた分析法である（2023 年 11 月 17 日申請時 CTD2.7.1）。したがって，本文書で報告すべき血清中アミバンタマブ濃度の分析法の更新はない。

#### 2.7.1.1.2.2　血清中抗アミバンタマブ抗体

PALOMA，PALOMA-2，及び PALOMA-3 のヒト血清中の抗アミバンタマブ抗体の検出は既提出のバリデートされた ECLIA 法（報告書 2329-15411，2023 年 11 月 17 日申請時 CTD5.3.1.4.2）である。皮下注製剤の開発途中で本 ECLIA 法を更新し，共存薬物耐性を 400 µg/mL から 1000 µg/mL に引き上げた（報告書 2329-15413 の Addendum 4，5.3.1.4.2）。PALOMA-2 及び PALOMA-3 の中国以外の国で採取した検体の分析に共存薬物耐性 1000 g/mL の分析法（報告書 2329-15413 の Addendum 4）を使用し，中国で採取した検体の分析に共存薬物耐性 200 µg/mL の分析法（2023 年 11 月 17 日申請時 CTD5.3.1.4.10）を使用し，それ以外の検体の分析に共存薬物耐性 400 g/mL の分析法（報告書 2329-15413 の Addendum 6，5.3.1.4.1）を使用した。

#### 2.7.1.1.2.3 血漿中抗 rHuPH20 抗体

PALOMA，PALOMA-2，及び PALOMA-3 のヒト血漿中の rHuPH20 に対する抗体の検出には，ECLIA 法を使用した。この分析法は [redacted] 社が所有する分析法であり，米国の [redacted] 社でバリデートされた（報告書 8397-213，5.3.1.4.3）。米国の [redacted] 社でバリデートされた分析法を中国（上海）の [redacted] 社に移管し，中国で採取した検体の分析に使用した（報告書 8466-917，5.3.1.4.5）。

#### 2.7.1.1.2.4 血漿中ラゼルチニブ濃度

PALOMA-2 及び PALOMA-3 の血漿中ラゼルチニブ濃度を測定するために使用した生物学的分析法は既提出のバリデートされた分析法である（2024 年 4 月 8 日ラズクルーズ錠 承認申請時 CTD2.7.1）。したがって，本文書で報告すべき血漿中ラゼルチニブ濃度の分析法の更新はない。

#### 2.7.1.1.2.5 血清中 EGFR 濃度及び血清中 MET 濃度

PALOMA の血清中 EGFR 濃度及び血清中 MET 濃度を測定するために使用した生物学的分析法は既提出のバリデートされた分析法である（2023 年 11 月 17 日申請時 CTD2.7.1）。したがって，本文書で報告すべき血清中 EGFR 濃度及び血清中 MET 濃度の分析法の更新はない。

### 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本申請にあたり生物薬剤学試験は実施していない。

### 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

### 2.7.1.4 付録

表 2.7.1-付録-1 PALOMA-3 で用いたアミバンタマブの製剤情報

| Unblinded Study Drug Name | Bulk Lot Number [a)] | GEN1/GEN2 製剤の別 [b)] |
|---|---|---|
| 皮下注製剤 | | |
| Amivantamab 1600 mg | LLS1S | GEN1 |
| Amivantamab 1600 mg | NBS61 | GEN2 |
| Amivantamab 1600 mg | MES31 | GEN1 |
| Amivantamab 1600 mg | MIS4Q | GEN1 |
| Amivantamab 1600 mg | NBS5K | GEN2 |
| Amivantamab 1600 mg | NCS5J | GEN2 |
| Amivantamab 1600 mg | NFS5U | GEN2 |
| Amivantamab 1600 mg | NGS4V | GEN2 |
| Amivantamab 1600 mg | NGS71 | GEN2 |
| Amivantamab 1600 mg | NJS3V | GEN2 |
| Amivantamab 2240 mg | LLS1T | GEN1 |
| Amivantamab 2240 mg | MGS0Z | GEN1 |
| Amivantamab 2240 mg | NBS5L | GEN2 |
| Amivantamab 2240 mg | NFS6R | GEN2 |
| IV 製剤 | | |
| Amivantamab 350 mg | LCS59 | 該当せず |
| Amivantamab 350 mg | LHS55 | 該当せず |
| Amivantamab 350 mg | MFS5A | 該当せず |

[a)] 5.3.5.1.1 LSIEX01A, LSIEX01B, [b)] 3.2.P.5.6, 3.2.P.8.1

**参考文献**

該当なし

# 目次

2.7.2 臨床薬理試験 ..... 4
2.7.2.1 背景及び概観 ..... 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 ..... 6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 34
2.7.2.4 特別な試験 ..... 63
2.7.2.5 付録 ..... 65

# 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） |
| ALAG | subcutaneous absorption delay time（－） |
| Ami-IV | －［アミバンタマブ（遺伝子組換え）を含有する点滴静注用製剤］ |
| Ami-SC | －［アミバンタマブ（遺伝子組換え）とボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を配合した皮下注製剤］ |
| ARR | administration-related reaction（－） |
| AUC | area under the concentration-time curve（濃度－時間曲線下面積） |
| $AUC_{0\text{-}168h}$ | area under the concentration-time curve during a dosing interval of 168 hours［週 1 回投与時の投与間隔（168 時間）における濃度－時間曲線下面積］ |
| $AUC_{1week}$ | area under the concentration-time curve for 1 week after dose（投与後 1 週間の濃度－時間曲線下面積） |
| $AUC_{D1\text{-}D15}$ | area under the concentration-time curve from Day 1 to Day 15（1 日目から 15 日目までの濃度－時間曲線下面積） |
| $AUC_{ss}$ | area under the concentration-time curve at steady state（定常状態における濃度－時間曲線下面積） |
| $AUC_{tau}$ | area under the concentration-time curve over the dose interval（投与間隔内の濃度－時間曲線下面積） |
| BICR | Blinded Independent Central Review |
| BMI | body mass index（体格指数） |
| $C_{avg}$ | average concentration（平均濃度） |
| $C_{avg,1st\ cycle}$ | average concentration in Cycle 1（第 1 サイクルにおける平均濃度） |
| $C_{avg,ss}$ | average concentration at steady state（定常状態における平均濃度） |
| CI | confidence interval（信頼区間） |
| CL | clearance（クリアランス） |
| $C_{max}$ | maximum observed concentration（最高濃度） |
| $C_{max,1st\ dose}$ | peak concentration after first dose（初回投与後のピーク濃度） |
| $C_{max,max}$ | maximum peak concentration（最高ピーク濃度） |
| $C_{max,ss}$ | peak concentration at steady state（定常状態におけるピーク濃度） |
| CP | －（カルボプラチン及びペメトレキセド） |
| CrCL | creatinine clearance（クレアチニンクリアランス） |
| $C_{trough}$ | trough concentration（トラフ濃度） |
| $C_{trough,1st}$ | trough concentration after the first actual dose（初回投与後のトラフ濃度） |
| $C_{trough,max}$ | maximum trough concentration（最高トラフ濃度） |
| $C_{trough,ss}$ | trough concentration at steady state（定常状態のトラフ濃度） |
| CV% | coefficient of variation（変動係数） |
| DL | dose level（－） |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group（－） |
| EGFR | epidermal growth factor receptor（上皮成長因子受容体） |
| $E_{max}$ | maximum effect（最大効果） |
| EOI | end of infusion（－） |
| E-R | exposure-response（曝露－反応） |
| EU | European Union（欧州連合） |
| F | bioavailability（バイオアベイラビリティ） |
| FOCE-I | first order conditional estimation interaction（FOCE-Interaction 法） |
| GEN1 | [redacted] drug substance（－） |
| GEN2 | [redacted] drug substance（－） |
| GMR | geometric mean ratio（幾何平均比） |
| [redacted] | [redacted]（－） |
| IgG | immunoglobulin G（免疫グロブリン G） |
| IIV | inter-individual variability（個体間変動） |

| 略号又は略称 | 名称及び内容 |
|---|---|
| ILD | interstitial lung disease（間質性肺疾患） |
| IRR | infusion-related reaction（－） |
| IV | intravenous(ly)（静脈内） |
| $K_a$ | first-order subcutaneous absorption rate constant（一次の吸収速度定数） |
| $K_m$ | Michaelis-Menten constant（ミカエリス・メンテン定数） |
| mAb | monoclonal antibody（モノクローナル抗体） |
| MET | mesenchymal-epithelial transition<br>（間葉上皮転換因子，別名：肝細胞増殖因子受容体） |
| NCI-ODWG | National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group（－） |
| NONMEM | nonlinear mixed effect modeling（非線形混合効果モデル） |
| NSCLC | non-small cell lung cancer（非小細胞肺癌） |
| ORR | objective response rate（奏効率） |
| PFS | progression-free survival（無増悪生存期間） |
| PK | pharmacokinetic(s)（薬物動態） |
| Q | intercompartment clearance（コンパートメント間のクリアランス） |
| Q2W | every 2 weeks（2 週に 1 回） |
| Q3W | every 3 weeks（3 週に 1 回） |
| rHuPH20 | recombinant human hyaluronidase［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）］ |
| RP2D | recommended Phase 2 dose（第 2 相試験推奨用量） |
| RSE | relative standard error（相対的標準誤差） |
| SC | subcutaneous(ly)（皮下） |
| SD | standard deviation（標準偏差） |
| $t_{max}$ | time to reach maximum concentration（最高濃度到達時間） |
| $T_{max,ss}$ | time to reach maximum concentration at steady state after dosing（定常状態における最高濃度到達時間） |
| $V_1$ | volume of distribution in the central compartment（中央コンパートメントの分布容積） |
| $V_2$ | volume of distribution in the peripheral compartment（末梢コンパートメントの分布容積） |
| $V_{max}$ | maximum velocity（最大速度） |
| VTE | venous thromboembolic event（静脈血栓塞栓症） |

## 2.7.2 臨床薬理試験

### 2.7.2.1 背景及び概観

アミバンタマブは，EGFR 及び MET を標的とする低フコシル化の完全ヒト型 IgG1 二重特異性抗体である。アミバンタマブは，国内において，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 NSCLC の効能・効果で，アミバンタマブ（遺伝子組換え）を含有する点滴静注用製剤（以下，Ami-IV）がカルボプラチン及びペメトレキセドとの併用療法で承認されている。

新たに開発されたアミバンタマブの皮下注製剤（以下，Ami-SC）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）（以下，rHuPH20）を配合した製剤である。今般，Ami-SC を EGFR 遺伝子 Exon 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC，及び EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC を効能・効果として申請する。

本申請にあたり，進行固形がん患者を対象に Ami-SC を投与した海外第 1b 相試験（PALOMA），EGFR 遺伝子変異（EGFR 遺伝子変異及び EGFR Exon 20 挿入変異）を有する局所進行又は転移性の NSCLC 患者を対象に Ami-SC を投与したときの安全性，有効性及び PK を評価する国際共同第 2 相試験（PALOMA-2），オシメルチニブ及び化学療法後に進行した EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象にラゼルチニブ併用での Ami-SC を投与したときの Ami-IV に対する非劣性を検討する国際共同第 3 相試験（PALOMA-3）を実施し，全ての試験にて血清中アミバンタマブの薬物動態及び免疫原性，並びに rHuPH20 の免疫原性を評価した。これらの臨床試験の一覧を表 2.7.2-1 に示す。これら臨床試験成績に加え，PALOMA（コホート 2a，3a，4a 及び 5a），PALOMA-2（コホート 1 及び 6），PALOMA-3 の Ami-SC 投与時の PK データを用いて実施した母集団 PK 解析及び安全性に関する曝露－反応（E-R）解析結果【5.3.3.5.1】を提出する。

本項では，NSCLC 患者における血清中アミバンタマブの PK，母集団 PK，E-R 解析及び免疫原性，並びに rHuPH20 の免疫原性の評価結果の要約を示す。

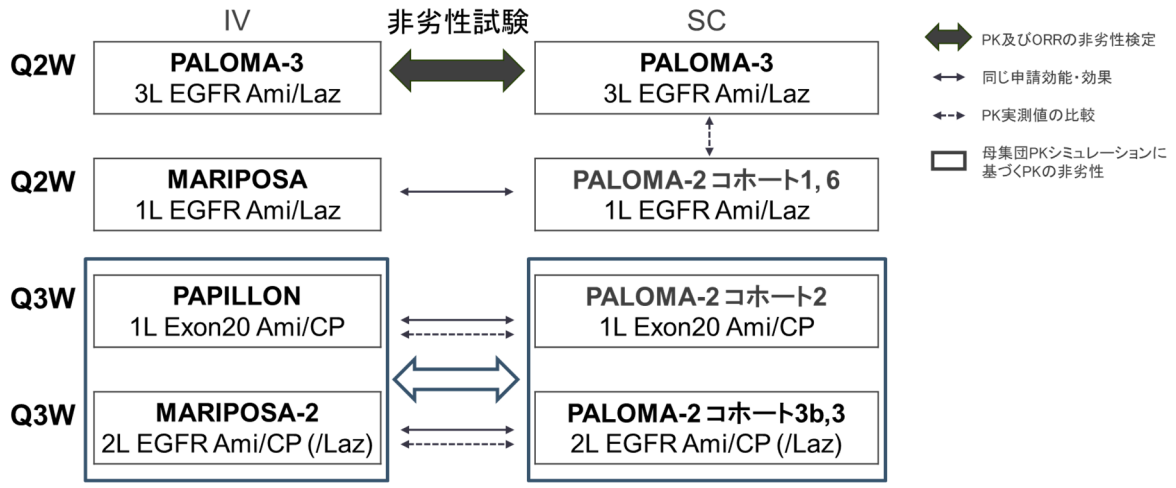
**表 2.7.2-1 臨床薬理評価に用いた臨床試験一覧**

| 実施国[a] | 試験番号 [添付場所] | 開発の相 | 対象・目的<br>アミバンタマブの投与製剤・レジメン<br>（体重 80 kg 未満/80 kg 以上） |
|---|---|---|---|
| 海外 | 61186372<br>NSC1003 試験<br>(PALOMA)<br>【5.3.5.2.1】 | Ib | 進行固形がん患者を対象に，アミバンタマブ皮下投与時の薬物動態及び安全性を評価する非盲検，非ランダム化，多施設共同試験<br><br>Cohort 1a: 50 mg/ml admixed with rHuPH20[1] 1,050/1,400 mg Q2W[b]<br>Cohort 1b: 50 mg/ml[2] 1,050/1,400 mg Q2W[b]<br>Cohort 2a: Ami-SC[3] 1,050/1,400 mg Q2W[b]<br>Cohort 2b: 160 mg/ml[4] 1,050/1,400 mg Q2W[b]<br>Cohort 3a: Ami-SC[3] 1,600/2,240 mg Q2W[b]<br>Cohort 4a: Ami-SC[5] 1,600/2,240 mg Q2W[b]<br>Cohort 5a: Ami-SC[3] 2,560/3,360 mg Q3W[c] |
| 国際共同 | 61186372<br>NSC2002 試験<br>(PALOMA-2)<br>【5.3.5.2.2】 | II | EGFR 遺伝子変異（EGFR 遺伝子変異及び EGFR Exon 20 挿入変異）を有する局所進行又は転移性の NSCLC 患者を対象に，Ami-SC の複数のレジメンを評価する非盲検，並行コホート試験<br><br>Cohort 1. 6: Ami-SC[3] 1,600/2,240 mg Q2W[bd]<br>Cohort 2, 3, 3b: Ami-SC[3] 2,400/3,360 mg Q3W[e] |

| 実施国 [a] | 試験番号 [添付場所] | 開発の相 | 対象・目的<br>アミバンタマブの投与製剤・レジメン<br>（体重 80 kg 未満/80 kg 以上） |
|---|---|---|---|
| 国際共同 | 61186372 NSC3004 試験 (PALOMA-3) 【5.3.5.1.1】 | III | オシメルチニブ及び化学療法後に進行した EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象とした，ラゼルチニブ併用での Ami-SC の Ami-IV に対する PK 及び有効性の非劣性を評価する，非盲検，ランダム化試験<br><br>Ami-SC 群：Ami-SC[3, 5] 1,600/2,240 mg Q2W[bd]<br>Ami-IV 群： 1,050/1,400 mg Q2W[bd] |

[a]海外：実施国に日本を含まない，国際共同：実施国に日本を含む；[b]1 サイクルの期間を 4 週間とし，第 1 サイクルで週 1 回，第 2 サイクル以降 Q2W 投与した；[c]1 サイクルの期間を 3 週間とし，第 1 サイクルで週 1 回，第 2 サイクル以降 Q3W 投与した；[d]ラゼルチニブと併用投与した；[e]カルボプラチン及びペメトレキセドと併用して第 1 サイクル第 1 日目に 1,600/2,240 mg を，第 1 サイクル第 8 日目及び第 15 日目に 2,400/3,360 mg を，第 2 サイクル以降は 2,400/3,360 mg を Q3W 投与した；[1] rHuPH20 を用時混合した 50 mg/ml のアミバンタマブ製剤; [2] 50 mg/ml のアミバンタマブ製剤（rHuPH20 非含有）; [3] rHuPH20 を配合した 160 mg/ml のアミバンタマブ製剤 (GEN1 製剤); [4] 160 mg/ml のアミバンタマブ製剤（rHuPH20 非含有）; [5] [redacted]を用いた原薬を使用し，rHuPH20 を配合した 160 mg/ml のアミバンタマブ製剤 (GEN2 製剤)

EGFR Exon 20 挿入変異陽性の NSCLC 患者に 61186372EDI1001 試験（CHRYSALIS）で Ami-IV を Q2W 単独投与したとき，並びに 61186372NSC3001 試験（PAPILLON）及び CHRYSALIS で Ami-IV をカルボプラチン及びペメトレキセドとの併用療法にて Q3W 投与したときの臨床薬理に関する評価は，令和 5 年 11 月 17 日承認申請時の申請資料に記載した。また，NSCLC 患者に 73841937NSC3003 試験（MARIPOSA）で Ami-IV をラゼルチニブとの併用療法にて Q2W 投与したときの臨床薬理に関する評価は令和 6 年 4 月 8 日承認申請時の申請資料に，NSCLC 患者に 61186372NSC3002 試験（MARIPOSA-2）で Ami-IV をカルボプラチン及びペメトレキセドとの併用療法にて Q3W 投与したときの臨床薬理に関する評価は令和 6 年 5 月 31 日承認申請時の申請資料に記載した。Ami-IV の臨床試験と Ami-SC の臨床試験結果の比較の方針を，本項に記載した PK 評価に着目して図 2.7.2-1 に示す。




Ami：アミバンタマブ；CP：カルボプラチン及びペメトレキセドの併用；Laz：ラゼルチニブ；1L：一次治療；2L：二次治療；3L：三次治療；EGFR：EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異；Exon 20：Exon 20 挿入変異；PAPILLON：国際共同第 3 相 61186372NSC3001 試験；MARIPOSA：国際共同第 3 相 73841937NSC3003 試験；MARIPOSA-2：国際共同第 3 相 61186372NSC3002 試験
MARIPOSA-2 及び PALOMA-2 コホート 3 の Ami/CP/Laz は申請用法・用量ではない

**図 2.7.2-1 Ami-IV の臨床試験と Ami-SC の臨床試験結果の比較の方針**

Ami-SC 160 mg/mL の原薬の製造工程は，商業生産に向けて臨床需要，工程改善及び目標製品プロファイルを満たすため，開発途中で [redacted] を用いた製造工程に変更した。変更前の製法による原薬（GEN1）を用いた製剤（GEN1 製剤）を PALOMA，PALOMA-2，及び PALOMA-3 で使用し，変更後の製法による原薬（GEN2）を用いた製剤（GEN2 製剤）を PALOMA のコホート 4a，並びに PALOMA-3 の 25 例で第 4 サイクル第 1 日目以降に GEN1 製剤から GEN2 製剤に変更して使用した。GEN1 製剤と GEN2 製剤の品質の同等性/同質性が確認されていること（2.3.S.2.6）に基づき，この製造工程の変更は Ami-SC の品質，安全性，有効性及び PK に影響を及ぼさないと判断し GEN2 製剤を市販製剤とすることを計画している。GEN2 製剤を投与した PALOMA コホート 4a の PK の結果を 2.7.2.2.1.2 項に，GEN2 製剤投与時の PK を用いた母集団 PK 解析の結果を 2.7.2.3.1 項に示す。

## 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

### 2.7.2.2.1 61186372NSC1003 試験（PALOMA）

PALOMA は，進行固形がん患者を対象に，Ami-SC の薬物動態及び安全性を評価する非盲検，非ランダム化，多施設共同，第 1b 相試験である。コホート 1a/1b では 50 mg/ml のアミバンタマブ製剤（以下，低濃度製剤），コホート 2～5 では 160 mg/ml のアミバンタマブ製剤（以下，高濃度製剤）を投与した。コホート 1b/2b では単独で，コホート 1a では rHuPH20 と用時混合して，コホート 2a，3a，4a，5a では rHuPH20 を配合した製剤を表 2.7.2-1 の用法・用量で皮下注射した。コホート 1a/1b，2a/2b，3a，及び 5a では GEN1 製剤を使用した。コホート 4a で GEN2 製剤をコホート 3a と同じ申請用法・用量で投与し，コホート 3a で GEN1 製剤を投与したときの PK と比較した。コホート 1a/1b，2a/2b，3a，及び 5a は 2023 年 10 月 30 日のカットオフデータを，コホート 4a は 2024 年 3 月 5 日のカットオフデータを提出する。

#### 2.7.2.2.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

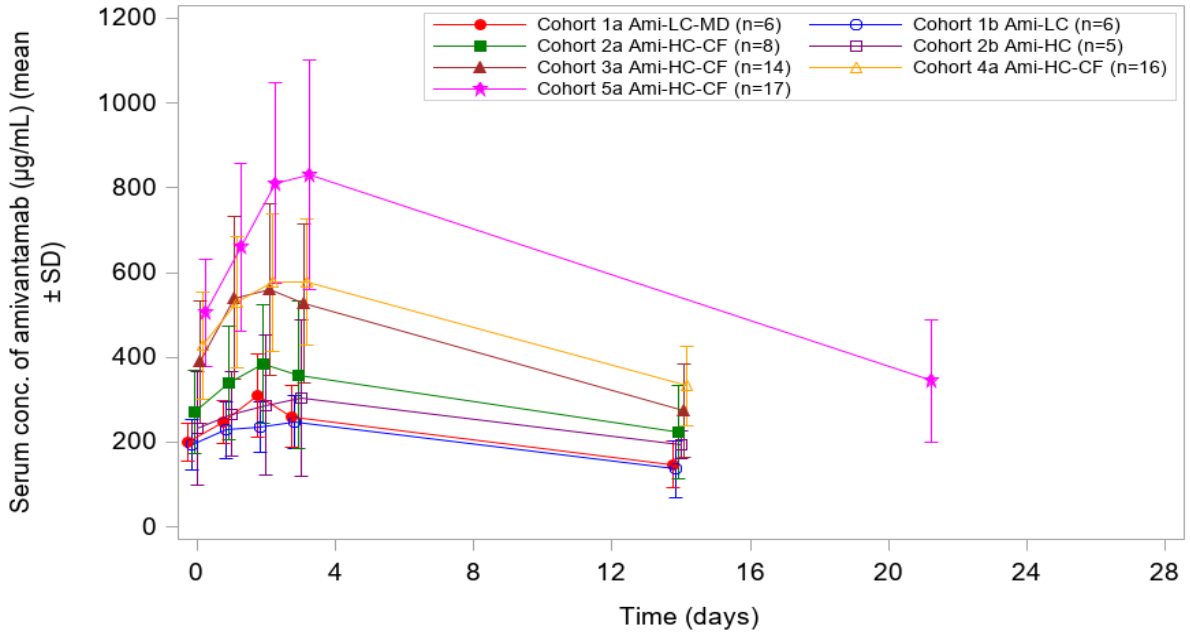
人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性にコホート間で大きな違いはなかった。年齢の中央値（範囲）は 64.0（36～84）歳であった。性別では女性が 53.3%で，人種別では白人（51.4%）が最も多く，次いでアジア人（44.8%）であった。体重の中央値（範囲）は 63.70（32.0～139.4）kg で，80 kg 未満の被験者割合は 83.8%であった。被験者の大部分は NSCLC 患者であった［91/105 例（86.7%）］。14 例はその他の固形悪性腫瘍患者であり，8 例が結腸・直腸癌，2 例が頭頸部扁平上皮癌，食道癌，乳癌，直腸腺癌，及び十二指腸腺癌が各 1 例ずつであった。

#### 2.7.2.2.1.2 薬物動態

コホート 1a/b，2a/b，3a 及び 4a（Q2W 投与）並びにコホート 5a（Q3W 投与）の PK の結果を以下に示す。

PK 評価可能集団はアミバンタマブの投与を 1 回以上受け，アミバンタマブの評価可能な濃度測定値が 1 つ以上得られた被験者とした。このうち第 1 サイクルで全てのアミバンタマブの投与を受け，PK の主要評価項目（第 2 サイクル第 1 日目投与前のアミバンタマブの $C_{trough}$）が得られた被験者を PK の主要評価項目の解析対象とした。

第 2 サイクル第 1 日目投与後の平均血清中アミバンタマブ濃度には用量依存性がみられ，コホート 5a の値が最も高く，次いでコホート 3a 及び 4a であり，コホート 1a，1b，2a 及び 2b の平均血清中アミバンタマブ濃度が最も低かった（図 2.7.2-2）。




Cohort 1a: Ami 50 mg/ml admixed with rHuPH20; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80 kg); Cohort 1b: Ami 50 mg/ml; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80 kg); Cohort 2a: Ami 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80 kg); Cohort 2b: Ami 160 mg/ml; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80 kg); Cohort 3a: Ami 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1600 mg (2240 mg, >=80 kg); Cohort 4a: [redacted] Ami 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1600 mg (2240 mg, >=80 kg); Cohort 5a: Ami 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 2560 mg (3360 mg, >=80 kg)

**図 2.7.2-2 第 2 サイクル第 1 日目投与後の血清中アミバンタマブ濃度推移（PALOMA）**

全てのコホートにおいて，アミバンタマブを皮下投与したときの $t_{max}$ の中央値は，初回投与後 70～96 時間，第 2 サイクル投与後 46～70 時間であった（表 2.7.2-2）。第 2 サイクル第 1 日目投与前の平均 $C_{trough}$ は用量に依存して増加した（表 2.7.2-2）。$C_{trough}$ は Day 84（Q2W の第 4 サイクル第 1 日目）に定常状態に到達し，最終測定時点までほぼ一定であった（図 2.7.2-3）。

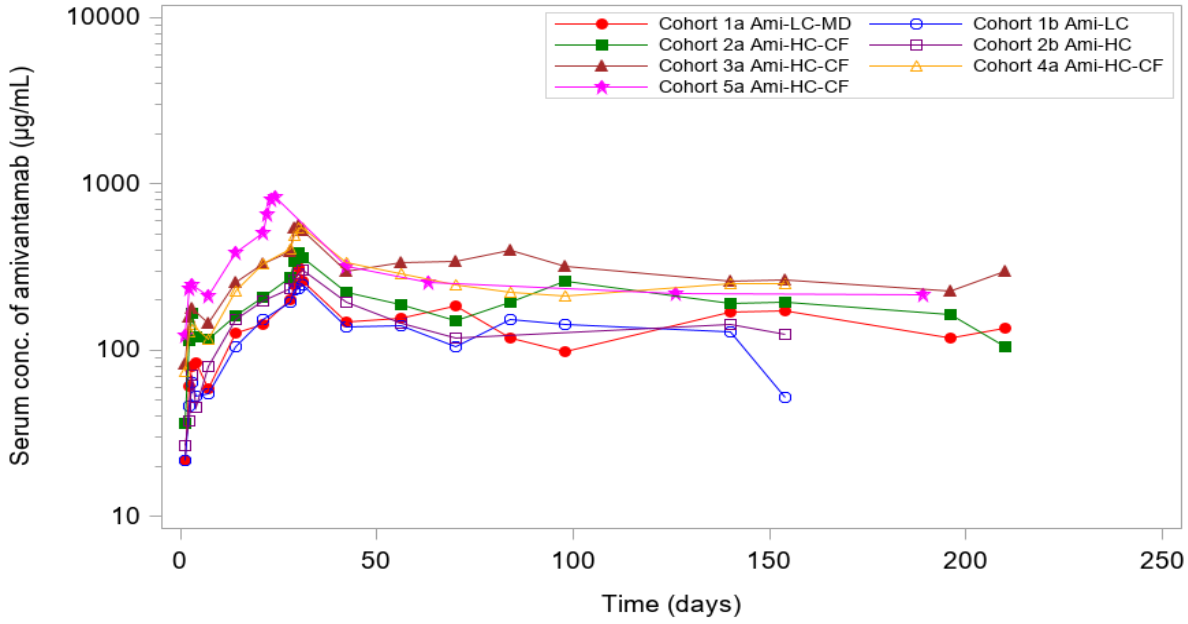
コホート 2a で rHuPH20 と配合した高濃度製剤を投与したときの曝露量は，低濃度製剤を投与したコホート 1a，1b，及び高濃度製剤を単独で投与したコホート 2b の曝露量よりも高かった（表 2.7.2-2）。また，コホート 2a の安全性プロファイルにコホート 1a，1b，及び 2b との違いはみられなかった【2.7.4.7.1.2(1)】【2.7.6.5.2(4)】。これらの安全性及び PK プロファイルに基づき，rHuPH20 と配合した高濃度製剤は，検討した他の製剤に比べ，少ない注射液量及び短い投与時間で目標曝露量に到達できる利点を有することから，rHuPH20 と配合した高濃度製剤を以降の開発に使用することとした。

表 2.7.2-2 アミバンタマブ SC 投与後の PK パラメータ（PALOMA）

| Pharmacokinetics of Amivantamab (mean [SD], $t_{max}$: median [range]) | Cohort 1a Ami-LC-MD | Cohort 1b Ami-LC | Cohort 2a Ami-HC-CF | Cohort 2b Ami-HC | Cohort 3a Ami-HC-CF | Cohort 4a Ami-HC-CF | Cohort 5a Ami-HC-CF |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cycle 1 Day 1 | | | | | | | |
| n | 8 | 8 | 8 | 8 | 25[a] | 35[b] | 25[c] |
| $C_{max}$ (µg/mL) | 84.7 (20.0) | 67.4 (24.8) | 179 (106) | 93.9 (68.1) | 183 (82.0) | 147 (54.1) | 271 (89.4) |
| $t_{max}$ (h) | 72.03 (46.78 - 169.85) | 73.64 (69.50 - 211.63) | 70.86 (67.00 - 165.28) | 96.88 (22.40 - 190.70) | 70.30 (46.13 - 193.00) | 70.88 (46.17 - 197.58) | 70.50 (22.25 - 192.13) |
| $AUC_{0\text{-}168h}$ (µg.h/mL) | 10817 (2477) | 9322 (4439) | 19041 (9497) | 9871 (6471) | 22753 (9560) | 19834 (7345) | 34532 (12139) |
| Cycle 2 Day 1 | | | | | | | |
| n | 6 | 6[d] | 8 | 4[e] | 14[f] | 28[g] | 17[h] |
| $C_{trough}$ (µg/mL) | 200 (44.9) | 193 (59.9) | 272 (97.3) | 233 (133) | 390 (145) | 407 (104) | 505 (125) |
| $C_{max}$ (µg/mL) | 311 (98.3) | 255 (67.7) | 396 (141) | 335 (143) | 608 (196) | 562 (135) | 922 (256) |
| $t_{max}$ (h) | 46.26 (44.05 - 48.15) | 69.30 (24.20 - 73.17) | 46.47 (22.05 - 70.50) | 69.05 (46.72 - 335.42) | 48.33 (23.42 - 73.80) | 47.92 (45.57 - 73.33) | 70.39 (22.93 - 72.18) |
| $AUC_{\tau}$ (µg.h/mL) | 78674 (24472) | 70246 (22061) | 101609 (44036) | 74300 (23630) | 153578 (45952) | 151788 (38619) | 314539 (77368) |
| Cycle 4 Day 1 | | | | | | | |
| n | 5 | 4 | 5 | - | 10 | 14 | 9 |
| $C_{trough}$ (µg/mL) | 119 (66.9) | 152 (89.3) | 195 (83.1) | - | 401 (137) | 224 (80.6) | 257 (150) |

[a] n=22 for $AUC_{0\text{-}168h}$, [b] n=33 for $AUC_{0\text{-}168h}$, [c] n=23 for $AUC_{0\text{-}168h}$, [d] n=5 for $AUC_{\tau}$, [e] n=5 for $C_{max}$ and $t_{max}$, [f] n=13 for $C_{max}$ and $t_{max}$, and n=11 for $AUC_{\tau}$, [g] n=29 for $C_{max}$ and $t_{max}$, and n=26 for $AUC_{\tau}$, [h] n=16 for $C_{max}$ and $t_{max}$, and n=15 for $AUC_{\tau}$.

Cohort 1a: Ami-LC-MD 50 mg/ml admixed with rHuPH20; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80 kg); Cohort 1b: Ami-LC 50 mg/ml; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80 kg); Cohort 2a: Ami-HC-CF 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80 kg); Cohort 2b: Ami-HC 160 mg/ml; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80 kg); Cohort 3a: Ami-HC-CF 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1600 mg (2240 mg, >=80 kg); Cohort 4a: [redacted]/GEN2 Ami-HC-CF 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1600 mg (2240 mg, >=80 kg); Cohort 5a: Ami-HC-CF 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 2560 mg (3360 mg, >=80 kg)
Note: PK data cutoff 5 March 2024, clinical cut off 30 October 2023.




n=8 (Cohort 1a, Cohort 1b, and Cohort 2b), n=9 (Cohort 2a), n=25 (Cohort 3a), n=37 (Cohort 4a), and n=24 (Cohort 5a) - represents the maximum number of subjects across the timepoints.

