目次

1. まとめ 2
2. 分析法 2
3. 血清中エレヌマブ濃度の測定....5
4. 抗エレヌマブ抗体の検出....5
4.1 カニクイザル血清中の抗エレヌマブ結合抗体を検出するためのイムノアッセイ法....5
4.2 カニクイザル血清中の抗エレヌマブ中和抗体及び生物活性エレヌマブを検出するためのバイオアッセイ法....6
5. 吸収及び薬物動態....6
5.1 単回投与薬物動態試験....6
5.1.1 静脈内投与後の薬物動態....6
5.1.1.1 皮下投与後の薬物動態....7
5.1.2 反復投与後の薬物動態....8
5.1.3 薬物動態モニタリング....8
6. 分布 9
7. 代謝（種間比較） 9
8. 排泄 10
9. 薬物動態学的薬物相互作用....10
10. 免疫原性 10
11. その他の薬物動態試験....10
12. 考察及び結論....10
12.1 提案される薬物動態試験及び進行中の薬物動態試験....10
13. 参考文献 11

1. まとめ

カニクイザルを用いたエレヌマブ（AMG 334）の薬理試験及び毒性試験の一部として、本剤を0.1～300 mg/kgの用量範囲で投与したときの薬物動態（PK）を評価した。これらの試験にはR20100187、115653試験及びモジュール2.6.6毒性試験が含まれる。

カニクイザルにおけるエレヌマブの主なPK及び免疫原性の特徴は以下のように要約される。

- 単回静脈内投与したときの曝露量（C_{max}及びAUC）は、0.1～3 mg/kgの範囲で用量比を上回る増加を示し、3～300 mg/kgの範囲で用量に比例して増加した（R20100187及び113591試験）。
- エレヌマブを反復皮下投与したときの蓄積係数は小さく、25～225 mg/kgの用量を4週間反復皮下投与したときで約2倍、25及び150 mg/kgの用量を3及び6カ月間反復皮下投与したときで1.6～3.0倍であった（113724及び113732試験）。
- 標的介在性消失と一致する非線形性のPKを示した（115653試験）。
- 皮下投与時のバイオアベイラビリティは60%と推定された（115653試験）。
- モノクローナル抗体に典型的な分布容積を示し、血管外への分布は限られることが示唆された（115653試験）。

2. 分析法

カニクイザル血清中のエレヌマブ濃度の測定、抗エレヌマブ結合抗体又は中和抗体の検出、及び血中免疫複合体（CIC）の検出に使用する特異的分析法を開発した。PK試験及びトキシコキネティクス（TK）試験を支援するために開発した分析法を表 1に示す。また、免疫原性評価に用いた方法を表 2に示す。

表１　非臨床試験で使用したエレヌマブの分析法

Studies Supported	Amgen Method Validation Study No. (CRO Study and Site)	Method & Version (Site)	Species	Assay Rangea (ng/mL)	Method Validated	Capture Antibody	Secondary Antibody
113724 113726 113732	115031 115901 ([redacted],[redacted])	MET-002803 v 2.0 &3.0 (Amgen) ICD447.1 v1.0 ([redacted])	Cynomolgus Monkeys	10.0 -5000	Yes	Mouse AMG 334 anti-AMG 334, antibody, clone 1B6.1	Ruthenium labeled Mouse AMG 334 anti AMG 334, antibody, clone 1F10.1
113734	121057 ([redacted],[redacted])	ICD 612.1 v1.0 ([redacted])	Cynomolgus Monkeys including Adult female and infant	5.00 - 5000	Yes	Mouse AMG 334 anti AMG 334, antibody, clone 1B6.1	Ruthenium-labeled Mouse AMG 334 anti AMG 334, antibody, clone 1F10.1
113591[b] 114005 R20100187[c]	NA	NA	Cynomolgus Monkeys	10.0 - 5000 1 - 500[c] 0.391 - 400[c]	No	Recombinant human CGRP receptor with murine Fc	Mouse anti human IgG Fc antibody, clone 1.35.1

CGRP = calcitonin gene-related peptide; CRO = contract research organization; NA = not applicable; [redacted] = [redacted]

[a] Assay range indicates lower limit of quantification and upper limit of quantification.

[b] AMG 334 is antibody 4E4 in study 113591

[c] Study R20100187 included 3 sub-studies S11-10327, S09-10197 and S09-10201. Bioanalytical method with the assay range of 1 to 500 ng/mL was used to support Study S11-10327 while bioanalytical method with the assay range of 0.391 to 400 ng/mL was used to support studies S09-10197 and S09-10201.

