

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	6
1.1 適用範囲	6
1.2 動物を用いた試験	6
1.3 要約	6
2 分析法	8
2.1 放射能分析	9
2.2 アシミニブの定量	9
2.3 代謝物プロファイリングと構造解析	10
3 吸収	10
3.1 吸収及びバイオアベイラビリティ	15
3.2 薬物動態	17
3.3 トキシコキネティクス	17
4 分布	18
4.1 血球移行性及び血漿蛋白結合	18
4.2 ラットにおける組織分布	18
4.3 脳内移行性	19
4.4 胎盤通過性及び乳汁移行性	19
5 代謝（動物種間の比較）	19
5.1 <i>In vitro</i> 代謝	20
5.2 <i>In vivo</i> 代謝	21
6 排泄	23
6.1 尿及び糞中排泄	23
6.2 胆汁中排泄	25
6.3 乳汁中への移行	27
7 薬物動態学的薬物相互作用	27
8 その他の薬物動態試験	27
9 考察及び結論	27
10 参考文献	28
11 Tables and Figures	29

表 一 覧

Table 3-1	動物及びヒトに ^{14}C 標識アシミニブを単回静脈内及び経口投与後の血漿中総放射能の薬物動態パラメータ平均値 ⁱ⁾	11
Table 3-2	動物にアシミニブを単回静脈内投与後の血漿中アシミニブの薬物動態パラメータ平均値.....	12
Table 3-3	動物及びヒトにアシミニブを単回経口投与後の血漿中アシミニブの薬物動態パラメータ平均値.....	13
Table 3-4	イヌに絶食下又は摂食下で異なる製剤を投与したときのアシミニブの血漿中曝露量 ^{a)}	16
Table 6-1	単回静脈内及び経口投与後のアシミニブ及びアシミニブ関連放射能の排泄.....	25
Table 6-2	胆管カニューレ挿入雄性ラットに ^{14}C 標識アシミニブを静脈内及び経口投与したときの、尿、糞、及び胆汁への排泄量.....	26
Table 11-1	アシミニブを用いた PK 及び ADME 試験の概要	29
Table 11-2	アシミニブを用いた TK 試験の概要	31
Table 11-3	動物及びヒトで認められたアシミニブ及びその代謝物の化学構造.....	32
Table 11-4	動物及びヒトにおけるアシミニブ代謝物.....	36

図 一 覧

Figure 2-1	アシミニブの放射性標識体及び安定同位体（遊離塩基）	9
Figure 5-1	<i>In vitro</i> 及び <i>in vivo</i> でのアシミニブ（ABL001）の推定代謝経路	20
Figure 6-1	ラット、サル、及びヒトにおける <i>in vivo</i> でのアシミニブ（ABL001）の消失経路.....	26

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
AUCinf	area under the drug plasma (blood) concentration-time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿（血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUClast	area under the drug plasma (blood) concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration	0 時間から最終濃度測定可能時点までの血漿（血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
BID	bis in die	1 日 2 回
Cb/Cp	blood-to-plasma concentration ratio	血液／血漿中濃度比
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLb	blood clearance	血液クリアランス
CL _H	hepatic clearance	肝クリアランス
CLp	plasma clearance	血漿クリアランス
Cmax	maximum drug plasma (blood) concentration	最高血漿（血液）中薬物濃度
EC3S	extended clearance concept classification system	拡張クリアランスコンセプト分類システム
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
Fa	fraction absorbed	吸収率
f _{BC}	fraction in red blood cells	赤血球に分布した比率
Fg	fraction escaping intestinal first-pass metabolism	消化管の初回通過代謝を受けなかった比率
Fh	fraction escaping hepatic first-pass metabolism	肝臓の初回通過代謝を受けなかった比率
FMI	final market image	市販予定製剤
fu	fraction unbound	非結合形分率
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
IC50	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
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
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney	イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来
MS	mass spectroscopy	質量分析
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
Papp	apparent permeability	見かけの透過係数
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態（学）

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
p.o.	oral(ly)	経口
QD	quaque die (once a day)	1 日 1 回
Q _H	hepatic blood flow	肝血流量
QWBA	quantitative whole body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
SDD	spray-dried dispersion or solid dispersion	-
T _{1/2}	elimination half life	消失半減期
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
T _{last}	time of last quantifiable concentration	最終定量可能時点
T _{max}	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	紫外吸光度
V _{ss}	distribution volume at steady state	定常状態における分布容積
V _z /F	apparent distribution volume	見かけの分布容積

1 まとめ

1.1 適用範囲

本薬物動態試験の概要文では、実験動物種を用いたアシミニブの吸収・分布・代謝・排泄（ADME）に関する試験（Table 11-1）並びに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、化合物名をアシミニブ、asciminib 又は ABL001 と記載する。また、参照された報告書では旧化合物コード（CME911, NVP-CME911）で記載される場合がある。

本概要文では、*in vivo* 及び *in vitro* 試験、試験で用いた放射性標識体、並びにアシミニブ及びその代謝物の生体試料分析法について記述する。

また、動物で得られた結果は、ヒトのデータと比較し、毒性試験に用いる動物種の選択、並びに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、イヌ、及びサルを用いて薬物動態試験を実施した。毒性試験はマウス、ラット、ウサギ、イヌ、及びサルを用いて実施した。

ADME 試験に使用したラット及びサルの系統は、毒性試験に使用した系統と同一である。ラット [Hanover Wistar (アルビノ) 及び Long Evans (有色)] 及びカニクイザルにアシミニブを投与後、各動物種から経時的に血液、尿、及び糞試料を採取した。また、ラットより胆汁試料を採取した。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、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。これら投与製剤の大部分は、毒性試験で使用したのと同じ剤形で調製された。「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（5.3.3.1-1-A2102 試験）の結果を、比較のために本概要文に含めた。

ADME 試験は ^{14}C で標識したアシミニブを用いて実施した。TK 試験については、非標識のアシミニブを用いて実施した。

特に記載がない限り、アシミニブは遊離塩基 ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_3$; 分子量 : 449.8 g/mol) として投与した。一部の試験では、アシミニブ塩酸塩 ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_3 \text{HCl}$; 分子量 : 486.3 g/mol) が使用され、遊離塩基から塩酸塩への質量の変換係数は 1.0812 である。エシル酸塩を用いた場合 ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_3 \text{C}_2\text{H}_6\text{SO}_3$; 分子量 : 560.0 g/mol) , 遊離塩基からエシル酸塩への質量の変換係数は 1.24 である。

1.3 要約

アシミニブをマウス、ラット、イヌ、サル、及びヒトに経口投与したとき、 T_{max} は 0.8~5.3 時間であった。 ^{14}C 標識アシミニブ投与後の放射能に基づく、ラット及びサルにおけるアシミ

ニブの吸収率 (Fa) はそれぞれ 50.2% 及び 51.5% であった。絶対的バイオアベイラビリティ (F) は、マウスで 21%, ラットで 9%~49%, イヌで 66%, サルで 37%~76% であった。ヒトでは、市販予定製剤 (FMI) 錠剤について、生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを用いた検討から F は約 73% と予測される。ラットを用いた ADME 試験では、Fa は F と同程度であったことから、初回通過効果は小さいことが示唆された。サル ADME 試験では、Fa は F より 1.40 倍高く、初回通過効果を含むことが示唆された。静脈内投与後の血漿クリアランスは、マウス、ラット、イヌ、及びサルで 1.59~16.3 mL/min/kg であり、血漿中消失半減期はマウス、ラット、イヌ、及びサルでは 1.1~3.7 時間であった。分布容積はすべての動物種で 0.5~2.2 L/kg であった。

TK 試験では、マウス、ラット、ウサギ、及びイヌにおける血漿中アシミニブ曝露量は概ね用量に比例して増加した。アシミニブを反復投与後に明確な累積は認められなかった。いずれの動物種においても曝露量に性差は認められなかった。サルでは、30 mg/kg 以下の用量で経口投与したとき、アシミニブの曝露量は用量比を上回って増加した。

血漿蛋白結合率はマウス、ラット、イヌ、サル、及びヒトで高かった。血漿中の非結合形分率 (fu) に種差が認められ、その範囲は 0.020 (イヌ) ~0.055 (ラット) であり、ヒトでは 0.027 であった。血液/血漿中濃度比は 0.80 (ヒト) ~1.02 (マウス) の範囲であり、いずれの動物種においても赤血球よりも血漿中に分布することが示された。

有色ラットに 30 mg/kg の ¹⁴C 標識アシミニブ塩酸塩懸濁液を経口投与したとき、アシミニブ関連物質は脳を除くすべての血管外コンパートメントに分布し、ほとんどの組織から速やかに消失し、検討したほとんどの組織で投与後 48 時間以内に放射能は定量下限未満となった。アルビノラットで放射能濃度が最も高かったのは肝臓であった。有色ラットでは、経口投与後の最大曝露量は消化管、腎臓、肝臓、副腎皮質、及び脾臓で認められ、メラニンの多い皮膚及びブドウ膜で中程度の放射能曝露が認められた。骨髄中の放射能濃度は血中と同程度であった。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、胎児の血漿中濃度が用量に比例して増加し、アシミニブは胎盤を通過した。なお、乳汁移行性は検討されていない。

ラット、サル、及びヒトにおけるアシミニブの *in vivo* 代謝を検討した。ラットにおける主な代謝経路はピロリジン環 (ピロリジノール) の開環を含む酸化であった。サル及びヒトでは、主な代謝経路は酸化及び直接グルクロン酸抱合であった。いずれの動物種においても、血漿中の主な成分は未変化体であり、86%~92.7% であった。血漿中の総放射能 AUC の 10% を超えるヒト代謝物はなかった。ヒト血漿中の最も主要な代謝物はグルクロン酸抱合体 M 30.5 であり、総アシミニブ関連物質の 4.93% を占めた。サル血漿中の M30.5 の曝露量はヒトよりも高かった。ヒトにおける第 1 相反応の最も顕著に認められた血漿中代謝物である M29.5 及び M44 は、血漿中曝露量が小さいことから、総薬理活性に対する寄与はわずかであると考えられた。

ラット、サル、及びヒトにおける主な排泄経路は糞中であり、腎排泄はわずかであった。放射能標識したアシミニブを経口投与したとき、投与放射能の 79.5%~94.9% (ヒト: 79.6%) が糞中

に、1.9%～10.7%（ヒト：10.7%）が尿中に認められた。ラットでは速やかに排泄されたが、サル及びヒトでの排泄は緩徐であり、血漿中の消失半減期と一致した。

いずれの動物種においても、アシミニブは主に肝代謝を介して消失し、他の臓器の消失に対する寄与はわずかであった。糞中では、アシミニブは経口投与量の 37.1%～70.8%を占めた。ラットに静脈内投与したとき胆汁中に投与量の 13.1%が未変化体として回収され、代謝物の胆汁排泄がラットでの排泄経路として寄与していることが示された。ラット、サル、及びヒトに経口投与後、尿中未変化体は総投与量の 0.16%～2.5%であった。胆管カニューレを施したラットでは、アシミニブの小腸分泌（投与量の 22.7%）が認められた。マスバランス試験における放射能の回収率は、ラット、サル、及びヒトで 85.7%～97.0%であった。

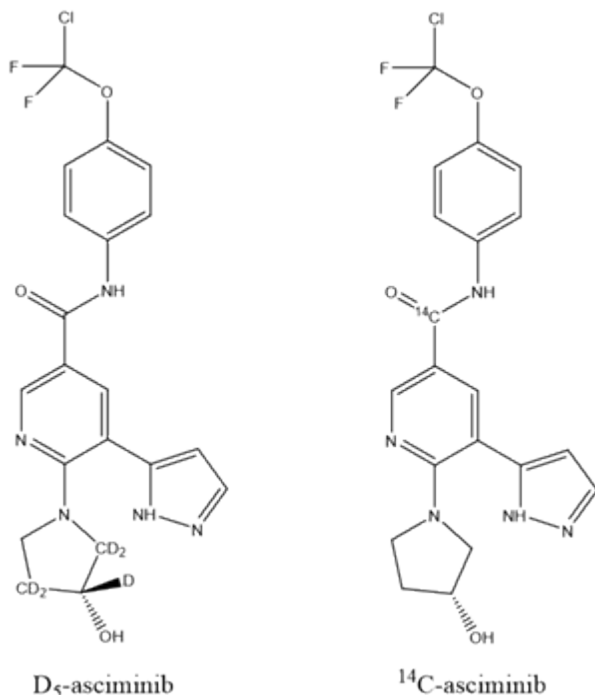
2 分析法

^{14}C 標識アシミニブ（遊離塩基）及び M+5 の安定同位体（遊離塩基， $\text{C}_{20}\text{H}_{13}[\text{H}^{14}]_5\text{N}_5\text{O}_3\text{F}_2\text{Cl}$ ）は、ノバルティスファーマ社のアイソトープ施設（米国，East Hanover）で合成された[Table 2.6.5.2G-DMPK R1200556-02]，[Table 2.6.5.2H-DMPK R2000174]。

^{14}C 標識アシミニブは、*in vivo* ラット ADME 試験[Table 2.6.5.3E-DMPK R1300136-02]，サル ADME 試験[Table 2.6.5.3H-DMPK R1500815]，及びヒト ADME 試験（5.3.3.1-1-A2102 試験）に用いた。バッチ RSU 6164 の ^{14}C 標識アシミニブはアミド基で均一に標識した（Figure 2-1，Table 2.6.5.2G-DMPK R1200556-02）。 ^{14}C 標識アシミニブの同一性は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）の保持時間，フォトダイオードアレイ，核磁気共鳴（NMR），及び質量分析（MS）により確認され、ラジオ HPLC による放射化学的純度は 99%，UV 検出 HPLC による化学的純度は 102.2%であった（Table 2.6.5.2G-DMPK R1200556-02）。

M+5 の安定同位体（遊離塩基）を、アシミニブの生体試料定量分析のための内部標準物質として使用した。3-ヒドロキシピロリジン部位に特異的に重水素を導入した（Figure 2-1，Table 2.6.5.2H-DMPK R2000174）。標識位置は HPLC，NMR，及び MS によって確認した。同一性は HPLC の保持時間，フォトダイオードアレイ，NMR，及び MS によって評価し、液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）によって評価した同位体純度は 99%超であった。

Figure 2-1 **アシミニブの放射性標識体及び安定同位体（遊離塩基）**



2.1 放射能分析

血液、血漿、胆汁、尿、糞、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（LSC）により測定した。臓器及び組織中の放射能濃度を定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）により分析した。

2.2 アシミニブの定量

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、及びヒトの血漿試料を用い、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）によりアシミニブを定量した。また、生体試料定量分析のための内部標準物質としてアシミニブの安定同位体を用いた。

ラット血漿中のアシミニブの定量法を GLP に従って確立した[Table 2.6.5.2A-DMPK R1300134a-01]。定量下限（LLOQ）は 50 µL 血漿を用いて 10.0 ng/mL であった。アシミニブの-60°C 以下での長期安定性は、少なくとも 289 日まで確認されている。また、ラット血漿を用いたアシミニブを定量する 2 つ目の方法を、LC-MS/MS によりバリデーションし確立した[Table 2.6.5.2F-DMPK R1800401]。LLOQ は 25 µL 血漿を用いて 10.0 ng/mL であった。

イヌ、マウス、及びサル血漿中のアシミニブの定量法を確立した [Table 2.6.5.2B-DMPK R1300134b-01], [Table 2.6.5.2C-DMPK R1300134c-01], [Table 2.6.5.2D-DMPK R1400910]。LLOQ は 25 µL 血漿を用いて 10.0 ng/mL であった。アシミニブの-60°C 以下での長期安定性は、イヌ、マウス、及びサルで、それぞれ少なくとも 62 日、629 日、及び 470 日まで確認されている。

ウサギ血漿中のアシミニブの定量法を GLP に従って確立した[Table 2.6.5.2E-DMPK R1701368]。LLOQ は 10 µL 血漿を用いて 10.0 ng/mL であった。アシミニブの-80°C での長期安定性は、少なくとも 46 日まで確認されている。

2.3 代謝物プロファイリングと構造解析

ラット、サル、及びヒトの ADME 試験 ([Table 2.6.5.9A-DMPK R1300136-02], [Table 2.6.5.9B-DMPK R1500815], 5.3.3.1-1-A2102 試験) で得られた血漿、尿、糞、及び胆汁中 (ラットのみ) の代謝物濃度及び代謝物パターンを、オフ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、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

マウス、ラット、イヌ、サル、及びヒトに単回経口又は静脈内投与したときの吸収、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)。

ラット、サル、及びヒトに ¹⁴C 標識アシミニブを静脈内及び経口投与したときの、血漿中総放射能の薬物動態パラメータを Table 3-1 に示す。血液/血漿濃度比が 1.0 に近いことから示唆されるように、血中曝露量は血漿中と同程度である。マウス、ラット、イヌ、及びサルにアシミニブを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを Table 3-2 に示す。マウス、ラット、イヌ、サル、及びヒトにアシミニブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータを Table 3-3 に示す。

Table 3-1 動物及びヒトに ¹⁴C 標識アシミニブを単回静脈内及び経口投与後の血漿中総放射能の薬物動態パラメータ平均値 ^{j)}

動物種 (報告書)	性別 (n)	投与 経路	用量 (mg 遊離塩基 /kg)	Tmax ^{e)} (h)	Cmax ^{e)} (ngEq/mL)	Cmax/投与量 (ngEq/mL) / (mg/kg)	AUClast ^{e)} (ngEq·h/mL)	AUCinf ^{e)} (ngEq·h/mL)	Tlast (h)	AUCinf/投与量 (ngEq·h/mL) / (mg/kg)	T1/2 ^{e)} (h)	吸収率 (Fa)
ラット (DMPK R1300136-02)	m, (3)	静脈 内	5 ^{a), i)}	0.083	7010	1402	10400	10700	24	2140	6.05	-
サル (DMPK R1500815)	m, (3)	経口	30 ^{b), i)}	5.33	3270	109	31200	32000	24	1067	4.24	50.2% ^{k)}
	m, (2)	静脈 内	10 ^{a), i)}	0.083	35800	3580	98500	99700	168	9970	-	-
	m, (3)	経口	30 ^{b), i)}	4.00	13600	453	152000	154000	96	5133	-	51.5% ^{k)}
ヒト (A2102 試験)	m, (4)	経口	1.03 ^{a), c)}	2.50 ^{d)}	1720 ^{f)}	1670	17600 ^{f)}	18500 ^{f)}	48	17961	11.6 ^{f)}	33% ^{g)} -57% ^{h)}

m = male

a) アシミニブは塩酸塩 (MW : 449.8+36.5, 非標識体) として投与した。

b) アシミニブは 0.5%メチルセルロース及び 0.5% Tween 80 との懸濁で遊離塩基 (MW : 449.8, 非標識体) 又は塩酸塩として投与した。

c) 平均体重 78.0 kg

d) 中央値を示す。

e) 特に明記しない限り、算術平均値を示す。

f) 幾何平均値を示す。

g) 尿中放射能の平均回収率 (10.7%) 及び糞中に排泄された放射能標識代謝物の平均回収率 (21.8%) の合計から推定した。

h) 脚注 g) で報告された合計から推定し、[Tran et al. \(2020\)](#) に基づき、グルクロン酸抱合体が糞中に排泄され、その後、アシミニブに完全に脱抱合される可能性 (24%) を補正した (3.1 項)。

i) 摂餌下で投与した。

j) 製剤の一覧を [Table 11-1](#) に示す。

k) 静脈内及び経口投与後の血漿中の総放射能 AUC より、次式を用いて算出した。Fa% = [AUC(PO) / AUC(IV)] × [Dose(IV) / Dose (PO)] × 100

Source: Table 2.6.5.3E-DMPK R1300136-02, Table 2.6.5.3H-DMPK R1500815, 5.3.3.1-1-A2102 試験

Table 3-2 動物にアシミニブを単回静脈内投与後の血漿中アシミニブの薬物動態パラメータ平均値

動物種 (報告書)	性別 (n)	用量 ^{a)} (mg 遊 離塩基/kg)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	T _{last} (h)	AUC _{inf} /投与量 (ng·h/mL)/(mg/kg)	T _{1/2} (h)	CL _p (mL/(min·kg))	CL _b ^{c)} (mL/(min·kg))	V _{ss} (L/kg)
マウス (RD-2013- 50097)	m, (2)	1	1404 ^{b)}	1422 ^{b)}	7	1422	1.1	11.7	11.5	0.5
ラット (RD-2013- 50096)	m, (2)	2	1888 ^{b)}	2063 ^{b)}	7	1032	2.7	16.3	17.3	2.2
ラット (DMPK R1300136-02)	m, (3)	5	5910	6130	12	1226	2.85	13.6	14.5	2.22
イヌ (RD-2013- 50081)	m, (2)	1	2812 ^{b)}	2827 ^{b)}	24	2827	3.7	6	6.45	1
サル (DMPK R1200909)	m, (2)	3	7750	7900	24	2633	2.36	6.46	7.34	0.973
サル (DMPK R1500815)	m, (2)	10	108000	108000	24	10800	2.5	1.59	1.81	0.548

a) 特に記載のない限り、アシミニブは塩酸塩、又は製剤中の遊離塩基及び塩酸に基づいて *in situ* で生成された塩酸塩として投与した。製剤の種類は [Table 11-1](#) に示す。

b) 比較のため、モルの単位で示された値はアシミニブ遊離塩基の分子量 (449.8 g/mol) を乗じて ng/mL の単位に変換した。

c) 血液クリアランスは、血漿クリアランスを血液/血漿中濃度比 C_b/C_p で除して算出した (4.1 項)。

Source: Table 2.6.5.3D-RD-2013-50097, Table 2.6.5.3C-RD-2013-50096, Table 2.6.5.3E-DMPK R1300136-02, Table 2.6.5.3B-RD-2013-50081, Table 2.6.5.3A-DMPK R1200909, Table 2.6.5.3H-DMPK R1500815

Table 3-3 動物及びヒトにアシミニブを単回経口投与後の血漿中アシミニブの薬物動態パラメータ平均値

動物種 (報告書)	性別 (n)	用量 ^{a)} (mg 遊離 塩基/kg)	Tmax ^{h)} (h)	Cmax ^{h)} (ng/mL)	Cmax/投与 量 (ng/mL) / (mg/kg)	AUClast ^{h)} (ng·h/mL)	AUCinf ^{h)} (ng·h/mL)	Tlast (h)	AUCinf/投与 量 (ng·h/mL) / (mg/kg)	T1/2 ^{h)} (h)	CL/F (L/h)	Vz/ F (L)	F
マウス ^{k)} (RD-2013-50097)	m, (2)	3 ^{l)}	2	295	98.3	849	904	7	301	-	-	-	21%
ラット ^{k)} (RD-2013-50096)	m, (2)	3	4	60.3	20.1	268	336	7	112	-	-	-	9%
ラット (DMPK R1300136-02)	m, (3)	30 ^{b), l)}	5.33	1820	60.7	17900	18200	24	607	3.57	-	-	49.3 %
イヌ ^{k)} (RD-2013-50081)	m, (3)	3 ^{e)}	0.8	1258	419	5552	5572	24	1857	-	-	-	66%
イヌ ^{l)} (DMPK R1300349)	m, (3)	150 ^{c), m)}	2.0	5600	37.3	41300	41400	30	276	3.29	-	-	-
	m, (3)	150 ^{c), l), m)}	3.3	3880	25.9	32000	32100	30	214	3.68	-	-	-
	m, (3)	150 ^{d), m)}	2.0	2900	19.3	10300	11200	24	74.7	3.25	-	-	-
	m, (3)	150 ^{d), l), m)}	3.3	3080	20.5	26000	26100	30	174	3.4	-	-	-
イヌ ^{l)} (DMPK R1300822)	m, (3)	150 ^{m), n)}	3.3	6540	43.6	51600	51800	48	345	5.0	-	-	-
	m, (3)	150 ^{e), m)}	1.0	9190	61.3	60500	60600	30	404	3.43	-	-	-
サル (DMPK R1200909)	m, (3)	60 ^{c), l)}	4.0	7880	131	120000	120000	48	2000	5.11	-	-	76.1 %
サル (DMPK R1500815)	m, (3)	30 ^{b), l)}	4.0	11200	373	83700	84800	48	2827	6.0	-	-	36.7 %
ヒト (A2102 試験)	m, (4)	1.03 ^{g)}	2.00 ^{j)}	1790 ⁱ⁾	1738 ^{g)}	18400 ⁱ⁾	18400 ⁱ⁾	120	17864 ^{g)}	14.2 ⁱ⁾	4.34 ⁱ⁾	89.0 ⁱ⁾	-

a) 特に明記しない限り、アシミニブは遊離塩基、塩酸塩、又は製剤中の遊離塩基及び塩酸に基づいて *in situ* で生成された塩酸塩として投与した（分子量：449.8+36.5）。製剤の種類は [Table 11-1](#) に示す。特に明記しない限り、動物又はヒトに絶食下で投与した。

b) メチルセルローズ/Tween 80 水性懸濁液として投与

c) Spray-dried dispersion 又は solid dispersion として投与

- d) 遊離塩基カプセル製剤として投与
- e) エシル酸塩のカプセル製剤として投与
- f) イヌをペンタガストリンで前処理した。
- g) 平均体重 78.0 kg
- h) 特に明記しない限り，算術平均値を示す。
- i) 幾何平均値を示す。
- j) 中央値を示す。
- k) 比較のため，モルの単位で示された値はアシミニブ遊離塩基の分子量（449.8 g/mol）を乗じて ng/mL の単位に変換した。
- l) 摂餌下で投与した。
- m) 150 mg 遊離塩基/dog で投与した。
- n) 塩酸塩のカプセル製剤として投与した。

Source: Table 2.6.5.3D-RD-2013-50097, Table 2.6.5.3C-RD-2013-50096, Table 2.6.5.3E-DMPK R1300136-02, Table 2.6.5.3B-RD-2013-50081, Table 2.6.5.3F-DMPK R1300349, Table 2.6.5.3G-DMPK R1300822, Table 2.6.5.3A-DMPK R1200909, Table 2.6.5.3H-DMPK R1500815, 5.3.3.1-1-A2102 試験

3.1 吸収及びバイオアベイラビリティ

放射能標識したアシミニブ遊離塩基（ラット）又は塩酸塩（サル及びヒト）を経口投与したとき、血漿中総放射能の T_{max} はラットで 5.33 時間、サルで 4 時間、ヒトで 2.5 時間であった（Table 3-1）。マウス、ラット、イヌ、サル、及びヒトにおけるアシミニブの T_{max} は 0.8～5.3 時間であった（Table 3-3）。

全体として、アシミニブの吸収は使用された製剤の影響を受けやすい。ラット及びサルにそれぞれ遊離塩基及び塩酸塩の経口懸濁液を用いて摂食下で投与したときの放射性標識体の総血漿中 AUC から、ラット及びサルの吸収率（Fa）はそれぞれ 50.2%及び 51.5%と推定された[Table 2.6.5.3E-DMPK R1300136-02], [Table 2.6.5.3H-DMPK R1500815]。

