目次

1 まとめ 8
2 分析法 14
2.1 非標識体 14
2.1.1 血漿中テデュグルチド定量法（ELISA） 14
2.1.2 血漿中テデュグルチド定量法（LC-MS/MS 法） 15
2.1.3 ELISA と LC-MS/MS 法との比較 16
2.1.4 乳汁中テデュグルチド定量法（ELISA） 16
2.1.5 血漿／血清中抗テデュグルチド抗体定量法（ELISA） 16
2.2 標識体 17
2.2.1 被験物質 17
2.2.2 分析法 17
3 吸収 18
3.1 単回投与 22
3.1.1 マウス 22
3.1.2 ラット 22
3.1.3 ウサギ 23
3.1.4 幼若ミニブタ 24
3.1.5 サル 25
3.2 反復投与 26
3.2.1 マウス 26
3.2.2 ラット 30
3.2.3 妊娠ウサギ 35
3.2.4 幼若ミニブタ 37
3.2.5 サル 38
4 分布 43
4.1 組織内分布 43

4.2 血球移行 48
4.3 血漿タンパク結合率及び血球分配率（*in vitro*） 49
4.4 胎盤通過及び乳汁移行 50
4.5 中枢移行 51
5 代謝 52
5.1 *In vitro* 52
5.1.1 代謝安定性 52
5.2 *In vivo* 52
5.2.1 ラット 52
6 排泄 54
6.1 ラット 54
7 薬物動態学的薬物相互作用 55
7.1 CYP 阻害 55
7.2 CYP 誘導 55
7.3 トランスポーター 56
7.3.1 P-gp 56
7.3.2 その他の取り込み及び排出トランスポーター 56
8 その他の薬物動態試験 58
9 考察及び結論 59
参考文献 61

表目次

表 2.6.4- 1　非臨床 PK/TK 試験で使用した定量法一覧 10

表 2.6.4- 2　非臨床薬物動態試験一覧（TK 試験を含む） 11

表 2.6.4- 3　非臨床 PK 試験で使用した ^{14}C-テデュグルチドの比放射活性及び放射化学的純度 17

表 2.6.4- 4　テデュグルチドを単回皮下及び静脈内投与後の PK パラメータ（平均値） 19

表 2.6.4- 5　テデュグルチドを単回皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティ 21

表 2.6.4- 6　マウスにテデュグルチドを単回及び反復皮下投与後の PK パラメータ （平均値） 28

表 2.6.4- 7　ラットにテデュグルチドを単回及び反復皮下投与後の TK パラメータ （平均値） 33

表 2.6.4- 8　妊娠ウサギにテデュグルチドを単回及び反復皮下投与後の TK パラメータ（平均値） 36

表 2.6.4- 9　幼若ミニブタにテデュグルチドを単回及び反復皮下投与後の TK パラメータ（平均値） 38

表 2.6.4- 10　カニクイザルにテデュグルチドを単回及び反復皮下投与後の TK パラメータ（平均値） 40

表 2.6.4- 11　Sprague-Dawley ラットに ^{14}C-テデュグルチドを 8 mg/kg で皮下投与後の 血液及び血漿中放射能の PK パラメータ 48

表 2.6.4- 12　Sprague-Dawley ラットに ^{14}C-テデュグルチドを 8 mg/kg で皮下投与後の 血液／血漿中放射能濃度比 49

表 2.6.4- 13　Long Evans ラットに ^{14}C-テデュグルチドを 8 mg/kg で皮下投与後の 血液／血漿中放射能濃度比 49

表 2.6.4- 14　ウサギ母体及び胎児血漿中テデュグルチド濃度、並びにラット血漿及び 乳汁中テデュグルチド濃度（平均値） 51

表 2.6.4- 15　ラットにテデュグルチドを皮下投与後の血漿及び CSF 中テデュグルチドの PK パラメータ（平均値） 51

図目次

図 2.6.4- 1　雌雄幼若ミニブタにテデュグルチドを単回及び 6 日間反復皮下投与後の 血漿中テデュグルチド濃度推移 25

図 2.6.4- 2　雌雄マウスにテデュグルチドを単回及び反復投与後の血漿中濃度推移 [a] 30

図 2.6.4- 3　104 週間のがん原性試験で雌雄 Wistar Han ラットにテデュグルチド（3、10 及び 35 mg/kg/day）を皮下投与したときの 26 週目の血漿中濃度推移 35

図 2.6.4- 4　妊娠ウサギに GD 7 から GD 20 までテデュグルチドを 1 日 2 回反復皮下投与したときの 1 回目投与後の血漿中濃度推移 37

図 2.6.4- 5　雌雄カニクイザルにテデュグルチドを単回及び反復皮下投与後の 血漿中テデュグルチド濃度推移 [a, b] 42

図 2.6.4- 6　雄 Sprague-Dawley ラットに ^{14}C-テデュグルチド 8 mg/kg を 単回皮下投与 4 時間後の全身オートラジオグラム 45

図 2.6.4- 7　雄 Long Evans ラットに ^{14}C-テデュグルチド 8 mg/kg を 単回皮下投与 4 時間後の全身オートラジオグラム 46

図 2.6.4- 8　雌 Long Evans ラットに ^{14}C-テデュグルチド 8 mg/kg を 単回皮下投与 4 時間後の全身オートラジオグラム 47

略号及び用語の説明

略号／用語	日本語	英語
AMMC	－	3-[2-N, N-diethyl-N-methylamino] ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin
AMP	アデノシン一リン酸	adenosine monophosphate
ATP	アデノシン三リン酸	adenosine triphosphate
AUC	濃度-時間曲線下面積	area under the concentration-time curve
AUC_{0-8}	投与後 8 時間までの濃度-時間曲線下面積	area under the concentration-time curve to 8 hours post-dose
$AUC_{0.25-8}$	投与後 0.25 時間から 8 時間までの濃度-時間曲線下面積	area under the concentration-time curve to from 0.25 to 8 hours post-dose
AUC_{0-24}	投与後 24 時間までの濃度-時間曲線下面積	area under the concentration-time curve to 24 hours post-dose
AUC_{0-inf}	無限時間までの濃度-時間曲線下面積	area under the concentration-time curve to infinity
AUC_{0-t}	最終測定可能時点までの濃度-時間曲線下面積	area under the concentration-time curve to the last quantifiable concentration
AUC_{15-t}	投与 15 分後から最終測定可能時点までの濃度-時間曲線下面積	area under the concentration-time curve from time 15 minutes to the last quantifiable concentration
AUC_{15-inf}	投与 15 分後から無限時間までの濃度-時間曲線下面積	area under the concentration-time curve from 15 minutes to infinity
AUC_{daily}	－	calculated as $2 \times AUC_{0-8}$
BCRP	乳がん耐性タンパク	breast cancer resistance protein
BFC	－	7-benzyloxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin
Caco-2	ヒト結腸がん由来細胞株	human colonic adenocarcinoma cell line
C_0	時間 0 での濃度	concentration at time zero
CD-1	－	Swiss albino mouse strain
CEC	－	7-ethoxy-3-cyanocoumarin
CL	クリアランス	clearance
C_{max}	最高濃度	maximum observed concentration
CSF	脳脊髄液	cerebrospinal fluid
CYP	シトクロム P450	cytochrome P450
DBOMF	－	Panvera Vivid® Green
DMSO	ジメチルスルホキシド	dimethyl sulfoxide
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ 4	dipeptidyl peptidase IV

略号及び用語の説明（続き）

略号／用語	日本語	英語
EBNA	エプスタイン・バーウイルス由来核抗原タンパク質	Epstein-Barr virus associated Nuclear Antigen
ELISA	酵素免疫測定法	enzyme linked immunosorbent assay
$G\alpha_s$	細胞性 G タンパク	Gs alpha subunit
GD	妊娠日齢	gestation day
GFR	糸球体ろ過率	glomerular filtration rate
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準	Good Laboratory Practice
GLP-2	グルカゴン様ペプチド-2	glucagon-like peptide-2
HEK	ヒト胎児由来腎臓	human embryonic kidney
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	high performance liquid chromatography
IC_{50}	50%阻害濃度	concentration at 50% inhibition
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議	International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
K_3EDTA	エチレンジアミン四酢酸三カリウム塩	potassium salt of ethylene diamine tetraacetic acid
Ke	消失速度定数	elimination rate constant
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計	liquid chromatography tandem mass spectrometry
LLQ	定量下限	lower limit of quantitation
LSC	液体シンチレーションカウンター	liquid scintillation counter
MATE	－	multidrug and toxin extrusion protein
MDCK	イヌ腎臓尿細管上皮細胞	Madin-Darby canine kidney cell line
MPP^+	－	1-methyl-4-phenylpyridinium
mRNA	伝令リボ核酸	messenger ribonucleic acid
MRT	平均滞留時間	mean residence time
NA	該当なし	not applicable
NZW	ニュージーランド白色	New Zealand White
OAT	有機アニオントランスポーター	organic anion transporter
OATP	－	organic anion transporting polypeptide
OCT	－	organic cation transporter
OD	換算吸光度	optical density
OOMR	－	Panvera Vivid® Red
P-gp	P 糖タンパク	p-glyco protein

略号及び用語の説明（続き）

略号／用語	日本語	英語
PK	薬物動態	pharmacokinetics
PMSF	フェニルメチルスルホニルフルオリド	phenylmethylsulfonyl fluoride
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィー	quantitative whole-body autoradiography
$t_{1/2}$	消失半減期	elimination half-life
テデュグルチド	遺伝子組換えヒトグルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）アナログであり、2 番目のアラニンがグリシンに置換された 33 個のアミノ酸残基からなるペプチド（開発コード：ALX-0600）	teduglutide a recombinant human glucagon like peptide-2 (GLP-2) analog in which Ala at position 2 is substituted by Gly, a peptide consisting of 33 amino acid residues (compound code: ALX-0600)
TK	トキシコキネティクス	toxicokinetics
T_{max}	最高濃度到達時間	time to maximum concentration
Vd	分布容積	volume of distribution
Vd_{β}	消失相の分布容積	volume of distribution during the terminal phase after a single dose, where $Vd_{\beta} = CL/Ke$
V_{ss}	定常状態での分布容積	volume of distribution at steady state after multiple doses, where $V_{ss} = CL \times MRT$

1　まとめ

テデュグルチドは、天然型グルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）の新規遺伝子組換えアナログである。非臨床薬物動態（PK）試験では、薬理試験及び毒性試験で主に用いられた動物種でのテデュグルチドの PK 特性を検討した。

PK 試験及びトキシコキネティクス（TK）試験でのテデュグルチド及び抗テデュグルチド抗体測定に使用した定量法のバリデーション試験一覧を表 2.6.4- 1 に示す。幼若ミニブタでの 90 日間反復投与毒性試験及びマウスでのがん原性試験を除いて、血漿中テデュグルチド濃度は酵素免疫測定法（ELISA）で測定した。血漿 0.1 mL を用いた場合の定量下限（LLQ）は 0.5 又は 1.0 ng/mL であった。幼若ミニブタ及びマウスの試験で使用した液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計（LC-MS/MS）法での LLQ は、血漿 0.1 mL 及び 0.025 mL を用いた場合にそれぞれ 1.0 ng/mL 及び 50 ng/mL であった。マウス及びラット血漿を用いた LC-MS/MS 法と、ELISA のクロスバリデーション試験では、2 つの方法で算出した濃度に若干の差がみられた（本項 2.1.3）。抗テデュグルチド抗体濃度はバリデートされた ELISA を、中和抗体は電気化学発光法又はセルベースバイオアッセイ法を用いて測定した。

非臨床薬物動態試験（TK 試験を含む）の一覧を表 2.6.4- 2 に示す。これらの試験では、88729 試験及び 88730 試験（いずれも液剤を使用）以外は、テデュグルチド凍結乾燥製剤（リン酸緩衝液中にヒスチジン及びマンニトールを含む、本製剤は臨床試験に用いる製剤及び市販予定製剤と同等）を用いて実施した。

単回投与及び反復投与後の PK/TK について、毒性試験で用いた動物種及び系統である CD-1 マウス、Sprague-Dawley ラット、Wistar Han ラット、Fisher-344 ラット、ニュージーランド白色（NZW）ウサギ、Gottingen ミニブタ及びカニクイザルを用いて検討した。臨床投与経路である皮下投与で実施した毒性試験をサポートするため、TK 試験を実施した。

単回皮下投与後のテデュグルチドはいずれの動物種でも速やかに吸収され、血漿中テデュグルチドは投与 20 分～2.7 時間後（平均値）に最高濃度（C_{max}）に達した。その後速やかに消失し、消失半減期（$t_{1/2}$）は 0.36～3.1 時間（平均値）であった。短い $t_{1/2}$ に一致して、反復投与による蓄積性は認められなかった。いずれの動物種でも、テデュグルチドの曝露量（C_{max} 及び濃度-時間曲線下面積［AUC］）は概ね線形性を示した。TK データから、各種毒性試験で検討したいずれの用量でも、テデュグルチドの曝露量は十分であったことが示された。静脈内投与後の定常状態での分布容積（V_{ss}）は 1 L/kg 未満であり、テデュグルチドの分布が主として血液中に限局されることが示唆された。また、各動物のクリアランス（CL）はほぼ糸球体ろ過率（GFR）に等しく、テデュグルチドの主要消失経路が腎であることと一致した。テデュグルチドの PK に性差はみられなかった。皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、いずれの動物種でも投与量によらず 0.5～25 mg/kg の範囲で 75%超と高かった。

Sprague-Dawley ラットに ^{14}C-テデュグルチドを皮下投与後の組織内分布試験で、放射能は各組織に広範に分布し、投与 4 時間後に C_{max} を示した組織は投与部位、脾臓、胃粘膜、腎皮質、眼窩内涙腺及び眼窩外涙腺であった。各組織中の放射能は C_{max} に達した後、最終測定時点である投与 72 時間後までに徐々に消失した。雌雄 Long-Evans ラットの結果から組織内分布に性差はみられな

かった。なお、放射能はほとんどの組織で投与 672 時間後まで定量可能であった。放射能のメラニンへの選択的な結合はみられなかった。脳及び精巣に放射能が検出されたことから、放射能が血液-脳関門及び血液-精巣関門を通過することが示唆されたが、脳脊髄液（CSF）中濃度は血漿中濃度の 2%～5%と低かったことから、テデュグルチドの血液-脳関門移行性は低いと考えられた。

テデュグルチドの *in vitro* での血漿タンパク結合率は検討した濃度範囲では中等度であり、動物では 72.2%～91.7%、ヒトでは 79.2%～93.5%であった。また、テデュグルチドは検討した全動物種において主として血漿中に分配されることが明らかになった。妊娠ウサギにテデュグルチドを皮下投与後の胎盤移行率は 0.1%とわずかで、授乳ラットでの乳汁中分泌率も血漿中濃度の 0.9%～2.9%であった。

天然型 GLP-2 (1-33)ペプチドは、セリンプロテアーゼであるジペプチジルペプチダーゼ 4（DPP-4、Drucker et al, 1997）によって生物学的活性が顕著に低い GLP-2(3-33)へと速やかに分解されるが、テデュグルチドの DPP-4 による分解に対する抵抗性は比較的高い。しかし、テデュグルチドは腎臓で小さなペプチド断片に分解された後、糸球体ろ過を介して排泄されると考えられる。テデュグルチドを *in vitro* でヒト肝細胞とインキュベートした結果、テデュグルチドは代謝的に安定であった。また、^{14}C-テデュグルチドを用いたラット PK 試験の一環として実施した *in vivo* での代謝プロファイリング試験により、テデュグルチドが皮下投与後に低分子ペプチドやアミノ酸に代謝されることが確認された。^{14}C-テデュグルチドを皮下投与後のラット血漿中には 2 つの主要なピークが検出され、1 つはテデュグルチド関連ピークであった。もう 1 つのピークは極性ピークであり、テデュグルチドの分解によって生じた標識化されたグリシン又は標識化されたグリシンを含む低分子ペプチドであると考えられた。雌雄ラットに ^{14}C-テデュグルチドを皮下投与後の放射能の排泄経路及び排泄率に性差はみられなかった。テデュグルチドはシトクロム P450（CYP）1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 に対して、臨床的に意義のある阻害作用を示さず、CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する誘導作用もみられなかった。これらの結果から、テデュグルチドは CYP を介した臨床的に意義のある薬物間相互作用に関与しないことが示唆された。さらに、テデュグルチドは *in vitro* で P 糖タンパク（P-gp）、乳がん耐性タンパク（BCRP）、organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT2、organic cation transporter（OCT）2、multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1 及び MATE2K の基質にならず、これらを阻害しなかった。

以上から、非臨床試験で用いた動物種では、テデュグルチドの開発を妨げるような PK/TK 及び代謝特性はないと結論付けられた。

表 2.6.4- 1　　非臨床 PK/TK 試験で使用した定量法一覧

試験番号	試験の種類	投与期間	投与経路／投与量	動物種	GLP（適/否）
[redacted] Rev.00	バリデーション試験（ELISA、血漿）	NA	NA	マウス	否
43886	バリデーション試験（ELISA、血漿）	NA	NA	マウス、サル	適
[redacted] Rev.00	バリデーション試験（ELISA、血漿）	NA	NA	ラット	否
[redacted] Rev.00	バリデーション試験（ELISA、血漿）	NA	NA	ウサギ	否
[redacted] Rev.00	バリデーション試験（ELISA、血漿）	NA	NA	サル	否
[redacted]	バリデーション試験（LC-MS/MS、血漿）	NA	NA	マウス	適
[redacted]	バリデーション試験（LC-MS/MS、血漿）	NA	NA	ラット	適
[redacted]	バリデーション試験（LC-MS/MS、血漿）	NA	NA	ラット	適
[redacted]	バリデーション試験（LC-MS/MS、血漿）	NA	NA	ウサギ、サル、ミニブタ	適
6852-178	測定法の比較	単回	皮下	マウス	適
6852-179	測定法の比較	単回	皮下	ラット	適
[redacted] Rev.00	バリデーション試験（ELISA、乳汁）	NA	NA	ラット	否
[redacted] Rev.00	バリデーション試験（ELISA、抗体）	NA	NA	ミニブタ	否
[redacted] Rev.00	バリデーション試験（ELISA、抗体）	NA	NA	ラット	否
[redacted] Rev.00	バリデーション試験（ELISA、抗体）	NA	NA	マウス、サル	否
[redacted]	バリデーション試験（電気化学発光法、抗体）	NA	NA	マウス	適
[redacted]	バリデーション試験（セルベースバイオアッセイ、抗体）	NA	NA	マウス	適

ELISA＝ 酵素免疫測定法；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；LC-MS/MS =液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計；NA＝ 該当なし

表 2.6.4- 2　　非臨床薬物動態試験一覧（TK 試験を含む）

試験番号	試験の種類	投与期間	投与経路／投与量	動物種	GLP（適/否）
吸収					
7203-107	PK	単回	皮下、静脈 1、25 mg/kg	マウス/CD-1	適
ALX0600-10101-R	PK	単回	皮下、静脈 0.1、1、3、10 mg/kg	ラット /Sprague-Dawley	否
800759	PK、比較試験	単回	皮下 1.5、15 mg/kg	ラット /Sprague-Dawley、 Wistar Han	適
7203-105	PK	単回	皮下、静脈 1、25 mg/kg	ウサギ/NZW	適
51170	PK	単回	皮下、静脈 0.5、12.5 mg/kg	ミニブタ /Gottingen（幼若）	適
7203-106	PK	単回	皮下、静脈 0.5、12.5 mg/kg	サル/Cynomolgus	適
88617	TK（反復投与）	14 日	皮下 10、20 mg/kg/day	マウス/CD-1	適
88730	TK（反復投与）	1 ヵ月	皮下 0.2、0.6、 2.0 mg/kg/day	マウス/CD-1	適
0470MN12. 001	TK（反復投与）	90 日	皮下 2、10、50 mg/kg/day	マウス/CD-1	適
7203-112	TK（反復投与）	26 週	皮下 2、10、25、 50 mg/kg/day	マウス/CD-1	適
8214171*	TK（反復投与）	104 週	皮下 1、3.5、 12.5 mg/kg/day	マウス/CD-1	適
02-2776	TK（反復投与）	14 日	皮下 10、25、 50 mg/kg/day	ラット /Sprague-Dawley	適
800869	TK（反復投与）	14 日	皮下 10、25、 50 mg/kg/day	ラット /Sprague-Dawley、 Wistar Han、 Fischer-344	適
7203-117	TK（胚・胎児発生試験）	妊娠 6~17 日	皮下 2、10、50 mg/kg/day	ラット /Sprague-Dawley	適
800069	TK（反復投与）	13 週	皮下 10、25、 50 mg/kg/day	ラット /Sprague-Dawley	適

表 2.6.4- 2　　非臨床薬物動態試験一覧（TK 試験を含む）（続き）

試験番号	試験の種類	投与期間	投与経路／投与量	動物種	GLP（適/否）
800070	TK（反復投与）	104 週	皮下 3、10、35 mg/kg/day	ラット/Wistar Han	適
[redacted]-487001	TK（胚・胎児発生試験）	妊娠 7～20 日	皮下 2、10、50 mg/kg/day	ウサギ/NZW	適
51153	TK（反復投与）	14 日	皮下 5、25 mg/kg/day	ミニブタ/ Gottingen（幼若）	適
66585*	TK（反復投与）	90 日	皮下 1、5、25 mg/kg/day	ミニブタ/ Gottingen（幼若）	適
88619	TK（反復投与）	14 日	皮下 10、20 mg/kg/day	サル/Cynomolgus	適
88729	TK（反復投与）	28 日	皮下 0.2、0.6、2.0 mg/kg/day	サル/Cynomolgus	適
7203-100	TK（反復投与）	13 週	皮下 1、5、25 mg/kg/day	サル/Cynomolgus	適
1368-100	TK（反復投与）	12 ヵ月	皮下 1、5、25 mg/kg/day	サル/Cynomolgus	適
分布					
8248957	組織内分布、代謝プロファイリング、排泄及び血液／血漿中濃度比	単回	皮下 8 mg/kg/day	ラット /Sprague-Dawley、Long-Evans	適
8248958	タンパク結合、血球移行	*In vitro*	25/50～10000 ng/mL	マウス/CD-1、ラット/Wistar Han、Sprague-Dawley、ウサギ/NZW、ミニブタ /Gottingen、サル/Cynomolgus、ヒト	適
7203-104	胎盤通過及び乳汁移行	妊娠 6～18 日反復、出産 12 日後単回	皮下 25 mg/kg/day	ラット /Sprague-Dawley、ウサギ/NZW	適

表 2.6.4- 2　　非臨床薬物動態試験一覧（TK 試験を含む）（続き）

試験番号	試験の種類	投与期間	投与経路／投与量	動物種	GLP（適/否）
ALX0600-10102-R	中枢移行	単回	皮下 3、10 mg/kg/day	ラット /Sprague-Dawley	否
代謝					
[redacted]-P10-007	代謝安定性	*In vitro*	10 µmol/L	ヒト	否
8248957	組織内分布、代謝プロファイリング、排泄及び血液／血漿中濃度比	単回	皮下 8 mg/kg/day	ラット /Sprague-Dawley	適
排泄					
8248957	組織内分布、代謝プロファイリング、排泄及び血液／血漿中濃度比	単回	皮下 8 mg/kg/day	ラット /Sprague-Dawley	適
薬物動態学的薬物相互作用					
PK0600-E-011	CYP 阻害	*In vitro*	200、 2000 ng/mL	ヒト	否
P10-001	CYP 阻害	*In vitro*	2000 ng/mL まで	ヒト	適
P10-002	CYP 誘導	*In vitro*	20、200、 2000 ng/mL	ヒト	適
P10-005	P-gp	*In vitro*	0.75 µmol/L まで	ヒト	否
V7674M-SHP633	OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2K-HEK 293、BCRP-MDCK	*In vitro*	1 µmol/L まで	ヒト、イヌ	否

BCRP = 乳がん耐性タンパク ; CD-1 = Swiss albino mouse strain ; GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 ; HEK = ヒト胎児由来腎臓 ; MDCK = イヌ腎臓尿細管上皮細胞 ; NZW = ニュージーランド白色 ; TK = トキシコキネティクス

*　LC-MS/MS 法で測定した試験番号 66585 及び試験番号 8214171 を除いて、血漿中濃度は ELISA で測定した。

[a]　単回投与の投与量の単位は“mg/kg”、反復投与の投与量の単位は“mg/kg/day”（1 日量）として記載した。

2　分析法

マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びサル血漿中テデュグルチド濃度は、ELISA 又は LC-MS/MS 法によるバリデートされた方法を用いて測定した。

LC-MS/MS 法で測定した幼若ミニブタ 90 日間反復投与毒性試験（試験番号 66585）及びマウスがん原性試験（試験番号 8214171）を除く全ての非臨床試験で、血漿中テデュグルチド濃度は ELISA で測定した。ELISA から LC-MS/MS 法に移行する際に、マウス及びラット血漿でクロスバリデーション試験を実施した。バリデーション試験では、主に真度、精度、選択性、感度、マトリックス効果、種々の条件下での安定性、試料前処理後の安定性を評価した。さらに、回収率、標準原液安定性及び希釈再現性も評価した。

2.1　非標識体

2.1.1　　血漿中テデュグルチド定量法（ELISA）

（試験番号[redacted] Rev.00、添付資料番号 4.2.2.1.1、評価資料）
（試験番号 43886、添付資料番号 4.2.2.1.2、評価資料）
（試験番号[redacted] Rev.00、添付資料番号 4.2.2.1.3、評価資料）
（試験番号[redacted] Rev.00、添付資料番号 4.2.2.1.4、評価資料）
（試験番号[redacted] Rev.00、添付資料番号 4.2.2.1.5、評価資料）
（試験番号[redacted] Rev.00、添付資料番号 4.2.2.1.6、評価資料）

マウス（試験番号[redacted] Rev.00 及び試験番号 43886）、ラット（試験番号[redacted] Rev.00）、ウサギ（試験番号[redacted] Rev.00）、ミニブタ（試験番号[redacted] Rev.00）及びサル（試験番号 43886 及び試験番号[redacted] Rev.00）の ELISA による血漿中テデュグルチド濃度定量法を確立し、バリデートした。本法では異なるペプチド配列を認識する 2 種類の抗体を用いた。一方の抗体は、天然型 GLP-2（GLP-2(1-33)）の N 末端（GLP-2(1-17)）を認識してペプチドを捕捉することができるもので、これをアッセイプレートに固定し、もう一方は、GLP-2 の C 末端（GLP-2(18-33)）を認識するビオチン化抗体で、これを溶液中に添加し、血漿中の未分解ペプチドを検出、定量した。テデュグルチドは、GLP-2 の近縁アナログ（1 アミノ酸置換）であることから、ELISA では GLP-2 との交差反応が生じる。本法での、マウス、ラット及びサル血漿中における GLP-2 などの内因性物質濃度は、平均値では検出限界値に近い濃度（0.5 ng/mL）であり、最高濃度は約 2 ng/mL であった。

血漿 0.1 mL を用いた場合の LLQ は、0.5 ng/mL（ラット、ウサギ、ミニブタ及びサル）又は 1.0 ng/mL（マウス）であった。日内及び日間精度、回収率及びマトリックス効果は、免疫学的アッセイ法の許容基準内（15%未満、ただし LLQ では 20%未満）、回収率は理論濃度の 75%～125%であった。

マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びサル血漿中テデュグルチドは−80°C で、それぞれ 6 ヵ月、6 ヵ月、3 ヵ月、3 ヵ月及び 18 ヵ月間安定であった。また、室温ではいずれの血漿中でも 2 時間まで安定であった。さらに、マウス及びウサギ血漿中では凍結／融解 4 サイクルまで、ラット及びミニブタ血漿中では 5 サイクルまで、サル血漿中では 6 サイクルまで安定であった。

2.1.2　血漿中テデュグルチド定量法（LC-MS/MS 法）

（試験番号[redacted]、添付資料番号 4.2.2.1.7、参考資料）
（試験番号[redacted]、添付資料番号 4.2.2.1.8、参考資料）
（試験番号[redacted]、添付資料番号 4.2.2.1.9、参考資料）
（試験番号[redacted]、添付資料番号 4.2.2.1.10、参考資料）

天然型 GLP-2(1-33)に対する選択性を高めることを目的に、LC-MS/MS 法を用いた血漿中テデュグルチド定量法を確立した。本法では血漿試料を除タンパク法により前処理し、内標準物質として $^{13}C_{18}$, $^{15}N_3$-テデュグルチドを使用した。

ラット血漿中定量法については、2 法のバリデーション試験を実施した。第 1 の試験（試験番号[redacted]）では、抗凝固剤にエチレンジアミン四酢酸三カリウム塩（K_3EDTA）、さらにフェニルメチルスルホニルフルオリド（PMSF）で処理したラット血漿を用いて、バリデーション試験を実施した。初期の PK/TK 試験では血漿中テデュグルチドの酵素分解を防ぐために、プロテアーゼ阻害剤として PMSF を添加していた。その後の検討で、ラット血漿中テデュグルチド濃度に PMSF 添加による効果がないことを確認した。そのため、第 2 のバリデーション試験（試験番号[redacted]）では、抗凝固剤として K_3EDTA を使用し、PMSF 処理は行わないラット血漿を用いてバリデーション試験を実施した。

また、同様の LC-MS/MS 法でウサギ、サル及びミニブタ血漿中テデュグルチド濃度定量法を確立し、バリデーション試験を実施した（試験番号[redacted]）。いずれの動物種でも、血漿 0.1 mL を用いた場合の LLQ は 1.00 ng/mL であった。本 LLQ は、非臨床動物種におけるテデュグルチドの PK 及び TK を評価するためには十分であった。

ラット血漿中テデュグルチドは−80°C で 23 日間、ウサギ、サル及びミニブタ血漿中では 2 ヵ月間まで安定であった。また、室温ではラット血漿中では 6 時間まで、ウサギ、サル及びミニブタ血漿中では 8 時間まで安定であった。

マウスがん原性試験での血漿中テデュグルチド濃度測定のため、マウス血漿中テデュグルチド濃度測定法を確立し、バリデーション試験を実施した（試験番号[redacted]）。本法では血漿 0.025 mL にアセトニトリル／水（30/70）を加えて希釈後、LC-MS/MS 法で測定した。マウスがん原性試験での TK 測定には、LLQ は 50 ng/mL で十分であると考えられた。マウス血漿中テデュグルチドは−80°C で 49 日間まで安定であった。

2.1.3　ELISA と LC-MS/MS 法との比較

（試験番号 6852-178、添付資料番号 4.2.2.1.11、評価資料）
（試験番号 6852-179、添付資料番号 4.2.2.1.12、評価資料）

マウス及びラットに単回皮下投与後の血漿試料を用いて、ELISA と LC-MS/MS 法のクロスバリデーション試験を実施した。同じ試料を LC-MS/MS 法と ELISA で測定し、これらの結果を統計的に比較した。すなわち、対数変換した濃度を、試料採取時点を固定効果、分析法、試料採取時点×分析法の交互作用及び被験動物を変量効果とした反復測定混合モデルにあてはめた。

マウス試料を用いた評価（n=29）では、投与 2 時間後の試料で LC-MS/MS 法で得られた濃度は ELISA で得られた濃度より 27%低かった。

ラット試料を用いた評価（n=30）では、検討したいずれの時点の試料でも、LC-MS/MS 法で得られた濃度は ELISA で得られた濃度より 16%～36%高いことが示された。また、これらの全ての測定時点で統計学的有意性が認められたことから、LC-MS/MS で得られたラット血漿中濃度は ELISA で求めた値よりも高いと考えられた。

2.1.4　乳汁中テデュグルチド定量法（ELISA）

（試験番号 [redacted] Rev. 00、添付資料番号 4.2.2.1.13、評価資料）

血漿中濃度測定のために確立／バリデートされた方法と同じ ELISA を用いて、ラット乳汁中テデュグルチド濃度定量法のバリデーション試験を実施した。本法での定量範囲は 0.400～400 ng/mL であった。乳汁試料 0.1 mL を用いた場合の LLQ は 1.56 ng/mL であった。ラット乳汁中テデュグルチドは、−20°C 及び−60°C～−80°C で 3 ヵ月間まで安定であった。また、室温で 2 時間以上安定であり、凍結／融解は少なくとも 4 サイクルまで安定であった。

2.1.5　血漿／血清中抗テデュグルチド抗体定量法（ELISA）

（試験番号 [redacted] Rev. 00、添付資料番号 4.2.2.1.14、評価資料）
（試験番号 [redacted] Rev. 00、添付資料番号 4.2.2.1.15、評価資料）
（試験番号 [redacted]、添付資料番号 4.2.2.1.16、評価資料）
（試験番号 [redacted]、添付資料番号 4.2.2.1.17、評価資料）

初期の試験では、バリデート済みの ELISA を用いて抗テデュグルチド抗体を測定した（試験番号 [redacted] Rev.00 及び試験番号 [redacted] Rev.00）。これらの方法では、96 ウェルプレートの表面に規定量のテデュグルチドを吸着させた後、アルカリホスファターゼ標識抗体を用いて血漿中テデュグルチドに特異的な抗体を検出した。発色基質であるパラニトロフェニルリン酸を添加し、波長 405 nm で測定した。抗体価は、規定されている換算吸光度（OD）（γで表す吸光度がブランク測定値の平均の約 2 倍）を生じる（血漿試料希釈系列の）最高希釈倍数と定義した。また、テデュグルチド投与前の試料の抗体価との差として、各試料の相対抗体価を算出した。

また、マウス血清中の中和抗体測定のため、2 法のバリデーションを実施した。スクリーニングに用いた半定量電気化学発光法では、抗テデュグルチド抗体をビオチン／ルテニル標識したテデュグルチドに結合させ、電気化学発光を用いて検出した（試験番号[redacted]）。抗テデュグルチド抗体セルベースバイオアッセイでは、ヒト 293-エプスタイン・バーウイルス由来核抗原タンパク質（EBNA）細胞株上の形質転換ラット GLP-2 受容体を介した GLP-2 刺激アデニル酸シクラーゼ活性に基づいて測定した（試験番号[redacted]）。本法では、テデュグルチドなどの GLP-2 ペプチドをはじめとする関連アナログが受容体に結合すると、細胞性 G タンパク（$G\alpha_s$）を刺激し、酵素であるアデニル酸シクラーゼが活性化される。活性化アデニル酸シクラーゼがアデノシン三リン酸（ATP）をサイクリックアデノシン一リン酸（AMP）に変換するため、これを細胞から抽出して定量した。本法では、サイクリック AMP が多いほど信号が低くなり、抗体を含む試料が発する信号は陰性対照より高くなる。

2.2　標識体

2.2.1　被験物質

テデュグルチドのグリシン部位を標識化した ^{14}C-テデュグルチドを非臨床 PK 試験の *in vivo* 試験で使用した。標識化合物の比放射活性及び放射化学的純度を表 2.6.4- 3 に示す。

表 2.6.4- 3　非臨床 PK 試験で使用した ^{14}C-テデュグルチドの比放射活性及び放射化学的純度

Lot Number	Specific activity	Chemical purity	Radiochemical purity	Study Number
CFQ41075	102 mCi/mmol	94.2%	97.2%	8248957 8248958

2.2.2　分析法

放射能濃度は、液体シンチレーションカウンター（LSC、[redacted]）で測定した。試料中のクエンチングは外部標準線源法により自動補正した。組織内放射能濃度は、定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA、[redacted]）で定量した。テデュグルチド及び代謝物は、逆相クロマトグラフィーで分離し、ラジオ検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法で同定した。

3　吸収

臨床投与経路として皮下投与を予定しているため、全ての単回及び反復 PK 試験並びに反復投与毒性試験は皮下投与で実施した。また、皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを算出するために単回静脈内投与も実施した。被験物質として、毒性試験で使用したテデュグルチドの凍結乾燥製剤を用いた。特に記載がない限り、いずれの試験も非絶食下で実施した。検討した動物種での単回投与後の PK パラメータを表 2.6.4- 4 に、絶対的バイオアベイラビリティを表 2.6.4- 5 に記載する。なお、反復投与試験（毒性試験を含む）は 1 日 2 回投与レジメンを用いて実施したため、単回投与データの表では用量を「mg/kg」で記載し、反復投与データの表では「mg/kg/day」、すなわち総 1 日量で表した。また、特に記載がない場合は、テデュグルチドの PK/TK パラメータの解析にはノンコンパートメント解析を用いた。

