

#### **2.6.4 薬物動態試験の概要文**

## 目 次

目 次	2
表 一 覧	3
図 一 覧	3
略号一覧	4
1 まとめ	5
1.1 適用範囲	5
1.2 動物を用いた試験	5
1.3 要約	5
2 分析法	7
2.1 同位体標識 LCI699	7
2.2 放射能分析	8
2.3 LCI699（及び LCI698）の定量	8
2.4 代謝物プロファイリングと構造解析	9
3 吸収	10
3.1 吸収, バイオアベイラビリティ及び薬物動態	10
3.2 薬物動態	11
3.3 トキシコキネティックス	12
4 分布	12
4.1 血液／血漿の分布と血漿蛋白結合	12
4.2 ラットにおける組織分布	13
4.3 脳内移行性	14
4.4 胎盤通過性	15
5 代謝（動物種間の比較）	15
5.1 動物及びヒトにおける <i>in vitro</i> 代謝	15
5.2 <i>In vivo</i> 代謝	16
5.2.1 ヒト代謝物の薬理活性	18
6 排泄	19
6.1 尿中及び糞中への排泄	19
6.2 胆汁への排泄	20
6.3 乳汁中への移行	20
7 薬物動態学的薬物相互作用	20
8 その他の薬物動態試験	21
9 考察及び結論	21
10 参考文献	22
11 付録	23

**表 一 覧**

Table 3-1	<sup>14</sup> C-LCI699 をラット, イヌ, 及びヒトに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中総放射能の薬物動態パラメータ (平均値) .....	10
Table 3-2	LCI699 をラット及びイヌに単回静脈内投与したときの血漿中 LCI699 の薬物動態パラメータ (平均値) .....	10
Table 3-3	LCI699 をラット, イヌ, 及びヒトに単回経口投与したときの血漿中 LCI699 の薬物動態パラメータ (平均値) .....	11
Table 5-1	代謝物 M34.5 (LXB168) 曝露量 (AUC 及び C <sub>max</sub> ) の毒性試験動物 (マウス, ラット及びイヌ) とヒトとの比較 .....	18
Table 6-1	<sup>14</sup> C-LCI699 を単回経口及び静脈内投与後の LCI699 及び放射能の排泄.....	20
Table 11-1	LCI699 を用いた PK 及び ADME 試験の概要.....	23
Table 11-2	LCI699 を用いたトキシコキネティクス試験の概要 .....	24
Table 11-3	動物及びヒトで認められた LCI699 及びその代謝物の化学構造 .....	26
Table 11-4	動物及びヒトにおける LCI699 代謝物 .....	31

**図 一 覧**

Figure 2-1	LCI699 の放射性標識体及び安定同位体 .....	8
Figure 4-1	<sup>14</sup> C-LCI699 を 3 mg/kg で雄性有色ラットに単回経口投与したときの組織中放射能分布 .....	14
Figure 5-1	<sup>14</sup> C-LCI699 のラット, イヌ, サル, 及びヒトの <i>in vitro</i> 肝細胞, 並びにマウス, ラット, イヌ, 及びヒトの <i>in vivo</i> における推定代謝経路 .....	16

## 略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
AUC	area under the drug plasma (blood) concentration-time curve	血漿 (血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積
Cb	concentration in blood	血液中濃度
CLp	plasma clearance	血漿クリアランス
Cmax	maximal drug plasma (blood) concentration	最高血漿 (血液) 中薬物濃度
Cp	concentration in plasma	血漿中濃度
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC50	inhibitor concentration producing 50% inhibition of enzyme or transporter activity	50%阻害濃度
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MS	mass spectrometry	質量分析
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
PBS	phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PDA	photo diode array	フォトダイオードアレイ
QWBA	quantitative whole body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
SD	standard deviation	標準偏差
T1/2	elimination half-life	消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (blood) concentration following drug administration	最高血漿 (血液) 中薬物濃度到達時間
UV	ultraviolet absorbance	紫外吸光度
Vss	distribution volume at steady-state	定常状態における分布容積

## 1 まとめ

### 1.1 適用範囲

本薬物動態試験の概要文では、LCI699 の吸収・分布・代謝・排泄（ADME）試験（Table 11-1）及びトキシコキネティクス（TK）試験（Table 11-2）の詳細を記述する。

本概要文では、化合物名として LCI699 を使用し、*in vivo* 及び *in vitro* 試験、試験で用いた放射性標識体、並びに LCI699 及びその代謝物の生体試料分析法について述べる。

また、動物で得られた結果は、ヒトのデータと比較し、薬理試験及び毒性試験に用いられる動物種の選択、並びに有効性及び安全性のヒトへの外挿についても評価した。

### 1.2 動物を用いた試験

マウス、ラット及びイヌを用いて薬物動態試験を実施した。毒性試験及び薬理試験は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、及びサルを用いて実施した。

ADME 試験及び代謝試験に用いたマウス、ラット、及びイヌの系統は、薬理試験及び毒性試験と同じであった。マウス（CD-1）、ラット [Wistar Hannover（アルビノ）及び Long Evans（有色）]、及びイヌ（ビーグル）を適切な代謝ケージに収容し、特に記載がない限り、自由に食餌及び水を与えた。投与後、各動物から経時的に血液、尿、及び糞試料を採取した。詳細は「2.6.5 薬物動態試験概要表」に示す。

薬物動態試験においては、Table 3-1、Table 3-2、及び Table 3-3 に示す用量で経口又は静脈内投与した。これら用量の大部分は、毒性試験で用いられた低用量の範囲内であり、同様の組成で調製した。「2.7.2 臨床薬理試験」に記載したヒトを対象とした臨床試験（C2101 試験）の結果を、比較のために本概要文に含めた。

ADME 試験は、<sup>14</sup>C で標識した原薬を用いて実施した。TK 試験については、非標識の LCI699 を用いて実施した。

特に記載がない限り、LCI699 は、遊離塩基（分子量：227.24 g/mol）又はリン酸塩（分子量：325.24 g/mol）として投与された。遊離塩基からリン酸塩への質量の変換係数は 1.431 である。

### 1.3 要約

*In vivo* での薬物動態及び TK について、マウス、ラット、ウサギ、及びイヌを用いて、薬理試験、反復投与毒性試験、がん原性試験、生殖毒性試験、及び探索的試験（「2.6.6 毒性試験の概要文」）で評価した。

ラット及びイヌにおいて、LCI699 は速やかに吸収され、高いバイオアベイラビリティ（117%～122%）を示したことから、初回通過効果は小さいことが示唆された。血漿中 LCI699 濃度の消失半減期（T<sub>1/2</sub>）はラットで 1.3 時間、イヌで 2.2 時間と短かった。ラットでは、広い用量範囲

(0.2~50 mg/kg) で曝露量は用量に比例したが、マウス、雌性ウサギ、及びイヌでは用量比を上回った。いずれの種においても蓄積や性差は認められなかった。

*In vitro* 血漿蛋白結合率は、ヒトを含む全動物種で低く (26.6%~36.7%)、濃度依存性及び顕著な種差はなかった。

<sup>14</sup>C-LCI699 由来の放射能の組織分布を、雄性有色ラット及び雄性アルビノラットを用いて定量的全身オートラジオグラフィ (QWBA) により検討した。<sup>14</sup>C-LCI699 を 3 mg/kg でラットに単回経口投与したとき、投与した放射能は速やかに広範囲の組織に分布し、分布容積は 2.3 L/kg であった。放射能濃度は白色脂肪を除き、測定したすべての組織において血液よりも高い C<sub>max</sub> を示し、ほとんどの組織において T<sub>max</sub> は投与後 1 時間であった。投与後 168 時間では、眼、腎臓、腺胃、肝臓、皮膚 (有色ラット)、及びブドウ膜を除き、血液を含めたほとんどの組織で定量下限 (LLOQ, 6.06 ng-eq/g) 未満であった。C<sub>max</sub> 又は AUC のいずれかに基づき、組織/血液比が高値 (9 以上) を示した組織は、ブドウ膜、皮膚 (有色ラット)、眼、腺胃、小腸、肝臓、及び副腎皮質であった。有色ラットのブドウ膜及び皮膚中の放射能濃度は、投与後 168 時間でアルビノラットより 11 倍以上高かったことから、放射性標識された薬物関連成分はメラニンに対して顕著な親和性を有することが示唆された。メラニンへの結合は、その T<sub>1/2</sub> がブドウ膜で 44 時間、皮膚で 82 時間であったことから可逆的であると考えられるが、血液 (T<sub>1/2</sub>: 13 時間) と比べると長かった。

*In vitro* 代謝プロファイル及び肝細胞における固有クリアランスについて、ラット、イヌ、サル、及びヒト肝細胞に <sup>14</sup>C-LCI699 を添加して検討した。代謝経路は種によって異なったが、主に酸化及びグルクロン酸抱合が関与していた。ヒトの *in vitro* 代謝物は、いずれも 1 種以上の動物種で生成された。ヒトの循環血中における主要代謝物 M34.5 (LXB168) は、肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験ではサル及びラットのみで検出された。

LCI699 の *in vivo* 代謝プロファイルをマウス、ラット、イヌ、及びヒトを対象とした ADME 試験で検討した。マウスについては血漿中の代謝プロファイルのみを検討した。

代謝物は定性及び定量的に動物種によって多様であったが、ヒトの循環血中代謝物についてはいずれも 1 種以上の動物種で認められ、主要代謝経路である酸化及びグルクロン酸抱合はいずれの動物種においても認められた。ラット及びイヌにおいて、経口及び静脈内投与後の代謝物は定性及び定量的に類似していた。

循環血中における主要な LCI699 由来成分は、未変化体である LCI699、酸化体である M24.9 及び M34.5 (LXB168)、グルクロン酸抱合体である M16.5 及び M15 であり、LCI699 及び M24.9 は全動物種、M34.5 はマウス、ラット及びヒト、M16.5 はマウス及びヒト、M15 はマウス及びイヌにおいて認められた。キラル分析の結果、LCI699 の不純物である S-エナンチオマー LCI698 の曝露量は、ラット、ウサギ、及びイヌにおいて LCI699 の 0.1% 未満であり、代謝により LCI699 から LCI698 へのキラル変換は生じていないと考えられた。ヒトの循環血中における主要代謝物 M34.5 (LXB168) は、薬理活性を有しておらず、ラットの 26 週間毒性試験の無毒性量

(NOAEL : 2 mg/kg/日) のヒトに対する AUC 比及び Cmax 比は 1 を上回り、十分に曝露されていた。

ラット、イヌ、及びヒトに投与された LCI699 はその大部分が代謝され、排泄物中の未変化体は投与経路にかかわらず投与量の 15%未満であった [ラット : 10.4%~13.3% (0~72 時間) , イヌ : 6.0%~9.3% (0~48 時間) , ヒト : 5.19% (尿データのみ, 0~72 時間) ]。いずれの動物種においても以下に示すように、投与された LCI699 は代謝され、LCI699 由来成分の大部分は尿中へ排泄された。尿中における主要な LCI699 由来成分は、酸化体である M24.9 及び M25.1, グルクロン酸抱合体である M15, M16.5, 及び M22 であり、M24.9 は全動物種、M25.1 はラット、M15 はイヌ及びヒト、M16.5 及び M22 はヒトにおいて認められた。

ラット、イヌ、及びヒトにおいて、主な消失経路は代謝及び尿中排泄 (代謝物の排泄) であった。ラット及びイヌにおいて、投与経路 (経口又は静脈内投与) にかかわらず、尿中に排泄された総放射能はラットで約 79% (投与量に対する%, 以下同じ) , イヌで約 90%であった。ヒトにおいて尿中に排泄された総放射能は約 90%であった。いずれの動物種及びヒトにおいても、未変化体の排泄は少なく、尿中排泄は約 5%~10%、糞中排泄は 3%未満であった。以上のことから、LCI699 の吸収率は高く、主として代謝により消失し、未変化体の腎臓又は胆汁を介したクリアランスの寄与は小さいと考えられた。

## 2 分析法

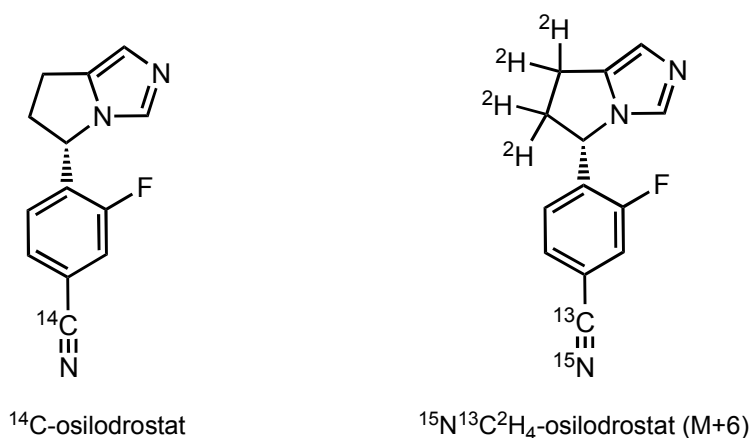
### 2.1 同位体標識 LCI699

放射性標識  $^{14}\text{C}$ -LCI699 及び M+6 の安定同位体  $^{15}\text{N}^{13}\text{C}_2\text{H}_4$ -LCI699 は、ノバルティスファーマ社 (East Hanover, 米国) のアイソトープ施設で合成された [Table 2.6.5.2H-DMPK R0600264], [Table 2.6.5.2I-DMPK R0700819], [Table 2.6.5.2J-DMPK R0600322]。

$^{14}\text{C}$ -LCI699 はフルオロベンゼン環に結合したニトリル基を  $^{14}\text{C}$  標識した (Figure 2-1) [Table 2.6.5.2H-DMPK R0600264], [Table 2.6.5.2I-DMPK R0700819]。 $^{14}\text{C}$ -LCI699 の構造は、核磁気共鳴 (NMR) , 並びに高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を接続した質量分析 (MS) , フォトダイオードアレイ (PDA) 検出器及び放射能検出器により決定した。さらに構造の同一性については、NMR, HPLC 保持時間, MS 及び紫外吸光度 (UV) 測定の結果を非標識の LCI699 標準品と比較して確認した。 $^{14}\text{C}$  の標識部位は代謝的に安定であり、非臨床 ADME 試験におけるマスバランス及び代謝物解析の結果からも標識の脱離はないと考えられた。放射能検出器をオンライン接続した HPLC で分析した結果、バッチ No. RSU-5629-0268-127-18 及び RSU-5672-0302-15-35 の放射化学的純度は、それぞれ 96.5%超及び 98.0%超であった。また、UV 検出器を接続した HPLC で分析した結果、バッチ No. 0302-15-35 の化学的純度は 98.9%であった [Table 2.6.5.2I-DMPK R0700819]。

M+6 安定同位体  $^{15}\text{N}^{13}\text{C}^2\text{H}_4$ -LCI699 (バッチ No. SSU-5425-0226-142-35) は、フルオロベンゼン環に結合したニトリル基を  $^{13}\text{C}$  及び  $^{15}\text{N}$  で標識し、ジヒドロピロリジン環の 4 個の水素原子を重水素原子 ( $^2\text{H}$ ) で置換した (Figure 2-1) [Table 2.6.5.2J-DMPK R0600322]。  $^{15}\text{N}^{13}\text{C}^2\text{H}_4$ -LCI699 の構造は、NMR, 並びに MS 及び UV 検出器と接続した HPLC により決定した。さらに構造の同一性については、NMR, HPLC 保持時間, MS, 及び UV 測定の結果を非標識の LCI699 標準品と比較して確認した。UV 検出器を接続した HPLC で分析した結果, 化学的純度は 92% 超であった。また, MS 分析の結果, 質量純度は 99.5% 超であった。安定同位体は LCI699 及びそのエナンチオマー (LCI698) の定量分析時の内部標準物質として使用した。

Figure 2-1 LCI699 の放射性標識体及び安定同位体



Osilodrostat: LCI699

## 2.2 放射能分析

血液, 血漿, 胆汁, 尿, 糞, 屍体, ケージ洗浄液, 及び投与液中の放射能濃度を液体シンチレーションカウンター (LSC) により測定した。臓器及び組織中の放射能濃度を QWBA により定量的に分析した。

## 2.3 LCI699 (及び LCI698) の定量

マウス, ラット, ウサギ, イヌ, サル, 及びヒトの血漿中 LCI699 を高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS/MS) により定量した。内部標準物質は  $^{15}\text{N}^{13}\text{C}^2\text{H}_4$ -LCI699 を使用した。

マウス毒性試験において, バリデートした定量法を用いてマウス血漿中の LCI699 を測定した。定量法バリデーションの詳細は, 試験報告書 [Table 2.6.5.2A-DMPK R0600661F] に示す。マウス血漿 50  $\mu\text{L}$  を用いたときの LLOQ は, 10.0 ng/mL であった。LCI699 の  $-60^\circ\text{C}$  以下での長期安定性は, 測定試料の実際の保存期間を上回る 98 日間まで確認されている。

ラット毒性試験において、バリデートした 2 つの定量法を用いてラット血漿中の LCI699 を測定した。定量法バリデーションの詳細は、試験報告書[Table 2.6.5.2B-DMPK R0600661C], [Table 2.6.5.2C-DMPK R1700984]に示す。ラット血漿 50  $\mu$ L 又は 10  $\mu$ L を用いたときの LLOQ は、それぞれ 1.00 ng/mL 及び 2.00 ng/mL であった。LCI699 の長期安定性は、測定試料の実際の保存期間を上回る期間 (-60°C 以下で 147 日間又は約-80°C で 33 日間) まで確認されている。

ウサギ毒性試験において、クロスバリデートした定量法を用いてウサギ血漿中の LCI699 を測定した。定量法バリデーションの詳細は、試験報告書に示す[Table 2.6.5.2D-DMPK R0600941]。ウサギ血漿 50  $\mu$ L を用いたときの LLOQ は、1.00 ng/mL であった。LCI699 の-60°C 以下での長期安定性は、測定試料の実際の保存期間を上回る 243 日間まで確認されている。本定量法は、ウサギ胎仔組織ホモジネート [1:4, w:v, リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 希釈] 中の LCI699 の定量法とクロスバリデートした。定量法クロスバリデーションの詳細は、試験報告書に示す[Table 2.6.5.2D-DMPK R0600941]。ウサギ胎仔組織ホモジネート 50  $\mu$ L (10 mg 組織等量) を用いたときの LLOQ は、5.00 ng/g であった。

イヌ毒性試験において、バリデートした定量法を用いてイヌ血漿中の LCI699 を測定した。定量法バリデーションの詳細は、試験報告書に示す[Table 2.6.5.2E-DMPK R0600661B]。イヌ血漿 50  $\mu$ L を用いたときの LLOQ は、1.00 ng/mL であった。LCI699 の-60°C 以下での長期安定性は、測定試料の実際の保存期間を上回る 302 日間まで確認されている。

サル毒性試験において、バリデートした定量法を用いてサル血漿中の LCI699 を測定した。定量法バリデーションの詳細は、報告書に示す[Table 2.6.5.2F-DMPK R0600661H]。サル血漿 20  $\mu$ L を用いたときの LLOQ は、5.00 ng/mL であった。LCI699 の-60°C 以下での長期安定性は、測定試料の実際の保存期間を上回る 124 日間まで確認されている。

毒性試験において、適格性 [特異性, キャリーオーバー, 検量線, 及び日内変動 (精度及び真度)] を確認した定量法を用いてラット, ウサギ, 及びイヌ血漿中 LCI698 (LCI699 のエナンチオマー) を探索的に測定した。定量法の適格性確認の詳細は、試験報告書に示す[Table 2.6.5.2G-DMPK R0600661D]。血漿 50  $\mu$ L 又は 100  $\mu$ L を用いたときの LLOQ は、0.500 ng/mL であった。

## 2.4 代謝物プロファイリングと構造解析

代謝物濃度及び代謝物パターンについて、ラット, イヌ, サル, 及びヒトの肝細胞[Table 2.6.5.10-DMPK R0600207-01], 並びにマウス, ラット, イヌ, 及びヒトの血漿, 尿, 及び糞 (マウス[Table 2.6.5.9A-DMPK R1200350], ラット[Table 2.6.5.9B-DMPK R0600206-A], イヌ[Table 2.6.5.9D-DMPK R0700721], ヒト: 5.3.3.1-3-C2101 試験) をオフライン又はオンライン放射能測定器を接続した HPLC を用いて分析した。代謝物の構造解析は、液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS) 又は LC-MS/MS を用いて行い、可能な限り標準品と比較した。

### 3 吸収

#### 3.1 吸収, バイオアベイラビリティ及び薬物動態

LCI699 をラット, イヌ, 及びヒトに単回経口又は静脈内投与したときの LCI699 の吸収, バイオアベイラビリティ, 及び薬物動態を検討した (Table 11-1)。

<sup>14</sup>C-LCI699 をラット, イヌ, 及びヒトに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中総放射能の薬物動態パラメータを Table 3-1 に示す。LCI699 をラット及びイヌに単回静脈内投与したときの血漿中 LCI699 の薬物動態パラメータを Table 3-2 に, ラット, イヌ, 及びヒトに単回経口投与したときの血漿中 LCI699 の薬物動態パラメータを Table 3-3 に示す。血漿中総放射能から算出した吸収率は, ラット, イヌ, 及びヒトにおいてそれぞれ 87%~100%, 122%, 及び> 90%であった。また, バイオアベイラビリティは, ラット及びイヌにおいてそれぞれ 122%及び 117%であった。

**Table 3-1 <sup>14</sup>C-LCI699 をラット, イヌ, 及びヒトに単回経口又は静脈内投与したときの血漿中総放射能の薬物動態パラメータ (平均値)**

動物種	性別 (n)	投与経路	投与量 <sup>a)</sup> (mg base/kg)	放射能標識	Tmax (h)	Cmax (μM)	AUClast (μM·h)	AUC interval (h)	AUCinf (μM·h)	T1/2 (h)	吸収率 (%)
ラット	雄 (3)	静脈内	1	<sup>14</sup> C	0.25	2.32 <sup>d)</sup>	50.2 <sup>d)</sup>	0-168	51.9 <sup>d)</sup>	38	-
	雄 (3)	経口	3	<sup>14</sup> C	1.3	4.58 <sup>d)</sup>	132 <sup>d)</sup>	0-168	143 <sup>d)</sup>	36	87-100 <sup>g)</sup>
イヌ	雄 (2)	静脈内	4	<sup>14</sup> C	0.083 <sup>b)</sup>	15.0	153	0-168	155	54	-
	雄 (3)	経口	8	<sup>14</sup> C	0.8	29.2	371	0-168	377	59	122
ヒト	男性 (5)	経口	0.673 <sup>c)</sup>	<sup>14</sup> C	4.0 <sup>e)</sup>	2.23 <sup>d)</sup>	66.5 <sup>d)</sup>	0-96 <sup>f)</sup>	70.9 <sup>d)</sup>	23.7	> 90% <sup>h)</sup>

Source : Table 2.6.5.3A-DMPK R0600206-A (ラット), Table 2.6.5.3C-DMPK R0700721 (イヌ), 5.3.3.1-3-C2101 試験-Table 11-4 (ヒト)

a) 投与量は, 遊離塩基 (分子量: 227.2 g/mol) として表示

b) 初回測定時点

c) 50 mg/body, 平均体重 74.3 kg

d)  $\mu\text{M} = (\text{ng}\cdot\text{eq}/\text{mL}) / 227.2$  の式を用いて ng·eq/mL から算出

e) 中央値

f) 1 例のみ 72 時間

g) 吸収率は, 血漿中総放射能の AUC から 87%と算出, 尿中排泄データから 100%と算出

h) 尿中放射能の平均回収率 (投与量の 90.6%) から推定

**Table 3-2 LCI699 をラット及びイヌに単回静脈内投与したときの血漿中 LCI699 の薬物動態パラメータ (平均値)**

動物種	性別 (n)	投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg)	AUClast (ng·h/mL)	Tlast (h)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CLp (L/h/kg)	Vss (L/kg)	Css (ng/mL)
ラット	雄 (3)	1	934	8 <sup>b)</sup>	1020	1.5	1.0	2.3	n.d.
イヌ	雄 (2)	4	12900	24	12900	2.2	0.32	1.1	n.d.
ラット	雄 (3)	3 (24 時間持続静脈内投)	n.d.	24	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	108

動物種	性別 (n)	投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg) 与)	AUClast (ng·h/mL)	Tlast (h)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CLp (L/h/kg)	Vss (L/kg)	Css (ng/mL)
イヌ	雄 (3)	1 (24 時間持 続静脈内投 与)	n.d.	24	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	23.2

Source : Table 2.6.5.3A-DMPK R0600206-A, Table 2.6.5.3B-DMPK R0800574 (ラット), Table 2.6.5.3C-DMPK R0700721, Table 2.6.5.3D-DMPK R0800537 (イヌ)

n.d. : 算出せず

a) 投与量は、遊離塩基 (分子量 : 227.2 g/mol) として表示

b) 1 例のみ 4 時間

**Table 3-3 LCI699 をラット, イヌ, 及びヒトに単回経口投与したときの血漿中 LCI699 の薬物動態パラメータ (平均値)**

動物種	性別 (n)	投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Tlast (h)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	バイオアベイ ラビリティ* (%)
ラット	雄 (3)	3	0.83	791	3720	12	3730	1.3	122
イヌ	雄 (3)	8	0.5	5550	30100	24	30200	2.2	117
ヒト	男性 (5)	0.673 <sup>b)</sup>	2.0 <sup>c)</sup>	313	3050	48 <sup>c)</sup>	3050	3.98 <sup>c)</sup>	n.d.

