目次

1. まとめ 4
2. 分析法 8
3. 吸収 8
3.1 単回投与薬物動態試験 8
4. 分布 10
5. 代謝 12
5.1 代謝物 12
5.2 ヒトにおける代謝 15
6. 排泄 16
7. 薬物動態学的薬物相互作用 17
8. その他の薬物動態試験 19
9. 考察及び結論 20
10. 参考文献 22

略語一覧

略語一覧	略語一覧
^{14}C	carbon-14　炭素放射性同位体14
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve to infinity　0から無限大時間までの濃度‐時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable timepoint　0からt時間までの濃度‐時間曲線下面積
AUC_R	ratio of the area under the plasma concentration versus time curve in the presence and absence of an interacting drug　相互作用を有する薬物の存在下及び非存在下における血漿中濃度‐時間曲線下面積比
AUC_t	area under the concentration-time curve　0からt時間までの濃度‐時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein　乳癌耐性タンパク
BDC	bile duct cannulated　胆管カニューレ
BID	twice a day dosing　1日2回投与
CL	Clearance　クリアランス
C_{max}	maximum observed drug concentration during a dosing interval　投与間隔中の最高血中濃度
CYP	cytochrome P450　チトクロームP450
DDI	drug-drug interactions　薬物相互作用
ER	efflux ratio　排出比
E_{max}	Maximal fold induction　最大誘導倍率
F	Bioavailability　バイオアベイラビリティ
F_{oral}	oral bioavailability　経口投与時のバイオアベイラビリティ
GLP	Good laboratory practices　医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HET0016	N-hydroxy-N'-(4-butyl-2-methylphenyl)-formamidine
HLM	human liver microsomes　ヒト肝ミクロソーム
HPLC	high pressure liquid chromatography　高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration　50%阻害濃度
IV	Intravenous　静脈内
k_i	inhibition constant　可逆的酵素阻害定数
K_I	inactivation constant　時間依存的阻害又は不活性化の阻害定数
k_{inact}	rate of enzyme inactivation　酵素不活性化速度
LC	liquid chromatography　液体クロマトグラフィー
LC-MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry　液体クロマトグラフィー質量分析
LLC-PK1	polarized kidney epithelial cells　分極した腎臓上皮細胞
LLOQ	lower limit of quantification　定量下限
LSC	liquid scintillation counting　液体シンチレーションカウンター
MATE1	multidrug toxin and excretion protein 1　多剤毒素排出タンパク1
MATE2-K	multidrug toxin and extrusion protein 2　多剤毒素排出タンパク2-K
MDCKII	Madin Darby canine kidney epithelial cells　イヌ腎臓上皮由来細胞
MPPO	methylpiperazinylpropenone
MRP2	Multidrug-resistance associated protein 2　多剤耐性関連タンパク2
mRNA	messenger ribonucleic acid　メッセンジャーリボ核酸
MRT	mean residence time　平均滞留時間
MSM	mechanistic static model　メカニズムに基づく静的モデル
MS/MS	tandem mass spectrometry　タンデム型質量分析
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate　還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NP	not performed　実施せず
OAT1	organic anion transporter 1　有機アニオントランスポーター1
OAT3	organic anion transporter 3　有機アニオントランスポーター3

略語一覧	略語一覧
OATP1B1	organic anion transporting polypeptide 1B1　有機アニオントランスポータートリペプチド1B1
OATP1B3	organic anion transporting polypeptide 1B3　有機アニオントランスポータートリペプチド1B3
OCT1	organic cation transporter 1　有機カチオントランスポーター1
OCT2	organic cation transporter 2　有機カチオントランスポーター2
PBPK	physiologically based pharmacokinetic modling　生理学的薬物速度論
P-gp	p-glycoprotein　p糖タンパク
PK	pharmacokinetic　薬物動態
PO	oral　経口
R_1	ratio of intrinsic clearance values in the presence and absence of an interacting drug 相互作用を有する薬剤の有無における固有クリアランスの比
$R_{1,gut}$	ratio of intrinsic clearance values in the presence and absence of an interacting drug in the gut　消化管での相互作用を有する薬剤の有無における固有クリアランスの比
$t_{1/2,z}$	terminal half-life　終末消失相における半減期
TDI	time-dependent inhibition　時間依存的阻害
t_{max}	time at which C_{max} occurs　最高血中濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady state　定常状態の分布容積

1. まとめ

Baggのアルビノマウス（BALB/c）、ヌードマウス、Sprague Dawley（SD）ラット、ビーグル犬及びカニクイザルを用い、sotorasib（AMG 510又はAMG3365648とも表記）を単回静脈内（IV）又は経口（PO）投与したときの薬物動態（PK）について検討した。sotorasibは、マウス、ラット、イヌ及びサルにおいて中等度から高度のクリアランス（CL）及び中等度の定常状態の分布容積（V_{ss}）を示した。すべての動物種における終末相半減期（$t_{1/2, z}$）は0.34～0.71時間であった。sotorasibを懸濁液又は溶液としてPO投与したとき、検討した動物種におけるsotorasibの最高濃度到達時間（t_{max}）は0.25～1.2時間であった。PO投与におけるバイオアベイラビリティ（F_{oral}）は、検討したすべての動物種で3.3～47%であった。sotorasibを反復PO投与したときのPKについても検討した（モジュール2.6.6 3項）。

sotorasibの血漿タンパク結合率は中程度であった（マウス、ラット、イヌ及びヒトにおけるin vitroでの非結合画分の平均はそれぞれ約0.071、0.054、0.21及び0.112であった）。sotorasibの血漿タンパク結合率は、検討した濃度範囲（0.25～25 μM）において濃度依存性を示さなかった。sotorasibは、in vitroでは検討した濃度範囲（0.1～10 μM）において血球に選択的に分布せず、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける分配係数はそれぞれ0.72、0.60、0.84及び0.69であった。マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける血液/血漿分配比はほぼ同様であり、sotorasibの分布の大部分は血漿に限定されていることが示された。したがって、これらの動物種におけるsotorasibの曝露量の評価には、血漿中濃度が適している。

雄のLong Evans（LE）ラット又は雌雄のSDラットを用いた全身分布試験では、[^{14}C]-sotorasib 60 mg/kgを単回PO投与後、[^{14}C]-sotorasibはほとんどの組織で可逆的に分布し、投与0.5時間後にはほとんどの組織で最高濃度（C_{max}）に到達した。両系統のラットに共通して放射能曝露量が最も高かった組織は、肝臓、腎臓、甲状腺、膵臓、眼窩外涙腺及び眼窩内涙腺であった。[^{14}C]-sotorasibを単回PO投与したときの組織分布パターンは、LEラット及び雄のSDラットで概ね類似していた。PO投与後の[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質の血漿中及び血液中濃度-時間曲線下面積（AUC_t）は、雌ラットの方が雄ラットより高かったが、その差は2倍未満であった。投与336時間後までにほとんどの組織でほぼ完全に消失した。投与672時間後の最終試料採取時点において、sotorasib由来放射性物質濃度は血液及び腎臓、肺、心筋及び脾臓など血流量の多い組織のみで測定可能であった。

マウス、ラット、イヌ及びヒトからプールした肝ミクロソーム及び肝細胞を用い、sotorasibの代謝について検討した。代謝物であるM10（AMG3375854：システイン付加体）、M18（AMG3413829：芳香族水酸化体）及びM24（AMG3368167：ピペラジンアクリルアミド部分における結合開裂体）は、ヒト肝細胞において生成されたsotorasibの主要な代謝物であった。in vitroにおいて、プールしたヒト肝ミクロソーム（HLM）及び肝細胞で生成されたsotorasibの代謝物は、反復投与毒性試験に使用した動物種であるラット及びイヌのプールした肝ミクロソーム及び肝細胞でも確認された。ラット及びイヌにおける試験の結果と比較して、in vitroにおけるヒト特有のsotorasibの代謝物は認められなかった。

sotorasibの代謝及び排泄について、胆管カニューレ（BDC）未処置の雌雄ラット又はBDC処置した雄ラットに[^{14}C]-sotorasibの60 mg/kgを単回PO投与して評価した。sotorasibは、BDC未処置の雌雄ラット又はBDC処置した雄ラットにPO投与後、速やかに吸収された。[^{14}C]- sotorasib由来放射性物質

は、主に胆汁及び糞中に排泄された。sotorasibの生体内変換は、主に非酵素的グルタチオン抱合（Michael付加）、酸化、そしてより程度は低いものの還元と脱アルキル化により媒介された。sotorasibの二次代謝物が多く認められ、アミド加水分解、システイン抱合開裂、N-アセチル化、メチル化、グルクロン酸抱合及びスルホン化が含まれた。sotorasibの一次代謝におけるグルタチオン抱合の寄与は大きく、BDC未処置の雄及び雌ラットでそれぞれ投与量の最大約21及び33%、BDC処置の雄ラットで投与量の最大約41%であった。一次酸化代謝に由来するsotorasib代謝物は、BDC未処置ラットでは投与量の最大約20%、BDC処置ラットでは投与量の約10%であった。BDC未処置の雌雄ラットでは、sotorasibのアクロレイン部分の減少が投与量の最大約10%であったが、ピペラジン部分の脱アルキル化がBDC未処置ラットでは投与量の約10～13%、BDC処置ラットでは投与量の約6%であった。投与されたsotorasib由来放射性物質はほぼ完全に回収され、BDC未処置の雄及び雌ラット、並びにBDC処置ラットでそれぞれ89.6、91.6及び95.2%であった。

BDC未処置の雌雄イヌを用い、[^{14}C]-sotorasibの500 mg/kgを単回PO投与したときの代謝及び排泄について評価した結果、雌雄イヌにおいて[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質は500 mg/kgを単回投与してもほとんど吸収されず、主にsotorasibの未変化体として糞中に排泄された。[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質の推定回収率は、雄及び雌でそれぞれ95.1及び96.1%であった。

sotorasibを反復投与した時の血中代謝物の特性を明らかにする目的で、雌雄のラット（200 mg/kg/day）、イヌ［1000 mg/kg/day：500 mg/kg 1日2回投与（BID）］又はヒト（960 mg/day）について混合血漿マトリックス試験を実施した。全体として、混合マトリックス試験の結果、sotorasibが酸化的N-脱アルキル化、グルタチオン抱合、酸化、そしてより程度は低いものの水素化、リジン抱合及びグルクロニド抱合を受け、雄雌ラット、イヌ、及びヒトの間で同様の血中代謝物が検出された。

sotorasibのヒト血中代謝物であるM10、M18及びM24のうち、M18のみがsotorasibと同様の共有結合性部位を有している。これに一致して、M18のみが一次的な薬理作用を有していた。sotorasib並びに代謝物の一及び二次的薬理作用、安全性薬理及び毒性の全般的プロファイルについては、モジュール2.6.6 8.2項に示す。

M12（グルタチオン付加体）及びM24（酸化的脱アルキル化体）の生成に関与する酵素、又は生成の特性を明らかにする目的で、in vitroにおける試験を実施した。組換えグルタチオントランスフェラーゼ（GST）、ヒト肝臓サイトゾル又はヒト肝臓S9画分を用い検討した結果、sotorasibからのM12の生成は、主に非酵素的な反応（Michael付加）によるものであり、GSTの寄与は限定的であることが示された。sotorasibからのM24の生成は、主にチトクロームP450（CYP）3Aを介していた。

sotorasib及びその代謝物であるM10、M18及びM24がCYPを介した薬物相互作用（DDI）を誘導する可能性について、in vitroで評価した。その結果、sotorasib及びその代謝物は、可逆的阻害、時間依存的阻害及び誘導により、CYP3Aを介したDDIを誘導する可能性が示唆された。CYP3Aに関するDDIについて、臨床試験で検討した（モジュール2.7.2）。臨床試験及びin vitroで観察されたsotorasib濃度、並びにPK特性から、sotorasibによるその他のCYPに対するCYPを介したDDIのリスクは極めて低いものと予想された。

sotorasibは高い受動的透過性を有し、in vitroでP糖タンパク（P-gp）の基質であったが、乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質ではなかった。sotorasib及びその代謝物であるM10、M18及びM24がトラ

ンスポーターを介したDDIを引き起こす可能性について、in vitroで評価した。sotorasibは、in vitroにおいてBCRP［推定50%阻害濃度（IC_{50}）=120 μM］、多剤毒素排出タンパク1（MATE1, IC_{50}=0.440 μM）、多剤毒素排出タンパク2-K（MATE2-K, IC_{50}=2.39 μM）及びP-gp（IC_{50}=60.2 μM）の阻害剤として特定された。したがって、MATE1/MATE2-K及びP-gpに関するDDIについて、臨床試験で検討した（モジュール2.7.2）。臨床試験及びin vitroで観察されたsotorasib濃度、並びにPK特性から、sotorasibが他のトランスポーターを介してDDIを誘発するリスクは極めて低いと予想された。

薬物動態試験の一覧を以下に示す（表 1）。

表 1　sotorasibの非臨床薬物動態及び薬物代謝試験一覧

Report No.	Study Title
Analytical Methods and Validation	
150506	Determination of AMG 510 in K_2EDTA Sprague Dawley Rat Plasma Using LC-MS/MS Following Protein Precipitation
151603	Validation of an LC-MS/MS Assay for AMG 510 in Rat Plasma with K_2EDTA
152694	Validation of an LC-MS/MS Assay for AMG 510 in Rabbit Plasma with K_2EDTA
152694.A1	Validation of an LC-MS/MS Assay for AMG 510 in Rabbit Plasma with K_2EDTA
150505	Determination of AMG 510 in K_2-EDTA Beagle Dog Plasma Using LC-MS/MS Following Protein Precipitation
151604	Validation of an LC-MS/MS Assay for AMG 510 in Dog Plasma with K2EDTA
151604.Add1	Validation of an LC-MS/MS Assay for AMG 510 in Dog Plasma with K_2EDTA
Absorption	
150529 [a]	Preclinical Pharmacokinetics of AMG 510
125554	Pharmacokinetics of AMG 510 Following Oral Solution, Suspension, or Tablet Dose Administration to Male Beagle Dogs
Distribution	
150563	In Vitro Permeability Assessment of AMG 510 and Its Metabolite (AMG3368167) in MDCK Transwell Assay
150530	Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human In Vitro Plasma Protein Binding of AMG 510 and AMG3368167
153486	Human In Vitro Plasma Protein Binding of AMG3375854 and AMG3413829
150532	In Vitro Assessment of Blood-to-Plasma Partitioning of AMG 510 in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human
150540	Assessment of AMG 510 and Its Metabolite AMG3368167 as a Substrate of Human BCRP and P-gp Mediated Transport
152495	Pharmacokientics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-AMG 510 Following Oral Administration to Rats
154075	Nonspecific Binding of AMG 510 and Three of Its Metabolites to Human Liver Microsomes
Metabolism	
150537	Identification of the Major Enzymes Involved in the In Vitro Metabolism of AMG 510
150531	Characterization of In Vitro Metabolites of AMG 510 Formed in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Hepatic Microsomes and Hepatocytes
154076	In Vitro Characterization of the Glutathione Conjugation of AMG 510
153303	Peak Area Ratios for AMG 510 and Identified Human Metabolites in Matrix-normalized Rat, Dog, and Human Plasma Samples
Excretion	
124686	Metabolism and Excretion of AMG 510 Following a Single Intravenous or Oral Dose to Male Sprague-Dawley Rats
153304	Pharmacokinetics, Absorption, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-AMG 510 Following Oral Administration to Dogs
Pharmacokinetic Drug Interactions	
150535	Evaluation of the Inhibitory Potential of AMG 510 and AMG3368167 Against Eight Principal Human Cytochrome P450 Isozymes Using Human Hepatic Microsomes
150536	Evaluation of AMG 510 and AMG3368167 as Inducers of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 in Primary Human Hepatocytes
150539	Assessment of AMG 510 and Its Metabolite AMG3368167 as Inhibitors of Human BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, and OATP1B3 Mediated Transport
153425	Assessment of AMG 3375854 and AMG 3413829 as Inhibitors of Human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP and P-gp Mediated Transport
153423	Determination of the Inhibition of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A by AMG 3375854 and AMG 3413829 in Human Liver Microsomes
153424	An In Vitro Evaluation of the Effect of AMG3375854 and AMG3413829 on mRNA Levels and Enzymatic Activity Levels of Cytochrome P450 Genes in Cultured Human Hepatocytes

[a] Results from the nonclinical PK studies, Studies 124393, 124274, 124929, 124348, 124627, 124949, and 124435 are summarized in Study 150529.

