第 2 部　CTD の概要

一般名：カピバセルチブ

版番号：[redacted]

2.6.4　薬物動態試験の概要文
カピバセルチブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 6
2.6.4.1 まとめ 9
2.6.4.2 分析法 15
2.6.4.2.1 カピバセルチブの血漿中濃度測定 15
2.6.4.2.2 カピバセルチブの組織中濃度測定 16
2.6.4.2.3 代謝試験での分析 16
2.6.4.3 吸収 17
2.6.4.3.1 吸収（吸収率及び吸収速度、*in vitro*、*in vivo* 及び *in situ* 試験） 17
2.6.4.3.1.1 Ussing チャンバー 17
2.6.4.3.2 トキシコキネティクス 17
2.6.4.3.2.1 マウス単回及び反復投与 17
2.6.4.3.2.2 ラット単回及び反復投与 19
2.6.4.3.2.3 イヌ単回及び反復投与 21
2.6.4.4 分布 23
2.6.4.4.1 カピバセルチブの *in vitro* タンパク結合と血球移行性 23
2.6.4.4.2 AZ14102143 の *in vitro* ヒト血漿タンパク結合 24
2.6.4.4.3 組織内分布試験 24
2.6.4.4.3.1 ラット QWBA 24
2.6.4.4.3.2 ヒト肝ミクロソームにおけるカピバセルチブの *in vitro* タンパク結合（BS002913-71） 26
2.6.4.4.3.3 ヒト肝細胞におけるカピバセルチブの *in vitro* タンパク結合（BS003400-59） 26
2.6.4.4.4 胎盤移行試験 26
2.6.4.5 代謝 26
2.6.4.5.1 生体試料中における代謝物の構造と量 26
2.6.4.5.2 カピバセルチブの *In vitro* 代謝試験（CYP 及び UGT 分子種の特定） 26
2.6.4.5.3 ラットにおける[^{14}C]-カピバセルチブの *in vivo* 代謝 27
2.6.4.5.4 ヒト血漿及び尿中の *in vivo* 代謝物 32
2.6.4.5.5 ヒトにおける[^{14}C]-カピバセルチブの *in vivo* 代謝 34
2.6.4.6 排泄 34
2.6.4.6.1 排泄経路及び排泄率 34
2.6.4.6.1.1 ラットにおける[^{14}C]-カピバセルチブの排泄 34
2.6.4.6.2 乳汁移行 36
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 36
2.6.4.7.1 カピバセルチブの薬物相互作用の評価 36

2.6.4.7.2 CYP 阻害 37
2.6.4.7.2.1 カピバセルチブの可逆的阻害作用の解釈 38
2.6.4.7.2.2 時間依存的 CYP 阻害 39
2.6.4.7.3 トランスポーター阻害 40
2.6.4.7.3.1 ATP 結合カセット排出トランスポーター阻害 41
2.6.4.7.3.2 肝取り込みトランスポーターOATP1B1 及び OATP1B3 の阻害 41
2.6.4.7.3.3 腎取り込みトランスポーターOAT1、OAT3 及び OCT2 の阻害 41
2.6.4.7.3.4 腎排出トランスポーターMATE1 及び MATE2-K の阻害 42
2.6.4.7.3.5 トランスポーター阻害の結果の解釈 42
2.6.4.7.4 UGT 阻害 44
2.6.4.7.5 CYP 誘導（*in vitro*） 45
2.6.4.7.6 トランスポーター基質評価 46
2.6.4.7.7 AZ14102143 – 薬物相互作用の評価 47
2.6.4.7.7.1 可逆的 CYP 阻害 47
2.6.4.7.7.2 トランスポーター阻害 47
2.6.4.7.7.2.1 ATP 結合カセット排出トランスポーターの阻害 47
2.6.4.7.7.2.2 肝取り込みトランスポーターの阻害 48
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 49
2.6.4.8.1 安全性薬理試験及び生殖毒性試験における曝露量 49
2.6.4.8.2 PET／レセプター占有試験における曝露量 49
2.6.4.8.3 代謝物の薬物動態 49
2.6.4.9 考察及び結論 49
2.6.4.10 参考文献 53

表目次

表 1 非臨床薬物動態試験及び分析法に関する試験一覧 13
表 2 血漿中濃度分析法の要約 16
表 3 ヒト空腸切片を用いたカピバセルチブの透過性測定：個別データ及び平均値（P_{app}：× 10^{-6} cm/s） 17
表 4 トランスジェニックマウスを用いた 1 か月毒性試験（8003410 試験）においてカピバセルチブを単回及び反復投与したときのカピバセルチブのトキシコキネティクスパラメータ 18
表 5 トランスジェニックマウスを用いた 1 か月毒性試験（8003410 試験）においてカピバセルチブを単回及び反復投与したときの AZ14102143 のトキシコキネティクスパラメータ 19
表 6 ラット 1 か月（2638AR 試験）及び 6 か月（527477 試験）毒性試験においてカピバセルチブを単回及び反復投与したときのトキシコキネティクスパラメータ 20

表 7 イヌ 1 か月（1112AD 試験）及び 9 か月（527482 試験）毒性試験においてカピバセルチブを単回及び反復投与したときのトキシコキネティクスパラメータ 22
表 8 カピバセルチブの血漿タンパクへの平均非結合形分率 24
表 9 雄性有色ラットに[^{14}C]-カピバセルチブ 10 mg/kg を単回経口投与したときの組織中放射能濃度（nmol equivalents/g） 25
表 10 [^{14}C]-カピバセルチブを無処置雄ラットに単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中の代謝物組成 28
表 11 [^{14}C]-カピバセルチブを無処置雌ラットに単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中の代謝物組成 29
表 12 胆管カニューレを施した雄ラットに[^{14}C]-カピバセルチブを単回経口又は静脈内投与したときの尿、糞及び胆汁中の代謝物組成（投与量に対する割合［%］） 30
表 13 胆管カニューレを施した雌ラットに[^{14}C]-カピバセルチブを単回経口又は静脈内投与したときの尿、糞及び胆汁中の代謝物組成（投与量に対する割合［%］） 31
表 14 ヒト血漿中カピバセルチブ代謝物の ^{1}H-NMR を用いた定量（% total）及び UHPLC-UV を用いた半定量（% total parent-related UV peak area）の結果 33
表 15 雌雄無処置ラットに[^{14}C]-カピバセルチブを投与したときの排泄率（0～168 時間、投与量に対する割合［%］、平均値 ± 標準誤差、n=3）：試験番号 KMR016 35
表 16 胆管カニューレを施した雌雄ラットに[^{14}C]-カピバセルチブを投与したときの排泄率（投与量に対する割合［%］、n=2）：試験番号 182569（4330KR） 36
表 17 カピバセルチブの薬物相互作用評価に用いる曝露量（400 mg BD、4 on/3 off 間欠投与） 37
表 18 ヒトプール肝ミクロソームにおけるカピバセルチブの CYP 酵素に対する in vitro での可逆的阻害（IC_{50}、μM） 38
表 19 カピバセルチブの可逆的 CYP 阻害作用の解釈 38
表 20 MHLW ガイドライン、FDA ガイダンス及び EMA ガイドライン記載の式を用いたカピバセルチブによる時間依存的 CYP3A4/5 阻害及び薬物相互作用の評価 40
表 21 カピバセルチブによる排出及び取り込みトランスポーターの阻害 42
表 22 カピバセルチブによるトランスポーター阻害の結果の解釈 44
表 23 カピバセルチブによる UGT 阻害の結果の解釈 45
表 24 AZ14102143 によるトランスポーター阻害の結果の解釈 49

図目次

図 1 雌雄ラットにおけるカピバセルチブを反復経口投与したときの曝露量（$AUC_{(0\text{-}last)}$）と用量の関係（Day 1 及び Day 28, 2638AR 試験） 21

図 2 雌雄イヌにおけるカピバセルチブを反復経口投与したときの曝露量（$AUC_{(0\text{-}last)}$）と用量の関係（Day 1 及び Day 28、1112AD 試験） 23

図 3 [^{14}C]-カピバセルチブの構造 23

図 4 ラットにおけるカピバセルチブの推定代謝経路 32

図 5 カピバセルチブを反復経口投与（400 mg BD）したときのヒト血漿のプール試料（0～10 時間）と尿試料（0～24 時間）の UHPLC-UV-MS 分析に基づく代謝物一覧 34

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
α1-AGP	Alpha 1-acid glycoprotein：α1-酸性糖タンパク質
ABT	Aminobenzotriazole：アミノベンゾトリアゾール
ADME	Absorption, distribution, metabolism and elimination：吸収、分布、代謝及び排泄
AKT	Serine/threonine specific protein kinase：セリン／スレオニンプロテインキナーゼ
ATP	Adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration-time curve：濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}last)}$	Area under plasma concentration-time curve from zero until the time of the last concentration above the limit of quantification：投与後 0 時間から定量可能であった最終採血時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	Area under plasma concentration-time curve from time zero to t hours：投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
BD	Twice a day：1 日 2 回投与
Caco-2	Colorectal adenocarcinoma cell line：ヒト結腸腺癌由来の細胞株
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	Maximum plasma concentration at steady state：定常状態における最高血漿中濃度
$C_{max,u\ ss}$	Maximum unbound plasma concentration at steady state：定常状態における非結合形の最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
EC_{50}	Effective concentration 50% (concentration causing half maximal effect)：50%有効濃度（最大値の 50%の効果が得られる濃度）
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
E_{max}	Maximum effect obtained when determining a dose-effect or concentration-effect in a sigmoidal relationship：シグモイド型の用量－作用曲線又は濃度－作用曲線から得られる最大効果
F_a	Fraction absorbed：吸収率
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
f_m	Fraction metabolized：当該酵素で代謝される割合
F_g	Fraction escaping gut-wall elimination：腸初回通過率
$f_{u,p}$	Fraction unbound in plasma：血漿中非結合形分率
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK-293	Human embryonic kidney cells 293：ヒト胎児由来腎臓 293 細胞
HEK-MATE1	Human embryonic kidney cells 293 expressing multi drug and toxin extrusion 1：MATE1 を発現させたヒト胎児由来腎臓 293 細胞
HEK-MATE2-K	Human embryonic kidney cells 293 expressing multi drug and toxin extrusion 2-K：MATE2-K を発現させたヒト胎児由来腎臓 293 細胞

略語及び専門用語	用語の説明
HEK-OAT1	Human embryonic kidney cells 293 expressing organic anion transporter 1：OAT1 を発現させたヒト胎児由来腎臓 293 細胞
HEK-OAT2	Human embryonic kidney cells 293 expressing organic anion transporter 2：OAT2 を発現させたヒト胎児由来腎臓 293 細胞
HEK-OAT3	Human embryonic kidney cells 293 expressing organic anion transporter 3：OAT3 を発現させたヒト胎児由来腎臓 293 細胞
HEK-OATP1B1	Human embryonic kidney cells 293 expressing organic anion transporting polypeptide 1B1：OATP1B1 を発現させたヒト胎児由来腎臓 293 細胞
HEK-OATP1B3	Human embryonic kidney cells 293 expressing organic anion transporting polypeptide 1B3：OATP1B3 を発現させたヒト胎児由来腎臓 293 細胞
HSA	Human Serum Albumin：ヒト血清アルブミン
$[I_2]$	Calculated maximal gastrointestinal concentration：消化管内の最高濃度
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
$[I_{gut}]$	Maximum gut concentration：消化管内の最高濃度
IHC	Immunohistochemistry：免疫組織化学
$[I_{in,free}]$	Inlet maximum unbound plasma concentration to liver：非結合形の門脈血漿中最高濃度
$[I_{in,max}]$	Inlet maximum plasma concentration to liver：門脈血漿中最高濃度
$[I_{max,ss}]$	Maximum plasma concentration at steady state：定常状態における最高血漿中濃度
$[I_{max,u}]$	Maximum unbound plasma concentration：非結合形の最高血漿中濃度
$[I_{max,u\ ss}]$	Maximum unbound plasma concentration at steady state：定常状態における非結合形の最高血漿中濃度
k_a	Absorption rate constant：吸収速度定数
K_{deg}	First-order degradation rate constant：見かけの一次分解速度定数
K_i	Inhibition constant：阻害定数
K_I	Concentration of the inhibitor that yields 50% of the maximum inactivation rate：最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
$K_{i,u}$	Unbound inhibition constant：非結合形の阻害定数
k_{inact}	Maximal inactivation rate constant：最大不活性化速度定数
K_m	Michaelis constant：ミカエリス定数
K_{obs}	Observed inactivation rate constant：見かけの不活性化速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography - tandem mass spectrometric detection：液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限
MAD	Multiple ascending dose：反復投与用量漸増
MATE1	Multi drug and toxin extrusion 1：多剤排出トランスポーター1
MATE2-K	Multi drug and toxin extrusion 2-K：多剤排出トランスポーター2-K
MDCK	Madin-Darby canine kidney cells：Madin-Darby イヌ腎臓細胞
MDCK-BCRP	Madin-Darby canine kidney cells expressing breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質を発現させた Madin-Darby イヌ腎臓細胞
MDCK-MDR1	Madin-Darby canine kidney cells expressing multidrug resistance protein 1：多剤耐性タンパク質 1 を発現させた Madin-Darby イヌ腎臓細胞
MDCKII	Madin-Darby canine kidney II cells：Madin-Darby イヌ腎臓 II 細胞

略語及び専門用語	用語の説明
MDCKII-MDR1	Madin-Darby canine kidney II cells expressing multidrug resistance protein 1：多剤耐性タンパク質 1 を発現させた Madin-Darby イヌ腎臓 II 細胞
MDR1	Multidrug resistance protein 1：多剤耐性タンパク質 1
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare：厚生労働省
mRNA	Messenger ribonucleic acid：メッセンジャーリボ核酸
MS	Mass spectrometry：質量分析
MSPK	mechanistic static pharmacokinetics：静的薬物速度論
MS/MS	Tandem mass spectrometry：タンデム質量分析
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
NMR	Nuclear magnetic resonance：核磁気共鳴分析
OAT	Organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT2	Organic cation transporter 2：有機カチオントランスポーター2
P_{app}	Apparent permeability：見かけの透過係数
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic：生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein：P-糖タンパク質
PXR	Pregnane X receptor：Pregnane X receptor
QWBA	Quantitative whole body autoradiography：定量的全身オートラジオグラフィー
RIS	Relative induction score：Relative induction score
SULT	Sulfotransferase：硫酸転移酵素
t_{max}	Time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
UGT	Uridine di-phospho-glucuronosyl transferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UHPLC-UV	Ultrahigh-performance liquid chromatography - ultraviolet/mass spectrometry：超高速液体クロマトグラフィー－紫外検出
UHPLC-UV-MS	Ultrahigh-performance liquid chromatography - ultraviolet - mass spectrometry：超高速液体クロマトグラフィー－紫外検出－質量分析
UHPLC-UV-MS/MS	Ultrahigh-performance liquid chromatography – ultraviolet – tandem mass spectrometry：超高速液体クロマトグラフィー－紫外検出－タンデム質量分析
UV	ultraviolet：紫外

2.6.4.1 まとめ

序論

カピバセルチブは、AKT の 3 種のアイソフォーム（AKT1/2/3）の全てに対して、間欠的経口投与で強力かつ選択的に作用を示す阻害薬である。カピバセルチブとフルベストラントの併用療法が、内分泌療法による治療中又は治療後に再発又は進行が認められた HR+/HER2-（IHC0 又は 1+、若しくは IHC2+/*in situ* ハイブリダイゼーション陰性）の局所進行性又は転移性乳癌の成人患者に対する治療法として開発中である。

カピバセルチブの薬物動態をマウス、ラット及びイヌを用いた *in vivo* 試験（剤形は同一）並びにマウス、ラット、イヌ及びヒトの組織及び生体試料を用いた *in vitro* 試験で検討した。使用した動物の種及び系統は薬理試験と毒性試験に使用したものと同じであるが、ラット QWBA 試験では Wistar Hannover ラットに加えて、有色ラットを使用した。血漿タンパク結合率の測定、代謝の種間比較、CYP 及び UGT 又はトランスポーターとの相互作用の評価、並びに代謝に関する CYP 分子種の特定を目的にした *in vitro* 試験も実施した。1、6 及び 9 か月間反復投与毒性試験、安全性薬理試験及びラット胚胎児発生毒性試験でのトキシコキネティクス測定並びに QWBA 試験及びラットマスバランス試験は GLP に準拠して実施した。他の全ての薬物動態試験は、GLP に準拠していない。

本文書では一般名カピバセルチブを用いた。カピバセルチブの別名は AZD5363 及び AZ12952302 である。

ヒト血中の主要なカピバセルチブの代謝物はエーテル型グルクロン酸抱合体である。本文書において、この代謝物の合成品の名称は、原則 AZ14102143 である。注：ヒト血漿（DMPKTrax_079 試験）及びヒト尿（BE002560-11 試験）中代謝物同定試験では、AZ14102143 は M2 と呼ぶ。また、ラットマスバランス試験（4894KV［YHM/003］試験）では M11 と呼ぶ。AZ14102143 は本薬の主薬効である AKT 阻害作用を有さないが（報告書 BE002154-03 参照）、非臨床試験での評価を行った。

本非臨床薬物動態の概要文及び薬物相互作用評価で使用しているヒトでの曝露量は、第 I/II/III 相試験でカピバセルチブ錠を患者に投与 BD（400 mg BD、4 日間投与 3 日間休薬［4 on/3 off］間欠投与））したときの数値をプールし、母集団薬物動態解析した結果に基づいている（臨床概要 2.7.2 項参照）。

吸収

In vitro 試験においてヒト空腸から切除した腸の一部を Ussing チャンバーに適用してカピバセルチブの腸管での膜輸送を評価した結果、ヒトでの吸収率は低～中程度であり、腸管膜を通過する過程で、投与したカピバセルチブの約 40%がおそらく代謝により消失する可能性が示唆された。

マウス反復投与毒性試験におけるカピバセルチブの C_{max} は、雄では概ね用量比例的に増加し、雌では用量比を上回る増加を示した。また、$AUC_{(0\text{-}t)}$は雌雄とも用量比を上回る増加を示した。マウストキシコキネティクスにおける曝露量は、単回投与後及び反復投与後で概ね同等であった。マウスにおける AZ14102143 の曝露量は、カピバセルチブの用量（25～300 mg/kg/日）に伴い増加したが、カピバセルチブの曝露量と比較して非常に低かった

（AZ14102143 に対するカピバセルチブの比、C_{max}：8.5～202 倍、$AUC_{(0-t)}$：40～275 倍）。

ラット反復投与毒性試験において、カピバセルチブの吸収は速やかであり、投与後約 0.3 時間で C_{max} を示し、[^{14}C]-カピバセルチブを投与したマスバランス試験の結果からカピバセルチブの経口投与での吸収が良好であることが示された。定常状態におけるカピバセルチブの曝露量（平均 C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$）は、雌雄ラットともに用量比を上回る増加を示した。1 か月間反復投与毒性試験では、雌ラットに比べて雄ラットの方が $AUC_{(0-t)}$は高値を示し、性差が示唆されたものの、6 か月間反復投与毒性試験では認められなかった。ラットでは反復投与により、カピバセルチブの曝露量がわずかに累積することが認められたが、これはデータのばらつきの範囲内と考えられた。

イヌに単回投与したとき、カピバセルチブの吸収は速やかであり、t_{max} は 0.3～4 時間であった。反復投与したときのカピバセルチブの曝露量（平均 C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$）はほぼ用量に比例して増加し、反復投与による累積はわずかであった。イヌでは、カピバセルチブの曝露量に明らかな性差は認められなかった。

分布

平衡透析法で求めた、血漿タンパクに対するカピバセルチブの *in vitro* 非結合形分率はマウスで 14.3%～16.7%、ラットで 23.5%～25.1%及びイヌで 19.2%～22.9%であり、カピバセルチブの濃度が増加するに伴い、非結合形分率がわずかに増加した。ヒト血漿における平均非結合形分率は 22.3%、HSA への平均非結合形分率は 29.5%であり、結合率はカピバセルチブの濃度に依存しなかった。ヒト α1-AGP へのカピバセルチブの非結合形分率は 66.5%～75.8%であった。AZ14102143 のヒト血漿への非結合形分率は 36.8%であった。ヒトにおいて血漿中濃度の全血中濃度に対する比は 0.714 であり、カピバセルチブの血球移行性が示唆された。

ラットの QWBA 試験では、放射能は投与後速やかに腸管から吸収され、広範な組織に分布し、組織中放射能濃度は全血中放射能濃度に比べて概して同程度あるいは高値を示した。放射能濃度が高かったのは排泄に関与する組織であり、胆汁、肝臓及び腎臓において顕著であった。メラニン組織に対する放射能の親和性は高く、特に有色皮膚及びブドウ膜ではそれぞれ投与後 168 時間及び 504 時間においても放射能が認められた。

代謝

In vitro においてラット、イヌ及びヒト肝細胞のいずれかで生成するカピバセルチブの代謝物が 14 種以上存在することが示された。イヌ及びヒト肝細胞では、AZ14102143（カピバセルチブのエーテル型グルクロン酸抱合体）が主代謝物であったが、ラット肝細胞ではカピバセルチブの硫酸抱合体が主代謝物であった。少量の一酸化体の生成も認められた。ヒト肝細胞で生成した全ての代謝物がラット又はイヌ肝細胞でも生成した。

4894KV（YHM/003）試験では、ラットのマスバランス試験（4330KR 試験）で採取した血漿、尿、糞及び胆汁試料を用いて未変化体とカピバセルチブの代謝物を同定、定量した。本試験において、未変化体が血中放射能の主成分であることが示された（AUC の雌雄平均 63%）。雄ラットにおける主要な血中代謝物はピペリジン環の一酸化体（M17）及びピロロピリミジン部

位の一酸化体（M9）であった。雌ラットにおける主要な血中代謝物は硫酸抱合体（M12）であった。M17、M9 及び M12 は尿糞中においても主要な代謝物であり、その他にピペリジンの酸化により生成したカルボキシル酸体及びピロロピリミジンの酸化体が認められた（M1、M4 及び M7）。AZ14102143（M11）の生成はラットではわずかであり、主に胆汁中に検出され、投与量の 2%以下であった。ラットではグルクロン酸抱合体よりも硫酸抱合体の方が多く生成し、その生成量は雄より雌の方が多かった。

臨床試験（D3610C00001）で得られたヒトプール血漿を NMR により分析した結果、未変化体及び主代謝物 M2（AZ14102143）と微量代謝物 M1（+3[O]）の 2 代謝物が同定・定量された。未変化体、M2 及び M1 の存在比はこれらの総和のそれぞれ 15.4%、82.7%及び 1.9%であった（DMPKTrax_079 試験）。分子量から推測すると、ヒト血漿中代謝物の M1 は、ラット代謝物の M1、M4 又は M7 に対応する可能性があるが、現時点では確認されていない。D3610C00001 試験において、未変化体の尿中排泄率（平均値）は 3.8%～7.4%であった。さらに、BE002560-11 試験において、D3610C00001 試験で得られたヒト尿を定量したところ、M2（AZ14102143）の量はカピバセルチブの約 5 倍であり、したがって、その尿中排泄率は約 19%～37%と推定された。

ヒト肝細胞において、カピバセルチブの代謝クリアランスは約 44% が CYP（主に酸化）、約 53%が UGT を介しており、SULT の寄与はわずかであった。一酸化体の生成には主に CYP3A4 が関与しており、AZ14102143 の生成には主に UGT2B7 が関与している。

排泄

ラットに[^{14}C]-カピバセルチブを経口及び静脈内投与したとき、糞中に投与量のそれぞれ 90%超及び約 80%が排泄され、尿中にそれぞれ 3.5%未満及び約 16%が排泄された。胆管カニューレを施した雄ラットでは、胆汁中に投与量の 45%（経口）及び 65%（静脈内）が排泄され、尿中に 8%（経口）及び 26%（静脈内）が、糞中に 43%（経口）及び 11%（静脈内）が排泄された。経口投与時と静脈内投与時の放射能の糞中排泄率を比較した結果から、カピバセルチブを経口投与したとき、投与量の 20%～30%が吸収されなかったと考えられる。

薬物動態学的薬物相互作用

In vitro 試験の結果から、CYP3A4 と UGT2B7 がカピバセルチブの代謝クリアランスにおける主要な酵素として同定された。イトラコナゾール（CYP3A4 の強い阻害薬）が臨床においてカピバセルチブの曝露量を増加させることが報告されており、したがって、カピバセルチブは CYP3A4 の強い阻害薬及び誘導薬により薬物相互作用を受ける可能性がある。また、カピバセルチブの曝露量は UGT2B7 の強い阻害薬及び誘導薬によって影響を受ける可能性がある。

In vitro 試験の結果、カピバセルチブは P-gp 及び OCT2 の基質であるが、BCRP、OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではないことが示された。

In vitro 試験においてカピバセルチブは CYP2B6（IC_{50} 値：134 μM）、CYP2C9（IC_{50} 値：75.7 μM）、CYP2C19（IC_{50} 値：122 μM）、CYP2D6（IC_{50} 値：5.3 μM）、CYP3A4/5（IC_{50} 値：54.7 μM、基質：ミダゾラム）、UGT1A1（IC_{50} 値：84.9 μM）及び UGT1A4（IC_{50} 値：>300 μM）を可逆的に

阻害した。また、*in vitro* でカピバセルチブは、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞において CYP3A4/5 を時間依存的に阻害した。ヒト肝ミクロソームにおける K_I は 10.5 μM、k_{inact} は 0.04 min^{-1} であり、ヒト肝細胞における K_I は 24 μM、k_{inact} は 0.027 min^{-1} であった。

また、*in vitro* 試験においてカピバセルチブは BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 100、15、25、28、1.3、1.8 及び 14 μM であった。

さらに、*in vitro* 試験において、カピバセルチブはヒト肝細胞で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導した。Relative induction score（RIS）モデルを用いて評価したところ、カピバセルチブは中程度の CYP3A4 誘導薬であった（ミダゾラムの AUC を 69%低下）。

AZ14102143（臨床における血中主代謝物、グルクロン酸抱合体）は CYP、P-gp 及び BCRP を阻害しなかったが、OATP1B1 を阻害した（IC_{50} 値：65.8 μM）。

薬物相互作用の検討に関する MHLW ガイドライン（MHLW 2018）、FDA ガイダンス（FDA 2020）及び EMA ガイドライン（EMA 2012）に記載されている計算式に基づき評価すると、ヒトにカピバセルチブを 400 mg BD、4 on/3 off 間欠投与したとき、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K、並びに CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4/5（可逆的及び時間依存的阻害並びに誘導）及び UGT1A1/1A4 の基質薬物に対し、臨床上問題となる薬物相互作用が生じる可能性を否定することはできなかった。さらに、同じ計算式を用いてリスクを評価したところ、AZ14102143 が OATP1B1 の基質薬物の薬物動態に影響を及ぼす可能性は否定できなかった。

ミダゾラム（CYP3A4 の典型基質）を用いた臨床薬物相互作用試験（D3614C00003 試験、臨床概要 2.7.2 項）を実施し、カピバセルチブが CYP3A4/5 の酵素活性に及ぼす作用を評価した。さらに、[redacted]（[redacted]）を使用した PBPK モデル（PBPK Modelling Report）を用いてカピバセルチブが薬物相互作用を引き起こす可能性とその程度を評価した。ミダゾラムを用いた臨床薬物相互作用試験と PBPK シミュレーションの結果は 2.6.4.9 項で考察する。

薬物動態試験及び分析法に関する試験の一覧を表 1 に示す。

表 1　　非臨床薬物動態試験及び分析法に関する試験一覧

	Study number	Study title	GLP Y/N
Absorption	BE000747-32	AZD5363: Summary permeability assessment across human jejunum using the Ussing chamber technique	N
Distribution	KPJ011 (VKS0743)	AZD5363. The in vitro binding of [^{14}C]-AZD5363 to the plasma proteins from mouse, rat, dog and human, determination of binding in human albumin and alpha 1-acid glycoprotein and plasma/blood cell partitioning in human	N
	BS003919-61	The determination of the in vitro protein binding of AZ14102143 to human plasma	N
	KMR012 (VKS0744)	AZD5363. The tissue distribution of total radioactivity in the rat following oral administration of [^{14}C]-AZD5363 (quantitative whole-body autoradiography)	Y
	BS002913-71	The determination of the in vitro protein binding of AZD5363 (AZ12952302) to human liver microsomes	N
	BS003400-59	The determination of the in vitro protein binding of AZD5363 (AZ12952302) to human hepatocytes	N
Metabolism	KMN010	Metabolism of [^{14}C]-AZD5363 in rat, dog and human hepatocytes	N
	KMX013	Determination of the human enzymes involved in the in vitro metabolism of [^{14}C]-AZD5363	N
	DMPKTrax_079	AZD5363: The preliminary investigation of metabolites in plasma and urine after oral dosing to man in clinical study D3610C00001	N
	BS000901-99	Identification of human UDP-glucuronosyl-transferases (UGTs) involved in the metabolism of AZD5363 (AZ12952302)	N
	BS002337-75	AZD5363: Determination of the relative contribution of human cytochrome P450 isoforms to the metabolism of AZD5363	N
	BS002337-76	AZD5363: Assessing the Phase 1 and 2 enzyme contribution to the in vitro metabolism of AZD5363 in human hepatocytes	N
	BE002560-11	AZD5363: Semi-quantification of AZD5363 ether glucuronide metabolite (M2) in human urine from clinical study D3610C00001	N
	4894KV (YHM/003)	Metabolite profiling and characterisation of [^{14}C]-AZD5363 following oral and intravenous administration to male and female rats	N
Excretion	KMR016 (8240017)	AZD5363: The disposition of [^{14}C]-AZD5363 in the rat	Y
	4330KR (182569)	The disposition of [^{14}C]-AZD5363 following oral and intravenous administration in the male and female bile-duct cannulated rat	N
Validation	313981	AZD5363 and AZ14102143: Validation of a micro-sampling analytical method for the determination of AZD5363 and metabolite AZ14102143 in mouse plasma using protein precipitation followed by LC-MS/MS	Y

表 1　　非臨床薬物動態試験及び分析法に関する試験一覧

	Study number	Study title	GLP Y/N
	KPV007	AZD5363: Validation of methods D5363 KPF006 and D5363 KPF002 for the determination of AZD5363 in rat and dog plasma using protein precipitation followed by HPLC-MS/MS	N
	320483	AZD5363: Validation of low and high range analytical methods for the determination of AZD5363 in rat plasma using protein precipitation followed by LC-MS/MS	Y
	319064	AZD5363: Partial validation of an analytical method for the determination of AZD5363 in dog plasma by LC-MS/MS	Y
PK drug interactions	KMX009	Assessment of the cytochrome P450 inhibition potential of AZD5363 in human liver microsomes	N
	KMX004	Assessment of the CYP3A4/5 time dependent inhibition potential of AZD5363 in human liver microsomes	N
	AZM100108-02	AZD5363: Evaluation of the potential of AZD5363 to activate human PXR in a reporter gene assay	N
	KMX014	In vitro assessment of human CYP3A4/5 time-dependent inhibition potential of AZD5363 in human hepatocytes	N
	KMX018 (301078331)	Evaluation of the potential induction of cytochrome P450 isoforms by AZD5363 in cultured human hepatocytes	N
	ONC5363-0001 PK CYP	AZD5363: Evaluation of the induction potential of AZD5363 on CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 in qualified human cryopreserved hepatocytes	N
	KMN025	AZD5363: Assessment whether AZD5363 is a substrate and/or inhibitor of the human transporter protein OCT2	N
	Pgp inhib_28Jun12_ AZ12952302	Assessment of the human P-gp (P-glycoprotein, ABCB1) inhibition potential of AZ12952302 (AZD5363) in MDCKII-MDR1 cells	N
	05102012_OATP1B1_ inhib_AZ12952302	Assessment of the OATP1B1 (SLC01B1) inhibition potential of AZ12952302 (AZD5363) in HEK293-OATP1B1 cells	N
	BE000458-19_ AZ12952302	Assessment of the human BCRP (Breast cancer resistance protein, ABCG2) inhibition potential of AZ12952302 (AZD5363) in Caco-2 cells	N
	BS001265-62	Assessment of UGT1A1 and UGT2B7 inhibition potential of AZD5363 in human liver microsomes	N
	16AZTrP3	Assessment of AZD5363 as a substrate of human transporters P-gp and BCRP, and as an inhibitor of human transporters OAT1, OAT3, OATP1B3, MATE1, and MATE2K	N
	BS001265-84	Assessment of the cytochrome P450 inhibition potential of AZD5363 (AZ12952302) in human liver microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5	N
	BS001265-85	Assessment of the cytochrome P450 Inhibition Potential of AZD5363 (AZ12952302) in human liver microsomes for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5	N

表 1 非臨床薬物動態試験及び分析法に関する試験一覧

	Study number	Study title	GLP Y/N
	BS001705-69	AZD5363: Assessing the potential of AZD5363 to inhibit UGT1A9	N
	BS003400-56	Assessment of UGT1A4 inhibition potential of AZD5363 (AZ12952302) in human liver microsomes	N
	BE000901-57	Interplay of transport and metabolism of AZD5363 (AZ12952302) in human hepatocytes in presence and absence of rifamycin SV and 1-aminobenztriazole	N
	BS001884-52	Assessment of the cytochrome P450 inhibition potential of AZ14102143 (metabolite of AZD5363) in human liver microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5	N
	BS001884-58	Assessment of the cytochrome P450 inhibition potential of AZ14102143 (metabolite of AZD5363) in human liver microsomes for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5	N
	BS001884-49	Assessment of the human P-gp (P-glycoprotein, ABCB1) inhibition potential of AZ14102143 (metabolite of AZD5363) in MDCKII-MDR1 cells	N
	BS001884-50	Assessment of the human BCRP (Breast Cancer Resistance Protein, ABCG2) inhibition potential of AZ14102143 (metabolite of AZD5363) in Caco-2 cells	N
	BS001884-51	Assessment of the OATP1B1 (SLCO1B1) inhibition potential of AZ14102143 (metabolite of AZD5363) in HEK293-OATP1B1 cells	N
	19AZTrP7	In vitro substrate identification studies of AZD5363 with human OATP1B1 and OATP1B3 transporters	N

Single and multiple dose mouse, rat and dog toxicity studies (8003410, 2638AR, 527477, 1112AD, 527482 listed in Toxicological Written Summary Module 2.6.6) were used to evaluate the nonclinical pharmacokinetics of capivasertib.