図 2.7.2-3 平均血清中アミバンタマブ濃度推移（PALOMA）

コホート 5a で Ami-SC 2,560 mg（体重 80 kg 以上の場合 3,360 mg）を Q3W 投与したときの曝露量は，CHRYSALIS で Ami-IV 1,750 mg（体重 80 kg 以上の場合 2,100 mg）を Q3W 投与したときの曝露量を上回り，Ami-SC Q3W の $C_{trough}$ 及び AUC の幾何平均値は Ami-IV の Q3W より 26～47%高かった（図 2.7.2-4，表 2.7.2-3）。

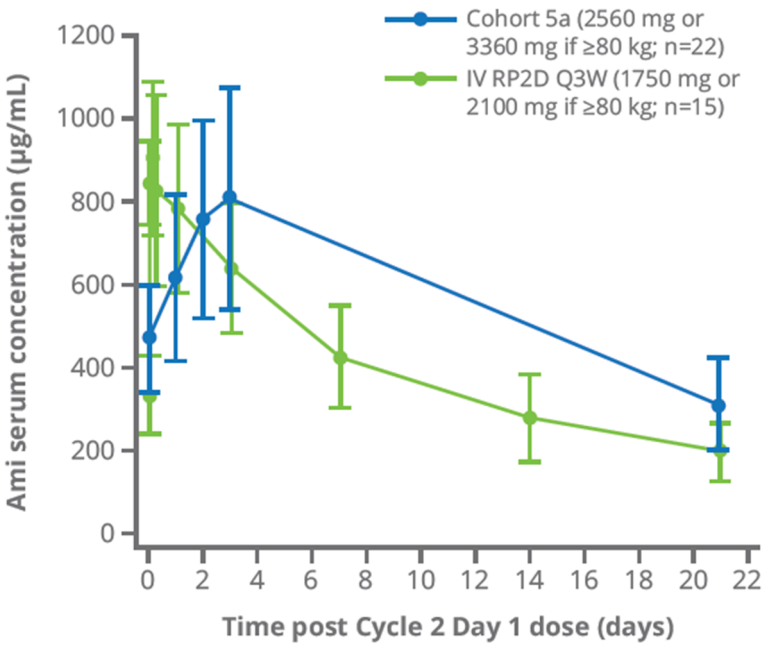



図 2.7.2-4 Ami-IV と比較した Ami-SC Q3W 投与時の第 2 サイクル第 1 日目投与後の血清中アミバンタマブ濃度推移（SC：PALOMA，IV：CHRYSALIS）

Ami：アミバンタマブ

表 2.7.2-3 Ami-IV Q3W に対する Ami-SC Q3W 投与時の PK パラメータ実測値の GMR（SC：PALOMA，IV：CHRYSALIS）

| PK パラメータ | Ami-SC Q3W[a] 2560 mg (3360 mg≥80 kg) | | Ami-IV Q3W[b] 1750 mg (2100 mg≥80 kg) | | Observed GMR (90%CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | Geometric Mean (%CV) | N | Geometric Mean (%CV) | |
| Cycle 2 Day 1 $C_{trough}$ (µg/mL) | 20 | 470 (25.5) | 15 | 319 (28.4) | 1.47 (1.27-1.72) |
| Cycle 2 $AUC_{0\text{-}504h}$ (µg·h/mL) | 15 | 290369 (24.7) | 12 | 211365 (25.0) | 1.37 (1.17-1.62) |
| Cycle 4 Day 1 $C_{trough}$ (µg/mL) | 10 | 185 (67.8) | 13 | 147 (52.4) | 1.26 (0.85-1.87) |

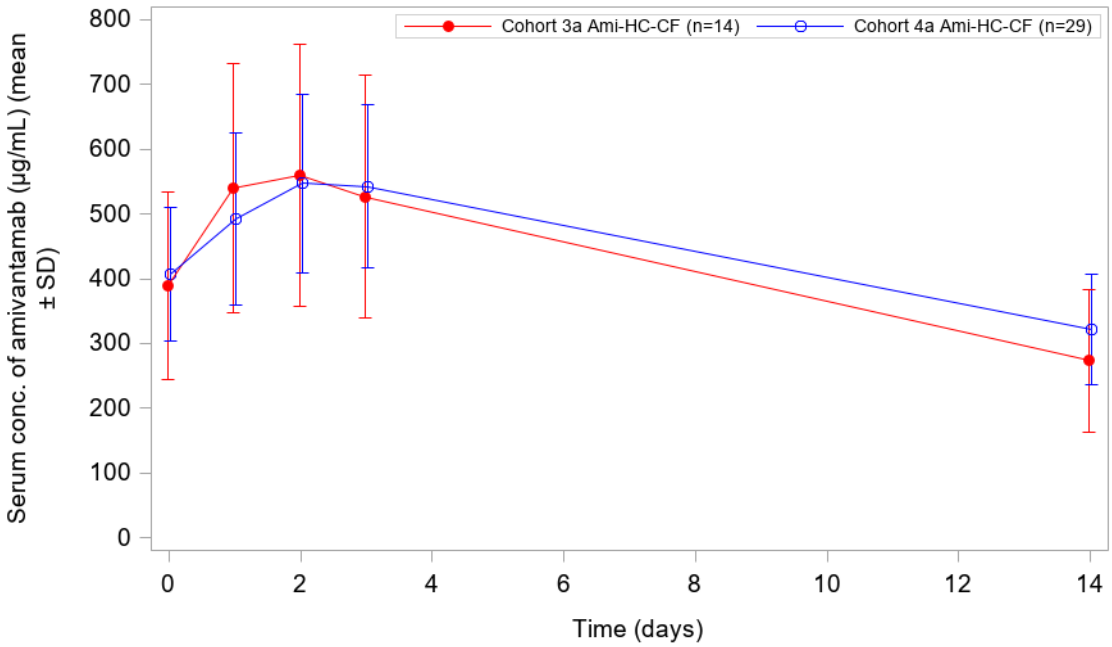
[a]61186372NSC1003（PALOMA）コホート 5a（2023 年 10 月 30 日カットオフ）
[b]61186372EDI1001（CHRYSALIS）（2021 年 11 月 15 日カットオフ）

コホート 4a では，GEN2 製剤を Ami-SC Q2W の申請用法・用量で投与したときの薬物動態を評価した。血清中アミバンタマブ濃度を，GEN1 製剤を投与したコホート（コホート 3a）及び GEN2 製剤を投与したコホート（コホート 4a）別に要約したところ，平均血清中アミバンタマブ濃度はコホート 3a とコホート 4a でいずれの評価時点でもおおむね同程度であった（表 2.7.2-2，図 2.7.2-5）。また，個々の被験者の血清中アミバンタマブ濃度の分布に GEN1 製剤と GEN2 製剤

で違いはみられなかった（図 2.7.2-6）。第 2 サイクル第 1 日目投与後の PK パラメータの幾何平均値の比（GEN2 製剤/GEN1 製剤）は $C_{trough}$，$C_{max}$，$AUC_{tau}$ についてそれぞれ 1.086，0.944，1.003 であり，いずれの幾何平均値の比についても 90%信頼区間には 1 が含まれた（表 2.7.2-4）。

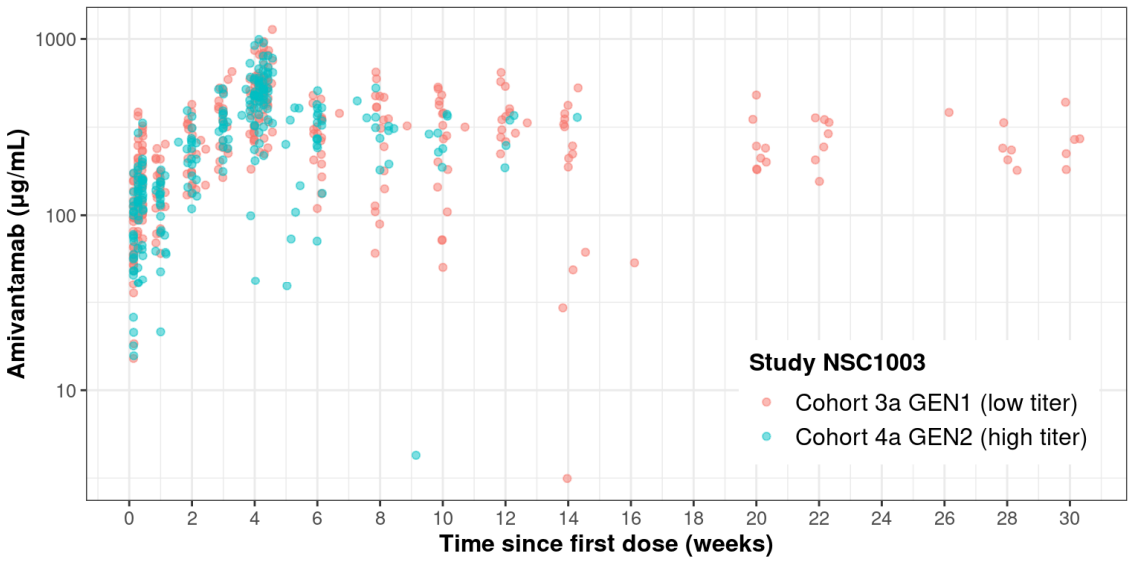
表 2.7.2-4 コホート 3a 及びコホート 4a における第 2 サイクル第 1 日目投与後の PK パラメータ及びその幾何平均値の比（PALOMA）

| PK Parameter | GEN2 (Cohort 4a) | GEN1 (Cohort 3a) | GMR (90% CI) |
|---|---|---|---|
| | Geometric Mean, n | | |
| **Cycle 2 Day 1** | | | |
| $C_{trough}$ (µg/mL) | 396 (n=28) | 364 (n=14) | 1.086 (0.922 - 1.279) |
| $C_{max}$ (µg/mL) | 548 (n=29) | 580 (n=13) | 0.944 (0.816 - 1.093) |
| $AUC_{tau}$ (µg.h/mL) | 147533 (n=26) | 147070 (n=11) | 1.003 (0.855 - 1.178) |




Cohort 3a: Ami 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1600 mg (2240 mg, >=80 kg), Cohort 4a: ■ Ami 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1600mg (2240mg, >=80 kg).

図 2.7.2-5 コホート 3a 及びコホート 4a の第 2 サイクル第 1 日目投与後の血清中アミバンタマブ濃度推移（PALOMA）




GEN1=[redacted] drug substance; GEN2=[redacted] drug substance; NSC1003=Study PALOMA.

図 2.7.2-6 コホート 3a 及びコホート 4a における血清中アミバンタマブ濃度の個別値（PALOMA）

### 2.7.2.2.1.3 薬力学

全てのコホートの平均血清中 EGFR 及び MET 濃度は，Ami-SC の初回投与後に顕著に減少し，投与期間中低濃度で維持された。

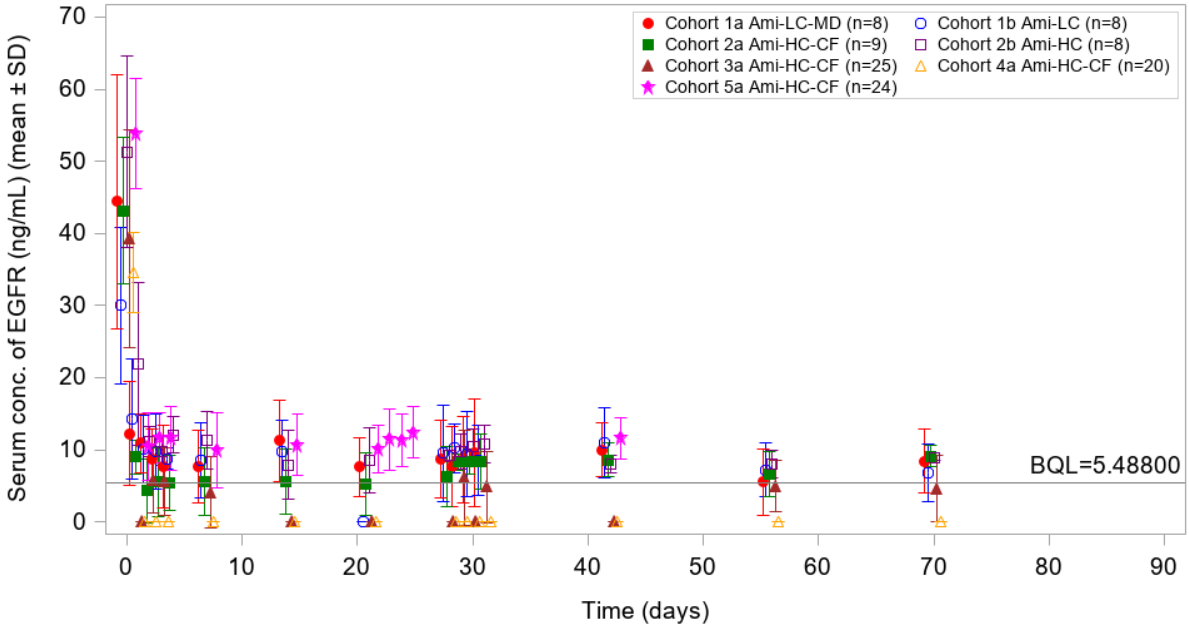



図 2.7.2-7 血清中 EGFR 濃度（PALOMA）

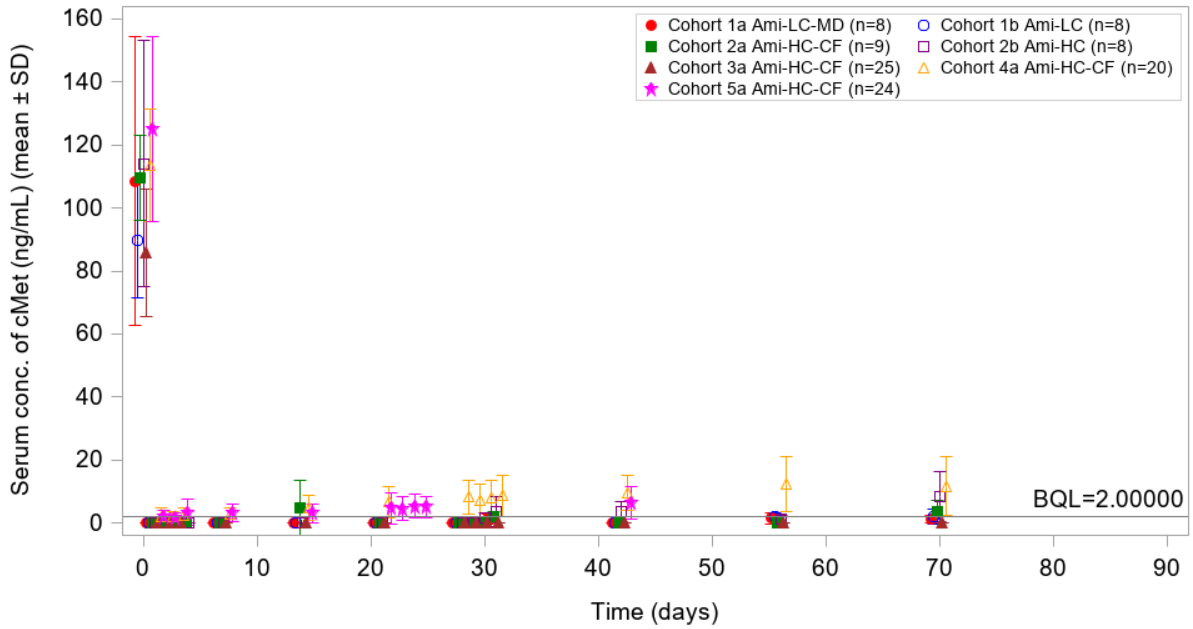



図 2.7.2-8 血清中 MET 濃度（PALOMA）

#### 2.7.2.2.1.4 免疫原性

コホート 1a/b，2a/b，3a 及び 4a（Q2W 投与）並びにコホート 5a（Q3W 投与）の免疫原性の結果を以下に示す。

免疫原性評価可能な 85 例の治験薬投与後の抗アミバンタマブ抗体は全て陰性であった。

免疫原性評価可能な 79 例中 9 例で治験薬投与後に抗 rHuPH20 抗体が陽性となった。抗 rHuPH20 抗体陽性の被験者の割合は各コホートで 5.3～22.2%であった（表 2.7.2-5）。

治験薬投与後に抗 rHuPH20 抗体が陽性となった被験者のアミバンタマブの PK は他の被験者と同様であり，抗 rHuPH20 抗体はアミバンタマブの PK に影響を及ぼさなかった（図 2.7.2-付録-1～図 2.7.2-付録-5）。

GEN1 製剤を投与したコホート（コホート 3a）及び GEN2 製剤を投与したコホート（コホート 4a）の間で，抗アミバンタマブ抗体は全て陰性であったこと，治験薬投与後に抗 rHuPH20 抗体陽性となった被験者の割合が同程度であったこと（表 2.7.2-5）に基づき，GEN1 製剤と GEN2 製剤でアミバンタマブ又は rHuPH20 の免疫原性に差はないと考えられた。

表 2.7.2-5 治験薬投与後の抗 rHuPH20 抗体の評価結果の要約（PALOMA）

| Treatments | Cohort 1a | Cohort 2a | Cohort 3a | Cohort 4a | Cohort 5a | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Participants with appropriate samples[a] | 8 | 9 | 21 | 19 | 22 | 79 |
| Participants positive for treatment-emergent antibodies to rHuPH20[b,c] | 1 (12.5%) | 2 (22.2%) | 2 (9.5%) | 1 (5.3%) | 3 (13.6%) | 9 (11.4%) |
| Peak titers | | | | | | |
| 1: 5 | 1 | 1 | - | - | 1 | 3 |
| 1: 10 | - | - | - | - | 1 | 1 |
| 1: 40 | - | 1 | - | - | - | 1 |
| 1: 80 | - | - | - | 1 | - | 1 |
| 1: 160 | - | - | 1 | - | - | 1 |

| Treatments | Cohort 1a | Cohort 2a | Cohort 3a | Cohort 4a | Cohort 5a | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1: 1280 | - | - | - | - | 1 | 1 |
| 1: 5120 | - | - | 1 | - | - | 1 |
| Participants negative for treatment-emergent antibodies to rHuPH20[b,d] | 7 (87.5%) | 7 (77.8%) | 19 (90.5%) | 18 (94.7%) | 19 (86.4%) | 70 (88.6%) |

BW=body weight; GEN1=[redacted] drug substance; GEN2=[redacted] drug substance; HC-CF=high concentration co-formulated with rHuPH20; LC-MD=low concentration mix-and-deliver with rHuPH20; Q2W=every 2 weeks; Q3W=every 3 weeks; QW=every week; SC=subcutaneous.

[a] Participants who had 1 or more evaluable samples obtained after their first amivantamab + rHuPH20 administration.

[b] Denominator is number of participants with appropriate samples for antibodies to rHuPH20.

[c] Participants positive for treatment-emergent antibodies to rHuPH20 includes all participants who were positive (treatment-boosted or treatment-induced) at any time after their first amivantamab + rHuPH20 administration. Participants with baseline positive samples and without 2-fold increased titer after treatment are not considered treatment-boosted.

[d] Includes all participants with negative samples at all times and excludes participants who were treatment-emergent positive at any time.

Cohort 1a: GEN1 amivantamab LC-MD SC 1050 mg (1400 mg if BW ≥80 kg) QW in Cycle 1 and Q2W in Cycles 2+

Cohort 2a: GEN1 amivantamab HC-CF SC 1050 mg (1400 mg if BW ≥80 kg) QW in Cycle 1 and Q2W in Cycles 2+

Cohort 3a: GEN1 amivantamab HC-CF SC 1600 mg (2240 mg if BW ≥80 kg) QW in Cycle 1 and Q2W in Cycles 2+

Cohort 4a: GEN2 amivantamab HC-CF SC 1600 mg (2240 mg if BW ≥80 kg) QW in Cycle 1 and Q2W in Cycles 2+

Cohort 5a: GEN1 amivantamab HC-CF SC 2560 mg (3360 mg if BW ≥80 kg) QW in Cycle 1 and Q3W in Cycles 2+

#### 2.7.2.2.2 61186372NSC2002 試験（PALOMA-2）

PALOMA-2 は，EGFR 遺伝子変異（EGFR 遺伝子変異及び EGFR Exon 20 挿入変異）を有する局所進行又は転移性の NSCLC 患者を対象に，アミバンタマブの SC 投与の複数のレジメンを評価する非盲検，並行コホート，第 2 相試験である。コホート 1 及び 6 では EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon21 L858R 変異陽性の未治療患者に Ami-SC を Q2W 投与している。コホート 2 では EGFR Exon 20 挿入変異陽性の未治療患者に Ami-SC をカルボプラチン及びペメトレキセドとの併用療法にて Q3W 投与している。コホート 3，3b では EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon21 L858R 変異陽性のオシメルチニブ治療後の患者に，コホート 3 ではラゼルチニブと併用し，コホート 3b ではラゼルチニブと併用せずに，Ami-SC をカルボプラチン及びペメトレキセドとの併用療法にて Q3W 投与している（図 2.7.2-1）。日本はコホート 2 及び 3b に参加している。コホート 1 及び 6 は 2023 年 11 月 15 日のカットオフ，コホート 2，3，3b は 2024 年 3 月 6 日のカットオフデータを提出する。

##### 2.7.2.2.2.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性にコホート間で大きな違いはなかった。

コホート 1 及び 6 の年齢の中央値（範囲）は 59（28～85）歳であった。性別では女性が 60.3%で，人種別ではアジア人（67.5%）が最も多く，次いで白人（27.8%）であった。体重の中央値（範囲）は 61.50（31.5～123.5）kg で，80 kg 未満の割合は 83.2%であった。

コホート 2 の年齢の中央値（範囲）は 63.0（31～80）歳であった。性別では女性が 47.7%で，人種別ではアジア人（55.4%）が最も多く，次いで白人（41.5%）であった。体重の中央値（範囲）は 60.60（40.8～97.2）kg で，80 kg 未満の割合は 87.7%であった。日本人（7 例）の年齢の中央値（範囲）は 76.0（43～80）歳であった。性別では女性が 42.9%で，体重の中央値（範囲）は 58.90（41.2～94.3）kg で，80 kg 未満の被験者が 6 例，80 kg 以上の被験者が 1 例であった。

コホート 3 の年齢の中央値（範囲）は 63.0（32～82）歳であった。性別では女性が 71.4%で，人種別ではアジア人及び白人（各 47.1%）が多かった。体重の中央値（範囲）は 60.00（37.4～115.0）kg で，80 kg 未満の被験者割合は 90.0%であった。

コホート 3b の年齢の中央値（範囲）は 62.0（42～74）歳であった。性別では女性が 58.1%で，人種別では白人（64.5%）が最も多く，次いでアジア人（32.3%）であった。体重の中央値（範囲）は 66.30（43.9～111.8）kg で，80 kg 未満の割合は 77.4%であった。日本人（3 例）の年齢の中央値（範囲）は 60.0（54～67）歳であった。性別では女性が 66.7%で，体重の中央値（範囲）は 62.80（43.9～66.3）kg で，全例 80 kg 未満であった。

#### 2.7.2.2.2.2 薬物動態

##### (1) コホート 1 及び 6

第 2 サイクル第 1 日目投与前のアミバンタマブの $C_{trough}$ の評価可能例数はコホート 1 及び 6 でそれぞれ 50 例及び 42 例であった。第 2 サイクル第 1 日目投与前のアミバンタマブの $C_{trough}$ にコホート 1 と 6 で違いはなく（表 2.7.2-6），PALOMA-3 の Ami-SC 群の値と同程度であった（表 2.7.2-13）。

第 4 サイクル第 1 日目までアミバンタマブの投与中断又は減量なく投与されたコホート 6 の被験者 25 例の第 4 サイクル第 1 日目投与後の血清中アミバンタマブ濃度-時間曲線を図 2.7.2-9 に示し，PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2-7 に示した。

コホート 6 第 4 サイクル第 1 日目投与前のアミバンタマブの $C_{trough}$ の平均値（SD）は 235（81.6）μg/mL であり，PALOMA-3 の第 4 サイクル第 1 日目投与前の $C_{trough}$ 224（87.5）と同程度であった（表 2.7.2-13，Ami-SC 群）。

コホート 6 第 4 サイクル第 1 日目投与後のアミバンタマブの $AUC_{tau}$ の平均値（SD）は 125,086（36,856）μg·h/mL であり，PALOMA-3 の第 4 サイクル第 1 日目投与後の $AUC_{D1\text{-}D15}$ の推定値 101,683（29,887）μg·h/mL と同程度であった（表 2.7.2-14，Ami-SC 群）。

表 2.7.2-6 第 2 サイクル第 1 日目投与前のアミバンタマブの $C_{trough}$ の要約統計量（PALOMA-2 コホート 1 及び 6）

| Amivantamab C2D1 $C_{trough}$ (µg/mL) | SC-CF 1600/2240 mg amivantamab Q1W (Cycle 1), Q2W (Cycle >1) + 240 mg lazertinib QD (Cohort 1) | SC-CF 1600/2240 mg amivantamab Q1W (Cycle 1), Q2W (Cycle >1) + 240 mg lazertinib QD with prophylactic anticoagulation (Cohort 6) |
|---|---|---|
| n | 50 | 42 |
| Mean | 328 | 373 |
| SD | 105 | 100 |
| Median | 316 | 389 |
| Min-Max | 83.4 – 563 | 160 – 548 |
| %CV | 31.8 | 26.9 |
| Geometric Mean | 311 | 358 |

$C_{trough}$=serum concentration immediately prior to the next study treatment administration; CV=coefficient of variation;C#=Cycle #; D#=Day #; Q1W=every week; Q2W=every 2 weeks; QD=once-daily; SC-CF=subcutaneous and co-formulated with recombinant human hyaluronidase; SD=standard deviation

Source: Adapted from Attachment TABPK08

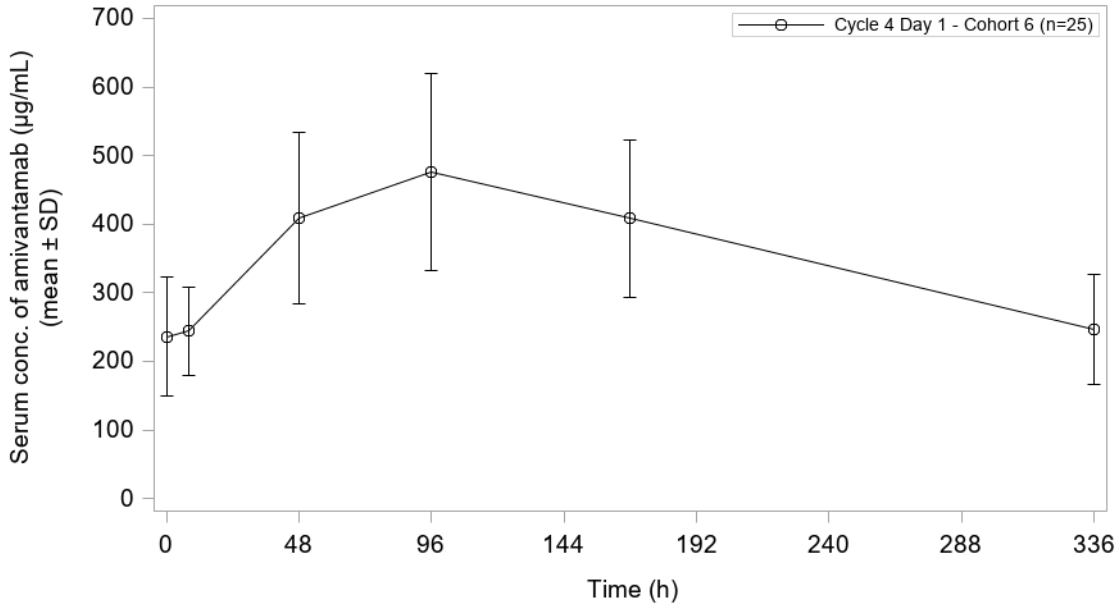



図 2.7.2-9 第 4 サイクル第 1 日目投与後の血清中アミバンタマブ濃度推移（PALOMA-2 コホート 6）

表 2.7.2-7 第 4 サイクル第 1 日目のアミバンタマブの PK パラメータ（PALOMA-2 コホート 6）

| **PK of Amivantamab (Mean [SD], $t_{max}$: Median [Range])** | **Cohort 6** |
|---|---|
| N | 38[a] |
| $C_{trough}$ (µg/mL) | 235 (81.6) |
| $C_{max}$ (µg/mL) | 462 (149) |
| $t_{max}$ (h) | 94.81 (42.50 - 191.60) |
| $AUC_{tau}$ (µg·h/mL)[b] | 125086 (36856) |

$AUC_{tau}$=area under the concentration-time curve over the dose interval; BW=body weight; $C_{max}$= maximum observed concentration; $C_{trough}$=trough concentration; N=number of observations; PK=pharmacokinetics; PO=orally; Q2W=every 2 weeks; QD=once daily; QW=every week; SC=subcutaneous; SD=standard deviation; $t_{max}$=time to maximum observed concentration

[a] n=34 for $C_{max}$ and $t_{max}$, and n=25 for $AUC_{tau}$.

[b] $AUC_{tau}$ only calculated for PK evaluable participants.

Cohort 6: amivantamab SC 1600 mg (2240 mg if BW ≥80 kg) QW in Cycle 1, Q2W in Cycles 2+, lazertinib 240 mg PO QD, and prophylactic anticoagulation.

### (2) コホート 2，3 及び 3b

第 2 サイクル第 1 日目投与前のアミバンタマブの $C_{trough}$ の評価可能例数はコホート 2，3 及び 3b でそれぞれ 23 例，20 例及び 4 例であった。第 2 サイクル第 1 日目投与前のアミバンタマブの $C_{trough}$ は，コホート 2，3 及び 3b で同程度であった（図 2.7.2-10 及び表 2.7.2-8）。

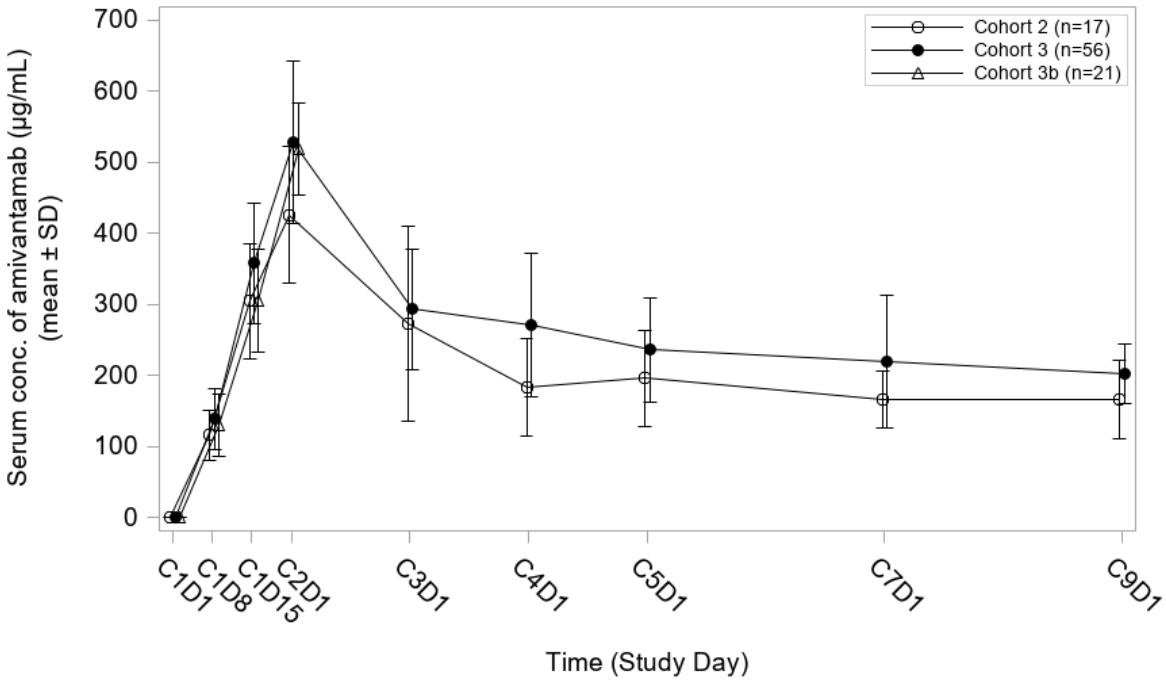



図 2.7.2-10 血清中アミバンタマブ濃度推移（PALOMA-2 コホート 2，3 及び 3b）

コホート 2，3 及び 3b のデータが得られた全ての投与前血清中アミバンタマブ濃度評価時点における $C_{trough}$ の要約統計量を表 2.7.2-9 に示す。$C_{trough}$ の平均値は第 2 サイクル第 1 日目に最高値

となり，その後低下し，最終測定時点までおおむね一定であった。$C_{trough}$ の平均値はコホート 2，3 及び 3b で同程度であった。

コホート 2，3b の日本人と非日本人の血清中アミバンタマブ濃度は類似していた（表 2.7.2-10，図 2.7.2-11）。

表 2.7.2-8 第 2 サイクル第 1 日目投与前のアミバンタマブの $C_{trough}$ の要約統計量（PALOMA-2 コホート 2，3 及び 3b）

| Amivantamab C2D1 $C_{trough}$ (µg/mL) | Cohort 2 | Cohort 3 | Cohort 3b |
|---|---|---|---|
| n | 23 | 20 | 4 |
| Mean | 426 | 529 | 519 |
| SD | 95.5 | 114 | 65.4 |
| Median | 406 | 519 | 513 |
| Min-Max | 258 – 639 | 375 – 741 | 457 – 592 |
| %CV | 22.4 | 21.5 | 12.6 |
| Geometric Mean | 416 | 517 | 516 |

$C_{trough}$=serum concentration immediately prior to the next study treatment administration; CV=coefficient of variation; C#=Cycle #; D#=Day #; SD=standard deviation

Source: program: T_par_61186372NSC2002_v01.sas, output: 03, created: 23APR2024

表 2.7.2-9 $C_{trough}$ の要約統計量（PALOMA-2 コホート 2，3 及び 3b）

| **Pharmacokinetics of amivantamab** mean (SD) | **Cohort 2** | **Cohort 3** | **Cohort 3b** |
|---|---|---|---|
| **Cycle 1 Day 8** | | | |
| n | 45 | 41 | 14 |
| $C_{trough}$, µg/mL | 116 (34.9) | 139 (43.1) | 130 (44.1) |
| **Cycle 1 Day 15** | | | |
| n | 35 | 28 | 5 |
| $C_{trough}$, µg/mL | 305 (81.1) | 359 (84.9) | 305 (71.7) |
| **Cycle 2 Day 1** | | | |
| n | 23 | 20 | 4 |
| $C_{trough}$, µg/mL | 426 (95.5) | 529 (114) | 519 (65.4) |
| **Cycle 3 Day 1** | | | |
| n | 17 | 25 | 1 |
| $C_{trough}$, µg/mL | 273 (137) | 293 (84.3) | 318 |
| **Cycle 4 Day 1** | | | |
| n | 17 | 27 | - |
| $C_{trough}$, µg/mL | 183 (68.4) | 271 (101) | - |
| **Cycle 5 Day 1** | | | |
| n | 14 | 26 | - |
| $C_{trough}$, µg/mL | 196 (67.8) | 236 (73.4) | - |
| **Cycle 7 Day 1** | | | |
| n | 5 | 13 | - |

| **Pharmacokinetics of amivantamab**<br>mean (SD) | **Cohort 2** | **Cohort 3** | **Cohort 3b** |
|---|---|---|---|
| $C_{trough}$, µg/mL | 166 (40.3) | 220 (92.9) | - |
| **Cycle 9 Day 1** | | | |
| n | 4 | 4 | - |
| $C_{trough}$, µg/mL | 167 (55.3) | 202 (41.8) | - |

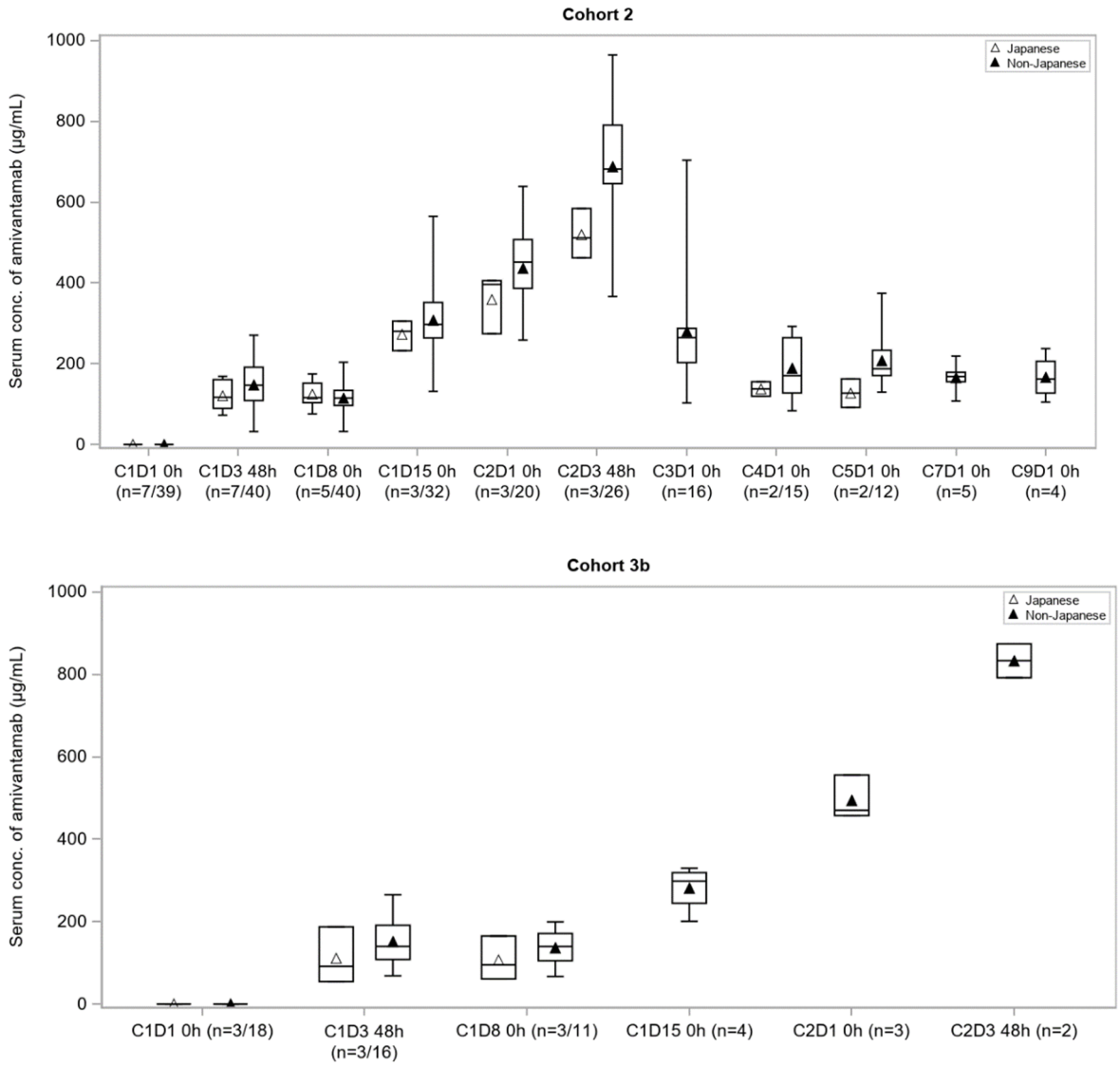
Individual values are shown for n<3.

表 2.7.2-10 日本人と非日本人の $C_{trough}$ の要約統計量（PALOMA-2 コホート 2，3b）

| **Pharmacokinetics of amivantamab**<br>mean (SD) | **Japanese, Cohort 2** | **Non-Japanese, Cohort 2** | **Japanese, Cohort 3b** | **Non-Japanese, Cohort 3b** |
|---|---|---|---|---|
| **Cycle 1 Day 8** | | | | |
| n | 5 | 40 | 3 | 11 |
| $C_{trough}$, µg/mL | 124 (39.3) | 115 (34.7) | 107 (53.1) | 137 (41.9) |
| **Cycle 1 Day 15** | | | | |
| n | 3 | 32 | 1 | 4 |
| $C_{trough}$, µg/mL | 273 (37.0) | 308 (83.8) | 399 | 282 (56.5) |
| **Cycle 2 Day 1** | | | | |
| n | 3 | 20 | 1 | 3 |
| $C_{trough}$, µg/mL | 359 (73.3) | 436 (95.7) | 592 | 495 (53.6) |
| **Cycle 3 Day 1** | | | | |
| n | 1 | 16 | 0 | 1 |
| $C_{trough}$, µg/mL | 158 | 280 (138) | - | 318 |
| **Cycle 4 Day 1** | | | | |
| n | 2 | 15 | - | - |
| $C_{trough}$, µg/mL | 120 - 155 | 189 (70.5) | - | - |
| **Cycle 5 Day 1** | | | | |
| n | 2 | 12 | - | - |
| $C_{trough}$, µg/mL | 91.8 - 162 | 208 (64.8) | - | - |
| **Cycle 7 Day 1** | | | | |
| n | 0 | 5 | - | - |
| $C_{trough}$, µg/mL | - | 166 (40.3) | - | - |
| **Cycle 9 Day 1** | | | | |
| n | 0 | 4 | - | - |
| $C_{trough}$, µg/mL | - | 167 (55.3) | - | - |

Individual values are shown for n<3.

Modified from program: T_sum_61186372NSC2002_v01.sas, output: 01, created: 22MAY2024,
program: T_sum_61186372NSC2002_v01.sas, output: 03, created: 22MAY2024.




Legend: The bottom and top edges of the box indicate the interquartile range (the 25th and 75th percentiles). The marker indicates the mean value. The line inside the box indicates the median value. The whiskers indicate the entire range of values. The order of the n value corresponds to the order of the box plots.
Box plot for n<=3 is included with only mean and median values.

