ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 3
表目次 3
略語一覧 4
2.6.4.1 まとめ 6
2.6.4.2 分析方法 8
2.6.4.2.1 血清中 IDeg の測定 8
2.6.4.2.2 EDTA 血漿中リラグルチドの測定 8
2.6.4.2.3 抗 IDeg 及び抗リラグルチド抗体測定 10
2.6.4.2.3.1 抗 IDeg 抗体測定 10
2.6.4.2.3.2 抗リラグルチド抗体測定 10
2.6.4.3 吸収 11
2.6.4.3.1 ブタにおける単回投与 PK 11
2.6.4.3.2 ラットにおける反復投与 PK 12
2.6.4.3.3 曝露に対する抗体の産生 13
2.6.4.4 分布 17
2.6.4.5 代謝 17
2.6.4.6 排泄 17
2.6.4.7 薬物動態学的相互作用 17
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 17
2.6.4.9 試験結果の概要及び考察 18
2.6.4.9.1 試験結果の概要 18
2.6.4.9.2 考察及び結論 21
参考文献 22

図目次

ページ

図 2.6.4-1　ラットを用いた 4 週間試験（208142）の各群において、試験終了時（雄：第 29 日、雌：第 30 日）に測定した抗 IDeg 抗体陽性及び陰性動物の平均血糖値（mmol/L） 15
図 2.6.4-2　IDegLira（208142、209212）又は単剤（205239）投与時の IDeg の AUC（定常状態、雌雄平均）対用量（上図）及び AUC/用量対用量（1 nmol/kg に用量正規化、下図） 19
図 2.6.4-3　IDegLira（208142、209212）又は単剤（980183）投与時のリラグルチドの AUC（定常状態、雌雄平均）対用量（上図）及び AUC/用量対用量（1 nmol/kg に用量正規化、下図） 20

表目次

ページ

表 2.6.4-1　IDegLira 及び各成分を単独でラットに反復皮下投与した時の IDeg 及びリラグルチドの用量正規化（1 nmol/kg）平均 PK パラメータ 6
表 2.6.4-2　ラット及びヒト血清中 IDeg のバリデーションパラメータの概要.....8
表 2.6.4-3　ラット及びヒト血漿中リラグルチドのバリデーションパラメータの概要.....9
表 2.6.4-4　AnP090201 試験における PK 評価使用動物数.....12
表 2.6.4-5　13 週間反復投与後のラットにおける TK パラメーター（209212） 13
表 2.6.4-6　抗 IDeg 抗体陽性動物一覧 14
表 2.6.4-7　ラットを用いた 4 週間試験（208142）における定常状態での抗 IDeg 抗体陽性及び陰性動物の測定時点での血漿中 IDeg 曝露量.....15
表 2.6.4-8　ラットを用いた 13 週試験（209212）における定常状態での抗 IDeg 抗体陽性及び陰性動物の測定時点での血漿中 IDeg 曝露量及び血糖値.....16
表 2.6.4-9　IDegLira 又は単剤を反復投与されたラットにおける IDeg 及びリラグルチドの用量正規化（1 nmol/kg）AUC（全投与量の平均） 18

略語一覧

略語一覧は Module 2.6 を通して用いられる。したがって、略語の中には本 Module には関連しないものも含まれる可能性がある。

ADA	:	Anti-drug antibody（抗薬物抗体）
AUC	:	area under the concentration-time curve（濃度－時間推移曲線下面積）
AUC/D	:	Dose normalised AUC（用量正規化 AUC）
BG	:	Blood glucose（血糖）
cAMP	:	Cyclic adenosine monophosphate（環状アデノシン一リン酸）
C_{max}	:	Maximum observed concentration in plasma/serum（最高血中濃度）
DRF	:	Dose range finding（用量範囲設定）
EDTA	:	Ethylene diamine tetra-acetic acid（エチレンジアミン四酢酸）
ELISA	:	Enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫測定法）
FHD	:	First human dose（ヒト初回投与）
GIC	:	Previous name for IDegLira（IDegLira の旧名）
GLP	:	Good laboratory practice（医薬品の非臨床安全性試験の実施基準）
GLP-1	:	Glucagon-like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
h	:	Hours（時間）
hERG	:	Human ether-à-go-go related gene（ヒト *ether-à-go-go* 関連遺伝子）
IDegLira	:	insulin degludec / liraglutide（インスリン デグルデク／リラグルチド）
ICH	:	International Conference on Harmonisation（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
i.m.	:	Intramuscular（筋肉内）
i.v.	:	Intravenous（静脈内）
LLOQ	:	Lower limit of quantification（定量下限）
LOCI	:	Luminescence oxygen channelling immunoassay（蛍光酸素チャネリング免疫測定法）
LYD	:	Crossbred of Duroc, Yorkshire and Danish Landrace（デュロック・ヨークシャー・デンマークランドレース交雑種）
M	:	Module（モジュール）
MRHD	:	Maximum recommended human dose（ヒトにおける最大推奨臨床用量）
MTD	:	Maximum tolerated dose（最大耐用量）
NOAEL	:	No observed adverse effect level（無毒性量）
PDE	:	Permitted daily exposure（許容一日曝露量）
PEG	:	Polyethylene glycol（ポリエチレングリコール）
PK	:	Pharmacokinetic（薬物動態）
PKB	:	Protein kinase B（プロテインキナーゼ B）
QC	:	Quality controlled（品質管理）
RIA	:	Radioimmunoassay（放射免疫測定）
SD	:	Standard deviation（標準偏差）
s.c.	:	Subcutaneous（皮下）
TK	:	Toxicokinetic（トキシコキネティクス）
T2DM	:	Type 2 diabetes mellitus（2 型糖尿病）

$t_{½}$: terminal half-life（消失半減期）
t_{max} : Time to reach C_{max}（最高血中濃度到達時間）

2.6.4.1 まとめ

IDegLira の薬物動態（PK）を、皮下投与時の 2 成分［インスリンデグルデク（IDeg）及びリラグルチド］の PK を検討することにより評価した。PK は Wistar 系ラットを用いた一般毒性評価の一部で試験されており、さらに製剤処方開発の一部としてブタ（ランドレース・ヨークシャー・デュロック交雑種）を用いた単回投与試験も評価した。各成分の PK の特性解析については、それぞれ IDeg 及びリラグルチドの各開発プログラムで実施された。

臨床投与経路が皮下であることから、すべての試験においてフェノール、グリセロール及び[redacted]から成る水溶液の IDegLira 製剤を動物に皮下投与した。

開発中、製剤中の IDeg／リラグルチド配合比を最適化した。各成分の PK について、配合比の違いによる影響は認められなかった。

IDegLira ならびに各成分である IDeg 及びリラグルチドを反復皮下投与時の、ラットにおける IDeg 及びリラグルチドの PK パラメータの概要を表 2.6.4-1 に示す。IDeg 及びリラグルチドの両方とも、試験した用量範囲内で PK が線形性を示したことから、表 2.6.4-1 に用量正規化した全身曝露データを示した。IDegLira をラットに皮下投与時の IDeg 及びリラグルチドの PK は、各成分について以前に認められたものと同様であった[1,2]。ラットにおける PK は、性差がなく、用量比例性の曝露という特性が示された。IDegLira の反復投与時における各成分の全身性の蓄積は限定的（<2 倍）であった。このことは、各成分いずれの消失半減期（$t_{1/2}$）及び投与間隔とも一致するものであった。

表 2.6.4-1　IDegLira 及び各成分を単独でラットに反復皮下投与した時の IDeg 及びリラグルチドの用量正規化（1 nmol/kg）平均 PK パラメータ

Pharmacokinetic parameter	**IDeg (IDegLira)[a]**	**IDeg (IDeg as mono component)[b]**	**Liraglutide (IDegLira)[a]**	**Liraglutide (Liraglutide as monocomponent)[c]**
C_{max} (nmol/l/nmol/kg)	2.5	1.9	2.2	1.8
t_{max} (h)	1 – 4	1 - 3	4 - 12	4 - 12
AUC (h*nmol/l/nmol/kg)	12.7	10.6	24.3	28.6
$t_{½}$ (h)	2 - 5	2 - 4	3 - 6	5 - 10

a – Study No.: 208142 (4-week), 209212 (13-week)
b – Study No.: 205239 (4-week) [1]
c – Study No.: 980183 (4-week) [2]

