レットヴィモカプセル 40mg
レットヴィモカプセル 80mg

2.6.4　薬物動態試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 1
2.6.4.1　まとめ 1
2.6.4.2　分析法 2
2.6.4.2.1　生体試料分析法 3
2.6.4.2.2　放射能測定法 4
2.6.4.3　吸収 4
2.6.4.3.1　物理化学的特性 4
2.6.4.3.2　単回投与試験 4
2.6.4.3.2.1　マウス、ラット、イヌ、ミニブタ（ブタ）及びサル 4
2.6.4.3.2.2　イヌに [redacted]%又は [redacted]%[redacted]としてカプセルに充填したセルペルカチニブを単回経口投与したときの薬物動態 6
2.6.4.3.3　反復投与試験 7
2.6.4.3.3.1　ラット 7
2.6.4.3.3.2　ミニブタ 8
2.6.4.4　分布 9
2.6.4.4.1　組織分布 9
2.6.4.4.2　定量的全身オートラジオグラフィー 9
2.6.4.4.3　中枢移行性 11
2.6.4.4.4　血漿タンパク結合 11
2.6.4.4.5　血球移行 11
2.6.4.5　代謝 12
2.6.4.5.1　In vitro における代謝 12
2.6.4.5.1.1　ヒトの血液 12
2.6.4.5.1.2　マウス、ラット、イヌ、ミニブタ及びヒトの肝ミクロソーム並びに肝細胞での代謝 12
2.6.4.5.2　In vivo における代謝 13
2.6.4.5.3　血漿中に検出された代謝物 13
2.6.4.5.4　[^{14}C]セルペルカチニブを用いたヒトにおける in vivo 代謝及び排泄 15
2.6.4.6　排泄 16
2.6.4.6.1　ミニブタ単回投与後の尿中排泄 16
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 16
2.6.4.8　考察及び結論 16
2.6.4.9　図表 18
2.6.4.10　参考文献 18

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

セルペルカチニブ（LOXO-292 とも記載）の非臨床薬物動態試験成績は、吸収、分布、代謝、排泄の順で以下に要約した。非臨床における薬物動態は、PK、TK 試験を含む一連の in vitro 及び in vivo 試験にて評価した。主として非臨床毒性試験で使用した動物種であるラット及びミニブタを用いて評価したが、一部の試験ではマウス、イヌ又はサルを用いた。これらの試験における生体試料中のセルペルカチニブ濃度測定には、主に液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いた。セルペルカチニブの用量は遊離塩基当量で表示した。

得られた主な成績を以下に示す。

- マウス、ラット、イヌ、ミニブタ及びサルに経口投与されたセルペルカチニブは、体内に吸収されることが確認された。また、イヌにペンタガストリン（胃内 pH を低下させる）を前投与したとき、ファモチジン（胃内 pH を上昇させる）の前投与時に比べて曝露量が高くなったことから、セルペルカチニブの吸収性は胃内 pH の影響を受け、これは pH 依存性の溶解度に起因することが示唆された。
- ラットにセルペルカチニブを単回及び反復投与したときの曝露量は、すべての試験を通して雌に比べて雄で概して高値を示した。ラットの反復投与試験（1 日 1 回投与）では、曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量の増加に伴って増加した。ラットでの反復投与後の曝露量は単回投与後の曝露量とおおむね同程度であった。
- ミニブタでは曝露量に性差は見られなかった（2 倍以内）。ミニブタを用いた反復投与試験（1 日 1 回投与）でも、曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量の増加に伴って増加した。ミニブタでの反復投与後の曝露量は単回投与後と比較して軽度の蓄積が認められた。
- マウス、ラット、イヌ及びミニブタにおけるセルペルカチニブの分布容積は 1.62～5.36 L/kg の範囲であり、セルペルカチニブが組織に分布することが示唆された。
- 有色ラットに[^{14}C]セルペルカチニブを経口投与したとき、放射活性は速やかにほとんどの組織に分布した。眼球色素層及び有色皮膚等のメラニン色素含有組織への持続的な分布が認められたことからメラニン色素に対する親和性が示唆された。メラニン色素含有組織以外のほとんどの組織では投与後 72 時間までに[^{14}C]セルペルカチニブ由来の放射活性は消失した。
- マウスに 3、100 及び 300 mg/kg のセルペルカチニブを経口投与したときのセルペルカチニブの脳中／血漿中濃度比はそれぞれ、約 0.03、0.05 及び 0.07 であった。これらのデータから、セルペルカチニブはマウスの中枢神経系（CNS）へ移行するものの、血漿中濃度の 10%未満であることが示された。
- セルペルカチニブの in vitro でのヒト血漿タンパク結合率は約 96%であった。マウス及びラットでも同程度の結合率が認められたが（それぞれ 98%及び 97%）、イヌ及びミニブタでの結合率はやや低かった（それぞれ 90%及び 88%）。マウス、ラット及びヒトにおいてセルペルカチニブの血液中での血液／血漿中濃度比は 1 未満（0.62～0.70）であり、イヌでは約 1 であった。
- セルペルカチニブはヒト全血中で安定であった。

- マウス、ラット、イヌ、ミニブタ及びヒト由来の肝ミクロソーム並びに肝細胞を用いて in vitro におけるセルペルカチニブの代謝を検討した。肝ミクロソーム及び肝細胞に基づくヒトでのセルペルカチニブのクリアランス予測値はそれぞれ 13 及び 5 mL/min/kg であった（それぞれ肝血流量の 64%及び 25%に相当）。肝ミクロソーム及び肝細胞において予測された肝抽出率はそれぞれ、マウスで 43%及び 15%、ラットで 11%及び 7%、イヌで 27%及び 16%、ミニブタで 9%及び 4%であった
- 肝ミクロソームでは 5 種類の代謝物が検出され、このうち M1 はラット及びブタ、M5 はラットで検出されなかった以外、全ての動物種で検出された。いずれの動物種においても主要代謝物はセルペルカチニブの N-オキシド体（M2）であった。M1 はグルタチオン抱合体であり、脱メチル化により生成した M3、架橋ピペラジンでの N-脱アルキル化によるメトキシメチルピリジンの消失によって生成した M4、酸化によって生成した M5 とともに、相対的に微量な代謝物であった。
- 肝細胞では、肝ミクロソームで検出された M1 を除く 4 種類の代謝物が検出され、M5 がラットで検出されなかった以外、全ての動物種で M2～5 が検出された。マウス、ミニブタ及びヒトで認められた主要代謝物は M2 であり、ラット及びイヌでの主要代謝物は M3 であった。
- セルペルカチニブを経口投与したラット及びミニブタの血漿中からは M2、M3、M4 及び M5 が検出された。
- 毒性試験［雄ラット（20 mg/kg/日）、雌ラット（50 mg/kg/日）及びミニブタ（12 mg/kg/日）にセルペルカチニブを 28 日間反復経口投与］及び臨床試験（癌患者に用量 160 mg のセルペルカチニブを 1 日 2 回投与）において採取した血漿試料中のセルペルカチニブ及びその代謝物について、ヒトの（定常状態における）血漿中代謝物とラットもしくはミニブタの血漿中代謝物とを補正したピーク面積に基づいて相対的に比較検討した。M6 及び M7 はヒト血漿でのみ少量で検出された代謝物であり、M2、M3、M4 及び M5 は、ヒトの血漿中濃度がラット及びミニブタの血漿中濃度よりも高かった。
- [^{14}C]セルペルカチニブを用いたヒト試験において、各代謝物が総薬物関連物質に占める割合を定量評価した（第 2.7.1.2.3.項）。ヒトにおける血漿中の薬物関連物質の主成分は未変化体であり、血漿中総放射活性の 10%以上を占める代謝物は存在しないことが明らかになったことから、代謝物に関する追加試験は実施しなかった。
- ミニブタにセルペルカチニブを静脈内投与したとき、投与後 48 時間までに投与量の 2.63%が尿中に排泄され、腎臓を介したセルペルカチニブの排泄は副次的経路であると考えられた。[^{14}C]セルペルカチニブを用いたヒト試験では、糞便及び尿中にそれぞれ投与した放射能の 69.3%及び 23.8%が排泄された（第 2.7.1.2.3.項）。

2.6.4.2　分析法

非臨床薬物動態試験における生体試料中のセルペルカチニブ濃度は、LC-MS/MS 法で定量した。また、ラット及びヒトの血液、血漿及び組織を含む様々な生体試料中のセルペルカチニブ及び代謝物の定量は、放射化学的分析法で実施した。組織分布試験における放射能濃度は定量的全身オートラジグラフィー（quantitative whole-body autoradiography：QWBA）で測定した。

2.6.4.2.1　生体試料分析法

報告書 LOXO-292-DMPK-001-A1 (4.2.2.1.1)、LOXO-292-DMPK-048 (4.2.2.1.2)
LOXO-292-DMPK-002 (4.2.2.1.3)、LOXO-292-DMPK-049 (4.2.2.1.4)

Good Laboratory Practice（GLP）を適用して実施したラット及びミニブタを用いた毒性試験における血漿中セルペルカチニブ濃度は、バリデートされた LC-MS/MS 法［ラット（報告書 LOXO-292-DMPK-001 及び LOXO-292-DMPK-048）、ミニブタ（報告書 LOXO-292-DMPK-002 及び LOXO-292-DMPK-049）］により測定した。定量範囲は 10～10000 ng/mL であり、セルペルカチニブ濃度が 10000 ng/mL を超える血漿試料は、同じ動物種の無処置動物から採取した血漿を用いて希釈し分析した。内標準物質として、[redacted]を使用した。これらの分析法バリデーション結果の概要を表 2.6.4-1 に示す。

表 2.6.4-1.ラット及びミニブタ血漿試料中のセルペルカチニブの分析法バリデーション

報告書番号	LOXO-292-DMPK-001-A1[a] LOXO-292-DMPK-048[b]	LOXO-292-DMPK-002[a] LOXO-292-DMPK-049[b]
動物種（血漿）	ラット	ミニブタ
分析法番号	TM16-379	TM16-380
対象となる試験	28 日間反復投与毒性試験（LOXO-292-TOX-001） 91 日間反復投与毒性試験（LOXO-292-TOX-011） 小核試験（LOXO-292-TOX-021） 生殖発生毒性試験（LOXO-292-TOX-023、LOXO-292-TOX-025）	28 日間反復投与毒性試験（LOXO-292-TOX-002） 91 日間反復投与毒性試験（LOXO-292-TOX-012）
内標準物質	[redacted]	
検量線濃度	10.0, 20.0, 100, 500, 1000, 5000, 9000, 10000 ng/mL	
品質管理（QC）濃度	30.0, 450, 8000 ng/mL	
バッチ内真度（バイアス%）	–13.2%～6.0%	–6.2%～5.3%
バッチ間真度（バイアス%）	–6.6%～3.3%	–7.3%～4.7%
バッチ内精度（CV%）	1.6%～7.2%	2.2%～9.3%
バッチ間精度（CV%）	3.0%～9.5%	2.5%～8.6%
希釈妥当性（ng/mL）	51 倍（50000）	51 倍（50000）
ベンチトップ安定性	77.9 時間	77.9 時間
凍結／融解サイクル	–70°C で 9 回	–70°C で 4 回
長期安定性（–20°C）[c]	16 日間	44 日間
長期安定性（–70°C）	77 日間	77 日間
再注入安定性	10°C で 40.2 時間	10°C で 50.2 時間
全血中安定性	2 時間（室温及び氷浴上）	2 時間（室温及び氷浴上）

略語：CV=変動係数、PK=薬物動態
a コア分析法バリデーション報告書
b 全血中（氷浴上）での安定性を検証する付録
[c] 希釈 QC 試料については 21 日間の安定性を検討した

GLP 非適用のマウス、ラット、イヌ、ミニブタ、ブタ及びサルの薬物動態試験における生体試料分析については、バリデーション未実施であるが適格性を確認した LC-MS/MS 法を使用した。これらの分析法は、血漿試料に内標準物質を添加した後、アセトニトリル沈殿によりタンパク質を除去し、LC-MS/MS で分析する方法であり、試験により異なるものの典型的な定量範囲は 1～

6000 ng/mL、2～50000 ng/mL 又は 2～100000 ng/mL であった。なお、血液以外の生体試料（脳組織及び尿）分析については探索的な評価を行った。分析法の詳細は、各試験の報告書内に記載した。

2.6.4.2.2 放射能測定法

セルペルカチニブの放射性標識化合物（[^{14}C]セルペルカチニブ）は、中心にあるピリジル基に 2 個の ^{14}C 原子を導入することにより合成した。これら 2 ヵ所の標識位置（図 2.6.4.-1）は代謝的に安定であると考えられた。[^{14}C]セルペルカチニブの放射化学的純度は 98.6%であった。

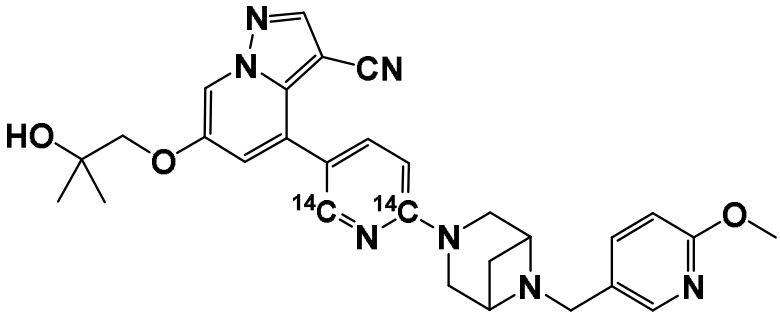


図 2.6.4.-1. [^{14}C]セルペルカチニブの化学構造及び ^{14}C 標識位置

ラットを用いた QWBA 試験では、[^{14}C]セルペルカチニブを使用し、セルペルカチニブ由来放射活性は液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。総放射活性の組織分布は、蛍光イメージング法を用いてオートラジオグラムの解析を行った。組織中放射活性濃度は標準試料を用いて作成した検量線から内挿し、組織 1 g 当たりのセルペルカチニブ当量（ng eq/g）で表示した。QWBA 試験における組織中放射活性濃度の定量下限（LLOQ）は 54.5 ng eq/g であった。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 物理化学的特性

セルペルカチニブの分子量は 526（遊離塩基）であり、溶解度は pH 依存性（酸性 pH では [redacted]、中性 pH では [redacted] µg/mL [redacted]）である。セルペルカチニブは 2 つの pKa 値（3.19 及び 7.30）を持つため酸性 pH では溶解度がより高くなり（第 2.3.S.1.3 項）、pH 依存性の吸収を示すと考えられる。