図 2.7.2-11 日本人と非日本人の血清中アミバンタマブ濃度のボックスプロット
（PALOMA-2 コホート 2，3b）

### 2.7.2.2.2.3 免疫原性

Ami-SC 投与を受けた被験者のうち，アミバンタマブの免疫原性評価可能 110 例で治験薬投与後の抗アミバンタマブ抗体は全て陰性であった。

rHuPH20 の免疫原性評価可能 117 例中 13 例（コホート 1：9 例，コホート 6：4 例）（11.1%）で治験薬投与後に抗 rHuPH20 抗体が陽性となった。

治験薬投与後に抗 rHuPH20 抗体陽性となった被験者のアミバンタマブの PK は他の被験者と同様であり，抗 rHuPH20 抗体はアミバンタマブの PK に影響を及ぼさなかった（図 2.7.2-付録-6，図 2.7.2-付録-7，図 2.7.2-付録-8）。

#### 2.7.2.2.3 61186372NSC3004 試験（PALOMA-3）

PALOMA-3 は，オシメルチニブ及び化学療法後に進行した EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象とした，ラゼルチニブ併用での Ami-SC の Ami-IV に対する PK 及び有効性の非劣性を評価する第 3 相，非盲検，ランダム化試験である。

EU 及び日本を含む地域の主要評価項目は，第 2 サイクル第 1 日目投与前のアミバンタマブの $C_{trough}$ 及び第 2 サイクルのアミバンタマブの $AUC_{D1\text{-}D15}$ とし，両パラメータの GMR の 90%信頼区間の下限が 0.80 以上（非劣性マージン 0.20）である場合，Ami-SC は Ami-IV に対して非劣性であると定義した。主要評価項目の結果を含む 2024 年 1 月 3 日のカットオフデータを提出する。

##### 2.7.2.2.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン特性に群間で大きな違いはなかった。年齢の中央値（範囲）は 61.0（29～82）歳であった。性別では女性が 66.7%で，人種別ではアジア人（61.0%）が最も多く，次いで白人（37.1%）であった。体重の中央値（範囲）は 61.0（33～150）kg で，80 kg 未満の割合は 88.0%であった。

日本人（56 例）の人口統計学的特性及びベースライン特性に群間で大きな違いはなかった。年齢の中央値（範囲）は 67.0（41～81）歳であった。性別では女性が 69.6%であった。体重の中央値（範囲）は 52.9（33～102）kg で，被験者のほとんどは 80 kg 未満［54/56 例（96.4%）］であり，80 kg 以上の被験者は Ami-SC 群の 1 例，Ami-IV 群の 1 例であった。

##### 2.7.2.2.3.2 薬物動態

ランダム化後，治験薬を 1 回以上投与され，投与後の評価可能な濃度測定値が 1 つ以上ある 414 例（Ami-SC 群 206 例，Ami-IV 群 208 例，以下同順）を PK 評価可能集団とした。このうち Ami-SC 群で 160 例及び Ami-IV 群で 142 例が第 1 サイクルにアミバンタマブを減量及び投与中断なく投与され，第 2 サイクル第 1 日目投与前のアミバンタマブの $C_{trough}$ の解析に含まれた（表 2.7.2-11）。そのうち Ami-SC 群で 140 例及び Ami-IV 群で 132 例から第 2 サイクルのアミバンタマブの $AUC_{D1\text{-}D15}$ の算出に必要な濃度測定値が得られ，解析に含まれた（表 2.7.2-11）。PK 解析対象集団から脱落又は除外された被験者数は，各評価項目について投与群間で同程度であり，除外理由は検体の入手不能，治験薬の減量，投与中断，投与延期及び投与中止などであった。

**表 2.7.2-11 PK の主要評価項目及び副次評価項目の評価可能な被験者数（PALOMA-3）**

| Endpoint | Ami-SC 群<br>被験者数（日本人被験者数） | Ami-IV 群<br>被験者数（日本人被験者数） |
|---|---|---|
| Cycle 2 Day 1 $C_{trough}$ | 160（21） | 142（21） |
| Cycle 2 Day 1 $AUC_{(D1\text{-}D15)}$ | 140（20） | 132（20） |
| Observed Cycle 4 Day 1 $C_{trough}$ | 98（14） | 98（13） |

主要評価項目（第 2 サイクル第 1 日目投与前のアミバンタマブの $C_{trough}$ 及び第 2 サイクルのアミバンタマブの $AUC_{D1\text{-}D15}$）及び副次評価項目［第 4 サイクル第 1 日目（定常状態）のアミバン

タマブの $C_{trough}$］の結果の概要を表 2.7.2-12 に，曝露量パラメータの要約統計量を表 2.7.2-13 に，母集団 PK モデル（2.7.2.3.1 項）により推定した第 4 サイクル第 1 日目の $AUC_{D1\text{-}D15}$ を表 2.7.2-14 に，第 2 サイクル第 1 日目投与後の血清中アミバンタマブ濃度推移を図 2.7.2-12 に示す。

主要評価項目において，以下に示すとおり，Ami-SC 群の Ami-IV 群に対する非劣性が示された。

第 2 サイクル第 1 日目投与前のアミバンタマブの $C_{trough}$ の幾何平均値は，Ami-SC 群 335 µg/mL，Ami-IV 群 293 µg/mL であった。Ami-SC の Ami-IV に対する $C_{trough}$ の GMR（90%信頼区間）は 1.145（1.040，1.261）であり，90%信頼区間の下限が 0.80 を超え非劣性が示された。

第 2 サイクルのアミバンタマブの $AUC_{D1\text{-}D15}$ の幾何平均値は，Ami-SC 群 135861 µg· h/mL，Ami-IV 群 131704 µg· h/mL であった。Ami-SC の Ami-IV に対する $AUC_{D1\text{-}D15}$ の GMR（90%信頼区間）は 1.032（0.976，1.090）であり，90%信頼区間の下限が 0.80 を超え非劣性が示された。

第 4 サイクル第 1 日目（定常状態）のアミバンタマブの $C_{trough}$ の幾何平均値は，Ami-SC 群 206 µg/mL，Ami-IV 群 144 µg/mL で，Ami-SC の Ami-IV に対する $C_{trough}$ の GMR（90%信頼区間）は 1.427（1.266，1.610）であった。

表 2.7.2-12 PK の主要評価項目及び副次評価項目の結果の概要（PALOMA-3）

| | **Geometric Mean** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Parameter** | **amivantamab SC + Lazertinib (test)** | **amivantamab IV + lazertinib (reference)** | **Geometric Mean Ratio** | **90%CI** |
| **Cycle 2 Day 1 $C_{trough}$, µg/mL** | | | | |
| n | 160 | 142 | | |
| $C_{trough}$, µg/mL | 335 | 293 | 1.145 | 1.040 – 1.261 |
| **Cycle 2 Day 1 $AUC_{(D1\text{-}D15)}$, µg.h/mL** | | | | |
| n | 140 | 132 | | |
| $AUC_{(D1\text{-}D15)}$, µg.h/mL | 135861 | 131704 | 1.032 | 0.976 – 1.090 |
| **Observed Cycle 4 Day 1 $C_{trough}$, µg/mL** | | | | |
| n | 98 | 98 | | |
| $C_{trough}$, µg/mL | 206 | 144 | 1.427 | 1.266 – 1.610 |

表 2.7.2-13 PK の主要評価項目及び副次評価項目とした曝露量パラメータの要約統計量（PALOMA-3）

| Serum PK parameters of amivantamab | SC amivantamab (co-formulated with rHuPH20) + lazertinib | IV amivantamab + lazertinib |
|---|---|---|
| Cycle 2 Day 1 Observed $C_{trough}$, µg/mL | | |
| n | 160 | 142 |
| Mean | 365 | 314 |
| SD | 119 | 99.5 |
| Min | 2.36 | 7.27 |
| Median | 363 | 313 |
| Max | 783 | 757 |
| %CV | 32.7 | 31.7 |
| Geometric Mean | 335 | 293 |
| Cycle 2 Day 1 Observed $AUC_{(D1-D15)}$, µg.h/mL | | |
| n | 140 | 132 |
| Mean | 142236 | 135552 |
| SD | 43686 | 32556 |
| Min | 53419 | 69195 |
| Median | 136107 | 135317 |
| Max | 324273 | 221416 |
| %CV | 30.7 | 24.0 |
| Geometric Mean | 135861 | 131704 |
| Cycle 4 Day 1 Observed $C_{trough}$, µg/mL | | |
| n | 98 | 98 |
| Mean | 224 | 162 |
| SD | 87.5 | 67.1 |
| Min | 56.2 | 3.14 |
| Median | 210 | 153 |
| Max | 521 | 373 |
| %CV | 39.1 | 41.5 |
| Geometric Mean | 206 | 144 |

program: T_sum_61186372NSC3004_v01.sas, output: 02, created: 26MAR2024

表 2.7.2-14 モデルにより推定した第 4 サイクル第 1 日目の $AUC_{D1-D15}$

| Serum PK Parameter of Amivantamab | Arm A (SC) | Arm B (IV) |
|---|---|---|
| Model-Predicted Cycle 4 $AUC_{D1-D15}$, µg·h/mL | | |
| N | 150 | 132 |
| Mean | 101683 | 91037 |
| SD | 29887 | 22853 |
| Minimum | 31901 | 51100 |
| Median | 99043 | 89904 |
| Maximum | 235972 | 173275 |
| %CV | 29.4 | 25.1 |
| Geometric Mean | 97414 | 88280 |

$AUC_{D1-D15}$=area under the concentration-time curve from Day 1 to 15; BW=body weight; CV=coefficient of variation; IV=intravenous; N=number of observations; PK=pharmacokinetic; PO=orally; Q2W=every 2 weeks; QD=daily; QW=every week; SC=subcutaneous; SD=standard deviation.
Arm A: amivantamab SC 1600 mg (2240 mg if BW ≥80 kg) QW in Cycle 1 and Q2W in Cycles 2+ and lazertinib 240 mg PO QD.
Arm B: amivantamab IV 1050 mg (1400 mg if BW ≥80 kg) QW in Cycle 1 and Q2W in Cycles 2+ and lazertinib 240 mg PO QD.

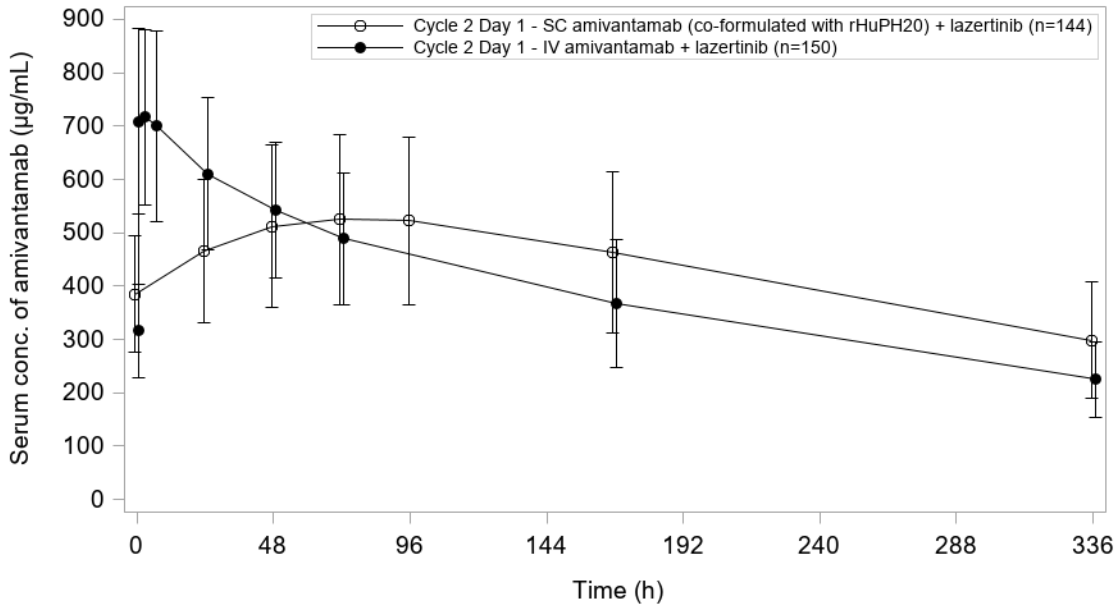
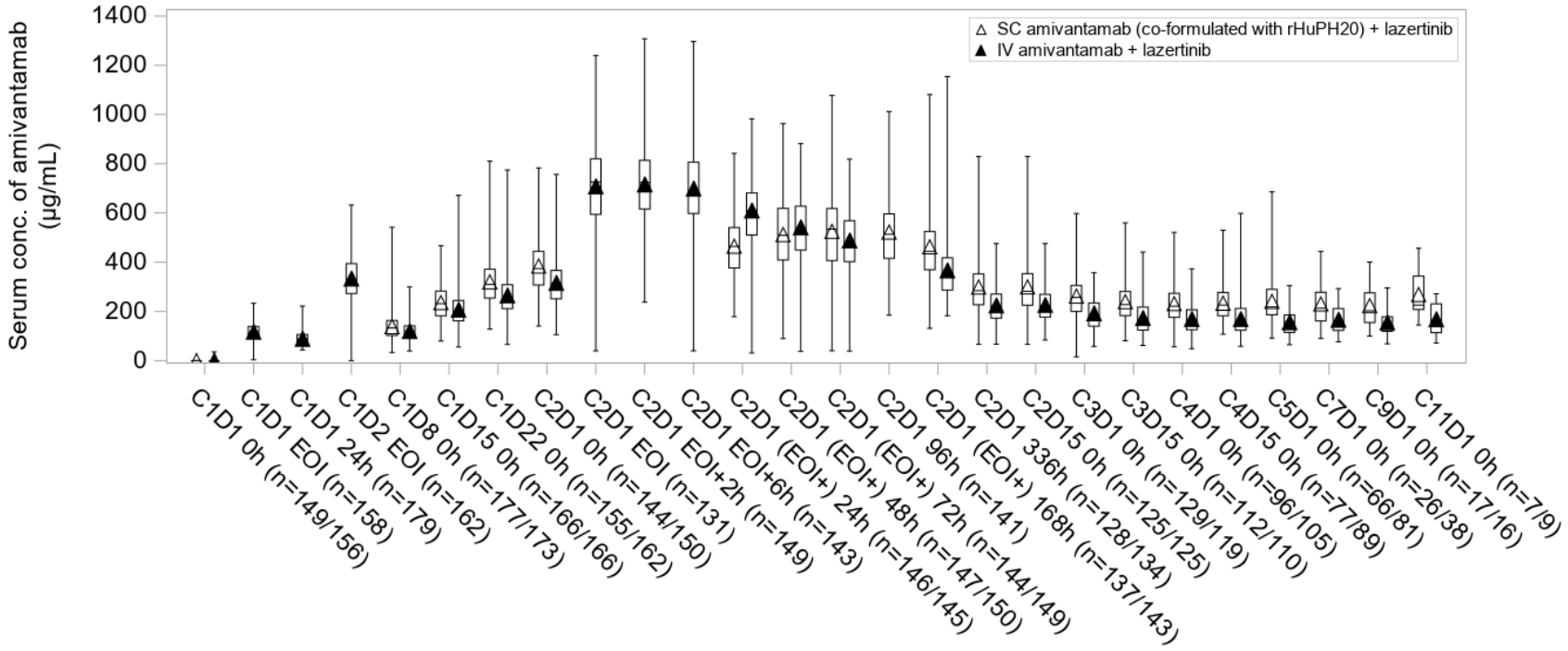



**図 2.7.2-12 第 2 サイクル第 1 日目投与後の血清中アミバンタマブ濃度推移（PALOMA-3）**

n represents the most common observed number of participants across the timepoints.

測定時点ごとの血清中アミバンタマブ濃度は，アミバンタマブの投与日において Ami-IV 群で Ami-SC 群より高かったが，他の測定時点ではおおむね類似した範囲に分布した（図 2.7.2-13）。




Arm A: Oral administration of 240 mg lazertinib QD in combination with an SC-CF manual injection of 1600 mg (weight category <80 kg)/ 2240 mg (weight category ≥ 80 kg) amivantamab (co-formulated with rHuPH20) Q1W (Cycle 1) and Q2W
Arm B: Oral administration of 240 mg lazertinib QD in combination with an intravenous infusion of 1050 mg (weight category <80 kg)/ 1400 mg (weight category ≥ 80 kg) amivantamab Q1W (Cycle 1) and Q2W (subsequent cycles)

The bottom and top edges of the box indicate the interquartile range (the 25th and 75th percentiles). The marker
indicates the mean value. The line inside the box indicates the median value. The whiskers indicate the entire range of values.
The order of the n value corresponds to the order of the box plots.
In case postdose samples in Arm A and Arm B have the same sampling time, for Arm B this is after EOI when indicated by (EOI+).

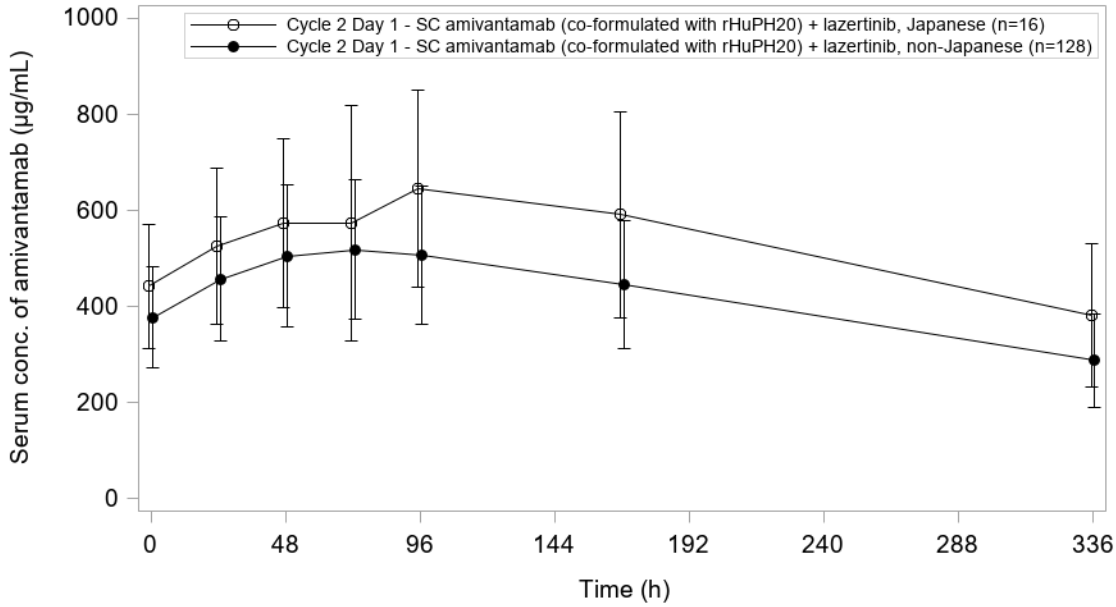
program: F_box2_61186372NSC3004_v02.sas, output: 01, created: 09APR2024

図 2.7.2-13 血清中アミバンタマブ濃度のボックスプロット（PALOMA-3）

### (1) 日本人と非日本人の曝露量

日本人と非日本人に Ami-SC を投与したときの第 2 サイクル第 1 日目投与後の血清中アミバンタマブ濃度推移を図 2.7.2-14 に，第 2 サイクル及び第 4 サイクル第 1 日目の曝露量パラメータを表 2.7.2-15 に，日本人と非日本人の血清中アミバンタマブ濃度の測定時点ごとのボックスプロットによる比較を図 2.7.2-15 に示す。また，日本人と非日本人に Ami-IV を投与したときの曝露量パラメータを表 2.7.2-付録-1 に示す。

日本人の血清中アミバンタマブ濃度の平均値はいずれの時点でも非日本人より高かったが，ばらつきを考慮すると日本人と非日本人の血清中アミバンタマブ濃度推移はおおむね類似していると考えられた（図 2.7.2-14）。




n represents the most common observed number of participants across the timepoints.

program: F_mean_61186372NSC3004_v01.sas, output: 01, created: 26MAR2024

**図 2.7.2-14 日本人と非日本人の第 2 サイクル第 1 日目投与後の血清中アミバンタマブ濃度推移（PALOMA-3）**

第 2 サイクル第 1 日目の $C_{trough}$ 及び $AUC_{D1\text{-}D15}$，第 4 サイクル第 1 日目の $C_{trough}$，並びに母集団 PK モデル（2.7.2.3.1 項）により推定した $AUC_{D1\text{-}D15}$ の値に基づき，日本人の曝露量の平均値は非日本人の曝露量の平均値より高かったが，曝露量パラメータの CV%が 30.7%～39.1%であること（表 2.7.2-13）を考慮すると大きな違いはなく，日本人と非日本人で曝露量は同程度と考えられた（表 2.7.2-15）。

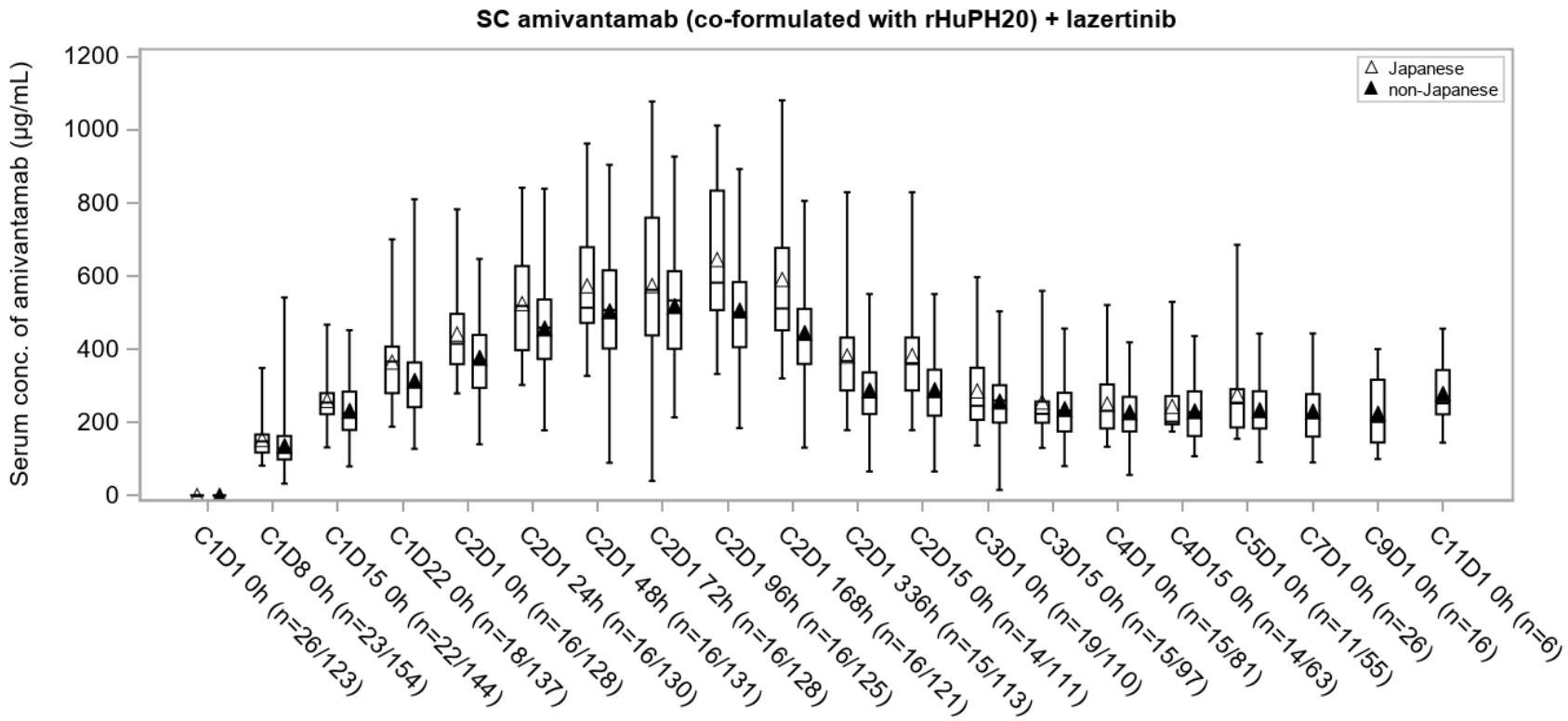
**表 2.7.2-15 日本人と非日本人の第 2 サイクル及び第 4 サイクル第 1 日目の曝露量パラメータ（PALOMA-3，Ami-SC 群）**

| **Pharmacokinetics of amivantamab (arithmetic mean [SD])** | **Japanese, SC amivantamab (co-formulated with rHuPH20) + lazertinib** | **non-Japanese, SC amivantamab (co-formulated with rHuPH20) + lazertinib** |
|---|---|---|
| Cycle 2 Day 1 | | |
| n | 21[a] | 139[b] |
| Observed $C_{trough}$, µg/mL | 382 (164) | 362 (112) |
| Observed $AUC_{(D1\text{-}D15)}$, µg.h/mL | 160345 (63814) | 139217 (38920) |
| Cycle 4 Day 1 | | |
| n | 21[c] | 136[d] |
| Observed $C_{trough}$, µg/mL | 251 (108) | 219 (83.5) |
| Model-predicted $AUC_{(D1\text{-}D15)}$, µg.h/mL | 112431 (36507) | 99933 (28452) |

[a] n=20 for Observed $AUC_{(D1\text{-}D15)}$.
[b] n=120 for Observed $AUC_{(D1\text{-}D15)}$.
[c] n=14 for Observed $C_{trough}$.
[d] n=129 for Model-predicted $AUC_{(D1\text{-}D15)}$ and n=84 for Observed $C_{trough}$.

Modified from program: T_sum_61186372NSC3004_v01.sas, output: 01, created: 26MAR2024

測定時点ごとの血清中アミバンタマブ濃度は，いずれの測定時点でも日本人と非日本人で類似した範囲に分布した（図 2.7.2-15）。




Arm A: Oral administration of 240 mg lazertinib QD in combination with an SC-CF manual injection of 1600 mg (weight category <80 kg)/ 2240 mg (weight category ≥ 80 kg) amivantamab (co-formulated with rHuPH20) Q1W (Cycle 1) and Q2W

Legend: The bottom and top edges of the box indicate the interquartile range (the 25th and 75th percentiles). The marker indicates the mean value. The line inside the box indicates the median value. The whiskers indicate the entire range of values. The order of the n value corresponds to the order of the box plots.

program: F_box2_61186372NSC3004_v02.sas, output: 01, created: 09APR2024

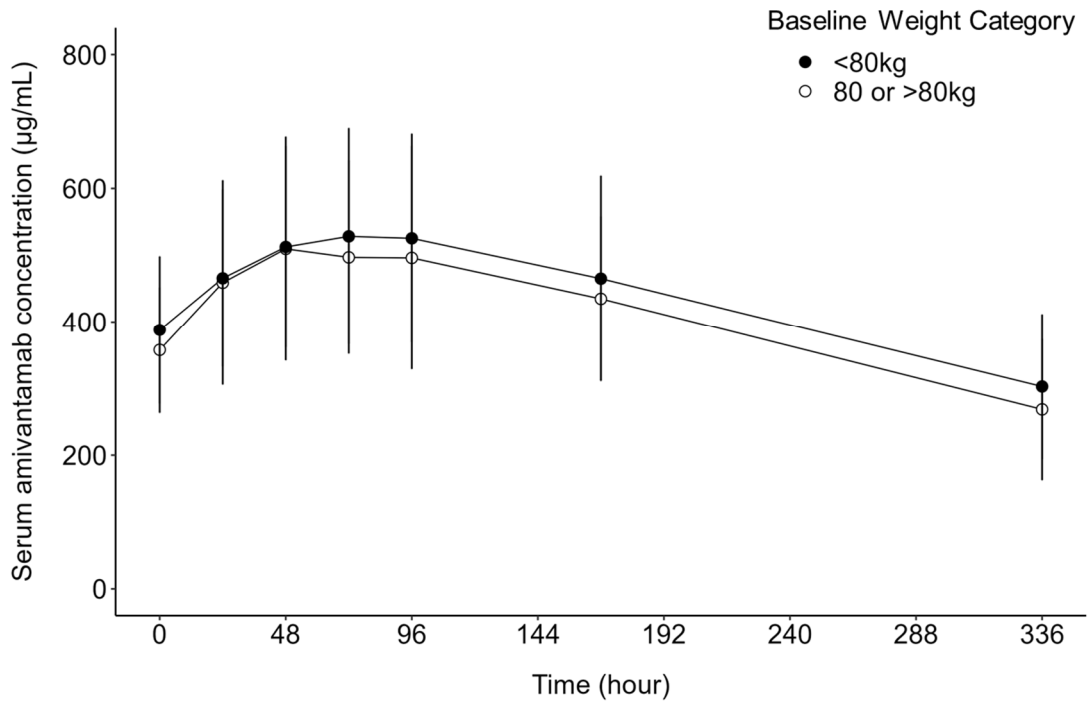
図 2.7.2-15 日本人と非日本人の血清中アミバンタマブ濃度（PALOMA-3，Ami-SC 群）

### (2) 体重区分別の曝露量

第 2 サイクル第 1 日目投与後の血清中アミバンタマブ濃度推移に体重区分 80 kg 未満又は 80 kg 以上で違いはみられなかった（図 2.7.2-16）。

第 2 サイクル第 1 日目の $C_{trough}$ 及び $AUC_{D1\text{-}D15}$，第 4 サイクル第 1 日目の $C_{trough}$ の実測値，並びに母集団 PK モデル（2.7.2.3.1 項）により推定した $AUC_{D1\text{-}D15}$ の値は，いずれも体重区分 80 kg 未満又は 80 kg 以上で同程度であった（表 2.7.2-16，図 2.7.2-17，図 2.7.2-18）。

どちらの体重区分でも，Ami-SC の $C_{trough}$ 及び $AUC_{D1\text{-}D15}$ の平均値は Ami-IV を上回った（表 2.7.2-16）。




n=128 (<80kg), n=16 (80 or >80 kg)
n represents the most common observed number of participants across the timepoints.

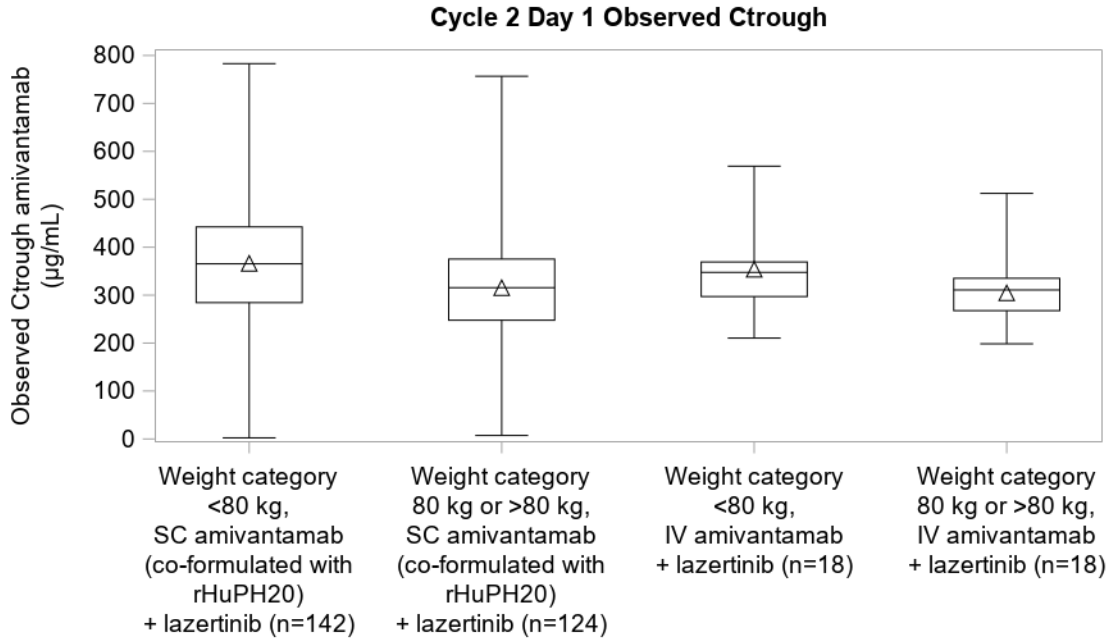
図 2.7.2-16 体重区分別第 2 サイクル第 1 日目投与後の血清中アミバンタマブ濃度推移
（PALOMA-3，Ami-SC 群）

表 2.7.2-16 Ami-SC 又は Ami-IV の Q2W 投与時の体重区分別のアミバンタマブの曝露量（PALOMA-3）

| **Pharmacokinetics of amivantamab**<br>(arithmetic mean [SD]) | **Weight category <80 kg, SC amivantamab (co-formulated with rHuPH20) + lazertinib** | **Weight category 80 kg or >80 kg, SC amivantamab (co-formulated with rHuPH20) + lazertinib** | **Weight category <80 kg, IV amivantamab + lazertinib** | **Weight category 80 kg or >80 kg, IV amivantamab + lazertinib** |
|---|---|---|---|---|
| **Cycle 2 Day 1** | | | | |
| n | 142[a] | 18[b] | 124[c] | 19[d] |
| Observed $C_{trough}$, µg/mL | 366 (123) | 354 (89.2) | 316 (103) | 305 (71.3) |
| Observed $AUC_{(D1-D15)}$, µg.h/mL | 142684 (43842) | 138501 (43672) | 136640 (33728) | 129081 (24160) |
| **Cycle 4 Day 1** | | | | |
| n | 140[e] | 17[f] | 115[g] | 19[h] |
| Observed $C_{trough}$, µg/mL | 225 (90.2) | 215 (68.0) | 164 (66.5) | 150 (71.7) |
| Model-predicted $AUC_{(D1-D15)}$, µg.h/mL | 102041 (30236) | 98881 (27690) | 91630 (23234) | 87511 (20657) |

Arm A: Oral administration of 240 mg lazertinib QD in combination with an SC-CF manual injection of 1600 mg (weight category <80 kg)/ 2240 mg (weight category ≥ 80 kg) amivantamab (co-formulated with rHuPH20) Q1W (Cycle 1) and Q2W
Arm B: Oral administration of 240 mg lazertinib QD in combination with an intravenous infusion of 1050 mg (weight category <80 kg)/ 1400 mg (weight category ≥ 80 kg) amivantamab Q1W (Cycle 1) and Q2W (subsequent cycles)
[a] n=125 for Observed $AUC_{(D1-D15)}$.
[b] n=15 for Observed $AUC_{(D1-D15)}$.
[c] n=113 for Observed $AUC_{(D1-D15)}$.
[d] n=18 for Observed $C_{trough}$.
[e] n=133 for Model-predicted $AUC_{(D1-D15)}$, n=86 for Observed $C_{trough}$.
[f] n=12 for Observed $C_{trough}$.
[g] n=113 for Model-predicted $AUC_{(D1-D15)}$, n=84 for Observed $C_{trough}$.
[h] n=14 for Observed $C_{trough}$.

