目次

1. まとめ 4
2. 分析法 5
2.1 AMG 757濃度の測定 5
2.2 マウス血清中のmuS757濃度の測定 5
3. 吸収及び薬物動態 6
3.1 単回投与薬物動態 6
3.2 反復投与薬物動態／トキシコキネティクス 6
3.2.1 カニクイザルにおけるAMG 757反復投与後のトキシコキネティクス 6
3.2.2 BALB/cマウスにおけるmuS757反復投与後の薬物動態／トキシコキネティクス 7
4. 分布 8
5. 代謝（動物種間の比較） 8
6. 排泄 8
7. 薬物動態学的薬物相互作用 9
8. その他の薬物動態試験 9
9. 考察及び結論 9
10. 参考文献 10

表一覧

表 1 非臨床薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験（分析）一覧 4
表 2 カニクイザルに単回IV投与したときのAMG 757の薬物動態パラメータ（平均値） 6
表 3 カニクイザルに単回SC投与したときのAMG 757の薬物動態パラメータ（平均値） 6
表 4 BALB/cマウスにIV投与したときのmuS757の薬物動態パラメータ 7
表 5 GD 6及びGD 13のマウスにmuS757を500及び4500 µg/kgの用量でIV投与したときのトキシコキネティクスパラメータの要約....8
表 6 マウスにmuS757を500及び4500 µg/kgの用量でIV投与したときのGD 13の投与120時間後における胎児及び雌性マウスのmuS757濃度及び胎児／母動物中濃度比の要約....8
表 7 カニクイザル及びマウスにおけるAMG 757及びmuS757のPK/TKパラメータ 9

略号一覧

略号又は用語	定義／説明
ADA	anti-drug antibody　抗薬物抗体
AMG 757	also designated as tarlatamab　タルラタマブ（の開発コード名）
AR	accumulation ratio　蓄積比
AUC_{336h}	area under concentration-time curve from time 0 to 336 hours　0から336時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{168h}	area under concentration-time curve from time 0 to 168 hours　0から168時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under concentration-time curve from time 0 to infinity　0から無限大までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	area under concentration-time curve from time 0 until the last measurable concentration　0から最終測定可能時間までの濃度-時間曲線下面積
BALB/c	Bagg Inbred immune-competent albino mouse strain　（Baggアルビノ近交系免疫正常マウス系統）
BiTE®	bispecific T cell engager　二重特異性T細胞誘導
C_0	estimated initial concentration after iv administration　IV投与後の推定初期濃度
CD3/CD3ε	cluster of differentiation 3, epsilon chain　分化抗原群3、イプシロン鎖
CL	clearance　クリアランス
C_{max}	maximum observed drug concentration　最高血清中濃度
CSF	cerebrospinal fluid　脳脊髄液
cyno	cynomolgus monkey　カニクイザル
DLL3	delta-like ligand 3　デルタ様リガンド3
ECL	electrochemiluminescence　電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay　酵素免疫吸着測定
EMA	European Medicines Agency　欧州医薬品庁
Fc	fragment crystallizable　結晶化フラグメント
FDA	Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
FIH	first in human　ヒト初回投与試験
GD	gestation day　妊娠日数
GLP	Good Laboratory Practice　医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
h	hour　時間
IgG	immunoglobulin G　免疫グロブリンG
IV	intravenous　静脈内
kDa	kilodalton　キロダルトン
LLOQ	lower limit of quantification　定量下限
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (United Kingdom)　医薬品・医療製品規制庁（英国）
muS757	mouse surrogate to AMG 757; bispecific T cell engager with binding specificities for mouse/human DLL3, mouse CD3 and mouse FcRn　AMG 757のマウスサロゲート抗体（マウス／ヒトDLL3、マウスCD3及びマウスFcRnに結合特異性を有する二重特異性T細胞誘導分子）
PK	pharmacokinetics　薬物動態
SC	subcutaneous　皮下
$t_{1/2}$	terminal half-life　終末相における消失半減期
TK	toxicokinetics　トキシコキネティクス
t_{max}	time to maximum concentration　最高血清中濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady state　定常状態での分布容積
V_z	volume of distribution　分布容積

1. まとめ

本項では、AMG 757（タルラタマブ）及びそのマウスサロゲート抗体であるmuS757の非臨床薬物動態（PK）及びトキシコキネティクス（TK）についての概要を示す。実施した非臨床PK及びTK試験の一覧を表 1に示す。

