ジェセリ錠，40 mg

（ピミテスピブ）

第 2 部（モジュール 2）：

CTD の概要（サマリー）

2.6.4　薬物動態試験の概要文

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 5
化合物一覧表 6
2.6.4 薬物動態試験の概要文 9
2.6.4.1 まとめ 9
2.6.4.1.1 吸収 9
2.6.4.1.2 分布 9
2.6.4.1.3 代謝 9
2.6.4.1.4 排泄 10
2.6.4.1.5 薬物動態学的薬物相互作用 10
2.6.4.2 分析法 10
2.6.4.2.1 放射標識化合物 10
2.6.4.2.2 非放射標識化合物 11
2.6.4.3 吸収 11
2.6.4.3.1 単回及び反復投与後の血漿中濃度 11
2.6.4.3.2 その他の吸収試験 16
2.6.4.4 分布 17
2.6.4.4.1 組織分布 17
2.6.4.4.2 蛋白結合 21
2.6.4.4.3 血球移行性 22
2.6.4.4.4 胎盤移行 22
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 22
2.6.4.5.1 In vivo における代謝 22
2.6.4.5.2 In vitro における代謝 25
2.6.4.5.3 TAS-116 代謝における代謝酵素の同定 26
2.6.4.6 排泄 28
2.6.4.6.1 ラット 28
2.6.4.6.2 イヌ 30
2.6.4.6.3 乳汁中排泄 30
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 30
2.6.4.7.1 CYP 阻害 30
2.6.4.7.2 CYP 誘導 31
2.6.4.7.3 トランスポーターの阻害 31
2.6.4.7.4 トランスポーターによる輸送 31
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 32
2.6.4.9 考察及び結論 32
2.6.4.10 図表 33
2.6.4.11 参考文献一覧 33

図一覧

図 2.6.4.2.1-1　[^{14}C]TAS-116 の構造 11
図 2.6.4.3.1.1-1　非絶食下雄性ラットに TAS-116 を 4，8 及び 12 mg/kg で単回経口投与したときの血漿中 TAS-116 濃度 12
図 2.6.4.3.1.2-1　非絶食下雄性イヌに TAS-116 を 3，6 及び 12 mg/kg で単回経口投与したときの血漿中 TAS-116 濃度 14
図 2.6.4.5.1-1　TAS-116 のラットにおける推定代謝経路 23
図 2.6.4.5.1-2　TAS-116 のイヌにおける推定代謝経路 24
図 2.6.4.5.1-3　TAS-116 のヒトにおける推定代謝経路 25
図 2.6.4.5.2-1　TAS-116 のヒト肝試料における推定代謝経路 26
図 2.6.4.5.3-1　遺伝子組換えヒト CYP 及び CES 発現系における M2 及び M3 の生成 27
図 2.6.4.5.3-2　ヒト肝細胞における M2 及び M3 生成の阻害剤の影響 28
図 2.6.4.6.1-1　絶食下雄性ラットに[^{14}C]TAS-116 を 8 mg/3.7 MBq/kg で単回経口投与したときの放射能の累積排泄率 29
図 2.6.4.6.1-2　絶食下胆管カニュレーションした雄性ラットに[^{14}C]TAS-116 を 8 mg/3.7 MBq/kg で単回経口投与したときの放射能の累積排泄率 29
図 2.6.4.6.2-1　絶食下雄性イヌに[^{14}C]TAS-116 を 6 mg/2.04 MBq/kg で単回経口投与したときの放射能の累積排泄率 30

表一覧

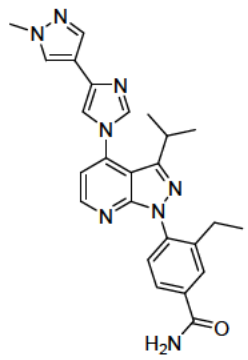
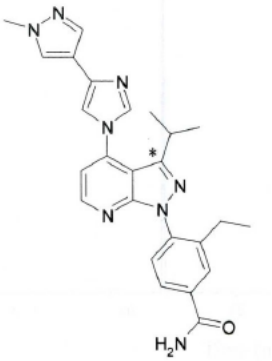
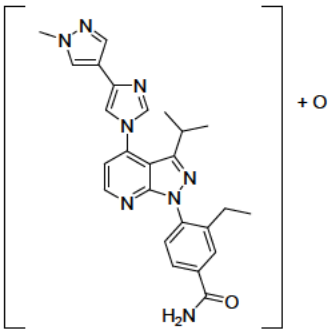
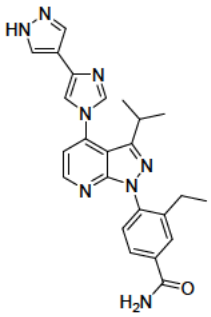
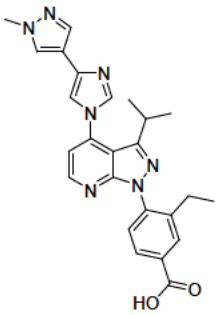
表 2.6.4.2.1-1　[^{14}C]TAS-116 のロット番号，比活性及び放射化学的純度 11
表 2.6.4.3.1.1-1　非絶食下雄性ラットに TAS-116 を 4，8 及び 12 mg/kg で単回経口投与したときの TAS-116 の TK パラメータ 12
表 2.6.4.3.1.1-2　非絶食下雄性及び雌性ラットに TAS-116 を 4，8 及び 12 mg/kg で 4 週間反復投与したときの TAS-116 の TK パラメータ 13
表 2.6.4.3.1.1-3　非絶食下雄性及び雌性ラットに TAS-116 を 2，4 及び 8 mg/kg で 13 週間反復投与したときの TAS-116 の TK パラメータ 13
表 2.6.4.3.1.2-1　非絶食下雄性イヌに TAS-116 を 3，6 及び 12 mg/kg で単回経口投与したときの TAS-116 の TK パラメータ 14
表 2.6.4.3.1.2-2　非絶食下雄性及び雌性イヌに TAS-116 を 3，6 及び 12 mg/kg で 4 週間反復投与したときの TAS-116 の TK パラメータ 15
表 2.6.4.3.1.2-3　非絶食下雄性及び雌性イヌに TAS-116 を 1，3 及び 6 mg/kg で 13 週間反復投与したときの TAS-116 の TK パラメータ 15
表 2.6.4.3.1.2-4　非絶食下雄性及び雌性イヌに TAS-116 を 9 及び 12 mg/kg で 13 週間反復投与したときの TAS-116 の TK パラメータ 16
表 2.6.4.3.2.1-1　TAS-116 とリファレンス化合物の Caco-2 細胞における膜透過性 17

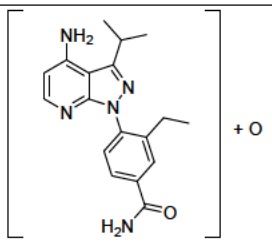
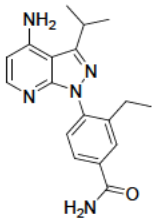
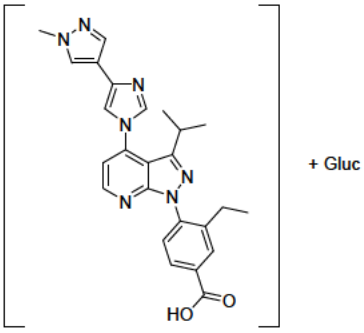
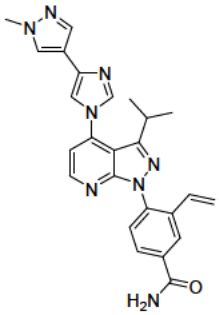
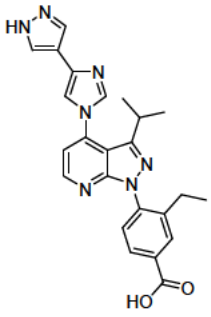
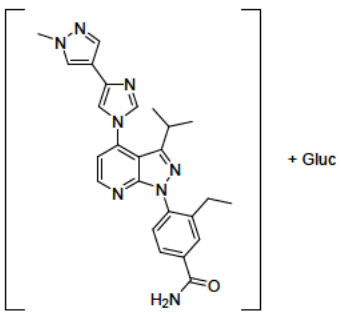
表 2.6.4.4.1.1-1　絶食下雄性白色ラットに[^{14}C]TAS-116 を 8 mg/1.88 MBq/kg で単回経口投与したときの組織中放射能濃度 18
表 2.6.4.4.1.2-1　絶食下雄性有色ラットに[^{14}C]TAS-116 を 8 mg/3.7 MBq/kg で単回経口投与したときの組織中放射能濃度 20
表 2.6.4.4.2-1　マウス，ラット，イヌ及びヒト血漿における TAS-116 の in vitro 蛋白結合率 21
表 2.6.4.4.2-2　ヒト血漿画分における TAS-116 の in vitro 蛋白結合率 21
表 2.6.4.4.3-1　ヒトにおける TAS-116 の血液／血漿中濃度比 22

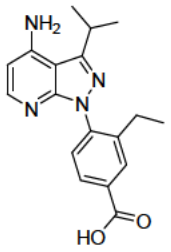
略号一覧表

略号	内容
ABC	ATP-binding cassette
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein
CES	Carboxylesterase：カルボキシルエステラーゼ
CL_{int}	Intrinsic clearance
CL_{max}	Maximum clearance
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
K_I	Concentration causing half-maximal inactivation：最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
K_{inact}	Maximal inactivation rate constant：最大不活性化速度定数
Km	Michaelis-Menten constant：ミカエリス定数
LSC	Liquid scintillation counter：液体シンチレーションカウンター
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein
mRNA	Messenger ribonucleic acid
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型
NFR	Net flux ratio：発現細胞の $Papp_{B\ to\ A}/Papp_{A\ to\ B}$/非発現細胞の $Papp_{B\ to\ A}/Papp_{A\ to\ B}$
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
Papp	Apparent permeability coefficient：見かけの透過係数
PCR	Polymerase chain reaction
P-gp	P-glycoprotein
S_{50}	Substrate concentration resulting in 50% of V_{max}：最大反応速度の 50%の速度を与える基質濃度
SD	Standard deviation：標準偏差
SLC	Solute carrier
TK	Toxicokinetics：トキシコキネティクス
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
V_{max}	Maximum velocity：最大反応速度

化合物一覧表

名称又は略号	構造式	由来
TAS-116		主薬
[^{14}C]TAS-116 （*：^{14}C 標識位置）		主薬の標識体
TAS-116 の一酸化体（M1 及び M6）		代謝物
TAS-116 の *N*-脱メチル体（M2）		代謝物
TAS-116 のアミド加水分解体（M3）		代謝物

名称又は略号	構造式	由来
TAS-116 のイミダゾール環が開裂した代謝物（M5）の一酸化体（M4）		代謝物
TAS-116 のイミダゾール環が開裂した代謝物（M5）		代謝物
TAS-116 のアミド加水分解体（M3）のグルクロン酸抱合体（M7，M8，M9 及び M10）		代謝物
TAS-116 の不飽和化代謝物（M11）		代謝物
TAS-116 のアミド加水分解体（M3）の *N*-脱メチル体（M12）		代謝物
TAS-116 のグルクロン酸抱合体（M16）		代謝物

名称又は略号	構造式	由来
TAS-116 のアミド加水分解体（M3）のイミダゾール環が開裂した代謝物（M17）		代謝物

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

2.6.4.1.1　吸収

ピミテスピブ（TAS-116）をラット及びイヌに経口投与したところ，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は投与後おおよそ 1 時間から 4 時間であり，その後速やかに消失した．投与量に応じて，最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は増加した．反復投与による顕著な曝露の蓄積はみられなかった．また，複数試験を通じて曝露の顕著な雌雄差はみられなかった．

Caco-2 細胞において，TAS-116 は排出トランスポーターの寄与が示唆されたが，P-glycoprotein（P-gp）及び breast cancer resistance protein（BCRP）の阻害剤存在下における TAS-116 の見かけの透過係数（Papp）は，18.0×10^{-6} cm/s であり，プロプラノロール（高膜透過性化合物）と同程度であったことから TAS-116 は高膜透過性と考えられた．

胆管カニューレ処置したラットに ^{14}C で放射能標識した TAS-116（[^{14}C]TAS-116）を単回経口投与したところ，尿及び胆汁中に投与した放射能の 70.0%が排泄されたことから，TAS-116 の吸収率は 70.0%以上と考えられた．

2.6.4.1.2　分布

白色ラットに[^{14}C]TAS-116 を単回経口投与したとき，投与後の放射能は広く分布し，多くの組織で投与後 4 時間に最高値を示し，その後放射能は減少し，投与後 48 時間では，すべての組織で定量下限未満であった．大脳，小脳，脊髄，眼球，精巣及び白色脂肪においては，すべての測定時点において定量下限未満であった．有色ラットに[^{14}C]TAS-116 を単回経口投与したとき，おおむね白色ラットと同様の分布を示したが，ぶどう膜及び網膜上皮細胞では，投与後 168 時間でも放射能が検出された．

血漿蛋白結合は，結合型分率として，マウス，ラット，イヌ及びヒトで 95.7%～96.1%，85.5%～86.5%，82.6%～86.0%及び 93.1%～93.6%であり，検討した濃度範囲においてほぼ一定であった．TAS-116 のヒト血漿での主要結合蛋白はアルブミンであった．ヒトにおける血液／血漿中濃度比は，0.525～0.658 であった．

2.6.4.1.3　代謝

ラットに[^{14}C]TAS-116 を単回経口投与したときの血漿中の主要な成分は未変化体であり，代謝物としてアミド加水分解体（M3）と不飽和化代謝物（M11）が検出された．尿中への排泄率は低かったが，未変化体，2 つの一酸化体（M1 及び M6），M3 及びイミダゾール環が開裂した一酸化体（M4）が検出された．胆汁中では，M3 が最も多く検出され，未変化体はわずかであった．イヌに[^{14}C]TAS-116 を単回経口投与したときの血漿中の主要な成分は M3 及び未変化体であった．固形癌患者に TAS-116 を投与後の血漿及び尿試料の分析により検出された代謝物から推定される TAS-116 の代謝経路は，主にアミド加水分解による M3 の生成であると考えられた．

ヒト肝細胞で[^{14}C]TAS-116 をインキュベーションすると，主に M3 を生成した．また，*N*-脱メチル体（M2）の生成もわずかであるが確認された．これらの代謝物は，ラット及びイヌ肝細胞でも確認された．

遺伝子組換えヒトチトクローム P450（CYP）発現系及びカルボキシルエステラーゼ（CES）発現系を用いて検討したところ，M2 は CYP3A4 及び CYP3A5 の発現系により，M3 は CES1 の

発現系により生成が確認された．ヒト肝細胞における M2 及び M3 の生成について，代謝クリアランスを比較したところ，CYP3A が約 10%，CES1 が約 90%関与していると考えられた．

2.6.4.1.4　排泄

[^{14}C]TAS-116 をラット及びイヌに単回経口投与したときの 120 時間（ラット）及び 168 時間（イヌ）までの放射能の排泄を検討した結果，どちらの種においても糞中への排泄（ラット：94.1%，イヌ：93.1%）が主であり，尿中へ排泄（ラット：2.8%，イヌ：4.3%）は少なかった．[^{14}C]TAS-116 を胆管カニューレ処置したラットに単回経口投与したときの 48 時間までの胆汁中排泄は，64.7%であった．

2.6.4.1.5　薬物動態学的薬物相互作用

CYP の阻害に関して，TAS-116 は評価した濃度範囲において CYP1A2，CYP2B6，CYP2D6 及び CYP3A（テストステロン 6β-水酸化活性）を阻害せず，50%阻害濃度（IC_{50}）値は 100 μmol/L より大きかった．TAS-116 は，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A（ミダゾラム 1'-水酸化活性）に対して可逆的阻害能を示し，IC_{50} 値はそれぞれ 34.2，50.1，66.3 及び 61.2 μmol/L であった．また，TAS-116 は CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 に対して時間依存的阻害はみられなかった．一方で，CYP3A に対する時間依存的阻害能が認められ，ミダゾラム 1'-水酸化活性を指標としたとき最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度（K_I）及び最大不活性化速度定数（K_{inact}）はそれぞれ 33.8 μmol/L 及び 0.0308 min^{-1} であり，テストステロン 6β-水酸化活性を指標としたとき K_I 及び K_{inact} はそれぞれ 185 μmol/L 及び 0.0609 min^{-1} であった．

CYP の誘導に関して，TAS-116 は 30 μmol/L まで CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現を誘導する傾向はみられなかった．

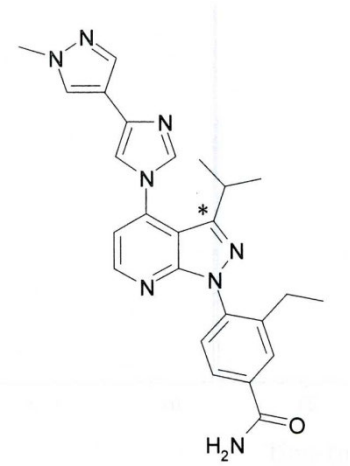
トランスポーターの阻害に関して，TAS-116 は P-gp，BCRP，organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1，OATP1B3，organic cation transporter（OCT）2，organic anion transporter（OAT）1，OAT3，multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1 及び MATE2-K に対する IC_{50} 値はそれぞれ 28.0，13.6，8.46，28.3，24.5，71.0，6.14，3.39 及び 0.359 μmol/L であった．

トランスポーターの基質性の検討から，TAS-116 は P-gp 及び BCRP の基質になると考えられた．また，TAS-116 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質にはならないと考えられた．

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　放射標識化合物

[^{14}C]TAS-116（図 2.6.4.2.1-1）のロット番号，比活性及び放射化学的純度を表 2.6.4.2.1-1 に示した．放射標識化合物を用いた非臨床薬物動態試験での放射能の測定は以下に示す方法で実施した．ラット及びイヌの生体試料（血漿，尿，糞，胆汁及び組織等）中，並びに in vitro 試験にて得られた試料の放射能は，必要に応じて抽出，可溶化及び脱色等の処理をした後に液体シンチレーターを加えて液体シンチレーションカウンター（LSC）により測定した．また，ラット，イヌ及びヒトの生体試料中の代謝物は，有機溶媒抽出後に高速液体クロマトグラフィー（HPLC）－オンラインフローシンチレーションアナライザーを用いて測定した．



*：標識位置

図 2.6.4.2.1-1　[^{14}C]TAS-116 の構造

表 2.6.4.2.1-1　[^{14}C]TAS-116 のロット番号，比活性及び放射化学的純度

ロット番号	比活性	放射化学的純度
[redacted]	4.61 MBq/mg	99.1%
[redacted]	4.61 MBq/mg	97.3%

2.6.4.2.2　非放射標識化合物

ラット及びイヌのトキシコキネティクス（TK）試験のための TAS-116 の血漿中濃度は HPLC により測定した．各定量法は特異性，回収率，精度及び真度，血漿試料中の安定性についてバリデートされており，その結果は，薬物動態試験概要表にまとめて掲載した（第 2.6.5.2 項）．

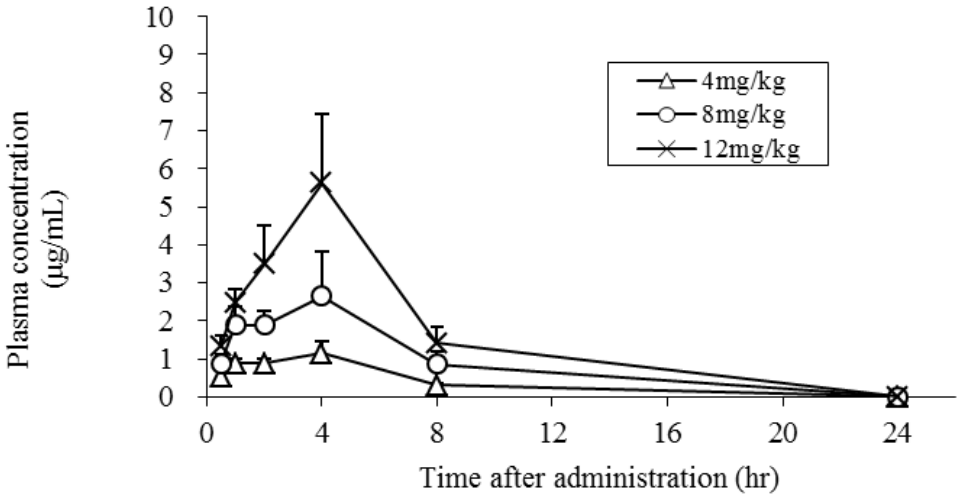
2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　単回及び反復投与後の血漿中濃度

2.6.4.3.1.1　ラット

4 週間反復経口投与毒性試験において，TAS-116 を雄性ラットに非絶食下で 4，8 及び 12 mg/kg で単回投与したときの血漿中 TAS-116 濃度推移を図 2.6.4.3.1.1-1 に，TK パラメータを表 2.6.4.3.1.1-1 に示す．