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 カピバセルチブの血漿中濃度測定

トランスジェニックマウスを用いた 1 か月間反復投与毒性試験（8003410 試験）では、バリデーション済みのマイクロサンプリング分析法を用いた。採取した血漿試料を除タンパクにより前処理し、カピバセルチブと代謝物 AZ14102143（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度を LC-MS/MS で測定した（313981 試験）。また、バリデーション済みの LC-MS/MS を用いて、ラット及びイヌの 1 か月反復投与毒性試験（2638AR 試験及び 1112AD 試験）の血漿試料中のカピバセルチブの濃度を測定した（KPV007 試験）。また、バリデーション済みの LC-MS/MS を用いて、ラット 6 か月毒性試験（527477 試験）及びイヌ 9 か月毒性試験（527482 試験）の試料中のカピバセルチブの濃度を測定した（ラット：320483 試験、イヌ：319064 試験）。測定法の再現性はマウス、ラット及びイヌ血漿の実試料を用いて確認した。試料は除タンパクによる前処理後、LC-MS/MS で分析した。分析法の特性及びバリデーション試験の要約を表 2 に示す。

表 2 血漿中濃度分析法の要約

Species	Method	Analyte	LLoQ µM	ULoQ µM	CV%	Validated study	Storage stability at -20°C
Mouse plasma	Procedure for the Analysis of AZD5363 and AZ14102143 in Mouse Plasma (AP.313981.01)	Capivasertib AZ14102143	0.005 0.005	2.5 2.5	≤15% ≤5%	Yes (313981)	At least 94 days for both analytes without diluent. At least 75 days for both analytes with diluent
Rat plasma	Protein precipitation LC-MS/MS (KPF006)	Capivasertib	0.00233	1.17	≤15%	Yes (KPV007)	92 days
Rat plasma	Protein precipitation LC-MS/MS High Range (AP.320483A.01)	Capivasertib	0.100	50.0	≤15%	Yes (320483)	63 days
Rat Plasma	Protein precipitation LC-MS/MS Low Range (AP.320483B.01)	Capivasertib	0.001	0.200	≤15%	Yes (320483)	57 days
Dog plasma	Protein precipitation LC-MS/MS (KPF002)	Capivasertib	0.0233	11.7	≤15%	Yes (KPV007)	92 days
Dog plasma	Protein precipitation LC-MS/MS (AP.319064.01)	Capivasertib	0.0233	11.7	≤15%	Yes (319064)	92 days

CV = coefficient of variability; LC-MS/MS = liquid chromatography/mass spectrometry; LloQ =Lower limit of quantification; MW of capivasertib = 428.92; MW of AZ14102143 = 605.04; UloQ = Upper limit of quantification

2.6.4.2.2 カピバセルチブの組織中濃度測定

非標識のカピバセルチブの組織中濃度は測定していない。

2.6.4.2.3 代謝試験での分析

カピバセルチブと代謝物の濃度は、UHPLC-UV-MS 又は UHPLC-UV-MS/MS を用いて測定した。半定量には UV 検出を、代謝物の同定と構造推定には精密な質量分析（MS 又は MS/MS）を用いた。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 吸収（吸収率及び吸収速度、*in vitro*、*in vivo* 及び *in situ* 試験）

Ussing チャンバー及び摘出したヒト腸組織を用いた *in vitro* 試験を実施し、カピバセルチブの透過性を評価した。また、カピバセルチブをマウス、ラット及びイヌに単回及び反復経口投与したときのトキシコキネティクスの結果を以下に示す。

2.6.4.3.1.1 Ussing チャンバー

Ussing チャンバー及び摘出したヒト空腸を用いた *in vitro* 試験（BE000747-32 試験）を実施し、カピバセルチブの腸管での膜輸送を評価した。非標識及び[^{14}C]-カピバセルチブ（250 μM）の頂端膜側から基底膜側（A to B）への輸送を検討した。Ussing チャンバーの両側から 150 分間試料を連続的に採取し、LC-MS/MS 及び液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。非標識及び[^{14}C]-カピバセルチブの P_{app} を算出し、結果を表 3 に示した。

表 3　ヒト空腸切片を用いたカピバセルチブの透過性測定：個別データ及び平均値（P_{app}：× 10^{-6} cm/s）

	[^{14}C]-Capivasertib	Capivasertib		[^{3}H]-Propranolol [a]
Replicate	Total P_{app}	Parent P_{app}	Apparent extraction ratio	Total P_{app}
1	6.97	4.92	29%	12.6
2	6.84	3.60	47%	12.7
Average	6.91	4.26	38%	12.7

a Propranolol was used as a reference compound for complete absorption.

ヒト空腸における平均 P_{app} は 4.3×10^{-6} cm/s であり、ヒトでの吸収率は低～中程度であることが示唆された。[^{14}C]-カピバセルチブを用いた試験で求めた P_{app} は 6.9×10^{-6} cm/s とわずかに高値を示した。この P_{app} の差はカピバセルチブが小腸組織で代謝されることを示唆しており、見かけの除去率（腸初回通過率：F_g）が 38%であることから、投与したカピバセルチブの一部は小腸腸管膜を透過する際に（おそらく代謝により）消失する可能性が示唆された。

2.6.4.3.2 トキシコキネティクス

1 か月マウス毒性試験（8003410 試験）、1 か月（2638AR 試験）及び 6 か月（527477 試験）ラット毒性試験、並びに 1 か月（1112AD 試験）及び 9 か月（527482 試験）イヌ毒性試験においてトキシコキネティクスを評価した。これらの毒性試験の詳細は毒性試験の概要文 2.6.6 項に記載した。単回及び反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスパラメータを表 4 及び表 5（マウス）、表 6（ラット）及び表 7（イヌ）に示す。

2.6.4.3.2.1 マウス単回及び反復投与

トランスジェニックマウスを用いたカピバセルチブの 1 か月毒性試験（8003410 試験、毒性試験の概要文 2.6.6.3.1.2 項参照）における、単回（初回）及び反復経口投与したときのカピバセルチブのトキシコキネティクスパラメータを表 4 に、AZ14102143 のパラメータを表 5 に示す。

カピバセルチブは 0.5%（w/v）Methocel E4M 超純水溶液に懸濁し、野生型 rasH2（CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic）マウス（10 匹／性／群）に 1 日 1 回 25、150 又は 300 mg/kg/日（雄）及び 25、75 又は 150 mg/kg/日（雌）の用量で 28 日間経口投与した。Day 1 及び Day 28 にサテライト群から採取した血漿を除タンパクし、カピバセルチブ及び AZ14102143 を LC-MS/MS で定量した。結果をそれぞれ表 4 及び表 5 に示す。

表 4　トランスジェニックマウスを用いた 1 か月毒性試験（8003410 試験）においてカピバセルチブを単回及び反復投与したときのカピバセルチブのトキシコキネティクスパラメータ

Day	Group No.	Dose (mg/kg/day)	Sex	Capivasertib				
				t_{max} (h)	C_{max} (μM)		AUC_{0-t} (μM·h)	
					Mean	±SD	Mean	±SE
1	2	25	M	0.5	2.26	0.994	6.89	0.553
			F	0.5	2.28	0.896	7.64	0.495
	3	75	F	0.5	7.75	2.00	34.4	1.80
	4	150	M	0.5	21.1	4.62	68.8	7.00
			F	0.5	21.3	4.35	94.1	6.91
	5	300	M	2	27.9	7.44	155	15.4
28	2	25	M	0.5	1.83	0.767	6.03	0.508
			F	2	1.73	0.367	7.83	0.503
	3	75	F	0.25	9.49	3.89	39.1	2.58
	4	150	M	0.5	25.1	4.63	67.4	5.87
			F	0.5	19.1	5.75	89.1	9.89
	5	300	M	0.25	25.3	13.4	136	10.2

AUC_{0-last} = area under the plasma concentration-time curve from zero to 12 or 24 hours

カピバセルチブを投与した全てのマウスでカピバセルチブと AZ14102143 の曝露が認められた。雄では、25～300 mg/kg/日の範囲で単回及び反復経口投与後、C_{max} は概ね用量比例的に増加し、$AUC_{(0-t)}$は用量比を上回る増加を示した。雌では 25～150 mg/kg/日の範囲で単回及び反復経口投与後、C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は用量比を上回る増加を示した。

表 5 トランスジェニックマウスを用いた 1 か月毒性試験（8003410 試験）においてカピバセルチブを単回及び反復投与したときの AZ14102143 のトキシコキネティクスパラメータ

Day	Group No.	Dose (mg/kg/day)	Sex	AZ14102143				
				t_{max} (h)	C_{max} (μM)		$AUC_{0\text{-}t}$ (μM·h)	
					Mean	±SD	Mean	±SE
1	2	25	M F	0.25 0.5	0.00547 0.0140	0.00527 0.00509	ND 0.0170	NC 0.0023
	3	75	F	0.5	0.0585	0.0233	0.138	0.0122
	4	150	M F	0.5 0.5	0.209 0.276	0.0600 0.112	0.256 0.625	0.0279 0.0773
	5	300	M	2	0.327	0.156	1.38	0.217
28	2	25	M F	0.5 0.5	0.00906 0.203	0.00564 0.235	ND 0.194	NC 0.0921
	3	75	F	0.25	0.139	0.0752	0.239	0.0169
	4	150	M F	0.5 0.25	0.233 0.329	0.0633 0.225	0.245 0.746	0.0251 0.122
	5	300	M	0.5	0.291	0.270	0.940	0.118

$AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero to 2, 6, or 12 hours;NC = Not calculated; ND = Not determined, less than 3 concentrations were quantified

雄の 25 mg/kg/日投与群で Day 1 及び Day 28 に、AZ14102143 の AUC のデータが得られなかったため、この用量はトキシコキネティクス評価には用いなかった。Day 1 及び Day 28 において、雄では、カピバセルチブの用量を 150～300 mg/kg/日の範囲で増加したとき、AZ14102143 の曝露量も増加した。雌では、カピバセルチブの 25～150 mg/kg/日の単回投与後、AZ14102143 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$が用量比を上回る増加を示したが、反復投与後では C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$は用量比を下回る増加を示した。

いずれの用量及び試料採取時点でも、カピバセルチブと AZ14102143 のトキシコキネティクスパラメータに明らかな性差は認められなかった。カピバセルチブを 28 日間反復投与したときのカピバセルチブと AZ14102143 の曝露量は単回投与したときの曝露量と概ね同様であったが、25 mg/kg/日群の雌における AZ14102143 の曝露量は Day 28 の方が高値を示した。カピバセルチブを単回及び反復投与（25～300 mg/kg/日）したときの AZ14102143 の曝露量はカピバセルチブの曝露量よりもかなり低かった（AZ14102143 に対するカピバセルチブの比、C_{max}：8.5～202 倍、$AUC_{(0\text{-}t)}$：40～275 倍）。

2.6.4.3.2.2 ラット単回及び反復投与

ラットにおけるカピバセルチブの吸収は速やかで、全ての用量で、t_{max} は 0.3 時間（投与後における最初の測定時点）であった。1 か月毒性試験において、単回（初回）投与後及び定常状態でのカピバセルチブの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}last)}$）は雌雄ラットで概ね用量比を上回る増加を示した（図 1）（2638AR 試験、毒性試験の概要文 2.6.6.3.2.3 項）。6 か月毒性試験（527477 試験、毒性試験の概要文 2.6.6.3.2.4 項）では雄で用量比を上回る曝露量の増加傾向が認められたが、雌ではほぼ用量に比例した増加を示した。雌雄ラットで、曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}last)}$）はいずれの用量でも単回投与後と比べて投与 1 か月後で若干増加を示したが、いずれも 2 倍未満であり、

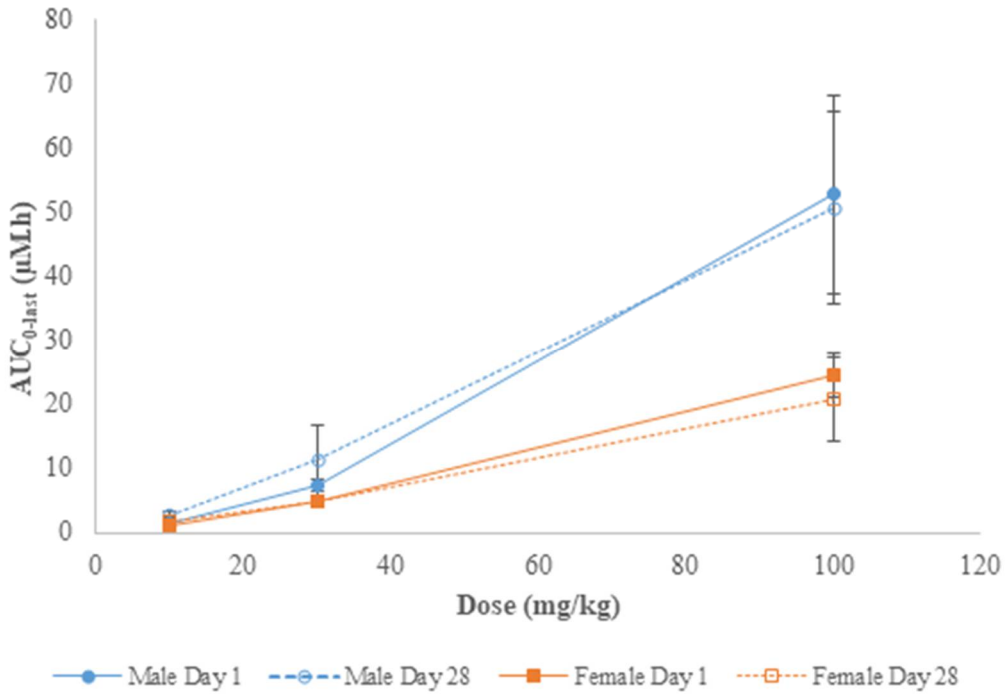
データのばらつきの範囲内と考えられた。雌雄ラットにおいて 6 か月毒性試験における曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-last})}$）は、いずれの用量でも 1 か月毒性試験での曝露量とほぼ等しかったが、6 か月毒性試験での雌 30 mg/kg 群の $AUC_{(0\text{-last})}$は大きなばらつきを示した。1 か月毒性試験において、カピバセルチブの $AUC_{(0\text{-last})}$は雄で高値を示し性差が示唆されたが、6 か月毒性試験では性差は認められなかった。以上 2 つの試験を通じて一貫したデータが得られなかったことから、ラットにおいて、トキシコキネティクスに性差はないと考えられる。

表 6　　ラット 1 か月（2638AR 試験）及び 6 か月（527477 試験）毒性試験においてカピバセルチブを単回及び反復投与したときのトキシコキネティクスパラメータ

Species (Gender)	Study No. (TK Day / Month)	Dose mg/kg (μmol/kg)	C_{max} (±SD) (μM)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (±SD) (μM·h)
Rat (Male) (n=3)	2638AR (D1)	10 (23) 30 (69) 100 (230)	0.408 (0.211) 2.40 (1.21) 8.52 (3.70)	0.333 0.400 0.333	1.67 (0.356) 7.46 (0.839) 52.8 (15.4)
Rat (Female) (n=3)	2638AR (D1)	10 (23) 30 (69) 100 (230)	0.541 (0.069) 1.92 (0.869) 11.5 (2.11)	0.400 0.333 0.333	1.31 (0.370) 4.93 (0.983) 24.5 (3.38)
Rat (Male) (n=3)	2638AR (D28)	10 (23) 30 (69) 100 (230)	0.695 (0.396) 2.10 (0.942) 11.7 (5.51)	0.333-2 0.333-1 0.333	2.83 (0.488) 11.4 (5.36) 50.7 (14.9)
Rat (Female) (n=3)	2638AR (D28)	10 (23) 30 (69) 100 (230)	0.726 (0.309) 1.88 (0.944) 5.67 (1.65)	0.333 0.333 0.333	1.80 (0.529) 4.91 (0.891) 20.7 (6.55)
Rat (Male) (n=3)	527477 (6M)	10 (23) 30 (69) 100 (230)	0.648 (0.220) 2.92 (0.434) 10.5 (6.49)	0.333 0.333 0.333	2.16 (0.182) 12.2 (2.75) 48.7 (20.0)
Rat (Female) (n=3)	527477 (6M)	10 (23) 30 (69) 150 (345)	0.997 (0.386) 2.88 (0.506) 15.3 (0.263)	0.333 0.433 0.4	2.77 (0.530) 20.4 (11.1) 41.5 (4.46)

$AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero to 6 or 24 hours; C_{max} = maximum plasma drug concentration; MW of capivasertib = 428.92; SD standard deviation; t_{max} = time to reach maximum concentration

図 1　　雌雄ラットにおけるカピバセルチブを反復経口投与したときの曝露量（$AUC_{(0\text{-last})}$）と用量の関係（Day 1 及び Day 28, 2638AR 試験）



2.6.4.3.2.3　　イヌ単回及び反復投与

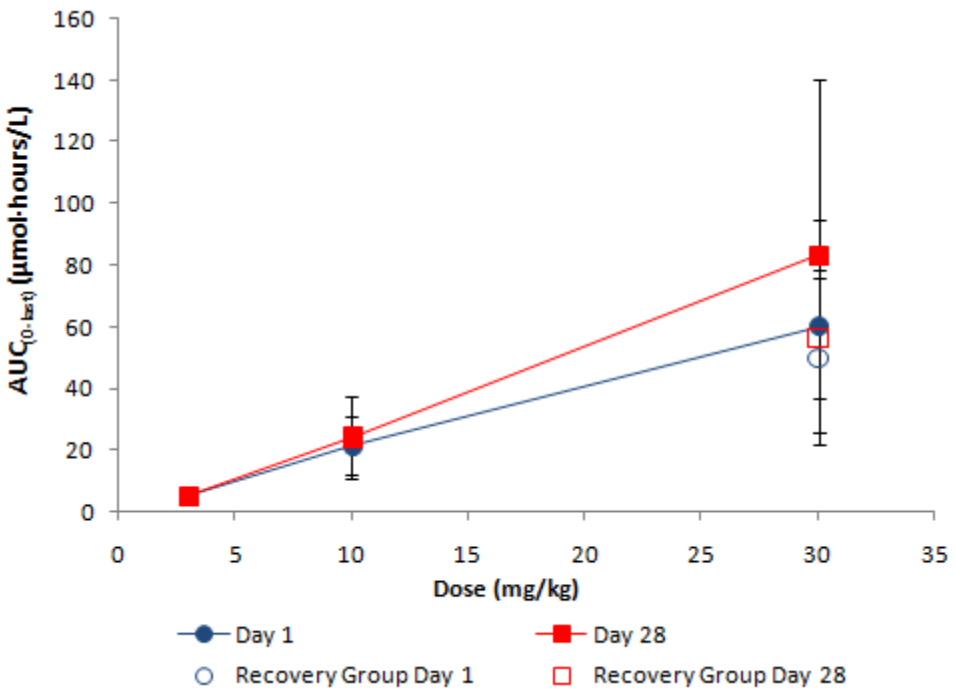
イヌの 1 か月（1112AD 試験、毒性試験の概要文 2.6.6.3.3.2 項）及び 9 か月毒性試験（527482 試験、毒性試験の概要文 2.6.6.3.3.3 項）において、カピバセルチブの吸収は速やかで t_{max} は概ね 0.3～4 時間であった。単回（初回）投与後及び定常状態でのカピバセルチブの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-last})}$）は概ね用量に比例した増加を示した（図 2、表 7）。単回投与したときと比べて、反復投与したときの曝露量はやや増加傾向を示したが、増加量はいずれも 2 倍以内であり、データのばらつきの範囲内と考えられた。雌雄イヌとも、9 か月毒性試験における曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-last})}$）は 1 か月毒性試験での曝露量といずれの用量でもほぼ等しかった。イヌではカピバセルチブの曝露量に明らかな性差は認められなかった。

表 7　　イヌ 1 か月（1112AD 試験）及び 9 か月（527482 試験）毒性試験においてカピバセルチブを単回及び反復投与したときのトキシコキネティクスパラメータ

Species (Gender)	Study No. (TK Day / Month)	Dose mg/kg (μmol/kg)	C_{max} (±SD) (μM)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (±SD) (μM·h)
Dog (Male) (n=3)	1112AD (D1)	3 (7) 10 (23) 30 (70)	1.24 (0.768) 5.10 (2.98) 7.26 (1.51)	1 1-4 1.1-4	5.09 (3.29) 22.0 (8.16) 52.1 (6.03)
Dog (Female) (n=3)	1112AD (D1)	3 (7) 10 (23) 30 (70)	1.31 (0.217) 4.07 (1.29) 11.9 (9.29)	1-4 1-1.10 1.12-1.13	5.70 (0.824) 21.0 (12.9) 68.4 (52.5)
Dog (Male) (n=3)	1112AD (D28)	3 (7) 10 (23) 30 (70)	1.05 (0.453) 4.39 (1.84) 12.1 (4.51)	0.333-1 1 0.333-1	4.18 (1.98) 23.2 (6.96) 65.4 (24.3)
Dog (Female) (n=3)	1112AD (D28)	3 (7) 10 (23) 30 (70)	1.30 (0.163) 5.06 (3.93) 12.2 (6.98)	1 1 0.333-4	5.86 (1.71) 25.1 (20.1) 101 (81.8)
Dog (Male) (n=4)	527482 (9M)	1.5 (3.5) 5 (11.5) 15 (35)	1.02 (0.271) 2.96 (1.50) 8.17 (4.08)	0.333-1 0.333-1 0.333-1	3.67 (1.40) 16.4 (14.2) 34.5 (10.1)
Dog (Female) (n=4)	527482 (9M)	1.5 (3.5) 5 (11.5) 15 (35)	0.772 (0.348) 3.35 (1.54) 6.62 (2.18)	0.333-1 0.333-1 0.333-1	2.38 (0.620) 13.3 (2.66) 26.5 (6.51)

$AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero to 8, 12 or 24 hours; C_{max} = maximum plasma drug concentration; MW of capivasertib = 428.92; SD = standard deviation; t_{max} time to reach maximum concentration

図 2　　雌雄イヌにおけるカピバセルチブを反復経口投与したときの曝露量（$AUC_{(0\text{-last})}$）と用量の関係（Day 1 及び Day 28、1112AD 試験）

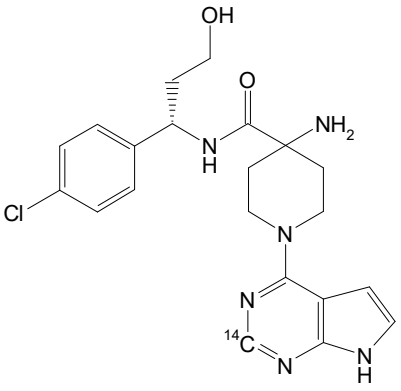


2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　カピバセルチブの *in vitro* タンパク結合と血球移行性

[^{14}C]-カピバセルチブを合成し、分布試験に使用した。標識位置を図 3 に示す。標識体の放射化学的純度は 99%超であった。

図 3　　[^{14}C]-カピバセルチブの構造



[^{14}C]-カピバセルチブの HSA、ヒト α1-AGP 及び新鮮ヒト血漿タンパク（男女）並びに凍結ヒト（男性）、マウス（雄）、ラット（雄）及びイヌ（雄）血漿への *in vitro* タンパク結合率を平

衡透析法で評価した（KPJ011 試験）。[^{14}C]-カピバセルチブの濃度範囲は、マウス、ラット及びイヌ血漿では 0.5～20 µg/mL、ヒト血漿、HSA 及び α1-AGP では 0.05～5 µg/mL とした。[^{14}C]-カピバセルチブの非結合形分率の結果を表 8 に示す。また、ヒト血球への[^{14}C]-カピバセルチブ（濃度：0.5 µg/mL）の移行性を *in vitro* で評価した。

表 8　　カピバセルチブの血漿タンパクへの平均非結合形分率

	Mouse	Rat	Dog	Human	HSA	α1-AGP
% unbound	14.3-16.7[a]	23.5-25.1[a]	19.2-22.9[a]	22.3[b]	29.5	66.5-75.8[a]

[a] range of percentage unbound determined at increasing drug concentrations (0.5, 5 and 20 µg /mL)

[b] mean value from 9 determinations at increasing concentrations (0.05, 0.5 and 5 µg/mL) of capivasertib in male and female fresh and male frozen plasma

α1-AGP = alpha 1-acid glycoprotein; HSA = human serum albumin

マウス、ラット及びイヌにおいて、血漿タンパクへの非結合形分率は、[^{14}C]-カピバセルチブの濃度に依存してやや増加した。しかし、ヒト血漿及び HSA へのタンパク結合には濃度依存性が認められなかった。また、ヒト α1-AGP への結合には濃度依存性が認められた。カピバセルチブの血漿中濃度の全血中濃度に対する比は 0.714 であり、血球に移行した[^{14}C]-カピバセルチブの割合は 61%であった。

2.6.4.4.2　AZ14102143 の *in vitro* ヒト血漿タンパク結合

AZ14102143 のヒト血漿タンパク結合率を平衡透析法で評価した。結果を *in vitro* 薬物相互作用試験の解釈に使用するため、臨床試験（BS003919-61 試験）の結果を考慮し、AZ14102143 の濃度は 5 µM とした。ヒト血漿タンパクへの AZ14102143 の非結合形分率は 36.8% ± 2.92%（n = 3）であった。

2.6.4.4.3　組織内分布試験

2.6.4.4.3.1　ラット QWBA

[^{14}C]-カピバセルチブを 10 mg/kg の用量で、雌雄白色ラット及び有色ラットに単回経口投与し、組織中放射能濃度の分布と経時変化を QWBA 法で評価した（KMR012 試験）。

投与後、放射能は速やかに消化管から吸収され広範な組織に分布し、投与後 1 時間で大部分の組織に放射能が検出された。雌雄白色ラットにおける放射能の分布パターンは雄有色ラットと概ね同様であったが、有色ラットでは、メラニン含有組織、特に有色皮膚とブドウ膜においてほぼ全測定時点で放射能が検出された。

表 9 に有色ラット組織中放射能濃度を示す。大部分の組織で血液より高い濃度を示し、最高組織中濃度を示した時点で、胆汁、肝臓、腎臓、盲腸壁、小腸壁、膀胱及びブドウ膜に高い放射能濃度が認められた。低い濃度を示した組織は骨表面、脳、脊髄（全測定時点で検出限界以下）、レンズ、精嚢及び精巣であった。組織中放射能濃度の半減期は、測定した大部分の組織で 2～10 時間であったが、膵臓と非有色皮膚ではわずかに長かった。投与後 24 時間までに、およそ半数の組織で放射能濃度は定量下限未満となった。投与後 168 時間まで放射能が定量可能な組織は有色皮膚及びブドウ膜だけであり、それぞれ 168 及び 504 時間まで放射能が検出された。メラニン親和性と関係なく、組織中への顕著な放射能の残留は認められなかった。

表 9　雄性有色ラットに[^{14}C]-カピバセルチブ 10 mg/kg を単回経口投与したときの組織中放射能濃度（nmol equivalents/g）

	Time after administration						
Animal number and gender:	1M	2M	3M	4M	5M	6M	7M
Tissue/organ	1 h	4 h	8 h	24 h	48 h	168 h	504 h
Adrenal gland	0.749	0.386	0.205	0.074	BLQ	BLQ	BLQ
Aorta wall	0.418	0.246	0.145	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bile	161	29.3	26.3	0.159	BLQ	BLQ	BLQ
Blood (cardiac)	0.194	0.109	0.135	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bone surface	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Brain	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Caecum wall	7.80	1.66	0.942	0.093	0.150	BLQ	BLQ
Eye (lens)	BLQ	0.061	BLQ	0.063	BLQ	BLQ	BLQ
Eye (uveal tract)	0.749	2.14	1.72	1.79	1.33	0.756	1.50
Heart (myocardium)	0.382	0.190	0.086	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Kidney cortex	2.93	0.996	0.918	0.091	0.188	BLQ	BLQ
Kidney medulla (outer)	6.25	2.19	2.45	0.094	0.054	BLQ	BLQ
Kidney medulla (inner)	4.81	0.573	0.538	0.128	BLQ	BLQ	BLQ
Large intestine wall	0.265	1.14	2.60	0.064	0.138	BLQ	BLQ
Liver	4.97	2.48	2.14	0.291	0.190	BLQ	BLQ
Lungs	0.395	0.251	0.122	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Lymph nodes (mandibular)	0.318	0.257	0.099	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Lymph nodes (mesenteric)	NS	0.259	0.166	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pancreas	0.510	0.301	0.234	0.048	0.047	BLQ	BLQ
Prostate	0.190	0.150	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Rectum wall	NS	0.637	8.46	0.111	NS	BLQ	BLQ
Seminal vesicles	0.43	1.0	1.3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Skin (non-pigmented)	0.168	0.093	0.261	0.079	0.063	BLQ	BLQ
Skin (pigmented)	0.203	0.314	0.279	0.127	0.132	0.189	BLQ
Small intestine wall	3.16	2.13	1.19	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Spinal cord	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Spleen	0.707	0.223	0.244	0.053	BLQ	BLQ	BLQ
Stomach wall (gastric mucosa)	0.437	0.346	0.372	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Testis	0.073	0.124	0.081	0.069	BLQ	BLQ	BLQ
Urinary bladder	1.76	2.35	2.03	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ = Tissue concentration below the lower limit of quantification; h =Hours; Lower limit of quantification = 0.046 nmol equivalents/g of tissue; NS = Tissue not present on sections taken; Upper limit of quantification = 231 nmol equivalents/g of tissue

2.6.4.4.3.2 ヒト肝ミクロソームにおけるカピバセルチブの *in vitro* タンパク結合（BS002913-71）

96 ウェル平衡透析プレートで、カピバセルチブ（1 μM）及びヒト肝ミクロソーム（1 mg/mL）を 37°C、4 時間平衡透析し、タンパク結合を評価した。カピバセルチブのヒト肝ミクロソームにおける非結合形分率は 0.622 ± 0.0310 であった（平均値±標準偏差）。

2.6.4.4.3.3 ヒト肝細胞におけるカピバセルチブの *in vitro* タンパク結合（BS003400-59）

96 ウェル平衡透析プレートで、カピバセルチブ（1 μM）及びヒト肝細胞（10^6 cells/mL）を 37°C、4 時間平衡透析し、タンパク結合を評価した。カピバセルチブのヒト肝細胞における非結合形分率は 0.647 ± 0.0196 であった（平均値±標準偏差）。

2.6.4.4.4 胎盤移行試験

胎盤移行性試験は実施していない。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 生体試料中における代謝物の構造と量

In vitro 試験（2.6.4.5.2 項）並びに *in vivo* 試験で得られたラット血漿、尿、胆汁及び糞（2.6.4.5.3 項）並びにヒト血漿及び尿（2.6.4.5.4 項）中の代謝物の分析を実施して、カピバセルチブの代謝を検討した。2.6.4.5.5 項では[^{14}C]-カピバセルチブを投与したヒト ADME 試験（D3614C00007 試験及び臨床概要 2.7.2 項）で得られたヒト血漿及び排泄物（尿及び糞）試料の分析結果について考察する。代謝物の同定と定量を目的として実施したこの試験で採取した試料の分析は現在実施中である。

2.6.4.5.2 カピバセルチブの *In vitro* 代謝試験（CYP 及び UGT 分子種の特定）

ラット、イヌ及びヒト（ドナー2 例）の肝細胞を用いた *in vitro* 試験（KMN010 試験）並びにヒト肝ミクロソーム、CYP 及び UGT 発現系酵素を用いた KMX013 試験でカピバセルチブの代謝を検討した。発現系酵素を用いた BS000901-99 試験で UGT の寄与を、[redacted]（個々の CYP 分子種を、各 CYP 分子種特異的な mechanism-based な阻害薬を用いて化学的かつ不可逆的に阻害したヒト肝ミクロソーム）を用いた BS002337-75 試験で CYP の寄与を更に検討した。また、ヒト肝細胞におけるカピバセルチブの *in vitro* 代謝への CYP、UGT 及び SULT の寄与を BS002337-76 試験で検討した。