表２　カニクイザルを用いた非臨床試験で使用した免疫原性試験法

Studies Supported	Method Validation Report No.	Method & Version	Assay Type	Assay Sensitivity	Lower Limit of Reliable Detection	Drug Tolerance	Method Validated
113724	MVR-000415	MET-002805 v1.0	Immunoassay (for binding Abs)	38.7 ng/mL	91 ng/mL	250 µg/mL drug at 1.14 µg/mL ADA	Yes
	MVR-000376	MET-002549 v2.0	CIC assay	142 ng/mL	-	100 µg/mL drug at 8 µg/mL CIC	Yes
	MVR-000401	MET-002752 v1.0	Bioassay (for neutralizing Abs)	1.42 µg/mL	2.28 µg/mL	0.2 µg/mL drug at 2.28 µg/mL ADA	Yes
113732	MVR-000415	MET-002805 v1.0, v2.0,and v3.0	Immunoassay (for binding Abs)	38.7 ng/mL	91 ng/mL	250 µg/mL drug at 1.14 µg/mL ADA	Yes
	MVR-000376	MET-002549 v2.0	CIC assay	142 ng/mL	-	100 µg/mL drug at 8 µg/mL CIC	Yes
	MVR-000401	MET-002752 v1.0	Bioassay (for neutralizing Abs)	1.42 µg/mL	2.28 µg/mL	0.2 µg/mL drug at 2.28 µg/mL ADA	Yes
114005	-	Preliminary version of MET-002696	Immunoassay (for binding Abs)	-	-	-	No
	MVR-000376	MET-002549 v2.0	CIC assay	142 ng/mL	-	100 µg/mL drug at 8 µg/mL CIC	Yes
	MVR-000401	MET-002751 v1.0	Bioassay (for biological active drug)	Assay Range 0.275 to 1.275 µg/mL	-	-	Yes
R20100187	MVR-000415	MET-002805 v1.0	Immunoassay (for binding Abs)	38.7 ng/mL	91 ng/mL	250 µg/mL drug at 1.14 µg/mL ADA	Yes
	MVR-000401	MET-002752 v1.0	Bioassay (for neutralizing Abs)	1.42 µg/mL	2.28 µg/mL	0.2 µg/mL drug at 2.28 µg/mL ADA	Yes
113591	-	Preliminary version of MET-002696	Immunoassay (for binding Abs)	-	-	-	No

Ab = antibody; ADA = anti-drug antibodies; CIC = circulating immune complexes, MET = method; MVR = method validation report

3. 血清中エレヌマブ濃度の測定

カニクイザル血清中のエレヌマブ濃度は、特異的で、正確かつ再現性のある分析法を用いて測定した（表 1）。分析法はすべて、一対の抗イディオタイプ抗体を用いた酵素免疫測定（ELISA）法、又は、マウスFcを結合させた遺伝子組換えヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）受容体（-R）を用いてエレヌマブを捕捉し、マウス抗ヒトIgG Fc抗体を用いてこれを検出する方法で行った。バリデートされた方法は、現行の規制ガイドラインに適合しており、バリデートされていない方法は、信頼性があり、正確かつ妨害のない方法と評価され、GLP試験には使用されていないが、GLP適合性に必要な程度にバリデートされている。各分析時の分析範囲は、該当する投与量でのPK評価に適した感度要件を満たすように調節した。

4. 抗エレヌマブ抗体の検出

エレヌマブの免疫原性評価のために確立した試験及び方法は、最近公表された白書の勧告及び規制ガイダンス（EMA 2012、FDA 2014、Gupta et al, 2011、Shankar et al, 2008、Mire-Sluis et al, 2004）におおむね準拠している。抗エレヌマブ結合抗体の検出には、ほとんどの試験で、バリデートされた電気化学発光（ECL）を用いたブリッジングイムノアッセイ法を使用し、一部の初期試験では、ECLを用いた一般的な間接的種特異的分析法を使用した。抗エレヌマブ結合抗体陽性と判定されたカニクイザルの血清試料については、バリデートされたセルベースバイオアッセイ法を用いて、さらに中和活性の分析を行った。中和抗体（NAb）及び結合抗体が同時に陽性と判定された血清を有する動物を陽性と規定し、NAb陽性と規定した。さらに、一部の毒性試験において、バリデートされたECLを用いたイムノアッセイ法を用いてCICを検出し、1件の非GLP試験でNAb分析法の代わりにバリデートされたセルベースアッセイ法を用いて生物活性を有するエレヌマブの測定を行った（114005試験）。

