ソマプシタン（遺伝子組換え）

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 4
略語一覧 5
2.6.4.1 まとめ 9
2.6.4.2 分析方法 12
2.6.4.2.1 生体試料中薬物濃度分析法 12
2.6.4.2.1.1 非臨床試験におけるソマプシタン測定法 12
2.6.4.2.2 IGF-I 測定法 13
2.6.4.2.3 IGFBP-3 測定法 14
2.6.4.2.4 ソマプシタンに対する抗薬物抗体（ADA）測定法 14
2.6.4.3 吸収 15
2.6.4.3.1 単回投与 15
2.6.4.3.2 反復投与 17
2.6.4.3.2.1 ラット 18
2.6.4.3.2.2 ウサギ 21
2.6.4.3.3 サル 21
2.6.4.3.4 ヒトの曝露量に対する比 21
2.6.4.4 分布 23
2.6.4.4.1 タンパク質結合 23
2.6.4.4.2 ラットにおける組織分布（Module 2.6.5.5、212125） 24
2.6.4.4.3 ラットにおける胎盤通過 24
2.6.4.5 代謝 24
2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝 24
2.6.4.5.1.1 肝細胞を用いた種間比較 24
2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝 24
2.6.4.5.2.1 ラット、サル及びヒトの循環血中代謝物 25
2.6.4.5.2.2 ラット、サル及びヒトの排泄物中の代謝物 26
2.6.4.5.3 ラット及びヒトの代謝物の構造同定 28
2.6.4.5.3.1 血漿中代謝物 28
2.6.4.5.3.2 尿中代謝物 28
2.6.4.5.3.3 ラット、サル及びヒトの血漿中代謝物プロファイルの種間比較 30

2.6.4.5.3.4　定常状態における代謝物の全身曝露に関する種間比較.....31
2.6.4.6　排泄.....32
2.6.4.6.1　ラットにおける排泄.....32
2.6.4.6.2　サルにおける排泄.....33
2.6.4.7　薬物動態学的相互作用.....33
2.6.4.7.1　ラットにおける肝シトクロム P450（CYP450）活性.....33
2.6.4.7.2　サルにおける肝 CYP450 活性.....33
2.6.4.8　その他の薬物動態試験.....34
2.6.4.9　考察及び結論.....34
参考文献.....37

図目次

ページ

図 2.6.4-1　ペプチド配列、Cys[101] 側鎖及びトリチウム放射能標識化部位を示したソマプシタンの構造.....9
図 2.6.4-2　サルに対するソマプシタン 0.5 mg/kg 単回静脈内投与後の血漿中濃度プロファイル.....16
図 2.6.4-3　ラットを用いた 13 週間試験及び 26 週間試験における投与後 6 時間の試料のソマプシタン濃度.....18
図 2.6.4-4　ラットを用いた 26 週間試験（212304）の第 13 週及び第 26 週における投与（週 2 回）後 6 時間の ADA 状態別ソマプシタン濃度（C_{6h}）.....19
図 2.6.4-5　ラットを用いた 26 週間試験（212304）（週 2 回投与）の第 13 週及び第 26 週における ADA 状態別 IGF-I 濃度.....20
図 2.6.4-6　男性健康被験者に対する[^{3}H]-ソマプシタン単回皮下投与後におけるソマプシタン及び代謝物の血漿中濃度－時間推移（301202）.....26
図 2.6.4-7　男性健康被験者への[^{3}H]-ソマプシタン単回皮下投与後の尿中代謝物の累積排泄率－時間変化（放射能量の割合）.....27
図 2.6.4-8　ソマプシタン投与後のラット及びヒト代謝物の構造ならびに推定代謝経路.....30
図 2.6.4-9　[^{3}H]-ソマプシタンの単回皮下投与後に採取したヒト、サル及びラットの代表的な血漿試料のラジオクロマトグラムによる代謝物のピーク.....31

表目次

ページ

表 2.6.4-1 非臨床試験において血漿中ソマプシタン濃度分析に用いた測定法 13
表 2.6.4-2 生体試料中薬物濃度分析法：バリデーションパラメータ 13
表 2.6.4-3 抗体測定法における主要なバリデーションパラメータ 15
表 2.6.4-4 静脈内投与後の PK パラメータの概要 16
表 2.6.4-5 皮下投与後の PK パラメータの概要 17
表 2.6.4-6 ラット、サル及びヒト（成人成長ホルモン分泌不全症患者）における PK パラメータの種間比較 17
表 2.6.4-7 NOAEL を投与したラット及びサルとヒトとの曝露量比 22
表 2.6.4-8 生殖毒性試験における NOAEL における曝露及びヒト曝露間の曝露量比 23
表 2.6.4-9 ラット、サル及びヒトの血漿分析による代謝物プロファイルデータ 25
表 2.6.4-10 ラット、サル及びヒトの尿及び糞の分析による代謝物プロファイルデータ 27
表 2.6.4-11 [^{3}H]-ソマプシタン単回皮下投与後のラット及びヒトで同定された血漿中代謝物及び曝露量 29
表 2.6.4-12 [^{3}H]-ソマプシタン単回皮下投与後のヒトで特定された尿中代謝物及び排泄量 29
表 2.6.4-13 定常状態での代謝物ピーク（P1）の全身曝露量の予測値及びラット（NOAEL）－ヒト（臨床用量）曝露量比 32
表 2.6.4-14 ソマプシタン反復皮下投与後におけるラット及びヒトの代謝物 M1 及び M1B の全身曝露量及びラット（NOAEL）－ヒト（臨床用量）曝露量比（C_{max}） 32

略語一覧

下記の略語一覧は、非臨床試験の概要全体で用いられるものである。したがって、すべての略語が本概要に関連するとは限らない。

ADA	:	anti drug antibodies（抗薬物抗体）
AGHD	:	adult growth hormone deficiency（成人成長ホルモン分泌不全症）
AIE	:	anion exchange（陰イオン交換）
APD	:	action potential duration（活動電位持続時間）
APD_{60}	:	action potential duration (60% recovery = triangulation)（活動電位持続時間 60%回復性=三角測量）
APD_{90}	:	action potential duration (90% recovery = triangulation)（活動電位持続時間 90%回復性=三角測量）
APD_{60-90}	:	action potential duration (60-90% recovery = triangulation)（活動電位持続時間 60%～90%回復性=三角測量）
APTT	:	activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
AST	:	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AU	:	absorbance unit（吸光度単位）
AUC	:	area under the curve（濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{0-\infty}$	:	area under the curve from time zero to infinity（投与後 0～∞時間までの AUC）
AUC_{0-12h}	:	area under the curve from time zero to 12 h（投与後 0～12 時間までの AUC）
AUC_{0-24h}	:	area under the curve from time zero to 24h（投与後 0～24 時間までの AUC）
AUC_{0-168h}	:	area under the curve from time zero to 168h（投与後 0～168 時間までの AUC）
AUC_{last}	:	area under the curve from time zero to time of last measurable concentration（投与後 0～最終定量可能時点までの AUC）
bGH	:	bovine growth hormone（ウシ成長ホルモン）
BMC	:	bone mineral content（骨塩量）
BMD	:	bone mineral density（骨密度）
C_{6h}	:	concentration at 6 h（投与後 6 時間の血中濃度）
C_{12hr}	:	concentration 12 hours post dose（投与後 12 時間の血中濃度）
CHMP	:	committee for Medicinal Products for Human Use（ヒト用医薬品委員会）
CL	:	clearance（クリアランス）
C_{last}	:	last measurable concentration（測定可能な最終濃度）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
CNS	:	central nervous system（中枢神経系）
CPN	:	chronic progressive nephropathy（慢性進行性腎症）
CT	:	computerised tomography（コンピュータ断層撮影）
CV	:	coefficient of variation（変動係数）
CYP450	:	cytochrome P450（シトクロム P450）
Cys	:	cysteine（システイン）
DRF	:	dose range finding（用量設定）
EC_{50}	:	concentration required to achieve 50% of maximum effect（50%効果濃度）
ECG	:	electrocardiogram（心電図）
EDTA	:	ethylenediaminetetraacetic acid（エチレンジアミン四酢酸）
EFD	:	embryo-foetal development（胚胎児発生）
ELISA	:	enzyme-linked immuno sorbent assay（酵素免疫吸着測定法）
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
EOSL	:	end of shelf life（有効期間内）

F0	:	parental generation（親世代）
F1	:	first generation offspring（第一世代）
FA	:	fatty acid（脂肪酸）
FA5	:	fatty acid binding site 5（脂肪酸結合部位 5）
FA6	:	fatty acid binding site 6（脂肪酸結合部位 6）
FcRn	:	neonatal Fc receptor（胎児性 Fc 受容体）
FDA	:	U.S. Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
fu	:	fraction unbound（非結合画分）
g	:	gram（グラム）
GD	:	gestational day（妊娠日）
GH	:	growth hormone（成長ホルモン）
GHBP	:	growth hormone binding protein（成長ホルモン結合タンパク質）
GHR	:	growth hormone receptor（成長ホルモン受容体）
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/hr(s)	:	hour(-s)（時間）
HbA_{1c}	:	glycated haemoglobin（糖化ヘモグロビン）
HEK	:	human embryonic kidney（ヒト胎児腎臓）
hERG	:	cardiac potassium channels（カリウムチャネル）
hGH	:	human growth hormone（ヒト成長ホルモン）
HMWP	:	high molecular weight protein（高分子タンパク質）
HPLC	:	high performance liquid chromatography（高速液体クロマトグラフィー）
hPRL	:	human prolactin（ヒトプロラクチン）
hPRLR	:	human prolactin receptor（ヒトプロラクチン受容体）
HSA	:	human serum albumin（ヒト血清アルブミン）
HSAopt	:	optimised version of human serum albumin（最適化ヒト血清アルブミン）
i.a.	:	intraarterial(-ly)（動脈内）
ICH	:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
IGF-I	:	insulin like growth factor I（インスリン様成長因子-I）
IGFBP-3	:	insulin like growth factor binding protein 3（インスリン様成長因子結合タンパク質 3）
IGFIR	:	insulin-like growth factor-I receptor（インスリン様成長因子-I 受容体）
IgG	:	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
i.m.	:	intramuscular(-ly)（筋肉内）
ISR	:	incurred sample reanalysis
ITC	:	isothermal titration calorimetry（等温滴定熱量計）
i.v.	:	intravenous（静脈内）
JAK/STAT	:	Janus kinase/signal transducer and activator of transcription（JAK-STAT シグナル伝達経路）
Kd	:	dissociation constant（平衡解離定数）
kDa	:	kilodalton（キロダルトン）
kg	:	kilogram（キログラム）
l or L	:	litre（リットル）
LC-MS	:	liquid chromatography-mass spectrometry（液体クロマトグラフィー質量分析）
LD	:	lactational day（授乳日）
LI	:	labelling Index（標識指数）
LLOQ	:	lower Limit of quantification（定量下限値）
LOCI	:	luminescent oxygen channeling assay（蛍光酸素チャネリング免疫測定法）
LSC	:	liquid scintillation counting（液体シンチレーション計数法）

MAPK/ERK	:	mitogen-activated protein kinase/extracellular-signal-regulated kinase（分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ／細胞外シグナル調節キナーゼ）
MBq	:	Megabequerel（メガベクレル）
mCi	:	Millicurie（ミリキュリー）
mg	:	milligram（ミリグラム）
min	:	minute（分）
mL	:	millilitre（ミリリットル）
mmol	:	millimol（ミリモル）
MRD	:	maximum rate of depolarisation（最大脱分極速度）
MRHD	:	maximum recommended human dose（最大臨床推奨用量）
N/A	:	not applicable（該当なし）
ng	:	nanogram（ナノグラム）
nmol	:	nanomol（ナノモル）
NOAEL	:	no observed adverse effect Level（無毒性量）
OECD	:	Organisation for Economic Co-operation and Development（経済協力開発機構）
PBS	:	phosphate buffered saline（リン酸緩衝生理食塩水）
PD	:	pharmacodynamic(s)（薬力学的作用）
PK	:	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
pmol	:	picomol（ピコモル）
PMDA	:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
PPN	:	pre- and postnatal（出生前及び出生後）
PPND	:	pre- and postnatal development（出生前及び出生後の発生）
PRLR	:	prolactin receptor（プロラクチン受容体）
P-STAT5	:	phosphorylated signal transducer and activator of transcription 5（リン酸化シグナル伝達兼転写活性化因子 5）
QC	:	quality control（品質管理）
QWBA	:	quantitative whole body autoradiography（定量的全身オートラジオグラフィ）
Rac	:	ratio of accumulation（累積率の値）
Rac_{Obs}	:	observed ratio of accumulation（累積率の実測値）
RE	:	relative error（相対誤差）
RMP	:	resting membrane potential（静止膜電位）
RP	:	reverse phase（逆相）
rPRL	:	rat prolactin（ラットプロラクチン）
RT	:	room temperature（室温）
RU	:	resonance unit（共鳴単位）
SAXS	:	small angle x-ray scatter（X 線小角散乱）
s.c.	:	subcutaneous(-ly)（皮下の）
SD	:	standard deviation（標準偏差）
SEC	:	size exclusion chromatrography（サイズ排除クロマトグラフィー）
SEM	:	standard error of mean（標準誤差）
SPR	:	surface plasmon resonance（表面プラズモン共鳴）
STAT5	:	signal transducer and activator of transcription 5（シグナル伝達兼転写活性化因子 5）
$t_{½}$	:	terminal half-life（消失半減期）
TK	:	toxicokinetics（トキシコキネティクス）
t_{max}	:	Time at which maximum concentration is observed（最高血中濃度到達時間）
UA	:	upstroke amplitude（上昇振幅）
μCi	:	microcurie（マイクロキュリー）

µg	:	microgram（マイクログラム）
µmol	:	micromol（マイクロモル）
UPLC	:	ultra performance liquid chromatography（高速液体グロマトグラフィー）
UPLC-MS	:	ultra performance liquid chromatography and mass spectrometry（高速液体グロマトグラフィー質量分析）
UPLC-RAM	:	ultra performance liquid chromatography and radioactivity monitoring（高速液体グロマトグラフィー放射能モニター）
Vz	:	Volume of distribution based on the terminal phase（終末相の分布容積）
WIST(Han)	:	Han Wistar (RccHan™, Wist)（Wistar Hannover 系ラット（RccHan™, Wist））

本概要では、somapacitan を日本語で表記する場合は、医薬品一般名称（JAN）に従いソマプシタンを用いる。

2.6.4.1　まとめ

ソマプシタンは、クリアランスを低下させ消失半減期（$t_{1/2}$）が延長するよう開発されたヒト成長ホルモン（hGH）誘導体であり、週 1 回投与に適したものとなっている。ソマプシタンは 101 位に単一アミノ酸置換を有しており、101 位ではロイシン残基がシステイン残基（L101C）に置換され、アルブミン結合成分に接合している。アルブミン結合成分（側鎖）は、アルブミン結合部位及び親水性スペーサーから成る。親水性スペーサーによってアルブミン結合部位と成長ホルモン受容体（GHR）結合部位との間に十分な距離が確保されることで、分子はヒト血清アルブミン（HSA）と結合したまま GHR を活性化する。側鎖のアルブミン結合部位が消失を遅延させる内因性アルブミンと非共有結合することにより、本剤の半減期が延長する。

ソマプシタンの薬物動態（PK）は、非臨床安全性プログラムで使用した動物種（Wistar Hannover 系ラット、ニュージーランド白色種ウサギ及びカニクイザル）を用いて評価した。さらに、マウス及びミニブタの PK も評価した。

また、分布、代謝、及び排泄は、非臨床試験で用いた動物種及び健康なヒト被験者において、放射能標識したソマプシタンを使用して評価した（図 2.6.4-1 の構造及び放射能標識化部位を参照）。

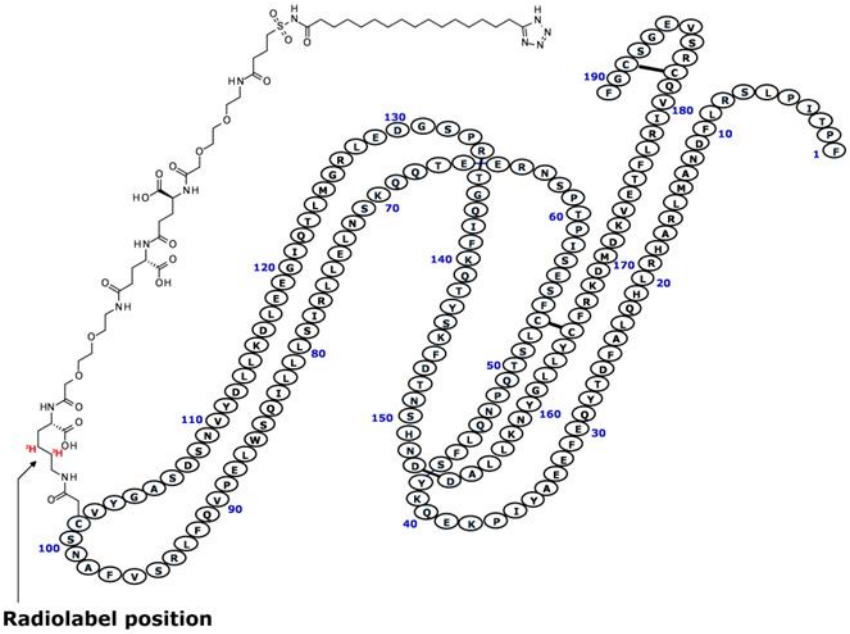


図 2.6.4-1　　ペプチド配列、Cys[101] 側鎖及びトリチウム放射能標識化部位を示したソマプシタンの構造

適用臨床投与経路が皮下投与であることから、非臨床試験の大部分においてソマプシタンは皮下投与を行った。また、ラット、ミニブタ及びカニクイザルに対してソマプシタンを静脈内投与し、PK を

さらに解析し、皮下投与でのバイオアベイラビリティを評価した。皮下投与後の最高血中濃度到達時間（t_{max}）は 4～24 時間であり、マウス及びラットで最も短かった。絶対的バイオアベイラビリティは 40～70%であり、カニクイザルで最も高く、ラット及びミニブタでは低かった。これらの動物種における単回皮下及び静脈内投与後の $t_{1/2}$ が同様であったことから、ソマプシタンは皮下投与部位からの吸収が速く、消失速度を律速しないことが示唆された。

種々の動物種に共通する特徴として、ソマプシタンの PK は非線形であり、飽和性かつ濃度依存的なクリアランスメカニズム又は複数の消失メカニズムを有することが示された。非線形性は、ラット、ウサギ及びカニクイザルを用いた反復投与試験において確認された。これらの試験では用量比例性を上回る曝露の増大が認められたが、これは低用量群において最も顕著であった。臨床試験での単回及び反復皮下投与からも、ヒトにおけるソマプシタンの PK の非線形性が示された（Module 2.5.3.2）。このような PK 特性は、広く知られている hGH の非線形の PK（不飽和性消失経路である腎臓及び飽和性消失経路である肝臓を介して消失）と一致する。

ラットにおけるソマプシタン反復投与後の曝露量は、単回投与後の曝露量と比較して低下しており、反復投与後にクリアランスが増大したことが示唆された。このことは、サルではソマプシタンのわずかな累積が認められたことを除き、すべての反復投与試験での累積率（R_{ac}）が 1 未満であることに反映されている。ラット及びサルにおいて、PK に性差の兆候はみられなかった。ラットにおける曝露量が経時的に減少したことは、循環血中の成長ホルモン（GH）を低レベルに維持するというげっ歯類特異的な内因性メカニズムに起因すると考えられる。反復投与後の 33～46%のラットでソマプシタンに対する抗薬物抗体（ADA）が認められた。一部の動物において ADA の存在が曝露量を減少させたと考えられたが、他の動物では同程度の ADA 反応による曝露量への影響はみられなかった。ADA 陽性及び陰性いずれの動物においてもソマプシタン濃度の減少がみられたことから、曝露量の経時的な減少が ADA 反応により惹起された可能性は低いと考えられた。同様に、IGF-I 濃度に関しても ADA 陽性及び陰性双方の動物において同程度であると考えられた。

最大臨床推奨用量（MRHD）（8 mg、週 1 回）を投与したヒトの定常状態におけるソマプシタンへの曝露量を、毒性に対する感受性が最も高い動物種（ラット）の 26 週間の曝露後の定常状態における無毒性量（NOAEL）と比較した。ラットの $AUC_{0\text{-}168h}$ はヒトの $AUC_{0\text{-}168h}$ の 29 倍高かった。

放射能標識したソマプシタンをラットに投与した分布試験から、ソマプシタン関連物質は測定した全組織中に分布することが示され、腎皮質で最も高かった。腎皮質での曝露量は血中曝露量の 6～8 倍であり、このことは、ソマプシタン代謝物の消失及び排泄において腎臓が重要な器官であることを示すと考えられた。一方、他の組織の曝露量は血中曝露量未満であった。ソマプシタンの血漿タンパク質結合能はすべての動物種において 99%超と高く、アルブミンに対する結合親和性が最も高かった。

妊娠ラットにおける反復投与後のソマプシタンへの曝露量は非妊娠動物と同等であった。放射能標識したソマプシタンを投与した妊娠ラットにおいて、ソマプシタン関連放射能の胎盤通過が認められ、胎児組織中に一定量分布していた。最高濃度は胎児の腎臓で検出された（胎児の腎臓／母体血漿中濃度比は最大 0.5）。また、放射能標識したソマプシタンを投与した授乳期ラットにおいて、ある程度のソマプシタン関連放射能の乳汁中分泌がみられた（乳汁／血漿中濃度比は最大 0.5）。

放射能標識したソマプシタンをラット、サル及びヒトに投与した後、血漿中の主要な成分としてソマプシタンが認められ、血漿中成分（ソマプシタン及び代謝物）の総曝露量の 59～70%に相当した。動物種全体で 5～8 種類の代謝物が確認され、ヒトで最も多く認められた血漿中代謝物は、非臨床安全性試験に用いた動物種（ラット及びサル）の血漿中代謝物プロファイルにおいても認められた。

ヒトで最も多く認められた 3 種類の血漿中代謝物の AUC を指標とした曝露量は、全血漿中成分の総曝露量（AUC）の 21%（P1）及び 12%（M1 及び M1B の合計）であり、その他の代謝物は 10%未満であった。ラット（NOAEL）及びヒト（推奨用量）へのソマプシタン反復投与後における、これらの代謝物の血漿中曝露量を推定した。その結果、代謝物の曝露量はヒトと比較してラットにおいてより大きい（5～70 倍超）ことが確認された。以上のことから、ヒトのソマプシタン代謝物は非臨床安全性試験において適切に検討されたと考えられた。

ヒトの 2 種類の血漿中代謝物（M1 及び M1B）、ラットの 4 種類の血漿中代謝物（M1、M1B、M2 及び M3）及びヒトの 2 種類の尿中代謝物（M4 及び M5）の構造をそれぞれ同定した。ラット及びヒトの血漿中代謝物は、ソマプシタンのペプチド骨格がタンパク質分解による開裂を繰り返した結果、生成されたものであった。加水分解のホットスポットであるアミド結合を多数有する配列（図 2.6.4-1 の構造を参照のこと）から予測されるとおり、ヒトの尿中代謝物は、タンパク質分解によるペプチド骨格の完全な開裂と Cys^{101} 側鎖のリンカー配列の広範な加水分解による生成物であった。また、アルブミン結合部位（テトラゾリルーヘキサデカン酸）はβ酸化によって分解されると考えられた。

ソマプシタン関連物質の主要な排泄経路は尿であり、ラット、サル及びヒトの排泄パターンは概して同様であった。尿及び糞試料中には代謝物のみが認められ、ソマプシタンの未変化体は認められなかった。

ラットでは 5 種（CYP1A、CYP2B、CYP2C、CYP3A 及び CYP2E1）のシトクロム P450（CYP450）分子種の活性が減少し、サルでは雄性動物においてのみ CYP1A 活性がわずかに上昇した。CYP450 酵素のアイソフォームの組成及び発現は動物種間で一定ではなく[1]、動物からヒトへの外挿が困難であることから、本所見の臨床上の意義は不明である。hGH がヒトにおいて CYP450 活性の変化を誘発する可能性が報告されており、国外の市販の GH 製剤の添付文書等には概して CYP450 基質との併用投与に関する記載がされている[2]。

定常状態におけるヒト血清中のアルブミン濃度は、ソマプシタン定常状態におけるソマプシタン濃度のモル濃度換算で 100000 倍を超える。ソマプシタンと比較してアルブミンが過剰であることから、アルブミンに対する置換による薬物相互作用の可能性はほとんどないと考えられる。

ソマプシタンの PK 及び代謝の特性を検討した試験一覧を Module 2.6.5 に示す。

2.6.4.2 分析方法

2.6.4.2.1 生体試料中薬物濃度分析法

2.6.4.2.1.1 非臨床試験におけるソマプシタン測定法

非臨床試験では、Luminescent Oxygen Channeling Immunoassay〔LOCI 法（AlphaLISA）〕を用いてソマプシタンの血漿中濃度を測定した。用量設定試験の初期段階において、本測定法の定量下限（LLOQ）は 9.3 ng/mL（0.4 nmol/L）であり、測定法としての使用に適格であることを確認した。

重要な非臨床安全性試験で用いた測定法は、生体試料中薬物濃度分析法に関する FDA のガイダンス[3]及び製薬業界への推奨事項[4,5]に準拠してバリデートした。バリデーションの概要を表 2.6.4-1 に示す。

LOCI 法は、ユウロピウムでコーティングしたアクセプタービーズ及びストレプトアビジンでコーティングしたドナービーズの 2 種のビーズの近接に基づいたホモジニアスなイムノアッセイである。アクセプタービーズは、抗 hGH 抗体と結合する。 懸濁液中において、アクセプタービーズと結合した抗 hGH 抗体、ビオチン化 hGH 結合タンパク質及びストレプトアビジンコーティングドナービーズは、ソマプシタンが存在するとイムノサンドイッチを形成する。イムノサンドイッチが形成されると 2 種のビーズは近接し、レーザー励起により化学反応が開始される。レーザー励起後、イムノサンドイッチのドナービーズ中の光増感剤により、周囲の酸素が一重項状態に変換される。一重項酸素はイムノサンドイッチのアクセプタービーズに到達し、アクセプタービーズ中のチオキサン誘導体と反応する。この反応により 370 nm の化学発光が発生し、さらにアクセプタービーズに含まれる蛍光色素分子が活性化され、蛍光色素分子による 615 nm の発光を EnVision®リーダーで測定する。また、測定範囲を拡大するため、ビーズ非結合の抗 hGH 抗体を添加している。分析前にすべての検量線試料、QC 試料及び各種測定試料を LOCI 緩衝液で 1：20 希釈し、2 回試験する。

試験に用いた測定法のバリデーション状況の概要及び LLOQ を表 2.6.4-1 に、バリデーションパラメータ及びバリデーション試験の概要を表 2.6.4-2 に示す。ラット（211282 ［M 4.2.2.1-4］）、カニクイザル（211335 ［Module 4.2.2.1-5］）及びウサギ（211466 ［M 4.2.2.1-12］）を用いた試験において実試料を用いた Incurred Sample Reanalysis（ISR）を実施したところ、3 試験いずれも ISR の判定基準を満たしていた。

表 2.6.4-1　　非臨床試験において血漿中ソマプシタン濃度分析に用いた測定法

Study	Species	Validation status	LLOQ (ng/mL)
[redacted]100101	Rat	Qualified	9.3
[redacted]100303	Rat	Qualified	9.3
[redacted]110302	Rabbit	Qualified	9.3
[redacted]091101	Minipig	Qualified	9.3
210056	Monkey	Qualified	9.3
210470	Monkey	Validated	60
210471	Monkey	Validated	60
210472	Rat	Validated	60
211163	Rat	Validated	60
211296	Rabbit	Validated	60
211355	Rat	Validated	60
212063	Mouse	Validated	60
212177	Rabbit	Validated	60
212178	Rat	Validated	60
212203	Monkey	Validated	60
212272	Rat	Validated	60
212304	Rat	Validated	60
213245	Rat	Validated	60
214468	Rat	Validated	60
214469	Rat	Validated	60

Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantification.

表 2.6.4-2　　生体試料中薬物濃度分析法：バリデーションパラメータ

Validation parameter	**Rat** **Study 211215 (M 4.2.2.1-2) and Study 214470 (M 4.2.2.1-13)**	**Cynomolgus monkey** **Study 211216 (M 4.2.2.1-3)**	**Rabbit** **Study 211362 (M 4.2.2.1-9)**	**Mouse** **Study 212037 (M 4.2.2.1-15)**
LLOQ	60 ng/mL	60 ng/mL	60 ng/mL	60 ng/mL
Precision (%CV)	< 20%	< 20%	< 20%	< 20%
Stability at RT	24 hrs	24 hrs	24 hrs	24 hrs
Long-term stab. (-20°C)	6 months (Study 211336 [M 4.2.2.1-6])	6 months (Study 211337 [M 4.2.2.1-7] and Study 211364 [M 4.2.2.1-10])	6 months (Study 211510 [M 4.2.2.1-14])	6 months (Study 212075 [M 4.2.2.1-16])
Accuracy (%RE)	±20%	±20%	±20%	±20%

Abbreviations: CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; RT = room temperature; RE = relative error.

2.6.4.2.2　IGF-I 測定法

ラット、ウサギ及びカニクイザルを用いた重要な非臨床安全性試験において、GH 活性のバイオマーカーとして、インスリン様成長因子-I（以下 IGF-I）の定量を[redacted]社（UK）で行

った。市販の R&D Systems（Minneapolis、USA）社製キットを基に、ラット、ウサギ及びカニクイザルの血漿中の内因性 IGF-I を酵素免疫吸着測定法（以下 ELISA）により測定した。本測定法は実施前に、生体試料中薬物濃度分析法に関する FDA の指針[3]及び製薬業界への推奨事項[5]に準拠してバリデートした。LLOQ はそれぞれ、ラットで 27.8 ng/mL（211498、Module 4.2.2.1-11）、ウサギで 66.5 ng/mL（211470、Module 4.2.2.1-13）及びカニクイザルで 20.8 ng/mL（211497、Module 4.2.2.1-8）であった。

2.6.4.2.3　IGFBP-3 測定法

カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験（GLP 適用）において、GH 活性のバイオマーカーとして、インスリン様成長因子結合タンパク質 3（以下 IGFBP-3）の定量を[redacted]社（UK）で行った。R&D Systems（Minneapolis、USA）社製の市販のキットを基に、サル血清中の内因性 IGFBP-3 を ELISA により測定した。本測定法は実施前に、生体試料中薬物濃度分析法に関する FDA の指針[3]及び製薬業界への推奨事項[5]に準拠してバリデートした。カニクイザル血漿中の LLOQ は 103 ng/mL であった（212237、Module 4.2.2.1-17）。

2.6.4.2.4　ソマプシタンに対する抗薬物抗体（ADA）測定法

ラット及びカニクイザルの血清中のソマプシタンに対する抗薬物抗体（ADA）を、ブリッジング ELISA を用いて検出した。バリデーション報告書に記述したとおり、国際的に認知されている指針及び推奨事項[6,7,8]に従って測定法をバリデートした（211156、Module 4.2.2.1-1）。主要なバリデーションパラメータを表 2.6.4-3 に示す。ラット及びカニクイザルの血清中 ADA の *in vitro* 中和作用を測定する方法はなく、薬物動態測定値及び薬力学的測定値を用いて ADA の影響を検討した。

ブリッジング ELISA において、QC 試料及び各種測定試料を酢酸で 1 時間にわたり前処理し、血清試料中の免疫複合体を解離した。ビオチン標識ソマプシタン及びペルオキシダーゼ標識ソマプシタンを用い、ストレプトアビジンでコーティングしたプレート上のソマプシタン抗体複合体を捕捉することで、ADA の検出を可能とした。カットポイントを超える結果が出た試料に関して、非標識ソマプシタンの過剰添加による確認分析において抗ソマプシタン抗体が確認された。非標識ソマプシタンによってシグナルが阻害された試料のみが抗体陽性と考えられた。

表 2.6.4-3　　抗体測定法における主要なバリデーションパラメータ

Parameter	Level	Rat serum	Cynomolgus monkey serum
Assay precision	QC Neg QC Low ADA spiked[b] QC High ADA spiked[b]	17% CV 8% CV 12% CV	20% CV 11% CV 14% CV
Assay cut point	Normalisation factor[a] Assay specific cut point	0.07 Mean of negative controls + normalisation factor	0.022 Mean of negative controls + normalisation factor
Recovery	1000 ng/mL antibody	All spiked samples above cut point	All spiked samples above cut point
Haemolysis	Grade 1-4	No effect	No effect
Sensitivity	No somapacitan	138 ng/mL antibody[b]	537 ng/mL antibody[b]
Drug tolerance	1000 ng/mL antibody	5000 ng/mL somapacitan	1250 ng/mL somapacitan
Drift	QC Neg, QC Low, QC High	No drift	No drift

[a]For QC neg batch: April 2011. [b]Based on a protein A purified polyclonal rabbit antibody pool with 4.3% of the total antibodies specific for somapacitan.
Abbreviations: CV = coefficient of variation; ADA = anti-drug antibody; QC = quality control; QC Neg = QC sample without ADA; QC Low = QC sample with low level of ADA; QC High: QC sample with high level of ADA.