表 2.6.4- 4　　テデュグルチドを単回皮下及び静脈内投与後の PK パラメータ（平均値）

Study Report	Species	Rt	Dose (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)		T_{max} (hr)		AUC_{0-t} (μg·hr/mL)		AUC_{0-inf} (μg·hr/mL)		$t_{1/2}$ (hr)		CL (mL/hr/kg)		Vd_{β} (mL/kg)		V_{ss} (mL/kg)	
				M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
7203-107	Mouse	IV	1	11.0	7.60	0.08	0.08	3.52	2.27	3.52	2.27	0.39	0.41	284	441	159	262	67.8	85.5
	(CD-1)		25	271	207	0.08	0.08	89.5	63.7	89.5	63.7	0.92	1.1	279	392	371	628	62.9	67.5
		SC	1	2.83	2.16	0.33	0.33	2.91	1.91	2.91	1.92	0.37	0.42	-	-	-	-	-	-
			25	46.3	31.4	0.33	0.33	69.9	49.2	70.0	49.2	0.57	0.58	-	-	-	-	-	-
ALX0600-10101-R	Rat*	IV	0.1	-	-	-	-	-	-	0.24	-	0.37	-	419	-	-	-	101	-
	(SD)		1	-	-	-	-	-	-	1.54	2.17	0.67	0.72	666	464	-	-	191	137
			3	-	-	-	-	-	-	5.82	-	0.53	-	521	-	-	-	155	-
			10	-	-	-	-	-	-	24.0	-	0.60	-	435	-	-	-	125	-
		SC	1	0.66	-	0.7	-	-	-	1.30	-	0.89	-	-	-	-	-	-	-
800759	Rat (SD)	SC	15	5.48	5.15	0.5	0.25	12.8	8.46	12.8	8.47	0.64	0.67	-	-	-	-	-	-
	Rat (WH)	SC	1.5	0.663	0.751	0.5	0.5	0.768	0.691	0.769	0.692	0.41	0.36	-	-	-	-	-	-
	Rat (WH)	SC	15	5.38	5.81	0.5	0.5	7.88	7.41	7.88	7.41	0.67	0.61	-	-	-	-	-	-
7203-105	Rabbit	IV	1	6.50	5.86	0.08	0.08	1.95	1.92	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	(NZW)		25	164	174	0.08	0.08	53.5	57.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		SC	1	1.17	0.738	0.5	0.5	1.82	1.53	-	1.53	-	0.87	-	-	-	-	-	-
			25	9.06	8.57	1	1	44.5	56.9	44.5	56.9	1.6	1.7	-	-	-	-	-	-

表 2.6.4- 4 テデュグルチドを単回皮下及び静脈内投与後の PK パラメータ（平均値）（続き）

Study Report	Species	Rt	Dose (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)		T_{max} (hr)		AUC_{0-t} (μg·hr/mL)		AUC_{0-inf} (μg·hr/mL)		$t_{1/2}$ (hr)		CL (mL/hr/kg)		Vd_{β} (mL/kg)		V_{ss} (mL/kg)	
				M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
51170	Juvenile	IV	1[a]	2.00	1.78	0.3	0.3	1.70	1.44	1.86	1.45	0.81	0.90	584	744	692	996	264	275
	Minipig		25[a]	51.6	50.0	0.3	0.3	44.3	42.6	44.3	42.6	0.96	0.92	604	616	828	810	244	237
	(Gottingen)	SC	1[a]	0.639	0.640	0.8	0.8	1.38	1.16	1.38	1.16	0.80	0.83	-	-	-	-	-	-
			25[a]	9.44	7.96	0.9	1.6	33.3	32.5	34.7	35.5	1.59	1.97	-	-	-	-	-	-
7203-106	Monkey	IV	0.5	7.11	6.36	0.08	0.08	3.18	3.16	3.18	3.16	1.1	1.1	164	163	252	269	82.6	86.4
	(Cynomolgus)		12.5	157	139	0.08	0.08	64.1	62.7	64.1	62.8	3.1	2.8	217	208	978	829	94.1	121
		SC	0.5	0.754	0.814	0.83	1.3	2.45	2.65	2.47	2.66	1.4	1.3	-	-	-	-	-	-
			12.5	12.9	9.26	2.7	2.7	75.3	50.4	75.3	50.4	1.9	1.9	-	-	-	-	-	-

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve to infinity; CD-1 = Swiss albino mouse strain; C_{max} = maximum observed concentration; CL= clearance; F = female; hr = hour; IV = intravenous; M = male; NZW = New Zealand White; Rt = route of administration; SC = subcutaneous; SD = Sprague-Dawley; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum concentration; Vd_{β} = volume of distribution during the terminal phase after single dose; V_{ss} = volume of distribution at steady-state after multiple dose; WH = Wistar-Han
(-) = not determined
a Doses are mg/kg/day; values represent data following the first daily dose.
* = fasted animals
Source: Study 7203-107, page 13; Study ALX0600-10101-R, pages iv-vi; Study 800759, page 70; Study 7203-105, page 12; Study 51170, pages 68-69; Study 7203-106, page 19

表 2.6.4- 5　　テデュグルチドを単回皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティ

Species	Dose (mg/kg)	AUC_{0-t} (μg·hr/mL) [a] Males SC	Males IV	Females SC	Females IV	Absolute Bioavailability (%) [b] Males	Females
Mouse	1	2.91	3.52	1.91	2.27	82.8	84.4
	25	69.9	89.5	49.2	63.7	78.2	77.2
Rat	1	1.30	1.54	NA	2.17	84.4	NA
Rabbit	1	1.82	1.95	1.53	1.92	93.4	79.9
	25	44.5	53.5	56.9	57.3	83.3	99.3
Minipig	1[c]	1.38	1.70	1.16	1.44	81.0	80.6
	25[c]	33.3	44.3	32.5	42.6	75.2	76.2
Monkey	0.5	2.45	3.18	2.65	3.16	77.2	83.9
	12.5	75.3	64.1	50.4	62.7	(>100)	83.3

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve to the last quantifiable concentration; IV = intravenous; NA = not applicable; SC = subcutaneous

[a] AUC_{0-inf} for the rat, since blood was collected up to 8 hr after the subcutaneous dose, but only up to 3 hr for the intravenous dose.

[b] Bioavailability values were calculated from the data in the respective reports using corresponding dose-matched subcutaneous/intravenous AUC values and may be slightly different from bioavailability values given in the individual report where a single dose-normalized intravenous AUC value was used.

[c] Doses are mg/kg/day; values represent data following the first daily dose.

Source: Study 7203-107, page 13; Study ALX0600-10101-R, pages iv-vi; Study 7203-105, page 12; Study 51170, pages 68-69; Study 7203-106, page 19

3.1　単回投与

3.1.1　　マウス

（試験番号 7203-107、添付資料番号 4.2.2.2.1、評価資料）

CD-1 マウス（雌雄各 5 匹／時点、投与時体重：22.6～43.3 g、週齢：7 週齢）にテデュグルチドを 1 及び 25 mg/kg で単回静脈内又は皮下投与した。投与容量は 5 mL/kg とした。投与前並びに投与 0.083、0.167、0.333、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後に採血し、血漿試料を得た。採取血液に PMSF を添加した。血漿中テデュグルチド濃度を ELISA にて測定した。平均血漿中濃度から算出した PK パラメータを表 2.6.4- 4 及び 2.6.5.3A 項に示す。

静脈内投与後、血漿中テデュグルチド濃度は速やかに消失し、$t_{1/2}$ は 1 mg/kg 投与の雌雄で 0.41 時間及び 0.39 時間、25 mg/kg 投与の雌雄で 1.11 時間及び 0.92 時間であった。CL は GFR に近似し（Davies et al, 1993）、投与量増加に伴う顕著な変化はみられなかった。いずれの投与量でも、雌より雄の AUC がわずかに高く、CL は若干低かった。

皮下投与後のテデュグルチドは全身循環に速やかに吸収され（最高濃度到達時間［T_{max}］= 0.33 時間）、その後、速やかに消失した。AUC には線形性がみられたが、C_{max} は投与量の増加比を若干下回った。いずれの投与量でも、C_{max} 及び AUC は雌より雄で高かった。$t_{1/2}$ は 1 mg/kg 投与の雌雄で 0.42 時間及び 0.37 時間、25 mg/kg 投与の雌雄で 0.58 時間及び 0.57 時間で静脈内投与と同程度の値を示し、性差もみられなかった。

テデュグルチドを皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 77%～84%（平均値は 81%）で、性差及び用量依存性はみられなかった（表 2.6.4- 5）。

3.1.2　　ラット

（試験番号 ALX0600-10101-R、添付資料番号 4.2.2.2.2、評価資料）

（試験番号 800759、添付資料番号 4.2.2.2.3、評価資料）

Sprague-Dawley ラット（雌雄各 5 匹／時点、投与時体重：雄 270～310 g、雌 244～265 g）に絶食下でテデュグルチドを 0.1（雄）、1（雌雄）及び 3（雄）及び 10（雄） mg/kg で単回静脈内投与又は 1 mg/kg で皮下投与（雄）した（試験番号 ALX0600-10101-R）。投与容量は 1 mL/kg とした。静脈内投与では投与前並びに投与 2.5、5、10、30 及び 45 分、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5 及び 3 時間後に採血し、血漿試料を得た。皮下投与では投与前並びに投与 5、15 及び 30 分後に、さらに 30 分間隔で 8 時間まで採血し、血漿試料を得た。採取血液に PMSF を添加した。血漿中テデュグルチド濃度を ELISA にて測定した。平均血漿中濃度から算出した PK パラメータを表 2.6.4- 4 及び 2.6.5.3B 項に示す。

雄にテデュグルチドを単回静脈内投与後の AUC は線形性を示した。1～10 mg/kg 投与時の $t_{1/2}$ は投与量に依存せず、0.53～0.67 時間であった。0.1 mg/kg 投与では消失相に到達する前に LLQ 未満となったため、$t_{1/2}$ が 0.37 時間と短かった。1 mg/kg で静脈内投与後の PK パラメータに性差はみられなかった。

雄にテデュグルチドを 1 mg/kg で皮下投与したときの血漿中テデュグルチドは、投与 0.7 時間後に C_{max} 0.66 µg/mL に達した。雌に 1mg/kg で静脈内投与したときの PK は雄と同様であった。無限時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）から算出した 1 mg/kg 皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 84%であった（表 2.6.4- 5）。

がん原性試験に用いるラット系統を選択するために、テデュグルチド皮下投与後の PK に対するラットの系統差を検討した（試験番号 800759）。

Sprague-Dawley ラット（雌雄各 3 匹／時点、投与時体重：雄 221～244 g、雌 160～185 g、週齢：7 週齢）にテデュグルチドを 15 mg/kg で単回皮下投与した。また、Wistar Han ラット（雌雄各 3 匹／時点、投与時体重：雄 126～144 g、雌 95～111 g、週齢：6 週齢）にテデュグルチドを 1.5 及び 15 mg/kg で単回皮下投与した。投与容量は 1.25 mL/kg とした。投与前並びに投与 0.25、0.5、1、2、4 及び 8 時間後に採血し、血漿試料を得た。採取血液には PMSF を添加した。血漿中テデュグルチド濃度を ELISA にて測定した。PK パラメータを 2.6.5.3C 項に示す。

Sprague-Dawley 及び Wistar Han ラットにテデュグルチドを 15 mg/kg で皮下投与後の PK に系統差は認められなかった。すなわち、いずれの系統でも T_{max} は早く（0.25～0.5 時間）、C_{max} 及び AUC は同程度で、消失は速やかであった（$t_{1/2}$ = 0.61～0.67 時間）。この結果、Sprague-Dawley ラットと Wistar Han ラットにテデュグルチド皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティ及びPKに差がないと考えられたことから、その後の試験にいずれの系統も用いることが可能と結論づけられた。

3.1.3　ウサギ

（試験番号 7203-105、添付資料番号 4.2.2.2.4、評価資料）

NZW ウサギ（雌雄各 3 匹／時点、投与時体重：雄 2.28～2.55 kg、雌 2.26～2.51 kg）にテデュグルチドを 1 及び 25 mg/kg で単回静脈内又は皮下投与した。投与容量は 1.25 mL/kg とした。投与前並びに投与 0.083、0.167、0.333、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後に採血し、血漿試料を得た。採取血液に PMSF を添加した。血漿中テデュグルチド濃度を ELISA にて測定した。PK パラメータを表 2.6.4- 4 及び 2.6.5.3D 項に示す。

静脈内投与後の血漿中テデュグルチドは速やかに消失し、投与 8～24 時間以内にバックグラウンドレベルとなった。また、皮下投与後のテデュグルチドは速やかに全身循環に移行し、T_{max} は 0.50～1 時間であった。C_{max}、$t_{1/2}$ 及び AUC に顕著な性差はみられなかった。AUC は概ね線形性を示したが、C_{max} の増加は投与量の増加比を下回った。最終測定可能時点までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）から算出したテデュグルチド皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは高く、80%～99%であった（表 2.6.4- 5）。なお、血漿中テデュグルチド濃度は LLQ（0.5 ng/mL）付近であり、明らかな消失相を確認できなかったことから、静脈内投与後の $t_{1/2}$ を算出できなかった。皮下投与後の $t_{1/2}$ は 0.9～1.7 時間であった。

3.1.4　　幼若ミニブタ

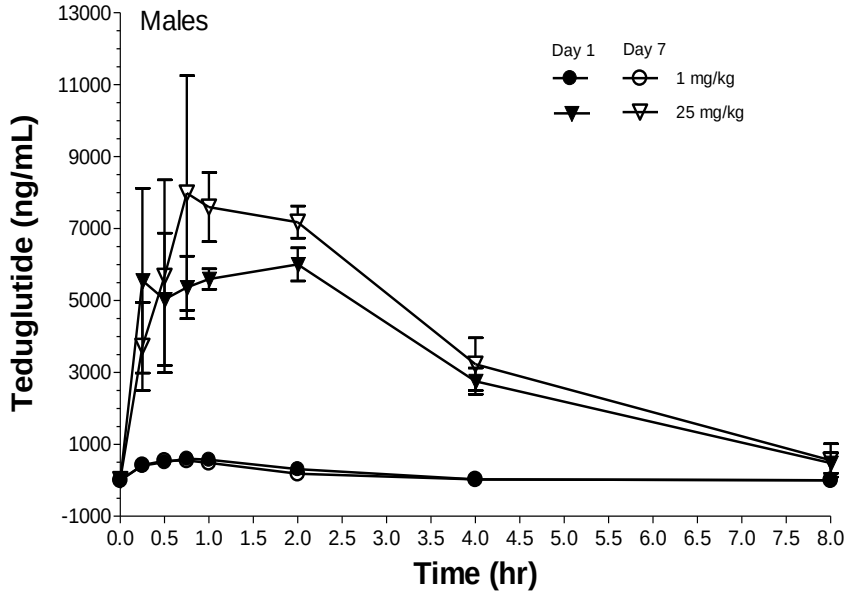
（試験番号 51170、添付資料番号 4.2.2.2.5、評価資料）

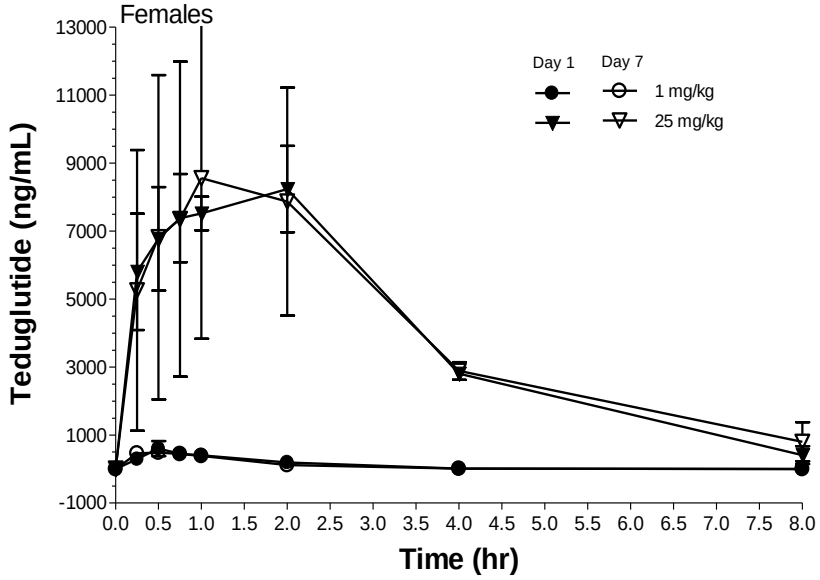
ミニブタでの毒性試験をサポートするため、幼若ミニブタにテデュグルチドを静脈内及び皮下投与後の PK 試験を実施した。本試験はクロスオーバーデザインで実施した。幼若 Gottingen ミニブタ（雌雄各 3 匹／時点、投与時体重：雄 3.8～6.3 kg、雌 3.4～5.4 kg）にテデュグルチドを 1 及び 25 mg/kg/day で 1 日 2 回（投与間隔は 8 時間）投与した。各投与期ともに、1 日目から 6 日目及び 15 日目から 20 日目は 1 日 2 回投与、7 日目及び 21 日目は 1 回投与（0.5 及び 12.5 mg/kg）とした。投与容量は 0.625 mL/kg/dose とした。各投与期の間に 1 週間の休薬期間を設けた。投与 1、7、15 及び 21 日の投与 0（投与前）、0.25、0.5、0.75、1、2、4 及び 8 時間後に採血し、血漿試料を得た。採取血液に PMSF を添加した。血漿中テデュグルチド濃度を ELISA にて測定した。PK パラメータを 2.6.5.3E 項に示す。また、ミニブタにテデュグルチドを単回及び反復皮下投与後の血漿中濃度推移を図 2.6.4- 1 に示す。

単回皮下投与後のテデュグルチドは速やかに全身循環に移行し、T_{max} は 0.83～1.63 時間（平均値）であった。その後、$t_{1/2}$ は 0.8～2.0 時間（平均値）で速やかに消失した。いずれの投与経路でも AUC はほぼ線形性を示した。また、いずれの PK パラメータにも顕著な性差はみられなかった。ミニブタにおけるテデュグルチド皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 75%～81%であった（表 2.6.4- 5）。

反復静脈内及び皮下投与後のテデュグルチドの PK パラメータは単回投与後（投与 1 日目）の PK パラメータと類似していた。すなわち、反復静脈内投与後の $t_{1/2}$（0.86～1.55 時間、平均値）、CL（626～822 mL/hr/kg、平均値）及び V_{ss}（228～286 mL/kg、平均値）は単回静脈内投与後と同程度であった。また、1 日 2 回 6 日間の反復皮下投与後、テデュグルチドは速やかに全身循環に移行し（T_{max} = 0.67～1.6 時間）、速やかに消失した（$t_{1/2}$ = 0.85～1.8 時間）。さらに、両投与経路で反復投与した場合の AUC 及び C_{max} はほぼ線形性を示し、単回投与（投与 1 日目）後の PK パラメータとの差がみられなかったことから、反復投与による蓄積性はないと考えられた。

図 2.6.4- 1　　雌雄幼若ミニブタにテデュグルチドを単回及び 6 日間反復皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移





hr = hour
Source: Study 51170 Addemdum C, redrafted from pages 80, 81, 84 to 91 (n=6 for both doses, Mean±standard deviation).

3.1.5　サル

（試験番号 7203-106、添付資料番号 4.2.2.2.6、評価資料）

カニクイザルに単回静脈内又は皮下投与後のテデュグルチドの PK 及び絶対的バイオアベイラビリティを検討した。本試験はクロスオーバーデザインで実施した。カニクイザル（雌雄各 2 匹／時点、投与時体重：雄 2.1～3.2 kg、雌 2.1～2.4 kg）にテデュグルチドを 0.5 及び 12.5 mg/kg で、

単回静脈内又は皮下投与した。各投与期の間に 3 日間の休薬期間を設けた。0.5 mg/kg 投与群と 12.5 mg/kg 投与群は別の動物で実施した。投与前、0.083、0.167、0.33、0.5、1、2、3、4、8 及び 24 時間後に採血し、血漿試料を得た。採取血液に PMSF を添加した。血漿中テデュグルチド濃度を ELISA にて測定した。PK パラメータを表 2.6.4- 4 及び 2.6.5.3F 項に示す。

静脈内投与後の血漿中テデュグルチドは速やかに消失した。0.5 mg/kg 投与後の $t_{1/2}$（1.1 時間）、CL（163～164 mL/hr/kg）及び V_{ss}（83～86 mL/kg）（いずれも平均値）は、12.5 mg/kg 投与後の値（$t_{1/2}$ = 2.8～3.1 時間、CL = 208～217 mL/hr/kg、V_{ss} = 94～121 mL/kg）よりわずかに低かった。AUC は投与量の増加比を若干下回ったが、いずれの投与量でも PK パラメータに顕著な性差はみられなかった。

皮下投与後の血漿中テデュグルチドは速やかに全身循環に移行した。T_{max} に性差はみられず、雌雄平均の T_{max} は 0.5 mg/kg 投与で 1.0 時間、12.5 mg/kg 投与で 2.7 時間であった。AUC はほぼ線形性を示したが、C_{max} の増加は投与量の増加比をやや下回った。皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは雌雄ともに高く、0.5 mg/kg 投与での絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 81%であった（表 2.6.4- 5）。絶対的バイオアベイラビリティにも顕著な性差はなかった。雄に 12.5 mg/kg を投与した場合に絶対的バイオアベイラビリティが 100%を超える異常値が認められたが、これは血漿中テデュグルチド濃度のばらつきが大きかったためと考えられる。

3.2　反復投与

3.2.1　　マウス

（試験番号 88617、添付資料番号 4.2.3.2.1、評価資料）
（試験番号 88730、添付資料番号 4.2.3.2.2、評価資料）
（試験番号 0470MN12.001、添付資料番号 4.2.3.2.3、評価資料）
（試験番号 7203-112、添付資料番号 4.2.3.2.4、評価資料）
（試験番号 8214171、添付資料番号 4.2.3.4.1.1、評価資料）

マウス反復投与毒性試験及びがん原性試験において TK を評価した。反復投与毒性試験では約 8 時間間隔で 1 日 2 回テデュグルチドを皮下投与した。マウスがん原性試験では 1 日 1 回投与とした。いずれの試験でも眼窩静脈叢から PMSF 添加試験管に血液を採取し、血漿中テデュグルチド濃度は ELISA にて測定した。また、マウスがん原性試験では、サテライト群の CD-1 マウスに 1 日 1 回テデュグルチドを皮下投与し、血漿中テデュグルチド濃度は LC-MS/MS 法で測定した。各試験の詳細を以下に示す。

1. 14 日間反復投与試験（試験番号 88617）: CD-1 マウス（雄 3 匹／時点、体重 : 22.3～27.6 g、日齢 : 40±1 日齢）にテデュグルチドを 10 及び 20 mg/kg/day（投与容量 : 10 mg/kg/day は 20 mL/kg/dose、20 mg/kg/day は 40 mL/kg/dose）で投与し、投与 1 日目及び 14 日目の朝の投与前並びに投与 5、10、15、30、45、60 及び 90 分後に採血した。
2. 28 日間反復投与試験（試験番号 88730）: CD-1 マウス（雌雄各 3 匹／時点、体重 : 雄 23.5～41.6 g、雌 19.3～25.5 g、日齢 : 31±1 日齢）にテデュグルチドを 0.2、0.6 及び 2.0 mg/kg/day

（投与容量：10 mL/kg/dose）で投与し、投与 1 日目及び 28 日目の朝の投与 15、30、45、60、90、120 及び 150 分後に採血した。

3. 90 日間反復投与試験（試験番号 0470MN12.001）：CD-1 マウス（雌雄各 3 匹／時点、体重：雄 23～25 g、雌 17～26 g、週齢：6～7 週齢）にテデュグルチドを 2、10 及び 50 mg/kg/day（投与容量：5 mL/kg/dose）で投与し、投与 1 日目の朝の投与前並びに投与 0.25、0.5、1、2、4、8（2 回目投与前）8.25、8.5、9、10、12 及び 16 時間後に採血した。また、投与 30 日及び 90 日目の 1 回目投与の投与前並びに投与 0.25、0.5、1、2、4 及び 8 時間後に採血した。また、投与 120 日目にも採血した。
4. 6 ヵ月間反復投与試験（試験番号 7203-112）：CD-1 マウス（雌雄各 3 匹／時点、体重：雄 26.1～39.7 g、雌 20.0～30.2 g、日齢：41～48 日齢）にテデュグルチドを 2、10 及び 50 mg/kg/day（投与容量：1.25 mL/kg/dose）で投与し、投与 1 日目及び 26 週目の朝の投与前並びに投与 0.25、0.5、1、2、4 及び 8 時間後に採血した。なお、高用量は最初 25 mg/kg/day であったが、14 日目又は 15 日目に 50 mg/kg/day に増量した。
5. がん原性試験（試験番号 8214171）：CD-1 マウス（雌雄各 4 匹／時点、体重：雄 23.9～36.4 g、雌 16.2～30.9 g、週齢：5～6 週齢）にテデュグルチドを 1、3.5 及び 12.5 mg/kg/day（投与容量：1.25 mL/kg/dose）で投与し、投与 3 週目（21 日目）及び 52 週目（364 日目）の投与前並びに投与 0.25、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後に採血した。

TK パラメータを表 2.6.4- 6 に、単回投与及び反復投与（投与 28 日目）後の代表的な血漿中濃度推移を図 2.6.4- 2 に示す。

いずれの試験でも、テデュグルチドは速やかに吸収され、投与 1 時間後以内に C_{max} に達した。投与量と曝露量との間には強い相関が認められ、AUC は雌雄の平均値がほぼ線形性を示した。単回投与（投与 1 日目）及び反復投与ともに、14 日間、28 日間及び 90 日間反復投与試験では $t_{1/2}$ は 0.3～0.8 時間であり、明らかな蓄積性はみられなかったが、6 ヵ月反復投与試験では、2 mg/kg/day 投与群の投与 26 週目の $t_{1/2}$ が若干延長し（26 週目で 0.9～2.4 時間、投与 1 日目で 0.3～0.6 時間）、AUC も投与 1 日目の 2～3 倍を示した。なお、高用量群では投与 14/15 日目に投与量を 25 mg/kg/day から 50 mg/kg/day に増加したことから蓄積性の評価は実施しなかった。テデュグルチドを 1 日 1 回皮下投与したがん原性試験での 52 週目の AUC は、投与 3 週目と比較して、わずかに高いのみであった（最大で 38%、ただし、曝露量の高かった雌マウス 1 例を含む 1 mg/kg/day 雌グループを除く）。

90 日間反復投与試験での投与 1 日目の 2 回目投与後の C_{max} は 1 回目投与後よりも若干低かったが、AUC については 1 回目及び 2 回目投与でいずれの投与量でも差がなかった。この結果から、合計曝露量は、投与回数によらないことが示唆された。2 回目投与前の濃度は、LLQ 付近であった。曝露量は雌よりも雄で高い傾向がみられたが、その差は 2 倍未満であった。

以上から、マウスへのテデュグルチドの単回皮下投与及び 1 日 2 回反復投与ともに、テデュグルチドは速やかに吸収された後、消失し、反復投与による蓄積傾向はみられなかった。AUC は概ね線形性を示し、曝露量は雄で若干高いもののその差は 2 倍未満であり、1 回目投与でも 2 回目投与でも差がなかった。マウスでの抗原性の結果については 2.6.6.9.1 項に記載する。

表 2.6.4- 6　　マウスにテデュグルチドを単回及び反復皮下投与後の PK パラメータ（平均値）

Study Report	Dose/day[a] (mg/kg)	Day	C_{max} (μg/mL)		T_{max} (hr)		AUC_{0-t}[1)] (μg·hr/mL)	
			M	F	M	F	M	F
88617[b] 14-day Toxicology Study	10	1	4.80	NA	0.50	NA	4.28	NA
		14	5.70	NA	0.75	NA	5.10	NA
	20	1	7.54	NA	0.75	NA	7.95	NA
		14	9.12	NA	0.50	NA	9.27	NA
88730 28-day Toxicology Study	0.2	1	0.110	0.0877	0.75	0.50	0.122	0.0907
		28**	0.134	0.0870	0.50	0.50	0.113	0.0829
	0.6	1	0.390	0.248	0.50	0.75	0.375	0.289
		28**	0.445	0.406	0.50	0.50	0.471	0.403
	2	1	1.11	0.965	0.75	0.50	1.48	0.991
		28**	1.88	1.56	0.50	0.75	1.88	1.47
0470MN12.001 90-day Toxicology Study	2	1 [d]	2.96	2.28	0.25	0.25	2.65	1.72
		1 [e]	1.68	2.06	0.50	0.25	1.95	2.30
		30	3.10	3.10	0.50	0.25	2.80	1.84
		90	2.39	2.12	0.50	0.25	3.80	3.26
	10	1 [d]	12.1	13.2	0.25	0.25	11.4	10.8
		1 [e]	8.79	8.57	0.50	0.25	13.4	14.5
		30	11.5	8.64	0.50	0.50	13.6	10.4
		90	15.2	8.05	0.50	0.50	18.5	11.8
	50	1 [d]	53.7	43.8	0.50	0.50	56.9	46.0
		1 [e]	39.8	29.5	0.25	0.50	61.1	41.3
		30	47.2	30.8	0.50	0.25	65.5	42.7
		90	34.5	32.2	0.50	0.25	77.1	41.9
7203-112 6-month Toxicology Study	2	1	3.53	2.51	0.25	0.25	2.58	1.39
		26 *	4.34	2.14	0.50	1.0	5.13	5.21
	10	1	10.9	10.3	0.25	0.25	12.2	9.11
		26 *	13.5	5.43	0.50	0.25	22.4	12.6
	25	1	23.6	17.3	0.50	0.25	34.2	22.2
	50 [c]	26 *	42.0	24.6	0.50	1.0	84.5	58.4

表 2.6.4-6 マウスにテデュグルチドを単回及び反復皮下投与後の PK パラメータ（平均値）（続き）

Study Report	Dose/day [a] (mg/kg)	Day	C_{max} (μg/mL)		T_{max} (hr)		AUC_{0-t} [1)] (μg·hr/mL)	
			M	F	M	F	M	F
8214171 Carcinogenicity Study	1	3*	3.94	1.68	0.25	0.25	1.81	1.53
		52*	2.38	2.44	0.50	0.50	2.91	3.80
	3.5	3*	9.69	3.96	0.50	0.50	9.47	5.65
		52*	5.70	4.24	0.50	0.25	10.6	7.04
	12.5	3*	29.4	16.0	0.50	0.50	36.0	23.6
		52*	17.7	12.0	1.0	0.50	43.6	28.8

1) AUC_{0-8} for Study 0470MN12.001

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; hr = hour; M = male; NA = not applicable; T_{max} = time to maximum concentration

* = week

** = AUC_{15-t} reported

[a] Administered by subcutaneous injection with total daily dose administered bid.

[b] Study conducted only in male mice.

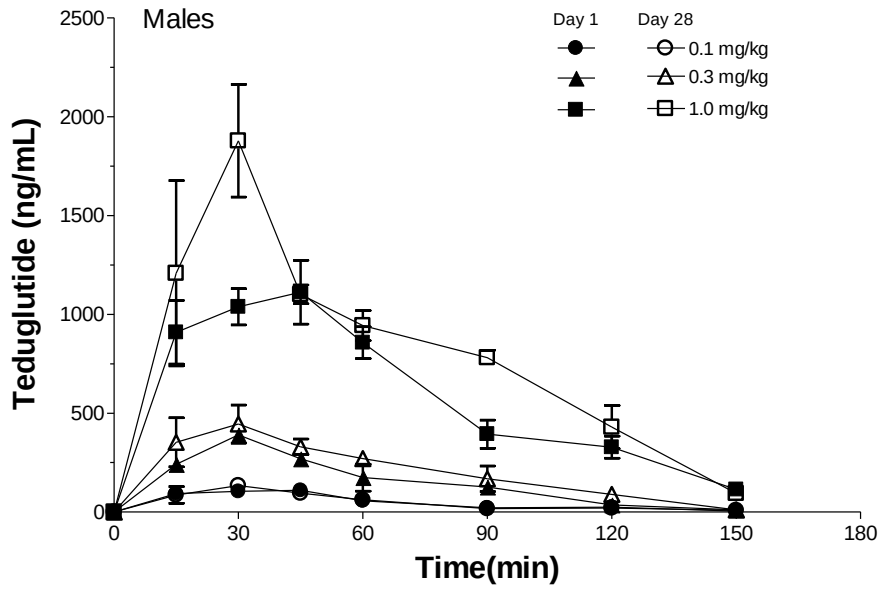
[c] Dose was increased from 25 to 50 mg/kg/day on Day 14 or 15.

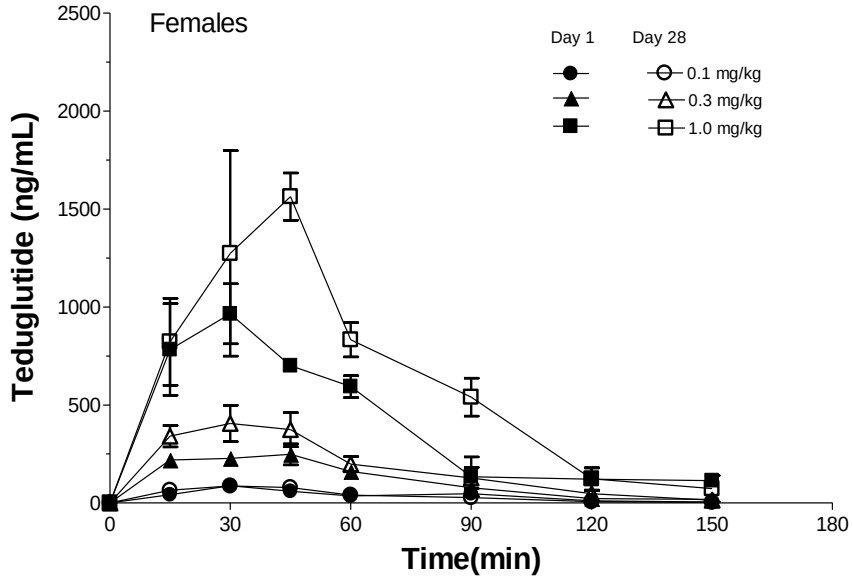
[d] Morning dose on Day 1; AUC_{0-8} reported.

[e] Second dose on Day 1; AUC_{0-8} reported.

Source: Study 88617, Memo to Study File, page 2; Study 88730, Appendix 18, pages I18-I19; Study 0470MN12.001, Appendix IV- Toxicokinetic and Antibody Evaluations, Final PK Report [redacted] 7203-103, page 8; Study 7203-112, page 18; Study 8214171, Final Report, page 5073

図 2.6.4- 2　　雌雄マウスにテデュグルチドを単回及び反復投与後の血漿中濃度推移 [a]





min = minutes

[a] Doses were administered bid; total daily doses were 0.2, 0.6 and 2.0 mg/kg/day; values obtained following the first dose given at each respective day.