2.6.4.3.2 単回投与試験

2.6.4.3.2.1 マウス、ラット、イヌ、ミニブタ（ブタ）及びサル

報告書 LOXO-292-DMPK-008 (4.2.2.2.1)、表 2.6.5.3.1、LOXO-292-DMPK-009 (4.2.2.2.2)、表 2.6.5.3.2
LOXO-292-DMPK-032 (4.2.2.2.3)、表 2.6.5.3.3、LOXO-292-DMPK-011 (4.2.2.2.4)、表 2.6.5.3.4
LOXO-292-DMPK-004 (4.2.2.2.5)、表 2.6.5.3.5、LOXO-292-DMPK-005 (4.2.2.2.6)、表 2.6.5.3.6

セルペルカチニブをマウス（報告書 LOXO-292-DMPK-008）、ラット（報告書 LOXO-292-DMPK-009）、イヌ（報告書 LOXO-292-DMPK-011）並びにミニブタ及びブタ（報告書 LOXO-292-DMPK-004）に経口及び静脈内投与したときの PK を評価した。また、サル（報告書 LOXO-

292-DMPK-005）に経口投与したときの PK も評価した。PK パラメータを表 2.6.4-2（げっ歯類）及び表 2.6.4-3（非げっ歯類）に示す。

表 2.6.4-2. マウス及びラットにセルペルカチニブを単回経口投与したときの PK パラメータ

報告書番号	動物種	性別	溶媒／投与形態	給餌	用量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	経口投与時のバイオアベイラビリティ (%)
LOXO-292-DMPK-008	マウス	雄	1% CMC、0.02% SDS／懸濁液	摂食	10	2650	16900	57.6
					30	7230	67200	76.2
			1% CMC、0.5% Tween 80／懸濁液		3	1230	6730	76.3
					100	28100	331000	100
					300	38900	688000	NC
					600	47100	1570000	NC
LOXO-292-DMPK-009	ラット	雄	1% CMC、0.5% Tween 80／懸濁液	絶食	10	1440	25500	62.5
					30	4690	89600	73.2
				摂食	30	3420	71000	58.0
					100	8840	271000	66.3
					300	31400	1710000	NC
					600	36900	2180000	NC
		雌		摂食	30	3150	26800	64.0
					100	12800	173000	124
					300	18700	568000	NC
					600	27300	917000	NC

略語：AUC_{0-t}＝0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度―時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CMC＝カルボキシメチルセルロース、NC＝算出せず（経口投与量は静脈内投与量の 300 倍以上であった）、SDS＝ドデシル硫酸ナトリウム
マウスのデータは n=3/時点/群の composite 血漿中濃度から求めた値を示す。ラットのデータは n=3/群の平均値を示す。

表 2.6.4-3.イヌ、サル及びミニブタ／ブタにセルペルカチニブを単回経口投与したときの PK パラメータ

報告書番号	動物種	性別 (n)	溶媒／投与形態	給餌	用量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	経口投与時のバイオアベイラビリティ (%)
LOXO-292-DMPK-011	イヌ	雄（3/群）	1% CMC、0.02% SDS／懸濁液	絶食	10[a]	2210	17400	78.0
					10	566	7110	31.9
					30	2430	53100	79.5
					100	3190	53100	23.8
			20% HPβCD／溶液	絶食	10	2780	23900	107
					30	6330	70200	105
					100	10400	75700	34.0
LOXO-292-DMPK-005	サル	雄（1~2/群）	1% CMC、0.02% SDS／懸濁液	摂食	30	584	3480	ND
					100	1460	9030	ND
LOXO-292-DMPK-004	ミニブタ	雄+雌（1~2/性/群）	1% CMC、0.02% SDS／懸濁液	摂食	10	506	9420	29.9
					30	933	28800	30.5
					30[b]	1400	37800	40.0
					60	1430	28400	15.0
	ブタ	雌（1）	カボチャソース	摂食	100	4180	101000	ND

略語：AUC_{0-t}＝0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度―時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、CMC＝カルボキシメチルセルロース、HPβCD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ND＝評価せず（静脈内投与時のデータなし）、SDS＝ドデシル硫酸ナトリウム
[a]セルペルカチニブ投与約 1 時間前にペンタガストリンを筋肉内投与した
[b]セルペルカチニブリン酸塩を投与。記載のない場合、遊離塩基体を投与した。

マウス、ラット、イヌ、サル及びミニブタに経口投与されたセルペルカチニブは、体内に吸収されたことが確認された。また、ペンタガストリン（胃内の pH を低下させる）を前投与したイヌにおいて曝露量が大きくなったことからセルペルカチニブの吸収性は胃内 pH の影響を受けることが示唆された。非臨床試験動物種にセルペルカチニブを静脈内投与したときのクリアランスは 0.237～0.707 L/h/kg の範囲であり、分布容積は 1.62～5.36 L/kg の範囲であった（表 2.6.4-4）。

表 2.6.4-4. マウス、ラット、イヌ及びミニブタにセルペルカチニブを単回静脈内投与したときの PK パラメータ

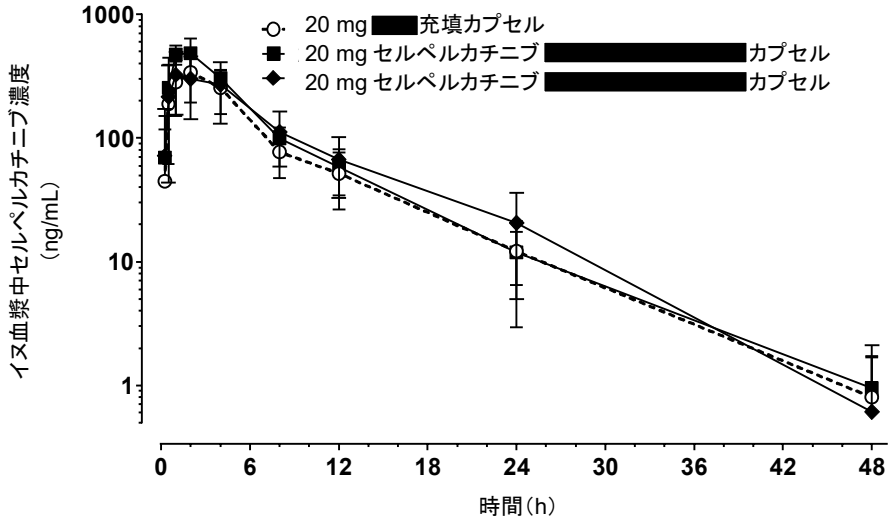
報告書番号	動物種	性別（n）	用量 (mg/kg)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	半減期 (h)
LOXO-292-DMPK-008	マウス	雄（3/時点）	1	0.327	2.84	6.02
LOXO-292-DMPK-009	ラット	雄（3）	1	0.237	1.62	4.80
		雌（3）	1	0.707	2.94	2.93
LOXO-292-DMPK-032[a]	ラット	雄（4）	1	0.264	NC	NC
LOXO-292-DMPK-011	イヌ	雄（3）	1	0.441	4.45	6.90
LOXO-292-DMPK-004	ミニブタ	雌（3）	1	0.304	5.36	12.3

略語：CL＝クリアランス、NC = 算出せず、Vd＝分布容積
マウスについては composite 血漿中濃度から求めた値を示す。他の動物種については平均値を示す。
[a] QWBA 試験に用いた溶媒の妥当性を確認するための PK 試験のため、静脈内投与結果のみここに記載（詳細は表 2.5.5.3.3 参照）

2.6.4.3.2.2　イヌに[redacted]%又は[redacted]%[redacted]としてカプセルに充填したセルペルカチニブを単回経口投与したときの薬物動態

報告書 LOXO-292-DMPK-024 (4.2.2.2.7)、表 2.6.5.3.7

イヌを用いて、初期の臨床試験に使用したセルペルカチニブ[redacted]を充填したゼラチンカプセルと、セルペルカチニブ及び[redacted]を[redacted]した[redacted]を含有するカプセルとの PK を比較する試験を実施した。本試験では、まず[redacted]（[redacted]、20 mg/カプセル）又は[redacted]（[redacted]%）及び[redacted]含有カプセル（[redacted]%[redacted]、10 mg/カプセル）を、セルペルカチニブの用量として 20 mg になるようにイヌ（各群雄 3 匹）に単回経口投与したときの PK をクロスオーバーデザイン（ウォッシュアウト期間は 7 日以上とした）で検討した。次に、最初の試験で用いたイヌ全頭（n = 6）に[redacted]（[redacted]%）及び[redacted]含有カプセル（[redacted]% [redacted]、20 mg/カプセル）を 20 mg の用量で単回経口投与し、最初のクロスオーバーPK 試験での結果と合わせて 3 群の PK を比較した。なお、イヌにはペンタガストリンを被験製剤投与 30 分前に筋肉内投与した。その結果、セルペルカチニブの C_{max} 及び AUC は被験製剤間で同程度であり、血漿中濃度－時間推移はほぼ一致していた（図 2.6.4.-2）。これらのデータから、セルペルカチニブの PK は、[redacted]の影響を受けないことが示された（表 2.6.5.3.7）。



値は平均値 ± 標準偏差（SD）を示す（n = 6）。
[redacted]カプセル群については 10 mg/カプセルを 2 個投与した。

図 2.6.4.-2. イヌに[redacted]充填カプセル又は[redacted]充填カプセルとして用量 20 mg のセルペルカチニブを投与したときの平均血漿中セルペルカチニブ濃度推移

2.6.4.3.3　反復投与試験

ラット及びミニブタを用いた反復投与毒性試験で TK を評価した。

2.6.4.3.3.1　ラット

報告書 LOXO-RET-TOX-006 (4.2.3.2.1)、表 2.6.5.4.1、LOXO-RET-TOX-007 (4.2.3.2.2)、表 2.6.5.4.2
LOXO-292-TOX-001 (4.2.3.2.3)、表 2.6.7.7.1、LOXO-292-TOX-011 (4.2.3.2.4)、表 2.6.7.7.2

ラットにセルペルカチニブを反復投与したときの TK データは 4 又は 14 日間の予備毒性試験並びに 28 及び 91 日間の反復投与毒性試験において評価した。これらの試験では、セルペルカチニブを懸濁液として 1 日 1 回経口投与した。ラットでは、曝露量に性差が認められ、同じ用量のセルペルカチニブを単回又は反復投与したときの曝露量は雌に比べて雄で概して高値を示した。反復投与毒性試験では、4 試験すべてにおいて曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量の増加に伴って増加した。反復投与後の曝露量は単回投与後の曝露量とおおむね同程度であった（表 2.6.4-5）。

表 2.6.4-5. ラットにセルペルカチニブを 1 日 1 回反復経口投与したときの TK パラメータ

試験 （報告書番号）	用量 (mg/kg/日)	日	雄		雌	
			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng*h/mL)
4 日間予備試験 (LOXO-RET-TOX-006)	10（雄） 30（雌）	1 4	3050 2850	28700[a] 26200[a]	9210 7630	35300[a] 28500[a]
	30（雄） 100（雌）	1 4	9360 8270	136000 122000	17300 16300	198000[a] 179000[a]
	100（雄） 300（雌）	1 4	17700 17700	276000 272000	25200 39500	453000 791000
14 日間予備試験 (LOXO-RET-TOX-007)	10（雄） 20（雌）	1 14	3840 2720	15200[a] 32400	5270 4870	19800[a] 12200[a]
	30（雄） 60（雌）	1 14	9750 10000	123000 122000	14900 8030	82500[a] 43800[a]
	100（雄） 180（雌）	1 14	20000 20400	307000 361000	23300 16200	323000 257000
28 日間反復投与毒性試験 (LOXO-292-TOX-001)	5（雄） 15（雌）	1 28	1020 1220	10200 14900	2650 3300	8820 9480
	20（雄） 50（雌）	1 28	5020 4450	60200 50800	11900 8380	63500 39100
	75/45（雄）[b] 150/120（雌）[c]	1 28	16100 11700	213000 151000	21200 19100	289000 260000
91 日間反復投与毒性試験 (LOXO-292-TOX-011)	2（雄） 7.5（雌）	1 91	529 508	4470 6030	926 1570	1740 3040
	7.5（雄） 25（雌）	1 91	1990 1490	18800 18500	7360 10700	29600 50400
	20（雄） 75（雌）	1 91	5740 6780	56500 80400	12400 15700	59100 149000

略語：AUC_{0-t}＝0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度―時間曲線下面積、AUC_{0-24}＝0 時間から 24 時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度

[a] AUC_{0-24} の代わりに AUC_{0-t} を記載した。

[b] 重度の毒性が見られたため、75 mg/kg の投与を Day 8～10 に休薬し、Day 11 に 45 mg/kg に減量して投与を再開した。

[c] Day 16 に 120 mg/kg に減量したが、重度の毒性により Day 18～20 は休薬し Day 21 に 120 mg/kg で投与を再開した。

4 日間予備試験は n=4/性の平均値を示す。その他の試験については n=3/性/時点、composite 血漿中濃度から求めた値を示す。

2.6.4.3.3.2 ミニブタ

報告書 LOXO-RET-TOX-008 (4.2.3.2.5)、表 2.6.5.4.3、LOXO-292-TOX-002 (4.2.3.2.6)、表 2.6.7.7.3
LOXO-292-TOX-012 (4.2.3.2.7)、表 2.6.7.7.4

ミニブタにセルペルカチニブを反復投与したときの TK データは 14 日間の予備毒性試験、並びに 28 日間及び 91 日間の反復投与毒性試験において評価した。これらの試験では、セルペルカチニブを懸濁液として 1 日 1 回経口投与した。14、28 及び 91 日間試験のいずれにおいても、セルペルカチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は用量の増加に伴って増加した。性差が 2 倍未満であることから TK パラメータの結果は雌雄データを統合して示した（表 2.6.4-6）（雌雄別のデータについては表 2.6.6-13、表 2.6.6.-15 及び表 2.6.6-17 参照）。反復投与による蓄積率は 2 倍未満であった。

表 2.6.4-6. ミニブタにセルペルカチニブを 1 日 1 回反復経口投与したときの TK パラメータ

試験 （報告書番号）	性別（n）	用量 (mg/kg/日)	日	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng*h/mL)
14 日間予備試験 (LOXO-RET-TOX-008)	雌＋雄（3/性/群）	5	1	683	6750
			14	575	9590
		25	1	1380	21800
			14	1980	36200
		65	1	2680	45200
			14	ND [a]	ND [a]
28 日間反復投与毒性試験 (LOXO-292-TOX-002)	雌＋雄（6/性/群）	2	1	167	2980
			22	271	5180
		5	1	355	6270
			22	560	10500
		12	1	909	14700
			22	1120	23200
91 日間反復投与毒性試験 (LOXO-292-TOX-012)	雌＋雄（6/性/群）	2	1	184	3200
			91	222	4250
		5	1	453	7780
			91	639	12600
		15	1	1150	18100
			91	ND [b]	ND [b]

