第 2 部　CTD の概要

一般名：テゼペルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.6.4　薬物動態試験の概要文
テゼペルマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
2.6.4.1 まとめ 6
2.6.4.2 分析法 7
2.6.4.2.1 非臨床試験で用いた分析法 7
2.6.4.2.1.1 カニクイザル血清中及び乳汁中テゼペルマブ濃度の測定 7
2.6.4.2.1.2 カニクイザル血清中 ADA 測定 8
2.6.4.2.1.3 中和抗体の測定 8
2.6.4.2.1.4 テゼペルマブ生物学的活性の測定 9
2.6.4.3 吸収 9
2.6.4.3.1 単回投与 9
2.6.4.3.1.1 カニクイザルにおけるテゼペルマブ単回 IV 又は SC 投与 PK 試験（試験 108662 及び試験 109742） 9
2.6.4.3.2 反復投与（トキシコキネティクス） 12
2.6.4.3.2.1 カニクイザルを用いたテゼペルマブの 1 カ月間反復 SC 投与毒性及び 4 カ月間回復性試験（試験 108823） 12
2.6.4.3.2.2 カニクイザルを用いたテゼペルマブの 1 カ月間反復 IV 投与毒性及び 4 カ月間回復性試験（試験 111874） 14
2.6.4.3.2.3 カニクイザルを用いたテゼペルマブの 3 カ月間反復 SC 投与毒性及び 5 カ月間回復性試験（試験 108448） 14
2.6.4.3.2.4 カニクイザルを用いたテゼペルマブの 6 カ月間 SC 及び IV 投与毒性並びに 5 カ月間回復性試験（試験 108824） 16
2.6.4.3.3 妊娠カニクイザルを用いたテゼペルマブの IV 投与による 6.5 カ月間の出生後評価を含む母動物、胚・胎児及び出生児毒性試験（試験 108825） 19
2.6.4.4 分布 23
2.6.4.5 代謝 23
2.6.4.6 排泄 23
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 23
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 23
2.6.4.9 考察及び結論 23
2.6.4.10 参考文献 24

表目次

表 1 テゼペルマブの PK 及び TK を評価した非臨床試験一覧 6

表 2　テゼペルマブをカニクイザルに単回 IV 及び SC 投与後の PK パラメータ（平均値[SD]、試験 109742 及び試験 108662）..... 11
表 3　テゼペルマブをカニクイザルに週 1 回反復 SC 投与したときの Day 1 及び Day 22 における TK パラメータ（雌雄合計、試験 108823）..... 13
表 4　テゼペルマブをカニクイザルに週 1 回反復 IV 投与したときの Day 1 及び Day 22 における TK パラメータ（雌雄合計、試験 111874）..... 14
表 5　テゼペルマブをカニクイザルに週 1 回反復 SC 投与したときの Day 1、Day 29 及び Day 85 における TK パラメータ（雌雄合計、試験 108448）..... 16
表 6　テゼペルマブをカニクイザルに週 1 回 6 カ月反復 SC 及び IV 投与したときの Day 1 及び Day 176 における TK パラメータ（雌雄合計、試験 108824）..... 18
表 7　妊娠カニクイザルを用いたテゼペルマブの IV 投与による 6.5 カ月間の出生後評価を含む母動物、胚・胎児及び出生児毒性試験における TK パラメータ（試験 108825）..... 21

図目次

図 1　テゼペルマブをカニクイザルに単回 IV 及び SC 投与後の血清中濃度推移（平均値+SD、試験 108662）..... 10
図 2　テゼペルマブをカニクイザルに単回 SC 投与後の血清中濃度推移（平均値+SD、試験 109742）..... 10
図 3　テゼペルマブをカニクイザルに週 1 回反復 SC 投与したときの Day 1、15 及び 22 における用量別の血清中濃度推移（平均値+SD、試験 108823）..... 13
図 4　テゼペルマブをカニクイザルに週 1 回反復 SC 投与したときの Day 1、Day 29 及び Day 85 における血清中濃度推移（平均値+SD、試験 108448）..... 15
図 5　テゼペルマブをカニクイザルに週 1 回 6 カ月反復 SC 及び IV 投与したときの血清中濃度推移（平均値+SD、試験 108824）..... 19

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
AUC	Area under the concentration-time curve：血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-96}	Area under the concentration-time curve from time time 0 to 96 hours：時間 0 から投与後 96 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-168}	Area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours：時間 0 から投与後 168 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	Area under the concentration-time curve from dosing extrapolated to infinity：時間 0 から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration：時間 0 から最終測定可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
BD	Birth Day：生後
CL	Systemic clearance：全身クリアランス
CL/F	Apparent systemic clearance：見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum serum concentration：最高血清中濃度
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
ECL	Electrochemiluminescence：電気化学発光
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GD	Gestation day：妊娠日数
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
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IV	Intravenous：静脈内
K_D	Equilibrium dissociation constant：平衡解離定数
LLOQ	Lower limit of quantitation：定量下限
mAb	Monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MSD	Meso scale discovery
NOAEL	No observable adverse effect level：無毒性量
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PPD	Postpartum Day：出産後
QC	Quality control：品質管理
RU	Relative unit：相対単位
SC	Subcutaneous：皮下
SD	Standard deviation：標準偏差
S/N	Signal to noise：シグナル・ノイズ（比）
$t_{1/2,z}$	Terminal half-life：消失半減期
TK	Toxicokinetics：トキシコキネティクス
t_{max}	Time to maximum serum concentration：最高血清中濃度到達時間
TPA	Tripropylamine：トリプロピルアミン

略語及び専門用語	用語の説明
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin：胸腺間質性リンパ球新生因子
TSLPR	Thymic Stromal Lymphopoietin Receptor：胸腺間質性リンパ球新生因子受容体
ULOQ	Upper limit of quantitation：定量上限

2.6.4.1 まとめ

テゼペルマブは、TSLP に結合するヒト IgG2λ の mAb であり、TSLP とヘテロ二量体 TSLP 受容体との相互作用を阻害する。

非臨床 PK 評価には、薬理学的に適切な動物モデルとして選択されているカニクイザルを用いた。テゼペルマブはヒト及びカニクイザルの TSLP に対してピコモル濃度の親和性（K_D 値はそれぞれ 15.8 pM 及び 32.2 pM）で結合し、ヒト及びカニクイザルの TSLP をナノモル未満の効力で中和する。テゼペルマブはマウス、ラット又はウサギの TSLP と交差反応を示さなかった。

カニクイザルにテゼペルマブを単回 SC 及び IV 投与した PK 試験で PK を評価した。また、カニクイザルに SC 及び IV 投与した 6 カ月間の反復投与毒性試験、並びに IV 投与した生殖発生毒性試験で TK を評価した。単回投与安全性薬理試験においても曝露量確認の血清中テゼペルマブ濃度を測定したが、曝露量確認は 1 測定時点のみのため、TK 評価は実施しなかった。

カニクイザルにテゼペルマブを単回 SC 投与後の PK は 0.1～50 mg/kg の検討用量で線形であった。SC 投与後の $t_{1/2,z}$ の平均値は 10～14 日、t_{max} 中央値は 3～4 日、5 mg/kg SC 投与後のバイオアベイラビリティは約 73%であった。カニクイザルを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験において、週 1 回 50 及び 300 mg/kg SC 投与後の曝露量は概ね用量比例的に増加し、雌雄間の曝露量（2 倍未満）に明らかな性差は認められなかった。

PK 及び TK を評価した非臨床試験一覧を表 1 に示す。

表 1　テゼペルマブの PK 及び TK を評価した非臨床試験一覧

Study Number (CRO Study Number)	Study Type	Species / ROA	Study Title	Testing Facility	GLP
108662 (027.037)	Single Dose PK	Cynomolgus monkey/ IV or SC	A Pharmacokinetic Study of AMG 157 in Male Cynomolgus Monkeys Following Single-Dose Intravenous or Subcutaneous Administration	[redacted] USA, [redacted], [redacted], USA	No
109742 (027.043)	Single Dose PK	Cynomolgus monkey/ SC	A Single-Dose Pharmacokinetic Study of AMG 157 in Naive Female Cynomolgus Monkeys Following Subcutaneous Dose Administration	[redacted] USA, [redacted], [redacted], USA	No
108823 (7555-615)	Repeat-dose toxicity	Cynomolgus monkey/ SC	1-Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys with a 4-Month Treatment-Free Phase	[redacted] Inc., [redacted], USA	Yes
111874 (8201951)	Repeat-dose toxicity	Cynomolgus monkey/ IV	1-Month Intravenous Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys with a 4-Month Treatment-Free Phase	[redacted] Inc., [redacted], USA	Yes
108448 (7555-726)	Repeat-dose toxicity	Cynomolgus monkey/ SC	3-Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys with a 5-Month Treatment-Free Phase	[redacted] Inc., [redacted], USA	Yes

表 1　テゼペルマブの PK 及び TK を評価した非臨床試験一覧

Study Number (CRO Study Number)	Study Type	Species / ROA	Study Title	Testing Facility	GLP
108824 (8213658)	Repeat-dose toxicity	Cynomolgus monkey/ IV or SC	6-Month Subcutaneous and Intravenous Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys with a 5-Month Treatment-Free Phase	[redacted] Inc. [redacted], [redacted], USA	Yes
108825 (FIA00558)	Reproductive and developmental toxicity	Cynomolgus monkey/ IV	Maternal, Embryo-Fetal, and Neonatal Toxicity Study of AMG 157 Administered by Intravenous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys with 6.5-Month Postnatal Evaluation	[redacted], [redacted], USA	Yes

AMG 157 = tezepelumab; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic; ROA = route of administration; SC = subcutaneous
Study Number = [redacted] Study Number

