ヨビパス皮下注 168 μg ペン
ヨビパス皮下注 294 μg ペン
ヨビパス皮下注 420 μg ペン

第 2 部（モジュール 2）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4　薬物動態試験の概要文

帝人ファーマ株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 8
2.6.4.2.1 生体試料中薬物濃度測定法 8
2.6.4.2.1.1 総 PTH の定量法 10
2.6.4.2.1.2 遊離 PTH の定量法 12
2.6.4.2.1.3 mPEG の定量法 13
2.6.4.2.1.4 mPEG 及び mPEG-リンカーの定量法 13
2.6.4.2.1.5 PTH(1-84)の定量法 14
2.6.4.2.2 免疫原性測定法 15
2.6.4.2.2.1 抗 PTH 抗体測定法 16
2.6.4.2.2.2 抗 PEG 抗体測定法 17
2.6.4.3 吸収 17
2.6.4.3.1 in vitro 遊離試験 17
2.6.4.3.2 ラット及びサルにおける薬物動態 18
2.6.4.3.2.1 ラットにおける PK/PD 単回投与試験 19
2.6.4.3.2.2 サルにおける PK/PD 単回投与試験 21
2.6.4.3.3 ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス 22
2.6.4.3.3.1 ラットにおけるトキシコキネティクス 24
2.6.4.3.3.2 サルにおけるトキシコキネティクス 27
2.6.4.3.3.3 一般毒性試験に基づく動物に対するヒトの曝露量比 32
2.6.4.3.4 生殖発生毒性試験における薬物動態 33
2.6.4.3.4.1 ラットにおける予備的胚・胎児発生に関する試験 34
2.6.4.3.4.2 ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 35
2.6.4.3.4.3 ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 36
2.6.4.3.4.4 生殖発生毒性試験に基づくヒトに対する動物の曝露量比 37
2.6.4.4 分布 40
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 40
2.6.4.6 排泄 41
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 41
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 42
2.6.4.9 考察及び結論 42
2.6.4.10 図表 42
2.6.4.11 参考文献 42

略号及び用語の定義一覧

略号	略さない表現	定義又は説明
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 h	0～24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EMA	European Medicines Agency (previous EMEA) (EU)	欧州医薬品庁（旧 EMEA）
EMEA	European Medicines Evaluation Agency (now EMA)	欧州医薬品評価庁（現 EMA）
FDA	Food and drug administration (US)	米国食品医薬品局
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ISR	Incurred sample reanalysis	Incurred sample reanalysis
kDa	Kilodalton	キロダルトン
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
mPEG	Methoxypolyethylene glycol	メトキシポリエチレングリコール
MRD	Minimum required dilution	最小希釈倍率
NDA	New drug application	新薬承認申請
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	No observed effect level	無影響量
PoE	Proof of exposure	曝露の実証
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
QC	Quality control	Quality Control
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TK	Toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
TMB	Tetramethylbenzidine	テトラメチルベンジジン
UHPLC-MS/MS	Ultra-high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	超高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
USP	United states pharmacopoeia	米国薬局方
Vz	Volume of distribution	分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

パロペグテリパラチドは徐放性プロドラッグであり、副甲状腺機能低下症の患者において、1 日 1 回皮下投与の補充療法で、24 時間以上にわたって全身の副甲状腺ホルモン（PTH）レベルが生理的範囲に維持されるように設計されている。パロペグテリパラチドの推奨開始用量は 18 µg PTH(1-34)/日である。循環血中の血清カルシウム濃度に基づいて、用量は 6 µg PTH(1-34)/日から最大推奨臨床用量の 60 µg PTH(1-34)/日まで、3 µg PTH(1-34)/日単位で調節できる。

パロペグテリパラチドは、PTH(1-34)が TransCon リンカーを介して不活性担体であるメトキシポリエチレングリコール（mPEG）に一過性に結合したものである。PTH(1-34)は、84 アミノ酸から構成される内因性ヒト PTH の N 末端から最初の 34 アミノ酸と同一の配列を有するポリペプチドであり、担体に結合している状態では基本的に不活性である。mPEG 担体は図 2.6.4-1 に示すように、40 キロダルトン（kDa）（2×20 kDa）の分岐した mPEG 部分である。生理的 pH 及び温度では、活性型 PTH は自己切断によりプロドラッグから放出され、循環血中における PTH の持続的な曝露が維持される。

担体に結合したまま、PTH(1-34)の一部は生体内で PTH(1-33)に代謝されるため、循環血中でプロドラッグから PTH(1-34)及び PTH(1-33)の両方が遊離する。

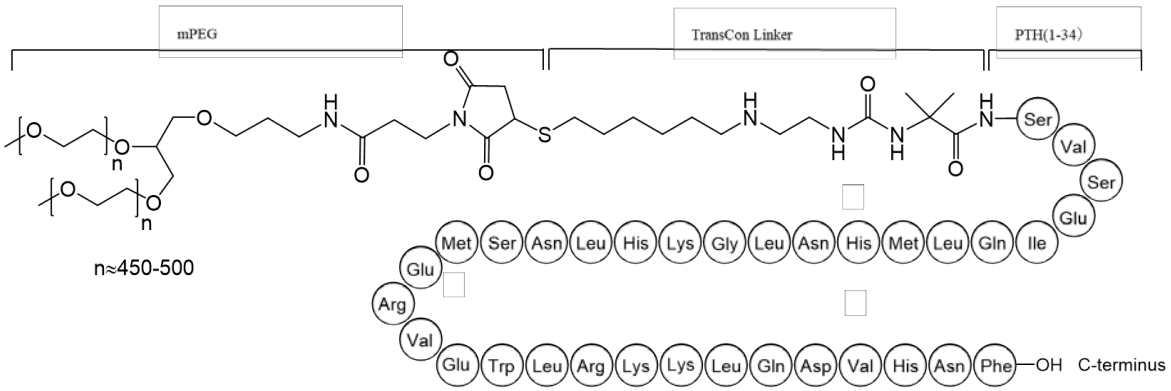


図 2.6.4-1 パロペグテリパラチドの構造

Source: ACP-014 molecular structure and formula

パロペグテリパラチドの薬物動態（PK）、トキシコキネティクス（TK）及び代謝評価に用いた各分析対象物質を、それぞれの分析対象物質の定義及び測定原理も含めて表 2.6.4-1 に示す。

表 2.6.4-1　パロペグテリパラチドの PK、TK 及び代謝評価に用いた分析対象物質及びその説明

Analyte	Measure of	Minor Contributions from	Measured as
Total PTH	PTH [PTH(1-34) and PTH(1-33)] in the prodrug in the systemic circulation. Used as surrogate measure of the prodrug concentration[a]	All forms of released and endogenous PTH	Signature peptide 1 after proteolytic digestion of the sample
Total PTH(1-34)	PTH(1-34) in the prodrug in the systemic circulation	PTH(1-34) released from the prodrug	Signature peptide 2 after proteolytic digestion of the sample
Total PTH(1-33)[b]	PTH(1-33) in the prodrug in the systemic circulation	PTH(1-33) released from the prodrug and PTH(1-33) generated from metabolism of the released PTH(1-34)	Signature peptide 3 after proteolytic digestion of the sample
Free PTH(1-34)	PTH(1-34) released from the prodrug	-	Intact peptide PTH(1-34)
Free PTH(1-33)	PTH(1-33) released from the prodrug	PTH(1-33) generated from metabolism of the released PTH(1-34)	Intact peptide PTH(1-33)
Free PTH[c]	Sum of Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33)	-	-
mPEG	mPEG bound in the prodrug as well as the mPEG carrier remaining in the circulation after release of PTH	-	mPEG-specific fragment ion after sample hydrolysis
mPEG-linker[d]	mPEG bound in the prodrug as well as the mPEG carrier remaining in the circulation after release of PTH	-	mPEG-linker-specific fragment ion after sample hydrolysis

a　Concentration of Total PTH is measured in PTH equivalents, corresponding to approximately 10% of total prodrug in terms of molecular weight［3.2.S.1.3 General Properties］
b　Used only for metabolism assessment, exploratory method
c　Calculated value
d　Exploratory method used to verify that the linker moiety remained attached to the mPEG after release of PTH

測定法バリデーションは、現行のガイドライン及び関連するホワイトペーパーに従って実施した（2.6.4.2.1 項）。血漿中の総 PTH、遊離 PTH 及び mPEG の定量には、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）を適用した。血漿中の内因性 PTH(1-84)は、リガンド結合測定法［すなわち、酵素免疫測定法（ELISA）］により定量した。加えて、動物試験の妥当性を確認するために、血清試料中の抗 PTH 抗体（ラット、サル及びウサギ）及び抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体（サルのみ）を検出し、バリデート済みの測定法を用いて、その特性を明らかにした。抗 PTH 抗体及び抗 PEG 抗体の測定感度は 100 ng/mL 以下であった。試料中の総 PTH、遊離 PTH 及び mPEG の影響を評価したところ、26 週間の反復投与毒性試験で測定されたこれらの分析対象物質の濃度は、抗抗体の検出を妨害しないことが示された。

パロペグテリパラチドの非臨床開発プログラムは、薬理試験及び毒性試験を裏付ける PK、薬力学（PD）及び抗抗体データを得るための生物学的分析法によって裏付けられた。医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用反復投与毒性試験及び最初の臨床試験［CT-103］で用いた製剤は、1.18 mg/mL コハク酸、41.0 mg/mL マンニトール、3.0 mg/mL *m*-クレゾールを含み、

pH 4.0 に調整された。その他の臨床試験で用いた製剤中の添加剤濃度は、わずかに変更された［表 2.7.1-1］。

ラット［Sprague Dawley（SD）］、ウサギ（ニュージーランドホワイト、雌）及びカニクイザルを用いて、パロペグテリパラチドを単回及び反復投与したときの総 PTH、遊離 PTH、遊離 PTH(1-34)、遊離 PTH(1-33)及び mPEG の PK 及び TK を評価した。概要を表 2.6.4-2 に示す（［M2.6.2］及び［M2.6.6］）。

表 2.6.4-2　PK 又は TK 評価が含まれている非臨床試験の概要

Description	Species	Study No.
Primary Pharmacodynamics (SC and IV administration)		
Single-dose pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation	Rats	［172388］
Single-dose pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation	Monkeys	［171929 / [redacted]］ [a]
Repeat-Dose Toxicity Studies (SC administration)		
4-week dose-range-finding toxicity	Rats	[redacted]
4-week repeat-dose toxicity with 2 weeks recovery	Rats	［6700371］
26-week repeat-dose toxicity with 6 weeks recovery	Rats	［6700386］
4-week dose-range-finding toxicity	Monkeys	[redacted]
4-week repeat-dose toxicity with 2 weeks recovery	Monkeys	［6700372］
26-week repeat-dose toxicity with 13 weeks recovery	Monkeys	［6700387］
Developmental and Reproductive Toxicity Studies (SC administration)		
Female fertility and early embryonic development	Rats	［9000921］
Male fertility and early embryonic development	Rats	［9001130］
Embryo-fetal development (preliminary assessment)	Rats	［9000922］
Embryo-fetal development	Rats	［9000923］
Embryo-fetal development (preliminary assessment)	Rabbits	[redacted]
Embryo-fetal development	Rabbits	［9000925］
Pre- and postnatal development	Rats	[redacted]

a　Samples collected as part of study 171929 and PK samples were analyzed, evaluated and reported in study JZ1607191

IV = Intravenous; PK = Pharmacokinetic(s); SC = Subcutaneous; TK = Toxicokinetic(s)

パロペグテリパラチドの PK は、雄ラット及び雄ザルでの単回投与 PK/PD 試験で評価した。皮下投与後の総 PTH の平均バイオアベイラビリティは、ラット及びサルでそれぞれ 28%及び 76%であった。静脈内投与後の総 PTH 及び総 PTH(1-34)の分布容積（Vz）は、ラットでそれぞれ 49.6 及び 60.8 mL/kg、サルでそれぞれ 55.4 及び 62.2 mL/kg であり、プロドラッグは主に血管内に局在していることが示された。

それぞれの動物種について、各試験で得られた TK パラメータが同様であったことから、26 週間反復投与毒性試験で得られたデータを主に要約した。

ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験において、182 日目の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は、総 PTH 及び mPEG では投与後 4～24 時間及び遊離 PTH では投与後 2 時間であった。全身曝露量では、総 PTH、遊離 PTH 及び mPEG の最高血漿中濃度（C_{max}）及び 0～24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）が用量に比例して増加した。半減期は総 PTH が約 24 時間、遊離 PTH が 23 時間及び mPEG が 375 時間であった。182 日目には、すべての測定対象物質が持続的静

脈内投与のようなプロファイルを示し、おおむねピーク対トラフ比は 3 未満であった。曝露量は総 PTH 及び mPEG が雄ラットと比較して雌ラットで高い傾向にあったが、遊離 PTH ではその程度は低かった。抗 PTH 抗体は 320 例中 4 例で検出された（初回投与前及び回復期間終了時に採取されたそれぞれ 2 試料）。抗 PTH 抗体は遊離 PTH 及び総 PTH の曝露量に影響を与えなかったことから、試験全体の妥当性が確認された。

サルを用いた 26 週間反復投与毒性試験では、曝露量に性差は認められなかったことから、雄及び雌の TK データを統合した。全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）は、総 PTH 及び mPEG についてほぼ用量に比例して増加した。182 日目に測定した総 PTH、遊離 PTH 及び mPEG の t_{max} は、投与後 2～8 時間であった。半減期は総 PTH が約 37 時間、mPEG 及び mPEG-リンカーが 72～109 時間であった。定常状態では、すべての測定対象物質で持続的静脈内投与のようなプロファイルを示し、おおむねピーク対トラフ比は 3 未満であった。パロペグテリパラチドを投与した 35 例のサルのうち、高用量［1.5/1.0 µg PTH(1-34)/kg/日］を投与した雌のサル 1 例だけが抗 PTH 抗体陽性を示し、91 日目から 182 日目にかけて抗体価が増加した（それぞれ 200 から 1600）。この雌サルにおける総 PTH 及び mPEG の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、抗 PTH 抗体陰性動物と比較してわずかに高かった。抗 PTH 抗体陽性動物の遊離 PTH の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、同じ投与用量群の抗 PTH 抗体陰性動物と比較して顕著に高く（最大 170 倍）、91 日目から 182 日目まで増加した。抗 PTH 抗体の存在は試験全体の妥当性に影響を与えなかった。サルでは抗 PEG 抗体は検出されなかった。

胚・胎児発生試験では、妊娠ラットにおける総 PTH の全身曝露量は、非妊娠ラットと同程度であった。妊娠及び授乳中のラットにおける総 PTH の全身曝露量は、非妊娠ラットと同程度であった。授乳中のラットにおける遊離 PTH の曝露量［出生前後試験（[redacted]）］は、6700371 試験での非妊娠及び非授乳期よりも低い傾向が認められた。妊娠ウサギにおける総 PTH 及び遊離 PTH の TK 評価では、持続的な曝露が明らかとなり、器官形成の重要な段階における曝露量が確認された。ウサギにおける総 PTH 及び遊離 PTH(1-34)の全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）は用量に比例して増加した。抗 PTH 抗体は 60 例中 25 例のウサギで検出された。抗 PTH 抗体陽性のウサギでは、曝露量は総 PTH が減少し、遊離 PTH(1-34)が増加した。抗 PTH 抗体はすべての用量で検出されたが、抗 PTH 抗体陽性動物でも曝露量が確認されたため、試験結果に影響を及ぼさないと考えられた。

ラットの定常状態では、PTH(1-34)の約 20%が同等の活性を持つ主代謝物 PTH(1-33)に代謝された。サルでは代謝率は高く、約 62%が代謝された。ウサギでは代謝率は低く、PTH(1-34)の 4%だけが PTH(1-33)に代謝された。ラット及びサルにおいて定常状態である 182 日目の mPEG-リンカー及び mPEG の血中濃度は同程度であり、パロペグテリパラチドの自己切断後もリンカー分子が mPEG-キャリアに結合したままであることが示唆された。

要約すると、非臨床試験で認められた総 PTH 及び遊離 PTH の PK プロファイルから、パロペグテリパラチドが 24 時間にわたって PTH を持続的に放出し、持続的静脈内投与のようなプロファイルをもたらすことが確認された（おおむねピーク対トラフ比は 3 未満）。非臨床試験では、PTH の持続的な曝露により、カルシウムやリンの恒常性及び骨代謝について意図した薬理作用が発現した［2.6.2.3.4.3 項］。すべての非臨床試験で適切な曝露量が達成され、反復投与［2.6.6.3 項］及び生殖発生毒性試験［2.6.6.6 項］の適切な評価が可能であった。

2.6.4.2 分析法

本項では、非臨床試験における PK/PD、TK、曝露の実証（PoE）及び免疫原性評価を裏付けるために使用された生物学的分析法について述べる。

2.6.4.2.1 生体試料中薬物濃度測定法

ラット［Sprague Dawley（SD）］、ウサギ（ニュージーランドホワイト、雌）及びカニクイザルを用いた非臨床試験において、血中の以下の分析対象物質を評価した。

総 PTH、総 PTH(1-34)、総 PTH(1-33)、遊離 PTH(1-34)、遊離 PTH(1-33)、mPEG 及び mPEG-リンカーの濃度は、超高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（UHPLC-MS/MS）により測定した。総 PTH(1-33)は、探索的代謝評価として総 PTH と同時に測定した。mPEG-リンカーの探索的定量法は、PTH 遊離後もリンカー部分が mPEG に結合したままであることを確認するために構築した。ラット及びサルにおいて、内因性 PTH(1-84)の濃度を市販の ELISA キットを用いて定量した。非臨床試験で評価した分析対象物質とその測定原理を図 2.6.4-2 に示す。

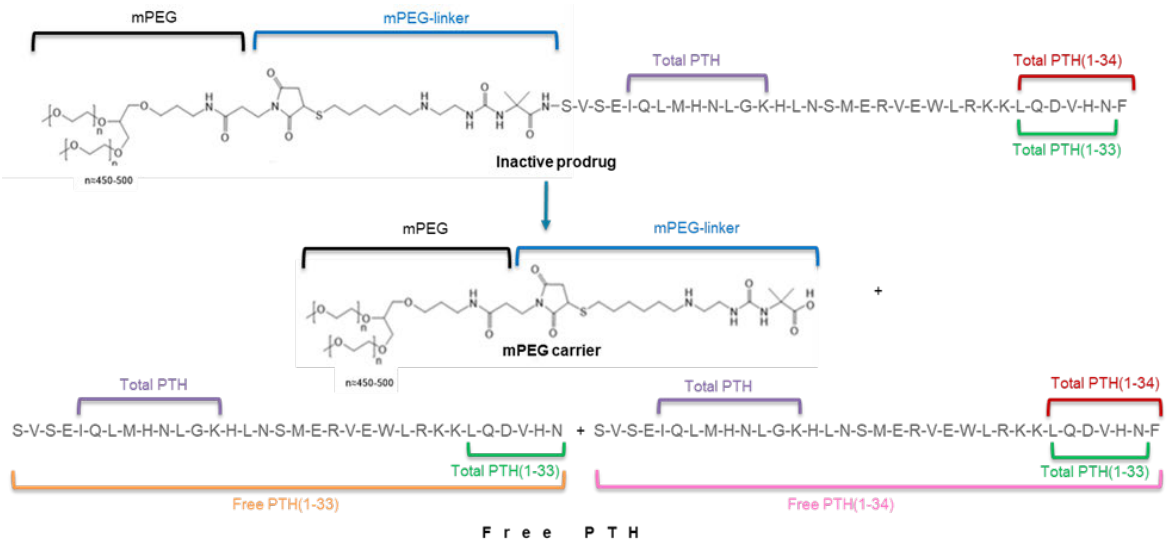


図 2.6.4-2 各測定法における分析対象物質

Analytes for Total PTH:
Total PTH, that quantifies the total PTH exposure using signature peptide 1 (marked in purple)
Total PTH(1-34), that quantifies the total PTH(1-34) exposure using signature peptide 2 (marked in red)
Total PTH(1-33), that quantifies the total PTH(1-33) exposure using signature peptide 3 (marked in green); exploratory method, for metabolism assessment only

Analytes for Free PTH:
Free PTH(1-34), that quantifies the intact peptide PTH(1-34) exposure (marked in pink)
Free PTH(1-33), that quantifies the intact peptide PTH(1-33) exposure (marked in orange)
Free PTH is calculated as the sum of Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33)

Analytes for mPEG:
mPEG, that quantifies mPEG exposure using the accumulated transitions of insource fragments of mPEG (marked in

black)
mPEG-linker, that quantifies mPEG-linker exposure using a mPEG-linker-specific fragment ion generated by in-source fragmentation (marked in blue); exploratory method

ラット、ウサギ及びサルを用いた GLP 適用試験で定量分析に用いた方法は、判定基準を除き、バリデーション時に利用可能な米国食品医薬品局（FDA）ガイドライン[1) 2)]、カンファレンスレポート[3)] 及び欧州医薬品庁（EMA）ガイドライン[4)] の内容に基づいてバリデートした。判定基準については、Knutsson らの報告[5)] に従って上記ガイドラインで推奨されているものより広く設定した。バリデーションには、直線性、感度、真度及び精度、最大バッチサイズ、希釈の妥当性、特異性、選択性（マトリックス効果）、キャリーオーバー及び安定性（再注入、前処理後試料のオートサンプラー、ベンチトップ、凍結融解及び長期保存）の評価を含めた。Incurred sample reanalysis（ISR）は、選択した試験において全試料数の 10%を下回らない試料を用いて、動物種ごとに 1 測定法につき 1 回実施した。ISR は、少なくとも 67%の試料が判定基準内であれば再現性があると判定した。

GLP 適用試験における試料測定は、特に断りのない限り、GLP に準拠して実施した。各試料は、保存温度及び期間、凍結融解、ベンチトップに関して安定性が検証された条件下で分析された。

検量線範囲及び測定法を使用した試験に関する情報を含む測定法の概要を表 2.6.4-3 に示す。方法は[redacted]から[redacted]（[redacted]）に移管され、そこで最適化又は再構築及びバリデーションが行われた。表 2.6.4-3 に記載した一部の試験を除き、試料は[redacted]で測定された。

表 2.6.4-3　パロペグテリパラチドの非臨床試験用生体試料中分析対象物質濃度測定法の概要

Species/Sample Matrix	Analyte	Calibration Range	Assay Type	Associated Studies	Validation Study Number
Rat/EDTA plasma	Total PTH/ Total PTH(1-34)[a]	1.00 – 1,000 ng PTH/mL	UHPLC-MS/MS	[172388] [a] [redacted] [a] [6700404] [a] [6700371] [6700386] [6901267] [6901268] [9000921] [9000922] [9000923] [9001130] [redacted]	[redacted]
Rat/EDTA plasma (acidified)	Free PTH(1-34)/ PTH(1-33)	7.00 – 700/4.79-479 pg/mL in neat plasma	UHPLC-MS/MS	172388[b] 6700371[b] 6700386 9000922 [redacted]	[redacted]
Rat/EDTA plasma	Rat PTH(1-84)	33.0 – 2,840 pg/mL (Kit Batch No. 094308) 29.0 – 2,380 pg/mL (Kit Batch No. 115690)	ELISA	6700371 6700386	[redacted] (Qualified method)

Species/Sample Matrix	Analyte	Calibration Range	Assay Type	Associated Studies	Validation Study Number
Rat/EDTA plasma	mPEG	100 – 20,000 ng/mL	UHPLC-MS/MS	172388[c] [redacted][c] 6700371	[redacted]
Rat/EDTA plasma	mPEG and mPEG-linker	100 – 20,000 ng/mL	UHPLC-MS/MS	6700386	[redacted]
Rat/EDTA plasma	Human PTH(1-84)	5.00 - 500 pg/mL	ELISA	6700404	[redacted] (Qualified method)
Rabbit/EDTA plasma	Total PTH/ Total PTH(1-34)	1.00 – 1,000 ng PTH/mL	UHPLC-MS/MS	[redacted] [9000925]	[redacted] (FFP validation)
Rabbit/EDTA plasma (acidified)	Free PTH(1-34)/ PTH(1-33)	7.00 – 280 / 4.79 – 192 pg/mL in neat plasma	UHPLC-MS/MS	[redacted][d] 9000925	[redacted]
Monkey/EDTA plasma	mPEG and mPEG-linker	5.00 – 1,000 ng/mL	UHPLC-MS/MS	[6700387]	[redacted] [redacted]
Monkey/EDTA plasma	Total PTH/ Total PTH(1-34)[a]	1.00 – 1,000 ng PTH/mL	UHPLC-MS/MS	[redacted][e] [redacted][a] [6700372] 6700387 [6901245]	[redacted]
Monkey/EDTA plasma (acidified)	Free PTH(1-34)/ PTH(1-33)	7.00 – 280 / 4.79 – 192 pg/mL in neat plasma	UHPLC-MS/MS	[redacted][f] 6700372 6700387	[redacted]
Monkey/EDTA plasma	mPEG	5.00 – 1,000 ng/mL	UHPLC-MS/MS	[redacted][g] [redacted][d] 6700372	[redacted]
Monkey/EDTA plasma	Monkey PTH(1-84)	10.0 – 500 pg/mL	ELISA	6700372	[redacted] (Qualified method)

a　An earlier qualified version of the same method with the same range including Total PTH(1-34), but not part of validation

b　An earlier version of the same method using the range from 7.00 to 280 or 700 pg/mL for both Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33)

c　An earlier version of the same method using the range from 25.0 to 5,000 ng/mL

d　An earlier qualified version of the same method with the same range

e　An earlier version method with the same principle and calibration range from 0.5 to 300 ng PTH/mL

f　An earlier method only including Free PTH(1-34) and a calibration range from 7.00 to 2,800 pg/mL

g　An earlier version method with the same principle and calibration range from approximately 5 to 2,000 ng/mL

EDTA = Ethylenediaminetetraacetic acid; ELISA = Enzyme linked immunosorbent assays; FFP = Fit for purpose; UHPLC-MS/MS = Ultra-high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry

2.6.4.2.1.1　総 PTH の定量法

ラット [redacted]、ウサギ [redacted] 及びサル [redacted] のエチレンジアミン四酢酸（EDTA）血漿中のプロドラッグの定量には総 PTH 測定法を用いた。試料の前処理は、除タンパクに続いて、プロテアーゼ Glu-C 及びトリプシンを用いたタンパク質分解により行った。プロドラッグ中の PTH の分解により、2 つの signature peptide：総 PTH 由来の

signature peptide 1［IQLMHNLGK（N 末端領域の I5-K13）］及び総 PTH(1-34)由来の signature peptide 2［LQDVHNF（C 末端領域の L28-F34）］が放出された（図 2.6.4-3）。これら 2 つの signature peptide を定量することにより、血漿試料中の総 PTH 及び総 PTH(1-34)濃度を評価することができる。続いて、signature peptide 及び安定同位体標識内標準物質を UHPLC-MS/MS で測定した。測定法は総 PTH 及び総 PTH(1-34)の両方について適格であったが、バリデーションは総 PTH についてのみ実施した。

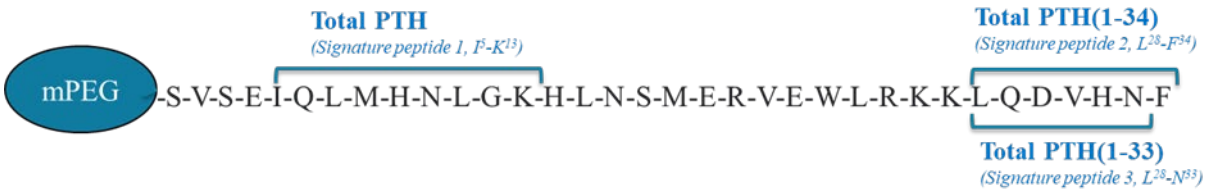


図 2.6.4-3　総 PTH は signature peptide 1 (I5 - K13)、総 PTH(1-34)は signature peptide 2 (L28 - F34)、総 PTH(1-33)は signature peptide 3 (L28 - N33)をそれぞれ介して測定