表 1 非臨床薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験（分析）一覧

Study No.	Study Title	Status
121985	Final Report for DLL3 CD3 HLE BiTEs “Collection of Samples for Pharmacokinetic Analysis of PL-45242, PL-45244 and PL-45246 in Naïve Male Cynomolgus Monkeys Following a Single Bolus Intravenous Dose”	Final Report
121424	Toxicokinetic Report for “AMG 757: 28-Day Intravenous Infusion Toxicology Study in the Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period”	Final Report
122516	Toxicokinetic Contributing Scientist Report for “AMG 757: 3-Month Intravenous Toxicology Study in the Cynomolgus Monkey”	Final Report
157064	PK Report for “An Exploratory Single-Dose Pharmacokinetic and Local Tolerance Study of AMG 351 and AMG 757 in the Cynomolgus Monkey”	Final Report
122517	Bioanalytical and Toxicokinetic Contributing Scientist Report for Quantification and Toxicokinetic Assessment of muS757 in Mouse Serum Samples from Amgen Study 122517	Final Report
153960	Final Toxicokinetic Report for “muS757: 1-Month Intravenous Toxicology Study in the BALB/c Mouse”	Final Report
154480	Final Report for “A Repeat-dose muS757 Pharmacokinetic and Immunogenicity Study in BALB/c Mice”	Final Report

カニクイザルを用いて、単回急速静脈内（IV）注入（121985試験）、短時間IV投与（121424試験）、低速IV注入（122516試験）及び皮下（SC）投与（157064試験）によりAMG 757のPKを評価した。単回急速IV注入したときのAMG 757の血清中濃度は二相性を示して低下し、終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は234時間であった（121985試験）。

カニクイザルに50、500及び4500 µg/kgの用量で週1回最長3カ月間IV投与したときのAMG 757のTKを評価した。この試験の詳細は、モジュール2.6.6 2.2項（毒性試験の概要文）に示す。要約すると、AMG 757の曝露量は用量の増加及び反復投与に伴い増加した。0から最終測定可能時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）及びIV投与後の推定初期濃度（C_0）により評価した場合、曝露量に性差は認められなかった（2倍未満の差）。

BALB/cマウスに50、500及び4500 µg/kgの用量で週1回最長28日間IV投与したときのmuS757のTKを評価した。この試験の詳細は、モジュール2.6.6 2.2項（毒性試験の概要文）に示す。要約すると、muS757の曝露量は用量比例的に増加し、特に500 µg/kg以上の用量群では投与回数の増加に伴い増加した。Day 1及びDay 22における曝露量のAUC_{last}及び最高血清中濃度（C_{max}）に性差は認められなかった。

雌性マウス及び胎児におけるmuS757の曝露量は、いずれもほぼ用量比例的に増加した。単一採取時間、すなわち妊娠日数（GD）13の投与120時間後における胎児の血清中濃度は雌性マウスの血清中濃度の22.6～29.5倍であった。

2. 分析法

2.1 AMG 757濃度の測定

カニクイザルの血清及び脳脊髄液（CSF）中のAMG 757濃度はリガンド結合法により測定した。表 1に示したサル試験に関するすべての試料は、AMG 757の標的機能を利用したアプローチによって測定した。単回投与薬物動態試験（121985試験）では、ビオチン化したデルタ様リガンド3（DLL3）-ヒト結晶化フラグメント（Fc）タンパクを捕捉試薬として用い、ルテニル化したマウスクローン3E5.E1抗ヒト分化抗原群（CD）3モノクローナル抗体を検出に利用した。カニクイザル血清中の定量下限（LLOQ）は、0.035 ng/mLであった。

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用の28日間反復投与毒性試験（121424試験）では、抗CD3に対するマウスモノクローナル抗体を捕捉試薬として用い、ビオチン標識した組換えヒトDLL3-Fcを検出に利用した。カニクイザル血清中のAMG 757濃度は、バリデートされた酵素免疫吸着測定（ELISA）法を用いて測定し、LLOQは15.0 ng/mLであった。カニクイザルのCSF試料中のAMG 757濃度は、バリデートされたELISA法を用いて測定し、LLOQは1.50 ng/mLであった。抗薬物抗体（ADA）の検出は、バリデートされた電気化学発光（ECL）イムノアッセイを用いて実施し、ユニバーサル特異性アッセイ感度は6.2 ng/mLであった。