略語：AUC_{0-24}＝0 時間から 24 時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度
ND [a]：該当なし。重度毒性が認められたため、65 mg/kg/日投与群の動物は 7 日目に屠殺した。
ND [b]：該当なし。15 mg/kg/日投与群の雌及び雄それぞれで、投与期の 26 日目及び 27 日目に投与を中止した。
データは雌雄併合の平均値を示す。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布

マウス、ラット、イヌ及びミニブタにおけるセルペルカチニブの分布容積は 1.62～5.36 L/kg の範囲であり（表 2.6.4-4）、セルペルカチニブが組織に分布することが示唆された。

2.6.4.4.2 定量的全身オートラジオグラフィー

報告書 LOXO-292-DMPK-029 (4.2.2.3.1)、表 2.6.5.5.1-1、2.6.5.5.1-2

雄有色ラット（Long Evans）に [^{14}C]セルペルカチニブを 10 mg/kg（204 μCi/kg）の用量で単回経口投与し、投与後 2、8、24、72、168、336 及び 672 時間における組織及び体液への放射活性の分布を QWBA で評価した。なお、本試験から得られた曝露量推定値に基づき、ヒトにおける [^{14}C]セルペルカチニブ投与量（40 μCi）を設定した。

投与後 2、8 及び 24 時間の時点で放射活性は組織中に広範に分布し、多くの組織で放射活性濃度は投与後 2 時間に C_{max} に達した。C_{max} が高かった組織は、胆汁及び尿以外では、ブドウ膜、眼球、ハーダー腺、髄膜及び有色皮膚であり、C_{max} が低かった組織は、非脳室周囲中枢神経系組織、骨、水晶体、精巣及び精巣上体であった（図 2.6.4.-3）。組織中放射活性濃度は、C_{max} に達した後おおむね経時的に低下し、評価した組織のうち 11 組織（ブドウ膜、眼球、硝子体液、水晶体、髄膜、有色皮膚、非有色皮膚、下垂体、鼻甲介、精巣、包皮腺）を除くすべての組織で、投与後 72 時間までに定量下限未満に低下した。最終試料採取時点である投与 672 時間後には 5 組織（ブドウ膜、硝子体液、眼球、髄膜、有色皮膚）を除いて放射活性濃度は定量下限未満に低下した。眼球、硝子体液及び水晶体中放射活性濃度は、ブドウ膜に放射能が滞留したことにより上昇し、長時間維持されたと考えられた。

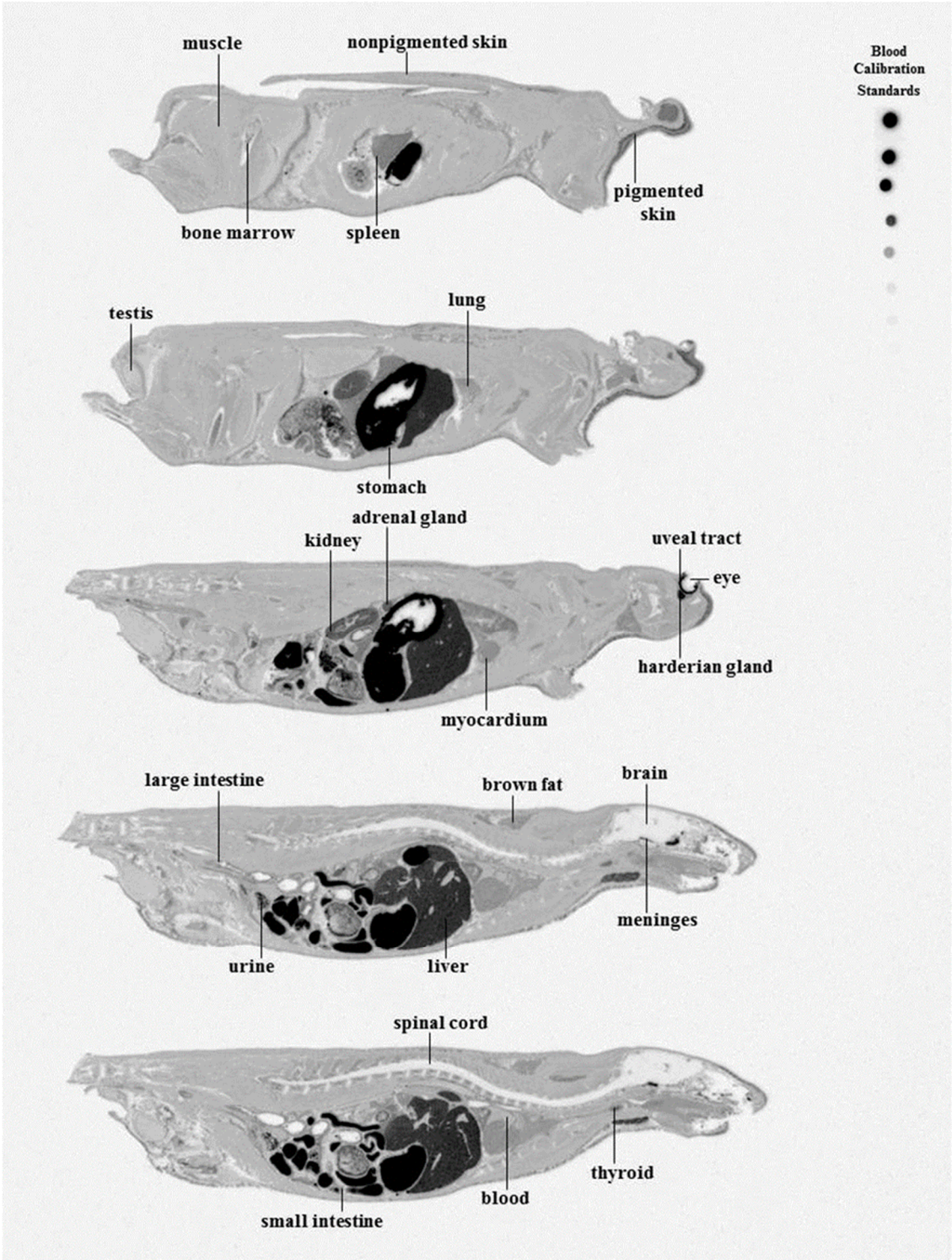


図 2.6.4.-3. 雄ラットに [^{14}C]セルペルカチニブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの投与後 2 時間の定量的全身オートラジオグラム

2.6.4.4.3 中枢移行性

報告書 LOXO-292-DMPK-008 (4.2.2.2.1)、表 2.6.5.3.1

雄マウスにセルペルカチニブを 3、100 又は 300 mg/kg の用量で単回経口投与し、血漿中濃度及び脳中濃度を LC-MS/MS で測定し、中枢移行性を評価した。その結果、投与後 2 時間におけるセルペルカチニブの脳中／血漿中濃度比はそれぞれ、約 0.03、0.05 及び 0.07 であった。これらのデータから、セルペルカチニブはマウス中枢神経系へ分布するものの、血漿中濃度の 10%未満であることが示された。

2.6.4.4.4 血漿タンパク結合

報告書 LOXO-292-DMPK-012 (4.2.2.3.2)、表 2.6.5.6.1

セルペルカチニブのマウス、ラット、イヌ、ミニブタ及びヒト血漿タンパク結合率は、平衡透析法を用いて測定した（表 2.6.4-7）。セルペルカチニブの血漿タンパク結合率はヒトで約 96%であった。マウス及びラットでは同程度で 97～98%であったが、イヌ及びミニブタではやや低く、88～90%であった。

表 2.6.4-7. セルペルカチニブの血漿タンパク結合率

動物種	血漿タンパク結合率（%）
マウス	98.4 ± 0.4
ラット	97.2 ± 0.4
イヌ	89.9 ± 2.1
ミニブタ	88.3 ± 1.6
ヒト	96.1 ± 0.5[a]

データは平均値 ± 標準偏差を示す（n = 3）。
[a] ヒト血漿タンパク結合率のデータは第 2.7.2.3.2 項［報告書 LOXO-292-DMPK-060（5.3.2.1.2）］による。他の動物種については報告書 LOXO-292-DMPK-012 による。

2.6.4.4.5 血球移行

報告書 LOXO-292-DMPK-013 (4.2.2.3.3)、表 2.6.5.5.2

セルペルカチニブの血球移行性を評価するため、in vitro でマウス、ラット、イヌ及びヒト血液における血液／血漿分配率を測定した。その結果、マウス、ラット及びヒトにおいてセルペルカチニブの血球移行性は低く、血液／血漿中濃度比は 1 未満であった（表 2.6.4-8）。一方、イヌの血液／血漿中濃度比は約 1 であり、血球及び血漿コンパートメントに同程度の割合で分布することが示唆された。

表 2.6.4-8. マウス、ラット、イヌ及びヒト血液中でのセルペルカチニブの血液／血漿中濃度比

動物種	血液／血漿中濃度比
マウス	0.65 ± 0.03
ラット	0.62 ± 0.03
イヌ	0.99 ± 0.06
ヒト	0.70 ± 0.02

データは平均値 ± 標準偏差を示す（n = 4）。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 In vitro における代謝

2.6.4.5.1.1 ヒトの血液

報告書 LOXO-292-DMPK-015 (4.2.2.4.1) 、表 2.6.5.10.2

セルペルカチニブをヒト全血とともにインキュベートしても代謝されず安定であった。

2.6.4.5.1.2 マウス、ラット、イヌ、ミニブタ及びヒトの肝ミクロソーム並びに肝細胞での代謝

報告書 LOXO-292-DMPK-016 (4.2.2.4.2)、表 2.6.5.10.3、LOXO-292-DMPK-021 (4.2.2.4.3)、表 2.6.5.10.1

マウス、ラット、イヌ、ミニブタ及びヒト由来の肝ミクロソーム又は肝細胞をセルペルカチニブ（1 μM）とともにそれぞれインキュベートし、その代謝速度を評価した（報告書 LOXO-292-DMPK-016）。肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた試験結果から予測される、ヒトでのセルペルカチニブのクリアランスはそれぞれ 13 及び 5 mL/min/kg であった（それぞれ肝血流量の 64%及び 25%に相当）。このことから、セルペルカチニブはヒトで中等度の肝代謝クリアランスを受けることが示唆された（表 2.6.4-9）。肝ミクロソーム及び肝細胞において予測された肝抽出率はそれぞれ、マウスで 43%及び 15%、ラットで 11%及び 7%、イヌで 27%及び 16%、ミニブタで 9%及び 4%であった（表 2.6.5.10.3）。

表 2.6.4-9. セルペルカチニブの肝ミクロソーム又は肝細胞におけるクリアランス予測値

	肝ミクロソーム		肝細胞	
動物種	20 分間インキュベーション後の残存率（%）	クリアランス予測値 (mL/min/kg)	120 分間インキュベーション後の残存率（%）	クリアランス予測値 (mL/min/kg)
マウス	74 ± 3	38 ± 3	91 ± 7	14 ± 9
ラット	92 ± 2	8 ± 2	94 ± 7	5 ± 5
イヌ	90 ± 3	9 ± 3	89 ± 6	6 ± 3
ミニブタ	82 ± 7	5 ± 2	93 ± 3	2 ± 1
ヒト	58 ± 7	13 ± 1	87 ± 7	5 ± 2

データは平均値 ± 標準偏差を示す（n = 3）。

マウス、ラット、イヌ、ミニブタ及びヒト由来の肝ミクロソーム並びに肝細胞を用いてセルペルカチニブの in vitro 代謝について検討した（報告書 LOXO-292-DMPK-021）。

肝ミクロソームでは、5 種類の代謝物が検出され、このうち M1 はラット及びブタ、M5 はラットで検出されなかった以外、全ての動物種で検出された。いずれの動物種においても主要代謝物は酸化体の M2（後ほど N-オキシド体と同定）であった。M1 はグルタチオン抱合体であり、脱メチル体の M3、架橋ピペラジンでの N-脱アルキル化によるメトキシメチルピリジンの消失により生成した M4、酸化によって生成した M5 とともに、相対的に微量な代謝物であった（図 2.6.4.-4）。

肝細胞では、肝ミクロソームで検出された M1 を除く 4 種類の代謝物が検出され、M5 がラットで検出されなかった以外、全ての動物種で M2～5 が検出された。マウス、ミニブタ及びヒトでの主要代謝物は M2、ラット及びイヌでの主要代謝物は M3 であった。いずれの動物種においても抱合体が検出されなかったことから、肝臓におけるセルペルカチニブの主な代謝経路はチトクローム P450 を介する酸化反応であることが示唆された。

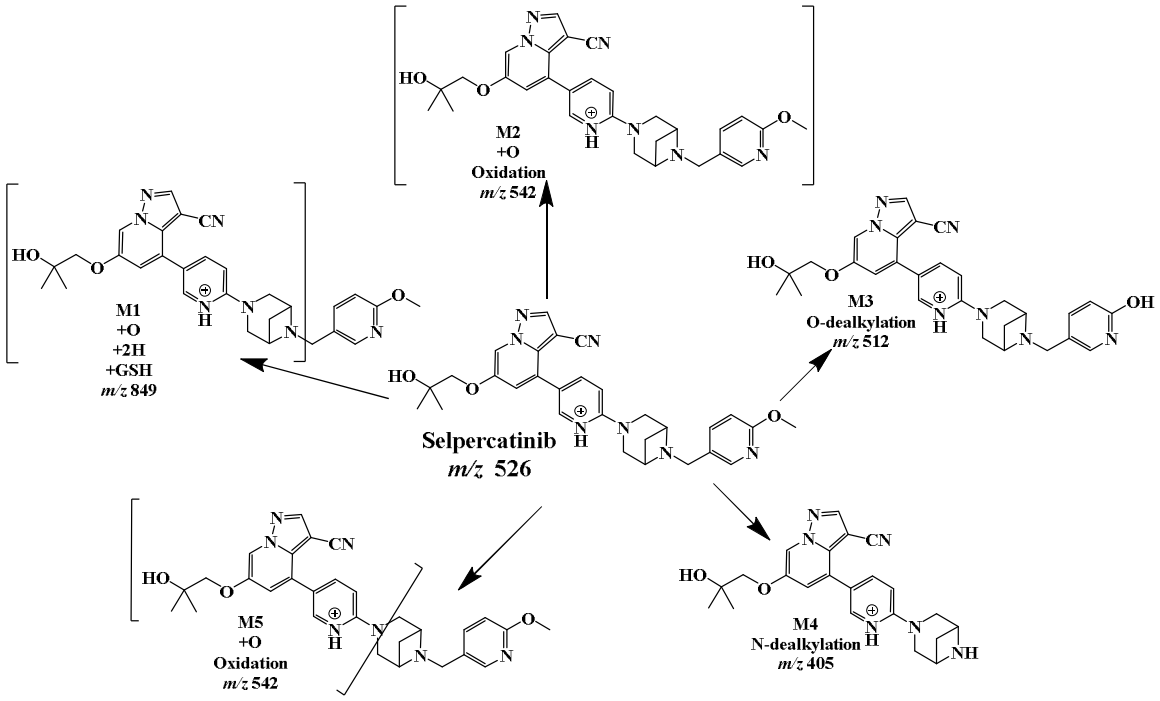


図 2.6.4.-4. 肝ミクロソーム及び肝細胞で同定されたセルペルカチニブ代謝物の推定代謝経路

2.6.4.5.2　In vivo における代謝

2.6.4.5.3　血漿中に検出された代謝物

報告書 LOXO-292-DMPK-022 (4.2.2.4.4)、表 2.6.5.9.1、LOXO-292-DMPK-030 (4.2.2.4.5)、表 2.6.5.9.2