また、イヌ及びサルを用いた PK 試験[Table 2.6.5.3B-RD-2013-50081] [Table 2.6.5.3A-DMPK R1200909]では、アシミニブの遊離塩基を spray-dried dispersion 又は solid dispersion（SDD）としてそれぞれ 3 mg/kg 及び 60 mg/kg の用量で投与した。Fa はイヌで 89%以上、サルで 82%以上であった（ $Fa = F/F_g/F_h = F/(F_g \cdot (1 - CL_H/Q_H))$ ）に基づき算出）。塩酸塩の懸濁液製剤を用いてサル ADME 試験で測定した Fa（51.5%）と比較して、SDD 製剤（アモルファス遊離塩基）を用いた場合には Fa が大きく増加したが、アモルファスのアシミニブの溶解度が高いためと考えられる。MDCK 細胞の単層膜を用いた試験（5.3.2.2-18-RD-2020-00101）においてアシミニブの高い膜透過性（Papp 値： 22.1×10^{-6} cm/s）が観察され、この結果から Fa は 85%超と推定された。これらの観察結果は、アシミニブの SDD 製剤（アモルファス遊離塩基）を用いたイヌ及びサルの PBPK モデルによる予測結果とも一致し、Fa はそれぞれ 91%及び 88%であった（社内資料）。結論として、アシミニブの吸収はアモルファスではないアシミニブ製剤を用いた動物試験では溶解度律速であり、吸収は膜透過性により制限されない。

ヒト ADME 試験（5.3.3.1-1-A2102 試験）においてアシミニブ 80 mg を空腹時に単回投与したときの Fa は、尿中に回収された放射能と糞中に排泄された放射性標識代謝物の合計から 33%と推定された。胆汁中に分泌されたアシミニブ及び直接グルクロン酸抱合体が腸内細菌によりアシミニブに脱抱合されたことを説明するため、Tran et al. (2020) の記述に従い、後期の糞試料中の代謝物に対するアシミニブの比を用いた。この補正を適用したところ、健康被験者に ^{14}C 標識アシミニブ 80 mg を単回経口投与（5.3.3.1-1-A2102 試験）したときの最大 Fa は 57%であった。しかしながら、補正係数として用いた後期の糞試料中のアシミニブ及び代謝物の濃度は検出限界に近かったことから、本試験から得られた Fa 57%は真の Fa を過小評価していると考えられた。胃及び腸の状態を反映するようにデザインされた *in vitro* 試験で観察されたアシミニブ臨床試験用錠剤の過飽和効果は、高い Fa に寄与する主要因子であると考えられている。確立された PBPK モデルを用いて過飽和効果を考慮に入れた場合、ヒトでのアシミニブの PK は十分に予測され、FMI 錠投与後（40 mg、空腹時、5.3.1.2-2-A2104 試験）のアシミニブの吸収は、ほぼ完全（Fa：約 100%）であると予測された（5.3.1.3-1-General Report-ARD000059）。

雄性マウスに塩酸塩溶液として投与した場合のアシミニブの絶対的バイオアベイラビリティ (F) は、経口及び静脈内投与後の用量で標準化した血漿中 AUCinf 比から算出すると 21%であった[Table 2.6.5.3D-RD-2013-50097]。アシミニブ遊離塩基の F は、雄性ラットで 9%~49% (塩酸塩溶液及びメチルセルロース/Tween 80 の懸濁液) , イヌで 66% (SDD) , 及びサルで 37% (塩酸塩, メチルセルロース/Tween 80 の懸濁液) ~76% (SDD) であった (Table 3-3) 。サルに 30 mg/kg (メチルセルロース/Tween 80 の懸濁液) で経口投与した ADME 試験では、F が 37%と低かった[Table 2.6.5.3H-DMPK R1500815]。これは、使用した懸濁液製剤中のアシミニブ塩酸塩は小腸での溶解度がより低いためと考えられる。また、SDD 製剤を 60 mg/kg の投与量で投与したときの F は 76%であった[Table 2.6.5.3A-DMPK R1200909]。ヒトにおける F は評価されていないが、PBPK モデルに基づく約 73%と予測される (5.3.1.3-2-DMPK R2000208) 。

ペンタガストリンを前投与したイヌに絶食下又は摂食下でアシミニブ 150 mg を経口投与し、異なる製剤がアシミニブの曝露量に及ぼす影響を検討した。ペンタガストリンの前投与は、薬物動態の変動を抑え、イヌの胃を酸性化してヒトの胃内 pH (約 pH 2) と同程度にするために行った。アシミニブの SDD 製剤は絶食下投与で最も高い曝露量を示した。食事とともに投与したとき、曝露量は 22%減少した。結晶性アシミニブ遊離塩基を絶食下及び摂食下に投与したときの曝露量は、SDD 製剤を絶食下に投与したときの曝露量のそれぞれ 27%及び 63%であった。[Table 2.6.5.3F-DMPK R1300349]。これらの結果より、アシミニブの Fa は製剤処方変更及び食事条件の影響を受けやすいことが示唆された (Table 3-4) 。

Table 3-4 イヌに絶食下又は摂食下で異なる製剤を投与したときのアシミニブの血漿中曝露量 ^{a)}

試験番号	製剤	食事条件	AUCinf (ng·h/mL)	AUC の相対比 ^{b)}
DMPK R1300349	SDD	絶食	41400	-
DMPK R1300349	SDD	摂食	32100	0.78
DMPK R1300349	結晶性遊離塩基	絶食	11200	0.27
DMPK R1300349	結晶性遊離塩基	摂食	26100	0.63
DMPK R1300822	塩酸塩	絶食	51800	1.25
DMPK R1300822	エシル酸塩	絶食	60600	1.46

a) 両試験のすべての投与群のイヌはペンタガストリンの前投与を受けた。

b) 絶食下の SDD (spray-dried dispersion) 製剤に対する比

また、ペンタガストリンを前投与したイヌに、カプセルに充填した塩酸塩及びカプセルに充填したエシル酸塩のアシミニブ 150 mg を絶食下で経口投与した[Table 2.6.5.3G-DMPK R1300822]。塩酸塩製剤投与後のアシミニブの曝露量は、エシル酸塩製剤と同程度であった。

また、アシミニブ遊離塩基を用いたラット ADME 試験では、Fa (50.2%) は F (49.3%) の 1.02 倍であり、初回通過効果はわずかであることが示唆された[Table 2.6.5.3E-DMPK R1300136-

02]。サル ADME 試験では、Fa (51.5%) は F (36.7%) の 1.40 倍であり、初回通過効果は中程度であることが示唆された[Table 2.6.5.3H-DMPK R1500815]。A2102 試験で観察された見かけの血漿クリアランスの幾何平均値が 4.34 L/h と低いことから、ヒトにおいても初回通過効果は低いと予想される。

3.2 薬物動態

アシミニブを静脈内投与したときの血液クリアランス (1.81~17.3 mL/min/kg) は、肝血流量に関する文献値 (Davies and Morris 1993) と比較して、マウスでは肝血流量の 12.8%, ラット (雄性) では 26.3%~31.3%, イヌでは 20.9%, 及びサルでは 4.15%~16.8% であった。血漿中半減期は、マウス、ラット、イヌ、及びサルでそれぞれ 1.1, 2.7, 3.7, 及び 2.4 時間であった。分布容積は、マウス、イヌ、サル、及びラットでそれぞれ 0.5, 1, 0.55~0.97, 及び 2.2 L/kg であった。

検討したいずれの動物種 (ラット、イヌ、及びサル) においても、薬物動態に性差は認められなかった。(3.3 項)。

3.3 トキシコキネティクス

トキシコキネティクス (TK) は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、及びサルを用いた毒性試験の中で評価した (Table 11-2)。AUC データは毒性の項 (毒性試験概要表 Table 2.6.7.3) に記載した。ラット及びサルの両動物種において、無毒性量 (NOAEL) である 30 mg/kg (サル) 又は毒性が認められた最低用量 (ラット) での動物のアシミニブの曝露量は、概ねヒトにおける推奨用量である 80 mg/day (40 mg BID) での曝露量と同程度又はそれ以上であった。

ラットにおけるアシミニブ経口投与時の TK プロファイルは、2 週間 (50, 200, 及び 600 mg/kg QD [Table 2.6.7.6-Study 1270173]) , 4 週間 (50, 200, 及び 600 mg/kg QD [Table 2.6.7.7A-Study 1270619]) , 及び 26 週間投与し 13 週間の中間解析を実施した試験 (15, 50, 及び 200 mg/kg QD [Table 2.6.7.7B-Study 1470225]) , 胚・胎児発生に関する試験 (25, 150, 及び 600 mg/kg QD [Table 2.6.7.13A-Study 1470272]) 並びに不純物評価試験 ([Table 2.6.7.17A-Study 1870206]) の計 5 試験で評価した。アシミニブの曝露量は用量に比例して増加し、性別や試験日への依存性は認められなかった。反復投与後のアシミニブの明らかな累積は認められなかった。

イヌにおけるアシミニブ経口投与時の TK プロファイルは、1 週間 (60 mg/kg QD [Table 2.6.7.17C-Study 1770677]) , 2 週間 (15, 60, 及び 200 mg/kg QD [Table 2.6.7.6-Study 1270561]) , 60 mg/kg QD [Table 2.6.7.17C-Study 1370559]) , 及び 4 週間 (3, 15, 及び 60 mg/kg QD [Table 2.6.7.7C-Study 1270620]) の 4 つの反復投与試験で評価した。アシミニブの曝露量は用量に比例して増加し、性別や試験日への依存性は認められなかった。反復投与後のアシミニブの明らかな累積は認められなかった。

サルにおけるアシミニブ経口投与時の TK プロファイルは、2 週間 (15, 60, 及び 150 mg/kg QD [Table 2.6.7.6-Study 1470175]) , 13 週間 (10, 30, 及び 100 mg/kg [Table 2.6.7.7D-Study

1470095]), 及び 39 週間 (3, 15, 及び 50 mg/kg QD [Table 2.6.7.7E-Study 1470799]) の 3 つの反復投与試験で評価した。アシミニブの曝露量は 3~30 mg/kg の用量範囲では用量比を上回って増加した。用量で標準化した AUC の平均値は, 雄性及び雌性のサルにアシミニブ 3~15 mg/kg を反復投与後にそれぞれ約 11 倍及び 19 倍に増加した[Table 2.6.7.7E-Study 1470799]。反復投与後の明らかな累積は認められず, 曝露量に性差は認められなかった。

妊娠ウサギでは, 15~300 mg/kg の用量範囲で, アシミニブの曝露量は概ね用量に比例して増加した[Table 2.6.7.13B-Study 1470271]。

光毒性試験では, 雌性マウスに 60, 200, 及び 600 mg/kg の用量で 1 日 1 回 3 日間経口投与したときの TK を評価した[Table 2.6.7.17B-Study 1270766]。アシミニブの曝露量は用量に比例して増加し, 投与日に依存しなかった。また, 明らかな累積は認められなかった。

4 分布

4.1 血球移行性及び血漿蛋白結合

マウス, ラット, イヌ, サル, 及びヒトにおける血液/血漿中濃度比 (Cb/Cp) は, アシミニブ濃度に依存しなかった (濃度範囲: 20~50000 ng/mL) [Table 2.6.5.6A-DMPK R1300135]。赤血球に分布した比率 (f_{BC}) は動物種に依存し, ヒト ($28.0 \pm 14.3\%$) が最も低く, 次いで, サル ($31.8 \pm 5.0\%$), イヌ ($35.6 \pm 10.6\%$), ラット ($36.4 \pm 9.0\%$), 及びマウス ($36.8 \pm 5.0\%$) の順に高かった。Cb/Cp は, ヒト (0.80 ± 0.18) が最も低く, 次いで, サル (0.88 ± 0.07), イヌ (0.93 ± 0.11), ラット (0.94 ± 0.13), マウス (1.02 ± 0.08) の順に高かった。いずれの動物種においても, アシミニブは赤血球よりも血漿中に分布することが示された。

マウス, ラット, イヌ, サル, 及びヒトにおける血漿蛋白結合率は高かった (Table 2.6.5.6A-DMPK R1300135)。検討した血漿中濃度範囲 (20~50000 ng/mL) において, 明らかな濃度依存性は認められなかった。血漿中の非結合形分率 (f_u) は動物種間で最大 2.75 倍の差が認められ, イヌ (0.020), ヒト (0.027), マウス (0.038), サル (0.041), ラット (0.055) の順であった。

ヒト血清中の f_u (0.022) はヒト血漿中 (0.027) と同程度であった (Table 2.6.5.6A-DMPK R1300135)。検討した血清中濃度範囲 (20~50000 ng/mL) において, 濃度依存性は認められなかった。

ヒト血漿蛋白結合率は, -65°C 以下で保存したとき 22.2 ヶ月まで変化しなかった [Table 2.6.5.6B-DMPK R1600670]。

4.2 ラットにおける組織分布

QWBA を用いて, 雄性及び雌性のアルビノ及び有色ラットに ^{14}C 標識アシミニブを 30 mg/kg で単回経口投与したときの投与後 168 時間までの組織分布を検討した [Table 2.6.5.5A-DMPK R1500105-01]。

経口投与後、総放射性標識成分は血管外コンパートメントに分布し、大部分の組織で T_{max} は 2～4 時間（範囲：0.5～24 時間）であった。総放射性標識成分は大部分の組織から速やかに消失した。雄性及び雌性の有色ラットでは、経口投与後の総放射性標識成分の AUClast が最も高かった組織（血液の 5.82～295 倍）は、消化管、腎臓、肝臓、副腎皮質、及び脾臓であった。雄性及び雌性の有色ラットでは、メラニンの多い皮膚及びブドウ膜組織で中程度の放射能曝露が認められた（血液の 2.47～5.52 倍）。消化管、結腸内容物、結腸壁、小腸内容物、小腸壁、胃内容物、及び胃壁の各組織で高い放射能が認められた。骨髄中曝露量は血中曝露量と同程度であった。脳では放射能はほとんど認められなかった（4.3 項）。生殖組織（卵巣、子宮、精巣上体、及び精巣）への放射能の分布は、AUClast の組織／血液比で 0.51～1.47 であった。

検討したほとんどの組織で 48 時間以内に放射能は定量下限未満となり、雄性及び雌性ラットの肝臓、皮膚、及びブドウ膜、並びに雌性ラットの結腸内容物を除き、速やかな消失が示唆された。肝臓、皮膚、及びブドウ膜、並びに雌性ラットの結腸内容物においては、放射能の最終観測時点は 168 時間であり、組織中の $T_{1/2}$ が長かったが、算出できない場合もあった。

雄性アルビノラットでは 168 時間のみ測定したが、肝臓を除き組織中放射能は検出されなかった。肝臓中放射能濃度は有色ラットと同程度であった。

4.3 脳内移行性

アルビノ及び有色ラットに ^{14}C 標識アシミニブを 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの脳内移行性を QWBA で検討した[Table 2.6.5.5A-DMPK R1500105-01]。

雄性及び雌性ラットの脳内放射能濃度は非常に低くその曝露量は血中 AUC の 100 分の 1 以下であった。

以上より、ラットにおいてアシミニブの脳への移行はほとんど認められなかった。

4.4 胎盤通過性及び乳汁移行性

胎盤通過性試験は実施しなかった。しかしながら、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、アシミニブが胎児血漿中に認められたが、母動物の血漿中に比べて低濃度であったことから、胎盤通過性は低いと考えられた[Table 2.6.7.13A-Study 1470272], [Table 2.6.7.13B-Study 1470271]。アシミニブの乳汁移行性を検討する試験は実施されていない。

5 代謝（動物種間の比較）

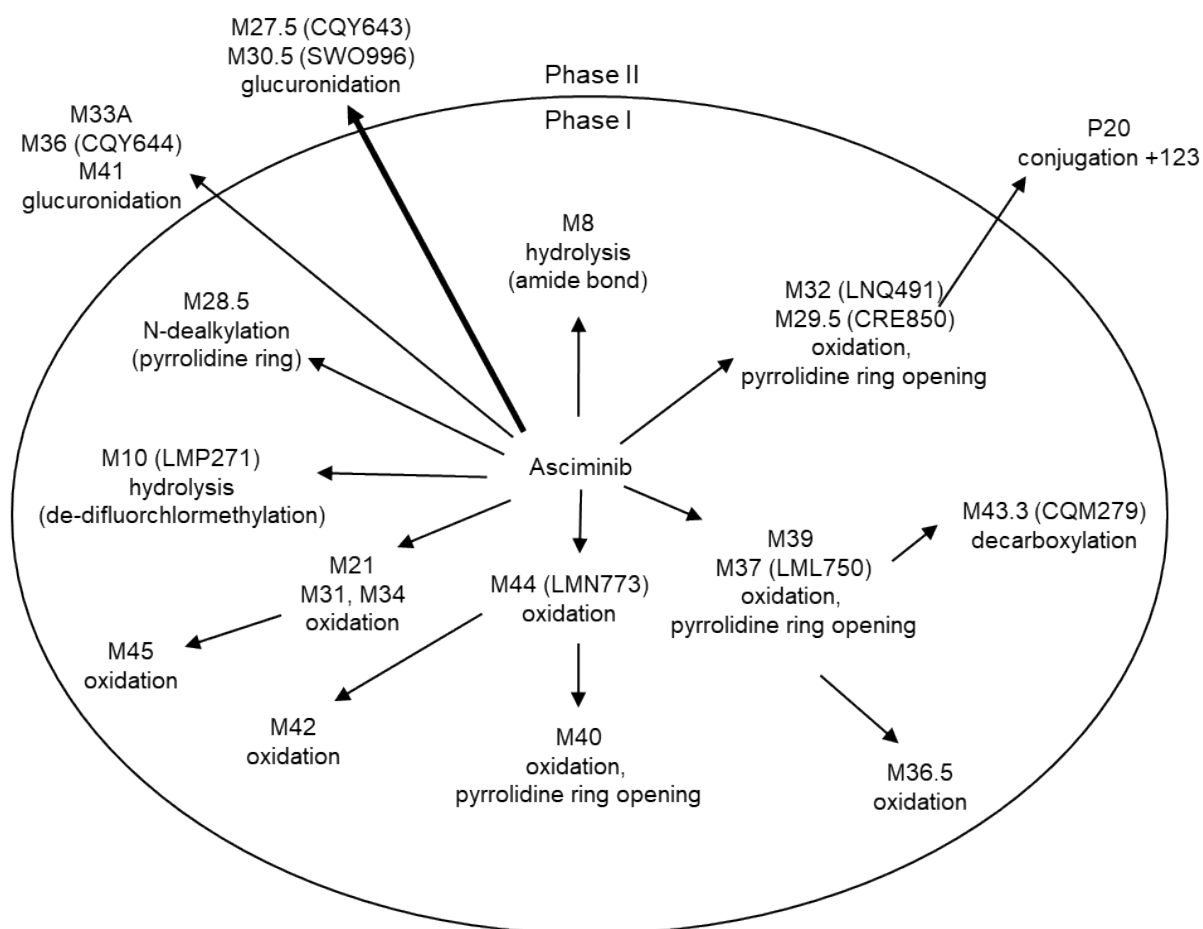
マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、及びヒトの肝細胞を用いた *in vitro* 試験並びにラット、サル、及びヒトでの *in vivo* 試験において、アシミニブの肝代謝を検討した。*In vitro* 及び *in vivo* で認められたアシミニブ及びその代謝物の構造を Table 11-3 に示す。

5.1 *In vitro* 代謝

肝細胞を用いて ^{14}C 標識アシミニブ ($2.5\ \mu\text{M}$) をインキュベートしたときの固有クリアランスは概して低く、ラット ($1.77\ \mu\text{L}/\text{min}/10^6\ \text{cells}$)、イヌ ($1.40\ \mu\text{L}/\text{min}/10^6\ \text{cells}$)、サル ($0.893\ \mu\text{L}/\text{min}/10^6\ \text{cells}$)、ヒト ($0.623\ \mu\text{L}/\text{min}/10^6\ \text{cells}$) の順であった [Table 2.6.5.10A-DMPK R1300172-01]。 *In vivo* にスケーリングして算出した肝クリアランスは、イヌが最も高く ($7.95\ \text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)、次いでラット ($6.75\ \text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)、サル ($3.00\ \text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)、及びヒト ($1.47\ \text{mL}/\text{min}/\text{kg}$) の順であった。これらのクリアランスの低値は、観察された *in vivo* クリアランス (3.2 項) と一致している。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、及びヒトの肝細胞を用いて、 ^{14}C 標識アシミニブとインキュベートしたときの *in vitro* 代謝プロファイルが得られた (Table 2.6.5.10A-DMPK R1300172-01) , [Table 2.6.5.10B-DMPK R2000114]。その推定代謝経路を Figure 5-1 に示す。

Figure 5-1 *In vitro* 及び *in vivo* でのアシミニブ (ABL001) の推定代謝経路



マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、及びヒト肝細胞とのインキュベーション、並びにラット、サル、及びヒトにおける *in vivo* ADME 試験の結果に基づく推定代謝経路を示した。アシミニブ及び代謝物の構造式は Table 11-3 に示す。第 I 相反応は円の内側、第 II 相反応は外側に示した。ヒトにおける主要代謝経路を太字の矢印で示す。

すべての動物種の肝細胞とのインキュベーションで、重要な代謝経路は、ピロリジン、ピリジン、又はピラゾール部分の直接グルクロン酸抱合による M27.5, M30.5, M33A, M36, 及び M41 の生成であった (Figure 5-1, Table 11-4)。

アシミニブの加水分解により M8 及び M10 がわずかに認められた。アミド基のカルボキシル C 原子が放射性標識位置のため、M8 に相当するアニリンの分解産物は検出されなかった。

In vitro でグルタチオン又はグルタチオンの分解抱合体は認められなかったことから、アシミニブが反応性中間体を生成する可能性は低い [Table 2.6.5.10A-DMPK R1300172-01]。

5.2 *In vivo* 代謝

アシミニブの *in vivo* 代謝は、ラット [Table 2.6.5.9A-DMPK R1300136-02], サル [Table 2.6.5.9B-DMPK R1500815], 及びヒト (5.3.3.1-1-A2102 試験) で評価した。推定された代謝経路を Figure 5-1 に示す。

ラット、サル、及びヒトでは、主に肝代謝によりアシミニブは消失した (6 項)。ラットの主な代謝経路は酸化反応であったのに対し、サル及びヒトの主な代謝経路は酸化反応及びアシミニブの直接グルクロン酸抱合であった。

ラットにおける *in vivo* 代謝

雄性ラットでは、アシミニブの主な代謝経路は酸化反応であり、ピロリジン環の開環により M37 又は M39 を生成し、続いて起こる脱炭酸により M43.3 を生成した。その他の代謝経路は、ピロリジン環の開環を生じる酸化 (M29.5 及び M32), 並びにケトンを生成するピロリジン環の酸化 (M44) であった。その他の代謝物はいずれも微量と考えられた。雄性ラットに 30 mg/kg の ¹⁴C 標識アシミニブを単回経口投与したときの血漿中の主要成分はアシミニブの未変化体であった (総放射能 AUC0-8h の 86%) [Table 2.6.5.9A-DMPK R1300136-02]。循環血中の代謝物はいずれも微量であったが、M44 が最も多く (総放射能 AUC0-8h の 4.1%), M29.5 (総放射能 AUC0-8h の 2.8%), M32 (総放射能 AUC0-8h の 1.0%), 及び M43.3 (総放射能 AUC0-8h の 1.6%) が認められた。静脈内投与後及び経口投与後の代謝物プロファイルは定性的に類似していた。胆管カニューレを施したラットに静脈内投与したときの胆汁中に最も多く認められた代謝物は M43.3 (投与量の 18.7%), 次いで M39 (投与量の 12.7%), アシミニブ (投与量の 13.1%), 及び M37 (投与量の 7.66%) であり、その他の成分はわずかであった。胆管カニューレ未処置ラットの糞中では、アシミニブが主な成分であった (静脈内投与後に投与量の 57.5% 及び経口投与後に投与量の 70.8%)。糞中の主代謝物は M43.3 (静脈内投与後に投与量の 9.69% 及び経口投与後に

投与量の 7.50%) であった。尿中では、M8 が最も主要な成分であった（静脈内投与後に投与量の 0.99%、経口投与後に投与量の 0.84%）。

サルにおける *in vivo* 代謝

雄性サルに ^{14}C 標識アシミニブを単回静脈内投与（10 mg/kg）又は経口投与（30 mg/kg）したとき、アシミニブは主に酸化及びグルクロン酸抱合によって代謝された[Table 2.6.5.9B-DMPK R1500815]。主な代謝経路は、M31 を生成するピロリジン環の酸化、並びに M37 及び M39 へのピロリジン環の開環を伴う酸化であった。グルクロン酸抱合体 M27.5 及び M30.5 が尿及び糞中にわずかに検出された。しかし、M30.5 はラット、イヌ、及びヒトの糞中で不安定であることが示されている[Table 2.6.5.10C-DMPK-2000268]。したがって、サル糞中の M27.5 及び M30.5 の量は、アシミニブへの脱抱合により過小評価された可能性がある。他の代謝経路は酸化（M34, M44, M45）及びピロリジン環の開環を伴う酸化（M36.5, M43.3）であった。その他の代謝物はいずれも微量であった。血漿中の主な循環成分は、未変化体であった（静脈内及び経口投与後にそれぞれ総放射能 AUClast の 91.1%及び 88.4%）。血漿中代謝物はいずれも微量に検出され、M31（静脈内及び経口投与後にそれぞれ総放射能 AUClast の 3.15%及び 3.66%）、M44（静脈内及び経口投与後にそれぞれ総放射能 AUClast の 1.13%及び 1.44%）及び M29.5（静脈内及び経口投与後にそれぞれ総放射能 AUClast の 0.54%及び 1.26%）の曝露量は 1%をわずかに上回っていた。検出されたその他の血漿中代謝物（M27.5, M30.5, M32, M34, M43.3）はいずれも総放射能 AUClast の 1%未満であった。糞中では、アシミニブが最も主要な成分であった（静脈内及び経口投与後にそれぞれ投与量の 21.4%及び 37.1%）。最も主要な代謝物は酸化代謝物 M31（経口投与後に投与量の 8.89%）、M37（経口投与後に投与量の 9.02%）及び M39（経口投与後に投与量の 8.78%）であった。尿中では、主要成分は M31（経口投与後に投与量の 1.60%）であり、アシミニブは微量であった（経口投与後に投与量の 0.16%）。

