Table of Contents

1 まとめ....9
2 分析法....11
3 吸収....13
3.1 In Vitro での吸収....13
3.2 In Vivo での吸収....15
3.2.1 ラットにおける吸収....16
3.2.1.1 ラットに単回投与したときのオザニモド及びその代謝物の血中動態....16
3.2.1.2 ラットに反復投与したときのオザニモド及びその代謝物の血中動態....19
3.2.2 マウスにおける吸収....22
3.2.2.1 マウスに単回投与したときのオザニモド及びその代謝物の血中動態....22
3.2.2.2 マウスに反復投与したときのオザニモド及びその代謝物の血中動態....23
3.2.3 サルにおける吸収....25
3.2.3.1 サルに単回投与したときのオザニモド及びその代謝物の血中動態....25
3.2.3.2 サルに反復投与したときのオザニモド及びその代謝物の血中動態....26
3.2.4 ウサギにおける吸収....29
3.2.4.1 ウサギに反復投与したときのオザニモド及びその代謝物の血中動態....29
3.2.5 代謝物を直接投与したときの吸収....30
3.2.5.1 ラットに CC112273 を投与したときの吸収....30
3.2.5.2 ラットに CC1084037 を投与したときの吸収....32
3.2.5.3 ラットに RP101124 を投与したときの吸収....33
3.2.5.4 マウスに CC112273 を投与したときの吸収....33
3.2.5.5 サルに CC112273 を投与したときの吸収....36
3.2.5.6 主要代謝物の代替投与経路に関する検討....37
3.3 吸収の要約....38
4 分布....39
4.1 蛋白結合....39
4.2 ヒト血中蛋白との結合....40
4.3 血球移行性....40
4.4 脳内移行性....40
4.5 組織分布....41
4.6 胎盤通過性及び乳汁中移行....42
4.7 分布の要約....43
5 代謝....43
5.1 In Vitro での代謝....44
5.1.1 In Vitro 代謝安定性....44
5.1.2 代謝物の同定及び推定代謝経路....45
5.1.2.1 オザニモドからの代謝物 RP101075 及び RP101442 の生成....45

Approved v2.0

5.1.2.2 オザニモドからの代謝物 RP101988 の生成 46
5.1.2.3 オザニモドからの代謝物 RP101124 の生成 46
5.1.2.4 代謝物 RP101075 からの代謝物 RP112289 及び CC112273 の生成 47
5.1.2.5 代謝物 CC112273 からの代謝物 CC1084037 及び RP112509 の生成 48
5.1.2.6 代謝物 CC1084037 の代謝 49
5.1.2.7 代謝物 RP101124 のグルクロン酸抱合代謝 50
5.2 In Vivo での代謝 50
5.2.1 ラットにおける[^{14}C]-オザニモドの In Vivo 代謝 50
5.2.2 マウス及びラットにおける In Vivo 血漿中代謝プロファイリング 51
5.2.3 ヒトにおける反復投与時の血漿中代謝プロファイリング 52
5.3 代謝及び種差に関する要約 52
6 排泄 53
7 薬物動態学的薬物相互作用 54
7.1 In Vitro 薬物相互作用 54
7.2 オザニモド及び代謝物の被相互作用薬としての In Vitro 薬物相互作用評価 54
7.2.1 オザニモド及び代謝物の代謝酵素同定 54
7.2.2 オザニモド及び代謝物のトランスポーター基質性 55
7.2.2.1 P-gp 基質性 55
7.2.2.2 BCRP 基質性 55
7.2.2.3 MATE1 及び MATE2-K 基質性 56
7.2.2.4 OATP1B1 及び OATP1B3 基質性 56
7.3 オザニモド及び代謝物の相互作用薬としての In Vitro 薬物相互作用評価 56
7.3.1 CYP 阻害 56
7.3.2 UGT 阻害 57
7.3.3 MAO 阻害 58
7.3.4 CYP 誘導 58
7.3.5 トランスポーター阻害 59
7.3.5.1 P-gp 阻害 59
7.3.5.2 BCRP 阻害 60
7.3.5.3 MATE1 及び MATE2-K 阻害 60
7.3.5.4 取込みトランスポーター阻害 60
7.4 薬物動態学的薬物相互作用の要約 61
8 考察及び結論 62
9 参考文献 65

Approved v2.0

List of Tables

Table 2-1: オザニモド及び代謝物の生体試料中薬物濃度分析法 12

Table 3.1-1: オザニモド及び標準物質の Caco-2 細胞における一方向性（頂端膜から基底膜方向）の膜透過性 14

Table 3.1-2: オザニモドの Caco-2 細胞における双方向性の膜透過性 15

Table 3.2.1.1-1: 雌性ラットにオザニモドを単回静脈内又は経口投与したときのオザニモド及びその代謝物の PK パラメータ 16

Table 3.2.1.1-2: 雄性ラットにオザニモドを単回経口投与したときのオザニモド及びその代謝物の PK パラメータ 17

Table 3.2.1.1-3: 雌雄ラットにオザニモドを単回経口投与したときの CC112273、CC1084037、RP112289 及び RP112509 の PK パラメータ 18

Table 3.2.1.2-1: 雌雄ラットにオザニモドを 14 日間反復投与したときの CC112273 及び CC1084037 の曝露量及び蓄積率 21

Table 3.2.1.2-2: 雌雄ラットにオザニモドを反復投与したときのオザニモド及びその主要代謝物の定常状態時の曝露量 21

Table 3.2.2.1-1: 雌性マウスにオザニモドを単回経口投与したときのオザニモド及びその代謝物の PK パラメータ 22

Table 3.2.2.2-1: 雌雄マウスにオザニモドを反復投与したときのオザニモド及びその主要代謝物の定常状態時の曝露量 24

Table 3.2.3.1-1: 雌雄サルにオザニモドを単回経口投与したときのオザニモド及びその代謝物の PK パラメータ 26

Table 3.2.3.2-1: 雌雄サルにオザニモドを 14 日間反復投与したときの CC112273 及び CC1084037 の曝露量及び蓄積率 28

Table 3.2.3.2-2: 雌雄サルにオザニモドを反復投与したときのオザニモド及びその主要代謝物の定常状態時の曝露量 28

Table 3.2.4.1-1: 雌性ウサギにオザニモドを反復経口投与したときのオザニモドの PK パラメータ 29

Table 3.2.4.1-2: 雌性ウサギにオザニモドを反復経口投与したときの CC112273 及び CC1084037 の曝露量及び蓄積率 30

Table 3.2.5.1-1: 雄性ラットに CC112273 を単回投与したときの PK パラメータ 30

Table 3.2.5.1-2: 雌雄ラットに CC112273 及びオザニモドを反復経口投与したときの CC112273 の曝露量 31

Approved v2.0

Table 3.2.5.2-1: 雄性ラットに CC1084037 及びオザニモドを単回経口投与したときの CC1084037 の PK パラメータ 32

Table 3.2.5.4-1: 雄性マウスに CC112273 を単回及び反復投与したときの CC112273 の PK パラメータ 35

Table 3.2.5.4-2: 雄性マウスに CC112273 を単回及び反復投与したときの RP101124 の PK パラメータ 35

Table 3.2.5.4-3: 雌雄マウスに CC112273 を反復経口投与したときの CC112273 の曝露量 36

Table 3.2.5.5-1: 雌雄カニクイザルに CC112273 を単回投与したときの CC112273 及び CC1084037 の PK パラメータ 36

Table 3.2.5.6-1: CC1084037 の溶媒溶解性 38

Table 4.1-1: オザニモド及び代謝物の In Vitro 蛋白結合率 40

Table 7.3.5.4-1: オザニモド及び代謝物のトランスポーター阻害 61

Approved v2.0

List of Figures

Figure 3.2.1.2-1: 雌雄ラットにオザニモドを 14 日間反復投与したときの血漿中 CC112273 及び CC1084037 濃度推移 20

Figure 3.2.2.2-1: 雄性マウスにオザニモドを 14 日間反復投与したときの血漿中 CC112273 及び CC1084037 濃度推移 24

Figure 3.2.3.2-1: サルにオザニモドを 14 日間反復投与したときの血漿中 CC112273 及び CC1084037 濃度推移 27

Figure 3.3-1: ラット（A）及びサル（B）にオザニモド又は CC112273 を単回経口投与したときの CC112273 の曝露量の比較..... 39

Figure 5-1: オザニモドの推定代謝経路..... 44

Figure 5.1.2.6-1: CC1084037 の推定代謝経路..... 50

Approved v2.0

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ADH	alcohol dehydrogenase	アルコールデヒドロゲナーゼ
AGP	alpha-1 acid glycoprotein	α_1酸性糖蛋白
AKR	aldo-keto reductase	アルドケトレダクダーゼ
ALDH	aldehyde dehydrogenase	アルデヒドデヒドロゲナーゼ
AO	aldehyde oxidase	アルデヒドオキシダーゼ
A to B	apical to basal	頂端膜から基底膜方向
AUC	area under the concentration versus time curve	濃度時間曲線下面積
AUC(0-24h)	AUC from time 0 to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC(INF)	AUC from time 0 to infinity	投与後 0 時間から無限時間までの AUC
AUC(0-T)	AUC from time 0 to the time of the last measurable concentration	投与後 0 時間から濃度測定可能最終時間までの AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BCS	biopharmaceutics classification system	生物薬剤学分類システム
BDC	bile duct cannulated	胆管カニューレ挿入
BMV	bioanalytical method validations	生体試料中薬物濃度分析法バリデーション
B to A	basal to apical	基底膜から頂端膜方向
Caco-2	human epithelial colorectal adenocarcinoma cells	ヒト結腸癌由来細胞
CBR	carbonyl reductase	カルボニルレダクダーゼ
CL/F	total clearance not corrected for absolute bioavailability	みかけの経口クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
[^{14}C]-オザニモド	[^{14}C]-ozanimod(5)、[^{14}C]-RPC1063(5) [^{14}C]-ozanimod(3)、[^{14}C]-RPC1063(3)	[^{14}C]-オザニモド(5) [^{14}C]-オザニモド(3)
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DNS	data not sufficient	データ不足
EC50	concentration at which 50% of maximal activity is observed	50%有効濃度
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局