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　単回投与

ソマプシタン単回静脈内投与後のラット（Module 2.6.5.3、[redacted]100303）、カニクイザル（Module 2.6.5.3、210056）及びミニブタ（Module 2.6.5.3、[redacted]091101）の PK パラメータを表 2.6.4-4 に示す。4 種の用量をラットに投与したところ、用量の増加に伴いソマプシタンのクリアランスが減少したことから、非線形の PK であることが示唆された。ソマプシタンカニクイザル及びミニブタの用量は 1 種のみであったため、PK パラメータから PK が非線形であるかについては明らかにできなかった。しかしながら、血漿中濃度－時間曲線の推移から、これら 2 種の試験動物においてもソマプシタンの PK が非線形であることが示された。図 2.6.4-2 に示すように、カニクイザルの血漿中ソマプシタン濃度は数段階にわたり低下していることから、非線形かつ飽和性の PK が示唆された。

表 2.6.4-4　　静脈内投与後の PK パラメータの概要

Species	Dose (mg/kg)	Clearance (mL/h/kg)	Volume of distribution (mL/kg)	t½ (h)	Study ID
Rat	0.093	8.0	37	3.2	[redacted]100303
	0.47	5.1	20	2.7	
	1.4	4.5	37	5.7	
	4.7	3.2	28	6.0	
Monkey	0.5	0.94	27	20	210056
Minipig	0.23	2.5	39	11	[redacted]091101

Note: Doses were converted from nmol units to mg/kg for some studies. Molecular weight 23305 g/mole was used for the conversion.
Abbreviations: t½ = terminal half-life.

ソマプシタン単回皮下投与後のマウス（Module 2.6.5.3、212063）、ラット（Module 2.6.5.3、[redacted]100101）、ウサギ（Module 2.6.5.3、[redacted]110302）、サル（Module 2.6.5.3、210056）及びミニブタ（Module 2.6.5.3、PTT091101）の PK パラメータを表 2.6.4-5 に示す。t_{max} は 4～24 時間であり、マウス及びラットで最も短かかった。3 種の用量（1、5 及び 10 mg/kg）を投与したウサギの PK は、静脈内投与後のミニブタ及びカニクイザルと同様、非線形であることが示されたが、2 種の用量（2 及び 9 mg/kg）を投与したマウスでは線形の PK が認められた。絶対的バイオアベイラビリティは 40～70%であり、カニクイザルが最も高く、ラット及びミニブタが最も低かった。ラット、カニクイザル及びミニブタおける単回の皮下投与及び静脈内投与後の $t_{1/2}$ は同様であった。

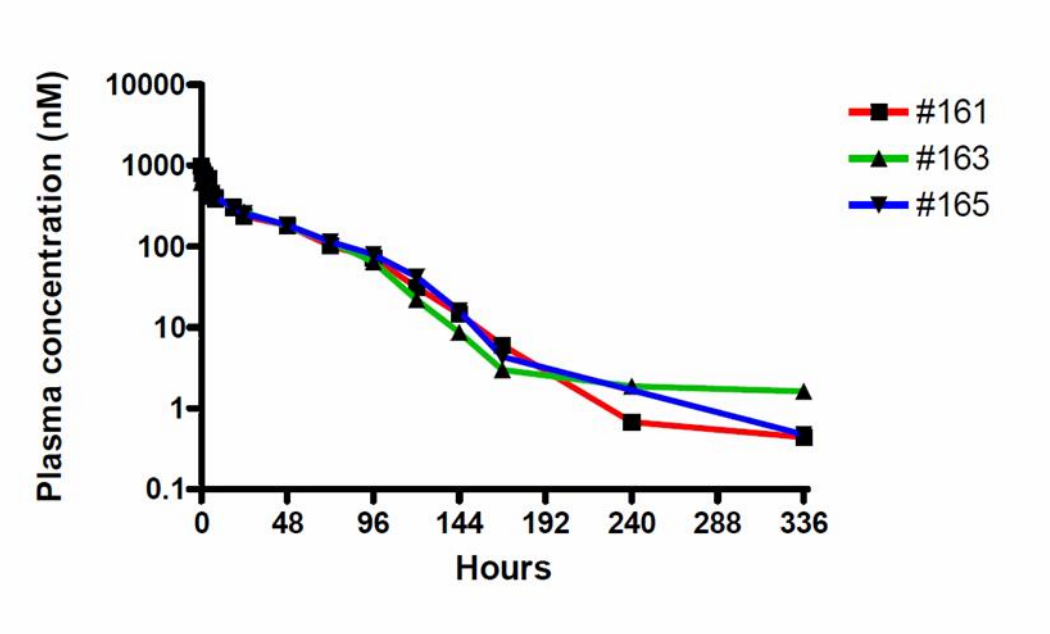


図 2.6.4-2　　サルに対するソマプシタン 0.5 mg/kg 単回静脈内投与後の血漿中濃度プロファイル

表 2.6.4-5　　皮下投与後の PK パラメータの概要

Species	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (h×ng/mL)	AUC/Dose	$t_{½}$ (h)	F (%)	Study ID
Mouse	2	9,300	4	97,800	48,900	4.1	-	212063
	9	53,600	4	622,000	69,100	5.9	-	
Rat	1.4	3,800	8	100,000	71,400	5.3	39	[redacted]100101
Rabbit	1	2,500	8	79,200	79,200	3.9	-	[redacted]110302
	5	21,700	24	874,000	175,000	8.5	-	
	10	52,900	18	2,350,000	235,000	7.8	-	
Monkey	0.5	4,700	24	368,000	736,000	17	69	210056
Minipig	0.23	700	21	33,600	146,000	11	36	[redacted]091101

Note: Doses and parameters were converted from nmol units to mg/kg and ng/mL for some studies. Molecular weight 23305 g/mole was used for the conversion.
Abbreviations: AUC = area under the curve from time zero to infinity; C_{max} = maximum concentration; F = bioavailability; $t_{½}$ = terminal half-life; t_{max} = time of maximum concentration.

サルに対する[^{3}H]−ソマプシタン単回投与

[^{3}H]-ソマプシタン単回皮下投与後に、薬物動態を検討した（Module 2.6.5.3、214107）。

雄性カニクイザルを用いて、[^{3}H]-ソマプシタン 0.6 mg/kg 単回皮下投与後の PK を検討した。放射能の t_{max} は血漿中で 24 時間、血中で 48 時間であり、$t_{½}$は血漿中で 34 時間、血中で 30 時間であった。

2.6.4.3.2　反復投与

ラット及びサルを用いた長期（26 週間）毒性試験（Module 2.6.5.4.G、212304 及び Module 2.6.5.4.P、212203）のトキシコキネティクス（TK）パラメータを表 2.6.4-6 に示す。

表 2.6.4-6　　ラット、サル及びヒト（成人成長ホルモン分泌不全症患者）における PK パラメータの種間比較

Species	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC[a] (h×ng/mL)	C_{max}/Dose[b]	AUC/Dose[b]	Rac	Study/trial ID
Rat	1	257	4,560	257	4,560	0.11	212304
	2	819	14,600	410	7,280	0.24	
	4[c]	2,880	38,300	720	9,580	0.29	
Monkey	0.4	3,600	222,000	9,000	555,000	1.0	212203
	2	28,000	1,810,000	14,000	905,000	1.4	
	9[c]	159,000	9,330,000	17,700	1,040,000	1.5	
Human	0.02	14.4	666	720	33,300	2.0	3947
	0.04	20.6	986	515	24,700	1.3	
	0.08	45.4	2,090	563	26,100	1.3	
	0.12	115	5,430	958	42,800	1.0	

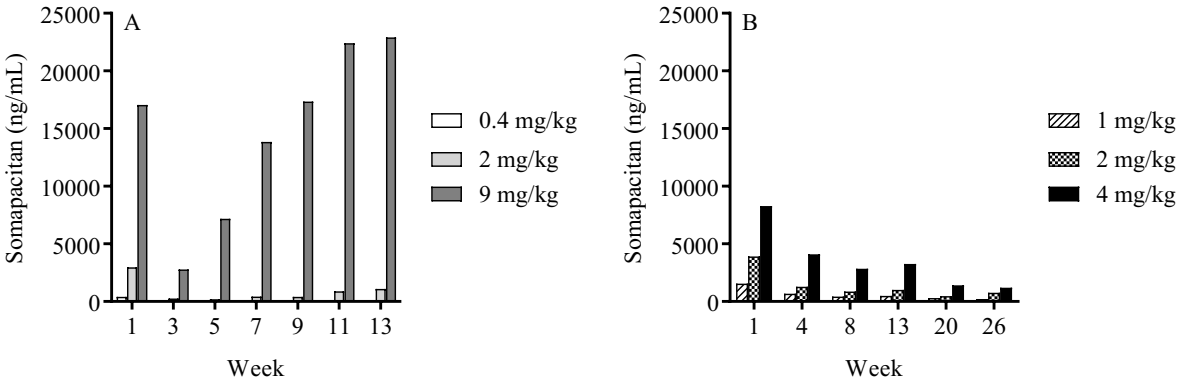
Note: Values for rats and monkeys are the mean of male and female animals.
[a]Rat: $AUC_{0\text{-}24h}$, Monkey: $AUC_{0\text{-}72h}$, Human: $AUC_{0\text{-}168h}$. [b]Normalised to 1 mg/kg. [c]NOAEL dose.
Abbreviations: AUC = area under the curve; Rac = ratio of accumulation.

2.6.4.3.2.1　ラット

ラットにおいて、用量範囲設定試験（Module 2.6.5.4.A、210055）ではソマプシタン 0.4、2 又は 8 mg/kg を、毒性試験（GLP 適用）（Module 2.6.5.4.B、210472）では 0.4、2 又は 9 mg/kg を、それぞれ 2 週間連日投与した。両試験のいずれの投与群においても、投与後 2 週間の曝露量は相当程度低下しており、一部動物の曝露量は単回投与後の 10%未満であった。6 週間 TK 試験（Module 2.6.5.4.E、211163）において 0.4 及び 9 mg/kg/日を投与したところ、初回投与後 4～6 日に曝露量の減少がみられた。13 週間試験（Module 2.6.5.4.F、211355）では、ソマプシタン 0.4、2 及び 9 mg/kg を連日投与した。初回及び最終投与後の TK プロファイルに加えて、投与後 6 時間（C_{6h}）の試料を試験期間中数回にわたり採取した。低用量側の 2 群（0.4 及び 2 mg/kg/日）では、反復投与後に C_{6h} が約 1/10 に低下し、初回投与後の血中濃度までには回復しなかった。高用量群（9 mg/kg/日）では、C_{6h} は低下したものの、投与後 9 週には単回投与後の血中濃度まで回復した。試験期間中の曝露量の推移から、反復投与後の TK が明らかな非線形が認められた。雌雄の曝露量は概して同等であった。

ラットを用いた 3 週間試験を実施し、投与頻度の違いがソマプシタン反復投与後の曝露量に及ぼす影響について検討した（Module 2.6.5.4.C、212272）。試験の結果から、投与頻度を減少させた場合、初期の曝露量の減少の程度が低いと考えられた。したがって、長期（26 週間）毒性試験（Module 2.6.5.4.G、212304）では、ラットに対し用量 1、2 又は 4 mg/kg を週に 2 回投与した。本試験において、反復投与後の曝露量は単回投与後より減少したものの、連日投与後と比較して一定値を維持した。週 2 回投与では、ソマプシタンへの曝露量は概して用量比例的に増大した。雌雄における曝露量の差異はみられなかった。

13 週間試験（Module 2.6.5.4.F、211355）及び 26 週間試験（Module 2.6.5.4.G、212304）における曝露量の推移の差異を図 2.6.4-3 に示す。

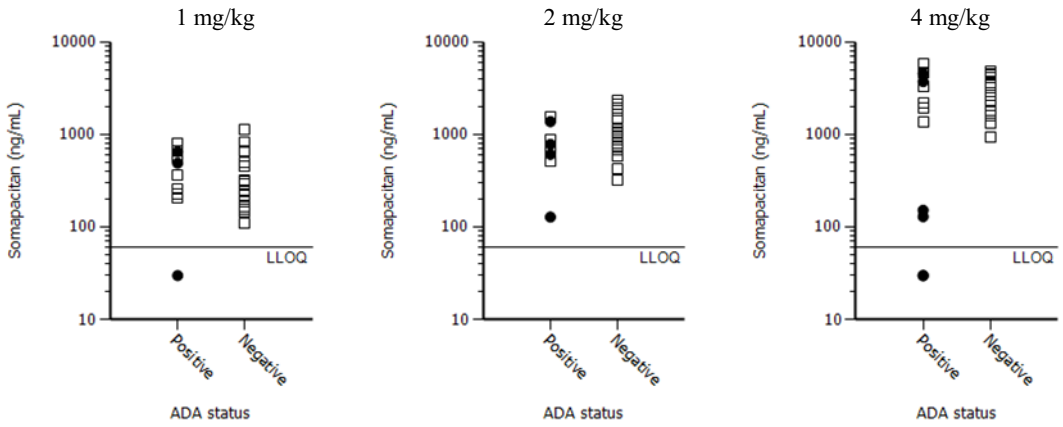


Note: Mean of male and female animals. Figure A illustrates the 13-week study, and Figure B illustrates the 26-week study.

図 2.6.4-3　ラットを用いた 13 週間試験及び 26 週間試験における投与後 6 時間の試料のソマプシタン濃度

26 週間毒性試験の主試験終了時点で、試験動物の 33%にソマプシタンに対する抗薬物抗体が認められた。ADA の発現頻度は、雌性動物と比較して雄性動物でわずかに高かった。例として、26 週間毒性試験の第 13 週及び第 26 週における ADA 陽性及び陰性動物のソマプシタンの C_{6h} を図 2.6.4-4 に示す。高い ADA 反応（吸光度 1 超と定義）を示した動物を図中に示す（黒丸）。一部の動物では、ADA 反応の高さとソマプシタン濃度の低下に関連性がみられたが、他の動物では C_{6h} への影響はみられないと考えられた。全体として、ソマプシタンの C_{6h} は ADA 陽性及び陰性動物において同様であると考えられた。ADA 陽性及び陰性ラットの第 13 週及び第 26 週における血漿中 IGF-I 濃度を図 2.6.4-5 に示す。高い ADA 反応を示した動物を図中に示す（黒丸）。高い ADA 反応を示した動物の一部では、IGF-I 濃度の低下がみられたが、他の動物では IGF-I 濃度に対する明確な影響は認められなかった。

13 週間試験終了時点における ADA の発現頻度はわずかに高かったが（46%）（Module 2.6.5.4.F、211355）、全投与群でソマプシタンへの曝露が確認された。全体として、IGF-I 濃度は ADA 陽性及び陰性動物において同様であると考えられた。

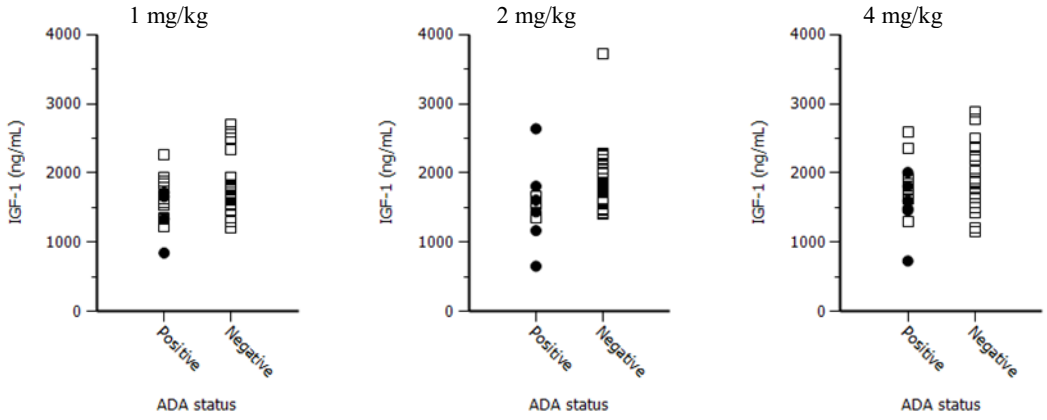


Note: Animals with a high ADA-response (defined as optical density >1) are marked with a black circle. A value of a half of LLOQ (30 ng/mL) was assigned to two ADA-positive samples in which the somapacitan concentration was below LLOQ.
Abbreviations: ADA = anti-drug antibody

図 2.6.4-4　ラットを用いた 26 週間試験（212304）の第 13 週及び第 26 週における投与（週 2 回）後 6 時間の ADA 状態別ソマプシタン濃度（C_{6h}）

妊娠ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験（Module 2.6.5.4.H、212178）ならびに予備的及び主要な出生前及び出生後の発生に関する試験（Module 2.6.5.4.I、214468 及び Module 2.6.5.4.J、214469）において、単回及び反復投与後のソマプシタンへの曝露を評価した。器官形成期における適切な曝露を確保するため、胚胎児発生毒性試験（Module 2.6.5.4.H、212178）では分割投与を行い、全例の曝露が 4 日間を超えないようにした。器官形成期を完全に網羅するため、各群のラットを 20 例ずつ 3 つのコホー

トに分配し、それぞれ交配後 6～9 日（コホート 1）、交配後 10～13 日（コホート 2）又は交配後 14～17 日（コホート 3）の間連日投与した。各投与期間の投与開始日及び最終日に、曝露を評価した。2 つの低用量群（2 及び 6 mg/kg/日）では、投与開始日から第 4 日までに曝露量の減少がみられた。高用量群（18 mg/kg/日）の曝露量は、投与期間中一定のレベルを維持した。全体として、4 日間の投与期間中に各コホートで認められた曝露量は、同程度の用量を投与した非妊娠動物の曝露量と同等であった。出生前及び出生後の発生に関する試験（Module 2.6.5.4.I、214468 及び Module 2.6.5.4.J、214469）では、妊娠（GD）第 6 日から授乳（LD）第 8 日までの間、ラットに対してソマプシタン 4～18 mg/kg を週に 2 回投与した。本試験の曝露パターンは、同程度の用量をラットに投与した 26 週間試験で認められた曝露と同様であった。すなわち、ソマプシタンの累積はみられず、一部では曝露量が経時的に減少し、最終投与後の R_{ac} 値は 0.4～1 であった。



Note: Animals with a high ADA-response (defined as optical density >1) are marked with a black circle.
Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; IGF-1 = insulin-like growth factor-I.

図 2.6.4-5　ラットを用いた 26 週間試験（212304）（週 2 回投与）の第 13 週及び第 26 週における ADA 状態別 IGF-I 濃度

妊娠期及び授乳期に曝露したラット（Module 2.6.5.4.J、214469）の LD 4 及び 21 日に、第 1 世代（F1）の血漿におけるソマプシタンへの曝露を評価した。LD4 日の F1 世代のプール試料及び LD 21 日の終了時に採取した F1 世代全例の試料において、血漿中ソマプシタン濃度は概して LLOQ 未満であった。しかしながら、授乳第 4 日の F1 世代 1 例のプール試料では、血漿中濃度が LLOQ の約 2 倍超であった。これは雌性ラットでみられた血漿中濃度の 1/250 であった。F1 世代の血漿中に認められたソマプシタンは、妊娠期の胎盤通過又は乳汁移行に起因するものと考えられ、ラットでは、ソマプシタン関連放射能の胎盤通過又は乳汁移行の双方が認められた（2.6.4.4 を参照）。

2.6.4.3.2.2　ウサギ

妊娠期（GD6～8 日）のウサギに対して、ソマプシタン 0.4～25 mg/kg を 2 日に 1 回皮下投与し、ソマプシタンの PK を検討した（Module 2.6.5.4.K、211296 及び Module 2.6.5.4.L、212177）。忍容性試験（表 2.6.5.4.K、211296）では、各投与群のウサギを 3 例ずつ 2 つのコホートに分配し、交配後 6、8、10、12、14、16 及び 18 日（コホート 1）又は交配後 12、14、16 及び 18 日（コホート 2）にソマプシタンを投与した。2 つの投与レジメン（コホート）間における曝露量は同等であった。PK は非線形であり、用量比例的な増大を上回る曝露量がみられた。このことは、他の動物種で認められた結果と一致していた。低用量群（0.4～3 mg/kg）では反復投与後に曝露量が減少し、0.4 mg/kg 投与群においては GD18 日にはソマプシタンが検出されなかった。高用量群（9～25 mg/kg）では、反復投与後にソマプシタンの累積がみられた。胚・胎児発生に関する試験（Module 2.6.5.4.L, 212177）では、ソマプシタン 1、3 及び 9 mg/kg を 2 日に 1 回投与した。GD6 及び 18 日の予測された t_{max}（12 時間）に、1 例の試料を採取し曝露評価（C12h）を行った。2 つの低用量群では、GD6～18 日にかけて C_{12h} が低下したが（GD6 日の約 30%まで低下）、高用量群の C_{12h} はわずかに上昇した。

2.6.4.3.3　サル

ソマプシタン 0.4、2 又は 9 mg/kg を週に 2 回、26 週間まで反復投与した後、本剤の PK を評価した（Module 2.6.5.4.M、210470、Module 2.6.5.4.N、210056、Module 2.6.5.4.O、210471 及び表 2.6.5.4.P、212203）。全試験において、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ は、0.4 及び 2 mg/kg 投与群間で用量比を上回って増大し、2 及び 9 mg/kg 投与群間では用量比例的に増大した。このことは、単回投与後の血漿中濃度－時間プロファイル（図 2.6.4-2）で示された非線形かつ飽和性の PK と一致している。9 mg/kg を投与した回復試験動物の $t_{½}$ は 53～64 時間であり、単回投与後の $t_{½}$ である 17 時間（表 2.6.4-6）と比較してやや延長した。この結果は、非線形の PK を示しており、26 週間試験の高用量群でみられたクリアランスの延長を惹起したと考えられる。雌雄動物間の曝露量は同等と考えられた。全試験において、曝露量は初回投与から最終投与までに約 2 倍に増大した。

サルにおいて、ソマプシタンに対する抗薬物抗体の検出頻度は低かった。例として、ADA 反応は、13 週間試験で 2 例（いずれも 0.4 mg/kg/日投与群）及び 26 週間試験で 1 例（1 mg/kg、週 2 回投与）に認められた。ADA 陰性動物と比較して、陽性動物では、ADA によるソマプシタンへの曝露及び IGF-I 濃度に対する影響はなかったと考えられる。

2.6.4.3.4　ヒトの曝露量に対する比

成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）患者に対するソマプシタンの MRHD は 8 mg/週である。反復投与試験（3947 試験）では、ソマプシタン 0.02、0.04、0.08 及び 0.12 mg/kg/週を AGHD 患者に 4 週間皮下投与した。4 回目の投与後における曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$）は表 2.6.4-6 のとおりである。こ

れらの用量は MRHD である 8 mg/週と異なることから、ソマプシタンのヒト PK モデルを用いて定常状態における曝露量（8 mg、週 1 回）を推定した[9]。得られた推定値を、毒性試験で最も感受性が高い動物種であるラットを 26 週間曝露させた後の定常状態における NOAEL での曝露量と比較した。NOAEL（ラットでは 4 mg/kg、週 2 回投与。サルでは 9 mg/kg、週 2 回投与）を投与したラットとサルとの曝露量の比、ならびにヒトの曝露量を表 2.6.4-7 に示す。

表 2.6.4-7　　NOAEL を投与したラット及びサルとヒトとの曝露量比

Species	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (h×ng/mL)	Ratio (rat−human, monkey−human)	
			C_{max}	$AUC_{0\text{-}168h}$
Rat	2,880	76,600[a]	-	-
Monkey	159,000	18,700,000[a]	-	-
Human[b]	62.7	2,680	46 (rat), >1000 (monkey)	29 (rat), >1000 (monkey)

[a]Calculated as 2 × $AUC_{0\text{-}24h}$ and 2 × $AUC_{0\text{-}72h}$ for rat and monkey, respectively (表 2.6.4-6), after repeated dosing at 4 mg/kg (rat, Study ID 212304) and 9 mg/kg (monkey, Study ID 212203) twice weekly. [b]Estimated steady-state exposure after weekly s.c. administration at 8 mg to a person weighing 85 kg.
Abbreviations: AUC = area under the curve; C_{max} = maximum concentration.

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験においても曝露量比を算出した。雌雄ラットを用いた受胎能試験では曝露の測定はないため、NOAEL（4 mg/kg/回、週 2 回投与）が等しい 26 週間投与毒性試験での曝露に基づき算出した。その結果、受胎能試験における曝露量比は、C_{max} では 46 倍、AUC で 29 倍であった（表 2.6.4-8）。妊娠ラットを各群 3 つのコホートに分配し、各コホートで 4 日間、連日投与した（Module 2.6.5.4.H、212178）。各コホートの第 1 日及び最終日（第 4 日）の曝露（例　コホート 1：GD6 及び 9 日、コホート 2：GD10 及び 13 日、コホート 3：GD14 及び 17 日）を評価した。曝露量比の算出には各コホートの最も低い曝露（コホート 1：GD9 日、コホート 2：GD13 日、コホート 3：GD17 日）を用いた。各個体は 96 時間しか投与されていないこと及びラットの曝露を保守的に推定するために、AUC の測定値（$AUC_{0\text{-}24h}$）はそのまま曝露量比の算出に使用し、ヒトでの投与間隔（168 時間）に合わせた調整（ラットの曝露量を 7 倍とする）は実施しなかった。最終的な曝露量比の算出には、GD9 日、13 日及び 17 日の曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）の平均値を用いた。その結果、C_{max} は 6,720 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 83,300 h×ng/mL となり、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ を指標とした曝露量比は、それぞれ 108 倍及び 31 倍であった（表 2.6.4-8）。

ウサギにおける主要な胚・胎児発生試験（Module 2.6.5.4.L、212177）では曝露評価のために GD6 及び 18 日に投与後 12 時間の試料を採取したのみであるため、利用可能なトキシコキネティクスプロファイルは得られていない。この試験における胎児発生に関する NOAEL は 1 mg/kg（2 日に 1 回投与）であった。妊娠ウサギの忍容性試験（Module 2.6.5.4K、211296）に基づくと、投与後 12 時間は妊娠ウサギにおけるソマプシタンの t_{max} の推定値として適切であると考えられた。211296 試験で使用した用

量は 0.4、9、15 及び 25 mg/kg（2 日に 1 回投与）であったことから、211296 試験における 0.4 mg/kg 投与時の C_{max} 及び AUC（それぞれ、GD6、12 及び 18 日の平均値）に 1.0 mg/kg を 0.4 mg/kg で除した 2.5 を補正係数として乗じることで、212177 試験における 1mg/kg 投与時の C_{max} 及び AUC を推定した。ソマプシタンの PK は非線形性があり、用量比以上に曝露が増大することから、この外挿による推定は不確実な点はあるが、保守的に評価しているものである。0.4 mg/kg 投与時の C_{max} から推定した 1mg/kg 投与時の C_{max} は 1,250 ng/mL であり、投与後 12 時間の血中濃度（C_{12h}）の実測値 1,700 ng/mL（GD6 及び 18 日の C_{12h} の平均値）より低かった。AUC について上記外挿から推定した $AUC_{0\text{-}48h}$ は、14,000 h×ng/mL であった。これを 3.5 倍することで、$AUC_{0\text{-}168h}$ の推定値を算出した結果、1mg/kg の 2 日に 1 回投与時の $AUC_{0\text{-}168h}$ は、49,000 h×ng/mL と推定された。この結果、曝露量比は C_{12h} について 27 倍、AUC について 18 倍と推定された。

表 2.6.4-8　　生殖毒性試験における NOAEL における曝露及びヒト曝露間の曝露量比

Species	Study	Study type	NOAEL	Exposure		Ratio to human exposure	
				C_{max} (ng/mL)	AUC (h×ng/mL)	C_{max}	AUC
Rat	212376 (M), 212412 (F)	Fertility	4 mg/kg	2,880[a]	76,600[a]	46	29
Rat	212178	EFD	6 mg/kg	6,720	83,300[b]	108	31
Rabbit	212177	EFD	1 mg/kg	1,700[c]	49,000[d]	27	18
Rat	214469	PPN	18 mg/kg	40,500	1,690,000[e]	650	630

[a] Exposure not measured in the fertility studies, so the values have been taken from the 26-week study at the same dose (see 表 2.6.4-6 and 表 2.6.4-7); [b] Mean of $AUC_{0\text{-}24h}$ in cohorts 1-3 on last day of sampling, see text for details; [c] C_{12h}; [d] See text for details about calculation of the value; [e] 2 × AUC_{last};
The human exposure used in the calculation of ratios was C_{max} 62.7 ng/mL and $AUC_{0\text{-}168h}$ 2,680 h×ng/mL (estimated steady-state exposure after weekly s.c. administration at 8 mg to a person weighing 85 kg).
Abbreviations: M = males; F = females; EFD = embryo-foetal development; PPN = pre- and postnatal development

ラットにおける出生前及び出生後の発生に及ぼす曝露量比（NOAEL 18 mg/kg、週 2 回投与）は C_{max} 及び AUC とも 600 倍以上であった（表 2.6.4-8）。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　タンパク質結合

ソマプシタンの *in vitro* 血漿タンパク質結合性を、マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの血漿を用いた表面プラズモン共鳴法[10,11]により検討した（Module 2.6.5.6、211127）。血漿タンパク質に対するソマプシタンの結合親和性について全試験動物で、非結合分画（f_u）が 0.01～0.9%であり、これは 99%超のタンパク質結合率に相当した。ヒト血漿中でのソマプシタン非結合分画は 0.04%であり、一般毒性試験及び生殖発生毒性試験に用いた動物種（Wistar Hannover 系ラット、ニュージーランドホワイトウサギ及びカニクイザル）の血漿中の非結合分画（f_u 0.01～0.5%）と同程度であった。

HSA に対するソマプシタンの *in vitro* 結合性を検討した（Module 2.6.3.2、311856）。1 箇所の結合部位がドメイン III の脂肪酸結合部位 5（FA5）に確認された。得られた結合パラメータから、ソマプシタンが FA5 と高親和（K_D 100～1000 nmol/L）に結合することが示された。