血漿中曝露量に関し、抗体陽性動物と陰性動物との間に大きな差異は認められず、ラットでは抗インスリン抗体が認められたものの、IDeg の PK には影響しないことが確認された。なお、抗リラグルチド抗体は検出されなかった。

ブタでは、IDegLira の一部として投与された IDeg の PK は、IDeg 単剤を投与時の PK と同様であった。ブタにおける単回投与 PK 試験において、IDegLira の一部として投与されたリラグルチドでは、単剤として投与されたリラグルチドと比較して、C_{max} の低下傾向が認められた。しかしながら、IDegLira 中のリラグルチドの用量正規化総曝露量（AUC／用量）は、リラグルチド単剤の結果と同様であった。IDegLira 製剤処方には[redacted]が含まれるが、リラグルチド単剤（ビクトーザ®）には含まれていない。リラグルチド単剤に[redacted]した結果、[redacted]の増加によりリラグルチドの AUC 及び C_{max} は、[redacted]であるビクトーザ®（表 2.6.5.16.A、AnP080203）と比較して低下し、製剤中の[redacted]とリラグルチドの血漿中濃度には関連性があることが示された。以上の結果から、[redacted]とリラグルチドの PK 特性との関連性が示唆され、IDegLira の臨床薬理試験（Module 2.7.2）で認められたリラグルチド曝露の低下についても説明可能と考えられる。

2.6.4.2 分析方法

2.6.4.2.1 血清中 IDeg の測定

バリデートされた方法により IDeg を定量した。非臨床試験で使用するため、ラット血清中の IDeg 測定法をバリデートした[3,4]。臨床試験で使用するため、MDS Pharma Services 社及び Celerion 社（モントリオール／チューリッヒ）においてヒト血清中での測定法のバリデーションを行った[5,6,7]。さらに、IDeg 測定法にリラグルチドが干渉する可能性についても検討した[8]。

特異的なサンドイッチ酵素免疫測定法（ELISA）により IDeg を定量した。血清中の IDeg について、真度、直線性、日差再現性、安定性、感度及び干渉の点から測定法のバリデーションを行った（表 2.6.4-2）。

表 2.6.4-2 ラット及びヒト血清中 IDeg のバリデーションパラメータの概要

Parameter	**Rat**	**Human**
LLOQ	320 pM[a]	20 pM
Accuracy	Within the limits of 85 - 115%	Within the limits of 80 - 120% (75 - 125% at LLOQ and ULOQ)
Dilution linearity	Dilution up to 300 fold within the limits of 85-115%	Dilution up to 5000 fold within the limits of 80% - 120%
Precision	Within the limits of ≤15% (≤25% at LLOQ and ULOQ)	Within the limits of ≤20% (≤25% at LLOQ and ULOQ)
Stability	24 months at -20°C	763 days at -20°C 139 days at -80°C 379 days at -20°C (IDeg in the presence of liraglutide)
Interference	No interference of liraglutide up to 400.000 pM	

[a]10× dilution (32 pM×10)

さらに、一部のブタを用いた非 GLP 試験（AnP090201、AnP090401 及び AnP090302）において、バリデーション未実施の蛍光酸素チャネリング免疫測定法（LOCI）を使用した。抗体はバリデーション済みの ELISA 法で使用された抗体と同じものを使用した。測定における定量下限（LLOQ）は 35 pmol/L であった。

2.6.4.2.2 EDTA 血漿中リラグルチドの測定

ラットを用いた重要な非臨床安全性試験及び臨床試験で使用したリラグルチド特異的 ELISA によりリラグルチドを定量し、曝露量を検討した。非臨床試験で使用するため、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）加ラット血漿におけるリラグルチド測定法のバリデーションを行った（Module 4.2.2.1；207095、2000-7-2211-LBjJ 及び 211334）。臨床試験で使用するため、Huntingdon Life Science 社（Module 5.3.1.4；208438、210188 及び 211529）及び PharmaNet/inVentiv Health Clinical 社（Module 5.3.1.4；212136）で測定法のバリデーションを行った。

マイクロタイタープレートをリラグルチド分子の N-末端領域に対する捕捉抗体（GLPb-1-7F1）でコーティングし、リラグルチド未変化体の C-末端部（Mab26.1）に特異的に反応するビオチン標識検出抗体を使用した。血漿試料をプレインキュベーション（37°C で 4 時間）し、内因性 GLP-1 を分解させることにより、GLP-1 との交叉反応を除去した。以上の条件下において、リラグルチドは未変化体として保持されることが示された。

結果から、EDTA 加血漿試料中のリラグルチドの測定法は、真度、直線性、日差再現性、安定性、感度、選択性及び干渉の点からバリデーションされたことが示された（表 2.6.4-3）。

リラグルチド ELISA における溶血の影響及び IDeg が干渉する可能性について、リラグルチドの完全バリデーションの一部として PharmaNet 社（米国）で検討した。

各測定時に含まれる一連のキャリブレーターを用いて補正することにより、試料中のリラグルチド濃度を測定した。これらのキャリブレーターは、動物マトリックスを節約するためヒト EDTA 加血漿中でキャリブレーターを調製したラット非臨床試験を除き、試料と同じマトリックスで調製した。同様に本試験で得られた試料をヒト EDTA 加血漿で 25 倍希釈し、得られた回収率はリガンド結合試験の現行の許容範囲内（85～115%）であった。ラット試料を希釈したことから、ラット血清測定における LLOQ は、ヒト測定における LLOQ よりも高かった（表 2.6.4-3）。

表 2.6.4-3　　ラット及びヒト血漿中リラグルチドのバリデーションパラメータの概要

Parameter	**Rat**	**Human**
LLOQ	500[a] pM	30 pM
Accuracy	Within the limits of 80 - 120% (75 - 125% at LLOQ and ULOQ)	Within the limits of 80 - 120% (75 - 125% at LLOQ and ULOQ)
Dilution linearity	1:400 within the limits of 85 – 115%	Dilution 1:64 000 within the limits of 80 - 120% (M 5.1.3.4, 208438) Dilution 1:116081 within the limits of 80 - 120% (M 5.1.3.4, 212136)
Precision	Within the limits of ≤20% (≤25% at LLOQ and ULOQ)	Within the limits of ≤20% (≤25% at LLOQ and ULOQ)
Stability	6 months at -20°C	7 months at -20°C (M 5.3.1.4, 210188) 7 months at -70°C (M 5.3.1.4, 210188) 23 months at -20°C (M 5.3.1,.4 211529) 21 months at -70°C (M 5.3.1,.4 211529) 731 days at -20°C (M 5.3.1.4, 212136) 126 days at -80°C (M 5.3.1.4, 212136) 732 days at -20°C (liraglutide in the presence of IDeg) (M 5.3.1.4, 212136)
Interference	No interference of IDeg up to 15 000 pM	

[a] 25× dilution (20 pM×25)

さらに、一部のブタを用いた非 GLP 試験（AnP080203、AnP090201、AnP090401 及び AnP090302）において、バリデーション未実施の LOCI を使用した。抗体はバリデーション済みの ELISA 法で使用された抗体と同じものを使用した。測定における LLOQ は 150 pmol/L であった。

2.6.4.2.3 抗 IDeg 及び抗リラグルチド抗体測定

放射性 ^{125}I 標識薬物（IDeg 又はリラグルチドのいずれか）を用いた放射免疫測定（RIA）により、ラットにおける IDeg 及びリラグルチドに対する抗体発生を測定した（表 2.6.7.7.A、208142 及び 2.6.7.7.B、209212）。血清試料を放射能標識した薬物と混合し、一晩インキュベートした。ポリエチレングリコール（PEG）を用いて抗原／抗体複合体を沈降させた。沈降体の放射能を測定し、試料に添加した総放射能（T）に対する百分率（B）として表した。%B／T 値は、試料中に存在する抗薬物抗体（ADA）の量に比例する。

2.6.4.2.3.1 抗 IDeg 抗体測定

ラット抗 IDeg 抗体測定[9]に関して、文献で推奨される方法[10]に準拠してバリデートした。測定感度は約 50 ng/ml であり、同時再現性及び日差再現性は各 15%未満であった。