Source: Study 88730, redrafted from pages I21-I24, Mean±standard deviation

3.2.2　　ラット

（試験番号 02-2776、添付資料番号 4.2.3.2.5、評価資料）

（試験番号 800869、添付資料番号 4.2.3.2.6、評価資料）

（試験番号 7203-117、添付資料番号 4.2.3.5.2.1、評価資料）

（試験番号 800069、添付資料番号 4.2.3.2.7、評価資料）
（試験番号 800070、添付資料番号 4.2.3.4.1.2、評価資料）

ラット反復投与毒性試験 5 試験において TK を評価した。各試験ともに約 8 時間間隔で 1 日 2 回テデュグルチドを皮下投与した。いずれの試験でも PMSF 添加試験管に血液を採取し、血漿中テデュグルチド濃度を ELISA にて測定した。各試験の詳細を以下に示す。

1. 14 日間反復投与試験（試験番号 02-2776）：Sprague-Dawley ラット（雌雄各 3 匹／時点、体重：雄 196～273 g、雌 168～204 g、週齢：7 週齢）にテデュグルチドを 10、25 及び 50 mg/kg/day（投与容量：1.25 mL/kg/dose）で投与し、投与 1 日目及び 14 日目の朝の投与 0.25、0.5、1、2、4 及び 8 時間後に採血した。
2. 14 日間比較毒性試験（試験番号 800869）：Sprague-Dawley ラット、Wistar Han ラット及び Fisher-344 ラット（いずれも雌雄 3 匹／時点、3 系統の平均体重：雄 67～145g、雌 72～125 g）にテデュグルチドを 10、25 及び 50 mg/kg/day（投与容量：1.25 mL/kg/dose）で投与し、投与 1 日目及び 14 日目の朝の投与前及び投与 0.25、0.5、1、2、4 及び 8 時間後に採血した。
3. 胚・胎児発生毒性試験（試験番号 7203-117）：妊娠 Sprague-Dawley ラット（雌 3 匹／時点、体重：222～296 g）にテデュグルチドを 2、10 及び 50 mg/kg/day（投与容量：1.25 mL/kg/dose）で妊娠日齢（GD）6～17 に投与し、GD 6 及び GD 17 の朝の投与前並びに投与 0.25、0.5、1、2、4 及び 8 時間後に採血した。
4. 13 週間反復投与試験（試験番号 800069）：Sprague-Dawley ラット（雌雄各 3 匹／時点、体重：雄 167～195 g、雌 132～155 g、週齢：6 週齢）にテデュグルチドを 10、25 及び 50 mg/kg/day（投与容量：　1.25 mL/kg/dose）で投与し、投与 1 週（投与 1 日目）、4 週及び 13 週目の朝の投与 0.25、0.5、1、2、4、8 及び 24（13 週目のみ）時間後に採血した。本試験はがん原性試験の用量設定試験であった。
5. 2 年間がん原性試験（試験番号 800070）：Wistar Han ラット（雌雄各 3 匹／時点、体重：雄 132～176 g、雌 103～135 g、週齢：6 週齢）にテデュグルチドを 3、10 及び 35 mg/kg/day（投与容量：1.25～1.75 mL/kg/dose）で投与し、投与 28 日目、投与 13 週、26 週及び 52 週目の朝の投与 0.25、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後に採血した。投与 8 及び 24 時間後の試料は投与直前に採血し、投与前試料のサロゲートとした。

上記 5 試験の TK パラメータを表 2.6.4- 7 に示す。

いずれの試験でも、テデュグルチドは速やかに吸収され、皮下投与後 1 時間以内に最高濃度に達した。マウスと同様に、投与量と曝露量との間に強い相関が認められた。特に AUC の雌雄の平均値は線形性を示した。単回投与でも反復投与でも、$t_{1/2}$ は約 1 時間であった。反復投与による血漿中テデュグルチド濃度の明らかな蓄積はなかった。がん原性試験の投与 26 週目における代表的な血漿中濃度推移（図 2.6.4- 3）は、いずれの投与量でも同様であり、投与量と血漿中濃度との間に強い相関が認められた。雄ラットの $AUC_{0\text{-}t}$ は雌よりも高い傾向を示したが、その差は小さいと考えられた。

13 週間反復投与毒性試験で実施した抗テデュグルチド抗体測定において、抗体は検出されなかった。

以上をまとめると、ラットにテデュグルチドを単回及び 1 日 2 回反復皮下投与したとき、テデュグルチドは速やかに吸収され、消失した。反復投与による蓄積性はみられなかった。AUC は概ね線形性を示し、雄で雌よりも若干高かった。また、Wistar Han ラット及び Fisher-344 ラットのテデュグルチド投与後の曝露量は Sprague-Dawley ラットと差がなかったことから、ラットの系統差はないと考えられた。ラットにおいて抗テデュグルチド抗体は検出されなかった。ラットでの抗原性に関する詳しい考察は 2.6.6.9.1 項に記載する。

表 2.6.4- 7　　ラットにテデュグルチドを単回及び反復皮下投与後の TK パラメータ（平均値）

Study Report	Dose/day (mg/kg)	Day[a]	C_{max} (μg/mL)		T_{max} (hr)		AUC_{0-t}[b] (μg･hr/mL)	
			M	F	M	F	M	F
02-2776	10	1	2.38	2.76	1.0	0.50	5.53	4.62
14-day Toxicology Study in Sprague-Dawley Rats		14	3.20	3.31	1.0	0.50	8.22	6.02
	25	1	6.43	5.45	1.0	1.0	15.6	13.4
		14	6.46	6.25	0.50	0.25	23.8	20.2
	50	1	9.33	11.1	1.0	1.0	29.7	28.9
		14	13.5	11.7	2.0	1.0	53.4	43.9
800869	50 (SD)	1	8.08	9.67	1	0.5	27.9	25.7
14-day Comparison Toxicology Study in Sprague-Dawley, Wistar Han and Fisher-344 Rats		14	12.9	11.7	0.5	0.5	53.7	33.6
	10 (WH)	1	2.65	1.93	0.5	0.5	4.03	2.68
		14	3.46	2.31	1	0.5	6.92	4.82
	25 (WH)	1	5.47	5.79	0.5	0.5	11.8	8.51
		14	6.77	6.67	1	1	20.1	14.5
	50 (WH)	1	8.15	10.2	0.5	0.5	23.1	24.3
		14	13.6	8.58	1	1	52.3	30.5
	10	1	3.74	2.75	0.25	0.5	5.99	3.09
	(F344)	14	4.08	3.33	0.25	0.5	8.82	5.33
	25	1	7.97	6.82	0.5	0.5	13.2	13.5
	(F344)	14	9.49	7.19	0.5	1	23.6	14.7
	50	1	16.4	13.5	0.5	0.5	28.8	27.2
	(F344)	14	15.6	12.5	1	1	49.8	35.4
7203-117	2	GD6	NA	1.40	NA	0.25	NA	1.64
Embryo/Fetal Development Toxicology Study		GD17	NA	1.02	NA	0.25	NA	1.57
	10	GD6	NA	4.11	NA	0.50	NA	5.86
		GD17	NA	2.30	NA	0.50	NA	5.51
	50	GD6	NA	13.6	NA	1.0	NA	39.2
		GD17	NA	11.2	NA	0.50	NA	51.5

表 2.6.4.-7 ラットにテデュグルチドを単回及び反復皮下投与後の TK パラメータ（平均値）（続き）

Study Report	Dose/day (mg/kg)	Day[a]	C_{max} (μg/mL)		T_{max} (hr)		AUC_{0-t}[b] (μg·hr/mL)	
			M	F	M	F	M	F
800069 13-week Toxicology Study in Sprague-Dawley Rats	10	1	2.46	2.82	1	0.5	5.82	4.49
		4*	4.28	4.73	1	0.25	7.26	6.11
		13*	3.13	3.39	0.25	0.25	7.93	5.44
	25	1	7.51	7.72	1	1	15.3	13.7
		4*	9.99	7.35	1	0.25	22.4	18.6
		13*	7.48	9.63	1	0.25	24.4	32.2
	50	1	8.86	10.8	1	1	20.0	21.6
		4*	11.8	12.8	1	0.25	42.5	30.3
		13*	9.58	10.0	4	1	54.2	36.7
800070 2-year Carcinogenicity Study in Wistar Han rats	3	28	1.63	1.35	0.5	0.28	ND	1.50
		13*	1.56	1.08	0.25	0.25	2.98	1.98
		26*	1.81	1.52	0.5	0.5	3.48	2.22
		52*	1.56	1.13	0.5	0.5	2.28	2.25
	10	28	4.06	2.76	0.5	0.5	7.28	4.08
		13*	3.77	2.91	0.25	0.5	10.8	6.25
		26*	3.60	3.63	0.5	0.5	13.5	9.57
		52*	2.81	1.99	1	1	7.54	4.89
	35	28	10.4	4.85	1	0.5	29.5	10.8
		13*	8.10	7.40	2.0	1	42.2	24.9
		26*	11.5	8.19	1	2	45.9	28.6
		52*	9.24	8.03	1	0.5	36.7	23.0

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F344 = Fisher-344 rat strains; F = females; GD = gestation day; hr = hour; M = males; NA = not applicable; ND = not determined; SD = Sprague-Dawley; T_{max} = time to maximum concentration; WH = Wistar Han

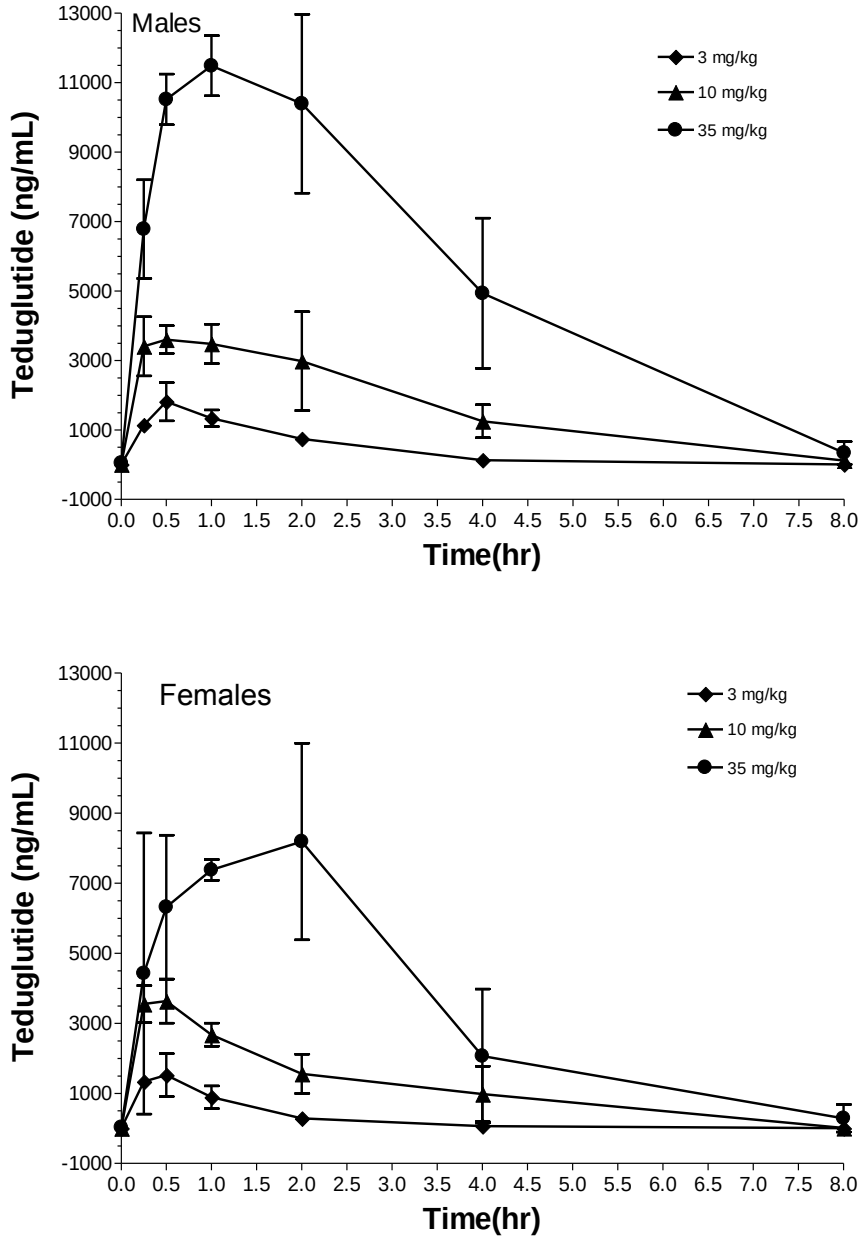
* Week of dosing

[a] In some studies, the first day of dosing was termed “Day 0”, but was designated “Day 1” for presentation purposes, and with corresponding “Day 13” presented as “Day 14”

[b] for AUC_{0-t}, t = 8 hr, except in [redacted] Study 800070, where t = 24 hr

Source: Study 02-2776, page 436; Study 800869, pages 466 to 471; Study 7203-117, page 70; Study 800069, Appendix 17, page N13; Study 800070, pages 744 to 747

図 2.6.4- 3　　104 週間のがん原性試験で雌雄 Wistar Han ラットにテデュグルチド（3、10 及び 35 mg/kg/day）を皮下投与したときの 26 週目の血漿中濃度推移



hr = hour
Source: Study 800070, redrafted from pages 676 to 681, 702 to 703 (at 3 mg/kg/day, male: n=11 and female: n=10. at 10 mg/kg/day, n=12 at 35 mg/kg/day, n = 12, Mean±standard deviation)

3.2.3　妊娠ウサギ

（試験番号[redacted]-487001、添付資料番号 4.2.3.5.2.2、評価資料）

ウサギ胚・胎児発生試験において、妊娠ウサギにテデュグルチドを皮下投与後の TK を評価した。NZW 妊娠ウサギ（雌 3 匹／時点、割り付け時体重：3.159～3.182 kg、月齢：約 6.5 ヵ月齢）にテデュグルチドを 2、10 及び 50 mg/kg/day で GD 7 から GD 20 まで 1 日 2 回皮下投与した。投

与容量は 1.25 mL/kg/dose とした。GD 7（1 回目投与）及び GD 20 の朝の投与前並びに投与 0.25、0.5、1、2、4 及び 8 時間後に採血し、血漿試料を得た。採取血液に PMSF を添加した。血漿中テデュグルチド濃度を ELISA にて測定した。TK パラメータを表 2.6.4- 8 及び 2.6.5.4.K 項に、血漿中濃度推移を図 2.6.4- 4 に示す。

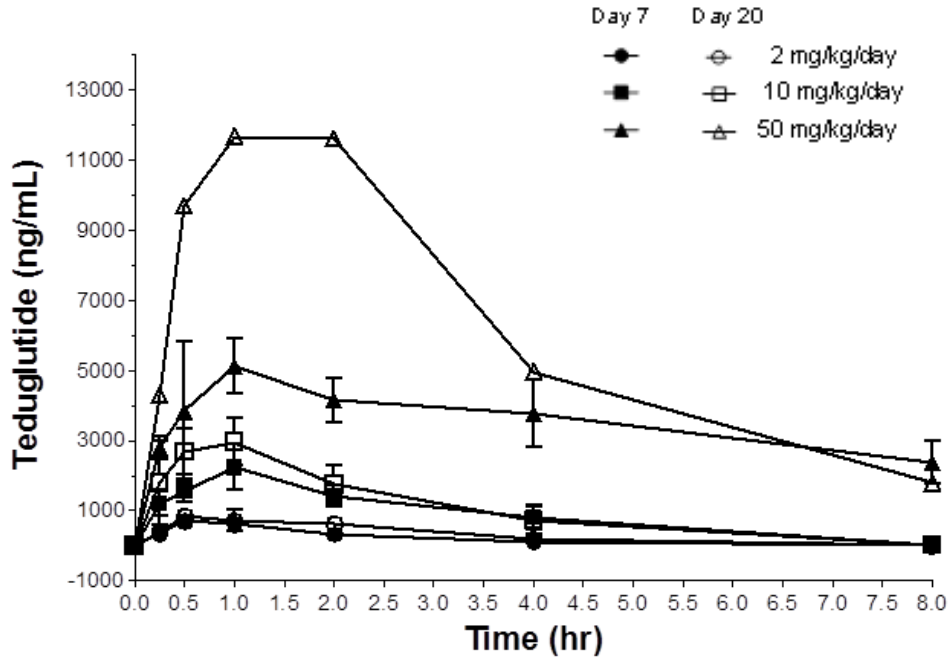
皮下投与後のテデュグルチドは、速やかに循環血中に移行し、消失した。T_{max} は投与量及び投与期間にかかわらず 0.5～1.5 時間であった。曝露量は 2～50 mg/kg/day でほぼ線形性を示した。また、反復投与による曝露量の増大がみられた。

表 2.6.4- 8　　妊娠ウサギにテデュグルチドを単回及び反復皮下投与後の TK パラメータ（平均値）

Dose/day (mg/kg)	Gestation day	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-t}[a] (μg·hr/mL)
2	7	0.699	0.5	1.62
	20	0.839	0.8	2.40
10	7	2.23	1.0	7.14
	20	3.05	0.8	8.48
50	7	5.13	1.5	28.2
	20	11.7	1.0	49.3

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; hr = hour; T_{max} = time to maximum concentration
[a] AUC measured from 0 to 8 hr.
Source: Study [redacted]-487001, page 32

図 2.6.4- 4　　妊娠ウサギに GD 7 から GD 20 までテデュグルチドを 1 日 2 回反復皮下投与したときの 1 回目投与後の血漿中濃度推移



hr = hour
Source: Study [redacted]-487001, redrafted from pages 292 to 293 (at 2 mg/kg/day, n=2, at 10 mg/kg/day, n=3, at 50 mg/kg/day, n=2 on GD7 and n=1 on GD20, Mean±standard deviation)

3.2.4　幼若ミニブタ

（試験番号 51153、添付資料番号 4.2.3.5.4.3、評価資料）
（試験番号 66585、添付資料番号 4.2.3.5.4.4、評価資料）

幼若 Gottingen ミニブタでの反復皮下投与毒性試験 2 試験において TK を評価した。PMSF 添加試験管に血液を採取し、ELISA（試験番号 51153）又は LC-MS/MS 法（試験番号 66585）で、血漿中テデュグルチド濃度を測定した。各試験の詳細を以下に示す。

1. 14 日間反復投与試験（試験番号 51153）：幼若 Gottingen ミニブタ（雌雄各 3 匹／時点、体重：雄 616～1148 g、雌 563～1135 g、日齢：7 日齢）にテデュグルチドを 5 及び 25 mg/kg/day（投与容量：0.625 mL/kg/dose）で 1 日 2 回投与し、投与 1 日目及び投与 14 日目の朝の投与 0.25、0.5、1、2、4 及び 8 時間後に採血した。
2. 90 日間反復投与試験（試験番号 66585）：幼若 Gottingen ミニブタ（雌雄各 1～6 匹／時点、体重：雄 412～1351 g、雌 511～1088 g、日齢：7 日齢）にテデュグルチドを 1、5 及び 25 mg/kg/day（投与容量：0.625 mL/kg/dose）で投与し、投与 1 日目、44 日目及び 91 日目の朝の投与 0.25、0.5、1、2、4 及び 8 時間後に採血した。

2 試験の結果を表 2.6.4- 9 に示す。皮下投与後のテデュグルチドは速やかに吸収され、投与 0.3～2 時間後に C_{max} に達した。AUC は概ね線形性を示した。$t_{1/2}$ は低用量で 0.5 時間、高用量で約 3 時間であった。反復投与による明らかな蓄積はみられなかった。

表 2.6.4- 9　　幼若ミニブタにテデュグルチドを単回及び反復皮下投与後の TK パラメータ（平均値）

Study Report	Dose/day (mg/kg)	Day	C_{max} (μg/mL)		T_{max} (hr)		AUC_{0-t} [a] (μg·hr/mL)	
			M	F	M	F	M	F
51153	5	1	2.97	2.09	1.0	1.0	6.73	5.37
14-day Toxicology Study (ELISA)		14	2.44	2.04	0.50	1.0	8.02	5.97
	25	1	7.30	7.49	1.0	1.0	30.8	31.9
		14	8.47	7.76	1.0	2.0	28.2	33.2
66585	1	1	0.727	0.951	0.25	0.25	1.05	1.50
90-day Toxicology (LC-MS/MS)		44	0.674	0.412	0.5	1.0	1.30	1.13
		91	0.389	0.574	0.5	0.5	1.48	1.59
	5	1	2.86	2.52	1.0	2.0	7.54	7.37
		44	1.26	0.989	1.0	2.0	4.39	3.16
		91	1.14	2.71	1.0	0.5	2.65	3.76
	25	1	6.25	7.25	1.0	0.5	23.0	29.8
		44	4.95	5.06	0.25	0.25	15.4	15.1
		91	6.32	11.5	0.25	0.5	15.1	28.4

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; hr = hour; M = male; NA = not applicable; T_{max} = time to maximum concentration
[a] AUC measured from 0 to 8 hr
Source: Study 51153, page 177; Study 66585, Appendix VI, page 11

3.2.5　サル

（試験番号 88619、添付資料番号 4.2.3.2.9、評価資料）
（試験番号 88729、添付資料番号 4.2.3.2.10、評価資料）
（試験番号 7203-100、添付資料番号 4.2.3.2.11、評価資料）
（試験番号 1368-100、添付資料番号 4.2.3.2.12、評価資料）

サル反復投与毒性試験 4 試験において TK を評価した。雌雄カニクイザルに約 8 時間間隔で 1 日 2 回テデュグルチドを皮下投与した。いずれの試験でも PMSF 添加試験管に血液を採取し、血漿中テデュグルチド濃度を ELISA で測定した。各試験の詳細を以下に示す。

1. 14 日間反復投与試験（試験番号 88619）：カニクイザル（雄 3 匹／時点、体重：2.3～2.7 kg）にテデュグルチドを 10 及び 20 mg/kg/day（投与容量：1～2 mL/kg/dose）で 1 日 2 回投与し、投与 1 日目及び 14 日目の朝の投与前並びに投与 5、10、15、30、45、60 及び 90 分後に採血した。

2. 28 日間反復投与試験（試験番号 88729）：カニクイザル（雌雄各 5 匹／時点、体重：雄 1.9～3.2 kg、雌 1.9～2.7 kg、年齢：約 2 ヵ年）にテデュグルチドを 0.2、0.6 及び 2 mg/kg/day（投与容量：1 mL/kg/dose）で 1 日 2 回投与し、投与 1 日目及び 28 日目の朝の投与前並びに投与 0.5、0.75、1、1.5、2、3、4 及び 8 時間後に採血した。
3. 13 週間反復投与試験（試験番号 7203-100）：カニクイザル（雌雄各 6 匹／時点、体重：雄 1.7～2.1 kg、雌 1.7～2.3 kg、年齢：約 2～3 ヵ年）に絶食下（投与前夜から投与 4 時間後まで）でテデュグルチドを 1、5 及び 25 mg/kg/day（投与容量：0.625 mL/kg/dose）で 1 日 2 回投与し、投与 1 日目、30 日目及び 90 日目の朝の投与前並びに投与 0.25、0.5、1、2、4 及び 8 時間後に採血した。さらに、投与 1 日目の 2 回目投与後に、同じ時間間隔で採血した。
4. 1 年間反復投与試験（試験番号 1368-100）：カニクイザル（1 及び 5 mg/kg/day では雌雄各 6 匹、25 mg/kg/day では雌雄各 10 匹／時点、体重：雄 2.5～5.1 kg、雌 2.2～3.7 kg、年齢：2.5～5.4 ヵ年）にテデュグルチドを 1、5 及び 25 mg/kg/day（投与容量：0.625 mL/kg/dose）で 1 日 2 回投与し、投与 1 日目並びに 13、26、39 及び 52 週目の朝の投与前並びに投与 0.25、0.5、1、2、4 及び 8 時間後に採血した。

上記 TK 試験のデータを表 2.6.4- 10 に示す。28 日間反復投与試験での単回投与及び反復（28 日間）投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移を図 2.6.4- 5 に示す。

いずれの試験でも、テデュグルチドは速やかに吸収され、投与約 2 時間後以内に T_{max} に達した。投与量と曝露量との間には相関があり、C_{max} 及び AUC は線形性又は線形性を若干下回って増加した。単回投与と長期投与との間に曝露量の差がないことから、反復投与による蓄積がないことが示された。なお、13 週間反復投与毒性試験（試験番号 7203-100）では、高用量（5 及び 25 mg/kg/day）で投与 90 日目の全身曝露量が投与 1 日目よりも低かった。これは、抗テデュグルチド抗体の発現が原因であると考えられる。

サル 28 日間（試験番号 88729）、13 週間（試験番号 7203-100）及び 1 年間（試験番号 1368-100）反復投与毒性試験において抗テデュグルチド抗体が検出された。検討した各動物種の抗原性に関する詳しい考察は 2.6.6.9.1 項に記載する。

投与 1 日目の 1 回目及び 2 回目投与の血漿中テデュグルチドを測定した試験（試験番号 7203-100）では、1 回目と 2 回目投与後の C_{max} 及び投与後 8 時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-8}）に顕著な差はみられなかった。この結果から、サルでの 1 回目投与の同日の 2 回目投与前の濃度への影響はほとんど認められず、日周期リズムはテデュグルチドの TK に影響を及ぼさないことが示された。以上から、サルでのテデュグルチドの 1 日総曝露量は、1 日 2 回投与レジメンにおける朝の投与後の AUC_{0-8} を 2 倍することによって求めることができる。

カニクイザルでのテデュグルチド皮下投与後の吸収は速やかであり、他の動物種と同様に、曝露量（特に AUC）は概ね線形性を示した。C_{max} 及び AUC に明らかな性差はなく、反復投与による蓄積性もみられなかった。さらに、C_{max} 及び AUC について 1 日 2 回投与での 1 回目及び 2 回目投与との間に差はなかった。

表 2.6.4- 10　　カニクイザルにテデュグルチドを単回及び反復皮下投与後の TK パラメータ（平均値）

Study Report	Dose/day[a] (mg/kg)	Day	C_{max} (μg/mL)		T_{max} (hr)		AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	
			M	F	M	F	M	F
88619	10	1	3.60	NA	0.83	NA	3.16	NA
14-day Toxicology Study (n = 3)		14	4.11	NA	1.2	NA	3.81	NA
	20	1	7.48	NA	0.75	NA	7.33	NA
		14	11.1	NA	1.3	NA	10.5	NA
88729	0.2	1	0.114	0.134	1.0	0.5	0.223	0.223
28-day Toxicology Study (n = 5)		28	0.142	0.171	1.0	1.0	0.308	0.297
	0.6	1	0.296	0.291	0.75	1.0	0.699	0.742
		28	0.317	0.417	1.0	1.0	0.815	0.812
	2	1	0.717	1.20	1.0	1.0	2.16	2.82
		28	0.745	1.07	1.0	0.75	2.66	2.71

表 2.6.4- 10 カニクイザルにテデュグルチドを単回及び反復皮下投与後の TK パラメータ（平均値）（続き）

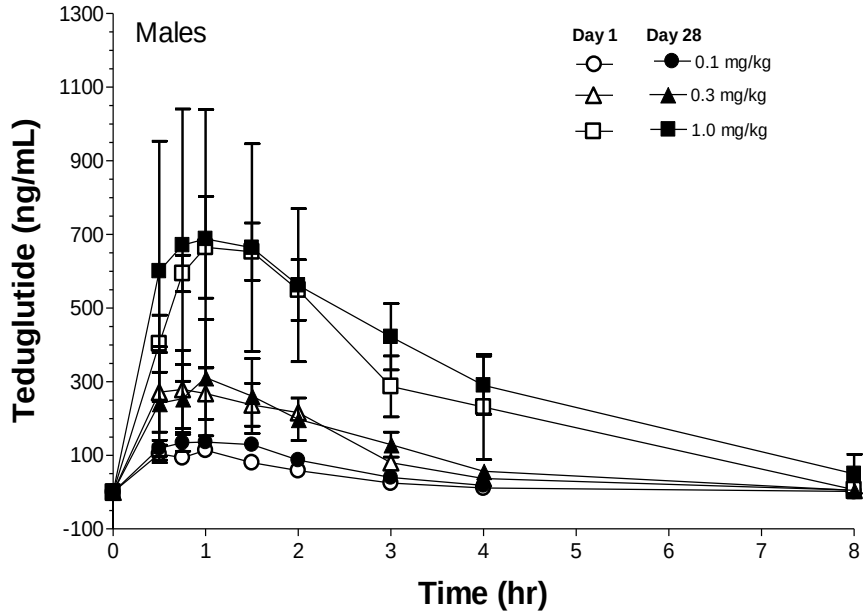
Study Report	Dose/day[a] (mg/kg)	Day	C_{max} (μg/mL)		T_{max} (hr)		AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	
			M	F	M	F	M	F
7203-100 13-week Toxicology Study (n = 6)	1	1[b]	1.02	0.983	1.0	0.83	2.24	2.39
		1[c]	0.963	0.939	0.83	1.1	2.22	2.29
		30	0.777	0.724	0.83	1.0	2.05	1.98
		90	0.759	0.707	0.67	0.67	1.95	1.88
	5	1[b]	3.31	3.30	1.3	1.5	11.8	11.4
		1[c]	3.52	2.83	1.8	1.1	11.1	10.2
		30	2.89	2.39	1.8	1.8	11.2	9.35
		90	1.47	2.32	2.0	1.3	6.30	7.02
	25	1[b]	12.5	11.0	1.7	2.2	55.6	53.6
		1[c]	13.1	9.42	1.5	1.8	49.4	45.8
		30	10.2	5.88	2.0	1.8	42.0	28.0
		90	6.23	5.88	0.92	1.3	20.7	26.9
1368-100 1-year Toxicology Study	1 (n = 6)	1[d]	0.696	0.919	1.3	0.83	2.14	2.64
		13 W	0.595	0.654	1.0	0.92	2.01	1.98
		26 W	0.644	0.645	0.96	1.3	1.89	2.18
		39 W	0.473	0.446	1.3	1.0	1.49	1.59
		52 W	0.431	0.507	1.1	1.3	1.50	1.78
	5 (n = 6)	1[d]	2.92	2.87	1.8	1.8	11.9	11.6
		13 W	1.91	1.94	1.1	1.7	7.74	8.72
		26 W	2.48	2.52	0.96	1.6	8.95	11.0
		39 W	2.68	3.02	1.4	1.6	10.9	17.1
		52 W	2.32	3.29	1.1	1.3	9.13	16.3
	25 (n = 10)	1[d]	11.2	11.0	2.2	2.2	53.8	55.3
		13 W	15.2	17.6	0.78	1.3	45.0	55.3
		26 W	11.5	14.8	1.7	1.6	51.3	68.9
		39 W	11.4	14.1	1.8	1.1	57.9	64.6
		52 W	12.2	15.7	0.83	0.75	64.6	65.9

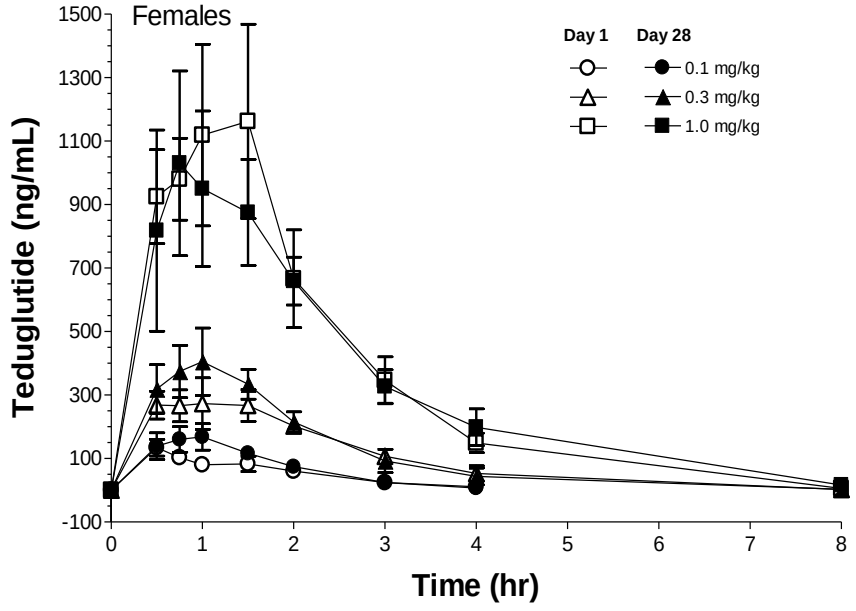
AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; hr = hour; M = male; n = number of animals; NA = not applicable; T_{max} = time to maximum concentration; W=weeks

[a] Administered by subcutaneous injection with total daily dose administered bid.
[b] After morning dose on Day 1.
[c] After second dose on Day 1.
[d] Day 1.

Source: Study 88619, Memo to Study File, page 3; Study 88729, Appendix 18, pages I16 to I17; Study 7203-100, Amendment No. 1, pages 470 to 471; Study 1368-100, pages 1198 to 1207

図 2.6.4- 5　　雌雄カニクイザルにテデュグルチドを単回及び反復皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移 [a, b]





hr = hour

[a] Doses were administered bid; total daily doses were 0.2, 0.6 and 2.0 mg/kg/day; values obtained following the first dose given at each respective day.

[b] Teduglutide concentrations of 0.2 mg/kg/day on Day 28 were all below LLQ and therefore mean value is not depicted.