ヒトにおける *in vivo* 代謝

ヒト（男性）に 80 mg の ^{14}C 標識アシミニブ塩酸塩を単回経口投与したとき（5.3.3.1-1-A2102 試験）、アシミニブの主な代謝経路は直接グルクロン酸抱合（M30.5）、ピロリジン環の開環を伴う酸化（M39）、及び脱炭酸（M43.3）であった。他の経路は酸化（M44, M45）、ピロリジン環の開環を伴う酸化（M29.5, M37）、及び直接グルクロン酸抱合（M27.5）であった。代謝物 M8 及び M10 が微量検出された（投与量の 1%未満）。血漿中の主要成分はアシミニブ（総放射能 AUClast の 92.7%）であった。血漿中代謝物は、M30.5（総放射能 AUClast の 4.93%）、M44（総放射能 AUClast の 1.88%）及び M29.5（総放射能 AUClast の 0.39%）であり、いずれも微量であった。糞中では、アシミニブが投与量の 56.7%を占めた。主な糞中代謝物は M39（投与量の 7.8%）及び M43.3（投与量の 4.6%）であった。尿中の主要代謝物は M30.5（投与量の 7.0%）であった。投与量の 2.5%が尿中に排泄された。尿及び糞中排泄物中にはその他にも多数の代謝物が微量検出された（投与量の 2.2%以下）。

代謝物の動物／ヒト曝露量比

ヒト血漿中代謝物はいずれも総放射能 AUC の 10%未満であった。また、ヒト血漿中代謝物に対する毒性試験に用いた動物種（ラット及びサル）の曝露量比を、ラット及びサルの NOAEL（30 mg/kg）で実施したそれぞれの ADME 試験における代謝物の曝露量と、ヒトの 80 mg 単回投与時の曝露量とを比較して評価した（Table 11-4）[Table 2.6.5.9A-DMPK R1300136-02]，[Table 2.6.5.9B-DMPK R1500815]。代謝物 M30.5（SWO996），M44（LMN773），及び M29.5（CRE850）はラット及び／又はサルで生成され、動物／ヒト曝露量比は 1.5 倍以上であった。以上より、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス（ICH M3(R2)）」に関して代謝物の動物／ヒト曝露量比は十分であることが示された。

In vivo ではグルタチオン抱合体及びグルタチオン分解抱合体は認められなかったことから、アシミニブが反応性の代謝物を生成する可能性は低いと考えられた（Table 2.6.5.9A-DMPK R1300136-02，Table 2.6.5.9B-DMPK 1500815，5.3.3.1-1-A2102 試験）。

ヒト主要代謝物の薬理活性

Caliper 電気泳動アッセイ法を用いたリン酸化酵素アッセイにおいて、第 I 相代謝物 M29.5（CRE850）及び M44（LMN773）の IC₅₀ 平均値は、それぞれ 6.6 nM 及び 5.0 nM であり、アシミニブ（2.6 nM，放射標識キナーゼアッセイ）の 2.54 倍及び 1.92 倍であった（2.6.2-2.1 項）。ヒトに 80 mg の ¹⁴C 標識アシミニブ塩酸塩を単回経口投与したとき（5.3.3.1-1-A2102 試験）の M29.5 及び M44 のモル単位で算出したヒト血漿中曝露量が低いことを考慮すると、ヒトにおける総薬理活性に対する両代謝物の寄与はごくわずかである（M29.5 及び M44 でそれぞれ 0.16% 及び 1.05%）。

6 排泄

6.1 尿及び糞中排泄

ラット，サル，及びヒトに放射性標識したアシミニブ遊離塩基又は塩酸塩を単回投与したときの尿及び糞中排泄データを Table 6-1 に要約し，排泄及び消失経路を Figure 6-1 に示す。主な排泄経路は糞中であった。ラット及びサルに静脈内投与したとき，投与した放射能の大部分（それぞれ 90.9% 及び 73.1%）が糞中から回収されたが，尿中からは少量（それぞれ 2.48% 及び 7.06%）が検出されたのみであった。ラット，サル，及びヒトに経口投与後にも同様の傾向が見られ，それぞれ投与放射能の 94.9%，79.5%，及び 79.6% が糞中に，1.92%，4.16%，及び 10.7% が尿中に排泄された。

ラットに経口投与したとき，投与後 24 時間までに投与放射能の大部分（76.0%）が排泄された。一方，サル及びヒトでは排泄が遅く，十分な回収率を得るには 168 時間の試料採取が必要であった。ラット（投与後 168 時間で 97.0%），サル（投与後 168 時間で 85.7%），及びヒト（投与後 168 時間で 90.6%）では，投与放射能はほぼ完全に回収された。

投与量のごく一部が未変化体として尿中に排泄された。ラット、サル、及びヒトにおいて、経口投与後に尿中に排泄されたアシミニブは投与量の 0.16%～2.5%であった。糞中のアシミニブは検討したすべての動物種で経口投与量の 37.1%～70.8%を占めた。

Table 6-1 単回静脈内及び経口投与後のアシミニブ及びアシミニブ関連放射能の排泄

動物種	ラット	ラット	サル	サル	ヒト
性別	雄	雄	雄	雄	男性
投与経路	静脈内	経口	静脈内	経口	経口
投与量 (mg 遊離塩基/kg) ^{a)}	5	30	10	30	1.03 ^{b)}
放射性標識	¹⁴ C	¹⁴ C	¹⁴ C	¹⁴ C	¹⁴ C
尿中排泄					
放射能 (投与量%)	2.48	1.92	7.06	4.16	10.7
採取期間 (h)	0-168	0-168	0-168	0-168	0-48
アシミニブ (投与量%)	0.36	0.24	0.30	0.16	2.5
採取期間 (h)	0-72	0-72	0-48	0-48	0-48
糞中排泄					
放射能 (投与量%)	90.9	94.9	73.1	79.5	79.6
採取期間 (h)	0-168	0-168	0-168	0-168	0-168
アシミニブ (投与量%)	57.5	70.8	21.4	37.1	56.7
採取期間 (h)	0-48	0-48	0-72	0-72	0-96/168

a) サル及びヒトにはアシミニブ塩酸塩（分子量：449.8+36.5）を、ラットにはアシミニブ遊離塩基（分子量：449.8）を投与した。記載されている用量は遊離塩基（分子量：449.8）に関するものである。

b) 80 mg 投与，平均体重：78.0 kg

Source: Table 2.6.5.13A-DMPK R1300136-02, Table 2.6.5.13B-DMPK R1500815, 5.3.3.1-1-A2102 試験

6.2 胆汁中排泄

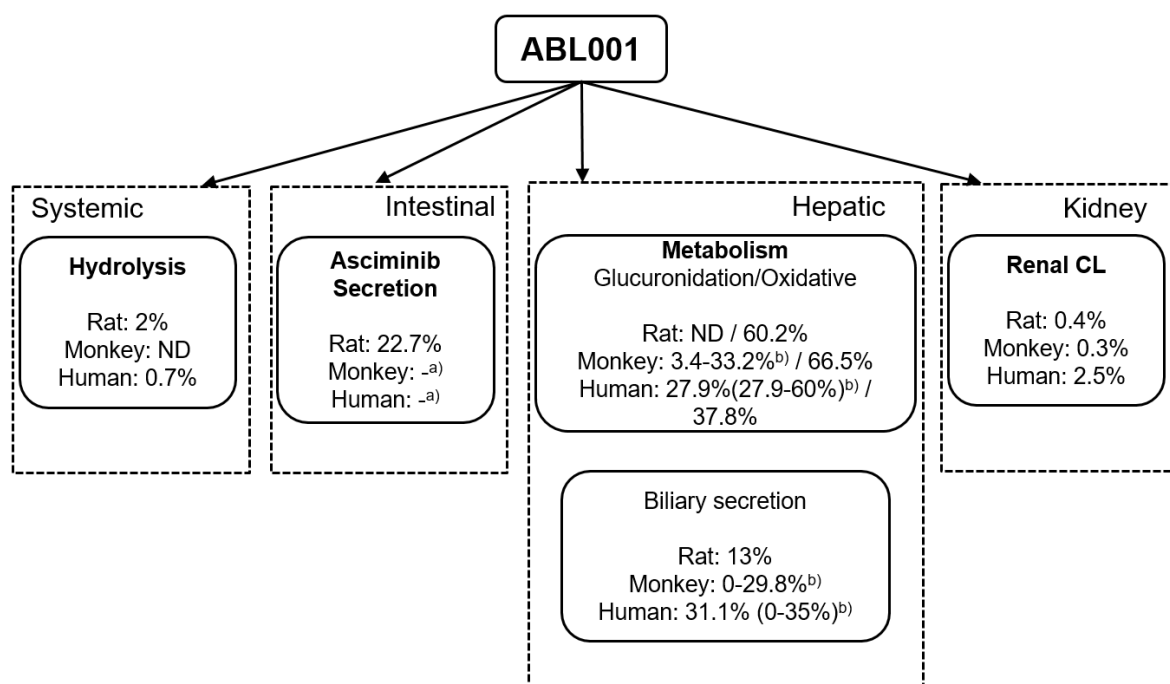
胆管カニューレを施した雄性ラットに ¹⁴C 標識アシミニブの遊離塩基を静脈内及び経口投与したとき，投与された放射能の大部分（静脈内：62.8%，経口：47.8%）が胆汁中に回収され，尿中に回収された放射能はごくわずか（静脈内：9.78%，経口：4.79%）であった（Table 6-2）。静脈内投与後に投与放射エネルギーの 31.6%が糞中に存在したことから，アシミニブ関連物質の腸管からの直接分泌が示唆された。

胆汁中では，投与量の 13.1%（静脈内）及び 12.0%（経口）が未変化体として回収されたことから，ラットでは胆汁排泄が消失に寄与していることが示唆された。胆管カニューレを施したラットの糞中では，投与量の 22.7%（静脈内）がアシミニブとして検出され，未変化体の小腸分泌が示唆された。アシミニブは高い受動的膜透過性を有し，平均体重 78.0 kg に基づくヒトでの見かけの血漿クリアランス（CL/F）が 0.927 mL/min/kg と低～中程度であることから（5.3.3.1-1-A2102 試験），拡張クリアランスコンセプト分類システム（EC3S）クラス 2 の化合物に分類される。クラス 2 の化合物では胆汁中への分泌は少ないことが示唆される（Camenisch 2016）。

したがって，ヒトにおけるアシミニブの主要な消失経路は，CYP3A4 を介した酸化代謝，グルクロン酸抱合，並びに胆汁及び小腸分泌であると考えられる（2.7.2 臨床薬理試験，3.1.7 項）。グルクロン酸抱合体が胆汁分泌により排出され，続いて腸内細菌によりグルクロン酸抱合体が脱抱合を受けアシミニブに戻り，糞中に大量のアシミニブが認められると考えられる。M30.5 のグ

ルクロン酸抱合体については、ヒト、ラット、及びイヌの糞とインキュベートしたとき、ほぼ完全な脱抱合が認められた[Table 2.6.5.10C-DMPK R2000268]。ラットでは、*in vitro* 及び *in vivo* においてグルクロン酸抱合は認められなかった。

Figure 6-1 ラット, サル, 及びヒトにおける *in vivo* でのアシミニブ (ABL001) の消失経路



ラット (Table 2.6.5.9A-DMPK R1300136-02) 及びサル (Table 2.6.5.9B-DMPK R1500815) における静脈内投与及びヒトにおける経口投与後 (5.3.3.1-1-A2102 試験) の排泄データ並びに *in vitro* 表現型の結果に基づく投与量%の推定値。サル及びヒトの胆汁分泌の寄与は小さいと考えられた。

a) 小腸分泌と胆汁分泌の合計を単純化し胆汁分泌の推定値 (範囲) として報告した

b) 推定値 (範囲)

ND: 未検出

Table 6-2 胆管カニューレ挿入雄性ラットに ^{14}C 標識アシミニブを静脈内及び経口投与したときの、尿、糞、及び胆汁への排泄量

動物種	投与経路	投与量 (mg 遊離塩基/kg) ^{a)}	排泄量 (投与量%, 採取期間: 0~48 時間)					
			尿		胆汁		糞	
			放射能	アシミニブ	放射能	アシミニブ	放射能	アシミニブ
ラット	静脈内	5	9.78	1.73	62.8	13.1	31.6	22.7
ラット	経口	30	4.79	0.31	47.8	12.0	46.4	37.1

a) アシミニブは遊離塩基として投与された (分子量: 449.8)

Source: Table 2.6.5.14-DMPK R1300136-02

6.3 乳汁中への移行

授乳中ラットの乳汁中への移行は検討しなかった。

7 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト *in vitro* 及び *in vivo* 薬物動態学的薬物相互作用試験については、「2.7.2 臨床薬理試験, 3.4 項」に示す。

8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施しなかった。

9 考察及び結論

いずれの試験及び動物種においても、吸収率 (Fa) はさまざまであり、使用した製剤に依存した。イヌ及びサルに SDD 製剤を投与したところ、Fa は 85% 超であった。サルに塩酸塩懸濁液を投与したとき、Fa は 51.5% であった。同様の Fa は、ラットにアシミニブの遊離塩基懸濁液を投与したときにも認められた。しかし、これまでに得られている臨床試験成績において、ヒトに塩酸塩の錠剤を投与したときの Fa は、PBPK を用いた予測値よりも低かった (5.3.1.3-1-General Report-ARD000059)。その大きな要因として、臨床試験用錠剤の胃及び腸の状態を反映するように設計した *in vitro* 溶解実験で観察された過飽和による影響が考えられた。ラットでは Fa は絶対的バイオアベイラビリティ (F) と同程度であり初回通過効果は小さいことが示唆され、サルでは Fa は F の 1.40 倍高く初回通過効果を含むことが示唆された。ヒトでは、CL/F が低いことから初回通過効果が低いと予想される。

マウス、ラット、イヌ、及びサルにおける F は 9%~76% であった。経口投与後の Tmax は、いずれの動物種でも 0.8~5.3 時間であった。マウス、ラット、イヌ、及びサルに静脈内投与したとき、アシミニブの血漿クリアランスは 1.59~16.3 mL/min/kg であった。マウス、ラット、イヌ、及びサルにおける終末相の血漿中消失半減期は 1.1~3.7 時間であった。分布容積はすべての動物種で 0.5~2.2 L/kg であった。ラット、イヌ、及びサルのいずれにおいても、TK プロファイルに性差は認められなかった。累積性及び時間依存的な曝露量は認められなかった。

血漿蛋白結合率はすべての動物種で 94% 以上と高かった。放射能標識したアシミニブを投与したラットでは、放射能は広範囲に分布し、ほとんどの組織では速やかに消失した。有色ラットでは、眼及び皮膚のようなメラニン含有組織にも放射能が認められた。メラニン含有組織における半減期は長かった。ラットでは、脳への移行はほとんど認められなかった (血中 AUC の 100 分の 1 以下)。ラット及びウサギでは胎盤関門を通過したが、胎児血漿中濃度は母体血漿中濃度より低かった。

ラット、サル、及びヒトでは、アシミニブには複数の代謝経路の存在が推定された。ラットにおける代謝は主に酸化反応、サル及びヒトにおける代謝経路は主に酸化及びグルクロン酸抱合で

あった。ラット、サル、及びヒトの血漿中の主要成分は、未変化体であった。観察された各代謝物の曝露量は総アシミニブ関連物質の 5%未満であったため、ヒト血漿中の主要代謝物は特定されなかった。ヒト血漿中で定量された代謝物 M30.5 (SWO996) , M44 (LMN773) , 及び M29.5 (CRE850) の曝露量は、ラット及び／又はサルの血漿中曝露量に相当した。これらの化合物の *in vitro* 活性 (2.6.2-2.1 項) に基づき、第 I 相代謝物である M44 (LMN773) 及び M29.5 (CRE850) は、ヒトにおけるアシミニブの薬理学的有効性に実質的に寄与しないと考えられる。

ラット、サル、及びヒトにおけるアシミニブ関連物質の排泄は主に糞中 (79.5%~94.9%) であり、腎排泄 (1.92%~10.7%) はわずかであった。消失は主に肝代謝並びに胆汁排泄及び小腸分泌によるものであり、腎クリアランスの寄与は限定的であった。ラット胆汁中では、未変化体はわずかであった。また、ラットでは、アシミニブの小腸分泌が認められた。

10 参考文献

[Camenisch GP (2016)] Drug Disposition Classification Systems in Discovery and Development: A Comparative Review of the BDDCS, ECCS and ECCCS Concepts. Pharm Res; 33(11):2583-93.

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

[Tran P, Hanna I, Eggimann FK, et al. (2020)] Disposition of asciminib, a potent BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor, in healthy male subjects. Xenobiotica; 50(2):160-79.

11 Tables and Figures

Table 11-1 アシミニブを用いた PK 及び ADME 試験の概要

Species	Strain	Gender	Route	Dose ^{a)} (mg base/kg)	Dosage form	Radiolabel	Analytes	Matrices	Reference
Mouse	C57BL/6	m	i.v.	1	solution	-	asciminib	plasma	RD-2013-50097
		m	p.o.	3	solution	-	asciminib	plasma	
Rat	Sprague Dawley	m	i.v.	2	solution	-	asciminib	plasma	RD-2013-50096
		m	p.o.	3	solution	-	asciminib	plasma	
Rat	Hanover Wistar	m	i.v.	5	solution	¹⁴ C	¹⁴ C asciminib metabolites	plasma bile excreta	DMPK R1300136-02
	Hanover Wistar	m	p.o.	30	suspension	¹⁴ C	¹⁴ C asciminib metabolites	plasma bile excreta	
Rat	Hanover Wistar Long Evans	m/f	p.o.	30	suspension	¹⁴ C	¹⁴ C	blood tissues	DMPK R1500105-01
Dog	Beagle	m	i.v.	1	Solution	-	asciminib	plasma	RD-2013-50081
			p.o.	3	Spray-dried dispersion	-	asciminib	plasma	
Monkey	Cynomolgus	m	i.v.	3	Solution	-	asciminib	plasma	DMPK R1200909
			p.o.	60	Solid dispersion	-	asciminib		
Monkey	Cynomolgus	m	i.v.	10	Solution	¹⁴ C	¹⁴ C asciminib metabolites	blood plasma excreta	DMPK R1500815
			p.o.	30	Suspension	¹⁴ C	¹⁴ C asciminib metabolites	blood plasma excreta	

Species	Strain	Gender	Route	Dose ^{a)} (mg base/kg)	Dosage form	Radiolabel	Analytes	Matrices	Reference
Dog	Beagle	m	p.o., fasted	150 ^{c)}	Spray-dried dispersion	-	asciminib	plasma	DMPK R1300349
		m	p.o., fed	150 ^{c)}	Spray-dried dispersion	-	asciminib	plasma	
		m	p.o., fasted	150 ^{c)}	Crystalline drug in capsule	-	asciminib	plasma	
		m	p.o., fed	150 ^{c)}	Crystalline drug in capsule	-	asciminib	plasma	
Dog	Beagle	m	p.o.	150 ^{c)}	Capsule (hydrochloride salt)	-	asciminib	plasma	DMPK R1300822
		m	p.o.	150 ^{c)}	Capsule (esylate salt)	-	asciminib	plasma	
Human	-	m	p.o.	1.03 ^{b)}	suspension	¹⁴ C	¹⁴ C asciminib metabolites	blood plasma excreta	CABL001A2102

a) Asciminib was administered as free base, hydrochloride salt, or esylate salt. The dose stated refers to free-base.

b) 80 mg dose, mean body weight: 78.0 kg

c) 150 mg base/dog

Source : Table 2.6.5.3D-RD-2013-50097, Table 2.6.5.3C-RD-20013-50096, Table 2.6.5.3E-DMPK R1300136-02, Table 2.6.5.5A-DMPK R1500105-01, Table 2.6.5.3B-RD-2013-50081, Table 2.6.5.3A-DMPK R1200909, Table 2.6.5.3H-DMPK R1500815, Table 2.6.5.3F-DMPK R1300349, Table 2.6.5.3G-DMPK R1300822, 5.3.3.1-1-A2102 試験

Table 11-2 アシミニブを用いた TK 試験の概要

Species	Strain	Gender	Route	Duration of dosing	Doses ^{a)} (mg base/kg)	Analytes	Reference
Rat	Hanover Wistar	m	p.o.	2 weeks	50, 200, 600	asciminib	1270173
Rat	Hanover Wistar	m, f	p.o.	4 weeks	50, 200, 600	asciminib	1270619
Rat	Hanover Wistar	m, f	p.o.	26 weeks	15, 50, 200 ^{b)}	asciminib	1470225
Rat	Hanover Wistar	f	p.o.	12 days	25, 150, 600 ^{b)}	asciminib	1470272
Rat	Hanover Wistar	m, f	p.o.	4 weeks	50, 200 ^{b)}	asciminib	1870206
Rabbit	New Zealand White	f	p.o.	2 weeks	15, 50, 300 ^{b)}	asciminib	1470271
Dog	Beagle	m	p.o.	Single	30, 60, 150, 600	asciminib	1270174
Dog	Beagle	m, f	p.o.	2 weeks	15, 60, 200	asciminib	1270561
Dog	Beagle	m, f	p.o.	4 weeks	3, 15, 60	asciminib	1270620
Monkey	Cynomolgus	m	p.o.	2 weeks	15, 60, 150 ^{c)}	asciminib	1470175
Monkey	Cynomolgus	m, f	p.o.	13 weeks	10, 30, 100 ^{b)}	asciminib	1470095
Monkey	Cynomolgus	m, f	p.o.	39 weeks	3, 15, 50 ^{b)}	asciminib	1470799
Mouse	BALB/c	f	p.o.	3 days	60, 200, 600	asciminib	1270766
Dog	Beagle	m	p.o.	2 weeks	60 ^{b)}	asciminib	1370559
Dog	Beagle	m	p.o.	3-7 days	60 ^{b)}	asciminib	1770677

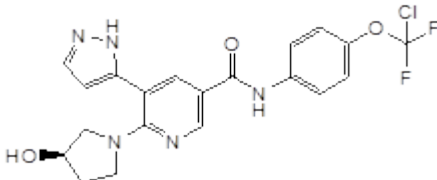
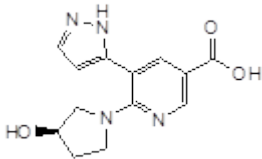
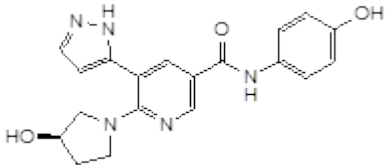
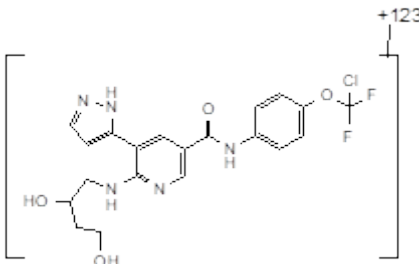
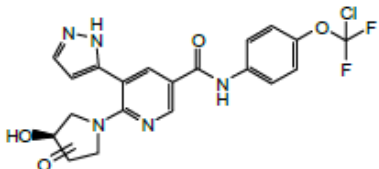
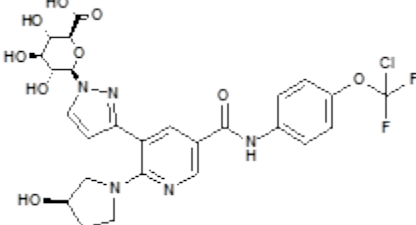
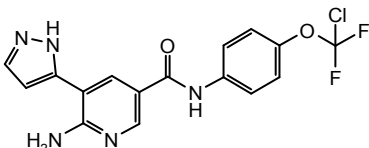
a) If not otherwise commented, asciminib was administered as solid dispersion of free-base (MW: 449.8). The doses stated refer to free-base (MW: 449.8)

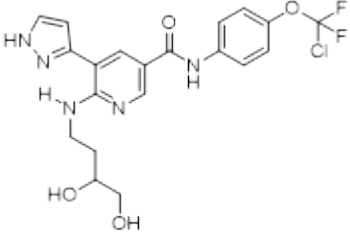
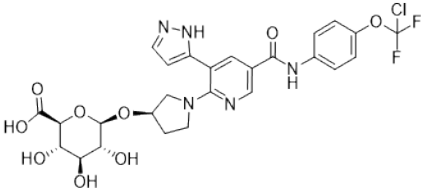
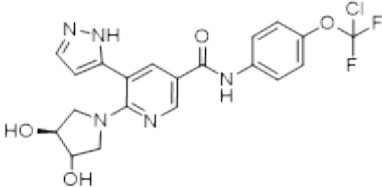
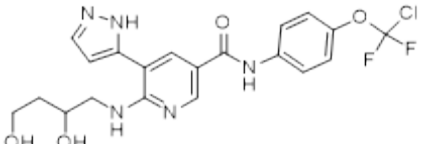
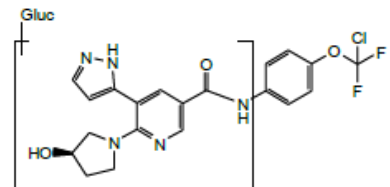
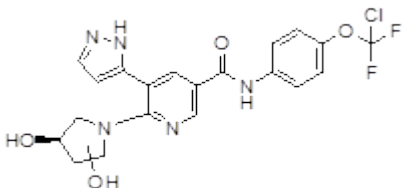
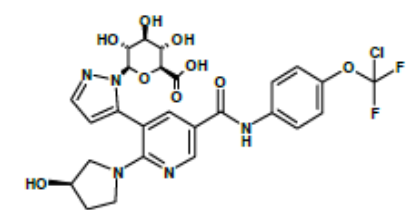
b) Asciminib was administered as suspension of hydrochloride salt (MW: 449.8 + 36.5).

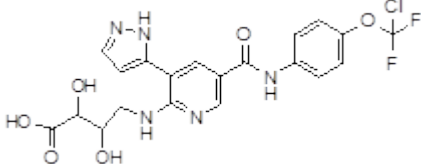
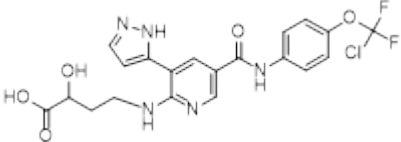
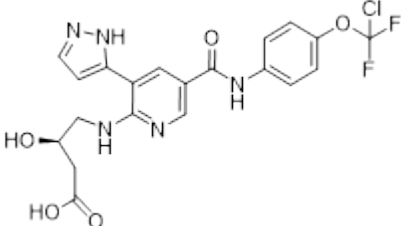
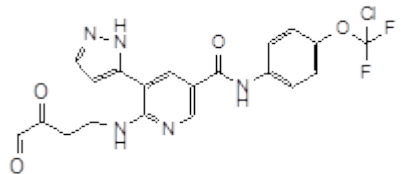
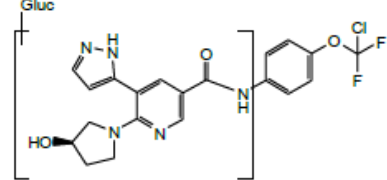
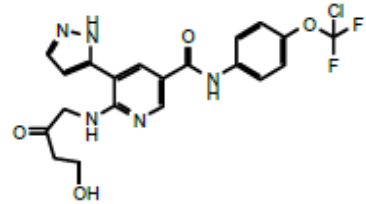
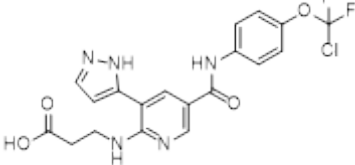
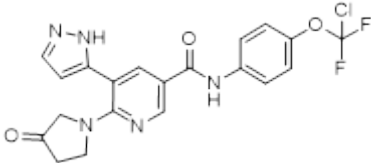
c) Asciminib was administered as suspension of free-base (MW: 449.8).

