2.6.4　薬物動態試験の概要文の目次

2.6.4.1　まとめ..... 3
2.6.4.2　分析法..... 5
2.6.4.2.1　生体試料中薬物濃度分析法..... 5
2.6.4.2.2　放射化学的分析法..... 6
2.6.4.3　吸収..... 8
2.6.4.3.1　物理化学的性質..... 8
2.6.4.3.2　膜透過性..... 8
2.6.4.3.3　単回投与薬物動態試験..... 8
2.6.4.3.3.1　マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおけるラロトレクチニブの基本的な薬物動態特性..... 8
2.6.4.3.3.2　雌雄ラットに単回投与したときの用量比例性..... 9
2.6.4.3.3.3　ラットにおける製剤処方のブリッジング試験（Labrafac vs コーン油）..... 10
2.6.4.3.3.4　ラットにおける製剤処方のブリッジング試験（コーン油懸濁液 vs ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン溶液）..... 10
2.6.4.3.3.5　ラットにおける消化管吸収部位..... 11
2.6.4.3.3.6　ウサギに経口投与したときの薬物動態..... 12
2.6.4.3.3.7　イヌにおける薬物動態に及ぼす胃内 pH 及び食餌の影響..... 12
2.6.4.3.3.8　イヌにおける製剤処方の比較（臨床製剤であるカプセル vs ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン溶液）..... 13
2.6.4.3.3.9　サルに単回投与したときのラロトレクチニブの臨床製剤処方と毒性試験で用いた製剤処方の薬物動態比較..... 15
2.6.4.3.3.10　サルにおけるラロトレクチニブの薬物動態に及ぼす食餌の影響..... 16
2.6.4.3.3.11　サルにおける製剤処方のブリッジング試験（Labrafac vs コーン油懸濁液）..... 16
2.6.4.3.4　反復投与薬物動態試験..... 17
2.6.4.3.4.1　マウスにおける反復投与薬物動態..... 17
2.6.4.3.4.2　ラットにおける反復投与薬物動態..... 18
2.6.4.3.4.3　幼若ラットにおける反復投与薬物動態..... 19
2.6.4.3.4.4　妊娠ラットにおける反復投与薬物動態..... 20
2.6.4.3.4.5　ウサギにおける反復投与薬物動態..... 21
2.6.4.3.4.6　サルにおける反復投与薬物動態..... 22
2.6.4.4　分布..... 24

2.6.4.4.1　臓器・組織分布 24
2.6.4.4.1.1　マウスにおける脳及び肝臓への移行性 24
2.6.4.4.1.2　ラットにおける脳への移行性 24
2.6.4.4.1.3　ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィー試験 25
2.6.4.4.1.4　ラットにおける胎児血漿への移行性 28
2.6.4.4.1.5　ウサギにおける胎児血漿への移行性 28
2.6.4.4.1.6　サルにおける唾液への移行性 29
2.6.4.4.2　血漿タンパク結合 30
2.6.4.4.3　血球への移行 31
2.6.4.5　代謝 32
2.6.4.5.1　代謝速度 32
2.6.4.5.2　ラロトレクチニブの代謝物 32
2.6.4.5.3　代謝物及び安全性試験–非標識体を用いた混合マトリックス試験 34
2.6.4.5.4　代謝物の安全性評価–[^{14}C]ラロトレクチニブを用いたヒト試験 35
2.6.4.6　排泄 37
2.6.4.6.1　ラットにおける胆汁中排泄 37
2.6.4.6.2　イヌにおける尿中排泄 37
2.6.4.6.3　サルにおける尿、胆汁及び糞中排泄 37
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 39
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 40
2.6.4.9　考察及び結論 41
2.6.4.10　図表 42
引用文献一覧 43

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

ラロトレクチニブ（LOXO-101 又は ARRY-470 とも呼称）の薬物動態（PK）及び代謝は、トキシコキネティクス（TK）試験を含む一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で検討した。これらの試験では、高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いてラロトレクチニブを定量し、放射性標識ラロトレクチニブを用いた試験では液体シンチレーション法及び定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）を用いて測定した。PK 試験では、ラロトレクチニブは硫酸塩又は遊離塩基の形で用いた。ラロトレクチニブの用量及び濃度は、活性成分（ラロトレクチニブ遊離塩基）として表示し、薬剤ロットごとの活性成分純度、塩含量及び残留水分量を考慮した。

単回投与 PK 試験は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルで実施した。また、反復投与したときのラロトレクチニブの PK データは、マウス、ラット、ウサギ及びサルで得られた。成熟、幼若及び妊娠ラット、成熟及び妊娠ウサギ並びにサルにおけるラロトレクチニブの反復投与時の PK データは、主にこれらの動物種を用いた毒性試験及び TK 試験により得られた。

ラロトレクチニブの物理化学的性質は、分子量：428（遊離塩基として）、pH7.4 における LogD：1.71、pKa：2.36 であった。ルイス肺癌ブタ腎尿細管上皮細胞株（LLC-PK1）を用いた単層細胞膜透過性（受動拡散）試験において、ラロトレクチニブは中等度～高い膜透過性を示した。

基本的な PK 試験の結果、マウス、ラット、イヌ及びサルにおける経口バイオアベイラビリティは約 30%～150%であった。ラロトレクチニブをマウス、ラット、イヌ及びサルに反復経口投与したときの PK は、全般的に単回投与したときの PK と一致した。溶解性、膜透過性及び動物における PK データは、ラロトレクチニブをヒトに経口投与したとき良好に吸収されることを示唆している。

ラロトレクチニブはマウス、ラット、イヌ及びサルの組織に広範囲に分布し、分布容積は約 0.7～2L/kg の範囲であった。非臨床におけるデータは、ラロトレクチニブの脳への分布が限定的であることを示している。

ラロトレクチニブはマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム画分及び肝細胞により代謝された。ヒト肝ミクロソームにおいてラロトレクチニブの代謝に関与するチトクローム P450（CYP）分子種は主に CYP3A4 であった。ヒト臨床試験及びヒト試料を用いた試験における代謝の詳細は 2.7.2 に記載されている。

放射性標識ラロトレクチニブをサルに単回経口投与したときの全血及び血漿中の総放射能濃度が同様であったことから、ラロトレクチニブ及びその代謝物は赤血球及び血漿間で自由に分配することが示された。ラロトレクチニブは血漿タンパクに中等度に結合した。マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの各動物種の血漿タンパクとの可逆的な結合率の平均値（ラロトレクチニブ濃度 10μM）は、それぞれ 56%（マウス）、64%（ラット）、55%（ウサギ）、61%（イヌ）、66%（サル）及び 68%（ヒト）であった。タンパク結合の程度は、0.1～10μM の範囲でラロトレクチニブ濃度に依存しなかった。

ヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞で生成した代謝物は、ラット、ウサギ（肝細胞でのみ検討）及びサルのこれら肝組織画分においても生じた。ヒトにおける血漿中主要代謝物の一つである M14（ヒドロキシピロリジン-尿素部分が脱離後に生成した O-グルクロン酸抱合体）は、ラロト

レクチニブの非臨床安全性試験で用いた動物種であるラット及びサルの血漿中でも認められた。このとき、雄ラット〔150mg/kg 1 日 2 回（BID）〕、雌ラット（150mg/kg BID）及びサル〔200mg/kg 1 日 1 回（QD）〕における M14 の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は、がん患者にラロトレクチニブを 100mg BID 投与したときの AUC に比べて、それぞれ 2、1 及び 20 倍高かった。これらの全身曝露量のマージンに基づき、代謝物 M14 はラット及びサルを用いた非臨床毒性試験において適切に評価されていると考えられた。

代謝に加えて、ラロトレクチニブ及びその代謝物は、腎排泄及び胆汁中排泄経路を介して消失した。胆管カニューレを施したラットに静脈内投与したとき、投与量の約 6%が未変化体として胆汁中に排泄された。また、イヌに静脈内投与したとき、投与量の約 71%が未変化体として尿中に排泄された。放射性標識ラロトレクチニブを経口投与したサルでは、投与放射能の 27%が主に未変化体として尿中に、47%が主に代謝物として胆汁中に排泄された。ラット、イヌ及びサルにおけるこれらの排泄試験データから、ヒトにおけるラロトレクチニブの消失に腎排泄及び胆汁中排泄経路が寄与することが示唆され、更にヒトにおける腎排泄を介した消失は幾つかの臨床試験で確認された（2.7.2）。ヒトにおけるラロトレクチニブの代謝、薬物代謝酵素の阻害又は誘導の可能性、薬物トランスポーターとの相互作用、及び臨床薬理に関するその他の知見については 2.7.2 に記載されている。

2.6.4.2 分析法

高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法及び放射化学的分析法を用いて、動物の血液、血漿、選定された組織、尿、胆汁及び糞を含む種々のマトリックス中におけるラロトレクチニブ及びその代謝物を定量した。

2.6.4.2.1 生体試料中薬物濃度分析法

参照項目： 4.2.2.1.1 LOXO-101-DMPK-001/R-12279
4.2.2.1.2 LOXO-101-DMPK-045/R-12342
4.2.2.1.3 LOXO-101-DMPK-050/R-12344
4.2.2.1.4 LOXO-101-DMPK-002/R-12339
4.2.2.1.5 LOXO-101-DMPK-046/R-12343

GLP 適用毒性試験において、ラット（4.2.2.1.1 R-12279 及び 4.2.2.1.2 R-12342）、ウサギ（4.2.2.1.3 R-12344）及びサル（4.2.2.1.4 R-12339 及び 4.2.2.1.5 R-12343）の血漿中ラロトレクチニブ濃度の測定に用いた LC-MS/MS 法は、生体試料分析法に関する米国食品医薬品局（FDA）ガイダンスに従ってバリデートした。血漿試料は、重水素標識体[^{2}H]ラロトレクチニブを内部標準として加えた後アセトニトリルで抽出した。バリデートされた 5 つの分析法は、すべて重み付け $1/x^2$ の直線検量線を用い、1～1000ng/mL の定量範囲であった。1000ng/mL を超える濃度の血漿試料は、あらかじめ同種の無処置動物の血漿で希釈して分析した。この希釈操作についても、5 つの分析法それぞれについてバリデートした。すべての分析法において、ラロトレクチニブを 3、50（又は 80）及び 800ng/mL の濃度で含有する品質管理（QC）試料を生体試料分析ごとに含め、個々の分析法による毎回の測定データについて許容性評価を行った。更なる分析法の詳細及び主要性能データを表 2.6.4.2- 1 に示す。

表 2.6.4.2- 1 ラロトレクチニブの GLP 適用毒性試験で用いた分析法の主な特徴及び性能

Study Number	4.2.2.1.1 LOXO-101-DMPK-001/ R-12279	4.2.2.1.4 LOXO-101-DMPK-002/ R-12339	4.2.2.1.2 LOXO-101-DMPK-045/ R-12342		4.2.2.1.3 LOXO-101-DMPK-050/ R-12344	4.2.2.1,.5 LOXO-101-DMPK-046/ R-12343
Species Plasma	Rat	Monkey	Rat	Rat (Juv)	Rabbit	Monkey
Key Studies Supported	28-Day GLP		13-Week GLP Toxicity Studies, EFD and Juvenile Toxicity		EFD	13-Week GLP
Internal standard	[$^{2}H_4$]-Larotrectinib		[$^{2}H_5$]-Larotrectinib			
Calibration Curve Concentrations	1, 2, 10, 50, 200, 500, 900 and 1000 ng/mL		1, 5, 10, 60, 100, 250, 500 and 1000 ng/mL			
Intra-Batch Accuracy (% Bias)	-2.6% to 7.2%	-1.8% to 1.6%	-8.4% to 0.0%	-12.2% to 6.0%	-9.9% to 0.2%	-9.1% to 0.8%
Inter-Batch Accuracy (% Bias)	-0.1% to 4.1%	NT	-10.1% to 2.3%	NT	-4.0% to 0.4%	-11.5% to -1.8%
Intra-Batch Precision (% CV)	0.8% to 7.1%	1.7% to 12.0%	3.7% to 7.0%	5.2% to 14.5%	1.1% to 5.9%	4.1% to 7.0%
Inter-Batch Precision (% CV)	1.5% to 6.8%	NT	5.5% to 8.3%	NT	2.1% to 8.3%	5.0% to 9.3%
Dilution integrity (ng/mL)	100-fold (16000)	50-fold (16000)	51-fold (20000)	NT	51-fold (20000)	51-fold (20000)
Benchtop stability	23 h	20.5 h	72 h	NT	6 h	72 h
Freeze-thaw cycles	6 at -70°C	5 at -70°C	4 at -70°C	NT	4 at -70°C	4 at -70°C
LTS (-20°C)	129 days	46 days	NT	NT	NT	55 days
LTS (-70°C)	129 days	46 days	123 days	NT	61 days	126 days
Reinjection stability	135 h at 4°C	135 h at 4°C	52.2 h at 10°C	NT	38.5 h at 10°C	35.6 h at 10°C
Whole blood stability	NT	NT	2 h at RT	NT	2 h at RT	2 h at RT

Juv: juvenile; LTS = long term stability; RT = room temperature; EFD = embryo-fetal development; NT = not tested

また、研究目的での分析に用いた LC-MS/MS 法は、概して定量下限が 1～10ng/mL であり、血漿中に内部標準の添加と共に、酸性化アセトニトリルを加えて除タンパク操作を行った。

2.6.4.2.2 放射化学的分析法

2 種類の放射性標識ラロトレクチニブを合成した。[^{3}H]ラロトレクチニブは、2,5-ジフルオロフェニル基に 1 個の ^{3}H 原子を導入することにより、また[^{14}C]ラロトレクチニブはピリミジン核に 1 個の ^{14}C 原子を導入することにより調製した。これらの標識位置（図 2.6.4.2- 1 及び図 2.6.4.2- 2）はいずれも代謝的に安定と考えられた。[^{3}H]ラロトレクチニブ（放射化学的純度：＞98%、比放射能：2.56mCi/mg）はサルにおけるラロトレクチニブの代謝及び排泄試験に、[^{14}C]ラロトレクチニブ（放射化学的純度：99.2%、比放射能：129μCi/mg）はラットにおける QWBA 試験に、適宜非標識体で希釈後使用した。

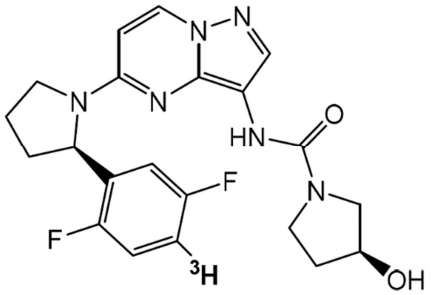


図 2.6.4.2- 1　[^{3}H]ラロトレクチニブの構造及び標識位置

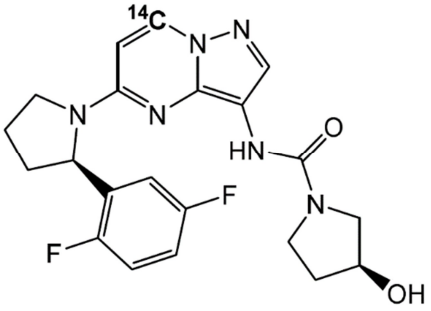


図 2.6.4.2- 2　[^{14}C]ラロトレクチニブの構造及び標識位置

[^{3}H]ラロトレクチニブを投与したサルの試験では、血漿、胆汁、尿、ケージ洗液及びケージ拭取り抽出液等の液体試料中の放射能は、液体シンチレーション法により測定した。糞ホモジネートあるいは屍体の溶解処理物等の固形物質を含む試料はサンプルオキシダイザー装置を用いて燃焼し、発生した $^{3}H_2O$ を捕集して液体シンチレーション法により測定した。

また、[^{14}C]ラロトレクチニブを投与したラットの組織分布試験では、屍体をヘキサン／ドライアイス浴中で凍結させカルボキシメチルセルロースのブロックに包埋した後、QWBA 用切片をクライオミクロトームで作製した。これを、画像解析ソフトウェアのキャリブレーション用の放射能添加血液標準と共にイメージングプレート（phosphor-imaging screen）に露光させた。放射能の組織内濃度を標準試料から補間し ng-equivalents/g of tissue（ng-eq/g）として表した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 物理化学的性質

参照項目： 4.2.2.2.1 LOXO-101-DMPK-004/R-12584
4.2.2.2.2 LOXO-101-DMPK-003/R-12583

ラロトレクチニブの主要な物理化学的性質は、分子量：428（遊離塩基として）、pH7.4 における LogD：1.71（4.2.2.2.1 LOXO-101-DMPK-004/R-12584）、pKa：2.36 であった（4.2.2.2.2 LOXO-101-DMPK-003/R-12583）。生物薬剤学的分類システム（BCS）に関する溶解度データは 2.7.1.1 に記載されている。

2.6.4.3.2 膜透過性

参照項目：4.2.2.2.3 LOXO-101-DMPK-005/R-12291

LLC-PK1 を用いた単層細胞膜透過性（受動拡散）試験において、ラロトレクチニブの「頂端膜側から基底膜側方向」及び「基底膜側から頂端膜側方向」への膜透過係数はいずれも約 5×10^{-6}cm/sec であり、排出比（efflux ratio）は 1 付近であった（4.2.2.2.3 LOXO-101-DMPK-005/R-12291）。このデータはラロトレクチニブが中等度～高い膜透過性を有することを示す。また、MDR1 遺伝子を導入した LLC-PK1 細胞を用いた同様の試験で、「頂端膜側から基底膜側方向」への膜透過係数は約 1×10^{-6}cm/sec、「基底膜側から頂端膜側方向」への膜透過係数は約 20×10^{-6}cm/sec であり、efflux ratio は基質濃度（0.1～100μM の範囲）によらず約 20 であった。P 糖タンパク（P-gp）の阻害薬であるベラパミルを試験系に加えたとき、同じ基質濃度範囲で efflux ratio は約 4 に減少した（4.2.2.2.3 LOXO-101-DMPK-005/R-12291）。これらのデータはラロトレクチニブが P-gp の基質であることを示す。

まとめると、上記の物理化学的及び膜透過性の特性は、ヒトにおいてラロトレクチニブは中等度～高い経口吸収性を示す可能性を示唆している。

2.6.4.3.3 単回投与薬物動態試験

2.6.4.3.3.1 マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおけるラロトレクチニブの基本的な薬物動態特性

参照項目： 4.2.2.2.4 LOXO-101-DMPK-015/R-12300
4.2.2.2.5 LOXO-101-DMPK-016/R-12301
4.2.2.2.9 LOXO-101-DMPK-049/R-12335
4.2.2.2.10 LOXO-101-DMPK-017/R-12305
4.2.2.2.13 LOXO-101-DMPK-018/R-12306

ラロトレクチニブをマウス（4.2.2.2.4 LOXO-101-DMPK-015/R-12300）、ラット（4.2.2.2.5 LOXO-101-DMPK-016/R-12301）、ウサギ（経口投与のみ、4.2.2.2.9 LOXO-101-DMPK-049/R-12335）、イヌ（4.2.2.2.10 LOXO-101-DMPK-017/R-12305）及びサル（4.2.2.2.13 LOXO-101-DMPK-018/R-12306）に静脈内及び経口投与した。基本的な PK パラメータを算出し、それらのう

ちウサギを除く動物種について表 2.6.4.3- 1 に示す。なお、ウサギ（経口投与のデータのみ）の値は、表 2.6.4.3- 6 に示す。

表 2.6.4.3- 1 マウス、ラット、イヌ及びサルにおけるラロトレクチニブの薬物動態パラメータ

Species	Sex	Route / Formulation	Dose (mg/kg)	Clearance (mL/min/kg)	Vss (L/kg)	Oral Bioavailability (%)
Mouse	Male	IV/Solution[a]	3	51.4	1.91	-
Mouse	Male	PO/Labrafac	10	-	-	52.8
Mouse	Male	PO/Labrafac	100	-	-	44.4
Rat	Male	IV/Solution[a]	1	35.9	0.939	-
Rat	Male	PO/Solutol	10	-	-	33.3
Dog	Male	IV/Solution[a]	3	4.87	0.692	-
Dog	Male	PO/Labrafac	30	-	-	65.9
Monkey	Male	IV/Solution[a]	1	30.6	1.48	-
Monkey	Male	PO/Solutol	10	-	-	149

Mean (n=3) except mice: composite sampling (n=3/time point)

Labrafac: Labrafac™ Lipophile WL1349

a: 40% polyethylene glycol (PEG) 400/20% ethanol/40% saline

検討したすべての動物種で、ラロトレクチニブは良好な経口吸収性及びバイオアベイラビリティを示した。

まとめると、物理化学的性質、*in vitro* での膜透過性データ及び *in vivo* での 5 種の動物種における PK データは、すべての動物種におけるラロトレクチニブの良好な経口吸収性を示唆している。

2.6.4.3.3.2 雌雄ラットに単回投与したときの用量比例性

参照項目：4.2.3.1.1 LOXO-101-TOX-001/R-12399

毒性試験において、雌雄 Sprague Dawley ラットにラロトレクチニブを 100、300 及び 600mg/kg の用量で単回経口投与し、PK パラメータを算出した（4.2.3.1.1 LOXO-101-TOX-001/R-12399）。検討した用量範囲において、曝露量は用量増加と共に増加したが、最高血漿中濃度（C_{max}）の増加割合は用量比例性をやや下回った。雄に比べて雌の曝露量が高かった（表 2.6.4.3- 2）。

表 2.6.4.3- 2 雌雄ラットにラロトレクチニブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

Dose	Sex	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*h/mL)
100 mg/kg	Male	7440	32900
	Female	10700	72900
300 mg/kg	Male	15100	97800
	Female	21500	207000
600 mg/kg	Male	17600	264000
	Female	33700	571000

Data were calculated using mean composite profiles (n=3/time point).