ラット及びイヌ肝細胞におけるカピバセルチブの代謝は緩やかであった（180 分インキュベーション後に未変化体がそれぞれ約 59%及び 62%残存）。ヒト肝細胞における代謝はラット及びイヌ肝細胞よりも更に緩やかであった（180 分インキュベーション後に約 78%残存）。さらに、ヒト肝細胞における代謝物のプロファイルは、2 ドナーで質的及び量的に同等であった。放射能検出器付き液体クロマトグラフィー及び LC-MS/MS により、ラット、イヌ及びヒト肝細胞のいずれかで生成する代謝物が 14 種類以上同定された。ヒト肝細胞で生成した全ての代謝物は、ラット又はイヌ肝細胞でも生成された。したがって、毒性試験で用いた動物種が *in vitro* で生成されたヒトの主代謝物に曝露されていたことが示された。

イヌ及びヒト肝細胞で生成する主代謝物はカピバセルチブのグルクロン酸抱合体で、ラット肝細胞における主代謝物はカピバセルチブの硫酸抱合体であった。これらの代謝物の構造におけるグルクロン酸及び硫酸の位置は KMN010 試験では同定できなかったが、グルクロン酸抱合体は AZ14102143 である可能性が高い。実際 BS002337-76 試験で、ヒト肝細胞における主要なグルクロン酸抱合体として AZ14102143 が生成することがその後確認された。また、ヒトにおいて 6 種類の一酸化体が同定された。ABT 存在下でもヒトの主代謝物はカピバセルチブのグルクロン酸抱合体であったが、ABT 添加により一酸化体の生成量は全て低下した。この結果から、一酸化体の生成には CYP が関与していることが強く支持された。

カピバセルチブは UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9 及び UGT2B7 の基質であり、AZ14102143 の生成には、検討した 7 種類の UGT 分子種の中で主に UGT2B7 が寄与しており、寄与率は 84%であった。カピバセルチブは UGT1A6 及び UGT2B15 の基質ではなかった。カピバセルチブは発現系の CYP2D6、CYP3A4、CYP3A5、CYP2C9、CYP1A1、CYP2C19 及び CYP2B6 でそれぞれ代謝されたが、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8 及び CYP2E1 には代謝されなかった。これらの CYP 分子種の相対的な発現量及び CYP3A4 の中和抗体を添加することにより一酸化体の生成量が低下したことを考慮すると、*in vivo* では CYP3A4 の寄与が最も大きく、他に CYP2C9 と CYP3A5 の寄与があると考えられる。[redacted]を用いてカピバセルチブの代謝に寄与する CYP 分子種を更に検討した結果、CYP3A4 の寄与が最も大きいことが示された。ヒト肝細胞において、カピバセルチブの代謝クリアランスの約 44%は CYP（主に酸化）を、約 53%は主に UGT を介しており、SULT の寄与は小さいことが示された。

2.6.4.5.3 ラットにおける[^{14}C]-カピバセルチブの *in vivo* 代謝

4330KR 試験において、雌雄の無処置ラット及び胆管カニューレを施したラットに[^{14}C]-カピバセルチブを経口（10 mg/kg）又は静脈内（1 mg/kg）投与し、血漿、尿、糞及び胆汁を採取した。4894KV（YHM/003）試験において、これらの試料を用いてカピバセルチブの *in vivo* 代謝を検討した。無処置ラットの結果を表 10 及び表 11 に、胆管カニューレを施したラットの結果を表 12 及び表 13 に示した。また、カピバセルチブの代謝経路を図 4 に示した。

表 10 [^{14}C]-カピバセルチブを無処置雄ラットに単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中の代謝物組成

Peak ID	Proposed biotransformation	% of total plasma AUC	% of dose in urine	% of dose in faeces
Capivasertib	Parent compound	59.9	4.5	28.3
M2	N-dealkylation (alcohol) piperidine ring sulphation	ND	ND	2.3
M3	N-dealkylation (alcohol) piperidine ring sulphation	ND	ND	1.8
M4	N-dealkylation (acid) piperidine ring mono-oxidation pyrrolo-pyrimidine	ND	0.5	ND
M6	Sulphate conjugation pyrrolo-pyrimidine	ND	ND	2.5
M8	Mono-oxidation pyrrolo-pyrimidine	ND	ND	1.7
M9	Mono-oxidation pyrrolo-pyrimidine	4.9	ND	4.6
M10	Mono-oxidation and dehydrogenation	ND	ND	0.3
M11	Glucuronide conjugation (AZ14102143)	ND	<0.1	ND
M12	Sulphate conjugation	1.6	ND	1.3
M13	Di-oxidation pyrrolo-pyrimidine	ND	ND	0.9
M14	Mono-oxidation piperidine	1.9	0.2	1.6
M15	Mono-oxidation piperidine	1.7	0.2	ND
M16	Methylation pyrrolo-pyrimidine	ND	ND	1.8
M17	Mono-oxidation piperidine	8.8	0.6	8.0
M18	Glucose conjugation	ND	ND	2.2
M19	$+C_4H_5NO_2$	ND	ND	0.6

AUC = area under plasma concentration time curve; ND = not detected

Three metabolites each comprising <3% of total AUC were detected in plasma but could not be identified by MS.

表 11 [^{14}C]-カピバセルチブを無処置雌ラットに単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中の代謝物組成

Peak ID	Proposed biotransformation	% of total plasma AUC	% of dose in urine	% of dose in faeces
Capivasertib	Parent compound	66.3	2.8	46.1
M1	N-dealkylation (acid) piperidine ring mono-oxidation pyrrolo-pyrimidine	ND	<0.1	ND
M2	N-dealkylation (alcohol) piperidine ring sulphation	ND	ND	0.4
M3	N-dealkylation (alcohol) piperidine ring sulphation	ND	ND	0.5
M4	N-dealkylation (acid) piperidine ring mono-oxidation pyrrolo-pyrimidine	ND	0.1	ND
M6	Sulphate conjugation pyrrolo-pyrimidine	ND	ND	1.0
M9	Mono-oxidation pyrrolo-pyrimidine	2.5	ND	3.8
M10	Mono-oxidation and dehydrogenation	ND	<0.1	ND
M11	Glucuronide conjugation (AZ14102143)	ND	<0.1	ND
M12	Sulphate conjugation	13.9	0.4	19.5
M14	Mono-oxidation piperidine	0.2	<0.1	ND
M15	Mono-oxidation piperidine	0.8	<0.1	ND
M16	Methylation pyrrolo-pyrimidine	ND	ND	1.0
M17	Mono-oxidation piperidine	ND	ND	2.7
M18	Glucose conjugation	ND	ND	1.8
M19	$+C_4H_5NO_2$	ND	ND	0.8

AUC = area under plasma concentration time curve; ND = not detected
Two metabolites comprising 0.8% and 4.2% of total AUC were detected in plasma but could not be identified by MS.

無処置ラットに[^{14}C]-カピバセルチブを経口投与したときの血中放射能の主成分は未変化体であることが示された（血漿中放射能の AUC の約 63%）。雄ラットにおける主な血中代謝物はピペリジン環の一酸化体（M17）及びピロロピリミジン部位の一酸化体（M9）であった。雌ラットにおける主な血中代謝物は硫酸抱合体（M12）であった。

無処置ラットに[^{14}C]-カピバセルチブを経口投与したとき、放射能量の大部分は未変化体として排泄され（投与放射能量の 33%［雄］及び 49%［雌］）、その多くが糞中に回収された（28%［雄］及び 46%［雌］）。これは経口投与されたカピバセルチブが完全に吸収されていないことを示唆している。雄ラットにおける主代謝物はピペリジン環の一酸化体（M17）及びピロロピリミジン部位の一酸化体（M9）であったが、これらはいずれも雌の糞中にも検出された。硫酸抱合体 M12 が最も多く雌の糞中に検出され、投与放射能量の 20%であったが、雄では 1%であった。

表 12　胆管カニューレを施した雄ラットに[^{14}C]-カピバセルチブを単回経口又は静脈内投与したときの尿、糞及び胆汁中の代謝物組成（投与量に対する割合［%］）

Peak ID	Proposed biotransformation	Oral			Intravenous		
		Urine	Faeces	Bile	Urine	Faeces	Bile
Capivasertib	Parent compound	4.8	35.6	1.5	17.8	7.3	1.8
M1	N-dealkylation (acid) piperidine ring mono-oxidation pyrrolo-pyrimidine	0.1	ND	4.4	ND	ND	13.4
M2	N-dealkylation (alcohol) piperidine ring sulphation	ND	0.3	ND	ND	ND	ND
M3	N-dealkylation (alcohol) piperidine ring sulphation	ND	0.4	ND	ND	ND	ND
M4	N-dealkylation (acid) piperidine ring mono-oxidation pyrrolo-pyrimidine	0.4	ND	6.0	1.4	ND	11.6
M5	Di-oxidation piperidine	<0.1	ND	1.3	ND	ND	ND
M6	Sulphate conjugation pyrrolo-pyrimidine	ND	0.5	ND	ND	ND	ND
M7	N-dealkylation (acid) piperidine ring mono-oxidation pyrrolo-pyrimidine	ND	ND	8.8[a]	ND	ND	6.0[a]
M8	Mono-oxidation pyrrolo-pyrimidine	0.1	ND		ND	ND	
M9	Mono-oxidation pyrrolo-pyrimidine	ND	ND	1.4	ND	ND	ND
M10	Mono-oxidation and dehydrogenation	0.1	ND	2.0[a]	ND	ND	1.8[a]
M11	Glucuronide conjugation (AZ14102143)	ND	ND		<0.1	ND	
M12	Sulphate conjugation	0.1	ND	5.9	ND	ND	5.2
M13	Di-oxidation pyrrolo-pyrimidine	0.1	ND	2.8[a]	ND	ND	3.6[a]
M14	Mono-oxidation piperidine	0.1	ND		0.2	ND	
M15	Mono-oxidation piperidine	0.2	ND	1.6	0.4	ND	1.5
M16	Methylation pyrrolo-pyrimidine	ND	0.9	ND	ND	0.6	ND
M17	Mono-oxidation piperidine	0.4	1.3	3.1	0.6	ND	1.8
M18	Glucose conjugation	ND	1.2	ND	<0.1	0.7	ND
M19	$+C_4H_5NO_2$	ND	1.1	ND	ND	ND	ND

[a] Metabolites co-eluted, as such the abundance is for a combination of components.

< = includes low intensity peak observed by mass spectrometry but with no clearly definable radiochemical peak so assumed to account for <0.1%.for the calculation of mean values; ND = not detected

表 13 胆管カニューレを施した雌ラットに[^{14}C]-カピバセルチブを単回経口又は静脈内投与したときの尿、糞及び胆汁中の代謝物組成（投与量に対する割合［%］）

Peak ID	Proposed biotransformation	Oral			Intravenous		
		Urine	Faeces	Bile	Urine	Faeces	Bile
Capivasertib	Parent compound	9.3	27.5	1.7	19.0	10.8	2.2
M1	N-dealkylation (acid) piperidine ring mono-oxidation pyrrolo-pyrimidine	0.1	ND	5.4	0.3	ND	6.6
M2	N-dealkylation (alcohol) piperidine ring sulphation	ND	0.2	ND	ND	ND	ND
M3	N-dealkylation (alcohol) piperidine ring sulphation	ND	0.4	ND	ND	ND	ND
M4	N-dealkylation (acid) piperidine ring mono-oxidation pyrrolo-pyrimidine	0.2	ND	1.1	0.6	ND	1.5
M5	Di-oxidation piperidine	ND	ND	0.8	ND	ND	ND
M6	Sulphate conjugation pyrrolo-pyrimidine	ND	0.3[a]	ND	ND		ND
M8	Mono-oxidation pyrrolo-pyrimidine	0.2		0.9[a]	ND	ND	2.1
M7	N-dealkylation (acid) piperidine ring mono-oxidation pyrrolo-pyrimidine	ND	ND		ND	ND	ND
M10	Mono-oxidation and dehydrogenation	0.1	<0.1	0.9[a]	<0.1	ND	0.9
M11	Glucuronide conjugation (AZ14102143)	0.1	ND		ND	ND	ND
M12	Sulphate conjugation	1.7	ND	37.6	1.9	ND	39.1
M13	Di-oxidation pyrrolo-pyrimidine	ND	ND	0.6[a]	ND	ND	1.0
M14	Mono-oxidation piperidine	0.1	ND		ND	ND	ND
M15	Mono-oxidation piperidine	0.1	ND	0.4	<0.1	ND	0.7
M16	Methylation pyrrolo-pyrimidine	ND	0.8	ND	ND	0.6	ND
M17	Mono-oxidation piperidine	0.1	0.6	0.2	ND	ND	ND
M18	Glucose conjugation	<0.1	1.6	ND	ND	1.0	ND
M19	$+C_4H_5NO_2$	ND	0.4	ND	ND	ND	ND

[a] Metabolites co-eluted, as such the abundance is for a combination of components.

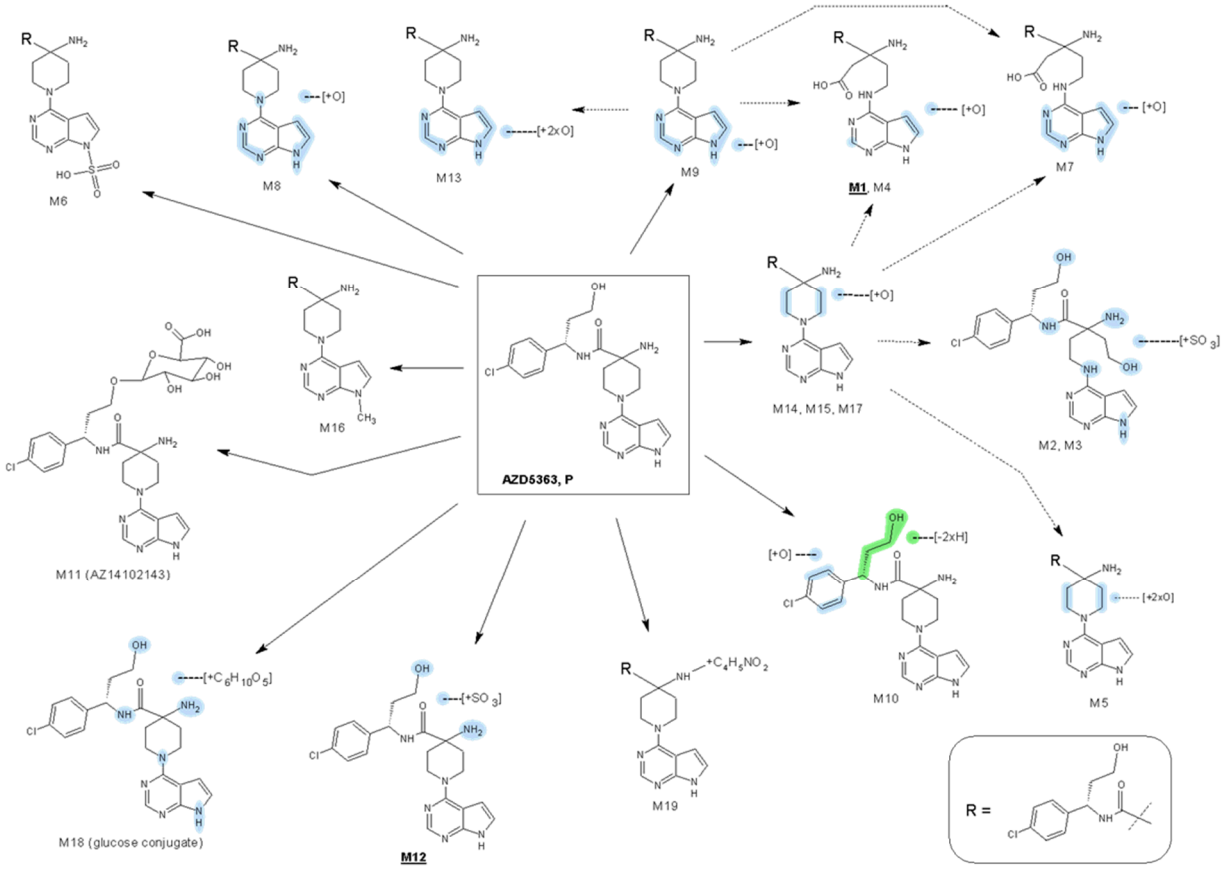
< = includes low intensity peak observed by mass spectrometry but with no clearly definable radiochemical peak so assumed to account for <0.1%.for the calculation of mean values; ND = not detected

胆管カニューレを施したラットに[^{14}C]-カピバセルチブを経口投与したとき、放射能量の大部分が未変化体として排泄され（投与放射能量の 42%（雄）及び 39%（雌））、その多くが糞中に回収された（36%（雄）及び 28%（雌））。胆汁中に回収された未変化体の割合はわずかであった。雄では、ピペリジンの酸化により生成したカルボキシル酸体及びピロロピリミジンの酸化により生成した代謝物（ピペリジンの N-脱アルキル化で生成したカルボン酸体及びピロロピリミジンの酸化体の 2 部位代謝された三酸化体）（M1、M4 及び M7）、ピロロピリミジンの一酸化体

（M8）及び M17 が主代謝物であり、投与放射能量の 5%～9%であった。また、硫酸抱合体（M12）は投与放射能量の 6%であった。雌では、硫酸抱合体（M12）が投与放射能量の 39%であり、胆汁中にその大部分（38%）が回収された。三酸化体 M1 は投与放射能量の 6%であった。AZ14102143 は主に雌雄ラットの胆汁中に検出され、投与放射能量の 2%以下であった。

胆管カニューレを施したラットに[^{14}C]-カピバセルチブを静脈内投与したとき、放射能量の大部分が未変化体として排泄され（投与量の 27%［雄］及び 32%［雌］）、その多くが尿中に回収された（18%［雄］及び 19%［雌］）。雄では酸化代謝物 M1、M4、M7 及び M8 が多く検出され、投与放射能量の 6%～13%であり、硫酸抱合体（M12）が 5%であった。雌では、硫酸抱合体（M12）が投与放射能量の 41%と最も多く排泄され、その多くが胆汁中に排泄された（39%）。三酸化体 M1 は投与放射能量の 7%であった。雄では AZ14102143 が主に胆汁中に検出され、投与放射能量の 2%未満であった。

図 4　　ラットにおけるカピバセルチブの推定代謝経路



Capivasertib was the major component detected in plasma, urine and faeces. Underlined metabolites (M1 and M12) represent >10% of the dose in the excreta of at least one of the animal groups.

2.6.4.5.4　　ヒト血漿及び尿中の *in vivo* 代謝物

ヒト初回投与（MAD）試験（D3610C00001 試験）のコホート 4、Day 8（400 mg、BD）で得られた定常状態の血漿試料をプールし、ヒトにおけるカピバセルチブの代謝物を、NMR を用いて

検出・定量した（DMPKTrax_079 試験）。さらに、ヒト血漿及び尿中の代謝物を、UHPLC-UV-MS を用いて半定量し、構造を確認した。BE002560-11 試験で、ヒト尿中の AZ14102143（M2）を半定量した。

NMR を用いて血漿試料を分析し、2 種類の代謝物を検出・定量した結果、主代謝物である AZ14102143（M2）の存在比はカピバセルチブ関連化合物総量の 82.7%であり、微量代謝物（+3[O]、M1）の存在比は小さかった（カピバセルチブ関連化合物総量の 1.9%）。他に NMR で定量できたのは未変化体のみであり、存在比はカピバセルチブ関連物質総量の 15.4%であった（表 14）。

本試験では、MAD 試験で得られたプール血漿試料中のカピバセルチブの代謝物を NMR で定量し、UHPLC-UV-MS により構造の確認を行った。UHPLC-UV による半定量の結果は、定常状態の試料を用いた NMR による定量の結果とよく一致し、2 種類の代謝物 M2、M1 及びカピバセルチブの存在比はカピバセルチブ関連化合物総量のそれぞれ 78.0%、1.2%及び 17.0%であった。また多数の微量代謝物が検出されたが、これは UHPLC-UV-MS の検出感度によるものである（図 5）。

UHPLC-UV-MS による半定量の結果、カピバセルチブの尿中（0～24 時間）代謝物に AZ14102143（M2）が多く含まれることが示された。UV 検出器を用いて測定した尿試料中の AZ14102143 のピーク面積は未変化体の約 5 倍であった。また、未変化体の尿中排泄率は投与量の 3.8%～7.4%であった（D3610C00001 試験）。したがって、D3610C00001 試験における AZ14102143（M2）の尿中排泄率は投与量の 19%～37%であったと推測された。

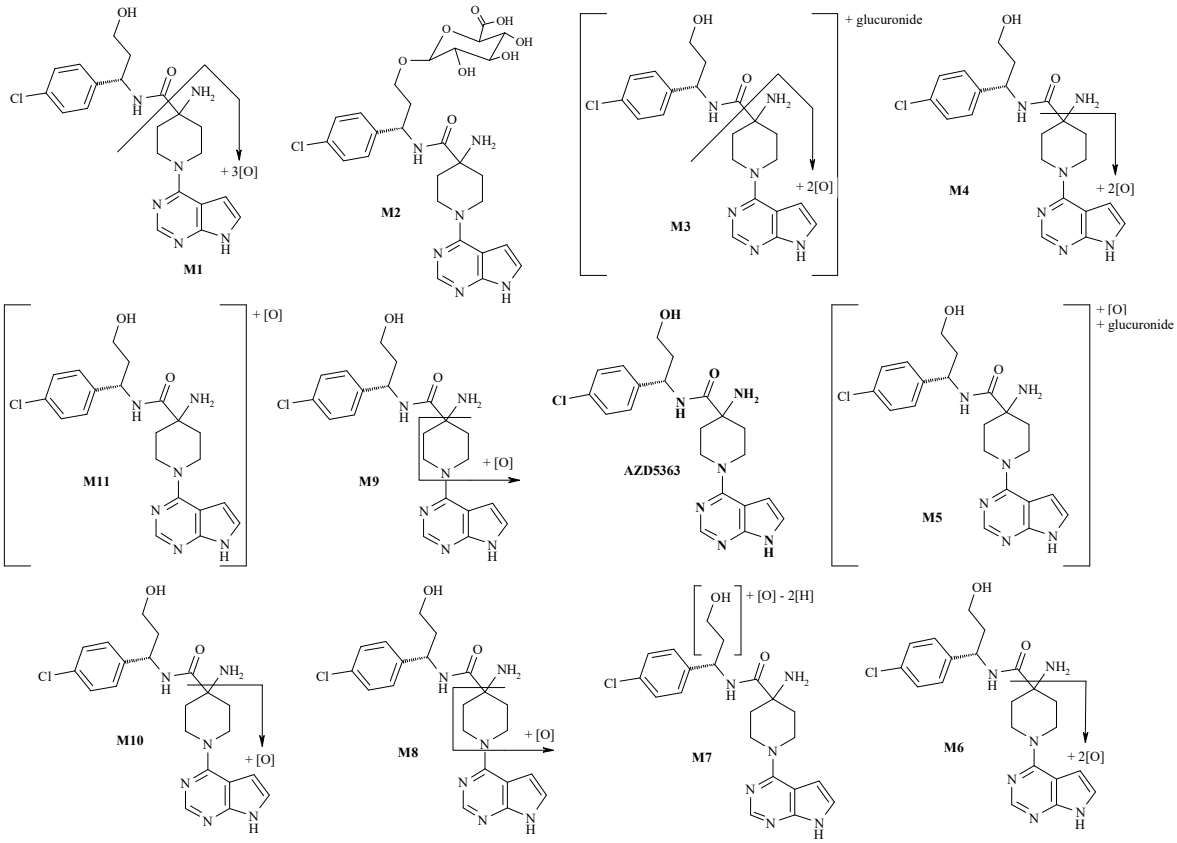
表 14　ヒト血漿中カピバセルチブ代謝物の ^{1}H-NMR を用いた定量（% total）及び UHPLC-UV を用いた半定量（% total parent-related UV peak area）の結果

Metabolite ID	Postulated structure	% total by NMR [a]	% total by UHPLC-UV [a, b]
Capivasertib	Capivasertib	15.4	17.0
M1	+3[O]	1.9	1.2
M2 (AZ14102143)	Ether glucuronide	82.7	78.0

[a] Assuming all significant metabolites are detected and quantified by each respective technique.

[b] Only % total UHPLC-UV shown for major metabolites seen by NMR.

図 5　　カピバセルチブを反復経口投与（400 mg BD）したときのヒト血漿のプール試料（0～10 時間）と尿試料（0～24 時間）の UHPLC-UV-MS 分析に基づく代謝物一覧



2.6.4.5.5　　ヒトにおける[^{14}C]-カピバセルチブの *in vivo* 代謝

[^{14}C]-カピバセルチブを用いたヒト ADME 試験（試験番号：D3614C00007）に関して臨床概要 2.7.2 項に記載した。試験で採取したヒト血漿、尿及び糞試料を用いた代謝物の同定と定量を現在実施中である。

2.6.4.6　　排泄

2.6.4.6.1　　排泄経路及び排泄率

2.6.4.6.1.1　　ラットにおける[^{14}C]-カピバセルチブの排泄

無処置の雌雄ラットに[^{14}C]-カピバセルチブを単回経口（10 mg/kg）又は静脈内（1 mg/kg）投与したときの放射能の排泄並びに血漿及び血液への分布を、KMR016 試験で検討した。経口及び静脈内投与後 168 時間で、放射能は完全に尿中及び糞中に回収された。投与経路にかかわらず、放射能の大部分は投与後 48 時間以内に排泄された。投与した放射能は投与後 1 週間でほぼ完全に排泄され、屍体に残存した放射能は投与放射能の 0.5%未満であった。排泄経路と排泄率に性差は認められなかった。経口投与したときの糞中排泄率（92%）は雄と雌で等しかった。静脈内投

与したときの糞中排泄率にも性差は認められなかった（雄 76%、雌 82%）が、経口投与後より低かった。経口投与したときの尿中排泄率（2%～4%）は、静脈内投与したとき（15%～17%）より低かった。呼気中に放射能がほとんど検出されなかったことから、標識体の放射能標識位置は代謝的に安定な部位であり、この種の試験に用いることが適切であることが示された。

表 15　雌雄無処置ラットに[^{14}C]-カピバセルチブを投与したときの排泄率（0～168 時間、投与量に対する割合［%］、平均値 ± 標準誤差、n=3）：試験番号 KMR016

Type of sample	Oral dose excretion balance		Intravenous dose excretion balance	
	Male	Female	Male	Female
Urine	3.48 ± 0.17	2.69 ± 0.18	16.8 ± 1.77	15.3 ± 1.25
Faeces	91.9 ± 0.55	91.5 ± 2.24	75.9 ± 3.28	82.2 ± 1.09
Cage washes	0.45 ± 0.11	1.07 ± 0.47	2.01 ± 0.47	2.35 ± 0.60
Expired air (0-24 h only)	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.02 ± 0.01
Carcass	0.10 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.32 ± 0.04
Total	95.9 ± 0.57	95.4 ± 1.91	95.2 ± 5.14	100 ± 0.56

経口投与後 2 時間で、血液中（0.40 nmol/g［雄］及び 0.20 nmol/g［雌］）及び血漿中（0.45 nmol/g［雄］及び 0.25 nmol/g［雌］）放射能濃度が最高値を示した。投与後 2～6（最終採取時点）時間にかけて放射能濃度は低下したが、血液中及び血漿中で検出可能であった。

放射能濃度の血液/血漿比は、雌雄ラットとも経口投与後 20 分及び 2 時間で同程度（範囲：0.81～0.90）であった。この結果から、35%～45%の放射能が血球に結合していることが示唆された。

182569（4330KR）試験において、胆管カニューレを施した雌雄ラットに[^{14}C]-カピバセルチブを経口（10 mg/kg）及び静脈内（1 mg/kg）投与したときの排泄率と排泄経路を検討した。この試験で得られた血漿及び排泄物試料を用いて、代謝物プロファイリングと代謝物の同定を実施した。

経口投与後、雌雄ラットとも胆汁排泄が主な排泄経路であり、胆汁中排泄率は雄で投与量の 45%及び雌で 53%であった。尿中排泄率は雄で 7.6%及び雌で 13%、糞中排泄率は雄で 43%及び雌で 33%であった。経口投与したときの尿中及び胆汁中排泄率から、少なくとも雄で 53%、雌で 66%の放射能が吸収されることが示唆された。

静脈内投与後、雌雄ラットとも胆汁排泄が主な排泄経路であり、胆汁中排泄率は雄で投与量の 65%及び雌で 64%であった。尿中排泄率は雄で 26%及び雌で 24%、糞中排泄率は雄で 11%及び雌で 13%であった。静脈内投与したときの糞中排泄率から、経口投与したときに 20%～30%のカピバセルチブは吸収されずに排泄されていることが示唆された。

表 16　　胆管カニューレを施した雌雄ラットに[^{14}C]-カピバセルチブを投与したときの排泄率（投与量に対する割合［%］、n=2）：試験番号 182569（4330KR）

Type of sample	Oral dose excretion balance		Intravenous dose excretion balance	
	Male (n=1)	Female	Male	Female
Urine	7.6	12.9	25.8	24.0
Faeces	43.0	32.6	10.6	13.4
Bile	45.4	53.0	65.3	63.5
Cage washes	3.1	1.4	2.5	3.8
Total	99.1	99.9	104.2	104.7

2.6.4.6.2　　乳汁移行

哺乳中の仔ラットの血漿中にカピバセルチブが検出され、乳汁中にカピバセルチブが排泄される可能性が示された（毒性試験の概要文 2.6.6.6.3.1 項参照）。

2.6.4.7　　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1　　カピバセルチブの薬物相互作用の評価

カピバセルチブが薬物相互作用を引き起こす可能性又は薬物相互作用を受ける可能性を、*in vitro* データ、MSPK モデル及び PBPK モデルを用いたシミュレーションにより評価した。結果の解釈に用いるため、母集団薬物動態モデルを用いて、ヒトにカピバセルチブを 400 mg BD、4 on/3 off 間欠投与したときの定常状態における最高血漿中濃度（[$I_{max,ss}$]又は $C_{max,ss}$）をシミュレーションした（表 17）。ヒト血漿タンパクに対するカピバセルチブのタンパク結合率は 77.7%（非結合形分率：22.3%）であり、この数値を用いて定常状態における非結合形カピバセルチブの最高血漿中濃度（[$I_{max,u\ ss}$]又は $C_{max,u\ ss}$）を算出した。

カピバセルチブ遊離塩基の空腹時人工腸液（pH 6.5）における溶解度は 0.674 mM（0.29 mg/mL）（第 3 部 3.2.S.1.3 項）であり、理論上の消化管内の最高濃度（[I_2]又は[I_{gut}]）3.720 mM（1.6 mg/mL）より低い。[I_2]は、薬物相互作用に関する MHLW ガイドライン、FDA ガイダンス及び EMA ガイドライン（MHLW 2018、FDA 2020 及び EMA 2012）の推奨に基づき、経口投与量（mg）を 250 mL で除することで算出した。したがって、カピバセルチブを 400 mg 投与したときに、算出された[I_2]、門脈血漿中最高濃度（[$I_{in,max}$]）及び非結合型の門脈血漿中最高濃度（[$I_{in,free}$]）に実際に達する可能性は低いと考えられた。しかし、消化管における薬物相互作用リスク評価を保守的に行うために、カピバセルチブの溶解度及びバイオアベイラビリティの理論上の最高値を用いて[I_2]、[$I_{in,max}$]及び[$I_{in,free}$]を算出し、これらの値を薬物相互作用リスク評価に用いた。

血漿中主代謝物である AZ14102143 は、曝露量（AUC）がカピバセルチブの曝露量より高かったため、主要な CYP やトランスポーターの阻害作用を *in vitro* で評価した（MHLW 2018、FDA 2020、EMA 2012）。

第 I/II/III 相試験においてカピバセルチブを 400 mg BD、3 on/4 off 間欠投与したときの結果をプールし、母集団薬物動態解析を行った（CAPI-MS-2022-005、臨床概要 2.7.2 項）。その結果得られた、日本人における[$I_{max,ss}$]である 1448.1 ng/mL（3.376 μM、カピバセルチブの分子量：428.92）を薬物相互作用リスクの評価に用いた（臨床に関する概括評価 補遺 2.5.3 項）。[$I_{max,u\ ss}$]

は 0.7529 μM（$f_{u,p}$：0.223）で、[I_2]は 1.6 mg/mL（3730 μM）であった。[$I_{in,max}$]は、$F_a \times F_g = 1$（投与したカピバセルチブが全て吸収された場合）及び $k_a = 0.1$ と仮定した場合、44.58 μM である。ここで、F_a は吸収率、F_g は腸初回通過率及び k_a は吸収速度定数である（表 17）。

表 17　カピバセルチブの薬物相互作用評価に用いる曝露量（400 mg BD、4 on/3 off 間欠投与）

Dose	Form	Total $C_{max,ss}$ ($I_{max,ss}$) (μM)[a]	Unbound C_{max} ($I_{max,u\ ss}$) (μM)[b, c]	I_2 (I_{gut}) Conc (μM)[b]	$I_{in,max}$ Conc (μM)[b]	$I_{in,free}$ Conc (μM)[b, c]
400 mg	Tablet	3.376	0.7529	3730	44.58	9.941

a Geometric mean capivasertib median $C_{max,ss}$ ($I_{max,ss}$) for Japanese patients in CAPItello-291 study was derived from the Population PK model based on pooled Phase I/II/III data (臨床に関する概括評価 補遺 2.5.3 項).

b Calculated parameters.

c Calculated using a value of 77.7% human plasma protein bound (fraction unbound in human plasma ($f_{u,p}$) = 0.223), I_2 or I_{gut} = molar dose/250 mL, $I_{in,max} = I_{max,ss} + (F_a \times F_g \times K_a \times Dose/Q_h)/R_B$, $I_{in,free} = I_{in,max} \cdot f_{u,p}$. Where $I_{max,ss}$ is the maximal plasma concentration at steady state, F_a is the fraction absorbed (assumed to be 1), F_g is the intestinal availability (assumed to be 1), K_a is the absorption rate constant (assumed to be 0.1 min^{-1}), Q_h is the hepatic blood flow (97 L/hr/70 kg), R_B is the human blood:plasma concentration ratio (1.4).