2.6.4.4.2　ラットにおける組織分布（Module 2.6.5.5、212125）

雌雄 Wistar Hannover 系ラットに対する[^{3}H]-ソマプシタン 9 mg/kg 及び 56 MBq/kg の単回皮下投与後に、組織分布を検討した（Module 2.6.5.5、212125）。分析した組織の大部分から、投与した[^{3}H]-ソマプシタンの放射能が検出された。最高濃度は、投与後 12 及び 36 時間に腎皮質及び歯髄で確認され、それらの組織と血液との AUC の比（AUC 比）はそれぞれ最大で 8 及び 1 であった。他の組織での AUC 比は 1 未満であった。腎皮質及び血漿以外の大部分の組織では、投与後 336 時間の放射能は検出限界未満であった。脳及び脊髄における濃度は血中濃度の 2%未満であり、[^{3}H]-ソマプシタン関連物質の中枢神経系への浸透が低いことが示された。

2.6.4.4.3　ラットにおける胎盤通過

妊娠 Wistar Hannover 系ラット（GD 19 日）に対する[^{3}H]-ソマプシタン 9 mg/kg 及び 56 MBq/kg の単回皮下投与後に、胎児組織への分布を検討した（Module 2.6.5.7.A、212506）。分析した胎児組織の大部分において、投与した[^{3}H]-ソマプシタンの放射能の分布がみられ、最高濃度は投与後 24 時間に確認された。最高濃度は胎児の腎臓で検出され、胎児の腎臓と母体血中との AUC 比は 0.542、他の胎児組織と母体血中との AUC 比は 0.030～0.183 であった。

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　*In vitro* 代謝

2.6.4.5.1.1　肝細胞を用いた種間比較

マウス、ラット、サル及びヒトの肝細胞を 48 時間培養し、ソマプシタンの *in vitro* 代謝を検討した（211343、Module 5.3.2.2）。いずれの培養肝細胞においてもソマプシタンの代謝が認められなかったため、肝臓での *in vitro* 代謝を動物種間で比較することはできなかった。

2.6.4.5.2　*In vivo* 代謝

非臨床動物種及びヒトにおいて、放射能標識したソマプシタンの単回皮下投与後に採取試料の液体クロマトグラフィー（HPLC）を実施後、最も多く認められた代謝物の構造を同定した代謝物プロファイル分析により、ソマプシタンの *in vivo* 代謝を検討した。本検討の目的は、AUC を指標とした血漿中総曝露量（総血漿 AUC）の 10%超の曝露量を有するヒト血漿中代謝物及び[^{3}H]-ソマプシタンの投与量の 5%を超えて排泄されたヒト尿中代謝物を同定することであった。

代謝物の HPLC ピーク及び構造の名称は、以下の原則に従って設定した。構造を同定する前に、血漿中及び尿中代謝物の HPLC ピークにそれぞれ P 及び U の文字を割当て、次いで固有の番号を設定した。代謝物の構造同定後、その構造に M の文字を割当て、続いて固有の番号を設定した（例：M1）。構造が類似している代謝物には、さらに一文字を追加した（例：M1B）。

2.6.4.5.2.1　ラット、サル及びヒトの循環血中代謝物

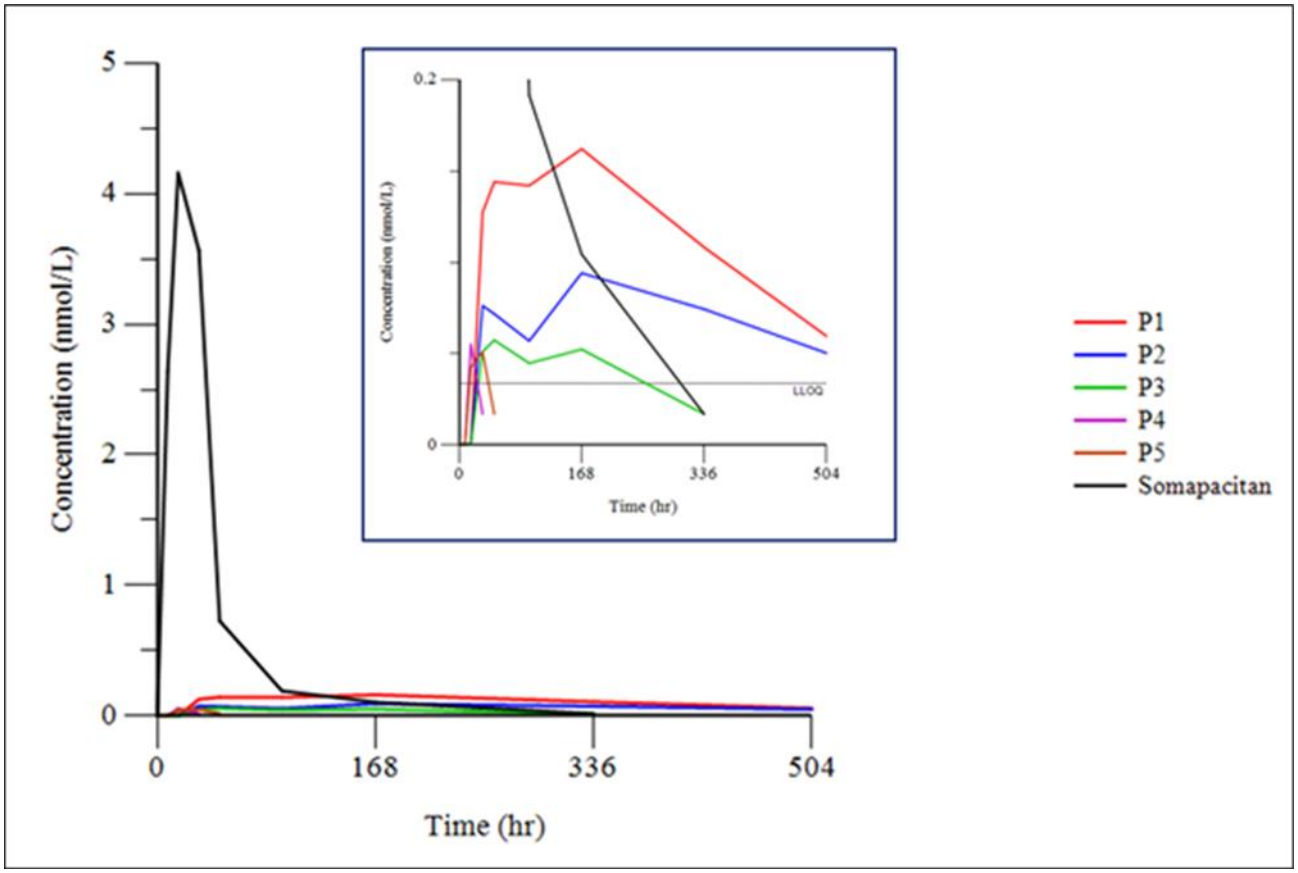
雌雄 Wistar Hannover 系ラット（Module 2.6.5.9.A、212522）、雄性カニクイザル（Module 2.6.5.9.D、215292）及び 4237 試験の健康な男性被験者（Module 2.6.5.9.F、301202）のプール血漿試料を用いて、代謝物プロファイルを分析した。血漿中代謝物プロファイルデータの概要を表 2.6.4-9 に示し、ヒトの代謝物の血漿中濃度の経時的変化を図 2.6.4-6 にグラフ化して示す。

概して、ソマプシタンが血漿中の主たる成分であり、[^{3}H]-ソマプシタン投与後の血漿中代謝物の数は 5～8 種であった。血漿中曝露量が最大値となった代謝物は、総 AUC_{last}〔ソマプシタン及び代謝物の最終測定時点での AUC（AUC_{last}）の合計〕の 28%（ラット）、8.8%（サル）及び 21%（ヒト）であった。

表 2.6.4-9　　ラット、サル及びヒトの血漿分析による代謝物プロファイルデータ

Species	Sex	Dose	Radio chemical dose	Number of metabolite peaks	Plasma exposure levels (% of total AUC_{last})		Study ID
					Somapacitan	Metabolites[a]	
Rat	M	9.0 mg/kg	56 MBq/kg	7	70	0.62-15	212522
Rat	F	9.0 mg/kg	56 MBq/kg	6	47	3.2-28	212522
Monkey	M	0.6 mg/kg	14 MBq/kg	8	69	0.049-8.8	215292
Human	M	6.0 mg[b]	20 MBq[b]	5	59	0.078-21	301202

[a] Range of exposure level of the individual metabolite peaks (percent of all plasma components). [b] In the range 0.07-0.09 mg/kg and 0.22-0.31 MBq/kg (based on body weight inclusion criteria [i.e., >65.0 and <90.0 kg]).



Note: The insert represents a zoom of the low concentration part of the curve. A value of a half of LLOQ was assigned to the first time point after C_{last} with a concentration below LLOQ (for somapacitan, P3, P4 and P5).

図 2.6.4-6　男性健康被験者に対する[^{3}H]-ソマプシタン単回皮下投与後におけるソマプシタン及び代謝物の血漿中濃度－時間推移（301202）

2.6.4.5.2.2　ラット、サル及びヒトの排泄物中の代謝物

雌雄 Wistar Hannover 系ラット（Module 2.6.5.9.C、213381）、雄性カニクイザル（Module 2.6.5.9.E、215292）及び 4237 試験の健康な男性被験者（Module 2.6.5.9.H、301202）のプール排泄物試料を用いて、代謝物プロファイルを分析した。尿及び糞中の代謝物プロファイルデータの概要を表 2.6.4-10 に示し、ヒトの尿中代謝物の排泄量の経時的変化を図 2.6.4-7 に示す。

概して、投与した[^{3}H]-ソマプシタンの放射能は、ソマプシタンの代謝物として排泄され、尿及び糞中のソマプシタンの未変化体は検出限界未満であった。代謝物の主要な排泄経路は尿であり、排泄量は投与した[^{3}H]-ソマプシタンの放射能の最大 49%（ラット）及び 37%（ヒト）であった。

表 2.6.4-10　　ラット、サル及びヒトの尿及び糞の分析による代謝物プロファイルデータ

Species	Sex	Dose	Radio chemical dose	Number of metabolite peaks		Excreted amount (% of dose)		Study ID
				Urine	Faeces	Urine[a]	Faeces[a]	
Rat	M	10 mg/kg	59 MBq/kg	7	3	0.51-49	0.77-8.4	213381
Rat	F	10 mg/kg	59 MBq/kg	8	3	0.53-35	0.60-5.9	213381
Monkey	M	0.6 mg/kg	14 MBq/kg	10	Not applicable[c]	0.97-10	Not applicable[c]	215292
Human	M	6.0 mg[b]	20 MBq[b]	13	10	0.48-37	0.069-3.2	301202

[a]Range of excreted amounts of the individual metabolites (measured from radioactive amount of each peak). [b]In the range 0.07-0.09 mg/kg and 0.22-0.31 MBq/kg (based on body weight inclusion criteria [i.e., >65.0 and <90.0 kg]). [c]Individual metabolites not analysed over the 0-120-hour study period due to the low amount excreted.

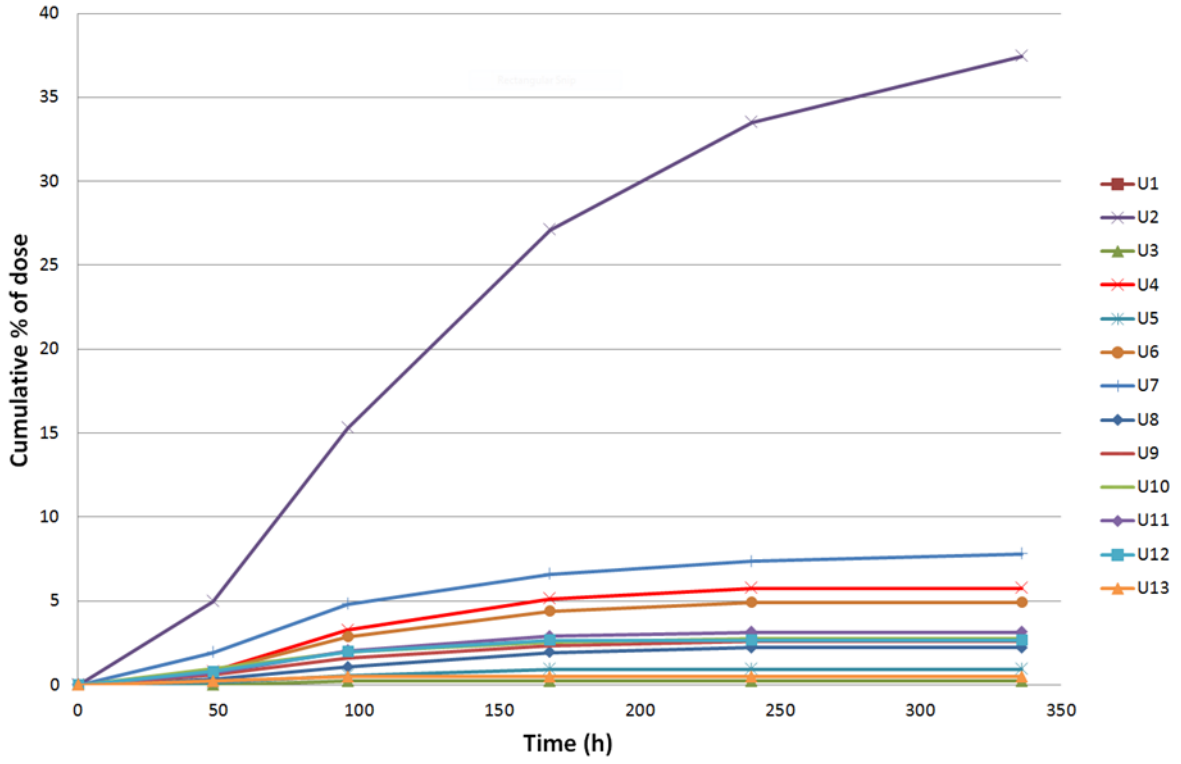


図 2.6.4-7　　男性健康被験者への[^{3}H]-ソマプシタン単回皮下投与後の尿中代謝物の累積排泄率－時間変化（放射能量の割合）

2.6.4.5.3　ラット及びヒトの代謝物の構造同定

雌雄 Wistar Hannover 系ラットの血漿（Module 2.6.5.9.B、213309 及び Module 2.6.5.9.J、310819）及び 4237 試験の健康な男性被験者の血漿及び尿（Module 2.6.5.9.G、307681）について、代謝物の構造を同定した。ラット及びヒトで最も多く認められた代謝物（表 2.6.4-9 及び表 2.6.4-10）を HPLC で精製した後、LC-MS 分析を行い、固有の分子量に基づき構造を同定した。最も多く認められた代謝物の同定された構造と推定した代謝経路を図 2.6.4-8 に模式図で示す。

2.6.4.5.3.1　血漿中代謝物

ラットの血漿中に 4 種のソマプシタンの代謝物（M1、M1B、M2、M3）が同定され、ヒトの血漿中に 2 種のソマプシタンの代謝物（M1、M1B）が同定された。これらの代謝物は、完全な Cys^{101} 側鎖を有するソマプシタンのペプチド骨格がタンパク質分解されたことによる分解生成物と確認された。また、固有の分子量、Asn^{99}-Ser-Cys-Val^{102}（M1）、Ser^{100}-Cys-Val^{102}（M2）及び Cys^{101}-Val^{102}（M3）から、構造が同定された。さらに、脱アミド体（Asn^{99} - Asp^{99} が脱アミド化）として Asp^{99}-Ser-Cys-Val^{102} の配列の代謝物（M1B）が同定された。

血漿中代謝物 P1 の構造決定を繰り返し試みたが、P1 の極性が高いため、内因性の血漿中成分からクロマトグラフィーにより分離することが困難であり、LC-MS による P1 の検出が実際上不可能であったことから、P1 は同定できなかった。

2.6.4.5.3.2　尿中代謝物

ヒトの尿中で 2 種のソマプシタンの代謝物（M4、M5）が同定された。これらは、ソマプシタンのペプチド骨格が完全にタンパク質分解され、Cys^{101} 側鎖のリンカー配列が広範囲にわたり加水分解されたことによる生成物であると確認された。また、代謝物固有の分子量に基づき遊離の Cys^{101} にリンカー配列の残存物（リジン残基）が結合した代謝物（M4）及び遊離の Cys^{101} にリンカー配列の残存物（dioxaoctanoyl－アミノ―リジン）が結合した代謝物（M5）の構造が同定された。

[^{3}H]-ソマプシタン単回皮下投与後のラット及びヒトにおいて同定された血漿中代謝物ならびにそれに対応する代謝物プロファイル分析におけるピーク及びそれらの曝露量の概要を、表 2.6.4-11 に示す。また、[^{3}H]-ソマプシタン単回皮下投与後のヒトにおいて同定された尿中代謝物ならびにそれに対応する代謝物プロファイル分析におけるピーク及び排泄量（投与量に対する%）の概要を表 2.6.4-12 に示す。

表 2.6.4-11　[^{3}H]-ソマプシタン単回皮下投与後のラット及びヒトで同定された血漿中代謝物及び曝露量

Name of metabolite structure	Matrix	Human (Table 2.6.5.9.F, 301202)		Rat (Table 2.6.5.9.A, 212522)		
		HPLC peak	Plasma exposure (% of total AUC_{last})	HPLC peak	Plasma exposure (% of total AUC_{last})	
			Males		Males	Females
P1[a]	Plasma	P1	21	P1	1.8	3.7
M1 + M1B	Plasma	P2	12	P3+P4[b]	15	28
M2	Plasma	-	-	P5	2.6	6.8
M3	Plasma	-	-	P6	4.4	8.1

[a]The structure of P1 has not been possible to identify. [b]Two peaks with overlapping retention times.
Abbreviations: AUC_{last} = area under the curve from time zero to time of last measurable concentration; HPLC = high performance liquid chromatography.

表 2.6.4-12　[^{3}H]-ソマプシタン単回皮下投与後のヒトで特定された尿中代謝物及び排泄量

Name of metabolite	Matrix	Human (Table 2.6.5.9.H, 301202)	
		HPLC Peak	Excreted amount (% of dose)
M4	Urine	U2	37
M5	Urine	U7	7.7

Abbreviations: HPLC = high performance liquid chromatography.

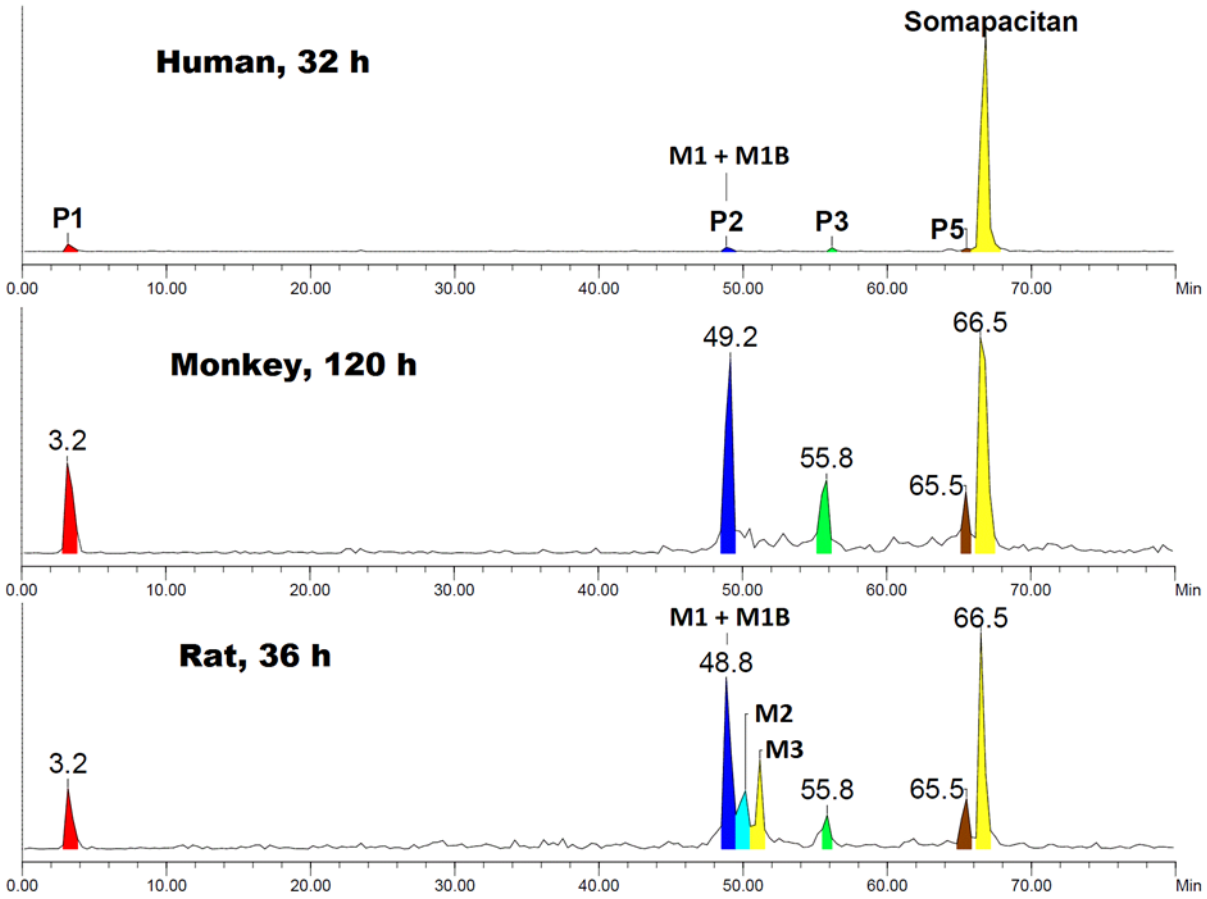


Note: The double arrows indicate multiple steps in the biotransformation of the molecules.

図 2.6.4-8　　ソマプシタン投与後のラット及びヒト代謝物の構造ならびに推定代謝経路

2.6.4.5.3.3　ラット、サル及びヒトの血漿中代謝物プロファイルの種間比較

[^{3}H]-ソマプシタンを単回皮下投与した Wistar Hannover 系ラット、雄性カニクイザル及び健康な男性被験者から選択した血漿を用い、先述と同様のクロマトグラフィーにより代謝物プロファイルの比較分析を実施した（Module 2.6.5.9.I、311850）。代謝物の種間比較にあたり、各動物種の中から代表的な試料として、代謝物含有量が相当程度多い血漿試料を 1 つ選択し、HPLC 及び放射化学検出により分析した（図 2.6.4-9）。保持時間が一致していたことから（3.2、49、56 及び 66 分）、ラット及びサルの血漿もヒト血漿中代謝物のピーク（P1、P2、P3 及び P5）と同様のピークを有することが示された。



Note: The peaks are marked with the names of structurally identified metabolites (M1, M1B, M2 and M3).

図 2.6.4-9　　[^{3}H]-ソマプシタンの単回皮下投与後に採取したヒト、サル及びラットの代表的な血漿試料のラジオクロマトグラムによる代謝物のピーク

2.6.4.5.3.4　定常状態における代謝物の全身曝露に関する種間比較

安全性試験に用いた動物種における全身曝露の評価基準ガイドラインにおける基準[12]である、ヒトの各代謝物のピークを合計した総曝露量（AUC）の 10%を超える曝露量（AUC）を示した代謝物は P1 及び P2 であった（表 2.6.4-11）。その他のヒト血漿中代謝物（P3、P4、P5）の曝露量はすべて、総 AUC の 5%未満であった。

代謝物のピーク P1 は、ヒト及びラットの血漿で HPLC 上同一の保持（溶出）時間で検出されるピークであることから、ヒト及びラットにおける同一の代謝物と考えられた。ラット及びヒトへの[^{3}H]-ソマプシタン単回皮下投与後に得られた P1 濃度の PK モデリングから、定常状態での P1 の曝露量を推定した（301202、Module 5.3.2.3）。定常状態での P1 の曝露量のシミュレーション及びラットーヒトの曝

露量比を表 2.6.4-13 に示す。最大臨床推奨用量（8 mg ソマプシタン）の反復投与後における P1 のラットーヒトの曝露量比は 9.1 及び 5.2（それぞれ C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$）であった。

表 2.6.4-13　定常状態での代謝物ピーク（P1）の全身曝露量の予測値及びラット（NOAEL）ーヒト（臨床用量）曝露量比

Human dose	C_{max} (nmol/L)			$AUC_{0\text{-}168h}$ (h×nmol/L)		
	Rat[a]	Human	Rat/human ratio	Rat[a]	Human	Rat−human ratio
8 mg	6.40	0.704	**9.1**	568	110	**5.2**

[a]Predicted at the NOAEL dose level of 4 mg/kg twice weekly.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the curve from time zero to 168 h; C_{max} = maximum concentration.

ピーク P2 において、2 種類のヒトの代謝物 M1 及び M1B の構造を同定した（図 2.6.4-8 に示す構造を参照のこと）。NOAEL に相当する用量のソマプシタンを反復投与した雄性 Wistar Hannover 系ラットから採取したプール血漿試料及び 4298 試験で臨床推奨用量に相当する用量のソマプシタンを反復皮下投与した健康な男女の被験者から採取したプール血清試料を LC-MS/MS で分析し、M1 及び M1B の曝露量を測定した（Module 2.6.5.9.J、310819）。M1 及び M1B の C_{max} 曝露量ならびにラットーヒト曝露量比を表 2.6.4-14 に示す。M1 及び M1B のラットーヒト曝露量比はいずれも 70 以上であった。

表 2.6.4-14　ソマプシタン反復皮下投与後におけるラット及びヒトの代謝物 M1 及び M1B の全身曝露量及びラット（NOAEL）ーヒト（臨床用量）曝露量比（C_{max}）

Name of metabolite	Human 0.08 mg/kg once weekly[a] C_{max}[b] (nmol/L)	Rat 4 mg/kg twice weekly[c] C_{max}[b] (nmol/L)	Exposure ratio (rat−human) C_{max} ratio
M1	0.0515	3.70	>70
M1B	<0.01	0.708	>70

[a]Recommended therapeutic dose in human (5-8 mg once weekly for body weights in the range 60-100 kg). [b]C_{max} following 4 and 2 weeks of dosing in rat and human, respectively. [c]NOAEL dose level in the rat.
Abbreviations: C_{max} = maximum concentration.

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　ラットにおける排泄

雌雄 Wistar Hannover 系ラットに対し[^{3}H]-ソマプシタン 10 mg/kg 及び 59 MBq/kg を単回皮下投与した後、投与後 120 時間に採取した試料を用い、尿、糞及び胆汁中への排泄を検討した（表 2.6.5.13.A、212505［排泄］及び Module 2.6.5.13.B、212505［胆汁中排泄］）。主要な排泄経路は尿であり、雌雄ラットの回収率はそれぞれ投与量の 86%及び 83%であった（ケージ洗浄水を含む）。雌雄ラットの糞中排泄率はそれぞれ投与量の 12.6%及び 14.7%であった。胆管カニューレ処置した雌雄ラットにおける胆汁中排泄率は、それぞれ投与量の 3.95%及び 3.32%であった。無処置の動物及び胆管カニューレ処置した動物において、排泄経路及び排泄率に明らかな性差は認められなかった。

2.6.4.6.2　サルにおける排泄

雄性カニクイザルに対し[^{3}H]-ソマプシタン 0.6 mg/kg 及び 14 MBq/kg を単回皮下投与した後、投与後 120 時間に試料を採取し、尿及び糞中への排泄を検討した（Module 2.6.5.13.C、214107）。主要な排泄経路は尿であり、回収率は投与量の 53.9%であった（ケージ洗浄水を含む）。糞中排泄率は投与量の 1.74%であった。投与後 120 時間では、投与量の 38.3%の放射能が残屍中に残存した。総回収率は投与量の 94%であった（残屍中に残存した放射能を含む）。

2.6.4.7　薬物動態学的相互作用

2.6.4.7.1　ラットにおける肝シトクロム P450（CYP450）活性

雌雄 Wistar Hannover 系ラットに対しソマプシタン 0、0.4、2 及び 9 mg/kg を 13 週間連日投与した後、肝シトクロム P450（CYP450）の活性を評価した（Module 2.6.5.12.A、212286）。雄性ラットのサブファミリーCYP1A、CYP2B、CYP2C、CYP2E 及び CYP3A ならびに雌性ラットのサブファミリー CYP1A、CYP2A、CYP2B 及び CYP2E の活性を肝重量あたり（nmol/min/g liver）で示したところ、いずれも投与後に相当程度の低下がみられた。用量の増加に伴い肝臓がかなりな程度の肥大がみられたことから、肝臓あたり（nmol/min/total liver）のデータも示した。肝臓あたりのデータでは、雄性ラットでは、CYP2B、CYP2C 及び CYP3A を除き活性低下はみられなかった。一方、雌性ラットでは、肝臓当たりの CYP450 活性は抑制又はわずかな誘導がみられた。

また、雌雄 Wistar Hannover 系ラットに対しソマプシタン 0、1、2 及び 4 mg/kg を週に 2 回 26 週間投与した後の CYP450 の活性を評価した（Module 2.6.5.12.B、213403）。本試験においても、雄性ラットで CYP1A、CYP2B、CYP2C、CYP2E 及び CYP3A で CYP450 活性の低下が認められた。雄性ラットの CYP2B 及び CYP3A でみられた活性低下は、CYP2B1 及び CYP3A1（CYP3A23）の遺伝子発現の低下に関連していた。雌性ラットでは CYP1A、CYP2B 及び CYP2E の CYP450 活性低下が認められたが、遺伝子発現への影響はみられなかった。

2.6.4.7.2　サルにおける肝 CYP450 活性

雌雄カニクイザルに対しソマプシタン 0.4, 2 及び 9 mg/kg を週に 2 回 13 週間投与した後の肝 CYP450 活性を評価した（Module 2.6.5.12.C、213402）。雄性サルにおいて CYP1A の活性がわずかに増加したが雌性サルではみられず、雌雄ともに、CYP2B、CYP2C、CYP2E、CYP3A 及び CYP4A の活性には影響が認められなかった。

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ていない。

2.6.4.9　考察及び結論

複数の動物種においてソマプシタンの単回静脈内及び皮下投与時の PK を評価した。共通する特性として、PK は非線形であり、飽和性かつ濃度依存的な単一または複数の消失機構を有することが示された。薬物動態の非線形がラット、ウサギ及びカニクイザルを用いた反復投与試験において確認された。これらの試験では用量比を上回る曝露の増大が認められたが、これは低用量側の群で顕著であった。種々の用量による単回及び反復皮下投与から、ヒトにおいてもソマプシタンの非線形な PK が認められた（3915 試験）。これらの PK 特性は、既知の hGH の非線形の PK（不飽和性経路である腎臓及び飽和性経路である肝臓を介して消失）と整合している[13,14,15,16]。

13 週間試験では、初期に曝露量が減少し試験終了前に再度増加するという傾向がみられた（Module 2.6.5.4.F、211355、図 2.6.5-1 参照）。2 及び 9 mg/kg/日を 1 日 1 回投与での定常状態での推定曝露量（13 週間での曝露量）に基づくと、本試験初期の曝露量を過大評価することになる。26 週間試験では、週 2 回投与を行うことにより、このような曝露量の推移は生じていない（Module 2.6.5.4.G、212304、図 2.6.5-2）。したがって、本試験における定常状態での曝露量は、試験全体を通じた曝露量を適切に代表するものである。

