ジャイパーカ錠 50mg
ジャイパーカ錠 100mg

2.6.4　薬物動態試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 1
2.6.4.1　まとめ 1
2.6.4.2　分析法 2
2.6.4.2.1　生体試料分析法 2
2.6.4.2.2　放射性標識ピルトブルチニブ 3
2.6.4.3　吸収 3
2.6.4.3.1　単回投与試験 3
2.6.4.3.1.1　ラット 3
2.6.4.3.1.1.1　ラットでの相対的バイオアベイラビリティ 4
2.6.4.3.1.2　イヌ 6
2.6.4.3.1.2.1　イヌでの相対的バイオアベイラビリティ 8
2.6.4.3.2　反復投与試験 8
2.6.4.3.2.1　ラット 8
2.6.4.3.2.2　イヌ 9
2.6.4.3.3　トキシコキネティクス 10
2.6.4.3.3.1　ラット 10
2.6.4.3.3.2　イヌ 11
2.6.4.4　分布 12
2.6.4.4.1　組織分布 12
2.6.4.4.2　タンパク結合 13
2.6.4.4.3　赤血球中への移行 13
2.6.4.4.4　胎盤通過 13
2.6.4.5　代謝 14
2.6.4.5.1　In vitro 代謝 14
2.6.4.5.2　In vivo 代謝 14
2.6.4.5.2.1　ラット 15
2.6.4.5.3　ラット、イヌ、及びヒトにおける代謝物の相対的曝露量 18
2.6.4.6　排泄 19
2.6.4.7　薬物動態学的相互作用 20
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 21
2.6.4.9　考察及び結論 21
2.6.4.10　図表 22
2.6.4.11　参考文献 22

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

毒性試験の使用動物種であるラット及びイヌを用いて、ピルトブルチニブ（LOXO-305、LY3527727）又は[^{14}C]ピルトブルチニブを単回及び反復経口投与したときの薬物動態（pharmacokinetics：PK）並びにトキシコキネティクス（toxicokinetics：TK）を評価するとともに、吸収、分布、代謝、及び排泄を評価した。ラット及びイヌには、ピルトブルチニブフリー体の結晶又は溶解度を向上させるため非晶質を維持した噴霧乾燥分散（spray-dried dispersion：SDD）剤を投与し、その用量及び血漿中濃度はすべてピルトブルチニブのフリー体当量で示した。経口投与の溶媒には主に 0.5%（w/v）ヒドロキシプロピルメチルセルロース（hydroxypropyl methylcellulose：HPMC）水溶液を用いた。一部の PK 試験（LOXO-305-DMPK-001、LOXO-305-DMPK-020-A2）では 10% D-α-トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸エステル（D-α-tocopherol polyethylene glycol-1000-succinate：TPGS）も使用した。また、放射性標識体を用いた試験（LOXO-305-DMPK-035、LOXO-305-DMPK-049）ではピルトブルチニブをジメチルスルホキシド（dimethylsulfoxide：DMSO）で溶解後、10% TPGS 水溶液を用いて調製した。静脈内投与用の投与液の調製にはラットでは 30% Capistol®、イヌでは 30% Cavasol®を用いた。動物試験におけるピルトブルチニブ及びピルトブルチニブ関連放射能の測定には、それぞれ液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry：LC-MS/MS）法及び液体シンチレーション計数（liquid scintillation counting：LSC）法を使用した。医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practices：GLP）適用のラット及びイヌを用いた毒性試験での血漿中濃度測定には、バリデートした LC-MS/MS 法を使用した。

主要な薬物動態試験成績を以下に示す。

- ラット又はイヌを用いた単回及び反復投与試験において、ピルトブルチニブを溶液又は SDD 剤の懸濁液として経口投与したときの吸収は良好であった。雄ラットにピルトブルチニブ SDD 剤を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは概して 50%を超えていた。
- ラットでは、雄に比べて雌の曝露量は一貫して高かった（6 倍以上）。雌に比べて雄ではクリアランスが大きく、血漿中の代謝物濃度が高かった。
- 雌雄ラットにピルトブルチニブを反復経口投与したときの曝露量は、用量増加に伴って概して用量比を下回る増加傾向を示し、高用量での吸収の飽和が示唆された。
- イヌにピルトブルチニブを反復経口投与したときの曝露量は、結晶体では用量増加に伴って概して用量比を下回る増加を示したが、SDD 剤では用量比を上回る増加傾向を示した。イヌの曝露量に性差は認められなかった。
- ラット及びイヌにピルトブルチニブを反復経口投与したときの定常状態における曝露量は単回投与時の曝露量と類似していたことから、蓄積はないと考えられた。
- イヌにピルトブルチニブ SDD 剤の錠剤を投与したとき、食餌の影響は認められなかった。
- 雄ラットに[^{14}C]ピルトブルチニブを経口投与したとき、ピルトブルチニブは組織に広く分布した。
- ラット及びイヌにおけるピルトブルチニブの血漿タンパク結合率は約 82%～87%であり、濃度依存性は認められなかった。ラット及びイヌにおける血液／血漿比（B:P）は、それぞれ

0.84 及び 0.88 であった。

- ラットでのピルトブルチニブの主な代謝経路は、酸化、直接グルクロン酸抱合、直接硫酸抱合、及び酸化＋グルクロン酸抱合が関与していると考えられた。
- ヒト血漿中の主要代謝物である M1 は、ラット血漿中からも検出された。毒性試験及び臨床試験において採取した血漿試料中の M1 の相対的曝露量を比較したとき、ラットで十分な曝露量比が得られた。
- 雌雄ラットにおける尿中排泄率は低く（4%未満）、主要な排泄経路は糞中排泄であり、一部が胆汁を介して排泄された。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　生体試料分析法

LOXO-305-DMPK-014 試験 (4.2.2.1.1)
LOXO-305-DMPK-015 試験 (4.2.2.1.2)
LOXO-305-DMPK-046 試験 (4.2.2.1.3)
LOXO-305-DMPK-047 試験 (4.2.2.1.4)

GLP を適用して実施したラット又はイヌを用いた毒性試験及び安全性薬理試験における血漿中ピルトブルチニブ濃度はバリデートされた LC-MS/MS 法（ラット［LOXO-305-DMPK-014 及び LOXO-305-DMPK-046 試験］、イヌ［LOXO-305-DMPK-015 及び LOXO-305-DMPK-047 試験］）により測定した。内部標準物質として安定標識体[redacted]を使用した。さらに、一部の選択した試験のラット及びイヌ血漿試料を用いて実試料の再分析（incurred sample reanalysis：ISR）を実施し、あらかじめ規定した基準（ISR 値の 2/3 が 20%の範囲内にあること）を満たしていることを確認した。各分析法の定量範囲、精度、及び真度、並びに安定性データを表 2.6.4-1 に示す。

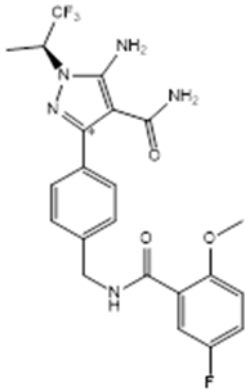
表 2.6.4-1. ラット及びイヌ血漿試料中ピルトブルチニブの分析法バリデーション

分析法バリデーション	対象となる試験	測定対象	定量範囲 (ng/mL)	分析間精度	分析間真度	安定性データ
ラット血漿						
LOXO-305-DMPK-014	LOXO-305-TOX-007 LOXO-305-TOX-016	ピルトブルチニブ	20.0～20000	3.0%～11.2%	-1.5%～15.0%	室温で 6.5 時間 -70°C で凍結／融解 4 回 -70°C で 97 日
LOXO-305-DMPK-046	LOXO-305-DMPK-035 LOXO-305-TOX-018 LOXO-305-TOX-019	ピルトブルチニブ	20.0～20000	2.7%～9.3%	-7.6%～-1.9%	室温で 24 時間 -20°C 及び-70°C で凍結／融解 5 回 -20°C 及び-70°C で 188 日
イヌ血漿						
LOXO-305-DMPK-015	LOXO-305-TOX-008 LOXO-305-SPHARM-002	ピルトブルチニブ	20.0～20000	3.6%～12.2%	-5.2%～1.0%	室温で 6 時間 -70°C で凍結／融解 4 回 -70°C で 97 日
LOXO-305-DMPK-047	LOXO-305-TOX-017	ピルトブルチニブ	20.0～20000	4.0%～10.6%	-6.0%～-3.7%	室温で 24 時間 -20°C 及び-70°C で凍結／融解 5 回 -20°C 及び-70°C で 185 日

GLP 非適用のラット及びイヌの薬物動態試験における生体試料分析に用いた LC-MS/MS 法は、定量範囲が 10～10000 ng/mL 又は 20～20000 ng/mL であり、血漿中に内部標準の添加とともに、酸性化アセトニトリルを加えて除タンパク操作を行った。

2.6.4.2.2 放射性標識ピルトブルチニブ

放射性標識ピルトブルチニブ（[ピラゾリル-3-^{14}C]ピルトブルチニブ、図 2.6.4-1）の放射化学的純度は 99%超であった。動物試験におけるピルトブルチニブ関連放射能の測定には、LSC 法を使用した。有色ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィー（quantitative whole-body autoradiography：QWBA）試験における、組織中放射能濃度の定量下限は 178 ng eq/g であった。



* ^{14}C 標識位置

図 2.6.4-1. [^{14}C]ピルトブルチニブ

2.6.4.3 吸収

雌雄の Sprague Dawley ラット及び雌雄のビーグル犬を用いたピルトブルチニブの単回投与試験並びに反復投与試験を実施し、ピルトブルチニブの吸収及び PK/TK を評価した。

2.6.4.3.1 単回投与試験

2.6.4.3.1.1 ラット

LOXO-305-DMPK-035 試験（4.2.2.3.1）、概要表 2.6.5.3.1
LOXO-305-DMPK-005 試験（4.2.2.2.2）、概要表 2.6.5.3.3

雌雄のラットを用いて[^{14}C]ピルトブルチニブを単回経口投与したときのピルトブルチニブの PK を評価した（LOXO-305-DMPK-035 試験）。ラットに用量 35 mg/kg（約 100 µCi/kg）の[^{14}C]ピルトブルチニブを単回経口投与し、各時点雌雄各 3 例の投与後 120 時間までの血液及び血漿中放射能並びに血漿中ピルトブルチニブ濃度を測定した。血液及び血漿中の[^{14}C]ピルトブルチニブ由来放射能、並びに血漿中のピルトブルチニブの PK パラメータを表 2.6.4-2 に示す。

[^{14}C]ピルトブルチニブを経口投与したとき、血漿中総放射能の最高濃度（C_{max}）は雌ラットで高かったが、総放射能の全身曝露量（投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積：$AUC_{0\text{-}inf}$）は雌雄で同程度であった。ピルトブルチニブの C_{max} は雄に比べて雌で約 3 倍高く、AUC は雌で約 7 倍高かったが、ピルトブルチニブの消失半減期（$t_{1/2}$）は雌雄で同程度であった。雌雄両方で血漿中総放射能の $t_{1/2}$ がピルトブルチニブの $t_{1/2}$ に比べて長かったことか

ら、循環血中での代謝物の残存期間が長いことが示唆された。雄では、血漿中総放射能の全身曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$）に占めるピルトブルチニブの割合は 12%であり血中に代謝物が多く存在していることが示されたが、雌ではピルトブルチニブが血漿中総放射能の約 77%を占めた。雌雄両方において、血液及び血漿中総放射能、並びに血漿中ピルトブルチニブの最高濃度到達時間（T_{max}）は 1～2 時間であり、ピルトブルチニブは速やかな吸収性を示した。

表 2.6.4-2. 雌雄ラットに [^{14}C] ピルトブルチニブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	雄			雌		
	血漿中放射能	血中放射能	血漿中ピルトブルチニブ	血漿中放射能	血中放射能	血漿中ピルトブルチニブ
C_{max} (ng-eq/g 又は ng/mL)	9860	6920	4130	15700	12100	13900
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng-eq•h/g 又は ng•h/mL)	130000	86700	15900	135000	108000	106000
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng-eq•h/g 又は ng•h/mL)	134000	91300	16100	137000	109000	106000
T_{max} (h)	1.00	1.00	1.00	2.00	2.00	2.00
$t_{1/2}$ (h)	16.1	43.3	3.56	9.59	31.6	4.97

略語：$AUC_{0\text{-}t}$ = 投与後 0 時間から 120 時間までの血漿中（血中）濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$ = 投与後 0 時間から無限大時間までの AUC、C_{max} = 最高血漿中（血中）濃度、$t_{1/2}$ = 半減期、T_{max} = C_{max} 到達時間
データは n=3/性/時点から求めた Composite PK パラメータを示す。

LOXO-305-DMPK-005 試験では、雌雄各 5 例のラットにピルトブルチニブを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの PK を評価した。ピルトブルチニブの曝露量（C_0、$AUC_{0\text{-}t}$、及び $AUC_{0\text{-}inf}$）は、雄に比べて雌で高値を示し、血漿中 AUC は雌で雄の 6 倍であった。雌に比べて雄の方が血漿クリアランスは大きく、$t_{1/2}$ は短かった（表 2.6.4-3）。

表 2.6.4-3. 雌雄ラットに用量 1 mg/kg のピルトブルチニブを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	PK パラメータ（平均値 ± SD）	
性別	雄	雌
C_0 (ng/mL)	637 ± 206	1050 ± 114
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	557 ± 132	3340 ± 1100
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	613 ± 143	3540 ± 1050
CL (L/h/kg)	1.71 ± 0.433	0.305 ± 0.0966
V_d (L/kg)	4.98 ± 0.807	2.23 ± 1.27
$t_{1/2}$ (h)	2.16 ± 0.745	4.83 ± 1.21

略語：AUC = 血漿中濃度－時間曲線下面積、C_0 = 投与後 0 時間の血漿中濃度外挿値、CL = クリアランス、SD = 標準偏差、$t_{1/2}$ = 半減期、V_d = 分布容積

2.6.4.3.1.1.1 ラットでの相対的バイオアベイラビリティ

LOXO-305-DMPK-001 試験（4.2.2.2.1）、概要表 2.6.5.3.2
LOXO-305-DMPK-017 試験（4.2.2.2.4）、概要表 2.6.5.3.4
LOXO-305-DMPK-019 試験（4.2.2.2.5）、概要表 2.6.5.3.5

雌雄ラットを用いてピルトブルチニブの結晶体を溶液又は懸濁液として単回経口投与したときのピルトブルチニブの PK を評価した（LOXO-305-DMPK-001 試験）。ラット（雌雄各 4 例/群）にピルトブルチニブを 35、150、及び 500 mg/kg の用量で 0.5% HPMC 懸濁液として、又は 35 mg/kg の用量で 10% TPGS 溶液として投与した。溶液又は懸濁液に関係なく、すべての用量でピルトブルチニブの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$）は雌で高値を示した（表 2.6.4-4）。雌雄ラット

に 35 mg/kg の用量でピルトブルチニブを投与したときの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は、溶液の方が懸濁液と比べて 2～4 倍高値を示した。懸濁液では、ピルトブルチニブの曝露量が雌雄ともに 35～500 mg/kg の範囲で用量比を下回って増加したことから、吸収の飽和が示唆された。

表 2.6.4-4. ラットにピルトブルチニブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

溶媒	性別	用量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	%F[a] (%)
0.5% HPMC（懸濁液）	雄	35	289	2530	11.8
		150	613	6720	7.31
		500	779	11200	3.65
	雌	35	3080	37300	30.1
		150	5780	83900	15.8
		500	9990	158000	8.93
10% TPGS（溶液）	雄	35	1200	8410	39.2
	雌	35	7930	82200	66.3

略語：AUC = 血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、HPMC = ヒドロキシプロピルメチルセルロース、TPGS = D-α-トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸エステル、%F = バイオアベイラビリティ

[a] バイオアベイラビリティ（F）は、用量 1 mg/kg のピルトブルチニブを静脈内投与したときの AUC_{0-inf}（雄：613 ng·h/mL、雌：3540 ng·h/mL）に基づき（LOXO-305-DMPK-005 試験）、経口投与後の AUC_{0-t} を用いて算出した。