2.6.4.7.2　CYP 阻害

カピバセルチブの可逆的及び時間依存的な CYP 阻害作用を *in vitro* で評価した。各 CYP 基質代謝に対するカピバセルチブの可逆的阻害の IC_{50} 値を表 18 に示した。阻害様式が可逆的阻害と仮定した場合、基質濃度が K_m と等しいときに K_i は、IC_{50} 値の 1/2 となる（表 19）。さらに、*in vitro* 試験で求めたヒト肝ミクロソーム中でのカピバセルチブの非結合形分率（2.6.4.4.3.2 項参照）を用いて見かけの IC_{50} 値から非結合形の K_i 値を算出した。非結合形の K_i 値を用いて CYP 阻害を介したカピバセルチブの薬物相互作用を評価した（表 19）。

KMX009 試験では、ヒト肝ミクロソームを用いてカピバセルチブの CYP に対する競合的阻害作用を 0.023～50 μM の濃度範囲で評価した。カピバセルチブは CYP2D6 を可逆的に阻害し、IC_{50} 値は 5.3 μM であった。しかし他の分子種に対しては、IC_{50} 値は算出されなかった（16.7 μM 超又は 50 μM 超）。BS001265-84 試験及び BS001265-85 試験では、カピバセルチブの可逆的 CYP 阻害作用をより高濃度（0.5～150 μM）で評価した。評価した濃度では、CYP1A2 及び CYP2A6 は阻害されなかった。CYP2C8、CYP2E1 及び CYP3A4/5（基質：ニフェジピン）の弱い阻害が高濃度で認められた（150 μM での阻害率：それぞれ 30%、14%及び 38%）。CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5（基質：ミダゾラム）に対する IC_{50} 値はそれぞれ 134 μM、75.7 μM、122 μM、15.2 μM 及び 54.7 μM であった。

表 18 ヒトプール肝ミクロソームにおけるカピバセルチブの CYP 酵素に対する in vitro での可逆的阻害（IC_{50}、μM）

Study	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5 TES [d]	3A4/5 MDZ [e]	3A4/5 NIF [f]
A [a]	NI	NI	>50	NI	>16.7	>50	5.3	NI	>16.7	>16.7	NA
B [b]	NA	NI	134	>150	NA	NA	NA	>150	NA	NA	>150
C [c]	NI	NA	NA	NA	75.7	122 ^	15.2	NA	NA	54.7	NA

[a] Study KMX009 where capivasertib was assessed over 0.023 – 50 μM concentration range.
[b] Study BS001265-84 where capivasertib was assessed over 0.5 – 150 μM concentration range.
[c] Study BS001265-85 where capivasertib was assessed over 0.5 – 150 μM concentration range.
[d] TES denotes testosterone as CYP3A4/5 substrate.
[e] MDZ denotes midazolam as CYP3A4/5 substrate.
[f] NIF denotes nifedipine as CYP3A4/5 substrate.
NA = not assessed; NI = no inhibition; ^ = mean IC_{50} based on n=2 determinations

2.6.4.7.2.1 カピバセルチブの可逆的阻害作用の解釈

IC_{50} 値が算出された CYP 分子種に関して、MHLW ガイドライン（MHLW 2018）、FDA ガイダンス（FDA 2020）及び EMA ガイドライン（EMA 2012）に記載のある計算式を用いて、薬物相互作用に関する検討を行った。カピバセルチブにより臨床的に問題となる薬物相互作用が生じる可能性がある場合、数値を太字で示した（表 19）。

表 19 カピバセルチブの可逆的 CYP 阻害作用の解釈

Parameter	Potential DDI if value ≥	2B6	2C9	2C19	2D6	3A4/5 (Midazolam)
IC_{50} (μM)	NA	134	75.7	122	5.3	54.7
K_i [a] (μM)	NA	67	37.85	61	2.65	27.35
$K_{i,u}$ [b] (μM)	NA	59.63	33.69	54.29	2.36	24.34
$R_{1, gut}$	11	NA	NA	NA	NA	**154**
R_1	1.02	1.013	**1.022**	1.014	**1.319**	**1.031**
R_{gut}	10	NA	NA	NA	NA	**153**
R_h	0.02	0.013	**0.022**	0.014	**0.319**	**0.031**
$R_{in,free}$	1.25	1.167	**1.295**	1.183	**5.215**	**1.408**
Potential for DDI		No	**Yes**	No	**Yes**	**Yes**

[a] $K_i = IC_{50}/2$ as probe substrates at K_m
[b] $K_{i,u}$ is unbound K_i calculated by K_i*HLM $F_{u, inc}$ (where measured $F_{u, inc}$ = 0.622 & corrected $F_{u, inc}$ at 0.2 mg/mL = 0.89)
NA = not applicable; $R_{1,gut} = 1+[I_{gut}]/K_{i,u}$, $R_1 = 1+[I_{max,u}]/K_{i,u}$; $R_{gut} = [I_2]/K_{i,u}$, $R_h = [I_{max,u}]/K_{i,u}$, $R_{in,free} = 1+[I_{in,free}]/K_{i,u}$; **Bold** = potential for DDI.

MHLW ガイドライン（MHLW 2018）及び FDA ガイダンス（FDA 2020）の推奨に従い、式 $R_1 = 1 + ([I_{max,u}] / K_{i,u})$を用いてカピバセルチブによる肝 CYP の可逆的阻害を評価可能である。ここで

[$I_{max,u}$]は最高推奨用量を投与したときの非結合形の最高血漿中濃度、$K_{i,u}$ は *in vitro* で評価した非結合形の阻害定数であり、R_1 値のカットオフ基準は 1.02 以上である。可逆的阻害と仮定した場合、基質濃度が K_m と等しいときに K_i は IC_{50} 値の 1/2 となる。BS002913-71 試験で算出したヒト肝ミクロソームとのインキュベーション中非結合形分率は 0.622 であった。薬物相互作用の検討に関する EMA ガイドライン（EMA 2012）の推奨に従うと、[$I_{max,u}$]/$K_{i,u}$ が 0.02 以上の場合、可逆的な肝 CYP 阻害が生じる可能性がある。したがって、MHLW 2018、FDA 2020 及び EMA 2012 の MSPK モデルを適用すると、カピバセルチブをヒトに 400 mg BD、4 on/3 off 間欠投与したとき、カピバセルチブが肝 CYP を阻害することにより、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の典型基質に臨床的に問題となる薬物相互作用を引き起こす可能性がある。

MHLW ガイドライン（MHLW 2018）及び FDA ガイダンス（FDA 2020）の推奨に従い、式 $R_{1,gut} = 1 + ([I_{gut}]/K_{i,u})$を用いてカピバセルチブによる消化管 CYP3A4/5 の可逆的阻害を評価可能である。この場合 $R_{1,gut}$ のカットオフ基準は 11 以上である。EMA ガイドライン（EMA 2012）の推奨に従うと、$[I_2]/K_{i,u} \geq 10$ (R_{gut})である場合、消化管 CYP3A4/5 が可逆的に阻害される可能性がある。したがって、上記判定に基づき、カピバセルチブをヒトに 400 mg BD、4 on/3 off 間欠投与した場合、消化管 CYP3A4/5 の可逆的阻害により、CYP3A4/5 の典型基質に臨床的に問題となる薬物相互作用を引き起こす可能性がある。

2.6.4.7.2.2 時間依存的 CYP 阻害

KMX009 試験で、各ヒト肝 CYP 分子種の酵素活性に対するカピバセルチブの時間依存的阻害作用を、肝ミクロソームを用いて検討した（NADPH 存在下／非存在下、プレインキュベーション時間：30 分）。カピバセルチブは、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 を時間依存的に阻害しなかったが、CYP3A4/5 を時間依存的に阻害した NADPH 存在下プレインキュベーションしたときの CYP3A4/5 の酵素活性の低下が、NADPH 非存在下プレインキュベーションしたときの低下より大きかった）。カピバセルチブ（16.7 μM）は CYP3A4/5 によるミダゾラム 1'-水酸化反応及びテストステロン 6β 水酸化反応をそれぞれ 61.1%及び 73.9%阻害した。

カピバセルチブの CYP3A4/5 によるミダゾラム 1'-水酸化反応に対する時間依存的阻害のパラメータである K_I 及び k_{inact} は、KMX004 試験で求めた。この試験では、カピバセルチブ（1.23～100 μM）をヒト肝ミクロソームと、NADPH 存在下及び非存在下で 30 分間プレインキュベーションした。カピバセルチブは CYP3A4/5 を時間及び濃度依存的に阻害した。不活性化のパラメータである k_{inact} 及び K_I は、不活性化速度の結果を非線形回帰分析することにより算出し、それぞれ 0.04 min^{-1} 及び 10.5 μM であった（表 20）。

KMX014 試験で、ヒトプール肝細胞を用いてカピバセルチブの CYP3A4 の時間依存的阻害作用を検討した。カピバセルチブを肝細胞とプレインキュベーションし、時間依存的 CYP3A4/5 阻害のパラメータを算出した（濃度：1.2、3.7、11、33 及び 100 μM、プレインキュベーション時間：0、5、10、20、30 及び 60 分）。プレインキュベーション時間ごとに、反応液の一部を 2 次インキュベーション液で 5 倍に希釈し、K_m 値の 5 倍の濃度の典型基質（ミダゾラム）を添加した。カピバセルチブは CYP3A4/5（ミダゾラム 1'-水酸化反応）を時間及び濃度依存的に阻害した。CYP3A4/5 の不活性化速度はカピバセルチブの濃度ごとに算出した。不活性化パラメータである k_{inact} 及び K_I 値は、不活性化速度を非線形回帰分析することにより算出し、それぞれ 0.027 ± 0.006 min^{-1} 及び 24 ± 16 μM であった。この結果は KMX004 試験でヒト肝ミクロソームを用いて算出した結果と大きな違いはなかった（表 20）。

表 20 MHLW ガイドライン、FDA ガイダンス及び EMA ガイドライン記載の式を用いたカピバセルチブによる時間依存的 CYP3A4/5 阻害及び薬物相互作用の評価

Parameter	Potential for DDI if value ≥	CYP3A4/5 (HLM [a])	CYP3A4/5 (HH [b])
K_{inact} (min^{-1})	NA	0.04	0.027
K_{inact} (h^{-1})	NA	2.4 [c]	1.62 [c]
K_I (μM)	NA	10.5	24
$K_{I,u}$ (μM)	NA	6.53 [d]	14.93 [d]
$K_{deg,hep}$ (h^{-1}) [e]	NA	0.0193	0.0193
$K_{deg,gut}$ (h^{-1}) [e]	NA	0.03	0.03
MHLW / FDA K_{obs} (h^{-1})	NA	2.045	1.160
MHLW / FDA R_2	1.25	**107.0**	**61.1**
EMA $K_{obs,hep}$ (h^{-1})	NA	0.248	0.078
EMA $R_{2,\ hep}$	1.25	**13.9**	**5.0**
EMA $K_{obs,\ gut}$ (h^{-1})	NA	2.393	1.610
EMA $R_{2,\ gut}$	1.25	**80.8**	**54.7**
Potential for DDI		**Yes**	**Yes**

[a] HLM denotes pooled human liver microsomes as test system in Study KMX004
[b] HH denotes pooled cryopreserved human hepatocytes as test system in Study KMX014
[c] Units converted to h^{-1} from min^{-1} data in KMX004 and KMX014
[d] K_I corrected to KI, u with HLM $Fu_{,\ inc}$ of 0.622 determined in Study BS002913-71
[e] Hepatic and gut K_{deg} or enzyme turnover rate constants obtained from [redacted]
Bold = potential for DDI

MHLW ガイドライン（MHLW 2018）及び FDA ガイダンス（FDA 2020）の推奨に従うと、カピバセルチブによる時間依存的 CYP 阻害は、式 $R_2 = (K_{obs} + K_{deg})/K_{deg}$ 及び $K_{obs} = (k_{inact} \times 50 \times [I_{max,u}])/(K_{I,u} + 50 \times [I_{max,u}])$を用いて評価可能である。ここで K_{obs} は見かけの不活性化速度定数、K_{deg} は酵素の見かけの一次分解速度定数であり、R_2 のカットオフ基準は 1.25 以上である（表 20）。

EMA ガイドライン（EMA 2012）の推奨に従うと、カピバセルチブによる時間依存的 CYP 阻害は、式 $R_2 = (K_{obs} + K_{deg})/K_{deg}$ 及び $K_{obs} = (k_{inact} \times [I])/(K_I + [I])$を用いて評価可能である。ここで[I]は肝 CYP に対する$[I_{max,u\ ss}]$（表 17）又は消化管 CYP に対する$[I_2]$であり（表 17）、R_2 のカットオフ基準は 1.25 以上である（表 20）。

時間依存的阻害のリスク評価に関するこれらのモデルに基づくと、カピバセルチブをヒトに 400 mg BD、3 on/4 off 間欠投与した場合、臨床的に問題となる肝及び消化管の CYP3A4/5 の時間依存的阻害が生じる可能性がある（表 20）。

2.6.4.7.3 トランスポーター阻害

カピバセルチブの排出及び取り込みトランスポーターに対する阻害作用を *in vitro* で評価した結果を表 21 に示した。*In vitro* 試験における典型基質濃度が K_m より顕著に低いため、可逆的阻害であると仮定すると、K_i は IC_{50} 値と等しい。

2.6.4.7.3.1 ATP 結合カセット排出トランスポーター阻害

ヒト排出トランスポーターP-gp（MDR1、ATP 結合カセット B1）に対するカピバセルチブの *in vitro* での阻害作用を、MDCKII-MDR1 を用いて評価した（Pgp Inhib_28Jun12_AZ12952302 試験）。典型基質[^{3}H]-ジゴキシン（5 μM）を、カピバセルチブの存在下（1～300 μM）及び非存在下で細胞とインキュベーション（90 分、37°C）し、基底膜側から頂端膜側（B to A）への基質の輸送を測定することで、カピバセルチブの阻害作用を評価した。カピバセルチブは、評価した濃度では P-gp を介した[^{3}H]-ジゴキシンの輸送を阻害しなかった。

ヒト排出トランスポーターBCRP（ATP 結合カセットトランスポーターG2）に対するカピバセルチブの *in vitro* での阻害作用を、BCRP を発現している Caco-2 を用いて評価した（BE000458-19_AZ12952302 試験）。典型基質[^{3}H]-ロスバスタチン（1 μM）を、カピバセルチブの存在下（1～300 μM）及び非存在下で細胞とインキュベーション（90 分、37°C）し、Caco-2 単層膜の基底膜側から頂端膜側（B to A）への基質の輸送を測定することで、カピバセルチブの阻害作用を評価した。カピバセルチブはヒト BCRP を介した[^{3}H]-ロスバスタチンの輸送を阻害し、IC_{50} 値は 100.1 μM であった。

2.6.4.7.3.2 肝取り込みトランスポーターOATP1B1 及び OATP1B3 の阻害

ヒト肝取り込みトランスポーターOATP1B1 に対するカピバセルチブの *in vitro* での阻害作用を、空ベクターを導入した HEK-293 及び HEK-OATP1B1 を用いて評価した（05102012_OATP1B1_inhib_AZ12952302 試験）。典型基質[^{3}H]-エストラジオール 17β グルクロニド（0.02 μM）を、カピバセルチブの存在下（0.3～100 μM）及び非存在下で各細胞と 2 分間インキュベーションし、基質の取り込み量を測定することで、カピバセルチブの阻害作用を評価した。カピバセルチブは OATP1B1 を介した[^{3}H]-エストラジオール 17β グルクロニドの取り込みを阻害し、IC_{50} 値は 15 μM であった。

ヒト肝取り込みトランスポーターOATP1B3 に対するカピバセルチブの *in vitro* での阻害作用を、空ベクターを導入した HEK-293 及び HEK-OATP1B3 を用いて評価した（16AZTrP3 試験）。典型基質アトロバスタチン（0.15 μM）を、カピバセルチブの存在下（0.3～100 μM）及び非存在下で各細胞と 5 分間インキュベーションし、基質の取り込み量を測定することで、カピバセルチブの阻害作用を評価した。カピバセルチブは OATP1B3 を介したアトロバスタチンの取り込みを阻害し、IC_{50} 値は 25.2 μM であった。

2.6.4.7.3.3 腎取り込みトランスポーターOAT1、OAT3 及び OCT2 の阻害

ヒト腎取り込みトランスポーターOAT1 に対するカピバセルチブの *in vitro* での阻害作用を、空ベクターを導入した HEK-293 及び HEK-OAT1 を用いて評価した（16AZTrP3 試験）。典型基質パラアミノ馬尿酸（10 μM）を、カピバセルチブの存在下（0.3～100 μM）及び非存在下で、各細胞と 5 分間インキュベーションし、基質の取り込み量を測定することで、カピバセルチブの阻害作用を評価した。カピバセルチブによる OAT1 を介した基質の取り込みの阻害率は、最高濃度の 100 μM で 13.9%であり、IC_{50} 値は算出できなかった。

ヒト腎取り込みトランスポーターOAT3 に対するカピバセルチブの *in vitro* での阻害作用を、空ベクターを導入した HEK-293 及び HEK-OAT3 を用いて評価した（16AZTrP3 試験）。典型基質フロセミド（5 μM）を、カピバセルチブの存在下（0.3～100 μM）及び非存在下で各細胞と 5 分間インキュベーションし、基質の取り込み量を測定することで、カピバセルチブの阻害作用を評価した。カピバセルチブは、OAT3 を介したフロセミド（5 μM）の取り込みを低濃度（0.3～

3 μM）で促進し、高濃度（30～100 μM）で阻害した。カピバセルチブの IC_{50} 値は算出できなかったが、50%阻害率は 28 μM で得られると算出された。

ヒト腎取り込みトランスポーターOCT2 に対するカピバセルチブの *in vitro* での阻害作用を、空ベクターを導入した HEK-293 及び HEK-OCT2 を用いて評価した（KMN025 試験）。典型基質[^{14}C]-メトホルミン（5 μM）を、カピバセルチブの存在下（0.01～100 μM）及び非存在下で各細胞と 2 分間インキュベーションし、基質の取り込み量を測定することで、カピバセルチブの阻害作用を評価した。カピバセルチブは OCT2 を介した[^{14}C]-メトホルミンの取り込みを阻害し、IC_{50} 値は 1.34 μM であった。

2.6.4.7.3.4 腎排出トランスポーターMATE1 及び MATE2-K の阻害

ヒト腎排出トランスポーターMATE1 及び MATE2-K に対するカピバセルチブの *in vitro* での阻害作用を、空ベクターを導入した HEK-293、HEK-MATE1 及び HEK-MATE2-K を用いて評価した（16AZTrP3 試験）。典型基質メトホルミン（50 μM）を、カピバセルチブの存在下（0.3～100 μM）及び非存在下で各細胞と 10 分間インキュベーションし、基質の取り込み量を測定することで、カピバセルチブの阻害作用を評価した。カピバセルチブは MATE1 及び MATE2-K を介したメトホルミンの取り込みを阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 1.79 μM 及び 14.0 μM であった。

表 21 カピバセルチブによる排出及び取り込みトランスポーターの阻害

Transporter	Apparent IC_{50} (μM) or inhibition (%) at highest concentration (μM)	Probe substrate	Study Number
P-gp	NI (300 μM)	[^{3}H]-digoxin	Pgp inhib_28Jun12_AZ12952302
BCRP	100.1 μM	[^{3}H]-rosuvastatin	BE000458-19_AZ12952302
OATP1B1	15 μM	[^{3}H]-estradiol 17β glucuronide	05102012_OATP1B1_inhib_AZ12952302
OATP1B3	25.2 μM	atorvastatin	16AZTrP3
OAT1	NI (13.9 % inhibition at 100 μM)	Para-aminohippurate	16AZTrP3
OAT3	ND (28 μM)[a]	furosemide	16AZTrP3
OCT2	1.34 μM	[^{14}C]-metformin	KMN025
MATE1	1.79 μM	metformin	16AZTrP3
MATE2-K	14.0 μM	metformin	16AZTrP3

IC_{50} of 28 μM was assumed to facilitate conservative DDI risk assessment.
ND = not determined; NI = no inhibition

2.6.4.7.3.5 トランスポーター阻害の結果の解釈

MHLW ガイドライン（MHLW 2018）、FDA ガイダンス（FDA 2020）及び EMA ガイドライン（EMA 2012）に記載のある MSPK モデルを用い、カピバセルチブと薬物トランスポーターの薬物相互作用に関して検討した結果を表 22 にまとめた。

MHLW ガイドライン（MHLW 2018）及び FDA ガイダンス（FDA 2020）の推奨に従うと、$[I_{gut}]/K_i \geq 10$ の場合に、また EMA ガイドライン（EMA 2012）の推奨に従うと、$(0.1 \times \text{dose}/250\ \text{mL})/K_i \geq 1$ の場合に消化管において BCRP が阻害される可能性がある。*In vitro* 試験での典型基質の濃度が K_m より顕著に低いため、可逆的阻害と仮定した場合、K_i は IC_{50} 値に等しいと考えられ

る。したがって、カピバセルチブをヒトに 400 mg BD、3 on/4 off 間欠投与した場合、臨床的に問題となる消化管 BCRP 阻害が生じる可能性がある。

MHLW ガイドライン（MHLW 2018）及び FDA ガイダンス（FDA 2020）の推奨に従うと、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害を介したカピバセルチブの薬物相互作用の評価は、式 $R = 1 + [I_{in,free}]/K_i$ により可能である。ここで、$[I_{in,free}]$は門脈中非結合形カピバセルチブ濃度であり、$R \geq 1.1$ の場合には相互作用のリスクが否定できない。EMA ガイドライン（EMA 2012）の推奨に従うと、K_i が$[I_{in,free}]$の 25 倍以下である場合に臨床的に問題となる OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害が生じる可能性がある。したがって、ヒトにカピバセルチブを 400 mg BD、3 on/4 off 間欠投与した場合、臨床的に問題となる OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害が生じる可能性がある。

カピバセルチブによる、OAT3 を介したフロセミド取り込み阻害の IC_{50} 値は算出できなかったが、リスクを保守的に評価するために、IC_{50} 値を 28 μM と仮定した。MHLW ガイドライン（MHLW 2018）及び FDA ガイダンス（FDA 2020）の推奨に従うと、OAT3 阻害を介したカピバセルチブの薬物相互作用の評価は、$[I_{max,u}]/K_i$ を用いることにより可能であり、この値が 0.1 以上の場合には相互作用のリスクが否定できない。EMA ガイドライン（EMA 2012）の推奨に従うと、K_i が非結合形 C_{max} の 50 倍以下である場合に臨床的に問題となる OAT3 の阻害が生じる可能性がある。したがって、IC_{50} 値は算出できなかったが、EMA 2012 の静的方程式に基づいたリスク評価を行うと、カピバセルチブをヒトに 400 mg BD、3 on/4 off 間欠投与した場合、臨床的に問題となる OAT3 の阻害が生じる可能性がある。

MHLW ガイドライン（MHLW 2018）及び FDA ガイダンス（FDA 2020）の推奨に従うと、OCT2 阻害を介したカピバセルチブの薬物相互作用の評価は、$[I_{max,u}]/K_i$ を用いることにより可能であり、この値が 0.1 以上の場合には相互作用のリスクを否定できない。EMA ガイドライン（EMA 2012）の推奨に従うと、K_i が非結合形 C_{max} の 50 倍以下である場合にカピバセルチブにより臨床的に問題となる OCT2 の阻害が生じる可能性がある。したがって、カピバセルチブをヒトに 400 mg BD、3 on/4 off 間欠投与した場合、臨床的に問題となる OCT2 の阻害が生じる可能性がある。

MHLW ガイドライン（MHLW 2018）及び FDA ガイダンス（FDA 2020）の推奨に従うと、MATE1 及び MATE2-K 阻害を介したカピバセルチブの薬物相互作用の評価は、$[I_{max,u}]/K_i$ を用いることにより可能であり、この値が 0.1 以上の場合には相互作用のリスクを否定できない。EMA ガイドライン（EMA 2012）の推奨に従うと、K_i が非結合形 C_{max} の 50 倍以下である場合に臨床的に問題となる MATE1 及び MATE2-K の阻害が生じる可能性がある。したがって、カピバセルチブをヒトに 400 mg BD、3 on/4 off 間欠投与した場合、臨床的に問題となる MATE1（FDA 2020 及び EMA 2012 のリスク評価基準に基づく）及び MATE2-K（EMA 2012 のリスク評価基準のみに基づく）の阻害が生じる可能性がある。

表 22 カピバセルチブによるトランスポーター阻害の結果の解釈

Transporter	Apparent IC_{50} (=Ki) (μM)	R [a] (MHLW 2018;FDA 2020; EMA 2012)	$R_{in,free}$ [b] (MHLW 2018;FDA 2020)	$R_{in,free}$ [c] (EMA 2012)	R_{imax}	Potential for DDI
Potential DDI if value ≥	NA	10	1.1	0.04	0.1 (MHLW 2018;FDA 2020) [d] 0.1 (MHLW 2018;FDA 2020) [e] 0.02 (EMA 2012) [f] 0.1 (EMA 2012) [g]	NA
P-gp	NI	ND	NA	NA	ND	No
BCRP	100.1	**37.3**	NA	NA	0.0337 [d] 0.0075 [f]	**Yes** (intestinal)
OATP1B1	15	NA	**1.663**	**0.663**	NA **0.2251** [g]	**Yes**
OATP1B3	25.2	NA	**1.392**	**0.392**	**0.13397** [d] **0.13397** [g]	**Yes**
OAT1	NI	NA	NA	NA	ND	No
OAT3	ND (28) [h]	NA	NA	NA	0.02689 [e] **0.02689** [f]	No (MHLW 2018;FDA 2020) **Yes** (EMA 2012)
OCT2	1.34	NA	NA	NA	**0.562** [e] **0.562** [f]	**Yes** (MHLW 2018;FDA 2020) **Yes** (EMA 2012)
MATE1	1.79	NA	NA	NA	**0.421** [e] **0.421** [f]	**Yes** (MHLW 2018;FDA 2020) **Yes** (EMA 2012)
MATE2K	14.0	NA	NA	NA	0.054 [e] **0.054** [f]	No (MHLW 2018;FDA 2020) **Yes** (EMA 2012)

[a] $R = [I_2]/K_i$
[b] $R_{in,free} = 1 + [I_{in,free}]/K_i$
[c] $R_{in,free} = [I_{in,free}]/K_i$
[d] $R_{imax} = [C_{max}]/K_i$
[e] $R_{imax} = [\text{unbound } C_{max}]/K_i$
[f] $R_{imax} = [\text{unbound } C_{max}]/K_i$
[g] $[C_{max}]/K_i$
[h] IC_{50} not determined for OAT3 but 50% inhibition occurred at 28 μM and this value was used as the IC_{50} value in a conservative DDI risk assessment

NI = no inhibition, NA = not applicable; ND = not determined; **Bold** = potential for DDI

2.6.4.7.4 UGT 阻害

BS001265-62 試験で、ヒト肝ミクロソームを用いて UGT1A1 及び UGT2B7 に対するカピバセルチブの阻害作用を 0.3～300 μM の濃度範囲で評価した。カピバセルチブは UGT1A1 を阻害し、IC_{50} 値は 84.9 μM であった。また、UGT2B7 を 300 μM で 13%阻害したが IC_{50} 値は算出できな

かった。BS001705-69 試験で、ヒト肝ミクロソームを用いて UGT1A9 に対するカピバセルチブの阻害作用を 0.1～1000 μM の濃度範囲で評価した。カピバセルチブは 1000 μM でも UGT1A9 を阻害しなかった。BS003400-56 試験で、ヒト肝ミクロソームを用いて UGT1A4 に対するカピバセルチブの阻害作用を 0.3～300 μM の濃度範囲で評価した。カピバセルチブは 300 μM で UGT1A4 活性を 45.5%阻害した。

UGT 阻害に関して FDA ガイダンス（FDA 2020）推奨の評価法はないが、EMA ガイドライン（EMA 2012）（MHLW ガイドライン［MHLW 2018］も同様）は、可逆的 CYP 阻害評価と同じ方法が UGT1A1、UGT2B7、UGT1A9 及び UGT1A4 の評価に使えることを示している。臨床的に問題となる、カピバセルチブと UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9 及び UGT1A4 の薬物相互作用が生じる可能性に関して表 23 にまとめた。[I]を[$I_{max,u}$]としたとき、[I]/$K_i \geq 0.02$ の場合、肝 UGT が阻害される可能性がある。また、[I]を[I_2]としたとき、[I]/$K_i \geq 10$ の場合には消化管 UGT が阻害される可能性がある。阻害様式を可逆的阻害、基質濃度が K_m と等しいと仮定した場合、K_i は IC_{50} 値の 1/2 となる。したがって、カピバセルチブをヒトに 400 mg BD、4 on/3 off 間欠投与したとき、臨床的に問題となる肝及び消化管 UGT1A1 の阻害又は消化管 UGT1A4 の阻害が生じる可能性がある。

表 23　　カピバセルチブによる UGT 阻害の結果の解釈

UGT isoform	IC_{50} ($K_i = IC_{50}/2$) (μM)	$R_{1,gut}$ (FDA) R_{gut} (EMA)	$R_{in,free}$ (FDA)	R_{imax}	Potential for DDI
Potential DDI if value ≥	NA	11 10	1.25	1.02 (MHLW 2018;FDA 2020) 0.02 (EMA 2012)	NA
1A1	84.9 (42.45)	**88.9** **87.9**	**1.234**	1.018 0.018	**Yes** (intestinal / hepatic first pass). Unlikely systemic
1A4 [a]	>300 (>150)	**25.9** **24.9**	1.066	1.005 0.005	**Yes** (intestinal)
1A9	NI	NA	NA	NA	No
2B7	>300	ND	ND	ND	No

[a] Capivasertib IC_{50} against UGT1A4 was >300 μM but 45.5% inhibition was observed at the top evaluated concentration of 300 μM so IC_{50} was assumed to be 300 μM (Ki=150 μM) to facilitate a conservative risk assessment via static equations (MHLW 2018, EMA 2012 and FDA 2020)

NA = not applicable; ND = not determined; $R_{1,gut} = 1 + [I_2]/K_{i,u}$; $R_{gut} = [I_2]/K_{i,u}$; $R_{in,free} = 1 + [I_{in,free}]/K_{i,u}$; $R_{imax} = [\text{unbound } C_{max}]/K_{i,u.}$; **Bold** = potential for DDI

2.6.4.7.5　CYP 誘導（*in vitro*）

AZM100108-02 試験で、カピバセルチブの PXR 活性化作用を、PXR 発現ベクター及びルシフェラーゼ CYP3A4 レポータープラスミドを一過性に発現させたヒト肝癌由来細胞株 HepG2 を用いて評価した。その結果、50 μM（26 μg/mL）まで誘導は認められなかった。

KMX018 試験で、ヒト初代培養肝細胞（3 ドナー）を用いてカピバセルチブの CYP1A1/2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の誘導作用を評価した。誘導作用はそれぞれの CYP に選択的な酵素活性（CYP1A1/2：フェナセチン O-脱エチル化、CYP2B6：S-メフェニトイン N-脱メチル化及び CYP3A4/5：テストステロン 6β 水酸化）を測定することにより評価した。CYP mRNA 発現量の変