ラットにおいて、反復投与後に認められたソマプシタンの曝露量は単回投与後と比較して低く、ソマプシタンのクリアランスが誘導されたことが示唆された。ADA 陽性及び陰性の双方の動物でソマプシタン濃度の低下が認められたことから、クリアランスの増大はソマプシタンに対する ADA の形成に起因するものではなく、曝露量の経時的な減少は、循環血中の GH を低レベルに維持するげっ歯類に特異的な内因性の作用機序に起因したものと考えられる。文献的に各種 GH 遺伝子導入マウスに対し、高レベルの GH への曝露を継続することで、GHR 及び成長ホルモン結合タンパク質（GHBP）など、GH の消失に関連するタンパク質が誘導されることが示されている[17]。同様に、低用量のラット GH を下垂体摘出ラットに持続投与したところ、間欠投与時と比較して肝臓における GHR の発現が大きく増加したことが報告されている[18]。げっ歯類における GHR 及び GHBP の制御作用はヒトを含む霊長類とは異なっており[19]、これらの誘導はげっ歯類に特異的なものである。げっ歯類の GHR 及び GHBP は、単一の遺伝子から異なるスプライシングを経て発現する別々の mRNA によりコードされている。一方、霊長類の GHBP はタンパク質分解により GHR の細胞外ドメインが開裂することで生成される。結論として、げっ歯類では GHR 及び GHBP を個別に増加し得るが、霊長類では GHR と GHBP の活性が相関している。ラットにおける反復投与後のクリアランスの増大は、同様な用量におけるサルの C_{max} 及び AUC に比較して、ラットの C_{max} 及び AUC が非常に低いということに反映されている（表 2.6.4-6）。

毒性試験の一部のラットでソマプシタンに対する ADA が検出された。例えば、26 週間毒性試験の主試験終了時に全動物の 33%に ADA の生成がみられている。ADA 反応が高いことに関連してソマプシタン濃度が低い動物がみられたが、一方で同程度の ADA 反応を示した動物で曝露量に影響がみとめられない場合もあった。同様に、一部の ADA 反応の高いラットのみで IGF-1 濃度の低下がみられた。概して、ADA 陽性及び陰性動物のソマプシタン及び IGF-1 濃度はほぼ同程度であった（図 2.6.4-4 及び図 2.6.4-5）。ヒトにおける推奨臨床用量（8 mg/週 1 回）投与時の定常状態でのソマプシタンの曝露量を、最も感受性の高い動物種（ラット）における NOAEL の 26 週間投与時の定常状態での曝露量と比較したとき、ラットの $AUC_{0\text{-}168h}$ はヒトでの $AUC_{0\text{-}168h}$ の 29 倍であった（表 2.6.4-7）。

血漿タンパク質に対する結合率は、動物種間で同等であり、ソマプシタンは主としてアルブミンと結合する（99%超）ことが示された。アルブミンとの結合によりソマプシタンの腎臓ろ過が妨げられ、クリアランスは hGH と比較して低くなる。例として、ラットにおいて、hGH0.05 mg/kg の静脈内投与後の $t_{1/2}$ は約 15 分であったが、ソマプシタン 0.093 mg/kg の静脈内投与後の $t_{1/2}$ は 3 時間超であった（表 2.6.4-4）。

放射能標識したソマプシタンをラットに投与した分布試験から、ソマプシタン関連物質は測定した全組織中に分布することが示され、腎皮質で最も高かった。腎皮質の曝露量は血中曝露量の 6～8 倍であり、このことは、腎がソマプシタン代謝物の消失及び排泄に関する重要な器官であることを表していると考えられた。他の組織の曝露量は血中曝露量より低かった。

妊娠ラットにおける反復投与後のソマプシタンへの曝露量は非妊娠動物と同等であった。妊娠ラットに放射能標識ソマプシンタン投与時において、ソマプシタン関連物質の胎盤通過が認められ、胎児組織中にある程度の分布がみられ、胎児の腎臓の濃度が最も高かった（胎児の腎臓／母体血中濃度比は最大 0.5）。また、授乳期ラットにおいて、中等度のソマプシタン関連物質の乳汁中分泌がみられた（乳汁／血漿中濃度比：最大 0.5）。

放射能標識したソマプシタンのラット、サル及びヒトへの投与後、血漿中の主要な成分としてソマプシタンが認められ、血漿中成分（ソマプシタン及び代謝物）の総曝露量の 59～70%に相当した。動物種全体で 5～8 種類の代謝物が確認され、ヒトで最も多く認められた血漿中代謝物は、非臨床安全性試験に用いた動物種（ラット及びサル）の血漿中代謝物プロファイルにおいても認められた。

ヒトで最も多く認められた 3 種類の血漿中代謝物の曝露量（AUC）は、血漿中成分の総曝露量（AUC）の 21%（P1）及び 12%（M1 及び M1B の合計）であり、その他の代謝物は 10%未満であった。ラット（NOAEL）及びヒト（推奨用量）へのソマプシタン反復投与時のこれらの代謝物の血漿中曝露量を推定した。その結果から、代謝物の曝露量はヒトと比較してラットにおいてより大きい（5～

3000 倍超）ことが確認された。以上のことから、ヒトのソマプシタン代謝物は非臨床安全性試験において適切に検討されたと考える。

ヒトの 2 種類の血漿中代謝物（M1 及び M1B）、ラットの 4 種類の血漿中代謝物（M1、M1B、M2 及び M3）及びヒトの 2 種類の尿中代謝物（M4 及び M5）の構造をそれぞれ同定した。ラット及びヒトの血漿中代謝物は、ソマプシタンのペプチド骨格にタンパク質分解による繰り返し開裂した結果生成されたものであった。多数のアミド結合を有する配列（加水分解のホットスポット）から予測されたとおり、ヒトの尿中代謝物は、タンパク質分解によるペプチド骨格の完全な開裂と Cys^{101} 側鎖（構造は図 2.6.4-1 を参照のこと）のリンカー配列の広範にわたる加水分解による生成物であった。また、アルブミン結合部位（テトラゾリルーヘキサデカン酸）はβ酸化によって分解されると考えられる。

代謝物 P1 の構造は同定できなかったが、P1 の構造は代謝物 M4 又はその複合体と同一であると考えられる。P1 及び M4 は放射能標識したリジン成分を有しており、RP-HPLC での溶出時間が同程度である。また、M4 の緩徐な尿中排泄は、P1 の緩徐な血漿中消失とよく相関している。

ソマプシタン関連物質の主要な排泄経路は尿であり、ラット、サル及びヒトの排泄パターンは概して同様であると考えられた。尿及び糞試料中には代謝物のみが認められ、ソマプシタンの未変化体はみられなかった。尿中代謝物の最大量はそれぞれ、[^{3}H]-ソマプシタン投与量の 49%（ラット）及び 37 %（ヒト）であった。

ラットでは 5 種の CYP450 分子種（CYP1A、CYP2B、CYP2C、CYP3A 及び CYP2E1）活性が減少し、サルでは雄性動物においてのみ CYP1A 活性がわずかに上昇した。CYP450 酵素のアイソフォームの組成及び発現は動物種間で一定ではなく [1]、動物からヒトへの外挿が困難であることから、本所見の臨床上の意義は不明である。hGH がヒトにおいて CYP450 活性の変化を誘発する可能性が報告されており、市販の GH 製剤の添付文書等には CYP450 基質との併用投与に関する記載がある [2]。

アルブミン濃度（500～750 µmol/L）は、ソマプシタンの血中濃度（62.7 ng/ml すなわち 0.00267 µmol/L、ヒトの定常状態における推定最高濃度）と比較して 100000 倍超高くなることから、アルブミン結合ソマプシタンが他剤に競合的に置換される可能性はほとんどないと考えられる。

ソマプシタンの PK は十分な特性解析が実施されており、その代謝も十分に理解されている。ヒトにおける主たる代謝物は非臨床動物種で適切に評価されており、ヒトでの曝露量に対する安全マージンも提示されている。

参考文献

[1] Martignoni M, Groothuis GM, de Kanter R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006;2(6):875-94.
[2] Huang SM, Zhao H, Lee JI, Reynolds K, Zhang L, Temple R, et al. Therapeutic protein-drug interactions and implications for drug development. Clin Pharmacol Ther. 2010;87(4):497-503.
[3] FDA. Guidance to Industry. Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Veterinary Medicine (CVM). May 2001.
[4] DeSilva B, Smith W, Weiner R, Kelley M, Smolec J, Lee B, et al. Recommendations for the bioanalytical method validation of ligand-binding assays to support pharmacokinetic assessments of macromolecules. Pharm Res. 2003;20(11):1885-900
[5] Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, et al. Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. Pharm Res. 2007;24(10):1962-73.
[6] 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 Methods. 2004;289(1-2):1-16.
[7] Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-81.
[8] Ponce R, Abad L, Amaravadi L, Gelzleichter T, Gore E, Green J, et al. Immunogenicity of biologically-derived therapeutics: assessment and interpretation of nonclinical safety studies. Regul Toxicol Pharmacol. 2009;54(2):164-82.
[9] Novo Nordisk A/S. Prediction of human steady state exposure of somapacitan at a dose level of 8 mg once weekly. Memo. 18 December 2018.
[10] Morton TA, Myszka DG. Kinetic analysis of macromolecular interactions using surface plasmon resonance biosensors. Methods Enzymol. 1998;295:268-94.
[11] Rich RL, Day YS, Morton TA, Myszka DG. High-resolution and high-throughput protocols for measuring drug/human serum albumin interactions using BIACORE. Anal Biochem. 2001;296(2):197-207.
[12] ICH M3(R2). Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. Current Step 4 version, dated 11 June 2009.
[13] Thomsen MK, Friis C, Hansen BS, Johansen P, Eschen C, Nowak J, et al. Studies on the renal kinetics of growth hormone (GH) and on the GH receptor and related effects in animals. J Pediatr Endocrinol. 1994;7(2):93-105.
[14] Haffner D, Schaefer F, Girard J, Ritz E, Mehls O. Metabolic clearance of recombinant human growth hormone in health and chronic renal failure. J Clin Invest. 1994;93(3):1163-71.
[15] Hansen TK, Gravholt CH, H OR, Rasmussen MH, Christiansen JS, Jorgensen JO. Dose dependency of the pharmacokinetics and acute lipolytic actions of growth hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(10):4691-8.
[16] Klitgaard T, Nielsen JN, Skettrup MP, Harper A, Lange M. Population pharmacokinetic model for human growth hormone in adult patients in chronic dialysis compared with healthy subjects. Growth Horm IGF Res. 2009;19(6):463-70.
[17] Gonzalez L, Curto LM, Miquet JG, Bartke A, Turyn D, Sotelo AI. Differential regulation of membrane associated-growth hormone binding protein (MA-GHBP) and growth hormone receptor (GHR) expression by growth hormone (GH) in mouse liver. Growth Horm IGF Res. 2007;17(2):104-12.
[18] Maiter D, Underwood LE, Maes M, Davenport ML, Ketelslegers JM. Different effects of intermittent and continuous growth hormone (GH) administration on serum somatomedin-C/insulin-like growth factor I and liver GH receptors in hypophysectomized rats. Endocrinol. 1988;123(2):1053-9.

[19] Fisker S. Physiology and pathophysiology of growth hormone-binding protein: methodological and clinical aspects. Growth Horm IGF Res. 2006;16(1):1-28.

ソマプシタン（遺伝子組換え）

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
図目次 4
2.6.5.1 薬物動態試験の概要表 5
2.6.5.2 分析法及びバリデーション報告書 8
2.6.5.3 吸収（単回投与） 9
2.6.5.4 吸収（反復投与） 13
2.6.5.4.A Wistar Hannover 系ラットを用いた 1 日 1 回 2 週間反復皮下投与試験（用量範囲設定試験）（210055） 13
2.6.5.4.B Wistar Hannover 系ラットを用いた 1 日 1 回 2 週間反復皮下投与試験（210472） 14
2.6.5.4.C 雄性 Wistar Hannover 系ラットを用いた 3 週間反復皮下忍容性及びトキシコキネティクス試験（212272） 15
2.6.5.4.D Wistar Hannover 系ラットを用いた 4 週間反復皮下投与ブリッジング毒性試験（213245） 17
2.6.5.4.E Wistar Hannover 系ラットを用いた 6 週間反復皮下投与トキシコキネティクス及び免疫原性試験（211163） 19
2.6.5.4.F Wistar Hannover 系ラットを用いた 1 日 1 回 13 週間反復皮下投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（211355） 20
2.6.5.4.G Wistar Hannover 系ラットを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（212304） 22
2.6.5.4.HWistar Hannover 系ラットを用いた皮下投与による胚・胎児の発生に関する試験（212178） 24
2.6.5.4.I Wistar Hannover 系ラットを用いた皮下投与による出生前及び出生後の発生に関する試験（214468） 26
2.6.5.4.J Wistar Hannover 系ラットを用いた週 2 回皮下投与による出生前及び出生後の発生に関する試験（214469） 27
2.6.5.4.K 妊娠ウサギを用いた皮下投与による忍容性試験（211296） 28
2.6.5.4.L ニュージランド白色種ウサギを用いた皮下投与による胚・胎児の発生に関する試験（212177） 30
2.6.5.4.M カニクイザルを用いた週 2 回皮下投与による 2 週間毒性試験（210470） 31
2.6.5.4.N カニクイザルを用いた週 2 回皮下投与による 6 週間用量範囲設定試験（210056） 32
2.6.5.4.O カニクイザルを用いた週 2 回皮下投与による 13 週間毒性試験及び 4 週間回復性試験（210471） 33

2.6.5.4.P　カニクイザルを用いた週 2 回皮下投与による 26 週間毒性試験及び 6 週間回復性試験（212203）.....34
2.6.5.5　組織分布.....35
2.6.5.6　血漿タンパク質結合.....41
2.6.5.7　妊娠又は授乳動物を用いた試験.....42
2.6.5.7.A　ラットを用いた胎盤移行試験（212506）.....42
2.6.5.7.B　ラットを用いた乳汁分泌試験（215001）.....45
2.6.5.8　その他の分布試験.....45
2.6.5.9　*In vivo* 代謝.....46
2.6.5.9.A　ラット血漿中代謝物プロファイル（212522）.....46
2.6.5.9.B　ラット血漿中代謝物の同定（213309）.....48
2.6.5.9.C　ラット尿、糞及び胆汁中代謝物プロファイル（213381）.....49
2.6.5.9.D　サル血漿中代謝物プロファイル（215292）.....51
2.6.5.9.E　サル尿中代謝物プロファイル（215292）.....53
2.6.5.9.F　ヒト血漿中代謝物プロファイル（301202）.....54
2.6.5.9.G　ヒト血漿及び尿中代謝物の同定（307681）.....55
2.6.5.9.H　ヒト尿及び糞中代謝物プロファイル（301202）.....56
2.6.5.9.I　血漿中代謝物プロファイルの種間比較（311850）.....58
2.6.5.9.J　ラット血漿及びヒト血清中代謝物 M1 及び M1B の曝露量比較（310819）.....59
2.6.5.10　*In vitro* 代謝.....60
2.6.5.11　推定代謝経路.....61
2.6.5.12　薬物代謝酵素誘導／阻害.....62
2.6.5.12.A　1 日 1 回 13 週間投与後のラット肝 CYP450 制御（212286）.....62
2.6.5.12.B　週 2 回 26 週間投与後のラット肝 CYP450 制御（213403）.....66
2.6.5.12.C　週 2 回 13 週間投与後のサル肝 CYP450 制御（213402）.....69
2.6.5.13　排泄.....72
2.6.5.13.A　ラットを用いた排泄試験（212505）.....72
2.6.5.13.B　サルを用いた排泄試験（214107）.....73
2.6.5.14　胆汁中排泄.....74
2.6.5.15　薬物相互作用.....75
2.6.5.16　その他の薬物動態試験.....75

図目次

ページ

図 2.6.5-1　ラットを用いた 13 週間試験（211355）の投与後 6 時間におけるソマプシタン濃度.....21
図 2.6.5-2　ラットを用いた 26 週間試験（212304）の投与後 6 時間におけるソマプシタン濃度.....23
図 2.6.5-3　ラット及びヒトにおいて同定されたソマプシタンの代謝物構造及び推定代謝経路.....61

2.6.5.1 薬物動態試験の概要表

Test article: somapacitan

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study ID	Location in CTD
Absorption					
Absorption – single dose					
Pharmacokinetics	CD-1 mouse	Subcutaneous	Novo Nordisk	212063	4.2.2.2-1
Pharmacokinetics	Sprague Dawley rat	Intravenous, subcutaneous	Novo Nordisk	[redacted]100101	4.2.2.2-2
Pharmacokinetics, dose linearity	Sprague Dawley rat	Intravenous	Novo Nordisk	[redacted]100303	4.2.2.2-3
Pharmacokinetics	New Zealand White rabbit	Subcutaneous	[redacted]	[redacted]110302	4.2.2.2-4
Pharmacokinetics	Göttingen minipig	Intravenous, subcutaneous	[redacted]	[redacted]091101	4.2.2.2-5
6 weeks toxicity DRF	Cynomolgus monkey	Intravenous, subcutaneous	[redacted]	210056	4.2.3.2-2
Disposition	Cynomolgus monkey	Subcutaneous	[redacted]	214107	4.2.2.5-1
Absorption – repeated doses					
2 weeks DRF	Han Wistar rat	Subcutaneous	Novo Nordisk	210055	4.2.3.2-1
2 weeks toxicity[GLP]	Han Wistar rat	Subcutaneous	[redacted]	210472	4.2.3.2-4
3 weeks tolerance/TK	Han Wistar rat	Subcutaneous	Novo Nordisk	212272	4.2.2.7-1
4 weeks bridging toxicity[GLP]	Han Wistar rat	Subcutaneous	[redacted]	213245	4.2.3.2-3
6 weeks tolerance/TK[GLP]	Han Wistar rat	Subcutaneous	[redacted]	211163	4.2.2.7-2
13 weeks toxicity[GLP]	Han Wistar rat	Subcutaneous	[redacted]	211355	4.2.3.2-5
26 weeks toxicity[GLP]	Han Wistar rat	Subcutaneous	[redacted]	212304	4.2.3.2-6
Embryo-foetal	Han Wistar rat	Subcutaneous	[redacted]	212178	4.2.3.5.2-3

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study ID	Location in CTD
Pre- and postnatal	Han Wistar rat	Subcutaneous	[redacted]	214468	4.2.3.5.3-1
Pre- and postnatal[GLP]	Han Wistar rat	Subcutaneous	[redacted]	214469	4.2.3.5.3-2
Tolerance/TK	New Zealand White rabbit	Subcutaneous	[redacted]	211296	4.2.3.5.2-2
Embryo-foetal[GLP]	New Zealand White rabbit	Subcutaneous	[redacted]	212177	4.2.3.5.2-4
2 weeks toxicity[GLP]	Cynomolgus monkey	Subcutaneous	[redacted]	210470	4.2.3.2-7
6 weeks DRF	Cynomolgus monkey	Subcutaneous	[redacted]	210056	4.2.3.2-2
13 weeks toxicity[GLP]	Cynomolgus monkey	Subcutaneous	[redacted]	210471	4.2.3.2-8
26 weeks toxicity[GLP]	Cynomolgus monkey	Subcutaneous	[redacted]	212203	4.2.3.2-9
Distribution					
Plasma protein binding	Mouse, rat, rabbit, pig, monkey and human	*In vitro*	Novo Nordisk	211127	5.3.2.1
Tissue distribution (QWBA) in rats	Han Wistar rat	Subcutaneous	[redacted]	212125	4.2.2.3-1
Placental transfer study in rats	Han Wistar rat	Subcutaneous	[redacted]	212506	4.2.2.3-2
Lacteal secretion in rats	Han Wistar rat	Subcutaneous	[redacted]	215001	4.2.2.3-3
Metabolism					
Metabolite profiling in rat plasma	Han Wistar rat	Subcutaneous	Novo Nordisk	212522	4.2.2.4-1
Structure characterisation of metabolites in plasma from the rat	Han Wistar rat	Subcutaneous	Novo Nordisk	213309	4.2.2.4-2

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study ID	Location in CTD
Metabolite profiling of urine, faeces and bile from rats	Han Wistar rat	Subcutaneous	Novo Nordisk	213381	4.2.2.4-3
Metabolite profiling in monkey plasma and excreta	Cynomolgus monkey	Subcutaneous	Novo Nordisk	215292 (plasma) 215292 (urine and faeces)	4.2.2.4-4 4.2.2.4-4
Metabolite profiling in human plasma, urine and faeces	Human	Subcutaneous	Novo Nordisk	301202 (plasma) 301202 (urine and faeces)	5.3.2.3 5.3.2.3
Metabolite identification in human plasma and urine samples	Human	Subcutaneous	Novo Nordisk	307681	5.3.2.3
Cross-species comparison of plasma metabolite profiles	Rat, monkey, human	Subcutaneous	Novo Nordisk	311850	4.2.2.4-5
Comparison of systemic exposure of metabolites M1 and M1B in rat and human	Rat, human	Subcutaneous	Novo Nordisk	310819	5.3.2.3
Excretion					
Excretion study in intact and bile cannulated rats	Han Wistar rat	Subcutaneous	[redacted]	212505 (urine and faeces) 212505 (bile)	4.2.2.5-1 4.2.2.5-1
Excretion study in monkey	Cynomolgus monkey	Subcutaneous	[redacted]	214107	4.2.2.5-2

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study ID	Location in CTD
Pharmacokinetic drug interactions					
CYP regulation in rats after 13 weeks of twice weekly dosing	Han Wistar rat	*In vitro*	[redacted]	212286	4.2.2.6-1
CYP regulation in rats after 26 weeks of twice weekly dosing	Han Wistar rat	*In vitro*	[redacted]	213403	4.2.2.6-2
CYP regulation in monkeys after 13 weeks of twice weekly dosing	Cynomolgus monkey	*In vitro*	[redacted]	213402	4.2.2.6-3
Other No other studies conducted					

2.6.5.2 分析法及びバリデーション報告書

See Nonclinical Summary 2.6.4.2.

2.6.5.3 吸收（单回投与）

Test article: somapacitan

	Study ID: 212063	
Location in CTD	4.2.2.2-1	
Species	**Mouse, CD1**	
Gender (M/F)/Number of animals	M, N=15/group, n=3/time point	
Feeding condition	Fed	
Vehicle/Formulation	Aqueous solution with 1.55 mg/mL histidine, 36 mg/mL mannitol, 21 mg/mL sucrose, pH 7	
Sample	Plasma	
Analyte	Somapacitan	
Assay	LOCI (LLOQ 60 ng/mL)	
Method of administration	s.c.	s.c.
Dose (mg/kg)	2	9
PK parameters:		
t_{max} (hr)	4	4
C_{max} (ng/mL)	9,300	53,600
AUC (ng × hr/mL)	97,800	622,000
Time for calculation (hr)	0-inf	0-inf
CL/F (mL/hr*kg)	20.4	14.5
V_z/F (mL/kg)	122	123
$t_{½}$ (hr)	4.1	5.9
Time for calculation (hr)	4-24	4-24

Additional Information: Animals were sampled up to 169 hours post-dose, but concentrations >LLOQ only observed up to 24 hours post-dose.
PK parameters: Calculated based on mean value at each timepoint due to sparse sampling.

	Study ID: [redacted]100101		**Study ID:** [redacted]100303			
Location in CTD	4.2.2.2-2		4.2.2.2-3			
Species	**Rat, Sprague Dawley**		**Rat, Sprague Dawley**			
Gender (M/F)/Number of animals	M, N=9/group, n=3/time point		M, N=9/group, n=3/time point			
Feeding condition	Fed		Fed			
Vehicle/Formulation	20 mg/mL glycine, 2 mg/mL mannitol, 2.4 mg/mL $NaHCO_3$, pH 8.2		20 mg/mL glycine, 2 mg/mL mannitol, 2.4 mg/mL $NaHCO_3$, pH 8.2			
Sample	Plasma		Plasma			
Analyte	Somapacitan		Somapacitan			
Assay	LOCI		LOCI			
Method of administration	i.v.	s.c.	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.
Dose (mg/kg)	1.4	1.4	0.093	0.47	1.40	4.7
PK parameters:						
t_{max} (hr)	N/A	8	N/A	N/A	N/A	N/A
C_{max} (ng/mL)	40,800	3,820	2,330	13,100	43,000	178,000
AUC (ng × hr/mL)	259,000	100,000	11,700	91,400	313,000	1,450,000
Time for calculation (hr)	0-inf	0-inf	0-inf	0-inf	0-inf	0-inf
CL or CL/F (mL/hr*kg)	5.41	14.0	8.00	5.12	4.480	3.21
V_z or V_z/F (mL/kg)	49.6	106	37.4	20.0	36.7	27.8
$t_{½}$ (hr)	6.4	5.3	3.2	2.7	5.7	6.0
Time for calculation (hr)	4-24	24-72	4-24	8-30	8-30	8-48
Bioavailability (%)	-	39	-	-	-	-

Additional Information: N/A: Not applicable. PK parameters: Calculated based on mean value at each timepoint due to sparse sampling.

	Study ID: [redacted]110302			**Study ID:** [redacted]091101		**Study ID:** 210056	
Location in CTD	4.2.2.2-4			4.2.2.2-5		4.2.3.2-2	
Species	**Rabbit, New Zealand White**			**Göttingen minipig**		**Cynomolgus monkey**	
Gender (M/F)/Number of animals	F, N=6/group, full profiles			M, n=4/group, full profiles		M, N=3/group, full profiles	
Feeding condition	Fed			Fed		Fed	
Vehicle/Formulation	Somapacitan in aqueous solution for i.v. and s.c. injection containing 20 mg/mL glycine, 2 mg/mL mannitol, 2.4 mg/mL $NaHCO_3$, pH 8.2			Somapacitan in aqueous solution for i.v. and s.c. injection containing 20 mg/mL glycine, 2 mg/mL mannitol, 2.4 mg/mL $NaHCO_3$, pH 8.2		Somapacitan in PBS	
Sample	Plasma			Plasma		Plasma	
Analyte	Somapacitan			Somapacitan		Somapacitan	
Assay	LOCI			LOCI		LOCI	
Method of administration	s.c.	s.c.	s.c.	i.v.	s.c.	i.v.	s.c.
Dose (mg/kg)	1	5	10	0.23	0.23	0.5	0.5
PK parameters (Mean ± SD) :							
t_{max} (hr)	10.7 ± 5.9	23 ± 2.4	18.3 ± 5.9	N/A	19 ± 8	N/A	24
C_{max} (ng/mL)	2,490 ± 700	21,700 ± 2,500	52,900 ± 5,900	5,870 ± 780	683 ± 118	21,400 ± 1,900	4,730 ± 361
AUC (ng × hr/mL)	79,200 ± 5500	874,000 ± 130,000	2,350,000 ± 460.000	94,200 ± 11,800	33,600 ± 8,100	536,000 ± 15,000	368,000 ± 54,500
Time for calculation (hr)	0-inf	0-inf	0-inf	0-inf	0-inf	0-inf	0-inf
CL or CL/F (L/h/kg)	12.6 ± 0.9	5.83 ± 0.95	4.38± 0.77	2.50 ± 0.28	7.30 ± 2.1	0.935 ± 0.026	1.38 ± 0.21
V_z or V_z/F (L/kg)	70.7 ± 13.4	71.0 ± 33.6	47.5± 15	39.4 ± 3.9	138 ± 77	26.8 ± 2.3	33.0 ± 8.1
$t_{½}$ (hr)	3.9± 0.5	8.5± 3.9	7.8 ± 2.9	10.9 ± 0.7	12.6 ± 3.5	19.9 ± 1.8	16.9 ± 4.9
Time for calculation (hr)	8-48	24-96	24-120	18-120	48-120	72-240	72-240
Bioavailability (%)	-	-	-	-	36	-	69

Additional Information: N/A: Not applicable. Bioavailability (%)= Mean AUC_{sc}/Mean AUC_{iv} ×100

	Study ID: 214107										
Location in CTD	4.2.2.5-1										
Species:	Cynomolgus monkey										
Gender (M/F)/Number of animals:	3 M										
Feeding condition:	Fed										
Vehicle/Formulation:	1.67 mg/mL (36.3 MBq/mL) in an aqueous vehicle containing histidine (0.68 mg/mL), poloxamer 188 (1.0 mg/mL), mannitol (44 mg/mL), phenol (4.0 mg/mL), pH 6.8										
Method of administration:	Subcutaneous										
Dose (mg/kg):	0.61-0.63 mg/kg (13.4-13.9 MBq/kg)										
Radionuclide/Specific Activity:	[^{3}H]-somapacitan/600 µCi/mg										
Assay	Liquid scintillation counting										
Plasma											
Sampling time (hr)	1	2	5	8	12	24	48	72	96	103	120
Mean (ng equiv/g)	108	249	622	1130	1150	1370	1260	857	547	530	308

	Plasma	**Blood**
	Male	**Male**
PK parameters		
t_{max} (hr)	24[a]	48[a]
C_{max} (ng equiv/mL)	1,440 ± 527	1,030 ± 299
$AUC_{0\text{-}120hr}$ (ng equiv × h/mL)	108,000 ± 21,900	74,900 ± 17,100
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng equiv × h/mL)	123,000 ± 25,700	83,700 ± 18,700
$t_{½}$ (hr)[b]	34.4 ± 5.24	29.5 ± 2.02

Additional information: Mean ± SD, except t_{max}

[a]Median value (min-max: 24-48 hr)

[b]The inability to sample beyond the 120 hour sampling time may have overestimated the terminal half-life ($t_{½}$) and $AUC_{0\text{-}\infty}$-values

2.6.5.4 吸収（反復投与）

Test article: somapacitan

2.6.5.4.A Wistar Hannover 系ラットを用いた 1 日 1 回 2 週間反復皮下投与試験（用量範囲設定試験）（210055）

Date of First Dose: 07 Apr 2010
Duration of Dosing: 2 weeks
Study ID: 210055
Location in CTD: 4.2.3.2-1

Species	Han Wistar rat								
Gender (M/F)/Number of animals	N=3-4/gender/group. n=2-8 samples/time point/gender/group								
Feeding condition	Fed								
Vehicle/Formulation	Phosphate buffered saline: sodium phosphate 10 mM, NaCl 140 mM								
Method of administration	Subcutaneous, once daily. Dosing volume 2 mL/kg/day								
Sample	Plasma								
Analyte	Somapacitan								
Assay	LOCI (LLOQ 0.4 nM (9.32 ng/mL))								
PK parameters:									
Dose (mg/kg/day)	**0.4**			**2**			**8**		
	Day 1	Day 7	Day 14	Day 1	Day 7	Day 14	Day 1	Day 7	Day 14
t_{max} (hr)	12	6	9	12	6	6	18	4	12
C_{max} (ng/mL)	711	103	112	5,400	800	767	31,200	14,500	6,190
AUC (ng × hr/mL)	11,100	1,220	1,770	81,400	9,580	11,100	553,000	157,000	93,600
Time for calculation (hr)	0-24	0-24	0-24	0-24	0-24	0-24	0-24	0-24	0-24
$t_{½}$ (hr)	NA	NA	12.6	NA	NA	9.2	NA	NA	10.7
Time for calculation (hr)	NA	NA	12-48	NA	NA	12-72	NA	NA	24-96

Additional Information: Values are mean of male and female parameters as no clear sex differences were observed. Each of male and female parameter was calculated based on mean value at each timepoint/sex due to sparse sampling. NA: Not available

2.6.5.4.B Wistar Hannover 系ラットを用いた 1 日 1 回 2 週間反復皮下投与試験（210472）

Date of First Dose: 10 May 2011
Duration of Dosing: 2 weeks
Study ID: 210472 **Location in CTD:** 4.2.3.2-4

Species	Han Wistar rat											
Gender (M/F)/Number of animals	N=3/gender/group. n=3 samples/time point/gender/group											
Feeding condition	Fed											
Vehicle/Formulation	Aqueous solution with 1.32 mg/mL histidine, 36 mg/mL mannitol, 21 mg/mL sucrose. pH = 7											
Method of administration	Subcutaneous, once daily. Dosing volume 1.3 mL/kg/day											
Sample	Plasma											
Analyte	Somapacitan											
Assay	LOCI (LLOQ 60 ng/mL)											
PK parameters:												
Dose (mg/kg/day)	**0.4**				**2**				**9**			
	Day 1		Day 14		Day 1		Day 14		Day 1		Day 14	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
t_{max} (hr)	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	12
C_{max} (ng/mL)	499	114	72.8	92.8	3,910	3,230	263	466	26,500	19,900	2,140	3,600
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng × hr/mL)	7,830	NA	NA	1,840	69,500	35,300	5,180	NA	441,000	326,000	30,500	53,800
AUC_{last} (ng × hr/mL)	7,830	1,000	873	1,840	69,500	35,300	5,180	2,970	441,000	326,000	30,500	62,100
Time for calculation (hr)	0-24	0-12	0-12	0-24	0-24	0-24	0-24	0-12	0-24	0-24	0-24	0-48