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　非臨床試験で用いた分析法

2.6.4.2.1.1　カニクイザル血清中及び乳汁中テゼペルマブ濃度の測定

カニクイザルの血清中テゼペルマブ濃度測定には ELISA 法を用いた。

試験 108662 ではサンドイッチ ELISA 法で定量し、LLOQ は 20 ng/mL、ULOQ は 1000 ng/mL であった。

試験 109742、試験 108823、試験 108448 及び試験 111874 ではブリッジング ELISA 法で定量した（測定法 MET-001651、バリデーション報告書 109569）。テゼペルマブに対する ADA を固相化したマイクロプレートでテゼペルマブを捕捉、西洋ワサビペルオキシダーゼと共役した特異的 ADA で検出、テトラメチルベンジジンで発色させた。標準試料及び QC 試料はカニクイザルのプール血清にテゼペルマブを添加して調製した。標準試料、マトリックスブランク、QC 試料及び測定試料の希釈倍率は 50 倍であった。LLOQ は 10 ng/mL、ULOQ は 800 ng/mL であり、-70 ℃で 666 日間の長期安定性を示した。

試験 108824 及び試験 108825 ではブリッジング ELISA 法で定量した（測定法 ICD351.1 v1.02、バリデーション報告書 HDU2）。カニクイザル血清（母動物及び乳児）及び乳汁におけるテゼペルマブ濃度の定量法は上記と概ね同じであった。LLOQ は 100 ng/mL、ULOQ は 5000 ng/mL であり、-70 ℃～-90 ℃ で 44 日間の長期安定性を示した。

カニクイザル血清中及び乳汁中テゼペルマブ濃度の定量法の詳細は第 4 部の各毒性試験報告書を参照。なお、カニクイザル血清中テゼペルマブ濃度の定量法は全試験で概ね同じであるため、試験間の結果解釈に及ぼす定量法の影響は限定的である。

2.6.4.2.1.2 カニクイザル血清中 ADA 測定

ADA 測定には MSD 社で確立された免疫測定法を用いた（測定法 MET-001928）。全試料のスクリーニングアッセイは免疫測定法で実施した。スクリーニングアッセイで閾値より高い値を示した試料について、テゼペルマブ非存在下又は存在下で再測定し、結合特異性を評価した。本測定法では、試料を酢酸で希釈し、ADA－薬物複合体の結合解離のため測定前にインキュベーションした。薬物抱合体（ビオチン化テゼペルマブ及びルテニル化テゼペルマブ）を酢酸希釈した血清試料及びトリス緩衝液と混合し、振とう・インキュベーションした。このプレインキュベーションで薬物抱合体と ADA が 2 か所の抗原結合部位で架橋を形成する。プレインキュベーション混合溶液をストレプトアビジンでコーティングした MSD プレートに添加した。ストレプトアビジンとビオチンの結合により ADA－薬物複合体をプレートに捕捉し、ルテニル化テゼペルマブをプレート表面に固定した。インキュベーション後、プレートを洗浄し、トリプロピルアミンを含む MSD read buffer T を添加した。加電圧によりルテニウムの化学反応に伴う発光が生じ、ECL シグナルが発生する。測定試料の ECL シグナルをコントロール試料（カニクイザル・プール血清）の ECL シグナルで除算し、S/N 比を算出した。S/N 比が閾値 1.09 以下の試料を陰性とし、S/N 比が 1.09 より高値を示した試料は特異性確認アッセイで再測定した。以下の基準の少なくとも 1 つに合致する試料は ADA 陽性と考えられた。

- S/N 比はテゼペルマブ非存在下で 1.09 より高く、テゼペルマブ存在下で 1.09 以下
- S/N 比はテゼペルマブ非存在下で 1.09 より高く、テゼペルマブ存在下で 50%超の低下

ADA 陽性試料では、特異性確認アッセイにおけるテゼペルマブ非存在下の S/N 比を報告した。各 ADA 陽性試料の S/N 比は、コントロール試料におけるバックグラウンドノイズ（N）に対する測定試料におけるシグナル（S）の倍数差とした。

本分析法のカニクイザル血清中ウサギ・ポリクローナル ADA の検出限度は 11 ng/mL であった。テゼペルマブ 25 ng/mL 及び 250 ng/mL 存在下で ADA をそれぞれ 50 ng/mL 及び 500 ng/mL 検出可能であった。

2.6.4.2.1.3 中和抗体の測定

中和抗体の測定には、非細胞ベースの受容体結合を利用したバリデーション済みの MSD バイオアッセイ法を用いた（測定法 MET-002198）。免疫測定で ADA 結合陽性を示した全試料をスクリーニングアッセイで評価した。スクリーニングアッセイで中和活性が認められた試料を特異性確認アッセイで再評価した。特異性確認アッセイでは、過剰量のテゼペルマブを添加し、過剰量のテゼペルマブ存在下でもスクリーニングアッセイで認められた中和活性があるかどうかを評価した。過剰量のテゼペルマブ添加により ECL シグナル低下の結果として中和活性が消失した場合、中和活性を特異的とみなし、テゼペルマブに対する中和抗体陽性とした。本分析法では、リコンビナント・ヒト TSLP 受容体キメラ（rhTSLPR/Fc キメラ）をコーティングした MSD プレートへのカニクイザル TSLP の結合を測定した。ビオチン化・抗 TSLP ポリクローナル抗体を用い、ストレプトアビジンとトリス（ビピリジン）ルテニウム（II）の共役後、リガンド・受容体複合体を検出した。MSD Sector Imager 6000 プレートリーダーを用い、read buffer T（TPA）の存在下、電極を接続したプレートに通電することで、電気的に酸化還元反応を誘導し、ルテニウム（捕捉した複合体）及び TPA の発光シグナルを誘導した。フォトダイオードで ECL シグナルを測定し、RU で定量評価した。テゼペルマブは TSLP と TSLP 受容体の結合を阻害し、ECL シグナルを低下させる。テゼペルマブの中和抗体がある血清試料では、TSLP と TSLP 受容体が反応し、ECL シグナルが高くなる。最終的な抗テゼペルマブ中和抗体の結果は以下の基準に従い決定した。

- 投与前試料で、スクリーニングアッセイの値（投与前の平均 RU をコントロール群の平均 RU で除した値）が 2.13 以上、かつ特異性確認アッセイの値が 2.13 未満の場合、陽性とした
- 投与後試料で、投与後／投与前の値（投与後の平均 RU を投与前の平均 RU で除した値）が 4.27 以上、かつ特異性確認アッセイにおける投与後／投与前の値が 4.27 未満の場合、陽性とした

カニクイザル血清中に過剰量のテゼペルマブ（73.24 ng/mL）存在下で、ウサギ・ポリクローナル ADA の検出限度は 2 µg/mL であった。

2.6.4.2.1.4 テゼペルマブ生物学的活性の測定

カニクイザル血清中のテゼペルマブの生物学的活性の測定には、バリデーション済みの細胞ベースのバイオアッセイ法を用いた（測定法 MET-002047）。本バイオアッセイ法には、BAF/HTR（BAF:HuTSLPR）細胞系、ヒトヘテロ二量体 TSLP 受容体の機能を導入したマウス pro-B 細胞系を用いた。BAF/HTR 細胞は TSLP に反応して増殖する。細胞増殖は細胞 ATP 含量及び生存細胞数で測定可能である。テゼペルマブは、TSLP に対するヒト IgG2 抗体であり、TSLP 誘導の細胞増殖を阻害するため、生存細胞数は減少し、細胞 ATP 含量は低下する。細胞増殖の測定には、ATP 測定にルシフェラーゼを利用する Promega CellTiter-Glo™ Luminescent Cell Viability Assay を用いた。

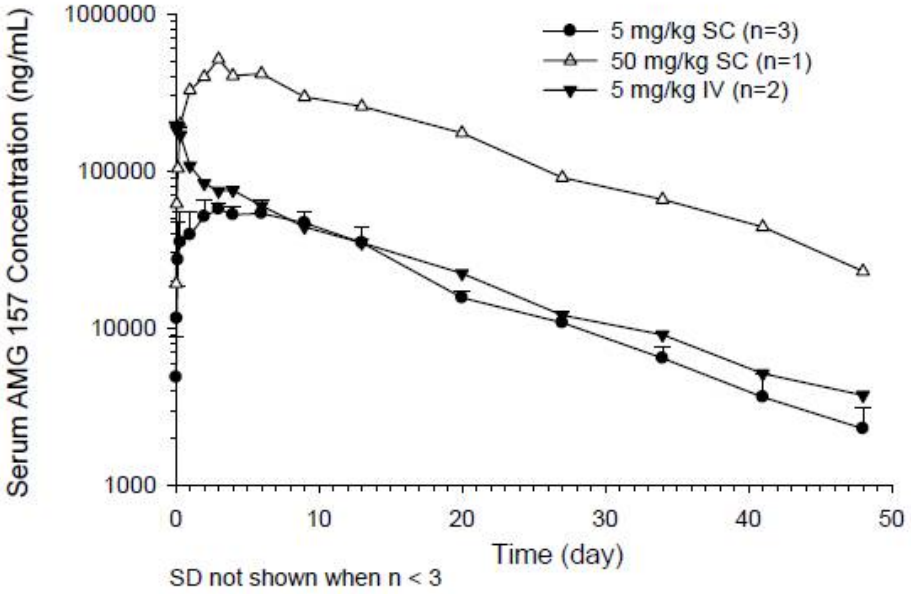
2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与

2.6.4.3.1.1 カニクイザルにおけるテゼペルマブ単回 IV 又は SC 投与 PK 試験（試験 108662 及び試験 109742）

テゼペルマブをカニクイザル 21 例（3 例／群）に単回 IV 投与（5 mg/kg）又は SC 投与（0.1、0.3、1、3、5 及び 50 mg/kg）した。ADA 陰性であったカニクイザル 17 例で PK 評価を実施した。血清中テゼペルマブ濃度の時間推移を図 1 及び図 2 に、PK パラメータを表 2 に示す。