化も定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応により評価した。ヒト肝細胞（3 ドナー）を用いた試験においてカピバセルチブは、50 μM 以下の濃度では CYP3A4 の mRNA 発現量を濃度依存的に増加させた。最大誘導倍率は 3 ドナーで 11、10 及び 14 倍であり陽性対照誘導薬の反応のそれぞれ 8%、21%及び 3%であった。酵素活性の変化は認められなかったが、これはカピバセルチブが *in vitro* で CYP3A4/5 を時間依存的に阻害するという知見と矛盾しない。また、カピバセルチブは 50 μM 以下の濃度で用量依存的に CYP1A2 の mRNA の発現量（最大誘導倍率は 5.4、9.5 及び 5.9 倍、陽性対照誘導薬の反応のそれぞれ 6%、4%及び 3%）と酵素活性（最大誘導倍率は 3.9、2.1 及び 2.3 倍、陽性対照誘導薬の反応のそれぞれ 6%、3%及び 3%）を、実施した 3 例のドナー全てで増加させた。CYP2B6 に関しては、50 μM 以下の濃度で、評価したいずれのドナーにおいても活性及び mRNA 発現の誘導は確認されなかった。

ヒト肝細胞及び Fold-change 法（MHLW 2018、FDA 2020、EMA 2012 及び FDA M12）を用いて検討した結果、臨床的に問題となる、カピバセルチブによる CYP3A4 の誘導が生じる可能性が示唆された。すなわち、達成可能な肝臓中カピバセルチブ濃度（15 × [$I_{max,u}$]［MHLW 2018、FDA 2020 及び FDA M12］）において、CYP3A4 の発現量はドナー3 例全てで溶媒対照群の 2 倍以上に増加した。

ONC5363-0001 PK CYP 試験において、カピバセルチブによる *in vitro* での CYP3A4 誘導による薬物相互作用を、RIS 法（Fahmi and Ripp 2010）により事前に評価した 1 ドナー（HH1103）由来のヒト肝細胞を用いて更に定量的に評価した。この肝細胞（HH1103）にカピバセルチブ（0.167～50 μM）を添加し、48 時間インキュベーションして、溶媒対照群に対する、CYP3A4 mRNA の相対的発現量を評価した。その結果、誘導パラメータである、シグモイド型の用量－作用曲線又は濃度－作用曲線から得られる E_{max} 及び EC_{50} は、それぞれ 12 倍及び 24.9 μM であった。[$I_{max,u}$] 値を 0.7175 μM とし、式 RIS = E_{max} × [$I_{max,u}$]/EC_{50} + [$I_{max,u}$]を用いたところ RIS は 0.33 と算出された（MHLW 2018、FDA 2020、EMA 2012）。この肝細胞（HH1103）及び 18 種類の臨床で幅広い CYP3A 誘導作用を示す化合物を用いて作成した RIS 検量線に RIS 値 0.33 を適用したところ、ミダゾラム（CYP3A4 の典型基質）の AUC は 69%低下することが予測され、カピバセルチブは中程度の CYP3A4 誘導薬に分類された。しかし、RIS 法は誘導作用のみを予測し、誘導と時間依存的阻害の総和を予測するものではないことに留意する必要がある。また、濃度依存的に CYP1A2 及び CYP2B6 の mRNA 発現量の増加が認められ、EC_{50} 及び E_{max} は CYP1A2 ではそれぞれ 15.6 μM 及び 4.55 倍 であり、CYP2B6 ではそれぞれ 20.1 μM 及び 6.10 倍であった。Fold-change 法を用いたところ、カピバセルチブにより臨床で問題となる CYP1A2 誘導は生じないことが示されたが、CYP2B6 に関しては、可能性は否定できなかった（MHLW 2018、FDA 2020 及び FDA M12）。カピバセルチブを肝細胞とインキュベーションすると AZ14102143 が生成（19%）したことから、この誘導作用の評価結果には AZ14102143 が寄与している可能性もある。

2.6.4.7.6 トランスポーター基質評価

16AZTrP3 試験では、MDCK 及び MDCK-MDR1 を用い、カピバセルチブ（1、10、50 及び 100 μM）が P-gp の基質となる可能性について検討した。また P-gp 阻害薬バルスポダールの存在下及び非存在下での検討も行った（カピバセルチブ濃度：1 μM）。1 μM では MDCK 単層膜において、頂端膜側から基底膜側に透過したカピバセルチブの濃度は LLOQ 未満であった。したがって、MDCK における P_{app}（A to B）値、efflux ratio 及び relative efflux ratio（MDCK-MDR1 と MDCK の比）は算出できなかった。1 μM では MDCK-MDR1 における efflux ratio は 116 であったが、バルスポダール存在下では 0.18 と大きく低下し、MDCK-MDR1 におけるカピバセルチブの排出がほぼ完全に阻害された。10 μM ではカピバセルチブの relative efflux ratio は 4.4 であった。1 μM と 10 μM の結果から、カピバセルチブが P-gp の基質であることが示された。50 μM 及び

100 μM では、relative efflux ratio はそれぞれ 0.98 及び 1.55 であり、カピバセルチブの能動輸送が高濃度で飽和していることが示された。

16AZTrP3 試験では、MDCK 及び MDCK-BCRP を用い、カピバセルチブ（1、10、50 及び 100 μM）が BCRP の基質となる可能性について検討した。また BCRP 阻害薬 Ko143 の存在下及び非存在下での検討も行った（カピバセルチブ濃度：1 μM）。1 μM では MDCK 単層膜において、頂端膜側から基底膜側に透過したカピバセルチブの濃度は LLOQ 未満であった。したがって、MDCK における P_{app}（A to B）値、efflux ratio 及び relative efflux ratio（MDCK-BCRP と MDCK の比）は算出できなかった。1 μM では MDCK-BCRP におけるカピバセルチブの efflux ratio は 25.4、Ko143 存在下で 41.6 であり、カピバセルチブの排出は BCRP 阻害薬により阻害されなかった。したがって、MDCK-BCRP におけるカピバセルチブの排出は MDCK に本来発現していたイヌ P-gp を介していたと考えられる。また、10、50 及び 100 μM でのカピバセルチブの relative efflux ratio はそれぞれ 0.41、0.12 及び 0.24 であった。以上の結果からカピバセルチブは BCRP の基質ではないことが示された。

KMN025 試験では、無処置の HEK-293 及び OCT2 を発現させた HEK-293 を用い、カピバセルチブが OCT2 の基質となる可能性を 0.07～7.0 μM の濃度範囲で評価した。発現細胞でのカピバセルチブの取り込みは主に受動拡散によるものであったが、ある程度 OCT2 を介して取り込まれていることも確認された。

BE000901-57 試験でカピバセルチブのヒト肝細胞への輸送の特性に関して *in vitro* で評価したところ、ヒト肝細胞へのカピバセルチブの取り込みに能動輸送が寄与していることが示された。しかし、19AZTrP7 試験でトランスポーターを発現させた HEK-293 を用いて評価したところ、カピバセルチブが肝取り込みトランスポーターOATP1B1 及び OATP1B3 のいずれの基質でもないことが示された。

2.6.4.7.7 AZ14102143 - 薬物相互作用の評価

AZ14102143 を化学的に合成し、薬物相互作用を *in vitro* で評価した。

2.6.4.7.7.1 可逆的 CYP 阻害

AZ14102143 の CYP 競合阻害作用を、1～300 μM の濃度範囲でヒト肝ミクロソームを用いて評価した（BS001884-52 試験及び BS001884-58 試験）。AZ14102143 は評価に用いた最高濃度の 300 μM で CYP1A2（22.0%）、CYP2A6（10.2%）、CYP2B6（18.2%）、CYP2C19（13.1%）、CYP2D6（9.1%）及び CYP2E1（11.4%）を弱く可逆的に阻害したが IC_{50} 値は算出できなかった（IC_{50} 値：300 μM 超）。また、この濃度範囲で AZ14102143 は CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4/5 を阻害しなかった。

2.6.4.7.7.2 トランスポーター阻害

2.6.4.7.7.2.1 ATP 結合カセット排出トランスポーターの阻害

BS001884-49 試験で、ヒト排出トランスポーターP-gp に対する AZ14102143 の阻害作用を、MDCKII-MDR1 を用いて評価した。P-gp の典型基質ジゴキシンの基底膜側から頂端膜側への輸送を、AZ14102143 の存在下（1～300 μM）及び非存在下 37°C、120 分間の条件で評価した結果、AZ14102143 はジゴキシンの輸送を阻害しなかった。

BS001884-50 試験で、ヒト排出トランスポーターBCRP に対する AZ14102143 の阻害作用を、Caco-2 を用いて評価した。BCRP の典型基質ロスバスタチン（1 μM）の Caco-2 単層膜における

基底膜側から頂端膜側への輸送を、AZ14102143 の存在下（1～300 μM）及び非存在下 37°C、120 分間の条件で評価した結果、AZ14102143 はロスバスタチンの輸送をほとんど阻害せず、見かけの IC_{50} 値は 300 μM 超であった。

2.6.4.7.7.2.2 肝取り込みトランスポーターの阻害

BS001884-51 試験で、ヒト OATP に対する AZ14102143 の阻害作用を、HEK293-OATP1B1 及び空ベクターを導入した HEK-293 を用いて評価した。それぞれの細胞に典型基質エストラジオール 17β グルクロニド（5 μM）を添加し、AZ14102143（1～300 μM）の存在下及び非存在下で 2 分間インキュベーションした。AZ14102143 はヒト OATP1B1 を阻害し、IC_{50} 値は 65.8 μM であった。

MHLW ガイドライン（MHLW 2018）及び FDA ガイダンス（FDA 2020）の推奨に従うと、AZ14102143 による OATP1B1 阻害は、式 $R_{in,free} = 1 + [I_{in,free}]/K_i$ を用いて評価可能であり、ここで $R_{in,free} \geq 1.1$ となった場合、阻害のリスクが考えられる。EMA ガイドライン（EMA 2012）の推奨に従うと、AZ14102143 による OATP1B1 阻害は、式 $R_{in,free} = [I_{in,free}]/K_i$ を用いて評価可能であり、ここで $R_{in,free} \geq 0.04$ となった場合、阻害のリスクが考えられる。MHLW ガイドライン（MHLW 2018）、FDA のガイダンス（FDA 2020）及び EMA ガイドライン（EMA 2012）の基準に基づくと、$R_{in,free}$ はそれぞれ 1.484 及び 0.484 と算出される（表 24）。したがって、カピバセルチブをヒトに 400 mg BD、4 on/3 off 間欠投与したとき、AZ14102143 による OATP1B1 の阻害により、臨床で問題となる薬物相互作用が生じる可能性は否定できない。

しかし、カピバセルチブをヒトに 400 mg BD、4 on/3 off 間欠投与したとき、カピバセルチブによる OATP1B1 の阻害により臨床で問題となる薬物相互作用が生じる可能性がある（MHLW ガイドライン［MHLW 2018］、FDA ガイダンス［FDA 2020］及び EMA ガイドライン［EMA 2012］の基準に基づく）。また、カピバセルチブの $R_{in,free}$ 値は AZ14102143 の $R_{in,free}$ 値よりも高いため（表 24）、AZ14102143 による OATP1B1 の阻害を考慮することにより、カピバセルチブによる OATP1B1 を介した薬物相互作用のリスクが更に高まることはないと考えられる。

表 24 AZ14102143 によるトランスポーター阻害の結果の解釈

Transporter	Apparent IC_{50} (K_i) (μM)	R [a] (MHLW 2018;FDA 2020; EMA 2012)	$R_{in,free}$ [b] (MHLW 2018;FDA 2020)	$R_{in,free}$ [c] (EMA 2012)	R_{imax}	Potential for DDI
Potential DDI if value ≥	NA	10	1.1	0.04	0.1 (EMA 2012) [d]	NA
P-gp	NI	ND	NA	NA	ND	No
BCRP	NI	ND	NA	NA	ND	No
OATP1B1	65.8 (37.0)	NA	**1.484**	**0.484**	NA **0.5259** [d]	**Yes**

[a] $R = [I_2]/K_i$

[b] $R_{in,free} = 1 + [I_{in,free}]/K_i$

[c] $R_{in,free} = [I_{in,free}]/K_i$

[d] $R_{imax} = [C_{max}]/K_i$

AZ14102143 geometric mean C_{max} (I_{max}) value of 11220 ng/mL (18.54 μM) (Study D3614C00003 in Non-Japanese subjects; Clinical Summary Module 2.7.2) was corrected to the value for Japanese subjects (11773.7 ng/mL [19.46 μM]) using the C_{max} ratio of capivasertib (1.05=1448 ng/mL in Japanese / 1380 ng/mL in Non-Japanese) under the hypothesis of no ethnic difference of metabolic clearance. AZ14102143 human PPB of 63.2% was used (Study BS003919-61). AZ14102143 MWt 605.04.

OATP1B1 IC_{50} value of 65.8 μM corrected to K_i value of 37 μM (Pharmaron correction factor of 1.78) on account of OATP1B1 assay substrate concentration in study BS001884-51 being at or close to K_m value. This calculated K_i value was used in a conservative static equation risk assessment.

NA = not applicable; ND = not determined; NI = no inhibition; **Bold** = potential for DDI

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 安全性薬理試験及び生殖毒性試験における曝露量

カピバセルチブの安全性薬理試験及び生殖発生毒性試験におけるトキシコキネティクスの結果の詳細は、それぞれ薬理試験の概要文 2.6.2.4 項及び毒性試験の概要文 2.6.6.6 項に示す。

2.6.4.8.2 PET／レセプター占有試験における曝露量

これらの試験は実施しなかった。

2.6.4.8.3 代謝物の薬物動態

カピバセルチブの代謝物を投与してその薬物動態を評価する試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

マウス、ラット及びイヌを用いた *in vivo* 試験並びにヒトを含む多数の動物種を用いた *in vitro* 試験でカピバセルチブを評価した。使用した動物種及び系統は、QWBA 試験で使用した有色ラットを除いて、毒性試験で使用した動物種及び系統と同一である。

トランスジェニックマウスを用いた 1 か月毒性試験では、カピバセルチブの曝露量は雌雄マウスにおいて概ね用量比を上回る増加を示した。カピバセルチブ及び AZ14102143（グルクロン酸抱合体：M2）のトキシコキネティクスパラメータに明らかな性差は認められず、未変化体に比べると、代謝物の曝露量は非常に低かった。ラット 1 か月毒性試験では、カピバセルチブの曝露量に性差が示唆され、雄の $AUC_{(0\text{-last})}$は雌より概ね高値を示した。しかし、ラット 6 か月毒性試験ではこの差は認められなかった。イヌの 1 か月及び 9 か月毒性試験ではカピバセルチブの曝露量に明らかな性差は認められなかった。ラット及びイヌにおいて反復投与による曝露量の累積（2 倍以内）が認められたが、これはデータのばらつきで説明できるものと考えられた。マウス、ラット、イヌ及びヒトにおけるカピバセルチブの血漿タンパク結合率は高くなかった。マウス、ラット及びイヌ血漿タンパク結合率がカピバセルチブの濃度上昇に伴い低下するというデータも得られたが、ヒト血漿中でのタンパク結合率はカピバセルチブの濃度に依存しなかった。

ラット QWBA 試験で、放射能は広範な組織に分布し、排泄に関与する組織、特に胆汁及び肝臓（肝クリアランスを示唆）並びに腎臓中の放射能濃度が高かった。放射能の消失は概ね速やかであったが、有色ラットの有色皮膚及びブドウ膜にはそれぞれ投与後 1 週間及び 3 週間においても放射能が認められた。白色ラットでは皮膚及びブドウ膜に残留しなかったため、メラニン色素に対する親和性が示された。メラニン色素への結合は多くの塩基性薬物で認められており、メラニン結合性が眼毒性と直接関連しているわけではないことが報告されている（Leblanc et al 1998）。脳内の放射能量は全時点で定量下限未満であり、これには ATP 結合カセットトランスポーターによるカピバセルチブ及び／又はその代謝物の排出が寄与していたことも考えられるが、ラットでの確認試験は実施していない。

無処置ラットでは、[^{14}C]-カピバセルチブの 90%超（経口）及び約 80%（静脈内）が糞中に排泄され、尿中にはそれぞれ 3.5%未満（経口）及び約 16%（静脈内）が排泄された。胆管カニューレを施した雄ラットでは胆汁中に 45%（経口）及び 65%（静脈内）の放射能が回収され、尿中には 8%（経口）及び 26%（静脈内）、糞中には 43%（経口）及び 11%（静脈内）の放射能が回収された。静脈内投与及び経口投与したときの糞中の放射能量の比較から、経口投与されたカピバセルチブの 20%～30%が吸収されていないことが示唆された。

肝細胞を用いたカピバセルチブの *in vitro* 代謝試験において、イヌ及びヒトでは AZ14102143 が主代謝物であり、ラットでは硫酸抱合体が主代謝物であった。他に少量の一酸化体が複数検出された。ヒト肝細胞で生成した全ての代謝物がラット又はイヌ肝細胞でも生成された。したがって、ヒトにおける代謝物は全て、毒性試験で用いた動物種にも存在している可能性が示唆された。

[^{14}C]-カピバセルチブのマスバランス試験において、未変化体が血中放射能の主成分であることが示された（放射能の AUC の 63%）。雄ラットにおける主要な血中代謝物は、ピペリジン環の一酸化体及びピロロピリミジン部位の一酸化体であった。雌ラットにおける主要な血中代謝物は硫酸抱合体であった。これらは尿糞中においても主要な代謝物であり、その他にピペリジンの酸化により生成したカルボキシル酸体及びピロロピリミジンの酸化体（ピペリジンの N-脱アルキル化で生成したカルボン酸体及びピロロピリミジンの酸化体の 2 部位代謝された三酸化体）が認められた。AZ14102143 の生成量はラットではわずかであり、胆汁中のみで検出され、投与量の 2%以下であった。ラットではグルクロン酸抱合体よりも硫酸抱合体の方が多く生成し、その生成量は雄より雌の方が多かった。

D3610C00001 試験で得られたヒトプール血漿を NMR により分析したところ、未変化体並びに主代謝物 M2（AZ14102143）及び微量代謝物 M1（酸化体（+3[O]））の 2 代謝物が同定・定量された。未変化体、M2 及び M1 の存在比はこれらの総和のそれぞれ 15.4%、82.7%及び 1.9%であっ

た。同試験において、未変化体の尿中排泄率（算術平均値）は 3.8%～7.4%であり、AZ14102143（M2）の尿中排泄率は 19%～37%と推定された。

ヒト肝細胞では、カピバセルチブの代謝クリアランスは、約 44%が CYP（主に酸化反応）、約 53%が UGT を介しており、SULT の寄与は小さいことが示された。また、CYP3A4 が主に一酸化体の生成に関与している。UGT2B7 は消化管及び肝臓に発現しており、AZ14102143 の生成に主に関与する。UGT2B7 及び CYP3A4 は消化管に多く発現しているため、経口投与したカピバセルチブは、消化管での初回通過効果を受ける可能性がある。実際、*in vitro* 試験においてヒト空腸から切除した腸の一部を Ussing チャンバーに適用してカピバセルチブの腸管での膜輸送を評価した結果、ヒトでの吸収率は低～中程度であり、さらに、腸管膜を通過する過程で、投与したカピバセルチブの約 40%が代謝により消失する可能性が示された。

カピバセルチブはヒトにおいて主に代謝により消失すると考えられている。実際、健康成人における[^{14}C]-カピバセルチブを用いた ADME 試験（D3614C00007 試験及び臨床概要 2.7.2 項）の結果、カピバセルチブの腎クリアランスは全血漿クリアランスの 21%であり、したがって、代謝クリアランスは血漿クリアランスの約 80%となる。*In vitro* 試験の結果、CYP3A4 と UGT2B7 がカピバセルチブの代謝クリアランスにおける主要な酵素であると考えられている。[^{14}C]-カピバセルチブを用いたヒト ADME 試験で得られた血漿中及び排泄物（尿及び糞）中の代謝物同定試験の報告書が作成中のため、カピバセルチブが *in vivo* で CYP3A4 及び UGT2B7 により代謝される割合（$f_{m,\ CYP3A4}$ 及び $f_{m,\ UGT2B7}$）は算出されていない。しかし、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験の結果、CYP3A4 及び UGT2B7 はそれぞれ同程度（約 50%）カピバセルチブの代謝クリアランスに寄与しており、したがって、$f_{m,\ CYP3A4}$ 及び $f_{m,\ UGT2B7}$ はそれぞれ約 0.4 であることが示唆されている。ヒトにおけるカピバセルチブのクリアランスは複数の経路（腎クリアランス、CYP3A4 代謝及び UGT2B7 代謝）に依存しており、したがって、カピバセルチブが薬物相互作用を受けるリスクは低いと考えられる。また、UGT2B7 には遺伝子多型が存在しており、カピバセルチブの曝露量に影響する可能性もある。しかし、UGT2B7 の遺伝子型と UGT2B7 に代謝される薬物の曝露量の明確な関連を示す報告はほとんどない（Rowland et al 2013）。さらに、カピバセルチブの $f_{m,\ UGT2B7}$ が約 0.4 であることからも、UGT2B7 の遺伝子多型が臨床的に問題となる可能性は低いと考えられる。実際、臨床において、カピバセルチブの AUC は対数正規分布し、ばらつきも大きくなく二峰性分布の兆候を示していない（臨床概要 2.7.2 項参照）。

D3614C00004 臨床試験において、カピバセルチブ（80 mg）とイトラコナゾール（CYP3A4 の強い阻害薬）を投与された健康成人でカピバセルチブの曝露（AUC）が約 2 倍増加した。また、PBPK シミュレーションの結果、カピバセルチブを 400 mg BD、4 on/3 off 間欠投与された患者にイトラコナゾールを併用してもカピバセルチブの AUC の増加は 52%～56%に過ぎないことが示された（PBPK Modelling Report 及び臨床概要 2.7.2 項参照）。これらの結果は、CYP3A4 を介したカピバセルチブの *in vivo* クリアランスが、*in vitro* で算出された $f_{m,\ CYP3A4}$（約 0.4）と大きく異ならないことを示唆している。

臨床において、AZ14102143 は血漿中の主代謝物であり、カピバセルチブ関連化合物総量の 80%超であることが示された。また、*in vitro* で AZ14102143 は主に UGT2B7 により生成するため、患者におけるカピバセルチブのクリアランスにも UGT2B7 がある程度寄与することが考えられる。したがって、上記の臨床試験での知見は、カピバセルチブのクリアランスへの CYP3A4 と UGT2B7 の寄与の考察において、分子種特定試験の結果と整合性がとれている。カピバセルチブが CYP3A4/5 の強い阻害薬及び誘導薬により薬物相互作用を受けることはすでに明らかとなっており、さらに、UGT2B7 の強い阻害薬及び誘導薬により薬物相互作用を受ける可能性もある。しかし、イトラコナゾールを用いた薬物相互作用試験の結果及び *in vitro* 試験で算出された $f_{m,\ UGT2B7}$

が 0.4 であることを考慮すると、阻害薬併用時のカピバセルチブの曝露量の増加は比較的小さいことが予想される。

In vitro 試験の結果、カピバセルチブは BCRP、肝取り込みトランスポーターOATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示されたが、P-gp の基質であり、したがって、P-gp 阻害薬により薬物相互作用を受けるリスクが考えられる。しかし、*in vitro* 試験の結果、臨床用量のカピバセルチブを投与すると P-gp が飽和する可能性が高いことが示されたこと、及びがん患者への初回投与試験（D3610C00001 試験）において、80～800 mg の用量範囲でカピバセルチブの曝露量（AUC 及び C_{max}）がほぼ用量に比例していた結果から、この薬物相互作用のリスクは低いと考えられる。*In vitro* 試験でカピバセルチブが OCT2 の基質であることが示されたため、OCT2 の阻害薬により薬物相互作用を受けるリスクが考えられた。しかし、*in vitro* におけるカピバセルチブの取り込みは主に受動拡散によるものであり、OCT2 による取り込みの寄与は低いため、相互作用のリスクは低いと考えられる。

In vitro で、カピバセルチブは CYP3A4/5 酵素活性を可逆的かつ時間依存的に阻害した。さらに、カピバセルチブを処理したいずれのヒト肝細胞においても濃度依存的な CYP3A4 mRNA 発現量の増加が認められた。*In vitro* での CYP3A4 誘導作用を RIS 法で定量的に評価した結果、カピバセルチブは中程度の誘導薬に分類された（ミダゾラムの AUC を 69%低下）。CYP3A4 の誘導は PXR の活性化を介していることが報告されている。リファンピシンのような強い CYP3A4 誘導薬は、CYP2C や P-gp などの共調節を受けるタンパクも誘導することが知られているが、その程度は CYP3A4 よりも弱い傾向にある（Lutz et al 2018 及び Hariparsad et al 2017）。カピバセルチブは中程度の CYP3A4 誘導薬であるので、共調節を受けるタンパクの誘導は臨床的に問題とならないと考えられる。*In vitro* 試験の結果を総合すると、カピバセルチブは CYP3A4/5 の酵素活性を種々の機構（可逆的阻害、時間依存的阻害及び誘導）を介して調節すると考えられる。臨床でのカピバセルチブの曝露量を、薬物相互作用のガイドライン／ガイダンス（MHLW 2018、FDA 2020 及び EMA 2012）に記載されている可逆的阻害、時間依存的阻害及び誘導を評価する静的方程式に適用すると、併用した CYP3A4/5 の基質薬物が、*in vitro* で認められたカピバセルチブの各種 CYP3A4/5 調節機構を介して、臨床で問題となる相互作用を受ける可能性が示された。

臨床におけるカピバセルチブの CYP3A4/5 活性に対する総合的な影響を、D3614C00003 試験で評価した結果、ミダゾラム（CYP3A4/5 の典型基質）の AUC の増加は 2 倍未満であった（臨床概要 2.7.2 項参照）ため、カピバセルチブは弱い CYP3A4/5 の阻害薬と分類された。*In vitro* で認められたカピバセルチブの CYP3A4/5 調節機構のうち、臨床においては阻害作用が最も強く認められた結果となった。

In vitro で、カピバセルチブはヒト肝細胞での CYP1A2 及び CYP2B6 の mRNA 発現を誘導し、評価した 4 ドナー全てにおいてカピバセルチブによる濃度依存的な CYP1A2 の mRNA 発現量の増加が認められた。しかし、発現量を 2 倍にしたときの濃度を F2 とすると、F2/[$I_{max,u\ ss}$]は 15 を超えていたので、CYP1A2 の誘導は臨床的に問題とならないと考えられた（FDA M12）。濃度依存的な CYP2B6 の mRNA 発現量の増加が 4 ドナー中 1 ドナーで認められ、fold-change 法で算出した F2/[$I_{max,u\ ss}$]が 12.7 であったため、臨床で問題となる誘導が認められる可能性は否定できなかった。しかし、同じドナーの肝細胞における CYP3A4 に対する F2/[$I_{max,u\ ss}$]は、10 倍以上強い 0.832 であった。RIS 法によりカピバセルチブが中程度の CYP3A4 誘導薬に分類されたこと、及び CYP2B6 の基質薬物の臨床データから臨床での誘導の程度が低いことを考慮すると、カピバセルチブが臨床で問題となる CYP2B6 誘導を引き起こす可能性は低いと考えられた。

In vitro における各種酵素及びトランスポーターに対するカピバセルチブの IC_{50} 値のデータを、薬物相互作用のガイドライン／ガイダンス（MHLW 2018、FDA 2020、FDA M12 及び EMA 2012）に記載されている式に適用すると、ヒトにカピバセルチブを 400 mg BD、4 on/3 off

間欠投与した場合、CYP2C9、CYP2D6、UGT1A1、UGT1A4、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、MATE1、MATE2-K 及び OCT2 の典型基質に薬物相互作用を引き起こす可能性は否定できなかった。

[redacted]（[redacted]）を使用して PBPK モデルを構築及びバリデーションし、そのモデルを用いて、ヒトにカピバセルチブを 400 mg BD、4 on/3 off 間欠投与したときに CYP2D6、UGT1A1、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、MATE1、MATE2-K 及び OCT2 の典型基質に薬物相互作用を引き起こす可能性を定量的にシミュレーションした（PBPK Modelling Report 及び臨床概要 2.7.2 項参照）。当該 PBPK モデルによると、カピバセルチブの投与 4 日目（最悪のシナリオに基づくシミュレーション）においても、カピバセルチブがデシプラミン（CYP2D6 の典型基質）、ラルテグラビル（UGT1A1 の基質）及びロスバスタチン（BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質）の AUC に与える影響は無視しうる（10%未満）ことが示された。また、カピバセルチブはアトロバスタチン（CYP3A4、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質）及びメトホルミン（MATE1、MATE2-K 及び OCT2 の基質）の AUC を増加させ、その増加率はそれぞれ 25%未満及び 40%以下であるというシミュレーションの結果が得られた。CYP2C9 及び UGT1A4 の基質の AUC に与えるカピバセルチブの影響はシミュレーションしていないが、これらの酵素に対するカピバセルチブの IC_{50} 値は、CYP2D6 及び UGT1A1 に対する IC_{50} 値より高かった。したがって、これらの基質の AUC に与える影響は、CYP2D6 及び UGT1A1 の基質の AUC に及ぼす影響より小さいことが予想される。

AZ14102143 は CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5、P-gp 及び BCRP の阻害を示さなかった（IC_{50} 値：300 μM 超）。AZ14102143 はヒト OATP1B1 を阻害した（IC_{50} 値：65.8 μM）。しかし、MHLW ガイドライン（MHLW 2018）、FDA ガイダンス（FDA 2020）及び EMA ガイドライン（EMA 2012）に記載のリスクアセスメントに関する静的方程式を適用すると、カピバセルチブをヒトに 400 mg BD、4 on/3 off 間欠投与したとき、AZ14102143 の非結合形の肝流入濃度（$R_{in,free}$）がカピバセルチブの $R_{in,free}$ 値より低いため、カピバセルチブによる OATP1B1 阻害が、AZ14102143 の影響を考慮することにより増強される可能性は低い。

以上に記載した非臨床の薬物動態プロファイルは、本薬の対象となる患者集団へのカピバセルチブの使用を支持するものと判断する。

2.6.4.10 参考文献

EMA 2012

Guideline on the investigation of drug interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr.*) 2012.

Fahmi and Ripp 2010

Fahmi OA, Ripp SL. Evaluation of models for predicting drug-drug interactions due to induction. Expert Opin on Drug Metab Toxicol., 2010;6(11):1399-416.

FDA 2020

FDA guidance for industry: In vitro drug interaction studies - cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions. http://www.fda.gov/media/134582/download.

FDA M12

US Food and Drug Administration: M12 Drug Interaction Studies.

Hariparsad et al 2017

Hariparsad N, Ramsden D, Palamanda J, Dekeyser JG, Fahmi OA, Kenny JR, et.al. Perspective: Considerations from the IQ Induction Working Group in Response to Drug-Drug Interaction Guidance from Regulatory Agencies: Focus on Downregulation, CYP2C Induction, and CYP2B6 Positive Control. Drug Metab Dispos., 2017;45:1049-59.

Leblanc et al 1998

Leblanc B, Jezequel S, Davies T, Hanton G, Taradach C. Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity. Regul Toxicol Pharmacol.1998;28:124-32.

Lutz et al 2018

Lutz JD, Kirby BJ, Wang L, Song Q, Ling J, Massetto B, et.al. Cytochrome P450 3A Induction Predicts P-glycoprotein Induction; Part 1: Establishing Induction Relationships Using Ascending Dose Rifampin. Clin Pharmacol Ther., 2018;104(6):1182-90.

MHLW 2018

平成 30 年 7 月 23 日付 薬生薬審発 0723 第 4 号 事務連絡「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」について

Rowland et al 2013

Rowland A, Miners JO, Mackenzie PI. The UDP-glucuronosyltransferases: their role in drug metabolism and detoxification. Int J Biochem Cell Biol., 2013;45:1121-32.