Approved v2.0

略号	英語	日本語
GD	gestation day	妊娠後日数
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK293	human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎細胞 293
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
HSD	hydroxy steroid dehydrogenase	ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ
IC50	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IV	intravenous	静脈内
Km	Michaelis constant	ミカエリス定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
MAO	monoamine oxidase	モノアミンオキシダーゼ
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤及び毒性化合物排出蛋白
MDCKII	madin-darby canine kidney cells II	イヌ腎臓尿細管上皮由来細胞 II
NA	not applicable	該当なし
NAD^+	nicotinamide adenine dinucleotide oxidized form	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド酸化型
$NADP^+$	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidized form	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸酸化型
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型
NAT	N-acetyl transferase	N-アセチルトランスフェラーゼ
NC	not calculated	未計算
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NZW	New Zealand White	-
M:P ratio	metabolite to parent ratio	未変化体に対する代謝物の比
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
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
Ozanimod	BMS-986374, RPC1063	オザニモド
Papp	apparent permeability coefficient	みかけの透過係数

略号	英語	日本語
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	pharmacokinetics	薬物動態
S1P	sphingosine 1-phosphate	スフィンゴシン 1-リン酸
SD	standard deviation	標準偏差
SGF	simulated gastric fluid	人工胃液
SIF	simulated intestinal fluid	人工腸液
SLC	solute linked carrier	溶質キャリア
$t_{1/2}$	terminal phase half-life	終末相における消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Tmax	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
UGT	uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULOQ	upper limit of quantitation	定量上限
Vd/F	steady state volume of distribution not corrected for absolute bioavailability	みかけの分布容積
Vmax	maximum velocity	最大反応速度

Approved v2.0

1 まとめ

オザニモド（開発コード：RPC1063）は、スフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体サブタイプのうち $S1P_1$ 受容体及び $S1P_5$ 受容体に高い親和性で選択的に結合する、経口投与が可能な受容体調節薬である。オザニモドの吸収、分布、代謝及び排泄に関する in vitro 及び in vivo 非臨床試験を実施し、その結果を要約する。オザニモド及びその代謝物を測定するため頑健かつ再現性のある生体試料中薬物濃度分析法を開発し、薬物動態（PK）及びトキシコキネティクス（TK）試験に使用した。オザニモドの非標識体及び 2 つの異なる部位［5’（オキサジアゾール環の酸素と窒素の間の炭素）部位及び 3’（オキサジアゾール環の 2 つの窒素の間の炭素）部位］にそれぞれ ^{14}C 標識した[^{14}C]-オザニモド［[^{14}C]-オザニモド(5)（[^{14}C]-RPC1063(5)）及び[^{14}C]-オザニモド(3)（[^{14}C]-RPC1063(3)）］を用いて、動物における吸収、分布、代謝及び排泄を評価した。また、オザニモドの代謝特性を明らかにし、薬物相互作用（DDI）の可能性を評価するため in vitro 試験を実施した。さらに、2 種のヒト主要活性代謝物 CC112273（RP112273）及び CC1084037（RP100798）を含む代謝物を用いた in vitro 及び in vivo 試験を実施し、薬物動態学的特性及び DDI 発現の可能性を評価した。これまでに実施したオザニモドの非臨床薬物動態試験を 2.6.5.1 項の薬物動態試験の一覧表に示す。なお、本概要文中の被験物質の投与量及び処置濃度は、オザニモド（フリー体）換算値で表記した。

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用の毒性試験に使用した動物の血漿中オザニモド及びその主要代謝物（CC112273、CC1084037 及び RP101124）濃度を測定するため、液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー（LC-MS/MS）法を開発し、バリデーションを実施した。これらの分析法は、適用される GLP ガイドライン及び米国食品医薬品局（FDA）の生体試料中薬物濃度分析法バリデーション（BMV）ガイダンス（FDA、2001）に準拠し、妥当性が検証された。主要代謝物に加えて、その他の血漿中の微量代謝物（ヒトにおける総薬物関連曝露量の 5%未満）についても、バリデーションされた分析法を用いて毒性試験において評価した。

オザニモドはヒト結腸癌由来細胞である Caco-2 細胞を用いた in vitro 膜透過性モデルで高い膜透過性を示した。ラットでの単回投与 PK 試験において、中等度のクリアランス、大きな分布容積を示し、消失半減期（$t_{1/2}$）は 24 時間未満、絶対的バイオアベイラビリティ（F）は 40%～60%であった。反復投与 PK 及び TK 試験では、オザニモドの曝露量は検討した用量範囲で用量にほぼ比例して増加し、反復投与による蓄積は認められなかった。反復投与 PK 及び TK 試験において、曝露量に顕著な性差は認められなかった。

オザニモドの薬物動態学的特性を明らかにするとともに、オザニモドの血漿中代謝物の曝露量を PK 及び TK 試験で評価した。特に、ヒトにおいて総薬物関連曝露量の 10%以上存在する 2 種の主要活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）及び 1 種の主要不活性代謝物（RP101124）の曝露量を、バリデーションされた分析法を用いて反復投与 PK 及び TK 試験において評価した。げっ歯類及びサルにオザニモドを 14 日間反復投与したとき、代謝物の $t_{1/2}$ は短く、オザニモドの血漿中代謝物の曝露量は定常状態に到達した。げっ歯類及びサルにオザニモドを反復投与したとき、これらの主要代謝物

Approved v2.0

の曝露量は用量にほぼ比例して増加し、反復投与による蓄積は認められず、曝露量に性差は認められなかった。げっ歯類及びサルに活性代謝物 CC112273 を直接投与したところ、CC112273 のクリアランスが大きく、溶解性が低いことから、経口吸収は限定的であり、30 mg/kg 以上の用量で曝露量はプラトーに達した。ラットへの CC1084037 の直接投与でも同様の結果であった。代謝物を直接投与したときの曝露量とオザニモドを投与したときの代謝物の曝露量を比較したところ、オザニモドを投与したときの方が代謝物の曝露量が高かった。代謝物の全身投与に関しても、静脈内又は皮下投与に適した溶媒中の CC112273 及び CC1084037 の溶解性が低いことから、曝露量が改善する可能性は低いと考えられた。

動物及びヒト血清又は血漿中におけるオザニモドの蛋白結合率は高く、82.6%～98.7%であった。また、CC112273 及び CC1084037 を含むすべての代謝物の蛋白結合率も高く、ヒトのオザニモドの蛋白結合率と同程度であった。オザニモドはラット及びサル血漿に対する血液中濃度比は約 2～4 であり、ラット及びサル血液中の血球成分に速やかに分布した。[^{14}C]-オザニモド由来の放射能は組織に広く分布し、概して血液中放射能の減少と平行して減少した。オザニモド及びその代謝物（RP101124 及び RP101988 を除く）は、ラット及びマウスの中枢神経系に分布した。妊娠ラットにオザニモドを投与したとき、胎児はオザニモド及びその代謝物に曝露されたことから、オザニモド及びその代謝物の胎盤通過が示唆された。授乳ラットにオザニモドを投与したとき、乳汁中にオザニモド及びその代謝物は高濃度で検出され、オザニモド由来成分が乳汁を介して哺乳児の組織に分布することが示唆された。

動物とヒトとの間で定量的な代謝物曝露量の差が認められたが、ヒトに特有の代謝物はなく、毒性試験に使用したいずれかの動物種で注目すべきヒト代謝物は検出された。ヒトの主要代謝物（総薬物関連曝露量の 10%以上）として 3 種の代謝物（CC112273、CC1084037 及び RP101124）が同定され、これら 3 種の主要代謝物のうち 2 種（CC112273 及び CC1084037）は $S1P_1$ 受容体及び $S1P_5$ 受容体に対してオザニモドと同程度の薬理活性を示し、残りの 1 種（RP101124）は不活性代謝物であった。オザニモド及びその代謝物は、アルデヒドデヒドロゲナーゼ（ALDH）／アルコールデヒドロゲナーゼ（ADH）、チトクローム P450（CYP）3A4 及び CYP2C8、N-アセチルトランスフェラーゼ（NAT）2、モノアミンオキシダーゼ（MAO）B、カルボニルレダクダーゼ（CBR）、アルドケトレダクダーゼ（AKR）、ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD）及び腸内細菌を介した開環などの複数の代謝及び生体内変換を受ける。主要活性代謝物である CC112273 及び CC1084037 は酸化還元的相互変換を受けるが、ヒトでは CC112273 の生成に有利に傾いており、CC112273 が主要な構成成分であった。したがって、オザニモドの代謝は単一の代謝経路や代謝酵素系には依存せず、複数の代謝経路又は代謝酵素系を介して広範に代謝されると考えられた。

ラットに投与された[^{14}C]-オザニモド由来の放射能は主に糞中に排泄され、微量の放射能が尿中にも排泄された。胆管カニューレ挿入（BDC）ラットを用いた評価では、吸収された投与放射能は主に胆汁中に排泄された。排泄された投与放射能は主に代謝物であり、未変化体は微量であったことか