Source: Study 88729, Appendix 18, redrafted from pages I23 to I26 (number of animals =5 for all doses, Mean±standard deviation)

4　分布

4.1　組織内分布

（試験番号 8248957、添付資料番号 4.2.2.3.1、評価資料）

ラットに ^{14}C-テデュグルチドを単回皮下投与後の組織内分布を QWBA にて評価した。本試験では分布、代謝プロファイリング及び排泄試験を実施したが、本項では分布試験について述べる。代謝物プロファイリング試験の結果は本項 5.2 に、排泄試験の結果は本項 6 に記載する。

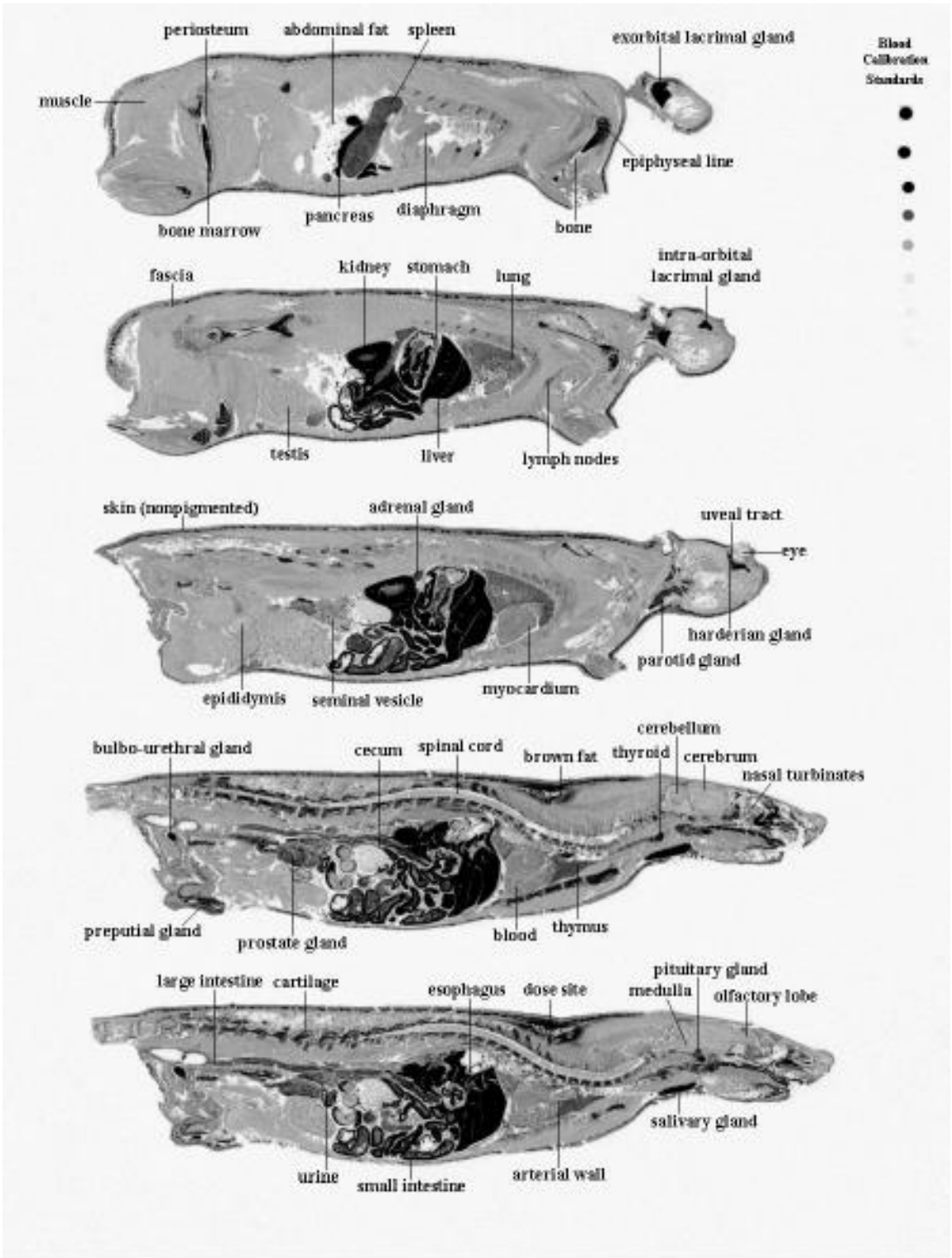
Sprague-Dawley ラット（雄 1 匹／時点）及び Long Evans ラット（雌雄各 1 匹／時点）（体重：202～271 g、週齢：10～12 週齢）に ^{14}C-テデュグルチドを 8 mg/kg（218 µCi/kg）で単回皮下投与した。投与容量は 0.7 mL/kg とした。Sprague-Dawley ラットでは投与 0.25、1、4、24 及び 72 時間後に、Long Evans ラットでは投与 0.25、1、4、24、72、168、336 及び 672 時間後に採血し、QWBA に供した。全血及び血漿中放射能濃度は LSC にて、組織内放射能濃度は QWBA により評価した。オートラジオグラムを図 2.6.4- 6、図 2.6.4- 7 及び図 2.6.4- 8 に、各組織内放射能濃度を 2.6.5.5 項に示す。

Sprague-Dawley ラットに ^{14}C-テデュグルチドを皮下投与後の放射能は各組織に分布し、多くの組織で投与 4 時間後に最高濃度を示した。投与部位を除いて、投与 4 時間後に C_{max} を示した組織は、膵臓、胃粘膜、腎皮質、眼窩内涙腺及び眼窩外涙腺であり、それぞれ 50600、45400、39100、36000 及び 35800 ng eq./g であった。各組織中放射能は C_{max} に達した後、最終測定時点である 72 時間までに消失した。投与部位を除いて、投与 72 時間後に高い放射能濃度を示した組織は、軟骨、骨端線、腎皮質、腎及び肝であり、それぞれ 18200、16000、10900、9980 及び 7610 ng eq./g であった。放射能が長い間検出された原因として、標識化されたグリシン及びグリシンを含む代謝物が再吸収されたことが考えられる。

雌雄 Long Evans ラットで同様の分布傾向が認められたことから、性差はないと考えられた。すなわち、放射能は各組織に分布し、多くの組織で投与 4 時間後に C_{max} に達した。雄 Long Evans ラットでは、投与部位を除いて投与 4 時間後に C_{max} を示した組織は、腎皮質、腎臓、膵臓、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺及び胃粘膜であり、それぞれ 57500、46400、41500、25600、23900 及び 23700 ng eq./g であった。組織中放射能濃度は C_{max} に達した後に低下したが、最終測定時点である 672 時間でもほとんどの組織で定量可能であった。投与部位を除いて、投与 672 時間後で高い放射能濃度を示した組織は、軟骨、皮膚（有色）、皮膚（白色）、骨膜及び骨端線であり、それぞれ 10100、3980、2840、2500 及び 1970 ng eq./g であった。雌 Long Evans ラットでは、投与部位を除いて、投与 4 時間後に C_{max} を示した組織は、胃粘膜、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、唾液腺、腎皮質であり、それぞれ 51000、43900、40500、35700 及び 33400 ng eq./g であった。各組織中放射能濃度は C_{max} に達した後に低下したが、最終測定時点である 672 時間でもほとんどの組織で定量可能であった。投与部位を除いて、投与 672 時間後に高い放射能濃度を示した組織は、軟骨、骨端線、皮膚（白色）、骨膜、皮膚（有色）であり、それぞれ 7260、6940、2610、2440 及び 1810 ng eq./g であった。なお、Sprague-Dawley ラット及び Long Evans ラットともに、脳及び精巣に放射能が検出されたことから、放射能が血液-脳関門及び血液-精巣関門を通過することが示唆された。Sprague-Dawley

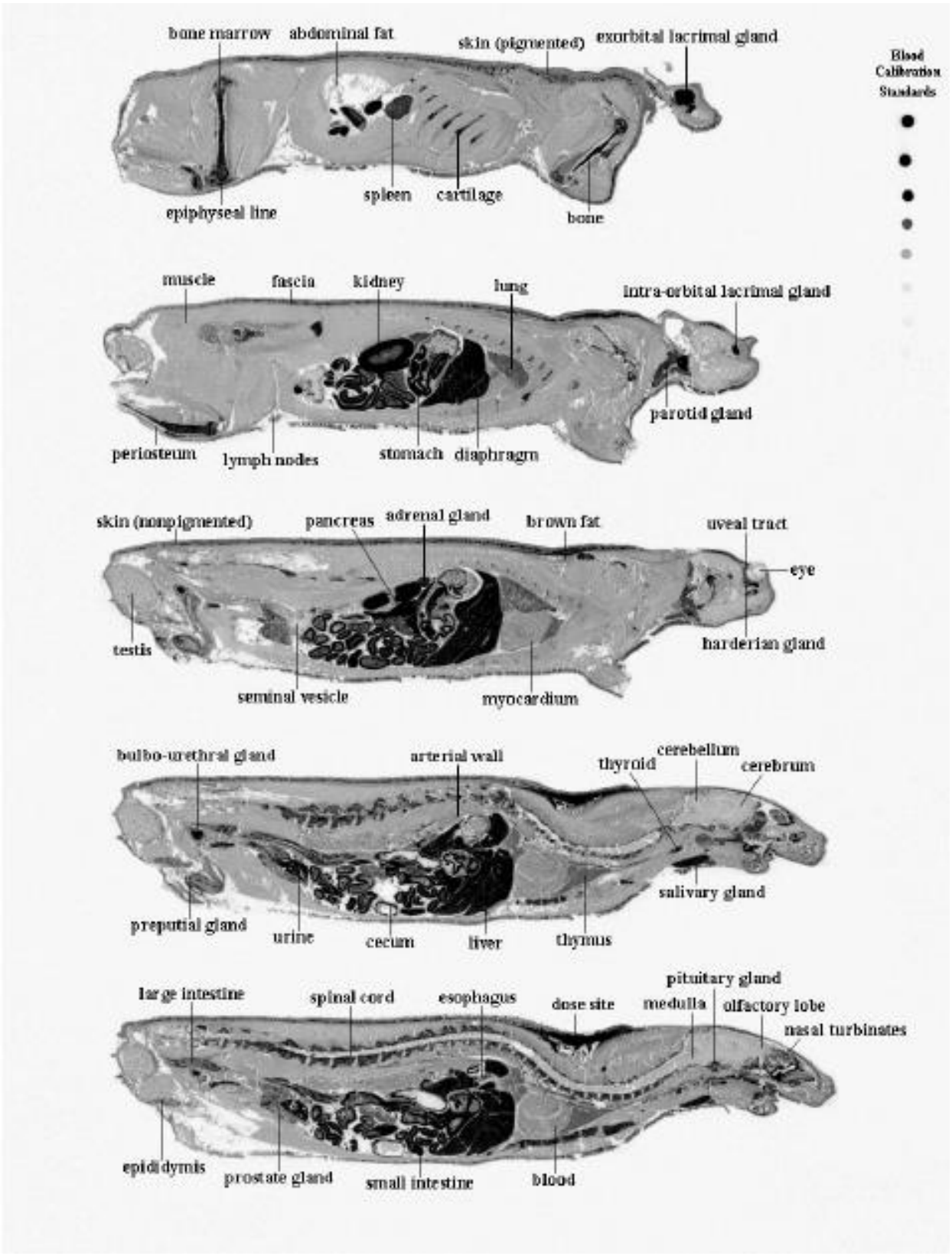
ラット及び Long Evans ラットでのブドウ膜及び皮膚への分布の結果から ^{14}C-テデュグルチドのメラニンへの選択的な結合はなく、2 種類のラット系統間に顕著な組織分布の差はなかった。

図 2.6.4- 6　　雄 Sprague-Dawley ラットに ^{14}C-テデュグルチド 8 mg/kg を単回皮下投与 4 時間後の全身オートラジオグラム



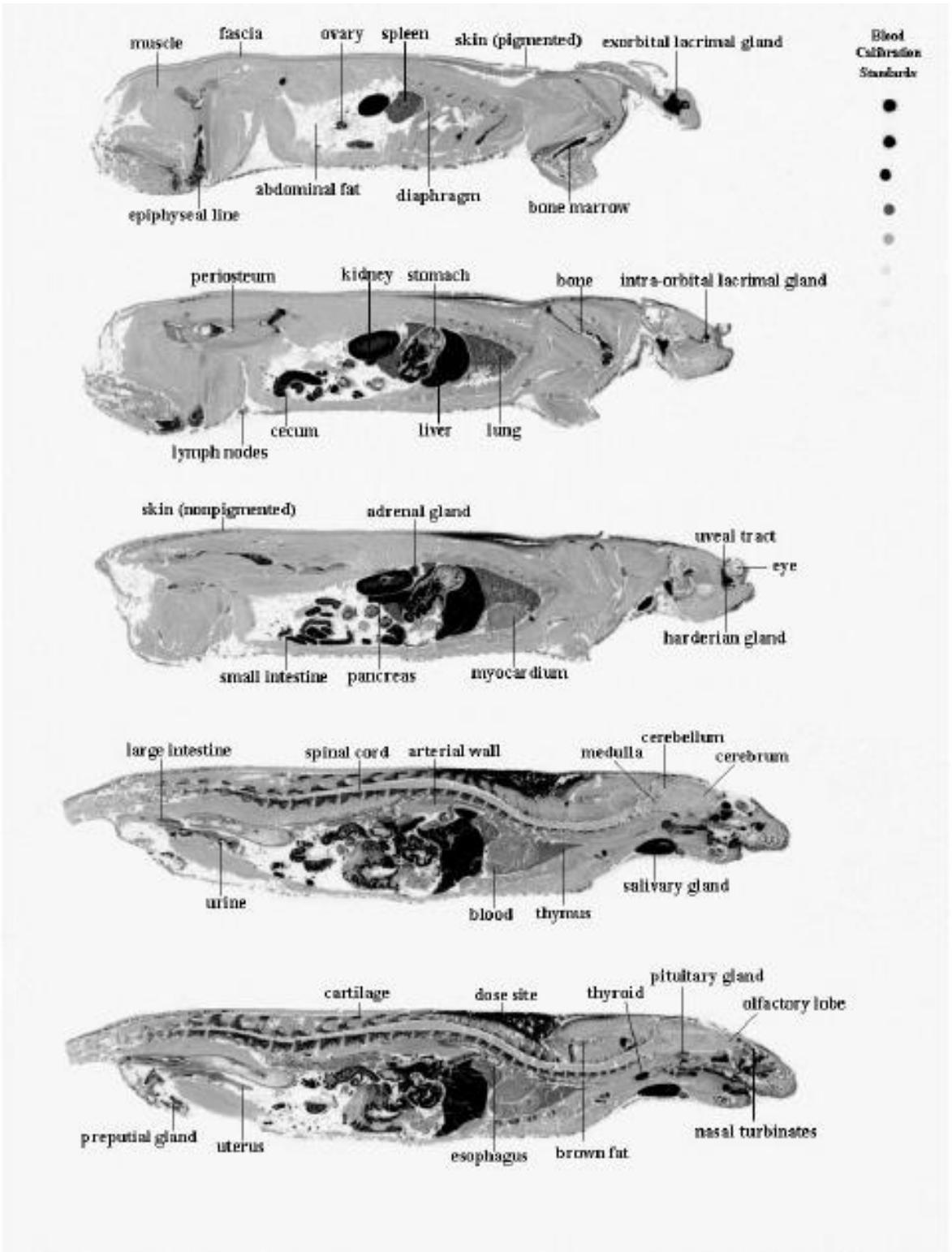
Source: Study 8248957, Figure 5

図 2.6.4- 7　　雄 Long Evans ラットに ^{14}C-テデュグルチド 8 mg/kg を
単回皮下投与 4 時間後の全身オートラジオグラム



Source: Study 8248957, Figure 10

図 2.6.4- 8　　雌 Long Evans ラットに ^{14}C-テデュグルチド 8 mg/kg を
単回皮下投与 4 時間後の全身オートラジオグラム



Source: Study 8248957, Figure 18

4.2　血球移行

（試験番号 8248957、添付資料番号 4.2.2.3.1、評価資料）

ラットに ^{14}C-テデュグルチドを単回皮下投与後の血球移行を検討した。

Sprague-Dawley ラット（雌雄各 3 匹／時点、体重：200～300 g、週齢：11～13 週齢）に ^{14}C-テデュグルチドを 8 mg/kg（218 µCi/kg）で単回皮下投与した。投与容量は 0.7 mL/kg とした。投与 0.25、0.5、1、2、4、8、24、48 及び 72 時間後に採血した。また、Long Evans ラットについては組織分布試験で得られた試料から血液／血漿中濃度比を算出した。血液及び血漿中放射能濃度は LSC にて測定した。Sprague-Dawley ラットに ^{14}C-テデュグルチドを皮下投与後の血液及び血漿中放射能の PK パラメータ及び血液／血漿中濃度比を表 2.6.4- 11 及び表 2.6.4- 12 に、Long Evans ラットに ^{14}C-テデュグルチドを皮下投与後の血液／血漿中濃度比を表 2.6.4- 13 に示す。

LSC にて測定した血液及び血漿中放射能濃度推移より、血液及び血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ は長く、血液／血漿中放射能濃度比（平均）も高いことが示唆された。血液／血漿中放射能濃度比は、投与後 24 時間までは 1 を下回ったが経時的に増加したことから、^{14}C-テデュグルチド関連物質と血液細胞との結合が増加したことが示唆され、これは放射性同位元素で標識したグリシンがヘム生合成経路に取り込まれたことが原因であると考えられた。血液及び血漿中放射能の PK パラメータに明らかな性差はみられなかった。

また、組織内分布試験で、Long Evans ラットに ^{14}C-テデュグルチドを皮下投与後の血液／血漿中濃度比についても、Sprague-Dawley ラットと同様の推移を示した。

表 2.6.4- 11　　Sprague-Dawley ラットに ^{14}C-テデュグルチドを 8 mg/kg で皮下投与後の血液及び血漿中放射能の PK パラメータ

Matrix	T_{max} (hr)	C_{max} (µg-eq/g)	$t_{½}$[a] (hr)	AUC_{0-t} (µg-eq·hr/g)	AUC_{0-inf}[b] (µg-eq·hr/g)
			Male		
Blood	2.00	5.23	114	258	719
Plasma	2.00	8.30	39.1	277	379
			Female		
Blood	4.00	5.09	NC	266	NC
Plasma	4.00	7.17	44.0	254	365

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve to the last quantifiable concentration; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; eq=equivalents ^{14}C-teduglutide; hr = hour; NC = Not calculated; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life

[a] The $t_{½}$ values were not collected over a period of two half-lives.

[b] The portion of the curve extrapolated to infinity was >20% of the curve.

Source: Study 8248957, page 36, Table 13 (n=3)

表 2.6.4- 12　　Sprague-Dawley ラットに ^{14}C-テデュグルチドを 8 mg/kg で皮下投与後の血液／血漿中放射能濃度比

Time (hr)	0.25	0.50	1	2	4	8	24	48	72
Male	0.572	0.591	0.633	0.631	0.668	0.674	0.854	1.26	1.56
Female	0.610	0.628	0.668	0.685	0.710	0.716	0.954	1.52	1.82

Source: Study 8248957, pages 33 and 34, Table 8 and 9 (n=3)

表 2.6.4- 13　　Long Evans ラットに ^{14}C-テデュグルチドを 8 mg/kg で皮下投与後の血液／血漿中放射能濃度比

Time (hr)	0.25	1	4	24	72	168	336	672
Male	0.586	0.641	0.697	0.877	1.52	2.78	6.21	18.1
Female	0.554	0.608	0.646	0.817	1.39	2.64	6.50	16.5

Source: Study 8248957, page 35, Table 11 and 12 (n=1)

4.3　血漿タンパク結合率及び血球分配率（*in vitro*）

（試験番号 8248958、添付資料番号 4.2.2.3.2、評価資料）

CD-1 マウス、Wistar Han ラット、Sprague-Dawley ラット、NZW ウサギ、Gottingen ミニブタ、カニクイザル及びヒト血漿における ^{14}C-テデュグルチドのタンパク結合率を算出した。濃度依存性を評価するため、4 濃度（ヒト：25、100、1000 及び 10000 ng/mL、各種動物：50、100、1000 及び 10000 ng/mL）で検討した。各血漿に ^{14}C-テデュグルチドを添加後 37°C で 0 及び 60 分間インキュベートし、カットオフ分子量 30000 Da の再生セルロース膜を使用した Centrifree YM-30 遠心フィルターを用いて、限外ろ過した。各分画中放射能濃度は LSC にて測定した。タンパク結合率に濃度依存性はみられなかった。^{14}C-テデュグルチドのタンパク結合率は 25（ヒト）又は 50（動物）から 10000 ng/mL の濃度範囲で、マウス（83.9%～91.7%）、Wistar Han ラット（81.2%～86.2%）、Sprague-Dawley ラット（81.5%～85.8%）、ウサギ（87.4%～88.6%）、ミニブタ（88.6%～90.7%）、サル（72.2%～90.2%）及びヒト（79.2%～93.5%）と算出され、中等度のタンパク結合率を示した。いくつかの動物種において検討した最高濃度（10000 ng/mL）で明らかなタンパク結合率の増加（又は非結合率の低下）がみられたが、これはテデュグルチドの凝集によるアーチファクトであると考えられた。

また、^{14}C-テデュグルチドの血球分配率を算出した。上記と同濃度の ^{14}C-テデュグルチドを全血に添加し、37°C で 30 分間インキュベートした。インキュベート後の血液／血漿中放射能濃度は LSC にて測定した。25（ヒト）又は 50（動物）から 10000 ng/mL での平均血液／血漿中放射能濃度比は、マウスで 0.635～0.724、Wistar Han ラットで 0.653～0.713、Sprague-Dawley ラットで 0.675～1.68、ウサギで 0.824～1.22、ミニブタで 0.802～1.13、サルで 0.781～1.08 及びヒトで 0.582～1.60 であった。また、^{14}C-テデュグルチドの血球結合率は、マウスで 1.49%～13.7%、Wistar Han ラットで 15.4%～22.5%、Sprague-Dawley ラットで 18.1%～67.0%、ウサギで 19.3%～45.4%、ミニブタで 15.8%～40.4%、サルで 25.9%～46.4%及びヒトで 14.6%～68.4%であった。1000 ng/mL 以下では、

血液／血漿中放射能濃度比及び血球移行率に明らかな濃度依存性はなかったが、全ての動物種で検討した最高濃度（10000 ng/mL）での血球移行率の増加が認められた。これはテデュグルチドの凝集によるアーチファクトであると考えられた。1000 ng/mL 以下のデータから評価すると、いずれの動物種でも、^{14}C-テデュグルチドは主として血漿中に分配され、平均血液／血漿中放射能濃度比は、マウスで 0.635～0.647、Wistar Han ラットで 0.653～0.667、Sprague-Dawley ラットで 0.675～0.710、ウサギで 0.824～0.844、ミニブタで 0.802～0.849、サルで 0.781～0.815 及びヒト（3 例）で 0.582～0.669 であった。平均血球移行率は、マウスで最も低く（1.49%～3.38%）、サルで最も高かった（25.9%～29.1%）。その他の動物種では 14.6%～29.1%であった。

4.4　胎盤通過及び乳汁移行

（試験番号 7203-104、添付資料番号 4.2.2.3.3、評価資料）

妊娠ウサギにテデュグルチド皮下投与後の胎盤通過及び授乳ラットでのテデュグルチドの乳汁移行を検討した。

交尾期の NZW ウサギ（雌 3 匹／群、体重：2.94～3.24 kg、月齢：5～6 ヵ月齢）にテデュグルチドを GD 6 から GD 18 まで 1 日 1 回 25 mg/kg で皮下投与した。投与容量は 1.25 mL/kg とした。母動物及び胎児の血液を最終投与 1.5 時間後に採取した。また、授乳中の Sprague-Dawley ラット（雌 6 匹／群、体重：307～343 g、週齢：14～15 週齢）では、出産 12 日後に 25 mg/kg を単回皮下投与し、投与 1.5 時間及び 4 時間後に乳汁を採取した。さらに母体及び胎児の血液を採取した。血漿及び乳汁中テデュグルチド濃度は ELISA 法にて測定した。各試料中テデュグルチド濃度を表 2.6.4- 14 に示す。

妊娠ウサギにテデュグルチドを皮下投与 1.5 時間後の母体血漿中テデュグルチド濃度（平均値）は 6846 ng/mL、胎児血漿中テデュグルチド濃度は 8.6 ng/mL であった。胎児血漿中濃度の母体血漿中濃度に対する割合は 0.1%で、胎児血漿中濃度は ELISA でのバックグラウンド値（11.5 ng/mL）と同程度であった。この結果から、ウサギにおいてテデュグルチドの胎盤通過はごくわずか、又はテデュグルチドは胎盤通過しないと考えられた。

授乳ラットにテデュグルチドを皮下投与後の母体血漿中濃度は、投与 1.5 時間後で 8977 ng/mL、4 時間後で 466 ng/mL であった。乳汁中テデュグルチド濃度は、投与 1.5 時間後で 82.1 ng/mL、4 時間後で 13.6 ng/mL であった。乳汁中濃度の血漿中濃度に対する割合は、投与 1.5 時間及び 4 時間後でそれぞれ 0.9%及び 2.9%であった。なお、ELISA で測定した天然型 GLP-2 のバックグラウンド値は、ラット血漿（< 0.5 ng/mL）及び乳汁（< 1.6 ng/mL）ともに検出限界を下回っていた。以上から、ラットでのテデュグルチドの乳汁中排泄はごくわずかであると考えられた。

表 2.6.4- 14　　ウサギ母体及び胎児血漿中テデュグルチド濃度、並びにラット血漿及び乳汁中テデュグルチド濃度（平均値）

		Teduglutide Concentration (ng/mL)		
Species	Collection Time (hr)	Maternal Plasma	Fetal Plasma	Milk
Rabbit	1.5	6846	8.6	ND
Rat	1.5	8977	ND	82.1
Rat	4.0	466	ND	13.6

hr = hour; ND = not determined
Source: Study 7203-104, Report Amendment No.1 revised page 13 Table3 (n=3)

4.5　中枢移行

（試験番号 ALX0600-10102-R、添付資料番号 4.2.2.3.4、評価資料）

ラットにテデュグルチドを皮下投与後の中枢移行を評価した。Sprague-Dawley ラット（雄 2 又は 5 匹／群、体重：260～300 g）に絶食下でテデュグルチドを 3 及び 10 mg/kg で皮下投与した。投与容量は 1 mL/kg とした。大槽に埋め込んだカテーテルを介して CSF を採取し、腸骨動脈カテーテルから採血した。CSF 中及び血漿中テデュグルチド濃度は ELISA にて測定した。結果を表 2.6.4- 15 に示す。テデュグルチドを 3 及び 10 mg/kg で皮下投与後の血漿中の平均 C_{max} は、それぞれ 1.37 及び 2.76 µg/mL であり、投与量の増加比を下回った。血漿中テデュグルチドの T_{max} は投与約 1 時間後であった。CSF 中テデュグルチド濃度は投与 2～3 時間後に C_{max} に達し、これは血漿中の C_{max} の 5%未満であった。

表 2.6.4- 15　　ラットにテデュグルチドを皮下投与後の血漿及び CSF 中テデュグルチドの PK パラメータ（平均値）

		Plasma		CSF	
Dose sc (mg/kg)	n	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)
1*	5	0.70	657	ND	ND
3	5	1.3	1370	2.3	66
10	2	1.0	2760	2.8	12

C_{max} = maximum observed concentration; CSF = cerebrospinal fluid; hr = hour; n = number of rats; ND = not determined; sc = subcutaneous; T_{max} = time to maximum concentration
* Data from Study ALX0600-10101-R for comparison
Source: Study ALX0600-10102-R, re-tabulated from page 4

5　代謝

テデュグルチドの予想される代謝経路は低分子ペプチドやアミノ酸への分解であることから、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）S6 ガイドラインと補遺に準拠し、ラット ADME 試験（試験番号 8248957）の一部として実施した代謝プロファイリング試験を除いて、従来の代謝試験は実施しなかった。

5.1　*In vitro*

5.1.1　　代謝安定性

（試験番号[redacted]-P10-007、添付資料番号 4.2.2.4.1、評価資料）

ヒト肝細胞にテデュグルチドが 10 µmol/L となるように添加し、37°C で 90 分間インキュベートした。

インキュベート後の試料中生成物を LC-MS/MS 法で測定したところ、テデュグルチドの代謝物は検出されなかったことから、テデュグルチドは代謝的に安定であることが示された。

5.2　*In vivo*

5.2.1　　ラット

（試験番号 8248957、添付資料番号 4.2.2.3.1、評価資料）

^{14}C-テデュグルチドの血漿、尿及び糞中代謝物プロファイルの検討を、分布及び排泄試験の一部として実施した。Sprague-Dawley ラット（雌雄各 3 匹／時点、体重：200～300 g、週齢：11～13 週齢）に ^{14}C-テデュグルチドを 8 mg/kg（218 µCi/kg）で単回皮下投与した。投与容量は 0.7 mL/kg とした。投与 0.25、0.5、1、2、4、8、24、48 及び 72 時間後に血漿を、投与後 0～4、4～8、8～24、24～48、48～72 及び 72～96 時間に尿を、投与後 0～24、24～48、48～72、72～96 及び 96～120 時間に糞を採取し、雌雄別にプールした（血漿：0.5 時間及び 0.25～72 時間、尿：0～4 時間及び 0～96 時間、糞：0～120 時間）。各試料中代謝物は LSC 及びラジオ検出器を備えた HPLC にて測定した。各試料中代謝物の割合を 2.6.5.10 項に示す。

血漿及び尿での回収率はそれぞれ 79.2%～96.0%及び 101%～102%と高かった。糞中放射能回収率はきわめて低かったことから（4.31%）、糞試料の代謝物プロファイル分析は実施しなかった。

血漿試料では、テデュグルチドと同じ保持時間に溶出するピーク以外には、1 つの主要ピーク（総放射活性の 10%超）のみが検出された。雄及び雌から得た 0.25～72 時間のプール血漿中のテデュグルチドの AUC は雌雄それぞれ総放射能の 7%及び 13%であった。放射能の大部分は極性ピークであった（保持時間 2.42 分）。主要ピークは、グリシン又はテデュグルチドが分解して生成したグリシン含有類縁低分子ペプチドであると考えられた。投与 0.5 時間後の血漿試料中のテデュグルチドは雌雄それぞれ総放射能の 18%及び 30%であったのに対し、極性ピークはそれぞれ

73%及び 58%であった。以上から、テデュグルチドからグリシンへの分解は速やかであることが示された。

尿試料では、8 種類のピークが検出され、主要ピークは極性ピーク（保持時間 2.5～2.6 分）であった。0～4 時間のプール尿中における極性ピークの割合は雌雄それぞれ総放射能の 92%及び 91%であった。0～96 時間のプール尿中における極性ピークの割合は雌雄それぞれ総放射能の 86%及び 84%であった。尿中データからもテデュグルチドからグリシンへの分解は速やかであることが示された。

6　排泄

6.1　ラット

（試験番号 8248957、添付資料番号 4.2.2.3.1、評価資料）

Sprague-Dawley ラット（雌雄各 3 匹／時点、体重：200～300 g、週齢：11～13 週齢）に ^{14}C-テデュグルチドを 8 mg/kg（218 μCi/kg）で単回皮下投与した。投与容量は 0.7 mL/kg とした。投与後 0～4、4～8 及び 8～24 時間並びに 24 時間ごとに 168 時間までの尿を、24 時間ごとに投与 168 時間後までの糞を採取した。また、投与後 144 時間まで 24 時間ごとにケージ洗浄液を採取した。最終排泄物回収後のケージ洗浄物及び拭き取り試料も採取した。各試料中放射能濃度は LSC にて測定した。結果を 2.6.5.13 項に示す。

雌雄ラットに ^{14}C-テデュグルチドを 8 mg/kg で単回皮下投与後の放射能の主要排泄経路及び排泄率に顕著な性差はなかった。雄での平均放射能総回収率は 45.9%で、尿中に 13.2%、糞中に 3.77%が回収された。雌での平均放射能総回収率は 43.5%で、尿中に 13.7%、糞中に 4.10%が回収された。雌雄ラットでのカーカスへの平均残存率は投与量の 24.9%及び 28.2%で、投与 168 時間後にも放射能が残存していることが示唆された。放射能総回収率が低い理由として、テデュグルチドの標識位置が 2-グリシンであるため、放射能が呼気中に排泄されたか、あるいはグリシンが生合成経路に取り込まれた可能性が考えられる。また、カーカスの溶解に水酸化ナトリウムを用いているため、放射能標識された二酸化炭素や低分子の揮発性有機化合物の喪失を招いた可能性も考えられた。

7　薬物動態学的薬物相互作用

7.1　CYP 阻害

（試験番号 PK0600-E-011、添付資料番号 4.2.2.6.1、参考資料）
（試験番号 P10-001、添付資料番号 4.2.2.6.2、参考資料）

テデュグルチドによる CYP 阻害の可能性を CYP 発現系で検討した（試験番号 PK0600-E-011）。

テデュグルチド（200 及び 2000 ng/mL）及び各 CYP 基質（CYP1A2：7-ethoxy-3-cyanocoumarin［CEC］、CYP2C9：Panvera Vivid® Red［OOMR］、CYP2C19：CEC、CYP2D6：3-[2-(N,N-diethyl-N-methylamino)ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin［AMMC］、CYP3A4：7-benzyloxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin［BFC］及び Panvera Vivid® Green［DBOMF］）を各発現系に添加し、37°C でインキュベートした。インキュベート後の試料中代謝物濃度は蛍光プレートリーダーにて測定した。結果を 2.6.5.15A 項に示す。テデュグルチドは検討したいずれの CYP 分子種の代謝活性も阻害しなかった（阻害率：50%未満）。

また、テデュグルチドによる CYP 阻害の可能性をヒト肝ミクロソームで検討した（試験番号 P10-001）。ヒト肝ミクロソームに各 CYP 基質（CYP1A2：フェナセチン、CYP2A6：クマリン、CYP2B6：ブプロピオン、CYP2C8：パクリタキセル、CYP2C9：ジクロフェナック、CYP2D6：デキストロメトルファン、CYP2C19：S-メフェニトイン、CYP2E1：クロルゾキサゾン、CYP3A4：ミダゾラム及びテストステロン）及びテデュグルチド（最大で 2000 ng/mL）を添加し、37°C でインキュベートした。インキュベート後の試料中代謝物濃度は LC-MS/MS 法にて測定した。また、時間依存的阻害を評価するため、ヒト肝ミクロソームにテデュグルチドを添加して 37°C でプレインキュベート後、各 CYP 基質を添加して 37°C でインキュベートした。結果を 2.6.5.15B 項に示す。テデュグルチドは 2000 ng/mL まで検討したいずれの CYP 分子種も阻害せず、50%阻害濃度（IC_{50}）値は 2000 ng/mL 以上であると考えられた。また、テデュグルチドは 2000 ng/mL まで時間依存的な阻害を引き起こさないと考えられた。以上から、テデュグルチドが臨床においてこれらの CYP 阻害による薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

7.2　CYP 誘導

（試験番号 P10-002、添付資料番号 4.2.2.6.3、参考資料）

CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の伝令リボ核酸（mRNA）及び代謝活性に対するテデュグルチドの誘導作用を評価した。3 例の異なるドナーから得られたヒト初代肝細胞をジメチルスルホキシド（DMSO）（0.1%、溶媒対照）、テデュグルチド（20、200 及び 2000 ng/mL）又は誘導剤（陽性対照）で 1 日 1 回 3 日間処理した。誘導剤にはオメプラゾール（CYP1A2：50 µmol/L）、フェノバルビタール（CYP2B6：1000 µmol/L）及びリファンピシン（CYP3A4：10 µmol/L）を用いた。溶媒対照、陽性対照及びテデュグルチドで 3 日間処理した細胞について、各 CYP 基質に対する代謝活性（CYP1A2：フェナセチン、CYP2B6：ブプロピオン、CYP3A4：テストステロン）を評価するために、代謝物を LC-MS/MS 法にて測定した。また、定量的 RT-PCR により mRNA を分析し、

テデュグルチドによるCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4のmRNAレベルに及ぼす影響を評価した。テデュグルチド及び各陽性対照処理時のmRNA濃度及び代謝活性の平均増加倍率を2.6.5.15C項に示す。テデュグルチドによる酵素活性の上昇はCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4でそれぞれ陽性対照の0.17%、0.91%及び0.44%以下であった。また、テデュグルチドによる各CYPのmRNAの増加もみられなかった。以上から、テデュグルチドは検討した濃度でこれらCYPに対する誘導作用を示さず、臨床においてこれらCYPの誘導作用を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

7.3　トランスポーター

7.3.1　P-gp

（試験番号P10-005、添付資料番号4.2.2.6.4、評価資料）

テデュグルチドの双方向の膜透過性について、ヒト結腸がん由来細胞株（Caco-2）単層膜細胞を用いた*in vitro*試験で評価した。Caco-2単層膜細胞の頂端膜側又は基底膜側にテデュグルチドが1 µmol/Lとなるように添加し、頂端膜側から基底膜側（forward）及び基底膜側から頂端膜側（reverse）の膜透過性を検討した。また、頂端膜側又は基底膜側にP-gpの基質であるジゴキシン（10 µmol/L）及びテデュグルチド（0.75 µmol/L）を添加し、テデュグルチドのP-gp阻害の可能性を検討した。テデュグルチド濃度はLC-MS/MS法にて測定した。結果を2.6.5.15.D項に示す。

テデュグルチド1 µmol/LはCaco-2細胞膜を透過しなかったことから、efflux ratioを算出することはできなかった。また、テデュグルチド0.75 µmol/Lによるジゴキシン膜透過への影響はみられなかった。以上から、テデュグルチドはP-gpの基質及び阻害剤ではなく、臨床においてP-gpを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。なお、本試験系におけるテデュグルチドの容器への吸着はみられなかった。

7.3.2　その他の取り込み及び排出トランスポーター

（試験番号V7674M-SHP633、添付資料番号4.2.2.6.5、評価資料）

テデュグルチドのBCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2Kの基質／阻害剤の可能性について検討した。結果を2.6.5.15.E項に示す。

テデュグルチドのOATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2Kの基質の可能性については各トランスポーターを発現させたヒト胎児由来腎臓（HEK）293細胞及びベクター細胞で評価した。各細胞にテデュグルチドを1 µmol/Lとなるように添加し、2、5及び10分間インキュベート後の試料中テデュグルチド濃度をLC-MS/MS法で測定した。テデュグルチドの各細胞での輸送はベクター細胞と同様であった。

また、テデュグルチドのこれらトランスポーターに対する阻害作用を各プローブ基質（OATP1B1及びOATP1B3：アトルバスタチン、OAT1：*p*-アミノ馬尿酸、OAT3：フロセミド、OCT2：1-methyl-4-phenylpyridinium［MPP^+］、MATE1及びMATE2K：メトホルミン）を用いて評価した。

テデュグルチド 0.3 μmol/L での MATE1 に対する弱い阻害作用（12.3%の阻害）を除いて、これらトランスポーターに対する阻害作用はみられなかった。

テデュグルチドが BCRP の基質である可能性について、BCRP を発現させたイヌ腎臓尿細管上皮細胞（MDCK）（BCRP-MDCK）及び MDCK 細胞を用いて評価した。これら細胞にテデュグルチドが 1 μmol/L となるように添加し、双方向の輸送を評価したが、テデュグルチドの膜透過性が低かったため efflux ratio を算出することはできなかった。この結果から、テデュグルチドは BCRP の基質ではないことが示された。また、テデュグルチドの BCRP に対する阻害作用について、BCRP の基質として cladribine を用いて評価した。テデュグルチド 0.3 μmol/L による阻害は 18.0%と弱かった。

以上から、テデュグルチドは BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2K の基質ではなく、臨床での C_{max} よりも高い 0.3 μmol/L で、阻害剤とならないことが示された。