GLP適用の3カ月間反復投与毒性試験（122516試験）では、抗CD3に対するマウスモノクローナル抗体を捕捉試薬として用い、ホースラディッシュペルオキシダーゼ標識した抗ヒト免疫グロブリンG（IgG）Fcを検出に利用した。カニクイザル血清中のAMG 757濃度は、バリデートされたELISA法を用いて測定し、LLOQは15.0 ng/mLであった。ADAの検出は、バリデートされたECLイムノアッセイを用いて実施し、ユニバーサル特異性アッセイ感度は6.2 ng/mLであった。

SC投与による探索的単回投与薬物動態及び局所刺激性試験（157064試験）では、3種類の分析法を用いてAMG 757濃度を測定した。アッセイ1では、ビオチン化抗CD3を捕捉試薬として使用し、ルテニル化マウス抗ヒトIgG Fcを検出に利用した。アッセイ2では、捕捉試薬としてビオチン化ヒトDLL3を使用し、検出にはルテニル化マウス抗ヒトIgG Fcを利用した。アッセイ3では、捕捉試薬としてビオチン化マウス抗ヒトIgG Fcを使用し、検出にはルテニル化マウス抗ヒトIgG Fcを利用した。カニクイザル血清中のAMG 757濃度のLLOQは、3種類の分析法ですべて0.61 ng/mLであった。

2.2 マウス血清中のmuS757濃度の測定

マウス血清試料中のmuS757濃度の測定は、ECLベースのリガンド結合アッセイを用いて実施した（122517、153960及び154480試験）。マウスサロゲート二重特異性T細胞誘導（BiTE®）分子の標的結合アームに対する抗体を捕捉試薬として使用した。検出には、CD3結合アームに対するビオチン化抗体を、標識ストレプトアビジン試薬と組み合わせて使用した。マウス血清中のLLOQは、153960試験では5.00 ng/mL、154480試験では100 ng/mLであった。122517試験では、マウス血清中のLLOQは30.0 ng/mL、胎児血清中のLLOQは300 ng/mLであった。

3. 吸収及び薬物動態

3.1 単回投与薬物動態

雄性カニクイザルにAMG 757を単回急速IV注入したときのAMG 757のPKを評価した（N=2／群、121985試験）。

ノンコンパートメント法で算出したPKパラメータ（カニクイザル）を表 2に示す。カニクイザルに12 µg/kgの用量で単回投与したときの血清中AMG 757濃度は、二相性を示して低下し、平均クリアランス（CL）は0.487 mL/h/kgであり、定常状態での分布容積（V_{ss}）は146 mL/kgであった。IV投与後のAMG 757の平均$t_{1/2}$は234時間であった。

表 2 カニクイザルに単回IV投与したときのAMG 757の薬物動態パラメータ（平均値）

Dose (µg/kg)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	V_{ss} (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
12	239	234	16700	146	0.487

AUC_{last} = area under concentration-time curve from time 0 until the last measurable concentration; CL = clearance; C_{max} = maximum observed drug concentration; IV = intravenous; $t_{1/2}$ = terminal half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

Source: Study 121985

雌性カニクイザルにAMG 757（1000 µg/kg）を単回急速SC投与したときのAMG 757のPKを評価した（N=3／群、157064試験）。3種類の分析法で測定した結果、投与後の血清中濃度はすべての分析法で同様な結果となり、試験中に血清中の薬物分子に著しいクリッピングが起こらなかったことを示している。3種類の分析法で投与後の血清中濃度が同様であったため、アッセイ1による測定結果を用いてノンコンパートメント法により平均PKパラメータを算出した（表 3）。投与後の血清中濃度は336時間後に急速に低下したため、曝露量は336時間までの濃度を用いて算出した。この血清中濃度の急速な低下は、ADAの生成を示唆している。

表 3 カニクイザルに単回SC投与したときのAMG 757の薬物動態パラメータ（平均値）

Dose (µg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{336h} (ng·h/mL)
1000	10700	80	2190000

AUC_{336h} = area under concentration-time curve from time 0 to 336 hours (estimated by the linear trapezoidal method); C_{max} = maximum observed drug concentration; SC = subcutaneous; t_{max} = time to maximum concentration.