4.1 カニクイザル血清中の抗エレヌマブ結合抗体を検出するためのイムノアッセイ法

バリデートされたECLを用いたブリッジングイムノアッセイ法（MVR-000415）を用いて、大部分のカニクイザル試験で抗エレヌマブ結合抗体が検出された（表 2、R20100187、113724及び113732試験）。この方法（MET-002805）は、[redacted]の方法を使用したもので、スクリーニング分析と特異性分析の2段階から構成される。抗エレヌマブ結合抗体の捕捉及び検出には、それぞれ、ビオチニル化エレヌマブ及びルテニル化エレヌマブを使用した。最初に、カニクイザル血清試料のスクリーニング分析を実施し、エレヌマブ結合抗体の有無を検査した。シグナル／ノイズ（S/N）比がスクリーニング分析のカットオフポイントより大きい試料については、次に、過剰量のエレヌマブで処理した後に同じ分析法で評価することにより、反応の特異性を確認した。過剰量のエレヌマブの存在によりS/N比が減少（depletion）カットオフポイント以上に低下した試料は、抗エレヌマブ抗体陽性と判定した。ECLを用いた一般的な間接的種特異的分析法を用いて、一部の初期非臨床試験で採取したカニクイザル血清中の抗エレヌマブ結合抗体を検出した（表 2、

113591及び114005試験）。この方法（MET-002696暫定版）では、抗エレヌマブ結合抗体の捕捉及び検出に、それぞれ、エレヌマブ及びルテニル化抗カニクイザルIgGを使用した。

バリデートされたECLを用いたイムノアッセイ法（MVR-000376）を用いて、毒性試験で採取したカニクイザル血清中のCICを検出した（113724、113732及び114005試験）。この方法（MET-002549）は、[redacted]の方法を使用したもので、CICの捕捉及び検出に、それぞれ、ビオチニル化抗ヒトIgG Fc及びルテニル化抗カニクイザルIgGを使用した。

4.2 カニクイザル血清中の抗エレヌマブ中和抗体及び生物活性エレヌマブを検出するためのバイオアッセイ法

バリデートされたセルベースアッセイ法（MVR-000401）を用いて、GLP適用毒性試験（113724及び113732試験）及び薬理試験（R20100187試験）で採取したカニクイザル血清中の抗エレヌマブ NAbを検出し、バリデートされたセルベースアッセイ法（MVR-000401試験）を用いて、GLP非適用の予備毒性試験（114005試験）で採取したカニクイザル血清中の生物活性エレヌマブを測定した。

抗エレヌマブ NAbを検出するための方法（MET-002752）は、既知濃度（0.55 µg/mL）のエレヌマブの回収率測定を利用した薬物回収に基づくバイオアッセイ（drug recovery based bioassay）法である。NAb陽性試料では、添加したエレヌマブの回収率が低下し、NAb陰性試料では、添加したエレヌマブの回収率に対する影響はない。

生物活性を持つエレヌマブを定量する方法（MET-002751）は、[redacted]の方法を使用したもので、α-CGRP-Rを発現するヒト神経芽細胞腫（SK-N-MC）細胞株を用いて、サイクリックアデノシン一リン酸（cAMP）の産生を測定する。CGRP-Rにα-CGRPが結合すると、SK-N-MC細胞内のcAMP濃度は上昇するが、エレヌマブが存在すると、この相互作用は阻害される。