8　その他の薬物動態試験

なし

9　考察及び結論

テデュグルチドの PK/TK 試験は、毒性試験で使用した動物種及び系統（CD-1 マウス、Sprague-Dawley ラット、Wistar Han ラット、NZW ウサギ、Gottingen ミニブタ及びカニクイザル）を用いて実施した。静脈内及び皮下投与に用いたテデュグルチドは、主要な毒性試験及び臨床試験と同等であった。予定臨床投与経路は皮下投与であることから、毒性試験及び TK 試験での投与経路は皮下投与とした。

げっ歯類及び非げっ歯類にテデュグルチドを単回皮下投与後のテデュグルチドの循環血への移行は速やかで（T_{max} は 3 時間以内）、$t_{1/2}$ は 0.36～3.1 時間と短かったことから、毒性試験及び TK 試験ではテデュグルチドを 1 日 2 回投与とした。ただし、マウスがん原性試験では 1 日 1 回投与とした。テデュグルチド皮下投与後の PK を、マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びサルを用いて、0.2～50 mg/kg で検討したところ、皮下投与後のテデュグルチドは速やかに C_{max} に達し（投与 20 分～2.7 時間後）、全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は線形性を示すか線形性をわずかに下回って増加した。0.5～25 mg/kg で単回皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、いずれの動物種でも 75%超であった。テデュグルチドの吸収に、性差（2 倍未満）、種差及び系統差はみられなかった。短い $t_{1/2}$（0.36～3.1 時間）と一致して、反復投与による曝露量の変化はみられなかった。高用量で $t_{1/2}$ の延長がみられたものの、単回投与及び反復投与での AUC に差がみられなかったことから、テデュグルチド反復投与による蓄積性はないと考えられた。なお、マウス及びサルにテデュグルチド皮下投与後の、投与初日の 1 回目と 2 回目投与後の PK を比較した結果、両者間で AUC に差はみられなかった。また、幼若動物と成熟動物との間で TK パラメータに差はみられなかった。

マウスにテデュグルチド静脈内投与後の消失相の分布容積（Vd_{β}）は、1 mg/kg 投与で 159～262 mL/kg、25 mg/kg 投与で 371～628 mL/kg であった。V_{ss} は、63～86 mL/kg で、これは総体重の約 6%～8%であり、テデュグルチドの組織への分布は少ないことが示唆された。雄マウスの分布容積は、いずれの投与量でも雌マウスよりも若干低かった。ラットにテデュグルチド単回静脈内投与（0.1～10 mg/kg）後の V_{ss} は、検討した投与量において 101～191 mL/kg であった。V_{ss} は血漿容積をわずかに上回ったものの、テデュグルチドの分布がほぼ全身循環系に限定されることが示唆された。ラットでの V_{ss} に性差はみられなかった。幼若ミニブタに、1 又は 25 mg/kg を単回静脈内投与して算出した V_{ss} は同程度であり、単回投与では 237～275 mL/kg、反復投与では 228～286 mL/kg であった。幼若ミニブタでもテデュグルチドの分布がほぼ全身循環系に限局されることが示唆された。サルに単回静脈内投与後の V_{ss} は、0.5 及び 12.5 mg/kg 投与でそれぞれ 83～86 mL/kg 及び 94～121 mL/kg であった。V_{ss} が総体重の約 8%～12%であったことから、テデュグルチドの分布がサルでもほぼ循環系に限局されることが示唆された。また、V_{ss} に性差及び投与量による差はないと考えられた。以上から、いずれの動物種でもテデュグルチドの分布が主として全身循環系に限局されることが示唆された。

^{14}C-テデュグルチドを 8 mg/kg で雌雄ラットに単回皮下投与後の放射能は各組織に分布し、多くの組織で投与 4 時間後に C_{max} に達した。^{14}C-テデュグルチドの組織内分布に明らかな性差はなかった。またメラニンへの選択的な結合もみられなかった。

テデュグルチドの血漿タンパク結合率は中等度で、動物での結合率は 72.2%～91.7%、ヒトでは 79.2%～93.5%で濃度依存性はみられなかった。また、検討したいずれの動物種でも、テデュグルチドが主として血漿に分配されることが示唆された。テデュグルチドを授乳ラットに単回皮下投与後のラット乳汁中テデュグルチド濃度は血漿中濃度の 3%未満であり、乳汁移行性の低いことが示唆された。また、妊娠ウサギにテデュグルチドを反復皮下投与後、母体血漿中テデュグルチド濃度の 0.12%が胎児血漿中に検出された。ラットでのテデュグルチドの中枢移行性を評価した結果、テデュグルチド皮下投与後の CSF 中濃度は、血漿中濃度の 2%～5%であった。このことから、テデュグルチドはほとんど血液-脳関門を通過しないことが示唆された。

天然型 GLP-2 ペプチドは GLP-2(1-33)とも呼ばれ、セリンプロテアーゼである DPP-4 によって短縮型 GLP-2(3-33)へと速やかに分解される（Drucker et al, 1997）。短縮型 GLP-2(3-33)は、GLP-2 受容体に対する生物活性が顕著に低い（Thulsen et al, 2002）。GLP-2(1-33)から GLP-2(3-33)への分解は *in vivo* で速やかに生じることが、ラット及びヒトで報告されており（Drucker et al, 1997; Ruiz-Grande et al, 1990; Baggio et al, 2004）、ヒトに静脈内投与後の天然型 GLP-2(1-33)の $t_{1/2}$ は約 7 分であった（Hartmann et al, 2000）。ラットでの *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験で、2 位のアラニンがグリシンに置換された Gly2-GLP-2（テデュグルチドと同じ又は類似のアミノ酸配列）の、DPP-4 による分解に対する抵抗性が高くなることが示されている（Drucker et al, 1997; Tavares et al, 2000）が、ペプチドの主な代謝経路は、アミノ酸への加水分解であり、雌雄ラットに ^{14}C-テデュグルチドを皮下投与後、低分子ペプチド又はアミノ酸に代謝されることが確認された。

テデュグルチドの CL は検討したいずれの動物種でも、163～744 mL/hr/kg であり、ほぼ GFR に等しいことから（Davies et al, 1993）、テデュグルチド及び GLP-2 の主な消失経路は腎であることが示唆された。テデュグルチド及び天然型 GLP-2 の消失に腎臓が重要な役割を果たすことは実験的にも示されており、摘出腎を用いた試験では、^{125}I-GLP-2 の臓器クリアランスは GFR の指標となるイヌリンと同程度であった（Ruiz-Grande et al, 1990）。また、循環血中からのテデュグルチドの消失に腎の果たす役割が両側腎摘出ラットで確認されており、腎摘出ラットでは腎を摘出していないラットに比べて、単回静脈内投与後のテデュグルチドの消失速度の傾きが有意に小さかった（Tavares et al, 2000）。なお、^{14}C-テデュグルチドの排泄経路や排泄率に顕著な性差はなかった。ラット尿中に主要代謝物として検出された小さなアミノ酸はテデュグルチドが糸球体でろ過された後に尿細管で異化されることを示している。これらの小さなアミノ酸の再吸収により分布及び排泄試験で放射能が長時間検出されたと考えられる。

薬物相互作用試験の結果から、テデュグルチドは薬物トランスポーターの基質／阻害剤ではなく、主要な CYP に対する阻害作用及び誘導作用もないことが示された。この結果より、テデュグルチドは臨床で CYP 及び薬物トランスポーター介在性の薬物間相互作用に関与しないことが示唆された。

以上の非臨床試験におけるテデュグルチドの吸収（PK 及び TK）、分布、代謝及び排泄に関する結果は、臨床使用におけるテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の 1 日 1 回投与をサポートしている。

参考文献

Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004;18(4):531-54. (4.3.1)

Davies B, Morris T. Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. Pharmaceutical Research 1993 10(7): 1093-5. (4.3.9)

Drucker DJ, Shi Q, Crivici A, Sumner-Smith M, Tavares W, Hill M et al. Regulation of the biological activity of glucagon-like peptide 2 *in vivo* by dipeptidyl peptidase IV. Nat Biotechnol. 1997 Jul;15(7):673-7. (4.3.29)

Hartmann B, Harr MB, Jeppesen PB, Wojdemann M, Deacon CF, Mortensen PB et al. *In vivo* and *in vitro* degradation of glucagon-like peptide-2 in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Aug;85(8):2884-8. (4.3.35)

Ruiz-Grande C, Pintado J, Alarcón C, Castilla C, Valverde I, López-Novoa JM. Renal catabolism of human glucagon-like peptides 1 and 2. Can J Physiol Pharmacol. 1990 Dec;68(12):1568-73. (4.3.54)

Tavares W, Drucker DJ, Brubaker PL. Enzymatic- and renal-dependent catabolism of the intestinotropic hormone glucagon-like peptide-2 in rats. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2000 Jan;278(1):E134-9. (4.3.59)

Thulesen J, Knudsen LB, Hartmann B, Hastrup S, Kissow H, Jeppesen PB et al. The truncated metabolite GLP-2 (3-33) interacts with the GLP-2 receptor as a partial agonist. Regul Pept 2002;103:9-15. (4.3.67)

目次

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2　分析法 8
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与 23
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与 30
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 62
2.6.5.6　薬物動態試験：血漿タンパク結合 74
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠及び授乳動物における試験 75
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 77
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 78
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 79
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 81
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 81
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 82
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中排泄 85
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 86
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 96

2.6.5.1　薬物動態試験：　一覧表

Test Article: Teduglutide

Type of Study	GLP	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location
Absorption						
Single dose PK	Yes	Mouse/CD-1	Intravenous, Subcutaneous	[redacted], USA	7203-107	4.2.2.2.1
Single dose PK	No	Rat/Sprague-Dawley	Intravenous, Subcutaneous	[redacted], Canada	ALX0600-10101-R	4.2.2.2.2
Single dose PK	Yes	Rat/Sprague-Dawley, Wistar Han	Subcutaneous	[redacted], Canada	800759	4.2.2.2.3
Single dose PK	Yes	Rabbit/HRA (NZW)	Intravenous, Subcutaneous	[redacted], USA	7203-105	4.2.2.2.4
Multiple dose PK (7 days)	Yes	Minipig/Gottingen (Juvenile)	Intravenous, Subcutaneous	[redacted], Denmark	51170	4.2.2.2.5
Single dose PK	Yes	Monkey/Cynomolgus	Intravenous, Subcutaneous	[redacted], USA	7203-106	4.2.2.2.6
Multiple dose Repeat-Dose TK (14 days)	Yes	Mouse/CD-1	Subcutaneous	[redacted], Canada [a]	88617	4.2.3.2.1
Multiple dose Repeat-Dose TK (28 days)	Yes	Mouse/CD-1	Subcutaneous	[redacted], Canada	88730	4.2.3.2.2
Multiple dose Repeat-Dose TK (90 days)	Yes	Mouse/CD-1	Subcutaneous	[redacted], USA	0470MN12.001	4.2.3.2.3

a: [redacted] became known as [redacted]

2.6.5.1　　薬物動態試験：

一覧表（続き）

Test Article: Teduglutide

Type of Study	GLP	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location
Absorption (continued)						
Multiple dose Repeat-Dose TK (26 weeks)	Yes	Mouse/CD-1	Subcutaneous	[redacted], USA	7203-112	4.2.3.2.4
Multiple dose Carcinogenicity (104 weeks)	Yes	Mouse/CD-1	Subcutaneous	[redacted], USA	8214171	4.2.3.4.1.1
Multiple dose Repeat-Dose TK (14 days)	Yes	Rat/Sprague-Dawley	Subcutaneous	[redacted], USA	02-2776	4.2.3.2.5
Multiple dose Repeat-Dose TK (14 days)	Yes	Rat/Sprague-Dawley, Wistar Han, Fischer-344	Subcutaneous	[redacted], Canada	800869	4.2.3.2.6
Multiple dose Reproductive and Developmental Toxicity (Gestation Day 6-17)	Yes	Rat/Sprague-Dawley	Subcutaneous	[redacted], USA	7203-117	4.2.3.5.2.1
Multiple dose Repeat-Dose TK (13 weeks)	Yes	Rat/Sprague-Dawley	Subcutaneous	[redacted], Canada	800069	4.2.3.2.7
Multiple dos Carcinogenicity (104 weeks)	Yes	Rat/Wistar Han	Subcutaneous	[redacted], Canada	800070	4.2.3.4.1.2

2.6.5.1　　薬物動態試験：

一覧表（続き）

Test Article: Teduglutide

Type of Study	GLP	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location
Absorption (continued)						
Multiple dose Reproductive and Developmental TK (Gestation Day 7-20)	Yes	Rabbit/NZW	Subcutaneous	[redacted], USA	[redacted]-487001	4.2.3.5.2.2
Multiple dose Juvenile Studies (14 days)	Yes	Minipig/Gottingen (Juvenile)	Subcutaneous	[redacted], Denmark	51153	4.2.3.5.4.3
Multiple dose Juvenile Studies (90 days)	Yes	Minipig/Gottingen (Juvenile)	Subcutaneous	[redacted], Denmark	66585	4.2.3.5.4.4
Multiple dose Repeat-Dose TK (14 days)	Yes	Monkey/Cynomolgus	Subcutaneous	[redacted], Canada [a]	88619	4.2.3.2.9
Multiple dose Repeat-Dose TK (28 days)	Yes	Monkey/Cynomolgus	Subcutaneous	[redacted], Canada	88729	4.2.3.2.10
Multiple dose Repeat-Dose TK (13 weeks)	Yes	Monkey/Cynomolgus	Subcutaneous	[redacted], USA	7203-100	4.2.3.2.11
Multiple dose Repeat-Dose TK (12 months)	Yes	Monkey/Cynomolgus	Subcutaneous	[redacted], USA	1368-100	4.2.3.2.12

a: [redacted] became known as [redacted]

2.6.5.1　　薬物動態試験：

一覧表（続き）

Test Article: Teduglutide

Type of Study	GLP	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location
Distribution						
Tissue distribution, metabolic profiling, excretion, blood/plasma	Yes	Rat/Sprague-Dawley, Long Evans	Subcutaneous	[redacted], USA	8248957	4.2.2.3.1
Multiple concentrations (Protein Binding and Blood-Plasma Concentration Ratio)	Yes	Plasma/Blood from Mouse, Rat, Rabbit, Minipig, Monkey and Human	*In vitro*	[redacted], USA	8248958	4.2.2.3.2
Lacteal excretion and placental transfer, TK (Gestation Day 6-18, Day 12 following parturition, plasma and milk)	Yes	Rabbit/HRA (NZW) Rat/ Sprague-Dawley	Subcutaneous	[redacted], USA	7203-104	4.2.2.3.3
PK determination in cerebrospinal fluid and plasma	No	Rat/Sprague-Dawley	Subcutaneous	[redacted], Canada	ALX0600-10102-R	4.2.2.3.4

2.6.5.1　　薬物動態試験：

一覧表（続き）

Test Article: Teduglutide

Type of Study	GLP	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location
Metabolism						
Metabolic stability	No	Human hepatocytes	*In vitro*	[redacted], USA	[redacted]-P10-007	4.2.2.4.1
Tissue distribution, metabolic profiling, excretion, blood/plasma	Yes	Rat/Sprague-Dawley	Subcutaneous	[redacted], USA	8248957	4.2.2.3.1
Excretion						
Tissue distribution, metabolic profiling, excretion, blood/plasma	Yes	Rat/Sprague-Dawley	Subcutaneous	[redacted], USA	8248957	4.2.2.3.1
Pharmacokinetic Drug Interactions						
CYP inhibition	No	Recombinant human CYP450 Isozymes	*In vitro*	[redacted], USA	PK0600-E-011	4.2.2.6.1
CYP inhibition	Yes	Human liver microsome	*In vitro*	[redacted], USA	P10-001	4.2.2.6.2

2.6.5.1　　薬物動態試験：

一覧表（続き）

Test Article: Teduglutide

Type of Study	GLP	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location
Pharmacokinetic Drug Interactions (continued)						
CYP induction	Yes	Human hepatocyte	*In vitro*	[redacted], USA	P10-002	4.2.2.6.3
P-gp substrate/inhibitor	No	Caco-2 cells	*In vitro*	[redacted], USA	P10-005	4.2.2.6.4
BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K	No	HEK293 and MDCK cells	*In vitro*	[redacted], USA	V7674M-SHP633	4.2.2.6.5
Other						
None						

BCRP = breast cancer resistance protein; CD-1 = Swiss albino mouse strain; Caco-2 = human colonic adenocarcinoma cell line; CYP = cytochrome P450; GLP = Good Laboratory Practice; HEK = human embryonic kidney; MATE = multidrug and toxin extrusion proteins; MDCK = Madin-Darby canine kidney; NZW = New Zealand White; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptides; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; PK = pharmacokinetic; TK = toxicokinetic

2.6.5.2　　A：分析法

バリデーション試験

Report Number: [redacted] **Rev.00**　　**Location in CTD:** 4.2.2.1.1　　**Test Article: Teduglutide**

Report Title: Validation Report for an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Detection and Quantitation of ALX-0600 in CD-1 Mouse plasma

Parameter	**Results**
Matrix	CD-1 mouse plasma
Assay Method	ELISA
Assay Volume Required	0.100 mL
Calibration Range	0.4 to 400 ng/mL
Calibration Model	4-parameter curve fit
LLOQ	1.0 ng/mL
Precision and Accuracy	**Inter-assay** Precision (%CV) for low and high QC are 5.2% and 5.9%, respectively Accuracy (recovery) for low and high QC are 101.4% and 96.6%, respectively **Intra-assay** Precision for low and high QC are 5.2% and 11.4%, respectively Accuracy (recovery) for low and high QC are 92.4% and 96.9%, respectively
Long-term stability	6 months at -80°C
Short-term stability	2 hours at ambient temperature
Freeze and Thaw Stability	4 cycles

C = Celsius; CD-1 = Swiss albino mouse strain; %CV = coefficient of variation; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = lower limit of quantification; QC = Quality Control

2.6.5.2　　B：分析法（続き）

バリデーション試験

Report Number: 43886	**Location in CTD:** 4.2.2.1.2	**Test Article: Teduglutide**

Report Title: VALIDATION OF AN ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA) FOR THE QUANTITATION OF ALX-0600 IN CYNOMOLGUS (*Macaca fascicularis*) AND MOUSE (*Mus musculus*) PLASMA

Parameter	**Results**	
Matrix	CD-1 mouse plasma	Cynomolgus monkey plasma
Assay Method	ELISA	ELISA
Assay Volume Required	0.025 mL	0.025 mL
Calibration Range	0.255 to 2.88 ng/mL	0.242 to 2.35 ng/mL
Calibration Model	4-parameter curve fit	4-parameter curve fit
LLOQ	0.156 ng/mL	0.156 ng/mL
Precision and Accuracy	**Inter-assay** Precision (%CV) is 11.3%. **Intra-assay** Precision is 6.5%. Accuracy (recovery) is 82.3%.	**Inter-assay** Precision (%CV) is 12.9%. **Intra-assay** Precision is 5.9%. Accuracy (recovery) is 74.0%
Long-term stability	68 days at -80°C	62 days at -80°C
Short-term stability	1.5 hours on wet ice	3 hours on wet ice
Freeze and Thaw Stability	2 cycles	4 cycles

C = Celsius; CD-1 = Swiss albino mouse strain; %CV = coefficient of variation; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = lower limit of quantification; QC = Quality Control

2.6.5.2　　C：分析法（続き）

バリデーション試験

Report Number: [redacted] **Rev.00**　　**Location in CTD:** 4.2.2.1.3　　**Test Article: Teduglutide**

Report Title: Validation Report for an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Detection and Quantitation of ALX-0600 in Rat Plasma using method [redacted]

Parameter	**Results**
Matrix	Rat plasma
Assay Method	ELISA
Assay Volume Required	0.100 mL
Calibration Range	0.2 to 200 ng/mL
Calibration Model	4-parameter curve fit
LLOQ	0.5 ng/mL
Precision and Accuracy	**Inter-assay** Precision (%CV) for low and high QC are 3.2% and 5.8%, respectively Accuracy (recovery) for low and high QC are 114.9% and 96.2%, respectively **Intra-assay** Precision for low and high QC are 2.9% and 3.5%, respectively Accuracy (recovery) for low and high QC are 111.6% and 99.7%, respectively
Long-term stability	2 weeks at -80°C
Short-term stability	2 hours at ambient temperature
Freeze and Thaw Stability	5 cycles

C = Celsius; %CV = coefficient of variation; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = lower limit of quantification; QC = Quality Control

2.6.5.2　　D：分析法（続き）

バリデーション試験

Report Number: [redacted] **Rev.00**　　**Location in CTD:** 4.2.2.1.4　　**Test Article: Teduglutide**

Report Title: Validation Report for the Analytical Method: Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Quantitation of ALX-0600 in NZW Rabbit Plasma, [redacted], Rev. 00

Parameter	Results
Matrix	New Zealand White rabbit plasma
Assay Method	ELISA
Assay Volume Required	0.100 mL
Calibration Range	0.2 to 200 ng/mL
Calibration Model	4-parameter curve fit
LLOQ	0.5 ng/mL
Precision and Accuracy	Precision for low and high QC are 10.8% and 8.2%, respectively Accuracy (recovery) for low and high QC are 94.9% and 97.5%, respectively
Long-term stability	3 months at -60°C to -80°C
Short-term stability	2 hours at ambient temperature
Freeze and Thaw Stability	4 cycles

C = Celsius; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = lower limit of quantification; NZW = New Zealand White; QC = Quality Control

2.6.5.2　　E：分析法（続き）

バリデーション試験

Report Number: [redacted] **Rev.00**　　**Location in CTD:** 4.2.2.1.5　　**Test Article: Teduglutide**

Report Title: Validation Report for the Analytical Method: Detection and Quantitation of ALX-0600 in Biological (Cynomolgus Monkey Plasma) Samples by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, [redacted], Rev. 02

Parameter	**Results**
Matrix	Cynomolgus monkey plasma
Assay Method	ELISA
Assay Volume Required	0.100 mL
Calibration Range	0.2 - 200 ng/mL
Calibration Model	4-parameter curve fit
LLOQ	0.5 ng/mL
Precision and Accuracy	**Inter-assay** Precision (%CV) for low and high QC are 8.3% and 5.5% Accuracy (recovery) for low and high QC are 111.0% and 108.2% **Intra-assay** Precision for low and high QC are 4.2% and 5.9% Accuracy (recovery) for low and high QC are 116.3% and 113.1%
Long-term stability	18 months at -80°C
Short-term stability	2 hours at ambient temperature
Freeze and Thaw Stability	6 cycles

C = Celsius; %CV = coefficient of variation; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = lower limit of quantification; QC = Quality Control

2.6.5.2　　F：分析法（続き）

バリデーション試験

Report Number: [redacted] **Rev. 00**　　**Location in CTD:** 4.2.2.1.6　　**Test Article: Teduglutide**

Report Title: Validation Report for the Validation Protocol: Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Quantitation of ALX-0600 in Minipig Plasma, [redacted], Rev.00

Parameter	**Results**
Matrix	Minipig plasma
Assay Method	ELISA
Assay Volume Required	0.100 mL
Calibration Range	0.2 to 200 ng/mL
Calibration Model	4-parameter curve fit
LLOQ	0.50 ng/mL
Precision and Accuracy	Precision (%CV) for low and high QC are 12.1% and 7.8%, respectively Accuracy (recovery) for low and high QC are 101.3% and 89.9%, respectively
Long-term stability	3 months at -70°C to -90°C
Short-term stability	2 hours at ambient temperature
Freeze and Thaw Stability	5 cycles

C = Celsius; %CV = coefficient of variation; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = lower limit of quantification; QC = Quality Control

2.6.5.2 G：分析法（続き）

バリデーション試験

Report Number: [redacted]		**Location in CTD:** 4.2.2.1.7		**Test Article: Teduglutide**	
Report Title: VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF ALX-0600 IN RAT PLASMA (PMSF-TREATED, K_3EDTA)					
Report Number: [redacted]		**Location in CTD:** 4.2.2.1.8		**Test Article: Teduglutide**	
Report Title: VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF ALX-0600 IN RAT PLASMA (K_3EDTA)					
Parameter		[redacted]		[redacted]	
Analyte		Teduglutide			
Matrix		Rat Plasma (PMSF-treated, K_3EDTA)		Rat Plasma (K_3EDTA)	
Assay Method		LC-MS/MS			
Detector		AB/MDS Sciex API 4000			
Assay Volume Required		0.100 mL			
Standard Curve Range		1.00 to 120 ng/mL			
Regression Type		Linear (1/concentration^2)			
Quantitation Method		Peak Area Ratio			
LLOQ		1.0 ng/mL			
LLOQ Validation samples		Precision (%)	Accuracy (%)	Precision (%)	Accuracy (%)
Inter-batch		9.3	106	14.8	107
Intra-batch		5.8	100	6.7	109
Quality Control Samples		Precision (%)	Accuracy (%)	Precision (%)	Accuracy (%)
Inter-batch	Low	5.1	98	10.5	105
	Medium	4.3	99	4.8	104
	High	4.9	98	5.7	97
Intra-batch	Low	4.4	99	2.1	107
	Medium	1.5	101	3.7	103
	High	1.5	97	2.7	97

2.6.5.2 G：分析法（続き）

バリデーション試験（続き）

Report Number: [redacted]		**Test Article: Teduglutide**	
Report Title: VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF ALX-0600 IN RAT PLASMA (PMSF-TREATED, K_3EDTA)			
Report Number: [redacted]		**Test Article: Teduglutide**	
Report Title: VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF ALX-0600 IN RAT PLASMA (K_3EDTA)			
Parameter		[redacted]	[redacted]
Recovery		Recovery (%)	
Analyte	Low	73	123
	High	74	98
Internal Standard		73	86
Dilution Integrity		up to 1500 ng/mL	up to 500 ng/mL
Long-term stability		17 days at -80°C in a polypropylene tube/container	23 days at -80°C in a polypropylene tube/container
Short-term stability		6 hours in ice bath, white light	6 hours at ambient temperature, non-UV shielded
Freeze and Thaw Stability		6 cycles at -80° C, thawed in an ice bath	6 cycles at -80°C in polypropylene tubes
Stock Solution Stability		103 days in NANOpure® water at -80°C	
Sub-Stock Solution Stability		61 days in 30% ACN at -80°C	52 days in 30% ACN at -80°C
Processed Sample Integrity		150 hours at 5°C	304 hours at 5°C
Batch Size (Intrabatch)		96 injections	

ACN = acetonitrile; C = Celsius; K_3EDTA = potassium salt of ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; PMSF = phenylmethylsulfonyl fluoride; UV = ultraviolet

2.6.5.2　　H：分析法（続き）

バリデーション試験

Report Number: [redacted]	**Location in CTD:** 4.2.2.1.9	**Test Article: Teduglutide**

Report Title: VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF ALX-0600 IN RABBIT, CYNOMOLGUS MONKEY, AND GOTTINGEN MINIPIG PLASMA (EDTA)

Parameter	**Results**
Analyte	Teduglutide
Matrix (Anticoagulant)	Rabbit, Cynomolgus Monkey and Gottingen Minipig Plasma (EDTA)
Assay Method	LC-MS/MS
Detector	AB/MDS Sciex API 4000
Assay Volume Required	0.1 mL
Standard Curve Range	1.00 to 120 ng/mL
Regression Type	Linear ($1/concentration^2$)
Quantitation Method	Peak Area Ratio
LLOQ	1.0 ng/mL
LLOQ Validation samples	Precision: 3.6%, Bias: 1.0% (human plasma)
QC Intra-Batch Precision Range (%CV)	1.3% to 14.8% (rabbit), 1.7% to 11.2% (monkey), 2.5% to 16.4% (minipig)
QC Intra-Batch Accuracy Range (% Bias)	-11.2% to 14.3% (rabbit), -8.1% to 16.0% (monkey), -6.7% to 19.7% (minipig)
QC Inter-Batch Precision Range (%CV)	8.3% to 13.1% (rabbit), 8.6% to 10.6% (monkey), 7.1% to 13.3% (minipig)
QC Inter-Batch Accuracy Range (% Bias)	0.0% to 2.1% (rabbit), -0.8% to 7.0% (monkey), -3.7% to 6.0% (minipig)

2.6.5.2 H：分析法（続き）

バリデーション試験（続き）

Report Number: [redacted] **Test Article: Teduglutide**

Report Title: VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF ALX-0600 IN RABBIT, CYNOMOLGUS MONKEY, AND GOTTINGEN MINIPIG PLASMA (EDTA)

Parameter	Results
Precision and Accuracy	
Long-term stability	2 months at -80° C in polypropylene tubes, all species
Short-term stability	8 hours at ambient temperature, non-UV-shielded light conditions in polypropylene tubes, all species
Freeze and Thaw Stability	6 cycles at -80°C in polypropylene tubes, all species
Post-preparative Stability	332 hours (rabbit), 329 hours (cynomolgus monkey)
Stock Solution Stability[a]	103 days in ultrapure water at -80°C in a polypropylene container
Substock Solution Stability[a]	52 days in 30% acetonitrile at -80°C in a polypropylene container
Internal Standard Stock Stability[a]	103 days in ultrapure water at -80°C in a polypropylene container
Dilution Integrity	up to 433 ng/mL (rabbit), 500 ng/mL (cynomolgus monkey), 10000 ng/mL (Gottingen minipig)
Processed Sample Integrity	256 hours at 5°C in a polypropylene 96 well plate
Batch Size (Intrabatch)	96 injections

C = Celsius; %CV = coefficient of variation; EDTA = ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; QC = Quality Control
a: The stock stability data were taken from [redacted] Study [redacted], ALX 0600 in rat plasma (K_3EDTA) validation.

2.6.5.2　　I：分析法（続き）

バリデーション試験

Report Number: [redacted]	**Location in CTD:** 4.2.2.1.10	**Test Article: Teduglutide**
Report Title: VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF ALX-0600 IN MOUSE PLASMA (EDTA)		

Parameter	**Results**
Analyte	Teduglutide
Matrix (Anticoagulant)	Mouse Plasma (K_2EDTA)
Assay Method	LC-MS/MS
Detector	AB Sciex API 5000
Assay Volume Required	0.025 mL
Standard Curve Range	0.05 to 10 µg/mL
Regression Type	Weighted Linear (1/concentration^2)
Quantitation Method	Peak Area Ratio
LLOQ	0.05 µg/mL
QC Intra-Batch Precision Range (%CV)	2.3% to 11.2%
QC Intra-Batch Accuracy Range (% Bias)	-4.8% to 15.2%
QC Inter-Batch Precision Range (%CV)	4.7% to 11.1%
QC Inter-Batch Accuracy Range (% Bias)	-1.3% to 6.0%
Long-term stability	49 days at -80°C in polypropylene tubes
Short-term stability	7 hours in polypropylene tubes in an ice water bath under UV-shielded light
Freeze and Thaw Stability	3 cycles at -80°C (thaw: ice water bath) in polypropylene tubes under UV-shielded light
Processed Stability	Post-Preparative Stability: 106 hours in amber injection vials at 5°C Processed Sample Integrity: 132 hours in amber injection vials at 5°C
Long-Term Stability for Stock Solutions (Substock)	103 days at 500 µg/mL in water in a polypropylene container at -80°C; 259 days at 10.0 µg/mL in 30% acetonitrile in a polypropylene container at -80°C
Short-Term Stability for Stock Solutions (Substock)	6 hours at 500 µg/mL in water in a polypropylene container at ambient temperature under UV-shielded light

2.6.5.2　　I：分析法（続き）

バリデーション試験（続き）

Report Number: [redacted]　　**Test Article: Teduglutide**

Report Title: VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF ALX-0600 IN MOUSE PLASMA (EDTA)

Parameter	**Results**
Stability of Analyte During Sample Collection and Handling	Up to 30 minutes in mouse whole blood (EDTA) in polypropylene tubes in an ice water bath under white light
Batch Size	96 injections

C = Celsius; %CV = coefficient of variation; K_2EDTA = potassium salt of ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; QC = Quality Control; UV = ultraviolet

2.6.5.2　　J：分析法（続き）

バリデーション試験

Report Number: [redacted] **Rev. 00**　**Location in CTD:** 4.2.2.1.13　**Test Article: Teduglutide**

Report Title: Validation Report for the Analytical Method: Detection and Quantitation of ALX-0600 in Biological (Sprague-Dawley Rat Milk) Samples by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, [redacted], Rev. 04

Parameter	Results
Matrix	Rat milk
Assay Method	ELISA
Assay Volume Required	0.100 mL
Calibration Range	0.4 to 400 ng/mL
Calibration Model	4-parameter curve fit
LLOQ	1.56 ng/mL
Precision and Accuracy	Precision (%CV) for low and high QC are 5.8% and 7.9%, respectively Accuracy (recovery) for low and high QC are 93.2% and 99.9%, respectively
Long-term stability	3 months at -20°C or -60°C to -80°C
Short-term stability	2 hours at ambient temperature
Freeze and Thaw Stability	4 cycles

C = Celsius; %CV = coefficient of variation; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = lower limit of quantification; QC = Quality Control

2.6.5.2　　K：分析法（続き）

バリデーション試験

Report Number: [redacted] **Rev. 00**	**Location in CTD:** 4.2.2.1.14	**Test Article: Teduglutide**
Report Title: Validation Report for the Analytical Method: Detection of Antibodies to ALX-0600 in Preclinical (Rat) Biological Samples by Direct Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), [redacted].		
Report Number: [redacted] **Rev. 00**	**Location in CTD:** 4.2.2.1.15	**Test Article: Teduglutide**
Report Title: Validation Report for the Analytical Method: Detection of Antibodies to ALX-0600 in Preclinical Biological Samples by Direct Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), [redacted], Rev.00		

Parameter	[redacted] **Rev. 00**	[redacted] **Rev. 00**
Analyte	Antibody of teduglutide	
Matrix	Rat Plasma	Mouse and monkey Plasma
Assay Method	ELISA	
Calibration Model	4-parameter curve fit	
Precision	**Inter-assay** Precision (%CV) is 21.3% (5.7%-15.8%) **Intra-assay** Precision (%CV) is 13.3% (2.0%-15.9%)	**Inter-assay** Precision (%CV) is 8.3% **Intra-assay** Precision (%CV) is 3.7%
Short-term stability	3 hours at ambient temperature and on ice	NA
Freeze and Thaw Stability	6 cycles	NA

%CV = coefficient of variation; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; NA = not applicable

2.6.5.2 L：分析法（続き）

バリデーション試験

Report Number: [redacted]		**Location in CTD:** 4.2.2.1.16	**Test Article: Teduglutide**
Report Title: Validation of Analytical Method for Detecting of Antibodies to ALX-0600 (Teduglutide) in Mouse Serum by Meso Scale Discovery Electrochemiluminescence Assay			
Report Number: [redacted]		**Location in CTD:** 4.2.2.1.17	**Test Article: Teduglutide**
Report Title: Validation of Analytical Method for Detecting of Neutralizing Antibodies to ALX-0600 (Teduglutide) in Mouse Serum by an *in vitro* Cell Based Bioassay			
Parameter		[redacted]	[redacted]
Matrix		Mouse serum	Mouse serum
Assay Method		Meso-Scale Discovery (MSD) Electrochemiluminescence (ECL)	Luminescence assay read on an LMax™II plate reader using SoftMax Pro 5.0
Normal screening cut point factor		1.09	Plate NC + cut point factor 1.01 [a]
Cut point analysis samples		50 individual naïve mouse serum samples (mixed population)	30 individual normal mouse serum (15 male and 15 female)
Sensitivity		4.23 ng/mL	0.08 µg/mL
Quality Control Samples		Precision (%)	Precision (%)
Inter-batch	Low	5.1	73.5
	Medium	18.3	13.1
	High	9.5	14.4
Intra-batch	Low	≦5.9	≦16.5
	Medium	≦3.7	≦3.7
	High	≦8.6	≦4.4
Long-term stability		up to 8 days at -70°C	NA
Short-term stability		up to 24 hours at room temperature; up to 7 days 1 hour at 5°C	up to 21 hours and 9 minutes at room temperature; up to 6 days 19 hours and 33 minutes at 5°C
Freeze/Thaw stability		up to 6 cycles	up to 6 cycles

a: floating cut point (5% false positive)
C = Celsius; NA = not applicable; NC = negative control

