ジスバルカプセル 40mg
製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.4　薬物動態試験の概要文

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.4　薬物動態試験の概要文 5
2.6.4.1　まとめ 5
2.6.4.2　分析法 8
2.6.4.2.1　生体試料の分析方法 8
2.6.4.3　吸収 10
2.6.4.3.1　*In vitro* 膜透過性 10
2.6.4.3.2　*In vivo* 吸収 11
2.6.4.4　分布 14
2.6.4.4.1　ラットにおける[^{14}C]NBI-98854 由来放射能の全身分布 14
2.6.4.4.2　ラットにおける NBI-98854 及び NBI-98782 の脳内分布 16
2.6.4.4.3　血漿たん白結合 16
2.6.4.4.4　血球中への移行 16
2.6.4.4.5　胎児移行 17
2.6.4.5　代謝（動物種間の比較） 17
2.6.4.5.1　*In vivo* 代謝 17
2.6.4.5.2　*In vitro* 代謝 21
2.6.4.6　排泄 24
2.6.4.6.1　尿，糞及び胆汁中への排泄 24
2.6.4.6.2　乳汁排泄 24
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 25
2.6.4.7.1　NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の P450 阻害作用に関する *in vitro* 評価 25
2.6.4.7.2　NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の P450 誘導作用に関する *in vitro* 評価 26
2.6.4.7.3　NBI-98854 及び NBI-98782 の薬物トランスポータの基質認識性に関する *in vitro* 評価 27
2.6.4.7.4　NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の薬物トランスポータ阻害に関する *in vitro* 評価 27
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 28
2.6.4.9　考察及び結論 28
2.6.4.10　図表 30
2.6.4.11　参考資料 30

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AhR	aryl hydrocarbon receptor	芳香族炭化水素受容体
AUC	area under the (plasma) concentration-time curve	（血漿中）濃度-時間曲線下面積
AUC_m	area under the (plasma) concentration-time curve of metabolite	代謝物の（血漿中）濃度-時間曲線下面積
AUC_p	area under the (plasma) concentration-time curve of parent compound	親化合物の（血漿中）濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase	消失相を無限大時間まで外挿した（血漿中）濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-tlast}$	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to the last quantifiable concentration time point	最終濃度定量可能時点までの（血漿中）濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to 24 hours	24 時間後までの（血漿中）濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性たん白質
Bis-NPP	bis(p-nitrophenyl) phosphate sodium salt	－
Caco-2	Carcinoma colon-2	ヒト結腸癌由来（細胞）
cDNA	complementary DNA	相補的 DNA
CL	total clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
CL_{int}	intrinsic clearance	固有クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DHTBZ	dihydrotetrabenazine	－
eq	equivalent	等量
F	absolute bioavailability	絶対生物学的利用率
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
HEK293	human embryonic kidney 293	ヒト胎児腎由来 293（細胞）
HPLC-RI	high performance liquid chromatography with radioactivity detector	放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィ
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
LC-MS	high performance liquid chromatography mass spectrometry	液体クロマトグラフィ質量分析法
LC-MS/MS	high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィタンデム質量分析法
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
LE	Long-Evans	－
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンタ
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒素排出トランスポータ
MDCK	Madin Darby canine kidney	Madin Darby イヌ腎臓由来（細胞）
MS	mass spectrometry	質量分析
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NZW	New Zealand White	－
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポータ
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポータ
Papp	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
PepT1	peptide transporter 1	ペプチドトランスポータ 1
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
PK	pharmacokinetic(s)	ファーマコキネティクス
PND	postnatal day	生後日齢
PO	per os	経口
PXR	pregnane X receptor	プレグナン X 受容体
P450	cytochrome P450	チトクロム P450
QWBA	quantitative whole body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィ
SD	Sprague-Dawley	－
SLC	solute carrier	－
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TDI	time-dependent inhibition	時間依存的阻害
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
V_d	distribution volume at terminal phase	消失相における分布容積
V_d/F	apparent distribution volume at terminal phase	みかけの消失相における分布容積
V_{ss}	distribution volume at steady state	定常状態における分布容積

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

In vitro 及び *in vivo* 薬物動態試験を実施し，NBI-98854 の吸収，分布，代謝及び排泄を評価した．これらの非臨床試験で使用した動物種及び系統には，NBI-98854 の毒性試験に使用したものが含まれる．NBI-98854 の薬理活性には，NBI-98854 の代謝物である NBI-98782 が大きく寄与していると考えられることから，ヒトにおける NBI-98854 及び NBI-98782 の全身クリアランスに関与する代謝経路を評価するための *in vitro* 試験を実施した．更に，NBI-98854 及び NBI-98782 が薬物代謝酵素及び薬物トランスポータの阻害又は誘導を介して薬物相互作用を引き起こす可能性について，*in vitro* 試験系を用いて検討した．これらの試験で得られた重要な所見について，以下に概説する．

吸収

ヒト結腸癌由来細胞（以下，Caco-2 細胞）及びヒト P-糖たん白質（以下，P-gp）発現 Madin Darby イヌ腎臓細胞（以下，MDCK 細胞）を用いた *in vitro* 膜透過性試験において，NBI-98854 及び NBI-98782 はいずれも高い膜透過性を示し，P-gp の基質ではないことが示された．

In vivo 試験を実施したすべての動物種において，経口投与した NBI-98854 は速やかに吸収され，t_{max} は 0.25～2 時間であった．また，ラット，イヌ及びサルに NBI-98854 を経口投与したときのバイオアベイラビリティは高かったことから，これらの動物種での経口吸収率は高く，初回通過効果は小さいことが示された．NBI-98854 を静脈内及び経口投与したときに活性代謝物 NBI-98782 が生成した．マウス，イヌ及びヒトにおける NBI-98854 の全身曝露量は NBI-98782 に比べてはるかに高かったが，ラットでは NBI-98854 と比較して NBI-98782 の曝露量が高かった．

NBI-98854 の単回投与及び反復投与試験において，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-98854 のモノ酸化代謝物 NBI-136110 の曝露量に一貫した性差は認められなかった．マウス，ラット，ウサギ及びイヌにおいて，検討した投与量範囲では，これらの 3 化合物の C_{max} 及び AUC は投与量増加に伴っておおむね増加した．ラット，イヌ及びウサギに反復投与したとき，これらの 3 化合物の AUC は初回投与時と比較してほとんど変化しないか，又はわずかに増加する程度であった．一方，CD-1 及び CByB6F1 マウスに NBI-98854 を反復投与したときには，投与量に依存して曝露量が減少した．

分布

ラットに NBI-98854 を経口投与したときの NBI-98854 及び NBI-98782 の脳中濃度／血漿中濃度比が検討したすべての時点で 1 を超えていたことから，これらの化合物が血液-脳関門を容易に通過することが示された．ラットに[^{14}C]NBI-98854 を経口投与したとき，放射能は迅速かつ広範に分布し，脳を含む組織中濃度は概して血漿中濃度を上回っていた．有色ラットでは放射能がブドウ膜で特に高く，かつ長期間にわたり残存したことから，メラニンに対する結合

親和性は高いと推定された．妊娠ラットに NBI-98854 を経口投与したとき，NBI-98854 並びにその代謝物 NBI-98782 及び NBI-136110 の血液-胎盤関門を介した胎児への分布が認められた．

検討した動物種（マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒト）において，NBI-98854 の *in vitro* 血漿たん白結合率は高かったが（>95%），NBI-98782 の結合率は中等度（48～76%）であった．ヒト血液を用いた *in vitro* 試験における NBI-98854 の血液／血漿中濃度比は約 0.75 であり，血球への移行は高くないことが示された．

代謝

[^{14}C]NBI-98854 を用いて実施したラット，イヌ及びヒトのマスバランス試験で得られた血漿及び排泄物試料の代謝プロファイリングから，これらの動物種における NBI-98854 の全身クリアランスの大部分は，尿中又は胆汁中排泄ではなく，代謝によるものであることが示された．ラット，イヌ及びヒトで NBI-98854 は広範に代謝され，排泄物中に認められた代謝物の多くは，第 I 相（酸化）及び第 II 相（抱合）代謝反応の両方が組み合わさって生成したものであった．主な代謝経路は，エステル加水分解によって活性代謝物 NBI-98782 が生成する経路，及びモノ酸化によって主に NBI-136110 が生成する経路であった．NBI-98782 の主な代謝経路は，脱メチル化及びモノ酸化であった．ラット，イヌ及びヒトで NBI-98854 の代謝は定性的に同様であったが，NBI-98854 から NBI-98782 への加水分解の程度は，イヌ及びヒトに比べてラットで大きいと考えられた．また，ヒト特異的代謝物は検出されなかった．ヒトマスバランス試験時の血漿中には NBI-98854，NBI-98782，NBI-136110 及び NBI-679006（M10b）が認められ，それぞれが総放射能曝露量に占める割合は，42.4%，9.9%，12.7%及び 8.2%であった．これらの代謝物の構造を図 2.6.4.1－1 に示す．これらの代謝物はラット及びイヌの血漿中にも存在しており，トキシコキネティクス（以下，TK）評価から，NBI-98854 の毒性試験の動物種としてラット及びイヌを用いたことの妥当性が示された．

NBI-98854 及び NBI-98782 について，ラット，イヌ及びヒトの肝細胞を用いた *in vitro* 評価から推定された代謝経路は，*in vivo* で認められた経路と一致していた．

ヒトにおいて，NBI-98854 の酸化的代謝に関与する主な酵素はチトクロム P450（以下，P450 又は CYP）3A4/5 である一方，NBI-98782 の酸化的代謝には主に CYP2D6 が関与するとともに CYP3A4/5 も寄与していることが *in vitro* 試験で示された．また，NBI-98854 の加水分解は，酵素的にも，非酵素的にも起こる可能性が示唆された．

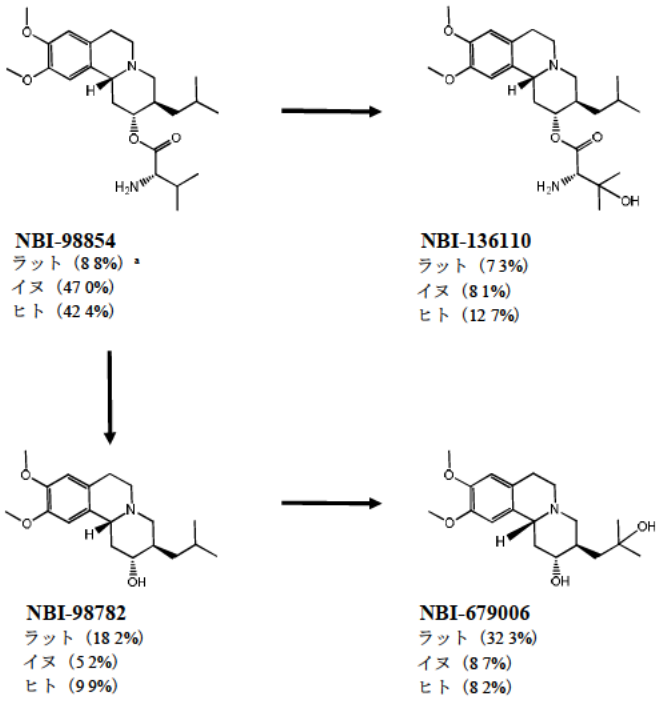


図 2.6.4.1－1　NBI-98854 のヒト推定主要代謝経路

a)　括弧内の数値は NBI-98854 又は各代謝物が血漿中の総薬物由来放射能曝露量に占める割合を示す．これらの値は報告書番号[redacted]-98854-001-MT に記載する代謝プロファイリングから算出した．

排泄

[^{14}C]NBI-98854 を用いて実施したラット，イヌ及びヒトのマスバランス試験において，[^{14}C]NBI-98854 を経口投与したときの放射能の排泄を評価した．すべての動物種で放射能の排泄は速やかであり，放射能の半分以上が 72 時間以内に排泄された．放射能の総回収率はすべての動物種で高かった（>90%）．ラット及びイヌのいずれについても，排泄率に顕著な性差は認められなかった．放射能の尿中及び糞中排泄率は，ラットでそれぞれ 36.2%及び 57.8%，イヌでそれぞれ 35.0%及び 56.4%，ヒトでそれぞれ 61.2%及び 29.5%であった．また，このときの NBI-98854 又は NBI-98782 としての排泄率は，ラット，イヌ及びヒト排泄物中並びにラット胆汁中のいずれにおいても低かった．

分娩後の授乳ラットに NBI-98854 を経口投与したとき，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の乳汁を介した排泄が認められた．

薬物動態学的薬物相互作用

NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 がヒト P450 酵素を阻害又は誘導する可能性及びヒト薬物トランスポータを阻害する可能性について，*in vitro* 試験系を用いて評価した．

ヒト P450 酵素，CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4/5，CYP2B6，CYP2C8 及

び CYP2E1 を阻害する可能性について，ヒト肝ミクロソームを用いて評価した結果，NBI-98854 は CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対して阻害作用を示し，50%阻害濃度（以下，IC_{50}）はそれぞれ，9.0 及び 31.1 μmol/L であった．NBI-98782 は CYP2D6 に対して IC_{50} 値 14.2 μmol/L の阻害作用を示し，NBI-136110 は検討したいずれの P450 分子種に対しても阻害作用を示さなかった．また，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 のいずれも，時間依存的な P450 酵素阻害を示さなかった．ヒト P450 酵素，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5 を誘導する可能性について，ヒト肝細胞及びレポーター遺伝子構築物を用いた試験で評価した結果，NBI-98854, NBI-98782 及び NBI-136110 のいずれも，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5 の誘導を示さなかった．

トランスポータ発現細胞株を用いてトランスポータ基質認識性を評価した結果，NBI-98854 及び NBI-98782 は有機アニオン輸送ポリペプチド 1 及び 3（以下，OATP1B1 及び OATP1B3）の基質にならなかった．また，トランスポータ発現細胞株を用いてトランスポータ阻害を評価した結果，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 のいずれも，有機アニオントランスポータ 1 及び 3（以下，OAT1 及び OAT3），有機カチオントランスポータ 2（以下，OCT2），OATP1B1 及び OATP1B3，並びに乳癌耐性たん白質（以下，BCRP）の阻害を示さなかった．一方，NBI-98854, NBI-98782 及び NBI-136110 は多剤・毒素排出トランスポータ 1 及び 2-K（以下，MATE1 及び MATE2-K）に対して阻害を示し，MATE1 に対する IC_{50} はそれぞれ 5.38，44.0 及び 25.9 μmol/L，また MATE2-K に対する IC_{50} はそれぞれ 17.6，69.8 及び 58.2 μmol/L であった．更に NBI-98854 は P-gp に対して阻害を示し，IC_{50} は 23.8 μmol/L であった．

これらの化合物の臨床における薬物相互作用のリスクについては，2.7.2 で詳細に考察した．

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　生体試料の分析方法

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準（以下，GLP）適用の毒性試験を裏付けるため，非臨床試験動物種（マウス，ラット，ウサギ及びイヌ）血漿中の NBI-98854 並びにその代謝物 NBI-98782 及び NBI-136110 を定量することを目的とした特異的かつ高感度な生体試料分析法を開発し，分析法バリデーションを実施した．NBI-98854 から NBI-98782 への変換が認められ，その一部には血清エステラーゼが介在した．この反応はラット，ウサギ及びマウス血清中で検出されたのに対して，イヌ血清中ではほとんど検出されなかった（報告書番号 [redacted]-98854-003-MT）．ビス（p–ニトロフェニル）リン酸（以下，Bis-NPP）にこの反応を効果的に阻害する作用があることが明らかになったため，初期の一部の試験を除いて，マウス，ラット，ウサギ及びイヌ血漿を採取する際に安定化剤として Bis-NPP を添加することとした．

分析バリデーション実施済みの非臨床試験動物種の生体試料分析法では，分取した血漿を除たん白法又は液液抽出法により処理し，液体クロマトグラフィタンデム質量分析法（以下，LC-MS/MS）を用いて NBI-98854 並びにその代謝物 NBI-98782 及び NBI-136110 を定量した．内部標準物質として安定同位体標識 D_6-NBI-98854, D_6-NBI-98782 及び D_6-NBI-136110 を使用した．定量下限（以下，LLOQ），検量線範囲及び長期保存安定性の結果を表 2.6.4.2－1 に示す．分析

単位内及び分析単位間の真度は，各理論値の±15%（LLOQ の場合±20%）以内であり，精度は15%（LLOQ の場合 20%）以内であった（表 2.6.5.2）．試料中の NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 濃度は，定量対象物質／内部標準物質のピーク面積比を濃度の逆数（$1/X^2$）で重み付けを行った線形回帰に当てはめることにより算出した．

表 2.6.4.2－1　NBI-98854 及びその代謝物の血漿中濃度を定量するための LC-MS/MS による分析バリデーション実施済み生体試料分析法の概要

動物種 [a]	バリデートした濃度範囲（ng/mL）			保存安定性日数（-70°C 以下）	報告書番号
	NBI-98854	NBI-98782	NBI-136110		
CD-1 マウス（成獣及び幼若動物）	5.00-2,500	1.00-500	2.00-1,000	119（成獣） 131（幼若）	142925 143156
CByB6F1 マウス	5.00-2,500	1.00-500	2.00-1,000	99	1400071
SD ラット	5.00-2,500	1.00-500	2.00-1,000	97	1400004
NZW ウサギ	5.00-2,500	1.00-500	NA	135	142684
ビーグル犬	5.00-2,500	1.00-500	2.00-1,000	97	1400005

LC-MS/MS=液体クロマトグラフィタンデム質量分析；SD=Sprague-Dawley；NZW=New Zealand White；NA=該当せず

a) 保存中の血漿エステラーゼを介した NBI-98854 から NBI-98782 への変換を阻害するため，Bis-NPP を添加した．

マウス，ラット及びイヌ血漿中の代謝物 NBI-679006（M10b）濃度の測定，並びにラット乳汁中の NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 濃度の測定に LC-MS/MS を用いたが，これらの濃度測定においては分析バリデーションを実施しなかった．

[^{14}C]NBI-98854 を用いて実施した *in vivo* 試験で得られた血漿，胆汁及び排泄物試料中の放射能濃度は，液体シンチレーションカウンタ（以下，LSC）により測定した．組織中放射能濃度は定量的全身オートラジオグラフィ（以下，QWBA）により測定した．NBI-98854 の代謝物プロファイリングは，液体クロマトグラフィ質量分析法（以下，LC-MS）を用いて実施した．NBI-98854 代謝物の構造は，LC-MS/MS を用いたフラグメンテーションスペクトルの解析に基づいて推定した．主要代謝物の構造は，質量分析でのフラグメンテーション及びクロマトグラフィにおける保持時間を合成標品と比較して確認した．これらの試験で使用した[^{14}C]NBI-98854 のロットの ^{14}C 標識位置を図 2.6.4.2－1 に示す．

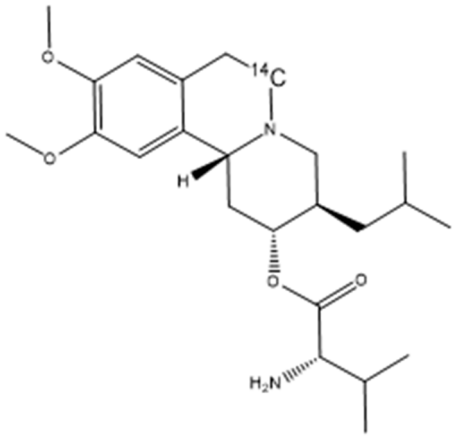


図 2.6.4.2－1　[^{14}C]NBI-98854 の構造

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　*In vitro* 膜透過性

2.6.4.3.1.1　NBI-98854 の Caco-2 細胞単層膜透過性

Caco-2 細胞を用いて NBI-98854 の *in vitro* 膜透過性を評価した（表 2.6.5.3.1，報告書番号[redacted]-98854-001-MT）．Caco-2 細胞単層膜を介した NBI-98854 輸送について，吸収方向（頂端膜側から基底膜側へ，a→b）及び排出方向（基底膜側から頂端膜側へ，b→a）の両方向を測定した．ヒト小腸管腔内の一般的な pH を反映し，頂端膜側の pH を pH 7.4，6.5 及び 6.0 とした．基底膜側の pH は血漿 pH を反映し，pH 7.4 とした．吸収方向（a→b）の NBI-98854 の膜透過性は検討した頂端膜側のいずれの pH でも高く，見かけの膜透過係数（以下，Papp）は，pH 7.4，6.5 及び 6.0 でそれぞれ，30.4×10^{-6}，12.5×10^{-6} 及び 5.25×10^{-6} cm/sec であった．NBI-98854 は弱二塩基性化合物であり，頂端膜側 pH の低下に伴う Papp の低下は，酸性緩衝液中で NBI-98854 のイオン化が亢進した結果であると考えられる．頂端膜側及び基底膜側の pH が等しい（pH 7.4）場合，Papp（b→a）／Papp（a→b）比が 1 未満であったことから，NBI-98854 が Caco-2 細胞に発現する P-gp 又は BCRP などの排出トランスポータの基質ではないことが示唆された（Uchida, 2015）．

NBI-98854 はバリンエステルであることから，Caco-2 細胞単層膜を用いて，NBI-98854 の吸収に取り込みトランスポータであるペプチドトランスポータ 1（PepT1）が関与する可能性を評価した（報告書番号[redacted]-98854-001-MT）．NBI-98854 の Papp（a→b）は，頂端膜側の pH を 7.4 から酸性側の 6.0 に変化させたときに増加せず，さらに PepT1 阻害剤の影響をほとんど受けなかったことから，NBI-98854 の吸収過程における PepT1 の寄与は小さいことが示唆された．

2.6.4.3.1.2　NBI-98854 及び NBI-98782 の P-gp 発現 MDCK 細胞単層膜透過性

P-gp 発現 MDCK 細胞を用いて，NBI-98854 及び NBI-98782 の *in vitro* 膜透過性を評価した（表 2.6.5.3.2, 報告書番号[redacted]-98854-001-MT）. P-gp 発現 MDCK 細胞単層膜を通した NBI-98854

及び NBI-98782 の輸送について，吸収方向（a→b）及び排出方向（b→a）の両方向を測定した．頂端膜側及び基底膜側の両緩衝液ともに pH 7.4 とした．NBI-98854 及び NBI-98782 のいずれも膜透過性は高く，吸収方向（a→b）の Papp はそれぞれ，47.9×10^{-6} 及び 80.2×10^{-6} cm/sec であった．NBI-98854 及び NBI-98782 の Papp（b→a）／Papp（a→b）比はいずれも 0.6 と，1 未満であったことから，NBI-98854 及び NBI-98782 はいずれも P-gp の基質ではないことが示された．

2.6.4.3.2　*In vivo* 吸収

各種薬物動態試験及び毒性試験で，それぞれファーマコキネティクス（以下，PK）及び TK パラメータが算出されており，これらの試験の一覧を表 2.6.5.1.1 に示す．NBI-98854 及びその代謝物の PK／TK 特性の概要を 2.6.4.3.2.1 及び 2.6.4.3.2.2 に示す．

2.6.4.3.2.1　単回投与後の吸収

マウス（表 2.6.5.3.5），ラット（表 2.6.5.3.7），イヌ（表 2.6.5.3.9）及びサル（表 2.6.5.3.12）を用いて，NBI-98854 を単回静脈内及び経口投与したときの PK を評価した．NBI-98854 の PK パラメータを要約して表 2.6.4.3－1 に示す．なお，比較のため，ヒト PK パラメータ（報告書番号 NBI-98854-1204）も併せて示す．

表 2.6.4.3－1　NBI-98854 を経口及び静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

動物種（報告書番号）	経口投与					静脈内投与			
	投与量	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	F (%)	投与量	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
CD-1 マウス ([redacted]-98854-001-PK)	8.5 mg/kg	0.5	1,570	3,680	ND	ND	ND	ND	ND
ラット ([redacted]-98854-006-PK)	10 mg/kg	0.5-1.0	1,910	4,990	68.5	2.5 mg/kg	23.2	2.04	1.3
イヌ ([redacted]-98854-007-PK)	10 mg/kg	0.25-0.5	9,170	27,400	123	2.5 mg/kg	7.72	1.90	5.9
カニクイザル ([redacted]-98854-008-PK)	10 mg/kg	0.5-2.0	1,790	7,770	91.0	2.5 mg/kg	18.6	3.84	6.8
ヒト (NBI-98854-1204)	50 mg	0.5-0.73	415	3,450	48.6	0.015 mg	1.71[a]	1.32[a]	16

ND=測定せず
注：マウスを除き，すべての値は算術平均を示すが，t_{max} は最小値-最大値で示す．マウスは各時点の平均血漿中濃度からパラメータを算出した．
a)　平均体重 70 kg を用いて算出．

静脈内投与後の NBI-98854 の CL の平均値は，ラット及びサルに比べてヒト及びイヌで小さかった．V_{ss} の平均値は検討したすべての動物種で比較的類似していたが，サルはやや大きい傾向を示した．$t_{1/2}$ の平均値はイヌ，サル及びヒトでそれぞれ 5.9 時間，6.8 時間及び 16 時間であり，ラットの 1.3 時間に比べて長かった．経口投与後の NBI-98854 の吸収は速やかで，マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトの t_{max} は 0.25～2.0 時間であった．検討した動物種における

経口投与時の NBI-98854 の F の平均値は高く，経口吸収率が高いことが示された（表 2.6.4.3－1）．

NBI-98854 を静脈内及び経口投与したときに活性代謝物 NBI-98782 が生成した．イヌ及びヒトにおける NBI-98782 の生成は緩徐であり，NBI-98854 の曝露量は NBI-98782 に比べて高かった．一方，ラットでは NBI-98854 と比較して NBI-98782 の曝露量は高かった（図 2.6.4.3－1）．これは，*in vitro* 試験において他の動物種に比べてラットで NBI-98854 が効率的に加水分解されることと一致している（報告書番号[redacted]-98854-003-MT 及び[redacted]-98854-002-MT）．

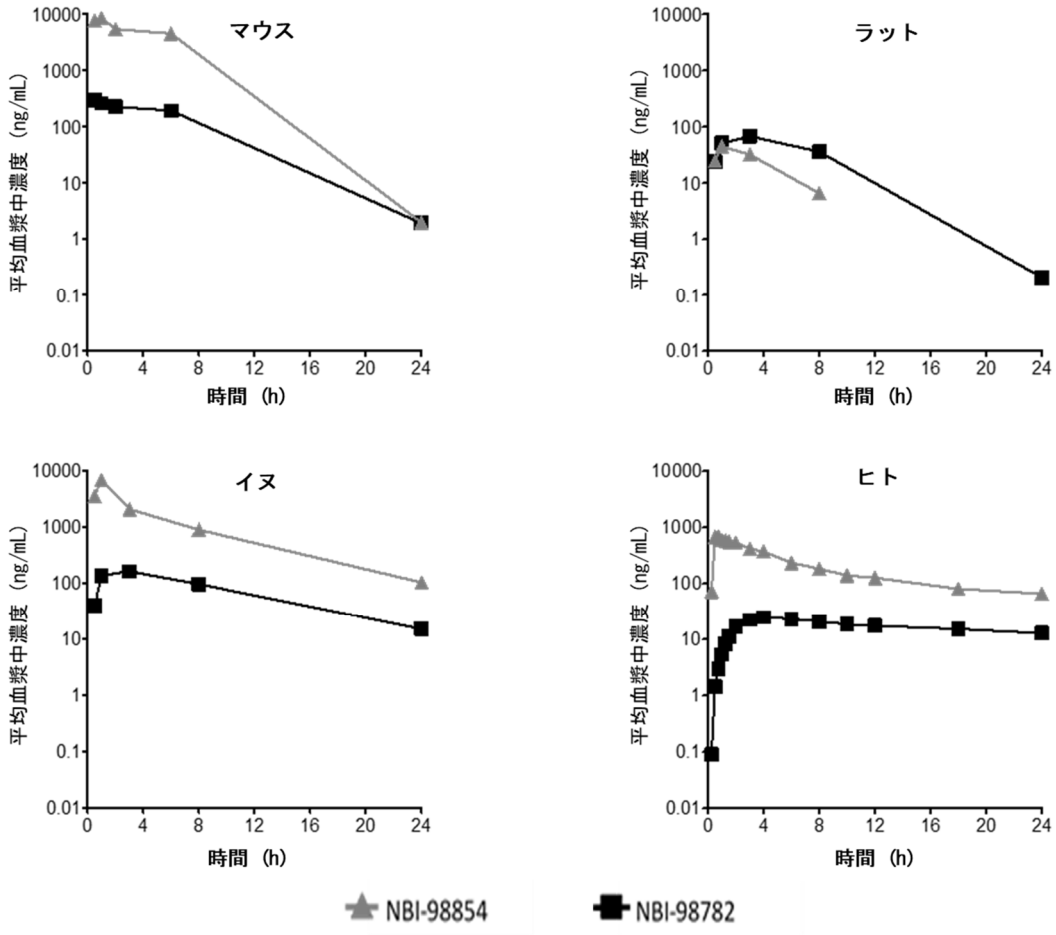


図 2.6.4.3－1　マウス，ラット，イヌ及びヒトに NBI-98854 を経口投与したときの NBI-98854 及び NBI-98782 の血漿中濃度-時間推移

データ源：CD-1 マウス 60 mg/kg（1 日目，報告書番号 20021098）；ラット 3 mg/kg（1 日目，報告書番号 8271662）；イヌ 15 mg/kg（1 日目，報告書番号 20028697）；ヒト 80 mg（単回投与，報告書番号 NBI-98854-1504 表 14.2.2.1 及び表 14.2.2.2）
動物は無毒性量（以下，NOAEL）における結果を示す．

NBI-98854 の PK に及ぼす摂餌の影響を評価するためにイヌ単回投与試験を実施した（表 2.6.5.3.11，報告書番号[redacted]-98854-005-PK）．NBI-98854 の $t_{1/2}$ は絶食時と摂食時で同程度である

と考えられたが，NBI-98854 の C_{max} 及び AUC_{0-24} は，絶食時投与に比べて，摂食 2.5 時間後投与においては約 50%低下した．

2.6.4.3.2.2　反復投与後の吸収

マウス，ラット，ウサギ（妊娠ウサギのみ）及びイヌを用いた毒性試験の一部として，1 日 1 回反復経口投与後の TK 評価を実施した．TK データを取得した試験の一覧を表 2.6.5.1.1 に示す．これらの試験では，NBI-98854 及び NBI-98782 に加えて，NBI-98854 のモノ酸化体である NBI-136110 の全身曝露量の評価も行った（一部の試験を除く）．

マウス，ラット及びイヌで実施した最長期間の反復投与試験において，NOAEL で得られた NBI-98854 並びにその代謝物 NBI-98782 及び NBI-136110 の TK パラメータの概要を表 2.6.4.3－2 に示す．

表 2.6.4.3－2　NBI-98854 を反復経口投与したときの NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中曝露量及びモル比

動物種（報告書番号）	NOAEL (mg/kg/日)	試験日	NBI-98854		NBI-98782			NBI-136110		
			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng×h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng×h/mL)	モル比 [a]	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng×h/mL)	モル比 [a]
成獣 CD-1 マウス (20021098)	60	1	8,600	74,400	300	3,090	0.06	2,050	29,000	0.38
		91	6,120	25,300	212	1,630	0.08	1,340	13,700	0.52
幼若 CD-1 マウス ([redacted]-866006)	60	PND 21	6,710	29,300	359	2,030	0.09	1,400	13,200	0.43
		PND 91	4,800	13,900	244	1,210	0.12	1,820	12,100	0.84
CByB6F1 マウス (AD20XW.2 G3R[redacted])	100	1	6,590	60,200	248	3,290	0.07	1,260	17,900	0.29
		25	3,170	28,700	162	2,070	0.09	1,400	18,800	0.63
ラット (8271662)	3	1	45.0	252	68.1	700	3.67	18.7	225	0.89
		180	392	1,300	118	1,020	1.07	65.3	536	0.42
イヌ (20028697)	15	1	7,320	28,400	172	1,930	0.09	436	5,170	0.18
		273	10,300	62,600	264	3,390	0.07	608	9,580	0.15

PND=生後日齢；NOAEL=無毒性量

a) 分子量比で補正した AUC_{0-24} を用いて算出した AUC_m/AUC_p．ただし AUC_m=代謝物の AUC，AUC_p=親化合物の AUC．
注：参照した試験で得られた雌雄平均データの平均値を示す．ウサギの曝露量は表 2.6.5.7.3 及び表 2.6.5.7.4 に示す．代謝物 NBI-679006 の曝露量は表 2.6.5.4.19 に示す．

マウス，ラット及びイヌにおける NBI-98854 並びにその代謝物 NBI-98782 及び NBI-136110 の TK に一貫した性差は認められなかった（図 2.6.4.3－2）．マウス，ラット，ウサギ及びイヌにおいて，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 に関して検討した投与量範囲では，投与量増加に伴って C_{max} 及び AUC はおおむね増加した（表 2.6.7.3）．ラット，イヌ及びウサギに反復投与したときの NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の曝露量は，試験期間を通してほぼ変わらないか，数倍程度の増加を示した．対照的に，マウス（成獣及び幼若 CD-1 並びに

CByB6F1）において 30 mg/kg/日以上の反復投与で NBI-98854 及び NBI-98782 の曝露量は投与量依存的に減少する傾向が認められた. また, 幼若 CD-1 マウスにおける NBI-98854, NBI-98782 及び NBI-136110 の曝露量は，成獣 CD-1 マウスに比べてやや低かった.

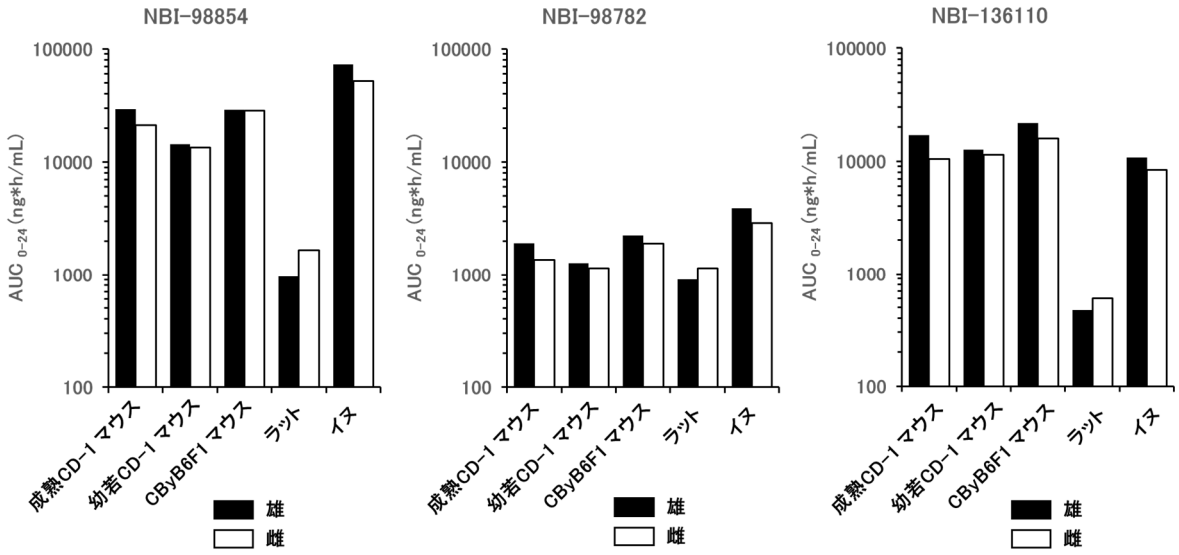


図 2.6.4.3－2　雄及び雌動物の定常状態における NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の $AUC_{0\text{-}24}$ 平均値（NOAEL）

データ源：成獣 CD-1 マウス 60 mg/kg（91 日目，報告書番号 20021098）；幼若 CD-1 マウス 60 mg/kg（生後 91 日，報告書番号 [redacted]-866006）；CByB6F1 マウス 100 mg/kg（25 日目，報告書番号 AD20XW.2G3R[redacted]）；ラット 3 mg/kg（180 日目，報告書番号 8271662）；イヌ 15 mg/kg（273 日目，報告書番号 20028697）

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　ラットにおける[^{14}C]NBI-98854 由来放射能の全身分布

Sprague-Dawley（以下，SD）ラット及び Long-Evans（以下，LE）ラットを用いて QWBA を実施した（表 2.6.5.5.1，報告書番号 [redacted]02927）．本試験では，15 mg/kg の[^{14}C]NBI-98854 を単回経口投与した．各系統のラットで投与後 1，8，24，72 及び 168 時間，並びに LE ラットのみ投与後 4，48，504 及び 840 時間に，各時点 1 例の様々な組織中の[^{14}C]NBI-98854 由来放射能濃度を測定した．選択した臓器及び組織中での放射能分布の概要を表 2.6.4.4－1 に示す.