2.6.4.3.3.3 ラットにおける製剤処方のブリッジング試験（Labrafac vs コーン油）

参照項目：4.2.2.2.6 LOXO-101-DMPK-029/R-12321

初期の用量設定試験及び GLP 適用 28 日間毒性試験では、ラロトレクチニブを Labrafac Lipophile WL 1349（Labrafac と略）懸濁液として投与した。その後の開発過程において、ラロトレクチニブの長期毒性試験に用いる投与媒体としてコーン油の適切性がより十分に確立されたと判断された。そこで、コーン油を用いた場合にも同様の曝露量が得られることを確認するために、これら 2 種類の製剤処方を 2 用量（計画された毒性試験での用量範囲を囲む用量レベル）で投与したときのラロトレクチニブの PK を比較する試験を実施した。

雄 Sprague Dawley ラットに Labrafac 又はコーン油を用いて製剤化したラロトレクチニブを 15 又は 150mg/kg の用量で単回強制経口投与した（4.2.2.2.6 LOXO-101-DMPK-029/R-12321）。各群 4～5 例ずつの動物を割り付けた。その結果、検討したいずれの用量においても両製剤処方間で PK は同様であり（表 2.6.4.3- 3）、PK の観点からラットを用いたラロトレクチニブの毒性試験用の媒体としてコーン油が適切であることが確認された。

表 2.6.4.3- 3 ラットにラロトレクチニブ製剤（Labrafac 又はコーン油懸濁液）を単回強制経口投与したときの薬物動態パラメータ

Dose Level	15 mg/kg		150 mg/kg	
Formulation	Labrafac	Corn Oil	Labrafac	Corn Oil
C_{max} (ng/mL)	753 ± 206	820 ± 238	9730 ± 7950	14800 ± 4230
T_{max} (h)[a]	1.00 (1.00 – 2.00)	1.00 (1.00 – 1.00)	13.0 (2.00 – 24.0)	2.00 (1.00 – 2.00)
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	2640 ± 602	2430 ± 713	42000 ± 24800	48700 ± 14100
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	2790 ± 556	2520 ± 729	78000 ± 26900	54200 ± 14900
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	2720 ± 527	2430 ± 713	134000 ± 85100	59200 ± 15800

Mean ± SD (n=4~5)

a: For T_{max} median (range) is presented

Source: 4.2.2.2.6 LOXO-101-DMPK-029/R-12321

2.6.4.3.3.4 ラットにおける製剤処方のブリッジング試験（コーン油懸濁液 vs ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン溶液）

参照項目：4.2.2.2.7 LOXO-101-DMPK-043/R-12331

ラットにおける QWBA 試験での投与媒体として、放射性標識ラロトレクチニブと非標識体の均一な混合と組織への送達を確実なものとするため、ラロトレクチニブ水溶液の使用が計画された。そこで、QWBA 試験（2.6.4.4.1.3 で後述）の実施に先立って製剤処方のブリッジング試験を実施した。すなわち、ラットにラロトレクチニブ懸濁液製剤及び QWBA 試験で使用を計画している溶液製剤を投与したときのラロトレクチニブの PK を比較すると共に、ラロトレクチニブの PK における溶液製剤中ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HPβCD）濃度依存性について評価した（4.2.2.2.7 LOXO-101-DMPK-043/R-12331）。

雄 Sprague Dawley ラットにラロトレクチニブをコーン油懸濁液製剤又は 0.73%、7.3%及び 15%HPβCD 含有水溶液製剤として 1 又は 10mg/kg の用量で単回経口投与した。

その結果、両製剤処方（懸濁液及び溶液）間でラロトレクチニブの PK は同様であり、溶液中 HPβCD 濃度に依存しなかった（表 2.6.4.3- 4）。したがって、ラットにおけるラロトレクチニブの QWBA 試験で HPβCD 溶液を用いることは適切であることが確認された。

表 2.6.4.3- 4 ラットにラロトレクチニブ製剤（コーン油懸濁液又はヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン溶液）を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

Formulation	**Corn Oil Suspension**		**HPβCD Solution**		
Dose (mg/kg)	**1**	**10**	**1**	**10**	**1**
Larotrectinib Concentration (mg/mL)	**1**	**10**	**1**	**10**	**1**
HPβCD Concentration	**-**	**-**	**0.73%**	**7.3%**	**15%**
C_{max} (ng/mL)	24.6 ± 11.1	275 ± 98.8	24.7 ± 5.99	515 ± 134	31.8 ± 12.6
T_{max} (h)[a]	1.00 (0.250 – 8.00)	1.00 (0.250 – 2.00)	0.500 (0.500 – 1.00)	0.500 (0.500 – 0.500)	0.500 (0.500 – 1.00)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	88.7 ± 29.5	1230 ± 382	77.7 ± 30.9	1210 ± 446	73.0 ± 8.26

Mean ± SD (n=5)

a: For T_{max} median (range) is presented

Source: 4.2.2.2.7 LOXO-101-DMPK-043/R-12331

2.6.4.3.3.5 ラットにおける消化管吸収部位

参照項目：4.2.2.2.8 LOXO-101-DMPK-037/R-12327

本試験では、雄 Sprague Dawley ラットにラロトレクチニブを強制経口投与又は十二指腸、空腸、回腸又は大腸に消化管カニューレを介して投与したときのラロトレクチニブの PK を評価した。製剤処方は Labrafac 懸濁液を用いた（4.2.2.2.8 LOXO-101-DMPK-037/R-12327）。

ラロトレクチニブを 15mg/kg の用量で直接ラットの消化管内に投与したとき、空腸内投与による C_{max} は経口投与したときの 2.7 倍高かった。十二指腸、回腸又は大腸内投与による C_{max} は、経口投与時と有意な差はなかった。十二指腸、空腸、回腸又は大腸にラロトレクチニブを投与したときの AUC(0-t)は経口投与時と有意な差はなかった（表 2.6.4.3- 5）。これらの結果は、ラットにおいてラロトレクチニブがすべての消化管部位から吸収されることを示している。

表 2.6.4.3- 5 ラットにラロトレクチニブを 15mg/kg の用量で単回強制経口投与又は十二指腸、空腸、回腸又は大腸に消化管カニューレを介して投与したときの薬物動態パラメータ

Route of Administration:	Oral	Duodenal	Jejunal	Ileal	Colonic
C_{max} (ng/mL)	1380 ± 1630	2750 ± 691	3660 ± 1350	228 ± 126	708 ± 664
T_{max} (h)[a]	0.750 (0.250 – 2.00)	0.250 (0.250 – 0.250)	0.250 (0.250 – 0.250)	1.00 (0.250 – 1.00)	1.00 (0.250 – 1.00)
AUC_{0-t} (ng*h/mL)	2760 ± 521	3020 ± 437	4920 ± 3220	1170 ± 672	1410 ± 944

Mean ± SD (n=4)

a: For T_{max} median (range) is presented

Source: 4.2.2.2.8 LOXO-101-DMPK-037/R-12327

2.6.4.3.3.6 ウサギに経口投与したときの薬物動態

参照項目：4.2.2.2.9 LOXO-101-DMPK-049/R-12335

ウサギにおける胚・胎児発生（EFD）に関する毒性試験の計画を進めるために、EFD 試験で使用予定の系統を用いて、ラロトレクチニブを 2 用量で経口投与したときの PK を検討した。雌 New Zealand White ウサギにコーン油懸濁液として製剤化したラロトレクチニブを 10 又は 30mg/kg の用量で単回経口投与した（4.2.2.2.9 LOXO-101-DMPK-049/R-12335）。

ラロトレクチニブを経口投与したときの血漿中濃度はすべての動物で投与後 24 時間にわたって定量され、最高濃度到達時間（T_{max}）は 0.5～4 時間の範囲であった。30mg/kg を投与したときの曝露量（C_{max} 及び AUC）は、10mg/kg を投与したときと比べてそれぞれ 3 及び 4 倍大きかった（表 2.6.4.3- 6）。これらのデータは、PK の観点からウサギがラロトレクチニブの EFD 試験に適していることを示している。

表 2.6.4.3- 6 ウサギにラロトレクチニブを 10 又は 30mg/kg の用量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)	10	30
C_{max} (ng/mL)	351 ± 380	944 ± 321
T_{max} (h)[a]	0.750 (0.500 – 4.00)	1.00 (1.00 – 4.00)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	1010 ± 545	3900 ± 752

Mean ± SD (n=4)

a: For T_{max} median (range) is presented

Source: 4.2.2.2.9 LOXO-101-DMPK-049/R-12335

2.6.4.3.3.7 イヌにおける薬物動態に及ぼす胃内 pH 及び食餌の影響

参照項目：4.2.2.2.11 LOXO-101-DMPK-026/R-12317

雄ビーグル犬にヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）カプセル（試作品）として賦形剤を使わずに製剤化したラロトレクチニブを 10mg/kg の用量で経口投与した。この製剤は初期臨

床試験で使用予定の臨床製剤の試作品であった。経口投与に先立ち、第 1 群のイヌには胃内 pH を低下させるためにペンタガストリンの前投与を、第 2 群のイヌには胃内 pH を上昇させるためにファモチジンの前投与を、また第 3 群のイヌには高脂肪食（ベーコン、卵等から成る）と共にファモチジンの前投与を行った。第 4 群のイヌには、絶対的バイオアベイラビリティを算出するため、ラロトレクチニブ（20%PEG400/10%エタノール/70%水溶液として製剤化）を静脈内投与した（4.2.2.2.11 LOXO-101-DMPK-026/R-12317）。その結果、ラロトレクチニブの平均 PK パラメータは、概して検討したすべての消化管条件を通じて同様であった（表 2.6.4.3- 7）。食後条件下では、C_{max} がやや低下し T_{max} は遅延した。

表 2.6.4.3- 7 イヌにラロトレクチニブの経口カプセル製剤を投与したときの薬物動態パラメータ（ペンタガストリン又はファモチジンを前投与及び食餌の影響）

Pre-treatment	Pentagastrin		Famotidine		Famotidine		None	
Food State	Fasted		Fasted		High-Fat Meal		Fasted	
Number of Dogs	4		4		3		3	
Dose (mg/kg)	10		10		10		3	
Route	PO Capsule		PO Capsule		PO Capsule		IV	
PK Parameter	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
C_{max} (ng/mL)	12900	3260	8290	2410	4780	780	-	-
T_{max} (h)[a]	1.00 (1.00 – 1.00)		1.00 (0.25 – 1.00)		2.00 (1.00 – 4.00)		-	
AUC_{0-t} (ng*h/mL)	40800	5110	34500	10500	27900	8470	13200	781
AUC_{0-inf} (ng*h/mL)	40900	5140	34800	10400	28300	8690	13300	806
Oral Bioavailability (%)	92.2	11.6	78.4	23.4	63.7	19.6	-	-

SD: standard deviation

a: For T_{max} median (range) is presented

Source: 4.2.2.2.11 LOXO-101-DMPK-026/R-12317

これらのデータは、臨床において使用予定のカプセル製剤試作品を用い、食事及び制酸剤の影響なしにラロトレクチニブを投与できることを示唆している。ラロトレクチニブの溶解性は pH 依存的ではあるが、臨床計画用量（100mg）では通常の消化管体積（250mL）で pH によらず完全に溶解する。ラロトレクチニブの PK に食事の影響がないことは、引き続いて臨床試験において確認された（2.7.1 及び 2.7.2）。

2.6.4.3.3.8 イヌにおける製剤処方の比較（臨床製剤であるカプセル vs ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン溶液）

参照項目：4.2.2.2.12 LOXO-101-DMPK-036/R-12326

カプセル製剤を飲み込むことができない小児患者を治療するニーズがあったため、ラロトレクチニブの開発初期において溶液製剤が必要となった。そこで、溶液の製剤処方を開発し、イヌにおける PK 試験で検討した（4.2.2.2.12 LOXO-101-DMPK-036/R-12326）。本試験で検討した溶液製剤は、臨床用ラロトレクチニブ溶液製剤の試作品（pH3.5 に調整した 20mg/mL ラロトレクチニブ、17%HPβCD、[redacted]、クエン酸ナトリウムを含有する溶液）であった。

薬物投与歴のある雄ビーグル犬にカプセル又は溶液として製剤化したラロトレクチニブを 100mg の用量で単回経口投与した。6 例のイヌを試験群に割り付け、投与間で休薬期間を設けた 2 期クロスオーバー試験デザインで、すべての動物に両製剤を投与した。

臨床用カプセル製剤（Lot DP-ARR14-108-A）又は溶液製剤としてラロトレクチニブを 100mg の用量で雄ビーグル犬に経口投与したとき、ラロトレクチニブの曝露量はほぼ等しかった。また、両製剤について算出された経口投与時の PK パラメータに明らかな差はなかった（表 2.6.4.3- 8 及び図 2.6.4.3- 1）。ラロトレクチニブをカプセル製剤又は溶液製剤として投与したときの PK の類似性は、引き続いて臨床試験において確認された（2.7.2）。

表 2.6.4.3- 8　イヌにラロトレクチニブのカプセル又は溶液製剤を 100mg の用量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

Formulation	Capsule (Lot DP-ARR14-108-A)	Solution
C_{max} (ng/mL)	6370 ± 1120	6370 ± 1700
T_{max} (h)[a]	1.00 (0.500 – 2.00)	1.00 (1.00 – 2.00)
AUC_{0-t} (ng*h/mL)	31000 ± 8290	29100 ± 8030
	Ratio Solution: Capsule	
C_{max}	1.00 ± 0.18	
AUC_{0-t}	0.967 ± 0.262	

Mean ± SD (n=6)

a: For T_{max} median (range) is presented

Source: 4.2.2.2.12　LOXO-101-DMPK-036/R-12326

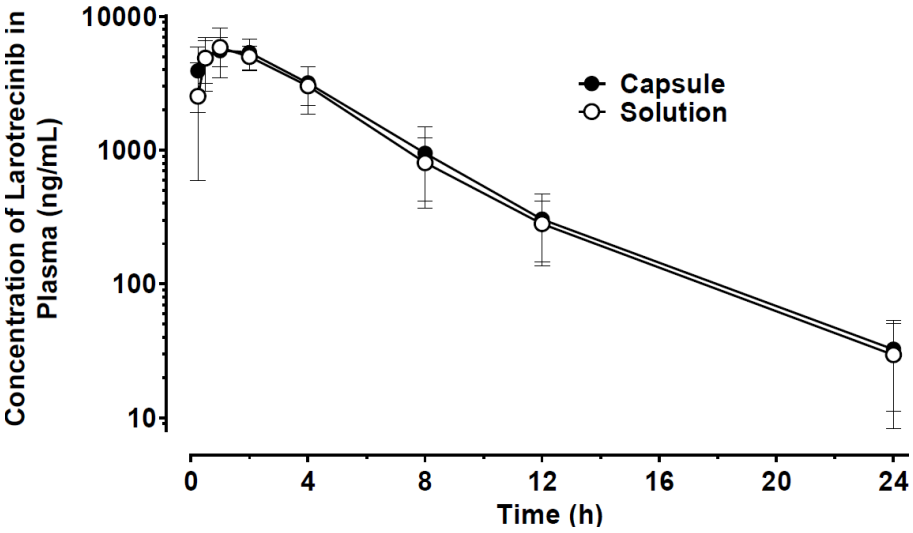


図 2.6.4.3- 1　イヌにラロトレクチニブのカプセル又は溶液製剤を 100mg の用量で単回経口投与したときの血漿中濃度（Mean±SD、n=6）

2.6.4.3.3.9　サルに単回投与したときのラロトレクチニブの臨床製剤処方と毒性試験で用いた製剤処方の薬物動態比較

参照項目：4.2.2.2.13 LOXO-101-DMPK-018/R-12306

雄カニクイザルに、100%Labrafac を用いて懸濁液として製剤化（初期のラロトレクチニブの毒性試験で用いた製剤処方）、又は賦形剤を使わずに製剤化した粉末カプセル（PIC と略、ラロトレクチニブの臨床試験で用いた製剤処方）としてラロトレクチニブを 30mg/kg の用量で経口投与した。この製剤は初期臨床試験で使用予定の臨床製剤の試作品であった。この PIC 製剤は 1 カプセル中にラロトレクチニブを 100mg 含有している（4.2.2.2.13 LOXO-101-DMPK-018/R-12306）。

本試験の結果、ラロトレクチニブの平均 PK パラメータは両製剤処方の間で類似していた（図 2.6.4.3- 2 及び表 2.6.4.3- 9）。

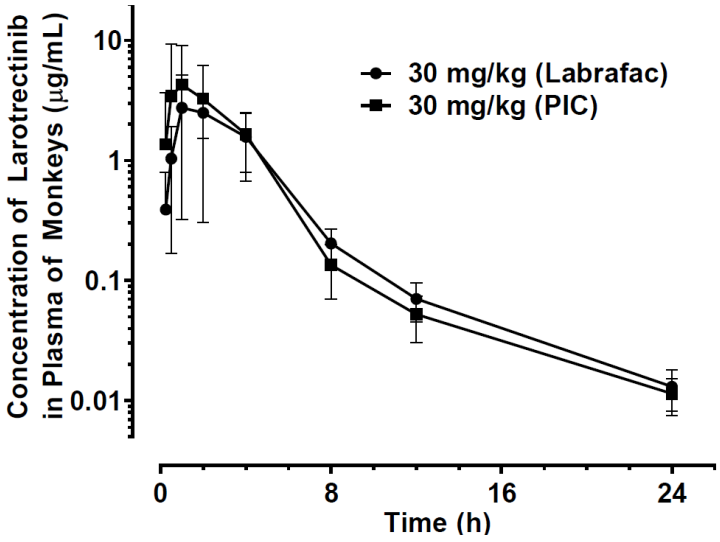


図 2.6.4.3- 2　サルにラロトレクチニブの Labrafac 懸濁液製剤又は粉末カプセル製剤を 30mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中濃度（Mean±SD、n=4）

表 2.6.4.3- 9　サルにラロトレクチニブの Labrafac 懸濁液製剤又は粉末カプセル製剤を 30mg/kg の用量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

Parameter	Formulation and Pharmacokinetic Parameter	
	Labrafac Lipophile WL1349	PIC
C_{max} (ng/mL)	3360 ± 1820	5310 ± 5040
T_{max} (h)[a]	1.50 (1.00 – 4.00)	1.50 (0.500 – 4.00)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*h/mL)	12500 ± 5200	15800 ± 11700

Mean ± SD (n=4)
a: For T_{max} median (range) is presented
Source: 4.2.2.2.13　LOXO-101-DMPK-018/R-12306

2.6.4.3.3.10 サルにおけるラロトレクチニブの薬物動態に及ぼす食餌の影響

参照項目：4.2.2.2.14 LOXO-101-DMPK-027/R-12318

サルにおける毒性試験の計画を進めるために、ラロトレクチニブ投与の当日又は前日に食餌を与えたときの影響を検討した。それぞれ 4 例の雄カニクイザルからなる 2 群に、ラロトレクチニブカプセルを 100mg/kg の用量で試験 1 日目及び 2 日目に経口投与した。第 1 群の動物には試験 1 日目及び 2 日目の投与に先立って食餌を与えた。一方、第 2 群の動物では試験 1 日目の投与に先立って絶食させ、2 日目は投与に先立って食餌を与えた（4.2.2.2.14 LOXO-101-DMPK-027/R-12318）。

その結果、ラロトレクチニブカプセルを絶食下のサル（第 2 群、第 1 日目）に投与したときの曝露量及び吸収は非絶食条件下に比べてやや高かった。試験結果の要約を表 2.6.4.3- 10 に示す。

表 2.6.4.3- 10 非絶食下又は絶食下のサルにラロトレクチニブのカプセル製剤を 100mg/kg の用量で経口投与したときの薬物動態パラメータ

Group	1		2	
Study Day	1	2	1	2
Feeding Condition	Fed	Fed	Fasted	Fed
C_{max} (ng/mL)	14700 ± 9100	20000 ± 7300	21800 ± 10200	14000 ± 6200
T_{max} (h)[a]	4.00 (2.00 – 4.00)	4.00 (2.00 – 4.00)	2.00 (2.00 – 2.00)	4.00 (2.00 – 8.00)
AUC_{0-t} (ng*h/mL)	83100 ± 40000	92800 ± 30400	103000 ± 56000	73000 ± 17000
AUC_{0-inf} (ng*h/mL)	83300 ± 39900	93100 ± 30000	103000 ± 56000	73400 ± 16900
$t_{1/2}$ (h)	2.66 ± 0.44	2.78 ± 1.07	2.62 ± 0.70	3.21 ± 0.94
MRT_{AUCinf} (h)	6.22 ± 0.90	5.23 ± 1.28	4.05 ± 0.94	6.35 ± 1.74

Mean ± SD (n=4)
a: For T_{max} median (range) is presented
Source: 4.2.2.2.14 LOXO-101-DMPK-027/R-12318

2.6.4.3.3.11 サルにおける製剤処方のブリッジング試験（Labrafac vs コーン油懸濁液）

参照項目：4.2.2.2.15 LOXO-101-DMPK-033/R-12323

初期のサル用量設定試験及び GLP 適用 28 日間毒性試験では（ラット試験と同様）、ラロトレクチニブを Labrafac 懸濁液として投与した。その後の開発過程において、ラロトレクチニブの長期毒性試験に用いる投与媒体としてコーン油の適切性がより十分に確立されたと考えられた。そこで、コーン油を用いた場合にも同様の曝露量が得られることを確認するために、これら 2 種類の製剤処方を 2 用量（計画された毒性試験での用量範囲を囲む用量レベル）で投与したときのラロトレクチニブの PK を比較する試験を実施した。

クロスオーバー試験において、各用量群あたり 4 例のカニクイザル（雌雄それぞれ 2 例）にラロトレクチニブを 20 又は 200mg/kg の用量で単回経口投与した。投与薬物は、100%Labrafac 又はコーン油を用いて製剤化した。各動物は、両製剤を同一用量で、1 週間の休薬期間を挟んで投与された（4.2.2.2.15 LOXO-101-DMPK-033/R-12323）。なお、探索的な評価項目として唾液試料を（可能な場合）採取し、ラロトレクチニブ濃度を測定した（そのデータは 2.6.4.4.1.6 に示す）。

その結果、Labrafac 及びコーン油の両製剤処方間で血漿中曝露量はほぼ等しく、算出された PK パラメータに明らかな差はなかった（表 2.6.4.3- 11）。このことから、PK の観点からサルを用いたラロトレクチニブの毒性試験用の媒体としてコーン油が適切であることが確認された。

表 2.6.4.3- 11 サルに Labrafac 又はコーン油を用いて製剤化したラロトレクチニブの懸濁液を 20 又は 200mg/kg の用量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)	20		200	
Formulation	Labrafac	Corn Oil	Labrafac	Corn Oil
C_{max} (ng/mL)	1610 ± 618	2580 ± 1480	27200 ± 18100	20100 ± 20400
T_{max} (h)[a]	2.50 (1.00 – 4.00)	3.00 (2.00 – 4.00)	2.00 (1.00 – 2.00)	2.00 (2.00 – 4.00)
AUC_{0-t} (ng*h/mL)	8570 ± 2020	10800 ± 2260	126000 ± 99400	110000 ± 113000

Mean ± SD (2 male and 2 female data are combined)
a: For T_{max} median (range) is presented
Source: 4.2.2.2.15 LOXO-101-DMPK-033/R-12323

2.6.4.3.4 反復投与薬物動態試験

ラロトレクチニブを反復投与したときの PK 特性に関するデータは、マウスにおける PK 試験、ラット（成熟及び幼若）、ウサギ及びサルにおける反復投与毒性試験並びにラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験（TK 試験）から得られた。

2.6.4.3.4.1 マウスにおける反復投与薬物動態

参照項目：4.2.2.2.16 LOXO-101-DMPK-024/R-12316

雄 C3H/HeJ マウスにラロトレクチニブを 30mg/kg、BID の用量で反復経口投与したときの PK データは、7 日間及び 28 日間投与 PK 試験から得られた（4.2.2.2.16 LOXO-101-DMPK-024/R-12316）。両試験において反復投与の最初の 7 日間で AUC が約 50%減少し、それ以降は 28 日目まで減少はみられなかった（表 2.6.4.3- 12）。

表 2.6.4.3- 12 マウスにラロトレクチニブを 30mg/kg の用量で 1 日 2 回、7 日間又は 28 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	7-Day study		28-Day Study	
Day	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng*h/mL)
Day 1	3940	6660	1300	7720
Day 7	538	3030	879	3320
Day 14	-	-	627	3200
Day 28	-	-	534	2950

Data were calculated using mean composite profiles (n=3/time point)
Doses were administered BID (every 12 h); Vehicle was Labrafac in both studies
Source: 4.2.2.2.16 LOXO-101-DMPK-024/R-12316

2.6.4.3.4.2　ラットにおける反復投与薬物動態

参照項目：4.2.3.2.2 LOXO-101-TOX-002/R-12398
4.2.3.2.4 LOXO-101-TOX-003/R-12422
4.2.3.2.3 LOXO-101-TOX-012/R-12446
4.2.3.2.1 LOXO-101-TOX-014/R-12401
4.2.3.2.5 LOXO-101-TOX-018/R-12400

ラットを用いた毒性試験において高濃度かつ一定の曝露量とするために、ラロトレクチニブの反復投与試験では BID 投与を用いた。したがって、Sprague Dawley ラットを用いた初期の反復経口投与 PK データは、ラロトレクチニブを BID で 7 日間、28 日間又は 42 日間投与した探索的試験及び GLP 毒性試験から得られた。その結果、すべての試験を通じて全般的にラロトレクチニブを反復投与したときの曝露量は、雄に比べて雌の方が高かった。また、反復投与したときの曝露量は全般的に初回投与時に比べて高く（7 日間投与試験の中～高用量群を除く）、高用量を 28 日間反復投与したときの AUC は約 4 倍まで増加した。なお、13 週間反復投与毒性試験においては、ほとんどの用量群で試験期間中に減量したため投与初日と最終日間での直接的な比較はできなかった（表 2.6.4.3- 13）。

表 2.6.4.3- 13 ラットにラロトレクチニブを 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

Study	Dose Level (mg/kg BID)	Day	Males		Females	
			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng*h/mL)
28-Day Exploratory (4.2.3.2.2 LOXO-101-TOX-002/R-12398)[a]	10	1	680	4200	420	3800
		28	1100	4200	1100	7200
	30	1	560	5600	4400	16800
		28	4700	20000	6900	25400
	100	1	1900	14200	4000	27600
		28	11400	53600	16000	89600
28-Day GLP (4.2.3.2.4 LOXO-101-TOX-003/R-12422)[a]	10	0	577	4000	1200	12400
		27	653	5600	852	11300
	30	0	1720	14100	3440	36000
		27	4590	23800	6100	43200
	100	0	5820	59000	11200	114000
		27	11300	118000	19100	198000
42-Day Exploratory (4.2.3.2.3 LOXO-101-TOX-012/R-12446)[a]	100	1	NT[c]	NT[c]	5640	51600
		42	NT[c]	NT[c]	8030	49600
7-Day Exploratory (4.2.3.2.1 LOXO-101-TOX-014/R-12401)[a]	15	1	296	2420	692	6280
		7	397	2660	933	6480
	50	1	2260	17200	2720	22600
		7	1210	7120	1070	10700
	150	1	16500	109000	18400	114000
		7	8910	61600	8870	109000
13-Week GLP (4.2.3.2.5 LOXO-101-TOX-018/R-12400)	7.5	1	370	1380	1180	5910
	7.5/5 (M/F)[b]	91	433	2250	500	3060
	25	1	980	5910	3440	14400
	17.5/10 (M/F)[b]	91	2180	11000	1410	6520
	75	1	3410	21900	8940	62700
	37.5/20 (M/F)[b]	91	5510	36700	2230	14400