2.6.5.3　　A：薬物動態試験：吸収：単回投与

マウスでの単回投与

Report Number: 7203-107 **Location in CTD:** 4.2.2.2.1 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: Bioavailability of ALX-0600 Following Administration of Intravenous and Subcutaneous Doses to Mice

Species:	Mouse/CD-1
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	5M/5F
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Sterile water / Lyophilized teduglutide reconstituted to a stock solution (20 mg/mL)
Method of Administration:	Subcutaneous and intravenous
Dose:	1 and 25 mg/kg
Analyte:	Teduglutide
Sampling Time:	Pre-dose, 0.083, 0.167, 0.333, 0.5, 1, 2, 4, 8 and 24 hr
Sample:	Plasma
Assay:	ELISA

PK parameters (Mean):	**Subcutaneous (1 mg/kg)**		**Subcutaneous (25 mg/kg)**		**Intravenous (1 mg/kg)**		**Intravenous (25 mg/kg)**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	2825	2164	46337	31368	10967	7599	271353	207232
T_{max} (h)	0.333	0.333	0.333	0.333	0.0830	0.0830	0.0830	0.0830
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	2911	1913	69948	49213	3517	2270	89457	63716
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	2913	1916	69953	49217	3518	2270	89464	63722
$t_{1/2}$ (h)	0.368	0.420	0.571	0.580	0.388	0.413	0.919	1.11
CL (mL/h/kg)	NA	NA	NA	NA	284	441	279	392
Vd_{β} (mL/kg)	NA	NA	NA	NA	159	262	371	628
Vss (mL/kg)	NA	NA	NA	NA	67.8	85.5	62.9	67.5
MRT (h)	NA	NA	NA	NA	0.239	0.194	0.225	0.172
Bioavailability	0.828	0.844	0.782	0.772	NA	NA	NA	NA

CD-1 = Swiss albino mouse strain; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic

2.6.5.3 B：薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

ラットでの単回投与

Report Number: ALX0600-10101-R **Location in CTD:** 4.2.2.2.2 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: Preliminary Pharmacokinetics of ALX-0600: Estimation of Pharmacokinetic Parameters After Single Intravenous or Subcutaneous Bolus Doses of ALX-0600 to Male and Female Sprague-Dawley Rats

Species:	Rat/Sprague-Dawley
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	5M/5F (subcutaneous), 5M (intravenous)
Feeding Condition:	Fasted
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffered saline / Lyophilized teduglutide reconstituted to concentrations of 0.1-10.0 mg/mL
Method of Administration:	Subcutaneous and intravenous
Dose:	1 mg/kg (subcutaneous); 0.1, 1, 3 and 10 mg/kg (intravenous)
Analyte:	Teduglutide
Sampling Time:	SC: Pre-dose, 5, 15, 30 min, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8 hr IV: Pre-dose, 2.5, 5, 10, 30, 45 min, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3 hr
Sample:	Plasma
Assay:	ELISA

PK parameters Mean (SD):	**Subcutaneous (1 mg/kg)**	**Intravenous (0.1 mg/kg)**	**Intravenous (1 mg/kg)**		**Intravenous (3 mg/kg)**	**Intravenous (10 mg/kg)**
	M	**M**	**M**	**F**	**M**	**M**
C_{max} (µg/mL)	0.66 (0.20)	NA	NA	NA	NA	NA
T_{max} (min)	42 (16)	NA	NA	NA	NA	NA
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·min/mL)	78.0 (18.5)	14.6 (2.4)	92.4 (15.9)	130 (9)	349 (37)	1442 (358)
$t_{1/2}$ (min)	53.4 (4.3)	22.4 (3.2)	40.3 (8.6)	43.1 (11.7)	31.7 (2.9)	36.1 (4.7)
CL (mL/min/kg)	NA	6.98 (1.00)	11.1 (1.9)	7.73 (0.53)	8.68 (0.90)	7.25 (1.60)
V_{ss} (mL/kg)	NA	101 (15)	191 (35)	137 (38)	155 (13)	125 (33)
MRT (min)	88.2 (6.9)	14.4 (1.2)	17.2 (0.8)	17.6 (4.1)	17.9 (1.3)	17.1 (1.3)
Bioavailability (%)	84 (20)	NA	NA	NA	NA	NA

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; M = male; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous; SD = standard deviation

2.6.5.3　　C：薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

ラットでの単回投与

Report Number: 800759	**Location in CTD:** 4.2.2.2.3	**Test Article: Teduglutide**
Report Title: PHARMACOKINETICS OF ALX-0600 IN PLASMA FOLLOWING SINGLE SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF ALX-0600 TO THE RAT		
Species:	Rat/Sprague-Dawley and Wistar Han	
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	3M/3F	
Feeding Condition:	Fed	
Vehicle/Formulation:	Sterile water / Lyophilized teduglutide reconstituted to a stock solution (20 mg/mL)	
Method of Administration:	Subcutaneous	
Dose:	1.5 and 15 mg/kg	
Analyte:	Teduglutide	
Sampling Time:	Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 hr	
Sample:	Plasma	
Assay:	ELISA	

PK parameters (Mean):	**1.5 mg/kg**		**15 mg/kg**			
	Wistar (M)	**Wistar (F)**	**Wistar (M)**	**Wistar (F)**	**Sprague-Dawley (M)**	**Sprague-Dawley (F)**
C_{max} (ng/mL)	663	751	5377	5805	5483	5149
T_{max} (h)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	768	691	7879	7405	12777	8463
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	769	692	7881	7406	12782	8466
$t_{1/2}$ (h)	0.412	0.363	0.665	0.610	0.636	0.672

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; PK = pharmacokinetic

2.6.5.3　D：薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

ウサギでの単回投与

Report Number: 7203-105 **Location in CTD:** 4.2.2.2.4 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: Bioavailability of ALX-0600 Following Administration of Intravenous and Subcutaneous Doses to Rabbits

Species:	Rabbit/HRA (NZW)
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	3M/3F
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Sterile water / Lyophilized teduglutide reconstituted to a stock solution (20 mg/mL)
Method of Administration:	Subcutaneous and intravenous
Dose:	1 and 25 mg/kg
Analyte:	Teduglutide
Sampling Time:	Pre-dose, 0.083, 0.167, 0.333, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 hr
Sample:	Plasma
Assay:	ELISA

PK parameters (Mean):	**Subcutaneous, 1 mg/kg**		**Subcutaneous, 25 mg/kg**		**Intravenous, 1 mg/kg**		**Intravenous, 25 mg/kg**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	1169	738	9062	8571	6502	5862	164184	174412
T_{max} (h)	0.5	0.5	1.00	1.00	0.0830	0.0830	0.0830	0.0830
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	1822	1532	44536	56889	1950	1918	53491	57266
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	NA	1534	44538	56894	NA	NA	NA	NA
$t_{1/2}$ (h)	NA	0.870	1.59	1.71	NA	NA	NA	NA
Bioavailability	0.93	0.80	0.83	0.99	NA	NA	NA	NA

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; NZW = New Zealand White; PK = pharmacokinetic

2.6.5.3　　E：薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

ミニブタでの単回投与

Report Number: 51170 **Location in CTD:** 4.2.2.2.5 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: ALX-0600: Pharmacokinetic Study in Juvenile Minipigs

Species:	Minipig/Gottingen (Juvenile)
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	3M/3F
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffer with mannitol and L-histidine/Lyophilized teduglutide reconstituted with sterile water to a stock solution (20 mg/mL)
Method of Administration:	Subcutaneous and intravenous, bid
Dose:	1 and 25 mg/kg/day
Analyte:	Teduglutide
Sampling Time:	Pre-dose, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 8 hr on Day 1, 7, 15 and 21
Sample:	Plasma
Assay:	ELISA

PK parameters Mean (SD):	**Subcutaneous, 1 mg/kg/day**		**Subcutaneous, 25 mg/kg/day**		**Intravenous, 1 mg/kg/day**		**Intravenous, 25 mg/kg/day**	
	Single Dose (on Day 1 and 15)							
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	639 (160)	640 (168)	9436 (4651)	7958 (1563)	1995 (547)	1781 (543)	51628 (12963)	50045 (10477)
T_{max} (h)	0.833 (0.129)	0.833 (0.204)	0.900 (0.720)	1.63 (0.59)	0.250 (0)	0.250 (0)	0.250 (0)	0.250 (0)
C_0 (ng/mL)	NA	NA	NA	NA	5302 (2128)	4913 (1495)	142214 (41957)	144706 (47971)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	1378 (261)	1160 (307)	33292 (11763)	32477 (5130)	1702 (519)	1440 (424)	44250 (11300)	42613 (9665)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	1380 (261)	1162 (307)	34727 (12386)	35472 (6488)	1860 (585)	1445 (477)	44284 (11305)	42641 (9661)
$t_{1/2}$ (h)	0.803 (0.091)	0.829 (0.086)	1.59 (0.37)	1.97 (0.75)	0.807 (0.052)	0.902 (0.136)	0.959 (0.083)	0.921 (0.208)
CL (mL/h/kg)	NA	NA	NA	NA	584 (200)	744 (238)	604 (187)	616 (162)
V_{ss} (mL/kg)	NA	NA	NA	NA	264 (100)	275 (116)	244 (96)	237 (96)
MRT (h)	NA	NA	NA	NA	0.448 (0.063)	0.364 (0.042)	0.397 (0.047)	0.374 (0.071)
Bioavailability	0.882 (0.355)	0.970 (0.458)	0.770 (0.352)	0.870 (0.247)	NA	NA	NA	NA

2.6.5.3 E：薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

ミニブタでの単回投与（続き）

Report Number: 51170 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: ALX-0600: Pharmacokinetic Study in Juvenile Minipigs

PK parameters Mean (SD):	**Subcutaneous, 1 mg/kg/day**		**Subcutaneous, 25 mg/kg/day**		**Intravenous, 1 mg/kg/day**		**Intravenous, 25 mg/kg/day**	
	Multiple Dose (on Day 7 and 21)							
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	609 (240)	573 (145)	9242 (2207)	9674 (3572)	1996 (347)	1596 (345)	48115 (4964)	48121 (6647)
T_{max} (h)	0.708 (0.292)	0.667 (0.258)	1.64 (0.60)	1.04 (0.51)	0.250 (0)	0.250 (0)	0.250 (0)	0.250 (0)
C_0 (ng//mL)	NA	NA	NA	NA	5249 (628)	4082 (952)	114658 (20463)	121445 (25228)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	1332 (338)	1175 (441)	32732 (5555)	30367 (8714)	1641 (288)	1290 (281)	39859 (4103)	39075 (5465)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	1332 (338)	1175 (441)	33492 (5851)	30367 (8714)	1641 (288)	1290 (281)	39859 (4103)	39075 (5465)
$t_{1/2}$ (h)	0.848 (0.063)	0.859 (0.067)	1.76 (0.58)	1.56 (0.74)	0.862 (NA)	1.55 (NA)	0.890 (0.160)	0.880 (0.193)
CL (mL/h/kg)	NA	NA	NA	NA	626 (112)	822 (262)	633 (70)	649 (84)
V_{ss} (mL/kg)	NA	NA	NA	NA	228 (NA)	286 (NA)	257 (45)	238 (42)
MRT (h)	NA	NA	NA	NA	0.436 (NA)	0.413 (NA)	0.405 (0.061)	0.365 (0.021)
Bioavailability	0.830 (0.174)	0.986 (0.505)	0.853 (0.149)	0.703 (0.111)	NA	NA	NA	NA

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation

2.6.5.3　　F：薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

サルでの単回投与

Report Number: 7203-106 **Location in CTD:** 4.2.2.2.6 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: Bioavailability of ALX-0600 Following Administration of Intravenous and Subcutaneous Doses to Cynomolgus Monkeys

Species:	Monkey/Cynomolgus
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	2M/2F
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Sterile water / Lyophilized teduglutide reconstituted to a stock solution (20 mg/mL)
Method of Administration:	Subcutaneous and intravenous
Dose:	0.5 and 12.5 mg/kg
Analyte:	Teduglutide
Sampling Time:	Pre-dose, 0.083, 0.167, 0.333, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 24 hr
Sample:	Plasma
Assay:	ELISA

PK parameters Mean (SD):	**Subcutaneous, 0.5 mg/kg/day**		**Subcutaneous, 12.5 mg/kg/day**		**Intravenous, 0.5 mg/kg/day**		**Intravenous, 12.5 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	754 (159)	814 (253)	12872 (4542)	9261 (2587)	7111 (1901)	6357 (523)	157172 (57044)	138922 (29903)
T_{max} (h)	0.833 (0.289)	1.25 (0.87)	2.67 (1.15)	2.67 (0.58)	0.083 (0)	0.083 (0)	0.083 (0)	0.083 (0)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	2452 (480)	2650 (502)	75284 (13096)	50381 (15110)	3175 (720)	3159 (596)	64089 (24472)	62748 (14986)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	2466 (467)	2663 (487)	75298 (13096)	50392 (15112)	3177 (720)	3163 (596)	64098 (24476)	62755 (14988)
$t_{1/2}$ (h)	1.44 (0.65)	1.25 (0.69)	1.86 (0.07)	1.94 (0.13)	1.05 (0.10)	1.14 (0.07)	3.13 (0.25)	2.79 (0.20)
CL (mL/h/kg)	NA	NA	NA	NA	164 (39)	163 (36)	217 (77)	208 (51)
Vd_{β} (mL/kg)	NA	NA	NA	NA	252 (76)	269 (58)	978 (358)	829 (165)
V_{ss} (mL/kg)	NA	NA	NA	NA	82.6 (26.0)	86.4 (6.0)	94.1 (29.8)	121 (53)
MRT (h)	NA	NA	NA	NA	0.496 (0.040)	0.542 (0.079)	0.439 (0.022)	0.571 (0.129)
Bioavailability	0.745 (0.289)	0.839 (0.028)	1.12 (0.29)	0.833 (0.009)	NA	NA	NA	NA

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation

2.6.5.4 A：薬物動態試験：吸収：反復投与

マウス 14 日反復投与試験（TK 試験）

Report Number: 88617	**Location in CTD:** 4.2.3.2.1	**Test Article: Teduglutide**
Report Title: A 14-DAY SUBCUTANEOUS INJECTION TOXICITY STUDY OF ALX-0600 IN THE MOUSE		
Species:	Mouse/CD-1	
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	3M	
Feeding Condition:	Fed	
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffered saline / Lyophilized teduglutide reconstituted to a concentration (0.25 mg/mL)	
Method of Administration:	Subcutaneous, bid	
Dose:	10 and 20 mg/kg/day	
Analyte:	Teduglutide	
Sampling Time:	Pre-dose, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 minutes on Day 1 and 14	
Sample:	Plasma	
Assay:	ELISA	

PK parameters (Mean):	**10 mg/kg/day**	**20 mg/kg/day**
	Day 1	
C_{max} (ng/mL)	4797	7541
T_{max} (min)	30	45
AUC_{last} (ng·h/mL)	4280	7946
	Day 14	
C_{max} (ng/mL)	5703	9123
T_{max} (min)	45	30
AUC_{last} (ng·h/mL)	5097	9266

bid = twice daily; CD-1 = Swiss albino mouse strain; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; PK = pharmacokinetic

2.6.5.4　　B：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

マウス 1 ヵ月反復投与試験（TK 試験）

Report Number: 88730　　**Location in CTD:** 4.2.3.2.2　　**Test Article: Teduglutide**

Report Title: A ONE MONTH SUBCUTANEOUS INJECTION TOXICITY STUDY OF ALX-0600 WITH A ONE MONTH RECOVERY IN THE MOUSE

Species:	Mouse/CD-1
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	3M/3F
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffered saline / Liquid teduglutide reconstituted to a concentration (0.01, 0.03 and 0.1 mg/mL)
Method of Administration:	Subcutaneous, bid
Dose:	0.2, 0.6 and 2.0 mg/kg/day
Analyte:	Teduglutide
Sampling Time:	15, 30, 45 min, 1, 1.5, 2, 2.5 hr on Day 1 and 28
Sample:	Plasma
Assay:	ELISA

PK parameters (Mean):	**Day1**					
	0.2 mg/kg/day		**0.6 mg/kg/day**		**2.0 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	110	87.7	390	248	1112	965
T_{max} (h)	0.75	0.50	0.50	0.75	0.75	0.50
AUC_{last} (ng·h/mL)	122	90.7	375	289	1476	991
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	125	92.7	379	301	1568	1104
$t_{1/2}$ (h)	0.47	0.30	0.28	0.47	0.56	0.69

2.6.5.4 B：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

マウス 1 ヵ月反復投与試験（TK 試験）（続き）

Report Number: 88730 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: A ONE MONTH SUBCUTANEOUS INJECTION TOXICITY STUDY OF ALX-0600 WITH A ONE MONTH RECOVERY IN THE MOUSE

PK parameters (Mean):	**Day28**					
	0.2 mg/kg/day		**0.6 mg/kg/day**		**2.0 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	134	87.0	445	406	1878	1563
T_{max} (h)	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.75
$AUC_{15\text{-}t}$ (ng·h/mL)	113	82.9	471	403	1878	1474
$AUC_{15\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	121	84.5	474	409	1922	1510
$t_{1/2}$ (h)	0.62	0.33	0.25	0.32	0.33	0.35

bid = twice daily; CD-1 = Swiss albino mouse strain; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; PK = pharmacokinetic

2.6.5.4　　C：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

マウス 90 日反復投与試験（TK 試験）

Report Number: 0470MN12.001　　**Location in CTD:** 4.2.3.2.3　　**Test Article: Teduglutide**

Report Title: A 90-Day Subcutaneous Toxicity Study of ALX-0600 in Mice

Species:	Mouse/CD-1
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	3M/3F
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffered solution with mannitol and histidine / Lyophilized teduglutide reconstituted to a concentration (0.2, 1 and 5 mg/mL)
Method of Administration:	Subcutaneous, bid
Dose:	2, 10 and 50 mg/kg/day
Analyte:	Teduglutide
Sampling Time:	Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 8.25, 8.5, 9, 10, 12, 16 hr on Day1 Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 hr on Day 30 and 90 Day 120
Sample:	Plasma
Assay:	ELISA

PK parameters (Mean): **Day 1 Dose 1**

	2 mg/kg/day		**10 mg/kg/day**		**50 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	2960	2279	12052	13231	53684	43819
T_{max} (h)	0.250	0.250	0.250	0.250	0.500	0.500
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	2648	1720	11408	10819	56948	46030
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
$t_{1/2}$ (h)	0.312	0.330	0.541	0.527	0.588	0.574

2.6.5.4 C：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

マウス 90 日反復投与試験（TK 試験）（続き）

Report Number: 0470MN12.001 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: A 90-Day Subcutaneous Toxicity Study of ALX-0600 in Mice

PK parameters (Mean):	**Day 1 Dose 2**					
	2 mg/kg/day		**10 mg/kg/day**		**50 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	1675	2056	8790	8567	39817	29490
T_{max} (h)	0.500	0.250	0.500	0.250	0.250	0.500
AUC_{0-8}(ng·h/mL)	1947	2301	13375	14454	61068	41270
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	4590	4019	NA*	25273	118021	87304
$t_{1/2}$ (h)	0.364	0.317	NA*	0.463	0.574	0.549
PK parameters (Mean):	**Day 30**					
	2 mg/kg/day		**10 mg/kg/day**		**50 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	3104	3102	11482	8636	47239	30784
T_{max} (h)	0.500	0.250	0.500	0.500	0.500	0.250
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	2800	1840	13640	10427	65485	42684
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
$t_{1/2}$ (h)	0.374	0.338	0.598	0.615	0.574	0.619

2.6.5.4 C：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

マウス 90 日反復投与試験（TK 試験）（続き）

Report Number: 0470MN12.001 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: A 90-Day Subcutaneous Toxicity Study of ALX-0600 in Mice

PK parameters (Mean):	**Day 90**					
	2 mg/kg/day		**10 mg/kg/day**		**50 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	2391	2118	15173	8045	34524	32153
T_{max} (h)	0.500	0.250	0.500	0.500	0.500	0.250
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	3802	3259	18487	11767	77142	41902
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
$t_{1/2}$ (h)	0.787	NA*	0.628	0.634	0.620	0.664

Notes: Parameters following dose 1 on Day 1 were calculated using the concentration data after the first dose (pre-dose to 8 hours). C_{max}, T_{max} and AUC_{0-8} following dose 2 on Day 1 were calculated from the concentration data from the second daily dose (8 to 16 hours after the first dose on Day 1). T_{max} normalized to the time after the second dose. AUC_{0-inf} on Day 1 was calculated using data collected from time 0 to 16 hours after the first dose.
bid = twice daily; CD-1 = Swiss albino mouse strain; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic
NA* = $t_{1/2}$ calculation was not possible due to the absence of a distinct elimination phase and poor correlation coefficient.

2.6.5.4　　D：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

マウス 26 週反復投与試験（TK 試験）

Report Number: 7203-112 **Location in CTD:** 4.2.3.2.4 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: 26-Week Subcutaneous Injection Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with ALX-0600 in Mice with an 8-Week Recovery Period

Species:	Mouse/CD-1
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	3M/3F
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffered with mannitol and L-histidine / Lyophilized teduglutide reconstituted to a concentration (0.8, 4 and 10/20 mg/mL)
Method of Administration:	Subcutaneous, bid
Dose:	2, 10 and 25/50 mg/kg/day (Dose level of the high dose group was increased from 25 to 50 mg/kg/day on Days 14 for females and 15 for males)
Analyte:	Teduglutide
Sampling Time:	Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 hr on Day 1 and during Week 26
Sample:	Plasma
Assay:	ELISA

PK parameters (Mean): **Day 1**

	2 mg/kg/day		**10 mg/kg/day**		**25 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	3529	2513	10944	10348	23588	17317
T_{max} (h)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.50	0.25
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	2575	1391	12205	9114	34182	22186
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	2576	1392	12205	9114	34182	22186
$t_{1/2}$ (h)	0.276	0.304	0.547	0.528	0.563	0.565

2.6.5.4 D：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

マウス 26 週反復投与試験（TK 試験）（続き）

Report Number: 7203-112 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: 26-Week Subcutaneous Injection Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with ALX-0600 in Mice with an 8-Week Recovery Period

PK parameters (Mean):	**Week 26**					
	2 mg/kg/day		**10 mg/kg/day**		**50 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	4336	2144	13549	5429	41961	24576
T_{max} (h)	0.50	1.00	0.50	0.25	0.50	1.00
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	5130	5209	22392	12601	84495	58449
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	5130	5209	22392	14564	84495	58449
$t_{1/2}$ (h)	NA	2.36	0.876	1.22	0.928	0.873

bid = twice daily; CD-1 = Swiss albino mouse strain; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic

2.6.5.4　　E：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

マウス 104 週反復投与試験（TK 試験）

Report Number: 8214171　　**Location in CTD:** 4.2.3.4.1.1　　**Test Article: Teduglutide**

Report Title: 104-Week Subcutaneous Injection Carcinogenicity Study with Teduglutide (ALX-0600) in Mice

Species:	Mouse/CD-1
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	4M/4F
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffered vehicle (with mannitol and L-histidine) / Lyophilized teduglutide reconstituted to a concentration (0.8, 2.8 and 10 mg/mL)
Method of Administration:	Subcutaneous
Dose:	1, 3.5 and 12.5 mg/kg/day
Analyte:	Teduglutide
Sampling Time:	Pre-dose, 15, 30, 60 minutes, 2, 4, 8 and 24 hr on Week 3 and 52
Sample:	Plasma
Assay:	LC-MS/MS

PK parameters (Mean):	**Week 3**					
	1.0 mg/kg/day		**3.5 mg/kg/day**		**12.5 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (µg/mL)	3.94	1.68	9.69	3.96	29.4	16.0
T_{max} (h)	0.250	0.250	0.500	0.500	0.500	0.500
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	1.81	1.53	9.47	5.65	36.0	23.6
$AUC_{0\text{-}24}$ (µg·h/mL)	2.26	1.71	9.54	5.71	36.1	25.1
$t_{1/2}$ (h)	NC	0.489	0.455	0.459	0.299	0.789

2.6.5.4 E：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

マウス 104 週反復投与試験（TK 試験）（続き）

Report Number: 8214171 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: 104-Week Subcutaneous Injection Carcinogenicity Study with Teduglutide (ALX-0600) in Mice

PK parameters (Mean):	**Week 52**					
	1.0 mg/kg/day		**3.5 mg/kg/day**		**12.5 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (µg/mL)	2.38	2.44	5.70	4.24	17.7	12.0
T_{max} (h)	0.500	0.500	0.500	0.250	1.00	0.500
AUC_{0-t} (µg·h/mL)	2.91	3.80	10.6	7.04	43.6	28.8
AUC_{0-24} (µg·h/mL)	3.11	6.44	12.4	7.37	44.0	29.3
$t_{1/2}$ (h)	0.836	NC	1.28	0.741	0.739	0.868

CD-1 = Swiss albino mouse strain; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; M = male; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic

2.6.5.4 F：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

ラット 14 日反復投与試験

Report Number: 02-2776	**Location in CTD:** 4.2.3.2.5	**Test Article: Teduglutide**
Report Title: ALX-0600: A 14-DAY SUBCUTANEOUS TOXICITY STUDY IN RATS		
Species:	Rat/Sprague-Dawley	
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	3M/3F	
Feeding Condition:	Fed	
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffer with mannitol and L-histidine / Lyophilized teduglutide reconstituted to a concentration (4, 10, and 20 mg/mL)	
Method of Administration:	Subcutaneous, bid	
Dose:	10, 25 and 50 mg/kg/day	
Analyte:	Teduglutide	
Sampling Time:	0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 hr on Day 0 and 13 On Day14, immediately prior to euthanasia	
Sample:	Plasma	
Assay:	ELISA	

PK parameters (Mean):	**Day 0**					
	10 mg/kg/day		**25 mg/kg/day**		**50 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	2384	2759	6427	5452	9327	11131
T_{max} (h)	1.00	0.500	1.00	1.00	1.00	1.00
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	5530	4619	15572	13416	29686	28913
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
$t_{1/2}$ (h)	0.837	0.705	0.979	0.648	1.15	0.779

2.6.5.4 F：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

ラット 14 日反復投与試験（続き）

Report Number: 02-2776 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: ALX-0600: A 14-DAY SUBCUTANEOUS TOXICITY STUDY IN RATS

PK parameters (Mean):	**Day 13**					
	10 mg/kg/day		**25 mg/kg/day**		**50 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	3204	3312	6462	6254	13495	11706
T_{max} (h)	1.00	0.500	0.500	0.250	2.00	1.00
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	8217	6019	23782	20171	53386	43859
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	8284	6059	24066	20247	56210	44738
$t_{1/2}$ (h)	0.720	0.770	0.782	0.613	1.11	0.893

bid = twice daily; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic

2.6.5.4 G：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

ラット 14 日反復投与試験（系統差の検討）

Report Number: 800869 **Location in CTD:** 4.2.3.2.6 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: ALX-0600: Comparator Toxicity and Toxicokinetic Study in the Wistar Han, Fischer-344 and Sprague Dawley CD® Rat Following Twice Daily Administration by Subcutaneous Injection for 14 Days

Species:	Rat/Sprague-Dawley, Wistar Han and Fisher-344
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	3M/3F
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffer with mannitol and L-histidine / Lyophilized teduglutide reconstituted to a concentration (4, 10, 20 mg/mL)
Method of Administration:	Subcutaneous, bid
Dose:	10, 25 and 50 mg/kg
Analyte:	Teduglutide
Sampling Time:	Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 hr on Day1 and 14
Sample:	Plasma
Assay:	ELISA

PK parameters (Mean): **Day 1**

	Sprague-Dawley		**Wistar Han**						**Fisher-344**					
	50 mg/kg/day		**10 mg/kg/day**		**25 mg/kg/day**		**50 mg/kg/day**		**10 mg/kg/day**		**25 mg/kg/day**		**50 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	8084	9665	2645	1927	5465	5791	8154	10248	3740	2748	7967	6823	16371	13474
T_{max} (h)	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
$AUC_{0\text{-}8}$ (ng·h/mL)	27886	25707	4032	2682	11846	8508	23062	24266	5987	3085	13209	13502	28765	27152
AUC_{daily} (ng·h/mL)	55772	51414	8063	5364	23692	17017	46124	48532	11975	6170	26418	27004	57530	54305

2.6.5.4 G：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

ラット 14 日反復投与試験（系統差の検討）（続き）

Report Number: 800869 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: ALX-0600: Comparator Toxicity and Toxicokinetic Study in the Wistar Han, Fischer-344 and Sprague Dawley CD® Rat Following Twice Daily Administration by Subcutaneous Injection for 14 Days

PK parameters (Mean):	**Day 14**													
	Sprague-Dawley		**Wistar Han**						**Fisher-344**					
	50 mg/kg/day		**10 mg/kg/day**		**25 mg/kg/day**		**50 mg/kg/day**		**10 mg/kg/day**		**25 mg/kg/day**		**50 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	12868	11720	3463	2308	6768	6666	13640	8581	4082	3330	9487	7186	15578	12462
T_{max} (h)	0.5	0.5	1	0.5	1	1	1	1	0.25	0.5	0.5	1	1	1
$AUC_{0\text{-}8}$ (ng·h/mL)	53677	33627	6915	4819	20130	14462	52257	30537	8820	5332	23609	14693	49790	35355
AUC_{daily} (ng·h/mL)	107354	67255	13829	9637	40260	28924	104515	61073	17639	10664	47219	29385	99580	70709

AUC_{daily} = calculated as $2 \times AUC_{0\text{-}8}$; bid = twice daily; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; PK = pharmacokinetic

2.6.5.4 H：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

ラット反復投与試験（胚・胎児発生試験)

Report Number: 7203-117	**Location in CTD:** 4.2.3.5.2.1	**Test Article: Teduglutide**
Report Title: ALX-0600: Rat Subcutaneous Embryo/Fetal Development Toxicity Study with Toxicokinetics		
Species:	Rat/Sprague-Dawley	
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	3F	
Feeding Condition:	Fed	
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffer with mannitol and L-histidine / Lyophilized teduglutide reconstituted to a concentration (0.8, 4 and 20 mg/mL)	
Method of Administration:	Subcutaneous, bid	
Dose:	2, 10 and 50 mg/kg/day	
Analyte:	Teduglutide	
Sampling Time:	Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 hr on GD 6 and 17	
Sample:	Plasma	
Assay:	ELISA	

PK parameters (Mean):	**GD6**		
	2 mg/kg/day	**10 mg/kg/day**	**50 mg/kg/day**
C_{max} (ng/mL)	1398	4109	13602
T_{max} (h)	0.250	0.500	1.00
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	1644	5863	39228
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	3287	11726	78457
$t_{1/2}$ (h)	0.550	0.651	0.808
PK parameters (Mean):	**GD17**		
	2 mg/kg/day	**10 mg/kg/day**	**50 mg/kg/day**
C_{max} (ng/mL)	1023	2298	11162
T_{max} (h)	0.250	0.500	0.500
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	1569	5514	51493
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	3137	11028	102986
$t_{1/2}$ (h)	0.632	0.654	1.71

bid = twice daily; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; GD = gestation day; M = male; PK = pharmacokinetic

2.6.5.4　　I：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

ラット 13 週反復投与試験（TK 試験）

Report Number: 800069 **Location in CTD:** 4.2.3.2.7 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: ALX-0600: A 13 WEEK SUBCUTANEOUS INJECTION STUDY IN THE CD RAT WITH DIETARY OPTIMIZATION

Species:	Rat/Sprague-Dawley
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	3M/3F
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffer with mannitol and L-histidine / Lyophilized teduglutide reconstituted to a concentration (4, 10 and 20 mg/mL)
Method of Administration:	Subcutaneous, bid
Dose:	10, 25 and 50 mg/kg/day
Analyte:	Teduglutide
Sampling Time:	0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 hr on Day 1 and Week 4; 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 (16 hr post 2nd daily dose) hr on Week 13
Sample:	Plasma
Assay:	ELISA

PK parameters (Mean): **Week 1**

	10 mg/kg/day		**25 mg/kg/day**		**50 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	2455	2820	7506	7723	8864	10782
T_{max} (h)	1	0.5	1	1	1	1
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	5816	4493	15272	13746	19984	21612
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	5817	4494	15277	13749	20011	21618
$t_{1/2}$ (h)	0.624	0.692	0.636	0.641	0.800	0.634

2.6.5.4 I：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

ラット 13 週反復投与試験（TK 試験）（続き）

Report Number: 800069 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: ALX-0600: A 13 WEEK SUBCUTANEOUS INJECTION STUDY IN THE CD RAT WITH DIETARY OPTIMIZATION

PK parameters (Mean):	**Week 4**					
	10 mg/kg/day		**25 mg/kg/day**		**50 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	4280	4728	9985	7348	11773	12783
T_{max} (h)	1	0.25	1	0.25	1	0.25
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	7260	6105	22412	18572	42455	30307
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	7263	6107	22428	18578	42510	30353
$t_{1/2}$ (h)	0.696	0.694	0.707	0.615	0.770	0.789
PK parameters (Mean):	**Week 13**					
	10 mg/kg/day		**25 mg/kg/day**		**50 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	3132	3388	7478	9632	9578	10005
T_{max} (h)	0.25	0.25	1	0.25	4	1
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	7934	5435	24378	32201	54169	36703
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	7939	5437	24415	32211	ND	36758
$t_{1/2}$ (h)	0.689	0.728	0.806	0.607	ND	0.775

bid = twice daily; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; ND = not determined; PK = pharmacokinetic

2.6.5.4　　J：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

ラット 104 週反復投与試験（TK 試験）

Report Number: 800070 **Location in CTD:** 4.2.3.4.1.2 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: ALX-0600: A 104-Week Subcutaneous Injection Carcinogenicity Study in the Wistar Han IGS Rat

Species:	Rat/ Wistar Han
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	3M/3F
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffer with mannitol and L-histidine / Lyophilized teduglutide reconstituted to a concentration (1.2, 4 and 14/10 mg/mL). Note: Dose concentration decreased in Group 4 beginning Week 30.
Method of Administration:	Subcutaneous, bid
Dose:	3, 10 and 35 mg/kg
Analyte:	Teduglutide
Sampling Time:	0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 hr on Day28, Week 13, 26 and 52
Sample:	Plasma
Assay:	ELISA

PK parameters (Mean): **Day 28**

	3 mg/kg/day		**10 mg/kg/day**		**35 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	1634	1348	4056	2756	10431	4853
T_{max} (h)	0.5	0.283	0.5	0.5	1	0.5
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	NC	1501	7282	4079	29466	10831
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	NC	1501	7283	4079	29465	10831

2.6.5.4 J：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

ラット 104 週反復投与試験（TK 試験）（続き）

Report Number: 800070						**Test Article: Teduglutide**
Report Title: ALX-0600: A 104-Week Subcutaneous Injection Carcinogenicity Study in the Wistar Han IGS Rat						
PK parameters (Mean):	**Week 13**					
	3 mg/kg/day		**10 mg/kg/day**		**35 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	1559	1081	3766	2907	8096	7401
T_{max} (h)	0.25	0.25	0.25	0.5	2	1
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	2979	1979	10815	6245	42175	24912
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	2979	1979	10811	6245	42157	24910
PK parameters (Mean):	**Week 26**					
	3 mg/kg/day		**10 mg/kg/day**		**35 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	1813	1523	3602	3633	11489	8192
T_{max} (h)	0.5	0.5	0.5	0.5	1	2
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	3480	2222	13489	9574	45910	28591
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	3480	2222	13488	9574	45905	28595
PK parameters (Mean):	**Week 52**					
	3 mg/kg/day		**10 mg/kg/day**		**35 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	1558	1128	2805	1992	9241	8026
T_{max} (h)	0.5	0.5	1	1	1	0.5
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	2284	2248	7537	4890	36728	22951
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	2284	2248	7538	4890	36724	22951

bid = twice daily; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic

2.6.5.4　　K：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

ウサギ反復投与試験（胚・胎児発生試験)

Report Number: [redacted]-487001　　**Location in CTD:** 4.2.3.5.2.2　　**Test Article: Teduglutide**