Approved v2.0

ら、吸収されたオザニモドは広範に代謝され、代謝物として胆汁を介して糞中に排泄されることが示唆された。

オザニモド及びその代謝物のトランスポーターの基質性に関する検討から、オザニモドは P 糖蛋白（P-gp）の弱い基質であるが、乳癌耐性蛋白（BCRP）、多剤及び毒性化合物排出蛋白（MATE）1、腎臓特異的に発現する MATE2-K、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。RP101988 は P-gp 及び BCRP の基質であったが、MATE1、MATE2-K、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。RP101124 は BCRP 及び OATP1B1 の基質であったが、P-gp、MATE1、MATE2-K 及び OATP1B3 の基質ではなかった。RP101075 及び CC112273 は P-gp、BCRP、MATE1、MATE2-K、OATP1B1 及び OATP1B3 のいずれの基質ではなく、CC1084037 は P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でもなかった。

オザニモド及びその代謝物は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の顕著な阻害作用を示さなかった。オザニモド、RP101124、CC112273 及び CC1084037 は、ヒト肝細胞中で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の顕著な誘導作用を示さなかった。

CC112273 及び CC1084037 は MAO-A の阻害作用を示さなかったが、MAO-B を阻害し、IC50 値はそれぞれ 5.7 及び 58 nM であった。RP101075 は MAO-A 及び MAO-B の阻害作用を示し、IC50 値はそれぞれ 1322 及び 56 nM であった。

オザニモドは P-gp 及び BCRP に対して弱い阻害作用を示し、IC50 値はそれぞれ 8.8 及び 3.5 μM であった。CC112273 及び CC1084037 は BCRP に対して阻害作用を示し、IC50 値はそれぞれ 25 及び 23 nM であった。オザニモド及びその代謝物はいずれも、臨床的に意義のある濃度で薬物排出トランスポーター（MATE1 及び MATE2-K）又は取込みトランスポーター［OATP1B1、OATP1B3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、有機アニオントランスポーター（OAT）1 及び OAT3］を阻害しなかった。

オザニモド及びその主要代謝物の薬物動態学的特性及び DDI 発現の可能性を詳細に検討した。その結果、オザニモドは非臨床動物モデルを用いた薬理学的及び毒性学的プロファイルの評価に適切な薬物動態学的特性を示し、DDI の検討結果は臨床薬理評価の有用な情報として利用された。

2 分析法

オザニモドの GLP 適用毒性試験で血漿試料を分析するため、高感度かつ選択的な LC-MS/MS 法を開発し、バリデーション実施時の FDA の BMV ガイダンス（FDA、2001）に従ってバリデーションを実施した。本分析法によりマウス、ラット、ウサギ及びサル血漿中のオザニモド、RP101075、RP101442、RP101988、RP101124、CC112273（RP112273）、CC1084037（RP100798）及び RP112289 の濃度を測定した。これらの分析法バリデーションの要約を Table 2-1 に示し、詳細なデータを 2.6.5.2 項に示す。

Approved v2.0

Table 2-1: オザニモド及び代謝物の生体試料中薬物濃度分析法

Report Number	Analyte	Species	LLOQ (ng/mL)	ULOQ (ng/mL)
181882 [a]	Ozanimod RP101075 RP101442 RP101988 RP101124	Mouse	0.400	100
RPC1063-DMPK-2886 (CEL-R8871) [a]	CC112273 CC1084037 RP112289	Mouse	0.040 0.020 0.020	8.000 4.000 4.000
185698 [a]	CC112273	Mouse	0.200	100
180264 [a]	Ozanimod RP101075 RP101442 RP101988 RP101124	Rat	0.400	100
025996 [a]	Ozanimod RP101442 RP101075	Rat	0.400	300
185687 [a]	CC112273	Rat	0.100	50.0
187239 [a]	CC112273 CC1084037 RP112289	Rat	0.020 0.010 0.010	3.200 1.600 1.600
AB03213 [a]	Ozanimod RP101442 RP101075	Rabbit	0.800	300
RPC1063-DMPK-2887 (CEL-R8989) [a]	CC112273 CC1084037 RP112289	Rabbit	0.040 0.020 0.020	8.000 4.000 4.000
1840-035 [a]	CC112273	Rabbit	0.0500	20.0
030550 [a]	Ozanimod RP101442 RP101075	Monkey	0.400	300
	Ozanimod	Monkey	0.400	100

Approved v2.0

Table 2-1: オザニモド及び代謝物の生体試料中薬物濃度分析法

Report Number	Analyte	Species	LLOQ (ng/mL)	ULOQ (ng/mL)
180262 [a]	RP101442			
	RP101075			
	RP101988			
	RP101124			
187236 [a]	CC112273	Monkey	0.020	3.200
	CC1084037		0.010	1.600
	RP112289		0.010	1.600
185684 [a]	CC112273	Monkey	0.0500	25.0

LLOQ = lower limit of quantitation; ULOQ = upper limit of quantitation.

[a] Study conducted in compliance with the US Food and Drug Administration: Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, May 2001.

FDA の BMV ガイダンス（FDA、2001）に準拠して実施したこれらの分析法バリデーションは、判定基準を満たしており、頑健性及び再現性が確認された。毒性試験でオザニモドの測定試料を用いた再分析を実施した結果、許容基準を満たした。各分析結果はそれぞれの試験報告書に記載した。また、GLP に準拠したラット、マウス、サル及びウサギの 14 日間反復投与 PK 試験において、CC112273 及び CC1084037 の再分析が実施され、95%を超える試料で判定基準を満たした。すべての測定試料は、設定された安定性の許容期間内に分析した。

オザニモド又はその代謝物の in vitro 及び in vivo での吸収、分布、代謝及び排泄の評価に用いた分析法、並びに DDI 試験に用いた分析法については、それぞれの試験報告書に記載した。

3 吸収

3.1 In Vitro での吸収

オザニモドの非特異的結合、回収率、安定性及び透過性を評価するため、2 種の予備試験を実施した。最初の試験（試験番号 ■RECEP1 及び ■RECEP1R1）では、Caco-2 細胞を用いてオザニモド（1 μM）の膜透過性を評価した。ミノキシジル（10 μM）及びアテノロール（100 μM）を、それぞれ高膜透過性及び単層膜の完全性評価の標準物質として用いた。被験物質溶液を添加後、2 時間インキュベーションしたのち試料を採取し、LC-MS/MS 法を用いて試料中薬物濃度を測定した。高膜透過性の標準物質であるミノキシジル及びオザニモドの膜透過性はおおむね同程度であり、オザニモドは膜透過性の高い化合物と考えられた。次の試験では、Caco-2 細胞を用いて非特異的結合、回収率及び物質収支を評価した（試験番号 ■RECEP3R1）。その結果を 2.6.5.3 項に示し、その後の本試験での評価の裏付けとした。

Approved v2.0

本試験では、FDAの生物薬剤学分類システム（BCS）ガイドライン（FDA、2015）に準拠したCaco-2細胞を用いてオザニモドの膜透過性を評価した（試験番号[redacted]RECEP3R1GLPS372）。オザニモドを膜透過性試験用緩衝液（HBSSg、pH 7.4）で希釈し0.0989、0.989及び9.89 µMの濃度に調製した。一方向性［頂端膜から基底膜方向：apical to basal（A to B）］の膜透過性については、被験物質溶液に2種の膜透過性標準物質であるミノキシジル（高膜透過性標準物質、10 µM）及びアテノロール（単層膜の完全性評価標準物質、100 µM）を添加し、試料中のオザニモド、ミノキシジル及びアテノロールを定量した。双方向性［A to B及び基底膜から頂端膜方向：basal to apical（B to A）］の膜透過性についてはオザニモドのみ評価した。単層膜の完全性及び物質収支を保証するために必要なすべての評価項目は判定基準を満たした。

Caco-2細胞におけるオザニモドの一方向性の膜透過性をミノキシジル及びアテノロールの膜透過性と比較した結果をTable 3.1-1及び2.6.5.3項に示す。Caco-2試験系では、オザニモドは検討した濃度範囲で高い膜透過性を示し、濃度依存性は認められなかった。一方向性の膜透過性試験では、検討した3種の化合物の膜透過性はオザニモド、ミノキシジル、アテノロールの順で高かった。

Table 3.1-1: オザニモド及び標準物質のCaco-2細胞における一方向性（頂端膜から基底膜方向）の膜透過性

Nominal Ozanimod Dosing Concentration (µM)		0.0989	0.989	9.89
Ozanimod	Papp (10^{-6} cm/s) [a,b]	6.38 ± 0.948 [c]	9.74 ± 1.59 [d]	12.7 ± 0.863
Minoxidil (10 µM)	Papp (10^{-6} cm/s) [a,b]	7.33 ± 0.441 [c]	5.61 ± 0.207 [d]	4.85 ± 0.405
Atenolol (100 µM)	Papp (10^{-6} cm/s) [a]	0.435 ± 0.0467	0.229 ± 0.00915	0.227 ± 0.0256

Caco-2 cells = epithelial colorectal adenocarcinoma cells; Papp = apparent permeability coefficient; SD = standard deviation.

[a] The ratio of minoxidil Papp to atenolol Papp was greater than 3 for each monolayer.

[b] Papp was calculated using only the 60-min receiver sample and receiver rinse, which is necessary for ozanimod because most or all of the compound that permeates the cell monolayer binds non-specifically to the receiver chamber. The Papp of minoxidil (the high-permeability reference compound) was calculated the same way in order to compare directly with that of ozanimod.

[c] The Papp values for ozanimod and minoxidil were not significantly different (two-tailed p = 0.25) according to the Wilcoxon signed rank test.

[d] Calculated using the measured initial donor concentration rather than the default method of using the nominal concentration; because the measured initial donor concentration was much higher than the nominal concentration, this is a more conservative method of calculating Papp (a larger value in the denominator). The results are presented as mean ± SD; n = 4.

Source: Report [redacted]RECEP3R1GLPS372.