Source: Study 157064

3.2 反復投与薬物動態／トキシコキネティクス

3.2.1 カニクイザルにおけるAMG 757反復投与後のトキシコキネティクス

カニクイザルにおける反復投与PKは、28日間50、500及び4500 µg/kgのAMG 757を週1回短時間IV投与（121424試験）、並びに50及び4500 µg/kgのAMG 757を週1回低速IV注入（122516試験）した、GLP適用の毒性試験におけるTKとして評価した。これらTK試験の詳細は、モジュール2.6.6 2.2項（毒性試験の概要文）に記載し、その要約を表 7に示す。

121424試験において、初回IV投与後の曝露量（AUC_{last}及びC_0として評価）は、雄性カニクイザルの曝露量が雌性カニクイザルの4倍であった50 µg/kg投与群を除いて、その他の投与群では雌雄動物

間で同様であった（2倍未満の差）。初回IV投与後のAMG 757曝露量は、ほぼ用量比例的に増加した。最終IV投与後、AMG 757の蓄積が50及び500 µg/kg投与群で認められたが、4500 µg/kg投与群では認められなかった。

122516試験では、AMG 757の曝露量は用量の増加に伴い増加し、反復投与によっても増加した。Day 1のAUC_{last}及びC_0で評価した場合、雌雄動物間に曝露量の差は認められなかった（2倍未満の差）。

3.2.2 BALB/cマウスにおけるmuS757反復投与後の薬物動態／トキシコキネティクス

BALB/cマウスにAMG 757のマウスサロゲート抗体であるmuS757を週1回反復急速IV投与したときのPK特性及び免疫原性の可能性について評価した（154480試験）。Day 1、8、15及び22に0.5 mg/kgのmuS757を投与し、最終投与から7日後（Day 29）に試験を終了した。

ノンコンパートメント法で算出したPKパラメータ（マウス）を表 4に示す。0.5 mg/kgのmuS757を急速IV投与したときのC_{max}は、初回投与及び4回目投与（Day 22）でそれぞれ8.08及び11.50 µg/mL、AUC_{last}はそれぞれ500及び754 µg·h/mLであった。最終IV投与後、muS757の蓄積が認められ、蓄積比（AR）は2.1であった。初回投与及び4回目投与（Day 22）の$t_{1/2}$は、それぞれ119及び140時間であった。血清中のmuS757濃度から判断した場合、抗muS757抗体及び中和抗体の生成を示す証拠は得られなかった。

表 4 BALB/cマウスにIV投与したときのmuS757の薬物動態パラメータ

Parameter	Day 1	Day 22
C_{max} (µg/mL)	8.08	11.50
$t_{1/2}$ (h)	119	140
AUC_{last} (µg·h/mL)	500	754
AUC_{168h} (µg·h/mL)	358	754
AUC_{inf} (µg·h/mL)	580	1310
V_z (mL/kg)	148	77
CL (mL/h/kg)	0.86	0.38
AR	-	2.1

- = not applicable; AR = accumulation ratio (= $AUC_{last\ 4th\ administration}/AUC_{168h\ 1st\ administration}$); AUC_{inf} = area under concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under concentration-time curve from time 0 until the last measurable concentration; AUC_{168h} = area under concentration-time curve from time 0 to 168 hours; CL = clearance; C_{max} = maximum observed drug concentration; h = hour; IV = intravenous; $t_{1/2}$ = terminal half-life; V_z = volume of distribution.

Source: Study 154480

1カ月間の反復投与毒性試験において、マウスに50、500及び4500 µg/kgのmuS757を週1回急速IV投与したときのmuS757の反復投与TKを評価した（153960試験）。この試験のTK結果の詳細は、モジュール2.6.6 2.2項（毒性試験の概要文）に記載し、その要約を表 7に示す。muS757の曝露量は用量比例的に増加し、特に500 µg/kg以上の用量では投与回数の増加に伴い増加した。Day 1及びDay 22における曝露量（AUC_{last}及びC_{max}）に性差は認められなかった。

雌性マウスに500又は4500 µg/kgのmuS757をGD 6及びGD 13に急速IV投与したときの胚・胎児発生に関する反復投与TKを評価した（122517試験）。muS757のTKパラメータの要約を表 5に、雌性マウス及び胎児におけるmuS757濃度及び胎児／母動物中濃度比を表 6に示す。要約すると、雌性マウ

ス及び胎児の両方においてmuS757の曝露量はほぼ用量比例的に増加した。単一採取時間（GD 13の投与120時間後）における胎児の血清中濃度は雌性マウスの血清中濃度の22.6～29.5倍であった。

表 5　GD 6及びGD 13のマウスにmuS757を500及び4500 µg/kgの用量でIV投与したときのトキシコキネティクスパラメータの要約

Dose (µg/kg)	GD 6		GD 13	
	C_0 (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	C_0 (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)
500	9410	451000	4740	149000
4500	79500	4170000	77000	2300000