TAS-116 を 4，8 及び 12 mg/kg で単回投与時の血漿中 TAS-116 濃度は投与後 4.0 時間で C_{max} に達した．評価した用量範囲において，投与量に応じて C_{max} 及び AUC_{0-24} の増加が認められた（第 4.2.3.2.2 項）．



Mean + SD, n = 3, SD: Standard deviation
第 4.2.3.2.2 項 試験報告書 No. 12CA04 Figure 1-1

図 2.6.4.3.1.1-1　非絶食下雄性ラットに TAS-116 を 4，8 及び 12 mg/kg で単回経口投与したときの血漿中 TAS-116 濃度

表 2.6.4.3.1.1-1　非絶食下雄性ラットに TAS-116 を 4，8 及び 12 mg/kg で単回経口投与したときの TAS-116 の TK パラメータ

Dose (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24} (μg·hr/mL)
4	1.147	4.0	8.819
8	2.645	4.0	21.212
12	5.610	4.0	38.793

Parameters were calculated from mean concentrations of three animals.
第 4.2.3.2.2 項 試験報告書 No. 12CA04 Table 10 改変

また，雄性ラット及び雌性ラットに非絶食下 1 日 1 回 4 週間反復投与後の TAS-116 の TK パラメータを表 2.6.4.3.1.1-2 に示す．雌雄ラットともに，単回投与及び反復投与後の TK パラメータに顕著な差はみられなかった．また，いずれの投与量においても，顕著な雌雄差はみられなかった（第 4.2.3.2.2 項）．

表 2.6.4.3.1.1-2　非絶食下雄性及び雌性ラットに TAS-116 を 4，8 及び 12 mg/kg で 4 週間反復投与したときの TAS-116 の TK パラメータ

Dose (mg/kg)	Day	Male			Female		
		C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24} (μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24} (μg·hr/mL)
4	0	1.147	4.0	8.819	1.194	1.0	10.422
	8	NA	NA	NA	1.149	2.0	9.142
	27	1.492	4.0	11.997	1.464	2.0	11.502
8	0	2.645	4.0	21.212	2.877	4.0	25.261
	8	NA	NA	NA	2.627	4.0	22.484
	27	1.969	4.0	18.749	2.507	1.0	23.554
12	0	5.610	4.0	38.793	5.000	4.0	36.524
	8	NA	NA	NA	4.981	2.0	24.912
	27	4.132	4.0	31.254	3.748	2.0	24.671

Parameters were calculated from mean concentrations of three animals except for those of two animals at “0.5 and 4 hr / 12 mg dose / Day 27 / male rat” and “0.5 and 4 hr / 12 mg dose / Days 8 and 27 / female rat”, and except for those of one animal at “4 hr / 12 mg dose / Day 27 / female rat”
NA: Not applicable
第 4.2.3.2.2 項 試験報告書 No. 12CA04 Table 10 改変

雄性ラット及び雌性ラットに非絶食下 1 日 1 回 13 週間反復投与後の TAS-116 の TK パラメータを表 2.6.4.3.1.1-3 に示す．13 週間反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} は，投与初日よりも高かった（第 4.2.3.2.3 項）．

表 2.6.4.3.1.1-3　非絶食下雄性及び雌性ラットに TAS-116 を 2，4 及び 8 mg/kg で 13 週間反復投与したときの TAS-116 の TK パラメータ

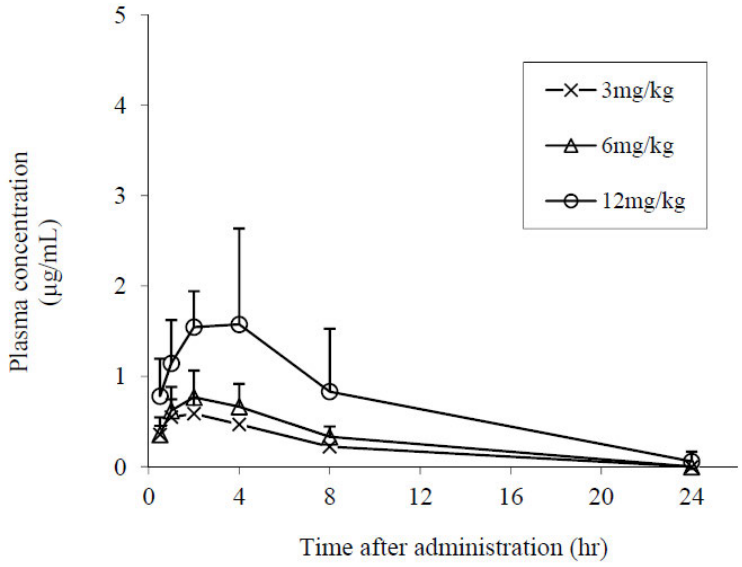
Dose (mg/kg)	Day	Male			Female		
		C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24} (μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24} (μg·hr/mL)
2	0	0.3795	2.0	3.9335	0.5503	1.0	4.8460
	89	0.8266	4.0	6.1916	1.1143	4.0	9.1497
4	0	0.8541	2.0	7.7171	1.0943	2.0	10.9637
	89	1.9593	4.0	12.4959	2.4887	4.0	20.1952
8	0	2.4306	4.0	19.7334	2.4176	4.0	21.6781
	89	2.8513	2.0	25.1180	4.0422	4.0	33.5239

C_{max} and T_{max} values were obtained from mean of three animals.
AUC_{0-24} value was calculated from mean of three animals.
第 4.2.3.2.3 項 試験報告書 No. 13CA30 Text-Table 4.11-1, Text table 4.11-2 改変

2.6.4.3.1.2　　イヌ

4 週間反復経口投与毒性試験において，TAS-116 を雄性イヌに非絶食下で 3，6 及び 12 mg/kg で単回投与したときの血漿中 TAS-116 濃度推移を図 2.6.4.3.1.2-1 に，TK パラメータを表 2.6.4.3.1.2-1 に示す．

TAS-116 を 3，6 及び 12 mg/kg で単回投与時の血漿中 TAS-116 濃度は 2.2～2.7 時間で C_{max} に達した．評価した用量範囲において，投与量に応じて C_{max} 及び AUC_{0-24} の増加が認められた（第 4.2.3.2.5 項）．



Mean + SD, n = 3 (3 and 6 mg/kg), n = 6 (12 mg/kg), SD: Standard deviation
第 4.2.3.2.5 項 試験報告書 No. 12CA03 Figure 2-1

図 2.6.4.3.1.2-1　非絶食下雄性イヌに TAS-116 を 3，6 及び 12 mg/kg で単回経口投与したときの血漿中 TAS-116 濃度

表 2.6.4.3.1.2-1　非絶食下雄性イヌに TAS-116 を 3，6 及び 12 mg/kg で単回経口投与したときの TAS-116 の TK パラメータ

Dose (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)		T_{max} (hr)		AUC_{0-24} (μg·hr/mL)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
3	0.594	0.161	2.7	1.2	5.089	0.363
6	0.786	0.293	2.7	1.2	7.093	2.402
12 [a]	1.837	0.982	2.2	1.0	17.059	10.141

n = 3, [a] n = 6, SD: Standard deviation
第 4.2.3.2.5 項 試験報告書 No. 12CA03 Table 13-1 改変

また，雄性イヌ及び雌性イヌに非絶食下 1 日 1 回 4 週間反復投与後の TAS-116 の TK パラメータを表 2.6.4.3.1.2-2 に示す．12 mg/kg 投与時においては，反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} がやや低めであったが，その他の投与量においては，雌雄イヌともに，単回投与及び反復投与後の TK パラメータに顕著な差はみられなかった．また，いずれの投与量においても，顕著な雌雄差はみられなかった（第 4.2.3.2.5 項）．

表 2.6.4.3.1.2-2　非絶食下雄性及び雌性イヌに TAS-116 を 3，6 及び 12 mg/kg で 4 週間反復投与したときの TAS-116 の TK パラメータ

Sex	Dose (mg/kg)	Day	C_{max} (μg/mL)		T_{max} (hr)		AUC_{0-24} (μg･hr/mL)	
			Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Male	3	0	0.594	0.161	2.7	1.2	5.089	0.363
		27	0.838	0.311	1.7	0.6	6.022	1.370
	6	0	0.786	0.293	2.7	1.2	7.093	2.402
		27	0.832	0.224	2.3	1.5	7.223	1.563
	12[a]	0	1.837	0.982	2.2	1.0	17.059	10.141
		27	1.323	0.507	1.7	0.5	10.395	3.969
Female	3	0	0.486	0.200	2.0	0.0	3.934	1.600
		27	0.669	0.163	2.3	1.5	5.102	0.822
	6	0	0.647	0.324	2.3	1.5	5.989	2.912
		27	0.796	0.370	1.7	0.6	6.956	2.948
	12[a]	0	1.997	1.763	3.2	1.3	22.674	18.241
		27	1.301	0.308	2.0	0.0	11.605	4.019

n = 3, [a] n = 6, SD: Standard deviation
第 4.2.3.2.5 項 試験報告書 No. 12CA03 Table 13-1 改変

雄性イヌ及び雌性イヌに TAS-116 を 1，3 及び 6 mg/kg で非絶食下 1 日 1 回 13 週間反復投与後の TK パラメータを表 2.6.4.3.1.2-3 に示す．13 週間反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} は，いずれの投与量においても投与初日の曝露と同程度であった（第 4.2.3.2.6 項）．

表 2.6.4.3.1.2-3　非絶食下雄性及び雌性イヌに TAS-116 を 1，3 及び 6 mg/kg で 13 週間反復投与したときの TAS-116 の TK パラメータ

Sex	Dose (mg/kg)	Day	C_{max} (μg/mL)		T_{max} (hr)		AUC_{0-24} (μg･hr/mL)	
			Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Male	1	0	0.185	0.074	2.3	1.5	0.927	0.715
		90	0.206	0.069	1.5	0.9	0.832	0.243
	3	0	0.607	0.221	2.3	1.5	4.082	0.790
		90	0.337	0.139	1.7	0.6	2.870	1.730
	6	0	0.812	0.313	2.0	0.0	6.061	1.431
		90	0.626	0.337	10.0	12.2	6.281	2.749
Female	1	0	0.239	0.028	0.8	0.3	0.880	0.159
		90	0.185	0.066	0.8	0.3	0.581	0.330
	3	0	0.554	0.194	1.7	0.6	4.094	1.180
		90	0.403	0.156	1.0	0.0	2.199	1.042
	6	0	0.813	0.413	3.3	1.2	8.586	4.275
		90	1.010	0.522	2.7	1.2	7.431	3.059

n = 3, SD: Standard deviation
第 4.2.3.2.6 項 試験報告書 No. 16CA02 Table 12-1, Table 12-2 改変

雄性イヌ及び雌性イヌに TAS-116 を 9 及び 12 mg/kg で非絶食下 1 日 1 回 13 週間反復投与後の TK パラメータを表 2.6.4.3.1.2-4 に示す．13 週間反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} は，いずれの投与量においても投与初日の曝露と同程度であった（第 4.2.3.2.7 項）．

表 2.6.4.3.1.2-4　非絶食下雄性及び雌性イヌに TAS-116 を 9 及び 12 mg/kg で 13 週間反復投与したときの TAS-116 の TK パラメータ

Sex	Dose (mg/kg)	Day	C_{max} (μg/mL)		T_{max} (hr)		AUC_{0-24} (μg·hr/mL)	
			Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Male	9	0	1.694	0.864	2.7	1.2	17.116	10.188
		90	0.994	0.269	2.7	1.2	10.599	2.021
	12	0	1.226	0.321	2.7	1.2	11.160	3.861
		90	1.370	0.096	9.3	12.7	14.028	5.389
Female	9	0	1.770	0.361	2.7	1.2	18.182	3.308
		90	1.069	0.361	2.0	0.0	10.696	2.906
	12	0	1.846	0.321	2.0	0.0	16.902	3.666
		90[a]	1.108	NA	2.0	NA	11.175	NA

n = 3, [a] n = 2, NA: Not applicable, SD: Standard deviation
第 4.2.3.2.7 項 試験報告書 No. 19CA01 Table 12-1, Table 12-2 改変

2.6.4.3.2　その他の吸収試験

2.6.4.3.2.1　細胞膜透過性

Caco-2 細胞を用いて，TAS-116 の膜透過性について複数濃度で評価した．Caco-2 細胞における[^{14}C]TAS-116（6.1 μmol/L）の flux ratio は 8.0 であり，flux ratio が 2 を越えたことから排出トランスポーターの寄与が示唆された．Flux ratio は TAS-116 の濃度依存的に減少し，更に P-gp 及び BCRP の典型的阻害剤存在下では，ほぼ 1 となった．P-gp 及び BCRP の阻害剤存在下での頂端膜側から基底膜側への Papp（$Papp_{A\ to\ B}$）は 18.0 × 10^{-6} cm/s であり，高膜透過性のリファレンス化合物として用いた[^{3}H]プロプラノロールの $Papp_{A\ to\ B}$（24.1 × 10^{-6} cm/s）と同程度であった（表 2.6.4.3.2.1-1）．このことから，TAS-116 の膜透過性は高膜透過性に分類されると考えられた（第 4.2.2.6.5 項）．

表 2.6.4.3.2.1-1　TAS-116 とリファレンス化合物の Caco-2 細胞における膜透過性

Compound	Concentration (μmol/L)	$Papp_{A\ to\ B}$ ($\times 10^{-6}$ cm/s)	$Papp_{B\ to\ A}$ ($\times 10^{-6}$ cm/s)	Flux ratio ($Papp_{B\ to\ A}$/ $Papp_{A\ to\ B}$)
[^{14}C]TAS-116	6.1	3.4 ± 0.5	27.6 ± 3.0	8.0 ± 1.5
[^{14}C]TAS-116	56.1	6.0 ± 1.5	24.5 ± 4.6	4.1 ± 1.3
[^{14}C]TAS-116	156.1	12.8 ± 1.8	18.5 ± 3.4	1.4 ± 0.3
[^{14}C]TAS-116 + inhibitor mixture	6.1	18.0 ± 3.3	15.7 ± 3.2	0.9 ± 0.2
[^{14}C]PEG4000	62.6	0.6 ± 0.0	NT	NC
[^{14}C]Mannitol	45.4	3.4 ± 1.2	NT	NC
[^{14}C]Metformin	17.6	4.3 ± 0.9	NT	NC
[^{14}C]Creatinine	24.2	6.1 ± 1.6	NT	NC
[^{3}H]Propranolol	0.02	24.1 ± 3.0	NT	NC

Mean ± SD, n = 3, Inhibitor mixture: 10 μmol/L zosuquidar and 10 μmol/L Ko143, Incubation time: 2 hours, A to B: Apical to basolateral, B to A: Basolateral to apical, NC: Not calculated, NT: Not tested, Papp: Apparent permeability coefficient, PEG: Polyethylene glycol, SD: Standard deviation
第 4.2.2.6.5 項 試験報告書 No. 19DB18 Table 1 改変

2.6.4.3.2.2　ラットにおける吸収率

胆管にカニュレーションを施した雄性ラットに絶食下[^{14}C]TAS-116 を 8 mg/3.7 MBq/kg で単回経口投与したときの投与後 48 時間までの胆汁及び尿中への放射能の累積排泄率は，投与量のそれぞれ 64.7%及び 5.3%であったことから，経口投与した[^{14}C]TAS-116 の 70.0%以上が吸収されると考えられた（第 2.6.4.6.1 項）.

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　組織分布

2.6.4.4.1.1　雄性白色ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィー

絶食下雄性白色ラットに[^{14}C]TAS-116 を 8 mg/1.88 MBq/kg で単回経口投与したときの投与後 1，4，8，24 及び 48 時間の組織中放射能の分布を定量的全身オートラジオグラフィーにて検討した.

投与後の放射能は広く分布し，多くの組織で投与後 4 時間に最高値を示した．投与後 24 時間では，肝臓及び小腸を除いてすべての臓器で定量下限未満となり，投与後 48 時間では，すべての組織で定量下限未満であった．大脳，小脳，脊髄，眼球，精巣及び白色脂肪においては，すべての測定時点において定量下限未満であった（表 2.6.4.4.1.1-1，第 4.2.2.3.1 項）.

表 2.6.4.4.1.1-1　絶食下雄性白色ラットに[^{14}C]TAS-116 を 8 mg/1.88 MBq/kg で単回経口投与したときの組織中放射能濃度

Tissue	Radioactivity concentration (μg eq. of TAS-116/g tissue)				
	1 h	4 h	8 h	24 h	48 h
Blood	1.556 (1.00)	2.170 (1.00)	BLQ	BLQ	BLQ
Cerebrum	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Cerebellum	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Hypophysis	2.521 (1.62)	3.351 (1.54)	1.520	BLQ	BLQ
Spinal cord	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eyes	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Harderian glands	1.619 (1.04)	2.371 (1.09)	1.291	BLQ	BLQ
Submaxillary glands	1.888 (1.21)	2.366 (1.09)	1.440	BLQ	BLQ
Thyroid gland	2.037 (1.31)	2.410 (1.11)	1.436	BLQ	BLQ
Thymus	1.710 (1.10)	2.933 (1.35)	2.513	BLQ	BLQ
Heart	1.827 (1.17)	2.537 (1.17)	1.425	BLQ	BLQ
Lungs	1.618 (1.04)	2.310 (1.06)	1.283	BLQ	BLQ
Liver	7.886 (5.07)	11.047 (5.09)	6.863	1.162	BLQ
Spleen	1.963 (1.26)	2.370 (1.09)	1.750	BLQ	BLQ
Pancreas	1.842 (1.18)	2.439 (1.12)	1.598	BLQ	BLQ
Adrenals	5.698 (3.66)	5.654 (2.61)	3.752	BLQ	BLQ
Kidneys	3.147 (2.02)	3.770 (1.74)	2.173	BLQ	BLQ
Urinary bladder	1.310 (0.84)	1.794 (0.83)	1.526	BLQ	BLQ
Prostate	1.334 (0.86)	1.677 (0.77)	BLQ	BLQ	BLQ
Epididymis	1.016 (0.65)	1.041 (0.48)	1.245	BLQ	BLQ
Testis	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Skeletal muscle	1.491 (0.96)	1.572 (0.72)	BLQ	BLQ	BLQ
Skin	1.212 (0.78)	1.363 (0.63)	BLQ	BLQ	BLQ
White fat	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Brown fat	0.922 (0.59)	6.120 (2.82)	BLQ	BLQ	BLQ
Bone marrow	2.114 (1.36)	2.744 (1.26)	2.077	BLQ	BLQ
Mesenteric lymph nodes	1.343 (0.86)	2.259 (1.04)	1.964	BLQ	BLQ
Stomach	2.749 (1.77)	2.483 (1.14)	1.789	BLQ	BLQ
Small intestine	1.665 (1.07)	3.824 (1.76)	2.841	0.983	BLQ
Large intestine	1.226 (0.79)	1.418 (0.65)	1.633	BLQ	BLQ

BLQ: Below the lower limit of quantitation, Upper limit of quantification: 173 μg eq. of TAS-116/g tissue, Lower limit of quantification: 0.876 μg eq. of TAS-116/g tissue
Figures in parentheses represent tissue/blood ratio in tissues.
第 4.2.2.3.1 項 試験報告書 No. [redacted]-361 Table 3 改変

2.6.4.4.1.2　　雄性有色ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィー

絶食下雄性有色ラットに[^{14}C]TAS-116 を 8 mg/3.7 MBq/kg で単回経口投与したときの投与後 1，4，8，24，96 及び 168 時間の組織中放射能の分布を定量的全身オートラジオグラフィーにて検討した．

投与後の放射能は広く分布し，投与後 1 時間から 4 時間に最高値を示した．投与後 24 時間では，肝臓，ぶどう膜及び網膜上皮細胞以外の組織では，定量下限付近又は定量下限未満の濃度に低下していた．投与後 168 時間においては，肝臓では定量下限未満になったが，ぶどう膜及び網膜上皮細胞では放射能が検出された（表 2.6.4.4.1.2-1，第 4.2.2.3.2 項）．

表 2.6.4.4.1.2-1　絶食下雄性有色ラットに[^{14}C]TAS-116 を 8 mg/3.7 MBq/kg で単回経口投与したときの組織中放射能濃度