総 PTH、総 PTH(1-34)及び総 PTH(1-33)の測定法は、内因性 PTH(1-84)だけでなく遊離 PTH(1-34)及び遊離 PTH(1-33)も検出する。総 PTH の濃度は ng/mL の範囲であり、遊離 PTH 及び内因性 PTH の濃度は pg/mL の範囲であったため、総 PTH 濃度に対するこれらの分析対象物質の寄与は無視できる（表 2.6.4-13 及び表 2.6.4-14）。したがって、総 PTH 濃度は、プロドラッグ中の PTH 濃度に相当すると判断した。タンパク質分解が試料前処理の一部であるため、Knutsson らの報告[5)]に従ってより広い判定基準を選択した。真度及び精度の判定基準は、それぞれ表示濃度の±20.0%［定量下限（LLOQ）では±25.0%］以内及び変動係数（CV）が 20.0%（LLOQ では 25.0%）以下とした。ウサギ血漿については、Fit For Purpose の考え方に従ってバリデーションを実施した。

代謝評価のために C 末端から 1 アミノ酸が切断されたプロドラッグに相当する総 PTH(1-33)も含む探索的な測定法を構築した。この方法では、総 PTH(1-34)、総 PTH(1-33)及び総 PTH の濃度を測定した。プロドラッグのタンパク質分解後、総 PTH(1-33)由来の LQDVHN（signature peptide 3）、総 PTH(1-34)由来の LQDVHNF（signature peptide 2）及び総 PTH 由来の IQLMHNLGK（signature peptide 1）を測定した（図 2.6.4-3）。

主要な測定法バリデーションパラメータの要約は、バリデーション報告書（［[redacted]Section Summary and Conclusion］，［[redacted] Section Summary and Conclusion］及び［[redacted] Section Summary and Conclusion］、それぞれラット、ウサギ及びサル血漿）に記載した。ラット血漿について、追加の長期保存安定性のバリデーションを実施し、出生前後試験［[redacted]］に含まれる総 PTH の測定報告書［[redacted]］に記載した。後述するように、内標準物質を誤っていたためにウサギ血漿についてパーシャルバリデーションを実施した以外は、追加のバリデーションは行わなかった。ウサギの胚・胎児発生に関する試験［9000925］において、内標準物質として重水素標識 PermCon PEG40 PTH の代わりに重水素標識 PermCon PTH(1-33)を使用した。2 つの内標準物質は非常に類似しており、タンパク質分解によって遊離する signature peptide は同一である。重水素標識 PermCon PTH(1-33)を内標準物質として用いて、GLP

適用試験（9000925）の生物学的分析の一部として、真度及び精度、選択性、マトリックス効果を含む 1 回の測定でバリデーションを実施した。

ISR は、ラット血漿［6700371］、ウサギ血漿（9000925）及びサル血漿［6700372］について、それぞれ 100%、98%及び 100%の試料が、バリデーション計画書の判定基準を満たし、すべての動物種で再現性があると判定した。

2.6.4.2.1.2　遊離 PTH の定量法

ラット［[redacted]］、ウサギ［[redacted]］及びサル［[redacted]］の酸性化 EDTA 血漿を用い、遊離 PTH(1-34)及び代謝物である遊離 PTH(1-33)の定量法を構築し、バリデートした。サンプリング後にプロドラッグから放出される PTH を最小化するため、サンプリング直後にクエン酸緩衝液（pH 4）により血漿の酸性化を行った。

試料（酸性化 EDTA 血漿）の前処理は、除タンパク、液ー液抽出（ラット血漿を除く）及び固相抽出によって行い、続いて UHPLC-MS/MS を用いて、2 つのペプチド PTH(1-34)及び PTH(1-33)のトランジションを同時に検出することにより測定した。検量線の範囲を表 2.6.4-4 に示す。

表 2.6.4-4　ラット、ウサギ及びサル酸性化血漿中の遊離 PTH(1-34)及び遊離 PTH(1-33)測定法の検量線範囲

Analyte/Species	Rat	Rabbit	Monkey
Free PTH(1-34) (pg/mL)	5.00 - 500	5.00 – 200	5.00 – 200
Free PTH(1-33) (pg/mL)	5.00 – 500 3.42 – 342[a]	3.42 - 137	3.42 – 137

a　Partial validation after update of the impurity of the reference material for PTH(1-33)

血中の遊離 PTH を測定するためには、高感度の測定法が必要であった。想定される遊離 PTH 濃度がプロドラッグ濃度と比較して著しく低いため、遊離 PTH 測定法の開発は技術的に困難であった。臨床的に意義のあるデータを得るために、低い感度及び前処理法を考慮して、一部のバリデーションでは、Knutsson らの報告 [5] に従ってより広い判定基準を設定した。真度及び精度は、ラットではそれぞれ表示濃度の±15.0%（LLOQ では±20.0%）以内及び CV は 15.0%（LLOQ では 20.0%）以下、ウサギではそれぞれ表示濃度の±20.0%（LLOQ では±25.0%）以内及び CV は 20.0%（LLOQ では 25.0%）以下、サルではそれぞれ表示濃度の±25.0%（LLOQ では±30.0%）以内及び CV は 25.0%（LLOQ では 30.0%）以下に設定した。この測定法を用いた場合、パロペグテリパラチドによる妨害はみられなかった。安定性は、試料中プロドラッグの存在下及び非存在下で評価し、遊離 PTH の定量に対するプロドラッグの影響は認められなかった。

ラット酸性化血漿についての主要な測定法バリデーションパラメータの要約は、バリデーション報告書［[redacted] Section Summary and Conclusion］に記載した。バリデーション試験では、標準物質 PTH(1-33)は[redacted]から供給された。新しいバッチの標準物質が[redacted]）から供給され、非臨床試験（［6700386］及び［9000922］）で使用されたが、当初想定していたよりも純度が低いことが試験開始後に判明した。遊離 PTH(1-33)について、LLOQ を 3.42 pg/mL として新たに追加のパラメータを評価して

バリデートし、両分析対象物質の長期安定性を評価した。追加のバリデーションパラメータの要約は、バリデーション報告書変更書 1［[redacted] amendment 01 Section Summary and Conclusion］に記載した。ラット酸性化血漿中の遊離 PTH(1-33)及び遊離 PTH(1-34)の長期保存安定性及びより低濃度の内標準物質の使用について［[redacted]］でバリデートした。

ウサギ酸性化血漿についての主要な測定法バリデーションパラメータの要約は、バリデーション報告書［[redacted] Section Summary and Conclusion］に記載した。

サル酸性化血漿についての主要な測定法バリデーションパラメータの要約は、バリデーション報告書［[redacted] Section Summary and Conclusion］に記載した。追加の PTH(1-33)の標準原液中安定性については、［[redacted] amendment 01 Section Summary and Conclusion］に、両分析対象物質の追加の長期安定性については、［[redacted] amendment 02 Section Summary and Conclusion］に記載した。

ISR は、遊離 PTH(1-34)について、ラット［6700371］、ウサギ［9000925］及びサル［6700372］の血漿で、それぞれ 100%、100%及び 96%の試料がバリデーション計画書の判定基準を満たし、また、遊離 PTH(1-33)について、ラット（6700371）及びサル（6700372）血漿で 100%の検体が判定基準を満たし、すべての動物種で再現性があると判定した。

2.6.4.2.1.3　mPEG の定量法

EDTA 血漿中の mPEG の定量法は、ラット［[redacted]］及びサル［[redacted]］用に構築及びバリデートした。mPEG の定量法は、PTH 放出後に血中に残存する mPEG キャリアだけでなく、プロドラッグ中の mPEG も測定する。試料の前処理には、除タンパクに続いて、プロドラッグから mPEG を放出させるための加水分解が含まれた。検出は UHPLC-MS/MS で行い、サイズ排除クロマトグラフィーによって分離した。定量は、多重反応モニタリングを用いて、mPEG を複数のトランジションで測定して積算することで行った。

内標準物質がないため、Knutsson らの報告 [5] に従って判定基準を選択した。真度及び精度は、それぞれ表示濃度の±20.0%（LLOQ では±25.0%）以内及び CV は 20.0%（LLOQ では 25.0%）以下に設定した。mPEG の検量線範囲はラット及びサルにおいてそれぞれ mPEG 換算で 100～20000 ng/mL 及び 5.00～1000 ng/mL であった。主要な測定法バリデーションパラメータの要約は、バリデーション報告書（［[redacted] Section Summary and Conclusion］及び［[redacted] Section Summary and Conclusion］、それぞれラット及びサル血漿）に記載した。

ISR は、ラット［6700371］及びサル［6700372］の血漿で、それぞれ 97%及び 89%の試料がバリデーション計画書の判定基準を満たし、すべての動物種で再現性があると判定した。

2.6.4.2.1.4　mPEG 及び mPEG-リンカーの定量法

ラット［[redacted]］及びサル［[redacted]］の EDTA 血漿中の mPEG 及び mPEG-リンカーの定量法を構築した。この方法は、mPEG 及び mPEG-リンカーの両方について、プロドラッグに結合した mPEG 及び PTH 遊離後に血中に残った mPEG キャリアの合計を測定す

る。mPEG-リンカーの測定法は、リンカーが結合した mPEG を定量し、PTH 遊離後にリンカー部分が mPEG に結合したままであることを確認するために使用した。

mPEG-リンカー定量のための操作は、イオンソースフラグメンテーションによって生成されたリンカー特異的フラグメントイオンが含まれていることを除いて、上述の mPEG についてバリデートされた方法と同様であった。ラットについては、検量線範囲は上記と同じであり、サルについては 5.00～1000 ng/mL であった。判定基準は mPEG 測定法と同様であった。

ラット血漿の主要な測定法バリデーションパラメータの要約は、バリデーション報告書［[redacted] Section Summary and Conclusion］に記載し、サル血漿については、バリデーション報告書［[redacted] Section Summary and Conclusion］に記載した。検量線試料及び Quality Control（QC）試料の結果から、試験期間を通して本測定法の性能が許容できることが示された（［6700386］及び［6700387］）。しかし、試料測定中に加水分解が不完全であることが判明した。検量線試料にはパロペグテリパラチドから遊離した mPEG が含まれないのに対し、反復投与後の実試料にはパロペグテリパラチドに結合した mPEG 及びパロペグテリパラチドから遊離した mPEG の両方が含まれており、結果として mPEG-リンカーの誤った濃度測定値がもたらされた。これは、加水分解時間を延長して方法を最適化することにより解決した。

ラット 26 週間毒性試験［6700386］では、182 日目の試料について、加水分解時間を調整して探索的に測定した。測定法の性能及び試料の安定性から、報告された mPEG 血漿中濃度は信頼できるものであった。182 日目の試料中の mPEG 及び mPEG-リンカーの濃度は、加水分解時間を延長した改良法を用いて測定した。サル血漿については、加水分解時間の変更によって影響を受ける可能性があるパラメータを含めて、追加のバリデーションを実施した。サル血漿の追加バリデーションにおける主要なパラメータの要約は、バリデーション報告書［[redacted] Section Summary and Conclusion］に記載した。サル 26 週間毒性試験［6700387］では、1 及び 91 日目の mPEG 濃度を元の方法で測定し、182 日目の mPEG 及び mPEG-リンカー濃度を加水分解時間がより長い方法を用いて測定した。2 つの測定法の結果は同様であった。

元の測定法（［[redacted]］及び［[redacted]］）を用いた mPEG の ISR は、ラット（6700386）及びサル（6700387）の血漿について、それぞれ 89%及び 67%の試料が判定基準を満たし、再現性があると判定した。更新された方法（[redacted]）によってサルの試料を測定したところ、mPEG 及び mPEG-リンカーについて、それぞれ 100%及び 97%の試料が判定基準を満たした。

2.6.4.2.1.5　PTH(1-84)の定量法

ラット［[redacted]］及びサル［[redacted]］の EDTA 血漿中 PTH(1-84)の定量法には市販のキットを用いた。ヒト PTH(1-84)投与後のラット血漿中のヒト PTH(1-84)の定量には、[redacted]キット（[redacted]）を用いた［[redacted]］。サルとヒトの PTH 配列が類似している（UniProtKB Q9XT35）ことから、ヒト PTH 測定用キットは、パロペグテリパラチドを投与したサルにおける PD マーカーとしての内因性 PTH(1-84)の定量にも使用した。[redacted]（[redacted]）の

ヒト PTH(1-84)を、標準物質の添加及び QC 試料に用いた。パロペグテリパラチドの PD マーカーとしてラットの内因性 PTH(1-84)を測定するために、[redacted]キット（[redacted]）を使用した。方法は、付属のキットの説明書に基づいて設定し、その後、血漿 QC を追加して適格性を確認した。試料は、ストレプトアビジンをコートしたプレート上で、ビオチン化捕捉抗体及びペルオキシダーゼ標識 PTH 検出抗体と同時にインキュベートした。インキュベーション終了後、基質溶液を添加した。発色は PTH の量に比例した。サル血漿中では、ペルオキシダーゼ標識 PTH 抗体がパロペグテリパラチドを認識及び結合して、内因性 PTH と競合することによって薬物干渉が認められた。試験操作に追加の洗浄工程を加えることによって、実試料中のパロペグテリパラチドが測定法の性能に影響を与えない程度まで薬物による干渉を低下させることができた。ラットの測定法では干渉は問題とならなかった。ラット血漿の定量下限は、内因性 PTH(1-84)の測定に用いたキットのバッチごとに、29.0～33.0 pg/mL の範囲であった。ラット血漿中のヒト PTH(1-84)及びサル血漿中の内因性 PTH(1-84)の定量下限は、それぞれ 5.00 及び 10.0 pg/mL であった。測定法は、使用目的に応じて、関連するパラメータも含めてバリデートされた [5]。

主要な測定法バリデーションパラメータの要約は、バリデーション報告書［内因性ラット PTH(1-84)については［[redacted] Section Summary and Conclusion］、ラット血漿中のヒト PTH(1-84)については［[redacted] Section Summary and Conclusion］、サル血漿については［[redacted] Section Summary and Conclusion］に記載した。

2.6.4.2.2 免疫原性測定法

パロペグテリパラチドの非臨床開発プログラム期間中、[redacted]（[redacted]）で開発され、バリデート又は適格性が確認された方法を用いて、血清試料中の抗 PTH 抗体（ラット、ウサギ及びサル）及び抗 PEG 抗体（サルのみ）を測定した。免疫原性の評価に使用される測定法は、関連するホワイトペーパー[6] [7] だけでなく、適用される FDA 及び EMA ガイダンス文書 [8] [9] [10] [11] も考慮して構築し、バリデートされた。各動物種用測定法のバリデーションには、測定感度、最小希釈倍率（MRD）、薬物干渉及び耐性、スクリーニング試験でのカットポイント、確認試験でのカットポイント、分析単位内及び分析単位間精度、堅牢性、選択性、短期間の安定性、凍結融解安定性及び溶血による測定への影響が含まれる。すべての測定法において、カットポイントを設定するために統計学的アプローチを適用した。各試験のカットポイントは、スクリーニング試験では 5%の偽陽性が含まれるように設定し、確認試験では 1%の偽陽性が含まれるように設定した。

抗 PTH 抗体及び抗 PEG 抗体の両方について、スクリーニング試験、確認試験、抗体価測定から成る多段階のアプローチによって試料を測定した。測定法の種類及び使用した試験に関する情報を含む測定法の概要を表 2.6.4-5 に示す。

表 2.6.4-5　パロペグテリパラチドを用いた非臨床試験における免疫原性測定法の概要

Method/Assay	Population/Sample Matrix	Assay Type	Associated Studies	Validation Study No
Anti-PTH binding Ab	Rat/serum	Bridging ECLIA	[6700371] [6700386]	[redacted]
	Rabbit/serum	Bridging ECLIA	[9000925]	[redacted] [a]
	Monkey/serum	Bridging ECLIA	[6700372] [6700387]	[redacted]
Anti-PEG Ab	Monkey/serum	In-direct ECLIA	6700387	[redacted]

a　Qualification report
Ab = Antibody; ECLIA = Electrochemiluminescence immunoassay

2.6.4.2.2.1　抗 PTH 抗体測定法

抗 PTH 抗体測定法には、ブリッジング電気化学発光免疫測定法（ECLIA）を用いた。血清試料を MRD に希釈した後（表 2.6.4-6）、ポリプロピレンプレート又はチューブ中の酢酸に添加し、1 時間インキュベートした。MSD Streptavidin Gold®プレートにビオチン化 PTH を添加し、1 時間インキュベートした。洗浄後、ブロッキング溶液を加え、少なくとも 1 時間インキュベートした。洗浄後、Tris-HCl を添加し、酸性化処理後の試料を MSD プレートに加えて 3 時間インキュベートした。洗浄後、ルテニウム標識 PTH 検出溶液を添加し、1 時間インキュベートした。結合抗体は 2X MSD Read Buffer を用いて検出し、MSD Sector Imager で測定した。確認試験は、上記のラット、ウサギ及びサル試料の希釈時に PTH(1-34)を添加して実施した。各アッセイプレートには、市販のモノクローナルマウス抗ヒト PTH 抗体を血清に添加して調製した低濃度及び高濃度の陽性対照が含まれた。測定原理により、様々な抗体アイソタイプ（IgG、IgA 及び IgM）の検出が可能であった。陰性対照の平均値は陽性対照及び実試料の補正に使用した。本測定法の主要パラメータを表 2.6.4-6 に示す。

表 2.6.4-6　ラット、ウサギ及びサル血清中の抗 PTH 抗体測定法の概要

Parameter\Species	Rat	Rabbit	Monkey
MRD	1:50	1:40	1:25
Sensitivity in the screening assay (ng/mL)	117	58.6	24.4
Sensitivity in the confirmation assay (ng/mL)	117	104.2	42.3
Low positive control (LPC) (ng/mL)	150	100	50
No interference by Free PTH (pg/mL) at LPC	500	500	100
No interference by Total PTH (ng PTH/mL) at LPC	1000	1000	100
Exposure\Species	**Rat**	**Rabbit**	**Monkey**
C_{max} of Free PTH (pg/mL)[a]	380	174	19.1
C_{max} of Total PTH (ng PTH/mL)[a]	128	90.6	25.9

a　Study［6700386］in rat plasma [Day 182 at 20 µg PTH(1-34)/kg/day], study［6700387］in monkey plasma [Day 182 at 1 µg PTH(1-34)/kg/day] and study［9000925］in rabbit plasma [GD 19 at 6 µg PTH(1-34)/kg/day]
C_{max} = Maximum observed concentration; MRD = Minimum required dilution

2.6.4.2.2.2　抗 PEG 抗体測定法

サル血清中の抗 PEG 抗体を間接 ECLIA で評価した。測定感度を見積もるため、陽性対照抗体には市販のウサギ抗 PEG IgG 抗体、検出にはルテニウム標識マウス抗ウサギ IgG 抗体を二次抗体として使用した。実試料中の抗 PEG 抗体の検出にはルテニウム標識抗サル IgG/A/M 抗体を二次抗体として使用した。陰性対照の平均値は陽性対照及び実試料の補正に使用した。スクリーニング及び確認アッセイでそれぞれ 5%及び 1%の偽陽性率となるように、補正した各個体の試料の平均値（n=2）からカットポイントを算出した。抗 PEG 抗体測定法の感度は、スクリーニング試験及び確認試験でそれぞれ 34.1 及び 19.0 ng/mL であった。血清試料中のパロペグテリパラチド及び PEG による薬物干渉の影響が評価され、抗 PEG 抗体測定法は 2000 ng/mL mPEG 及び 100 ng PTH/mL パロペグテリパラチドの存在下で 100 ng/mL の抗 PEG 抗体を検出できることが示された。26 週間の反復投与毒性試験で測定された両分析対象物質の濃度はこれらの濃度以下であった（mPEG 及び総 PTH の平均 C_{max} はそれぞれ 528 ng/mL 及び 25.9 ng PTH/mL）。

2.6.4.3　吸収

ラット及びサルを用いた単回投与 PK/PD 試験（[172388] 及び [171929 / [redacted]]）を実施し、パロペグテリパラチドの皮下投与でのバイオアベイラビリティ及び遊離 PTH の投与部位からの吸収に関する情報を得た。毒性試験の一環として、単回及び反復投与後の TK を評価し、パロペグテリパラチド（総 PTH）及び自己切断生成物、すなわち遊離 PTH、遊離 PTH(1-34)、遊離 PTH(1-33)及び mPEG の曝露を評価した。in vitro 遊離試験を行い、リンカーの遊離半減期に対する温度及び pH の影響を評価した。

2.6.4.3.1　in vitro 遊離試験

パロペグテリパラチドからの PTH の遊離について、pH 及び温度依存性を、生理的条件下で 7 日間まで in vitro で評価した。評価した温度及び pH 範囲は、それぞれ 33～41℃及び pH 7.0～7.8 であり、0.1 及び 0.5 mg PTH(1-34)/mL に相当するパロペグテリパラチド溶液を使用して、遊離した PTH(1-34)の相対量を逆相 UHPLC で測定した。

パロペグテリパラチドからの PTH(1-34)の遊離による in vitro 半減期は、得られたデータの非線形回帰によって算出した。

PTH の遊離速度に対する pH の影響を、pH を 0.2 刻みで調製した緩衝液中で、パロペグテリパラチドを 37℃でインキュベートすることにより調べた［JB1702011］。異なる pH における PTH の遊離によるパロペグテリパラチドの半減期を表 2.6.4-7 に示す。7.0～7.8 の範囲における pH の変化はリンカー半減期に影響を及ぼし、PTH の遊離による減少の半減期は生理的 pH と比較して、pH の増加とともに減少し、pH の減少とともに増加することが見出された。半減期は pH 0.1 単位あたり約 15%変化した。

表 2.6.4-7　異なる pH における PTH(1-34)の遊離によるパロペグテリパラチドの半減期

Release buffer pH	7.0	7.2	7.4	7.6	7.8

Half-life (days)	4.8	3.6	2.6	1.9	1.4
Change in half-life from pH 7.4 (%)	+85	+38	-	-27	-46

遊離速度の温度依存性を評価するため、パロペグテリパラチドを pH 7.4 の緩衝液中で、異なる温度でインキュベートした［GM1702171］。温度の変化はリンカー半減期に影響し、温度が高いほど遊離が速く、温度が低いほど遊離が遅かった（表 2.6.4-8）。遊離半減期は、評価した温度範囲で 1℃あたり約 15%変化した。

表 2.6.4-8 異なる温度における PTH(1-34)の遊離によるパロペグテリパラチドの半減期

Incubation temperature (°C)	**33**	**35**	**37**	**39**	**41**
Half-life (days)	4.4	3.4	2.5	1.9	1.5
Change in half-life from 37°C (%)	+76	+36	-	-24	-40

in vitro データから、体温又は pH の生理的な変化はパロペグテリパラチドからの PTH の遊離速度に影響し、遊離 PTH の全身曝露量に影響を及ぼす可能性があると考えた。ヒトにおける遊離 PTH の曝露量の影響については、2.7.2.3.1.9.2 項を参照。

2.6.4.3.2 ラット及びサルにおける薬物動態

PK は、Sprague Dawley ラット及びカニクイザルを用いた単回投与 PK/PD 試験で評価した（表 2.6.4-9）。これらの試験の目的は、総 PTH、遊離 PTH 及び mPEG のバイオアベイラビリティと PK を特徴付けることであった。単回投与 PK/PD 試験の PK の結果は、［2.6.5.3 項］に記載した。

表 2.6.4-9 PK 評価を含む単回投与薬理試験の概要

Description	**Test System**	**N/group**	**Study No.**	**Dose levels [µg PTH(1-34)/kg]**	**Analytes**
Primary Pharmacodynamics					
Single-dose pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation	Rats	9 M	［172388］	IV and SC at 10, and 30	Total PTH Total PTH(1-34) Free PTH Free PTH(1-34) Free PTH(1-33) mPEG
Single-dose pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation	Monkeys	3 M	［171929/ [redacted] ］[a]	IV and SC at 1 and 5	Total PTH Total PTH(1-34) Free PTH(1-34) mPEG

a Samples collected as part of study 171929 and PK samples were analyzed, evaluated and reported in study [redacted]

IV = Intravenous; M = Male; N = Number; PK = Pharmacokinetic(s); PoE = Proof of exposure; SC = Subcutaneous

2.6.4.3.2.1　　ラットにおける PK/PD 単回投与試験

雄ラットに、10 及び 30 µg PTH(1-34)/kg のパロペグテリパラチドを皮下又は静脈内投与した［172388］。血液試料は、スパースサンプリングにより採取した（1 時点につき 3 匹、1 群あたり計 9 匹の雄ラット）。皮下投与では、投与前、投与後 2、4、8、12、24、48、72、96 及び 168 時間並びに静脈内投与では、投与前、投与後 0.25、2、4、12、24、48、72、96 及び 168 時間に試料を採取した。遊離 PTH(1-33)の血漿中濃度はごく限られた数の試料でのみ測定可能であったため、遊離 PTH は算出しなかった。

表 2.6.4-10　雄ラットにパロペグテリパラチドを単回静脈内又は皮下投与したときの PK パラメータ（平均値）（172388 試験）

Route	Dose [µg PTH (1-34)/kg]	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{last} (h)	AUC_t (h*ng/mL)	$t_{½}$ (h)	BA (%)
			Total PTH		(PTH eq.)[a]		
IV	10	2	225	168	6,160	26.2	NA
	30	0.25	845	168	18,500	24.5	NA
SC	10	24	32.9	168	1,840	29.6	30.4
	30	24	70.8	168	4,500	26.6	24.7
			Free PTH(1-34)				
IV	10	2	0.0828	24	1.130	NA	NA
	30	0.25	0.351	72	5.830	16.9	NA
SC	10	2	0.0434	24	0.731	NA	NC
	30	4	0.133	48	3.210	18.6	62.9[b]
			mPEG				
IV	10	4	2,880	168	120,000	75.3	NA
	30	4	9,410	168	336,000	49.7	NA
SC	10	48	552	168	51,500	NA	NC
	30	48	1,560	168	150,000	NA	NC

a　Concentrations of Total PTH is in PTH equivalents

b　Ratio of systemic exposure of Free PTH(1-34) after SC administration to the systemic exposure of Free PTH(1-34) after IV administration, in %

AUC_t = Area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; BA = Bioavailability; C_{max} = Maximum observed concentration; IV = Intravenous; NA = Not applicable; NC = Not calculated; PK = Pharmacokinetic(s); SC = Subcutaneous; $t_{½}$ = Half-life; t_{last} = Time of last measurable concentration; t_{max} = Time to reach maximum observed concentration

総 PTH 及び mPEG の全身曝露は、すべての動物において、少なくとも投与後 168 時間まで認められ、遊離 PTH(1-34)の全身曝露は、10 及び 30 µg PTH(1-34)/kg の単回静脈内又は皮下投与後、少なくとも投与後 24 時間まで認められた（図 2.6.4-4 及び図 2.6.4-5）。C_{max} 及び AUC で表される全身曝露量は、総 PTH 及び mPEG についておおむね用量に比例して増加した。静脈内及び皮下投与後の半減期は、それぞれ総 PTH で約 25 及び 28 時間、遊離 PTH(1-34)で約 17 及び 19 時間であった。静脈内投与後の mPEG の半減期は 50～75 時間であった。皮下投与後の総 PTH の平均バイオアベイラビリティは 28%であった。皮下投与後の遊離 PTH(1-34)の全身曝露量は、静脈内投与後の

全身曝露量の 63%であった（表 2.6.4-10）。皮下投与後の血中の遊離 PTH(1-34)は、血中のパロペグテリパラチドから遊離した PTH(1-34)と、皮下投与後の組織中でパロペグテリパラチドから遊離した後に血中に移行した PTH(1-34)の和である。静脈内及び皮下投与後の総 PTH(1-34)及び総 PTH の全身曝露量は、プロドラッグとして循環する PTH(1-34)の代謝の程度が軽微であることを示し、静脈内投与では約 10%、皮下投与では約 20%が代謝された。静脈内投与後の Vz は、総 PTH 及び総 PTH(1-34)でそれぞれ 49.6 及び 60.8 mL/kg であり、プロドラッグは血中に留まっていることが示された。

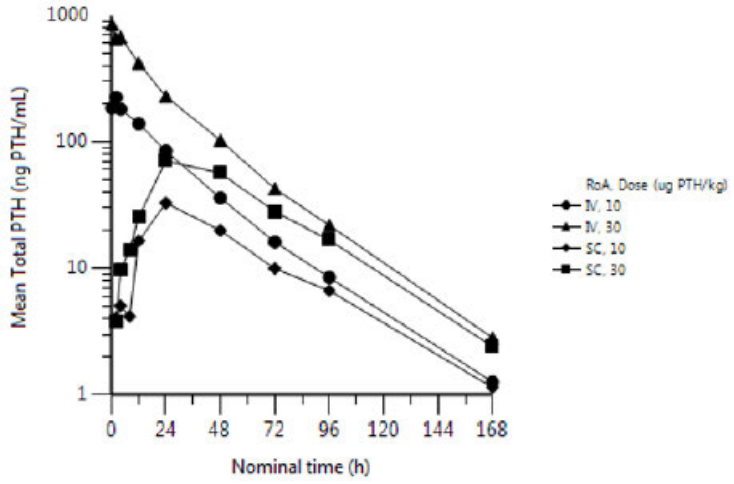


図 2.6.4-4　雄ラットにパロペグテリパラチドを単回静脈内又は皮下投与後の平均血漿中総 PTH 濃度(172388 試験)