抗 IDeg 特異的抗体について試料を陽性又は陰性と判定するため、測定特異的カットポイントを、投与前試料の平均値＋1.645×標準偏差（SD）として算出した。カットポイントを上回った試料について、過剰の非標識 IDeg の存在下（B）／非存在下（A）で試料を測定する確認試験に供試した。2 試料（A－B）の差が測定間変動を超えた場合、試料を陽性と判定した。測定感度を複数の薬物濃度で評価し、抗体測定における IDeg の干渉の程度を各非臨床試験で評価した。抗体産生が認められた場合、抗体が中和活性を持つ可能性について、抗体反応と PK／薬力学（PD）データとの相関によって評価した。IDeg 及びリラグルチドが本質的に異なる構造を有し、同一の ADA により認識されるエピトープを共有するとは考えられないことから、抗 IDeg 抗体とリラグルチドとの交叉反応性の評価は必要ではないと考えられた。

2.6.4.2.3.2 抗リラグルチド抗体測定

ラット抗リラグルチド抗体測定[11]に関して、文献で推奨される方法[10]に準拠してバリデートした。ラットでは、測定感度は約 25 ng/ml であり、同時再現性及び日差再現性はそれぞれ 7 及び 10%未満であった。

抗リラグルチド特異的抗体について試料を陽性又は陰性と判定するため、測定特異的カットポイントを、対照試料＋4SD の平均値として算出した。この数値は推奨のカットポイント算出法（平均値＋1.645SD）より高いが[11]、抗体弱陽性試料を検出可能な、前臨床試験に必要な測定感度（< 1 µg/mL）を満たしていた。

測定感度を複数の薬物濃度で評価し、抗体測定におけるリラグルチドの干渉の程度を各非臨床試験で評価した。上述した抗 IDeg 抗体測定と同様の理由から、リラグルチド測定における IDeg の干渉の検討は必要でないと考えられた。

2.6.4.3 吸収

臨床投与経路が皮下であることから、皮下投与時の Wistar 系ラットにおける IDegLira の PK を評価した。最初に実施した重要でない用量範囲設定（DRF）試験（表 2.6.5.4.A、208068）に続いて、トキシコキネティクス評価を組み入れた 4 週間（208142）及び 13 週間（209212）反復投与毒性試験を実施した。さらに、製剤処方開発の一部として、単回投与時のブタにおける PK を検討した（AnP090201、AnP090401 及び AnP090302）。

フェノール、グリセロール及び[redacted]から成る水溶液中の IDegLira を動物に投与した。臨床開発を支持するため開発フェーズ中に IDeg／リラグルチド比及び製剤処方の組成を変更したことから、異なる製剤処方を非臨床プログラムで検討した。

2.6.4.3.1 ブタにおける単回投与 PK

[redacted]は IDeg の単剤（トレシーバ®）及び IDegLira 製剤に含有されているが、リラグルチドの単剤（ビクトーザ®）には含有されていない。IDegLira の製剤処方開発の一部として、IDeg、リラグルチド及び[redacted]が異なる配合比に関して、ブタを用いて検討した（表 2.6.5.3.A, AnP090201、表 2.6.5.3.B, AnP090401 及び表 2.6.5.3.C, AnP090302）。最適な PK 特性を示す IDegLira 製剤を選択することを目的に IDeg6 分子あたりの[redacted]ならびに IDeg 及びリラグルチドの配合比を検討するため AnP090201、AnP090401 及び AnP090302 試験を実施した。

各成分を単剤で投与した場合と IDegLira の一部として投与した場合を比較したが、ブタにおける IDeg 及びリラグルチドの PK は同様であった。IDegLira の一部として投与した場合、リラグルチドの用量正規化後の C_{max} が低下する傾向が認められた（表 2.6.5.3.A, AnP090201、表 2.6.5.3.B, AnP090401、表 2.6.5.3.C, AnP090302）。用量正規化後の総曝露量は、単剤で投与した場合と同様であった。IDeg を単剤で投与した場合と IDegLira の一部として投与した場合を比較したが、IDeg の PK 特性は同様であった。C_{max} に関して、IDeg では 3～5 時間、リラグルチドでは 6～11 時間であった。推定 $t_{1/2}$（全身）は、IDeg 及びリラグルチドに関して、それぞれ 5～8 時間及び 15～22 時間であった。

AnP090201 試験における各群の動物数は 8 頭であったものの、動物番号 4、6 及び 7 のブタにおける投与エラーのため評価から除外した結果、PK 評価に使用できる動物数は 1 群あたり 7 頭となった（表 2.6.4-4）。この動物数は薬物動態パラメーターの評価には十分であると考えられ、したがって、本試験における PK 評価に影響はないと考えられた。

表 2.6.4-4　　AnP090201 試験における PK 評価使用動物数

Formulation	No, Pigs per group in the protocol	No, Pigs used for PK evaluation	Pig excluded
A IDeg only	8	8	
B Liraglutide only	8	7	Pig No. 6
C IDegLira (B1)	8	7	Pig No. 7
D IDegLira (B2)	8	8	
E IDegLira (B3)	8	7	Pig No. 7
F: IDegLira (B1) aged for 1 week at 37ºC	8	7	Pig No. 4

Composition of formulations: see Table 2.6.5.3.A.
Pig No.4, No 6 and No 7 were excluded from PK calculation due to dosing error, respectively.

2.6.4.3.2　　ラットにおける反復投与 PK

ラットを用いた 2 つの GLP 毒性試験［4 週間（表 2.6.5.4.B、208142）及び 13 週間（表 2.6.5.4.C、209212）毒性試験］において、IDegLira を反復皮下投与時の IDeg 及びリラグルチドの PK を検討した。

IDegLira を皮下投与時の C_{max} に関して、IDeg では 1～4 時間、リラグルチドでは 4～12 時間であった。推定 $t_{1/2}$ は、IDeg 及びリラグルチドに関して、それぞれ 2～5 時間及び 3～6 時間であった。

IDegLira 中の IDeg 及びリラグルチドの両方とも、PK は用量比例性であり、性差は認められなかった（表 2.6.5.4.B、208142 及び表 2.6.5.4.C、209212）。IDegLira の反復投与時における各成分の全身性の累積は限定的（<2 倍）であった（表 2.6.4-5）。このことは、各成分の $t_{1/2}$ 及び投薬間隔に一致するものであった。

表 2.6.4-5　　13 週間反復投与後のラットにおける TK パラメーター（209212）

Analyte			IDeg			Liraglutide		
PK parameters	Period	Gender/Dose	2 nmol/kg	7 nmol/kg	20 nmol/kg	3.2 nmol/kg	11.2 nmol/kg	32 nmol/kg
t_{max} (h)	Day 1	Male	2	2	2	6	4	6
		Female	2	2	2	6	4	6
C_{max} (pmol/L)	Day 1	Male	4250	13500	35400	5250	27300	80500
		Female	3610	14600	43000	6060	27200	79200
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*mol/L)	Day 1	Male	15700	53300	179000	40200[b]	228000	848000
		Female	16600	60700	178000	35500[a]	268000	832000
$t_{½}$ (h)	Day 1	Male	NR	1.7	2.2	NC	4.2	3.5
		Female	1.8	2	2.1	NC	3.1	3.6
t_{max} (h)	Week 13	Male	2	2	4	6	4	8
		Female	1	2	2	4	4	6
C_{max} (pmol/L)	Week 13	Male	5170	12100	30200	4560	22700	83600
		Female	5380	21100	46400	7120	25800	99300
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*mol/L)	Week 13	Male	26700	94500	233000	64600	277000	1040000
		Female	22700[a]	86300	232000	76300	229000	1100000
$t_{½}$ (h)	Week 13	Male	2.7	4.4	4	5.8	4.5	4.5
		Female	NR	2.4	3.3	4.7	3.3	4.2
Accumulation Index (Day 1 to Week 13)	Week 13	Male	1.63[c]	1.50[c]	1.20[c]	1.03[d]	1.20[e]	1.19[e]
		Female	1.47[c]	1.40[c]	1.27[d]	1.08[c]	0.85[e]	1.30[e]

a: $AUC_{0\text{-}8h}$, b: $AUC_{0\text{-}12h}$, c: Based on $AUC_{0\text{-}8h}$, d: Based on $AUC_{0\text{-}12h}$., e: Based on $AUC_{0\text{-}24h}$
NC: Not Calculated, NR: Not Reported.
PK parameters are composite mean based on mean plasma concentration at sampling time point.