表 2.6.4.4－1　雄ラットに[^{14}C]NBI-98854 を単回経口投与したときの放射能分布

組織／臓器	t_{max} (h)	C_{max} (μg eq/g)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (μg eq×h/g)	組織／血漿 [a]
血漿	1.0	2.45	11.5	25.3	1.00
脳	1.0	4.61	NC	32.3	1.27
筋肉	1.0	3.54	NC	34.0	1.34
肺	1.0	31.4	8.7	301	11.9
肝臓	1.0	44.7	44.7	676	26.7
腎臓	1.0	23.5	NC	278	11.0
脾臓	1.0	23.1	NC	295	11.7
膵臓	1.0	20.0	32.4	237	9.33
精巣	8.0	6.10	46.5	202	7.99
副腎	1.0	25.6	48.1	367	14.5
ハーダー腺	8.0	47.8	38.0	3,310	131
下垂体	1.0	18.5	NC	318	12.6
甲状腺	1.0	32.8	60.8	608	24.0
眼 – SD	1.0	1.35	NC	16.6	0.66
眼 – LE	8.0	46.2	NC	19,600	735
ブドウ膜 – SD	1.0	6.47	13.9	89.3	3.52
ブドウ膜 – LE	8.0	243	1090	112,000	4190
皮膚 – SD	1.0	3.95	12.4	74.0	2.92
有色皮膚 – LE	1.0	4.20	19.1	53.9	2.02

eq=等量；SD=Sprague-Dawley（非有色）；LE=Long-Evans（有色）；NC=算出せず（データ不十分による）

注：より詳細な概要は表 2.6.5.5.1 に示す．眼のメラニン含有組織を除くすべての組織において，放射能の分布速度及び分布量が SD ラットと LE ラットで同様であったことから，表示する場合を除いて，SD ラットの値を示す．

a)　組織／血漿=組織 $AUC_{0\text{-}tlast}$／血漿 $AUC_{0\text{-}tlast}$

両系統において，放射能は速やかに組織に分布し，大部分の組織で放射能の t_{max} は最初の評価時点（1 時間）であり，血液及び血漿の t_{max} も 1 時間であった．評価したすべての組織で放射能濃度は投与後 8 時間以内に最高値に達した．

放射能は広範囲に分布し，血漿中放射能の $AUC_{0\text{-}tlast}$ に対する組織中放射能の $AUC_{0\text{-}tlast}$ の比は，ほぼすべての組織で 1 以上であり，血流量の多い臓器及び腺組織ではおおむね 10 以上であった．脳への分布から，[^{14}C]NBI-98854 由来放射能が血液-脳関門を通過することが示された．

眼，特にブドウ膜への分布を除いて，放射能の分布速度及び分布量は両系統で同程度であった．非有色 SD ラットに比べて，有色 LE ラットのメラニン含有眼領域への放射能の分布は非常に高く，かつ長期間にわたり残存し，メラニンに対する結合親和性が高いと推定された．一方，LE ラットの有色皮膚への放射能分布は，SD ラットの非有色皮膚への分布と同程度であった．

すべての組織で放射能濃度は経時的に減少し，最終評価時点には，多くの組織で定量限界未満になった．

2.6.4.4.2　ラットにおける NBI-98854 及び NBI-98782 の脳内分布

ラット 12 例に 13.1 mg/kg で NBI-98854 を単回経口投与したときの NBI-98854 及び NBI-98782 の脳内分布を評価した（表 2.6.5.5.2，報告書番号 [redacted]-98854-005-PK）．投与後 1，4，8 及び 24 時間に脳及び血漿試料を採取し（各時点で動物 3 例），LC-MS/MS を用いて NBI-98854 及び NBI-98782 濃度を測定した．NBI-98854 及び NBI-98782 のいずれについても，脳中濃度はすべての時点で各時点の血漿中濃度に比べて高く（NBI-98854 で 1.4～5.8 倍，NBI-98782 で 2.3～5.0 倍），NBI-98854 及び NBI-98782 の両方が血液-脳関門を通過することが示された．

2.6.4.4.3　血漿たん白結合

2.6.4.4.3.1　NBI-98854 の血漿たん白結合

マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒト血漿を用いて，限外ろ過法により，NBI-98854 のたん白結合率を *in vitro* で評価した（表 2.6.5.6.1，報告書番号 277N-1102）．試験中の NBI-98854 の加水分解を最小限に抑制するため，平衡透析法ではなく，限外ろ過法を採用した．検討した最高濃度（マウス及びイヌで 10 µg/mL，ラット及びウサギで 5 µg/mL，ヒトで 1 µg/mL）における NBI-98854 の血漿たん白結合率は，マウスで 95.4%，ラットで 98.3%，ウサギで 99.3%，イヌで 98.8%，ヒトで 99.9%であったことから，検討したすべての動物種で NBI-98854 のたん白結合率は高いことが示された．NBI-98854 のたん白結合率は，検討した濃度範囲においてほぼ一定であった．

2.6.4.4.3.2　NBI-98782 の血漿たん白結合

マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒト血漿を用いて，平衡透析法により，NBI-98782 のたん白結合率を *in vitro* で評価した（表 2.6.5.6.2，報告書番号 277N-1101）．検討した最高濃度（100 ng/mL）における NBI-98782 の血漿たん白結合率は，マウスで 76.0%，ラットで 71.7%，ウサギで 48.0%，イヌで 58.9%，ヒトで 65.2%であったことから，検討したすべての動物種で NBI-98782 のたん白結合率は中等度であることが示された．

2.6.4.4.4　血球中への移行

ヒト血液を用いて，2 濃度（10 及び 100 ng/mL）で NBI-98854 の血液／血漿中濃度比を測定した（表 2.6.5.8，報告書番号 277N-1102）．10 及び 100 ng/mL における血液／血漿中濃度比はそれぞれ 0.75 及び 0.72 であり，血球への移行は高くないことが示された．[^{14}C]NBI-98854 を経口投与したときの放射能の血液中曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は，ラットで血漿中曝露量とほぼ等しく（表 2.6.5.3.13，報告書番号 [redacted]02927），またイヌでは血漿中曝露量に比べてやや高い程度であり（平均で約 1.1～1.3 倍）（表 2.6.5.3.13，報告書番号 8266860），これらの動物種において [^{14}C]NBI-98854 由来放射能の血球への移行は高くないことが示された．比較として，ヒトに [^{14}C]NBI-98854 を経口投与したときの放射能の血液中曝露量は血漿中曝露量の平均で約 0.75 倍であった（報告書番号 NBI-98854-1204）．

2.6.4.4.5　胎児移行

妊娠ラットから胎児への NBI-98854 並びにその代謝物 NBI-98782 及び NBI-136110 の移行について評価した（表 2.6.5.5.3，報告書番号 [redacted]-98854-002-PK）．妊娠 11 日又は 13 日に NBI-98854 を母動物に投与後，血漿試料及び胎児の組織試料を採取した．妊娠 11 日及び 13 日の NBI-98854 及び代謝物の胎児組織中の曝露量は，母動物の血漿中曝露量に比べて高かった．これらの結果から，生殖発生毒性試験においてラット胎児が NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 に曝露されていることが確認された．

2.6.4.5　代謝（動物種間の比較）

NBI-98854 の代謝を検討するため，*in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した．本項では代謝物の識別には表 2.6.5.11 に示す番号を用いる．初期の段階で行った試験では，現在と異なる識別番号が使用されているため，同一の代謝物に付与されている 2 種類の代謝物名あるいは識別番号の対応を概要表に示す．

2.6.4.5.1　*In vivo* 代謝

2.6.4.5.1.1　ラット，イヌ及びヒトにおける[^{14}C]NBI-98854 の *in vivo* 代謝の動物種間比較

ラット（無処置及び胆管カニュレーション処置），イヌ及びヒトに[^{14}C]NBI-98854 を単回経口投与した試験（報告書番号 [redacted]02927，8266860 及び NBI-98854-1204）で採取した血漿及び排泄物を用いて，放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィ（HPLC-RI）及び LC-MS による代謝物プロファイリングを実施した（表 2.6.5.9，報告書番号 [redacted]-98854-001-MT）．胆管カニュレーション処置イヌに非放射性標識 NBI-98854 を単回経口投与した試験で採取した胆汁については LC-MS による分析を行った．これらの試料中の代謝物の構造解析は，LC-MS/MS を用いて取得したフラグメンテーションスペクトルの解析により実施した．これらの試験において，HPLC-RI 又は LC-MS のいずれかにより検出された代謝物の構造及びこれらの代謝物が検出された生体試料を併記した代謝経路を表 2.6.5.11 に示す．また，NBI-98854 の主要代謝経路を図 2.6.4.5－1 に示す．

2.6.4.5.1.1.1　血漿中代謝物

HPLC-RI により定量可能であったヒト血漿中の[^{14}C]NBI-98854 由来成分は，NBI-98854，NBI-98782，NBI-136110 及び NBI-679006（M10b）であった．表 2.6.4.5－1 及び図 2.6.4.1－1 に示すように，これらはラット及びイヌ血漿中にも存在し，NBI-98854 から NBI-98782 への加水分解の程度はイヌ及びヒトに比べてラットで高いと考えられた．これらの結果と，NBI-98854 及び代謝物の TK の結果から（2.6.4.3.2.2），ラット及びイヌは NBI-98854 の毒性試験に適した動物種であることが支持された．

表 2.6.4.5－1　ラット，イヌ及びヒトにおける[^{14}C]NBI-98854 を経口投与したときの NBI-98854 及びヒト血漿中代謝物の相対的曝露量

[^{14}C]NBI-98854 由来成分	血漿中総放射能に対する割合（%）		
	ラット	イヌ	ヒト
	(15 mg/kg)	(10 mg/kg)	(50 mg)
NBI-98854	8.8	47.0	42.4
NBI-98782	18.2	5.2	9.9
NBI-136110	7.3	8.1	12.7
NBI-679006	32.3	8.7	8.2

注：この表には，報告書番号[redacted]-98854-001-MT に記載した HPLC-RI を用いた代謝物プロファイリングから得られた値を示す．詳細な結果は表 2.6.5.9 に示す．ラット，イヌ及びヒトで NBI-98854 は広範に代謝され，表に記した代謝物以外にも微量の代謝物が存在していた．

HPLC-RI により，ヒト血漿中でこれら以外に複数の代謝物が検出されたが，定量的な評価に至らない程度の検出量であった．検出された代謝物には，M9b 及び M9c（複数の構造異性体が生じ得るモノ酸化脱メチル NBI-98782 のうちの 2 種と推定される），M44a（複数の構造異性体が生じ得る脱メチル NBI-98782 グルクロン酸抱合体のうちの 1 種と推定される），NBI-124976（M8a，脱メチル NBI-98782 の 2 種類の構造異性体のうちの 1 種），M21a（複数の構造異性体が生じ得るジ酸化 NBI-98854 グルクロン酸抱合体のうちの 1 種と推定される）及び M17（モノ酸化 NBI-98854 グルクロン酸抱合体と推定される）が含まれていた．これらのヒト血漿中で検出された微量な代謝物は，M21a 及び M17 を除いて，ラット及びイヌ血漿中において HPLC-RI により定量的又は定性的に検出可能，若しくは LC-MS により検出可能であった．M21a 及び M17 はラット及びイヌ血漿中には検出されなかったが，ラット及びイヌの尿中及び胆汁中では両代謝物が検出された．ラット，イヌ及びヒトの血漿中にこれら以外に微量の代謝物が存在し，LC-MS のみで検出された．

2.6.4.5.1.1.2　排泄物中代謝物及び代謝経路

排泄物中の代謝物プロファイリングから，ラット，イヌ及びヒトで[^{14}C]NBI-98854 は広範に代謝されることが示された．表 2.6.4.5－2 に示すように，[^{14}C]NBI-98854 を経口投与したときの NBI-98854 又は NBI-98782 としての排泄率は，ラット，イヌ及びヒト排泄物中並びにラット胆汁中のいずれにおいても低かった．これらの結果は，評価に用いた動物種における NBI-98854 及び NBI-98782 の全身クリアランスに対して，尿中及び胆汁中排泄の寄与は小さく，主に代謝が寄与していることを示している．

表 2.6.4.5－2　[^{14}C]NBI-98854 を経口投与したときのラット，イヌ及びヒトの尿及び糞中，並びにラット胆汁中の NBI-98854 又は NBI-98782 排泄率

生体試料	尿			糞			胆汁
動物種	ラット	イヌ	ヒト	ラット	イヌ	ヒト	ラット
定量対象物質	投与量に対する排泄率%						
NBI-98854	MS	1.8	1.8	2.1	13.2	1.8	1.0
NBI-98782	1.3	2.0	1.6	MS	2.2	<1	MS

MS=HPLC-RI による定量下限未満であったが，LC-MS では検出可能であったことを意味する．
この表に示す値は，報告書番号 [redacted]-98854-001-MT に記載されている HPLC-RI を用いた代謝物プロファイリングから引用したものである．より詳細な結果は表 2.6.5.9 に示す．

ヒトの尿及び糞中に（放射能検出又は MS 検出のいずれかにより）60 種類以上の代謝物が検出されたが，単一の代謝物で投与量の 10%を超えるものはなかった．検出された代謝物の多くは，第 I 相（酸化）及び第 II 相（抱合）代謝反応の両方が組み合わさって生成したものであった（報告書番号 [redacted]-98854-001-MT）．ラット及びイヌの尿及び糞中の代謝物プロファイルは定性的にヒトと類似していた．推定されたヒト排泄物中代謝物のすべてがラット又はイヌいずれかの排泄物中で検出され，大部分が両動物種で検出されたことから，ヒト特異的代謝物は無いと考えられた．

NBI-98854 及び NBI-98782 の消失に寄与する主な推定代謝経路を図 2.6.4.5－1 に示す．ラット，イヌ及びヒトの排泄物中における代謝物の構造プロファイルから明らかなように，NBI-98854 の 3 つの動物種に共通する代謝経路は，NBI-98782 を生成するエステル加水分解，バリン部分のモノ酸化（主に NBI-136110 が生成），ジヒドロテトラベナジン（DHTBZ）部分のモノ酸化（主に M3a が生成），脱メチル化及びカルバメート中間体を介したグルクロン酸抱合であった．これらの経路のうち，エステル加水分解及びバリン部分のモノ酸化が NBI-98854 の主要代謝経路であると考えられた．NBI-98782 の 3 つの動物種に共通する代謝経路は，脱メチル化［主に NBI-124976（M8a）が生成］，モノ酸化［主に NBI-679006（M10b）が生成］及びグルクロン酸抱合（M38 が生成）であった．脱メチル化及びモノ酸化が NBI-98782 の主な代謝経路であると考えられる．

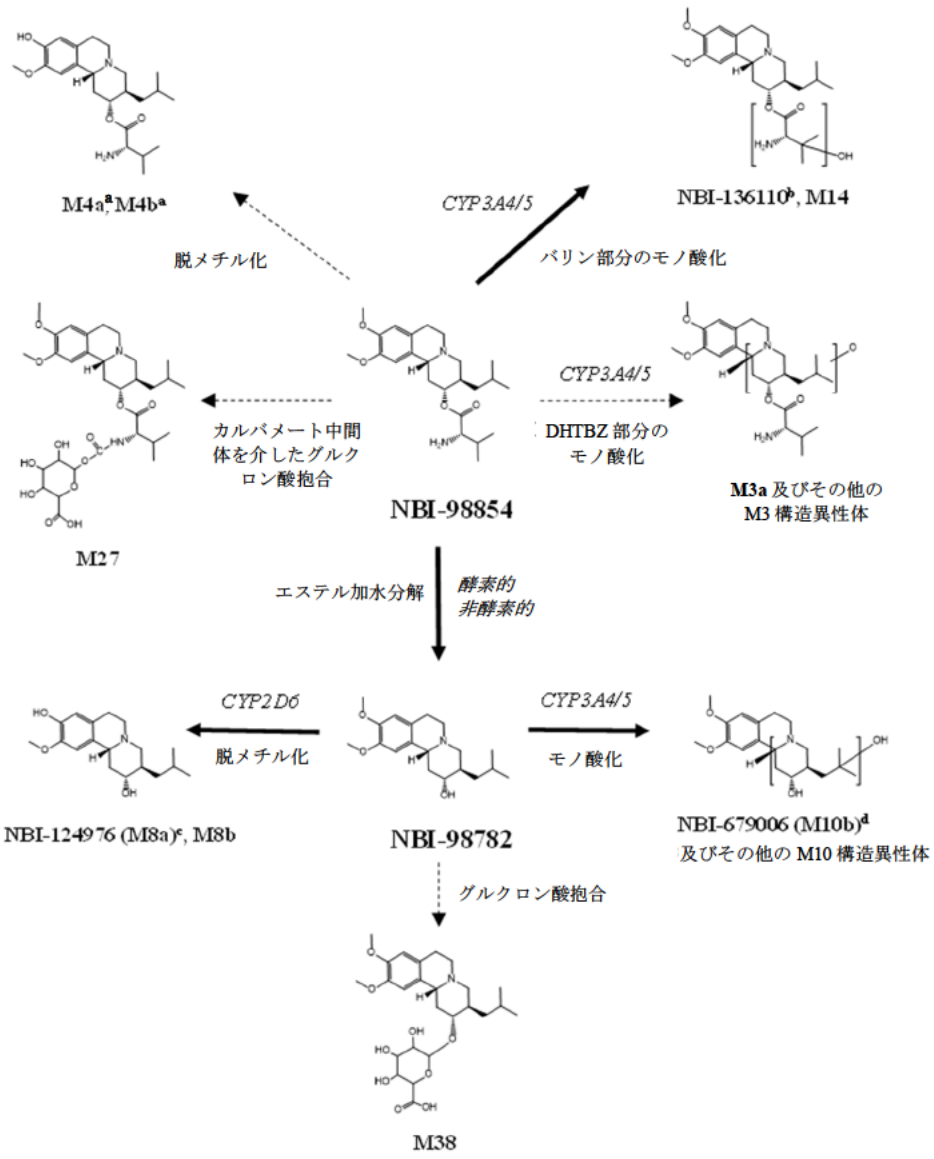


図 2.6.4.5－1　ラット，イヌ及びヒトにおける NBI-98854 及び NBI-98782 の主な代謝経路

太字矢印及び破線矢印はそれぞれ，主要及び副次的代謝経路を示す．
ラット，イヌ及びヒトで NBI-98854 は広範に代謝される．NBI-98854 の網羅的な代謝経路を表 2.6.5.11 に示す．

a) 脱メチル部位は不明．推定される脱メチル NBI-98854 代謝物 2 種のうち 1 つを示す．
b) NBI-136110 の構造を示す．M14 は主に *in vitro* 試験で僅かに認められた NBI-136110 以外のバリンモノ酸化 NBI-98854 代謝物であり，括弧は M14 の生成でモノ酸化が起こる領域を示す．
c) NBI-124976（M8a）の構造を示す．M8b は推定される脱メチル NBI-98782 代謝物の構造異性体である．
d) NBI-679006（M10b）の構造を示す．括弧は僅かに検出された M10 構造異性体（10b を除く）の生成でモノ酸化が起こる領域を示す．

2.6.4.5.1.2　NBI-98782 の第二級アルコールの *in vivo* キラル変換の可能性

NBI-98782 の第二級アルコール基のキラル変換により，NBI-98782 のジアステレオマーである NBI-98795 が生成する可能性について検討した（報告書番号[redacted]-98854-001-MT）．NBI-98795

と NBI-98782 を良好に分離できる条件下，[^{14}C]NBI-98854 を経口投与後のヒト血漿中に NBI-98795 が認められなかったことから，NBI-98782 はキラル変換を起こさないことが示された．

2.6.4.5.2　*In vitro* 代謝

2.6.4.5.2.1　ラット，イヌ及びヒト肝細胞による NBI-98854 の *in vitro* 代謝

NBI-98854 をラット，イヌ及びヒト肝細胞とともに 0，30 及び 120 分間インキュベートし，生成した代謝物の相対量を LC-MS を用いて推定することにより，これらの動物種における NBI-98854 の *in vitro* 代謝について検討した（表 2.6.5.10.1，報告書番号 [redacted]-98854-002-MT）．推定された代謝経路は，おおむね *in vivo* 試験で推定された経路と一致していた（2.6.4.5.1.1 及び図 2.6.4.5－1）．これらの経路は，NBI-98782 が生成するエステル加水分解，バリン部分のモノ酸化（主に NBI-136110 及びこれより少量の M14 が生成），DHTBZ 部分のモノ酸化（主に M3a が生成），脱メチル化［硫酸抱合体（M11 構造異性体）の存在から推測される M4 構造異性体が生成］，及びカルバメート中間体を介して M27 が生成するグルクロン酸抱合であった．

In vivo 試験と同様に，*in vitro* 試験においても NBI-98854 のバリンエステルの加水分解により NBI-98782 が生成する経路は，イヌ及びヒトに比べてラットで優位であった．いずれの動物種でもエステル加水分解は *in vivo* での主要な代謝経路の一つであるが，*in vivo* と比較するとイヌ及びヒト肝細胞における加水分解の程度は酸化的代謝経路に比べて相対的に低かった．これらの結果から，*in vivo* における NBI-98854 から NBI-98782 への変換には，肝臓のエステラーゼ以外にも肝外のエステラーゼ（又は他の加水分解酵素）や非酵素的加水分解が寄与する可能性が示唆された（報告書番号 [redacted]-98854-003-MT）．

カルバメート中間体を介したグルクロン酸抱合体 M27 は，イヌでは最も量的に多い *in vitro* 代謝物であったが，ラットでは微量な *in vitro* 代謝物であり，またヒトでは *in vitro* 代謝物として検出されなかった．これらの結果から，イヌにおいて，グルクロン酸抱合は *in vivo* でも主な代謝経路である可能性が示唆されるが，イヌの胆汁中で検出された M27 の量は *in vitro* 試験結果と比較すると低く（投与量の 4.5%），ラットの胆汁中で検出された M27 の量（投与量の 4.4%）と同程度であった（報告書番号 [redacted]-98854-001-MT）．これらの結果及びヒト肝細胞において M27 が検出されなかったことから，カルバメート中間体を介したグルクロン酸抱合は，ヒトでの NBI-98854 の消失に大きな寄与はないと考えられた．

2.6.4.5.2.2　ヒト肝細胞による NBI-98782 の *in vitro* 代謝

NBI-98782 をヒト肝細胞とともに 0，60 及び 120 分間インキュベートし，生成した代謝物の相対量を LC-MS を用いて測定することにより，ヒトでの NBI-98782 の *in vitro* 代謝を検討した（表 2.6.5.10.2，報告書番号 [redacted]-98854-002-MT）．推定された代謝経路は，*in vivo* 試験で推定された経路と同じであった（2.6.4.5.1.1 及び図 2.6.4.5－1）．120 分間のインキュベーションで生成した代謝物に基づいて，脱メチル化［NBI-124976（M8a）及び M8b の両方が生成］が NBI-98782 の最も主要な *in vitro* 代謝経路であり，モノ酸化［NBI-679006（M10b）が生成］及びグルクロン酸抱合（M38 が生成）も関与することが示された．

2.6.4.5.2.3　NBI-98854 の *in vitro* 代謝に関与する酵素の推定

2.6.4.5.2.3.1　ヒト肝ミクロソームによる NBI-98854 の *in vitro* 代謝に対する P450 選択的阻害剤の影響

ヒト肝ミクロソームによる NBI-98854 の固有クリアランス（以下, CL_{int}）に対する CYP3A4/5 及び CYP2D6 の相対的寄与について，CYP3A4/5 の選択的阻害剤であるアザムリン及び CYP2D6 の選択的阻害剤であるキニジンの存在下及び非存在下，NBI-98854 の CL_{int} を測定することにより検討した（表 2.6.5.10.3，報告書番号 [redacted]-98854-002-MT）．NBI-98854 の CL_{int} は，アザムリン非存在下での 16.9 mL/min/kg から，アザムリン存在下では 3.0 mL/min/kg へと低下した．また，NBI-98854 の CL_{int} は，キニジン非存在下での 19.0 mL/min/kg から，キニジン存在下では 16.6 mL/min/kg へと低下した．これらの結果に基づき，NBI-98854 の CL_{int} に対する CYP3A4/5 及び CYP2D6 の寄与率は，それぞれ 82.4%及び 12.5%であると推定された．

2.6.4.5.2.3.2　ヒト肝細胞による NBI-98854 の代謝物生成に対する CYP3A4/5 選択的阻害剤アザムリンの影響

ヒト肝細胞で認められた NBI-98854 の代謝物（NBI-136110，NBI-98782，M3a 及び M14；2.6.4.5.2.1）生成における CYP3A4/5 の寄与について検討するため，CYP3A4/5 選択的阻害剤であるアザムリン存在下及び非存在下，NBI-98854 をヒト肝細胞とインキュベートしたときのこれらの代謝物の生成量を比較した（表 2.6.5.10.4，報告書番号 [redacted]-98854-002-MT）．また，CYP3A4/5 の寄与について更に検討するため，2 ロットのヒト肝細胞（CYP3A4/5 高活性及び CYP3A4/5 低活性）を用いて検討した．阻害剤非存在下，NBI-136110，M3a 及び M14（酸化的経路を介して生成する代謝物）の生成量は，CYP3A4/5 高活性肝細胞に比べて，CYP3A4/5 低活性肝細胞で顕著に（約 80～90%）低かったことから，これらの代謝物の生成に CYP3A4/5 が重要な役割を果たしていることが示唆された．また NBI-136110，M3a 及び M14 の生成は，両肝細胞ロットともにアザムリン存在下で強力に阻害された（88%以上）．一方，NBI-98782 の生成量は，CYP3A4/5 高活性及び低活性肝細胞ともに低く，両肝細胞ロットで明確な差は認められなかった．これらの結果から，NBI-98854 の酸化的代謝には CYP3A4/5 が重要な役割を果たしていることが示唆された．

2.6.4.5.2.3.3　cDNA 発現ヒト P450 酵素による NBI-98854 の代謝

NBI-98854 を種々の相補的 DNA（以下，cDNA）発現ヒト P450 酵素とともにインキュベートし，NBI-136110 の生成を検討した．これらのインキュベーションでの NBI-136110 の相対的生成量を LC-MS/MS により測定した（表 2.6.5.10.7，報告書番号 [redacted]-98854-002-MT）．数種の P450 分子種によって微量の NBI-136110 が生成したが，一定量が生成したのは CYP3A4/5 のみであった．また，本試験では陰性対照を含むすべてのインキュベーションで NBI-98782 が生成したことから，発現系に含まれるエステラーゼ又は非酵素的な加水分解が NBI-98782 の生成に関与することが示唆された．

2.6.4.5.2.4　NBI-98782 の *in vitro* 代謝に関与する酵素の推定

2.6.4.5.2.4.1　ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞による NBI-98782 の *in vitro* 代謝に対する CYP2D6 選択的阻害剤キニジンの影響

ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞による NBI-98782 の CL_{int} に対する CYP2D6 の相対的寄与について，CYP2D6 の選択的阻害剤であるキニジンの存在下及び非存在下，NBI-98782 の CL_{int} を測定することにより検討した（表 2.6.5.10.5，報告書番号 [redacted]-98854-002-MT）．肝ミクロソームによる NBI-98782 の CL_{int} は，キニジン非存在下での 10.4 mL/min/kg からキニジン存在下では 3.90 mL/min/kg へと低下した．また，肝細胞による NBI-98782 の CL_{int} は，キニジン非存在下での 8.83 mL/min/kg からキニジン存在下では 4.04 mL/min/kg へと低下した．これらの結果から，NBI-98782 の CL_{int} に対する CYP2D6 の寄与率は，ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞において，それぞれ，62.6%及び 54.3%であると推定された．肝ミクロソームと比較して，肝細胞における NBI-98782 の CL_{int} に対する CYP2D6 の寄与率がやや低いと推定された原因は，今回の試験条件下では，肝ミクロソームとは異なり，肝細胞にはグルクロン酸抱合能（NBI-98782 の副次的 *in vivo* 代謝経路）があるためであると考えられる（2.6.4.5.1.1）．

2.6.4.5.2.4.2　cDNA 発現ヒト P450 酵素による NBI-98782 代謝物の生成

NBI-98782 を種々の cDNA 発現ヒト P450 酵素とインキュベートし，主要な酸化的代謝物［NBI-124976（M8a），M8b 及び NBI-679006（M10b）］を生成する分子種を *in vitro* で検討した（2.6.4.5.2.2）．これらの代謝物の相対的生成量は LC-MS により測定した（表 2.6.5.10.8，報告書番号 [redacted]-98854-002-MT）．CYP2D6 及び CYP1B1 で O-脱メチル体 NBI-124976（M8a）が生成し，CYP2D6 で O-脱メチル体 M8b が生成した．また，CYP3A4/5 及び CYP1A1 でモノ酸化体 NBI-679006（M10b）が生成した．肝臓での CYP1A1 及び 1B1 の発現量は多くないことから，一般的に *in vivo* 薬物クリアランスに重要な役割を果たしているとは考えられない（Parkinson, 2013）．これらの結果から，CYP2D6 及び CYP3A4/5 がそれぞれ，NBI-98782 の代謝に寄与する主要な P450 分子種であることが示唆された．

2.6.4.5.2.4.3　ヒト肝ミクロソームによる NBI-98782 の代謝物生成に対する P450 選択的阻害抗体の影響

種々の P450 選択的阻害抗体の存在下，NBI-98782 とヒト肝ミクロソームをインキュベートし，ヒトでの主要酸化的代謝物［NBI-124976（M8a），M8b 及び NBI-679006（M10b）］の生成に関与する分子種を *in vitro* で検討した（2.6.4.5.2.2）．抗体を含むインキュベーションで生成したこれらの代謝物量を LC-MS で測定し，対照群（抗体の代わりに腹水を添加）と比較することにより，生成の程度を評価した（表 2.6.5.10.6，報告書番号 [redacted]-98854-002-MT）．O-脱メチル体である NBI-124976（M8a）及び M8b の生成は，選択的 CYP2D6 阻害抗体によって最も強く阻害され，またモノ酸化体 NBI-679006 の生成は選択的 CYP3A4/5 阻害抗体によって最も強く阻害された．これらの結果は cDNA 発現ヒト P450 酵素を用いた試験の結果と一致しており（2.6.4.5.2.4.2），CYP2D6 は NBI-124976（M8a）及び M8b を生成し，CYP3A4/5 は NBI-679006

を生成することが示された.

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　尿，糞及び胆汁中への排泄

[^{14}C]NBI-98854 を用いて実施したラット（報告書番号 [redacted]02927），イヌ（報告書番号 8266860）及びヒト（報告書番号 NBI-98854-1204）における放射能のマスバランス試験で得られた排泄データの概要を表 2.6.4.6－1 に示す．詳細な概要を表 2.6.5.12.1 及び表 2.6.5.12.2 に示す.

表 2.6.4.6－1　ラット，イヌ及びヒトに[^{14}C]NBI-98854 を経口投与したときの各排泄物中への放射能の排泄

動物種	投与量	採取期間（h）	尿	糞	胆汁	総回収率 [a]
ラット（カニュレーション処置）	15 mg/kg	0-72	36.2	8.68	49.9	96.8
ラット（無処置）	15 mg/kg	0-168	36.2[b]	57.8[b]	NA	100[b]
イヌ	10 mg/kg	0-168	35.0[b]	56.4[b]	NA	95.4[b]
ヒト（男性）	50 mg	0-312	61.2[c]	29.5	NA	90.8

NA=該当せず
a)　総回収率には，ケージ洗液なども含む.
b)　表 2.6.5.12.1 のデータを用いて雌雄統合した平均値（ラット及びイヌいずれも，雌雄各 3 例）を示す.
c)　ヒトの尿は 288 時間まで採取.

ラット，イヌ及びヒトに[^{14}C]NBI-98854 を経口投与したとき，放射能のほとんどが尿及び糞中に排泄された．ラット及びイヌにおける放射能排泄率は尿中に比べて糞中でやや多かったが，ヒトではその逆であった．また，胆管カニュレーション処置雄ラットの主な放射能排泄経路は胆汁中排泄であった．ラット及びイヌのいずれについても，放射能の排泄率に顕著な性差は認められなかった．すべての動物種において，放射能の排泄は比較的速やかで，投与後 72 時間以内に投与した放射能の半分以上が排泄され，放射能の総回収率は 90%以上であった．このときの NBI-98854 又は NBI-98782 としての排泄率は，ラット，イヌ及びヒト排泄物中並びにラット胆汁中のいずれにおいても低かった（2.6.4.5.1.1.2）.

2.6.4.6.2　乳汁排泄

ラット母動物から出生児への NBI-98854 並びにその代謝物 NBI-98782 及び NBI-136110 の乳汁を介した排泄について，出生前及び出生後の発生に関する生殖発生毒性試験で評価した（報告書番号 20068205）．哺育 14 日の投与後 3 時間における平均乳汁中 NBI-98854 濃度は，1，3 及び 10 mg/kg 投与群でそれぞれ，53.6，118 及び 314 ng/mL であった．代謝物 NBI-98782 及び NBI-136110 の乳汁中濃度も測定した結果，投与量増加に伴って濃度は上昇した．母動物の NBI-98854 及び代謝物濃度は，投与後 3 時間において血漿中に比べて乳汁中で高かった．これらの結果から，母動物に NBI-98854 を経口投与したとき，授乳中の出生児は乳汁を介して経口的に NBI-98854 並びにその代謝物 NBI-98782 及び NBI-136110 の曝露を受けることが示された（表 2.6.5.12.3）.

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

種々の *in vitro* 試験系を用いて，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 が薬物代謝酵素及び薬物トランスポータの阻害又は誘導を介して薬物相互作用を引き起こす可能性について評価した．また，臨床において薬物相互作用を引き起こすリスクについては，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）のガイドライン［「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（平成 30 年 7 月 23 日付，薬生薬審発 0723 第 4 号)］に基づいて評価した（2.7.2)．

2.6.4.7.1　NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の P450 阻害作用に関する *in vitro* 評価

NBI-98854 並びにその代謝物 NBI-98782 及び NBI-136110 が種々の P450 分子種を阻害する可能性について検討した（表 2.6.5.13.1，報告書番号[redacted]-98854-002-MT，[redacted]-98854-001-MT 及び[redacted]5100)．ヒト肝ミクロソーム及び P450 分子種選択的プローブ基質を用いて，NBI-98854，NBI-98782 又は NBI-136110 による CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2B6, CYP2C8 及び CYP2E1 の阻害作用に関する IC_{50} 値を算出した．時間依存的阻害（以下，TDI）の可能性について評価するため，被験物質及び還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（以下，NADPH）生成系存在下，30 分間のプレインキュベーション有無の両条件にて試験を実施した．これらの評価結果を表 2.6.4.7－1 に要約する．明確な阻害が認められたのは，NBI-98854 による CYP2D6 阻害（IC_{50}=9.0 μmol/L），CYP3A4/5 阻害（IC_{50}=31.1 μmol/L）及び NBI-98782 による CYP2D6 阻害（IC_{50}=14.2 μmol/L）のみであった．被験物質及び NADPH 生成系存在下，プレインキュベーション後に測定した IC_{50} 値と，プレインキュベーションなしで測定した IC_{50} 値は類似しており，TDI は認められなかった．

表 2.6.4.7－1　NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 による P450 阻害

P450 分子種 [a]	IC_{50} (μmol/L)[b] 被験物質		
	NBI-98854	NBI-98782	NBI-136110
CYP1A2（フェナセチン，50 μmol/L）	>50	>50	>10
CYP2C9（ジクロフェナク，4 μmol/L）	>50	>50	>10
CYP2C19（S-メフェニトイン，35 μmol/L）	>50	>50	>10
CYP2D6（デキストロメトルファン，5 μmol/L）	9.0 (10.6)[c]	14.2 (10.5)[c]	>10
CYP3A4/5（ミダゾラム，3 μmol/L）	31.1 (20.0)[c]	>50	>10
CYP2B6（エファビレンツ，3 μmol/L）	>30	>30	>30
CYP2C8（アモジアキン，1.5 μmol/L）	>30	>30	>30
CYP2E1（クロルゾキサゾン，30 μmol/L）	>30	>30	>30

詳細は表 2.6.5.13.1 に示す．

a) 括弧内に示す P450 分子種選択的プローブ基質を，記載の濃度で使用した．
b) 被験物質及び NADPH 生成系存在下，プレインキュベーションなしで実施した試験で得られた値を示す．
c) 括弧内の値は，被験物質及び NADPH 生成系存在下，30 分間のプレインキュベーションありで実施した試験で得られた IC_{50} 値を示す．

2.6.4.7.2　NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の P450 誘導作用に関する *in vitro* 評価

2.6.4.7.2.1　ヒト肝細胞を用いた P450 誘導評価

NBI-98854 及び NBI-98782 の CYP1A2，CYP2B6 又は CYP3A4/5 誘導作用について，新鮮肝細胞を用いて，また NBI-136110 の CYP2B6 誘導作用について，凍結肝細胞を用いて評価した（表 2.6.5.13.2，表 2.6.5.13.3，報告書番号 [redacted]3088 及び [redacted]3067）．溶媒対照又は種々の濃度（0.1～10 µmol/L）の NBI-98854，NBI-98782 若しくは NBI-136110 で肝細胞を 1 日 1 回 3 日間連続処理した．最終処理 24 時間後，新たな培地を用いて調製した P450 プローブ基質溶液（CYP1A2 はフェナセチン，CYP2B6 はブプロピオン，CYP3A4/5 はテストステロン）を添加し，P450 活性の指標として，それぞれの P450 分子種によって選択的に生成する代謝物を LC-MS/MS で測定し，生成速度を評価した．

検討したすべての NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110（CYP2B6 のみ評価）の濃度において，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5 の代謝活性は，溶媒対照で認められた代謝活性と同程度であった．したがって，*in vitro* で NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 による誘導は認められないことが示された．

2.6.4.7.2.2　PXR 及び AhR の活性化

レポーター遺伝子アッセイを実施し，NBI-98854 並びにその代謝物 NBI-98782 及び NBI-136110 によるプレグナン X 受容体（以下，PXR）及び芳香族炭化水素受容体（以下，AhR）の活性化を検討した（表 2.6.5.13.4，報告書番号 [redacted]-98854-002-MT 及び [redacted]-98854-001-MT）．ヒト CYP3A4 プロモータ制御下，PXR 発現ベクター及びルシフェラーゼレポーター遺伝子の両方を安定的にトランスフェクトした細胞株である DPX2 細胞を用いて PXR 活性化を評価した．また，ヒト CYP1A2 プロモータ及びダイオキシン応答配列制御下，ルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定的にトランスフェクトした細胞株である 1A2-DRE 細胞を用いて AhR の活性化を評価した．被験物質を両細胞株とともに 24 時間インキュベートし，発光分析法を用いて生成したルシフェラーゼ量を測定した．PXR 又は AhR の活性化の程度（誘導倍率）は，被験物質を処理した細胞のルシフェラーゼ反応を，溶媒（0.1%DMSO）を処理した細胞のルシフェラーゼ反応で除することにより算出した．

NBI-98854, NBI-98782 及び NBI-136110 は PXR 活性化作用を有すると考えられた. 10 µmol/L の NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 を溶媒対照群と比較したルシフェラーゼ誘導倍率は，それぞれ 4.73，2.62 及び 1.43 倍であった．ヒト肝細胞を用いた試験では，同じ濃度の NBI-98854 及び NBI-98782 で CYP3A4/5 誘導作用は認められなかった（2.6.4.7.2.1）．したがって，レポーター遺伝子アッセイで認められた PXR 活性化作用は，肝細胞で検出可能な程度の CYP3A4/5 を誘導するには十分でなく，臨床的に問題にはならないと考えられた．

NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 による AhR の活性化は認められず，CYP1A2 が誘導される可能性は低いことが示唆された．

2.6.4.7.3　NBI-98854 及び NBI-98782 の薬物トランスポータの基質認識性に関する *in vitro* 評価

取り込みトランスポータ OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させたヒト胎児由来 293 細胞（以下，HEK293 細胞）及びコントロール HEK293 細胞を用いて，NBI-98854（0.1，1 μmol/L）及び NBI-98782（0.1，1 μmol/L）の細胞内取り込みについて検討した（表 2.6.5.14.1，報告書番号[redacted]-1813-[redacted]）．NBI-98854 及び NBI-98782 のコントロール細胞に対する OATP1B1 発現細胞の取り込み活性比は 2 倍未満であった．また，NBI-98854 及び NBI-98782 のコントロール細胞に対する OATP1B3 発現細胞の取り込み活性比は 2 倍未満であった．以上の結果より，NBI-98854 及び NBI-98782 は，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質にならなかった．

2.6.4.7.4　NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の薬物トランスポータ阻害に関する *in vitro* 評価

NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 が薬物トランスポータを阻害する可能性について，種々の細胞を用いて評価した（表 2.6.5.14.2 及び 2.6.5.14.3, 報告書番号[redacted]-011/[redacted]4-034 及び[redacted]-1775-[redacted]）．

Solute carrier（SLC）トランスポータ（OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1 及び OATB1B3）発現 MDCK-II 細胞を用いて，NBI-98854（25 μmol/L），NBI-98782（5 μmol/L）又は NBI-136110（5 μmol/L）存在下，^{3}H 又は ^{14}C 標識プローブ基質のトランスポータを介した細胞内取り込みに対する阻害率（溶媒対照群との比較）を測定した．評価した濃度において，いずれの化合物も 50%以上の阻害を示さなかった．

同じく SLC トランスポータ（MATE1 及び MATE2-K）発現 HEK293 細胞を用いて，NBI-98854，NBI-98782 又は NBI-136110（いずれも 0.1～100 μmol/L）存在下，^{14}C 標識プローブ基質のトランスポータを介した細胞内取り込みに対する阻害率（溶媒対照群との比較）を測定した．評価した濃度において，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 は MATE1 に対して濃度依存的な阻害を示し，IC_{50} はそれぞれ 5.38，44.0 及び 25.9 μmol/L であった．またこれら 3 化合物は MATE2-K に対しても濃度依存的な阻害を示し，IC_{50} はそれぞれ 17.6，69.8 及び 58.2 μmol/L であった．

BCRP については，NBI-98854（100 μmol/L），NBI-98782（5 μmol/L）又は NBI-136110（5 μmol/L）存在下，Caco-2 細胞単層膜を介した[^{3}H]ゲニステインの基底膜側から頂端膜側への net flux に対する阻害率（溶媒対照群との比較）を測定した．評価した濃度において，いずれの化合物も 50%以上の阻害を示さなかった．

P-gp については，NBI-98854（100 μmol/L），NBI-98782（5 μmol/L）又は NBI-136110（5 μmol/L）存在下，P-gp 発現 MDCK 細胞単層膜を通した[^{3}H]ジゴキシンの基底膜側から頂端膜側への net flux に対する阻害率（溶媒対照群との比較）を測定した．評価した濃度において，NBI-98854 のみが P-gp に対して 50%以上の阻害を示した．追加の濃度依存性（0.3～100 μmol/L）試験から，NBI-98854 による P-gp 阻害作用に関する IC_{50} 値は 23.8 μmol/L であると算出された．

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

その他の PK 試験は実施していない.