LOXO-305-DMPK-017 試験では、雄ラットに同じ用量のピルトブルチニブを、3 種類の SDD 剤、及び結晶体の共微粉化又は微粉化したものを単回経口投与したときの PK を比較した。それぞれの剤を 0.5% HPMC 懸濁液として調製し、ピルトブルチニブとして 400 mg/kg の用量で雄ラットに投与した（各 3～5 例/群）。雄ラットでの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は、共微粉化又は微粉化剤に比べて、SDD 剤を投与したときの方が高値（約 2～4 倍）を示した（表 2.6.4-5）。SDD 剤はピルトブルチニブを非晶質で維持するよう意図した製剤である。バイオアベイラビリティも、共微粉化又は微粉化剤に比べて 3 種類の SDD 剤すべてで高かった。HPMC 酢酸エステルコハク酸エステル、[redacted]（HPMC acetate succinate, [redacted]：HPMC-AS[redacted]）を用いた[redacted]%ピルトブルチニブ SDD 剤（[redacted]% SDD#1）で最も高い曝露量が認められた（表 2.6.4-5）。

次に、SDD 剤における HPMC-AS[redacted] に対する適切なピルトブルチニブ負荷量を検討するため、雄ラット（各 5 例/群）に 3 種類のピルトブルチニブ SDD 剤（[redacted]%SDD）又は結晶体を、400 mg/kg（[redacted]%SDD は 400 及び 100 mg/kg）の用量で 0.5% HPMC 懸濁液として単回経口投与した（LOXO-305-DMPK-019 試験）。雄ラットでの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は、SDD 剤間では類似しており、結晶体に比べて SDD 剤の曝露量は 6～18 倍高値を示した（表 2.6.4-5）。また[redacted]%ピルトブルチニブ SDD 剤を投与したときの曝露量は、用量に比例することが示された。

表 2.6.4-5. 雄ラットにピルトブルチニブの SDD 剤又は結晶体を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験	被験薬 [a]	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	F[b] (%)
LOXO-305-DMPK-017 [c]	[redacted]% SDD#1	400	18300	239000	97.5
	[redacted]% SDD#2	400	10300	138000	56.3
	[redacted]% SDD#3	400	13700	136000	55.5
	共微粉化	400	4470	57900	23.6
	微粉化	400	5000	70600	28.8
LOXO-305-DMPK-019 [d]	[redacted]% SDD	400	14200	127000	51.8
	[redacted]% SDD	400	18300	112000	45.7
	[redacted]% SDD	400	13800	112000	45.7
	[redacted]% SDD	100	3940	31800	51.9
	結晶体	400	1040	19400	7.91

略語：AUC = 血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、HPMC = ヒドロキシプロピルメチルセルロース、SDD = 噴霧乾燥分散、%F = バイオアベイラビリティ
[a] SDD 剤は非結晶性であり、共微粉化及び微粉化剤は結晶性である。
[b] バイオアベイラビリティ（F）は、雄ラットに用量 1 mg/kg のピルトブルチニブを静脈内投与したときの AUC_{0-inf}（613 ng·h/mL）に基づき（LOXO-305-DMPK-005 試験）、経口投与後の AUC_{0-t} を用いて算出した。
[c] SDD#1、SDD#2、及び SDD#3 はそれぞれロット [redacted]、[redacted]、及び [redacted] である。
[d] [redacted]%、[redacted]%、及び [redacted]% SDD はそれぞれ、[redacted] HPMC-AS[redacted] ピルトブルチニブ、[redacted] HPMC-AS[redacted] ピルトブルチニブ、及び [redacted] HPMC-AS[redacted] ピルトブルチニブである。

2.6.4.3.1.2　イヌ

LOXO-305-DMPK-025 試験（4.2.2.2.7）、概要表 2.6.5.3.7
LOXO-305-SPHARM-002 試験（4.2.1.3.2）、概要表 2.6.5.3.6

イヌにピルトブルチニブを経口投与し、PK への食餌の影響を評価した（LOXO-305-DMPK-025 試験）。本試験はクロスオーバーデザインを用いて、摂食又は絶食状態のイヌ（雌雄各 4 例/群）に用量 300 mg（約 30 mg/kg）のピルトブルチニブを投与した。投与と投与の間に 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。投与の少なくとも 12 時間前に食餌を取り除き、摂食群には投与の約 45 分前に食餌を与え、絶食群には投与 4 時間後に食餌を与えた。投与には HPMC-AS[redacted] [redacted]% ピルトブルチニブ SDD 剤の 100 mg 錠を用いた。雌雄で曝露量に差がなかったことから結果の要約は雌雄統合値で示した（表 2.6.4-6）。なお、雌雄それぞれの PK パラメータについては、概要表 2.6.5.3.7 に記載した。

摂食又は絶食下のイヌにピルトブルチニブ SDD 錠を投与したときの曝露量（AUC_{0-t} 及び C_{max}）に明らかな差は認められなかった。

表 2.6.4-6. 摂食及び絶食下の雌雄イヌにピルトブルチニブ 100 mg 錠 3 個を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

給餌状態	**摂食**	**絶食**
グループ	**1 及び 4**	**2 及び 3**
性別及び動物数	**雄 4／雌 4**	**雄 4／雌 4**
C_{max} (ng/mL)	16500 ± 8020	12900 ± 3400
T_{max} (h) [a]	1.00 (0.500-4.00)	2.00 (1.00-4.00)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	133000 ± 27100	136000 ± 49300
	摂食：絶食比	
C_{max}	1.4 ± 0.9	
AUC_{0-t}	1.1 ± 0.5	

略語：AUC = 血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、T_{max} = C_{max} 到達時間
データは平均値 ± 標準偏差で示す。
[a] T_{max} は中央値（範囲）を示す。

LOXO-305-SPHARM-002 試験では、心血管系に関する安全性薬理試験の一環として、4 例の雄イヌにピルトブルチニブを経口投与したときの TK を評価した。この試験は 6 セッションでの実施とし、最初の 4 セッションはクロスオーバーデザインで心血管系に関する安全性について検討し、試験セッション 5 及び 6 ではすべての動物にそれぞれ 20 及び 60 mg/kg の用量でピルトブルチニブを投与したときの TK を評価した。各セッションの間に 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。試験デザインについては、CTD 第 2.6.2.4.2 項に記載した。本試験の最初の 4 セッションでは、投与後 6 時間にのみ血液試料を採取し、試験セッション 5 及び 6 では、投与後 24 時間まで血液試料を経時的に採取した。投与には結晶体の 0.5% HPMC 懸濁液を用いた。

試験セッション 1～4 の投与後 6 時間において、すべての動物で曝露が確認された（CTD 第 2.6.2.4.2 項）。試験セッション 5 及び 6 の TK プロファイルから、C_{max} 及び AUC_{0-24h} ともに用量に比例して増加することが示された（表 2.6.4-7）。

表 2.6.4-7. 雄イヌに用量 20 又は 60 mg/kg のピルトブルチニブを単回経口投与したときのトキシコキネティクス

	TK パラメータ（平均値 ± SD）	
投与量 (mg/kg)	20[a]	60[b]
C_{max} (ng/mL)	2980 ± 588	10000 ± 1540
AUC_{0-24h} (ng•hr/mL)	37000 ± 5870	139000 ± 17900
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	48100 ± 8620	136000 ± NA
T_{max} (h)[c]	2.00	6.00

略語：AUC = 血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、NA = 該当なし（動物数が 1 例であったため）、SD = 標準偏差、T_{max} = C_{max} 到達時間
[a] セッション 5 のトキシコキネティクス
[b] セッション 6 のトキシコキネティクス
[c] T_{max} は中央値を示す。

2.6.4.3.1.2.1 イヌでの相対的バイオアベイラビリティ

LOXO-305-DMPK-033-A1 試験（4.2.2.2.8）、概要表 2.6.5.3.8

雄イヌを用いて、ピルトブルチニブを懸濁液（結晶体及び SDD 剤）又はカプセル（SDD 剤）として経口投与したときの PK を評価した（LOXO-305-DMPK-033-A1 試験）。ピルトブルチニブは結晶懸濁液（10 又は 30 mg/kg）、SDD 懸濁液（3 又は 10 mg/kg）、又は SDD 粉末カプセル（3 又は 10 mg/kg）として経口投与した。各投与レジメンにつき動物合計 9 例となるように、クロスオーバーデザインで各動物に投与レジメンの 6 種類中 3 種類を投与した。

雄イヌにピルトブルチニブを投与したときの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は、SDD 剤（懸濁液又はカプセル）の方が結晶体（懸濁液）に比べて、高値を示した（表 2.6.4-8）。用量 3 及び 10 mg/kg のいずれについても、SDD 剤では、懸濁液の方が粉末カプセルに比べて、わずかに高い曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）を示した（2 倍未満）。

表 2.6.4-8. 雄イヌにピルトブルチニブの結晶体及び SDD 剤を懸濁液又はカプセルとして単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	PK パラメータ（平均値 ± SD）					
被験薬	結晶	SDD	SDD	結晶	SDD	SDD
溶媒	0.5% HPMC	0.5% HPMC	カプセル	0.5% HPMC	0.5% HPMC	カプセル
投与量 (mg/kg)	30	10	10	10	3	3
C_{max} (ng/mL)	919 ± 554	8890 ± 1210	5380 ± 1630	434 ± 282	2280 ± 356	1470 ± 520
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	18200 ± 15100	60500 ± 6040	47000 ± 14100	7930 ± 8920	12800 ± 2110	10100 ± 2430
T_{max} (h)[a]	2.00	1.00	2.00	4.00	0.500	2.00

略語：AUC = 血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、HPMC = ヒドロキシプロピルメチルセルロース、SD = 標準偏差、SDD = 噴霧乾燥分散、T_{max} = C_{max} 到達時間
[a] T_{max} は中央値を示す。

2.6.4.3.2 反復投与試験

2.6.4.3.2.1 ラット

LOXO-305-DMPK-013 試験（4.2.2.2.3）、概要表 2.6.5.4.1

雌雄のラットにピルトブルチニブを反復経口投与したときの PK パラメータを評価した（LOXO-305-DMPK-013 試験）。ラット（雌雄各 6 例/群/時点）に 2 用量（500 及び 1000 mg/kg）のピルトブルチニブを 0.5% HPMC 懸濁液として、12 時間間隔で 3 回強制経口投与した。雌雄いずれについても、3 回目投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）に用量間で明らかな差は見られなかった（表 2.6.4-9）。500 mg/kg 群と 1000 mg/kg 群との間で曝露量が増加しなかったことから、毒性試験で 500 mg/kg BID（1 日 2 回）を超える用量を投与しても、毒性評価に有用な追加の曝露は得られないと考えられた。また、雌雄いずれについても、3 回目投与後の血漿中濃度－時間推移は比較的平坦で、T_{max} 値は投与後 0～12 時間の範囲にあったことから、吸収は長期間にわたっており、フリップフロップ動態を示す可能性が示唆された。雌の曝露量は雄に比べて 12～16 倍高値を示し、これは、雄に比べて雌で代謝が低いことによると考えられた（CTD 第 2.6.4.5.2.1 項参照）。

表 2.6.4-9. ラットにピルトブルチニブを 3 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

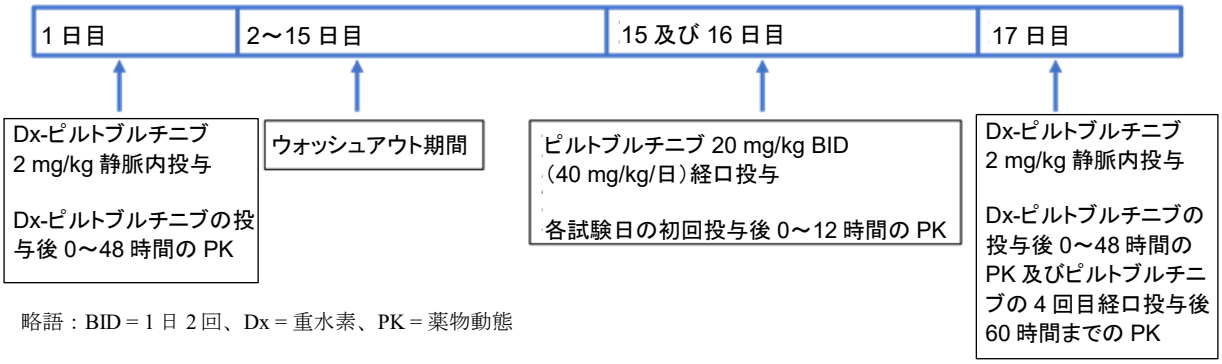
性別	試験日	投与量 (mg/kg/回)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng･h/mL)
雄	2	500	2280	20600
	2	1000	1380	12500
雌	2	500	27100	238000
	2	1000	22400	205000

略語：AUC = 血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度

2.6.4.3.2.2　イヌ

LOXO-305-DMPK-020-A2 試験（4.2.2.2.6）、概要表 2.6.5.4.2

雄イヌにピルトブルチニブの反復経口投与前後に重水素標識（Dx）-ピルトブルチニブを静脈内投与したときのピルトブルチニブの PK を評価した（LOXO-305-DMPK-020-A2 試験）。また、PK 評価に加えて、ピルトブルチニブの時間依存的（自己）代謝阻害が起こるかどうかについても検討した。本試験では雄イヌ 4 例を使用した。試験の概略を図 2.6.4-2 に示す。1 日目、Dx-ピルトブルチニブを 2 mg/kg の用量で単回静脈内投与した。2 週間のウォッシュアウト期間後の 15 及び 16 日目に、ピルトブルチニブを 20 mg/kg の用量で、約 12 時間間隔で合計 4 回経口投与した（第 1～4 回目投与とする）。17 日目（第 4 回目投与の 12 時間後）、Dx-ピルトブルチニブを 2 mg/kg の用量 で単回静脈内投与した（第 5 回目投与）。ピルトブルチニブ及び Dx-ピルトブルチニブの血漿中濃度を測定し、PK 結果は要約して表 2.6.4-10 に示した。



略語：BID = 1 日 2 回、Dx = 重水素、PK = 薬物動態

図 2.6.4-2. 試験デザイン概略図

ピルトブルチニブを経口投与したときの T_{max} は投与後 0.5～4 時間に認められた。第 4 回目経口投与後 12 時間の時点でピルトブルチニブ濃度は測定可能であり、投与後 60 時間でも維持されていた。Dx-ピルトブルチニブを静脈内投与したときの Dx-ピルトブルチニブ曝露量（C_0 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）及びクリアランスは、1 日目と反復経口投与後の 17 日目（第 5 回目投与）とで類似していた。このことから、イヌでピルトブルチニブの時間依存的（自己）代謝阻害は起こらないことが明らかになった。

表 2.6.4-10. 雄イヌに重水素標識ピルトブルチニブを単回静脈内投与又はピルトブルチニブ反復経口投与に続いて重水素標識ピルトブルチニブを単回静脈内投与したときの薬物動態

	PK パラメータ（平均値 ± SD）			
試験日	1	15	16	17
被験薬	Dx-ピルトブルチニブ	ピルトブルチニブ	ピルトブルチニブ	Dx-ピルトブルチニブ
PK 試料採取時の投与回数	1	1[a]	3[a]	5[a]
投与経路	静脈内	経口	経口	静脈内
C_{max} (ng/mL)	NA	1920 ± 556	6770 ± 625	NA
C_0 (ng/mL)	1420 ± 137	NA	NA	1450 ± 113
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	10000 ± 2430	11900 ± 4200[b]	35500 ± 6430[b]	11000 ± 3250
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	10700 ± 2400	NA	NA	11300 ± 3210
T_{max} (h)[c]	NA	2.00	1.00	NA
CL (L/h/kg)	0.195 ± 0.0494	NA	NA	0.186 ± 0.0455
V_d (L/kg)	1.98 ± 0.476	NA	NA	1.83 ± 0.499
$t_{1/2}$ (h)	7.20 ± 1.69	NA	NA	7.17 ± 2.59

略語：AUC = 血漿中濃度－時間曲線下面積、C_0 = 投与後 0 時間の血漿中濃度外挿値、CL = クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、Dx = 重水素標識、NA = 該当なし、PK = 薬物動態、SD = 標準偏差、$t_{1/2}$ = 半減期、T_{max} = C_{max} 到達時間、V_d = 分布容積

[a] 2 週間のウォッシュアウト期間後の第 1 回目、3 回目、又は 5 回目投与。

[b] AUC_{0-12h}

[c] T_{max} は中央値を示す。

2.6.4.3.3　トキシコキネティクス

ラット及びイヌを用いたピルトブルチニブの反復経口投与毒性試験で TK を評価した。

2.6.4.3.3.1　ラット

LOXO-305-TOX-003 試験（4.2.3.2.1）、概要表 2.6.7.6A
LOXO-305-TOX-007 試験（4.2.3.2.2）、概要表 2.6.7.7A
LOXO-305-TOX-018 試験（4.2.3.2.3）、概要表 2.6.7.7B
LOXO-305-TOX-019 試験（4.2.3.5.2.1）、概要表 2.6.7.13