マウス（300 mg/kg）、ラット（300 mg/kg）、イヌ（100 mg/kg）及びミニブタ（60 mg/kg）にセルペルカチニブを単回経口投与したときの血漿中のセルペルカチニブ及びその代謝物について検討した（報告書 LOXO-292-DMPK-022）。血漿中から検出されたセルペルカチニブ関連物質のほとんどは親化合物であるセルペルカチニブ（88～96%）であり、その他に M2、M3、M4 及び M5 代謝物が検出された（表 2.6.5.9.1）。

別に、毒性試験及び臨床試験において採取した血漿試料中のセルペルカチニブ並びにその代謝物について検討した（報告書 LOXO-292-DMPK-030）。本試験では、用量 160 mg のセルペルカチニブを 1 日 2 回投与した癌患者から得られた（定常状態における）血漿中代謝物濃度と、雄ラット（20 mg/kg/日）、雌ラット（50 mg/kg/日）及びミニブタ（12 mg/kg/日）の 28 日間反復経口投与毒性試験の 28 日目に得られた血漿中代謝物濃度を LC-MS で分析し、ピーク面積により相対比較した。なお、ラット及びミニブタにおける用量は、各動物種での NOAEL に該当する。ラットでは雌雄間で薬物動態に明白な性差が認められていることから雌雄別々に処理したが、ミニブタでは性差は認められなかったため混合し、それぞれ 0～24 時間（ヒトは 0～12 時間）の各採取時点における血漿試料を時間加重プール法（Hop et al. 1998）によりプールして使用した。

ヒト並びにラット及びミニブタの血漿中から検出された主成分は未変化体であった。ヒト血漿中からは他に 6 種類の代謝物、すなわち 2 種類の酸化代謝物（M2 及び M5）、脱メチル体

（M3）、N-脱アルキル体（M4）、二次的なジオキシ体（M7）及び O-脱アルキル化グルクロン酸抱合体（M6）が同定された。M2 はピペラジン部分 N-6 の N-オキシド体であると同定された。M3 は酸化的 O-脱メチル化による脱メチル体である。M4 は N-6 ジアザビシクロヘプタン環での酸化的 N-脱アルキル化により生成し、M5 はイソブタノール側鎖での酸化により生成した。また、M2 又は M5 の二次的酸化によりジオキシ体 M7 が生成した。M6 はイソブタノール側鎖での酸化的 O-脱アルキル化及び二次的グルクロン酸抱合により生成した（図 2.6.4.-5）。

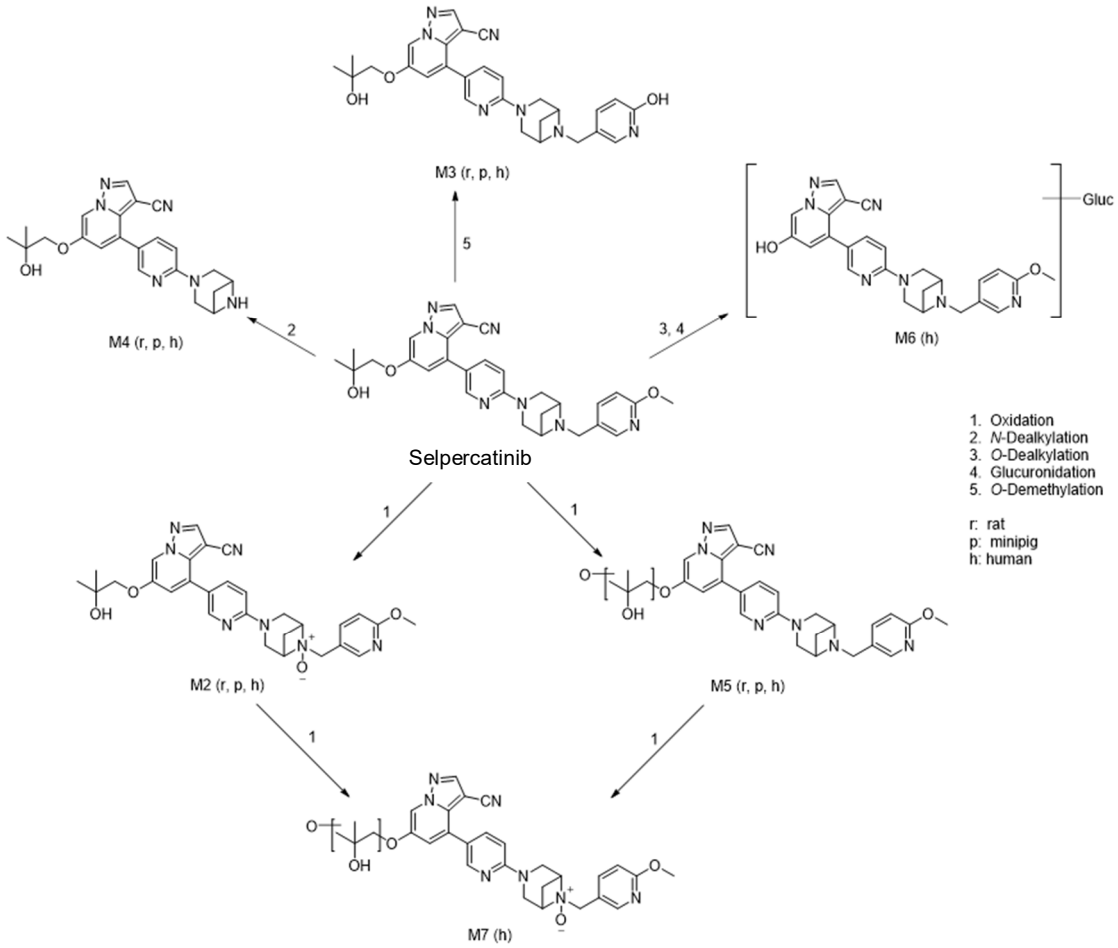


図 2.6.4.-5. ラット、ミニブタ及びヒト血漿中で同定されたセルペルカチニブ代謝物の推定代謝経路

M2、M3、M4 及び M5 は、ラット及びミニブタの血漿に比べてヒト血漿中でより高い濃度で存在していた（表 2.6.5.9.2）。M6 及び M7 はヒト血漿でのみ少量検出された。なお、本試験は混合マトリックスを用いた半定量的試験デザインであったため、動物とヒトとの間での相対比較はできるものの、総薬物関連物質量に対する未変化体及び代謝物の割合を算出することはできなかった。各代謝物が総薬物関連物質に占める割合は第 2.6.4.5.4 項に示すヒトでの[^{14}C]セルペルカチニブを用いた試験により評価した。

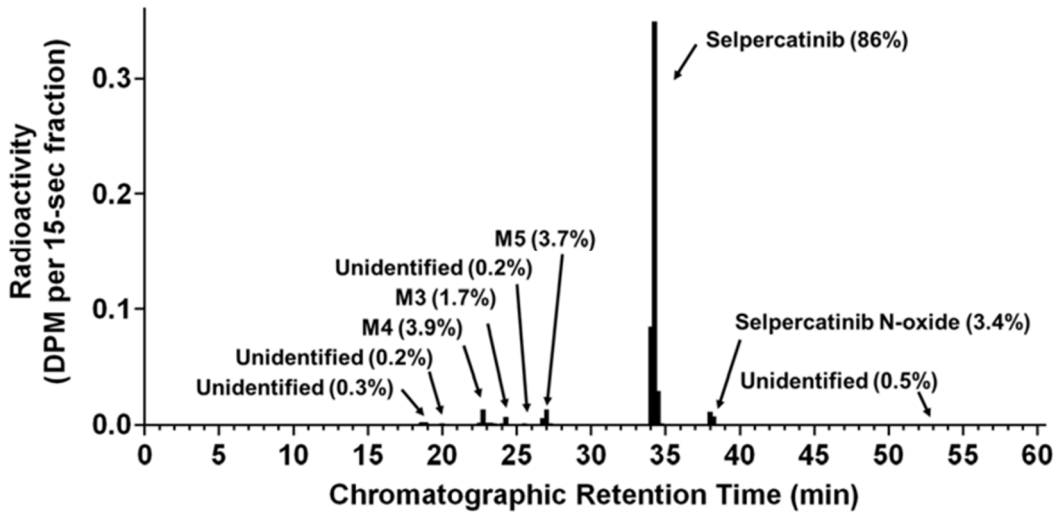
2.6.4.5.4　[14C]セルペルカチニブを用いたヒトにおける in vivo 代謝及び排泄

報告書 LOXO-RET-18016（5.3.1.1.2）、2.7.1.2.3 項

ヒトに臨床推奨投与量である 160 mg（約 40 μCi）の[14C]セルペルカチニブを単回経口投与したときの代謝及び排泄について検討した。男性被験者 6 例に[14C]セルペルカチニブを単回経口投与し、投与後 18 日まで血漿、血液、尿及び糞試料を採取した。血漿試料は、投与後 1、2、4、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間に採取した血漿を被験者ごとにプールし、1～168 時間の AUC を代表するプール試料（時間加重プール法による）を調製した。1～168 時間の試料中には血漿中放射能の大部分が含まれると考えられ、プール試料中濃度は定常状態に存在する代謝物濃度を代表していると考えられた。血漿中代謝物の定量的構成は、代謝物プロファイリングと同じ条件下での HPLC により画分化し、加速器質量分析法（accelerator mass spectrometry：AMS）により各ピークの 14C を定量することにより評価した。

[14C]セルペルカチニブをヒトに経口投与したとき、定量可能な最終採材時点までの放射活性の平均回収率は 93.5%であった。糞便及び尿中にはそれぞれ投与した放射活性の 69.3%及び 23.8%が排泄された（第 2.7.1.2.3 項）。

血漿の AMS ラジオクロマトグラム（図 2.6.4.-6）により、未変化体と 8 種類の放射性代謝物が存在することが示された。未変化体が循環血中の主成分であり、総放射活性の約 86%を占めていた。この他に 3 種類の代謝物、すなわち、N-オキシド体（M2）、N-脱アルキル体（M4）及び酸化体（M5）が少量存在し、それぞれが総放射活性に占める割合は 4% 未満であった。血漿中に微量の脱メチル体（M3）も存在し、総放射活性の 1.7%を占めていた。AMS を用いたラジオケミカルプロファイリングにより、これら以外に 4 種類のごく微量の放射性成分が検出されたが、それぞれが総放射活性に占める割合は 0.2～0.5%であり、これらの代謝物の構造同定は実施しなかった。血漿中総放射活性の 10%以上を占める代謝物は存在しなかったことから、これらの代謝物に関する追加試験は実施しなかった。



LOXO-RET-18016 Appendix 16.2.5.3（代謝物同定報告書）から作成。被験者 6 例それぞれの $AUC_{1\text{-}168}$ プール血漿を同量ずつプールして測定した。

図 2.6.4.-6. 用量 160 mg（約 40 μCi）の[14C]-セルペルカチニブを単回経口投与した被験者 6 例由来の $AUC_{1\text{-}168}$ プール血漿のラジオクロマトグラム

代謝物 M2（報告書内で LOX-00015307 と記載）、M3 及び M4（報告書内で LOX-00012939 及び [redacted] と記載）の活性を検討したところ［M2 は放射性標識 ATP アッセイ（報告書 LOXO-292-PHARM-023、4.2.1.2.8）、M3 及び M4 は HTRF アッセイ（報告書 LOXO-292-PHARM-029、4.2.1.2.9）を用いた］、RET に対する IC_{50} 値（K_m 値に相当する ATP 濃度における）はそれぞれ 12 nM、1.9 nM 及び 5.1 nM であった（セルペルカチニブの IC_{50} 値は HTRF アッセイで 0.4 nM、放射性標識 ATP アッセイで 0.56 nM、表 2.6.2-1）。これらの代謝物の活性はセルペルカチニブよりも低く、ヒト血漿中では少量にしか存在しないことから、セルペルカチニブの薬理活性への影響はほとんどないと考えられた。

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　ミニブタ単回投与後の尿中排泄

報告書 LOXO-292-DMPK-004 (4.2.2.2.5)、表 2.6.5.3.5

ミニブタに用量 1 mg/kg のセルペルカチニブを静脈内投与したとき、投与後 48 時間まで採取した尿中から投与量の 2.63%が排泄された。ミニブタにおけるセルペルカチニブの腎クリアランスは 0.122 mL/min/kg であった。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

報告書 LOXO-292-DMPK-006 (4.2.2.6.1)、表 2.6.5.15.1

雄イヌにペンタガストリン（胃内 pH を低下させる）又はファモチジン（胃内 pH を上昇させる）を投与した後、100 mg のセルペルカチニブをカプセルに充填して投与した。セルペルカチニブの血漿中濃度は、ファモチジン前投与時に比べて、ペンタガストリン前投与時の方が高値を示し、セルペルカチニブの吸収性は胃内 pH の影響を受け、これは pH 依存性の溶解度に起因することが示唆された。

他に、非臨床試験動物種を用いた薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。ヒト生体試料を用いた in vitro 評価系によるヒト代謝酵素誘導及び阻害、並びにトランスポーターに関する試験及び臨床薬物相互作用試験については、第 2.7.2.3 項に示した。