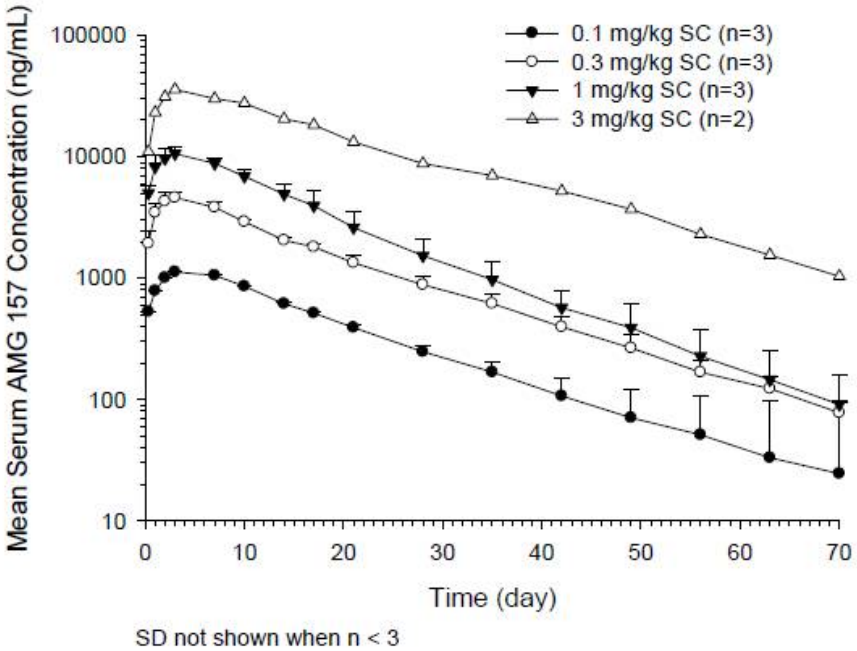
図 1　　テゼペルマブをカニクイザルに単回 IV 及び SC 投与後の血清中濃度推移（平均値+SD、試験 108662）



IV = intravenous; n = number of animals; SC = subcutaneous; SD = standard deviation
Source: Study 108662

AMG 157=Tezepelumab

図 2　　テゼペルマブをカニクイザルに単回 SC 投与後の血清中濃度推移（平均値+SD、試験 109742）



n = number of animals; SC = subcutaneous; SD = standard deviation
Source: Study 109742

AMG 157=Tezepelumab

表 2　　テゼペルマブをカニクイザルに単回 IV 及び SC 投与後の PK パラメータ（平均値[SD]、試験 109742 及び試験 108662）

Dose (mg/kg)	Route	n	$t_{1/2,z}$ (day)	t_{max} for SC (day)	C_{max} for SC/C_0 for IV (µg/mL)	AUC_{0-t} (ng•day/mL)	AUC_{0-inf} (ng•day/mL)	CL/F for SC and CL for IV (mL/day/kg)	V_z/F for SC and V_{ss} for IV (mL/kg)
0.1	SC	3	11 (3)	3.0 (0.0)	1120 (61)	22200 (6710)	22700 (7090)	4.78 (1.80)	69.7 (0.1)
0.3	SC	3	12 (1)	2.7 (0.6)	4610 (497)	81000 (8200)	82300 (8560)	3.67 (0.39)	62.9 (4.9)
1	SC	3	9.7 (1.3)	2.7 (0.6)	10600 (1350)	172000 (28900)	173000 (30400)	5.89 (0.94)	82.1 (5.6)
3	SC	2	14	3.0	35800	751000	772000	3.89	75.7
5	SC	3	9.5 (2.4)	3.7 (2.1)	62000 (4460)	976000 (72600)	1010000 (83600)	4.98 (0.43)	67.7 (15.4)
50	SC	1	11	3.0	513000	7990000	8340000	5.99	92.9
5	IV	2	11	NA	195000	1310000	1390000	3.75	50.5

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; C_0 = extrapolated concentration at time zero; C_{max} = maximal concentration after SC administration; CL = systemic clearance; CL/F = apparent clearance; IV = intravenous; n = number of animals; NA = not applicable; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; $t_{1/2,z}$ = terminal half-life; t_{max} = the time that maximal concentration C_{max} is achieved; V_{ss} = volume of distribution at the steady state; V_z/F = apparent volume of distribution.

Note: Mean values reported to 3 significant figures; SD values reported to the same decimal figures as corresponding mean value.

Source: Study 108662, 109742

PK 及び ADA 評価用の血液試料をプロトコールに規定した時間に従い採取した。血清中テゼペルマブ濃度は ELISA 法で測定し、LLOQ は試験 108662 では 20.0 ng/mL、試験 109742 では 10.0 ng/mL であった。ADA はバリデーション済みの免疫測定法で評価した。ADA 陽性であった動物は PK パラメータの要約統計から除外した。PK パラメータはノンコンパートメント法で算出した。

カニクイザルにテゼペルマブを単回 SC 投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は、検討した 0.1～50 mg/kg の範囲で概ね用量比例的に増加した（表 2）。5 mg/kg SC 投与したときのバイオアベイラビリティは約 73%であった。単回 SC 投与後 3～4 日で C_{max} に達した。SC 及び IV 投与後の $t_{1/2,z}$ の平均値は 10～14 日であった。CL/F は相対的に低く、3.67～5.99 mL/day/kg であった。V_{ss} はカニクイザルの典型的な血漿容積と同程度の 50.5 mL/kg であり、血管外分布は限定的なことが示された。検討した用量範囲でテゼペルマブの PK は線形であった。

2.6.4.3.2 反復投与（トキシコキネティクス）

2.6.4.3.2.1 カニクイザルを用いたテゼペルマブの 1 カ月間反復 SC 投与毒性及び 4 カ月間回復性試験（試験 108823）

本試験の目的は、テゼペルマブをカニクイザルに週 1 回 4 週間 SC 投与（Day 22 に最終投与）したときの毒性及び TK の評価であった。雌雄カニクイザルにテゼペルマブ 30、100 及び 300 mg/kg を週 1 回 SC 投与した。ADA、生物学的活性及び TK 評価用の血液試料は回復期間の Day 113 まで採取した。試験デザイン及び結果の詳細は毒性試験の概要文 2.6.6 項参照。

血清中テゼペルマブ濃度推移を図 3 に、TK パラメータの要約を表 3 に示す。

テゼペルマブの TK プロファイルに明らかな性差は認められなかったため、図 3 及び表 3 には雌雄を合わせた結果を示した。

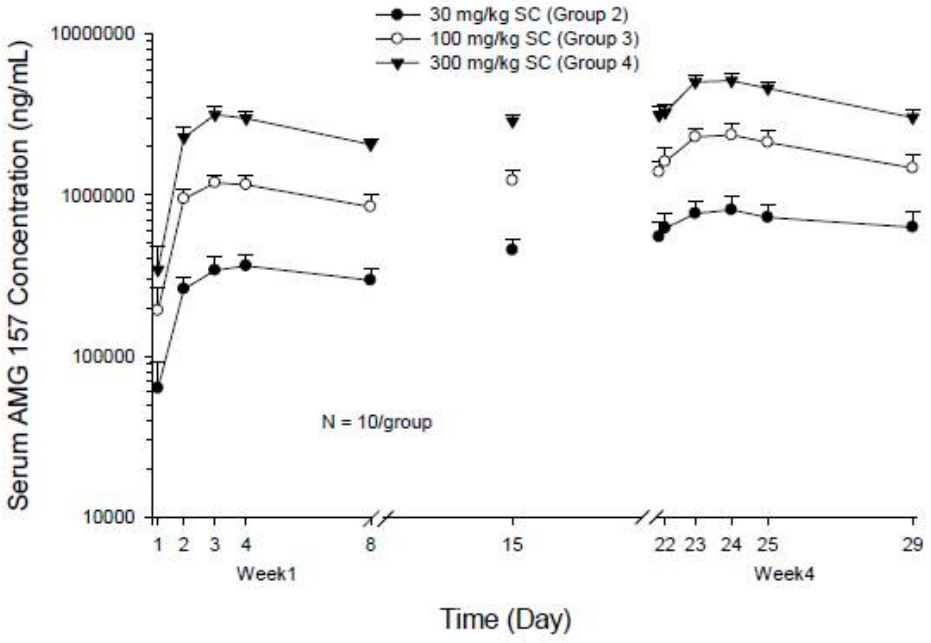
テゼペルマブを週 1 回 4 週間 SC 投与後、テゼペルマブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は 30～300 mg/kg の検討用量で概ね用量比例的に増加した。t_{max}（中央値）は SC 投与後 1～3 日であった。週 1 回 4 週間 SC 投与後の AUC_{0-t} の平均累積係数は 1.72～2.34 であり、累積はわずかであった。

Day 8、15 及び 22 の投与前、並びに Day 22 の 4 回目投与の 7 日後の血清中トラフ濃度は継続的に増加し、週 1 回 4 週間 SC 投与後に定常状態に到達しなかった（図 3）。カニクイザルにおける単回投与 PK 試験で認められた長い $t_{1/2,z}$（10～14 日）と一致する結果であった。

テゼペルマブに対する ADA が少数のサルで検出された（3/40 例、但し 2/3 例はコントロール群）。ADA 陽性を示した全てのサルは投与前の測定時点の結果であり、投与後に生成した ADA ではなかった。そのため、TK パラメータの平均値算出にこれらのサルを含めた。

テゼペルマブはヒト型 mAb のため、予期された通り 4 カ月間の回復期間中に ADA が検出された（100 mg/kg 群 4/4 例、300 mg/kg 群 2/4 例）。また、中和抗体が 100 mg/kg 群の雌 1 例（Day 113）及び雄 1 例（Day 141）で検出された。中和抗体の影響は投与期間中のテゼペルマブの曝露量に認められず、全ての動物でテゼペルマブの生物学的活性が同様のレベルにあったことから、テゼペルマブの毒性学的評価に中和抗体の影響はないと考えられた。テゼペルマブ投与群の全てのサルで投与期間を通してテゼペルマブの生物学的活性が維持された。また、テゼペルマブ投与群の回復期間においても全 12 例が Day 57 まで、高用量群では全例が Day 85 まで生物学的活性が測定可能であった。検討した全てのサルで生物学的活性は Day 141（試験最終日）に LLOQ 未満となった。

図 3 テゼペルマブをカニクイザルに週 1 回反復 SC 投与したときの Day 1、15 及び 22 における用量別の血清中濃度推移（平均値+SD、試験 108823）



N = number of animals; SC = subcutaneous; SD = standard deviation
N = 10 for each group
Source: Study 108823

AMG 157=Tezepelumab

表 3 テゼペルマブをカニクイザルに週 1 回反復 SC 投与したときの Day 1 及び Day 22 における TK パラメータ（雌雄合計、試験 108823）

Parameters	30 mg/kg SC	100 mg/kg SC	300 mg/kg SC
Week 1 (First dose)			
	n = 10	n = 10	n = 10
C_{max} (µg/mL)	375 (54.9)	1220 (135)	3170 (348)
Median t_{max} (range) (day)	3.0 (2.0-3.0)	2.0 (2.0-3.0)	2.0 (2.0-3.0)
AUC_{0-t} (day. /mL)	2110 (341)	6710 (902)	17000 (1740)
Week 4 (Fourth dose)			
	n = 10	n = 10	n = 10
C_{max} (µg/mL)	813 (162)	2400 (371)	5170 (582)
Median t_{max} (range) (day)	2.0 (1.0-2.0)	2.0 (1.0-2.0)	1.5 (1.0-2.0)
AUC_{0-t} (µg .day /mL)	4950 (1070)	13600 (2180)	29000 (2770)
AR	2.34 (0.23)	2.02 (0.23)	1.72 (0.15)

AR = accumulation ratio; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed serum concentration; n = number of animals; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; t_{max} = time of C_{max}.