Tissue	Radioactivity concentration (μg eq. of TAS-116/g tissue)					
	1 h	4 h	8 h	24 h	96 h	168 h
Adrenal gland	9.408 (5.33)	7.854 (4.09)	4.665 (4.26)	0.087	NS	NS
Blood	1.764 (1.00)	1.919 (1.00)	1.095 (1.00)	NS	NS	NS
Bone	0.850 (0.48)	1.406 (0.73)	0.384 (0.35)	NS	NS	NS
Bone marrow	2.723 (1.54)	4.059 (2.12)	1.620 (1.48)	NS	NS	NS
Brown fat	3.848 (2.18)	2.376 (1.24)	0.681 (0.62)	BLQ	NS	NS
Cerebellum	BLQ (NC)	0.072 (0.04)	BLQ (NC)	NS	NS	NS
Cerebrum	BLQ (NC)	0.086 (0.04)	BLQ (NC)	NS	NS	NS
Epididymis	0.507 (0.29)	2.132 (1.11)	0.915 (0.84)	BLQ	NS	NS
Eyeball (tissues excluding uveal tract and retinal epithelial cells)	0.070 (0.04)	0.086 (0.04)	BLQ (NC)	BLQ	BLQ	BLQ
Fat	0.286 (0.16)	0.208 (0.11)	0.140 (0.13)	NS	NS	NS
Harderian gland	2.333 (1.32)	2.627 (1.37)	1.243 (1.14)	NS	NS	NS
Heart	2.410 (1.37)	2.778 (1.45)	1.021 (0.93)	BLQ	NS	NS
Kidney	4.805 (2.72)	4.791 (2.50)	2.856 (2.61)	0.123	NS	NS
Large intestine	2.126 (1.21)	3.674 (1.91)	1.101 (1.01)	0.070	NS	NS
Liver	18.573 (10.53)	24.736 (12.89)	14.516 (13.26)	1.580	0.101	BLQ
Lung	2.584 (1.46)	2.858 (1.49)	0.908 (0.83)	BLQ	NS	NS
Mandibular gland	2.674 (1.52)	2.979 (1.55)	1.173 (1.07)	BLQ	NS	NS
Mesenteric lymph nodes	3.515 (1.99)	3.999 (2.08)	2.451 (2.24)	NS	NS	NS
Pancreas	3.176 (1.80)	2.640 (1.38)	1.292 (1.18)	BLQ	NS	NS
Pituitary gland	4.300 (2.44)	5.371 (2.80)	2.249 (2.05)	NS	NS	NS
Prostate gland	1.667 (0.95)	2.334 (1.22)	0.721 (0.66)	NS	NS	NS
Skeletal muscle	1.254 (0.71)	1.234 (0.64)	0.538 (0.49)	BLQ	BLQ	NS
Skin (pigmented)	1.382 (0.78)	1.690 (0.88)	1.299 (1.19)	0.108	BLQ	BLQ
Skin (white)	1.299 (0.74)	1.690 (0.88)	1.271 (1.16)	0.159	NS	NS
Small intestine	9.541 (5.41)	14.522 (7.57)	7.179 (6.56)	NS	NS	NS
Spinal cord	BLQ (NC)	0.064 (0.03)	BLQ (NC)	NS	NS	NS
Spleen	3.106 (1.76)	3.709 (1.93)	1.927 (1.76)	BLQ	NS	NS
Stomach	5.341 (3.03)	4.191 (2.18)	1.308 (1.19)	0.063	NS	NS
Testis	0.216 (0.12)	0.634 (0.33)	0.524 (0.48)	0.101	NS	NS
Thymus	2.292 (1.30)	5.657 (2.95)	3.003 (2.74)	BLQ	NS	NS
Thyroid gland	2.459 (1.39)	2.943 (1.53)	1.108 (1.01)	NS	NS	NS
Urinary bladder	9.239 (5.24)	2.062 (1.07)	0.794 (0.73)	0.099	NS	NS
Uveal tract and retinal epithelial cells	4.965 (2.81)	9.893 (5.16)	8.247 (7.53)	4.414	0.802	0.317

BLQ: Below the lower limit of quantitation, NC: Not calculated, NS: Not specified, Upper limit of quantification: 111.377 μg eq. of TAS-116/g tissue, Lower limit of quantification: 0.057 μg eq. of TAS-116/g tissue
Figures in parentheses represent tissue/blood ratio in tissues.
第 4.2.2.3.2 項 試験報告書 No. [redacted]-8313-[redacted] Table 2, Table 3 改変

2.6.4.4.2　　蛋白結合

マウス，ラット，イヌ及びヒトにおける TAS-116 の in vitro 血漿蛋白結合率を限外ろ過法により測定した．TAS-116 の in vitro 血漿蛋白結合率は，0.5～10 μg/mL の範囲でマウス，ラット，イヌ及びヒトでそれぞれ 95.7%～96.1%，85.5%～86.5%，82.6%～86.0%及び 93.1%～93.6%であった（表 2.6.4.4.2-1）．いずれの動物種においても，検討した薬物濃度範囲で蛋白結合率に明らかな濃度依存性は認められなかった．また，TAS-116 のヒト血漿での主要結合蛋白はアルブミンであると考えられた（表 2.6.4.4.2-2，第 4.2.2.3.3 項）．

表 2.6.4.4.2-1　マウス，ラット，イヌ及びヒト血漿における TAS-116 の in vitro 蛋白結合率

Species	Concentration of TAS-116 (μg/mL)		
	0.5	2	10
Mouse	96.1 ± 0.8	95.7 ± 0.3	95.8 ± 0.1
Rat	86.2 ± 0.6	86.5 ± 0.9	85.5 ± 1.4
Dog	86.0 ± 0.8	84.1 ± 0.8	82.6 ± 0.7
Human	93.3 ± 0.6	93.1 ± 1.0	93.6 ± 0.7

Each value represents % Bound. Mean ± SD, n = 3, SD: Standard deviation
第 4.2.2.3.3 項 試験報告書 No. 19DB20 Table 2 改変

表 2.6.4.4.2-2　ヒト血漿画分における TAS-116 の in vitro 蛋白結合率

Plasma protein fraction	Concentration of TAS-116 (μg/mL)		
	0.5	2	10
45 mg/mL HSA	82.9 ± 0.9	84.8 ± 1.6	83.0 ± 0.7
0.75 mg/mL AAG	7.7 ± 4.1	5.5 ± 1.9	3.6 ± 2.6
10 mg/mL GG	6.5 ± 6.1	4.8 ± 3.0	4.5 ± 0.8

Each value represents % Bound. Mean ± SD, n = 3, AAG: α_1-Acid glycoprotein, GG: γ-Globulin, HSA: Human serum albumin, SD: Standard deviation
第 4.2.2.3.3 項 試験報告書 No. 19DB20 Table 3 改変

2.6.4.4.3　血球移行性

TAS-116 の in vitro 血球移行性は，ヒト血液を用いて評価した．ヒト血液における血液／血漿中濃度比は，0.5～10 μg/mL の範囲で 0.525～0.658 であり，TAS-116 は主に血漿に分布すると考えられた（表 2.6.4.4.3-1，第 4.2.2.3.3 項）．

表 2.6.4.4.3-1　ヒトにおける TAS-116 の血液／血漿中濃度比

Incubation time (min)	Concentration of TAS-116 (μg/mL)		
	0.5	2	10
10	0.658 ± 0.035	0.619 ± 0.014	0.622 ± 0.007
30	0.590 ± 0.041	0.535 ± 0.047	0.557 ± 0.014
60	0.547 ± 0.025	0.630 ± 0.096	0.525 ± 0.055

Each value represents blood-to-plasma concentration ratio. Mean ± SD, n = 3, SD: Standard deviation
第 4.2.2.3.3 項 試験報告書 No. 19DB20 Table 5 改変

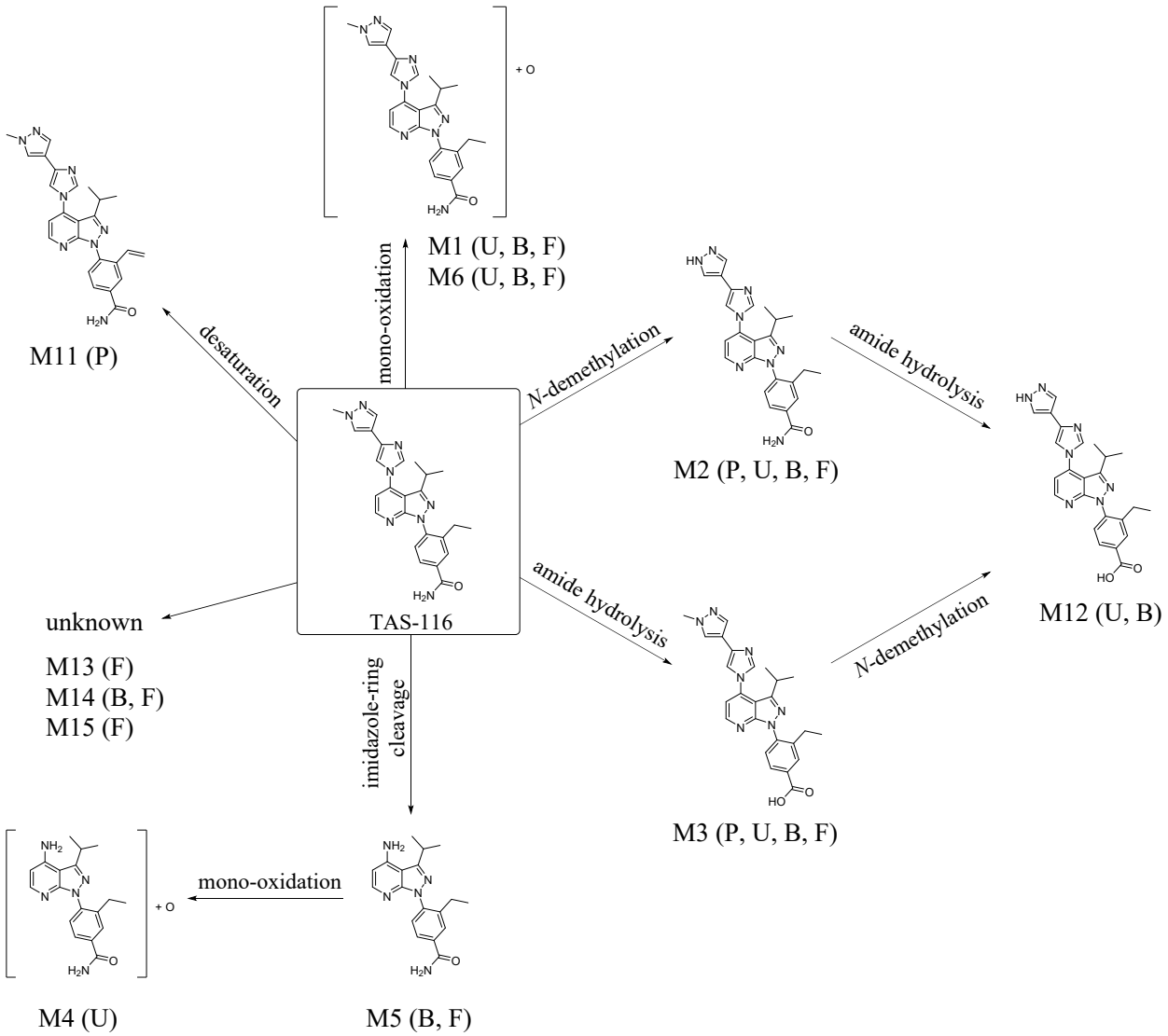
2.6.4.4.4　胎盤移行

TAS-116 の胎盤移行性は検討していないが，ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において，胎児死亡及び催奇形性が認められている（第 2.6.6.6.1 項）ことから，TAS-116 又はその関連物質が胎盤を通過する可能性が考えられた．

2.6.4.5　代謝（動物種間の比較）

2.6.4.5.1　In vivo における代謝

絶食下雄性ラットに[^{14}C]TAS-116 を 8 mg/3.7 MBq/kg で単回経口投与したときの血漿，尿，胆汁及び糞試料を用いて TAS-116 の代謝プロファイルを検討した．投与後 4 時間の血漿中の主要な成分は未変化体であり，総放射能に対する未変化体の割合は 87.61%であった．TAS-116 のアミド加水分解体（M3）と TAS-116 の不飽和化代謝物（M11）が検出され，それぞれ総放射能に対して 5.43%及び 1.80%であった．投与後 12～24 時間の尿中においては，TAS-116，2 つの TAS-116 の一酸化体（M1 及び M6），M3 及び TAS-116 のイミダゾール環が開裂した代謝物の一酸化体（M4）が検出され，それぞれ総放射能に対して 0.15%，0.10%，0.11%，0.07%及び 0.04%であった．投与後 6～12 時間の胆汁中においては，TAS-116，M3，M1，M6 及び TAS-116 のイミダゾール環が開裂した代謝物（M5）が検出され，それぞれ総放射能に対して 0.64%，4.95%，2.36%，2.12%及び 1.92%であった．投与後 0～24 時間の糞中においては，TAS-116，M6，M1，M5，M3 及び構造未同定の 3 つの代謝物（M13，M14 及び M15）が検出され，それぞれ総放射能に対して 16.08%，4.39%，4.33%，2.74%，1.50%，1.40%，3.34%及び 0.92%であった．TAS-116 の *N*-脱メチル体（M2）及び M3 の *N*-脱メチル体（M12）は質量分析計でのみ検出された．ラットにおける代謝経路は，アミド加水分解，一酸化，イミダゾール環の開裂，不飽和化及び *N*-脱メチル化であった（図 2.6.4.5.1-1，第 4.2.2.4.1 項）．

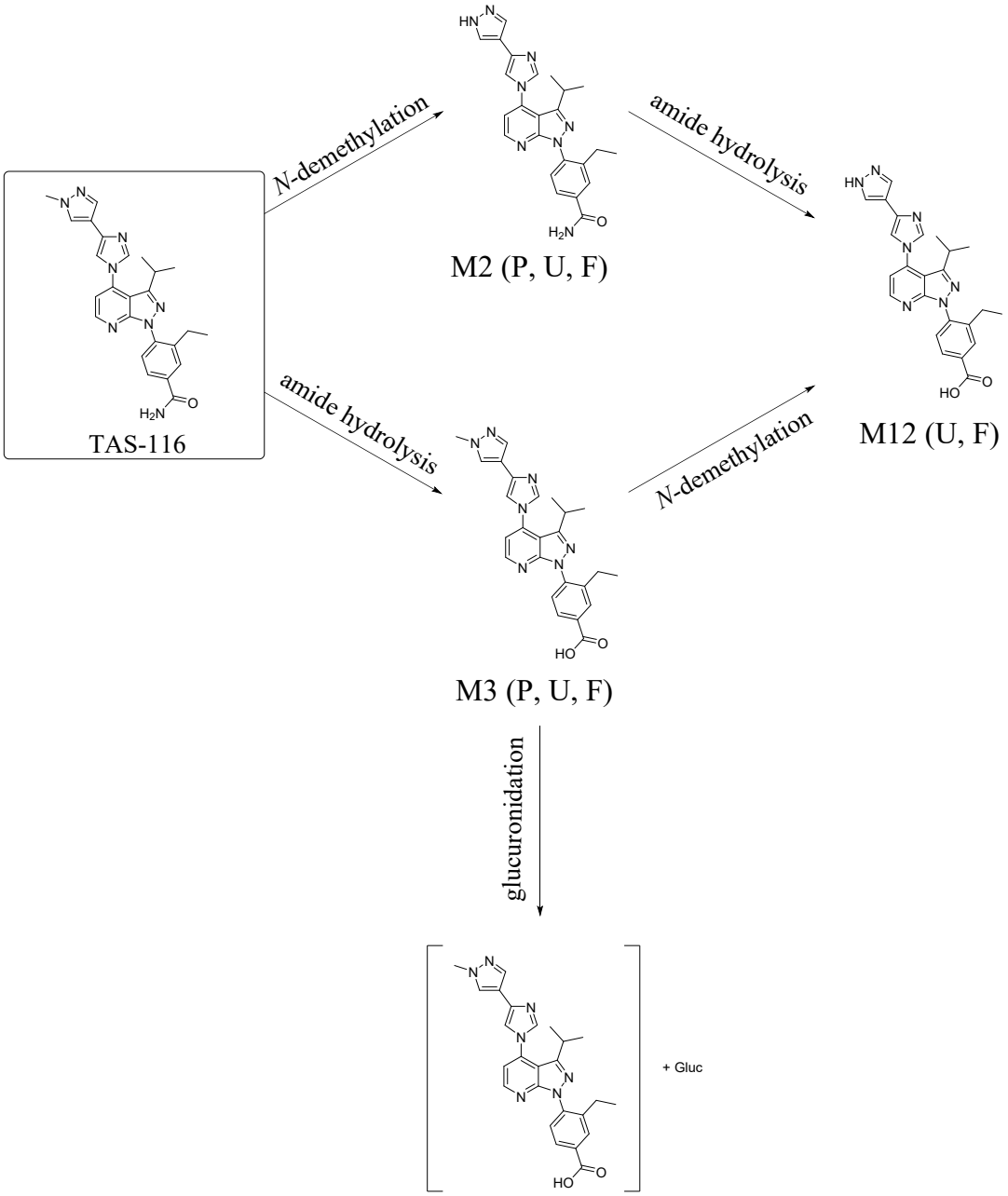


P: plasma, U: urine, B: bile, F: feces

第 4.2.2.4.1 項 試験報告書 No. 19DB14 Figure 48

図 2.6.4.5.1-1　TAS-116 のラットにおける推定代謝経路

絶食下雄性イヌに[^{14}C]TAS-116 を 6 mg/2.04 MBq/kg で単回経口投与したときの血漿，尿及び糞試料を用いて TAS-116 の代謝プロファイルを検討した．投与後 2 時間の血漿中の主要な成分は M3 及び未変化体であり，総放射能に対する割合は 51.94%及び 28.60%であった．投与後 0～12 時間の尿中においては，TAS-116，M3，M2，4 つの M3 のグルクロン酸抱合体（M7，M8，M9 及び M10）及び M12 が検出され，それぞれ総放射能に対して 0.11%，1.82%，0.13%（M2 と M7 の合計），0.05%，0.09%，0.05%及び 0.04%であった．投与後 0～12 時間の糞中においては，TAS-116，M3，M2，M7 及び M12 が検出され，それぞれ総放射能に対して 17.55%，10.44%，1.47%（M2 と M7 の合計）及び 0.47%であった．M2 は質量分析計でのみ検出された．イヌにおける代謝経路は，アミド加水分解，アミド加水分解後のグルクロン酸抱合及び *N*-脱メチル化であった（図 2.6.4.5.1-2，第 4.2.2.4.1 項）．

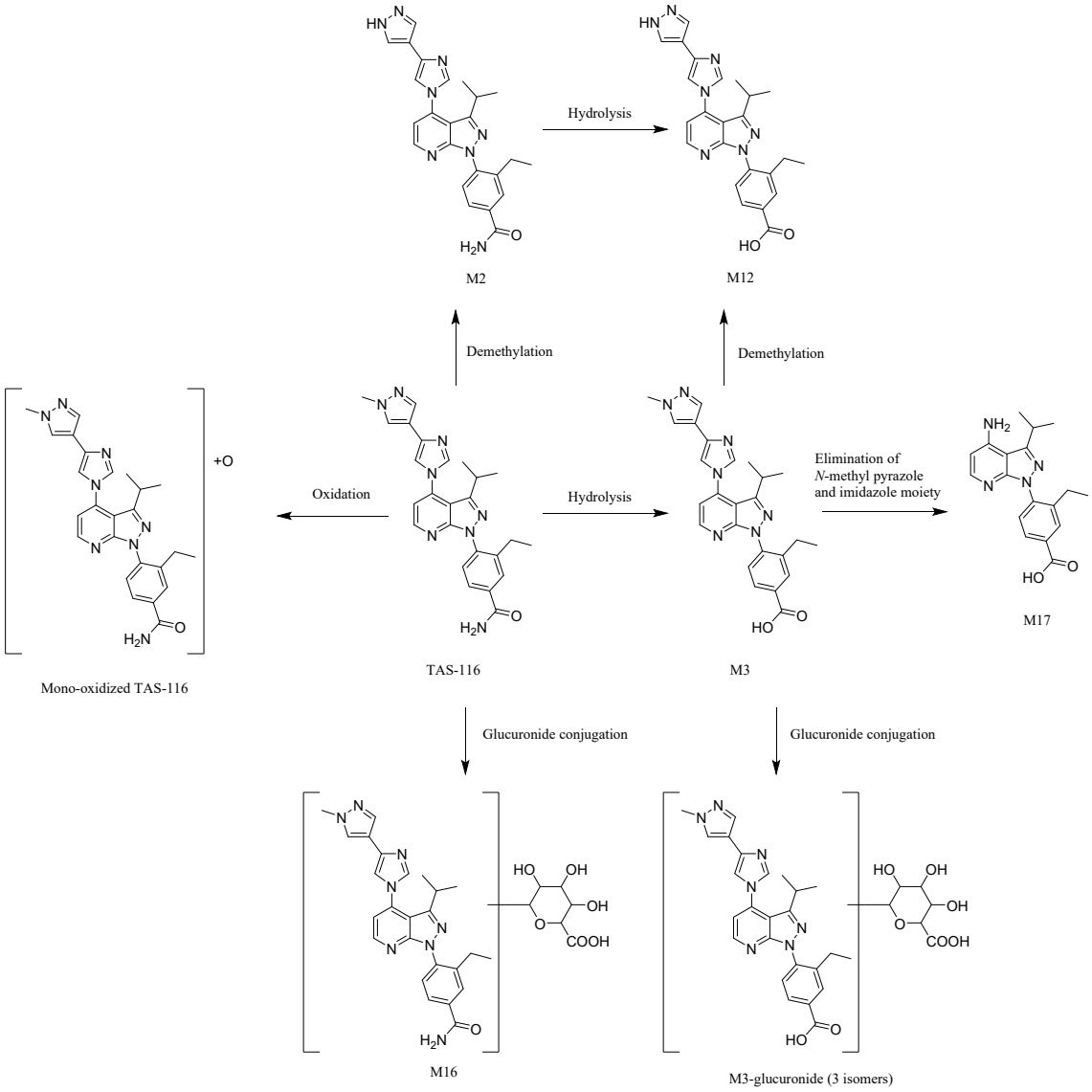


P: plasma, U: urine, F: feces, Gluc: glucuronosyl
第 4.2.2.4.1 項 試験報告書 No. 19DB14 Figure 49