2.6.4.8　考察及び結論

単回（マウス、ラット、イヌ、ミニブタ及びサル）及び反復投与試験（ラット及びミニブタ）でセルペルカチニブを静脈内投与及び経口投与し、セルペルカチニブの PK/TK を評価した。マウス、ラット、イヌ、ミニブタ及びサルに経口投与されたセルペルカチニブは、体内に吸収されることが確認された。ラットにセルペルカチニブを単回又は反復投与したときの曝露量は、すべての試験を通して雌に比べて雄で概して高値を示した。反復投与試験（1 日 1 回投与）において、曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量の増加に伴って増加した。ラットでの反復投与後の曝露量は単回投与後の曝露量とおおむね同程度であった。ミニブタでは曝露量に性差は見られなかった。ミニブタを用いた反復投与試験（1 日 1 回投与）において、曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量の増加に伴って増加した。ミニブタでの反復投与後の曝露量は単回投与後と比較して軽度の蓄積が認められた。

マウス、ラット、イヌ及びミニブタにおけるセルペルカチニブの分布容積は 1.62～5.36 L/kg の範囲であり、セルペルカチニブが組織に分布することが示唆された。有色ラットに[^{14}C]セルペルカチニブを経口投与したとき、放射活性は速やかにほとんどの組織に分布した。眼球色素層及び有色皮膚等のメラニン色素含有組織への持続的な分布が認められたことからメラニン色素に対する親和性が示唆された。メラニン色素含有組織以外のほとんどの組織では投与後 72 時間までに[^{14}C]セルペルカチニブ由来の放射活性は消失した。マウスに 3、100 及び 300 mg/kg のセルペルカチニブを経口投与したときのセルペルカチニブの脳中／血漿中濃度比はそれぞれ、約 0.03、0.05 及び 0.07 であった。これらのデータから、セルペルカチニブのマウス CNS への移行性は低いことが示唆されたものの、薬効薬理試験では、マウスの脳に移植した RET 融合陽性患者由来腫瘍に対するセルペルカチニブの抗腫瘍効果が示されている（第 2.6.2.2.2.5 項）。

セルペルカチニブの in vitro でのヒト血漿タンパク結合率は約 96%であった。マウス及びラットでも同程度の結合率が認められたが（それぞれ 98%及び 97%）、イヌ及びミニブタでの結合率はやや低かった（それぞれ 90%及び 88%）。マウス、ラット及びヒト血液中での血液／血漿中濃度比は 1 未満（0.62～0.70）であったことから、これらの動物種での本薬の血球移行性は低いことが示唆された。イヌでは血液／血漿中濃度比は約 1 であった。

セルペルカチニブはヒト全血中で安定であった。マウス、ラット、イヌ、ミニブタ及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞を用いて in vitro におけるセルペルカチニブの代謝を検討した結果、肝ミクロソームでは 5 種類の代謝物が検出され、このうち M1 はラット及びブタ、M5 はラットで検出されなかった以外、全ての動物種で検出された。いずれの動物種においても主要代謝物はセルペルカチニブの N-オキシド体（M2）であった。M1 はグルタチオン抱合体であり、脱メチル化により生成した M3、架橋ピペラジンでの N-脱アルキル化によるメトキシメチルピリジンの消失によって生成した M4、酸化によって生成した M5 とともに、相対的に微量な代謝物であった。肝細胞では、肝ミクロソームで検出された M1 を除く 4 種類の代謝物が検出され、M5 がラットで検出されなかった以外、全ての動物種で M2～5 が検出された。マウス、ミニブタ及びヒトで認められた主要代謝物は M2 であり、ラット及びイヌでの主要代謝物は M3 であった。いずれの動物種においても肝細胞で抱合体が検出されなかったことから、肝臓におけるセルペルカチニブの主要な代謝経路はチトクローム P450 を介する酸化反応であることが示唆された。また、セルペルカチニブを経口投与したラット及びミニブタの血漿中からは M2、M3、M4 及び M5 が検出された。毒性試験及び臨床試験において採取した血漿試料中のセルペルカチニブ及びその代謝物について、ヒトの（定常状態における）血漿中代謝物とラットもしくはミニブタの血漿中代謝物とを補正したピーク面積に基づいて相対的に比較検討した。M6 及び M7 はヒト血漿でのみ少量で検出された代謝物であり、M2、M3、M4 及び M5 は、ヒト血漿中濃度がラット及びミニブタの血漿中濃度よりも高かった。このうち M3 及び M4 は、それぞれラット及びミニブタにおいてヒトの 0.5 倍超の曝露量を示した。

[^{14}C]セルペルカチニブを用いたヒト試験において、各代謝物が総薬物関連物質に占める割合を定量評価した（第 2.7.1.2.3 項）。循環血中の主成分は未変化体であり、総放射活性の約 86%を占めていた。この他に 3 種類の代謝物、M2、M4 及び M5 が少量存在し、それぞれが総放射活性に占める割合は 4%未満であった。血漿中に微量の M3 も存在し、総放射活性の 1.7%を占めていた。AMS を用いたラジオケミカルプロファイリングにより、これら以外に 4 種類のごく微量の

放射性成分が検出されたが、それぞれが総放射活性に占める割合は 0.2～0.5%であり、これらの代謝物の構造同定は実施しなかった。血漿中総放射活性の 10%以上を占める代謝物は存在しないことが明らかになったことから、代謝物に関する追加試験は実施しなかった。なお、in vitro で M2、M3 及び M4 の活性を検討したところ、これらの代謝物の活性はセルペルカチニブよりも低く、ヒト血漿中では少量にしか存在しないことから、セルペルカチニブの薬理活性への影響はほとんどないと考えられた。

ミニブタにセルペルカチニブを静脈内投与したとき、投与後 48 時間までに投与量の 2.63%が尿中に排泄され、腎臓を介したセルペルカチニブの排泄は副次的経路であると考えられた。[^{14}C]セルペルカチニブを用いたヒト試験では、糞便及び尿中にそれぞれ投与した放射能の 69.3%及び 23.8%が排泄された。これらのことから、糞便がセルペルカチニブの主要な排泄経路と考えられた。

2.6.4.9　図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.4.10　参考文献

Hop CECA, Z Wang, Q Chen, G Kwei. Plasma-pooling methods to increase throughput for in vivo pharmacokinetic screening. *J. Pharm Sci.* 1998;87(7):901-3.

レットヴィモカプセル 40mg
レットヴィモカプセル 80mg

2.6.5　薬物動態試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary 1
2.6.5.1 Pharmacokinetic Overview 1
2.6.5.2 Analytical Methods and Validation Reports (See the Pharmacokinetic Written Summary, Section 2.6.4) 4
2.6.5.3 Absorption after a Single Dose Administration 5
2.6.5.3.1 Absorption after a Single Dose 5
2.6.5.3.2 Absorption after a Single Dose 6
2.6.5.3.3 Absorption after a Single Dose 7
2.6.5.3.4 Absorption after a Single Dose 8
2.6.5.3.5 Absorption after a Single Dose 9
2.6.5.3.6 Absorption after a Single Dose 10
2.6.5.3.7 Absorption after a Single Dose 11
2.6.5.4 Absorption after Repeated Doses 12
2.6.5.4.1 Absorption after Repeated Doses (Non-pivotal study) 13
2.6.5.4.2 Absorption after Repeated Doses (Non-pivotal study) 14
2.6.5.4.3 Absorption after Repeated Doses (Non-pivotal study) 15
2.6.5.5 Organ Distribution 16
2.6.5.5.1-1 Organ Distribution 16
2.6.5.5.1-2 Organ Distribution 19
2.6.5.5.2 Organ Distribution, In Vitro Partitioning in Whole Blood 22
2.6.5.6 Plasma Protein Binding 23
2.6.5.6.1 In Vitro Plasma Protein Binding in Mouse, Rat, Minipig, Dog and Human Plasma 23
2.6.5.7 Studies in Pregnant Animals (See Toxicology Tabulated Summary, Section 2.6.7) 24
2.6.5.8 Other Distribution Studies (Not Applicable) 24
2.6.5.9 Metabolism In Vivo 25
2.6.5.9.1 Metabolism In Vivo 25
2.6.5.9.2 Metabolism In Vivo 26
2.6.5.10 Metabolism In Vitro 27
2.6.5.10.1 Metabolism in Vitro 27
2.6.5.10.2 Metabolism in Vitro 28
2.6.5.10.3 Metabolism in Vitro 29
2.6.5.11 Major Metabolic Pathways of Selpercatinib (See Pharmacokinetic Written Summary, Section 2.6.4) 30
2.6.5.12 Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes (Not Applicable) 30
2.6.5.13 Excretion (See Section 2.6.5.3.5) 30
2.6.5.14 Excretion into Bile (Not Applicable) 30
2.6.5.15 Drug–Drug Interactions 31
2.6.5.15.1 Drug–Drug Interactions 31
2.6.5.16 Other Pharmacokinetic Studies (Not Applicable) 32

2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary

2.6.5.1 Pharmacokinetic Overview

Type of Study/Description	GLP	Test System	Route	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Analytical Methods						
Bioanalytical method validation for rat plasma by LC-MS/MS	Yes	Rat plasma	NA	[redacted] USA	LOXO-292-DMPK-001 LOXO-292-DMPK-048	4.2.2.1.1 4.2.2.1.2
Bioanalytical method validation for minipig plasma by LC-MS/MS	Yes	Minipig plasma	NA	[redacted] USA	LOXO-292-DMPK-002 LOXO-292-DMPK-049	4.2.2.1.3 4.2.2.1.4
Absorption						
Single Dose Studies						
Single-dose pharmacokinetics in mouse	No	CD-1 mice	IV and PO	[redacted] USA	LOXO-292-DMPK-008	4.2.2.2.1
Single-dose pharmacokinetics in rat	No	Sprague Dawley rats	IV and PO	[redacted] USA	LOXO-292-DMPK-009	4.2.2.2.2
Effect of formulation on pharmacokinetics in rat	No	Sprague Dawley rats	IV and PO	[redacted] USA	LOXO-292-DMPK-032	4.2.2.2.3
Single-dose pharmacokinetics in dog	No	Beagle dogs	IV and PO	[redacted] USA	LOXO-292-DMPK-011	4.2.2.2.4
Single-dose pharmacokinetics in minipig/pig	No	Gottingen minipigs and Yorkshire pig	IV and/or PO	[redacted] USA [redacted] USA	LOXO-292-DMPK-004	4.2.2.2.5
Single-dose pharmacokinetics in monkey	No	Cynomolgus monkeys	PO	[redacted] USA	LOXO-292-DMPK-005	4.2.2.2.6
Effect of formulation on pharmacokinetics in dogs	No	Beagle dogs	PO	[redacted] USA	LOXO-292-DMPK-024	4.2.2.2.7

(Continued)

2.6.5.1 Pharmacokinetic Overview (Continued)

Type of Study/Description	GLP	Test System	Route	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Repeat Dose Studies						
Repeat-dose toxicokinetics (4-day)	No	Sprague Dawley rats	PO	[redacted] USA	LOXO-RET-TOX-006	4.2.3.2.1
Repeat-dose toxicokinetics (14-day)	No	Sprague Dawley rats	PO	[redacted] USA	LOXO-RET-TOX-007	4.2.3.2.2
Repeat-dose toxicokinetics (28-day)	Yes	Sprague Dawley rats	PO	[redacted] USA	LOXO-292-TOX-001	4.2.3.2.3
Repeat-dose toxicokinetics (91-day)	Yes	Sprague Dawley rats	PO	[redacted] USA	LOXO-292-TOX-011	4.2.3.2.4
Repeat-dose toxicokinetics (14-day)	No	Gottingen minipigs	PO	[redacted] USA	LOXO-RET-TOX-008	4.2.3.2.5
Repeat-dose toxicokinetics (28-day)	Yes	Gottingen minipigs	PO	[redacted] USA	LOXO-292-TOX-002	4.2.3.2.6
Repeat-dose toxicokinetics (91-day)	Yes	Gottingen minipigs	PO	[redacted] USA	LOXO-292-TOX-012	4.2.3.2.7
Distribution						
Distribution into brain	No	CD-1 mice	PO	[redacted] USA	LOXO-292-DMPK-008	4.2.2.2.1
Quantitative whole-body autoradiography	No	Long Evans rats	PO	[redacted] USA	LOXO-292-DMPK-029	4.2.2.3.1
Plasma protein binding	No	Mouse, rat, dog, minipig and human plasma	In vitro	[redacted] USA	LOXO-292-DMPK-012	4.2.2.3.2
Distribution into blood cells	No	Mouse, rat, dog and human whole blood and plasma	In vitro	[redacted] USA	LOXO-292-DMPK-013	4.2.2.3.3

(Continued)

2.6.5.1 Pharmacokinetic Overview (Concluded)

Type of Study/Description	GLP	Test System	Route	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Metabolism						
Stability in whole blood	No	Human whole blood	In vitro	[redacted] USA	LOXO-292-DMPK-015	4.2.2.4.1
Stability in microsomes and hepatocytes	No	Mouse, rat, dog, minipig and human liver microsomes and hepatocytes	In vitro	[redacted] USA	LOXO-292-DMPK-016	4.2.2.4.2
Metabolite identification in vitro	No	Mouse, rat, dog, minipig and human liver microsomes and hepatocytes	In vitro	[redacted] USA	LOXO-292-DMPK-021	4.2.2.4.3
Metabolite identification in vivo	No	Mouse, rat, dog and minipig plasma	PO	[redacted] USA	LOXO-292-DMPK-022	4.2.2.4.4
Metabolism following repeat oral doses	No	Rat, minipig and human plasma	PO	[redacted] USA	LOXO-292-DMPK-030	4.2.2.4.5
Excretion						
Urinary excretion	No	Gottingen minipigs	IV	[redacted] USA [redacted] USA	LOXO-292-DMPK-004	4.2.2.2.5
Pharmacokinetic Drug Interactions						
Effect of formulation on pharmacokinetics in dog	No	Beagle dogs	PO	[redacted] USA	LOXO-292-DMPK-006	4.2.2.6.1
Other Pharmacokinetic Studies (Not applicable)						

IV = intravenous; GLP = Good Laboratory Practices; PO = peroral

2.6.5.2　Analytical Methods and Validation Reports (See the Pharmacokinetic Written Summary, Section 2.6.4)

2.6.5.3 Absorption after a Single Dose Administration

2.6.5.3.1 Absorption after a Single Dose

Study title: Pharmacokinetics of LOXO-292 Following Single PO or IV Dose Administration to CD-1 Mice						Study Number: LOXO-292-DMPK-008	
Test Article: Selpercatinib Species/Strain: Mouse/CD-1 Feeding condition: Fed Sex/Number of animals: Male/3/time point/group		Sample: Plasma and brain Assay: LC-MS/MS				Location in CTD: 4.2.2.2.1	
Vehicle/Formulation	20% HPβCD/solution	1% CMC, 0.02% SDS/suspension		1% CMC, 0.5% Tween 80/suspension			
Method of Administration	IV	PO		PO			
Dose (mg/kg)	1	10	30	3	100	300	600
Composite PK Parameters							
T_{max} (h)	NA	0.500	8.00	1.00	0.500	0.250	24.0
C_0 or C_{max} (µg/mL) [a]	2.67	2.65	7.23	1.23	28.1	38.9	47.1
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	2.94	16.9	67.2	6.73	331	688	1570
AUC_{0-inf} (µg•h/mL)	3.06	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CL (mL/h/kg)	327	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Vd (mL/kg)	2840	NA	NA	NA	NA	NA	NA
$t_{1/2}$ (h)	6.02	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Oral Bioavailability (%)	NA	57.6	76.2	76.3	100	NC	NC
Mean ± SD Selpercatinib Concentration in Plasma (µg/mL) and Brain (µg/g)							
Plasma C_{2h} [b]	NA	NA	NA	0.640 ± 0.102	18.1 ± 3.08	28.2 ± 2.06	NA
Brain C_{2h} [b]	NA	NA	NA	0.0205 ± 0.00265	0.926 ± 0.159	2.04 ± 0.572	NA
Brain: Plasma Ratio	NA	NA	NA	0.0326 ± 0.00761	0.0521 ± 0.0110	0.0734 ± 0.0246	NA

[a] C_0 or C_{max} were reported following IV or PO administration, respectively.