Report Title: ALX-0600: A SUBCUTANEOUS RABBIT EMBRYO/FETAL DEVELOPMENT STUDY WITH TOXICOKINETIC ANALYSIS

Species:	Rabbit/New Zealand White
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	3F
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffer with mannitol and L-histidine / Lyophilized teduglutide reconstituted to a concentration (0.8, 4 and 20 mg/mL)
Method of Administration:	Subcutaneous, bid
Dose:	2, 10 and 50 mg/kg/day
Analyte:	Teduglutide
Sampling Time:	Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 and 8 hr on GD 7 and 20
Sample:	Plasma
Assay:	ELISA

PK parameters (Mean):	**GD7**		
	2 mg/kg/day	**10 mg/kg/day**	**50 mg/kg/day**
C_{max} (ng/mL)	699	2227	5129
T_{max} (h)	0.5	1.0	1.5
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	1617	7140	28184
AUC_{daily} (ng·h/mL)	3234	14280	56368
PK parameters (Mean):	**GD20**		
	2 mg/kg/day	**10 mg/kg/day**	**50 mg/kg/day**
C_{max} (ng/mL)	839	3051	11671
T_{max} (h)	0.8	0.8	1.0
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	2401	8478	49306
AUC_{daily} (ng·h/mL)	4803	16956	98612

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; GD = gestation day; M=male; PK = pharmacokinetic

2.6.5.4 L：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

幼若ミニブタ反復投与試験（TK 試験）

Report Number: 51153 **Location in CTD:** 4.2.3.5.4.3 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: ALX-0600 PRELIMINARY STUDY IN JUVENILE MINIPIGS

Species:	Minipig/Gottingen (Juvenile)
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	3M/3F
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffer with mannitol and L-histidine / Lyophilized teduglutide reconstituted to a concentration (4 and 20 mg/mL)
Method of Administration:	Subcutaneous, bid
Dose:	5 and 25 mg/kg/day
Analyte:	Teduglutide
Sampling Time:	0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 hr on Day 1 (LD 7) and 14 (LD 20)
Sample:	Plasma
Assay:	ELISA

PK parameters (Mean):	**Day 1**			
	5 mg/kg/day		**25 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	2974	2094	7300	7493
T_{max} (h)	1.00	1.00	1.00	1.00
$AUC_{0.25-8}$ (ng·h/mL)	6727	5373	30751	31941
AUC_{daily} (ng·h/mL)	13453	10746	61502	63881
$t_{1/2}$ (h)	0.673	0.662	1.26	1.51

2.6.5.4 L：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

幼若ミニブタ反復投与試験（TK 試験）（続き）

Report Number: 51153 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: ALX-0600 PRELIMINARY STUDY IN JUVENILE MINIPIGS

PK parameters (Mean):	**Day 14**			
	5 mg/kg/day		**25 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	2438	2043	8467	7757
T_{max} (h)	0.500	1.00	1.00	2.00
$AUC_{0.25-8}$ (ng·h/mL)	8015	5969	28226	33225
AUC_{daily} (ng·h/mL)	16030	11939	56452	66450
$t_{1/2}$ (h)	0.679	0.934	1.08	1.23

bid = twice daily; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; LD = lactation day; M = male; PK = pharmacokinetic

2.6.5.4　　M：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

幼若ミニブタ 90 日反復投与試験

Report Number: 66585 **Location in CTD:** 4.2.3.5.4.4 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: ALX-0600 (teduglutide) A 90-Day Toxicity Study in Juvenile Minipigs with 13-Week Recovery Period Twice Daily Subcutaneous Dosing

Species:	Minipig/Gottingen (Juvenile)
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	1-6M/2-6F
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffer with mannitol and L-histidine / Lyophilized teduglutide reconstituted to a concentration (0.8, 4 and 20 mg/mL/day)
Method of Administration:	Subcutaneous, bid
Dose:	1, 5 and 25 mg/kg/day
Analyte:	Teduglutide
Sampling Time:	0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 hr on Day 1, 44, 91
Sample:	Plasma
Assay:	LC-MS/MS

PK parameters (Mean): Day 1

	1 mg/kg/day		**5 mg/kg/day**		**25 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
n	5	7	7	5	9	9
C_{max} (ng/mL)	727	951	2860	2520	6247	7247
T_{max} (h)	0.250	0.250	1.00	2.00	1.00	0.500
$AUC_{0\text{-}8}$ (ng·h/mL)	1050	1501	7540	7369	22986	29799
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	1034	1485	7542	7369	26899	31066
$t_{1/2}$ (h)	0.581	0.499	0.618	0.486	2.96	1.65

2.6.5.4 M：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

幼若ミニブタ 90 日反復投与試験（続き）

Report Number: 66585					**Test Article: Teduglutide**	
Report Title: ALX-0600 (teduglutide) A 90-Day Toxicity Study in Juvenile Minipigs with 13-Week Recovery Period Twice Daily Subcutaneous Dosing						
PK parameters (Mean):	**Day 44**					
	1 mg/kg/day		**5 mg/kg/day**		**25 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
n	3	5	5	3	5	6
C_{max} (ng/mL)	674	412	1260	989	4945	5060
T_{max} (h)	0.500	1.00	1.00	2.00	0.250	0.250
$AUC_{0\text{-}8}$ (ng·h/mL)	1303	1130	4390	3161	15388	15073
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
$t_{1/2}$ (h)	1.14	0.636	0.840	0.939	2.36	1.77
PK parameters (Mean):	**Day 91**					
	1 mg/kg/day		**5 mg/kg/day**		**25 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
n	3	5	5	3	5	6
C_{max} (ng/mL)	389	574	1140	2710	6315	11500
T_{max} (h)	0.500	0.500	1.00	0.500	0.250	0.500
$AUC_{0\text{-}8}$ (ng·h/mL)	1476	1589	2647	3760	15120	28419
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
$t_{1/2}$ (h)	0.711	0.724	1.63	1.25	1.13	1.36

bid = twice daily; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; M = male; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic

2.6.5.4 N：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

サル 14 日反復投与試験

Report Number: 88619	**Location in CTD:** 4.2.3.2.9	**Test Article: Teduglutide**
Report Title: A 14-DAY SUBCUTANEOUS INJECTION TOXICITY STUDY OF ALX-0600 IN THE CYNOMOLGUS MONKEY		
Species:	Monkey/Cynomolgus	
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	3M	
Feeding Condition:	Fed	
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffered saline / Lyophilized teduglutide reconstituted to a concentration (5 mg/mL)	
Method of Administration:	Subcutaneous, bid	
Dose:	10 and 20 mg/kg/day	
Analyte:	Teduglutide	
Sampling Time:	Pre-dose, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 minutes on Day 1 and 14	
Sample:	Plasma	
Assay:	ELISA	

PK parameters Mean (SD):	**Day 1**	
	10 mg/kg/day	**20 mg/kg/day**
C_{max} (ng/mL)	3603 (848.80)	7482.5 (NA)
T_{max} (min)	50 (9)	45 (NA)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	3158.35 (965.34)	7328.29 (NA)
PK parameters Mean (SD):	**Day 14**	
	10 mg/kg/day	**20 mg/kg/day**
C_{max} (ng/mL)	4106.67 (1302.23)	11083.00 (3043.19)
T_{max} (min)	70 (35)	75 (26)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	3807.28 (1489.14)	10491.36 (2846.50)

bid = twice daily; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation

2.6.5.4 O：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

サル 1 ヵ月反復投与試験（TK 試験）

Report Number: 88729 **Location in CTD:**4.2.3.2.10 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: A ONE MONTH SUBCUTANEOUS INJECTION TOXICITY STUDY OF ALX-0600 WITH A ONE MONTH RECOVERY PERIOD IN THE CYNOMOLGUS MONKEY

Species:	Monkey/Cynomolgus
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	5M/5F
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffered saline / Liquid teduglutide reconstituted to a concentration (0.1, 0.3 and 1 mg/mL)
Method of Administration:	Subcutaneous, bid
Dose:	0.2, 0.6 and 2.0 mg/kg/day
Analyte:	Teduglutide
Sampling Time:	Pre-dose, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8 hr on Day1 and 28
Sample:	Plasma
Assay:	ELISA

PK parameters Mean (SD): **Day 1**

	0.2 mg/kg/day		**0.6 mg/kg/day**		**2.0 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	114 (20)	134 (26)	296 (109)	291 (69)	717 (69)	1203 (300)
T_{max} (h)	1.00 (0.5-1.0)[a]	0.50 (0.5)[a]	0.75 (0.5-1.0)[a]	1.00 (0.5-1.5)[a]	1.00 (1.0-2.0)[a]	1.00 (0.5-1.5)[a]
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	223 (22)	223 (33)	699 (158)	742 (81)	2159 (413)	2821 (472)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	236 (25)	236 (35)	817 (130)	803 (84)	1899 (115)	2828 (475)
$t_{1/2}$ (h)	1.04 (0.39)	0.81 (0.22)	1.03 (0.42)	0.83 (0.13)	0.77 (0.04)	0.84 (0.05)

2.6.5.4 O：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

サル 1 ヵ月反復投与試験（TK 試験）（続き）

Report Number: 88729 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: A ONE MONTH SUBCUTANEOUS INJECTION TOXICITY STUDY OF ALX-0600 WITH A ONE MONTH RECOVERY PERIOD IN THE CYNOMOLGUS MONKEY

PK parameters Mean (SD): **Day 28**

	0.2 mg/kg/day		**0.6 mg/kg/day**		**2.0 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	142 (12)	171 (41)	317 (153)	417 (91)	745 (339)	1067 (280)
T_{max} (h)	1.00 (0.5-1.5)[a]	1.00 (0.75-1.0)[a]	1.00 (0.5-1.5)[a]	1.00 (1.0-1.5)[a]	1.00(0.75-2.0)[a]	0.75 (0.75-1.5)[a]
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	308 (18)	297 (50)	815 (176)	812 (100)	2657 (759)	2706 (322)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	309[b]	304 (48)	829 (212)	852 (120)	3194 (253)	2744 (272)
$t_{1/2}$ (h)	0.75[b]	0.59 (0.11)	1.06 (0.28)	1.00 (0.31)	1.02 (0.27)	1.11 (0.51)

bid = twice daily; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation
a: Median value (range of individual values) b: SD is not calculated when N<3.

2.6.5.4　　P：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

サル 13 週反復投与試験（TK 試験）

Report Number: 7203-100 **Location in CTD:** 4.2.3.2.11 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: 13-Week Subcutaneous Toxicity and Toxicokinetic Study with ALX-0600 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 30-Day Recovery Period

Species:	Monkey/Cynomolgus
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	6M/6F
Feeding Condition:	Fasted overnight through approximately 4 hours postdose
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffer with mannitol and L-histidine / Lyophilized teduglutide reconstituted to a concentration (0.8, 4 and 20 mg/mL)
Method of Administration:	Subcutaneous, bid
Dose:	1, 5 and 25 mg/kg/day
Analyte:	Teduglutide
Sampling Time:	Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 8.25, 8.5, 9, 10, 12, 16 hr on Day 1 Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 and 8 hr on Day 30 and 90
Sample:	Plasma
Assay:	ELISA

PK parameters Mean(SD):	**Day 1 (after the first dose)**					
	1 mg/kg/day		**5 mg/kg/day**		**25 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	1024 (220)	983 (134)	3312 (555)	3301 (1226)	12454 (1130)	10973 (2234)
T_{max} (h)	1.00 (0)	0.833 (0.258)	1.33 (0.52)	1.50 (0.55)	1.67 (0.52)	2.17 (0.98)
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	2239 (395)	2389 (345)	11785 (1079)	11377 (2714)	55648 (5073)	53630 (7794)
$t_{1/2}$ (h)	0.795 (0.055)	0.822 (0.060)	0.919 (0.144)	0.919 (0.134)	1.57 (0.52)	1.73 (0.37)

2.6.5.4 P：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

サル 13 週反復投与試験（TK 試験）（続き）

Report Number: 7203-100 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: 13-Week Subcutaneous Toxicity and Toxicokinetic Study with ALX-0600 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 30-Day Recovery Period

PK parameters Mean(SD):	**Day1 (after the second dose)**					
	1 mg/kg/day		**5 mg/kg/day**		**25 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} [a] (ng/mL)	963 (217)	939 (133)	3516 (629)	2827 (641)	13083 (1502)	9421 (1592)
T_{max} [a] (h)	0.833 (0.258)	1.08 (0.49)	1.83 (0.41)	1.08 (0.49)	1.50 (0.55)	1.83 (0.41)
AUC_{0-8} [a] (ng·h/mL)	2222 (512)	2294 (450)	11120 (752)	10213 (1772)	49409 (7355)	45794 (7734)
$t_{1/2}$ [a] (h)	0.831 (0.055)	0.825 (0.076)	0.873 (0.112)	0.929 (0.117)	1.71 (0.91)	3.29 (1.12)
PK parameters Mean(SD):	**Day 30**					
	1 mg/kg/day		**5 mg/kg/day**		**25 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	777 (165)	724 (132)	2886 (870)	2385 (692)	10198 (2006)	5876 (1874)
T_{max} (h)	0.833 (0.258)	1.00 (0)	1.83 (0.41)	1.83 (0.41)	2.00 (0)	1.83 (0.41)
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	2045 (343)	1980 (388)	11191 (2907)	9350 (1986)	42006 (10854)	28018 (8534)
$t_{1/2}$ (h)	0.819 (0.06)	0.825 (0.07)	1.21 (0.43)	1.16 (0.27)	1.48 (0.53)	2.31 (1.21)
PK parameters Mean (SD):	**Day 90**					
	1 mg/kg/day		**5 mg/kg/day**		**25 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	759 (169)	707 (169)	1469 (658)	2323 (862)	6228 (1100)	5877 (1695)
T_{max} (h)	0.667 (0.258)	0.667 (0.258)	2.00 (0)	1.25 (0.61)	0.917 (0.204)	1.33 (0.52)
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	1951 (381)	1877 (457)	6297 (2132)	7016 (2142)	20680 (4762)	26900 (6769)
$t_{1/2}$ (h)	0.890 (0.205)	0.852 (0.06)	1.98 (0.76)	1.11 (0.38)	1.40 (0.37)	2.85 (2.35)

a: Parameters derived from the concentration data from the second daily dose (8 to 16 hours after the first dose on Day 1). T_{max} values normalized to the time after the second dose.
ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation

2.6.5.4　Q：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

サル 1 年反復投与試験（TK 試験）

Report Number: 1368-100 **Location in CTD:** 4.2.3.2.12 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: A 1-Year Toxicity Study of ALX-0600 Administered by Subcutaneous Injection Twice Daily to Cynomolgus Monkeys, with a 13-Week Recovery Period

Species:	Monkey/Cynomolgus
Gender (M/F)/Number of Animals per time point:	6M/6F for 1 and 5 mg/kg/day; 10M/10F for 25 mg/kg/day
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffer with mannitol and L-histidine / Lyophilized teduglutide reconstituted to a concentration (0.8, 4 and 20 mg/mL)
Method of Administration:	Subcutaneous, bid
Dose:	1, 5 and 25 mg/kg/day
Analyte:	Teduglutide
Sampling Time:	Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 hr on Day 1, Week 13, 26, 39, 52
Sample:	Plasma
Assay:	ELISA

PK parameters Mean (SD):	**Day 1**					
	1 mg/kg/day		**5 mg/kg/day**		**25 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	696 (143)	919 (282)	2921 (651)	2870 (918)	11190 (4109)	11024 (1859)
T_{max} (h)	1.33 (0.52)	0.833 (0.258)	1.83 (0.41)	1.83 (1.17)	2.20 (1.03)	2.20 (0.63)
$AUC_{0\text{-}8}$ (ng·h/mL)	2143 (359)	2639 (708)	11946 (2211)	11562 (1722)	53822 (12532)	55324 (4171)
AUC_{daily} (ng·h/mL)	4285 (717)	5278 (1416)	23892 (4423)	23124 (3443)	107643 (25065)	110648 (8342)
$t_{1/2}$ (h)	0.912 (0.11)	1.01 (0.13)	1.53 (0.36)	1.16 (0.39)	2.87 (1.36)	3.16 (1.02)

2.6.5.4 Q：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

サル 1 年反復投与試験（TK 試験）（続き）

Report Number: 1368-100 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: A 1-Year Toxicity Study of ALX-0600 Administered by Subcutaneous Injection Twice Daily to Cynomolgus Monkeys, with a 13-Week Recovery Period

PK parameters Mean (SD):	**Week 13**					
	1 mg/kg/day		**5 mg/kg/day**		**25 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	595 (211)	654 (182)	1909 (784)	1942 (623)	15179 (5660)	17632 (10483)
T_{max} (h)	1.00 (0)	0.917 (0.204)	1.08 (0.49)	1.67 (0.52)	0.775 (0.712)	1.33 (1.20)
$AUC_{0\text{-}8}$ (ng·h/mL)	2007 (440)	1979 (294)	7736 (3469)	8720 (3372)	45026 (14969)	55295 (24912)
AUC_{daily} (ng·h/mL)	4015 (879)	3959 (587)	15473 (6937)	17439 (6743)	90053 (29938)	110590 (49824)
$t_{1/2}$ (h)	1.37 (0.24)	1.17 (0.25)	1.73 (0.56)	2.24 (1.04)	2.36 (0.99)	2.56 (0.93)
PK parameters Mean (SD):	**Week 26**					
	1 mg/kg/day		**5 mg/kg/day**		**25 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	644 (198)	645 (208)	2482 (768)	2519 (941)	11469 (5473)	14838 (4591)
T_{max} (h)	0.958 (0.600)	1.25 (0.61)	0.958 (0.600)	1.58 (0.66)	1.69 (2.46)	1.63 (1.11)
$AUC_{0\text{-}8}$ (ng·h/mL)	1893 (530)	2176 (482)	8954 (2798)	11035 (4220)	51282 (25243)	68916 (30137)
AUC_{daily} (ng·h/mL)	3785 (1060)	4351 (965)	17908 (5596)	22069 (8440)	102563 (50486)	137832 (60274)
$t_{1/2}$ (h)	1.38 (0.63)	1.40 (0.35)	2.32 (0.92)	2.67 (1.08)	2.83 (1.54)	2.21 (0.79)

2.6.5.4 Q：薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

サル 1 年反復投与試験（TK 試験）（続き）

Report Number: 1368-100 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: A 1-Year Toxicity Study of ALX-0600 Administered by Subcutaneous Injection Twice Daily to Cynomolgus Monkeys, with a 13-Week Recovery Period

PK parameters Mean (SD):	**Week 39**					
	1 mg/kg/day		**5 mg/kg/day**		**25 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	473 (142)	446 (70)	2683 (322)	3016 (1494)	11446 (3038)	14061 (5838)
T_{max} (h)	1.25 (0.50)	1.00 (0)	1.38 (0.75)	1.63 (1.60)	1.75 (1.25)	1.08 (0.79)
$AUC_{0\text{-}8}$ (ng·h/mL)	1493 (484)	1591 (280)	10945 (3176)	17067 (12720)	57901 (25355)	64551 (34261)
AUC_{daily} (ng·h/mL)	2985 (968)	3182 (560)	21889 (6351)	34134 (25440)	115803 (50710)	129102 (68523)
$t_{1/2}$ (h)	1.39 (0.12)	1.33 (0.14)	1.96 (0.35)	1.62 (NA)	3.85 (0.78)	3.62 (1.62)
PK parameters Mean (SD):	**Week 52**					
	1 mg/kg/day		**5 mg/kg/day**		**25 mg/kg/day**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (ng/mL)	431 (185)	507 (112)	2322 (698)	3289 (941)	12168 (5155)	15731 (7529)
T_{max} (h)	1.13 (0.63)	1.25 (0.50)	1.13 (0.63)	1.31 (0.85)	0.833 (0.606)	0.750 (0.387)
$AUC_{0\text{-}8}$ (ng·h/mL)	1498 (548)	1784 (379)	9130 (1651)	16346 (6875)	64645 (25838)	65898 (38505)
AUC_{daily} (ng·h/mL)	2996 (1097)	3568 (758)	18261 (3301)	32691 (13750)	129290 (51676)	131796 (77010)
$t_{1/2}$ (h)	1.89 (0.49)	1.49 (0.22)	2.31 (0.72)	2.05 (0.34)	4.30 (0.74)	3.51 (1.32)

bid = twice daily; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation

2.6.5.5　　薬物動態試験：分布

ラットでの組織内分布

Report Number: 8248957	**Location in CTD:** 4.2.2.3.1	**Test Article: ^{14}C-Teduglutide**

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-Teduglutide Following Subcutaneous Administration to Male and Female Rats

Species:	Rat/Sprague-Dawley (SD)/Long Evans (LE)
Gender (M/F)/Number of Animals:	5M (SD), 8M/8F (LE)
Feeding Condition:	Fasted overnight through approximately 4 hours postdose
Vehicle/Formulation:	Liquid teduglutide
Method of Administration:	Subcutaneous
Dose:	8 mg/kg
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity:	102 mCi/mmol
Analyte/Assay:	Total radioactivity/ Liquid scintillation counting (LSC) and Whole body autoradiography
Sampling Time:	SD Rat: 0.25, 1, 4, 24 and 72 hours postdose (one animal per time point) LE Rat: 0.25, 1, 4, 24, 72, 168, 336 and 672 hours postdose (one animal per sex per time point)

	ng Equivalents ^{14}C-teduglutide/g at Time (hour) Postdose				
SD Male Rat Matrix	**0.25**	**1**	**4**	**24**	**72**
Blood (LSC)	2980	4370	5240	2540	2520
Plasma (LSC)	5650	7140	8340	2820	1930
Adrenal gland(s)	1140	5270	10400	6490	4870
Arterial wall	1390	4910	5290	4010	3340
Bile	ND	ND	ND	ND	ND
Blood	2360	3420	4320	2000	2130
Bone	94.8	974	1050	375	255

2.6.5.5　　薬物動態試験：分布（続き）

ラットでの組織内分布（続き）

Report Number: 8248957 **Test Article: ^{14}C-Teduglutide**

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-Teduglutide Following Subcutaneous Administration to Male and Female Rats

	ng Equivalents ^{14}C-teduglutide/g at Time (hour) Postdose				
SD Male Rat Matrix	**0.25**	**1**	**4**	**24**	**72**
Bone marrow	780	8210	20000	14400	7410
Brain cerebellum	84.8	839	2210	869	1030
Brain cerebrum	102	910	2220	786	850
Brain medulla	62.7	651	2050	869	985
Brain olfactory lobe	121	874	2580	1160	876
Bulbo-urethral gland	1050	9010	23800	5450	4850
Cartilage	964	10400	15900	16500	18200
Cecum	740	5900	10900	5090	4020
Diaphragm	508	3340	3740	3040	3580
Dose site	875000[a]	771000[a]	48000	94700	50100
Epididymis	224	1550	1660	1770	1920
Epiphyseal line	1160	10500	18800	15800	16000
Esophagus	674	4490	6650	3280	3680
Exorbital lacrimal gland	1150	15800	35800	6300	4880
Eye lens	BLQ	736	1070	492	724
Eye uveal tract	530	2470	3010	2300	2500
Eye(s)	144	1100	1500	724	797
Fascia	706	3720	3250	2660	3120

2.6.5.5　　薬物動態試験：分布（続き）

ラットでの組織内分布（続き）

Report Number: 8248957 **Test Article: ^{14}C-Teduglutide**

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-Teduglutide Following Subcutaneous Administration to Male and Female Rats

	ng Equivalents ^{14}C-teduglutide/g at Time (hour) Postdose				
SD Male Rat Matrix	**0.25**	**1**	**4**	**24**	**72**
Fat (abdominal)	135	670	377	685	302
Fat (brown)	805	4870	11200	5400	5250
Harderian gland	577	5000	14400	9250	5420
Intra-orbital lacrimal gland	699	13800	36000	5710	5470
Kidney cortex	16800	55200	39100	19100	10900
Kidney medulla	5170	20200	17900	6740	4490
Kidney(s)	11400	42300	30200	17300	9980
Large intestine	624	4270	7710	6240	3350
Liver	1370	12400	19700	7840	7610
Lung(s)	1840	6710	7290	2930	3140
Lymph node(s)	673	4280	6680	4700	3920
Muscle	248	1850	2130	1830	1950
Myocardium	873	2910	3910	3040	3710
Nasal turbinates	309	2640	4440	3770	3360
Pancreas	1450	30700	50600	5680	3830
Periosteum	567	4140	8750	7650	6500
Pineal gland	1820	11200	NR	NR	4580
Pituitary gland	1160	6700	10400	8760	6770

2.6.5.5　　薬物動態試験：分布（続き）

ラットでの組織内分布（続き）

Report Number: 8248957 **Test Article: ^{14}C-Teduglutide**

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-Teduglutide Following Subcutaneous Administration to Male and Female Rats

	ng Equivalents ^{14}C-teduglutide/g at Time (hour) Postdose				
SD Male Rat Matrix	**0.25**	**1**	**4**	**24**	**72**
Preputial gland	712	4710	10900	3620	5360
Prostate gland	381	6020	7920	7630	4820
Salivary gland(s)	1430	15500	26600	5820	5050
Salivary gland(s), parotid	918	7380	12500	5650	4210
Seminal vesicle(s)	132	1540	4550	7970	7370
Skin (nonpigmented)	511	3730	5010	9330	5550
Small intestine	906	8420	16000	12200	4420
Spinal cord	78.2	714	2080	821	1050
Spleen	624	4560	8880	6200	6050
Stomach	1090	10100	26700	6890	5570
Stomach mucosa	1380	16600	45400	7770	6680
Stomach wall	601	4550	3870	3130	3400
Testis(es)	136	976	2100	1400	1560
Thymus	360	4060	9110	6830	6850
Thyroid	1330	13700	16300	9190	5780
Urinary bladder	ND	4760	4460	3520	3780
Urine	1110	76300	12300	2420	1370

Additional Information:

BLQ: Below limit of quantitation (<42.3 ng equivalents ^{14}C-teduglutide/g).
ND: Not detectable (sample shape not discernible from background or surrounding tissue).
NR: Not represented (tissue not present in section).
a: One or more samples were above the upper limit of quantitation (>397000 ng equivalents ^{14}C-teduglutide/g).

2.6.5.5　　薬物動態試験：分布（続き）

ラットでの組織内分布（続き）

Report Number: 8248957 **Test Article: ^{14}C-Teduglutide**

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-Teduglutide Following Subcutaneous Administration to Male and Female Rats

	ng Equivalents ^{14}C-teduglutide/g at Time (hour) Postdose							
LE Male Rat Matrix	**0.25**	**1**	**4**	**24**	**72**	**168**	**336**	**672**
Blood (LSC)	3030	4470	4510	2460	2610	1910	1440	1330
Plasma (LSC)	5170	6980	6460	2810	1720	688	231	73.6
Adrenal gland(s)	2010	6780	15500	6840[a]	4920	2330[a]	1260	541
Arterial wall	1350	6920	7470	4880	3680	2790	2320	1730
Bile	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Blood	2850	4470	3710	1960	2070	1450	1080	907
Bone	240	1020	1170	1040	253	236	95.2	91.7
Bone marrow	1160	7490	18600	15200	7380	1950	673	289
Brain cerebellum	106	838	1780	849	823	709	578	381
Brain cerebrum	138	903	1870	707	712	584	502	299
Brain medulla	97.7	728	1700	790	815	702	544	371
Brain olfactory lobe	173	935	2090	1350	1320	1130	946	375
Bulbo-urethral gland	1880[b]	3750	19400	5680	4900	2570	1120	773
Cartilage	1940	10300	15500	20700	14100	13300	13000	10100
Cecum	865	4440	11200	5010	3150	1680	699	588
Diaphragm	622	3570	3770	2980	3060	2530	1540	900

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

ラットでの組織内分布（続き）

Report Number: 8248957 **Test Article: ^{14}C-Teduglutide**

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-Teduglutide Following Subcutaneous Administration to Male and Female Rats

	ng Equivalents ^{14}C-teduglutide/g at Time (hour) Postdose							
LE Male Rat Matrix	**0.25**	**1**	**4**	**24**	**72**	**168**	**336**	**672**
Dose site	ND	1000000[c]	520000[c]	143000	89300	ND	64200	31600
Epididymis	405	1770	6100	1920	1670	1300	1190	572
Epiphyseal line	1640	11500	22700	21600	16100	5630	3620	1970
Esophagus	1130	4440	6830	3870	3580	1670	1580	632
Exorbital lacrimal gland	1540	13100	25600	5120	4460	2260	1040	390
Eye lens	BLQ	319	763	555	551	1130	689	810
Eye uveal tract	497	3100	3030	1960	1860	1350	884	460
Eye(s)	193	1040	1230	895	930	827	575	548
Fascia	584	3540	4040	3920	2980	2770	2400	1900
Fat (abdominal)	141	189	315	179	90.2	105	87.3	49.6
Fat (brown)	878	2610	4380	3530	3260	3180	1720	432
Harderian gland	988	6030	12200	9200	5480	2290	1090	419
Intra-orbital lacrimal gland	1440	12300	23900	6030	NR	2350	1090	NR
Kidney cortex	15100	38500	57500	14800	10200	4110	1620	615
Kidney medulla	2300	10200	15800	5570	4540	2430	1190	542
Kidney(s)	12000	33000	46400	13400	9010	3750	1540	587
Large intestine	970	4080	8140	4680	4580	2540	1260	597

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

ラットでの組織内分布（続き）

Report Number: 8248957 **Test Article: ^{14}C-Teduglutide**

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-Teduglutide Following Subcutaneous Administration to Male and Female Rats

	ng Equivalents ^{14}C-teduglutide/g at Time (hour) Postdose							
LE Male Rat Matrix	**0.25**	**1**	**4**	**24**	**72**	**168**	**336**	**672**
Liver	2120	15700	17800	8410	6680	3180	1880	539
Lung(s)	2120	7300	9170	4020	3130	1760	976	515
Lymph node(s)	1310	4200	9070	4760	4080	2290	1040	546
Muscle	272	1400	2290	1700	2030	1630	1110	844
Myocardium	1120	2490	3330	3110	3150	2470	1590	928
Nasal turbinates	774	2040	6890	4770	4330	2740	1300	564
Pancreas	2420	28500	41500	4660	3880	2020	1120	629
Periosteum	786	3190	9360	13400	9860	6200	5340	2500
Pineal gland	NR	NR	NR	6090	4450	NR	NR	NR
Pituitary gland	1630	5530	12000	6600	6200	3020	1120	653
Preputial gland	184	5130	6850	5560	4470	1900	2840	405
Prostate gland	688	4080	6270	7500	4280	2130	805	472
Salivary gland(s)	2100	13300	17500	5830	4780	2620	1650	625
Salivary gland(s), parotid	1810	8740	12500	5990	3490	2000	939	516
Seminal vesicle(s)	274	1990	2210	5780	4750	4410	1900	700
Skin (nonpigmented)	824	3060	4500	8850	3620	3360	3260	2840
Skin (pigmented)	1090	4250	7670	12900	6590	4560	4450	3980
Small intestine	1620	10100	19900	11900	3930	2040	610	361
Spinal cord	92.8	743	1720	945	914	771	675	393
Spleen	929	5380	11000	6880	5530	2610	1170	593

2.6.5.5　　薬物動態試験：分布（続き）

ラットでの組織内分布（続き）

Report Number: 8248957 **Test Article: ^{14}C-Teduglutide**

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-Teduglutide Following Subcutaneous Administration to Male and Female Rats

	ng Equivalents ^{14}C-teduglutide/g at Time (hour) Postdose							
LE Male Rat Matrix	**0.25**	**1**	**4**	**24**	**72**	**168**	**336**	**672**
Stomach	1670	7270	18300	7040	4740	2530	1890	839
Stomach mucosa	1970	7550	23700	8490	5740	3090	1820	555
Stomach wall	704	4370	5780	3040	3000	1980	1790	1330
Testis(es)	202	1040	1970	1520	1520	1090	690	316
Thymus	571	3830	7700	7570	7000	2690	936	314
Thyroid	2230	10400	16200	10500	6080	3480	1430	855
Urinary bladder	ND[d]	5500	4910	3260	4400	4580	2550	1760

Additional Information:

BLQ: Below limit of quantitation (<42.3 ng equivalents ^{14}C-teduglutide/g).

ND: Not detectable (sample shape not discernible from background or surrounding tissue).

NR: Not represented (tissue not present in section).

[a] Tissue appears to be contaminated by liquefied fat.

[b] Tissue appears to be red in color.

[c] One or more samples were above the upper limit of quantitation (>397000 ng equivalents ^{14}C-teduglutide/g).

[d] Tissue was ND due to flare from urine.

2.6.5.5　　薬物動態試験：分布（続き）

ラットでの組織内分布（続き）

Report Number: 8248957　　**Test Article: ^{14}C-Teduglutide**

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-Teduglutide Following Subcutaneous Administration to Male and Female Rats

	ng Equivalents ^{14}C-teduglutide/g at Time (hour) Postdose							
LE Female Rat Matrix	**0.25**	**1**	**4**	**24**	**72**	**168**	**336**	**672**
Blood (LSC)	4760	5290	6640	3840	3080	2250	1700	1530
Plasma (LSC)	8590	8700	10300	4700	2220	850	261	92.6
Adrenal gland(s)	2350	8980	16000	5660[a]	6450	4640	1170	526
Arterial wall	4090	5500	6010	4380	3530	4100	1400	1480
Bile	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Blood	4130	4480	5930	2640	2280	1970	1030	998
Bone	147	867	1110	297	293	205	55.6	68.9
Bone marrow	1700	9190	23500	18900	7650	2300	577	375
Brain cerebellum	159	1100	2330	991	940	902	565	438
Brain cerebrum	166	1310	2610	811	813	759	442	331
Brain medulla	108	972	2130	894	930	929	523	406
Brain olfactory lobe	160	1380	2850	1520	1260	904	562	466
Cartilage	1600	8460	18700	14000	14500	13700	7640	7260
Cecum	1630	4820	8300	7340	4130	2200	813	503
Diaphragm	1420	4200	4050	3330	3340	2660	1360	897
Dose site	349000[b]	560000[b]	200000	33800	12700	18600	20700	13600
Epiphyseal line	2150	10300	20700	16500	14400	14200	6780	6940
Esophagus	2030	5540	8190	10400	3760	2680	1500	807
Exorbital lacrimal gland	2850	21200	43900	9580	5650	2870	1040	420
Eye lens	216	431	929	507	830	991	526	1050

2.6.5.5　　薬物動態試験：分布（続き）

ラットでの組織内分布（続き）

Report Number: 8248957 **Test Article: ^{14}C-Teduglutide**

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-Teduglutide Following Subcutaneous Administration to Male and Female Rats

	ng Equivalents ^{14}C-teduglutide/g at Time (hour) Postdose							
LE Female Rat Matrix	**0.25**	**1**	**4**	**24**	**72**	**168**	**336**	**672**
Eye uveal tract	682	5960	4740	2600	2340	2150	673	360
Eye(s)	341	1880	1890	862	924	927	450	597
Fascia	1010	2800	2940	2150	2610	1960	1160	844
Fat (abdominal)	55.8	191	150	149	81.7	59.8	78.4	44.7
Fat (brown)	769	3210	5600	4480	4380	2690	1080	416
Harderian gland	1260	7970	30000	15500	7090	3230	981	415
Intra-orbital lacrimal gland	2430	16400	40500	9990	5450	3730	1620	538
Kidney cortex	42400	49700	33400	17300	10200	5800	1680	703
Kidney medulla	6370	20500	15700	8480	5160	3290	1010	665
Kidney(s)	30700	29700	27100	14900	8560	5130	1470	693
Large intestine	1230	4160	4940	3750	3580	2660	952	673
Liver	3820	17900	26700	13200	9200	5290	1490	689
Lung(s)	2670	9710	10100	4790	3490	2100	830	755
Lymph node(s)	1400	4630	7810	5560	4390	2780	973	546
Muscle	356	1440	2120	1340	1570	1440	1060	689
Myocardium	1340	3330	4890	4320	3790	3270	1480	989
Nasal turbinates	678	2300	6660	5640	4400	3630	1040	614
Ovary(ies)	2380[a]	7180[a]	10700[a]	10900[a]	3520[a]	2460[a]	725[a]	350[a]
Pancreas	3650	38700	27500	6320	4250	2670	976	579
Periosteum	835	4210	14100	4880	5630	3690	2430	2440

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

ラットでの組織内分布（続き）

Report Number: 8248957 **Test Article: ^{14}C-Teduglutide**

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-Teduglutide Following Subcutaneous Administration to Male and Female Rats

	ng Equivalents ^{14}C-teduglutide/g at Time (hour) Postdose							
LE Female Rat Matrix	**0.25**	**1**	**4**	**24**	**72**	**168**	**336**	**672**
Pineal gland	NR	NR	NR	6190	NR	NR	NR	NR
Pituitary gland	1590	6990	12400	8790	7040	3100	993	476
Preputial gland	697	6700	5320	4320	2310	2070	1150	271
Salivary gland(s)	2810	18500	35700	7900	5690	3610	1390	699
Salivary gland(s), parotid	2110	9200	NR	12600	4110	3180	819	515
Skin (nonpigmented)	713	2360	2320	2190	3480	3230	2370	2610
Skin (pigmented)	1300	4640	4550	4190	5310	3250	2010	1810
Small intestine	2010	7820	7680	7390	4260	2060	626	414
Spinal cord	128	924	2220	972	950	976	601	514
Spleen	1190	4840	9650	6930	6140	3480	1070	657
Stomach	1930	16200	26200	8400	5500	3630	1330	809
Stomach mucosa	2370	25300	51000	15400	8400	4000	1490	782
Stomach wall	1360	4290	5370	3700	3490	2820	1190	1120
Thymus	896	4470	8270	7560	7890	3330	917	317
Thyroid	1870	16800	23100	12200	8710	4510	1650	756
Urinary bladder	1110	3780	3890	3880	1710	1660	1760	959

2.6.5.5　　薬物動態試験：分布（続き）

ラットでの組織内分布（続き）

Report Number: 8248957 **Test Article: ^{14}C-Teduglutide**

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-Teduglutide Following Subcutaneous Administration to Male and Female Rats

	ng Equivalents ^{14}C-teduglutide/g at Time (hour) Postdose							
LE Female Rat Matrix	**0.25**	**1**	**4**	**24**	**72**	**168**	**336**	**672**
Urine	13700	84600	8710	1310	45.4	BLQ	ND	ND
Uterus	2070	3870	4030	3840	7630	2360	1580	577

Additional Information:

BLQ: Below limit of quantitation (<42.3 ng equivalents ^{14}C-teduglutide/g).