AUC_{last} = area under concentration-time curve from time 0 until the last measurable concentration (up to 168 hours for GD 6 and 120 hours for GD 13); C_0 = estimated initial concentration after iv administration; GD = gestation day; IV = intravenous.
Source: Study 122517

表 6　マウスにmuS757を500及び4500 µg/kgの用量でIV投与したときのGD 13の投与120時間後における胎児及び雌性マウスのmuS757濃度及び胎児／母動物中濃度比の要約

Dose (µg/kg)	GD 13, 120 hours		
	Fetal Concentration (ng/mL)	Female Concentration (ng/mL)	Fetal-Maternal Ratio
500	1270	43.1	29.5
4500	13300	590	22.6

GD = gestation day; IV = intravenous.
Source: Study 122517

4.　分布

これまでに、*in vitro*又は*in vivo*分布試験は実施していない。

5.　代謝（動物種間の比較）

AMG 757に関する*in vitro*代謝試験は実施していない。AMG 757で予想される代謝は、小さなペプチド及び個々のアミノ酸への通常の異化分解であることから、AMG 757の代謝試験の重要性は低いと考えられる。したがって、現行の規制ガイドラインに従い、低分子医薬品で実施される古典的代謝試験を実施する必要はないと判断した（ICH S6(R1), 2011）。

6.　排泄

一般的に、糸球体ろ過を受ける分子は分子量60キロダルトン（kDa）未満の分子に制限されるが、60 kDaを超える分子は細網内皮系に取り込まれ、その後肝臓で異化されると報告されている（Reff et al, 2002）。AMG 757の分子量は約105 kDaと大きく、腎糸球体ではろ過されず腎臓からは排泄されないと考えられる。

授乳中動物の乳汁中へのAMG 757の分泌を評価するための試験は実施していない。ただし、すべての免疫グロブリンGサブクラスが授乳中動物の乳汁中に移行する可能性があることが報告されている（Garty et al, 1994、Elitsur et al, 1987、McLean and Holmes, 1980）。したがって、免疫グロブリンGのFcドメインを持つBiTE®分子であるAMG 757は乳汁中に排泄される可能性が考えられる。

7. 薬物動態学的薬物相互作用

これまでに、PKに関連した薬物相互作用に関する試験は実施していない。

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ていない。

9. 考察及び結論

ヒト初回投与試験（FIH）のAMG 757の用量を設定するために、カニクイザルを用いてAMG 757のPK及びTKを評価した。FIH（20160323試験）で得られたPKデータを用いて、安全域及びPK予測値を算出した（モジュール2.5.6、「ベネフィットとリスクに関する結論」）。全体として、非臨床PKデータは、ヒト被験者におけるAMG 757の継続的な臨床試験の実施の妥当性を裏付けている。

マウスサロゲート抗体であるmuS757をマウスに反復IV投与した際の忍容性は高く、試験中に有害な変化は認められなかった。IV最終投与後にmuS757の蓄積が認められ、抗muS757抗体の生成は確認されなかった。

マウスにおけるmuS757の反復投与PK試験及び1カ月間反復投与毒性試験（モジュール2.6.6 2.2項、毒性試験の概要文）で得られたmuS757のPK/TKパラメータ（C_{max}及びAUC_{last}）は、カニクイザルを用いた毒性試験で確認されたAMG 757のTKパラメータと類似していた（表 7）。

*In vivo*のPKデータにより、マウスを用いた非臨床安全性試験でmuS757をAMG 757のサロゲートとして使用することの妥当性が裏付けられており、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）、医薬品・医療製品規制庁（MHRA、英国）及びスイス医療庁は、マウスの胚・胎児発生に関する試験においてmuS757が有効なサロゲートであることを認めている。

表 7 カニクイザル及びマウスにおけるAMG 757及びmuS757のPK/TKパラメータ

				Day 1		Day 22	
Study	Molecule	Species	Dose (µg/kg)	C_0 or C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg·h/mL)	C_0 or C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg·h/mL)
1-month	AMG 757	Cyno		0.465	24.3	0.801	61.6
3-month	AMG 757	Cyno	50	1.37	74.4	2.05	195
1-month	muS757	Mouse		1.15	62.5	1.44	91.8
1-month	AMG 757	Cyno		9.41	490	12.5	861
1-month	muS757	Mouse	500	9.28	493	13.9	1110
1-month PK[a]	muS757	Mouse		8.08	500	11.5	754
1-month	AMG 757	Cyno		95.1	4950	62.3	1940
3-month	AMG 757	Cyno	4500	126	7000	222	20600
1-month	muS757	Mouse		88.1	6080	171	15000

AUC_{last} = area under concentration-time curve from time 0 until the last measurable concentration; C_0 = estimated initial concentration after iv administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; cyno = cynomolgus monkey; muS757 = bispecific T cell engager with binding specificities for mouse/human DLL3, mouse CD3 and mouse FcRn; PK = pharmacokinetics; TK = toxicokinetics.