[b] C_{2h}: Plasma and brain concentration at 2 hours post administration.

Values are from composite concentration versus time profiles.

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the curve from time 0 to the last measurable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration versus time curve from zero to infinity; CL = total body clearance of drug calculated after intravenous administration; C_{max} = maximum (peak) observed drug concentration; CMC = carboxymethyl cellulose; HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; NA = not applicable; NC = not calculated; PK = pharmacokinetics; PO = peroral; SD = standard deviation; SDS = sodium dodecyl sulfate; T_{max} = time of maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Vd = volume of distribution

2.6.5.3.2 Absorption after a Single Dose

Study title: Pharmacokinetics of LOXO-292 Following Single PO or IV Dose Administration to Sprague Dawley Rats											Study Number: LOXO-292-DMPK-009	
Test Article: Selpercatinib											Location in CTD: 4.2.2.2.2	
Species/Strain: Rat/Sprague Dawley			Sample: Plasma									
Number of animals: 3/sex/group			Assay: LC-MS/MS									
Vehicle/Formulation: 20% HPβCD/solution/IV, 1% CMC, 0.5% Tween 80/suspension/PO												
Feeding Condition	M: Fasted, F: Fed		Fasted		Fed							
Method of Administration	IV		PO		PO							
Dose (mg/kg)	1		10	30	30		100		300		600	
Mean PK Parameters												
Sex	M	F	M	M	M	F	M	F	M	F	M	F
T_{max} (h) [a]	NA	NA	2.00	0.250	8.00	2.00	12.0	2.00	72.0	24.0	72.0	12.0
C_0 or C_{max} (µg/mL) [b]	3.25 ± 0.892	2.57 ± 0.214	1.44 ± 0.414	4.69 ± 0.299	3.42 ± 0.291	3.15 ± 0.725	8.84 ± 2.31	12.8 ± 4.15	31.4 ± 8.50	18.7 ± 5.28	36.9 ± 8.99	27.3 ± 5.40
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	4.08 ± 0.713	1.40 ± 0.106	25.5 ± 0.526	89.6 ± 24.3	71.0 ± 4.93	26.8 ± 1.27	271 ± 15.5	173 ± 51.5	1710 ± 189	568 ± 178	2180 ± 526	917 ± 196
AUC_{0-inf} (µg•h/mL)	4.27 ± 0.581	1.42 ± 0.126	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CL (mL/h/kg)	237 ± 35.0	707 ± 61.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Vd (mL/kg)	1620 ± 195	2940 ± 831	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
$t_{1/2}$ (h)	4.80 ± 1.07	2.93 ± 1.03	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Oral Bioavailability (%)	NA	NA	62.5 ± 1.29	73.2 ± 19.9	58.0 ± 4.03	64.0 ± 3.02	66.3 ± 3.81	124 ± 36.9	NC	NC	NC	NC

[a] Median is reported for T_{max}.

[b] C_0 or C_{max} were reported following IV or PO administration, respectively.

Unless otherwise noted, mean ± SD values are reported.

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the curve from time 0 to the last measurable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration versus time curve from zero to infinity; CL = total body clearance of drug calculated after intravenous administration; C_{max} = maximum (peak) observed drug concentration; CMC = carboxymethyl cellulose; F = female; HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; M = male; NA = not applicable; NC = not calculated; PK = pharmacokinetics; PO = peroral; SD = standard deviation; T_{max} = time of maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Vd = volume of distribution

2.6.5.3.3 Absorption after a Single Dose

Study title: Pharmacokinetics of LOXO-292 Following Single PO or IV Dose Administration of LOXO-292 to Sprague Dawley Rats				Study Number: LOXO-292-DMPK-032
Test article: Selpercatinib Species/Strain: Rat/Sprague Dawley Feeding Condition: Fed Sex/Number of animals: Male/4/group		Sample: Plasma Assay: LC-MS/MS		Location in CTD: 4.2.2.2.3
Vehicle/Formulation	20% HPβCD/solution	1% CMC Na, 0.02% SDS/suspension	20% HPβCD, 50 mM sodium citrate pH 3.5/ solution	50 mM sodium citrate pH 3.5/solution
Method of Administration	IV	PO	PO	PO
Dose (mg/kg)	1	10	10	10
Mean PK Parameters				
T_{max} (h) [a]	NA	6.00 (2.00-8.00)	3.00 (2.00-8.00)	4.00 (4.00-8.00)
C_0 (ng/mL)	1140 ± 175	NA	NA	NA
C_{max} (ng/mL)	NA	2760 ± 863	2650 ± 371	3150 ± 744
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	3680 ± 314	40600 ± 9540	41600 ± 8770	41900 ± 8070
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	3810 ± 360	41200 ± 10000	42200 ± 8600	42000 ± 8060
CL (L/h/kg)	0.264 ± 0.0261	NA	NA	NA
Oral Bioavailability (%)	NA	108 ± 26.3	111 ± 22.6	110 ± 21.1

[a] Median (range) is reported for T_{max}.

Values are mean ± SD.

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the curve from time 0 to the last measurable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration versus time curve from zero to infinity; CL = total body clearance of drug calculated after intravenous administration; C_{max} = maximum (peak) observed drug concentration; CMC Na = carboxymethyl cellulose sodium; HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; NA = not applicable; PO = peroral; SD = standard deviation; T_{max} = time of maximum observed concentration

2.6.5.3.4 Absorption after a Single Dose

Study title: Pharmacokinetics of LOXO-292 Following Single IV or PO Administration to Beagle Dogs						Study Number: LOXO-292-DMPK-011		
Test Article: Selpercatinib Species/Strain: Dog/Beagle Sex/Number of animals: Male/3/group Feeding Condition: Fasted		Sample: Plasma Assay: LC-MS/MS				Location in CTD: 4.2.2.2.4		
Vehicle/Formulation	20% HPβCD/solution	1% CMC, 0.02% SDS/suspension				20% HPβCD/solution		
Method of Administration	IV	PO				PO		
Dose (mg/kg)	1	10	10	30	100	10	30	100
Pretreatment	None	Pentagastrin [a]	None	None	None	None	None	None
Mean PK Parameters								
T_{max} (h) [b]	NA	0.500	2.00	1.00	1.00	2.00	1.00	0.250
C_0 or C_{max} (µg/mL) [c]	1.10 ± 0.398	2.21 ± 0.311	0.566 ± 0.309	2.43 ± 2.35	3.19 ± 2.27	2.78 ± 1.10	6.33 ± 0.880	10.4 ± 4.98
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	2.23 ± 0.331	17.4 ± 3.24	7.11 ± 6.08	53.1 ± 48.7	53.1 ± 58.0	23.9 ± 7.76	70.2 ± 11.3	75.7 ± 5.20
AUC_{0-inf} (µg•h/mL)	2.31 ± 0.377	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CL (mL/h/kg)	441 ± 65.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Vd (mL/kg)	4450 ± 2250	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
$t_{1/2}$ (h)	6.90 ± 2.92	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Oral Bioavailability (%)	NA	78.0 ± 14.5	31.9 ± 27.3	79.5 ± 72.8	23.8 ± 26.0	107 ± 34.8	105 ± 17.0	34.0 ± 2.33

[a] Approximately 60 minutes prior to selpercatinib administration, animals were pretreated with 10 µg/kg pentagastrin by IM injection.
[b] Median is reported for T_{max}.
[c] C_0 or C_{max} were reported following IV or PO administration, respectively.
Unless otherwise noted, mean ± SD values are reported.
Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the curve from time 0 to the last measurable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration versus time curve from zero to infinity; CL = total body clearance of drug calculated after intravenous administration; C_{max} = maximum (peak) observed drug concentration; CMC = carboxymethyl cellulose; HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; IM = intramuscular; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics; PO = peroral; SD = standard deviation; SDS = sodium dodecyl sulfate: T_{max} = time of maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Vd = volume of distribution

2.6.5.3.5 Absorption after a Single Dose

Report Title: Pharmacokinetics of LOXO-292 Free Base and LOXO-292 Phosphate Salt Following Single PO or IV Dose Administration to Gottingen Mini-Pigs and a Yorkshire Pig						Study Number: LOXO-292-DMPK-004
Test Article: Selpercatinib Sample: Plasma, urine Feeding Condition: Fed			Assay: LC-MS/MS			Location in CTD: 4.2.2.2.5
Species/Strain	Minipig/Gottingen					Pig/Yorkshire
Vehicle/Formulation	20% HPβCD/solution	1% CMC, 0.02% SDS/suspension				Powder in capsule placed in pumpkin sauce
Method of administration	IV	PO	PO	PO	PO	PO
Sex/Number of animals	F/3	M/1, F/2	M/2, F/1	M/1, F/2	M/1, F/1	F/1
Dose (mg/kg)	1	10	30	30[a]	60	100
Mean PK parameters						
T_{max} (h)[b]	NA	4.00	4.00	4.00	13.0	8.00
C_0 or C_{max} (µg/mL)[c]	0.436 ± 0.134	0.506 ± 0.0586	0.933 ± 0.293	1.40 ± 0.164	1.43	4.18
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	3.15 ± 0.418	9.42 ± 3.08	28.8 ± 8.48	37.8 ± 14.1	28.4	101
AUC_{0-inf} (µg•h/mL)	3.33 ± 0.459	NA	NA	NA	NA	NA
CL (mL/h/kg)	304 ± 38.8	NA	NA	NA	NA	NA
Vd (mL/kg)	5360 ± 1070	NA	NA	NA	NA	NA
$t_{1/2}$ (h)	12.3 ± 2.03	NA	NA	NA	NA	NA
Oral Bioavailability (%)	NA	29.9 ± 9.77	30.5 ± 8.97	40.0 ± 15.0	15.0	NA
Excretion: Urine						
Collection time (h)	Fraction of Dose in Urine (%)					
0–8	0.870 ± 1.06					
8–24	0.277 ± 0.447					
24–48	1.48 ± 1.28					
0–48	2.63 ± 2.69					
CLr (mL/min/kg)	0.122 ± 0.113					

[a] Phosphate salt form.

[b] Median is reported for T_{max}.

[c] C_0 or C_{max} were reported following IV or PO administration, respectively.

Unless otherwise noted, mean ± SD values are reported.

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the curve from time 0 to the last measurable concentration; AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration versus time curve from zero to infinity; CL = total body clearance of drug calculated after intravenous administration; C_{max} = maximum (peak) observed drug concentration; CMC = carboxymethyl cellulose; F = female; HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; M = male; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics; PO = peroral; SD = standard deviation; SDS = sodium dodecyl sulfate; T_{max} = time of maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Vd = volume of distribution.

2.6.5.3.6 Absorption after a Single Dose

Report Title: Pharmacokinetics of LOXO-292 Following Single PO Administration to Cynomolgus Monkeys		Study Number: LOXO-292-DMPK-005
Test Article: Selpercatinib Species/Strain: Monkey/Cynomolgus Feeding Condition: Fed Vehicle/Formulation: 1% CMC, 0.02% SDS/suspension Method of Administration: PO	Sample: Plasma Assay: LC-MS/MS	Location in CTD: 4.2.2.2.6
Sex/Number of animals	M/1	M/2
Dose (mg/kg)	30	100
PK Parameters		
T_{max} (h)	4.00	5.00 [a]
C_{max} (µg/mL)	0.584	1.46 [a]
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	3.48	9.03 [a]

[a] Mean values are reported.
Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum (peak) observed drug concentration; CMC = carboxymethyl cellulose; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; M = male; PK = pharmacokinetics; PO = peroral; SDS = sodium dodecyl sulfate; T_{max} = time of maximum observed concentration

2.6.5.3.7 Absorption after a Single Dose

Study title: Pharmacokinetics of LOXO-292 in [redacted] and [redacted] Formulations Following Single PO Dose Administration to Dogs			Study Number: LOXO-292-DMPK-024
Test Article: Selpercatinib Species/Strain: Dog/Beagle Sex/Number of animals: Male/6/group Feeding Condition: Fasted Method of Administration: PO		Sample: Plasma Assay: LC-MS/MS	Location in CTD: 4.2.2.2.7
Form/Formulation	[redacted]/capsule	[redacted]%[redacted]/capsule	[redacted]%[redacted]/capsule
Dose (mg) [a]	20	20	20
Pretreatment [b]	Pentagastrin	Pentagastrin	Pentagastrin
Mean PK Parameters			
T_{max} (h) [c]	1.50	1.50	1.00
C_{max} (µg/mL)	0.373 ± 0.154	0.515 ± 0.133	0.340 ± 0.180
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	2.49 ± 1.00	3.17 ± 0.666	2.81 ± 1.32

[a] Total dose
[b] Pentagastrin (6 µg/kg, IM) was administered 30 minutes prior to selpercatinib administration.
[c] Median is reported for T_{max}.
Values are mean ± SD.
Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum (peak) observed drug concentration; IM = intramuscular; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; PK = pharmacokinetics; PO = peroral; SD = standard deviation; T_{max} = time of maximum observed concentration

2.6.5.4 Absorption after Repeated Doses

See Toxicology Tabulated Summary (Section 2.6.7) for pivotal Toxicokinetic studies (LOXO-292-TOX-001, 011, 009, 002, 012).