Table 3.1-2に示すように、オザニモドのCaco-2細胞を用いた双方向性の膜透過性試験において、B to AのPapp値とA to BのPapp値の比（排出比）は2未満であった。陽性対照であるジゴキシン及びエストロン-3-硫酸の排出比はそれぞれ18.0及び65.9であったことから、排出トランスポーターであるP-gp及びBCRPのCaco-2細胞中の活性は確認された。オザニモドの排出比から、オザニモドは

Approved v2.0

排出トランスポーターの基質ではなく、Caco-2 細胞において受動拡散が膜透過性の主要な機序であることが示唆された。

Table 3.1-2: オザニモドの Caco-2 細胞における双方向性の膜透過性

Parameter	Direction	Nominal Dosing Concentration (μM)		
		0.0989	0.989	9.89
Papp (10^{-6} cm/s)	**A to B**	8.28 ± 2.77	12.5 ± 2.56	13.3 ± 0.640
Papp (10^{-6} cm/s)	**B to A**	13.9 ± 0.821	14.9 ± 2.91	15.6 ± 2.54
Efflux Ratio[a]		1.68	1.19	1.18

Caco-2 cells = epithelial colorectal adenocarcinoma cells; Papp = apparent permeability coefficient; SD = standard deviation.

[a] Efflux ratios were calculated using the mean A to B and B to A Papp values.
The results are presented as mean ± SD; n = 3 for Papp.
Source: Report ■RECEP3R1GLPS372.

オザニモドの Caco-2 細胞における膜透過性の評価に加えて、BCS ガイドラインに準拠して消化管液中でのオザニモドの安定性を評価するための in vitro 試験を実施した（試験番号 ■RECEP3R1GLPS395）。オザニモド（2 μg/mL）を人工胃液（SGF）及び人工腸液（SIF）に添加し、それぞれ 37°C で 60 及び 180 分間反応させ、LC-MS/MS 法を用いて試料中薬物濃度を測定した。その結果、オザニモドは SGF 中及び SIF 中のいずれにおいても、反応終了時点で約 94%が残存しており、いずれのマトリックスにおいても安定であることが示された。

以上より、Caco-2 細胞を用いて 0.0989 μM（臨床用量 1 mg を 250 mL 中に投与したときの薬物濃度の約 1%）から約 9.89 μM（約 100%）の濃度範囲で、オザニモドの膜透過性について評価した。その結果、一方向性の膜透過性試験では、オザニモドは高膜透過性のミノキシジルと同等の膜透過性を示し、オザニモドは膜透過性の高い化合物であることが示された。また、オザニモドは SGF 中及び SIF 中において安定であることが示された。したがって、オザニモドの膜透過性は高く、その透過性及び吸収は排出トランスポーターにより制限される可能性は低いと考えられた。

3.2 In Vivo での吸収

オザニモドの吸収特性及び血中動態を明らかにするため、また、代謝経路並びに全曝露量に対する未変化体及び代謝物の相対的寄与を理解するため、複数の動物種を用いたオザニモドの PK 及び TK 試験を複数実施した。本項では、薬理試験及び毒性試験に使用した動物種におけるオザニモド及びその代謝物の吸収特性及び血中動態を総合的に評価するため、最も関連性の高い試験について考察する。オザニモド及びその代謝物の in vivo での吸収及び血中動態を評価するために実施した試験の詳細は 2.6.5.4 項及び 2.6.5.5 項に示す。

Approved v2.0

3.2.1 ラットにおける吸収

3.2.1.1 ラットに単回投与したときのオザニモド及びその代謝物の血中動態

雌性 Sprague Dawley ラットにオザニモドを 0.2 mg/kg の用量で単回静脈内及び経口投与し、オザニモドの PK 及び絶対的バイオアベイラビリティを評価した（試験番号 RP-PK-001-4.0 及び RP-PK-015-1.0）。0.5% カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁したオザニモド又はゼラチンカプセル入り乾燥混合物に封入されたオザニモドを経口投与した。5% DMSO／5% Tween 20／90% 水溶液に溶解したオザニモドを静脈内投与した。オザニモド及びその代謝物の血漿中薬物濃度を LC-MS/MS 法により測定した。オザニモド及びその代謝物の PK パラメータを Table 3.2.1.1-1 及び 2.6.5.4 項に示す。

Table 3.2.1.1-1: 雌性ラットにオザニモドを単回静脈内又は経口投与したときのオザニモド及びその代謝物の PK パラメータ

Route Dose (mg/kg) [Report Number]	Analyte	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	AUC(INF) or AUC(0-24h) (µg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min /kg)	Vd/F (L/kg)	F (%)
Oral capsule (0.2 mg/kg) [RP-PK-001-4.0]	Ozanimod	0.004	6	0.067	11.6	67	50	64
	RP101075	0.001	6	0.035	37.8	NA	NA	NA
	RP101442	0.0004	24	0.023	18.2	NA	NA	NA
Oral suspension (0.2 mg/kg) [RP-PK-001-4.0]	Ozanimod	0.003	4	0.049	13.8	102	81	47
	RP101075	0.001	2	0.040	51.5	NA	NA	NA
	RP101442	0.0004	24	0.028	29.8	NA	NA	NA
IV (0.2 mg/kg) [RP-PK-001-4.0]	Ozanimod	0.036	0.02	0.104	11.9	39 [a]	33	NA
	RP101075	0.003	0.08	0.021 [b]	DNS	NA	NA	NA
	RP101442	0.0004	24	0.016	22.7	NA	NA	NA
IV (0.2 mg/kg) [RP-PK-015-1.0]	Ozanimod	0.080	0.02	0.142	11.5	23 [a]	17	NA
	RP101075	0.001	0.02	0.004	NC	NA	NA	NA
	RP101124	0.004	24	0.068	NC	NA	NA	NA
	RP101442	0.000	24	0.004	NC	NA	NA	NA
	RP101988	0.002	2	0.026	NC	NA	NA	NA
Oral suspension (2.0 mg/kg) [RP-PK-015-1.0]	Ozanimod	0.038	2	0.319	10.3	104	78	22
	RP101075	0.001	2	0.014	NC	NA	NA	NA
	RP101124	0.143	24	1.443	NC	NA	NA	NA
	RP101442	0.001	24	0.013	NC	NA	NA	NA
	RP101988	0.004	2	0.060	NC	NA	NA	NA

AUC(0–24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; Cmax = maximum plasma concentration; DNS = data not sufficient; F = absolute oral bioavailability; IV = intravenous; NA = not applicable; NC = not calculated; $t_{1/2}$ = terminal phase half-

Approved v2.0

life; Tmax = time to maximum plasma concentration; Vd/F = steady state volume of distribution not corrected for absolute bioavailability.

[a] Value is actual total clearance (i.e., intravenous dose).
[b] AUC(0-T) reported.
Source: Report RP-PK-001-4.0 and RP-PK-015-1.0.

ラットに静脈内投与したとき、オザニモドは中程度のクリアランス（23～39 mL/min/kg）大きい分布容積（17～33 L/kg）、$t_{1/2}$は約12時間未満であった。オザニモドは経口投与後速やかに吸収され、オザニモドの絶対的バイオアベイラビリティはカプセル剤で64%、0.5% カルボキシメチルセルロース懸濁液で 22%～47%であった。また、代謝物の生成が認められ、RP101124 の曝露量が最も高く、次いで RP101988 であったが、RP101075 及び RP101442 の曝露量は未変化体と比較して低かった。

雄性ラットにオザニモドを 0.2、0.7 又は 2 mg/kg の用量で単回経口投与したときのオザニモド及び代謝物の曝露量を評価した（試験番号 RP-PK-023-1.0）。血漿試料を経時的に採取し、血漿中オザニモド及びその代謝物（RP101075、RP101124、RP101442、RP101988 及び CC112273）濃度を LC-MS/MS 法を用いて測定した。PK パラメータを Table 3.2.1.1-2 及び 2.6.5.5 項に示す。

Table 3.2.1.1-2: 雄性ラットにオザニモドを単回経口投与したときのオザニモド及びその代謝物の PK パラメータ

Ozanimod Dose (mg/kg)	Analyte	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC(0-24h) (ng·hr/mL)	AUC(0-24h) M:P ratio
0.2	Ozanimod	3.94	4.00	12.2	42.5	NA
	RP101075	1.39	6.25	DNS	DNS	DNS
	RP101124	6.08	12.0	DNS	80.0	1.88
	RP101442	0.282	18.0	DNS	4.91	0.12
	RP101988	3.70	4.75	8.25	47.3	1.11
	CC112273	0.55	4.00	31.8	6.7	0.16
0.7	Ozanimod	12.2	3.75	11.8	123	NA
	RP101075	2.18	3.00	18.9	21.3	0.17
	RP101124	25.2	12.0	8.45	342	2.78
	RP101442	0.990	18.0	DNS	16.7	0.14
	RP101988	15.5	4.00	4.55	201	1.63
	CC112273	2.06	3.50	15.2	21.0	0.17
2	Ozanimod	38.5	4.50	8.46	433	NA
	RP101075	6.05	22.5	7.65	70.6	0.16
	RP101124	68.3	12.0	8.39	898	2.07
	RP101442	3.90	15.0	13.5	62.4	0.14
	RP101988	56.9	4.75	10.2	574	1.33

Approved v2.0

Table 3.2.1.1-2: 雄性ラットにオザニモドを単回経口投与したときのオザニモド及びその代謝物の PK パラメータ

Ozanimod Dose (mg/kg)	Analyte	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC(0-24h) (ng·hr/mL)	AUC(0-24h) M:P ratio
	CC112273	6.29	4.50	8.81	70.8	0.16

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; DNS = data not sufficient; M:P ratio = metabolite to parent ratio; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration.
Source: Report RP-PK-023-1.0.