2.6.4.9　考察及び結論

NBI-98854 は *in vitro* 試験で高い膜透過性を示し，ラット，イヌ及びサルの *in vivo* 試験において高いバイオアベイラビリティと速やかな吸収を示したことから, 経口吸収性は高いと考えられた．また同 *in vivo* 試験結果より，これらの動物種での初回通過効果は小さいことが示された．NBI-98854 を単回投与又は反復投与したときの NBI-98854 並びにその代謝物 NBI-98782 及び NBI-136110 の全身曝露量に一貫した性差は認められなかった．マウス，イヌ及びヒトにおける NBI-98854 の全身曝露量は NBI-98782 に比べて高かったが，ラットでは NBI-98854 と比較して NBI-98782 の曝露量が高かった．マウス，ラット，ウサギ及びイヌにおいて，検討した投与量範囲では，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の C_{max} 及び AUC は投与量増加に伴っておおむね増加した．ラット，イヌ及びウサギに反復投与したとき，これらの 3 化合物の AUC は，試験期間を通してほとんど変化しないか，又はわずかに増加する程度であった．このことは，ヒトに反復投与したときの NBI-98854 及びその代謝物の曝露量の増加がわずかであったことと一致する（2.7.2）.

ラットに[^{14}C]NBI-98854 を経口投与したとき，放射能は脳を含む組織に迅速かつ広範に分布し，このことは，NBI-98854 が高い膜透過性を示すこと，及び排出トランスポータである P-gp の基質ではないと考えられることと一致していた. 有色ラットにおける放射能濃度はブドウ膜で特に高く，かつ長期間にわたり残存したことから，メラニンに対する結合親和性は高いと推定された．NBI-98854 並びにその代謝物 NBI-98782 及び NBI-136110 の妊娠ラットから胎児への分布が認められた.

NBI-98854 の *in vitro* 血漿たん白結合率は検討したすべての動物種で高かったが（>95%），NBI-98782 の結合率は中等度（48～76%）であった．ヒト血液を用いて *in vitro* で測定した NBI-98854 の血液／血漿中濃度比は約 0.75 であり，血液細胞成分への選択的分布はないことが示された.

In vivo 試験において，NBI-98854 はラット，イヌ及びヒトで広範に代謝され，これらの動物種における NBI-98854 の全身クリアランスの大部分は代謝によるものであり，尿中又は胆汁中排泄の寄与は小さいことが示された．ラット及びイヌで認められた NBI-98854 の代謝経路は，ヒトでの代謝経路と一致し，NBI-98854 の毒性評価にこれらの動物種を用いたことの妥当性が示された．NBI-98854 をヒトに経口投与したときの NBI-98854 並びにその代謝物 NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中曝露量と，非臨床毒性試験動物種における NOAEL での曝露量の比較を 2.6.6.9.9 に示す．活性代謝物 NBI-98782 の全身クリアランスも主に代謝によるものと考えられ，NBI-98854 同様，NBI-98782 の代謝経路はラット，イヌ及びヒトで類似していた.

ヒトにおける NBI-98854 の推定主要代謝経路は，エステル加水分解並びに非酵素的な反応

によって NBI-98782 が生成する経路，及び CYP3A4/5 を介したバリン部分のモノ酸化によって主に NBI-136110 が生成する経路であった．また，ヒトにおける NBI-98782 の推定主要代謝経路は，CYP2D6 を介した脱メチル化により主に NBI-124976（M8a）が生成する経路が主であり，更に CYP3A4/5 を介したモノ酸化により主に NBI-679006（M10b）が生成する経路も寄与していると考えられた．NBI-98854 の代謝において CYP3A4/5 が主要な役割を果たしていること，また CYP3A4/5 の誘導／阻害により相互作用を受けることが以下の臨床試験にて確認されている．NBI-98854 と強力な CYP3A4/5 阻害剤であるケトコナゾールを併用投与すると，NBI-98854 の曝露量は約 2 倍増加する一方（報告書番号 NBI-98854-1302），強力な CYP3A4/5 誘導剤であるリファンピシンを併用投与すると，NBI-98854 の曝露量は約 70%減少した（報告書番号 NBI-98854-1502）．同様に，NBI-98782 の全身クリアランスにおける CYP2D6 の寄与が臨床試験で確認されている．CYP2D6 poor metabolizer（PM）である被験者では，intermediate metabolizer（IM）又は extensive metabolizer（EM）に比べて，NBI-98782 の全身曝露量が約 2 倍高かった．さらに，NBI-98854 と強力な CYP2D6 阻害剤であるパロキセチンを併用投与すると，NBI-98782 の曝露量は約 2 倍増加した（2.7.2）．

ラット，イヌ及びヒトに[^{14}C]NBI-98854 を経口投与したとき，放射能のほとんどが尿，糞及び胆汁中に排泄され，放射能の排泄率に顕著な性差は認められなかった．このときの NBI-98854 又は NBI-98782 としての排泄率は，ラット，イヌ及びヒト排泄物中並びにラット胆汁中のいずれにおいても低かった．また，分娩後の授乳ラットに NBI-98854 を経口投与したとき，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の乳汁を介した排泄が認められた．

NBI-98854 並びにその代謝物 NBI-98782 及び NBI-136110 がヒト薬物代謝酵素及び薬物トランスポータの誘導又は阻害を介して薬物相互作用を引き起こす可能性について，各種の *in vitro* 試験系を用いて評価した．NBI-98854 は CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対して阻害作用を示し，IC_{50} 値はそれぞれ 9.0 及び 31.1 μmol/L であった．NBI-98782 は CYP2D6 に対して IC_{50} 値 14.2 μmol/L の阻害作用を示した．NBI-136110 はいずれの P450 分子種に対しても阻害作用を示さなかった．NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 のいずれも，P450 酵素に対する TDI は示さず，また，*in vitro* で臨床的に問題となると考えられる P450 酵素誘導はみられなかった．トランスポータ基質認識性評価において，NBI-98854 及び NBI-98782 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質にならなかった．また，トランスポータ阻害評価において，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 はいずれも，OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1，OATP1B3 及び BCRP の阻害を示さなかった．一方，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 は MATE1 及び MATE2-K に対して阻害を示し，MATE1 に対する IC_{50} はそれぞれ 5.38，44.0 及び 25.9 μmol/L，また MATE2-K に対する IC_{50} はそれぞれ 17.6，69.8 及び 58.2 μmol/L であった．更に NBI-98854 は P-gp に対して阻害を示し，IC_{50} は 23.8 μmol/L であった．NBI-98854 及び代謝物の臨床における薬物相互作用のリスクについては，2.7.2 で詳細に考察した．

2.6.4.10　図表

表及び図は本文内に記載した.

2.6.4.11　参考資料

Parkinson A, Ogilvie BW, Buckley DB, Kazmi F, Czerwinski M, Parkinson O. Biotransformation of xenobiotics. In: Klaassen CD, editor. Casarett & Doull's toxicology: The basic science of poisons. 8th ed. Columbus (OH): Mcgraw-Hill Education; 2013. p. 185-366.
Uchida Y, Ohtsuki S, Kamiie J, Ohmine K, Iwase R, Terasaki T. Quantitative targeted absolute proteomics for 28 human transporters in plasma membrane of Caco-2 cell monolayer cultured for 2, 3, and 4 weeks.　Drug Metab Pharmacokinet. 2015 Apr;30(2):205-8.

ジスバルカプセル 40mg
製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.5　薬物動態試験概要表

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 5
2.6.5　薬物動態試験概要表 7
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 7
2.6.5.1.1　吸収 7
2.6.5.1.2　分布 10
2.6.5.1.3　代謝 11
2.6.5.1.4　排泄 12
2.6.5.1.5　薬物相互作用 13
2.6.5.2　薬物動態試験：生体試料中薬物濃度分析法 14
2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与後の吸収 17
2.6.5.3.1　NBI-98854 の *in vitro* での Caco-2 細胞単層膜透過性 17
2.6.5.3.2　NBI-98854 及び NBI-98782 の *in vitro* での P-gp 発現 MDCK 細胞単層膜透過性 18
2.6.5.3.3　幼若マウスに経口投与したときの PK 19
2.6.5.3.4　幼若マウスを用いた 14 日間用量設定毒性試験における TK 21
2.6.5.3.5　マウスに経口投与したときの PK 23
2.6.5.3.6　幼若ラットに経口投与したときの PK 25
2.6.5.3.7　ラットに経口及び静脈内投与したときの PK 26
2.6.5.3.8　ラットに高用量で経口投与したときの TK 28
2.6.5.3.9　イヌに経口及び静脈内投与したときの PK 30
2.6.5.3.10　雌イヌに経口投与したときの PK 32
2.6.5.3.11　イヌに経口投与したときの PK に対する摂餌の影響 34
2.6.5.3.12　サルに経口及び静脈内投与したときの PK 35
2.6.5.3.13　ラット及びイヌに[^{14}C]NBI-98854 を投与したときの放射能，NBI-98854 及び代謝物の PK 37
2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与後の吸収 39
2.6.5.4.1　幼若マウスを用いた 4 日間毒性試験における TK 39
2.6.5.4.2　幼若マウスを用いた 14 日間毒性試験における TK 41
2.6.5.4.3　幼若マウスを用いた 14 日間用量設定毒性試験における TK 42
2.6.5.4.4　幼若マウスを用いた 10 週間毒性試験における TK 43
2.6.5.4.5　マウスを用いた 24 日間毒性試験における TK 45
2.6.5.4.6　マウスを用いた 91 日間毒性試験における TK 47
2.6.5.4.7　CByB6F1 マウスを用いた 28 日間毒性試験における TK 50
2.6.5.4.8　Tg.rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験における TK 52

2.6.5.4.9　ラットを用いた 12 日間毒性試験における TK 54
2.6.5.4.10　ラットを用いた 14 日間経口投与毒性試験における TK 56
2.6.5.4.11　ラットを用いた 14 日間反復投与試験（血清中プロラクチン濃度の評価）における PK 58
2.6.5.4.12　ラットを用いた 91 日間毒性試験における TK 60
2.6.5.4.13　ラットを用いた 6 ヶ月間毒性試験における TK 62
2.6.5.4.14　ラットを用いた 104 週間がん原性試験における TK 64
2.6.5.4.15　イヌに高用量で経口投与したときの TK 66
2.6.5.4.16　イヌを用いた 14 日間毒性試験における TK 70
2.6.5.4.17　イヌを用いた 91 日間毒性試験における TK 72
2.6.5.4.18　イヌを用いた 9 ヶ月間毒性試験における TK 74
2.6.5.4.19　CD-1 マウス，CByB6F1 マウス，ラット，イヌ及びヒトにおける代謝物 NBI-679006 の PK 又は TK 76
2.6.5.5　薬物動態試験：臓器分布 77
2.6.5.5.1　ラットに[^{14}C]NBI-98854 を投与したときの放射能の臓器分布 77
2.6.5.5.2　ラット脳中及び血漿中の NBI-98854 及び NBI-98782 濃度 80
2.6.5.5.3　ラットにおける胎児組織への移行 81
2.6.5.6　薬物動態試験：血漿たん白結合 82
2.6.5.6.1　NBI-98854 の血漿たん白結合 82
2.6.5.6.2　NBI-98782 の血漿たん白結合 83
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 84
2.6.5.7.1　ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験における TK 84
2.6.5.7.2　ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における TK 86
2.6.5.7.3　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験における TK 88
2.6.5.7.4　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験における TK 91
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験（血球移行性試験） 93
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*in vivo* 94
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*in vitro* 96
2.6.5.10.1　ラット，イヌ及びヒト肝細胞で生成した NBI-98854 代謝物の同定 96
2.6.5.10.2　ヒト肝細胞で生成した NBI-98782 代謝物の同定 98
2.6.5.10.3　ヒト肝ミクロソームでの NBI-98854 の *in vitro* 消失に対する CYP3A4/5 及び CYP2D6 阻害剤の影響 99
2.6.5.10.4　ヒト肝細胞での NBI-98854 の代謝に対する CYP3A4/5 阻害剤アザムリンの影響 100
2.6.5.10.5　ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞での NBI-98782 の *in vitro* 消失に対する CYP2D6 阻害剤キニジンの影響 102
2.6.5.10.6　ヒト肝ミクロソームでの NBI-98782 の代謝物生成に対する P450 選択的阻

害抗体の影響 103
2.6.5.10.7　cDNA 発現ヒト P450 酵素による NBI-98854 の代謝物の生成 104
2.6.5.10.8　cDNA 発現ヒト P450 酵素による NBI-98782 の代謝物の生成 106
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 108
2.6.5.12　薬物動態試験：排泄 109
2.6.5.12.1　ラット，イヌ及びヒトにおける尿及び糞中排泄 109
2.6.5.12.2　ラットにおける胆汁中排泄 111
2.6.5.12.3　ラットにおける乳汁中排泄 112
2.6.5.13　薬物動態試験：薬物相互作用：薬物代謝酵素 114
2.6.5.13.1　NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 による P450 の阻害 114
2.6.5.13.2　NBI-98854 及び NBI-98782 によるヒト肝細胞中の P450 の誘導 116
2.6.5.13.3　NBI-136110 によるヒト肝細胞中の P450 の誘導 117
2.6.5.13.4　NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 による PXR 及び AhR の活性化 118
2.6.5.14　薬物動態試験：薬物相互作用：薬物トランスポータ 120
2.6.5.14.1　NBI-98854 及び NBI-98782 の薬物トランスポータによる輸送 120
2.6.5.14.2　NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 による薬物トランスポータの阻害 1 122
2.6.5.14.3　NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 による薬物トランスポータの阻害 2 123
2.6.5.15　薬物動態試験：その他 124

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AhR	aryl hydrocarbon receptor	芳香族炭化水素受容体
AUC	area under the (plasma) concentration-time curve	（血漿中）濃度-時間曲線下面積
AUC_m	area under the (plasma) concentration-time curve of metabolite	代謝物の（血漿中）濃度-時間曲線下面積
AUC_p	area under the (plasma) concentration-time curve of parent compound	親化合物の（血漿中）濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase	消失相を無限大時間まで外挿した（血漿中）濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-tlast}$	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to the last quantifiable concentration time point	最終濃度定量可能時点までの（血漿中）濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to 24 hours	24 時間後までの（血漿中）濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性たん白質
Bis-NPP	bis(p-nitrophenyl) phosphate sodium salt	－
Caco-2	Carcinoma colon-2	ヒト結腸癌由来（細胞）
C_0	Initial plasma concentration following rapid intravenous injection	急速静脈内投与直後の血漿中濃度
cDNA	complementary DNA	相補的 DNA
CL	total clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
CL_{int}	intrinsic clearance	固有クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSA	camphorsulfonic acid	－
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DHTBZ	dihydrotetrabenazine	－
eq	equivalent	等量
F	absolute bioavailability	絶対生物学的利用率
FMO	flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GD	gestation day	妊娠日齢
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
HEK293	human embryonic kidney 293	ヒト胎児腎由来 293（細胞）
HLM	human liver microsomes	ヒト肝ミクロソーム
HPLC-RI	high performance liquid chromatography with radioactivity detector	放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィ
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IV	intravenous	静脈内
ke	elimination rate constant	消失速度定数

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
LC-MS	high performance liquid chromatography mass spectrometry	液体クロマトグラフィ質量分析法
LC-MS/MS	high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィタンデム質量分析法
LD	lactation day	分娩後日齢
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LE	Long-Evans	－
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンタ
mAB	monoclonal antibodies	モノクローナル抗体
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒素排出トランスポータ
MDCK	Madin Darby canine kidney	Madin Darby イヌ腎臓由来（細胞）
MDR1	multidrug resistance 1	－
MRT	mean residence time	平均滞留時間
MS	mass spectrometry	質量分析
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NZW	New Zealand White	－
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポータ
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポータ
Papp	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
PepT1	peptide transporter 1	ペプチドトランスポータ 1
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
PK	pharmacokinetic(s)	ファーマコキネティクス
PND	postnatal day	生後日齢
PO	per os	経口
PXR	pregnane X receptor	プレグナン X 受容体
P450	cytochrome P450	チトクロム P450
QWBA	quantitative whole body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィ
SD	Sprague-Dawley	－
SLC	solute carrier	－
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TDI	time-dependent inhibition	時間依存的阻害
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
V_d	distribution volume at terminal phase	消失相における分布容積
V_d/F	apparent distribution volume at terminal phase	みかけの消失相における分布容積
V_{ss}	distribution volume at steady state	定常状態における分布容積

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

2.6.5.1.1　吸収

Type of Study	Test System	Method of Administration	GLP	Testing Facility	Study No.	Test Article
Permeability across Caco-2 cell monolayers	Caco-2 cell monolayers	*In vitro*	No	Neurocrine	[redacted]-98854-001-MT	NBI-98854
Permeability across MDCK-MDR1 cell monolayers	MDCK-MDR1 cell monolayers	*In vitro*	No	Neurocrine	[redacted]-98854-001-MT	NBI-98854 NBI-98782
Absorption after single doses	Mouse (CD-1)	Oral gavage	No	Neurocrine	[redacted]-98854-001-PK	NBI-98854
Absorption after single doses	Mouse (C57BL/6)	Oral gavage	No	Neurocrine	[redacted]-98854-001-PK	NBI-98854
Absorption after single doses	Mouse (CD-1)[a]	Oral gavage	No	Neurocrine	[redacted]-98854-003-PK	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 4 days	Mouse (CD-1)[a]	Oral gavage	No	Neurocrine	[redacted]-98854-008-TX	NBI-98854 NBI-98782
Absorption after repeated doses – 14 days	Mouse (CD-1)[a]	Oral gavage	No	Neurocrine	[redacted]-98854-013-TX	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 14 days	Mouse (CD-1)[a]	Oral gavage	Yes	[redacted]	[redacted]-866003	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 14 days	Mouse (CD-1)[a]	Oral gavage	No	[redacted]	[redacted]-866005	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 24 days	Mouse (CD-1)	Oral gavage	No	Neurocrine	[redacted]-98854-007-TX	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 28 days	Mouse (CByB6F1)	Oral gavage	Yes	[redacted]	AD20XW.2G3R[redacted]	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 10 weeks	Mouse (CD-1)[a]	Oral gavage	Yes	[redacted]	[redacted]-866006	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 91 days	Mouse (CD-1)	Oral gavage	Yes	[redacted]	20021098	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 26 weeks	Mouse (CByB6F1)[b]	Oral gavage	Yes	[redacted]	AD20XW.7G8R[redacted]	NBI-98854
Absorption after single doses	Rat (Sprague Dawley)	Oral gavage, I.V.	No	Neurocrine	[redacted]-98854-006-PK	NBI-98854
Absorption after single doses	Rat (Sprague Dawley)[a]	Oral gavage	No	Neurocrine	[redacted]-98854-004-PK	NBI-98854

2.6.5.1.1　吸収（続き）

Type of Study	Test System	Method of Administration	GLP	Testing Facility	Study No.	Test Article
Absorption, metabolism and excretion	Rat (Sprague Dawley)	Oral gavage	No	[redacted]	[redacted]02927	[^{14}C]NBI-98854
Absorption after repeated doses – 7 days	Rat (Sprague Dawley)	Oral gavage	No	[redacted]	[redacted]-2059	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 12 days	Rat (Sprague Dawley)	Oral gavage	No	Neurocrine	Tox-HTBZ-98854-07-02	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 12 days (Embryo Fetal Development)	Rat (Sprague Dawley)[c]	Oral gavage	No	[redacted]	8235040	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 12 days (Embryo Fetal Development)	Rat (Sprague Dawley)[c]	Oral gavage	Yes	[redacted]	8235041	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 14 days	Rat (Sprague Dawley)	Oral gavage	Yes	[redacted]	[redacted]-2064	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 14 days	Rat (Sprague Dawley)	Oral gavage	No	Neurocrine	[redacted]-98854-002-PH	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 91 days	Rat (Sprague Dawley)	Oral gavage	Yes	[redacted]	20008481	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 6 months	Rat (Sprague Dawley)	Oral gavage	Yes	[redacted]	8271662	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 104 weeks	Rat (Sprague Dawley)	Oral gavage	Yes	[redacted]	8299648	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 14 days (Embryo Fetal Development)	Rabbit (NZW)[c]	Oral gavage	No	[redacted]	8235042	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 14 days (Embryo Fetal Development)	Rabbit (NZW)[c]	Oral gavage	Yes	[redacted]	8235046	NBI-98854
Absorption after single doses	Dog (Beagle)	Oral gavage	No	[redacted]	[redacted]-98854-010-PK	NBI-98854 NBI-98782

2.6.5.1.1　吸収（続き）

Type of Study	Test System	Method of Administration	GLP	Testing Facility	Study No.	Test Article
Absorption after single doses	Dog (Beagle)	Oral gavage, I.V.	No	[redacted]	[redacted]-98854-007-PK	NBI-98854
Absorption after single doses	Dog (Beagle)	Oral gavage	No	[redacted]	[redacted]-98854-005-PK	[^{14}C]NBI-98854
Absorption, metabolism and excretion	Dog (Beagle)	Oral gavage	No	[redacted]	8266860	[^{14}C]NBI-98854
Absorption after single dose	Dog (Beagle)	Oral gavage	No	[redacted]	[redacted]-3327	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 7 days	Dog (Beagle)	Oral gavage	No	[redacted]	[redacted]-3327	NBI-98854 NBI-98782
Absorption after repeated doses – 14 days	Dog (Beagle)	Oral gavage	Yes	[redacted]	[redacted]-3332	NBI-98854 NBI-98782
Absorption after repeated doses – 91 days	Dog (Beagle)	Oral gavage	Yes	[redacted]	20008482	NBI-98854
Absorption after repeated doses – 9 months	Dog (Beagle)	Oral gavage	Yes	[redacted]	20028697	NBI-98854
Absorption after single doses	Monkey (Cynomolgus)	Oral gavage, I.V.	No	[redacted]	[redacted]-98854-008-PK	NBI-98854
Absorption after repeated doses[d]	Multiple Species	Oral gavage	NA	NA	[redacted]-98854-003-PK	NBI-98854

a) Juvenile animals
b) Main study animals were Tg.rasH2.
c) Pregnant and non-pregnant animals
d) Quantification and pharmacokinetic evaluation of the metabolite NBI-679006 (M10b) in plasma from multiple dose studies conducted in mouse (CD-1 and CByB6F1), rat, and dog, and from a single dose study conducted in human.
NA=Not applicable

2.6.5.1.2　分布

Type of Study	Test System	Method of Administration	GLP	Testing Facility	Study No.	Test Article
Plasma protein binding	Plasma: Mouse (CD-1) Rat (Sprague Dawley) Rabbit (NZW) Dog (Beagle) Human	*In vitro*	No	[redacted]	277N-1102	NBI-98854
Plasma protein binding	Plasma: Mouse (CD-1) Rat (Sprague Dawley) Rabbit (NZW) Dog (Beagle) Human	*In vitro*	No	[redacted]	277N-1101	NBI-98782
Plasma:Blood Partitioning	Human whole blood and plasma	*In vitro*	No	[redacted]	277N-1102	NBI-98854
Brain distribution	Rat (Sprague Dawley)	Oral gavage	No	Neurocrine	[redacted]-98854-005-PK	NBI-98854
Placental transfer	Rat (Sprague Dawley)[a]	Oral gavage	No	Neurocrine	[redacted]-98854-002-PK	NBI-98854
Whole body autoradiography organ distribution	Rat (Sprague Dawley and Long Evans)	Oral gavage	No	[redacted]	[redacted]02927	[^{14}C]NBI-98854

a)　Pregnant animals

2.6.5.1.3　代謝

Type of Study	Test System	Method of Administration	GLP	Testing Facility	Study No.	Test Article
Metabolite profiling of rat, dog, and human plasma and excreta samples generated during radiolabeled mass balance studies	Rat (Sprague Dawley) Dog (Beagle) Human	Oral gavage (Rat) Oral capsule (Dog) Oral solution (Human)	No	Neurocrine	[redacted]-98854-001-MT	[^{14}C]NBI-98854
In vitro metabolism	Hepatocytes: Rat (Sprague Dawley) Dog (Beagle) Monkey (Cynomolgus) Human	*In vitro*	No	Neurocrine	[redacted]-98854-002-MT	NBI-98854
In vitro metabolism	Human hepatocytes	*In vitro*	No	Neurocrine	[redacted]-98854-002-MT	NBI-98782
Effect of selective chemical P450 inhibitors on *in vitro* metabolism	Human liver microsomes and human hepatocytes	*In vitro*	No	Neurocrine	[redacted]-98854-002-MT	NBI-98854
Effect of selective chemical P450 inhibitors on *in vitro* metabolism	Human liver microsomes and human hepatocytes	*In vitro*	No	Neurocrine	[redacted]-98854-002-MT	NBI-98782
Effect of P450 selective inhibitory antibodies on the formation of metabolites.	Human liver microsomes and P450 selective inhibitory antibodies	*In vitro*	No	Neurocrine	[redacted]-98854-002-MT	NBI-98782
Formation of metabolites by cDNA expressed human drug metabolizing enzymes	cDNA expressed human drug metabolizing enzymes	*In vitro*	No	Neurocrine	[redacted]-98854-002-MT	NBI-98854
Formation of metabolites by cDNA expressed human drug metabolizing enzymes	cDNA expressed human drug metabolizing enzymes	*In vitro*	No	Neurocrine	[redacted]-98854-002-MT	NBI-98782
Structural assignment of the NBI-98854 metabolites NBI-679006 (M10b) and NBI 124976 (M8a)	NA	NA	No	Neurocrine	[redacted]-98854-001-MT	NBI-98854

NA=Not applicable

2.6.5.1.4　排泄

Type of Study	Test System	Method of Administration	GLP	Testing Facility	Study No.	Test Article
Radiolabeled mass balance	Rat (Sprague Dawley)	Oral gavage	No	[redacted]	[redacted]02927	[^{14}C]NBI-98854
Radiolabeled mass balance	Dog (Beagle)	Oral gavage	No	[redacted]	8266860	[^{14}C]NBI-98854
Distribution into Milk	Rat (Sprague Dawley)[a]	Oral gavage	Yes[b]	[redacted]	20068205	NBI-98854

a) Pregnant animals
b) Plasma and milk analyses were conducted non-GLP.

2.6.5.1.5　薬物相互作用

Type of Study	Test System	Method of Administration	GLP	Testing Facility	Study No.	Test Article
Evaluation of P450 inhibition potential	Human liver microsomes	*In vitro*	No	Neurocrine, [redacted]	[redacted]-98854-002-MT -98854-001-MT [redacted]5100	NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110
Evaluation of P450 induction potential	Human hepatocytes	*In vitro*	No	[redacted]	[redacted]3088	NBI-98854 NBI-98782
Evaluation of P450 induction potential	Human hepatocytes	*In vitro*	No	[redacted]	[redacted]3067	NBI-136110
Evaluation of potential to activate the pregnane X receptor or the aryl hydrocarbon receptor	Reporter gene assays	*In vitro*	No	[redacted]	[redacted]-98854-002-MT -98854-001-MT	NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110
Evaluation of potential to be a substrate of drug transporter	HEK293 cells transfected to overexpress drug transporters	*In vitro*	No	[redacted]	[redacted]-1813-[redacted]	NBI-98854 NBI-98782
Evaluation of drug transporter inhibition potential 1	Various cell lines transfected to overexpress drug transporters	*In vitro*	No	[redacted]	[redacted]-011[redacted] [redacted]-034	NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110
Evaluation of drug transporter inhibition potential 2	HEK293 cells transfected to overexpress drug transporters	*In vitro*	No	[redacted]	[redacted]-1775-[redacted]	NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110

2.6.5.2　薬物動態試験：生体試料中薬物濃度分析法

Species/ Sample Matrix	Analytes	Calibration Range (ng/mL)	QC Levels (ng/mL)	Type of Assay	Method Utilized[a]	Noteworthy Findings[b]	Long-Term Stability[c]	GLP[d]	Study No.
Mouse/ Plasma[e]	NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110	NBI-98854: 5.00 to 2,500 NBI-98782: 1.00 to 500 NBI-136110: 2.00 to 1,000	NBI-98854: 5.00, 15.0, 200, 1800 NBI-98782: 1.00, 3.00, 40.0, 350 NBI-136110: 2.00, 6.00, 80.0, 700	LC-MS/MS	BA-Mouse-1	NBI-98854 %Bias: -1.1 to 0.1% %CV: 2.3 to 7.5% NBI-98782 %Bias: 2.2 to 4.7% %CV: 3.1 to 9.2% NBI-136110 %Bias: 1.9 to 4.3% %CV: 3.0 to 8.2%	119 days	Yes	142925
Mouse/ Plasma[e] (Juvenile)	NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110	NBI-98854: 5.00 to 2,500 NBI-98782: 1.00 to 500 NBI-136110: 2.00 to 1,000	NBI-98854: 5.00, 15.0, 200, 1,800 NBI-98782: 1.00, 3.00, 40.0, 350 NBI-136110: 2.00, 6.00, 80.0, 700	LC-MS/MS	BA-Mouse-2	NBI-98854 %Bias: -3.5 to 7.9% %CV: 2.5 to 5.1% NBI-98782 %Bias: -6.4 to -1.4% %CV: 2.4 to 10.9% NBI-136110 %Bias: -2.6 to 2.7% %CV: 2.2 to 5.5%	131 days	Yes	143156
Mouse/ Plasma[e] (rasH2[f])	NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110	NBI-98854: 5.00 to 2,500 NBI-98782: 1.00 to 500 NBI-136110: 2.00 to 1,000	NBI-98854: 5.00, 15.0, 200, 1,800 NBI-98782: 1.00, 3.00, 40.0, 350 NBI-136110: 2.00, 6.00, 80.0, 700	LC-MS/MS	BA-Mouse-3	NBI-98854 %Bias: -3.6 to 8.9% %CV: 3.4 to 10.4% NBI-98782 %Bias: 2.4 to 10.4% %CV: 2.0 to 10.1% NBI-136110 %Bias: -0.9 to 7.7% %CV: 4.7 to 8.4%	99 days	Yes	1400071

2.6.5.2　生体試料中薬物濃度分析法（続き）

Species/ Sample Matrix	Analytes	Calibration Range (ng/mL)	QC Levels (ng/mL)	Type of Assay	Method Utilized[a]	Noteworthy Findings[b]	Long-Term Stability[c]	GLP[d]	Study No.
Rat/ Plasma	NBI-98854 NBI-98782	NBI-98854: 5.00 to 2,000 NBI-98782: 5.00 to 2,000	NBI-98854: 5.00, 15.0, 750, 1,500 NBI-98782: 5.00, 15.0, 750, 1,500	LC-MS/MS	BA-Rat-1	NBI-98854 %Bias: -6.0 to 4.7% %CV: 0.0 to 13.0%[g] NBI-98782 %Bias: -6.0 to 3.3% %CV: 0.7 to 12.0%	132 days	Yes	[redacted] 00266LX 00276SX[h]
Rat/ Plasma[e]	NBI-98854 NBI-98782	NBI-98854: 5.00 to 2,500 NBI-98782: 1.00 to 500	NBI-98854: 5.00, 15.0, 200, 1,500 NBI-98782: 1.00, 3.00, 40.0, 300	LC-MS/MS	BA-Rat-2	NBI-98854 %Bias: 0.6 to 9.0% %CV: 1.9 to 8.9% NBI-98782 %Bias: -1.4 to 4.1% %CV: 1.9 to 12.6%	128 days	Yes	142563[i]
Rat/ Plasma[e]	NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110	NBI-98854: 5.00 to 2,500 NBI-98782: 1.00 to 500 NBI-136110: 2.00 to 1,000	NBI-98854: 5.00, 15.0, 200, 1,800 NBI-98782: 1.00, 3.00, 40.0, 350 NBI-136110: 2.00, 6.00, 80.0, 700	LC-MS/MS	BA-Rat-3	NBI-98854 %Bias: 5.4 to 10.4% %CV: 2.0 to 8.0% NBI-98782 %Bias: 6.9 to 12.2% %CV: 2.6 to 6.5% NBI-136110 %Bias: 1.8 to 9.5% %CV: 1.1 to 8.4%	97 days	Yes	1400004
Rabbit/ Plasma[e]	NBI-98854 NBI-98782	NBI-98854: 5.00 to 2,500 NBI-98782: 1.00 to 500	NBI-98854: 5.00, 15.0, 200, 1,500 NBI-98782: 1.00, 3.00, 40.0, 300	LC-MS/MS	BA-Rabbit-1	NBI-98854 %Bias: -1.9 to 7.2% %CV: 3.5 to 10.6% NBI-98782 %Bias: -0.5 to 5.3% %CV: 2.9 to 8.0%	135 days	Yes	142684

2.6.5.2　生体試料中薬物濃度分析法（続き）

Species/ Sample Matrix	Analytes	Calibration Range (ng/mL)	QC Levels (ng/mL)	Type of Assay	Method Utilized[a]	Noteworthy Findings[b]	Long-Term Stability[c]	GLP[d]	Study No.
Dog/ Plasma	NBI-98854 NBI-98782	NBI-98854: 5.00 to 2,000 NBI-98782: 5.00 to 2,000	NBI-98854: 5.00, 15.0, 750, 1,500 NBI-98782: 5.00, 15.0, 750, 1,500	LC-MS/MS	BA-Dog-1	NBI-98854 %Bias: -2.0 to 1.6% %CV: 2.7 to 7.0% NBI-98782 %Bias: -3.3 to 1.6% %CV: 3.0 to 7.4%	127 days	Yes	[redacted] 00269LX 00277SX[h]
Dog/ Plasma[e]	NBI-98854 NBI-98782	NBI-98854: 5.00 to 2,500 NBI-98782: 1.00 to 500	NBI-98854: 5.00, 15.0, 200, 1,500 NBI-98782: 1.00, 3.00, 40.0, 300	LC-MS/MS	BA-Dog-2	NBI-98854 %Bias: -8.2 to 2.9% %CV: 1.5 to 19.3% NBI-98782 %Bias: -2.9 to 12.2% %CV: 2.3 to 5.5%	124 days	Yes	142564[i]
Dog/ Plasma[e]	NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110	NBI-98854: 5.00 to 2,500 NBI-98782: 1.00 to 500 NBI-136110: 2.00 to 1,000	NBI-98854: 5.00, 15.0, 200, 1,800 NBI-98782: 1.00, 3.00, 40.0, 350 NBI-136110: 2.00, 6.00, 80.0, 700	LC-MS/MS	BA-Dog-3	NBI-98854 %Bias: -0.9 to 10.7% %CV: 2.9 to 5.9% NBI-98782 %Bias: 3.2 to 12.0% %CV: 3.9 to 15.0% NBI-136110 %Bias: -0.2 to 4.4% %CV: 3.4 to 5.0%	97 days	Yes	1400005

a) Naming convention for the purpose of identifying bioanalytical method referenced in 2.6.5.4. This naming convention was not used in study reports.
b) Precision and accuracy in validation
c) Unless specified, the long-term stability in plasma matrix was assessed at ≤-70 °C and summarized.
d) GLP validated methods only.　For non-GLP, non-validated methods, the precision and accuracy were reported in individual study report.
e) Blood samples were collected with Bis(p-nitrophenyl) phosphate sodium salt (Bis-NPP) as a stabilizing agent to minimize hydrolysis of NBI-98854 to NBI-98782 (Study No. [redacted]-98854-003-MT). Bioanalytical method was validated with QCs spiked with Bis-NPP.
f) Precision and accuracy were evaluated in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (Wild Type) Transgenic rasH2 mouse plasma QCs.
g) Summary statistics including outlier
h) Study No. for long-term stability assessment
i) Method re-validated at [redacted] due to site closure ([redacted])

2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.1　NBI-98854 の *in vitro* での Caco-2 細胞単層膜透過性

Study No. [redacted]-98854-001-MT	**Test Article: NBI-98854**
Study System: Human colon carcinoma-derived Caco-2 cell monolayers	
Method: The *in vitro* membrane permeability of NBI-98854 was determined by measuring its diffusion across confluent monolayers of Caco-2 cells grown on microporous membranes. Experiments were conducted in 24-well transwell plates where transport media was supplied both above (apical compartment) and below (basolateral compartment) the cell monolayers. Diffusion of NBI-98854 was measured both from the apical to the basolateral compartment (a>b) and from the basolateral compartment to the apical compartment (b>a). NBI-98854 diffusion was tested at three different apical media pH values (6.0, 6.5 and 7.4) while the basolateral media pH was maintained at pH 7.4. NBI-98854 was added to donor compartments (apical or basolateral) at an initial concentration of 20 µmol/L and incubated with rotary shaking at 37°C in a humidified incubator for 60 min. Test article concentrations in both compartments were determined using liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Apparent permeability coefficients (Papp) were determined for b>a and a>b diffusion using Equation 1[a]. The percent recovery of test article following incubation was calculated using Equation 2[b]. The ratio of the b>a Papp and a>b Papp was also calculated.	

Tabulated Results:

Apical pH	**Papp (10^{-6} cm/sec)**		**Ratio Papp (b>a)/(a>b)**	**Recovery (%)**	
	a>b	b>a		a>b	b>a
7.4	30.4	11.9	0.4	51.4	90.8
6.5	12.5	21.3	1.7	65.1	83.9
6.0	5.25	29.0	5.5	83.9	95.9

Additional Information: The data source for this table is Table 2 of Study No. [redacted]-98854-001-MT. Measures undertaken to ensure the integrity of the cell monolayers used in these experiments including determination of transepithelial electrical resistance (TEER) and determination of the permeability of a poorly permeable internal control (polyethylene glycol 400) are described in Study No. [redacted]-98854-001-MT. The Papp (a>b) of NBI-98854 was not largely affected by the presence of known PepT1 inhibitors.

a) Equation 1: $Papp = (V_a \times C_{a,t})/(A \times t \times C_{d,0})$ where:
V_a = volume of acceptor (0.3 mL for apical, 1.0 mL for basolateral), $C_{a,t}$ = final acceptor concentration (µmol/L)
A = surface area of the cell monolayer (0.33 cm^2), t = incubation time (3600 seconds), $C_{d,0}$ = initial donor compartment concentration (20 µmol/L)

b) Equation 2: Recovery (%) = $(((C_{a,t} \times V_a) + (C_{d,t} \times V_{do}))/(C_{d,0} \times V_{do})) \times 100$ where:
$C_{a,t}$ = final acceptor concentration (µmol/L), V_a = volume of acceptor (0.3 mL for apical, 1.0 mL for basolateral)
$C_{d,t}$ = final donor concentration (µmol/L), V_{do} = volume of donor (0.3 mL for apical, 1.0 mL for basolateral)
$C_{d,0}$ = initial donor compartment concentration (20 µmol/L)

2.6.5.3.2　NBI-98854 及び NBI-98782 の *in vitro* での P-gp 発現 MDCK 細胞単層膜透過性

Study No. [redacted]-98854-001-MT	**Test Article: NBI-98854 and NBI-98782**

Study System: Madin Darby canine kidney cells transfected with the human MDR1 gene (MDCK-MDR1)

Method: The *in vitro* membrane permeabilities of NBI-98854 and the metabolite NBI-98782 were determined by measuring the diffusion of these test articles across confluent monolayers of MDCK-MDR1 cells grown on microporous membranes. Experiments were conducted in 24-well transwell plates where transport media (pH 7.4) was supplied both above (apical compartment) and below (basolateral compartment) the cell monolayers. Diffusion of test articles was measured both from the apical to the basolateral compartment (a>b) and from the basolateral compartment to the apical compartment (b>a). Test articles were added to donor compartments (apical or basolateral) at an initial concentration of 20 µmol/L and incubated with rotary shaking at 37°C in a humidified incubator for 60 min. Test article concentrations in both compartments were determined using LC-MS/MS. Papp were determined for b>a and a>b diffusion using Equation 1[a]. The percent recovery of test article following incubation was calculated using Equation 2[b]. The ratio of the b>a Papp and a>b Papp was also calculated. Digoxin, a known substrate of the transporter P-glycoprotein (P-gp) was also tested in these experiments and served as a positive control.