Source : Table 2.6.5.3A-DMPK R0600206-A (ラット), Table 2.6.5.3C-DMPK R0700721 (イヌ), 5.3.3.1-3-C2101 試験-Table 11-6 (ヒト)

n.d. : 算出せず

\* : バイオアベイラビリティは (経口投与時の AUC) / (静脈内投与時の AUC) から算出

a) 投与量は、遊離塩基 (分子量 : 227.2 g/mol) として表示

b) 50 mg/body, 平均体重 74.3 kg

c) 中央値

### 3.2 薬物動態

<sup>14</sup>C-LCI699 をラット [Table 2.6.5.3A-DMPK R0600206-A] 及びイヌ [Table 2.6.5.3C-DMPK R0700721] に単回経口投与したときの LCI699 は、高いバイオアベイラビリティを示し (それぞれ 122% 及び 117%) , 初回通過効果は小さいことが示唆された。LCI699 はラット及びイヌにおいて速やかに吸収され、Tmax はそれぞれ投与後 0.83 時間及び 0.5 時間であった。LCI699 の Cmax は、ラットで 791 ng/mL, イヌで 5550 ng/mL であった。経口投与後の見かけの T1/2 は、ラットで 1.3 時間、イヌで 2.2 時間であり、以下に示す静脈内投与後の T1/2 と同程度であった (Table 3-3)。

急速静脈内投与後の LCI699 の血漿中濃度推移は 1 相性の消失を示し、T1/2 は、ラットで 1.5 時間、イヌで 2.2 時間であった。LCI699 の血漿クリアランス (CLp) は、ラットで 1.0 L/h/kg, イヌで 0.32 L/h/kg であり、血液/血漿比を考慮し、肝血流量の文献値 (Davies and Morris 1993) と比較すると、LCI699 の CLp は低~中程度であった。定常状態における分布容積 (Vss) は、ラッ

トで 2.3 L/kg, イヌで 1.1 L/kg であり, いずれも総体液量よりも大きく (Davies and Morris 1993), 組織に広範に分布することが示唆された (Table 3-2)。

### 3.3 トキシコキネティクス

マウス, ラット, ウサギ, 及びイヌにおける経口投与毒性試験 (Table 11-2), 並びにラット及びイヌにおける静脈内投与毒性試験の一部として TK を検討した。さらに, ラット及びサルに LCI699 (経口投与) 及び SOM230 (皮下投与) を併用したときの薬理試験「2.6.2 薬理試験の概要文」においても検討した。関連する曝露量データは毒性試験の項に示す [Table 2.6.7.3]。

TK 試験の結果, LCI699 の血漿曝露量は, ラットではほぼ用量に比例して増加したが, マウス, 雌性ウサギ, 及びイヌでは用量比を上回って増加した。いずれの動物種 (マウス, ラット, ウサギ, イヌ, 及びサル) でも 1 日 1 回の反復投与による血漿中濃度の上昇は認められず, LCI699 の T1/2 が短いことと一致していた。また, 反復投与による血漿中濃度の低下 (自己誘導による) も認められなかった。マウス, ラット, 及びイヌにおいて性差は認められなかった (ウサギは雌性のみ, サルは雄性のみで検討)。

幼若ラットにおける血漿曝露量 (Cmax 及び AUC, [Table 2.6.7.15B-1570248]) は, 成熟ラット ([Table 2.6.7.7C-0770713], [Table 2.6.7.7B-0670141]) と比較し同程度又はわずかに低かった (2 倍以内)。

LCI699 のエナンチオマー (不純物) である LCI698 の血漿曝露について, ラット, ウサギ, 及びイヌを用いた複数の試験において検討した。概して LCI698 の曝露量 (Cmax 及び AUC) は, LCI699 に比べ, 1/1000 以下 (幼若ラットでは Cmax で 1/200 以下) であった。この結果は LCI699 から LCI698 へのキララ変換が生じていないことを示唆している。

## 4 分布

### 4.1 血液／血漿の分布と血漿蛋白結合

LCI699 の *in vitro* 血球移行性及び血漿蛋白結合について, ヒトを含むすべての試験動物種 (マウス, ラット, イヌ, 及びサル) において, 0.02~100 µg/mL の濃度範囲で濃度依存性は認められなかった [Table 2.6.5.6B-DMPK R1200424], [Table 2.6.5.6A-DMPK R0600208-01]。血液／血漿中濃度比 (Cb/Cp) は, マウスで  $0.940 \pm 0.110$  [平均値  $\pm$  SD (以下同じ), 雄性 CD-1, 4 個体以上のプール], ラットで  $0.83 \pm 0.11$  (雄性 Wistar Hannover, 4 個体以上のプール), イヌで  $0.93 \pm 0.11$  (雄性ビーグル, 3 個体), サルで  $0.94 \pm 0.07$  (雄性カニクイ, 4 個体以上), 及びヒトで  $0.85 \pm 0.07$  (3 個体) であり, ヒトを含む全動物種において 1 未満であった。

限外濾過法により測定した <sup>14</sup>C-LCI699 の血漿蛋白結合率は, マウスで 31.8% (平均値, 以下同じ), ラットで 35.9%, イヌで 26.8%, サルで 26.6%, 及びヒトで 36.7% であり, ヒトを含む全動物種において低く, 顕著な種差は認められなかった。

ラット及びヒトの血清中蛋白に対する  $^{14}\text{C}$ -LCI699 の結合（限外濾過法により測定）を同じ濃度範囲で検討したところ、血清蛋白結合率は、それぞれ 38.8%及び 30.5%（平均値）であった。

代謝物 M34.5 (LXB168) について、*in vitro* でヒト血漿蛋白への結合を評価した。血漿蛋白結合率は濃度範囲 0.5~50  $\mu\text{M}$  で 33.8%~39.3%であり、濃度依存性は認められなかった (5.3.2.3-1-RD-2018-00194)。

## 4.2 ラットにおける組織分布

$^{14}\text{C}$ -LCI699 を 3 mg/kg で単回経口投与した雄性有色ラットの投与後 1, 2, 4, 8, 24, 48, 及び 168 時間、並びに雄性アルビノラットの投与後 168 時間の放射能の組織分布について、QWBA を用いて比較した。さらに、 $^{14}\text{C}$ -LCI699 を 1 mg/kg で単回静脈内投与したアルビノラットの投与後 0.083 及び 2 時間の放射能の組織分布も検討した[Table 2.6.5.5-DMPK R0600206-B]。血液試料は LSC でも測定した。QWBA 及び LSC のいずれの方法においても同様の結果が得られた。

$^{14}\text{C}$ -LCI699 を 3 mg/kg でラットに単回経口投与した場合、薬物由来の放射能は速やかに広範な組織に分布し、分布容積は 2.3 L/kg であった [Table 2.6.5.3A-DMPK R0600206-A]。放射能濃度は、白色脂肪を除き、測定したすべての組織において血液よりも高い  $C_{\text{max}}$  を示し、ほとんどの組織の  $T_{\text{max}}$  は投与後 1 時間であった。投与後 168 時間では、放射能の残留が認められた眼、腎臓、腺胃、肝臓、皮膚（有色ラット）、及びブドウ膜を除き、血液を含むほとんどの組織で LLOQ (6.06 ng-eq/g) 未満であった。

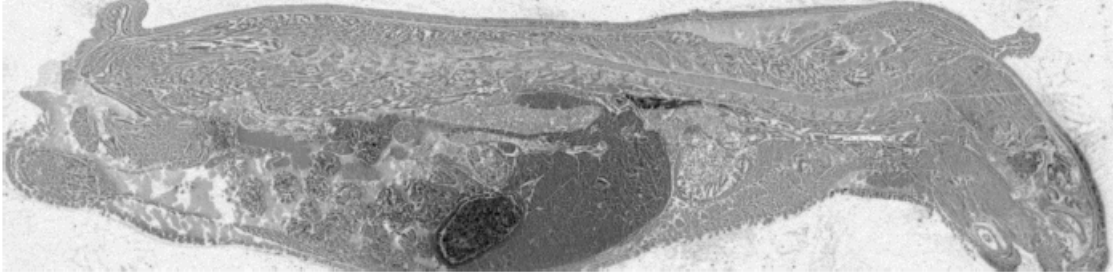
組織/血液比 ( $C_{\text{max}}$  又は AUC のいずれかを用いた) が高値 (9 以上) を示した組織は、ブドウ膜、皮膚（有色ラット）、眼、腺胃、小腸、肝臓、及び副腎皮質であった。有色ラットのブドウ膜及び皮膚中の放射能濃度は、投与後 168 時間でアルビノラットより 11 倍以上高かったことから、放射性標識された薬物関連成分はメラニンに対して顕著な親和性を有することが示唆された。メラニンへの結合は、その  $T_{1/2}$  がブドウ膜で 44 時間、皮膚で 82 時間であったことから可逆的であると考えられるが、血液と比べて長かった（血液中の総放射能の  $T_{1/2}$  は、QWBA で 13 時間、ADME 試験で 29~44 時間[Table 2.6.5.3A-DMPK R0600206-A]であった）。

$^{14}\text{C}$ -LCI699 を 3 mg/kg で雄性有色ラットに単回経口投与したときの組織中放射能の分布を Figure 4-1 に示す。

$^{14}\text{C}$ -LCI699 を 1 mg/kg で雄性アルビノラットに単回静脈内投与したところ、薬物由来の放射能はほとんどの組織で投与後 0.083 時間（最初の測定時点）までに  $C_{\text{max}}$  に達した。組織分布パターンは経口投与時と同様であり、ほとんどの組織で血液より高かった。

**Figure 4-1**  $^{14}\text{C}$ -LCI699 を 3 mg/kg で雄性有色ラットに単回経口投与したときの組織中放射能分布

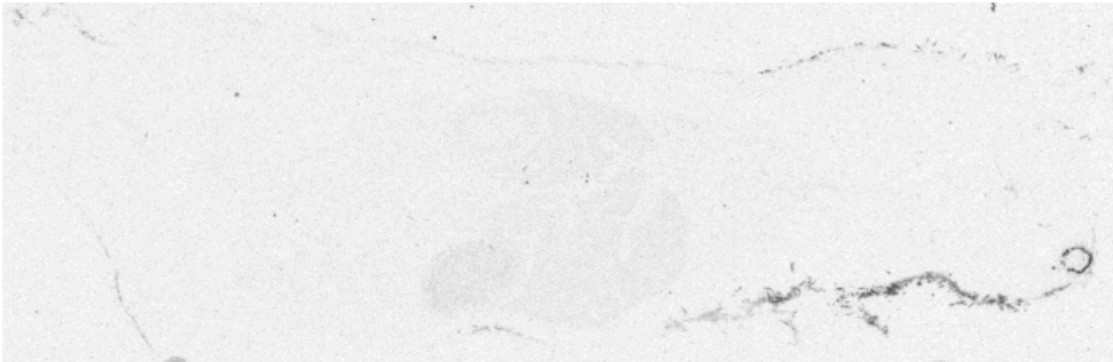
**Rat #13 (LEH pigmented rat) at 1 h**



**Rat #14 (LEH pigmented rat) at 2 h**



**Rat #19 (LEH pigmented rat) at 168 h**



### 4.3 脳内移行性

雄性有色ラットにおける QWBA (3 mg/kg 経口投与) の結果、薬物由来の放射能が組織/血液比 0.73~1.7 ( $C_{\max}$  又は AUC にて算出) で脳及び脊髄に分布することが示唆された。雄性アルビノラット (1 mg/kg 静脈内投与) でも組織/血液濃度比 0.87~2.4 を示し、同様であった [Table 2.6.5.5-DMPK R0600206-B]。以上の結果から、放射標識された薬物関連成分がラットの脳及び脊髄に移行することが示唆された。

## 4.4 胎盤通過性

ウサギの胚・胎児発生に関する試験[Table 2.6.7.13C-0670281]において、LCI699 の胎盤通過性を検討した。ウサギ (New Zealand White) に LCI699 を 3, 10, 及び 30 mg/kg/日 (N = 20/用量群) の用量で妊娠 7~20 日目に 1 日 1 回経口投与した。TK 用の動物 (N = 5/用量群) にも同様に投与し、妊娠 20 日目の最終投与後 1, 3, 6, 及び 24 時間で各母動物から採取した血漿試料について TK 評価を実施した。TK 用の動物を最終採血時点 (妊娠 21 日目に相当する投与後 24 時間時点) で殺処分し、胎児を採取後、各ウサギの同腹児をプールして分析した。LCI699 はいずれの用量群の胎児においても定量できなかった (LLOQ : 5 ng/g 胎児組織)。最終投与後 24 時間における母動物の血漿中濃度は、低用量群で LLOQ (1 ng/mL) 未満であり、中用量群及び高用量群でも LLOQ をわずかに上回る程度であった (30 mg/kg/日群で  $1.28 \pm 1.34$  ng/mL, 平均値  $\pm$  SD)。したがって、胎児組織/母動物血漿濃度比は算出できなかった。

## 5 代謝 (動物種間の比較)

### 5.1 動物及びヒトにおける *in vitro* 代謝

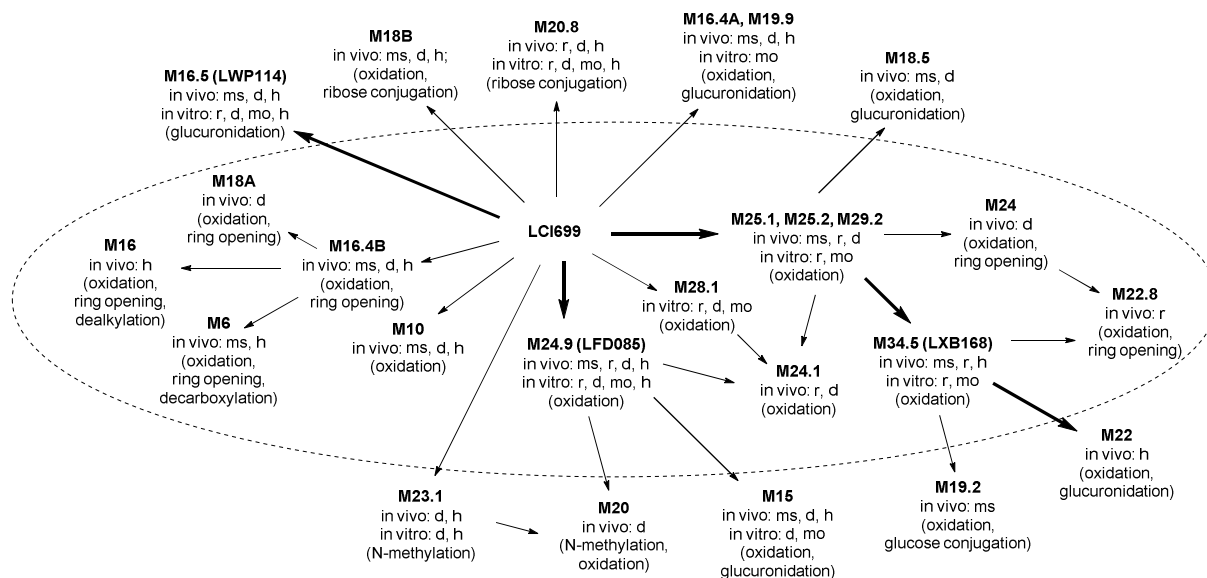
ラット、イヌ、サル、及びヒト肝細胞に  $^{14}\text{C}$ -LCI699 を添加してインキュベーションを行い、*in vitro* 代謝プロファイル及び肝細胞での固有クリアランスを検討した。5 又は 20  $\mu\text{M}$  の濃度でインキュベートした結果、肝細胞の固有クリアランスは、ラットで  $11.3\sim 35.6$   $\mu\text{L}/\text{h}/10^6$  cells, イヌで  $4.44\sim 17.0$   $\mu\text{L}/\text{h}/10^6$  cells, サルで  $45.5\sim 62.5$   $\mu\text{L}/\text{h}/10^6$  cells, 及びヒトで  $5.78\sim 5.97$   $\mu\text{L}/\text{h}/10^6$  cells であり、いずれの動物種においても低かった[Table 2.6.5.10-DMPK R0600207-01]。

*In vitro* では、以下の代謝経路が関与していた。i) 酸化 (M15, M19.9, M24.5, M24.9, M25.1, M28.1, M29.2, M34.5), ii) グルクロン酸抱合 (M15, M16.5, M19.9), iii) リボース抱合 (M20.8), iv) N-メチル化 (M23.1) (Figure 5-1)。

代謝経路は定性及び定量的に動物種によって多様であったが、ヒトの *in vitro* 代謝物についてはいずれも 1 種以上の動物種で認められた。全動物種で代謝物 M16.5 (LWP114), M20.8, 及び M24.9 (LFD085) が認められた。ヒトの循環血中における主要代謝物 M34.5 (LXB168)

(5.3.3.1-3-C2101 試験) は、*in vitro* ではサル及びラットの肝細胞のみで検出された。M23.1 はイヌ及びヒト肝細胞のみで検出された。ヒト肝細胞における主代謝経路は明確ではなかったが、サル肝細胞ではグルクロン酸抱合及び酸化が、ラット及びイヌ肝細胞では酸化が主代謝経路であった。

**Figure 5-1**  $^{14}\text{C}$ -LCI699 のラット, イヌ, サル, 及びヒトの *in vitro* 肝細胞, 並びにマウス, ラット, イヌ, 及びヒトの *in vivo* における推定代謝経路



ms : マウス, r : ラット, d : イヌ, mo : サル, h : ヒト

化学構造を Table 11-3 に示す。

## 5.2 *In vivo* 代謝

LCI699 の *in vivo* 代謝について, マウス [Table 2.6.5.9A-DMPK R1200350], ラット [Table 2.6.5.9B-DMPK R0600206-A], イヌ [Table 2.6.5.9D-DMPK R0700721] 及びヒト (5.3.3.1-3-C2101 試験) で評価した。推定代謝経路を Figure 5-1 に示す。

代謝物は定性及び定量的に動物種によって多様であったが, ヒトの循環血中代謝物についてはいずれも 1 種以上の動物種で認められ, 主要代謝経路である酸化及びグルクロン酸抱合はいずれの動物種においても認められた。ラット及びイヌにおいて, 経口及び静脈内投与後の代謝物は定性及び定量的に同様であった。

循環血中において, 未変化体である LCI699 及び酸化代謝物である M24.9 が全動物種で検出された (総曝露量のそれぞれ 7%~57%及び 5%~20%)。ラット及びヒトでは, 酸化代謝物である M34.5 が最も多かった (総曝露量の 42%~67%)。グルクロン酸抱合体である M16.5 はマウスとヒトでのみ検出された (総曝露量の 3%~11%)。酸化及びグルクロン酸抱合代謝物である M15 はイヌで多かったが (総曝露量の 11%~15%), 他の動物種ではほとんど認められなかった。また, 各動物種でいくつかの微量代謝物が検出された (総曝露量の 10%未満)。キラル分析の結果, LCI699 の *S*-エナンチオマーである LCI698 の曝露量は, ラットにおいて LCI699 の 0.1%未満であった。イヌにおいて経口投与後にのみ, 未同定の成分 P32 が検出されたが, P32 は投与液中に認められたため原薬中に含まれる不純物である可能性が高いと考えられる。

ラット及びイヌに経口及び静脈内投与、並びにヒトに経口投与したときの LCI699 はその大部分が代謝され、排泄物中の未変化体は投与量の 5%~15%であった。

いずれの動物種においても LCI699 の代謝物の大部分は尿中へ排泄された。主要な代謝物は、酸化代謝物である M24.9 (全動物種で投与量の約 10%) 及び M25.1 (ラットで投与量の約 10%)、グルクロン酸抱合体である M15 (イヌ及びヒトで投与量の 7%~18%)、M16.5 (ヒトで投与量の平均 17%) 及び M22 (ヒトで投与量の平均 13%) であった。排泄物中に検出された他の代謝物は投与量の 10%未満であった。

*In vivo* では、以下の代謝経路が確認された。i) 酸化 (M6, M10, M15, M16, M16.4A, M16.4B, M18A, M18B, M18.5, M19.2, M19.9, M20, M22, M24, M24.1, M22.8, M24.9, M25.1, M25.2, M29.2, M34.5), ii) グルクロン酸抱合 (M15, M16.4A, M16.5, M18.5, M19.9, M22), iii) リボース抱合 (M18B, M20.8), iv) グルコース抱合 (M19.2), v) N-メチル化 (M20, M23.1), 及び vi) イミダゾール開環を含む二次的な代謝 (M6, M16, M16.4B, M18A, M24, M22.8)。

ヒトにおける代謝の詳細は[\[2.7.2-3.1.4 項\]](#)に示す。

#### ヒトにおいて総 AUC の 10%を超える代謝物の動物における曝露状況

ヒト血漿中代謝物 M34.5 (LXB168) の動物における曝露量を評価した。LCI699 を用量 50 mg でヒトに単回投与したときの曝露量と、ラット及びマウスの ADME 試験における曝露量とを比較した結果を [Table 5-1](#) に示す。

ヒトにおける M34.5 (LXB168) の曝露量 (AUC) 及び Cmax に比べ、ラット 26 週間毒性試験の NOAEL (2 mg/kg/日) での AUC 及び Cmax は高く、ラットにおける安全性評価のヒトへの外挿が担保された。マウスにおいても M34.5 (LXB168) は検出されたものの、ヒトに対する AUC 比は 0.02, Cmax 比は 0.2 であった。

**Table 5-1 代謝物 M34.5 (LXB168) 曝露量 (AUC 及び Cmax) の毒性試験動物 (マウス, ラット及びイヌ) とヒトとの比較**

	ヒト AUC0-48h (ng-eq·h/mL) <sup>a)</sup>	マウス AUC0-7h, ss (ng-eq·h/mL) <sup>b)</sup>	ラット AUC0-48h (ng-eq·h/mL) <sup>c)</sup>	イヌ AUC0-48h (ng-eq·h/mL) <sup>d)</sup>
実測曝露量 (AUC)	6444	132	13300	n.d.
臨床用量 (ヒト) <sup>e)</sup> 又は NOAEL (動物) に換算した AUC	7733	132	8867	n.a.
動物/ヒト AUC 比 <sup>f)g)</sup>	n.a.	0.02	1.1	n.a.
	ヒト Cmax (ng-eq/mL) <sup>a)</sup>	マウス Cmax, ss (ng-eq/mL) <sup>b)</sup>	ラット Cmax (ng-eq/mL) <sup>c)</sup>	イヌ Cmax (ng-eq/mL) <sup>d)</sup>
実測 Cmax	195	25.1	458.1	n.d.
臨床用量 (ヒト) <sup>e)</sup> 又は NOAEL (動物) に換算した Cmax	117	25.1	305	n.a.
動物/ヒト Cmax 比 <sup>f)</sup>	n.a.	0.2	2.6	n.a.