IV = Intravenous; RoA = Route of administration; SC = Subcutaneous

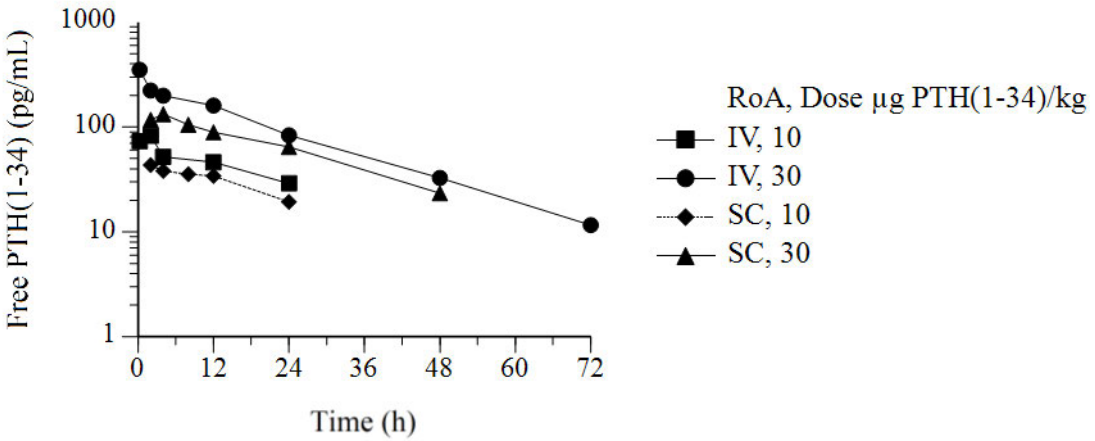


図 2.6.4-5　雄ラットにパロペグテリパラチドを単回静脈内又は皮下投与後の平均血漿中遊離 PTH(1-34)濃度(172388 試験)

IV = Intravenous; RoA = Route of administration; SC = Subcutaneous

2.6.4.3.2.2　サルにおける PK/PD 単回投与試験

雄ザルにパロペグテリパラチドを 1 及び 5 µg PTH(1-34)/kg で皮下又は静脈内投与した。投与後、以下の時点で血液試料を採取した：0、0.25（静脈内投与のみ）、0.5（皮下投与のみ）、1、2、4、8、12、24、36、48、60、72、84、96、120、168、216、264、336、384、432 及び 504 時間。［171929］試験の一部としてサルに投与し、試料を採取した。PK 評価は［[redacted]］試験で別途報告した。

表 2.6.4-11　雄ザルにパロペグテリパラチドを単回静脈内又は皮下投与後の PK パラメータ［平均値（SD）］（[redacted]試験）

Route	Dose [µg PTH (1-34)/kg]	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{last} (h)	AUC_t (h*ng/mL)	$t_{½}$ (h)	BA[a] (%)
			Total PTH		(PTH eq.)[b]		
IV	1	0.25 (0.00)	23.6 (5.27)	120 (0.00)	702 (35.2)	28.9 (2.19)	NA
	5	0.25 (0.00)	153 (7.00)	168 (0.00)	4,130 (49.9)	34.3 (1.93)	NA
SC	1	22.7 (14.0)	7.85 (1.28)	112 (13.9)	505 (69.7)	33.5 (1.58)	77.6
	5	10.7 (2.31)	44.1 (3.55)	168 (0.00)	3,000 (94.1)	34.3 (2.43)	73.8
			Free PTH(1-34)				
IV[c]	5	1.0	0.0501	24.0	0.524	8.52	NA
			mPEG				
IV	1	0.50 (0.43)	294 (63.1)	504 (0.00)	23,900 (2,010)	267 (34.4)	NA
	5	0.25 (0.00)	1,480 (166)	504 (0.00)	80,000 (3,470)	97.9 (6.87)	NA
SC	1	32.0 (6.93)	170 (19.1)	168 (0.00)	20,300 (1,800)	104 (8.13)	NC[d]
	5	24.0 (0.00)	609 (39.6)	504 (0.00)	90,000 (9,260)	188 (21.6)	123

a　Bioavailability calculated from AUC_∞-Predicted of mean concentrations
b　Concentrations of Total PTH is in PTH equivalents
c　Based on concentrations determined in samples from plasma pooled from each animal
d　Not calculated due to high predose concentrations

AUC_t: Area under the curve from 0 to t_{last}; BA = Bioavailability; C_{max} = Maximum observed concentration; IV = Intravenous; NA = Not applicable; NC = Not calculated; PK= Pharmacokinetic(s); SC = Subcutaneous; SD = Standard deviation; $t_{½}$ = Half-life; t_{last} = Time of last measurable concentration; t_{max} = Time to reach maximum observed concentration

1 及び 5 µg PTH(1-34)/kg を単回静脈内又は皮下投与したとき、すべての動物で、少なくとも 96 時間まで、総 PTH の全身曝露が示された。C_{max} 及び AUC で表される全身曝露量は、総 PTH 及び mPEG についておおむね用量に比例して増加した。平均バイオアベイラビリティは総 PTH で 76%であった。平均半減期は、皮下及び静脈内投与後、総 PTH についてそれぞれ約 34 及び 32 時間であった（表 2.6.4-11、図 2.6.4-6）。静脈内及び皮下投与後の総 PTH(1-34)及び総 PTH の全身曝露量の差は、プロドラッグとして循環している PTH(1-34)の約 44%が静脈内投与後に、約 62%が皮下投与後に代謝されることを示していた。静脈内投与後の Vz は、総 PTH 及び総 PTH(1-34)ともに 55.4～62.2 mL/kg であり、プロドラッグは血液中に局在していることが示された。

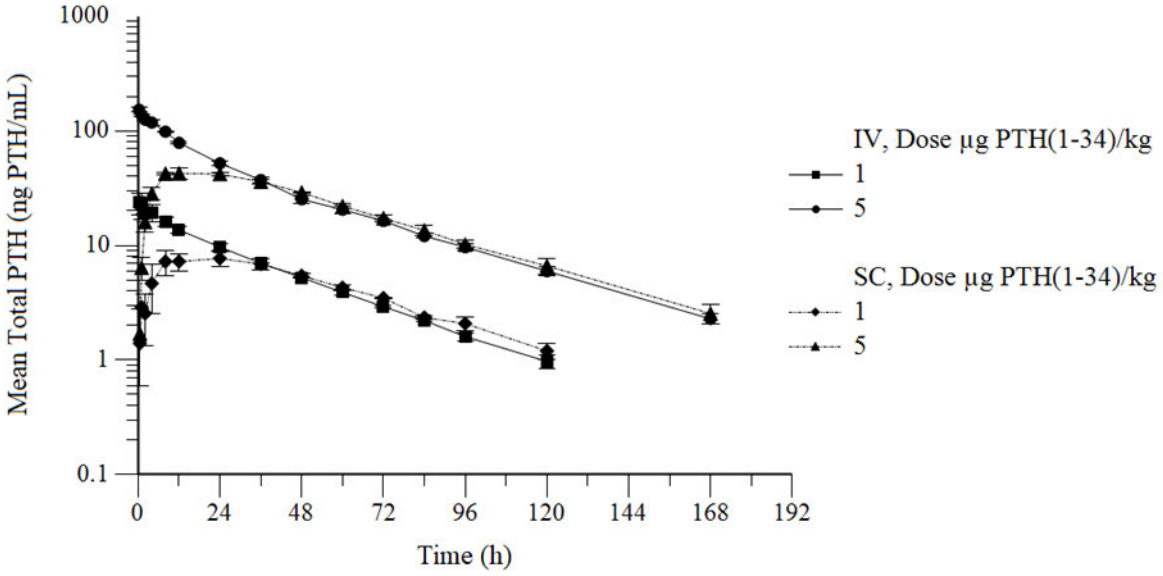


図 2.6.4-6　雄ザルにパロペグテリパラチドを単回静脈内又は皮下投与後の血漿中総 PTH 濃度（平均値±SD）（[redacted]試験）

IV = Intravenous; SC = Subcutaneous; SD = Standard deviation

2.6.4.3.3　ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス

TK は、Sprague Dawley ラット及びカニクイザルを用いた 4 週間用量設定試験、4 及び 26 週間反復投与毒性試験で評価した。GLP 適用試験には回復期間を含めた。

これらの試験の目的は、パロペグテリパラチドの安全性プロファイル並びに反復皮下投与後の PD、TK 及び免疫原性について明らかにすることであった。本項では TK の評価に焦点を当てた。TK 評価のために測定したそれぞれの分析対象物質を含めた反復投与毒性試験の概要を以下の表 2.6.4-12 に示した。反復投与毒性試験の表にまとめられた TK の結果は、[2.6.5.4 項] に含まれる。

それぞれの動物種について、各試験で得られた TK パラメータが同様であったことから、本項には 26 週間反復投与毒性試験で得られたデータを記載した。

表 2.6.4-12 TK 評価を含むパロペグテリパラチドの反復投与毒性試験の概要

Description	GLP status	Species	N/group/sex[a] (recovery/TK)	Dose Levels [µg PTH(1-34) /kg] [b]	Analytes	Study No.
4-week dose-range-finding toxicity	Non-GLP	Rats	6 (-/-)	10, 30, 60 and 120[c]	Total PTH Total PTH(1-34) mPEG	[redacted]
4-week repeat-dose toxicity with 2 weeks recovery	GLP	Rats	10 (5/9)	0, 10, 30 and 60	Total PTH Free PTH Free PTH(1-34) Free PTH(1-33) mPEG	[6700371]
26-week repeat-dose toxicity with 6 weeks recovery	GLP	Rats	12 (10/18)	0, 2, 5, 10 and 20	Total PTH Free PTH Free PTH(1-34) Free PTH(1-33) mPEG mPEG-linker	[6700386]
4-week dose-range-finding toxicity	Non-GLP	Monkeys	1 (-/-)	0.2, 0.5, 1.0 and 2.0/1.5	Total PTH Total PTH(1-34) mPEG	[redacted]
4-week repeat-dose toxicity with 2 weeks recovery	GLP	Monkeys	3 (2/-)	0, 0.2, 0.5 and 1.5	Total PTH Free PTH Free PTH(1-34) Free PTH(1-33) mPEG	[6700372]
26-week repeat-dose toxicity with 13 weeks recovery	GLP	Monkeys	4 (2/-)	0, 0.2, 0.5 and 1.5/1.0	Total PTH Free PTH Free PTH(1-34) Free PTH(1-33) mPEG mPEG-linker	[6700387]

a No. of animals per group for main study phase

b Daily SC dosing

c Escalating phase: 10, 30, 60, 120 µg PTH(1-34)/kg to 3 M and 3 F rats. Repeat dose: 10 and 30 µg PTH(1-34)/kg to 6 M and 6 F rats

F = Female; GLP = Good laboratory practice; M = Male; N = Number; TK = Toxicokinetic(s)

2.6.4.3.3.1　　ラットにおけるトキシコキネティクス

2.6.4.3.3.1.1　　ラットにおける 26 週間反復投与毒性試験

雌雄ラットにパロペグテリパラチドを 1 日 1 回、0、2、5、10 及び 20 µg PTH(1-34)/kg/日の用量で 26 週間反復皮下投与し、その後 6 週間の回復期間を設けた［6700386］。TK 評価用の血液試料は、1 日目の投与前、投与後 4、8、12、18 及び 24 時間並びに 91 及び 182 日目の投与後 2、4、8、12、18 及び 24 時間の時点で採取した。また、回復期間である 182 日目の投与後 48、96、168、336、672 及び 1008 時間に血液試料を採取した。すべての動物で、投与前、投与 91 日目の投与前、182 日目の投与後 24 時間及び回復期間終了時（回復及び TK 用動物のみ）の試料の抗 PTH 抗体を評価した。TK パラメータは、総 PTH、遊離 PTH、遊離 PTH(1-34)、遊離 PTH(1-33)、mPEG 及び mPEG-リンカーについて求めた。

抗 PTH 抗体は 320 例中 4 例が陽性であったが、これらの動物の曝露量に対する影響は見られなかった。抗 PTH 抗体陽性が確認された 2 試料は投与前に採取され、残りの 2 試料は回復期間の終了時に採取された。カットポイントを設定するために用いた統計的手法では偽陽性結果を許容しているため、投与前の陽性試料は偽陽性と考えた。抗 PTH 抗体は、総 PTH 及び遊離 PTH の曝露量、それによる試験全体の妥当性に影響を及ぼさなかった。

182 日目の総 PTH、遊離 PTH 及び mPEG の TK パラメータを、表 2.6.4-13 及び［2.6.5.4.3 項］に示す。総 PTH 及び遊離 PTH の 182 日目に得られた TK プロファイルを図 2.6.4-7 及び図 2.6.4-8 に示す。

表 2.6.4-13　ラットにパロペグテリパラチドを反復皮下投与したときの 182 日目の TK パラメータ（平均値）（6700386 試験）

Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]	Sex	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (h*ng/mL)	t_{last} (h)	RAUC[a]	Peak-to-Trough[b]
Total PTH (PTH eq.) [c]							
2	Male	24	12.4	174	48.0	NC	NA[d]
	Female	24	14.3	282	48.0	3.57	NA[d]
5	Male	18	24.7	424	96.0	4.81	1.08
	Female	18	48.2	772	96.0	4.53	2.99
10	Male	24	67.6	932	168	4.14	NA[d]
	Female	4	86.3	1,450	168	3.71	1.49
20	Male	24	117	1,470	168	3.33	NA[d]
	Female	18	128	2,630	168	3.07	1.07
Free PTH							
5	Male	2	0.0847	1.18	24.0	NC	2.09
	Female	2	0.107	1.27	48.0	NC	3.14
10	Male	2	0.173	2.39	48.0	NC	2.14
	Female	2	0.191	2.35	48.0	NC	2.71

Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]	Sex	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h*ng/mL)	t_{last} (h)	RAUC[a]	Peak-to-Trough[b]
20	Male	2	0.348	4.33	96.0	NC	2.52
	Female	2	0.380	4.98	96.0	NC	2.15
mPEG							
2	Male	24	863	16,200	1,010	NC	NA[d]
	Female	24	1,330	23,100	1,010	NC	NA[d]
5	Male	8	2,590	44,600	1,010	NC	1.04
	Female	4	2,130	46,900	1,010	NC	1.62
10	Male	24	4,520	81,600	1,010	23.8	NA[d]
	Female	18	4,760	85,000	1,010	16.5	1.26
20	Male	8	7,760	151,000	1,010	25.6	1.38
	Female	24	11,700	220,000	1,010	24.9	NA[d]

a　RAUC = Day 182 AUC_{0-24h} / Day 1 AUC_{0-24h}
b　Peak-to-trough = C_{max}/C_{24h}
c　Concentrations or Total PTH is in PTH equivalents
d　NA = Not Applicable, $C_{max} = C_{24h}$
AUC_{0-24h} = Area under the curve from 0 to 24 h; C_{max} = Maximum observed concentration; NC = Not Calculated; R = Ratio; t_{last} = Time of last measurable concentration; t_{max} = Time to reach maximum observed concentration; TK = Toxicokinetic(s)

パロペグテリパラチドを 2、5、10 及び 20 µg PTH(1-34)/kg/日投与したときの 1 日目の t_{max} は総 PTH が 18 又は 24 時間、遊離 PTH が 4 時間及び mPEG が 24 時間であった。182 日目の t_{max} は総 PTH 及び mPEG が 4~24 時間及び遊離 PTH が 2 時間であった。総 PTH、遊離 PTH 及び mPEG の全身曝露量である C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、すべて用量比例的に増加した。91～182 日目にかけて、遊離 PTH、遊離 PTH(1-34)及び遊離 PTH(1-33)の濃度の上昇が認められ、総 PTH でも若干上昇したが、mPEG では認められなかった。遊離 PTH の曝露が 91～182 日目まで増加した理由は不明である。この試験及び［[redacted]］試験で得られた総 PTH 及び mPEG の血漿中濃度から、総 PTH 及び遊離 PTH は 7 日目までに、mPEG は 28 日目頃に定常状態に達すると推定された。

全体的に、総 PTH 及び mPEG の全身曝露量は雄よりも雌の方が高かったが（2 倍未満）、遊離 PTH ではその程度は低かった。より長時間の採血時点が設定されている 182 日目における各用量のみかけの半減期は、おおむね総 PTH が 21～28 時間、遊離 PTH が 22～23 時間及び mPEG が 345～406 時間であった。ピーク対トラフ比は、総 PTH が 1.0～3.0 及び遊離 PTH で 1.8～3.1 であり、182 日目のすべての分析対象物質について持続的静脈内投与に類似したプロファイルを示した（総 PTH 及び遊離 PTH は図 2.6.4-7 及び図 2.6.4-8 を参照）。

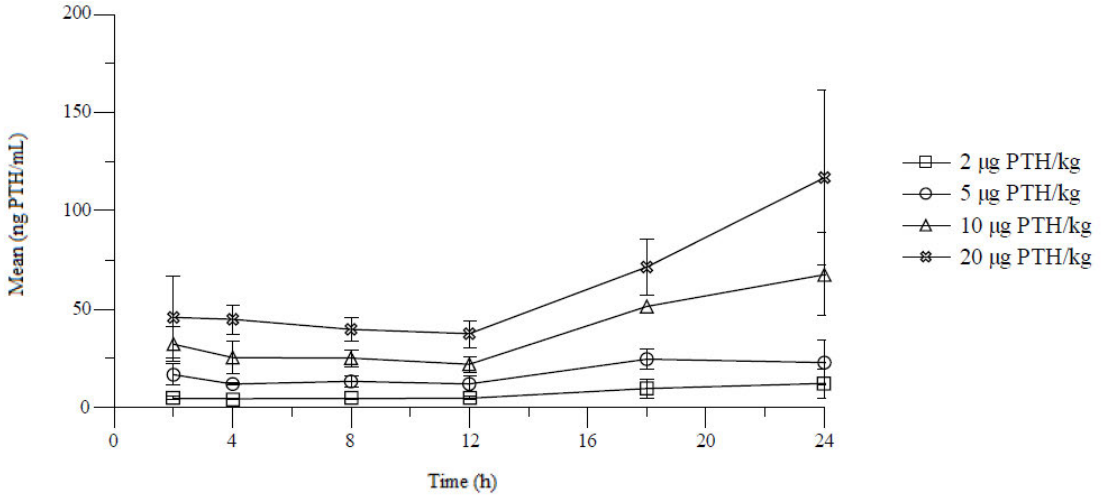


図 2.6.4-7　雄ラットにパロペグテリパラチドを反復皮下投与したときの 182 日目の血漿中総 PTH 濃度（平均値±SD）（6700386 試験）

SD = Standard deviation

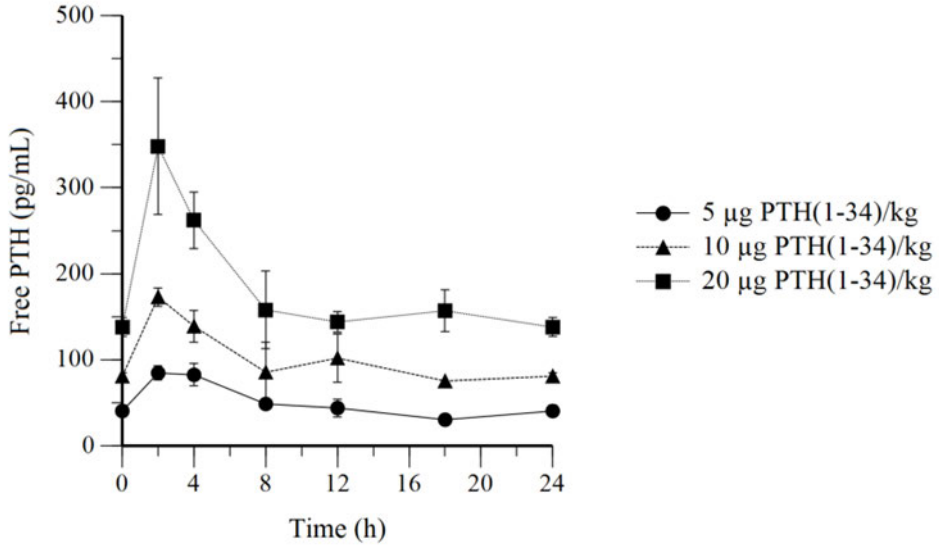


図 2.6.4-8　雄ラットにパロペグテリパラチドを反復皮下投与したときの 182 日目の血漿中遊離 PTH 濃度（平均値±SD）（6700386 試験）

SD = Standard deviation

182 日目に測定した血中 mPEG-リンカーの定常状態での濃度を mPEG の濃度と比較した結果、$AUC_{0\text{-}24h}$ の mPEG-リンカー対 mPEG 比は 0.965～1.01 の範囲であった（図 2.6.4-9）。2 つの分析対象物質の血漿中濃度推移は、すべての用量で同様であったことから、mPEG-リンカー分子は代謝を受けず、プロドラッグの自己切断後もリンカー部分が mPEG-キャリアに結合したままであることが示唆された。

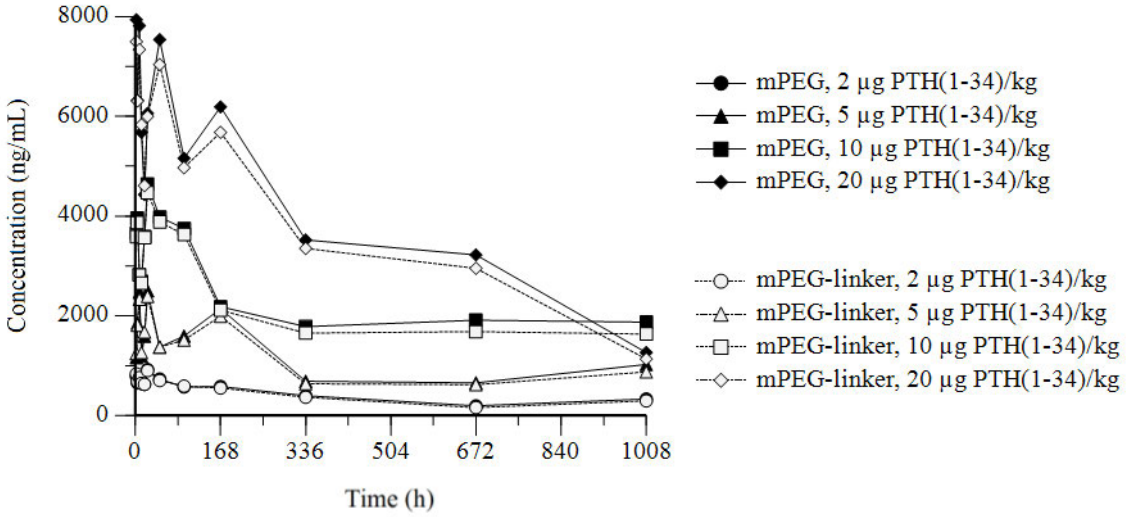


図 2.6.4-9　雄ラットにパロペグテリパラチドを反復皮下投与したときの 182 日目の mPEG 及び mPEG-リンカー濃度（プール試料で測定）（6700386 試験）

2.6.4.3.3.2　　サルにおけるトキシコキネティクス

2.6.4.3.3.2.1　　サルにおける 26 週間反復投与毒性試験

雌雄サルに、パロペグテリパラチドを 0.2、0.5 及び 1.5/1.0 µg PTH(1-34)/kg/日の用量で 1 日 1 回 26 週間反復皮下投与した後、13 週間の回復期間を設けた［6700387］。高用量群において、早期の死亡及びほとんどの動物で血清カルシウムの持続的増加がみられたため、最初の高用量 1.5 µg PTH(1-34)/kg/日を 4 週目に 1.0 µg PTH(1-34)/kg/日に減量した。TK 評価用の血液試料は、次の時点ですべての動物から採取した：投与 1 日目の投与前、投与後 4、8、12、18 及び 24 時間、投与 91 及び 182 日目の投与後 2、4、8、12、18 及び 24 時間並びに回復群の動物から 182 日目の最終投与後 48、96、168、336、672、1344 及び 2184 時間。また、免疫原性試験（抗 PTH 抗体及び抗 PEG 抗体測定）として、すべての動物から投与 1 及び 91 日目の投与前、182 日目の投与後 22 時間及び 273 日目の回復期間終了時に血液を採取した。TK パラメータは、総 PTH、遊離 PTH、遊離 PTH(1-34)、遊離 PTH(1-33)、mPEG 及び mPEG-リンカーについて算出した（表 2.6.4-14 及び［2.6.5.4.6 項］）。遊離 PTH 濃度は、測定感度の限界のため高用量群（1.5/1.0 µg PTH/kg/日）のみ測定した（2.6.4.2.1.2 項）。遊離 PTH 及び遊離 PTH(1-34)の TK 評価には、遊離 PTH(1-34)の外挿値を用いた。遊離 PTH(1-34)の濃度が LLOQ 未満の時点について、4 週間反復投与毒性試験［6700372］で求めた 15 時間の半減期を用いて、投与後 24 時間までの残りの時点を外挿した。遊離 PTH は、遊離 PTH(1-34)の外挿値を除いて、遊離 PTH(1-34)及び遊離 PTH(1-33)の両方の濃度が LLOQ を超えている場合にのみ算出した。

すべての用量を通じて、1 例の雌サル［1.5/1.0 µg PTH(1-34)/kg/日を投与］のみが、抗 PTH 抗体が陽性であり、91 日目から 182 日目にかけて抗体価（それぞれ 200 及び 1600）が上昇した。この動物の総 PTH、mPEG 及び mPEG-リンカーの曝露量は、抗 PTH 抗体陰性動物と比較してわずか

に高かった（2 倍未満）。遊離 PTH については、全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は同じ投与群の抗 PTH 抗体陰性動物と比較して著しく高く（170 倍まで増加）、91～182 日目にかけて増加した。したがって、この雌は TK 評価の平均から除外した。抗 PTH 抗体の存在は試験全体の妥当性に影響を与えなかった。抗 PEG 抗体は検出されなかった。

表 2.6.4-14　サルにパロペグテリパラチドを反復皮下投与したときの 182 日目の TK パラメータ（平均値±SD）（6700387 試験）

Dose [µg PTH(1-34)/kg/day] Total PTH (PTH eq.[e])	**t_{max}[a] (h)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{0-24h} (h*ng/mL)**	**t_{last}[a] (h)**	**$t_{½}$ (h)**	**RAUC[b]**	**RC_{max}[c]**	**Peak-to-Trough[d]**
0.2	4 (2 - 8)	5.27 ± 0.667	111 ± 15.2	24 (24 - 96)	36.1 ± ID	3.39 ± 0.643	3.03 ± 0.514	1.37 ± 0.200
0.5	6 (2 - 18)	13.7 ± 1.89	298 ± 37.3	24 (24 - 96)	36.1 ± 1.98	3.83 ± 0.593	3.38 ± 0.496	1.23 ± 0.0823
1.0[f]	6 (2 - 8)	25.9 ± 3.29	561 ± 84.9	24 (24 - 168)	37.2 ± 1.31	3.87 ± 1.65[g]	3.25 ± 0.873[g]	1.26 ± 0.156
Free PTH								
1.0[f]	4 (2 - 8)	0.0191 ± 0.00307	0.342 ± 0.0391	24 (24 - 24)	NA	NA	NA	1.80 ± 0.31
mPEG								
0.2	4 (2 - 8)	107 ± 16.1	2,310 ± 341	24 (24 - 336)	86.2 ± 16.3	6.92 ± 3.74	5.39 ± 1.54	1.24 ± 0.0944
0.5	4 (2 - 12)	299 ± 35.2	6,480 ± 798	24 (24 - 672)	88.8 ± 17.0	6.34 ± 1.13	5.32 ± 0.727	1.21 ± 0.0947
1.0[f]	3 (2 - 18)	528 ± 76.9	11,400 ± 1,720	24 (24 - 672)	107 ± 5.63	6.86 ± 2.97[g]	5.02 ± 1.38[g]	1.19 ± 0.147

a　Median (Min - Max)

b　RAUC = Day 182 AUC_{0-24h} / Day 1 AUC_{0-24h}

c　RC_{max} = Day 182 C_{max} / Day 1 C_{max}

d　Peak-to-trough = C_{max}/C_{24h}

e　Concentrations of Total PTH is in PTH equivalents

f　The initial high dose level of 1.5 µg PTH(1-34)/kg/day was reduced to 1.0 µg PTH(1-34)/kg/day in Week 4, therefore TK parameters were calculated after the dose of 1.0 µg PTH(1-34)/kg/day. Without Animal No. 4502 (Anti-PTH antibody positive)

g　Dose normalized AUC_{0-24h} and C_{max} were used

AUC_{0-24h} = Area under the curve from 0 to 24 h; C_{max} = Maximum observed concentration; ID = Insufficient Data; NA = Not Applicable; R = Ratio; SD = Standard deviation; $t_{½}$ = Half-life; t_{last} = Time of last measurable concentration; t_{max} = Time to reach maximum observed concentration; TK = Toxicokinetic(s)