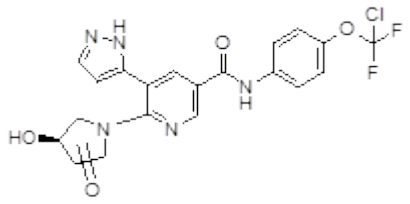
Source: Table 2.6.7.6-Study 1270173, Table 2.6.7.7A-Study 1270619, Table 2.6.7.7B-Study 1470225, Table 2.6.7.13A-Study 1470272, Table 2.6.7.17A-1870206, Table 2.6.7.13B-Study 1470271, Table 2.6.7.5-Study 1270174, Table 2.6.7.6-Study 1270561, Table 2.6.7.7C-Study 1270620, Table 2.6.7.6-Study 1470175, Table 2.6.7.7D-Study 1470095, Table 2.6.7.7E-Study 1470799, Table 2.6.7.17B-Study 1270766, Table 2.6.7.17C-Study 1370559, Table 2.6.7.17C-Study 1770677

Table 11-3 動物及びヒトで認められたアシミニブ及びその代謝物の化学構造

Compound	Structure	Biotransformation	MW	Mass difference to asciminib
Asciminib		-	450	-
M8		Hydrolysis of amide bond	274	-175
M10 (LMP271)		Hydrolysis of chlorodifluoromethoxy group	365	-84
P20		Oxidation, pyrrolidine ring-opening, and conjugation	590	+141
M21		Oxidation	463	+14
M27.5 (CQY643)		glucuronidation	625	+176
M28.5		N-dealkylation of pyrrolidine ring	379	-70

Compound	Structure	Biotransformation	MW	Mass difference to asciminib
M29.5 (CRE850)		Oxidation, pyrrolidine ring-opening	467	+18
M30.5 (SWO996)		Glucuronidation	625	+176
M31		Hydroxylation	465	+16
M32 (LNQ491)		Oxidation, pyrrolidine ring-opening	467	+18
M33A		Glucuronidation	625	+176
M34		Hydroxylation	465	+16
M36 (CQY644)		Glucuronidation	625	+176

Compound	Structure	Biotransformation	MW	Mass difference to asciminib
M36.5		Oxidation, pyrrolidine ring-opening	497	+48
M37 (LML750)		Oxidation, pyrrolidine ring-opening	481	+32
M39		Oxidation, pyrrolidine ring-opening	481	+32
M40		Oxidation, pyrrolidine ring-opening	463	+14
M41		Glucuronidation	625	+176
M42		Oxidation, pyrrolidine ring-opening	465	+16
M43.3 (CQM279)		Oxidation, pyrrolidine ring-opening and decarboxylation	451	+2
M44 (LMN773)		Oxidation	447	-2

Compound	Structure	Biotransformation	MW	Mass difference to asciminib
M45		Oxidation	463	+14

Source: Table 2.6.5.10A-DMPK R1300172-01, Table 2.6.5.10B-DMPK R2000114, Table 2.6.5.9A-DMPK R1300136-02, Table 2.6.5.9B-DMPK R1500815, 5.3.3.1-1-A2102 試験

Table 11-4 動物及びヒトにおけるアシミニブ代謝物

Metabolite	<i>In vitro</i>						<i>In vivo</i>										
	Hepatocyte incubations ^{a)}						Systemic exposure ^{b) c) d)}			Exposure ratio ^{e)}		Amount excreted (% of dose) ^{b) d) f)}					
	ms	ra	rb	do	mk	hu	(% radioactivity / % asciminib)			ra to hu	mk to hu	ra		mk		hu	
							ra	mk	hu	m	m	ur	fe	ur	fe	ur	fe
M8	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	0.84	0.62	-	-	0.4	-
M10 (LMP271)	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	0.31	0.20	0.89	0.1	0.7
P20	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	0.05	-	-	-
M21	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M27.5 (CQY643)	-	-	-	-	+	+	-	0.14 / 0.16		-	-	-	-	0.10	1.93	0.4	1.6
M28.5	-	+	-	+	+	+	-	-		-	-	-	0.16	-	-	-	-
M29.5 (CRE850)	-	+	-	+	+	+	2.8 / 3.2	1.3 / 1.4	0.39 / 0.42	8.01	29.4	0.03	1.51	-	-	0.1	1.9
M30.5 (SWO996)	-	-	+	+	+	+	-	0.85 / 0.96	4.9 / 5.4	-	1.54	-	-	0.30	-	7.0	-
M31	-	-	+	+	+	-	-	3.7 / 4.1	-	-	-	-	-	1.60	8.89	-	-
M32 (LNQ491)	-	+	-	-	-	+	1.0 / 1.2	0.60 / 0.68	-	-	-	0.01	1.02	-	-	-	-
M33A	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M34	-	-	-	-	-	-	-	0.62 / 0.71		-	-	-	-	0.19	1.61	-	-
M36 (CQY644)	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M36.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.54	-	-
M37 (LML750)	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	0.04	1.94	0.13	9.02	0.1	2.2
M39	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	0.18	4.36	0.07	8.78	0.1	7.8
M40	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	0.06	0.40	-	-	-	-
M41	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M42	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M43.3 (CQM279)	-	+	-	+	+	+	1.6 / 1.9	0.41 / 0.46	-	-	-	0.25	7.50	0.04	4.18	0.1	4.6
M44 (LMN773)	-	+	-	+	+	+	4.1 / 4.7	1.4 / 1.6	1.9 / 2.0	2.39	6.88	0.01	2.73	-	1.29	-	0.8
M45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.49	-	2.2
asciminib	68	46	61 ^{g)}	41	64	73	86 / 100	88.4 / 100	92.7 / 100	1.04	8.62	0.24	70.8	0.16	37.1	2.5	56.7
sum	86.2	-	86.0	-	-	96.8	100 / na	100 / na	100 / na	na	na	1.82	91.3	3.61	77.0	10.7	78.5

Abbreviations: ms = mouse, ra = rat, rb = rabbit, do = dog, mk = monkey, hu = human, m = male, ur = urine, fe = feces, + = detected, - = not detected, na = not applicable

a) Asciminib in hepatocyte incubations (2.5 μ M asciminib, 8 h incubation) expressed as % of total radioactivity (Table 2.6.5.10A-DMPK R1300172-01, Table 2.6.5.10B-DMPK R2000114)

b) Exposure and excretion data of rat and monkey after oral administration of 30 mg/kg asciminib

c) Metabolites and asciminib in plasma pools after oral administration expressed as % of total radioactivity / % of asciminib (Table 2.6.5.9A-DMPK R1300136-02, Table 2.6.5.9B-DMPK R1500815, 5.3.3.1-1-A2102 試験)

d) Where co-elution exists and where it is unclear which is the major component, the exposure is divided by the number of co-eluting metabolites.

e) Exposure ratio between rat (male: single dose 30 mg/kg, Table 2.6.5.9A-DMPK R1300136-02), and human (single dose of 80 mg, 5.3.3.1-1-A2102 試験). Exposure ratio between monkey (male: single dose 30 mg/kg, Table 2.6.5.9B-DMPK R1500815) and human (single dose of 80 mg, 5.3.3.1-1-A2102 試験)

f) Metabolites and asciminib in excreta pools after oral administration expressed as % of dose (Table 2.6.5.9A-DMPK R1300136-02, Table 2.6.5.9B-DMPK R1500815, 5.3.3.1-1-A2102 試験)

g) co-eluted with 33A

2.6.5 藥物動態試驗概要表

目 次

目 次	2
略号一覧	4
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧	6
2.6.5.2A 薬物動態試験：分析方法（ラット）	10
2.6.5.2B 薬物動態試験：分析方法（イヌ）	12
2.6.5.2C 薬物動態試験：分析方法（マウス）	14
2.6.5.2D 薬物動態試験：分析方法（サル）	16
2.6.5.2E 薬物動態試験：分析方法（ウサギ）	18
2.6.5.2F 薬物動態試験：分析方法（ラット）	19
2.6.5.2G 薬物動態試験：分析方法（標識体）	21
2.6.5.2H 薬物動態試験：分析方法（内部標準物質）	24
2.6.5.3A 薬物動態試験：単回投与後の吸収（サル）	27
2.6.5.3B 薬物動態試験：単回投与後の吸収（イヌ）	28
2.6.5.3C 薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）	29
2.6.5.3D 薬物動態試験：単回投与後の吸収（マウス）	30
2.6.5.3E 薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）	31
2.6.5.3F 薬物動態試験：単回投与後の吸収（イヌ）	33
2.6.5.3G 薬物動態試験：単回投与後の吸収（イヌ）	34
2.6.5.3H 薬物動態試験：単回投与後の吸収（サル）	35
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収	37
2.6.5.5A 薬物動態試験：分布（ラット）	38
2.6.5.6A 薬物動態試験：たん白結合（マウス，ラット，イヌ，サル，ヒト）	45
2.6.5.6B 薬物動態試験：たん白結合（ヒト）	48
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠動物における試験	50
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験	51
2.6.5.9A 薬物動態試験： <i>in vivo</i> における代謝（ラット）	52
2.6.5.9B 薬物動態試験： <i>in vivo</i> における代謝（サル）	58
2.6.5.10A 薬物動態試験： <i>in vitro</i> における代謝（ラット，イヌ，サル，ヒト）	63
2.6.5.10B 薬物動態試験： <i>in vitro</i> における代謝（マウス，ウサギ）	67
2.6.5.10C 薬物動態試験： <i>in vitro</i> における代謝（ラット，イヌ，ヒト）	69
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路	72
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害	73
2.6.5.13A 薬物動態試験：累積排泄（ラット）	74
2.6.5.13B 薬物動態試験：累積排泄（サル）	76
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄（ラット）	78
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用	80

2.6.5.16 薬物動態試験：その他	81
---------------------------	----

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）
AUCinf	area under the drug plasma (blood) concentration-time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿（血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUClast	area under the drug plasma (blood) concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration	0 時間から最終濃度測定可能時点までの血漿（血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
Cmax	maximum drug plasma (blood) concentration	最高血漿（血液）中薬物濃度
CL	clearance	クリアランス
CL _H	hepatic clearance	肝クリアランス
CLint	intrinsic clearance	固有クリアランス
DPBS	Dulbecco's phosphate buffered saline	ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水
ESI	electrospray ionization	エレクトロスプレーイオン化
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
f _{BC}	fraction in red blood cells	赤血球に分布した比率
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
f _u	fraction unbound	非結合形分率
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
HPLC-RA	high performance liquid chromatography coupled to radiodetection	放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー
HPLC-UV	high performance liquid chromatography coupled to ultraviolet absorbance detection	紫外吸光度検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー
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
LOQ	limit of quantification	定量限界
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MRM	multiple reaction monitoring	多重反応モニタリング
MS	mass spectroscopy	質量分析
NA	not applicable	該当なし
NC	not calculated	計算されず
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
NR	not reported	報告せず
Q _H	hepatic blood flow	肝血流量
QWBA	quantitative whole body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態（学）
p.o.	oral(ly)	経口
SD	standard deviation	標準偏差
SDD	spray-dried dispersion or solid dispersion	-

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tlast	time of last quantifiable concentration	最終定量可能時点
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
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限
Vss	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), 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	Rat plasma	spiked samples	NA	ABL001	yes	Novartis	[DMPK R1300134a-01]	4.2.2.1-1
Analytical Methods and validation 2.6.5.2B	Dog plasma	spiked samples	NA	ABL001	yes	Novartis	[DMPK R1300134b-01]	4.2.2.1-2
Analytical Methods and validation 2.6.5.2C	Mouse plasma	spiked samples	NA	ABL001	yes	Novartis	[DMPK R1300134c-01]	4.2.2.1-3
Analytical Methods and validation 2.6.5.2D	Monkey plasma	spiked samples	NA	ABL001	not required	Novartis	[DMPK R1400910]	4.2.2.1-4
Analytical Methods and validation 2.6.5.2E	Rabbit plasma	spiked samples	NA	ABL001	yes	 Canada	[DMPK R1701368]	4.2.2.1-5
Analytical Methods and validation 2.6.5.2F	Rat plasma	spiked samples	NA	ABL001	not required	 USA	[DMPK R1800401] [DMPK R1800401-ad1]	4.2.2.1-6
Analytical Methods and validation 2.6.5.2G	Synthesis and Release Analysis	RSU6164-2013- 8819-01	NA	¹⁴ C-ABL001	not required	Novartis	[DMPK R1200556-02]	4.2.2.1-7
Analytical Methods and validation 2.6.5.2H	Synthesis and Release Analysis	SSU6181-2013- 8438-01	NA	ABL001(M+5)	not required	Novartis	[DMPK R2000174]	4.2.2.1-8
Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose 2.6.5.3								
Absorption after a Single Dose 2.6.5.3A	Monkey, Cynomolgus, male, fed	i.v. and p.o.	single	ABL001 free base, i.v.: 3 mg/kg; p.o.: 60 mg/kg	not required	Novartis	[DMPK R1200909]	4.2.2.2-1

[illegible]

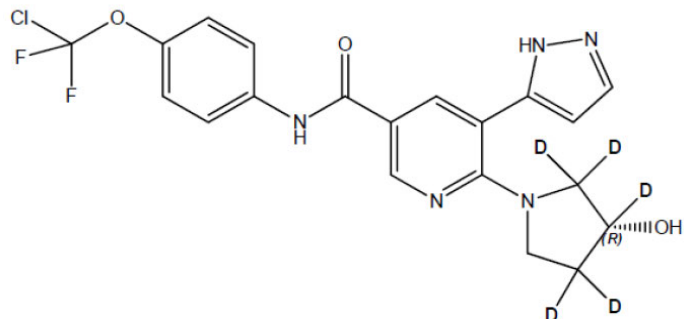
Type of study	Test system(s), Species, Strain, Sex, Feeding	Administration, Sample(s), Batch(es)	Duration of dosing	Analyte(s), Dose(s), Concentrations	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Plasma protein binding 2.6.5.6A	Blood and plasma from male mouse (CD1), rat (Hanover Wistar), dog (Beagle), Cynomolgus monkey and, human	Spiked samples <i>in vitro</i>	NA	¹⁴ C-ABL001 free base (0.02, 0.05, 0.5, 5, and 50 µg/mL)	not required	Novartis	[DMPK R1300135]	4.2.2.3-2
Plasma protein binding 2.6.5.6B	Fresh and frozen human plasma	Spiked samples <i>in vitro</i>	NA	¹⁴ C-ABL001 free base, 1000 ng/mL	not required	Novartis	[DMPK R1600670]	4.2.2.3-3
Study in Pregnant or Nursing Animals 2.6.5.7 see Table 2.6.7.13								
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	Rat, Hanover Wistar, male, fed	i.v. and p.o.	single	¹⁴ C-ABL001 free base, i.v.: 5 mg/kg; p.o.: 30 mg/kg	not required	Novartis	[DMPK R1300136- 02]	4.2.2.2-5
Metabolism <i>in vivo</i> 2.6.5.9B	Monkey, Cynomolgus, male, fed	i.v. and p.o.	single	¹⁴ C-ABL001 hydrochloride salt, i.v.: 10 mg/kg; p.o.: 30 mg/kg	not required	Novartis	[DMPK R1500815]	4.2.2.2-8
Metabolism <i>In vitro</i> 2.6.5.10								
Metabolism <i>in vitro</i> 2.6.5.10A	Hepatocytes from rat, dog, monkey and human.	<i>In vitro</i>	NA	¹⁴ C-ABL001 free base, 2.5 µM and 12.5 µM	not required	Novartis	[DMPK R1300172- 01]	4.2.2.4-1
Metabolism <i>in vitro</i> 2.6.5.10B	Hepatocytes from mouse and rabbit.	<i>In vitro</i>	NA	¹⁴ C-ABL001 hydrochloride salt, 2.5 µM	not required	Novartis	[DMPK R2000114]	4.2.2.4-2
Metabolism <i>in vitro</i> 2.6.5.10C	Rat, dog, human feces	<i>Ex vivo</i>	NA	153 µM SWO996 (asciminib glucuronide)	not required	Novartis	[DMPK R2000268]	4.2.2.4-3

Type of study	Test system(s), Species, Strain, Sex, Feeding	Administration, Sample(s), Batch(es)	Duration of dosing	Analyte(s), Dose(s), Concentrations	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
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, Hanover Wistar, male, fed	i.v. and p.o.	single	¹⁴ C-ABL001 free base, i.v.: 5 mg/kg; p.o.: 30 mg/kg	not required	Novartis	[DMPK R1300136-02]	4.2.2.2-5
Excretion 2.6.5.13B	Monkey, Cynomolgus, male, fed	i.v. and p.o.	single	¹⁴ C-ABL001 hydrochloride salt, i.v.: 10 mg/kg; p.o.: 30 mg/kg	not required	Novartis	[DMPK R1500815]	4.2.2.2-8
Excretion into Bile 2.6.5.14								
Excretion into bile 2.6.5.14	Rat, Hanover Wistar, male, fed	i.v. and p.o.	single	¹⁴ C-ABL001 free base, i.v.: 5 mg/kg; p.o.: 30 mg/kg	not required	Novartis	[DMPK R1300136-02]	4.2.2.2-5
Drug-Drug Interactions 2.6.5.15								
No studies under this section								
Other 2.6.5.16								
No studies under this section								

2.6.5.2A 薬物動態試験：分析方法（ラット）

Study title:	Quantitative determination of ABL001 in rat plasma by LC-MS/MS. Method validation report Amendment no. 1	DMPK R1300134a-01
Location in CTD:	4.2.2.1-1	
GLP compliance:	yes	
Method:	The method consists of protein precipitation, evaporation of the organic phase to dryness, and analysis of the reconstituted sample residue by LC-MS/MS in MRM mode using ESI positive as the ionization technique	
Instrument:	LC-MS/MS	
Substances analyzed:	ABL001 (asciminib)	
Reference compounds:	ABL001	
Internal standards:	ABL001(M+5)	
Results:	Validation in rat plasma	
Selectivity	Interference of ABL001 $\leq$ 20% of analytical response at LLOQ Interference of ABL001(M+5) $\leq$ 5% of analytical response at the working concentration	
Stability	ABL001 was stable in stock solutions for 364 days at $\leq -15^{\circ}\text{C}$ ABL001 was stable in working solutions for 24h at room temperature ABL001 was stable in post-preparative extracts for 7 days at ca. 10°C ABL001 was stable for 3 freeze-thaw cycles with storage at $\leq -60^{\circ}\text{C}$ ABL001 was stable in spiked plasma for 27.5h at room temperature ABL001 was stable in spiked plasma for 289 days at $\leq -60^{\circ}\text{C}$ ABL001(M+5) was stable in stock solutions for 6h at room temperature ABL001(M+5) was stable in working solutions for 24h at room temperature	
Intra-day accuracy and precision	ABL001: Mean bias within $\pm 15\%$ ($\pm 20\%$ at LLOQ) of the nominal values. Precision of $\leq 15\%$ ($\leq 20\%$ at LLOQ)	
Inter-day accuracy and precision	ABL001: Mean bias within $\pm 15\%$ ($\pm 20\%$ at LLOQ) of the nominal values. Precision of $\leq 15\%$ ($\leq 20\%$ at LLOQ)	
LOQ	ABL001: LLOQ: 10.0 ng/mL; ULOQ: 10,000 ng/mL using 50 μL rat plasma	
Relative recovery	Mean recovery of ABL001: 92.9% (range 85.3-97.7%). Precision $\leq 15\%$ Mean recovery of ABL001(M+5) : 92.4%. Precision of $\leq 15\%$	
Matrix effect	ABL001: Mean matrix factor at 3 concentration levels: 0.917. Precision of $\leq 15\%$ not fulfilled, but likely no issue ABL001(M+5) : Mean matrix factor at the working concentration: 0.934. Precision of $\leq 15\%$	

Study title:	Quantitative determination of ABL001 in rat plasma by LC-MS/MS. Method validation report	DMPK R1300134a-01
	Amendment no. 1	
Carryover	ABL001: Response after injection of 1 blank sample following injection of the ULOQ $\leq$ 20% of the response observed for the LLOQ not fulfilled, but likely no issue ABL001(M+5) : Response after injection of 1 blank sample following injection of the ABL001(M+5) at the working concentration $\leq$ 5% of the ABL001(M+5) response observed at the working concentration	
Calibration	ABL001: Deviation within $\pm 15\%$ ($\pm 20\%$ at the LLOQ) for 75% of the calibration standards and 50% at each calibration standard level from the nominal values at a minimum of 6 different levels	
Incurred sample reanalysis	ABL001: Normalized difference between first and repeat assay result within $\pm 20\%$ for at least 2/3 of samples analyzed	
Dilutions	ABL001: Bias within $\pm 15\%$ of the nominal concentration for samples diluted up to 20-fold. Precision $\leq 15\%$	
D5-Asciminib, position of label		



2.6.5.2B 薬物動態試験：分析方法（イヌ）

Study title:	Quantitative determination of ABL001 in dog plasma by LC-MS/MS. Method validation report Amendment no. 1	DMPK R1300134b-01
Location in CTD:	4.2.2.1-2	
GLP compliance:	yes	
Method:	The method for a 25 µL plasma sample consists of protein precipitation, centrifugation, evaporation to dryness, analysis of the reconstituted sample residue by LC-MS/MS in MRM mode using ESI positive as the ionization technique	
Instrument:	LC-MS/MS	
Substances analyzed:	ABL001 (asciminib)	
Reference compounds:	ABL001	
Internal standards:	ABL001(M+5)	
Results:	Validation in dog plasma	
Selectivity	Interference of ABL001 ≤ 20% of analytical response at LLOQ Interference of ABL001(M+5) ≤ 5% of analytical response at the working concentration	
Stability	Stable in stock solutions for 364 days at ≤ -15°C, and 6h at room temperature Stable in working solutions for 355 days at ≤ -15°C, and 24h at room temperature Stable in post-preparative extracts for 7 days at 10°C Stable for 3 freeze-thaw cycles with storage at ≤ -60°C Stable in spiked dog plasma for 25h at room temperature, for 62 days at ≤ -60°C ABL001(M+5) was stable in stock solutions for 6h at room temperature ABL001(M+5) was stable in working solution for 24h at room temperature	
Intra-day accuracy and precision	Mean bias within ±15% (±20% at LLOQ) of the nominal values Precision of ≤ 15% (≤ 20% at LLOQ)	
Inter-day accuracy and precision	Mean bias within ±15% (±20% at LLOQ) of the nominal values Precision of ≤ 15% (≤ 20% at LLOQ)	
LOQ	LLOQ: 10.0 ng/mL; ULOQ: 10,000 ng/mL using 25 µL of dog plasma	
Relative recovery	Mean recovery: 89.2% (range 85.8-93.9%). Precision ≤ 15% ABL001(M+5) mean recovery: 93.1%. Precision ≤ 15%	
Matrix effect	Mean matrix factor: 0.992. Precision ≤ 15% ABL001(M+5) mean matrix factor: 0.976. Precision ≤ 15%	

Study title:	Quantitative determination of ABL001 in dog plasma by LC-MS/MS. Method validation report Amendment no. 1	DMPK R1300134b-01
Carryover	Response after injection of 1 blank sample following injection of the ULOQ $\leq 20\%$ of the response observed for the LLOQ not fulfilled, but likely no issue ABL001(M+5) : Response after injection of 1 blank sample following injection of the ABL001(M+5) at the working concentration $\leq 5\%$ of the ABL001(M+5) response observed at the working concentration	
Calibration	Deviation within $\pm 15\%$ ($\pm 20\%$ at the LLOQ) for 75% of the calibration standards and 50% at each calibration standard level from the nominal values at a minimum of 6 different levels	
Incurred sample reanalysis	Normalized difference between first and repeat assay result within $\pm 20\%$ for at least 2/3 of samples analyzed	
Dilutions	Bias within $\pm 15\%$ of the nominal concentration for samples diluted up to 20-fold. Precision $\leq 15\%$	

2.6.5.2C 薬物動態試験：分析方法（マウス）

Study title:	Quantitative determination of ABL001 in mouse plasma by LC-MS/MS. Method validation report Amendment no. 1	DMPK R1300134c-01
Location in CTD:	4.2.2.1-3	
GLP compliance:	yes	
Method:	The method for a 25 µL plasma sample consists of protein precipitation, evaporation of the supernatant to dryness, and analysis of the reconstituted sample residue by LC-MS/MS in MRM mode using ESI positive as the ionization technique	
Instrument:	LC-MS/MS	
Substances analyzed:	ABL001 (asciminib)	
Reference compounds:	ABL001	
Internal standards:	ABL001(M+5)	
Results:	Validation in mouse plasma	
Selectivity	Interference of ABL001 ≤ 20% of analytical response at LLOQ Interference of ABL001(M+5) ≤ 5% of analytical response at the working concentration	
Stability	Stable in stock solutions for 6h at room temperature and for 364 days at ≤ -15°C Stable in working solutions for 24h at room temperature and for 355 days at ≤ -15°C Stable in post-preparative extracts for 7 day at 10°C Stable for 3 freeze-thaw cycles with storage at ≤ -60°C Stable in spiked mouse plasma for 25.75h at room temperature and for 629 day at ≤ -60°C ABL001(M+5) was stable in stock solutions for 6h at room temperature ABL001(M+5) was stable in working solution for 24h at room temperature	
Intra-day accuracy and precision	Mean bias within ±15% (±20% at LLOQ) of the nominal values Precision of ≤ 15% (≤ 20% at LLOQ)	
Inter-day accuracy and precision	Mean bias within ±15% (±20% at LLOQ) of the nominal values Precision of ≤ 15% (≤ 20% at LLOQ)	
LOQ	LLOQ: 10.0 ng/mL; ULOQ: 10,000 ng/mL using 25 µL of mouse plasma	
Relative recovery	Mean recovery: 94.7% (range 92.7-97.4%). Precision ≤ 15% ABL001(M+5) mean recovery: 104%. Precision ≤ 15%	
Matrix effect	Mean matrix factor at 3 concentration levels: 0.994. Precision ≤ 15% ABL001(M+5) mean matrix factor at the working concentration: 0.999. Precision ≤ 15%	