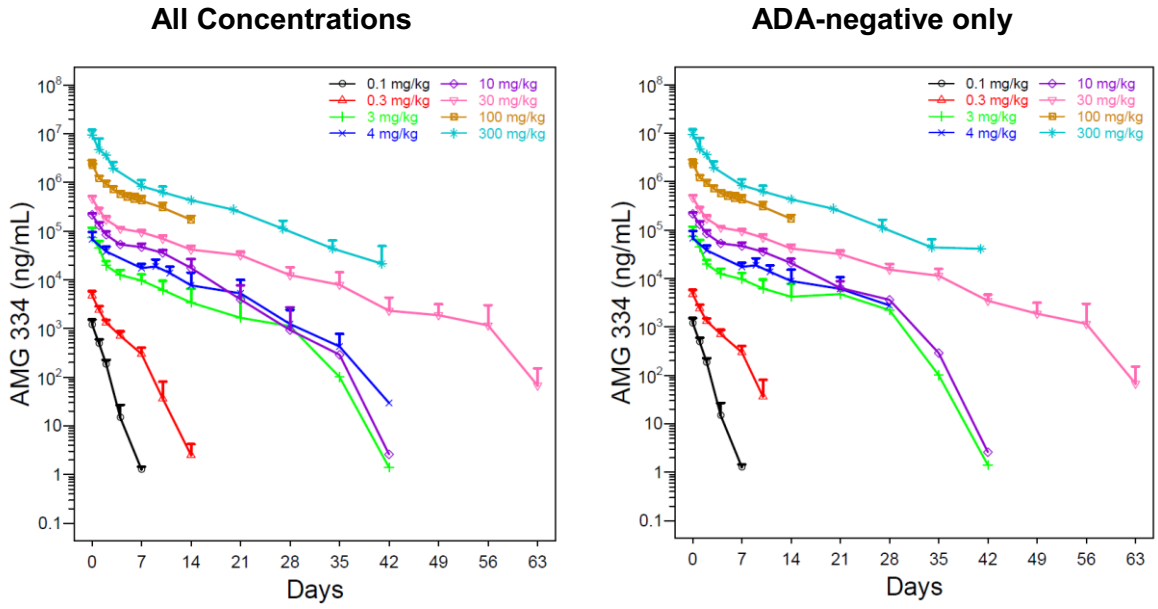
5. 吸収及び薬物動態

5.1 単回投与薬物動態試験

5.1.1 静脈内投与後の薬物動態

カニクイザル血清中のエレヌマブ濃度－時間推移を図 1に示すとともに、PKパラメータ（C_{max}及びAUC）を要約して表 3に示す。抗薬物抗体（ADA）陽性試料を除外してプロットしたとき、エレヌマブは非線形性（飽和性）の消失を示した（図 1）。静脈内投与したときの曝露量（C_{max}及びAUC）は、0.1～3 mg/kgまで用量を30倍増加した場合でそれぞれ、62及び165倍増加し、3～300 mg/kgの範囲では用量にほぼ比例して増加した。大部分の動物（68%）で抗AMG 334抗体が検出され、ADA陰性動物に比べて、ADA陽性動物で平均曝露量が低下する傾向が認められた。

図 1　カニクイザルに用量0.1～300 mg/kgのエレヌマブを単回静脈内投与したときの血清中エレヌマブ濃度－時間推移（平均値＋SD）



SD = Standard Deviation; Solid symbols represent the observed concentrations and solid lines connect the symbols at each dose level; Source: Study 115653

表 3　カニクイザルにエレヌマブを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータの平均値（SD）

Dose (mg/kg)	N	C_{max} (µg/mL)	AUC (µg・day/mL)
0.1[a]	6	1.19 (0.326)	1.24 (0.313)
0.3[a]	6	4.74 (1.08)	9 (1.46)
3[a]	6	73.9 (42.9)	205 (85.8)
4[a]	6	85.6 (30.7)	438 (148)
10[a]	6	216 (16.3)	842 (145)
30[a]	6	463 (61.4)	2140 (233)
100[b]	6	2510 (298)	7780 (1060)
300[c]	2	9430	25500

AUC = area under the concentration-time curve from day 0 to the last quantified concentration computed using non-compartmental analysis; C_{max} = maximum observed concentration; SD = standard deviation

Source:[a] Study R20100187; [b] Study 113724; [c] Study 113591

5.1.1.1　皮下投与後の薬物動態

反復投与毒性試験での初回皮下投与後のPKを評価し、第5.1.2項に記載する。吸収速度定数は約0.738 day^{-1}であり（表 4）、これは吸収半減期として約0.94日（22.5時間）に相当し、吸収過程は約4日間で完了した。第5.1.3項で解説するモデルを用いて推定した皮下投与時のバイオアベイラビリティは約60%であった（115653試験）。

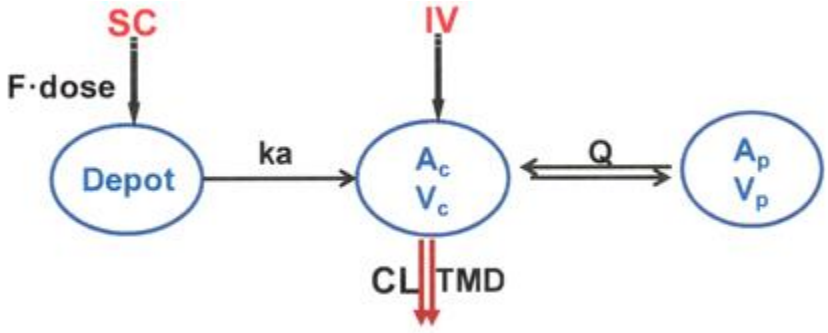
5.1.2　反復投与後の薬物動態

GLP適用毒性試験において、雄及び雌カニクイザルにエレヌマブを皮下投与したときのPKを評価し（113724及び113732試験）、モジュール2.6.6 第3項で概説する。全体として、AUCの平均蓄積係数は、25～225 mg/kgを週2回4週間反復皮下投与したときで約2倍、25及び150 mg/kgを週2回3及び6カ月間反復皮下投与したときで1.6～3.0倍であった。AUCに明らかな性差は認められなかった（2倍未満）。毒性試験における免疫原性所見の概要は、モジュール2.6.6 第8.1項に示す。