パロペグテリパラチドが投与されたすべての動物は、全投与期間（26 週間）を通して総 PTH 及び mPEG の曝露が認められたが、遊離 PTH は高用量群のみ測定を実施し、曝露を確認した。182 日目で、ほとんどの動物で総 PTH、遊離 PTH 及び mPEG の t_{max} は 2～8 時間に認められた。全体として、総 PTH 及び mPEG に対する全身曝露量は、ほぼ用量に比例して増加した。また、総 PTH、遊離 PTH 及び mPEG の全身曝露量に性差は認められなかった。パロペグテリパラチドを反復皮下投与したとき、総 PTH、遊離 PTH 及び mPEG の曝露量は 1 日目と比べて 91 及び 182 日目で増加した。みかけの半減期の平均値は総 PTH が約 37 時間、mPEG 及び mPEG-リンカーが 72～109 時間であった。ピーク対トラフの平均値は総 PTH が 1.2～1.4、遊離 PTH が 1.8～2.5（外挿結果に基づく）であり、持続的静脈内投与と類似したプロファイルを示した（図 2.6.4-10 及び図 2.6.4-11）。182 日目の総 PTH と遊離 PTH の $AUC_{0\text{-}24h}$ 比は雄が 1830、雌が 1330 であった。半減期に基づいて、血漿中の遊離 PTH、総 PTH 及び mPEG 濃度は、それぞれ 3、8 及び 23 日目に定常状態に達すると推定された。

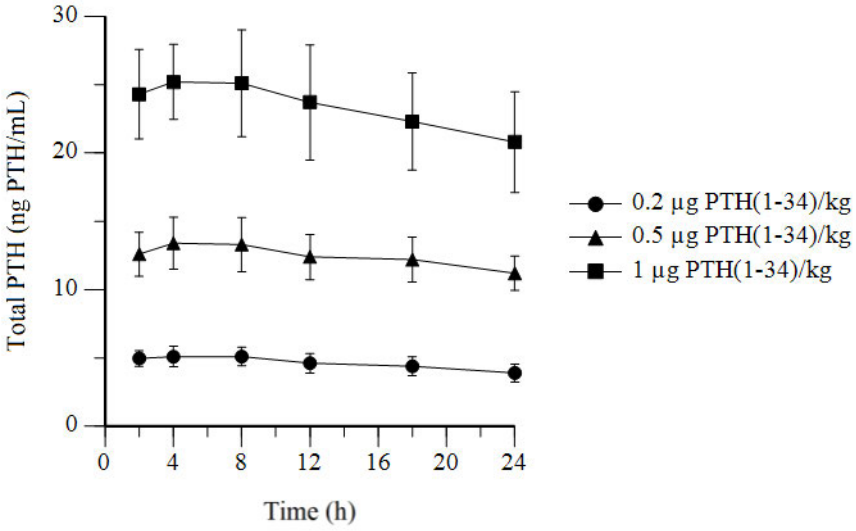


図 2.6.4-10　サルにパロペグテリパラチドを反復皮下投与したときの 182 日目の血漿中総 PTH 濃度（平均値±SD）（6700387 試験）

The anti-PTH antibody positive animal was excluded
SD = Standard deviation

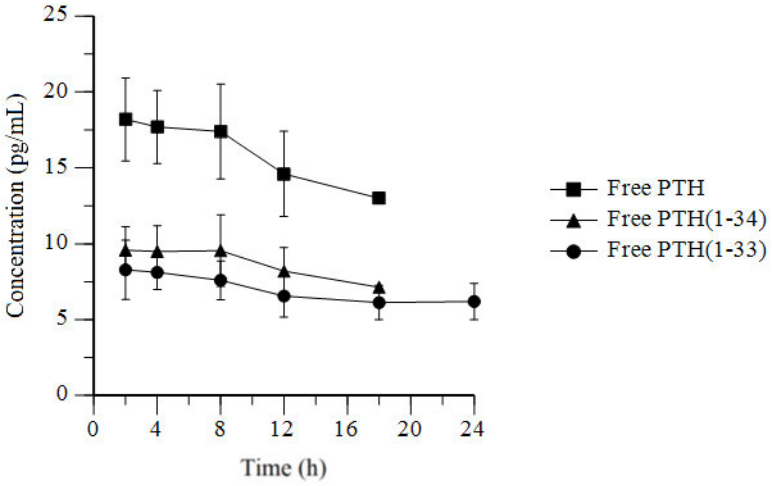


図 2.6.4-11　サルにパロペグテリパラチドを 1 μg PTH(1-34)/kg/日の用量で反復皮下投与したときの 182 日目の血漿中遊離 PTH、遊離 PTH(1-34)及び遊離 PTH(1-33)濃度（平均値±SD）（6700387 試験）

Free PTH is the sum of Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33) and was only calculated, if the concentrations of both Free PTH(1-34) and Free PTH(1-33) were above LLOQ
The anti-PTH antibody positive animal was excluded
SD = Standard deviation

血中の mPEG-リンカー濃度を定常状態である 182 日目に測定し、mPEG 濃度と比較した結果、mPEG に対する mPEG-リンカーの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の比は、それぞれ 1.07～1.10 及び 1.02～1.09 であった（図 2.6.4-12）。2 つの分析対象物質の血漿中濃度推移はすべての用量で同様であったことから、mPEG-リンカー分子は代謝を受けず、リンカー部分はプロドラッグの自己切断後も mPEG-キャリアに結合したままであることが示唆された。

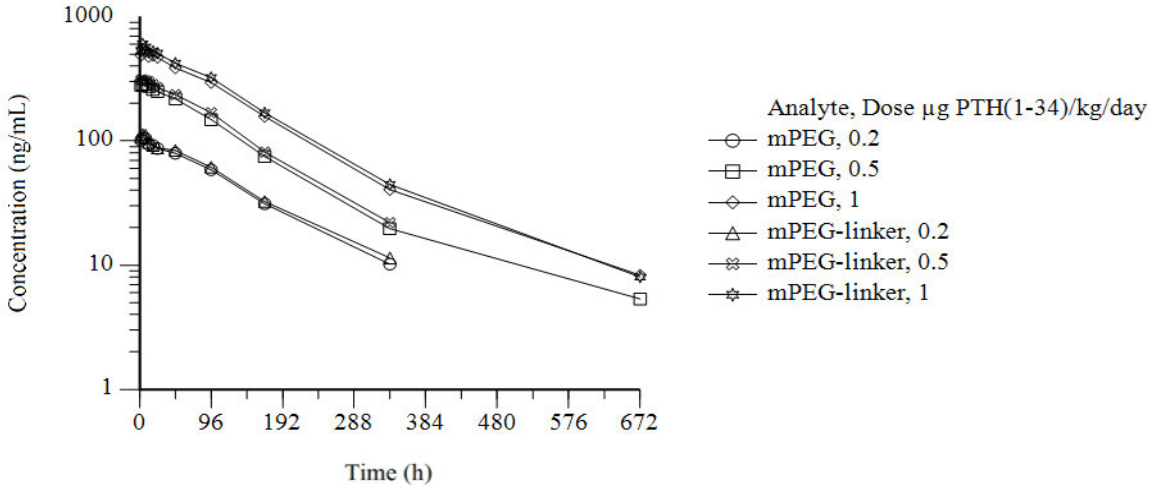


図 2.6.4-12　サルにパロペグテリパラチドを反復皮下投与したときの 182 日目の平均血漿中 mPEG 及び mPEG-リンカー濃度（6700387 試験）

2.6.4.3.3.3　一般毒性試験に基づく動物に対するヒトの曝露量比

ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験で得られた無毒性量（NOAEL）と副甲状腺機能低下症の成人に対する最大推奨臨床用量における曝露量の比較を表 2.6.4-15 に示す。ラット及びサルの定常状態での $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} をヒトと比較することにより、総 PTH、遊離 PTH 及び mPEG について動物とヒトとの曝露量比を評価した。曝露量は、ラット［6700386］及びサル［6700387］を用いた 26 週間反復投与毒性試験の 182 日目に得た。60 µg PTH(1-34)/日を投与したときのヒトの曝露量は、臨床第 1 相（CT-103、TCP-104、TCP-105）、第 2 相（TCP-201）及び第 3 相（TCP-304）のデータを基に構築した母集団 PK モデル［[redacted]］を用いて定常状態をシミュレートした。

表 2.6.4-15　曝露比：NOAEL におけるラット及びサルの曝露量及び最大推奨臨床用量におけるヒトの曝露量

Species	Dose (per day)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	Exposure Ratio to MRHD	
				AUC	C_{max}
Total PTH (PTH eq.[a])					
Rats[b] (M)	10 µg PTH(1-34)/kg	932	67.6	2.3	4.0
(F)		1,450	86.3	3.6	5.1
Monkeys[c]	0.5 µg PTH(1-34)/kg	298	13.7	0.7	0.8
Humans[d]	60 µg PTH(1-34)	401	16.8	-	-
Free PTH					
Rats[b] (M)	10 µg PTH(1-34)/kg	2.39	0.173	4.8	7.6
(F)		2.35	0.191	4.7	8.4
Monkeys[c]	0.5 µg PTH(1-34)/kg	0.171	0.00955	0.3	0.4
Humans[d]	60 µg PTH(1-34)	0.502	0.0228	-	-
mPEG					
Rats[b] (M)	10 µg PTH(1-34)/kg	81,600	4,520	3.3	4.3
(F)		85,000	4,760	3.4	4.5
Monkeys[c]	0.5 µg PTH(1-34)/kg	6,480	299	0.3	0.3
Humans[d]	60 µg PTH(1-34)	25,100	1,050	-	-

a　Concentrations of Total PTH is in PTH equivalents

b　Exposure on Day 182 in the 26-week repeat-dose toxicity study in rats［6700386］

c　Exposure on Day 182 in the 26-week repeat-dose toxicity study in monkeys［6700387］. Free PTH concentrations were only determined for the highest dose of 1 µg PTH(1-34)/kg/day due to the method sensitivity. Dose proportionality is assumed and AUC and C_{max} are therefore divided by 2 to estimate the exposure parameters for the dose of 0.5 µg PTH(1-34)/kg/day

d　Based on the simulation using the population PK model［Table 13 in [redacted]］

AUC = Area under the curve; $AUC_{0\text{-}24h}$ = Area under the curve from 0 to 24 h; C_{max} = Maximum observed concentration; F = Female; M = Male; MRHD = Maximum recommended human dose; NOAEL = No observed adverse effect level; PK = Pharmacokinetic(s)

ラットの NOAEL について、60 µg PTH(1-34)/日を投与した副甲状腺機能低下症の成人被験者での AUC 及び C_{max} に基づいて計算した総 PTH、遊離 PTH 及び mPEG の曝露量比は、それぞれ 2.3～5.1、4.7～8.4 及び 3.3～4.5 であった。

サルの NOAEL について、60 µg PTH(1-34)/日を投与した副甲状腺機能低下症の成人被験者に対する総 PTH、遊離 PTH 及び mPEG の曝露量比は、それぞれ 0.7～0.8、0.3～0.4 及び 0.3 であった。考察は［M2.6.6］を参照。

2.6.4.3.4　生殖発生毒性試験における薬物動態

GLP 適用の生殖発生毒性試験及びこれらの試験の用量選択を裏付ける予備的試験を、妊娠及び授乳中の Sprague Dawley ラット及び妊娠 New Zealand White ウサギで実施した。PoE 及び TK 評価を含む生殖発生毒性試験の概要を表 2.6.4-16 及び［2.6.5.7 項］に示した。ウサギの試験では、同様の PoE 及び TK パラメータが得られた。したがって、本項にはラットの胚・胎児発生試験の用量設定試験、ウサギの GLP 適合胚・胎児発生試験及びラットの出生前後試験から得られたデータを記載した。試験の詳細については、［2.6.6.6.1 項］～［2.6.6.6.3 項］を参照。

表 2.6.4-16　TK 及び PoE 評価を含む生殖発生毒性試験の概要

Description	Species	N/group[a]	Study No.	Dose Levels [µg PTH(1-34)/kg][b]	Analytes
Female fertility and early embryonic development (GLP)	Rats	22 F[c]	［9000921］	0, 2, 6 and 20	Total PTH (PoE)
Male fertility and early embryonic development (GLP)	Rats	22 M[d]	［9001130］	0, 2, 6 and 20	Total PTH (PoE)
Embryo-fetal development (preliminary assessment) (Non-GLP)	Rats	6 F[e]	［9000922］	0, 2, 10 and 30	Total PTH Free PTH (PoE) Free PTH(1-34) (PoE) Free PTH(1-33) (PoE)
Embryo-fetal development (GLP)	Rats	20 F	［9000923］	0, 2, 8 and 30	Total PTH (PoE)
Embryo-fetal development (preliminary assessment) (Non-GLP)	Rabbits	5 F	[redacted]	0, 1, 3 and 10	Total PTH Free PTH (PoE) Free PTH(1-34) (PoE) Free PTH(1-33) (PoE)
Embryo-fetal development (GLP)	Rabbits	20 F	［9000925］	0, 1, 3 and 6	Total PTH Free PTH Free PTH(1-34) Free PTH(1-33)
Pre and postnatal	Rat	22F	[redacted]	0, 5, 10 and 20	Total PTH (PoE)

Description	Species	N/group[a]	Study No.	Dose Levels [µg PTH(1-34)/kg][b]	Analytes
development (GLP)					Free PTH (PoE) Free PTH(1-34) (PoE) Free PTH(1-33) (PoE)
	Rat Litters	Up to 8			Free PTH (PoE) Free PTH(1-34) (PoE) Free PTH(1-33) (PoE)

a No. of animals per group for main study phase
b Daily SC dosing of palopegteriparatide
c Study also included 22 proven breeder males/group, which were not administered palopegteriparatide
d Study also included 22 naïve females/group, which were not administered palopegteriparatide
e Study also included 3F for TK sampling and 3F for PD sampling
F = Female; GLP = Good laboratory practice; M = Male; N = Number; PD = Pharmacodynamic(s); PoE = Proof of exposure; SC = Subcutaneous; TK = Toxicokinetic(s)

2.6.4.3.4.1 ラットにおける胚・胎児発生試験の用量設定試験

妊娠ラットの妊娠 6 日から妊娠 17 日までの 12 日間に、パロペグテリパラチドを 2、10 及び 30 µg PTH(1-34)/kg/日の用量で、1 日 1 回皮下投与した［9000922］。妊娠 6 日の投与前、投与後 12 及び 24 時間並びに妊娠 17 日の投与後 4、8、12 及び 24 時間に TK 評価のための血液試料を採取し，総 PTH を測定した。TK パラメータを表 2.6.4-17 に示す。

表 2.6.4-17 妊娠ラットにパロペグテリパラチドを反復皮下投与したときの妊娠 17 日における総 PTH の TK パラメータ［平均値（SD）］（9000922 試験）

GD	Day of Dosing	Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng PTH/mL)	AUC_{0-24h} (h*ng PTH/mL)	Peak-to-Trough[b]
17	12	2	12 (6.9)	11.7 (0.351)	259 (16.5)	1.2 (0.17)
		10	8 (2.3)	59.2 (0.808)	1310 (73.8)	1.1 (0.15)
		30	12 (2.3)	188 (21.7)	4070 (460)	1.2 (0.11)

a Median
b Peak-to-trough = C_{max}/C_{24h}
AUC_{0-24h} = Area under the curve from 0 to 24 h; C_{max} = Maximum observed concentration; GD = Gestation day; SD = Standard deviation; t_{max} = Time to reach maximum observed concentration; TK = Toxicokinetic(s)

妊娠ラットにおける総 PTH の全身曝露量（9000922）は、非妊娠ラット［6700371］と同程度であった。全身曝露量の C_{max} 及び AUC_{0-24h} については、妊娠 17 日の総 PTH がほぼ用量に比例して増加した。総 PTH の累積は、妊娠 6 日及び妊娠 17 日のすべての用量でおおむね認められた。12 日間投与における総 PTH の累積として、C_{max} の平均係数が 1.1～1.8 であった［2.6.5.7.1 項］。各動

物の総 PTH のピーク対トラフの値は 1.0～1.3 の範囲であり、妊娠 17 日では持続的静脈内投与のようなプロファイルを示した。

妊娠ラットにおける遊離 PTH の全身曝露量（9000922）は、投与後 24 時間の血漿中濃度を比較すると、非妊娠ラット（6700371）と同程度であった。

2.6.4.3.4.2　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

胚・胎児発生試験［9000925］において、妊娠ウサギにパロペグテリパラチドを 0、1、3 及び 6 µg PTH(1-34)/kg/日の用量で妊娠 7 日から妊娠 19 日までの 13 日間 1 日 1 回皮下投与した。TK 評価で総 PTH、遊離 PTH(1-34)及び遊離 PTH(1-33)を測定するため、妊娠 7 日の投与前、投与後 12 及び 24 時間、妊娠 19 日の投与後 4、12 及び 24 時間並びに妊娠 29 日（剖検時）の血液試料を採取した。免疫原性評価（抗 PTH 抗体）のために、妊娠 7 日の投与前、妊娠 19 日の投与後 24 時間及び妊娠 29 日（剖検時）の血液試料も採取した。

妊娠 7 日、妊娠 19 日及び妊娠 29 日において抗 PTH 抗体が検出されたウサギの例数を表 2.6.4-18 に示す。

表 2.6.4-18　ウサギにパロペグテリパラチドを反復皮下投与したときの抗 PTH 抗体の概要（9000925 試験）

Dose / Sample Collection	Number of Samples Positive for Binding ADA[a]/ Total Number of Samples			S/N Ratio for the Antibody Response
Dose [µg PTH (1-34)/kg]	1	3	6	All samples
GD 7	0/20	0/20	0/20	NA
GD 19	3/20	9/20	9/20	1.14 to 18.0
GD 29	3/20	10/20	12/20	1.19 to 13.5

a　Samples from control animals not analyzed

ADA = Anti-drug antibodies; GD = gestation day; NA = Not applicable; S/N = Signal to noise ratio

定量可能な遊離 PTH(1-33)濃度の試料数が限られているため、遊離 PTH(1-33)及び遊離 PTH の TK パラメータは、妊娠 19 日に 6 µg PTH/kg/日を投与した 4 例の雌について算出した［2.6.5.7.3 項］。遊離 PTH(1-33)の濃度が低いことから、ウサギにおける PTH(1-34)の代謝率は低いことが示唆された（LLOQ に基づいて計算すると 4%未満）。抗 PTH 抗体陰性動物の TK パラメータを表 2.6.4-19 に示す。

表 2.6.4-19　ウサギにパロペグテリパラチドを反復皮下投与したときの抗 PTH 抗体陰性妊娠ウサギの TK パラメータ［平均値（SD）］（9000925 試験）

GD	Day of Dosing	Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h*ng/mL)	Peak-to-Trough[b]
Total PTH (PTH eq.)						
19	13	1	4 (4-24)	16.4 (2.89)	368 (59.3)	1.1 (0.093)

GD	Day of Dosing	Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h*ng/mL)	Peak-to-Trough[b]
		3	12 (4-24)	45.5 (8.34)	1040(195)	1.1 (0.080)
		6	12 (4-12)	90.6 (7.95)	2060 (188)	1.1 (0.076)
Free PTH(1-34)						
19	13	1	4 (4-4)	0.0221 (0.00319)	0.407 (0.0632)	1.8 (0.20)
		3	4 (4-4)	0.0736 (0.0111)	1.340 (0.225)	1.7 (0.26)
		6	4 (4-24)	0.174 (0.0504)	3.320 (1.16)	1.5 (0.29)

a　Median (min-max)

b　Peak-to-trough = C_{max}/C_{24h}

AUC_{0-24h} = Area under the curve from 0 to 24 h; C_{max} = Maximum observed concentration; GD = Gestation day; SD = Standard deviation; t_{max} = Time to reach maximum observed concentration; TK = Toxicokinetic(s)

抗体陰性妊娠ウサギでは妊娠 19 日において、総 PTH 及び遊離 PTH(1-34)の全身曝露量はおおむね用量に比例して増加した。パロペグテリパラチドを反復皮下投与したとき、妊娠 19 日の総 PTH の曝露量は妊娠 7 日と比べて増加した。一部の雌では、抗 PTH 抗体の発現により全身曝露量は総 PTH が減少し、遊離 PTH(1-34)が増加したが、観察された TK の変化は抗体生成量とは相関しなかった。抗 PTH 抗体陽性動物は各投与群で均等に見られた。抗 PTH 抗体は試験全体の妥当性に影響を及ぼさなかった。

2.6.4.3.4.3　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠及び授乳中のラットにパロペグテリパラチドを 5、10 及び 20 µg PTH(1-34)/kg/日の用量で妊娠 6 日から授乳 20/21 日まで 1 日 1 回皮下投与した。妊娠及び授乳中のラット（母動物）における妊娠 17 日、授乳 10 及び 20/21 日での総 PTH の曝露量並びに母動物における授乳 10 及び 20/21 日と出生児における生後 4 日での遊離 PTH の曝露量を評価した。母動物における曝露量を表 2.6.4-20 に示す。

表 2.6.4-20　妊娠及び授乳ラットにパロペグテリパラチドを反復皮下投与したときの総 PTH 及び遊離 PTH の曝露量［平均値（SD）］（[redacted]試験）

Dose (µg PTH(1-34)/kg/day)	GD 17 8 hours postdose	LD 10 2 hours postdose	LD 20/21 2 hours postdose (terminal)
Total PTH (ng PTH/mL)			
5	17.7 (2.29)	31.3 (4.58)	37.3 (10.6)
10	40.7 (7.28)	63.1 (8.66)	73.8 (9.42)
20	81.1 (13.0)	112 (26.1)	141 (18.7)
Free PTH (ng/mL)			
5	-	0.0242 (0.00451)	0.0244 (0.00495)
10	-	0.0461 (0.0160)	0.0459 (0.0116)
20	-	0.0886 (0.0372)	0.0844 (0.0257)

GD = Gestation day; LD Lactation day; SC = Subcutaneous; SD = Standard deviation

妊娠及び授乳中のラットにパロペグテリパラチドを 5、10 及び 20 µg PTH(1-34)/kg/日の用量で反復皮下投与したとき、血漿中総 PTH 濃度は、妊娠 17 日の投与後 8 時間、授乳 10 日の投与後 2 時間及び授乳 20/21 日の剖検時（投与後 2 時間）のすべての試料について定量可能であった。総 PTH の全身曝露量は、非妊娠及び非授乳期のラット［6700371］と同程度であった。

血漿中遊離 PTH 濃度は、授乳 10 日及び授乳 20/21 日において、すべての用量でほとんどの母動物について定量可能であり、授乳 10 日と授乳 20/21 日では同程度であった。授乳中のラットにおける投与後 2 時間の曝露量は、非妊娠及び非授乳期のラット［6700371］よりも低い傾向が認められた。

一腹の出生児をプールした試料について、生後 4 日の遊離 PTH(1-33)及び遊離 PTH(1-34)は、すべての用量で定量下限未満［遊離 PTH(1-33)は 4.79 pg/mL 未満及び遊離 PTH(1-34)は 7.00 pg/mL 未満］であった。ただし、動物番号 354 の雌ラットの出生児のプール試料中の遊離 PTH(1-34)濃度は 0.00902 ng/mL（9.02 pg/mL）でわずかに LLOQ である 7.00 pg/mL を超えた。遊離 PTH(1-34)は分析した 20 試料のうち中用量群の 1 試料のみで検出され、高用量群のいずれの試料でも検出されなかった。

2.6.4.3.4.4　生殖発生毒性試験に基づくヒトに対する動物の曝露量比

ラット及びウサギの生殖発生毒性試験で得られた NOAEL 及び無影響量（NOEL）と副甲状腺機能低下症の成人に対する最大推奨臨床用量における曝露量を比較し、表 2.6.4-21 に示す。

動物及びヒトにおける総 PTH 及び遊離 PTH の全身曝露量は、ラット及びウサギの定常状態での $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} をヒトと比較することにより評価した。NOAEL 及び NOEL の成績は、ラット（［9000922］、［9000923］、［9000921］、［9001130］及び［[redacted]］）及びウサギ［9000925］の生殖発生毒性試験より得られた。妊娠ラットにおける総 PTH の曝露量は 9000922 及び[redacted]試験で得られた。

妊娠ラットの総 PTH の全身曝露量は非妊娠ラットと同程度であった。投与後 24 時間の血漿中遊離 PTH 濃度が 9000922 試験と 6700371 試験で同程度であったため、妊娠ラットの遊離 PTH の曝露量は 4 週間反復投与毒性試験［6700371］の成績を用いた。雄ラットにおける総 PTH 及び遊離 PTH の曝露量（9001130）も 4 週間反復投与毒性試験（6700371）の成績を用いた。

授乳中のラットにおける遊離 PTH の曝露量［出生前後試験（[redacted]）］は非妊娠及び非授乳期のラットよりも低い傾向が認められた。スパースサンプリングにより、投与後 2 時間の遊離 PTH を用いて C_{max} 比を算出した。

ウサギにおける総 PTH 及び遊離 PTH の曝露量は 9000925 試験で得られた。

ヒトに 60 µg PTH(1-34)/日の用量を投与したときの曝露量の成績は、臨床第 1 相（CT-103、TCP-104、TCP-105）、第 2 相（TCP-201）及び第 3 相（TCP 304）の成績を基に構築した母集団 PK モデル［[redacted]］を用いて定常状態をシミュレートした。