Mean (n=3) for 4.2.3.2.2 LOXO-101-TOX-002/R-12398 and 4.2.3.2.3 LOXO-101-TOX-012/R-12446 studies, and data were calculated using mean composite profiles (n=2 to 5/gender/time point) for other studies
Doses were administered BID (every 12 h); Vehicle was Labrafac for studies 4.2.3.2.2 LOXO-101-TOX-002/R-12398, (4.2.3.2.4 LOXO-101-TOX-003/R-12422, and 4.2.3.2.3 LOXO-101-TOX-012/R-12446 and corn oil for studies 4.2.3.2.1 LOXO-101-TOX-014/R-12401 and 4.2.3.2.5 LOXO-101-TOX-018/R-12400
a: AUC_{0-24} calculated as two times AUC_{0-12}
b: M/F = male/female, doses reduced during study as shown
c: not tested

2.6.4.3.4.3 幼若ラットにおける反復投与薬物動態

参照項目： 4.2.3.5.4.1 LOXO-101-TOX-020/R-12416
4.2.3.5.4.2 LOXO-101-TOX-022/R-12418
4.2.3.5.4.3 LOXO-101-TOX-021/R-12417

追加の反復経口投与 PK データを幼若 Sprague Dawley ラット（出生後 7 日目から BID 投与）で検討した。設定された用量レベル（mg/kg で投与）において、全般的に幼若ラットにおける曝露量は成熟動物よりも高かった（2.6.6）。初期の用量設定試験（4.2.3.5.4.1 LOXO-101-TOX-020/R-12416）において適切な用量範囲を明らかにすることはできなかったことから、2 回目の用量設定試験を実施した（4.2.3.5.4.2 LOXO-101-TOX-022/R-12418）。後者の試験では、出生後 7、21、28 日目に PK を評価し、成長期を通じて一定の曝露量を維持するには幼若ラットの用量

をいずれの日齢で成熟ラットの用量に増加させるのが適切かを検討した。設定された用量で、出生後 21 及び 28 日目の曝露量は 7 日目に比べて大幅に低かった（表 2.6.4.3- 14）。したがって、GLP 試験（4.2.3.5.4.3 LOXO-101-TOX-021/R-12417）では、出生後 7 日目から 70 日目までを通じて一定の曝露量とするために、出生後 28 日目に増量を行うこととした。この GLP 試験における出生後 28 日目での増量により、すべての投与群で曝露量は比較的一様なレベルで維持された。

表 2.6.4.3- 14 幼若ラットにラロトレクチニブを 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

Study	Dose Group	Post-Natal Day	Dose Level (mg/kg BID)	Males		Females	
				C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng*h/mL)
Dose Range-Finding Study (4.2.3.5.4.1 LOXO-101-TOX-020/R-12416)	2	7	15	1500	19700	2910	20600
	3	7	50	6560	92400	16100	168000
	4	7	100	31200	336000	15400	276000
	5	7	150	54300	794000	57700	610000
	3	28	0.5[a]	68.9	288	62.6	320
	4	28	1.5[a]	133	733	135	789
	5	28	5[a]	342	1540	256	2750
	2	28	15	713	4110	1080	7780
Dose Range-Finding Study (4.2.3.5.4.2 LOXO-101-TOX-022/R-12418)[b]	1	7	1	122	889	112	904
	2	7	3	499	3630	443	3650
	3	7	10	1990	16700	2730	25900
	1	21	1	77.5	752	78.2	662
	2	21	3	118	1540	203	2780
	3	21	10	453	5340	495	4780
	1	28	1	31.8	286	52.4	348
	2	28	3	121	930	231	1568
	3	28	10	605	3580	845	5080
GLP Study (4.2.3.5.4.3 LOXO-101-TOX-021/R-12417)	1	7	0.2	21.1	169	18.5	85.0
	2	7	2	248	3060	247	2360
	3	7	7.5	1020	13900	1820	18500
	1	28	0.6	38.3	146	15.6	112
	2	28	6	196	1280	250	1630
	3	28	22.5	1910	9900	1680	9300
	1	70	0.6	12.3	81.4	25.7	186
	2	70	6	221	1530	444	3590
	3	70	22.5	1710	12900	3310	22300

Data were calculated using mean composite profiles (n=1 to 4/gender/time point)

Post-natal day 7 was the first day of dosing; Doses were administered BID (every 12 h); Vehicle was corn oil in all studies

a: Doses were reduced during study as shown

b: AUC_{0-24} were calculated as two times AUC_{0-12} for PND 21 and PND 28

2.6.4.3.4.4 妊娠ラットにおける反復投与薬物動態

参照項目： 4.2.3.5.2.1 LOXO-101-TOX-023/R-12419
4.2.3.5.2.2 LOXO-101-TOX-024/R-12420

妊娠 Sprague Dawley ラットにラロトレクチニブを反復経口投与したときの PK データは、胚・胎児発生に関する毒性試験のための用量設定試験及び GLP 適用試験から得られた。これら

の試験では、ラロトレクチニブを妊娠 6～17 日目まで BID 投与した。その結果、曝露量は用量増加に伴って増加した。高用量域以外では、妊娠 6 日目（投与初日）と妊娠 17 日（投与 12 日目）の曝露量は概して同様であった（4.2.3.5.2.1 LOXO-101-TOX-023/R-12419）。高用量を反復投与したときの AUC は初回投与時に比べて 2～3 倍高かった（表 2.6.4.3- 15）。

表 2.6.4.3- 15　妊娠ラットにラロトレクチニブを 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

Study	Dose Level (mg/kg BID)	Gestation Day	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng*h/mL)
Dose Range Finding EFD Study in Pregnant Rats (4.2.3.5.2.1 LOXO-101-TOX-023/R-12419)	3	6	325	1800
		17	237	1790
	10	6	1280	7240
		17	972	8090
	40	6	4460	35000
		17	4410	45800
	120	6	16100	97000
		17	20500	221000
GLP EFD Study (4.2.3.5.2.2 LOXO-101-TOX-024/R-12420)	10	6	864	4640
		17	1230	9870
	40	6	3980	21100
		17	5700	49700
	120	6	6970	56500
		17	18600	175000

Data were calculated using mean composite profiles (n=3~5/time point)
Doses were administered BID (every 12 h)
Vehicle was corn oil in all studies; GD 6 was the first day of dosing
EFD: embryo-fetal development

2.6.4.3.4.5　ウサギにおける反復投与薬物動態

参照項目：4.2.3.5.2.3 LOXO-101-TOX-026/R-12393
4.2.3.5.2.4 LOXO-101-TOX-027/R-12421
4.2.3.5.2.5 LOXO-101-TOX-028/R-12402

ウサギにおける毒性試験において高濃度かつ一定の曝露量とするために、ラロトレクチニブの反復投与では BID 投与を用いた。非妊娠及び妊娠 New Zealand White ウサギでの反復経口投与 PK データは忍容性試験、胚・胎児発生に関する毒性試験のための用量設定試験及び GLP 適用試験から得られた。これらの試験では、非妊娠動物にはラロトレクチニブを BID で 5 日間、妊娠動物には妊娠 7～20 日目まで BID 投与した。その結果、曝露量は用量に伴って増加した。また、一部の群を除き、最終投与日の曝露量は初回投与時に比べて約 2～3 倍高かった（表 2.6.4.3-16）。

表 2.6.4.3- 16 ウサギにラロトレクチニブを 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

Study	Dose Level (mg/kg BID)	Study Day or Gestation Day	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng*h/mL)
5-Day Tolerability Study Non-pregnant rabbits (4.2.3.5.2.3 LOXO-101-TOX-026/R-12393)	7.5	0	62.4	552
		4	96.3	811
	25	0	276	2430
		4	613	3310
	75	0	2070	15600
		4	3040	18900
	200	0	8220	86000
		4	20800	151000
Dose Range Finding EFD Study in Pregnant rabbits (4.2.3.5.2.4 LOXO-101-TOX-027/R-12421)	10	7	159	1330
		20	354	1720
	30	7	503	4130
		20	2250	11300
	85	7	2710	26100
		20	7360	60700
	250	7	17400	169000
		16/17[a]	36500	NA[b]
GLP EFD Study (4.2.3.5.2.5 LOXO-101-TOX-028/R-12402)	15	7	256	2510
		20	238	3170
	30	7	692	7020
		20	2410	17700
	75	7	3780	31200
		20	7660	87500

Mean (n=2~4)
Doses were administered BID (every 12 h); Vehicle was corn oil in all studies; Day 0 was the first day of dosing in study 4.2.3.5.2.3 LOXO-101-TOX-026/R-12393 and Gestation Day 7 was the first day of dosing in studies 4.2.3.5.2.4 LOXO-101-TOX-027/R-12421 and 4.2.3.5.2.5 LOXO-101-TOX-028/R-12402
a: maximum concentration determined between 0 and 12 hours (only 1 dose given to this group on this day)
b: not available
EFD: embryo-fetal development

2.6.4.3.4.6 サルにおける反復投与薬物動態

参照項目： 4.2.3.2.7 LOXO-101-TOX-004/R-12423
4.2.3.2.8 LOXO-101-TOX-005/R-12447
4.2.3.2.9 LOXO-101-TOX-006/R-12414
4.2.3.2.6 LOXO-101-TOX-015/R-12431
4.2.3.2.10 LOXO-101-TOX-019/R-12410

カニクイザルにラロトレクチニブを反復経口投与したときの PK データは、Labrafac 懸濁液製剤を用いた 2 つの 14 日間反復投与探索的試験及び GLP 適用の毒性試験、並びにコーン油懸濁液製剤を用いた 7 日間反復投与探索的試験及び 13 週間反復投与毒性試験から得られた。ラロトレクチニブはすべての試験で QD 投与した。

2 つの 14 日間反復投与試験において、全般的に投与 1 日目と 14 日目の曝露量は同様であった（表 2.6.4.3- 17）。28 日間反復投与試験において、投与 28 日目（Day 27）の C_{max} 及び AUC は投与 1 日目（Day 0）と比べてそれぞれ約 12%～24%及び約 24%～43%となった。投与 1 日目と 28 日目の途中の時点では曝露量の測定を行わなかった。28 日間反復投与試験での PK プロファイルを見ると、投与 28 日目では 1 日目に比べて T_{max} が遅れ（投与 1 日目での中央値：1～2 時間、

28 日目：4～6 時間）明らかに吸収が緩徐となった（4.2.3.2.9 LOXO-101-TOX-006/R-12414）。また、GLP 適用の 13 週間反復投与毒性試験においても、投与 46 日目及び 91 日目の曝露量は 1 日目に比べてやや低かった。この低下は、観察された薬物代謝酵素の誘導によると考えられた（2.6.6.3）。なお、反復投与により曝露量の低下がみられたものの、すべての動物は十分に高レベルのラロトレクチニブに曝露された。

表 2.6.4.3- 17　サルにラロトレクチニブを 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

Study	Sex (No. of Animals)	Dose Level (mg/kg QD)	Day	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng*h/mL)
14-Day Exploratory (4.2.3.2.7 LOXO-101-TOX-004/R-12423) Labrafac vehicle	Males (3)	30	1	823	6440
			14	494	5430
		100	1	2730	31000
			14	4150	42200
		300	1	20100	126000
			14	19800	144000
14-Day Exploratory (4.2.3.2.8 LOXO-101-TOX-005/R-12447) Labrafac vehicle	Males (2-3)	30	1	8880	38400
			14	6130	17000
		100	1	11400	86800
			14	37000	159000
28-Day GLP (4.2.3.2.9 LOXO-101-TOX-006/R-12414) Labrafac vehicle	Combined-Sex[a] (5/Sex)	10	0	817	2990
			27	182	1290
		30	0	8100	25600
			27	994	6050
		100	0	27900	116000
			27	6560	32200
7-Day Exploratory (4.2.3.2.6 LOXO-101-TOX-015/R-12431) Corn Oil vehicle	Combined-Sex[a] (3/Sex)	25	1	4660	16900
			7	1760	4890
		75	1	31200	171000
			7	13400	59300
		200	1	68300	567000
			7	49600	374000
13-Week GLP (4.2.3.2.10 LOXO-101-TOX-019/R-12410) Corn Oil vehicle	Combined-Sex[a] (5/Sex)	10	1	1000	2940
			46	898	2730
			91	740	2620
		30	1	7760	21900
			46	3180	12200
			91	6400	18100
		100	1	32500	158000
			46	16000	70600
			91	16400	73700

Mean
a: Exposures were similar in male and female monkeys, and therefore combined-sex values are presented.

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 臓器・組織分布

表 2.6.4.3- 1 に示すように、マウス、ラット、イヌ及びサルにおけるラロトレクチニブの定常状態における分布容積は約 0.7～2L/kg の範囲であり、ラロトレクチニブの広範囲な組織分布が示唆された。

2.6.4.4.1.1 マウスにおける脳及び肝臓への移行性

参照項目：4.2.2.3.1 LOXO-101-DMPK-020/R-12307

ラロトレクチニブを 1mg/kg の用量で静脈内投与したときのラロトレクチニブの脳／血漿中濃度比は、野生型の雄 CF-1 マウス及び野生型の雄 FVB マウスにおいてそれぞれ約 0.03～0.23 及び＜0.0762 であった。

対応する系統のトランスポーター遺伝子のノックアウトマウス〔ヒト *MDR1*（P-gp）のマウス相同遺伝子が欠損している雄 CF-1 系統由来 *Mdr1a* 欠損マウス及びヒト *MDR1* とヒト *BCRP* のマウス相同遺伝子が共に欠損している雄 FVB 系統由来 *Mdr1a/Mdr1b/Bcrp* ノックアウトマウス〕では、脳／血漿中濃度比が野生型に比べて約 3～4 倍高かった。

これらのデータは、マウスにおいてラロトレクチニブの中枢神経系（CNS）への移行性が低いこと、並びにマウスでのラロトレクチニブの低い CNS 移行性に Mdr1a、Mdr1b 及び Bcrp 等の排出トランスポーターが寄与していることを示している（4.2.2.3.1 LOXO-101-DMPK-020/R-12307）。

また、ラロトレクチニブを 1mg/kg の用量で静脈内投与後 5 分及び 15 分におけるラロトレクチニブの肝臓／血漿中濃度比は、野生型の雄 FVB マウス及び *Mdr1a/Mdr1b/Bcrp* ノックアウトマウス共に平均で約 6～10 であった（4.2.2.3.1 LOXO-101-DMPK-020/R-12307）。これらのデータは、全般的に Mdr1a、Mdr1b 及び Bcrp 等のトランスポーターがラロトレクチニブの肝臓への移行に影響しないことを示唆している。

2.6.4.4.1.2 ラットにおける脳への移行性

参照項目： 4.2.2.3.2 LOXO-101-DMPK-019/R-12304
4.2.2.3.3 LOXO-101-DMPK-035/R-12325

雄 Sprague Dawley ラットにラロトレクチニブを 1mg/kg の用量で静脈内投与又は 100mg/kg の用量で経口投与したときのラロトレクチニブの脳／血漿中濃度比は約 0.01～0.02 であった（4.2.2.3.2 LOXO-101-DMPK-019/R-12304）。これらのデータはラットにおけるラロトレクチニブの CNS 移行性が限定的であることを示唆している。

ラットにおけるラロトレクチニブのマイクロダイアリシス試験により、ラロトレクチニブを 50mg/kg の用量で経口投与したときの脳内における非結合型（遊離型）濃度は血漿中の非結合型濃度に比べてはるかに低いことが示された（4.2.2.3.3 LOXO-101-DMPK-035/R-12325）。線条体に埋め込んだマイクロダイアリシスプローブにより測定した非結合型濃度は、頸静脈に埋め込ん

だマイクロダイアリシスプローブにより測定した血漿中非結合型濃度の約 5%であった（図 2.6.4.4- 1）。

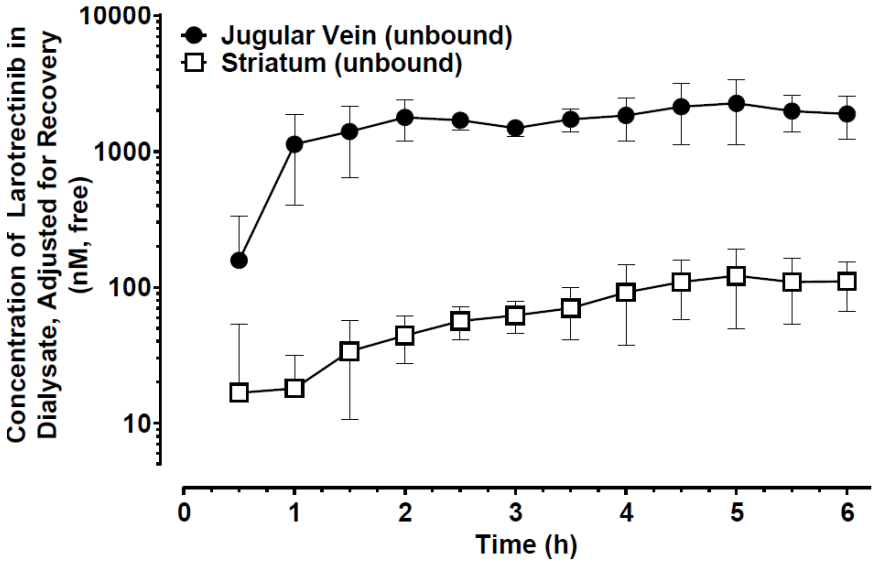


図 2.6.4.4- 1　ラットにラロトレクチニブを 50mg/kg の用量で経口投与したときの血漿及び線条体における非結合型ラロトレクチニブ濃度（Mean±SD、n=5）

2.6.4.4.1.3　ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィー試験

参照項目：4.2.2.3.4 LOXO-101-DMPK-042/R-12330

雄 Long Evans 有色ラットに[^{14}C]ラロトレクチニブを 10mg/kg の用量で単回経口投与したときの放射能の組織分布を、QWBA により検討した（4.2.2.3.4 LOXO-101-DMPK-042/R-12330）。また、ヒトへの[^{14}C]ラロトレクチニブの投与を支援するため、血液及び組織における PK パラメータ及び被ばく線量の予測値を算出した。

[^{14}C]ラロトレクチニブは HPβCD を含有する逆浸透水を媒体として溶解し水溶液とした。この製剤処方は、ラットにおいて適切な PK 特性を有することが示された（2.6.4.3.3.4）。投与後 2、8、24、72、168、336 及び 672 時間において、各時点当たり 1 例のラットを QWBA 試験に用いた。血液、血漿、組織及び体液中の放射能濃度を測定し、[^{14}C]ラロトレクチニブの ng-eq/g 単位で表示した。この有色ラットでの[^{14}C]ラロトレクチニブ由来放射能の組織分布は、経口投与後 2 及び 8 時間において広範囲に認められた。 オートラジオグラムの例（投与後 2 時間）を図 2.6.4.4-2 に示す。大部分の組織において、組織内放射能の C_{max} は投与後 2 時間にみられた。胆汁及び尿を除き、最も高い C_{max} は肝臓、腎臓（腎皮質及び髄質を含む）、小腸、甲状腺及び大腸で観察された。一方、最も低い C_{max} は精巣、精巣上体、精嚢、有色及び非有色皮膚及び骨髄で観察された。腹腔脂肪、骨、水晶体及び脳室周囲器官を除く CNS 組織へは試験期間を通して放射能分布がみられなかった。放射能濃度は大部分の組織で投与後 8 時間にわたって持続した。C_{max} に到達した後、組織内濃度は概して時間と共に減少し、12 種類の組織を除き検討したすべての組織で投与後 24 時間までに定量下限未満（＜45ng-eq/g）となった。さらに、投与後 72 時間から 336 時間までの間に放射能は消失し、投与後 72 時間では 9 種類の組織、投与後 168 時間では 7 種類の組織及び投与後 336 時間では 3 種類の組織を除きすべての組織で定量下限未満となった。最終サンプリング時点である投与後 672 時間では、肝臓及び甲状腺を除きすべての組織で組織内放射能濃度は検

出限界未満に減少した。総合的に、これらのデータは放射能がすべての組織から消失することを示しており、また[^{14}C]ラロトレクチニブ由来放射能が有色ラットのメラニン含有組織に選択的に結合しないことを示唆していた。

[^{14}C]ラロトレクチニブを 100μCi 含む投与液を単回経口投与する予定の男性被験者に対して、国際放射線防護委員会による「決定臓器」である骨髄、乳腺、肺、精巣及び甲状腺の吸収線量を推定した値は 0.0000227～0.430mrem の範囲であった。最も高い吸収線量推定値は、肝臓、腎皮質、ブドウ膜、腎臓及び大腸に対して予測され、1.18～11.0mrem の範囲であった。総合すると、全身に対する実効線量の推定値は 1.18mrem であった。上記のすべての組織及び全身に対する吸収線量推定値は、FDA が設定したヒトに放射性同位元素を単回投与する際の被ばく線量の許容限界未満であった。これらの線量予測に基づけば、男性被験者において[^{14}C]ラロトレクチニブを 100μCi 含む投与液の単回経口投与が重大な放射線被ばくのリスクを示すとは考えられなかった。

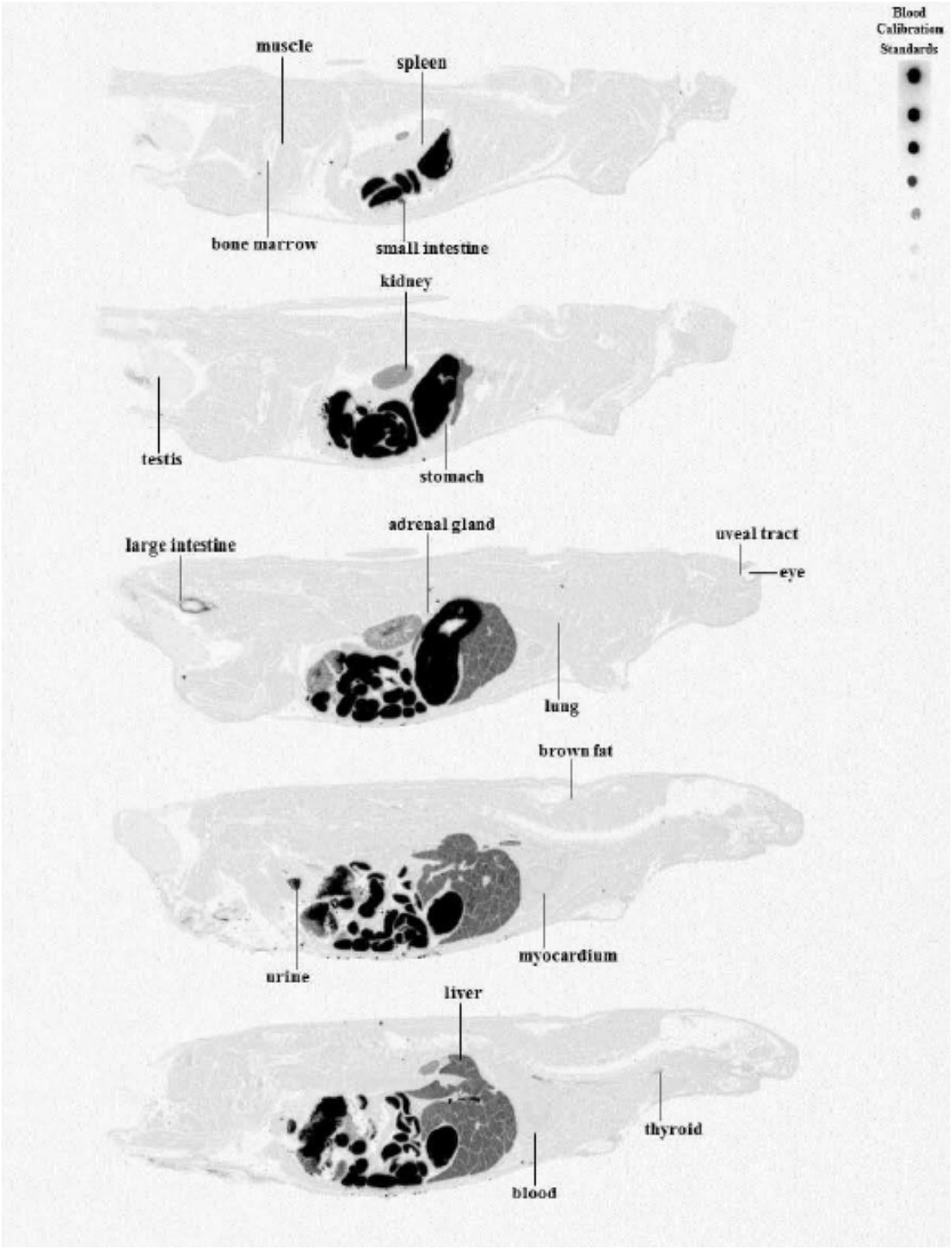


図 2.6.4.4- 2　雄ラットに[^{14}C]ラロトレクチニブを 10mg/kg の用量で単回経口投与後 2 時間における代表的な定量的全身オートラジオグラム