Source : Table 2.6.5.9A-DMPK R1200350 (マウス), Table 2.6.5.9B-DMPK R0600206-A (ラット), Table 2.6.5.9D-DMPK R0700721 (イヌ), 5.3.3.1-3-C2101 試験-Table 11-8 (ヒト)

n.d : 検出されず, n.a. : 該当せず

a) 用量 50 mg でヒト (男性) に単回経口投与したときの AUC 及び Cmax の平均値 (個別値から算出)

b) 用量 30 mg/kg/日で雄性マウスに反復投与したときの投与 5 日目の AUC 及び Cmax の平均値

c) 用量 3 mg/kg で雄性ラットに単回経口投与したときの AUC 及び Cmax の平均値

d) 用量 8 mg/kg で雄性イヌに単回経口投与したときの AUC 及び Cmax の平均値

e) ヒトの実測値に臨床用量 (30 mg BID) を乗じ, ヒト ADME 試験用量 (50 mg) で除する, 又は動物の実測値に NOAEL (ラットで 2 mg/kg/日, マウスで 30 mg/kg/日) を乗じ, ADME 試験用量 (ラットで 3 mg/kg, マウスで 30 mg/kg/日) で除して算出

f) NOAEL に比例換算した動物の AUC 又は Cmax を, 臨床用量に換算したヒトの AUC 又は Cmax で除して算出

g) AUCinf はヒトのデータから計算できなかったため, 全動物種で AUClast を用いて比を算出した。以下の計算式を用いて AUCinf を推定した場合, ラット/ヒトの AUC 比は 1.0 であった。

$AUCinf(LXB168) = AUClast(LXB168) + C_{last}(LXB168) \times T_{1/2}(\text{総放射能}) / \ln(2)$

### 5.2.1 ヒト代謝物の薬理活性

ヒト血漿中において最も多く認められた 3 つの代謝物 [酸化代謝物である M34.5 (LXB168) 及び M24.9 (LFD085), 並びにグルクロン酸抱合体である M16.5 (LWP114)] について, 11 $\beta$ -水酸化酵素, アルドステロン合成酵素, 及びアロマトラーゼに対する *in vitro* 薬理活性を測定した [Table 2.6.3.1 RD-2014-00299], [Table 2.6.3.1 RD-2014-00365], [Table 2.6.3.1 RD-2014-00354]。

M34.5 及び M16.5 の阻害活性は, すべてのアッセイで LCI699 に比べ弱い又は活性を示さなかった [50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) : > 3  $\mu$ M]。M24.9 は, 11 $\beta$ -水酸化酵素 (IC<sub>50</sub> : 40 nM, LCI699 の 1/12) 及びアルドステロン合成酵素 (IC<sub>50</sub> : 7 nM, LCI699 の 1/4) に対して阻害活性を示し, アロマトラーゼ (IC<sub>50</sub> : 1.8  $\mu$ M) に対して弱い阻害活性を示した。以上の活性に関する結果及び

LCI699 と比較して M24.9 の曝露量が比較的小さいことから、代謝物が LCI699 の薬理作用に寄与する可能性はほとんどないと考えられる。

## 6 排泄

### 6.1 尿中及び糞中への排泄

<sup>14</sup>C-LCI699 をラット、イヌ、及びヒトに単回投与したときの尿及び糞中への排泄を Table 6-1 に示す。

いずれの動物種及びヒトにおいても、投与経路にかかわらず <sup>14</sup>C-LCI699 を投与後、投与された放射能の大部分は尿中へ排泄され、ラット ADME 試験[2.6.5.13A-DMPK R0600206-A]で約 79%、イヌ ADME 試験[Table 2.6.5.13B-DMPK R0700721]で約 86%~91%（ケージ洗浄液を含む）が尿中に排泄された。糞中排泄はラット及びイヌともに少なく、投与された放射能のうち、ラットでは約 17%~27%、イヌでは約 6%~8%が糞中に排泄された。投与後 168 時間以内に排泄物中に回収された放射能は投与量の 92%以上であった。

<sup>14</sup>C-LCI699 を 50 mg で 5 名の被験者に単回経口投与したところ、放射能の大部分が尿中に排泄され（ $90.6 \pm 4.33\%$ 、平均値  $\pm$  SD、以下同様）、糞中に排泄されたのはごくわずかであった（ $1.58 \pm 0.17\%$ ）。投与後 168 時間以内に排泄物中に回収された放射能は、投与量の  $92.2 \pm 4.46\%$  であった[5.3.3.1-3-C2101 試験-Table 11-11]。

ラット及びイヌにおいて、未変化体 LCI699 の尿中排泄は投与量の 5.3%~10.4%であり、糞中排泄は投与量の 0.5%~2.94%とわずかであった。ヒトにおいても未変化体の尿中排泄はわずかであり、投与量の 5.19%（平均値）であった。

以上の結果から、ラット、イヌ、及びヒトにおける LCI699 の主要な消失経路は代謝であり、未変化体の腎クリアランスの寄与は小さいことが明らかとなった。

**Table 6-1** <sup>14</sup>C-LCI699 を単回経口及び静脈内投与後の LCI699 及び放射能の排泄

動物種	ラット	ラット	イヌ	イヌ	ヒト
性別, (n)	雄 (3)	雄 (3)	雄 (2)	雄 (3)	男性 (5)
投与経路	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.	p.o.
投与量 (mg base/kg) <sup>a)</sup>	1	3	4	8	0.673 <sup>b)</sup>
放射性標識体	<sup>14</sup> C	<sup>14</sup> C	<sup>14</sup> C	<sup>14</sup> C	<sup>14</sup> C
尿中排泄					
放射能 (投与量%)	79.2 <sup>c)</sup>	78.9 ± 2.03	63.2	62.9 ± 11.9	90.6 ± 4.33
ケージ洗浄液	1.60	2.66 ± 2.57	27.3	22.6 ± 9.86	na
採取期間 (h)	0-168	0-168	0-168	0-168	0-168
LCI699 (投与量%)	10.4	8.05	5.3	8.8	5.19 ± 2.04
採取期間 (h)	0-72	0-72	0-48	0-48	0-72
糞中排泄					
放射能 (投与量%)	26.6 ± 9.65 <sup>c)</sup>	17.2 ± 2.65	8.15	6.06 ± 0.949	1.58 ± 0.17
採取期間 (h)	0-168	0-168	0-168	0-168	0-168
LCI699 (投与量%)	2.94	2.35	0.7	0.5	na <sup>d)</sup>
採取期間 (h)	0-72	0-72	0-48	0-48	na

Source : Table 2.6.5.13A-DMPK R0600206-A (ラット), Table 2.6.5.13B-DMPK R0700721 (イヌ), 5.3.3.1-3-C2101 試験-Table 11-9, 11-11 (ヒト)

平均値 ± SD

na : 該当なし

a) 投与量は、遊離塩基 (分子量 : 227.2 g/mol) として表示

b) 50 mg/body, 平均体重 74.3 kg

c) ラット 2 匹のみのデータ。ラット 1 匹のデータは、粉末飼料が尿及び糞サンプル中に落下し、回収率が低くなったため除外した。

d) 糞中に回収された放射能は 2%未満であったため、代謝物プロファイリングは尿のみから取得された。

## 6.2 胆汁への排泄

ラットの胆汁中への未変化体及び代謝物の排泄に関する試験は実施していない。ラット、イヌ、及びヒトにおいて、LCI699 及び代謝物の多くは尿中に排泄され、糞中排泄は少なかった (Table 6-1)。

## 6.3 乳汁中への移行

授乳ラットの乳汁中への LCI699 及び代謝物の移行に関する試験は実施していないが、LCI699 の ADME 特性に基づくと本薬は乳汁中に移行する可能性がある。

## 7 薬物動態学的薬物相互作用

ヒトにおける LCI699 及び代謝物 LXB168 の *in vitro* 及び *in vivo* での薬物相互作用試験については、「2.7.2 臨床薬理試験」に示す。

動物試料を用いた酵素又はトランスポーターのフェノタイプリング試験は実施していない。また、動物を用いた薬物相互作用試験は実施していない。

## 8 その他の薬物動態試験

動物を用いたその他の薬物動態試験は実施されていない。ヒトの薬物動態試験については、「2.7.2 臨床薬理試験」に示す。

## 9 考察及び結論

ラット及びイヌにおいて、LCI699 は速やかな吸収及び高いバイオアベイラビリティを示したことから、初回通過効果は小さいことが示唆された。ラット及びイヌにおける血漿中 LCI699 濃度の T<sub>1/2</sub> は約 2 時間と短かった。ラットでは、広い用量範囲 (0.2~50 mg/kg) で曝露量は用量に比例したが、マウス、雌性ウサギ、及びイヌでは用量比を上回った。いずれの種においても蓄積や性差は認められなかった。

*In vitro* 血漿蛋白結合率は、ヒトを含む全動物種で低く (26.6%~36.7%)、濃度依存性及び顕著な種差は認められなかった。

<sup>14</sup>C-LCI699 由来の放射能の組織分布を、雄性有色ラット及び雄性アルビノラットを用いて QWBA により検討した。<sup>14</sup>C-LCI699 を 3 mg/kg でラットに単回経口投与したとき、投与した放射能は速やかに広範囲の組織に分布した。放射能濃度は、白色脂肪を除き、測定したすべての組織において血液よりも高い C<sub>max</sub> を示し、ほとんどの組織において T<sub>max</sub> は投与後 1 時間であった。投与後 168 時間では、眼、腎臓、腺胃、肝臓、皮膚 (有色ラット)、及びブドウ膜を除き、血液を含むほとんどの組織で LLOQ (6.06 ng-eq/g) 未満であった。C<sub>max</sub> 又は AUC のいずれかに基づき、組織/血液比が高値 (9 以上) を示した組織は、ブドウ膜、皮膚 (有色ラット)、眼、腺胃、小腸、肝臓、及び副腎皮質であった。放射性標識された薬物関連成分はメラニンに対して顕著な親和性を有することが示唆された。メラニンへの結合は可逆的であると考えられた。

マウス、ラット、イヌ、及びヒトで認められた主な代謝経路には、酸化及びグルクロン酸抱合が関与していた。N-メチル化、リボース/グルコース抱合、及びイミダゾール開環を含むいくつかのマイナー又は二次的な代謝経路が認められた。マウス、ラット、イヌ、及びヒトの血漿中で最も多い代謝物は、酸化代謝物 M34.5 (LXB168: イヌでは検出されず) 及び M24.9 (LFD085) であった。ヒトの主要代謝物である M34.5 (薬理活性なし) の曝露は、ラット毒性試験で担保された。ヒトの主要代謝物が LCI699 の薬理活性に寄与することは予想されない。

ラット、イヌ及びヒトにおいて、主な消失経路は代謝及び尿中排泄 (代謝物の排泄) であった。ラット及びイヌにおいて、投与経路にかかわらず、尿中に排泄された総放射能はラットで約 79% (投与量に対する%, 以下同じ)、イヌで約 90%であった。ヒトにおいて尿中に排泄された総放射能は約 90%であった。いずれの動物種及びヒトにおいても、未変化体 LCI699 の排泄は少なく、尿中排泄は約 5%~10%、糞中排泄は 3%未満であった。以上のことから、LCI699 は高い吸収率

を示し、吸収後の主な消失経路は代謝であり、未変化体の腎臓又は胆汁を介したクリアランスの寄与は小さいことが確認された。

## 10 参考文献

[Davies B and Morris T (1993)] Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharma Res*; 10(7):1093-5.

## 11 付録

**Table 11-1 LCI699 を用いた PK 及び ADME 試験の概要**

動物種	系統	性別	投与経路	投与量 (mg base/kg) <sup>a)</sup> 投与頻度	剤形 (溶媒/製剤)	放射性標識 体	分析対象	マトリッ クス	試験番号
マウス	CD-1	雄	経口	30 反復 (1日1回5日間)	溶液 (注射用滅菌水)	<sup>14</sup> C	LCI699 総放射能 代謝物	血漿	DMPK R1200350
ラット	Wistar Hannover Long Evans	雄	経口	3 単回	溶液 (1N HCl を含む水, 最 終 pH > 4)	<sup>14</sup> C	LCI699 総放射能 代謝物	血漿	DMPK R0600206-A
	Wistar Hannover	雄	静脈内	1 単回	溶液 (1N HCl を含む 0.9%生 理食塩水, 最終 pH > 4)	<sup>14</sup> C	LCI699 総放射能 代謝物	血漿	
イヌ	ビーグル	雄	経口	8 単回	溶液 (水と 1N HCl, 最終 pH 4.5)	<sup>14</sup> C	LCI699 総放射能 代謝物	血漿	DMPK R0700721
	ビーグル	雄	静脈内	4 単回	溶液 (1N HCl を含む 0.9%生理 食塩水, 最終 pH4.5)	<sup>14</sup> C	LCI699 総放射能 代謝物	血漿	
ヒト	-	雄	経口	0.673 <sup>b)</sup> 単回	カプセル (+飲料水)	<sup>14</sup> C	LCI699 総放射能 代謝物	血漿	CLCI699C21 01
ラット	Wistar Hannover	雄	持続静脈内	3 (24 時間持続注入) 単回	溶液 (0.9%生理食塩水)	-	LCI699	血漿	DMPK R0800574
イヌ	ビーグル	雄	持続静脈内	1 (24 時間持続注入) 単回	溶液 (0.9%生理食塩水)	-	LCI699	血漿	DMPK R0800537

a) 投与量は、遊離塩基 (分子量: 227.2 g/mol) として表示

b) 投与量は、遊離塩基 (分子量: 227.2 g/mol) として表示, 50 mg/body, 平均体重 74.3 kg

Table 11-2 LCI699 を用いたトキシコキネティクス試験の概要

動物種	系統	投与経路	投与期間 試験タイプ	投与量 (mg base/kg/日)	分析対象	試験番号
マウス	CD-1(ICR)	経口	反復投与毒性：2週間	0, 10, 50, 100, 200	LCI699	0670273
マウス	CD-1(ICR)	経口	反復投与毒性：13週間	0, 10, 30, 100, 200	LCI699	0770695
マウス	CD-1(ICR)	経口	がん原性試験：104週間	0, 3, 10, 30	LCI699	1270062
ラット	Wistar Hannover	経口	反復投与毒性：2週間	0, 30, 100, 300→200	LCI699	0560244
ラット	Wistar Hannover	経口	反復投与毒性：4週間	0, 1, 5, 50	LCI699	0670141
ラット	Wistar Hannover	経口	反復投与毒性：13週間	0, 0.5, 5, 50	LCI699	0770713
ラット	Wistar Hannover	経口	反復投与毒性：26週間	0, 0.2, 2, 20	LCI699	0870522
ラット	Wistar Hannover	LCI699：経口 SOM230：皮下	反復投与毒性：13週間	LCI699：0, 1.5, 5, 20 SOM230：0, 0.03, 0.1, 0.3	LCI699 SOM230	1170625
ラット	Wistar Hannover	経口	がん原性試験：104週間	0, 3, 10, 30	LCI699	1270061
ラット	Wistar Hannover	経口	胚・胎仔発生毒性	0, 0.5, 5, 50	LCI699	0770784
ラット	Wistar Hannover	経口	胚・胎仔発生毒性, 不純物の 安全性確認	LCI699 及び LCI698：0, 50 LCI698：0.03	LCI699 LCI698	1170415
ラット	Wistar Hannover	経口	幼若ラットでの検討：4週間	0, 1, 5, 50	LCI699	1570248
ラット	Wistar Hannover	経口	その他の毒性試験：不純物	TOX2/LCI699：0, 5, 50 LCI699：50	LCI699	1470796
ラット	Wistar Hannover	経口	その他の毒性試験：不純物	0, 5, 50 (spiked), 50 (pure)	LCI699	1470353
ラット	Wistar Hannover	持続静脈内	反復投与毒性：3日間	1, 3, 10	LCI699	0870524
ラット	Wistar Hannover	持続静脈内	反復投与毒性：2週間	0, 1, 5, 50	LCI699	0870525
ウサギ	New Zealand White	経口	胚・胎仔発生毒性	0, 3, 10, 30	LCI699	0670281
イヌ	ビーグル	経口	反復投与毒性：単回用量漸減	30→15→7.5	LCI699	0570241
イヌ	ビーグル	経口	反復投与毒性：2週間	0, 0.5, 3, 10	LCI699	0670123
イヌ	ビーグル	経口	反復投与毒性：4週間	0, 0.5, 1.5, 10	LCI699	0670142
イヌ	ビーグル	経口	反復投与毒性：13週間	0, 0.1, 1, 10	LCI699	0770714
イヌ	ビーグル	経口	反復投与毒性：39週間	0, 0.1, 1, 10	LCI699	0870521

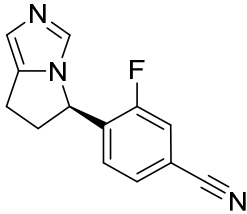
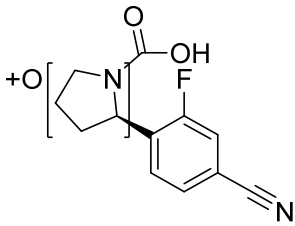
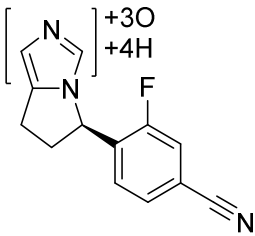
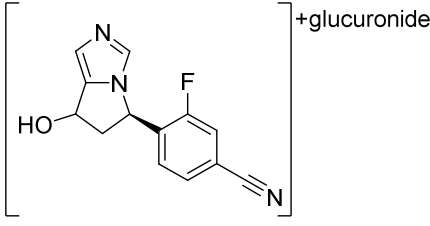
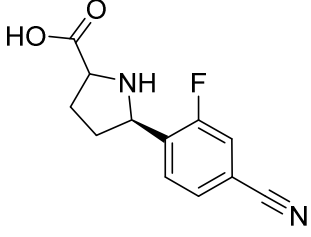
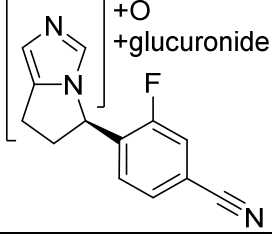
## CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

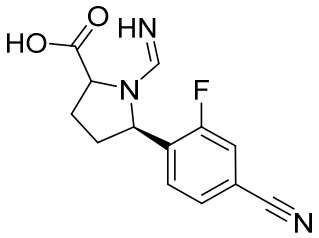
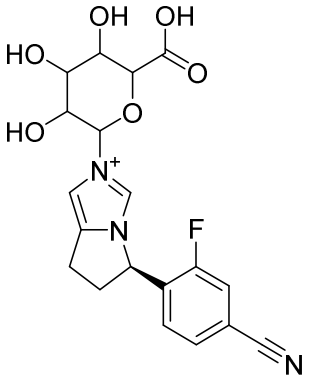
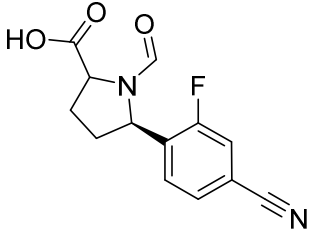
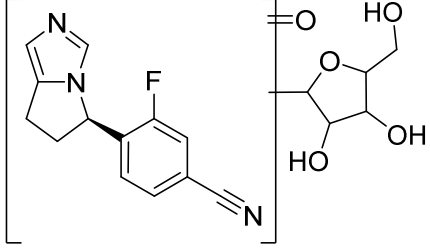
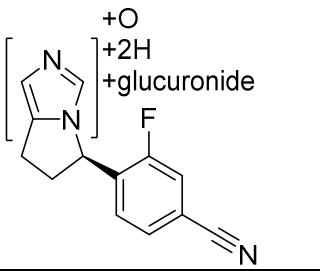
LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

動物種	系統	投与経路	投与期間 試験タイプ	投与量 (mg base/kg/日)	分析対象	試験番号
イヌ	ビーグル	持続静脈内	反復投与毒性：単回用量漸増 又は反復4日間	第I相：1→10→20→40 第II相：40	LCI699	0870527
イヌ	ビーグル	持続静脈内	反復投与毒性：14日間	0, 0.5, 5, 50	LCI699	0870526
サル	カニクイ	経口	安全性薬理：単回用量漸増	10→30→100	LCI699	1270320
サル	カニクイ	経口	安全性薬理：2週間	0, 10, 30	LCI699	1270612
サル	カニクイ	LCI699：経口 SOM230：皮下	安全性薬理	LCI699：0, 10, 30及び／又は SOM230：0, 1.6	LCI699	1270713
サル	カニクイ	LCI699：経口 SOM230：皮下	安全性薬理	LCI699：30 SOM230：2.07 LCI699/SOM230：0, 30/0.129, 30/0.517, 30/2.07	LCI699	1570261

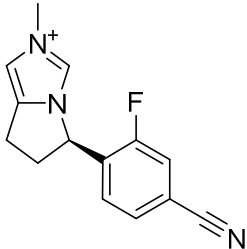
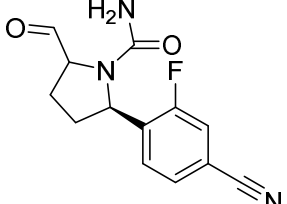
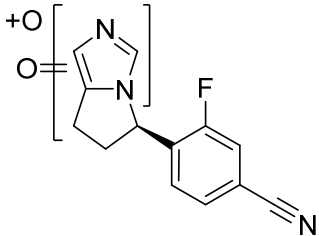
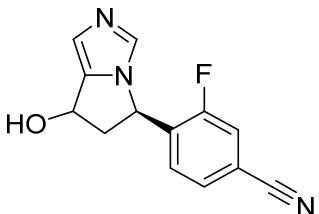
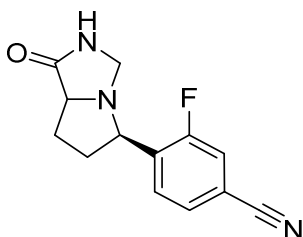
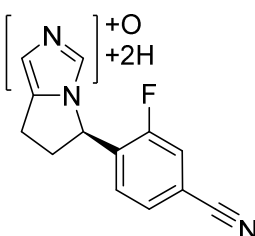
Source : 2.6.7-Table 2.6.7.2

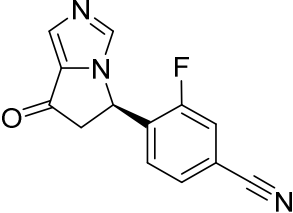
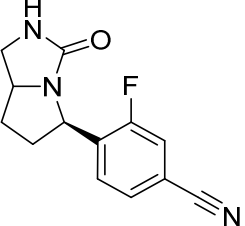
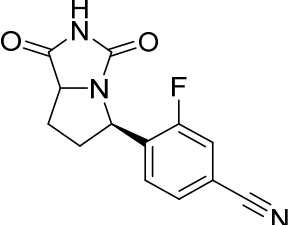
Table 11-3 動物及びヒトで認められた LCI699 及びその代謝物の化学構造

化合物	化学構造 <sup>a)</sup>	代謝経路 <sup>b)</sup>
LCI699		-
M6		酸化, 開環, 脱炭酸
M10		酸化
M15		酸化, グルクロン酸抱合
M16		酸化, 開環, 脱アルキル化
M16.4A		酸化, グルクロン酸抱合

化合物	化学構造 <sup>a)</sup>	代謝経路 <sup>b)</sup>
M16.4B		酸化, 開環
M16.5 (LWP114)		グルクロン酸抱合
M18A		酸化, 開環
M18B		酸化, リボース抱合
M18.5		酸化, グルクロン酸抱合

化合物	化学構造 <sup>a)</sup>	代謝経路 <sup>b)</sup>
M19.2		酸化, グルコース抱合
M19.9		酸化, グルクロン酸抱合
M20		N-メチル化, 酸化
M20.8		リボース抱合
M22		酸化, グルクロン酸抱合
M22.8		酸化, 開環

化合物	化学構造 <sup>a)</sup>	代謝経路 <sup>b)</sup>
M23.1		N-メチル化
M24		酸化, 開環
M24.1		酸化
M24.9 (LFD085)		酸化
M25.1		酸化
M25.2		酸化

化合物	化学構造 <sup>a)</sup>	代謝経路 <sup>b)</sup>
M28.1		酸化
M29.2		酸化
M34.5 (LXB168)		酸化

Source : 4.2.2.4-1-DMPK R1200350 (マウス) , 4.2.2.5-1-DMPK R0600206-A (ラット) , 4.2.2.2-2-DMPK R0700721 (イヌ) , 4.2.2.4-3-DMPK R0600207-01 (*in vitro*) , 5.3.3.1-3-C2101 試験-Table 11-10 (ヒト)

a) 最新の化学構造及び／又は最も詳細に推定した化学構造を示す。その結果、個々の試験報告書で推定されているものとは異なる構造もあり得る。

b) 代謝経路の命名法は、同義語又は一般的な用語の使用により、個々の試験報告書で用いられているものとは異なる場合もある。



## CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文

LCI699 (オシロドロスタットリン酸塩)