表 2.6.4-21　曝露量比：NOAEL 及び NOEL におけるラット及びウサギの曝露量及び最大推奨臨床用量におけるヒトの曝露量

Species	Dose (per day)	Choice of dose for exposure ratios (study number)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	Exposure Ratio to MRHD	
					AUC	C_{max}
Total PTH (PTH eq.[a])						
Rats (F)[b]	8 µg PTH(1-34)/kg	NOAEL maternal toxicity (9000923)	1,050	47.4	2.6	2.8
(M)[c]	20 µg PTH(1-34)/kg	NOAEL parental toxicity (9001130)	1,580	72.0	3.9	4.3
(F)[b, j]	20 µg PTH(1-34)/kg	NOAEL for parental toxicity and NOEL for early embryonic development (9000921) and NOAEL maternal toxicity ([redacted])	2,710	125	6.8	7.4
(F) [d]	30 µg PTH(1-34)/kg	NOEL for EFD toxicity (9000923)	4,070	188	10.1	11.2
Rabbits[e]	3 µg PTH(1-34)/kg	NOAEL for maternal toxicity (9000925)	1,040	45.5	2.6	2.7
	6 µg PTH(1-34)/kg	NOEL for EFD toxicity (9000925)	2,060	90.6	5.1	5.4
Humans[f]	60 µg PTH(1-34)		401	16.8	-	-
Free PTH						
Rats (F)[g]	8 µg PTH(1-34)/kg	NOAEL maternal toxicity (9000923)	0.782	0.0673	1.6	3.0
(M)[c]	20 µg PTH(1-34)/kg	NOAEL parental toxicity (9001130)	1.84	0.127	3.7	5.6
(F)[g]	20 µg PTH(1-34)/kg	NOAEL for parental toxicity and NOEL for early embryonic development (9000921)	2.63	0.203	5.2	8.9
(F)[i]	20 µg PTH(1-34)/kg	NOAEL maternal toxicity ([redacted])	-	0.0844	-	3.7
(F)[h]	30 µg PTH(1-34)/kg	NOEL for EFD toxicity (9000923)	3.95	0.304	7.9	13.3
Rabbits[e]	3 µg PTH(1-34)/kg	NOAEL for maternal toxicity (9000925)	1.34	0.0736	2.7	3.2
	6 µg PTH(1-34)/kg	NOEL for EFD toxicity (9000925)	3.32	0.174	6.6	7.6
Humans[f]	60 µg PTH(1-34)	MRHD	0.502	0.0228	-	-

a Concentrations of Total PTH is in PTH equivalents

b 8 µg PTH(1-34)/kg/day exposure was calculated using linear extrapolation from the 10 µg PTH(1-34)/kg/day exposure and 20 µg PTH(1-34)/kg/day exposure was calculated using linear extrapolation from the 30 µg PTH(1-34)/kg/day exposure［9000922］

c 20 µg PTH(1-34)/kg/day exposure was calculated using linear extrapolation from the 30 µg PTH(1-34)/kg/day exposure for males for Total PTH and Free PTH［6700371］

d 30 µg PTH(1-34)/kg/day exposure was based on 9000922

e GD 19 EFD study in rabbits［9000925］. Free PTH(1-34) is considered to represent the Free PTH as PTH(1-33) concentrations were measured below LLOQ

f Based on the simulation using the population PK model［Table 13 in [redacted]］

g 8 µg PTH(1-34)/kg/day exposure was calculated using linear extrapolation from the 10 µg PTH(1-34)/kg/day exposure and 20 µg PTH(1-34)/kg/day exposure was calculated using linear extrapolation from the 30 µg PTH(1-34)/kg/day exposure［6700371］

h 30 µg PTH(1-34)/kg/day exposure was based on 6700371
i PoE taken at LD 20/21 (2 hours postdose) in the dams from the PPND study［[redacted]］at 20 µg PTH(1-34)/kg/day
j 20 µg PTH(1-34)/kg/day was calculated using linear extrapolation from the 10 µg PTH(1-34)/kg/day and 30 µg PTH(1-34)/kg/day exposure (6700371)
AUC = Area under the curve; $AUC_{0\text{-}24h}$ = Area under the curve from 0 to 24 h; C_{max} = Maximum observed concentration; EFD = Embryo-fetal development; F = Female; LOQ = Limit of Quantification; M = Male; MRHD = Maximum recommended human dose; NOAEL = No observed adverse effect level; NOEL = No observed effect level

生殖発生毒性試験のラットの場合、副甲状腺機能低下症の成人被験者に対する曝露比は、総 PTH 及び遊離 PTH でそれぞれ 2.6～11.2 及び 1.6～13.3 であった。

生殖発生毒性試験のウサギの場合、副甲状腺機能低下症の成人被験者に対する曝露比は、総 PTH 及び遊離 PTH でそれぞれ 2.6～5.4 及び 2.7～7.6 であった。詳細については、［2.6.6.6.2 項］を参照。

2.6.4.4 分布

パロペグテリパラチドの分布試験は実施していない。パロペグテリパラチドは、生理的 pH 及び温度でリンカーの自己切断によりプロドラッグから PTH(1-34)を遊離し、遊離 PTH の持続的静脈内投与と同じようなプロファイルが得られるように設計されている。このアプローチにより、遊離した PTH は内因性 PTH と同じ組織分布を維持できる。ヒトにおける分布容積は、平均体重 70 kg で計算すると、Forteo®［rhPTH(1-34)］[12)]では 120 mL/kg 及び Natpara®［rhPTH(1-84)）[13)]では 80 mL/kg であった。

総 PTH 及び総 PTH(1-34)の Vz は、ラット及びサルを用いた単回静脈内投与での PK/PD 試験で求めた。ラット及びサルでの Vz は、それぞれ 49.6～60.8 mL/kg 及び 55.4～62. 2mL/kg であり、プロドラッグが血中に局在していることが示唆された。

4.1 kDa のペプチド化合物を高分子量の PEG に結合させると、膜を通過する拡散が制限されるため、薬物は血中にとどまる[14) 15) 16)]。プロドラッグ中の PTH が一時的に結合した mPEG 分子の大きさ（40 kDa）を考慮すると、分布はおおむね肝臓、脾臓、腎臓、肺、心臓及び脈絡叢のような血管が発達した組織及びリンパ組織のような血管及び血管外腔に制限される[17) 18) 19)]。リンカーを含む mPEG は、mPEG と同じ分布パターンを示すと予想される。

2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）

プロドラッグに結合している PTH の代謝を調べるために、探索的代謝評価を実施した。遊離 PTH の測定感度の限界から、代謝はプロドラッグ濃度で評価した。PTH の代謝は非特異的な酵素による分解（タンパク質分解）を介して起こると考えられており、PTH は主に腎臓及び肝臓で代謝されることが以前より示唆されている[20) 21)]。承認されている 2 つの PTH 類似薬[22) 23) 24) 25)]では、代謝試験を実施していない。

in vitro での代謝評価では、PTH(1-34)を遊離しないパロペグテリパラチド誘導体をラット、サル及びヒト血漿中において 37℃で 72 時間までインキュベートし、総 PTH、総 PTH(1-34)及び総 PTH(1-33)を測定した［MK1704031］。その結果、パロペグテリパラチド誘導体の 10%までがキャリアに結合した PTH(1-33)に代謝された。

in vivo での代謝評価では、ラット血漿試料中の総 PTH、総 PTH(1-34)及び総 PTH(1-33)を測定した［MK1704031］。パロペグテリパラチドに結合している PTH の代謝率を評価するため、ラットの用量設定試験［6700373］における定常状態での総 PTH(1-33)／総 PTH の比を算出した。パロペグテリパラチドの 20%が総 PTH(1-33)に代謝された。本試験の結果から、総 PTH(1-34)及び総 PTH(1-33)の合計と総 PTH の差異はごくわずかであり、ラットにおける総 PTH の全身曝露量はほ

とんど総 PTH(1-34)及び総 PTH(1-33)で構成されていること、すなわち PTH(1-33)が主代謝物であることが示唆された。

サルでの単回投与 PK/PD 試験の血漿試料について総 PTH 及び総 PTH(1-34)を測定した［[redacted]］。皮下投与後の総 PTH と総 PTH(1-34)の差から、循環血中にプロドラッグとして存在する PTH(1-34)の約 62%が代謝されたことが示唆された。

ウサギにおける代謝率を推定するため、胚・胎児発生試験［9000925］で採取した血漿中の遊離 PTH(1-34)及び遊離 PTH(1-33)を測定した。ウサギでは PTH(1-34)の代謝率は低かった。PTH(1-33)への変換は、パロペグテリパラチドの 4%未満だった。

主代謝物 PTH(1-33)は PTH(1-34)と同じ生理活性を持つ[26)27)]。このことは薬効試験［2.6.2.3.3 項］でも確認した。

ラット及びサルの定常状態における mPEG-リンカーの血中濃度を測定し、mPEG 濃度と比較した。その結果、mPEG-リンカー分子は代謝を受けず、パロペグテリパラチドの自己切断後もリンカー部分は mPEG 担体に結合したままであることが示唆された。

PEG の代謝に関する論文が報告されており、PEG の代謝及び排泄は既知の情報として認知されている[28)]。PEG の代謝はヒト及び動物において類似しており、代謝の程度は分子量に依存し、5 kDa を超える PEG 分子はほとんど又は全く代謝されない[28)]。PEG のメトキシル化（パロペグテリパラチドの mPEG 部分と同様）は PEG の特性を変化させないと考えられる[29)]。PEG と同様に、mPEG はほとんど代謝されず、主に尿中に未変化体として排泄されると推測される[29)]。

2.6.4.6　排泄

パロペグテリパラチドの非臨床排泄試験は実施していない。PTH(1-34)は内因性 PTH(1-84)と同様に腎臓から排泄されると考えられる[30)]。承認されている 2 つの PTH 類似薬である Forteo[22)23)]）及び Natpara[24)25)] では、排泄試験を実施していない。

PEG 分子は、主に糸球体濾過を介した尿中への排泄によって消失する[28)31)]。分子量の大きい PEG は血液中に長く保持され、PEG の分子量が 30 kDa を超えると半減期は劇的に長くなる[32)]。肝臓における肝細胞及びクッパー細胞の取り込みを介した肝胆道系排泄は、PEG 排泄のマイナーな経路であり[28)33)]、パロペグテリパラチドの分子量が約 44 kDa であることから、肝消失は最小と想定される[14)]。

リンカーである *tert*-butyl (2-(((4-nitrophenoxy)carbonyl)amino)ethyl)(6-(tritylthio)hexyl)carbamate は、ラット及びサルの in vivo で自己切断後も mPEG に結合したままであることが示されており、mPEG とともに排泄されると推測される。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

PTH も mPEG のどちらもチトクローム P450 の基質ではなく、薬物－薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられるため、薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。ヒトにおける薬物相互作用については、［2.7.2.3.1.9.1 項］を参照。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の PK 試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

非臨床試験で認められた総 PTH 及び遊離 PTH の PK プロファイルから、パロペグテリパラチドは 24 時間にわたって PTH を徐放し、持続的静脈内投与に類似したプロファイルを示すことが確認された（おおむねピーク対トラフ比は 3 未満）。非臨床試験では、持続的な PTH の曝露によって、カルシウム及びリンの恒常性及び骨代謝に意図した薬理作用が発現した［2.6.2.3.4.3 項］。

非臨床試験では、反復投与［2.6.6.3 項］及び生殖発生毒性［2.6.6.6 項］の適切な評価を可能にする十分な曝露量が達成された。

要約：

- 総 PTH、遊離 PTH(1-34)、遊離 PTH(1-33)、mPEG 及び mPEG-リンカー測定法のバリデーションに成功し、非臨床試験の血漿試料測定に使用した。ISR はすべての試験において、すべての項目で判定基準を満たした。非臨床試験においてラット、ウサギ及びサルで得られた総 PTH、遊離 PTH 及び mPEG の全身曝露量は、潜在的な毒性を評価するために妥当であると考えられた。
- 免疫原性測定法（抗 PTH 抗体及び抗 PEG 抗体）はバリデートされ、薬物耐性の問題はなく、許容できると考えられた。ラット、ウサギ及びサルにおいて、免疫原性の発現率は低く、非臨床試験全体の妥当性には影響しなかった。
- PTH(1-33)は、PTH(1-34)と同等の活性を有する主要代謝物として確認された。ラットでは、パロペグテリパラチドの 20%が PTH(1-33)に代謝された。サルでの代謝率はより高く、約 62%が代謝された。ウサギではパロペグテリパラチドの 4%未満しか PTH(1-33)に代謝されなかった。
- mPEG-リンカー分子は、パロペグテリパラチドの自己切断後も mPEG-キャリアに結合したままであった。

2.6.4.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

1）Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry: Bioanalytical method validation – General Considerations. 2001.

2）Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry: Bioanalytical method validation – General Considerations. 2018.

3）Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, et al. Quantitative bioanalytical methods validation and

implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. Pharm Res. 2007;24(10):1962-1973.

4) European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 21 July 2011. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2

5) Knutsson M, Schmidt R, Timmerman P. LC-MS/MS of large molecules in a regulated bioanalytical environment - which acceptance criteria to apply? Bioanalysis. 2013;5(18):2211-2214.

6) Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004;289(1-2):1-16.

7) Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-1281.

8) Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. 2019.

9) European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins. 18 May 2017. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1.

10) USP General Chapter 1106. Immunogenicity Assays - Design and Validation of Immunoassays to Detect Anti-Drug Antibodies. 2013.

11) USP General Chapter 1106-1. Immunogenicity Assays - Design and Validation of Assays to Detect Anti-Drug Neutralising Antibody. 2015.

12) Forteo USPI (recent major change 2024, accessed 25 Oct 2024). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/021318s057lbl.pdf

13) Natpara USPI (recent major change 2022, accessed 25 Oct 2024). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125511s028lbl.pdf

14) Yamaoka T, Tabata Y, Ikada Y. Distribution and tissue uptake of poly(ethylene glycol) with different molecular weights after intravenous administration to mice. J Pharm Sci. 1994;83(4):601-606.

15) Harris JM, Chess RB. Effect of pegylation on pharmaceuticals. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(3):214-221.

16) Fishburn CS. The pharmacology of PEGylation: balancing PD with PK to generate novel therapeutics. J Pharm Sci. 2008;97(10):4167-4183.

17) Markovsky E, Baabur-Cohen H, Eldar-Boock A, et al. Administration, distribution, metabolism and elimination of polymer therapeutics. J Control Release. 2012;161(2):446-460.

18）Woodburn KW, Holmes CP, Wilson SD, et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of peginesatide, a novel erythropoiesis-stimulating agent, in rats. Xenobiotica. 2012;42(7):660-670.

19）Baumann A, Piel I, Hucke F, et al. Pharmacokinetics, excretion, distribution, and metabolism of 60-kDa polyethylene glycol used in BAY 94-9027 in rats and its value for human prediction. Eur J Pharm Sci. 2019;130:11-20.

20）Corvilain J, Manderlier T, Struyven J, et al. Metabolism of human PTH by the kidney and the liver. Horm Metab Res. 1977;9(3):239-242.

21）Oldham SB, Finck EJ, Singer FR. Parathyroid hormone clearance in man. Metabolism. 1978;27(8):993-1001.

22）Forsteo EPAR – Scientific Discussion, 2005. Accessed 25-Oct-2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/forsteo-epar-scientific-discussion_en.pdf

23）Forteo NDA 21-318. Approval date: 11/26/2002. Accessed 25-Oct-2024.

24）Natpar EPAR - Public Assessment Report, 2017. Accessed 25-Oct-2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/natpar-epar-public-assessment-report_en.pdf

25）Natpara BLA 125511. Approval date: 1/23/2015. Accessed 25-Oct-2024.

26）Takasu H, Bringhurst FR. Type-1 parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide (PTHrP) receptors activate phospholipase C in response to carboxyl-truncated analogs of PTH(1-34). Endocrinology. 1998;139(10):4293-4299.

27）Morley P, Whitfield JF, Willick GE. Design and applications of parathyroid hormone analogues. Curr Med Chem. 1999;6(11):1095-1106.

28）Webster R, Didier E, Harris P, et al. PEGylated proteins: evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. Drug Metab Dispos. 2007;35(1):9-16.

29）Webster R, Elliott V, Park BK, et al. PEG and PEG conjugates toxicity: towards an understanding of the toxicity of PEG and its relevance to PEGylated biologicals. PEGylated Protein Drugs: Basic Science and Clinical Applications. 2009;127-146.

30）Bringhurst FR, Stern AM, Yotts M, et al. Peripheral metabolism of PTH: fate of biologically active amino terminus in vivo. Am J Physiol Endocrinol Metab. 1988;255(6):E886–E893.

31）Xu J, Bussiere J, Yie J, et al. Polyethylene glycol modified FGF21 engineered to maximize potency and minimize vacuole formation. Bioconjug Chem. 2013;24(6):915-925.

32）Rudmann DG, Alston JT, Hanson JC, et al. High molecular weight polyethylene glycol cellular distribution and PEG-associated cytoplasmic vacuolation is molecular weight dependent and does not require conjugation to proteins. Toxicol Pathol. 2013;41: 970-983.

33）Bjørnsdottir I, Sternebring O, Kappers WA, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution and excretion of 40kDa PEG and PEGylated rFVIII (N8-GP) in rats. Eur J Pharm Sci. 2016;87:58-68.

ヨビパス皮下注 168 μg ペン
ヨビパス皮下注 294 μg ペン
ヨビパス皮下注 420 μg ペン

第 2 部（モジュール 2）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5　薬物動態試験概要表

帝人ファーマ株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験： 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与 10
2.6.5.3.1 ラットにおける単回投与試験 10
2.6.5.3.2 サルにおける単回投与試験 14
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 18
2.6.5.4.1 ラットを用いた 4 週間用量設定試験 18
2.6.5.4.2 ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験 22
2.6.5.4.3 ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験 29
2.6.5.4.4 サルを用いた 4 週間用量設定試験 42
2.6.5.4.5 サルを用いた 4 週間反復投与毒性試験 48
2.6.5.4.6 サルを用いた 26 週間反復投与毒性試験 52
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 61
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 61
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験 62
2.6.5.7.1 ラットにおける胚・胎児発生試験のための用量設定試験 62
2.6.5.7.2 ウサギにおける胚・胎児発生試験のための用量設定試験 64
2.6.5.7.3 ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 67
2.6.5.7.4 ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 . 73
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 74
2.6.5.9 薬物動態試験: in vivo における代謝 75
2.6.5.10 薬物動態試験: in vitro における代謝 76
2.6.5.11 薬物動態試験: 推定代謝経路 76
2.6.5.12 薬物動態試験: 薬物代謝酵素の誘導/阻害 76
2.6.5.13 薬物動態試験: 累積排泄 76
2.6.5.14 薬物動態試験: 胆汁中排泄 76
2.6.5.15 薬物動態試験: 薬物相互作用 76
2.6.5.16 薬物動態試験: その他 76

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：

Overview				Test Article: TransCon PTH[a]	
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**GLP Compliance**	**Testing Facility**	**Study Number**
Absorption					
Single-dose pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation	Sprague-Dawley rats	SC and IV, single dose	No	[redacted]	[172388]
Single-dose pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation	Cynomolgus monkeys	SC and IV, single dose	No	[redacted]	[redacted][b]
4-week dose-range-finding toxicity study	Sprague-Dawley rats	Daily SC	No	[redacted]	[redacted]
4-week repeat-dose toxicity with 2 weeks recovery	Sprague-Dawley rats	Daily SC	Yes	[redacted]	[6700371]
26-week repeat-dose toxicity with 6 weeks recovery	Sprague-Dawley rats	Daily SC	Yes	[redacted]	[6700386]
4-week dose-range-finding toxicity study	Cynomolgus monkeys	Daily SC	No	[redacted]	[redacted]
4-week repeat-dose toxicity with 2 weeks recovery	Cynomolgus monkeys	Daily SC	Yes	[redacted]	[6700372]
26-week repeat-dose toxicity with 13 weeks recovery	Cynomolgus monkeys	Daily SC	Yes	[redacted]	[6700387]
Embryo-fetal development (preliminary assessment)	Sprague-Dawley rats	Daily SC	No	[redacted]	[9000922]
Embryo-fetal development (preliminary assessment)	New Zealand White rabbits	Daily SC	No	[redacted]	[redacted]

Overview				Test Article: TransCon PTH[a]	
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**GLP Compliance**	**Testing Facility**	**Study Number**
Embryo-fetal development	New Zealand White rabbits	Daily SC	Yes	[redacted]	[9000925]
Pre- and postnatal development	Sprague-Dawley rats	Daily SC	Yes	[redacted]	[redacted]
Distribution	No studies performed				
Metabolism					
Metabolite analysis of TransCon PTH (in-vitro and in-vivo assessment)	Plasma from Sprague-Dawley rat, cynomolgus monkey and human	NA	No	[redacted]	[MK1704031]
Excretion	No studies performed				
Pharmacokinetic Drug Interactions	No studies performed				
Other	No studies performed				

a TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide

b Samples from Study No. [171929]

[redacted]

IV = intravenous; NA = not applicable; SC = subcutaneous

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Test System/ Sample Matrix	Analytes	Calibration Range	Type of Assay	Method Validation Study Number	Precision and Accuracy	GLP Compliance	Study Numbers
Rat/EDTA plasma	mPEG	100 - 20,000 ng/mL	LC-MS/MS	[redacted]	Accuracy: -14.3% to -3.6% Total CV: 6.7% to 13.4%	Yes	[172388] [redacted] [6700371]
Rat/EDTA plasma	mPEG mPEG-linker	100 - 20,000 ng/mL	LC-MS/MS	[redacted]	mPEG Accuracy: -12.9% to 7.9% Total CV: 6.5% to 8.5% mPEG-linker Accuracy: -11.1% to -1.1% Total CV: 4.3% to 9.6%	No	[6700386]
Rat/EDTA plasma	Total PTH	1.00 - 1,000 ng PTH/mL	LC-MS/MS	[redacted]	Accuracy: -7.2% to -0.1% Total CV: 2.2% to 5.2%	Yes	[172388] [redacted] [6700371] [6700386] [6901267] [6901268] [9000921] [9000922] [9000923] [9001130] [redacted]

Test System/ Sample Matrix	Analytes	Calibration Range	Type of Assay	Method Validation Study Number	Precision and Accuracy	GLP Compliance	Study Numbers
Rat/EDTA plasma (acidified)	PTH(1-34) /PTH(1-33)	5.00 - 500 pg/mL[a]	LC-MS/MS	[redacted] & [redacted] Amendment 01] [redacted]	Free PTH(1-34) Accuracy: -5.4% to 5.1% Total CV: 1.8% to 6.0% Free PTH(1-33) Accuracy: -5.4% to 5.7% Total CV: 2.2% to 10.9%	No	[172388] [6700371] [6700386] [9000922] [redacted]
Rat/EDTA plasma	rPTH1-84	33.0 - 2,840 pg/mL (Kit Batch no. 094308) 29.0 - 2,380 pg/mL (Kit Batch no. 115690)	ELISA	[redacted] (Qualified method)	Accuracy: 3.8% and 7.4% Total CV: 3.4% and 6.9%	No	[6700371] [6700386]
Rat/EDTA plasma	hPTH1-84	2.50 - 500 pg/mL	ELISA	[redacted] (Qualified method)	Accuracy: -1.8% to 15.9% Total CV: 0.7% to 15.0%	No	[6700404]
Rabbit/EDTA plasma	Total PTH	1.00 - 1,000 ng PTH/mL	LC-MS/MS	[redacted] (FFP validation)	Accuracy: 4.2% to 10.6% Total CV: 1.0% to 5.5%	No	[redacted] [9000925]

Test System/ Sample Matrix	Analytes	Calibration Range	Type of Assay	Method Validation Study Number	Precision and Accuracy	GLP Compliance	Study Numbers
Rabbit/EDTA plasma	PTH(1-34) /PTH(1-33)	5.00 - 200 / 3.42 - 137 pg/mL[b]	LC-MS/MS	[redacted]	Free PTH(1-34) Accuracy: 2.6% to 10.3% Total CV: 4.8% to 8.8% Free PTH(1-33) Accuracy: 1.6% to 12.0% Total CV: 3.6% to 7.2%	No	[redacted] [9000925]
Monkey/EDTA plasma	mPEG	5.00 - 1,000 ng/mL	LC-MS/MS	[redacted]	Accuracy: -15.2% to -7.6% Total CV: 3.2% to 13.1%	Yes	[171929] [redacted] [6700372] [6700387]
Monkey/EDTA plasma	mPEG/ linker	5.00 - 1,000 ng/mL	LC-MS/MS	[redacted]	mPEG Accuracy: -3.1% to 4.6% Total CV: 2.0% to 6.4% mPEG-linker Accuracy: -3.6% to -0.3% Total CV: 2.3% to 5.0%	No	[6700387]
Monkey/EDTA plasma	Total PTH	1.00 - 1000 ng PTH/mL	LC-MS/MS	[redacted]	Accuracy: -3.5% to 4.9% Total CV: 3.2% to 5.0%	Yes	[171929] [redacted] [6700372] [6700387] [6901245]

Test System/ Sample Matrix	Analytes	Calibration Range	Type of Assay	Method Validation Study Number	Precision and Accuracy	GLP Compliance	Study Numbers
Monkey/EDTA plasma (acidified)	PTH(1-34) /PTH(1-33)	5.00 - 200 / 3.42 - 137 pg/mL[b]	LC-MS/MS	[redacted] & [redacted] Amendment 01]	Free PTH(1-34) Accuracy: -4.9% to 10.7% Total CV: 9.6% to 17.7% Free PTH(1-33) Accuracy: -7.5% to 3.4% Total CV: 7.0% to 12.8%	No	[6700372] [6700387]
Monkey/EDTA plasma	PTH(1-84)	10.0 - 500 pg/mL	ELISA	[redacted] (Qualified method)	Accuracy: -7.2% (LLOQ) and 2.9% (ULOQ) Total CV: 15.1% (LLOQ) and 2.9% (ULOQ)	No	[6700372] [6700387]
Rat/serum	Anti-PTH antibody	Sensitivity: 117 ng/mL (screening assay) 117 ng/mL (confirmatory assay)	ECLIA	[redacted]	Intra-assay precision (%CV): 5.7% to 9.5% Inter-assay precision (%CV): 13.2% to 24.0%	Yes	[6700371] [6700386]
Rabbit/serum	Anti-PTH antibody	Sensitivity: 58.60 ng/mL (screening assay) 104.17 ng/mL (confirmatory assay)	ECLIA	[redacted] [c]	Inter-assay precision (%CV): 7.4% to 15.9%	No	[9000925]

Test System/ Sample Matrix	Analytes	Calibration Range	Type of Assay	Method Validation Study Number	Precision and Accuracy	GLP Compliance	Study Numbers
Monkey/serum	Anti-PTH antibody	Sensitivity: 24.4 ng/mL (screening assay) 42.3 ng/mL (confirmatory assay)	ECLIA	[redacted]	Intra-assay precision (%CV): 3.9% to 8.9% Inter-assay precision (%CV): 11.3% to 20.5%	Yes	[6700372] [6700387]
Monkey/serum	Anti-PEG antibody	Sensitivity: 34.1 ng/mL (screening assay) 19.0 ng/mL (confirmatory assay)	ECLIA	[redacted]	Intra-assay precision (%CV): 5.2% to 19.6% Inter-assay precision (%CV): 11.6% to 24.2%	Yes	6700387

a Corresponds to approximately 7.00 - 700 pg/mL in neat plasma

b Corresponds to approximately 7.00 - 280 / 4.79 - 192 pg/mL in neat plasma

c Qualification report

ECLIA= Electrochemiluminescence immunoassay, ELISA = Enzyme linked immunosorbent assay; h = human; LC-MS/MS = Liquid chromatography tandem mass spectrometry; r = rat

2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与

2.6.5.3.1 ラットにおける単回投与試験

Report Title: Pharmacokinetics of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Male Sprague Dawley Rat Following Intravenous and Subcutaneous Administration	**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. HD-BLU-000164.002
Study No.［172388］	**Location in CTD:** 4.2.2.2
Test System	Sprague Dawley Crl:CD (SD) rats
Number of animals/group	9 M (3 animals per time point)
Feeding condition	Fed
Vehicle/Formulation	Formulation: Solution in 10 mM succinic acid, 46 g/L mannitol, pH adjusted to 4.0 with 4 N NaOH. Concentration = 54.0 µg/mL
Method of Administration	SC and IV
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]	10 or 30 (for each route of administration)
Sample	Heparin plasma
Analyte	Total PTH, Total PTH(1-34), Free PTH(1-34) and mPEG
Assay	LC-MS/MS
PK parameters	t_{max}, C_{max}, C_{max}/D, AUC, AUC/D, t_{last}, $t_{½}$, CL, CL/F, V_z and V_z/F

a TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide

Report Title: Pharmacokinetics of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Male Sprague Dawley Rat Following Intravenous and Subcutaneous Administration			**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. HD-BLU-000164.002	
Study No. ［172388］			**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Route of Administration	**IV**		**SC**	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]	**10**	**30**	**10**	**30**
Total PTH				
t_{max} (h)	2	0.25	24	24
C_{max} (ng PTH/mL)	225	845	32.9	70.8
C_{max}/**D** (ng PTH/mL/(ng PTH/kg))	0.0225	0.0282	0.00329	0.002
t_{last} (h)	168	168	168	168
AUC_t (h·ng PTH/mL)	6,160	18,500	1,840	4,500
AUC_{inf} (h·ng PTH/mL)	6,210	18,600	1,890	4,590
AUC_{inf}/**D** (h·ng PTH/mL/(ng PTH/kg))	0.621	0.619	0.189	0.153
$t_{½}$ (h)	26.2	24.5	29.6	26.6
V_z (mL/kg) [b]	60.8	57.1	226	251
CL (mL/h/kg) [b]	1.61	1.62	5.28	6.53
F (%)	NA	NA	30.6	24.7
Total PTH(1-34)				
t_{max} (h)	2	0.25	24	24
C_{max} (ng PTH/mL)	223	884	29	69.3
C_{max}/**D** (ng PTH/mL/(ng PTH/kg))	0.0223	0.0295	0.003	0.002
t_{last} (h)	96	168	96	168