ND: Not detectable (sample shape not discernible from background or surrounding tissue).

NR: Not represented (tissue not present in section).

[a] Tissue appears to be contaminated by liquefied fat.

[b] One or more samples were above the upper limit of quantitation (>397000 ng equivalents ^{14}C-teduglutide/g).

F = female; LE = Long Evans; LSC = liquid scintillation counting; M = male; NA = not applicable; SD = Sprague-Dawley

2.6.5.6　　薬物動態試験：血漿タンパク結合

血漿タンパク結合率

Report Number: 8248958 **Location in CTD:** 4.2.2.3.2 **Test Article: ^{14}C-Teduglutide**

Report Title: The *In Vitro* Plasma Protein Binding and Blood-to-Plasma Partitioning of ^{14}C-Teduglutide for Mouse, Rat, Rabbit, Minipig, Monkey, and Human

Species: Pooled plasma from CD-1 (Swiss albino strain) mouse, Wistar Han rat, Sprague-Dawley rat, New Zealand White rabbit, Gottingen minipig, cynomolgus monkey and human

Study System: *In vitro*

Concentration: 25 (human) or 50 (animal), 100, 1000 and 10000 ng/mL

Radionuclide: ^{14}C

Specific Activity: 102 mCi/mmol

Analyte/Assay: ^{14}C-Teduglutide / Ultrafiltration with Liquid Scintillation Counting

	Percent Bound at Concentration (ng/mL)			
Species	**25 or 50[a]**	**100**	**1000**	**10000**
CD-1 Mouse	83.9	84.0	89.4	91.7
Wistar Rat	81.2	83.0	84.0	86.2
Sprague-Dawley Rat	81.5	83.0	85.0	85.8
New Zealand White Rabbit	88.6	87.9	87.4	88.4
Gottingen Minipig	88.6	89.1	90.1	90.7
Cynomolgus Monkey	72.2	77.5	77.3	90.2
Human	79.2	85.0	85.7	93.5 / 87.0[b] / 87.3[c]

Additional Information: Evidence of aggregation at highest concentration noted during study

a: Human (25 ng/mL), Animal (50 ng/mL)
b: Fresh Stock Solution Prepared in Plastic Vial
c: Fresh Stock Solution Prepared in Glass Vial

2.6.5.7　　A：薬物動態試験：妊娠及び授乳動物における試験

乳汁移行及び胎盤通過

Report Number: 7203-104 **Location in CTD:** 4.2.2.3.3 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: Lacteal Excretion and Placental Transfer of ALX-0600 Following Administration of Subcutaneous Doses to Lactating Rats and Pregnant Rabbits

Species:	Rabbits [HRA (NZW)]; Rats Sprague-Dawley
Gender (M/F)/Number of Animals:	Rabbits 3F; Rats 6F
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Sterile water for injection / Teduglutide reconstituted with 2.7 mL sterile water to give a 20 mg/mL solution.
Method of Administration:	Subcutaneous
Dose:	Rabbits: Once daily subcutaneous injection (25 mg/kg) from gestation Day 6-18. Rats: Single subcutaneous injection (25 mg/kg) on Day 12 following parturition.
Radionuclide:	NA
Specific Activity:	NA
Analyte/Assay:	Teduglutide in rabbit maternal and fetal plasma. Teduglutide in rat plasma and milk. / ELISA
Sampling Time:	Rabbit plasma: 1.5 hr. Rat Plasma and Milk: 1.5 and 4 hr.

		Teduglutide Concentrations (ng/mL)		
Species	**Collection Time (hr)**	**Maternal Plasma**	**Fetal Plasma**	**Milk**
Rabbit	1.5	6845.6 ± 3179.8	8.6 ± 6.1	NA
Rat	1.5	8977.3 ± 444.3	NA	82.1 ± 23.1
Rat	4.0	465.7 ± 186.0	NA	13.6 ± 4.3

Additional Information:

The mean fetal concentration was 0.1% of the maternal concentration and did not markedly differ from background teduglutide concentration (11.5 ng/mL). Therefore, the transfer of teduglutide across rabbit placenta is minimal.
Exposure to teduglutide by newborns via milk is minimal; milk/plasma ratios in rat are: 0.9% at 1.5 hours and 2.9% at 4.0 hours.
ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; NA = not applicable

2.6.5.7　　B：薬物動態試験：妊娠及び授乳動物における試験（続き）

妊娠ラットでの薬物動態

ALX-0600: Rat Subcutaneous Embryo/Fetal Development Toxicity Study with Toxicokinetics

2.6.5.4H 項（Report Number 7203-117）を参照

妊娠ウサギでの薬物動態

ALX-0600: A SUBCUTANEOUS RABBIT EMBRYO/FETAL DEVELOPMENT STUDY WITH TOXICOKINEIC ANALYSIS

2.6.5.4K 項（Report Number [redacted]-487001）を参照

2.6.5.8　　薬物動態試験：その他の分布試験

ラットでの中枢移行

Report Number: ALX0600-10102-R **Location in CTD:** 4.2.2.3.4 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: DETERMINATION OF ALX-0600 CONCENTRATIONS IN CEREBROSPIRAL FLUID AND PLASMA FOLLOWING SUBCUTANEOUS BOLUS DOSES TO MALE SPRAGUE-DAWLEY RATS

Species:	Rat/Sprague-Dawley
Gender (M/F)/Number of Animals:	5M in subcutaneous dose group (3 mg/kg); 2M in subcutaneous dose group (10 mg/kg)
Feeding Condition:	Fasted 18 hr prior to dosing
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffered saline / Lyophilized teduglutide reconstituted to a concentration (3.0-10.0 mg/mL)
Method of Administration:	Subcutaneous
Dose:	3.0 and 10.0 mg/kg
Radionuclide:	NA
Specific Activity:	NA
Analyte/Assay:	Teduglutide in rat plasma/CSF by ELISA
Sampling Time:	Plasma/CSF collection: 30 min intervals, pre-dose and over 6 hr post-dose

Dose (mg/kg)	**Plasma C_{max} (ng/mL)**	**Plasma T_{max} (min)**	**CSF C_{max} (ng/mL)**	**CSF T_{max} (min)**
3	1370	75.0	66	135
10	2760	60	12	170

Additional Information: CSF concentrations averaged 5.3 and 1.8% of plasma concentrations after C_{max} attained for the 3 and 10 mg/kg doses, respectively.

CSF = cerebrospinal fluid

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

ヒト肝細胞での代謝安定性

Report Number: [redacted]**-P10-007**	**Location in CTD:** 4.2.2.4.1	**Test Article: Teduglutide**
Report Title: Stability of ALX-0600 (Teduglutide) in Human Hepatocytes		
Study System:	Metabolic stabilities in human hepatocytes	
Method:	Teduglutide or positive control (Indinavir) was added to human hepatocytes (10 µmol/L final concentration), then incubated for 90 minutes at 37°C in the incubation buffer (Phenol red-free Waymouth's media-supplemented with, Dexamethasone, Fetal Bovine Serum, Insulin, Na+ Pyruvate and L-Glutamine). After sample quenching, metabolites in the sample were measured by LC/MS/MS.	
Results:	No turnover of teduglutide was observed.	

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

ラットでの代謝プロファイル

Report Number: 8248957	**Location in CTD:** 4.2.2.3.1	**Test Article: ^{14}C-Teduglutide**
Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-Teduglutide Following Subcutaneous Administration to Male and Female Rats		

Species:	Rat/Sprague-Dawley (SD)
Gender (M/F)/Number of Animals:	3M/3F (Excreta), 9M/9F (Blood/Plasma)
Feeding Condition:	Fasted overnight through approximately 4 hours postdose
Vehicle/Formulation:	Phosphate buffered saline / Liquid teduglutide
Method of Administration:	Subcutaneous
Dose:	8 mg/kg
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity:	102 mCi/mmol
Analyte/Assay:	Total radioactivity/Liquid scintillation counting (LSC) and High performance liquid chromatography (HPLC) with radiometric detection
Sampling Time:	Plasma: 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 and 72 hours postdose Urine: 0-4, 4-8, 8-24, 24-48, 48-72 and 72-96 hours postdose Feces: 0-24, 24-48, 48-72, 72-96 and 96-120 hours postdose

		Percent of Radioactivity Injected (% of Run)			
		Male		**Female**	
		Sample Collection Time (hour)			
Plasma Peak	**Retention Time (min)**	**0.5**	**0.25-72[a]**	**0.5**	**0.25-72[a]**
1	2.42	58.08	83.01	73.49	91.58
2	12.42-12.58	1.34	ND	1.11	ND

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*（続き）

ラットでの代謝プロファイル（続き）

Report Number: 8248957 **Test Article: ^{14}C-Teduglutide**

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-Teduglutide Following Subcutaneous Administration to Male and Female Rats

		Percent of Radioactivity Injected (% of Run)			
		Male		Female	
		Sample Collection Time (hour)			
Plasma Peak	**Retention Time (min)**	**0.5**	**0.25-72[a]**	**0.5**	**0.25-72[a]**
3 (Parent)	13.75-13.92	30.30	12.77	18.34	7.15
4	14.92-15.08	3.38	ND	1.56	ND
5	16.25	1.14	ND	ND	ND
	Total	94.2	95.8	94.5	98.7

		Sample Collection Time (hour)			
Urine Peak	**Retention Time (min)**	**0-4**	**0-96**	**0-4**	**0-96**
1	2.50-2.60	91.15	84.37	91.88	86.30
2	3.40	ND	2.46	ND	ND
3	3.40	ND	ND	ND	5.72
4	3.60	ND	2.79	ND	ND
5	4.20-4.30	ND	2.38	ND	2.01
6	4.60-4.70	3.48	3.02	3.31	ND
7	4.60	ND	ND	ND	1.36
8	4.80	ND	ND	ND	2.20
	Total	94.6	95.0	95.2	97.6

Additional Information: Due to low recoveries, feces samples were not analyzed to determine the metabolite profiles.

F=female; M=male; min = minute; ND = peak not detected or below the established limit of quantitation (1% of run).

[a] AUC-representative pooled sample

2.6.5.11　　薬物動態試験：推定代謝経路

該当資料なし

2.6.5.12　　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.15 薬物動態学的薬物相互作用の項を参照

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

ラットでの排泄

Report Number: 8248957 **Location in CTD:** 4.2.2.3.1 **Test Article: ^{14}C-Teduglutide**

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-Teduglutide Following Subcutaneous Administration to Male and Female Rats

Species:	Rat/Sprague-Dawley
Gender (M/F)/Number of Animals:	3M/3F
Feeding Condition:	Fasted overnight through approximately 4 hours postdose.
Vehicle/Formulation:	Liquid teduglutide
Method of Administration:	Subcutaneous
Dose:	8 mg/kg
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity:	102 mCi/mmol
Analyte/Assay:	Teduglutide in excreta by LSC
Sampling Time:	Urine: 0-4, 4-8 and 8-24 hours postdose, and at 24-hour intervals through 168 hours postdose. Feces: 24-hour intervals through 168 hours postdose. Cage rinse samples: 24-hour intervals through 144 hours postdose. Cage wash and wipe samples: 0-168 hours postdose.

		Percent of Radioactive Dose									
		Male Animals					**Female Animals**				
Sample	**Time Point (hour)**	**B28017**	**B28018**	**B28019**	**Mean**	**SD**	**B28042**	**B28043**	**B28044**	**Mean**	**SD**
Urine	0 - 4	3.24	2.58	5.16	3.66	1.34	4.71	0.275	0.00326	1.66	2.64
Urine	4 - 8	3.84	4.73	3.33	3.97	0.710	3.61	7.80	7.62	6.34	2.37

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄（続き）

ラットでの排泄（続き）

Report Number: 8248957 **Test Article: ^{14}C-Teduglutide**

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-Teduglutide Following Subcutaneous Administration to Male and Female Rats

		Percent of Radioactive Dose									
		Male Animals					Female Animals				
Sample	Time Point (hour)	B28017	B28018	B28019	Mean	SD	B28042	B28043	B28044	Mean	SD
Urine	8 - 24	2.47	1.66	1.80	1.98	0.434	2.13	1.65	2.37	2.05	0.367
Urine	24 - 48	1.19	1.26	0.957	1.13	0.158	1.07	1.02	1.21	1.10	0.0973
Urine	48 - 72	0.844	0.912	0.815	0.857	0.0498	0.827	0.938	0.816	0.860	0.0679
Urine	72 - 96	0.558	0.636	0.490	0.562	0.0730	0.554	0.691	0.729	0.658	0.0921
Urine	96 - 120	0.457	0.456	0.396	0.437	0.0349	0.416	0.518	0.427	0.454	0.0561
Urine	120 - 144	0.351	0.295	0.297	0.314	0.0320	0.297	0.345	0.332	0.324	0.0247
Urine	144 - 168	0.290	0.222	0.237	0.249	0.0358	0.243	0.283	0.302	0.276	0.0305
Subtotal		13.2	12.8	13.5	13.2	0.369	13.9	13.5	13.8	13.7	0.184
Feces	0 - 24	1.33	1.60	1.68	1.54	0.186	1.72	1.31	1.49	1.51	0.203
Feces	24 - 48	0.834	0.853	0.924	0.870	0.0475	1.02	0.958	1.00	0.993	0.0322
Feces	48 - 72	0.600	0.536	0.448	0.528	0.0760	0.632	0.621	0.462	0.572	0.0951
Feces	72 - 96	0.358	0.359	0.367	0.361	0.00480	0.317	0.367	0.401	0.361	0.0424
Feces	96 - 120	0.235	0.219	0.171	0.208	0.0333	0.240	0.313	0.301	0.285	0.0394
Feces	120 - 144	0.150	0.157	0.165	0.157	0.00755	0.312	0.343	0.137	0.264	0.111
Feces	144 - 168	0.0901	0.131	0.111	0.111	0.0206	0.124	0.108	0.121	0.118	0.00868
Subtotal		3.59	3.86	3.86	3.77	0.155	4.36	4.02	3.92	4.10	0.233

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄（続き）

ラットでの排泄（続き）

Report Number: 8248957 **Test Article: ^{14}C-Teduglutide**

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-Teduglutide Following Subcutaneous Administration to Male and Female Rats

		Percent of Radioactive Dose									
		Male Animals					Female Animals				
Sample	Time Point (hour)	B28017	B28018	B28019	Mean	SD	B28042	B28043	B28044	Mean	SD
Cage Rinse	0 - 24	0.106	0.290	0.315	0.237	0.114	0.173	0.150	0.547	0.290	0.223
Cage Rinse	24 - 48	0.0802	0.198	0.0946	0.124	0.0642	0.144	0.0936	0.0589	0.0987	0.0426
Cage Rinse	48 - 72	0.0496	0.0919	0.0662	0.0693	0.0213	0.0284	0.0506	0.0631	0.0474	0.0176
Cage Rinse	72 - 96	0.0445	0.0726	0.119	0.0786	0.0375	0.0493	0.0312	0.0263	0.0356	0.0122
Cage Rinse	96 - 120	0.0437	0.0366	0.0404	0.0402	0.00352	0.0424	0.0267	0.0283	0.0325	0.00864
Cage Rinse	120 - 144	0.0296	0.0281	0.0306	0.0294	0.00122	0.0327	0.0259	0.0267	0.0284	0.00370
Subtotal		0.354	0.717	0.666	0.579	0.197	0.470	0.378	0.751	0.533	0.194
Cage Wash	0 - 168	0.0894	0.0635	0.0884	0.0804	0.0147	0.0572	0.105	0.0339	0.0653	0.0361
Subtotal		0.0894	0.0635	0.0884	0.0804	0.0147	0.0572	0.105	0.0339	0.0653	0.0361
Cage Wipe	0 - 168	0.111	0.0897	0.0745	0.0917	0.0183	0.0981	0.115	0.162	0.125	0.0330
Subtotal		0.111	0.0897	0.0745	0.0917	0.0183	0.0981	0.115	0.162	0.125	0.0330
Carcass (residual)	0 - 168	27.6	30.3	26.6	28.2	1.92	26.0	25.1	23.7	24.9	1.16
Subtotal		27.6	30.3	26.6	28.2	1.92	26.0	25.1	23.7	24.9	1.16
Total		45.0	47.8	44.8	45.9	1.68	44.8	43.3	42.4	43.5	1.24

Additional Information: Due to the presence of the radiolabel on the 2-glycine of teduglutide, it is likely that radioactivity was lost in expired air as carbon dioxide or small volatile organics upon incorporation of the glycine into biosynthetic pathways

F = female; HPLC = high performance liquid chromatography; M = male; SD = standard deviation

2.6.5.14　　薬物動態試験：排泄：胆汁中排泄

該当資料なし

2.6.5.15　A：薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

CYP 阻害

Report Number: PK0600-E-011 **Location in CTD:** 4.2.2.6.1 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: ALX-0600: DETERMINATION OF POTENTIAL TO INHIBIT CYTOCHROME P450 ACTIVITY

Study System:	Human liver microsome
Method:	The 96-well plate was pre-warmed at 37°C and teduglutide (at a final concentration 200 and 2000 ng/mL) was added to the 96-well plate. Cofactor buffer (1.3 mmol/L NADP+, 3.3 mmol/L glucose-6-phosphate and 0.4U/mL glucose-6-phosphate dehydrogenase; for 2D6, NADP+ is 0.012 mmol/L NADP+) was then added to each well. The reaction was initiated by addition of the enzyme and substrate mixture in pre-warmed buffer. The incubation was stopped by addition of the stop solution. Plates were shaken and read in the fluorescent plate reader at the appropriate wavelengths.

Result:

		CYP450 % inhibition					
	Concentration (ng/mL)	**CYP1A2**	**CYP2C9**	**CYP2C19**	**CYP2D6**	**CYP3A4**	**CYP3A4**
Substrate		CEC	OOMR	CEC	AMMC	BFC	DBOMF
Teduglutide	200	3	-3	-1	-28	-32	-14
	2000	7	2	31	-16	9	-7
Control inhibitor[a]	Low	13	66	32	62	45	79
	High	59	93	89	98	92	100

a: Control Inhibitors: CYP1A2, Furafylline (0.1, 1 µmol/L); CYP2C9, Sulfaphenazole (0.5, 5 µmol/L); CYP2C19, Lansoprazole (0.1, 1 µmol/L); CYP2D6, Quinidine (0.005, 0.05 µmol/L); CYP3A4, ketoconazole (0.01, 0.1 µmol/L)
CYP = cytochrome P450, $MgCl_2$ = magnesium chloride, NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; CEC = 7-ethoxy-3-cyanocoumarin; AMMC = 3-[2-(N, N-diethyl-N-methylamino) ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin; BFC = 7-benzyloxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin; OOMR = Panvera Vivid®Red; DBOMF = Panvera Vivid®Green

2.6.5.15　B：薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用（続き）

CYP 阻害

Report Number: P10-001	**Location in CTD:** 4.2.2.6.2	**Test Article: Teduglutide**

Report Title: *In Vitro* Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of Teduglutide (ALX-0600)

Study System:	Human liver microsome
Method:	CYP-specific probe substrates were incubated with pooled human liver microsomes in the presence and absence of standard inhibitors or teduglutide (8.2, 24.7, 74.1, 222, 667, and 2000 ng/mL). In addition, teduglutide (at concentrations previously noted) was pre-incubated for 30 minutes with pooled human liver microsomes in the presence and absence of ß-Nicotinamide Adenine Dinucleotide 2'-Phosphate (NADPH) before the addition of the CYP-specific probe substrate to assess potential time-dependent inhibition. Metabolite formations for each CYP were determined by LC-MS/MS.

Result:

	Estimated IC_{50} Values for Inhibition of CYP Isoforms by Teduglutide (ng/mL)									
	CYP1A2	**CYP2A6**	**CYP2B6**	**CYP2C8**	**CYP2C9**	**CYP2C19**	**CYP2D6**	**CYP2E1**	**CYP3A4 midazolam**	**CYP3A4 testosterone**
Direct inhibition	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000
Time-dependent inhibition	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000

Probe substrate: CYP1A2, phenacetin (50 µmol/L); CYP2A6, coumarin (1 µmol/L); CYP2B6, bupropion (60 µmol/L); CYP2C8, paclitaxel (5 µmol/L); CYP2C9, diclofenac (5 µmol/L); CYP2C19, S-mephenytoin (50 µmol/L); CYP2D6, dextromethorphan (5 µmol/L); CYP2E1, chlorzoxazone (50 µmol/L); CYP3A4, midazolam (2 µmol/L); CYP3A4, testosterone (50 µmol/L)

2.6.5.15　C：薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用（続き）

CYP 誘導

Report Number: P10-002 **Location in CTD:** 4.2.2.6.3 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: *In Vitro* Assessment of the Induction Potential of Teduglutide (ALX-0600) in Primary Cultures of Human Hepatocytes

Test System: Human primary hepatocyte

Method: Hepatocytes were treated with teduglutide at 20, 200 and 2000 ng/L. Parallel cultures were treated with omeprazole (50 µmol/L, CYP1A2 inducer), phenobarbital (1000 µmol/L, CYP2B6 inducer) or rifampicin (10 µmol/L, CYP3A4 inducer) as positive control. The treatment lasted for three days. After treatment, CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 activity was determined by measuring the metabolite formation of phenacetin (CYP1A2), bupropion (CYP2B6) and testosterone (CYP3A4). In addition, messenger RNA (mRNA) content for each of these CYP isozymes were also analyzed using TaqMan®-based quantitative Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (qRT-PCR).

	Enzyme activity (fold increase) after treatment								
	CYP1A2			**CYP2B6**			**CYP3A4**		
	Hu1256	**Hu1257**	**Hu8113**	**Hu1256**	**Hu1257**	**Hu8113**	**Hu1256**	**Hu1257**	**Hu8113**
Omeprazole	47.7	70.1	47.7	9.2	7.5	12.8	4.5	2.8	9.7
Phenobarbital	3.5	4.1	2.3	17.0	17.4	20.8	14.8	5.7	12.6
Rifampicin	2.4	2.9	1.7	5.6	5.4	10.0	13.9	6.2	17.6
Teduglutide (20 ng/mL)	0.7	1.1	0.9	1.0	1.1	1.0	1.0	1.0	0.9
Teduglutide (200 ng/mL)	0.9	1.1	0.9	1.0	1.1	1.1	0.9	1.0	0.7
Teduglutide (2000 ng/mL)	0.8	1.0	0.8	1.1	1.1	1.0	1.1	1.0	0.9

2.6.5.15 C：薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用（続き）

CYP 誘導（続き）

Report Number: P10-002 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: *In Vitro* Assessment of the Induction Potential of Teduglutide (ALX-0600) in Primary Cultures of Human Hepatocytes

	mRNA content (fold increase ± SE) after treatment								
	CYP1A2			**CYP2B6**			**CYP3A4**		
	Hu1256	**Hu1257**	**Hu8113**	**Hu1256**	**Hu1257**	**Hu8113**	**Hu1256**	**Hu1257**	**Hu8113**
Omeprazole	67.6 ± 3.6	67.8 ± 9.7	125 ± 6	4.94 ± 0.46	8.21 ± 1.54	14.6 ± 0.5	10.6 ± 0.7	4.55 ± 0.69	30.5 ± 2.5
Phenobarbital	1.42 ± 0.08	1.62 ± 0.11	0.790 ± 0.033	20.3 ± 1.6	25.2 ± 2.0	26.1 ± 2.0	44.9 ± 4.5	13.7 ± 1.3	49.5 ± 3.3
Rifampicin	1.72 ± 0.11	1.41 ± 0.21	1.00 ± 0.02	7.05 ± 0.36	8.95 ± 0.93	11.1 ± 0.5	49.0 ± 2.1	14.1 ± 1.5	48.1 ± 4.9
Teduglutide (20 ng/mL)	0.505 ± 0.032	0.968 ± 0.081	1.97 ± 0.78	1.02 ± 0.03	1.04 ± 0.08	0.642 ± 0.280	0.896 ± 0.066	1.11 ± 0.16	0.931 ± 0.474
Teduglutide (200 ng/mL)	0.344 ± 0.010	0.777 ± 0.047	1.20 ± 0.06	0.787 ± 0.084	0.643 ± 0.179	0.903 ± 0.050	0.550 ± 0.022	0.619 ± 0.038	0.861 ± 0.072
Teduglutide (2000 ng/mL)	0.335 ± 0.017	0.806 ± 0.080	1.21 ± 0.07	0.863 ± 0.117	0.782 ± 0.254	0.660 ± 0.045	0.924 ± 0.023	0.864 ± 0.104	0.613 ± 0.041

Values are mean ± standard error from 3 determinations.

2.6.5.15　D：薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用（続き）

P-gp

Report Number: P10-005　**Location in CTD:** 4.2.2.6.4　**Test Article: Teduglutide**

Report Title: P-gp Substrate and Inhibitor Assessment of Teduglutide (ALX-0600)

Test System: Caco-2 cells

Method: The bidirectional permeability of teduglutide through monolayers of Caco-2 cells in 12 well trans-well plates was determined at teduglutide concentrations of 1 µmol/L. In addition, the inhibition effect of teduglutide (0.75 µmol/L) on the permeability of digoxin (P-gp substrate). Concentrations of the teduglutide were analyzed with LC-MS/MS.

Result: **Bidirectional Permeability of Teduglutide and Digoxin Through Caco-2 Cells (n=4)**

			Replicates			
Treatment	**Directions**	**Parameter**	**R1**	**R2**	**Average**	**Efflux ratio**
Teduglutide 1 µmol/L	AP to BL[a]	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	<0.104	<0.119	ND	ND
		Recovery (%)[b]	<52.4	<54.3	ND	
	BL to AP[a]	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	<0.037	<0.039	ND	
		Recovery (%)	<64.6	<68.6	ND	
Teduglutide 0.75 µmol/L + Digoxin 10 µmol/L	AP to BL	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	0.876	0.927[c]	0.876	18.0
		Recovery (%)	75.4	78.7[c]	75.4	
	BL to AP	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	15.5	16.1	15.8	
		Recovery (%)	83.8	89.3	86.6	

2.6.5.15　D：薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用（続き）

P-gp（続き）

Report Number: P10-005 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: P-gp Substrate and Inhibitor Assessment of Teduglutide (ALX-0600)

Bidirectional Permeability of Teduglutide and Digoxin Through Caco-2 Cells (n=4)

Treatment	Directions	Parameter	Replicates R1	Replicates R2	Average	Efflux ratio
Digoxin 10 µmol/L	AP to BL	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	0.930	0.956	0.94	16.1
		Recovery (%)	73.3	75.7	74.5	
	BL to AP	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	14.7	15.7	15.2	
		Recovery (%)	82.6	86.9	84.8	
Digoxin 10 µmol/L + CsA 5 µmol/L	AP to BL	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	4.99	5.08	5.03	0.786
		Recovery (%)	79.0	89.7	84.3	
	BL to AP	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	3.98	3.93	3.95	
		Recovery (%)	87.9	87.7	87.8	

a: The measured concentrations of teduglutide were below the lower limit of quantification (0.5 nmol/L). The value of 0.5 was used to estimate the P_{app} and recovery values. The actual values were lower than the reported ones.
b: The recovery included the 120-minute donor and receiver, the cell lysate, and the rinse.
c: The cell monolayer failed post-experimental lucifer yellow test, and its value was excluded from the calculation of the average.
AP = apical; BL = basolateral; Caco-2 = human colonic adenocarcinoma cell line; CsA = cyclosporine A; P_{app} = apparent permeability; ND =not determined

2.6.5.15　E：薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用（続き）

その他のトランスポーター

Report Number: V7674M-SHP633 **Location in CTD:** 4.2.2.6.5 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: IN VITRO EVALUATION OF THE SUBSTRATE AND INHIBITOR POTENTIAL OF TEDUGLUTIDE FOR EFFLUX AND UPTAKE TRANSPORTERS

Test System: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 or MATE2K-HEK293, HEK293, BCRP-MDCK, MDCK cells

Method: The uptake of OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2K was conducted in the same batch of vector control- and transporter-transfected cells. After the aspiration of the cell medium, dosing solution including 1 µmol/L teduglutide was added and incubate for appropriate time. For inhibition study, dosing solution including probe substrate and 0.3 µmol/L teduglutide or each known inhibitor was added.

The BCRP substrate assessment for teduglutide was conducted in BCRP-MDCK and MDCK cells. The bidirectional permeability of teduglutide was assessed at 1 µmol/L. For the inhibition study, the bidirectional transport of cladribine was measured in the absence and presence of teduglutide or Ko143 0.5 µmol/L (BCRP inhibitor) in BCRP-MDCK cells.

Evaluation of teduglutide as an inhibitor in HEK cells

			Influx Rate (pmol/mg protein/minute)						
Treatment	**Incubation (min)**		**OATP1B1**	**OATP1B3**	**OAT1**	**OAT3**	**OCT2**	**MATE1**	**MATE2K**
0.3 µmol/L Teduglutide	2-10	Net Influx Rate	0.0704	0.0550	62.6	23.1	89.0	49.0	9.22
		% Inhibition	90.9	90.7	-13.2 [a]	-10.2 [a]	-5.57 [a]	12.3	-15.2
Evaluation of teduglutide as a substrate in HEK cells									
1 µmol/L Teduglutide	2	Influx rate ratio	1.16	0.948	1.22	0.612	0.764	1.20	1.04
	5	Influx rate ratio	0.769	0.870	1.28	0.915	0.882	1.18	1.53
	10	Influx rate ratio	1.21	0.926	1.98	1.07	0.829	1.09	1.45

a: The calculated percentage inhibition was negative, indicating no inhibition.

2.6.5.15　E：薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用（続き）

その他のトランスポーター（続き）

Report Number: V7674M-SHP633　　**Test Article: Teduglutide**

Report Title: IN VITRO EVALUATION OF THE SUBSTRATE AND INHIBITOR POTENTIAL OF TEDUGLUTIDE FOR EFFLUX AND UPTAKE TRANSPORTERS

Evaluation of teduglutide as an inhibitor of BCRP in BCRP-MDCK cells with a bidirectional approach

Treatment	Direction	Parameter	Replicates			Average	Efflux Ratio	Corrected Efflux Ratio of Cladribine	Percentage Inhibition
			R1	R2	R3				
10 µmol/L cladribine	AP to BL	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	0.193	0.150	0.167	0.170	81.7	80.7	NA
		Recovery (%)	85.0	98.8	96.3	93.4			
	BL to AP	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	13.6	12.2	15.9	13.9			
		Recovery (%)	91.5	98.7	99.4	96.5			
10 µmol/L cladribine + 0.5 µmol/L Ko143	AP to BL	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	0.304	0.176	0.171	0.217	2.05	1.05	98.7
		Recovery (%)	86.5	89.2	91.5	89.0			
	BL to AP	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	0.546	0.457	0.331	0.445			
		Recovery (%)	88.5	97.6	101.2	95.8			
10 µmol/L cladribine + 0.3 µmol/L teduglutide	AP to BL	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	0.229	0.178	0.127	0.178	67.2	66.2	18.0
		Recovery (%)	94.8	95.0	94.0	94.6			
	BL to AP	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	12.3	11.7	11.9	12.0			
		Recovery (%)	92.4	101	98.4	97.4			

2.6.5.15 E：薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用（続き）

その他のトランスポーター（続き）

Report Number: V7674M-SHP633 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: IN VITRO EVALUATION OF THE SUBSTRATE AND INHIBITOR POTENTIAL OF TEDUGLUTIDE FOR EFFLUX AND UPTAKE TRANSPORTERS

Evaluation of teduglutide as a substrate of BCRP in BCRP-MDCK cells with a bidirectional approach

Treatment	Direction	Parameter	Replicates			Average	Efflux Ratio
			R1	R2	R3		
1 µmol/L teduglutide	AP to BL	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	<0.100 (0.334) [a]	<0.0888 (0.337) [a]	<0.0876 (0.296) [a]	<0.0920 (0.322) [a]	ND
		Recovery (%)	88.6	84.4	92.2	88.4	
		Mass Balance (%)	90.1	85.4	92.9	89.5	
	BL to AP	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	<0.0273	<0.0257	<0.0258	<0.0263	
		Recovery (%)	93.6	93.6	98.3	95.2	
		Mass Balance (%)	93.8	93.8	98.4	95.3	
1 µmol/L teduglutide + 0.5 µmol/L Ko143	AP to BL	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	<0.0745 (0.283) [a]	0.159 (0.198) [a]	0.153 (0.176) [a]	<0.129 (0.219) [a]	ND
		Recovery (%)	100	85.1	78.0	87.9	
		Mass Balance (%)	102	85.6	78.5	88.6	
	BL to AP	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	0.0634	0.0632	0.0500	0.0588	
		Recovery (%)	102	88.0	79.6	89.9	
		Mass Balance (%)	102	88.1	79.8	90.1	

2.6.5.15　E：薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用（続き）

その他のトランスポーター（続き）

Report Number: V7674M-SHP633 **Test Article: Teduglutide**

Report Title: IN VITRO EVALUATION OF THE SUBSTRATE AND INHIBITOR POTENTIAL OF TEDUGLUTIDE FOR EFFLUX AND UPTAKE TRANSPORTERS

Treatment	Direction	Parameter	Replicates			Average	Efflux Ratio
			R1	R2	R3		
1 µmol/L teduglutide	AP to BL	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	<0.0764 (0.358) [a]	<0.0675 (0.205) [a]	<0.0734 (0.231) [a]	<0.0724 (0.265) [a]	ND
		Recovery (%)	109	90.6	96.7	98.6	
	BL to AP	P_{app} (x10^{-6}cm/s)	<0.0220	<0.0220	0.0464	<0.0301	
		Recovery (%)	96.3	97.3	89.9	94.5	

AP = apical; BL = basal; ND = not determined; P_{app} = apparent permeability
a: P_{app} calculated using receiver rinse, and this represents teduglutide that has permeated the cell monolayer.

2.6.5.16　　薬物動態試験：その他

該当資料なし