Note: Mean (SD) values are reported for C_{max}, AUC_{0-t} and AR. Median (range) values are reported for t_{max}. Mean values are reported to three significant figures, except for t_{max} for which median and range are reported to two significant figures.

SD values are reported to the same decimal figures as corresponding mean values

Source: Study 108823

2.6.4.3.2.2 カニクイザルを用いたテゼペルマブの 1 カ月間反復 IV 投与毒性及び 4 カ月間回復性試験（試験 111874）

本試験の目的は、テゼペルマブをカニクイザルに週 1 回 4 週間 IV 投与（Day 22 に最終投与）したときの毒性及び TK の評価であり、またその後 4 カ月間の作用の可逆性又は持続性についても評価した。雌雄カニクイザルにテゼペルマブ 50 及び 300 mg/kg を週 1 回 IV 投与した。ADA、生物学的活性及び TK 評価のため血液試料を採取した。試験デザイン及び結果の詳細は毒性試験の概要文 2.6.6 項参照。

曝露量は概ね用量比例的に増加し、曝露量に明らかな性差は認められなかったため、TK の結果は雌雄合計で示した。本試験で得られた TK パラメータを表 4 に示す。

週 1 回 4 週間 IV 投与後の $AUC_{0\text{-}168}$ の平均累積係数は 50 及び 300 mg/kg 群でそれぞれ 1.55 及び 1.43 であり、累積はわずかであった。投与期間中に ADA が少数のサルで検出された。全てのサルを TK 評価に含めた。回復期間中にも ADA が検出された（コントロール群 1/4 例、300 mg/kg 群 2/4 例）。中和抗体は 300 mg/kg 群 1 例で Day 57 に認められた。中和抗体の影響は投与期間中のテゼペルマブの曝露量に認められず、全ての動物でテゼペルマブの生物学的活性が同様のレベルにあったことから、テゼペルマブの毒性学的評価に中和抗体の影響はないと考えられた。テゼペルマブ投与の全てのサルで投与期間の最終試料採取日（Day 22 の最終投与 168 時間後）までテゼペルマブの生物学的活性が維持された。

表 4 テゼペルマブをカニクイザルに週 1 回反復 IV 投与したときの Day 1 及び Day 22 における TK パラメータ（雌雄合計、試験 111874）

Dose (mg/kg)	50	300
Number of Animals (M/F)	3/3	5/5
Study Day 1		
C_0 (µg/mL)	1480 ± 196	8190 ± 699
$AUC_{0\text{-}168}$ (µg·d/mL)	5380 ± 765	27900 ± 3250
Study Day 22		
C_0 (µg/mL)	2260 ± 273	12200 ± 2190
$AUC_{0\text{-}168}$ (µg·d/mL)	8260 ± 1020	39900 ± 5990
AR	1.55 ± 0.22	1.43 ± 0.13

NA = Not Applicable; d = days; $AUC_{0\text{-}168}$ = area under the concentration-time curve from 0 to 168 hours; C_0 = estimated initial concentration after intravenous administration; AR = Accumulation Ratio ($AUC_{0\text{-}168}$, Study Day 22 /$AUC_{0\text{-}168}$, Study Day 1); F = female; M = male; SD = standard deviation
Parameters are shown as Mean ± SD. Mean TK parameters are rounded to 3 significant figures.

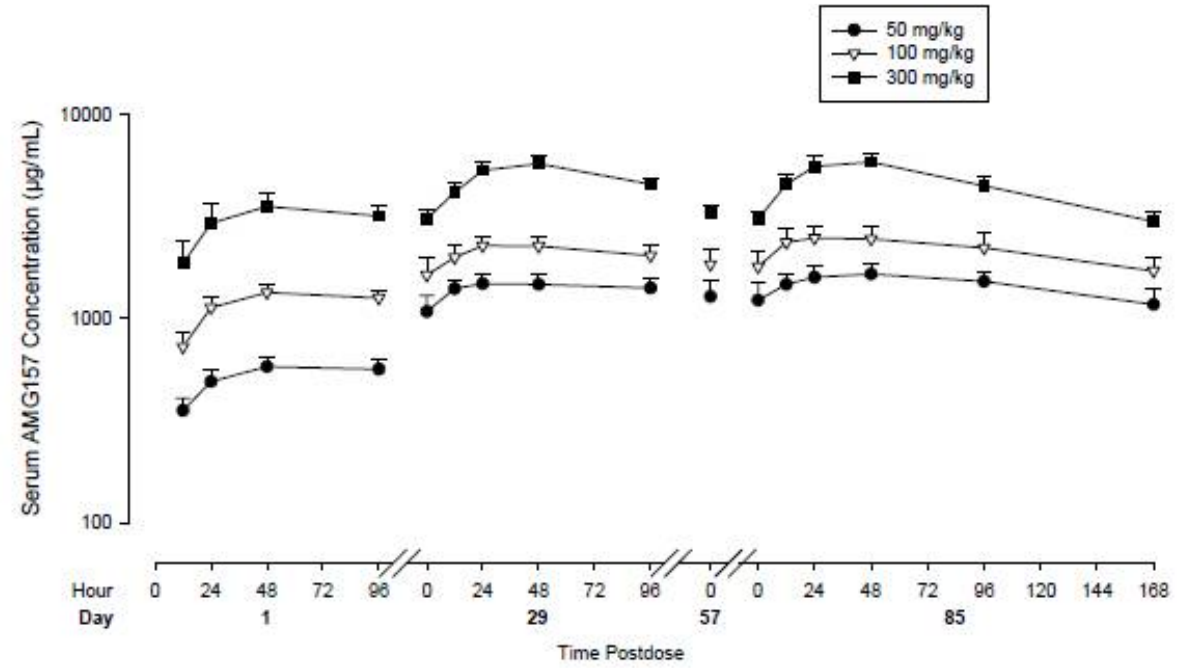
2.6.4.3.2.3 カニクイザルを用いたテゼペルマブの 3 カ月間反復 SC 投与毒性及び 5 カ月間回復性試験（試験 108448）

本試験の目的は、テゼペルマブをカニクイザルに週 1 回 3 カ月間 SC 投与したときの毒性及び TK の評価であり、またその後 5 カ月間の作用の可逆性又は持続性についても評価した。雌雄カニクイザルにテゼペルマブ 50、100 及び 300 mg/kg を週 1 回 SC 投与した（Day 85 に最終投与）。ADA、生物学的活性及び TK 評価のため血液試料を採取した。試験デザイン及び結果の詳細は毒性試験の概要文 2.6.6 項参照。

テゼペルマブの TK プロファイルに明らかな性差は認められなかったため、TK の結果は雌雄を合わせて示した。投与期間におけるテゼペルマブの血清中濃度推移及び TK パラメータをそれぞれ図 4 及び表 5 に示す。週 1 回 13 週間 SC 投与後のテゼペルマブの曝露量は 50～300 mg/kg の検討用量で概ね用量比例的に増加した。SC 投与後の t_{max} は 1～3 日（中央値）であった。累積係数は Day 29 で 1.8～2.9、Day 85 で 1.8～3.2 であり、最低用量における累積係数が最も高かった。

回復期間中、テゼペルマブ投与の 7/12 例で ADA が検出された（50 mg/kg 群 2 例、100 mg/kg 群 2 例、300 mg/kg 群 3 例）。中和抗体は 50 mg/kg 回復群 1/4 例で Day 177 に認められた。投与期間中のテゼペルマブの曝露量に中和抗体の影響は認められなかったことから、テゼペルマブは全ての動物で同様に作用したと考えられ、テゼペルマブの毒性学的評価に中和抗体の影響はないと考えられた。テゼペルマブ投与の全てのサルで最終試料採取日（Day 85 の最終投与 168 時間後）までテゼペルマブの生物学的活性が維持された。

図 4　　テゼペルマブをカニクイザルに週 1 回反復 SC 投与したときの Day 1、Day 29 及び Day 85 における血清中濃度推移（平均値+SD、試験 108448）



N= 12 at each dose level
AMG 157=Tezepelumab

表 5 テゼペルマブをカニクイザルに週 1 回反復 SC 投与したときの Day 1、Day 29 及び Day 85 における TK パラメータ（雌雄合計、試験 108448）

Dose (mg/kg)	50	100	300
Number of Animals (M/F)	6/6	6/6	6/6
Day 1			
C_{max} (µg/mL)	589 ± 70.7	1350 ± 124	3570 ± 586
AUC_{0-96} (µg·hr/mL)	47400 ± 5350	107000 ± 8840	279000 ± 43900
t_{max} (hr)	72 (48-96)	48 (48-96)	48 (24-96)
Day 29			
C_{max} (µg/mL)	1520 ± 139	2300 ± 235	5830 ± 510
AUC_{0-96} (µg·hr/mL)	137000 ± 13900	204000 ± 23900	478000 ± 34600
t_{max} (hr)	24 (24-96)	24 (24-48)	48 (24-48)
AR	2.89 ± 0.19	1.91 ± 0.22	1.75 ± 0.25
Day 85			
C_{max} (µg/mL)	1670 ± 184	2560 ± 337	5980 ± 727
AUC_{0-96} (µg·hr/mL)	150000 ± 17300	225000 ± 33500	489000 ± 46200
AUC_{0-168} (µg·hr/mL)	246000 ± 31500	366000 ± 56900	754000 ± 72900
t_{max} (hr)	48 (12-96)	24 (12-48)	48 (24-48)
AR	3.16 ± 0.20	2.10 ± 0.26	1.78 ± 0.21

AR = Accumulation Ratio (AUC_{0-96}, Day 29 or 85/AUC_{0-96}, Day 1); AUC_{0-96} = area under the concentration-time curve from time 0 to 96 hours; AUC_{0-168} = area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours; C_{max} =maximal concentration after subcutaneous injection; F = female; hr = hours; M = male; NA = Not Applicable; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; t_{max} = time when maximal concentration occurs
Parameters are shown as Mean ± SD, except for t_{max}, which is shown as Median (Range). Mean TK parameters are rounded to 3 significant figures.