第 2 部　CTD の概要

一般名：カピバセルチブ

版番号：[redacted]

2.6.5　薬物動態試験概要表
カピバセルチブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ..... 1
目次..... 2
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..... 8
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与..... 17
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与..... 20
2.6.5.5 薬物動態試験：分布..... 23
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合..... 37
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験..... 40
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験..... 41
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*..... 44
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*..... 48
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路..... 56
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害..... 57
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄..... 67
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中..... 68
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用..... 69
2.6.5.16 薬物動態試験：その他..... 74

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Capivasertib / AZ14102143

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number
Absorption:				
Single Dose Oral Toxicokinetics	Rat (Han Wistar)	PO (10, 30, 100 mg/kg)	AstraZeneca R&D, Cheshire, UK	2638AR
Single Dose Oral Toxicokinetics	Dog (Beagle)	PO (3, 10, 30 mg/kg)	AstraZeneca R&D, Cheshire, UK	1112AD
Repeat Dose Oral Toxicokinetics - 6 months	Rat (Han Wistar)	PO (10, 30, 100 [male], 150 [Female] mg/kg)	[redacted], UK	527477 (3784PR)
Repeat Dose Oral Toxicokinetics - 9 months	Dog (Beagle)	PO (1.5, 5, 15 mg/kg)	[redacted], UK	527482 (1482FD)
Intestinal Permeability	Segments from the Human Jejunum in the Ussing Chamber	*In Vitro* (250 µM)	AstraZeneca R&D, [redacted], Sweden	BE000747-32
Distribution:				
Plasma Protein Binding	Mouse (CD-1); Rat (Han Wistar); Dog (Beagle); Human; Human Albumin; Human α-1-Acid Glycoprotein	*In Vitro* (Mouse, Rat, Dog: 0.5, 5.0 and 20 µg/mL; Human: 0.05, 0.5, 5.0 µg/mL)	[redacted], UK	KPJ011 (VKS0743)
Plasma Protein Binding	Human Plasma	*In Vitro* (5 µmol/L)	[redacted], China	BS003919-61
Plasma Protein Binding	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (1 µmol/L)	[redacted], China	BS002913-71
Plasma Protein Binding	Human Hepatocytes	*In Vitro* (1 µmol/L)	[redacted], China	BS003400-59

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number
Blood Partitioning	Human	*In Vitro* (0.5 µg/mL)	[redacted], UK	KPJ011
Whole Body Autoradiography	Rat (Han Wistar; Lister Hooded)	PO (10 mg/kg)	[redacted], UK	KMR012 (VKS0744)
Metabolism:				
In Vitro:				
^{14}C Metabolite Identification	Rat (Han Wistar), Dog (Beagle), Human Hepatocytes	*In Vitro* (10 µM)	AstraZeneca R&D, Cheshire, UK	KMN010
^{14}C CYP and UGT Phenotyping	Human Liver Microsomes; Recombinant CYP Enzymes; Recombinant UGT Enzymes	*In Vitro* (5 µM)	AstraZeneca R&D, Cheshire, UK	KMX013
CYP Phenotyping	Silensomes™	*In Vitro* (1 µM)	AstraZeneca R&D, Cheshire, UK	BS002337-75
CYP Phenotyping	Human Hepatocytes	*In Vitro* (5 µM)	AstraZeneca R&D, Cheshire, UK	BS002337-76
UGT Phenotyping	Recombinant UGT Enzymes	*In Vitro* (5 µM)	AstraZeneca R&D, Cheshire, UK	BS000901-99
In Vivo:				
^{14}C Metabolite Identification	Rat (Hannover Wistar) Plasma, Urine, Feces, Bile	PO (10 mg/kg)	[redacted], York, [redacted], UK	4894KV (YHM/003)
^{14}C Metabolite Identification	Rat (Hannover Wistar) Urine, Feces, Bile	IV (1 mg/kg)	[redacted], York, [redacted], UK	4894KV (YHM/003)
Human Metabolite Identification	Plasma, Urine	PO (400 mg BID)	AstraZeneca R&D, Cheshire, UK	DMPKTrax_079

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number
Human Metabolite Identification	Urine	PO (400 mg BID)	AstraZeneca R&D, Cheshire, UK	BE002560-11
Excretion:				
^{14}C Excretion Kinetics	Rat (Han Wistar) Urine, Feces	IV (1 mg/kg) PO (10 mg/kg)	[redacted], UK	KMR016 (8240017)
^{14}C Excretion Kinetics	Rat (Han Wistar) Urine, Feces, Bile	IV (1 mg/kg) PO (10 mg/kg)	[redacted], UK	4330KR (182569)
Pharmacokinetic drug interactions:				
CYP Inhibition - Direct and Time Dependent	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (Direct: 0.023-50 µM; Time Dependent: 16.7 µM)	AstraZeneca R&D, Cheshire, UK	KMX009
CYP Inhibition - Direct	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (0.5, 1.5, 5, 15, 50, 150 µM)	[redacted], China	BS001265-84
CYP Inhibition - Direct	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (0.5, 1.5, 5, 15, 50, 150 µM)	[redacted], China	BS001265-85
CYP Inhibition - Direct	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (1, 3, 10, 30, 100, 300 µM)	[redacted], China	BS001884-52
CYP Inhibition - Direct	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (1, 3, 10, 30, 100, 300 µM)	[redacted], China	BS001884-58
CYP Inhibition - Time Dependent	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (1.23-100 µM)	AstraZeneca R&D, Cheshire, UK	KMX004
CYP Inhibition - Time Dependent	Human Hepatocytes	*In Vitro* (1.2-100 µM)	[redacted], USA	KMX014
UGT1A1, UGT2B7 Inhibition	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 200, 300 µM)	[redacted], China	BS001265-62

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number
UGT1A9 Inhibition	Human Liver Microsomes	*In Vitro* (0.1, 0.3, 1,3,10, 30, 100, 300, 500, 750, 1000 μM)	AstraZeneca R&D, Cheshire, UK	BS001705-69
CYP Induction	Human Hepatocytes	*In Vitro* (0.5, 1.5, 5, 15, 50 μM)	[redacted], USA	KMX018 (301078331)
CYP Induction	Human Hepatocytes	*In Vitro* (0.167, 0.250, 0.5, 0.75, 1.17, 1.75, 3.67, 5.50, 11.0, 16.5, 33.3, 50 μM)	Oncology DMPK, Oncology R&D, Research & Early Development, AstraZeneca	ONC5363-0001 PK_CYP
Human PXR Activation	Human hepatoma cell line, HepG2	*In Vitro* (0.0025, 0.0076, 0.023, 0.069, 0.21, 0.62, 1.9, 5.6, 17, 50 μM)	AstraZeneca R&D, Cheshire, UK	AZM100108-02
P-gp Inhibition	MDCKII-MDR1 Cells	*In Vitro* (1, 3, 10, 30, 100, 300 μM)	AstraZeneca R&D, Cheshire, UK	Pgp inhib_28Jun12_ AZ12952302
P-gp Inhibition	MDCKII-MDR1 Cells	*In Vitro* (1, 3, 10, 30, 100, 300 μM)	[redacted], Beijing, China	BS001884-49
BCRP Inhibition	Caco-2 Cells	*In Vitro* (0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 μM)	AstraZeneca R&D, Cheshire, UK	BE000458-19_AZ12952302
BCRP Inhibition	Caco-2 Cells	*In Vitro* (1, 3, 10, 30, 100, 300 μM)	[redacted], China	BS001884-50
OATP1B1 Inhibition	HEK293-OATP1B1 Cells	*In Vitro* (0.3, 1, 3, 10, 30, 100 μM)	AstraZeneca R&D, Cheshire, UK	05102012_OATP1B1_ inhib_AZ12952302
OAT1, OAT3, OATP1B3, MATE1, MATE2K Inhibition	HEK293 Cells	*In Vitro* (0.3-100 μM)	[redacted], USA	16AZTrP3

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number
OATP1B1 Inhibition	HEK293 Cells	*In Vitro* (1, 3, 10, 30, 100, 300 μM)	[redacted], China	BS001884-51
OCT2 Inhibition	HEK293 Cells	*In Vitro* (0.07, 0.72, 7.0 μM)	AstraZeneca R&D, Cheshire, UK	KMN025
OATP1B1, OATP1B3 Substrate	HEK293 Cells	*In Vitro* (0.1, 1, 10, 50 μM)	[redacted], UK	19AZTrP7
OCT2 Substrate	HEK293 Cells	*In Vitro* (0.07, 0.72, 7.0 μM)	AstraZeneca R&D, Cheshire, UK	KMN025
P-gp, BCRP Substrate	MDCK Cells	*In Vitro* (1, 10, 50, 100 μM)	[redacted], USA	16AZTrP3
Active Transport	Human Hepatocytes	*In Vitro* (1 μM)	AstraZeneca R&D, Gothenburg, Sweden	BE000901-57

Capivasertib is also known as AZD5363.

BCRP, breast cancer resistance protein; BID, twice daily; CYP, cytochrome P450; FMO, flavin-containing monooxygenases; HEK, human embryonic kidney cells; IV, intravenous; MATE, multidrug and toxin extrusion; MDCKII-MDR1, Madin-Darby canine kidney cells stably expressing the human efflux transporter P-glycoprotein; OAT, organic anion transporter; OATP, organic anion transporting polypeptides; OCT, organic cation transporter 2; P-gp, P-glycoprotein; PO, oral; UGT, uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Test Article: Capivasertib

Species/ Sample Matrix	Analytes	Calibration Range	Type of Assay/ Method Utilized	Noteworthy Findings (Precision and Accuracy Validation)	GLP Compliance	Study No.
Rat/ Plasma	Capivasertib	0.00233-1.17 µmol/L	Precipitation/ LC-MS/MS	Within batch: accuracy and precision at 0.00233, 0.00699, 0.583 and 0.933 µmol/L capivasertib in rat plasma ranged from -3.3% to 9.3% (accuracy), and from 0.7% to 5.0% (precision). Between batch: accuracy and precision at 0.00233, 0.00699, 0.583 and 0.933 µmol/L capivasertib in rat plasma ranged from 0.4% to 3.3% (accuracy), and from 2.4% to 5.4% (precision).	No	KPV007
Rat/ Plasma	Capivasertib	0.00100-0.200 µmol/L	Precipitation/ LC-MS/MS	Within batch: accuracy and precision at 0.00100, 0.00300, 0.0160 and 0.160 µmol/L capivasertib in rat plasma ranged from -7.7% to 4.0% (accuracy), and from 1.3% to 4.8% (precision). Between batch: accuracy and precision at 0.00100, 0.00300, 0.0160 and 0.160 µmol/L capivasertib in rat plasma ranged from -3.0% to 1.9% (accuracy), and from 1.9% to 6.3% (precision).	Yes	320483

Species/ Sample Matrix	Analytes	Calibration Range	Type of Assay/ Method Utilized	Noteworthy Findings (Precision and Accuracy Validation)	GLP Compliance	Study No.
Rat/ Plasma	Capivasertib	0.100-50.0 µmol/L	Precipitation/ LC-MS/MS	Within batch: accuracy and precision at 0.100, 0.300, 3.00 and 40.0 µmol/L capivasertib in rat plasma ranged from -6.8% to 3.5% (accuracy), and from 1.6% to 8.2% (precision). Between batch: accuracy and precision at 0.100, 0.300, 3.00 and 40.0 µmol/L capivasertib in rat plasma ranged from -3.6% to 3.3% (accuracy), and from 1.7% to 7.2% (precision).	Yes	320483
Dog/ Plasma	Capivasertib	0.0233-11.7 µmol/L	Precipitation/ LC-MS/MS	Within batch: accuracy and precision at 0.00233, 0.00699, 0.583 and 0.933 µmol/L capivasertib in dog plasma ranged from -11.6% to 8.3% (accuracy), and from 1.1% to 6.1% (precision). Between batch: accuracy and precision at 0.00233, 0.00699, 0.583 and 0.933 µmol/L capivasertib in dog plasma ranged from -8.2% to 3.9% (accuracy), and from 3.6% to 5.5% (precision).	No	KPV007

Species/ Sample Matrix	Analytes	Calibration Range	Type of Assay/ Method Utilized	Noteworthy Findings (Precision and Accuracy Validation)	GLP Compliance	Study No.
Dog/ Plasma	Capivasertib	0.0233-11.7 µmol/L	Precipitation/ LC-MS/MS	Within batch: accuracy and precision at 0.0233, 0.0699, 0.874 and 9.33 µmol/L capivasertib in dog plasma ranged from -9.0% to 2.9% (accuracy), and from 1.1% to 7.8% (precision). Between batch: accuracy and precision at 0.0233, 0.0699, 0.874 and 9.33 µmol/L capivasertib in dog plasma ranged from -6.0% to 10% (accuracy), and from 2.1% to 6.3% (precision).	Yes	319064
Human/ Plasma	Capivasertib	1.00-1000 ng/mL	Solid Phase Extraction/ LC-MS/MS	Within batch: accuracy and precision at 1.00, 3.00, 30.0, 800, 1000 ng/mL capivasertib in human plasma ranged from -4.2% to 5.1% (accuracy), and from 4.0% to 9.9%(precision). Between batch: accuracy and precision at 1.00, 3.00, 30.0, 800, 1000 ng/mL capivasertib in human plasma ranged from 1.1% to 5.1% (accuracy), and from 0.0% to 7.1% (precision).	No	AZE416EL-104163-B

Species/ Sample Matrix	Analytes	Calibration Range	Type of Assay/ Method Utilized	Noteworthy Findings (Precision and Accuracy Validation)	GLP Compliance	Study No.
Human/ Urine	Capivasertib	0.500-500 µg/mL	Dilution/ LC-MS/MS	Within batch: accuracy and precision at 0.500, 1.50, 15.0, 400, 500 ng/mL capivasertib in human urine ranged from -1.7% to 6.7% (accuracy), and from 1.4% to 7.6% (precision). Between batch: accuracy and precision at 1.00, 3.00, 30.0, 800, 1000 ng/mL capivasertib in human urine ranged from 3.8% to 13.3% (accuracy), and from 0.0% to 11.3% (precision).	No	AZE418EL-104183-A
Additional information: Capivasertib is also known as AZD5363. LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography.						

Matrix	Condition		Noteworthy Stability Findings (Precision and Accuracy Validation)	GLP Compliance	Study No.
	Temperature	Time			
Rat Plasma	-20°C	92 days	Stability at 0.00699 and 0.933 µmol/L capivasertib, 4.0% and 3.9% accuracy.	No	KPV007
	-20°C	3 freeze/ thaw cycles	Stability at 0.00699 and 0.933 µmol/L capivasertib, 8.2% and 1.3% accuracy.		
	RT	53 hours	Stability at 0.00699 and 0.933 µmol/L capivasertib, 6.0% and -0.4% accuracy.		
	4°C [a]	7 days [a]	Stability at 0.00233, 0.00699, 0.583, 0.933 µmol/L capivasertib, precision ranged from 1.2 to 2.9% and accuracy from -2.6% to 2.8%.		

Matrix	Condition		Noteworthy Stability Findings (Precision and Accuracy Validation)	GLP Compliance	Study No.
	Temperature	Time			
Rat Plasma	-20°C	57 days	Stability at 0.00300 and 0.160 µmol/L capivasertib, -5.7% and -11.3% accuracy.	Yes	320483
	-20°C	63 days	Stability at 0.300 and 40 µmol/L capivasertib, -14.0% and -13.0% accuracy.		
	RT	24 hours	Stability at 0.00300 and 0.160 µmol/L capivasertib, 3.3% and 4.4% accuracy.		
	RT	24 hours	Stability at 0.300 and 40 µmol/L capivasertib, 0.0% and 5.5% accuracy.		
	-20°C	3 freeze/ thaw cycles	Stability at 0.00300 and 0.160 µmol/L capivasertib, 4.0% and 2.5% accuracy.		
	-20°C	3 freeze/ thaw cycles	Stability at 0.300 and 40 µmol/L capivasertib, -2.0% and 3.0% accuracy.		
	4°C [a]	131 hours [a]	Stability at 0.00100, 0.00300, 0.0160 and 0.160 µmol/L capivasertib, accuracy ranged from 1.9 to 4.0% and precision from 0.8% to 5.1%.		
	4°C [a]	124 hours [a]	Stability at 0.100, 0.300, 3.00 and 40.0 µmol/L capivasertib, accuracy ranged from -12.2 to 1.0% and precision from 1.8% to 8.8%.		

Matrix	Condition		Noteworthy Stability Findings (Precision and Accuracy Validation)	GLP Compliance	Study No.
	Temperature	Time			
Dog Plasma	-20°C	92 days	Stability at 0.0699 and 9.33 µmol/L capivasertib, -3.6% and -0.6% accuracy.	No	KPV007
	-20°C	3 freeze/ thaw cycles	Stability at 0.0699 and 9.33 µmol/L capivasertib, -3.4% and -2.8% accuracy.		
	RT	53 hours	Stability at 0.0699 and 9.33 µmol/L capivasertib, -10.4% and -4.6% accuracy.		
	4°C [a]	7 days	Stability at 0.0233, 0.0699, 5.83, 9.33 µmol/L capivasertib, precision ranged from 1.0 to 3.6% and accuracy from -13.3% to -1.5%.		
Dog Plasma	4°C [a]	162 hours [a]	Stability at 0.0233, 0.0699, 0.874, 9.33 µmol/L capivasertib, accuracy ranged from -6.9% to 0.7% and precision from 2.3% to 9.7%.	Yes	319064

Matrix	Condition		Noteworthy Stability Findings (Precision and Accuracy Validation)	GLP Compliance	Study No.
	Temperature	Time			
Human Plasma	-20°C	365 days	Stability at 3.0, 800, 80000 ng/mL capivasertib, accuracy ranged from -10.0% to 0.9% and precision from 2.4% to 6.5%.	No	AZE416EL-104163-B
	-70°C	365 days	Stability at 3.0, 800, 80000 ng/mL capivasertib, accuracy ranged from -8.6% to -0.2% and precision from 0.6% to 6.8%.		
	RT	95 hours	Stability at 3.0, 800, 80000 ng/mL capivasertib, accuracy ranged from -4.8% to 2.0% and precision from 0.8% to 3.9%.		
	-20°C	4 freeze/ thaw cycles	Stability at 3.0, 800, 80000 ng/mL capivasertib, accuracy ranged from -7.1% to 1.8% and precision from 1.4% to 6.4%.		
	-70°C	4 freeze/ thaw cycles	Stability at 3.0, 800, 80000 ng/mL capivasertib, accuracy ranged from -5.6% to -1.5% and precision from 2.6% to 4.7%.		
	10°C [a]	123 hours [a]	Stability at 1.0, 3.0, 30.0, 800, 1000 ng/mL capivasertib, accuracy ranged from 1.5% to 6.7% and precision from 1.8% to 7.8%.		

Matrix	Condition		Noteworthy Stability Findings (Precision and Accuracy Validation)	GLP Compliance	Study No.
	Temperature	Time			
Human Urine	RT	24 hours	Stability at 1.5 and 400 µg/mL capivasertib, accuracy was 13.9%-14.0% and 6.5%-9.8%, respectively and precision was 1.9%-5.5% and 2.4%-2.7%. [b]	No	AZE418EL-104183-A
	RT	36 days	Stability at 1.5 and 400 µg/mL capivasertib, accuracy was 11.4%-13.6% and 4.9%-8.1%, respectively and precision was 0.9%-1.2% and 1.7%-2.2%. [b]		
	-20°C	4 freeze/ thaw cycles	Stability at 1.5 and 400 µg/mL capivasertib, accuracy was 2.3%-6.7% and 1.1%-2.7%, respectively and precision was 2.0%-2.5% and 1.3%-3.6%. [b]		
	10°C [a]	150 hours [a]	Stability at 0.500, 1.50, 15.0, 400 and 500 µg/mL capivasertib, accuracy ranged from 0.6%-7.4% and precision from 2.2%-5.4%. [b]		
	4°C/ 20°C	48 hours at 4°C, followed by -20°C overnight	Stability at 1.50 and 400 µg/mL capivasertib, accuracy ranged from 5.5%-5.5% and 3.4%-7.1% and precision from 1.0%-4.0% and 1.0%-4.0%. [b]		

Additional information: Capivasertib is also known as AZD5363.
[a] processed samples.
[b] 1:1 and 1:10 dilutions.
RT, room temperature.

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3 Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose

Study number: 2638AR
Test Article: Capivasertib

Species (Strain):	**Rat (Wistar Hannover)**	**Rat (Wistar Hannover)**	**Rat (Wistar Hannover)**
Gender (M/F) / Number of animals:	M/3	M/3	M/3
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in water	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in water	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in water
Method of Administration:	PO	PO	PO
Dose (mg/kg):	10	30	100
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Capivasertib	Capivasertib	Capivasertib
Analytical method:	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Radionuclide:	NA	NA	NA
Specific radioactivity (µCi/kg):	NA	NA	NA
Mean PK parameters ± SD:			
T_{max} (h)	0.333	0.400	0.333
C_{max} (µmol/L)	0.408 ± 0.211	2.40 ± 1.21	8.52 ± 3.70
AUC_{last} (µmol· h/L)	1.67 ± 0.356	7.46 ± 0.839	52.8 ± 15.4

Additional information:
AUC_{last}, area under the concentration-time curve from zero to last measurable timepoint; C_{max}, maximum plasma concentration; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; M, male; NA, not applicable; PK, pharmacokinetics; PO, oral; SD, standard deviation; T_{max}, time to maximum concentration.

Study conducted by the applicant: Yes
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: NA
Study in compliance with GLP: Yes

Species (Strain):	**Rat (Wistar Hannover)**	**Rat (Wistar Hannover)**	**Rat (Wistar Hannover)**
Gender (M/F) / Number of animals:	F/3	F/3	F/3
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in water	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in water	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in water
Method of Administration:	PO	PO	PO
Dose (mg/kg):	10	30	100
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Capivasertib	Capivasertib	Capivasertib
Analytical method:	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Radionuclide:	NA	NA	NA
Specific radioactivity (µCi/kg):	NA	NA	NA
Mean PK parameters ± SD:			
T_{max} (h)	0.400	0.333	0.333
C_{max} (µmol/L)	0.541 ± 0.0688	1.92 ± 0.869	11.5 ± 2.11
AUC_{last} (µmol· h/L)	1.31 ± 0.370	4.93 ± 0.983	24.5 ± 3.38
Additional information: AUC_{last}, area under the concentration-time curve from zero to last measurable timepoint; C_{max}, maximum plasma concentration; F, female; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; NA, not applicable; PK, pharmacokinetics; PO, oral; SD, standard deviation; T_{max}, time to maximum concentration.			
Study conducted by the applicant: Yes **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** NA **Study in compliance with GLP:** Yes			

2.6.5.3 Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose

Study number: 1112AD
Test Article: Capivasertib

Species (Strain):	**Dog (Beagle)**	**Dog (Beagle)**	**Dog (Beagle)**
Gender (M/F) / Number of animals:	M/3 & F/3	M/3 & F/3	M/3 & F/3
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in water	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in water	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in water
Method of Administration:	PO	PO	PO
Dose (mg/kg):	3	10	30
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Capivasertib	Capivasertib	Capivasertib
Analytical method:	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Radionuclide:	NA	NA	NA
Specific radioactivity (µCi/kg):	NA	NA	NA
Mean PK parameters ± SD:			
T_{max} (h) [a]	1-4	1-4	1.10-4
C_{max} (µmol/L)	1.28 ± 0.506	4.59 ± 2.13	9.57 ± 6.47
AUC_{last} (µmol· h/L)	5.40 ± 2.17	21.5 ± 9.66	60.3 ± 34.6

Additional information:
AUC_{last}, area under the concentration-time curve from zero to last measurable timepoint; C_{max}, maximum plasma concentration; F, female; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; M, male; NA, not applicable; PK, pharmacokinetics; PO, oral; SD, standard deviation; T_{max}, time to maximum concentration.
[a] Range.

Study conducted by the applicant: Yes
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: NA
Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4 Pharmacokinetics: Repeated Dose

Study number: 3784PR
Test Article: Capivasertib

Species:	**Rat (Han Wistar)**	**Rat (Han Wistar)**	**Rat (Han Wistar)**
Gender (M/F) / Number of animals:	M/3	M/3	M/3
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	0.5% w/v Methocel E4M (HPMC) in Milli-Q water	0.5% w/v Methocel E4M (HPMC) in Milli-Q water	0.5% w/v Methocel E4M (HPMC) in Milli-Q water
Method of Administration:	PO	PO	PO
Duration of treatment:	26 weeks	26 weeks	26 weeks
Dose (mg/kg):	10	30	100
Sample (Whole blood, plasma, serum, etc):	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Capivasertib	Capivasertib	Capivasertib
Analytical method:	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Week 26:	**Mean PK parameters ± SD**		
T_{max} (h) [a]	0.333 (0.333-0.333)	0.333 (0.333-0.333)	0.333 (0.333-0.333)
C_{max} (µmol/L)	0.648 ± 0.220	2.92 ± 0.434	10.5 ± 6.49
AUC_{0-t} (µmol· h/L)	2.16 ± 0.182	12.2 ± 2.75	48.7 ± 20.0

Additional Information:

AUC_{0-t}, area under the concentration-time curve from zero to last measurable timepoint; C_{max}, maximum plasma concentration; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; M, male; PK, pharmacokinetics; PO, oral; SD, standard deviation; T_{max}, time to maximum concentration.

[a] Median (Range).

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], UK.

Study in compliance with GLP: Yes

Species:	**Rat (Han Wistar)**	**Rat (Han Wistar)**	**Rat (Han Wistar)**
Gender (M/F) / Number of animals:	F/3	F/3	F/3
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) Methocel E4M (HPMC) in Milli-Q water	0.5% (w/v) Methocel E4M (HPMC) in Milli-Q water	0.5% (w/v) Methocel E4M (HPMC) in Milli-Q water
Method of Administration:	PO	PO	PO
Duration of treatment:	26 weeks	26 weeks	26 weeks
Dose (mg/kg):	10	30	150
Sample (Whole blood, plasma, serum, etc):	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Capivasertib	Capivasertib	Capivasertib
Analytical method:	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Week 26:	**Mean PK parameters ± SD**		
T_{max} (h) [a]	0.333 (0.333-0.333)	0.433 (0.383-1)	0.4 (0.4-0.417)
C_{max} (µmol/L)	0.997 ± 0.386	2.88 ± 0.506	15.3 ± 0.263
AUC_{0-t} (µmol· h/L)	2.77 ± 0.530	20.4 ± 11.1	41.5 ± 4.46

Additional Information:

AUC_{0-t}, area under the concentration-time curve from zero to last measurable timepoint; C_{max}, maximum plasma concentration; F, female; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; PK, pharmacokinetics; PO, oral; SD, standard deviation; T_{max}, time to maximum concentration.

[a] Median (Range).

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], UK.

Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5.4 Pharmacokinetics: Repeated Dose

Study number: 527482
Test Article: Capivasertib

Species:	**Dog (Beagle)**	**Dog (Beagle)**	**Dog (Beagle)**
Gender (M/F) / Number of animals:	M/4 & F/4	M/4 & F/4	M/4 & F/4
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	0.5% w/v HPMC in Milli-Q water.	0.5% w/v HPMC in Milli-Q water.	0.5% w/v HPMC in Milli-Q water.
Method of Administration:	PO	PO	PO
Duration of treatment:	9 months	9 months	9 months
Dose (mg/kg):	1.5	5	15
Sample (Whole blood, plasma, serum, etc):	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Capivasertib	Capivasertib	Capivasertib
Analytical method:	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Day 270:	**Mean PK parameters ± SD**		
T_{max} (h) [a]	0.33 (0.33-1)	0.665 (0.33-1)	0.665 (0.33-1)
C_{max} (µmol/L)	0.897 ± 0.318	3.16 ± 1.42	7.40 ± 3.14
AUC_{0-t} (µmol· h/L)	3.02 ± 1.21	14.9 ± 9.63	30.5 ± 8.96

Additional Information:
AUC_{0-t}, area under the concentration-time curve from zero to last measurable timepoint; C_{max}, maximum plasma concentration; F, female; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; M, male; PK, pharmacokinetics; PO, oral; SD, standard deviation; T_{max}, time to maximum concentration.
[a] Median (range).

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], UK.
Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5 Pharmacokinetics: Organ Distribution

Study number: KMR012
Test Article: Capivasertib

Species (Strain):	**Rat (Han Wistar)**	**Rat (Han Wistar)**
Gender (M/F) / Number of animals:	M/1	F/1
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in purified water	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in purified water
Method of Administration:	PO	PO
Duration of treatment:	Single dose	Single dose
Dose (mg/kg):	10	10
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific Activity (MBq/kg):	7	7
Study type (QTD, QWBA, LSC):	QWBA	QWBA
Analytical method:	Liquid scintillation/ QWBA	Liquid scintillation/ QWBA
Sampling time (T):	1, 4 and 24 hours	1, 4 and 24 hours

	Concentration of Total Radioactivity (nmol equivalents/g)					
	Male			**Female**		
Tissues/organs:	**1 hour**	**4 hours**	**24 hours**	**1 hour**	**4 hours**	**24 hours**
Adrenal gland	1.61	1.60	BLQ	1.85	0.562	BLQ
Aorta wall	0.409	1.10	0.148	0.549	0.214	0.083
Bile	116	166	0.222	202	83.5	0.074
Blood (cardiac)	0.251	0.333	BLQ	0.156	0.199	BLQ
Bone marrow	0.401	0.549	BLQ	0.900	0.201	BLQ
Bone surface [a]	BLQ	0.478	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Brain	0.046	0.048	BLQ	BLQ	0.052	BLQ
Bulbo-urethral gland	0.270	0.510	BLQ	NA	NA	NA
Cecum wall	0.885	2.43	0.095	1.25	2.63	BLQ

	Concentration of Total Radioactivity (nmol equivalents/g)					
	Male			Female		
Tissues/organs:	**1 hour**	**4 hours**	**24 hours**	**1 hour**	**4 hours**	**24 hours**
Choroid plexus	0.769	0.545	BLQ	0.848	0.412	BLQ
Clitoral gland	NA	NA	NA	0.371	0.281	BLQ
Epididymis	0.272	0.361	BLQ	NA	NA	NA
Eye (lens)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye (uveal tract)	0.091	0.352	BLQ	0.396	0.069	BLQ
Fat (abdominal) [a]	0.107	0.250	BLQ	0.183	0.092	BLQ
Fat (brown)	0.447	0.631	BLQ	0.606	0.110	BLQ
Harderian gland	0.599	1.54	0.107	1.40	0.773	BLQ
Heart (myocardium)	0.418	0.810	BLQ	0.785	0.373	BLQ
Kidney cortex	3.34	4.72	0.150	3.96	2.34	0.057
Kidney medulla (outer)	4.93	9.13	0.058	6.94	3.11	BLQ
Kidney medulla (inner)	2.12	3.37	0.056	3.50	1.57	BLQ
Lacrimal gland (exorbital)	0.756	1.25	BLQ	1.69	0.504	BLQ
Lacrimal gland (intra-orbital)	0.907	1.29	BLQ	1.84	0.403	BLQ
Large intestinal wall	0.415	0.859	0.354	0.405	0.968	0.120
Liver	3.12	7.07	0.515	5.59	3.30	0.156
Lungs	0.283	0.889	BLQ	0.707	0.406	BLQ
Lymph nodes (mandibular)	0.317	0.644	BLQ	0.642	0.233	BLQ
Lymph nodes (mesenteric)	0.400	1.11	BLQ	0.867	1.22	BLQ
Mammary tissue	NA	NA	NA	0.184	0.098	BLQ
Meninges	0.864	1.19	BLQ	0.858	0.529	BLQ
Muscle (skeletal)	0.273	0.468	BLQ	0.507	0.162	BLQ
Nasal mucosa	0.159	0.131	BLQ	0.099	0.096	BLQ
Esophagus wall	1.43	1.22	BLQ	1.86	0.471	BLQ
Ovary	NA	NA	NA	0.424	0.151	BLQ
Pancreas	0.594	1.13	BLQ	1.02	0.467	BLQ
Pineal body	0.970	1.08	BLQ	1.51	0.674	BLQ

	Concentration of Total Radioactivity (nmol equivalents/g)					
	Male			Female		
Tissues/organs:	**1 hour**	**4 hours**	**24 hours**	**1 hour**	**4 hours**	**24 hours**
Pituitary	1.07	3.96	0.544	1.97	1.17	0.408
Preputial gland	0.473	0.707	BLQ	NA	NA	NA
Prostrate	0.303	0.394	BLQ	NA	NA	NA
Rectum wall	0.737	0.824	0.111	0.617	0.126	0.052
Salivary gland (parotid)	0.665	0.765	BLQ	0.783	0.545	BLQ
Salivary gland (submaxillary)	0.571	0.915	BLQ	1.14	0.438	BLQ
Seminal vesicles	0.061	0.113	BLQ	NA	NA	NA
Skin	0.185	0.481	0.046	0.305	0.113	BLQ
Small intestine wall	1.62	1.35	BLQ	3.58	1.76	BLQ
Spinal cord	0.048	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Spleen	0.980	1.09	0.066	1.89	0.730	BLQ
Stomach wall (gastric mucosa)	0.631	1.75	BLQ	0.582	0.291	BLQ
Testis	0.064	0.310	0.120	NA	NA	NA
Thymus	0.237	0.555	BLQ	0.441	0.222	BLQ
Thyroid	0.835	0.980	BLQ	1.47	0.483	0.124
Tongue	0.535	0.731	BLQ	0.691	0.375	BLQ
Urinary bladder	0.868	2.69	0.051	0.367	0.539	0.074
Uterus	NA	NA	NA	0.625	0.341	BLQ
Vena cava	0.641	0.681	0.103	0.490	0.189	0.053

Additional Information:
Non-pigmented rat
Upper limit of quantification = 231 nmol equivalents/g of tissue.
Lower limit of quantification = 0.046 nmol equivalents/g of tissue.
[a] Tissue corrected for quenching.
BLQ, below lower limit of quantification; NA, not applicable.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], UK.
Study in compliance with GLP: Not required

Species (Strain):	**Rat (Lister Hooded)**
Gender (M/F) / Number of animals:	M/1
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in purified water
Method of Administration:	PO
Duration of treatment:	Single dose
Dose (mg/kg):	10
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (MBq/kg):	7
Study type (QTD, QWBA, LSC):	QWBA
Analytical method:	Liquid scintillation/ QWBA
Sampling time (T):	1, 4, 8, 24, 48, 168, 504 hours