ラットを用いた 14 日間用量設定試験（LOXO-305-TOX-003 試験）において、ピルトブルチニブを雌には 75、175、又は 375 mg/kg（それぞれ 150、350、及び 750 mg/kg/日）、雄には 250、500、又は 1000 mg/kg（それぞれ 500、1000、及び 2000 mg/kg/日）の用量で 1 日 2 回、12 時間間隔で反復経口投与し、1 及び 14 日目の TK を評価した（概要表 2.6.7.6A）。ピルトブルチニブは速やかに吸収され、1 及び 14 日目の T_{max} は 1 回目又は 2 回目投与後の 1～4 時間（1 回目投与後 4～16 時間）の範囲であった。雌雄ともに曝露量は用量増加に伴って用量比を下回る増加を示した。14 日目の累積係数が 2 未満であったことから、雌雄のラットにピルトブルチニブを反復投与しても蓄積しないことが示された。1 及び 14 日目の両方において、雄に比べて雌では低用量の投与であったにもかかわらず、曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）は高値を示した。

ラットを用いた 28 日間試験（LOXO-305-TOX-007 試験）では、ピルトブルチニブを雌には 20、60、又は 175 mg/kg（それぞれ 40 、120、及び 350 mg/kg/日）、雄には 50、150、又は 500 mg/kg（それぞれ 100、300、及び 1000 mg/kg/日）の用量で 1 日 2 回、12 時間間隔で反復経口投与し TK を評価した（概要表 2.6.7.7A）。投与液濃度測定の結果、28 日目における高用量群の雄動物への実際の投与量は 418 mg/kg BID （835 mg/kg/日）であった。T_{max} は各日の 1 回目投与後 4～16 時間の範囲であった。雄では、曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）は 100 から 1000 mg/kg/日への用

量増加に伴って用量比を下回って増加した。例外として、1 日目の曝露量は 300 mg/kg/日群に比べて 1000 mg/kg/日群で低値を示した。雄ラットに用量 100 又は 300 mg/kg/日のピルトブルチニブを反復投与しても蓄積は認められなかった。雌では、曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）は 40 から 350 mg/kg/日への用量増加に伴って増加した。1 日目の曝露量増加は、40～120 mg/kg/日の範囲では用量比を上回り、120～350 mg/kg/日の範囲では用量比を下回っていた。28 日目の曝露量増加は、すべての用量を通して、用量比を下回っていた。雌の 40 mg/kg/日群の曝露量は、1 日目に比べて 28 日目で高値を示し、反復投与によるピルトブルチニブの蓄積が示され、累積係数は C_{max} で 3.75、AUC_{0-24h} で 4.49 であった。120 及び 350 mg/kg/日群では、反復投与による蓄積は認められなかった（累積係数 2 未満）。1 日目及び 28 日目のいずれにおいても、用量で補正した曝露量は、雄に比べて雌で高値を示した。

ラットを用いた 3 ヵ月間試験（LOXO-305-TOX-018 試験）において、ピルトブルチニブを雌には 60 又は 300 mg/kg（それぞれ 120 及び 600 mg/kg/日）、雄には 50 又は 500 mg/kg（それぞれ 100 及び 1000 mg/kg/日）の用量で 1 日 2 回、12 時間間隔で反復経口投与し、1、28、及び 105 日目の TK を評価した（概要表 2.6.7.7B）。ピルトブルチニブの曝露量は用量増加に伴って増加した。1、28、及び 105 日目の T_{max} は、概して 1 回目投与後 13 時間に認められ、全身曝露量は検討した用量範囲で用量比を下回る増加を示した。ピルトブルチニブを反復経口投与しても、28 日目及び 105 日目に蓄積は認められなかった（累積係数 2 未満）。用量で補正した曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）は、雄に比べて雌で高値を示した。

予備的な拡充型胚・胎児発生に関する試験（LOXO-305-TOX-019 試験）では、雌ラットにピルトブルチニブを 25、75、375、又は 500 mg/kg（それぞれ 50、150、750、及び 1000 mg/kg/日）の用量で 1 日 2 回、交尾確認後 6～17 日目の間反復経口投与し、交尾確認後 6 及び 17 日目の TK を評価した（概要表 2.6.7.13）。すべての雌ラットで妊娠が確認された。交尾確認後 6 及び 17 日目の T_{max} は、2 回目の投与後 1 又は 4 時間（初回投与後 13 又は 16 時間）に認められた。交尾確認後 6 及び 17 日目のいずれにおいても、曝露量は用量増加に伴って増加した。また、両日とも最低用量（50 mg/kg/日）と最高用量（1000 mg/kg/日）を比較したときの曝露量増加は用量比を下回っていた。すべての用量を通して、曝露量（AUC_{0-24h}）に基づく評価で反復投与による蓄積は認められなかった。妊娠ラットにおける曝露量は、非妊娠ラットとおおむね同様であった。

2.6.4.3.3.2 イヌ

LOXO-305-TOX-004 試験（4.2.3.2.4）、概要表 2.6.7.6B
LOXO-305-TOX-008 試験（4.2.3.2.5）、概要表 2.6.7.7C
LOXO-305-TOX-017 試験（4.2.3.2.6）、概要表 2.6.7.7D

イヌを用いた 14 日間用量設定試験（LOXO-305-TOX-004 試験）において、ピルトブルチニブを 15、35（9 日目から 70）、又は 60（9 日目から 120） mg/kg（それぞれ 30、70/140、120/240 mg/kg/日）の用量で 1 日 2 回、12 時間間隔で反復経口投与し、1、9、及び 14 日目の TK を評価した（概要表 2.6.7.6B）。高用量群の雌 1 例を 11 日目で途中屠殺したため 14 日目の試料採取が欠落したが、雌雄を統合して PK 解析を行ったことから、TK 評価への影響はわずかであった。T_{max} は各日の 1 回目投与後 1～20 時間に認められた。曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）はおおむね用量増加に伴って増加したが、概して用量比を下回っていた。30 mg/kg/日群では反復投与

による蓄積は認められなかった。70/140 及び 120/240 mg/kg/日群では、9 日目から 14 日目の間で曝露量が減少した。ピルトブルチニブ曝露量の性差は概して 2 倍未満であった。

イヌを用いた 28 日間毒性試験（LOXO-305-TOX-008 試験）において、ピルトブルチニブを 10、30、及び 90 mg/kg（それぞれ 20、60、又は 180 mg/kg/日）の用量で 1 日 2 回、12 時間間隔で反復経口投与し、1、4、14、及び 28 日目の TK を評価した（概要表 2.6.7.7C）。低用量群は 11 日目に 10 mg/kg/日（5 mg/kg BID）に、中用量群は 12 日目の 2 回目投与時に 20 mg/kg/日（10 mg/kg BID）に、高用量群は 6 日目に 120 mg/kg/日（60 mg/kg BID）に減量した。また、高用量群のイヌは忍容性が認められず、13 日目に屠殺した（CTD 第 2.6.6.3.5 項参照）。T_{max} 個別値は各日の 1 回目投与後 1～24 時間に認められた。曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）は、1 及び 4 日目の 20 から 180 mg/kg/日への用量増加、並びに 14 及び 28 日目の 10 から 20 mg/kg/日への用量増加に伴って増加したが、その程度は概して用量比を下回っていた。20、60、及び 180 mg/kg/日群の 4 日目の曝露量は、1 日目に比べて約 2 倍高かった。14 及び 28 日目については、生存動物で用量が減量されたため、蓄積を評価することはできなかった。ピルトブルチニブ曝露量の性差は 2 倍未満であった。

イヌを用いた 3 ヵ月間毒性試験（LOXO-305-TOX-017 試験）では、ピルトブルチニブ SDD 剤を 0.5、2.5、及び 5 mg/kg（それぞれ 1、5、又は 10 mg/kg/日）の用量で 1 日 2 回、12 時間間隔で反復経口投与し、1、28、及び 105 日目の TK を評価した（概要表 2.6.7.7D）。SDD 剤では曝露量が高くなることから、初期の毒性試験と類似した曝露量を維持するため、用量を減量した。1、28、及び 105 日目の T_{max} は、概して各日の 1 回目投与後 1 時間に認められ、低用量群から高用量群への曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）の増加は、用量比を上回る傾向を示した。SDD 剤では結晶体と比較して溶解度が上昇するため、曝露量が増加したと考えられた。反復投与後の 28 及び 105 日目の曝露量は、1 日目と同等又は増加を示し、用量全体を通して、累積係数は 1.3～2.2 の範囲で変動した。すべての用量群で 28 日目と 105 日目の間で曝露量が類似していたことから、28 日目から 105 日目の間で追加の蓄積はないことが示され、ピルトブルチニブは蓄積しないと考えられた。曝露量に明らかな性差は認められなかった。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　組織分布

LOXO-305-DMPK-035 試験（4.2.2.3.1）、概要表 2.6.5.5.1

雄有色ラット（Long Evans）に[^{14}C]ピルトブルチニブを 35 mg/kg（200 μCi/kg）の用量で単回経口投与し、投与後 168 時間まで各時点 1 例のラットを用いて QWBA 法により薬物由来放射能の組織分布を評価した（LOXO-305-DMPK-035 試験）。

[^{14}C]ピルトブルチニブ関連放射能は広範囲に分布した（概要表 2.6.5.5.1）。ほとんどの組織で放射能濃度は投与後 1 又は 2 時間に最高値を示したが、膀胱では投与後 8 時間、盲腸、食道、及び大腸内容物では投与後 4～12 時間に最高値に達した。食道、消化管、及び膀胱以外に、[^{14}C]ピルトブルチニブの経口投与により高い放射能濃度が認められた組織は、精巣上体、肝臓、ブドウ膜、有色皮膚、及び精巣であった。ブドウ膜及び肝臓を除くすべての組織で、放射能濃度は投与後 168 時間までに定量下限（178 ng eq/g）未満に低下した。投与後 168 時間の時点でブドウ膜及び肝臓に残存していた放射能濃度はそれぞれ、294 及び 262 ng eq/g であった。眼のブドウ膜に分

布する傾向が認められたことから、[14C]ピルトブルチニブ関連放射能はメラニン含有眼組織に分布することが示唆された。ブドウ膜での $t_{1/2}$ は 66.4 時間と算出され、放射能濃度は経時的に低下し、投与後 168 時間には定量下限近くまで低下した。また、[14C]ピルトブルチニブ関連放射能は精巣及び脳に速やかに分布し、投与後 1 時間までに測定可能な濃度が認められたが、投与後 24 時間までに定量下限未満に低下した。

2.6.4.4.2　タンパク結合

LOXO-305-DMPK-016 試験（5.3.2.1.2）、概要表 2.6.5.6.1

ピルトブルチニブの in vitro でのラット及びイヌ血漿中タンパク結合率は平衡透析法を用いて LC-MS/MS により測定した（表 2.6.4-11）。ピルトブルチニブのラット及びイヌ血漿中タンパク結合率はそれぞれ約 87%及び 82%であり、濃度依存性は認められなかった。

表 2.6.4-11. ラット及びイヌにおける血漿タンパク結合率

	結合率%（平均値 ± SD, N = 3）	
検討した濃度	ラット血漿	イヌ血漿
50 ng/mL	86.8 ± 1.31	82.2 ± 0.907
500 ng/mL	87.6 ± 0.153	83.0 ± 0.513
5000 ng/mL	86.9 ± 0.153	82.0 ± 0.600

略語：N = 繰り返し測定回数、SD = 標準偏差

2.6.4.4.3　赤血球中への移行

LOXO-305-DMPK-009 試験（5.3.2.1.1）、概要表 2.6.5.6.2
LOXO-305-DMPK-035 試験（4.2.2.3.1）、概要表 2.6.5.6.3

ピルトブルチニブの血球移行性を評価するため、in vitro でラット及びイヌ血液における血液／血漿比を測定した（LOXO-305-DMPK-009 試験）。その結果、ラット及びイヌの血液／血漿比はそれぞれ、0.84 及び 0.88 であった（表 2.6.4-12）。

表 2.6.4-12. ラット及びイヌ血液中でのピルトブルチニブの血液／血漿比

動物種（N = 2）	**血液／血漿比**	**血球／血漿比**
ラット	0.84	0.64
イヌ	0.88	0.74

略語：N = 繰り返し測定回数

雌雄の Sprague Dawley ラットに用量 35 mg/kg の[14C]ピルトブルチニブを単回経口投与し、投与後 0.25 時間から 48 時間（雌）又は 72 時間（雄）まで、総放射能の血液／血漿比を測定した（LOXO-305-DMPK-035 試験）。雄ラット（各時点 3 例）の血液／血漿比は 0.595～0.774 の範囲、雌ラット（各時点 3 例）は 0.701～0.815 の範囲で、時間依存性は認められなかった（概要表 2.6.5.6.3）。

2.6.4.4.4　胎盤通過

試験は実施しなかった。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 In vitro 代謝

LOXO-305-DMPK-037 試験（5.3.2.2.5）、概要表 2.6.5.10.1

ラット、イヌ、サル、及びヒト由来の肝細胞を用いてピルトブルチニブの in vitro 代謝について検討した（LOXO-305-DMPK-037 試験）。培養肝細胞にピルトブルチニブを 2 μM の濃度で添加し、24 又は 168 時間にわたりインキュベートし、生成した代謝物を液体クロマトグラフィー高分解能質量分析（liquid chromatography high resolution mass spectrometry：LC-HRMS）法及び LC-MS/MS 法により分析した。インキュベーションは、汎用の CYP450 阻害剤である 1-アミノベンゾトリアゾール（1-aminobenzotriazole：ABT）存在下及び非存在下で実施した。その結果、ヒト肝細胞では 5 種類の代謝物が検出され、水酸化（代謝物 E 及び H）、N-グルクロン酸抱合（代謝物 A）、O-脱メチル化に続くグルクロン酸抱合（代謝物 C）、及び水酸化に続くグルクロン酸抱合（代謝物 B）の代謝経路が示された（表 2.6.4-13）。ラット、イヌ、又は両方の肝細胞において、ヒト代謝物と同じ代謝物が検出された。CYP450 阻害剤 ABT の存在下では、代謝物 B、C、E、及び H の生成が明らかに減少したことから、これらの生成は P450 依存性であることが示された。

表 2.6.4-13. ヒト、サル、イヌ、及びラット肝細胞並びに間質細胞でのピルトブルチニブの in vitro 代謝

ピーク ID	代謝物 ID	m/z	ヒト	サル	イヌ	ラット	対照（間質細胞）
ピルトブルチニブ	親化合物（P）	480/518[a]	X	X	X	X	X
A	P + グルクロン酸抱合	656	X	X	X	X	ND
B	P + O + グルクロン酸抱合	672	X	X	ND	X	ND
C	O-脱メチル化 + グルクロン酸抱合	642	X	X	X	X	ND
D	P + N-アセチルグルコサミン抱合	683	ND	X	ND	ND	ND
E	P + O	496	X	X	ND	X	ND
F	O-脱メチル化	466/488[b]	ND	ND	X	ND	ND
G	O-脱メチル化 + グルコシド抱合	628/650[b]	ND	ND	X	ND	ND
H	P + O	496/534[a]	X	X	X	X	ND
I	P + O + グルクロン酸抱合	672	ND	X	ND	X	ND

略語：ND = 検出せず、X = 検出
[a] カリウム付加体
[b] ナトリウム付加体

2.6.4.5.2 In vivo 代謝

雌雄の Sprague Dawley ラットに[^{14}C]ピルトブルチニブを経口投与し、ピルトブルチニブの in vivo 代謝について検討した（LOXO-305-DMPK-049 試験）。また、ラット及びイヌを用いた 3 ヵ月間毒性試験由来試料及び臨床試験由来ヒト試料を使用し、マトリックス補正した代謝物の相対的曝露量を評価した（LOXO-305-DMPK-052 試験）。

2.6.4.5.2.1　ラット

LOXO-305-DMPK-049 試験（4.2.2.4.1）、概要表 2.6.5.9.1、2.6.5.9.2

ラットにおけるピルトブルチニブの代謝経路を明らかにするため、雌雄ラット（無処置及び胆管カニューレ処置［bile-duct cannulated：BDC］）に[^{14}C]ピルトブルチニブを 35 mg/kg（約 100 µCi/kg）の用量で単回経口投与し、血漿、尿、糞、及び胆汁試料の代謝プロファイリング及び代謝物同定を行った（LOXO-305-DMPK-049 試験）。