2.6.4.3.2.4 カニクイザルを用いたテゼペルマブの 6 カ月間 SC 及び IV 投与毒性並びに 5 カ月間回復性試験（試験 108824）

本試験の目的は、テゼペルマブをカニクイザルに週 1 回 6 カ月間 IV 又は SC 投与したときの毒性及び TK の評価であり、またその後 5 カ月間の作用の可逆性又は持続性についても評価した。雌雄カニクイザルにテゼペルマブ 50 mg/kg を週 1 回 IV 投与、50 及び 300 mg/kg を週 1 回 SC 投与した。ADA、生物学的活性、免疫複合体及び TK 評価のため血液試料を採取した。試験デザイン及び結果の詳細は毒性試験の概要文 2.6.6 項参照。

IV 又は SC 投与後のテゼペルマブの曝露量に明らかな性差は認められなかったため、TK の結果は雌雄を合わせて示した。コントロール群の動物における血清中に定量可能なテゼペルマブ濃度は認められなかった。50 mg/kg IV 投与の雌 1 例で Day 57 開始時点の血清中テゼペルマブ濃度が検出不能であり、また一般状態不良のため Day 156 に安楽死させた。投与期間中の TK パラメータ及び血清中テゼペルマブ濃度推移をそれぞれ表 6 及び図 5 に示す。

C_{max} 及び AUC_{0-168} は Day 1 では概ね用量比例的に増加し（50 mg/kg から 300 mg/kg の用量 6 倍増加に対しそれぞれ 5.9 倍及び 5.4 倍増加）、Day 176 では用量比例的な増加よりわずかに低かった（用量 6 倍増加に対しそれぞれ 4.1 倍及び 3.8 倍増加）。6 カ月投与後の累積係数は週 1 回 SC

投与 50 mg/kg 群及び 300 mg/kg 群でそれぞれ 2.44 及び 1.74、週 1 回 IV 投与 50 mg/kg 群で 1.73 であった。

IV 投与時の NOAEL は 50 mg/kg であり、Day 176 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168}$ はそれぞれ 2670 µg/mL 及び 9990 µg•day/mL であった。SC 投与時の NOAEL は 300 mg/kg であり、Day 176 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168}$ はそれぞれ 5260 µg/mL 及び 30200 µg•day/mL であった。

投与期間における ADA 発現は、50 mg/kg SC 及び IV 投与群でそれぞれ 1/8 例（12.5%）及び 3/12 例（25%）、300 mg/kg SC 投与群で 1/12 例（8.3%）であった。回復期間では 300 mg/kg SC 投与群の 2/4 例（50%）に ADA が発現した。これらのサルで中和抗体は認められなかった。なお、循環血流中の高い薬物濃度は、試験を通して中和抗体検出の障害、及び投与期間・回復期間の ADA 検出の障害となった可能性がある。しかしながら、投与期間を通して毒性評価に適切な曝露量が全てのサルで認められた。また試験中に安楽死させたサルを除くテゼペルマブ投与の全てのサルで血清中テゼペルマブの生物学的活性は最終試料採取日（Day 183）まで測定可能であった。

表 6　テゼペルマブをカニクイザルに週 1 回 6 カ月反復 SC 及び IV 投与したときの Day 1 及び Day 176 における TK パラメータ（雌雄合計、試験 108824）

Dose (mg/kg) and ROA	50 (SC)	50 (IV)	300 (SC)
Number of Animals (M/F)	4/4	6/6 [a]	6/6
Day 1			
C_0 (µg/mL)	NA	1710 ± 331	NA
C_{max} (µg/mL)	542 ± 70.9	1590 ± 280	3180 ± 643
AUC_{0-168} (µg·d/mL)	3270 ± 511	5720 ± 615	17500 ± 2870
t_{max} (d)	4.00 (2.00-7.00)	0.17 (0.17)	2.00 (1.00-4.00)
Day 176			
C_0 (µg/mL)	NA	2640 ± 462	NA
C_{max} (µg/mL)	1290 ± 229	2670 ± 420	5260 ± 1210
AUC_{0-168} (µg·d/mL)	7850 ± 1250	9990 ± 2600	30200 ± 7800
t_{max} (d)	1.50 (0.17-7.00)	0.01 (0.01-0.17)	2.00 (1.00-2.00)
AR	2.44 ± 0.50	1.73 ± 0.36	1.74 ± 0.44

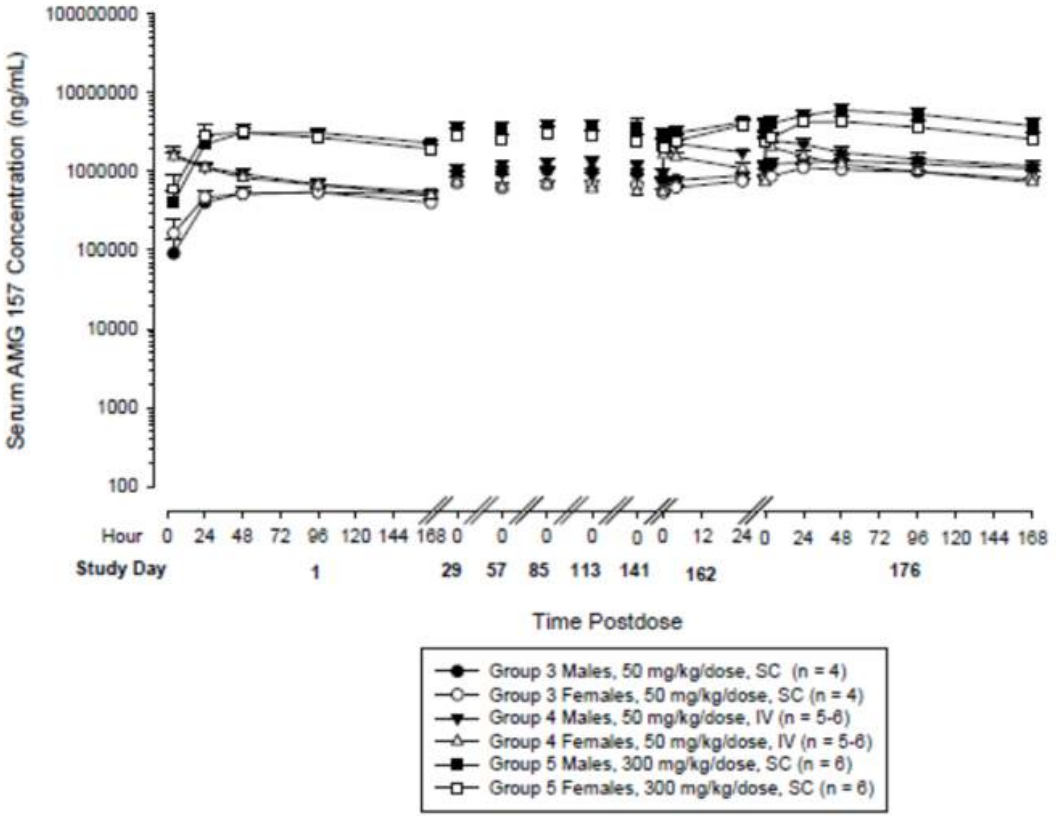
AR = Accumulation Ratio (AUC_{0-168}, Study Day 176/ AUC_{0-168}, Study Day 1); AUC_{0-168} = area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours; C_{max} = maximal observed concentration; C_0 = estimated initial concentration after intravenous administration; d = days; F = female; IV = Intravenous; M = male; NA = Not Applicable; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic(s); t_{max} = time when maximal concentration occurs.

Mean toxicokinetic values represent the average of male and female values.

Parameters are shown as Mean ± SD, except for t_{max}, which is shown as Median (Range). Mean TK parameters are rounded to 3 significant figures.

[a] Day 176 TK values are from an average of 6 males and 5 females due to an early termination.

図 5　テゼペルマブをカニクイザルに週 1 回 6 カ月反復 SC 及び IV 投与したときの血清中濃度推移（平均値+SD、試験 108824）



AMG 157 = tezepelumab; IV = intravenous; SC = subcutaneous.