5.1.3　薬物動態モニタリング

ノンコンパートメント法により得られたPKパラメータ（表 3）から、ADAの影響を除外したエレヌマブのPKは非線形性を示すことが明らかになった。この非線形性のPKは、標的介在性薬物動態（TMDD）に起因するものであった。単回静脈内投与後（R20100187、113724及び113591試験）及び反復皮下投与後（113724及び114005試験）に得られたPKデータを用いて、線形及び非線形飽和性消失経路（Mager and Jusko, 2001、Gibiansky et al, 2008）を考慮したPKモデル（図 2、115653試験）を構築し、PKパラメータを推定した。この母集団解析は、試験全体を通してPKデータを統合し、エレヌマブの線形及び非線形動態を表すモデルにより、ヒトでのPKを予測するために実施した。113734試験でも、PK（C_{max}及びAUC）を評価したが、これらの結果は曝露量評価に使用し、この解析には含めなかった。血清中エレヌマブ濃度－時間推移は、一次吸収過程を伴う2コンパートメントモデルにより、最も適切に表された（図 3）。低濃度（約< 1000 ng/mL）でのエレヌマブの消失はTMDDの影響を受けるのに対して、高濃度（約> 1000 ng/mL）では線形性の消失過程が優位であり、CGRP-Rへのエレヌマブの結合が飽和し、主に非標的特異的なメカニズムにより消失すると推定された。このTMDDモデルにより推定したPKパラメータを表 4に示す。非常に散発的なデータであったため、静脈内及び皮下投与時の様々なQ（コンパートメント間のクリアランス）及びVp（周辺コンパートメントの用量）推定値を用いて、信頼性の高い予測平均濃度－時間推移を得た。

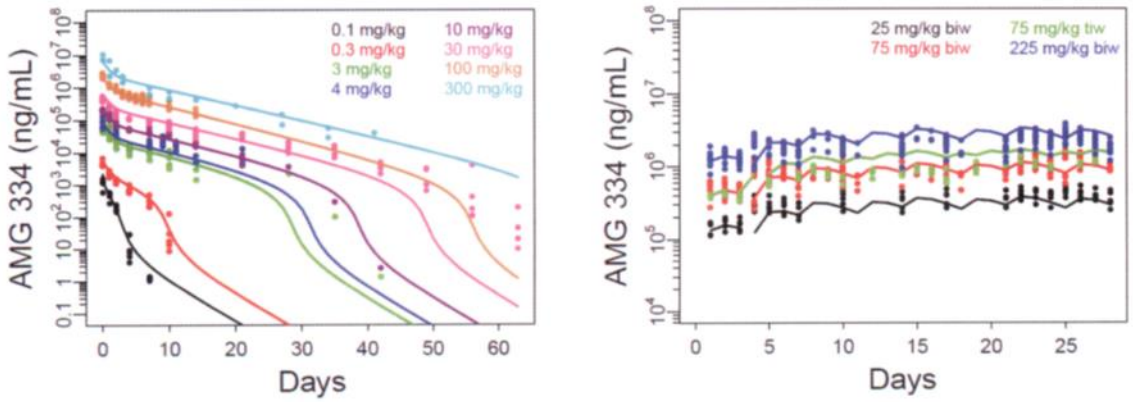
図 2　カニクイザルの濃度－時間推移の算出に使用した薬物動態モデル



A = amount; CL = linear nonspecific clearance; F = bioavailable fraction; k_a = absorption rate constant; Q = intercompartmental clearance; TMD = target mediated disposition; lower case “c” and “p” represent the central and peripheral compartments; respectively; V = volume

Source: Study 115653

図 3　モデルにより予測した平均カニクイザル血清中エレヌマブ濃度－時間推移



Solid lines = model predicted mean AMG 334 concentration time profiles; solid symbols = observed individual animal concentrations

Source: Study 115653

表 4　TMDDモデルにより推定した薬物動態パラメータ

Parameter	Unit	Mean (95% CI)
Nonspecific linear clearance (CL)[a]	mL/day	44.7 (40, 49)
Central volume of distribution (V_C)[a]	mL	184 (168, 200)
Intercompartmental clearance (Q)[a]	mL/day	
Q_{IV}		91.1 (78, 104)
Q_{SC}		34.7 (23, 47)
Peripheral Volume (V_p)[a]	mL	
$V_{p,IV}$		178 (149, 206)
$V_{p,SC}$		66.4 (39, 94)
Absorption rate (k_a)	1/day	0.738 (0.668, 0.808)
Bioavailability (F)	%	60 (52, 67)
Binding affinity (K_{SS})	ng/mL	4.35 (0, 13)
Total receptor density (R_{max})	ng/mL	908 (412, 1400)
Internalization rate (k_{int})	1/day	0.282 (0.028, 0.535)

CI = confidence interval estimates; IV = intravenous; SC = subcutaneous; TMDD = target mediated drug disposition