ラットにオザニモドを 0.2、0.7 又は 2 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、オザニモド及びその代謝物（RP101075、RP101124、RP101442、RP101988 及び CC112273）の曝露量は用量に比例して増加した。

雌雄ラットにオザニモドを 100 及び 300 mg/kg の用量で単回経口投与し、代謝物の PK を評価した（試験番号 RPC1063-DMPK-2836）。血漿中薬物濃度を LC-MS/MS 法を用いて測定した。各代謝物の PK パラメータを Table 3.2.1.1-3 及び 2.6.5.4 項に示す。

Table 3.2.1.1-3: 雌雄ラットにオザニモドを単回経口投与したときの CC112273、CC1084037、RP112289 及び RP112509 の PK パラメータ

Ozanimod Dose (mg/kg)	Metabolite	PK Parameters: Mean (SD) / Median (Range) [a]			
		Sex	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-T) (ng·hr/mL)
100	CC112273	Male	2.0 (2.0-4.0)	127 (27.4)	2080 (468)
		Female	6.0 (4.0-24)	78.0 (35.6)	1290 (492)
		Combined	4.0 (2.0-24)	102 (39.0)	1690 (608)
	CC1084037	Male	6.0 (4.0-6.0)	8.57 (2.59)	117 (36.0)
		Female	6.0 (4.0-8.0)	4.59 (1.97)	69.8 (18.5)
		Combined	6.0 (4.0-8.0)	6.58 (3.00)	93.2 (36.3)
	RP112289	Male	2.0 (2.0-2.0)	116 (14.3)	1250 (68.1)
		Female	4.0 (4.0-6.0)	46.1 (11.0)	693 (164)
		Combined	3.0 (2.0-6.0)	81.2 (40.1)	970 (323)
	RP112509	Male	6.0 (4.0-8.0)	13.2 (1.56)	256 (36.7)
		Female	6.0 (6.0-8.0)	19.4 (7.18)	335 (92.5)
		Combined	6.0 (4.0-8.0)	16.3 (5.76)	296 (76.4)
300	CC112273	Male	4.0 (4.0-24)	136 (13.1)	2480 (194)
		Female	12 (4.0-24)	94.4 (9.77)	1720 (451)
		Combined	8.0 (4.0-24)	115 (25.0)	2100 (516)

Approved v2.0

Table 3.2.1.1-3: 雌雄ラットにオザニモドを単回経口投与したときの CC112273、CC1084037、RP112289 及び RP112509 の PK パラメータ

Ozanimod Dose (mg/kg)	Metabolite	PK Parameters: Mean (SD) / Median (Range) [a]			
		Sex	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-T) (ng·hr/mL)
	CC1084037	Male	6.0 (4.0-24)	7.99 (0.773)	147 (13.1)
		Female	6.0 (4.0-8.0)	5.42 (0.827)	92.7 (23.1)
		Combined	6.0 (4.0-24)	6.71 (1.58)	120 (34.1)
	RP112289	Male	2.0 (2.0-2.0)	119 (29.8)	1600 (149)
		Female	24 (4.0-24)	65.3 (20.2)	1030 (338)
		Combined	3.0 (2.0-24)	92.1 (37.1)	1310 (392)
	RP112509	Male	24 (6.0-24)	17.9 (4.30)	319 (93.6)
		Female	24 (24-24)	27.3 (9.27)	483 (184)
		Combined	24 (6.0-24)	22.6 (8.25)	401 (159)

AUC(0-T) = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; Cmax = maximum plasma concentration; SD = standard deviation; Tmax = time to maximum plasma concentration.

[a] n = 3 animals/sex; values are presented as mean and SD (in parentheses) except for Tmax where median and range (in parentheses) are shown.

Source: Report RPC1063-DMPK-2836.

代謝物 CC112273、CC1084037、RP112289 及び RP112509 の曝露量はオザニモドの 100～300 mg/kg の高用量では用量比を下回って増加した。代謝物の曝露量の増加はオザニモドの 100～300 mg/kg の用量範囲でわずかであったことから、代謝物の曝露量がプラトーに達していることが示唆された。ヒト主要活性代謝物 CC112273 はラットにも存在したが、ヒトよりもラットの曝露量の方が低かった。

3.2.1.2 ラットに反復投与したときのオザニモド及びその代謝物の血中動態

オザニモド及び代謝物の PK 又は TK を、雌雄ラットにオザニモドを反復投与した複数の試験で検討した。様々な毒性試験におけるオザニモドの TK 結果を 2.6.7 項に要約した。さらに、他の GLP 及び非 GLP 反復投与 PK 試験（試験番号 RP-PK-023-1.0 及び 1840-033）を 2.6.5.5 項に要約した。

ラットを用いた慢性毒性試験及び 2 年間がん原性試験でオザニモドの TK を評価し、オザニモド及び RP101124 の定常状態時の曝露量を Table 3.2.1.2-2 に示す。いずれの試験でも、オザニモドの曝露量は検討した用量範囲で用量にほぼ比例して増加した。$t_{1/2}$ はおおむね 15 時間未満であり、反復投与によるオザニモドの蓄積は認められず、曝露量に顕著な性差は認められなかった。RP101124 の曝露量は用量依存的に増加し、曝露量に顕著な変化又は性差は認められなかった。また、様々な試験でオザニモドの微量代謝物（ヒトにおける総薬物関連曝露量の 5%未満）である RP101075、RP101442、

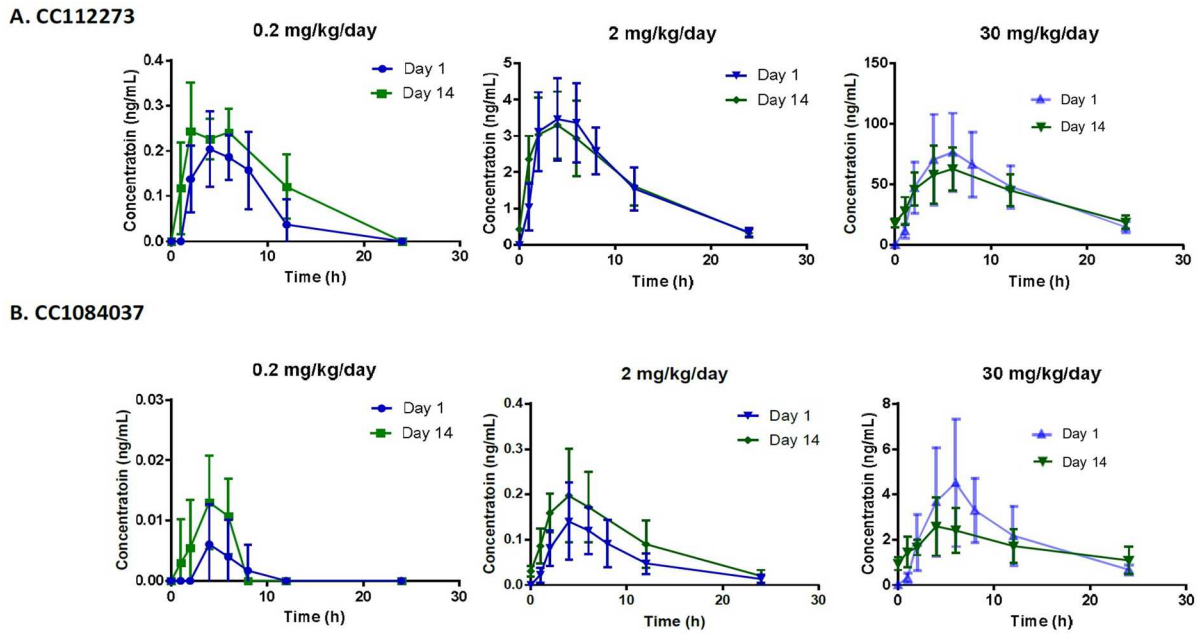
Approved v2.0

RP101988 及び RP112289 の曝露量も評価し、2.6.5 項及び 2.6.7 項に要約した。これらの微量代謝物の曝露量は、ヒトよりも動物で高かった。

ヒト主要活性代謝物 CC112273 及び CC1084037 は、慢性毒性試験及び 2 年間がん原性試験終了後に同定され、薬物動態学的特性が解析された。そのため、オザニモドの GLP 適用の 14 日間ブリッジング PK 試験をラットに 0.2、1、2 及び 30 mg/kg/day の用量で実施し、ヒト主要代謝物である CC112273 及び CC1084037 の定常状態時の曝露量をラットの毒性試験における比較評価に用いた（試験番号 1840-047）。Day 1 及び Day 14 の曝露量を Figure 3.2.1.2-1 及び 2.6.5.5 項に示し、定常状態時（Day 14）での曝露量を Table 3.2.1.2-1 に示す。CC112273 及び CC1084037 の曝露量は検討した用量範囲で用量にほぼ比例して増加し、顕著な性差は認められなかった。Day 1 及び Day 14 における CC112273 及び CC1084037 の血漿中濃度推移はおおむね同様のプロファイルを示した。単回投与 PK 試験での $t_{1/2}$ に呼応して、オザニモドの反復投与時に代謝物の顕著な蓄積は認められず（1.71 倍未満）、Day 14 までに定常状態に到達することが示唆された（Figure 3.2.1.2-1 及び Table 3.2.1.2-1）。

また、GLP に準拠した幼若ラットを用いたオザニモドの 28 日間反復投与試験で、CC112273 及び CC1084037 の曝露量を定量した（試験番号 1840-044）。雌雄の幼若ラットにオザニモドを 10 mg/kg/day の用量で投与し、Day 28 に血漿試料を採取して CC112273、CC1084037 及び RP112289 の血漿中濃度を測定した。定常状態における CC112273、CC1084037 及び RP112289 の曝露量を 2.6.5.5 項及び 2.6.7 項に示す。曝露量は雌雄で同程度であり、他の試験の結果と一致していた。

Figure 3.2.1.2-1: 雌雄ラットにオザニモドを 14 日間反復投与したときの血漿中 CC112273 及び CC1084037 濃度推移



Data are expressed as mean and standard deviation, n = 4 to 6 (male and females combined).
Source: Report 1840-047.