2.6.5.4.1 Absorption after Repeated Doses (Non-pivotal study)

Study Title: A 4-Day Dose Range Finding Toxicity and Toxicokinetic Study of AR00494192 in Sprague-Dawley Rats					Study Number: LOXO-RET-TOX-006	
Test Article: Selpercatinib Species/Strain: Rat/Sprague Dawley Vehicle/Formulation: 1% CMC, 0.02% SDS/suspension Method of Administration: Oral gavage			Sample: Plasma Assay: LC-MS/MS		Location in CTD: 4.2.3.2.1	
Sex/Number of Animals	M/4	F/4	M/4	F/4	M/4	F/4
Dose (mg/kg)	10	30	30	100	100	300
Mean Toxicokinetic Parameters						
Day 1						
T_{max} (h) [a]	1	1	1	1	1	5
C_{max} (µg/mL)	3.05 ± 0.155	9.21 ± 4.04	9.36 ± 1.15	17.3 ± 4.95	17.7 ± 1.21	25.2 ± 6.86
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	28.7 ± 13.3	35.3 ± 22.8	136 ± 10.7	198 ± 106	276 ± 25.2	453 ± 187
Day 4						
T_{max} (h) [a]	1	1	8	1	8	8
C_{max} (µg/mL)	2.85 ± 0.272	7.63 ± 2.92	8.27 ± 1.47	16.3 ± 2.80	17.7 ± 4.75	39.5 ± 7.09
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	26.2 ± 12.3	28.5 ± 18.4	122 ± 14.5	179 ± 55.8	272 ± 87.3	791 ± 253

[a] Median is reported for T_{max}.
Unless otherwise noted, mean ± SD values are reported.
Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum (peak) observed drug concentration; CMC = carboxymethyl cellulose; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; M = male; SD = standard deviation; SDS = sodium dodecyl sulfate; T_{max} =time of maximum observed concentration

2.6.5.4.2 Absorption after Repeated Doses (Non-pivotal study)

Study title: A 14-Day Dose Range Finding Toxicity and Toxicokinetic Study of AR00494192 in Sprague-Dawley Rats					Study Number: LOXO-RET-TOX-007	
Test Article: Selpercatinib Species/Strain: Rat/Sprague Dawley Vehicle/Formulation: 1% CMC, 0.02% SDS/suspension Method of Administration: Oral gavage		Sample: Plasma Assay: LC-MS/MS			Location in CTD: 4.2.3.2.2	
Sex/Number of animals	M/3/time point	F/3/time point	M/3/time point	F/3/time point	M/3/time point	F/3/time point
Dose (mg/kg)	10	20	30	60	100	180
Composite Toxicokinetic Parameters						
Day 1						
T_{max} (h)	2	2	2	1	8	2
C_{max} (µg/mL)	3.84	5.27	9.75	14.9	20.0	23.3
SE of C_{max} (µg/mL)	1.92	0.276	0.824	1.52	0.633	1.70
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	15.2	19.8	123	82.5	307	323
SE of AUC_{0-t} (µg*h/mL)	3.06	1.21	5.95	9.65	11.0	24.4
Day 14						
T_{max} (h)	2	0.5	1	1	4	8
C_{max} (µg/mL)	2.72	4.87	10.0	8.03	20.4	16.2
SE of C_{max} (µg/mL)	0.318	0.943	0.696	4.14	2.55	3.63
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	32.4	12.2	122	43.8	361	257
SE of AUC_{0-t} (µg•h/mL)	1.56	2.07	19.0	12.8	71.4	41.5

Values are from composite concentration versus time profiles.
Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum (peak) observed drug concentration; CMC = carboxymethyl cellulose; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; M = male; SDS = sodium dodecyl sulfate; SE = standard error; T_{max} = time of maximum observed concentration

2.6.5.4.3 Absorption after Repeated Doses (Non-pivotal study)

Study title: A 14-Day Daily Repeat Dose Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of a RET inhibitor, AR00494192, in Gottingen Minipigs					Study Number: LOXO-RET-TOX-008	
Test article: Selpercatinib Species/Strain: Minipig/Gottingen Vehicle/Formulation: 1% CMC, 0.02% SDS/suspension Method of Administration: Oral gavage			Sample: Plasma Assay: LC-MS/MS		Location in CTD: 4.2.3.2.5	
Sex/Number of animals	M/3	F/3	M/3	F/3	M/3	F/3
Dose (mg/kg)	5	5	25	25	65	65
Mean Toxicokinetic Parameters						
Day 1						
T_{max} (h)	5.33 ± 2.31	3.00 ± 1.73	3.33 ± 1.15	8.00 ± 0.00	2.33 ± 1.53	14.0 [a]
C_{max} (µg/mL)	0.262 ± 0.0629	1.11 ± 1.10	1.53 ± 0.238	1.24 ± 0.271	2.62 ± 0.449	2.77 [a]
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	4.88 ± 1.35	8.62 ± 2.59	21.0 ± 3.25	22.6 ± 1.71	40.2 ± 10.7	52.8 [a]
Day 14 [b]						
T_{max} (h)	4.00 ± 0.00	3.33 ± 1.15	2.17 ± 1.76	3.00 [c]	NA	NA
C_{max} (µg/mL)	0.481 ± 0.107	0.669 ± 0.0655	1.56 ± 0.386	2.61 [c]	NA	NA
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	7.74 ± 2.33	11.4 ± 0.881	28.6 ± 2.96	47.5 [c]	NA	NA

[a] One animal was excluded from descriptive statistics due to a probable dosing error.
[b] Animals of the high dose groups were euthanized prior to Day 14.
[c] One animal was euthanized prior to Day 14.
Mean ± SD values are reported.
Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum (peak) observed drug concentration; CMC = carboxymethyl cellulose; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; M = Male; SD = standard deviation; SDS = sodium dodecyl sulfate; T_{max} = time of maximum observed concentration

2.6.5.5 Organ Distribution

2.6.5.5.1-1 Organ Distribution

Study title: Quantitative Whole-Body Autoradiography in Male Long Evans Rats After a Single Oral Administration of [^{14}C]LOXO-292		Study Number: LOXO-292-DMPK-029
Species/Strain: Rat/Long Evans	Radiolabeled test article: [^{14}C]selpercatinib	Location in CTD: 4.2.2.3.1
Sex/Number of animals: Male/1/time point	Specific Activity: 53.34 mCi/mmol	
Feeding Condition: Fed	Dose (mg/kg): 10.1 mg/kg and 204 µCi/kg	
Method of Administration: PO	Sampling Time: 2, 8, 24, 72, 168, 336 and 672 hours	
Vehicle/Formulation: 50 mM sodium citrate buffer[a]/solution	Analyte/Assay: ^{14}C/Quantitative whole-body autoradiography	

[^{14}C]Selpercatinib Concentration in Tissues (ng eq/g) over Time (h)

Tissue	2 h	8 h	24 h	72 h	168 h	336 h	672 h
Adrenal gland(s)	8510[b]	3940[b]	223[b]	ND	ND	ND	ND
Arterial wall	4410	2420	ND	ND	ND	ND	ND
Bile	19800	5850	186	ND	ND	ND	ND
Blood	1810	1040	BLQ	ND	ND	ND	ND
Bone	211	142	BLQ	ND	ND	ND	ND
Bone marrow	4450	2420	87.5	ND	ND	ND	ND
Brain (whole)	169	147	BLQ	ND	ND	ND	ND
Brain cerebellum	137	100	BLQ	ND	ND	ND	ND
Brain cerebrum	113	78.5	BLQ	ND	ND	ND	ND
Brain choroid plexus	1910	2200	964	ND	ND	ND	ND
Brain medulla	143	97.1	BLQ	ND	ND	ND	ND
Brain olfactory lobe	118	72.2	BLQ	ND	ND	ND	ND
Bulbo-urethral gland	4880	1590	97.1	ND	ND	ND	ND
Cecum	2880	3630	348	ND	ND	ND	ND
Diaphragm	2610	1680	BLQ	ND	ND	ND	ND
Epididymis	1150[b]	1350[b]	143	ND	ND	ND	ND
Esophagus	3070	1710	ND	ND	ND	ND	ND
Exorbital lacrimal gland	6360	4190	182	ND	ND	ND	ND
Eye lens	244	185	196	129	97.4	91.8	BLQ

(Continued)

2.6.5.5.1-1 Organ Distribution (Continued)

[14C] Selpercatinib Concentration in Tissues (ng eq/g) over Time (h)							
Tissue	**2 h**	**8 h**	**24 h**	**72 h**	**168 h**	**336 h**	**672 h**
Eye uveal tract	36600	111000	118000	84400	85400	66200	63200
Eye vitreous humor	3030	1490	1130	1420	1130	904	764
Eye(s)	8700	26900	31200	22500	18200	16600	12200
Fat (abdominal)	1750	691	BLQ	ND	ND	ND	ND
Fat (brown)	3860	1840	84.6	ND	ND	ND	ND
Harderian gland	18400	11600	626	ND	ND	ND	ND
Intervertebral ligaments	3810	NR	ND	ND	ND	ND	ND
Intra-orbital lacrimal gland	5580	3980	172	ND	ND	ND	ND
Kidney cortex	8700	5910	281	BLQ	ND	ND	ND
Kidney medulla	5690	3970	119	BLQ	ND	ND	ND
Kidney(s)	8250	5680	261	BLQ	ND	ND	ND
Large intestine	4410	3030	209	ND	ND	ND	ND
Liver	14900	9220	447	BLQ	ND	ND	ND
Lung(s)	4470	3220	132	ND	ND	ND	ND
Lymph node(s)	3490	2630[b]	155	ND	ND	ND	ND
Meninges	3950	11200	16200	16900	8040	4580	2800
Muscle	1640	942	BLQ	ND	ND	ND	ND
Myocardium	3940	2090	70.8	ND	ND	ND	ND
Nasal turbinates	1840	1690	265	135	ND	ND	ND
Pancreas	5610	4100	156	ND	ND	ND	ND
Pituitary gland	14000	6860	1460	368	287	ND	ND
Preputial gland	3430[b]	2310[b]	546[b]	76.2[b]	ND	ND	ND
Prostate gland	2870	2450[b]	88.8	ND	ND	ND	ND
Salivary gland(s)	10500[b]	6800[b]	211	ND	ND	ND	ND

(Continued)

2.6.5.5.1-1　Organ Distribution (Concluded)

[^{14}C] Selpercatinib Concentration in Tissues (ng eq/g) over Time (h)							
Tissue	**2 h**	**8 h**	**24 h**	**72 h**	**168 h**	**336 h**	**672 h**
Seminal vesicle(s)	1700[b]	1520[b]	125	ND	ND	ND	ND
Skin (nonpigmented)	1410	962	127	82.4	BLQ	ND	ND
Skin (pigmented)	6750	16500	10000	5980	3300	2810	2680
Small intestine	5580	3060	436	ND	ND	ND	ND
Spinal cord	186	118	BLQ	ND	ND	ND	ND
Spleen	5100[b]	3070	127	ND	ND	ND	ND
Stomach	3420	2210	293	ND	ND	ND	ND
Stomach mucosa	4200	2930	428	ND	ND	ND	ND
Stomach wall	2470	1540	281	ND	ND	ND	ND
Testis(es)	944	1100	197	92.8	73.9	BLQ	ND
Thymus	3390	2070	70.8	ND	ND	ND	ND
Thyroid	6230	2610	118	ND	ND	ND	ND
Urinary bladder	1690	1290	BLQ	ND	ND	ND	ND
Urine	8630	13700	97.0	ND	ND	ND	ND

BLQ: Below the limit of quantitation (<54.5 ng*equivalents [^{14}C] Selpercatinib/g).
Abbreviations: ND = not detectable (sample shape not discernible from background or surrounding tissue); NR = not represented (tissue not present in section); PO = peroral
[a] Suitability of vehicle formulation was evaluated by oral bioavailability comparison (2.6.5.3.3, LOXO-292-DMPK-032).
[b] Tissue appeared to be fat-soaked

2.6.5.5.1-2　Organ Distribution

Study title: Quantitative Whole-Body Autoradiography in Male Long Evans Rats After a Single Oral Administration of [^{14}C]LOXO-292		Study Number: LOXO-292-DMPK-029
Species/Strain: Rat/ Long Evans	Radiolabeled test article: [^{14}C]selpercatinib	Location in CTD: 4.2.2.3.1
Sex/Number of animals: Male/1/time point	Specific Activity: 53.34 mCi/mmol	
Feeding Condition: Fed	Dose (mg/kg): 10.1 mg/kg and 204 µCi/kg	
Method of Administration: PO	Sampling Time: 2, 8, 24, 72, 168, 336 and 672 hours	
Vehicle/Formulation: 50 mM sodium citrate buffer[a]/solution	Analyte/Assay: ^{14}C/Quantitative whole-body autoradiography	

	Tissue : Plasma Concentration Ratios						
Tissue	**2 h**	**8 h**	**24 h**	**72 h**	**168 h**	**336 h**	**672 h**
Adrenal gland(s)	2.51	1.97	3.59	NA	NA	NA	NA
Arterial wall	1.30	1.21	NA	NA	NA	NA	NA
Blood	0.534	0.520	NA	NA	NA	NA	NA
Bone	0.0622	0.0710	NA	NA	NA	NA	NA
Bone marrow	1.31	1.21	1.41	NA	NA	NA	NA
Brain (whole)	0.0499	0.0735	NA	NA	NA	NA	NA
Brain cerebellum	0.0404	0.0500	NA	NA	NA	NA	NA
Brain cerebrum	0.0333	0.0393	NA	NA	NA	NA	NA
Brain choroid plexus	0.563	1.10	15.5	NA	NA	NA	NA
Brain medulla	0.0422	0.0485	NA	NA	NA	NA	NA
Brain olfactory lobe	0.0348	0.0361	NA	NA	NA	NA	NA
Bulbo-urethral gland	1.44	0.795	1.56	NA	NA	NA	NA
Cecum	0.850	1.82	5.60	NA	NA	NA	NA
Diaphragm	0.770	0.840	NA	NA	NA	NA	NA
Epididymis	0.339	0.675	2.30	NA	NA	NA	NA
Esophagus	0.906	0.855	NA	NA	NA	NA	NA
Exorbital lacrimal gland	1.88	2.10	2.93	NA	NA	NA	NA
Eye lens	0.0720	0.0925	3.16	NA	NA	NA	NA
Eye uveal tract	10.8	55.5	1900	NA	NA	NA	NA

(Continued)

2.6.5.5.1-2　Organ Distribution (Continued)