Study title:	Quantitative determination of ABL001 in mouse plasma by LC-MS/MS. Method validation report	DMPK R1300134c-01
	Amendment no. 1	
Carryover	Response after injection of 1 blank sample following injection of the ULOQ $\leq$ 20% of the response observed for the LLOQ not fulfilled, but likely no issue ABL001(M+5) : Response after injection of 1 blank sample following injection of the ABL001(M+5) at the working concentration $\leq$ 5% of the ABL001(M+5) response observed at the working concentration	
Calibration	Deviation within $\leq \pm 15\%$ ($\pm 20\%$ at the LLOQ) for 75% of the calibration standards and 50% at each calibration standard level from the nominal values at a minimum of 6 different levels	
Incurred sample reanalysis	Normalized difference between first and repeat assay result within $\pm 20\%$ for at least 2/3 of samples analyzed	
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（サル）

Study title:	Quantitative determination of ABL001 in monkey plasma by LC-MS/MS. Method validation report	DMPK R1400910
Location in CTD:	4.2.2.1-4	
GLP compliance:	not required	
Method:	The method for a 25 µL plasma sample consists of protein precipitation, evaporation of the supernatant to dryness, and analysis of the reconstituted sample residue by LC-MS/MS in MRM mode using ESI positive as the ionization technique	
Instrument:	LC-MS/MS	
Substances analyzed:	ABL001 (asciminib)	
Reference compounds:	ABL001	
Internal standards:	ABL001(M+5)	
Results:	Validation in monkey plasma	
Selectivity	Interference of ABL001 ≤ 20% of analytical response at LLOQ Interference of ABL001(M+5) ≤ 5% of analytical response at the working concentration	
Stability	Stable in stock solutions for 6h at room temperature and for 364 days at -15°C Stable in working solutions for 24h at room temperature and 355 days at -15°C Stable in post-preparative extracts for 7 days at 10°C Stable for 3 freeze-thaw cycles with storage at -60°C Stable in spiked monkey plasma for 30h at room temperature and for 470 days at -60°C ABL001(M+5) stable in stock solutions for 6h at room temperature ABL001(M+5) stable in working solutions for 24h at room temperature	
Intra-day accuracy and precision	Mean bias within ±15% (±20% at LLOQ) of the nominal values Precision of ≤ 15% (≤ 20% at LLOQ)	
Inter-day accuracy and precision	Mean bias within ±15% (±20% at LLOQ) of the nominal values Precision of ≤ 15% (≤ 20% at LLOQ)	
LLOQ	LLOQ: 10.0 ng/mL; ULOQ: 10,000 ng/mL using 25 µL of monkey plasma	
Relative recovery	Mean recovery ABL001: 91.9% (range: 88.5% to 96.9%) Mean recovery ABL001(M+5): 95.2%	
Matrix effect	ABL001 mean matrix factor: 1.02 ABL001(M+5) mean matrix factor: 1.01	

Study title:	Quantitative determination of ABL001 in monkey plasma by LC-MS/MS. Method validation report	DMPK R1400910
Carryover	Response after injection of 1 blank sample following injection of the ULOQ $\leq$ 20% of the response observed for the LLOQ not fulfilled, but likely no issue	
	ABL001(M+5) : Response after injection of 1 blank sample following injection of the ABL001(M+5) at the working concentration $\leq$ 5% of the ABL001(M+5) response observed at the working concentration	
Calibration	Deviation within $\pm 15\%$ ($\pm 20\%$ at the LLOQ) for 75% of the calibration standards and 50% at each calibration standard level from the nominal values at a minimum of 6 different levels	
Incurred sample reanalysis	Normalized difference between first and repeat assay result within $\pm 20\%$ for at least 2/3 of samples analyzed	
Dilutions	Bias within $\pm 15\%$ of the nominal concentration for samples diluted up to 20-fold. Precision $\leq 15\%$	

2.6.5.2E 薬物動態試験：分析方法（ウサギ）

Study title:	Validation of a method for the determination of ABL001 in rabbit plasma (K ₂ EDTA) by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)	DMPK R1701368
Location in CTD:	4.2.2.1-5	
GLP compliance:	yes	
Method:	The method for a 10 µL plasma sample consists of solid phase extraction, injection into a LC-MS/MS system and measurement in MRM mode using ESI positive as the ionization method	
Instrument:	LC-MS/MS	
Substances analyzed:	ABL001 (asciminib)	
Reference compounds:	ABL001	
Internal standards:	ABL001(M+5)	
Results:	Validation in rabbit plasma	
Selectivity	Interference of ABL001 ≤ 20% of analytical response at LLOQ Interference of ABL001(M+5) ≤ 5% of analytical response at the working concentration	
Stability	Stable in stock solutions for 26h at room temperature and for 40 days at -20°C Stable in injection medium for 5 days at 4°C Stable for 4 freeze-thaw cycles with storage at -80°C Stable in spiked rabbit plasma for 23h at room temperature and for 46 days at -80°C	
Intra-day accuracy and precision	Mean bias within ±15% (±20% at LLOQ) of the nominal values Precision of ≤ 15% (≤ 20% at LLOQ)	
Inter-day accuracy and precision	Mean bias within ±15% (±20% at LLOQ) of the nominal values Precision of ≤ 15% (≤ 20% at LLOQ)	
LOQ	LLOQ: 10.0 ng/mL; ULOQ: 10,000 ng/mL using 10 µL of rabbit plasma	
Relative recovery	Recoveries for 30, 400 and 8000 ng/mL samples: 69.3%, 66.1%, 69.0%. Mean recovery ABL001(M+5): 68.9% at 4000 ng/mL	
Matrix effect	Mean matrix factor at low and high concentration levels: 0.924 and 0.941. ABL001(M+5) mean matrix factor at low and high concentration levels: 0.926 and 0.950.	
Carryover	No significant interference at the retention time of the analyte or internal standard	
Calibration	Deviation within ±15% (±20% at the LLOQ) for 75% of the calibration standards from the nominal values at a minimum of 8 different levels	
Dilutions	Bias within ±15% of the nominal concentration for samples diluted up to 20-fold. Precision ≤ 15%	

2.6.5.2F 薬物動態試験：分析方法（ラット）

Study title:	Validation of a Method for the Determination of ABL001 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	DMPK R1800401, DMPK R1800401-ad1
Location in CTD:	4.2.2.1-6	
GLP compliance:	not required	
Method:	The method for a 25 µL plasma sample consists of protein precipitation, evaporation of the supernatant to dryness, and analysis of the reconstituted sample residue by LC-MS/MS in MRM mode using ESI positive as the ionization technique	
Instrument:	LC-MS/MS	
Substances analyzed:	ABL001 (asciminib)	
Reference compounds:	ABL001	
Internal standards:	ABL001(M+5)	
Results:	Validation in rat plasma	
Selectivity	Interference of ABL001 $\leq$ 20% of analytical response at LLOQ Interference of ABL001(M+5) $\leq$ 5% of analytical response in the control zero sample	
Stability	Stable in stock solutions for 6h at room temperature and 43 days at 2-8°C Stable in working solutions for 6h at room temperature and 42 days at 2-8°C Stable in processed samples for 163h at 2-8°C Stable for 5 freeze-thaw cycles with storage at -10 to -30°C and at -60 to -80°C Stable in spiked rat plasma for 24h at room temperature and for 99 days at -10 to -30°C and 285 days at -60 to -80°C ABL001(M+5) stable in working solutions for 6h at room temperature	
Intra-day accuracy and precision	Mean bias within $\pm 15\%$ ($\pm 20\%$ at LLOQ) of the nominal values Precision of $\leq 15\%$ ($\leq 20\%$ at LLOQ)	
Inter-day accuracy and precision	Mean bias within $\pm 15\%$ ($\pm 20\%$ at LLOQ) of the nominal values Precision of $\leq 15\%$ ($\leq 20\%$ at LLOQ)	
LLOQ	LLOQ: 10.0 ng/mL; ULOQ: 10,000 ng/mL using 25 µL of rat plasma	
Relative recovery	Mean recovery ABL001 (run 5): 72.5% (range: 68.0% to 75.0%) Mean recovery ABL001(M+5) (run 5): 73.2% (range: 71.6% to 74.7%)	
Matrix effect	ISTD-normalized ABL001 mean matrix factor: 0.983	
Carryover	Response after injection of 2 blank samples following injection of the ULOQ $\leq 20\%$ of the response observed for the LLOQ for ABL001 ABL001(M+5) : Response after injection of 2 blank samples following injection of the ABL001(M+5) at the working concentration $\leq 5\%$ of the ABL001(M+5) response observed in the control zero sample	
Calibration	Deviation within $\pm 15\%$ ($\pm 20\%$ at the LLOQ) for 75% of the calibration standards from the nominal values at a minimum of 6 different levels	

Study title:	Validation of a Method for the Determination of ABL001 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	DMPK R1800401, DMPK R1800401-ad1
Dilutions	Bias within $\pm 15\%$ of the nominal concentration for samples diluted up to 100-fold. Precision $\leq 15\%$	

2.6.5.2G 藥物動態試驗：分析方法（標識體）

Study title:	[14C]ABL001 (CME911) Synthesis and Analysis					DMPK R1200556-02		
Location in CTD:	4.2.2.1-7							
GLP compliance:	not required							
Test article:	14C-ABL001 free base (asciminib free base)							
Radioisotope label:	14C							
Radioisotope batch no.:	RSU6164							
Preparation batch no.:	RSU6164-2013-8819-01							
Methods:	Identity: by HPLC and comparison with reference substance, by photo-diode array, by 1H-NMR and 13C-NMR spectroscopy and by MS							
	Position of the labeling: 1H- and 13C-NMR spectroscopy							
	Radiochemical purity: HPLC with radiodetection							
	Chemical purity: HPLC with UV detection							
	Specific activity: LSC and MS							
Radioisotope batch no.: RSU6164								
Molecular formula (labeled)	Molecular weight (labeled)	Specific activity		Amount		Purity [%] a		
							-radiochemical	-chemical
C19 14CH18ClF2N5O3	451.83 g/mol	1.90 GBq/mmol	4.20 MBq/mg	139 mg	583.8 MBq	HPLC-RA: 99%		
						HPLC-UV: 102%		
Preparation batch no.: RSU6164-2013-8819-01								
Formulation	Concentration	Specific activity	Packaging	Content / Package		No. Pack	Expiry date b	Storage conditions
solid	NA	113.6 µCi/mg	Glass bottle	15 mg	1704 µCi/ 63.0 MBq	1	25-May-2013	-30°C
		4.20 MBq/mg		5 mg	568 µCi/ 21.0 MBq	1	25-May-2013	-30°C
a: at time of analysis; b: see release restrictions								
Additional information: NA								
Release restrictions:	Batch RSU6164-2013-8819-01 is released for technical studies until 23 May 2013							

Study title:		[¹⁴ C]ABL001 (CME911) Synthesis and Analysis		DMPK R1200556-02
Analytical results				
Test	Method	Requirements	Results	
Identity	HPLC	Elution time corresponds to reference substance	Elution time corresponds	
Identity	Photo-Diode Array	Corresponds to reference substance	Corresponds to reference substance	
Identity	¹ H/ ¹³ C-NMR spectrum	Corresponds to reference substance	Corresponds to reference substance	
Identity	MS	Corresponds to reference substance	Corresponds to reference substance	
Position of the labeling	¹ H- and ¹³ C-NMR spectrum	Label position(s) correspond(s) with the protons of the reference substance	Label at the right position	
Radiochemical purity	HPLC-RA	-	99%	
Chemical purity	HPLC-UV	98-102%	102.2%	
Most prominent radiochemical impurity	HPLC-RA	< 3%	< 2%	
Specific activity	LSC / MS	-	51.34 mCi/mmol/ 53.22 mCi/mmol	

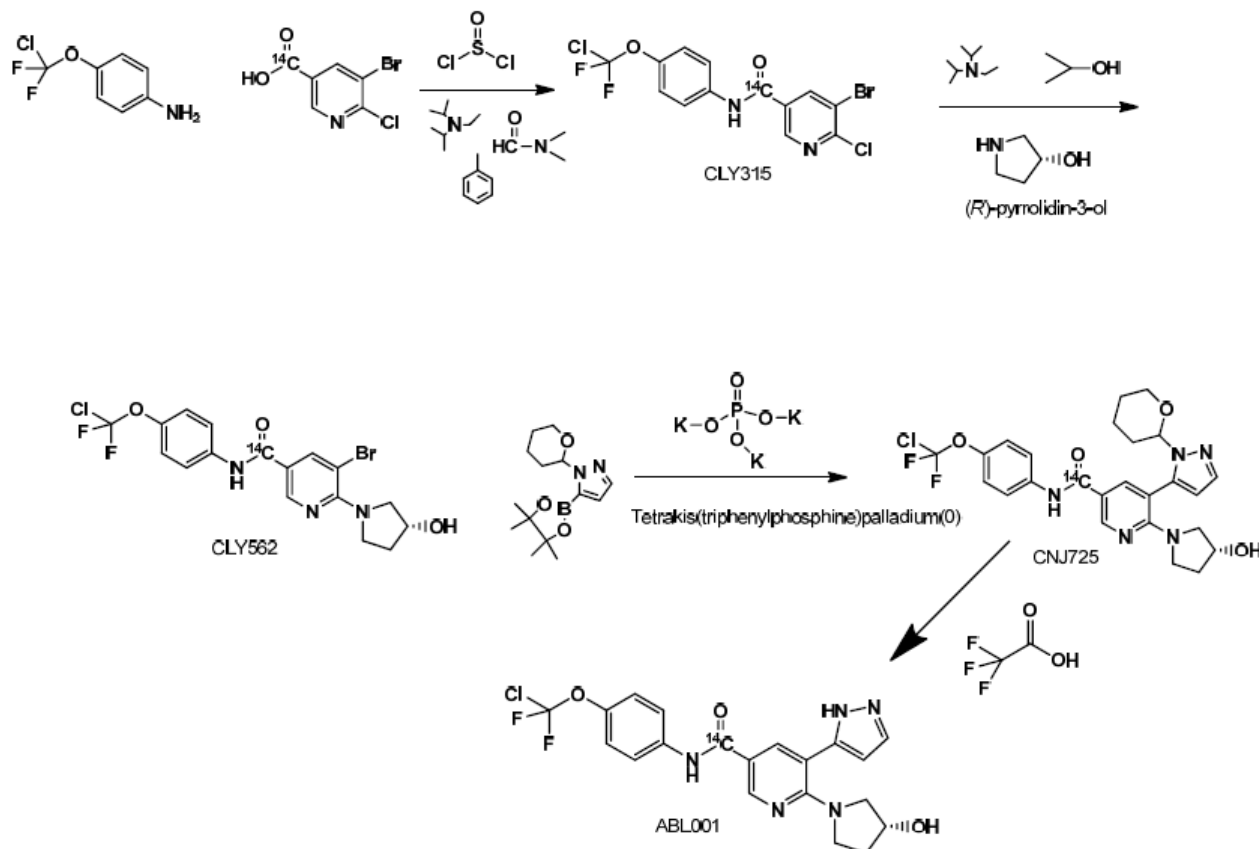
Study title: $[^{14}\text{C}]$ ABL001 (CME911) Synthesis and Analysis

DMPK R1200556-02

Radiosynthesis scheme

^{14}C -ABL001 (RSU6164)

5-Bromo-6-chloronicotinic acid in toluene was reacted with thionyl chloride to generate the acid chloride. After removal of the toluene under reduced pressure and dissolving the residue in anhydrous THF the acid chloride was reacted with a THF solution of 4-(chlorodifluoromethoxy)aniline yielding CLY315. CLY315 was reacted with (R)-pyrrolidin-3-ol to generate CLY562. 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazole-5-boronic acid pinacol ester was coupled with CLY562 to yield CNJ725. The deprotection of CNJ725 was carried out with TFA/DCM to yield 139 mg (15.79 mCi).



2.6.5.2H 薬物動態試験：分析方法（内部標準物質）

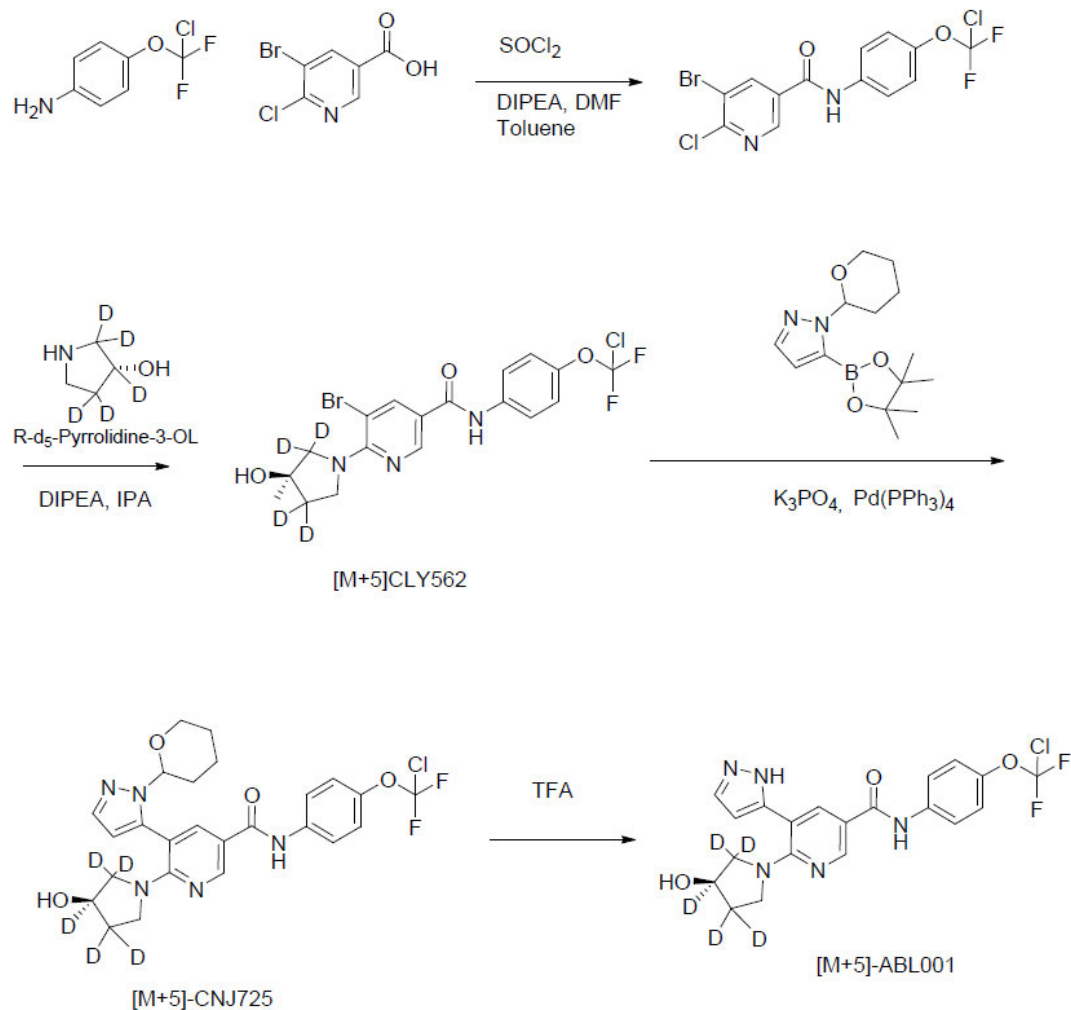
Study title:	[M+5]ABL001 Synthesis and Analysis		DMPK R2000174
Location in CTD:	4.2.2.1-8		
GLP compliance:	not required		
Test article:	ABL001(M+5) free base (asciminib free base)		
Radioisotope label:	² H		
Isotope batch no.:	SSU6181-2013-8438-01		
Methods:	Identity: by HPLC and comparison with reference substance, by ¹ H-NMR spectroscopy, photo diode array and by MS		
	Position of the labeling: ¹ H-NMR spectroscopy		
	Isotope purity: LC-MS		
Radioisotope batch no.: SSU6181-2013-8438-01			
Molecular formula (labeled)	Molecular weight (labeled)	Amount	Isotope purity [%]
C ₂₀ H ₁₃ [² H] ₅ N ₅ O ₃ F ₂ Cl	454.87 g/mol	355 mg	> 99.5%
Additional information: NA			
Release restrictions:	Batch SSU6181-2013-8438-0 is released for technical studies until 25 January 2016		
Analytical results			
Test	Method	Requirements	Results
Identity	HPLC	Elution time corresponds to reference substance	Elution time corresponds
Identity	¹ H-NMR spectrum	No additional peaks compared to reference substance	Corresponds to reference substance, with peaks missing in sample due to ² H-label as expected
Identity	Photo-Diode Array	Corresponds to reference	Corresponds to reference
Identity	MS	Corresponds to reference (except isotope shift)	Corresponds to reference: Standard: MH+ = 450 Sample: MH+ = 455

Study title:	[M+5]ABL001 Synthesis and Analysis		DMPK R2000174
Isotope purity	LC-MS	Unlabeled parent < 0.5%	< 0.1%
Radiosynthesis scheme	ABL001(M+5)		

Study title: [M+5]ABL001 Synthesis and Analysis

DMPK R2000174

5-Bromo-6-chloronicotinic acid in toluene was reacted with thionyl chloride to generate the acid chloride. After removal of the toluene under reduced pressure and dissolving the residue in anhydrous THF the acid chloride was reacted with a THF solution of 4-(chlorodifluoromethoxy)aniline yielding CLY315. CLY315 was reacted with (R)-D₅-pyrrolidin-3-ol to generate D₅-CLY562. 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazole-5-boronic acid pinacol ester was coupled with D₅-CLY562 to yield D₅-CNJ725. The de-protection of D₅-CNJ725 was carried out with TFA/DCM to yield 355 mg.



2.6.5.3A 薬物動態試験：単回投与後の吸収（サル）

Study title	Pharmacokinetics of CME911 (ABL001) following an intravenous (3 mg/kg) or oral (60 mg/kg) dose in the monkey		DMPK R1200909
Location in CTD:	4.2.2.2-1		
GLP compliance:	not required		
Test article:	ABL001 free base (asciminib free base)		
Species / Strain:	Monkey / Cynomolgus		
Gender(M/F) / Number of animals:	M / n = 2 (intravenous), n = 3 (oral)		
Feeding condition:	Monkeys were not fasted prior to dosing		
Vehicle / Formulation:	i.v.: 3 mg/mL in 10% 1N HCl, 30% PEG300, 30% (20%) Solutol HS15, pH 4 acetate buffer, pH adjusted with NaOH p.o.: Solid dispersion. Added 1.224 grams of CME911 (ABL001) solid dispersion to 25 mL of PBS. Added a stir bar. Stirred by magnetic stirring for 2-3 hours until a uniform suspension was created.		
Method of Administration:	single dose; i.v.: injection; p.o.: gavage		
Dose (mg base/kg):	i.v.: 3; p.o.: 60		
Radionucleotide:	none		
Sample:	plasma		
Sampling schedule:	Predose (p.o. only), 0.083 (i.v. group only), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 and 48 h (p.o. only) post-dose		
Assay:	LC-MS/MS		
PK parameters	i.v.	p.o.	
	Mean (n = 2)	Mean ± SD (n = 3)	
Apparent terminal T _{1/2} (h)	2.36	5.11 ± 0.90	
T _{max} (h)	0.083	4.0 ± 0.0	
C _{max} (ng/mL)	6470	7880 ± 2130	
AUC _{last} (ng·h/mL)	7750	120000 ± 5450	
AUC _{inf} (ng·h/mL)	7900	120000 ± 5760	
CL (mL/min/kg)	6.46	NA	
V _{ss} (L/kg)	0.973	NA	
F% (Bioavailability)	NA	76.1 ± 3.65	

NA: nonapplicable

2.6.5.3B 薬物動態試験：単回投与後の吸収（イヌ）

Study title	Pharmacokinetics of ABL001 in dog		RD-2013-50081
Location in CTD:	4.2.2.2-2		
GLP compliance:	not required		
Test article:	ABL001 free base (asciminib free base)		
Species / Strain:	Dog / Beagle		
Gender(M/F) / Number of animals:	M / n = 2 (intravenous), n = 3 (oral)		
Feeding condition:	fasted		
Vehicle / Formulation:	i.v.: 10% 1N HCl, 30% PEG300, 30% (20%) Solutol HS15, pH 4 citrate buffer, pH adjust with NaOH p.o.: spray-dried dispersion in 100% PBS. The composition of the amorphous SDD was 25% ABL001 (CME911), 37.5% Pharmacoat 603, 37.5% PVP VA 64		
Method of Administration:	single dose; i.v.: injection; p.o.: gavage		
Dose (mg base/kg):	i.v.: 1; p.o.: 3		
Radionucleotide:	none		
Sample:	plasma		
Sampling schedule:	Pre-dose, 0.083 (i.v. group only), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7 and 24 h post-dose		
Assay:	LC-MS/MS		
PK parameters:	i.v., Mean (n = 2)	p.o., Mean $\pm$ SD (n = 3)	
Analyte:	Asciminib (ABL001)	Asciminib (ABL001)	
Tmax (h)	not applicable	0.8 $\pm$ 0.3	
Tlast (h)	24.0	24.0 $\pm$ 0.0	
Cmax (nM)	not applicable	2796 $\pm$ 760	
AUClast (nM·h)	6251	12343 $\pm$ 4546	
AUCinf (nM·h)	6285	12387 $\pm$ 4578	
T1/2 (h)	3.7	not applicable	
CL (mL/(min·kg))	6	not applicable	
Vss (L/kg)	1	not applicable	
Bioavailability (%)	not applicable	66 $\pm$ 37	

2.6.5.3C 薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）

Study title	Pharmacokinetics of bcr-abl allosteric inhibitor NVP-ABL001(CME911) following a single intravenous or oral administration in male Sprague-Dawley rats		RD-2013-50096
Location in CTD:	4.2.2.2-3		
GLP compliance:	not required		
Test article:	ABL001 free base (asciminib free base)		
Species / Strain:	Rat / Sprague Dawley		
Gender(M/F) / Number of animals:	M / i.v.: n = 2; p.o.: n = 2		
Feeding condition:	i.v.: fed, p.o.: fasted		
Vehicle / Formulation:	i.v. and p.o.: 10% 1N HCl, 10% PG, 50% (20%) Solutol HS15 in PBS		
Method of Administration:	single dose; i.v.: injection; p.o.: gavage		
Dose (mg base/kg):	i.v.: 2; p.o.: 3		
Radionucleotide:	none		
Sample:	plasma		
Sampling schedule:	Pre-dose, 0.083 (i.v. group only), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7 and 24 h (i.v. only) post-dose		
Assay:	LC-MS/MS		
PK parameters:	i.v., Mean (n = 2)	p.o., Mean (n = 2)	
Analyte:	Asciminib (ABL001)	Asciminib (ABL001)	
C _{max} (nM)	not applicable	134	
T _{max} (h)	not applicable	4	
T _{last} (h)	7	7	
AUC _{last} (nM·h)	4198	595	
AUC _{inf} (nM·h)	4587	747	
T _{1/2} (h)	2.7	not applicable	
CL (mL/(min·kg))	16.3	not applicable	
V _{ss} (L/kg)	2.2	not applicable	
Bioavailability (%)	not applicable	9	