Tabulated Results[c]:

Test Article	**Papp (10^{-6} cm/sec)**		**Ratio Papp (b>a)/(a>b)**	**Recovery (%)**	
	a>b	b>a		a>b	b>a
NBI-98854	47.9	26.5	0.6	72.5	64.6
NBI-98782	80.2	51.9	0.6	102	107
Digoxin	1.0	13.8	14	94.8	99.4

Additional Information: The data source for this table is Table 1 of Study No. [redacted]-98854-001-MT. Measures undertaken to ensure the integrity of the cell monolayers used in these experiments including determination of transepithelial electrical resistance (TEER) and determination of the permeability of a poorly permeable internal control (polyethylene glycol 400) are described in Study No. [redacted]-98854-001-MT.

a) Equation 1: $Papp = (V_a \times C_{a,t})/(A \times t \times C_{d,0})$ where:
V_a = volume of acceptor (0.3 mL for apical, 1.0 mL for basolateral), $C_{a,t}$ = final acceptor concentration (µmol/L)
A = surface area of the cell monolayer (0.33 cm^2), t = incubation time (3600 seconds), $C_{d,0}$ = initial donor compartment concentration (20 µmol/L)

b) Equation 2: $Recovery\ (\%) = (((C_{a,t} \times V_a) + (C_{d,t} \times V_{do}))/(C_{d,0} \times V_{do})) \times 100$ where:
$C_{a,t}$ = final acceptor concentration (µmol/L), V_a = volume of acceptor (0.3 mL for apical, 1.0 mL for basolateral)
$C_{d,t}$ = final donor concentration (µmol/L), V_{do} = volume of donor (0.3 mL for apical, 1.0 mL for basolateral)
$C_{d,0}$ = initial donor compartment concentration (20 µmol/L)

c) Data shown in this table are from 3 separate experiments. The permeability of NBI-98782 and digoxin was determined in all 3 experiments and the values shown are average values from all 3 experiments. The permeability of NBI-98854 was measured in only one of the 3 experiments performed.

2.6.5.3.3　幼若マウスに経口投与したときの PK

Title: Pharmacokinetic Evaluation of Oral NBI-98854 in Male Juvenile CD-1 Mice		**Study No. [redacted]-98854-003-PK**		
		Test Article: NBI-98854		**GLP Compliance: No**
Species/Strain or Breed		Juvenile Mouse/CD-1		
Number of Animals/Sex: N (M/F)		36M (N=3 mice/time point/group)		
Feeding condition:		Ad libitum		
Vehicle/Formulation:		0.25% (w/v) methylcellulose in water		
Method of Administration:		Oral (gavage)		
Dose (mg/kg):		30, 60 mg/kg		
Sample:		Plasma		
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110		
Assay:		LC-MS/MS		
Time Points:		Predose and 0.5, 1, 2, 6 and 24 hours postdose		
PK Parameters	**Dose (mg/kg)**	**NBI-98854**	**NBI-98782**	**NBI-136110**
$t_{1/2}$ (h)	30 60	2.2 2.1	5.2 3.0	3.0 2.8
t_{max} (h)	30 60	1.0 1.0	0.5 1.0	2.0 2.0
C_{max} (ng/mL)	30 60	4,600 8,600	160 220	560 1,200
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	30 60	29,000 54,000	560 1,700	6,100 13,000
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	30 60	29,000 54,000	1,100 1,700	6,100 13,000

2.6.5.3.3　幼若マウスに経口投与したときの PK（続き）

PK Parameters	Dose (mg/kg)	NBI-98854	NBI-98782	NBI-136110
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	30	29,000	1,000	6,200
	60	54,000	1,700	13,000
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	30	NA	0.05	0.20
	60		0.04	0.23

Additional Information: The test article used for this study was NBI-98854 (di-tosylate salt); all values represent the free base. M=Male; F=Female; NA=Not applicable

a) Calculated using AUC_{0-24} corrected by molecular weight.

2.6.5.3.4　幼若マウスを用いた 14 日間用量設定毒性試験における TK

Title: A 14-Day Dose Range-Finding Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of NBI-98854 in Juvenile Mice		**Study No. [redacted]-866003**					
		Test Article: NBI-98854			**GLP Compliance: Yes**		
Species/Strain or Breed		Juvenile Mouse/CD-1					
Number of Animals/Sex: N (M/F)		43M/43F test article treated mice used for TK analysis. N=2 or 3 samples/time point/sex/dose at 30 and 60 mg/kg and N=1 or 2 samples/time point/sex/dose at 15 and 90 mg/kg					
Feeding condition:		Ad libitum					
Vehicle/Formulation:		0.25% (w/v) methylcellulose in water.					
Method of Administration:		Single oral (gavage) dose administered on post-natal day (PND) 21					
Dose (mg/kg):		15, 30, 60, 90 mg/kg					
Sample:		Plasma					
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110					
Assay:		LC-MS/MS method BA-Mouse-2					
Time Points:		0.5, 1, 2, 6, and 24 hours postdose on Day 1 (PND 21)					
PK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**NBI-98854**		**NBI-98782**		**NBI-136110**	
		Males	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**
$t_{1/2}$ (h)	15	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	30	NC	NC	NC	3.04	NC	3.31
	60	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	90	NC	NC	3.07	2.80	2.57	2.54
t_{max} (h)	15	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	2.0
	30	0.5	0.5	1.0	0.5	6.0	1.0
	60	0.5	0.5	0.5	0.5	6.0	1.0
	90	0.5	2.0	0.5	0.5	0.5	1.0

2.6.5.3.4　幼若マウスを用いた 14 日間用量設定毒性試験における TK（続き）

PK Parameters	Dose (mg/kg/day)	NBI-98854		NBI-98782		NBI-136110	
		Males	Females	Males	Females	Males	Females
C_{max} (ng/mL)	15	830	379	117	66.3	329	201
	30	1,010	1,030	115	166	445	579
	60	5,200	3,430	368	297	1,090	1,150
	90	4,600	6,260	325	363	1,210	1,590
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	15	1,270	873	249	176	1,000	842
	30	2,750	2,280	425	654	2,060	3,610
	60	9,800	7,990	961	872	5,200	4,620
	90	13,000	24,900	2,010	2,480	12,800	15,800
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	15	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	30	NC	NC	NC	656	NC	3,630
	60	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	90	NC	NC	2,020	2,490	12,800	15,800
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	15	1,850	1,150	393	272	1,780	1,370
	30	5,160	3,480	897	654	6,070	3,610
	60	19,100	11,200	2,290	1,500	15,100	9,330
	90	22,900	38,100	2,010	2,480	12,800	15,800
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	15	NA	NA	0.278	0.310	0.927	1.15
	30			0.228	0.246	1.13	0.999
	60			0.157	0.176	0.762	0.802
	90			0.115	0.0853	0.538	0.399

Additional Information: The test article used for this study was NBI-98854 (di-tosylate salt); all values represent the free base. M=Male; F=Female; NA=Not applicable; NC=Not calculated

a) Calculated using $AUC_{0\text{-}24}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.3.5　マウスに経口投与したときの PK

Title: Pharmacokinetic Evaluation of NBI-98854 and its Metabolites NBI-98782 and NBI-136110 in CD-1 and C57BL/6 Mouse Strains		**Study No. [redacted]-98854-001-PK**			**Test Article: NBI-98854**		**GLP Compliance: No**
Species/Strain or Breed		Mouse/CD-1 and C57BL/6					
Number of Animals/Sex: N (M/F)		42M CD-1 (N=3 mice/time point/group) 42M C57BL/6 (N=3 mice/time point/group)					
Feeding condition:		Fasted					
Vehicle/Formulation:		10% (v/v) polyethylene glycol in 0.25% (w/v) methylcellulose in water					
Method of Administration:		Oral (gavage)					
Dose (mg/kg):		8.5, 25.5 mg/kg					
Sample:		Plasma					
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110					
Assay:		LC-MS/MS					
Time Points:		Predose and 30 minutes, 1, 2, 4, 8, and 24 hours postdose					
PK Parameters	**Dose (mg/kg)**	**C57BL/6 Mice**			**CD-1 Mice**		
		NBI-98854	**NBI-98782**	**NBI-136110**	**NBI-98854**	**NBI-98782**	**NBI-136110**
$t_{1/2}$ (h)	8.5 25.5	2.2 2.0	2.3 2.5	2.9 2.8	1.3 1.5	2.1 2.9	2.8 2.6
t_{max} (h)	8.5 25.5	0.5 0.5	1.0 0.5	1.0 0.5	0.5 0.5	1.0 0.5	1.0 0.5
C_{max} (ng/mL)	8.5 25.5	1,910 9,710	76.9 230	839 2,500	1,570 6,080	55.4 167	699 2,270
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	8.5 25.5	6,250 27,200	279 799	4,070 13,500	3,630 17,800	225 732	2,870 11,100
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	8.5 25.5	6,250 27,200	307 895	4,070 13,500	3,680 18,200	242 849	2,870 11,100

2.6.5.3.5　マウスに経口投与したときの PK（続き）

PK Parameters	Dose (mg/kg)	C57BL/6 Mice			CD-1 Mice		
		NBI-98854	NBI-98782	NBI-136110	NBI-98854	NBI-98782	NBI-136110
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	8.5	6,260	308	4,090	3,680	242	2,880
	25.5	27,200	895	13,600	18,200	849	11,100
V_d/F (L/kg)	8.5	12.7	NA	NA	13.3	NA	NA
	25.5	2.64			1.04		
CL/F (mL/min/kg)	8.5	67.9	NA	NA	116	NA	NA
	25.5	15.6			7.77		
MRT_{inf} (h)	8.5	2.6	3.5	3.9	2.3	3.3	3.4
	25.5	2.7	3.6	4.0	2.5	4.2	3.8
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	8.5	NA	0.06	0.63	NA	0.09	0.75
	25.5	NA	0.04	0.48	NA	0.06	0.59

Additional Information: The test article used for this study was NBI-98854 (di-hydrochloride salt); all values represent the free base. M=Male; F=Female; NA=Not applicable

a) Calculated using $AUC_{0-\infty}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.3.6　幼若ラットに経口投与したときの PK

Title: Pharmacokinetic Evaluation of Oral NBI-98854 in Male and Female Juvenile Sprague Dawley Rats			**Study No. [redacted]-98854-004-PK**			
			Test Article: NBI-98854		**GLP Compliance: No**	
Species/Strain or Breed	Juvenile Rat/Sprague Dawley					
Number of Animals/Sex: N (M/F)	18M/18F, N=3/sex/time point					
Feeding condition:	Ad libitum					
Vehicle/Formulation:	0.25% (w/v) methylcellulose in water					
Method of Administration:	Oral (gavage)					
Dose (mg/kg):	10 mg/kg					
Sample:	Plasma					
Analytes:	NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110					
Assay:	LC-MS/MS					
Time Points:	0.5, 1, 2, 4, 8 and 24 hours postdose on PND 21					
PK Parameters	**NBI-98854**		**NBI-98782**		**NBI-136110**	
	Males	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**
$t_{1/2}$ (h)	3.3	4.3	3.3	3.2	5.5	5.8
t_{max} (h)	0.5	1.0	4.0	4.0	2.0	1.0
C_{max} (ng/mL)	539	563	363	348	112	116
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	1,650	2,050	3,730	4,340	1,680	1,650
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	2,000	2,700	3,700	4,300	1,700	1,600
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	2,000	2,700	3,800	4,400	1,800	1,700
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	NA	NA	2.4	2.1	0.82	0.57

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-tosylate salt) and all values are corrected to represent the free base. M=Male; F=Female; NA=Not applicable

a) Calculated using $AUC_{0\text{-}24}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.3.7　ラットに経口及び静脈内投与したときの PK

Title: Pharmacokinetics of Prodrug NBI-98854 following Single Oral & IV Administrations in the Male Sprague Dawley Rat	**Study No. [redacted]-98854-006-PK**		
	Test Article: NBI-98854	**GLP Compliance: No**	
Species/Strain or Breed	Rat/Sprague Dawley		
Number of Animals/Sex: N (M/F)	8M, N=4/dose route		
Feeding condition:	Ad libitum until dosing, withheld for 4 hours postdose		
Vehicle/Formulation:	Oral: 0.25% (w/v) methylcellulose in water IV: Saline		
Method of Administration:	Oral (gavage) IV		
Dose (mg/kg):	Oral: 10 mg/kg IV: 2.5 mg/kg		
Sample:	Plasma		
Analytes:	NBI-98854 NBI-98782		
Assay:	LC-MS/MS		
Time Points:	Oral: predose and approximately 15, 30 minutes, 1, 2, 4, 6, 8 and 24 hours postdose IV: predose and approximately 2, 5, 15, 30 minutes, 1, 2, 4, 6, 8 and 24 hours postdose		

PK parameters	**Analyte (dose route[a])**			
	NBI-98854 (Oral)	**NBI-98854 (IV)**	**NBI-98782 (Oral)**	**NBI-98782 (IV)**
$t_{1/2}$ (h)	1.6	1.3	2.9	2.5
k_e (1/h)	0.42	0.52	NA	NA
t_{max} (h)	0.5-1.0	NA	0.5-2.0	1.0-2.0
C_{max} (ng/mL)	1,910	2,600	475	126
C_0 (ng/mL)	NA	3,870	NA	NA
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	4,810	1,800	2,190	618
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	4,990	1,820	2,640	717
V_d (L/kg)	NA	2.68	NA	NA

2.6.5.3.7　ラットに経口及び静脈内投与したときの PK（続き）

PK parameters	Analyte (dose route[a])			
	NBI-98854 (Oral)	**NBI-98854 (IV)**	**NBI-98782 (Oral)**	**NBI-98782 (IV)**
V_d/F (L/kg)	5.19	NA	NA	NA
V_{ss} (L/kg)	NA	2.04	NA	NA
CL (mL/min/kg)	NA	23.2	NA	NA
CL/F (mL/min/kg)	36.8	NA	NA	NA
MRT_{inf} (h)	2.6	1.5	NA	NA
F (%)	68.5	NA	NA	NA
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[b]	NA	NA	0.74	0.51

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-HCl salt) and all values are corrected to represent the free base. All values represent arithmetic mean, except for t_{max}, which was reported as a range. M=Male; F=Female; NA=Not applicable

a) Dose route of NBI-98854.

b) Calculated using $AUC_{0-\infty}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.3.8　ラットに高用量で経口投与したときの TK

Title: NBI-98854: A 2-Phase Maximum Tolerated Oral Single Dose and 7-Day Repeat Dose Study in Rats		**Study No. [redacted]-2059**							
		Test Article: NBI-98854				**GLP Compliance: No**			
Species/Strain or Breed		Rat/Sprague Dawley							
Number of Animals/Sex: N (M/F)		23M/23F test article treated animals, N=3/sex/group except at 20 mg/kg, where N=2/sex/group							
Feeding condition:		Ad libitum							
Vehicle/Formulation:		0.25% (w/v) methylcellulose in water							
Method of Administration:		Oral (gavage)							
Dose (mg/kg):		Phase I: 60, 80, 100, and 150 mg/kg (single) Phase II: 60, 80, and 100 mg/kg (repeated) Phase III: 20 mg/kg (single)							
Sample:		Plasma							
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782							
Assay:		LC-MS/MS							
Time Points:		Predose and 0.25, 0.5, 1, 3, 8, 24, and 48 hours postdose on Day 1, except at 80 and 100 mg/kg during Phase II, where samples were collected through 8 hours postdose.							
TK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**NBI-98854**				**NBI-98782**			
		Phase I (Day 1)		**Phase II or III (Day 1)**		**Phase I (Day 1)**		**Phase II or III (Day 1)**	
		Male	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
t_{max} (h)	20	NA	NA	1.0-1.0	0.5-1.0	NA	NA	1.0-3.0	1.0-1.0
	60	1.0-8.0	1.0-8.0	1.0-8.0	1.0-8.0	3.0-3.0	1.0-3.0	3.0-8.0	1.0-3.0
	80	8.0-8.0	1.0-8.0	1.0-3.0	0.5-8.0	3.0-3.0	3.0-3.0	1.0-8.0	3.0-3.0
	100	1.0-8.0	1.0-8.0	1.0-8.0	3.0-8.0	8.0-8.0	1.0-3.0	8.0-8.0	3.0-8.0
	150	8.0-8.0	8.0-8.0	NA	NA	8.0-8.0	1.0-8.0	NA	NA

2.6.5.3.8　ラットに高用量で経口投与したときの TK（続き）

TK Parameters	Dose (mg/kg/day)	NBI-98854				NBI-98782			
		Phase I (Day 1)		Phase II or III (Day 1)		Phase I (Day 1)		Phase II or III (Day 1)	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
C_{max} (ng/mL)	20	NA	NA	2,000	4,360	NA	NA	589	951
	60	4,380	5,890	4,140	4,330	1,130	1,650	1,260	1,450
	80	6,360	7,680	8,840	13,600	1,580	1,670	1,390	2,470
	100	4,510	12,400	9,180	12,200	1,680	2,700	1,810	3,580
	150	17,100	18,100	NA	NA	3,010	3,250	NA	NA
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	20	NA	NA	8,000	29,300	NA	NA	5,350	8,220
	60	64,500	72,200	84,900	45,800	18,500	24,400	21,900	15,800
	80	83,300	112,000	56,400[a]	75,900[a]	23,800	31,300	9,150[a]	15,500[a]
	100	103,000	177,000	45,900[a]	67,800[a]	39,800	43,300	10,800[a]	21,200[a]
	150	79,800[a]	70,300[a]	NA	NA	17,600[a]	19,100[a]	NA	NA
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	20	NA	NA	8,000	29,300	NA	NA	5,350	8,120
	60	59,800	68,900	67,000	56,200	16,100	22,400	19,700	21,000
	80	100,000	117,000	NC	NC	27,000	31,900	NC	NC
	100	78,400	171,000	NC	NC	30,700	41,500	NC	NC
	150	NC	NC	NA	NA	NC	NC	NA	NA
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[b]	20	NA		NA		NA	NA	0.89	0.38
	60					0.38	0.42	0.54	0.53
	80					0.37	0.34	0.22	0.27
	100					0.51	0.31	0.45	0.47
	150					0.30	0.44	NA	NA

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-HCl salt) and all values are corrected to represent the free base. TK samples were collected on Day 1 only. Mortality impacted (serial) sample collection, most notably at 24 and 48 hours postdose and at 150 mg/kg; N=2 for some $AUC_{0\text{-}24}$ values. All values represent arithmetic mean, except for t_{max}, which was reported as a range. M=Male; F=Female; NA=Not applicable; NC=Not calculated

a) Animals sampled through 8 hours postdose, AUC may be underestimated.

b) Calculated using $AUC_{0\text{-}24}$ where possible, and $AUC_{0\text{-}tlast}$ elsewhere; all ratios corrected by molecular weight.

2.6.5.3.9　イヌに経口及び静脈内投与したときの PK

Title: Pharmacokinetic Assessment of NBI-98854 in Beagle Dogs		**Study No. [redacted]-98854-007-PK**		
		Test Article: NBI-98854		**GLP Compliance: No**
Species/Strain or Breed	Dog/Beagle			
Number of Animals/Sex: N (M/F)	2M/2F			
Feeding condition:	Fasted (overnight through 4 h postdose)			
Vehicle/Formulation:	Oral: 0.25% (w/v) methylcellulose in water IV: Saline			
Method of Administration:	Oral (gavage) IV (slow bolus, 3 minutes) Crossover design with 7-day washout period between oral and IV administration phases			
Dose (mg/kg):	Oral: 10.0 mg/kg IV: 2.5 mg/kg			
Sample:	Plasma			
Analytes:	NBI-98854 NBI-98782			
Assay:	LC-MS/MS			
Time Points:	Oral: predose and approximately 15, 30 min, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 32, and 48 hours postdose IV: predose, at the end of infusion (T=0 min), and approximately 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 32 and 48 hours postdose			
PK parameters	**Analyte (Dose Route[a])**			
	NBI-98854 (Oral)	**NBI-98854 (IV)**	**NBI-98782 (Oral)**	**NBI-98782 (IV)**
$t_{1/2}$ (h)	6.0	5.9	5.0	4.4
t_{max} (h)	0.25-0.5	NA	2.0-4.0	2.1-2.1
k_e (1/h)	0.12	0.12	NA	NA
C_{max} (ng/mL)	9,170	9,120	164	55.5
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	27,400	5,860	1,360	458
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	27,400	5,870	1,370	462

2.6.5.3.9　イヌに経口及び静脈内投与したときの PK（続き）

PK parameters	Analyte (Dose Route)[a]			
	NBI-98854 (Oral)	**NBI-98854 (IV)**	**NBI-98782 (Oral)**	**NBI-98782 (IV)**
V_d (L/kg)	NA	3.85	NA	NA
V_d/F (L/kg)	3.34	NA	NA	NA
V_{ss} (L/kg)	NA	1.90	NA	NA
CL (mL/min/kg)	NA	7.72	NA	NA
CL/F (mL/min/kg)	6.26	NA	NA	NA
MRT_{inf} (h)	4.0	4.1	NA	NA
F (%)	123	NA	NA	NA
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[b]	NA	NA	0.067	0.11

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-HCl salt) and all values represent the free base. All values represent arithmetic mean, except for t_{max}, which was reported as a range. Average of male and female data were reported, and the sample size was not sufficient to discern sex differences. M=Male; F=Female; NA=Not applicable

a) Dose route of NBI-98854.

b) Calculated using $AUC_{0-\infty}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.3.10　雌イヌに経口投与したときの PK

Title: Pharmacokinetic Assessment of NBI-98854 and NBI-98782 in Female Dogs		Study No. [redacted]-98854-010-PK	
		Test Article: NBI-98854 and NBI-98782	GLP Compliance: No
Species/Strain or Breed		Dog/Beagle	
Number of Animals/Sex: N (M/F)		3F were dosed with each of 3 formulations with 1 week between doses.	
Feeding condition:		Not available[a]	
Vehicle/Formulation:		NBI-98854: 0.5% (w/v) methylcellulose in water NBI-98782: 0.25% (w/v) methylcellulose in water	
Method of Administration:		Oral (gavage)	
Dose (mg/kg):		NBI-98854: 30, 60 mg/kg NBI-98782: 15 mg/kg	
Sample:		Plasma	
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782	
Assay:		LC-MS/MS	
Time Points:		Predose and approximately 15, 30 min, 1, 2, 4, 8, 24, 32, and 48 hours	
PK Parameters	**Dose (mg/kg)[b]**	**NBI-98854**	**NBI-98782**
t_{max} (h)	30 60 15	1.0-1.0 0.25-2.0 NA	2.0-4.0 4.0-8.0 0.5-1.0
C_{max} (ng/mL)	30 60 15	18,200 18,900 NA	692 608 2,820
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	30 60 15	125,000 190,000 NA	8,790 12,600 9,320
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	30 60 15	122,000 180,000 NA	8,140 10,200 9,260

2.6.5.3.10 雌イヌに経口投与したときの PK（続き）

PK Parameters	Dose (mg/kg)	NBI-98854	NBI-98782
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[c]	30	NA	0.090
	60		0.076
	15		NA

Additional Information: The test articles for this study were NBI-98854 (free base) and NBI-98782 (free base) and all values represent the free base. All values are arithmetic means, except t_{max}, which is reported as a range. Order of treatments was 30 mg/kg NBI-98854, 15 mg/kg NBI-98782, and 60 mg/kg NBI-98854. N=2 at 30 mg/kg NBI-98854 due to emesis and at 60 mg/kg NBI-98854 due to mortality. M=Male; F=Female; NA=Not applicable

a) Feeding condition was not recorded.

b) The metabolite NBI-98782 was directly administered at 15 mg/kg; the 30 and 60 mg/kg doses refer to administration of the parent NBI-98854.

c) Calculated using $AUC_{0\text{-}24}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.3.11　イヌに経口投与したときの PK に対する摂餌の影響

Title: Pharmacokinetic Evaluation of NBI-98854 in Beagle dogs Following A 2 Phase Crossover Administration in Fasted and Fed States				Study No. [redacted]-98854-005-PK		
				Test Article: NBI-98854	GLP Compliance: No	
Species/Strain or Breed	Dog/Beagle					
Number of Animals/Sex: N (M/F)	3M					
Feeding condition:	Fasted (overnight, food returned 4 hours postdose) / Fed (2.5 hours prior to dose), with 1 week between doses					
Vehicle/Formulation:	Capsule					
Method of Administration:	Oral					
Dose (mg/kg):	10 mg/kg					
Sample:	Plasma					
Analytes:	NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110					
Assay:	LC-MS/MS					
Time Points:	Predose and at 15 min, 30 min, and 1, 2, 4, 8, 12, 24, 32, and 48 hours postdose					
PK parameters	**10 mg/kg, Fasted**			**10 mg/kg, Fed**		
	NBI-98854	**NBI-98782**	**NBI-136110**	**NBI-98854**	**NBI-98782**	**NBI-136110**
$t_{1/2}$ (h)	5.7	6.3	9.6	5.6	6.1	10
t_{max} (h)	0.5-4.0	2.0-4.0	4.0-4.0	0.5-1.0	2.0-4.0	2.0-4.0
C_{max} (ng/mL)	6,560	182	593	3,110	92.9	282
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	30,800	1,730	6,480	17,100	1,210	4,940
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	29,900	1,610	5,580	16,300	1,130	4,020
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	31,000	1,750	6,740	17,200	1,230	5,220
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	NA	0.07	0.23	NA	0.09	0.29

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-tosylate salt) and all values represent the free base. All values represent arithmetic mean, except t_{max}, which is reported as a range. M=Male; F=Female; NA=Not applicable

a) Calculated using $AUC_{0\text{-}\infty}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.3.12 サルに経口及び静脈内投与したときの PK

Title: Pharmacokinetic Assessment of NBI-98854 in Cynomolgus Monkeys		**Study No. [redacted]-98854-008-PK**		
		Test Article: NBI-98854		**GLP Compliance: No**
Species/Strain or Breed	Monkey/Cynomolgus			
Number of Animals/Sex: N (M/F)	2M/2F			
Feeding condition:	Fasted (overnight through 4 hours postdose)			
Vehicle/Formulation:	Oral: 0.25% (w/v) methylcellulose in water IV: Saline			
Method of Administration:	Oral (gavage) IV (slow bolus, 3 minutes) Crossover design with 7-day washout period between oral and IV administration phases			
Dose (mg/kg):	Oral: 10 mg/kg IV: 2.5 mg/kg			
Sample:	Plasma			
Analytes:	NBI-98854 NBI-98782			
Assay:	LC-MS/MS			
Time Points:	Oral: Predose and approximately 15, 30 min, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 32 and 48 hours postdose IV: Predose, at the end of infusion (T=0 min), and approximately 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 32 and 48 hours postdose			
PK parameters	**Analyte (Dose Route[a])**			
	NBI-98854 (Oral)	**NBI-98854 (IV)**	**NBI-98782 (Oral)**	**NBI-98782 (IV)**
$t_{1/2}$ (h)	4.4	6.8	5.0	3.9
k_e (1/h)	0.16	0.11	NA	NA
t_{max} (h)	0.5-2.0	NA	2.0-2.0	0.13-1.1
C_{max} (ng/mL)	1,790	1,820	66.1	45.2
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	7,750	2,250	552	238
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	7,770	2,270	558	244

2.6.5.3.12 サルに経口及び静脈内投与したときの PK（続き）

PK parameters	Analyte (Dose Route[a])			
	NBI-98854 (Oral)	NBI-98854 (IV)	NBI-98782 (Oral)	NBI-98782 (IV)
V_d (L/kg)	NA	11.1	NA	NA
V_d/F (L/kg)	10.3	NA	NA	NA
V_{ss} (L/kg)	NA	3.84	NA	NA
CL (mL/min/kg)	NA	18.6	NA	NA
CL/F (mL/min/kg)	27.3	NA	NA	NA
MRT_{inf} (h)	5.2	3.1	NA	NA
F (%)	91.0	NA	NA	NA
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[b]	NA	NA	0.11	0.14

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-HCl salt) and all values represent the free base. All values represent arithmetic means, except t_{max}, reported as a range. Average of male and female data were reported, and the sample size was not sufficient to discern sex differences. M=Male; F=Female; NA=Not applicable

a) Dose route of NBI-98854.

b) Calculated using $AUC_{0-\infty}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.3.13　ラット及びイヌに[^{14}C]NBI-98854 を投与したときの放射能，NBI-98854 及び代謝物の PK

Title: Comparative *in vivo* Metabolism of [^{14}C]NBI-98854 in Dogs and Rats	**Study No. [redacted]-98854-001-MT, [redacted]02927, 8266860**	
	Test Article: [^{14}C]NBI-98854	**GLP Compliance: No**
Species/Strain or Breed	Rat/Sprague Dawley and Dog/Beagle	
Number of Animals/Sex: N (M/F)	Rat: 16M/16F, N=2 rats/sex/time point Dog: 3M/3F	
Feeding condition:	Rat: Not fasted Dog: Not fasted	
Vehicle/Formulation:	Rat: 0.25% (w/v) methylcellulose in water Dog: Capsule	
Method of Administration:	Rat: Oral (gavage) Dog: Oral (capsule)	
Dose (mg/kg):	Rat: 15 mg/kg Dog: 10 mg/kg	
Sample:	Plasma and Blood	
Analytes:	Total Radioactivity in plasma and blood NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110	
Assay:	LSC for total radioactivity of plasma LSC following chemical treatment for dog blood LSC following oxidative combustion for rat blood LC-MS/MS for NBI-98854, NBI-98782, and NBI-136110	
Time Points:	Rat: 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, and 120 hours postdose Dog: 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, and 120 hours postdose	

2.6.5.3.13 ラット及びイヌに[^{14}C]NBI-98854 を投与したときの放射能，NBI-98854 及び代謝物の PK（続き）

PK Parameters	Total Radioactivity							
	Rat				Dog			
	Plasma		Blood		Plasma		Blood	
	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females
$t_{1/2}$ (h)	8.2	22.1	8.5	8.5	10.4	12.8	29.3	30.7
t_{max} (h)	2.0	2.0	2.0	2.0	0.5-4.0	0.5-2.0	0.5-4.0	0.5-2.0
C_{max}(ng-equiv/g)	2,100	2,450	2,100	2,220	3,570	5,800	2,670	3,830
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (h×ng-equiv/g)	24,800	33,800	24,300	30,200	41,400	51,900	54,500	57,200
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h×ng-equiv/g)	25,300	34,000	24,800	30,800	43,000	52,900	57,500	60,500

PK Parameters	LC-MS/MS Analysis											
	Rat Plasma						Dog Plasma					
	NBI-98854		NBI-98782		NBI-136110		NBI-98854		NBI-98782		NBI-136110	
	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females
$t_{1/2}$ (h)	3.0	2.9	3.0	2.8	4.7	7.0	6.0	6.1	6.4	6.8[a]	10	9.5
t_{max} (h)	1.0	1.0	2.0	2.0	1.0	2.0	0.5-2.0	0.5-2.0	1.0-4.0	4.0-4.0	1.0-4.0	2.0-4.0
C_{max} (ng/mL)	305	617	294	493	151	77.4	2,460	3,200	92.2	138	188	226
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	911	2,460	1,940	4,030	1,390	1,210	12,000	18,100	1,130	1,740	3,480	4,150
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	1,070	3,010	1,940	4,040	1,430	1,310	12,100	18,100	1,190	2950[a]	3,600	4,280

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-tosylate salt) and all values represent the free base. Arithmetic mean was reported for parameters with the exceptions: parameters for rats were calculated based on a mean concentration profile from two animals; t_{max} for dogs was reported as a range. M=Male; F=Female

a) N=1

2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4.1　幼若マウスを用いた 4 日間毒性試験における TK

Title: A 4-Day Toxicity Study in Juvenile CD-1 Mice with NBI-98854 and NBI-98782	**Study No. [redacted]-98854-008-TX**	
	Test Article: NBI-98854 and NBI-98782	**GLP Compliance: No**
Species/Strain or Breed	Juvenile Mouse/CD-1	
Number of Animals/Sex: N (M/F)	31M/31F test article treated mice, N=2 samples/sex/time point/dose	
Feeding condition:	Ad libitum	
Vehicle/Formulation:	0.25% (w/v) methylcellulose in water	
Method of Administration:	Oral (gavage), once daily administration for 4 days, from PND 21 to PND 24, except at 120 mg/kg/day NBI-98854, where once daily administration for 3 days.	
Dose (mg/kg):	NBI-98854: 90 and 120 mg/kg/day NBI-98782: 30 mg/kg/day	
Sample:	Plasma	
Analytes:	NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110	
Assay:	LC-MS/MS	
Time Points:	0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, and 4 hours postdose on Day 4 (PND 24), except at 120 mg/kg/day, where 0.5, 1, 2, and 4 hours postdose following 3 days of dosing	

2.6.5.4.1　幼若マウスを用いた 4 日間毒性試験における TK（続き）

TK Parameters	Dose (mg/kg/day)	NBI-98854		NBI-98782		NBI-136110	
		Day 3 or Day 4[a]		Day 3 or Day 4[a]		Day 3 or Day 4[a]	
		Males	Females	Males	Females	Males	Females
t_{max} (h)	30[b]	NA	NA	0.083	0.083	NA	NA
	90	0.5	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5
	120	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0	1.0
C_{max} (ng/mL)	30[b]	NA	NA	3,390	4,350	NA	NA
	90	16,400	25,700	496	536	3,920	3,860
	120	7,730	9,730	223	241	1,960	2,020
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·h/mL)	30[b]	NA	NA	1,360	1,550	NA	NA
	90	31,700	37,400	1,180	1,190	8,380	9,580
	120	22,600	20,600	614	651	5,710	5,250
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[c]	30[b]	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	90			0.05	0.04	0.25	0.25
	120			0.04	0.04	0.24	0.25

Additional Information: The NBI-98854 test article was the di-tosylate salt; all values represent the free base. Number of animals were N=1 at 4 hour time point of 120 mg/kg/day group. M=Male; F=Female; NA=Not applicable

a) TK samples for 30 and 90 mg/kg/day dose were collected following 4 days of dosing; TK samples for 120 mg/kg/day dose were collected following 3 days of dosing.

b) The metabolite NBI-98782 (CSA salt) was directly administered at 30 mg/kg.

c) Calculated using $AUC_{0\text{-tlast}}$ (tlast was 4 hours for all groups) corrected by molecular weight.

2.6.5.4.2　幼若マウスを用いた 14 日間毒性試験における TK

Title: A 14-Day Toxicokinetic Study in Juvenile CD-1 Mice with NBI-98854		Study No. [redacted]-98854-013-TX											
		Test Article: NBI-98854						GLP Compliance: No					
Species/Strain or Breed		Juvenile Mouse/CD-1											
Number of Animals/Sex: N (M/F)		40M/44F test article treated mice, with N=2/sex/time point except prior to dosing on PND 34, where only females were bled.											
Feeding condition:		Ad libitum											
Vehicle/Formulation:		0.25% (w/v) methylcellulose in water.											
Method of Administration:		Oral (gavage), once daily administration for 14 days, from PND 21 to PND 34											
Dose (mg/kg):		90 and 150 mg/kg/day											
Sample:		Plasma											
Analytes:		NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110											
Assay:		LC-MS/MS											
Time Points:		PND 21: 0.5, 1, 2, 6, and 24 hours postdose PND 34: 0 (females only), 0.5, 1, 2, 6, and 24 hours postdose											
TK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**NBI-98854**				**NBI-98782**				**NBI-136110**			
		PND 21		**PND 34**		**PND 21**		**PND 34**		**PND 21**		**PND 34**	
		Males	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**
t_{max} (h)	90	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	6.0	0.5	0.5	0.5
	150	1.0	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	1.0	1.0	6.0	0.5	1.0	1.0
C_{max} (ng/mL)	90	7,970	14,000	10,300	11,900	363	487	405	452	1,520	2,700	4,070	4,660
	150	21,200	32,800	18,800	10,400	505	785	407	371	2,200	4,160	5,380	4,290
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	90	73,400	82,100	47,600	43,300	3,010	3,120	2,740	2,160	23,300	24,700	31,400	23,500
	150	144,000	157,000	46,000	40,700	4,360	4,960	2,530	2,620	33,500	60,300	28,000	31,400
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	90	NA	NA	NA	NA	0.05	0.05	0.08	0.07	0.31	0.29	0.64	0.52
	150					0.04	0.04	0.07	0.08	0.22	0.37	0.59	0.74

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-tosylate salt); all values represent the free base. Mortality impacted sample collection, with N=1 for a few time points. M=Male; F=Female; NA=Not applicable

a) Calculated using AUC_{0-24} corrected by molecular weight.