Source: 4.2.2.3.4 LOXO-101-DMPK-042/R-12330

2.6.4.4.1.4 ラットにおける胎児血漿への移行性

参照項目：4.2.3.5.2.2 LOXO-101-TOX-024/R-12420

Sprague Dawley ラットを用いたラロトレクチニブの GLP 適用の胚・胎児発生に関する毒性試験において、同一時点で胎児及び母体の血液試料を採取し、ラロトレクチニブの母体／胎児血漿中濃度比を求めた（4.2.3.5.2.2 LOXO-101-TOX-024/R-12420）。ラロトレクチニブは妊娠 6～17 日目まで経口投与（BID）した。ラットにおいてラロトレクチニブは胎児血漿に移行するが、母体血漿中濃度よりも 1/2～1/3 と低かった（表 2.6.4.4- 1）。

表 2.6.4.4- 1 妊娠 18 日目のラットにおけるラロトレクチニブの母体／胎児血漿中濃度比

Study	Dose Level (mg/kg BID)	Maternal/Fetal Plasma Concentration Ratio	
		1 hour	4 hours
GLP EFD Study	10	2.9	2.2
(4.2.3.5.2.2 LOXO-101-	40	2.4	1.9
TOX-024/R-12420)	120	2.6	1.8

Mean (n=3 or 4)
Doses were administered BID (every 12 h); Vehicle was corn oil
EFD: embryo-fetal development

2.6.4.4.1.5 ウサギにおける胎児血漿への移行性

参照項目： 4.2.3.5.2.4 LOXO-101-TOX-027/R-12421
4.2.3.5.2.5 LOXO-101-TOX-028/R-12402

New Zealand White ウサギを用いたラロトレクチニブの胚・胎児発生に関する毒性試験のための用量設定試験（4.2.3.5.2.4 LOXO-101-TOX-027/R-12421）及び GLP 適用試験（4.2.3.5.2.5 LOXO-101-TOX-028/R-12402）において、同一時点で胎児及び母体の血液試料を採取し、ラロトレクチニブの母体／胎児血漿中濃度比を求めた（表 2.6.4.4- 2）。ラロトレクチニブは妊娠 7～20 日目まで経口投与（BID）した。ウサギにおいてラロトレクチニブは胎児血漿に移行するが、母体血漿中濃度よりも 1/10～1/20 と低かった。

表 2.6.4.4- 2 妊娠 21 日目のウサギにおけるラロトレクチニブの母体／胎児血漿中濃度比

Study	Dose Level (mg/kg BID)	Maternal/Fetal Plasma Concentration Ratio (Fetal/Maternal Ratio (%))	
		1 hour	4 hours
Dose Range Finding EFD Study in Pregnant rabbits (4.2.3.5.2.4 LOXO-101-TOX-027/R-12421)	10	16 (6.5%)	16 (6.5%)
	30	13 (7.5%)	19 (6.8%)
	85	10 (9.9%)	12 (8.4%)
	250	NT[a]	NT[a]
GLP EFD Study (4.2.3.5.2.5 LOXO-101-TOX-028/R-12402)	15	20	17
	30	18	13
	75	21	13

Mean (n=1 or 2)

Doses were administered BID (every 12 h); Fetal/maternal ratios (%) were reported in 4.2.3.5.2.4 LOXO-101-TOX-027/R-12421, but presented in this table and maternal/fetal ratios for consistency with other studies; Vehicle was corn oil in both studies

a: not tested

EFD: embryo-fetal development

2.6.4.4.1.6 サルにおける唾液への移行性

参照項目：4.2.2.2.15 LOXO-101-DMPK-033/R-12323

小児患者で PK 評価を実施する際の非侵襲的な代替的手法として、唾液試料の採取が考えられた。唾液が血中濃度の代替として機能する可能性を探るために、サルを用いた製剤処方に関する試験において探索的な評価項目として唾液試料を採取し（可能な場合）ラロトレクチニブ濃度を測定した。クロスオーバー試験において、各用量群あたり 4 例のカニクイザル（雌雄それぞれ 2 例）にラロトレクチニブを 20 又は 200mg/kg の用量で単回経口投与した。投与薬物は、Labrafac 又はコーン油を用いて製剤化した。本試験（4.2.2.2.15 LOXO-101-DMPK-033/R-12323）の詳細及び血漿中 PK の結果は 2.6.4.3.3.11 に記載されている。

本試験において、ラロトレクチニブを 20 又は 200mg/kg の用量で単回経口投与したときの唾液中ラロトレクチニブ濃度は、それぞれ 22.7～734ng/mL 及び 22.1～10900ng/mL であった（表 2.6.4.4- 3）。唾液中ラロトレクチニブ濃度は、唾液と同時点で採取した血漿中濃度の約 30%であった。この唾液／血漿中濃度比（約 30%）は、サル血漿中におけるラロトレクチニブの非結合型分率（32.9%、表 2.6.4.4- 4）と一致していたが、小児臨床試験において血漿中 PK の信頼できる代替とするには唾液／血漿中濃度比のばらつきが大きすぎると考えられた。

表 2.6.4.4- 3 サルにおけるラロトレクチニブの唾液への移行

Dose and Formulation	Monkey ID	Concentration of Larotrectinib and Saliva/Plasma Ratio					
		0.5 hour			1 hour		
		Concentration (ng/mL)			Concentration (ng/mL)		
		Plasma	Saliva	Ratio	Plasma	Saliva	Ratio
20 mg/kg Corn Oil	4M	49.2	734	14.9[a]	498	NS[c]	NC[d]
	5F	482	22.7	0.0471	535	156	0.292
	6M	473	143	0.302	934	293	0.314
	7F	155	NSV[b]	NC[d]	399	208	0.521
20 mg/kg Labrafac	4M	466	NS[c]	NC[d]	531	308	0.580
	5F	775	46.7	0.0603	1070	294	0.275
	6M	113	NSV[b]	NC[d]	1710	NSV[b]	NC[d]
	7F	744	NSV[b]	NC[d]	2120	NS[c]	NC[d]
200 mg/kg Corn Oil	8M	151	22.1	0.146	307	124	0.404
	9F	116	NSV[b]	NC[d]	154	NS[c]	NC[d]
	10M	19400	NS[c]	NC[d]	35900	7120	0.198
	11F	3500	2110	0.603	15800	5060	0.320
200 mg/kg Labrafac	8M	2550	851	0.334	14700	10900	0.741
	9F	1160	171	0.147	8450	2230	0.264
	10M	18100	3740	0.207	19400	6400	0.330
	11F	14200	NSV[b]	NC[d]	17700	7310	0.413
Overall Mean:		-	-	**0.231**	-	-	**0.388**

Ratio is saliva/plasma

a: excluded from mean

b: no sample volume

c: no sample

d: not calculated

Source: 4.2.2.2.15 LOXO-101-DMPK-033/R-12323

2.6.4.4.2 血漿タンパク結合

参照項目： 4.2.2.3.5 LOXO-101-DMPK-008/R-12294
4.2.2.3.6 LOXO-101-DMPK-051/R-12336

ラロトレクチニブの血漿タンパク結合を、CD-1 マウス、Sprague Dawley ラット、New Zealand White ウサギ、ビーグル犬、カニクイザル及びヒトから得た血漿について平衡透析法により評価した。ヒト血漿におけるラロトレクチニブのタンパク結合率は約 70%であった（4.2.2.3.5 LOXO-101-DMPK-008/R-12294）。動物の血漿においても同様の結合率が認められた（4.2.2.3.5 LOXO-101-DMPK-008/R-12294 及び 4.2.2.3.6 LOXO-101-DMPK-051/R-12336）。タンパク結合の程度は、臨床濃度範囲（43～4280ng/mL）にわたってラロトレクチニブ濃度に依存せず、すべての動物種において同様であった（表 2.6.4.4- 4）。

表 2.6.4.4- 4　ラロトレクチニブの血漿タンパク結合

Larotrectinib Concentration	Plasma Protein Binding					
	Mouse	Rat	Rabbit	Dog	Monkey	Human
0.1 µM (42.8 ng/mL)	63.1%	59.9%	60.5%	59.9%	67.2%	72.0%
1 µM (428 ng/mL)	61.8%	65.1%	61.6%	60.6%	68.4%	69.4%
10 µM (4280 ng/mL)	56.3%	63.9%	55.4%	61.4%	65.6%	68.3%
Mean Bound Fraction	**60.4%**	**63.0%**	**59.2%**	**60.6%**	**67.1%**	**69.9%**
Mean Unbound Fraction	**39.6%**	**37.0%**	**40.8%**	**39.4%**	**32.9%**	**30.1%**

Source: 4.2.2.3.5 LOXO-101-DMPK-008/R-12294 (mouse, rat, dog, monkey, human) and 4.2.2.3.6 LOXO-101-DMPK-051/R-12336 (rabbit)

2.6.4.4.3　血球への移行

参照項目：4.2.2.5.2 LOXO-101-DMPK-014/R-12299

カニクイザルに[^{3}H]ラロトレクチニブを経口投与したとき、ラロトレクチニブ及び／又はその代謝物が血球に移行した（4.2.2.5.2 LOXO-101-DMPK-014/R-12299）。血液／血漿中濃度比はほぼ 1 前後であった（表 2.6.4.4- 5）。

表 2.6.4.4- 5　サルに[^{3}H]ラロトレクチニブを 30mg/kg の用量で経口投与したときの血液及び血漿中総放射能濃度

Time (h)	Concentration (ng-eq/g)		Blood/Plasma Ratio
	Blood	Plasma	
0.5	146	113	1.29
2	1910	2790	0.68
24	640	870	0.74

Source: 4.2.2.5.2 LOXO-101-DMPK-014/R-12299

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 代謝速度

参照項目： 4.2.2.4.1 LOXO-101-DMPK-006/R-12292
4.2.2.4.2 LOXO-101-DMPK-055/R-12337

ラロトレクチニブはマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト由来の肝ミクロソーム及び肝細胞により代謝された（4.2.2.4.1 LOXO-101-DMPK-006/R-12292 及び 4.2.2.4.2 LOXO-101-DMPK-055/R-12337）。代謝速度から、ヒトにおけるラロトレクチニブの肝クリアランスが中等度であることが示唆された（表 2.6.4.5- 1）。

表 2.6.4.5- 1 動物及びヒトにおけるラロトレクチニブの肝代謝速度

	Microsomes		Hepatocytes	
Species	% Remaining after 20 min incubation	Predicted Hepatic Clearance (mL/min/kg)	% Remaining after 2 hour incubation	Predicted Hepatic Clearance (mL/min/kg)
Mouse[a]	86%	24	93%	6
Rat[a]	81%	16	76%	12
Rabbit[a]	30%	37	80%	6
Dog[a]	94%	7	97%	1
Monkey[a]	61%	21	59%	12
Human[b]	78%	9	76%	5

Source: 4.2.2.4.1 LOXO-101-DMPK-006/R-12292
a: male animals
b: mixed gender

ヒトにおいて、ラロトレクチニブの代謝に関与する CYP 分子種は主に CYP3A4 であった。この結論を支持する試験については 2.7.2 で述べる。

2.6.4.5.2 ラロトレクチニブの代謝物

参照項目： 4.2.2.4.4 LOXO-101-DMPK-025/R-12303
4.2.2.4.5 LOXO-101-DMPK-013/R-12302
4.2.2.4.2 LOXO-101-DMPK-055/R-12337

ラロトレクチニブを NADPH 及びグルタチオンと共にラット、サル及びヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、ヒト肝ミクロソームにより生成した代謝物はラロトレクチニブの毒性試験で用いた動物種であるラット及びサルの肝ミクロソームによっても生成した（図 2.6.4.5-1）。そのうち最も存在比率が高かったのは、ピロリジン環の水酸化により生じた M9、並びにピラゾロピリミジン基の酸化、尿素部分の脱離及び引き続くグルタチオン抱合により生じた M13 であった（4.2.2.4.4 LOXO-101-DMPK-025/R-12303）。

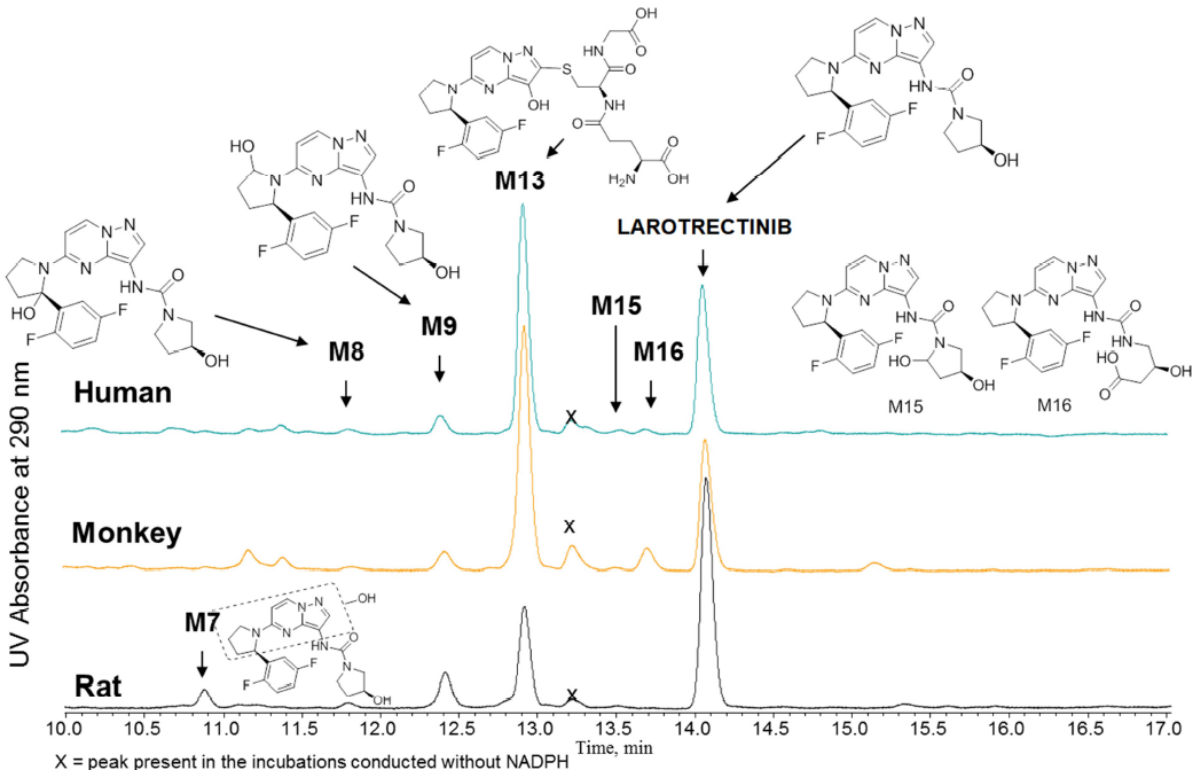


図 2.6.4.5- 1　ラロトレクチニブを NADPH 及びグルタチオンと共にヒト及び毒性試験で用いた動物種の肝ミクロソームとインキュベートしたときのラロトレクチニブ代謝物

グルタチオン抱合体（M13）の存在は、反応性中間代謝物が生じる可能性を示唆していた。したがって、この代謝経路の機構について放射性標識ラロトレクチニブを用いて *in vitro* 及び *in vivo* で更なる検討を行った。これらの試験において、ラット、サル及びヒトの肝ミクロソームを[^{3}H]ラロトレクチニブ、NADPH 及びグルタチオン又は N-アセチルシステインと共にインキュベートした。グルタチオン又は N-アセチルシステイン非存在下では、M13（グルタチオン抱合体）及び M18（N-アセチルシステイン抱合体）のいずれも検出されなかった（4.2.2.4.4 LOXO-101-DMPK-025/R-12303）。一方、N-アセチルシステインを試験系に含めると、放射性標識 N-アセチルシステイン抱合体（M18）がすべての動物種で検出された（図 2.6.4.5- 2）。

ラロトレクチニブに関連するチオール抱合体（M13 及び M18）は、外因性チオール（グルタチオン及び N-アセチルシステイン）の存在下でラロトレクチニブを肝ミクロソームとインキュベートした場合にのみ検出された。ラロトレクチニブを肝細胞とインキュベートしたとき、チオール抱合体は検出されなかった。その代わりに、反応性中間体が不活性化された構造に一致するグルクロン酸抱合体（M14）が検出された（4.2.2.4.4 LOXO-101-DMPK-025/R-12303 及び LOXO-101-DMPK-055/R-12337）。加えて、ラロトレクチニブを経口投与したラット及びサル血漿中において、ピロリジン酸化体（M9）及びグルクロン酸抱合体（M14）が主要代謝物として検出された。更に、[^{3}H]ラロトレクチニブを 30mg/kg の用量で経口投与したサルの血漿、尿、胆汁あるいは糞中にチオール抱合体は検出されなかった。

まとめると、これらのデータは *in vivo* においてラロトレクチニブからチオール性の反応性中間体が生じたとしても、効果的にグルクロン酸抱合によって不活性化されることを示唆している。

上記に加えて、ラット及びヒトの肝細胞をラロトレクチニブと 6 又は 24 時間インキュベートしたときのグルタチオン濃度を評価した（4.2.2.4.5 LOXO-101-DMPK-013/R-12302）。検討した最高濃度（150μM）では、グルタチオン濃度に変化はなかった。同様に、150μM のラロトレクチニブと 6 又は 24 時間インキュベートしたときのヒト肝細胞の生存率（ATP 含量により評価）に影響はなかった。以上、これらのデータは肝ミクロソーム系で検出されたチオール抱合体による生物学的なインパクトがないことを示唆している。

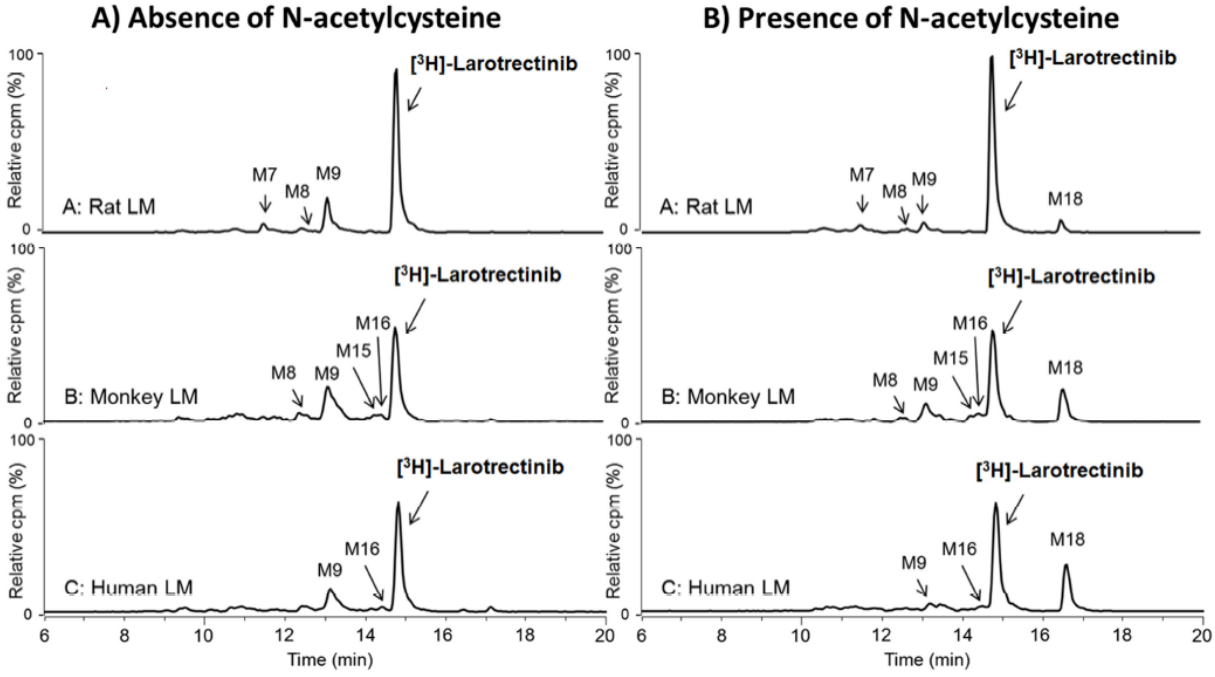


図 2.6.4.5- 2　[³H]ラロトレクチニブを NADPH と共にラット、サル及びヒト肝ミクロソームと N-アセチルシステイン非存在下（A）及び存在下（B）でインキュベートしたときのラロトレクチニブ代謝物

2.6.4.5.3　代謝物及び安全性試験–非標識体を用いた混合マトリックス試験

参照項目：4.2.2.4.6 LOXO-101-DMPK-032/R-12322

ヒトに特有又は動物に比べてヒトにおける曝露量が不均衡に高い主要代謝物（すなわち、ヒトに存在する代謝物のうち非臨床毒性試験では適切に評価できないもの）の有無を明らかにするための試験を実施した。本試験において、ラロトレクチニブを 100mg BID の用量で投与したがん患者から得られた血漿中代謝物濃度（投与 8 日目）を、ラロトレクチニブをそれぞれ 150mg/kg BID 及び 200mg/kg QD の用量で経口投与したラット及びサルから得られた当該代謝物の血漿中濃度（投与 7 日目）と比較した。本試験では、比較する両種から得られた血漿間における質量分析でのシグナル応答の差を補正するため、「混合マトリックス」アプローチを用いた（4.2.2.4.6 LOXO-101-DMPK-032/R-12322）。

ラロトレクチニブを 100mg BID の用量で投与したがん患者では、定常状態において未変化のラロトレクチニブが血漿中の主要成分であった。半定量的な質量分析でのイオン電流値（イオン存在量を表す）に基づくと、未変化体ラロトレクチニブは総薬物関連物質の約 68%〔血漿の

AUC(0-24)により算出〕を占めた。代謝物 M14（ヒドロキシピロリジン-尿素部分が脱離後に生成した O-グルクロン酸抱合体）は総イオン電流値の約 21%を占めた。この他に、22 種類の微量代謝物が同定された（多くは総イオン電流値のそれぞれ 1%未満）。M14 はラロトレクチニブの非臨床安全性試験で用いた動物種であるラット及びサルにおいても存在していた。「混合マトリックス」分析において、雄ラット（150mg/kg BID）、雌ラット（150mg/kg BID）及びサル（200mg/kg QD）における M14 の AUC は、ラロトレクチニブを 100mg BID の用量で投与したがん患者での AUC 値のそれぞれ 2 倍、1 倍及び 20 倍であった。このことから、代謝物 M14 は非臨床毒性試験において適切に評価されていることが証明された。すべての微量代謝物（＜1%のもの）もまたラット及びサルの血漿中に存在していた（ヒトでの曝露量の 0.2～661 倍）。

この「混合マトリックス」の試験デザインにより、動物及びヒトの間で相対的な代謝物量を比較することができるが、総薬物関連物質のうちラロトレクチニブ及び各代謝物の割合については質量分析でのイオン電流値だけでは明確にすることができない。総薬物関連物質のうちそれぞれの代謝物の割合についての明確な定量的評価、及びヒト血漿中に他の未検出代謝物が存在しないことの確認については、2.7.2 で論じている[^{14}C]ラロトレクチニブを用いたヒト試験で行った。代謝物の安全性評価に関するその試験の要点を次項に述べる。