代謝物	<i>In vitro</i>				<i>In vivo</i>																
	肝細胞代謝 <sup>a)</sup>				全身曝露 (総放射能に対する%/LCI699に対する%) <sup>b)</sup>				曝露比 <sup>c)</sup>			排泄量 (投与量に対する%) <sup>d)</sup>									
	ラット	イヌ	サル	ヒト	マウス	ラット	イヌ	ヒト	マウス /ヒト	ラット /ヒト	イヌ /ヒト	ラット	イヌ	ヒト	尿	糞	尿	糞	尿	糞	
M34.5 (LXB168)	3	-	8	-	8 / 14	61 / 877	- / -	51 / 156	0.02	1.1	-	2	1	-	-	1	nd				
LCI699	73	82	38	70	57 / na	7 / na	32 / na	33 / na	na	na	na	8	2	9	1	5	nd				

データは四捨五入して整数値で表示

+ : 痕跡レベルで検出

- : 検出されず

na : 該当せず

nd : 測定せず

a) 肝細胞代謝 (LCI699 濃度 5 μM で 18 時間インキュベーション) における LCI699 及び代謝物の検出量を総放射能に対する%で表示した[Table 2.6.5.10-DMPK R0600207-01]。

b) 経口投与後の血漿中における LCI699 及び代謝物を総放射能に対する%及び LCI699 に対する%で表示した[Table 2.6.5.9A-DMPK R1200350], [Table 2.6.5.9B-DMPK R0600206-A], [Table 2.6.5.9D-DMPK R0700721], [5.3.3.1-3-C2101 試験-Table 11-8]。

c) 実測した代謝物の曝露量を臨床用量 (ヒト) 又は NOAEL (動物) に換算し, 曝露比 (動物/ヒト) を算出した [Table 2.6.5.9A-DMPK R1200350], [Table 2.6.5.9B-DMPK R0600206-A]。ヒト試験[5.3.3.1-3-C2101 試験-Table 11-8]において全循環血中薬物由来成分の 10%未満の代謝物の曝露比は算出せず「-」とした。

d) 経口投与後の排泄物中における LCI699 及び代謝物を投与総放射能に対する%で表示した[Table 2.6.5.9B-DMPK R0600206-A], [Table 2.6.5.9D-DMPK R0700721], [5.3.3.1-3-C2101 試験-Table 11-9]。

e) クロマトグラフィー上で複数の代謝物が重なり合ったため, 正確な代謝物量又は濃度を求めることができなかった。

## 2.6.5 藥物動態試驗概要表


## 目 次

目 次	2
略号一覧	3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧	4
2.6.5.2A 薬物動態試験：分析方法（マウス）	9
2.6.5.2B 薬物動態試験：分析方法（ラット）	11
2.6.5.2C 薬物動態試験：分析方法（ラット）	13
2.6.5.2D 薬物動態試験：分析方法（ウサギ）	15
2.6.5.2E 薬物動態試験：分析方法（イヌ）	18
2.6.5.2F 薬物動態試験：分析方法（サル）	20
2.6.5.2G 薬物動態試験：分析方法（LCI699 エナンチオマー）	22
2.6.5.2H 薬物動態試験：分析方法（標識体）	24
2.6.5.2I 薬物動態試験：分析方法（標識体）	26
2.6.5.2J 薬物動態試験：分析方法（標識体）	27
2.6.5.3A 薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）	29
2.6.5.3B 薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット， 静脈内持続投与）	31
2.6.5.3C 薬物動態試験：単回投与後の吸収（イヌ）	32
2.6.5.3D 薬物動態試験：単回投与後の吸収（イヌ， 静脈内持続投与）	34
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収	35
2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（ラット）	36
2.6.5.6A 薬物動態試験：血漿蛋白結合（ラット， イヌ， サル， ヒト）	42
2.6.5.6B 薬物動態試験：血漿蛋白結合（マウス）	44
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠動物における試験	47
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験	48
2.6.5.9A 薬物動態試験： <i>in vivo</i> における代謝（マウス）	49
2.6.5.9B 薬物動態試験： <i>in vivo</i> における代謝（ラット）	51
2.6.5.9C 薬物動態試験： <i>in vivo</i> における代謝（ラット）	53
2.6.5.9D 薬物動態試験： <i>in vivo</i> における代謝（イヌ）	55
2.6.5.10 薬物動態試験： <i>in vitro</i> における代謝（肝細胞）	57
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路	59
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害	60
2.6.5.13A 薬物動態試験：排泄（ラット）	61
2.6.5.13B 薬物動態試験：排泄（イヌ）	64
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄	66
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用	67
2.6.5.16 薬物動態試験：その他	68

## 略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
AUC <sub>0-t</sub>	area under the drug plasma (blood) concentration-time curve (time 0 to t)	血漿 (血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積 (時間 0~t)
AUC <sub>inf</sub>	area under the drug plasma (blood) concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿 (血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積 (0~無限大)
AUC <sub>last</sub>	area under the drug plasma (blood) concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿 (血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積 (0~最終定量可能時点)
CL	clearance	クリアランス
C <sub>max</sub>	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿 (血清/血液) 中薬物濃度
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
iv or i.v.	intravenous	静脈内
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PK	pharmacokinetics	薬物動態 (学)
po or p.o.	per os	経口
SD	standard deviation	標準偏差
T <sub>1/2</sub>	elimination half life	消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
T <sub>max</sub>	time to reach the maximum drug plasma (blood) concentration following drug administration	最高血漿 (血液) 中薬物濃度到達時間
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限
V <sub>ss</sub>	distribution volume at steady state	定常状態における分布容積

## 2.6.5.1 薬物動態試験：一覧

Type of study	Test system(s), Species, Strain, Sex, Feeding	Administration, Sample(s), Batch(es)	Duration of dosing	Analyte(s), Dose(s), mg/kg <sup>a</sup> Concentrations	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Analytical Methods and validation 2.6.5.2								
Analytical Methods and validation 2.6.5.2A	Mouse plasma	spiked samples	NA	LCI699, 10-10000 ng/mL	not required	Novartis	[DMPK R0600661F]	4.2.2.1-1
Analytical Methods and validation 2.6.5.2B	Rat plasma	spiked samples	NA	LCI699, 1-1000 ng/mL, 400-50000 ng/mL (cross validation)	not required	Novartis	[DMPK R0600661C]	4.2.2.1-2
Analytical Methods and validation 2.6.5.2C	Rat plasma	spiked samples	NA	LCI699, 2-2000 ng/mL	yes		[DMPK R1700984]	4.2.2.1-3
Analytical Methods and validation 2.6.5.2D	Rabbit plasma and fetal tissue	spiked samples	NA	LCI699, 1-1000 ng/mL (cross validation)	not required	Novartis	[DMPK R0600941]	4.2.2.1-4
Analytical Methods and validation 2.6.5.2E	Dog plasma	spiked samples	NA	LCI699, 1-1000 ng/mL, 10-10000 ng/mL (cross validation)	not required	Novartis	[DMPK R0600661B]	4.2.2.1-5
Analytical Methods and validation 2.6.5.2F	Monkey plasma	spiked samples	NA	LCI699, 5-10000 ng/mL	not required	Novartis	[DMPK R0600661H]	4.2.2.1-6

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

Type of study	Test system(s), Species, Strain, Sex, Feeding	Administration, Sample(s), Batch(es)	Duration of dosing	Analyte(s), Dose(s), mg/kg <sup>a</sup>  Concentrations	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Analytical Methods and qualification 2.6.5.2G	Rat plasma, rabbit plasma and dog plasma	spiked samples	NA	LCI698, 0.5 - 500 ng/mL for rat, dog and rabbit plasma, 0.5 to 50 ng/mL for dog plasma	not required	Novartis	[DMPK R0600661D]	4.2.2.1-7
Analytical Methods and validation 2.6.5.2H	Synthesis and release analysis	RSU-5629	NA	LCI699	not required	Novartis	[DMPK R0600264]	4.2.2.1-8
Analytical Methods and validation 2.6.5.2I	Synthesis and release analysis	RSU-5672	NA	LCI699	not required	Novartis	[DMPK R0700819]	4.2.2.1-9
Analytical Methods and validation 2.6.5.2J	Synthesis and release analysis	SSU-5425	NA	LCI699	not required	Novartis	[DMPK R0600322]	4.2.2.1- 10
Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose 2.6.5.3								
Absorption after a Single Dose 2.6.5.3A	Rat, Wistar Hannover, male, fed	i.v. and p.o.	single	<sup>14</sup> C-LCI699 free base, i.v.: 1 mg base/kg; p.o.: 3 mg base/kg	not required	Novartis	[DMPK R0600206- A]	4.2.2.5-1
Absorption after a Single Dose 2.6.5.3B	Rat, Wistar Hannover, male, fed	i.v.	single	LCI699 free base, i.v.: 3 mg base/kg	not required	Novartis	[DMPK R0800574]	4.2.2.2-1
Absorption after a Single Dose 2.6.5.3.C	Dog, Beagle, male, fed	i.v. and p.o.	single	<sup>14</sup> C-LCI699 free base, i.v.: 4 mg base/kg; p.o.: 8 mg base/kg	not required	Novartis	[DMPK R0700721]	4.2.2.2-2
Absorption after a Single Dose 2.6.5.3D	Dog, Beagle, male, fed	i.v.	single	LCI699 free base, i.v.: 1 mg base/kg	not required	Novartis	[DMPK R800537]	4.2.2.2-3

Pharmacokinetics: Absorption after Repeated Doses 2.6.5.4

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

Type of study	Test system(s), Species, Strain, Sex, Feeding	Administration, Sample(s), Batch(es)	Duration of dosing	Analyte(s), Dose(s), mg/kg <sup>a</sup> Concentrations	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
No studies under this section								
Pharmacokinetics: Organ Distribution 2.6.5.5								
Pharmacokinetics: Organ Distribution 2.6.5.5	Rat, Wistar Hannover and Long Evans Hooded, male, fed	i.v. and p.o.	single	<sup>14</sup> C-LCI699 free base, i.v. 1 mg base/kg, p.o. 3 mg base/kg	not required	Novartis	[DMPK R0600206- B]	4.2.2.3-1
Plasma Protein Binding 2.6.5.6								
Plasma protein binding 2.6.5.6A	Blood and plasma from male rat (Wistar Hannover), dog (Beagle), monkey (Cynomolgus) and human	Spiked samples <i>in vitro</i>	NA	<sup>14</sup> C-LCI699, 0.02 to 100 µg/mL	not required	Novartis	[DMPK R0600208- 01]	4.2.2.3-2
Plasma protein binding 2.6.5.6B	Blood and plasma from male Mouse (CD1)	Spiked samples <i>in vitro</i>	NA	<sup>14</sup> C-LCI699, 0.02 to 100 µg/mL	not required	Novartis	[DMPK R1200424]	4.2.2.3-3
Study in Pregnant or Nursing Animals 2.6.5.7								
No studies under this section								
Other Distribution Study 2.6.5.8								
No studies under this section								
Metabolism <i>In Vivo</i> 2.6.5.9								
Metabolism <i>In Vivo</i> 2.6.5.9A	Mouse, CD-1, male, fed	p.o.	multiple 5 days	<sup>14</sup> C-LCI699 free base; p.o.: 30 mg base/kg/day	not required	Novartis	[DMPK R1200350]	4.2.2.4-1
Metabolism <i>In Vivo</i> 2.6.5.9B	Rat, Wistar Hannover, male, fed	i.v. and p.o.	single	<sup>14</sup> C-LCI699 free base, i.v.: 1 mg base/kg; p.o.: 3 mg base/kg	not required	Novartis	[DMPK R0600206- A]	4.2.2.5-1

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

Type of study	Test system(s), Species, Strain, Sex, Feeding	Administration, Sample(s), Batch(es)	Duration of dosing	Analyte(s), Dose(s), mg/kg <sup>a</sup>  Concentrations	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Metabolism <i>In Vivo</i> 2.6.5.9C	Rat, Wistar Hannover, male and female, fed	p.o.	multiple 28 days	LCI699 free base, p.o.: 50 mg/kg/day	not required	Novartis	[DMPK R0670141- A]	4.2.2.4-2
Metabolism <i>In Vivo</i> 2.6.5.9D	Dog, Beagle, male, fed	i.v. and p.o.	single	<sup>14</sup> C-LCI699 free base, i.v.: 4 mg base/kg; p.o.: 8 mg base/kg	not required	Novartis	[DMPK R0700721]	4.2.2.2-2
Metabolism <i>In Vitro</i> 2.6.5.10	Hepatocytes (male Sprague-Dawley rat, male Beagle dog, male cynomolgus monkey and female human)	<i>in vitro</i>	NA	<sup>14</sup> C-LCI699, 5 and 20 µM	not required	Novartis	[DMPK R0600207- 01]	4.2.2.4-3
Possible Metabolic Pathways 2.6.5.11								
No studies under this section								
Induction / Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes 2.6.5.12								
No studies under this section								
Excretion 2.6.5.13								
Excretion 2.6.5.13A	Rat, Wistar Hannover, male, fed	i.v. and p.o.	single	<sup>14</sup> C-LCI699 free base, i.v.: 1 mg base/kg; p.o.: 3 mg base/kg	not required	Novartis	[DMPK R0600206- A]	4.2.2.5-1
Excretion 2.6.5.13B	Dog, Beagle, male, fed	i.v. and p.o.	single	<sup>14</sup> C-LCI699 free base, i.v.: 4 mg base/kg; p.o.: 8 mg base/kg	not required	Novartis	[DMPK R0700721]	4.2.2.2-2
Excretion into Bile 2.6.5.14								
No studies under this section								
Drug-Drug Interactions 2.6.5.15								

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシドロスタットリン酸塩

Type of study	Test system(s), Species, Strain, Sex, Feeding	Administration, Sample(s), Batch(es)	Duration of dosing	Analyte(s), Dose(s), mg/kg <sup>a</sup> Concentrations	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
No studies under this section								
Other 2.6.5.16								
No studies under this section								

<sup>a</sup> = unless otherwise specified.

**2.6.5.2A 薬物動態試験：分析方法（マウス）**

Study title:	Quantitative determination of LCI699 in mouse plasma by LC-MS/MS	Study no. DMPK R0600661F
Location in CTD:	4.2.2.1-1	
GLP compliance:	not required	
Method:	Protein precipitation followed by the analysis of the sample extract by liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) in MRM mode using ESI in positive ion mode.	
Instrument:	Sciex API4000 and Shimadzu LC-20AD pumps	
Substance analyzed:	LCI699	
Reference compound:	LCI699-AZA.001	
Internal standard:	[M+6]LCI699	
Sample preparation:	50 µL plasma (blanks, QCs or unknowns) was added to a 96-well plate and mixed with a 50 µL aliquot of 50% methanol in water (v/v) (for blanks, zero samples, QCs or unknowns) or 50 µL of respective standard working solution (in 50% aqueous methanol) (for STDs). 25 µL of the internal standard working solution (100 ng/mL in 50% methanol in water, v/v) was added to all samples except for the double blanks, to which 25 µL of 50% aqueous methanol was added. This was followed by the addition of 25 µL of 40% formic acid in water (v/v) to all wells. After brief vortex-mixing, 350 µL of acetonitrile/ethanol/acetic acid (90/10/0.1, v/v/v) was added. This was followed by vortex-mixing. The sample plate was centrifuged. The supernatants (~50 µL) were transferred, evaporated to dryness and reconstituted with 150 µL (Run 1) or 300 µL (all the other runs) of 30% methanol in water (v/v). After brief vortex-mixing and centrifugation, 5 (Run 8) or 10 µL (all the other runs) of the reconstituted sample extract was injected onto the LC-MS/MS system.	
Results:	Validation in plasma	
Selectivity	Interference in blank and zero samples was less than 20% of analytical response at LLOQ for LCI699. Interference in blank and ULOQ samples was less than 5% of analytical response for [M+6]LCI699 at the working concentration.	
Stability	Stable in methanol at 1.00 mg/mL for 464 days at ≤-15°C Stable in 50% methanol (v/v) at 1.00 and 1000 ng/mL for 234 days at ≤-15°C Stable in mouse plasma for 24 h at room temperature Stable in mouse plasma after 3 freeze-thaw cycles with storage at ≤-60°C Stable in mouse plasma for 98 days at ≤-60°C Stable in incurred mouse plasma samples for 104 days at ≤-60°C Stable in post-preparative extracts for 6 days at 15°C	
Intra-day accuracy and precision	Bias between -8.9% and 5.0% (including the LLOQ) Precision between 1.8% and 10.5% (including the LLOQ)	
Inter-day accuracy and precision	Bias between -5.3% and 4.0% (including the LLOQ) Precision between 3.0% and 8.6% (including the LLOQ)	
Dynamic range	LLOQ: 10.0 ng/mL; ULOQ: 10000 ng/mL using 50 µL of plasma	

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

---

Recovery	Mean recovery of LCI699 at 3 concentration levels: 97.9% (97.6 to 98.1%) Mean recovery of [M+6]LCI699 at the working concentration level: 99.2%
Matrix effect	Mean matrix factor for LCI699 at 3 concentration levels: 0.892 (0.884 to 0.901) Mean matrix factor for [M+6]LCI699 at the working concentration level: 0.905
Carryover	LCI699: response from injection of one blank sample following injection of the ULOQ <20% of the response observed for the LLOQ except for run 3, in which the response in blank sample following injection of the ULOQ >20% (37.1%) of the response observed for the LLOQ. Run 3 was accepted because the overall calibration and QC sample results met the daily acceptance criteria. [M+6]LCI699: response from injection of one blank sample following injection of the ULOQ <5% of the response observed for the working concentration
Calibration	Deviation of $\pm 15\%$ ( $\pm 20\%$ at the LLOQ) for 75% of the calibration standards from the nominal values at a minimum of 6 different levels
Dilutions	Bias within $\pm 15\%$ of the nominal concentration for samples diluted up to 10-fold. Precision $\leq 15\%$

---

**2.6.5.2B 薬物動態試験：分析方法（ラット）**

Study title:	Quantitative determination of LCI699 in rat plasma by LC-MS/MS	Study no. DMPK R0600661C
Location in CTD:	4.2.2.1-2	
GLP compliance:	not required	
Method:	Protein precipitation followed by the analysis of the sample extract by liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) in MRM mode using ESI in positive ion mode.	
Instrument:	Sciex API4000 and Shimadzu LC-20AD pumps	
Substance analyzed:	LCI699	
Reference compound:	LCI699-AZA.001	
Internal standard:	[M+6]LCI699	
Sample preparation:	<p>For the low curve (1.00 to 1000 ng/mL): 50 <math>\mu</math>L plasma (blanks, QCs or unknowns) was added to the assigned wells of a 96-well plate and mixed with 50 <math>\mu</math>L of 50% methanol in water (v/v) (for blanks, zero samples, QCs or unknowns) or 50 <math>\mu</math>L of respective standard working solution (in 50% aqueous methanol) (for STDs). 25 <math>\mu</math>L of the internal standard working solution (100 ng/mL in 50% methanol in water, v/v) was added to all samples except for the double blanks, to which a 25 <math>\mu</math>L of 50% aqueous methanol was added. This was followed by the addition of a 25 <math>\mu</math>L of 20% formic acid in water (v/v) to each well. After brief vortex-mixing, A 350 <math>\mu</math>L aliquot of acetonitrile/ethanol/acetic acid (90/10/0.1, v/v/v) was added and the sample plate was centrifuged. The supernatants (~300 <math>\mu</math>L) were transferred, evaporated to dryness and reconstituted with 250 <math>\mu</math>L of 30% methanol in water (v/v). After brief vortex-mixing and centrifugation, 10 <math>\mu</math>L of the reconstituted or diluted sample extract was injected onto the LC-MS/MS system.</p> <p>For high curve (400 to 50000 ng/mL): 10 <math>\mu</math>L plasma (blanks, QCs or unknowns) was added to the assigned wells of a 96-well plate and mixed with 10 <math>\mu</math>L of 50% methanol in water (v/v) (for blanks, zero samples, QCs or unknowns) or 10 <math>\mu</math>L of respective standard working solution (in 50% aqueous methanol) (for STDs). 25 <math>\mu</math>L of the internal standard working solution (100 ng/mL in 50% methanol in water, v/v) was added to all samples except for the double blanks, to which a 25 <math>\mu</math>L of 50% aqueous methanol was added. This was followed by the addition of a 25 <math>\mu</math>L of 20% formic acid in water (v/v) to each well. After brief vortex-mixing, A 350 <math>\mu</math>L aliquot of acetonitrile/ethanol/acetic acid (90/10/0.1, v/v/v) was added and the sample plate was centrifuged. The supernatants (20 <math>\mu</math>L) were transferred and mixed with 250 <math>\mu</math>L of 30% methanol in water (v/v). After brief vortex-mixing and centrifugation, 10 <math>\mu</math>L of the reconstituted or diluted sample extract was injected onto the LC-MS/MS system.</p>	
Results:	Validation in plasma	
Selectivity	Interference in blank and zero samples was less than 20% of analytical response at LLOQ for LCI699. Interference in blank and ULOQ samples was less than 5% of analytical response for [M+6]LCI699 at the working concentration.	
Stability	<p>Stable in methanol at 1.00 mg/mL for 464 days at <math>\leq -15^{\circ}\text{C}</math></p> <p>Stable in 50% methanol (v/v) at 1.00 and 1000 ng/mL for 234 days at <math>\leq -15^{\circ}\text{C}</math></p> <p>Stable in rat plasma for 24 h at room temperature</p> <p>Stable in rat plasma after 3 freeze-thaw cycles with storage at <math>\leq -60^{\circ}\text{C}</math></p> <p>Stable in rat plasma for 147 days at <math>\leq -60^{\circ}\text{C}</math></p> <p>Stable in incurred rat plasma samples for 233 days at <math>\leq -60^{\circ}\text{C}</math></p>	

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

	Stable in post-preparative extracts for 3 days at 15°C
Intra-day accuracy and precision	Bias between -12.7% and 10.0% (including the LLOQ) Precision between 1.8% and 14.7% (including the LLOQ)
Inter-day accuracy and precision	Bias between -8.7% and 4.0% (including the LLOQ) Precision between 3.5% and 12.9% (including the LLOQ)
Dynamic range	LLOQ: 1.00 ng/mL; ULOQ: 1000 ng/mL using 50 µL of plasma
Recovery	Mean recovery of LCI699 at 3 concentration levels: 78.0% (72.5% to 85.4%) Mean recovery of [M+6]LCI699 at the working concentration level: 67.8% (65.9% to 70.6%)
Matrix effect	Mean matrix factor for LCI699 at 3 concentration levels: 1.09 (1.00 to 1.20) Mean matrix factor for [M+6]LCI699 at the working concentration level: 0.949 (0.939 to 0.957) Mean [M+6]LCI699 normalized matrix factor for LCI699 at 3 concentration levels: 1.15 (1.06 to 1.28)
Carryover	LCI699: response from injection of one blank sample following injection of the ULOQ <20% of the response observed for the LLOQ except for run 8 and 12, in which the response in blank sample following injection of the ULOQ >20% (33.3% for run 8 and 20.6% for run 12) of the response observed for the LLOQ. Run 8 and 12 were accepted because the overall calibration and QC sample results met the daily acceptance criteria. [M+6]LCI699: response from injection of one blank sample following injection of the ULOQ <5% of the response observed for the working concentration
Calibration	Deviation of ±15% (±20% at the LLOQ) for 75% of the calibration standards from the nominal values at a minimum of 6 different levels
Dilutions	Not applied
Results:	Cross validation in plasma (400 to 50000 ng/mL)
Intra-day accuracy and precision	Bias between -5.5% and 0.8% (including the LLOQ) Precision between 2.9% and 5.1% (including the LLOQ)
Dynamic range	LLOQ: 400 ng/mL; ULOQ: 50000 ng/mL using 10 µL of plasma
Calibration	Deviation of ±15% (±20% at the LLOQ) for 75% of the calibration standards from the nominal values at a minimum of 6 different levels