2.6.4.3.3　妊娠カニクイザルを用いたテゼペルマブの IV 投与による 6.5 カ月間の出生後評価を含む母動物、胚・胎児及び出生児毒性試験（試験 108825）

本試験では、妊娠カニクイザル（16～23 例／群）にテゼペルマブ 0（コントロール）、50 及び 300 mg/kg を器官形成期（GD20～22 日目）より分娩まで週 1 回 IV 投与した。母動物から血液（及び乳汁）を採取し、生物学的活性、TK 及び ADA を評価、また乳汁における TK を評価した。出生児の血液も TK 及び ADA 評価用に採取した。

テゼペルマブ投与の全ての母動物において、投与期間を通して血清中テゼペルマブの生物学的活性は測定可能な濃度であった。TK 結果を表 7 に示す。曝露量は 50 及び 300 mg/kg 間で概ね用量比例的に増加した。母動物における初回投与から最終投与（18 回目）にかけての累積係数は 50 及び 300 mg/kg 群でそれぞれ 2.23 及び 1.51 であった。

乳汁中テゼペルマブ濃度は 50 及び 300 mg/kg 群のいずれも血清中濃度の概して 1%未満であった。50 mg/kg 群の出産後 7 日目／生後 7 日目（PPD7/BD7）及び PPD28/BD28、300 mg/kg 群の PPD91/BD91 及び PPD180/BD180 において、出生児における血清中テゼペルマブ濃度は母動物の

血清中テゼペルマブ濃度より高かった。また、母動物における PPD28/PPD7 及び出生児における BD28/BD7 の血清中テゼペルマブ濃度比は同程度であることから、テゼペルマブは母動物及び出生児共に同程度の速度で消失することが示唆された。母動物の乳汁中テゼペルマブ濃度が非常に低いことから、テゼペルマブの出生児への移行の大部分は子宮内で生じたと考えられる。

妊娠中の母動物におけるテゼペルマブの曝露量に ADA の影響は認められず、出生児の曝露量に ADA の一貫した影響はないと考えられた。ADA 発現頻度は 50 mg/kg 群（母動物 4/24 例［16.7%］、新生児 0/14 例）より 300 mg/kg 群（母動物 11/17 例［64.7%］、出生児 1/11 例［9.1%］）の方が高かった。中和抗体は検討した動物では認められなかった。

表 7　　妊娠カニクイザルを用いたテゼペルマブの IV 投与による 6.5 カ月間の出生後評価を含む母動物、胚・胎児及び出生児毒性試験における TK パラメータ（試験 108825）

Dose (mg/kg)	50	300
Maternal Animals		
Number of females	24	17
GD 20-22		
C_0 (µg/mL)	1370 ± 399	8640 ± 2500
$AUC_{0\text{-}168}$ (µg·d/mL)	4570 ± 1200	25000 ± 4280
GD 139-141		
C_0 (µg/mL)	1880 ± 918	10600 ± 2500
$AUC_{0\text{-}168}$ (µg·d/mL)	8720 ± 2810	28000 ± 6210
AR	2.23 ± 1.81	1.51 ± 0.25

Maternal to Infant Serum TK Comparison			
PPD 7/BD 7			
Dose	**Maternal Serum (ng/mL)**	**Infant Serum (ng/mL)**	**Infant:Maternal Ratio (%)**
50 mg/kg	556000 ± 142000	784000 ± 275000	151 ± 52.1
(N)	(15)	(13)	(13)
300 mg/kg	1800000 ± 1050000	905000 ± 947000	63.9 ± 66.8
(N)	(12)	(10)	(10)
PPD 28/ BD 28			
Dose	**Maternal Serum (ng/mL)**	**Infant Serum (ng/mL)**	**Infant:Maternal Ratio (%)**
50 mg/kg	133000 ± 36600	237000 ± 83000	196 ± 73.2
(N)	(15)	(11)	(11)
300 mg/kg	356000 ± 243000	553000 ± 219000	238 ± 180
(N)	(12)	(10)	(10)
Maternal Milk Concentrations			
Dose	**PPD 7**	**PPD 28**	**PPD 91**
	Maternal Milk Concentrations (ng/mL) and Milk:Serum Ratio (%)		

表 7　妊娠カニクイザルを用いたテゼペルマブの IV 投与による 6.5 カ月間の出生後評価を含む母動物、胚・胎児及び出生児毒性試験における TK パラメータ（試験 108825）

50 mg/kg (N)	2450 ± 3830 (0.442 ± 0.703) (15)	677 ± 1340 (0.486 ± 0.962) (12)	NC
300 mg/kg (N)	4840 ± 1990 (0.313 ± 0.180) (12)	348 ± 199 (0.111 ± 0.059) (9)	NC

AR = Accumulation Ratio ($AUC_{0\text{-}168}$, GD139-GD141/$AUC_{0\text{-}168}$, GD20-GD22); $AUC_{0\text{-}168}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours; C_0 = estimated initial concentration after intravenous administration; d = days; IV = Intravenous; NC = Not Calculated; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic(s).
Parameters are shown as Mean ± SD. Mean TK parameters are rounded to 3 significant figures.

2.6.4.4 分布

テゼペルマブは IgG であり、細胞外液への分布が大部分を占めると考えられるため（Ryman and Meibohm 2017）、分布に関する *in vitro* 及び *in vivo* 試験は実施しなかった。PK 試験（試験 108662）でも、カニクイザルにおけるテゼペルマブの V_{ss} は血漿容積と同程度の約 50 mL/kg であり、分布は血管外液に限定されることが示された。

2.6.4.5 代謝

代謝に関する *in vitro* 及び *in vivo* 試験は実施しなかった。テゼペルマブは mAb のため、小分子のペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる。テゼペルマブの活性代謝物はないと考えられる。

2.6.4.6 排泄

排泄に関する試験は実施しなかった。テゼペルマブは mAb のため、内因性の IgG と同じ細網内皮系への取り込みにより消失すると考えられる。テゼペルマブの分子量は糸球体ろ過の閾値より大きいため腎排泄はないと考えられる。出産後のカニクイザルにおいて、乳汁中テゼペルマブ濃度は血清中濃度の概して 1%未満であり（2.6.4.3.3 項）、授乳期カニクイザルにおいて乳汁を介した排泄は限定的であることが示された。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態学的相互作用試験は実施しなかった。

併用薬による代謝への影響において、テゼペルマブの代謝に CYP はほとんど関与していないため、薬物動態学的薬物相互作用は生じないと考えられる。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

カニクイザルにテゼペルマブを単回 SC 投与後の PK は 0.1～50 mg/kg の検討用量で線形であった。SC 投与後の $t_{1/2,z}$ の平均値は 10～14 日、t_{max} 中央値は 3～4 日、5 mg/kg SC 投与後のバイオアベイラビリティは約 73%であった。カニクイザルを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験において、週 1 回 50 及び 300 mg/kg SC 投与後の曝露量は概ね用量比例的に増加し、雌雄間の曝露量（2 倍未満）に明らかな性差は認められなかった。妊娠カニクイザルを用いた母動物、胚・胎児及び出生児毒性試験において、50 及び 300 mg/kg 投与後の乳汁中テゼペルマブ濃度はいずれの用量でも血清中テゼペルマブ濃度の 1%未満であった。出産後（出生後）の観察期間において、母動物及び出生児のテゼペルマブの消失速度は同程度であった。母動物の乳汁中テゼペルマブ濃度が非常に低いことから、テゼペルマブの出生児への移行の大部分は子宮内で生じたと考えられるが、乳汁を介して移行した可能性もある。

2.6.4.10 参考文献

Ryman and Meibohm 2017

Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017 Sep;6(9):576-88

第 2 部　CTD の概要

一般名：テゼペルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.6.5　薬物動態試験概要表
テゼペルマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.2.1 テゼペルマブの分析方法 5
2.6.5.2.2 テゼペルマブのバリデーション報告書 6
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 7
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 9
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 16
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 16
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 17
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 19
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 19
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 19
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 19
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 19
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 19
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 19
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 19
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 20

表目次

表 1 List of Nonclinical Pharmacokinetic and Toxicokinetic Tezepelumab Studies 4
表 2 Analytical Methods for Tezepelumab 5
表 3 Assay Validation Reports for Tezepelumab 6
表 4 Pharmacokinetic Parameters of Tezepelumab: Pharmacokinetic Studies of AMG 157 in Male Cynomolgus Monkeys Following Single-Dose Intravenous or Subcutaneous Administration (Studies 109742, 108662) 7
表 5 Summary of Toxicokinetic Parameters of Tezepelumab: 1-month SC Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys With a 4-month Treatment-free Phase (Study 7555-615 [108823]; GLP) 9

表 6 Summary of Toxicokinetic Parameters of Tezepelumab: 1-month IV Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys With a 4-month Treatment-free Phase (Study 111874; GLP) 11

表 7 Summary of Toxicokinetic Parameters of Tezepelumab: 3-month SC Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys With a 5-month Treatment-free Phase (Study 108448; GLP) 12

表 8 Summary of Toxicokinetic Parameters of Tezepelumab: 6-Month Subcutaneous and Intravenous Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys with a 5-Month Treatment-Free Phase (Study 108824; GLP) 14

表 9 Summary of Toxicokinetic Parameters of Tezepelumab: Maternal, Embryo-Fetal, and Neonatal Toxicity Study of AMG 157 Administered by Intravenous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys with a 6.5 Month Postnatal Evaluation (Study 108825; GLP) 17

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：テゼペルマブ

表 1 List of Nonclinical Pharmacokinetic and Toxicokinetic Tezepelumab Studies

Study Number (CRO Number)	Study Type	Species / ROA	Study Title	Testing Facility	GLP
027.037 (108662)	Single Dose PK	Cynomolgus monkey/ IV or SC	A Pharmacokinetic Study of AMG 157 in Male Cynomolgus Monkeys Following Single-Dose Intravenous or Subcutaneous Administration	[redacted] USA, Ltd. [redacted], [redacted], USA	No
027.043 (109742)	Single Dose PK	Cynomolgus monkey/ SC	A Single-Dose Pharmacokinetic Study of AMG 157 in Naive Female Cynomolgus Monkeys Following Subcutaneous Dose Administration	[redacted] USA, Ltd. [redacted], [redacted], USA	No
7555-615 (108823)	Repeat-dose toxicity	Cynomolgus monkey/ SC	1-Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys with a 4-Month Treatment-Free Phase	[redacted] Inc. [redacted], [redacted], USA	Yes
8201951 (111874)	Repeat-dose toxicity	Cynomolgus monkey/ IV	1-Month Intravenous Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys with a 4-Month Treatment-Free Phase	[redacted] Inc. [redacted], [redacted], USA	Yes
7555-726 (108448)	Repeat-dose toxicity	Cynomolgus monkey/ SC	3-Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys with a 5-Month Treatment-Free Phase	[redacted] Inc. [redacted], [redacted], USA	Yes
8213658 (108824)	Repeat-dose toxicity	Cynomolgus monkey/ IV or SC	6-Month Subcutaneous and Intravenous Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys with a 5-Month Treatment-Free Phase	[redacted] Inc. [redacted], [redacted], USA	Yes
FIA00558 (108825)	Repeat-dose reproductive and developmental toxicity	Cynomolgus monkey/ IV	Maternal, Embryo-Fetal, and Neonatal Toxicity Study of AMG 157 Administered by Intravenous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys with 6.5-Month Postnatal Evaluation	[redacted], [redacted], USA	Yes