Additional Information: Exposure decreased from Day 1 to Day 14 (Rac below 1). No clear sex differences were observed. Each of male and female parameter was calculated based on mean value at each timepoint/sex due to sparse sampling. NA: Not applicable

2.6.5.4.C 雄性 Wistar Hannover 系ラットを用いた 3 週間反復皮下忍容性及びトキシコキネティクス試験（212272）

Date of First Dose: 09 Jul 2012
Duration of Dosing: 22-25 days
Study ID: 212272 **Location in CTD:** 4.2.2.7-1

Species	Han Wistar rat								
Gender (M/F)/Number of animals	M, 9-12/group. 9 groups, n=3 samples/time point/group. Dosing frequencies one, two or three times weekly								
Feeding condition	Fed								
Vehicle/Formulation	Aqueous solution with 0.68 mg/mL histidine, 3.0 mg/mL poloxamer 188, 44 mg/mL mannitol, 3.0 mg/mL phenol, pH = 6.5								
Method of administration	Subcutaneous. Dosing volume 0.33-2 mL/kg/dosing day								
Sample	Plasma								
Analyte	Somapacitan								
Assay	LOCI (LLOQ 11 ng/mL)								
PK parameters:									
Dose (mg/kg/occasion)	**0.1**								
Weekly dosing frequency	**1**			**2**			**3**		
Day	1	8	15	1	8	15	1	8	15
t_{max} (hr)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	12	12	6
C_{max} (ng/mL)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	185	117	113
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng × hr/mL)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2,690	NA	1,620
AUC_{last} (ng × hr/mL)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2,690	999	1,620
Time for calculation (hr)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0-24	0-12	0-24

Dose (mg/kg/occasion)	**0.3**								
Weekly dosing frequency	**1**			**2**			**3**		
Day	1	8	15	1	8	15	1	8	15
t_{max} (hr)	ND	ND	ND	12	12	12	12	12	12
C_{max} (ng/mL)	ND	ND	ND	876	693	548	974	450	346
$AUC_{0\text{-}24hr}$(ng × hr/mL)	ND	ND	ND	13,300	8,760	7,850	12,700	5,710	5,440
AUC_{last} (ng × hr/mL)	ND	ND	ND	13,300	8,970	11,400	12,700	5,710	5,440
Time for calculation (hr)	ND	ND	ND	0-24	0-24	0-48	0-24	0-24	0-24
Dose (mg/kg/occasion)	**1**								
Weekly dosing frequency	**1**			**2**			**3**		
Day	1	8	15	1	8	15	1	8	15
t_{max} (hr)	12	12	12	12	12	12	12	12	12
C_{max} (ng/mL)	3,840	3,310	3,530	4,570	3,090	3,330	3,950	2,340	1,750
$AUC_{0\text{-}24hr}$(ng × hr/mL)	59,200	55,500	52,800	76,300	48,100	43,100	69,000	31,000	21,700
AUC_{last} (ng × hr/mL)	59,200	55,500	60,300	76,300	48,100	49,700	69,000	31,000	24,300
Time for calculation (hr)	0-24	0-24	0-48	0-24	0-24	0-48	0-24	0-24	0-72
Dose (mg/kg/occasion)	**2.0**								
Weekly dosing frequency	**1**			**2**			**3**		
Day	1	8	15	1	8	15	1	8	15
t_{max} (hr)	12	12	12	12	12	12	12	12	12
C_{max} (ng/mL)	8,600	7,300	7,210	7,790	7,610	5,250	8,680	5,200	3,800
$AUC_{0\text{-}24hr}$(ng × hr/mL)	149,000	127,000	118,000	142,000	117,000	92,600	158,000	89,900	58,900
AUC_{last} (ng × hr/mL)	149,000	127,000	146,000	142,000	117,000	112,000	158,000	89,900	65,700
Time for calculation (hr)	0-24	0-24	0-72	0-24	0-24	0-48	0-24	0-24	0-48

Additional Information: Three animals were sampled at each dosing occasion 6 hours post-dose. Here only data on profiles at Day 1, 8 and 15 are listed since the single time point confirmed the trend seen in the profiles. Each PK parameter was calculated based on mean value at each timepoint/sex due to sparse sampling. ND: No data. NA: Not applicable

2.6.5.4.D Wistar Hannover 系ラットを用いた 4 週間反復皮下投与ブリッジング毒性試験（213245）

Date of First Dose: 15 Jul 2013
Duration of Dosing: 4 weeks
Study ID: 213245 **Location in CTD:** 4.2.3.2-3

Species	Han Wistar rat							
Gender (M/F)/Number of animals	N=9/gender/group (satellite animals). n=3 samples/time point/gender/group.							
Feeding condition	Fed							
Vehicle/Formulation	Aqueous solution with 0.68 mg/mL histidine, 3.0 mg/mL poloxamer 188, 44 mg/mL mannitol, 3.0 mg/mL phenol, pH = 6.5							
Method of administration	Subcutaneous, twice weekly. Dosing volume 1.3 mL/kg/day							
Sample	Plasma							
Analyte	Somapacitan							
Assay	LOCI (LLOQ 60 ng/mL)							
PK parameters:								
Dose (mg/kg/occasion)	**2**							
	Nonclinical batch				New Impurity batch			
	Day 1		Day 29		Day 1		Day 29	
	M	F	M	F	M	F	M	F
t_{max} (hr)	12	6	12	12	12	6	12	12
C_{max} (ng/mL)	6,020	2,560	5,100	1,370	5,960	2,710	4,080	2,040
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng × hr/mL)	98,300	32,300	77,200	22,100	99,000	36,700	68,800	27,300
AUC_{last} (ng × hr/mL)	98,300	32,300	104,000	22,100	99,000	36,700	101,000	33,400
Time for calculation (hr)	0-24	0-24	0-48	0-24	0-24	0-24	0-48	0-48
Dose (mg/kg/occasion)	**4**							
	Nonclinical batch				New Impurity batch			
	Day 1		Day 29		Day 1		Day 29	
	M	F	M	F	M	F	M	F
t_{max} (hr)	12	6	12	12	12	12	12	12
C_{max} (ng/mL)	8,820	6,580	7,550	3,490	10,000	9,120	8,280	6,280
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng × hr/mL)	154,000	106,000	139,000	61,000	177,000	148,000	134,000	102,000
AUC_{last} (ng × hr/mL)	199,000	106,000	189,000	80,300	215,000	148,000	167,000	143,000
Time for calculation (hr)	0-48	0-24	0-48	0-48	0-48	0-24	0-48	0-48

Dose (mg/kg/occasion)	**4**			
	End-of-shelf-life batch			
	Day 1		Day 29	
	M	F	M	F
t_{max} (hr)	12	12	12	12
C_{max} (ng/mL)	6,160	3,830	4,710	3,720
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng × hr/mL)	108,000	62,700	82,700	54,800
AUC_{last} (ng × hr/mL)	139,000	62,700	114,000	54,800
Time for calculation (hr)	0-24	0-24	0-48	0-24

Additional Information: NR: Not reported as all concentrations were <LLOQ
Each of male and female PK parameter was calculated based on mean value at each timepoint/sex due to sparse sampling.

2.6.5.4.E Wistar Hannover 系ラットを用いた 6 週間反復皮下投与トキシコキネティクス及び免疫原性試験（211163）

Date of First Dose: 03 Jun 2011
Duration of Dosing: 4-42 days
Study ID: 211163 **Location in CTD:** 4.2.2.7-2

Species	Han Wistar rat							
Gender (M/F)/Number of animals	N=5/gender/group. n=2-3 samples/time point/gender/group. Different groups dosed for 1, 4, 6, 12 or 42 days							
Feeding condition	Fed							
Vehicle/Formulation	Aqueous solution with 1.55 mg/mL histidine, 36 mg/mL mannitol, 21 mg/mL sucrose, pH = 7							
Method of administration	Subcutaneous, once daily. Dosing volume 1.3 mL/kg/day							
Sample	Plasma							
Analyte	Somapacitan							
Assay	LOCI (LLOQ 60 ng/mL)							
PK parameters:								
Dose (mg/kg/day)	**0.4**							
	Day 1		Day 4		Day 12		Day 42	
	M	F	M	F	M	F	M	F
t_{max} (hr)	12	12	2	6	NR	2	6	6
C_{max} (ng/mL)	621	86.7	107	62.1	NR	80.2	182	118
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng × hr/mL)	11,100	NA	NA	NA	NR	NA	3,340	2,590
AUC_{last} (ng × hr/mL)	11,100	839	1,170	373	NR	909	3,340	2,590
Time for calculation (hr)	0-24	0-12	0-12	0-6	NR	0-12	0-24	0-24
Dose (mg/kg/day)	**9**							
	Day 1		Day 4		Day 12		Day 42	
	M	F	M	F	M	F	M	F
t_{max} (hr)	12	12	6	6	2	12	6	2
C_{max} (ng/mL)	21,800	11,600	37,900	7,500	4,270	2,460	13,000	18,000
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng × hr/mL)	382,000	207,000	677,000	92,200	50,600	34,800	256,000	334,000
AUC_{last} (ng × hr/mL)	382,000	207,000	782,000	92,200	54,900	40,100	382,000	519,000
Time for calculation (hr)	0-24	0-24	0-48	0-24	0-48	0-48	0-72	0-72

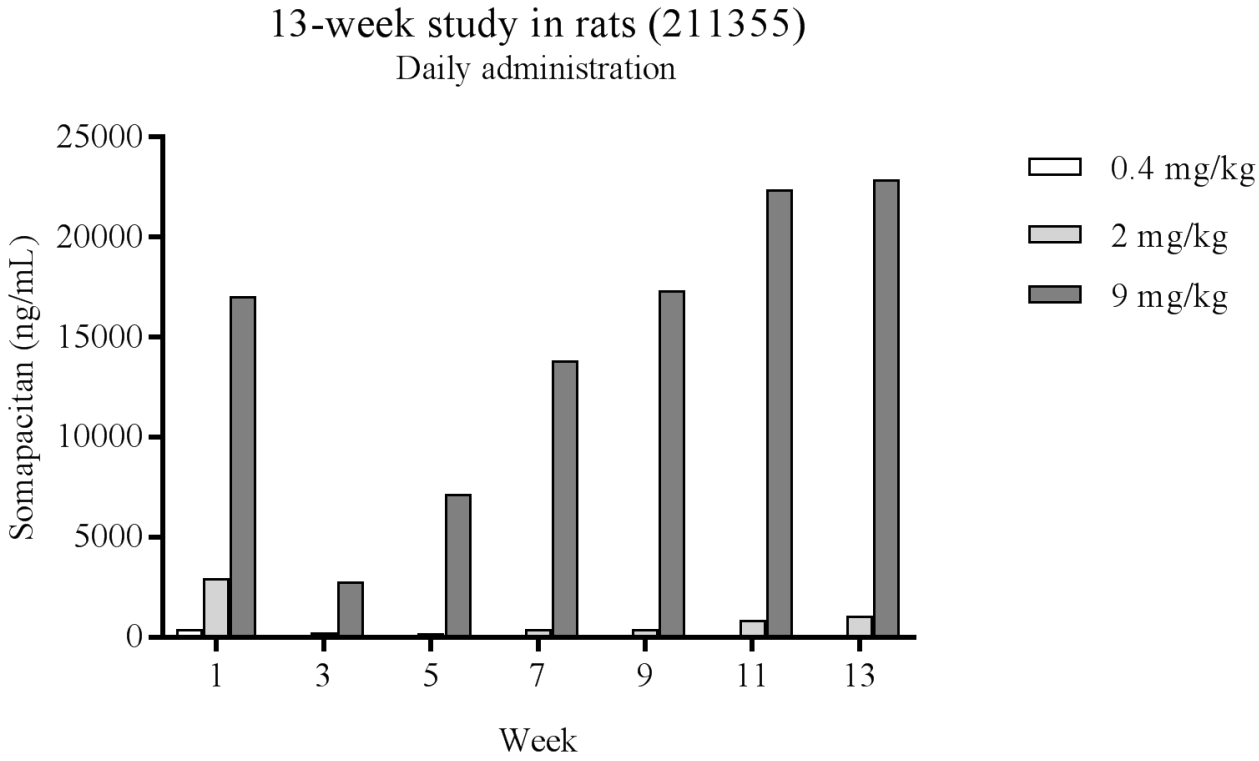
Additional Information: Day 6 not shown, same trend as Day 4. No clear sex differences were observed. NA: Not applicable. NR: Not reported as all concentrations were <LLOQ. Each of male and female PK parameter was calculated based on mean value at each timepoint/sex due to sparse sampling.

2.6.5.4.F Wistar Hannover 系ラットを用いた 1 日 1 回 13 週間反復皮下投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（211355）

Date of First Dose: 27 Oct 2011
Duration of Dosing: 13 weeks
Study ID: 211355 **Location in CTD:** 4.2.3.2-5

Species	Han Wistar rat										
Gender (M/F)/Number of animals	N=10/gender/group, n=3 samples/time point/gender/group										
Feeding condition	Fed										
Vehicle/Formulation	Aqueous solution with 1.55 mg/mL histidine, 36 mg/mL mannitol, 21 mg/mL sucrose, pH = 7										
Method of administration	Subcutaneous, once daily. Dosing volume 1.3 mL/kg/dosing day										
Sample	Plasma										
Analyte	Somapacitan										
Assay	LOCI (LLOQ 60 ng/mL)										
PK parameters:											
Dose (mg/kg/day)	**0.4**				**2**				**9**			
	Day 1		Week 13		Day 1		Week 13		Day 1		Week 13	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
t_{max} (hr)	12	6	NR	2	12	6	12	6	12	12	2	6
C_{max} (ng/mL)	493	375	NR	901	4,190	3,080	1,680	592	22,600	18,400	28,000	22,700
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng × hr/mL)	7,090	NA	NR	NA	66,400	33,800	29,200	7,750	405,000	333,000	530,000	464,000
AUC_{last} (ng × hr/mL)	7,090	2,390	NR	8,740	66,400	33,800	29,200	7,750	405,000	333,000	530,000	464,000
Time for calculation (hr)	0-24	0-12	NR	0-12	0-24	0-24	0-24	0-24	0-24	0-24	0-24	0-24
Rac_{Obs}[a]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.44	0.23	NA	NA	1.3	1.4

Additional Information: [a]Based on $AUC_{0\text{-}24hr}$, which was not available for all dose groups.
NR: Not reported as all concentrations were <LLOQ. NA: Not applicable. No clear sex differences were observed. Every second week between Day 1 and Week 13, sub-groups of animals were sampled at the approximate t_{max} (6 hours) in order to investigate the time course of exposure (data shown in 図 2.6.5-1 below).
Each of male and female PK parameter was calculated based on mean value at each timepoint/sex due to sparse sampling.



Note: Mean of male and female animals.

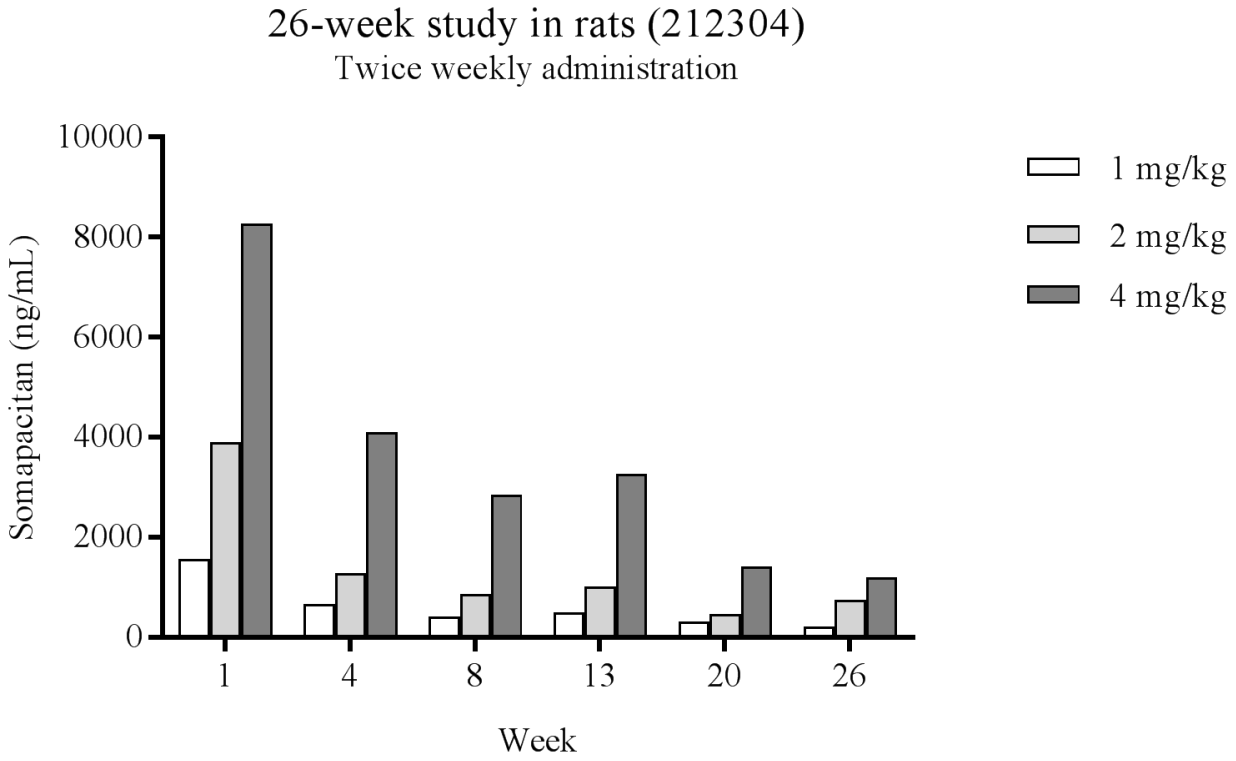
図 2.6.5-1 ラットを用いた 13 週間試験（211355）の投与後 6 時間におけるソマプシタン濃度

2.6.5.4.G Wistar Hannover 系ラットを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（212304）

Date of First Dose: 10 Sep 2012
Duration of Dosing: 26 weeks
Study ID: 212304 **Location in CTD:** 4.2.3.2-6

Species	Han Wistar rat											
Gender (M/F)/Number of animals	N=10/gender/group, n=3 samples/time point/gender/group											
Feeding condition	Fed											
Vehicle/Formulation	Aqueous solution with 0.68 mg/mL histidine, 3.0 mg/mL poloxamer 188, 44 mg/mL mannitol, 3.0 mg/mL phenol, pH = 6.5											
Method of administration	Subcutaneous, twice weekly. Dosing volume 1.3 mL/kg/dosing day											
Sample	Plasma											
Analyte	Somapacitan											
Assay	LOCI (LLOQ 60 ng/mL)											
PK parameters:												
Dose (mg/kg/day)	**1**				**2**				**4**			
	Day 1		Week 26		Day 1		Week 26		Day 1		Week 26	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
t_{max} (hr)	12	6	24	12	12	12	6	12	12	6	12	12
C_{max} (ng/mL)	2,580	1,140	230	284	6,850	4,290	763	875	11,300	8,060	2,510	3,250
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng × hr/mL)	41,500	NA	4,750	4,370	107,000	49,200	10,800	18,300	143,000	128,000	34,600	42,000
AUC_{last} (ng × hr/mL)	41,500	10,000	4,750	4,370	107,000	49,200	20,700	40,800	163,000	128,000	45,000	42,000
Time for calculation (hr)	0-24	0-12	0-24	0-24	0-24	0-24	0-48	0-96	0-48	0-24	0-48	0-24
Rac_{Obs}[a]	NA	NA	0.11	NA	NA	NA	0.10	0.37	NA	NA	0.24	0.33

Additional Information: [a]Based on $AUC_{0\text{-}24hr}$, which was not available for all dose groups.
NA: Not applicable. No clear sex differences were observed. In Weeks 4, 8, 13 and 20, sub-groups of animals were sampled at the approximate t_{max} (6 hours) in order to investigate the time course of exposure (data shown in 図 2.6.5-2 below).
Each of male and female PK parameter was calculated based on mean value at each timepoint/sex due to sparse sampling.



Note: Mean of male and female animals.

図 2.6.5-2 ラットを用いた 26 週間試験（212304）の投与後 6 時間におけるソマプシタン濃度

2.6.5.4.H Wistar Hannover 系ラットを用いた皮下投与による胚・胎児の発生に関する試験（212178）

Date of First Dose: 21 Aug 2012
Duration of Dosing: 4 days
Study ID: 212178 **Location in CTD:** 4.2.3.5.2-3

Species	Han Wistar rat (pregnant females)					
Gender (F)/Number of animals	N=60/dose group, 3 cohorts/dose (n=20). Sparse profiles (n=3 per time point)					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/Formulation	Aqueous solution with 0.68 mg/mL histidine, 3.0 mg/mL poloxamer 188, 44 mg/mL mannitol, 3.0 mg/mL phenol, pH = 6.5					
Method of administration	Subcutaneous, once daily. Dosing volume 1.3 mL/kg/day. Cohort 1 dosed during gestational days (GD) 6-9, Cohort 2 during GD 10-13, Cohort 3 during GD 14-17					
Sample	Plasma					
Analyte	Somapacitan					
Assay	LOCI (LLOQ 60 ng/mL)					
PK parameters						
Dose (mg/kg/day)	**2**					
	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3	
	GD 6	GD 9	GD 10	GD 13	GD 14	GD 17
t_{max} (hr)	6	12	12	6	12	12
C_{max} (ng/mL)	3,080	2,210	4,180	752	1,940	1,290
AUC_{last} (ng × hr/mL)	40,400	9,890	61,600	10,900	26,600	19,100
Time for calculation (hr)	0-24	0-12	0-24	0-24	0-24	0-24
Dose (mg/kg/day)	**6**					
	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3	
	GD 6	GD 9	GD 10	GD 13	GD 14	GD 17
t_{max} (hr)	12	6	12	6	12	6
C_{max} (ng/mL)	15,600	3,960	13,800	8,030	9,490	8,160
AUC_{last} (ng × hr/mL)	248,000	51,000	251,000	93,000	163,000	106,000
Time for calculation (hr)	0-24	0-24	0-24	0-24	0-24	0-24

Dose (mg/kg/day)	**18**					
	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3	
	GD 6	GD 9	GD 10	GD 13	GD 14	GD 17
t_{max} (hr)	6	6	12	12	12	12
C_{max} (ng/mL)	65,700	57,400	64,300	64,700	45,200	50,300
AUC_{last} (ng × hr/mL)	793,000	668,000	884,000	782,000	588,000	655,000
Time for calculation (hr)	0-24	0-24	0-24	0-24	0-24	0-24
Additional Information: No additional information. Each PK parameter was calculated based on mean value at each timepoint due to sparse sampling.						

2.6.5.4.I Wistar Hannover 系ラットを用いた皮下投与による出生前及び出生後の発生に関する試験（214468）

Date of First Dose: 20 Jan 2015

Duration of Dosing: Day 6 of gestation to Day 8 of lactation

Study ID: 214468

Location in CTD: 4.2.3.5.3-1

Species	Han Wistar rat								
Gender (M/F)/Number of animals	F, 6 groups, n=2 samples/time point/group. Dosing frequency two times weekly								
Feeding condition	Fed								
Vehicle/Formulation	Aqueous solution with 0.68 mg/mL histidine, 1.0 mg/mL poloxamer 188, 44 mg/mL mannitol, 4.0 mg/mL phenol, pH = 6.8								
Method of administration	Subcutaneous. Dosing volume 2.7 mL/kg/dosing day								
Sample	Plasma								
Analyte	Somapacitan								
Assay	LOCI (LLOQ 60 ng/mL)								
PK parameters:									
Day of study	**GD 6**			**GD 16**			**LD 8**		
Dose (mg/kg/occasion)	6	9	18	6	9	18	6	9	18
t_{max} (hr)	6	6	6	6	6	6	12	6	12
C_{max} (ng/mL)	7,550	14,300	40,900	4,920	9,200	27,400	9,400	20,900	42,000
$AUC_{0\text{-}24hr}$(ng x hr/mL)	148,000	295,000	808,000	93,000	174,000	503,000	162,000	286,000	823,000

Additional Information: GD: gestational day, LD: lactational day. Note: TK sampling times were different between days due to the low number of animals: GD 6: 6, 24 and 48 hours; GD 16: 0, 6 and 24 hours; LD 8: 0, 2, 6, 12 and 24 hours. The plasma concentration was below the LLOQ (60 ng/mL) in all pooled samples from offspring on Day 4 and Day 11 of lactation

Each PK parameter was calculated based on mean value at each timepoint due to sparse sampling.

2.6.5.4.J Wistar Hannover 系ラットを用いた週 2 回皮下投与による出生前及び出生後の発生に関する試験（214469）

Date of First Dose: 21 Apr 2015
Duration of Dosing: Day 6 of gestation to Day 18 of lactation
Study ID: 214469
Location in CTD: 4.2.3.5.3-2

Species	Han Wistar rat								
Gender (M/F)/Number of animals	F, 4 groups, n=3 samples/time point/group. Dosing frequency two times weekly								
Feeding condition	Fed								
Vehicle/Formulation	Aqueous solution with 0.68 mg/mL histidine, 1.0 mg/mL poloxamer 188, 44 mg/mL mannitol, 4.0 mg/mL phenol, pH = 6.8								
Method of administration	Subcutaneous. Dosing volume 2.7 mL/kg/dosing day								
Sample	Plasma								
Analyte	Somapacitan								
Assay	LOCI (LLOQ 60 ng/mL)								
PK parameters:									
Day of study	**GD6**			**GD16**			**LD8**		
Dose (mg/kg/occasion)	4	9	18	4	9	18	4	9	18
t_{max} (hr)	12	12	12	6	12	12	6	24	12
C_{max} (ng/mL)	10,100	30,300	62,500	4,870	20,200	40,500	3,870	14,400	40,700
AUC_{last} (ng x hr/mL)	157,000	617,000	1,450,000	61,400	368,000	846,000	68,000	252,000	1,210,000
Time for calculation (hr)	0-36	0-48	0-48	0-48	0-48	0-48	0-48	0-48	0-48
Rac_{Obs}	NA	NA	NA	0.391	0.596	0.581	0.432	0.408	0.829

Additional Information: GD: gestational day, LD: lactational day, NA: not applicable. The plasma concentration was below the LLOQ (60 ng/mL) in all pooled samples from offspring on Day 4 and Day 21 of lactation, except in one out of 18 Day 4 samples from offspring in the group receiving 18 mg/kg, in which the concentration was 133 ng/mL (approximately 2 × LLOQ)
Each PK parameter was calculated based on mean value at each timepoint due to sparse sampling.

2.6.5.4.K 妊娠ウサギを用いた皮下投与による忍容性試験（211296）

Date of First Dose: 21 Sep 2011
Duration of Dosing: 7-13 days
Study ID: 211296 **Location in CTD:** 4.2.3.5.2-2

Species	New Zealand White rabbit (pregnant females)					
Gender (F)/Number of animals	N=6/dose level. 2 cohorts/dose level (n=3). Full profiles					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/Formulation	Aqueous solution with 1.55 mg/mL histidine, 36 mg/mL mannitol, 21 mg/mL sucrose. pH = 7					
Method of administration	Subcutaneous, every second day. Dosing volume 1.3, 2.1 and 3.5 mL/kg/dosing day for 0.4/9, 15 and 25 mg/kg/dosing day, respectively. Cohort 1 dosed during gestational days (GD) 6-18, cohort 2 during GD 12-18					
Sample	Plasma					
Analyte	Somapacitan					
Assay	LOCI (LLOQ 60 ng/mL)					
PK parameters:						
Dose (mg/kg/day)	**0.4**					
	GD 6		GD 12		GD 18	
	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 1	Cohort 2
t_{max} (hr)	12	NA	16	12	NC	9
C_{max} (ng/mL)	925	NA	283	510	NC	285
AUC_{last} (ng × hr/mL)	10,900	NA	3,780	3,940	NC	3,740
Time for calculation (hr)	0-24	NA	0-12 or 0-24	0-12 or 0-24	NC	0-12 or 0-24
Dose (mg/kg/day)	**9**					
	GD 6		GD 12		GD 18	
	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 1	Cohort 2
t_{max} (hr)	20	NA	12	12	10	10
C_{max} (ng/mL)	51,400	NA	76,800	65,700	49,700	81,800
AUC_{last} (ng × hr/mL)	1,790,000	NA	2,300,000	2,170,000	1,720,000	2,810,000
Time for calculation (hr)	0-48	NA	0-48	0-48	0-48	0-48

Dose (mg/kg/day)	**15**					
	GD 6		GD 12		GD 18	
	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 1	Cohort 2
t_{max} (hr)	24	NA	8	12	18	10
C_{max} (ng/mL)	99,600	NA	135,000	99,800	118,000	154,000
AUC_{last} (ng × hr/mL)	3,500,000	NA	4,780,000	3,510,000	4,620,000	5,500,000
Time for calculation (hr)	0-48	NA	0-48	0-48	0-48	0-48
Dose (mg/kg/day)	**25**					
	GD 6		GD 12		GD 18	
	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 1	Cohort 2
t_{max} (hr)	20	NA	12	16	20	12
C_{max} (ng/mL)	173,000	NA	252,000	189,000	226,000	292,000
AUC_{last} (ng × hr/mL)	6,010,000	NA	8,590,000	6,930,000	9,040,000	10,800,000
Time for calculation (hr)	0-48	NA	0-48	0-48	0-48	0-48
Additional Information: Mean. NA: Not applicable, NC: Not reported as all concentrations were <LLOQ						

2.6.5.4.L ニュージランド白色種ウサギを用いた皮下投与による胚・胎児の発生に関する試験（212177）

Date of First Dose: 09 Sep 2012
Duration of Dosing: 13 days
Study ID: 212177 **Location in CTD:** 4.2.3.5.2-4

Species	New Zealand White rabbit (pregnant females)					
Gender (F)/Number of animals	N=22/dose level. Single concentration 12 hours post-dose at expected t_{max} in subset of animals (n=6)					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/Formulation	Aqueous solution with 0.68 mg/mL histidine, 3.0 mg/mL poloxamer 188, 44 mg/mL mannitol, 3.0 mg/mL phenol, pH = 6.5					
Method of administration	Subcutaneous, every second day. Dosed during gestational days 6-18					
Sample	Plasma					
Analyte	Somapacitan					
Assay	LOCI (LLOQ 60 ng/mL)					
PK parameters:						
	Dose (mg/kg/occasion)					
	1		**3**		**9**	
	Gestational day					
	6	**18**	**6**	**18**	**6**	**18**
C_{12hr} (ng/mL)	2,560	834	12,700	3,560	40,400	54,900
Additional Information: Mean. Samples only taken 12 hours post-dose to give C_{12hr}						

2.6.5.4.M　カニクイザルを用いた週２回皮下投与による２週間毒性試験（210470）

Date of First Dose: 12 May 2011
Duration of Dosing: 2 weeks
Study ID: 210470 **Location in CTD:** 4.2.3.2-7

Species	Cynomolgus monkey					
Gender (M/F)/Number of animals	N=3/gender/group. Full profiles					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/Formulation	Somapacitan in aqueous solution containing 1.32 mg/mL histidine, 36 mg/mL mannitol, 21 mg/mL sucrose, pH = 7					
Method of administration	Subcutaneous, twice weekly. Dosing volume 1.3 mL/kg/day					
Sample	Plasma					
Analyte	Somapacitan					
Assay	LOCI (LLOQ 60 ng/mL)					
PK parameters:						
Dose (mg/kg/dosing day)	**0.4**		**2**		**9**	
	Day 1	Day 12	Day 1	Day 12	Day 1	Day 12
t_{max} (hr)	32 ± 12	16 ± 6	36 ± 13	24 ± 13	20 ± 6	28 ± 16
C_{max} (ng/mL)	2,340 ± 243	4,210 ± 676	14,600 ± 977	26,800 ± 3,290	78,900 ± 9,350	148,000 ± 25,400
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (ng × hr/mL)	129,000 ± 10,700	251,000 ± 36,000	845,000 ± 62,700	1,670,000 ± 165,0000	4,430,000 ± 559,000	8,890,000 ± 1,250,000
Additional Information: Mean ± SD. No sex differences were observed and the means and SDs of male and female animals are listed.						