**2.6.5.2C 薬物動態試験：分析方法（ラット）**

Study title:	Validation of a method for the determination of LCI699 in rat plasma (K <sub>2</sub> EDTA) by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)	Study no. DMPK R1700984
Location in CTD:	4.2.2.1-3	
GLP compliance:	yes	
Method:	Solid-phase extraction followed by the analysis of the sample extract by liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) in MRM mode using ESI in positive ion mode.	
Instrument:	Sciex API4000 and Shimadzu LC-30AD pumps	
Substance analyzed:	LCI699	
Reference compound:	LCI699-AZA.005	
Internal standard:	[M+6]LCI699	
Sample preparation:	A 10 µL plasma (blanks, STDs, QCs or unknowns) was added to assigned well of a 96-well plate. A 5 µL of the internal standard working solution (1250 ng/mL in 50% methanol in water, v/v) was added to all wells except for the blanks, to which a 5 µL of 50% aqueous methanol was added. After brief vortex-mixing, a 250 µL aliquot of 10 mM ammonium acetate containing 0.1% formic acid was added to all wells. This was followed by vortex-mixing. The sample plate was centrifuged. The supernatants (200 µL) were transferred to a 96-well extraction plate (Waters Oasis, MCX 30 µm µElution plate), which was conditioned with 300 µL of methanol:ammonium hydroxide (100/0.25, v/v), followed by 300 µL of 10 mM ammonium acetate containing 0.1% formic acid. After the supernatant was loaded to the extraction plate, the extraction plate was washed with 300 µL of 0.1% formic acid in methanol:10 mM ammonium acetate (80/20, v/v), followed by 300 µL of methanol. Samples from the extraction plate were eluted with 150 µL of methanol:ammonium hydroxide (100/0.25, v/v) into a clean 96-well collection plate, which contained 10 µL of 1,2-propanediol methanol (10/90, v/v). The mixed eluent was evaporated to dryness and reconstituted with 100 µL of 50% methanol in water (v/v). After brief vortex-mixing and centrifugation, a 5 µL of the reconstituted sample extract was injected onto the LC-MS/MS system.	
Results:	Validation in plasma	
Selectivity	Interference in blank and zero samples was less than 20% of analytical response at LLOQ for LCI699. Interference in blank and ULOQ samples was less than 5% of analytical response for [M+6]LCI699 at the working concentration.	
Stability	Stable in methanol at 1.00 mg/mL for 34 days at ≤-20°C Stable in methanol at 10.0 µg/mL for 36 days at ≤-20°C Stable in methanol:water (50:50, v/v) at 0.200 mg/mL for 47 days at ≤-20°C Stable in methanol:water (50:50, v/v) at 0.200 µg/mL for 34 days at ≤-20°C Stable in methanol at 1.00 mg/mL for 24 h at room temperature Stable in methanol at 10.0 µg/mL for 24 h at room temperature Stable in methanol:water (50:50, v/v) at 0.200 mg/mL for 25 h at room temperature Stable in methanol:water (50:50, v/v) at 0.200 µg/mL for 24 h at room temperature Stable in rat plasma for 27 h at room temperature Stable in rat plasma after 4 freeze-thaw cycles with storage at ≤-80°C	

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

---

	Stable in rat plasma for 33 days at $\leq -80^{\circ}\text{C}$ Stable in rat blood for up to 2 h on wet ice Stable in post-preparative extracts for 5 days at $4^{\circ}\text{C}$
Intra-day accuracy and precision	Bias between -3.6% and 7.7% (-3.6% to 3.4% for the LLOQ) Precision between 1.2% and 5.0% (3.9% to 5.0% for the LLOQ)
Inter-day accuracy and precision	Bias between 0.1% and 5.0% (including the LLOQ) Precision between 3.3% and 5.1% (including the LLOQ)
Dynamic range	LLOQ: 2.00 ng/mL; ULOQ: 2000 ng/mL using 10 $\mu\text{L}$ of plasma
Recovery	Mean recovery of LCI699 at 3 concentration levels: 85.3% to 86.9% Mean recovery of [M+6]LCI699 at the working concentration level: 83.6%
Matrix effect	Mean matrix factor for LCI699 at 2 concentration levels: 0.995 to 1.00 Mean matrix factor for [M+6]LCI699 at the working concentration level: 1.00 to 1.01
Carryover	LCI699: response from injection of one blank sample following injection of the ULOQ <20% of the response observed for the LLOQ. [M+6]LCI699: response from injection of one blank sample following injection of the ULOQ <5% of the response observed for the working concentration
Calibration	Deviation of $\pm 15\%$ ( $\pm 20\%$ at the LLOQ) for 75% of the calibration standards from the nominal values at a minimum of 6 different levels
Dilutions	Bias within $\pm 15\%$ of the nominal concentration for samples diluted up to 20-fold. Precision $\leq 15\%$

---

**2.6.5.2D 薬物動態試験：分析方法（ウサギ）**

Study title:	Quantitative determination of LCI699 in rabbit plasma and fetal tissue homogenate by LC-MS/MS	Study no. DMPK R0600941
Location in CTD:	4.2.2.1-4	
GLP compliance:	not required	
Method:	Protein precipitation followed by the analysis of the sample extract by liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) in MRM mode using ESI in positive ion mode.	
Instrument:	Sciex API4000 and Shimadzu LC-10AD or LC-20AD pumps	
Substance analyzed:	LCI699	
Reference compound:	LCI699-AZA.001	
Internal standard:	[M+6]LCI699	
Sample preparation (plasma assay):	50 µL plasma (blanks, QCs or unknowns) was added to a 96-well plate and mixed with 50 µL of 50% methanol in water (v/v) (for matrix blanks, zero samples, QCs) or 50 µL of the respective standard working solutions (for STDs). 25 µL of the internal standard working solution (100 ng/mL in 50% methanol in water, v/v) was added to each sample, followed by addition of 25 µL of 20% formic acid in water (v/v). After brief vortex-mixing, 350 µL of acetonitrile/ethanol/acetic acid (90/10/0.1, v/v/v) was added. This was followed by vortex-mixing. The sample plate was centrifuged and the supernatants (~100 µL) were transferred and mixed with 150 µL of water with 0.5% acetic acid. After brief vortex-mixing and centrifugation, 10 µL of the diluted sample extract was injected onto the LC-MS/MS system.	
Results:	Cross validation in plasma	
Selectivity	Interference in blank and zero samples was less than 20% of the analytical response at the LLOQ for LCI699. Interference in blank and ULOQ samples was less than 5% of analytical response for [M+6]LCI699 at the working concentration.	
Stability	Stable in methanol at 1.00 mg/mL for 464 days at ≤-15°C Stable in 50% methanol (v/v) at 1.00 and 1000 ng/mL for 234 days at ≤-15°C Stable in methanol at 1.00 mg/mL for 24 h at room temperature Stable in rabbit plasma for 6 h at room temperature Stable in rabbit plasma after 3 freeze-thaw cycles with storage at ≤-60°C Stable in rabbit plasma for 243 days at ≤-60°C	
Intra-day accuracy and precision	Bias between -1.3% and 15.0% (including the LLOQ) Precision between 1.7% and 5.5% (including the LLOQ)	
Inter-day accuracy and precision	NA	
Dynamic range	LLOQ: 1.00 ng/mL; ULOQ: 1000 ng/mL using 50 µL of plasma	
Recovery	Mean recovery of LCI699 at 3 concentration levels: 81.5% (78.7 to 84.1%) Mean recovery of [M+6]LCI699 at the working concentration level: 75.2% (72.6% to 77.6%)	

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシドロスタットリン酸塩

Matrix effect	Mean matrix factor for LCI699 at 3 concentration levels: 1.07 (1.01 to 1.12) Mean matrix factor for [M+6]LCI699 at the working concentration level: 0.970 (0.966 to 0.977) Mean [M+6]LCI699 normalized matrix factor for LCI699 at 3 concentration levels: 1.11 (1.05 to 1.16)
Carryover	LCI699: response from injection of one blank sample following injection of the ULOQ <20% of the response observed for the LLOQ in run 8, but >20% (49.3%) of the response observed for the LLOQ in run 1. Run 1 was accepted because the overall calibration and QC sample results met the daily acceptance criteria. [M+6]LCI699: response from injection of one blank sample following injection of the ULOQ <5% of the response observed for the working concentration
Calibration	Deviation of $\pm 15\%$ ( $\pm 20\%$ at the LLOQ) for 75% of the calibration standards from the nominal values at a minimum of 6 different levels
Dilutions	Bias within $\pm 15\%$ of the nominal concentration for samples diluted up to 10-fold. Precision $\leq 15\%$
Sample preparation (fetal tissue homogenate):	A 50 $\mu\text{L}$ fetal tissue homogenate (blanks, STDs, QCs or unknowns) was added to a 96-well plate, to which a 25 $\mu\text{L}$ aliquot of the internal standard working solution (100 ng/mL in 50% methanol in water, v/v) and 25 $\mu\text{L}$ aliquot of 20% formic acid in water (v/v) were added. After brief vortex-mixing, a 350 $\mu\text{L}$ aliquot of acetonitrile/ethanol/acetic acid (90/10/0.1, v/v/v) was added to each well. This was followed by vortex-mixing. The sample plate was centrifuged and the supernatants ( $\sim 100$ $\mu\text{L}$ ) were transferred and mixed with 150 $\mu\text{L}$ of water with 0.5% acetic acid. After brief vortex-mixing and centrifugation, a 10 $\mu\text{L}$ of the diluted sample extract was injected onto the LC-MS/MS system.
Results:	Cross validation in fetal tissue homogenate
Selectivity	Interference in blank and zero samples was less than 20% of the analytical response at the LLOQ for LCI699. Interference in blank and ULOQ samples was less than 5% of analytical response for [M+6]LCI699 at the working concentration.
Stability	Stable in methanol at 1.00 mg/mL for 464 days at $\leq -15^\circ\text{C}$ Stable in 50% methanol (v/v) at 1.00 and 1000 ng/mL for 234 days at $\leq -15^\circ\text{C}$ Stable in methanol at 1.00 mg/mL for 24 h at room temperature Stable in rabbit fetal tissue homogenate sample extract for 2 days in autosampler set at $\sim -15^\circ\text{C}$ Stable in rabbit fetal tissue homogenate for 243 days at $\leq -60^\circ\text{C}$ Stable in rabbit fetal tissue homogenate after 3 freeze-thaw cycles with storage at $\leq -60^\circ\text{C}$
Intra-day accuracy and precision	Bias between -1.2% and 4.0% (including the LLOQ) Precision between 2.9% and 6.8% (including the LLOQ)
Inter-day accuracy and precision	NA
Dynamic range	LLOQ: 5.00 ng/g; ULOQ: 5000 ng/g using 50 $\mu\text{L}$ of fetal tissue homogenate which was prepared by homogenizing blank rabbit fetal tissue with PBS buffer at a ratio of 1:4 (w:v)
Recovery	Mean recovery of LCI699 at 3 concentration levels: 75.9% (75.4% to 76.7%) Mean recovery of [M+6]LCI699 at the working concentration level: 68.1% (67.6% to 69.0%)
Matrix effect	Mean matrix factor for LCI699 at 3 concentration levels: 1.07 (1.01 to 1.11) Mean matrix factor for [M+6]LCI699 at the working concentration level: 0.958 (0.937 to 0.981) Mean [M+6]LCI699 normalized matrix factor for LCI699 at 3 concentration levels: 1.12 (1.05 to 1.19)

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

---

Carryover	LCI699: response from injection of one blank sample following injection of the ULOQ <20% of the response observed for the LLOQ in run 7, but >20% (35.0% to 57.8%) of the response observed for the LLOQ in runs 2, 3 and 6. Runs 2, 3 and 6 were accepted because the overall calibration and QC sample results met the daily acceptance criteria. [M+6]LCI699: response from injection of one blank sample following injection of the ULOQ <5% of the response observed for the working concentration
Calibration	Deviation of $\pm 15\%$ ( $\pm 20\%$ at the LLOQ) for 75% of the calibration standards from the nominal values at a minimum of 6 different levels
Dilutions	Bias within $\pm 15\%$ of the nominal concentration for samples diluted up to 10-fold. Precision $\leq 15\%$

---

**2.6.5.2E 薬物動態試験：分析方法（イヌ）**

Study title:	Quantitative determination of LCI699 in dog plasma by LC-MS/MS	Study no. DMPK R0600661B
Location in CTD:	4.2.2.1-5	
GLP compliance:	not required	
Method:	Protein precipitation followed by the analysis of the sample extract by liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) in MRM mode using ESI in positive ion mode.	
Instrument:	Sciex API4000 and Shimadzu LC-20AD pumps	
Substance analyzed:	LCI699	
Reference compound:	LCI699-AZA.001	
Internal standard:	[M+6]LCI699	
Sample preparation:	A 50 $\mu$ L plasma (blanks, QCs or unknowns) was added to the assigned wells of a 96-well plate and mixed with 50 $\mu$ L of 50% methanol in water (v/v) (for blanks, zero samples, QCs or unknowns) or 50 $\mu$ L of respective standard working solution (in 50% aqueous methanol) (for STDs). A 25 $\mu$ L of the internal standard working solution (100 ng/mL in 50% methanol in water, v/v) was added to all samples except for the double blanks, to which a 25 $\mu$ L of 50% aqueous methanol was added. This was followed by the addition of a 25 $\mu$ L of 20% formic acid in water (v/v) to each well. After brief vortex-mixing, a 350 $\mu$ L aliquot of acetonitrile/ethanol/acetic acid (90/10/0.1, v/v/v) was added and the sample plate was centrifuged. For the low curve (1.00 to 1000 ng/mL), the supernatants (~200 $\mu$ L) were transferred, evaporated to dryness and reconstituted with 200 $\mu$ L of 30% methanol in water (v/v). For the high curve (10.0 to 10000 ng/mL), the supernatants (20 $\mu$ L) were transferred and mixed with 200 $\mu$ L of 30% methanol in water (v/v). After brief vortex-mixing and centrifugation, a 10 $\mu$ L of the reconstituted or diluted sample extract was injected onto the LC-MS/MS system.	
Results:	Validation in plasma	
Selectivity	Interference in blank and zero samples was less than 20% of the analytical response at the LLOQ for LCI699. Interference in blank and ULOQ samples was less than 5% of analytical response for [M+6]LCI699 at the working concentration.	
Stability	Stable in methanol at 1.00 mg/mL for 464 days at $\leq -15^{\circ}\text{C}$ Stable in 50% methanol (v/v) at 1.00 and 1000 ng/mL for 234 days at $\leq -15^{\circ}\text{C}$ Stable in dog plasma for 24 h at room temperature Stable in dog plasma after 3 freeze-thaw cycles with storage at $\leq -60^{\circ}\text{C}$ Stable in dog plasma for 302 days at $\leq -60^{\circ}\text{C}$ Stable in incurred dog plasma samples for 195 days at $\leq -60^{\circ}\text{C}$ Stable in post-preparative extracts for 4 days at $15^{\circ}\text{C}$	
Intra-day accuracy and precision	Bias between -7.7% and 1.7% (including the LLOQ) Precision between 2.4% and 9.8% (including the LLOQ)	
Inter-day accuracy and precision	Bias between -3.7% and -1.2% (including the LLOQ) Precision between 3.3% and 8.8% (including the LLOQ)	
Dynamic range	LLOQ: 1.00 ng/mL; ULOQ: 1000 ng/mL using 50 $\mu$ L of plasma	

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシドロスタットリン酸塩

Recovery	Mean recovery of LCI699 at 3 concentration levels: 76.6% (74.8% to 77.7%) Mean recovery of [M+6]LCI699 at the working concentration level: 71.2% (70.2% to 71.7%)
Matrix effect	Mean matrix factor for LCI699 at 3 concentration levels: 1.09 (1.01 to 1.14) Mean matrix factor for [M+6]LCI699 at the working concentration level: 0.958 (0.931 to 0.981) Mean [M+6]LCI699 normalized matrix factor for LCI699 at 3 concentration levels: 1.10 (1.03 to 1.22)
Carryover	LCI699: response from injection of one blank sample following injection of the ULOQ <20% of the response observed for the LLOQ except for run 5, in which the response in blank sample following injection of the ULOQ >20% (64.3%) of the response observed for the LLOQ. Run 5 was accepted because the overall calibration and QC sample results met the daily acceptance criteria. [M+6]LCI699: response from injection of one blank sample following injection of the ULOQ <5% of the response observed for the working concentration
Calibration	Deviation of $\pm 15\%$ ( $\pm 20\%$ at the LLOQ) for 75% of the calibration standards from the nominal values at a minimum of 6 different levels
Dilutions	Bias within $\pm 15\%$ of the nominal concentration for samples diluted up to 10-fold. Precision $\leq 15\%$
Results:	Cross validation in plasma (10.0 to 10000 ng/mL)
Intra-day accuracy and precision	Bias between -1.0% and 1.0% (including the LLOQ) Precision between 1.6% and 5.7% (including the LLOQ)
Dynamic range	LLOQ: 10.0 ng/mL; ULOQ: 10000 ng/mL using 50 $\mu$ L of plasma
Calibration	Deviation of $\pm 15\%$ ( $\pm 20\%$ at the LLOQ) for 75% of the calibration standards from the nominal values at a minimum of 6 different levels
Results:	Cross validation in plasma (10.0 to 10000 ng/mL) with a different anticoagulant
Intra-day accuracy and precision	Bias between -1.9% and 4.7% (including the LLOQ) Precision between 3.0% and 6.7% (including the LLOQ)
Dynamic range	LLOQ: 10.0 ng/mL; ULOQ: 10000 ng/mL using 50 $\mu$ L of plasma
Calibration	Deviation of $\pm 15\%$ ( $\pm 20\%$ at the LLOQ) for 75% of the calibration standards from the nominal values at a minimum of 6 different levels

**2.6.5.2F 薬物動態試験：分析方法（サル）**

Study title:	Quantitative determination of LCI699 in monkey plasma by LC-MS/MS	Study no. DMPK R0600661H
Location in CTD:	4.2.2.1-6	
GLP compliance:	not required	
Method:	Protein precipitation followed by the analysis of the sample extract by liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) in MRM mode using ESI in positive ion mode.	
Instrument:	Sciex API4000 and Shimadzu LC-30AD pumps	
Substance analyzed:	LCI699	
Reference compound:	LCI699-AZA.004	
Internal standard:	[M+6]LCI699	
Sample preparation:	20 µL plasma (blanks, STDs, QCs or unknowns) was added assigned well of a 96-well plate. 25 µL of the internal standard working solution (100 ng/mL in 50% methanol in water, v/v) was added to all wells except for the blanks, to which a 25 µL of 50% aqueous methanol was added. This was followed by the addition of 25 µL of 40% formic acid in water (v/v) to all wells. After brief vortex-mixing, a 350 µL aliquot of acetonitrile/methanol/acetic acid (90/10/0.5, v/v/v) was added to all wells. This was followed by vortex-mixing. The sample plate was centrifuged. The supernatants (300 µL) were transferred, evaporated to dryness and reconstituted with 150 µL of 30% methanol in water (v/v). After brief vortex-mixing and centrifugation, 5 µL of the reconstituted sample extract was injected onto the LC-MS/MS system.	
Results:	Validation in plasma	
Selectivity	Interference in blank and zero samples was less than 20% of analytical response at LLOQ for LCI699. Interference in blank and ULOQ samples was less than 5% of analytical response for [M+6]LCI699 at the working concentration.	
Stability	Stable in monkey plasma for 24 h at room temperature Stable in monkey plasma after 5 freeze-thaw cycles with storage at ≤-60°C Stable in monkey plasma for 124 days at ≤-60°C Stable in incurred monkey plasma samples for 217 days at ≤-60°C Stable in post-preparative extracts for 3 days at 5°C	
Intra-day accuracy and precision	Bias between -10.0% and -1.3% without LLOQ (-4.6% to 4.4% for the LLOQ) Precision between 2.3% and 7.3% without LLOQ (5.5% to 18.4% for the LLOQ)	
Inter-day accuracy and precision	Bias between -9.3% and 0.6% (including the LLOQ) Precision between 3.7% and 11.6% (including the LLOQ)	
Dynamic range	LLOQ: 5.00 ng/mL; ULOQ: 10000 ng/mL using 20 µL of plasma	
Recovery	Mean recovery of LCI699 at 3 concentration levels: 99.0% (94.9% to 102%) Mean recovery of [M+6]LCI699 at the working concentration level: 109% (107% to 111%)	
Matrix effect	Mean matrix factor for LCI699 at 3 concentration levels: 1.00 (0.951 to 1.05)	

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシドロスタットリン酸塩

Carryover	Mean matrix factor for [M+6]LCI699 at the working concentration level: 1.00 (0.978 to 1.02)
	Mean [M+6]LCI699 normalized matrix factor for LCI699 at 3 concentration levels: 1.00 (0.937 to 1.04)
Calibration Dilutions	LCI699: response from injection of two blank samples following injection of the ULOQ <20% of the response observed for the LLOQ.
	[M+6]LCI699: response from injection of two blank samples following injection of the ULOQ <5% of the response observed for the working concentration
Calibration	Deviation of $\pm 15\%$ ( $\pm 20\%$ at the LLOQ) for 75% of the calibration standards from the nominal values at a minimum of 6 different levels
Dilutions	Bias within $\pm 15\%$ of the nominal concentration for samples diluted up to 10-fold. Precision $\leq 15\%$
Results:	Cross validation in plasma (5.00 to 10000 ng/mL) on API6500
Intra-day accuracy and precision	Bias between -10.8% and -1.4% (including the LLOQ) Precision between 2.9% and 10.2% (including the LLOQ)
Dynamic range	LLOQ: 5.00 ng/mL; ULOQ: 10000 ng/mL using 20 $\mu$ L of plasma
Calibration	Deviation of $\pm 15\%$ ( $\pm 20\%$ at the LLOQ) for 75% of the calibration standards from the nominal values at a minimum of 6 different levels
Results:	Cross validation in plasma (5.00 to 10000 ng/mL) by a different analyst
Intra-day accuracy and precision	Bias between -6.4% and 3.8% (including the LLOQ) Precision between 2.2% and 6.4% (including the LLOQ)
Dynamic range	LLOQ: 5.00 ng/mL; ULOQ: 10000 ng/mL using 20 $\mu$ L of plasma
Calibration	Deviation of $\pm 15\%$ ( $\pm 20\%$ at the LLOQ) for 75% of the calibration standards from the nominal values at a minimum of 6 different levels

**2.6.5.2G 薬物動態試験：分析方法（LCI699 エナンチオマー）**

Study title:	Exploratory determination of LCI698, the LCI699 enantiomer, by LC-MS/MS in plasma of human, rats, dogs and rabbits	Study no. DMPK R0600661D
Location in CTD:	4.2.2.1-7	
GLP compliance:	not required	
Method:	Protein precipitation followed by the analysis of the sample extract by liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) in MRM mode using ESI in positive ion mode.	
Instrument:	Sciex API4000 and Shimadzu LC-20AD pumps or Agilent 1100 HPLC pumps	
Substance analyzed:	LCI698	
Reference compound:	LCI698 (TRD-1271-127-37)	
Internal standard:	[M+6]LCI699	
Sample preparation:	50 or 100 µL of the respective standard working solutions, blank plasma or unknowns were added to the assigned wells of a 96-well assay plate. To the wells of the calibration standards and/or QCs, a 50 or 100 µL of the blank plasma were added. To the wells of the unknowns, a 50 or 100 µL of 50% aqueous methanol was added. This was followed by the addition of a 25 µL aliquot of the internal standard working solution to all wells except for the blanks, to which a 25 µL aliquot of 50% aqueous methanol was added. After a brief vortex-mixing, protein precipitation was carried out using 350 or 500 µL of the protein precipitation solution. Upon vortex-mixing and centrifugation, the resulting supernatant was transferred and the solvent was evaporated under stream of nitrogen. The resulting residues were reconstituted in a reconstitution solution and a 10 µL of the reconstituted sample extract was injected onto the LC-MS/MS system.	
Results:	Qualification in plasma	
Selectivity	Interference in blank and zero samples was less than 20% of analytical response at the LLOQ for LCI698. Interference in blank was less than 5% of analytical response for [M+6]LCI699 (the internal standard) at the working concentration.	
Stability	Not assessed	
Intra-day accuracy and precision	Rat plasma (0.5-500 ng/mL): Bias between -1.3% and 4.8% (2.2% for the LLOQ); Precision between 1.7% and 10.3% (13.2% for the LLOQ) Dog plasma (0.5-50 ng/mL): Bias between -11.1% and 0.4% (-17.8% for the LLOQ); Precision between 1.0% and 5.3% (8.9% for the LLOQ) Dog plasma (0.5-500 ng/mL): Bias between -1.3% and 7.4% (-3.8% for the LLOQ); Precision between 2.4% and 4.6% (3.8% for the LLOQ)	
Inter-day accuracy and precision	Rabbit plasma (0.5-500 ng/mL): Bias between -3.3% and 6.5% (9.0% for the LLOQ); Precision between 1.7% and 9.2% (10.9% for the LLOQ) Not assessed	
LOQ	LLOQ: 0.5 ng/mL using 50 or 100 µL of plasma	
Relative recovery	Not assessed	