AMG 510 = sotorasib; AMG3368167 = M24; AMG3375854 = M10; AMG3413829 = M18; BCRP = breast cancer resistance protein; CYP = cytochrome P450, EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; MDCK = Madin-Darby canine kidney cells; OAT = organic anion transporter, OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; MATE = multidrug and toxin extrusion; P-gp = P-glycoprotein

2. 分析法

マウス、ラット、イヌ、サル及びウサギ血漿中sotorasib濃度を、高感度かつ特異的な分析法を用いて定量した。血漿試料をタンパク沈殿により抽出し、分析物を逆相液体クロマトグラフィー（LC）により分離した。sotorasibはタンデム質量分析（MS/MS）で検出した。医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従い実施した試験では、定量下限（LLOQ）を1 ng/mLとし、ラット（150506試験、151603試験）、イヌ（150505試験、151604試験）及びウサギ（152694試験）における血漿中sotorasib濃度測定法をバリデートした。非GLP条件下で実施した試験では、LLOQは0.5～5.0 ng/mLであった。

3. 吸収

3.1 単回投与薬物動態試験

マウス、ラット、イヌ及びサルにsotorasibを単回IV及びPO投与したときのPKパラメータをノンコンパートメント解析により算出し、その平均値を表 2に要約する。

IV投与したとき、sotorasibはマウス及びイヌでは中程度のCLを示し、ラット及びサルでは高いCL（肝血流量と同程度）を示した。定常状態分布容積（$V_{ss)}$ は、すべての動物種で中程度であり、マウスで約0.74 L/kg、ラットで2.0 L/kg、イヌで0.73 L/kg、サルで0.76 L/kgであった。sotorasibをIV投与した後の$t_{1/2,z}$は、ヌードマウスで約0.42時間、Balb/cマウスで0.47時間、ラットで0.49時間、イヌで0.41時間、サルで0.71時間であった。

sotorasibをPO投与した後の平均t_{max}は、すべての動物種で約0.25～1.2時間であった。sotorasibはマウス、ラット及びイヌで軽度から中等度のf_{oral}を示した（マウスで約35%、ラットで30%、イヌで34%）。

イヌにsotorasibを錠剤としてPO投与したときのPKパラメータは、sotorasibを懸濁液としてPO投与したときと同程度であった。イヌに錠剤又は懸濁液をPO投与したときのC_{max}及び無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）による曝露量は、sotorasibの溶液を投与したときと比較して約1/5～1/3であった。イヌに液剤、懸濁液又は錠剤を投与したときのsotorasibのPKパラメータを、ノンコンパートメント解析により算出し、その平均値を表 3に要約する。

表 2　非臨床試験動物種にsotorasibを単回投与（IV bolus）あるいはPO投与した時のノンコンパートメントモデル解析に基づくPKパラメータの平均値

Species	Route	Dose (mg/kg)	Lot No.	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	CL (L/hr/ kg)	V_{ss} (L/ kg)	MRT (hr)	$t_{1/2,z}$ (hr)	F_{oral} (%)	M24 AUC_{0-t} (ng·h/mL)	M12 AUC_{0-t} (ng·h/mL)	M24 (% Parent AUC_{0-t})	M12 (% Parent AUC_{0-t})
Nude Mouse	IV	1	5	-	-	190	5.24	2.17	0.413	0.423	-	548	NC	296	NC
	PO	10	5	0.25	863	598	-	-	-	-	31.5	6590	NC	1243	NC
	PO	30	5	0.25	3420	2670	-	-	-	-	46.8	15500	81.8	686	3.62
BALB/c Mouse	IV	1	5	-	-	555	1.81	0.889	0.493	0.611	-	ND	ND	ND	ND
	IV	1	14	-	-	704	1.43	0.590	0.415	0.335	-	628	ND	90.5	ND
	PO	10	5	0.42	1420	2220	-	-	-	-	40.1	ND	ND	ND	ND
	PO	10	14	0.42	1380	1570	-	-	-	-	22.2	4050	ND	261	ND
Rat	IV	1	6	-	-	310	3.19	2.30	0.745	0.472	-	NC	ND	NC	ND
	IV	1	6	-	-	308	3.56	1.65	0.465	0.500	-	47.9	ND	17.2	ND
	PO	10	6	0.92	424	889	-	-	-	-	28.2	773	ND	89.0	ND
	PO	100	6	1.2	5270	9550	-	-	-	-	30.3	3410	ND	33.3	ND
	PO	30	11	0.67	2330	2990	-	-	-	-	32.4	2110	ND	75.6	ND
Dog	IV	1	6	-	-	473	2.20	0.731	0.334	0.405	-	ND	ND	ND	ND
	PO	3	6	0.45	534	484	-	-	-	-	34.2	1700	220	391	46.9
Monkey	IV	0.5	6	-	-	398	1.46	0.759	0.670	0.713	-	NC	174	NC	48.2
	PO	10	6	1.0	65.6	263	-	-	-	-	3.31	426	88	216	37.3

AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable time point; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; F_{oral} = oral bioavailability; IV = intravenous; Metabolite 3368167 = M24; Metabolite 3368447 = M12; MRT = mean residence time; PO = oral; $t_{1/2,z}$ = terminal half-life; T_{max} = time to peak concentration; V_{ss} = steady-state volume of distribution; NC = not calculated due to insufficient data; ND = Not determined.

All values reported to 3 significant digits; tmax is reported to 2 significant digits

Three animals per group, except nude mouse (6 animals per group) and dog (5 animals per group).

Source: Study 150529

表 3　イヌにsotorasibの溶液、懸濁液あるいは錠剤でPO投与した時のノンコンパートメントモデル解析に基づくPKパラメータの平均値

Species	Route	Dose (mg/kg)	Formulation Type	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	MRT_{oral} (hr)	$t_{1/2,z,oral}$ (hr)
Dog	PO	3	Solution	0.35	1260	1020	1.11	2.72
	PO	3	Suspension #1	0.50	340	383	1.82	2.98
	PO	3	Suspension #2	1.2	232	307	1.59	1.81
	PO	3	Tablet	0.75	279	287	1.88	1.30

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; MRT_{oral} = mean residence time following oral administration; PO = oral; $t_{1/2,z,oral}$ = terminal half-life following oral administration; T_{max} = time to peak concentration.

Suspension #1: small (2.5 μm) particle size diameter

Suspension #2: large (61 μm) particle size diameter

Source: Study 125554

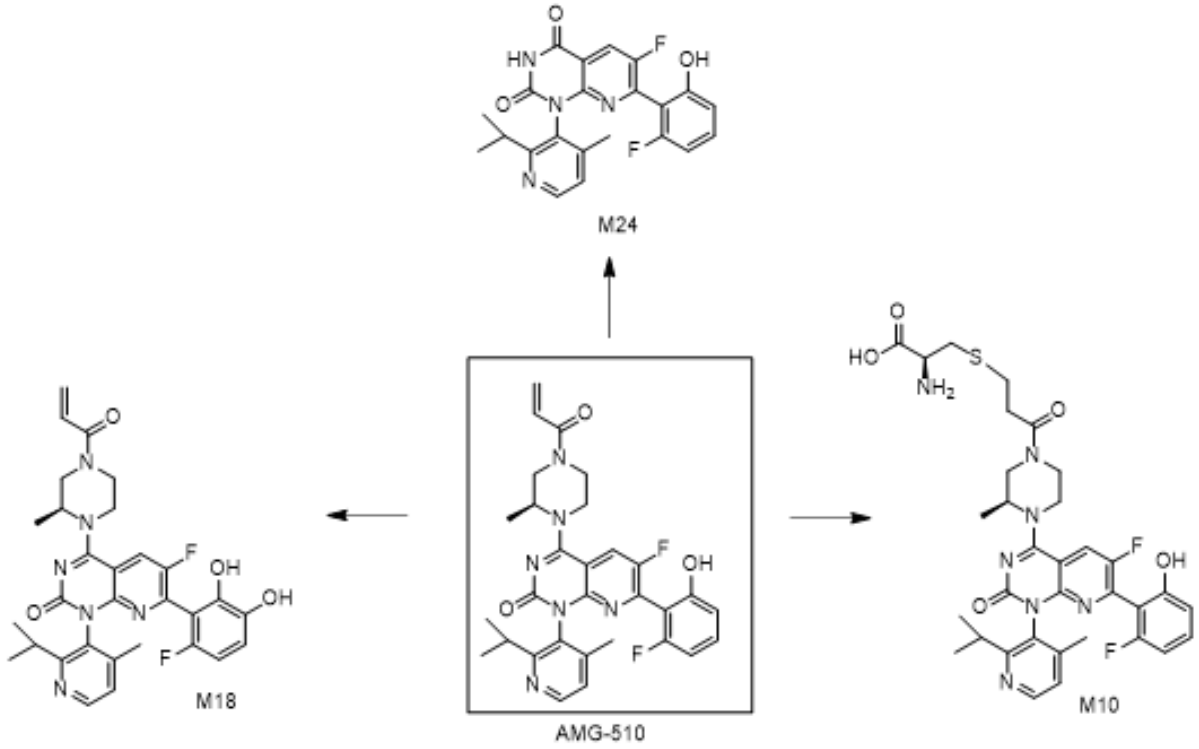
4.　分布

sotorasibは、in vitroにおいて極性を有するMadin-Darbyイヌ腎臓上皮細胞（MDCKII）に対し、高い透過性を示した（5.67×10^{-6}～11.2×10^{-6} cm/sec）。sotorasibの血中代謝物であるM24も、in vitroにおいて極性を有するMDCKII細胞に対し、高い透過性を示した（25.6×10^{-6}～27.7×10^{-6} cm/sec）（150563試験）。

sotorasibは血漿タンパクに中程度に結合し、マウス、ラット、イヌ及びヒトを用いたin vitro試験において血球に選択的に分布しなかったことから、反復投与毒性試験に用いた動物種であるラット及びイヌと同様に、ヒトにおいてもsotorasibの曝露量を評価するために血漿中濃度を用いることは適切であることが示された（モジュール2.6.6 3項）。マウス、ラット、イヌ及びヒト血漿に対するsotorasibの結合能を0.25～25 μMの濃度範囲で評価した結果、検討した濃度範囲におけるsotorasibの血漿タンパク非結合率の差異は、マウス、ラット、イヌ及びヒトで2倍未満であった（in vitroにおけるマウス、ラット、イヌ及びヒトでのタンパク非結合率の平均は、それぞれ約0.071、0.054、0.21及び0.112であった）（150530試験）。マウス、ラット、イヌ及びヒトにおけるsotorasibの血液／血漿分布比は、0.60～0.84の範囲であった（150532試験）。

ヒト血中におけるsotorasibの代謝物は、M10、M18及びM24であることが確認された（図 1）。これら3種類の代謝物について、in vitroにおけるタンパク結合能について評価した。sotorasibの代謝物であるM24の血漿タンパク結合率は、すべての動物種で中程度であり、1、5、20及び50 μMの濃度ではマウスで最も高く、イヌで最も低かった。マウス、ラット、イヌ及びヒト血漿中におけるタンパク非結合率の平均値は、それぞれ0.036、0.0088、0.0063及び0.026であった（150530試験）。sotorasibのヒト血漿中代謝物であるM10について、タンパク結合率を1、5、20及び50 μMの濃度で評価したところ、M10はヒトにおいて中程度の血漿タンパク結合率で非線形性を示し、in vitroにおけるタンパク非結合率は1 μMで0.16、5 μMで0.19、20 μMで0.29、50 μMで0.35であった（153486試験）。sotorasibのヒト血中代謝物であるM18について、タンパク結合率を1、5、20及び50 μMで評価したところ、ヒトにおいてM18は1～50 μMの濃度範囲で中程度のタンパク結合率を示した。ヒト血漿中におけるM18のタンパク結合率は非線形性であり、in vitroにおけるタンパク非結合率は、1 μMで0.30、5 μMで0.17、20 μMで0.14、50 μMで0.050であった。

図 1　ヒト主要代謝物であるM10、M18及びM24の構造



AMG 510 = sotorasib
Source: Study 153303

sotorasib及びその代謝物（M10、M18及びM24）の非特異的結合について、HLMにおいて検討した（150535試験）。HLMのミクロソーム濃度は、可逆的阻害作用（ミクロソームタンパク）及び時間依存的阻害作用はそれぞれ0.1及び1.0 mg/mLであった。sotorasibは、検討した濃度（1、5、20及び50 μM）において、HLMに対する非特異的結合は低く、0.1及び1.0 mg/mLミクロソームタンパクあたりのタンパク非結合率の平均値は0.897及び0.681であった。M10は、検討したすべての濃度（1、5、20及び50 μM）でHLMにおけるタンパク非結合率は低く、0.1及び1.0 mg/mLミクロソームタンパクあたりのタンパク非結合率の平均値は0.966及び0.766であった。M18は、検討したすべての濃度（1、5、20及び50 μM）においてHLMに対するタンパク非結合率は低く、0.1及び1.0 mg/mLミクロソームタンパクあたりのタンパク非結合率の平均値は、0.563及び0.630であった。M24のHLMに対する結合率は検討したすべての濃度（1、5、20及び50 μM）で低く、0.1及び1.0 mg/mLミクロソームタンパクあたりのタンパク非結合率の平均値は0.845及び0.302、タンパクあたりでは0.1及び1.0 mg/mLであった（154075試験）。

雄のLEラット又は雌雄のSDラットを用いた全身分布試験において、[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質は単回PO投与後にほとんどの組織に対し可逆的に分布し（60 mg/kg/day投与群）、投与後0.5時間ではほとんどの組織でC_{max}に達した（152495試験）。両系統のラットに共通して放射性物質の曝露量が最も高かった組織は、肝臓、腎臓、甲状腺、膵臓、眼窩外涙腺及び眼窩内涙腺であった。[^{14}C]-sotorasibをLE及びSDラットに単回PO投与したときの組織分布パターンは類似していた。PO投与後の[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質の血液及び血漿中AUC_t値は、雄よりも雌で高かったもののその差は2倍未満であった。[^{14}C]-sotorasib由来の放射性物質は、ほとんどの組織で投与後336時間までにほぼ

完全に消失した。投与後672時間の最終試料採取時点までに、血液及び腎臓、肺、心筋及び脾臓などの血流量の多い組織でのみ、[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質が測定可能であった。全身分布試験の結果をモジュール2.6.5に示す。

5. 代謝

5.1 代謝物

マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞を用い、sotorasibのin vitroにおける代謝について高分解能質量分析法（150531試験）により評価した。In vitroにおけるsotorasibの代謝物は、M1及びM5（水酸化及びグルタチオン付加体）、M2（アクリルアミド加水分解体）、M6、M9、M18、M22及びM23（水酸化体）、M7（硫酸化及び水酸化体）、M8（酸化/還元体）、M10（システイン付加体）、M12（グルタチオン添加体）、M13（グルクロン酸抱合体）、M14（ジヒドロジオール構造体）、M16（水酸化及びグルクロン酸抱合体）、M17（二水酸化体）及びM24（6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-oneとピペラジンアクリルアミド構造の結合開裂体）であった。ラット及びイヌの肝細胞では、M12が主要な代謝物であった。ヒト肝細胞において生成された主な代謝物は、M10、M18及びM24であった。ラット及びイヌの肝細胞でも、M10、M18及びM24がわずかに認められた。HLM及び肝細胞で生成されたsotorasibの代謝物は、反復投与毒性試験に用いた動物種である、ラット及びイヌの肝ミクロソーム及び肝細胞でも生成された。ヒトに特有のsotorasibの代謝物は、in vitroでは認められなかった。

sotorasib（ヌードマウスで10又は30 mg/kg、BALB/cマウスで10 mg/kg、ラットで10、30又は100 mg/kg、イヌで3 mg/kg、サルで10 mg/kg）をPO投与した後、質量分析により定量した結果、血中のM12及びM24は、sotorasibの0から最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）に対し、それぞれ約47～37%（イヌ及びサル）及び約33～391%（マウス、ラット、イヌ及びサル）であった（表 2）。

sotorasibの代謝について、BDC未処置の雌雄ラット又はBDC処置した雄ラットに[^{14}C]-sotorasibの60 mg/kg/dayを単回PO投与して評価した（152495試験）。BDC未処置ラットでは、薬物関連物質としてsotorasibと複数の代謝物が血漿中で認められた。sotorasibは、雄及び雌ラットの血漿中における総放射能量のそれぞれ20.7又は16.7%であった。sotorasibの代謝物であるM12、M10及びM24は、血漿中で最も多く認められ、雄ラットではそれぞれ血漿中総放射能量の3.81、12.3及び9.67%であり、雌ラットではそれぞれ8.56、18.4及び8.74%であった。血漿中に残存するsotorasibの代謝物はすべて、血漿中における総放射能量の1.5%未満であった。

sotorasibの代謝物は排泄物中に多くみられ、雌雄ラットともに投与量の約2%が尿中に、約60%が糞中に排泄された。sotorasibのグルタチオン抱合体であるM12及びM12由来代謝物は排泄物中で最も多い代謝物であり、主に糞中に認められ、BDC未処置の雄ラットでは投与量の約21%、BDC未処置の雌ラットでは投与量の約33%であった。排泄物中において、sotorasibの酸化代謝物であるM9及びM18、並びにその後の二次代謝物は、BDC未処置の雄及び雌ラットでそれぞれ投与量の約20及び14%であった。sotorasibによるM24の二次酸化代謝物であるM6及びM22、並びにその後のグルクロン酸抱合代謝物であるM37及びM48が糞中及び胆汁中で顕著に認められ、BDC未処置の雄及び雌ラ

ットで、それぞれ投与量の約13及び10%であった。また、sotorasibの還元代謝物であるM21及びその二次的な酸化代謝物であるM11及びM52、並びにスルホン化代謝物であるM42は、BDC未処置の雄及び雌ラットにおいて投与したsotorasibのそれぞれ約10及び8%、BDC処置ラットでは投与量の約3%であった。

BDC処置の雄ラットにおける[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質は、主に胆汁中（投与量の約56%）に排泄され、少量ではあるが投与量の約4%が糞中に、約2%が尿中に排泄された。BDC処置ラットの排泄物中に最も多く認められた代謝物は、sotorasibのグルタチオン抱合体であるM12（非酵素的抱合により形成される）、システイン抱合体であるM10及びメルカプツール酸代謝物であるM20であり、それぞれ投与量の10、8及び13%であり、これらの代謝物の大部分は胆汁中に排泄された。sotorasibのグルタチオン関連代謝物は、BDC処置の雄ラットの胆汁、尿及び糞中でそれぞれ投与量の約39、1及び1%であった。一方、sotorasibの二次的なグルクロン酸抱合体であるM9（M3及びM4）及びdione体であるM24（M37及びM48）は、排泄物中で投与量のそれぞれ約10及び6%であり、一方、還元型代謝物であるM21は、BDC処置ラットの糞中ではわずかであり、投与量の約2%であった。