Approved v2.0

Table 3.2.1.2-1: **雌雄ラットにオザニモドを 14 日間反復投与したときの CC112273 及び CC1084037 の曝露量及び蓄積率**

Ozanimod Dose (mg/kg)	Day	CC112273		CC1084037	
		AUC(0-24h) (ng·hr/mL)	R [a]	AUC(0-24h) (ng·hr/mL)	R [a]
0.2	1	1.74	NA	0.0252	NA
	14	2.99	1.71	NA [b]	NA
1	1	14.7	NA	0.664	NA
	14	18.8	1.28	0.922	1.39
2	1	41.5	NA	1.39	NA
	14	41.8	1.01	2.34	1.69
30	1	1050	NA	50.7	NA
	14	989	0.944	41.0	0.808

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; NA = not applicable.

[a] R = AUC(0-24h) Day 14/AUC(0-24h) Day 1.

[b] AUC not reported due to %AUCExtrap > 25%.

Source: Source 1840-047.

Table 3.2.1.2-2: **雌雄ラットにオザニモドを反復投与したときのオザニモド及びその主要代謝物の定常状態時の曝露量**

Species Study Type (Study Number)	Dose (mg/kg/day)	Steady State Exposure a AUC(0-T) (ng·hr/mL)							
		Ozanimod (ng·hr/mL)		RP101124 (ng·hr/mL)		CC112273 (ng·hr/mL)		CC1084037 (ng·hr/mL)	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Rat 26-week Repeated Dose (71357) [b]	0.2 (NOAEL)	27.2	57.8	71.0	65.0	--	--	--	--
	2	616	750	694	990	--	--	--	--
	30	8847	14676	14096	18690	--	--	--	--
Rat 2-year Carcinogenicity ([redacted]-72515) [b]	0.2	32.9	49.7	104	120	--	--	--	--
	0.7	138	214	328	393	--	--	--	--
	2 (NOAEL)	517	685	570	1050	--	--	--	--
Rat (maternal) Embryo-fetal Development	0.2	--	42.3	--	--	--	--	--	--
	1 (NOAEL)	--	209	--	--	--	--	--	--

Approved v2.0

Table 3.2.1.2-2: **雌雄ラットにオザニモドを反復投与したときのオザニモド及びその主要代謝物の定常状態時の曝露量**

Species Study Type (Study Number)	Dose (mg/kg/day)	Steady State Exposure a AUC(0-T) (ng·hr/mL)							
		Ozanimod (ng·hr/mL)		RP101124 (ng·hr/mL)		CC112273 (ng·hr/mL)		CC1084037 (ng·hr/mL)	
		M	F	M	F	M	F	M	F
(AB03215) [b]	5	--	1420	--	--	--	--	--	--
Rat	0.2	--	--	--	--	2.31	2.25	0.069	NA
14-Day Bridging PK Study	1	--	--	--	--	20.3	17.2	1.13	0.678
(1840-047) [b]	2	--	--	--	--	43.2	40.4	2.80	1.82
	30	--	--	--	--	1100	879	49.3	32.7

AUC(0-T) = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; F = female; M = male; -- = not available; NA = not applicable; NOAEL = no observed adverse effect level.

[a] Steady-state exposures were measured on Day 178 for Study 71357, Day 185 for Study [redacted]-72515, Day G17 for Study AB03215, and Day 14 for Study 1840-047.

[b] Study is GLP compliant.

Source: Report 71357, [redacted]-72515, AB03215 and 1840-047.

3.2.2 マウスにおける吸収

3.2.2.1 マウスに単回投与したときのオザニモド及びその代謝物の血中動態

雌性 RasH2 マウスにオザニモドを 1 及び 40 mg/kg の用量で単回経口投与し、オザニモド及びその代謝物 RP101075、RP101124、RP101442 及び RP101988 の血漿中薬物濃度を LC-MS/MS 法により測定した（試験番号 RP-PK-015-1.0）。オザニモド及びその代謝物の PK パラメータを Table 3.2.2.1-1 及び 2.6.5.4 項に示す。

Table 3.2.2.1-1: **雌性マウスにオザニモドを単回経口投与したときのオザニモド及びその代謝物の PK パラメータ**

Dose (mg/kg)	Analyte	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0–24h) (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
1	Ozanimod	35.6	1	0.28	4.5
	RP101075	0.72	4	0.02	12.7
	RP101124	7.59	4	0.10	10.7
	RP101442	LLOQ	NA	NA	NA
	RP101988	13.8	1	0.09	3.6
40	Ozanimod	1218.5	1	10.1	24.7
	RP101075	30.3	24	0.63	DNS

Approved v2.0

Table 3.2.2.1-1: 雌性マウスにオザニモドを単回経口投与したときのオザニモド及びその代謝物の PK パラメータ

Dose (mg/kg)	Analyte	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0–24h) (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
	RP101124	231.3	2	4.28	DNS
	RP101442	1.6	24	0.02	DNS
	RP101988	898.3	1	5.09	10.8

AUC(0–24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; DNS = data not sufficient; LLOQ = lower limit of quantitation; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration.
Source: Report RP-PK-015-1.0.

マウスでは、オザニモドの曝露量は 1～40 mg/kg の用量範囲で用量にほぼ比例して増加した。オザニモドの経口投与後、RP101124 及び RP101988 の曝露量は RP101075 及び RP101442 よりも高かった。

3.2.2.2 マウスに反復投与したときのオザニモド及びその代謝物の血中動態

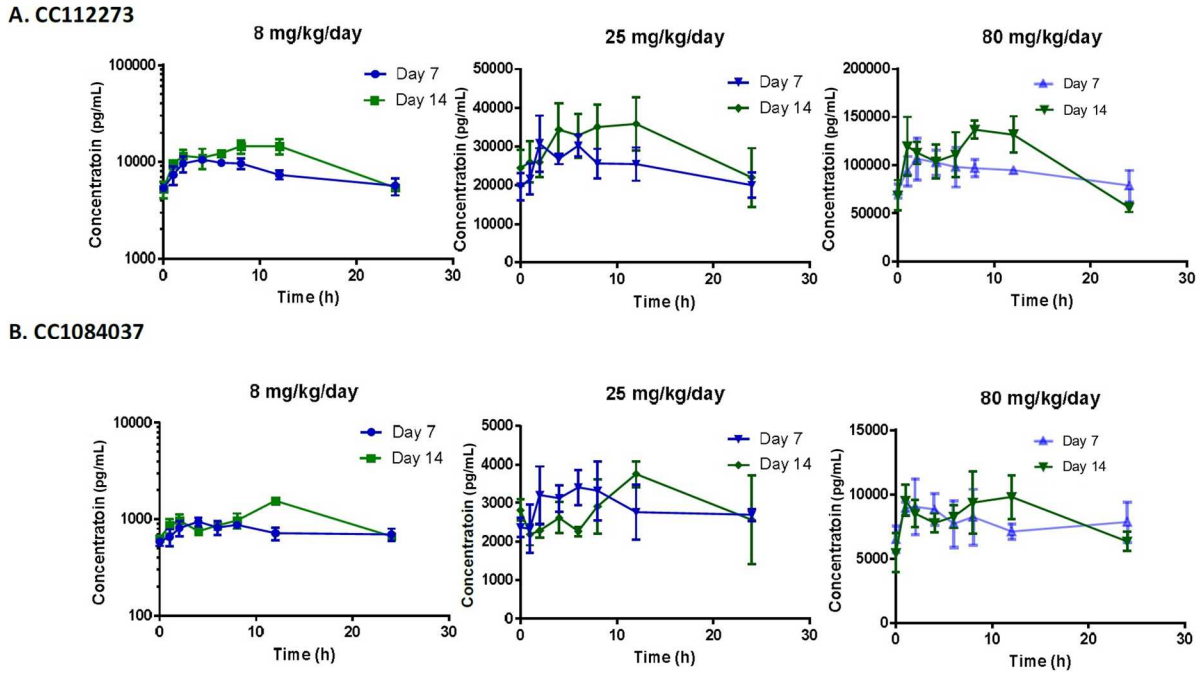
雌雄 CD1 及び CByB6F1/J マウスを用いた反復投与 PK 試験及び毒性試験で、オザニモド及びその代謝物の PK 及び TK を評価した。様々な毒性試験におけるマウスでのオザニモドの TK 結果を 2.6.7 項に示す。28 日間反復投与毒性試験及び 6 ヵ月間がん原性試験でのオザニモドの曝露量を Table 3.2.2.2-1 に示す。オザニモドの曝露量は、28 日間反復投与毒性試験及び 6 ヵ月間がん原性試験で検討した用量範囲で用量におおむね比例して増加した。反復投与によるオザニモドの顕著な蓄積は認められず、曝露量に顕著な性差は認められなかった。

RP101124 の曝露量を 28 日間反復投与毒性試験で評価し、定常状態時の曝露量を Table 3.2.2.2-1 に示す。この代謝物の曝露量は、4～80 mg/kg/day まで用量にほぼ比例して増加した。ヒト微量代謝物（RP101075、RP101442 及び RP101988）の曝露量も評価し、2.6.5.5 項及び 2.6.7 項に示す。マウスにおけるこれらの微量代謝物の曝露量は、ヒトで認められた曝露量よりも高かった。

ヒト主要活性代謝物 CC112273 及び CC1084037 は、28 日間反復投与毒性試験及び 6 ヵ月間がん原性試験終了後に同定され、薬物動態学的特性が解析された。そのため、オザニモドの GLP 適用の 14 日間ブリッジング PK 試験をマウスで実施し、これら代謝物の曝露量をマウスのがん原性試験における比較評価に用いた（試験番号 1840-040）。Day 7 及び Day 14 の曝露量を Figure 3.2.2.2-1 及び 2.6.5.5 項に示し、定常状態時（Day 14）での曝露量を Table 3.2.2.2-1 に示す。CC112273 及び CC1084037 の曝露量は検討した用量範囲で用量にほぼ比例して増加し、顕著な性差は認められなかった。Day 7 及び Day 14 における CC112273 及び CC1084037 の血漿中濃度推移はおおむね同様のプロファイルを示した。また、2 系統のマウス（CD1 及び CByB6F1/J）の 8 mg/kg 投与時の曝露量が同程度であったことから、毒性試験に使用した 2 系統のマウス間の曝露量に顕著な差はないことが示唆された。

Approved v2.0

Figure 3.2.2.2-1: **雄性マウスにオザニモドを 14 日間反復投与したときの血漿中 CC112273 及び CC1084037 濃度推移**



Data are expressed as mean and standard deviation, n = 6 (male and females combined).
Source: Report 1840-040.