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシドロスタットリン酸塩

---

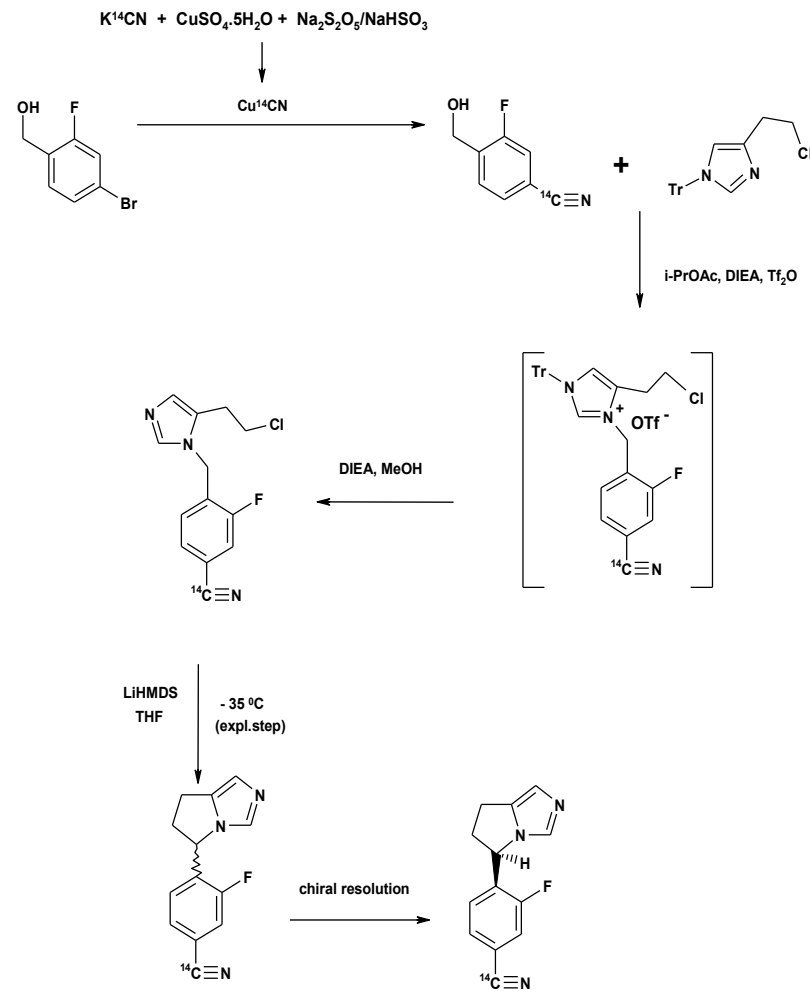
Recovery	Not assessed
Matrix effect	Not assessed
Carryover	LCI698: response from injection of one blank sample following injection of the ULOQ <30% of the response observed for the LLOQ. [M+6]LCI699: response from injection of one blank sample following injection of the ULOQ <5% of the response observed for the working concentration
Calibration	Deviation of $\pm 30\%$ for 75% of the calibration standards from the nominal values at a minimum of 6 different levels
Dilutions	Rabbit plasma: Bias within $\pm 30\%$ of the nominal concentration for samples diluted up to 10-fold. Precision $\leq 30\%$

---

**2.6.5.2H 薬物動態試験：分析方法（標識体）**

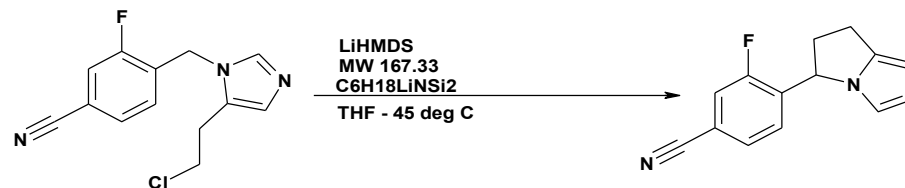
---

Study title:	[ <sup>14</sup> C]LCI699 Synthesis and analysis	Study no. DMPK R0600264
Location in CTD:	4.2.2.1-8	
GLP Compliance:	not required	
Test Article:	[ <sup>14</sup> C]LCI699	
Salt Form:	Free base	
Formula (Weight):	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> F (227.24 g/mol)	
(unlabeled)		
Radioisotope Label:	Carbon-14	
Synthesis Batch #:	RSU-5629	
Analytical Methods (Identity, Radiochemical and Chemical Purity, Specific Activity):	<sup>1</sup> H-NMR, MS, HPLC-UV, HPLC-RA, LSC	
Analytical Results:		
Identity:	Corresponds to reference	
Specific Activity:	2.02 GBq/mmol; 8.8 MBq/mg	
Radiochemical Purity:	96.5% (HPLC-RA)	
Enantiomeric Purity:	99.5% (HPLC-RA)	
Synthesis Scheme:		



**2.6.5.21 薬物動態試験：分析方法（標識体）**

Study title:	[ <sup>14</sup> C]LCI699 Resynthesis and analysis	Study no. DMPK R0700819
Location in CTD:	4.2.2.1-9	
GLP Compliance:	not required	
Test Article:	[ <sup>14</sup> C]LCI699	
Salt Form:	Free base	
Formula (Weight):	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> F (227.24 g/mol)	
(unlabeled)		
Radioisotope Label:	Carbon-14	
Synthesis Batch #:	RSU-5672	
Analytical Methods (Identity, Radiochemical and Chemical Purity, Specific Activity):	<sup>1</sup> H-NMR, MS, HPLC-UV, HPLC-RA, LSC	
Analytical Results:		
Identity:	Corresponds to reference	
Specific Activity:	2.035 GBq/mmol; 8.88 MBq/mg	
Radiochemical Purity:	98.0% (HPLC-RA)	
Chemical Purity:	98.9% (HPLC-UV)	
Synthesis Scheme:		

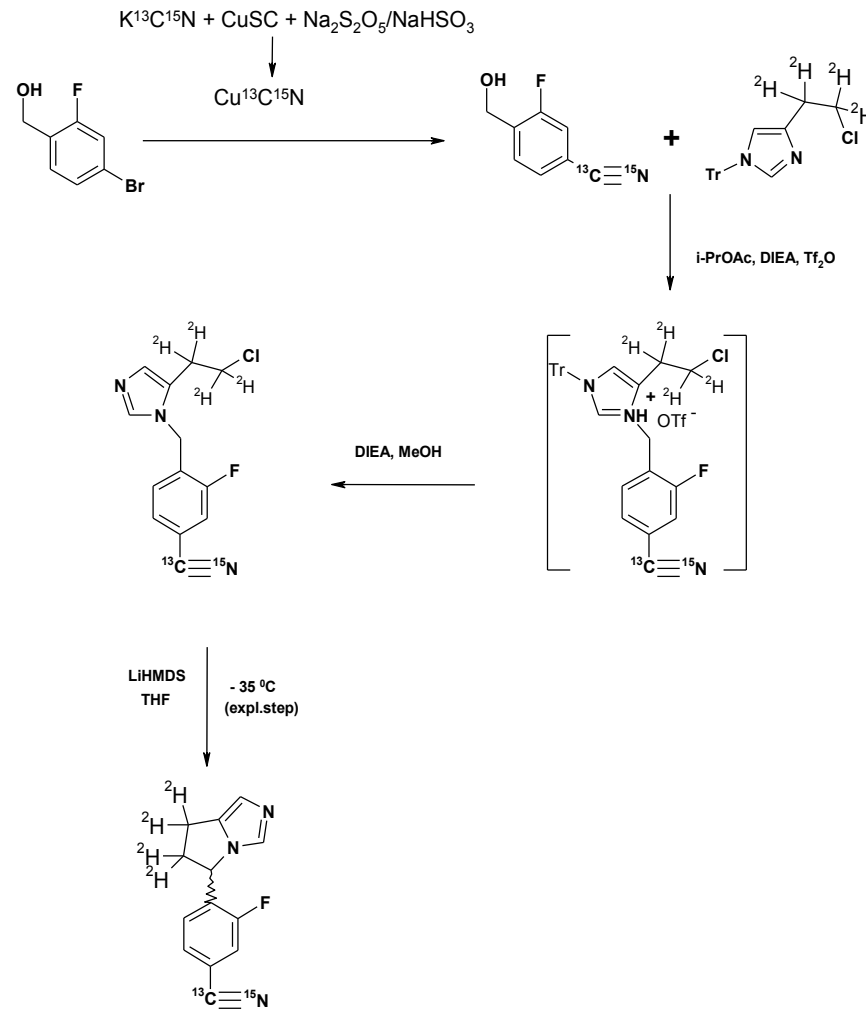


Additional Information: The starting material was obtained from the original synthesis, refer to DMPK R0600264.

**2.6.5.2J 薬物動態試験：分析方法（標識体）**

Study title:	Synthesis and analysis	Study no. DMPK R0600322
Location in CTD:	4.2.2.1-10	
GLP Compliance:	not required	
Test Article:	[ <sup>15</sup> N <sup>13</sup> C <sup>2</sup> H <sub>4</sub> ]LCI699	
Salt Form:	Free base	
Formula (Weight)	<sup>13</sup> CC <sub>12</sub> H <sub>6</sub> <sup>2</sup> H <sub>4</sub> <sup>15</sup> NN <sub>2</sub> F (233.25 g/mol)	
Isotopic Labels	Carbon-13, Nitrogen-15, Deuterium	
Synthesis Batch No.	SSU-5425	
Analytical Methods (Identity, UV-Purity):	HPLC-UV, <sup>1</sup> H-NMR, MS	
Analytical Results:		
Identity	Corresponds to structure	
Degree of Labeling	M <sup>0</sup> + 6	
Mass Purity	> 99.5%	
Chemical Purity:	> 92% (HPLC-UV)	
Release restriction:	NVP-[ <sup>15</sup> N <sup>13</sup> C <sup>2</sup> H <sub>4</sub> ]LCI699 (batch SSU-5425) was released for analytical and technical studies.	

Synthesis Scheme:



Additional information:

No

**2.6.5.3A 薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）**

Study title:	Absorption, metabolism and excretion of LCI699 in the rat following an intravenous or oral dose of [ <sup>14</sup> C]LCI699			Study no. DMPK R0600206-A		
Location in CTD:	4.2.2.5-1					
GLP compliance:	not required					
Test article:	[ <sup>14</sup> C]LCI699					
Species / Strain:	Rat / Wistar Hannover					
Gender(M/F) / Number of animals:	M / 3 for i.v. group and 3 for p.o. group					
Feeding condition:	Water and food <i>ad libitum</i>					
Vehicle / Formulation	Intravenous/ Solution (0.5 mg/mL) in 0.9% saline with 1N HCl aid, final pH >4 Oral/ Solution (0.3 mg/mL) in water with 1N HCl aid, final pH >4					
Route of dosing:	Intravenous (bolus) / single dose Oral (gavage) / single dose					
Dose (mg/kg):	i.v. 1 (referring to free base) p.o. 3 (referring to free base)					
Analyte /Radionuclide:	Radioactivity / <sup>14</sup> C					
Analyte:	LCI699					
Sample times (h)	0 (predose), 0.083 (i.v. only), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, and 168 h postdose					
Samples:	Plasma, Blood					
Assay:	Radioactivity: Liquid scintillation counting (LSC) LCI699: Liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)					
	Intravenous 1 mg/kg			Oral 3 mg/kg		
PK parameters	Radioactivity in blood	Radioactivity in plasma	LCI699 in plasma	Radioactivity in blood	Radioactivity in plasma	LCI699 in lasma
Tmax (h):	0.19 ± 0.10	0.25 ± 0.00	0.19 ± 0.10	1.7 ± 0.58	1.3 ± 0.58	0.83 ± 0.29
Cmax (ngEq/mL for radioactivity or ng/mL for LCI699):	523 ± 68.3	526 ± 74.8	358 ± 9.61	1430 ± 392	1040 ± 368	791 ± 350
AUClast (ngEq·h/mL for radioactivity or ng·h/mL for LCI699)	10600 ± 1040	11400 ± 2000	934 ± 133	57700 ± 10800 <sup>a</sup>	29900 ± 10000	3720 ± 1070
AUCinf (ngEq·h/mL for	11200 ± 1090	11800 ± 1980	1020 ± 70.2	59000 ± 11400 <sup>a</sup>	32400	3730 ± 1070

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシドロスタットリン酸塩

radioactivity or ng·h/mL for  
LCI699)

CLplasma (L/h/kg)

1.0 ± 0.09

Vss (L/kg)

2.3 ± 0.23

T1/2 (h)

44 ± 1.0

38 ± 2.6

1.5 ± 0.21

29 ± 3.8

36

1.3 ± 0.06

Bioavailability (%)

complete (122)

Additional information:

Values are given as mean (n=2) or mean ± SD (n=3). a = These AUC were overestimated due to a few samples had chemiluminescence although the samples were set in dark for more than 1 week.

Conclusion:

Following a 3 mg/kg oral gavage dose, [<sup>14</sup>C]LCI699 was completely absorbed in the rat with a complete bioavailability indicating a minimal first-pass effect. Cmax of LCI699 in the plasma (791 ng/mL) was attained at 0.83 h with the absorption rate constant (ka) of 0.72 h<sup>-1</sup>, indicating a rapid absorption rate. The apparent terminal half-life of LCI699 in plasma after oral dosing was 1.3 h. Following a 1 mg/kg intravenous dose, the plasma profile of LCI699 was apparently monophasic with a terminal half-life of 1.5 h. LCI699 in rats had a moderate plasma clearance (1.0 L/h/kg) and steady-state volume of distribution Vss (2.3 L/kg).

**2.6.5.3B 薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット，静脈内持続投与）**

Study title:	Evaluation of steady state exposure of LCI699 following a single intravenous infusion in the rat	Study no. DMPK R0800574
Location in CTD:	4.2.2.2-1	
GLP compliance:	not required	
Test article:	LCI699 phosphate salt (salt factor 1.43)	
Species / Strain:	Rat / Wistar Hannover	
Gender (M/F) / Number of animals per group:	M / 3	
Feeding condition:	Water and food <i>ad libitum</i>	
Vehicle / Formulation	sterile saline solution, filtered through 0.22 µm cellulose acetate filter.	
Route of dosing:	Intravenous / single dose, infusion over 24 h	
Dose (mg/kg):	3 mg/kg/24h (referring to the base)	
Analyte:	LCI699	
Sample times (h)	1, 3, 5, 7, 22, 24 h post dose	
Samples:	Plasma (blood collected in heparinized micro-pipettes)	
Assay:	LC-MS/MS with positive electrospray ionization	
Route of administration:	Intravenous	
Gender	male	
Nominal dose:	3 mg/kg/24h (referring to base)	
<b>PK parameters in plasma (mean ± SD)</b>		
Css (ng/mL) <sup>a</sup>	108 ± 23.5	
a: C <sub>ss</sub> : plasma concentration at steady-state; calculated from the average plasma concentrations of the last four time points of each rat (5-24 h).		
Conclusion:	Following a 24 h continuous intravenous infusion at a dose of 3 mg/kg LCI699 in the rat, the LCI699 plasma concentration reached the steady-state at ~5 h after infusion started. The average C <sub>ss</sub> observed was 108 ng/mL (ranged from 82.2 to 129 ng/mL) and agreed well with the value (114 ng/mL) predicted from a previous rat ADME study which was dosed by an i.v. bolus of 1 mg/kg (DMPK R0600206-A).	

**2.6.5.3C 薬物動態試験：単回投与後の吸収（イヌ）**

Study title:	Absorption, metabolism and excretion of [ <sup>14</sup> C]LCI699 following oral and intravenous dosing in dogs			Study no. DMPK R0700721		
Location in CTD:	4.2.2.2-2					
GLP compliance:	Not required					
Test article:	[ <sup>14</sup> C]LCI699					
Species / Strain:	Dog / Beagle					
Gender(M/F) / Number of animals:	M / 2 for i.v. group and 3 for p.o. group					
Feeding condition:	Water ad libitum and food (once daily)					
Vehicle / Formulation	Intravenous/Saline, pH 4.5 Oral/Water, pH 4.5					
Route of dosing:	Intravenous (bolus) / single dose Oral (gavage) / single dose					
Dose (mg/kg):	i.v. 4 (referring to free base) p.o. 8 (referring to free base)					
Analyte /Radionuclide:	Radioactivity / <sup>14</sup> C					
Analyte:	LCI699					
Sample times (h)	i.v. 0, 5, 15 and 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, and 168 h post-dose p.o. 0, 15 and 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, and 168 h post-dose					
Samples:	Plasma, Blood					
Assay:	Radioactivity: Liquid scintillation counting (LSC) LCI699: Liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)					
	Intravenous 4 mg/kg			Oral 8 mg/kg		
PK parameters	Radioactivity in blood	Radioactivity in plasma	LCI699 in plasma	Radioactivity in blood	Radioactivity in plasma	LCI699 in plasma
Tmax (h):	0.083	0.083	0.083	0.5 ± 0.4	0.8 ± 1.0	0.5 ± 0.4
Cmax (µM):	14.5	15.0	13.9	25.3 ± 4.58	29.2 ± 4.49	24.4 ± 5.02
AUClast (h·µM)	144	153	56.8	353 ± 42.0	371 ± 47.5	132 ± 12.6
AUCinf (h·µM)	151	155	56.8	365 ± 41.8	377 ± 49.3	133 ± 12.8
CLplasma (L/h/kg)			0.32			

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシドロスタットリン酸塩

Vss (L/kg)			1.1			
T1/2 (h)	73	54	2.2	80 ± 1.6	59 ± 7.9	2.2 ± 0.2
Bioavailability (%)						Complete (117%)

Additional information: Values are given as mean or mean ± SD.

Conclusion: Following the 4 mg/kg intravenous dose of [<sup>14</sup>C]LCI699 to dogs, the plasma concentration profile of LCI699 was apparently monophasic with half-life 2.2 h. LCI699 in dogs had a moderate plasma clearance CL (0.32 L/h/kg) and steady-state volume of distribution Vss (1.1 L/kg). LCI699 was completely absorbed following oral administration to the dog with a complete oral bioavailability indicating little first-pass effect at the dose given. The mean C<sub>max</sub> of LCI699 in the plasma was attained at 0.5 h with the estimated absorption rate constant (k<sub>a</sub>) of 2.8 h<sup>-1</sup>, indicating a rapid absorption rate.

The radioactivity concentrations declined to approximately 25% of the initial concentrations within 12 h postdose. At later time points, blood radioactivity concentrations declined more slowly, with a terminal elimination half-life of 73 h. The profile of the average plasma radioactivity concentrations was similar to that of the blood radioactivity. Plasma radioactivity concentrations were slightly higher (~1.05 fold) than those for blood. This is consistent with the *in vitro* plasma-to-blood distribution (~1.08 fold) of LCI699 in dog (DMPK R0600208-01).

**2.6.5.3D 薬物動態試験：単回投与後の吸収（イヌ，静脈内持続投与）**

Study title:	Evaluation of steady state exposure of LCI699 following a single intravenous infusion in the dog	Study no. DMPK R0800537
Location in CTD:	4.2.2.2-3	
GLP compliance:	not required	
Test article:	LCI699 phosphate salt (salt factor 1.43)	
Species / Strain:	Dog / Beagle	
Gender (M/F) / Number of animals per group:	M / 3	
Feeding condition:	Water and food <i>ad libitum</i>	
Vehicle / Formulation	sterile saline solution filtered through 0.22 µm cellulose acetate filter.	
Route of dosing:	Intravenous / single dose, infusion over 24 h	
Dose (mg/kg):	1 mg/kg/24h (referring to the base)	
Analyte:	LCI699	
Sample times (h)	0, 1, 3, 5, 8, 12, 20, 24 h after the initiation of the i.v. infusion	
Samples:	Plasma (blood collected from a cephalic vein via syringe and needle and transferred into tubes containing K <sub>3</sub> EDTA anticoagulant)	
Assay:	LC-MS/MS with positive electrospray ionization	
Route of administration:	Intravenous	
Gender	male	
Nominal dose:	1 mg/kg/24h (referring to base)	
<b>PK parameters in plasma (mean ± SD)</b>		
Css (ng/mL) <sup>a</sup>	23.2 ± 1.5	
a: C <sub>ss</sub> : plasma concentration at steady-state; calculated from mean plasma value of last five time points of each dog (5-24 h). CL in this study = infusion rate / C <sub>ss</sub> (observed).		
Conclusion:	Following a 24 h intravenous infusion at a dose of 1 mg/kg LCI699 in the dog, the LCI699 plasma concentration reached the steady-state at ~5 h after infusion started. The average C <sub>ss</sub> observed was 23.2 ng/mL (ranged from 21.6 to 24.6 ng/mL). It was noticed that this C <sub>ss</sub> value was about 18% of the value (130 ng/mL) predicted from a previous dog ADME study dosed with a higher i.v. bolus dose of 4 mg/kg (DMPK R0700721). Furthermore, the 13-week dog toxicity study (PCS Study 0770714) showed that the plasma exposure of LCI699 was over-proportional (approximately 3-10-fold) at the oral doses of 0.1, 1, and 10 mg/kg. Therefore, a lower C <sub>ss</sub> seen in this infusion study at a low infusion dose (1 mg/kg/24 h), as compared to the value predicted from a higher i.v. bolus dose (4 mg/kg), might result from a nonlinear PK.	