Source: Toxicology studies: Study 153960 (1-month muS757 study); Study 121424 (1-month AMG 757 study); Study 122516 (3-month AMG 757 study); [a] Pharmacokinetic Study 154480 (Repeat-dose muS757)

10. 参考文献

Elitsur Y, Lee PC, Lebenthal E. Immunoglobulins A and G2a in milks of protein- and calorie-restricted dams. *J Clin Microbiol*. 1987;25(12):2322-2326.

Garty BZ, Ludomirsky A, Danon YL, et al. Placental transfer of immunoglobulin G subclasses. *Clin Diag Lab Immunol*. 1994;1(6):667-669.

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

McLean B and Holmes IH. Transfer of antirotaviral antibodies from mothers to their infants. *J Clin Microbiol*. 1980;12(3):320-325.

Reff ME, Hariharan K, Braslawsky G. Future of monoclonal antibodies in the treatment of hematologic malignancies. *Cancer Control*. 2002;9(2):152-166.

表一覧

表 1　薬物動態試験の一覧表 2
表 2　分析法及びバリデーション報告書 3
表 3　薬物動態試験：単回投与後の薬物動態 4
表 4　薬物動態試験：単回投与後の吸収 5
表 5　薬物動態試験：反復投与後の薬物動態 6
表 6　薬物動態試験：反復投与後の薬物動態 7
表 7　トキシコキネティクス：反復投与後の薬物動態 8
表 8　薬物動態試験：組織分布 9
表 9　薬物動態試験：血漿タンパク結合 9
表 10　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 9
表 11　薬物動態試験：その他の分布試験 9
表 12　薬物動態試験：*In vivo*における代謝 9
表 13　薬物動態試験：*In vitro*における代謝 9
表 14　薬物動態試験：推定代謝経路 10
表 15　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 10
表 16　薬物動態試験：排泄 10
表 17　薬物動態試験：胆汁中排泄 10
表 18　薬物動態試験：薬物相互作用 10

表 1　薬物動態試験の一覧表

被験物質：AMG 757及びmuS757

Study Type, Study Title	Test System	Method of Administration	Test Facility	Study Number
Absorption				
Final Report for DLL3 CD3 HLE BiTEs “Collection of Samples for Pharmacokinetic Analysis of PL-45242, PL-45244 and PL-45246 in Naïve Male Cynomolgus Monkeys Following a Single Bolus Intravenous Dose”	Cynomolgus Monkey	IV	[redacted]	121985
Toxicokinetic Report for “AMG 757: 28-Day Intravenous Infusion Toxicology Study in the Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period”	Cynomolgus Monkey	IV	[redacted]	121424
Toxicokinetic Contributing Scientist Report for “AMG 757: 3-Month Intravenous Toxicology Study in the Cynomolgus Monkey”	Cynomolgus Monkey	IV	[redacted]	122516
PK Report for “An Exploratory Single-Dose Pharmacokinetic and Local Tolerance Study of AMG 351 and AMG 757 in the Cynomolgus Monkey”	Cynomolgus Monkey	SC	Amgen Inc. Sou h San Fra cisco	157064
Final Toxicokinetic Report for “muS757: 1-Month Intravenous Toxicology Study in the BALB/c Mouse”	BALB/c Mice	IV	[redacted]	153960
Final Report for “A Repeat-dose muS757 Pharmacokinetic and Immunogenicity Study in BALB/c Mice”	BALB/c Mice	IV	[redacted]	154480
Bioanalytical and Toxicokinetic Contributing Scientist Report for Quantification and Toxicokinetic Assessment of muS757 in Mouse Serum Samples from Amgen Study 122517	Crl:CD1(ICR) Mice	IV	In-Life: [redacted] Bioanal cal: [redacted]	122517

BiTE = bispecific T-cell engager; CD = cluster of differentiation; DLL3 = delta-like ligand 3; HLE = half-life extended; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous.