Table 3.2.2.2-1: **雌雄マウスにオザニモドを反復投与したときのオザニモド及びその主要代謝物の定常状態時の曝露量**

Species Study Type (Study Number)	**Dose Mouse Strain (mg/kg/day)**	**Steady State Exposure [a] AUC(0-T) (ng·hr/mL)**							
		Ozanimod (ng·hr/mL)		**RP101124 (ng·hr/mL)**		**CC112273 (ng·hr/mL)**		**CC1084037 (ng·hr/mL)**	
		M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Mouse 28-Day Toxicity Study (72207) [b]	0.4	192	167	8.66	15.9	--	--	--	--
	4	2030	1790	126	186	--	--	--	--
	80	41200	32300	3201	3940	--	--	--	--
Mouse 6-month Carcinogenicity (AE18BZ.7G8R.BTL) [b]	8 (NOAEL)	9423	6592	279	529	--	--	--	--
	25	29966	19694	669	1599	--	--	--	--
	80	89372	65513	2319	4596	--	--	--	--
Mouse 14-Day Bridging GLP-Compliant PK Study	0.4 (CD1)	--	--	--	--	9.37	11.3	0.932	0.680
	8 (CByB6F1/J)	--	--	--	--	200	196	23.6	13.8

Approved v2.0

Table 3.2.2.2-1: 雌雄マウスにオザニモドを反復投与したときのオザニモド及びその主要代謝物の定常状態時の曝露量

Species Study Type (Study Number)	Dose Mouse Strain (mg/kg/day)	Steady State Exposure [a] AUC(0-T) (ng·hr/mL)							
		Ozanimod (ng·hr/mL)		RP101124 (ng·hr/mL)		CC112273 (ng·hr/mL)		CC1084037 (ng·hr/mL)	
		M	F	M	F	M	F	M	F
(1840-040) [b]	8 (CD1)	--	--	--	--	267	245	25.3	20.2
	25 (CD1)	--	--	--	--	735	876	70.9	58.2
	80 (CD1)	--	--	--	--	2560	2410	201	211

AUC(0-T) = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; F = female; M = male; -- = not available; NOAEL = no observed adverse effect level.

[a] Steady-state exposure was measured at Day 28 for Study 72207, Week 26 for Study AE18BZ.7G8R.BTL, and Day 14 for Study 1840-040.

[b] Study is GLP compliant.

Source: Report 72207, AE18BZ.7G8R.BTL and 1840-040.

以上より、マウスを用いたオザニモド及びその主要代謝物の PK 及び毒性試験では、オザニモドを反復投与したとき、曝露量は用量に比例して増加し、曝露量の顕著な蓄積や性差は認められなかった。マウスにオザニモドを 14 日間反復投与したとき、代謝物 CC112273 及び CC1084037 の曝露量は定常状態に到達した。Day 14 における CC112273 及び CC1084037 の曝露量は、両系統のマウス（CD1 及び CByB6F1/J）で同程度であった。

3.2.3 サルにおける吸収

3.2.3.1 サルに単回投与したときのオザニモド及びその代謝物の血中動態

雌雄カニクイザルを用いた単回経口投与試験で、オザニモド及びその代謝物である RP101075 及び RP101442 の PK を評価した（試験番号 RP-PK-001-4.0）。オザニモドを 0.15、3 又は 15 mg/kg の用量で経口投与し、オザニモド、RP101075 及び RP101442 の血漿中及び血液中濃度を LC-MS/MS 法を用いて測定した。その結果、オザニモドは速やかに吸収され、投与後 4 時間に最高濃度に達した後、5.8～7.1 時間の半減期で消失した。オザニモドの経口投与後、RP101075 の曝露量は RP101442 の曝露量より高かった。

サルに 0.15、3 又は 15 mg/kg の用量で経口投与した別の PK 試験（試験番号 RP-PK-015-1.0）では、オザニモドの曝露量は用量にほぼ比例して増加した。代謝物 RP101075、RP101124 及び RP101988 のオザニモドに対する存在比は約 20%～約 60%であった。これらの代謝物の曝露量は用量に伴って増加した。PK パラメータを 2.6.5.4 項に要約する。

サルにオザニモドを経口投与したときのヒト主要代謝物 CC112273 の曝露量を明らかにするため、15 mg/kg の用量での単回投与 PK 試験を実施した（試験番号 1840-027）。その結果、サルにおいて

Approved v2.0

CC112273 の曝露量が未変化体と同程度で存在することが示され、他の代謝物の曝露量は Table 3.2.3.1-1 及び 2.6.5.4 項に示した過去の結果と一致していた。

以上より、サルを用いた単回経口投与試験では、オザニモドは良好に吸収され、0.15～15 mg/kg の用量範囲で曝露量は用量にほぼ比例して増加した。複数の試験を通して、単回投与後の $t_{1/2}$ は 10 時間未満であった。サルでは複数の代謝物の生成が認められ、CC112273、RP101075 及び RP101988 の曝露量が他の代謝物に比べ高かった。

Table 3.2.3.1-1: 雌雄サルにオザニモドを単回経口投与したときのオザニモド及びその代謝物の PK パラメータ

Report Number	Dose (mg/kg)	Analyte	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(INF) (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
RP-PK-001-4.0	0.15	Ozanimod	2.83	4	30.3	5.8
		RP101075	0.721	4	13.3	9.5
		RP101442	LLOQ	--	--	--
	3.0	Ozanimod	40.4	4	586	6.6
		RP101075	14.4	4	217	6.3
		RP101442	0.40	8	7.24	--
	15.0	Ozanimod	273	4	3720	7.1
		RP101075	81.8	8	1350	--
		RP101442	4.83	8	79.3	--
1840-027	15.0	Ozanimod	163	4	3681	10
		RP101075	61.6	11	1505	10
		RP101124	36.5	13	907.8	11
		RP101442	3.90	26	NC	NC
		RP101988	264	4	3662	10
		CC112273	191	7	5026	11

AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; Cmax = maximum plasma concentration; LLOQ = lower limit of quantitation; -- = not applicable; NC = not calculated; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration.
Source: Report RP-PK-001-4.0 and 1840-027.

3.2.3.2 サルに反復投与したときのオザニモド及びその代謝物の血中動態

サルにオザニモドを反復投与したときの PK 試験及び毒性試験で、オザニモドの PK 又は TK プロファイルを評価した。39 週間反復投与毒性試験におけるオザニモドの定常状態時の曝露量を Table 3.2.3.2-2 に示す。5 日間反復投与 PK 試験（試験番号 1840-028）、28 日間毒性試験及び 13 週間毒性試験（試験番号 026006 及び 026715）の情報を含むその他の試験については、2.6.5.5 項及び 2.6.7 項

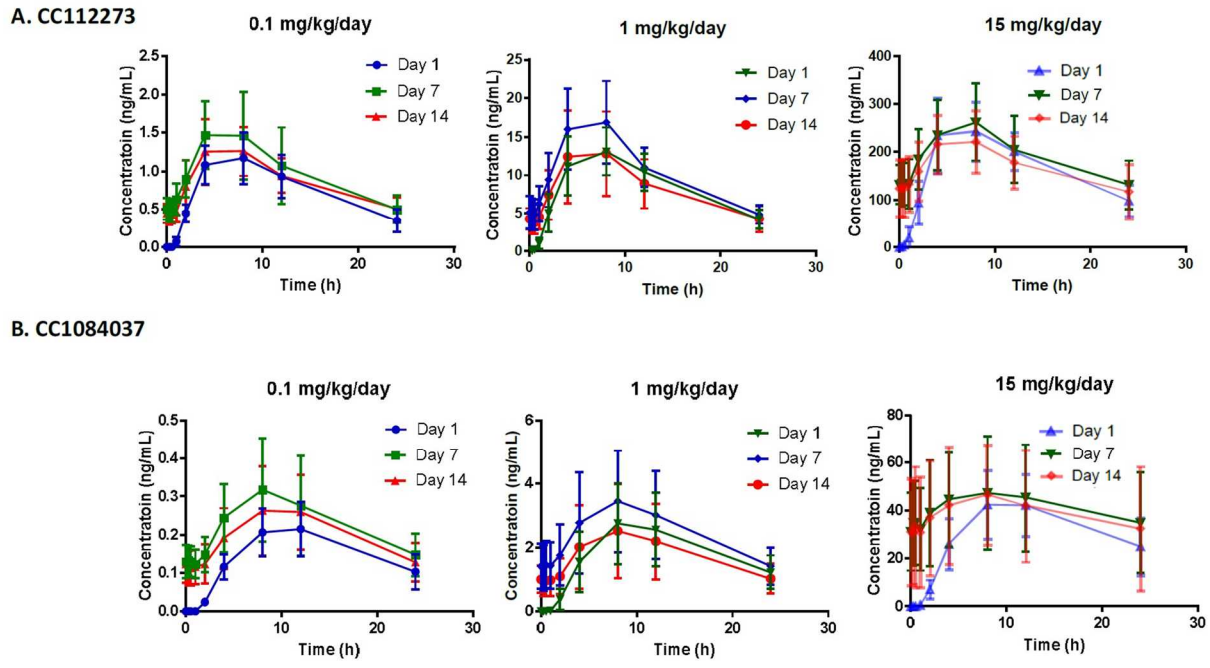
Approved v2.0

に示す。その結果、サルではオザニモドの曝露量は用量に比例して増加することが示された。オザニモドの Day 1 及び Day 274 の曝露量は同程度であったことから、反復投与によるオザニモドの顕著な蓄積は認められなかった（試験番号 30477）。定常状態時の曝露量は雌雄で同程度であり、曝露量に顕著な性差は認められなかった。