AMG 157 = tezepelumab; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic; ROA = route of administration; SC = subcutaneous

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1 テゼペルマブの分析方法

表 2 Analytical Methods for Tezepelumab

Analytical Method Number	Species/ Sample Matrix	Analyte	Type of Assay	Limits of Quantitation (or screening cut point for ADA)	GLP (Yes/No)
MET-001651	Cynomolgus monkey/serum	Tezepelumab	ELISA	LLOQ: 10 ng/mL ULOQ: 800 ng/mL	Yes
Analytical Procedure 2260.5122.00	Cynomolgus monkey/blood	Detect biologically active tezepelumab	Cell based bioassay	LLOQ: 0.8 µg/mL ULOQ: 8 µg/mL Assay can detect ≥ 8 µg/mLin test samples	Yes
MET-001928	Cynomolgus monkey/serum	Anti-tezepelumab antibody	MSD ECL immunoassay	LOD: 11 ng/mL of rabbit polyclonal anti-tezepelumab antibody in neat cynomolgus monkey serum. In the presence of 25 µg/mL and 250 µg/mL of drug, the immunoassay can detect 50 ng/mL and 500 ng/mL of anti- tezepelumab antibody, respectively	Yes
MET-002198	Cynomolgus monkey/serum	Neutralizing antibodies to tezepelumab	Non-cell based MSD bioassay	The assay sensitivity was determined to be 2 µg/mL rabbit polyclonal anti-tezepelumab antibody in neat cynomolgus monkey serum. In the presence of 73.24 ng/mL of excess tezepelumab, this assay can detect 2 µg/mL of anti-tezepelumab antibody.	Yes
MET-002047	Cynomolgus monkey/blood	Detect biologically active tezepelumab	Cell based bioassay	LLOQ: 0.8 µg/mL ULOQ: 8 µg/mL Assay can detect ≥ 8 µg/mLin test samples	Yes
ICD 351.1 V1.02	Cynomolgus monkey/serum and milk	Tezepelumab	ELISA	LLOQ: 100 ng/mL ULOQ: 5000 ng/mL	Yes
MET-002549	Cynomolgus monkey/serum	Anti-tezepelumab antibody in complex with human therapeutic antibody (tezepelumab)	MSD ECL immunoassay	The lower limit of reliable detection for the assay is 250 ng/mL of CIC. The CIC assay can tolerate up to 1 µg/mL of drug in the presence of 250 ng/mL of CIC.	Yes

AMG 157 = tezepelumab; CIC = Circulating Immune Complexes; ECL = electrochemiluminescence; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GLP = Good Laboratory Practice; LLOQ = lower limit of quantification; MSD = Meso-Scale Discovery; NA = not applicable; ULOQ = upper limit of quantification.

2.6.5.2.2 テゼペルマブのバリデーション報告書

表 3 Assay Validation Reports for Tezepelumab

Validation Report Number	Species/ Sample Matrix	Analyte	Type of Assay	Limits of Quantitation	GLP (Yes/No)
109569	Cynomolgus monkey/serum	Tezepelumab	ELISA	LLOQ: 10 ng/mL ULOQ: 800 ng/mL	No
HDU2	Cynomolgus monkey/serum and milk	Tezepelumab	ELISA	LLOQ: 100 ng/mL ULOQ: 5000 ng/mL	No

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GLP = Good Laboratory Practice; LLOQ = lower limit of quantification; ULOQ = upper limit of quantification.

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

被験物質：テゼペルマブ

試験番号：108662、109742

表 4 Pharmacokinetic Parameters of Tezepelumab: Pharmacokinetic Studies of AMG 157 in Male Cynomolgus Monkeys Following Single-Dose Intravenous or Subcutaneous Administration (Studies 109742, 108662)

Species (Strain)	Cynomolgus Monkeys						
Gender (M/F) and Number of Animals	3 M	3 M	3 M	3 M	3 M	3 M	3 M
Method of administration	SC injection/IV						
Vehicle/formulation	10 mM sodium acetate, 9% sucrose, and 0.004% polysorbate 20, pH 5.2						
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum						
Analyte	Tezepelumab						
Assay	ELISA						
Dose (mg/kg)	0.1/SC	0.3/SC	1/SC	3/SC	5/SC	50/SC	5/IV
Mean PK Parameters							
C_{max} for SC and C_0 for IV (µg/mL)	1120 (61)	4610 (497)	10600 (1350)	35800	62000 (4460)	513000	195000
AUC_{0-t} (ng•day/mL)	22200 (6710)	81000 (8200)	172000 (28900)	751000	976000 (72600)	7990000	1310000
AUC_{0-inf} (ng•day/mL)	22700 (7090)	82300 (8560)	173000 (30400)	772000	1010000 (83600)	8340000	1390000
T_{max} (day)	3.0 (0.0)	2.7 (0.6)	2.7 (0.6)	3.0	3.7 (2.1)	3.0	NA
$t_{1/2}$ (day)	11 (3)	12 (1)	9.7 (1.3)	14	9.5 (2.4)	11	11
CL/F for SC and CL for IV (mL/day/kg)	4.78 (1.80)	3.67 (0.39)	5.89 (0.94)	3.89	4.98 (0.43)	5.99	3.75
V_z/F for SC and V_{ss} for IV (mL/kg)	69.7 (0.1)	62.9 (4.9)	82.1 (5.6)	75.7	67.7 (15.4)	92.9	50.5

AMG 157 = tezepelumab; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; C_0 = extrapolated concentration at time zero; C_{max} = maximal concentration after SC administration; CL = systemic clearance; CL/F = apparent clearance; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; IV = intravenous; NA = not applicable; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; TK = toxicokinetic(s); T_{max} = the time that maximal concentration C_{max} is achieved; $\mathbf{V_{ss}}$ = volume of distribution at the steady state; V_z/F = apparent volume of distribution.

Note: Mean values reported to 3 significant figures; SD values reported to the same decimal figures as corresponding mean value.

Animals with Antibody-Positive Data Excluded

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

被験物質：テゼペルマブ

試験番号：108823

表 5 Summary of Toxicokinetic Parameters of Tezepelumab: 1-month SC Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys With a 4-month Treatment-free Phase (Study 7555-615 [108823]; GLP)

Species (Strain)	Cynomolgus Monkeys			
Gender (M/F) and Number of Animals	5M/5F	5M/5F	5M/5F	5M/5F
Method of administration	SC injection			
Vehicle/formulation	10 mM sodium acetate, 9% sucrose, and 0.004% polysorbate 20, pH 5.2			
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum			
Analyte	Tezepelumab			
Assay	ELISA			
Dose (mg/kg/ weekly)	0	30	100	300
Mean TK Parameters				
Number of Animals (M/F)	5/5	5/5	5/5	5/5
Week 1				
C_{max} (µg/mL)	NA	375 ± 54.9	1220 ± 135	3170 ± 348
AUC_{0-t} (µg·d/mL)	NA	2110 ± 341	6710 ± 902	17000 ± 1740
T_{max} (d)	NA	3.0 (2.0-3.0)	2.0 (2.0-3.0)	2.0 (2.0-3.0)
Week 4				
C_{max} (µg/mL)	NA	813 ± 162	2400 ± 371	5170 ± 582
AUC_{0-t} (µg·d/mL)	NA	4950 ± 1070	13600 ± 2180	29000 ± 2770
T_{max} (d)	NA	2.0 (1.0-2.0)	2.0 (1.0-2.0)	1.5 (1.0-2.0)
AR	NA	2.34 ± 0.23	2.02 ± 0.23	1.72 ± 0.15

AMG 157 = tezepelumab; AR = Accumulation Ratio (AUC_{0-t}, Week 4 / AUC_{0-t}, Week 1); AUC_{0-t} = area under the concentration time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration; C_{max} =maximal observed serum concentration; d = day; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; NA = Not Applicable; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic(s); T_{max} = time when maximal concentration occurs in days.
Mean toxicokinetic values represent the average of male and female values.

Parameters are shown as Mean ± SD, except for T_{max}, which is shown as Median (Range). Mean TK parameters are rounded to 3 significant figures.

被験物質：テゼペルマブ

試験番号：111874

表 6 Summary of Toxicokinetic Parameters of Tezepelumab: 1-month IV Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys With a 4-month Treatment-free Phase (Study 111874; GLP)

Species (Strain)	Cynomolgus Monkeys		
Gender (M/F) and Number of Animals	5M/5F	3M/3F	5M/5F
Method of administration	IV Injection		
Vehicle/formulation	10 mM sodium acetate, 9% sucrose, and 0.004% polysorbate 20, pH 5.2		
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum		
Analyte	Tezepelumab		
Assay	ELISA		
Dose (mg/kg)	**0**	**50**	**300**
Mean TK Parameters			
Number of Animals (M/F)	5/5	3/3	5/5
Study Day 1			
C_0 (µg/mL)	NA	1480 ± 196	8190 ± 699
$AUC_{0\text{-}168}$ (µg·d/mL)	NA	5380 ± 765	27900 ± 3250
Study Day 22			
C_0 (µg/mL)	NA	2260 ± 273	12200 ± 2190
$AUC_{0\text{-}168}$ (µg·d/mL)	NA	8260 ± 1020	39900 ± 5990
AR	NA	1.55 ± 0.22	1.43 ± 0.13

AMG 157 = tezepelumab; AR = Accumulation Ratio ($AUC_{0\text{-}168}$, Study Day 22 /$AUC_{0\text{-}168}$, Study Day 1); $AUC_{0\text{-}168}$ = area under the concentration-time curve from 0 to 168 hours postdose; C_0 = estimated initial concentration after intravenous administration; d = days; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; IV = intravenous; F = female; M = male; NA = Not Applicable; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic(s).