2.6.5.3D 薬物動態試験：単回投与後の吸収（マウス）

Study title	Pharmacokinetics of bcr-abl allosteric inhibitor NVP-ABL001 following a single intravenous or oral administration in male C57BL/6 mice		RD-2013-50097
Location in CTD:	4.2.2.2-4		
GLP compliance:	not required		
Test article:	ABL001 free base (asciminib)		
Species / Strain:	Mouse, C57BL/6		
Gender(M/F) / Number of animals:	M / n = 2 (i.v.); n = 2 (p.o.)		
Feeding condition:	fed		
Vehicle / Formulation:	i.v. and p.o.: 2 eq 1N HCl, 10%PG, 50(20%)Solutol, PBS		
Method of Administration:	single dose; i.v.: injection; p.o.: gavage		
Dose (mg base/kg):	i.v.: 1; p.o.: 3		
Radionucleotide:	none		
Sample:	plasma		
Sampling schedule:	Predose (p.o. group only), 0.083 (i.v. group only), 0.25 (p.o. group only), 0.5, 1, 2, 4 and 7 h post-dose		
Assay:	Asciminib: LC-MS/MS		
PK parameters:	i.v., Mean (n = 2)	p.o., Mean (n = 2)	
Analyte:	Asciminib (ABL001)	Asciminib (ABL001)	
C _{max} (nM)	not applicable	656	
T _{max} (h)	not applicable	2	
T _{last} (h)	7.0	7.0	
AUC _{last} (nM·h)	3122	1887	
AUC _{inf} (nM·h)	3162	2009	
T _{1/2} (h)	1.1	not applicable	
CL (mL/(min·kg))	11.7	not applicable	
V _{ss} (L/kg)	0.5	not applicable	
Bioavailability (%)	not applicable	21	

2.6.5.3E 薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）

Study title	Absorption, metabolism, and excretion in intact and bile duct cannulated rats following a single intravenous (5 mg/kg) or oral (30 mg/kg) dose of [¹⁴ C]ABL001 Amendment no. 2		DMPK R1300136-02
Location in CTD:	4.2.2.2-5		
GLP compliance:	not required		
Test article:	¹⁴ C-ABL001 free base (asciminib)		
Species / Strain:	Rat / Hanover Wistar		
Gender(M/F) / Number of animals:	M / 3 per route of administration		
Feeding condition:	Fed		
Vehicle / Formulation:	i.v.: 10% of 1 M hydrochloric acid, 30% PEG300, 30% of 20% Solutol 15 solution, 10% of 1 N sodium hydroxide, 20% of 50 mM pH 4.7 acetate buffer; p.o.: 0.5% methyl cellulose/0.5% Tween 80 suspension		
Method of Administration:	single dose; i.v.: injection; p.o.: gavage		
Dose (mg base/kg):	i.v.: 5; p.o.: 30		
Radionuclide:	¹⁴ C		
Specific radioactivity:	i.v.: 21.9 µCi/mg base; p.o.: 6.85 µCi/mg base		
Sample matrix:	blood and plasma		
Sampling schedule:	PK: serial collection at 0.083 (only after i.v.), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, and 168 h post-dose Biotransformation: serial collection at 0.083 (only after i.v.), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 and 48 h post-dose		
Assay:	¹⁴ C: LSC, Asciminib (ABL001): LC-MS/MS		
Route and formulation:	Intravenous solution Mean ± SD (n = 3)	Oral suspension Mean ± SD (n = 3)	
Plasma ABL001:			
C _{max} (ng/mL):	4810 ± 204	1820 ± 294	
T _{max} (h) ^a :	0.083 ± 0	5.33 ± 2.31	
T _{1/2} (h):	2.85 ± 0.465	3.57 ± 0.0445	
AUC _{inf} (ng·h/mL):	6130 ± 107	18200 ± 6440	

Study title	Absorption, metabolism, and excretion in intact and bile duct cannulated rats following a single intravenous (5 mg/kg) or oral (30 mg/kg) dose of [¹⁴ C]ABL001 Amendment no. 2		DMPK R1300136-02
CL (L/h/kg):	0.816 ± 0.0142	-	
Vss(L/kg):	2.22 ± 0.299	-	
Plasma [¹⁴ C]radioactivity:			
Cmax (ngEq/mL):	7010 ± 218	3270 ± 215	
Tmax (h):	0.083 ± 0	5.33 ± 2.31	
AUCinf (ngEq·h/mL):	10700 ± 480	32000 ± 9730	
T1/2 (h):	6.05 ± 1.16	4.24 ± 0.382	
Blood [¹⁴ C]radioactivity:			
Cmax (ngEq/mL):	7280 ± 174	4370 ± 422	
Tmax (h):	0.083 ± 0	5.33 ± 2.31	
AUCinf (ngEq·h/mL):	14600 ± 859	48900 ± 15900	
T1/2 (h):	12.4 ± 5.43	16.5 ± 7.8	
Absorption (%) ^b	-	50.2 ± 15.2	
Bioavailability (%)	-	49.3 ± 17.5	
^a Observed value and first sampling time is 0.083 h			
^b Absorption calculated based on radioactivity data in plasma (p.o. vs i.v.) in intact rats			

2.6.5.3F 薬物動態試験：単回投与後の吸収（イヌ）

Study title	Pharmacokinetics of ABL001 after oral administration of 150 mg/dog in the dog with pentagastrin pre-treatment at fasted and fed states			DMPK R1300349
Location in CTD:	4.2.2.2-6			
GLP compliance:	not required			
Test article:	ABL001 free base (asciminib)			
Species / Strain:	Dog, Beagle			
Gender(M/F) / Number of animals:	M / 3			
Feeding condition:	Fasted and fed			
Vehicle / Formulation:	Spray Dried solid dispersion formulation and crystalline formulation			
Method of Administration:	sequential p.o. administration			
Dose (mg base/dog):	p.o.: 150			
Radionucleotide:	none			
Sample:	plasma			
Sampling schedule:	0 (pre-dose), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 30 and 48 h post-dose			
Assay:	LC-MS/MS			
Study design	Oral administration/ fasted overnight before dose and for 2h post-dose**			
Formulation/Treatment	Spray Dried solid dispersion formulation without FDA meal	Spray Dried solid dispersion formulation with FDA meal	Crystalline formulation without FDA meal	Crystalline formulation with FDA meal
PK parameters	Mean ± SD			
Tmax (h) *	2.0 (2.0-2.0)	3.3 (2.0-4.0)	2.0 (1.0-4.0)	3.3 (2.0-4.0)
Cmax (ng/mL)	5600 ± 2520	3880 ± 764	2900 ± 1690	3080 ± 857
Apparent T1/2 (h)	3.29 ± 0.135	3.68 ± 0.163	3.25 ± 0.115	3.4 ± 0.0791
AUC0-48h (ng·h/mL)	41300 ± 18200	32000 ± 7920	10300 ± 1520	26000 ± 8450
AUCinf (ng·h/mL)	41400 ± 18200	32100 ± 7930	11200 ± 2990	26100 ± 8600

*Tmax given as mean and range

**all dogs were pre-treated with pentagastrin 30 min before dosing (6 µg/kg / 0.075 mL/kg)

2.6.5.3G 薬物動態試験：単回投与後の吸収（イヌ）

Study title	Pharmacokinetics of ABL001 in two salt formulations after oral administration of 150 mg/dog in the dog with pentagastrin pre-treatment		DMPK R1300822
Location in CTD:	4.2.2.2-7		
GLP compliance:	not required		
Test article:	ABL001 hydrochloride and esylate salt (asciminib)		
Species / Strain:	Dog / Beagle		
Gender(M/F) / Number of animals:	M / 3		
Feeding condition:	fasted		
Vehicle / Formulation:	hydrochloride salt in capsule / esylate salt in capsule		
Method of Administration:	single dose; p.o.		
Dose (mg base/dog):	150		
Radionuclide:	none		
Sample matrix:	plasma		
Sampling schedule:	serial collection at pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 30 and 48 h post-dose		
Assay:	Asciminib (ABL001): LC-MS/MS		
Formulation/Treatment	Hydrochloride salt formulation**		Esylate salt formulation**
PK parameters	Mean ± SD		
Tmax (h) *	3.3 (2.0-4.0)		1.0 (1.0-1.0)
Cmax (ng/mL)	6540 ± 920		9190 ± 959
Apparent T1/2 (h)	5.0 ± 1.4		3.43 ± 0.161
AUC0-48h (ng·h/mL)	51600 ± 7060		60500 ± 2160
AUCinf (ng·h/mL)	51800 ± 7180		60600 ± 2210
AUCinf/dose (ng·h/mL)/mg	3450 ± 479		4040 ± 147

*Tmax given as mean and range

**all dogs were pre-treated with pentagastrin 30 min before dosing (6 µg/kg / 0.075 mL/kg)

2.6.5.3H 薬物動態試験：単回投与後の吸収（サル）

Study title	Absorption, metabolism and excretion of ABL001 in the monkey following an intravenous (10 mg/kg) or oral dose (30 mg/kg) of [¹⁴ C]ABL001	DMPK R1500815
Location in CTD:	4.2.2.2-8	
GLP compliance:	not required	
Test article:	¹⁴ C-ABL001 hydrochloride salt (asciminib)	
Species / Strain:	Monkey / Cynomolgus	
Gender(M/F) / Number of animals:	M / n = 2 (i.v.); n = 3 (p.o.)	
Feeding condition:	Fed	
Vehicle / Formulation:	i.v.: 10% 1N HCl, 30% PEG300, 30% of 20% Solutol HS15 in citrate buffer, pH 4, pH adjusted with NaOH p.o.: suspension in 0.5% methyl cellulose/0.5%Tween 80	
Method of Administration:	single dose i.v. and p.o.	
Dose (mg base/kg):	i.v.: 10 mg/kg, p.o.: 30 mg/kg	
Radionuclide:	¹⁴ C	
Specific radioactivity:	i.v.:4.44 µCi/mg base; p.o.:1.88 µCi/mg base	
Sample matrix:	Blood and plasma	
Sampling schedule:	predose, 5 min (i.v. group only), 15, 30 min, 1, 2, 4, 7, 10, 24, 48, 72, 96 and 168 h post-dose	
Assay:	¹⁴ C: LSC, Asciminib (ABL001): LC-MS/MS	
Parameters	Oral (mean ± SD)	Intravenous (mean)
Radioactivity in blood		
Tmax (h)	2.8 ± 2.0	0.083 ^a
Cmax (ngEq/mL)	14800 ± 5890	28300
AUClast (h*ngEq/mL)	166000 ± 48600	94500
AUCinf (h*ngEq/mL)	171000 ± 49900	98200
Radioactivity in plasma		
Tmax (h)	4 ± 0	0.083 ^a
Cmax (ngEq/mL)	13600 ± 1420	35800
AUClast (h*ngEq/mL)	152000 ± 47500	98500

Study title	Absorption, metabolism and excretion of ABL001 in the monkey following an intravenous (10 mg/kg) or oral dose (30 mg/kg) of [¹⁴ C]ABL001	DMPK R1500815
AUCinf (h*ngEq/mL)	154000 ± 48300	99700
ABL001 in plasma (LC-MS/MS)		
Tmax (h)	4 ± 0	0.17
Cmax (ng/mL)	11200 ± 1110	25500
AUClast (h*ng/mL)	83700 ± 18800	108000
AUCinf (h*ng/mL)	84800 ± 17500	108000
T1/2 (h)	6.0 ± 0.78	2.5
CL (mL/min/kg)	NA	1.59
Vss (L/kg)	NA	0.548
ABL001 in plasma (HPLC-RA)		
AUClast (h*ngEq/mL)	119000 ^b	
Bioavailability (%) ^c (via metabolite profile AUClast)	36.7	
Absorption (%)	51.5	

^a First sampling time point, ^b Radio-profile ABL001 AUClast, ^c Bioavailability was calculated using radio-profile ABL001 AUClast after oral administration and LC-MS/MS AUClast after i.v. administration. NA: Not available

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

No studies under this section

2.6.5.5A 薬物動態試験：分布（ラット）

Study title:	Tissue distribution of radioactivity following an oral dose of [¹⁴ C]ABL001 in male and female rats						DMPK R1500105-01		
	Amendment no. 1								
Location in CTD:	4.2.2.3-1								
GLP compliance:	not required								
Test article:	¹⁴ C-ABL001 hydrochloride salt (asciminib)								
Species / Strain:	Rat / Long Evans & HanWistar								
Gender(M/F) / Number of animals:	M, F / 9, 8								
Feeding condition:	Fed								
Vehicle / Formulation:	3 mg/mL suspension in 0.5% methyl cellulose/0.5% Tween 80								
Method of administration:	Single dose, p.o. (gavage)								
Dose (mg base/kg):	30								
Radionuclide:	¹⁴ C								
Specific activity:	7.3 µCi/mg base								
Analyte/Assay (unit):	Tissues and blood: radioactivity measured by QWBA, calibrated using ¹⁴ C-glucose-spiked blood samples added in the blocks and measured by LSC								
Sampling time:	0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 and 168 h post-dose								
Tissue radioactivity concentrations following a single 30 mg/kg oral dose of [¹⁴ C]ABL001 in male rats ^{a)}									
Region (ngEq/g)	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h	168 h	168 h (HW) ^{b)}
adrenal cortex	6390	6770	14600	30000	7380	792	NM	NM	NM
adrenal medulla	6970	2790	6470	12200	4640	532	NM	NM	NM
blood	1520	1010	2610	5070	1050	120	NM	NM	NM
bone marrow	815	1360	2780	7130	1370	NM	NM	NM	NM
bone mineral	BLQ	BLQ	309	559	113	NM	NM	NM	NM
brain	BLQ	BLQ	BLQ	75.6	BLQ	BLQ	NM	NM	NM
colon contents	BLQ	195	616	30800	30600	66000	1930	NM	NM
colon wall	808	1330	6590	6220	4150	24900	585	NM	NM
epididymis	242	101	739	1860	844	914	NM	NM	NM
esophagus	452	2440	3110	7220	1730	NM	NM	NM	NM

Study title:	Tissue distribution of radioactivity following an oral dose of [¹⁴ C]ABL001 in male and female rats						DMPK R1500105-01		
	Amendment no. 1								
eye	BLQ	BLQ	BLQ	109	95.5	BLQ	NM	NM	NM
fat brown	1210	1630	4940	12800	3340	NM	NM	NM	NM
fat white	90.7	143	432	1150	462	NM	NM	NM	NM
harderian gland	724	1310	5550	11000	2160	NM	NM	NM	NM
heart	3160	3190	8360	16600	3630	360	NM	NM	NM
kidney cortex	22100	14900	32400	78400	22200	1210	202	NM	NM
kidney medulla	6020	18700	46200	47800	20500	1640	NM	NM	NM
kidney pelvis	2500	5060	3990	9590	3020	401	NM	NM	NM
liver	25600	13900	28900	59700	13800	993	478	118	77.9
lung	2370	1690	5010	10600	3360	213	NM	NM	NM
muscle	495	661	2900	6330	2230	122	NM	NM	NM
pancreas	5840	5550	13300	27300	10400	1240	NM	NM	NM
pituitary gland	2270	2620	6620	13700	2030	NM	NM	NM	NM
salivary gland	3010	3670	8660	20100	3930	547	NM	NM	NM
seminal vesicles	BLQ	BLQ	269	410	616	NM	NM	NM	NM
skin	558	571	2250	6700	1920	245	299	156	NM
small intestines contents	6090	509000	475000	559000	59800	4220	NM	NM	NM
small intestines wall	1310	152000	19100	52300	8280	5080	NM	NM	NM
spinal cord	BLQ	BLQ	259	250	BLQ	95.0	NM	NM	NM
spleen	3760	6530	5950	11400	2760	222	NM	NM	NM
stomach contents	570000	897000	869000	211000	53100	BLQ	NM	NM	NM
stomach cutaneous	1130000	1530	9200	5920	5670	501	NM	NM	NM
stomach glandular	1240000	806	24600	17200	4540	669	NM	NM	NM
testis	85.2	81.5	338	1160	906	404	NM	NM	NM
thymus	466	578	2420	5850	2830	190	NM	NM	NM
thyroid gland	2360	1760	6590	6810	1350	NM	NM	NM	NM
uveal tract	1000	1030	2230	4500	2290	1000	1130	407	NM

NM: Not measured due to target tissue indistinguishable from surrounding areas and similar to background.

Study title:	Tissue distribution of radioactivity following an oral dose of [¹⁴ C]ABL001 in male and female rats	DMPK R1500105-01
	Amendment no. 1	

BLQ: Below lower limit of quantification of 62 ng-Eq/g.

^{a)} if not otherwise stated data are based on Long Evans rats, ^{b)} HW: Han Wistar

Tissue radioactivity concentrations following a single 30 mg/kg oral dose of [¹⁴ C]ABL001 in female rats ^{a)}								
Region (ngEq/g)	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h	168 h
adrenal cortex	8890	21400	21300	21900	14400	1280	NM	NM
adrenal medulla	8070	9950	14700	21300	8770	998	NM	NM
blood	1790	2820	3490	2960	2480	135	NM	NM
bone marrow	1260	4910	4770	4940	3170	98.2	NM	NM
bone mineral	97.9	417	435	160	485	BLQ	NM	NM
brain	BLQ	BLQ	BLQ	70.2	71.5	BLQ	NM	NM
breast	415	2600	3400	3800	4310	BLQ	NM	NM
colon contents	267	1780	280	633000	916000	74300	1900	346
colon wall	2240	3230	8230	12400	64100	3220	448	NM
esophagus	2230	2290	15700	4670	4070	NM	NM	NM
eye	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	80.0	BLQ	NM	NM
fat brown	2220	6830	8000	8890	5810	NM	NM	NM
fat white	BLQ	295	379	654	392	NM	NM	NM
harderian gland	1760	5620	10200	15700	11800	1330	NM	NM
heart	3690	11000	12900	10800	8750	424	NM	NM
kidney cortex	18300	61900	51700	44200	37600	1960	NM	242
kidney medulla	6950	58100	55100	12200	8090	368	NM	NM
kidney pelvis	NM	3890	6350	4430	3090	174	NM	NM
lachrymal gland	3300	7850	9340	10900	12000	NM	NM	NM
liver	25100	31500	35600	20200	16400	905	87.5	159
lung	2250	5190	5940	5300	4760	313	NM	NM
muscle	883	2550	4170	6570	4820	202	NM	NM
ovary	3970	5040	4430	2350	4210	207	NM	NM
pancreas	9020	18300	21400	19400	13500	1020	NM	NM

Study title:	Tissue distribution of radioactivity following an oral dose of [¹⁴ C]ABL001 in male and female rats						DMPK R1500105-01	
	Amendment no. 1							
pituitary gland	2570	8350	9620	7910	6510	370	NM	NM
salivary gland	4040	12600	12700	11900	8500	424	NM	NM
skin	522	1670	2490	4450	3360	288	1290	1440
small intestines contents	565000	448000	814000	65700	253000	875	1470	NM
small intestines wall	8250	18600	58600	17500	14900	453	851	NM
spinal cord	BLQ	75.3	84.8	298	74.0	BLQ	NM	NM
spleen	4030	7810	9800	3710	5560	260	NM	NM
stomach contents	322000	889000	375000	10500	84600	438	BLQ	NM
stomach cutaneous	37800	2030	4720	19500	2420	99.4	552	NM
stomach glandular	NM	16300	11400	8510	5840	482	921	NM
thymus	411	1910	3630	6610	5820	342	NM	NM
thyroid gland	4060	7500	4590	4720	4840	255	NM	NM
uterus	1950	3250	7740	3920	2700	968	NM	NM
uvea tract	601	1620	1920	5300	4130	1420	241	647

NM: Not measured due to target tissue indistinguishable from surrounding areas and similar to background.

BLQ: Below limit of quantification of 62 ng-Eq/g

^{a)} if not otherwise stated data are based on Long Evans rats

Pharmacokinetics of tissue radioactivity following a single 30 mg/kg oral dose of [¹⁴C]ABL001 in male rats

Tissue	Half-life (h)	Tmax (h)	Cmax ngEq/g	Cmax tissue/blood	AUClast h·ngEq/g	AUClast tissue/blood
adrenal cortex	4.20	4	30000	5.92	197000	6.13
adrenal medulla	4.60	4	12200	2.41	103000	3.19
blood	4.02	4	5070	1.00	32100	1.00
bone marrow	NR ^a	4	7130	1.41	29700	0.926
bone mineral	NR ^a	4	559	0.110	2520	0.0785
brain	NR ^{ab}	4	75.6	0.0149	NR ^b	NA
colon contents	NR ^a	24	66000	13.0	1740000	54.3
colon wall	NR ^a	24	24900	4.91	576000	18.0

Study title:	Tissue distribution of radioactivity following an oral dose of [¹⁴ C]ABL001 in male and female rats					DMPK R1500105-01
	Amendment no. 1					
epididymis	NR ^a	4	1860	0.367	22600	0.705
esophagus	NR ^a	4	7220	1.42	31800	0.992
eye	NR ^a	4	109	0.0215	627	0.0195
fat brown	NR ^a	4	12800	2.52	54300	1.69
fat white	NR ^a	4	1150	0.227	5170	0.161
heart	3.89	4	16600	3.27	105000	3.29
kidney cortex	6.07	4	78400	15.5	555000	17.3
kidney medulla	4.19	4	47800	9.43	448000	14.0
kidney pelvis	4.64	4	9590	1.89	73200	2.28
liver	50.3	4	59700	11.8	445000	13.9
lung	3.67	4	10600	2.09	77100	2.40
muscle	3.59	4	6330	1.25	47400	1.48
pancreas	4.67	4	27300	5.38	223000	6.94
salivary gland	4.23	4	20100	3.96	121000	3.78
skin	NR ^a	4	6700	1.32	79200	2.47
small intestine contents	3.12	4	559000	110	3410000	106
small intestine wall	NR ^a	1	152000	30.0	424000	13.2
spleen	3.73	4	11400	2.25	79300	2.47
stomach contents	1.69	1	897000	177	3430000	107
stomach cutaneous	5.27	0.5	1130000	223	658000	20.5
stomach glandular	4.62	0.5	1240000	245	760000	23.7
testis	13.3	4	1160	0.229	16400	0.510
thymus	4.06	4	5850	1.15	51700	1.61
thyroid gland	2.44	4	6810	1.34	35500	1.11
uveal tract	99.4	4	4500	0.888	167000	5.20

NR: Not reported

NA: Not applicable

^a: Insufficient tissue radioactivity concentration in the elimination phase. R²adjusted smaller than 0.75

Study title:	Tissue distribution of radioactivity following an oral dose of [¹⁴ C]ABL001 in male and female rats	DMPK R1500105-01
	Amendment no. 1	

^b: Limited tissue radioactivity concentration (single concentration value)

Pharmacokinetics of tissue radioactivity following a single 30 mg/kg oral dose of [¹⁴C]ABL001 in female rats

Tissue	Half-life (h)	Tmax (h)	Cmax ngEq/g	Cmax tissue/blood	AUClast h·ngEq/g	AUClast tissue/blood
adrenal cortex	4.79	4	21900	6.28	272000	6.33
adrenal medulla	4.68	4	21300	6.10	193000	4.49
blood	4.27	2	3490	1.00	43000	1.00
bone marrow	3.43	4	4940	1.42	58800	1.37
bone mineral	NR ^a	8	485	0.139	2460	0.0573
brain	NR ^a	8	71.5	0.0205	424	0.00985
breast	3.11	8	4310	1.23	62300	1.45
colon contents	NR ^a	8	916000	262	12700000	295
colon wall	5.74	8	64100	18.4	764000	17.8
esophagus	NR ^a	2	15700	4.50	48500	1.13
eye	NR ^{ab}	8	80.0	0.0229	NR ^b	NA
fat brown	NR ^a	4	8890	2.55	56500	1.31
fat white	NR ^a	4	654	0.187	3610	0.0839
harderian gland	5.45	4	15700	4.50	196000	4.56
heart	4.08	2	12900	3.70	153000	3.55
kidney cortex	4.23	1	61900	17.7	657000	15.3
kidney medulla	3.85	1	58100	16.6	250000	5.82
kidney pelvis	4.15	2	6350	1.82	59000	1.37
lachrymal gland	2.49	8	12000	3.44	175000	4.06
liver	NR ^a	2	35600	10.2	348000	8.09
lung	4.63	2	5940	1.70	79900	1.86
muscle	3.83	4	6570	1.88	78100	1.82
ovary	5.07	1	5040	1.44	63200	1.47
pancreas	4.58	2	21400	6.13	252000	5.85

Study title:	Tissue distribution of radioactivity following an oral dose of [¹⁴ C]ABL001 in male and female rats					DMPK R1500105-01
	Amendment no. 1					
pituitary gland	4.32	2	9620	2.76	114000	2.65
salivary gland	4.02	2	12700	3.64	155000	3.60
skin	NR ^a	4	4450	1.28	237000	5.52
small intestine contents	5.90	2	814000	233	7630000	177
small intestine walls	NR ^a	2	58600	16.8	327000	7.60
spinal cord	NR ^a	4	298	0.0854	1240	0.0289
spleen	4.63	2	9800	2.81	91400	2.12
stomach contents	NR ^a	1	889000	255	2270000	52.8
stomach cutaneous	NR ^a	0.5	37800	10.8	119000	2.76
stomach glandular	NR ^a	1	16300	4.67	138000	3.21
thymus	4.43	4	6610	1.89	87800	2.04
thyroid gland	4.42	1	7500	2.15	79100	1.84
uterus	10.2	2	7740	2.22	61500	1.43
uveal tract	NR ^a	4	5300	1.52	222000	5.16

NR: Not reported

NA: Not applicable

^a Insufficient tissue radioactivity concentration in the elimination phase. R²adjusted smaller than 0.75

^b Limited tissue radioactivity concentration (single concentration value)

2.6.5.6A 薬物動態試験：たん白結合（マウス，ラット，イヌ，サル，ヒト）

Study title:	<i>In vitro</i> blood distribution and protein binding of [¹⁴ C]ABL001 in mouse, rat, dog, monkey and human	DMPK R1300135
Location in CTD	4.2.2.3-2	
GLP compliance:	not required	
Test article(s):	¹⁴ C-ABL001 free base (asciminib)	
Species, Strain, Sex:	Mouse (CD1, male), rat (Hanover Wistar, male), dog (Beagle, male), Cynomolgus monkey (male), human (male)	
Study system:	Whole blood, serum (human only), defrosted plasma; pools of n ≥ 3 (for human blood: pool with n=3). Anticoagulant for stability was heparin for blood and plasma.	
Radionuclide:	¹⁴ C	
Specific activity:	113.6 µCi/mg base	
Method:	<i>In vitro</i> blood distribution: Incubation in blood at 37°C for 0.5 h; cell separation by centrifugation <i>In vitro</i> plasma/serum protein binding: Bound/unbound fraction (fu) investigated by ultracentrifugation	
Analyte / Assay:	¹⁴ C: LSC	