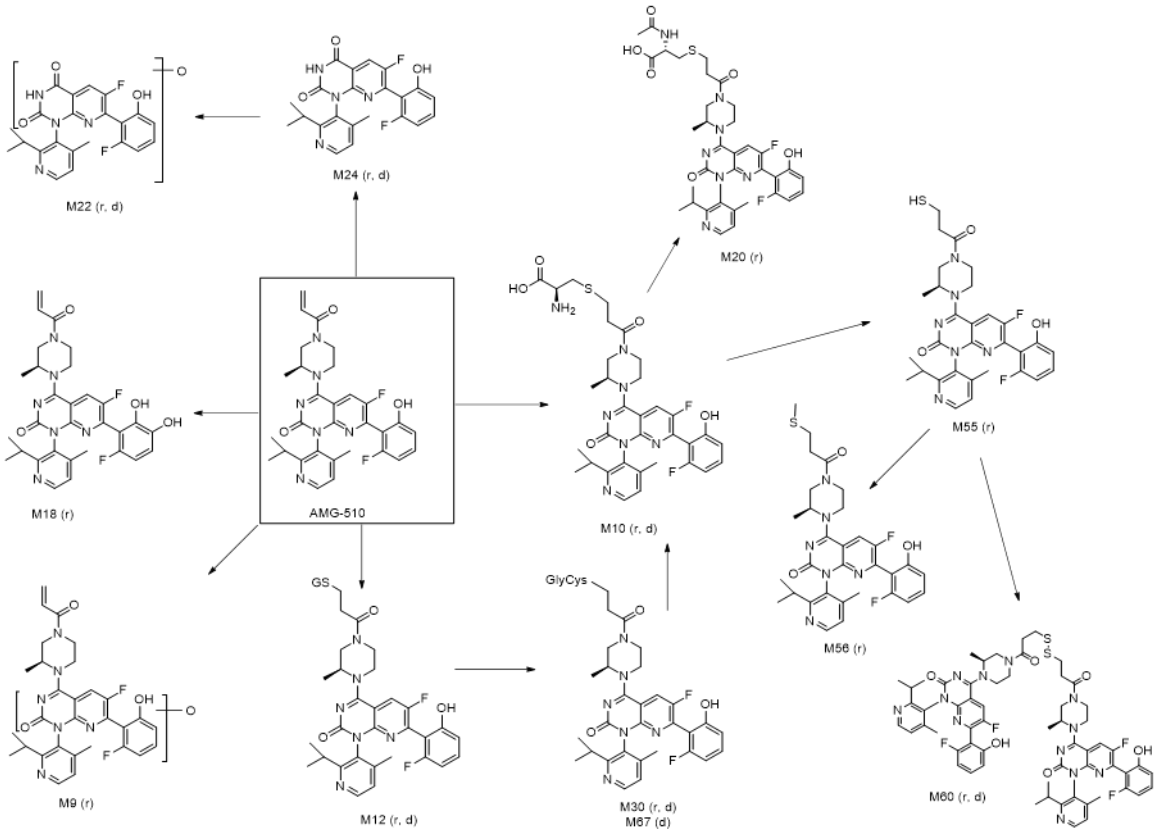
全体として、sotorasibは、BDC未処置の雌雄ラット及びBDC処置の雄ラットにPO投与後速やかに吸収され、広範な生体内変換を受け、主に非酵素的抱合及び代謝CLにより消失した。[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質は、主に胆汁及び糞中に排泄された。sotorasibの生体内変換は主にグルタチオン抱合、酸化及び程度は低いものの還元と脱アルキル化によって媒介された。sotorasibの二次代謝が多く認められ、アミド加水分解、システイン抱合開裂、N-アセチル化、メチル化、グルクロン酸抱合及びスルホン化が含まれた。最初のグルタチオン抱合によるsotorasibの生体内変換が主要であり、無処置の雄及び雌ラットでそれぞれ投与量の約21及び33%、BDC処置の雄ラットで投与量の約41%に相当した。一次的酸化に由来するsotorasibの代謝物は、BDC未処置ラットでは投与量の最大約20%、BDC処置ラットでは投与量の約10%であった。アクロレイン部分の減少は、BDC未処置の雌雄ラットではsotorasib投与量の最大約10%、BDC処置ラットでは投与量の約2.7%であったが、ピペラジン部分の脱アルキル化は、BDC未処置ラットでは投与量の約10～13%、BDC処置ラットでは投与量の約6%であった（152495試験）。

sotorasibの代謝について、BDC未処置の雌雄イヌに[^{14}C]-sotorasibを単回PO投与（500 mg/kg/day群）して評価した（153304試験）。イヌでは、血漿中において薬物に関連した物質としてsotorasib及び代謝物が認められた。イヌにおいて、血漿中総放射性物質に対するsotorasibの割合は、雄で6.65%、雌で9.22%であった。sotorasibの共溶出代謝物であるM10／M48（des(methylpiperazinylpropenone [MPPO])-oxy-AMG 510 dione glucuronide）及びM24は、雄のイヌにおける血漿中総放射性物質のそれぞれ64.4及び21.3%であり、雌のイヌではそれぞれ60.2及び20.2%であった。雄のイヌでは、sotorasibの代謝物であるM67及びM30（両システイニルグリシン抱合体）は主要な血漿中代謝物ではなく、血漿中総放射性物質のそれぞれ3.06及び2.82%であった。雌のイヌでは、sotorasibの代謝物であるM30、M12、M13（グルクロン酸抱合体）及びM22（des(MPPO)-oxy-AMG 510 dione）は主要な代謝物ではなく、血漿中総放射性物質の7.49、6.19、1.69及び1.24%であった。

sotorasibは、イヌにおいて11種類の代謝物が同定された。主要なsotorasibの生体内変換は、非酵素的グルタチオン抱合によって媒介され、また、酸化的N-脱アルキル化及びグルクロン酸抱合代謝物もわずかに認められた。雄のイヌでは、sotorasibが尿中に最も多く認められ、2例のイヌで投与量の0.0575%、嘔吐が認められ、尿資料でコンタミネーションがみられた可能性のある1例のイヌで投与量の6.93%であった。雌のイヌでは、sotorasibは尿中で投与量の0.0506%であった。sotorasibのシステイン抱合体であるM10は尿中で最も多い代謝物であり、雄のイヌでは投与量の1.37及び0.0870%、雌イヌでは投与量の1.86%であった。sotorasibの残りの代謝物はいずれも投与量の0.3%未満であった。sotorasibは、雌雄ともに糞中に最も多く認められ、雄及び雌のイヌでそれぞれ投与量の99.5及び103%であった。雄のイヌでは、sotorasibのシステイン抱合体であるM10が糞中に認められた唯一の代謝物であり、投与量の1.01%であった。雌のイヌでは、M10、M22及び共溶出性のジヒドロメルカプト-sotorasibの二量体であるM60とM70が認められ、それぞれ投与量の3.82、1.27及び1.57%であった。雌雄のイヌに[^{14}C]-sotorasibを500 mg/kgの用量で単回投与したときの吸収はわずかであり、主に未変化体であるsotorasibとして糞中に排泄された（153304試験）。

ラット（152495試験）及びイヌ（153304試験）を用いた、[^{14}C]-sotorasibの代謝試験に基づくsotorasibの代謝経路を図 2に示す（この図には、総投与量の5%を超えるsotorasibの代謝物、又は総投与量の5%を超える代謝物に至る経路のみを示す）。

図 2　ラット及びイヌにおけるsotorasibの代謝経路



d = dog; r = rat
AMG 510 = sotorasib
Source: Studies 152495 and 153304

血中における代謝物の特性を明らかにするため、混合血漿マトリックス試験を雌雄ラット（200 mg/kg/day）、雌雄イヌ［1000 mg/kg/day（500 mg/kg BID）］又はヒト（960 mg/day）にsotorasibを反復投与した後にプールした血漿サンプルを用い、質量分析により評価した（153303試験）。sotorasibは、ヒトにおいて一次酸化的N-脱アルキル化、グルタチオン抱合、酸化、及び程度は低いものの水素化、リジン抱合及びグルクロン酸抱合を受け、ヒドロキシsotorasib（M18）、des(MPPO)-sotorasib dione（M24）及びその二次代謝産物であるdes(MPPO)-sotorasib dione glucuronide（M64）、des(MPPO)-oxy-AMG 510 dione（M22）及びdes(MPPO)-oxy-sotorasib dioneグルクロニド抱合体（M37及びM48）、sotorasibグルタチオン抱合体（M12）及びその二次代謝物であるsotorasib cysteinylglycine（M30）及びsotorasibシステイン体（M10）、sotorasibリジン抱合体（M62）、dihydro-sotorasib（M21）、及びoxy-AMG 510システイン体（M63）、oxy-sotorasibグルクロン酸抱合体（M4）を含む14種類の一又は二次代謝産物が生成された。定性的には、ヒトで検出されたsotorasibの血漿中代謝物は、すべてラット及び／又はイヌの血漿中でも検出された。種間で比較した結果、ヒトにおいて特に多くみられる（総血漿中曝露量の10%を超える）sotorasibの代謝物は認められず、des(MPPO)-sotorasib dione（M24）は、ヒト血中で最も多く認められる代謝物であるが、そのピーク面積における曝露量は、ヒトの曝露量と比較していずれの種においても顕著に高かった。ヒトにおけるsotorasibの顕著な代謝物であるM10の最高血漿中曝露量は、ヒト血漿中と比較して雌雄のイヌの血漿中で高く、雌ラットの血漿中で同程度であった。ヒトの微量代謝物（総血漿中曝露量の10%未満）であるsotorasib cysteinylglycine（M30）、des(MPPO)-oxy-sotorasib dioneグルクロニド抱合体であるM37及びM48、並びにdes(MPPO)-sotorasib dione glucuronideであるM64は、ヒトと比較してイヌの血漿中曝露量のピーク面積比は0.5を超えており、ヒトにおけるsotorasibの微量代謝物（M18）は、すべての動物種で検出されたものの、いずれの動物種でもピーク面積比は約0.05以下であった。全体として、混合血漿マトリックス試験で得られた結果から、sotorasibがヒトにおいて酸化的N-脱アルキル化、グルタチオン抱合、酸化、そしてより程度は低いものの水素化、リジン抱合、及びグルクロニド抱合を受けることが示された。

5.2　ヒトにおける代謝

プールしたHLM及び組換えヒト酵素を用い、in vitroにおけるsotorasibの酸化的代謝に関連する酵素について同定した。sotorasibは、組換えCYP2C8、CYP3A4及びCYP3A5とのインキュベーションにより枯渇した。sotorasibの代謝物であるM24は、in vitroにおいて主に組換えCYP3A4及びCYP3A5とインキュベーションしたときに生成された。プールしたHLMを用いた試験において、CYP選択的阻害抗体及び化学的阻害薬により、CYP3A酵素が主にsotorasib及びM24の生成減少に関与することが示された（150537試験）。In vitroにおける、組換えGST酵素、ヒト肝サイトゾル又はヒト肝S9画分を用いた試験の結果、sotorasibの代謝物であるM12の生成は主に非酵素的（Michael付加体）なものであり、GST酵素の関与は限定的（154076試験）であることが示唆された。

6. 排泄

sotorasibの代謝及び排泄について、雄のBDC処置ラットにsotorasibを単回IV（1 mg/kg/day）又はPO（10 mg/kg/day）投与することにより評価した（124686試験）。本試験におけるsotorasib及びM24の回収率は低く（10%未満）、sotorasibの投与で認められた広範な非酵素的抱合及び代謝と一致していた。

sotorasibの代謝及び排泄について、BDC未処置の雌雄ラット又はBDC処置の雄ラットに[^{14}C]-sotorasib（60 mg/kg/day）を単回PO投与して評価した（152495試験）。BDC未処置ラットに[^{14}C]-sotorasibを単回PO投与したとき、放射性物質は速やかに排泄され、投与後48時間までに雄のラットで約82%、雌のラットで約77%が回収された。投与後168時間までの放射性物質の排泄は、雄ではそれぞれ投与量の2.77%（尿中）及び82.1%（糞中）、雌ではそれぞれ投与量の3.98%（尿中）及び75.3%（糞中）であった。BDC未処置の雄及び雌ラットにおける[^{14}C]-sotorasibに由来した放射性物質の総平均回収率は、それぞれ投与量の89.6及び91.6%であった。

雄のBDC処置ラットにおける[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質の排泄は、無処置の雄ラットで認められた排泄パターンと同様であった。投与した[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質の約85%が投与後48時間までに回収された。胆汁排泄は投与量の66.3%であったが、尿と糞排泄はそれぞれ6.17及び14.6%であった。[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質の平均総回収率は95.2%であった。胆汁中及び尿中に回収された[^{14}C]-sotorasib由来総放射性物質から、PO投与量の約72%が吸収され、排泄物中の[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質は、BDC未処置の雄及び雌ラットでそれぞれ投与量の6.26及び12.2%であり、sotorasibの尿及び糞中排泄は、BDC未処置の雄ラットでそれぞれ投与量の0.572及び5.69%、BDC未処置の雌ラットでそれぞれ投与量の1.13及び11.1%であった。

未処置雄ラットと同様に、雄のBDC処置ラットにおけるsotorasibの排泄はわずかであり、尿中には投与量の3.44%、糞中には投与量の6.73%が排泄された。sotorasibは胆汁中では認められず、未変化体の胆汁CLは認められなかった。以上のデータから、sotorasibはBDC未処置の雌雄ラット及びBDC処置の雄ラットにPO投与したとき、速やかに吸収され、広範な生体内変換を起こし、主に非酵素的抱合及び代謝クリアランスにより消失することが示された。[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質は主に胆汁及び糞中に排泄された（152495試験）。

sotorasibの代謝及び排泄を評価しするため、BDC未処置の雌雄イヌに[^{14}C]-sotorasib（500 mg/kg/day）を単回PO投与した（153304試験）。PO投与後の[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質の排泄は主に糞中であり、雄のイヌでは投与量の平均89.6%、雌イヌでは投与量の平均92.7%であった。sotorasibの尿中排泄は主要な排泄経路ではなく、雄及び雌でそれぞれ投与量の平均3.05及び2.17%であった。sotorasibに関連する放射能の大部分は、雌雄とも最初の48時間に回収された。全体の平均回収率は、雄イヌ及び雌イヌで投与した[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質のそれぞれ95.1及び96.1%であった。[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質の排泄に顕著な性差は認められなかった。[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質は雌雄ともに糞中で最も多く認められた放射能成分であり、雄性及び雌性イヌでそれぞれ投与量の99.5及び103%であった。全体として、雌雄のイヌに[^{14}C]-sotorasibの500 mg/kgを単回投与したとき、[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質はほとんど吸収されず、主に未変化体として糞中に排泄された。

7. 薬物動態学的薬物相互作用

sotorasibがCYPを介した代謝を阻害する可能性についてHLMを用いin vitroにて検討したところ、sotorasibは100 μMの濃度までCYP2C8（阻害定数［Ki］=25.6 μM）、CYP2D6（Ki=18.2 μM）及びCYP3A（Ki=4.82 μM：ミダゾラム、Ki=17.8 μM：テストステロン）を阻害したが、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19又はCYP2E1活性の可逆的又は時間依存的な阻害作用は示さなかった。sotorasibはCYP3Aを時間依存的に阻害し、不活性化定数（K_i）は1.92 μM、k_{inact}は0.016 min^{-1}であった。sotorasibの代謝物であるM24は、100 μMの濃度までCYP2B6（K_i=22.0 μM）、CYP2C8（K_i=10.1 μM）、CYP2C9（K_i=4.47 μM）、CYP2C19（K_i=36.3 μM）、CYP2D6（K_i=51.9 μM）及びCYP3A（K_i=14.5 μM：ミダゾラム、K_i=21.2 μM：テストステロン）を阻害したものの可逆的ではなく、in vitroにおいてCYP1A2又はCYP2E1の活性を時間依存的に阻害しなかった。sotorasibの代謝物であるM24は、in vitroにおいてCYP3Aを時間依存的に阻害し、K_iは32.7 μM、k_{inact}は0.010 min^{-1}であった（150535試験）。

M10は、in vitroにおいて88 μMの濃度までCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3Aに対する阻害作用又は時間依存的な阻害作用を示さなかった（153423試験）。sotorasibの代謝物であるM18は、in vitroにおいて75 μMの濃度までCYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6又はCYP3Aの阻害作用又は時間依存的な阻害作用を示さなかった。また、M18はin vitroにおいてCYP2C8（IC_{50}=68.11 μM）の阻害作用を示したが、CYP2C8の時間依存的な阻害作用は示さなかった。加えて、M18はin vitroにおいてCYP3Aの阻害作用（IC_{50}=28.40 μM：ミダゾラム、IC_{50}=26.68 μM：テストステロン）及びCYP3Aの時間依存的阻害作用（IC_{50}=4.13 μM：ミダゾラム、IC_{50}=3.48 μM：テストステロン）を示した（153423試験）。

M24によるヒトCYPアイソフォーム誘導能について、in vitroで初代培養ヒト肝細胞を用い、sotorasib及びM24で処理することにより評価した。sotorasibの0.0005～30 μMを最長72時間インキュベーションした場合、CYP3A4のmRNAレベルは8～37倍増加し、EC_{50}の平均は1.12 μMであった。さらに、M24を0.0005～30 μMの濃度で72時間までインキュベーションしたところ、CYP3A4のmRNAレベルは8～18倍増加し、EC_{50}の平均は2.07 μMであった。sotorasibは、CYP2B6（陽性対照の35～70%）、CYP2C8（陽性対照の11～55%）、CYP2C9（陽性対照の27～60%）及びCYP2C19（陽性対照の25～62%）を誘導した。M24は、CYP1A2（陽性対照の8～12%）、CYP2B6（陽性対照の28～46%）、CYP2C8（陽性対照の67～90%）、CYP2C9（陽性対照の38～54%）及びCYP2C19（陽性対照の50～60%）を誘導した。CYP1A2は、sotorasibとのインキュベーションにより誘導されなかった（150536試験）。

M10及びM18がCYP1A2、CYP2B6、CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19を誘導する可能性について、in vitroにおいてヒト肝細胞を用い、0.1～100 μMの濃度範囲で評価した（153424試験）。sotorasibの代謝物であるM10は、検討したドナーの肝細胞の3例中2例でCYP2B6を誘導する可能性を示し、それぞれのEC_{50}及び最大誘導率（E_{max}）は30.4～34.7 μM及び2.55～2.74倍であった。sotorasibの代謝物M18は1例のドナーのみでCYP2B6を誘導する可能性を示し、EC_{50}及びE_{max}はそれぞれ11.1 μM及び2.25倍であった。sotorasibの代謝物であるM10は、すべてのドナーの肝細胞においてCYP3A4を誘導する可能性を示し、EC_{50}及びE_{max}はそれぞれ31.8～36.0 μM及び14.1～36.3倍であった。また、sotorasibの代謝物であるM18は、ドナーの肝細胞全例でCYP3A4を誘導し、EC_{50}及びE_{max}

はそれぞれ10.4～14.0 μM及び3.59～6.65倍であった。M10は3例すべての肝細胞ドナーにおいてCYP2C8を誘導する可能性を示し、EC_{50}及びE_{max}はそれぞれ35.3～39.4 μM及び3.15～4.99倍であった。M10は、1例のドナーの肝細胞においてCYP2C9を誘導する可能性を示し、EC_{50}及びE_{max}はそれぞれ35.1 μM及び3.16倍であった。検討したいずれのドナー肝細胞においても、M10及びM18は、いずれもCYP1A2又はCYP2C19も誘導しなかった。また、M18は、検討したいずれのドナー肝細胞においてもCYP2C8又はCYP2C9を誘導しなかった。

sotorasibは、in vitroにおいてP-gpの基質となる［真の排出比（ER）=57.8 ± 5.82］。したがって、P-gpによる能動輸送はsotorasibの吸収及び排泄に影響する可能性がある（150540試験）。sotorasibはin vitroにおいてBCRPの基質とはならかった。sotorasibは、in vitroにおいてヒトOATP1B1（IC_{50}=29.3 μM）、MATE1（IC_{50}=0.440 μM）、MATE2-K（IC_{50}=2.39 μM）及びP-gp（IC_{50}=60.2 μM）を阻害することが示された（150539試験）。In vitroにおいて、sotorasibについて不完全（濃度依存的な活性低下が認められたが検討した最高濃度で25%を超える活性が残存した）な阻害曲線が、試験に用いた最高濃度までヒトOAT1（IC_{50}=64.7 μM）、OAT3（IC_{50}=42.8 μM）、OCT1（IC_{50}=58.3 μM）、OATP1B3（IC_{50}=54.2 μM）及びBCRP（IC_{50}=120 μM）で認められた。

M24は、in vitroでヒトOAT1（IC_{50}=10.2 μM）、OAT3（IC_{50}=5.28 μM）、OATP1B1（IC_{50}=6.63 μM）、OATP1B3（IC_{50}=31.8 μM）、MATE1（IC_{50}=0.632 μM）及びP-gp（IC_{50}=41.1 μM）に対する阻害作用を示した。In vitroにおいて、M24により濃度依存的な阻害活性の低下を示すものの、試験に用いた最高濃度まで25%を超える阻害活性が残存する不完全な阻害曲線が、ヒトMATE2-K（IC_{50}=81.2 μM）及びBCRP（IC_{50}=72.7 μM）で認められた。