Modified from program: T_sum_61186372NSC3004_v01.sas, output: 01, created: 26MAR2024



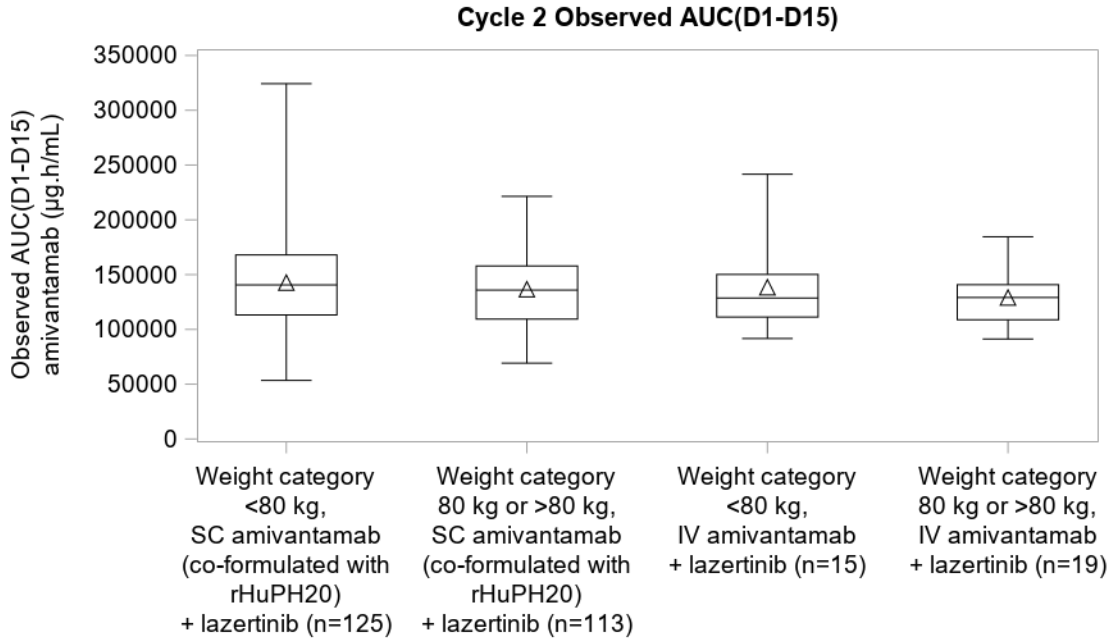




図 2.7.2-17 第 2 サイクル第 1 日目のアミバンタマブの曝露量パラメータ：体重区分別のボックスプロット（PALOMA-3）

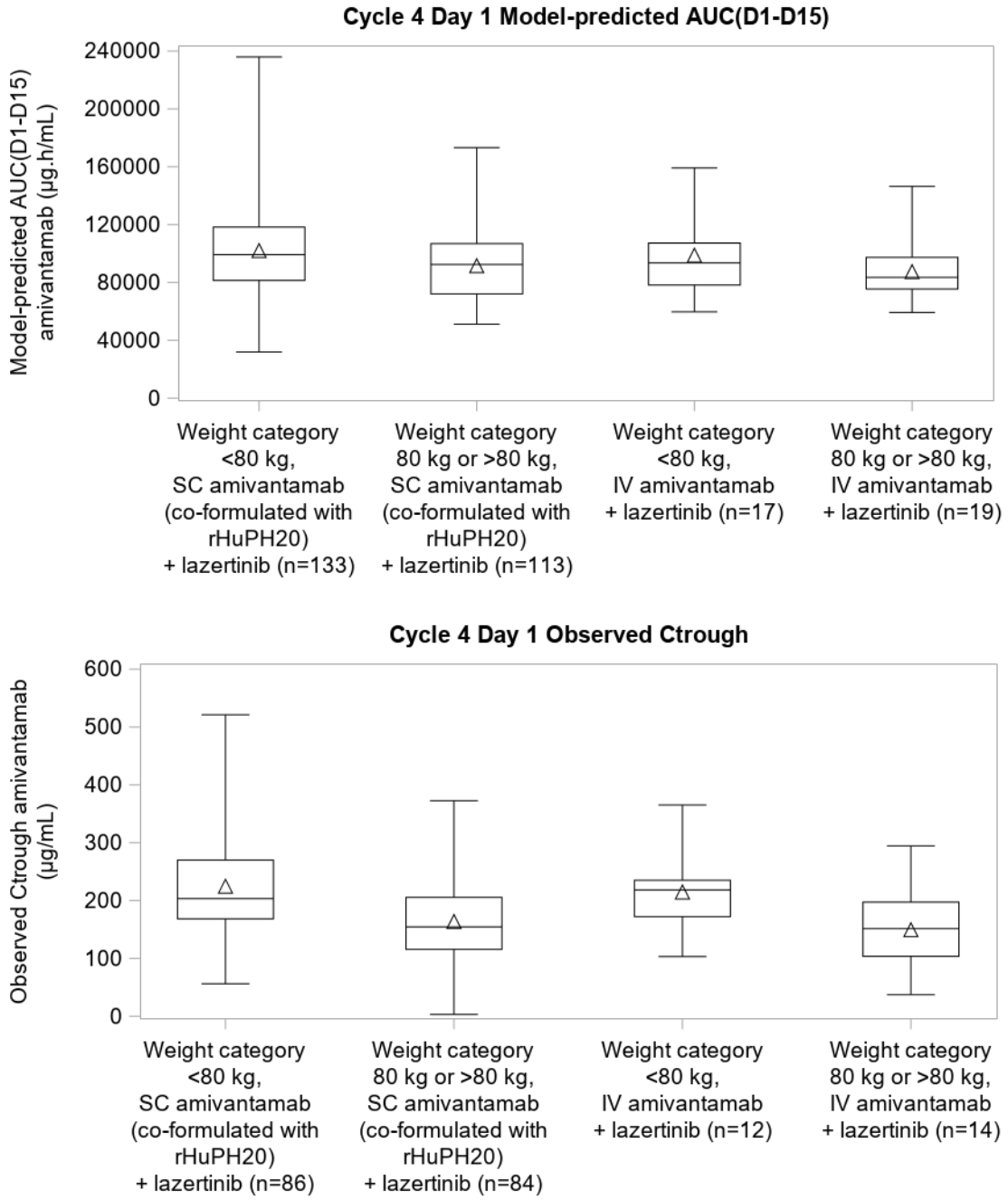



図 2.7.2-18 第 4 サイクル第 1 日目のアミバンタマブの曝露量パラメータ：体重区分別のボックスプロット（PALOMA-3）

### (3) 血漿中ラゼルチニブ濃度

血漿中ラゼルチニブ濃度に群間で違いはみられなかった（図 2.7.2-19，表 2.7.2-付録-2，表 2.7.2-付録-3）。本試験の Ami-SC 群の血漿中ラゼルチニブ濃度の平均値（SD）は第 2 サイクル第 1 日目の投与前値が 234（127） ng/mL，投与 2 時間後の値が 484（250） ng/mL（表 2.7.2-付録-2，Ami-SC 群），Ami-IV とラゼルチニブを併用した MARIPOSA の第 2 サイクル第 1 日目の投与前値は 231（135） ng/mL，投与 2 時間後の値は 478（287） ng/mL（令和 6 年 4 月 8 日承認申請時 CTD2.7.2 表 2.7.2-13）であり，試験間で同程度であった。

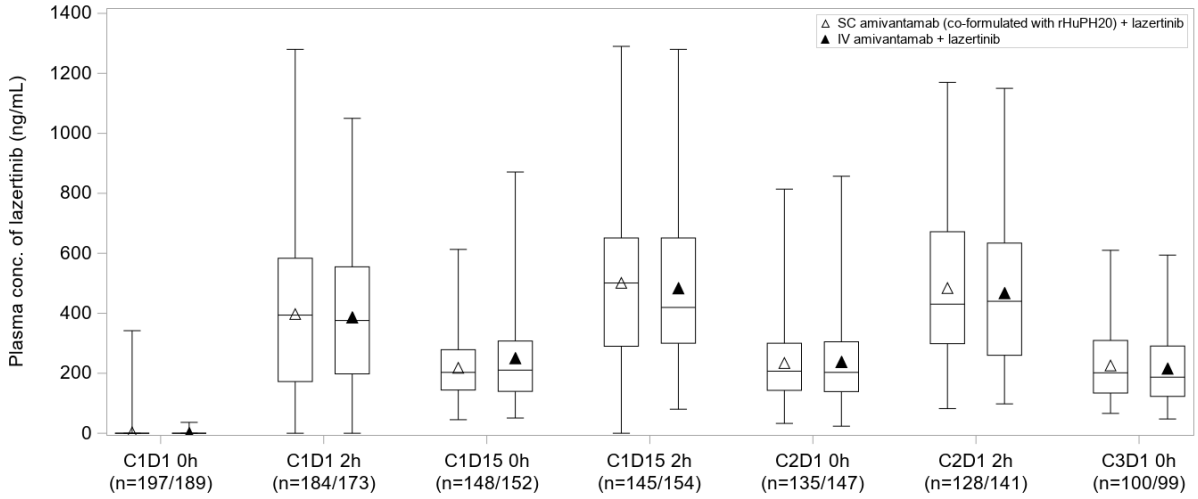



図 2.7.2-19 血漿中ラゼルチニブ濃度のボックスプロット（PALOMA-3）

### 2.7.2.2.3.3 免疫原性

免疫原性が評価可能であった Ami-SC 群の 175 例のうち，1 例（0.6%）に治験薬投与後に抗アミバンタマブ抗体が認められた（表 2.7.2-17）。免疫原性評価が可能であった Ami-IV 群の 182 例で治験薬投与後の抗アミバンタマブ抗体は認められなかった。なお，ベースライン以外の全ての免疫原性評価検体の薬物濃度が検体中共存薬物濃度の許容上限である 1000 µg/mL（中国では 200 µg/mL）を超えていた被験者は，評価不能とみなした。評価不能の被験者は Ami-SC 群で 18 例，Ami-IV 群で 11 例であった。

免疫原性が評価可能であった Ami-SC 群の 193 例のうち，15 例（7.8%）で治験薬投与後に抗 rHuPH20 抗体が陽性となった（表 2.7.2-18）。治験薬投与後に抗 rHuPH20 抗体が陽性となった被験者と治験薬投与後の抗 rHuPH20 抗体が陰性であった被験者の間で，アミバンタマブの PK プロファイルに違いはみられず，抗 rHuPH20 抗体の影響は認められなかった（図 2.7.2-付録-9，図 2.7.2-付録-10，図 2.7.2-付録-11）。

表 2.7.2-17 治験薬投与後の抗アミバンタマブ抗体評価結果の要約（PALOMA-3）

| Treatments | Arm A (SC) | Arm B (IV) | Total |
|---|---|---|---|
| Participants with appropriate samples[a] | 175 | 182 | 357 |
| Participants positive for treatment-emergent antibodies to amivantamab[b,c] | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) | 1 (0.3%) |
| Peak titers | | | |
| 1: 20 | 1 | - | 1 |
| Participants negative for treatment-emergent antibodies to amivantamab[c] | 174 (99.4%) | 182 (100.0%) | 356 (99.7%) |

BW=body weight; IV=intravenous; N=number of observations; PO=orally; Q2W=every 2 weeks; QD=daily; QW=every week; SC=subcutaneous.

[a] Participants with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first amivantamab administration. Participants for whom all non-baseline anti-drug antibody samples had drug concentrations greater than the assay drug tolerance limit (>200 µg/mL for China, >1,000 µg/mL non-China) were not included (applicable to N=18 for SC and N=11 for IV).

[b] Participants positive for treatment-emergent antibodies to amivantamab includes all participants who were positive (treatment-boosted or treatment-induced) at any time after their first amivantamab administration. Participants with baseline positive samples and without 2-fold increased titer after treatment are not considered treatment-boosted.

[c] Denominator is participants who received amivantamab with 1 or more evaluable samples obtained after amivantamab administration. Includes all participants with negative samples at all times and excludes participants who were treatment-emergent positive at any time.

Arm A: amivantamab SC 1600 mg (2240 mg if BW ≥80 kg) QW in Cycle 1 and Q2W in Cycles 2+ and lazertinib 240 mg PO QD.

Arm B: amivantamab IV 1050 mg (1400 mg if BW ≥80 kg) QW in Cycle 1 and Q2W in Cycles 2+ and lazertinib 240 mg PO QD.

表 2.7.2-18 治験薬投与後の抗 rHuPH20 抗体の評価結果の要約（PALOMA-3）

| Treatments | Arm A (SC) |
|---|---|
| Participants with appropriate samples[a] | 193 |
| Participants positive for treatment-emergent antibodies to rHuPH20[b,c] | 15 (7.8%) |
| Peak titers | |
| 1: 5 | 6 |
| 1: 10 | 3 |
| 1: 40 | 4 |
| 1: 80 | 2 |
| Participants negative for treatment-emergent antibodies to rHuPH20[c] | 178 (92.2%) |

BW=body weight; PO=orally; Q2W=every 2 weeks; QD=daily; QW=every week; SC=subcutaneous

[a] Participants with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first amivantamab+rHuPH20 administration.

[b] Participants positive for treatment-emergent antibodies to rHuPH20 includes all participants who were positive (treatment-boosted or treatment-induced) at any time after their first amivantamab+rHuPH20 administration. Participants with baseline positive samples and without 2-fold increased titer after treatment are not considered treatment-boosted.

[c] Denominator is participants who received amivantamab+rHuPH20 with 1 or more evaluable samples obtained after amivantamab+rHuPH20 administration. Includes all participants with negative samples at all times and excludes participants who were treatment-emergent positive at any time.

Arm A: amivantamab SC 1600 mg (2240 mg if BW ≥80 kg) QW in Cycle 1 and Q2W in Cycles 2+ and lazertinib 240 mg PO QD.

### 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，Ami-SC 投与時の母集団 PK 解析及び安全性に関する E-R 解析結果，Ami-SC の PK に影響を及ぼす要因，並びに Ami-SC の用法・用量の選択を裏付けるデータについて示す。

#### 2.7.2.3.1 母集団 PK 解析（5.3.3.5.1）

PALOMA（コホート 2a，3a，4a 及び 5a），PALOMA-2（コホート 1 及び 6），PALOMA-3 の Ami-SC 投与時の PK データを用いて Ami-IV 申請時に構築した母集団 PK モデル［Q3W 投与時（令和 5 年 11 月 17 日承認申請時 CTD2.7.2.3.1.1）及び Q2W 投与時（令和 6 年 4 月 8 日承認申請時 CTD2.7.2.2.4.2）］を更新し，SC 投与時の母集団 PK モデルを構築した。アミバンタマブの消失過程パラメータを精度良く推定するため，CHRYSALIS で 140～1,750 mg の IV 投与を受けた被験者のデータを加えて解析した。合計で，母集団 PK 解析には，IV 投与を受けた 620 例及び SC 投与を受けた 406 例の被験者から得られた評価可能な 21,860 測定時点の血清中濃度が含まれた。これらのうち PALOMA コホート 4a の 22 例及び PALOMA-3 の 17 例，合計 39 例（3.8%）から得られた 261 測定時点（1.2%）が GEN2 製剤投与後の血清中アミバンタマブ濃度であり，残りは GEN1 製剤投与後の濃度値であった。1,016 例が EGFR 変異を有する NSCLC 患者，10 例が他の進行固形がん患者であった。解析には NONMEM（Version 7.4）を使用し，FOCE-I 法によりパラメータを推定した。

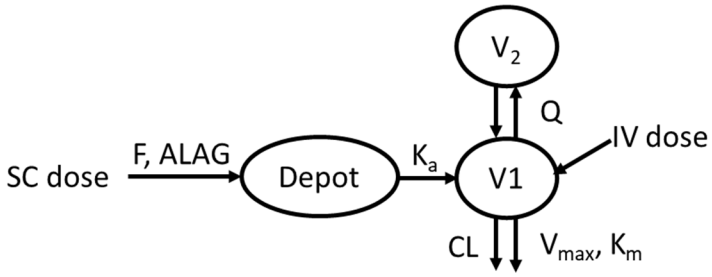
##### 2.7.2.3.1.1 最終母集団 PK モデル

Ami-IV と Ami-SC の PK 特性には，SC 投与後の吸収過程を除いて予想される差はないため，Ami-IV の最終母集団 PK モデルに SC 投与後の吸収過程を追加して更新し，Ami-SC 投与後のア

ミバンタマブの PK を記述した。SC 投与後の吸収は，ラグタイムを伴う一次過程（$K_a$：一次の吸収速度定数及び ALAG）としてモデル化した（図 2.7.2-20）。Ami-IV の母集団 PK モデルと同様に，$V_1$ と $V_2$，及び CL に対する共変量としてベースラインの体重，$V_1$ と CL に対する共変量として性別，CL に対する共変量としてベースラインのアルブミン及び年齢をベースモデルに含めて検討を開始し，個体間変動と共変量のプロット図（M5.3.3.5.1，Attachment Figure 28，Attachment Figure 29），並びに更新後のモデルでこれら共変量パラメータの点推定値がゼロに近くないことに基づき，これらの共変量をモデルに残すことが妥当と判断した。さらに $K_a$ に対して年齢が，F（バイオアベイラビリティ）に対して BMI が有意な共変量として特定され（$p<0.001$），最終モデルに含まれた。

最終母集団 PK モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-19 に示す。全てのパラメータが RSE（相対的標準誤差）<35%と十分な精度で推定された。モデルにより推定された Ami-SC の F は，BMI 24 kg/m$^2$ の典型的な被験者で 68.3%であった。BMI が 17.8 kg/m$^2$ から 32.1 kg/m$^2$（母集団 PK 解析に含まれた被験者 1,026 例の 5 及び 95 パーセンタイル値，以下同様）に増加した場合，F は 73%から 62%に減少した。年齢が 43 歳から 78 歳に増加した場合，$K_a$ は 0.021h$^{-1}$ から 0.015h$^{-1}$ に減少し，$T_{max,ss}$ の増加はわずかであった（SC Q2W では 3.0 日から 3.5 日，SC Q3W では 3.3 日から 3.9 日）。

Visual predictive check により，最終母集団 PK モデルによるシミュレーション値と PALOMA，PALOMA-2，PALOMA-3，CHRYSALIS の血清中アミバンタマブ濃度の観測値はよく一致し，最終母集団 PK モデルは Ami-SC 及び Ami-IV 投与後の薬物動態を適切に記述することが確認された（M5.3.3.5.1，Figure 6）。




ALAG=subcutaneous absorption delay time; CL=linear clearance; F=subcutaneous bioavailability; IV=intravenous; $K_a$=first-order subcutaneous absorption rate constant; $K_m$=Michaelis-Menten constant (amivantamab concentration at half maximum velocity of the nonlinear clearance); Q=intercompartmental clearance; SC=subcutaneous; $V_1$=volume of distribution in the central compartment; $V_2$=volume of distribution in the peripheral compartment; $V_{max}$=maximum velocity of the nonlinear clearance.

**図 2.7.2-20 最終母集団 PK モデル**

表 2.7.2-19 最終母集団 PK モデルのパラメータ推定値

| | Final Model (run70) Condition Number: 73.65 | |
|---|---|---|
| **Parameter** | **Estimate (RSE%[i])** | **Shrinkage (%)[j]** |
| **Fixed effect** | | |
| F | 0.683 (1.6) | - |
| BMI on LF[a] | -0.0363 (21.7) | - |
| $K_a$ ($h^{-1}$) | 0.0172 (4.1) | - |
| Age on $K_a$[b] | -0.521 (34) | - |
| ALAG (h) | 8.44 (10) | - |
| CL (L/h) | 0.00889 (1.6) | - |
| Weight on CL[c] | 0.48 (9.5) | - |
| Albumin on CL[c] | -0.52 (15) | - |
| Age on CL[c] | -0.218 (23.3) | - |
| Sex=Male on CL[c] | 0.206 (12.5) | - |
| $V_1$ (L) | 2.63 (1.3) | - |
| Weight on $V_1$ and $V_2$[d,e] | 0.421 (8.3) | - |
| Sex=Male on $V_1$[d] | 0.121 (17.9) | - |
| $V_2$ (L) | 2.41 (2.2) | - |
| Q (L/h) | 0.0373 (2.3) | - |
| $V_{max}$ (mg/h) | 0.751 (4.1) | - |
| $K_m$ (µg/mL) | 18.4 (21.5) | - |
| **IIV** | | |
| F (SD)[f] | 0.109 (7.4) | 20.8 |
| $K_a$ (CV%)[g] | 25.4 (31.5) | 12.8 |
| CL (CV%)[g] | 25.4 (3) | 10.7 |
| $V_1$ (CV%)[g] | 19.6 (2.2) | 18.9 |
| $V_2$ (CV%)[g] | 47.4 (3.1) | 21.7 |
| Correlation F ~$K_a$ | 0.895 (0.0401) | - |
| Correlation F ~$V_1$ | -0.229 (0.0324) | - |
| Correlation $V_1$ ~$K_a$ | -0.631 (0.0203) | - |
| **Residual variability**[h] | | |
| Proportional error | 0.144 (0.3) | - |
| Additive error (µg/mL) | 23.3 (0.6) | - |

ALAG=subcutaneous absorption delay time; ALB=albumin; BMI=body mass index; CL=linear clearance; CV=coefficient of variation; F=subcutaneous bioavailability; IIV=interindividual variability; $K_a$=first-order subcutaneous absorption rate constant; $K_m$=Michaelis-Menten constant (amivantamab concentration at half maximum velocity of the nonlinear clearance); LF=logit transformation of the typical value of F; NONMEM=nonlinear mixed effects modeling; Q=intercompartmental clearance; RSE=relative standard error; SC=subcutaneous; TV=typical value; $V_1$=volume of distribution in the central compartment; $V_2$=volume of distribution in the peripheral compartment; $V_{max}$=maximum velocity of the nonlinear clearance; WT=weight.

[a] BMI effect on the typical value of F was modeled as follows:

$TVF=\frac{1}{1+e^{-(LF+(BMI-24)\times\theta_{bmi,f})}}$, where TV stands for "typical value," LF is the logit transformation of $\theta_F$ in a typical participant with baseline BMI of 24 kg/m$^2$, and $\theta_{bmi,f}$ is the BMI coefficient for SC bioavailability. BMI was calculated as weight/(height$^2$).

[b] Age effect on the typical value of $K_a$ was modeled as follows:

$TVK_a=\theta_{Ka}\times(AGE/63)^{\theta_{age,Ka}}$, where $\theta_{Ka}$ is the absorption rate constant in a typical participant with baseline age of 63 years, $\theta_{age,Ka}$ is the age coefficient for absorption rate constant.

[c] Weight, albumin, age, and sex effects on the typical value of clearance were modeled as follows: $TVCL=\theta_{CL}\times(WT/60)^{\theta_{wt,CL}}\times(ALB/40)^{\theta_{alb,CL}}\times(AGE/63)^{\theta_{age,CL}}\times(1+\theta_{sex,CL}\times sex)$, where $\theta_{CL}$ is the clearance value in a typical female participant with baseline WT of 60 kg, ALB level of 40 g/L, age of 63 years, $\theta_{wt,CL}$, $\theta_{alb,CL}$, and $\theta_{age,CL}$ are the weight, albumin, and age coefficients for clearance respectively, *sex* is an indicator variable for female (*sex*=0; reference category) or male (*sex*=1) participants, and $\theta_{sex,CL}$ is the multiplicative term for male sex effect on clearance.

[d] Weight and sex effects on the typical value of $V_1$ was modeled as follows: $TVV1=\theta_{V1}\times(WT/60)^{\theta_{wt,V}}\times(1+\theta_{sex,V1}\times sex)$, where $\theta_{V1}$ is the central volume of distribution value in a typical female participant with baseline weight of 60 kg, and $\theta_{wt,V}$ is the weight coefficient for $V_1$ and $V_2$, *sex* is an indicator variable for female (*sex*=0; reference category) or male (*sex*=1) participants, and $\theta_{sex,V1}$ is the multiplicative term for male sex effect on central volume of distribution.

[e] Weight effect on the typical value of $V_2$ was modeled as follows: $TVV2=\theta_{V2}\times(WT/60)^{\theta_{wt,V}}$, where $\theta_{V2}$ is the peripheral volume of distribution value in a typical participant with baseline weight of 60 kg, and $\theta_{wt,V}$ is the weight coefficient for $V_1$ and $V_2$.

[f] IIV of bioavailability was reported on standard deviation scale and calculated as $\sqrt{VAR}\cdot\theta_F\cdot(1-\theta_F)$, where VAR represents the variance estimate for logit normally distributed random effects as returned by NONMEM and $\theta_F$ was the SC bioavailability in a typical participant with baseline BMI of 24 kg/m$^2$.

[g] IIV was estimated in relative percentage scale, calculated as $(e^{var}-1)^{1/2}\times100\%$, where var represents the variance estimate for log-normally distributed random effects as returned by NONMEM.

[h] Residual variability was estimated as THETAs in standard deviation.

[i] RSE%=(standard error of estimate/estimate)×100%; IIV RSE%=(standard error of estimate/variance estimate)/2×100%.

[j] Shrinkage for IIV F and $K_a$ were calculated using the η values of SC participants as 1- SD(η)/ $\sqrt{VAR}$, where VAR represents the variance estimate as returned by NONMEM.

### 2.7.2.3.1.2 PK シミュレーション

#### (1) SC 投与と IV 投与の比較

Ami-SC の Q2W 投与及び Q3W 投与がそれぞれ Ami-IV の Q2W 投与及び Q3W 投与と比較して十分な全身曝露をもたらすか否かを評価するため，構築した最終母集団 PK モデルを用いて，Ami-SC Q2W 投与時及び Ami-SC Q3W 投与時の PK シミュレーションを実施した。具体的には，PALOMA-3 試験で個々の PK パラメータが得られた被験者（SC は N=204，IV は N=207）が Ami-SC Q2W，Q3W，又は Ami-IV Q2W，Q3W の申請用法・用量を投与されたと仮定して，血清中アミバンタマブ濃度をシミュレーションし，曝露量パラメータの推定値を算出した（表 2.7.2-20）。

最終母集団 PK に基づくモデル予測による Ami-SC Q2W 1,600 mg（体重 80 kg 以上の場合 2,240 mg）投与時の第 2 サイクル第 1 日目及び定常状態の $C_{trough}$ 及び AUC（$C_{avg}$，平均血清中濃度として評価）は，Ami-IV Q2W 1,050 mg（体重 80 kg 以上の場合 1,400 mg）投与時に対して非劣性であった（表 2.7.2-21）。一方，Ami-SC Q2W の $C_{max}$ については，Ami-IV の Q2W 投与時よ

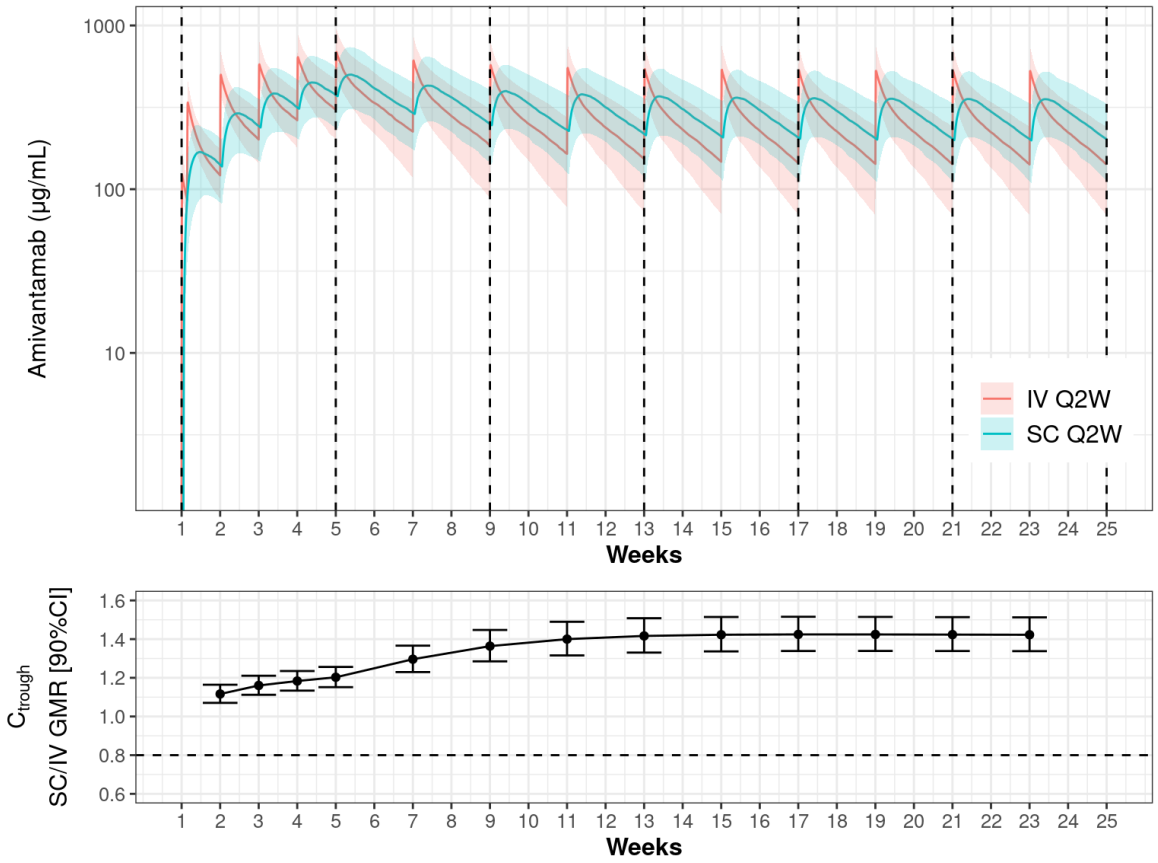
りも低く，第 2 サイクル第 1 日目及び定常状態での $C_{max}$ の SC/IV GMR の 90%信頼区間の上限は 1.0 未満であった（表 2.7.2-21）。シミュレーションで得られた Ami-SC Q2W の Ami-IV Q2W に対する GMR は PALOMA-3 の実測値に近かったことから，同じシミュレーションを使用して Ami-SC Q3W の Ami-IV Q3W に対する PK の非劣性を示すことは適切であることが裏付けられた。

Ami-SC Q3W も最終母集団 PK モデルによるシミュレーションに基づき，Ami-IV Q3W に対して非劣性となる $C_{trough}$ 及び AUC（$C_{avg}$ として評価）と低い $C_{max}$ を与えることが示された。具体的には，最終母集団 PK に基づくモデル予測による Ami-SC Q3W 2,400 mg（体重 80 kg 以上の場合 3,360 mg）投与時の第 2 サイクル第 1 日目及び定常状態の $C_{trough}$ 及び AUC（$C_{avg}$ として評価）は，Ami-IV Q3W 1,750 mg（体重 80 kg 以上の場合 2,100 mg）投与時に対して非劣性であった（表 2.7.2-22）。また，第 2 サイクル第 1 日目及び定常状態での $C_{max}$ の SC/IV GMR の 90%信頼区間の上限は 1.0 未満であった（表 2.7.2-22）。

表 2.7.2-20 PK シミュレーションに用いた Ami-SC 及び Ami-IV の申請用法・用量並びにシミュレーション対象集団

| | Q2W Regimen | Q3W Regimen | Simulation Population |
|---|---|---|---|
| Reference (IV) | IV 1050 mg (1400 mg if WT ≥80 kg) on Cycle 1 Days 1 to 2 (split dose), 8, 15, 22, and Days 1 and 15 of each 28-day cycle from Cycle 2 onwards. | IV 1400 mg (1750 mg if WT ≥80 kg) on Cycle 1 Days 1 to 2 (split dose), 8, 15, and Cycle 2 Day 1, then 1750 mg (2100 mg if WT ≥80 kg) on Day 1 of each 21-day cycle from Cycle 3 onwards. | PALOMA-3 IV participants who had available individual PK parameters from the final popPK model. |
| Test (SC) | SC 1600 mg (2240 mg if WT ≥80 kg) on Cycle 1 Days 1, 8, 15, 22, and Days 1 and 15 of each 28-day cycle from Cycle 2 onwards. | SC 1600 mg (2240 mg if WT ≥80 kg) on Cycle 1 Day 1, 2400 mg (3360 mg if weight ≥80 kg) on Cycle 1 Days 8, 15 and then on Day 1 of each 21-day cycle from Cycle 2 onwards. | PALOMA-3 SC participants who had available individual PK parameters from the final popPK model. |

IV=intravenous; popPK=population pharmacokinetics; Q2W=every 2 weeks; Q3W=every 3 weeks; SC=subcutaneous; WT=body weight.




CI=confidence interval; $C_{trough}$=trough concentration; GMR=geometric mean ratio; IV=intravenous; Q2W=every 2 weeks; SC=subcutaneous.
On the upper panel, the vertical dashed lines indicate the start of cycle, the solid lines indicate the median of prediction, and shaded areas indicate the 90% prediction intervals. On the lower panel, the horizontal dashed line indicates the 0.8 noninferiority criterion.

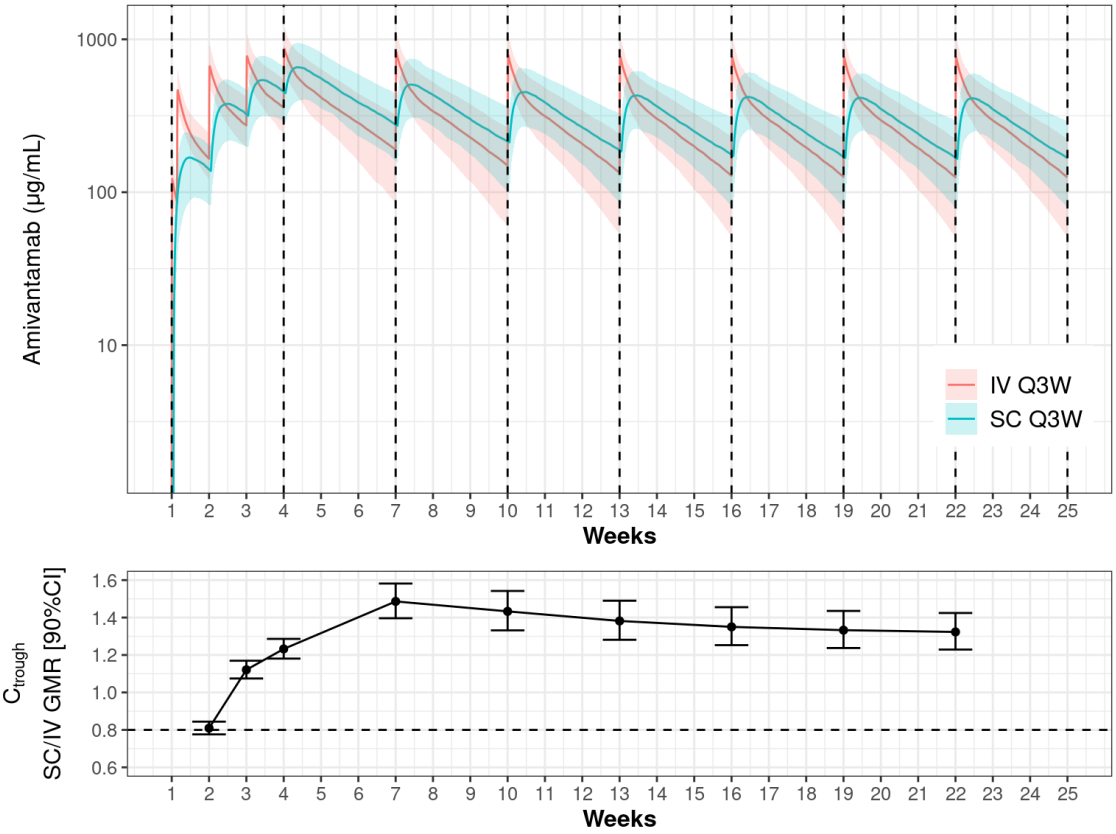
図 2.7.2-21 Ami-IV と比較した Ami-SC Q2W 投与時の血清中アミバンタマブ濃度推移（最終母集団 PK 解析によるシミュレーション）

表 2.7.2-21 Ami-IV と比較した Ami-SC Q2W 投与時の PK パラメータ（最終母集団 PK 解析によるシミュレーション）

| | Based on Virtual Trial Simulation | | | Based on Observed Data [a] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Q2W Regimen | Geometric Mean [Geometric CV%] | | | Geometric Mean [N] | | SC/IV |
| PK Metric (µg/mL) | IV (N=207) | SC (N=204) | SC/IV GMR [90% CI] | IV | SC | GMR [90% CI] |
| $C_{avg,C2}$ | 362 [25%] | 396 [28%] | 1.09 [1.05, 1.14] | 131,704[b] [132] | 135,861[b] [140] | 1.03 [0.98, 1.09] |
| $C_{avg,ss}$ | 245 [27%] | 275 [32%] | 1.12 [1.07, 1.18] | - | - | - |
| $C_{trough,max}$ | 305 [27%] | 367 [28%] | 1.20 [1.15, 1.26] | 293 [142] | 335 [160] | 1.15 [1.04, 1.26] |
| $C_{trough,ss}$ | 139 [40%] | 198 [38%] | 1.42 [1.34, 1.51] | 144[c] [98] | 206[c] [98] | 1.43 [1.27, 1.61] |
| $C_{max,max}$ | 696 [21%] | 486 [28%] | 0.70 [0.67, 0.73] | - | - | - |
| $C_{max,ss}$ | 534 [20%] | 343 [31%] | 0.64 [0.62, 0.67] | - | - | - |

$AUC_{D1-D15}$=area under the serum concentration-time curve from Day 1 to Day 15; CI=confidence interval;$C_{avg,C2}$=average concentration in Cycle 2 Day 1 to Day 15; $C_{avg,ss}$=average concentration at steady state from Day 1 to Day 15; $C_{max,max}$=maximum peak concentration (ie, peak concentration after Cycle 2 Day 1 dose); $C_{max,ss}$=peak concentration at

steady state; $C_{trough,max}$=maximum trough concentration (ie, Cycle 2 Day 1 predose); $C_{trough,ss}$=trough concentration at steady state; CV=coefficient of variation; GMR=geometric mean ratio; IV=intravenous; N=number of participants; PK=pharmacokinetics; Q2W=every 2 weeks; SC=subcutaneous.
a Reported in the Study PALOMA-3 clinical study report.
b Values are $AUC_{D1-D15}$ for Cycle 2 in µg·h/mL.
c Values are Cycle 4 Day 1 $C_{trough}$.




CI=confidence interval; $C_{trough}$=trough concentration; GMR=geometric mean ratio; IV=intravenous; PK=pharmacokinetics; Q3W=every 3 weeks; SC=subcutaneous.
On the upper panel, the vertical dashed lines indicate the start of cycle, the solid lines indicate the median of prediction, and shaded areas indicate the 90% prediction intervals. On the lower panel, the horizontal dashed line indicates the 0.8 noninferiority criterion.

図 2.7.2-22 Ami-IV と比較した Ami-SC Q3W 投与時の血清中アミバンタマブ濃度推移（最終母集団 PK 解析によるシミュレーション）

表 2.7.2-22 Ami-IV と比較した Ami-SC Q3W 投与時の PK パラメータ（最終母集団 PK 解析によるシミュレーション）

| Q3W Regimen | Virtual Trial Simulation | | |
|---|---|---|---|
| | Geometric Mean [Geometric CV%] | | SC/IV GMR [90% CI] |
| PK Metric (µg/mL) | IV (N=207) | SC (N=204) | |
| $C_{avg,C2}$ | 379 [27%] | 456 [28%] | 1.20 [1.15, 1.26] |
| $C_{avg,ss}$ | 275 [27%] | 277 [32%] | 1.01 [0.96, 1.06] |
| $C_{trough,max}$ | 360 [26%] | 443 [27%] | 1.23 [1.18, 1.29] |
| $C_{trough,ss}$ | 120 [49%] | 158 [46%] | 1.32 [1.23, 1.42] |
| $C_{max,max}$ | 878 [20%] | 637 [28%] | 0.73 [0.70, 0.75] |
| $C_{max,ss}$ | 768 [20%] | 398 [30%] | 0.52 [0.50, 0.54] |

CI=confidence interval; $C_{avg,C2}$=average concentration in Cycle 2 Day 1 to Day 21; $C_{avg,ss}$=average concentration at steady state from Day 1 to Day 21; $C_{max,max}$=maximum peak concentration (ie, peak concentration after Cycle 2 Day 1 dose); $C_{max,ss}$=peak concentration at steady state; $C_{trough,max}$=maximum trough concentration (ie, Cycle 2 Day 1 predose);

$C_{trough,ss}$=trough concentration at steady state; CV=coefficient of variation; GMR=geometric mean ratio; IV=intravenous; N=number of participants; PK=pharmacokinetics; Q3W=every 3 weeks; SC=subcutaneous.