2.6.4.3.3　　曝露に対する抗体の産生

ラットを用いた反復投与毒性試験の 2 試験において IDeg 及びリラグルチドに対する抗体を測定した。抗 IDeg 抗体は、4 週間試験（表 2.6.7.7.A、208142）では 10/83 例、13 週間試験（表 2.6.7.7.B、209212）では 8/70 例に検出された。抗体陽性動物一覧を表 2.6.4-6 に示す。なお、抗リラグルチド抗体を産生したラットは認められなかった。

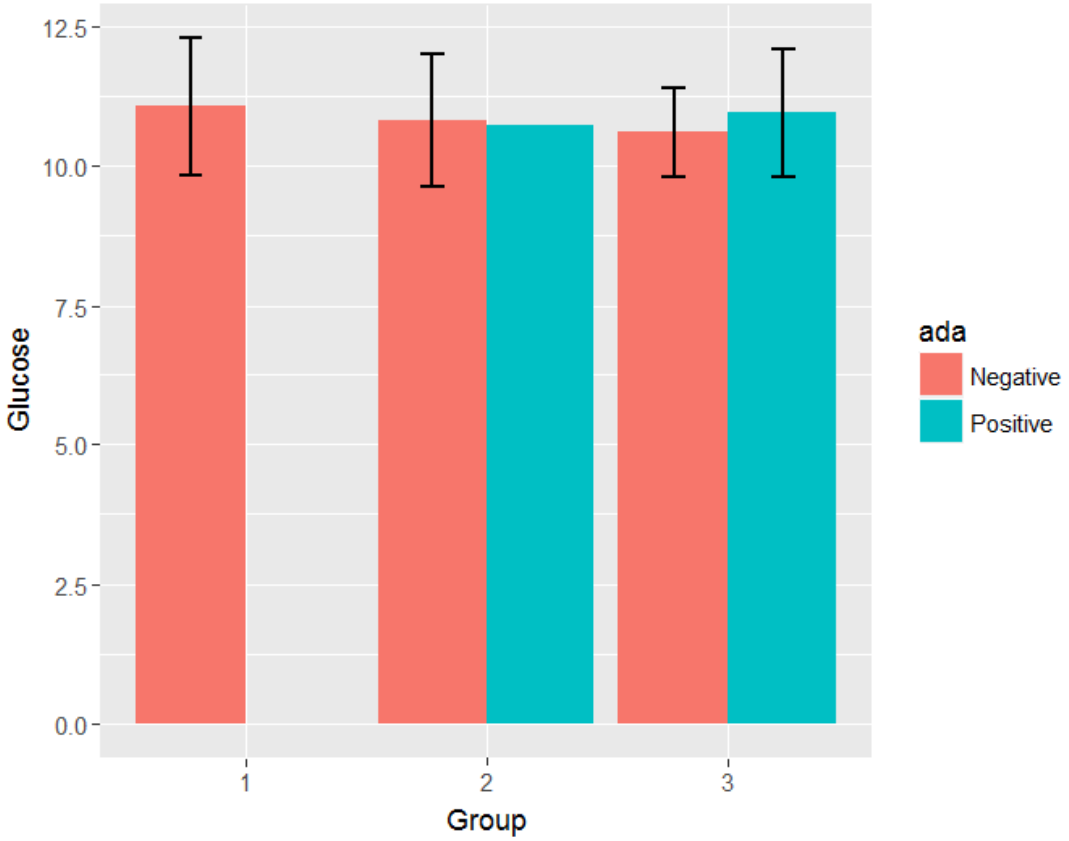
表 2.6.4-6　　抗 IDeg 抗体陽性動物一覧

Study No	Group	Dose (nmol/kg/day) IDeg/Liraglutide	Main study animal Positive/Total	Satellite study animal Positive/Total
208142	Low	10/27*	1/20	2/22
	Medium	30/80*	7/20	0/21
	High	60/180	0/20	0/22
209212	Low	2/3.2	1/20	N/A
	Medium	7/11.2	3/20	N/A
	High	20/32	2/20	2/20

*Nominal dose at initiation of study
M: Male, F: female, N/A: Not applicable

4 週間試験（208142）では、抗体陽性動物における血糖値は抗体陰性動物の血糖値の範囲内であり、抗 IDeg 抗体量はリラグルチド及び IDeg の作用に明らかな影響を及ぼさないことが示された（図 2.6.4-1）。

ラット 4 週間試験ではスパースサンプリング（sparse sampling）手法を用いたことから（n=3／測定時点）、同一測定時点における抗 IDeg 抗体陽性及び陰性動物の血漿中 IDeg 曝露量を表 2.6.4-7 に示す。血漿中曝露量に明らかな差異は認められなかったものの、1 例（154F）で IDeg 曝露量が一致しなかった。しかしながら、このことは不一致の特性に起因する抗 IDeg 抗体の影響ではないものと考えられた。



Error bars: Standard deviation for each group.
Gourp 1: Control, Group 2: Low, Group 3: Medium
No data for High dose group in 208142 because of termination on Day 11.

図 2.6.4-1　　ラットを用いた 4 週間試験（208142）の各群において、試験終了時（雄：第 29 日、雌：第 30 日）に測定した抗 IDeg 抗体陽性及び陰性動物の平均血糖値（mmol/L）

表 2.6.4-7　　ラットを用いた 4 週間試験（208142）における定常状態での抗 IDeg 抗体陽性及び陰性動物の測定時点での血漿中 IDeg 曝露量

Dose (nmol/kg/day) IDeg/Liraglutide	Animal ID	Plasma exposure levels of IDeg (pmol/L) at sampling points post administration			
		0hr	1hr	6hr	8hr
10/27	153F	0.00	-	6830	
	154F	**331**	**-**	**0.00**	
	155F	0.00	-	6300	
	156F	-	24800		3520
	157F	**-**	**29300**		**3110**
	158F	-	19600		2030

TK was assessed in Satellite group only, No TK data for other IDeg antibody positive animals in main study.
Bold: IDeg antibody positive animals

13 週間試験（209212）においてスパースサンプリング（sparse sampling）手法を用いたことから（n=3／測定時点）、当該測定時点における抗 IDeg 抗体陽性及び陰性動物の血漿中曝露量及び血糖値を表 2.6.4-8 に示す。血漿中曝露量に明らかな差異は認められなかった。

表 2.6.4-8　ラットを用いた 13 週試験（209212）における定常状態での抗 IDeg 抗体陽性及び陰性動物の測定時点での血漿中 IDeg 曝露量及び血糖値

Dose (nmol/kg/day) IDeg/Liraglutide	**Animal ID**	**Plasma exposure levels of IDeg (pmol/L) at sampling points post administration**			**Plasma glucose levels (mmol/L) at correspondent sampling points post administration**		
		1hr	2hr	4hr	1hr	2hr	4hr
2/3.2	**030M**			**70500**[b]			**5.2**
	109M			2730			9.3
	110M			1880			5.6
7/11.2	**44M**	**12800**			**6.0**		
	45M	**12900**			**9.3**		
	46M	7160			5.3		
	57F		**14000**			**4.8**	
	58F		16000			3.8	
	59F		13800			4.6	
20/32	**64M**	**32200**			4.7		
	65M	30300			3.7		
	66M	26400			4.2		
	70M			**44300**			**4.6**
	165M			22800			3.3
	166M			23600			3.9

204M and 209F: No TK data due to recovery group animals
b: Outlier

IDeg の PK に及ぼす抗 IDeg 抗体の影響を、抗体陽性及び陰性動物を比較することで評価した。上記の表で示したように、抗体陽性動物と陰性動物の血糖値に明らかな差異は認められなかった。同様の結果は PK 曝露でも認められたが、1 例（30M）では IDeg 曝露量の増加が示された。このことは、IDegLira の一部として IDeg を投与した場合に認められた抗 IDeg 抗体は、IDeg の PK／PD に影響を及ぼさないことを示すものである。なお、抗リラグルチド抗体を産生したラットは認められなかった。これらの結果は、各成分を単剤で投与した試験で認められたものと一致するものであった。

2.6.4.4 分布

各成分について分布特性が検討されているため、IDegLira の試験は実施しなかった。

2.6.4.5 代謝

ラットを用いた IDegLira の TK データから、単剤と比較して、更なる試験を必要とする代謝特性の変化がないことが示されていることより、IDegLira の代謝試験は実施しなかった。