さらに、M10及びM18が、トランスポーターを介したDDIを引き起こす可能性についてin vitroで評価した。In vitroにおいて、M10はヒトOAT3（IC_{50}=32.6 μM）及びMATE2-K（IC_{50}=18.5 μM）を阻害した（153425試験）。In vitroにおいて、M10により濃度依存的な阻害活性の低下を示すものの、試験に用いた最高濃度まで25%を超える阻害活性が残存する不完全な阻害曲線が、ヒトMATE1（IC_{50}=46.6 μM）で認められた。In vitroにおいて、M18は、ヒトOAT3（IC_{50}=5.86 μM）、OCT1（IC_{50}=12.7 μM）、OATP1B1（IC_{50}=11.6 μM）、OATP1B3（IC_{50}=17.9 μM）及びMATE1（IC_{50}=7.53 μM）を阻害した。In vitroにおけるM18の競合的阻害曲線が、試験に用いた最高濃度までヒトOAT1（IC_{50}=76.2 μM）及びMATE2-K（IC_{50}=21.3 μM）で認められた。

臨床試験で認められたsotorasibの血中濃度に関する情報（C_{max}=9.12 μg/mL、20170543試験）を、in vitro及びPKパラメータの測定データと統合し、CYP及びトランスポーターによるDDI誘導のリスクについて推定した（表 4）。リスクの推定については、in vitroにおいて阻害が認められたCYP又はトランスポーターについてのみ実施した。最初のDDIリスクの推定値は、欧州医薬品庁（EMA）及び米国食品医薬品局（FDA）のGuidance on Drug Interactions（FDA, 2020、EMA, 2013）に記載されている可逆的阻害の基本モデルを用いて算出した。CYP2C8及びCYP2D6については、推定したメカニズムに基づき静的PKモデル又は生理学的薬物速度論から算出した。CYPアイソフォームの選択的基質と併用した時の推定されるAUCの増加は、EMA及びFDAガイダンスで定義された基準である1.25倍以内であったことから、それぞれ臨床試験は不要であることが示された。CYP3Aについては、予想されるDDIが複雑（CYPの同時阻害、不活化及び誘導）であることから、臨床試験を実施した。トランスポーターについては、BCRP、MATE1、MATE2-K及びP-gpのDDIの推定値が推奨ガ

イダンスの閾値を上回ったことから、MATE1／MATE2-K及びP-gpについて臨床試験においてDDIの評価を実施した。臨床試験におけるDDIの評価はモジュール2.7.2に記載した。

表 4　推定されるsotorasibの薬物相互作用のリスク

Enzyme	IC_{50} or K_i (μM)	Basic Equation R_1	Basic eqn $R_{1,gut}$	MSM (AUC_R)	PBPK (AUC_R)	Clinical Study Number
CYP2C8	25.6	1.08	NA	1.14[a]	NA	NP
CYP2D6	18.2	1.11	NA	1.31[b]	1.041[c]	NP
CYP3A	4.82	Inducer/ Inhibitor	NA	NA	NA	20170543
BCRP	120	NA	57	NA	NA	NP
MATE1	0.440	4.1	NA	NA	NA	20190317
MATE2-K	2.39	0.76	NA	NA	NA	20190317
OAT1	64.7	0.03	NA	NA	NA	NP
OAT3	42.8	0.04	NA	NA	NA	NP
OATP1B1	29.3	1.02	NA	NA	NA	NP
OATP1B3	54.2	1.02	NA	NA	NA	NP
OCT1	58.3	0.03	NA	NA	NA	NP
P-gp	60.2	NA	114	NA	NA	20190315

AUC_R = ratio of the area under the plasma concentration versus time curve in the presence and absence of an interacting drug; CYP = cytochrome P450; BCRP = breast cancer resistance protein; IC_{50} = inhibitor concentration at 50% of maximal; K_i = inhibition constant; MATE1 = multidrug and toxin extrusion protein; MSM = mechanistic static model; NA = not applicable; NP = not performed; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporter polypeptide; OCT = organic cation transporter; PBPK = physiologically based pharmacokinetic modling; P-gp = P=glycoprotein; R_1 = ratio of intrinsic clearance values in the presence and absence of an interacting drug; $R_{1,gut}$ = ratio of intrinsic clearance values in the presence and absence of an interacting drug in the gut

[a] Estimated using repaglinide as a CYP2C8 substrate

[b] Estimated using desipramine as a CYP2D6 substrate

[c] Study 153468

Source: Studies 150530, 150535, 150536, 150539, 154075, and 20170543

8.　その他の薬物動態試験

現時点で、追加された薬物動態試験はない。

9. 考察及び結論

sotorasibの吸収、分布、代謝、排泄及びPK特性をマウス、ラット、イヌ及びサルで評価した。

sotorasibは、非臨床試験に用いた動物種において、中等度から高度のCL、中程度の分布容積及び低度から中等度のバイオアベイラビリティを示した。非臨床試験に用いた動物種にsotorasibをIV投与したときの$t_{1/2,z}$は0.34～0.71時間であった。ラット、イヌ及びヒトを用いたin vitro試験では、sotorasibは血漿タンパクと中等度の結合を示し、血球に選択的に分布しなかったことから、ヒト並びに反復投与毒性試験に用いた動物種であるラット及びイヌにおけるsotorasibの曝露量の評価には、血漿中濃度が適していることが示唆された。

雄のLEラット又は雌雄のSDラットを用いた全身分布試験では、[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質は、単回PO投与後（60 mg/kg/day）にほとんどの組織で可逆的に分布し、投与後0.5時間にほとんどの組織でC_{max}に到達した。両系統のラットに共通した[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質の曝露が最も高かった組織は、肝臓、腎臓、甲状腺、膵臓、眼窩外涙腺及び眼窩内涙腺であった。sotorasib由来放射性物質は、ほとんどの組織で投与後336時間までにほぼ完全に消失した。投与後672時間の最終検体採取時点までに、血液、腎臓、肺、心筋及び脾臓を含む血流量の多い組織でのみ、sotorasib由来放射性物質の測定が可能であった。

プールしたHLMと肝細胞を用い、in vitroにおけるsotorasibの代謝について検討した。代謝物であるM10、M18及びM24は、ヒト肝細胞において生成されたsotorasibの主要な代謝物であった。In vitroにおいて、プールしたHLM及び肝細胞から生成されたsotorasibの代謝物は、反復投与毒性試験で使用した動物種であるラット及びイヌから採取した、プールしたHLM及び肝細胞からも生成された。In vitroにおいて、ヒトに特異的なsotorasibの代謝物は認められなかった。In vitroにおけるsotorasibのヒト代謝物は、ラット及びイヌを用いたin vitro試験においてすべて確認された。

sotorasibの代謝及び排泄について、BDC未処置の雌雄ラット及びBDC処置の雄ラットに[^{14}C]-sotorasib（60 mg/kg/day）を単回PO投与して評価した。全体として、sotorasibは、BDC未処置の雌雄ラット及びBDC処置の雄ラットにPO投与後速やかに吸収され、広範な生体内変換を受け、主に非酵素的抱合及び代謝CLにより消失した。[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質は主に胆汁及び糞中に排泄された。sotorasibの生体内変換は主に非酵素的グルタチオン抱合、酸化、及び程度は低いが還元及び脱アルキル化によって媒介された。sotorasibの二次代謝が主なものであり、アミド加水分解、システイン抱合開裂、N-アセチル化、メチル化、グルクロン酸抱合及びスルホン化が含まれた。一次グルタチオン抱合を介したsotorasibの生体内変換が主であり、無処置の雄及び雌のラットでそれぞれ投与量の約21及び33%、雄のBDC処置ラットで約41%に相当した。一次酸化に由来するsotorasibの代謝物は、BDC未処置ラットでは投与量の最大約20%、BDC処置ラットでは投与量の約10%であった。sotorasibのアクロレイン部分の減少は、BDC未処置の雌雄ラットでは投与量の最大約10%、BDC処置ラットでは投与量の約2.7%であったが、ピペラジン部分の脱アルキル化は、カニューレ未処置ラットでは投与量の約10～13%、BDC処置ラットでは投与量の約6%であった。

sotorasibの代謝及び排泄について、BDC未処置の雌雄イヌを用い[^{14}C]-sotorasib（500 mg/kg/day）の単回PO投与により評価した結果、[^{14}C]-sotorasib由来放射性物質は雌雄イヌに500 mg/kg/dayの用量で単回投与してもほとんど吸収されず、主にsotorasibの未変化体として糞中に排泄された。

雌雄のラット、イヌ又はヒトにsotorasibを反復投与したときの血中代謝物の特性を明らかにするため、混合マトリックス試験を実施した。全体として、混合マトリックス試験で得られたデータから、sotorasibは酸化的N-脱アルキル化、グルタチオン抱合、酸化を受け、程度は低いものの水素化、リジン抱合及びグルクロン酸抱合を受け、ラット、イヌ及びヒトの血中代謝物は類似していることが示された。

sotorasibの代謝物であるM12（グルタチオン付加物）及びM24（酸化的脱アルキル化）の生成に関与する酵素又は機序の特性を明らかにするため、in vitro試験を実施した。組換えGST、ヒト肝サイトゾル、又はヒト肝S9画分を用いたin vitro試験から、M12は主にsotorasibから生成するが（Michael付加）、GST酵素の関与は限定的であることが示された。sotorasibからのM24生成は主にCYP3Aにより触媒された。

sotorasib及びその代謝物であるM10、M18及びM24がCYPを介したDDIを引き起こす可能性について、in vitroで評価した。その結果、sotorasib及びその代謝物は、直接的な阻害、時間依存的な阻害及び誘導によりCYP3Aを介したDDIを引き起こす可能性があることが示された。したがって、CYP3AのDDIに関する臨床試験を実施した（モジュール2.7.2）。臨床で観察されたsotorasib濃度及びsotorasibのin vitroにおける特性に基づき、sotorasibによるその他のCYPを介したDDIのリスクは極めて低いと予想される。

sotorasibは高い受動的透過性を有し、in vitroにおいてP-gpの基質であったが、BCRPの基質ではなかった。sotorasib及びその代謝物であるM10、M18及びM24がトランスポーターを介したDDIを引き起こす可能性について、in vitroで評価した。sotorasibは、BCRP（IC_{50}=120 μM）、MATE1（IC_{50}=0.440 μM）、MATE2-K（IC_{50}=2.39 μM）及びP-gp（IC_{50}=60.2 μM）のin vitro阻害剤として特徴づけられた。したがって、MATE1/MATE2-K及びP-gpのDDIに関する臨床試験を実施した（モジュール2.7.2）。臨床で観察されたsotorasib濃度とsotorasibのin vitroにおける特性に基づくと、sotorasibによる他のトランスポーターを介したDDIのリスクは極めて低いと予想される。

10. 参考文献

United States Food and Drug Administration. In Vitro Drug Interaction Studies – Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry. 2020.

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the Investigation of Drug Interactions. 2013.

表 1　薬物動態試験概要表

被験物質：sotorasib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number
Absorption				
PK (single-dose)	Mouse	IV bolus, PO	Amgen Inc, Thousand Oaks, CA	124393
PK (single-dose)	Mouse	IV bolus, PO	[redacted]	124274
PK (single-dose)	Mouse	IV bolus, PO		124929
PK (single-dose)	Rat	IV bolus, PO		124348
PK (single-dose)	Rat	IV bolus, PO		124627
PK (single-dose)	Dog	IV bolus, PO		124949
PK (single-dose)	Dog	PO		125554
PK (single-dose)	Monkey	IV bolus, PO		124435
PK (single-dose)	Mouse, Rat, Dog, Monkey	IV bolus, PO	Amgen Inc, Thousand Oaks, CA	150529

Footnotes are on the last page of the table.

表 1　薬物動態試験概要表（続き）

被験物質：sotorasib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility[a]	Study Number
Absorption				
TK (repeat-dose)	Rat	PO	[redacted]	150428
TK (repeat-dose)	Dog	PO		150429
TK (repeat-dose)	Rat	PO		150432
TK (repeat-dose)	Dog	PO		150433
TK (repeat-dose)	Dog	PO		151550
TK (repeat-dose)	Rat	PO		152458
TK (repeat-dose)	Rat	PO		153127
TK (pregnant animals)	Rat	PO		150434
TK (pregnant animals)	Rabbit	PO		150808
TK (pregnant animals)	Rabbit	PO		150810

Footnotes are on the last page of the table.

表 1　薬物動態試験概要表（続き）

被験物質：sotorasib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility[a]	Study Number
Distribution				
Single-dose tissue distribution (whole body)	Rat	PO	[redacted]	152495
Plasma protein binding	Mouse, rat, dog, monkey, human	In vitro	Amgen Inc, Cambridge, MA	150530
Plasma protein binding	Human	In vitro	Amgen Inc, Cambridge, MA	153486
BCRP and P-gp substrate	Human	In vitro	[redacted]	150540
Blood to plasma ratio	Mouse, rat, dog, monkey, human	In vitro	Amgen Inc, Cambridge, MA	150532
Microsomal binding	Human	In vitro	Amgen, Inc, South San Francisco, CA	154075
MDCK Permeability	Dog	In vitro	Amgen Inc, Cambridge, MA	150563
Metabolism				
Interspecies biotransformation (multiple dose)	Rat, Dog, human	PO	[redacted]	153303
Reaction phenotyping	Human liver microsomal fractions and human recombinant cytochromes P450s	In vitro	Amgen Inc, Cambridge, MA	150537
Reaction phenotyping	Human liver cytosol and S9 fractions and human recombinant GSTs	In vitro	Amgen, Inc, South San Francisco, CA	154076

Footnotes are on the last page of the table.

表 1　薬物動態試験概要表（続き）

被験物質：sotorasib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility[a]	Study Number
Metabolism				
Interspecies biotransformation	Mouse, rat, dog, monkey, human	In vitro	Amgen Inc, Cambridge, MA	150531
Excretion				
Excretion (single-dose)	Rat	IV bolus, and PO	Amgen Inc, South San Francisco, CA	124686
Excretion (single-dose)	Dog	PO	[redacted]	153304
Pharmacokinetic Drug Interactions				
Cytochrome P450 induction	Human hepatocytes	In vitro	Amgen Inc, Cambridge, MA	150536
Cytochrome P450 induction	Human hepatocytes	In vitro	[redacted]	153424
Cytochrome P450 inhibition	Human liver microsomal fractions	In vitro	Amgen Inc, Cambridge, MA	150535
Cytochrome P450 inhibition	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	153423
Transporter inhibition	Select transporters: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP and P-gp-transfected MDCK cell lines	In vitro	[redacted]	150539

Footnotes are on the last page of the table.

表 1　薬物動態試験概要表（続き）

被験物質：sotorasib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facilitya	Study Number
Pharmacokinetic Drug Interactions				
Transporter inhibition	Select transporters: OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP and P-gp-transfected MDCK cell lines	In vitro	[redacted]	153425

BCRP = breast cancer resistance protein; IV = intravenous; MDCK = Madin-Darby canine kidney cells; MATE = multidrug and toxin extrusion; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; PK = pharmacokinetic(s); PO = oral; TK = toxicokinetic(s)

表 2　分析方法及び検証試験

被験物質：sotorasib

Species	Rat	Rat	Rabbit	Dog	Dog
Study Number	150506	151603	152694	150505	151604
Analyte	AMG 510	AMG 510	AMG 510	AMG 510	AMG 510
Internal Standard	[^{13}C]D_3-AMG 510	[^{13}C]D_3-AMG 510	[^{13}C]D_3-AMG 510	[^{13}C]D_3-AMG 510	[^{13}C]D_3-AMG 510
Sample	plasma	plasma	plasma	plasma	plasma
Sample Preparation Technique	PPT	PPT	PPT	PPT	PPT
Assay	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
	to 5000	1.00 to 5000	1.00 to 5000	1.00 to 5000	1.00 to 5000
Linear Range (ng/mL)	500 to 32,000	500 to 32,000			500 to 32,000
LLOQ (ng/mL)	1.00/500	1.00/500	1.00	1.00	1.00/500
ULOQ with Dilution (ng/mL)	5000/32,000	5000/32,000	5000	5000	5000/32,000
	Bias: within ±15%	Bias: within ±15%	Bias: within ±15%	Bias: within ±15%	Bias: within ±15%
	(within ±20% at	(within ±20% at	(within ±20% at	(within ±20% at	(within ±20% at
	LLOQ), CV: ≤ 15% (≤	LLOQ), CV: ≤ 15% (≤	LLOQ), CV: ≤ 15% (≤	LLOQ), CV: ≤ 15% (≤	LLOQ), CV: ≤ 15%
QC Bias and CV	20% at LLOQ)	20% at LLOQ)	20% at LLOQ)	20% at LLOQ)	(≤ 20% at LLOQ)
Storage at -20ºC (days)	7	4	7	36	8
Storage at -70ºC (days)	56	180	34	71	179
Freeze/thaw Cycles[a]	3	3	4	3	3
Benchtop Storage (hours)	4 (on ice)	26 (on ice)	21 (on ice)	4 (on ice)	26 (on ice)
Extract Stability (hours)	57	179	160	58	107

AMG 510 = sotorasib; CV = coefficient of variation; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; PK = pharmacokinetics; PPT = Protein Precipitation; QC = quality control; ULOQ = upper limit of quantitation

[a] -70ºC to room temperature.

Additional Information: (1) Testing facility information is provided in individual reports. (2) Analytical methods used to quantify AMG 510 in non-GLP PK and ADME studies are provided in individual study reports.