### (2) 部分集団別の曝露量

PALOMA，PALOMA-2，PALOMA-3 で Ami-SC を投与され個々の PK パラメータが算出可能であった被験者（N=396）が Ami-SC Q2W 又は Q3W の申請用法・用量を投与されたと仮定して，血清中アミバンタマブ濃度をシミュレーションし，体重区分（80 kg 以上，80 kg 未満）及び民族（日本人と非日本人）を含む部分集団別の曝露量パラメータの推定値を算出した。本シミュレーション対象集団における曝露量パラメータの推定値を表 2.7.2-23 に示す。投与後 1 週間の濃度-時間曲線下面積（$AUC_{1week}$）は，初回投与時と比較して第 2 サイクル第 1 日目投与後に Q2W で約 3.5 倍，Q3W で約 4.5 倍高く，Q2W 及び Q3W の両レジメンにおいて 13 週目（Q2W は第 4 サイクル第 1 日目，Q3W は第 5 サイクル第 1 日目）までに定常状態に到達した。$T_{max,ss}$ の中央値は 3 日であった。

表 2.7.2-23 シミュレーション対象集団に Ami-SC Q2W，Q3W を投与したときの曝露量パラメータの推定値

| | **SC Q2W (N=396)** | **SC Q3W (N=396)** |
|---|---|---|
| $C_{max}$ after 1st dose (µg/mL) | | |
| Mean (CV%) | 169 (30.2%) | 169 (30.2%) |
| Median [Min, Max] | 165 [32.3, 375] | 165 [32.3, 375] |
| Geo. Mean (Geo. CV%) | 161 (33.4%) | 161 (33.4%) |
| $AUC_{1week}$ after 1st dose (µg/mL*h) | | |
| Mean (CV%) | 22400 (29.8%) | 22400 (29.8%) |
| Median [Min, Max] | 22000 [4230, 42500] | 22000 [4230, 42500] |
| Geo. Mean (Geo. CV%) | 21400 (33.5%) | 21400 (33.5%) |
| $C_{trough,max}$ (Predose of C2D1 dose) (µg/mL) | | |
| Mean (CV%) | 375 (26.9%) | 451 (26.4%) |
| Median [Min, Max] | 370 [93.9, 780] | 447 [116, 899] |
| Geo. Mean (Geo. CV%) | 361 (29.1%) | 434 (28.5%) |
| $C_{max,max}$ ($C_{max}$ of C2D1 dose) (µg/mL) | | |
| Mean (CV%) | 500 (27.0%) | 653 (26.9%) |
| Median [Min, Max] | 494 [115, 979] | 655 [155, 1230] |
| Geo. Mean (Geo. CV%) | 481 (29.5%) | 628 (29.3%) |
| $AUC_{1week}$ after C2D1 dose (µg/mL*h) | | |
| Mean (CV%) | 77200 (26.9%) | 100000 (26.5%) |
| Median [Min, Max] | 76600 [18400, 156000] | 99100 [24500, 194000] |
| Geo. Mean (Geo. CV%) | 74300 (29.3%) | 96400 (28.9%) |
| $AUC_{tau}$ after C2D1 dose (µg/mL*h) | | |
| Mean (CV%) | 137000 (27.4%) | 236000 (27.3%) |

| | SC Q2W (N=396) | SC Q3W (N=396) |
|---|---|---|
| Median [Min, Max] | 135000 [33400, 290000] | 233000 [60100, 499000] |
| Geo. mean (Geo. CV%) | 132000 (29.7%) | 227000 (29.5%) |
| $C_{trough,ss}$ (µg/mL) | | |
| Mean (CV%) | 217 (37.0%) | 180 (42.4%) |
| Median [Min, Max] | 208 [35.1, 549] | 170 [21.5, 480] |
| Geo. Mean (Geo. CV%) | 202 (41.0%) | 163 (48.6%) |
| $C_{max,ss}$ (µg/mL) | | |
| Mean (CV%) | 362 (29.7%) | 420 (29.0%) |
| Median [Min, Max] | 359 [65.7, 763] | 417 [75.9, 875] |
| Geo. Mean (Geo. CV%) | 346 (33.0%) | 401 (32.4%) |
| $T_{max,ss}$ (day) | | |
| Mean (CV%) | 3.08 (13.5%) | 3.38 (16.5%) |
| Median [Min, Max] | 3.04 [1.79, 4.25] | 3.33 [1.83, 5.21] |
| Geo. mean (Geo. CV%) | 3.05 (13.7%) | 3.34 (16.7%) |
| $AUC_{1week}$ at steady state (µg/mL*h) | | |
| Mean (CV%) | 54900 (30.2%) | 61900 (29.4%) |
| Median [Min, Max] | 54300 [10100, 121000] | 61400 [11100, 131000] |
| Geo. mean (Geo. CV%) | 52300 (33.5%) | 59000 (32.9%) |
| $AUC_{ss}$ (µg/mL*h) | | |
| Mean (CV%) | 98400 (31.3%) | 149000 (31.5%) |
| Median [Min, Max] | 95800 [18500, 226000] | 144000 [28100, 342000] |
| Geo. mean (Geo. CV%) | 93400 (34.5%) | 141000 (34.6%) |

$AUC_{ss}$=area under the curve at steady state; $AUC_{tau}$=area under the curve between dose intervals; $AUC_{1week}$=AUC for 1 week after the dose; C2D1=Cycle 2 Day 1 dose; $C_{max}$=maximum serum concentration; $C_{max,max}$=maximum peak concentration; $C_{max,ss}$=peak concentration at steady state; $C_{trough,max}$=maximum trough concentration; $C_{trough,ss}$=trough concentration at steady state; CV=coefficient of variation; Geo=geometric; N=number of participants; Q2W=every 2 weeks; Q3W=every 3 weeks; SC=subcutaneous; $T_{max,ss}$=time to reach maximum concentration at steady state after dosing.

Ami-SC Q2W 又は Q3W を投与したときのアミバンタマブの $C_{trough,ss}$ の推定値を部分集団間で比較した（図 2.7.2-23，図 2.7.2-24）。また，$C_{max,max}$ 及び $C_{max,ss}$ の推定値を同様に部分集団間で比較した（M5.3.3.5.1，Attachment Figure 57, Attachment Figure 58, Attachment Figure 59, Attachment Figure 60）。

**1）体重区分別**

体重 80 kg 以上の部分集団の体重 80 kg 未満の部分集団に対する，曝露量指標（$C_{trough,ss}$，$C_{max,max}$，$C_{max,ss}$）の推定値の GMR の 90%信頼区間は，以下に示すとおり，いずれも 0.80～1.25 の範囲内であった。

- Ami-SC を Q2W 投与したときの体重 80 kg 以上の部分集団の体重 80 kg 未満の部分集団に対する GMR（90%信頼区間）は，$C_{trough,ss}$ について 1.04（0.94-1.16），$C_{max,max}$ について 1.07（1.00-1.16），$C_{max,ss}$ について 1.10（1.01-1.19）であった［N=45 vs N=351］。
- Ami-SC を Q3W 投与したときの体重 80 kg 以上の部分集団の体重 80 kg 未満の部分集団に対する GMR（90%信頼区間）は，$C_{trough,ss}$ について 1.05（0.93-1.18），$C_{max,max}$ について 1.08（1.00-1.16），$C_{max,ss}$ について 1.11（1.02-1.21）であった［N= 45 vs N=351］。

### 2) 日本人対非日本人

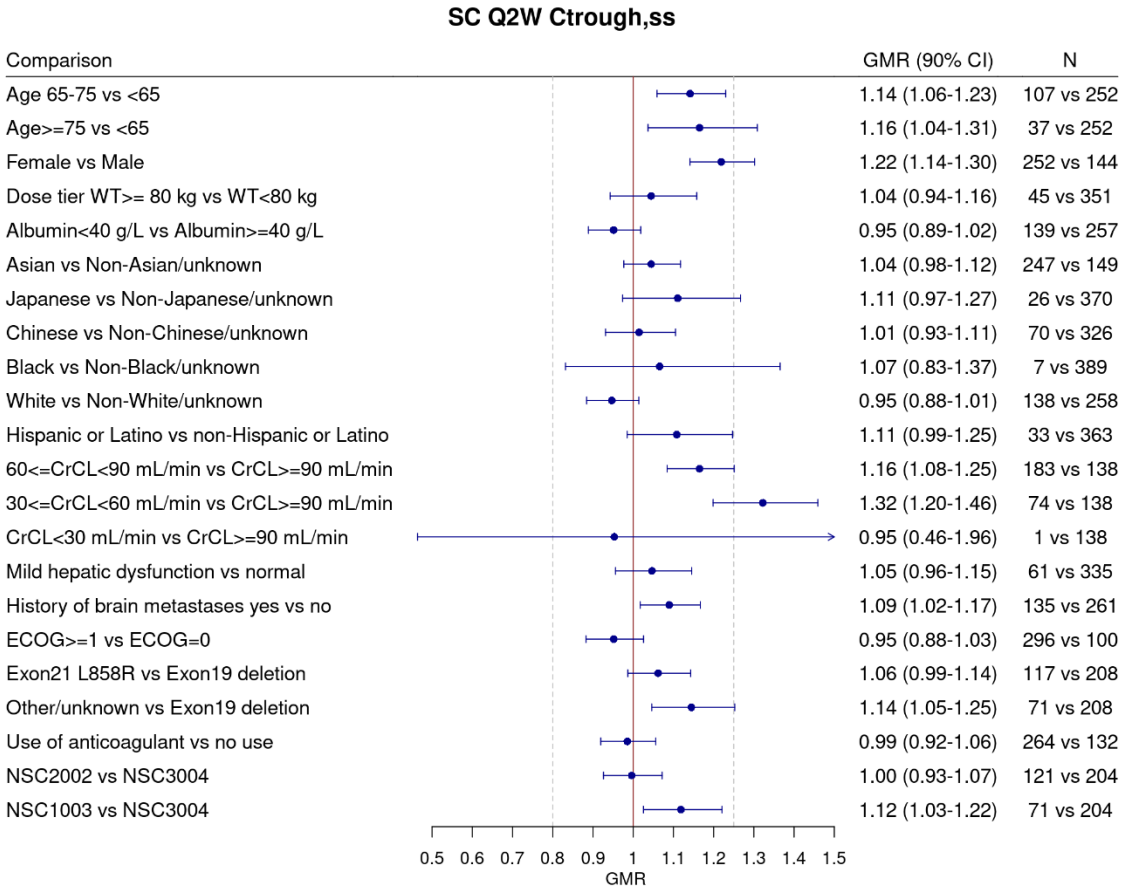
日本人の非日本人に対する，曝露量指標（$C_{trough,ss}$，$C_{max,max}$，$C_{max,ss}$）の推定値の GMR の 90%信頼区間は，以下に示すとおり，おおむね 0.80～1.25 の範囲内であった。

- Ami-SC を Q2W 投与したときの日本人の非日本人に対する GMR（90%信頼区間）は，$C_{trough,ss}$ について 1.11（0.97-1.27），$C_{max,max}$ について 1.09（0.99-1.20），$C_{max,ss}$ について 1.07（0.96-1.19）であった［N= 26 vs N=370］。
- Ami-SC を Q3W 投与したときの日本人の非日本人に対する GMR（90%信頼区間）は，$C_{trough,ss}$ について 1.11（0.95-1.29），$C_{max,max}$ について 1.08（0.98-1.19），$C_{max,ss}$ について 1.06（0.95-1.17）であった［N= 26 vs N=370］。

### 3) その他の要因による部分集団別の曝露量

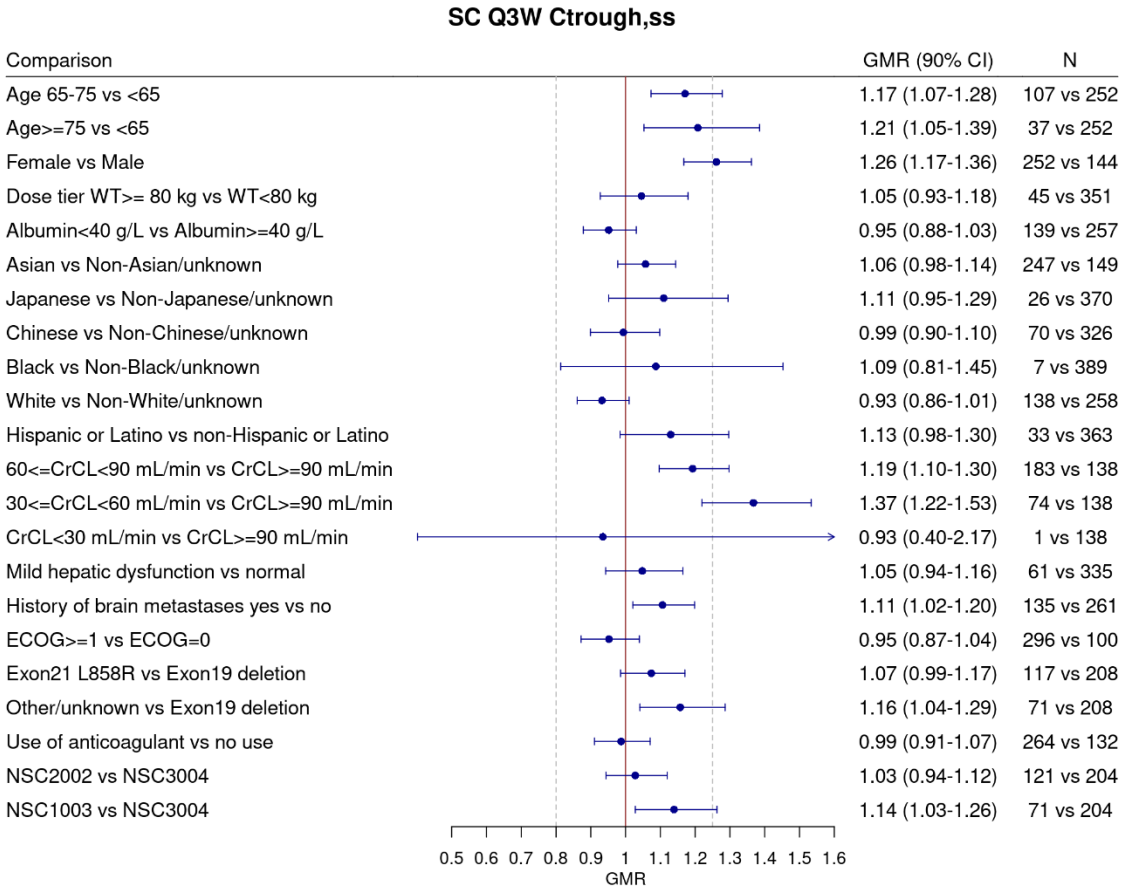
Ami-SC 投与時の推定曝露量（$C_{trough,ss}$，$C_{max,max}$，$C_{max,ss}$）は，性別，年齢（65 歳未満，65～75 歳，75 歳以上），ベースラインのアルブミン値（40g/L 未満，40g/L 以上），人種（アジア人，白人，その他/不明，中国人，非中国人/不明），民族（ヒスパニック系又はラテン系，その他/不明），腎機能（クレアチニンクリアランス≧90，≧60～＜90，≧30～＜60，＜30 mL/min），肝機能（NCI-ODWG 基準に基づく正常，軽度の機能障害），ECOG（0，1 以上），脳転移歴（あり，なし），EGFR 変異型別（Exon 19 欠失変異，Exon 21 L858R 変異，その他/不明）の部分集団間で同程度であった。さらに，PALOMA-2 コホート 1 及び 6 の曝露量が PALOMA-3 と同程度であることが示され，Ami-IV に対する Ami-SC の非劣性を示した PALOMA-3 の結果を MARIPOSA の集団へ外挿することが支持された（図 2.7.2-23，図 2.7.2-24）。

中等度の腎機能障害の部分集団（クレアチニンクリアランス≧30～＜60mL/分）では，腎機能が正常の部分集団（クレアチニンクリアランス≧90 mL/分）と比較して，90%信頼区間の下限は 1.25 の閾値を超えなかったものの，$C_{trough,ss}$ の推定値が Q2W 投与時に 32%，Q3W 投与時に 37%高かった。中等度の腎機能障害の部分集団では，腎機能が正常の部分集団と比較して，体重の中央値が低く（それぞれ 53.3 kg 及び 70.4 kg，以下同順），年齢の中央値が高く（68.5 歳及び 53.5 歳），女性被験者の割合が高かった（71.6%及び 55.1%）（図 2.7.2-25，表 2.7.2-24）。これらの共変量の影響により，中等度の腎機能障害の部分集団では，アミバンタマブのクリアランスが低く，曝露量が高かったことが推測される。なお，$C_{max,max}$ 及び $C_{max,ss}$ は，GMR が 0.8～1.25 の範囲内で同程度であった。



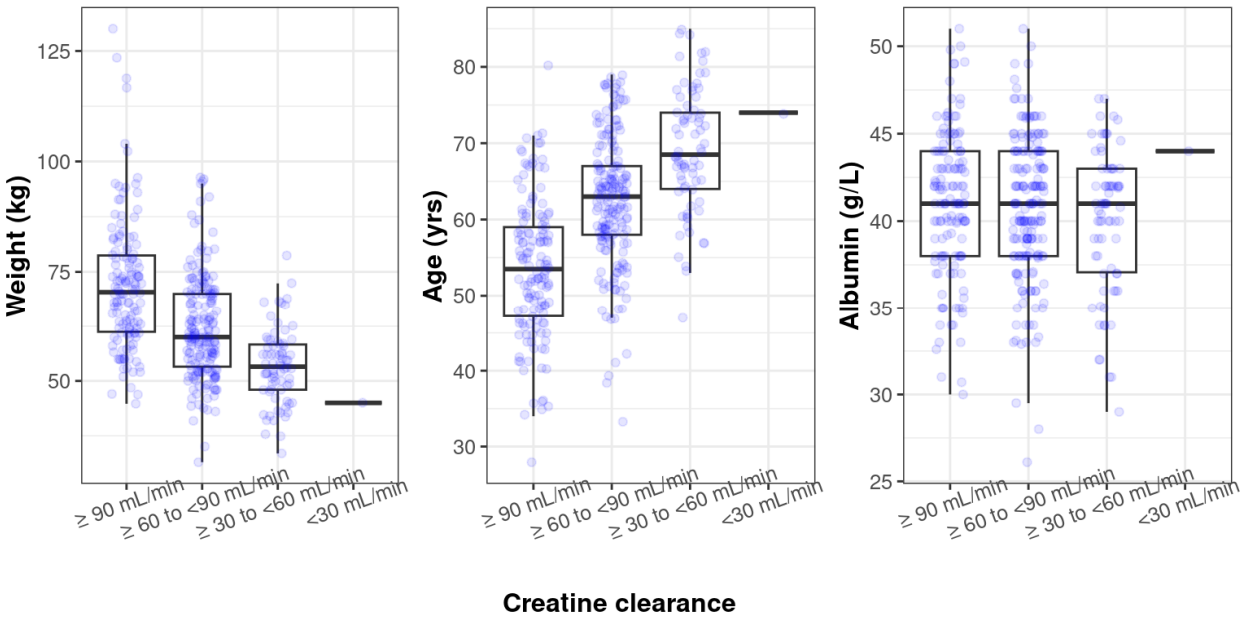

CI=confidence interval; CrCL=creatinine clearance; $C_{trough,ss}$=trough concentration at steady state; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; GMR=geometric mean ratio; N=number of participants; NSC1003=Study PALOMA; NSC2002=Study PALOMA-2; NSC3004=Study PALOMA-3; Q2W=every 2 weeks; SC=subcutaneous; vs=versus; WT=body weight.

図 2.7.2-23 Ami-SC Q2W の申請用法・用量を投与したときの部分集団別の $C_{trough,ss}$（対照集団の推定値に対する GMR 及び 90%信頼区間）




CI=confidence interval; CrCL=creatinine clearance; $C_{trough,ss}$=trough concentration at steady state; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; GMR=geometric mean ratio; N=number of participants; NSC1003=Study PALOMA; NSC2002=Study PALOMA-2; NSC3004=Study PALOMA-3; Q3W=every 3 weeks; SC=subcutaneous; vs=versus; WT=body weight.

図 2.7.2-24 Ami-SC Q3W の申請用法・用量を投与したときの部分集団別の $C_{trough,ss}$（対照集団の推定値に対する GMR 及び 90%信頼区間）




popPK=population pharmacokinetic.
The analysis included 396 SC participants from PALOMA, PALOMA-2, and PALOMA-3 included in popPK analysis.
ベースラインの体重，年齢，及びアルブミンの値に基づくボックスプロットを示す

図 2.7.2-25 腎機能障害の程度別に示した母集団 PK モデルに含まれる共変量（体重，年齢，及びアルブミン）のボックスプロット

表 2.7.2-24 腎機能障害の程度別に要約した母集団 PK モデルに含まれる共変量（体重，体重区分，性別，アルブミン，及び年齢）

| | ≥90 mL/min (N=138) | ≥60 to <90 mL/min (N=183) | ≥30 to <60mL/min (N=74) | <30 mL/min (N=1) | Overall (N=396) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Weight (kg)** | | | | | |
| Mean (SD) | 71.9 (15.0) | 62.1 (11.8) | 53.4 (8.59) | 45.0 (NA) | 63.8 (14.2) |
| Median [Min, Max] | 70.4 [44.8, 130] | 60.0 [31.5, 96.4] | 53.3 [33.5, 78.7] | 45.0 [45.0, 45.0] | 61.2 [31.5, 130] |
| **Weight category** | | | | | |
| <80 kg | 106 (76.8%) | 170 (92.9%) | 74 (100%) | 1 (100%) | 351 (88.6%) |
| ≥80 kg | 32 (23.2%) | 13 (7.1%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 45 (11.4%) |
| **Sex** | | | | | |
| Male | 62 (44.9%) | 61 (33.3%) | 21 (28.4%) | 0 (0%) | 144 (36.4%) |
| Female | 76 (55.1%) | 122 (66.7%) | 53 (71.6%) | 1 (100%) | 252 (63.6%) |
| **Albumin (g/L)** | | | | | |
| Mean (SD) | 41.1 (4.15) | 40.7 (4.08) | 40.0 (4.13) | 44.0 (NA) | 40.7 (4.12) |
| Median [Min, Max] | 41.0 [30.0, 51.0] | 41.0 [26.1, 51.0] | 41.0 [29.0, 47.0] | 44.0 [44.0, 44.0] | 41.0 [26.1, 51.0] |

| | ≥90 mL/min (N=138) | ≥60 to <90 mL/min (N=183) | ≥30 to <60mL/min (N=74) | <30 mL/min (N=1) | Overall (N=396) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Age (yrs)** | | | | | |
| Mean (SD) | 53.6 (9.19) | 62.5 (8.59) | 69.1 (8.09) | 74.0 (NA) | 60.7 (10.4) |
| Median [Min, Max] | 53.5 [28.0, 80.0] | 63.0 [33.0, 79.0] | 68.5 [47.0, 85.0] | 74.0 [74.0, 74.0] | 61.0 [28.0, 85.0] |

N=number of participants; SD=standard deviation.

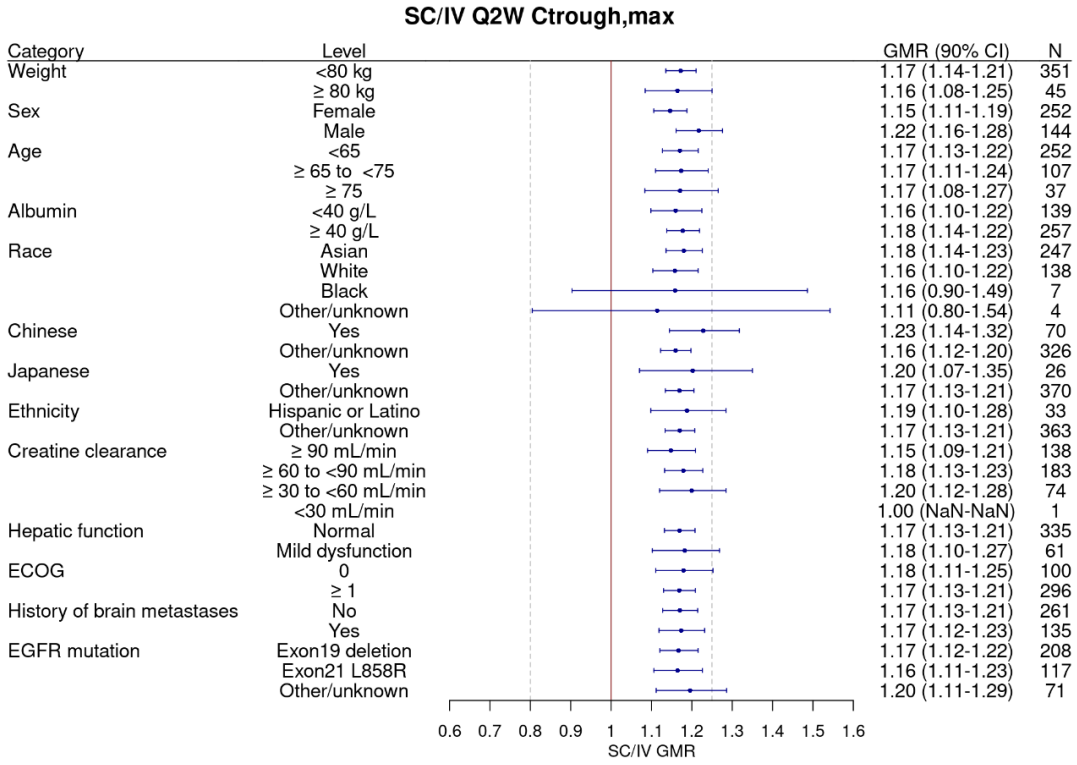
ベースラインの値又はカテゴリに基づく要約統計量を示す

#### 4）部分集団別の Ami-SC 投与時の Ami-IV 投与時に対する曝露量比

シミュレーションにより推定した $C_{trough,max}$ を指標とした Ami-SC 投与時の Ami-IV 投与に対する GMR の 90%信頼区間の下限が，体重（80 kg 未満，80 kg 以上），性別，年齢（65 歳未満，65～75 歳，75 歳以上），ベースラインのアルブミン値（40g/L 未満，40g/L 以上），人種（アジア人，白人，黒人，その他/不明，中国人，非中国人/不明，日本人，非日本人/不明），民族（ヒスパニック系又はラテン系，その他/不明），腎機能（クレアチニンクリアランス≧90，≧60～＜90，≧30～＜60 mL/min），肝機能（NCI-ODWG 基準に基づく正常，軽度の機能障害），ECOG（0，1 以上），脳転移歴（あり，なし），EGFR 変異型別（Exon 19 欠失変異，Exon 21 L858R 変異，その他/不明）の部分集団解析でも非劣性マージンを超えることが確認された（Q2W：図 2.7.2-26，Q3W：図 2.7.2-27）。

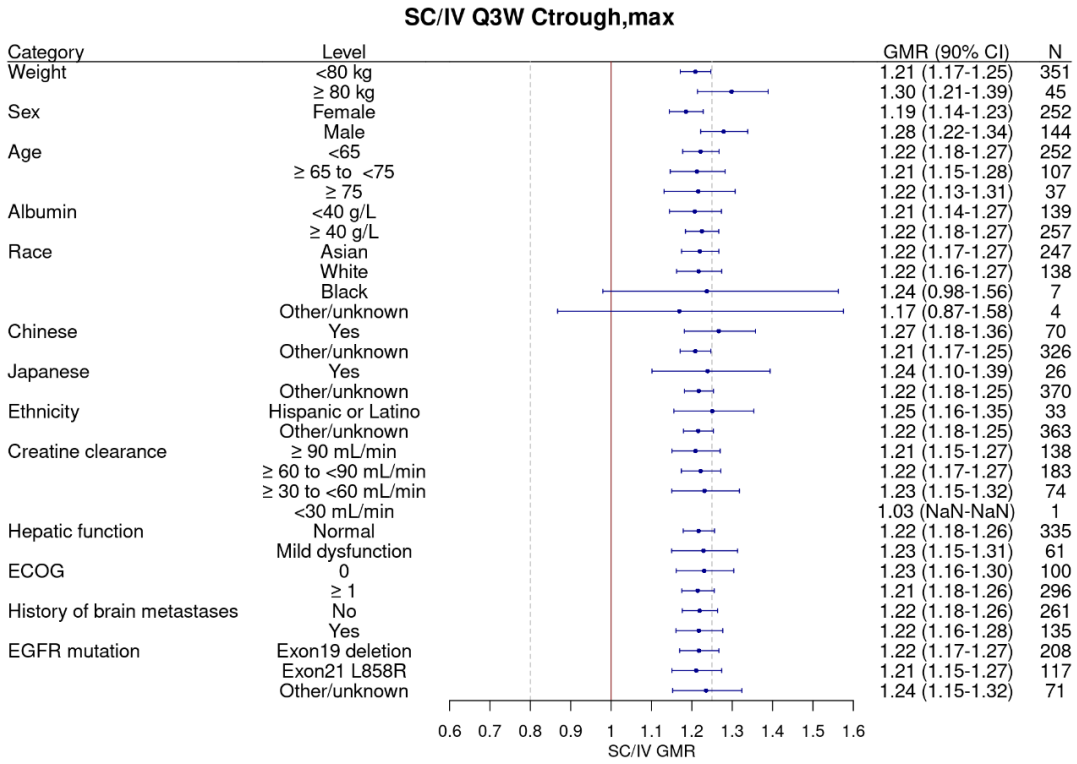
シミュレーションにより推定した $C_{trough,ss}$ を指標としたときも同様に，Ami-SC 投与時の Ami-IV 投与に対する GMR の 90%信頼区間の下限が，体重（80 kg 未満，80 kg 以上），性別，年齢，人種（日本人，非日本人/不明），腎機能（クレアチニンクリアランス≧90，≧60～＜90，≧30～＜60 mL/min），肝機能（NCI-ODWG 基準に基づく正常，軽度の機能障害），EGFR 変異型別（Exon 19 欠失変異，Exon 21 L858R 変異，その他/不明）を含む部分集団解析で非劣性マージンを超えることが確認された（Q2W：M5.3.3.5.1 Attachment Figure 50，Q3W：M5.3.3.5.1 Attachment Figure 54）。

シミュレーションにより推定した Ami-SC 投与時の $C_{max,max}$ はどの部分集団でも IV 投与時を下回った（Q2W：M5.3.3.5.1 Attachment Figure 51，Q3W：M5.3.3.5.1 Attachment Figure 55）。




CI=confidence interval; $C_{trough,max}$=maximum trough concentration (ie, Cycle 2 Day 1 predose); ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR=epidermal growth factor receptor; GMR=geometric mean ratio; IV=intravenous; N=number of participants; Q2W=every 2 weeks; SC=subcutaneous.

図 2.7.2-26 部分集団別の Ami-SC Q2W 投与後の Ami-IV に対する $C_{trough,max}$ の GMR 及び 90%信頼区間




CI=confidence interval; $C_{trough,max}$=maximum trough concentration (ie, Cycle 2 Day 1 predose); ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR=epidermal growth factor receptor; GMR=geometric mean ratio; IV=intravenous; N=number of participants; Q3W=every 3 weeks; SC=subcutaneous.

**図 2.7.2-27 部分集団別の Ami-SC Q3W 投与後の Ami-IV に対する $C_{trough,max}$ の GMR 及び 90%信頼区間**

### 2.7.2.3.1.3 母集団 PK 解析に基づく Ami-SC の薬物動態学的特徴

モデルにより推定された典型的な被験者における Ami-SC の吸収速度定数は 0.0172 $h^{-1}$，ラグタイムは 8.44 時間であった（表 2.7.2-19）。PALOMA-3，PALOMA-2，及び PALOMA 試験でアミバンタマブの皮下投与を受けた NSCLC 患者 396 例の個々のパラメータ推定値に基づくと，$T_{max,ss}$ の中央値は約 3 日（表 2.7.2-23），アミバンタマブの皮下投与によるバイオアベイラビリティの幾何平均値（幾何 CV%）は 66.6%（14.9%）であり，他の mAb のバイオアベイラビリティと同程度であった（Zhao 2013）。総分布容積（$V_1 + V_2$）の幾何平均値（CV%）は 5.69 L（23.8%）であり，皮下投与後のアミバンタマブの分布は，Ami-IV で認められたのと同様に血管系に限局し，血管外への組織分布は限定的であることが示された。線形クリアランスの個々のパラメータ推定値の幾何平均値（CV%）は 0.224 L/日（26.0%）であり，終末相半減期は 18.8 日（34.3%）であった（M5.3.3.5.1 Attachment Table 22）。

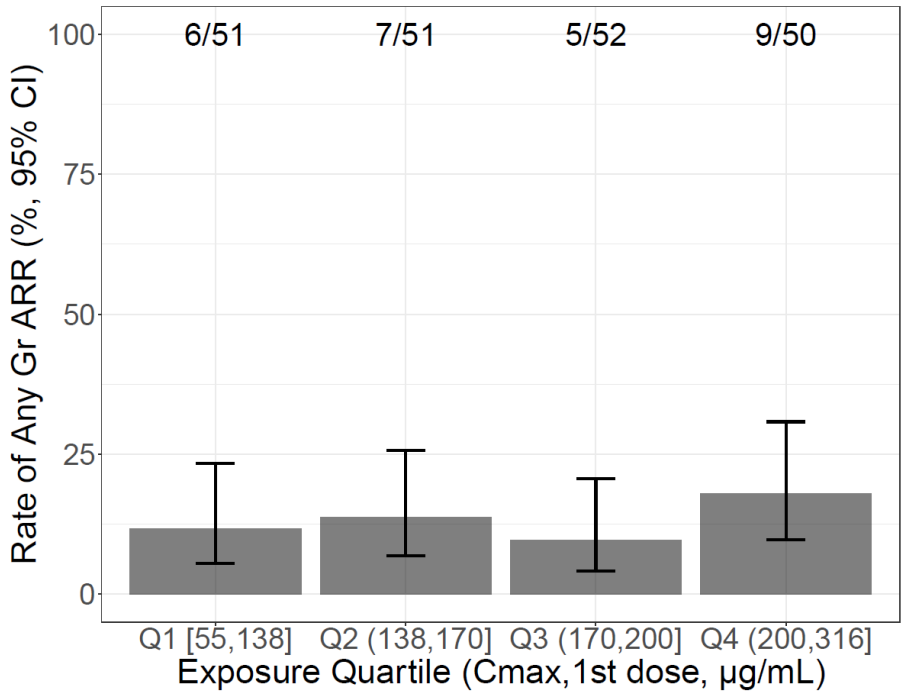
GEN1 製剤と GEN2 製剤の PK に違いが想定されず，GEN2 製剤を投与された被験者は限られていたため，CL，F，$K_a$ に対する GEN1 製剤と GEN2 製剤の共変量効果を個別に検定した。尤度

比検定により，GEN1 製剤と GEN2 製剤の別は，CL，F，$K_a$ に対して，あらかじめ定義された p 値 0.01 に基づき，有意ではなかった（M5.3.3.5.1 Attachment Table 21）。

#### 2.7.2.3.2 安全性に関する E-R 解析（5.3.3.5.1）

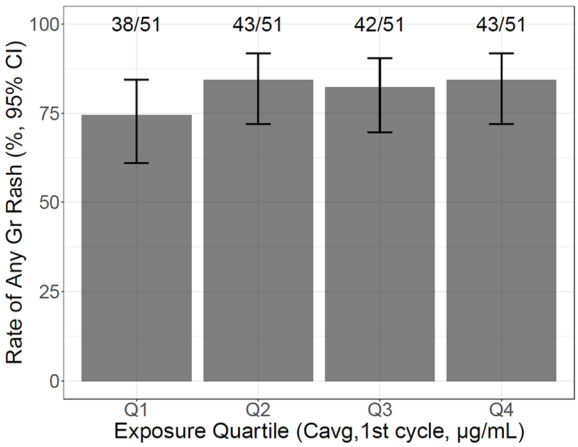
安全性の E-R 解析には，PALOMA-3 でアミバンタマブの SC 投与を受け，個々の PK パラメータ及び安全性のデータが得られた 204 例が含まれた。E-R 解析に用いる曝露量指標として，ARR に対しては初回投与後の曝露量との関連を検討するため $C_{max,1st\ dose}$ を，それ以外の有害事象に対しては $C_{avg,1st\ cycle}$，$C_{max,max}$，及び $C_{trough,max}$ を用いた。これらの曝露量指標は個々の被験者が実際に投与された投与量及び最終母集団 PK モデル（2.7.2.3.1.1 項）による個々の PK パラメータ推定値を用いて算出した。第 2 サイクルよりも前に脱落した被験者の $C_{max,max}$ 及び $C_{trough,max}$ は算出しないこととした。

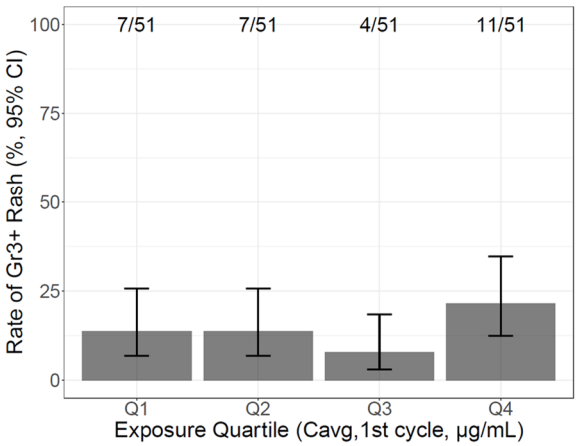
$C_{max,1st\ dose}$ と ARR との間に明らかな E-R 関係はみられなかった（図 2.7.2-28）。$C_{avg,1st\ cycle}$ と低アルブミン血症及び爪囲炎との間にわずかに正の E-R 関係がみられ（図 2.7.2-29），その他の事象（発疹，Grade 3 以上の発疹，悪心，便秘，口内炎，ILD）との間に明らかな E-R 関係はみられなかった（図 2.7.2-29）。

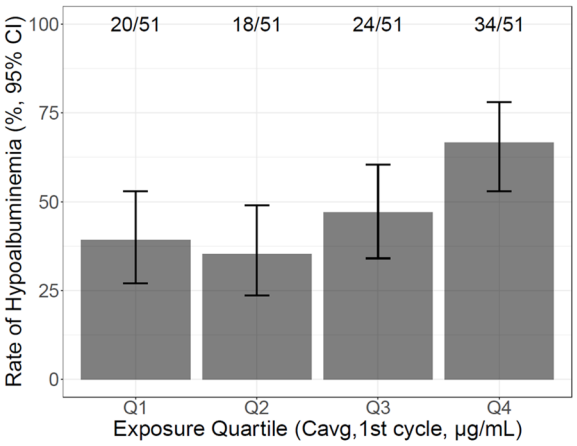


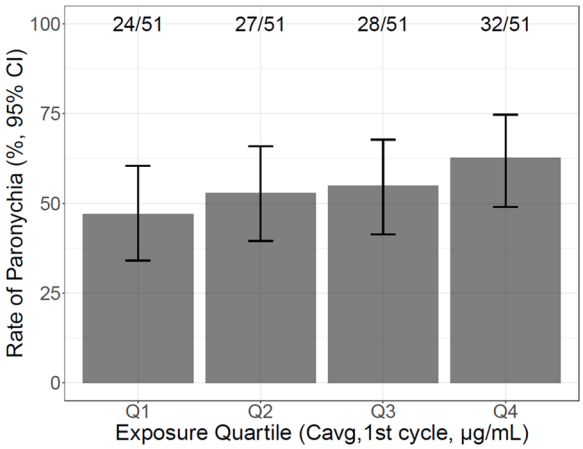

ARR=administration-related reaction; CI=confidence interval; $C_{max,1st\ dose}$=predicted peak concentration after first dose (Cycle 1 Day 1 dose); Gr=grade; Q=quartile.
Each bar represents the event rate per exposure quartile. The error bars represent the 95% CI for the event rate, calculated by the Wilson method. The numbers above the bars represent the number of participants with event over the total number of participants in the exposure quartile. A square bracket indicates the exposure is included in the quartile and a round bracket indicates the exposure is not included in the quartile.