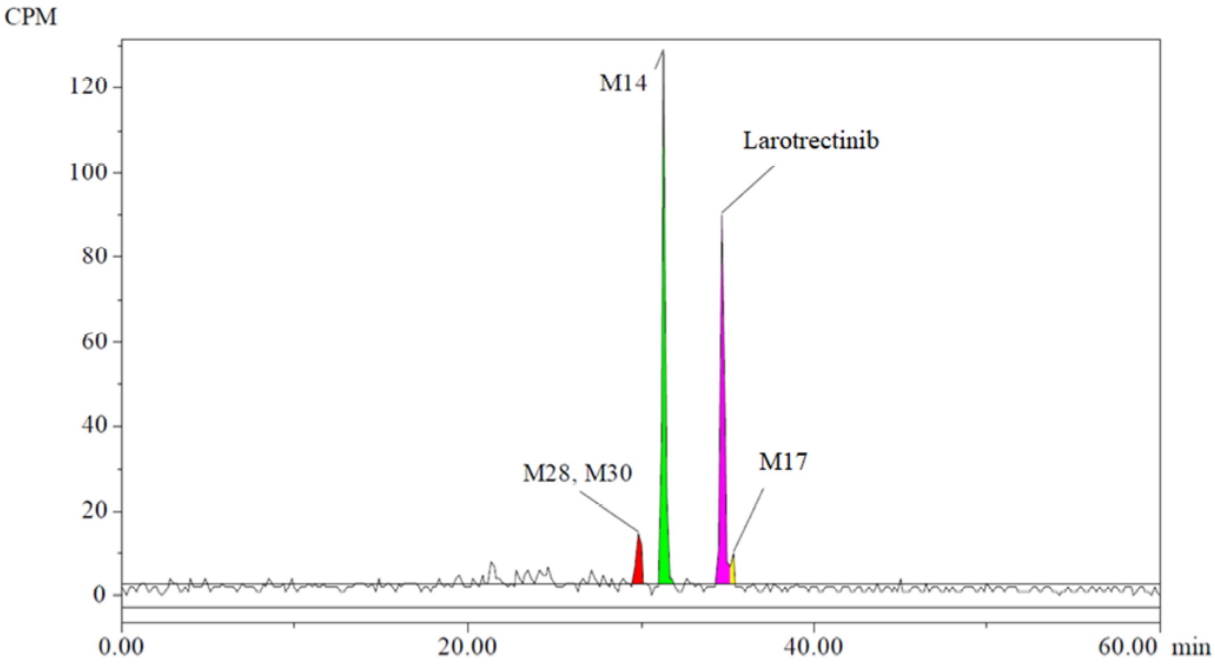
2.6.4.5.4 代謝物の安全性評価–[^{14}C]ラロトレクチニブを用いたヒト試験

参照項目：5.3.1.1.1 LOXO-TRK-16011/R-12202

男性被験者に放射性標識ラロトレクチニブを投与したときのマスバランス及び消失経路を検討する試験を実施した（5.3.1.1.1 LOXO-TRK-16011/R-12202）。本試験の詳細は 2.7.2 に記載されている。本試験の目的のひとつは、ヒトの主要代謝物及び動物に比べてヒトにおける曝露量が不均衡に高い代謝物の有無を明らかにすることであった。試験から得られたそれらの特徴を本項に要約する。

6 名の被験者に[^{14}C]ラロトレクチニブを 100mg（約 100μCi）の用量で単回経口投与し、血漿、血液、尿及び糞試料を投与後 13 日までの間採取した。すべての被験者の各採血時点の血漿試料から、「採血時間間隔における AUC」を表すように採血時点ごとに設定した血漿容量を秤取して、プールすることにより、AUC を表す一つの血漿試料を調製した。このアプローチは、一般に AUC プール法又は Hamilton プール法と呼ばれている。

この血漿試料（図 2.6.4.5- 3）において、未変化体ラロトレクチニブ、グルクロン酸抱合体である M14、共溶出する代謝物 M28/M30（合計）及び硫酸抱合体と考えられる M17 が、ラジオクロマトグラムにおける総薬物関連物質のそれぞれ約 22%、30%、4%及び 2%を占めた。したがって、M14 が主要代謝物と判断できる。前項で述べたように、「混合マトリックス」試験（4.2.2.4.6 LOXO-101-DMPK-032/R-12322）から、非臨床毒性試験で用いた動物種において M14 が十分なレベルで存在することが証明され、M14 は非臨床において適切に評価されていると考えられた〔すなわち、雄ラット（150mg/kg BID）、雌ラット（150mg/kg BID）及びサル（200mg/kg QD）における M14 の AUC は、ヒト（100mg BID）での AUC 値のそれぞれ 2 倍、1 倍及び 20 倍であった〕。



Source: 5.3.1.1.1 LOXO-TRK-16011/R-12202, Appendix 16.2.5.4, Metabolite Identification Report

図 2.6.4.5- 3　[^{14}C]ラロトレクチニブを 100mg（約 100μCi）の用量で経口投与した 6 名の被験者における AUC(0.5-24)を表す血漿試料（0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間の試料をプール）のラジオクロマトグラム

2.6.4.6 排泄

ラット、イヌ及びサルにおけるラロトレクチニブ及びその代謝物の排泄を検討した。これらのデータから、ヒトにおけるラロトレクチニブの消失に腎排泄及び胆汁中排泄経路が寄与することが示唆された。ヒトでのラロトレクチニブの腎排泄も測定されており（経口投与量の約 13%）、それらのデータは2.7.2に記載されている。

2.6.4.6.1 ラットにおける胆汁中排泄

参照項目：4.2.2.5.1 LOXO-101-DMPK-021/R-12308

胆管カニューレを施したラットにラロトレクチニブを 1mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、投与後 8 時間までに未変化体が平均で投与量の約 6%胆汁中に回収された（4.2.2.5.1 LOXO-101-DMPK-021/R-12308）。

2.6.4.6.2 イヌにおける尿中排泄

参照項目：4.2.2.2.11 LOXO-101-DMPK-026/R-12317

イヌにラロトレクチニブを 3mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、投与後 24 時間までに未変化体が平均で投与量の約 71%尿中に回収された（4.2.2.2.11 LOXO-101-DMPK-026/R-12317）。このことは、イヌにおいて腎排泄が重要な消失経路であることを示している。

2.6.4.6.3 サルにおける尿、胆汁及び糞中排泄

参照項目： 4.2.2.5.2 LOXO-101-DMPK-014/R-12299
4.2.2.4.4 LOXO-101-DMPK-025/R-12303

サルに[^{3}H]ラロトレクチニブ（図 2.6.4.2- 1）を経口投与したとき、投与後 120 時間後までに平均で投与放射能の約 49%が糞中、約 27%が尿中及びケージ洗液＋拭取り試料中に約 9%が回収された。投与量に対する総回収率の平均値は約 85%であった。胆管カニューレを施した別投与群のサルにラロトレクチニブを経口投与したとき、経口投与量の約 47%が胆汁中に回収されたことから、上記の未処置動物で糞中に排泄された放射能は胆汁中排泄によると考えられる。胆管カニューレを施したサルでの投与量に対する総回収率は平均で約 94%であった。これらのデータから、サルにおいてラロトレクチニブ及びその代謝物は尿中（約 27%）及び胆汁中（約 47%）排泄経路により消失することが示された（4.2.2.5.2 LOXO-101-DMPK-014/R-12299）。

排泄物のクロマトグラフィー分析（4.2.2.4.4 LOXO-101-DMPK-025/R-12303）の結果、未変化のラロトレクチニブが尿中における主要成分であったことから、サルにおいてラロトレクチニブが直接腎を介して消失することが示された（図 2.6.4.6- 1）。胆汁は、多くの代謝物と共に未変化のラロトレクチニブを含んでいた。

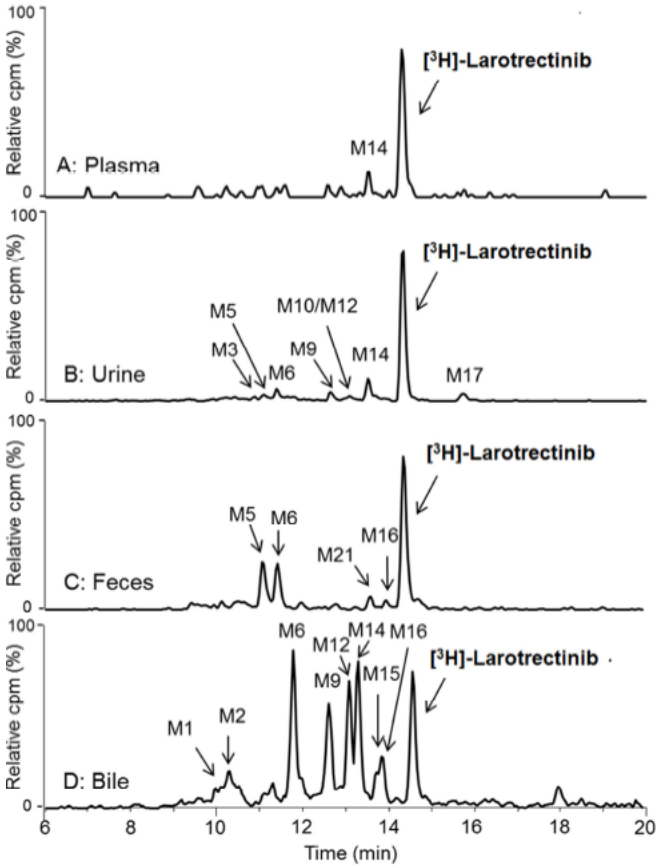


図 2.6.4.6- 1　サルに[3H]ラロトレクチニブを 30mg/kg の用量で経口投与したときの尿（B）、糞（C）及び胆汁（D）中に排泄された代謝物：血漿（A）との比較

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

動物及び動物組織試料を用いた薬物動態学的薬物相互作用の試験は実施しなかった（2.6.4.3.3.7 に記載したイヌ PK 試験において、胃内 pH を変化させるためにペンタガストリン及びファモチジンを用いたものを除く）。臨床的な薬物相互作用の可能性は、様々なヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び臨床薬物相互作用試験で検討され、そのデータは 2.7.2 に記載されている。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当なし。

2.6.4.9　考察及び結論

非臨床試験において、ラロトレクチニブの PK 及び代謝が十分に評価された。その溶解性及び膜透過性に基づきラロトレクチニブは良好に吸収されることが予測され、経口吸収における特性が 5 種の動物種における PK パラメータから示された。MDR1（P-gp）遺伝子を導入した LLC-PK1 細胞において、ラロトレクチニブの efflux ratio は約 20 であり、この efflux ratio はベラパミル添加により減少したことから、ラロトレクチニブは P-gp の基質であると考えられる。野生型マウス及びラットにおいて、脳／血漿中濃度比はそれぞれ 0.03～0.23 及び 0.01～0.02 であり、脳内での曝露量は血漿中に比べて著しく低かった。*Mdr1a* 及び *Mdr1a/Mdr1b/Bcrp* ノックアウトマウスでは脳／血漿中濃度比は比較対照の野生型に比べて約 3～4 倍上昇した。すなわち、ラロトレクチニブの脳への移行は排出トランスポーターにより低下するが、完全には阻止されない。対照的に、*Mdr1a/Mdr1b/Bcrp* ノックアウトマウスにおいて肝臓／血漿中濃度比は影響を受けず、また経口投与したときのデータにおいて、ラロトレクチニブの吸収は速やかかつ良好であったことから、消化管のトランスポーターによる抑制を受けないと考えられる。食餌の影響（イヌ及びサルでの検討）については、おそらく胃排出が緩徐となった結果、吸収が若干遅延したにとどまった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト血漿タンパクとの結合率は、約 60%～70%であった。動物に単回静脈内投与したときの定常状態における分布容積は約 0.7～2L/kg の範囲であった。全般的に、ラロトレクチニブの分布挙動はその脂溶性が低～中等度（pH7.4 における LogD が 1.7）であったことと一致している。低用量（＜15mg/kg）を溶液として経口投与したとき、吸収は速やかで T_{max} は概して 1 時間未満であった。高用量を投与、油性の製剤処方を用いて投与、又は飽食状態の動物に投与した場合には、T_{max} が遅れる場合が多かった。吸収が遅い場合でも、血漿中のラロトレクチニブは通常 2-コンパートメントのプロファイルを示し、概して投与後約 12 時間以降で終末相がみられた。

反復経口投与したとき、動物種によって若干の蓄積又は曝露量の低下がみられた。すなわち、マウスでは反復投与の最初の 7 日間で AUC が約 50%減少し、それ以降は 28 日目まで減少はみられなかった。ラットでは高用量で反復投与したときの AUC は約 4 倍まで増加した。サルでは反復投与したときの曝露量は、試験によっては約 1/8 まで減少した。

In vitro における肝ミクロソーム及び肝細胞による代謝、並びに *in vivo* における血漿中及び排泄物中代謝物の検討結果から、すべての動物種において代謝過程がラロトレクチニブのクリアランスに寄与していることが示された。ヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞で生成した代謝物は、ラット、ウサギ（肝細胞でのみ検討）及びサルのこれら肝組織分画においても生じた。ヒトにおける血漿中主要代謝物の一つである M14（ヒドロキシピロリジン-尿素部分が脱離後に生成した O-グルクロン酸抱合体）は、ラロトレクチニブの非臨床安全性試験で用いた動物種であるラット及びサルの血漿中でも認められた。したがって、M14 は非臨床毒性試験において適切に評価されていると考えられた。また、動物においてラロトレクチニブ及びその代謝物は、代謝に加えて腎排泄及び胆汁中排泄経路を介して消失した。

結論として、複数の動物種を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 試験においてラロトレクチニブの PK が検討され、得られたデータはラロトレクチニブの臨床使用を支持するものであった。

2.6.4.10　図表

図表は本文中の適切な位置に配置した。

引用文献一覧

該当なし。

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表

Test article: Larotrectinib

Table 1-1: Overview on Pharmacokinetic Studies

Type of study / Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number	Location
Analytical methods					
Bioanalytical method validation for rat plasma by LC-MS/MS	Rat plasma	NA	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-001 /R-12279	4.2.2.1.1
Bioanalytical method validation for rat plasma by LC-MS/MS	Rat (adult and juvenile) plasma	NA	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-045 /R-12342	4.2.2.1.2
Bioanalytical method validation for rabbit plasma by LC-MS/MS	Rabbit plasma	NA	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-050 /R-12344	4.2.2.1.3
Bioanalytical method validation for monkey plasma by LC-MS/MS	Monkey plasma	NA	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-002 /R-12339	4.2.2.1.4
Bioanalytical method validation for monkey plasma by LC-MS/MS	Monkey plasma	NA	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-046 /R-12343	4.2.2.1.5
Absorption / *In vitro* Studies					
pKa determination by spectrometric infusion	Buffer	*in vitro*	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-003 /R-12583	4.2.2.2.2
Octanol-water partition coefficients at various pH by LC/UV	Buffer and solvent	*in vitro*	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-004 /R-12584	4.2.2.2.1
Membrane permeability and P-gp assessment	MDR1 LLC-PK1 cells	*in vitro*	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-005 /R-12291	4.2.2.2.3
Absorption / Single Dose Studies					
Single dose in mice	Mouse/CD-1	IV and PO	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-015 /R-12300	4.2.2.2.4
Single dose in rats	Rat/Sprague Dawley	IV and PO	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-016 /R-12301	4.2.2.2.5

Test article: Larotrectinib

Table 1-1: Overview on Pharmacokinetic Studies (continued)

Type of study / Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number	Location
Absorption / Single Dose Studies					
Single dose in rats; formulation bridging with Labrafac and corn oil suspensions	Rat/Sprague Dawley	PO	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-029 /R-12321	4.2.2.2.6
Single dose in rats; formulation bridging with corn oil suspension and HPβCD solution	Rat/Sprague Dawley	PO	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-043 /R-12331	4.2.2.2.7
Single dose in rats; GI site of absorption	Rat/Sprague Dawley	PO, Duodenal, Jejunal, Ileal and Colonic	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-037 /R-12327	4.2.2.2.8
Single dose in rabbits	Rabbit/New Zealand White	PO	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-049 /R-12335	4.2.2.2.9
Single dose in dogs	Dog/Beagle	IV and PO	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-017 /R-12305	4.2.2.2.10
Single dose with PIC formulation in dogs; effects of gastric pH and food	Dog/Beagle	IV and PO	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-026 /R-12317	4.2.2.2.11
Single dose in dogs; formulation bridging with capsule and HPβCD solution	Dog/Beagle	PO	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-036 /R-12326	4.2.2.2.12
Single dose in monkeys	Monkey/Cynomolgus	IV and PO	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-018 /R-12306	4.2.2.2.13
Single dose in monkeys; food effect	Monkey/Cynomolgus	PO	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-027 /R-12318	4.2.2.2.14
Single dose in monkeys; formulation bridging with Labrafac and corn oil suspensions	Monkey/Cynomolgus	PO	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-033 /R-12323	4.2.2.2.15

Test article: Larotrectinib

Table 1-1: Overview on Pharmacokinetic Studies (continued)

Type of study / Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number	Location
Single dose toxicity in rat, dose proportionality	Rat/Sprague Dawley	PO	[redacted] France)	LOXO-101-TOX-001 /R-12399	4.2.3.1.1
Absorption / Repeat Dose Studies					
Multiple-dose pharmacokinetics in mice	Mouse/C3H/HeJ	PO (BID)	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-024 /R-12316	4.2.2.2.16
7-day dose range finding in rats	Rat/Sprague Dawley	PO (BID)	[redacted] USA)	LOXO-101-TOX-014 /R-12401	4.2.3.2.1
Dose range finding in juvenile rats	Rat/Sprague Dawley	PO (BID)	[redacted] USA)	LOXO-101-TOX-020 /R-12416	4.2.3.5.4.1
Dose range finding in juvenile rats	Rat/Sprague Dawley	PO (BID)	[redacted] USA)	LOXO-101-TOX-022 /R-12418	4.2.3.5.4.2
Dose range finding EFD study in pregnant rats	Rat/Sprague Dawley	PO (BID)	[redacted] USA)	LOXO-101-TOX-023 /R-12419	4.2.3.5.2.1
5-day tolerability	Rabbit/New Zealand White	PO (BID)	[redacted] USA)	LOXO-101-TOX-026 /R-12393	4.2.3.5.2.3
DRF/EFD study in pregnant rabbits	Rabbit/New Zealand White	PO (BID)	[redacted] USA)	LOXO-101-TOX-027 /R-12421	4.2.3.5.2.4
7-day dose range finding in monkeys	Monkey/Cynomolgus	PO	[redacted] USA)	LOXO-101-TOX-015 /R-12431	4.2.3.2.6

Test article: Larotrectinib

Table 1-1: Overview on Pharmacokinetic Studies (continued)

Type of study / Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number	Location
Distribution					
Distribution into liver of mice	Mouse/C3H/HeJ	PO (BID)	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-024 /R-12316	4.2.2.2.16
Distribution into brain and liver of mice	Mouse/CF-1 WT, FVB WT, *Mdr1a*-deficient and *Mdr1a /Mdr1b/Bcrp* KO	IV	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-020 /R-12307	4.2.2.3.1
Distribution into brain and liver of rats	Rat/Sprague Dawley	IV and PO	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-019 /R-12304	4.2.2.3.2
Distribution into brain of rats	Rat/Sprague Dawley	PO	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-035 /R-12325	4.2.2.3.3
QWBA in pigmented rats	Rat/Long Evans	PO	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-042 /R-12330	4.2.2.3.4
Single dose in monkeys; formulation bridging with Labrafac and corn oil suspensions; distribution in saliva	Monkey/Cynomolgus	PO	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-033 /R-12323	4.2.2.2.15
DRF/EFD study in pregnant rabbits	Rabbit/New Zealand White	PO (BID)	[redacted] USA)	LOXO-101-TOX-027 /R-12421	4.2.3.5.2.4
Blood-plasma partitioning	Monkey/Cynomolgus	PO	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-014 /R-12299	4.2.2.5.2
Plasma protein binding	Mouse, rat, dog, monkey, human plasma	*In vitro*	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-008 /R-12294	4.2.2.3.5

Test article: Larotrectinib

Table 1-1: Overview on Pharmacokinetic Studies (continued)

Type of study / Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number	Location
Distribution					
Plasma protein binding	Rabbit plasma	*In vitro*	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-051 /R-12336	4.2.2.3.6
Metabolism					
Metabolic stability	Microsomes and hepatocytes from mouse, rat, rabbit, dog, monkey and human	*In vitro*	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-006 /R-12292	4.2.2.4.1
Metabolic stability	Rabbit and human hepatocytes	*In vitro*	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-055 /R-12337	4.2.2.4.2
Stability in whole blood	Whole blood from mouse, rat, monkey, and human	*In vitro*	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-007 /R-12293	4.2.2.4.3
Detection and quantitation of GSH	Rat and human hepatocytes	*In vitro*	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-013 /R-12302	4.2.2.4.5
Metabolic pathway determination and metabolism *in vitro* & *in vivo*	Microsomes and/or hepatocytes from mouse, rat, rabbit, dog, monkey and human; human recombinant P450 Supersomes	*In vitro* & *in vivo*	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-025 /R-12303	4.2.2.4.4
Metabolic pathway determination and metabolism *in vivo*	Rat, monkey and human plasma	*In vivo*	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-032 /R-12322	4.2.2.4.6

Test article: Larotrectinib

Table 1-1: Overview on Pharmacokinetic Studies (continued)

Type of study / Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number	Location
Excretion					
Biliary excretion in rats	Rat/Sprague Dawley	IV	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-021 /R-12308	4.2.2.5.1
Urinary excretion in dogs	Dog/Beagle	IV	[redacted] USA))	LOXO-101-DMPK-026 /R-12317	4.2.2.2.11
Excretion and mass balance in monkey	Monkey/Cynomolgus (intact and bile-duct cannulated)	PO	[redacted] USA)	LOXO-101-DMPK-014 /R-12299	4.2.2.5.2

BID: twice daily, DRF: dose range finding, EFD: embryo fetal development, GI: gastrointestinal, GSH: glutathione, HPβCD: hydroxypropyl-beta-cyclodextrin, IV: intravenous, KO: knock out, NA: not applicable, PIC: powder in capsule, PO: oral, QWBA: quantitative whole-body autoradiography, WT: wild type

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

分析方法及びバリデーション試験については 2.6.4.2 参照。

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収

Test article: Larotrectinib

Table 3-1: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Rodent

		Location:	4.2.2.2.4
		Report no.:	R-12300
Species	**Mouse/CD-1**	**Mouse/CD-1**	**Mouse/CD-1**
Study Number	LOXO-101-DMPK-015	LOXO-101-DMPK-015	LOXO-101-DMPK-015
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3/time point	M/3/time point	M/3/time point
Vehicle / Formulation	40% PEG400, 20% ethanol, 40% saline/solution	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension
Method of Administration	IV	PO	PO
Dose (mg/kg)	3	10	100
PK Parameters			
T_{max} (h)	--	0.250	0.0830
C_{max} (µg/mL)	--	0.690	10.2
AUC_t (µg*h/mL)	0.973	1.71	14.4
CL (mL/min/kg)	51.4	--	--
V_{ss} (L/kg)	1.91	---	--
Oral Bioavailability (%)	--	52.8	44.4

Data were calculated using mean composite profiles

Test article: Larotrectinib

Table 3-2: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Rodent (Study ID: 060302-0859)

Location: 4.2.2.2.5
Report no.: R-12301

Species	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**
Study Number	LOXO-101-DMPK-016	LOXO-101-DMPK-016
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3	M/3
Vehicle / Formulation	20% Solutol/liquid	20% Solutol/liquid
Method of Administration	PO	PO
Dose (mg/kg)	30	100
PK Parameters		
T_{max} (h)[a]	0.500 (0.083 – 2.00)	1.00 (1.00 – 2.00)
C_{max} (µg/mL)	0.850 ± 0.158	5.17 ± 1.31
AUC_t (µg*h/mL)	6.46 ± 0.90	34.7 ± 3.4
CL (mL/min/kg)	--	--
V_{ss} (L/kg)	--	--
Oral Bioavailability (%)[b]	48.6 ± 6.2	79.2 ± 14.3

Values are mean ± SD

a: For T_{max} median (range) is presented

b: Calculated using dose normalized AUC_{inf} PO/ AUC_{inf} IV (IV data: from Study ID: PK-R-125-8)