In vitro [¹⁴C]ABL001 blood-to-plasma concentration ratios in mouse, rat, dog, monkey and human at 37°C

[¹⁴ C]ABL001 (µg/mL)	C _b /C _p (mean ± SD)							
	Mice ^a	Rat ^a	Dog ^a	Monkey ^a	Human #1	Human #2	Human #3	Human Average ^b
0.02	1.05 ± 0.11	0.77 ± 0.06	0.85 ± 0.04	0.81 ± 0.04	1.09	1.17	1.01	1.09 ± 0.08
0.05	1.03 ± 0.02	0.88 ± 0.03	0.97 ± 0.06	0.84 ± 0.06	0.81	0.82	0.81	0.82 ± 0.01
0.5	0.96 ± NA	1.01 ± 0.06	0.98 ± 0.03	0.92 ± 0.03	0.80	0.72	0.56	0.69 ± 0.12
5	0.96 ± 0.03	0.98 ± 0.12	0.84 ± 0.22	0.92 ± 0.22	0.73	0.70	0.63	0.69 ± 0.05
50	1.08 ± 0.07	1.08 ± 0.08	0.99 ± 0.03	0.90 ± 0.03	NA	0.80	0.60	0.70 ± NA
Average ^c	1.02 ± 0.08	0.94 ± 0.13	0.93 ± 0.11	0.88 ± 0.07				0.80 ± 0.18

^a Pooled blood (n ≥ 3) and data were obtained from triplicate analyses

^b Mean data were obtained from the three individual human subjects

^c Average values were calculated since there was no evidence to show the concentration dependent if one considers the variability

NA: nonapplicable

Study title:	<i>In vitro</i> blood distribution and protein binding of [¹⁴ C]ABL001 in mouse, rat, dog, monkey and human	DMPK R1300135
--------------	---	---------------

***In vitro* [¹⁴C]ABL001 distribution into blood cells (f_{BC}) in mouse, rat, dog, monkey and human at 37°C**

[¹⁴ C]ABL001 (µg/mL)	Mice ^a			Rat ^a			Dog ^a			Monkey ^a			Human ^b		
	Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD
0.02	0.387	±	0.059	0.231	±	0.056	0.309	±	0.030	0.263	±	0.009	0.489	±	0.024
0.05	0.349	±	0.048	0.332	±	0.025	0.395	±	0.038	0.291	±	0.052	0.319	±	0.012
0.5	0.329	±	NA	0.416	±	0.035	0.401	±	0.018	0.348	±	0.051	0.182	±	0.137
5	0.324	±	0.020	0.392	±	0.071	0.264	±	0.225	0.351	±	0.021	0.188	±	0.056
50	0.402	±	0.029	0.450	±	0.043	0.409	±	0.015	0.338	±	0.048	0.192	±	NA
Average ^c	0.368	±	0.050	0.364	±	0.090	0.356	±	0.106	0.318	±	0.050	0.280	±	0.143

^a Pooled blood (n ≥ 3), data was obtained from triplicate analyses

^b Mean data were obtained from the three individual subjects

^c Average values were calculated since there was no evidence to show the concentration dependence if one considers the variability

NA: nonapplicable

***In vitro* plasma protein binding of [¹⁴C]ABL001 (bound fraction) in the mouse, rat, dog, monkey and human at 37°C**

[¹⁴ C]ABL001 (µg/mL)	Mice ^a			Rat ^a			Dog ^a			Monkey ^a			Human ^b		
	Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD
0.02	0.960	±	0.013	0.924	±	0.006	1.000	±	0.000	0.947	±	0.007	0.972	±	0.025
0.05	0.967	±	0.009	0.939	±	0.007	0.990	±	0.004	0.954	±	0.007	0.976	±	0.002
0.5	0.963	±	0.002	0.950	±	0.003	0.964	±	0.011	0.965	±	0.003	0.976	±	0.005
5	0.957	±	0.005	0.956	±	0.002	0.973	±	0.005	0.963	±	0.004	0.968	±	0.008
50	0.965	±	0.001	0.956	±	0.004	0.971	±	0.003	0.964	±	0.004	0.973	±	0.004
Average ^c	0.962	±	0.007	0.945	±	0.013	0.980	±	0.015	0.959	±	0.009	0.973	±	0.011

^a Pooled plasma (n ≥ 3), data was obtained from triplicate analyses

^b Mean data were obtained from the three individual subjects

^c Average values were calculated since there was no evidence to show the concentration dependence if one considers the variability

Study title:	<i>In vitro</i> blood distribution and protein binding of [¹⁴ C]ABL001 in mouse, rat, dog, monkey and human					DMPK R1300135	
<i>In vitro</i> serum protein binding of [¹⁴C]ABL001 in human at 37°C							
[¹⁴ C]ABL001 concentration (µg/mL)	Subj.	Serum DPM/0.05 mL	Supernatant DPM/0.05 mL	Bound fraction Individual values	Mean	±	SD
0.02	#1	317	2.00	0.994	0.989	±	0.013
	#2	320	0	1.00			
	#3	313	8.00	0.974			
50	#1	685000	10800	0.984	0.974	±	0.009
	#2	592000	17800	0.970			
	#3	695000	22600	0.967			
Overall average					0.978	±	0.011

2.6.5.6B 薬物動態試験：たん白結合（ヒト）

Study title:	Evaluation of methodology for determination of plasma protein binding of [¹⁴ C]ABL001 in human plasma, stability assessment of [¹⁴ C]ABL001 and human plasma	DMPK R1600670			
Location in CTD	4.2.2.3-3				
GLP compliance:	not required				
Test article(s):	¹⁴ C-ABL001 free base (asciminib)				
Species, Strain, Sex:	Human, male				
Study system:	Plasma (fresh and defrosted, pooled (n ≥ 3, and EDTA-containing)				
Radionuclide:	¹⁴ C				
Specific activity:	4.62 MBq/mg base				
Method:	Incubation in Dulbecco's phosphate-buffered saline (DPBS) and plasma at 37°C for 6 hour				
Analyte / Assay:	¹⁴ C: LSC, Asciminib (ABL001): HPLC-RA				
Suitability of the PPB method					
Ultrafiltration	considered not suitable (not meeting acceptance criteria): free permeation ratio was 0.817 ± 0.0362 and the recovery (%) was 65.5 ± 1.23 (mean ± SD)				
Equilibrium dialysis	considered as a suitable method. The equilibrium time was reached after 6 h of incubation: free permeation ratio was 0.931 ± 0.0349 and the recovery (%) was 67.0 ± 1.71 (mean ± SD)				
Stability assessment of human plasma by equilibrium dialysis					
Sample	Sample description	Mean fu (%)	n	SD (%)	Percentage of difference to T0 (%)
T0	Freshly prepared	0.793	2 ^b	NC	NA
T6M@-65 ^a	Stored for 8.9 months	0.740	4	0.0262	-6.69
T12M@-65 ^a	Stored for 13.6 months	0.836	2 ^b	NC	5.39
T18M@-65 ^a	Stored for 20.1 months	1.03	3	0.0638	29.2
T24M@-65 ^a	Stored for 22.2 months	0.823	3	0.0422	3.70
3F/T	3 Freeze-Thaw cycles	0.820	4	0.0200	3.37

Study title:	Evaluation of methodology for determination of plasma protein binding of [¹⁴ C]ABL001 in human plasma, stability assessment of [¹⁴ C]ABL001 and human plasma	DMPK R1600670
--------------	--	---------------

^a: since no plasma batches exactly matching the storage durations of interest were available, plasma batches of similar as possible storage duration were used instead; ^b: only duplicates were considered due to one result was considered as outlier; NA: not applicable; NC: not calculated, n = 2.

Test item stability in plasma and DPBS

Matrix	0 h	2 h	6 h
Plasma	99.3%	100%	99.4%
DPBS	99.7%	97.5%	94.3%

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠動物における試験

See Table 2.6.7.13

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

No studies under this section

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

Study title:	Absorption, metabolism, and excretion in intact and bile duct cannulated rats following a single intravenous (5 mg/kg) or oral (30 mg/kg) dose of [¹⁴ C]ABL001 Amendment no. 2	DMPK R1300136-02
Location in CTD:	4.2.2.2-5	
GLP compliance:	not required	
Test article:	¹⁴ C-ABL001 free base (asciminib)	
Species / Strain:	Rat / Hanover Wistar	
Gender(M/F) / Number of animals:	M / 3 per route of administration	
Feeding condition:	Fed	
Vehicle / Formulation:	i.v.: 10% of 1 M hydrochloric acid, 30% PEG300, 30% of 20% Solutol 15 solution, 10% of 1 N sodium hydroxide, 20% of 50 mM pH 4.7 acetate buffer; p.o.: 0.5% methyl cellulose/0.5% Tween 80 suspension	
Method of dosing:	single dose; i.v.: injection; p.o.: gavage	
Dose (mg/kg):	i.v.: 5; p.o.: 30	
Radionuclide:	¹⁴ C	
Specific activity:	i.v.: 21.9/20.6 µCi/mg base; p.o.: 6.85/6.23 µCi/mg base	
Sample matrix:	Plasma, urine, feces, bile	
Time points used for metabolite profiling:	Plasma: biotransformation: serial collection at 0.083 (only after i.v.), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 and 48 h post-dose Urine and feces: 0-48 h or 0-72 h (urine only) post-dose Bile: 0-48 h post-dose	
Analyte/assay:	¹⁴ C: LSC, Asciminib (ABL001) and metabolites: LC-MS/MS, HPLC-RA	

ABL001 and metabolites in rat plasma (metabolism group) after a single 5 mg/kg intravenous dose

Plasma component	AUC0-8h (ng Eq x h/mL) ^{a,b}	Percent of total
M29.5	203	1.7
M32	107	0.9
M43.3	123	1.0

Study title:	Absorption, metabolism, and excretion in intact and bile duct cannulated rats following a single intravenous (5 mg/kg) or oral (30 mg/kg) dose of [¹⁴ C]ABL001	DMPK R1300136-02
	Amendment no. 2	
M44	334	2.7
ABL001	11200	91
Total	12300	

^a Pooled samples from 3 rats were analyzed by HPLC with off-line radioactivity detection to obtain metabolite concentrations

^b Exposure based on AUC values calculated by linear trapezoidal rule

ABL001 and metabolites in rat plasma (metabolism group) after a single 30 mg/kg oral dose

Plasma component	AUC _{0-8h} (ng Eq x h/mL) ^{a,b}	Percent of total
M29.5	464	2.8
M32	172	1.0
M43.3	269	1.6
M44	673	4.1
ABL001	14300	86
Total	16600	

^a Pooled samples from 3 rats were analyzed by HPLC with off-line radioactivity detection to obtain metabolite concentrations

^b Exposure based on AUC values calculated by linear trapezoidal rule

ABL001 and metabolites in rat excreta and bile following a single intravenous 5 mg/kg administration of [¹⁴C]ABL001 to intact or bile duct-cannulated rats

Metabolites	Excretion (% of dose) ^a				
	Intact rats		Bile duct-cannulated rats		
	Urine (0-72 h)	Feces (0-48 h)	Urine (0-48 h)	Bile (0-48 h)	Feces (0-48 h)
M8	0.99	1.05	1.77	-	0.28
M10	- ^b	-	-	-	0.24
P20	-	-	-	0.80	-
M28.5	-	0.29	-	-	-
M29.5	0.04	3.76	0.34	3.19	1.64

Study title:		Absorption, metabolism, and excretion in intact and bile duct cannulated rats following a single intravenous (5 mg/kg) or oral (30 mg/kg) dose of [¹⁴ C]ABL001			DMPK R1300136-02
		Amendment no. 2			
M32	0.02	1.87	0.34	1.83	0.65
M37	0.09	3.25	0.55	7.66	0.56
M39	0.30	7.21	1.40	12.7	0.43
M40	0.05	0.51	0.34	-	-
M43.3	0.32	9.69	2.21	18.7	1.04
M44	0.03	4.29	0.39	1.14	3.83
ABL001	0.36	57.5	1.73	13.1	22.7
Total radioactivity	2.38	89.4	9.78	62.8	31.6

^a Relative proportions of metabolites were based on metabolite profiles from pooled excreta samples (0-48 h or 0-72 h post dose) or bile sample (0-48 h post dose). These time intervals represented > 92% of the total radioactivity excretion. All values have been rounded to three significant figures or to the nearest 0.01 percent.

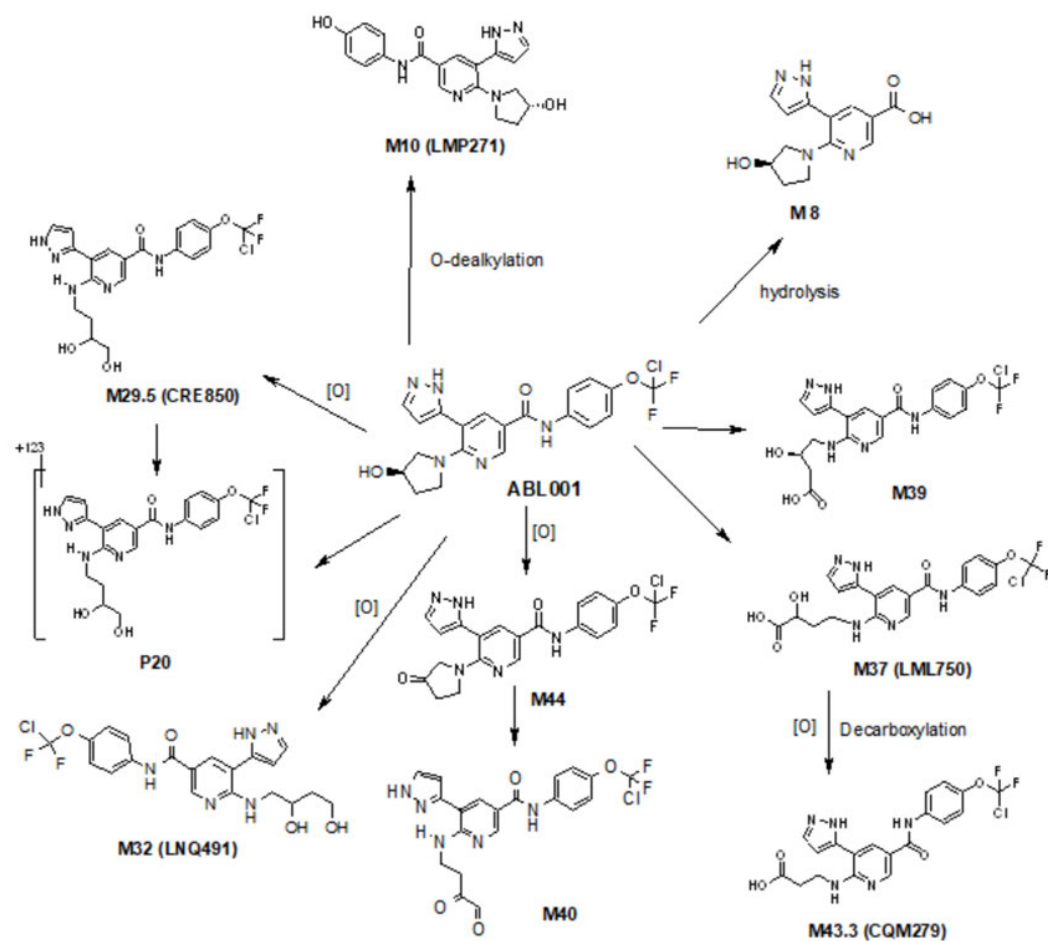
^b not detected

ABL001 and metabolites in rat excreta and bile following a single oral 30 mg/kg administration of [¹⁴C]ABL001 to intact or bile duct-cannulated rats

Metabolites	Excretion (% of dose) ^a				
	Intact rats		Bile duct-cannulated rats		
	Urine (0-72 h)	Feces (0-48 h)	Urine (0-48 h)	Bile (0-48 h)	Feces (0-48 h)
M8	0.84	0.62	2.18	0.22	0.61
M10	- ^b	0.31	-	-	0.46
P20	-	-	-	0.75	-
M28.5	-	0.16	-	-	-
M29.5	0.03	1.51	0.08	2.40	2.04
M32	0.01	1.02	0.09	1.38	1.14
M37	0.04	1.94	0.17	6.28	0.67
M39	0.18	4.36	0.68	9.40	0.49
M40	0.06	0.40	0.26	-	-
M43.3	0.25	7.50	0.58	11.9	0.80
M44	0.01	2.73	0.18	1.25	3.05
ABL001	0.24	70.8	0.31	12.0	37.1

Study title:	Absorption, metabolism, and excretion in intact and bile duct cannulated rats following a single intravenous (5 mg/kg) or oral (30 mg/kg) dose of [¹⁴ C]ABL001				DMPK R1300136-02
	Amendment no. 2				
Total radioactivity	1.82	91.3	4.79	47.8	46.4
^a Relative proportions of metabolites were based on metabolite profiles from pooled excreta samples (0-48 h or 0-72 h post dose) or bile sample (0-48 h post dose). These time intervals represented >96% of the total radioactivity excretion. All values have been rounded to three significant figures or to the nearest 0.01 percent.					
^b not detected					
Proposed ABL001 metabolic pathways in rats					

Study title: Absorption, metabolism, and excretion in intact and bile duct cannulated rats following a single intravenous (5 mg/kg) or oral (30 mg/kg) dose of [¹⁴C]ABL001 DMPK R1300136-02
Amendment no. 2



Study title:	Absorption, metabolism, and excretion in intact and bile duct cannulated rats following a single intravenous (5 mg/kg) or oral (30 mg/kg) dose of [¹⁴ C]ABL001	DMPK R1300136-02
	Amendment no. 2	

Conclusions:

The major metabolic pathways identified were: (1) oxidation of the pyrrolidine ring and ring-opening forming M37 (LML750); (2) oxidation of the pyrrolidine ring and ring-opening forming M39; (3) oxidation of the pyrrolidine ring, ring-opening and decarboxylation forming M43.3 (CQM279).

Minor metabolite pathways identified included: (1) cleavage of the amide forming M8; (2) O-dealkylation forming M10 (LMP271); (3) oxidation of the pyrrolidine ring and ring-opening and conjugation with 123 Da unit forming P20; (4) cleavage of the pyrrolidine ring forming M28.5; (5) oxidation of the pyrrolidine ring and ring-opening forming M29.5 (CRE850) and M32 (LNQ491); (6) oxidation and ring-opening of the pyrrolidine ring forming M40; (7) oxidation of the pyrrolidine hydroxy group forming M44.

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

Study title	Absorption, metabolism and excretion of ABL001 in the monkey following an intravenous (10 mg/kg) or oral dose (30 mg/kg) of [¹⁴ C]ABL001	DMPK R1500815
Location in CTD:	4.2.2.2-8	
GLP compliance:	not required	
Test article:	¹⁴ C-ABL001 hydrochloride salt (asciminib)	
Species / Strain:	Monkey / Cynomolgus	
Gender (M/F) / Number of animals:	M / n = 2 (i.v.); n = 3 (p.o.)	
Feeding condition:	Fed	
Vehicle / Formulation:	i.v.: 10% 1N HCl, 30% PEG300, 30% of 20% Solutol HS15 in citrate buffer, pH 4, pH adjusted with NaOH p.o.: suspension in 0.5% methyl cellulose/0.5%Tween 80	
Method of Administration:	single dose i.v. and p.o.	
Dose (mg base/kg):	i.v.: 10 mg/kg, p.o.: 30 mg/kg	
Radionuclide:	¹⁴ C	
Specific radioactivity:	i.v.:4.44 µCi/mg base; p.o.:1.88 µCi/mg base	
Sample:	Plasma, urine, feces	
Time points used for metabolite profiling:	Plasma: 5 min (i.v. group only), 30 min, 1, 2, 4, 10 and 24 h post-dose Urine: 0-48 h, Feces: 0-72 h	
Assay:	¹⁴ C: LSC, Asciminib (ABL001) and metabolites: LC-MS/MS, HPLC-RA	

Summary of results:

ABL001 metabolites in monkey plasma after a single 10 mg/kg intravenous dose

Metabolites		Plasma concentration (ng or ngEq/mL) ^a						Plasma exposure ^b	
Time (h)	0.083	0.5	1	2	4	10	24	AUClast (ngEq·h/mL)	AUC%
M27.5	- ^c	49.6	40.6	48.5	19.9	6.56	-	271	0.30
M29.5	-	92.3	76.2	66.7	39.8	10.3	3.96	489	0.54
M30.5	-	140	142	133	59.1	7.79	-	685	0.75
M31	-	-	97.6	226	301	112	20.7	2880	3.15
M32	-	166	115	109	39.8	-	-	483	0.53

Study title			Absorption, metabolism and excretion of ABL001 in the monkey following an intravenous (10 mg/kg) or oral dose (30 mg/kg) of [¹⁴ C]ABL001						DMPK R1500815
M34	-	-	21.4	47.5	55.1	21.5	13.4	617	0.68
M43.3	-	-	-	36.4	76.4	26.0	-	620	0.68
M44	412	171	133	108	35.2	28.7	22.5	1030	1.13
ABL001	35400	16500	11300	9320	5920	1800	177	83200	91.1
Total ^d	35800	17100	11900	10100	6640	2050	275	91300	

^a Values are rounded to three significant figures or to the nearest 0.1; pooled samples from 2 animals were analyzed by HPLC with off-line radioactivity detection to obtain metabolite concentrations. Initially, the plasma samples were profiled using a different mobile phase system: 10 mM ammonium acetate containing 0.1% formic acid (no pH adjustment) as solvent A and acetonitrile as solvent B. At this condition, although separation of ABL001 metabolites from each other was observed, ABL001 was not baseline separated from some metabolites. Few plasma samples were then reacquired using the mobile phase conditions so that their profiles can be compared to those from excreta. The concentrations of ABL001 and metabolites herein were obtained from those that were profiled using the 10 mM NH₄OAC +0.1% formic acid (no pH adjustment) as solvent A. ^b Exposure based on AUC values, calculated by linear trapezoidal rule. ^c not detected. ^d Total radioactivity values used for calculations.

ABL001 metabolites in monkey plasma after a single 30 mg/kg oral dose

Metabolites	Plasma concentration (ng or ngEq/mL) ^a						Plasma exposure ^b	
Time (h)	0.5	1	2	4	10	24	AUClast (ngEq·h/mL)	AUC%
M27.5	- ^c	-	35.6	35.4	-	-	195	0.14
M29.5	7.45	66.2	115	242	50.4	-	1700	1.26
M30.5	-	80.6	144	128	35.5	-	1140	0.85
M31	-	49.7	137	303	293	77.1	4920	3.66
M32	-	37.0	61.6	173	-	-	811	0.60
M34	-	-	38.7	74.8	48.2	-	839	0.62
M43.3	-	-	-	-	54.8	-	548	0.41
M44	43.5	99.1	116	207	54.8	41.9	1940	1.44
ABL001	1860	3780	7180	12300	4830	986	119000	88.4
Total ^{d, e}	1910	4110	7900	13600	5540	1240	134000	

^a Values are rounded to three significant figures or to the nearest 0.1; pooled samples from 3 animals were analyzed by HPLC with off-line radioactivity detection to obtain metabolite concentrations. Initially, the plasma samples were profiled using a different mobile phase system: 10 mM ammonium acetate containing 0.1% formic acid (no pH adjustment) as solvent A and acetonitrile as solvent B. At this condition, although separation of ABL001 metabolites from each other was observed, ABL001 was not baseline separated from some metabolites. Selected plasma samples were then reacquired using the mobile phase conditions so that their profiles can be compared to those from excreta. The concentrations of ABL001 and metabolites herein were obtained from those that were profiled using the 10 mM NH₄OAC +0.1% formic acid (no pH adjustment) as solvent A. ^b Exposure based on

Study title	Absorption, metabolism and excretion of ABL001 in the monkey following an intravenous (10 mg/kg) or oral dose (30 mg/kg) of [¹⁴ C]ABL001	DMPK R1500815
AUC values, calculated by linear trapezoidal rule. ^c not detected. ^d Total radioactivity values used for calculations. ^e Calculated bioavailability is 47.6% using intravenous data.		