無処置雄ラット由来の時間平均血漿 $AUC_{0\text{-}24h}$ プール(Hamilton et al. 1981; Hop et al. 1998)から、8 種類の代謝物及び 1 種類の製造工程で生じた不純物（[redacted]又は impurity Z）が定量及び同定された（表 2.6.4-14）。代謝物 M1 及び M5 濃度はピルトブルチニブに比べて高く、総放射能に占める割合はそれぞれ 33.9%（M1）、20.1%（M5）、及び 17.9%（ピルトブルチニブ）であった。残りの代謝物の総放射能に占める割合はそれぞれ 3.7%以下であった。無処置雌ラット由来の時間平均血漿 $AUC_{0\text{-}24h}$ プールでは、3 種類の代謝物及び 1 種類の不純物（impurity Z）が定量及び同定された（表 2.6.4-14）。主要成分はピルトブルチニブであり総放射能の 74.2%を占めていたのに対して、残りの代謝物はいずれも微量で、それぞれが総放射能に占める割合は 5.6%以下であった。代謝物 M1 はピラゾール環の開環により生成した代謝物であり、代謝物 M5 は M1 の酸化体と特定された。

雌雄の無処置及び BDC ラットにおける尿中排泄率は低く（3%以下）、尿中にピルトブルチニブ及び 4 種類の微量代謝物が認められた（それぞれが投与量に占める割合は 0.6%以下）（表 2.6.4-15）。

雌雄の無処置ラットでは、糞中から放射能の大部分が回収された（93%以上）。BDC ラットでは、投与した放射能の大部分が胆汁及び糞中から回収され、雄及び雌ラットの胆汁中回収率はそれぞれ 52%及び 39%、糞中回収率はそれぞれ、41%及び 54%であった。雌雄の無処置ラットの糞中に認められた最大成分はピルトブルチニブであり（雄 57.7%、雌 72.9%）、他に硫酸抱合体 M10（雄 12.3%、雌 1.8%）、O-脱メチル体 M11（雄 5.7%、雌 10.3%）、及び impurity Z（雄 3.4%、雌 3.9%）が同定されたが、直接グルクロン酸抱合体 M14（雄 5.4%）は雄のみで同定された（表 2.6.4-15）。BDC ラットの糞中ではピルトブルチニブが主要成分であり（雄 34.8%、雌 47.3%）、2 種類の代謝物 M10（雄 3.5%、雌 0.7%）及び M11（雄 0.9%、雌 2.9%）並びに impurity Z はいずれも微量成分であった。BDC ラット由来の胆汁中にピルトブルチニブ（雄 14.8%、雌 9.7%）、N-グルクロン酸抱合体 M2（雄 3.8%、雌 5.9%）、モノオキシグルクロン酸抱合体 M3（雄 10.5%、雌 6.2%）、及び M4（雄 16.8%、雌 11.8%）、並びに O-脱メチルグルクロン酸抱合体 M12（雄 1.3%、雌 1.5%）が同定された。

無処置ラットの糞中代謝プロファイルと BDC ラットの胆汁中代謝プロファイルの比較により、肝胆道系代謝物の生体内変換に腸内微生物が関与していることが示唆された。無処置ラットの糞中にはグルクロン酸抱合代謝物 M2、M3、M4、及び M12 が認められなかったことから、微生物グルクロニダーゼによる加水分解が示唆された。しかし、M3 及び M4 のグルクロニダーゼ加水分解により生成すると予想されるモノオキシアグリコンが無処置ラットの糞中から検出されなかったことから、腸内微生物により、グルクロン酸抱合体の加水分解及び還元（脱酸素）が起こることが強く示唆された。このことを更に検討するため、不活化（対照）又は不活化していないラ

ットの糞に[^{14}C]ピルトブルチニブ、M2、M3、及び M4 を含む雄ラットの胆汁を添加し、37°C の嫌気性条件下で 1 日インキュベートした。その結果、非不活化糞中に M3 及び M4 は存在せず、ピルトブルチニブ及び M2 に起因する放射能がより多く認められた（表 2.6.4-16）。不活化した糞中では、M2 及び M3 の割合に変化はなかったが、M4 は定量下限未満にまで減少した。これらのデータから、腸内細菌による加水分解、並びに M3 及び M4 の還元によるピルトブルチニブの再生成の仮定が裏付けられた。

表 2.6.4-14. ラット及びヒト血漿中のピルトブルチニブ及び代謝物

	ヒト血漿 $AUC_{0\text{-}24h}$ プール [a]	**雄ラット血漿 $AUC_{0\text{-}24h}$ プール [b] (ng-eq/g)**	**雌ラット血漿 $AUC_{0\text{-}24h}$ プール [b] (ng-eq/g)**	**ヒト血漿 $AUC_{0\text{-}96h}$ プール [c] (ng-eq/g)**
ピルトブルチニブ（LY3527727）	+++++	790	3830	907
M1	++	1496	289	80.6
M2	+	79	170	35.4
M3	NQ	49	NQ	NA
M4[d]	+	NQ	NQ	23.8
M5	NQ	887	145	NQ
M6	NA	163	NQ	NQ
M7	NA	119	NA	NA
M8	NA	84	NA	NA
M9	NA	57	NQ	NA

略語：+++++ = 多量、++ = 中等量、+ = 微量、AUC = 血漿中濃度－時間曲線下面積、NA = 該当なし、NQ = 定量不能

[a] LOXO-305-DMPK-039 試験：がん患者に非標識体 150 mg QD を単回及び反復経口投与（CTD 第 2.7.2.2.2.1.1 項）

[b] LOXO-305-DMPK-049 試験：雌雄ラットに 35 mg/kg（約 100 µCi/kg）の用量で単回経口投与

[c] LOXO-BTK-20007 試験：健康被験者に[^{14}C]ピルトブルチニブを 200 mg（200 µCi）の用量で単回経口投与（CTD 第 2.7.2.2.2.1.2 項）

[d] ラット血漿中に LC-MS 法で代謝物 M4 が検出されたが、放射能検出では定量下限未満であった。

表 2.6.4-15. ラット及びヒト排泄物中のピルトブルチニブ及び代謝物

	ラット[a]			ヒト[b]	
ピーク名	尿	糞	胆汁	尿	糞便
P	X	X	X	X	X
M1					
M2	X		X	X	
M3			X	X	
M4	X		X	X	
M5					
M6					
M7					
M8					
M9					
M10		X			
M11	X	X			X
M12	X		X	X	
M13			X		
M14		X			
不純物 ([redacted] 又は impurity Z)		X			
M15				X	
M16				X	X
M17				X	
M18				X	
M19				X	
M20					X
M21					X
M22					X

略語：P = ピルトブルチニブ、X は当該代謝物が当該生体試料中に検出され、当該生体試料の定量下限以上であったことを意味する。
[a] LOXO-305-DMPK-049 試験：雌雄ラットに 35 mg/kg（約 100 µCi/kg）の用量で単回経口投与
[b] LOXO-BTK-20007 試験：健康被験者に[^{14}C]ピルトブルチニブを 200 mg（200 µCi）の用量で単回経口投与（CTD 第 2.7.2.2.2.1.2 項）

表 2.6.4-16. 胆管カニューレ処置雄ラット由来の胆汁プールをラット糞に添加し、嫌気性条件下で培養後のピルトブルチニブ及び代謝物 M2、M3、M4 の相対的分布量（%放射能）

	%放射能				合計
試料	ピルトブルチニブ	M2	M3	M4	%放射能
0-24 時間雄ラット胆汁；ラット糞添加；Day 0	48.5	7.0	17.6	7.8	81
0-24 時間雄ラット胆汁；ラット糞添加；Day 1	66.1	15.5	NQ	NQ	82
0-24 時間雄ラット胆汁；ラット糞添加；Day 1 不活化	58.4	7.5	16.3	NQ	82

略語：NQ = 定量不能
N = 4

要約すると、雌雄の無処置ラット血漿中には合計 8 種類の代謝物及び 1 種類の不純物（impurity Z）が認められ、雄ラットではピラゾール環の開環代謝物（M1）及びその酸化体（M5）並びに未変化体が主要循環成分であり、雌ラットでは未変化体が主要循環成分であった。ラット血漿中でのピルトブルチニブ曝露量には顕著な性差が認められ、雌ラットの方が約 4.8 倍高値を示したが、血中代謝物の曝露量は雌ラットに比べて雄ラットで高値を示した。ラット排泄物中に合計 7 種類の代謝物及び impurity Z が検出され、ピルトブルチニブの消失には、酸化、グルクロン酸抱合、及び硫酸抱合などの代謝経路が関与していると考えられた。また、ピルトブルチニブ代謝物の糞中代謝に肝胆道系代謝物の微生物による生体内変換が関与していることが確認された。

ラット及びヒトで推定されているピルトブルチニブの主要代謝経路を図 2.6.4-3 に示す。

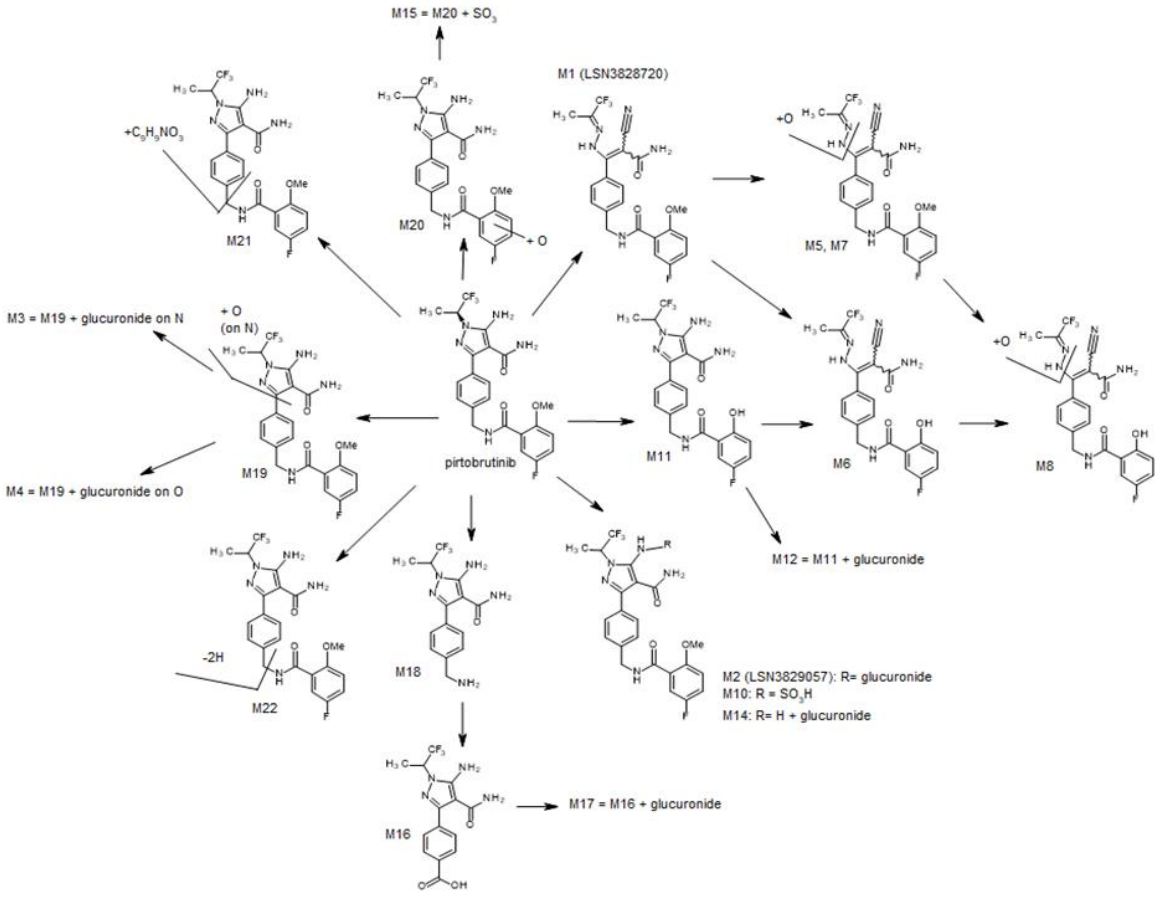


図 2.6.4-3. ラット及びヒトにおけるピルトブルチニブの推定代謝経路

2.6.4.5.3　ラット、イヌ、及びヒトにおける代謝物の相対的曝露量

LOXO-305-DMPK-052 試験（5.3.2.2.10）、概要表 2.6.5.9.3

ヒト血漿中からは 3 種類の微量代謝物（M1、M2、及び M4）のみ同定／定量された（LOXO-305-DMPK-039 試験及び LOXO-BTK-20007 試験、CTD 第 2.7.2.2.2.1 項及び第 2.7.2.2.2.1.2 項参照）。ヒト[^{14}C]ピルトブルチニブ試験（LOXO-BTK-20007 試験）において、健康被験者における総血中放射能に占めるピルトブルチニブ、M1、M2、及び M4 の相対的割合はそれぞれ、86.7%、7.8%、3.3%、及び 2.3%であった。ラットに[^{14}C]ピルトブルチニブを投与したとき（LOXO-305-DMPK-049 試験）、3 種類のヒト血中代謝物と同じ代謝物が検出された。

毒性試験及び臨床試験において採取した血漿試料中の代謝物 M1、M2、及び M4 の相対曝露量を評価した（LOXO-305-DMPK-052 試験）。本試験では、用量 200 mg/日のピルトブルチニブを 1 日 1 回、29 日間投与した患者から得られた血漿中代謝物濃度と、雄ラット（1000 mg/kg/日［500 mg/kg BID］）、雌ラット（600 mg/kg/日［300 mg/kg BID］）、及び雌雄イヌ（10 mg/kg/日［5 mg/kg BID］）の 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験において 105 日目に得られた血漿中代謝物濃度とを比較した。血漿試料は時間平均 $AUC_{0\text{-}24h}$ プールとして調製し、ヒト試料にはラット又はイヌ対照血漿、ラット及びイヌ試料にはヒト対照血漿を 1：1 の比率で混合しマトリックスの補正を行った。内部標準物質として安定同位体標識ピルトブルチニブを使用し、定量対象物質／内部標準物質のピーク面積比を算出し、動物とヒトの間での相対的曝露量比を算出した。

代謝物 M1 の相対的曝露量比は、雄及び雌ラットでそれぞれ 17.97 及び 18.79、雄及び雌イヌでそれぞれ 0.05 及び 0.04 であった（表 2.6.4-17）。また、M2 の相対的曝露量比は、雄及び雌ラットでそれぞれ 0.91 及び 2.28、雄及び雌イヌでそれぞれ 0.23 及び 0.35 であり、M4 の相対的曝露量比は、雄及び雌ラットでそれぞれ 0.57 及び 0.05、イヌでは雌雄とも検出限界未満であった。毒性試験での定常状態における相対的曝露量比から、代謝物 M1 についてラットで十分な曝露量比が得られた。代謝物 M2 及び M4 は総血中放射能に占める割合が 10%未満で、かつグルクロン酸抱合体であることから、更なる評価は行わなかった。

表 2.6.4-17. ヒト血漿に対するラット又はイヌ血漿中ピルトブルチニブ代謝物の相対的比率

	雄ラット：ヒト 相対的比率 血漿 $AUC_{0\text{-}24h}$ プール	**雌ラット：ヒト 相対的比率 血漿 $AUC_{0\text{-}24h}$ プール**	**雄イヌ：ヒト 相対的比率 血漿 $AUC_{0\text{-}24h}$ プール**	**雌イヌ：ヒト 相対的比率 血漿 $AUC_{0\text{-}24h}$ プール**
M1	17.97	18.79	0.05	0.04
M2	0.91	2.28	0.23	0.35
M4	0.57	0.05[a]	<LOD	<LOD

ヒト血漿はサイクル 2 の 1 日目（200 mg QD）、雄ラット血漿は 105 日目（500 mg/kg/BID）、雌ラット血漿は 105 日目（300 mg/kg/BID）、雄及び雌イヌ血漿は 105 日目（5 mg/kg/BID）のものを使用した。
略語：AUC = 血漿中濃度－時間曲線下面積、LOD = 検出限界
[a] 試料中の M4 量が少なかったため、線形範囲で雌ラットの M4 ピーク面積を確定することはできなかった。

2.6.4.6 排泄

LOXO-305-DMPK-035 試験（4.2.2.3.1）、概要表 2.6.5.14.1
LOXO-305-DMPK-005 試験（4.2.2.2.2）、概要表 2.6.5.13.1

雌雄の Sprague Dawley 無処置ラット及び BDC ラット（各時点雌雄各 4 例）に[^{14}C]ピルトブルチニブを 35 mg/kg（100 µCi/kg）の用量で単回経口投与し、投与後 120 時間まで尿、胆汁、及び糞試料を採取し、LSC 法により総放射能を検出した（LOXO-305-DMPK-035 試験）。