2.6.4.6 排泄

各成分について排泄特性が検討されているため、IDegLira の試験は実施しなかった。

2.6.4.7 薬物動態学的相互作用

各成分について、*in vitro* 薬物相互作用試験が実施されている。IDeg 及びリラグルチドの両方とも、治療上／生理学的に意味のある薬物濃度条件下において、チトクロム P450 の相互作用及びタンパク質結合に関連した薬物動態学的相互作用を誘発する可能性は低いと考えられた。特に、治療上／生理学的に意味のある薬物濃度条件下において、リラグルチドはヒトアルブミンに対する IDeg 結合に影響を及ぼさなかった[12]。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

各単剤では、IDeg の製剤処方には[redacted]が含まれるが、リラグルチド製剤処方（ビクトーザ®注）には含まれていない。リラグルチド製剤に[redacted]を添加した結果、[redacted]の増加によりリラグルチドの AUC 及び C_{max} は、[redacted]と比較して低下し、製剤中の[redacted]とリラグルチドの血漿中濃度は反比例することが示された（表 2.6.5.16.A、AnP080203）。

2.6.4.9　試験結果の概要及び考察

2.6.4.9.1　　試験結果の概要

IDegLira を皮下投与時の IDeg 及びリラグルチドの PK は、毒性評価の一部としてラットで検討されており、両成分とも単剤投与時の PK 特性と同様であることが示された。用量正規化後の C_{max}、AUC、t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、単剤で認められたものと同様であった（表 2.6.4-1）。ラットを用いた IDegLira の 4 週間及び 13 週間毒性試験における IDeg 及びリラグルチドの全身曝露は、各単剤を投与した場合の各成分で得られた曝露量と同様であった（表 2.6.4-9）。

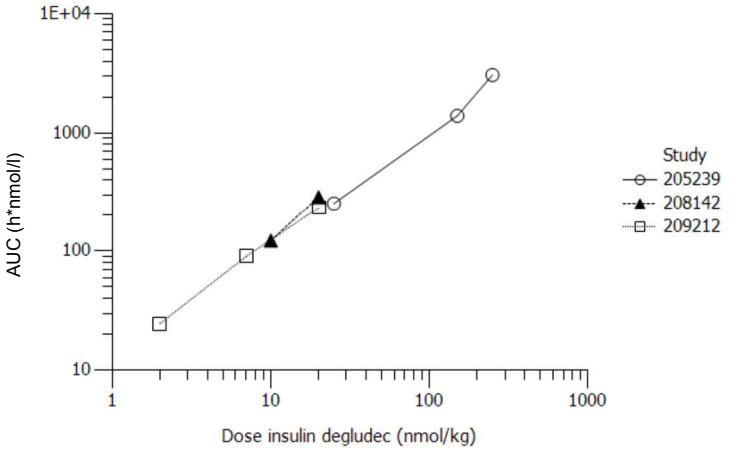
血漿中曝露量に関して、抗体陽性動物と陰性動物との差異は認められず、ラットでは、検出された免疫学的抗 IDeg 抗体は IDeg の PK に影響しないことが確認された。なお、抗リラグルチド抗体は検出されなかった。

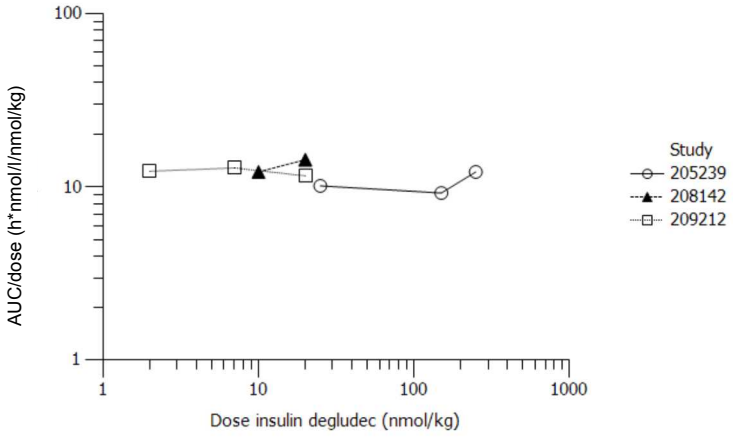
表 2.6.4-9　　IDegLira 又は単剤を反復投与されたラットにおける IDeg 及びリラグルチドの用量正規化（1 nmol/kg）AUC（全投与量の平均）

Rats	**AUC/Dose (h*nmol/l/nmol/kg)**	
	IDeg	**Liraglutide**
4-week (IDegLira)[a]	13	23
13-week (IDegLira)[b]	12	25
4-week (IDeg as monocomponent)[c]	11	-
4-week (Liraglutide as monocomponent)[d]	-	29

a – Study No.: 208142 (4-week),
b – Study No.: 209212 (13-week)
c – Study No.: 205239 (4-week)[1]
d – Study No.: 980183 (4-week)[2]

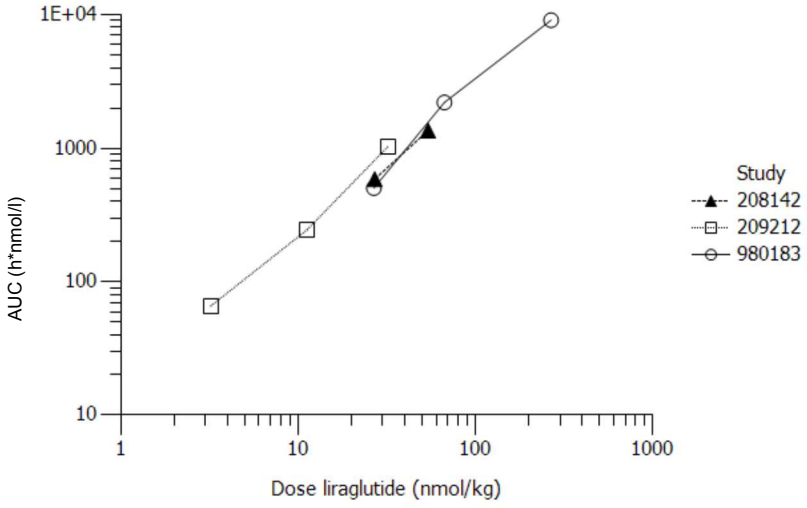
ラットを用いた IDegLira の反復投与試験（208142 及び 209212）では、両化合物とも用量比例性の全身曝露（C_{max} 及び AUC）であったことから、PK は線形性であることが示唆された。さらに、性差は認められなかった。IDeg（図 2.6.4-2）及びリラグルチド（図 2.6.4-3）の PK はいずれも、単剤投与時で認められた結果と一致した。これらの図から、用量比例性の全身曝露であり、試験した 2 製剤中の IDeg／リラグルチド比の差異は、化合物の PK に影響を及ぼさないことが示される。IDegLira の反復投与時における各成分の全身性の累積は限定的（<2 倍）であった。このことは、各成分いずれの消失半減期（$t_{1/2}$）及び投薬間隔とも一致するものであった。

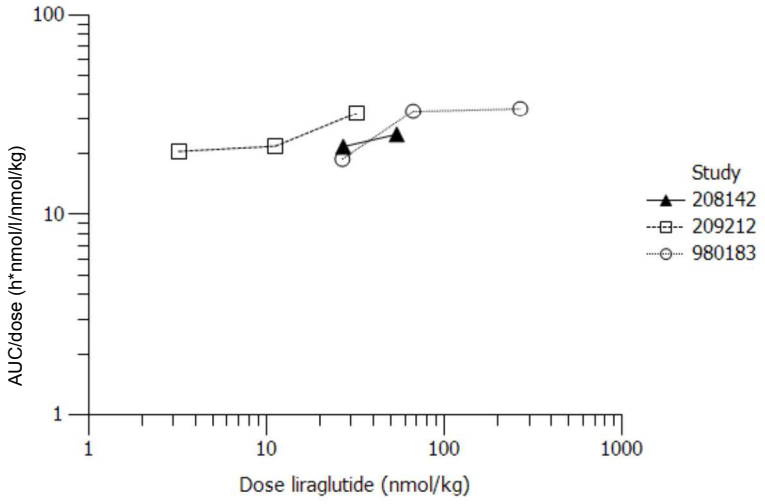




Due to no gender difference, these figures are based on composite mean of male and females.

図 2.6.4-2　　IDegLira（208142、209212）又は単剤（205239）投与時の IDeg の AUC（定常状態、雌雄平均）対用量（上図）及び AUC/用量対用量（1 nmol/kg に用量正規化、下図）





Due to no gender difference, these figures are based on composite mean of male and females.