表 2　分析法及びバリデーション報告書

被験物質：AMG 757及びmuS757

Study Number	Study Title
MET-406242 (legacy: MET-004036)	Quantification of AMG 757 in Cynomolgus Monkey Serum by ELISA
MET-406248 (legacy: MET-004045)	Quantification of AMG 757 in Cynomolgus Monkey Serum by ELISA Using Antibodies to Anti-CD3 and Anti-Human IgG Fc as Capture and Detection
MET-406256 (legacy: MET-004046)	Quantification of AMG 757 in Cynomolgus Monkey Cerebrospinal Fluid by ELISA
MET-406155 (legacy: MET-002696)	Analytical Method for the Universal Indirect Species-specific Assay utilizing an Electrochemiluminescence Immunoassay for the Detection of Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum using the [redacted]
Validation Report.122967 (Cyno Serum Primary)	Analytical Method Validation Report for the Quantification of AMG 75 n Cynomolgus Monkey Serum by ELISA
Validation Report.122967 (Cyno Serum Backup)	Analytical Method Validation Report for the Quantification of AMG 757 in Cynomolgus Monkey Serum by ELISA Using Antibodies to Anti-CD3 and Anti-Human IgG Fc as Capture and Detection
Validation Report.122967 (Cyno CSF)	Analytical Method Validation Report for the Quantification of AMG 757 in Cynomolgus Monkey Cerebrospinal Fluid by ELISA
Validation Report.123394.A4	Analytical Method Validation Report Amendment 4 of the Universal Indirect Species-Specific Assay (UNISA) Utilizing n Electrochemiluminescence Immunoassay for the Detection of Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum Using the [redacted]
Qualification Summary Report.123787	AMG 757 Cross-Validation Report for the Universal Indirect Species-specific Assay (UNISA) utilizing an Electrochemiluminescence Immunoassay for the Detection of Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum
Validation Report.157403	Method Validation Report for the Quantification of muS757 in Mouse Serum by ECL-Assay

CD = cluster of differentiation; Cyno = cynomolgus monkey; CSF = cere ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; ECL = Electrochemiluminescence; IgG Fc = immunoglobulin G fragment crystallizable; MET = method; [redacted].

表 3　薬物動態試験：単回投与後の薬物動態

被験物質：AMG 757

Collection of Samples for Pharmacokinetic Analysis of PL-45242, PL-45244 and PL-45246 in Naïve Male Cynomolgus Monkeys Following a Single Bolus Intravenous Dose	Study Number: 121985
Species	Cynomolgus Monkey
Sex /Number of Animals	2M
Method of Administration	IV
Dose (μg/kg)	12
Sample	Serum
Analyte	PL-45246 (= AMG 757)
Assay	ECL-Based Ligand binding assay
PK parameters [a]	
AUC_{last} (ng·h/mL)	16700
C_{max} (ng/mL)	239
CL (mL/h/kg)	0.487
$t_{1/2}$ (h)	234
V_{ss} (mL/kg)	146

AUC_{last} = area under concentration-time curve from time 0 until the last measurable concentration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CL = clearance; ECL = electrochemiluminescence; IV = intravenous; M = male; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = terminal half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

[a] Mean values are reported.

表 4　薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：AMG 757

An Exploratory Single-Dose Pharmacokinetic and Local Tolerance Study of AMG 351 and AMG 757 in the Cynomolgus Monkey　Study Number: 157064	
Species	Cynomolgus Monkey
Sex /Number of Animals	3F
Method of Administration	SC
Dose (μg/kg)	1000
Sample	Serum
Analyte	AMG 757
Assay	ECL-Based Ligand binding assay
PK parameters [a]	
AUC_{336h} (μg·h/mL)	2190
C_{max} (μg/mL)	10.7
t_{max} (h)	80

AUC_{336h} = area under concentration-time curve from time 0 to 336 hours; C_{max} = maximum observed drug concentration; ECL = electrochemiluminescence; F = female; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; t_{max} = time to maximum concentration.

[a] Mean values are reported.