#### **2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収**

該当する試験は実施していない。

**2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布（ラット）**

Study title:	Tissue distribution following an oral or intravenous dose of [ <sup>14</sup> C]LCI699 in the rat	Study no. DMPK R0600206-B
Location in CTD:	4.2.2.3-1	
GLP compliance:	not required	
Species / Strain:	Rat / Wistar Hannover (albino, non-pigmented), Rat / Long Evans Hooded (LEH, pigmented)	
Gender(M/F) / Number of animals:	M / 7 LEH (pigmented) rats, 3 Wistar Hannover (non-pigmented)	
Feeding condition:	Water and food <i>ad libitum</i>	
Vehicle / Formulation:	Intravenous/ Solution (0.5 mg/mL) in 0.9% saline with 1N HCl aid, final pH >4 Oral/ Solution (0.3 mg/mL) in water with 1N HCl aid, final pH >4	
Route of dosing:	Intravenous (bolus) / single dose Oral (gavage) / single dose	
Dose (mg/kg):	i.v. 1 (referring to free base) p.o. 3 (referring to free base)	
Analyte /Radionuclide:	Radioactivity / <sup>14</sup> C	
Specific activity:	i.v. 1 mg/kg (236 μCi/kg) p.o. 3 mg/kg (~245 μCi/kg)	
Sampling time:	p.o. LEH pigmented rats (n=1 per time point) terminated at 1, 2, 4, 8, 24, 48, and 168 h p.o. Wistar Hannover rats (n=1 per time point) at 168 h i.v. Wistar Hannover rats (n=1 per time point) at 0.083 and 2 h	

**Tissue radioactivity concentrations following a single 3 mg/kg oral dose of [<sup>14</sup>C]LCI699 in the rat (LEH, pigmented, 1-168 h, WH, albino 168 h)**

Sample	Radioactivity concentration (ngEq/g)							
	1 h Rat #13 (LEH)	2 h Rat #14 (LEH)	4 h Rat #15 (LEH)	8 h Rat #16 (LEH)	24 h Rat #17 (LEH)	48 h Rat #18 (LEH)	168 h Rat #19 (LEH)	168 h Rat #20 (WH)
Quality control	382	411	326	328	347	359	300	340
Blood (LSC method)	1550	1240	772	551	243	193	232	NM
Adrenal cortex	11100	10700	10300	6990	1060	318	NM	NM
Adrenal medulla	4220	3430	3520	3380	745	121	NM	NM

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

Bile	17300	23900	12400	7430	3060	205	NM	NM
Blood	1230	945	688	503	284	61.9	NM	NM
Bone marrow	1670	716	730	315	184	32.5	NM	NM
Bone mineral	2560	530	134	126	43.0	14.0	NM	NM
Brain	2040	1390	747	347	145	30.1	NM	NM
Brown fat	1780	1420	883	436	430	61.3	NM	NM
Colon wall	1640	2080	968	682	316	74.0	NM	NM
Epididymis	1750	1750	839	724	251	49.4	NM	NM
Esophagus	3050	1460	1040	413	177	53.0	NM	NM
Eye	6660	9870	NS	8570	2840	2300	31.8	NM
Harderian gland	7500	5930	2340	2150	778	112	NM	NM
Heart	2180	1520	1180	795	489	89.2	NM	NM
Kidney cortex	6510	3700	2850	1900	507	116	9.67	18.6
Kidney medulla	7030	3680	3910	2770	712	292	17.2	44.3
Kidney pelvis	5550	3210	3500	2340	498	137	8.37	16.5
Lachrymal gland	1810	3740	971	468	690	121	NM	NM
Liver	8060	6120	7040	6430	1360	419	20.4	44.5
Lung	2030	1540	1220	822	362	107	NM	20.7
Muscle	1750	1020	661	452	191	39.5	NM	NM
Pancreas	7120	4770	1780	902	359	73.4	NM	NM
Pituitary gland	3350	2630	1740	851	548	275	NM	NM
Salivary gland	3400	2100	1700	904	292	60.7	NM	NM
Seminal vesicles	3410	2400	1620	1350	375	67.0	NM	99.4
Skin	1560	9020	8730	4170	4140	1871	1070	95.2
Small intestine wall	3640	2990	6280	3590	749	89.1	NM	NM
Spinal cord	1500	1100	650	332	170	32.3	NM	NM
Spleen	3550	NS	1310	769	255	57.2	NM	NM
Stomach cutaneous	2490	3370	1290	2020	304	71.6	NM	NM
Stomach	18100	13400	4330	2860	495	261	22.3	42.4

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシドロスタットリン酸塩

glandular									
Testis	1840	1220	685	637	214	50.5	NM	NM	
Thymus	1930	1120	852	485	196	34.2	NM	NM	
Thyroid gland	2560	1570	1290	522	486	84.2	NM	NM	
Trachea	2230	1320	1240	NS	117	54.4	NM	NM	
Uveal tract	49500	54700	66400	40200	24000	10700	2070	NM	
White fat	29.0	443	367	164	164	3.18	NM	NM	
LOD (ngEq/g)	5.78	2.49	3.89	3.03	2.45	2.03	3.03	2.42	
LOQ (ngEq/g)	11.6	4.98	7.78	6.06	4.90	4.06	6.06	4.84	

LEH = Long Evans Hooded pigmented rats; WH = Wistar Hannover albino rats

NM = too low and not measured, tissue concentration not distinguishable from surrounding tissues and/or background

NS = tissue not sectioned

LOD = limit of detection; LOQ = limit of quantification

**Tissue radioactivity concentrations following a single 1 mg/kg intravenous dose of [<sup>14</sup>C]LCI699 in the Wistar Hannover albino rat (0.083 and 2 h)**

Sample	0.083 h, Rat #21 (WH)		2 h, Rat #22 (WH)	
	Radioactivity Concentration (ngEq/g)	Tissue/Blood	Radioactivity Concentration (ngEq/g)	Tissue/Blood
Quality control	99.0	NA	104	NA
Adrenal cortex	9130	14	7870	19
Adrenal medulla	2940	4.5	2720	6.6
Bile	1080	1.7	3610	8.7
Blood	645	1.0	414	1.0
Bone marrow	1260	1.9	636	1.5
Bone mineral	156	0.24	73.3	0.18
Brain	1540	2.4	362	0.87
Brown fat	984	1.5	605	1.5
Colon wall	616	1.0	1740	4.2
Epididymis	447	0.69	475	1.1
Esophagus	1070	1.7	534	1.3
Eye	217	0.34	90.1	0.22

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

Harderian gland	2790	4.3	1470	3.5
Heart	1260	1.9	575	1.4
Kidney cortex	3690	5.7	1730	4.2
Kidney medulla	3370	5.2	2100	5.1
Kidney pelvis	2160	3.3	1400	3.4
Lachrymal gland	1560	2.4	1470	3.5
Liver	2720	4.2	3450	8.3
Lung	1380	2.1	745	1.8
Muscle	1180	1.8	396	1.0
Pancreas	2540	3.9	911	2.2
Pituitary gland	2150	3.3	603	1.5
Salivary gland	1920	3.0	1040	2.5
Seminal vesicles	556	0.86	1100	2.7
Skin	448	0.69	355	0.86
Small intestine wall	761	1.2	975	2.4
Spinal cord	1320	2.0	NS	NS
Spleen	2330	3.6	858	2.1
Stomach cutaneous	671	1.0	741	1.8
Stomach glandular	1870	2.9	1720	4.1
Testis	473	0.73	525	1.3
Thymus	1270	2.0	474	1.1
Thyroid gland	1890	2.9	NS	NA
Trachea	847	1.3	571	1.4
Urine	NS	NA	10200	NA
Uveal tract	1480	2.3	599	1.4
White fat	11.3	0.018	150	0.36
LOD (ngEq/g)	1.48	NA	1.00	NA
LOQ (ngEq/g)	2.96	NA	2.00	NA

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシドロスタットリン酸塩

Theoretical QC concentration was 85.0 ngEq/g for this study

WH = Wistar Hannover albino rats; NS = tissue not sectioned; LOD = limit of detection; LOQ = limit of quantification; NA = not applicable

**Pharmacokinetic parameters of the radioactivity in tissues following a single 3 mg/kg oral dose of [<sup>14</sup>C]LCI699 in the pigmented rat**

Sample	Cmax		Tmax (h)	AUCinf (μgEq·h/g)	T1/2 (h)	Ratio (tissue-to-blood)	
	(μgEq/g)	(μM)				Cmax, tissue	AUCinf
Adrenal Cortex	11.1	48.9	1.0	157	9.0	9.0	9.1
Adrenal Medulla	4.22	18.6	1.0	71.5	8.0	3.4	4.1
Bone Marrow	1.67	7.36	1.0	12.7	12	1.4	0.73
Bone Mineral	2.56	11.3	1.0	6.30	13	2.1	0.36
Bile	23.9	105	2.0	231	8.0	25	13
Blood	1.23	5.42	1.0	17.3	13	1.0	1.0
Brain	2.04	8.99	1.0	13.6	11	1.7	0.78
Brown Fat	1.78	7.84	1.0	21.4	13	1.5	1.2
Colon Wall	2.08	9.16	2.0	23.0	12	2.2	1.3
Epididymis	1.75	7.71	1.0	20.5	10	1.4	1.2
Esophagus	3.05	13.4	1.0	17.7	14	2.5	1.0
Eye	9.87	43.5	2.0	360	21	10	21
Harderian gland	7.50	33.0	1.0	63.4	9.0	6.1	3.7
Heart	2.18	9.60	1.0	28.4	12	1.8	1.6
Kidney Cortex	6.51	28.7	1.0	59.2	34	5.3	3.4
Kidney Medulla	7.03	31.0	1.0	88.9	27	5.7	5.1
Kidney Pelvis	5.55	24.4	1.0	64.8	26	4.5	3.7
Lachrymal gland	3.74	16.5	2.0	31.9	10	4.0	1.8
Liver	8.06	35.5	1.0	162	25	6.6	9.4
Lung	2.03	8.94	1.0	26.9	14	1.7	1.6
Muscle	1.75	7.71	1.0	14.7	11	1.4	0.85
Pancreas	7.12	31.4	1.0	37.8	11	5.8	2.2
Pituitary gland	3.35	14.8	1.0	45.0	25	2.7	2.6
Salivary gland	3.40	15.0	1.0	28.2	10	2.8	1.6

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシドロスタットリン酸塩

Seminal Vesicles	3.41	15.0	1.0	34.6	9.0	2.8	2.0
Skin	9.02	39.7	2.0	491	82	9.5	28
Small Intestine wall	6.28	27.7	4.0	79.8	8.0	9.1	4.6
Spinal Cord	1.50	6.61	1.0	12.7	12	1.2	0.73
Spleen	3.55	15.6	1.0	26.0	11	2.9	1.5
Stomach Cutaneous	3.37	14.8	2.0	39.4	9.0	3.6	2.3
Stomach Gland	18.1	79.7	1.0	111	33	15	6.4
Testis	1.84	8.11	1.0	17.8	11	1.5	1.0
Thymus	1.93	8.50	1.0	15.8	10	1.6	0.91
Thyroid gland	2.56	11.3	1.0	25.9	9.0	2.1	1.5
Trachea	2.23	9.82	1.0	22.7	22	1.8	1.3
Uveal Tract	66.4	293	4.0	2230	44	97	130
White fat	0.443	1.95	2.0	6.8	7.0	0.47	0.39

Conclusion: Following a 3 mg/kg [<sup>14</sup>C]LCI699 oral dose to rats, the drug-related radioactivity was rapidly and extensively distributed to the tissues. The radioactivity C<sub>max</sub> of all tissues investigated, except for white fat, was higher than the corresponding blood. Most tissue radioactivity concentrations reached the C<sub>max</sub> at 1 h post dose. By 168 h post dose, the radioactivity in blood and most of tissues declined to less than 6.06 ngEq/g except for eye, kidney, liver, glandular stomach, skin, and uveal tract.

Based on either the tissue C<sub>max</sub> or AUC exposure, the highest tissue-to-blood ratios ( $\geq 9$ ) were observed in the uveal tract, skin, eye, glandular stomach, small intestine, liver, adrenal cortex and bile. The lowest tissue-to-blood ratio was observed in white fat ( $< 0.47$ ).

Drug-related radioactivity showed a significant affinity to melanin in the skin and uveal tract.

Drug-related radioactivity showed a moderate distribution to the central nervous system (brain and spinal cord) and the testis with tissue-to-blood concentration ratio of 0.73-1.7 (based on the tissue C<sub>max</sub> or AUC value).

Similar to the oral dose, the drug-related radioactivity following 1 mg/kg intravenous dose to the non-pigmented rats was widely and rapidly distributed into most tissues. The radioactivity concentration in most of tissues reached the C<sub>max</sub> by 0.083 h (first sampling time) and was higher than that in blood, except in bone mineral, epididymis, eye, seminal vesicles, skin, and white fat.

**2.6.5.6A 薬物動態試験：血漿蛋白結合（ラット，イヌ，サル，ヒト）**

Study title:	Blood distribution and <i>in vitro</i> binding of [ <sup>14</sup> C]LCI699 in the rat, dog, monkey and human plasma and/or serum proteins	Study no. DMPK R0600208-01
Location in CTD	4.2.2.3-2	
GLP compliance:	not required	
Test article(s):	[ <sup>14</sup> C]LCI699 and LCI699	
Species, Strain, Sex:	rat (Wistar Hannover, male), dog (Beagle, male), monkey (Cynomolgus, male), human (male)	
Study system:	Fresh heparinized blood, defrosted plasma; pools of n ≥ 3 (for dog and human blood: pool with n=3), defrosted serum (rat and human blood: pool with n=3)	
Radionuclide:	<sup>14</sup> C	
Specific activity:	236 μCi/mg	
Method:	<i>In vitro</i> blood distribution: Incubation in blood at 37°C for 30 min; cell separation by centrifugation <i>In vitro</i> plasma/serum protein binding: Incubation in plasma, serum or PBS buffer (non-specific binding) at 37°C for 30 min Bound / unbound fraction (fu) investigated by ultrafiltration (Centrifree)	
Analyte / Assay:	<sup>14</sup> C: Liquid scintillation counting (LSC)	

***In vitro* blood to plasma ratios of [<sup>14</sup>C]LCI699 at 37°C**

[ <sup>14</sup> C]LCI699 concentration (μg/mL)	Cb/Cp (mean ± SD)						
	Rat <sup>a</sup>	Dog <sup>a</sup>	Monkey <sup>a</sup>	Human <sup>b</sup>			Average
				Subject 1	Subject 2	Subject 3	
0.02	0.75 ± 0.05	0.95 ± 0.10	0.95 ± 0.06	0.95	NS	0.85	0.90 <sup>c</sup>
0.1	0.78 ± 0.05	0.82 <sup>c</sup>	0.95 ± 0.11	0.74	0.89	0.86	0.83 ± 0.08
1	0.85 ± 0.07	0.98 ± 0.17	0.93 ± 0.11	0.92	0.71	0.89	0.84 ± 0.12
10	0.84 ± 0.19	0.90 ± 0.08	0.95 <sup>c</sup>	0.84	0.72	0.86	0.81 ± 0.08
100	0.93 ± 0.10	0.99 ± 0.09	0.93 ± 0.07	0.87	0.89	0.89	0.88 ± 0.01
Overall <sup>d</sup> average	0.83 ± 0.11	0.93 ± 0.11	0.94 ± 0.07				0.85 ± 0.07

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシドロスタットリン酸塩

Additional information: NS = sample lost  
<sup>a</sup> Pooled blood (n ≥ 3) and data obtained from triplicate analyses  
<sup>b</sup> Data obtained from single analysis for each subject  
<sup>c</sup> Average of two samples  
<sup>d</sup> Average values were calculated since there was no clear evidence of a drug concentration effect, if one considers the variability

**Fraction of [<sup>14</sup>C]LCI699 bound to plasma proteins at 37°C in the rat, dog, monkey and human *in vitro***

[ <sup>14</sup> C]LCI699 concentration (µg/mL)	Fraction of bound (mean ± SD)						
	Rat <sup>a</sup>	Dog <sup>a</sup>	Monkey <sup>a</sup>	Human <sup>b</sup>			Average
				Subject 1	Subject 2	Subject 3	
0.02	0.348 ± 0.027	0.287 ± 0.038	0.299 ± 0.030	0.359	0.384	0.408	0.383 ± 0.024
0.1	0.384 ± 0.021	0.302 ± 0.021	0.283 ± 0.062	0.394	0.411	0.395	0.400 ± 0.010
1	0.366 ± 0.032	0.223 ± 0.058	0.264 ± 0.044	0.382	0.356	0.283	0.341 ± 0.051
10	0.347 ± 0.040	0.277 ± 0.051	0.241 ± 0.055	0.314	0.409	0.312	0.345 ± 0.055
100	0.323 ± 0.052	0.235 ± 0.032	0.273 ± 0.076	0.351	0.394	0.357	0.367 ± 0.023
Overall <sup>c</sup> average	0.359 ± 0.032	0.268 ± 0.047	0.266 ± 0.048				0.367 ± 0.039
Additional information:	<sup>a</sup> Pooled blood (n ≥ 3) and data obtained from triplicate analyses <sup>b</sup> Data obtained from single analysis for each subject <sup>c</sup> Average values were calculated since there was no clear evidence of a drug concentration effect, if one considers the variability						

**Fraction of [<sup>14</sup>C]LCI699 bound to rat and human serum proteins at 37°C *in vitro***

[ <sup>14</sup> C]LCI699 concentration (µg/mL)	Fraction of bound (mean ± SD)				
	Rat	Human			Average
		Subject 1	Subject 2	Subject 3	
0.02	0.407 ± 0.034	0.300	0.292	0.298	0.297 ± 0.004
100	0.375 ± 0.056	0.312	0.327	0.302	0.313 ± 0.013
Overall <sup>a</sup> average	0.388 ± 0.046				0.305 ± 0.012
Additional information:	<sup>a</sup> Average values were calculated since there was no clear evidence of a drug concentration effect, if one considers the variability				

Conclusion: LCI699 blood distribution and plasma protein binding were independent of concentration in rats, dogs, monkeys and humans over the concentration range tested. There was no clear evidence of species differences in blood distribution and plasma protein binding.

### 2.6.5.6B 薬物動態試験：血漿蛋白結合（マウス）

Study title:	<i>In vitro</i> blood distribution and plasma protein binding of [ <sup>14</sup> C]LCI699 in the mice	Study no. DMPK R1200424
Location in CTD	4.2.2.3-3	
GLP compliance:	not required	
Test article(s):	[ <sup>14</sup> C]LCI699 and LCI699	
Species, Strain, Sex:	Mouse (CD-1, male)	
Study system:	<i>In vitro</i>	
Radionuclide:	<sup>14</sup> C	
Specific activity:	177 μCi/mg as phosphate salt (58.5 mCi/mmol)	
Method:	Ultrafiltration	
Analyte / Assay:	<sup>14</sup> C / Liquid scintillation counting (LSC)	

#### *In vitro* blood plasma distribution of [<sup>14</sup>C]LCI699 in the mice at 37°C

[ <sup>14</sup> C]LCI699 (μg/mL)	Blood/plasma (Cb/Cp)		Fraction in blood cells (fbc)	
	Individual values	Mean ± SD	Individual values	Mean ± SD
0.02	0.766	0.794 ± 0.0308	0.13	0.16 ± 0.032
	0.827		0.19	
	0.788		0.15	
0.1	0.890	0.861 ± 0.0297	0.25	0.22 ± 0.027
	0.861		0.22	
	0.831		0.19	
1	0.874	0.954 ± 0.0772	0.23	0.30 ± 0.058
	0.961		0.30	
	1.03		0.35	
10	1.05	1.05 ± 0.0182	0.36	0.36 ± 0.011
	1.04		0.35	
	1.07		0.37	

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシドロスタットリン酸塩

100	1.03 1.09 0.987	1.04 ± 0.0499	0.35 0.38 0.32	0.35 ± 0.031
Overall average <sup>a</sup>		0.940 ± 0.110		0.28 ± 0.087

Additional information: <sup>a</sup> Average values were calculated since there was no clear evidence of a drug concentration effect, if one considers the variability

Where:  $fbc = 1 - C_p / C_b \times (1 - H)$

C<sub>p</sub> is concentration of radioactivity in plasma

C<sub>b</sub> is concentration of radioactivity in blood

H is hematocrit: Average: 0.33 (individual 0.33; 0.33; 0.33)

The distribution of LCI669 to blood cells at the blood concentration range of 1-100 µg/mL was slightly higher than those at the blood concentrations below 0.1 µg/mL. The apparent increase in blood cell distribution at higher blood concentrations could not be explained by the plasma protein binding since there was no saturation of plasma protein binding. The apparent difference in blood cell distribution seen in mice, therefore, might be due to variability and blood distribution should be considered as concentration independent.

***In vitro* plasma protein binding of [<sup>14</sup>C]LCI699 in the mice at 37°C**

[ <sup>14</sup> C]LCI699 (µg/mL)	Bound fraction		Unbound fraction
	Individual values	Mean ± SD	Mean ± SD
0.02	0.261	0.317 ± 0.0761	0.683 ± 0.0761
	0.286		
	0.403		
0.1	0.290	0.344 ± 0.0539	0.656 ± 0.0539
	0.398		
	0.345		
1	0.332	0.326 ± 0.0260	0.674 ± 0.0260
	0.349		
	0.298		
10	0.276	0.299 ± 0.0243	0.701 ± 0.0243
	0.298		
	0.324		
100	0.217	0.304 ± 0.0956	0.696 ± 0.0956
	0.406		
	0.289		

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシドロスタットリン酸塩

Overall average		0.318 ± 0.0549	0.682 ± 0.0549
Additional information:	Where: Bound fraction = (Ct-Cf)/Ct Ct is concentration of radioactivity in plasma Cf is concentration of radioactivity in ultrafiltrate		
Conclusion:	<p><i>In vitro</i> blood distribution and plasma protein binding of LCI699 were independent of the concentration over the tested concentration range of 0.02-100 µg/mL in mice (male, CD-1, pooled, n&gt;3).</p> <p>The binding of LCI699 to plasma proteins was low, with an average of 31.8 ± 5.49% (or unbound fraction of 0.682 ± 0.0549) in the mice at the concentration range of 0.02 - 100 µg/mL.</p> <p>The average blood:plasma ratio (Cb/Cp) was 0.94 ± 0.11, and the distribution fraction to blood cells (fbc) was 0.28 ± 0.087, indicating LCI699 was more distributed to the plasma.</p>		

### **2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠動物における試験**

該当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**

該当する試験は実施していない。

**2.6.5.9A 薬物動態試験 : *in vivo* における代謝 (マウス)**

Study title:	Metabolism of [ <sup>14</sup> C]LCI699 in the mouse following multiple oral doses	Study no. DMPK R1200350
Location in CTD:	4.2.2.4-1	
GLP compliance:	Not required	
Test article:	[ <sup>14</sup> C]LCI699 ([ <sup>14</sup> C]osilodrostat)	
Species / Strain:	Mouse / CD-1	
Gender(M/F) / Number of animals:	M / 10	
Feeding condition:	Water and food <i>ad libitum</i>	
Vehicle / Formulation:	Solution (3 mg/mL) in water	
Route of dosing:	Oral (gavage)	
Dose (mg/kg):	30 mg/kg/day for 5 days	
Radionuclide:	<sup>14</sup> C	
Specific activity:	4.2 μCi/mg	
Sampling time(s):	Plasma: 0.5, 1, 3, 7, and 24 h post final dose	
Analyte/assay (unit):	Metabolite profiles by UPLC with offline radiodetection. Metabolite structural characterization by UPLC coupled to a QTOF mass spectrometer.	

**Summary of results:**

Pharmacokinetic parameters of LCI699 and its metabolites in male mouse plasma, derived from radio-metabolite profiling:

Component	Oral administration, 30 mg/kg	
	AUC <sub>0-7h</sub> (ngEq·h/mL)	% of total AUC <sub>0-7h</sub>
Parent	937	57
M6	33.5	2.1
M10	107	6.6
M15	18.5	1.1
M16.4A + M16.4B + M16.5	40.0	2.5
M18B	24.6	1.5
M18.5	13.6	0.8
M19.2	20.5	1.3
M19.9	24.1	1.5

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシドロスタットリン酸塩

---

M24.9	159	9.7
M25.1	37.7	2.3
M29.2	36.8	2.3
M34.5	132	8.1

## Additional information:

The metabolism of LCI699 in mice was investigated after multiple oral administration of LCI699. After multiple oral doses, major circulating components in plasma were unchanged LCI699, M10 (metabolism of the imidazole ring), M24.9 (LFD085, mono-oxygenated LCI699) and M34.5 (LXB168, metabolism of the imidazole to yield a hydantoin).

The plasma metabolites were the result of the following biotransformation reactions, including (i) mono-oxygenation of the pyrrole-imidazole ring system, (ii) metabolism of the imidazole to yield M10 and M34.5 (LXB168) as the major metabolites and many other minor metabolites, (iii) direct and indirect glucuronidation, (iv) ribose conjugation and (v) glucose conjugation.

---

**2.6.5.9B 薬物動態試験：in vivo における代謝（ラット）**

Study title:	Absorption, metabolism and excretion of LCI699 in the rat following an intravenous or oral dose of [ <sup>14</sup> C]LCI699	Study no. DMPK R0600206-A
Location in CTD:	4.2.2.5-1	
GLP compliance:	Not required	
Test article:	[ <sup>14</sup> C]LCI699 ([ <sup>14</sup> C]osilodrostat)	
Species / Strain:	Rat / Wistar Hannover	
Gender(M/F) / Number of animals:	M / 12	
Feeding condition:	Water and food <i>ad libitum</i>	
Vehicle / Formulation:	Intravenous: solution (0.5 mg/mL) in 0.9% saline with 1N HCl aid, final pH > 4 Oral: Solution (0.3 mg/mL) in water with 1N HCl aid, final pH > 4	
Route of dosing:	Intravenous (bolus) / single dose Oral (gavage) / single dose	
Dose (mg/kg):	Intravenous: 1 mg/kg Oral: 3 mg/kg	
Radionuclide:	<sup>14</sup> C	
Specific activity:	Intravenous: 236 μCi/mg Oral: 81.5 μCi/mg	
Sampling time(s):	Plasma (and blood): 0.083 (i.v. only), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, and 168 h postdose Urine/feces: 0-24, 24-48, 48-72, 72-96, and 96-168 h postdose intervals	
Analyte/assay (unit):	Metabolite profiles by HPLC with offline radiodetection. Metabolite structural characterization by HPLC coupled to a QTOF mass spectrometer and/or an LTQ Orbitrap mass spectrometer. LCI698 (enantiomer of LCI699) quantification by HPLC coupled to a triple quadrupole mass spectrometer.	

**Summary of results:**

Pharmacokinetic parameters of LCI699 and its metabolites in male rat plasma, derived from radio-metabolite profiling:

Component	Intravenous administration, 1 mg/kg		Oral administration, 3 mg/kg	
	AUC0-48h (ngEq·h/mL)	% of total AUC0-48h	AUC0-48h (ngEq·h/mL)	% of total AUC0-48h
Parent	958	12.4	1520	6.9
M24.9 + M25.1	298	3.8	984	4.5
M29.2	154	2.0	275	1.3

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシドロスタットリン酸塩

M34.5	5200	67.1	13300	60.5
P28	-	-	810	3.7
LCI699 and related compounds in rat excreta expressed as % of dose:				
Component	Intravenous administration, 1 mg/kg		Oral administration, 3 mg/kg	
	Urine 0-72 h	Feces 0-72 h	Urine 0-72 h	Feces 0-72 h
Parent	10.4	2.94	8.05	2.35
M20.8	3.88	-	2.68	0.83
M22.8	6.74	1.79	6.86	1.25
M24.1	4.20	-	4.97	-
M24.9	<30.9 <sup>a</sup>	<5.75 <sup>a</sup>	9.86	<4.07 <sup>a</sup>
M25.1	<30.9 <sup>a</sup>	<5.75 <sup>a</sup>	21.7	<4.07 <sup>a</sup>
M34.5	1.90	2.02	2.37	1.36

<sup>a)</sup> Amounts of M24.9 and M25.1 could not be determined exactly due to chromatographic overlap during analysis

- = not detected

## Additional information:

The major circulating components in plasma after either dose route were unchanged LCI699 and M34.5 (LXB168; a hydantoin-containing metabolite). Chiral analysis results indicated that LCI698 [(-)-enantiomer of LCI699] levels were  $\leq 0.053\%$ .