図 2.6.4.5.1-2　TAS-116 のイヌにおける推定代謝経路

10058010 試験に登録された固形癌患者に TAS-116 を 150.5 mg/m^2 で投与した 3 名の血漿及び尿中の代謝物の検索及び構造推定を実施した．TAS-116 投与後の血漿においては，TAS-116 と M3 が主要成分として確認された．これら以外に微量な代謝物として，M2，M12，TAS-116 のグルクロン酸抱合体（M16）及び複数の M3 のグルクロン酸抱合体が検出された．尿試料においても，TAS-116 と M3 が主要な成分として確認された．これら以外に微量な代謝物として，M2，M12，TAS-116 の一酸化体，M16，複数の M3 のグルクロン酸抱合体及び M3 のイミダゾール環

が開裂した代謝物（M17）が検出された．ヒト血漿及び尿試料の分析により検出された代謝物から推定される TAS-116 の代謝経路は，主にアミド加水分解による M3 の生成であると考えられた（図 2.6.4.5.1-3，第 5.3.7.2 項）．



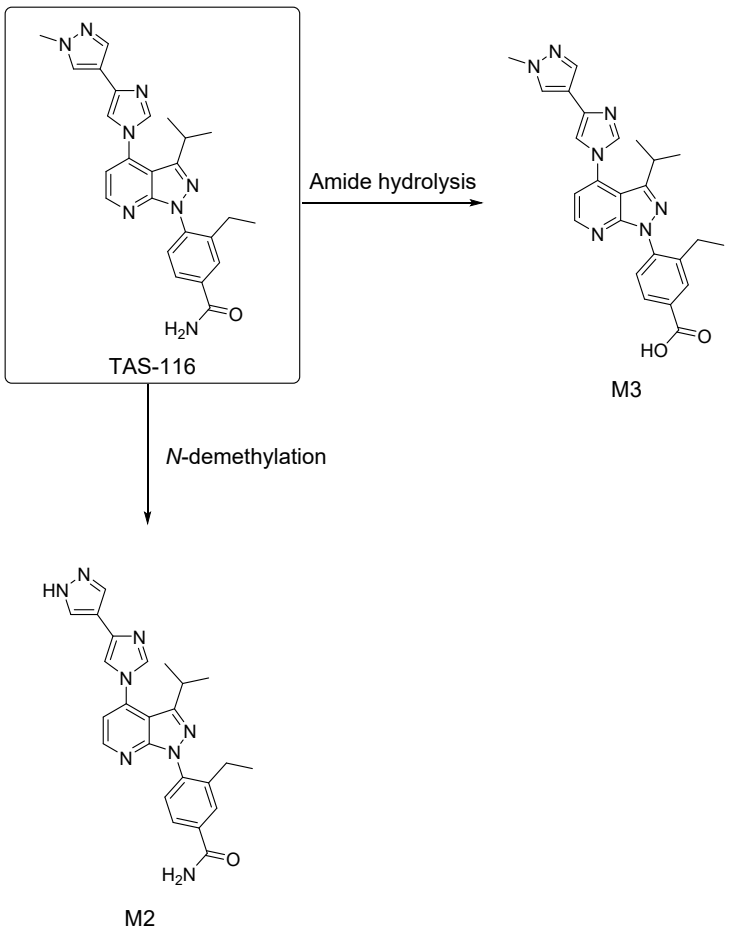
第 5.3.7.2 項 試験報告書 No. 14DA24 Figure 10-38 改変

図 2.6.4.5.1-3　TAS-116 のヒトにおける推定代謝経路

2.6.4.5.2　　In vitro における代謝

[^{14}C]TAS-116（10 μmol/L）は，ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型（NADPH）存在下において，ヒト肝ミクロソーム中，37°C で 60 分間インキュベーションすると主に M2 を生成した．また，M3 の生成もわずかであるが確認された．これらの代謝物は，ラット及びイヌ肝ミクロソームでも，NADPH 存在下において確認された．

[^{14}C]TAS-116（10 μmol/L）は，ヒト肝細胞中で 37°C で 120 分間インキュベーションすると主に M3 を生成した．また，M2 の生成もわずかであるが確認された．これらの代謝物は，ラット及びイヌ肝細胞でも確認された．ヒト特異的な代謝物は認められなかった．ヒト肝試料を用いた代謝試験において確認された推定代謝経路を図 2.6.4.5.2-1 に示す（第 4.2.2.4.2 項）．



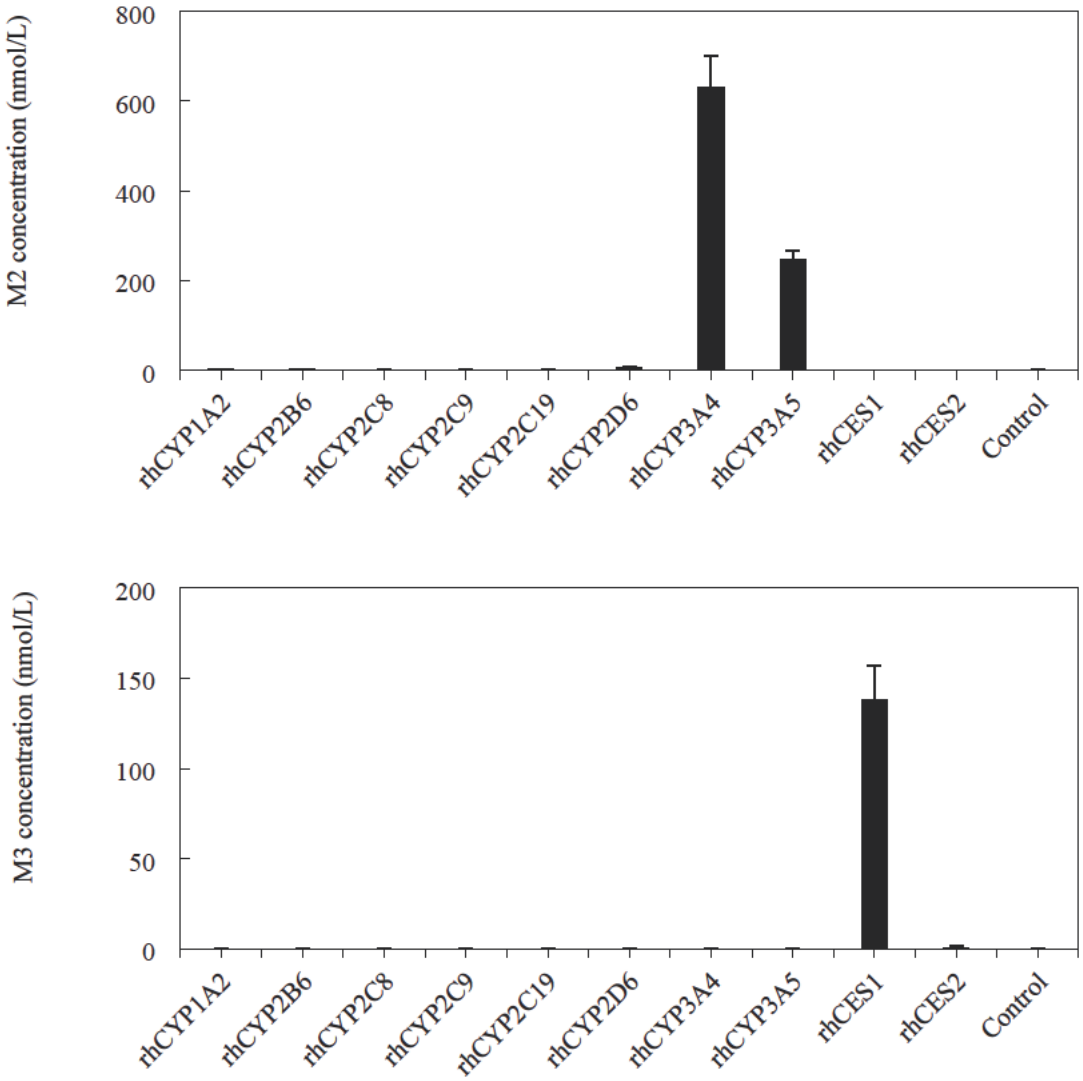
第 4.2.2.4.2 項 試験報告書 No. 19DB15 Figure 22 改変

図 2.6.4.5.2-1　TAS-116 のヒト肝試料における推定代謝経路

2.6.4.5.3　　TAS-116 代謝における代謝酵素の同定

In vitro 試験の代謝物構造推定の結果から，ヒトにおける TAS-116 の代謝物として M2 及び M3 が考えられた．それぞれの代謝物生成に関与する代謝酵素を検討した．

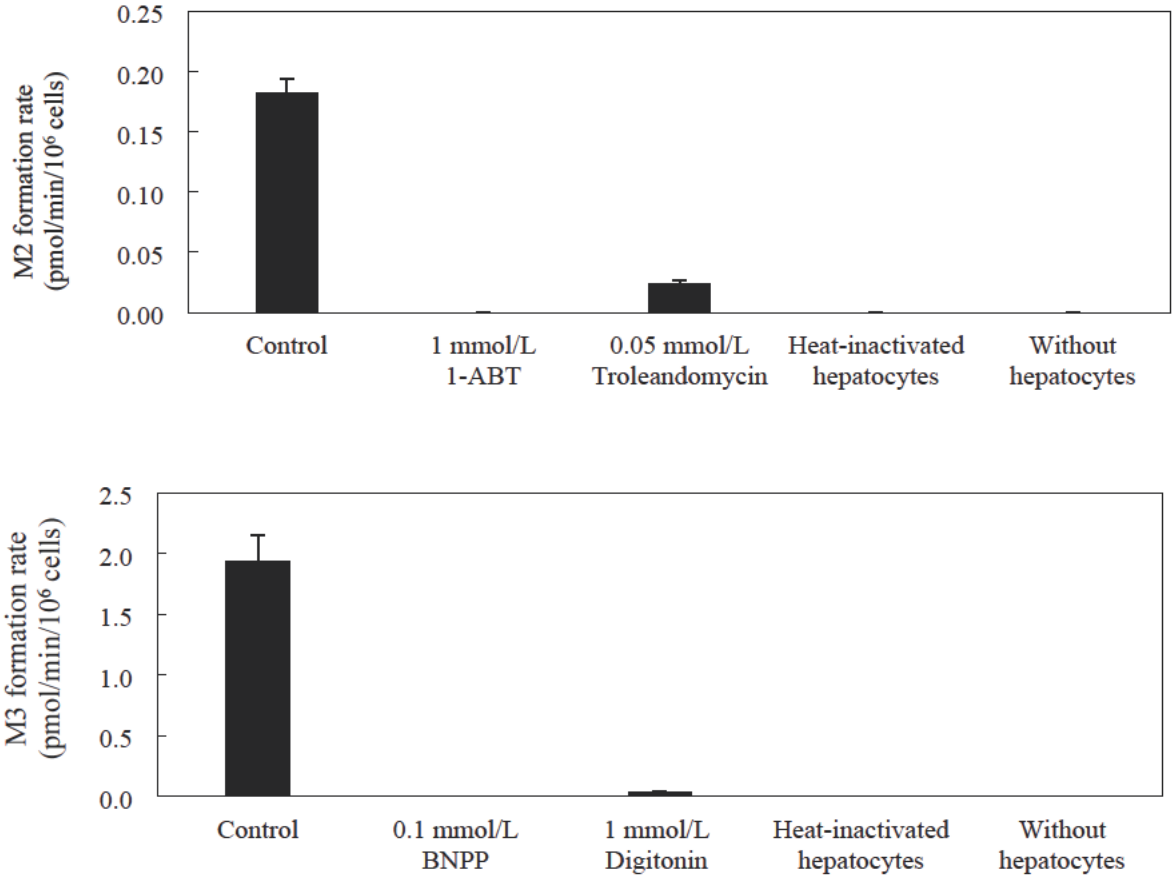
遺伝子組換えヒト CYP 発現系及び CES 発現系とともに TAS-116（10 μmol/L）をインキュベーションしたときの M2 及び M3 の生成を検討した．M2 は CYP3A4 及び CYP3A5 の発現系で生成が確認された．また，M3 は CES1 の発現系により生成が確認され，CES2 及び CYP の発現系ではほとんど生成しなかった（図 2.6.4.5.3-1，第 4.2.2.4.3 項）．



Mean + SD, n = 3, rhCES: Recombinant human carboxylesterase, rhCYP: Recombinant human cytochrome P450, SD: Standard deviation
TAS-116 concentration: 10 μmol/L, rhCYP concentration: 10 pmol/mL, rhCES concentration: 0.5 mg protein/mL, Incubation time: 2 hour
第 4.2.2.4.3 項 試験報告書 No. 20DB06 Figure 1 改変

図 2.6.4.5.3-1　遺伝子組換えヒト CYP 及び CES 発現系における M2 及び M3 の生成

ヒト肝細胞で M2 及び M3 の代謝物生成に対する CYP 及び CES 阻害剤の影響を検討した．M2 の生成速度は，1-アミノベンゾトリアゾール（非特異的 CYP 阻害剤）及びトロレアンドマイシン（CYP3A 阻害剤）によって減少した．不活化した肝細胞や肝細胞非存在下では，M2 の生成はみられなかった．M3 の生成速度は，ビス（4-ニトロフェニル）ホスフェート（非特異的 CES 阻害剤）及びジギトニン（CES1 阻害剤）によって減少した．同様に不活化した肝細胞や肝細胞非存在下では，M3 の生成はみられなかった（図 2.6.4.5.3-2，第 4.2.2.4.3 項）．



Mean + SD, n = 3, 1-ABT: 1-Aminobenzotriazole, BNPP: Bis(4-nitrophenyl) phosphate, SD: Standard deviation
TAS-116 concentration: 3 μmol/L, Hepatocyte density: 0.5 × 10^6 cells/mL, Incubation time: 1 hour
第 4.2.2.4.3 項 試験報告書 No. 20DB06 Figure 4 改変

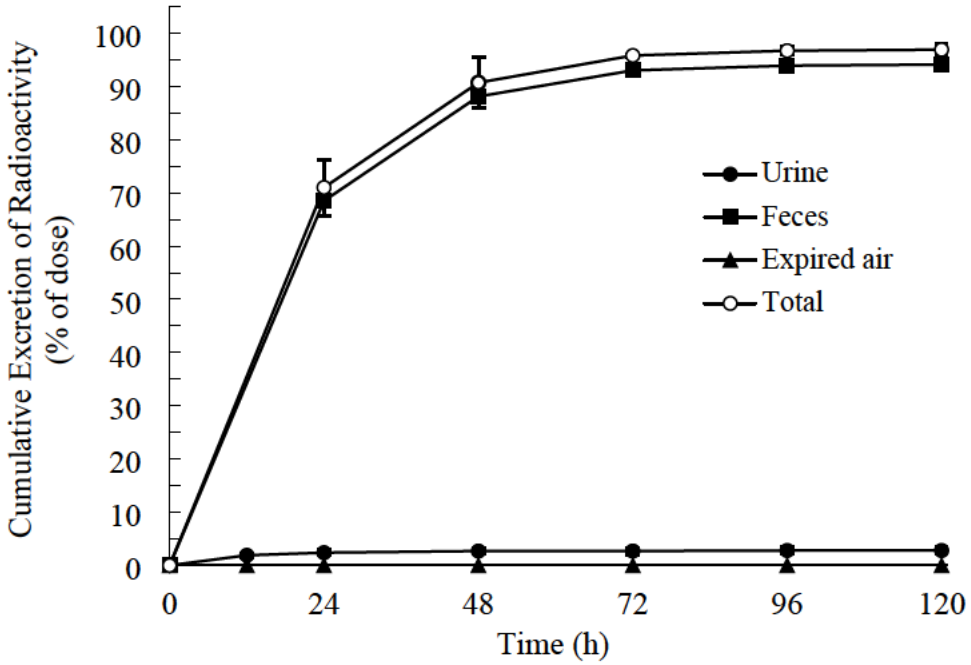
図 2.6.4.5.3-2　ヒト肝細胞における M2 及び M3 生成の阻害剤の影響

ヒト肝細胞における M2 の生成について，アロステリックシグモイド式より最大反応速度（V_{max}）は 14.6 pmol/min/10^6 cells，最大反応速度の 50%の速度を与える基質濃度（S_{50}）は 97.7 μmol/L，ヒル係数は 1.17 と算出された．また，同様に M3 の生成については，ミカエリスメンテン式より V_{max} は 33.0 pmol/min/10^6 cells，ミカエリス定数（Km）は 39.0 μmol/L と算出された．M2 及び M3 の maximum clearance（CL_{max}）及び intrinsic clearance（CL_{int}）はそれぞれ 0.0990 及び 0.845 μL/min/10^6 cells と算出された．すなわち，肝細胞における代謝の約 10%に CYP3A が，約 90%に CES1 が関与していると考えられた（第 4.2.2.4.3 項）．

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　ラット

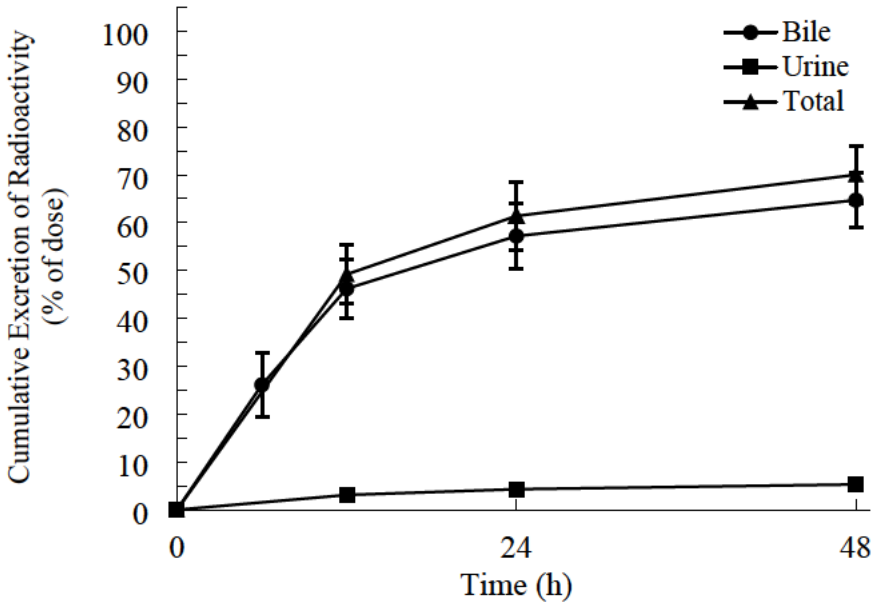
絶食下雄性ラットに[^{14}C]TAS-116 を 8 mg/3.7 MBq/kg で単回経口投与したときの尿，糞及び呼気中への放射能の累積排泄率は，投与後 120 時間でそれぞれ投与量の 2.8%，94.1%及び 0.0%であった．ケージの洗浄液及び体内残存も含めた投与後 120 時間までの放射能の総回収率は 97.3%であった（図 2.6.4.6.1-1，第 4.2.2.5.1 項）．



Mean ± SD, n = 3, SD: Standard deviation
第 4.2.2.5.1 項 試験報告書 No. [redacted]-8314-[redacted] Figure 1

図 2.6.4.6.1-1　絶食下雄性ラットに[^{14}C]TAS-116 を 8 mg/3.7 MBq/kg で単回経口投与したときの放射能の累積排泄率

胆管にカニュレーションを施した雄性ラットに絶食下[^{14}C]TAS-116 を 8 mg/3.7 MBq/kg で単回経口投与したときの投与後 48 時間までの胆汁及び尿中への放射能の累積排泄率は，投与量のそれぞれ 64.7%及び 5.3%であった（図 2.6.4.6.1-2）．経口投与した[^{14}C]TAS-116 の 70.0%以上が吸収されると考えられた（第 4.2.2.5.1 項）．