2.6.5.4.N　カニクイザルを用いた週２回皮下投与による６週間用量範囲設定試験（210056）

Date of First Dose: 15 Apr 2010
Duration of Dosing: 6 weeks
Study ID: 210056 **Location in CTD:** 4.2.3.2-2

Species	Cynomolgus monkey			
Gender (M/F)/Number of animals	Males. N=3/group. Full profiles			
Feeding condition	Fed			
Vehicle/Formulation	Phosphate buffered saline: sodium phosphate 10 mM, NaCl 140 mM			
Method of administration	Subcutaneous, twice weekly. Dosing volume 2 mL/kg/day			
Sample	Plasma			
Analyte	Somapacitan			
Assay	LOCI (LLOQ 0.4 nM (9.32 ng/mL))			
PK parameters:				
Dose (mg/kg/dosing day)	**2.5**		**10**	
	Day 1	Day 36	Day 1	Day 36
t_{max} (hr)	40 ± 14	11 ± 2.3	32 ± 14	15 ± 8.3
C_{max} (ng/mL)	34,100 ± 673	91,400 ± 8,660	152,000 ± 5,110	437,000 ± 34,600
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (ng × hr/mL)	2,070,000 ± 36,900	5,250,000 ± 442,000	9,430,000 ± 553,000	25,600,000 ± 3,050,000
$t_{½}$ (hr)	NA	66 (56-73) [a]	NA	66 (54-89)[a]
Time for calculation (hr)	NA	24-72	NA	24-72

Additional Information: Mean ± SD, except $t_{1/2,}$
[a] Harmonic mean (min-max).
NA: Not available

2.6.5.4.O カニクイザルを用いた週 2 回皮下投与による 13 週間毒性試験及び 4 週間回復性試験（210471）

Date of First Dose: 30 Jun 2011
Duration of Dosing: 13 weeks
Study ID: 210471 **Location in CTD:** 4.2.3.2-8

Species	Cynomolgus monkey								
Gender (M/F)/Number of animals	N=3-5/gender/group. Full profiles								
Feeding condition	Fed								
Vehicle/Formulation	Somapacitan in aqueous solution containing 1.55 mg/mL histidine, 36 mg/mL mannitol, 21 mg/mL sucrose. pH = 7								
Method of administration	Subcutaneous, twice weekly. Dosing volume 1.3 mL/kg/dosing day								
Sample	Plasma								
Analyte	Somapacitan								
Assay	LOCI (LLOQ 60 ng/mL)								
PK parameters:									
Dose (mg/kg/dosing day)	**0.4**			**2**			**9**		
	Day 1	Week 6	Week 13	Day 1	Week 6	Week 13	Day 1	Week 6	Week 13
t_{max} (hr)	36 ± 13	24 ± 0	34 ± 16	36 ± 13	15 ± 7	28 ±10	19± 13	18 ± 12	22± 11
C_{max} (ng/mL)	2,660 ± 581	4,560± 897	2,920± 662	14,800± 2,160	34,200± 6,150	29,500 ± 4,680	72,600 ± 8080	157,000 ± 24,600	158,000 ± 31,000
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (ng × hr/mL)	145,000 ± 34,200	271,000± 50,300	188,000 ± 463,000	890,000 ± 137,000	1,990,000 ± 234,000	1,850,000 ± 232,000	4,490,000 ± 286,000	8,930,000 ± 769,000	9,400,000 ± 1,570,000
$t_{½}$ (hr)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	53 (47-61)[a]
Time for calculation (hr)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	48-504

Additional Information: Mean ± SD, except $t_{1/2}$,

[a] Harmonic mean (min-max). NA: Not available

No sex differences were observed and the means of male and female are listed. The $t_{½}$ was determined in four recovery animals (2M/2F) in the 9 mg/kg group after last dose in Week 13

2.6.5.4.P　カニクイザルを用いた週 2 回皮下投与による 26 週間毒性試験及び 6 週間回復性試験（212203）

Date of First Dose: 12 Jul 2012
Duration of Dosing: 26 weeks
Study ID: 212203 **Location in CTD:** 4.2.3.2-9

Species	Cynomolgus monkey								
Gender (M/F)/Number of animals	N=3-5/gender/group. Full profiles								
Feeding condition	Fed								
Vehicle/Formulation	Aqueous solution with 0.68 mg/mL histidine, 3.0 mg/mL poloxamer 188, 44 mg/mL mannitol, 3.0 mg/mL phenol, pH = 6.5								
Method of administration	Subcutaneous, twice weekly. Dosing volume 1.3 mL/kg/dosing day								
Sample	Plasma								
Analyte	Somapacitan								
Assay	LOCI (LLOQ 60 ng/mL)								
PK parameters:									
Dose (mg/kg/dosing day)	**0.4**			**2**			**9**		
	Day 1	Week 13	Week 26	Day 1	Week 13	Week 26	Day 1	Week 13	Week 26
t_{max} (hr)	20 ± 6	17 ± 7	26 ± 12	18 ± 7	19 ± 7	37 ± 17	17 ± 7	19 ± 6	22 ± 22
C_{max} (ng/mL)	4,530 ± 423	5,410 ± 911	3,600 ± 573	24,200 ± 2,100	34,700 ±3,130	28,000 ± 4,150	117,000 ± 12,500	170,000 ± 20,900	159,000 ± 40,600
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (ng × hr/mL)	223,000 ± 21,000	290,000 ± 41,300	222,000 ± 34,200	1,270,000 ± 78,600	2,080,000 ± 232,000	1,810,000 ± 230,000	6,060,000 ±523,000	10,300,000 ± 1,210,000	9,330,000 ± 1,130,000
$t_{½}$ (hr)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	64 (58 – 70)[a]
Time for calculation (hr)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	48-504

Additional Information: Mean ± SD, except $t_{1/2}$,
[a] Harmonic mean (min-max). NA: Not available
No sex differences were observed and the means of male and female are listed. The $t_{½}$ was determined in four recovery animals (2M/2F) in the 9 mg/kg group after last dose in Week 26

2.6.5.5 組織分布

Test article: somapacitan

Study Title: Tissue distribution of radioactivity in the rat by quantitative whole-body autoradiography

Location in CTD: 4.2.2.3-1

Study ID: 212125

Species	Han Wistar rat
Gender (M/F) / Number of animals	9M/9F; 5M
Dose	9 mg/kg (1.5 mCi/kg)
Time points	2, 6, 12, 24, 36, 48, 72, 96 and 120 hr
Feeding condition	Fed
Vehicle/Formulation	[^{3}H]-somapacitan in aqeuous solution containing 1.55 mg/mL histidine, 36 mg/mL mannitol, 21 mg/mL sucrose. pH = 7
Method of Administration	Subcutaneous, single dose. Dosing volume 1.3 mL/kg/dosing day
Sample	Tissue groups representing blood-vascular, lymphatic, excretory, respiratory, reproductive, endocrinal, ocular, central nervous system, gastrointestinal, adipose, oral as well as some additional tissues. Furthermore, whole blood and plasma were sampled for subsequent metabolite identification study (Study ID 212522). An amount of plasma was freeze dried and reconstituted to assess amount of volatile liquid.
Analyte	Drug-related somapacitan
Assay	Quantitative Whole Body Analysis and LSC (liquid scintillation counting; for whole blood, plasma and reconstituted plasma)

Results: Male Han Wistar Rats

Tissue group	**Animal number and sex**	**µg equivalents somapacitan/g of tissue**										
	Sample/Sampling time (hr)	**272M 2**	**273M 6**	**270M 12**	**274M 24**	**271M 36**	**276M 48**	**275M 72**	**277M 96**	**278M 120**	**AUCall Tissue: Blood**	**t½ (hr)**
Blood-vascular	[a]Plasma	12.6	14.4	19.3	20.8	8.94	7.11	1.09	0.652	1.26	1.47	14.4
	[a]Plasma reconstituted	12.6	15.2	21.1	19.6	9.91	8.44	1.19	0.648	1.32	1.55	13.8
	Aortic wall	1.33	1.81	3.92	8.24	2.21	2.98	0.299	BLQ	0.171	0.410	10.8
	Blood	6.46	14.5	10.7	20.3	4.11	2.70	1.03	0.164	0.987	1.00	13.1
Lymphatic	Bone marrow	0.961	2.37	3.91	4.24	1.46	0.930	0.367	0.112	0.262	0.267	16.3
	Mandibular lymph node	1.04	1.12	6.06	2.58	3.72	0.798	2.74	0.286	0.246	0.381	NR
	Spleen	1.15	3.29	4.96	5.58	2.37	1.74	1.01	0.198	0.376	0.404	17.3

Results: Male Han Wistar Rats

Tissue group	Animal number and sex Sample/Sampling time (hr)	µg equivalents somapacitan/g of tissue 272M 2	273M 6	270M 12	274M 24	271M 36	276M 48	275M 72	277M 96	278M 120	AUCall Tissue: Blood	t½ (hr)
Excretory	Bile ducts and contents	5.71	9.52	23.0	31.9	12.1	10.7	1.74	BLQ	BLQ	1.87	12.2
	Kidney cortex	4.95	25.3	50.3	76.9	59.8	29.4	18.2	4.96	5.88	6.08	17.9
	Kidney medulla	3.50	7.39	9.18	6.47	3.01	1.88	0.990	0.132	5.95	0.562	13.9
	Liver	1.09	3.60	3.23	5.73	3.56	2.92	2.75	0.303	1.17	0.520	NR
	Urinary bladder wall	0.813	6.12	27.2	5.60	5.40	1.46	1.84	1.13	0.297	0.867	NR
	Urinary bladder contents	1.47	29.1	131	38.0	71.7	24.9	28.3	1.15	3.30	6.57	NR
Respiratory	Lung	4.78	3.52	8.69	10.6	5.42	3.66	0.959	0.154	1.00	0.722	11.6
	Nasal mucosa	2.90	1.16	1.81	6.24	0.840	0.773	0.568	0.218	0.134	0.257	31.5
Reproduc-tive	Bulbo-urethral gland	1.92	3.42	6.65	5.52	3.42	2.37	0.930	0.194	0.411	0.478	15.3
	Epididymis	0.246	3.12	3.05	2.55	0.949	2.15	0.835	0.230	0.978	0.269	14.9
	Preputial gland	0.471	0.821	0.838	1.93	0.798	2.03	0.708	BLQ	0.247	0.184	NR
	Prostate gland	0.347	2.15	3.94	3.18	3.31	1.44	1.70	0.362	0.590	0.362	NR
	Seminal vesicles	0.122	0.470	3.84	1.81	0.365	0.363	0.601	0.167	0.461	0.155	NR
	Testis	0.725	3.58	3.50	4.68	2.26	1.65	0.924	0.197	0.532	0.350	17.6
Endocrinal	Adrenal cortex	1.41	3.65	5.85	4.68	3.35	4.01	1.06	0.286	0.298	0.499	17.6
	Adrenal medulla	3.31	4.45	11.0	10.3	4.76	3.00	1.29	0.384	0.819	0.745	16.7
	Pancreas	0.898	2.93	3.66	5.10	2.02	1.34	0.799	0.134	0.337	0.333	16.1
	Pineal body	1.01	2.14	3.54	6.29	2.36	1.83	1.02	0.198	0.424	0.385	17.2
	Pituitary gland	1.35	0.515	3.98	6.24	2.80	1.13	0.636	0.109	0.405	0.345	13.8
	Thymus	0.215	0.524	1.10	1.66	0.984	0.477	0.419	0.106	0.254	0.120	20.9
	Thyroid gland	1.59	4.28	4.91	4.83	3.09	2.32	0.667	0.152	0.643	0.417	13.5
Ocular	Exorbital lachrymal gland	0.443	1.36	2.33	4.64	1.94	1.10	0.885	0.162	0.402	0.278	18.3
	Harderian gland	0.357	1.39	1.27	4.66	1.50	0.902	0.478	0.095	0.274	0.223	15.7
	Intra-orbital lachrymal gland	0.504	1.34	2.71	4.02	2.04	0.928	0.738	0.185	0.539	0.263	19.2
	Lens	BLQ	0.072	BLQ	0.077	BLQ	BLQ	0.109	BLQ	BLQ	0.007	NR
	Uveal tract/retina	0.803	3.77	2.83	10.0	3.24	3.43	1.38	0.110	0.701	0.543	12.3

Results: Male Han Wistar Rats

Tissue group	Animal number and sex Sample/Sampling time (hr)	µg equivalents somapacitan/g of tissue 272M 2	273M 6	270M 12	274M 24	271M 36	276M 48	275M 72	277M 96	278M 120	AUCall Tissue: Blood	t½ (hr)
Central nervous system	Brain	0.077	0.194	0.177	0.250	0.106	0.088	0.120	BLQ	0.080	0.022	NR
	Cerebrospinal fluid	0.493	2.74	3.98	5.72	3.20	1.86	1.20	BLQ	0.093	0.415	26.7
	Choroid plexus	0.869	2.37	2.82	5.99	6.51	1.75	0.863	0.228	0.373	0.450	16.3
	Meninges	0.365	2.23	1.43	3.75	2.08	1.08	0.588	0.108	0.602	0.240	14.8
	Spinal cord	0.077	0.153	0.113	0.253	0.091	0.081	0.107	BLQ	0.079	0.019	NR
Gastrointe-stinal	Caecum mucosa	0.780	3.64	2.23	6.23	3.95	2.13	0.722	BLQ	0.149	0.406	14.8
	Large intestine mucosa	0.443	2.30	2.64	2.67	2.15	1.92	0.599	0.263	0.419	0.272	18.6
	Oesophageal wall	0.763	1.96	2.28	2.70	1.88	2.38	0.570	0.120	0.493	0.265	11.1
	Rectum mucosa	0.145	1.54	1.52	4.10	1.81	1.15	0.787	0.307	0.310	0.253	24.9
	Small intestine mucosa	0.879	1.59	1.92	1.81	1.85	0.948	0.649	BLQ	0.370	0.198	29.3
	Stomach mucosa (fundus)	0.854	2.74	2.71	3.14	1.01	0.960	0.369	0.106	0.404	0.217	17.8
	Stomach mucosa (non-fundic)	0.237	0.687	0.747	2.35	1.32	0.897	0.357	0.157	0.210	0.151	19.3
Adipose	Brown fat	0.586	9.33	17.9	14.0	5.29	1.04	0.433	0.269	0.113	0.869	24.6
	White fat	0.119	0.154	0.105	0.210	0.086	0.131	0.136	BLQ	0.091	0.021	NR
Oral	Periodontal membrane	4.35	7.75	4.03	12.2	3.79	2.48	0.742	BLQ	0.573	0.625	15.1
	Salivary glands	1.33	2.99	4.01	4.37	3.06	1.47	0.703	0.106	0.414	0.350	13.0
	Tongue	0.700	2.65	6.93	4.83	4.32	2.58	0.773	0.143	0.651	0.469	12.2
	Tooth pulp	0.995	6.94	10.9	19.5	11.2	6.21	2.12	0.318	1.91	1.23	11.9

Results: Male Han Wistar Rats

Tissue group	Animal number and sex	µg equivalents somapacitan/g of tissue										
	Sample/Sampling time (hr)	272M 2	273M 6	270M 12	274M 24	271M 36	276M 48	275M 72	277M 96	278M 120	AUCall Tissue: Blood	t½ (hr)
Unclassified	Bone surface	0.158	2.74	1.61	2.17	2.22	1.10	0.506	0.177	0.173	0.215	18.2
	Dose site	3140	597	1040	683	255	65.7	4.95	2.62	1.03	60.6	8.45
	Epimysium	0.602	1.46	5.00	11.5	2.31	1.06	1.17	0.209	0.378	0.478	NR
	Muscle	0.154	0.558	0.566	1.60	0.436	0.514	0.273	0.112	0.190	0.091	21.8
	Myocardium	1.98	4.49	4.02	4.57	2.14	1.57	0.443	0.135	0.504	0.343	14.6
	Skin (Non-pigmented)	0.164	0.861	2.48	3.14	2.09	1.38	0.851	0.163	0.339	0.255	17.1

Upper limit of quantification = 129 µg equiv/g for all measurements
Lower limit of quantification = 0.070 µg equiv/g for all measurements
BLQ – Radioactivity concentration below lower limit of quantification
NR – Not reported, insufficient data or Rsq of <0.85. Data from the 120 hour animal was omitted from analysis due to a likely misdose.
[a]Radioactivity determined by liquid scintillation counting (LOD Plasma = 0.001µg equiv/g)

Results: Female Han Wistar Rats

Tissue group	Animal number and sex	µg equivalents somapacitan/g of tissue										
	Sample/Sampling time (hr)	284F 2	285F 6	282F 12	286F 24	283F 36	288F 48	287F 72	289F 96	290F 120	AUCall Tissue: Blood	t½ (hr)
Blood-vascular	[a]Plasma	9.22	14.3	21.5	13.3	5.31	3.10	2.93	1.61	0.495	1.58	27.7
	[a]Plasma reconstituted	7.63	13.8	21.0	13.1	5.19	2.98	3.19	1.40	0.347	1.53	24.1
	Aortic wall	0.723	1.79	1.67	5.01	1.26	0.434	BLQ	0.652	BLQ	0.280	NR
	Blood	5.79	9.94	16.3	7.62	3.75	2.05	1.14	0.722	0.436	1.00	32.6
Lymphatic	Bone marrow	0.782	0.888	2.43	2.66	2.65	0.486	0.380	0.363	BLQ	0.271	114
	Mandibular lymph node	0.932	1.19	13.5	8.62	1.19	0.891	BLQ	0.537	BLQ	0.614	55.5
	Spleen	1.10	2.68	4.75	4.85	4.01	1.63	0.647	0.439	0.532	0.525	NR
Excretory	Bile ducts and contents	6.51	11.9	28.5	10.0	7.52	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1.24	12.5
	Kidney cortex	3.49	19.6	52.9	52.1	106	24.4	12.9	8.08	3.76	7.84	27.4
	Kidney medulla	2.02	4.74	6.95	6.97	6.02	1.56	1.20	0.582	0.358	0.744	32.4

Results: Female Han Wistar Rats

Tissue group		µg equivalents somapacitan/g of tissue										
	Animal number and sex	**284F**	**285F**	**282F**	**286F**	**283F**	**288F**	**287F**	**289F**	**290F**	**AUCall Tissue: Blood**	**$t_{½}$ (hr)**
	Sample/Sampling time (hr)	**2**	**6**	**12**	**24**	**36**	**48**	**72**	**96**	**120**		
	Liver	2.42	6.07	6.08	8.40	9.93	3.77	1.77	1.19	0.594	1.05	28.0
	Urinary bladder wall	0.530	BLQ	7.13	1.24	5.56	3.92	1.55	0.338	BLQ	0.562	13.6
	Urinary bladder contents	0.775	BLQ	45.4	7.25	70.9	36.2	7.60	1.02	6.13	5.01	NR
Respiratory	Lung	4.95	5.95	8.11	7.29	2.88	1.37	1.12	0.705	0.347	0.720	36.3
	Nasal mucosa	1.49	1.02	1.64	0.717	3.04	0.399	BLQ	BLQ	BLQ	0.168	NR
Reproduc-tive	Clitoris	3.04	2.46	2.18	2.43	0.436	0.479	0.661	1.09	BLQ	0.287	NR
	Ovary	0.323	4.06	6.22	2.34	2.69	1.57	BLQ	BLQ	0.326	0.388	28.9
	Uterus	0.437	2.32	2.22	0.899	4.02	1.77	BLQ	0.566	BLQ	0.320	23.0
Endocrinal	Adrenal cortex	1.33	1.94	1.60	3.82	2.31	1.48	0.398	0.328	BLQ	0.334	20.0
	Adrenal medulla	2.19	3.91	2.62	7.85	4.04	1.69	1.10	0.701	0.422	0.624	36.1
	Pancreas	1.28	2.72	2.47	3.47	2.29	0.956	0.512	0.323	0.346	0.348	NR
	Pineal body	0.681	1.96	3.71	2.07	2.77	0.615	NS	BLQ	BLQ	0.259	NR
	Pituitary gland	1.48	2.00	4.17	2.64	1.63	0.846	0.498	BLQ	BLQ	0.301	19.8
	Thymus	BLQ	0.410	1.01	2.07	1.28	0.506	0.350	BLQ	BLQ	0.159	NR
	Thyroid gland	1.74	4.10	5.08	5.13	2.16	1.04	0.671	0.647	BLQ	0.485	NR
Ocular	Exorbital lachrymal gland	1.80	1.45	3.00	2.63	1.89	1.33	0.406	0.451	BLQ	0.320	26.1
	Harderian gland	0.553	0.742	1.08	3.13	1.31	0.635	BLQ	BLQ	BLQ	0.183	10.4
	Intra-orbital lachrymal gland	1.32	1.57	2.37	4.07	1.40	0.977	0.696	0.436	BLQ	0.329	37.4
	Lens	BLQ	BLQ	BLQ	0.423	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.012	NR
	Uveal tract/retina	1.19	2.63	4.40	4.72	2.29	1.64	0.736	0.646	BLQ	0.471	31.3
Central nervous system	Brain	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.335	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.009	NR
	Cerebrospinal fluid	BLQ	1.67	7.75	13.7	2.56	1.23	1.42	1.60	BLQ	0.821	NR
	Choroid plexus	1.32	1.07	4.82	3.81	6.59	0.367	BLQ	0.483	BLQ	0.424	NR
	Meninges	1.10	0.641	1.39	1.70	1.47	0.544	0.514	BLQ	BLQ	0.184	NR
	Spinal cord	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0	NR

Results: Female Han Wistar Rats

Tissue group		µg equivalents somapacitan/g of tissue										
	Animal number and sex	**284F**	**285F**	**282F**	**286F**	**283F**	**288F**	**287F**	**289F**	**290F**	**AUCall Tissue: Blood**	**$t_{½}$ (hr)**
	Sample/Sampling time (hr)	**2**	**6**	**12**	**24**	**36**	**48**	**72**	**96**	**120**		
Gastro-intestinal	Caecum mucosa	1.25	1.83	5.95	4.65	2.43	1.03	0.390	0.430	0.443	0.449	NR
	Large intestine mucosa	0.760	1.18	3.18	2.96	2.97	1.38	0.884	1.41	0.440	0.445	NR
	Oesophageal wall	0.424	1.22	3.36	4.49	1.77	0.830	BLQ	BLQ	BLQ	0.292	9.85
	Rectum mucosa	0.583	1.60	2.90	2.76	2.42	0.956	0.850	0.497	BLQ	0.344	50.9
	Small intestine mucosa	1.16	1.41	1.94	3.03	1.51	0.645	BLQ	0.349	BLQ	0.238	NR
	Stomach mucosa (fundus)	0.723	1.77	2.41	2.55	1.47	0.783	0.907	BLQ	BLQ	0.273	NR
	Stomach mucosa (non-fundic)	0.400	1.02	1.15	2.50	1.36	0.690	0.410	BLQ	BLQ	0.197	21.9
Adipose	Brown fat	4.44	13.6	11.3	3.23	2.81	1.33	0.395	0.552	0.335	0.687	NR
	White fat	BLQ	BLQ	0.335	0.662	1.22	0.638	BLQ	BLQ	BLQ	0.086	NR
Oral	Periodontal membrane	3.84	8.62	6.52	2.91	3.82	0.764	1.02	0.449	BLQ	0.551	21.6
	Salivary glands	2.12	1.90	4.54	3.74	2.03	1.18	0.466	0.390	BLQ	0.388	24.7
	Tongue	1.07	0.966	3.34	3.46	2.81	0.690	1.05	0.484	BLQ	0.372	NR
	Tooth pulp	1.51	4.97	12.0	6.53	5.97	2.59	1.68	1.03	BLQ	0.920	36.1
Unclassified	Bone surface	0.615	0.863	1.68	1.28	1.97	0.717	0.324	0.382	BLQ	0.208	NR
	Dose site	734	872	97.9	129	36.6	49.0	2.15	2.19	2.89	21.9	NR
	Epimysium	2.99	1.51	2.22	6.31	2.80	1.11	0.629	0.430	BLQ	0.438	35.1
	Muscle	BLQ	0.357	1.20	1.28	0.971	0.685	BLQ	BLQ	BLQ	0.122	26.6
	Myocardium	1.42	2.17	3.63	3.57	1.95	0.878	0.398	0.349	0.325	0.351	164
	Skin (Non-pigmented)	BLQ	0.920	2.77	2.44	2.69	1.00	0.603	0.565	BLQ	0.318	NR

Upper limit of quantification = 129 µg equiv/g for all measurements
Lower limit of quantification = 0.317 µg equiv/g for all measurements
BLQ – Radioactivity concentration below lower limit of quantification
NR – Not reported, insufficient data or Rsq of <0.85.
[a]Radioactivity determined by liquid scintillation counting (LOD Plasma = 0.001 µg equiv/g)

2.6.5.6 血漿タンパク質結合

Test article: somapacitan

Study Title: *In vitro* binding to mouse, rat, rabbit, pig, monkey and human plasma proteins

Location in CTD: 5.3.2.1
Study ID: 211127

Study system: Surface plasmon resonance (SPR) biosensor technology was used to determine a dissociation constant, K_D, and percentage fraction unbound of somapacitan in each species of plasma

Target entity: Somapacitan, batch no. 001056457-3

Test system: Pooled EDTA plasma from at least five male and five female CD-1 mice, Sprague Dawley rats, Wistar Hannover rats, cynomolgus monkeys and humans as well as from female New Zealand White rabbits and female LYD (Landrace/Yorkshire/Duroc) pigs

Metbod: SPR technology, using a Biacore T200 instrument, was used to investigate binding between somapacitan and plasma proteins. Somapacitan was immobilised to flow cells of CM5 sensor chips. Plasma was passed over the flow cells in nine dilutions in the range of 0.005%-10%. Binding assays were run at 37°C. A kinetic analysis based on the 1:1 binding model was performed to determine the dissociation constant, K_D, and percentage fraction unbound of somapacitan in each pool of plasma.

Species	Gender	N	Fraction unbound (%)			Plasma albumin K_D (µM)[a]		
			Mean	**±**	**SD**	**Mean**	**±**	**SD**
Mouse (CD-1)	M	6	0.020	±	0.008	0.08	±	0.03
	F	6	0.011	±	0.003	0.04	±	0.01
Rat (Wistar Hannover)	M	6	0.129	±	0.181	0.55	±	0.77
	F	6	0.508	±	0.034	2.37	±	0.16
Rat (Sprague Dawley)	M	6	0.017	±	0.008	0.07	±	0.03
	F	6	0.030	±	0.010	0.13	±	0.04
Rabbit (New Zealand White)	F	6	0.012	±	0.001	0.05	±	0.00
Pig (LYD)	F	8	0.862	±	0.147	4.44	±	0.76
Monkey (Cynomolgus)	M	6	0.022	±	0.006	0.10	±	0.03
	F	8	0.019	±	0.002	0.09	±	0.01
Human	M	6	0.026	±	0.004	0.14	±	0.02
	F	6	0.051	±	0.044	0.28	±	0.24

[a]Assuming all 1:1 binding of somapacitan in plasma was to albumin. Concentration of albumin was determined for each pool of plasma.