2.6.5.4.3　幼若マウスを用いた 14 日間用量設定毒性試験における TK

Title: A 14-Day Dose Range-Finding Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of NBI-98854 in Juvenile Mice		**Study No. [redacted]-866005**											
		Test Article: NBI-98854						**GLP Compliance: No**					
Species/Strain or Breed		Juvenile Mouse/CD-1											
Number of Animals/Sex: N (M/F)		33M/33F used for 60 mg/kg/day dose group (only group utilized for TK). N=3 animals/sex/time point where possible											
Feeding condition:		Ad libitum											
Vehicle/Formulation:		0.25% (w/v) methylcellulose in water											
Method of Administration:		Oral (gavage), once daily administration for 14 days, from PND 21 to PND 34											
Dose (mg/kg):		60 mg/kg/day											
Sample:		Plasma											
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110											
Assay:		LC-MS/MS											
Time Points:		PND 21: 0.5, 1, 2, 6, and 24 hours postdose PND 34: predose, 0.5, 1, 2, 6, and 24 hours postdose											
TK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**NBI-98854**				**NBI-98782**				**NBI-136110**			
		PND 21		**PND 34**		**PND 21**		**PND 34**		**PND 21**		**PND 34**	
		Males	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**
t_{max} (h)	60	1.0	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5	0.5	1.0	1.0	0.5	0.5
C_{max} (ng/mL)	60	3,330	2,870	2,810	3,310	256	253	183	247	1,650	1,100	1,570	1,700
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	60	18,200	15,200	7,790	7,550	1,630	1,540	964	892	13,900	12,800	8,930	7,340
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	60	NA	NA	NA	NA	0.12	0.13	0.16	0.15	0.74	0.81	1.10	0.94

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-tosylate salt); all values represent the free base. Mortality had a minor impact on sample collection. There was no notable difference in exposure between male and female juvenile mice. M=Male; F=Female; NA=Not applicable

a) Calculated using $AUC_{0\text{-}24}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.4.4　幼若マウスを用いた 10 週間毒性試験における TK

Title: An Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of NBI-98854 in Juvenile Mice		**Study No. [redacted]-866006**											
		Test Article: NBI-98854						**GLP Compliance: Yes**					
Species/Strain or Breed		Juvenile Mouse/CD-1											
Number of Animals/Sex: N (M/F)		99M/99F test article treated mice, N=3 animals/sex/time point/dose where possible											
Feeding condition:		Ad libitum											
Vehicle/Formulation:		0.25% (w/v) methylcellulose in water.											
Method of Administration:		Oral (gavage), once daily administration for 70 days from PND 21 to PND 91											
Dose (mg/kg):		30, 60, and 90 mg/kg/day											
Sample:		Plasma											
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110											
Assay:		LC-MS/MS method BA-Mouse-2											
Time Points:		PND 21: 0.5, 1, 2, 6, and 24 hours postdose PND 91: predose, 0.5, 1, 2, 6, and 24 hours postdose											
TK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**NBI-98854**				**NBI-98782**				**NBI-136110**			
		PND 21		**PND 91**		**PND 21**		**PND 91**		**PND 21**		**PND 91**	
		Males	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**
$t_{1/2}$ (h)	30	1.56	1.18	1.82	1.29	NC	2.22	2.77	1.95	NC	2.33	2.76	2.47
	60	1.27	2.29	1.79	1.88	NC	2.59	2.55	2.83	2.46	2.73	2.70	2.97
	90	2.26	NC	2.29	NC	3.73	2.74	3.31	2.53	NC	2.54	2.86	2.77
t_{max} (h)	30	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5
	60	1.0	1.0	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5
	90	1.0	1.0	0.5	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	6.0	2.0	0.5	0.5
C_{max} (ng/mL)	30	2,800	2,850	1,760	2,160	219	225	135	169	721	812	890	855
	60	7,320	6,100	5,340	4,260	309	409	247	240	1,330	1,470	2,240	1,400
	90	8,750	8,690	4,640	4,720	372	485	322	271	1,630	1,500	2,190	1,760

2.6.5.4.4　幼若マウスを用いた 10 週間毒性試験における TK（続き）

TK Parameters	Dose (mg/kg/day)	NBI-98854				NBI-98782				NBI-136110			
		PND 21		PND 91		PND 21		PND 91		PND 21		PND 91	
		Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·h/mL)	30	6,460	7,160	4,670	4,100	568	537	775	423	3,200	4,860	6,850	5,080
	60	21,300	20,800	9,650	9,000	1,070	2,280	1,270	1,140	11,100	15,200	12,700	11,400
	90	72,100	32,500	20,000	11,900	3,010	2,830	1,640	1,630	23,300	20,700	17,700	17,000
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	30	6,940	7,390			NC	633			NC	4,860		
	60	22,200	25,200	NA	NA	NC	2,290	NA	NA	11,200	15,300	NA	NA
	90	72,100	NC			3,040	2,830			NC	20,700		
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	30	8,380	8,370	6,630	5,090	1,020	807	775	632	5,920	4,860	6,850	5,080
	60	25,800	32,700	14,300	13,500	1,770	2,280	1,270	1,140	11,100	15,200	12,700	11,400
	90	72,100	53,400	20,000	21,000	3,010	2,830	1,640	1,630	23,300	20,700	17,700	17,000
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	30					0.16	0.13	0.15	0.16	0.68	0.56	1.00	0.96
	60	NA	NA	NA	NA	0.09	0.09	0.12	0.11	0.41	0.45	0.86	0.81
	90					0.05	0.07	0.11	0.10	0.31	0.37	0.85	0.78

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-tosylate salt); all values represent the free base. Mortality had a minor impact on sample collection. There was no notable difference in exposure between male and female juvenile mice. M=Male; F=Female; NA=Not applicable; NC=Not calculated

a) Calculated using $AUC_{0\text{-}24}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.4.5　マウスを用いた 24 日間毒性試験における TK

Title: 24-Day Oral Safety Assessment and Toxicokinetics of NBI-98854 in CD-1 Mice		**Study No. [redacted]-98854-007-TX**					
		Test Article: NBI-98854		**GLP Compliance: No**			
Species/Strain or Breed		Mouse/CD-1					
Number of Animals/Sex: N (M/F)		30M/12F test article treated mice, N=1/sex/time point/dose group, except at 600 mg/kg/day, where N ranged 1-4 males/time point (18M total at 600 mg/kg/day)					
Feeding condition:		Ad libitum					
Vehicle/Formulation:		0.25% (w/v) methylcellulose in water					
Method of Administration:		Oral (gavage), once daily administration for 24 (males) or 25 (females) days, except at 600 mg/kg, where a single dose was administered					
Dose (mg/kg):		30, 100, 300, and 600 mg/kg/day (600 mg/kg dosed once)					
Sample:		Plasma					
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110					
Assay:		LC-MS/MS					
Time Points:		0.5, 2, 6, and 24 hours postdose on Day 24 (males) or 25 (females), except at 600 mg/kg where 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 4, 8, and 24 hours postdose on Day 1					
TK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**NBI-98854[a]**		**NBI-98782**		**NBI-136110**	
		Day 24[b]	**Day 25**	**Day 24[b]**	**Day 25**	**Day 24[b]**	**Day 25**
		Males	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**
t_{max} (h)	30	6.0	0.5	6.0	0.5	6.0	0.5
	100	0.5	0.5	0.5	0.5	6.0	2.0
	300	0.5	2.0	0.5	0.5	0.5	0.5
	600	1.0	NA	1.5	NA	1.0	NA
C_{max} (ng/mL)	30	3,000	7,640	162	178	2,290	1,750
	100	19,500	15,200	320	302	3,930	3,470
	300	48,800	42,000	1,330	672	13,400	8,470
	600	96,300	NA	1,320	NA	8,310	NA

2.6.5.4.5　マウスを用いた 24 日間毒性試験における TK（続き）

TK Parameters	Dose (mg/kg/day)	NBI-98854[a]		NBI-98782		NBI-136110	
		Day 24[b]	Day 25	Day 24[b]	Day 25	Day 24[b]	Day 25
		Males	Females	Males	Females	Males	Females
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·h/mL)	30	39,600	28,900	574	527	27,800	11,500
	100	145,000	81,900	3,620	1,890	54,400	29,500
	300	166,000	298,000	3,950	3,870	54,400	83,200
	600	929,000	NA	9,010	NA	139,000	NA
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	30	39,600	28,900	2,030	1,030	27,800	11,500
	100	145,000	81,900	3,620	1,890	54,400	29,500
	300	166,000	298,000	3,950	3,870	54,400	83,200
	600	929,000	NA	9,010	NA	139,000	NA
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[c]	30	NA	NA	0.07	0.05	0.68	0.38
	100			0.03	0.03	0.36	0.35
	300			0.03	0.02	0.32	0.27
	600			0.01	NA	0.14	NA

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-tosylate salt); all values represent the free base. Composite sampling (N=1 sample/sex/time point/dose) for all groups except 600 mg/kg, where N ranged from 1 to 4 among time points due to early deaths. M=Male; F=Female; NA=Not applicable

a) Extrapolated values were used for samples (above the upper limit of quantification) in calculation of TK parameters.

b) Data for 600 mg/kg dose was from Day 1 after a single dose.

c) Calculated using $AUC_{0\text{-}24}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.4.6　マウスを用いた 91 日間毒性試験における TK

Title: A 91-day Study of NBI-98854 by Oral Gavage in Mice with a 28-day Recovery Period		**Study No. 20021098**											
		Test Article: NBI-98854							**GLP Compliance: Yes**				
Species/Strain or Breed		Mouse/CD-1											
Number of Animals/Sex: N (M/F)		180M/180F test article treated animals, with 3 animals/sex/time point/dose											
Feeding condition:		Ad libitum											
Vehicle/Formulation:		0.25% (w/v) methylcellulose in water											
Method of Administration:		Oral (gavage), once daily administration for 91 days, except at 300 mg/kg/day, where a single dose was administered											
Dose (mg/kg):		10, 30, 60, 100, and 300 mg/kg/day											
Sample:		Plasma											
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110											
Assay:		LC-MS/MS method BA-Mouse-1											
Time Points:		Predose, 0.5, 1, 2, 6, and 24 hours postdose on Days 1 and 91, except at 300 mg/kg/day (Day 1 only)											
TK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**NBI-98854**				**NBI-98782**				**NBI-136110**			
		Day 1		**Day 91**		**Day 1**		**Day 91**		**Day 1**		**Day 91**	
		Males	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**
$t_{1/2}$ (h)	10	2.02	1.65	1.92	1.61	NC	2.36	NC	1.84	4.05	2.95	4.76	4.35
	30	2.17	2.30	2.35	2.59	3.59	2.50	4.07	2.84	3.52	2.95	4.40	3.77
	60	2.04	NC	2.60	NC	3.36	3.11	4.08	3.30	NC	NC	3.75	3.75
	100	2.65	3.87	2.66	2.29	5.31	6.99	4.65	3.66	4.27	7.69	4.02	NC
	300	NC	NC	NA	NA	NC	NC	NA	NA	NC	NC	NA	NA
t_{max} (h)	10	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5	1.0
	30	0.5	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5
	60	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	6.0	6.0	1.0	1.0
	100	1.0	2.0	2.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	2.0	2.0	1.0	6.0
	300	6.0	1.0	NA	NA	1.0	0.5	NA	NA	24	6.0	NA	NA

2.6.5.4.6　マウスを用いた 91 日間毒性試験における TK（続き）

TK Parameters	Dose (mg/kg/day)	NBI-98854				NBI-98782				NBI-136110			
		Day 1		Day 91		Day 1		Day 91		Day 1		Day 91	
		Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females
C_{max} (ng/mL)	10	697	870	914	500	45.1	92.1	44.8	75.2	218	340	270	199
	30	4,061	3,348	2,462	3,269	172	273	119	186	1,007	1,129	764	585
	60	8,177	9,025	5,229	7,012	217	382	196	227	2,275	1,831	1,603	1,076
	100	16,389	12,135	4,290	6,026	307	639	248	207	2,201	2,626	2,089	925
	300	34,164	32,856	NA	NA	361	1,359	NA	NA	4,916	3,247	NA	NA
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	10	1,929	2,195	2,167	1,023	196	213	170	175	1,878	2,267	1,870	1,179
	30	21,126	11,840	11,504	5,340	1,203	1,365	980	856	9,210	9,721	7,207	4,530
	60	81,234	30,218	29,396	12,307	2,827	3,343	1,903	1,360	31,584	26,434	16,972	10,489
	100	120,754	133,142	42,580	28,507	3,162	6,015	2,736	1,810	30,030	36,661	24,131	13,553
	300	737,400	548,423	NA	NA	6,695	9,800	NA	NA	96,792	62,324	NA	NA
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	10	2,208	2,400			NC	258			1,903	2,273		
	30	21,134	14,327			1,212	1,366			9,274	9,748		
	60	81,246	NC	NA	NA	2,836	3,352	NA	NA	NC	NC	NA	NA
	100	120,912	134,600			3,271	6,471			30,486	40,944		
	300	NC	NC			NC	NC			NC	NC		
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	10	2,793	2,969	3,112	1,414	361	333	316	257	1,878	2,267	1,870	1,179
	30	21,126	18,575	11,504	8,372	1,203	1,365	980	856	9,210	9,721	7,207	4,530
	60	81,234	67,530	29,396	21,161	2,827	3,343	1,903	1,360	31,584	26,434	16,972	10,489
	100	120,754	133,142	42,580	28,507	3,162	6,015	2,736	1,810	30,030	36,661	24,131	13,553
	300	737,400	548,423	NA	NA	6,695	9,800	NA	NA	96,792	62,324	NA	NA
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	10					0.169	0.147	0.133	0.239	0.648	0.735	0.579	0.803
	30					0.0746	0.0963	0.112	0.134	0.420	0.504	0.603	0.521
	60	NA	NA	NA	NA	0.0456	0.0649	0.0848	0.0842	0.375	0.377	0.556	0.477
	100					0.0343	0.0592	0.0842	0.0832	0.240	0.265	0.546	0.458
	300					0.0119	0.0234	NA	NA	0.126	0.109	NA	NA

2.6.5.4.6　マウスを用いた 91 日間毒性試験における TK（続き）

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-tosylate salt); all values represent the free base. Mortality impacted sampling, but N=2 or greater for all time points. Sex differences, where observed, were generally less than 2-fold. M=Male; F=Female; NA=Not applicable; NC=Not calculated

a) Calculated using $AUC_{0\text{-}24}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.4.7　CByB6F1 マウスを用いた 28 日間毒性試験における TK

Title: AD20XW.2G3R.[redacted]: 28-Day Repeated Dose Oral Toxicity and Toxicokinetic Study in CByB6F1 Mice With A Preliminary 5 Day Range-finding Toxicity Study	**Study No. AD20XW.2G3R.[redacted]**	
	Test Article: NBI-98854	**GLP Compliance: Yes**

Species/Strain or Breed	Mouse/CByB6F1 [CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (-/- homozygous c-Ha-ras)]
Number of Animals/Sex: N (M/F)	105M/105F test article treated mice. N=3 animals/sex/time point/dose
Feeding condition:	Ad libitum
Vehicle/Formulation:	0.25% (w/v) methylcellulose in water.
Method of Administration:	Oral gavage, once daily administration for 28 consecutive days[a]
Dose (mg/kg):	50, 100, 200 mg/kg/day
Sample:	Plasma
Analyte:	NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110
Assay:	LC-MS/MS method BA-Mouse-3
Time Points:	Predose (Day 25 only), 0.5, 1, 2, 6, and 24 hours postdose on Days 1 and 25

TK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**NBI-98854**				**NBI-98782**				**NBI-136110**			
		Day 1		**Day 25**		**Day 1**		**Day 25**		**Day 1**		**Day 25**	
		Males	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**
$t_{1/2}$ (h)	50	2.71	3.09	2.77	2.65	4.24	4.28	4.16	3.89	4.30	5.35	3.91	4.16
	100	5.07	3.73	3.32	2.92	9.93	5.99	4.83	4.71	8.88	7.83	4.27	4.47
	200	5.49	9.80	3.76	4.37	NC	NC	6.86	6.89	NC	NC	5.32	6.69
t_{max} (h)	50	1.0	1.0	0.5	0.5	1.0	1.0	2.0	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0
	100	1.0	1.0	1.0	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	1.0	2.0	2.0
	200	2.0	2.0	2.0	0.5	2.0	0.5	0.5	0.5	2.0	24	2.0	1.0

2.6.5.4.7　CByB6F1 マウスを用いた 28 日間毒性試験における TK（続き）

TK Parameters	Dose (mg/kg/day)	NBI-98854				NBI-98782				NBI-136110			
		Day 1		Day 25		Day 1		Day 25		Day 1		Day 25	
		Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females
C_{max} (ng/mL)	50	4,530	3,550	3,150	3,960	180	205	142	175	808	753	1,110	862
	100	6,740	6,440	3,340	2,990	241	255	174	150	1,350	1,170	1,610	1,180
	200	11,300	14,200	8,930	6,110	225	346	306	226	1,290	1,730	3,120	1,780
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·h/mL)	50	28,800	28,500	24,500	22,100	1,990	1,920	1,800	1,520	10,700	11,100	13,400	10,200
	100	58,700	61,700	28,900	28,500	3,320	3,260	2,250	1,890	18,600	17,200	21,700	15,900
	200	141,000	169,000	57,000	29,200	3,600	4,950	3,510	2,050	20,900	32,800	36,200	20,800
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	50	28,900	28,600	24,600	22,100	2,020	1,940	1,830	1,540	10,800	11,400	13,600	10,300
	100	60,700	62,200	29,100	28,600	4,020	3,420	2,310	1,920	21,800	18,900	22,100	16,200
	200	147,000	208,000	57,700	29,900	NC	NC	3,770	2,230	NC	NC	37,600	22,500
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[b]	50	NA	NA	NA	NA	0.0906	0.0883	0.0963	0.0901	0.358	0.375	0.527	0.445
	100					0.0741	0.0692	0.102	0.0869	0.305	0.269	0.723	0.537
	200					0.0335	0.0384	0.0807	0.0920	0.143	0.187	0.612	0.686

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-tosylate salt); all values represent the free base. Mortality had a minor impact on sample collection; N was ≥ 2 at all time points. M=Male; F=Female; NA=Not applicable; NC=Not calculated

a) The TK samples were taken on Day 25.

b) Calculated using $AUC_{0\text{-tlast}}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.4.8　Tg.rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験における TK

Title: NBI-98854 di tosylate: 26-Week Repeated Dose Oral Carcinogenicity Study in Tg rasH2 Mice		**Study No. AD20XW.7G8R**[redacted]		
		Test Article: NBI-98854		**GLP Compliance: Yes**
Species/Strain or Breed	Mouse/CByB6F1 [CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (-/- homozygous c-Ha-ras)]			
Number of Animals/ Sex: N (M/F)	96M/96F test article treated mice, N=3/sex/time point/dose			
Feeding condition:	Ad libitum			
Vehicle/Formulation:	0.25% methylcellulose in water			
Method of Administration:	Oral gavage, once daily administration for 26 consecutive weeks			
Dose (mg/kg):	10, 30, and 75 mg/kg/day			
Sample:	Plasma			
Analytes:	NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110			
Assay:	LC-MS/MS method BA-Mouse-3			
Time Points:	Predose (Day 177 only), 0.5, 1, 2, 6, and 24 hours postdose on Days 1 and 177			

TK Parameters	**Dose (mg/kg /day)**	**NBI-98854**						**NBI-98782**						**NBI-136110**					
		Day 1			**Day 177**			**Day 1**			**Day 177**			**Day 1**			**Day 177**		
		M	**F**	**Mean**	**M**	**F**	**Mean**	**M**	**F**	**Mean**	**M**	**F**	**Mean**	**M**	**F**	**Mean**	**M**	**F**	**Mean**
$t_{1/2}$ (h)	10	1.53	1.55	1.54	1.83	1.72	1.82	NC	2.39	2.78	3.19	NC	2.83	3.50	2.78	3.27	4.99	4.71	4.87
	30	2.40	NC	2.22	3.40	3.45	3.50	3.54	NC	3.06	4.94	4.69	4.69	3.53	3.35	3.46	5.27	6.17	5.60
	75	2.95	2.79	2.88	3.62	2.90	3.24	4.61	4.03	4.30	5.98	4.25	4.95	4.04	NC	NC	5.39	4.88	4.98
t_{max} (h)	10	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0	2.0	0.5	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	1.0
	30	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	1.0
	75	0.5	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5	0.5	0.5	1.0	6.0	6.0	0.5	2.0	0.5
C_{max} (ng/mL)	10	1,030	848	872	699	660	679	44.6	51.1	47.9	47.6	47.8	43.8	309	272	290	263	214	237
	30	4,770	4,110	4,440	2,230	1,490	1,800	116	151	131	105	88.2	96.8	1,090	839	966	645	498	537
	75	6,350	5,860	5,990	2,350	2,760	2,550	184	207	194	130	130	130	1,410	1,070	1,200	1,200	833	932

2.6.5.4.8　Tg.rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験における TK（続き）

TK Parameters	Dose (mg/kg/day)	NBI-98854						NBI-98782						NBI-136110					
		Day 1			Day 177			Day 1			Day 177			Day 1			Day 177		
		M	F	Mean	M	F	Mean	M	F	Mean	M	F	Mean	M	F	Mean	M	F	Mean
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·h/mL)	10	2,750	2,150	2,450	2,170	1,640	1,910	177	195	186	407	182	356	1,880	1,650	1,760	1,830	1,380	1,610
	30	21,800	9,320	18,400	11,300	8,150	9,700	1,020	558	1,060	1,000	761	880	9,330	6,890	8,110	6,490	4,440	5,470
	75	52,900	38,200	45,600	19,100	24,900	22,000	1,800	2,100	1,950	1,580	1,460	1,520	20,100	15,100	17,600	14,100	11,300	12,700
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	10	2,940	2,330	2,640	2,440	1,820	2,140	NC	238	243	409	NC	357	1,890	1,650	1,770	1,890	1,420	1,650
	30	21,800	NC	18,400	11,300	8,210	9,770	1,030	NC	1,070	1,030	780	902	9,380	6,920	8,150	6,710	4,730	5,710
	75	53,000	38,300	45,700	19,200	25,000	22,100	1,840	2,130	1,980	1,650	1,490	1,560	20,300	NC	NC	14,500	11,600	13,000
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	10	3,550	2,890	3,220	3,090	2,300	2,690	319	307	313	407	305	356	1,880	1,650	1,760	1,830	1,380	1,610
	30	21,800	15,100	18,400	11,300	8,150	9,700	1,020	1,100	1,060	1,000	761	880	9,330	6,890	8,110	6,490	4,440	5,470
	75	52,900	38,200	45,600	19,100	24,900	22,000	1,800	2,100	1,950	1,580	1,460	1,520	20,100	15,100	17,600	14,100	11,300	12,700
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.12	0.14	0.13	0.17	0.17	0.17	0.51	0.55	0.53	0.57	0.58	0.58
	30							0.06	0.10	0.08	0.12	0.12	0.12	0.41	0.44	0.43	0.55	0.52	0.54
	75							0.04	0.07	0.06	0.11	0.08	0.10	0.37	0.38	0.38	0.71	0.44	0.58

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-tosylate salt); all values represent the free base. Where sex differences were observed, they were generally less than 2-fold. M=Male; F=Female; NA=Not applicable; NC=Not calculated

a) Calculated using $AUC_{0\text{-}24}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.4.9　ラットを用いた 12 日間毒性試験における TK

Title: 12 Day Oral Safety Assessment and Toxicokinetics of Daily HTBZ NBI-98854 Administration in the Male Sprague Dawley Rat		**Study No. Tox-HTBZ-98854-07-02**			
		Test Article: NBI-98854		**GLP Compliance: No**	
Species/Strain or Breed		Rat/Sprague Dawley			
Number of Animals/Sex: N (M/F)		9M test article treated rats. N=3 animals/dose group			
Feeding condition:		Ad libitum			
Vehicle/Formulation:		0.5% (w/v) methylcellulose in water.			
Method of Administration:		Oral (gavage), once daily administration for 12 days			
Dose (mg/kg):		15, 30, and 60 mg/kg/day			
Sample:		Plasma			
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782			
Assay:		LC-MS/MS			
Time Points:		0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours postdose on Day 1 and Day 12			
TK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**NBI-98854**		**NBI-98782**	
		Day 1	**Day 12**	**Day 1**	**Day 12**
$t_{1/2}$ (h)	15	2.4	2.6	3.3	3.3
	30	2.5	3.6	4.2	5.0
	60	4.2	5.4	5.7	7.7
t_{max} (h)	15	1.0	1.0	2.0	1.0
	30	1.0	2.5	2.0	3.3
	60	1.0	1.0	2.0	1.7
C_{max} (ng/mL)	15	413	652	939	1,743
	30	947	1,086	1,567	2,817
	60	1,900	1,257	2,097	3,613
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·h/mL)	15	1,494	2,676	8,490	13,675
	30	5,252	8,465	17,055	35,464
	60	14,538	13,389	26,892	43,108

2.6.5.4.9　ラットを用いた 12 日間毒性試験における TK（続き）

TK Parameters	Dose (mg/kg/day)	NBI-98854		NBI-98782	
		Day 1	Day 12	Day 1	Day 12
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	15	1,880	NA	8,540	NA
	30	5,464		17,337	
	60	14,833		28,471	
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	15	NA	NA	6.0	6.5
	30			4.2	5.6
	60			2.5	4.7

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 free base. TK parameters reflect arithmetic mean, except for t_{max}, where median was reported.
M=Male; F=Female; NA=Not applicable

a) Calculated using $AUC_{0-tlast}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.4.10 ラットを用いた 14 日間経口投与毒性試験における TK

Title: NBI-98854: A 14-Day Oral Toxicity Study in Rats with a Minimum of 1-Week Recovery Period						**Study No. [redacted]-2064**			
						Test Article: NBI-98854	**GLP Compliance: Yes**		
Species/Strain or Breed		Rat/Sprague Dawley							
Number of Animals/Sex: N (M/F)		30M/30F test article treated rats, N=5 animals/sex/dose/sampling day where possible							
Feeding condition:		Ad libitum							
Vehicle/Formulation:		0.25% (w/v) methylcellulose in water.							
Method of Administration:		Oral (gavage), administered once daily for 14 days							
Dose (mg/kg):		15, 25, 50 mg/kg/day							
Sample:		Plasma							
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782							
Assay:		LC-MS/MS method BA-Rat-1							
Time Points:		Predose, 0.5, 1, 2 (Day 14 only), 3, 8, and 24 hours postdose on Day 1 and Day 14							
TK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**NBI-98854**				**NBI-98782**			
		Day 1		**Day 14**		**Day 1**		**Day 14**	
		Males	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**
t_{max} (h)	15	1.0	1.0	0.50	0.50	3.0	1.0	2.0	2.0
	25	1.0	3.0	1.0	1.0	3.0	3.0	2.0	2.0
	50	3.0	1.0	0.75	1.0	3.0	3.0	1.5	1.0
C_{max} (ng/mL)	15	832	1,670	1,510	1,400	550	741	502	645
	25	1,050	1,440	2,030	2,030	773	923	712	880
	50	3,270	4,280	2,290	3,080	1,120	1,730	1,070	1,460
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·h/mL)	15	3,130	5,880	7,860	4,440	4,760	7,100	4,310	6,010
	25	5,670	15,000	11,900	11,800	6,350	11,100	7,950	8,420
	50	40,500	40,500	16,500	19,800	15,900	21,400	12,700	16,900
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	15	4,130	7,010	8,250	6,310	5,010	7,100	4,590	6,010
	25	7,680	15,000	12,500	11,800	6,780	11,100	7,950	8,420
	50	40,500	40,500	16,500	19,800	15,900	21,400	12,700	16,900

2.6.5.4.10 ラットを用いた 14 日間経口投与毒性試験における TK（続き）

TK Parameters	Dose (mg/kg/day)	NBI-98854				NBI-98782			
		Day 1		Day 14		Day 1		Day 14	
		Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	15	NA	NA	NA	NA	1.6	1.3	0.73	1.2
	25					1.2	1.0	0.83	0.94
	50					0.51	0.69	1.0	1.1

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-HCl salt) and all values represent the free base. TK parameters reflect arithmetic mean, except for t_{max}, where median was reported. Sex differences, where observed, were generally less than 2-fold. M=Male; F=Female; NA=Not applicable

a) Calculated using AUC_{0-24} corrected by molecular weight.

2.6.5.4.11 ラットを用いた 14 日間反復投与試験（血清中プロラクチン濃度の評価）における PK

Title: Determination of Serum Prolactin in Male and Female Sprague Dawley Rats following 14 Days of Daily NBI-98854 Administration		**Study No. [redacted]-98854-002-PH**											
		Test Article: NBI-98854							**GLP Compliance: No**				
Species/Strain or Breed		Rat/Sprague-Dawley											
Number of Animals/Sex: N (M/F)		12M/12F test article treated rats, N=4 animals/sex/dose											
Feeding condition:		Ad libitum											
Vehicle/Formulation:		0.25% (w/v) methylcellulose in water											
Method of Administration:		Oral (gavage), once daily administration for 14 days											
Dose (mg/kg):		3, 10, and 15 mg/kg/day											
Sample:		Serum											
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110											
Assay:		LC-MS/MS											
Time Points:		Predose, 0.5, 1, 3, 8, and 24 hours postdose on Days 1 and 14											
PK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**NBI-98854**				**NBI-98782**				**NBI-136110**			
		Day 1		**Day 14**		**Day 1**		**Day 14**		**Day 1**		**Day 14**	
		M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
t_{max} (h)	3	0.5-1.0	0.5-1.0	0.5-1.0	0.5-1.0	1.0-1.0	1.0-1.0	1.0-1.0	1.0-1.0	3.0-8.0	1.0-3.0	1.0-3.0	1.0-3.0
	10	0.5-1.0	0.5-3.0	0.5-0.5	0.5-1.0	1.0-1.0	1.0-3.0	1.0-1.0	1.0-1.0	1.0-1.0	1.0-3.0	0.5-1.0	1.0-3.0
	15	0.5-1.0	0.5-1.0	0.5-1.0	0.5-0.5	1.0-1.0	1.0-8.0	1.0-3.0	1.0-1.0	3.0-3.0	1.0-8.0	1.0-8.0	0.5-8.0
C_{max} (ng/mL)	3	222	180	326	331	137	184	159	216	45.9	31.1	64.5	46.6
	10	998	1,330	1,970	1,810	646	636	677	620	137	99.9	232	122
	15	1,790	1,620	3,030	3,580	639	740	545	1090	225	119	375	198
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·h/mL)	3	787	715	1,070	1,190	1,080	1,130	832	1,330	607	425	618	481
	10	5,040	7,130	6,870	6,900	4,530	5,170	4,480	3,900	1,670	1,440	2,300	1,500
	15	9,030	9,060	13,500	16,800	5,440	5,750	5,360	8,910	3,100	1,800	4,220	2,490

2.6.5.4.11　ラットを用いた 14 日間反復投与試験（血清中プロラクチン濃度の評価）における PK（続き）

PK Parameters	Dose (mg/kg/day)	NBI-98854				NBI-98782				NBI-136110			
		Day 1		Day 14		Day 1		Day 14		Day 1		Day 14	
		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	3	1,100	971	1,330	1,440	1,160	1,230	969	1,330	607	425	618	481
	10	5,040	7,130	6,870	6,900	4,530	5,170	4,480	3,900	1,670	1,440	2,300	1,500
	15	9,030	9,060	13,500	16,800	5,440	5,750	5,360	8,910	3,100	1,800	4,220	2,490
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	3	NA	NA	NA	NA	1.4	1.7	1.0	1.3	0.54	0.44	0.46	0.34
	10					1.2	1.0	0.9	0.8	0.32	0.20	0.33	0.22
	15					0.8	0.9	0.5	0.8	0.33	0.19	0.30	0.17

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-tosylate salt); all values represent the free base. PK parameters reflect arithmetic mean, except for t_{max}, where median was reported. Where exposure differences were observed between male and female rats, they were generally less than 2-fold. M=Male; F=Female; NA=Not applicable

a) Calculated using AUC_{0-24} corrected by molecular weight.

2.6.5.4.12　ラットを用いた 91 日間毒性試験における TK

Title: A 91-day Study of NBI-98854 by Oral Gavage in Rats with a 6-week Recovery Period						**Study No. 20008481**			
						Test Article: NBI-98854		**GLP Compliance: Yes**	
Species/Strain or Breed		Rat/Sprague Dawley							
Number of Animals/Sex: N (M/F)		24M/24F test article treated animals, N=6/sex/time point/dose							
Feeding condition:		Ad libitum							
Vehicle/Formulation:		0.25% (w/v) methylcellulose in water.							
Method of Administration:		Oral (gavage), once daily administration for 91 days							
Dose (mg/kg):		1, 3, 10, and 15 mg/kg/day							
Sample:		Plasma							
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782							
Assay:		LC-MS/MS method BA-Rat-2							
Time Points:		Predose, 0.5, 1, 3, 8, and 24 hours postdose on Days 1 and 91							
TK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**NBI-98854**				**NBI-98782**			
		Day 1		**Day 91**		**Day 1**		**Day 91**	
		Males	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**
$t_{1/2}$ (h)	1	NC	NC	NC	2.69	NC	NC	NC	NC
	3	1.62	2.72	3.44	2.86	NC	NC	3.93	3.66
	10	2.70	2.55	NC	NC	3.06	2.78	3.49	3.23
	15	2.40	2.24	3.31	3.30	3.01	3.09	3.87	3.71
t_{max} (h)	1	3.0	1.0	0.5	0.5	3.0	3.0	3.0	3.0
	3	1.0	0.5	0.5	0.5	3.0	3.0	3.0	3.0
	10	0.5	1.0	0.5	0.5	3.0	1.0	0.5	0.5
	15	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0
C_{max} (ng/mL)	1	12.2	16.7	25.9	35.8	19.4	29.9	20.8	29.9
	3	44.8	81.9	76.8	186	64.6	102	72.2	93.1
	10	272	392	526	686	256	415	249	404
	15	659	1,006	589	967	413	798	423	660

2.6.5.4.12 ラットを用いた 91 日間毒性試験における TK（続き）

TK Parameters	Dose (mg/kg/day)	NBI-98854				NBI-98782			
		Day 1		Day 91		Day 1		Day 91	
		Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·h/mL)	1	31.0	39.1	40.5	141	110	171	135	190
	3	171	310	269	534	351	557	664	885
	10	1,252	1,469	1,456	1,563	2,210	3,392	2,913	3,123
	15	2,891	3,391	3,210	3,471	4,008	5,562	4,320	5,061
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	1	NC	NC	NA	NA	NC	NC	NA	NA
	3	177	351			NC	NC		
	10	1,432	1,676			2,220	3,401		
	15	3,199	3,667			4,024	5,586		
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	1	61.4	70.2	68.8	179	177	267	226	306
	3	191	394	373	705	480	822	664	885
	10	1,622	1,920	2,271	2,226	2,210	3,392	2,913	3,123
	15	3,602	4,073	3,210	3,471	4,008	5,562	4,320	5,061
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	1	NA	NA	NA	NA	3.78	4.99	4.30	2.24
	3					3.30	2.73	2.33	1.64
	10					1.79	2.32	1.68	1.84
	15					1.46	1.79	1.76	1.91

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-tosylate salt); all values represent the free base. Exposure was higher for females compared to males for both analytes, but differences were generally less than 2-fold. M=Male; F=Female; NA=Not applicable; NC=Not calculated

a) Calculated using $AUC_{0\text{-}24}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.4.13　ラットを用いた 6 ヶ月間毒性試験における TK

Title: A 6-month Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with NBI-98854 in Rats with a 6-week Recovery		**Study No. 8271662**											
		Test Article: NBI-98854						**GLP Compliance: Yes**					
Species/Strain or Breed		Rat/Sprague-Dawley											
Number of Animals/Sex: N (M/F)		21M/21F test article treated rats, N=3 animals/sex/time point											
Feeding condition:		Ad libitum											
Vehicle/Formulation:		0.25% (w/v) methylcellulose in water											
Method of Administration:		Oral (gavage), once daily administration for 180 days											
Dose (mg/kg):		3, 10, and 15 mg/kg/day											
Sample:		Plasma											
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110											
Assay:		LC-MS/MS method BA-Rat-3											
Time Points:		Predose (Day 180 only), 0.5, 1, 3, 8, and 24 hours postdose on Days 1 and 180											
TK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**NBI-98854**				**NBI-98782**				**NBI-136110**			
		Day 1		**Day 180**		**Day 1**		**Day 180**		**Day 1**		**Day 180**	
		Males	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**
$t_{1/2}$ (h)	3	2.20	2.66	2.19	2.40	NC	2.74	3.37	3.83	NC	5.14	5.77	6.53
	10	2.67	NC	2.99	NC	2.98	3.02	3.68	3.50	4.29	NC	6.52	6.75
	15	NC	NC	3.25	3.66	2.94	2.97	3.79	3.67	NC	NC	6.75	9.55
t_{max} (h)	3	1.0	1.0	1.0	1.0	3.0	3.0	1.0	1.0	3.0	3.0	1.0	1.0
	10	1.0	1.0	1.0	1.0	3.0	3.0	1.0	1.0	3.0	8.0	3.0	1.0
	15	1.0	1.0	1.0	0.5	3.0	3.0	1.0	1.0	8.0	8.0	1.0	1.0
C_{max} (ng/mL)	3	37.7	52.2	311	472	68.1	68.1	110	125	21.8	15.5	66.4	64.2
	10	287	258	822	1180	262	281	326	383	85.1	59.5	134	121
	15	690	869	1570	971	461	595	412	476	165	104	208	109

2.6.5.4.13 ラットを用いた 6 ヶ月間毒性試験における TK（続き）

TK Parameters	Dose (mg/kg/day)	NBI-98854				NBI-98782				NBI-136110			
		Day 1		Day 180		Day 1		Day 180		Day 1		Day 180	
		Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·h/mL)	3	178	219	737	1,250	384	773	897	1,150	132	210	472	599
	10	1,200	1,180	3,940	3,330	2,270	3,070	3,050	3,350	1,050	864	1,560	1,350
	15	2,330	3,720	7,270	5,430	4,050	5,530	4,720	4,310	2,340	1,540	2,680	1,590
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	3	193	253	NA	NA	NC	775	NA	NA	NC	218	NA	NA
	10	1,370	NC			2,280	3,090			1,070	NC		
	15	NC	NC			4,070	5,550			NC	NC		
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	3	215	289	954	1,650	626	773	897	1,150	240	210	472	599
	10	1,570	2,050	3,940	4,840	2,270	3,070	3,050	3,350	1,050	864	1,560	1,350
	15	3,850	5,300	7,270	5,430	4,050	5,530	4,720	4,310	2,340	1,540	2,680	1,590
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	3	NA	NA	NA	NA	3.82	3.51	1.23	0.91	1.08	0.70	0.48	0.35
	10					1.89	1.96	1.01	0.91	0.64	0.41	0.38	0.27
	15					1.38	1.37	0.85	1.04	0.59	0.28	0.36	0.28

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-tosylate salt); all values represent the free base. M=Male; F=Female; NA=Not applicable; NC=Not calculated

a) Calculated using $AUC_{0\text{-}24}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.4.14　ラットを用いた 104 週間がん原性試験における TK

Title: 104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with NBI-98854 in Rats		**Study No. 8299648**											
		Test Article: NBI-98854						**GLP Compliance: Yes**					
Species/Strain or Breed		Rat/Sprague-Dawley											
Number of Animals/Sex: N (M/F)		18M/18F test article treated rats, N=3 animals/sex/time point											
Feeding condition:		Ad libitum											
Vehicle/Formulation:		0.25% (w/v) methylcellulose in water											
Method of Administration:		Oral (gavage), once daily administration for 26 weeks											
Dose (mg/kg):		0.5, 1, and 2 mg/kg/day											
Sample:		Plasma											
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110											
Assay:		LC-MS/MS method BA-Rat-3											
Time Points:		Predose (Week 26 only), 0.5, 1, 3, 8, and 24 hours postdose on Day 1 and Week 26											
TK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**NBI-98854**				**NBI-98782**				**NBI-136110**			
		Day 1		**Week 26**		**Day 1**		**Week 26**		**Day 1**		**Week 26**	
		Males	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**
$t_{1/2}$ (h)	0.5	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	4.21	NC	NC	NC	NC
	1	NC	NC	1.90	3.05	NC	NC	NC	4.06	NC	NC	NC	6.37
	2	1.82	NC	2.86	3.01	NC	3.43	3.57	4.03	NC	8.15	6.73	7.44
t_{max} (h)	0.5	NC	0.5	1.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	1	1.0	3.0	1.0	1.0	3.0	3.0	1.0	1.0	3.0	3.0	1.0	1.0
	2	1.0	1.0	1.0	1.0	3.0	3.0	1.0	1.0	3.0	3.0	3.0	1.0