Test article: Larotrectinib

Table 3-3: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Rodent (Study ID: 060302-1065)

Location: 4.2.2.2.5
Report no.: R-12301

Species	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**
Study Number	LOXO-101-DMPK-016	LOXO-101-DMPK-016	LOXO-101-DMPK-016	LOXO-101-DMPK-016	LOXO-101-DMPK-016	LOXO-101-DMPK-016	LOXO-101-DMPK-016
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3	M/3	M/3	M/3	M/3	M/3	M/3
Vehicle / Formulation	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension
Method of Administration	PO	PO	PO	PO	PO	PO	PO
Dose (mg/kg)	1	3	10	30	100	300	600
PK Parameters							
T_{max} (h)[a]	1.00 (0.250 – 2.00)	0.500 (0.250 – 4.00)	0.250 (0.250 – 1.00)	0.250 (0.250 – 0.250)	0.500 (0.250 – 2.00)	2.00 (0.500 – 24.0)	24.0 (2.00 – 24.0)
C_{max} (µg/mL)	0.219 ± 0.186	0.142 ± 0.0291	0.170 ± 0.101	1.62 ± 1.38	6.14 ± 5.29	11.9 ± 8.69	10.5 ± 4.14
AUC_t (µg*h/mL)	0.339 ± 0.351	0.500 ± 0.251	0.865 ± 0.327	3.82 ± 1.52	19.1 ± 4.48	67.9 ± 46.8	93.6 ± 35.8

Values are mean ± SD

a: For T_{max} median (range) is presented

Test article: Larotrectinib

Table 3-4: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Rodent (Study ID: 060302-1112)

Location: 4.2.2.2.5
Report no.: R-12301

Species	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**
Study Number	LOXO-101-DMPK-016	LOXO-101-DMPK-016	LOXO-101-DMPK-016	LOXO-101-DMPK-016	LOXO-101-DMPK-016	LOXO-101-DMPK-016	LOXO-101-DMPK-016
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3	M/3	M/3	M/3	M/3	M/3	M/3
Vehicle / Formulation	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension
Method of Administration	PO	PO	PO	PO	PO	PO	PO
Dose (mg/kg)	1	3	10	30	100	300	600
PK Parameters							
T_{max} (h)[a]	0.250 (0.250 – 2.00)	0.250 (0.250 – 0.500)	0.250 (0.250 – 0.250)	0.250 (0.250 – 0.250)	0.250 (0.250 – 0.250)	0.250 (0.250 – 0.250)	0.500 (0.250 – 1.00)
C_{max} (µg/mL)	0.297 ± 0.146	0.252 ± 0.0661	4.21 ± 5.54	1.17 ± 0.830	7.56 ± 2.85	24.0 ± 8.39	50.0 ± 27.7
AUC_t (µg*h/mL)	0.293 ± 0.249	0.596 ± 0.0421	4.55 ± 4.16	6.56 ± 1.34	22.5 ± 3.16	177 ± 79.9	464 ± 120

Values are mean ± SD

a: For T_{max} median (range) is presented

Test article: Larotrectinib

Table 3-5: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Rodent (Study ID: PK-R-125-8, PK-R-125-16)

		Location:	4.2.2.2.5
		Report no.:	R-12301
Species	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**
Study Number	LOXO-101-DMPK-016 (PK-R-125-8)	LOXO-101-DMPK-016 (PK-R-125-8)	LOXO-101-DMPK-016 (PK-R-125-16)
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3	M/3	M/3
Vehicle / Formulation	40% PEG400, 20% ethanol, 40% saline/solution	20% Solutol/liquid	Labrafac™/suspension
Method of Administration	IV	PO	PO
Dose (mg/kg)	1	10	30
PK Parameters			
T_{max} (h)[a]	--	1.00 (0.250 – 1.00)	2.00 (1.00 – 2.00)
C_{max} (µg/mL)	--	0.540 ± 0.157	1.69 ± 0.15
AUC_t (µg*h/mL)	0.463 ± 0.046	1.51 ± 0.32	8.67 ± 0.81
CL (mL/min/kg)	35.9 ± 4.0	--	--
V_{ss} (L/kg)	0.939 ± 0.172	--	--
Oral Bioavailability (%)[b]	--	33.3 ± 7.2	62.9 ± 6.6

Values are mean ± SD

a: For T_{max} median (range) is presented

b: Calculated using dose normalized AUC_{inf} PO/ AUC_{inf} IV

Test article: Larotrectinib

Table 3-6: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Rodent (Study ID: PK-R-125-21)

Location: 4.2.2.2.5
Report no.: R-12301

Species	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**
Study Number	LOXO-101-DMPK-016	LOXO-101-DMPK-016	LOXO-101-DMPK-016	LOXO-101-DMPK-016	LOXO-101-DMPK-016	LOXO-101-DMPK-016
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3	M/3	M/3	M/3	M/3	M/3
Vehicle / Formulation	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension
Method of Administration	PO	PO	PO	PO	PO	PO
Dose (mg/kg)	3	10	30	100	300	600
PK Parameters						
T_{max} (h)[a]	0.250 (0.250 – 0.500)	0.250 (0.250 – 2.00)	0.250 (0.250 – 1.00)	0.500 (0.250 – 1.00)	2.00 (0.250 – 24.0)	2.00 (0.250 – 2.00)
C_{max} (µg/mL)	0.166 ± 0.037	0.757 ± 0.461	1.95 ± 0.88	4.97 ± 1.39	7.13 ± 4.34	10.1 ± 12.4
AUC_t (µg*h/mL)	0.346 ± 0.065	1.81 ± 0.27	6.20 ± 3.00	15.7 ± 3.7	59.3 ± 20.7	68.1 ± 62.2

Values are mean ± SD

a: For T_{max} median (range) is presented

Test article: Larotrectinib

Table 3-7: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Rodent

Location: 4.2.2.2.6
Report no.: R-12321

Species	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**
Study Number	LOXO-101-DMPK-029	LOXO-101-DMPK-029	LOXO-101-DMPK-029	LOXO-101-DMPK-029
Gender (M/F) / No. of Animals	M/5	M/5	M/4	M/5
Vehicle / Formulation	Labrafac™/suspension	Corn oil/suspension	Labrafac™/suspension	Corn oil/suspension
Method of Administration	PO	PO	PO	PO
Dose (mg/kg)	15	15	150	150
PK Parameters				
T_{max} (h)[a]	1.00 (1.00 – 2.00)	1.00 (1.00 – 1.00)	13.0 (2.00 – 24.0)	2.00 (1.00 – 2.00)
C_{max} (ng/mL)	753 ± 206	820 ± 238	9730 ± 7950	14834 ± 4226
AUC_t (ng*h/mL)	2715 ± 527	2430 ± 713	133509 ± 85120	59153 ± 15773

Values are mean ± SD

a: For T_{max} median (range) is presented

Test article: Larotrectinib

Table 3-8: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Rodent

			Location:		4.2.2.2.7
			Report no.:		R-12331
Species	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**
Study Number	LOXO-101-DMPK-043	LOXO-101-DMPK-043	LOXO-101-DMPK-043	LOXO-101-DMPK-043	LOXO-101-DMPK-043
Gender (M/F) / No. of Animals	M/5	M/5	M/5	M/5	M/5
Vehicle / Formulation	Corn oil/suspension	Corn oil/suspension	0.73% HPβCD/solution	7.3% HPβCD/solution	15% HPβCD/solution
Method of Administration	PO	PO	PO	PO	PO
Dose (mg/kg)	1	10	1	10	1
PK Parameters					
T_{max} (h)[a]	1.00 (0.250 –8.00)	1.00 (0.250 –2.00)	0.500 (0.500 –1.00)	0.500 (0.500 –0.500)	0.500 (0.500 –1.00)
C_{max} (ng/mL)	24.6 ± 11.1	275 ± 98.8	24.7 ± 5.99	515 ± 134	31.8 ± 12.6
AUC_t (ng*h/mL)	88.7 ± 29.5	1230 ± 382	77.7 ± 30.9	1210 ± 446	73.0 ± 8.26

Values are mean ± SD

a: For T_{max} median (range) is presented

Test article: Larotrectinib

Table 3-9: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Rodent

Location: 4.2.2.2.8
Report no.: R-12327

Species	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**
Study Number	LOXO-101-DMPK-037	LOXO-101-DMPK-037	LOXO-101-DMPK-037	LOXO-101-DMPK-037	LOXO-101-DMPK-037
Gender (M/F) / No. of Animals	M/4	M/4	M/4	M/4	M/4
Vehicle / Formulation	Labrafac™/suspension	Labrafac™/suspension	Labrafac™/suspension	Labrafac™/suspension	Labrafac™/suspension
Method of Administration	PO	Duodenal	Jejunal	Ileal	Colonic
Dose (mg/kg)	15	15	15	15	15
PK Parameters					
T_{max} (h)[a]	0.750 (0.250 – 2.00)	0.250 (0.250 – 0.250)	0.250 (0.250 – 0.250)	1.00 (0.250 – 1.00)	1.00 (0.250 – 1.00)
C_{max} (ng/mL)	1380 ± 1630	2750 ± 691	3660 ± 1350	228 ± 126	708 ± 664
AUC_t (ng*h/mL)	2760 ± 521	3020 ± 437	4920 ± 3220	1170 ± 672	1410 ± 944

Values are mean ± SD

a: For T_{max} median (range) is presented

Test article: Larotrectinib

Table 3-10: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Non-rodent

Location: 4.2.2.2.9
Report no.: R-12335

Species	**Rabbit/New Zealand White**	**Rabbit/New Zealand White**
Study Number	LOXO-101-DMPK-049	LOXO-101-DMPK-049
Gender (M/F) / No. of Animals	F/4	F/4
Vehicle / Formulation	Corn oil/suspension	Corn oil/suspension
Method of Administration	PO	PO
Dose (mg/kg)	10	30
PK Parameters		
T_{max} (h)[a]	0.750 (0.500 – 4.00)	1.00 (1.00 – 4.00)
C_{max} (ng/mL)	351 ± 380	944 ± 321
AUC_t (ng*h/mL)	1010 ± 545	3900 ± 752

Values are mean ± SD

a: For T_{max} median (range) is presented

Test article: Larotrectinib

Table 3-11: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Non-rodent

Location: 4.2.2.2.10
Report no.: R-12305

Species	**Dog/Beagle**	**Dog/Beagle**
Study Number	LOXO-101-DMPK-017	LOXO-101-DMPK-017
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3	M/3
Vehicle / Formulation	40% PEG400, 20% ethanol, 40% saline/solution	Labrafac™/suspension
Method of Administration	IV	PO
Dose (mg/kg)	3	30
PK Parameters		
T_{max} (h)[a]	--	0.250 (0.250 – 2.00)
C_{max} (µg/mL)	--	13.4 ± 3.9
AUC_t (µg*h/mL)	11.9 ± 6.1	79.0 ± 38.6
CL (mL/min/kg)	4.87 ± 2.07	--
V_{ss} (L/kg)	0.692 ± 0.119	--
Oral Bioavailability (%)[b]	--	65.9 ± 32.1

Values are mean ± SD

a: For T_{max} median (range) is presented

b: Calculated using dose normalized AUC_{inf} PO/ AUC_{inf} IV

Test article: Larotrectinib

Table 3-12: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Non-rodent

Location: 4.2.2.2.11
Report no.: R-12317

Species	**Dog/Beagle**	**Dog/Beagle**	**Dog/Beagle**	**Dog/Beagle**
Study Number	LOXO-101-DMPK-026	LOXO-101-DMPK-026	LOXO-101-DMPK-026	LOXO-101-DMPK-026
Gender (M/F) / No. of Animals	M/4	M/4	M/3	M/3
Vehicle / Formulation	PIC	PIC	PIC	20% PEG400, 10% ethanol, 70% WFI/solution
Method of Administration	PO (fasted and pretreated with pentagastrin)	PO (fasted and pretreated with famotidine)	PO (following high fat meal and pretreated with famotidine)	IV
Dose (mg/kg)	10	10	10	3
PK Parameters				
T_{max} (h)[a]	1.00 (1.00 - 1.00)	1.00 (0.250 - 1.00)	2.00 (1.00 – 4.00)	--
C_{max} (µg/mL)	12.9 ± 3.26	8.29 ± 2.41	4.78 ± 0.780	--
AUC_t (µg*h/mL)	40.8 ± 5.11	34.5 ± 10.5	27.9 ± 8.47	13.2 ± 0.781
CL (mL/min/kg)	--	--	--	3.76 ± 0.231
V_{ss} (L/kg)	--	--	--	0.952 ± 0.606
Oral Bioavailability (%)[b]	92.2 ± 11.6	78.4 ± 23.4	63.7 ± 19.6	--

Values are mean ± SD

a: For T_{max} median (range) is presented

WFI: water for injection

PIC: powder in capsule

b: Calculated using dose normalized AUC_{inf} PO/ AUC_{inf} IV

Test article: Larotrectinib

Table 3-13: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Non-rodent

		Location:	4.2.2.2.12
		Report no.:	R-12326
Species	**Dog/Beagle**		**Dog/Beagle**
Study Number	LOXO-101-DMPK-036		LOXO-101-DMPK-036
Gender (M/F) / No. of Animals	M/6		M/6
Vehicle / Formulation	Powder in Capsule	17% HPβCD, [redacted], sodium citrate, pH 3.5/solution	
Method of Administration	PO		PO
Dose (mg)	100		100
PK Parameters			
T_{max} (h)[a]	1.00 (0.500 – 2.00)		1.00 (1.00 – 2.00)
C_{max} (ng/mL)	6370 ± 1120		6370 ± 1700
AUC_t (ng*h/mL)	31000 ± 8290		29100 ± 8030

Values are mean ± SD

a: For T_{max} median (range) is presented

Test article: Larotrectinib

Table 3-14: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Non-rodent (Study ID: PK-C-125-2)

		Location: 4.2.2.2.13 Report no.: R-12306
Species	**Monkey/Cynomolgus**	**Monkey/Cynomolgus**
Study Number	LOXO-101-DMPK-018	LOXO-101-DMPK-018
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3	M/3
Vehicle / Formulation	40% PEG400, 20% ethanol, 40% saline/solution	20% Solutol in water/liquid
Method of Administration	IV	PO
Dose (mg/kg)	1 (FB)	10 (FB)
PK Parameters		
T_{max} (h)[a]	--	4.00 (2.00 – 4.00)
C_{max} (µg/mL)	--	1.43 ± 0.80
AUC_t (µg*h/mL)	0.539 ± 0.028	8.11 ± 2.08
CL (mL/min/kg)	30.6 ± 1.7	--
V_{ss} (L/kg)	1.48 ± 0.10	--
Oral Bioavailability (%)[b]	--	149 ± 38

Values are mean ± SD

a: For T_{max} median (range) is presented

b: Calculated using dose normalized AUC_{inf} PO/ AUC_{inf} IV

FB: free base

Test article: Larotrectinib

Table 3-15: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Non-rodent (Study ID: PK-C-125-3)

Location: 4.2.2.2.13
Report no.: R-12306

Species	**Monkey/ Cynomolgus**	**Monkey/ Cynomolgus**	**Monkey/ Cynomolgus**	**Monkey/ Cynomolgus**	**Monkey/ Cynomolgus**
Study Number	LOXO-101-DMPK-018	LOXO-101-DMPK-018	LOXO-101-DMPK-018	LOXO-101-DMPK-018	LOXO-101-DMPK-018
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3	M/3	M/3	M/3	M/3
Vehicle / Formulation	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension	Labrafac™/ suspension
Method of Administration	PO	PO	PO	PO	PO
Dose (mg/kg)	3 (FB)	10 (FB)	30 (FB)	100 (FB)	300 (FB)
PK Parameters					
T_{max} (h)[a]	0.250 (0.250 – 0.500)	2.00 (0.500 – 2.00)	2.00 (1.00 – 4.00)	1.00 (1.00 – 8.00)	2.00 (2.00 – 4.00)
C_{max} (µg/mL)	0.415 ± 0.299	0.872 ± 0.180	1.80 ± 0.48	11.7 ± 9.1	22.6 ±15.8
AUC_t (µg*h/mL)	0.574 ± 0.096	3.11 ± 0.98	8.23 ± 2.73	56.2 ± 27.8	149 ± 68

Values are mean ± SD

a: For T_{max} median (range) is presented

FB: free base

Test article: Larotrectinib

Table 3-16: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Non-rodent (Study ID: PK-C-125-5)

		Location:	4.2.2.2.13
		Report no.:	R-12306
Species	**Monkey/Cynomolgus**	**Monkey/Cynomolgus**	**Monkey/Cynomolgus**
Study Number	LOXO-101-DMPK-018	LOXO-101-DMPK-018	LOXO-101-DMPK-018
Gender (M/F) / No. of Animals	M/4	M/4	M/4
Vehicle / Formulation	Labrafac™/suspension	Labrafac™/suspension	Powder in Capsule
Method of Administration	PO	PO	PO
Dose (mg/kg)	30 (FB)	30 (HSS)	30 (HSS)
PK Parameters			
T_{max} (h)[a]	4.00 (0.500 – 4.00)	1.50 (1.00 – 4.00)	1.50 (0.500 – 4.00)
C_{max} (µg/mL)	0.755 ± 0.371	3.36 ± 1.82	5.31 ± 5.04
AUC_t (µg*h/mL)	5.81 ± 2.00	12.4 ± 5.16	15.7 ± 11.7

Values are mean ± SD

a: For T_{max} median (range) is presented

FB: free base

HSS: hydrogen sulfate salt

Test article: Larotrectinib

Table 3-17: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Non-rodent (Study ID: PK-C-125-6)

Location: 4.2.2.2.13
Report no.: R-12306

Species	**Monkey/Cynomolgus**	**Monkey/Cynomolgus**	**Monkey/Cynomolgus**	**Monkey/Cynomolgus**
Study Number	LOXO-101-DMPK-018	LOXO-101-DMPK-018	LOXO-101-DMPK-018	LOXO-101-DMPK-018
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3	M/3	M/3	M/3
Vehicle / Formulation	Labrafac™/suspension	Labrafac™/suspension	Labrafac™/suspension	Labrafac™/suspension
Method of Administration	PO	PO	PO	PO
Dose (mg/kg)	30 (HSS)	100 (HSS)	300 (HSS)	300 (FB)
PK Parameters				
T_{max} (h)[a]	0.500 (0.500 – 2.00)	2.00 (2.00 – 2.00)	8.00 (4.00 – 12.00)	4.00 (2.00 – 8.00)
C_{max} (µg/mL)	6.28 ± 2.58	37.9 ± 16.8	51.5 ± 22.6	16.9 ± 7.65
AUC_t (µg*h/mL)	25.0 ± 17.8	181 ± 78.3	564 ± 360	146 ± 92.3

Values are mean ± SD

a: For T_{max} median (range) is presented

FB: free base

HSS: hydrogen sulfate salt

Test article: Larotrectinib

Table 3-18: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Non-rodent

Location: 4.2.2.2.14
Report no.: R-12318

Species	**Monkey/Cynomolgus**	**Monkey/Cynomolgus**	**Monkey/Cynomolgus**	**Monkey/Cynomolgus**
Study Number	LOXO-101-DMPK-027	LOXO-101-DMPK-027	LOXO-101-DMPK-027	LOXO-101-DMPK-027
Gender (M/F) / No. of Animals	M/4	M/4	M/4	M/4
Vehicle / Formulation	Powder in Capsule	Powder in Capsule	Powder in Capsule	Powder in Capsule
Method of Administration	PO	PO	PO	PO
Dose (mg/kg)	100	100	100	100
Group	1	1	2	2
Study Day	1	2	1	2
Feeding Condition	Fed	Fed	Fasted	Fed
PK Parameters				
T_{max} (h)[a]	4.00 (2.00 – 4.00)	4.00 (2.00 – 4.00)	2.00 (2.00 – 2.00)	4.00 (2.00 – 8.00)
C_{max} (µg/mL)	14.7 ± 9.1	20.0 ± 7.3	21.8 ± 10.2	14.0 ± 6.2
AUC_t (µg*h/mL)	83.1 ± 40.0	92.8 ± 30.4	103 ± 56	73.0 ± 17.0
$t_{1/2}$ (h)	2.66 ± 0.44	2.78 ± 1.07	2.62 ± 0.70	3.21 ± 0.94

Values are mean ± SD

a: For T_{max} median (range) is presented

Test article: Larotrectinib

Table 3-19: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Non-rodent

			Location:	4.2.2.2.15
			Report no.:	R-12323
Species	**Monkey/Cynomolgus**	**Monkey/Cynomolgus**	**Monkey/Cynomolgus**	**Monkey/Cynomolgus**
Study Number	LOXO-101-DMPK-033	LOXO-101-DMPK-033	LOXO-101-DMPK-033	LOXO-101-DMPK-033
Gender (M/F) / No. of Animals	M/2, F/2	M/2, F/2	M/2, F/2	M/2, F/2
Vehicle / Formulation	Labrafac™/suspension	Corn oil/suspension	Labrafac™/suspension	Corn oil/suspension
Method of Administration	PO	PO	PO	PO
Dose (mg/kg)	20	20	200	200
PK Parameters				
T_{max} (h)[a]	2.50	3.00	2.00	2.00
	(1.00 – 4.00)	(2.00 – 4.00)	(1.00 – 2.00)	(2.00 – 4.00)
C_{max} (ng/mL)	1605 ± 618	2583 ± 1475	27238 ± 18079	20103 ± 20416
AUC_t (ng*h/mL)	8568 ± 2018	10814 ± 2259	126398 ± 99357	110397 ± 112883

Values are mean ± SD; male and female data are combined

a: For T_{max} median (range) is presented

Test article: Larotrectinib

Table 3-20: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after a Single Dose, Non-rodent

		Location:	4.2.3.1.1
		Report no.:	R-12399
Species	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**
Study Number	LOXO-101-TOX-001	LOXO-101-TOX-001	LOXO-101-TOX-001
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3, F/3/time point	M/3, F/3/time point	M/3, F/3/time point
Vehicle / Formulation	Labrafac™/suspension	Labrafac™/suspension	Labrafac™/suspension
Method of Administration	PO	PO	PO
Dose (mg/kg)	100	300	600
PK Parameters[a]			
T_{max} (h)	1.00/2.00	1.00/1.00	0.500/8.00
C_{max} (µg/mL)	7.44/10.7	15.1/21.5	17.6/33.7
AUC_{inf} (µg*h/mL)	32.9/72.9	97.8/207	264/571
CL/F (mL/h/kg)	3040/1370	3070/1450	2280/1050
$t_{1/2}$ (h)	6.86/27.8	9.49/21.2	14.9/28.9
V_z/F (L/kg)	30.1/55.0	42.0/44.3	49.1/43.8

Data were calculated using mean composite profiles

a: male/female

2.6.5.4 薬物動態試験： 反復投与後の吸収

Test article: Larotrectinib

Table 4-1: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after Repeated Dose, Rodent (Study ID: PK-M-125-1, 060302-1329)

	Location:	4.2.2.2.16
	Report no.:	R-12316
Species	**Mouse/C3H/HeJ**	**Mouse/C3H/HeJ**
Study Number	LOXO-101-DMPK-024 (PK-M-125-1)	LOXO-101-DMPK-024 (060302-1329)
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3/time point	M/3/time point
Vehicle / Formulation	Labrafac™/suspension	Labrafac™/suspension
Method of Administration	PO, 7 days	PO, 28 days
Dose (mg/kg/day)	60 (30 BID)	60 (30 BID)
PK Parameters		
T_{max} (h)		D1: 0.500
	D1: 0.250	D7: 0.250
	D7: 0.250	D14: 0.500
		D28: 0.500
C_{max} (µg/mL)		D1: 1.30
	D1: 3.94	D7: 0.879
	D7: 0.538	D14: 0.627
		D28: 0.534
AUC_t (µg*h/mL)[a]		D1: 7.72
	D1: 6.66	D7: 3.32
	D7: 3.03	D14: 3.20
		D28: 2.95

Data were calculated using mean composite profiles

BID: twice daily, D: days following repeated dose

a: The values for the 28-day study (060302-1329) represent AUC_{0-12}

Test article: Larotrectinib

Table 4-2: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after Repeated Dose, Rodent