Additional Information: The majority of somapacitan was bound to plasma constituents with more than 99% bound for all species.[1)] [Tissue]/[Plasma]

2.6.5.7 妊娠又は授乳動物を用いた試験

Test article: somapacitan

2.6.5.7.A ラットを用いた胎盤移行試験（212506）

Study Title: Placental transfer of radioactivity in the rat by quantitative whole‑body autoradiography

Location in CTD: 4.2.2.3-2

Study ID: 212506

Species	Han Wistar rat
Gender (M/F) / Number of animals	5F
Dose	9 mg/kg (1.5 mCi/kg)
Time Points	2, 6, 12, 24, 72 h
Feeding condition	Fed
Vehicle/Formulation	[^{3}H]-somapacitan in aqeuous solution containing 1.55 mg/mL, 36 mg/mL mannitol, 21 mg/mL sucrose. pH = 7
Method of Administration	Subcutaneous, single dose. Dosing volume 1.3 mL/kg/dosing day
Sample (Whole blood, plasma, serum etc.)	Tissues groups representing blood-vascular, lymphatic, excretory, respiratory, reproductive, endocrinal, ocular, ceentral nervous system, gastrointestinal, adipose, oral as well as placenta and foetal tissues
Analyte	Drug-related somapacitan
Assay	Quantitative Whole Body Analysis and LSC (liquid scintillation counting; for plasma)

Results:

		µg equivalents somapacitan/g of tissue					
Tissue group	**Animal number and sex Sample/Sampling time (hr)**	**70F 2**	**71F 6**	**72F 12**	**73F 24**	**74F 72**	**AUC_{last} Tissue: Blood**
Blood-vascular	[a]Plasma	7.27	13.7	24.4	12.5	1.16	2.33
	Aortic wall	0.712	1.02	9.23	2.51	0.125	0.519
	Blood	2.67	3.99	13.4	5.45	0.302	1.00
Lymphatic	Bone marrow	0.343	2.28	3.47	1.75	0.175	0.330
	Mandibular lymph node	0.525	0.631	3.72	1.14	0.298	0.278
	Spleen	0.789	2.11	5.10	4.22	0.247	0.581
Excretory	Bile ducts and contents	3.11	4.15	12.7	10.3	0.805	1.48
	Kidney cortex inner	2.19	11.1	129	89.6	36.4	17.62
	Kidney cortex outer	3.40	5.66	31.2	27.8	5.02	4.31
	Kidney medulla	2.98	2.59	5.64	7.32	0.600	0.946
	Liver	1.72	4.38	9.83	10.0	1.15	1.43

		µg equivalents somapacitan/g of tissue					
	Animal number and sex	**70F**	**71F**	**72F**	**73F**	**74F**	**AUC_{last} Tissue: Blood**
Tissue group	**Sample/Sampling time (hr)**	**2**	**6**	**12**	**24**	**72**	
	Urinary bladder wall	0.254	0.487	6.20	5.30	0.395	0.696
	Urinary bladder contents	1.34	2.15	25.9	91.3	13.9	10.65
Respiratory	Lung	2.05	3.96	5.64	4.52	0.362	0.704
	Nasal mucosa	0.317	0.565	2.78	0.833	BLQ	0.121
	Trachea	0.340	3.31	NS	4.62	0.237	0.577
Reproductive	Clitoris	0.119	1.00	12.3	1.80	0.336	0.577
	Ovary	0.084	0.301	5.15	1.81	BLQ	0.213
	Uterus	0.626	1.98	17.5	41.6	2.49	4.19
Endocrinal	Adrenal cortex	1.04	NS	4.08	2.48	0.156	0.408
	Adrenal medulla	1.37	NS	NS	5.26	0.289	0.604
	Pancreas	0.889	1.42	3.01	2.62	0.208	0.378
	Pineal body	0.269	0.917	4.27	1.62	0.192	0.320
	Pituitary gland	0.528	1.22	3.12	1.65	0.141	0.285
	Thymus	0.101	0.146	0.773	0.926	0.135	0.128
	Thyroid gland	0.591	1.70	6.71	2.69	0.188	0.492
Ocular	Exorbital lachrymal gland	0.289	1.48	5.39	2.56	0.402	0.485
	Harderian gland	0.154	0.518	1.34	0.794	0.146	0.146
	Intra-orbital lachrymal gland	0.243	0.572	3.42	1.55	0.232	0.290
	Lens	BLQ	BLQ	BLQ	0.050	BLQ	0.001
	Uveal tract/retina	0.469	1.23	3.38	3.39	0.237	0.442
Central nervous system	Brain	BLQ	0.090	0.206	0.070	BLQ	0.010
	Choroid plexus	0.424	0.940	1.98	0.670	0.084	0.154
	Meninges	0.297	0.655	2.36	0.743	0.146	0.175
	Spinal cord	0.053	0.073	0.202	0.071	BLQ	0.010
Gastrointestinal	Caecum mucosa	0.335	0.429	1.37	2.68	0.055	0.246
	Large intestine mucosa	0.131	0.507	2.43	1.93	0.063	0.240
	Oesophageal wall	0.141	1.05	NS	3.29	0.266	0.382
	Rectum mucosa	0.146	0.791	2.35	NS	0.196	0.244
	Small intestine mucosa	0.377	0.537	1.24	1.86	0.089	0.208
	Stomach mucosa (fundus)	0.270	0.799	2.05	1.22	0.089	0.196
	Stomach mucosa (non-fundic)	0.127	0.499	0.579	0.843	0.084	0.111
Adipose	Brown fat	31.0	17.6	4.14	6.80	0.655	1.43
	White fat	BLQ	0.054	0.242	0.784	BLQ	0.028

		µg equivalents somapacitan/g of tissue					
	Animal number and sex	**70F**	**71F**	**72F**	**73F**	**74F**	**AUC_{last} Tissue: Blood**
Tissue group	**Sample/Sampling time (hr)**	**2**	**6**	**12**	**24**	**72**	
Oral	Periodontal membrane	1.63	2.47	4.58	2.21	0.321	0.450
	Salivary glands	0.397	1.24	3.50	1.85	0.146	0.312
	Tongue	0.292	1.41	5.21	3.40	0.137	0.473
	Tooth pulp	1.66	2.69	8.85	9.22	0.516	1.15
Unclassified	Bone surface	0.188	0.476	1.44	1.22	0.276	0.207
	Dose site	*6910	*3540	*942	*215	21.4	188
	Mammary tissue	0.060	0.109	0.691	0.731	0.076	0.097
	Muscle	BLQ	0.143	0.381	0.356	0.067	0.056
	Myocardium	0.462	1.71	2.86	1.85	0.128	0.297
	Skin	0.121	0.526	1.19	2.09	0.198	0.249
Foetal Tissues	Amniotic fluid	BLQ	0.048	BLQ	0.212	1.48	0.162
	Placenta	1.60	3.80	10.6	5.59	0.332	0.919
	Foetal adrenal	BLQ	BLQ	0.138	NS	0.108	0.030
	Foetal blood	BLQ	BLQ	0.285	0.948	0.353	0.143
	Foetal brain	BLQ	BLQ	0.118	0.554	0.243	0.087
	Foetal eye	BLQ	BLQ	0.267	1.41	0.288	0.172
	Foetal git	BLQ	BLQ	0.301	0.829	0.770	0.177
	Foetal kidney	BLQ	BLQ	0.465	2.73	2.30	0.542
	Foetal liver	BLQ	BLQ	0.148	0.454	0.117	0.062
	Foetal lung	BLQ	BLQ	0.162	1.15	0.264	0.143
	Foetal myocardium	BLQ	BLQ	0.221	0.810	0.234	0.112
	Foetal skin	BLQ	BLQ	0.333	1.27	0.424	0.183
	Foetal uveal tract	BLQ	BLQ	0.217	1.47	0.194	0.158

Upper limit of quantification = 114 µg equiv/g for all measurements
Lower limit of quantification = 0.045 µg equiv/g for all measurements
BLQ – Radioactivity concentration below lower limit of quantification
NS – Not sectioned
* – Radioactivity concentration above the upper limit of quantification
[a]Radioactivity determined by liquid scintillation counting (LOD Plasma = 0.001 µg equiv/g)

2.6.5.7.B ラットを用いた乳汁分泌試験（215001）

Study Title: Lacteal secretion of radioactivity in the rat

Location in CTD: 4.2.2.3-3
Study ID: 215001

Species	Han Wistar rat
Gender (M/F) / Number of animals	15F (3 per sampling time)
Lactating date	Day 10
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	6.90 mg/mL somapacitan in water for injection, pH 6.8
Method of Administration:	Subcutaneous
Dose (mg/kg):	8.06 mg/kg (60 MBq/kg)
Analyte:	[^{3}H]-somapacitan-related radioactivity
Assay:	Liquid scintillation counting

	µg equivalents somapacitan/g of tissue				
Time (hr)	**4 hours**	**12 hours**	**24 hours**	**48 hours**	**72 hours**
Concentration (µg equivalents/g):					
Milk:	2.72 ± 2.43	3.27 ± 0.173	2.07 ± 0.619	0.481 ± 0.126	0.183± 0.0564
Plasma:	12.8 ± 9.21	18.8 ± 1.48	9.98 ± 1.96	0.968 ± 0.202	0.420 ± 0.090
Milk / plasma:	0.452 ± 0.653	0.175 ± 0.0173	0.205 ± 0.0228	0.496 ± 0.0638	0.434 ± 0.0870

Additional Information: Mean values of 3 individual determinations

2.6.5.8 その他の分布試験

Test article: somapacitan

No other distribution studies were conducted.

2.6.5.9 *In vivo* 代謝

Test article: somapacitan

2.6.5.9.A　ラット血漿中代謝物プロファイル（212522）

Study Title: Metabolite profile analysis of plasma from rats following single subcutaneous administration

Location in CTD: 4.2.2.4-1

Study ID: 212522

Species:	Han Wistar rat
Dose:	9 mg/kg and 56 MBq/kg (1.5 mCi/kg) of [^{3}H]-somapacitan
Vehicle:	1.55 mg/mL histidine, 36 mg/mL mannitol, 21 mg/mL sucrose. pH = 7
Route of Administration:	Subcutaneous single dose
Assay/methods:	High pressure liquid chromatography (HPLC) analysis with radiochemical detection
Gender / Number of animals:	9M/9F
Sampling:	Plasma from 9 time points, 2 to 120 h post-dose, were selected (plasma from 1 animal per time point)

			Concentrations (µg equivalents/mL)								
Plasma peak components (metabolite names in brackets)		**retention time range (min)**	**2h**	**6h**	**12h**	**24h**	**36h**	**48h**	**72h**	**96h**	**120h**
Male	**P1**	3.61-3.81	-	0.099	0.249	0.347	0.209	0.150	0.0502	0.0400	-
	P2	29.61-30.01	0.0731	0.124	0.297	0.374	0.229	0.311	0.109	0.0443	-
	P3	30.41-30.71	0.508	0.307	0.394	0.466	0.141	0.178	0.0524	0.0400	-
	P4	30.71-31.01	0.348	0.639	0.519	2.55	0.531	2.24	0.635	0.450	-
	[A]**P3+P4** ([B]M1 + M1B)	30.41-31.01	0.856	0.946	0.913	3.02	0.672	2.42	0.687	0.490	-
	P5	30.11-31.31	0.0857	0.252	0.239	1.16	0.0751	0.707	-	-	-
	P6	31.58-31.71	-	0.096	0.0946	0.894	0.148	1.09	0.179	0.08	-
	P7	32.71-32.91	0.0617	0.0619	0.0849	0.275	0.0742	-	-	-	-
	Somapacitan	42.11-42.51	11.5	12.8	17.4	14.7	7.53	2.43	0.0642	-	-

			Concentrations (µg equivalents/mL)								
Plasma peak components (metabolite names in brackets)		**retention time range (min)**	**2h**	**6h**	**12h**	**24h**	**36h**	**48h**	**72h**	**96h**	**120h**
Female	**P1**	3.61-3.81	-	0.104	0.286	0.226	0.256	0.219	0.121	0.309	0.144
	P2	29.52-30.31	0.0802	0.104	0.243	0.330	0.246	0.281	0.149	0.099	0.0500
	[A]**P3+P4** ([B]M1 + M1B)	30.71-31.32	1.33	2.15	4.98	1.46	1.69	1.56	1.66	1.02	0.260
	P5	31.01-31.41	0.190	0.705	1.64	0.637	0.613	0.385	0.485	-	-
	P6	31.61-32.32	0.103	0.327	1.01	0.674	0.613	0.655	0.519	0.185	0.0414
	Somapacitan	3.61-3.81	-	0.104	0.286	0.226	0.256	0.219	0.121	0.309	0.144

PHARMACOKINETICS

Plasma peak components (metabolite names in brackets)		**C_{max} (µg eg/mL)**	**t_{max} (h)**	**t_{last} (h)**	**AUC_{last} (h*µg eg/mL)**	**% of total AUC_{last}**
Male	**P1**	0.347	24	96	13.5	1.75
	P2	0.374	24	96	18.9	2.45
	[A]**P3+P4** ([B]M1 + M1B)	3.02	24	96	118	15.3
	P5 ([B]M2)	1.16	24	48	20.1	2.61
	P6 ([B]M3)	1.09	48	96	34.1	4.43
	P7	0.275	24	36	4.75	0.617
	Somapacitan	17.4	12	72	541	70.3
Female	**P1**	0.309	96	120	24.5	3.66
	P2	0.330	24	120	21.2	3.16
	[A]**P3+P4** ([B]M1 + M1B)	4.98	12	120	186	27.8
	P5 ([B]M2)	1.64	12	72	45.6	6.81
	P6 ([B]M3)	1.01	12	120	54.4	8.12
	Somapacitan	13.3	12	36	314	46.9

[A]P3 and P4 combined as they could not be integrated separately.

[B]The metabolites were structurally identified and named M1, M2 and M3 in Study 213309 and M1B in Study 310819.

2.6.5.9.B ラット血漿中代謝物の同定（213309）

Study Title: Structure characterisation of metabolites in plasma from the rat following single subcutaneous administration **Location in CTD:** 4.2.2.4-2

Study ID: 213309

Species:	Han Wistar rat
Dose:	9 mg/kg and 56 MBq/kg (1.5 mCi/kg) of [^{3}H]-Somapacitan
Vehicle:	1.55 mg/mL histidine, 36 mg/mL mannitol, 21 mg/mL sucrose. pH = 7
Method of Administration:	Subcutaneous single dose
Gender / Number of animals:	1F+1M
Sampling times:	12 and 48 hours post-dose sampling from a female and a male rat, respectively.
Assays/Methods:	Plasma samples and reference substances were analysed with liquid chromatography and mass spectrometry (LC-MS).

Metabolite/ test substance	HPLC fraction	[A]Molecular ions (*m/z*)	Charge	Type of ion	Molecular mass of M (g/mol)	Chemical formula from proposed structure	[B]Mass of chemical formula (g/mol)	Mass Accuracy (ppm)
M1	**P3+P4**	1609.74	1	$[M-H^+]^-$	[B,C]1610.75	$C_{66}H_{114}N_{16}O_{26}S_2$	[C]1610.75	0.0
		1631.71	1	$[M-2H^++Na^+]^-$	[B,C]1610.74			6.2
		1662.64	1	$[M-3H^++Mn^{2+}]^-$	[B,C]1610.73			12.4
M2	**P5**	1495.69	1	$[M-H^+]^-$	[B,C]1496.70	$C_{62}H_{108}N_{14}O_{24}S_2$	[C]1496.71	6.7
		1517.59	1	$[M-2H^++Na^+]^-$	[B,C]1496.62			60.1
		1548.60	1	$[M-3H^++Mn^{2+}]^-$	[B,C]1496.69			13.4
M3	**P6**	1408.66	1	$[M-H^+]^-$	[B,C]1409.67	$C_{59}H_{103}N_{13}O_{22}S_2$	[C]1409.68	7.1
		1430.65	1	$[M-2H^++Na^+]^-$	[B,C]1409.68			0.0
		1461.56	1	$[M-3H^++Mn^{2+}]^-$	[B,C]1409.65			21.3
Somapacitan		NA	NA	M	[D]23305.4	$C_{1038}H_{1609}N_{273}O_{319}S_9$	[E]23305.4	0.0

[A]Obtained *m/z* data from the monoisotope (m1) and the +1 isotope (m2) ions in the MS analysis
[B]Monoisotopic mass of M (in neutral state)
[C]The monoisotopic masses of H^+, Na^+ and Mn^{2+} were 1,0078, 22,9098 and 54,9380 amu, respectively, used in the calculation of M
[D]Average mass of M from somapacitan in plasma obtained from the multiply charged positive ions after MaxEnt1 deconvolution
[E]Average mass of M from somapacitan structure generated in GPMAW software
NA = Not applicable

2.6.5.9.C ラット尿、糞及び胆汁中代謝物プロファイル（213381）

Study Title: Metabolite profile analysis of urine, faeces and bile from rats following subcutaneous administration **Location in CTD:** 4.2.2.4-3

Study ID: 213381

Species and gender	Han Wistar rat
Dose:	10 mg/kg and 59 MBq/kg (1.6 mCi/kg) of [^{3}H]-somapacitan
Vehicle/Formulation:	1.55 mg/mL histidine, 36 mg/mL mannitol, 21 mg/mL sucrose. pH = 7
Route of Administration:	Subcutaneous single dose
Assay/methods:	HPLC analysis with radiochemical detection
Gender / Number of animals:	3M/3F
Sampling:	Urine and bile from 6 time intervals, 0 to 120 h post-dose, were selected (pools from 3 animal per time point) Faeces from 5 time intervals, 0 to 120 h post-dose, were selected (pools from 3 animal per time point)

Urine metabolite peaks		**Retention time range (min)**	**Fraction of Dose (% of dose)**						
			0-8 h	**8-24 h**	**24-48 h**	**48-72 h**	**72-96 h**	**96-120 h**	**Total (0-120 h)**
Males	**U1**	3.8-4.1	0.222	14.7	16.5	10.1	4.01	3.04	48.6
	U2	4.9-5.7	0.269	3.61	4.45	4.80	0.774	-	13.9
	U3	6.6-6.7	-	2.69	2.88	2.38	0.794	-	8.74
	U5	8.4-8.6	0.0400	2.33	3.88	2.43	0.730	-	9.42
	U6	10.6-10.9	-	0.108	0.406	-	-	-	0.514
	U7	11.5-11.6	-	0.148	0.226	0.621	0.200	-	1.19
	U8	31.4-31.7	0.0758	0.272	0.283	0.354	-	-	0.985
Females	**U1**	3.7-3.8	-	9.41	16.7	4.72	1.85	2.28	34.9
	U2	5.2-5.5	-	5.82	10.6	3.46	0.650	0.819	21.3
	U3	6.5-6.9	-	1.73	1.62	0.546	0.374	0.243	4.51
	U4	7.0-7.2	-	2.13	4.10	0.894	0.337	-	7.46
	U5	8.3-8.7	-	3.68	7.23	2.44	0.826	0.219	14.4
	U6	10.4-10.7	-	1.11	0.308	0.112	0.115	-	1.64
	U7	11.4-11.5	-	-	0.283	0.160	0.0812	-	0.525
	U8	31.3-31.4	-	0.163	0.189	0.102	0.0899	-	0.544

Faeces metabolite peaks		Retention time range (min)	0-24 h	24-48 h	48-72 h	72-96 h	96-120 h	Total (0-120 h)	
Males	F1	3.7-5.8	0.546	3.42	0.581	ND	ND	4.55	
	F2	6.8-8.2	0.480	1.18	3.99	2.70	ND	8.36	
	F3	10.4-11.3	0.223	ND	0.544	ND	ND	0.768	
Females	F1	3.7-4.9	1.18	2.06	1.05	1.03	ND	5.33	
	F2	6.9-7.5	ND	2.21	2.51	1.19	ND	5.91	
	F3	10.5	ND	0.595	ND	ND	ND	0.595	
Bile metabolite peaks		**Retention time range (min)**	**0-8h**	**8-24h**	**24-48h**	**48-72h**	**72-96h**	**96-120h**	**Total (0-120 h)**
Males	B1	3.7-3.9	ND	0.0420	ND	0.423	ND	ND	0.465
	B2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	B3	7.5-7.6	ND	ND	0.299	0.312	ND	ND	0.611
	B4	8.3-8.4	ND	0.203	0.308	ND	ND	ND	0.510
	B5	10.7	ND	0.222	ND	ND	ND	ND	0.222
	B6	11.6	ND	ND	0.189	ND	0.226	ND	0.415
	B7	13.5-13.6	ND	ND	0.116	0.105	0.206	ND	0.427
	B8	31.1-31.4	ND	0.213	0.108	ND	ND	ND	0.320
Females	B1	3.7-3.8	0.304	ND	0.385	0.175	0.228	ND	1.09
	B2	4.9	ND	ND	0.105	ND	ND	ND	0.105
	B3	7.5-7.7	ND	0.0873	0.647	ND	ND	ND	0.734
	B4	8.2-8.6	ND	0.463	0.175	0.114	ND	ND	0.752
	B5	10.2-10.5	ND	0.339	0.331	0.0619	ND	ND	0.732
	B6	11.2	ND	0.210	ND	ND	ND	ND	0.210
	B7	13.4	ND	ND	0.0874	0.0613	ND	ND	0.149

Additional Information: Bile was obtained from a separate group of bile duct cannulated rats.

2.6.5.9.D　サル血漿中代謝物プロファイル（215292）

Test article: somapacitan

Study Title: Profiling of plasma, urine and faeces samples from cynomolgus monkeys following s.c. administration of [^{3}H]Lys-somapacitan

Location in CTD: 4.2.2.4-4

Study ID: 215292

Species:	Cynomolgus monkey
Dose:	0.6 mg/kg and 14 MBq/kg (1.6 mCi/kg) of [^{3}H]-somapacitan
Vehicle:	Histidine 0.68 mg/mL, poloxamer 188, 0.83 mg/mL, mannitol 44 mg/mL, phenol 4.0 mg/mL, pH 6.8
Route of Administration:	Subcutaneous single dose
Assay/methods:	HPLC analysis with radiochemical detection
Gender / Number of animals:	3M
Sampling:	Plasma from 10 time points, 2 to 120 h post-dose, were selected (pools with plasma from 3 animal per time point)

Plasma peak components	**retention time range (min)**	**Concentrations (ng equivalents/mL)**									
		2 h	**5 h**	**8 h**	**12 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**96 h**	**103 h**	**120 h**
P1	3.38-3.38	-	0.87	2.27	3.36	9.42	16.85	14.22	15.33	16.08	13.18
P2	30.38-32.13	-	4.91	14.37	19.28	21.51	42.37	30.69	8.67	8.11	10.79
P3	32.88-33.13	17.73	28.01	37.70	40.46	60.88	77.05	82.07	104.63	122.50	107.81
P4	34.38-35.88	1.37	3.58	7.66	10.12	14.11	19.56	21.68	18.89	27.69	29.40
P5	36.38-36.88	3.27	5.09	6.91	8.11	-	-	9.19	8.00	9.23	8.81
P6	37.88-38.88	-	1.18	-	-	131.76	205.05	-	-	8.36	2.36
P7	39.38-39.88	24.12	75.03	149.31	168.69	116.51	64.57	83.94	53.77	38.81	14.59
Somapacitan	40.38-43.63	199.86	501.33	912.35	901.26	1009.05	834.47	613.76	336.96	296.78	121.34
P9	85.13-85.13	-	-	0.78	-	1.49	1.11	-	-	-	-

PHARMACOKINETICS

Plasma peak components	C_{max} (ng eg/mL)	t_{max} (h)	t_{last} (h)	AUC_{last} (h*ng eg/mL)	% of total AUC_{last}
P1	16.8	48	120	1490	1.4
P2	42.4	48	120	2630	2.4
P3	123	103	120	9500	8.8
P4	29.4	120	120	2240	2.1
P5	9.23	103	120	1000	0.93
P6	205	48	120	8770	8.1
P7	169	12	120	9100	8.5
Somapacitan	1010	24	120	74400	69
P9	1.49	24	48	52.3	0.049

2.6.5.9.E サル尿中代謝物プロファイル（215292）

Study Title: Profiling of plasma, urine and faeces samples from cynomolgus monkeys following s.c. administration of [^{3}H]Lys-somapacitan

Location in CTD: 4.2.2.4-4
Study ID: 215292

Species and gender	Cynomolgus monkey
Dose:	0.6 mg/kg and 14 MBq/kg (1.6 mCi/kg) of [^{3}H]-somapacitan
Vehicle:	Histidine 0.68 mg/mL, poloxamer 188, 0.83 mg/mL, mannitol 44 mg/mL, phenol 4.0 mg/mL, pH 6.8
Route of Administration:	Subcutaneous single dose
Assay/methods:	HPLC analysis with radiochemical detection
Gender / Number of animals:	3M
Sampling:	Urine from 5 time intervals, 0 to 120 h post-dose, were selected (pools with urine from 3 animal per time point)

Urine metabolite peaks	**Retention time range (min)**	**Fraction of Dose (% of dose)**					
		0-24 h	**24-48 h**	**48-72 h**	**72-96 h**	**96-120 h**	**Total (0-120 h)**
U1	2.63-3.13	0.36	1.15	2.97	2.63	2.88	9.99
U2	3.38-4.13	-	0.21	0.92	0.74	2.20	4.07
U3	5.13-5.13	0.05	0.09	0.36	0.33	0.13	0.97
U4	5.63-6.13	0.15	0.20	0.60	0.39	0.26	1.60
U5	6.88-7.13	0.12	0.59	1.60	1.42	0.90	4.63
U6	7.63-8.13	0.38	0.50	0.74	0.68	0.33	2.63
U7	8.38-8.63	-	0.20	0.83	0.40	0.13	1.55
U8	9.63-10.13	0.52	0.94	2.21	1.59	1.37	6.63
U9	10.88-11.13	0.09	0.29	0.76	0.71	0.65	2.50
U10	12.88-13.63	0.14	0.21	0.42	0.30	0.33	1.41

Additional Information:
Metabolite profile analysis of faeces samples was not was not carried out due to the very low amount in faeces (1.74% of dose)

2.6.5.9.F ヒト血漿中代謝物プロファイル（301202）

Study Title: Metabolite profile analysis of human plasma, urine and faeces collected from healthy male subjects following single subcutaneous administration of [^{3}H]-somapacitan in Trial NN8640-4237

Location in CTD: 5.3.3.1
Study ID: 301202

Species and gender:	Healthy human male subjects
Dose:	6 mg and 20 MBq of [^{3}H]-somapacitan per subject
Vehicle:	Histidine 0.68 mg/mL, poloxamer 188, 0.83 mg/mL, mannitol 44 mg/mL, phenol 4.0 mg/mL, pH 6.8
Route of Administration:	Subcutaneous single dose
Assay/methods:	HPLC analysis with radiochemical detection
Gender / Number of subjects:	7M
Sampling:	Plasma from 9 time points, 0 to 504 h post-dose, were selected and pooled per time point (plasma from 7 subjects in each pool)

			Concentrations (nmol/L)								
Plasma peak components (metabolite names in brackets)	**mean retention time (min)**	**[A]relative retention time**	**0 h**	**8 h**	**16 h**	**32 h**	**48 h**	**96 h**	**168 h**	**336 h**	**504 h**
P1	3.2	0.05	0.00	-	-	0.127	0.144	0.142	0.162	0.108	0.0596
P2 ([B]M1 + M1B)	48.9	0.73	0.00	-	-	0.0762	0.0718	0.0569	0.0941	0.0740	0.0503
P3	56.2	0.84	0.00	-	-	0.0511	0.0574	0.0447	0.0523	-	-
P4	64.8	0.97	0.00	-	0.0552	-	-	-	-	-	-
P5	65.5	0.98	0.00	-	0.0426	0.0511	-	-	-	-	-
Somapacitan	66.8	1.00	0.00	2.64	4.16	3.56	0.727	0.191	0.104	-	-

PHARMACOKINETICS

Plasma peak components	**C_{max} (nmol/L)**	**t_{max} (h)**	**t_{last} (h)**	**C_{last} (nmol/L)**	**AUC_{last} (h*nmol/L)**	**% of AUC_{last}**
P1	0.162	168	504	0.0596	57.8	21
P2 ([B]M1 + M1B)	0.0941	168	504	0.0503	34.9	12
P3	0.0574	48	168	0.0523	7.22	2.6
P4	0.0552	16	16	0.0552	0.221	0.078
P5	0.0511	32	32	0.0511	0.920	0.33
Somapacitan	4.16	16	168	0.104	167	59

[A]Ratio between retention times for the metabolite and somapacitan peaks (66.8 min)
[B]The metabolites in peak P2 were structurally identified and named M1 and M1B in Study 307681.

2.6.5.9.G ヒト血漿及び尿中代謝物の同定（307681）

Study Title: Structure characterisation of metabolites in plasma and urine collected from healthy human male subjects in Trial NN8640-4237

Location in CTD: 5.3.3.1

Study ID: 307681

Species and gender:	Healthy human male subjects
Dose:	6 mg and 20 MBq of [^{3}H]-somapacitan per subject
Vehicle:	Histidine 0.68 mg/mL, poloxamer 188, 0.83 mg/mL, mannitol 44 mg/mL, phenol 4.0 mg/mL, pH 6.8
Route of Administration:	Subcutaneous
Assays/methods	Analysis of HPLC fractions of plasma and urine samples with UPLC-MS and UPLC-RAM, and processing of mass spectrometry data with MassLynx v4.1 software for calculation of the mono isotopic molecular weights
Number of subjects	7
Sampling times	Pooled plasma and pooled urine from samples collected 32-168 h and 72-96 h post-dose, respectively.

Biologic matrix	**Metabolite/ test substance** (peak names in brackets)	**[A]MS-peak retention time (min)**	**[A]Radio-peak retention time (min)**	**Mass of protonated ion**	**Type of ion and charge state**	**[B,C,D]Obtained mass in neutral state (amu)**	**Chemical formula from proposed structure**	**Mass of proposed structure (amu)**	**[E]Mass Accuracy (ppm)**
Plasma	**M1** (P2)	22.57	22.33	1611.7577	[B]$[M+H^+]^+$	1610.7504	$C_{66}H_{114}N_{16}O_{26}S_2$	1610.7532	1.7
	M1B (P2)	23.55	23.33	1612.7396	[B]$[M+H^+]^+$	1611.7323	$C_{66}H_{113}N_{15}O_{27}S_2$	1611.7372	3.0
	M1B isomer (P2)	23.08	[F]23.33	1612.7394	[B]$[M+H^+]^+$	1611.7321	$C_{66}H_{113}N_{15}O_{27}S_2$	1611.7372	3.2
	Somapacitan	36.71	37.00	NA	[D]M	23305.40	$C_{1038}H_{1609}N_{273}O_{319}S_9$	23305.43	1.3
Urine	**M4** (U2)	11.03	11.00	308.1286	[C]$[M+H^+]^+$	307.1213	$C_{11}H_{21}N_3O_5S$	307.1202	-3.6
				330.1072	[C]$[M+Na^+]^+$	307.1174	$C_{11}H_{21}N_3O_5S$	307.1202	9.1
				346.0864	[C]$[M+K^+]^+$	307.1227	$C_{11}H_{21}N_3O_5S$	307.1202	-8.1
	M5 (U7)	15.25	15.33	453.2040	[C]$[M+H^+]^+$	452.1967	$C_{17}H_{32}N_4O_8S$	452.1941	-5.7

[A]Matching retention times from radio- and MS-peaks (within an acceptable time difference of <0.3 min)

[B]Monoisotopic mass of $[M+H^+]^+$ ions obtained from MS data following MaxEnt3 deconvolution of multiply charged positive ions

[C]Monoisotopic mass of M from $[M+H^+]^+$, $[M+Na^+]^+$ or $[M+K^+]^+$ ions, after subtracting the mass of 1.0073 amu (H^+), 22.9898 amu (Na) or 38.9637 amu (K)

[D]Average mass of M obtained from MS data following MaxEnt1 deconvolution of multiply charged positive ions

[E]Mass accuracy = [(matched mass - M)/matched mass] × 10^6

[F]Most likely detected in the same radio-peak as M1B

Ultra performance chromatography with mass spectrometry (UPLC-MS) and with radioactivity monitoring (UPLC-RAM)

2.6.5.9.H ヒト尿及び糞中代謝物プロファイル（301202）

Study Title: Metabolite profile analysis of human plasma, urine and faeces collected from healthy male subjects following single subcutaneous administration of [^{3}H]-somapacitan in Trial NN8640-4237

Location in CTD: 5.3.3.1

Study ID: 301202

Species and gender	Healthy human male subjects
Dose:	6 mg and 20 MBq of [^{3}H]-somapacitan per subject
Vehicle/Formulation:	Histidine 0.68 mg/mL, poloxamer 188, 0.83 mg/mL, mannitol 44 mg/mL, phenol 4.0 mg/mL, pH 6.8
Route of Administration:	Subcutaneous
Assay	HPLC analysis with radiochemical detection
Gender / Number of subjects:	7M
Sampling:	Urine and faeces collected over six time intervals, 0 to 336 h post-dose, were selected and pooled per time interval (samples from seven subjects in each pool)

Urine metabolite peaks (metabolite names in brackets)			**Fraction of Dose (% of dose)**						
	mean retention time (min)	**[A]relative retention time**	**Pre-dose**	**0-48 h**	**48-96 h**	**96-168 h**	**168-240 h**	**240-336 h**	**Total (0-336 h)**
U1	3.2	0.05	0.00	-	-	0.267	0.244	0.391	**0.902**
U2 ([B]M4)	4.8	0.07	0.00	4.98	10.3	11.8	6.41	3.93	**37.4**
U3	7.5	0.11	0.00	-	0.240	-	-	-	**0.240**
U4	9.5	0.14	0.00	0.811	2.47	1.85	0.631	-	**5.77**
U5	11.4	0.17	0.00	0.155	0.42	0.366	-	-	**0.945**
U6	12.8	0.19	0.00	0.807	2.07	1.51	0.512	-	**4.90**
U7 ([B]M5)	14.8	0.22	0.00	1.90	2.89	1.82	0.749	0.414	**7.77**
U8	15.8	0.24	0.00	0.340	0.737	0.861	0.276	-	**2.21**
U9	17.0	0.25	0.00	0.591	1.02	0.717	0.260	-	**2.59**
U10	17.8	0.27	0.00	1.00	0.98	0.585	0.205	-	**2.76**
U11	18.5	0.28	0.00	0.716	1.31	0.879	0.244	-	**3.15**
U12	19.2	0.29	0.00	0.815	1.15	0.699	-	-	**2.67**
U13	20.2	0.30	0.00	0.215	0.262	-	-	-	**0.478**

Faeces Metabolite peaks			**Fraction of Dose (% of dose)**					
	mean retention time (min)	**[A]relative retention time**	**Pre-dose**	**0-72 h**	**72-120 h**	**120-216 h**	**216-336 h**	**Total (0-336 h)**
F1	3.2	0.05	0.00	-	0.220	0.133	-	**0.353**
F2	14.8	0.22	0.00	-	0.0866	0.115	-	**0.202**
F3	15.5	0.23	0.00	-	0.165	0.106	-	**0.271**
F4	16.2	0.24	0.00	-	0.0692	-	-	**0.0692**
F5	16.8	0.25	0.00	0.161	0.747	0.742	0.258	**1.91**
F6	17.8	0.27	0.00	0.0539	0.182	0.151	-	**0.387**
F7	19.5	0.29	0.00	0.467	1.55	0.964	0.215	**3.20**
F8	20.2	0.30	0.00	0.0899	0.445	0.234	-	**0.769**
F9	21.8	0.33	0.00	-	0.169	-	-	**0.169**
F10	23.2	0.35	0.00	-	0.132	-	-	**0.132**

[A]Ratio between retention times for metabolite and somapacitan reference substance peaks (66.8 min).
[B]The metabolites in peaks U2 and U7 were structurally identified and named M4 and M5 in Study 307681.