図 2.6.4-3　　IDegLira（208142、209212）又は単剤（980183）投与時のリラグルチドの AUC（定常状態、雌雄平均）対用量（上図）及び AUC/用量対用量（1 nmol/kg に用量正規化、下図）

ブタでは、IDegLira の一部として投与された IDeg の PK は、IDeg 単剤投与時の PK と同様であった。ブタにおける単回投与 PK 試験において、IDegLira の一部として投与されたリラグルチドでは、単剤投与時のリラグルチドと比較して、用量正規化後の C_{max} の低下傾向が認められた。しかしながら、IDegLira 中のリラグルチドの総用量正規化曝露量（AUC／用量）は、リラグルチド単剤の結果と同様であった。

2.6.4.9.2　　考察及び結論

IDegLira 製剤処方には[redacted]が含まれるが、リラグルチド単剤（ビクトーザ®）には含まれていない。リラグルチド単剤に[redacted]を[redacted]結果、[redacted]の増加によりリラグルチドの AUC 及び C_{max} は、[redacted]であるビクトーザ®（表 2.6.5.16.A、AnP080203）と比較して低下し、製剤中の[redacted]とリラグルチドの血漿中濃度には関連性があることが示された。以上の結果から、[redacted]とリラグルチドの PK 特性との関連性が示唆され、IDegLira の臨床薬理試験（Module 2.7.2）で認められたリラグルチド曝露の低下についても説明可能と考えられる。

結論として、ラットに皮下投与時の IDegLira 中の IDeg 及びリラグルチドの PK は各単剤で認められた結果と同様であった。ラットにおける PK は、性差のない用量比例性の曝露という特性解析がなされた。

参考文献

[1] Table 1 in Addendum E from Study report: NNC 0100-0000-0454 – 4-week toxicity study in rats with daily subcutaneous administration of NNC 0100-0000-0454 - (205239)

[2] Table 2 in Appendix 24 from Study report: NNC 0090-0000-1170 – 28 Day Subcutaneous Toxicity Study in Rats - (980183)

[3] 206078 Study report: NNC 0100-0000-0454 – Validation of Insulin 454 ELISA for Rat Serum

[4] 205532 Study report: NNC 0100-0000-0454 – Validation of long term storage stability for samples in human serum and rat serum analysed in the Insulin 454 ELISA

[5] AA81207 Study report: Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method for the determination of insulin 454 in human serum

[6] ZZ29613 Study report: Insulin 454 – Cross-Site Validation of an ELISA Method for the Determination of Insulin 454 in Human Serum

[7] AA96132 Study report: Insulin 454 – Partial validation of the Insulin 454 ELISA assay – selectivity in presence of concomitant compounds and long-term stability in human serum at -20°C

[8] 208117 Study report: NNC 0100-0000-0454 – Validation of Cross-Reactivity from Insulin LisPro, Insulin Aspart and Liraglutide in Insulin 454 ELISA

[9] 204411 Study report: NNC 0100-0000-0454 – Validation of anti-O454-antibody RIA for use in animal serum

[10] Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J. Immunol. Meth. 2004;289:1-16

[11] 206414 Study report: NNC 0090-0000-1170 – Validation of Liraglutide antibody RIA for mouse, rat and cynomolgus monkey EDTA plasma

[12] CES 101123 Study report: NNC 0100-0000-0454 – Drug-drug interaction of binding to human serum albumin

ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

2.6.5 薬物動態試験の概要表

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
2.6.5.1 薬物動態一覧 3
2.6.5.2 分析法及びバリデーション報告書 4
2.6.5.3 吸収（単回投与） 5
2.6.5.3.A LYD ブタにおける単回投与試験（AnP090201） 5
2.6.5.3.B LYD ブタにおける単回投与試験（AnP090401） 7
2.6.5.3.C LYD ブタにおける単回投与試験（AnP090302） 8
2.6.5.4 吸収（反復投与） 10
2.6.5.4.A ラットにおける 2 週間用量範囲設定試験（208068） 10
2.6.5.4.B ラットにおける 4 週間毒性試験（208142） 12
2.6.5.4.C ラットにおける 13 週間毒性試験（209212） 14
2.6.5.5 組織分布 16
2.6.5.6 血漿タンパク質結合 16
2.6.5.7 妊娠又は授乳動物を用いた試験 16
2.6.5.8 その他の分布試験 16
2.6.5.9 *In vivo* 代謝 16
2.6.5.10 *In vitro* 代謝 16
2.6.5.11 推定代謝経路 16
2.6.5.12 薬物代謝酵素誘導／阻害 17
2.6.5.13 排泄 17
2.6.5.14 胆汁中排泄 17
2.6.5.15 薬物相互作用 17
2.6.5.16 その他の薬物動態試験 18
2.6.5.16.A LYD ブタにおける単回投与試験（AnP080203） 18

2.6.5.1 薬物動態一覧

Test Article: IDegLira

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
2.2 Absorption					
DRF toxicity study	Wistar rats	Subcutaneous	Novo Nordisk A/S	208068 (non GLP)	4.2.3.2-1
4-week toxicity study	Wistar rats	Subcutaneous	Novo Nordisk A/S	208142 (GLP)	4.2.3.2-2
13-week toxicity study	Wistar rats	Subcutaneous	LAB Research	209212 (GLP)	4.2.3.2-3
PK, Single-dose	LYD pigs	Subcutaneous	BioAdvice A/S	AnP090201 (non GLP)	4.2.2.2-1
PK, Single-dose	LYD pigs	Subcutaneous	Novo Nordisk A/S	AnP090401 (non GLP)	4.2.2.2-2
PK, Single-dose	LYD pigs	Subcutaneous, Intravenous	Novo Nordisk A/S	AnP090302 (non GLP)	4.2.2.2-3
2.3 Distribution					
No studies were conducted for IDegLira					
2.4 Metabolism					
No studies were conducted for IDegLira					
2.5 Excretion					
No studies were conducted for IDegLira					
2.6 Pharmacokinetic Drug Interactions					
No studies were conducted for IDegLira					
2.7 Other					
PK, Single-dose	LYD pigs	Subcutaneous	Novo Nordisk A/S	AnP080203 (non GLP)	4.2.2.7-1

2.6.5.2 分析法及びバリデーション報告書

Please see 2.6.4.2 Methods of Analysis

2.6.5.3 吸収（単回投与）

Test Article: IDegLira

2.6.5.3.A LYD ブタにおける単回投与試験（AnP090201）

	Study No.: AnP090201				**Location in CTD: 4.2.2.2-1**
Species	Pigs/LYD				
Gender (M/F) / Number of animals	8F (cross over design)				
Feeding condition	Fed				
Vehicle/Formulation	A: Per ml (IDeg only): 600 nmol IDeg, 4.7 mg phenol, 19.7 mg glycerol, water, [redacted] B: Per ml (liraglutide only): 1600 nmol liraglutide, 4.7 mg phenol, 19.7 mg glycerol, water, [redacted] C: Per ml (B1): 600/960 nmol IDeg/liraglutide, [redacted], 4.7 mg phenol, 19.7 mg glycerol, water, [redacted] D: Per ml (B2): 600/960 nmol IDeg/liraglutide, [redacted], 4.7 mg phenol, 19.7 mg glycerol, water, [redacted] E: Per ml (B3): 600/960 nmol IDeg/liraglutide, [redacted], 4.7 mg phenol, 19.7 mg glycerol, water, [redacted] F[a]: Per ml (B1): 600/960 nmol IDeg/liraglutide, [redacted], 4.7 mg phenol, 19.7 mg glycerol, water, [redacted]				
Method of Administration	Subcutaneous				
Sample	IDeg in serum and liraglutide in plasma				
Analyte	IDeg				
Assay	LOCI				
PK parameters	A	C	D	E	F[a]
Dose (nmol/kg)	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
t_{max} (h)	4.2±2.6	3.4±3.0	3.1±1.3	5.3±1.6	2.5±0.8
C_{max} (pM)	584±215	551±189	605±94	567±116	643±160
AUC (h*pM)	5299±1050	5722±1700	6139±918	6584±945	6426±1372
AUC/Dose (h*nM)/(nmol/kg)	5.9±1.2	6.4±1.9	6.8±1.0	7.3±1.1	7.1±1.5
$t_{½}$ (h)	4.6±1.7	4.9±1.9	5.6±3.0	4.8±1.3	4.7±1.2

Additional information: [a]The F formulation was aged for 1 week at 37ºC

PK parameters are expressed as Mean±SD.