	Concentration of Total Radioactivity (nmol equivalents/g)						
Tissues/organs:	**1 hour**	**4 hours**	**8 hours**	**24 hours**	**48 hours**	**168 hours**	**504 hours**
Adrenal gland	0.749	0.386	0.205	0.074	BLQ	BLQ	BLQ
Aorta wall	0.418	0.246	0.145	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bile	161	29.3	26.3	0.159	BLQ	BLQ	BLQ
Blood (cardiac)	0.194	0.109	0.135	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bone marrow	0.370	0.247	0.312	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bone surface [a]	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Brain	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bulbo-urethral gland	0.393	0.190	0.160	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Cecum wall	7.80	1.66	0.942	0.093	0.150	BLQ	BLQ
Choroid plexus	0.555	0.077	0.193	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Epididymis	0.163	0.197	0.056	0.072	BLQ	BLQ	BLQ
Eye (lens)	BLQ	0.061	BLQ	0.063	BLQ	BLQ	BLQ
Eye (uveal tract)	0.749	2.14	1.72	1.79	1.33	0.756	1.50
Fat (abdominal) [a]	0.125	BLQ	0.072	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fat (brown)	0.316	0.134	0.064	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Tissues/organs:	Concentration of Total Radioactivity (nmol equivalents/g)						
	1 hour	4 hours	8 hours	24 hours	48 hours	168 hours	504 hours
Harderian gland	0.491	0.744	0.357	0.086	BLQ	BLQ	BLQ
Heart (myocardium)	0.382	0.190	0.086	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Kidney cortex	2.93	0.996	0.918	0.091	0.188	BLQ	BLQ
Kidney medulla (outer)	6.25	2.19	2.45	0.094	0.054	BLQ	BLQ
Kidney medulla (inner)	4.81	0.573	0.538	0.128	BLQ	BLQ	BLQ
Lacrimal gland (exorbital)	0.434	0.151	0.119	0.047	0.053	BLQ	BLQ
Lacrimal gland (intra-orbital)	0.504	0.193	BLQ	0.119	BLQ	BLQ	BLQ
Large intestinal wall	0.265	1.14	2.60	0.064	0.138	BLQ	BLQ
Liver	4.97	2.48	2.14	0.291	0.190	BLQ	BLQ
Lungs	0.395	0.251	0.122	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Lymph nodes (mandibular)	0.318	0.257	0.099	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Lymph nodes (mesenteric)	NS	0.259	0.166	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Meninges	0.240	0.485	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Muscle (skeletal)	0.240	0.164	0.089	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Nasal mucosa	0.127	0.142	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Esophagus wall	1.86	0.395	2.90	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pancreas	0.510	0.301	0.234	0.048	0.047	BLQ	BLQ
Pineal body	0.651	0.345	0.112	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pituitary	0.772	1.06	0.336	0.131	0.258	BLQ	BLQ
Preputial gland	0.271	0.352	0.174	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Prostrate	0.190	0.150	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Rectum wall	NS	0.637	8.46	0.111	NS	BLQ	BLQ
Salivary gland (parotid)	0.370	0.185	0.150	0.051	BLQ	BLQ	BLQ
Salivary gland (submaxillary)	0.414	0.165	0.127	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Seminal vesicles	0.084	0.113	0.176	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Skin (non-pigmented)	0.168	0.093	0.261	0.079	0.063	BLQ	BLQ
Skin (pigmented)	0.203	0.314	0.279	0.127	0.132	0.189	BLQ
Small intestine wall	3.16	2.13	1.19	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Tissues/organs:	Concentration of Total Radioactivity (nmol equivalents/g)						
	1 hour	4 hours	8 hours	24 hours	48 hours	168 hours	504 hours
Spinal cord	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Spleen	0.707	0.223	0.244	0.053	BLQ	BLQ	BLQ
Stomach wall (gastric mucosa)	0.437	0.346	0.372	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Testis	0.073	0.124	0.081	0.069	BLQ	BLQ	BLQ
Thymus	0.201	0.124	0.077	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Thyroid	0.404	0.230	0.111	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Tongue	0.359	0.254	0.104	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Urinary bladder	1.76	2.35	2.03	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Vena cava	0.484	0.177	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Additional Information:
Pigmented rat.
Upper limit of quantification = 231 nmol equivalents/g of tissue.
Lower limit of quantification = 0.046 nmol equivalents/g of tissue.
[a] Tissue corrected for quenching.
BLQ, below lower limit of quantification; NS, tissue not present.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], UK.
Study in compliance with GLP: Not required

Species (Strain):	**Rat (Han Wistar)**	**Rat (Han Wistar)**
Gender (M/F) / Number of animals:	M/1	F/1
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in purified water	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in purified water
Method of Administration:	PO	PO
Duration of treatment:	Single dose	Single dose
Dose (mg/kg):	10	10
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific Activity (MBq/kg):	7	7
Study type (QTD, QWBA, LSC):	QWBA	QWBA
Analytical method:	Liquid scintillation/ QWBA	Liquid scintillation/ QWBA
Sampling time (T):	1, 4 and 24 hours	1, 4 and 24 hours

	Tissue: Blood Radioactivity Concentration Ratios					
	Male			**Female**		
Tissues/organs:	**1 hour**	**4 hours**	**24 hours**	**1 hour**	**4 hours**	**24 hours**
Adrenal gland	6.4	4.8	BLQ	12	2.8	BLQ
Aorta	1.6	3.3	NC	3.5	1.1	NC
Bile	460	500	NC	1300	420	NC
Bone marrow	1.6	1.6	BLQ	5.8	1.0	BLQ
Bone surface	BLQ	1.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Brain	0.18	0.14	BLQ	BLQ	0.26	BLQ
Bulbo-urethral gland	1.1	1.5	BLQ	NA	NA	NA
Cecum wall	3.5	7.3	NC	8.0	13	BLQ
Choroid plexus	3.1	1.6	BLQ	5.4	2.1	BLQ
Clitoral gland	NA	NA	NA	2.4	1.4	BLQ
Epididymis	1.1	1.1	BLQ	NA	NA	NA
Eye (lens)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye (uveal tract)	0.36	1.1	BLQ	2.5	0.35	BLQ

	Tissue: Blood Radioactivity Concentration Ratios					
	Male			Female		
Tissues/organs:	1 hour	4 hours	24 hours	1 hour	4 hours	24 hours
Fat (abdominal)	0.43	0.75	BLQ	1.2	0.46	BLQ
Fat (brown)	1.8	1.9	BLQ	3.9	0.55	BLQ
Harderian gland	2.4	4.6	NC	9.0	3.9	BLQ
Heart (myocardium)	1.7	2.4	BLQ	5.0	1.9	BLQ
Kidney cortex	13	14	NC	25	12	NC
Kidney medulla (outer)	20	27	NC	44	16	BLQ
Kidney medulla (inner)	8.4	10	NC	22	7.9	BLQ
Lacrimal gland (exorbital)	3.0	3.8	BLQ	11	2.5	BLQ
Lacrimal gland (intra-orbital)	3.6	3.9	BLQ	12	2.0	BLQ
Large intestine wall	1.7	2.6	NC	2.6	4.9	NC
Liver	12	21	NC	36	17	NC
Lungs	1.1	2.7	BLQ	4.5	2.0	BLQ
Lymph nodes (mandibular)	1.3	1.9	BLQ	4.1	1.2	BLQ
Lymph nodes (mesenteric)	1.6	3.3	BLQ	5.6	6.1	BLQ
Mammary tissue	NA	NA	NA	1.2	0.50	BLQ
Meninges	3.4	3.6	BLQ	5.5	2.7	BLQ
Muscle (skeletal)	1.1	1.4	BLQ	3.3	0.81	BLQ
Nasal mucosa	0.63	0.39	BLQ	0.63	0.48	BLQ
Esophagus wall	5.7	3.7	BLQ	12	2.4	BLQ
Ovary	NA	NA	NA	2.7	0.76	BLQ
Pancreas	2.4	3.4	BLQ	6.5	2.3	BLQ
Pineal body	3.9	3.2	BLQ	9.7	3.4	BLQ
Pituitary	4.3	12	NC	13	5.9	NC
Preputial gland	1.9	2.1	BLQ	NA	NA	NA
Prostrate	1.2	1.2	BLQ	NA	NA	NA
Rectum wall	2.9	2.5	NC	4.0	0.63	NC
Salivary gland (parotid)	2.6	2.3	BLQ	5.0	2.7	BLQ

	Tissue: Blood Radioactivity Concentration Ratios					
	Male			Female		
Tissues/organs:	**1 hour**	**4 hours**	**24 hours**	**1 hour**	**4 hours**	**24 hours**
Salivary gland (submaxillary)	2.3	2.7	BLQ	7.3	2.2	BLQ
Seminal vesicles	0.24	0.34	BLQ	NA	NA	NA
Skin	0.74	1.4	NC	2.0	0.57	BLQ
Small intestine wall	6.5	4.1	BLQ	23	8.8	BLQ
Spinal cord	0.19	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Spleen	3.9	3.3	NC	12	3.7	BLQ
Stomach wall (gastric mucosa)	2.5	5.3	BLQ	3.7	1.5	BLQ
Testis	0.25	0.93	NC	NA	NA	NA
Thymus	0.94	1.7	BLQ	2.8	1.1	BLQ
Thyroid	3.3	2.9	BLQ	9.4	2.4	NC
Tongue	2.1	2.2	BLQ	4.4	1.9	BLQ
Urinary bladder	3.5	8.1	NC	2.4	2.7	NC
Uterus	NA	NA	NA	4.0	1.7	BLQ
Vena cava	2.6	2.0	NC	3.1	0.95	NC

Additional Information:
Non-pigmented rat.
BLQ, below lower limit of quantification; NA, not applicable; NC, not calculable (tissue concentrations above the lower limit of quantification and blood concentration below this limit.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], UK.
Study in compliance with GLP: Not required

Species (Strain):	**Rat (Lister Hooded)**
Gender (M/F) / Number of animals:	M/1
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in purified water
Method of Administration:	PO
Duration of treatment:	Single dose
Dose (mg/kg):	10
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (MBq/kg):	7
Study type (QTD, QWBA, LSC):	QWBA
Analytical method:	Liquid scintillation/ QWBA
Sampling time (T):	1, 4, 8, 24, 48, 168, 504 hours

	Tissue: Blood Radioactivity Concentration Ratios						
Tissues/organs:	**1 hour**	**4 hours**	**8 hours**	**24 hours**	**48 hours**	**168 hours**	**504 hours**
Adrenal gland	3.9	3.5	1.50	NC	BLQ	BLQ	BLQ
Aorta wall	2.2	2.3	1.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bile	830	270	190	NC	BLQ	BLQ	BLQ
Bone marrow	1.9	2.3	2.3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bone surface	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Brain	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bulbo-urethral gland	2.0	1.7	1.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Cecum wall	40	15	7.0	NC	NC	BLQ	BLQ
Choroid plexus	2.9	0.71	1.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Epididymis	0.84	1.8	0.41	NC	BLQ	BLQ	BLQ
Eye (lens)	BLQ	0.56	BLQ	NC	BLQ	BLQ	BLQ
Eye (uveal tract)	3.9	20	13	NC	NC	NC	NC
Fat (abdominal)	0.64	BLQ	0.53	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fat (brown)	1.6	1.2	0.47	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Tissues/organs:	Tissue: Blood Radioactivity Concentration Ratios						
	1 hour	4 hours	8 hours	24 hours	48 hours	168 hours	504 hours
Harderian gland	2.5	6.8	2.6	NC	BLQ	BLQ	BLQ
Heart (myocardium)	2.0	1.7	0.64	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Kidney cortex	15	9.1	6.8	NC	NC	BLQ	BLQ
Kidney medulla (outer)	32	20	18	NC	NC	BLQ	BLQ
Kidney medulla (inner)	25	5.3	4.0	NC	BLQ	BLQ	BLQ
Lacrimal gland (exorbital)	2.2	1.4	0.88	NC	NC	BLQ	BLQ
Lacrimal gland (intra-orbital)	2.6	1.8	BLQ	NC	BLQ	BLQ	BLQ
Large intestine wall	1.4	10	19	NC	NC	BLQ	BLQ
Liver	26	23	16	NC	NC	BLQ	BLQ
Lungs	2.0	2.3	0.90	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Lymph nodes (mandibular)	1.6	2.4	0.73	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Lymph nodes (mesenteric)	NS	2.4	1.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Meninges	1.2	4.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Muscle (skeletal)	1.2	1.5	0.66	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Nasal mucosa	0.65	1.3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Esophagus wall	9.6	3.6	21	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pancreas	2.6	2.8	1.7	NC	NC	BLQ	BLQ
Pineal body	3.4	3.2	0.83	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pituitary	4.0	9.7	2.5	NC	NC	BLQ	BLQ
Preputial gland	1.4	3.2	1.3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Prostrate	1.0	1.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Rectum wall	NS	5.8	63	NC	NS	BLQ	BLQ
Salivary gland (parotid)	1.9	1.7	1.1	NC	BLQ	BLQ	BLQ
Salivary gland (submaxillary)	2.1	1.5	0.94	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Seminal vesicles	0.43	1.0	1.3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Skin (non-pigmented)	0.87	0.85	1.9	NC	NC	BLQ	BLQ
Skin (pigmented)	1.0	2.9	2.1	NC	NC	NC	BLQ
Small intestine wall	16	20	8.8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Tissues/organs:	Tissue: Blood Radioactivity Concentration Ratios						
	1 hour	**4 hours**	**8 hours**	**24 hours**	**48 hours**	**168 hours**	**504 hours**
Spinal cord	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Spleen	3.6	2.0	1.8	NC	BLQ	BLQ	BLQ
Stomach wall (gastric mucosa)	2.3	3.2	2.8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Testis	0.38	1.1	0.60	NC	BLQ	BLQ	BLQ
Thymus	1.0	1.1	0.57	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Thyroid	2.1	2.1	0.82	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Tongue	1.9	2.3	0.77	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Urinary bladder	9.1	22	15	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Vena cava	2.5	1.6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Additional Information:
Pigmented rat.
BLQ, below lower limit of quantification; NC, not calculable (tissue concentration above the lower limit of quantification and blood concentration below this limit); NS, tissue not present.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], UK.
Study in compliance with GLP: Not required

Species (Strain):	**Rat (Lister Hooded)**
Gender (M/F) / Number of animals:	M/1
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	0.5% methylcellulose (w/v)
Method of Administration:	PO
Duration of treatment:	Single dose
Dose (mg/kg):	10
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (MBq/kg):	7.4
Study type (QTD, QWBA, LSC):	QWBA
Analytical method:	Liquid scintillation/ QWBA
Sampling time (T):	1, 4, 8, 24, 48, 168, 504 hours

Tissues/organs:	**Half-life (hours)**
Adrenal gland	9.0
Aorta wall	4.6
Bile	2.4
Bulbo-urethral gland	5.6
Fat (brown)	3.1
Harderian gland	6.8
Kidney medulla (inner)	8.8
Kidney medulla (outer)	6.8
Liver	10.1
Lungs	4.1
Lymph node (mandibular)	4.1
Muscle	4.9
Myocardium	3.3
Pancreas	13.7
Pineal Body	2.7

Tissues/organs:	Half-life (hours)
Salivary gland (parotid)	10.6
Salivary gland (submaxillary)	4.2
Skin (non-pigmented)	20.7
Skin (pigmented)	446.2 [a]
Small intestine wall	5.0
Spleen	8.8
Thymus	5.1
Thyroid	3.8
Tongue	3.9
Uveal tract	1358.4 [a]

Additional Information:
Pigmented rat.
[a] Criteria were not met and thus value is an approximation only but is reported in view of its significance in a possible human dosimetry calculation.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], UK.
Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

2.6.5.6 Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding

Study number: KPJ011
Test Article: Capivasertib

Study system: *In vitro* binding to plasma proteins.
Target entity, test system and method: Equilibrium dialysis (n=3) for 4 hours at 37 °C.
Species (strain): Mouse (BKW CD-1); Rat (Han Wistar); Dog (Beagle); Human; Human Albumin; Human α 1-acid Glycoprotein.
Gender (M/F): M (Mouse, Rat and Dog); M & F (Human)
Radionuclide: ^{14}C
Specific activity (µCi/kg): 58.5/58.6 mCi/mmol
Substance analyzed: Total radioactivity

Species	Concentration Tested (µg/mL)	Mean % Unbound ± SEM	Overall Mean % Unbound	Study Number
Mouse (BKW CD-1)	0.5 5.0 20	14.3 ± 0.2 15.2 ± 0.2 16.7 ± 0.1	15.4	KPJ011
Rat (Han Wistar)	0.5 5.0 20	23.5 ± 0.2 24.4 ± 0.4 25.1 ± 0.1	24.3	KPJ011
Dog (Beagle)	0.5 5.0 20	19.2 ± 0.2 20.4 ± 0.1 22.9 ± 0.4	20.8	KPJ011
Human (Male) - Fresh	0.05 0.5 5.0	21.1 ± 0.2 21.4 ± 0.2 21.9 ± 0.2	21.5	KPJ011
Human (Male) - Frozen	0.05 0.5 5.0	22.1 ± 0.3 22.3 ± 0.1 22.9 ± 0.3	22.4	KPJ011
Human (Female) - Fresh	0.05	23.1 ± 0.2	22.9	KPJ011

Species	Concentration Tested (µg/mL)	Mean % Unbound ± SEM	Overall Mean % Unbound	Study Number
	0.5 5.0	22.5 ± 0.4 23.2 ± 0.1		
Human Albumin	0.05 0.5 5.0	29.9 ± 0.7 28.7 ± 0.3 30.0 ± 0.7	29.5	KPJ011
Human α 1-acid Glycoprotein	0.05 0.5 5.0	66.5 ± 1.8 73.4 ± 3.5 75.8 ± 3.3	71.9	KPJ011
Additional Information: F, female; M, male; SEM, Standard error of mean.				
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted], [redacted], UK. **Study in compliance with GLP:** Not required.				

2.6.5.6 Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding

Study number: BS003919-61
Test Article: AZ14102143 (glucuronide metabolite of capivasertib)

Study system: *In vitro* binding to human plasma protein.
Target entity, test system and method: Equilibrium dialysis (n=3) for 18 hours at 37 °C.
Species (strain): Human
Gender (M/F): M & F Pooled (Human)
Radionuclide: Not applicable
Specific activity (µCi/kg): Not applicable
Substance analyzed: AZ14102143 by HPLC-MS/MS

Species	**AZ14102143 concentration tested (µM)**	**Fraction Unbound**	**Overall Mean Fraction Unbound ± SD**	**Study Number**
Human (M & F Pooled Plasma) - Frozen	5.0	Replicate 1 - 0.370 Replicate 2 - 0.338 Replicate 3 - 0.396	0.368 ± 0.0292	BS003919-61

Additional Information:
F, female; M, male; SD, standard deviation. AZ14102143 molecular weight is 605.04

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], China
Study in compliance with GLP: Not required.

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 Pharmacokinetics: Study in Pregnant or Nursing Animals

Study number: NA
Test Article: Capivasertib

No studies conducted.

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8 Pharmacokinetics: Other Distribution Study

Study number: KPJ011
Test Article: Capivasertib

Study system: *In vitro* human plasma/ blood cell partitioning.

Species: Human

Target entity, Test system and Method: Incubation (0.5 µg/mL) for 0, 30, 60 or 120 minutes at 37 °C. Samples analyzed by HPLC with radiodetection.

Study number: KPJ011

Nominal Incubation Time (minutes)	**Mean Plasma: Blood Ratio**	**Mean Association of Radioactivity with Blood Cells ± SEM (%)**
0	0.725	61 ± 1
30	0.702	62 ± 1
60	0.706	61 ± 1
120	0.722	61 ± 1
Overall Mean	0.714	61

Additional information:
HPLC, high performance liquid chromatography; SEM, standard error of the mean.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], UK.
Study in compliance with GLP: Not required.

2.6.5.8 Pharmacokinetics: Other Distribution Study

Study number: BS002913-71
Test Article: Capivasertib

Study system: *In vitro* binding to human liver microsomes

Target entity, test system and method: Equilibrium dialysis at a concentration of 1 µmol/L (n=6) in 1 mg/mL of human liver microsomes for 4 hours at 37 °C

Species (strain): Human

Gender (M/F): Mixed

Radionuclide: NA

Specific activity (µCi/kg): NA

Substance analyzed: Capivasertib by LC-MS/MS

	Mean ± SD			
Matrix	**Unbound Fraction**	**Recovery (%)**	**Stability (%)**	**Study Number**
Human Liver Microsomes	0.622 ± 0.0310	90.0 ± 6.00	102 ± 10.7	BS002913-71

Additional Information:
LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; NA, not applicable; SD, standard deviation.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], China.
Study in compliance with GLP: Not required.

2.6.5.8 Pharmacokinetics: Other Distribution Study

Study number: BS003400-59
Test Article: Capivasertib

Study system: *In vitro* binding to human hepatocytes

Target entity, test system and method: Equilibrium dialysis at a concentration of 1 µmol/L (n=3) in 1 million cells/mL of human hepatocytes for 4 hours at 37 °C

Species (strain): Human

Gender (M/F): Mixed

Radionuclide: NA

Specific activity (µCi/kg): NA

Substance analyzed: Capivasertib by LC-MS/MS

	Mean ± SD			
Matrix	**Unbound Fraction**	**Recovery (%)**	**Stability (%)**	**Study Number**
Human Hepatocytes	0.647 ± 0.0196	105 ± 5.84	111 ± 5.08	BS003400-59

Additional Information:
LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; NA, not applicable; SD, standard deviation.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], China.
Study in compliance with GLP: Not required.

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

2.6.5.9 Pharmacokinetics: Metabolism *In Vivo*

Study number: 4894KV (YHM/003)
Test Article: Capivasertib

Species:	**Rat (Han Wistar)**	**Rat (Han Wistar)**	**Rat (Han Wistar)**
Study:	4894KV	4894KV	4894KV
Gender (M/F)/Number of animals:	M/1; F/1 intact animals	M/1; F/2 bile duct cannulated animals	M/2; F/2 bile duct cannulated animals
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose	0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose	10% DMSO: 90% phosphate buffered saline
Route of Administration:	PO	PO	IV
Dose (mg/kg):	10	10	1
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C	^{14}C
Specific Activity (MBq/kg):	10	10	4.73
Analytical method(s):	Radio-HPLC-MS/MS and scintillation analysis	Radio-HPLC-MS/MS and scintillation analysis	Radio-HPLC-MS/MS and scintillation analysis

Sample	**% of Compound in sample**																			
	Parent	**M1**	**M2**	**M3**	**M4**	**M5**	**M6**	**M7**	**M8**	**M9**	**M10**	**M11**	**M12**	**M13**	**M14**	**M15**	**M16**	**M17**	**M18**	**M19**
Oral administration:																				
Plasma [a]:																				
Male [b]	59.9									4.9			1.6		1.9	1.7		8.8		
Female [c]	66.3									2.5			13.9		0.2	0.8				
Urine:																				
Male [a]	4.5				0.5							<0.1			0.2	0.2		0.6		
Female [a]	2.8	<0.1			0.1						<0.1	<0.1	0.4		<0.1	<0.1				
Male [d]	4.8	0.1			0.4	<0.1			0.1		0.1		0.1	0.1	0.1	0.2		0.4		
Female [d]	9.3	0.1			0.2				0.2		0.1	0.1	1.7		0.1	0.1		0.1	<0.1	
Feces:																				
Male [a]	28.3		2.3	1.8			2.5		1.7	4.6	0.3		1.3	0.9	1.6		1.8	8.0	2.2	0.6

Sample	% of Compound in sample																			
	Parent	**M1**	**M2**	**M3**	**M4**	**M5**	**M6**	**M7**	**M8**	**M9**	**M10**	**M11**	**M12**	**M13**	**M14**	**M15**	**M16**	**M17**	**M18**	**M19**
Female [a]	46.1		0.4	0.5			1.0			3.8			19.5				1.0	2.7	1.8	0.8
Male [d]	35.6		0.3	0.4			0.5										0.9	1.3	1.2	1.1
Female [d]	27.5		0.2	0.4			0.3[e]		0.3[e]		<0.1						0.8	0.6	1.6	0.4
Bile:																				
Male [d]	1.5	4.4			6.0	1.3		8.8[f]	8.8[f]	1.4	2.0[g]	2.0[g]	5.9	2.8[h]	2.8[h]	1.6		3.1		
Female [d]	1.7	5.4			1.1	0.8		0.9[f]	0.9[f]		0.9[g]	0.9[g]	37.6	0.6[h]	0.6[h]	0.4		0.2		
Intravenous Administration:																				
Urine:																				
Male [d]	17.8				1.4							<0.1			0.2	0.4		0.6	<0.1	
Female [d]	19.0	0.3			0.6						<0.1		1.9			<0.1				
Feces:																				
Male [d]	7.3																0.6		0.7	
Female [d]	10.8																0.6		1.0	
Bile:																				
Male [d]	1.8	13.4			11.6			6.0[f]	6.0[f]		1.8[g]	1.8[g]	5.2	3.6[h]	3.6[h]	1.5		1.8		
Female [d]	2.2	6.6			1.5				2.1		0.9		39.1	1.0		0.7				

Additional information: DMSO, dimethyl sulfoxide; F, female; HPLC-MS/MS, high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry; M, male; M1, tri-oxidation via N-dealkylation and oxidation of the piperidine to form a carboxylic acid; M2, oxidation and ring opening of the piperidine ring to yield a primary alcohol and sulphation; M3, oxidation and ring opening of the piperidine ring to yield a primary alcohol and sulphation; M4, oxidation on the pyrrolo-pyrimidine; M5, di-oxidation on the piperidine ring; M6, sulphation on the nitrogen of the pyrrole ring; M7, N-dealkylation and oxidation of the piperidine to form a carboxylic acid and mono-oxidation on the pyrrolo-pyrimidine; M8, mono-oxidation on the pyrrolo-pyrimidine region; M9, mono-oxidation on the pyrrolo-pyrimidine region; M10, mono-oxidation and dehydrogenation on the chlorophenyl propanol region; M11, ether glucuronide conjugation also known as AZ14102143; M12, sulphate conjugate; M13, di-oxidation on the pyrrolo-pyrimidine region; M14, mono-oxidation on the piperidine ring; M15, mono-oxidation on the piperidine ring; M16, N-methylation on the pyrrole ring; M17, mono-oxidation on the piperidine ring; M18, glucose conjugation; M19, addition of $C_4H_5NO_2$ to the primary amine, possibly resulting from amino acid conjugation; PO, oral.

[a] Intact animals.

[b] Metabolites also detected but not identified using mass spectrometry: U1 2.8%; U2 1.5%; U3 2.8%.

[c] Metabolites also detected but not identified using mass spectrometry: U2 0.8%; U3 4.2%.

[d] Bile duct cannulated animals.

[e] M6 and M8 co-eluted.

[f] M7 and M8 co-eluted.

[g] M10 and M11 co-eluted.

[h] M13 and M14 co-eluted.

2.6.5.9 Pharmacokinetics: Metabolism *In Vivo*

Study number: DMPKTrax_079; BE002560-11
Test Article: Capivasertib

Species:	**Human**	**Human**
Study:	DMPKTrax_079	BE002560-11
Gender (M/F)/Number of animals:	M and F combined/6	M and F combined /6
Feeding condition:	Fasted	Fasted
Vehicle/Formulation:	Tablets	Tablets
Route of Administration:	PO	PO
Dose (mg):	400 (BID)	400 (BID)
Radionuclide:	None	None
Specific Activity (MBq/kg):	NA	NA
Analytical method(s):	NMR, UHPLC-MS	UHPLC-UV

Sample	**% Total AUC_{0-10}**					
	Parent		**M1**		**M2**	
	NMR	**UV**	**NMR**	**UV**	**NMR**	**UV**
Plasma	15.4	17.0	1.9	1.2	82.7	78.0
0-24 h Urine	ND	17	ND	ND	ND	83 (4.9-fold higher than parent peak area [a])

Additional information: AUC_{0-10}, area under the concentration time curve from zero to 10 hours; BID, twice daily; M1, tri-oxidation via N-dealkylation and oxidation of the piperidine to form a carboxylic acid; M2, ether glucuronide; ND, not determined; NMR, nuclear magnetic resonance; UHPLC-MS, ultra high-performance liquid chromatography - tandem mass spectrometer; UHPLC-UV, ultra high-performance liquid chromatography-ultraviolet.

[a] Semi-quantification in report BE002560-11.

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

2.6.5.10 Pharmacokinetics: Metabolism *In Vitro*

Study number: KMN010
Test Article: Capivasertib

Type of study: Identification of ^{14}C-labelled metabolites produced *in vitro*.
Method: HPLC with on-line radio detection.
Study System: *In vitro* incubations in rat, dog and human hepatocytes up to 180 minutes.
Concentration: 10 µM
Study Number: KMN010

Metabolite		**Proportion of chromatogram radioactivity (%)**		
		Rat	**Dog**	**Human [a]**
M1	Monooxygenated, glucuronide	ND	1.1	ND
M2	Hydrated, monooxygenated	2.0	2.7	<1.0/ <1.0
M3	Glucuronide	1.5	8.1	5.5/ 4.2
M4	Monooxygenated sulfate	4.6	ND	<1.0/ <1.0
M5 [b]	Monooxygenated	1.8	1.0	<1.0/ <1.0
M6	Monooxygenated	1.2	<1.0	<1.0/ <1.0
M7	Monooxygenated	2.0	1.5	1.2/ 1.5
M8	Sulfate	10.7	ND	<1.0/ <1.0
M9	Monooxygenated	4.8	8.0	2.0/ 2.9
M10	Ring-closed ethyl adduct, *N*-glucuronide	<1.0	1.4	<1.0/ <1.0
M11	Monooxygenated	2.7	3.3	1.2/ 2.1
M12	Ring-closed ethyl adduct	<1.0	<1.0	2.7/ 1.1
M13	Ring-closed ethyl adduct	<1.0	<1.0	2.6/ 1.3
Capivasertib	Parent	58.6	62.3	78.8/ 77.7

Additional information: % indicates relative percentage of metabolite in each matrix at 180 minutes based on area under peak in radiochromatogram.
HPLC, high performance liquid chromatography; ND, peak not detected.
[a] Human percentage of metabolites following incubation of [^{14}C]-capivasertib at 10 µM (liver 1 % metabolite / liver 2 % metabolite).
[b] M5 consisted of at least two monooxygenated components.

Study conducted by the applicant: Yes
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: N/A
Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.10 Pharmacokinetics: Metabolism *In Vitro*

Study number: BS002337-75; BS002337-76, KMX013
Test Article: Capivasertib

Type of study: Identification of CYP enzymes responsible for the metabolism of capivasertib *in vitro*.
Method: LC-MS/MS
Study System: *In vitro* incubations with Silensomes™
Concentration: 1 µM capivasertib
Study Number: BS002337-75

P450 Enzyme	**Microsomal CL_{int} (µL/min/mg)**	**% of Control**
CYP1A2	19.0	70
CYP2A6	19.1	71
CYP2B6	19.2	71
CYP2C8	24.0	89
CYP2C9	24.1	89
CYP2D6	12.7	47
CYP3A4	<1	0
CYP3A4 + Ketoconazole [a]	<1	0
Master Control [b]	27.0	100
Master Control + Quinidine [b,c]	22.5	83
CYP2C19	29.3	91
CYP2C19 Control [d]	32.1	100

Additional information: Silensomes™ are commercially available human liver microsomes where specific CYPs have been inhibited by selective mechanism-based inhibitors. Excess inhibitor is then removed during the preparation process yielding microsomes where the specific CYP has been chemically knocked out

CYP, cytochrome P450; Cl_{int}, microsomal clearance; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography.

[a] 3 μM ketoconazole inhibitor was used to investigate any additional CYP3A5 contribution to the metabolism.

[b] Master control used for CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 and 3A4.

[c] The chemical used to inactivate the CYP3A4 in the Silensomes™ is known to also have an inhibitory effect on CYP2D6 and therefore an additional component was included in this experiment using control (non-inactivated) Silensomes™ with the inclusion of 10 μM quinidine to inhibit CYP2D6 and so account for any overestimation of CYP2D6 in the Silensomes™ panel.

[d] Non-inactivated control.