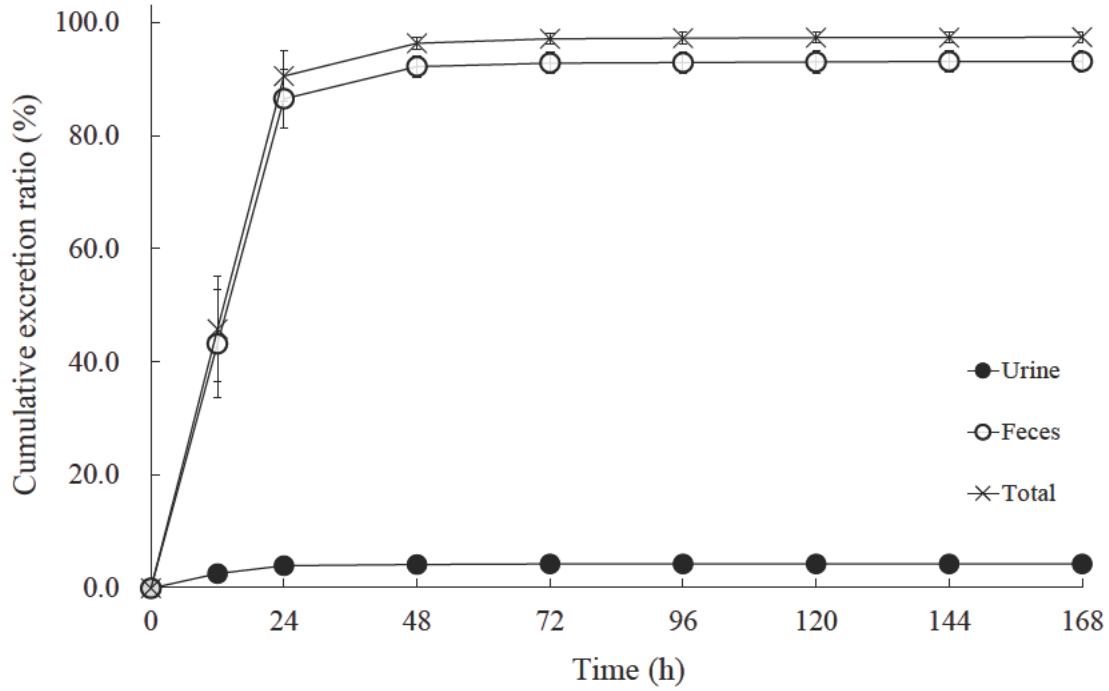


Mean ± SD, n = 3, SD: Standard deviation
第 4.2.2.5.1 項 試験報告書 No. [redacted]-8314-[redacted] Figure 2

図 2.6.4.6.1-2　絶食下胆管カニュレーションした雄性ラットに[^{14}C]TAS-116 を 8 mg/3.7 MBq/kg で単回経口投与したときの放射能の累積排泄率

2.6.4.6.2　イヌ

絶食下雄性イヌに[^{14}C]TAS-116 を 6 mg/2.04 MBq/kg で単回経口投与したときの尿及び糞中への放射能の累積排泄率は，投与後 168 時間で投与量のそれぞれ 4.3%及び 93.1%であった．投与後 168 時間までの放射能の総回収率は 97.4%であった（図 2.6.4.6.2-1，第 4.2.2.5.2 項）．



Mean ± SD, n = 3, SD: Standard deviation
第 4.2.2.5.2 項 試験報告書 No. [redacted]-428 Figure 1

図 2.6.4.6.2-1　絶食下雄性イヌに[^{14}C]TAS-116 を 6 mg/2.04 MBq/kg で単回経口投与したときの放射能の累積排泄率

2.6.4.6.3　乳汁中排泄

TAS-116 の乳汁中排泄は検討していない．

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1　CYP 阻害

ヒト肝ミクロソームを用いて，7 種類の CYP 分子種に対する TAS-116 の可逆的阻害能を評価した．典型的基質として，フェナセチン（CYP1A2），ブプロピオン（CYP2B6），パクリタキセル（CYP2C8），ジクロフェナク（CYP2C9），S-メフェニトイン（CYP2C19），デキストロメトルファン（CYP2D6），テストステロン（CYP3A）及びミダゾラム（CYP3A）を用いた．各プローブ基質を TAS-116（0.1～100 µmol/L）及び NADPH 存在下においてヒト肝ミクロソーム中でインキュベートした．TAS-116 は評価した濃度範囲において CYP1A2，CYP2B6，CYP2D6 及び CYP3A（テストステロン 6β-水酸化活性）を阻害せず，IC_{50} 値は 100 µmol/L より大きかった．CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A（ミダゾラム 1'-水酸化活性）に対して IC_{50} 値はそれぞれ 34.2，50.1，66.3 及び 61.2 µmol/L で可逆的阻害能を示した．

ヒト肝ミクロソームを用いて，7 種類の CYP 分子種に対する TAS-116 の時間依存的阻害能を評価した．TAS-116 をヒト肝ミクロソームと NADPH 存在下で 30 分間プレインキュベーション

した後，典型的基質を添加して，阻害能を評価したところ，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 に対しては，時間依存的阻害はみられなかった．一方で，CYP3A（ミダゾラム 1'-水酸化活性）に対しては，0 分インキュベーションと比較して，IC_{50} 値が 1.6 倍低下した．また，CYP3A（テストステロン 6β-水酸化活性）に対しては，0 分プレインキュベーションでは，IC_{50} 値が 100 μmol/L より大きかったが，30 分間プレインキュベーションでは IC_{50} 値が 30.4 μmol/L と算出された．そのため，TAS-116 による CYP3A に対する時間依存的阻害能をより詳細に検討したところ，ミダゾラム 1'-水酸化活性を指標としたとき K_I 及び K_{inact} はそれぞれ 33.8 μmol/L 及び 0.0308 min^{-1} であり，テストステロン 6β-水酸化活性を指標としたとき K_I 及び K_{inact} はそれぞれ 185 μmol/L 及び 0.0609 min^{-1} であった（第 4.2.2.6.1 項）．

2.6.4.7.2　　CYP 誘導

3 ロットの凍結ヒト肝細胞を用いて，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現に対する TAS-116 の誘導能を評価した．TAS-116（0.1～30 μmol/L）を凍結ヒト肝細胞と 72 時間インキュベートし，リアルタイム PCR 法により mRNA 発現の変化を測定した．陽性対照として CYP1A2 には 50 μmol/L オメプラゾール，CYP2B6 には 750 μmol/L フェノバルビタール及び 100 nmol/L CITCO，CYP3A4 には 20 μmol/L リファンピシンを用いた．陰性対照としては 25 μmol/L フルマゼニルを用いた．TAS-116 の高濃度曝露群において，細胞生存率が低下するロットがみられたが，3 ロットの肝細胞のいずれにおいても TAS-116 は 30 μmol/L までこれらの分子種の mRNA 発現を誘導する傾向はみられなかった（第 4.2.2.6.2 項）．

2.6.4.7.3　　トランスポーターの阻害

2.6.4.7.3.1　　ABC トランスポーター

Caco-2 細胞を用いて，TAS-116 の ATP-binding cassette（ABC）トランスポーター（P-gp 及び BCRP）に対する阻害能を評価した．P-gp 及び BCRP の典型的基質としてそれぞれ[^{3}H]ジゴキシン及び[^{3}H]エストロン硫酸抱合体を用いた．TAS-116 は P-gp を介した[^{3}H]ジゴキシン及び BCRP を介した[^{3}H]エストロン硫酸抱合体の輸送を濃度依存的に阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 28.0 及び 13.6 μmol/L であった（第 4.2.2.6.3 項）．

2.6.4.7.3.2　　SLC トランスポーター

各 solute carrier（SLC）トランスポーターを発現させた HEK293 細胞を用いて，TAS-116 の SLC トランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2-K）に対する阻害能を評価した．典型的基質として[^{3}H]エストラジオール 17β グルクロン酸抱合体（OATP1B1 及び OATP1B3），[^{14}C]メトホルミン（OCT2，MATE1 及び MATE2-K），[^{3}H]パラアミノ馬尿酸（OAT1）及び[^{3}H]エストロン硫酸抱合体（OAT3）を用いた．TAS-116 は OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2-K を介した典型的基質の取り込みを濃度依存的に阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 8.46，28.3，24.5，71.0，6.14，3.39 及び 0.359 μmol/L であった（第 4.2.2.6.4 項）．

2.6.4.7.4　　トランスポーターによる輸送

2.6.4.7.4.1　　ABC トランスポーター

P-gp 及び BCRP をそれぞれ発現させた LLC-PK1 細胞及び MDCKII 細胞を用いて，TAS-116 の排出トランスポーターの寄与について評価した．陽性対照として[^{3}H]ジゴキシン及び[^{3}H]プラゾ

シンを用いた．P-gp 及び BCRP を発現させた細胞における TAS-116 の 2 時間における net flux ratio（NFR）は 20.6 及び 3.9 で，2 を越えていた．また，TAS-116 の NFR は 10 μmol/L ゾスキダル（P-gp 阻害剤）及び 10 μmol/L Ko143（BCRP 阻害剤）によりそれぞれ 1.4 及び 1.1 まで低下した．以上から TAS-116 は P-gp 及び BCRP の基質になると考えられた（第 4.2.2.6.5 項）．

2.6.4.7.4.2　　OATP1B1 及び OATP1B3

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞及びこれらトランスポーター非発現の HEK293 細胞系を用いて，TAS-116 の OATP1B1 及び OATP1B3 の基質性を評価した．TAS-116 濃度は 0.3，3 及び 30 μmol/L とし，インキュベーション時間は 0.5，3 及び 10 分で検討した．陽性対照は[^{3}H]エストラジオール 17β グルクロン酸抱合体を用いた．いずれの細胞においても cleared volume ratio（トランスポーターを発現させた細胞系での cleared volume をトランスポーター非発現の細胞系での cleared volume で除した値）はほぼ 1 であったことから，TAS-116 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた（第 4.2.2.6.4 項）．

2.6.4.8　　その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない．

2.6.4.9　　考察及び結論

ラット及びイヌに TAS-116 投与後の TAS-116 の曝露量（C_{max} 及び AUC）は投与量に応じて増加した．ラット及びイヌにおいて，反復投与による顕著な TAS-116 の蓄積は認められず，ラット及びイヌでは雌雄差も認められなかった．Caco-2 細胞における TAS-116 の膜透過性は，TAS-116 の低濃度では排出トランスポーターの関与が示唆されたが，高濃度又は排出トランスポーターの阻害剤存在下では，輸送の方向性は消失し，そのときの Papp は高膜透過性リファレンス化合物と同程度であった．ラットにおける TAS-116 の吸収率は 70.0%以上と考えられた．この結果は，TAS-116 の膜透過性が比較的良好であることとも整合した．

白色ラットに[^{14}C]TAS-116 投与後の放射能は，広く分布し，多くの組織で投与後 4 時間に最高値を示し，その後放射能は減少し，投与後 48 時間では，すべての組織で定量下限未満であった．脳や精巣などの関門組織においては，全時点で定量下限未満であった．有色ラットに[^{14}C]TAS-116 を投与したとき，おおむね白色ラットと同様の分布を示したが，ぶどう膜及び網膜上皮細胞では，投与後 168 時間でも放射能が検出され，メラニン含有組織への分布が確認された．皮膚においては，有色部と白色部で分布及び消失に顕著な違いはみられなかった．TAS-116 の血漿蛋白結合は，いずれの種においても比較的高く，結合率に大きな種差はみられなかった．また検討した濃度範囲（0.5～10 μg/mL）において結合率は，ほぼ一定であった．ヒト血漿での主要結合蛋白はアルブミンであった．ヒトにおける血液／血漿中濃度比は，0.525～0.658 であり，TAS-116 は主に血漿に分布すると考えられた．

ラット及びイヌに[^{14}C]TAS-116 投与後の血漿，尿，糞及び胆汁（ラットのみ）の代謝プロファイルを検討したところ，ラットにおける代謝経路は，アミド加水分解，一酸化，イミダゾール環の開裂，不飽和化及び *N*-脱メチル化であった．また，イヌにおける代謝経路は，アミド加水分解，アミド加水分解後のグルクロン酸抱合及び *N*-脱メチル化であると考えられた．ラット及びイヌにおいて，血漿中での主代謝物はアミド加水分解体であった．ヒトにおいても，アミド加水分解が主な代謝経路であると考えられた．ヒト肝ミクロソームでは，主に M2 が検出された．一方で，ヒト肝細胞においては，主に M3 を生成した．ヒトにおける TAS-116 の代謝物として

M2 及び M3 が考えられたことから，それぞれの代謝物生成に関与する代謝酵素を検討した．M2 は CYP3A4 及び CYP3A5 の発現系で生成が確認され，M3 は CES1 の発現系により生成が確認された．これらの結果は，ヒト肝細胞における代謝物の生成に対する阻害剤の影響を検討した結果とも整合した．更に，ヒト肝細胞で M2 及び M3 生成における CYP3A 及び CES1 の寄与を代謝クリアランスから推定したところ，ヒト肝細胞における代謝の約 10%に CYP3A が，約 90%に CES1 が関与しており，TAS-116 のヒト肝細胞における代謝には CES1 が大きく寄与していると考えられた．

ラットの排泄経路を検討したところ，尿中への放射能の排泄率は投与量の 2.8%であり，低かった．糞中へは 94.1%が排泄され，胆管にカニュレーションを施したラットでの胆汁中への排泄は投与量の 64.7%であったことから，TAS-116 は胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた．イヌにおいても同様に尿中への排泄率は低く，主に糞中に排泄された．

TAS-116 は in vitro で CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A（ミダゾラム 1'-水酸化活性）を可逆的に阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 34.2，50.1，66.3 及び 61.2 μmol/L であった．また，CYP3A に対する時間依存的な阻害も観察され，ミダゾラム 1'-水酸化活性を指標としたとき K_I 及び K_{inact} はそれぞれ 33.8 μmol/L 及び 0.0308 min^{-1} であり，テストステロン 6β-水酸化活性を指標としたとき K_I 及び K_{inact} はそれぞれ 185 μmol/L 及び 0.0609 min^{-1} であった．凍結ヒト肝細胞を用いた CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導作用について検討したが，TAS-116 は 30 μmol/L までこれらの分子種の mRNA 発現を誘導する傾向はみられなかった．TAS-116 は P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2-K を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 28.0，13.6，8.46，28.3，24.5，71.0，6.14，3.39 及び 0.359 μmol/L であった．

TAS-116 は P-gp 及び BCRP の発現系細胞を用いた検討より基質であると考えられた．しかしながら，TAS-116 は高膜透過性に分類され，ラットにおける吸収率は 70.0%以上と比較的良好であることから，排出トランスポーターの影響を顕著に受けるとは考えられなかった．また，TAS-116 は尿中排泄率が低く，肝臓での代謝が主消失経路と考えられたため，肝臓に発現する OATP1B1 及び OATP1B3 の基質性を検討した．その結果，TAS-116 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質にはならないと考えられた．P-gp 及び BCRP の阻害剤存在下での Caco-2 細胞膜における Papp も 18.0×10^{-6} cm/s と高く，TAS-116 の膜透過は主に受動拡散によると考えられた．

2.6.4.10　図表

本文内の適切な箇所に記載した．

2.6.4.11　参考文献一覧

該当なし

ジェセリ錠，40 mg

（ピミテスピブ）

第 2 部（モジュール 2）：

CTD の概要（サマリー）

2.6.5　薬物動態試験概要表

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 6
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収 7
2.6.5.3.1 吸収（単回及び反復投与，ラット，4 週反復投与） 7
2.6.5.3.2 吸収（単回及び反復投与，ラット，13 週反復投与） 8
2.6.5.3.3 吸収（単回及び反復投与，イヌ，4 週反復投与） 9
2.6.5.3.4 吸収（単回及び反復投与，イヌ，13 週反復投与） 10
2.6.5.3.5 吸収（単回及び反復投与，イヌ，13 週反復投与，高用量） 11
2.6.5.3.6 吸収（細胞膜透過性） 12
2.6.5.4 薬物動態試験：組織分布 13
2.6.5.4.1 組織分布（白色ラット） 13
2.6.5.4.2 組織分布（有色ラット） 17
2.6.5.5 薬物動態試験：蛋白結合 21
2.6.5.6 薬物動態試験：その他の分布試験 23
2.6.5.6.1 血球移行性 23
2.6.5.7 薬物動態試験：代謝（In vivo） 24
2.6.5.8 薬物動態試験：代謝（In vitro） 27
2.6.5.8.1 In vitro における代謝物の推定 27
2.6.5.8.2 薬物動態試験：推定代謝経路 28
2.6.5.8.3 代謝酵素の同定（ヒト発現系を用いた検討） 29
2.6.5.8.4 代謝酵素の同定（ヒト肝細胞及び阻害剤を用いた検討） 30
2.6.5.8.5 代謝酵素の同定（ヒト肝細胞における代謝クリアランスの算出） 31
2.6.5.9 薬物動態試験：排泄 32
2.6.5.9.1 排泄経路（ラット） 32
2.6.5.9.2 排泄経路（胆管カニュレーションラット） 33
2.6.5.9.3 排泄経路（イヌ） 34
2.6.5.10 薬物動態試験：薬物相互作用 35
2.6.5.10.1 CYP 阻害 35
2.6.5.10.2 CYP 誘導 36
2.6.5.10.3 トランスポーターの阻害 37
2.6.5.10.4 トランスポーターによる輸送 39
2.6.5.11 薬物動態試験：その他 41

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

Overview			**Test Article: pimitespib**		
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Section Location**
Analytical Methods and Validation Reports					
HPLC を用いたラット血漿中 TAS-116 濃度定量法バリデーション	Rat, Plasma	NA	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Tokushima, Japan	12CB08	4.2.2.1.1
ラット血漿中及び標準溶液中 TAS-116 の長期保存安定性	Rat, Plasma	NA	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Tokushima, Japan	12CB10	4.2.2.1.2
Validation of High-performance Liquid Chromatography (HPLC) Method for the Determination of TAS-116 in Rat Plasma	Rat, Plasma	NA	[redacted] Japan	[redacted]13051221	4.2.2.1.3
HPLC を用いたイヌ血漿中 TAS-116 濃度定量法バリデーション	Dog, Plasma	NA	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Tokushima, Japan	12CB09	4.2.2.1.4
イヌ血漿中 TAS-116 の長期保存安定性	Dog, Plasma	NA	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Tokushima, Japan	12CB11	4.2.2.1.5
Absorption					
A 4-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of TAS-116 in Rats with a 4-Week Recovery Period	Rat	Oral	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Tokushima, Japan	12CA04	4.2.3.2.2
A 13-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of TAS-116 in Rats	Rat	Oral	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Tokushima, Japan	13CA30	4.2.3.2.3
A 4-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of TAS-116 in Dogs with a 4-Week Recovery Period	Dog	Oral	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Tokushima, Japan	12CA03	4.2.3.2.5
A 13-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of TAS-116 in Dogs	Dog	Oral	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Tokushima, Japan	16CA02	4.2.3.2.6
A 13-Week Oral Repeated High Dose Toxicity Study of TAS-116 in Dogs	Dog	Oral	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Tokushima, Japan	19CA01	4.2.3.2.7

NA: not applicable

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Overview			**Test Article: pimitespib**		
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Section Location**
Distribution					
Quantitative Whole-Body Autoradiography after Single Oral Administration of [^{14}C]TAS-116 to Male Rats	Rat	Oral	[redacted] Japan	[redacted]-361	4.2.2.3.1
Quantitative Whole-body Autoradiography after Single Oral Administration of [^{14}C]TAS-116 to Male Pigmented Rats	Rat	Oral	[redacted] Japan	[redacted]-8313-[redacted]	4.2.2.3.2
In vitro investigation of blood distribution and plasma protein binding of TAS-116	Mouse, rat, dog, human plasma Human blood	In vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Ibaraki, Japan	19DB20	4.2.2.3.3
Metabolism					
In vivo metabolite profiling of TAS-116 in rat and dog	Rat plasma, urine, bile, and feces Dog plasma, urine, and feces	In vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Ibaraki, Japan	19DB14	4.2.2.4.1
In vitro metabolite profiling of TAS-116 in rat, dog, and human	Rat, dog, and human liver microsomes and hepatocytes	In vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Ibaraki, Japan	19DB15	4.2.2.4.2
Identification of Hepatic Enzymes Involved in TAS-116 Metabolism in Human	Human recombinant cytochrome P450, human recombinant carboxylesterase, , and human hepatocytes	In vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Ibaraki, Japan	20DB06	4.2.2.4.3
「固形癌患者を対象とした TAS-116 の第 I 相臨床試験」における血漿及び尿中 TAS-116 代謝物検索	Human plasma, urine	In vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Ibaraki, Japan	14DA24	5.3.7.2