雌雄の無処置ラットでは、投与後最初の 48 時間に投与量の約 96%の放射能が排泄された。放射能の大部分は糞中から回収され、投与後 120 時間までの糞中排泄率は雄及び雌でそれぞれ、95.7%及び 94.9%であった。また、投与後 120 時間までの尿中排泄率は雄及び雌でそれぞれ、1.72%及び 3.64%であった。総放射能回収率は雄及び雌でそれぞれ、98.0%及び 99.3%であった。BDC ラットでの総放射能回収率は雄及び雌でそれぞれ 96.2%及び 97.0%であり、このうち約 94%（雄）及び 96%（雌）が投与後最初の 48 時間に排泄された。投与後 120 時間までの胆汁、尿、

及び糞中排泄率は、雄でそれぞれ、52.2%、1.40%、及び 41.6%、雌でそれぞれ、39.4%、3.04%、及び 53.7%であった。

以上より、雌雄両方のラットでピルトブルチニブは主に糞中に排泄され、糞中排泄物の一部が胆汁を介して排泄された（少なくとも 40%～50%が胆汁経由）。ラットでの尿中排泄は限定的であった（4%未満）。

ピルトブルチニブを静脈内投与したときの腎臓排泄についても検討した（LOXO-305-DMPK-005 試験）。雌雄のラット（各時点雌雄各 5 例）にピルトブルチニブを 1 mg/kg の用量で静脈内投与し、投与後 24 時間まで尿試料を採取して、尿中ピルトブルチニブ濃度を LC-MS/MS 法により測定した。0-8 時間尿に投与量の 0.2%未満が排泄され、雌雄両方のラットにおける 24 時間以降の尿中排泄率は 0.6%未満であった。以上、ラットでは尿中排泄はピルトブルチニブの副次的排泄経路であった。

ピルトブルチニブの乳汁中排泄を評価する試験は実施していない。

2.6.4.7　薬物動態学的相互作用

LOXO-305-DMPK-006 試験（4.2.2.6.1）、概要表 2.6.5.15.1

ピルトブルチニブの PK に対する食餌、胃内 pH、及び投与懸濁液の調製後経過時間の影響を評価するため、雄イヌにピルトブルチニブ（30 mg/kg）を投与する 18～24 時間前に懸濁液として調製し、単回経口投与した（LOXO-305-DMPK-006 試験）。投与群（各群雄 3 例）は事前調整の懸濁液を投与した摂食群、絶食群、ペンタガストリン前投与群（絶食でペンタガストリンをピルトブルチニブ投与約 0.5 時間前に 6 µg/kg 筋肉内投与）、又はファモチジン前投与群（絶食でファモチジンをピルトブルチニブ投与約 2 時間前に 40 mg 経口投与）、並びに絶食で懸濁液を用時調製（1 時間以内）投与した群とし、それぞれの血漿中ピルトブルチニブ濃度を測定した。

その結果、曝露量は摂食群で最大であった（表 2.6.4-18）。ファモチジン前投与群の曝露量は摂食群と類似していたが、データにばらつきが認められた。ファモチジンはイヌの胃内 pH を上昇させ、ペンタガストリンは胃内 pH を低下させるが、本試験ではデータにばらつきが認められたため、吸収への胃内 pH の影響について結論を導き出すことはできなかった。摂食群の曝露量は、絶食群又はペンタガストリン前投与群に比べて 2～5 倍高値を示した。投与懸濁液の調製後経過時間による曝露量への影響は認められなかった。なお、前述のように、SDD 剤では食餌の影響は見られていない（CTD 第 2.6.4.3.1.2 項）。

表 2.6.4-18. 摂食、絶食状態、及びペンタガストリン又はファモチジンを前投与した雄イヌにピルトブルチニブを単回経口投与したときのピルトブルチニブの薬物動態パラメータ

給餌状態	摂食	絶食	絶食	絶食	絶食
前投与[a]	なし	なし	ペンタガストリン	ファモチジン	なし
投与液	0.5% HPMC 懸濁液／事前調製	0.5% HPMC 懸濁液／事前調製	0.5% HPMC 懸濁液／事前調製	0.5% HPMC 懸濁液／事前調製	0.5% HPMC 懸濁液／用時調製
C_{max} (ng/mL)	1290 ± 348	846 ± 534	518 ± 194	1290 ± 1450	473 ± 79.6
T_{max} (h)[b]	8.00 (2.00-24.0)	2.00 (1.00-24.0)	2.00 (1.00-2.00)	2.00 (2.00-24.0)	2.00 (2.00-2.00)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	36400 ± 12700	14800 ± 17900	7310 ± 4010	26600 ± 37400	10200 ± 7210

略語：AUC＝血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最高血漿中濃度、HPMC＝ヒドロキシプロピルメチルセルロース、T_{max}＝C_{max}到達時間
[a] ペンタガストリン（6 μg/kg 筋肉内投与）はピルトブルチニブ投与の約 0.5 時間前、ファモチジン（40 mg 経口投与）はピルトブルチニブ投与の約 2 時間前に投与した。
[b] T_{max}は中央値（範囲）を示す。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

単回及び反復投与試験でラット及びイヌにピルトブルチニブを経口又は静脈内投与し、ピルトブルチニブの PK 及び TK を評価した。ラット及びイヌにピルトブルチニブを SDD 剤として投与したとき、溶解度の上昇により、ピルトブルチニブは速やかに吸収された。イヌに結晶体を投与したとき食餌の影響が認められたが、SDD 剤では影響は認められなかった。ラットにピルトブルチニブを 3 ヵ月間反復投与したとき、曝露量（C_{max}及び AUC）は用量増加に伴って増加したが、概して増加の程度は用量比を下回っていた。ラットに反復投与しても蓄積は認められなかった。ラットでの曝露量は、一貫して雄に比べて雌で高く（6 倍超）、雌に比べて雄ではクリアランスが大きく、代謝も高かった。イヌに結晶体を 14 又は 28 日間反復投与したとき、曝露量（C_{max}及び AUC）は用量増加に伴って用量比を下回る増加を示したが、SDD 剤を 3 ヵ月間投与したときの曝露量（C_{max}及び AUC）は用量比をわずかに上回る増加を示した。イヌでは、反復投与により軽度の蓄積（累積係数 0.9～2.7）が認められた。イヌの曝露量に性差は見られなかった。

ラットにおいてピルトブルチニブは組織に広く分布した。ピルトブルチニブの眼のブドウ膜への分布からメラニン色素への親和性が示唆されたが、ブドウ膜中の放射能濃度は経時的に低下し、投与後 168 時間には定量下限近くまで低下した。ラット及びイヌ血漿中でのピルトブルチニブのタンパク結合率はそれぞれ、約 87%及び約 82%であった。動物種を通して、ピルトブルチニブの血漿タンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。

雌雄のラットに[^{14}C]ピルトブルチニブを単回経口投与し、ピルトブルチニブの in vivo 代謝について検討した。雄ラットでの血漿中の主要成分はピラゾール環の開環代謝物 M1、M1 の酸化体（M5）、及び未変化体であり、雌ラット血漿では未変化体が主要成分であった。ピルトブルチニブの消失には、主に酸化、グルクロン酸抱合、及び硫酸抱合などの代謝経路が関与していた。

ヒト血中代謝物すべて（M1、M2、及び M4）が毒性試験動物種であるラットで認められ（イヌでは M4 が認められず）、ラットの（定常状態における）血漿中代謝物の曝露量により適切にカバーされていた。

雌雄ラット（無処置又は BDC）に[^{14}C]ピルトブルチニブを投与したときの排泄経路は、主に胆汁及び糞を介した経路であった。雌雄ラットにおける尿中放射能排泄率は 4%未満であった。

2.6.4.10　図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.4.11　参考文献

Hamilton R, Garnett WR, and Kline BJ. Determination of Mean Valproic Acid Serum Level by Assay of a Single Pooled Sample. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;29(3): 408-413.

Hop CECA, Wang Z, Chen Q, and Kwei G. Plasma Pooling Methods to Increase Throughput for In Vivo Pharmacokinetic Screening. *J Pharm. Sciences* 1998; 87(7): 901-903.

ジャイパーカ錠 50mg
ジャイパーカ錠 100mg

2.6.5　薬物動態試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary 1
2.6.5.1 Pharmacokinetics 1
2.6.5.1.1 Overview of Studies 1
2.6.5.2 Analytical Methods and Validation Reports 3
2.6.5.3 Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose 4
2.6.5.3.1 Pharmacokinetic Parameters for Radioactivity and Pirtobrutinib in Rat Following Administration of ^{14}C Pirtobrutinib 4
2.6.5.3.2 Absorption After a Single Oral Dose in Male and Female Rat 5
2.6.5.3.3 Absorption After a Single IV Dose in Male and Female Rat 6
2.6.5.3.4 Absorption After a Single Oral Dose in Male Rat 7
2.6.5.3.5 Absorption After a Single Oral Dose in Male Rat 8
2.6.5.3.6 Absorption After a Single Oral Dose in Male Dog 9
2.6.5.3.7 Absorption After a Single Oral Dose in Male and Female Dog 10
2.6.5.3.8 Absorption After a Single Oral Dose in Male Dog 11
2.6.5.4 Pharmacokinetics: Absorption after Repeated Doses 12
2.6.5.4.1 Absorption After Repeated Oral Doses in Male and Female Rat 12
2.6.5.4.2 Absorption After Repeated Oral and IV Doses in Male Dog 13
2.6.5.5 Pharmacokinetics: Organ Distribution 14
2.6.5.5.1 Organ Distribution: Single Oral Dose Study in Male Pigmented Rats 14
2.6.5.5.2 Organ Distribution: Single Oral Dose Study in Male Pigmented Rats 17
2.6.5.6 Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding 20
2.6.5.6.1 Plasma Protein Binding in Rat, Dog, Human Plasma 20
2.6.5.6.2 Blood/Plasma Partitioning 20
2.6.5.6.3 Blood/Plasma Partitioning 21
2.6.5.7 Pharmacokinetics: Study in Pregnant or Nursing Animals 22
2.6.5.8 Pharmacokinetics: Other Distribution Study 22
2.6.5.9 Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo 23
2.6.5.9.1 Metabolism In Vivo: Identified and Tentatively Identified Metabolites in Rat 23
2.6.5.9.2 Metabolism In Vivo: Relative Distribution of Metabolites by Spiking Pooled Male Rat Bile into Rat and Human Feces 24
2.6.5.9.3 Metabolism In Vivo: Relative Exposure in Matrix-Normalized Human, Rat, and Dog 25
2.6.5.10 Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro 26
2.6.5.10.1 Metabolism In Vitro: Identified and Tentatively Identified Metabolites in Rat, Dog, Monkey, and Human Hepatocytes, and Stromal Cells 26
2.6.5.11 Pharmacokinetics: Possible Metabolic Pathways for Pirtobrutinib in Rat and Human 27
2.6.5.12 Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes 28
2.6.5.13 Pharmacokinetics: Excretion 29
2.6.5.13.1 Excretion in Rat Urine 29
2.6.5.14 Pharmacokinetics: Excretion into Urine, Feces, and Bile 30
2.6.5.14.1 Excretion into Urine, Feces, and Bile from Rat 30
2.6.5.15 Pharmacokinetics: Drug–Drug Interactions 32
2.6.5.15.1 Drug-Drug Interactions 32
2.6.5.16 Pharmacokinetics: Other 32

2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary

2.6.5.1 Pharmacokinetics

2.6.5.1.1 Overview of Studies

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility[a]	Study Number	CTD Section
Absorption, PK	Rat	Oral	[redacted] USA	LOXO-305-DMPK-001	4.2.2.2.1
Absorption, PK	Rat	Intravenous	[redacted] USA	LOXO-305-DMPK-005	4.2.2.2.2
Absorption, PK	Rat	Oral	[redacted] USA	LOXO-305-DMPK-013	4.2.2.2.3
Absorption, PK	Rat	Oral	[redacted] USA	LOXO-305-DMPK-017	4.2.2.2.4
Absorption, PK	Rat	Oral	[redacted] USA	LOXO-305-DMPK-019	4.2.2.2.5
Absorption, PK (cardiovascular study)	Dog	Oral	[redacted] England	LOXO-305-SPHARM-002	4.2.1.3.2
Absorption, PK	Dog	Oral, intravenous	[redacted] USA	LOXO-305-DMPK-020-A2	4.2.2.2.6
Absorption, PK	Dog	Oral	[redacted] USA	LOXO-305-DMPK-025	4.2.2.2.7
Absorption, PK	Dog	Oral	[redacted] USA	LOXO-305-DMPK-033-A1	4.2.2.2.8
Absorption, PK, Distribution, Excretion (QWBA)	Rat	Oral	[redacted] USA	LOXO-305-DMPK-035	4.2.2.3.1

2.6.5.1.1　Overview of Studies (Contd)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility[a]	Study Number	CTD Section
Distribution, plasma protein binding	Rat, dog, human	In vitro	[redacted] USA	LOXO-305-DMPK-016	5.3.2.1.2
Distribution, blood/plasma partitioning	Rat, dog, human	In vitro	[redacted] USA	LOXO-305-DMPK-009	5.3.2.1.1
Metabolism, ^{14}C	Rat	Oral	[redacted] USA	LOXO-305-DMPK-049	4.2.2.4.1
Metabolism, hepatocytes	Rat, dog, monkey, human	In vitro	[redacted] USA	LOXO-305-DMPK-037	5.3.2.2.5
Metabolism, metabolites relative exposure in matrix-normalized plasma	Rat, dog, human	Oral	[redacted] USA	LOXO-305-DMPK-052	5.3.2.2.10
Excretion	Rat	Intravenous	[redacted] USA	LOXO-305-DMPK-005	4.2.2.2.2
Pharmacokinetic Drug Interactions	Dog	Oral	[redacted] USA	LOXO-305-DMPK-006	4.2.2.6.1
Other	Not applicable				

Abbreviations: PK = pharmacokinetics, QWBA = quantitative whole-body autoradiography.

[a] Testing Facility refers to the location of the live-phase portion of the study.

2.6.5.2　Analytical Methods and Validation Reports

See the Pharmacokinetics Written Summary, Module 2.6.4.

2.6.5.3 Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose

2.6.5.3.1 Pharmacokinetic Parameters for Radioactivity and Pirtobrutinib in Rat Following Administration of ^{14}C Pirtobrutinib

Study Title:	Pharmacokinetics, Metabolism, and Elimination of [^{14}C]LY3527727 in Male and Female Sprague Dawley Rats, and Distribution of Radioactivity Associated with [^{14}C]LY3527727 in Male Long Evans Rats Following a Single Oral Dose of [^{14}C]LY3527727 (LOXO-305)					
Document ID:	LOXO-305-DMPK-035					
Species/Strain:	Rat/Sprague Dawley					
Sex/Number of animals:	M, F/3/animals/sex/time point					
Feeding condition:	Fed					
Vehicle/Formulation:	5% DMSO/95% 10% TPGS in RO water/Solution					
Radionuclide:	^{14}C					
Sample:	Plasma, Blood					
Analyte:	Radioactivity, pirtobrutinib					
Assay/Method:	Liquid scintillation counting, LC-MS/MS/LOXO-305-DMPK-046					
Dose (mg/kg):	35					
Route:	Oral					
	M			**F**		
Composite PK parameters	^{14}C Plasma	^{14}C Blood	Pirtobrutinib in Plasma	^{14}C Plasma	^{14}C Blood	Pirtobrutinib in Plasma
C_{max} (ng-eq/g or ng/mL)	9860	6920	4130	15700	12100	13900
AUC_{0-t} (ng-eq•h/g or ng•h/mL)	130000	86700	15900	135000	108000	106000
AUC_{0-inf} (ng-eq•h/g or ng•h/mL)	134000	91300	16100	137000	109000	106000
T_{max} (h)	1.00	1.00	1.00	2.00	2.00	2.00
$t_{1/2}$ (h)	16.1	43.3	3.56	9.59	31.6	4.97

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from zero to 120 h, AUC_{0-inf} = AUC from zero to infinity, C_{max} = maximum observed plasma concentration, DMSO = dimethylsulfoxide, F = female, M = male, PK = pharmacokinetic, RO = reverse osmosis, $t_{1/2}$ = half-life, T_{max} = time to C_{max}, TPGS = D-α-tocopherol polyethylene glycol-1000-succinate.