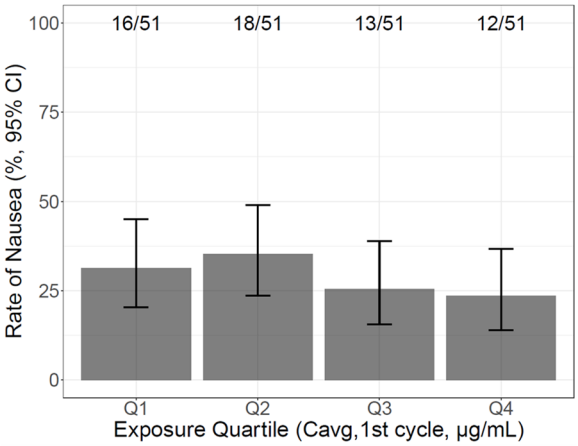
図 2.7.2-28 曝露量四分位別の ARR 発現割合（PALOMA-3，Ami-SC 群）

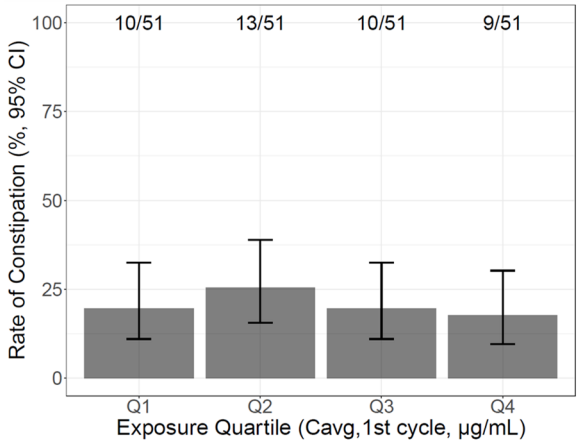

38/51
43/51
42/51
43/51
Rate of Any Gr Rash (%, 95% CI)
100
75
50
25
0
Q1
Q2
Q3
Q4
Exposure Quartile (Cavg,1st cycle, µg/mL)

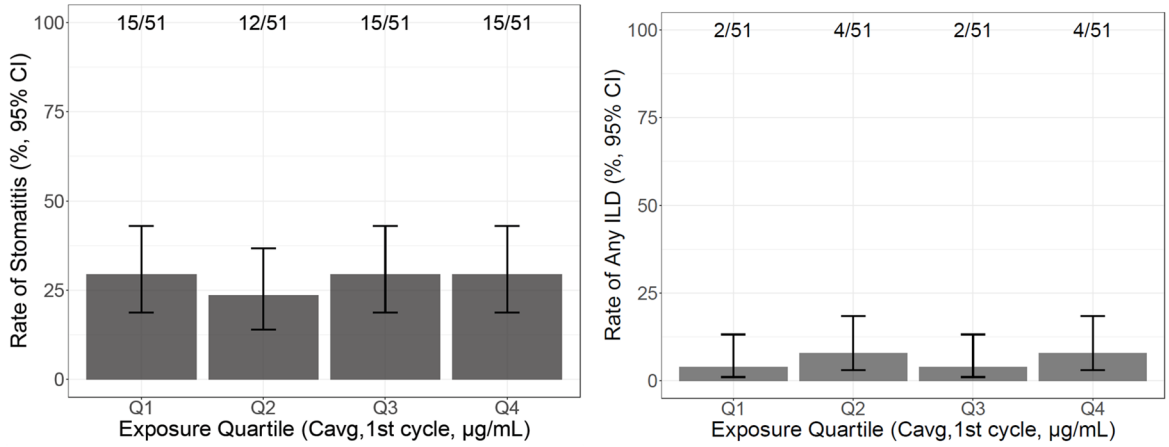

7/51
7/51
4/51
11/51
Rate of Gr3+ Rash (%, 95% CI)
100
75
50
25
0
Q1
Q2
Q3
Q4
Exposure Quartile (Cavg,1st cycle, µg/mL)


20/51
18/51
24/51
34/51
Rate of Hypoalbuminemia (%, 95% CI)
100
75
50
25
0
Q1
Q2
Q3
Q4
Exposure Quartile (Cavg,1st cycle, µg/mL)


24/51
27/51
28/51
32/51
Rate of Paronychia (%, 95% CI)
100
75
50
25
0
Q1
Q2
Q3
Q4
Exposure Quartile (Cavg,1st cycle, µg/mL)


16/51
18/51
13/51
12/51
Rate of Nausea (%, 95% CI)
100
75
50
25
0
Q1
Q2
Q3
Q4
Exposure Quartile (Cavg,1st cycle, µg/mL)


10/51
13/51
10/51
9/51
Rate of Constipation (%, 95% CI)
100
75
50
25
0
Q1
Q2
Q3
Q4
Exposure Quartile (Cavg,1st cycle, µg/mL)




$C_{avg,1st\ cycle}$=predicted average concentration in Cycle 1; CI=confidence interval; Gr=grade; Gr3+=Grade 3 or higher; ILD=interstitial lung disease; Q=quartile.
Each bar represents the event rate per exposure quartile. The error bars represent the 95% CI for the event rate, calculated by the Wilson method. The numbers above the bars represent the number of participants with event over the total number of participants in the exposure quartile. For $C_{avg,1st\ cycle}$, Q1=[59, 215.8], Q2=(215.8, 277], Q3=(277, 320.8], and Q4=(320.8, 531] (units=µg/mL). A square bracket indicates the exposure is included in the quartile and a round bracket indicates the exposure is not included in the quartile.

**図 2.7.2-29 曝露量四分位別の発疹，Grade 3 以上の発疹，低アルブミン血症，爪囲炎，悪心，便秘，口内炎，ILD の発現割合（PALOMA-3，Ami-SC 群）**

$C_{max,max}$ 及び $C_{trough,max}$ を用いた E-R 関係の評価においても $C_{avg,1st\ cycle}$ でみられた E-R 関係と同様の傾向が認められた（M5.3.3.5.1 Attachment Figure 63，Figure 64）。低アルブミン血症及び爪囲炎の発現割合は，$C_{avg,1st\ cycle}$，$C_{max,max}$，及び $C_{trough,max}$ のいずれを指標としたときも，曝露量指標によらず E-R 関係は同様であった（表 2.7.2-25）。なお，注目すべき有害事象のうち VTE は，イベント発生割合が 10%未満であったため E-R 解析を実施しておらず，また Grade 3 以上の ARR を示した被験者は 1 例のみであったため，Grade 3 以上の ARR との関連は検討していない。

**表 2.7.2-25 Ami-SC の曝露量（$C_{avg,1st\ cycle}$，$C_{max,max}$，及び $C_{trough,max}$）と低アルブミン血症及び爪囲炎の発現割合との関連**

| **$C_{avg,1st\ cycle}$** | **Q1 [59, 215.8]** | **Q2 (215.8, 277]** | **Q3 (277, 320.8]** | **Q4 (320.8, 531]** |
|---|---|---|---|---|
| N | 51 | 51 | 51 | 51 |
| Paronychia | 47.1 (34.1 60.5) | 52.9 (39.5 65.9) | 54.9 (41.4 67.7) | 62.7 (49.0 74.7) |
| Hypoalbuminemia | 39.2 (27.0 52.9) | 35.3 (23.6 49.0) | 47.1 (34.1 60.5) | 66.7 (53.0 78.0) |
| **$C_{max,max}$** | **Q1 [113, 375.5]** | **Q2 (375.5, 474]** | **Q3 (474, 567]** | **Q4 (567, 977]** |
| N | 51 | 51 | 51 | 50 |
| Paronychia | 49.0 (35.9 62.3) | 43.1 (30.5 56.7) | 62.7 (49.0 74.7) | 64.0 (50.1 75.9) |
| Hypoalbuminemia | 39.2 (27.0 52.9) | 35.3 (23.6 49.0) | 52.9 (39.5 65.9) | 62.0 (48.2 74.1) |
| **$C_{trough,max}$** | **Q1 [72, 275]** | **Q2 (275, 347]** | **Q3 (347, 422.5]** | **Q4 (422.5, 779]** |
| N | 51 | 51 | 50 | 51 |
| Paronychia | 43.1 (30.5 56.7) | 52.9 (39.5 65.9) | 58.0 (44.2 70.6) | 64.7 (51.0 76.4) |
| Hypoalbuminemia | 43.1 (30.5 56.7) | 33.3 (22.0 47.0) | 54.0 (40.4 67.0) | 58.8 (45.2 71.2) |

$C_{avg,1st\ cycle}$=predicted average concentration in Cycle 1; $C_{max,max}$=maximum peak concentration; $C_{trough,max}$=maximum trough concentration; CI=confidence interval; N=number of participants; Q=quartile.
Amivantamab exposure metrics were split into 4 quartiles (units in µg/mL). Per adverse event and exposure quartile, the response rate with 95% CI is shown. The Wilson method was used to calculate 95% CI. For the exposure quartiles, a square bracket indicates the exposure is included in the quartile and a round bracket indicates the exposure is not included in the quartile.

**結論と考察**

Ami-SC の $C_{max,1st\ dose}$ と ARR との間に明らかな E-R 関係はみられなかった。Ami-SC の曝露量（$C_{avg,1st\ cycle}$，$C_{max,max}$，及び $C_{trough,max}$）と低アルブミン血症及び爪囲炎との間にわずかに正の E-R 関係がみられ，その他の事象（発疹，Grade 3 以上の発疹，悪心，便秘，口内炎，ILD）との間に明らかな E-R 関係はみられなかった。曝露量指標（$C_{avg,1st\ cycle}$，$C_{max,max}$，及び $C_{trough,max}$）によらず E-R 関係は同様であった。

Ami-IV の安全性に関する E-R 解析を $C_{max,max}$ 及び $C_{avg,1st\ cycle}$ を曝露量指標として実施したとき，PAPILLON においてこれら曝露量指標と発疹，爪囲炎，低アルブミン血症の発現割合の間に，MARIPOSA において爪囲炎及び口内炎の発現割合との間に，MARIPOSA-2 において低アルブミン血症の発現割合との間にそれぞれ正の E-R 関係が認められている（令和 5 年 11 月 17 日承認申請 CTD2.7.2.3.1.2(2)，令和 6 年 4 月 8 日承認申請 CTD2.7.2.2.6.2(2)，令和 6 年 5 月 31 日承認申請 CTD2.7.2.3.1.2(2)）。これらは EGFR 及び MET に対するアミバンタマブの標的活性と関連する有害事象であり，正の E-R 関係がみられた有害事象は Ami-SC と Ami-IV で共通していた。

Ami-SC の曝露量の増加に伴う低アルブミン血症及び爪囲炎の発現割合の上昇はわずかであり，$C_{trough,max}$ の四分位点で分割した各群のうち，2 倍以上の曝露量の違いのある Q1 と Q4 で低アルブミン血症の発現割合はそれぞれ 43.1%及び 58.8%，爪囲炎の発現割合はそれぞれ 43.1%及び 64.7%であった（表 2.7.2-25）。Ami-SC の $C_{trough,max}$ 及び $C_{trough,ss}$ は Ami-IV よりそれぞれ 1.15 倍及び 1.43 倍高い（表 2.7.2-21）が，Ami-SC と Ami-IV の $C_{trough,max}$ の違いによる安全性への影響は限定的であることが推測される。PALOMA-3 でこれら有害事象の発現割合は，爪囲炎（Ami-SC 群 53.9%，Ami-IV 群 51.4%，以下同順），低アルブミン血症（46.6%，36.7%），発疹（46.1%，43.3%），口内炎（27.7%，32.9%）であり，Ami-SC 群と Ami-IV 群で大きな違いはなく（2.7.4.2.1.2），有害事象等の安全性による治験薬の投与中止・中断・減量にも投与群間で不均衡はない（2.7.4.2.1.1）。以上の所見から，Ami-SC の $C_{trough}$ が Ami-IV の $C_{trough}$ より高いことが臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

### 2.7.2.3.3 Ami-SC の薬物動態学的・薬力学的特徴

母集団 PK 解析に基づき，Ami-SC の PK は SC 投与後の吸収を除いて Ami-IV と同様であることが示された。

- Ami-SC の母集団 PK モデルには，Ami-IV の母集団 PK モデルと同様に，$V_1$ と $V_2$，及び CL に対する共変量としてベースラインの体重，$V_1$ と CL に対する共変量として性別，CL に対する共変量としてベースラインのアルブミン及び年齢が含まれた。さらに $K_a$ に対して年齢

が，F に対して BMI が有意な共変量として特定されたが，$K_a$及び F への影響の程度はわずかであった（2.7.2.3.1.1 項）。

- 典型的な被験者における Ami-SC の $K_a$は 0.0172 $h^{-1}$，ラグタイムは 8.44 時間と推定された。$T_{max,ss}$の中央値は約 3 日，アミバンタマブの皮下投与によるバイオアベイラビリティの幾何平均値（CV%）は 66.6%（14.9%）であり，他の mAb のバイオアベイラビリティと同程度であった（2.7.2.3.1.3 項）。
- 総分布容積（$V_1 + V_2$）の幾何平均値（CV%）は 5.69 L（23.8%）であり，Ami-IV で認められたのと同様にアミバンタマブは血管系に限局し，血管外への組織分布は限定的であることが示された（2.7.2.3.1.3 項）。
- 線形クリアランスの個々のパラメータ推定値の幾何平均値（CV%）は 0.224 L/日（26.0%）であり，終末相半減期は 18.8 日（34.3%）であった（2.7.2.3.1.3 項）。

Ami-SC を投与したときの平均血清 EGFR 及び MET 濃度は，初回投与後に顕著に減少し，投与期間中低濃度で維持された（2.7.2.2.1.3 項）。Ami-IV の臨床用法・用量でみられた傾向（令和 5 年 11 月 17 日承認申請 CTD2.7.2.2.1.2(2)3)）と同様であった。

本申請にあたり，ヒトにおける rHuPH20 の PK は検討していないが，rHuPH20 を配合した他の皮下投与製剤（トラスツズマブ）を投与した臨床試験にて，rHuPH20 は全測定時点において検出限界（0.6144 ng/mL）未満であったことから（Kirschbrown 2019），局所投与された rHuPH20 は全身循環へほとんど移行せず局所で作用すると考えられる。

### 2.7.2.3.4 内因性・外因性要因が Ami-SC の薬物動態に与える影響

#### 2.7.2.3.4.1 体重

Ami-IV と同様に Ami-SC でも体重別（カットオフ：80 kg）の用法・用量を設定した（2.7.2.3.5 項）。以下の所見に基づき，体重区分（80 kg 以上，80 kg 未満）に基づく用量設定は Ami-SC の曝露量に臨床的に意味のある影響を与えないと考えられた。

**(1) Q2W 投与時**

PALOMA-3 で第 2 サイクル第 1 日目投与後の血清中アミバンタマブ濃度推移に体重区分 80 kg 未満又は 80 kg 以上で違いはみられなかった。また，第 2 サイクル第 1 日目の $C_{trough}$及び $AUC_{D1-D15}$，第 4 サイクル第 1 日目の $C_{trough}$の実測値，並びに母集団 PK モデルにより推定した $AUC_{D1-D15}$の値は，いずれも体重区分 80 kg 未満又は 80 kg 以上で同程度であった（2.7.2.2.3.2(2)項）。

PK シミュレーションに基づき，Ami-SC Q2W 投与時の曝露量は体重 80 kg 以上と体重 80 kg 未満の部分集団間で同程度と推定された（2.7.2.3.1.2(2)1)項）。

PALOMA-3 試験に基づき，どちらの体重区分（80 kg 未満，80 kg 以上）でも，Ami-SC の $C_{trough}$及び $AUC_{D1-D15}$の平均値は Ami-IV 投与時を上回った（2.7.2.2.3.2(2) 項）。

PK シミュレーションにより推定した $C_{trough,max}$及び $C_{trough,ss}$を指標とした Ami-SC Q2W 投与時の Ami-IV Q2W 投与に対する GMR の 90%信頼区間の下限が，体重区分別（80 kg 未満，80 kg 以上）の部分集団解析でも非劣性マージンを超えることが確認された（2.7.2.3.1.2(2)4)項）。

以上より，体重区分によらず，Ami-SC の Q2W 投与は Ami-IV の Q2W 投与と同程度の有効性を維持することができ，また体重区分は Ami-SC Q2W 投与時の安全性に影響しうる曝露量の変動をもたらさないと考えられた。

(2) Q3W 投与時

PALOMA-2 で第 2 サイクル第 1 日目及び第 5 サイクル第 1 日目の $C_{trough}$ に体重区分 80 kg 未満又は 80 kg 以上で違いはみられなかった（表 2.7.2-26）。

PK シミュレーションに基づき，Ami-SC Q3W 投与時の曝露量は体重 80 kg 以上と体重 80 kg 未満の部分集団間で同程度と推定された（2.7.2.3.1.2(2)1)項）。

PK シミュレーションにより推定した $C_{trough,max}$ 及び $C_{trough,ss}$ を指標とした Ami-SC Q3W 投与時の Ami-IV 投与に対する GMR の 90%信頼区間の下限が，体重区分別（80 kg 未満，80 kg 以上）の部分集団解析でも非劣性マージンを超えることが確認された（2.7.2.3.1.2(2)4)項）。

PALOMA-2 と PAPILLON，MARIPOSA-2 の試験間比較に基づき，どちらの体重区分（80 kg 未満，80 kg 以上）でも，Ami-SC の $C_{trough}$ の平均値は Ami-IV 投与時を上回った（表 2.7.2-26，表 2.7.2-27）。

以上より，体重区分によらず，Ami-SC の Q3W 投与は Ami-IV の Q3W 投与と同程度の有効性を維持することができ，また体重区分は Ami-SC Q3W 投与時の安全性に影響しうる曝露量の変動をもたらさないと考えられた。

表 2.7.2-26 Ami-SC Q3W 投与時の体重区分別のアミバンタマブの曝露量（PALOMA-2）

| Pharmacokinetics of amivantamab<br>mean (SD) | Weight category <80 kg, Cohort 2 | Weight category 80 or >80 kg, Cohort 2 | Weight category <80 kg, Cohort 3 | Weight category 80 or >80 kg, Cohort 3 | Weight category <80 kg, Cohort 3b | Weight category 80 or >80 kg, Cohort 3b |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Cycle 2 Day 1** | | | | | | |
| n | 19 | 4 | 16 | 4 | 4 | 0 |
| $C_{trough}$, µg/mL | 424 (87.7) | 436 (143) | 529 (116) | 526 (123) | 519 (65.4) | - |
| **Cycle 5 Day 1** | | | | | | |
| n | 12 | 2 | 24 | 2 | | |
| $C_{trough}$, µg/mL | 196 (73.7) | 190 - 200 | 235 (76.4) | 239 - 249 | | |

Individual values are shown for n<3
Modified from:
TABPK09program: T_sum_61186372NSC2002_v01.sas, output: 05, created: 23APR2024
TABPK09program: T_sum_61186372NSC2002_v01.sas, output: 06, created: 23APR2024
TABPK09program: T_sum_61186372NSC2002_v01.sas, output: 07, created: 23APR2024

表 2.7.2-27 Ami-IV Q3W 投与時の体重区分別のアミバンタマブの曝露量（PAPILLON, MARIPOSA-2）

| Pharmacokinetics of amivantamab<br>mean (SD) | PAPILLON<br>Weight category <80 kg, Arm A | PAPILLON<br>Weight category 80 or >80 kg, Arm A | MARIPOSA-2<br>Weight category <80 kg, Arm C | MARIPOSA-2<br>Weight category 80 or >80 kg, Arm C |
|---|---|---|---|---|
| **Cycle 2 Day 1** | | | | |
| n | 91 | 11 | 65 | 8 |
| $C_{trough}$, µg/mL | 371 (110) | 332 (95.3) | 386 (85.7) | 281 (81.6) |

| Pharmacokinetics of amivantamab<br>mean (SD) | PAPILLON<br>Weight category <80 kg, Arm A | PAPILLON<br>Weight category 80 or >80 kg, Arm A | MARIPOSA-2<br>Weight category <80 kg, Arm C | MARIPOSA-2<br>Weight category 80 or >80 kg, Arm C |
|---|---|---|---|---|
| **Cycle 5 Day 1** | | | | |
| n | 62 | 8 | 39 | 7 |
| $C_{trough}$, µg/mL | 175 (169) | 134 (56.0) | 175 (73.7) | 139 (70.9) |

Modified from:
program: T_sum_CD230007_v01.sas, output: 01, created: 11AUG2023
program: T_sum_CD230015_v02.sas, output: 01, created: 10OCT2023

### 2.7.2.3.4.2 日本人と非日本人

以下の所見に基づき，日本人と非日本人の別は Ami-SC Q2W 及び Q3W 投与時の曝露量に臨床的に意味のある影響を与えないと考えられた。

PALOMA-3 で第 2 サイクル第 1 日目投与後の血清中アミバンタマブ濃度推移に日本人と非日本人で違いはみられなかった。また，第 2 サイクル第 1 日目の $C_{trough}$ 及び $AUC_{D1\text{-}D15}$，第 4 サイクル第 1 日目の $C_{trough}$，並びに母集団 PK モデルにより推定した $AUC_{D1\text{-}D15}$ の値は，いずれも日本人と非日本人で同程度であった（2.7.2.2.3.2(1)項）。

PALOMA-2 コホート 2，3b で日本人と非日本人のアミバンタマブの PK に明らかな差異はみられなかった（2.7.2.2.2.2(2)項）。

PK シミュレーションに基づき，Ami-SC Q2W 又は Q3W 投与時の曝露量は日本人と非日本人で同程度と推定された（2.7.2.3.1.2(2)2)項）。また，PK シミュレーションにより推定した $C_{trough,max}$ 及び $C_{trough,ss}$ を指標とした Ami-SC 投与時の Ami-IV 投与時に対する GMR の 90%信頼区間の下限が，日本人の部分集団解析でも非劣性マージンを超えることが確認された（2.7.2.3.1.2(2)4)項）。

なお，Ami-SC の投与を受けた日本人患者のうち体重 80 kg 以上の患者は PALOMA-3 の 1 例，PALOMA-2 で Q3W の投与を受けた 1 例のみであったため，日本人で体重区分別の曝露量比較はしていないが，体重区分別，日本人と非日本人別の曝露量は同程度であったことを踏まえ，日本人患者の体重区分別曝露量に違いはないと考えられる。

### 2.7.2.3.4.3 肝機能及び腎機能

アミバンタマブは EGFR 及び MET の細胞外ドメインに高い特異性で結合する IgG1 型抗体であることから，アミバンタマブは内因性 IgG1 型抗体と同様の消失経路に従うと予想され，異化経路を経てペプチドとアミノ酸に分解されると考えられる。したがって，腎排泄及び肝酵素を介した代謝は主要な消失経路とはならず，肝機能又は腎機能の変動は，アミバンタマブの消失に影響しないと考えられる。一般的に，肝機能障害及び腎機能障害は mAb の PK に大きな影響を及ぼさないことが知られている（Mould and Meibohm 2016）。

母集団 PK 解析に基づき，肝機能（NCI-ODWG 基準に基づく正常，軽度の機能障害）別の部分集団において Ami-SC の曝露量の推定値は同程度であった（2.7.2.3.1.2(2)3)項）。肝機能障害の部分集団に対する用量調節は Ami-IV と同様，Ami-SC においても不要と考えられた。

母集団 PK 解析に基づき，中等度の腎機能障害の部分集団（クレアチニンクリアランス≧30～＜60mL/分）では，腎機能が正常の部分集団（クレアチニンクリアランス≧90 mL/分）と比較して，$C_{trough,ss}$ の推定値が Q2W 投与時に 32%，Q3W 投与時に 37%高かった（90%信頼区間の下限は 1.25 の閾値内）。これは中等度の腎機能障害の部分集団では体重の中央値が低く，年齢の中央値が高く，女性被験者の割合が高かったために，これらの共変量が腎機能障害の影響に交絡した可能性がある（2.7.2.3.1.2(2)3)項）。シミュレーションにより推定した $C_{trough,max}$ を指標とした Ami-SC 投与時の Ami-IV 投与に対する GMR の 90%信頼区間の下限が腎機能障害の程度別の部分集団でも非劣性マージンを超えることが確認されたこと（2.7.2.3.1.2(2)4)項），Ami-SC 投与時に曝露量依存的な安全性の懸念の大きな増大はなかったこと（2.7.2.3.2 項），前述のとおり Ami-SC 投与時の $C_{max,max}$ 及び $C_{max,ss}$ の推定値は腎機能が正常の部分集団と同程度であったことに基づき，中等度腎機能障害の部分集団に対する用量調節は Ami-IV と同様，Ami-SC においても不要とし，個々の患者の副作用発現状況に応じてアミバンタマブを減量することが適切と考えられた。

#### 2.7.2.3.4.4 年齢

母集団 PK 解析に基づき年齢は CL 及び $K_a$ に対する共変量として特定された。

- Q2W：$C_{trough,ss}$ の推定値は 65 歳未満の部分集団に対し 65 歳以上 75 歳未満の部分集団で 14%，75 歳以上の部分集団で 16%高かった（図 2.7.2-23）。
- Q3W：$C_{trough,ss}$ の推定値は 65 歳未満の部分集団に対し 65 歳以上 75 歳未満の部分集団で 17%，75 歳以上の部分集団で 21%高かった（図 2.7.2-24）。

Ami-SC 投与時に曝露量依存的な安全性の懸念の大きな増大はなかったこと（2.7.2.3.2 項）を考慮すると，年齢区分別の曝露量の違いは安全性上問題となる影響を及ぼすものではなく，年齢による用量調節は不要と考えられた。

#### 2.7.2.3.4.5 性別

母集団 PK 解析に基づき性別は CL 及び $V_1$ に対する共変量として特定された。

女性の $C_{trough,ss}$ の推定値は Q2W 投与時に 22%，Q3W 投与時に 26%，男性と比べて高かった（2.7.2.3.1.2(2)3)項）。Ami-SC 投与時に曝露量依存的な安全性の懸念の大きな増大はなかったこと（2.7.2.3.2 項），男女で有害事象の発現割合に明らかな違いがなかったこと【2.7.4.5.1.1(2)】に基づき，曝露量の違いは安全性上問題となる影響を及ぼすものではないと考えられる。

シミュレーションにより推定した $C_{trough,max}$ を指標とした Ami-SC 投与時の Ami-IV 投与に対する GMR の 90%信頼区間の下限が男女別の部分集団でも非劣性マージンを超えることが確認された（2.7.2.3.1.2(2)4)項）。したがって，男女ともに，Ami-IV 投与時のベネフィットは Ami-SC でも保たれると考えられる。

以上のことから，Ami-IV 投与時と同様に，Ami-SC でも性別による用量調節は不要と考えられる。

#### 2.7.2.3.4.6 疾患及び治療ライン

Ami-SC の PK に疾患及び治療ラインによる差は認められなかった。

- Ami-SC 投与時の推定曝露量（$C_{trough,ss}$，$C_{max,max}$，$C_{max,ss}$）は EGFR 変異型別（Exon 19 欠失変異，Exon 21 L858R 変異，その他/不明）の部分集団間で同程度であった（2.7.2.3.1.2(2)3)項）。
- PALOMA-2 コホート 1 及び 6 の曝露量は実測値及び PK シミュレーションに基づき，PALOMA-3 と同程度であった（それぞれ 2.7.2.2.2.2(1)項，2.7.2.3.1.2(2)3)項）。このことから，Ami-IV に対する Ami-SC の非劣性を示した PALOMA-3 の結果を MARIPOSA の集団へ外挿することが支持された。

#### 2.7.2.3.4.7 薬物間相互作用

前項に記載のとおり，腎排泄及び肝酵素を介した代謝はアミバンタマブの主要な消失経路とはならないため，併用薬による腎排泄機能又は肝酵素による代謝能の変動を介した薬物動態学的薬物間相互作用は生じないと考えられる。また，アミバンタマブは EGFR 及び MET に高い特異性で結合する抗体であるため，アミバンタマブが併用薬の PK を変化させることもないと予想される。したがって，ラゼルチニブ及び化学療法薬を含む併用薬との薬物間相互作用は想定されない。以下のとおり，臨床試験でアミバンタマブと併用薬の薬物動態学的相互作用はみられなかった。

MARIPOSA を含む統合データの母集団 PK 解析では，Ami-IV 単独投与と Ami-IV とラゼルチニブ併用投与でアミバンタマブの曝露量は同程度であった（令和 6 年 4 月 8 日承認申請時 CTD2.7.2.2.4.2）。

MARIPOSA を含む統合データの母集団 PK 解析では，ラゼルチニブの曝露量は，アミバンタマブとの併用投与でも単独投与でも同程度であった（令和 6 年 4 月 8 日承認申請時 CTD2.7.2.2.4.1）。

PAPILLON を含む統合データの母集団 PK 解析では，Ami-IV を単独投与したときと，カルボプラチン並びにペメトレキセドと併用投与したときのアミバンタマブの曝露量は同程度であった（令和 5 年 11 月 17 日承認申請時 CTD2.7.2.3.2.4）。

PALOMA-3 で Ami-SC と併用したときの血漿中ラゼルチニブ濃度は Ami-IV 試験でみられた値と同程度であった（2.7.2.2.3.2(3)項）。

#### 2.7.2.3.4.8 原薬の製法変更

PALOMA コホート 3a で GEN1 製剤を投与した被験者とコホート 4a で GEN2 製剤を投与した被験者との間で PK は同様であった（2.7.2.2.1.2 項）。また，PALOMA のコホート 4a で GEN2 製剤を投与した被験者の PK と PALOMA-3 で Ami-SC を投与した被験者の第 4 サイクルの第 1 日目（いずれの被験者もこの時点より前に GEN1 を投与）の PK も同様であった（表 2.7.2-28）。

表 2.7.2-28 PALOMA のコホート 4a で GEN2 製剤を投与した被験者の PK と PALOMA-3 で GEN1 製剤を投与した被験者の第 4 サイクルの第 1 日目の PK

| PK Parameter | GEN2 (PALOMA Cohort 4a) | GEN1 (PALOMA-3 Amivantamab SC Arm) | GMR (90% CI) |
|---|---|---|---|
| | Geometric Mean, n | | |
| **Cycle 4 Day 1** | | | |
| $C_{trough}$ (μg/mL) | 217 (n=15) | 206 (n=98) | 1.05 (0.887 - 1.251) |

CI=confidence interval; $C_{trough}$=observed serum (or other biological fluids) concentration immediately prior to the next administration; GEN1=initial drug substance manufacturing process for amivantamab SC formulation; GEN2=[redacted] bioreactor process for amivantamab; GMR=geometric mean ratio; PK=pharmacokinetic; SC=subcutaneous.

また，母集団 PK 解析には PALOMA-3 で GEN2 製剤の投与を受けた 17 例の PK データが含まれ，GEN1 製剤と GEN2 製剤の別は母集団 PK パラメータに有意な影響を与えないことが示された（2.7.2.3.1.3 項）。

GEN1 製剤と GEN2 製剤を投与された被験者の間で，アミバンタマブ又は rHuPH20 の免疫原性に差は認められなかった（2.7.2.2.1.4 項）。

品質（2.3.S.2.6）及び上記の PK 評価から得られた結果から，GEN1 及び GEN2 の原薬/製剤は同等であり，原薬の製法変更は Ami-SC の品質，安全性及び有効性に影響を及ぼさないと考えられた。

### 2.7.2.3.5 用法・用量の設定根拠

Ami-SC の推奨用法・用量は PALOMA の結果に基づき下記のとおり設定した。

- PALOMA コホート 2a で Ami-SC を Q2W 投与したときに得られた第 2 サイクル第 1 日目投与後の AUC に基づくと，Ami-SC のバイオアベイラビリティは約 65%と推定された。したがって，1,050 mg（体重 80 kg 以上の場合 1,400 mg）の Ami-IV 投与と同等な AUC を与える Ami-SC の用量は，1,615 mg（体重 80 kg 以上の場合 2,154 mg）と推定された。さらに，投与ボリュームの利便性を考慮して，Ami-SC Q2W の推奨用量は 1,600 mg（体重 80 kg 以上の場合 2,240 mg）［10 mL/14 mL（160 mg/mL）］とした（令和 4 年 3 月 29 日 P6832 医薬品第 II 相試験終了後相談資料）。
- PK シミュレーションにより，Ami-SC を 1,600 mg（体重 80 kg 以上の場合 2,240 mg）で Q2W 投与したときの曝露量を予測すると，第 2 サイクル第 1 日目及び定常状態における $C_{trough}$ 及び AUC は Ami-SC で Ami-IV に対し非劣性であることが予想された（令和 4 年 3 月 29 日 P6832 医薬品第 II 相試験終了後相談資料）。
- PALOMA コホート 5a で Ami-SC 2,560 mg（体重 80 kg 以上の場合 3,360 mg）を Q3W 投与したときの $C_{trough}$ 及び AUC は，Ami-IV の承認用法・用量を Q3W 投与した場合より 26～47%高いことが示された（表 2.7.2-3）。このため，全身曝露量が Ami-IV の Q3W に劣らない，かつ必要以上に高くならないように，Ami-SC Q3W の推奨用量を 7%低い 2,400 mg（体重 80 kg 以上の場合 3,360 mg）とした。また，PALOMA コホート 5a で Ami-SC 2,560 mg（体重 80 kg 以上の場合 3,360 mg）を投与したときの IRR の発現割合は Q2W と比較して高く［Q3W：20%（5/25），Q2W：12%（3/25）］，Grade 2 の IRR の発現割合も SC Q2W と

比較して高かった［Q3W：20%（5/25），Q2W：4%（1/25）］ことを踏まえ，IRR の軽減のため，Ami-SC Q3W 第 1 サイクル第 1 日目の推奨用量を Q2W と同じ 1,600 mg（体重 80 kg 以上の場合 2,240 mg）とした。

- PK シミュレーションにより，Ami-SC Q3W の第 1 サイクル第 1 日目の用量を 1,600 mg（体重 80 kg 以上の場合 2,240 mg），第 1 サイクル第 8 日目以降の用量を 2,400 mg（体重 80 kg 以上の場合 3,360 mg）としたときの曝露量を予測すると，IV 投与と SC 投与の第 2 サイクル第 1 日目及び定常状態における $C_{trough}$ 及び AUC は Ami-SC で Ami-IV に対し非劣性であることが予想された（2.7.2.3.1.2(1)項）。

当該用法・用量を設定した PALOMA-3 の主要評価項目である血清中アミバンタマブの Cycle 2 Day 1 の $C_{trough}$ 及び Cycle 2 の $AUC_{D1\text{-}D15}$ において，Ami-IV 群（Q2W 投与）に対する Ami-SC 群（Q2W 投与）の非劣性が示されたこと（2.7.2.2.3.2 項），PALOMA-3 及び PALOMA-2 において，アミバンタマブ SC 製剤の投与によりアミバンタマブ IV 製剤と同様の有効性及び安全性が Q2W，Q3W 投与時ともに認められたこと，並びに PK シミュレーションで予測したとおり，PALOMA-2 における Ami-SC Q3W 2,400 mg（体重 80 kg 以上の場合 3,360 mg）投与時の第 2 サイクル第 1 日目及び定常状態の $C_{trough}$ の平均値は，Ami-IV の第 3 相試験（PAPILLON 及び MARIPOSA-2）における Q3W 投与時の第 2 サイクル第 1 日目及び定常状態の $C_{trough}$ の平均値を上回り，Ami-IV と同程度の有効性を維持することができると考えられたことから（2.7.2.3.7 項），当該用法・用量を申請用法・用量として設定した。

国内からは，日本人と非日本人に Ami-IV を投与したときの PK 及び薬力学に違いがないこと（令和 5 年 11 月 17 日承認申請時 CTD2.7.2），Ami-IV 投与時の安全性に国内外差が認められていないことに基づき，PALOMA-3 及び PALOMA-2 に参加した。PALOMA-3 及び PALOMA-2 の試験成績から，Ami-SC 投与時の PK に日本人と非日本人で違いがなかったこと（2.7.2.3.4.2 項），有効性及び安全性プロファイルに日本人と非日本人の間で明確な差が認められなかったこと【2.7.3】【2.7.4】に基づき，PALOMA-3 及び PALOMA-2 で設定した用法・用量は，日本人においても適切と考えられる。

#### 2.7.2.3.6 曝露量（$C_{trough}$ 及び AUC）を Ami-SC の有効性を担保するための指標として用いることの適切性について

以下の理由から，曝露量（$C_{trough}$ 及び AUC）を指標とし，Ami-SC の Ami-IV に対する曝露量の非劣性を示すことで，Ami-SC の有効性を説明することは可能と考えられる。