		Location:	4.2.3.2.1
		Report no.:	R-12401
Species	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**	**Rat/Sprague Dawley**
Study Number	LOXO-101-TOX-014	LOXO-101-TOX-014	LOXO-101-TOX-014
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3 and F/3/time point	M/3 and F/3/time point	M/2~3 and F/2~3/time point
Vehicle / Formulation	Corn oil/suspension	Corn oil/suspension	Corn oil/suspension
Method of Administration	PO, 7 days	PO, 7 days	PO, 7 days
Dose (mg/kg/day)	30 (15 BID)	100 (50 BID)	300 (150 BID)
PK Parameters[a]			
T_{max} (h)	D1: 1.00/1.00	D1: 1.00/1.00	D1: 1.00/1.00
	D7: 1.00/2.00	D7: 1.00/2.00	D7: 2.00/1.00
C_{max} (ng/mL)	D1: 296/692	D1: 2260/2720	D1: 16500/18400
	D7: 397/933	D7: 1210/1070	D7: 8910/8870
AUC_{0-12} (ng*h/mL)	D1: 1210/3140	D1: 8580/11300	D1: 54600/57000
	D7: 1330/3240	D7: 3560/5350	D7: 30800/54600

Data were calculated using mean composite profiles obtained following the first daily dose

BID: twice daily, D: days following repeated dose

a: male/female

Test article: Larotrectinib

Table 4-3: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after Repeated Dose, Rodent

Location: 4.2.3.5.4.1
Report no.: R-12416

Species	**Juvenile Rat/Sprague Dawley**		**Juvenile Rat/Sprague Dawley**		**Juvenile Rat/Sprague Dawley**		**Juvenile Rat/Sprague Dawley**	
Study Number	LOXO-101-TOX-020		LOXO-101-TOX-020		LOXO-101-TOX-020		LOXO-101-TOX-020	
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3~4 and F/3/time point		M/2~3 and F/2~3/time point		M/3 and F/2~4/time point		M/2~3 and F/1~3/time point	
Vehicle / Formulation	Corn oil/suspension		Corn oil/suspension		Corn oil/suspension		Corn oil/suspension	
Method of Administration	PO, from PND7 through PND28		PO, from PND7 through PND28		PO, from PND7 through PND28		PO, from PND7 through PND28	
Dose (mg/kg/day)	30 (15 BID)	30 (15 BID)	100 (50 BID)	1 (0.5 BID)[a]	200 (100 BID)	3 (1.5 BID)[a]	300 (150 BID)	10 (5 BID)[a]
PK Parameters	PND7	PND28	PND7	PND28	PND7	PND28	PND7	PND28
T_{max1} (h)	4	1	2.5	1	8	1	4	1
C_{max1} (ng/mL)	1190	895	7190	34.2	13900	101	56000	299
T_{max2} (h)	14.5	13	16	13	14.5	13	14.5	16
C_{max2} (ng/mL)	2210	773	10900	65.7	22700	134	48400	165
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	20100	5950	130000	304	306000	761	702000	2140

Data were calculated using mean composite profiles; male and female data are combined

a: doses were reduced during the study

BID: twice daily, PND: post-natal day, T_{max1}: time of C_{max1}, T_{max2}: time of C_{max2}, C_{max1}: maximum concentration following first daily dose, C_{max2}: maximum concentration following second daily dose

Test article: Larotrectinib

Table 4-4: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after Repeated Dose, Rodent

Location: 4.2.3.5.4.2
Report no.: R-12418

Species	**Juvenile Rat/Sprague Dawley**			**Juvenile Rat/Sprague Dawley**			**Juvenile Rat/Sprague Dawley**		
Study Number	LOXO-101-TOX-022			LOXO-101-TOX-022			LOXO-101-TOX-022		
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3 and F/3/time point			M/3 and F/2~3/time point			M/2~3 and F2~/3/time point		
Vehicle / Formulation	Corn oil/suspension			Corn oil/suspension			Corn oil/suspension		
Method of Administration	PO, from PND7 through PND28			PO, from PND7 through PND28			PO, from PND7 through PND28		
Dose (mg/kg/day)	2 (1 BID)			6 (3 BID)			20 (10 BID)		
PK Parameters[a]	PND7	PND21	PND28	PND7	PND21	PND28	PND7	PND21	PND28
T_{max1} (h)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/4	1/1	4/4	1/1	1/1
C_{max1} (ng/mL)	37.8/72.4	77.5/78.2	31.8/52.4	499/163	118/203	121/231	519/1100	453/495	605/845
T_{max2} (h)	1/1	--	--	1/1	--	--	4/1	--	--
C_{max2} (ng/mL)	122/112	--	--	261/443	--	--	1990/ 2730	--	--
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	889/904	752/662[b]	286/348[b]	3630/ 3650	1540/ 2780[b]	930/ 1568[b]	16700/ 25900	5340/ 4780[b]	3580/ 5080[b]

Data were calculated using mean composite profiles

a: male/female

b: For PND21 and PND28, AUC_{0-24} was calculated using AUC_{0-12} multiplied by 2

BID: twice daily, PND: post-natal day, T_{max1}: time of C_{max1}, T_{max2}: time of C_{max2}, C_{max1}: maximum concentration following first daily dose, C_{max2}: maximum concentration following second daily dose

Test article: Larotrectinib

Table 4-5: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after Repeated Dose, Rodent

Location: 4.2.3.5.2.1
Report no.: R-12419

Species	**Pregnant Rat/Sprague Dawley**		**Pregnant Rat/Sprague Dawley**		**Pregnant Rat/Sprague Dawley**		**Pregnant Rat/Sprague Dawley**	
Study Number	LOXO-101-TOX-023		LOXO-101-TOX-023		LOXO-101-TOX-023		LOXO-101-TOX-023	
Gender (M/F) / No. of Animals	F/4/time point		F/4/time point		F/4/time point		F/4~5/time point	
Vehicle / Formulation	Corn oil/suspension		Corn oil/suspension		Corn oil/suspension		Corn oil/suspension	
Method of Administration	PO, from GD6 through GD17		PO, from GD6 through GD17		PO, from GD6 through GD17		PO, from GD6 through GD17	
Dose (mg/kg/day)	6 (3 BID)		20 (10 BID)		80 (40 BID)		240 (120 BID)	
PK Parameters	GD6	GD17	GD6	GD17	GD6	GD17	GD6	GD17
T_{max} (h)	13.0	13.0	1.00	13.0	1.00	1.00	1.00	13.0
C_{max} (ng/mL)	325	237	1280	972	4460	4410	16100	20500
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	1800	1790	7240	8090	35000	45800	97000	221000

Data were calculated using mean composite profiles

BID: twice daily, GD: gestation day

Test article: Larotrectinib

Table 4-6: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after Repeated Dose, Non-rodent

Location: 4.2.3.5.2.3
Report no.: R-12393

Species	**Rabbit/New Zealand White**		**Rabbit/New Zealand White**		**Rabbit/New Zealand White**		**Rabbit/New Zealand White**	
Study Number	LOXO-101-TOX-026		LOXO-101-TOX-026		LOXO-101-TOX-026		LOXO-101-TOX-026	
Gender (M/F) / No. of Animals	F/3		F/3		F/3		F/3	
Vehicle / Formulation	Corn oil/suspension		Corn oil/suspension		Corn oil/suspension		Corn oil/suspension	
Method of Administration	PO		PO		PO		PO	
Dose (mg/kg/day)	15, 5 days (7.5 BID)		50, 5 days (25 BID)		150, 5 days (75 BID)		400, 5 days (200 BID)	
PK Parameters	D0	D4	D0	D4	D0	D4	D0	D4
T_{max} (h)[a]	4.0-13.0	1.00-24.0	1.00-16.0	1.00-1.00	1.00-13.0	12.0-13.0	16.0-16.0	4.00-4.00
C_{max} (ng/mL)	62.4 ± 17.3	96.3 ± 46.3	276 ± 233	613 ± 383	2070 ± 1660	3040 ± 811	8220 ± 2930	20800 ± 6100
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	552 ± 24.5	811 ± 399	2430 ± 1320	3310 ± 1330	15600 ± 8880	18900 ± 3220	86000 ± 45700	151000 ± 16800

Values are mean ± SD

a: For T_{max} range is presented

BID: twice daily, D: days following repeated dose（D0 was the first day of dosing)

Test article: Larotrectinib

Table 4-7: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after Repeated Dose, Non-rodent

Location: 4.2.3.5.2.4
Report no.: R-12421

Species	**Pregnant Rabbit/New Zealand White**		**Pregnant Rabbit/New Zealand White**		**Pregnant Rabbit/New Zealand White**		**Pregnant Rabbit/New Zealand White**	
Study Number	LOXO-101-TOX-027		LOXO-101-TOX-027		LOXO-101-TOX-027		LOXO-101-TOX-027	
Gender (M/F) / No. of Animals	F/4		F/4		F/3~4		F/2~4	
Vehicle / Formulation	Corn oil/suspension		Corn oil/suspension		Corn oil/suspension		Corn oil/suspension	
Method of Administration	PO, from GD7 through GD20		PO, from GD7 through GD20		PO, from GD7 through GD20		PO, from GD7 through GD16/17	
Dose (mg/kg/day)	20 (10 BID)		60 (30 BID)		170 (85 BID)		500 (250 BID)	
PK Parameters	GD7	GD20	GD7	GD20	GD7	GD20	GD7	GD16/17
T_{max} (h)[a]	13.0-16.0	1.00-13.0	1.00-16.0	1.00-13.0	4.00-16.0	13.0-13.0	4.00-16.0	4.00, 4.00
C_{max} (ng/mL)	159 ± 94.7	354 ± 269	503 ± 180	2250 ± 1010	2710 ± 1020	7360 ± 4920	17400 ± 3820	36500
AUC_{0-12} (ng*h/mL)	377 ± 127	820 ± 194	1410 ± 587	5560 ± 2030	10900 ± 6370	27600 ± 3860	78300 ± 16000	209000
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	1330 ± 861	1720 ± 821	4130 ± 545	11300 ± 2820	26100 ± 9130	60700 ± 1090	169000 ± 50200	NA

Values are mean ± SD

a: T_{max} range is presented

b: N=2, the maximum concentration was determined between 0 and 12 hours (only 1 dose given to this group on this day)

BID: twice daily, GD: gestation day, NA: not applicable

Test article: Larotrectinib

Table 4-8: Pharmacokinetics: Absorption / Basic PK after Repeated Dose, Non-rodent

		Location:	4.2.3.2.6
		Report no.:	R-12431
Species	**Monkey/Cynomolgus**	**Monkey/Cynomolgus**	**Monkey/Cynomolgus**
Study Number	LOXO-101-TOX-015	LOXO-101-TOX-015	LOXO-101-TOX-015
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3 and F/3	M/3 and F/3	M/3 and F/3
Vehicle / Formulation	Corn oil/suspension	Corn oil/suspension	Corn oil/suspension
Method of Administration	PO, 7 days	PO, 7 days	PO, 7 days
Dose (mg/kg/day)	25	75	200
PK Parameters[a]			
T_{max} (h)	D1: 1.67 ± 0.577/ 1.67 ± 0.577	D1: 2.33 ± 1.53/ 3.33 ± 1.15	D1: 3.00 ± 1.73/ 4.00 ± 0.00
	D7: 1.33 ± 0.577/ 2.00 ± 0.00	D7: 1.67 ± 0.577/ 2.00 ± 0.00	D7: 3.33 ± 1.15/ 4.00 ± 0.00
C_{max} (ng/mL)	D1:6280 ± 4690/ 3040 ± 1420	D1: 30600 ± 11000/ 31700 ± 22100	D1: 66100 ± 31500/ 70400 ± 35900
	D7: 1780 ± 873/ 1730 ± 1520	D7: 13400 ± 5150/ 13400 ± 16500	D7: 51100 ± 19600/ 48100 ± 9800
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	D1: 20300 ± 7850/ 13500 ± 5390	D1: 155000 ± 81800/ 186000 ± 45200	D1:524000 ± 351000/ 610000 ± 355000
	D7: 4500 ± 1840/ 5270 ± 3660	D7: 75000 ± 23200/ 43600 ± 44100	D7: 417000 ± 195000/ 330000 ± 25400

Values are mean ± SD

a: male/female

D: days following repeated dose

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布

Test article: Larotrectinib

Table 5-1: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Mouse Liver)

			Location:	4.2.2.2.16
			Report no.:	R-12316
Study No.			LOXO-101-DMPK-024	
Species			Mouse/C3H/HeJ	
Gender (M/F) / No. of Animals			M/3/time point	
Vehicle / Formulation			Labrafac™/suspension	
Method of Administration			PO	
Dose (mg/kg/day)			60 (30 BID)	
Radionuclide			NA	
Specific Activity			NA	
Sampling Time			1 hour post dose on days 1, 7, 14 and 28	
Analyte / Assay			Larotrectinib / LC-MS/MS	
	Mean Larotrectinib concentrations in plasma (µg/mL) and liver (µg/g) at 1 hour post dose administration			
Tissue	**Day 1**	**Day 7**	**Day 14**	**Day 28**
Plasma	0.931	0.620	0.360	0.271
Liver	4.73	4.60	0.839	1.41
		Mean Tissue:Plasma Ratio		
Liver	5.08	7.42	2.33	5.20

BID: twice daily, NA: not applicable

Test article: Larotrectinib

Table 5-2: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Mouse Brain and Liver)

		Location:		4.2.2.3.1
		Report no.:		R-12307
Study No.		LOXO-101-DMPK-020 (Study ID: 060302-876)		
Species		Mouse/FVB WT and Mouse/FVB.129P2[a]		
Gender (M/F) / No. of Animals		M/3[b]		
Method of Administration		IV		
Dose (mg/kg)		1		
Radionuclide		NA		
Specific Activity		NA		
Sampling Time		5 and 15 minutes		
Analyte / Assay		Larotrectinib / LC-MS/MS		
	Mean or Mean ± SD Larotrectinib Concentration (µg/mL) in Plasma, Brain and Liver			
Collection Time	5 min	5 min	15 min	15 min
Strain	FVB WT	FVB.129P2	FVB WT	FVB.129P2
Plasma	0.655 ± 0.154	0.612	0.355 ± 0.054	0.352
Brain	< 0.0267	0.0871	< 0.0267	0.0737
Liver	5.20 ± 0.59	3.68	3.68 ± 1.39	3.01
	Mean Tissue : Plasma Ratio			
Brain	< 0.0424	0.148	< 0.0762	0.209
Liver	7.49	6.20	10.3	8.58

a: *Mdr1a/Mdr1b/Bcrp*-deficient mice

b: n=2 for FVB.129P2 at 15 min

Test article: Larotrectinib

Table 5-2: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Mouse Brain and Liver) (continued)

Location: 4.2.2.3.1
Report no.: R-12307

Study No.	LOXO-101-DMPK-020 (Study ID: 060302-1053)							
Species	Mouse/CF-1 WT and Mouse/*Mdr1a*-KO[a]							
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3							
Method of Administration	IV							
Dose (mg/kg)	1							
Radionuclide	NA							
Specific Activity	NA							
Sampling Time	0.25, 0.5, 1 and 2 hours							
Analyte / Assay	Larotrectinib / LC-MS/MS							
Mean ± SD Larotrectinib Concentration (µg/mL) in Plasma and Brain								
Collection Time (h)	0.25		0.5		1		2	
	CF-1 WT	*Mdr1a*-KO	CF-1 WT	*Mdr1a*-KO	CF-1 WT	*Mdr1a*-KO	CF-1 WT	*Mdr1a*-KO
Plasma	0.324 ± 0.158	0.334 ± 0.091	0.221 ± 0.046	0.151 ± 0.017	0.150 ± 0.094	0.128 ± 0.103	0.0294 ± 0.0320	0.0169 ± 0.0056
Brain	0.00820 ± 0.00699	0.0381 ± 0.0077	0.00786 ± 0.00189	0.0208 ± 0.0079	0.00652 ± 0.00206	0.0226 ± 0.0081	0.00345 ± 0.00073	0.0100 ± 0.0025
Mean ± SD Tissue : Plasma Ratio								
Brain	0.0282 ± 0.118	0.118 ± 0.025	0.0357 ± 0.0044	0.136 ± 0.043	0.0521 ± 0.0223	0.219 ± 0.073	0.232 ± 0.185	0.622 ± 0.193

a: CF-1 *Mdr1a* knock out, PGP-deficient mice

Test article: Larotrectinib

Table 5-3: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Rat Brain and Liver)

		Location:	4.2.2.3.2
		Report no.:	R-12304
Study No.	LOXO-101-DMPK-019 (Study ID: 060302-0866)	LOXO-101-DMPK-019 (Study ID: 060302-0919)	
Species	Rat/Sprague Dawley	Rat/Sprague Dawley	
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3	M/3	
Vehicle / Formulation	40% PEG400, 20% ethanol, 40% saline/solution	Labrafac™/suspension	
Method of Administration	IV	PO	
Dose (mg/kg)	1	100	
Radionuclide	NA	NA	
Specific Activity	NA	NA	
Sampling Time	0.017 through 4 hours	1 through 12 hours	
Analyte / Assay	Larotrectinib / LC-MS/MS	Larotrectinib / LC-MS/MS	
Time (h)	**Mean or Mean ± SD Tissue Ratios**		
	Brain : Plasma	Liver : Plasma	Brain : Plasma	Liver : Plasma
0.017	0.00976 ± 0.00473	0.847 ± 0.444	--	--
0.083	0.00979 ± 0.00302	2.91 ± 0.64	--	--
0.25	0.0114 ± 0.0040	1.96 ± 0.27	--	--
0.5	NC	1.92 ± 0.38	--	--
1	NC	2.79 ± 0.71	0.0192 ± 0.0080	2.58 ± 1.22
2	NC	3.33 ± 0.39	--	--
3	NC	2.55[a]	--	--
4	NC	4.24[b]	NC	6.06 ± 4.00
12	--	--	NC	8.88 ± 6.46

a: n=2

b: n=1

NA: not applicable, NC: not calculated

Test article: Larotrectinib

Table 5-4: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Rat CSF)

		Location:	4.2.2.3.3
		Report no.:	R-12325
Study No.		LOXO-101-DMPK-035	
Species		Rat/Sprague Dawley	
Gender (M/F) / No. of Animals		M/5	
Vehicle / Formulation		Corn oil/suspension	
Method of Administration		PO	
Dose (mg/kg)		50	
Radionuclide		NA	
Specific Activity		NA	
Analyte / Assay		Larotrectinib / LC-MS/MS	
	Total Plasma	**Unbound Plasma**	**CSF**
T_{max} (h)	4	5	5
C_{max} (µM)	7.18 ± 1.98	2.44 ± 0.44	0.131 ± 0.0283

Values are mean ± SEM

NA: not applicable

Test article: Larotrectinib

Table 5-5: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Quantitative Whole Body Autoradiography in Rats)

				Location:			4.2.2.3.4
				Report no.:			R-12330
Study No.				LOXO-101-DMPK-042			
Species				Rat/Long Evans			
Gender (M/F) / No. of Animals				M/1/time point			
Vehicle / Formulation				HPβCD, [redacted]/solution			
Method of Administration				PO			
Dose (mg/kg)				10 (210 µCi/kg)			
Radionuclide				^{14}C			
Specific Activity				21 µCi/mg			
Analyte / Assay				^{14}C/QWBA			
	Concentration (ng Equivalents [^{14}C] Larotrectinib/g)						
ID	R0001	R0002	R0003	R0004	R0005	R0006	R0007
Time	(2 h)	(8 h)	(24 h)	(72 h)	(168 h)	(336 h)	(672 h)
Adrenal gland(s)	404[a]	120[a]	BLQ	BLQ[a]	ND	ND	ND
Arterial wall	549	188	BLQ	ND	ND	ND	ND
Bile	16900	8820	ND	ND	ND	ND	ND
Blood	283	77.6	BLQ	ND	ND	ND	ND
Bone	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Bone marrow	190	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebellum	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebrum	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Brain medulla	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Brain olfactory lobe	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Bulbo-urethral gland	320	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
Cecum	851	ND[b]	NR	50.7	BLQ	ND	ND
Diaphragm	327	76.2	ND	ND	ND	ND	ND
Epididymis	132[a]	BLQ[a]	BLQ	ND	ND	ND	ND

Test article: Larotrectinib

Table 5-5: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Quantitative Whole Body Autoradiography in Rats) (continued)

Location: 4.2.2.3.4
Report no.: R-12330

Study No.	LOXO-101-DMPK-042						
Species	Rat/Long Evans						
Gender (M/F) / No. of Animals	M/1/time point						
Vehicle / Formulation	HPβCD, [redacted]/solution						
Method of Administration	PO						
Dose (mg/kg)	10 (210 µCi/kg)						
Radionuclide	^{14}C						
Specific Activity	21 µCi/mg						
Analyte / Assay	^{14}C/QWBA						
	Concentration (ng Equivalents [^{14}C] Larotrectinib/g)						
ID	R0001	R0002	R0003	R0004	R0005	R0006	R0007
Time	(2 h)	(8 h)	(24 h)	(72 h)	(168 h)	(336 h)	(672 h)
Esophagus	345	139	79.6	BLQ	ND	ND	ND
Exorbital lacrimal gland	267	50.9	BLQ	ND	ND	ND	ND
Eye lens	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
Eye uveal tract	759	707	293	93.4	72.4	ND	ND
Eye(s)	195	163	67.5	BLQ	ND	ND	ND
Fat (abdominal)	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
Fat (brown)	243	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
Harderian gland	366	62.3	BLQ	ND	ND	ND	ND
Intra-orbital lacrimal gland	285	52.0	BLQ	ND	ND	ND	ND
Kidney cortex	2400	1100	457	333	144	48.0	ND
Kidney medulla	2580	502	85.9	69.8	BLQ	BLQ	ND
Kidney(s)	2540	1010	403	286	129[a]	BLQ	ND
Large intestine	639	460	945	78.1	52.3	BLQ	ND
Liver	6390	4090	2280	1160	513	222	56.2
Lung(s)	338	81.6	BLQ	ND	ND	ND	ND
Lymph node(s)	244	58.7	BLQ	ND	ND	ND	ND

Test article: Larotrectinib

Table 5-5: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Quantitative Whole Body Autoradiography in Rats) (continued)

Location: 4.2.2.3.4
Report no.: R-12330

Study No.	LOXO-101-DMPK-042						
Species	Rat/Long Evans						
Gender (M/F) / No. of Animals	M/1/time point						
Vehicle / Formulation	HPβCD, [redacted]/solution						
Method of Administration	PO						
Dose (mg/kg)	10 (210 µCi/kg)						
Radionuclide	^{14}C						
Specific Activity	21 µCi/mg						
Analyte / Assay	^{14}C/QWBA						
	Concentration (ng Equivalents [^{14}C] Larotrectinib/g)						
ID	R0001	R0002	R0003	R0004	R0005	R0006	R0007
Time	(2 h)	(8 h)	(24 h)	(72 h)	(168 h)	(336 h)	(672 h)
Muscle	240	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Myocardium	397	74.5	BLQ	ND	ND	ND	ND
Nasal turbinates	198	133	83.3	81.3	77.9	ND	ND
Pancreas	371	86.4	BLQ	ND	ND	ND	ND
Pituitary gland	335	89.7	ND	ND	ND	ND	ND
Preputial gland	436[a]	128	59.0	BLQ[a]	ND	ND	ND
Prostate gland	252	57.7[a]	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
Salivary gland(s)	327	74.4	BLQ	ND	ND	ND	ND
Seminal vesicle(s)	143	50.5[a]	BLQ[a]	ND	ND	ND	ND
Skin (nonpigmented)	157	51.2	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
Skin (pigmented)	184	57.6	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
Small intestine	1520	614	78.7	BLQ	ND	ND	ND
Spinal cord	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Spleen	216	51.6	BLQ	ND	ND	ND	ND
Stomach	937	88.3	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
Testis(es)	91.4	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND

Test article: Larotrectinib

Table 5-5: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Quantitative Whole Body Autoradiography in Rats) (continued)

Location: 4.2.2.3.4
Report no.: R-12330

Study No.	LOXO-101-DMPK-042						
Species	Rat/Long Evans						
Gender (M/F) / No. of Animals	M/1/time point						
Vehicle / Formulation	HPβCD, [redacted]/solution						
Method of Administration	PO						
Dose (mg/kg)	10 (210 µCi/kg)						
Radionuclide	^{14}C						
Specific Activity	21 µCi/mg						
Analyte / Assay	^{14}C/QWBA						
	Concentration (ng Equivalents [^{14}C] Larotrectinib/g)						
ID	R0001	R0002	R0003	R0004	R0005	R0006	R0007
Time	(2 h)	(8 h)	(24 h)	(72 h)	(168 h)	(336 h)	(672 h)
Thymus	230	46.2	ND	ND	ND	ND	ND
Thyroid	951	1030	306	285	145	125	76.1
Urinary bladder	593	684	BLQ	ND	ND	ND	ND
Urine	13400	5380	53.5	BLQ	ND	ND	ND