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Overview			**Test Article: pimitespib**		
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Section Location**
Excretion					
Excretion Study of [^{14}C]TAS-116 after Single Oral administration to Male Rats	Rat	Oral	[redacted] Japan	[redacted]-8314-[redacted]	4.2.2.5.1
Excretion Study of [^{14}C]TAS-116 after Single Oral Administration to Male Dogs	Dog	Oral	[redacted] Japan	[redacted]-428	4.2.2.5.2
Pharmacokinetic Drug Interactions					
In vitro evaluation of TAS-116 as an inhibitor of cytochrome P450 enzymes in human liver microsomes	Human liver microsomes	In vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Ibaraki, Japan	19DB22	4.2.2.6.1
Investigation of the CYP induction potential of TAS-116 using cryopreserved human hepatocytes	Human hepatocytes	In vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Ibaraki, Japan	19DB02	4.2.2.6.2
In vitro investigation of inhibition of P-gp and BCRP by TAS-116	Caco-2 cells	In vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Ibaraki, Japan	18DB25	4.2.2.6.3
In vitro investigation of the potential for TAS-116 to inhibit SLC transporters and to act as a substrate for hepatic uptake transporters	HEK293 cells expressing human transporter	In vitro	[redacted] Japan	[redacted]-1766-[redacted]	4.2.2.6.4
In Vitro Evaluation of Cell Membrane Permeability and Transcellular Transport via P-gp/BCRP of TAS-116	Caco-2 cells LLC-PK1 cells expressing human transporter MDCKII cells expressing human transporter	In vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Ibaraki, Japan	19DB18	4.2.2.6.5

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Study No.		12CB08 and 12CB10	[redacted]13051221	12CB09 and 12CB11
Location in CTD		4.2.2.1.1 and 4.2.2.1.2	4.2.2.1.3	4.2.2.1.4 and 4.2.2.1.5
Species		Rat	Rat	Dog
Sample matrix		Plasma	Plasma	Plasma
Sample treatment		Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction	Liquid-liquid extraction
Method		HPLC	HPLC	HPLC
Range of quantification		0.05 ~ 10 μg/mL	0.05 ~ 10 μg/mL	0.05 ~ 10 μg/mL
LLOQ		0.05 μg/mL	0.05 μg/mL	0.05 μg/mL
Selectivity		No peaks that interfered with the quantification	No peaks that interfered with the quantification	No peaks that interfered with the quantification
Intra-day	Accuracy	90.8% ~ 101.2% (LLOQ: 88.0%)	95.2% ~ 101.2% (LLOQ: 98.6%)	98.0% ~ 109.0% (LLOQ: 106.0%)
	Precision	≤ 2.0% (LLOQ: 2.3%)	≤ 2.6% (LLOQ: 4.1%)	≤ 2.7% (LLOQ: 3.8%)
Inter-day	Accuracy	94.9% ~ 100.0%	95.6% ~ 102.0% (LLOQ: 103.6%)	104.2% ~ 105.5%
	Precision	≤ 4.1%	≤ 1.6% (LLOQ: 4.4%)	≤ 4.8%
Dilution integrity (10-fold)	Accuracy	111.9%	99.9%	106.3%
	Precision	1.6%	1.5%	0.8%
Recovery	TAS-116	93.7% ~ 96.2%	81.0% ~ 85.8%	87.0% ~ 97.1%
	IS	92.1% ~ 100.0%	86.8%	92.7% ~ 102.3%
Stability	Freeze/Thaw	3 cycles	NT	3 cycles
	Short term	24 hours at room temperature	NT	24 hours at room temperature
	Long-term	99 days (set at −80°C)	NT	98 days (set at −80°C)
	Post-preparative	48 hours (set at 10°C)	NT	48 hours (set at 10°C)
Facility		Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	[redacted]	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

HPLC: High performance liquid chromatography, IS: Internal standard, LLOQ: Lower limit of quantification, NT: Not tested

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収

2.6.5.3.1 吸収（単回及び反復投与，ラット，4 週反復投与）

					Test Article: pimitespib		
					Location in CTD: 4.2.3.2.2		
					Study No.: 12CA04		
Species:		Rat, Crl:CD (SD)					
Gender (M/F)/Number of Animals:		M/3	M/3	M/3	F/3	F/3	F/3
Feeding Condition:		Fed					
Vehicle/Formulation:		5 mg/mL Hydroxypropyl methylcellulose solution					
Method of Administration:		Oral by gavage					
Sample (eg, whole blood, plasma, serum):		Plasma					
Analyte:		TAS-116					
Assay:		HPLC					
Dosing Schedule:		Daily					
Dose (mg/kg):		4	8	12	4	8	12
TK Parameters:							
C_{max} (μg/mL)	Day 0	1.147	2.645	5.610	1.194	2.877	5.000
	Day 8	NA	NA	NA	1.149	2.627	4.981
	Day 27	1.492	1.969	4.132	1.464	2.507	3.748
AUC_{0-24} (μg·hr/mL)	Day 0	8.819	21.212	38.793	10.422	25.261	36.524
	Day 8	NA	NA	NA	9.142	22.484	24.912
	Day 27	11.997	18.749	31.254	11.502	23.554	24.671
T_{max} (hr)	Day 0	4.0	4.0	4.0	1.0	4.0	4.0
	Day 8	NA	NA	NA	2.0	4.0	2.0
	Day 27	4.0	4.0	4.0	2.0	1.0	2.0

Parameters were calculated from mean concentrations of three animals except for those of two animals at “0.5 and 4 hr / 12 mg dose / Day 27 / male rat” and “0.5 and 4 hr / 12 mg dose / Days 8 and 27 / female rat”, and except for those of one animal at “4 hr / 12 mg dose / Day 27 / female rat”.
AUC: Area under the plasma concentration-time curve, C_{max}: Maximum plasma concentration, HPLC: High performance liquid chromatography, NA: Not applicable, TK: Toxicokinetics, T_{max}: Time to reach maximum plasma concentration

2.6.5.3.2 吸収（単回及び反復投与，ラット，13 週反復投与）

					Test Article: pimitespib		
					Location in CTD: 4.2.3.2.3		
					Study No.: 13CA30		
Species:		Rat, Crl:CD (SD)					
Gender (M/F)/Number of Animals:		M/3	M/3	M/3	F/3	F/3	F/3
Feeding Condition:		Fed					
Vehicle/Formulation:		5 mg/mL Hydroxypropyl methylcellulose solution					
Method of Administration:		Oral by gavage					
Sample (eg, whole blood, plasma, serum):		Plasma					
Analyte:		TAS-116					
Assay:		HPLC					
Dosing Schedule:		Daily					
Dose (mg/kg):		2	4	8	2	4	8
TK Parameters:							
C_{max} (μg/mL)	Day 0	0.3795	0.8541	2.4306	0.5503	1.0943	2.4176
	Day 89	0.8266	1.9593	2.8513	1.1143	2.4887	4.0422
AUC_{0-24} (μg·hr/mL)	Day 0	3.9335	7.7171	19.7334	4.8460	10.9637	21.6781
	Day 89	6.1916	12.4959	25.1180	9.1497	20.1952	33.5239
T_{max} (hr)	Day 0	2.0	2.0	4.0	1.0	2.0	4.0
	Day 89	4.0	4.0	2.0	4.0	4.0	4.0

C_{max} and T_{max} values were obtained from mean of three animals. AUC_{0-24} value was calculated from mean of three animals.
AUC: Area under the plasma concentration-time curve, C_{max}: Maximum plasma concentration, HPLC: High performance liquid chromatography, TK: Toxicokinetics, T_{max}: Time to reach maximum plasma concentration

2.6.5.3.3 吸収（単回及び反復投与，イヌ，4 週反復投与）

					Test Article: pimitespib		
					Location in CTD: 4.2.3.2.5		
					Study No.: 12CA03		
Species:		Dog, beagle					
Gender (M/F)/Number of Animals:		M/3	M/3	M/6	F/3	F/3	F/6
Feeding Condition:		Fed					
Vehicle/Formulation:		5 mg/mL Hydroxypropyl methylcellulose solution					
Method of Administration:		Oral by gavage					
Sample (eg, whole blood, plasma, serum):		Plasma					
Analyte:		TAS-116					
Assay:		HPLC					
Dosing Schedule:		Daily					
Dose (mg/kg):		3	6	12	3	6	12
TK Parameters (Mean ± SD):							
C_{max} (μg/mL)	Day 0	0.594 ± 0.161	0.786 ± 0.293	1.837 ± 0.982	0.486 ± 0.200	0.647 ± 0.324	1.997 ± 1.763
	Day 27	0.838 ± 0.311	0.832 ± 0.224	1.323 ± 0.507	0.669 ± 0.163	0.796 ± 0.370	1.301 ± 0.308
AUC_{0-24} (μg·hr/mL)	Day 0	5.089 ± 0.363	7.093 ± 2.402	17.059 ± 10.141	3.934 ± 1.600	5.989 ± 2.912	22.674 ± 18.241
	Day 27	6.022 ± 1.370	7.223 ± 1.563	10.395 ± 3.969	5.102 ± 0.822	6.956 ± 2.948	11.605 ± 4.019
T_{max} (hr)	Day 0	2.7 ± 1.2	2.7 ± 1.2	2.2 ± 1.0	2.0 ± 0.0	2.3 ± 1.5	3.2 ± 1.3
	Day 27	1.7 ± 0.6	2.3 ± 1.5	1.7 ± 0.5	2.3 ± 1.5	1.7 ± 0.6	2.0 ± 0.0

AUC: Area under the plasma concentration-time curve, C_{max}: Maximum plasma concentration, HPLC: High performance liquid chromatography, SD: Standard deviation, TK: Toxicokinetics, T_{max}: Time to reach maximum plasma concentration

2.6.5.3.4 吸収（単回及び反復投与，イヌ，13 週反復投与）

					Test Article: pimitespib		
					Location in CTD: 4.2.3.2.6		
					Study No.: 16CA02		
Species:		Dog, beagle					
Gender (M/F)/Number of Animals:		M/3	M/3	M/3	F/3	F/3	F/3
Feeding Condition:		Fed					
Vehicle/Formulation:		5 mg/mL Hydroxypropyl methylcellulose solution					
Method of Administration:		Oral by gavage					
Sample (eg, whole blood, plasma, serum):		Plasma					
Analyte:		TAS-116					
Assay:		HPLC					
Dosing Schedule:		Daily					
Dose (mg/kg):		1	3	6	1	3	6
TK Parameters (Mean ± SD):							
C_{max} (μg/mL)	Day 0	0.185 ± 0.074	0.607 ± 0.221	0.812 ± 0.313	0.239 ± 0.028	0.554 ± 0.194	0.813 ± 0.413
	Day 90	0.206 ± 0.069	0.337 ± 0.139	0.626 ± 0.337	0.185 ± 0.066	0.403 ± 0.156	1.010 ± 0.522
AUC_{0-24} (μg·hr/mL)	Day 0	0.927 ± 0.715	4.082 ± 0.790	6.061 ± 1.431	0.880 ± 0.159	4.094 ± 1.180	8.586 ± 4.275
	Day 90	0.832 ± 0.243	2.870 ± 1.730	6.281 ± 2.749	0.581 ± 0.330	2.199 ± 1.042	7.431 ± 3.059
T_{max} (hr)	Day 0	2.3 ± 1.5	2.3 ± 1.5	2.0 ± 0.0	0.8 ± 0.3	1.7 ± 0.6	3.3 ± 1.2
	Day 90	1.5 ± 0.9	1.7 ± 0.6	10.0 ± 12.2	0.8 ± 0.3	1.0 ± 0.0	2.7 ± 1.2

AUC: Area under the plasma concentration-time curve, C_{max}: Maximum plasma concentration, HPLC: High performance liquid chromatography, SD: Standard deviation, TK: Toxicokinetics, T_{max}: Time to reach maximum plasma concentration

2.6.5.3.5 吸収（単回及び反復投与，イヌ，13 週反復投与，高用量）

				Test Article: pimitespib	
				Location in CTD: 4.2.3.2.7	
				Study No.: 19CA01	
Species:		Dog, beagle			
Gender (M/F)/Number of Animals:		M/3	M/3	F/3	F/3
Feeding Condition:		Fed			
Vehicle/Formulation:		5 mg/mL Hydroxypropyl methylcellulose solution			
Method of Administration:		Oral by gavage			
Sample (eg, whole blood, plasma, serum):		Plasma			
Analyte:		TAS-116			
Assay:		HPLC			
Dosing Schedule:		Daily			
Dose (mg/kg):		9	12	9	12
TK Parameters (Mean ± SD):					
C_{max} (μg/mL)	Day 0	1.694 ± 0.864	1.226 ± 0.321	1.770 ± 0.361	1.846 ± 0.321
	Day 90	0.994 ± 0.269	1.370 ± 0.096	1.069 ± 0.361	1.108*
AUC_{0-24} (μg·hr/mL)	Day 0	17.116 ± 10.188	11.160 ± 3.861	18.182 ± 3.308	16.902 ± 3.666
	Day 90	10.599 ± 2.021	14.028 ± 5.389	10.696 ± 2.906	11.175*
T_{max} (hr)	Day 0	2.7 ± 1.2	2.7 ± 1.2	2.7 ± 1.2	2.0 ± 0.0
	Day 90	2.7 ± 1.2	9.3 ± 12.7	2.0 ± 0.0	2.0*

*n = 2, AUC: Area under the plasma concentration-time curve, C_{max}: Maximum plasma concentration, HPLC: High performance liquid chromatography, SD: Standard deviation, TK: Toxicokinetics, T_{max}: Time to reach maximum plasma concentration

2.6.5.3.6 吸収（細胞膜透過性）

	Test Article: pimitespib
	Location in CTD: 4.2.2.6.5
	Study No.: 19DB18
Type of Study: Permeability of TAS-116 in Caco-2 cells	
Method: The permeability of TAS-116 and reference compounds across Caco-2 cells in HBSS at 37°C were evaluated at 2 hours. Test compound concentrations were determined by liquid scintillation counter.	

Compound	Concentration (μmol/L)	Papp ($\times 10^{-6}$ cm/s) (Mean ± SD, n = 3)		Flux ratio (Mean ± SD, n = 3)
		A to B	B to A	
[^{14}C]TAS-116	6.1	3.4 ± 0.5	27.6 ± 3.0	8.0 ± 1.5
[^{14}C]TAS-116	56.1	6.0 ± 1.5	24.5 ± 4.6	4.1 ± 1.3
[^{14}C]TAS-116	156.1	12.8 ± 1.8	18.5 ± 3.4	1.4 ± 0.3
[^{14}C]TAS-116 + inhibitor mixture	6.1	18.0 ± 3.3	15.7 ± 3.2	0.9 ± 0.2
[^{14}C]PEG4000	62.6	0.6 ± 0.0	NT	NC
[^{14}C]Mannitol	45.4	3.4 ± 1.2	NT	NC
[^{14}C]Metformin	17.6	4.3 ± 0.9	NT	NC
[^{14}C]Creatinine	24.2	6.1 ± 1.6	NT	NC
[^{3}H]Propranolol	0.02	24.1 ± 3.0	NT	NC

Flux ratio: $Papp_{B\ to\ A}$ / $Papp_{A\ to\ B}$, Inhibitor mixture: Mixture of 10 μmol/L zosuquidar and 10 μmol/L Ko143
A to B: Apical to basolateral, B to A: Basolateral to apical, HBSS: Hanks' balanced salt solution, NC: Not calculated, NT: Not tested, Papp: Apparent permeability coefficient, PEG: Polyethylene glycol, SD: Standard deviation

2.6.5.4 薬物動態試験：組織分布

2.6.5.4.1 組織分布（白色ラット）

	Test Article: pimitespib
	Location in CTD: 4.2.2.3.1
	Study No.: [redacted]-361
Species: Rat, Crl:CD (SD)	
Gender (M/F)/Number of Animals: M/1 per each time point	
Feeding Condition: Fasting	
Vehicle/Formulation: 5 mg/mL Hydroxypropyl methylcellulose solution	
Method of Administration: Oral by gavage	
Dose (mg/kg): 8 mg/1.88 MBq/kg, 5 mL/kg	
Radionuclide: Carbon-14	
Specific Activity: 4.61 MBq/mg	
Analysis: Quantitative whole-body autoradiography	
Sampling Time: 1, 4, 8, 24, and 48 hours after dosing	

2.6.5.4.1　組織分布（白色ラット）（続き）

			Test Article: pimitespib		
			Location in CTD: 4.2.2.3.1		
			Study No.: [redacted]-361		
	Radioactivity concentration (μg eq. of TAS-116/g tissue)				
Tissue	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr
Blood	1.556 (1.00)	2.170 (1.00)	BLQ	BLQ	BLQ
Cerebrum	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Cerebellum	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Hypophysis	2.521 (1.62)	3.351 (1.54)	1.520	BLQ	BLQ
Spinal cord	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eyes	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Harderian glands	1.619 (1.04)	2.371 (1.09)	1.291	BLQ	BLQ
Submaxillary glands	1.888 (1.21)	2.366 (1.09)	1.440	BLQ	BLQ
Thyroid gland	2.037 (1.31)	2.410 (1.11)	1.436	BLQ	BLQ
Thymus	1.710 (1.10)	2.933 (1.35)	2.513	BLQ	BLQ
Heart	1.827 (1.17)	2.537 (1.17)	1.425	BLQ	BLQ
Lungs	1.618 (1.04)	2.310 (1.06)	1.283	BLQ	BLQ

BLQ: Below the lower limit of quantitation
Upper limit of quantification: 173 μg eq. of TAS-116/g tissue, Lower limit of quantification: 0.876 μg eq. of TAS-116/g tissue
Figures in parentheses represent tissue/blood ratio in the tissues.

2.6.5.4.1　組織分布（白色ラット）（続き）

	Test Article: pimitespib				
	Location in CTD: 4.2.2.3.1				
	Study No.: [redacted]-361				
	Radioactivity concentration (μg eq. of TAS-116/g tissue)				
Tissue	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr
Liver	7.886 (5.07)	11.047 (5.09)	6.863	1.162	BLQ
Spleen	1.963 (1.26)	2.370 (1.09)	1.750	BLQ	BLQ
Pancreas	1.842 (1.18)	2.439 (1.12)	1.598	BLQ	BLQ
Adrenals	5.698 (3.66)	5.654 (2.61)	3.752	BLQ	BLQ
Kidneys	3.147 (2.02)	3.770 (1.74)	2.173	BLQ	BLQ
Urinary bladder	1.310 (0.84)	1.794 (0.83)	1.526	BLQ	BLQ
Prostate	1.334 (0.86)	1.677 (0.77)	BLQ	BLQ	BLQ
Epididymis	1.016 (0.65)	1.041 (0.48)	1.245	BLQ	BLQ
Testis	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Skeletal muscle	1.491 (0.96)	1.572 (0.72)	BLQ	BLQ	BLQ
Skin	1.212 (0.78)	1.363 (0.63)	BLQ	BLQ	BLQ
White fat	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ: Below the lower limit of quantitation
Upper limit of quantification: 173 μg eq. of TAS-116/g tissue, Lower limit of quantification: 0.876 μg eq. of TAS-116/g tissue
Figures in parentheses represent tissue/blood ratio in the tissues.

2.6.5.4.1 組織分布（白色ラット）（続き）

			Test Article: pimitespib		
			Location in CTD: 4.2.2.3.1		
			Study No.: [redacted]-361		
	Radioactivity concentration (μg eq. of TAS-116/g tissue)				
Tissue	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr
Brown fat	0.922 (0.59)	6.120 (2.82)	BLQ	BLQ	BLQ
Bone marrow	2.114 (1.36)	2.744 (1.26)	2.077	BLQ	BLQ
Mesenteric lymph nodes	1.343 (0.86)	2.259 (1.04)	1.964	BLQ	BLQ
Stomach	2.749 (1.77)	2.483 (1.14)	1.789	BLQ	BLQ
Small intestine	1.665 (1.07)	3.824 (1.76)	2.841	0.983	BLQ
Large intestine	1.226 (0.79)	1.418 (0.65)	1.633	BLQ	BLQ

BLQ: Below the lower limit of quantitation
Upper limit of quantification: 173 μg eq. of TAS-116/g tissue, Lower limit of quantification: 0.876 μg eq. of TAS-116/g tissue
Figures in parentheses represent tissue/blood ratio in the tissues.