- アミバンタマブは，EGFR 及び MET に結合することによりリガンド依存性の受容体活性化を阻害し，さらに下流シグナル伝達を抑制することにより腫瘍の増殖及び進行を抑制する。したがって，Ami-IV 投与時の有効性を Ami-SC でも維持するためには，EGFR 及び MET を介したシグナル伝達抑制を継続して達成するために，Ami-IV 投与時を下回らない一定の曝露量を維持することが重要と考えられる。実際に，分子標的薬の IV 製剤から SC 製剤のブリッジングには $C_{trough}$ 及び AUC の非劣性を示すことにより有効性を担保するアプローチが用いられている（Ait-Oudhia 2024）。

- Ami-IV 投与時に 350～1,750 mg の用量範囲で線形の PK が認められ，遊離可溶性 EGFR 及び MET は 700 mg 以上の用量で完全に飽和した（令和 5 年 11 月 17 日承認申請 CTD2.7.2.2.1.2(2)2)，CTD2.7.2.2.1.2(2)3)）。700 mg 以上の用量を投与したときに腫瘍縮小効果が認められ，$C_{trough}$ と病変径のベースラインからの最大変化率を指標に予備的に検討した E-R 関係は 700 mg 以上の用量において平坦であった（2.7.2.5.1.1 項）。また，Ami-IV の 1,050～1,750 mg の投与を受けた EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC 患者のデータを用いた E-R 解析において，アミバンタマブの第 2 サイクル第 1 日目の $C_{trough}$ の増加に伴い ORR が増加する傾向が認められ，総じて Ami-IV の申請用法・用量投与時の曝露量範囲において良好な治療効果が認められた（2.7.2.5.1.2 項，Haddish-Berhane 2024）。これらはアミバンタマブの有効性を担保する指標として $C_{trough}$ 及び AUC を用いることを支持する知見及び結果と考えられる。
- Ami-IV で第 2 サイクル第 1 日目の $C_{trough}$ と有効性指標との関連がみられている（2.7.2.5.1.1 項，2.7.2.5.1.2 項，Haddish-Berhane 2024）ことに基づき，第 2 サイクル第 1 日目の曝露量指標がアミバンタマブの有効性を担保するための曝露量指標として適切と考えられる。
- PALOMA-3 の結果から，曝露量指標（第 2 サイクル第 1 日目及び定常状態の $C_{trough}$ 及び AUC）における Ami-SC の Ami-IV に対する非劣性が確認され（2.7.2.2.3.2 項），副次評価項目である ORR についても Ami-SC の Ami-IV に対する非劣性が確認された【2.7.3.3.2.1】。これらはアミバンタマブの有効性を担保する指標として $C_{trough}$ 及び AUC を用いることを支持すると考えられる。

### 2.7.2.3.7 薬物動態の観点から Ami-SC Q3W の有効性及び安全性を支持する説明

Ami-SC Q3W を投与し有効性を評価した PALOMA-2 の試験成績に加え，Ami-SC Q3W の有効性は薬物動態の観点から以下のとおり支持される。

- 2.7.2.3.6 項に記載したとおり，アミバンタマブの薬力学及び有効性に関する E-R 関係に基づき，Ami-SC の Ami-IV に対する $C_{trough}$ 及び AUC の非劣性を示すことで，Ami-SC の有効性が担保できると考えられる。実際に PALOMA-3 において，これら曝露量指標における非劣性とともに有効性指標についても Ami-SC 群の Ami-IV 群に対する非劣性が確認された。
- PAPILLON 及び MARIPOSA-2 において Ami-IV の承認用法・用量を Q3W 投与したとき，アミバンタマブの曝露量指標（$C_{trough,1st}$，$C_{trough,max}$，$C_{avg,1st\ cycle}$）と BICR 判定による PFS との E-R 関係は平坦であった。このことから，PAPILLON 及び MARIPOSA-2 の患者集団に Ami-IV の承認用法・用量を Q3W 投与したとき，有効性を示すのに十分な曝露量が達成されたと考えられた（令和 5 年 11 月 17 日承認申請 CTD2.7.2.3.1.2(1)，令和 6 年 5 月 31 日承認申請 CTD2.7.2.3.1.2(1)）。
- したがって，Ami-IV の Q3W 投与時を下回らない $C_{trough}$ 及び AUC を達成することで，Ami-SC Q3W は PAPILLON 及び MARIPOSA-2 の患者集団において，Ami-IV Q3W と同程度の有効性を維持できると考えられる。

・ 母集団 PK モデルを用いたシミュレーションによる Ami-SC Q3W 2,400 mg（体重 80 kg 以上の場合 3,360 mg）投与時の第 2 サイクル第 1 日目及び定常状態の $C_{trough}$ 及び AUC は，Ami-IV の承認用法・用量 Q3W 投与時に対して非劣性であった（表 2.7.2-22）。実際に，PALOMA-2 における Ami-SC Q3W 2,400 mg（体重 80 kg 以上の場合 3,360 mg）投与時の第 2 サイクル第 1 日目及び定常状態の $C_{trough}$ の平均値は，Ami-IV の第 3 相試験（PAPILLON 及び MARIPOSA-2）における Q3W 投与時の第 2 サイクル第 1 日目及び定常状態の $C_{trough}$ の平均値を上回った（表 2.7.2-29）。

Ami-SC Q3W を投与した臨床試験（PALOMA-2）の結果並びに Ami-SC の安全性に係る E-R 関係を踏まえ，以下のとおり，Ami-IV と比較した Ami-SC Q3W の新たな安全性の懸念は認められていないと考えられる。

・ Ami-SC Q3W の $C_{trough}$ は Ami-IV Q3W の $C_{trough}$ よりわずかに高いと予測され，第 2 サイクル第 1 日目及び定常状態での Ami-SC の Ami-IV に対する GMR 及び 90%信頼区間はシミュレーションによる予測値に基づきそれぞれ 1.23 [1.18, 1.29]，1.32 [1.23, 1.42]である（表 2.7.2-22）。Ami-IV の安全性に関する E-R 解析を $C_{max}$ 及び AUC を曝露量指標として実施したところ，PAPILLON においてアミバンタマブの曝露量と発疹，爪囲炎，低アルブミン血症の発現割合の間に，MARIPOSA-2 においてアミバンタマブの曝露量と低アルブミン血症の発現割合の間にそれぞれ正の E-R 関係が認められた（令和 5 年 11 月 17 日承認申請 CTD2.7.2.3.1.2(2)），令和 6 年 5 月 31 日承認申請 CTD2.7.2.3.1.2(2)）。これらは EGFR 及び MET に対するアミバンタマブの標的活性と関連する有害事象であり，Ami-SC Q2W 投与時に正の E-R 関係がみられた有害事象と共通しており（2.7.2.3.2 項），アミバンタマブの全身曝露量の増加が事象の発現と関連することが示唆される。一方で，PALOMA-2 において Ami-SC Q3W とカルボプラチン及びペメトレキセド併用投与時の安全性プロファイルは良好であり，発疹，爪囲炎，低アルブミン血症の発現割合［83.1%，46.2%，30.8%（PALOMA-2 コホート 2），71.4%，44.3%，32.9%（PALOMA-2 コホート 3），29.0%，0%，0%（PALOMA-2 コホート 3b）］は Ami-IV Q3W とカルボプラチン及びペメトレキセド併用投与時［89.4%，56.3%，41.1%（PAPILLON），74.9%，36.9%，22.3%（MARIPOSA-2）］をおおむね超えなかった【2.7.4.2.2.8】【2.7.4.2.2.2 の表 2.7.4-17】（令和 5 年 11 月 17 日承認申請 CTD2.5，令和 6 年 5 月 31 日承認申請 CTD2.5）。また，Ami-SC Q2W 投与時の E-R 解析に基づくと，$C_{trough,max}$ の増加に伴う低アルブミン血症及び爪囲炎の発現割合の上昇はわずかであり，Ami-SC Q3W と Ami-IV Q3W における $C_{trough,max}$ の違いによる大きな安全性の懸念は示唆されなかった（2.7.2.3.2 項）。さらに，Ami-SC Q3W とカルボプラチン及びペメトレキセド又はラゼルチニブ併用投与時の安全性プロファイルに Ami-IV と比較した新たな懸念はみられなかった【2.7.4.2.2.8】。これらに基づき，Ami-SC Q3W の $C_{trough}$ が Ami-IV Q3W の $C_{trough}$ より高いことが臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

・ シミュレーションにより予測した Ami-SC Q3W 投与時の $C_{max}$ は Ami-IV の Q3W 投与時よりも低く，第 2 サイクル第 1 日目及び定常状態での $C_{max}$ の SC/IV GMR の 90%信頼区間の上

限は 1.0 未満である（表 2.7.2-22）。また，Ami-SC Q3W 投与時の AUC は Ami-IV の Q3W 投与時と同程度と予測され，第 2 サイクル第 1 日目及び定常状態での AUC（$C_{avg}$ として評価）の SC/IV GMR 及び 90%信頼区間はそれぞれ 1.20 [1.15, 1.26]，1.01 [0.96, 1.06]であった（表 2.7.2-22）。$C_{max}$ 及び AUC を指標とした安全性の E-R 関係が Ami-SC と Ami-IV で同様であること，Ami-SC の $C_{max}$ 及び AUC が Ami-IV を超えないことを踏まえ，Ami-SC Q3W 投与時に Ami-IV を超える $C_{max}$ 及び AUC に依存した安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えられる。

表 2.7.2-29 Ami-IV と比較した Ami-SC Q3W 投与時の $C_{trough}$（SC：PALOMA-2，IV：PAPILLON, MARIPOSA-2）

| PK パラメータ<br>平均値 (SD) | Ami-SC Q3W[a]<br>2400 mg (3360 mg≥80 kg) | | | Ami-IV Q3W[b]<br>1750 mg (2100 mg≥80 kg) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **PALOMA-2** | | | **PAPILLON** | **MARIPOSA-2** |
| | **Cohort 2** | **Cohort 3** | **Cohort 3b** | | |
| **Cycle 2 Day 1** | | | | | |
| n | 23 | 20 | 4 | 102 | 73 |
| $C_{trough}$, µg/mL | 426 (95.5) | 529 (114) | 519 (65.4) | 367 (109) | 375 (90.9) |
| **Cycle 5 Day 1** | | | | | |
| n | 14 | 26 | - | 70 | 46 |
| $C_{trough}$, µg/mL | 196 (67.8) | 236 (73.4) | - | 170 (160) | 169 (73.6) |

[a] SC 1600 mg (2240 mg if weight ≥80 kg) on Cycle 1 Day 1, 2400 mg (3360 mg if weight ≥80 kg) on Cycle 1 Days 8, 15 and then on Day 1 of each 21-day cycle from Cycle 2 onwards.
[b] IV 1400 mg (1750 mg if weight ≥80 kg) on Cycle 1 Days 1 to 2 (split dose), 8, 15, and Cycle 2 Day 1, then 1750 mg (2100 mg if weight ≥80 kg) on Day 1 of each 21-day cycle from Cycle 3 onwards.

## 2.7.2.4 特別な試験

### 2.7.2.4.1 抗アミバンタマブ抗体

アミバンタマブは完全ヒト型 IgG1 抗体であるため，抗アミバンタマブ抗体産生の頻度は他のヒト型 mAb と同様に低いと予想される。さらに，アミバンタマブは生体内物質の補填を目的としたものではなく，拮抗薬であることから，アミバンタマブに対する免疫反応が生体内物質に対する免疫応答等の重大な安全性上の懸念を引き起こす可能性は低い。抗アミバンタマブ抗体が発現したときに予想される潜在的なリスクは，抗アミバンタマブ抗体がアミバンタマブの PK に影響を与える，又はその作用を中和することにより，薬効が欠如することである。

Ami-IV でこれまでに実施した試験及び実施中の試験においてアミバンタマブ投与を受けた被験者のうち，免疫原性評価が可能であった 1862 例について抗アミバンタマブ抗体発現が陽性であった被験者は全体の 0.2%（1862 例中 4 例）であった。また，有効性又は IRR を含む安全性事象に対する免疫原性の明らかな影響は認められていない（令和 6 年 4 月 8 日承認申請時 CTD2.7.2）。

Ami-SC を投与した試験（PALOMA コホート 1a，1b，2a，2b，3a，4a，5a，PALOMA-2 コホート 1，6，PALOMA-3 Ami-SC 群）で免疫原性評価可能例 370 例中 1 例（0.3%）が治験薬投与後に抗アミバンタマブ抗体が陽性となった（2.7.2.2.1.4 項，2.7.2.2.2.3 項，2.7.2.2.3.3 項）。抗アミバンタマブ抗体陽性の被験者数が少なかったため，抗アミバンタマブ抗体がアミバンタマブの血清

中濃度，有効性又は安全性に及ぼす影響について明確な結論を導くことはできないが，これまでに有効性及び安全性に対する免疫原性の明らかな影響は認められていない。

GEN1 製剤と GEN2 製剤を投与された被験者の間で，アミバンタマブ又は rHuPH20 の免疫原性に差は認められなかった（2.7.2.2.1.4 項）。

以上より，Ami-SC を投与したときの抗アミバンタマブ抗体発現リスクは低く，Ami-IV 投与時と比べて新たな有効性又は安全性上の懸念は認められなかった。

#### 2.7.2.4.2 抗 rHuPH20 抗体

PALOMA，PALOMA-2，PALOMA-3 で免疫原性評価可能例 389 例中 37 例（9.5%）が治験薬投与後に抗 rHuPH20 抗体が陽性となったが，治験薬投与後の抗 rHuPH20 抗体はアミバンタマブの PK に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.1.4 項，2.7.2.2.2.3 項，2.7.2.2.3.3 項，図 2.7.2-付録-1～図 2.7.2-付録-11）。rHuPH20 を配合した他の皮下投与製剤においても抗 rHuPH20 抗体は薬剤の PK に影響を及ぼさず，臨床的に問題となる症状を引き起こした報告はない（Printz 2022）。Ami-SC の所見は rHuPH20 を配合した皮下投与製剤の所見と一致していた。

これらより，抗 rHuPH20 抗体の発現はアミバンタマブの有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

## 2.7.2.5 付録

表 2.7.2-付録-1 日本人と非日本人の第 2 サイクル及び第 4 サイクル第 1 日目の曝露量パラメータ（PALOMA-3，Ami-IV 群）

| **Pharmacokinetics of amivantamab**<br>(arithmetic mean [SD]) | **Japanese, IV amivantamab + lazertinib** | **non-Japanese, IV amivantamab + lazertinib** |
|---|---|---|
| **Cycle 2 Day 1** | | |
| n | 21[a] | 121[b] |
| Observed $C_{trough}$, µg/mL | 357 (114) | 307 (95.2) |
| Observed $AUC_{(D1\text{-}D15)}$, µg.h/mL | 158014 (37110) | 131540 (30133) |
| **Cycle 4 Day 1** | | |
| n | 20[c] | 115[d] |
| Observed $C_{trough}$, µg/mL | 197 (79.9) | 156 (63.8) |
| Model-predicted $C_{trough}$, µg/mL | 204 (65.5) | 146 (51.5) |
| Observed and Model-predicted $C_{trough}$, µg/mL | 199 (73.9) | 154 (60.8) |
| Model-predicted $AUC_{(D1\text{-}D15)}$, µg.h/mL | 104969 (29525) | 88549 (20638) |

[a] n=20 for Observed $AUC_{(D1\text{-}D15)}$.
[b] n=112 for Observed $AUC_{(D1\text{-}D15)}$.
[c] n=19 for Observed and Model-predicted $C_{trough}$, n=13 for Observed $C_{trough}$, and n=6 for Model-predicted $C_{trough}$.
[d] n=112 for Model-predicted $AUC_{(D1\text{-}D15)}$, n=85 for Observed $C_{trough}$, and n=30 for Model-predicted $C_{trough}$.

program: T_sum_61186372NSC3004_v01.sas, output: 02, created: 26MAR2024

Confidential

表 2.7.2-付録-2 血漿中ラゼルチニブ濃度の要約統計量（PALOMA-3，Ami-SC 群）

| | Plasma concentrations of lazertinib (ng/mL) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Participant** | **Cycle 1 Day 1 Predose** | **Cycle 1 Day 1 2h** | **Cycle 1 Day 15 Predose** | **Cycle 1 Day 15 2h** | **Cycle 2 Day 1 Predose** | **Cycle 2 Day 1 2h** | **Cycle 3 Day 1 Predose** |
| n | 197 | 184 | 148 | 145 | 135 | 128 | 100 |
| Mean | BQL | 397 | 218 | 501 | 234 | 484 | 226 |
| SD | - | 268 | 109 | 266 | 127 | 250 | 115 |
| Min | BQL | BQL | 45.2 | BQL | 32.8 | 82.2 | 66.2 |
| Median | BQL | 394 | 203 | 501 | 207 | 431 | 202 |
| Max | 342 | 1280 | 613 | 1290 | 814 | 1170 | 610 |
| %CV | - | 67.5 | 49.8 | 53.1 | 54.4 | 51.7 | 51.0 |
| Geometric Mean | - | - | 192 | - | 204 | 417 | 199 |

Arm A: Oral administration of 240 mg lazertinib QD in combination with an SC-CF manual injection of 1600 mg (weight category <80 kg)/ 2240 mg (weight category ≥ 80 kg) amivantamab (co-formulated with rHuPH20) Q1W (Cycle 1) and Q2W



BQL: Below Quantification Limit (<1.00 ng/mL).
NS: No Sample.
NAv: Sample concentration result is Not Available.
[a] Relative actual time of sample collection unknown (missing dosing date/time or missing sampling date/time), excluded from descriptive statistics.
[b] Actual sampling time relative to dosing deviated more than 20% from scheduled sampling time, excluded from descriptive statistics.
[c] Actual dosing date/time for dose in Cycle 1 deviated by more than 3 days from scheduled dose date/time of Cycle 1 Day 1, sample excluded from descriptive statistics.
[d] Actual dosing date and time for dose in Cycle 2 or beyond deviated by more than 7 days from scheduled dose date and time of Cycle 1 Day 1, sample excluded from descriptive statistics.
[e] Predose sample was collected after start of dose administration, excluded from descriptive statistics.
[f] Postdose samples excluded from descriptive statistics as participant vomited before the 2h sample or at the day of intake (with unknown time).
[g] Samples excluded from descriptive statistics as participant started vomiting before the day of intake and continued to vomit during the intake.
[h] Predose is quantifiable and postdose is BQL, predose and postdose excluded from descriptive statistics.
[i] Participant received correct dose but had more than 3 consecutive intakes with incorrect dose (missed dose or actual dose deviated from scheduled dose), excluded from descriptive statistics.
[j] Participant received incorrect dose (missed dose or actual dose deviated from scheduled dose), excluded from descriptive statistics.
[k] Excluded from descriptive statistics as predose sample collected earlier than 2 hours before drug intake.
[l] Average value of duplicate samples (i.e. BQL and 492 ng/mL) was used.

program: T_conc_61186372NSC3004_v02.sas, output: 01, created: 09APR2024

表 2.7.2-付録-3 血漿中ラゼルチニブ濃度の要約統計量（PALOMA-3，Ami-IV 群）

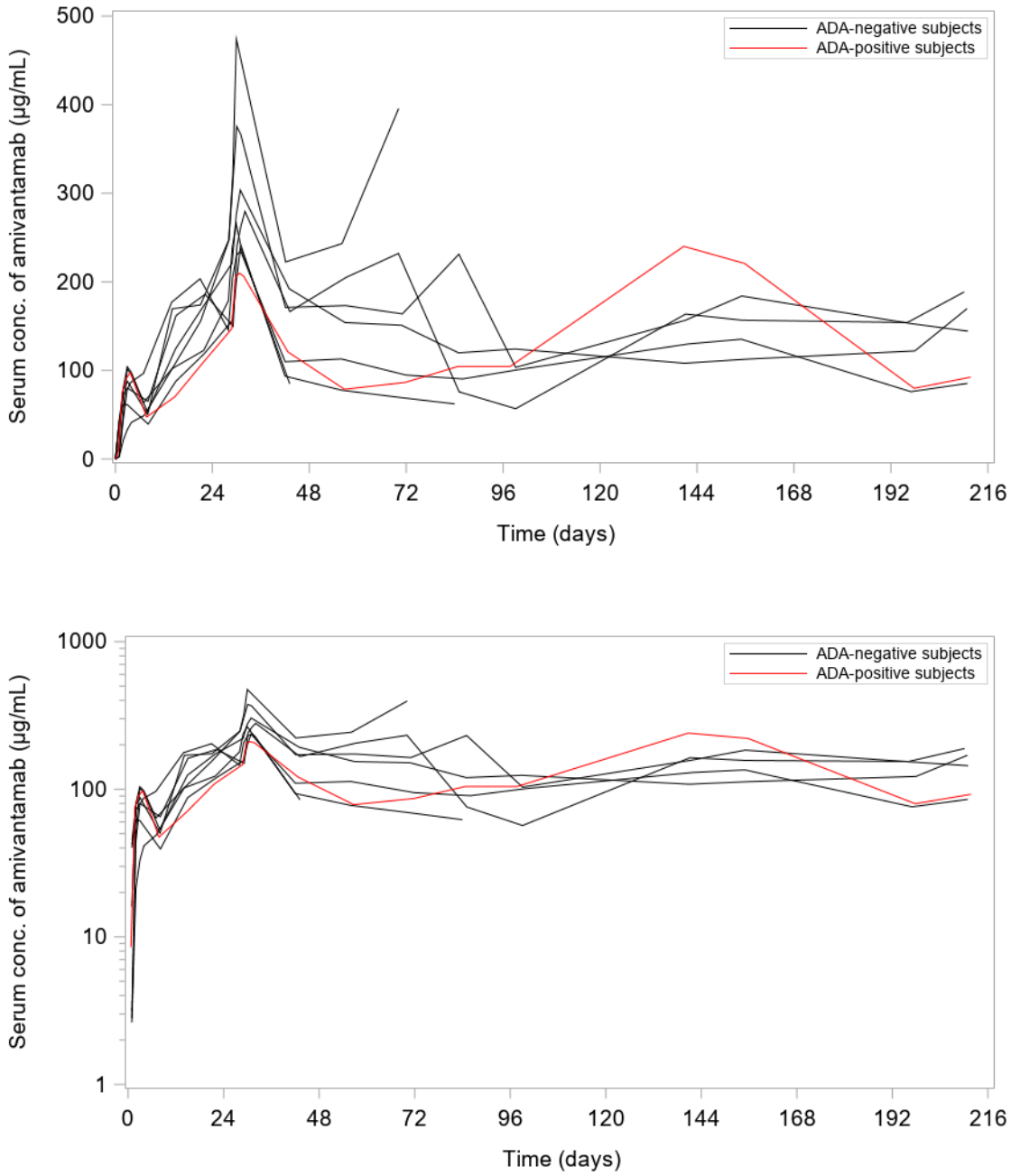
| Participant | Plasma concentrations of lazertinib (ng/mL) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cycle 1 Day 1 Predose | Cycle 1 Day 1 2h | Cycle 1 Day 15 Predose | Cycle 1 Day 15 2h | Cycle 2 Day 1 Predose | Cycle 2 Day 1 2h | Cycle 3 Day 1 Predose |
| 340637 | BQL | 228 | 869 | 527 | 555 | 443 | 255 |
| n | 189 | 173 | 152 | 154 | 147 | 141 | 99 |
| Mean | BQL | 387 | 251 | 484 | 238 | 468 | 216 |
| SD | - | 243 | 159 | 250 | 140 | 250 | 123 |
| Min | BQL | BQL | 50.8 | 80.1 | 23.6 | 98.0 | 47.6 |
| Median | BQL | 376 | 211 | 420 | 203 | 440 | 187 |
| Max | 36.3 | 1050 | 871 | 1280 | 857 | 1150 | 594 |
| %CV | - | 62.7 | 63.4 | 51.7 | 58.6 | 53.5 | 57.1 |
| Geometric Mean | - | - | 212 | 422 | 202 | 400 | 184 |

Arm B: Oral administration of 240 mg lazertinib QD in combination with an intravenous infusion of 1050 mg (weight category <80 kg)/ 1400 mg (weight category ≥ 80 kg) amivantamab Q1W (Cycle 1) and Q2W (subsequent cycles)

BQL: Below Quantification Limit (<1.00 ng/mL).
NS: No Sample.
NAv: Sample concentration result is Not Available.
[a] Relative actual time of sample collection unknown (missing dosing date/time or missing sampling date/time), excluded from descriptive statistics.
[b] Actual sampling time relative to dosing deviated more than 20% from scheduled sampling time, excluded from descriptive statistics.
[c] Actual dosing date and time for dose in Cycle 2 or beyond deviated by more than 7 days from scheduled dose date and time of Cycle 1 Day 1, sample excluded from descriptive statistics.
[d] Predose sample was collected after start of dose administration, excluded from descriptive statistics.
[e] Postdose samples excluded from descriptive statistics as participant vomited before the 2h sample or at the day of intake (with unknown time).
[f] Samples excluded from descriptive statistics as participant started vomiting before the day of intake and continued to vomit during the intake.
[g] Predose is quantifiable and postdose is BQL, predose and postdose excluded from descriptive statistics.
[h] Participant received correct dose but had more than 3 consecutive intakes with incorrect dose (missed dose or actual dose deviated from scheduled dose), excluded from descriptive statistics.
[i] Participant received incorrect dose (missed dose or actual dose deviated from scheduled dose), excluded from descriptive statistics.
[j] Excluded from descriptive statistics as predose sample collected earlier than 2 hours before drug intake.

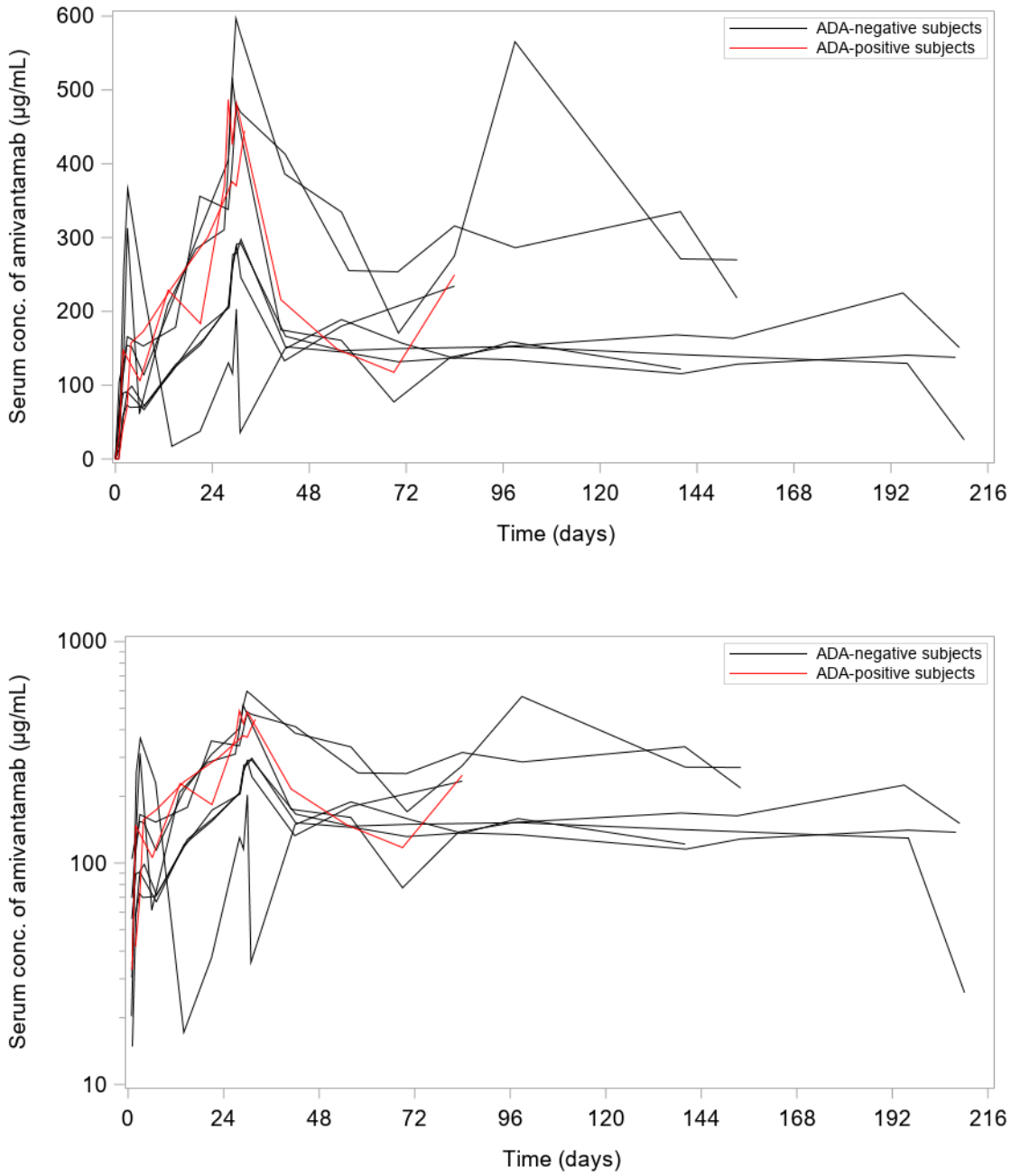
program: T_conc_61186372NSC3004_v02.sas, output: 02, created: 09APR2024

Confidential




Part 1, Cohort 1a Ami-LC-MD: Low concentration of 50 mg/mL amivantamab with rHuPH20 SC (1050 mg [for body weight <80 kg]/ 1400 mg [for body weight >=80 kg] Q1W in Cycle 1 and then Q2W in subsequent cycles in 28-day cycles)
program: F_overlay_61186372NSC1003_v01.sas, output: 01, created: 09APR2024

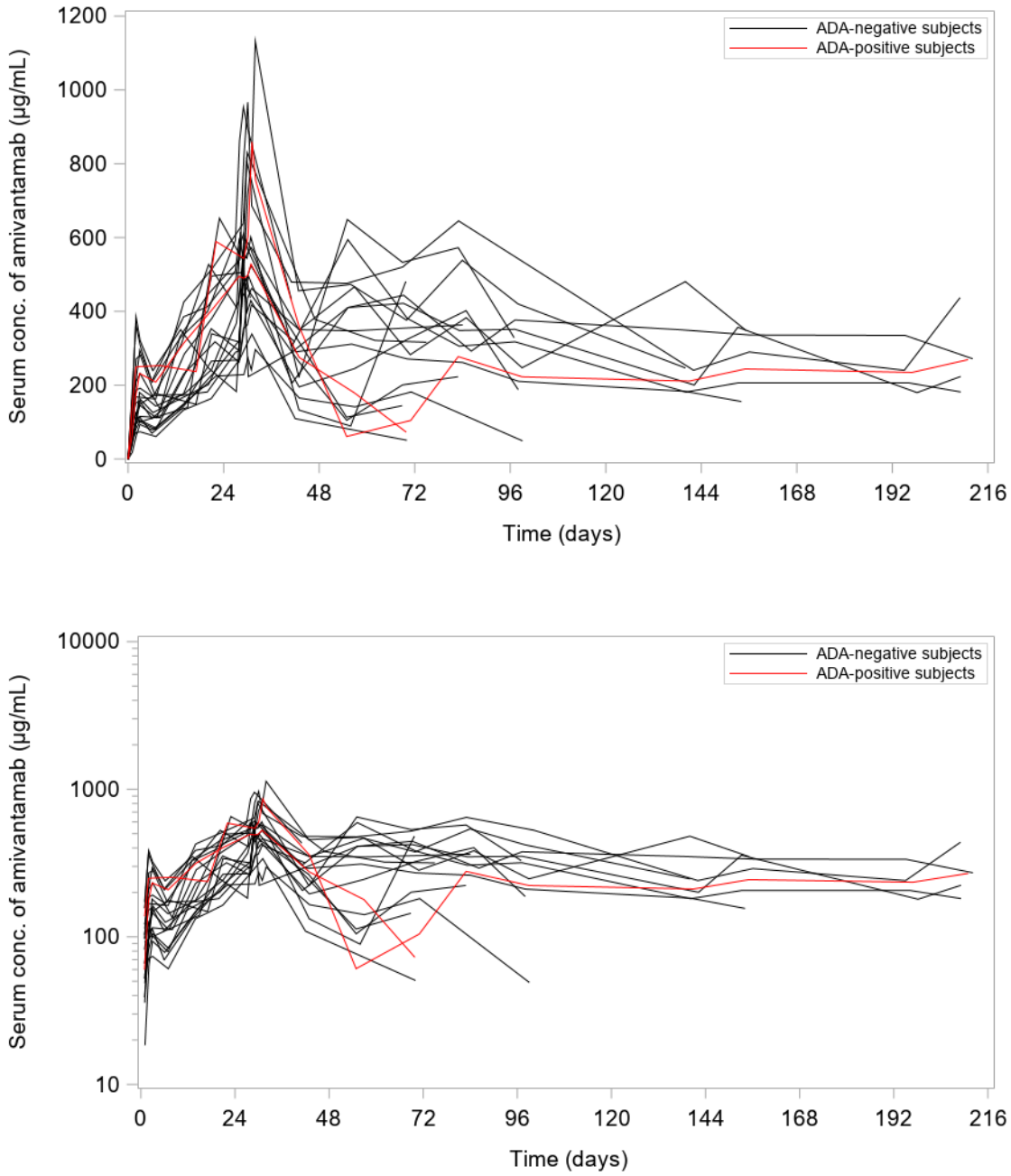
図 2.7.2-付録-1 治験薬投与後の抗 rHuPH20 抗体が陽性又は陰性であった被験者の血清中アミバンタマブ濃度推移（PALOMA）（1/5）




Part 2, Cohort 2a Ami-HC-CF: High concentration of 160 mg/mL amivantamab with rHuPH20 SC (1050 mg [for body weight <80 kg]/ 1400 mg [for body weight >=80 kg] Q1W in Cycle 1 and then Q2W in subsequent cycles in 28-day cycles)

program: F_overlay_61186372NSC1003_v01.sas, output: 02, created: 09APR2024

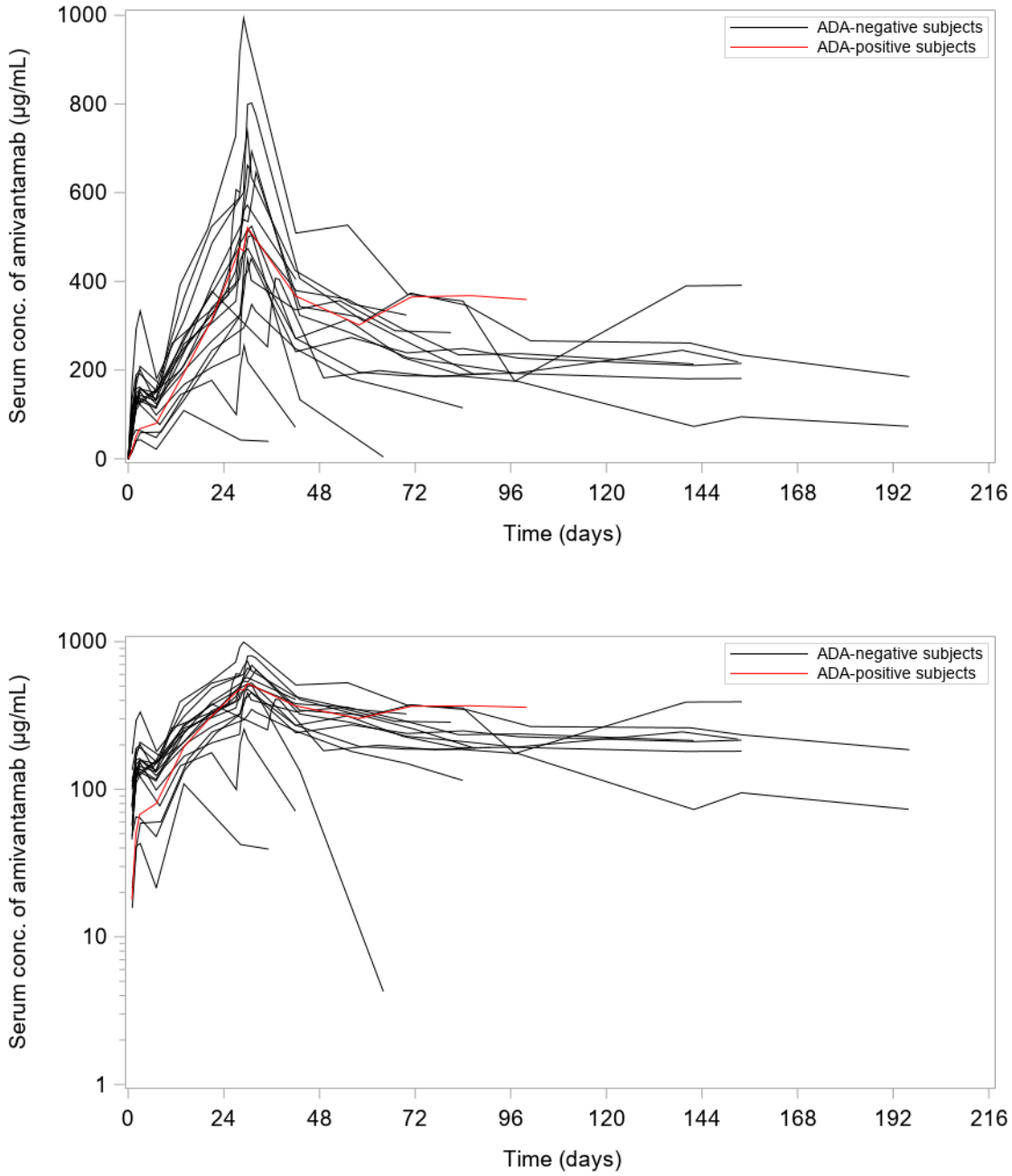
図 2.7.2-付録-2 治験薬投与後の抗 rHuPH20 抗体が陽性又は陰性であった被験者の血清中アミバンタマブ濃度推移（PALOMA）（2/5）