2.6.5.4.14 ラットを用いた 104 週間がん原性試験における TK（続き）

TK Parameters	Dose (mg/kg/day)	NBI-98854				NBI-98782				NBI-136110			
		Day 1		Week 26		Day 1		Week 26		Day 1		Week 26	
		Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females
C_{max} (ng/mL)	0.5	NC	4.66	7.22	20.9	9.65	11.5	14.0	18.2	2.81	4.39	6.66	9.00
	1	10.9	12.6	26.4	65.4	20.4	22.8	30.3	38.5	8.11	8.27	14.2	20.3
	2	22.8	37.8	62.6	181	40.9	51.2	66.8	76.8	14.5	14.1	30.2	39.2
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·h/mL)	0.5	NC	12.4	13.8	105	51.2	67.3	79.5	177	12.8	27.0	42.4	58.0
	1	26.5	64.8	95.3	225	113	150	172	450	45.9	50.4	87.8	235
	2	101	190	274	579	229	574	641	794	88.4	223	344	436
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	0.5	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	180	NC	NC	NC	NC
	1	NC	NC	101	278	NC	NC	NC	457	NC	NC	NC	250
	2	106	NC	323	712	NC	578	646	806	NC	253	376	481
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	0.5	NC	23.3	22.4	119	84.3	116	132	177	19.1	50.0	81.7	106
	1	46.9	80.6	112	321	169	302	295	450	74.9	96.5	154	235
	2	115	274	369	825	381	574	641	794	168	223	344	436
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	0.5	NA	NA	NA	NA	NC	6.52	7.72	1.95	NC	2.07	3.51	0.86
	1					4.72	4.91	3.45	1.84	1.54	1.15	1.32	0.71
	2					4.34	2.75	2.28	1.26	1.41	0.78	0.90	0.51

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-tosylate salt); all values represent the free base. NBI-98854 exposure was higher in females than males by 2 to 5-fold. NBI-98782 exposures were not notably different between males and females (<2-fold). NBI-136110 exposure was similar between the sexes (<2-fold) except for the 0.5 mg/kg/day group on Day 1 where the female $AUC_{0\text{-}24}$ was higher by approximately 2-fold. M=Male; F=Female; NA=Not applicable; NC=Not calculated

a) Calculated using $AUC_{0\text{-}24}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.4.15 イヌに高用量で経口投与したときの TK

Title: NBI-98854 : A 2-Phase Maximum Tolerated Single Dose and 7-Day Repeat Dose Oral Toxicity Study in Dogs (non-GLP)	Study No. [redacted]-3327	
	Test Article: NBI-98854 and NBI-98782	GLP Compliance: No
Species/Strain or Breed	Dog/Beagle	
Number of Animals/Sex: N (M/F)	Phase 1: 6M/6F test article treated animals, N=2/sex/group Phase 2: 10M/10F test article treated animals, N=2/sex/group. Animals in Phase 1 were also utilized in Phase 2, with additional animals added as needed and to replace Phase 1 animals as a result of mortality (N=3) or excessive weight loss (N=3). A total of 26 animals were treated with test article.	
Feeding condition:	Not fasted	
Vehicle/Formulation:	0.25% (w/v) methylcellulose in water Powder in capsule	
Method of Administration:	Oral (gavage of suspension), Phase 1 only Oral (capsule)	
Dose (mg/kg):	Phase 1: NBI-98854 dosed as 50 mg/kg suspension, 80 mg/kg suspension, and 80 mg/kg capsule Phase 2: NBI-98854 in capsules at 20, 40, and 60 mg/kg, and NBI-98782 dosed in capsules at 5 and 15 mg/kg	
Sample:	Plasma	
Analytes:	NBI-98854 NBI-98782	
Assay:	LC-MS/MS	
Time Points:	Phase 1: Predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 32, and 48 hours postdose on Day 1 Phase 2: Predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 32 (Day 7 only), and 48 (Day 7 only) hours postdose on Day 1 and Day 7	

2.6.5.4.15 イヌに高用量で経口投与したときの TK（続き）

TK Parameters	Dose (mg/kg)	Phase 1, Single Dose of NBI-98854			
		Day 1 NBI-98854		Day 1 NBI-98782	
		Males	Females	Males	Females
t_{max} (h)	50 – Suspension	0.25-0.25	0.25-4.0	2.0-4.0	1.0-8.0
	80 – Suspension	0.25[a]	0.25-0.25	4.0[a]	4.0-4.0
	80 – Capsule	2.0-8.0	2.0[a]	8.0-12.0	2.0[a]
C_{max} (ng/mL)	50 – Suspension	32,300	17,600	329	362
	80 – Suspension	16,900[a]	15,200	286[a]	299
	80 – Capsule	13,800	16,400[a]	767	438[a]
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	50 – Suspension	97,800	116,000	4,220	4,920
	80 – Suspension	66,600[a]	70,400	3,290[a]	3,040
	80 – Capsule	197,000	89,000[a]	12,600	5,850[a]
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	50 – Suspension	91,200	111,000	3,800	4,540
	80 – Suspension	64,300[a]	68,700	3,170[a]	2,990
	80 – Capsule	176,000	86,400[a]	10,800	5,630[a]
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[b]	50 – Suspension	NA	NA	0.056	0.053
	80 – Suspension	NA	NA	0.065[a]	0.058
	80 – Capsule	NA	NA	0.080	0.085[a]

2.6.5.4.15　イヌに高用量で経口投与したときの TK（続き）

TK Parameters	Dose (mg/kg)	Phase 2, 7-Day Repeat Dose							
		NBI-98854				NBI-98782			
		Day 1		Day 7		Day 1		Day 7	
		Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females
t_{max} (h)	20 – Capsule	0.5-4.0	1.0-2.0	1.0[a]	0.25-1.0	4.0-4.0	2.0-4.0	2.0[a]	2.0-2.0
	40 – Capsule	2.0-2.0	2.0[a]	0.5-2.0	2.0[a]	4.0-4.0	4.0[a]	4.0-4.0	4.0[a]
	60 – Capsule	4.0-4.0	0.5-0.5	1.0[a]	0.5-0.5	4.0-8.0	4.0-8.0	4.0[a]	2.0-4.0
	5 – Capsule[c]	NA	NA	NA	NA	0.5-1.0	0.5-1.0	0.5-1.0	0.5-1.0
	15 – Capsule[c]	NA	NA	NA	NA	1.0-2.0	1.0-2.0	1.0-1.0	0.5-1.0
C_{max} (ng/mL)	20 – Capsule	6,530	4,880	13,500[a]	15,000	242	159	445[a]	330
	40 – Capsule	14,800	11,700[a]	25,900	21,900[a]	407	337[a]	762	648[a]
	60 – Capsule	12,000	1,080-11,100[d]	11,000[a]	19,700	411	28-384[d]	485[a]	563
	5 – Capsule[c]	NA	NA	NA	NA	687	382	197	454
	15 – Capsule[c]	NA	NA	NA	NA	1,480	1,340	3,490	2,030
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	20 – Capsule	39,200	27,200	75,700[a]	62,800	2,290	1,480	5,220[a]	3,200
	40 – Capsule	111,000	86,800[a]	207,000	181,000[a]	5,150	3,010[a]	13,000	9,470[a]
	60 – Capsule	133,000	6,980-80,700[d]	120,000[a]	183,000	5,830	433-5,340[d]	7,140[a]	8,610
	5 – Capsule[c]	NA	NA	NA	NA	1,160	593	1,110	851
	15 – Capsule[c]	NA	NA	NA	NA	4,030	3,660	9,580	6,840
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	20 – Capsule	39,200	27,200	70,000[a]	60,200	2,290	1,480	4,650[a]	3,090
	40 – Capsule	111,000	101,000[a]	187,000	163,000[a]	5,150	4,030[a]	11,100	8,250[a]
	60 – Capsule	133,000	6,980-80,700[d]	105,000[a]	161,000	5,830	433-5,340[d]	6,120[a]	7,340
	5 – Capsule[c]	NA	NA	NA	NA	1,190	631	1,140	870
	15 – Capsule[c]	NA	NA	NA	NA	4,080	3,740	9,580	6,840
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[b]	20 – Capsule	NA	NA	NA	NA	0.078	0.072	0.087[a]	0.067
	40 – Capsule	NA	NA	NA	NA	0.061	0.052[a]	0.078	0.066[a]
	60 – Capsule	NA	NA	NA	NA	0.057	0.081-0.087[d]	0.076[a]	0.061

2.6.5.4.15 イヌに高用量で経口投与したときの TK（続き）

Additional Information: Test materials for this study were NBI-98854 (di-HCl salt) and NBI-98782 (free base), all values represent free base. Arithmetic mean reported, except t_{max}, which was reported as a range. Data were impacted by mortality and emesis; N=1 for males at 80 mg/kg (suspension, Phase 1), females as 80 mg/kg (capsule, Phase 1), females at 40 mg/kg (capsule, Phase 2) on both sampling days, and males at 20 mg/kg (capsule, Phase 2) on Day 7. M=Male; F=Female; NA=Not applicable

a) n=1
b) Calculated using AUC_{0-24} corrected by molecular weight.
c) The metabolite NBI-98782 was directly administered at 5 and 15 mg/kg.
d) Range reported due to high animal variability.

2.6.5.4.16　イヌを用いた 14 日間毒性試験における TK

Title: NBI-98854: A 14-Day Oral (Capsule) Toxicity Study in Dogs with a Minimum of 1-Week Recovery Period		**Study No. [redacted]-3332**							
		Test Article: NBI-98854 and NBI-98782				**GLP Compliance: Yes**			
Species/Strain or Breed		Dog/Beagle							
Number of Animals/Sex: N (M/F)		26M/26F test article treated animals, N=6/sex/group, except at lowest dose level of NBI-98854 and NBI-98782, where N=4.							
Feeding condition:		Not fasted							
Vehicle/Formulation:		Capsule							
Method of Administration:		Oral, once daily administration for 14 days							
Dose (mg/kg):		NBI-98854: 5, 15, and 35/30 mg/kg/day (dose lowered from 35 to 30 mg/kg/day on Day 10 or 11) NBI-98782: 7.5 or 15 mg/kg/day							
Sample:		Plasma							
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782							
Assay:		LC-MS/MS method BA-Dog-1							
Time Points:		Predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, and 24 hours postdose on Day 1 and Day 14							
TK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**NBI-98854**				**NBI-98782**			
		Day 1		**Day 14**		**Day 1**		**Day 14**	
		Males	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**
t_{max} (h)	5	1.5	0.5	0.75	0.75	2.0	2.0	3.0	2.0
	15	1.0	1.0	1.0	0.50	3.0	2.0	4.0	2.0
	35/30[a]	1.0	1.0	2.0	1.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	7.5[b]	NC	NC	NC	NC	2.0	2.0	1.0	1.0
	15[b]	NC	NC	NC	NC	3.0	2.0	1.0	1.0
C_{max} (ng/mL)	5	1,510	1,530	1,730	1,680	68.9	65.8	79.8	72.4
	15	6,880	6,780	6,470	9,410	244	209	298	290
	35/30[a]	13,100	19,500	13,900	15,000	418	381	404	357
	7.5[b]	NC	NC	NC	NC	579	450	989	1,040
	15[b]	NC	NC	NC	NC	1,150	891	2,300	2,570

2.6.5.4.16 イヌを用いた 14 日間毒性試験における TK（続き）

TK Parameters	Dose (mg/kg/day)	NBI-98854				NBI-98782			
		Day 1		Day 14		Day 1		Day 14	
		Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·h/mL)	5	6,410	5,580	7,760	6,770	438	397	504	496
	15	26,100	29,700	31,900	36,400	1,800	1,820	2,720	2,320
	35/30[a]	77,000	72,300	78,100	83,300	4,870	4,050	4,170	3,520
	7.5[b]	NC	NC	NC	NC	1,350	921	2,680	1,990
	15[b]	NC	NC	NC	NC	3,320	3,450	6,900	6,880
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	5	6,410	5,580	7,760	6,770	508	449	603	547
	15	26,100	29,700	31,900	36,400	1,920	1,840	2,720	2,320
	35/30[a]	77,000	72,300	78,100	83,300	4,870	4,050	4,170	3,520
	7.5[b]	NC	NC	NC	NC	1,460	968	2,760	2,040
	15[b]	NC	NC	NC	NC	3,670	3,660	7,070	7,040
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[c]	5	NA	NA	NA	NA	0.11	0.11	0.10	0.11
	15					0.10	0.080	0.11	0.085
	35/30[a]					0.086	0.072	0.069	0.056
	7.5[b]					NA	NA	NA	NA
	15[b]					NA	NA	NA	NA

Additional Information: The test articles for this study were NBI-98854 di-HCl salt and NBI-98782 free base; all values represent free base. For animals treated with NBI-98782, all NBI-98854 results were below the limit of quantification. TK parameters reflect arithmetic mean, except for t_{max}, where median was reported. Exposure was similar between sexes. M=Male; F=Female; NA=Not applicable; NC=Not calculated

a) Dose was reduced on Day 10 or 11 due to poor tolerability in some animals.

b) The metabolite NBI-98782 was directly administered at 7.5 and 15 mg/kg.

c) Calculated using $AUC_{0\text{-}24}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.4.17　イヌを用いた 91 日間毒性試験における TK

Title: A 91-day Study of NBI-98854 by Oral Capsule in Dogs with a 28-day Recovery Period		**Study No. 2008482**							
		Test Article: NBI-98854		**GLP Compliance: Yes**					
Species/Strain or Breed		Dog/Beagle							
Number of Animals/Sex: N (M/F)		22M/22F test article treated animals, N=6/sex/dose group except at low dose, where N=4/sex							
Feeding condition:		Not fasted							
Vehicle/Formulation:		Capsule							
Method of Administration:		Oral (capsule), once daily administration for 91 days							
Dose (mg/kg):		2, 5, 12.5, and 20 mg/kg/day							
Sample:		Plasma							
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782							
Assay:		LC-MS/MS method BA-Dog-2							
Time Points:		Predose, 0.5, 1, 3, 8, and 24 hours postdose on Days 1 and 91							
TK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**NBI-98854**				**NBI-98782**			
		Day 1		**Day 91**		**Day 1**		**Day 91**	
		Males	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**
$t_{1/2}$ (h)	2	3.94	3.71	4.84[a]	5.31	5.16[a]	4.51[a]	5.31[a]	5.62
	5	4.48	4.52	5.19	5.45	5.16	4.92	5.55	5.55
	12.5	5.26	4.42	6.22	5.70	6.02	4.94	6.47	5.52
	20	5.45	4.32	5.96	6.91	6.25	5.59	7.08	7.35
t_{max} (h)	2	1.0	0.5	0.5[a]	0.5	3.0	1.0	3.0	3.0
	5	0.75	0.5	0.5	0.75	2.0	1.0	3.0	3.0
	12.5	0.75	0.75	0.5	1.0	3.0	2.0	3.0	3.0
	20	1.0	0.75	0.75	1.0	3.0	3.0	3.0	3.0

2.6.5.4.17 イヌを用いた 91 日間毒性試験における TK（続き）

TK Parameters	Dose (mg/kg/day)	NBI-98854				NBI-98782			
		Day 1		Day 91		Day 1		Day 91	
		Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females
C_{max} (ng/mL)	2	721	779	1,037	1,162	22.0	23.7	28.3	29.8
	5	2,213	2,229	2,656	2,924	56.2	55.1	119	108
	12.5	7,909	4,784	7,110	4,762	194	121	348	227
	20	11,241	10,019	8,189	7,407	253	219	504	401
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	2	2,168	2,181	4,090	4,010	132	131	284	266
	5	6,239	7,781	11,857	11,759	433	510	1,252	1,024
	12.5	25,600	18,907	33,885	24,285	2,033	1,266	3,808	2,474
	20	37,288	45,853	47,649	49,394	2,511	2,896	6,457	5,485
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	2	2,236	2,297	NA	NA	237	156	NA	NA
	5	6,352	7,935			452	529		
	12.5	26,369	19,273			2,176	1,296		
	20	38,624	46,861			2,711	3,049		
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	2	2,265	2,347	4,090	4,010	174	172	284	266
	5	6,239	7,781	11,857	11,759	433	510	1,252	1,024
	12.5	25,600	18,907	33,885	24,285	2,033	1,266	3,808	2,474
	20	37,288	45,853	47,649	49,394	2,511	2,896	6,457	5,485
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	2	NA	NA	NA	NA	0.100	0.0959	0.0911	0.0871
	5					0.0909	0.0859	0.138	0.114
	12.5					0.104	0.0877	0.147	0.134
	20					0.0883	0.0828	0.178	0.146

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 di-tosylate salt; all values represent the free base. TK parameters reflect arithmetic mean, except for t_{max}, where median was reported. TK parameters were not estimable in some animals. Exposure was generally similar between sexes. M=Male; F=Female; NA=Not applicable

a) Calculated using $AUC_{0\text{-}24}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.4.18　イヌを用いた 9 ヶ月間毒性試験における TK

Title: A 9-Month Study of NBI-98854 by Oral Capsule Administration in Dogs with a 1-month Recovery Period		**Study No. 20028697**											
		Test Article: NBI-98854							**GLP Compliance: Yes**				
Species/Strain or Breed		Dog/Beagle											
Number of Animals/Sex: N (M/F)		21M/21F test article treated animals, N=7/sex/dose group											
Feeding condition:		Not fasted											
Vehicle/Formulation:		Capsule											
Method of Administration:		Oral (capsule), once daily administration for 273 days											
Dose (mg/kg):		3, 10, and 15 mg/kg/day NBI-98854											
Sample:		Plasma											
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782 NBI-136110											
Assay:		LC-MS/MS method BA-Dog-3											
Time Points:		Predose, 0.5, 1, 3, 8, and 24 hours postdose on Days 1 and 273											
TK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**NBI-98854**				**NBI-98782**				**NBI-136110**			
		Day 1		**Day 273**		**Day 1**		**Day 273**		**Day 1**		**Day 273**	
		Males	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**
$t_{1/2}$ (h)	3	4.90	4.61	5.79	5.51	5.09	4.85	7.75	6.10	10.5	8.15	NC	9.03
	10	4.71	4.73	5.91	5.98	5.50	5.41	7.66	6.86	9.42	8.58	NC	9.30
	15	4.95	4.92	5.97	6.67	6.08	5.95	8.62	8.23	9.68	9.81	NC	NC
t_{max} (h)	3	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	3.0	3.0	1.0	1.0	1.0	3.0
	10	1.0	1.0	0.5	0.5	1.0	3.0	3.0	3.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	15	1.0	1.0	0.5	0.5	3.0	3.0	3.0	3.0	1.0	1.0	3.0	3.0
C_{max} (ng/mL)	3	1,280	1,340	1,780	1,670	41.3	45.4	42.9	39.4	75.6	126	135	136
	10	4,310	4,110	6,620	6,360	124	98.4	175	128	339	238	423	433
	15	8,120	6,510	10,900	9,730	176	167	290	238	482	390	677	539

2.6.5.4.18 イヌを用いた 9 ヶ月間毒性試験における TK（続き）

TK Parameters	Dose (mg/kg/day)	NBI-98854				NBI-98782				NBI-136110			
		Day 1		Day 273		Day 1		Day 273		Day 1		Day 273	
		Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	3	4,380	4,240	NA	NA	351	340	NA	NA	1,080	1,170	NA	NA
	10	14,900	15,300			1,190	1,050			4,040	3,530		
	15	31,700	26,600			2,150	1,980			6,540	6,750		
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	3	4,280	4,160	10,200	7,450	336	329	445	369	866	1,040	1,890	1,450
	10	14,600	15,000	36,700	28,700	1,130	994	2,100	1,350	3,460	3,170	6,260	5,200
	15	30,900	25,900	73,000	52,200	2,000	1,850	3,890	2,880	5,140	5,190	10,800	8,350
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	3	NA	NA	NA	NA	0.10	0.10	0.06	0.06	0.19	0.24	0.18	0.19
	10					0.10	0.09	0.07	0.06	0.23	0.20	0.16	0.17
	15					0.08	0.09	0.07	0.07	0.16	0.19	0.14	0.15

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-tosylate salt); all values represent free base. TK parameters reflect arithmetic mean, except for t_{max}, where median was reported. TK parameters were not estimable in some animals. Exposure was similar between sexes. M=Male; F=Female; NA=Not applicable; NC=Not calculated

a) Calculated using AUC_{0-24} corrected by molecular weight.

2.6.5.4.19　CD-1 マウス，CByB6F1 マウス，ラット，イヌ及びヒトにおける代謝物 NBI-679006 の PK 又は TK

Title: Pharmacokinetic Evaluation of NBI-679006, a Metabolite of NBI-98854, in Rat, Dog, Human, and Mouse (CD-1 and CByB6F1)									
Study No: [redacted]-98854-003-PK					**Test Article: NBI-98854**				
Species	**CByB6F1 Mouse**		**CD-1 Mouse**		**Rat**		**Dog**		**Human**
Study No.	**AD20XW.2G3R.[redacted]**		**20021098**		**8271662**		**20028697**		**NBI-98854-1204**
Dose (mg/kg/day)[a]	**100**		**60**		**3[b]**		**15**		**50[c]**
Study Day	**Day 25**		**Day 91**		**Day 180**		**Day 273**		**Single Dose**
Sex	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**
PK/TK Parameters									
t_{max} (h)	0.50	0.50	0.50	0.50	3.0	3.0	8.0[d]	3.0[d]	17.3
C_{max} (ng/mL)	44.8	26.5	78.0	86.0	54.4	72.0	404	316	3.55
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	440	256	770	542	792	1,090	8,010	6,360	277
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	440	256	770	542	792	1,090	8,010	6,360	312[e]
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[f]	0.019	0.011	0.033	0.032	0.68	1.3	0.14	0.16	0.14

Additional Information: Plasma metabolite profiling conducted as part of [^{14}C]NBI-98854 absorption, distribution, metabolism and excretion studies indicated that NBI-679006 (also known as M10b) was an abundant circulating metabolite. Plasma samples from repeat dose toxicity studies and human study were analyzed to evaluate NBI-679006 exposures in mouse (CD-1 and CByB6F1), rat, dog and human (included for comparison) using an exploratory LC-MS/MS method (non-GLP). Only samples from selected dose in respective study were analyzed and reported.

a) NOAEL dose of NBI-98854 in respective studies.
b) C_{max} and AUC are linearly extrapolated from measured values at 15 mg/kg dose to 3 mg/kg dose (NOAEL).
c) Dose unit is mg/day.
d) Median instead of mean.
e) To represent steady state exposure, $AUC_{0\text{-}\infty}$ is reported in place of $AUC_{0\text{-}24}$.
f) Calculated using $AUC_{0\text{-}24}$ for mouse, rat and dog and using $AUC_{0\text{-}\infty}$ for human. AUC were corrected by molecular weight.

2.6.5.5　薬物動態試験：臓器分布

2.6.5.5.1　ラットに[^{14}C]NBI-98854 を投与したときの放射能の臓器分布

Title: Pharmacokinetic and Mass Balance of [^{14}C]NBI-98854-Derived Radioactivity Following a Single Oral Dose of [^{14}C]NBI-98854 in Male and Female Sprague-Dawley Rats and Tissue Distribution of [^{14}C]NBI-98854-Derived Radioactivity Following a Single Oral Dose of [^{14}C]NBI-98854 in Male Long-Evans and Sprague-Dawley Rats Using Quantitative Whole Body Autoradiography

Species: Rat	**Test Article: [^{14}C]NBI-98854**	**Study No.** [redacted]02927
Sex (M/F)/Number of animals/Strain: 9M Long-Evans (LE) and 5M Sprague-Dawley (SD) / N=1/strain/time point		
Vehicle/Formulation: 0.25% methylcellulose in water	**Method of Administration:** Oral (gavage)	**Feeding condition:** Not fasted
Dose (mg/kg): 15	**Radionuclide:** ^{14}C	**Specific Activity:** 14.1 µCi/mg
Sampling Time: 1, 4 (LE only), 8, 24, 48 (LE only), 72, 168, 504 (LE only), and 840 h (LE only)		

Tissues/organs	**Concentration (µg equivalents/g)**									**PK parameters**			**Ratio**
	1 h	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**168 h**	**504 h**	**840 h**	**t_{max} (h)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**$AUC_{0\text{-tlast}}$ (µg equivalents × h /g)**	**Tissue: Plasma[a]**
Plasma – LE	2.50	1.69	1.05	0.183	0.0530	0.0203	<LLOQ1	<LLOQ1	<LLOQ1	1.0	15.2	26.6	1.00
Plasma – SD	2.45	NA	0.961	0.129	NA	0.151	<LLOQ1	NA	NA	1.0	11.5	25.3	1.00
Blood – LE	2.05	1.39	0.815	0.133	0.0454	0.0283	<LLOQ1	<LLOQ1	<LLOQ1	1.0	21.5	21.2	0.80
Blood – SD	2.22	NA	0.889	0.121	NA	0.0416	0.0105	NA	NA	1.0	41.8	26.5	1.04
Brain – LE	4.23	1.76	0.907	0.173	0.0754	0.0456	<LLOQ2	<LLOQ2	<LLOQ2	1.0	25.0	29.5	1.11
Brain – SD	4.61	NA	1.10	0.145	NA	<LLOQ2	<LLOQ2	NA	NA	1.0	NC	32.3	1.27
Lung – LE	26.8	15.4	8.84	0.561	0.132	0.0714	0.0365	<LLOQ2	<LLOQ2	1.0	71.8	216	8.13
Lung – SD	31.4	NA	12.8	0.829	NA	0.0518	<LLOQ2	NA	NA	1.0	8.7	301	11.9
Liver – LE	47.0	27.3	19.6	5.26	2.68	1.31	0.497	0.151	<LLOQ2	1.0	150	766	28.8
Liver – SD	44.7	NA	17.9	4.76	NA	1.62	0.477	NA	NA	1.0	44.7	676	26.7
Kidney – LE	21.5	11.0	9.43	1.37	0.540	0.272	0.134	0.0778	<LLOQ2	1.0	270	274	10.3
Kidney – SD	23.5	NA	9.73	1.60	NA	0.207	0.131	NA	NA	1.0	NC	278	11.0
Testis – LE	4.82	5.05	4.32	1.71	0.784	0.330	0.143	<LLOQ2	<LLOQ2	4.0	54.9	150	5.64
Testis – SD	3.89	NA	6.10	2.01	NA	0.587	0.212	NA	NA	8.0	46.5	202	7.99

2.6.5.5.1　ラットに[^{14}C]NBI-98854 を投与したときの放射能の臓器分布（続き）

	Concentration (µg equivalents/g)									PK parameters			Ratio
Tissues/organs	**1 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**168 h**	**504 h**	**840 h**	**t_{max} (h)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**$AUC_{0\text{-tlast}}$ (µg equivalents × h /g)**	**Tissue: Plasma[a]**
Muscle (femoral) – LE	3.87	2.66	1.46	0.130	0.0505	<LLOQ2	<LLOQ2	<LLOQ2	<LLOQ2	1.0	8.6	34.9	1.31
Muscle (femoral) – SD	3.54	NA	1.63	0.143	NA	<LLOQ2	<LLOQ2	NA	NA	1.0	NC	34.0	1.34
Pancreas – LE	17.9	13.2	7.67	1.05	0.311	0.160	0.0547	<LLOQ2	<LLOQ2	1.0	51.2	199	7.49
Pancreas – SD	20.0	NA	9.62	1.08	NA	0.131	0.0399	NA	NA	1.0	32.4	237	9.33
Spleen – LE	24.6	16.1	11.2	0.938	0.305	0.170	0.0792	0.0587	0.0378	1.0	630	297	11.2
Spleen – SD	23.1	NA	12.0	1.54	NA	0.158	0.0909	NA	NA	1.0	NC	295	11.7
Pigmented skin – LE	4.20	2.79	2.77	0.286	0.0696	0.0502	<LLOQ2	<LLOQ2	<LLOQ2	1.0	19.1	53.9	2.02
Non-pigmented skin – LE	4.88	3.89	2.67	0.610	0.296	0.110	<LLOQ2	<LLOQ2	<LLOQ2	1.0	19.4	70.7	2.66
Non-pigmented skin – SD	3.95	NA	2.33	0.932	NA	0.0652	<LLOQ2	NA	NA	1.0	12.4	74.0	2.92
Eye – LE	22.1	39.6	46.2	41.9	36.1	36.0	23.0	22.4	15.3	8.0	NC	19,600	735
Eye – SD	1.35	NA	0.795	0.261	NA	<LLOQ2	<LLOQ2	NA	NA	1.0	NC	16.6	0.66
Lens – LE	0.788	1.88	0.928	0.751	0.679	0.665	0.289	0.265	0.189	4.0	1,100	272	10.2
Lens – SD	0.451	NA	0.506	0.214	NA	<LLOQ2	<LLOQ2	NA	NA	8.0	NC	9.34	0.37
Uveal tract – LE	101	218	243	236	189	184	148	118	96.4	8.0	1,090	112,000	4,190
Uveal tract – SD	6.47	NA	2.85	0.879	NA	0.105	<LLOQ2	NA	NA	1.0	13.9	89.3	3.52

2.6.5.5.1　ラットに[^{14}C]NBI-98854 を投与したときの放射能の臓器分布（続き）

	Concentration (µg equivalents/g)									PK parameters			Ratio
Tissues/organs	**1 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**168 h**	**504 h**	**840 h**	**t_{max} (h)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**$AUC_{0\text{-}tlast}$ (µg equivalents × h /g)**	**Tissue: Plasma[a]**
Adrenal gland – LE	26.6	19.5	9.64	2.91	1.74	1.08	0.438	0.276	0.167	1.0	483	598	22.5
Adrenal gland – SD	25.6	NA	9.13	2.54	NA	0.895	0.297	NA	NA	1.0	48.1	367	14.5
Harderian gland – LE	23.1	33.1	32.1	26.1	13.2	12.2	1.79	0.132	0.0638	4.0	140	2,500	94.0
Harderian gland – SD	25.3	NA	47.8	47.2	NA	13.8	3.18	NA	NA	8.0	38.0	3,310	131
Pituitary gland – LE	22.7	24.0	24.6	3.49	2.11	0.264	0.158	0.124	<LLOQ2	8.0	NC	567	21.3
Pituitary gland – SD	18.5	NA	15.2	1.76	NA	0.120	0.0950	NA	NA	1.0	NC	318	12.6
Salivary gland – LE	20.1	15.3	14.9	1.06	0.337	0.169	0.0505	<LLOQ2	<LLOQ2	1.0	46.5	285	10.7
Salivary gland – SD	18.0	NA	18.9	1.40	NA	0.157	0.0535	NA	NA	8.0	33.0	348	13.7
Thyroid gland – LE	37.7	26.6	18.4	3.59	2.37	2.35	2.34	0.624	0.564	1.0	327	1,430	53.8
Thyroid gland – SD	32.8	NA	18.4	3.35	NA	1.77	0.637	NA	NA	1.0	60.8	608	24.0
Thymus – LE	9.32	7.90	6.37	0.867	0.249	0.110	0.0435	<LLOQ2	<LLOQ2	1.0	52.7	142	5.33
Thymus – SD	7.54	NA	7.71	1.18	NA	0.119	0.0437	NA	NA	8.0	32.8	167	6.60

Additional Information: Values from the source report were rounded to three significant figures when more than three significant figures were reported.
<LLOQ1=<Lower limit of quantification by LSC=<0.00529 µg equivalents/g (plasma) or <0.0103 µg equivalents/g (blood)
<LLOQ2=<Lower limit of quantification by quantitative whole body autoradiography=<0.0342 µg equivalents/g
Additional tissues, organs, and organ sub-sections such as brain stem, cerebellum, cerebrum, corpus callosum, spinal cord, adrenal cortex, adrenal medulla, fat, cecum mucosa, esophagus wall, stomach (glandular and non-glandular), large intestine wall, small intestine wall, lymph node, kidney cortex, kidney medulla, urinary bladder wall, heart, epididymis, prostate, seminal vesicle, trachea, bone, and bone marrow were examined but not shown. M=Male; F=Female; NC=Not calculated due to insufficient data; NA=Not applicable

a) Tissue:Plasma=the ratio of tissue $AUC_{0\text{-}tlast}$ to plasma $AUC_{0\text{-}tlast}$

2.6.5.5.2　ラット脳中及び血漿中の NBI-98854 及び NBI-98782 濃度

Title: Pharmacokinetics of HTBZ NBI-98854 Following Single Oral Administration in the Male Sprague Dawley Rat	**Study No. [redacted]-98854-005-PK**		
	Test Article: NBI-98854		**GLP Compliance: No**
Species:	Rat/Sprague Dawley		
Sex (M/F)/Number of animals:	12M (N=3/time point)		
Feeding condition:	Ad libitum		
Vehicle/Formulation:	0.5% methylcellulose in water		
Method of Administration:	Oral (gavage)		
Dose:	13.1 mg/kg[a]		
Sample:	Plasma and brain		
Analytes:	NBI-98854 and NBI-98782		
Assay:	LC-MS/MS		
Sampling Times: 1, 4, 8, and 24 h			

	Concentration (ng/mL for plasma or ng/g for brain)[b]			
	NBI-98854			
Tissues/organs	**1 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**
Brain	2,069 (292)	1,199 (316)	450 (79)	11.7 (4)
Plasma	1,604 (614)	328 (61)	95.5 (57)	<LLOQ (NA)
Brain/Plasma Ratio	1.4 (0.4)	3.7 (0.8)	5.8 (2.8)	NA
	NBI-98782			
Tissues/organs	**1 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**
Brain	1,005 (61)	911 (179)	516 (92)	28.3 (8.5)
Plasma	450 (62)	370 (75)	192 (33)	5.68 (1.3)
Brain/Plasma Ratio	2.3 (0.4)	2.5 (0.3)	2.7 (0.6)	5.0 (0.7)

Additional Information: M=Male; F=Female; NA=Not applicable

a) NBI-98854 was administered as the free base

b) Values shown are mean values from 3 animals per time point. Values in parentheses are standard deviations.

2.6.5.5.3　ラットにおける胎児組織への移行

Title: Evaluation of the Ability of NBI-98854 to Distribute to Fetal Tissue after Oral Administration to Pregnant Rats		**Study No. [redacted]-98854-002-PK**		
		Test Article: NBI-98854		**GLP Compliance: No**
Species/Strain or Breed		Pregnant Rat/Sprague Dawley		
Number of Animals/Sex: N (M/F)		18F test article treated rats, N=3/time point/gestation day		
Feeding condition:		Not fasted		
Vehicle/Formulation:		0.25% (w/v) methylcellulose in water		
Method of Administration:		Oral (gavage) Single dose on Gestation Day (GD) 11 or GD 13		
Dose (mg/kg):		15 mg/kg		
Sample:		Plasma and fetal tissue		
Analytes:		NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110		
Assay:		LC-MS/MS		
Time Points:		1, 4 and 24 hours postdose on GD 11 or GD 13		

		NBI-98854			**NBI-98782**			**NBI-136110**		
Gestation Day	**Time (h)**	**Maternal Plasma (ng/mL)**	**Fetal Tissue (ng/g)**	**Fetal/ Maternal Ratio**	**Maternal Plasma (ng/mL)**	**Fetal Tissue (ng/g)**	**Fetal/ Maternal Ratio**	**Maternal Plasma (ng/mL)**	**Fetal Tissue (ng/g)**	**Fetal/ Maternal Ratio**
11	**1**	367	2,874	8.1	504	1,307	2.7	50.0	225	4.6
	4	143	2,093	14.6	417	1,113	2.7	46.0	340	7.4
	24	0.798	45.9	61.9	4.20	21.2	5.3	7.54	109	16.7
13	**1**	401	687	1.7	622	391	0.6	52.4	36.5	0.7
	4	130	356	2.8	456	327	0.7	51.7	45.5	0.9
	24	2.29	<LLOQ	NC	8.77	<LLOQ	NC	11.4	12.8	1.1

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-HCl salt) and all values represent the free base. Pregnancy status impacted reporting: N=1 on GD 11 at 4 hours, N=2 on GD 11 at 24 hours, N=1 on GD 13 at 24 hours. The concentrations in maternal plasma and fetal tissues are mean values except for the time point with N=1. M=Male; F=Female; NC=Not calculated

2.6.5.6　薬物動態試験：血漿たん白結合

2.6.5.6.1　NBI-98854 の血漿たん白結合

	Test Article:　NBI-98854		
Study System: Plasma			
Test System and Method: ultrafiltration[a], LC-MS/MS for quantitation of NBI-98854			
Species	**Concentrations Tested**[b]	**% Bound**[c]	**Study No.**
CD-1 Mouse	1 µg/mL 10 µg/mL	96.6 ± 0.40 95.4 ± 0.19	277N-1102
SD Rat	0.5 µg/mL 5 µg/mL	98.3 ± 0.08[d] 98.3 ± 0.05[d]	277N-1102
NZW Rabbit	0.5 µg/mL 5 µg/mL	99.4 ± 0.01 99.3 ± 0.03	277N-1102
Beagle Dog	1 µg/mL 10 µg/mL	99.0 ± 0.10 98.8 ± 0.07	277N-1102
Human	0.1 µg/mL 1 µg/mL	Not calculated[e] 99.9 ± 0.01	277N-1102

Additional Information: Because of the difference in %unbound in plasma observed between human and CD-1 mouse, an additional partitioning study was conducted using equilibrium dialysis. In this study, mouse plasma spiked with NBI-98854 was placed in one dialysis chamber and human plasma spiked with NBI-98854 was placed in the other dialysis chamber. The samples were incubated at 37°C for 24 hours, after which the concentration of NBI-98854 in each chamber was measured. Despite the extensive protein binding in human plasma compared with mouse plasma, there was no preferential partitioning of NBI-98854 from the mouse plasma to the human plasma (Study No. 277N-1201).

a) NBI-98854 undergoes non-enzymatic chemical conversion to the metabolite NBI-98782 in phosphate buffer (pH 7.4, 37°C; Study No. [redacted]-98854-003-MT). The protein binding experiments were conducted using the ultrafiltration methodology instead of equilibrium dialysis to minimize the extent of this hydrolysis.

b) Two concentrations (low and high) were tested for each species.

c) Mean ± standard deviation %bound (N=3)

d) Hydrolysis of NBI-98854 to the metabolite NBI-98782 occurs more efficiently in rat serum compared to other species (Study No. 11-98854-003-MT). Therefore, bis(p-nitrophenyl) phosphate sodium salt (Bis-NPP) was added as an inhibitor of esterases to experiments conducted with rat plasma. Two concentrations (25 and 1000 µmol/L) of Bis-NPP were evaluated, but data reported above is from plasma samples fortified with 25 µmol/L of Bis-NPP.

e) For human plasma at 0.1 µg/mL, the concentration in ultrafiltrate samples was below the low limit of quantitation (LLOQ, 0.5 ng/mL) and the percent unbound was not calculated.

2.6.5.6.2　NBI-98782 の血漿たん白結合

	Test Article: NBI-98782		
Study System: Plasma			
Test System and Method: equilibrium dialysis, LC-MS/MS for quantitation of NBI-98782			
Species	**Concentration Tested**[a]	**% Bound**[b]	**Study No.**
CD-1 Mouse	10 ng/mL 100 ng/mL	74.7 ± 0.7 76.0 ± 0.2	277N-1101
SD Rat	10 ng/mL 100 ng/mL	73.8 ± 3.5 71.7 ± 0.5	277N-1101
NZW Rabbit	10 ng/mL 100 ng/mL	47.0 ± 6.3 48.0 ± 0.6	277N-1101
Beagle Dog	10 ng/mL 100 ng/mL	58.9 ± 2.1 58.9 ± 2.9	277N-1101
Human	10 ng/mL 100 ng/mL	62.9 ± 4.1 65.2[c]	277N-1101

Additional Information: None

a) Two concentrations (low and high) were tested for each species.

b) Mean ± standard deviation %bound (N=3)

c) N=2; one sample was not collected due to a technical error.