[a] Mean estimates at 4 kg for cynomolgus monkey body weight (range 2.2 to 6.62 kg)

Source: Study 115653

6.　分布

分布試験は実施しなかった。その分子量から、IgG抗体の血清から組織への拡散分布は限定的である。コンパートメントモデルによる解析から、カニクイザルでのエレヌマブの定常状態における分布容積（$V_c + V_p$）は、血漿容量の2～5倍に相当する250 mLと推定された（Tabrizi et al, 2010、Lobo, et al, 2004）。

7.　代謝（種間比較）

代謝試験は実施しなかった。モノクローナル抗体製剤の場合、通常の異化分解により、小さなペプチド及び個々のアミノ酸へと代謝されると予想されることから、代謝試験は重要でないと考えられる。したがって、現行の規制ガイドラインに従って、低分子医薬品で実施される古典的代謝試験を実施する必要はないと判断した（ICH S6(R1)）。

8. 排泄

エレヌマブの分子量により、モノクローナル抗体が尿中に排泄されることはないと予想される（Keizer et al, 2010）。したがって、エレヌマブの排泄を測定する特別な試験は実施しなかった。

9. 薬物動態学的薬物相互作用

CGRPを標的とする抗体では、薬物間相互作用は生じないと予想されることから、特別な非臨床薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

10. 免疫原性

表 2に示す非臨床試験において、抗エレヌマブ抗体を検出するための免疫原性試験を実施した。結合抗体（CICを含む）の総発現率は11～77%の範囲であり、NAbの総発現率は9～67%の範囲であった。ADAは早い場合には投与14日後に検出された。一部の動物でエレヌマブのPKに対する明らかな影響が認められ、ADA陽性動物で血清中エレヌマブ濃度が低下したが、カニクイザルにおけるエレヌマブのPK及びTK評価は十分可能であった。

11. その他の薬物動態試験

該当なし。

12. 考察及び結論

カニクイザルにエレヌマブを単回及び反復投与したときのPK及びTKを評価した。静脈内投与したときの曝露量は、0.1～3 mg/kgの範囲で用量比を上回る増加を示し、3～300 mg/kgの範囲で用量に比例して増加した。曝露量の非線形性の程度は、最低用量で最も顕著であり、高用量では減少した。このことは、TMDDの影響を受けるモノクローナル抗体の混合線形及び非線形PKモデルから予想されるクリアランス及び分布容積の減少と一致する。

カニクイザルにおけるエレヌマブのPKは、TMDDモデルによって特徴づけられた。皮下投与時のバイオアベイラビリティは約60%と推定され、皮下投与後の吸収半減期は22.5時間であった。カニクイザルにエレヌマブを週2回、3及び6カ月間皮下投与したときのAUCの平均蓄積係数は1.6～3.0の範囲であった。抗エレヌマブ抗体が検出され、これに伴って血清中濃度は低下したが、エレヌマブのPK及びTK評価に対する全般的影響はなかった。

12.1 提案される薬物動態試験及び進行中の薬物動態試験

該当なし。

13. 参考文献

European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use, EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. 2012.

FDA Guidance for Industry: Immunogenicity Assessment for Therapeutic protein products. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug administration. August 2014.

Gibiansky L, Gibiansky E, et al. Approximations of the target-mediated drug disposition model and identifiability of model parameters. *J Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2008;35:573-591.

Gupta S, Devanarayan V, Finco D, et al. Recommendations for the validation of cell based assays used for the detection of neutralizing antibody immune responses elicited against biological therapeutics. *J Pharm Biomed Anal.* 2011;55:878-88.

ICH Harmonized Tripartite Guideline. S6 (R1): Addendum to ICH S6: Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals, 2011. ICH Guideline S6(R1) June 2011.

Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:493-507.

Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci.* 2004;93:2645-68.

Mager DE and Jusko WJ. General pharmacokinetic model for drugs exhibiting target mediated drug disposition. *J Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2001;28:507 532.

Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. *J Immunol Methods.* 2004;289:1-16.

Shankar G,Devanarayan V, Amaravadi L et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. *J Pharm Biomed Anal.* 2008;48:1267-81.

Tabrizi M, Bornstein GG, Suria H. Biodistribution mechanism of therapeutic monoclonal antibodies in health and disease. *AAPS Journal.* 2010;12:33-43.