2.6.5.4.2 組織分布（有色ラット）

	Test Article: pimitespib
	Location in CTD: 4.2.2.3.2
	Study No.: [redacted]-8313-[redacted]
Species: Rat, Iar:Long-Evans	
Gender (M/F)/Number of Animals: M/1 per each time point	
Feeding Condition: Fasting	
Vehicle/Formulation: 5 mg/mL Hydroxypropyl methylcellulose solution	
Method of Administration: Oral by gavage	
Dose (mg/kg): 8 mg/3.7 MBq/kg, 5 mL/kg	
Radionuclide: Carbon-14	
Specific Activity: 4.61 MBq/mg	
Analysis: Quantitative whole-body autoradiography	
Sampling Time: 1, 4, 8, 24, 96, and 168 hours after dosing	

2.6.5.4.2 組織分布（有色ラット）（続き）

				Test Article: pimitespib		
				Location in CTD: 4.2.2.3.2		
				Study No.: [redacted]-8313-[redacted]		
	Radioactivity concentration (μg eq. of TAS-116/g tissue)					
Tissue	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	96 hr	168 hr
Adrenal gland	9.408 (5.33)	7.854 (4.09)	4.665 (4.26)	0.087 (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Blood	1.764 (1.00)	1.919 (1.00)	1.095 (1.00)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Bone	0.850 (0.48)	1.406 (0.73)	0.384 (0.35)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Bone marrow	2.723 (1.54)	4.059 (2.12)	1.620 (1.48)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Brown fat	3.848 (2.18)	2.376 (1.24)	0.681 (0.62)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Cerebellum	BLQ (NC)	0.072 (0.04)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Cerebrum	BLQ (NC)	0.086 (0.04)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Epididymis	0.507 (0.29)	2.132 (1.11)	0.915 (0.84)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Eyeball (tissues excluding uveal tract and retinal epithelial cells)	0.070 (0.04)	0.086 (0.04)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)
Fat	0.286 (0.16)	0.208 (0.11)	0.140 (0.13)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Harderian gland	2.333 (1.32)	2.627 (1.37)	1.243 (1.14)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)

BLQ: Below lower limit of quantification, NC: Not calculated, NS: Not specified
Upper limit of quantification: 111.377 μg eq. of TAS-116/g tissue, Lower limit of quantification: 0.057 μg eq. of TAS-116/g tissue
Figures in parentheses represent tissue/blood ratio in the tissues.

2.6.5.4.2　　組織分布（有色ラット）（続き）

				Test Article: pimitespib		
				Location in CTD: 4.2.2.3.2		
				Study No.: [redacted]-8313-[redacted]		
	Radioactivity concentration (μg eq. of TAS-116/g tissue)					
Tissue	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	96 hr	168 hr
Heart	2.410 (1.37)	2.778 (1.45)	1.021 (0.93)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Kidney	4.805 (2.72)	4.791 (2.50)	2.856 (2.61)	0.123 (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Large intestine	2.126 (1.21)	3.674 (1.91)	1.101 (1.01)	0.070 (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Liver	18.573 (10.53)	24.736 (12.89)	14.516 (13.26)	1.580 (NC)	0.101 (NC)	BLQ (NC)
Lung	2.584 (1.46)	2.858 (1.49)	0.908 (0.83)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Mandibular gland	2.674 (1.52)	2.979 (1.55)	1.173 (1.07)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Mesenteric lymph nodes	3.515 (1.99)	3.999 (2.08)	2.451 (2.24)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Pancreas	3.176 (1.80)	2.640 (1.38)	1.292 (1.18)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Pituitary gland	4.300 (2.44)	5.371 (2.80)	2.249 (2.05)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Prostate gland	1.667 (0.95)	2.334 (1.22)	0.721 (0.66)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Skeletal muscle	1.254 (0.71)	1.234 (0.64)	0.538 (0.49)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	NS (NC)

BLQ: Below lower limit of quantification, NC: Not calculated, NS: Not specified
Upper limit of quantification: 111.377 μg eq. of TAS-116/g tissue, Lower limit of quantification: 0.057 μg eq. of TAS-116/g tissue
Figures in parentheses represent tissue/blood ratio in the tissues.

2.6.5.4.2　　組織分布（有色ラット）（続き）

				Test Article: pimitespib		
				Location in CTD: 4.2.2.3.2		
				Study No.: [redacted]-8313-[redacted]		
	Radioactivity concentration (μg eq. of TAS-116/g tissue)					
Tissue	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	96 hr	168 hr
Skin (pigmented)	1.382 (0.78)	1.690 (0.88)	1.299 (1.19)	0.108 (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)
Skin (white)	1.299 (0.74)	1.690 (0.88)	1.271 (1.16)	0.159 (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Small intestine	9.541 (5.41)	14.522 (7.57)	7.179 (6.56)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Spinal cord	BLQ (NC)	0.064 (0.03)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Spleen	3.106 (1.76)	3.709 (1.93)	1.927 (1.76)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Stomach	5.341 (3.03)	4.191 (2.18)	1.308 (1.19)	0.063 (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Testis	0.216 (0.12)	0.634 (0.33)	0.524 (0.48)	0.101 (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Thymus	2.292 (1.30)	5.657 (2.95)	3.003 (2.74)	BLQ (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Thyroid gland	2.459 (1.39)	2.943 (1.53)	1.108 (1.01)	NS (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Urinary bladder	9.239 (5.24)	2.062 (1.07)	0.794 (0.73)	0.099 (NC)	NS (NC)	NS (NC)
Uveal tract and retinal epithelial cells	4.965 (2.81)	9.893 (5.16)	8.247 (7.53)	4.414 (NC)	0.802 (NC)	0.317 (NC)

BLQ: Below lower limit of quantification, NC: Not calculated, NS: Not specified
Upper limit of quantification: 111.377 μg eq. of TAS-116/g tissue, Lower limit of quantification: 0.057 μg eq. of TAS-116/g tissue
Figures in parentheses represent tissue/blood ratio in the tissues.

2.6.5.5 薬物動態試験：蛋白結合

		Test Article: pimitespib	
		Location in CTD: 4.2.2.3.3	
		Study No.: 19DB20	
Study System: In vitro			
Target Entity, Test System, and Method: Plasma (human, mouse, rat, and dog), human serum albumin, α_1-acid glycoprotein, and γ-globulin, liquid scintillation counter, ultrafiltration method			
Species	Matrix	TAS-116 concentration (μg/mL)	% Bound (Mean ± SD, n = 3)
Human	Plasma	0.5	93.3 ± 0.6
Human	Plasma	2	93.1 ± 1.0
Human	Plasma	10	93.6 ± 0.7
Human	Serum albumin (45 mg/mL)	0.5	82.9 ± 0.9
Human	Serum albumin (45 mg/mL)	2	84.8 ± 1.6
Human	Serum albumin (45 mg/mL)	10	83.0 ± 0.7
Human	α_1-Acid glycoprotein (0.75 mg/mL)	0.5	7.7 ± 4.1
Human	α_1-Acid glycoprotein (0.75 mg/mL)	2	5.5 ± 1.9
Human	α_1-Acid glycoprotein (0.75 mg/mL)	10	3.6 ± 2.6
Human	γ-Globulin (10 mg/mL)	0.5	6.5 ± 6.1
Human	γ-Globulin (10 mg/mL)	2	4.8 ± 3.0

SD: Standard deviation

2.6.5.5　薬物動態試験：蛋白結合（続き）

		Test Article: pimitespib	
		Location in CTD: 4.2.2.3.3	
		Study No.: 19DB20	
Study System: In vitro			
Target Entity, Test System, and Method: Plasma (human, mouse, rat, and dog), human serum albumin, α_1-acid glycoprotein, and γ-globulin, liquid scintillation counter, ultrafiltration method			
Species	Matrix	TAS-116 concentration (μg/mL)	% Bound (Mean ± SD, n = 3)
Human	γ-Globulin (10 mg/mL)	10	4.5 ± 0.8
Mouse	Plasma	0.5	96.1 ± 0.8
Mouse	Plasma	2	95.7 ± 0.3
Mouse	Plasma	10	95.8 ± 0.1
Rat	Plasma	0.5	86.2 ± 0.6
Rat	Plasma	2	86.5 ± 0.9
Rat	Plasma	10	85.5 ± 1.4
Dog	Plasma	0.5	86.0 ± 0.8
Dog	Plasma	2	84.1 ± 0.8
Dog	Plasma	10	82.6 ± 0.7

SD: Standard deviation

2.6.5.6 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.6.1 血球移行性

	Test Article: pimitespib	
	Location in CTD: 4.2.2.3.3	
	Study No.: 19DB20	
Study System: In vitro		
Target Entity, Test System, and Method: Human blood, liquid scintillation counter		
Incubation time (min)	TAS-116 concentration (μg/mL)	Rb (Mean ± SD, n = 3)
10	0.5	0.658 ± 0.035
30	0.5	0.590 ± 0.041
60	0.5	0.547 ± 0.025
10	2	0.619 ± 0.014
30	2	0.535 ± 0.047
60	2	0.630 ± 0.096
10	10	0.622 ± 0.007
30	10	0.557 ± 0.014
60	10	0.525 ± 0.055

Rb: blood-to-plasma concentration ratio, SD: Standard deviation

2.6.5.7 薬物動態試験：代謝（In vivo）

	Test Article: pimitespib
	Location in CTD: 4.2.2.4.1
	Study No.: 19DB14
Species: Rat, Crl:CD (SD), Dog, beagle	
Gender (M/F)/Number of Animals: M/3, M/3	
Feeding Condition: Fasting	
Vehicle/Formulation: 5 mg/mL Hydroxypropyl methylcellulose solution	
Method of Administration: Oral by gavage	
Dose (mg/kg): 8 mg/3.7 MBq/kg (rat), 6 mg/2.04 MBq/kg (dog),	
Radionuclide: Carbon-14	
Specific Activity: 4.61 MBq/mg	
Method: Liquid chromatography/radioactivity detection/mass spectrometry	

Species	Sample	Sampling Time or Period	Parent or Metabolite	% of Total Radioactivity for Plasma or Percent of Dose for Excreta	Proposed Metabolic Reaction
Rat	Plasma	4 hr	M11	1.80	Desaturation
Rat	Plasma	4 hr	TAS-116	87.61	Unchanged (TAS-116)
Rat	Plasma	4 hr	M3	5.43	Amide hydrolysis
Rat	Urine	12 ~ 24 hr	M4	0.04	Imidazole-ring cleavage and mono-oxidation
Rat	Urine	12 ~ 24 hr	M1	0.10	Mono-oxidation

2.6.5.7 薬物動態試験：代謝（In vivo）（続き）

Species	Sample	Sampling Time or Period	Parent or Metabolite	% of Total Radioactivity for Plasma or Percent of Dose for Excreta	Proposed Metabolic Reaction
Rat	Urine	12 ~ 24 hr	M6	0.11	Mono-oxidation
Rat	Urine	12 ~ 24 hr	TAS-116	0.15	Unchanged (TAS-116)
Rat	Urine	12 ~ 24 hr	M3	0.07	Amide hydrolysis
Rat	Bile	6 ~ 12 hr	M5	1.92	Imidazole-ring cleavage
Rat	Bile	6 ~ 12 hr	M1	2.36	Mono-oxidation
Rat	Bile	6 ~ 12 hr	M6	2.12	Mono-oxidation
Rat	Bile	6 ~ 12 hr	TAS-116	0.64	Unchanged (TAS-116)
Rat	Bile	6 ~ 12 hr	M3	4.95	Amide hydrolysis
Rat	Feces	0 ~ 24 hr	M5	2.74	Imidazole-ring cleavage
Rat	Feces	0 ~ 24 hr	M1	4.33	Mono-oxidation
Rat	Feces	0 ~ 24 hr	M6	4.39	Mono-oxidation
Rat	Feces	0 ~ 24 hr	TAS-116	16.08	Unchanged (TAS-116)
Rat	Feces	0 ~ 24 hr	M3	1.50	Amide hydrolysis
Rat	Feces	0 ~ 24 hr	M13	1.40	Unknown
Rat	Feces	0 ~ 24 hr	M14	3.34	Unknown
Rat	Feces	0 ~ 24 hr	M15	0.92	Unknown
Dog	Plasma	2 hr	TAS-116	28.60	Unchanged (TAS-116)
Dog	Plasma	2 hr	M3	51.94	Amide hydrolysis
Dog	Urine	0 ~ 12 hr	M2	0.13	*N*-demethylation
Dog	Urine	0 ~ 12 hr	M7		Amide hydrolysis and glucuronidation
Dog	Urine	0 ~ 12 hr	M8	0.05	Amide hydrolysis and glucuronidation
Dog	Urine	0 ~ 12 hr	M9	0.09	Amide hydrolysis and glucuronidation

2.6.5.7 薬物動態試験：代謝（In vivo）（続き）

Species	Sample	Sampling Time or Period	Parent or Metabolite	% of Total Radioactivity for Plasma or Percent of Dose for Excreta	Proposed Metabolic Reaction
Dog	Urine	0 ~ 12 hr	M10	0.05	Amide hydrolysis and glucuronidation
Dog	Urine	0 ~ 12 hr	TAS-116	0.11	Unchanged (TAS-116)
Dog	Urine	0 ~ 12 hr	M12	0.04	Amide hydrolysis and *N*-demethylation
Dog	Urine	0 ~ 12 hr	M3	1.82	Amide hydrolysis
Dog	Feces	0 ~ 12 hr	M2	1.47	*N*-demethylation
Dog	Feces	0 ~ 12 hr	M7		Amide hydrolysis and glucuronidation
Dog	Feces	0 ~ 12 hr	TAS-116	17.55	Unchanged (TAS-116)
Dog	Feces	0 ~ 12 hr	M12	0.47	Amide hydrolysis and *N*-demethylation
Dog	Feces	0 ~ 12 hr	M3	10.44	Amide hydrolysis

The samples for metabolite analysis in rat and dog were collected in [redacted]-8314-[redacted] and [redacted]-428, respectively.

2.6.5.8 薬物動態試験：代謝（In vitro）

2.6.5.8.1 In vitro における代謝物の推定

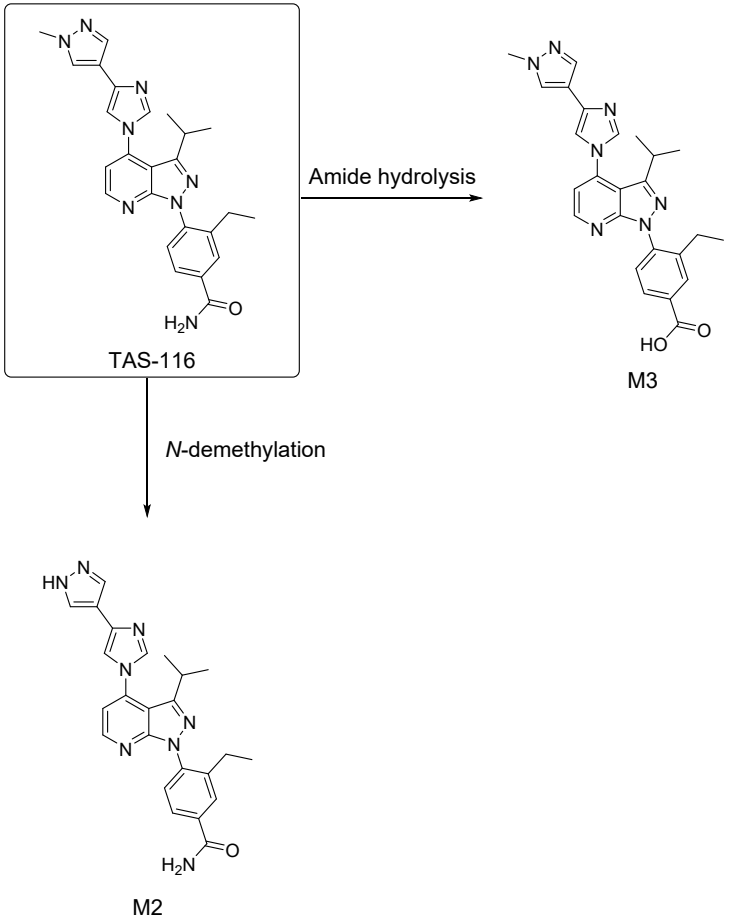
	Test Article: pimitespib
	Location in CTD: 4.2.2.4.2
	Study No.: 19DB15
Study System: In vitro	
Target Entity, Test System, and Method: Pooled liver microsomes and hepatocytes (rat, dog, and human), liquid chromatography/radioactivity detection/mass spectrometry	
Radionuclide: Carbon-14	
Specific Activity: 4.61 MBq/mg	
Incubation Time: 60 min for liver microsomes, 120 min for hepatocytes	
Concentration: 10 μmol/L	

	Percentage of Peak Area in Radio Chromatogram (Liver microsomes)				
Species	Rat	Dog	Human		Proposed Metabolic Reaction
Parent or Metabolite	NADPH(+)	NADPH(+)	NADPH(+)	NADPH(-)	
M1	1.47	NA	NA	NA	Mono-oxidation
M2	1.26	1.56	7.00	NA	*N*-demethylation
TAS-116	93.19	96.01	90.47	96.64	Unchanged
M3	*	*	*	0.88	Amide hydrolysis
	Percentage of Peak Area in Radio Chromatogram (Hepatocytes)				
Species	Rat	Dog	Human		Proposed Metabolic Reaction
M1	0.60	NA	NA		Mono-oxidation
M2	*	*	*		*N*-demethylation
TAS-116	94.51	96.47	93.78		Unchanged
M3	1.52	1.10	3.31		Amide hydrolysis

*: only detected by mass spectrometry, NA: Not applicable, NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form

2.6.5.8.2　薬物動態試験：推定代謝経路

	Test Article: pimitespib
	Location in CTD: 4.2.2.4.2
	Study No.: 19DB15



2.6.5.8.3 代謝酵素の同定（ヒト発現系を用いた検討）

	Test Article: pimitespib
	Location in CTD: 4.2.2.4.3
	Study No.: 20DB06
Study System: In vitro	
Target Entity, Test System, and Method: Recombinant human cytochrome P450 (rhCYP, 10 pmol/mL), recombinant human carboxylesterase (rhCES, 0.5 mg protein/mL), liquid chromatography-tandem mass spectrometry	
Concentration: 10 μmol/L	
Incubation Time: 120 min	

Concentrations of M2 (*N*-demethylated product) and M3 (amide hydrolyzed product) following a 2-hour incubation of TAS-116 with rhCYP and rhCES enzymes

Enzyme	M2 (nmol/L)	M3 (nmol/L)
rhCYP1A2	3.02 ± 0.08	0.00 ± 0.00
rhCYP2B6	2.30 ± 0.60	0.00 ± 0.00
rhCYP2C8	1.16 ± 0.45	0.00 ± 0.00
rhCYP2C9	1.57 ± 0.79	0.00 ± 0.00
rhCYP2C19	0.938 ± 0.397	0.00 ± 0.00
rhCYP2D6	7.84 ± 1.45	0.00 ± 0.00
rhCYP3A4	632 ± 68	0.00 ± 0.00
rhCYP3A5	248 ± 18	0.00 ± 0.00
rhCES1	0.176 ± 0.304	138 ± 19
rhCES2	0.00 ± 0.00	0.917 ± 0.878
Control	0.231 ± 0.400	0.00 ± 0.00

Mean ± SD, n = 3, Lower limit of quantification: 0.5 nmol/L for M2 and 1 nmol/L for M3, SD: Standard deviation

2.6.5.8.4 代謝酵素の同定（ヒト肝細胞及び阻害剤を用いた検討）

	Test Article: pimitespib
	Location in CTD: 4.2.2.4.3
	Study No.: 20DB06
Study System: In vitro	
Target Entity, Test System, and Method: Human hepatocytes (Pool of 10 donors, 0.5 × 10^6 cells/mL), liquid chromatography-tandem mass spectrometry	
Concentration: 3 μmol/L	
Incubation Time: 60 min	

Effect of chemical inhibitors on metabolism of TAS-116 to M2 (*N*-demethylated product) and to M3 (amide hydrolyzed product) in human hepatocytes			
	M2 (pmol/min/10^6 cells)		M3 (pmol/min/10^6 cells)
Inhibitor/condition			
Control	0.182 ± 0.012	Control	1.94 ± 0.21
1 mmol/L 1-ABT (pan-CYP inhibitor)	0.00 ± 0.00	0.1 mmol/L BNPP (pan-CES inhibitor)	0.00 ± 0.00
0.05 mmol/L Troleandomycin (CYP3A inhibitor)	0.0235 ± 0.0032	1 mmol/L Digitonin (CES1 inhibitor)	0.0399 ± 0.00
Heat-inactivated hepatocytes	0.00 ± 0.00	Heat-inactivated hepatocytes	0.00 ± 0.00
Without hepatocytes	0.00 ± 0.00	Without hepatocytes	0.00 ± 0.00