表 3　単回投与後の吸収に関する試験

被験物質：sotorasib

Species/Strain	Mouse/ Balb/c		Mouse/ Balb/c		Mouse/Nude			Rat/SD			Rat/SD	
Study Number	124274		124929		124393			124348			124627	
GLP Compliance	non-GLP		non-GLP		non-GLP			non-GLP			non-GLP	
n/sex	3/F		3/F		6/F			3/M			3/M	
Feeding Condition	fed		fed		fed			fed			fed	
Formulation/ Vehicle	10% DMSO/90% plasma (IV); 1% Tween 80, 2% HPMC (PO)		10% DMSO/90% plasma (IV); 1% Tween 80, 2% HPMC (PO)		100% DMSO (IV); 1% Tween 80, 2% HPMC (PO)			10% DMSO/90% plasma (IV); 1% Tween 80, 2% HPMC (PO)			10% DMSO/90% plasma (IV); 1% Tween 80, 2% HPMC (PO)	
Method of Admin.	IV bolus, PO		IV bolus, PO		IV bolus, PO			IV bolus, PO			IV bolus, PO	
Analyte	AMG 510		AMG 510		AMG 510			AMG 510			AMG 510	
Assay	LC-MS/MS		LC-MS/MS		LC-MS/MS			LC-MS/MS			LC-MS/MS	
Sample	plasma		plasma		plasma			plasma			plasma	
PK Parameters:												
Route	IV	PO	IV	PO	IV	PO	PO	IV	PO	PO	IV	PO
Dose (mg/kg)	1.0	10	1.0	10	1.0	10	30	1.0	10	100	1.0	30
C_{max} (ng/mL)	NA	1420	NA	1380	NA	863	3420	NA	424	5270	NA	2330
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	555	2220	704	1570	190	598	2670	310	889	9550	308	2990
t_{max} (hr)	NA	0.42	NA	0.42	NA	0.25	0.25	NA	0.92	1.2	NA	0.67
CL (L/h/kg)	1.81	NA	1.43	NA	5.24	NA	NA	3.19	NA	NA	3.56	NA
V_{ss} (L/kg)	0.889	NA	0.590	NA	2.17	NA	NA	2.30	NA	NA	1.65	NA
$t_{1/2,z}$ (hr)	0.611	NA	0.335	NA	0.423	NA	NA	0.472	NA	NA	0.500	NA
Bioavailability (%)	NA	40.1	NA	22.2	NA	31.5	46.8	NA	28.2	30.3	NA	32.4

AMG 510 = sotorasib; Admin. = administration; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve to infinity; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; DMSO = dimethylsulfoxide; F = female; GLP = good laboratory practice; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M = male; n = number of animals per dose group; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics, mean values are provided; PO = oral; SD = Sprague Dawley; $t_{1/2,z}$ = terminal half-life; t_{max} = time to reach C_{max}; V_{ss} = steady-state volume of distribution

表 3　単回投与後の吸収に関する試験（続き）

被験物質：sotorasib

Species/Strain	Dog/Beagle		Dog/Beagle				Monkey/ Cynomolgus	
Study Number	124949		125554				124435	
GLP Compliance	non-GLP		non-GLP				non-GLP	
n/sex	5/M		5/M				3/M	
Feeding Condition	fed		fasted				fed	
Formulation/ Vehicle	10% DMAc, 10% Ethanol, 30% Propylene Glycol (IV); 1% Tween 80, 2% HPMC, pH 10 (PO)		1% Tween 80, 2% HPMC, pH 10 (PO soln.); 1% Tween 80, 2% HPMC (PO suspensions); Tablet				30% captisol (IV); 1% Tween 80, 2% HPMC (PO)	
Method of Admin.	IV bolus, PO		PO				IV bolus, PO	
Analyte	AMG 510		AMG 510				AMG 510	
Assay	LC-MS/MS		LC-MS/MS				LC-MS/MS	
Sample	plasma		plasma				plasma	
PK Parameters:								
Dose (mg/kg)	1.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	0.5	10
C_{max} (ng/mL)	NA	534	1260	340	232	279	NA	65.6
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	473	484	1020	383	307	287	398	263
t_{max} (hr)	NA	0.45	0.35	0.50	1.2	0.75	NA	1.0
CL (L/h/kg)	2.20	NA	NA	NA	NA	NA	1.46	NA
V_{ss} (L/kg)	0.731	NA	NA	NA	NA	NA	0.759	NA
$t_{1/2,z}$ (hr)	0.405	NA	NA	NA	NA	NA	0.713	NA
Bioavailability (%)	NA	34.2	NA	NA	NA	NA	NA	3.31

AMG 510 = sotorasib; t_{max} = time to reach C_{max}; Admin. = administration; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve to infinity; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; DMAc = dimethylacetamide; F = female; GLP = good laboratory practice; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M = male; n = number of animals per dose group; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics, mean values are provided; PO = oral; SD = Sprague Dawley; soln. = solution; $t_{1/2,z}$ = terminal half-life; V_{ss} = steady-state volume of distribution.

表 4　反復投与後の吸収に関する試験

被験物質：sotorasib

Toxicokinetics was assessed after repeat-dose administration for up to 3 months in normal rat (Studies 124431, 150428, and 150432) and normal dog toxicology studies (Studies 124273, 151550, 150429, 150433). Details are provided in Toxicology Tabulated Summary (Tables 7 of Module 2.6.7. Toxicology Tabulated Summary).

表 5　組織分布試験

被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]-AMG 510 Following Oral Administration to Rats (152495)		
Objective	Assess the absorption, distribution, excretion, metabolism and pharmacokinetics of [^{14}C]-AMG 510 after administration of a single oral dose of to rats. Radiation dosimetry parameters were calculated, as applicable.		
GLP Compliance	Non-GLP		
Methods	Species: Rat	Strain/n/Sex/route of administration	Group 1: Sprague-Dawley (SD; non-pigmented)/(16M, 16F)/PO Group 2: Long-Evans (LE; pigmented)/(9M)/PO Group 3: Sprague Dawley (SD; non-pigmented)/(5M)/PO Group 4: Sprague Dawley (SD; non-pigmented)/(3M, 3F)/PO Group 5: Sprague Dawley BDC (SD; non-pigmented)/(3M)/PO
Method of Administration	Oral	Radionuclide/Dose/radioactivity: ^{14}C/60 mg/kg/approx 45 μCi per animal Vehicle/Formulation: 20% captisol (pH 2.23)	
Analyte/Assay	One animal/sex/group 2 was used for QWBA assessment at 0.5, 4, 8, 24, 48 72, 168, 336, and 672 hours post-dose. One animal/group 3 was used for WBA assessment at 0.5, 4, 8, 24, 48, and 72 hours post-dose. Blood and plasma samples were analyzed for total radioactivity content by liquid scintillation counting; the remaining tissues were analyzed by QWBA. Assay lower limits of quantitation for both blood and plasma were < 51.8 and 50.4 ng equivalents/g, respectively, and 329 ng-equivalent [^{14}C]-AMG 510/g of tissue.		
Sampling time	Group 2: 0.5, 4, 8, 24, 48, 72, 168, 336, and 672 hours. Group 3: 0.5, 4, 8, 24, and 72 hours.		
Result Summary	Blood:plasma ratios ranged from 0.696 to 32.7 and from 0.677 to 21.4 for group 1 (LE, oral dose) males and females, respectively. In the LE rat, exposures were highest in liver, kidney, thyroid, pancreas, exorbital lacrimal gland, and intra-orbital lacrimal gland. In the SD rat, exposures were highest in the liver, kidney, pancreas, exorbital lacrimal gland, intra-orbital lacrimal gland, adrenal gland, and thyroid.		
Additional Information	None		

Footnotes are on the last page of the table.

表５　組織分布試験（続き）

被験物質：sotorasib

Study 152495	Concentration (ng Equivalents [^{14}C]-AMG510/g)								
	Animal (Time Euthanized)								
Group 2 Tissue	R0101 (0.5 h)	R0102 (4 h)	R0103 (8 h)	R0104 (24 h)	R0105 (48 h)	R0106 (72 h)	R0107 (168 h)	R0108 (336 h)	R0109 (672 h)
Adrenal gland(s)	44000[a]	3300[a]	2420[a]	1800[a]	1550[a]	1490[a]	BLQ[a]	BLQ[a]	-
Arterial wall	37600	2430	2200	756	554	608	BLQ	-	-
Bile	1200000	129000	44100	16000	-	-	-	-	-
Blood (QWBA)	28600	4720	5260	2850	2850	2890	2200	2100	1320
Bone	3410	BLQ	BLQ	-	-	-	-	-	-
Bone marrow	21400	2590	2540	1020	537	BLQ	BLQ	-	-
Brain	541	BLQ	-	-	-	-	-	-	-
Brain cerebellum	623	BLQ	-	-	-	-	-	-	-
Brain cerebrum	617	BLQ	-	-	-	-	-	-	-
Brain medulla	523	BLQ	-	-	-	-	-	-	-
Brain olfactory lobe	BLQ	BLQ	-	-	-	-	-	-	-
Brain thalamus	351	-	-	-	-	-	-	-	-
Bulbo-urethral gland	32100	2970	2560	4380	801	702	-	-	-
Cecum	24100	4010	ND	5520	959	543	BLQ	-	-
Diaphragm	34900	3890	2130	1340	1220	1220	489	BLQ	-
Epididymis	7250[a]	962	1270[a]	1200	961	844	BLQ	-	-
Esophagus	22000	2730	1980	1160	1060	901	BLQ	-	-
Exorbital lacrimal gland	51800	10800	7150	1960	1660	1310	448	BLQ	-
Eye lens	BLQ	BLQ	-	-	-	-	-	-	-
Eye uveal tract	18000	1930	1520	709	603	BLQ	-	-	-

Footnotes are on the last page of the table.

表５　組織分布試験（続き）

被験物質：sotorasib

Study 152495	Concentration (ng Equivalents [^{14}C]-AMG510/g)								
	Animal (Time Euthanized)								
Group 2 Tissue	R0101 (0.5 h)	R0102 (4 h)	R0103 (8 h)	R0104 (24 h)	R0105 (48 h)	R0106 (72 h)	R0107 (168 h)	R0108 (336 h)	R0109 (672 h)
Eye(s)	2780	505	354	BLQ	BLQ	BLQ	-	-	-
Fascia	23400	2000	1470	785	819	737	BLQ	-	-
Fat (abdominal)	3760	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-	-	-	-
Fat (brown)	22400	1720	1700	620	704	591	412	BLQ	-
Fat (reproductive)	5430	512	BLQ	BLQ	BLQ	-	-	-	-
Harderian gland	32700	6310	5770	1580	703	809	BLQ	-	-
Intervertebral ligament(s)	37600	3470	NR	591	-	-	-	-	-
Intra-orbital lacrimal gland	45900	10900	7370	1950	1880	1220	BLQ	BLQ	-
Kidney cortex	197000[b]	23900[b]	22900[b]	8100[b]	6030[b]	7570[b]	3160	1490	648
Kidney medulla	48100	7170	5470	2770	2270	1710	1360	331	-
Kidney(s)	159000[b]	23400[a,b]	24200[b]	6130[b]	5750[b]	6670[a,b]	3130	1260	661
Large intestine	9470	1420	2150	1500	1780	607	BLQ	-	-
Liver	259000	55300	32900	10700	7670	7880	3160	939	-
Lung(s)	26400	3320	3280	1900	1710	1640	1190	953	773
Lymph node(s)	16600	1970	1560	970	475	584	409	-	-
Muscle	18000	2110	2040	1020	1130	1090	648	391	-
Myocardium	36100	3080	2790	1580	1440	1490	841	712	332
Nasal turbinates	4120	1140	831	527	453	553	403	BLQ	-
Pancreas	57400	6910	4280	1530	1120	915	BLQ	-	-
Pineal body	25800	3160	2000	1100	994	704	-	-	-

Footnotes are on the last page of the table.

表５　組織分布試験（続き）

被験物質：sotorasib

Study 152495	Concentration (ng Equivalents [^{14}C]-AMG510/g)								
	Animal (Time Euthanized)								
Group 2 Tissue	R0101 (0.5 h)	R0102 (4 h)	R0103 (8 h)	R0104 (24 h)	R0105 (48 h)	R0106 (72 h)	R0107 (168 h)	R0108 (336 h)	R0109 (672 h)
Pituitary gland	30400	4330	3270	2230	1370	1440	886	BLQ	-
Preputial gland	16300[a]	1830[a]	1070[a]	512[a]	476[a]	BLQ	-	-	-
Prostate gland	17500	2990	2210	882	915	757	BLQ	-	-
Salivary gland(s)	33800	3800	3050	1380	1100	817	371	-	-
Salivary gland(s), parotid	33400	2820	2360	1250	860	653	-	-	-
Seminal vesicle(s)	6610	1920	1610	374	BLQ	-	-	-	-
Skin (nonpigmented)	19700	1620	922	744	618	BLQ	BLQ	-	-
Skin (pigmented)	16500	1710	1500	1340	1220	BLQ	BLQ	-	-
Small intestine	28400	5860	3140	1680	554	BLQ	-	-	-
Spinal cord	557	BLQ	-	-	-	-	-	-	-
Spleen	25000	3460	3430	1680	1640	1380[a]	1080[a]	964	786
Stomach	26400	3950	2710	1630	569	571	BLQ	-	-
Testis(es)	2070	650	579	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-	-
Thymus	12900	1710	1610	606	333	419	BLQ	BLQ	BLQ
Thyroid	62700	24200	8430	1930	1750	1620	944	525	BLQ
Urinary bladder	17300[a]	2710	1860	626	555	BLQ	-	-	-
Urine	117000	32800	34400	1710	478	472	BLQ	-	-

Footnotes are on the last page of the table.

表５　組織分布試験（続き）

被験物質：sotorasib

Study 152495	Concentration (ng Equivalents [^{14}C]-AMG510/g)				
	Animal (Time Euthanized)				
Group 3 Tissue	R0201 (0.5 h)	R0202 (4 h)	R0203 (8 h)	R0204 (24 h)	R0205 (72 h)
Adrenal gland(s)	23400[a]	3360[a]	3350	2140[a]	1360[a]
Arterial wall	15000	2510	2530	708	504
Bile	1370000[c]	34400	39700	29500	-
Blood (QWBA)	10800	4910	6070	3840	3180
Bone	579	BLQ	BLQ	BLQ	-
Bone marrow	9010	2880	3510	1470	388
Brain	BLQ	BLQ	-	-	-
Brain cerebellum	BLQ	BLQ	-	-	-
Brain cerebrum	BLQ	BLQ	-	-	-
Brain medulla	BLQ	BLQ	-	-	-
Brain olfactory lobe	BLQ	BLQ	-	-	-
Brain thalamus	BLQ	BLQ	-	-	-
Bulbo-urethral gland	15000	3110	2770	1470	984
Cecum	7680	ND	ND	4320	435
Diaphragm	13700	4580	2490	2000	935
Epididymis	2790	1690	1790	1190	2130
Esophagus	7930	2020	2510	1350	1040
Exorbital lacrimal gland	24300	9270	6870	2200	1290
Eye lens	BLQ	BLQ	-	-	-
Eye uveal tract	6310	1470	724	477	BLQ

Footnotes are on the last page of the table.

表５　組織分布試験（続き）

被験物質：sotorasib

Study 152495	Concentration (ng Equivalents [^{14}C]-AMG510/g)				
	Animal (Time Euthanized)				
Group 3 Tissue	R0201 (0.5 h)	R0202 (4 h)	R0203 (8 h)	R0204 (24 h)	R0205 (72 h)
Eye(s)	1080	BLQ	BLQ	BLQ	-
Fascia	6930	1640	1570	865	678
Fat (abdominal)	1490	384	BLQ	-	-
Fat (brown)	13000	2640	2240	865	760
Fat (reproductive)	935	559	BLQ	-	-
Harderian gland	10900	5880	6550	2440	1180
Intervertebral ligament(s)	15400	3890	1300	-	-
Intra-orbital lacrimal gland	23500	8600	6650	2330	1450
Kidney cortex	55500[b]	14300[b]	13900[b]	7210[b]	4380
Kidney medulla	25600	6930	8380	4070	1620
Kidney(s)	49400[b]	13300[b]	11000[b]	6230[b]	3690
Large intestine	7720	1950	2370	1160	410
Liver	248000	31800	24700	12100	5850
Lung(s)	11200	3570	3520	2110	1480
Lymph node(s)	7130	1920	1910	908	353
Muscle	6310	1940	2110	1220	1060
Myocardium	15900	3040	3160	1930	1480
Nasal turbinates	1550	1050	1060	447	BLQ
Pancreas	33100	5320	6030	2090	1110
Pineal body	11700	2400	2670	1620	483

Footnotes are on the last page of the table.

表５　組織分布試験（続き）

被験物質：sotorasib

Study 152495	Concentration (ng Equivalents [^{14}C]-AMG510/g)				
	Animal (Time Euthanized)				
Group 3 Tissue	R0201 (0.5 h)	R0202 (4 h)	R0203 (8 h)	R0204 (24 h)	R0205 (72 h)
Pituitary gland	12900	3820	5720	2560	1380
Preputial gland	6720[a]	1770[a]	1380[a]	526[a]	434
Prostate gland	10400	3660	3320	953	963
Salivary gland(s)	16900	2880	3190	1590	1030
Salivary gland(s), parotid	13500	2090	2420	1070	625
Seminal vesicle(s)	1450	1440	1910	BLQ	-
Skin (nonpigmented)	5670	938	1100	486	BLQ
Small intestine	6240	4450	5940	1210	BLQ
Spinal cord	BLQ	BLQ	-	-	-
Spleen	11100	3680	3630	1850	1370
Stomach	12800	3850	3030	1340	627
Testis(es)	807	523	517	330	BLQ
Thymus	4040	1410	1440	754	BLQ
Thyroid	19300	15200	6240	3180	1780
Urinary bladder	5900	1990	1820	1250	922
Urine	12000	47600	19800	1660	519

Footnotes are on the last page of the table.

表５　組織分布試験（続き）

被験物質：sotorasib

Study 152495	Tissue:Plasma Concentration Ratio								
	Animal (Time Euthanized)								
Group 2 Tissue	R0101 (0.5 h)	R0102 (4 h)	R0103 (8 h)	R0104 (24 h)	R0105 (48 h)	R0106 (72 h)	R0107 (168 h)	R0108 (336 h)	R0109 (672 h)
Adrenal gland(s)	0.930	1.03	1.45	2.85	3.59	4.21	NA	NA	NA
Arterial wall	0.795	0.759	1.32	1.20	1.28	1.72	NA	NA	NA
Blood (QWBA)	0.605	1.48	3.15	4.51	6.60	8.16	30.9	NA	NA
Bone	0.0721	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bone marrow	0.452	0.809	1.52	1.61	1.24	NA	NA	NA	NA
Brain	0.0114	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brain cerebellum	0.0132	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brain cerebrum	0.0130	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brain medulla	0.0111	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brain olfactory lobe	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brain thalamus	0.00742	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bulbo-urethral gland	0.679	0.928	1.53	6.93	1.85	1.98	NA	NA	NA
Cecum	0.510	1.25	NA	8.73	2.22	1.53	NA	NA	NA
Diaphragm	0.738	1.22	1.28	2.12	2.82	3.45	6.86	NA	NA
Epididymis	0.153	0.301	0.760	1.90	2.22	2.38	NA	NA	NA
Esophagus	0.465	0.853	1.19	1.84	2.45	2.55	NA	NA	NA
Exorbital lacrimal gland	1.10	3.38	4.28	3.10	3.84	3.70	6.28	NA	NA
Eye lens	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Eye uveal tract	0.381	0.603	0.910	1.12	1.40	NA	NA	NA	NA
Eye(s)	0.0588	0.158	0.212	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fascia	0.495	0.625	0.880	1.24	1.90	2.08	NA	NA	NA
Fat (abdominal)	0.0795	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fat (brown)	0.474	0.538	1.02	0.981	1.63	1.67	5.78	NA	NA
Fat (reproductive)	0.115	0.160	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Harderian gland	0.691	1.97	3.46	2.50	1.63	2.29	NA	NA	NA

Footnotes are on the last page of the table.