Report Title: Pharmacokinetics of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Male Sprague Dawley Rat Following Intravenous and Subcutaneous Administration			**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. HD-BLU-000164.002	
Study No. ［172388］			**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Route of Administration	**IV**		**SC**	
Dose [μg PTH(1-34)/kg/day]	**10**	**30**	**10**	**30**
AUC_t (h·ng PTH/mL)	5,370	17,300	1,330	3,830
AUC_{inf} (h·ng PTH/mL)	5,530	17,300	1,530	3,890
AUC_{inf}/D (h·ng PTH/mL/(ng PTH/kg))	0.553	0.578	0.153	0.13
$t_{½}$ (h)	19	22.4	28	24.3
V_z (mL/kg)	49.6	55.9	265	271
CL (mL/h/kg)	1.81	1.73	6.55	7.72
F (%)	NA	NA	27.8	22.6
Free PTH(1-34)				
t_{max} (h)	2	0.25	2	4
C_{max} (pg/mL)	82.8	351	43.4	133
C_{max}/D (pg/mL/(ng PTH/kg))	0.00828	0.0351	0.00434	0.00443
t_{last} (h)	24	72	24	48
AUC_t (h·pg/mL)	1,130	5,830	731	3,210
AUC_{inf} (h·pg/mL)	NA	6,120	NA	3,850
AUC_{inf}/D (h·pg/mL/(ng PTH/kg))	NA	0.204	NA	0.128
$t_{½}$ (h)	NA	16.9	NA	18.6
V_z (mL/kg)	NA	NA	NA	NA

Report Title: Pharmacokinetics of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Male Sprague Dawley Rat Following Intravenous and Subcutaneous Administration			**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. HD-BLU-000164.002	
Study No. ［172388］			**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Route of Administration	**IV**		**SC**	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]	**10**	**30**	**10**	**30**
CL (mL/h/kg)	NA	NA	NA	NA
F (%)	NA	NA	64.7	55.1
		mPEG		
$\mathbf{t_{max}}$ (h)	4	4	48	48
$\mathbf{C_{max}}$ (ng/mL)	2880	9410	552	1560
$\mathbf{C_{max}/D}$ (ng/mL/(ng PTH/kg))	0.288	0.314	0.055	0.052
$\mathbf{t_{last}}$ (h)	168	168	168	168
$\mathbf{AUC_t}$ (h·ng/mL)	120,000	336,000	51,500	150,000
$\mathbf{AUC_{inf}}$ (h·ng/mL)	140,000	366,000	NA	NA
$\mathbf{AUC_{inf}/D}$ (h·ng/mL/(ng PTH/kg))	14	12.2	NA	NA
$\mathbf{t_{½}}$ (h)	75.3	49.7	NA	NA
$\mathbf{V_z}$ (mL/kg)	NA	NA	NA	NA
CL (mL/h/kg)	NA	NA	NA	NA
F (%)	NA	NA	NC	NC

a TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide

b Vz/F and CL/F for SC administration

NA = Not applicable; NC = Not calculated

2.6.5.3.2　サルにおける単回投与試験

Report Title: Pharmacokinetics of TransCon PTH[a] in the Male Cynomolgus Monkey Following Subcutaneous and Intravenous Administration	**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. HD-BLU-000148.002
Study No. [redacted]	**Location in CTD:** 4.2.2.2
Test System	Cynomolgus mauritius monkeys (*Macaca fascicularis*)
Number of animals/group	3 M
Feeding condition	Fed
Vehicle/Formulation	Formulation: Solution in 10 mM succinic acid, 46 g/L mannitol, pH adjusted to 4.0 with 4 N NaOH. Concentration = 49.5 µg/mL
Method of Administration	SC and IV
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]	1 or 5 (for each route of administration)
Sample	Heparin plasma
Analyte	Total PTH, Total PTH(1-34), Free PTH(1-34) and mPEG
Assay	LC-MS/MS
PK parameters	t_{max}, C_{max}, AUC, t_{last}, $t_{½}$, R_{AUC} and F

[a] TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide

Report Title: Pharmacokinetics of TransCon PTH[a] in the Male Cynomolgus Monkey Following Subcutaneous and Intravenous Administration **Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. HD-BLU-000148.002

Study No. [redacted] **Location in CTD:** 4.2.2.2

Route of Administration	**IV**				**SC**			
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]	**1**		**5**		**1**		**5**	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Total PTH								
C_{max} (ng PTH/mL)	23.6	5.27	153	7.00	7.85	1.28	44.1	3.55
t_{max} (h)	0.25	0	0.25	0	22.7	14.0	10.7	2.31
t_{last} (h)	120	0	168	0	112	13.9	168	0
AUC_t (h·ng PTH/mL)	702	35.2	4,130	49.9	505	69.7	3,000	94.1
$t_{½}$ (h)	28.9	2.19	34.3	1.93	33.5	1.58	34.3	2.43
R_{AUC} (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
F (%)	NA	-	NA	-	77.6	-	73.8	-
Total PTH(1-34)								
C_{max} (ng PTH/mL)	25.3	6.57	154	6.43	5.56	1.67	31.8	2.01
t_{max} (h)	0.25	0	0.25	0	10.7	2.31	9.33	2.31
t_{last} (h)	72	0	104	13.9	48	12	112	48.5
AUC_t (h·ng PTH/mL)	414	50.5	2,210	477	157	45.8	1,150	85.4
$t_{½}$ (h)	16.3	2.2	18.8	2.35	19.7	3.08	21.2	8.62
R_{AUC} (%)[b]	58.3	-	52.8	-	38.4	-	38	-
F (%)[c]	NA	-	NA	-	51.2	-	53.2	-

Report Title: Pharmacokinetics of TransCon PTH[a] in the Male Cynomolgus Monkey Following Subcutaneous and Intravenous Administration **Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. HD-BLU-000148.002

Study No. [redacted] **Location in CTD:** 4.2.2.2

Route of Administration	**IV**				**SC**			
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]	**1**		**5**		**1**		**5**	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
				mPEG				
C_{max} (ng/mL)	294	63.1	1,480	166	170	19.1	609	39.6
t_{max} (h)	0.5	0.43	0.25	0	32	6.93	24	0
t_{last} (h)	504	0	504	0	168	0	504	0
AUC_t (h·ng/mL)	23,900	2,010	80,000	3,470	20,300	1,800	90,000	9,260
$t_{½}$ (h)	267	34.4	97.9	6.87	104	8.13	188	21.6
R_{AUC} (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
F (%)	NA	-	NA	-	[d]	-	122.5	-
				Free PTH(1-34)[e]				
C_{max} (pg/mL)	NR	NR	50.1	NR	NR	NR	NR	NR
t_{max} (h)	NR	NR	1.0	NR	NR	NR	NR	NR
t_{last} (h)	NR	NR	24.0	NR	NR	NR	NR	NR
AUC_t (h·pg/mL)	NR	NR	524	NR	NR	NR	NR	NR
$t_{½}$ (h)	NR	NR	8.52	NR	NR	NR	NR	NR
R_{AUC} (%)	NR	NR	-	NR	NR	NR	NR	NR
F (%)	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR

a TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide
b AUC ratio of Total PTH(1-34) / Total PTH calculated from AUC∞-Pred of mean values
c Bioavailability calculated from AUC∞-Pred of mean values
d Not determined due to high pre-dose values
e Concentration in pooled samples
NA = Not applicable; NR = No result

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1　ラットを用いた 4 週間用量設定試験

Report Title: A Subcutaneous Range Finding Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat	**Test Article:** TransCon PTH[a], batch no. HD-BLU-000164.002
Study No. [redacted]	**Location in CTD:** 4.2.3.2
Test System	Sprague Dawley Crl:CD (SD) rats
Number of animals/sex/group	6 in repeat dose phase
Feeding condition	Fed
Vehicle/Formulation	Vehicle: 10 mM succinic acid, 46 g/L mannitol, pH adjusted to 4.0 with 4 N NaOH Formulation: TransCon PTH was dissolved in vehicle to a concentration of 54.0 µg PTH/mL
Method of Administration	SC, daily dosing
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]	10, 30, 60 and 120 in group 1 to 4, respectively (escalating dose phase) and 10 and 30 in group 5 and 6 (repeat dose phase).
Sample	Heparin plasma
Analyte	Total PTH, Total PTH(1-34) and mPEG
Assay	LC-MS/MS
TK parameters	t_{max}, C_{max}, AUC, AUC/D, R_{AUC} and peak to trough

a　TransCon PTH is an internal developmental name for Palopegteriparatide

Report Title: A Subcutaneous Range Finding Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat

Test Article: TransCon PTH[a], Batch no. HD-BLU-000164.002

Study No. [redacted]

Location in CTD: 4.2.3.2

Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**10**		**30**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
		Total PTH			
t_{max}	Day 14	24	2	8	12
(h)	Day 28	8	8	12	8
C_{max}	Day 14	68.7	103	216	396
(ng PTH/mL)	Day 28	73.0	123	159	303
AUC_{0-24h}	Day 14	1,410	2,150	4,530	7,300
(h·ng PTH/mL)	Day 28	1,320	2,240	3,420	6,070
AUC_{0-24h}/D	Day 14	141	215	151	243
(h·ng PTH/mL/(µg PTH/kg))	Day 28	132	224	114	202
R_{AUC}	Day 14	NA	NA	NA	NA
	Day 28	0.933	1.04	0.755	0.832
Peak to trough	Day 14	1.00	1.09	1.05	1.37
	Day 28	1.17	1.39	1.13	1.27
		Total PTH(1-34)			
t_{max}	Day 14	24	8	8	12
(h)	Day 28	8	8	12	8
C_{max}	Day 14	53.5	82.3	166	310

Report Title: A Subcutaneous Range Finding Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat

Test Article: TransCon PTH[a], Batch no. HD-BLU-000164.002

Study No. [redacted]

Location in CTD: 4.2.3.2

Dose [μg PTH(1-34)/kg/day]		**10**		**30**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
(ng PTH/mL)	Day 28	62.1	105	124	243
$AUC_{0\text{-}24h}$	Day 14	1,120	1,670	3,530	5,720
(h·ng PTH/mL)	Day 28	1,070	1,920	2,650	4,970
$AUC_{0\text{-}24h}$/D	Day 14	112	167	118	191
(h·ng PTH /mL/(μg PTH/kg))	Day 28	107	192	88.2	166
R_{AUC}	Day 14	NA	NA	NA	NA
	Day 28	0.951	1.15	0.750	0.869
Peak to trough	Day 14	1.00	1.16	1.10	1.37
	Day 28	1.34	1.36	1.18	1.22
			mPEG		
t_{max}	Day 14	4	8	12	12
(h)	Day 28	4	8	12	12
C_{max}	Day 14	3,600	4,260	8,540	13,200
(ng/mL)	Day 28	4,140	5,670	10,600	13,200
$AUC_{0\text{-}24h}$	Day 14	73,600	87,300	180,000	262,000
(h·ng/mL)	Day 28	89,500	107,000	225,000	282,000
$AUC_{0\text{-}24h}$/D	Day 14	7,360	8,730	6,010	8,730

Report Title: A Subcutaneous Range Finding Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat				**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. HD-BLU-000164.002	
Study No. [redacted]				**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Dose [μg PTH(1-34)/kg/day]		**10**		**30**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
(h·ng/mL/(μg PTH/kg))	Day 28	8,950	10,700	7,500	9,390
R_{AUC}	Day 14	NA	NA	NA	NA
	Day 28	1.21	1.22	1.25	1.08
Peak to trough	Day 14	1.02	1.06	1.08	1.29
	Day 28	1.01	1.18	1.20	1.15

a TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide

R_{AUC} = Day 28 $AUC_{0\text{-}24h}$/Day 14 $AUC_{0\text{-}24h}$

NA = Not applicable

2.6.5.4.2　ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験

Report Title: 28-Day Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat with a 2-Week Recovery Period	**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1065160
Study No.［6700371］	**Location in CTD:** 4.2.3.2
Test System	Sprague Dawley Crl:CD (SD) rats
Number of animals/sex/group	Main study animals: 15 of which 5 were maintained for a 2-week recovery period Toxicokinetic animals: 9 (3 in control group)
Feeding condition	Fed
Vehicle/Formulation	Vehicle: 10 mM succinic acid, 41.0 mg/mL mannitol, 3.0 mg/mL m-cresol adjusted to pH 4.0 by NaOH Formulation: TransCon PTH was dissolved in vehicle to an initial concentration of 0.4 mg PTH/mL. This stock solution was further diluted with vehicle as required
Method of Administration	SC, daily dosing
Dose [μg PTH(1-34)/kg/day]	0, 10, 30 and 60
Sample	EDTA plasma
Analyte	Total PTH, Free PTH, Free PTH(1-34), Free PTH(1-33) and mPEG
Assay	LC-MS/MS
TK parameters	t_{max}, C_{max}, C_{max}/D, C_{24h}, AUC_t, AUC_t/D, $AUC_{0\text{-}24h}$, $AUC_{0\text{-}24h}$/D, R_{AUC} and Peak to trough

a TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide

Report Title: 28-Day Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat with a 2-Week Recovery Period

Test Article: TransCon PTH[a], Batch no. 1065160

Study No. ［6700371］

Location in CTD: 4.2.3.2

Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**10**		**30**		**60**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
				Total PTH			
t_{max}	Day 1	24	24	24	24	24	18
(h)	Day 28	12	18	12	3	18	12
C_{max}	Day 1	19.3	20.6	47.0	59.2	104	162
(ng PTH/mL)	Day 28	39.4	57.1	108	216	220	399
C_{max}/D	Day 1	1.93	2.06	1.57	1.97	1.73	2.71
(ng PTH/mL/(µg PTH/kg))	Day 28	3.94	5.71	3.61	7.21	3.67	6.64
$AUC_{0\text{-}24h}$	Day 1	245	293	592	758	1,370	2,110
(h·ng PTH/mL)	Day 28	880	1,290	2,370	4,430	4,580	8,440
$AUC_{0\text{-}24h}$/D	Day 1	24.5	29.3	19.7	25.3	22.9	35.1
(h·ng PTH /mL/(µg PTH/kg))	Day 28	88.0	129	78.9	148	76.3	141
R_{AUC}	Day 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Day 28	3.60	4.41	4.00	5.84	3.33	4.00
C_{24h}	Day 1	19.3	20.6	47.0	59.2	104	143
(ng PTH/mL)	Day 28	37.3	52.4	99.2	173	188	316
Peak to trough	Day 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Day 28	1.06	1.09	1.09	1.25	1.17	1.26

Report Title: 28-Day Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat with a 2-Week Recovery Period

Test Article: TransCon PTH[a], Batch no. 1065160

Study No. ［6700371］

Location in CTD: 4.2.3.2

Dose [μg PTH(1-34)/kg/day]		**10**		**30**		**60**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
				Free PTH(1-34)			
t_{max}	Day 1	4	4	4	4	4	8
(h)	Day 28	3	3	3	3	3	3
C_{max}	Day 1	24.8	26.6	59.7	82.8	149	163
(pg/mL)	Day 28	55.8	63.5	151	222	236	323
C_{max}/D	Day 1	2.48	2.66	1.99	2.76	2.48	2.72
(pg/mL/(μg PTH/kg))	Day 28	5.58	6.35	5.04	7.4	3.94	5.38
$AUC_{0\text{-}24h}$	Day 1	374	374	951	1,420	2,450	2,850
(h·pg/mL)	Day 28	908	999	2,310	3,120	4,510	5,670
$AUC_{0\text{-}24h}$/D	Day 1	37.4	37.4	31.7	47.3	40.8	47.5
(h·pg/mL/(μg PTH/kg))	Day 28	90.8	99.9	76.9	104	75.2	94.5
R_{AUC}	Day 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Day 28	2.43	2.68	2.43	2.19	1.84	1.99
C_{24h}	Day 1	13.7	NA	30.5	42.1	81.3	90.6
(pg/mL)	Day 28	26.3	35.3	66.8	99.4	158	179
Peak to trough	Day 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Day 28	2.12	1.8	2.26	2.23	1.49	1.8

Report Title: 28-Day Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat with a 2-Week Recovery Period

Test Article: TransCon PTH[a], Batch no. 1065160

Study No. ［6700371］

Location in CTD: 4.2.3.2

Dose [μg PTH(1-34)/kg/day]		**10**		**30**		**60**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
				Free PTH(1-33)			
t_{max}	Day1	NR	NR	NR	NR	4	4
(h)	Day 28	NR	3	3	3	6	3
C_{max}	Day1	NR	NR	NR	NR	38.2	36.7
(pg/mL)	Day 28	NR	19.9	38.3	79.1	66.4	132
C_{max}/D	Day1	NR	NR	NR	NR	0.637	0.611
(pg/mL/(μg PTH/kg))	Day 28	NR	1.99	1.28	2.64	1.11	2.2
$AUC_{0\text{-}24h}$	Day1	NR	NR	NR	NR	452	415
(h·pg/mL)	Day 28	NR	216	439	801	1,090	1,880
$AUC_{0\text{-}24h}$/D	Day 1	NR	NR	NR	NR	7.53	6.92
(h·pg/mL/(μg PTH/kg))	Day 28	NR	21.6	14.6	26.7	18.2	31.3
R_{AUC}	Day 1	NR	NR	NR	NR	NA	NA
	Day 28	NR	NC	NC	NC	2.42	4.53
C_{24h}	Day 1	NR	NR	NR	NR	10.8	12.9
(pg/mL)	Day 28	NR	9.47	11.8	27	35	64.7
Peak to trough	Day 1	NR	NR	NR	NR	NA	NA
	Day 28	NR	2.1	3.25	2.93	1.9	2.04

Report Title: 28-Day Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat with a 2-Week Recovery Period				**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1065160			
Study No. ［6700371］				**Location in CTD:** 4.2.3.2			
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**10**		**30**		**60**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
				Free PTH			
t_{max}	Day 1	NR	NR	NR	NR	4	4
(h)	Day 28	NR	3	3	3	3	3
C_{max}	Day 1	NR	NR	NR	NR	188	185
(pg/mL)	Day 28	NR	84.1	191	304	298	460
C_{max}/D	Day 1	NR	NR	NR	NR	3.13	3.08
(pg/mL/(µg PTH/kg))	Day 28	NR	8.41	6.38	10.1	4.97	7.67
$AUC_{0\text{-}24h}$	Day 1	NR	NR	NR	NR	2,920	3,050
(h·pg/mL)	Day 28	NR	978	2,760	3,950	5,650	7,620
$AUC_{0\text{-}24h}$/D	Day 1	NR	NR	NR	NR	48.6	50.8
(h·pg/mL/(µg PTH/kg))	Day 28	NR	97.8	92.1	132	94.1	127
R_{AUC}	Day 1	NR	NR	NR	NR	NA	NA
	Day 28	NR	NC	NC	NC	1.94	2.5
C_{24h}	Day 1	NR	NR	NR	NR	92.6	104
(pg/mL)	Day 28	NR	45.1	79.1	127	194	246
Peak to trough	Day 1	NR	NR	NR	NR	NA	NA
	Day 28	NR	1.87	2.41	2.39	1.53	1.87

Report Title: 28-Day Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat with a 2-Week Recovery Period				**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1065160			
Study No. ［6700371］				**Location in CTD:** 4.2.3.2			
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**10**		**30**		**60**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
				mPEG			
t_{max}	Day 1	18	18	24	24	24	24
(h)	Day 28	24	3	8	3	18	6
C_{max}	Day 1	254	272	672	920	1,480	2,440
(ng/mL)	Day 28	2,250	2,480	5,740	9,370	10,600	17,400
C_{max}/D	Day 1	25.4	27.2	22.4	30.7	24.6	40.6
(ng/mL/(µg PTH/kg))	Day 28	225	248	191	312	176	290
AUC_t	Day 1	NR	NR	NR	9,390	15,200	28,900
(h·ng/mL)	Day 28	544,000	493,000	1,360,000	1,690,000	2,360,000	3,720,000
AUC_t/D	Day 1	NR	NR	NR	313	253	482
(h·ng/mL/(µg PTH/kg))	Day 28	54,400	49,300	45,200	56,200	39,300	62,100
$AUC_{0\text{-}24h}$	Day 1	NR	NR	NR	9,390	15,200	28,900
(h·ng/mL)	Day 28	52,100	55,300	129,000	184,000	224,000	392,000
$AUC_{0\text{-}24h}$/D	Day 1	NR	NR	NR	313	253	482
(h·ng/mL/(µg PTH/kg))	Day 28	5,210	5,530	4,310	6,130	3,730	6,530
R_{AUC}	Day 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Day 28	NC	NC	NC	19.6	14.7	13.5

Report Title: 28-Day Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat with a 2-Week Recovery Period

Test Article: TransCon PTH[a], Batch no. 1065160

Study No. ［6700371］

Location in CTD: 4.2.3.2

Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**10**		**30**		**60**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
C_{24h}	Day 1	175	272	672	920	1,480	2,440
(ng/mL)	Day 28	2,250	2,180	5,680	7,070	9,730	15,900
Peak to trough	Day 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Day 28	NA	1.14	1.01	1.33	1.09	1.09

a TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide

R_{AUC} = Day 28 $AUC_{0\text{-}24h}$ / Day 1 $AUC_{0\text{-}24h}$

Peak to trough = C_{max}/C_{24h}

NA = Not applicable; NC = Not calculated; NR = No result

2.6.5.4.3　ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat Followed by A 6-Week Recovery Period	**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no 1068485
Study No.［6700386］	**Location in CTD:** 4.2.3.2
Test System	Sprague Dawley Crl:CD(SD) rats
Number of animals/sex/group	Main study animals: 22 of which 10 were maintained for a 6-week recovery period Toxicokinetic animals: 18 (3 in control group)
Feeding condition	Fed
Vehicle/Formulation	Vehicle: 10 mM succinic acid, 41.0 mg/mL mannitol, 3.0 mg/mL m-cresol adjusted to pH 4.0 by 1N NaOH Formulation: TransCon PTH was dissolved in vehicle to a concentration of 0.4 mg PTH/mL
Method of Administration	SC, daily dosing
Dose [μg PTH(1-34)/kg/day]	0, 2, 5, 10 and 20
Sample	EDTA plasma
Analyte	Total PTH, Free PTH(1-33), Free PTH(1-34), Free PTH, mPEG and mPEG-linker
Assay	LC-MS/MS
TK parameters	t_{max}, C_{max}, C_{max}/D, $AUC_{0\text{-}24h}$, $AUC_{0\text{-}24h}$/D, AUC_t, AUC_t/D, t_{last}, $t_{½}$, R_{AUC}, R_{Cmax} and Peak to trough

a　TransCon PTH is an internal developmental name for Palopegteriparatide

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat Followed by A 6-Week Recovery Period								**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1068485	
Study No. ［6700386］								**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**2**		**5**		**10**		**20**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
				Total PTH					
t_{max}	Day 1	24	18	24	24	18	24	24	18
(h)	Day 91	18	18	12	2	12	18	2	24
	Day 182	24	24	18	18	24	4	24	18
C_{max}	Day 1	4.34	6.68	8.56	14.9	17.1	25.9	41.3	59.5
(ng PTH/mL)	Day 91	7.74	15.6	20.0	32.9	25.4	60.4	76.8	164
	Day 182	12.4	14.3	24.7	48.2	67.6	86.3	117	128
C_{max}/D	Day 1	2.17	3.34	1.71	2.99	1.71	2.59	2.07	2.98
(ng PTH/mL/(µg PTH/kg))	Day 91	3.87	7.78	4.01	6.57	2.54	6.04	3.84	8.20
	Day 182	6.18	7.17	4.95	9.64	6.76	8.63	5.85	6.40
$AUC_{0\text{-}24h}$	Day 1	NR1	79.0	88.2	171	225	392	442	855
(h·ng PTH/mL)	Day 91	157	318	390	736	580	1,170	1,580	3,510
	Day 182	174	282	424	772	932	1,450	1,470	2,630
$AUC_{0\text{-}24h}$/D	Day 1	NR1	39.5	17.6	34.1	22.5	39.2	22.1	42.8
(h·ng PTH /mL/(µg PTH/kg))	Day 91	78.4	159	78.1	147	58.0	117	79.1	175
	Day 182	87.1	141	84.8	154	93.2	145	73.6	131
AUC_t	Day 1	NR1	79.0	88.2	171	225	392	442	855

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat Followed by A 6-Week Recovery Period								**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1068485	
Study No. ［6700386］								**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**2**		**5**		**10**		**20**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
(h·ng PTH/mL)	Day 91	157	318	390	736	580	1,170	1,580	3,510
	Day 182	352	530	1,230	1,740	3,000	3,790	5,200	7,930
AUC_t/D	Day 1	NR1	39.5	17.6	34.1	22.5	39.2	22.1	42.8
(h·ng PTH /mL/(µg PTH/kg))	Day 91	78.4	159	78.1	147	58.0	117	79.1	175
	Day 182	176	265	245	347	300	379	260	397
t_{last}	Day 1	24	24	24	24	24	24	24	24
(h)	Day 91	24	24	24	24	24	24	24	24
	Day 182	48	48	96	96	168	168	168	168
$t_{½}$	Day 1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
(h)	Day 91	NC	NC	NC	NR2	NC	NC	NR3	NC
	Day 182	13.1	NR3	21.0	28.3	23.8	25.6	25.7	26.5
R_{AUC}	Day 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Day 91	NC	4.02	4.43	4.31	2.58	3.00	3.58	4.1
	Day 182	NC	3.57	4.81	4.53	4.14	3.71	3.33	3.07
R_{Cmax}	Day 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Day 91	1.78	2.33	2.34	2.2	1.49	2.33	1.86	2.76
	Day 182	2.85	2.15	2.89	3.23	3.96	3.33	2.83	2.15

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat Followed by A 6-Week Recovery Period								**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1068485	
Study No. ［6700386］								**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**2**		**5**		**10**		**20**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Peak to trough	Day 1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Day 91	1.19	1.11	1.40	1.09	1.00	1.16	1.30	NA[b]
	Day 182	NA[b]	NA[b]	1.08	2.99	NA[b]	1.49	NA[b]	1.07
Free PTH(1-33)									
t_{max}	Day 1	NR	NR	NC	NC	4	8	4	4
(h)	Day 91	NR	NR	2	2	2	2	2	2
	Day 182	NR	NR	2	2	2	2	2	2
C_{max}	Day 1	NR	NR	NC	NC	7.37	6.98	8.60	11.3
(pg/mL)	Day 91	NR	NR	15.2	20.0	29.9	31.8	79.7	98.7
	Day 182	NR	NR	27.5	30.1	57.4	52.3	123	115
C_{max}/D	Day 1	NR	NR	NC	NC	0.737	0.698	0.430	0.565
(pg/mL/(µg PTH/kg))	Day 91	NR	NR	3.04	4.01	2.99	3.18	3.99	4.93
	Day 182	NR	NR	5.49	6.03	5.74	5.23	6.13	5.73
$AUC_{0\text{-}24h}$	Day 1	NR	NR	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	126
(h·pg/mL)	Day 91	NR	NR	238	249	352	428	791	960
	Day 182	NR	NR	320	521	932	935	2,640	2,870
$AUC_{0\text{-}24h}$/D	Day 1	NR	NR	NR1	NR1	NR1	NR1	NR1	6.32

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat Followed by A 6-Week Recovery Period								**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1068485	
Study No. ［6700386］								**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**2**		**5**		**10**		**20**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
(h·pg/mL/(µg PTH/kg))	Day 91	NR	NR	47.5	49.8	35.2	42.8	39.6	48.0
	Day 182	NR	NR	64.1	104	93.2	93.5	132	143
AUC_t	Day 1	NR	NR	NC	NC	NR1	NR1	NR1	126
(h·pg/mL)	Day 91	NR	NR	238	249	352	428	791	960
	Day 182	NR	NR	320	352	603	582	1,150	1,180
AUC_t/D	Day 1	NR	NR	NC	NC	NR1	NR1	NR1	6.32
(h·pg/mL/(µg PTH kg))	Day 91	NR	NR	47.5	49.8	35.2	42.8	39.6	48.0
	Day 182	NR	NR	64.1	70.4	60.3	58.2	57.6	58.8
t_{last}	Day 1	NR	NR	NC	NC	4	8	8	24
(h)	Day 91	NR	NR	24	24	24	24	24	24
	Day 182	NR	NR	24	48	48	48	96	96
$t_{½}$	Day 1	NR	NR	NC	NC	NC	NC	NC	NC
(h)	Day 91	NR	NR	NR3	NR2	NR2	NR3	NR2	NR2
	Day 182	NR	NR	NR2	NR3	NR2	NR3	25.0	30.6
R_{AUC}	Day 1	NR	NR	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Day 91	NR	NR	NC	NC	NC	NC	NC	7.62
	Day 182	NR	NR	NC	NC	NC	NC	NC	9.37