Mean ± SD, n = 3, Lower limit of quantification: 0.5 nmol/L for M2 and 1 nmol/L for M3, ABT: 1-Aminobenzotriazole, BNPP: Bis(4-nitrophenyl) phosphate, CES: Carboxylesterase, CYP: Cytochrome P450, SD: Standard deviation

2.6.5.8.5 代謝酵素の同定（ヒト肝細胞における代謝クリアランスの算出）

	Test Article: pimitespib
	Location in CTD: 4.2.2.4.3
	Study No.: 20DB06
Study System: In vitro	
Target Entity, Test System, and Method: Human hepatocytes (Pool of 10 donors, 0.5 × 10^6 cells/mL), liquid chromatography-tandem mass spectrometry	
Concentration: 1, 2, 5, 10, 20, 40, 60, and 100 µmol/L	
Incubation Time: 60 min	

Enzyme kinetic parameters of M2 (*N*-demethylated product) and M3 (amide hydrolyzed product) formation in human hepatocytes		
	M2	M3
V_{max} (pmol/min/10^6 cells)	14.6 ± 2.2	33.0 ± 1.6
Km (µmol/L)	NA	39.0 ± 2.6
S_{50} (µmol/L)	97.7 ± 19.2	NA
Hill coefficient	1.17 ± 0.03	NA
CL_{int} or CL_{max} (µL/min/10^6 cells)	0.0990	0.845

Mean ± SE, n = 3, CL_{int}: Intrinsic clearance, CL_{max}: Maximum clearance, Km: Michaelis-Menten constant, NA: Not applicable, S_{50}: Substrate concentration resulting in 50% of V_{max}, SE: Standard error, V_{max}: Maximum velocity

2.6.5.9 薬物動態試験：排泄

2.6.5.9.1 排泄経路（ラット）

	Test Article: pimitespib
	Location in CTD: 4.2.2.5.1
	Study No.: [redacted]-8314-[redacted]
Feeding Condition:	Fasting
Vehicle/Formulation:	5 mg/mL Hydroxypropyl methylcellulose solution
Method of Administration:	Oral by gavage
Dose (mg/kg):	8 mg/3.7 MBq/kg, 5 mL/kg
Radionuclide:	Carbon-14
Specific Activity:	4.61 MBq/mg
Analyte:	Radioactivity
Assay:	Liquid scintillation counter
Species:	Rat, Crl:CD (SD)
Gender (M/F)/Number of Animals:	M/3

	Cumulative Excretion of Radioactivity (% of Dose) (Mean ± SD, n = 3)			
Excretion Route:	Urine	Feces	Expired Air	Total
0 ~ 12 hr	1.9 ± 0.4	ND	0.0 ± 0.0	ND
0 ~ 24 hr	2.4 ± 0.5	68.5 ± 5.7	0.0 ± 0.0	71.0 ± 5.3
0 ~ 48 hr	2.7 ± 0.5	88.1 ± 5.2	0.0 ± 0.0	90.7 ± 4.8
0 ~ 72 hr	2.7 ± 0.6	93.0 ± 0.8	0.0 ± 0.0	95.8 ± 0.2
0 ~ 96 hr	2.8 ± 0.6	93.9 ± 0.9	0.0 ± 0.0	96.7 ± 0.8
0 ~ 120 hr	2.8 ± 0.6	94.1 ± 0.9	0.0 ± 0.0	96.9 ± 1.0
Cage Washing (120 hr)	NA	NA	NA	0.1 ± 0.1
Carcass (120 hr)	NA	NA	NA	0.3 ± 0.2
Total Recovery	NA	NA	NA	97.3 ± 1.1

NA: Not applicable, ND: Not determined, SD: Standard deviation

2.6.5.9.2 排泄経路（胆管カニュレーションラット）

	Test Article: pimitespib
	Location in CTD: 4.2.2.5.1
	Study No.: [redacted]-8314-[redacted]
Feeding Condition:	Fasting
Vehicle/Formulation:	5 mg/mL Hydroxypropyl methylcellulose solution
Method of Administration:	Oral by gavage
Dose (mg/kg):	8 mg/3.7 MBq/kg, 5 mL/kg
Radionuclide:	Carbon-14
Specific Activity:	4.61 MBq/mg
Analyte:	Radioactivity
Assay:	Liquid scintillation counter
Species:	Rat, Crl:CD (SD)
Gender (M/F)/Number of Animals:	M/3

	Cumulative Excretion of Radioactivity (% of Dose) (Mean ± SD, n = 3)		
Excretion Route:	Bile	Urine	Total
0 ~ 6 hr	26.1 ± 6.8	1.6 ± 0.6	27.7 ± 7.0
0 ~ 12 hr	46.2 ± 6.2	3.1 ± 0.7	49.2 ± 6.2
0 ~ 24 hr	57.2 ± 6.8	4.3 ± 0.6	61.4 ± 7.2
0 ~ 48 hr	64.7 ± 5.7	5.3 ± 0.4	70.0 ± 6.0

SD: Standard deviation

2.6.5.9.3 排泄経路（イヌ）

	Test Article: pimitespib
	Location in CTD: 4.2.2.5.2
	Study No.: [redacted]-428
Species:	Dog, beagle
Gender (M/F)/Number of Animals:	M/3
Feeding Condition:	Fasting
Vehicle/Formulation:	5 mg/mL Hydroxypropyl methylcellulose solution
Method of Administration:	Oral by gavage
Radionuclide:	Carbon-14
Specific Activity:	4.61 MBq/mg
Dose (mg/kg):	6 mg/2.04 MBq/kg, 5 mL/kg
Analyte:	Radioactivity
Assay:	Liquid scintillation c counter

	Cumulative Excretion of Radioactivity (% of Dose) (Mean ± SD, n = 3)		
Excretion Route:	Urine	Feces	Total
0 ~ 12 hr	2.6 ± 0.6	43.2 ± 9.5	45.8 ± 9.3
0 ~ 24 hr	4.0 ± 0.9	86.5 ± 5.2	90.5 ± 4.4
0 ~ 48 hr	4.2 ± 0.9	92.2 ± 1.9	96.3 ± 1.0
0 ~ 72 hr	4.3 ± 0.9	92.8 ± 1.9	97.1 ± 1.0
0 ~ 96 hr	4.3 ± 0.9	92.9 ± 1.9	97.2 ± 1.0
0 ~ 120 hr	4.3 ± 0.9	93.0 ± 1.9	97.3 ± 1.0
0 ~ 144 hr	4.3 ± 0.9	93.1 ± 1.8	97.3 ± 1.0
0 ~ 168 hr	4.3 ± 0.9	93.1 ± 1.8	97.4 ± 1.0
Cage Washing (168 hr)	ND	ND	0.0 ± 0.1

ND: Not determined, SD: Standard deviation

2.6.5.10 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.10.1 CYP 阻害

	Test Article: pimitespib
	Location in CTD: 4.2.2.6.1
	Study No.: 19DB22
Type of Study: In vitro evaluation of TAS-116 as an inhibitor of CYP enzymes in human liver microsomes	
Method: The IC_{50} values for CYP enzymes in reversible and time-dependent inhibition were evaluated in non-dilution assay. To evaluate TAS-116 as a reversible inhibitor of CYP activity, HLM (0.25 mg/mL) from a pool of 50 individuals were incubated with marker substrates and NADPH generating system in the presence or absence of TAS-116. To evaluate TAS-116 as a time-dependent inhibitor of CYP activity, TAS-116 was pre-incubated with HLM and NADPH generating system for 30 minutes prior to incubation with marker substrates. To determine the K_I and K_{inact} values for the inactivation of CYP3A by TAS-116, TAS-116 was incubated with pooled HLM at a protein concentration of 1 mg/mL and NADPH generating system for 0, 5, 10, 20, and 30 minutes. An aliquot of the preincubation mixture was diluted and a marker substrate and NADPH generating system were added to measure the residual marker CYP activity. **TAS-116 Concentration:** 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, and 100 µmol/L	

Parameters of Inhibition by TAS-116 for CYP Enzymes in Reversible and Time-Dependent Inhibition

CYP Isoform	Marker Reaction	Reversible Inhibition IC_{50} (µmol/L)	Time-Dependent Inhibition IC_{50} (µmol/L)	IC_{50} Shift[a]	Potential for Time-Dependent Inhibition[b]	K_I (µmol/L)	K_{inact} (min^{-1})
CYP1A2	Phenacetin *O*-deethylation	> 100	> 100	NC	No	NA	NA
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	> 100	> 100	NC	No	NA	NA
CYP2C8	Paclitaxel 6α-hydroxylation	34.2	64.7	0.5	No	NA	NA
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	50.1	67.8	0.7	No	NA	NA
CYP2C19	(*S*)-Mephenytoin 4'-hydroxylation	66.3	89.4	0.7	No	NA	NA
CYP2D6	Dextromethorphan *O*-demethylation	> 100	> 100	NC	No	NA	NA
CYP3A	Midazolam 1'-hydroxylation	61.2	38.6	1.6	Yes	33.8	0.0308
CYP3A	Testosterone 6β-hydroxylation	> 100	30.4	NC	Yes	185	0.0609

[a] IC_{50} shift = IC_{50} for reversible inhibition / IC_{50} for time-dependent inhibition. [b] Potential for time-dependent inhibition was determined by a greater than 1.5-fold shift in IC_{50} value. If a reversible inhibition IC_{50} value was greater than 100 µmol/L, the potential was determined by a time-dependent inhibition IC_{50} value of less than 100 µmol/L.

CYP: Cytochrome P450, HLM: Human liver microsomes, IC_{50}: 50% inhibitory concentration, K_I: Concentration causing half-maximal inactivation, K_{inact}: Maximal inactivation rate constant, NA: Not applicable, NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form, NC: Not calculated

2.6.5.10.2 CYP 誘導

	Test Article: pimitespib
	Location in CTD: 4.2.2.6.2
	Study No.: 19DB02
Type of Study: In vitro evaluation of TAS-116 as an inducer of CYP expression in cultured human hepatocytes	
Method: TAS-116 was incubated for 72 hours in cultured cryopreserved human hepatocytes. Induction potential was evaluated by measuring mRNA expression by quantitative reverse transcription-PCR. Positive control: omeprazole for CYP1A2, phenobarbital and CITCO for CYP2B6, and rifampicin for CYP3A4, Negative control: flumazenil **TAS-116 Concentration:** 0.1, 0.3, 1, 2, 4, 10, and 30 µmol/L	

mRNA Fold Change[a]										
Treatment	Concentration (µmol/L)	CYP1A2			CYP2B6			CYP3A4		
Hepatocyte Lot		HC7-25	HC5-25	HC3-18	HC7-25	HC5-25	HC3-18	HC7-25	HC5-25	HC3-18
Vehicle control	-	1.01	1.00	1.01	1.05	1.03	1.04	1.01	1.02	1.01
Flumazenil	25	0.893	0.658	1.01	0.880	0.381	0.886	0.649	0.476	1.01
Omeprazole	50	15.6	9.60	49.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Phenobarbital	750	NA	NA	NA	10.1	7.43	16.9	NA	NA	NA
CITCO	0.1	NA	NA	NA	15.0	9.05	10.1	NA	NA	NA
Rifampicin	20	NA	NA	NA	NA	NA	NA	34.3	28.9	20.9
TAS-116	0.1	0.752	0.385	0.743	1.03	0.372	1.34	0.804	0.353	1.00
	0.3	0.328	0.186	0.650	1.09	0.345	1.57	0.685	0.281	0.999
	1	0.261	0.493	0.418	0.559	0.890	0.840	0.166	1.48	0.0874
	2	0.243	0.799	NA	0.428	1.86	NA	0.0378	0.964	NA
	4	NA	0.640	NA	NA	1.91	NA	NA	0.794	NA
	10	NA	0.631	NA	NA	1.70	NA	NA	0.724	NA
	30	NA	0.504	NA	NA	1.12	NA	NA	1.01	NA

[a] Fold change represents mean fold change values of treated samples compared to vehicle control.
CITCO: 6-(4-Chlorophenyl)imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-carbaldehyde O-(3,4-dichlorobenzyl) oxime, CYP: Cytochrome P450, mRNA: Messenger ribonucleic acid, NA: Not applicable, PCR: polymerase chain reaction

2.6.5.10.3 トランスポーターの阻害

2.6.5.10.3.1 ABC トランスポーター

	Test Article: pimitespib
	Location in CTD: 4.2.2.6.3
	Study No.: 18DB25
Type of Study: In vitro evaluation of inhibition of P-gp and BCRP by TAS-116	
Method: The transcellular transport assay was applied for the evaluations of the interactions of TAS-116 with ABC transporters using Caco-2 cells. Zosuquidar was used as an inhibitor for P-gp. Ko143 was used as an inhibitor for BCRP. **TAS-116 Concentration:** 1, 3, 10, 30, 100, and 150 µmol/L	

Effects of TAS-116 on P-gp-mediated transcellular transport of [^{3}H]Digoxin				Effects of TAS-116 on BCRP-mediated transcellular transport of [^{3}H]Estrone sulfate			
Inhibitor (concentration)	Flux Ratio	% of Control	IC_{50} (µmol/L) (Estimate ± SE)	Inhibitor (concentration)	Flux Ratio	% of Control	IC_{50} (µmol/L) (Estimate ± SE)
No inhibitor (0.1% DMSO)	19.9	100.0	28.0 ± 9.2	No inhibitor (0.1% DMSO)	7.4	100.0	13.6 ± 2.9
TAS-116 (1 µmol/L)	13.8	67.4		TAS-116 (1 µmol/L)	8.3	114.1	
TAS-116 (3 µmol/L)	13.9	68.3		TAS-116 (3 µmol/L)	8.1	112.5	
TAS-116 (10 µmol/L)	16.2	80.1		TAS-116 (10 µmol/L)	5.7	74.2	
TAS-116 (30 µmol/L)	6.9	31.2		TAS-116 (30 µmol/L)	1.8	12.4	
TAS-116 (100 µmol/L)	1.7	3.6		TAS-116 (100 µmol/L)	0.6	0.0	
TAS-116 (150 µmol/L)	1.5	2.8		TAS-116 (150 µmol/L)	0.5	0.0	
Zosuquidar (4 µmol/L)	1.3	1.4	NA	Ko143 (10 µmol/L)	0.9	0.0	NA

Flux ratio: $Papp_{B\ to\ A}$ / $Papp_{A\ to\ B}$, % of control = mean value of flux ratio (with typical inhibitors or TAS-116) / mean value of flux ratio (without typical inhibitors or TAS-116) × 100
ABC: ATP-binding cassette, A to B: Apical to basolateral, B to A: Basolateral to apical, BCRP: Breast cancer resistance protein, DMSO: Dimethyl sulfoxide, IC_{50}: 50% inhibitory concentration, NA: Not applicable, Papp: Apparent permeability coefficient, P-gp: P-glycoprotein, SE: Standard error

2.6.5.10.3.2 SLC トランスポーター

	Test Article: pimitespib
	Location in CTD: 4.2.2.6.4
	Study No.: [redacted]-1766-[redacted]
Type of Study: In vitro evaluation of inhibition of SLC transporters by TAS-116	
Method: The cellular uptake assay was applied to evaluate interactions of TAS-116 with SLC transporter family using HEK293 cells expressing OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, and MATE2-K. Rifampicin was used as a positive inhibitor for OATP1B1 and OATP1B3. Quinidine was used as a positive inhibitor for OCT2. Probenecid was used as a positive inhibitor for OAT1 and OAT3. Cimetidine was used as a positive inhibitor for MATE1 and MATE2-K. **TAS-116 Concentration:** 0.3, 1, 3, 10, 30, and 100 µmol/L	

	% of Control						
Transporter	OATP1B1	OATP1B3	OCT2	OAT1	OAT3	MATE1	MATE2-K
Probe substrate	[^{3}H]$E_2$17βG	[^{3}H]$E_2$17βG	[^{14}C]Metformin	[^{3}H]PAH	[^{3}H]ES	[^{14}C]Metformin	[^{14}C]Metformin
No inhibitor (Control)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
TAS-116 (0.3 µmol/L)	100.1	103.5	119.0	107.1	98.0	86.3	43.5
TAS-116 (1 µmol/L)	95.6	95.2	94.0	101.0	66.0	79.3	37.7
TAS-116 (3 µmol/L)	79.1	90.3	103.0	103.9	78.1	58.9	14.8
TAS-116 (10 µmol/L)	47.0	75.9	69.0	89.6	40.8	20.4	6.5
TAS-116 (30 µmol/L)	13.1	48.7	44.8	71.7	12.6	5.1	2.7
TAS-116 (100 µmol/L)	1.1	19.6	13.1	37.9	3.1	2.4	2.0
Positive inhibitor	2.1	0.4	1.5	6.7	6.0	8.9	12.6
IC_{50} (µmol/L)	8.46	28.3	24.5	71.0	6.14	3.39	0.359

% of control = mean value of cleared volume (with typical inhibitors or TAS-116) / mean value of cleared volume (without typical inhibitors or TAS-116) × 100
$E_2$17βG: Estradiol 17β-D-glucuronide, ES: Estrone sulfate, IC_{50}: 50% inhibitory concentration, MATE: Multidrug and toxin extrusion, OAT: Organic anion transporter, OATP: Organic anion transporter polypeptide, OCT: Organic cation transporter, PAH: Aminohippuric acid, SLC: Solute carrier

2.6.5.10.4 トランスポーターによる輸送

2.6.5.10.4.1 ABC トランスポーター

	Test Article: pimitespib
	Location in CTD: 4.2.2.6.5
	Study No.: 19DB18
Type of Study: In vitro evaluation of TAS-116 as a substrate of ABC transporters	
Method: The transcellular transport assay was applied for the evaluations of the interactions of TAS-116 with ABC transporters using LLC-PK1 cells expressing human P-gp and MDCKII cells expressing BCRP. Zosuquidar was used as an inhibitor for P-gp. Ko143 was used as an inhibitor for BCRP. **[^{14}C]TAS-116 Concentration:** 6.4 μmol/L for P-gp, 6.3 μmol/L for BCRP	

Transporter	Flux Ratio (Mean ± SD, n = 3)		NFR (Mean ± SD, n = 3)
	Control cells	ABC transporter	
P-gp			
No inhibitor (Control)	1.3 ± 0.2	25.8 ± 10.4	20.6 ± 9.0
10 μmol/L zosuquidar	1.1 ± 0.1	1.6 ± 0.2	1.4 ± 0.2
BCRP			
No inhibitor (Control)	2.5 ± 0.2	9.6 ± 0.9	3.9 ± 0.5
10 μmol/L Ko143	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.2

Flux ratio: $Papp_{B\ to\ A}$ / $Papp_{A\ to\ B}$, NFR: Flux ratio in ABC transporters / Flux ratio in control cells
ABC: ATP-binding cassette, A to B: Apical to basolateral, B to A: Basolateral to apical, BCRP: Breast cancer resistance protein, Papp: Apparent permeability coefficient, P-gp: P-glycoprotein, SD: Standard deviation

2.6.5.10.4.2 SLC トランスポーター

	Test Article: pimitespib
	Location in CTD: 4.2.2.6.4
	Study No.: [redacted]-1766-[redacted]
Type of Study: In vitro evaluation of TAS-116 as a substrate of SLC transporters	
Method: The cellular uptake assay was applied to evaluate interactions of TAS-116 with SLC transporter family using HEK293 cells expressing OATP1B1 and OATP1B3. **[^{14}C]TAS-116 Concentration:** 0.3, 3, and 30 μmol/L	

Concentration (μmol/L)	Incubation time (min)	Cleared volume (μL/mg protein) (Mean ± SD, n = 3)			Cleared volume ratio	
		Control cells	OATP1B1	OATP1B3	OATP1B1	OATP1B3
0.3	0.5	24.8 ± 5.4	19.8 ± 4.2	10.8 ± 1.6	0.8	0.4
	3	32.2 ± 9.3	38.2 ± 3.1	24.6 ± 7.3	1.2	0.8
	10	70.4 ± 3.5	92.8 ± 9.4	53.0 ± 4.7	1.3	0.8
3	0.5	24.4 ± 0.6	19.6 ± 1.4	16.5 ± 1.0	0.8	0.7
	3	35.8 ± 1.4	39.1 ± 2.6	24.7 ± 1.3	1.1	0.7
	10	63.5 ± 0.5	72.9 ± 3.1	49.7 ± 2.0	1.1	0.8
30	0.5	25.6 ± 0.7	20.3 ± 0.9	16.8 ± 0.8	0.8	0.7
	3	29.6 ± 2.2	23.0 ± 0.4	21.0 ± 1.2	0.8	0.7
	10	34.6 ± 3.0	27.9 ± 3.1	26.6 ± 1.2	0.8	0.8

Cleared volume ratio: cleared volume in transporter expressing cells / cleared volume in control cells
OATP: Organic anion transporter polypeptide, SD: Standard deviation, SLC: Solute carrier

2.6.5.11 薬物動態試験：その他

その他の薬物動態試験は実施していない.