2.6.5.3.2　Absorption After a Single Oral Dose in Male and Female Rat

Study Title: Pharmacokinetics of LOXO-305 Following Single PO Dose Administration of LOXO-305 to Male and Female Sprague Dawley Rats								
Sample: Plasma				Document ID: LOXO-305-DMPK-001				
Analyte: Pirtobrutinib								
Species / Strain: Rat / Sprague Dawley				Vehicle / Formulation: Group 1: 10% TPGS / Solution, Groups 2-4: 0.5% HPMC/ Suspension				
Salt Form: Not applicable				Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): Not applicable				
Sex / Number of animals: Male, Female / 4 animals/sex/group/time point				Route: Oral				
Feeding condition: Fed				Dose: 35, 150, 500 mg/kg				
Assay: LC-MS/MS								
Mean ± SD PK parameters								
Group:	1		2		3		4	
Dose (mg/kg):	35		35		150		500	
Sex:	M	F	M	F	M	F	M	F
C_{max} (ng/mL)	1200 ± 184	7930 ± 899	289 ± 53.0	3080 ± 1380	613 ± 162	5780 ± 903	779 ± 146	9990 ± 2040
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	8410 ± 2100	82200 ± 21800	2530 ± 1060	37300 ± 15800	6720 ± 3550	83900 ± 9540	11200 ± 567	158000 ± 28100
T_{max} (h)[a]	1.00	2.00	2.00	4.00	4.00	4.00	3.00	8.00

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 h, C_{max} = maximum observed plasma concentration, F = female, HPMC = hydroxypropylmethyl cellulose, LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry, M = male, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation, T_{max} = time to C_{max}, TPGS = D-α-tocopherol polyethylene glycol-1000-succinate.

[a] Median value reported.

2.6.5.3.3　Absorption After a Single IV Dose in Male and Female Rat

Study Title: Plasma Pharmacokinetics and Urine Excretion of LOXO-305 Following Single IV Dose Administration to Sprague Dawley Rats		
Sample: Plasma	Document ID: LOXO-305-DMPK-005	
Analyte: Pirtobrutinib		
Species / Strain: Rat / Sprague Dawley	Vehicle / Formulation: 30% Captisol®/ Solution	
Salt Form: Not applicable	Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): Not applicable	
Sex / Number of animals: Male, Female / 5 animals/sex/time point		
Feeding condition: Fed	Dose: 1 mg/kg	
Route: Intravenous	Assay: LC-MS/MS	
Mean ± SD PK parameters		
Sex:	M	F
C_0 (ng/mL)	637 ± 206	1050 ± 114
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	557 ± 132	3340 ± 1100
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	613 ± 143	3540 ± 1050
Cl (L/h/kg)	1.71 ± 0.433	0.305 ± 0.0966
V_d (L/kg)	4.98 ± 0.807	2.23 ± 1.27
$t_{1/2}$ (h)	2.16 ± 0.745	4.83 ± 1.21

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 h, AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity, C_0 = extrapolated plasma concentration at time 0, Cl = clearance, F = female, LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry, M = male, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation, $t_{1/2}$ = half life, V_d = volume of distribution.

2.6.5.3.4　Absorption After a Single Oral Dose in Male Rat

Study Title: Pharmacokinetics of LOXO-305 Following Single PO Dose Administration of Five LOXO-305 Forms to Male Sprague Dawley Rats					
Sample: Plasma		Document ID: LOXO-305-DMPK-017			
Analyte: Pirtobrutinib					
Species / Strain: Rat / Sprague Dawley		Vehicle / Formulation: 0.5% HPMC / Suspension			
Salt Form: Not applicable		Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): Not applicable			
Sex / Number of animals: Male / 5 animals/group/time point		Route: Oral			
Feeding condition: Fed		Dose: 400 mg/kg			
Assay: LC-MS/MS					
Mean ± SD PK parameters					
Group:	1 (SDD #1)	2[a] (SDD #2)	3 (SDD #3)	4 (Co-micronized pirtobrutinib)	5 (Micronized pirtobrutinib)
C_{max} (ng/mL)	18300 ± 6340	10300 ± 4160	13700 ± 6910	4470 ± 1090	5000 ± 1000
AUC_{0-24h} (ng•h/mL)	228000 ± 80800	132000 ± 68700	136000 ± 81200	56600 ± 19300	65900 ± 21200
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	239000 ± 86100	138000 ± 63400	136000 ± 81200	57900 ± 20000	70600 ± 28700
T_{max} (h)[b]	0.500	4.00	1.00	4.00	4.00

Abbreviations: AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 h, AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from zero to 72 h, C_{max} = maximum observed plasma concentration, HPMC = hydroxypropylmethyl cellulose, LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation, SDD = spray dried dispersion, T_{max} = time to C_{max}.

[a] 3 animals in this group.

[b] Median value reported.

2.6.5.3.5　Absorption After a Single Oral Dose in Male Rat

Study Title: Pharmacokinetics of LOXO-305 Following Single Oral Administration of Three Blend Ratios of LOXO-305 to Male Sprague Dawley Rats					
Sample: Plasma		Document ID: LOXO-305-DMPK-019			
Analyte: Pirtobrutinib					
Species / Strain: Rat / Sprague Dawley		Vehicle / Formulation: 0.5% HPMC / Suspension			
Salt Form: Not applicable		Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): Not applicable			
Sex / Number of animals: Male / 5 animals/group/time point		Route: Oral			
Feeding condition: Fed		Dose: 100, 400 mg/kg			
Assay: LC-MS/MS					
Mean ± SD PK parameters					
Dose (mg/kg):	400	400	400	100	400
Group:	1 ([redacted] HPMC:pirtobrutinib SDD, [redacted]%)	2 ([redacted] HPMC: pirtobrutinib SDD, [redacted]%)	3 ([redacted] HPMC: pirtobrutinib SDD, [redacted]%)	4 ([redacted] HPMC: pirtobrutinib SDD, [redacted]%)	5 (pirtobrutinib)
C_{max} (ng/mL)	14200 ± 3280	18300 ± 4360	13800 ± 7380	3940 ± 2680	1040 ± 314
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	127000 ± 44000	112000 ± 28100	112000 ± 50000	31800 ± 11400	19400 ± 5940
T_{max} (h)[a]	1.00	1.00	1.00	1.00	4.00

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from zero to 72 h, C_{max} = maximum observed plasma concentration, HPMC = hydroxypropylmethyl cellulose, LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation, SDD = spray dried dispersion, T_{max} = time to C_{max}.

[a] Median value reported.

2.6.5.3.6　Absorption After a Single Oral Dose in Male Dog

Study Title: LOXO-305: Effects on the Cardiovascular System in the Naïve Conscious Dog using Radiotelemetry Following Oral Administration		
Sample: Plasma	Document ID: LOXO-305-SPHARM-002	
Analyte: Pirtobrutinib		
Species / Strain: Dog / Beagle	Vehicle / Formulation: 0.5% (w/v) HPMC	
Salt Form: Not applicable	Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): Not applicable	
Sex / Number of animals: Male / 4 animals/group/time point	Route: Oral	
Feeding condition: Fasted	Dose: 20, 60 mg/kg	
	Assay / Method: LC-MS/MS / LOXO-305-DMPK-015	
Mean ± SD PK parameters		
Dose (mg/kg):	20	60
C_{max} (ng/mL)	2980 ± 588	10000 ± 1540
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	37000 ± 5870	139000 ± 17900
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	48100 ± 8620	136000 ± NA
T_{max} (h)[a]	2.00	6.00

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 h, AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity, C_{max} = maximum observed plasma concentration, HPMC = hydroxypropylmethyl cellulose, LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry, NA = not applicable due to only one result, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation, T_{max} = time to C_{max}.

[a] Median value reported.

2.6.5.3.7　Absorption After a Single Oral Dose in Male and Female Dog

Study Title: Pharmacokinetics of LOXO-305 Following Single PO Dose Administration of LOXO-305 Tablets to Fed and Fasted Beagle Dogs				
Sample: Plasma			Document ID: LOXO-305-DMPK-025	
Analyte: Pirtobrutinib				
Species / Strain: Dog / Beagle			Formulation: Tablet	
Salt Form: Not applicable			Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): Not applicable	
Sex / Number of animals: Male, Female / 4 animals/sex/group/time point			Route: Oral	
Feeding condition: Fed, fasted			Dose: 300 mg	
Assay: LC-MS/MS				
Mean ± SD PK parameters				
Group:	Fed		Fasted	
Sex:	M	F	M	F
C_{max} (ng/mL)	12800 ± 5260	20200 ± 9290	14500 ± 4350	11300 ± 1090
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	122000 ± 25700	144000 ± 26600	161000 ± 57600	110000 ± 24800
T_{max} (h)[a]	1.00	0.75	3.00	2.00

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from zero to 48 h, C_{max} = maximum observed plasma concentration, F = female, LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry, M = male, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation, T_{max} = time to C_{max}.

[a] Median value reported.

2.6.5.3.8　Absorption After a Single Oral Dose in Male Dog

Study Title: Pharmacokinetics of LOXO-305 Following Cross-over PO Dose Administration of LOXO-305 Forms to Dogs						
Sample: Plasma			Document ID: LOXO-305-DMPK-033-A1			
Analyte: Pirtobrutinib						
Species / Strain: Dog / Beagle			Vehicle / Formulation: Subgroups A, B, D, E: 0.5% HPMC / Suspension Subgroups C, F: Capsule			
Salt Form: Not applicable			Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): Not applicable			
Sex / Number of animals: Male / 9 animals/group/time point			Route: Oral			
Feeding condition: Fasted			Dose: 3,10,30 mg/kg			
Assay: LC-MS/MS						
Mean ± SD PK parameters						
Test article:	Crystalline	SDD	SDD	Crystalline	SDD	SDD
Subgroup:	A	B	C	D	E	F
Vehicle:	0.5% HPMC	0.5% HPMC	Capsule	0.5% HPMC	0.5% HPMC	Capsule
Dose (mg/kg):	30	10	10	10	3	3
C_{max} (ng/mL)	919 ± 554	8890 ± 1210	5380 ± 1630	434 ± 282	2280 ± 356	1470 ± 520
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	18200 ± 15100	60500 ± 6040	47000 ± 14100	7930 ± 8920	12800 ± 2110	10100 ± 2430
T_{max} (h)[a]	2.00	1.00	2.00	4.00	0.500	2.00

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from zero to 48 h, C_{max} = maximum observed plasma concentration, HPMC = hydroxypropylmethyl cellulose, LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation, SDD = spray dried dispersion, T_{max} = time to C_{max}.

[a] Median value reported.

2.6.5.4　Pharmacokinetics: Absorption after Repeated Doses

Also see Module 2.6.7 (Toxicology Tabulated Summary).

2.6.5.4.1　Absorption After Repeated Oral Doses in Male and Female Rat

Study Title: Pharmacokinetics of LOXO-305 Following Twice Daily PO Dose Administration of LOXO-305 for Three Doses to Male and Female Sprague Dawley Rats				
Sample: Plasma		Document ID: LOXO-305-DMPK-013		
Analyte: Pirtobrutinib				
Species / Strain: Rat / Sprague Dawley		Vehicle / Formulation: 0.5% HPMC/ Suspension		
Salt Form: Not applicable		Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): Not applicable		
Sex / Number of animals: Male, Female / 6 animals/sex/group/time point		Route: Oral		
Feeding condition: Fed		Dose: 500, 1000 mg/kg (3 doses 12 hours apart)		
Assay: LC-MS/MS				
Mean ± SD PK parameters				
Dose (mg/kg):	**500**		**1000**	
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**
Day 2 (after 3 doses)				
C_{max} (ng/mL)	2280 ± 1080	27100 ± 2730	1380 ± 384	22400 ± 6470
$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng•h/mL)	20600 ± 10200	238000 ± 27300	12500 ± 3960	205000 ± 52100
T_{max} (h)[a]	5.00 (1.00-12.00)	1.00 (0.00-2.00)	4.00 (2.00-6.00)	1.00 (0.00-4.00)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}12h}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero to 12 h, C_{max} = maximum observed plasma concentration, HPMC = hydroxypropylmethyl cellulose, LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation, T_{max} = time to C_{max}.

[a] Median (range) value reported.

2.6.5.4.2　Absorption After Repeated Oral and IV Doses in Male Dog

Study Title: Pharmacokinetics of LOXO-305 Following PO Administration of LOXO-305 and IV Administration of Dx-LOXO-305 to Male Beagle Dogs				
Sample: Plasma	Document ID: LOXO-305-DMPK-020-A2			
Analyte: Pirtobrutinib, Dx-pirtobrutinib				
Species / Strain: Dog / Beagle	Vehicle / Formulation: Intravenous: 30% Cavasol® / Solution Oral: 10% TPGS / Solution			
Salt Form: Not applicable	Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): Not applicable			
Sex / Number of animals: Male / 4 animals/group/time point	Route: Intravenous, oral			
Feeding condition: Fed	Dose: Intravenous: 2 mg/kg Dx-pirtobrutinib, Oral: 20 mg/kg pirtobrutinib twice a day			
Assay: LC-MS/MS				
Mean ± SD PK parameters				
Study Day:	1	15	16	17
Drug given:	Dx-pirtobrutinib	Pirtobrutinib	Pirtobrutinib	Dx-pirtobrutinib
Number of doses:	1	1[a]	3[a]	5[a]
Route:	IV	Oral	Oral	IV
C_{max} (ng/mL)	NA	1920 ± 556	6770 ± 625	NA
C_0 (ng/mL)	1420 ± 137	NA	NA	1450 ± 113
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	10000 ± 2430	11900 ± 4200[b]	35500 ± 6430[b]	11000 ± 3250
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	10700 ± 2400	NA	NA	11300 ± 3210
T_{max} (h)[c]	NA	2.00	1.00	NA
Cl (L/h/kg)	0.195 ± 0.0494	NA	NA	0.186 ± 0.0455
V_d (L/kg)	1.98 ± 0.476	NA	NA	1.83 ± 0.499
$t_{1/2}$ (h)	7.20 ± 1.69	NA	NA	7.17 ± 2.59

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from zero to 48 h, AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity, C_0=extrapolated plasma concentration at time 0, Cl=clearance, C_{max}=maximum observed plasma concentration, Dx-pirtobrutinib=deuterium-labeled pirtobrutinib, IV=intravenous, LC-MS/MS=liquid chromatography/tandem mass spectrometry, NA=not applicable, PK=pharmacokinetic, SD=standard deviation, $t_{1/2}$=half -life, T_{max}=time to C_{max}, TPGS=D-α-tocopherol polyethylene glycol-1000-succinate, V_d=volume of distribution.

[a] First, third or fifth dose after the two-week washout period.

[b] AUC_{0-12h}

[c] Median value reported.

2.6.5.5 Pharmacokinetics: Organ Distribution

2.6.5.5.1 Organ Distribution: Single Oral Dose Study in Male Pigmented Rats

Study Title: Pharmacokinetics, Metabolism, and Elimination of [^{14}C]LY3527727 in Male and Female Sprague Dawley Rats, and Distribution of Radioactivity Associated with [^{14}C]LY3527727 in Male Long Evans Rats Following a Single Oral Dose of [^{14}C]LY3527727 (LOXO-305)		
Species/Strain: Rat / Long Evans	Radionuclide: ^{14}C	Document ID: LOXO-305-DMPK-035
Sex/Number of animals: Male/1	Specific activity: 48.3 µCi/mg	
Feeding condition: Fed	Sampling time: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 72, 120, 168 hours	
Vehicle / Formulation: DMSO/10% TPGS / Solution	Dose: 35 mg/kg	
Salt Form: Not applicable	Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): Not applicable	
Route: Oral	Assay / Method: QWBA	

	Composite PK Parameters				
Tissues/organs	**AUC_{0-t} (ng eq•h/g)**	**AUC_{0-inf} (ng eq•h/g)**	**C_{max} (ng eq/g)**	**T_{max} (h)**	**$t_{1/2}$ (h)**
Adrenal gland(s)	215602	220699	41000	2.00	17.0
Arterial wall	95070	106491	17400	1.00	7.84
Blood	76782	86966	10200	2.00	8.10
Bone	2866	3495	1270	1.00	1.44
Bone marrow	42991	45816	8300	1.00	6.99
Brain	398	NC	289	2.00	NC
Brain cerebellum	575	4331[a]	395	1.00	7.25
Brain cerebrum	404	NC	298	2.00	NC
Brain choroid plexus	21739	24181	4870	2.00	4.21
Brain medulla	359	NC	252	2.00	NC
Brain olfactory lobe	337	1413[a]	238	1.00	3.77
Bulbo urethral gland	91488	99331	17800	2.00	7.47
Cecum	105222	113326	16300	2.00	23.1
Diaphragm	67140	69680	14500	1.00	5.97
Epididymis	35347	37441	6010	2.00	6.02
Esophagus	59236	68282	10600	2.00	9.14
Exorbital lacrimal gland	87386	92965	17600	2.00	6.96
Eye lens	126	NC	251	1.00	NC
Eye uveal tract	163564	191741	11000	2.00	66.4
Eye(s)	15963	19056	2250	2.00	10.3