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat Followed by A 6-Week Recovery Period								**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1068485	
Study No. ［6700386］								**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**2**		**5**		**10**		**20**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
R_{Cmax}	Day1	NR	NR	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Day 91	NR	NR	NC	NC	4.06	4.55	9.27	8.73
	Day 182	NR	NR	NC	NC	7.78	7.49	14.3	10.1
Peak to trough	Day 1	NR	NR	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Day 91	NR	NR	1.89	1.94	2.78	2.11	3.02	3.15
	Day 182	NR	NR	2.89	3.11	3.54	3.21	4.09	2.82
Free PTH(1-34)									
t_{max}	Day 1	NR	NR	4	4	4	4	4	4
(h)	Day 91	NR	NR	4	2	2	2	2	2
	Day 182	NR	NR	4	2	2	2	2	2
C_{max}	Day 1	NR	NR	14.6	18.4	30.7	37.7	66.3	77.4
(pg/mL)	Day 91	NR	NR	31.6	43.9	69.6	82.2	165	189
	Day 182	NR	NR	57.1	75.7	114	137	221	261
C_{max}/D	Day 1	NR	NR	2.93	3.67	3.07	3.77	3.32	3.87
(pg/mL/(µg PTH/kg))	Day 91	NR	NR	6.32	8.79	6.96	8.22	8.23	9.43
	Day 182	NR	NR	11.4	15.1	11.4	13.7	11.0	13.0
AUC_{0-24h}	Day 1	NR	NR	121	282	450	583	931	1,200

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat Followed by A 6-Week Recovery Period

Test Article: TransCon PTH[a], Batch no. 1068485

Study No. ［6700386］

Location in CTD: 4.2.3.2

Dose [μg PTH(1-34)/kg/day]		**2**		**5**		**10**		**20**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
(h·pg/mL)	Day 91	NR	NR	618	726	1,090	1,440	2,480	2,730
	Day 182	NR	NR	1,340	1,340	2,770	2,750	6,380	7,310
$AUC_{0\text{-}24h}$/D	Day 1	NR	NR	24.3	56.4	45.0	58.3	46.6	60.1
(h·pg/mL/(μg PTH/kg))	Day 91	NR	NR	124	145	109	144	124	136
	Day 182	NR	NR	269	269	277	275	319	366
AUC_t	Day 1	NR	NR	140	282	450	583	931	1,200
(h·pg/mL)	Day 91	NR	NR	618	726	1,090	1,440	2,480	2,730
	Day 182	NR	NR	844	904	1,770	1,750	3,130	3,760
AUC_t/D	Day 1	NR	NR	27.9	56.4	45.0	58.3	46.6	60.1
(h·pg/mL/(μg PTH/kg))	Day 91	NR	NR	124	145	109	144	124	136
	Day 182	NR	NR	169	181	177	175	157	188
t_{last}	Day 1	NR	NR	12	24	24	24	24	24
(h)	Day 91	NR	NR	24	24	24	24	24	24
	Day 182	NR	NR	48	48	48	48	96	96
$t_{½}$	Day 1	NR	NR	NC	NR2	NR3	NR2	NR3	NR3
(h)	Day 91	NR	NR	NR3	NR2	NR3	NR3	NR3	NR2
	Day 182	NR	NR	NR3	NR3	17.9	NR3	16.7	21.6

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat Followed by A 6-Week Recovery Period								**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1068485	
Study No. ［6700386］								**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**2**		**5**		**10**		**20**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
R_{AUC}	Day 1	NR	NR	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Day 91	NR	NR	4.43	2.57	2.42	2.47	2.67	2.27
	Day 182	NR	NR	6.05	3.20	3.92	2.99	3.36	3.12
R_{Cmax}	Day 1	NR	NR	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Day 91	NR	NR	2.16	2.39	2.27	2.18	2.48	2.44
	Day 182	NR	NR	3.90	4.12	3.70	3.64	3.33	3.37
Peak to trough	Day 1	NR	NR	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Day 91	NR	NR	1.78	1.88	2.34	1.76	2.52	2.09
	Day 182	NR	NR	1.87	3.17	1.77	2.55	2.06	1.93
Free PTH									
t_{max}	Day 1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4
(h)	Day 91	NR	NR	2	2	2	2	2	2
	Day 182	NR	NR	2	2	2	2	2	2
C_{max}	Day 1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	89.0
(pg/mL)	Day 91	NR	NR	47.1	64.7	101	115	248	292
	Day 182	NR	NR	84.7	107	173	191	348	380
C_{max}/D	Day 1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4.45

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat Followed by A 6-Week Recovery Period								**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1068485	
Study No. ［6700386］								**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**2**		**5**		**10**		**20**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
(pg/mL/(µg PTH/kg))	Day 91	NR	NR	9.41	12.9	10.1	11.5	12.4	14.6
	Day 182	NR	NR	16.9	21.4	17.3	19.1	17.4	19.0
$AUC_{0\text{-}24h}$	Day 1	NR	NR	NC	NC	NC	NC	NC	1,400
(h·pg/mL)	Day 91	NR	NR	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Day 182	NR	NR	NC	NC	3,740	3,720	9,210	10,300
$AUC_{0\text{-}24h}$/D	Day 1	NR	NR	NC	NC	NC	NC	NC	70.2
(h·pg/mL/(µg PTH/kg))	Day 91	NR	NR	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Day 182	NR	NR	NC	NC	374	372	461	514
AUC_t	Day 1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1,400
(h·pg/mL)	Day 91	NR	NR	865	984	1,450	1,890	3,300	3,720
	Day 182	NR	NR	1,180	1,270	2,390	2,350	4,330	4,980
AUC_t/D	Day 1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	70.2
(h·pg/mL/(µg PTH/kg))	Day 91	NR	NR	173	197	145	189	165	186
	Day 182	NR	NR	235	254	239	235	216	249
t_{last}	Day 1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	24
(h)	Day 91	NR	NR	24	24	24	24	24	24
	Day 182	NR	NR	24	48	48	48	96	96

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat Followed by A 6-Week Recovery Period

Test Article: TransCon PTH[a], Batch no. 1068485

Study No. ［6700386］

Location in CTD: 4.2.3.2

Dose [μg PTH(1-34)/kg/day]		**2**		**5**		**10**		**20**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
$t_{½}$	Day 1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR3
(h)	Day 91	NR	NR	NR3	NR2	NR3	NR3	NR3	NR2
	Day 182	NR	NR	NR3	NR3	NR3	NR3	21.8	22.5
R_{AUC}	Day 1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Day 91	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Day 182	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
R_{Cmax}	Day 1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Day 91	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Day 182	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Peak to trough	Day 1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NC
	Day 91	NR	NR	1.80	1.89	2.46	1.85	2.67	2.37
	Day 182	NR	NR	2.09	3.14	2.14	2.71	2.52	2.15
				mPEG					
t_{max}	Day 1	NC	NC	24	24	24	24	24	24
(h)	Day 91	8	24	24	8	24	18	2	24
	Day 182	24	24	8	4	24	18	8	24
C_{max}	Day 1	0	0	147	239	299	455	598	718

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat Followed by A 6-Week Recovery Period								**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1068485	
Study No. ［6700386］								**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**2**		**5**		**10**		**20**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
(ng/mL)	Day 91	887	1,220	2,130	2,270	4,220	4,740	8,430	12,200
	Day 182	863	1,330	2,590	2,130	4,520	4,760	7,760	11,700
C_{max}/D	Day 1	0	0	29.5	47.8	29.9	45.5	29.9	35.9
(ng/mL/(µg PTH/kg))	Day 91	443	610	427	454	422	474	422	610
	Day 182	432	665	518	425	452	476	388	587
AUC_{0-24h}	Day 1	NC	NC	NR1	NR1	3,430	5,160	5,910	8,860
(h·ng/mL)	Day 91	19,500	22,500	40,100	47,900	79,400	84,600	177,000	223,000
	Day 182	16,200	23,100	44,600	46,900	81,600	85,000	151,000	220,000
AUC_{0-24h}/D	Day 1	NC	NC	NR1	NR1	343	516	295	443
(h·ng/mL/(µg PTH/kg))	Day 91	9,770	11,200	8,030	9,580	7,940	8,460	8,840	11,200
	Day 182	8,100	11,600	8,910	9,380	8,160	8,500	7,540	11,000
AUC_t	Day 1	NR1	NR1	NR1	NR1	3,430	5,160	5,910	8,860
(h·ng /mL)	Day 91	19,500	22,500	40,100	47,900	79,400	84,600	177,000	223,000
	Day 182	410,000	442,000	1,160,000	908,000	2,270,000	1,640,000	3,930,000	4,810,000
AUC_t/D	Day 1	NR1	NR1	NR1	NR1	343	516	295	443
(h·ng/mL/(µg PTH/kg))	Day 91	9,770	11,200	8,030	9,580	7,940	8,460	8,840	11,200
	Day 182	205,000	221,000	232,000	182,000	227,000	164,000	197,000	241,000

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Albino Rat Followed by A 6-Week Recovery Period

Test Article: TransCon PTH[a], Batch no. 1068485

Study No. ［6700386］

Location in CTD: 4.2.3.2

Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**2**		**5**		**10**		**20**	
Sex		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
t_{last}	Day 1	NC	NC	24	24	24	24	24	24
(h)	Day 91	24	24	24	24	24	24	24	24
	Day 182	1,010	1,010	1,010	1,010	1,010	1,010	1,010	1,010
$t_{½}$	Day 1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
(h)	Day 91	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NR2	NC
	Day 182	NR2	345	NR2	NR3	NR2	NR2	406	NR3
R_{AUC}	Day 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Day 91	NC	NC	NC	NC	23.1	16.4	30	25.2
	Day 182	NC	NC	NC	NC	23.8	16.5	25.6	24.9
R_{Cmax}	Day 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Day 91	NC	NC	14.5	9.5	14.1	10.4	14.1	17
	Day 182	NC	NC	17.6	8.9	15.1	10.5	13	16.3
Peak to trough	Day 1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Day 91	1.04	NA[b]	NA[b]	1	NA[b]	1.36	1.33	NA[b]
	Day 182	NA[b]	NA[b]	1.04	1.62	NA[b]	1.26	1.38	NA[b]

a TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide

b Not Applicable; $C_{max} = C_{24h}$

Peak to trough = C_{max}/C_{24h}

R_{AUC} = Day 91/182 $AUC_{0\text{-}24h}$ / Day 1 $AUC_{0\text{-}24h}$

R_{Cmax} = Day 91/182 C_{max} / Day 1 C_{max}
NA = Not applicable; NC = Not calculated; NR = No result
NR1 = Results not reported (less than 3 quantifiable concentrations of Total PTH at separate time points)
NR2 = Result not reported because R-squared is less than 0.800
NR3 = Result not reported because extrapolation exceeds 20%

2.6.5.4.4　サルを用いた 4 週間用量設定試験

Report Title: 28-Day Range Finding Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH[a] in the Cynomolgus Monkey	**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. HD-BLU-000164.002
Study No. [redacted]	**Location in CTD:** 4.2.3.2
Test System	Cynomolgus mauritius monkeys (adult; *Macaca fascicularis*)
Number of animals/sex/group	1
Feeding condition	Fed
Vehicle/Formulation	Vehicle: 10 mM succinic acid, 46 g/L mannitol, pH adjusted to 4.0 with 4 N NaOH. Formulation: TransCon PTH was dissolved in vehicle to a concentration of 54.0 µg PTH(1-34)/mL
Method of Administration	SC, daily dosing
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]	0.2, 0.5, 1.0 and 2.0/1.5
Sample	Heparin plasma
Analyte	Total PTH, Total PTH(1-34) and mPEG
Assay	LC-MS/MS
TK parameters	t_{max}, C_{max}, C_{max}/D, AUC_t, AUC_t/D, R_{AUC} and Peak to trough

Additional information:
Plasma concentrations of mPEG on Day 1 was not below the LLOQ (5.00 ng/mL) after the washout period for the highest dose level

a TransCon PTH is an internal developmental name for Palopegteriparatide

Report Title: 28-Day Range Finding Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH[a] in the Cynomolgus Monkey				**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. HD-BLU-000164.002	
Study No. [redacted]				**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**0.2**	**0.5**[b]	**1**	**2.0/1.5**[c]
Sex		**Male + Female**	**Male + Female**	**Male + Female**	**Male + Female**
			Total PTH		
t_{max}	Day 1	5	14.7	24	24
(h)	Day 14	5	5	8	16
	Day 28	16	6	10	8
C_{max}	Day 1	2.03	4.70	7.69	21.7
(ng PTH/mL)	Day 14	4.96	11.6	23.6	19.8
	Day 28	4.91	15.0	28.8	50.7
C_{max}/D	Day 1	10.1	9.41	7.69	10.8
(ng PTH/mL/(µg PTH/kg))	Day 14	24.8	23.1	23.6	13.2
	Day 28	24.5	30.0	28.8	33.8
AUC_t	Day 1	41.0	87.4	128	356
(h·ng PTH/mL)	Day 14	102	259	529	401
	Day 28	105	329	660	1,110
AUC_t/D	Day 1	205	175	128	178
(h·ng PTH /mL/(µg PTH/kg))	Day 14	509	518	529	267
	Day 28	526	658	660	743
R_{AUC}	Day 1	NC	NC	NC	NC

Report Title: 28-Day Range Finding Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH[a] in the Cynomolgus Monkey				**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. HD-BLU-000164.002	
Study No. [redacted]				**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**0.2**	**0.5**[b]	**1**	**2.0/1.5**[c]
Sex		**Male + Female**	**Male + Female**	**Male + Female**	**Male + Female**
	Day 14	2.46	3.63	4.25	NC
	Day 28	2.57	4.79	5.24	2.87
Peak to trough	Day 1	NC	NC	NC	NC
	Day 14	1.32	1.13	1.02	NC
	Day 28	1.15	1.20	1.05	1.10
Total PTH(1-34)					
t_{max}	Day 1	5	12	18	24
(h)	Day 14	5	6	8	6
	Day 28	6	6	8	4
C_{max}	Day 1	1.69	2.58	4.08	11.4
(ng PTH/mL)	Day 14	1.95	4.06	11.6	13.9
	Day 28	2.32	5.43	12.3	15.5
C_{max}/D	Day 1	8.43	5.16	4.08	5.68
(ng PTH/mL/(µg PTH/kg))	Day 14	9.73	8.11	11.6	9.27
	Day 28	11.6	10.9	12.3	10.3
AUC_t	Day 1	15.1	38.6	74.3	223
(h·ng PTH/mL)	Day 14	35.7	73.4	234	253

Report Title: 28-Day Range Finding Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH[a] in the Cynomolgus Monkey				**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. HD-BLU-000164.002	
Study No. [redacted]				**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**0.2**	**0.5**[b]	**1**	**2.0/1.5**[c]
Sex		**Male + Female**	**Male + Female**	**Male + Female**	**Male + Female**
	Day 28	45.4	94.2	251	320
AUC_t/D	Day 1	75.5	77.2	74.3	112
(h·ng PTH /mL/(µg PTH/kg))	Day 14	179	147	234	169
	Day 28	227	188	251	214
R_{AUC}	Day 1	NC	NC	NC	NC
	Day 14	2.48	2.25	3.20	NC
	Day 28	3.03	2.86	3.43	1.26
Peak to trough	Day 1	NC	NC	NC	NC
	Day 14	1.46	1.12	1.47	NC
	Day 28	1.56	1.50	1.44	1.70
			mPEG		
t_{max}	Day 1	8	14.7	24	24
(h)	Day 14	3	10	8	0
	Day 28	4	14	10	16
C_{max}	Day 1	27.9	61.9	106	312
(ng/mL)	Day 14	110	266	611	364
	Day 28	95.5	310	671	996

Report Title: 28-Day Range Finding Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH[a] in the Cynomolgus Monkey				**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. HD-BLU-000164.002	
Study No. [redacted]				**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Dose [μg PTH(1-34)/kg/day]		**0.2**	**0.5**[b]	**1**	**2.0/1.5**[c]
Sex		**Male + Female**	**Male + Female**	**Male + Female**	**Male + Female**
C_{max}/D	Day 1	140	124	106	156
(ng/mL/(μg PTH/kg))	Day 14	550	533	611	242
	Day 28	477	620	671	664
AUC_t	Day 1	571	1,130	1,680	4,600
(h·ng/mL)	Day 14	2,400	6,060	14,000	6,430
	Day 28	1,970	7,230	15,500	21,800
AUC_t/D	Day 1	2,860	2,260	1,680	2,300
(h·ng/mL/(μg PTH/kg))	Day 14	12,000	12,100	14,000	4,280
	Day 28	9,840	14,500	15,500	14,500
R_{AUC}	Day 1	NC	NC	NC	NC
	Day 14	4.15	6.83	8.40	NC
	Day 28	3.45	8.34	9.28	3.44
Peak to trough	Day 1	NC	NC	NC	NC
	Day 14	1.05	1.07	1.03	NC
	Day 28	1.28	1.05	1.08	1.06

a TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide

b n=2 for male at Day 1

c Day 1-4: 2 μg PTH/kg, Day 5-13: 1.5 μg PTH/kg, Day 14-22: Dosing holiday and Day 23-29 (corresponding to Day 1 and 7 after the dosing holiday): 1.5 μg PTH/kg. The results on Day23 and Day29 are shown as those on Day14 and Day28, respectively.

Peak to Trough = C_{max}/Concentration at 24 h postdose (Days 14 and 28 only)
R_{AUC} = Day 14 or 28 AUC_t/Day 1 AUC_t
NA = not applicable; NC = not calculated

2.6.5.4.5　サルを用いた 4 週間反復投与毒性試験

Report Title: A 28-Day Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH[a] in the Cynomolgus Monkey with a 2-Week Recovery Period	**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1065160
Study No.［6700372］	**Location in CTD:** 4.2.3.2
Test System	Cynomolgus mauritius monkeys (adult; *Macaca fascicularis*)
Number of animals/sex/group	5
Feeding condition	Fed
Vehicle/Formulation	Vehicle: 10 mM succinic acid, 41 g/L mannitol, pH adjusted to 4.0 with 4 N NaOH Formulation: TransCon PTH was dissolved in vehicle to a concentration of 0.4 mg PTH/mL
Method of Administration	SC, daily dosing
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]	0, 0.2, 0.5 and 1.5
Sample	EDTA plasma
Analyte	Total PTH, Free PTH, Free PTH(1-34), Free PTH(1-33) and mPEG
Assay	LC-MS/MS
TK parameters	t_{max}, C_{max}, $AUC_{0\text{-}24h}$, AUC_t, $t_{½}$, R_{Cmax}, R_{AUC} and Peak to trough

Additional information:
Due to limited results above LLOQ (7.00 pg/mL) for Free PTH(1-34) in neat plasma, TK analysis was performed on Free PTH using extrapolated concentrations of Free PTH(1-34).

a　TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide

Report Title: A 28-Day Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH[a] in the Cynomolgus Monkey with a 2-Week Recovery Period				**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1065160
Study No. ［6700372］				**Location in CTD**: 4.2.3.2
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**0.2**	**0.5[b]**	**1.5**
		Male + Female	**Male + Female**	**Male + Female**
Total PTH (mean ± SD)				
t_{max}	Day 1	12 (4 - 18)	12 (8 - 18)	12 (4 - 12)
(h)	Day 28	6 (3 - 24)	7 (6 - 8)	6 (3 - 12)
C_{max}	Day 1	1.66 ± 0.473	4.22 ± 1.48	14.1 ± 3.71
(ng PTH/mL)	Day 28	4.27 ± 0.721	12.4 ± 2.81	36.1 ± 4.57
$AUC_{0\text{-}24h}$	Day 1	31.3 ± 11.2	78.8 ± 30.3	261 ± 68.4
(h·ng PTH/mL)	Day 28	85.3 ± 8.62	250 ± 41.0	765 ± 59.6
AUC_t	Day 1	29.9 ± 11.2	78.8 ± 30.3	261 ± 68.4
(h·ng PTH/mL)	Day 28	121 ± 63.1	250 ± 41.0	1,400 ± 821
$t_{½}$	Day 1	NC	NC	NC
(h)	Day 28	NC	NC	33.2 ± 1.46
R_{Cmax}	Day 1	NA	NA	NA
(Ratio)	Day 28	2.70 ± 0.683	3.15 ± 1.00	2.68 ± 0.527
R_{AUC}	Day 1	NA	NA	NA
(Ratio)	Day 28	3.00 ± 1.05	3.49 ± 1.20	3.11 ± 0.768
Peak to trough	Day 1	NA	NA	NA
(Ratio)	Day 28	1.48 ± 0.428	2.47 ± 2.27	1.33 ± 0.292
mPEG (mean ± SD)				
t_{max}	Day 1	12 (4 - 24)	12 (12 - 24)	12 (8 - 24)

Report Title: A 28-Day Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH[a] in the Cynomolgus Monkey with a 2-Week Recovery Period				**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1065160
Study No. ［6700372］				**Location in CTD**: 4.2.3.2
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**0.2**	**0.5[b]**	**1.5**
		Male + Female	**Male + Female**	**Male + Female**
(h)	Day 28	6 (3 - 24)	6 (3 - 8)	3 (3 - 18)
C_{max}	Day 1	25.1 ± 7.38	52.2 ± 14.8	170 ± 40.3
(ng/mL)	Day 28	99.1 ± 13.5	243 ± 37.8	740 ± 83.6
AUC_{0-24h}	Day 1	451 ± 157	983 ± 310	3,240 ± 860
(h·ng/mL)	Day 28	2,070 ± 272	5,140 ± 806	16,200 ± 1490
AUC_t	Day 1	451 ± 157	983 ± 310	3,240 ± 860
(h·ng/mL)	Day 28	5,320 ± 4680	5,140 ± 806	47,200 ± 41000
$t_{½}$	Day 1	NC	NC	NC
(h)	Day 28	66.0 ± ID	NC	76.3 ± 7.80
R_{Cmax}	Day 1	NA	NA	NA
(Ratio)	Day 28	4.20 ± 1.08	4.95 ± 1.51	4.53 ± 0.867
R_{AUC}	Day 1	NA	NA	NA
(Ratio)	Day 28	5.00 ± 1.49	5.61 ± 1.79	5.34 ± 1.40
Peak to trough	Day 1	NA	NA	NA
(Ratio)	Day 28	1.45 ± 0.455	2.28 ± 2.07	1.21 ± 0.206
		Free PTH (mean ± SD)[c]		
t_{max}	Day 1	NR	NR	8 (8 - 8)
(h)	Day 28	NR	NR	3 (3 - 8)
C_{max}	Day 1	NR	NR	20.0 ± ID

Report Title: A 28-Day Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH[a] in the Cynomolgus Monkey with a 2-Week Recovery Period				**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1065160
Study No. ［6700372］				**Location in CTD**: 4.2.3.2
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**0.2**	**0.5[b]**	**1.5**
		Male + Female	**Male + Female**	**Male + Female**
(pg/mL)	Day 28	NR	NR	22.3 ± 2.46
AUC_{0-24h}	Day 1	NR	NR	NC
(h·pg/mL)	Day 28	NR	NR	403 ± 42.6
AUC_t	Day 1	NR	NR	NC
(h·pg/mL)	Day 28	NR	NR	394 ± 55.2
$t_{½}$	Day 1	NR	NR	NC
(h)	Day 28	NR	NR	NC
R_{Cmax}	Day 1	NR	NR	NA
(Ratio)	Day 28	NR	NR	NC
R_{AUC}	Day 1	NR	NR	NA
(Ratio)	Day 28	NR	NR	NC
Peak to trough	Day 1	NR	NR	NA
(Ratio)	Day 28	NR	NR	1.68 ± 0.217

a TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide
b N = 3
c Results estimated using extrapolated plasma concentrations
ID = Insufficient data; NA = Not applicable; NC = Not calculated

2.6.5.4.6　サルを用いた 26 週間反復投与毒性試験

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in the Cynomolgus Monkey Followed by a 13-Week Recovery Period	**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1070215
Study No.［6700387］	**Location in CTD:** 4.2.3.2
Test System	Cynomolgus mauritius monkey (adult; *Macaca fascicularis*)
Number of animals/sex/group	Main study: 4 Recovery study: 2
Feeding condition	Fed
Vehicle/Formulation	Vehicle: 10 mM succinic acid, 41 g/L mannitol, 3.0 mg/mL m-cresol, pH adjusted to 4.0 with 1 N NaOH Formulation: TransCon PTH was dissolved in vehicle to a concentration of 0.4 mg PTH/mL
Method of Administration	SC, daily dosing
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]	0, 0.2, 0.5 and 1.5/1.0
Sample	EDTA plasma
Analyte	Total PTH, Free PTH, Free PTH(1-34), Free PTH(1-33) and mPEG
Assay	LC-MS/MS
TK parameters	t_{max}, C_{max}, C_{max}/D, $AUC_{0\text{-}24h}$, $AUC_{0\text{-}24h}$/D, AUC_t, AUC_t/D, t_{last}, $t_{½}$, R_{AUC}, R_{Cmax} and Peak to trough

a TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in The Cynomolgus Monkey Followed by a 13-Week Recovery Period		**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1070215		
Study No. ［6700387］		**Location in CTD:** 4.2.3.2		
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**0.2**	**0.5**	**1.0[b, c]**
Sex		**Male + Females**	**Male + Females**	**Male + Females**
Total PTH (mean ± SD)				
t_{max}[d]	Day 1	8 (4 - 24)	12 (4 - 24)	15 (8 - 24)
(h)	Day 91	8 (4 - 12)	4 (2 - 8)	6 (4 - 18)
	Day 182	4 (2-8)	6 (2-18)	6 (2-8)
C_{max}	Day 1	1.77 ± 0.312	4.12 ± 0.719	12.3 ± 2.94
(ng PTH/mL)	Day 91	4.37 ± 0.596	12.4 ± 1.52	23.4 ± 2.98
	Day 182	5.27 ± 0.667	13.7 ± 1.89	25.9 ± 3.29
C_{max}/D	Day 1	8.85 ± 1.56	8.23 ± 1.44	8.20 ± 1.96
(ng PTH/mL/(µg PTH/kg))	Day 91	21.8 ± 2.98	24.8 ± 3.03	23.4 ± 2.98
	Day 182	26.4 ± 3.34	27.4 ± 3.79	25.9 ± 3.29
$AUC_{0\text{-}24h}$[e]	Day 1	33.6 ± 7.02	79.9 ± 17.3	238 ± 68.6
(h·ng PTH/mL)	Day 91	92.9 ± 12.7	265 ± 31.6	495 ± 58.9
	Day 182	111 ± 15.2	298 ± 37.3	561 ± 84.9
$AUC_{0\text{-}24h}$/D	Day 1	NA	NA	NA
(h·ng PTH /mL/(µg PTH/kg))	Day 91	NA	NA	NA
	Day 182	553 ± 76.2	597 ± 74.7	561 ± 84.9
AUC_t	Day 1	33.6 ± 7.02	79.9 ± 17.3	238 ± 68.6

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in The Cynomolgus Monkey Followed by a 13-Week Recovery Period		**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1070215		
Study No. ［6700387］		**Location in CTD:** 4.2.3.2		
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**0.2**	**0.5**	**1.0[b, c]**
Sex		**Male + Females**	**Male + Females**	**Male + Females**
(h·ng PTH/mL)	Day 91	92.9 ± 12.7	265 ± 31.6	495 ± 58.9
	Day 182	152 ± 70.7	441 ± 204	887 ± 520
AUC_t/D	Day 1	168 ± 35.1	160 ± 34.7	159 ± 45.7
(h·ng PTH /mL/(µg PTH/kg))	Day 91	465 ± 63.4	531 ± 63.3	495 ± 58.9
	Day 182	758 ± 353	882 ± 408	887 ± 520
t_{last}	Day 1	24 (24 - 24)	24 (24 - 24)	24 (24 - 24)
(h)	Day 91	24 (24 - 24)	24 (24 - 24)	24 (24 - 24)
	Day 182	24 (24-96)	24 (24-96)	24 (24-168)
$t_{½}$	Day 1	NC	NC	NC
(h)	Day 91	NC	NC	NC
	Day 182	36.1 ± ID	36.1 ± 1.98	37.2 ± 1.31
R_{AUC}[f]	Day 1	NA	NA	NA
(Ratio)	Day 91	2.85 ± 0.701	3.42 ± 0.626	3.42 ± 1.51[g]
	Day 182	3.39 ± 0.643	3.83 ± 0.593	3.87 ± 1.65
R_{Cmax}[h]	Day 1	NA	NA	NA
(Ratio)	Day 91	2.53 ± 0.579	3.05 ± 0.394	2.94 ± 0.825[g]
	Day 182	3.03 ± 0.514	3.38 ± 0.496	3.25 ± 0.873