表 1　薬物動態試験の一覧表

被験物質：エレヌマブ

Title	Test System	Method of Administration	Test Facility	Study Number
Absorption				
Assessment of Various Doses of AMG 334 in the Prevention of Capsaicin-induced Increase in Dermal Blood Flow in Male Cynomolgus Monkeys	Cynomolgus Monkey	IV	[redacted]	R20100187
An Exploratory Single-Dose Intravenous Study of Four Monoclonal Antibody Candidates Against the CGRP Receptor in the Female Cynomolgus Monkey	Cynomolgus Monkey	IV	[redacted]	113591
1-Month Subcutaneous Injection Exploratory Toxicity Study of AMG 334 in Male Cynomolgus Monkeys	Cynomolgus Monkey	SC	[redacted]	114005
A 1-Month Subcutaneous and Single Dose Intravenous Toxicity Study of AMG 334 in Cynomolgus Monkeys with a 4-Month Recovery Period	Cynomolgus Monkey	IV and SC	[redacted]	113724
AMG 334: 3-Month and 6-Month Subcutaneous Toxicology Study in the Cynomolgus Monkey with a 15-Week Recovery Period	Cynomolgus Monkey	SC	[redacted]	113732
Predicting Exposure for AMG 334 First-in-Human Clinical Trial Using Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Models in Cynomolgus Monkeys	Cynomolgus Monkey	IV and SC	[redacted]	115653
Single-Dose Cardiovascular Study with Respiration Rate and Neurobehavioral Evaluation of AMG 334 Adminstered by Subcutaneous Injection To Telemetry-Instrumented Conscious Male Cynomolgus Monkeys	Cynomolgus Monkey	SC	[redacted]	113726
Distribution				
AMG 334: Enhanced Pre-Postnatal Development Study in the Cynomolgus Monkey with a 6-Month Postnatal Evaluation	Cynomolgus Monkey	SC	[redacted]	113734

IV = Intravenous; SC = Subcutaneous; NA = not applicable

表２　分析法及びバリデーション報告書

被験物質：エレヌマブ

Report ID	Title
MET-002803	Quantification of AMG 334 in Cynomolgus Monkey Serum using an Electrochemiluminescent Technology from Meso Scale Discovery
ICD 447.1	Quantification of AMG 334 in Cynomolgus Monkey Serum by ECL Immunoassay
ICD 612.1	An ECL Immunoassay Method for the Quantification of AMG 334 in Normal, Maternal, and Infant Cynomolgus Monkey Serum
115031	Method Validation for the Quantification of AMG 334 in Cynomolgus Monkey Serum Using an Electrochemiluminescent Technology From Meso Scale Discovery
115901	Method Transfer Validation for the Quantification of AMG 334 in Cynomolgus Monkey Serum by ECL Immunoassay
121057	Method Validation of an ECL Immunoassay for the Quanitification of AMG 334 in Normal, Maternal, and Infant Cynomolgus Monkey Serum
MET-002805	Analytical Method for an Electrochemiluminescence Immunoassay for the Detection of Antibodies Against AMG 334 in Cynomolgus Monkey Serum Using the [redacted]
MVR-000415	Analytical Method Validation Report for an Electrochemiluminescence Immunoassay to Detect Antibodies Against AMG 334 in Cynomolgus Monkey Serum Using the [redacted]
MET-002751	A Quantitative Bioassay to Measure Biologically Active AMG 334 in Cynomolgus Serum
MET-002752	A Drug Recovery Based Bioassay to Detect Neutralizing Antibodies to AMG 334 in Cynomolgus Serum
MVR-000401	A Method Validation Report for AMG 334 Bioassay Methods: MET-002751 and MET-002572
MET-002549	Detection of Drug Induced Circulating Immune complexes (CIC) in Monkey Serum Using [redacted]
MVR-000376	Analytical Method Validation Report for Detection of Drug Induced Immune Complexes in Cynomolgus Monkey Serum Using [redacted]

CIC = circulating immune complex; ECL = Electrochemiluminescence; ELISA = Enzyme-linked immunoabsorbant assay; MET = method; MSD = Meso Scale Discovery; MVR = method validation report