	Tissue: Plasma Concentration Ratios						
Tissue	**2 h**	**8 h**	**24 h**	**72 h**	**168 h**	**336 h**	**672 h**
Eye vitreous humor	0.894	0.745	18.2	NA	NA	NA	NA
Eye(s)	2.57	13.4	502	NA	NA	NA	NA
Fat (abdominal)	0.516	0.345	NA	NA	NA	NA	NA
Fat (brown)	1.14	0.920	1.36	NA	NA	NA	NA
Harderian gland	5.43	5.80	10.1	NA	NA	NA	NA
Intervertebral ligaments	1.12	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Intra-orbital lacrimal gland	1.65	1.99	2.77	NA	NA	NA	NA
Kidney cortex	2.57	2.95	4.52	NA	NA	NA	NA
Kidney medulla	1.68	1.99	1.92	NA	NA	NA	NA
Kidney(s)	2.43	2.84	4.20	NA	NA	NA	NA
Large intestine	1.30	1.51	3.37	NA	NA	NA	NA
Liver	4.40	4.61	7.20	NA	NA	NA	NA
Lung(s)	1.32	1.61	2.13	NA	NA	NA	NA
Lymph node(s)	1.03	1.32	2.50	NA	NA	NA	NA
Meninges	1.17	5.60	261	NA	NA	NA	NA
Muscle	0.484	0.471	NA	NA	NA	NA	NA
Myocardium	1.16	1.04	1.14	NA	NA	NA	NA
Nasal turbinates	0.543	0.845	4.27	NA	NA	NA	NA
Pancreas	1.65	2.05	2.51	NA	NA	NA	NA
Pituitary gland	4.13	3.43	23.5	NA	NA	NA	NA
Preputial gland	1.01	1.15	8.79	NA	NA	NA	NA
Prostate gland	0.847	1.23	1.43	NA	NA	NA	NA
Salivary gland(s)	3.10	3.40	3.40	NA	NA	NA	NA
Seminal vesicle(s)	0.501	0.760	2.01	NA	NA	NA	NA
Skin (nonpigmented)	0.416	0.481	2.05	NA	NA	NA	NA

(Continued)

2.6.5.5.1-2　Organ Distribution (Concluded)

	Tissue: Plasma Concentration Ratios						
Tissue	**2 h**	**8 h**	**24 h**	**72 h**	**168 h**	**336 h**	**672 h**
Skin (pigmented)	1.99	8.25	161	NA	NA	NA	NA
Small intestine	1.65	1.53	7.02	NA	NA	NA	NA
Spinal cord	0.0549	0.0590	NA	NA	NA	NA	NA
Spleen	1.50	1.53	2.05	NA	NA	NA	NA
Stomach	1.01	1.11	4.72	NA	NA	NA	NA
Stomach mucosa	1.24	1.47	6.89	NA	NA	NA	NA
Stomach wall	0.729	0.770	4.52	NA	NA	NA	NA
Testis(es)	0.278	0.550	3.17	NA	NA	NA	NA
Thymus	1.00	1.03	1.14	NA	NA	NA	NA
Thyroid	1.84	1.30	1.90	NA	NA	NA	NA
Urinary bladder	0.499	0.645	NA	NA	NA	NA	NA

[a] Suitability of vehicle formulation was evaluated by oral bioavailability comparison (2.6.5.3.3, LOXO-292-DMPK-032).
Abbreviations: NA = not applicable; PO = peroral

2.6.5.5.2 Organ Distribution, In Vitro Partitioning in Whole Blood

Study title: In Vitro Partitioning of ARRY-192 into Mouse, Rat, Dog and Human Blood and Plasma	Study Number: LOXO-292-DMPK-013
Test Article: Selpercatinib Study System: Mouse, rat, dog, minipig and human whole blood and plasma Test System and Method: Incubation in whole blood and plasma at 37°C followed by centrifugation and analysis by LC-MS/MS Vehicle: 0.3% DMSO Sampling Time: 30 minutes at 37°C	Location in CTD: 4.2.2.3.3

Species	**Mean Blood / Plasma Ratio Following Incubation with 1 µM Selpercatinib**
Mouse	0.65 ± 0.03
Rat	0.62 ± 0.03
Dog	0.99 ± 0.06
Human	0.70 ± 0.02

Values are the mean ± SD of n = 4 determinations
Abbreviations: DMSO = dimethyl sulfoxide; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; SD = standard deviation

2.6.5.6 Plasma Protein Binding

2.6.5.6.1 In Vitro Plasma Protein Binding in Mouse, Rat, Minipig, Dog and Human Plasma

Study title: Assessment of Reversible Protein Binding of ARRY-192 in Mouse, Rat, Minipig, Dog and Human Plasma by Equilibrium Dialysis	Study Number: LOXO-292-DMPK-012
Test Article: Selpercatinib Study System: Mouse, rat, dog, minipig and human plasma Test System and Method: Incubation in plasma at 37°C followed by equilibrium dialysis and analysis by LC-MS/MS Vehicle: 0.1% DMSO Sampling Time: 4.5 hours	Location in CTD: 4.2.2.3.2

Species	**Mean Bound Fraction Following Incubation with 1 µM Selpercatinib**	**Mean Unbound Fraction***
Mouse	98.4	1.6
Rat	97.2	2.8
Dog	89.9	10.1
Minipig	88.3	11.7
Human	97.3	2.7

Values are the mean of n = 3 determinations
*Determined by subtracting % bound from 100
Abbreviations: DMSO = dimethyl sulfoxide; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry

2.6.5.7　Studies in Pregnant Animals (See Toxicology Tabulated Summary, Section 2.6.7)

2.6.5.8　Other Distribution Studies (Not Applicable)

2.6.5.9 Metabolism In Vivo

2.6.5.9.1 Metabolism In Vivo

Study title: Metabolites of ARRY-192 in Plasma from Mouse, Rat, Dog and Minipig			Study Number: LOXO-292-DMPK-022	
Test Article: Selpercatinib Analyte/Assay: Selpercatinib metabolites/LC-MS-UV Sex/Number of animals: Male/3/group Method of Administration: PO			Location in CTD: 4.2.2.4.4	
Species	CD-1 Mouse	Sprague Dawley Rat	Beagle Dog	Gottingen Minipig
Vehicle/Formulation	1% CMC, 0.5% Tween-80/suspension	1% CMC, 0.5% Tween-80/suspension	20% HPβCD/solution	1% CMC, 0.02% SDS/suspension
Dose (mg/kg)	300	300	100	60
Sampling Time (h)	1	12	1	1
	% Total Drug in Plasma [a]			
Metabolite	Mouse	Rat	Dog	Minipig
M2	2	< 1	2	3
M3	< 1	1	9	2
M4 [b]	*	*	*	*
M5	2	5	1	3
Selpercatinib	96	92	88	92

[a] Calculated by dividing peak area associated with metabolite by the total peak area representing selpercatinib and all identified metabolites.

[b] Metabolite loses an aromatic ring that likely changes the molar extinction coefficient.

*Indicates that the metabolite was observed by UV but not quantitated due to the loss of a portion of the chromophore.

Abbreviations: CMC = carboxymethyl cellulose; HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; LC-MS = liquid chromatography-mass spectrometry; PO = peroral; SDS = sodium dodecyl sulfate; UV = ultraviolet

2.6.5.9.2 Metabolism In Vivo

Study title: Exposure Margin Determination for LOXO-292 and Identified Metabolites in Matrix-Normalized Rat, Minipig, and Human Plasma Samples and Cross-Subject Exposure Comparison in Plasma from Individual Human Subjects				Study Number: LOXO-292-DMPK-030
Test Article: Selpercatinib				Location in CTD:4.2.2.4.5
Assay: LC-MS				
Species	Sprague Dawley Rat	Sprague Dawley Rat	Gottingen Minipig	Human
Sex/No. of animals	M/3/time point	F/3/time point	M/6, F/6	M/17/time point, F/17/time point
Vehicle/Formulation	1% CMC, 0.02% SDS/suspension	1% CMC, 0.02% SDS/suspension	1% CMC, 0.02% SDS/suspension	Oral capsule
Method of Administration	PO	PO	PO	PO
Dose (mg/kg/day)	20	50	12	160 mg BID
Sampling Time (h)	Day 28 at 0.5, 1, 2, 4, 8 and 24 hours	Day 28 at 0.5, 1, 2, 4, 8 and 24 hours	Day 28 at 1, 2, 4, 8 and 24 hours	Day 8 or Day 15 at 0, 1, 2, 4, 6 and 8 hours
	Relative Exposures of Selpercatinib and Metabolites[a]			
Component	**Rat (Male)/Human Ratio**	**Rat (Female)/Human Ratio**	**Minipig/Human Ratio**	
Selpercatinib	0.982	0.830	0.488	
M2	0.0183	0.0242	0.0207	
M3	0.780	0.796	0.122	
M4	0.165	0.106	0.531	
M5	0.104	0.0268	0.0753	
M6	NA	NA	NA	
M7	NA	NA	NA	

[a] Ratio of AUC-pooled matrix-normalized animal and human plasma samples
Abbreviations: BID = twice daily; CMC = carboxymethyl cellulose; F = female; M = male; NA = not applicable; PO = peroral; SDS = sodium dodecyl sulfate

2.6.5.10 Metabolism In Vitro

2.6.5.10.1 Metabolism in Vitro

Study title: In Vitro Metabolism of ARRY-192 in Hepatocytes and Liver Microsomes of Multiple Species						Study Number: LOXO-292-DMPK-021				
Test article: Selpercatinib						Location in CTD: 4.2.2.4.3				
Study System: Mouse, rat, dog, minipig and human liver microsomes and hepatocytes										
Test System and Method	Microsomes (1 mg protein/mL) were incubated with 5 µM selpercatinib at 37°C for 60 minutes. Hepatocytes (1 x 10^6/mL) were incubated with 5 µM selpercatinib at 37°C for 120 minutes. Metabolite profiling was conducted using LC-MS-UV.									
	Metabolite Detected									
	Hepatocytes					**Microsomes**				
Metabolite	Mouse	Rat	Dog	Minipig	Human	Mouse	Rat	Dog	Minipig	Human
M1	ND	ND	ND	ND	ND	*	ND	*	ND	*
M2	**	**	*	**	*	*	*	*	**	**
M3	*	**	**	*	*	*	*	*	*	*
M4 [a]	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
M5	*	ND	*	*	*	*	ND	*	*	*

[a] Metabolite may be underestimated due to the loss of methoxymethylpyridine.
Abbreviations: ND = Not detected; LC-MS = liquid chromatography-mass spectrometry; UV = ultraviolet
Presence of metabolite is indicated by * or **. Relatively greater peak area is designated by **.

2.6.5.10.2 Metabolism in Vitro

Study title: In Vitro Stability of ARRY-192 in Human Whole Blood		Study Number: LOXO-292-DMPK-015
Test article: Selpercatinib		Location in CTD: 4.2.2.4.1
Study System: Human whole blood		
Test System and Method	Human whole blood was incubated with 5 µM selpercatinib at 37ºC. Samples were obtained up to 240 minutes of incubation time, blood cells were lysed, samples were centrifuged, and the supernatant was analyzed for selpercatinib by LC-MS/MS.	
Compound	Incubation Time (min)	% Remaining
Selpercatinib	0	100 ± 3
	60	99 ± 3
	120	98 ± 2
	240	97 ± 1

Values represent the mean ± SD of triplicate determinations
Abbreviations: LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; SD = standard deviation

2.6.5.10.3 Metabolism in Vitro

Study title: In Vitro Metabolic Stability of ARRY-192 in Liver Microsomes and Hepatocytes across Species			Study Number: LOXO-292-DMPK-016	
Test Article: Selpercatinib			Location in CTD: 4.2.2.4.2	
Study System: Mouse, rat, dog, minipig and human liver microsomes and hepatocytes				
Test System and Method	Microsomes (1 mg protein/mL) were incubated with 1 µM selpercatinib at 37ºC. Samples were collected at 0 and 20 minutes. Hepatocytes (0.5 x 10^6/mL) were incubated with 1 µM selpercatinib at 37ºC. Samples were collected at 0, 60 and 120 minutes. Selpercatinib concentrations were determined by LC-MS/MS.			
Species	**Microsomes**		**Hepatocytes**	
	Predicted Hepatic Clearance (mL/min/kg)	**Predicted Hepatic Extraction Ratio (%)**	**Predicted Hepatic Clearance (mL/min/kg)**	**Predicted Hepatic Extraction Ratio (%)**
Mouse	38 ± 3	43 ± 4	14 ± 9	15 ± 10
Rat	8 ± 2	11 ± 2	5 ± 5	7 ± 7
Dog	9 ± 3	27 ± 8	6 ± 3	16 ± 7
Minipig	5 ± 2	9 ± 3	2 ± 1	4 ± 2
Human	13 ± 1	64 ± 5	5 ± 2	25 ± 9

Values represent the mean ± SD of triplicate determinations; each determination was conducted in duplicate.
Abbreviations: LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; SD = standard deviation

2.6.5.11　Major Metabolic Pathways of Selpercatinib (See Pharmacokinetic Written Summary, Section 2.6.4)

2.6.5.12　Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes (Not Applicable)

2.6.5.13　Excretion (See Section 2.6.5.3.5)

2.6.5.14　Excretion into Bile (Not Applicable)

2.6.5.15 Drug–Drug Interactions

2.6.5.15.1 Drug–Drug Interactions

Study title: Pharmacokinetics of LOXO-292 in Three Formulations Following Single PO Dose Administration to Dogs						
Test Article: Selpercatinib					Study Number: LOXO-292-DMPK-006	
Species/Strain: Dog/Beagle		Sample: Plasma			Location in CTD: 4.2.2.6.1	
Sex/Number of animals: Male/3/group		Assay: LC-MS/MS				
Feeding Condition: Fasted						
Method of Administration: PO						
Vehicle/Formulation	Free Base PIC		SDD PIC		Milled Free Base PIC	
Pretreatment [a]	Pentagastrin	Famotidine	Pentagastrin	Famotidine	Pentagastrin	Famotidine
Dose (mg)	100	100	100	100	100	100
Mean PK Parameters						
T_{max} (h) [b]	1.00	2.00	1.00	2.00	2.00	24.0
C_{max} (µg/mL)	1.94 ± 1.61	0.178 ± 0.120	1.53 ± 0.466	1.38 ± 0.354	1.45 ± 1.19	0.209 ± 0.140
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	15.9 ± 12.7	1.43 ± 1.02	13.2 ± 8.67	11.6 ± 2.50	14.9 ± 15.4	4.00 ± 3.23

[a] Pentagastrin (6 µg/kg, IM) was administered 30 minutes prior to selpercatinib administration; famotidine (40 mg PO) was administered immediately prior to selpercatinib administration.
[b] Median is reported for T_{max}.
Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum (peak) observed drug concentration; IM = intramuscularly; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; PIC = powder in capsule; PK = pharmacokinetics; PO = peroral; SD = standard deviation; SDD = spray dried dispersion; T_{max} = time of maximum observed concentration
Unless otherwise noted, mean ± SD values are reported.

2.6.5.16　Other Pharmacokinetic Studies (Not Applicable)