2.6.5.5.1 Organ Distribution: Single Oral Dose Study in Male Pigmented Rats (Contd)

Tissues/organs	**AUC_{0-t} (ng eq•h/g)**	**AUC_{0-inf} (ng eq•h/g)**	**C_{max} (ng eq/g)**	**T_{max} (h)**	**$t_{1/2}$ (h)**
Fat (abdominal)	11884	13034	3380	2.00	3.96
Fat (brown)	68784	72350	12000	1.00	6.52
Fat (reproductive)	11061	12032	2880	2.00	3.07
Fat (subcutaneous)	13788	15026	3700	2.00	3.68
Harderian gland	115508	120310	29400	2.00	6.30
Intervertebral ligament(s)	89414	95433	19800	2.00	6.96
Intra-orbital lacrimal gland	72744	78790	14000	2.00	7.78
Kidney cortex	152910	161321	24900	1.00	21.6
Kidney medulla	141404	147295	22600	2.00	18.5
Kidney(s)	156418	164497	23500	1.00	20.6
Large intestine	112533	129381	9990	2.00	28.0
Liver	448898	470101	55700	1.00	56.1
Lung(s)	75242	81990	13300	2.00	7.23
Lymph node(s)	57943	65686	9170	1.00	8.68
Meninges	25997	28191	4060	1.00	6.91
Muscle	42294	44294	9070	1.00	6.54

2.6.5.5.1 Organ Distribution: Single Oral Dose Study in Male Pigmented Rats (Contd)

Tissues/organs	**AUC_{0-t} (ng eq•h/g)**	**AUC_{0-inf} (ng eq•h/g)**	**C_{max} (ng eq/g)**	**T_{max} (h)**	**$t_{1/2}$ (h)**
Myocardium	85322	90499	179000	1.00	7.01
Nasal turbinates	25885	28425	3970	2.00	7.07
Pancreas	85892	90473	18800	1.00	6.95
Pituitary gland	104422	113722	15700	2.00	25.0
Plasma	119880	134117	15000	2.00	7.71
Preputial gland	57122	60761	11700	2.00	7.27
Prostate gland	45745	47874	8920	1.00	5.74
Salivary gland(s)	84154	89149	18200	1.00	7.01
Seminal vesicle(s)	17750	19513	3140	2.00	3.25
Skin (nonpigmented)	32437	34923	5350	2.00	6.84
Skin (pigmented)	80876	89774	7780	2.00	19.0
Small intestine	116960	133989	18600	2.00	9.76
Spinal cord	485	NC	353	2.00	NC
Spleen	45060	46799	9960	2.00	6.18
Stomach	73748	78587	16100	2.00	7.09
Testis(es)	15037	20082[a]	2510	2.00	6.35
Thymus	37004	38698	8100	2.00	6.31
Thyroid	140328	147685	15000	1.00	24.9
Urinary bladder	206145	212150	18200	8.00	15.1

Abbreviations: AUC= area under the concentration versus time curve, C_{max} = maximum tissue concentration, DMSO = dimethylsulfoxide, NC = not calculated, PK = pharmacokinetic, QWBA = quantitative whole body autoradiography, T_{max}= time to C_{max}, TPGS = D-α-tocopherol polyethylene glycol-1000-succinate, $t_{1/2}$ = elimination half-life.

[a] The extrapolated portion of the AUC_{0-inf} was >25% and therefore there may be greater uncertainty around this value.

2.6.5.5.2　Organ Distribution: Single Oral Dose Study in Male Pigmented Rats

Study Title: Pharmacokinetics, Metabolism, and Elimination of [^{14}C]LY3527727 in Male and Female Sprague Dawley Rats, and Distribution of Radioactivity Associated with [^{14}C]LY3527727 in Male Long Evans Rats Following a Single Oral Dose of [^{14}C]LY3527727 (LOXO-305)		
Species/Strain: Rat / Long Evans	Radionuclide: ^{14}C	Document ID: LOXO-305-DMPK-035
Sex/Number of animals: Male/1	Specific activity: 48.3 µCi/mg	
Feeding condition: Fed	Sampling time: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 72, 120, 168 hours	
Vehicle / Formulation: DMSO/10% TPGS / Solution	Dose: 35 mg/kg	
Salt Form: Not applicable	Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): Not applicable	
Route: Oral	Assay / Method: QWBA	

	Concentration (ng eq/g)								
	Animal number (sacrifice time)								
Tissues/organs	**R0401 (1h)**	**R0402 (2h)**	**R0403 (4h)**	**R0404 (8h)**	**R0405 (12h)**	**R0406 (24h)**	**R0407 (72h)**	**R0408 (120h)**	**R0409 (168h)**
Adrenal gland(s)	36500[a]	41000[a]	12200	5680[a]	2930[b]	995[b]	208[b]	BLQ	BLQ
Arterial wall	17400	15500	6320[b]	3650[b]	1850[b]	1010[b]	BLQ	-	-
Bile	96300	142000	71100	28400	22100	4380	994	-	-
Blood	9170	10200	5640[b]	2520[b]	2510[b]	872[b]	BLQ	-	-
Bone	1270[b]	861[b]	304[b]	BLQ	BLQ	BLQ	-	-	-
Bone marrow	8300	8190	2810	1430[b]	822[b]	280[b]	-	-	-
Whole brain	253	289	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-	-	-
Brain cerebellum	395[b]	359[b]	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-	-	-
Brain cerebrum	255	298	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-	-	-
Brain choroid plexus	3650	4870	1500[b]	1370[b]	402[b]	BLQ	-	-	-
Brain medulla	233	252	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-	-	-
Brain olfactory lobe	238[b]	198[b]	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-	-	-
Bulbo urethral gland	15100	17800	4760[b]	3080[b]	2340[b]	728[b]	BLQ	-	-
Cecum	8400	16300	5710	ND	1840[b]	653[b]	243[b]	-	-
Contents, cecum	11000	749000	970000	1300000	684000	84800	940	BLQ	-
Contents, esophageal	1570	19700	29900	497	BLQ	BLQ	-	-	-
Contents, large intestine	BLQ	320	6980	787000	1490000[c]	143000	2150	BLQ	BLQ
Contents, small intestine	155000	684000	261000	268000	31500	34100	445	BLQ	-
Contents, stomach	442000	368000	147000	30400	358	BLQ	270	BLQ	-
Diaphragm	14500	13400	4670	1930[b]	1130[b]	295[b]	BLQ	-	-

2.6.5.5.2 Organ Distribution: Single Oral Dose Study in Male Pigmented Rats (Contd)

Tissues/organs	**R0401 (1h)**	**R0402 (2h)**	**R0403 (4h)**	**R0404 (8h)**	**R0405 (12h)**	**R0406 (24h)**	**R0407 (72h)**	**R0408 (120h)**	**R0409 (168h)**
Epididymis	4250	6010	2220[b]	1790[b]	852[b]	241[b]	-	-	-
Esophagus	8960	10600	3300	2630[b]	1230[b]	686[b]	BLQ	-	-
Exorbital lacrimal gland	17200	17600	5390	2910[b]	1580[b]	556[b]	BLQ	-	-
Eye lens	251	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-	-	-
Eye uveal tract	8910	11000	5030	3670	1860	1120[b]	804[b]	297[b]	294[b]
Eye(s)	2150	2250	1110	641[b]	412[b]	208[b]	BLQ	BLQ	-
Fat (abdominal)	2510	3380	814[b]	365[b]	201[b]	BLQ	BLQ	-	-
Fat (brown)	12000	11600	5410	1920[b]	1650[b]	379[b]	BLQ	-	-
Fat (reproductive)	541	2880	1330[b]	443[b]	219[b]	BLQ	BLQ	-	-
Fat (subcutaneous)	1770	3700	1050[b]	713[b]	233[b]	BLQ	BLQ	-	-
Harderian gland	20200	29400	7520	3470[b]	1450[b]	528[b]	BLQ	-	-
Intervertebral ligament(s)	12400	19800	5920	3150[b]	1670[b]	599[b]	-	-	-
Intra-orbital lacrimal gland	13900	14000	4670	2350[b]	1400[b]	539[b]	BLQ	-	-
Kidney cortex	24900	22900	8260	3940	2080[b]	1000[b]	270[b]	BLQ	-
Kidney medulla	18400	22600	6100	4230	2480[b]	958[b]	221[b]	BLQ	-
Kidney(s)	23500	22800	8490	4070	2330[b]	1060[b]	272[b]	BLQ	BLQ
Large intestine	9130	9990	3150	3100	1820[b]	1400[b]	417[b]	-	-
Liver	55700	55300	20400	10600	6970	2860	858[b]	367[b]	262[b]
Lung(s)	13000	13300	4550[b]	2810[b]	1690[b]	647[b]	BLQ	-	-
Lymph node(s)	9170	9090	3170	2200[b]	1640[b]	618[b]	BLQ	-	-
Meninges	4060	3410	1770	1100[b]	724[b]	220[b]	BLQ	-	-
Muscle	9070	8240	3120	1210[b]	674[b]	212[b]	BLQ	-	-

2.6.5.5.2 Organ Distribution: Single Oral Dose Study in Male Pigmented Rats (Contd)

Tissues/organs	R0401 (1h)	R0402 (2h)	R0403 (4h)	R0404 (8h)	R0405 (12h)	R0406 (24h)	R0407 (72h)	R0408 (120h)	R0409 (168h)
Myocardium	17900	15800	5750	2490[b]	1680[b]	512[b]	BLQ	-	-
Nasal turbinates	2600	3970	1780[b]	1180[b]	722[b]	249[b]	BLQ	-	-
Pancreas	18800	17200	6530	2580[b]	1080[b]	457[b]	BLQ	-	-
Pituitary gland	14200	15700	5570	2330	1580[b]	727[b]	258[b]	-	-
Plasma	11900	15000	7360[b]	5950[b]	3990[b]	1280[b]	BLQ	-	-
Preputial gland	8490[a]	11700[a]	4920[a]	1700[ab]	930[ab]	347[b]	BLQ[a]	BLQ[a]	-
Prostate gland	8920	8310	2950[b]	1680[b]	906[b]	257[b]	BLQ	-	-
Salivary gland(s)	18200	17200	5250	2540[b]	1410[b]	494[b]	BLQ	-	-
Seminal vesicle(s)	3030	3140[a]	2070[b]	762[b]	376[b]	BLQ	-	-	-
Skin (nonpigmented)	5280	5350	2060[b]	1100[b]	880[b]	252[b]	BLQ	-	-
Skin (pigmented)	6860	7780	5090[b]	2930[b]	2150[b]	346[b]	324[b]	BLQ	BLQ
Small intestine	13600	18600	11600	4330[b]	2010[b]	1210[b]	BLQ	-	-
Spinal cord	308	353	BLQ	BLQ	-	-	-	-	-
Spleen	9950	9960	2920	1230[b]	665[b]	195[ab]	BLQ	-	-
Stomach	9080	16100	6040	2490[b]	1200[b]	473[b]	BLQ	-	-
Testis(es)	1530	2510	1320[b]	1170[b]	551[b]	BLQ	-	-	-
Thymus	7420	8100	2330	1150[b]	591[b]	186[b]	-	-	-
Thyroid	15000	12900	4650	3230	1790	746	781[b]	205[b]	BLQ
Urinary bladder	12000	9550	5480	18200	7160[b]	890[b]	275[b]	-	-
Urine	18600	10000	17700	12700	3130	1100	BLQ	-	-

Abbreviations: - = tissue was present in cryosection, but radioactivity was not visible in the autoradiograph, BLQ = below the limit of quantitation (< 178 ng equivalents [^{14}C]pirtobrutinib/g), DMSO = dimethylsulfoxide, ND = not detectable (sample shape not discernible from background or surrounding tissue), QWBA = quantitative whole body autoradiography, TPGS = D-α-tocopherol polyethylene glycol-1000-succinate.

[a] Tissue appeared to be fat soaked.

[b] Data point used to determine $t_{1/2}$.

[c] One or more samples were above the upper limit of quantitation (> 1540000 ng eq [^{14}C]pirtobrutinib/g).

2.6.5.6 Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding

2.6.5.6.1 Plasma Protein Binding in Rat, Dog, Human Plasma

Study Title: Protein Binding of LOXO-305 in Plasma and Cell Media			
Study system: In vitro	Document ID: LOXO-305-DMPK-016		
Sample: Plasma	Species: Rat, dog, and human plasma		
Analyte: Pirtobrutinib	Methods: Equilibrium dialysis and LC-MS/MS		
	% Pirtobrutinib bound (mean ± SD, N = 3)		
Concentration tested	Rat Plasma	Dog Plasma	Human Plasma[a]
50 ng/mL	86.8 ± 1.31	82.2 ± 0.907	94.8 ± 2.06
500 ng/mL	87.6 ± 0.153	83.0 ± 0.513	95.9 ± 0.865
5000 ng/mL	86.9 ± 0.153	82.0 ± 0.600	95.6 ± 0.605

Abbreviations: LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry, N = number of replicates, SD = standard deviation.

[a] N = 8.

2.6.5.6.2 Blood/Plasma Partitioning

Study Title: Red Blood Cell/Plasma Partition in Fresh Whole Blood			
Study system: In vitro	Document ID: LOXO-305-DMPK-009		
Sample: Blood, plasma	Species: Rat, dog, and human	Assay: LC-MS/MS	
Analyte: Pirtobrutinib	N = 2		
	Rat	**Dog**	**Human**
C_p/C_b	0.84	0.88	0.79
$K_{RBC/PL}$	0.64	0.74	0.51

Abbreviations: C_b = ratio of peak areas of analyte over internal standard in the top plasma layer separated from the whole blood, C_p = ratio of peak areas of analyte over internal standard in the reference plasma, $K_{RBC/PL}$ = red blood cell-to-plasma ratio, LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry, N = number of replicates.

2.6.5.6.3　Blood/Plasma Partitioning

Study Title: Pharmacokinetics, Metabolism, and Elimination of [^{14}C]LY3527727 in Male and Female Sprague Dawley Rats, and Distribution of Radioactivity Associated with [^{14}C]LY3527727 in Male Long Evans Rats Following a Single Oral Dose of [^{14}C]LY3527727 (LOXO-305)				
Study system: In vivo	Document ID: LOXO-305-DMPK-035			
Sample: Blood, plasma	Species: Sprague Dawley Rat			
Analyte: [^{14}C]Pirtobrutinib-related material	Sex/Number of animals: M, F/3/animals/sex/time point			
Assay: Liquid scintillation counting	Ratio (blood/plasma)			
Time (h)	**M**		**F**	
	Mean	**SD**	**Mean**	**SD**
0.25	0.774	0.024	0.813	0.037
0.50	0.721	0.011	0.767	0.009
1	0.701	0.015	0.786	0.006
2	0.668	0.005	0.768	0.041
4	0.642	0.035	0.796	0.018
8	0.595	0.028	0.815	0.025
12	0.604	0.034	0.773	0.023
24	0.619	0.022	0.723	0.008
36	0.611	0.025	0.711	0.051
48	0.672	0.030	0.701	0.019
72	0.748	0.056	NC	NA
96	NC	NA	NC	NA
120	NC	NA	NC	NA

Abbreviations: F = female, M = male, NA = not applicable, NC = not calculated due to lack of quantifiable concentrations, SD = standard deviation.

2.6.5.7　Pharmacokinetics: Study in Pregnant or Nursing Animals

Not applicable.

2.6.5.8　Pharmacokinetics: Other Distribution Study

Not applicable.

2.6.5.9 Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo

2.6.5.9.1 Metabolism In Vivo: Identified and Tentatively Identified Metabolites in Rat

Study Title:	Metabolite Profiling and Identification of [^{14}C]LY3527727 in Sprague Dawley Rats Following a Single Oral Dose				
Species:	Rat				
Feeding Condition:	Fed				
Vehicle/Formulation:	DMSO/10% TPGS; / Solution				
Route:	Oral				
Radionuclide:	^{14}C				
Specific Activity of Dose:	103 μCi/kg				
Document ID:	LOXO-305-DMPK-049				
Dose (mg/kg):	35 mg/kg				
Matrix:		**Plasma**	**Urine**	**Feces**	**Bile**
Peak	Proposed Metabolite Identification				
P	Pirtobrutinib	X[a]	X	X	X
M1	P – 2H	X			
M2	P + glucuronide	X	X		X
M3	P + O + glucuronide	X			X
M4	P + O + glucuronide	X[b]	X		X
M5	M1 + O	X			
M6	O-desmethyl M1	X			
M7	M1 + O	X			
M8	O-desmethyl M1 + O	X			
M9	Unknown, $C_{20}H_{13}O_2N_4F_4$	X			
M10	P + SO_3			X	
M11	O-desmethyl		X	X	
M12	M11 + glucuronide		X		X
M13	Unknown				X
M14	P + glucuronide			X	
Impurity Z	Process Impurity	X		X	

Abbreviations: DMSO = dimethylsulfoxide, TPGS = D-α-tocopherol polyethylene glycol-1000-succinate.