表５　組織分布試験（続き）

被験物質：sotorasib

Study 152495	Tissue:Plasma Concentration Ratio								
	Animal (Time Euthanized)								
Group 2 Tissue	R0101 (0.5 h)	R0102 (4 h)	R0103 (8 h)	R0104 (24 h)	R0105 (48 h)	R0106 (72 h)	R0107 (168 h)	R0108 (336 h)	R0109 (672 h)
Intervertebral ligament(s)	0.795	1.08	NA	0.935	NA	NA	NA	NA	NA
Intra-orbital lacrimal gland	0.970	3.41	4.41	3.09	4.35	3.45	NA	NA	NA
Kidney cortex	4.16	7.47	13.7	12.8	14.0	21.4	44.3	NA	NA
Kidney medulla	1.02	2.24	3.28	4.38	5.25	4.83	19.1	NA	NA
Kidney(s)	3.36	NA	14.5	9.70	13.3	NA	43.9	NA	NA
Large intestine	0.200	0.444	1.29	2.37	4.12	1.71	NA	NA	NA
Liver	5.48	17.3	19.7	16.9	17.8	22.3	44.3	NA	NA
Lung(s)	0.558	1.04	1.96	3.01	3.96	4.63	16.7	NA	NA
Lymph node(s)	0.351	0.616	0.934	1.53	1.10	1.65	5.74	NA	NA
Muscle	0.381	0.659	1.22	1.61	2.62	3.08	9.09	NA	NA
Myocardium	0.763	0.962	1.67	2.50	3.33	4.21	11.8	NA	NA
Nasal turbinates	0.0871	0.356	0.498	0.834	1.05	1.56	5.65	NA	NA
Pancreas	1.21	2.16	2.56	2.42	2.59	2.58	NA	NA	NA
Pineal body	0.545	0.988	1.20	1.74	2.30	1.99	NA	NA	NA
Pituitary gland	0.643	1.35	1.96	3.53	3.17	4.07	12.4	NA	NA
Preputial gland	0.345	0.572	0.641	0.810	1.10	NA	NA	NA	NA
Prostate gland	0.370	0.934	1.32	1.40	2.12	2.14	NA	NA	NA
Salivary gland(s)	0.715	1.19	1.83	2.18	2.55	2.31	5.20	NA	NA
Salivary gland(s), parotid	0.706	0.881	1.41	1.98	1.99	1.84	NA	NA	NA
Seminal vesicle(s)	0.140	0.600	0.964	0.592	NA	NA	NA	NA	NA
Skin (nonpigmented)	0.416	0.506	0.552	1.18	1.43	NA	NA	NA	NA
Skin (pigmented)	0.349	0.534	0.898	2.12	2.82	NA	NA	NA	NA
Small intestine	0.600	1.83	1.88	2.66	1.28	NA	NA	NA	NA
Spinal cord	0.0118	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Spleen	0.529	1.08	2.05	2.66	3.80	3.90	15.1	NA	NA

Footnotes are on the last page of the table.

表５　組織分布試験（続き）

被験物質：sotorasib

Study 152495	Tissue:Plasma Concentration Ratio								
	Animal (Time Euthanized)								
Group 2 Tissue	R0101 (0.5 h)	R0102 (4 h)	R0103 (8 h)	R0104 (24 h)	R0105 (48 h)	R0106 (72 h)	R0107 (168 h)	R0108 (336 h)	R0109 (672 h)
Stomach	0.558	1.23	1.62	2.58	1.32	1.61	NA	NA	NA
Testis(es)	0.0438	0.203	0.347	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Thymus	0.273	0.534	0.964	0.959	0.771	1.18	NA	NA	NA
Thyroid	1.33	7.56	5.05	3.05	4.05	4.58	13.2	NA	NA
Urinary bladder	0.366	0.847	1.11	0.991	1.28	NA	NA	NA	NA

Footnotes are on the last page of the table.

表５　組織分布試験（続き）

被験物質：sotorasib

Study 152495	Tissue:Plasma Concentration Ratio				
	Animal (Time Euthanized)				
Group 3 Tissue	R0201 (0.5 h)	R0202 (4 h)	R0203 (8 h)	R0204 (24 h)	R0205 (72 h)
Adrenal gland(s)	1.30	1.91	1.88	3.07	4.49
Arterial wall	0.833	1.43	1.42	1.02	1.66
Blood (QWBA)	0.600	2.79	3.41	5.51	10.5
Bone	0.0322	NA	NA	NA	NA
Bone marrow	0.501	1.64	1.97	2.11	1.28
Brain	NA	NA	NA	NA	NA
Brain cerebellum	NA	NA	NA	NA	NA
Brain cerebrum	NA	NA	NA	NA	NA
Brain medulla	NA	NA	NA	NA	NA
Brain olfactory lobe	NA	NA	NA	NA	NA
Brain thalamus	NA	NA	NA	NA	NA
Bulbo-urethral gland	0.833	1.77	1.56	2.11	3.25
Cecum	0.427	NA	NA	6.20	1.44
Diaphragm	0.761	2.60	1.40	2.87	3.09
Epididymis	0.155	0.960	1.01	1.71	7.03
Esophagus	0.441	1.15	1.41	1.94	3.43
Exorbital lacrimal gland	1.35	5.27	3.86	3.16	4.26
Eye lens	NA	NA	NA	NA	NA
Eye uveal tract	0.351	0.835	0.407	0.684	NA
Eye(s)	0.0600	NA	NA	NA	NA
Fascia	0.385	0.932	0.882	1.24	2.24
Fat (abdominal)	0.0828	0.218	NA	NA	NA
Fat (brown)	0.722	1.50	1.26	1.24	2.51
Fat (reproductive)	0.0519	0.318	NA	NA	NA
Harderian gland	0.606	3.34	3.68	3.50	3.89

Footnotes are on the last page of the table.

表５　組織分布試験（続き）

被験物質：sotorasib

Study 152495	Tissue:Plasma Concentration Ratio				
	Animal (Time Euthanized)				
Group 3 Tissue	R0201 (0.5 h)	R0202 (4 h)	R0203 (8 h)	R0204 (24 h)	R0205 (72 h)
Intervertebral ligament(s)	0.856	2.21	0.730	NA	NA
Intra-orbital lacrimal gland	1.31	4.89	3.74	3.34	4.79
Kidney cortex	3.08	8.13	7.81	10.3	14.5
Kidney medulla	1.42	3.94	4.71	5.84	5.35
Kidney(s)	2.74	7.56	6.18	8.94	12.2
Large intestine	0.429	1.11	1.33	1.66	1.35
Liver	13.8	18.1	13.9	17.4	19.3
Lung(s)	0.622	2.03	1.98	3.03	4.88
Lymph node(s)	0.396	1.09	1.07	1.30	1.17
Muscle	0.351	1.10	1.19	1.75	3.50
Myocardium	0.883	1.73	1.78	2.77	4.88
Nasal turbinates	0.0861	0.597	0.596	0.641	NA
Pancreas	1.84	3.02	3.39	3.00	3.66
Pineal body	0.650	1.36	1.50	2.32	1.59
Pituitary gland	0.717	2.17	3.21	3.67	4.55
Preputial gland	0.373	1.01	0.775	0.755	1.43
Prostate gland	0.578	2.08	1.87	1.37	3.18
Salivary gland(s)	0.939	1.64	1.79	2.28	3.40
Salivary gland(s), parotid	0.750	1.19	1.36	1.54	2.06
Seminal vesicle(s)	0.0806	0.818	1.07	-	NA
Skin (nonpigmented)	0.315	0.533	0.618	0.697	NA
Small intestine	0.347	2.53	3.34	1.74	NA
Spinal cord	NA	NA	NA	NA	NA
Spleen	0.617	2.09	2.04	2.65	4.52
Stomach	0.711	2.19	1.70	1.92	2.07

Footnotes are on the last page of the table.

表５　組織分布試験（続き）

被験物質：sotorasib

Study 152495	Tissue:Plasma Concentration Ratio				
	Animal (Time Euthanized)				
Group 3 Tissue	R0201 (0.5 h)	R0202 (4 h)	R0203 (8 h)	R0204 (24 h)	R0205 (72 h)
Testis(es)	0.0448	0.297	0.290	0.473	NA
Thymus	0.224	0.801	0.809	1.08	NA
Thyroid	1.07	8.64	3.51	4.56	5.87
Urinary bladder	0.328	1.13	1.02	1.79	3.04

AMG 510 = sotorasib; BDC = bile duct cannulated; BLQ = Below the limit of quantitation (< 329 ng equivalents [^{14}C]-AMG510/g); F = female; h = hours; M = male; NA = not applicable; ND = Tissue was not detectable due to flare or contamination of surrounding tissues or contents; NR = Not represented (tissue not present in section); PO = oral; QWBA = quantitative whole body autoradiography.

- = Tissue was present in cryosection but radioactivity was not visible in the autoradiograph.

[a] Tissue appeared to be fat soaked.

[b] Tissue appeared to have heterogeneous distribution.

[c] One or more samples were above the upper limit of quantitation (> 2850000 ng equivalents [^{14}C]-AMG510/g).

表 6A　血漿タンパク結合試験

被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	Human In Vitro Plasma Protein Binding of AMG3375854 and AMG3413829 (153486)			
Objective	To determine the unbound concentration of AMG3375854 and AMG3413829 in human plasma.			
GLP Compliance	Non-GLP			
Study System	Plasma, in vitro			
Method	AMG3375854 or AMG3413829 was centrifuged at 190000 g at 37°C for 4.5 hours in human plasma to determine protein binding. AMG3375854 and AMG3413829 concentrations were determined by LC-MS/MS.			
AMG3375854 (μM)	1	5	20	50
Mean f_u in Human Plasma	0.16	0.19	0.29	0.35
AMG3413829 (μM)	1	5	20	50
Mean f_u in Human Plasma	0.30	0.17	0.14	0.050
AMG3375854 showed moderate and non-linear human plasma protein binding (lowest fraction unbound at 1 μM and the highest fraction unbound at 50 μM). The free fraction of AMG3375854 increased 2.2-fold between 1 and 50 μM. AMG3413829 showed moderate human plasma protein binding between concentrations of 1 and 20 μM and high plasma protein binding at 50 μM. Binding of AMG3413829 to human plasma proteins shows atypical concentration-dependence between the concentrations of 1 and 50 μM (highest fraction unbound at 1 μM and the lowest fraction unbound at 50 μM). The free fraction of AMG3413829 decreased 6.0-fold between 1 and 50 μM.				

AMG3375854 = M10; AMG3413829 = M18; f_u = fraction unbound; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry

表 6B　血漿タンパク結合試験

被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human In Vitro Plasma Protein Binding of AMG 510 and AMG3368167 (150530)						
Objective	To determine the unbound concentration of AMG 510 and AMG3368167 in mouse, rat, dog, monkey, and human plasma.						
GLP Compliance	Non-GLP						
Study System	Plasma, in vitro						
Method	AMG 510 (0.25, 2.5, and 25 μM) or AMG3368167 (1, 5, 20, and 50 μM) was centrifuged at 223,000 g at 37°C for 4.5 hours in plasma from mouse, rat, dog, monkey, and human (600,000 g at 37°C for 3 hours for AMG 510 in dog plasma only). The protein binding in plasma was determined by an ultracentrifugation method. AMG 510 and AMG3368167 concentrations were determined by an LC-MS/MS method.						
Results			Mean f_u in Plasma				
	Analyte	Conc (μM)	Mouse	Rat	Dog	Monkey	Human
	AMG 510	0.25	0.058	0.052	0.17	0.030	0.086
		2.5	0.069	0.048	0.20	0.019	0.10
		25	0.086	0.063	0.26	0.15	0.15
	AMG3368167	1 - 50	0.036	0.0088	0.0063	0.021	0.026
	In mouse, rat, dog, monkey, and human, AMG 510 was bound to plasma proteins greater than 80% at 0.25 and 2.5 μM. All species assayed demonstrated general trend to increased fraction unbound at 25 μM. The plasma protein binding for AMG3368167 was independent of the concentrations tested in all species.						

AMG 510 = sotorasib; AMG3368167 = M24; f_u = fraction unbound; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry

表 7　妊娠又は授乳動物に関する試験

被験物質：sotorasib

Toxicokinetic evaluations were performed in pregnant animals in a rat embryo-fetal development study (150434 summarized in Table 13A of Module 2.6.7., Toxicology Tabulated Summary) and two rabbit embryo-fetal development studies (150808, summarized in Table 11 of Module 2.6.7., Toxicology Tabulated Summary and 150810, summarized in Table 13B of Module 2.6.7., Toxicology Tabulated Summary).

表 8A　その他の分布試験：血中濃度/血漿中濃度比

被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	In Vitro Assessment of Blood-to-Plasma Partitioning of AMG 510 in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human (150532)					
Objective	To determine the ratio of AMG 510 partitioning between the blood and plasma in multiple species.					
GLP Compliance	Non-GLP					
Study System	In vitro					
Method	Blood-to-plasma partitioning was determined using an LC-MS/MS plasma depletion assay. 1 mL of heparinized whole blood and 1 mL of corresponding reference plasma was spiked with AMG 510 (at concentrations of 0.1, 1 and 10 μM). Incubations proceeded for 1 hour at 37°C. Samples were precipitated with acetonitrile and the supernatants were collected for LC-MS/MS analysis.					
Results	Plasma AMG 510 (μM)	Mean $K_{blood/plasma}$				
		Mouse	Rat	Dog	Monkey	Human
	0.1	0.66	0.53	0.78	1.23	0.61
	1	0.72	0.59	0.77	1.46	0.72
	10	0.78	0.69	0.98	5.38	0.72
	Overall Mean	0.72	0.60	0.84	2.69	0.69
	The blood-to-plasma partition ratio indicates that the majority of AMG 510 is constrained to plasma in mouse, rat, dog, and human. Further, partitioning is independent of the concentration within the range tested (0.1 to 10 μM) in mouse, rat, and human. AMG 510 exhibited partitioning in monkey blood and the partition was concentration dependent.					

AMG 510 = sotorasib; GLP = Good Laboratory Practice; $K_{blood/plasma}$ = blood-to-plasma partition coefficient; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry

表 8B　その他の分布試験：In vitroミクロソーム結合試験

被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	Nonspecific Binding of AMG 510 and Three of Its Metabolites to Human Liver Microsomes (154075)				
Objective	To determine the extent of nonspecific binding of AMG 510, M10, M18, and M24 in human liver microsomes (0.1 or 1 mg/mL).				
GLP Compliance	Non-GLP				
Study System	Human liver microsomes, in vitro				
Method	AMG 510 (1, 5, 20, and 50 μM), M10 (1, 5, 20, and 50 μM), M18 (1, 5, 20, and 50 μM), or M24 (1, 5, 20, and 50 μM) was centrifuged at 350,000 g at 37°C for 3 hours in human liver microsomes (0.1 or 1 mg/mL). The nonspecific binding in human liver microsomes was determined by an ultracentrifugation method. AMG 510, M10, M18 and M24 concentrations were determined by an LC-MS/MS method.				
Results		Mean f_u in Human Liver Microsomes (0.1/1 mg/mL)			
	Conc (μM)	AMG 510	M10	M18	M24
	1	0.924/0.579	0.856/0.825	1.04/0.631	0.630/0.291
	5	0.848/0.621	0.899/0.551	0.771/0.746	0.757/0.153
	20	0.908/0.764	1.08/0.852	0.305/0.816	1.15/0.161
	50	0.906/0.760	1.03/0.837	0.135/0.327	0.843/0.602
	Mean	0.897/0.681	0.966/0.766	0.563/0.630	0.845/0.302

AMG 510 = sotorasib; AMG3368167 = M24; AMG3375854 = M10; AMG3413829 = M18, GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry

表 8C　その他の分布試験：In vitro透過性試験

被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	In Vitro Permeability Assessment of AMG 510 and Its Metabolite (AMG3368167) in MDCK Transwell Assay (150563)				
Objective	To evaluate in vitro permeability of AMG 510 and its metabolite AMG3368167 in MDCK transwell assay.				
GLP Compliance	Non-GLP				
Study System	In vitro				
Method	The apparent permeability of AMG 510 and its metabolite AMG3368167 was measured in MDCK cell monolayer grown on permeable supports at concentrations of 10 and 50 μM in the presence and absence of the P-gp inhibitor elacridar. Samples were incubated for two hours in a 37°C CO_2 incubator on a plate shaker. LC-MS/MS was used to quantify the test articles.				
Results		No P-gp Inhibitor		With P-gp Inhibitor	
		P_{app} AB x10^{-6} cm/s	MB (A to B) %	P_{app} AB x10^{-6} cm/s	MB (A to B) %
	AMG 510	5.67	89.2	11.2	90.0
	AMG3368167	25.6	82.6	27.7	83.6
	AMG 510 and its metabolite AMG3368167 were both determined to be highly permeable				

AMG 510 = sotorasib; A= apical; AMG3368167 = M24; B = basolateral; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; MB = mass balance; MDCK = Madin-Darby canine kidney cells; P_{app} = apparent permeability coefficient; P-gp = P-glycoprotein

表 8D　その他の分布試験：BCRPまたはP-gpの基質となるかの検討試験

被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	Assessment of AMG 510 and Its Metabolite AMG3368167 as a Substrate of Human BCRP and P-gp Mediated Transport (150540)				
Objective	To determine whether AMG 510 and AMG3368167 are substrates of human BCRP or P-gp transporters.				
GLP Compliance	Non-GLP				
Study System	In vitro				
Method	The transcellular transport assay was used to measure the vectoral transport of AMG 510 or AMG3368167 across a polarized monolayer of MDCK-II cells expressing P-gp or BCRP and compared with vector transfected control cells grown on permeable supports. The evaluation was conducted at two different concentrations of the test compounds – 0.1 and 1 μM, in the absence or presence of a reference inhibitor for each transporter. LC-MS/MS was used to quantify the test articles.				
Results	AMG 510 and its metabolite AMG3368167 were both determined to be highly permeable.				
		AMG 510 Conc (μM)	ER	Net ER	% Inhibition (based on Net ER)
	BCRP	0.1	4.60	1.73	ND
		1	3.26	1.26	ND
	Control for BCRP	0.1	2.66	-	-
		1	2.60	-	-
	P-gp	0.1	ND	ND	ND
		1	341	57.8	99.3
	Control for P-gp	0.1	ND	-	-
		1	5.91	-	-
	AMG 510 is likely a substrate of P-gp. AMG 510 is unlikely a substrate of BCRP.				

Footnotes are on the last page of the table.

表 8D　その他の分布試験：BCRPまたはP-gpの基質となるかの検討試験（続き）

被験物質：sotorasib

Study 150540 (continued) Results		AMG3368167 Conc (μM)	ER	Net ER	% Inhibition (based on Net ER)
	BCRP	0.1	1.58	1.51	ND
		1	1.53	1.67	ND
	Control for BCRP	0.1	1.05	-	-
		1	0.918	-	-
	P-gp	0.1	2.60	2.61	107
		1	1.89	2.19	96.7
	Control for P-gp	0.1	0.993	-	-
		1	0.860	-	-
			AMG3368167 is a substrate of P-gp. AMG3368167 is unlikely a subsrate of BCRP.		