Study conducted by the applicant: Yes

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: N/A

Study in compliance with GLP: Not required

Type of study: Identification of Phase 1 and Phase 2 enzymes responsible for the metabolism of capivasertib *in vitro*.
Method: LC-MS/MS
Study System: *In vitro* incubations in human hepatocytes with and without the addition of specific inhibitors of CYP3A, CYP2C9 and CYP2D6.
Concentration: 5 µM capivasertib
Study Number: BS002337-76

	% Contribution of Phase Allocation				
	CYP3A				
Enzyme Phase	**Initial Experiment**	**Repeat Experiment**	**CYP2C9**	**CYP2D6**	**Mean**
1	15	55	57	49	44
2	74	45	43	51	53
Additional information: CYP, cytochrome P450; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography.					
Study conducted by the applicant: Yes **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** N/A **Study in compliance with GLP:** Not required					

Type of study: Identification of CYP enzymes responsible for the metabolism of capivasertib *in vitro*.
Method: LC-MS/MS with radiochemical detection
Study System: *In vitro* incubations of ^{14}C-capivasertib in human liver microsomes (with and without CYP inhibitory antibodies) and heterologously expressed human CYP isoforms.
Concentration: 5 µM capivasertib
Study Number: KMX013

Metabolite/ CYP Enzyme	**% Total Integrated Chromatogram Radioactivity**											
	Control	**1A1**	**1A2**	**2A6**	**2B6**	**2C8**	**2C9**	**2C19**	**2D6**	**2E1**	**3A4/ 3A5**	
HLM:												
Parent	74.5	-	70.8	72.8	74.7	69.9	77.8	73.6	71.8	73.2	89.6	
M7	4.2	-	4.4	4.0	3.9	4.7	3.1	4.1	4.4	4.7	0.5	
M9	4.0	-	4.2	4.4	3.7	4.1	3.3	3.8	3.7	4.4	1.1	
M11	6.3	-	5.8	6.5	6.2	5.3	4.5	5.8	6.1	6.6	1.9	
CYP Isoforms:	**Control Vector**	**1A1**	**1A2**	**2A6**	**2B6**	**2C8**	**2C9**	**2C19**	**2D6**	**2E1**	**3A4**	**3A5**
Parent	99.3	87.1	95.8	97.7	93.3	95.8	83.6	91.8	8.3	94.7	35.6	71.1
M7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.9	ND	11.7	2.8
M9	ND	5.7	ND	ND	1.0	ND	8.1	1.6	69.2	ND	13.7	11.5
M11	ND	2.2	ND	ND	ND	ND	5.8	2.0	12.0	ND	19.9	12.7
M15	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Additional information:
-, not determined; CYP, cytochrome P450; HLM, human liver microsomes; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; M7, monooxygenated metabolite; M9, monooxygenation of the piperidinyl pyrrolopyrimidine moiety; M11, monooxygenation of the piperidinyl pyrrolopyrimidine moiety; M15, metabolite with a protonated molecular ion cluster observed at m/z 412; ND, not detected.

Study conducted by the applicant: Yes
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: N/A
Study in compliance with GLP: Not required

Type of study: Identification of UGT enzymes responsible for the metabolism of capivasertib *in vitro*.
Method: LC-MS/MS with radiochemical detection
Study System: *In vitro* incubations in heterologously expressed human UGT isoforms.
Concentration: 5 µM capivasertib
Study Number: KMX013

Metabolite/ UGT Enzyme	**% Total Integrated Chromatogram Radioactivity**												
	Control Vector	**1A1**	**1A3**	**1A4**	**1A6**	**1A7**	**1A8**	**1A9**	**1A10**	**2B4**	**2B7**	**2B15**	**2B17**
Parent	96.0	97.0	96.6	92.9	98.8	96.2	95.9	94.1	97.4	96.2	97.6	95.5	98.1
M3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.7	ND	ND	1.4	ND	ND
M14	ND	ND	ND	2.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Additional information:
M3, glucuronide metabolite; M14, glucuronide metabolite; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; ND, not detected; UGT, uridine 5'-diphospho-glucuronsyl transferase.

Study conducted by the applicant: Yes
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: N/A
Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.10 Pharmacokinetics: Metabolism *In Vitro*

Study number: BS000901-99
Test Article: Capivasertib

Type of study: Identification of UGT enzymes responsible for the metabolism of capivasertib *in vitro*.
Method: LC-MS/MS
Study System: *In vitro* incubations in heterologously expressed human UGT isoforms.
Concentration: 5 µM capivasertib
Study Number: BS000901-99

UGT Isoform	Capivasertib Glucuronide A [a] Detected	% Contribution (Amongst the 7 Tested Isoforms)	Capivasertib Glucuronide B [b] Detected	% Contribution (Amongst the 7 Tested Isoforms)
1A1	No	NC	Yes	1.8
1A3	Yes	0.084	Yes	0.65
1A4	Yes	100	Yes	1.4
1A6	No	NC	No	NC
1A9	No	NC	Yes	13
2B7	No	NC	Yes	84
2B15	No	NC	No	NC

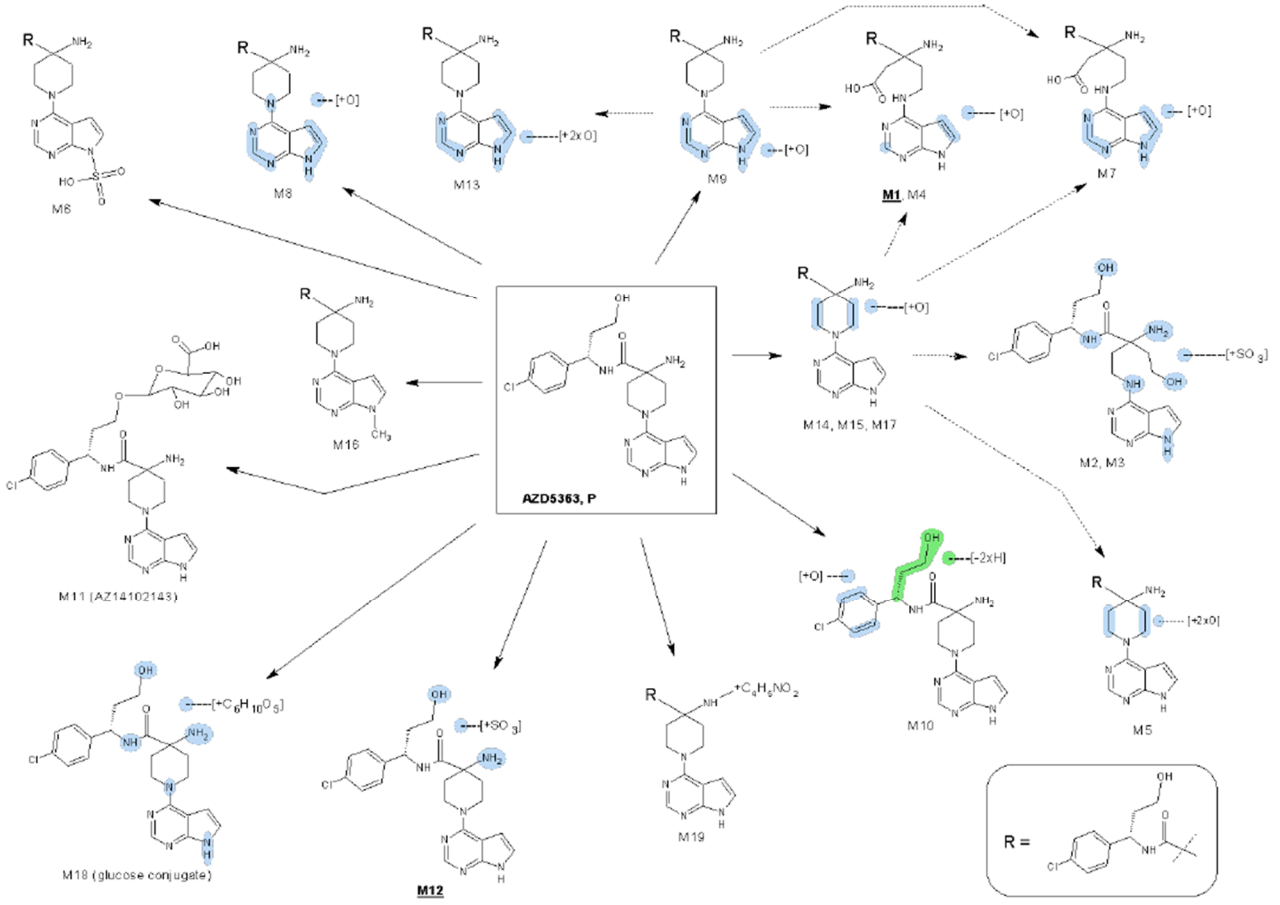
Additional information:
[a] Capivasertib glucuronide eluting at 0.68 minutes.
[b] Capivasertib glucuronide eluting at 0.74 minutes.
LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; NC, not calculated; UGT, uridine 5'-diphospho-glucuronsyl transferase.

Study conducted by the applicant: Yes
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: N/A
Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

2.6.5.11 Pharmacokinetics: Possible Metabolic Pathways

Test Article: Capivasertib



Capivasertib was the major component detected in plasma, urine and feces. Underlined metabolites (M1 and M12) represent >10% of the dose in the excreta of at least one of the animal groups. Source: report: 4894KV (YHM/003).

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12 Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes

Study number: KMX014; BS001265-62; BS001705-69; BS001265-84; BS001265-85
Test Article: Capivasertib

Type of study: The direct (reversible) inhibition potential of capivasertib on the metabolic activities of human UGT isoforms.
Study system: Human liver microsomes
Method: Incubation of 0.3-300 μM (Study BS001265-62), 0.1-1000 μM (BS001705-69) or 0.5-150 μM (BS001265-84, BS001265-85) capivasertib in human liver microsomes with substrates for up to 60 minutes at 37 °C. Analysis of samples by LC-MS/MS.

UGT Isozyme	Substrate (Concentration)	Mean IC_{50} (μM) ± SD	Report
1A1	Estradiol (20 μM)	84.9	BS001265-62
1A2	Phenacetin (30 μM)	NI	BS001265-85
1A9	Propofol (150 μM)	NI	BS001705-69
2A6	Coumarin (0.2 μM)	NI	BS001265-84
2B6	Bupropion (40 μM)	134	BS001265-84
2B7	AZT (2000 μM)	>300	BS001265-62
2C8	Amodaquine (1 μM)	>150	BS001265-84
2C9	Diclofenac (10 μM)	76	BS001265-85
2C19	S-Mephenytoin (35 μM)	NC	BS001265-85
2D6	Bufuralol (5 μM)	15	BS001265-85
2E1	Chlozoxazone (40 μM)	>150	BS001265-84
3A4/5	Nifedipine (2 μM)	>150	BS001265-84
3A4/5	Midazolam (3 μM)	55	BS001265-85

Additional information:
AZT, 3'-azido-3'-deoxythimidine; IC_{50}, concentration giving half-maximal inhibition; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled with high performance liquid chromatography; NI, no inhibition; NC, not calculated; UGT, uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase.

Study conducted by the applicant: No except BS001705-69
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted] China
Study in compliance with GLP: Not required

Type of study: Time-dependent inhibition potential of capivasertib on CYP3A4/5.
Study system: Human hepatocytes
Method: Pre-incubation of 1.2-100 μM capivasertib in human hepatocytes for up to 60 minutes at 37 °C. Analysis of samples by LC-MS/MS.
Report: KMX014

		Mean Time-dependent Inhibition ± SD	
CYP Isozyme	**Substrate**	**K_I (μM)**	**k_{inact} (min^{-1})**
CYP3A4/5	Midazolam	24 ± 16	0.027 ± 0.006

Important findings:
Time-dependent and direct inhibition was observed for capivasertib against CYP3A4/5 in human hepatocytes.

Additional information:
CYP, cytochrome P450; K_I, inhibition constant; k_{inact}, rate of enzyme inactivation; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled with high performance liquid chromatography; SD, standard deviation.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], USA
Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.12 Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes

Study number: KMX009; KMX004, KMX014
Test Article: Capivasertib

Type of study: The competitive and time-dependent inhibition potential of capivasertib on the metabolic activities of human CYP isoforms.
Study system: Human liver microsomes
Method: Incubation of 0.023-50 μM capivasertib in human liver microsomes with substrates for up to 50 minutes at 37 °C. Analysis of samples by LC-MS/MS.
Report: KMX009

		Competitive Inhibition		**Time-dependent Inhibition**
CYP Isozyme	**Substrate Enzyme Activity**	**% Vehicle Control Activity Remaining**	**IC_{50} (μM) [K_I (μM)]**	**% Change in Activity when Pre-incubated**
CYP1A2	Phenacetin O-deethylase	99.9%	-	-
CYP2A6	Coumarin 7-hydroxylase	94.6%	-	-
CYP2B6	Bupropion 1'-hydroxylase	58.4%	-	-
CYP2C8	Amodiaquine N-deethylase	72.2%	-	-
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylase	46.9%	>16.7 [a]	-
CYP2C19	S-mephenytoin 4′-hydroxylase	67.0%	-	-
CYP2D6	Dextromethorphan O-demethylase	17.1%	5.3 [2.7]	-
CYP2E1	Chlorzoxazone 6-hydroxylase	104%	-	-
CYP3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylase	40.8%	>16.7 [a]	61.1%
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylase	33.8%	>16.7 [a]	73.9%

Important findings:
Capivasertib inhibited CYP2D6, with some competitive inhibition of CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2B6 and CYP2C19 observed. No competitive inhibition of CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8 or CYP2E1 was observed. Time-dependent inhibition of CYP3A4/5 was observed.

Additional information:
CYP, cytochrome P450; IC_{50}, concentration giving half-maximal inhibition; K_I, inhibition constant; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography.
[a] Estimated due to capivasertib only inhibiting enzyme by >50% at 1 concentration.

Study conducted by the applicant: Yes
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: N/A
Study in compliance with GLP: Not required

Type of study: Time-dependent inhibition potential of capivasertib on CYP3A4/5.
Study system: Human liver microsomes
Method: Pre-incubation of 1.23-100 µM capivasertib in human liver microsomes for up to 30 minutes at 37 °C. Analysis of samples by LC-MS/MS.
Report: KMX004

		Time-dependent Inhibition	
CYP Isozyme	**Substrate**	**K_I (µM)**	**k_{inact} (min^{-1})**
CYP3A4/5	Midazolam	10.5	0.040

Important findings:
Time-dependent inhibition was observed for capivasertib against CYP3A4/5 in human liver microsomes.

Additional information:
CYP, cytochrome P450; K_I, inhibition constant; K_{inact}, rate of enzyme inactivation; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography.

Study conducted by the applicant: Yes
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: N/A
Study in compliance with GLP: Not required

Type of study: Time-dependent inhibition potential of capivasertib on CYP3A4/5.
Study system: Human hepatocytes
Method: Pre-incubation of 1.2-100 µM capivasertib in human hepatocytes for up to 60 minutes at 37 °C. Analysis of samples by LC-MS/MS.
Report: KMX014

		Mean Time-dependent Inhibition ± SD	
CYP Isozyme	**Substrate**	**K_I (µM)**	**k_{inact} (min^{-1})**
CYP3A4/5	Midazolam	24 ± 16	0.027 ± 0.006

Important findings:
Time-dependent inhibition was observed for capivasertib against CYP3A4/5 in human hepatocytes.

Additional information:
CYP, cytochrome P450; K_I, inhibition constant; K_{inact}, rate of enzyme inactivation; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; SD, standard deviation.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], USA
Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.12 Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes

Study number: KMX018
Test Article: Capivasertib

Type of study: Induction potential of capivasertib on CYP1A2 mRNA and enzyme activity levels.
Study system: Human hepatocyte incubations for 48 hours in mRNA assay or 72 hours in activity assay.
Method: CYP1A2 mRNA levels analyzed using real-time PCR, CYP1A2 enzyme activity levels analyzed using LC-MS/MS.

Treatment	Concentration (µM)	Fold-induction					
		Lot HFC422		Lot HMC399		Lot HMC486	
		mRNA	Activity	mRNA	Activity	mRNA	Activity
Omeprazole	50	75 ± 1.6	53 ± 7.7	211 ± 48	37 ± 2.5	181 ± 112	42 ± 2.2
Capivasertib	0.5	0.7 ± 0.26	1.2 ± 0.045	0.58 ± 0.11	0.91 ± 0.019	0.82 ± 0.78	0.73 ± 0.066
	1.5	0.67 ± 0.086	1.1 ± 0.31	1.0 ± 0.31	1.1 ± 0.12	0.84 [a]	0.67 ± 0.065
	5	1.3 ± 0.16	1.6 ± 0.23	1.1 ± 0.30	1.2 ± 0.039	0.47 ± 0.082	0.69 ± 0.069
	15	1.7 ± 0.41	2.1 ± 0.41	1.3 ± 0.058	1.6 ± 0.20	1.2 ± 0.30	0.93 ± 0.067
	50	5.4 ± 2.4	3.9 ± 0.28	9.5 ± 2.5	2.1 ± 0.16	5.9 ± 3.3	2.3 ± 0.17

Important findings:
Capivasertib caused slight induction of CYP1A2 mRNA and enzyme activity levels in all 3 donors.

Additional information:
CYP, cytochrome P450; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; mRNA, messenger ribonucleic acid; PCR, polymerase chain reaction.
[a] n=2, all other studies n=3.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], USA.
Study in compliance with GLP: Not required

Type of study: Induction potential of capivasertib on CYP2B6 mRNA and enzyme activity levels.
Study system: Human hepatocyte incubations for 48 hours in mRNA assay or 72 hours in activity assay.
Method: CYP2B6 mRNA levels analyzed using real-time PCR, CYP3A4 enzyme activity levels analyzed using LC-MS/MS.

Treatment	Concentration (µM)	Fold-induction					
		Lot HFC422		Lot HMC399		Lot HMC486	
		mRNA	Activity	mRNA	Activity	mRNA	Activity
Phenobarbital	1000	18 ± 8.1	14 ± 0.63	24 ± 1.6	13 ± 3.2	45 ± 19	35 ± 10
Capivasertib	0.5	0.53 ± 0.15	1.3 ± 0.12	0.78 ± 0.29	0.90 ± 0.049	0.58 ± 0.47	0.74 ± 0.23
	1.5	0.36 ± 0.10	0.72 ± 0.086	1.2 ± 0.51	0.75 ± 0.15	0.24 [a]	0.41 ± 0.018
	5	0.34 ± 0.14	0.47 ± 0.022	0.61 ± 0.14	0.93 ± 0.17	0.10 ± 0.013	0.28 ± 0.029
	15	0.24 ± 0.050	0.51 ± 0.073	0.56 ± 0.079	0.69 ± 0.037	0.084 ± 0.028	0.22 ± 0.044
	50	0.50 ± 0.13	0.79 ± 0.17	1.1 ± 0.14	0.78 ± 0.030	0.38 ± 0.36	0.19 ± 0.016

Important findings:
Capivasertib did not induce CYP2B6 mRNA or enzyme activity levels.

Additional information:
CYP, cytochrome P450; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; mRNA, messenger ribonucleic acid; PCR, polymerase chain reaction.
[a] n=2.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], USA.
Study in compliance with GLP: Not required

Type of study: Induction potential of capivasertib on CYP3A4/5 mRNA and enzyme activity levels.
Study system: Human hepatocyte incubations for 48 hours in mRNA assay or 72 hours in activity assay.
Method: CYP3A4/5 mRNA levels analyzed using real-time PCR, CYP3A4/5 enzyme activity levels analyzed using LC-MS/MS.

Treatment	Concentration (μM)	Fold-induction					
		Lot HFC422		Lot HMC399		Lot HMC486	
		mRNA	Activity	mRNA	Activity	mRNA	Activity
Rifampicin	10	134 ± 25	72 ± 4.1	45 ± 16	21 ± 1.8	501 [a]	58 ± 11
Capivasertib	0.5	1.7 ± 0.99	1.0 ± 0.10	0.70 ± 0.21	0.83 ± 0.020	1.6 ± 1.3	0.77 ± 0.13
	1.5	1.7 ± 0.62	0.98 ± 0.12	2.1 ± 0.81	0.67 ± 0.13	3.9 [a]	0.64 ± 0.11
	5	2.1 ± 0.42	0.79 ± 0.093	2.2 ± 1.1	0.55 ± 0.036	1.7 ± 0.69	0.40 ± 0.082
	15	3.2 ± 0.32	0.83 ± 0.082	2.6 ± 0.84	0.65 ± 0.050	2.9 ± 0.92	0.30 [a]
	50	11 ± 4.7	0.89 ± 0.18	10 ± 2.9	0.67 ± 0.045	14 ± 5.3	0.27 ± 0.065

Important findings:
Capivasertib at concentrations of up to 50 μM resulted in a small increase in CYP3A4/5 mRNA expression but not enzyme activity levels.

Additional information:
CYP, cytochrome P450; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; mRNA, messenger ribonucleic acid; PCR, polymerase chain reaction.
[a] n=2.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], USA.
Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.12 Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes

Study number: AZM100108-02
Test Article: Capivasertib

Type of study: Human PXR activation.
Study system: HepG2 cells transfected with PXR expression vector and luciferase CYP3A4 reporter plasmid.
Method: Transcriptional activation assay.

	Average Fold-induction Compared to Vehicle Control ± SD	
Concentration (µM)	**Capivasertib**	**Rifampicin**
0.0025	1.0 ± 0.15	0.76 ± 0.10
0.0076	0.98 ± 0.03	1.2 ± 0.22
0.023	0.84 ± 0.03	1.1 ± 0.10
0.069	0.78 ± 0.02	1.4 ± 0.16
0.21	0.75 ± 0.09	2.8 ± 0.70
0.62	0.82 ± 0.12	5.8 ± 0.80
1.9	0.70 ± 0.18	8.0 ± 1.42
5.6	0.66 ± 0.20	9.6 ± 1.68
17	0.58 ± 0.05	9.1 ± 1.59
50	0.68 ± 0.06	4.8 ± 0.90 [a]
F_2 (µM)	ND [b]	0.12

Important findings:
Capivasertib does not activate human PXR in HepG2 cells.

Additional information:
[a] Excluded from calculations due to assumed cell toxicity.
[b] F_2 value not calculated due to <20% activation compared to the positive control rifampicin.
CYP, cytochrome P450; F_2, concentration which leads to a 2-fold increase above baseline; PXR, pregnane X receptor; SD, standard deviation.

Study conducted by the applicant: Yes
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: N/A
Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.12 Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes

Study number: BS001884-58; BS001884-52
Test Article: AZ14102143 (Glucuronide Metabolite of Capivasertib)

Type of study: The direct (reversible) inhibition potential of AZ14102143 (the glucuronide metabolite of capivasertib) on the metabolic activities of human CYP isoforms.

Study system: Human liver microsomes

Method: Incubation of 1-300 μM AZ14102143 (the glucuronide metabolite of capivasertib) in human liver microsomes with substrates for up to 10 minutes at 37°C. Analysis of samples by LC-MS/MS.

CYP Isozyme	Substrate (Concentration)	Mean IC_{50} (μM)	Report
CYP1A2	Phenacetin (30 μM)	>300	BS001884-58
CYP2A6	Coumarin (0.2 μM)	>300	BS001884-52
CYP2B6	Bupropion (40 μM)	>300	BS001884-52
CYP2C8	Amodiaquine (1 μM)	NI	BS001884-52
CYP2C9	Diclofenac (10 μM)	NI	BS001884-58
CYP2C19	S-mephenytoin (35 μM)	>300	BS001884-58
CYP2D6	Bufuralol (5 μM)	>300	BS001884-58
CYP2E1	Chlorzoxazone (40 μM)	>300	BS001884-52
CYP3A4/5	Nifedipine (2 μM)	NI	BS001884-52
CYP3A4/5	Midazolam (3 μM)	NI	BS001884-58

Additional information:

CYP, cytochrome P450; IC_{50}, concentration giving half-maximal inhibition; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled with high performance liquid chromatography; NI, no inhibition;

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], China

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13 Pharmacokinetics: Cumulative Excretion

Study number: KMR016 (8240017)
Test Article: Capivasertib

Species:	Rat (Han Wistar)
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3; F/3
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Oral: 0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in deionised water. Intravenous: 80% phosphate buffered saline, pH 7.4 /20% dimethylacetamide.
Method of administration:	PO; IV
Dose (mg/kg):	10 mg/kg (PO); 1 mg/kg (IV)
Analyte:	[^{14}C]Capivasertib
Radionuclide:	[^{14}C]
Specific activity (MBq/mg):	0.967 (PO); 5.04 (IV)
Analytical method:	Liquid scintillation counting

	Mean % Total Recovery ± SE			
	Oral		**Intravenous**	
Type of Sample	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Urine	3.48 ± 0.17	2.69 ± 0.18	16.8 ± 1.77	15.3 ± 1.25
Feces	91.9 ± 0.55	91.5 ± 2.24	75.9 ± 3.28	82.2 ± 1.09
Cage washes	0.45 ± 0.11	1.07 ± 0.47	2.01 ± 0.47	2.35 ± 0.60
Expired air (0-24 h only)	0.01 ± 0.01	0.01 ± <0.01	0.08 ± 0.01	0.02 ± 0.01
Carcass	0.10 ± <0.01	0.09 ± 0.01	0.33 ± <0.01	0.32 ± 0.04
Total recovery:	95.9 ± 0.57	95.4 ± 1.91	95.2 ± 5.14	100 ± 0.56

Additional information:
F, female; IV, intravenous; M, male; PO, oral; SE, standard error.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], UK.
Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

2.6.5.14 Pharmacokinetics: Excretion into Bile

Study number: 4330KR (182569)
Test Article: Capivasertib

Species:	Rat (Han Wistar)
Gender (M/F)/Number of animals:	M/1; F/2
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Oral: 0.5% w/v hydroxypropyl methylcellulose in deionised water; Intravenous: 10% v/v dimethylsulfoxide in phosphate buffered saline.
Method of administration:	PO; IV
Dose (mg/kg):	10 mg/kg (PO); 1 mg/kg (IV)
Analyte:	[^{14}C]Capivasertib
Radionuclide:	[^{14}C]
Specific activity (MBq/mg):	4.73
Analytical method:	Liquid scintillation counting

	% Administered Dose			
	Oral		**Intravenous**	
Type of Sample	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Urine	7.6	12.9	25.8	24.0
Feces	43.0	32.6	10.6	13.4
Bile	45.4	53.0	65.3	63.5
Cage washes	3.1	1.4	2.5	3.8
Total recovery:	99.1	99.9	104.2	104.7

Additional information:
F, female; IV, intravenous; M, male; PO, oral.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], UK.
Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15 Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: Pgp inhib_28Jun12_AZ12952302; BE000458-19_AZ12952302; 05102012_OATP1B1_inhib_AZ12952302; 16AZTrP3; KMN025
Test Article: Capivasertib

Type of study: To investigate whether capivasertib is an inhibitor of the human uptake transporters OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 and OCT2 and the human efflux transporters MATE1, MATE2K, P-gp and BCRP.

Method: Incubation of capivasertib in cell lines followed by analysis by LC-MS/MS (P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OAPT1B3, MATE1, MATE2K) or liquid scintillation counting (P-gp, BCRP, OCT2, OATP1B1)

Transporter	Test System	Substrate	IC_{50} (μM)	Inhibitor (Yes/No)	Study
P-gp	MDCKII-MDR1	5 μM [^{3}H]-digoxin	- [a]	No	Pgp inhib_28Jun12_AZ12952302
BCRP	Caco-2 cells	1 μM [^{3}H]-rosuvastatin	100.1	Yes	BE000458-19_AZ12952302
OATP1B1	HEK293 cells	0.02 μM [^{3}H]-estradiol 17β glucuronide	15	Yes	05102012_OATP1B1_inhib_AZ12952302
OATP1B3	HEK293 cells	0.15 μM atorvastatin	25.2	Yes	16AZTrP3
OAT1	HEK293 cells	10 μM para-aminohippurate	- [a]	No	16AZTrP3
OAT3	HEK293 cells	5 μM furosemide	50% inhibition at 28 μM	Yes	16AZTrP3
MATE1	HEK293 cells	50 μM metformin	1.79	Yes	16AZTrP3
MATE2K	HEK293 cells	50 μM metformin	14.0	Yes	16AZTrP3
OCT2	HEK293 cells	5 μM metformin	1.34	Yes	KMN025

Additional Information:

BCRP, breast cancer resistance protein; HEK, human endocrine kidney; IC_{50}, concentration giving half maximal inhibition; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; MATE, multidrug and toxin extrusion; MDCKII MDR1, Madin-Darby canine kidney cells stably expressing the human efflux transporter P-glycoprotein; OAT, organic anion transporter; OATP, organic anion transporting polypeptides; OCT, organic cation transporter 2; P-gp, P-glycoprotein.

[a] No inhibition.

Study conducted by the applicant: Not all
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: AstraZeneca R&D, Cheshire, UK; [redacted], [redacted], USA; [redacted], [redacted], The Netherlands.
Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.15 Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: 19AZTrP7; KMN025; 16AZTrP3
Test Article: Capivasertib

Type of study: To investigate whether capivasertib is a substrate of the human uptake transporters OATP1B1, OATP1B3, OCT2, P-gp and BCRP.

Method: Incubation of capivasertib in HEK293 cells (OATP1B1, OATP1B3 and OCT2) or MDCK cells (P-gp and BCRP) followed by analysis by LC-MS/MS (OATP1B1, OATP1B3, P-gp and BCRP) or liquid scintillation counting (OCT2).

Transporter	Test System	Uptake Ratio at 1μM		IC_{50} (μM)	Substrate (Yes/No)	Report
		Without Inhibitor	With Inhibitor			
OATP1B1	HEK293 Cells	1.1	1.0	-	No	19AZTrP7
OAPT1B3	HEK293 Cells	1.0	1.0	-	No	19AZTrP7
OCT2	HEK293 Cells	-	-	1.34	Yes	KMN025
P-gp	MDCK Cells	Efflux ratio: 116 @ 1 μM, 59.0 @ 10 μM and 9.46-9.47 @ 50 and 100 μM		-	Yes	16AZTrP3
BCRP	MDCK Cells	Efflux ratio: 25.4 @ 1 μM, 5.44 @ 10 μM and 1.17-1.49 @ 50 and 100 μM		-	No	16AZTrP3

Additional Information: Capivasertib is a substrate for OCT2 and P-gp.

BCRP, breast cancer resistance protein; HEK, human endocrine kidney; IC_{50}, concentration giving half maximal inhibition; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; MDCK, Madin-Darby canine kidney cells; OATP, organic anion transporting polypeptides; OCT, organic cation transporter 2; P-gp, P-glycoprotein.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], UK; [redacted], [redacted], USA; [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], The Netherlands.

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.15 Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: BE000901-57
Test Article: Capivasertib

Type of study: To investigate the transport characteristics of capivasertib in human hepatocytes.
Method: Incubation of capivasertib in human hepatocytes with and without OATP and broad-range CYP enzyme inhibitors. Samples analyzed by LC-MS/MS

Parameter	**Capivasertib**	**Pitavastatin [a]**
F_{active} (%)	45	69
$K_{p,u,u}$	1.8	2.9

Additional Information:
[a] Positive control.
CYP, cytochrome P450; F_{active}, fraction active; $K_{p,u,u}$, unbound partition coefficient; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; OATP, organic anion transporting polypeptides.

Study conducted by the applicant: Yes
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: N/A
Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.15 Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: BS001884-49; BS001884-50; BS001884-51
Test Article: AZ14102143 (Glucuronide metabolite of Capivasertib)

Type of study: To investigate whether AZ14102143 (glucuronide metabolite of capivasertib) is an inhibitor of the human uptake transporter OATP1B1 and the human efflux transporters P-gp and BCRP.

Method: Incubation of AZ14102143 (glucuronide metabolite of capivasertib) in cell lines followed by analysis by LC-MS/MS (P-gp, BCRP, OATP1B1)

Transporter	Test System	Substrate	IC_{50} (µM)	Inhibitor (Yes/No)	Study
P-gp	MDCKII-MDR1	5 µM digoxin	>300	No	BS001884-49
BCRP	Caco-2 cells	1 µM rosuvastatin	>300	No	BS001884-50
OATP1B1	HEK293 cells	5 µM estradiol 17β glucuronide	65.8	Yes	BS001884-51

Additional Information:
BCRP, breast cancer resistance protein; HEK, human endocrine kidney; IC_{50}, concentration giving half maximal inhibition; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; MDCKII MDR1, Madin-Darby canine kidney cells stably expressing the human efflux transporter P-glycoprotein; OATP, organic anion transporting polypeptides; P-gp, P-glycoprotein.

Study conducted by the applicant: Not all
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], China.
Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

2.6.5.16 Pharmacokinetics: Other

Study number: BE000747-32
Test Article: Capivasertib

Study system: Assessment of intestinal permeability *in vitro*

Target entity, test system and method: Intestinal permeability was assessed using excised intestinal segments from human jejunum in the Ussing Chamber for up to 150 minutes

Radionuclide: ^{14}C; ^{3}H

Specific activity (mCi/mmol): 58.4

Substance analyzed: 250 μM [^{14}C]-Capivasertib, Capivasertib and [^{3}H]-Propranolol by LC-MS/MS and scintillation counting.

	P_{app} (× 10^{-6} cm/s)	**Apparent Extraction Ratio (%)**
[^{14}C]-Capivasertib	6.91 [a]	-
Capivasertib	4.26 [b]	38
[^{3}H]-Propranolol [c]	12.7	-

Additional Information: Capivasertib is predicted to have a low to moderate F_{abs}% *in vivo* in humans, and metabolic extraction occurs during transfer over the gut membrane.

F_{abs}, fraction absorbed; LC-MS/MS, tandem mass spectrometry coupled to high performance liquid chromatography; P_{app}, apparent permeability.

[a] Total P_{app}.

[b] Parent P_{app}.

[c] Reference compound.

Study conducted by the applicant: Yes

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: N/A

Study in compliance with GLP: Not required.