[a] X indicates the metabolite was detected and was above the quantitation limit for that matrix.

[b] Metabolite M4 was detected in rat plasma by LC/MS, but was below the quantitation limit for radioactive detection.

2.6.5.9.2　Metabolism In Vivo: Relative Distribution of Metabolites by Spiking Pooled Male Rat Bile into Rat and Human Feces

Study Title: Metabolite Profiling and Identification of [^{14}C]LY3527727 in Sprague Dawley Rats Following a Single Oral Dose					
Study system: In vivo	Document ID: LOXO-305-DMPK-049				
Sample: Feces and bile	Species: Rat and human				
Peak	**Pirtobrutinib**	**M2**	**M3**	**M4**	**Total**
0-24h Male Rat Bile spiked into Rat Feces, Day 0	48.5	7.0	17.6	7.8	81
0-24h Male Rat Bile spiked into Rat Feces, Day 1	66.1	15.5	NQ	NQ	82
0-24h Male Rat Bile spiked into Rat Feces, Day 1 Deactivated	58.4	7.5	16.3	NQ	82
0-24h Male Rat Bile spiked into Human Feces, Day 0	39.6	6.7	19.4	15.3	81
0-24h Male Rat Bile spiked into Human Feces, Day 1	82.1	NQ	NQ	NQ	82
0-24h Male Rat Bile spiked into Human Feces, Day 1 Deactivated	55.0	6.1	18.4	NQ	79

Abbreviation: NQ = not quantifiable (< 10 cpm in peak height).

2.6.5.9.3　Metabolism In Vivo: Relative Exposure in Matrix-Normalized Human, Rat, and Dog

Study Title: Relative Exposure Determination for Identified Metabolites of LY3527727 (LOXO-305) in Matrix-Normalized Human, Rat, and Dog Plasma Samples				
Study system: In vivo	Document ID: LOXO-305-DMPK-052			
Sample: Plasma	Species: Rat, dog, and human			
	Relative Exposure (Animal/Human)			
Peak	**Male Rat**	**Female Rat**	**Male Dog**	**Female Dog**
M1	17.97	18.79	0.05	0.04
M2	0.91	2.28	0.23	0.35
M4	0.57	0.05[a]	Undetectable	Undetectable

[a] Peak areas of M4 in female rats were not in the established linearity range of QE mass spectrometer (5E5-1E9) due to low levels of metabolite presence in samples.

2.6.5.10 Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro

2.6.5.10.1 Metabolism In Vitro: Identified and Tentatively Identified Metabolites in Rat, Dog, Monkey, and Human Hepatocytes, and Stromal Cells

Study Title:			In Vitro Metabolism of LY3527727 in Rat, Dog, Monkey, and Human Co-Cultured Hepatocytes with and without ABT				
Species:			Rat, Dog, Monkey, Human				
Document ID:			LOXO-305-DMPK-037				
Concentration:			2 μM				
				Hepatocytes			
Material:			**Stromal Cells**	**Rat**	**Dog**	**Monkey**	**Human**
Peak ID	Metabolite ID	m/z					
Pirtobrutinib	Parent	480/518[a]	X[b]	X	X	X	X
A[c]	P + glucuronide	656	ND	X	X	X	X
B	P + O + glucuronide	672	ND	X	ND	X	X
C	O-desmethyl + glucuronide	642	ND	X	X	X	X
D	P + N-acetylglucosamine	683	ND	ND	ND	X	ND
E	P + O	496	ND	X	ND	X	X
F	O-desmethyl	466/488[d]	ND	ND	X	ND	ND
G	O-desmethyl + glucoside	628/650[d]	ND	ND	X	ND	ND
H	P + O	496/534[a]	ND	X	X	X	X
I	P + O + glucuronide	672	ND	X	ND	X	ND

Abbreviations: ND = not detected.

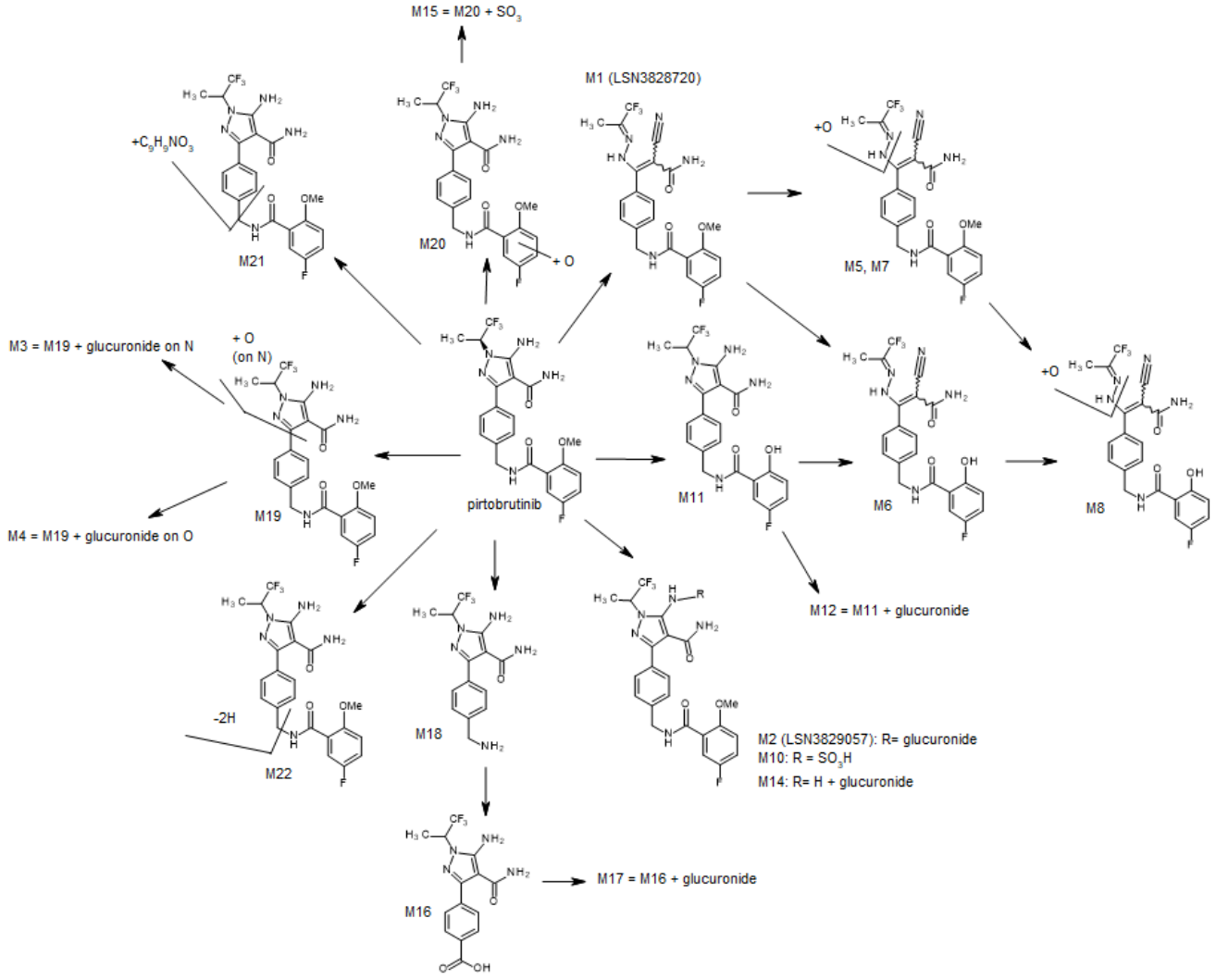
[a] Potassium adduct.

[b] X indicates the metabolite was detected and was above the quantitation limit for that matrix.

[c] Metabolite A was the only in vitro human metabolite previously reported (LOXO-305-DMPK-028).

[d] Sodium adduct.

2.6.5.11 Pharmacokinetics: Possible Metabolic Pathways for Pirtobrutinib in Rat and Human



2.6.5.12 Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes

Not applicable.

2.6.5.13 Pharmacokinetics: Excretion

2.6.5.13.1　Excretion in Rat Urine

Study Title:	Plasma Pharmacokinetics and Urine Excretion of LOXO-305 Following Single IV Dose Administration to Sprague Dawley Rats	
Document ID:	LOXO-305-DMPK-005	
Species / Strain:	Rat / Sprague Dawley	
Sex/ Number of animals:	M, F / 5/sex/time point	
Feeding condition:	Fed	
Vehicle/Formulation:	30% Captisol® / Solution	
Analyte:	Pirtobrutinib	
Dose:	1 mg/kg	
Assay:	LC-MS/MS	
Route:	Intravenous	
	Mean ± SD % Dose Excreted	
Excretion Route	Urine	
	M	**F**
0 to 8 h	0.193 ± 0.125	0.183 ± 0.132
0 to 24 h	0.269 ± 0.176	0.571 ± 0.255

Abbreviations: F = female, LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry, M = male.

2.6.5.14 Pharmacokinetics: Excretion into Urine, Feces, and Bile

2.6.5.14.1 Excretion into Urine, Feces, and Bile from Rat

Study Title:	Pharmacokinetics, Metabolism, and Elimination of [^{14}C]LY3527727 in Male and Female Sprague Dawley Rats, and Distribution of Radioactivity Associated with [^{14}C]LY3527727 in Male Long Evans Rats Following a Single Oral Dose of [^{14}C]LY3527727 (LOXO-305)									
Document ID:	LOXO-305-DMPK-035									
Species/Strain:	Rat/Sprague Dawley									
Sex/Number of animals:	M,F/4/animals/sex/time point									
Feeding condition:	Fed									
Vehicle/Formulation:	DMSO/10% TPGS									
Radionuclide:	^{14}C									
Assay:	LSC									
Dose (mg/kg):	35									
Route:	Oral									
	Mean ± SD % Dose Excreted									
Male	Intact					Bile-duct cannulated				
Excretion route:	Urine	Bile	Feces	Other[a]	Total	Urine	Bile	Feces	Other[a]	Total
0 to 6 h	0.95 ± 0.08	NA	NA	NA	0.95 ± 0.08	0.61 ± 0.37	31.3 ± 10.2	NA	NA	31.9 ± 9.89
6 to 12 h	0.27 ± 0.11	NA	NA	NA	0.27 ± 0.11	0.33 ± 0.07	8.98 ± 3.62	NA	NA	9.31 ± 3.62
12 to 24 h/0 to 24 h[b]	0.27 ± 0.07	NA	73.8 ± 11.6	0.05 ± 0.01	74.1 ± 11.6	0.24 ± 0.07	7.29 ± 2.53	37.3 ± 12.2	0.04 ± 0.02	44.8 ± 11.7
24 to 48 h	0.19 ± 0.10	NA	20.6 ± 9.82	0.01 ± 0.01	20.8 ± 9.83	0.17 ± 0.12	3.96 ± 4.69	4.07 ± 1.69	0.01 ± 0.01	8.21 ± 6.24
48 to 72 h	0.03 ± 0.01	NA	1.09 ± 0.52	0.01 ± 0.00	1.12 ± 0.52	0.03 ± 0.03	0.38 ± 0.27	0.18 ± 0.13	0.01 ± 0.01	0.60 ± 0.38
72 to 96 h	0.01 ± 0.00	NA	0.15 ± 0.03	0.00 ± 0.00	0.16 ± 0.04	0.01 ± 0.01	0.16 ± 0.07	0.07 ± 0.05	0.00 ± 0.01	0.25 ± 0.13
96 to 120 h	0.01 ± 0.00	NA	0.06 ± 0.02	0.57 ± 0.09	0.64 ± 0.10	0.01 ± 0.01	0.10 ± 0.04	0.03 ± 0.02	0.93 ± 0.50	1.06 ± 0.54
0 to 120 h	1.72 ± 0.14	NA	95.7 ± 2.06	0.64 ± 0.10	98.0 ± 2.16	1.40 ± 0.47	52.2 ± 12.2	41.6 ± 12.2	0.99 ± 0.54	96.2 ± 2.77

2.6.5.14.1　Excretion into Urine, Feces, and Bile from Rat (Contd)

Study Title:	Pharmacokinetics, Metabolism, and Elimination of [^{14}C]LY3527727 in Male and Female Sprague Dawley Rats, and Distribution of Radioactivity Associated with [^{14}C]LY3527727 in Male Long Evans Rats Following a Single Oral Dose of [^{14}C]LY3527727 (LOXO-305)									
Female	Intact					Bile-duct cannulated				
Excretion route:	Urine	Bile	Feces	Other[a]	Total	Urine	Bile	Feces	Other[a]	Total
0 to 6 h	1.24 ± 0.30	NA	NA	NA	1.24 ± 0.30	1.11 ± 0.64	16.2 ± 0.75	NA	NA	17.3 ± 0.56
6 to 12 h	0.96 ± 0.15	NA	NA	NA	0.96 ± 0.15	0.77 ± 0.13	13.1 ± 0.52	NA	NA	13.8 ± 0.50
12 to 24 h/0 to 24 h[b]	0.82 ± 0.24	NA	53.7 ± 18.9	0.18 ± 0.07	54.7 ± 19.0	0.89 ± 0.79	8.61 ± 1.30	47.0 ± 2.43	0.09 ± 0.06	56.6 ± 2.17
24 to 48 h	0.53 ± 0.20	NA	38.6 ± 19.0	0.04 ± 0.02	39.1 ± 19.1	0.24 ± 0.16	1.79 ± 0.10	6.60 ± 0.59	0.02 ± 0.01	8.20 ± 1.06
48 to 72 h	0.06 ± 0.02	NA	2.45 ± 1.20	0.02 ± 0.01	2.54 ± 1.22	0.04 ± 0.02	0.14 ± 0.07	0.09 ± 0.03	0.01 ± 0.01	0.29 ± 0.04
72 to 96 h	0.02 ± 0.01	NA	0.18 ± 0.10	0.01 ± 0.00	0.21 ± 0.10	0.01 ± 0.01	0.07 ± 0.04	0.03 ± 0.02	0.00 ± 0.00	0.13 ± 0.04
96 to 120 h	0.01 ± 0.00	NA	0.06 ± 0.02	0.46 ± 0.06	0.53 ± 0.07	0.01 ± 0.00	0.04 ± 0.03	0.02 ± 0.01	0.74 ± 0.39	0.79 ± 0.37
0 to 120 h	3.64 ± 0.49	NA	94.9 ± 3.03	0.72 ± 0.11	99.3 ± 3.07	3.04 ± 1.17	39.4 ± 1.29	53.7 ± 2.83	0.86 ± 0.42	97.0 ± 2.29

Abbreviations: DMSO = dimethylsulfoxide, LSC = liquid scintillation counting, TPGS = D-α-tocopherol polyethylene glycol-1000-succinate.

[a] Other includes cage rinse/wash/wipe, bile cannula (bile-duct cannulated only), jacket rinse (bile-duct cannulated only), and carcass.

[b] For urine and total, the collection interval is 12 to 24 hours. For feces and other, the collection interval is 0 to 24 hours.

2.6.5.15 Pharmacokinetics: Drug–Drug Interactions

2.6.5.15.1 Drug-Drug Interactions

Study Title: Pharmacokinetics of LOXO-305 Following Single PO Dose Administration of LOXO-305 to Fed and Fasted Male Beagle Dogs Pretreated with Pentagastrin or Famotidine					
Sample: Plasma	Document ID: LOXO-305-DMPK-006 (Location in CTD: 4.2.2.6)				
Analyte: Pirtobrutinib					
Species / Strain: Dog / Beagle	Vehicle / Formulation: 0.5% HPMC / Suspension				
	Salt Form: Not applicable				
	Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): Not applicable				
Sex / Number of animals: Male / 3 animals/group/time point	Route: Oral				
Feeding condition: Fed, fasted	Dose: 30 mg/kg				
	Assay: LC-MS/MS				
	Mean ± SD PK parameters				
Feeding condition:	Fed	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted
Preformulated:	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Pretreatment:	None	None	Pentagastrin	Famotidine	None
C_{max} (ng/mL)	1290 ± 348	846 ± 534	518 ± 194	1290 ± 1450	473 ± 79.6
AUC_{0-48h} (ng•h/mL)	36400 ± 12700	14800[a] ± 17900	7310 ± 4010	26600 ± 37400	10200[a] ± 7210
T_{max} (h)[b]	8.00	2.00	2.00	2.00	2.00

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve, C_{max} = maximum observed plasma concentration, HPMC = hydroxypropylmethyl cellulose, LC-MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation, T_{max} = time to C_{max}.

[a] AUC is from 0-24h.

[b] Median value reported.

2.6.5.16 Pharmacokinetics: Other

Not applicable.