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1　ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験における TK

Title: Oral Gavage Dose Range-finding Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with NBI-98854 in Rats		**Study No. 8235040**			
		Test Article: NBI-98854		**GLP Compliance: No**	
Species/Strain or Breed		Pregnant Rat/Sprague Dawley			
Number of Animals/Sex: N (M/F)		40F test article treated rats. N=5/dose/sampling day where possible			
Feeding condition:		Ad libitum			
Vehicle/Formulation:		0.25% (w/v) methylcellulose in water			
Method of Administration:		Oral (gavage), once daily administration from Gestation Day (GD) 6 to GD 17			
Dose (mg/kg):		1, 3, 10, 15 mg/kg/day			
Sample:		Plasma			
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782			
Assay:		LC-MS/MS			
Time Points:		Predose and 0.5, 1, 3, 8, and 24 hours postdose on GD 6 or 17			
		NBI-98854		**NBI-98782**	
TK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**GD 6**	**GD 17**	**GD 6**	**GD 17**
$t_{1/2}$ (h)	1	NC	2.2	NC	NC
	3	NC	3.1	NC	NC
	10	NC	2.9	3.1	3.4
	15	2.6	2.8	3.1	3.5
t_{max} (h)	1	1.0-1.0	0.5-3.0	3.0-3.0	3.0-3.0
	3	1.0-1.0	0.5-1.0	3.0-3.0	3.0-3.0
	10	1.0-1.0	1.0-8.0	1.0-3.0	1.0-8.0
	15	1.0-1.0	1.0-1.0	1.0-3.0	1.0-3.0

2.6.5.7.1　ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験における TK（続き）

		NBI-98854		NBI-98782	
TK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**GD 6**	**GD 17**	**GD 6**	**GD 17**
C_{max} (ng/mL)	1	13.1	14.6	27.4	27.8
	3	52.4	89.5	87.3	111
	10	246	390	394	351
	15	519	578	567	370
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	1	64.9	66.3	146	153
	3	228	368	545	855
	10	983	1,750	2,720	2,830
	15	2,730	3,150	4,340	3,520
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	1	NC	100	NC	NC
	3	NC	523	NC	NC
	10	NC	1,620	2,600	2,570
	15	2,370	3,150	4,620	3,390
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	1	96.6	90.1	251	254
	3	343	495	701	855
	10	1,440	2,140	2,720	2,830
	15	2,720	3,150	4,340	3,520
MRT_{inf} (h)	1	NC	3.5	NC	NC
	3	NC	4.80	NC	NC
	10	NC	5.00	5.6	6.0
	15	4.5	5.5	5.6	6.3
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	1	NA	NA	3.5	3.8
	3			2.9	2.5
	10			2.6	1.7
	15			2.1	1.7

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-HCl salt) and all values represent the free base. All values represent arithmetic mean, except for t_{max}, which is reported as a range. TK parameters were not estimable in some animals. M=Male; F=Female; NA=Not applicable; NC=Not calculated

a) Calculated using $AUC_{0\text{-}24}$ corrected by molecular weight.

2.6.5.7.2　ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における TK

Title: Oral Gavage Study for Effects on Embryo-fetal Development and Toxicokinetic with NBI-98854 in Rats		**Study No. 8235041**			
		Test Article: NBI-98854		**GLP Compliance: Yes**	
Species/Strain or Breed		Pregnant Rat/Sprague Dawley			
Number of Animals/Sex: N (M/F)		30F test article treated rats, N=5/dose/sampling day			
Feeding condition:		Ad libitum			
Vehicle/Formulation:		0.25% (w/v) methylcellulose in water			
Method of Administration:		Oral (gavage), once daily administration from Gestation Day (GD) 6 to GD 17			
Dose (mg/kg):		1, 5, 15 mg/kg/day			
Sample:		Plasma			
Analytes:		NBI-98854 NBI-98782			
Assay:		LC-MS/MS method BA-Rat-2			
Time Points:		Predose and 0.5, 1, 3, 8, and 24 hours postdose on GD 6 or 17			
TK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**NBI-98854**		**NBI-98782**	
		GD 6	**GD 17**	**GD 6**	**GD 17**
$t_{1/2}$ (h)	1	NC	NC	NC	NC
	5	3.06	2.27	3.01	3.55
	15	NC	NC	3.61	3.89
t_{max} (h)	1	1.0	1.0	3.0	3.0
	5	1.0	1.0	3.0	1.0
	15	1.0	1.0	3.0	1.0
C_{max} (ng/mL)	1	11.2	20.5	28.7	26.4
	5	72.2	141	189	151
	15	350	480	514	362
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·h/mL)	1	50.8	77.8	161	156
	5	353	631	1,664	1,551
	15	1,827	2,126	5,593	4,741

2.6.5.7.2　ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における TK（続き）

TK Parameters	Dose (mg/kg/day)	NBI-98854		NBI-98782	
		GD 6	GD 17	GD 6	GD 17
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1	NC	NA	NC	NA
	5	399		1671	
	15	NC		5655	
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	1	92.0	133	325	274
	5	537	1,002	1,664	1,551
	15	3,152	4,229	5,593	4,741
MRT_{last} (h)	1	3.20	2.55	4.14	3.84
	5	3.19	3.11	4.96	5.53
	15	3.67	3.69	5.76	6.23
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	1	NA	NA	4.63	2.70
	5			4.06	2.03
	15			2.33	1.47

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-HCl salt) and all values represent the free base. Values represent arithmetic mean, except for t_{max} and MRT_{last}, where median was reported. TK parameters were not estimable in some animals. M=Male; F=Female; NA=Not applicable; NC=Not calculated

a) Calculated using AUC_{0-24} corrected by molecular weight.

2.6.5.7.3　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験における TK

Title: Oral Gavage Dose Range-finding Developmental Toxicity and Toxicokinetics Study with NBI-98854 in Rabbits		**Study No. 8235042**											
		Test Article: NBI-98854					**GLP Compliance: No**						
Species/Strain or Breed		Pregnant Rabbit/New Zealand White (Hra:[NZW]SPF)											
Number of Animals/Sex: N (M/F)		36F test article treated rabbits, 12 nonpregnant (N=3/dose group) and 24 pregnant (N=6/dose group) where possible											
Feeding condition:		Not fasted											
Vehicle/Formulation:		0.25% (w/v) methylcellulose in water											
Method of Administration:		Oral (gavage), once daily administration to nonpregnant rabbits from Day 1 to Day 7; once daily administration to pregnant rabbits from Gestation Day (GD) 7 to GD 20											
Dose (mg/kg):		7.5, 20, 50, 100 mg/kg/day (nonpregnant) 25, 50, 75, 100 mg/kg/day (pregnant)											
Sample:		Plasma											
Analytes:		NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110											
Assay:		LC-MS/MS											
Time Points:		Predose and 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours postdose on Days 1 and 7 (nonpregnant) and Gestation Days (GD) 7 and 20 (pregnant)											
TK Parameters	**Dose[a] (mg/kg/day)**	**Nonpregnant Rabbit**						**Pregnant Rabbit**					
		NBI-98854		**NBI-98782**		**NBI-136110**		**NBI-98854**		**NBI-98782**		**NBI-136110**	
		Day 1	**Day 7**	**Day 1**	**Day 7**	**Day 1**	**Day 7**	**GD 7**	**GD 20**	**GD 7**	**GD 20**	**GD 7**	**GD 20**
$t_{1/2}$ (h)	7.5/25	1.3	0.75	2.1	1.8	2.0	1.9	1.5	1.4	2.2	2.0	NA	NA
	20/50	1.4	1.2	2.1	1.8	1.9	1.9	3.4	2.1	2.9	2.9		
	50/75	2.5	1.2	2.9	2.4	3.1	2.3	2.4	2.2	3.3	2.7		
	100/100	3.1	3.4	3.3	2.9	3.1	2.8	2.4	2.1	4.1	3.0		
t_{max} (h)	7.5/25	1.0-4.0	0.5-1.0	1.0-4.0	2.0-2.0	1.0-2.0	1.0-1.0	1.0-2.0	0.5-1.0	1.0-2.0	1.0-2.0	NA	NA
	20/50	0.5-2.0	1.0-1.0	1.0-4.0	2.0-4.0	1.0-4.0	1.0-1.0	0.5-4.0	0.5-2.0	2.0-4.0	2.0-2.0		
	50/75	0.5-1.0	1.0-2.0	2.0-4.0	2.0-4.0	0.5-4.0	0.5-1.0	2.0-8.0	1.0-4.0	2.0-4.0	0.5-4.0		
	100/100	2.0-4.0	1.0-2.0	2.0-4.0	2.0-4.0	2.0-8.0	1.0-2.0	0.5-6.0	0.5-4.0	0.5-4.0	1.0-4.0		

2.6.5.7.3　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験における TK（続き）

TK Parameters	Dose[a] (mg/kg/day)	Nonpregnant Rabbit						Pregnant Rabbit					
		NBI-98854		NBI-98782		NBI-136110		NBI-98854		NBI-98782		NBI-136110	
		Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	GD 7	GD 20	GD 7	GD 20	GD 7	GD 20
C_{max} (ng/mL)	7.5/25	16.7	48.7	9.68	14.7	8.89	14.6	197	811	76.4	111	NA	NA
	20/50	64.2	176	36.0	52.2	33.8	61.8	683	1,090	147	172		
	50/75	345	647	86.8	124	74.8	164	1,680	3,380	179	292		
	100/100	1,210	1,970	168	235	162	317	1,540	5,600	255	393		
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	7.5/25	43.6	64.9	43.7	58.5	37.2	45.4	613	2,030	346	524	NA	NA
	20/50	234	442	176	232	152	227	3,870	4,640	1,160	1,430		
	50/75	1,210	2,370	476	731	370	719	12,200	21,300	1,850	2,780		
	100/100	11,600	8,970	2,150	2,490	2,220	3,470	14,000	40,400	2,770	4,390		
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	7.5/25	64.4	NA	54.7	NA	41.0	NA	635	NA	390	NA	NA	NA
	20/50	243		202		186		4,570		1,190			
	50/75	1,370		838		516		13,600		1,870			
	100/100	11,900		2,180		1,020		14380		2,830			
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	7.5/25	46.4	68.5	58.4	72.0	47.9	52.6	691	2,250	456	672	NA	NA
	20/50	270	468	246	300	200	279	4,350	5,510	1,210	1,430		
	50/75	1,560	2,610	756	872	553	931	12,600	21,800	1,850	2,780		
	100/100	12,000	12,100	2,150	2,490	2,220	3,460	14,000	40,400	2,770	4,390		
MRT_{inf} (h)	7.5/25	2.5	1.2	4.2	3.5	4.0	3.3	2.9	2.4	4.2	3.9	NA	NA
	20/50	3.2	2.7	4.3	3.6	3.8	3.7	6.5	3.8	5.3	5.2		
	50/75	4.1	2.9	5.1	4.7	5.0	4.1	5.4	4.5	6.1	5.4		
	100/100	6.0	5.0	6.5	5.5	6.0	5.5	5.7	5.1	6.7	6.0		
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[b]	7.5/25	NA	NA	2.5	2.3	1.5	1.1	NA	NA	1.0	0.46	NA	NA
	20/50			1.2	1.1	0.72	0.76			0.38	0.36		
	50/75			0.65	0.46	0.35	0.35			0.25	0.19		
	100/100			0.35	0.30	0.22	0.30			0.28	0.16		

2.6.5.7.3　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験における TK（続き）

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-HCl salt) and all values represent the free base. Values represent arithmetic means, except t_{max}, which was reported as a range. TK parameters were not estimable in some animals. M=Male; F=Female; NA=Not applicable

a) Doses in nonpregnant and pregnant animals.

b) Calculated using AUC_{0-24} corrected by molecular weight.

2.6.5.7.4　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験における TK

Title: Oral Gavage Study for Effects on Embryo-fetal Development and Toxicokinetic with NBI-98854 in Rabbits		**Study No. 8235046**			
		Test Article: NBI-98854		**GLP Compliance: Yes**	
Species/Strain or Breed	Pregnant Rabbit/New Zealand White (Hra:[NZW]SPF)				
Number of Animals/Sex: N (M/F)	15F test article treated rabbits, N=5/dose where possible				
Feeding condition:	Not fasted				
Vehicle/Formulation:	0.25% (w/v) methylcellulose in water				
Method of Administration:	Oral (gavage), once daily administration from Gestation Day (GD) 7 to GD 20				
Dose (mg/kg):	20, 50, and 100 mg/kg/day				
Sample:	Plasma				
Analytes:	NBI-98854 NBI-98782				
Assay:	LC-MS/MS method BA-Rabbit-1				
Time Points:	0.5, 2, 4, and 8 hours postdose on GD 7 and GD 20				

TK Parameters	**Dose (mg/kg/day)**	**NBI-98854**		**NBI-98782**	
		GD 7	**GD 20**	**GD 7**	**GD 20**
$t_{1/2}$ (h)	20	1.29	1.51	2.15	2.20
	50	1.65	2.01	2.82	2.47
	100	NC	NC	NC	NC
t_{max} (h)	20	2	0.5	2	2
	50	2	0.5	2	2
	100	4	4	2	3
C_{max} (ng/mL)	20	227	299	61.6	74.5
	50	952	1,527	146	174
	100	2,171	3,519	270	310
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng·h/mL)	20	714	904	269	336
	50	4,372	5,072	791	925
	100	11,926	19,784	1,575	1,856

2.6.5.7.4　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験における TK（続き）

TK Parameters	Dose (mg/kg/day)	NBI-98854		NBI-98782	
		GD 7	GD 20	GD 7	GD 20
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	20	816	NA	299	NA
	50	4,562		919	
	100	NC		NC	
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	20	781	998	344	425
	50	4,987	6,028	1,139	1,322
	100	20,501	32,802	2,754	3,434
MRT_{tlast} (h)	20	2.14	2.45	3.03	2.96
	50	2.65	2.51	3.47	3.55
	100	3.99	3.82	3.91	4.16
AUC_m/AUC_p Molar Ratio[a]	20	NA	NA	0.577	0.558
	50			0.299	0.287
	100			0.176	0.137

Additional Information: The test article for this study was NBI-98854 (di-HCl salt) and all values represent the free base. Values represent arithmetic mean, except for t_{max} and MRT_{tlast}, where median was reported. TK parameters were not estimable in some animals. M=Male; F=Female; NA=Not applicable; NC=Not calculated

a) Calculated using AUC_{0-24} corrected by molecular weight.

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験（血球移行性試験）

Study No. 277N-1102	**Test Article: NBI-98854**
Study System: Human (mixed gender) whole blood	
Method: Blood/plasma partitioning was determined in human whole blood spiked with NBI-98854 (concentrations: 10 and 100 ng/mL) following equilibration for 30 or 60 minutes at 37°C. At the end of equilibration period, the whole blood was then centrifuged to separate plasma. Plasma samples were analyzed by LC-MS/MS to determine the concentrations of NBI-98854. The blood/plasma concentration ratio of NBI-98854 was calculated using the following equation where C_{blood} is the spiked nominal concentration and C_{plasma} is the measured plasma concentration: $$ratio = \frac{C_{blood}}{C_{plasma}}$$	

Nominal Concentration in Whole Blood (ng/mL)	**Incubation Time (minutes)**	**Blood/Plasma Ratio[a]**
10	30	0.75 ± 0.03
10	60	0.75 ± 0.01
100	30	0.72 ± 0.01
100	60	0.73 ± 0.02

a) Mean ± standard deviation (N=3)

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*in vivo*

Title: Comparative *in vivo* Metabolism of [^{14}C]NBI-98854 in Humans, Dogs and Rats				Study No. [redacted]-98854-001-MT Test Article: [^{14}C]NBI-98854							
Species: **Number of animals/Sex N (M/F):**	**Rat:** 16M/16F (plasma), 3M/3F (excreta), 3M (bile)			**Dog:** 3M/3F (plasma and excreta), 3M (bile)			**Human:** 6M				
Feeding Condition:	Ad libitum			Not fasted			Fasted				
Vehicle/Formulation:	0.25% methylcellulose in water			Capsule			Decarbonated Diet 7-Up				
Method of Administration:	Gavage			Oral Capsule			Oral				
Dose:	15 mg/kg			10 mg/kg			50 mg				
Specific Activity:	14.1 µCi/mg			2.01 µCi/mg (except bile collection which was done with non-radiolabeled NBI-98854)			0.995 µCi/mg				
Sample	**Plasma**			**Urine**			**Feces**			**Bile**	
Species	**Rat**	**Dog**	**Human**	**Rat**	**Dog**	**Human**	**Rat**	**Dog**	**Human**	**Rat**	**Dog**
Sampling Period (h)	0-48	0-48	0-72	0-48	0-72	0-120	0-48	0-72	0-144	0-24	0-72
Metabolite[a,b]	**% of Plasma Radioactivity**			**% of Dose Represented by Compound in Sample**							
NBI-98854	8.8	47.0	42.4[c]	MS	1.8	1.8	2.1	13.2	1.8	1.0	MS
NBI-98782	18.2	5.2	9.9[c]	1.3	2.0	1.6	MS	2.2	<1	MS	MS
NBI-136110	7.3	8.1	12.7[c]	12.8 (NBI-679006)[d]	4.7 (NBI-679006)[d]	7.7 (NBI-679006)[d]	MS	1.6 (NBI-679006)[d]	MS	MS	ND
NBI-679006 (M10b)	32.3	8.7	8.2[c]	See NBI-136110[d]	See NBI-136110[d]	See NBI-136110[d]	2.3	See NBI-136110[d]	MS	MS	MS
NBI-124976 (M8a)	6.2	4.9	RAD	1.0 (M50b)	2.0 (M50b)	4.4 (M50b)	MS	1.4	MS	3.0 (M50b)	ND
M9a	1.7	ND	MS	1.8	1.5 (M53a)	2.3 (M53a)	ND	ND	ND	1.0 (M53a)	ND
M9b	2.0	5.0	RAD	1.7	4.9	5.4 (M53b)	2.9	3.3	MS	MS	ND
M9c	2.4	MS	RAD	1.4	MS	4.4 (M43a)	ND	ND	ND	ND	ND
M10a	5.9 (M57)[d]	ND	ND	5.3 (M57)	MS	MS	MS	MS	MS	MS	ND
M10c	2.8	MS	ND	1.6	1.1	MS	MS	MS	MS	MS	ND

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*in vivo*（続き）

Sample	Plasma			Urine			Feces			Bile	
Species	**Rat**	**Dog**	**Human**	**Rat**	**Dog**	**Human**	**Rat**	**Dog**	**Human**	**Rat**	**Dog**
Sampling Period (h)	0-48	0-48	0-72	0-48	0-72	0-120	0-48	0-72	0-144	0-24	0-72
Metabolite[a,b]	**% of Plasma Radioactivity**			**% of Dose Represented by Compound in Sample**							
M38	ND	MS	MS	MS	2.0 (M50a, M51)	9.6 (M50a, M51)	MS	MS	MS	1.8 (M50a, M51)	MS
M44b	MS	ND	MS	2.3	MS	3.0 (M41a)	MS	ND	ND	7.6	ND
M49	ND	ND	ND	MS	MS	MS	9.0	2.9	3.2	ND	ND
M54b	ND	ND	ND	ND	ND	ND	7.6	2.3	2.5	ND	ND
M58	ND	ND	ND	ND	MS	ND	5.6	MS	ND	ND	ND

Additional Information: The test article for the human study was NBI-98854 (di-HCl salt). M=Male; F=Female; ND=Not detected; RAD=detected by radiometric methodology but below quantifiable levels; MS=detected by mass spectrometry

a) Metabolites represented in this table were either: (1) quantifiable in plasma by radiometric methods in rat, dog, or human or (2) represented 5% or greater of the administered dose in rat, dog, or human excreta or bile.

b) Metabolite structures can be found in 2.6.5.11

c) An alternative method of calculating the abundances of NBI-98854, NBI-98782, and NBI-136110 in human plasma (by comparing NBI-98854 or its metabolite AUC_{∞} with total drug-derived radioactivity AUC_{∞}) is described in Study No. NBI 98854-1204. Using this approach the % of plasma radioactivity represented by NBI-98854, NBI-98782, and NBI-136110 in human plasma was 35%, 7.1%, and 12.6%, respectively. A similar calculation was performed using the AUC_{∞} for NBI-679006 (Study No. [redacted]-98854-003-PK). Based on this calculation the % of plasma radioactivity represented by NBI-679006 was 4.9%.

d) When a metabolite abundance value is followed by a metabolite number(s) in parenthesis it indicates that the metabolite(s) within the parenthesis co-eluted with the metabolite listed in the left-hand column and likely significantly contributed to the overall radioactivity response observed. In such cases the metabolite abundance represents the combined abundance of the metabolites. For example, the value 12.8% in rat urine represents the combined % of dose represented by NBI-136110 and NBI-679006.

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*in vitro*

2.6.5.10.1 ラット，イヌ及びヒト肝細胞で生成した NBI-98854 代謝物の同定

Study No. [redacted]**-98854-002-MT**	**Test Article: NBI-98854**
Study System: Hepatocytes - Rat (female), Dog (female), Human (mixed gender)	
Method: NBI-98854 was incubated with either Sprague Dawley rat, Beagle dog, or human hepatocytes (1×10^6 cells/mL) at a final incubation concentration of 10 µmol/L. Incubations were conducted at 37° C for 0, 30, or 120 min and terminated by addition of ice-cold acetonitrile. Quenched incubations were analyzed by gradient liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS) to identify metabolites. Metabolite abundance was estimated based on mass spectrometric response.	

Metabolite Number[a]	**Metabolite Description**	**Abundance (% of total)**[b]					
		Rat		Dog		Human	
		30 min	120 min	30 min	120 min	30 min	120 min
NBI-98854 (parent)	NA	65	29	92	64	81	51
NBI-98782 (PM2)	The alcohol resulting from hydrolysis of valine from NBI-98854	31	56	<1	<1	2	5
NBI-136110 (PM1)	Mono-oxidized NBI-98854	<1	<1	<1	3	9	18
NBI-679006 (PM21)	Mono-oxidized NBI-98782	<1	6	ND	ND	ND	<1
M3a (PM3)	Mono-oxidized NBI-98854	ND	<1	<1	3	2	7
M4 variant (PM4a/b)[c]	O-desmethyl NBI-98854	ND	ND	3	3	<1	ND
NBI-124976/M8b (PM8)[c]	O-desmethyl NBI-98782	<1	4	<1	<1	<1	2
M11 variant (PM11a/b)	Sulfate conjugate of O-desmethyl NBI-98854	ND	ND	ND	1	2	3
M14 (PM14)	Mono-oxidized NBI-98854	2	2	ND	<1	ND	1
M17 (PM17)	Glucuronide conjugate of mono-oxidized NBI-98854	ND	ND	ND	<1	2	8
PM23[d]	NBI-98854 + 2O – 2H	ND	ND	ND	ND	<1	1
M24 (PM24)	Sulfate conjugate of O-desmethyl mono-oxidized NBI-98854	ND	ND	ND	ND	<1	2
M27 (PM27)	Carbamate glucuronide of NBI-98854	ND	<1	3	22	ND	ND
M28 (PM28)	Glucuronide conjugate of O-desmethyl NBI-98854	ND	ND	ND	2	ND	ND
M44 variant (PM26)	Glucuronide conjugate of O-desmethyl NBI-98782	ND	1	ND	ND	ND	ND

2.6.5.10.1 ラット，イヌ及びヒト肝細胞で生成した NBI-98854 代謝物の同定（続き）

Additional Information: The data source for this table is Appendix 9 of Study No. [redacted]-98854-002-MT. An earlier species comparison of the *in vitro* metabolism of NBI-98854 in hepatocytes is described in Study No. [redacted]-98854-002-MT (data not shown). The second species comparison was performed (data shown in this table) as the metabolic competency of the human hepatocytes used in the initial experiment appeared to be low. The *in vitro* metabolism of NBI-98854 was also evaluated in cynomolgus monkey hepatocytes. The data are not shown above because the monkey was not used for the toxicological evaluation of NBI-98854. Data for cynomolgus monkey can be found in Appendix 9 of Study No. [redacted]-98854-002-MT. ND=not detected

a) Metabolite numbers correspond to those used to annotate 2.6.5.11 where proposed structures are shown. Numbers in parentheses represent metabolite numbers used in Appendix 9 of Study No. [redacted]-98854-002-MT. In some cases the description of a metabolite corresponds to several regioisomeric metabolites in 2.6.5.11. In these cases the metabolites are labeled as variants.

b) For each metabolite the value shown represents the LC-MS peak area of a given metabolite divided by the sum of the peak areas of all analytes (parent and metabolites) detected in the same LC-MS analysis (expressed as percentage). Metabolites shown in this table are those with abundances of 1% or greater in rat, dog, or human hepatocyte incubations. Other trace metabolites are described in Appendix 9 of Study No. [redacted]-98854-002-MT.

c) One of two possible O-desmethyl metabolites observed.

d) The structure of PM23 is unknown. This metabolite was not detected in rat, dog, or human *in vivo* studies so a proposed structure for PM23 does not appear in 2.6.5.11.

2.6.5.10.2　ヒト肝細胞で生成した NBI-98782 代謝物の同定

Study No. [redacted]-98854-002-MT		**Test Article: NBI-98782**	
Study System: Human hepatocytes (mixed gender)			
Method: NBI-98782 was incubated with human hepatocytes (final incubation concentration of 2×10^6 cells/mL) at a final incubation concentration of 50 µmol/L. Incubations were conducted at 37° C for 0, 60, and 120 min and terminated by addition of ice-cold acetonitrile. Quenched incubations were analyzed by LC-MS to identify metabolites. Metabolite abundance was estimated based on mass spectrometric response.			
Metabolite Number[a]	**Metabolite Description**	**Abundance (% of total)**[b]	
		60 min	**120 min**
NBI-98782 (parent)	NA	91.54	86.45
NBI-124976 (M1) and M8b (M2)[c]	O-desmethyl NBI-98782	4.39[c]	6.99[c]
NBI-679006 (M3)	Mono-oxidized NBI-98782	1.97	3.29
M10a (M4)	Mono-oxidized NBI-98782	0.37	0.56
M38 (M5)	Glucuronide conjugate of NBI-98782	0.85	1.41
(M6)[d]	Desaturated NBI-98782	0.22	0.32
M50 variant[e]	Sulfate conjugate of O-desmethyl NBI-98782	0.50	0.83

Additional Information: The data sources for this table are Table 1 and Appendix 6 of Study No. [redacted]-98854-002-MT.

a) Metabolite numbers correspond to those used to annotate 2.6.5.11 where proposed structures are shown. Numbers in parentheses represent metabolite numbers used in Table 1 of Study No. [redacted]-98854-002-MT. In some cases the description of a metabolite corresponds to several regioisomeric metabolites in 2.6.5.11. In these cases the metabolites are listed as variants.

b) For each metabolite the value shown represents the LC-MS peak area of a given metabolite divided by the sum of the peak areas of all analytes (parent and metabolites) detected in the same LC-MS analysis (expressed as percentage). Metabolites shown in this table are those with abundances of 0.1% or greater. Other trace metabolites are described in Appendix 6 of Study No. [redacted]-98854-002-MT.

c) Both potential O-desmethyl metabolites of NBI-98782 were observed. The metabolites were not fully resolved by chromatograpy so the values shown represent the combined abundances of NBI 124976 and M8b in each analysis.

d) The site of desaturation of NBI-98782 resulting in the formation of M6 is not known. This metabolite was not detected in rat, dog, or human *in vivo* studies so a proposed structure for M6 does not appear in 2.6.5.11.

e) A metabolite number for M50 was not provided in Study No. [redacted]-98854-002-MT.

2.6.5.10.3　ヒト肝ミクロソームでの NBI-98854 の *in vitro* 消失に対する CYP3A4/5 及び CYP2D6 阻害剤の影響

Study System: Human liver microsomes (HLM - pooled, mixed gender)	**Test Article: NBI-98854** **Study No. [redacted]-98854-002-MT**

Method: The relative contributions of CYP3A4/5 and CYP2D6 enzymes to the total intrinsic clearance (CL_{int}) of NBI-98854 were estimated by determining the CL_{int} of NBI-98854 in HLM in the presence and absence of selective P450 enzyme inhibitors. Azamulin and quinidine were used as selective inhibitors of CYP3A4/5 and CYP2D6, respectively. HLM incubations (protein concentration 0.5 mg/mL) were conducted for 0, 5, 15, 30, 60 and 120 min. Incubations were stopped with acetonitrile containing internal standard and the amounts of NBI-98854 remaining at various time points (normalized to 0 min time point controls) were determined using LC-MS/MS[a]. The elimination rate constant (k) was determined by fitting the percent NBI-98854 remaining vs. time data with Equation 1[b] using non-linear regression. CL_{int} values were determined using Equation 2[c]. Lastly the contribution of each P450 was calculated using Equation 3[d]. Positive control experiments using probe substrates specific for CYP3A4/5 (midazolam) and CYP2D6 (dextromethorphan) were conducted in parallel using the same methodology.

Tabulated Results:

Inhibition by azamulin (3 µmol/L)			
Substrate	**CL_{int} without azamulin (mL/min/kg)**	**CL_{int} with azamulin (mL/min/kg)**	**Percent contribution by CYP3A4/5**
NBI-98854 (1 µmol/L)	16.9	3.0	82.4
Midazolam (1 µmol/L)	289	7.7	97.3
Inhibition by quinidine (3 µmol/L)			
Substrate	**CL_{int} without quinidine (mL/min/kg)**	**CL_{int} with quinidine (mL/min/kg)**	**Percent contribution by CYP2D6**
NBI-98854 (1 µmol/L)	19.0	16.6	12.5
Dextromethorphan (1 µmol/L)	24.0	1.9	91.9

Additional Information: None

a) normalized percent substrate remaining = (mean peak area ratio of substrate and internal standard at time t)/(mean peak area ratio of substrate and internal standard at time 0) × 100

b) Equation 1: normalized percent substrate remaining at time t = $100 \times e^{-kt}$

c) Equation 2: CL_{int} = (k × human liver weight × liver microsomal protein yield)/liver microsomal protein content, where:
k is the elimination rate constant calculated from Equation 1 (units = min^{-1}),
human liver weight = 20 g liver/kg body weight,
liver microsomal protein yield = 45 mg microsomal protein/g of liver,
liver microsomal protein content in incubation = 0.5 mg/mL.

d) Equation 3: Percent contribution = ((CL_{int} without inhibitor – CL_{int} with inhibitor)/CL_{int} without inhibitor) × 100

2.6.5.10.4　ヒト肝細胞での NBI-98854 の代謝に対する CYP3A4/5 阻害剤アザムリンの影響

Study System: Human hepatocytes (male, two individual lots)				**Test Article: NBI-98854** **Study No. [redacted]-98854-002-MT**	
Method: The effect of the CYP3A4/5 selective inhibitor azamulin on the metabolism of NBI-98854 by human hepatocytes was separately evaluated using hepatocytes from two individual male donors. The CYP3A4/5 activity was high in one human hepatocyte lots and low in the other. Hepatocyte incubations (hepatocyte concentration 1×10^6 cells/mL, NBI-98854 concentration 1 µmol/L) were conducted at 37°C and aliquots were removed and quenched with equal volumes of acetonitrile containing internal standard at 0, 30 and 120 min. The relative abundances of NBI-98854 and various metabolites were determined by LC-MS/MS.					
Metabolite[a]	**Time (min)**	**Relative Metabolite Abundance**[b]			
		High CYP3A4/5 Lot		**Low CYP3A4/5 Lot**	
		Without azamulin	**With azamulin**	**Without azamulin**	**With azamulin**
NBI-98854 (parent)	0	10.8	12.6	11.7	12.1
	30	8.3	9.4	10.4	11.9
	120	4.2 (**61%**)[c]	11.1(**12%**)[c]	11.4[c]	12.7[c]
NBI-98782	0	0.013	0.016	0.014	0.015
	30	0.054	0.030	0.029	0.027
	120	0.104	0.055 (**47%**)[d]	0.052	0.042 (**19%**)[d]
NBI-136110	0	0.01	0.00	0.00	0.00
	30	2.55	0.04	0.25	0.03
	120	3.82	0.11 (**97%**)[d]	0.76	0.09 (**88%**)[d]
M3a (PM3)	0	0.00	0.00	0.00	0.00
	30	0.58	0.01	0.05	0.00
	120	0.61	0.01 (**98%**)[d]	0.14	0.00 (**100%**)[d]
M14 (PM14)	0	0.000	0.000	0.000	0.000
	30	0.035	0.000	0.003	0.000
	120	0.015	0.000 (**100%**)[d]	0.002	0.000 (**100%**)[d]

Additional Information: The data sources for this table are Section 4.5.2 and Table 7 of Study No. [redacted]-98854-002-MT.

2.6.5.10.4　ヒト肝細胞での NBI-98854 の代謝に対する CYP3A4/5 阻害剤アザムリンの影響（続き）

a) Metabolite numbers correspond to those used to annotate 2.6.5.11 where proposed structures are shown.　Metabolite numbers in parentheses represent metabolite numbers used in Table 7 of Study No. [redacted]-98854-002-MT.
b) Values shown are LC-MS/MS peak area ratios (peak area of metabolite/peak area of internal standard).
c) Values shown in parentheses represent the percent disappearance of NBI-98854 at 120 min.　Virtually no disappearance of NBI-98854 was observed in incubations with the low CYP3A4/5 activity hepatocytes.
d) Values shown in parentheses represent the percent inhibition of the formation of a given metabolite in the presence of azamulin at the 120 min time point.

2.6.5.10.5　ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞での NBI-98782 の *in vitro* 消失に対する CYP2D6 阻害剤キニジンの影響

Study System: Human liver microsomes (HLM - pooled, mixed gender) and human hepatocytes (pooled, 3 females)	**Test Article: NBI-98854** **Study No. [redacted]-98854-002-MT**

Method: The relative contribution of CYP2D6 enzyme to the total intrinsic clearance (CL_{int}) of NBI-98782 was estimated by determining the CL_{int} of NBI-98782 in HLM and human hepatocytes in the presence and absence of quinidine, a selective CYP2D6 enzyme inhibitor. HLM incubations (protein concentration 1.0 mg/mL) and hepatocyte incubations (2×10^6 cells/mL) were conducted in duplicate for 0, 5, 15, 30, 60 and 120 min. Incubations were stopped with acetonitrile containing internal standard and the amounts of NBI-98782 remaining at various time points (normalized to 0 min time point controls) were determined using LC-MS/MS[a]. The elimination rate constant (k) was determined by fitting the percent NBI-98782 remaining vs. time data with Equation 1[b] using non-linear regression. CL_{int} values for HLM and hepatocytes were determined using Equation 2[c] and Equation 3[d], respectively. Lastly the contribution of each P450 was calculated using Equation 4[e]. Positive control experiments using a probe substrate specific for CYP2D6 (dextromethorphan) were conducted in parallel using the same methodology.

Tabulated Results:

Inhibition of HLM by Quinidine (3 µmol/L)			
Substrate	**CL_{int} without quinidine (mL/min/kg)**	**CL_{int} with quinidine (mL/min/kg)**	**Percent contribution by CYP2D6**
NBI-98782 (1 µmol/L)	10.4	3.90	62.6
Dextromethorphan (1 µmol/L)	50.0	8.00	84.0
Inhibition of hepatocytes by Quinidine (3 µmol/L)			
Substrate	**CL_{int} without quinidine (mL/min/kg)**	**CL_{int} with quinidine (mL/min/kg)**	**Percent contribution by CYP2D6**
NBI-98782 (1 µmol/L)	8.83	4.04	54.3
Dextromethorphan (1 µmol/L)	22.6	3.23	85.8

Additional Information: The data source for this table is Tables 4-5 of Study No. [redacted]-98854-002-MT.

a) Normalized percent substrate remaining = (mean peak area ratio of substrate and internal standard at time t)/(mean peak area ratio of substrate and internal standard at time 0) × 100

b) Equation 1: normalized percent substrate remaining at time t = $100 \times e^{-kt}$

c) Equation 2: CL_{int} = (k × human liver weight × liver microsomal protein yield)/liver microsomal protein content, where:
k is the elimination rate constant calculated from Equation 1 (units = min^{-1}), human liver weight = 20 g liver/kg body weight,
liver microsomal protein yield = 45 mg microsomal protein/g of liver, liver microsomal protein content in incubation = 1.0 mg/mL.

d) Equation 3: CL_{int} = (k × human liver weight × liver hepatocyte yield)/hepatocyte number, where:
k is the elimination rate constant calculated from Equation 1 (units = min^{-1}), human liver weight = 20 g liver/kg body weight,
liver hepatocyte yield = 100×10^6 cells/g of liver, hepatocyte number in incubation = 2×10^6 cells/mL.

e) Equation 4: Percent contribution = ((CL_{int} without inhibitor – CL_{int} with inhibitor)/CL_{int} without inhibitor) × 100

2.6.5.10.6　ヒト肝ミクロソームでの NBI-98782 の代謝物生成に対する P450 選択的阻害抗体の影響

Study No. [redacted]-98854-002-MT	**Test Article: NBI-98854**

Study System: Human liver microsomes (HLM - pooled, mixed gender)

Method: The role of P450 enzymes in the metabolism of NBI-98782 was investigated in an *in vitro* HLM system in the presence and absence of inhibitory monoclonal antibodies (mAB)[a] to specific P450 enzymes. HLM incubations (protein concentration 0.1 mg/mL) were conducted with mAB in triplicate for 60 min. HLM Control incubations were conducted by adding ascites fluid without mAB (six replicates) for 60 min. NBI-98782 was added to all incubations at a final substrate concentration of 5 µmol/L. Incubations were stopped with acetonitrile containing internal standard and the amounts of NBI-98782 and selected metabolites were determined using LC-MS.

Tabulated Results:

Inhibitory mAB (1µL)	**Formation of NBI-98782 Metabolites (Normalized Percent Control ± Standard Deviation)[b]**			
	NBI-124976 (M1, O-desmethyl NBI-98782)	**M8b (M2, O-desmethyl NBI-98782)**	**NBI-679006 (M3, mono-oxidized NBI-98782)**	**M10a (M4, mono-oxidized NBI-98782)**
CYP1A1	102 ± 9.17	100 ± 6.72	104 ± 8.36	91 ± 3.41
CYP1A2	110 ± 4.49	115 ± 14.54	131 ± 7.21	130 ± 9.04
CYP2A6	97 ± 3.56	99 ± 7.64	112 ± 5.40	105 ± 6.72
CYP2B6	86 ± 7.43	86 ± 10.50	93 ± 14.86	96 ± 14.55
CYP2C8	97 ± 6.45	94 ± 2.74	102 ± 14.29	102 ± 13.48
CYP2C9	100 ± 2.88	93 ± 6.48	94 ± 7.67	98 ± 3.69
CYP2C19	82 ± 5.52	84 ± 2.28	101 ± 5.47	83 ± 7.51
CYP2CFa	74 ± 5.26	69 ± 7.80	80 ± 6.59	59 ± 4.08
CYP2D6	**26 ± 2.02**[c]	**34 ± 1.98**[c]	102 ± 7.76	**25 ± 2.56**[c]
CYP2E1	93 ± 6.37	94 ± 4.82	90 ± 0.48	81 ± 8.73
CYP3A4/5	95 ± 4.77	82 ± 9.12	**49 ± 5.35**[c]	93 ± 6.17

Additional Information: The data source for this table is Appendix 9 of Study No. [redacted]-98854-002-MT.

a) CYP1A1 and CYP2B6 inhibitory mAB were purchased from Panvera, all other inhibitory mAB were from the National Institute of Health. Normalized percent control = (mean peak area ratio of analyte to internal standard in incubation with mAB)/(mean peak area ratio of analyte to internal standard in control incubation without mAB) ×100

b) Metabolite numbers correspond to those used to annotate 2.6.5.11 where proposed structures are shown. Numbers in parentheses represent metabolite numbers used in Appendix 9 of Study No. [redacted]-98854-002-MT. In the case of M10a, several regioisomeric metabolites were possible and the assignment to the M10a was based on retention time comparison relative to the parent NBI-98782 between the two studies (Study No. [redacted]-98854-001-MT).

c) Values in bold indicate the P450 enzyme inhibitory mAB associated with the largest decrease in metabolite formation.