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in The Cynomolgus Monkey Followed by a 13-Week Recovery Period			**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1070215	
Study No. ［6700387］			**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**0.2**	**0.5**	**1.0[b, c]**
Sex		**Male + Females**	**Male + Females**	**Male + Females**
Peak to trough[i]	Day 1	NA	NA	NA
	Day 91	1.29 ± 0.132	1.25 ± 0.0960	1.25 ± 0.0834
	Day 182	1.37 ± 0.200	1.23 ± 0.0823	1.26 ± 0.156
Free PTH (mean ± SD)[j]				
t_{max}	Day 1	NA	NA	NA
(h)	Day 91	NA	NA	NA
	Day 182	NA	NA	4 (2-8)
C_{max}	Day 1	NA	NA	NA
(pg/mL)	Day 91	NA	NA	NA
	Day 182	NA	NA	19.1 ± 3.07
C_{max}/D	Day 1	NA	NA	NA
(pg/mL/(µg PTH/kg))	Day 91	NA	NA	NA
	Day 182	NA	NA	NA
AUC_{0-24h}	Day 1	NA	NA	NA
(h·pg/mL)	Day 91	NA	NA	NA
	Day 182	NA	NA	342 ± 39.1
AUC_{0-24h}/D	Day 1	NA	NA	NA

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in The Cynomolgus Monkey Followed by a 13-Week Recovery Period			**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1070215	
Study No. ［6700387］			**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**0.2**	**0.5**	**1.0[b, c]**
Sex		**Male + Females**	**Male + Females**	**Male + Females**
(h·pg/mL/(µg PTH/kg))	Day 91	NA	NA	NA
	Day 182	NA	NA	342 ± 39.1
AUC_t	Day 1	NA	NA	NA
(h·pg/mL)	Day 91	NA	NA	NA
	Day 182	NA	NA	NA
AUC_t/D	Day 1	NA	NA	NA
(h·pg/mL/(µg PTH/kg))	Day 91	NA	NA	NA
	Day 182	NA	NA	NA
t_{last}	Day 1	NA	NA	NA
(h)	Day 91	NA	NA	NA
	Day 182	NA	NA	24 (24 - 24)
$t_{½}$	Day 1	NA	NA	NA
(h)	Day 91	NA	NA	NA
	Day 182	NA	NA	NA
R_{AUC}	Day 1	NA	NA	NA
(Ratio)	Day 91	NA	NA	NA
	Day 182	NA	NA	NA

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in The Cynomolgus Monkey Followed by a 13-Week Recovery Period			**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1070215	
Study No. ［6700387］			**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**0.2**	**0.5**	**1.0[b, c]**
Sex		**Male + Females**	**Male + Females**	**Male + Females**
R_{Cmax}	Day 1	NA	NA	NA
(Ratio)	Day 91	NA	NA	NA
	Day 182	NA	NA	NA
Peak to trough	Day 1	NA	NA	NA
	Day 91	NA	NA	NA
	Day 182	NA	NA	1.80 ± 0.31
		mPEG (mean ± SD)		
t_{max}	Day 1	24 (8 - 24)	24 (12 - 24)	24 (8 - 24)
(h)	Day 91	4 (2-8)	3 (2-18)	4 (2-18)
	Day 182	4 (2-8)	4 (2-12)	3 (2-18)
C_{max}	Day 1	20.7 ± 4.23	56.8 ± 7.08	161 ± 31.1
(ng/mL)	Day 91	138 ± 24.2	391 ± 62.8	595 ± 60.1
	Day 182	107 ± 16.1	299 ± 35.2	528 ± 76.9
C_{max}/D	Day 1	103 ± 21.1	114 ± 14.2	107 ± 20.7
(ng/mL/(µg PTH/kg))	Day 91	689 ± 121	782 ± 126	595 ± 60.1
	Day 182	534 ± 80.4	599 ± 70.4	528 ± 76.9
AUC_{0-24h}	Day 1	372 ± 104	1,050 ± 193	2,970 ± 903

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in The Cynomolgus Monkey Followed by a 13-Week Recovery Period			**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1070215	
Study No. ［6700387］			**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**0.2**	**0.5**	**1.0[b, c]**
Sex		**Male + Females**	**Male + Females**	**Male + Females**
(h·ng/mL)	Day 91	3,080 ± 514	8,730 ± 1,500	12,700 ± 1,210
	Day 182	2,310 ± 341	6,480 ± 798	11,400 ± 1,720
$AUC_{0\text{-}24h}$/D	Day 1	NA	NA	NA
(h·ng/mL/(µg PTH/kg))	Day 91	15,400 ± 2,570	17,500 ± 3,010	12,700 ± 1,210
	Day 182	11,500 ± 1,710	13,000 ± 1,600	11,400 ± 1,720
AUC_t	Day 1	372 ± 104	1,050 ± 193	2,970 ± 903
(h·ng/mL)	Day 91	3,080 ± 514	8,730 ± 1,500	12,500 ± 1,270
	Day 182	6,150 ± 6,170	17,000 ± 15,400	31,800 ± 34,700
AUC_t/D	Day 1	1,860 ± 521	2,090 ± 386	1,980 ± 602
(h·ng/mL/(µg PTH/kg))	Day 91	15,400 ± 2,570	17,500 ± 3,010	12,500 ± 1,270
	Day 182	30,800 ± 30,800	33,900 ± 30,900	31,800 ± 34,700
t_{last}	Day 1	24 (18 - 24)	24 (24 - 24)	24 (24 - 24)
(h)	Day 91	24 (24-24)	24 (24-24)	24 (18-24)
	Day 182	24 (24-336)	24 (24-672)	24 (24-672)
$t_{½}$	Day 1	NC	NC	NC
(h)	Day 91	NC	NC	NC
	Day 182	86.2 ± 16.3	88.8 ± 17.0	107 ± 5.63

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in The Cynomolgus Monkey Followed by a 13-Week Recovery Period			**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1070215	
Study No. ［6700387］			**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**0.2**	**0.5**	**1.0[b, c]**
Sex		**Male + Females**	**Male + Females**	**Male + Females**
R_{AUC}	Day 1	NC	NC	NC
(Ratio)	Day 91	9.51 ± 5.86	8.44 ± 1.16	7.09 ± 3.44
	Day 182	6.92 ± 3.74	6.34 ± 1.13	6.86 ± 2.97[g]
R_{Cmax}	Day 1	NC	NC	NC
(Ratio)	Day 91	7.07 ± 2.63	6.89 ± 0.699	5.67 ± 1.50
	Day 182	5.39 ± 1.54	5.32 ± 0.727	5.02 ± 1.38[g]
Peak to trough	Day 1	NC	NC	NC
	Day 91	1.13 ± 0.0821	1.12 ± 0.0567	1.20 ± 0.110
	Day 182	1.24 ± 0.0944	1.21 ± 0.0947	1.19 ± 0.147
mPEG-linker (mean ± SD)				
t_{max} (h)[d]	Day 182	4 (2-8)	4 (2-12)	4 (2-18)
C_{max} (ng/mL)	Day 182	114 ± 17.7	328 ± 38.3	577 ± 83.7
C_{max}/D (ng/mL/(µg PTH/kg))	Day 182	572 ± 88.3	655 ± 76.7	577 ± 83.7
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)	Day 182	2,390 ± 347	7,060 ± 838	12,300 ± 1,890
$AUC_{0\text{-}24h}$/D (h·ng/mL/(µg PTH/kg))	Day 182	11,900 ± 1,730	14,100 ± 1,680	12,300 ± 1,890
AUC_t (h·ng/mL)	Day 182	6,430 ± 6,470	18,200 ± 16,500	34,500 ± 37,600
AUC_t/D (h·ng/mL/(µg PTH/kg))	Day 182	32,200 ± 32,300	36,400 ± 32,900	34,500 ± 37,600

Report Title: A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] in The Cynomolgus Monkey Followed by a 13-Week Recovery Period			**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1070215	
Study No. ［6700387］			**Location in CTD:** 4.2.3.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**0.2**	**0.5**	**1.0[b, c]**
Sex		**Male + Females**	**Male + Females**	**Male + Females**
t_{last} (h)[d]	Day 182	24 (24-336)	24 (24-336)	24 (24-672)
$t_{½}$ (h)	Day 182	87.8 ± 18.5	82.6 ± 9.6	104 ± 7.53
Peak to trough	Day 182	1.32 ± 0.134	1.23 ± 0.140	1.21 ± 0.164

a TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide
b The dose was 1.5 µg PTH/kg/day on Day 1.
c Without Animal no. 4502 (ADA positive) for Total PTH Day 91
d Median (Min – Max)
e $AUC_{0\text{-}24h}$ = AUC_t for Total PTH at Day 1 and Day 91
f R_{AUC} = Day 91 (or Day 182) $AUC_{0\text{-}24h}$ /Day 1 $AUC_{0\text{-}24h}$
g Dose normalized AUC_t and C_{max} was used
h RC_{max} = Day 91 (or Day 182) C_{max}/Day 1 C_{max}
i Peak to trough = C_{max}/C_{24h}
j Results estimated using extrapolated plasma concentrations
ID = insufficient data; NA = not applicable; NC = not calculated

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

該当する試験は実施していない。［2.6.6.4 項］で説明する。

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

該当する試験は実施していない。

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験

2.6.5.7.1　ラットにおける胚・胎児発生試験のための用量設定試験

Report Title: A Dosage Range-finding Embryo-fetal Development Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] by Subcutaneous Injection in Rats	**Test Article:** TransCon PTH[a] , Batch no. 1069351
Study No.［9000922］	**Location in CTD:** 4.2.3.5.2
Test System	Sprague Dawley Crl:CD (SD) rats
Number of animals/group	Main study: 6 pregnant animals per group, Toxicokinetic sampling: 3 animals per group
Vehicle/Formulation	Vehicle: 10 mM succinic acid, 41.0 mg/mL mannitol, 3.0 mg/mL m-cresol adjusted to pH 4.0 Formulation: TransCon PTH was dissolved in vehicle to a concentration of 0.4 mg PTH/mL
Method of Administration	SC, daily dosing
Dose [μg PTH(1-34)/kg/day]	0, 2, 10 and 30
Sample	EDTA plasma
Analyte	TK: Total PTH
Assay	LC-MS/MS
TK parameters	t_{max}, C_{max}, C_{max}/D, $AUC_{0\text{-}24h}$, $AUC_{0\text{-}24h}/D$, AUC_t, AUC_t/D, t_{last}, $t_{½}$, R_{AUC}, R_{Cmax} and Peak to trough

a　TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide

PoE = Proof of Exposure

Report Title: A Dosage Range-finding Embryo-fetal Development Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] by Subcutaneous Injection in Rats			**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1069351	
Study No. ［9000922］			**Location in CTD:** 4.2.3.5.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**2**	**10**	**30**
Total PTH mean plasma TK parameters (in Dams)				
t_{max}[b]	Day 6 pc	24	24	24
(h)	Day 17 pc	12	8	12
C_{max}	Day 6 pc	9.24	56.0	106
(ng PTH/mL)	Day 17 pc	11.7	59.2	188
C_{max}/D	Day 6 pc	4.62	5.60	3.54
(ng PTH/mL/(µg PTH/kg))	Day 17 pc	5.83	5.92	6.27
t_{last} (h)	Day 17 pc	24	24	24
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng PTH/mL)	Day 17 pc	259	1,310	4,070
$AUC_{0\text{-}24h}$/D (h·ng PTH /mL/(µg PTH/kg))	Day 17 pc	129	131	136
R_{Cmax} (Ratio)	Day 17 pc	1.31	1.06	1.79
Peak to trough	Day 17 pc	1.2	1.1	1.2

a TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide

b Median

pc = post coitum

2.6.5.7.2　ウサギにおける胚・胎児発生試験のための用量設定試験

Report Title: A Dosage Range-finding Embryo-fetal Development Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] by Subcutaneous Injection in Rabbits	**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1069351
Study No. [redacted]	**Location in CTD:** 4.2.3.5.2
Test System	New Zealand White (Crl:KBL[NZW]) rabbit
Number of animals/group	Toxicity phase: 3 non-pregnant females per group (2 animals in control group) EFD phase: 5 pregnant females per group
Vehicle/Formulation	Vehicle: 10 mM succinic acid, 41.0 mg/mL mannitol, 3.0 mg/mL m-cresol adjusted to pH 4.0 by 1N NaOH Formulation: TransCon PTH was dissolved in vehicle to a concentration of 0.4 mg PTH/mL
Method of Administration	SC, daily dosing
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]	Toxicity phase: 0, 1, 5, 10 and 20 EFD phase: 0, 1, 3 and 10
Sample	EDTA plasma
Analyte	TK: Total PTH
Assay	LC-MS/MS
TK parameters	t_{max}, C_{max}, $AUC_{0\text{-}24h}$, R_{AUC}, R_{Cmax} and Peak to trough

a　TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide

EFD = Embryo-Fetal Development

Report Title: A Dosage Range-finding Embryo-fetal Development Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] by Subcutaneous Injection in Rabbits				**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1069351	
Study No. [redacted]				**Location in CTD:** 4.2.3.5.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**1**	**5**	**10**	**20**[b]
Total PTH (plasma) toxicity phase (SD) in non-pregnant females					
t_{max}[c]	Day 1	24 (3.5)	24 (0)	24 (0)	24 (3.5)
(h)	Day 13	3 (5.2)	8 (2.3)	3 (5.2)	NA
C_{max}	Day 1	4.83 (1.56)	29.4 (1.01)	47.4 (3.66)	103 (15.1)
(ng PTH/mL)	Day 13	11.6 (7.88)	71.6 (52.7)	143 (28.9)	NA
$AUC_{0\text{-}24h}$	Day 1	76.1 (40.8)	441 (10.4)	733 (102)	1,700 (380)
(h·ng PTH/mL)	Day 13	233 (177)	1,610 (1,190)	3,200 (615)	NA
R_{Cmax} (Ratio)	Day 1	NA	NA	NA	NA
	Day 13	2.30 (1.07)	2.40 (1.73)	3.05 (0.851)	NA
R_{AUC} (Ratio)	Day 1	NA	NA	NA	NA
	Day 13	2.90 (1.08)	3.65 (2.71)	4.44 (1.16)	NA
Peak to trough[d]	Day 1	NA	NA	NA	NA
	Day 13	2.2 (1.2)	1.4 (0.4)	1.2 (0.12)	NA

a TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide
b Animals in this group were preterminally euthanized on Day 4 or 6
c Median
d Peak to through = C_{max}/C_{24h}

NA = not applicable; SD = standard deviation

Report Title: A Dosage Range-finding Embryo-fetal Development Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] by Subcutaneous Injection in Rabbits			**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. 1069351	
Study No. [redacted]			**Location in CTD:** 4.2.3.5.2	
Dose (µg PTH[1-34]/kg/day)		**1**	**3**	**10**
Total PTH (plasma) EFD phase (SD) in pregnant females				
Day of dosing	Day 7 pc	1	1	1
	Day 19 pc	13	13	NA
t_{max}[b]	Day 7 pc	24 (0)	24 (0)	24 (0)
(h)	Day 19 pc	4.5 (2.5)	8 (2.2)	NA
C_{max}	Day 7 pc	3.56 (0.538)	13.6 (4.08)	39.5 (8.33)
(ng PTH/mL)	Day 19 pc	9.10 (4.22)	49.4 (10.3)	NA
AUC_{0-24h}	Day 7 pc	46.7 (9.75)	211 (90.4)	569 (160)
(h·ng PTH/mL)	Day 19 pc	180 (87.8)	1,070 (225)	NA
R_{Cmax} (Ratio)	Day 7 pc	NA	NA	NA
	Day 19 pc	2.61 (1.35)	3.74 (0.635)	NA
R_{AUC} (Ratio)	Day 7 pc	NA	NA	NA
	Day 19 pc	4.10 (2.49)	5.25 (1.75)	NA
Peak to trough	Day 7 pc	NA	NA	NA
	Day 19 pc	1.8 (0.35)	1.3 (0.18)	NA

a TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide

b Median

NA = not applicable; SD = standard deviation

2.6.5.7.3　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

Report Title: An Embryo-fetal Development Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] by Daily Subcutaneous Injection in Rabbits	**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. VVRD291
Study No.［9000925］	**Location in CTD:** 4.2.3.5.2
Test System	New Zealand White (Crl:KBL[NZW]) rabbit
Number of animals/group	20 animals per group
Vehicle/Formulation	Vehicle: 10 mM succinic acid, 41.0 mg/mL mannitol, 3.0 mg/mL m-cresol adjusted to pH 4.0 by 1N NaOH Formulation: TransCon PTH was dissolved in vehicle to a concentration of 0.3 mg PTH/mL
Method of Administration	SC, daily dosing
Dose [μg PTH(1-34)/kg/day]	0, 1, 3 and 6
Sample	EDTA plasma
Analyte	Total PTH, Free PTH(1-34)
Assay	LC-MS/MS
TK parameters	t_{max}, C_{max}, C_{max}/D, $AUC_{0\text{-}24h}$, $AUC_{0\text{-}24h}$/D, R_{Cmax}, R_{AUC} and Peak to trough

a　TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide

Report Title: An Embryo-fetal Development Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] by Daily Subcutaneous Injection in Rabbits		**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. VVRD291		
Study No. ［9000925］			**Location in CTD:** 4.2.3.5.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]		**1**	**3**	**6**
Total PTH (SD) in all animals				
t_{max}[b]	Day 7 pc	24 (24-24)	24 (24-24)	24 (24-24)
(h)	Day 19 pc	4 (4-24)	4 (4-24)	12 (4-12)
C_{max}	Day 7 pc	5.54 (1.80)	14.6 (2.72)	28.9 (6.75)
(ng PTH/mL)	Day 19 pc	15.5 (3.59)	37.9 (15.1)	74.9 (28.5)
C_{max}/D	Day 7 pc	5.54 (1.80)	4.88 (0.907)	4.82 (1.13)
(ng PTH/mL/(µg PTH/kg))	Day 19 pc	15.5 (3.59)	12.6 (5.02)	12.5 (4.75)
$AUC_{0\text{-}24h}$	Day 7 pc	81.7 (31.5)	213 (45.7)	412 (113)
(h·ng PTH/mL)	Day 19 pc	347 (82.6)	840 (365)	1660 (675)
$AUC_{0\text{-}24h}$/D	Day 7 pc	81.7 (31.5)	71.0 (15.2)	68.6 (18.9)
(h·ng PTH/mL/(µg PTH/kg))	Day 19 pc	347 (82.6)	280 (122)	277 (113)
R_{Cmax} (Ratio)	Day 7 pc	NA	NA	NA
	Day 19 pc	3.02 (1.06)	2.77 (1.38)	2.68 (1.19)
R_{AUC} (Ratio)	Day 7 pc	NA	NA	NA
	Day 19 pc	4.68 (1.77)	4.29 (2.31)	4.24 (2.04)
Peak to trough	Day 7 pc	NA	NA	NA
	Day 19 pc	1.18 (0.208)	1.39 (0.518)	1.34 (0.418)
Total PTH on Day 19 pc (SD) in Anti-PTH Antibody Negative animals				

Report Title: An Embryo-fetal Development Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] by Daily Subcutaneous Injection in Rabbits		**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. VVRD291	
Study No. ［9000925］		**Location in CTD:** 4.2.3.5.2	
Dose [µg PTH(1-34)/kg/day]	**1**	**3**	**6**
t_{max}[b] (h)	4 (4-24)	12 (4-24)	12 (4-12)
C_{max} (ng PTH/mL)	16.4 (2.89)	45.5 (8.34)	90.6 (7.95)
C_{max}/D (ng PTH/mL/(µg PTH/kg))	16.4 (2.89)	15.2 (2.78)	15.1 (1.32)
AUC_{0-24h} (h·ng PTH/mL)	368 (59.3)	1040 (195)	2060 (188)
AUC_{0-24h}/D (h·ng PTH/mL/(µg PTH/kg))	368 (59.3)	347 (65.0)	343 (31.3)
R_{Cmax} (Ratio)	3.14 (1.12)	3.40 (1.03)	3.46 (0.489)
R_{AUC} (Ratio)	4.91 (1.83)	5.36 (1.65)	5.64 (0.943)
Peak to trough	1.13 (0.0929)	1.10 (0.0797)	1.11 (0.0761)
Total PTH on Day 19 pc (SD) in Anti-PTH Antibody Positive animals			
t_{max}[b] (h)	12 (4-12)	4 (4-12)	4 (4-12)
C_{max} (ng PTH/mL)	10.9 (4.16)	28.6 (16.5)	57.2 (33.2)
C_{max}/D (ng PTH/mL/(µg PTH/kg))	10.9 (4.16)	9.53 (5.51)	9.53 (5.54)
AUC_{0-24h} (h·ng PTH/mL)	230 (112)	593 (379)	1210 (758)
AUC_{0-24h}/D (h·ng PTH/mL/(µg PTH/kg))	230 (112)	198 (126)	202 (126)
R_{Cmax} (Ratio)	2.43 (0.535)	1.99 (1.40)	1.80 (1.14)
R_{AUC} (Ratio)	3.51 (0.893)	2.98 (2.41)	2.66 (1.76)
Peak to trough	1.46 (0.452)	1.75 (0.604)	1.60 (0.497)

a TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide

b Median t_{max} (Min – Max)

Peak to trough = C_{max}/Concentration at 24 h postdose
R_{AUC} = Day 19 pc AUC_{0-24h}/Day 7 pc AUC_{0-24h}
R_{Cmax} = Day 19 pc C_{max}/Day 7 pc C_{max}
NA = Not Applicable; pc = post coitum; SD = standard deviation

Report Title: An Embryo-fetal Development Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] by Daily Subcutaneous Injection in Rabbits		**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. VVRD291		
Study No.［9000925］		**Location in CTD**: 4.2.3.5.2		
Dose (µg PTH[1-34]/kg/day)		**1**	**3**	**6**
Free PTH(1-34) (SD) in all animals				
t_{max}	Day 7 pc	12 (12-12)	12 (12-24)	12 (12-12)
(h)	Day 19 pc	4 (4-24)	4 (4-4)	4 (4-24)
C_{max}	Day 7 pc	9.36 (0.646)	26.3 (4.28)	50.9 (5.69)
(pg/mL)	Day 19 pc	42.3 (62.4)	144 (168)	439 (383)
C_{max}/D	Day 7 pc	9.36 (0.646)	8.77 (1.43)	8.49 (0.949)
(pg/mL/(µg PTH/kg))	Day 19 pc	42.3 (62.4)	48.2 (55.9)	73.2 (63.9)
AUC_{0-24h}	Day 7 pc	156 (8.84)	435 (64.0)	854 (81.9)
(h·pg/mL)	Day 19 pc	816 (1260)	2940 (3970)	8610 (7700)
AUC_{0-24h}/D	Day 7 pc	156 (8.84)	145 (21.3)	142 (13.7)
(h·pg/mL/(µg PTH/kg))	Day 19 pc	816 (1260)	979 (1320)	1440 (1280)
R_{Cmax} (Ratio)	Day 7 pc	NA	NA	NA
	Day 19 pc	2.50 (0.468)	5.77 (6.96)	8.75 (7.80)
R_{AUC} (Ratio)	Day 7 pc	NA	NA	NA
	Day 19pc	2.77 (0.618)	7.16 (9.99)	10.3 (9.20)
Peak to trough	Day 7 pc	NA	NA	NA

Report Title: An Embryo-fetal Development Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] by Daily Subcutaneous Injection in Rabbits		**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. VVRD291	
Study No. ［9000925］		**Location in CTD**: 4.2.3.5.2	
Dose (µg PTH[1-34]/kg/day)	**1**	**3**	**6**
Day 19 pc	1.70 (0.276)	1.67 (0.409)	1.44 (0.313)
Free PTH(1-34) on Day 19 pc (SD) in Anti-PTH Antibody Negative animals			
t_{max}[b] (h)	4 (4-4)	4 (4-4)	4 (4-24)
C_{max} (pg/mL)	22.1 (3.19)	73.6 (11.1)	174 (50.4)
C_{max}/D (pg/mL/(µg PTH/kg))	22.1 (3.19)	24.5 (3.70)	29.1 (8.41)
AUC_{0-24h} (h·pg/mL)	407 (63.2)	1340 (225)	3320 (1160)
AUC_{0-24h}/D (h·pg/mL/(µg PTH/kg))	407 (63.2)	447 (75.1)	553 (194)
R_{Cmax} (Ratio)	2.50 (0.468)	2.97 (0.681)	3.52 (1.30)
R_{AUC} (Ratio)	2.77 (0.618)	3.23 (0.729)	3.94 (1.61)
Peak to trough	1.77 (0.201)	1.71 (0.257)	1.54 (0.288)
Free PTH(1-34) on Day 19 pc (SD) in Anti-PTH Antibody Positive animals			
t_{max}[b] (h)	4 (4-24)	4 (4-4)	4 (4-24)
C_{max} (pg/mL)	157 (118)	231 (226)	737 (376)
C_{max}/D (pg/mL/(µg PTH/kg))	157 (118)	77.1 (75.4)	123 (62.7)
AUC_{0-24h} (h·pg/mL)	3130 (2350)	4890 (5430)	14600 (7580)
AUC_{0-24h}/D (h·pg/mL/(µg PTH/kg))	3130 (2350)	1630 (1810)	2430 (1260)
R_{Cmax} (Ratio)	NA	9.20 (9.51)	14.6 (7.90)
R_{AUC} (Ratio)	NA	12.0 (13.8)	17.4 (9.03)

Report Title: An Embryo-fetal Development Study of TransCon PTH (ACP-014)[a] by Daily Subcutaneous Injection in Rabbits			**Test Article:** TransCon PTH[a], Batch no. VVRD291
Study No. ［9000925］			**Location in CTD**: 4.2.3.5.2
Dose (μg PTH[1-34]/kg/day)	**1**	**3**	**6**
Peak to trough	1.32 (0.375)	1.63 (0.558)	1.34 (0.327)

a TransCon PTH is an internal developmental name for palopegteriparatide

b Median t_{max} (Min – Max)

Peak to trough = C_{max}/Concentration at 24 h postdose

R_{AUC} = Day 19 pc $AUC_{0\text{-}24h}$/Day 7 pc $AUC_{0\text{-}24h}$

R_{Cmax} = Day 19 pc C_{max}/Day 7 pc C_{max}

NA = Not Applicable; pc = post coitum; SD = standard deviation

2.6.5.7.4　　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

［2.6.7.14 項］に記載。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当する試験は実施していない。

2.6.5.9 薬物動態試験: in vivo における代謝

Test System	Study Number	Sex	**Total PTH** [nM]	**PTH(1-33) of Total PTH** [%] (min – max)	**PTH(1-34) of Total PTH** [%] (min - max)	**PTH(1-33) + PTH(1-34) of Total PTH** [%] (min – max)
Rat	[redacted] (group 6) [a]	6 males	22.6 (16.8 – 25.7)	19.0 (13.3 – 22.7)	76.9 (71.7 – 80.6)	95.9 (89.9 – 103.3)
		5 females	36.5 (34.0 – 42.4)	22.3 (20.5 – 24.6)	78.1 (76.3 – 80.1)	100.4 (96.8 – 104.7)

a Determination in steady-state concentration after 28th injection of 30.0 µg PTH(1-34)/kg per day on Day 29

2.6.5.10　薬物動態試験: in vitro における代謝

表は記載しない。［2.6.4.5 項］を参照。

2.6.5.11　薬物動態試験: 推定代謝経路

該当する試験は実施していない。

2.6.5.12　薬物動態試験: 薬物代謝酵素の誘導/阻害

該当する試験は実施していない。

2.6.5.13　薬物動態試験: 累積排泄

該当する試験は実施していない。［2.6.4.6 項］で説明する。

2.6.5.14　薬物動態試験: 胆汁中排泄

該当する試験は実施していない。

2.6.5.15　薬物動態試験: 薬物相互作用

該当する試験は実施していない。［2.6.4.7 項］で説明する。

2.6.5.16　薬物動態試験: その他

該当する試験は実施していない。