表 3　薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：エレヌマブ

Species and Strain	Cynomolgus Monkey							
Study Number	R20100187	R20100187	R20100187	R20100187	R20100187	R20100187	113724	113591
Dose(mg/kg)	0.1	0.3	3	4	10	30	100	300
n/Sex	6/M	6/M	6/M	6/M	6/M	6/M	3/M+3/F	2/F
Method of Admin.	IV[a]	IV[a]	IV[a]	IV[a]	IV[a]	IV[a]	IV[b]	IV[b]
Sample	Serum	Serum	Serum	Serum	Serum	Serum	Serum	Serum
Analyte	AMG 334	AMG 334	AMG 334	AMG 334	AMG 334	AMG 334	AMG 334	AMG 334
PK parameters								
C_{max} (μg/mL)[c]	1.19	4.74	73.9	85.6	216	463	2510	9430
AUC (μg・day /mL)[c]	1.24[d]	9.00[d]	205[d]	438[d]	842[d]	2140[d]	7780[e]	25500[f]
Result Summary: PK parameters from noncompartmental analysis showed that AMG 334 PK free of anti-drug antibody effects was nonlinear. In the dose range from 0.1 to 3 mg/kg the C_{max} and AUC increased 62- and 165-fold, respectively, for a 30-fold increase in dose. In the 3 to 300 mg/kg dose range systemic exposure was approximately proportional to dose. This nonlinear PK was attributed to target-mediated drug disposition (TMDD). A PK model was used to determine AMG 334 serum PK profiles data obtained following single IV doses and following repeat SC doses (studies 113724 and 114005); the PK profiles were best described by a two-compartment model with first order absorption process and a parallel linear and non-linear saturable elimination pathways (study 115653). AMG 334 elimination at low AMG 334 concentrations (approx < 1000 ng/mL) was dominated by nonlinear TMDD. The linear elimination pathway was dominant at high AMG 334 serum concentrations (approx > 1000 ng/mL) where the AMG 334 binding to CGRP receptors was presumed to be saturated and drug was predominantly cleared by a non-target-specific mechanism. TMDD PK model parameter estimates for a mean 4 kg monkey were as follows: nonspecific linear clearance = 44.7 mL/day; central volume of distribution = 184 mL; intercompartmental clearance: IV = 91.1 mL/day, SC = 34.7 mL/day; peripheral volume: IV = 178 mL, SC = 66.4 mL; absorption rate = 0.738 day^{-1}; SC bioavailability = 60%; binding affinity = 4.35 ng/mL; total receptor density = 908 ng/mL; internalization rate = 0.282 day^{-1}.								
Additional Information: Pharmacokinetics following the first SC dose was assessed in repeat dose toxicology studies (studies 113724, 114005, and 113732); details are provided in Module 2.6.7, Toxicology Tabulated Summary.								

AUC = area under the concentration-time curve from day 0 to the last quantified concentration; CGRP=calcitonin gene-related peptide;C_{max} = maximum observed concentration; F = Female; IV = intravenous; M = male; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous; TMDD = target-mediated drug disposition.

[a] 30 minute intravenous infusion

[b] slow bolus (3 to 5 minute) injection

[c] Mean values computed using noncompartmental analysis; [d] $AUC_{0-\tau}$; [e] AUC_{0-14d}; [f] AUC_{0-948h}

表 4　反復投与後の吸収
被験物質：エレヌマブ

Toxicokinetics was assessed after repeat-dose administration for up to 6 months in cynomolgus monkey (Studies 113724, 114005, and 113732). Details are provided in Module 2.6.7, Toxicology Tabulated Summary. Serum concentrations at single time points were determined in Study 113726 are reported in Table 2 of Module 2.6.3, Pharmacology Tabulated Summary, but no kinetic analysis could be or were performed.

Result Summary: Overall, mean AMG 334 accumulation ratio in AUC was approximately 2-fold with twice weekly SC dosing from 25 to 225 mg/kg for 4 weeks and approximately 1.6- to 3.0-fold following twice weekly dosing with 25 and 150 mg/kg for 3 and 6 months. There was no appreciable difference in exposure (AUC < 2-fold) between sexes.

表 5　薬物動態試験：組織分布
被験物質：エレヌマブ

Not applicable. Pharmacokinetics: Organ Distribution was not evaluated.

表 6　薬物動態試験：タンパク結合
被験物質：エレヌマブ

Not applicable. Pharmacokinetics: Protein Binding was not evaluated.

表 7　薬物動態試験：その他の分布
被験物質：エレヌマブ

Not applicable. Pharmacokinetics: Other Distribution was not evaluated.

表 8　薬物動態試験：*In vivo*代謝
被験物質：エレヌマブ

Not applicable. Pharmacokinetics: Metabolism *In Vivo* was not evaluated.

表 9　薬物動態試験：*In vitro*代謝
被験物質：エレヌマブ

Not applicable. Pharmacokinetics: Metabolism *In Vitro* was not evaluated.

表 10　薬物動態試験：推定代謝経路
被験物質：エレヌマブ

Not applicable. Pharmacokinetics: Metabolism *In Vitro* was not evaluated.

表 11　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害
被験物質：エレヌマブ

Not applicable. Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug metabolizing Enzymes was not evaluated.

表 12　薬物動態試験：排泄
被験物質：エレヌマブ

Not applicable. Pharmacokinetics: Excretion was not evaluated.

表 13　薬物動態試験：胆汁中への排泄
被験物質：エレヌマブ

Not applicable. Pharmacokinetics: Excretion Into Bile was not evaluated.

表 14　薬物動態試験：薬物相互作用
被験物質：エレヌマブ

Not applicable. Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions was not evaluated.

表 15　薬物動態試験：その他
被験物質：エレヌマブ

Not applicable. Pharmacokinetics: Other was not evaluated.