2.6.5.10.7　cDNA 発現ヒト P450 酵素による NBI-98854 の代謝物の生成

Study No. [redacted]-98854-002-MT	**Test Article: NBI-98854**
Study System: cDNA expressed human P450 enzymes	
Method: The role of P450 enzymes in the metabolism of NBI-98854 was investigated in *in vitro* cDNA expressed human P450 enzymes. NBI-98854 (10µmol/L) was incubated with individual P450 enzymes (concentration 20pmol/mL) for 30 min. Control incubations using microsomes from cells expressing empty vector (negative control) and HLM were conducted for 30 min. Incubations were stopped with acetonitrile containing internal standard and the amounts of NBI-98854 and metabolites NBI-98782[a] and NBI-136110 were determined using LC-MS/MS.	
Tabulated Results:	
cDNA expressed P450 isoform[b]	**Formation of Metabolite NBI-136110 (PM1, mono-oxidized NBI-98854) (Peak Area Ratio[c])**
CYP1A1	0.0039
CYP1A2	0.0010
CYP1B1	0.0002
CYP2A6	ND
CYP2A6 b5	ND
CYP2B6	0.0006
CYP2C8	0.0204
CYP2C9	0.0087
CYP2C9 b5	0.0211
CYP2C18	0.0022
CYP2C19	0.0066
CYP2D6	0.0135
CYP2E1	ND
CYP3A4/5	**0.7383**[d]
CYP3A5 b5	**0.2817**[d]
CYP3A7 b5	0.0159
CYP4A11	ND

2.6.5.10.7　cDNA 発現ヒト P450 酵素による NBI-98854 の代謝物の生成（続き）

Additional Information:　The data source for this table is Appendix 11 of Study No. [redacted]-98854-002-MT.　ND=Not detected

a) The formation of NBI-98782 was evident in all incubations including negative controls, suggesting a role of esterases in the expression system or non-enzymatic hydrolysis in its formation. Data can be found in Figure 5 of Study No. [redacted]-98854-002-MT.

b) Additional P450 (CYP4F2 b5, CYP4F3A b5, CYP4F3B b5, CYP4F12 b5) and FMO (FMO1, FMO3, FMO5) isoforms were included in this assay. No significant formation of NBI-136110 was observed, data not shown.　Data can be found in Figures 4 - 6 of Study No. [redacted]-98854-002-MT.

c) Peak area ratio = (peak area of analyte)/(peak area of internal standard).

d) Values in bold indicate the cDNA expressed human P450 enzymes associated with the highest formation of metabolite in terms of peak area ratio.

2.6.5.10.8　cDNA 発現ヒト P450 酵素による NBI-98782 の代謝物の生成

Study No. [redacted]**-98854-002-MT**	**Test Article: NBI-98854**

Study System: cDNA expressed human P450 enzymes

Method: The role of P450 enzymes in the metabolism of NBI-98782 was investigated in *in vitro* cDNA expressed human P450 enzymes. NBI-98782 (5 µmol/L) was incubated with individual P450 enzymes (concentration 20 pmol/mL) for 60 min. Control incubations using microsomes from cells expressing empty vector were conducted for 60 min. Incubations were stopped with acetonitrile containing internal standard and the amounts of NBI-98782 and selected metabolites were determined using LC-MS.

Tabulated Results:

cDNA expressed P450 isoforms[a]	**Formation of NBI-98782 Metabolites**[b] **(Peak Area Ratio**[c]**)**			
	NBI-124976 (M1, O-desmethyl NBI-98782)	**M8b (M2, O-desmethyl NBI-98782)**	**NBI-679006 (M3, mono-oxidized NBI-98782)**	**M10a (M4, mono-oxidized NBI-98782)**
CYP1A1	0.0317	0.0046	0.0723	ND
CYP1A2	0.0562	ND	0.0032	ND
CYP2A6	0.0019	0.0019	0.0018	ND
CYP2B6	0.0020	0.0027	0.0016	ND
CYP2C8	0.0021	0.0020	0.0016	ND
CYP2C18	0.0017	0.0024	0.0014	ND
CYP2C19	0.0036	0.0040	0.0063	ND
CYP2D6	**0.3518**[d]	**0.1259**[d]	0.0055	**0.0210**[d]
CYP2E1	0.0018	0.0013	0.0014	ND
CYP3A4/5	0.0080	0.0034	**0.0733**[d]	ND
CYP4A11	0.0012	0.0015	0.0017	ND
CYP1B1	0.1530	ND	0.0070	ND
CYP2A6 b5	0.0015	0.0016	0.0017	ND
CYP3A5 b5	0.0029	0.0030	0.0236	ND
CYP3A7 b5	0.0017	0.0019	0.0023	ND

2.6.5.10.8　cDNA 発現ヒト P450 酵素による NBI-98782 の代謝物の生成（続き）

Additional Information:　The data source for this table is Appendix 8 of Study No. [redacted]-98854-002-MT.　ND=Not detected

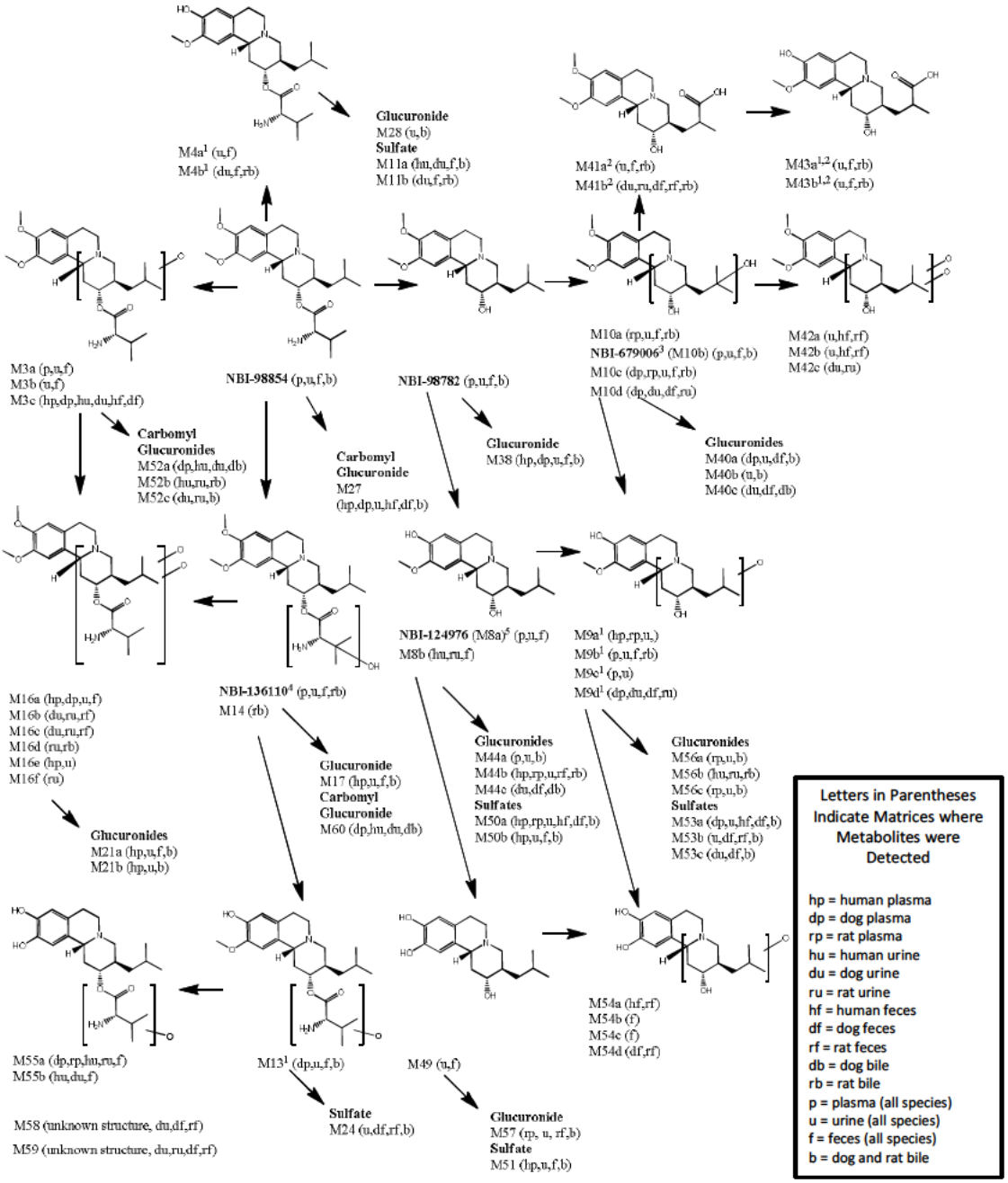
a) Additional P450 (CYP4F2 b5, CYP4F3A b5, CYP4F3B b5, CYP4F12 b5) and FMO (FMO3) isoforms were included in this assay. No significant formation of monitored NBI-98782 metabolites was observed, data not shown.　Data can be found in Figures 4 - 8 of Study No. [redacted]-98854-002-MT.

b) Metabolite numbers correspond to those used to annotate 2.6.5.11 where proposed structures are shown.　Numbers in parentheses represent metabolite numbers used in Appendix 8 of Study No. [redacted]-98854-002-MT.　In the case of M10a, two regioisomeric metabolites were possible and the assignment to the M10a was based on retention time comparison relative to the parent NBI-98782 between the two studies (Study No. [redacted]-98854-001-MT).

c) Peak area ratio = (mean peak area of analyte)/(mean peak area of internal standard).　Values were rounded to four decimal places.

d) Values in bold indicate the cDNA expressed human P450 enzyme associated with the highest formation of metabolite in terms of peak area ratio.

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路



Additional Information: The metabolism scheme is from Study No. [redacted]-98854-001-MT. Structural assignment of the metabolites M10b (NBI-679006) and M8a (NBI-124976) is described in Study No. [redacted]-98854-001-MT.

1 Site of demethylation is unknown. One of two potential sites shown.
2 Stereochemistry at site of carboxylic acid incorporation is unknown.
3 Structure of NBI-679006 (M10b) is as shown. Brackets indicated region where oxidation occurs to form other M10 variants.
4 Structure of NBI-136110 is as shown. Brackets indicate region where oxidation occurs to form M14.
5 Structure of NBI-124976 (M8a) is as shown. M8b represents the other potential desmethyl metabolite of NBI-98782.

2.6.5.12 薬物動態試験：排泄

2.6.5.12.1 ラット，イヌ及びヒトにおける尿及び糞中排泄

Study No. [redacted]02927, 8266860, NBI-98854-1204							Test Article: [^{14}C]NBI-98854								
Species:	**Rat**						**Dog**						**Human**		
Feeding Condition:	Ad libitum						Not fasted						Fasted		
Vehicle/Formulation:	0.25% methylcellulose in water						Capsules						Decarbonated Diet 7-Up		
Method of Administration:	Gavage						Oral Capsule						Oral		
Dose:	15 mg/kg						10 mg/kg						50 mg		
Analyte:	Total radioactivity (^{14}C)						Total radioactivity (^{14}C)						Total radioactivity (^{14}C)		
Assay:	LSC						LSC						LSC		
Number of Animals/Sex N (M/F):	3M			3F			3M			3F			6M		
Excretion Route:	**Urine**	**Feces**	**Total[a]**	**Urine**	**Feces**	**Total[a]**	**Urine**	**Feces**	**Total[b]**	**Urine**	**Feces**	**Total[b]**	**Urine**	**Feces**	**Total**
Time	**Cumulative excretion (% of dose)**														
0 – 8 h	8.13	NC	8.13	11.2	NC	11.2	1.74	NC	1.74	0.00	NC	0.00	7.61	0.390	8.00
0 – 24 h	30.9	46.0	80.8	33.8	43.7	81.7	21.2	18.5	42.1	25.2	16.7	43.6	25.3	0.400	25.7
0 – 48 h	33.4	57.0	95.2	37.2	53.2	95.0	29.0	52.1	84.5	34.0	42.6	78.9	40.7	6.23	46.9
0 – 72 h	34.0	58.8	97.7	37.8	54.9	97.6	31.0	56.0	90.9	36.3	50.8	89.7	50.3	13.2	63.5
0 – 96 h	34.2	59.4	98.8	38.0	55.4	98.4	31.6	57.5	93.3	37.1	53.4	93.2	55.2	22.7	77.8
0 – 120 h	34.2	59.7	99.3	38.1	55.5	98.7	31.9	57.9	94.2	37.4	53.9	94.1	57.7	25.8	83.4
0 – 144 h	34.3	59.8	99.6	38.1	55.7	99.0	32.1	58.1	94.8	37.5	54.2	94.6	59.0	27.9	86.9
0 – 168 h	34.3	59.9	100	38.2	55.8	99.5	32.2	58.3	95.5	37.7	54.4	95.4	59.9	28.6	88.5
0 – 192 h	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	60.6	29.2	89.8
0 – 216 h	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	60.9	29.4	90.3
0 – 240 h	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	61.1	29.4	90.5

2.6.5.12.1 ラット，イヌ及びヒトにおける尿及び糞中排泄（続き）

Number of Animals/Sex N (M/F):	3M			3F			3M			3F			6M		
Excretion Route:	**Urine**	**Feces**	**Total[a]**	**Urine**	**Feces**	**Total[a]**	**Urine**	**Feces**	**Total[b]**	**Urine**	**Feces**	**Total[b]**	**Urine**	**Feces**	**Total**
Time	**Cumulative excretion (% of dose)**														
0 – 264 h	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	61.2	29.5	90.6
0 – 288 h	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	61.2	29.5	90.8
0 – 312 h	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	61.2	29.5	90.8
Study No.	[redacted]02927						8266860						NBI-98854-1204		

Additional Information: The test article for the human study was NBI-98854 (di-HCl salt). Values shown (calculated and from source reports) are mean values and they have been rounded to three significant figures. M=Male; F=Female; NC=Not collected; NA=Not applicable

a) Total percent recovery values are calculated from data provided in the Study No. [redacted]02927 and include radioactivity recovered in cage rinse and cage wash.

b) Total percent recovery values are calculated from data provided in the Study No. 8266860 and include radioactivity recovered in cage rinse, cage wash, cage debris, and cage wipe.

2.6.5.12.2 ラットにおける胆汁中排泄

Study No.: [redacted]02927	Test Article: [^{14}C]NBI-98854			
Species:	**Rat**			
Feeding Condition:	Ad libitum			
Vehicle/Formulation:	0.25% methylcellulose in water			
Method of Administration:	Gavage			
Dose:	15 mg/kg			
Analyte:	Total radioactivity (^{14}C)			
Assay:	LSC			
Number of Animals/Sex N (M/F):	3M			
Excretion Route:	**Bile**	**Feces**	**Urine**	**Total[a]**
Time	**Cumulative excretion (% of dose)**			
0 – 4 h	19.8	NC	NC	19.8
0 – 8 h	31.8	NC	13.8	45.7
0 – 24 h	47.1	6.21	33.2	88.3
0 – 48 h	49.5	8.29	35.8	95.4
0 – 72 h	49.9	8.68	36.2	96.8

Additional Information: Values shown (calculated and from source report) have been rounded to three significant figures. M=Male; F=Female; NC=Not collected

a) Total percent recovery values are calculated from data provided in the Study No. [redacted]02927 and include radioactivity recovered in cage rinse and cage wash.

2.6.5.12.3 ラットにおける乳汁中排泄

Title: Oral (Gavage) Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of NBI-98854 di-Tosylate in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation					**Study No. 20068205**					
					Test Article: NBI-98854		**GLP Compliance: Yes[a]**			
Species/Strain or Breed	Pregnant Rat/Sprague-Dawley									
Number of Animals/Sex: N (M/F)	9F test article treated pregnant rats, N=3 animals/dose 27M/27F pups, N=2 pups/time point/dam (samples from 1 male and 1 female pooled for each dam at each time point)									
Feeding condition:	Ad libitum									
Vehicle/Formulation:	0.25% (w/v) methylcellulose in water									
Method of Administration:	Oral (gavage), once daily administration from Gestation Day (GD) 7 through Lactation Day (LD) 14									
Dose (mg/kg):	1, 3 and 10 mg/kg/day									
Sample:	Plasma and milk									
Analytes:	NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110									
Assay:	LC-MS/MS									
Time Points:	Plasma (dams and pups): 1, 3, and 8 hours postdose on LD 14 Milk: 3 hours postdose on LD 14									
Concentration Data (ng/mL):		**NBI-98854**			**NBI-98782**			**NBI-136110**		
Time (h)	**Dose (mg/kg/day)**	**Dam Plasma**	**Pup Plasma**	**Dam Milk**	**Dam Plasma**	**Pup Plasma**	**Dam Milk**	**Dam Plasma**	**Pup Plasma**	**Dam Milk**
1	1	18.1	<LLOQ	NA	18.0	<LLOQ	NA	9.39	<LLOQ	NA
	3	41.3	<LLOQ		47.8	1.36		20.2	<LLOQ	
	10	206	<LLOQ		301	3.62		68.9	<LLOQ	
3	1	12.5	<LLOQ	53.6	23.1	<LLOQ	106	10.8	<LLOQ	23.5
	3	38.2	<LLOQ	118	62.0	1.49	265	29.6	<LLOQ	50.5
	10	130	<LLOQ	314	278	3.53	797	89.1	<LLOQ	125
8	1	<LLOQ	<LLOQ	NA	9.33	<LLOQ	NA	5.05	<LLOQ	NA
	3	12.1	<LLOQ		39.4	2.10		17.2	<LLOQ	
	10	55.0	<LLOQ		116	6.16		63.2	2.77	

2.6.5.12.3　ラットにおける乳汁中排泄（続き）

Additional Information:　The test article for this study was NBI-98854 (di-tosylate salt); all values represent the free base.　Pharmacokinetic analysis was not performed due to limited sample collection; values represent arithmetic mean values (N=3 for dams, N=3 for pups).　M=Male; F=Female; NA=Not applicable; LLOQ=Lower limit of quantitation (5.00, 1.00, and 2.00 ng/mL, respectively, for NBI-98854, NBI-98782, and NBI-136110)

a)　Plasma and milk analyses were conducted non-GLP.

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用：薬物代謝酵素

2.6.5.13.1 NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 による P450 の阻害

	Test Article: NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110							
Type of Study: *In vitro* studies to assess the potential of NBI-98854, NBI-98782, and NBI-136110 to inhibit P450 enzyme activities in human liver microsomes.								
Method: Various concentrations of NBI-98854 or the metabolites NBI-98782 or NBI-136110 were incubated with pooled human liver microsomes for 0 min (no preincubation) or 30 min (pre-incubation) in the presence of an NADPH regenerating system and the activity of various P450 enzymes were then assessed by measuring the rate of metabolism of selective probe substrates. Reaction rates were determined by measuring the formation of metabolites of the probe substrates using LC-MS/MS. Positive control incubations were conducted in parallel with known selective inhibitors (reversible and/or metabolism-dependent) of the P450 enzymes evaluated.								
	IC50 (µmol/L)							
P450 Isoform	**CYP1A2**	**CYP2C9**	**CYP2C19**	**CYP2D6**	**CYP3A4/5**	**CYP2B6**	**CYP2C8**	**CYP2E1**
Probe Substrate[a]	Phenacetin (50 µmol/L)	Diclofenac (4 µmol/L)	S-Mephenytoin (35 µmol/L)	Dextromethorphan (5 µmol/L)	Midazolam (3 µmol/L)	Efavirenz (3 µmol/L)	Amodiaquine (1.5 µmol/L)	Chlorzoxazone (30 µmol/L)
NBI-98854[b]								
0 min pre-incubation	>50	>50	>50	9.0	31.1	>30	>30	>30
30 min pre-incubation	>50	>50	>50	10.6	20.0	>30	>30	>30
NBI-98782[c]								
0 min pre-incubation	>50	>50	>50	14.2	>50	>30	>30	>30
30 min pre-incubation	>50	>50	>50	10.5	>50	>30	>30	>30
NBI-136110[d]								
0 min pre-incubation	>10	>10	>10	>10	>10	>30	>30	>30
30 min pre-incubation	>10	>10	>10	>10	>10	>30	>30	>30
Known Reversible Inhibitor[e] (0 min pre-incubation)	Furafylline (10 µmol/L)	Sulfaphenazole (10 µmol/L)	Tranylcypromine (10 µmol/L)	Paroxetine (10 µmol/L)	Troleandomycin (20 µmol/L)	Orphenadrine (750 µmol/L)	Montelukast (0.05 µmol/L)	4-methylpyrazole (15 µmol/L)
	1.06-6.3	0.2-0.4	6.4-9.1	0.3-0.39	1.4-8.1	<750	<0.05	<15
Known Metabolism-dependent Inhibitor[e] (30 min pre-incubation)	Furafylline (10 µmol/L)	Sulfaphenazole (10 µmol/L)	Tranylcypromine (10 µmol/L)	Paroxetine (10 µmol/L)	Troleandomycin (20 µmol/L)	Phencyclidine (30 µmol/L)	Gemfibrozil Glucuronide (5 µmol/L)	3-Amino-1,2,4-triazole (10,000 µmol/L)
	0.22-0.6	0.1-0.65	3.8-7.3	0.05-0.1	0.54-3.8	<30	<5	<10,000
Study No.	[redacted]-98854-002-MT (NBI-98854 and NBI-98782), [redacted]-98854-001-MT (NBI-136110)					[redacted]5100		

2.6.5.13.1 NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 による P450 の阻害（続き）

Additional Information: None

a) Values in parenthesis indicate the concentration of probe substrate used in the experiments. Probe substrate concentrations were roughly equal to their Km values for the respective P450 enzymes being evaluated.
b) The highest concentration of NBI-98854 tested was 50 µmol/L for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5 and 30 µmol/L for CYP2B6, CYP2C8 and CYP2E1.
c) The highest concentration of NBI-98782 tested was 50 µmol/L for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5 and 30 µmol/L for CYP2B6, CYP2C8 and CYP2E1.
d) The highest concentration of NBI-136110 tested was 10 µmol/L for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5 and 30 µmol/L for CYP2B6, CYP2C8 and CYP2E1.
e) Values in parenthesis indicate the highest concentration of known inhibitor tested.

2.6.5.13.2 NBI-98854 及び NBI-98782 によるヒト肝細胞中の P450 の誘導

Study No.: [redacted]3088	**Test Article: NBI-98854 and NBI-98782**
Type of Study: An *in vitro* study to assess the potential of NBI-98854 or the metabolite NBI-98782 to induce P450 enzymes in human hepatocytes.	
Method: Freshly isolated human hepatocyte cultures from three individual donors were treated once daily for three consecutive days with various concentrations of NBI-98854, NBI-98782, or prototypical P450 inducers (Omeprazole for CYP1A2, Phenobarbital for CYP2B6, and Rifampin for CYP3A4/5). Approximately 24 hours after the last treatment, probe substrates in fresh media were added (Phenacetin for CYP1A2, Bupropion for CYP2B6, and Testosterone for CYP3A4/5) and the metabolites which are selectively formed by the respective P450 enzymes were measured using LC-MS/MS, and the metabolic formation rate were calculated. The fold increase in P450 activity was determined by dividing the enzymatic rate for each treatment group with that of the vehicle control.	

Treatment	**Concentration**	**Fold Increase[a]**		
		Phenacetin O-dealkylation (CYP1A2)	**Bupropion hydroxylation (CYP2B6)**	**Testosterone 6β-hydroxylation (CYP3A4/5)**
Dimethyl sulfoxide (vehicle)	0.1% (v/v)	1.00 ± 0.37[b]	1.00 ± 0.64[b]	1.00 ± 0.75[b]
NBI-98854	0.1 µmol/L	0.936 ± 0.087	1.00 ± 0.12	0.971 ± 0.092
	1 µmol/L	0.949 ± 0.236	1.04 ± 0.17	1.01 ± 0.21
	10 µmol/L	0.809 ± 0.059	1.34 ± 0.50	0.989 ± 0.376
NBI-98782	0.1 µmol/L	1.21 ± 0.37	1.01 ± 0.10	1.23 ± 0.31
	1 µmol/L	0.997 ± 0.096	1.07 ± 0.05	1.02 ± 0.10
	10 µmol/L	0.987 ± 0.126	1.27 ± 0.16	1.35 ± 0.49
Omeprazole	50 µmol/L	60.0 ± 27.6	NA	NA
Phenobarbital	750 µmol/L	NA	15.8 ± 9.0	NA
Rifampicin	10 µmol/L	NA	NA	7.90 ± 5.50

Additional Information: NA=Not applicable

a) Fold increase over mean value for vehicle is reported. Except where noted, values are the mean ± standard deviation of three determinations.

b) Values are the mean ± coefficient of variance. Coefficient of variance are calculated instead of standard deviation to give a more realistic representation of variance among control samples.

2.6.5.13.3 NBI-136110 によるヒト肝細胞中の P450 の誘導

Study No.: [redacted]3067	**Test Article: NBI-136110**
Type of Study: An *in vitro* study to assess the potential of metabolite NBI-136110 to induce CYP2B6 in human hepatocytes.	
Method: Cryopreserved human hepatocyte cultures from three individual donors were treated once daily for three consecutive days with various concentrations of NBI-136110, a prototypical CYP2B6 inducer (Phenobarbital), or a negative control compound (Flumazenil). Approximately 24 hours after the last treatment, a probe substrate (Bupropion) in fresh media was added and the metabolite which is selectively formed by the P450 enzyme was measured using LC-MS/MS, and the metabolic formation rate was calculated. The fold increase in P450 activity was determined by dividing the enzymatic rate for each treatment group with that of the vehicle control.	

Tabulated Results:

Treatment	**Concentration**	**Fold Increase[a] (Bupropion hydroxylation)**		
		Lot. H1246	**Lot. HC10-23**	**Lot.HC7-12**
Dimethyl sulfoxide (vehicle)	0.1% (v/v)	1.00	1.00	1.00
NBI-136110	0.1 µmol/L	0.988	0.849	0.803
	0.3 µmol/L	1.11	0.936	0.826
	1 µmol/L	1.19	0.881	0.808
	3 µmol/L	1.26	1.08	0.856
	5 µmol/L	1.23	0.992	0.849
	10 µmol/L	1.24	1.21	0.912
Flumazenil	25 µmol/L	1.41	0.961	1.06
Phenobarbital	750 µmol/L	15.4	12.8	9.44

Additional Information: None

a) Fold increase over mean value for vehicle is reported.

2.6.5.13.4 NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 による PXR 及び AhR の活性化

	Test Article: NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110
Type of Study: *In vitro* studies to investigate the potential for NBI-98854 and the metabolites NBI-98782 and NBI-136110 to activate either the pregnane X receptor (PXR) or the aryl hydrocarbon receptor (AhR), receptors known to regulate the expression of multiple drug metabolizing enzymes and drug transporters.	
Method: Various concentrations of NBI-98854 or the metabolites NBI-98782 or NBI-136110 were tested in reporter gene assays to investigate the potential for these compounds to act as agonists of either PXR or AhR. DXP2 cells, a cell line that is stably transfected with both a PXR expression vector as well as a luciferase reporter gene under the control of human CYP3A4 promoters was used to investigate PXR agonism. 1A2-DRE[a] cells, a cell line that is stably transfected with a luciferase gene under the control of the human CYP1A2 promoter and dioxin response element (DRE), was used to investigate AhR agonism. Compounds were incubated in both cell lines for 24 hours and the amount of luciferase formed was measured using a luminescence assay. The extent of activation of either PXR or AhR (fold induction) was calculated by dividing the luciferase response in treated cells by the response in cells treated with vehicle (0.1% dimethyl sulfoxide). Known PXR agonists (Rifampin, Mifepristone, and Androstanol) and AhR agonists (Omeprazole and β-naphthoflavone) were also tested as shown.	

Tabulated Results:		**Fold Induction[b]**		
Treatment	**Concentration (µmol/L)**	**DXP2 Cells (PXR)**	**1A2-DRE Cells (AhR)**	**Study No.**
NBI-98854	1	1.45 (9.1)	1.04 (2.6)	[redacted]-98854-002-MT
	3	1.66 (4.2)	0.95 (3.9)	
	10	4.73 (6.3)	1.17 (2.6)	
NBI-98782	1	1.66 (13)	1.09 (1.3)	
	3	1.93 (8.9)	1.26 (0.6)	
	10	2.62 (5.6)	1.60 (1.2)	
Rifampicin	10	17.9-18.0 (1.6-2.0)	NA	
Mifepristone	10	8.9-10.5 (3.6-4.7)	NA	
Androstanol	10	2.8-6.0 (1.7-1.7)	NA	
Omeprazole	100[c]	NA	23.7- 24.1 (4.0-6.3)	

2.6.5.13.4　NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 による PXR 及び AhR の活性化（続き）

Tabulated Results:		Fold Induction[b]		
Treatment	**Concentration (µmol/L)**	**DXP2 Cells (PXR)**	**1A2-DRE Cells (AhR)**	**Study No.**
NBI-136110	0.1	0.89 (9.5)	0.94 (5.4)	[redacted]-98854-001-MT
	0.3	0.94 (7.0)	0.92 (3.2)	
	1	0.81 (7.6)	0.96 (3.6)	
	3	0.94 (15)	0.98 (3.9)	
	10	1.43 (5.4)	1.03 (5.4)	
	30	3.02 (4.7)	1.07 (0.41)	
Rifampicin	10[c]	8.55 (5.8)	NA	
β-Naphthoflavone	10[c]	NA	78.2 (2.4)	

Additional Information: NA=Not applicable

a) Also known as CYP1A2 or CYP1A2-DRE cells.

b) Values shown are mean fold increase over vehicle control and percent coefficient of variation (%CV) of three replicates with %CV values shown in parenthesis. In Study No. [redacted]-98854-002-MT Rifampin, Androstanol, Mifepristone and Omeprazole were tested in two separate experiments. For these compounds, ranges are given for both the mean and %CV. Mean values were rounded to three or fewer significant figures and percent CV values were rounded to two or fewer significant figures from source reports.

c) Indicates that additional concentrations of a positive control PXR or AhR agonist was tested but not shown. In all cases fold induction increased in a concentration dependent manner.

2.6.5.14 薬物動態試験：薬物相互作用：薬物トランスポータ

2.6.5.14.1 NBI-98854 及び NBI-98782 の薬物トランスポータによる輸送

Study No.: [redacted]-1813-[redacted]	**Test Article: NBI-98854 and NBI-98782**
Type of Study: *In vitro* assays to assess the potential of NBI-98854 and the metabolite NBI-98782 to be a substrate of transporters.	
Method: Cleared volume of ^{3}H labeled NBI-98854, NBI-98782, and estradiol-17β-D-glucuronide, probe substrates of the solute carrier (SLC) family transporters (OATP1B1, and OATP1B3), in HEK293 cells treated to express these transporters was determined. The cleared volume and cleared volume ratio were calculated using Equation 1[a] and 2[b], respectively.	

Tabulated Results:

Test Substance, Probe Substrate[c]	**Incubation time (min)**	**Cleared volume (µL/mg protein)[d]**			**Cleared volume ratio**	
		Control cells	OATP1B1 -expressing cells	OATP1B3 -expressing cells	OATP1B1	OATP1B3
[^{3}H]NBI-98854 (0.1 µmol/L)	0.5	132 ± 13	113 ± 14	136 ± 18	0.86	1.03
	2	349 ± 63	326 ± 11	343 ± 25	0.93	0.98
	5	466 ± 23	448 ± 29	518 ± 28	0.96	1.11
[^{3}H]NBI-98854 (1 µmol/L)	0.5	126 ± 9	114 ± 12	120 ± 9	0.90	0.95
	2	362 ± 26	312 ± 12	330 ± 13	0.86	0.91
	5	457 ± 44	449 ± 17	449 ± 42	0.98	0.98
[^{3}H]NBI-98782 (0.1 µmol/L)	0.5	26.3 ± 3.2	36.3 ± 3.4	24.6 ± 4.9	1.38	0.94
	2	31.6 ± 6.7	53.8 ± 8.5	30.0 ± 2.0	1.70	0.95
	5	34.3 ± 5.0	54.3 ± 7.4	38.9 ± 4.6	1.58	1.13
[^{3}H]NBI-98782 (1 µmol/L)	0.5	27.4 ± 4.8	33.8 ± 3.6	21.4 ± 4.1	1.23	0.78
	2	34.0 ± 11.4	49.4 ± 8.9	25.3 ± 4.6	1.45	0.74
	5	30.3 ± 4.0	45.0 ± 5.4	35.6 ± 4.8	1.49	1.17

2.6.5.14.1　NBI-98854 及び NBI-98782 の薬物トランスポータによる輸送（続き）

Test Substance, Probe Substrate[c]	Incubation time (min)	Cleared volume (µL/mg protein)[d]			Cleared volume ratio	
		Control cells	OATP1B1 -expressing cells	OATP1B3 -expressing cells	OATP1B1	OATP1B3
[^{3}H]Estradiol 17β-D-glucuronide (0.05 µmol/L)	2	0.576 ± 0.160	82.6 ± 4.2	19.5 ± 0.5	143.40	33.85

Additional Information: None

a) Equation 1: Cleared volume = uptake amount/{(protein amount) x (initial concentration)}

b) Equation 2: Cleared volume ratio = cleared volume in OATP1B1- or OATP1B3-expressing cells/cleared volume in control cells

c) Test substances or a probe substrate were ^{3}H labeled and the transport of each substrate was determined by radiometric detection.

d) Cleared volume represents mean ± standard deviation of triplicate determinations.

2.6.5.14.2 NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 による薬物トランスポータの阻害 1

Study No.: [redacted]-011[redacted]-034	**Test Article: NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110**

Type of Study: *In vitro* assays to assess the potential of NBI-98854 and the metabolites NBI-98782 and NBI-136110 to inhibit transporters.

Method: The percent inhibition (relative to vehicle control) of the rate of transporter mediated cellular accumulation of ^{3}H or ^{14}C labeled probe substrates of the solute carrier (SLC) family transporters (OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, and OATP1B3) into MDCK-II cells treated to express these transporters was determined in the presence of NBI-98854 (25 µmol/L), NBI-98782 (5 µmol/L), or NBI-136110 (5 µmol/L). For BCRP the percent inhibition (relative to vehicle control) of the basal to apical net flux of the ^{3}H labeled probe substrate across a polarized monolayer of Caco-2 cells was determined in the presence of NBI-98854 (100 µmol/L), NBI-98782 (5 µmol/L), or NBI-136110 (5 µmol/L). For P-gp the percent inhibition (relative to vehicle control) of the basal to apical net flux of the ^{3}H labeled probe substrate across a polarized monolayer of MDCK-MDR1 cells was determined in the presence of NBI-98854 (100 µmol/L), NBI-98782 (5 µmol/L), or NBI-136110 (5 µmol/L).

Tabulated Results:	**% Inhibition[a]**						
Transporter	**OAT1**	**OAT3**	**OCT2**	**OATP1B1**	**OATP1B3**	**BCRP**	**P-gp[b]**
Probe Substrate[c]	p-Aminohippurate (2 µmol/L)	p-Aminohippurate (10 µmol/L)	Metformin (10 µmol/L)	Estradiol 17β-D-glucuronide (2 µmol/L)	Cholecystokinin-8 (2 µmol/L)	Genistein (25 nmol/L)	Digoxin (100 nmol/L)
NBI-98854 (25/100 µmol/L)[d]	38.3 ± 0.83	20.7 ± 18.2	28.4 ± 7.90	25.1 ± 3.11	-4.36 ± 7.02	35.0 ± 2.66	92.9 ± 1.54
NBI-98782 (5 µmol/L)	6.88 ± 10.6	7.43 ± 12.5	9.78 ± 5.92	3.64 ± 4.30	7.40 ± 14.9	9.10 ± 9.08	1.68 ± 5.15
NBI-136110 (5 µmol/L)	4.93 ± 2.93	17.7 ± 17.7	6.35 ± 3.59	1.90 ± 2.76	0.00269 ± 7.41	-11.2 ± 5.64	6.30 ± 3.73
Known Inhibitor	Probenecid (100 µmol/L)	Probenecid (100 µmol/L)	Quinidine (100 µmol/L)	Rifampicin (100 µmol/L)	Rifampicin (100 µmol/L)	Chrysin (100 µmol/L)	Verapamil (100 µmol/L)
	89.1 ± 0.543	97.9 ± 17.2	74.9 ± 14.3	99.4 ± 0.676	93.6 ± NA[e]	97.8 ± 3.05	88.9 ± 1.04

Additional Information: None

a) Inhibition data are represented as the mean and standard deviation of triplicate samples.

b) At the initial test concentration of 100 µmol/L NBI-98854 inhibited P-gp by greater than 50%. In a follow-up experiment the inhibition of P-gp was measured of over a range of concentrations of NBI-98854 (0, 0.3, 1, 3, 10, 30 and 100 µmol/L). Based on this data the IC_{50} of inhibition of P-gp by NBI-98854 was determined to be 23.8 µmol/L.

c) Probe substrates were ^{3}H or ^{14}C labeled and the transport of each substrate was determined by radiometric detection.

d) The concentration of NBI-98854 tested for BCRP and P-gp was 100 µmol/L. For other transporters, NBI-98854 concentration was 25 µmol/L.

e) NA=Not available, one of the triplicate values was excluded using the Grubb test.

2.6.5.14.3　NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 による薬物トランスポータの阻害 2

Study No.: [redacted]-1775-[redacted]	**Test Article: NBI-98854, NBI-98782 and NBI-136110**	
Type of Study: *In vitro* assays to assess the potential of NBI-98854 and the metabolites NBI-98782 and NBI-136110 to inhibit transporters.		
Method: The inhibition (relative to vehicle control) of the rate of transporter mediated cellular accumulation of ^{14}C labeled probe substrate of the solute carrier (SLC) family transporters (MATE1 and MATE2-K) into HEK293 cells treated to express these transporters was determined in the presence of NBI-98854, NBI-98782, or NBI-136110 (0.1-100 µmol/L).		
Tabulated Results:	**IC_{50} (µmol/L)[a]**	
Transporter	**MATE1**	**MATE2-K**
Probe Substrate[b]	Metformin (10 µmol/L)	Metformin (10 µmol/L)
NBI-98854	5.38	17.6
NBI-98782	44.0	69.8
NBI-136110	25.9	58.2
Cimetidine[c]	7.4 - 9.9 % of control (10 µmol/L)	14.2 - 19.9 % of control (100 µmol/L)

Additional Information: None

a) The inhibition was measured of over a range of concentrations of 0.1, 0.3, 1, 5, 10, 25 and 100 µmol/L for each compound. Based on this data the IC_{50} of inhibition was determined.

b) A probe substrate was ^{14}C labeled and the transport of substrate was determined by radiometric detection.

c) Cimetidine was used as a known inhibitor of MATE1 and MATE2-K. The inhibition was evaluated as remaining cleared volume (% of control) at listed concentrations. Cleared volume = uptake amount/{(protein amount) x (initial concentration)}

2.6.5.15 薬物動態試験：その他

No study was conducted.