BLQ: below the limit of quantitation (< 45.0 ng equivalents [^{14}C] Larotrectinib/g)

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

NR: not represented (tissue not present in section)

a: tissue appeared to be fat soaked

b: tissue not detectable due to flare from gastrointestinal contents

Test article: Larotrectinib

Table 5-6: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Saliva in Monkeys)

						Location:		4.2.2.2.15
						Report no.:		R-12323
Study No.					LOXO-101-DMPK-033			
Species					Monkey/Cynomolgus			
Gender (M/F) / No. of Animals					M/2, F/2			
Vehicle / Formulation					Labrafac™/suspension and corn oil/suspension			
Method of Administration					PO			
Dose (mg/kg)					20, 200			
Radionuclide					NA			
Specific Activity					NA			
Analyte / Assay					Larotrectinib / LC-MS/MS			
Formulation	**Dose (mg/kg)**	**ID**	**0.5 hour Concentration (ng/mL) Plasma**	**Saliva**	**Saliva/Plasma**	**1 hour Concentration (ng/mL) Plasma**	**Saliva**	**Saliva/Plasma**
Corn Oil	20	4M	49.2	734	14.9*	498	NS	NC
		5F	482	22.7	0.0471	535	156	0.292
		6M	473	143	0.302	934	293	0.314
		7F	155	NSV	NC	399	208	0.521
Labrafac™	20	4M	466	NS	NC	531	308	0.580
		5F	775	46.7	0.0603	1070	294	0.275
		6M	113	NSV	NC	1710	NSV	NC
		7F	744	NSV	NC	2120	NS	NC
Corn oil	200	8M	151	22.1	0.146	307	124	0.404
		9F	116	NSV	NC	154	NS	NC
		10M	19400	NS	NC	35900	7120	0.198
		11F	3500	2110	0.603	15800	5060	0.320
Labrafac™	200	8M	2550	851	0.334	14700	10900	0.741
		9F	1160	171	0.147	8450	2230	0.264
		10M	18100	3740	0.207	19400	6400	0.330
		11F	14200	NSV	NC	17700	7310	0.413
Overall Mean:			-	-	**0.231**	-	-	**0.388**

NA: not applicable, NC: not calculated, NSV: no sample volume, NS: no sample

*: not used for mean calculation

Test article: Larotrectinib

Table 5-7: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Blood-Plasma Partitioning in Monkeys)

	Location:	4.2.2.5.2
	Report no.:	R-12299
Study No.	LOXO-101-DMPK-014	
Species	Monkey/Cynomolgus	
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3	
Vehicle / Formulation	Labrafac™/suspension	
Method of Administration	PO	
Dose (mg/kg)	27	
Radionuclide	^{3}H	
Specific Activity	8.93 µCi/mg	
Analyte / Assay	[^{3}H] Larotrectinib / LSC	
	Mean Concentration (ng-eq/g)	
Time (h)	**Blood**	**Plasma**	**Blood/Plasma Ratio**
0.5	146	113	1.29
2	1910	2790	0.68
24	640	870	0.74

2.6.5.6 薬物動態試験： たん白結合

Test article: Larotrectinib

Table 6-1: Pharmacokinetics: *In Vitro* Plasma Protein Binding

					Location: 4.2.2.3.5 Report no.: R-12294
Study No.	LOXO-101-DMPK-008				
Study System	Plasma of mouse, rat, dog, monkey and human				
Test System / Assay	Incubation in plasma followed by equilibrium dialysis/LC-MS/MS				
Sampling Time	6 hours				
	Bound Fraction following Incubation with Larotrectinib				
Species	**0.1 µM (42.8 ng/mL)**	**1 µM (428 ng/mL)**	**10 µM (4280 ng/mL)**	**Mean Bound Fraction**	**Mean Unbound Fraction**
Mouse	63.1%	61.8%	56.3%	**60.4%**	**39.6%**
Rat	59.9%	65.1%	63.9%	**63.0%**	**37.0%**
Dog	59.9%	60.6%	61.4%	**60.6%**	**39.4%**
Monkey	67.2%	68.4%	65.6%	**67.1%**	**32.9%**
Human	72.0%	69.4%	68.3%	**69.9%**	**30.1%**

Test article: Larotrectinib

Table 6-2: Pharmacokinetics: *In Vitro* Plasma Protein Binding

Location: 4.2.2.3.6
Report no.: R-12336

Study No.	LOXO-101-DMPK-051				
Study System	Plasma of rabbit				
Test System / Assay	Incubation in plasma followed by equilibrium dialysis/LC-MS/MS				
Sampling Time	6 hours				
Species	**Bound Fraction following Incubation with Larotrectinib**			**Mean Bound Fraction**	**Mean Unbound Fraction**
	0.1 µM (42.8 ng/mL)	**1 µM (428 ng/mL)**	**10 µM (4280 ng/mL)**		
Rabbit	60.5%	61.6%	55.4%	**59.2%**	**40.8%**

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（胎盤移行性）

Test article: Larotrectinib

Table 7-1: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Fetal Plasma in Rabbits)

		Location: 4.2.3.5.2.4 Report no.: R-12421
Study No.	LOXO-101-TOX-027	
Species	Pregnant Rabbit/New Zealand White	
Gender (M/F) / No. of Animals	F/1~2/time point	
Vehicle / Formulation	Corn oil/suspension	
Method of Administration	PO	
Dose (mg/kg/day)	20, 60, 170, 500 (10, 30, 85, 250 BID)	
Radionuclide	NA	
Specific Activity	NA	
Analyte / Assay	Larotrectinib / LC-MS/MS	
Dose Level (mg/kg/day)	**Fetal/Maternal Ratio (%) of Larotrectinib Plasma Concentrations[a]**	
	1 hour	**4 hours**
20	6.5	6.5
60	7.5	6.8
170	9.9	8.4
500	NT	NT

a: Fetal blood samples were collected from each viable fetus and pooled by litter on GD 21

BID: twice daily, NA: not applicable, NT: not tested

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（乳汁排泄）

乳汁排泄に関する試験は実施していない。

2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験

その他の分布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 article: Larotrectinib

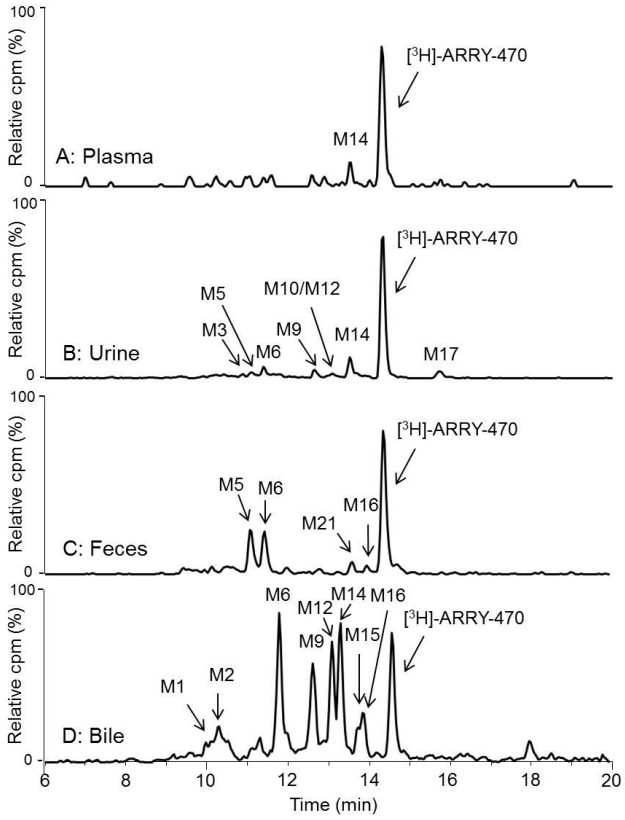
Table 9-1: Pharmacokinetics: *In Vivo* Metabolism

	Location: 4.2.2.4.4 Report no.: R-12303
Study No.	LOXO-101-DMPK-025
Species	Monkey/Cynomolgus
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3 (intact), M/2 (bile-duct cannulated)
Vehicle / Formulation	Labrafac™/suspension
Method of Administration	PO
Dose (mg/kg)	27 (intact), 25 (bile-duct cannulated)
Radionuclide	^{3}H
Specific Activity	8.93 (intact), 3.38 (bile-duct cannulated) µCi/mg
Sampling Time	Various
Analyte / Assay	[^{3}H] Larotrectinib / LSC, LC-MS-radiomonitoring

Test article: Larotrectinib

Table 9-1: Pharmacokinetics: *In Vivo* Metabolism (continued)

Location: 4.2.2.4.4
Report no.: R-12303



Test article: Larotrectinib

Table 9-2: Pharmacokinetics: *In Vivo* Metabolism (Plasma Metabolites)

Location: 4.2.2.4.6
Report no.: R-12322

Study No.	LOXO-101-DMPK-032
Species	Rat/Sprague Dawley, Monkey/Cynomolgus and Human
Gender (M/F) / No. of Animal	Rat: M/3 and F/3/time point; Monkey: M/3 and F/3; Human: M/3 and F/3
Vehicle / Formulation	Rat and Monkey: Corn oil/suspension; Human: Capsule or liquid/solution
Method of Administration	PO
Dose	Rat: 300 mg/kg (150 mg/kg BID); Monkey: 200 mg/kg; Human: 200 mg (100 mg BID)
Radionuclide	NA
Specific Activity	NA
Sampling Time	Rat: Day 7 at 0, 1, 4, 8 and 12 hours (pooled) Monkey: Day 7 at 0, 1, 2, 4, 8 and 24 hours (pooled) Human: Day 1 at 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6 and 8 hours (pooled) and Day 8 at 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 and 24 hours (pooled)
Analyte / Assay	Larotrectinib and its metabolites / LC-MS/MS

	Percent of Total Peak Area							
Metabolite Designation	**Human Day 1[a]**	**Human Day 8[a]**	**Human[b]**	**Human[c]**	**Male Rat[d]**	**Female Rat[d]**	**Human[e]**	**Monkey[d]**
M7	0.296	0.421	0.331	0.288	0.627	1.33	0.342	1.05
M22	0.0439	0.0619	0.172	0.186	0.0119	0.0144	0.210	0.284
M1	0.147	0.402	1.14	0.927	1.05	1.06	2.87	1.07
M23	0.230	0.310	0.645	0.694	0.035	0.0433	0.679	0.0149
M3	0.0396	0.0753	0.183	0.163	0.530	1.05	0.173	3.06
M5	0.634	0.619	0.946	1.16	0.327	0.574	1.17	0.403
M6	0.200	0.277	0.663	NA	0.780	NA	0.686	6.19
M24	0.232	0.208	0.320	0.816	0.604	1.10	0.276	4.01
M25	0.380	0.499	0.511	0.513	0.708	1.69	0.385	1.37
M26	0.0888	0.285	0.653	0.424	0.224	0.339	0.615	0.260
M27	0.00834	0.0891	0.228	0.224	0.0735	0.0543	0.266	0.0512
M9	0.120	0.114	0.160	0.179	2.68	2.83	0.261	3.98
M28	0.140	0.234	0.0594	0.0963	0.0481	0.188	0.0335	0.0301

Test article: Larotrectinib

Table 9-2: Pharmacokinetics: *In Vivo* Metabolism (Plasma metabolites) (continued)

Location: 4.2.2.4.6
Report no.: R-12322

Study No.	LOXO-101-DMPK-032
Species	Rat/Sprague Dawley, Monkey/Cynomolgus and Human
Gender (M/F) / No. of Animal	Rat: M/3 and F/3/time point; Monkey: M/3 and F/3; Human: M/3 and F/3
Vehicle / Formulation	Rat and Monkey: Corn oil/suspension; Human: Capsule or liquid/solution
Method of Administration	PO
Dose	Rat: 300 mg/kg (150 mg/kg BID); Monkey: 200 mg/kg; Human: 200 mg (100 mg BID)
Radionuclide	NA
Specific Activity	NA
Sampling Time	Rat: Day 7 at 0, 1, 4, 8 and 12 hours (pooled) Monkey: Day 7 at 0, 1, 2, 4, 8 and 24 hours (pooled) Human: Day 1 at 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6 and 8 hours (pooled) and Day 8 at 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 and 24 hours (pooled)
Analyte / Assay	Larotrectinib and its metabolites / LC-MS/MS

	Percent of Total Peak Area							
Metabolite Designation	**Human Day 1[a]**	**Human Day 8[a]**	**Human[b]**	**Human[c]**	**Male Rat[d]**	**Female Rat[d]**	**Human[e]**	**Monkey[d]**
M29	0.477	0.332	0.621	0.587	0.175	0.279	0.584	0.168
M30	0.363	0.555	1.15	1.11	0.316	0.422	1.23	2.19
M31	0.495	0.344	0.658	0.626	0.163	0.272	0.606	0.173
M14	5.78	10.3	21.7	21.5	10.2	5.74	19.5	30.1
M21	0.224	0.203	0.356	0.400	0.467	0.492	0.386	3.39
M15	0.578	0.610	0.958	0.939	1.03	0.927	0.941	4.82
M32	0.0908	0.105	0.164	0.138	0.102	0.0857	0.142	NA
M16	0.148	0.138	0.266	0.247	0.0487	0.0481	0.264	1.26
LOXO-101	89.2	83.4	67.6	68.1	76.3	79.7	68.3	34.1
M33	0.00655	0.199	0.489	0.495	3.06	1.71	0.0376	1.85
M17	0.115	0.174	0.0784	0.169	0.477	0.0215	NA	0.168

BID: twice daily, NA: not applicable

a: human 0- to 8-hour AUC-pooled plasma

b: human 0- to 24-hour AUC-pooled plasma normalized with male rat plasma

c: human 0- to 24-hour AUC-pooled plasma normalized with female rat plasma

d: normalized with human plasma

e: human 0- to 24-hour AUC-pooled plasma normalized with monkey plasma

2.6.5.10 薬物動態試験： *In Vitro* 代謝

Test article: Larotrectinib

Table 10-1: Pharmacokinetics: *In Vitro* Metabolism (Liver Microsomes and Hepatocytes)

Location: 4.2.2.4.1
Report no.: R-12292

Study No.	LOXO-101-DMPK-006			
Study System	Larotrectinib (1 μM) was incubated with liver microsomes (1 mg/mL) up to 20 minutes or isolated cryopreserved hepatocytes (1x10^6 cells/mL) up to 120 minutes. Six replicate samples were analyzed by LC-MS/MS.			
	Microsomes		**Hepatocytes**	
Species/strain	**% Remaining after 20 min incubation**	**Predicted Hepatic Clearance (mL/min/kg)**	**% Remaining after 2 hour incubation**	**Predicted Hepatic Clearance (mL/min/kg)**
Mouse/CD-1[a]	86 ± 2	24 ± 2	93 ± 2	6 ± 2
Rat/Sprague Dawley[a]	81 ± 5	16 ± 4	76 ± 10	12 ± 5
Rabbit/New Zealand White[a]	30 ± 1	37 ± 1	80 ± 4	6 ± 1
Dog/Beagle[a]	94 ± 3	7 ± 2	97 ± 2	1 ± 1
Monkey/Cynomolgus[a]	61 ± 6	21 ± 2	59 ± 12	12 ± 3
Human[b]	78 ± 7	9 ± 2	76 ± 5	5 ± 1

Values are mean ± SD

a: male animals

b: mixed gender

Test article: Larotrectinib

Table 10-2: Pharmacokinetics: *In Vitro* Metabolism (Hepatocytes)

Location: 4.2.2.4.2
Report no.: R-12337

Study No. LOXO-101-DMPK-055
Study System Larotrectinib (1 µM) was incubated with isolated cryopreserved hepatocytes (0.75 - 1x10^6 cells/mL) up to 180 minutes. Samples were analyzed by LC-MS/MS.

Species	Test Article	% Larotrectinib Remaining				Intrinsic Clearance (µL/min/10^6 cells)[a]
		0 min	60 min	120 min	180 min	
Rabbit[b]	Midazolam	100	5.3	0.6	0.1	56.4 ± 5.16
	Larotrectinib	100	52.6	29.9	17.0	13.1 ± 0.300
Human[c]	Midazolam	100	24.5	9.3	0.8	20.1 ± 0.716
	Larotrectinib	100	79.9	66.7	49.8	3.79 ± 0.255

a: Values are mean ± SE

b: female animals

c: mixed gender

Test article: Larotrectinib

Table 10-3: Pharmacokinetics: *In Vitro* Metabolism (Stability in Whole Blood)

Location: 4.2.2.4.3
Report no.: R-12293

Study No.	LOXO-101-DMPK-007			
Study System	Larotrectinib (5 µM) was incubated with whole blood from male CD-1 mice, Sprague Dawley rats, cynomolgus monkeys and human up to 240 minutes. Triplicate samples were analyzed by LC-MS/MS.			
Species/Strain	**% Larotrectinib Remaining**			
	0 min	**60 min**	**120 min**	**240 min**
Mouse/CD-1	100 ± 4	99 ± 5	99 ± 4	97 ± 4
Rat/Sprague Dawley	100 ± 3	99 ± 3	97 ± 6	94 ± 1
Monkey/cynomolgus	100 ± 1	99 ± 1	99 ± 0	98 ± 1
Human	100 ± 2	99 ± 2	97 ± 1	93 ± 2

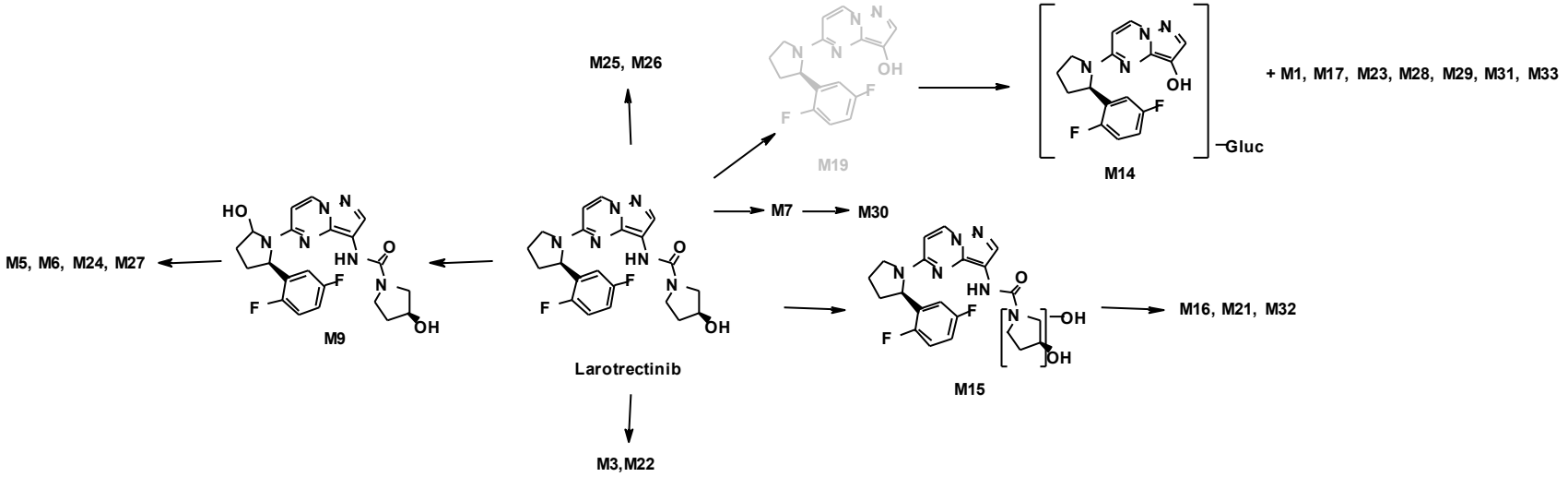
Values are mean ± SD

2.6.5.11 薬物動態試験： 推定代謝経路

Test article: Larotrectinib

Table11-1: Pharmacokinetics: Main Metabolic Pathways

	Location:	4.2.2.4.4, 4.2.2.4.6, 5.3.1.1.1
	Report no.:	R-12303, R-12322, R-12202
Study No.	LOXO-101-DMPK-025, LOXO-101-DMPK-032, LOXO-TRK-16011	
Study System	Cryopreserved hepatocytes from rat (male), monkey (male) and human (mixed gender), liver microsomes with and without glutathione and N-acetyl cysteine, and plasma, urine, bile and feces samples from rats, monkeys and human administered [^{3}H] Larotrectinib *in vivo*	
Results	Primarily oxidative metabolites	



2.6.5.12 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害

動物における薬物代謝酵素の誘導は 2.6.6.3 参照。また、ヒトにおける薬物代謝酵素の誘導／阻害は 2.7.2.2.1 参照。

2.6.5.13 薬物動態試験： 累積排泄

Test article: Larotrectinib

Table 13-1: Pharmacokinetics: Excretion (Urine in Dogs)

	Location:	4.2.2.2.11
	Report no.:	R-12317
Study No.	LOXO-101-DMPK-026	
Species	Dog/Beagle	
Gender (M/F) / No. of Animals	M/3	
Vehicle / Formulation	10% ethanol, 20% PEG400, 70% water for injection/solution	
Method of Administration	IV	
Feeding State	Fasted	
Dose (mg/kg)	3	
Radionuclide	NA	
Specific Activity	NA	
Sampling Time	0-24 h	
Analyte / Assay	Larotrectinib / LC-MS/MS	
Parameter	**Result (Mean ± SD)**	
Concentration in Urine (µg/mL)	24.5 ± 8.22	
Urine Volume (mL)	384 ± 134	
Amount Recovered in Urine (µg)	8757 ± 1620	
IV Dose (mg)	12.5 ± 0.966	
Fraction of Dose in Urine (%)	71.0 ± 18.8	

NA: not applicable

Test article: Larotrectinib

Table13-2: Pharmacokinetics: Excretion (Urine, Feces and Bile in Monkeys)

				Location:	4.2.2.5.2
				Report no.:	R-12299
Study No.			LOXO-101-DMPK-014		
Species			Monkey/cynomolgus; intact and bile-duct cannulated		
Gender (M/F) / No. of Animals			M/3 (intact), M/2 (bile-duct cannulated)		
Vehicle / Formulation			Labrafac™/suspension		
Method of Administration			PO		
Feeding State			Fasted		
Dose (mg/kg)			27 (intact), 25 (bile-duct cannulated)		
Radionuclide			^{3}H		
Specific Activity			8. 93 (intact), 3.38 (bile-duct cannulated) µCi/mg		
Sampling Time			0 - 120 hours		
Analyte / Assay			[^{3}H] Larotrectinib / LSC		
			Mean Percent Dose Recovery		
Model	**Sample Interval**	**Urine**	**Feces**	**Bile**	**Cage Wipe/Rinse**	**Total**
Intact	0-120 hours	27.28	49.14	--	9.06	85.48
Bile-duct cannulated	0-120 hours	24.70	20.39	46.81	2.08	93.97

2.6.5.14 薬物動態試験： 胆汁中排泄

Test article: Larotrectinib

Table 14-1: Pharmacokinetics: Excretion (Bile in Rats)

			Location:	4.2.2.5.1
			Report no.:	R-12308
Study No.			LOXO-101-DMPK-021	
Species			Rat/Sprague Dawley; bile-duct cannulated	
Gender (M/F) / No. of Animals			M/3	
Vehicle / Formulation			40% PEG400, 20% ethanol, 40% saline/solution	
Method of Administration			IV	
Dose (mg/kg)			1	
Radionuclide			NA	
Specific Activity			NA	
Sampling Time			0 – 0.5, 0.5 – 1, 1 – 4 and 4 – 8 hour	
Analyte / Assay			Larotrectinib / LC-MS/MS	
Parameter	**Recovery in Bile (% of Dose)**	**Cumulative Amount Excreted in Bile (µg)**	**Plasma AUC_t (µg*h/mL)**	**Total Biliary Clearance (mL/min)**	**Total Biliary Clearance (mL/min/kg)**
Mean	6.00	16.8	0.433	0.875	3.12
SD	3.74	10.3	0.164	0.910	3.26

NA: not applicable

2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用

動物における薬物相互作用試験は実施していない。

2.6.5.16 薬物動態試験： その他

その他の薬物動態試験は実施していない。