Analyte	Liraglutide				
Assay	LOCI				
PK parameters	B[b]	C	D	E	F[a]
Dose (nmol/kg)	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44
t_{max} (h)	6.6±3.3	9.9±7.0	7.1±2.5	10.6±6.4	10.1±6.4
C_{max} (pM)	4753±2098	7359±2257	6938±960	7187±150	7917±1738
AUC (h*pM)	175555±91632	283113±71903	257886±46277	285561±85481	327462±107930
AUC/Dose (h*nM)/(nmol/kg)	122±636	197±499	179±32	198±59	227±75
$t_{½}$ (h)	18.7±4.1	19.4±2.9	18.2±2.3	18.1±3.4	19.8±4.7

Additional information: [a]The F formulation was aged for 1 week at 37ºC. [b]AUC/Dose was lower for liraglutide when dosed alone compared to the IDeg/liraglutide combination and technical problems during dosing was assumed. Study AnP090401 confirmed the dosing error in study AnP090201.

PK parameters are expressed as Mean±SD.

2.6.5.3.B LYD ブタにおける単回投与試験（AnP090401）

Test Article: IDegLira

	Study No.: AnP090401			**Location in CTD: 4.2.2.2-2**		
Species	Pigs/LYD					
Gender (M/F) / Number of animals	8F (cross over design)					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/Formulation	A: Per ml (B3): 600/960 nmol IDeg/liraglutide, [redacted], 4.7 mg phenol, 19.7 mg glycerol, water, [redacted] B and D: Per ml (liraglutide only): 1600 liraglutide, 4.7 mg phenol, 19.7 mg glycerol, water, [redacted] C: Per ml (A3): 600/1600 nmol IDeg/liraglutide, [redacted] 4.7 mg phenol, 19.7 mg glycerol, water, [redacted]					
Method of Administration	Subcutaneous					
Sample	IDeg in serum and liraglutide in plasma					
Analyte	IDeg		Liraglutide			
Assay	LOCI		LOCI			
PK parameters	A (B3)	C (A3)	A (B3)	B[a]	C (A3)	D
Dose (nmol/kg)	0.9	0.9	1.44	1.44	2.4	2.4
t_{max} (h)	3.2±2.7	3.6±3.5	8.4±3.4	6.3±2.4	8.3±2.6	5.4±2.6
C_{max} (pM)	534±141	467±228	7571±1623	9080±2635	14679±3330	18786±1448
AUC (h*pM)	6267±598	6722±932	313190±28978	314230±62185	584286±90494	619679±68352
AUC/Dose	7.0±0.6	7.5±1.0	217±20	218±43	243±38	258±28
$t_{½}$	6.1±1.2	7.9±1.5	21.0±3.8	20.1±2.1	22.1±3.7	21.3±1.4

Additional information: [a]This study confirmed the dosing error assumed in study AnP090201 as the calculated AUC/Dose was similar for liraglutide dosed alone compared to the IDegLira.

PK parameters are expressed as Mean±SD.

2.6.5.3.C LYD ブタにおける単回投与試験（AnP090302） **Test Article:** IDegLira

	Study No.: AnP090302				**Location in CTD: 4.2.2.2-3**
Species	Pigs/LYD				
Gender (M/F) / Number of animals	8F (cross over design)				
Feeding condition	Fed				
Vehicle/Formulation	A: Per ml (IDeg only): 600 nmol IDeg, 4.7 mg phenol, 19.7 mg glycerol, water, [redacted] B: Per ml (liraglutide only): 1600 liraglutide, 4.7 mg phenol, 19.7 mg glycerol, water, [redacted] C: Per ml (A1): 600/1600 nmol IDeg/liraglutide, [redacted], 4.7 mg phenol, 19.7 mg glycerol, water, [redacted] D: Per ml (A2): 600/1600 nmol IDeg/liraglutide, [redacted], 4.7 mg phenol, 19.7 mg glycerol, water, [redacted] E: Per ml (A3): 600/1600 nmol IDeg/liraglutide, [redacted], 4.7 mg phenol, 19.7 mg glycerol, water, [redacted] F: Per ml (IDeg only): 600 nmol IDeg, 4.7 mg phenol, 19.7 mg glycerol, water, [redacted] G: Per ml (liraglutide only): 1600 liraglutide, 4.7 mg phenol, 19.7 mg glycerol, water, [redacted]				
Method of Administration	Subcutaneous (A-E), Intravenous (F-G)				
Sample	IDeg in serum and liraglutide in plasma				
Analyte	IDeg				
Assay	LOCI				
PK parameters	A	C (A1)	D (A2)	E (A3)	F[a]
Dose (nmol/kg)	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
t_{max} (h)	3.0±2.6	3.3±3.0	3.6±3.2	4.2±2.3	-
C_{max} (pM)	369±160	400±149	422±96	401±90	-
AUC (h*pM)	4350±1522	4951±1240	4510±1333	5456±1246	7280±1986
AUC/Dose (h*nM)/(nmol/kg)	4.8±1.7	5.5±1.4	5.0±1.5	6.1±1.4	8.1±2.2
$t_{½}$ (h)	7.0±1.7	7.6±1.8	4.8±1.7	6.8±3.1	1.1±0.1
BA (%)	60±21	68±17	62±18	75±17	-

Additional information: [a]Vz: 0.2118±0.0906 L/kg, CL: 0.1377±0.0620 l/kg/h.

PK parameters are expressed as Mean±SD.

Analyte **Assay**	Liraglutide LOCI				
PK parameters	B	C (A1)	D (A2)	E (A3)	G[b]
Dose (nmol/kg)	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
t_{max} (h)	5.9±1.8	5.9±2.5	5.5±2.7	5.9±3.1	-
C_{max} (pM)	16614±3059	13457±4540	13788±1913	12637±2899	-
AUC (h*pM)	539664±101634	370431±114659	474656±79481	447430±97906	1124739±373765
AUC/Dose (h*nM)/(nmol/kg)	225±42	154±48	198±33	186±41	469±156
$t_{½}$ (h)	16.2±1.9	14.7±2.2	15.9±3.9	15.4±2.1	11.4±1.6
BA (%)	48±9	33±10	42±7	40±9	-

Additional information: [b]Vz: 0.04240± 0.02873L/kg, CL: 0.00263±0.00183 l/kg/h

PK parameters are expressed as Mean±SD.

2.6.5.4 吸収（反復投与）

2.6.5.4.A ラットにおける 2 週間用量範囲設定試験（208068）

Test Article: IDegLira

Date of First Dose:

19th February 2008

Duration of Dosing: 2 weeks

		Study No.: 208068				**Location in CTD: 4.2.3.2-1**	
Species		Wistar Rats					
Gender (M/F) / Number of animals		5M / 5F per dose group (n=1)					
Feeding condition		Fed					
Vehicle/Formulation		Per ml: 600 nmol IDeg, 1600 nmol liraglutide, 4.7 mg phenol, 19.7 mg glycerol, [redacted], q.s. sodium hydroxide, q.s hydrochloric acid, milliQ water, pH=8.2. Dosing volume 0.05-0.15 ml/kg.					
Method of Administration		Subcutaneous					
Dose (nmol/kg/day)		Group 2: 30/80, Group 3: 60/160, Group 4: 90/240 nmol/kg IDeg/liraglutide.					
Sample		IDeg in serum and liraglutide in plasma					
Analyte		IDeg			Liraglutide		
Assay		ELISA			ELISA		
PK parameters: Day 1		30 nmol	60 nmol	90 nmol	80 nmol	160 nmol	240 nmol
t_{max} (h)	**F**	1	3	3	3	9	9
	M	3	3	3	9	9	3
C_{max} (pM)	**F**	29900	34300	35600	135000	211000	96300
	M	7040	20200	60400	68000	164000	219000
AUC_{tau} (h*pM)	**F**	162000[a]	172000[a]	269000	716000[a]	1340000[a]	1160000
	M	95500	271000	548000	676000	1600000	1950000

Analyte		IDeg			Liraglutide		
PK parameters: Day 14		30 nmol	60 nmol	90 nmol	80 nmol	160 nmol	240 nmol
t_{max} (h)	**F**	1	1	3	3	9	3
	M	3	3	3	3	3	1
C_{max} (pM)	**F**	43500	74500	79600	251000	373000	423000
	M	59800	52700	237000	244000	336000	440000
AUC_{tau} (h*pM)	**F**	260000	385000[a]	573000	1340000	2340000[a]	2730000
	M	347000	430000	1760000	2000000	3340000	2660000

Additional Information:

[a]$AUC_{0\text{-}9hr}$

PK parameters are composite mean based on mean plasma concentration at sampling time point.