表 5　薬物動態試験：反復投与後の薬物動態

被験物質：AMG 757及びmuS757

カニクイザルにAMG 757を最長28日間及び3カ月間反復IV投与したときのトキシコキネティクスを評価した（121424及び122516試験）。これらの試験の詳細は、それぞれモジュール2.6.6 2.2.2項及びモジュール2.6.6 2.2.3項（毒性試験の概要文）に示す。

BALB/cマウスにmuS757を最長1カ月間反復IV投与したときのトキシコキネティクスを評価した（153960試験）。この試験の詳細は、モジュール2.6.6 2.2.4項（毒性試験の概要文）に示す。

表 6　薬物動態試験：反復投与後の薬物動態

被験物質：muS757（AMG 757のマウスサロゲート抗体）

A Repeat-dose muS757 Pharmacokinetic and Immunogenicity Study in BALB/c Mice		Study Number: 154480
Species	BALB/c Mice	
Sex /Number of Animals	15F	
Method of Administration	IV	
Dose (μg/kg)	500	
Sample	Serum	
Analyte	muS757	
Assay	Electrochemiluminescence-Based Ligand-Binding Immunoassay	
PK parameters [a]	Day 1	Day 22
C_{max} (μg/mL)	8.08	11.50
$t_{1/2}$ (h)	119	140
AUC_{last} (μg·h/mL)	500	754
AUC_{168h} (μg·h/mL)	358	754
AUC_{inf} (μg·h/mL)	580	1310
V_z (mL/kg)	148	77
CL (mL/h/kg)	0.86	0.38
AR	-	2.1

AR = accumulation ratio (= $AUC_{last\ 4th\ administration}/AUC_{168h\ 1st\ administration}$); AUC_{inf} = area under concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under concentration-time curve from time 0 until the last measurable concentration (up to 312 hours after Day 1 and up to 168 hours after Day 22); AUC_{168h} = area under concentration-time curve from time 0 to 168 hours; CL = clearance; C_{max} = maximum observed drug concentration; F = female; IV = intravenous; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = terminal half-life; V_z = volume of distribution.

[a] PK parameters were calculated using the mean concentration-time data.

表 7　トキシコキネティクス：反復投与後の薬物動態

被験物質：muS757（AMG 757のマウスサロゲート抗体）

muS757: An Embryo-fetal Development Study by Intravenous (Bolus) Injection in Mice		Study Number: 122517
Species	Crl:CD1(ICR) Mice	Crl:CD1(ICR) Mice
Sex /Number of Animals	9F	9F
Method of Administration	IV	IV
Dose (μg/kg)	500	4500
Sample	Serum	Serum
Analyte	muS757	muS757
Assay	ECL-Based Ligand-Binding Immunoassay	ECL-Based Ligand-Binding Immunoassay
PK parameters [a]		
C_0 (ng/mL)		
GD 6	9410	79500
GD 13	4740	77000
AUC_{last} (ng·h/mL)		
GD 6	451000	4170000
GD 13	149000	2300000
Fetal Concentration (ng/mL) GD 13, 120 h	1270	13300
Female Concentration (ng/mL) GD 13, 120 h	43.1	590
Fetal-Maternal Ratio GD 13, 120 h	29.5	22.6

AUC_{last} = area under concentration-time curve from time 0 until the last measurable concentration (up to 168 hours for GD 6 and 120 hours for GD 13); C_0 = estimated initial concentration after iv administration; ECL = electrochemiluminescence; F = female; GD = gestation day; IV = intravenous; PK = pharmacokinetics.

[a] PK parameters were calculated using the mean concentration-time data.

表 8　薬物動態試験：組織分布

被験物質：AMG 757

該当なし。薬物動態：組織分布は評価していない。

表 9　薬物動態試験：血漿タンパク結合

被験物質：AMG 757

該当なし。薬物動態：血漿タンパク結合は評価していない。

表 10　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

被験物質：AMG 757

該当なし。薬物動態：妊娠又は授乳動物における試験は評価していない。

表 11　薬物動態試験：その他の分布試験

被験物質：AMG 757

該当なし。薬物動態：その他の分布は評価していない。

表 12　薬物動態試験：*In vivo*における代謝

被験物質：AMG 757

該当なし。薬物動態：*In vivo*における代謝は評価していない。

表 13　薬物動態試験：*In vitro*における代謝

被験物質：AMG 757

該当なし。薬物動態：*In vitro*における代謝は評価していない。

表 14　薬物動態試験：推定代謝経路

被験物質：AMG 757

該当なし。薬物動態：推定代謝経路は評価していない。

表 15　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

被験物質：AMG 757

該当なし。薬物動態：薬物代謝酵素の誘導／阻害は評価していない。

表 16　薬物動態試験：排泄

被験物質：AMG 757

該当なし。薬物動態：排泄は評価していない。

表 17　薬物動態試験：胆汁中排泄

被験物質：AMG 757

該当なし。薬物動態：胆汁中排泄は評価していない。

表 18　薬物動態試験：薬物相互作用

被験物質：AMG 757

該当なし。薬物動態：薬物相互作用は評価していない。