Page 2 of 2

AMG 510 = sotorasib; AMG3368167 = M24; BCRP = breast cancer resistance protein; ER = efflux ratio; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; MDCK = Madin-Darby canine kidney cells; ND = not determined; P-gp = P-glycoprotein

表 9A　In vivoにおける代謝試験

被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	Pharmacokientics, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]-AMG 510 Following Oral Administration to Rats (152495)				
Species	Rat				
Strain or ethnicity	Sprague Dawley				
No. of animals/Sex	M: 19, 3 (BDC); F: 19				
Feeding condition	Fasted				
Formulation	20% Capitsol, pH 2.2, in reverse osmosis water				
Method of administration	Oral				
Dose/[^{14}C]-dose Analyte	60 mg/kg/approprimately 45 μCi ^{14}C by LSC; metabolite profiling and ID by LC-HRMS/MS				
Summary of Components in Rat Plasma					
Component	C_{max} (ng eq./g)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng eq. h/g)	% Total Radioactivity AUC_{0-t}
Designation	Male (60 mg/kg)				
AMG 510	9680	0.5	1.10	18000	20.7
M10	6590	0.5	0.651	10700	12.3
M24	1730	2	3.90	8440	9.67
M12	2250	0.5	0.731	3330	3.81
M22	236	1	NC	1160	1.32
M30	555	0.5	NC	547	0.627
M20	378	0.5	NC	492	0.564
M18	568	1	NC	396	0.454
M1	360	0.5	NC	NR	NC
M61	319	1	NC	NR	NC
M32*	84.6	8	NC	NR	NC
M54*	55.3	8	NC	NR	NC
M56	35.8	8	NC	NR	NC
M21	ND	NR	NC	NR	NC
Total Radioactivity	27700	0.5	25	87200	NA

Footnotes are on the last page of the table.

表 9A　In vivoにおける代謝試験（続き）

被験物質：sotorasib

Summary of Components in Rat Plasma					Study 152495
Component	C_{max} (ng eq./g)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng eq. h/g)	% Total Radioactivity AUC_{0-t}
Designation	Female (60 mg/kg)				
M10	10800	0.5	0.908	19700	18.4
AMG 510	13200	0.5	1.02	17900	16.7
M24	1700	0.5	3.48	9340	8.74
M12	5900	0.25	0.919	9140	8.56
M56	310	8	NC	1500	1.41
M20	790	1	NC	1010	0.950
M30	839	0.5	NC	967	0.906
M18	375	0.5	NC	323	0.302
M61	116	1	NC	NR	NC
M21	46.7	8	NC	NR	NC
M22	46.7	8	NC	NR	NC
M32*	19.2	8	NC	NR	NC
M1	ND	NR	NC	NR	NC
M54*	ND	NR	NC	NR	NC
Total Radioactivity	37200	0.5	18.3	107000	NA

Footnotes are on the last page of the table.

表 9A　In vivoにおける代謝試験（続き）

被験物質：sotorasib

Summary of Components in Rat Urine			Study 152495
	Percent of Radioactive Dose		
Component	Group 4		Group 5
Designation	Male	Female	Male (BDC)
AMG 510	0.572	1.13	3.44
M20	0.330	0.906	0.326
M4/M10/M11	0.283	0.403	0.385
M18	0.0931	0.178	0.0853
M30	0.182	0.154	0.187
M38*	0.198	0.0949	0.0962
M50*	0.0174	0.0751	ND
M61	0.318	0.0554	0.513
M40*	0.0659	0.0514	0.0478
M49*	ND	0.0475	ND
M41*	0.0486	0.0435	ND
M56	ND	0.0435	ND
M39*	0.035	0.0395	0.0697
M33*	0.0523	ND	0.0853
M35*	0.0408	ND	ND
M36*	0.0486	ND	0.0639
M44*	0.0367	ND	ND
M9	0.0292	ND	0.0749
M53*	ND	ND	0.0639
Total % Dose Excreted:	2.56	3.68	5.89

Footnotes are on the last page of the table.

表 9A　In vivoにおける代謝試験（続き）

被験物質：sotorasib

Summary of Components in Rat Bile	Study 152495
	Percent of Radioactive Dose
Component	Group 5
Designation	Male (BDC)
M20	12.8
M12	10.3
M10	7.81
M30	3.91
M37	3.07
M4/M48	2.79
M3	2.68
M61	2.31
M16	1.85
M29	1.70
M31	1.28
M46*	0.986
M47*	0.960
M34*	0.934
M33*	0.901
M38*	0.882
M45*	0.798
Total % Dose Excreted:	64.2

Footnotes are on the last page of the table.

表 9A　In vivoにおける代謝試験（続き）

被験物質：sotorasib

Summary of Components in Rat Feces			Study 152495
	Percent of Radioactive Dose		
Component	Group 4		Group 5
Designation	Male	Female	Male (BDC)
M60	4.80	13.0	0.305
AMG 510	5.69	11.1	6.73
M18	9.98	7.41	0.588
M22	8.36	6.82	ND
M20	5.69	6.31	ND
M56	2.39	5.95	0.269
M9	7.97	4.30	ND
M10/M11	4.11	3.40	0.213
M6	4.19	2.88	ND
M59	1.42	1.86	ND
M52	3.18	1.76	ND
M21	1.00	1.76	2.09
M51	0.675	1.32	ND
M16	1.13	0.829	ND
M55	0.528	0.829	ND
M57/M58	1.08	0.711	ND
M43*	0.821	0.561	ND
M42	1.31	0.537	ND
M19	1.24	ND	ND
Total % Dose Excreted:	80.9	74.3	13.6

Page 5 of 5

AMG 510 = sotorasib; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from 0 to the time of last quantifiable concentration; BDC = bile duct cannulated; C_{max} = maximum observed concentration; eq. = equivalents [^{14}C]-AMG 510; hr = hour; NA = not applicable; NC = not calculated due to less than three measurable concentrations after C_{max}; ND = peak not detected; NR = not reported due to less than three measurable concentrations; T_{max} = Time of maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life

* Unknown metabolite

表 9B　In vivoにおける代謝試験

被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	Pharmacokinetics, Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]-AMG 510 Following Oral Administration to Dogs (153304)							
Species	Dog							
Strain or ethnicity	Beagle							
No. of animals/Sex	M: 3; F: 3							
Feeding condition	Fasted							
Formulation	2% HPMC, 1% Tween 80 in reverse osmosis, pH 2.4							
Method of administration	Oral							
Dose/[^{14}C]-dose	500 mg/kg/approximately 38 μCi/mg							
Analyte	^{14}C by LC-MS radiochromotography; LC-HRMS/MS							
	Sampling Time/Period	% of total radioactivity AUC_{0-t} (plasma) or administered dose (urine and feces)							
Sample	(hr)	AMG 510	M10/M48	M24	M12	M67	M30	M13	% Total dose excreted
M: Plasma	0 - 168	6.65	64.4	21.3	3.48	3.05	2.83	ND	NA
M: Urine[a]	0 - 168	6.93	1.37	0.308	ND	ND	0.0123	0.0439	8.26
M: Urine[b]		0.0575	0.0870	ND	ND	ND	ND	0.00239	0.205
M: Feces	0 - 168	99.5	1.01	ND	ND	ND	ND	ND	89.3
F: Plasma	0 - 168	9.22	60.2	20.2	6.19	ND	7.49	1.69	NA
F: Urine	0 - 168	0.0506	1.86	ND	ND	ND	0.0382	0.0650	2.08
F: Feces	0 - 168	103	3.82	ND	ND	ND	ND	ND	92.1

Footnotes are on the last page of the table.

表 9B　In vivoにおける代謝試験（続き）

被験物質：sotorasib

		% of total radioactivity AUC_{0-t} (plasma) or administered dose (urine and feces) Study 153304							
Sample	Sampling Time/Period (hr)	M22	M37	M60/M70	M65	M66	M68	M69	% Total dose excreted
M: Plasma	0 - 168	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA
M: Urine[a]	0 - 168	ND	0.0281	ND	ND	ND	ND	ND	8.26
M: Urine[b]		ND	0.00900	ND	0.00375	0.00262	0.00695	0.00569	0.205
M: Feces	0 - 168	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	89.3
F: Plasma	0 - 168	1.24	0.399	ND	ND	ND	ND	ND	NA
F: Urine	0 - 168	ND	0.211	ND	0.0207	ND	0.0254	ND	2.08
F: Feces	0 - 168	1.27	ND	1.57	ND	ND	ND	ND	92.1

AMG 510 = sotorasib; AUC_{0-t} = Area under the concentration-time curve from 0 to the time of last quantifiable concentration; eq. = Equivalents ^{14}C-AMG 510; F = female; hr = hour; M = male; NA = not applicable; ND = peak not detected

[a] Samples collected from Animal D0001 and seprated due to potential contamination due to emesis

[b] Samples collected from Animals D0002 and D0003

表 9C　In vivoにおける代謝試験

被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	Type of Study/ Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
Peak Area Ratios for AMG 510 and Identified Human metabolites in Matrix-normalized Rat, Dog, and Human Plasma Samples (153303)	In vitro/ Non-GLP	Rat, dog, and human plasma	To evaluate the in vitro metabolism of AMG 510 in circulating metabolites	Plasma samples were obtained from male and female rats, dogs, or human. Samples at predose, were pooled by sex (for rat only) and time point, including equal volumes of each sample within a pool. Samples were further pooled by sex to generate two 0- to 24-hour AUC-representative pooled samples (rats), two 0- to 12-hour AUC-representative pooled samples (dogs), or two 0- to 6-hour AUC-representative pooled samples (human) by using a time-weighted pooling method.	Overall, the data presented in the mixed matrix experiments indicate that AMG 510 underwent oxidative N-dealkylation, glutathione conjugation, oxidation, and to a lesser extent, hydrogenation, lysine conjugation, and glucuronide conjugation in human subjects. Prominent human metabolites M10 and M24 showed adequate exposures in dog and female rat plasma, wheras minor metabolites M18 and trace metabolite M63 were disproportionate in humans compared with mixed matrix-normalized rat and dog plasma. All remaining human metabolites greater than 0.5% of total integrated peak area indicated adequate exposure margins in rats or dogs after oral doses of AMG 510.

Footnotes are on the last page of the table.

表 9C　In vivoにおける代謝試験（続き）

被験物質：sotorasib

Pooled Exposure Ratios			Study 153303
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley	Dog/Beagle	Human
Source of Samples (Study Number)	152458	150433	20170543
GLP Compliance	GLP	GLP	non-GLP
n/sex	4/M, 4F	3/M	5
Feeding Condition	fed	fed	fed
Formulation/ Vehicle	1% Tween 80, 2% HPMC	1% Tween 80, 2% HPMC, pH 2.4	Tablet
Method of Admin.	PO (27 days)	PO (90 days)	PO (8 days)
Assay	LC-HRMS/MS	LC-HRMS/MS	LC-HRMS/MS
Sample	plasma	plasma	plasma
	Peak Area Exposure Ratio [a]		
Component Designation	Male Rat:Human	Female Rat:Human	Dog:Human
M37	NC	NC	2.43
M62	NC	0.260	5.82
M63	0.00	NC	0.00
M48	0.150	0.0572	0.586
M30	0.255	0.564	5.92
M4	4.01	3.94	NC
M10	0.376	0.677	3.43
M12	18.5	32.0	36.2
M13	2.06	2.25	25.1
M64	NC	NC	2.80
M18	NC	0.0493	NC
M22	0.396	1.15	22.1
AMG 510	0.474	0.919	0.306
M21	0.732	0.923	0.174
M24	2.19	2.87	10.5

AMG 510 = sotorasib; AUC = area under the plasma concentration versus time curve; F = female; GLP = good laboratory practice; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; LC-HRMS/MS = liquid chromotagraphy-high resolution mass spectroscopy/mass spectroscopy; M = male; NC = Not calculated due to peak area being below the limit of quantitation (1.00×10^6 peak area count and 0.5% of total integrated peak area); PO = oral.

[a] Peak area ratio = normalized preclinical plasma peak area exposure/normalized human plasma peak area exposure.

表 10A　In vitroにおける代謝試験

被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	Type of Study/ Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
Characterization of In Vitro Metabolites of AMG 510 Formed in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Hepatic Microsomes and Hepatocyte (150531)	In vitro/ Non-GLP	Mouse, rat, dog, monkey and human liver microsomes and hepatocytes	To evaluate the in vitro metabolism of AMG 510 in liver microsomes and hepatocytes	AMG 510 (10 μM) was incubated with liver microsomes and hepatocytes at 37°C. Incubations were quenched with acetonitriles and metabolites were identified by LC-HRMS/MS analysis.	The metabolites forms by human hepatic microsomes and hepatocytes were also produced by hepatic microsomes and hepatocytes from rat and dog, the species used in multiple-dose toxicology studies. No unique human metabolites were observed in vitro.

		% of total HRMS response									
Sample	Species	AMG 510	M6	M8	M9	M14	M17	M18	M22	M23	M24
Liver Microsomes	Mouse	76.5	2.6	1.1	3.8	Trace	Trace	2.4	1.7	2.1	9.4
	Rat	77.3	Trace	1.5	7.1	Trace	Trace	11.4	Trace	Trace	Trace
	Dog	89.0	Trace	Trace	1.3	Trace	Trace	1.9	Trace	Trace	6.4
	Monkey	33.3	10.7	1.8	15.9	1.1	2.4	9.8	4.2	Trace	18.4
	Human	77.1	Trace	Trace	4.2	Trace	Trace	9.9	Trace	Trace	6.7

		% of total HRMS response											
Sample	Species	AMG 510	M1	M2	M5	M7	M9	M10	M12	M13	M16	M18	M24
Heptaocytes	Mouse	36.5	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace	2.5	57.5	Trace	Trace	Trace	1.2
	Rat	19.0	1.8	Trace	3.1	Trace	Trace	2.6	71.1	Trace	Trace	Trace	Trace
	Dog	21.9	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace	12.1	59.6	Trace	Trace	Trace	3.3
	Monkey	49.7	Trace	1.1	1.1	2.1	3.3	6.8	3.4	2.9	6.1	14.0	6.6
	Human	66.2	Trace	3.0	Trace	Trace	3.9	9.9	1.3	Trace	Trace	7.9	5.3

AMG 510 = sotorasib; HRMS = high resolution mass spectrometry; LC-HRMS = liquid chromatography tanden high resolution mass spectromtery

表 10B　In vitroにおける代謝試験

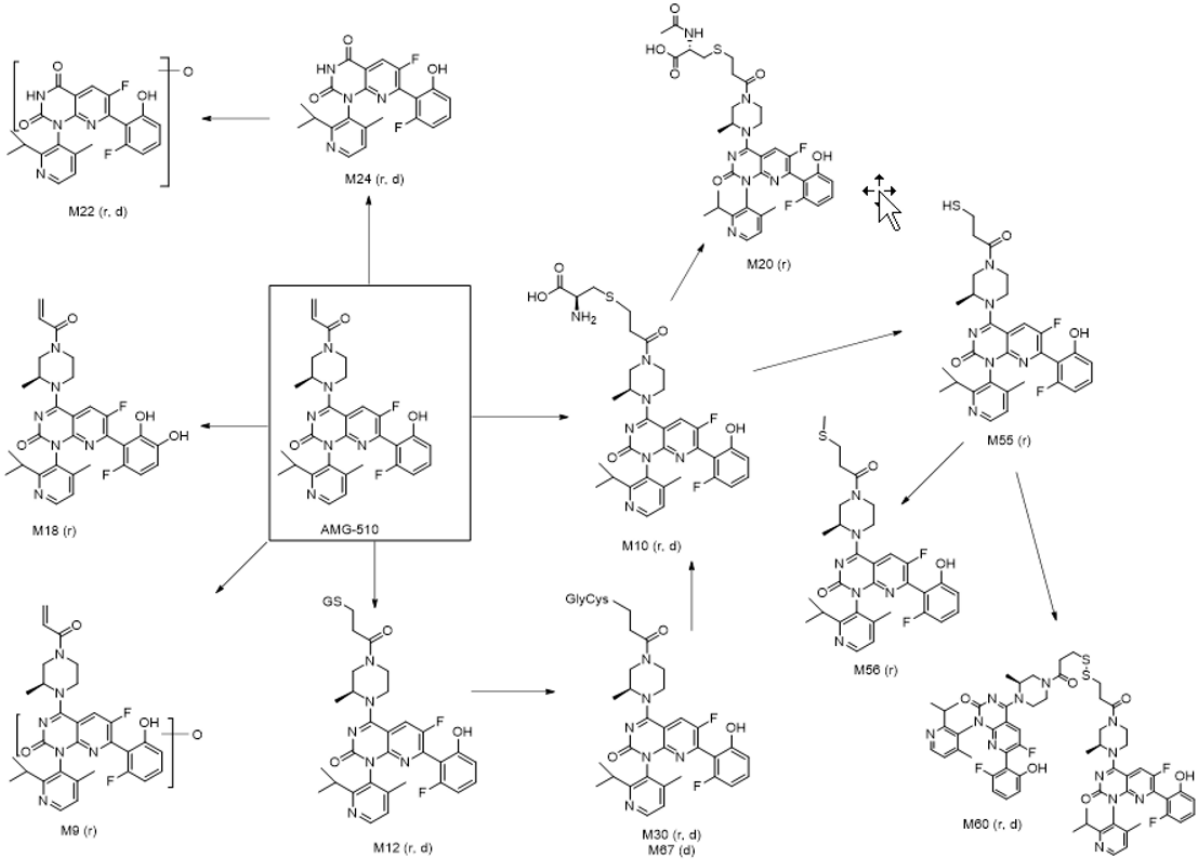
被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	Type of Study/ Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
Identification of the Major Enzymes Involved in the In Vitro Metabolism of AMG 510 (150537)	In vitro/ Non-GLP	Pooled human liver microsomal fractions, human recombinant CYP enzymes	To identify the enzymes responsible for the metabolism of AMG 510 in vitro.	AMG 510 (0.5 μM) was incubated in NADPH-activated pooled human liver microsomal fractions (1 mg/mL), in the presence of selective chemical inhibitors or selective inhibitory antibodies. AMG 510 (0.5 μM) was incubated with individual recombinant CYP enzymes. AMG 510 was quantified using a LC-MS/MS assay.	43% of AMG 510 remained when incubated with recombinant CYP2C8 comapred to controls. 7% of AMG 510 remained compared to controls when incubated with recombinant CYP3A4. 64% of AMG 510 remained compared to controls when incubated with recombinant CYP3A5. >90% of AMG 510 remained compared to controls when incubated with recombinant CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2J2, FMO1, FMO3, FMO5, or AO. CYP3A4 and CYP3A5 were predominantly responsible for AMG3368167 formation.
In Vitro Charaterization of the Glutathione Conjugation of AMG 510 (154076)	In vitro/ Non-GLP	Human liver cytosol and S9 fractions and human recombinant GSTs	To evaluate the in vitro conjugation of AMG 510 in human cytosol and S9 fractions and human ecombinant GSTs	AMG 510 (50 μM) was incubated with human hepatic cytosol and S9 fractions (and controls containing buffer and GSH only) and recombinant human GSTs at 37°C. Incubations were quenched and metabolites were identified by LC-HRMS/MS analysis.	In vitro studies using recombinant enzymes demonstrate that glutathione conjugate M12 was primarily formed though non-enzymatic (Michael addition) conjugation. In vitro studies using human liver cytosol or S9 fractions confirmed that M12 was primarily formed through non-enzymatic conjugation.