2.6.5.4.B ラットにおける 4 週間毒性試験（208142）

Test Article: IDegLira

Date of First Dose:
22th April 2008

Duration of Dosing: 4 weeks

		Study No.: 208142			**Location in CTD: 4.2.3.2-2**		
Species		Wistar Rats					
Gender (M/F) / Number of animals		12M / 12F per dose group (n=3)					
Feeding condition		Fed					
Vehicle/Formulation		Per ml: 600 nmol IDeg, 1600 nmol liraglutide, 4.7 mg phenol, 19.7 mg glycerol, [redacted], q.s. sodium hydroxide, q.s hydrochloric acid, milliQ water, pH=8.2. Dosing volume 1 ml/kg.					
Method of Administration		Subcutaneous					
Dose (nmol/kg)		Day 1: Group 2: 10/27, Group 3: 30/80, Group 4: 60/160 nmol/kg IDeg/liraglutide. The doses were changed during the study, see Additional Information[a] .					
Sample		IDeg in serum and liraglutide in plasma					
Analyte		IDeg			Liraglutide		
Assay		ELISA			ELISA		
PK parameters: Day 1		10 nmol	30 nmol	60 nmol	27 nmol	80 nmol	160 nmol
t_{max} (h)	**F**	2	2	4	8	6	4
	M	2	2	4	6	12	8
C_{max} (pM)	**F**	15400	42800	69300	47700	138000	198000
	M	17600	48800	74100	46600	216000	241000
AUC (h*pM)	**F**	86300	306000	475000	540000	1540000	2620000
	M	106000	354000	629000	515000	3100000	3150000
$t_{½}$ (h)	**F**	2.4	3.2	3.4	2.7	3.4	3.5
	M	2.1	3.5	4.2	3.8	4.2	5.3

Analyte		IDeg		Liraglutide	
PK parameters: Day 28		10 nmol	20 nmol	27 nmol	54 nmol
t_{max} (h)	**F**	1	2	8	6
	M	2	2	8	6
C_{max} (pM)	**F**	24500	61300	52400	114000
	M	25800	56700	54300	114000
AUC (h*pM)	**F**	109000	275000	550000	1330000
	M	136000	301000	647000	1430000
$t_{½}$ (h)	**F**	4.9	3.2	3.0	3.1
	M	4.3	3.7	3.6	4.2

Additional Information:

[a]The doses where changed during the study for all animals:

Group 3: Day: 1-9 30/80 nmol/kg/day IDeg/liraglutide; Day 10-11: Off-dose; Day 12-28: 20/54 nmol/kg/day IDeg/liraglutide,

Group 4: Day: 1-7: 60/160 nmol/kg/day IDeg/liraglutide; Day 8: Off-dose; Day 9: 45/120 nmol/kg/day IDeg/liraglutide; Day 10:Off-dose; Day 11: All animals terminated.

PK parameters are composite mean based on mean plasma concentration at sampling time point.

2.6.5.4.C ラットにおける 13 週間毒性試験（209212）

Test Article: IDegLira

Date of First Dose:
8th September 2009

Duration of Dosing: 13 weeks

		Study No.: 209212					**Location in CTD: 4.2.3.2-3**
Species		Wistar Rats					
Gender (M/F) / Number of animals		24M / 24F per dose group (n=3)					
Feeding condition		Fed					
Vehicle/Formulation		Per ml: 600 nmol IDeg, 960 nmol liraglutide, 4.7 mg phenol, 19.7 mg glycerol, [redacted], q.s. sodium hydroxide, q.s hydrochloric acid, milliQ water, pH=7.8. Dosing volume 0.5 ml/kg.					
Method of Administration		Subcutaneous					
Dose (nmol/kg)		Group 2: 2/3.2, Group 3: 7/11.2, Group 4: 20/32 nmol/kg IDeg/liraglutide					
Sample		IDeg in serum and liraglutide in plasma					
Analyte		IDeg			Liraglutide		
Assay		ELISA			ELISA		
PK parameters: Day 1		2 nmol	7 nmol	20 nmol	3.2 nmol	11.2 nmol	32 nmol
t_{max} (h)	**F**	2	2	2	6	4	6
	M	2	2	2	6	4	6
C_{max} (pM)	**F**	3610	14600	43000	6060	27200	79200
	M	4250	13500	35400	5250	27300	80500
AUC (h*pM)	**F**	16600	60700	178000	35500[a]	268000	832000
	M	15700	53300	179000	40200[b]	228000	848000
$t_{½}$ (h)	**F**	1.8	2.0	2.1	NC	3.1	3.6
	M	NR	1.7	2.2	NC	4.2	3.5

Analyte		IDeg			Liraglutide		
PK parameters: Week 13		2 nmol	7 nmol	20 nmol	3.2 nmol	11.2 nmol	32 nmol
t_{max} (h)	**F**	1	2	2	4	4	6
	M	2	2	4	6	4	8
C_{max} (pM)	**F**	5380	21100	46400	7120	25800	99300
	M	5170	12100	30200	4560	22700	83600
AUC (h*pM)	**F**	22700[a]	86300	232000	76300	229000	1100000
	M	26700	94500	233000	64600	277000	1040000
$t_{½}$ (h)	**F**	NR	2.4	3.3	4.7	3.3	4.2
	M	2.7	4.4	4.0	5.8	4.5	4.5
Accumulation Index (week 1 to 13)	**F**	1.47	1.40	1.27	1.08	0.85	1.30
	M	1.63	1.50	1.20	1.03	1.20	1.19

Additional Information:

[a]$AUC_{0-8h,}$ [b]$AUC_{0-12h,}$ NC: Not Calculated, NR: Not Reported.

PK parameters are composite mean based on mean plasma concentration at sampling time point.

2.6.5.5 組織分布

No studies were conducted for IDegLira.

2.6.5.6 血漿タンパク質結合

No studies were conducted for IDegLira.

2.6.5.7 妊娠又は授乳動物を用いた試験

No studies were conducted for IDegLira.

2.6.5.8 その他の分布試験

No studies were conducted for IDegLira.

2.6.5.9 *In vivo* 代謝

No studies were conducted for IDegLira.

2.6.5.10 *In vitro* 代謝

No studies were conducted for IDegLira.

2.6.5.11 推定代謝経路

No studies were conducted for IDegLira.

2.6.5.12 薬物代謝酵素誘導／阻害

No studies were conducted for IDegLira.

2.6.5.13 排泄

No studies were conducted for IDegLira.

2.6.5.14 胆汁中排泄

No studies were conducted for IDegLira.

2.6.5.15 薬物相互作用

No studies were conducted for IDegLira.

2.6.5.16 その他の薬物動態試験

2.6.5.16.A LYD ブタにおける単回投与試験（AnP080203）

Test Article: Liraglutide

	Study No.: AnP080203		**Location in CTD: 4.2.2.7-1**
Species	Pigs/LYD		
Gender (M/F) / Number of animals	8F (cross over design)		
Feeding condition	Fed		
Vehicle/Formulation	A: Per ml formulation 1600 nmol liraglutide, 4.7 mg phenol, 16 mg glycerol, water, pH 8.2		
	B: Per ml formulation 1600 nmol liraglutide, [redacted], 4.7 mg phenol, 16 mg glycerol, water, pH 8.2		
	C: Per ml formulation 1600 nmol liraglutide, [redacted], 4.7 mg phenol, 16 mg glycerol, water, pH 8.2		
Method of Administration	Subcutaneous		
Sample	Liraglutide in plasma		
Analyte	Liraglutide		
Assay	LOCI		
PK parameters	A ([redacted])	B ([redacted])	C ([redacted])
Dose (nmol/kg)	2.4	2.4	2.4
t_{max} (h)	5.2±1.9	8.4±2.1	14.5±5.9
C_{max} (pM)	20143±2094	13214±1577	6608±1447
AUC (h*pM)	581189±122573	479796±71351	308851±85963
AUC/Dose (h*nM)/(nmol/kg)	242±51	200±30	129±36

Additional information: Mean±SD