Part 2, Cohort 3a Ami-HC-CF: High concentration of 160 mg/mL amivantamab with rHuPH20 SC (1600 mg [for body weight <80 kg]/ 2240 mg [for body weight >=80 kg] Q1W in Cycle 1 and then Q2W in subsequent cycles in 28-day cycles)

program: F_overlay_61186372NSC1003_v01.sas, output: 04, created: 09APR2024

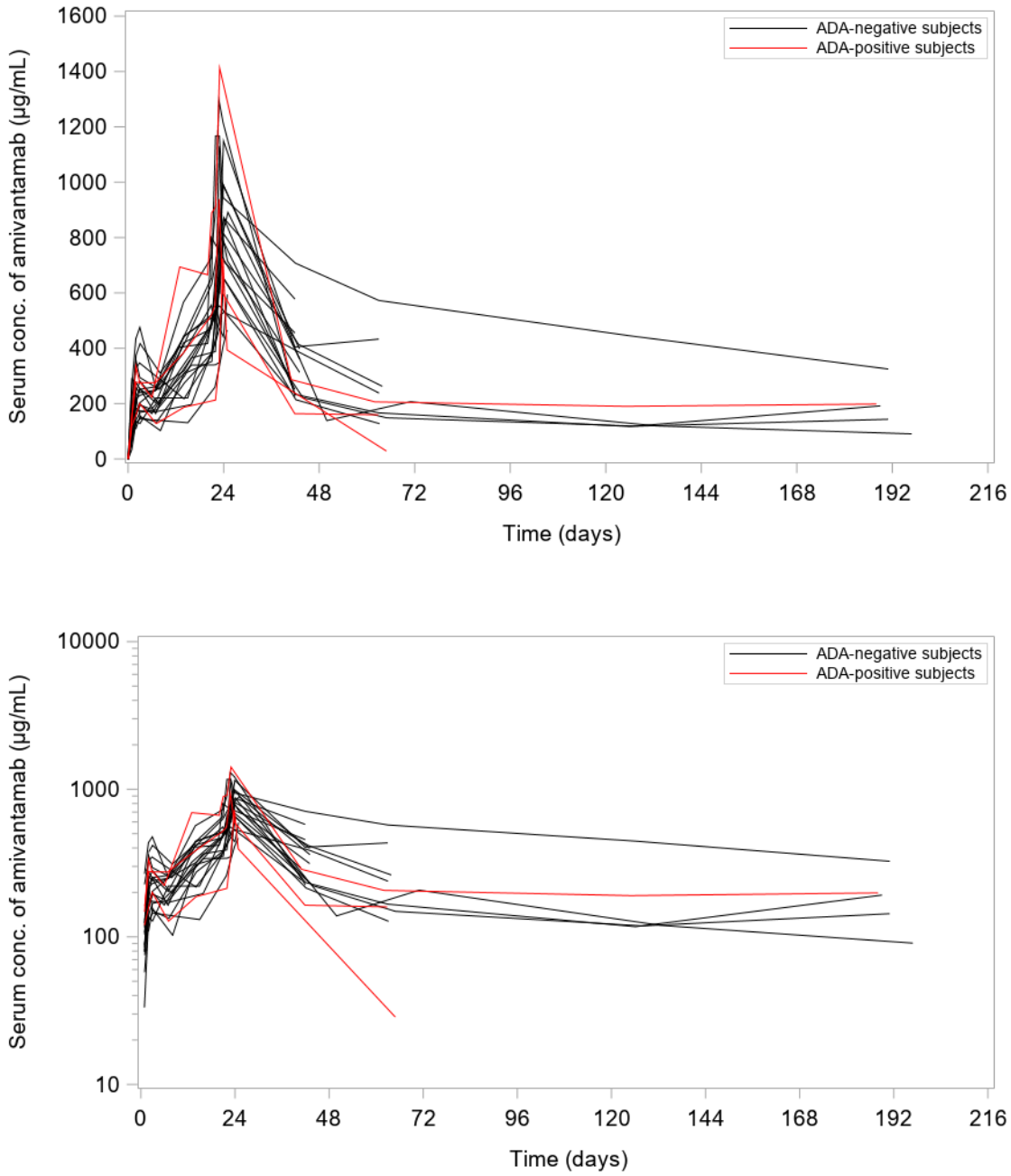
図 2.7.2-付録-3 治験薬投与後の抗 rHuPH20 抗体が陽性又は陰性であった被験者の血清中アミバンタマブ濃度推移（PALOMA）（3/5）




Part 2, Cohort 4a Ami-HC-CF: [redacted]concentration of 160 mg/mL amivantamab with rHuPH20 SC (1600 mg [for body weight <80 kg]/ 2240 mg [for body weight >=80 kg] Q1W in Cycle 1 and then Q2W in subsequent cycles in 28-day cycles)

program: F_overlay_61186372NSC1003_v01.sas, output: 05, created: 09APR2024

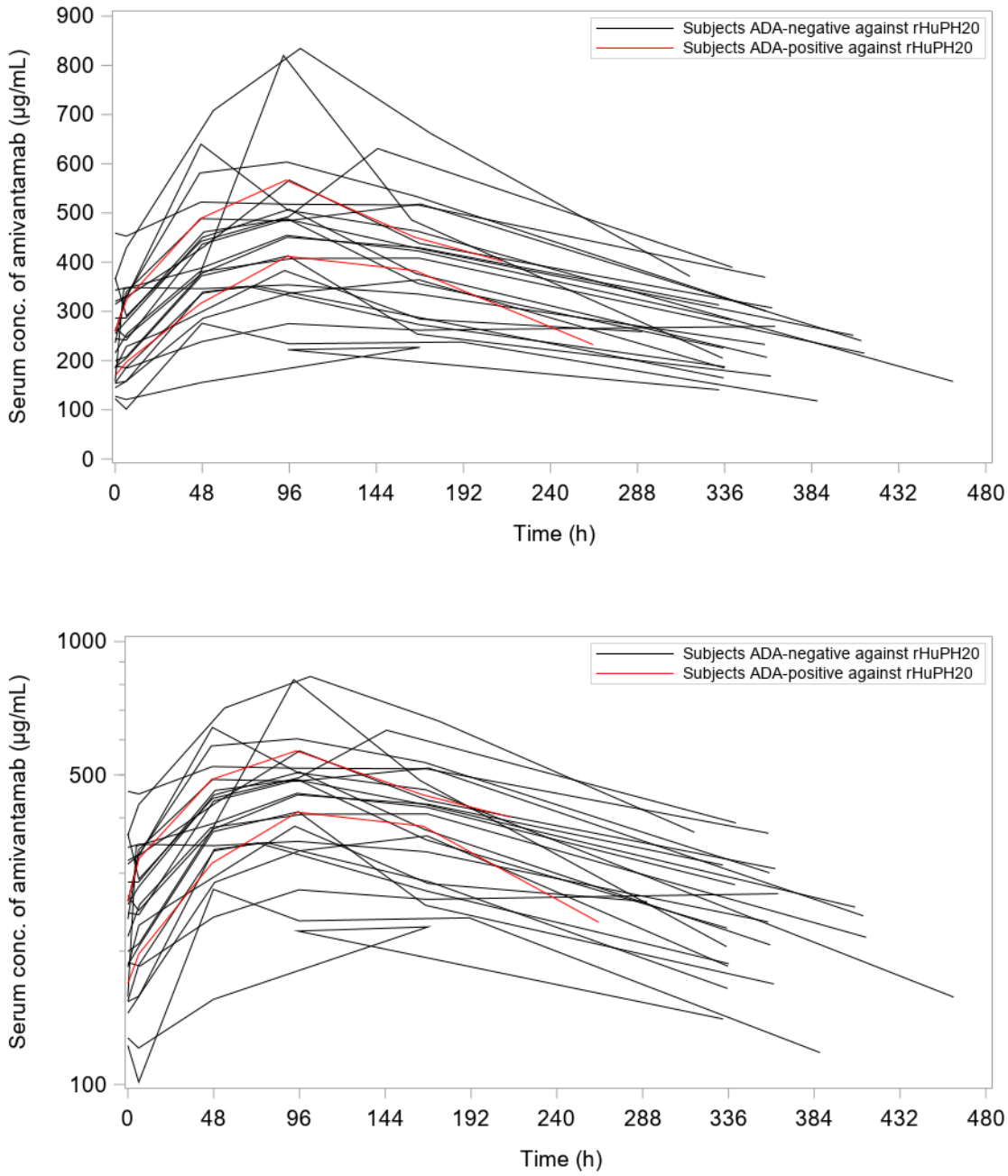
図 2.7.2-付録-4 治験薬投与後の抗 rHuPH20 抗体が陽性又は陰性であった被験者の血清中アミバンタマブ濃度推移（PALOMA）（4/5）




Part 2, Cohort 5a Ami-HC-CF: High concentration of 160 mg/mL amivantamab with rHuPH20 SC (2560 mg [for body weight <80 kg]/ 3360 mg [for body weight >=80 kg] Q1W in Cycle 1 and then Q3W in subsequent cycles in 21-day cycles)

program: F_overlay_61186372NSC1003_v01.sas, output: 06, created: 09APR2024

図 2.7.2-付録-5 治験薬投与後の抗 rHuPH20 抗体が陽性又は陰性であった被験者の血清中アミバンタマブ濃度推移（PALOMA）（5/5）

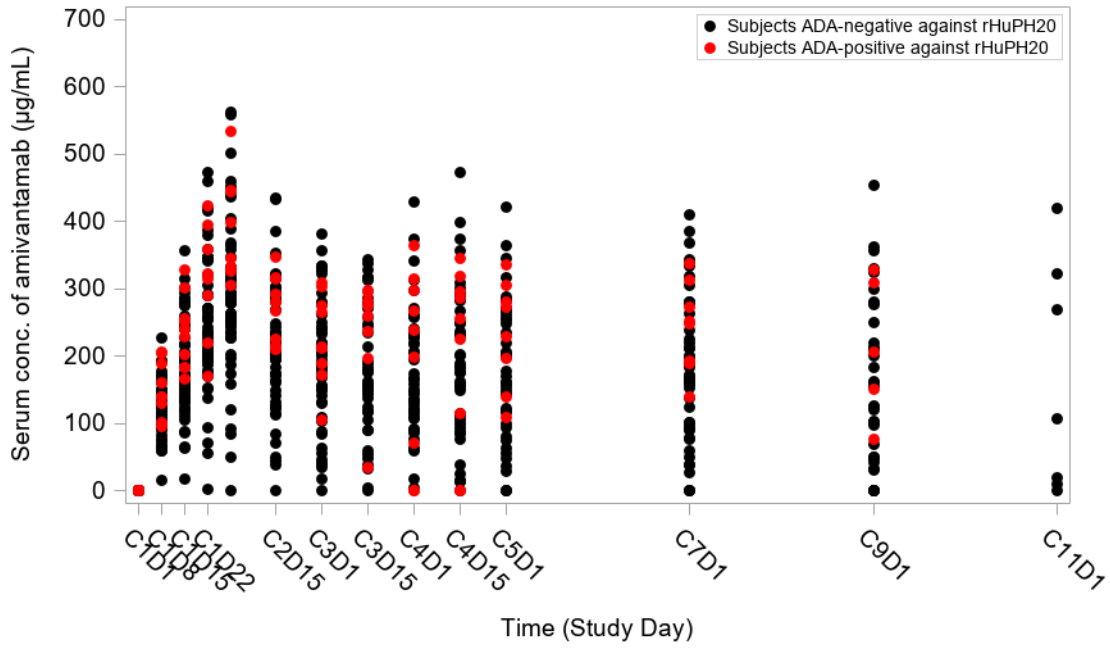



Cohort 6: Oral administration of 240 mg lazertinib QD in combination with a manual injection of 1600 mg (2240 mg if body weight ≥80 kg) amivantamab co-formulated with rHuPH20 Q1W (Cycle 1) and Q2W (subsequent cycles) with prophylactic anticoagulation

Cycle 4 Day 1
PK evaluable subjects

program: F_overlay_61186372NSC2002_v02.sas, output: 02, created: 29APR2024

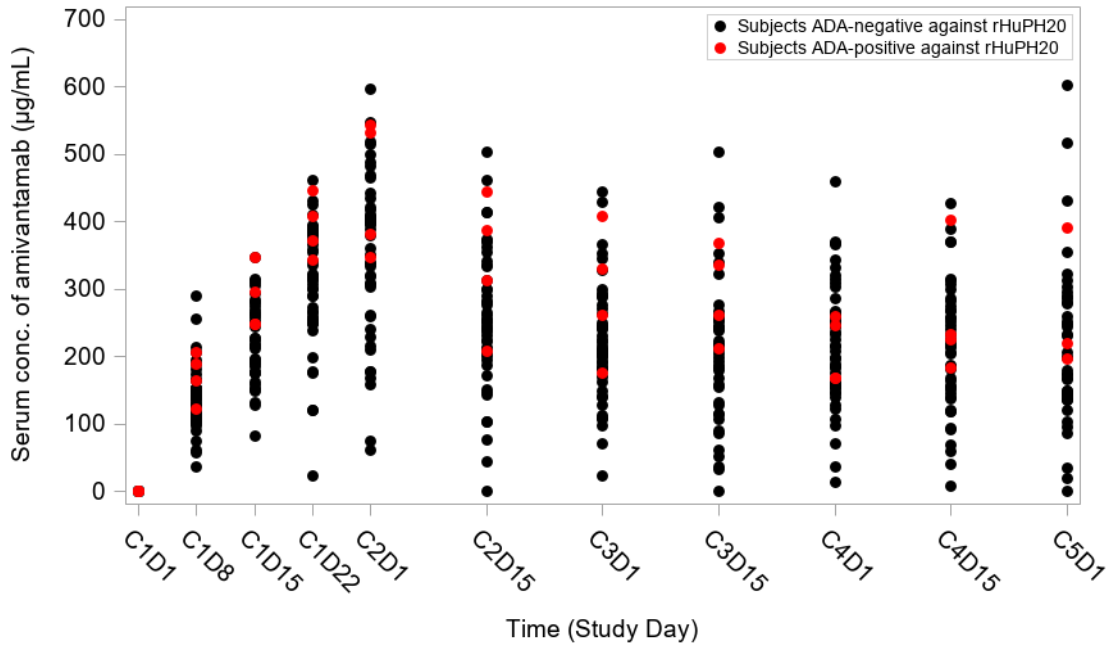
図 2.7.2-付録-6 治験薬投与後の抗 rHuPH20 抗体が陽性又は陰性であった被験者の血清中アミバンタマブ濃度推移（PALOMA-2 コホート 6）




Cohort 1: Oral administration of 240 mg lazertinib QD in combination with a manual injection of 1600 mg (2240 mg if body weight ≥80 kg) amivantamab co-formulated with rHuPH20 Q1W (Cycle 1) and Q2W (subsequent cycles)

program: F_overlay_61186372NSC2002_v02.sas, output: 03, created: 29APR2024

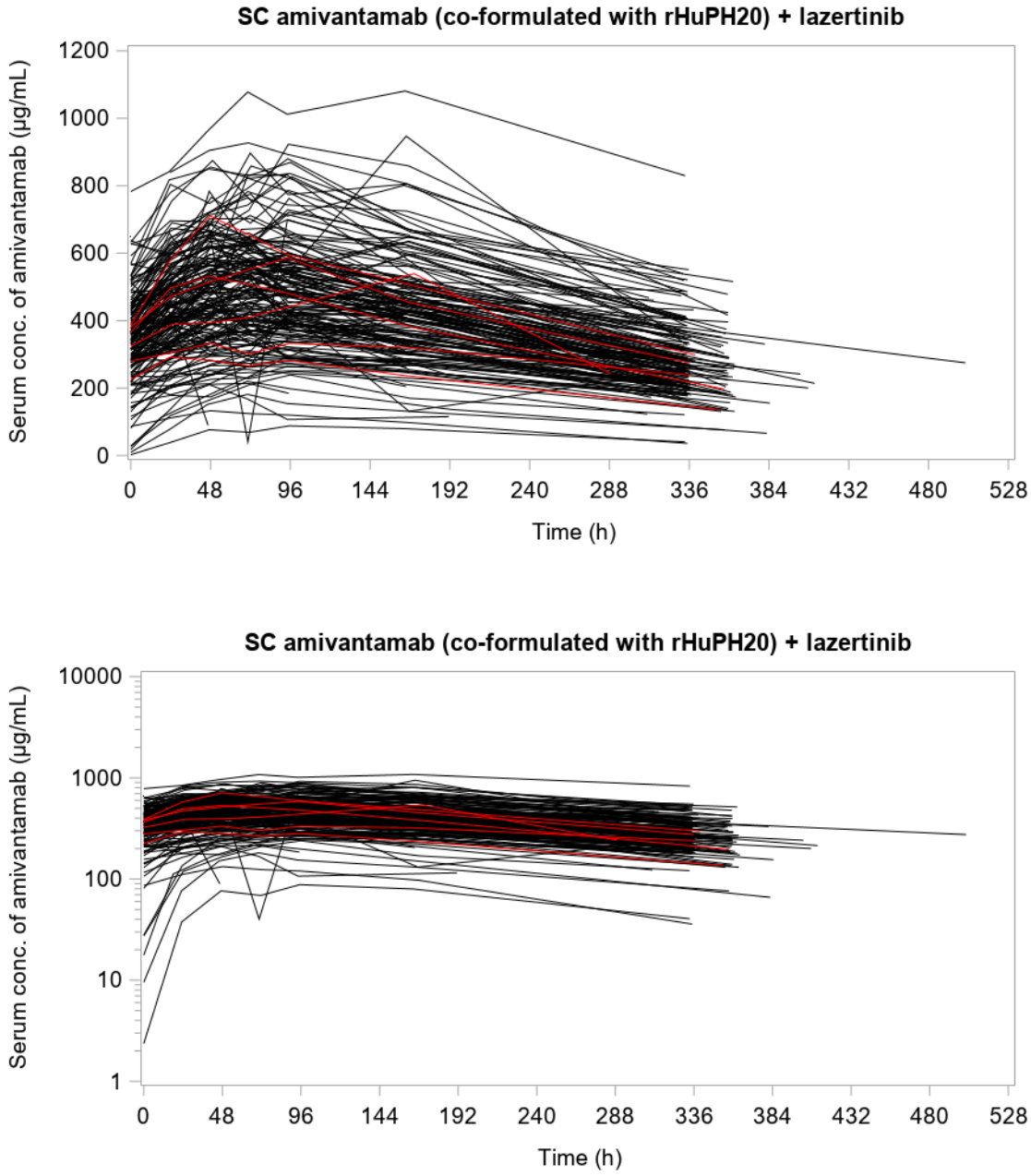
図 2.7.2-付録-7 治験薬投与後の抗 rHuPH20 抗体が陽性又は陰性であった被験者の血清中アミバンタマブ濃度（PALOMA-2 コホート 1）




Cohort 6: Oral administration of 240 mg lazertinib QD in combination with a manual injection of 1600 mg (2240 mg if body weight ≥80 kg) amivantamab co-formulated with rHuPH20 Q1W (Cycle 1) and Q2W (subsequent cycles) with prophylactic anticoagulation.

program: F_overlay_61186372NSC2002_v02.sas, output: 09, created: 29APR2024

図 2.7.2-付録-8 治験薬投与後の抗 rHuPH20 抗体が陽性又は陰性であった被験者の血清中アミバンタマブ濃度（PALOMA-2 コホート 6）

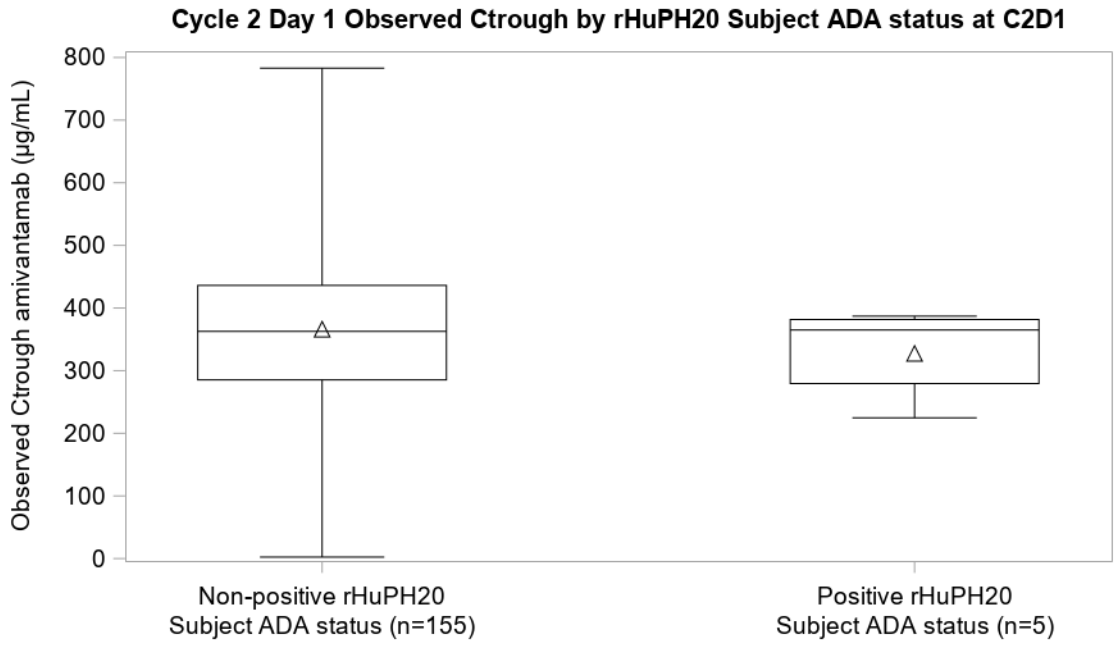



Arm A: Oral administration of 240 mg lazertinib QD in combination with an SC-CF manual injection of 1600 mg (weight category <80 kg)/ 2240 mg (weight category ≥ 80 kg) amivantamab (co-formulated with rHuPH20) Q1W (Cycle 1) and Q2W

Cycle 2 Day 1
All samples (including samples excluded from descriptive statistics) are shown in the plot
Red lines represent subjects with positive rHuPH20 Subject ADA status at Cycle 2 Day 1

program: F_overlay_61186372NSC3004_v02.sas, output: 02, created: 09APR2024

図 2.7.2-付録-9 治験薬投与後の抗 rHuPH20 抗体が陽性又は陰性であった被験者の血清中アミバンタマブ濃度推移（PALOMA-3，Ami-SC 群）

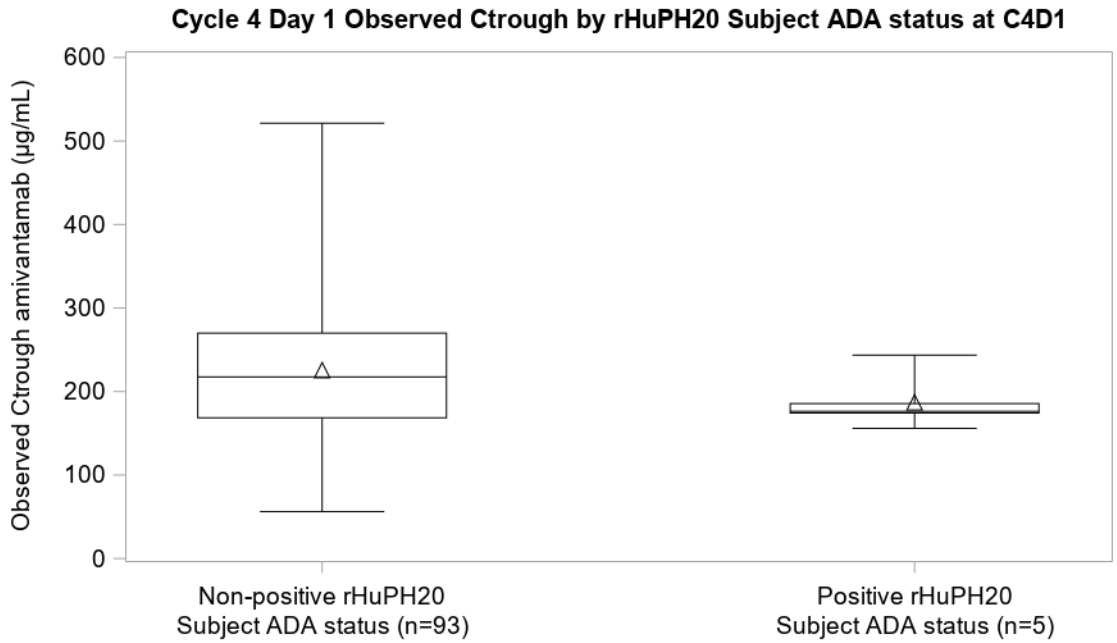



Arm A: Oral administration of 240 mg lazertinib QD in combination with an SC-CF manual injection of 1600 mg (weight category <80 kg)/ 2240 mg (weight category ≥ 80 kg) amivantamab (co-formulated with rHuPH20) Q1W (Cycle 1) and Q2W

The bottom and top edges of the box indicate the interquartile range (the 25th and 75th percentiles). The marker indicates the mean value. The line inside the box indicates the median value. The whiskers indicate the entire range of values.

program: F_box_61186372NSC3004_v02.sas, output: 04, created: 09APR2024

図 2.7.2-付録-10 治験薬投与後の抗 rHuPH20 抗体が陽性又は陰性であった被験者の第 2 サイクル第 1 日目投与前のアミバンタマブの $C_{trough}$（PALOMA-3，Ami-SC 群）




Arm A: Oral administration of 240 mg lazertinib QD in combination with an SC-CF manual injection of 1600 mg (weight category <80 kg)/ 2240 mg (weight category ≥ 80 kg) amivantamab (co-formulated with rHuPH20) Q1W (Cycle 1) and Q2W

The bottom and top edges of the box indicate the interquartile range (the 25th and 75th percentiles). The marker indicates the mean value. The line inside the box indicates the median value. The whiskers indicate the entire range of values.

program: F_box_61186372NSC3004_v02.sas, output: 05, created: 09APR2024

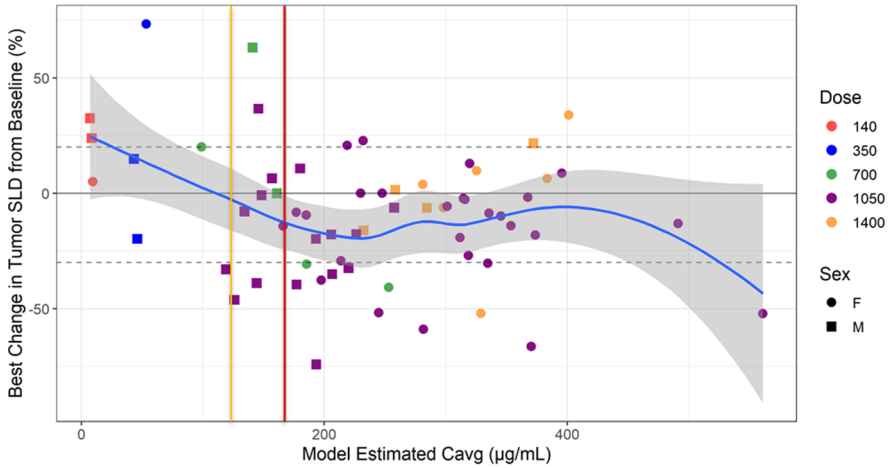
図 2.7.2-付録-11 治験薬投与後の抗 rHuPH20 抗体が陽性又は陰性であった被験者の第 4 サイクル第 1 日目投与前のアミバンタマブの $C_{trough}$（PALOMA-3，Ami-SC 群）

### 2.7.2.5.1 有効性の E-R 関係に関する補足資料

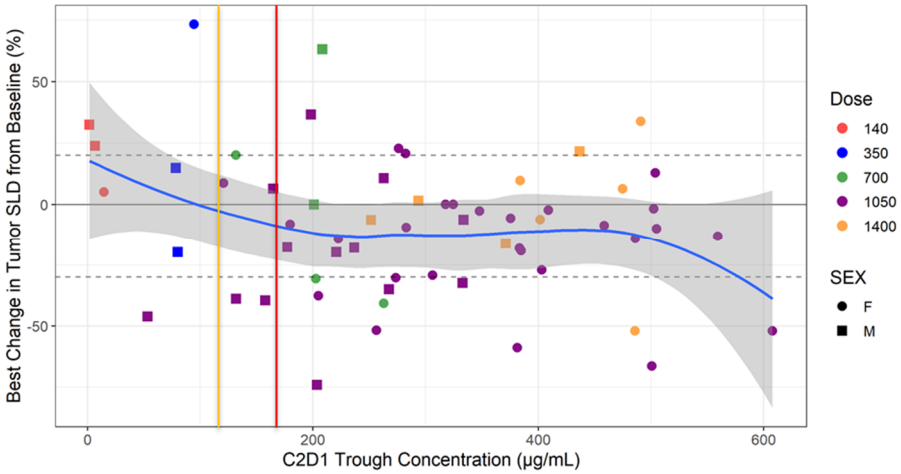
#### 2.7.2.5.1.1 補足資料 1

CHRYSALIS のパート 1 及びパート 2 で Ami-IV 140～1,400 mg の投与を受け 2018 年 8 月までに得られた 63 例の被験者のデータを用いて予備的な E-R 解析を行った。母集団 PK モデルにより推定した $C_{avg,ss}$ 及び第 2 サイクル第 1 日目の $C_{trough}$ の実測値を曝露量指標，病変径のベースラインからの最大変化率を有効性指標として予備的に検討した E-R 関係は 100～400 µg/mL の濃度範囲において，700 mg 以上の用量で平坦な曝露及び用量反応関係を示した（図 2.7.2-付録-12）。

a) Best response by model estimated $C_{avg,ss}$




b) Best response by observed Trough Concentration




F=female; M=male; SLD=sum of lesion diameter; EC90=90% maximally effective concentration
Orange vertical line: Nonclinical H292-HGF EC90 target efficacy concentration (110µg/mL). Red vertical line: Nonclinical H1975-HGF EC90 target efficacy concentration (168µg/mL). Blue line is the Loess regression line through the exposure-response scatter plot.

図 2.7.2-付録-12 モデルにより推定した $C_{avg,ss}$ (a) と第 2 サイクル第 1 日目の $C_{trough}$ の実測値 (b) を曝露量指標，病変径のベースラインからの最大変化率を有効性指標として用いた用量・性別ごとの E-R 関係 (n=63)

#### 2.7.2.5.1.2 補足資料２

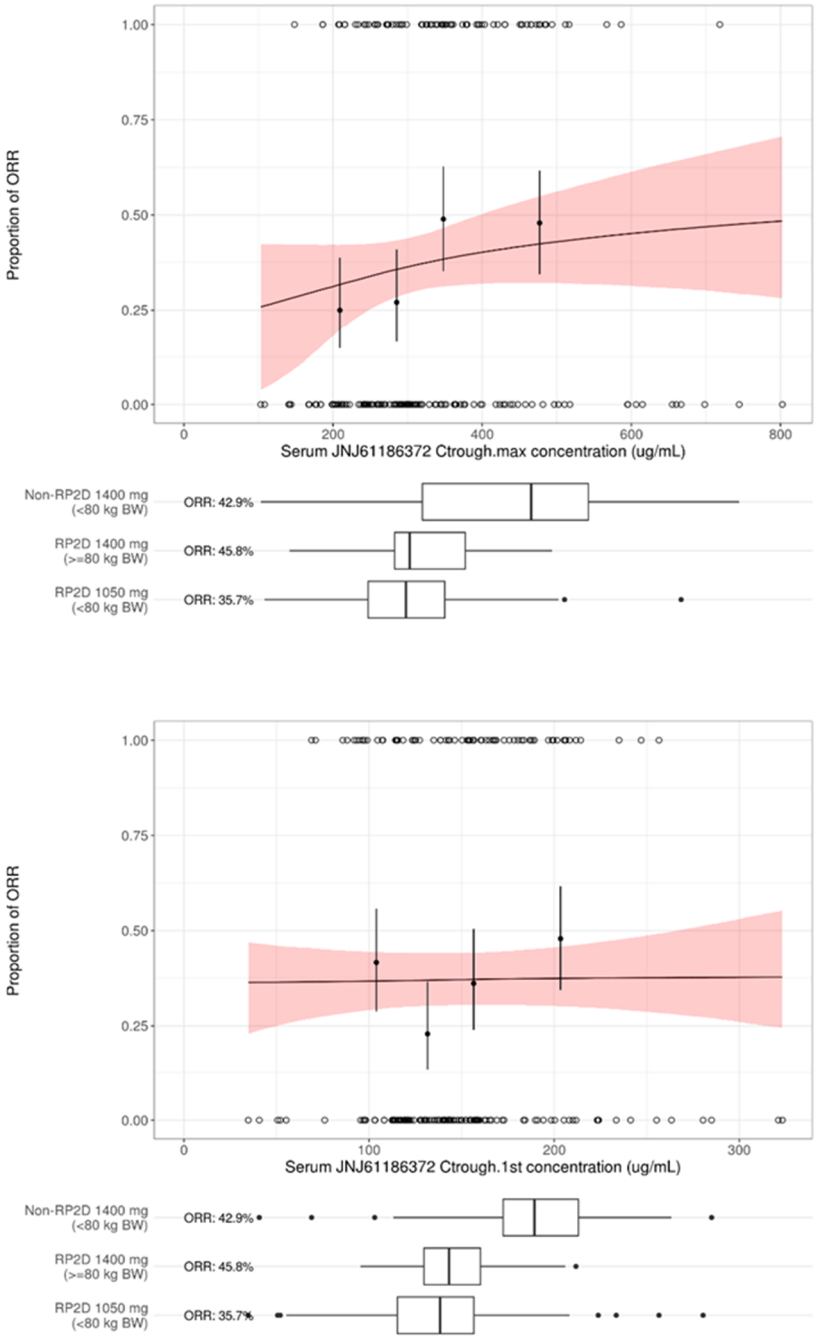
CHRYSALIS で Ami-IV の 1,050～1,750 mg の投与を受けた EGFR Exon 20 挿入変異を有する患者のデータを用い，$E_{max}$ モデルを用いた E-R 解析を実施した。解析対象被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.2-付録-4 に示す。E-R 解析には 2021 年 3 月 30 日のクリニカルカットオフデータ及び 2021 年 2 月 26 日の PK カットオフデータを用いた母集団 PK パラメータを用いた。詳細は母集団 PK 解析及び E-R 解析報告書（令和 5 年 11 月 17 日承認申請 CTD5.3.3.5.2）に記載した。

アミバンタマブの第 2 サイクル第 1 日目の $C_{trough}$ の増加に伴い ORR が増加する傾向が認められ，総じて Ami-IV の申請用法・用量投与時（RP2D 投与時）及び RP2D 以外の投与時（ほとんどは体重 80 kg 未満の被験者に対して 1,400 mg を投与した場合）の曝露量範囲において良好な治療効果が認められた（図 2.7.2-付録-13，上図）。ORR と $C_{trough,1st}$ との関連は明確ではなかった（図 2.7.2-付録-13，下図）。

**表 2.7.2-付録-4 有効性の E-R 解析における被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性**

| | Non-RP2D | | | RP2D | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1050 mg (n=3) | 1400 mg[a] (n=35) | 1750 mg (n=3) | 1050 mg[a] (n=126) | 1400 mg (n=24) |
| **Baseline body weight (kg)** | | | | | |
| Median | 97.6 | 57.5 | 58.5 | 58.7 | 86.9 |
| Mean (SD) | 93.7 (11.6) | 59.1 (10.5) | 54.7 (7.41) | 58.9 (9.68) | 90.7 (10.1) |
| Range | 80.6 - 103 | 39.8 - 77.3 | 46.2 - 59.5 | 35.4 - 79.8 | 80.4 – 115 |
| **Sex, n (%)** | | | | | |
| Male | 2 (66.7%) | 11 (31.4%) | 0 (0.0%) | 42 (33.3%) | 16 (66.7%) |
| Female | 1 (33.3%) | 24 (68.6%) | 3 (100.0%) | 84 (66.7%) | 8 (33.3%) |

[a] Two subjects at the non-RP2D of 1400 mg and 2 subject at the RP2D of 1050 mg were excluded from E-R analysis due to the lack of derived exposure metrics.




BW=body weight.
Note: Line and shaded area represent median and 95% CI of ORR from the base model fitting ($E_{max}$ relationship between logit-transformed probability of response and amivantamab exposure metrics). Solid points are observed response proportions and the associated 95% CI in groups defined by quartiles of amivantamab exposure metrics. Open circles at horizontal lines of 0 and 1 on the Y-axis are predicted individual amivantamab exposure metrics corresponding to nonresponse and response, respectively. The horizontal boxplots summarize amivantamab exposure metrics in each dosing group with the observed ORR shown for the respective group. Subjects who had evaluable amivantamab PK were included in the analysis.

図 2.7.2-付録-13 EGFR Exon 20 挿入変異を有する患者における $C_{trough.max}$（上）と $C_{trough.1st}$（下）と ORR の関連：$E_{max}$ モデルによる E-R 解析

**参考文献**

Ait-Oudhia S, Wang YM, Dosne AG, et al. Challenging the Norm: A Multidisciplinary Perspective on Intravenous to Subcutaneous Bridging Strategies for Biologics. Clin Pharmacol Ther 2024;115(3):412-421.

Haddish-Berhane N, Su Y, Russu A, et al. Determination and Confirmation of Recommended Ph2 Dose of Amivantamab in Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20 Insertion Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Pharmacol Ther 2024;115(3):468-477.

Kirschbrown WP, Wynne C, Kagedal M, et al. Development of a Subcutaneous Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab: Results From the Phase Ib Dose-Finding Study. J Clin Pharmacol 2019;59(5):702-716.

Mould DR, Meibohm B. Drug Development of Therapeutic Monoclonal Antibodies. BioDrugs 2016;30(4):275-293.

Printz MA, Sugarman BJ, Paladini RD, et al. Risk Factors, Hyaluronidase Expression, and Clinical Immunogenicity of Recombinant Human Hyaluronidase PH20, an Enzyme Enabling Subcutaneous Drug Administration. AAPS J 2022;24(6):110.

Zhao L, Ji P, Li Z, Roy P, Sahajwalla CG. The Antibody Drug Absorption Following Subcutaneous or Intramuscular Administration and Its Mathematical Description by Coupling Physiologically Based Absorption Process with the Conventional Compartment Pharmacokinetic Model. J Clin Pharmacol 2013;53(3):314-325.