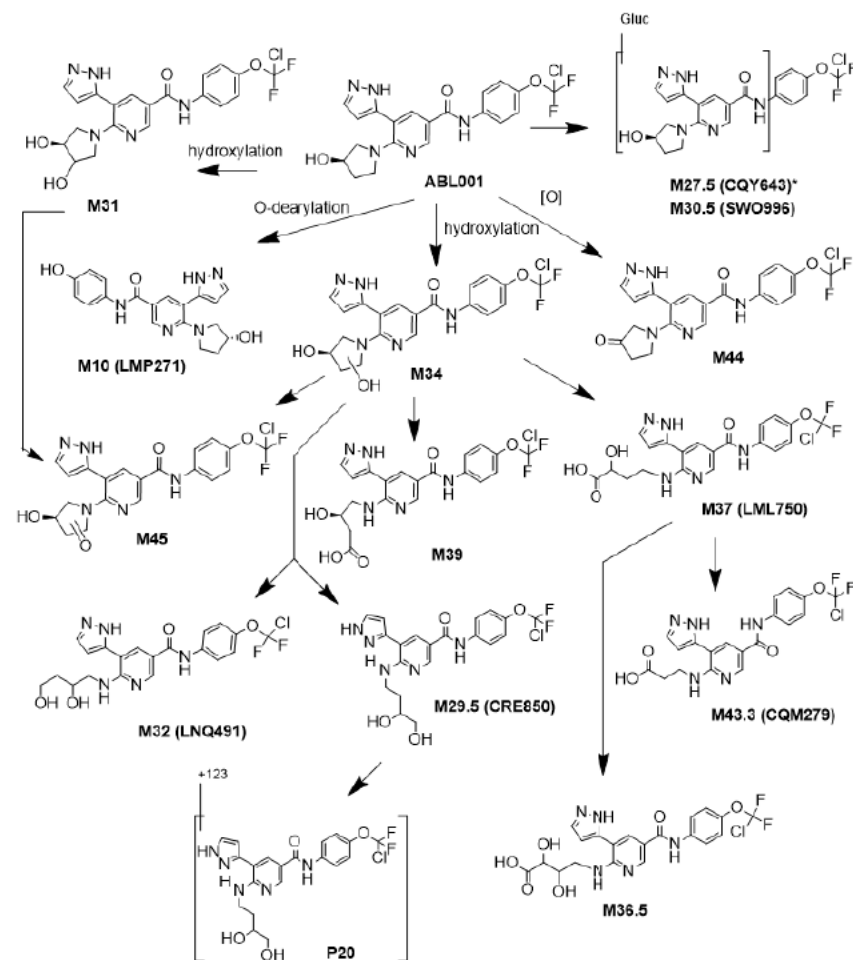
Amount of ABL001 and its metabolites in monkey excreta following a 10 mg/kg intravenous or a 30 mg/kg oral dose of [¹⁴C]ABL001

Metabolite	Excretion (% of dose) ^a					
	IV			PO		
Matrix	Urine (0-48 h)	Feces (0-72 h)	Total	Urine (0-48 h)	Feces (0-72 h)	Total
M10	0.12	0.59	0.71	0.20	0.89	1.09
P20	^b	-	-	0.05	-	0.05
M27.5	0.24	1.58	1.81	0.10	1.93	2.03
M30.5	0.62	-	0.62	0.30	-	0.30
M31	2.65	12.3	14.9	1.60	8.89	10.5
M34	0.36	2.80	3.15	0.19	1.61	1.80
ABL001	0.30	21.4	21.7	0.16	37.1	37.2
M36.5	-	0.57	0.57	-	0.54	0.54
M37	0.17	9.91	10.1	0.13	9.02	9.14
M39	0.18	8.65	8.83	0.07	8.78	8.85
M43.3	0.08	4.39	4.47	0.04	4.18	4.23
M44	-	1.30	1.30	-	1.29	1.29
M45	-	3.77	3.77	-	2.49	2.49
Total	5.78	68.2	74.0	3.61	77.0	80.6

^a Relative proportions of metabolites were based on metabolite profiles from pooled excreta samples (0-72 h post dose). These time intervals represented > 95% of the total radioactivity excretion. All values have been rounded to three significant figures or to the nearest 0.01 percent. ^b not detected

Proposed biotransformation pathways of ABL001 in monkeys

Study title	Absorption, metabolism and excretion of ABL001 in the monkey following an intravenous (10 mg/kg) or oral dose (30 mg/kg) of [¹⁴ C]ABL001	DMPK R1500815
-------------	--	------------------



Study title	Absorption, metabolism and excretion of ABL001 in the monkey following an intravenous (10 mg/kg) or oral dose (30 mg/kg) of [¹⁴ C]ABL001	DMPK R1500815
-------------	--	------------------

Conclusions:

The major metabolic pathways identified were: (1) oxygenation of the hydroxy-pyrrolidine ring forming M31; (2) oxidation of the pyrrolidine ring and ring-opening forming M37 (LML750) and M39 ; (3) oxidation of the pyrrolidine ring, ring-opening followed by decarboxylation forming M43.3 (CQM279).

Other metabolite pathways identified included: (1) de-chlordifluormethylation forming M10 (LMP271); (2) oxidation of the pyrrolidine ring and ring-opening and conjugation with 123 Da unit forming P20; (3) glucuronidation forming M27.5 (CQY643) and M30.5 (SWO996); (4) oxidation of the pyrrolidine ring and ring-opening forming M29.5 and M32 (LNQ491), followed by one more hydroxylation of the ring opened pyrrolidine forming M36.5; (5) oxidation of the pyrrolidine ring forming M34, followed by oxidation of one hydroxy-group at the pyrrolidine ring to a keto group forming M45; (6) oxidation of the pyrrolidine hydroxy group forming M44.

2.6.5.10A 薬物動態試験：in vitro における代謝（ラット，イヌ，サル，ヒト）

Study title:	<i>In vitro</i> metabolism of [¹⁴ C]ABL001 in rat, dog, monkey, and human hepatocytes	DMPK R1300172-01
	Amendment no. 1	
Location in CTD:	4.2.2.4-1	
GLP compliance:	not required	
Test article:	¹⁴ C-ABL001 free base (asciminib)	
Study system:	Fresh hepatocytes from rat, dog, monkey and cryopreserved human hepatocytes	
Analytical methods:	Metabolite profiles by HPLC with offline radiodetection. Metabolite structural characterization by LC-MS	
Initial concentration:	2.5 and 12.5 µM for clearance assessment and metabolic profiles (nominal)	
Radionucleotide:	¹⁴ C	
Specific activity:	53.2 mCi/mmol. Synthesis batch RSU6164-2013-8819-01	
Analyte:	¹⁴ C-ABL001, metabolites	

Intrinsic clearance of ABL001 following incubations of [¹⁴C]ABL001 with rat, dog, monkey and human hepatocytes

Species	Concentration (µM)	CL _{int} (µL/h/10 ⁶ cells)	CL _H ^a (mL/h/kg)	Extraction Ratio ^b
Rat	2.5	106	405	0.12
	12.5	40.8	169	
Dog	2.5	83.7	477	0.26
	12.5	27.4	189	
Monkey	2.5	53.6	180	0.07
	12.5	25.4	88.2	
Human	2.5	37.4	88.4	0.07
	12.5	22.8	55.5	

^a Scaled to the estimated *in vivo* hepatic clearance using parameters listed in report R1300172-01, Table 2-2

^b Extraction ratio (CL_H/Q_H) was calculated only at the lower substrate concentration to minimize saturation effect

Formation of prominent ABL001 metabolites in incubations with human hepatocytes^a

	Time (h)							
Metabolites	0.25 ^b	0.5	1	2	4	8	18	24

Study title:	In vitro metabolism of [¹⁴ C]ABL001 in rat, dog, monkey, and human hepatocytes					DMPK R1300172-01		
Amendment no. 1								
2.5 µM nominal substrate concentration								
P20	- ^c	-	-	-	- ^d	0.75	1.3	1.7
M27.5	-	-	0.27	0.50	-	3.5	5.7	5.1
M29.5	-	-	0.12	0.32	-	1.3	1.5	1.8
M30.5	-	-	0.37	0.86	-	6.4	9.9	8.3
M36	-	-	-	0.52	-	3.4	4.9	4.4
M37	-	-	-	0.29	-	1	1.5	2.5
M39	-	-	0.28	0.79	-	3.5	4.2	5.2
M44	3.0	2.1	2.1	3.2	-	3.9	3.0	4.5
ABL001	97	97	96	92	-	73	62	60
12.5 µM nominal substrate concentration								
P20	-	-	-	-	0.17	0.67	1.6	2.7
M27.5	-	-	-	0.57	1.2	3.1	5.5	4.7
M29.5	-	-	0.15	0.39	1.0	1.6	1.8	2.7
M30.5	-	0.10	0.23	0.82	1.8	4.7	7.9	7.7
M36	-	-	-	0.63	1.4	3.1	4.9	5.0
M37	-	-	-	0.18	0.43	0.77	1.5	2.6
M39	-	-	-	0.49	1.2	2.7	3.9	6.0
M44	-	2.3	1.9	1.9	2.3	1.9	2.5	2.6
ABL001 ^e	-	97	96	94	89	79	65	57

^a results expressed as % of radioactivity in the sample

^b 0.25 h sample was available for the 2.5 µM concentration only

^c not detected

^d The 4 hour time point sample was found to be contaminated so the data was not used in calculations

^e Glucuronide metabolite M33A coeluted with ABL001. Assuming that M33A and ABL001 have similar ionization efficiency, M33A accounted for < 3% of ABL001 mass spectral area response in the 24 h sample.

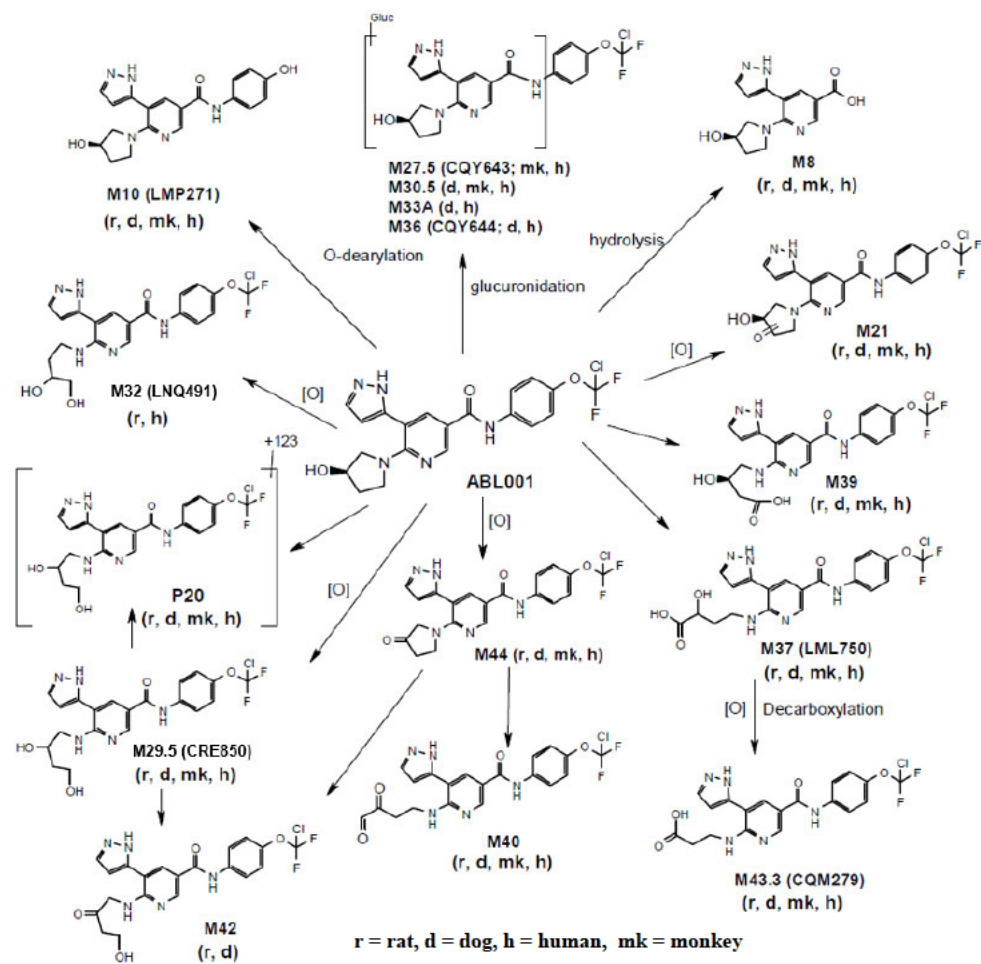
***In vitro* metabolic scheme of ABL001 in rat, dog, monkey, and human hepatocyte**

Study title:

In vitro metabolism of [¹⁴C]ABL001 in rat, dog, monkey, and human hepatocytes

DMPK R1300172-01

Amendment no. 1



Study title:	<i>In vitro</i> metabolism of [¹⁴ C]ABL001 in rat, dog, monkey, and human hepatocytes	DMPK R1300172-01
	Amendment no. 1	

Additional information:

- After scaling to hepatic clearance, the highest hepatic extraction was observed in dog. The lowest hepatic extraction was observed for monkey and human, which were equal
- An important pathway in human hepatocytes was glucuronidation of ABL001, forming metabolite M30.5. Phase I oxidative metabolites and ring-opening of the pyrrolidine were found in addition.

2.6.5.10B 薬物動態試験： *in vitro* における代謝（マウス，ウサギ）

Study title:	In vitro metabolism of [¹⁴ C]-ABL001 in mouse and rabbit hepatocytes at 2.5 μM			DMPK R2000114
Location in CTD:	4.2.2.4-2			
GLP compliance:	not required			
Test article:	¹⁴ C-ABL001 hydrochloride salt (asciminib)			
Study system:	Cryopreserved hepatocytes from mouse and rabbit			
Analytical methods:	Metabolite profiles by HPLC with offline radiodetection. Metabolite structural characterization by LC-MS and LC-MS/MS			
Initial concentration:	2.5 μM for metabolic profiles assessment (nominal)			
Radionucleotide:	¹⁴ C			
Specific activity:	58.6 mCi/mmol. Lot number TJB IOS-NB83-28			
Analyte:	¹⁴ C-ABL001, metabolites			
Formation of prominent ABL001 metabolites in incubations with mouse and rabbit hepatocytes ^a				
Metabolites	Mouse 0 h	Mouse 8 h	Rabbit 0 h	Rabbit 8 h
	(%)	(%)	(%)	(%)
M8	0.0	13.7	0.0	3.11
M30.5	0.0	0.0	0.0	1.19
M31	0.0	0.0	0.0	0.267
ABL001 ^b	97.5	68.4	96.5	60.8 ^b
M36	0.0	0.0	0.0	9.63
M37	0.0	0.0	0.0	2.42
M39	0.0	0.0	0.0	0.912
M41	0.0	0.0	0.0	3.97
P46.5	1.02	1.93	1.45	0.817
P46.8	0.465	1.07	0.0	2.36
Sum of additional components	0	1.04	0	0.525
Total detected by HPLC	99.0	86.2	98.0	86.0
Pellet	1.00	13.8	2.00	14.0
Total in incubation	100	100	100	100

^a results expressed as % of radioactivity in the sample

Study title:	<i>In vitro</i> metabolism of [¹⁴ C]-ABL001 in mouse and rabbit hepatocytes at 2.5 μM	DMPK R2000114
^b Co-eluted with M33A		

Additional information:

direct glucuronidation of ABL001 was observed for rabbit hepatocytes, this biotransformation was not observed for mouse hepatocytes.

Study title:	Ex vivo stability of the ABL001 glucuronide metabolite SWO996 in rat, dog and human feces	DMPK R2000268
Location in CTD:	4.2.2.4-3	
GLP compliance:	not required	
Test article:	ABL001 (asciminib) glucuronide SWO996	
Study system:	Feces of rat, dog and human	
Analytical methods:	Quantification of SWO996 in fecal incubations at 20h by LC-MS	
Initial concentration:	0.096 mg/mL (nominal)	
Radionucleotide:	-	
Specific activity:	-	
Analyte:	SWO996 and ABL001 (asciminib)	

Matrix	Compound	Conc (mg/mL)	Compound						Total Area	
			Retention time (min)							
			<i>m/z</i>							
			SWO996	Isomer SWO996	ABL001	SA	SA: Product 2	LHW090	LIH496	
			11.3		12.2	10.37		14.74	10.93	
			626	11.45	450	399	5.18	443	415	
				626			250			
Human feces	SWO996 (Metabolite M30.5)	0.096	4.1%	5.0%	90.9%				2.1E+08	
Rat feces		0.096	3.2%	5.1%	91.8%				0.9 E+08	
Dog feces		0.096	2.3%	5.3%	92.4%				2.4 E+08	
Buffer		0.096	100%	-	-				1.2 E+08	
Human feces	Salicylazosulfapyridine (SA, positive control)	0.096				40.9%	59.1%		4.4 E+08	
Rat feces		0.096				40.4%	59.6%		4.0 E+08	
Dog feces		0.096				43.1%	56.9%		4.1 E+08	
Buffer		0.096				100%	-		4.2 E+08	
Human feces	LHW090 (positive control)	0.096						82.6%	17.4%	1.1 E+08
Rat feces		0.096						100%	-	1.4 E+08

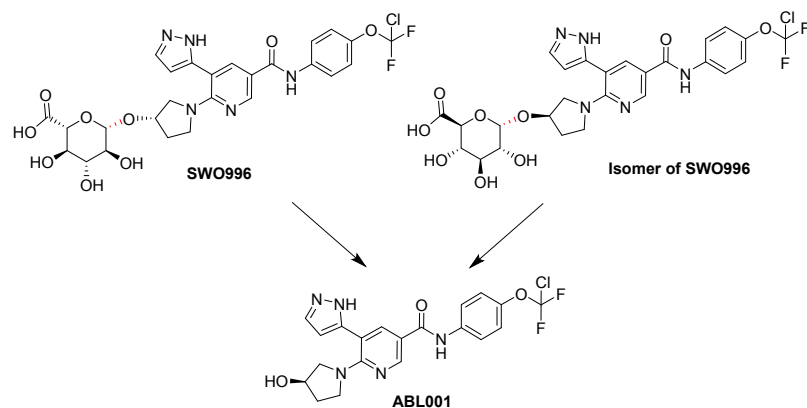
Study title:	<i>Ex vivo</i> stability of the ABL001 glucuronide metabolite SWO996 in rat, dog and human feces		DMPK R2000268		
Dog feces	0.096		97.1%	2.9%	1.7 E+08
Buffer	0.096		100%	-	1.9 E+08
Additional information:					
SWO996 was almost completely converted to ABL001 (asciminib) within 20 h.					
Metabolic transformation of test and reference compounds					

Study title:

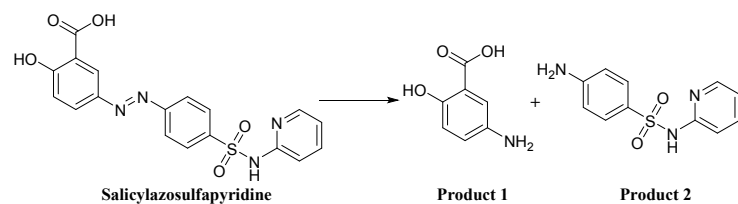
Ex vivo stability of the ABL001 glucuronide metabolite SWO996 in rat, dog and human feces

DMPK R2000268

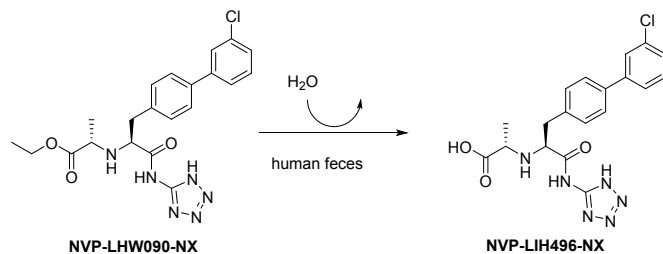
A) SWO996



B) Salicylazosulfapyridine



C) LHW090



2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

Potential metabolic pathways *in vitro* in rat, dog, monkey and human: see ([Table 2.6.5.10A](#))

Potential metabolic pathways *in vitro* and *in vivo* in mouse, rat, rabbit, dog, monkey and human: see (2.6.4 薬物動態試験の概要文-Figure 5-1)

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

No studies under this section

2.6.5.13A 薬物動態試験：累積排泄（ラット）

Study title:	Absorption, metabolism, and excretion in intact and bile duct cannulated rats following a single intravenous (5 mg/kg) or oral (30 mg/kg) dose of [¹⁴ C]ABL001 Amendment no. 2	DMPK R1300136-02
Location in CTD:	4.2.2.2-5	
GLP compliance:	not required	
Test article:	¹⁴ C-ABL001 free base (asciminib)	
Species / Strain:	Rat / Hanover Wistar	
Gender(M/F) / Number of animals:	M / 3 per route of administration	
Feeding condition:	Fed	
Vehicle / Formulation:	i.v.: 10% of 1 M hydrochloric acid, 30% PEG300, 30% of 20% Solutol 15 solution, 10% of 1 N sodium hydroxide, 20% of 50 mM pH 4.7 acetate buffer; p.o.: 0.5% methyl cellulose/0.5% Tween 80 suspension	
Method of dosing:	single dose; i.v.: injection; p.o.: gavage	
Dose (mg/kg):	i.v.: 5; p.o.: 30	
Radionuclide:	¹⁴ C	
Specific activity:	i.v.: 21.9 µCi/mg base; p.o.: 6.85 µCi/mg base	
Sample matrix:	Urine, feces	
Sampling schedule:	Urine and feces: 0-24, 24-48, 48-72, 72-96 and 96-168 h post-dose	
Analyte/assay:	¹⁴ C: LSC. Asciminib (ABL001) and metabolites: LC-MS/MS, HPLC-RA	

ABL001 and total radioactivity excretion to urine and feces after a single 5 mg/kg intravenous dose or a single oral dose of 30 mg/kg

Route and formulation:		Intravenous solution Mean ± SD (n = 3)	Oral suspension Mean ± SD (n = 3)
Excretion in urine (% dose):			
Radioactivity	0-24 h:	2.01 ± 0.255	1.57 ± 0.348
	24-48 h:	0.166 ± 0.0747	0.202 ± 0.0501
	0-168 h:	2.48 ± 0.285	1.92 ± 0.415
ABL001 ^b	0-72 h:	0.36	0.24

Excretion in feces (% dose):

Study title:		Absorption, metabolism, and excretion in intact and bile duct cannulated rats following a single intravenous (5 mg/kg) or oral (30 mg/kg) dose of [¹⁴ C]ABL001		DMPK R1300136-02
		Amendment no. 2		
Radioactivity	0-24 h:	76.7 ± 9.35	74.4 ± 14.8	
	24-48 h:	12.7 ± 10.2	16.9 ± 12.7	
	0-168 h:	90.9 ± 1.77	94.9 ± 2.99	
ABL001 ^b	0-48 h:	57.5	70.8	
Cage wash (% dose)	48 h:	-	-	
	168 h:	0.227 ± 0.146	0.216 ± 0.164	
Total recovery (% dose)		93.7 ± 1.87	97.0 ± 3.54	
Absorption (%) ^a		-	50.2 ± 15.2	
Bioavailability (%) ^c		-	49.3 ± 17.5	

^a Absorption calculated based on radioactivity data in plasma (p.o. vs i.v.) in intact rats ([Table 2.6.5.3E](#))

^b Based on metabolite profiles from pooled excreta samples

^c Bioavailability calculated based on ABL001 data in plasma (p.o. vs i.v.) in intact rats ([Table 2.6.5.3E](#))

2.6.5.13B 薬物動態試験：累積排泄（サル）

Study title	Absorption, metabolism and excretion of ABL001 in the monkey following an intravenous (10 mg/kg) or oral dose (30 mg/kg) of [¹⁴ C]ABL001	DMPK R1500815
Location in CTD:	4.2.2.2-8	
GLP compliance:	not required	
Test article:	¹⁴ C-ABL001 hydrochloride salt (asciminib)	
Species / Strain:	Monkey / Cynomolgus	
Gender (M/F) / Number of animals:	M / n = 2 (i.v.); n = 3 (p.o.)	
Feeding condition:	Fed	
Vehicle / Formulation:	i.v.: 10% 1N HCl, 30% PEG300, 30% of 20% Solutol HS15 in citrate buffer, pH 4, pH adjusted with NaOH p.o.: suspension in 0.5% methyl cellulose/0.5%Tween 80	
Method of dosing:	single dose i.v. and p.o.	
Dose (mg base/kg):	i.v.: 10 mg/kg, p.o.: 30 mg/kg	
Radionucleotide:	¹⁴ C	
Specific activity:	i.v.: 4.44 µCi/mg base, p.o.: 1.88 µCi/mg base	
Samples:	Urine, feces	
Sampling schedule:	Urine and feces: 0-24, 24-48, 48-72, 72-96 and 96-168 h post-dose	
Assay:	¹⁴ C: LSC, Asciminib and metabolites: HPLC-RA	

Excretion

Parameter			Oral (mean ± SD)	Intravenous (mean)
Excretion in urine				
Radioactivity,	0-24 h	(% dose)	2.97 ± 1.90	5.92
Radioactivity,	0-168 h	(% dose)	4.16 ± 2.09	7.06
ABL001,	0-48 h	(% dose)	0.16	0.30
Excretion in feces				
Radioactivity,	0-24 h	(% dose)	32.5 ± 2.87	25.5
Radioactivity,	0-168 h	(% dose)	79.5 ± 7.99	73.1
ABL001,	0-72 h	(% dose)	37.1	21.4
Total recovery of radioactivity in excreta and cage wash,			85.7 ± 5.58	84.5

Study title	Absorption, metabolism and excretion of ABL001 in the monkey following an intravenous (10 mg/kg) or oral dose (30 mg/kg) of [¹⁴ C]ABL001	DMPK R1500815
0-168 h (% dose)		

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄（ラット）

Study title:	Absorption, metabolism, and excretion in intact and bile duct cannulated rats following a single intravenous (5 mg/kg) or oral (30 mg/kg) dose of [¹⁴ C]ABL001		DMPK R1300136-02
Amendment no. 2			
Location in CTD:	4.2.2.2-5		
GLP compliance:	not required		
Test article:	¹⁴ C-ABL001 free base (asciminib)		
Species / Strain:	Rat / Hanover Wistar		
Gender(M/F) / Number of animals:	M / 3 per route of administration		
Feeding condition:	Fed		
Vehicle / Formulation:	i.v.: 10% of 1 M hydrochloric acid, 30% PEG300, 30% of 20% Solutol 15 solution, 10% of 1 N NaOH, 20% of 50 mM pH 4.7 acetate buffer; p.o.: 0.5% methyl cellulose/0.5% Tween 80 suspension		
Method of dosing:	single dose; i.v.: injection; p.o.: gavage		
Dose (mg/kg):	i.v.: 5; p.o.: 30		
Radionuclide:	¹⁴ C		
Specific activity:	i.v.: 20.6 µCi/mg base; p.o.: 6.23 µCi/mg base		
Sample matrix:	Urine, feces and bile		
Sampling schedule:	Urine and feces: 0-24 and 24-48 h post-dose Bile: 0-4, 4-8, 8-24 and 24-48 h post-dose		
Analyte/assay:	¹⁴ C: LSC, Asciminib (ABL001) and metabolites: LC-MS/MS, HPLC-RA		
ABL001 and total radioactivity excretion to urine, feces and bile after a single 5 mg/kg intravenous dose or a single oral dose of 30 mg/kg			
Route and formulation:	Intravenous solution		Oral suspension
	Mean ± SD (n = 3)		Mean ± SD (n = 3)
Excretion in urine (% dose):			
Radioactivity	0-24 h:	8.78 ± 3.29	4.00 ± 1.46
	24-48 h:	1.00 ± 0.73	0.79 ± 0.18
	0-48 h:	9.78 ± 4.01	4.79 ± 1.53
ABL001 ^a	0-48 h:	1.73	0.31

Study title:	Absorption, metabolism, and excretion in intact and bile duct cannulated rats following a single intravenous (5 mg/kg) or oral (30 mg/kg) dose of [¹⁴ C]ABL001		DMPK R1300136-02
Amendment no. 2			
Excretion in feces (% dose):			
Radioactivity	0-24 h:	20.8 ± 1.85	35.2 ± 3.11
	24-48 h:	10.8 ± 2.13	11.2 ± 3.31
	0-48 h:	31.6 ± 3.66	46.4 ± 2.95
ABL001 ^a	0-48 h:	22.7	37.1
Excretion in bile (% dose):			
Radioactivity	0-24 h:	61.6 ± 1.84	45.3 ± 5.99
	24-48 h:	1.77 ± 0.02	2.49 ± 0.89
	0-48 h:	62.8 ± 2.73	47.8 ± 6.01
ABL001 ^a	0-48 h	13.1	12.0
Cage wash	48 h:	1.22 ± 0.81	1.50 ± 0.51
(% dose)			
Total recovery (% dose)		105 ± 1.20	100 ± 5.52
^a Based on metabolite profiles from pooled excreta samples			

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

See (2.7.2 臨床薬理試験)

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

No studies under this section.