2.6.5.9.I 血漿中代謝物プロファイルの種間比較（311850）

Study Title: Cross-species comparison of metabolite profiles from rat, monkey and human plasma **Location in CTD:** 4.2.2.4-5

Study ID: 311850

Species and gender:	Han Wistar rat, cynomolgus monkey, healthy human subjects
Doses of [^{3}H]-somapacitan:	Rat: 9 mg/kg and 56 MBq/kg; Monkey: 0.6 mg/kg and 14 MBq/kg; Human: 6 mg and 20 MBq per subject
Vehicle:	Rat: 1.55 mg/mL histidine, 36 mg/mL mannitol, 21 mg/mL sucrose, pH 7 Monkey: 0.68 mg/mL histidine, 1.0 mg/mL poloxamer 188, 44 mg/mL mannitol, 4.0 mg/mL phenol, pH 6.8 Human: 0.68 mg/mL histidine, 0.83 mg/mL poloxamer 188, 44 mg/mL mannitol, 4.0 mg/mL phenol, pH 6.8
Route of Administration:	Subcutaneous single dose
Assay/methods:	HPLC analysis with radiochemical detection
Gender / Number of animals:	Male Rat (n=1), male monkeys (n=3) and male humans (n=7)
Sampling:	Rat plasma 36 h, monkey plasma 120 h (pool of 3 samples), human plasma 32 h (pool of 7 samples)

	Retention time (min)			
Human plasma peaks	**Rat (36 h)**	**Monkey (120 h)**	**Human (32 h)**	**Matching peaks (human vs animals)**
P1	3.2	3.2	3.2	X
P2	48.8	49.2	48.8	X
P3	55.8	55.8	56.2	X
[a]P4	-	-	-	-
P5	65.5	65.5	65.5	X
Somapacitan	66.5	66.5	66.8	X

[a]The minor human metabolites P4 was 0.078% of the total AUC of circulating metabolites and was not in scope for nonclinical characterisation (<10% of total AUC).

2.6.5.9.J　ラット血漿及びヒト血清中代謝物 M1 及び M1B の曝露量比較（310819）

Study Title: Metabolite analysis in rat plasma and human serum from healthy subjects in clinical Trial: NN8640-4298

Location in CTD: 5.3.3.1

Study ID: 310819

Species and gender:	Male Han Wistar rat, healthy male and female human subjects
Dose:	Rat: 4 mg/kg twice weekly; Human: 0.08 mg/kg once weekly
Vehicle:	Rat: 20 mg/mL Glycine, 2 mg/mL mannitol, 2.4 mg/mL $NaHCO_3$, pH 8.2 Human: 0.68 mg/mL histidine, 0.83 mg/mL poloxamer 188, 44 mg/mL mannitol, 4.0 mg/mL phenol, pH 6.8
Route of Administration:	Subcutaneous
Assay/methods:	Quantitative analysis with LC-MS/MS (liquid chromatography and mass spectrometry with collision induced dissociation) LLOQ: 0.01 nmol/L (human assay) and 0.1 nmol/L (rat assay)
Gender / Number of subjects:	Male Human: pools from 7 male and 1 female subjects (representative samples for human male serum) Female Human: pools from 7 female subjects Male rat: pools from male rats (n=12)
Sampling:	Rat plasma and human serum at time points specified in the table

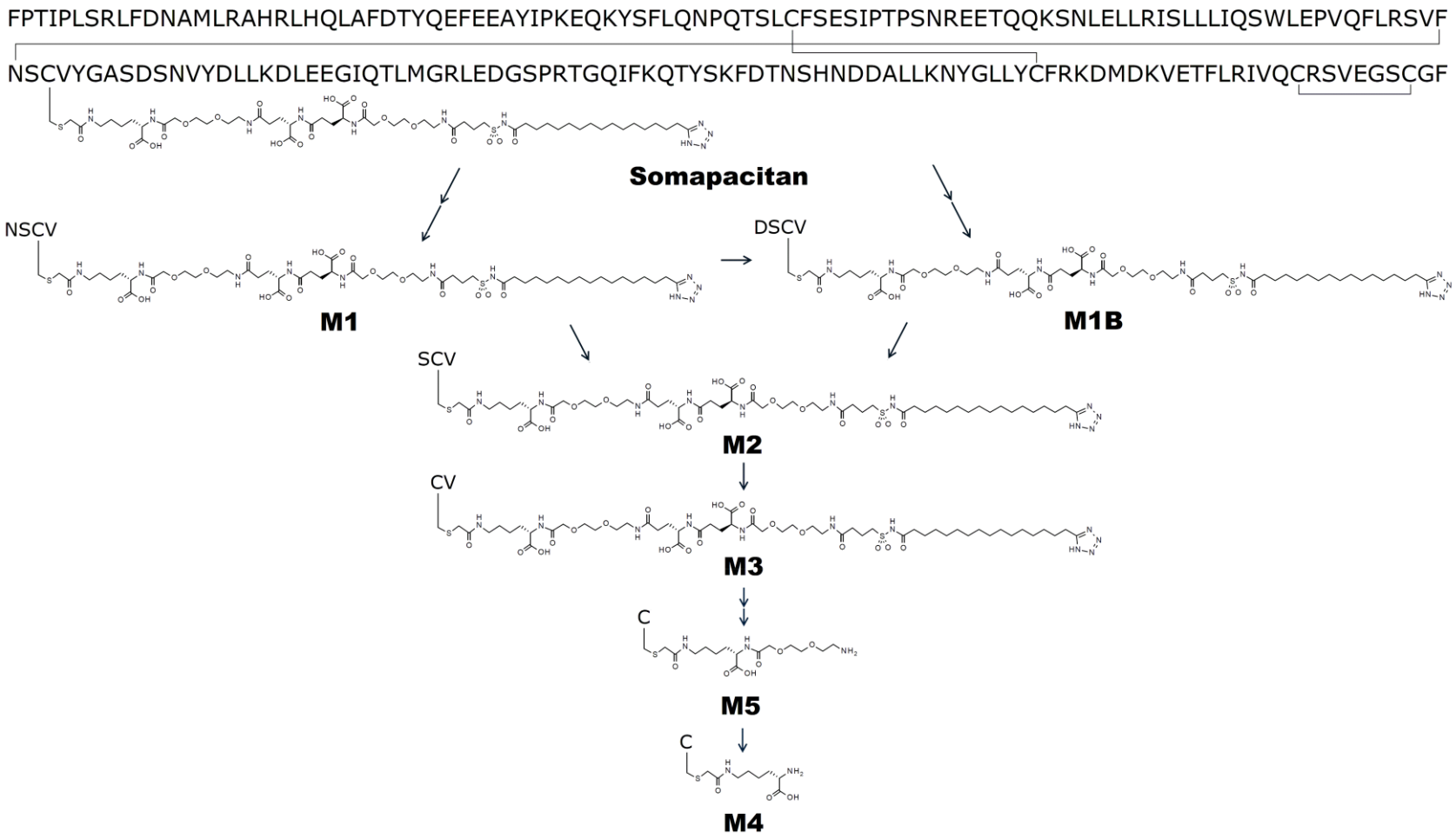
	Concentration (nmol/L)											
	Male Human						**Female Human**					
Dosing day	**1**	**15**	**17**	**19**	**20**	**22**	**1**	**15**	**17**	**19**	**20**	**22**
Time after dosing (h)	**0**	**0**	**48**	**96**	**120**	**168**	**0**	**0**	**48**	**96**	**120**	**168**
Metabolite name												
M1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	**0.0515**	<0.01	<0.01
M1B	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

	Concentration (nmol/L)			
	Male Rat			
Dosing day	**1**	**1**	**15**	**28**
Time after dosing (h)	**0**	**24**	**24**	**24**
Metabolite name				
M1	<0.1	5.30	3.11	3.70
M1B	<0.1	0.780	0.544	0.708

2.6.5.10 *In vitro* 代謝

No data on *in vitro* metabolism were obtained from mouse, rat, monkey and human hepatocytes.

2.6.5.11 推定代謝経路



Note: The double arrows indicate multiple steps in the biotransformation of the molecules.

図 2.6.5-3 ラット及びヒトにおいて同定されたソマプシタンの代謝物構造及び推定代謝経路

2.6.5.12　薬物代謝酵素誘導／阻害

Test article: somapacitan

2.6.5.12.A　1 日 1 回 13 週間投与後のラット肝 CYP450 制御（212286）

Study Title: Effect on hepatic levels of cytochrome P450 and related parameters in the male and female Han Wistar rat after subcutaneous administration at 0, 0.4, 2 and 9 mg/kg/day for 13 weeks

Location in CTD: 4.2.2.6-1
Study ID: 212286

Species	Han Wistar rat
Gender (M/F) / Number of animals	5M/5F (randomly selected)
Dose	0, 0.4, 2 and 9 mg/kg/day
Sample (Whole blood, plasma, serum etc.)	Livers samples were obtained from the 13-week toxicity study in rats (Study ID 211355)
Analyte	Somapacitan
Assay	Livers were harvested after last day of dosing and processed to obtain microsome preparations. Incubations in buffer with selective probe substrates for individual cytochrome P450 was performed at 37°C. The enzymatic activity was measured as the rate of metabolism of the probe substrates by measuring the metabolites formed. Results below are expressed as fold change in enzyme activity compared to that in control animals.

Results: Male Rats

Expressed as fractions of the corresponding control group

Biomarker for	**Parameter**	**Somapacitan (mg/kg/day)**		
		0.4	**2**	**9**
N/A	Microsomal protein			
	- (mg/g liver)	0.6**	0.6**	0.6**
	- (mg/total liver)[a]	0.8	1.1	1.7**
N/A	Cytochrome P450			
	- (nmoles/mg protein)	0.7**	0.7**	0.7**
	- (nmoles/g liver)	0.5**	0.5**	0.4**
	- (nmoles/total liver)[a]	0.6**	0.8	1.2
CYP1A	7-Ethoxyresorufin O-deethylase			
	- (nmoles/min/mg protein)	1.0	0.5**	0.4**
	- (nmoles/min/g liver)	0.7**	0.3**	0.2**
	- (nmoles/total liver)[a]	0.8	0.6*	0.6*

Results: Male Rats

Expressed as fractions of the corresponding control group

Biomarker for	Parameter	Somapacitan (mg/kg/day)		
		0.4	**2**	**9**
CYP2A[$]	Testosterone 15α/7α-hydroxylase			
	- (nmoles/min/mg protein)	>1.3[b]	N/A	N/A
	- (nmoles/min/g liver)	NC	NC	NC
	- (nmoles/min/total liver)[a]	NC	NC	NC
CYP2B	7-Pentoxyresorufin O-dependentylase			
	- (pmoles/min/mg protein)	0.2**	0.1**	0.1**
	- (pmoles/min/g liver)	0.1**	0.1**	0.1**
	- (nmoles/total liver)[a]	0.1**	0.1**	0.2**
CYP2C	Testosterone 16α-hydroxylase			
	- (nmoles/min/mg protein)	<0.2[†]**	<0.2[†]**	<0.2[†]**
	- (nmoles/min/g liver)	NC	NC	NC
	- (nmoles/total liver)[a]	NC	NC	NC
CYP2C	Testosterone 2α- (+ 2β-)hydroxylases			
	- (nmoles/min/mg protein)	<0.2[†]**	<0.2[†]**	<0.2[†]**
	- (nmoles/min/g liver)	NC	NC	NC
	- (nmoles/total liver)[a]	NC	NC	NC
CYP2B, 2C	Testosterone 17β-dehydrogenase			
	- (nmoles/min/mg protein)	<0.3[†]**	<0.3[†]**	<0.3[†]**
	- (nmoles/min/g liver)	NC	NC	NC
	- (nmoles/total liver)[a]	NC	NC	NC
CYP2E	Lauric acid 11-hydroxylase			
	- (nmoles/min/mg protein)	1.0	0.7*	0.6**
	- (nmoles/min/g liver)	0.7**	0.5**	0.4**
	- (nmoles/total liver)[a]	0.8	0.8	1.0
CYP3A	Testosterone 6β-hydroxylase			
	- (nmoles/min/mg protein)	<0.3[†]**	<0.3[†]**	<0.3[†]**
	- (nmoles/min/g liver)	NC	NC	NC
	- (nmoles/total liver)[a]	NC	NC	NC

Results: Male Rats

Expressed as fractions of the corresponding control group

Biomarker for	Parameter	Somapacitan (mg/kg/day)		
		0.4	2	9
CYP4A	Lauric acid 12-hydroxylase			
	- (nmoles/min/mg protein)	1.2	1.1	1.2
	- (nmoles/min/g liver)	0.8	0.7	0.7
	- (nmoles/total liver)[a]	1.0	1.3	2.0**

* Significance level of comparison with control: $p<0.05$
** Significance level of comparison with control: $p<0.01$
NC nmoles/min/mg protein below limit of quantification (blq)

[a] Data calculated using total liver values obtained from Study 211355
[b] Mean control value was blq therefore calculated using lower limit of quantification as mean control
[$] Metabolite usually female specific
[†] Group mean was blq therefore calculated using lower limit of quantification as the mean group

Results: Female Rats

Expressed as fractions of the corresponding control group

Biomarker for	Parameter	Somapacitan (mg/kg/day)		
		0.4	2	9
N/A	Microsomal protein			
	- (mg/g liver)	0.6**	0.6**	0.6**
	- (mg/total liver)[a]	0.9	1.4**	2.4**
N/A	Cytochrome P450			
	- (nmoles/mg protein)	1.1	1.1	1.1
	- (nmoles/g liver)	0.7**	0.6**	0.6**
	- (nmoles/total liver)[a]	1.0	1.5**	2.6**
CYP1A	7-Ethoxyresorufin O-deethylase			
	- (nmoles/min/mg protein)	1.0	0.4**	0.2**
	- (nmoles/min/g liver)	0.6**	0.2**	0.1**
	- (nmoles/total liver)[a]	0.9	0.5**	0.5**
CYP2A	Testosterone 7α-hydroxylase			
	- (nmoles/min/mg protein)	1.0	0.8**	0.8**
	- (nmoles/min/g liver)	0.6**	0.5**	0.5**
	- (nmoles/total liver)[a]	0.9	1.1	1.9**

Results: Female Rats

Expressed as fractions of the corresponding control group

Biomarker for	Parameter	Somapacitan (mg/kg/day)		
		0.4	**2**	**9**
CYP2B	7-Pentoxyresorufin O-dependentylase			
	- (pmoles/min/mg protein)	0.8**	0.5**	0.5**
	- (pmoles/min/g liver)	0.5**	0.3**	0.3**
	- (nmoles/total liver)[a]	0.7*	0.7*	1.1
CYP2E	Lauric acid 11-hydroxylase			
	- (nmoles/min/mg protein)	1.3	1.0	0.7*
	- (nmoles/min/g liver)	0.9	0.6	0.4**
	- (nmoles/total liver)[a]	1.2	1.4*	1.6**
CYP4A	Lauric acid 12-hydroxylase			
	- (nmoles/min/mg protein)	1.3	1.3	1.1
	- (nmoles/min/g liver)	0.8	0.8	0.7
	- (nmoles/total liver)[a]	1.2	1.8*	2.5**

* Significance level of comparison with control: $p<0.05$

** Significance level of comparison with control: $p<0.01$

[a] data calculated using total liver values obtained from Study 211355

2.6.5.12.B 週 2 回 26 週間投与後のラット肝 CYP450 制御（213403）

Study Title: Effect on hepatic levels of cytochrome P450 and related parameters in the male and female Han Wistar rat after subcutaneous administration twice a week at 0, 1, 2 and 4 mg/kg/day for 26 weeks followed by a 4-week recovery period

Location in CTD: 4.2.2.6-2
Study ID: 213403

Species	Han Wistar rat
Gender (M/F) / Number of animals	5M/5F (randomly selected)
Dose	0, 1, 2 and 4 mg/kg twice weekly
Sample (Whole blood, plasma, serum etc.)	Liver samples were obtained from the 26-week toxicity study in rats (Study ID 212304)
Analyte	Somapacitan
Assay	Livers were harvested after last day of dosing and processed to obtain microsome preparations. Incubations in buffer with selective probe substrates for individual cytochrome P450 was performed at 37°C. The enzymatic activity was measured as the rate of metabolism of the probe substrates by measuring the metabolites formed. Results below are expressed as fold change in enzyme activity compared to that in control animals.

Results: Male Rats

Expressed as fractions of the corresponding control group

Biomarker for	Parameter	Somapacitan (mg/kg twice weekly)		
		1	2	4
N/A	Microsomal protein - (mg/g liver)	 0.9	 0.9	 0.9
N/A	Cytochrome P450 - (nmoles/mg protein) - (nmoles/g liver)	 0.7** 0.7**	 0.7** 0.6**	 0.7** 0.6**
CYP1A	7-Ethoxyresorufin O-deethylase - (nmoles/min/mg protein) - (nmoles/min/g liver)	 0.9 0.8	 0.8 0.7	 0.7* 0.6*
	Gene expression - (mRNA fold-change)	 0.7	 1.8	 0.9
CYP2A[$]	Testosterone 15α/7α-hydroxylase - (nmoles/min/mg protein) - (nmoles/min/g liver)	 >1.4[a]** NC	 >1.2[a]** NC	 >1.4[a]** NC

Results: Male Rats

Expressed as fractions of the corresponding control group

Biomarker for	Parameter	Somapacitan (mg/kg twice weekly)		
		1	2	4
CYP2B	7-Pentoxyresorufin O-depentylase - (pmoles/min/mg protein) - (pmoles/min/g liver)	 0.3** 0.3**	 0.4** 0.4**	 0.3** 0.2**
	Gene expression - (mRNA fold-change)	 0.5	 0.4	 0.1*
CYP2C	Testosterone 16α-hydroxylase - (nmoles/min/mg protein) - (nmoles/min/g liver)	 <0.1† NC	 0.2 - 0.3‡ NC	 <0.1† NC
CYP2C	Testosterone 2α- (+ 2β-)hydroxylases£ - (nmoles/min/mg protein) - (nmoles/min/g liver)	 <0.1† NC	 0.2 - 0.3‡ NC	 <0.1† NC
CYP2B, 2C	Testosterone 17β-dehydrogenase - (nmoles/min/mg protein) - (nmoles/min/g liver)	 <0.2† NC	 0.3 - 0.4‡ NC	 <0.2† NC
CYP2E	Lauric acid 11-hydroxylase - (nmoles/min/mg protein) - (nmoles/min/g liver)	 0.8* 0.7*	 0.7** 0.7**	 0.7** 0.6**
CYP3A	Testosterone 6β-hydroxylase - (nmoles/min/mg protein) - (nmoles/min/g liver)	 <0.2† NC	 <0.2† NC	 <0.2† NC
	Gene expression - (mRNA fold-change)	 0.2*	 0.5*	 0.1**
CYP4A	Lauric acid 12-hydroxylase - (nmoles/min/mg protein) - (nmoles/min/g liver)	 0.9 0.8	 0.9 0.7	 1.0 0.9

*	Significance level of comparison with control: p<0.05	[a]	Mean control value was Blq therefore calculated using the lower limit of quantification
**	Significance level of comparison with control: p<0.01		
£	No statistical analysis was conducted on this activity due to paucicity quantifiable data	†	Group mean was below the limit of quantification, therefore calculated using the lower limit of quantification as the group mean
NC	Could not be calculated as the mean control levels were below the limit of quantification (Blq)	‡	Lower value calculated when using zero in the place of animals that have values Blq and upper value calculated when using the lower limit of quantification in the place of animals that have values Blq
$	7α-hydroxytestosterone is produced by CYP2A in female rats however this cannot be confirmed in male rats		

Results: Female Rats

Expressed as fractions of the corresponding control group

Biomarker for	Parameter	Somapacitan (mg/kg twice weekly)		
		1	2	4
N/A	Microsomal protein - (mg/g liver)	 1.1	 0.9	 0.9
N/A	Cytochrome P450 - (nmoles/mg protein) - (nmoles/g liver)	 0.8* 0.9	 0.8** 0.7**	 0.8** 0.7**
CYP1A	7-Ethoxyresorufin O-deethylase - (nmoles/min/mg protein) - (nmoles/min/g liver)	 0.7* 0.7	 0.4** 0.4**	 0.3** 0.3**
	Gene expression - (mRNA fold-change)	 2.0	 2.5	 3.1
CYP2A	Testosterone 7α-hydroxylase - (nmoles/min/mg protein) - (nmoles/min/g liver)	 1.0 1.1	 0.9 0.8	 0.9 0.8
CYP2B	7-Pentoxyresorufin O-depentylase - (pmoles/min/mg protein) - (pmoles/min/g liver)	 0.9 1.0	 0.7** 0.6**	 0.5** 0.5**
	Gene expression - (mRNA fold-change)	 3.3	 3.6	 2.8
CYP2B, 2C	Testosterone 17β-dehydrogenase - (nmoles/min/mg protein) - (nmoles/min/g liver)	 0.9 1.0	 0.8 0.7	 0.8 0.7
CYP2E	Lauric acid 11-hydroxylase - (nmoles/min/mg protein) - (nmoles/min/g liver)	 0.9 1.0	 0.7** 0.7**	 0.7** 0.7**
CYP3A	Gene expression - (mRNA fold-change)	 1.1	 1.2	 2.4
CYP4A	Lauric acid 12-hydroxylase - (nmoles/min/mg protein) - (nmoles/min/g liver)	 1.0 1.1	 0.8 0.8	 0.9 0.9

*Significance level of comparison with control: $p<0.05$

**Significance level of comparison with control: $p<0.01$

2.6.5.12.C 週 2 回 13 週間投与後のサル肝 CYP450 制御（213402）

Study Title: Effect on hepatic levels of cytochrome P450 and related parameters in the male and female cynomolgus monkey after subcutaneous administration twice a week at 0, 0.4, 2.0 and 9.0 mg/kg/occasion for 13 weeks

Location in CTD: 4.2.2.6-3
Study ID: 213402

Species	Cynomolgus monkey
Gender (M/F) / Number of animals	3M/3F (randomly selected)
Dose	0, 0.4, 2 and 9 mg/kg twice weekly
Sample (Whole blood, plasma, serum etc.)	Livers samples from the 13-week toxicity study in monkeys (Study ID 210471)
Analyte	Somapacitan
Assay	Livers were harvested after last day of dosing and processed to obtain microsome preparations. Incubations in buffer with selective probe substrates for individual cytochrome P450 was performed at 37°C. The enzymatic activity was measured as the rate of metabolism of the probe substrates by measuring the metabolites formed. Results below are expressed as fold change in enzyme activity compared to that in control animals.

Results: Male Monkeys

Expressed as fractions of the corresponding control group

Biomarker for	Parameter	Somapacitan (mg/kg twice weekly)		
		0.4	**2**	**9**
N/A	Microsomal protein - (mg/g liver)	 0.9	 0.8	 1.1
N/A	Cytochrome P450 - (nmoles/mg protein) - (nmoles/g liver)	 1.1 1.0	 1.0 0.9	 1.1 1.2
CYP1A	7-Ethoxyresorufin O-deethylase - (nmoles/min/mg protein) - (nmoles/min/g liver)	 2.0 1.9	 2.9** 2.4*	 1.2 1.4
CYP2C	Testosterone 2α- (+ 2β-)hydroxylases - (nmoles/min/mg protein) - (nmoles/min/g liver)	 1.0 1.0	 <0.8[$] NC	 <0.8 NC
CYP2E1	Lauric acid 11-hydroxylase - (nmoles/min/mg protein) - (nmoles/min/g liver)	 1.1 1.1	 1.1 1.0	 0.8 1.0

Results: Male Monkeys

Expressed as fractions of the corresponding control group

Biomarker for	Parameter	Somapacitan (mg/kg twice weekly)		
		0.4	**2**	**9**
CYP3A	Testosterone 6β-hydroxylase			
	- (nmoles/min/mg protein)	1.1	1.1	1.0
	- (nmoles/min/g liver)	1.1	0.9	1.1
CYP4A	Lauric acid 12-hydroxylase			
	- (nmoles/min/mg protein)	0.9	1.0	0.9
	- (nmoles/min/g liver)	0.9	0.8	1.0

*Significance level of comparison with control: $p<0.05$
**Significance level of comparison with control: $p<0.01$
[$]Group mean data below the limit of quantification; calculated using the lower limit of quantification as the group mean
NC Could not be calculated as the mean control levels were below the limit of quantification (Blq)

Results: Female Monkeys

Expressed as fractions of the corresponding control group

Biomarker for	Parameter	Somapacitan (mg/kg/occasion)		
		0.4	**2**	**9**
N/A	Microsomal protein			
	- (mg/g liver)	1.0	0.9	1.0
N/A	Cytochrome P450			
	- (nmoles/mg protein)	0.9	0.8	1.1
	- (nmoles/g liver)	0.9	0.7	1.1
CYP1A	7-Ethoxyresorufin O-deethylase			
	- (nmoles/min/mg protein)	1.5	1.6	2.1
	- (nmoles/min/g liver)	1.5	1.4	2.1
CYP2B	Testosterone 16β-hydroxylase			
	- (nmoles/min/mg protein)	1.0	1.1	1.1
	- (nmoles/min/g liver)	1.0	0.9	1.1
CYP2C	Testosterone 2α- (+ 2β-)hydroxylases			
	- (nmoles/min/mg protein)	1.1	1.2	1.2
	- (nmoles/min/g liver)	1.1	1.0	1.2

Results: Female Monkeys

Expressed as fractions of the corresponding control group

Biomarker for	Parameter	Somapacitan (mg/kg/occasion)		
		0.4	**2**	**9**
Unknown	Testosterone 17β-dehydrogenase			
	- (nmoles/min/mg protein)	0.8	0.9	0.9
	- (nmoles/min/g liver)	0.9	0.7	0.9
CYP2E1	Lauric acid 11-hydroxylase			
	- (nmoles/min/mg protein)	0.9	1.1	1.1
	- (nmoles/min/g liver)	0.9	0.9	1.0
CYP3A	Testosterone 6β-hydroxylase			
	- (nmoles/min/mg protein)	1.0	1.2	1.1
	- (nmoles/min/g liver)	1.1	1.0	1.1
CYP4A	Lauric acid 12-hydroxylase			
	- (nmoles/min/mg protein)	0.9	1.1	1.1
	- (nmoles/min/g liver)	0.9	1.0	1.1

2.6.5.13　排泄

Test article: somapacitan

2.6.5.13.A　ラットを用いた排泄試験（212505）

Study Title: A study of disposition in urine, faeces and bile following subcutaneous administration to the rat

Location in CTD: 4.2.2.5-1

Study ID: 212505

Dose:	10 mg/kg and 59 MBq/kg (1.6 mCi/kg) of [^{3}H]-Somapacitan
Vehicle/Formulation:	1.55 mg/mL histidine, 36 mg/mL mannitol, 21 mg/mL sucrose. pH = 7
Method of Administration:	Subcutaneous single dose
Feeding condition:	Fed
Assay	Liquid scintillation counting
Species:	Han Wistar Rats
Gender/Number of animals	3M/3F

	Cumulative recovery (% of administered dose)									
Time - Excretion route	**Urine**		**Faeces**		**Cage Wash**		**Carcass**		**[C]Total**	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
0-8 hours	12.2	0.349	-	-	-		-	-	-	-
8-24 hours	30.7	14.5	[B]5.85	[B]1.18	[B]12.3	[B]9.84	-	-	-	-
24-48 hours	41.0	43.9	11.0	6.05	22.4	21.5	-	-	-	-
48-72 hours	45.0	54.2	13.7	9.61	32.7	23.7	-	-	-	-
72-96 hours	46.6	57.8	14.7	11.8	35.2	24.4	-	-	-	-
96-120 hours	46.6	59.5	14.7	12.6	36.7	26.3	-	-	-	-
[A]0-120 hours	46.6± 22.1	59.5±3.92	14.7± 2.20	12.6± 0.613	36.7± 17.0	26.3±3.88	5.71± 0.826	6.17±0.397	104± 1.13	105±0.342

[A]Mean of recoveries with standard deviation (n=3). [B]0-24 h collection. [C]Mean of total recoveries (n=3) including recoveries in exhaled air (0-24 h collection), final cage wash and cage debris.

2.6.5.13.B　サルを用いた排泄試験（214107）

Study Title: A study of disposition and excretion in the cynomolgus monkey after subcutaneous administration

Location in CTD: 4.2.2.5-2

Study ID: 214107

Dose:	0.6 mg/kg and 14 MBq/kg (1.6 mCi/kg) of [^{3}H]-somapacitan
Vehicle/Formulation:	Histidine (0.68 mg/mL), poloxamer 188 (1.0 mg/mL), mannitol (44 mg/mL), phenol (4.0 mg/mL), pH 6.8
Method of Administration:	Subcutaneous single dose
Feeding condition:	Fed
Assay	Liquid scintillation counting
Species:	Cynomolgus monkey
Gender/Number of animals	3M

	[A]Cumulative recovery (% of administered dose)				
Time - Excretion route	**Urine**	**Faeces**	**Cage Wash**	**Carcass**	**[C]Total**
0-24 hours	1.90	0.01	0.38	-	-
0-48 hours	6.39	0.09	4.62	-	-
0-72 hours	18.3	0.51	6.74	-	-
0-96 hours	27.8	0.93	9.35	-	-
0-120 hours	37.3±4.33	1.74±0.37	[B]16.59	38.3±3.65	94.0±3.22

[A]Mean of recoveries and standard deviation where applicable (n=3). [B]Includes final cage wash, swabs and cage debris measured after 120 h. [C]Mean of total recoveries (n=3) including recoveries in exhaled air (0-24 h collection), final cage wash and cage debris.

2.6.5.14 胆汁中排泄

Test article: somapacitan

Study Title: A study of disposition in urine, faeces and bile following subcutaneous administration to the rat

Location in CTD: 4.2.2.5-1

Study ID: 212505

Dose:	10 mg/kg and 59 MBq/kg (1.6 mCi/kg) of [^{3}H]-somapacitan
Vehicle/Formulation:	1.55 mg/mL histidine, 36 mg/mL mannitol, 21 mg/mL sucrose. pH = 7
Method of Administration:	Subcutaneous single dose
Feeding condition:	Fed
Assay	Liquid scintillation counting
Species:	Han Wistar rat – with surgically implanted cannulas in the bile ducts
Gender/Number of animals	6M/4F

	Cumulative recovery (% of administered dose)									
Time - Excretion route	**Urine**		**Faeces**		**Cage Wash**		**Bile**		**[C]Total**	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
0-8 hours	0.892	0.669	-	-	-	-	0.164	0.304	-	-
8-24 hours	17.6	21.4	[B]0.324	[B]0.391	[B]6.76	[B]9.05	0.843	1.41	-	-
24-48 hours	52.6	56.4	2.01	2.93	12.8	13.1	1.86	3.14	-	-
48-72 hours	67.1	69.0	3.21	4.00	15.5	15.6	2.70	3.55	-	-
72-96 hours	73.5	73.3	3.66	4.59	16.0	16.1	3.13	3.78	-	-
96-120 hours	75.7	75.1	3.92	4.91	16.6	16.4	3.32	3.95	-	-
[A]0-120 hours	75.7±12.8	75.1±7.95	3.92±1.80	3.88±1.44	16.6±11.3	16.4±4.80	3.32±0.731	3.95±2.48	105±0.989	105±0.033

[A]Mean of recoveries with standard deviation (n=3). [B]0-24 h collection. [C]Mean of total recoveries (n=3) including recoveries in exhaled air (0-24 h collection), carcass, final cage wash and cage debris.

2.6.5.15 薬物相互作用

Test article: somapacitan

Studies are listed in Section 2.6.5.12.

2.6.5.16 その他の薬物動態試験

Test article: somapacitan

No studies performed.