LCI699 was extensively metabolized after either dosing route, with approximately 10%-15% of the dose in excreta associated with unchanged drug. The majority of drug related material was excreted in urine, with M24.9 (LFD085) and M25.1 the major urinary metabolites.

The metabolites of LCI699 after either dosing route were the result of the following biotransformation reactions, (i) mono-oxygenation of the pyrrole-imidazole ring system, (ii) mono-oxygenation of the pyrrole-imidazole and reduction of the imidazole ring system, (iii) oxidation of the imidazole to yield a hydantoin and (iv) ribose conjugation of unchanged LCI699. Metabolites formed from combinations of the above biotransformation processes were also observed.

**2.6.5.9C 薬物動態試験 : *in vivo* における代謝 (ラット)**

Study title:	Chiral analysis of LCI698 in rat serum (Study 0670141) after daily oral administration of LCI699	Study no. DMPK R0670141-A
Location in CTD:	4.2.2.4-2	
GLP compliance:	Not required	
Test article:	LCI699 (osilodrostat) phosphate	
Species / Strain:	Rat / Wistar Hannover	
Gender(M/F) / Number of animals:	M / 10, F / 10	
Feeding condition:	Water and food <i>ad libitum</i>	
Vehicle / Formulation:	Solution (14.31 mg/mL) in water	
Route of dosing:	Oral	
Dose (mg/kg):	50 mg/kg/day	
Radionuclide:	none	
Sampling time(s):	Serum: 0.5, 1, 2, 7, 24 h postdose	
Analyte/assay (unit):	LCI698 (enantiomer of LCI699) quantification by HPLC coupled to a triple quadrupole mass spectrometer.	

**Summary of results:**

Concentrations of LCI698 in male and female rat serum after 50 mg/kg/day oral administration:

Gender	Time post administration (h)	LCI698 concentration	
		ng/mL	% of total (LCI698 + LCI699)
Male	0.5	125.5	1.02
	1	109.5	0.96
	2	40.1	0.29
	7	43.3	0.65
	24	ND	n/a
Female	0.5	129.0	1.11
	1	172.5	1.08
	2	119.0	1.11
	7	165.0	1.23
	24	4.1	n/a

---

ND = not determined, n/a = not applicable

Conclusion: The concentrations of LCI698 in rat serum on day-29 after daily oral 50 mg/kg dosing of LCI699 was  $\leq 125.5$  ng/mL in males and  $\leq 172.5$  ng/mL in females. When compared to the total LCI699 (determined with a non-chiral analysis method and therefore includes LCI698), the relative concentration of LCI698 was  $\leq 1.02\%$  in males and  $\leq 1.23\%$  in females. No apparent gender difference was observed.

---

**2.6.5.9D 薬物動態試験 : *in vivo* における代謝 (イヌ)**

Study title:	Absorption, metabolism and excretion of [ <sup>14</sup> C]LCI699 following oral and intravenous dosing in dogs	Study no. DMPK R0700721
Location in CTD:	4.2.2.2-2	
GLP compliance:	Not required	
Test article:	[ <sup>14</sup> C]LCI699 ([ <sup>14</sup> C]osilodrostat)	
Species / Strain:	Dog / Beagle	
Gender(M/F) / Number of animals:	M / 5	
Feeding condition:	Water ad libitum and food (once daily)	
Vehicle / Formulation:	Intravenous: solution (4 mg/mL) in 0.9% saline with 1 N HCl aid, final pH 4.5 Oral: Solution (1.6 mg/mL) in water with 1 N HCl aid, final pH 4.5	
Route of dosing:	Intravenous (bolus) / single dose Oral (gavage) / single dose	
Dose (mg/kg):	i.v. 4 (referring to free base) p.o. 8 (referring to free base)	
Radionuclide:	<sup>14</sup> C	
Specific activity:	Intravenous: 11.3 μCi/mg Oral: 5.8 μCi/mg	
Sampling time(s):	Plasma (blood): 0, 5 (i.v. only), 15 and 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, and 168 h post-dose Urine/feces: 0-24, 24-48, 48-72, 72-96, and 96-168 h postdose intervals	
Analyte/assay (unit):	Metabolite profiles by HPLC with offline radiodetection. Metabolite structural characterization by HPLC coupled to a QTOF mass spectrometer.	

**Summary of results:**

Pharmacokinetic parameters of LCI699 and its metabolites in male dog plasma, derived from radio-metabolite profiling:

Component	Intravenous administration, 4 mg/kg			Oral administration, 8 mg/kg		
	Cmax (ngEq/mL)	AUC0-48h (ngEq-h/mL)	% of total AUC0-48h	Cmax (ngEq/mL)	AUC0-48h (ngEq-h/mL)	% of total AUC0-48h
Parent	3200	11600	35.5	4470	25500	32.2
M15	303	4740	14.5	495	8860	11.2
M16.4A + M16.4B	101	1300	4.0	162	3560	4.5

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

M18A	94.2	1470	4.5	146	3370	4.3
M19.9	76.7	874	2.7	122	1710	2.2
M24	86.4	1120	3.4	136	2580	3.3
M24.9	447	6440	19.8	678	11500	14.6
P32	+	+	+	598	13300	16.8
Others (M18.5, M20, M20.8, M23.1)	+	+	+	+	+	+

LCI699 and related compounds in dog excreta expressed as % of dose:

	Intravenous administration, 4 mg/kg			Oral administration, 8 mg/kg		
	Urine 0-48 h	Feces 0-48 h	Total 0-48 h	Urine 0-48 h	Feces 0-48h	Total 0-48 h
Parent	5.3	0.7	6.0	8.8	0.5	9.3
M15	18.0	-	18.0	16.9	-	16.9
M16.4A + M16.4B	4.7	-	4.7	4.7	-	4.7
M18A	-	0.7	0.7	-	0.4	0.4
M18B	8.3	-	8.3	7.1	-	7.1
M20.8	+	+	+	+	+	+
M23.1 + M25.2	6.0	0.9	6.9	6.0	1.0	7.0
M24	0.9	1.3	2.1	1.0	0.9	1.9
M24.9	7.7	1.8	9.5	6.9	0.9	7.8
Others (M10, M16.5, M18.5, M19.9, M20, M24.1)	+	-	+	+	-	+

- = not detected, + = traces detected

Additional information: LCI699 was extensively metabolized after oral or intravenous administration with unchanged LCI699 in urine and feces representing around 5-10%, of the dose. The majority of radioactivity was excreted in urine, with M15, M18B and M24.9 the major urinary metabolites. The major circulating components in plasma were unchanged drug, M15 (glucuronide conjugate of mono-oxygenated LCI699) and M24.9 (LFD085, mono-oxygenated LCI699). An additional unidentified plasma component, P32, was also abundant after oral dosing, but since it was also observed in the oral dosing solution it may be an impurity.

Overall, the metabolites of LCI699 after either dose route were the result of the following transformations: (i) mono-oxygenation of the pyrrole-imidazole ring system, (ii) N-methylation, (iii) metabolism of the imidazole to yield many minor metabolites, (iv) direct and indirect glucuronidation, and (v) direct and indirect conjugation with ribose. Metabolites formed from combinations of the above biotransformation processes were also observed.

**2.6.5.10 薬物動態試験：in vitro における代謝（肝細胞）**

Study title:	<i>In vitro</i> metabolism of [ <sup>14</sup> C]LCI699 in rat, dog, monkey, and human hepatocytes	Study no. DMPK R0600207-01
Location in CTD:	4.2.2.4-3	
GLP compliance:	Not required	
Test article:	[ <sup>14</sup> C]LCI699 ([ <sup>14</sup> C]osilodrostat)	
Study system:	Hepatocytes (male Sprague-Dawley rat, male Beagle dog, male cynomolgus monkey and female human)	
Analytical method(s):	Metabolite profiles by HPLC with online radiodetection. Metabolite structural characterization by HPLC coupled to a QTOF mass spectrometer.	
Initial concentration:	5 and 20 μM, nominal concentrations	
Radionuclide:	<sup>14</sup> C	
Specific activity:	100 μCi/mg (23.1 mCi/mmol)	
Analyte:	[ <sup>14</sup> C]LCI699 and metabolites	

**Summary of results:**Intrinsic clearances of [<sup>14</sup>C]LCI699 in hepatocytes

Calculated parameter	Rat		Dog		Monkey		Human	
	5 μM	20 μM	5 μM	20 μM	5 μM	20 μM	5 μM	20 μM
CL <sub>int</sub> (μL/[h 10 <sup>6</sup> cells])	35.6	11.3	17.0	4.44	62.5	45.5	5.97	5.78

Radiolabeled metabolites in incubates of [<sup>14</sup>C]LCI699 with hepatocytes (expressed as percentage of radioactivity in incubate after 18 h incubation)

Component	Rat		Dog		Monkey		Human	
	5 μM	20 μM	5 μM	20 μM	5 μM	20 μM	5 μM	20 μM
Parent	73.3	78.4	81.9	88.8	37.8	42.1	70.4	86.9
M15	-	-	+	+	3.4	3.3	-	-
M16.5	1.4	0.5	+	+	19.8	20.3	3.7	1.4
M19.9	-	-	-	-	3.3	2.4	-	-
M20.8	+	+	+	+	+	+	+	+
M23.1	-	-	1.2	1.7	-	-	2.0	0.8
M24.9	6.1	3.0	7.8	3.7	16	11.6	3.7	2.0
M25.1	+	+	-	-	-	-	-	-
M28.1	1.0	0.8	0.8	1.0	2.8	2.2	-	-

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシドロスタットリン酸塩

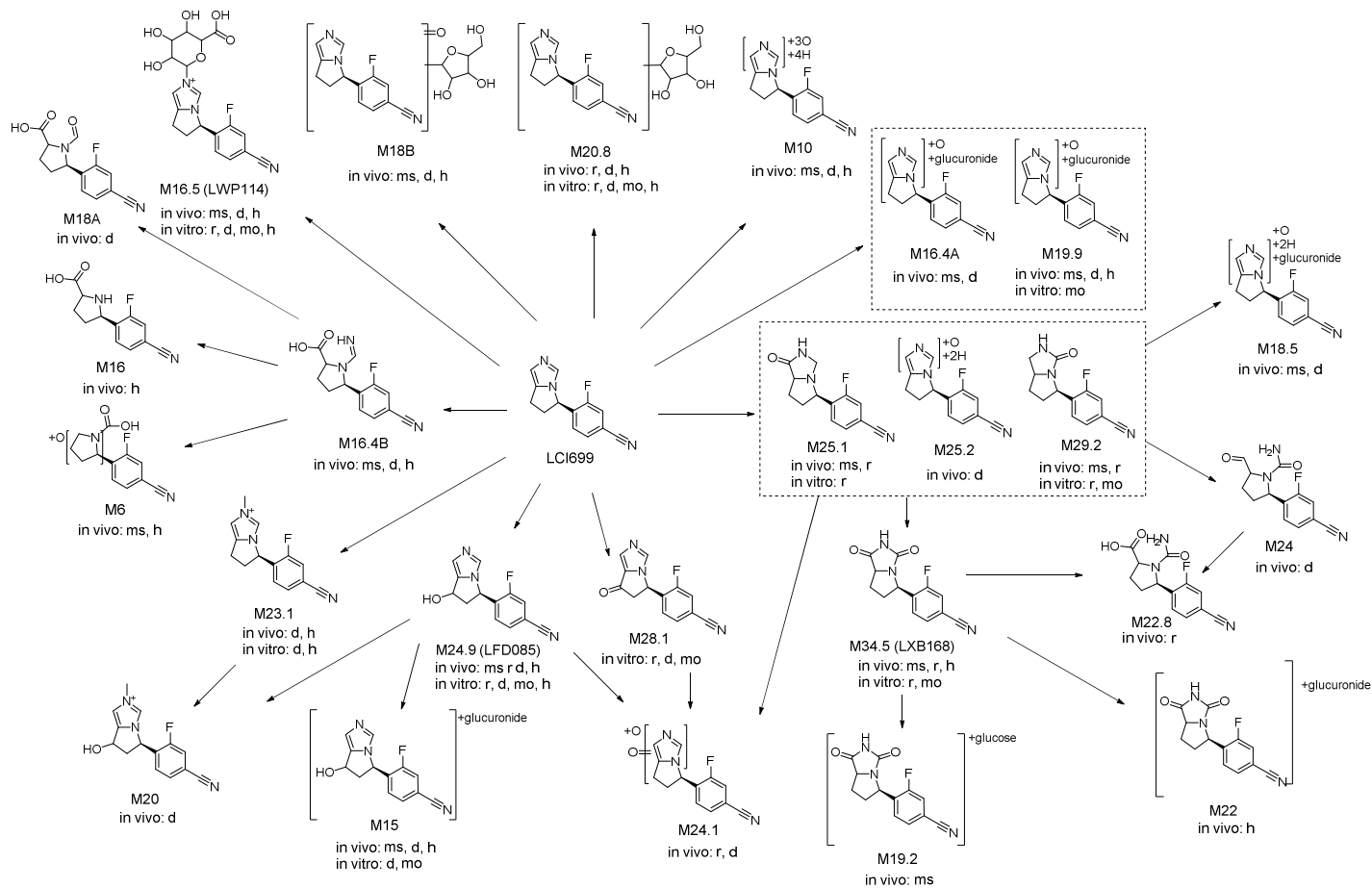
M29.2	2.2	1.3	-	-	1.0	0.6	-	-
M34.5	2.5	1.0	-	-	7.7	5.5	-	-

+ = trace (&lt;1%), - = not detected

Additional information: The overall metabolic turnover to metabolites was low and comparable in rat, dog and human, but higher in monkey. Both quantitative and qualitative differences were observed across species. All species investigated had in common the formation of the following metabolites: M16.5 (LWP114, direct glucuronic acid conjugate of LCI699), M20.8 (ribose conjugate of LCI699) and M24.9 (LFD085, mono-oxygenated LCI699). M34.5 (LXB168; di-oxygenated LCI699) was seen only in monkey and rat. M23.1 (*N*-methyl LCI699) was detected only in dog and human. No clear metabolic pathway was shown to predominate following incubation with human hepatocytes, whereas direct glucuronidation and mono-oxygenation followed by glucuronidation predominated in monkey. Mono-oxygenation was observed as the major metabolic pathway in rat and dog. All human metabolites were formed in one or more of the animal species.

## 2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

Metabolic pathway:



Additional information:

ms: mouse, r: rat, d: dog, mo: monkey, h: human

### 2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

ヒト試料のみを用いた *in vitro* 試験は[\[2.7.2-3.3 項\]](#)に記載した。

**2.6.5.13A 薬物動態試験：排泄（ラット）**

Study title:	Absorption, metabolism and excretion of LCI699 in the rat following an intravenous or oral dose of [ <sup>14</sup> C]LCI699	Study no. DMPK R0600206-A
Location in CTD:	4.2.2.5-1	
GLP compliance:	not required	
Test article:	[ <sup>14</sup> C]LCI699	
Species / Strain:	Rat / Wistar Hannover	
Gender(M/F) / Number of animals:	M / 3 for i.v. group and 3 for p.o. group (+M / 3 for i.v. group and 3 for p.o. group for metabolite profiling)	
Feeding condition:	Water and food <i>ad libitum</i>	
Vehicle / Formulation	Intravenous/ Solution (0.5 mg/mL) in 0.9% saline with 1N HCl aid, final pH >4 Oral/ Solution (0.3 mg/mL) in water with 1N HCl aid, final pH >4	
Route of dosing:	Intravenous (bolus) / single dose Oral (gavage) / single dose	
Dose (mg/kg):	i.v. 1 (referring to free base) p.o. 3 (referring to free base)	
Analyte /Radionuclide:	Radioactivity / <sup>14</sup> C	
Analyte:	LCI699	
Samples:	Urine/feces: 0-24, 24-48, 48-72, 72-96, and 96-168 h postdose intervals Cage wash: After the final collection, each cage was rinsed with water followed by 50% methanol. The cage wash was retained and assayed. Carcass: at termination (168 h)	
Assay:	Radioactivity: Liquid scintillation counting (LSC) LCI699: Liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)	

		Intravenous 1 mg/kg					Oral 3 mg/kg					
Sample	Time interval (h)	% of radioactivity dose (n=3)					Sample	Time interval (h)	% of radioactivity dose (n=3)			
		Rat 7	Rat 8*	Rat 9	Mean*	Mean ± SD			Rat 1	Rat 2	Rat 3	Mean ± SD
Urine	0 - 24	66.4	21.7	66.3	66.4	51.5 ± 25.8	Urine	0 - 24	60.1	56.5	68.8	61.8 ± 6.33

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

	24 - 48	7.87	0.807	5.59	6.73	4.75 ± 3.60		24 - 48	5.54	10.1	7.44	7.71 ± 2.31
	48 - 72	2.96	0.315	2.83	2.90	2.03 ± 1.49		48 - 72	6.79	5.74	2.66	5.06 ± 2.15
	72 - 96	0.97	0.371	1.44	1.21	0.926 ± 0.535		72 - 96	3.38	2.59	1.17	2.38 ± 1.12
	96 - 168	1.55	2.45	2.51	20.3	2.17 ± 0.538		96 - 168	2.40	2.29	1.08	1.93 ± 0.732
	0 - 168	79.7	25.6	78.7	79.2	61.3 ± 30.9		0 - 168	78.2	77.3	81.2	78.9 ± 2.03
Feces	0 - 24	9.78	18.5	13.4	11.6	13.9 ± 4.39	Feces	0 - 24	7.44	12.1	15	11.5 ± 3.83
	24 - 48	2.85	2.60	2.77	2.81	2.74 ± 0.126		24 - 48	3.87	1.18	2.81	2.62 ± 1.35
	48 - 72	1.13	3.90	1.23	1.18	2.09 ± 1.57		48 - 72	1.30	1.63	0.899	1.27 ± 0.365
	72 - 96	0.603	2.13	0.745	0.674	1.16 ± 0.846		72 - 96	0.785	1.08	0.449	0.772 ± 0.317
	96 - 168	1.31	6.72	12.2	6.76	6.75 ± 5.45		96 - 168	1.03	1.42	0.523	0.990 ± 0.449
	0 - 168	15.7	33.9	30.3	23.0	26.6 ± 9.65		0 - 168	14.4	17.4	19.7	17.2 ± 2.65
Cage wash	0 - 168	1.71	21.2	1.49	1.60	8.15 ± 11.3	Cage wash	0 - 168	5.52	1.94	0.529	2.66 ± 2.57
Total Recovery	0 - 168	97.2	80.8	111	104	96.2 ± 14.9	Total Recovery	0 - 168	98.2	96.7	101	98.8 ± 2.44

Additional information:

\* Rat 8 was excluded from the mean value calculation since its recovery was significantly lower than others caused by the powder food falling into urine and feces.  
The carcasses were retained and stored frozen but they were not analyzed for the total radioactivity since the excretion recovery was more than 90% of the dose at 168 h postdose.

## Conclusion:

Following a 3 mg/kg oral gavage dose, [<sup>14</sup>C]LCI699 was completely absorbed in the rat with a complete bioavailability indicating a minimal first-pass effect. Regardless of the dosing route, the urinary excretion was dominant, accounting for ~79% of the dose. The fecal excretion was minor, accounting for ~17%-23% of the dose. The mass balance recovered in excreta within 168 h postdose was complete.

After an intravenous dose, 13.3% of the dose in excreta was associated with unchanged drug (10.4% in urine, 2.94% in feces). LCI699 was rapidly metabolized after oral administration with unchanged LCI699 in urine and feces represented 8.05% and 2.36%, respectively, of the oral dose.

**2.6.5.13B 薬物動態試験：排泄（イヌ）**

Study title:	Absorption, metabolism and excretion of [ <sup>14</sup> C]LCI699 following oral and intravenous dosing in dogs	Study no. DMPK R0700721
Location in CTD:	4.2.2.2-2	
GLP compliance:	not required	
Test article:	[ <sup>14</sup> C]LCI699	
Species / Strain:	Dog / Beagle	
Gender(M/F) / Number of animals:	M / 2 for i.v. group and 3 for p.o. group	
Feeding condition:	Water ad libitum and food (once daily)	
Vehicle / Formulation	Intravenous/Saline, pH 4.5 Oral/Water, pH 4.5	
Route of dosing:	Intravenous (bolus) / single dose Oral (gavage) / single dose	
Dose (mg/kg):	i.v. 4 (referring to free base) p.o. 8 (referring to free base)	
Analyte / Radionuclide:	Radioactivity / <sup>14</sup> C	
Analyte:	LCI699	
Samples:	Urine/feces: 0-24, 24-48, 48-72, 72-96, and 96-168 h postdose intervals Cage wash: After the final collection, each cage was rinsed with water followed by 50% ethanol. The cage wash was retained and assayed.	
Assay:	Radioactivity: Liquid scintillation counting (LSC) LCI699: Liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)	

Intravenous 4 mg/kg					Oral 8 mg/kg						
	% of radioactivity dose (n=2)					% of radioactivity dose (n=3)					
	Time interval	Dog #1	Dog #2	Mean		Time interval	Dog #3	Dog #4	Dog #5	Mean	SD
Feces	0-24 h	2.37	NS	2.37	Feces	0-24 h	4.43	1.28	0.170	1.96	2.21
	24-48 h	6.69	5.84	6.27		24-48 h	1.64	3.44	N.S.	2.54	1.27
	48-72 h	0.220	N.S.	0.220		48-72 h	0.350	1.68	4.14	2.05	1.92
	72-96 h	0.180	1.00	0.590		72-96 h	0.250	0.150	0.660	0.353	0.270
	96-168 h	N.A.	N.A.	N.A.		96-168 h	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

## CTD 2.6.5 薬物動態試験概要表

LCI699/オシロドロスタットリン酸塩

	0-168 h	9.45	6.84	8.15		0-168 h	6.67	6.55	4.96	6.06	0.949
Urine	0-24 h	35.6	11.6	23.6	Urine	0-24 h	48.4	64.4	43.4	52.0	11.0
	24-48 h	5.12	67.6	36.3		24-48 h	5.29	9.02	10.7	8.32	2.75
	48-72 h	1.40	3.20	2.30		48-72 h	1.23	1.63	0.98	1.28	0.328
	72-96 h	0.610	0.390	0.500		72-96 h	0.560	0.840	0.600	0.667	0.151
	96-168 h	0.490	0.390	0.440		96-168 h	0.580	0.740	0.410	0.577	0.165
Cage Wash	0-168 h	43.2	83.2	63.2	Cage Wash	0-168 h	56.1	76.6	56.0	62.9	11.9
	168 h	44.3	10.3	27.3		168 h	27.6	11.3	29.0	22.6	9.86
Total	0-168 h	96.9	100	98.6	Total	0-168 h	90.4	94.4	90.0	91.6	2.46

## Additional information:

NS = no sample

N.A. = not analyzed; 96-168 h fecal samples were not analyzed for radioactivity recovery due to a low (&lt; 1%) recovery was expected

## Conclusion:

Regardless of the dosing route, the dominant excretion of radioactivity was renal (including the cage wash), accounting for ~86%-91% of the dose; the fecal excretion was minor, accounting for ~6%-8% of the dose. The recovery in excreta was good (~99% from iv dosed dogs and ~92% from oral dosed dogs) within 168 h postdose. Renal excretion of unchanged LCI699 in urine accounted for 5.3% (intravenous) and 8.8% (oral) of the dose. Unchanged LCI699 in feces accounted for <1% of the dose in both iv and oral dose.

#### **2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄**

該当する試験は実施していない。

**2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用**

ヒト試料のみを用いた *in vitro* 試験は[\[2.7.2-3.3 項\]](#)に記載した。

### **2.6.5.16 薬物動態試験：その他**

該当する試験は実施していない。