AMG 510 = sotorasib; AMG3368167 = M24; AO = aldehyde oxidase; CYP = cytochrome P450; FMO = flavin-containing monooxygenase; GLP = Good Laboratory Practice; GSH = glutathione; GST = glutathinone-S-transferase; LC-HRMS/MS = liquid chromatography-high resolution mass spectrometry; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NADPH = β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

図 1　推定される生体内変換経路

被験物質：sotorasib



AMG 510 = sotorasib; d = dog; r = rat. Source: Study 152495, Study 153304

表 11A　薬物代謝酵素の誘導／阻害に関する試験

被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	Type of Study/ Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
Evaluation of AMG 510 and AMG3368167 as Inducers of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 in Primary Human Hepatocytes (150536)	In vitro/ Non-GLP	Human hepatocytes	To determine the potential for AMG 510 and AMG3368167 to induce human CYP isoforms CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 using primary human hepatocytes	Cryopreserved primary human hepatocytes (n = 3) were treated with positive controls (omeprazole, phenobarbital or rifampicin), or test articles AMG 510 (0.0005 – 30 μM) or AMG3368617 (0.0005 – 30 μM) for 72 hours. Induction of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 was assessed by measuring mRNA using bDNA technology. Concentrations of AMG 510 and AMG3368167 as well as cell viability were assessed under the conditions of the induction assay using LC-MS/MS quantitation and the MTT assay, respectively.	Concentration dependent increases (≥ 100% above vehicle control or >20% of the positive control response) of CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 mRNA were observed at AMG 510 concentrations of 0.37, 0.37, 0.37, 0.12 and 0.12 μM, respectively). Accordingly, AMG 510 is concluded to be an in vitro inducer of these five CYP enzymes in primary human hepatocytes. Concentration dependent increases (≥ 100% above vehicle control or >20% of the positive control response) of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 mRNA were observed at AMG3368167 concentrations of 20, 1.1, 0.12, 1.1, 1.1, and 0.041 μM, respectively). Accordingly, AMG3368167 is concluded to be an in vitro inducer of these six CYP enzymes in primary human hepatocytes

AMG 510 = sotorasib; AMG3368167 = M24; bDNA = branched deoxyribonucleic acid; CYP = cytochrome P450; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; GLP = Good Laboratory Practice; mRNA = messenger ribonucleic acid; MTT = 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide

表 11B　薬物代謝酵素の誘導／阻害に関する試験

被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	Type of Study/ Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
Evaluation of the Inhibitory Potential of AMG 510 and AMG3368167 Against Eight Principal Human Cytochrome P450 Isozymes Using Human Hepatic Microsomes (150535)	In vitro/ Non-GLP	Human liver microsomes	To evaluate the inhibitory potential and time-dependent inhibitory potential of AMG 510 and AMG3368167 against eight human hepatic CYP isozymes	AMG 510 (0 to 100 μM), AMG3368167 (0 to 100 μM), or positive controls were co-incubated with CYP isoform specific probe substrates in the presence of human liver microsomes. The metabolism of each probe substrate was measured by LC-MS/MS. In cases where an estimated IC_{50} < 50 μM, experiments were used to estimate K_i using similar conditions. AMG 510 (10 μM), AMG3368167 (10 μM), or positive controls were incubated with in the presence of human liver microsomes. After 0 min or 30 min in the primary incubation, an aliquot was removed from the primary incubation and added to a secondary incubation containing CYP selective probe substrate. Analytes were measured my LC-MS/MS.	AMG 510 was characterized as an inhibitor of CYP2C8 (IC_{50} = 42.5 μM; K_i = 25.6 μM), CYP2D6 (IC_{50} = 34.2 μM; K_i = 18.2 μM) and CYP3A (IC_{50} = 2.63 μM; K_i = 4.82 μM). AMG 510 did not reversibly inhibit the catalytic activity of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2E1 (IC_{50} > 100 μM). AMG 510 inhibited CYP3A in a time-dependent manner. K_I and k_{inact} were estimated to be 1.92 μM and 0.016 min^{-1}, respectively. AMG 510 did not exhibit time-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or CYP2E1 (< 10% loss of control activity after 30 minutes pre-incubation with 10 μM AMG 510).

Footnotes are on the last page of the table.

表 11B　薬物代謝酵素の誘導／阻害に関する試験（続き）

被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	Type of Study/ Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
Evaluation of the Inhibitory Potential of AMG 510 and AMG3368167 Against Eight Principal Human Cytochrome P450 Isozymes Using Human Hepatic Microsomes (150535, continued)	In vitro/ Non-GLP	Human liver microsomes	To evaluate the inhibitory potential and time-dependent inhibitory potential of AMG 510 and AMG3368167 against eight human hepatic CYP isozymes	AMG 510 (0 to 100 μM), AMG3368167 (0 to 100 μM), or positive controls were co-incubated with CYP isoform specific probe substrates in the presence of human liver microsomes. The metabolism of each probe substrate was measured by LC-MS/MS. In cases where an estimated IC_{50} < 50 μM, experiments were used to estimate K_i using similar conditions. AMG 510 (10 μM), AMG3368167 (10 μM), or positive controls were incubated with in the presence of human liver microsomes. After 0 min or 30 min in the primary incubation, an aliquot was removed from the primary incubation and added to a secondary incubation containing CYP selective probe substrate. Analytes were measured my LC-MS/MS.	AMG3368167 was characterized as an inhibitor of CYP2B6 (IC_{50} = 25.1 μM; K_i = 22.0 μM), CYP2C8 (IC_{50} = 10.4 μM; K_i = 10.1 μM), CYP2C9 (IC_{50} = 5.84 μM; K_i = 4.47 μM), CYP2C19 (K_i = 36.3 μM), CYP2D6 (K_i = 51.9 μM) and CYP3A (IC_{50} = 11.5 μM; K_i = 14.5 μM). AMG3368167 did not reversibly inhibit the catalytic activity of CYP1A2, or CYP2E1 (IC_{50} > 100 μM). AMG3368167 inhibited CYP3A in a time-dependent manner. K_I and k_{inact} were estimated to be 32.7 μM and 0.010 min^{-1}, respectively. AMG3368167 did not exhibit time-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or CYP2E1 (< 10% loss of control activity after 30 minutes pre-incubation with 10 μM AMG3368167).

AMG 510 = sotorasib; AMG3368167 = M24; CYP = cytochrome P450; GLP = Good Laboratory Practice; IC_{50} = concentration at which 50% inhibition is observed; K_i = reversible inhibition constant; K_I = inactivator concentration that supports half the maximal rate of inactivation; k_{inact} = rate constant for maximal inactivation ; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry

表 11C　薬物代謝酵素の誘導／阻害に関する試験

被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	Type of Study/ Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
Assessment of AMG 510 and Its Metabolite AMG3368167 as Inhibitors of Human BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, and OATP1B3 Mediated Transport. (150539)	In vitro/ non-GLP	Polarized monolayers of BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 or OATP1B3-expressing MDCK-II cells grown on permeable supports	To evaluate the inhibitory potential of AMG 510 and its metabolite AMG3368167 against transport mediated by human BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 or OATP1B3.	Cell-based in vitro experiments, using selective probe substrates, in the presence of AMG 510 or its metabolite AMG3368167 against the various transporter proteins at concentrations of 0.1 to 100 μM, (1 to 200 μM for the inhibition assessment of BCRP and P-gp). For ABC transporters, the transcellular transport assay was used to measure the vectorial transport of probe substrate across a polarized monolayer of MDCK-II cells expressing BCRP or P-gp grown on permeable supports. For SLC transporters, the uptake accumulation of probe substrates by MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3, was measured in a polarized monolayer of MDCK-II cells expressing the transporter of interest or a control vector grown on permeable supports. Probe substrates were quantified using radiometric detection.	AMG 510 was in vitro inhibitor of OAT1 (IC_{50} = 64.7 μM), OAT3 (IC_{50} = 42.8 μM), OCT1 (IC_{50} = 58.3 μM), OATP1B1 (IC_{50} = 29.3 μM), OATP1B3 (IC_{50} = 54.2 μM), MATE1 (IC_{50} = 0.440 μM), MATE2-K (IC_{50} = 2.39 μM), BCRP (IC_{50} = 120 μM) and P-gp (IC_{50} = 60.2 μM). AMG 510 was not an inhibitor of OCT2. AMG3368167 was in vitro inhibitor of OAT1 (IC_{50} = 10.2 μM), OAT3 (IC_{50} = 5.28 μM), OATP1B1 (IC_{50} = 6.63 μM), OATP1B3 (IC_{50} = 31.8 μM), MATE1 (IC_{50} = 0.632 μM), MATE2-K (IC_{50} = 81.2 μM), BCRP (IC_{50} = 72.7 μM) and P-gp (IC_{50} = 41.1 μM). AMG3368167 was not an inhibitor of OCT1 or OCT2.

AMG 510 = sotorasib; ABC = ATP-binding cassette; AMG3368167 = M24; GLP = Good Laboratory Practice; IC_{50} = inhibitor concentration at 50% of maximal; MDCKII = Madin-Darby Canine Kidney II cells; P-gp = P-glycoprotein; BCRP = breast cancer resistance protein; MATE = multidrug and toxin extrusion; OAT = organic anion transporter; OCT = organic cation transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; SLC = solute carrier

表 11D　薬物代謝酵素の誘導／阻害に関する試験

被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	Type of Study/ Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
Assessment of AMG 3375854 and AMG 3413829 as Inhibitors of Human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP and P-gp Mediated Transport. (153425)	In vitro/ non-GLP	Polarized monolayers of BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 or OATP1B3-expressing MDCK-II cells grown on permeable supports	To evaluate the inhibitory potential of AMG3375854 and AMG3413829 against transport mediated by human BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 or OATP1B3.	Cell-based in vitro experiments, using selective probe substrates, in the presence of AMG3375854 or AMG3413829 against the various transporter proteins at concentrations of 0.1 to 100 μM. For ABC transporters, the transcellular transport assay was used to measure the vectorial transport of probe substrate across a polarized monolayer of MDCK-II cells expressing BCRP or P-gp grown on permeable supports. For SLC transporters, the uptake accumulation of probe substrates by MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3, was measured in a polarized monolayer of MDCK-II cells expressing the transporter of interest or a control vector grown on permeable supports. The probe substrates were quantified using radiometric detection.	AMG3375854 was in vitro inhibitor of OAT3 (IC_{50} = 32.6 μM), MATE1 (IC_{50} = 46.6 μM), MATE2-K (IC_{50} = 18.5 μM), AMG3375854 was not an inhibitor of OAT1, OCT1, OCT2, OATP1B1, OTP1B3, BCRP, or P-gp. AMG3413829 was in vitro inhibitor of OAT1 (IC_{50} = 76.2 μM), OAT3 (IC_{50} = 5.86 μM), OCT1 (IC_{50} = 12.7 μM), OATP1B1 (IC_{50} = 11.6 μM), OATP1B3 (IC_{50} = 17.9 μM), MATE1 (IC_{50} = 7.53 μM), and MATE2-K (IC_{50} = 21.3 μM). AMG3413829 was not an inhibitor of OCT2, BCRP, or P-gp.

AMG 510 = sotorasib; ABC = ATP-binding cassette; AMG3375854 = M10; AMG3413829 = M18; GLP = Good Laboratory Practice; IC_{50} = inhibitor concentration at 50% of maximal; MDCKII = Madin-Darby Canine Kidney II cells; P-gp = P-glycoprotein; BCRP = breast cancer resistance protein; MATE = multidrug and toxin extrusion; OAT = organic anion transporter; OCT = organic cation transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; SLC = solute carrier

表 11E　薬物代謝酵素の誘導／阻害に関する試験

被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	Type of Study/ Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
Determine of the Inhibition of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A by AMG 3375854 and AMG 3413829 in Human Liver Microsomes (153423)	In vitro/ Non-GLP	Human liver microsomes	To evaluate the inhibitory potential and time-dependent inhibitory potential of AMG3375854 and AMG3413829 against seven human hepatic CYP isozymes	AMG3375854 (0064 to 88 μM), AMG3413829 (0.055 to 75 μM), or positive controls were co-incubated with CYP isoform specific probe substrates in the presence of human liver microsomes. AMG3375854 (0064 to 88 μM), AMG3413829 (0.055 to 75 μM), or positive controls were preincubated for 30 min in the presence of human liver microsomes and NADPH to determine whether time-dependent inhibition was present. The metabolism of each probe substrate was measured by LC-MS/MS.	AMG3375854 did not exhibit reversible or time-dependent inhibition of the seven CYPs tested. AMG3413829 inhibited CYP2C8 (IC_{50} = 68.11 μM) and CYP3A (IC_{50} = 26.68 μM); AMG3413829 was also a time-dependent inhibitor of CYP3A, with an IC_{50} shift of 4.15.

AMG 510 = sotorasib; AMG3375854 = M10; AMG3413829 = M18; CYP = cytochrome P450; GLP = Good Laboratory Practice; IC_{50} = inhibitor concentration at 50% of maximal

表 11F　薬物代謝酵素の誘導／阻害に関する試験

被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	Type of Study/ Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
An In Vitro Evaluation of the Effect of AMG3375854 and AMG3413829 on mRNA Levels and Enzymatic Activity of Cythochrome P450 Genes in Cultured Human hepatocytes (153424)	In vitro/ Non-GLP	Cryopreserved human hepatocytes	To determine the potential for AMG3375854 and AMG3413829 to induce human CYP isoforms CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 using primary human hepatocytes	Cryopreserved primary human hepatocytes (n = 3) were treated with positive controls (omeprazole, phenobarbital or rifampicin), or test articles AMG3375854 and AMG3413829 for 48 hours. Induction of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 was assessed by measuring mRNA using bDNA technology. Concentrations of AMG3375854 and AMG3413829 as well as cell viability were assessed under the conditions of the induction assay using LC-MS/MS quantitation and the MTT assay, respectively.	Metabolite M10 (AMG3375854) showed the potential to induce CYP2B6 in two of the three hepatocyte donors tested, with respective EC_{50} and E_{max} values of 30.4 to 34.7 μM and 2.55 to 2.74-fold. Metabolite M18 (AMG3413829) showed the potential to induce CYP2B6 in one donor only, with respective EC_{50} and E_{max} values of 11.1 μM and 2.25-fold. M10 showed the potential to induce CYP3A4 in all three hepatocyte donors, with respective EC_{50} and E_{max} values of 31.8 to 36.0 μM and 14.1 to 36.3-fold. M18 also showed the potential to induce CYP3A4 in all three hepatocyte donors, with respective EC_{50} and E_{max} values of 10.4 to 14.0 μM and 3.59 to 6.65-fold.

Footnotes are on the last page of the table.

表 11F　薬物代謝酵素の誘導／阻害に関する試験（続き）

被験物質：sotorasib

Study Title (Number)	Type of Study/ Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
An In Vitro Evaluation of the Effect of AMG3375854 and AMG3413829 on mRNA Levels and Enzymatic Activity of Cythochrome P450 Genes in Cultured Human hepatocytes (153424, continued)					M10 showed the potential to induce CYP2C8 in all three hepatocyte donors, with respective EC_{50} and E_{max} values of 35.3 to 39.4 μM and 3.15 to 4.99-fold. M10 showed the potential to induce CYP2C9 in one hepatocyte donor, with respective EC_{50} and E_{max} values of 35.1 μM and 3.16-fold. Neither M10 or M18 showed the potential to induce CYP1A2 or CYP2C19 in any hepatocyte donor tested. M18 also showed no potential to induce CYP2C8 or CYP2C9 in any hepatocyte donor tested.

AMG 510 = sotorasib; AMG3375854 = M10; AMG3413829 = M18; CYP = cytochrome P450; EC_{50} = concentration at 50% of maximal fold induction; E_{max} = maximal fold induction; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; mRNA = messenger ribonucleic acid; MTT = 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromi

表 12　排泄

被験物質：sotorasib

Study Number	152495	152495	152495	124686	124686	153304	153304
Species	Rat	Rat	Rat	Rat	Rat	Dog	Dog
Strain or ethnicity	SD	SD	SD	SD	SD	Beagle	Beagle
No. of animals/sex	3M (intact)	3F (intact)	3M (BDC)	4M (BDC)	4M (BDC)	3F	3M
Feeding condition	Fasted	Fasted	Fasted	Fed	Fed	Fasted	Fasted
Formulation/Vehicle	20% captisol, pH 2.26	20% captisol, pH 2.26	20% captisol, pH 2.26	100% DMSO	2% HMPC, 1% Tween 80	2% HMPC, 1% Tween 80, pH 2.40	
Method of administration	PO	PO	PO	IV	PO	PO	PO
Dose (mg/kg)/[^{14}C]-dose (μCi)	60/45	60/45	60/45	1	10	500/38.4	500/38.4
Analyte/Assay/structure ID	^{14}C by LSC	^{14}C by LSC	^{14}C by LSC	LC-MS/MS	LC-MS/MS	^{14}C by LSC	^{14}C by LSC
	Mean Cumulative Recovery (% of Administered [^{14}C] Dose)			Mean Cumulative Recovery		Mean Cumulative Recovery (% of Administered ^{14}C Dose)	
Time-period (hours)	0 - 168	0 - 168	0 - 120	0 - 24	0 - 24	0 - 168	0 - 168
Feces	82.1	75.3	14.6	0.86	1.8	92.7	89.6
Urine	2.77	3.98	6.17	1.6	0.30	2.17	3.05
Bile			66.3	1.4	0.15		
Cage rinse	0.821[a]	1.17[a]	0.888[b]			0.408[a]	0.755[a]
Cage wash	2.08	6.83	3.08			0.0440	0.121
Cage wipe	0.606	2.28	2.07			0.580	0.695
Carcas	1.21	2.02	2.04				
Vomitus							0.780
Total	89.6	91.6	95.2	3.9	2.2	96.1	95.1

[^{14}C] = carbon 14; BDC = bile duct cannulated; F = female; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; LSC = liquid scintiallation counting; M = male; SD = Sprague Dawley; PO = Oral

[a] 0-144 hours

[b] 0-96 hours

表 13　胆汁排泄

被験物質：sotorasib

Excretion into bile following a single [^{14}C]-sotorasib dose was assessed in a rat excretion study (152495; Table 5). 66.3% of the administered dose was excreted in bile.

表 14　薬物動態的相互作用

被験物質：sotorasib

In vitro assessments of drug-drug interactions were performed in studies 150535, 150536, 150539, 153423, 153424 and 153425; results are described under Induction and Inhibition of Drug-metabolizing Enzymes above.

表 15　その他の試験

被験物質：sotorasib

No other studies are ongoing at this time.