Mean toxicokinetic values represent the average of male and female values.

Parameters are shown as Mean ± SD. Mean TK parameters are rounded to 3 significant figures.

被験物質：テゼペルマブ

試験番号：108448

表 7 Summary of Toxicokinetic Parameters of Tezepelumab: 3-month SC Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys With a 5-month Treatment-free Phase (Study 108448; GLP)

Species (Strain)	Cynomolgus Monkeys			
Gender (M/F) and Number of Animals	6M/6F	6M/6F	6M/6F	6M/6F
Method of administration	SC injection			
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum			
Vehicle/formulation	10 mM sodium acetate, 9% sucrose, and 0.004% polysorbate 20, pH 5.2			
Analyte	Tezepelumab			
Assay	ELISA			
Dose (mg/kg)	0	50	100	300
Mean TK Parameters				
Number of Animals (M/F)	6/6	6/6	6/6	6/6
Day 1				
C_{max} (µg/mL)	NA	589 ± 70.7	1350 ± 124	3570 ± 586
$AUC_{0\text{-}96}$ (µg·hr/mL)	NA	47400 ± 5350	107000 ± 8840	279000 ± 43900
T_{max} (hr)	NA	72 (48-96)	48 (48-96)	48 (24-96)
Day 29				
C_{max} (µg/mL)	NA	1520 ± 139	2300 ± 235	5830 ± 510
$AUC_{0\text{-}96}$ (µg·hr/mL)	NA	137000 ± 13900	204000 ± 23900	478000 ± 34600
T_{max} (hr)	NA	24 (24-96)	24 (24-48)	48 (24-48)
AR	NA	2.89 ± 0.19	1.91 ± 0.22	1.75 ± 0.25
Day 85				
C_{max} (µg/mL)	NA	1670 ± 184	2560 ± 337	5980 ± 727
$AUC_{0\text{-}96}$ (µg·hr/mL)	NA	150000 ± 17300	225000 ± 33500	489000 ± 46200
$AUC_{0\text{-}168}$ (µg·hr/mL)	NA	246000 ± 31500	366000 ± 56900	754000 ± 72900
T_{max} (hr)	NA	48 (12-96)	24 (12-48)	48 (24-48)

表 7 Summary of Toxicokinetic Parameters of Tezepelumab: 3-month SC Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys With a 5-month Treatment-free Phase (Study 108448; GLP)

AR	NA	3.16 ± 0.20	2.10 ± 0.26	1.78 ± 0.21

AMG 157 = tezepelumab; AR = Accumulation Ratio (AUC_{0-96}, Day 29 or 85/AUC_{0-96}, Day 1); AUC_{0-96} = area under the concentration-time curve from time 0 to 96 hours; AUC_{0-168} = area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours; C_{max} =maximal concentration after subcutaneous injection; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; hr = hours; M = male; NA = Not Applicable; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic(s); T_{max} = time when maximal concentration occurs.

Mean toxicokinetic values represent the average of male and female values.

Parameters are shown as Mean ± SD, except for T_{max}, which is shown as Median (Range). Mean TK parameters are rounded to 3 significant figures.

被験物質：テゼペルマブ

試験番号：108824

表 8 Summary of Toxicokinetic Parameters of Tezepelumab: 6-Month Subcutaneous and Intravenous Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys with a 5-Month Treatment-Free Phase (Study 108824; GLP)

Species (Strain)	Cynomolgus Monkeys				
Gender (M/F) and Number of Animals	6M/6F	2M/2F	4M/4F	6M/6F	6M/6F
Method of administration	IV injection or SC injection				
Vehicle/formulation	10 mM sodium acetate, 9% sucrose, and 0.004% polysorbate 20, pH 5.2				
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum				
Analyte	Tezepelumab				
Assay	ELISA				
Dose (mg/kg) and ROA	0 (SC)	0 (IV)	50 (SC)	50 (IV)	300 (SC)
TK Parameters					
Number of Animals	6/6	2/2	4/4	6/6 [a]	6/6
Day 1					
C_0 (µg/mL)	NA	NA	NA	1710 ± 331	NA
C_{max} (µg/mL)	NA	NA	542 ± 70.9	1590 ± 280	3180 ± 643
$AUC_{0\text{-}168hr}$ (µg·d/mL)	NA	NA	3270 ± 511	5720 ± 615	17500 ± 2870
T_{max} (d)	NA	NA	4.00 (2.00-7.00)	0.17 (0.17)	2.00 (1.00-4.00)
Day 176					
C_0 (µg/mL)	NA	NA	NA	2640 ± 462	NA
C_{max} (µg/mL)	NA	NA	1290 ± 229	2670 ± 420	5260 ± 1210
$AUC_{0\text{-}168hr}$ (µg·d/mL)	NA	NA	7850 ± 1250	9990 ± 2600	30200 ± 7800
T_{max} (d)	NA	NA	1.50 (0.17-7.00)	0.01 (0.01-0.17)	2.00 (1.00-2.00)
AR	NA	NA	2.44 ± 0.50	1.73 ± 0.36	1.74 ± 0.44

AMG 157 = tezepelumab; AR = Accumulation Ratio (AUC_{168hr}, Study Day 176/ AUC_{168hr}, Study Day 1); $AUC_{0\text{-}168hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours; C_{max} = maximal observed concentration; C_0 = estimated initial concentration after intravenous administration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; hr = hours; IV = Intravenous; M = male; NA = Not Applicable; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic(s); T_{max} = time when maximal concentration occurs.

Mean toxicokinetic values represent the average of male and female values.
Parameters are shown as Mean ± SD, except for T_{max}, which is shown as Median (Range). Mean TK parameters are rounded to 3 significant figures.
[a] Day 176 TK values are from an average of 6 males and 5 females due to an early termination.

2.6.5.5　　薬物動態試験：分布

該当する試験は実施していない。

2.6.5.6　　薬物動態試験：たん白結合

該当する試験は実施していない。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

被験物質：テゼペルマブ

試験番号：108825

表 9 Summary of Toxicokinetic Parameters of Tezepelumab: Maternal, Embryo-Fetal, and Neonatal Toxicity Study of AMG 157 Administered by Intravenous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys with a 6.5 Month Postnatal Evaluation (Study 108825; GLP)

Species (Strain)	Cynomolgus Monkeys		
Number of females	14	23	16
Method of administration	IV injection		
Vehicle/formulation	10 mM sodium acetate, 9% sucrose, and 0.004% polysorbate 20, pH 5.2		
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum and Milk		
Analyte	Tezepelumab		
Assay	ELISA		
Dose (mg/kg)	**0**	**50**	**300**
TK Parameters			
Maternal Animals			
Number of females	NA	24	17
GD 20-22			
C_0 (µg/mL)	NA	1370 ± 399	8640 ± 2500
$AUC_{0\text{-}168}$ (µg·d/mL)	NA	4570 ± 1200	25000 ± 4280
GD 139-141			
C_0 (µg/mL)	NA	1880 ± 918	10600 ± 2500
$AUC_{0\text{-}168}$ (µg·d/mL)	NA	8720 ± 2810	38000 ± 6210
AR	NA	2.23 ± 1.81	1.51 ± 0.25
Maternal to Infant Serum TK Comparison			
PPD 7/BD 7			
Dose	**Maternal Serum (ng/mL)**	**Infant Serum (ng/mL)**	**Infant:Maternal Ratio (%)**
50 mg/kg (N)	556000 ± 142000 (15)	784000 ± 275000 (13)	151 ± 52.1 (13)

表 9 Summary of Toxicokinetic Parameters of Tezepelumab: Maternal, Embryo-Fetal, and Neonatal Toxicity Study of AMG 157 Administered by Intravenous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys with a 6.5 Month Postnatal Evaluation (Study 108825; GLP)

300 mg/kg **(N)**	1800000 ± 1050000 (12)	905000 ± 947000 (10)	63.9 ± 66.8 (10)
PPD 28/ BD 28			
Dose	**Maternal Serum (ng/mL)**	**Infant Serum (ng/mL)**	**Infant:Maternal Ratio (%)**
50 mg/kg **(N)**	133000 ± 36600 (15)	237000 ± 83000 (11)	196 ± 73.2 (11)
300 mg/kg **(N)**	356000 ± 243000 (12)	553000 ± 219000 (10)	238 ± 180 (10)
Maternal Milk Concentrations			
Dose	**PPD 7**	**PPD 28**	**PPD 91**
	Maternal Milk Concentrations (ng/mL) and Milk:Serum Ratio (%)		
50 mg/kg **(N)**	2450 ± 3830 (0.442 ± 0.703) (15)	677 ± 1340 (0.486 ± 0.962) (12)	NC
300 mg/kg **(N)**	4840 ± 1990 (0.313 ± 0.180) (12)	348 ± 199 (0.111 ± 0.059) (9)	NC

AMG 157 = tezepelumab; AR = Accumulation Ratio ($AUC_{0\text{-}168}$, GD139-GD141/$AUC_{0\text{-}168}$, GD20-GD22); d = days; $AUC_{0\text{-}168}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours; BD = Birth Day; C_0 = estimated initial concentration after intravenous administration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GD=Gestation Day; IV = Intravenous; NA = Not Applicable; NC = Not Calculated; PPD=Postpartum Day; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic(s).

Parameters are shown as Mean ± SD. Mean TK parameters are rounded to 3 significant figures.

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当する試験は実施していない。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

該当する試験は実施していない。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

該当する試験は実施していない。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当する試験は実施していない。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当する試験は実施していない。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

該当する試験は実施していない。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当する試験は実施していない。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当する試験は実施していない。

2.6.5.16　　薬物動態試験：その他

該当する試験は実施していない。