RP101124 の定常状態時における曝露量は、1～15 mg/kg の範囲で用量にほぼ比例して増加し、曝露量に性差は認められなかった（試験番号 30477、Table 3.2.3.2-2）。また、様々な試験でオザニモドの微量代謝物（ヒトでの総薬物関連曝露量の 5%未満）である RP101075、RP101442、RP101988 及び RP112289 も評価し、そのデータを 2.6.5 項及び 2.6.7 項に示す。これらの微量代謝物の曝露量は、ヒトで認められた曝露量よりも高かった。

GLP 適用の 14 日間ブリッジング PK 試験でオザニモドを 14 日間経口投与したときのヒト主要活性代謝物 CC112273 及び CC1084037 の曝露量を定量した（試験番号 1840-043）。その結果、14 日間ブリッジング PK 試験では、これら代謝物の定常状態時の曝露量はオザニモドの 0.1～15 mg/kg/day の用量範囲で、用量にほぼ比例して増加した。Day 7 及び Day 14 における CC112273 及び CC1084037 の血漿中濃度推移はおおむね同様のプロファイルを示し、Day 14 までに定常状態に到達することが示された（Figure 3.2.3.2-1 及び Table 3.2.3.2-1）。このことは、サルにおけるこれらの代謝物の $t_{1/2}$ が 11 時間以下であることと一致している。反復投与によるオザニモドの顕著な蓄積は認められず、顕著な性差も認められなかった。

Figure 3.2.3.2-1: サルにオザニモドを 14 日間反復投与したときの血漿中 CC112273 及び CC1084037 濃度推移



Data are expressed as mean and standard deviation, n = 8 (male and females combined).

Approved v2.0

Source: Report 1840-043.

Table 3.2.3.2-1: **雌雄サルにオザニモドを 14 日間反復投与したときの CC112273 及び CC1084037 の曝露量及び蓄積率**

Dose (mg/kg)	Day	Statistics	CC112273		CC1084037	
			AUC(0-24h) (ng·hr/mL)	R [a]	AUC(0-24h) (ng·hr/mL)	R [a]
0.1	1	Mean (CV%)	18.2 (26.4)	NA	3.55 (30.4)	NA
	7	Mean (CV%)	24.0 (37.1)	1.30 (12.3)	5.52 (39.9)	1.56 (25.6)
	14	Mean (CV%)	21.2 (25.8)	1.19 (20.2)	4.83 (38.7)	1.37 (25.2)
1	1	Mean (CV%)	203 (22.1)	NA	44.1 (44.5)	NA
	7	Mean (CV%)	255 (25.3)	1.27 (18.2)	59.6 (43.3)	1.39 (25.2)
	14	Mean (CV%)	203 (36.8)	1.01 (33.4)	42.9 (51.2)	1.02 (45.8)
15	1	Mean (CV%)	4030 (23.1)	NA	747 (32.9)	NA
	7	Mean (CV%)	4660 (32.5)	1.18 (29.2)	1010 (50.9)	1.35 (40.4)
	14	Mean (CV%)	4100 (33.4)	1.03 (30.1)	947 (59.7)	1.29 (55.1)

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; NA = not applicable.

[a] R = AUC(0-24h) Day 7 or Day 14/AUC(0-24h) Day 1.
Source: Report 1840-043.

Table 3.2.3.2-2: **雌雄サルにオザニモドを反復投与したときのオザニモド及びその主要代謝物の定常状態時の曝露量**

Species Study Type (Study Number)	Dose Mouse Strain (mg/kg/day)	Steady State Exposure [a] AUC(0-T) (ng·hr/mL)							
		Ozanimod (ng·hr/mL)		RP101124 (ng·hr/mL)		CC112273 (ng·hr/mL)		CC1084037 (ng·hr/mL)	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Monkey	0.1 (NOAEL)	19.8	25.4	0.578	2.81	--	--	--	--
39-week Repeated Dose (30477) [b]	1	208	199	61.4	56.1	--	--	--	--
	15	3530	3730	774	827	--	--	--	--
Monkey	0.1	--	--	--	--	20.9	21.5	5.30	4.37
14-Day Bridging PK Study (1840-043) [b]	1	--	--	--	--	212	194	45.4	40.5
	15	--	--	--	--	3670	4520	736	1160

AUC(0-T) = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; F = female; M = male; -- = not applicable; NOAEL = no observed adverse effect level.

[a] Steady-state exposure was measured at Day 274 for Study 30477 and Day 14 for Study 1840-043.
[b] Study is GLP compliant.
Source: Report 30477 and 1840-043.

Approved v2.0

3.2.4 ウサギにおける吸収

3.2.4.1 ウサギに反復投与したときのオザニモド及びその代謝物の血中動態

妊娠雌性 New Zealand White ウサギ（6 匹）にオザニモドを 0.2、0.6 又は 2 mg/kg/day の用量で妊娠後 6～19 日まで反復経口投与した（試験番号 AB03217）。血漿中オザニモド濃度はバリデーションされた LC-MS/MS 法を用いて測定した。別の試験では、オザニモドを妊娠雌性ウサギに 0.2 mg/kg/day の用量で経口投与し、LC/MS-MS 法を用いて未変化体及び代謝物（RP101988、RP101124、RP101075、RP101442）の濃度を測定した（試験番号 1840-024）。PK 又は TK パラメータの詳細を 2.6.5.5 項及び 2.6.7 項に示す。両試験のオザニモドの PK パラメータを Table 3.2.4.1-1 に示す。

ヒトの主要代謝物 CC112273 及び CC1084037 の曝露量を定量するため、雌性ウサギにオザニモドを 0.2 及び 0.6 mg/kg/day の用量で 14 日間反復投与した PK 試験を実施した（試験番号 1840-054）。Day 14 の PK パラメータを Table 3.2.4.1-2 に示す。

Table 3.2.4.1-1: 雌性ウサギにオザニモドを反復経口投与したときのオザニモドの PK パラメータ

Study	Dose (mg/kg/day)	GD	Cmax (ng/mL)	AUC(0-T) or AUC(0-24h) (ng·hr/mL)	Cmax Ratio GD 19/GD 6	AUC(0-24h) Ratio GD 19/GD 6
AB03217	0.2	6	1.32	10.7 [a]	--	--
		19	--	--		
	0.6	6	3.69	48.7 [a]	1.02	0.82
		19	3.75	40.1 [a]		
	2.0	6	14.6	162	0.87	0.80
		19	12.7	130 [a]		
1840-024	0.2	6	2.12	23.17	0.69	0.72
		19	1.44	16.34		

AUC(0-T) = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; AUC(0–24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; GD = gestation day; -- = not applicable.

[a] AUC(INF) observed is presented instead of AUC(0-T) or AUC(0-24h).
Source: Report AB03217 and 1840-024.

Approved v2.0

Table 3.2.4.1-2: 雌性ウサギにオザニモドを反復経口投与したときの CC112273 及び CC1084037 の曝露量及び蓄積率

Species Study (Report Number)	Dose (mg/kg/day)	Steady State Exposure					
		CC112273			CC1084037		
		Cmax (ng/mL)	AUC(0-24h) (ng·hr/mL)	R [a]	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24h) (ng·hr/mL)	R [a]
Rabbit 14-day Repeated Dose (1840-054)	0.2	0.386	6.77	1.51	0.206	3.78	1.87
	0.6	1.040	18.0	1.18	0.590	10.8	1.51

AUC(0–24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration.

[a] R = AUC(0-24h) Day 14/AUC(0-24h) Day 1.
Source: Report 1840-054.

以上より、ウサギにオザニモドを 14 日間反復投与し、初回投与日と最終投与日の曝露量を比較した結果、オザニモド及びその主要代謝物に顕著な蓄積は認められなかった。

3.2.5 代謝物を直接投与したときの吸収

オザニモドのヒト主要代謝物が開発後期に同定されたことから、複数の動物種におけるヒト主要代謝物の曝露量及び薬物動態学的特性を検討するため、代謝物を直接投与した PK 試験を実施した。これらの PK 又は TK 試験の結果を本項に簡潔に示す。

3.2.5.1 ラットに CC112273 を投与したときの吸収

雄性ラットにヒト主要活性代謝物である CC112273 を直接投与し、薬物動態学的特性を評価した（試験番号 RP-PK-024-1.0）。ラットに CC112273 を 0.2 mg/kg の用量で単回静脈内又は 2 mg/kg の用量で単回経口投与した。CC112273 及び RP101124 の血漿中濃度は LC-MS/MS 法を用いて測定した。PK パラメータを Table 3.2.5.1-1 及び 2.6.5.4 項に要約する。

Table 3.2.5.1-1: 雄性ラットに CC112273 を単回投与したときの PK パラメータ

Dose (mg/kg) Route	Analyte	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24h) (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	Vd/F (L/kg)	F (%)	AUC(0-24h) M:P ratio
0.2 IV	CC112273	0.02	267	139	1.62	DNS	NA	NA
	RP101124	7.00	3.82	47.4	8.99	DNS	NA	0.34
2.0 Oral	CC112273	3.00	5.32	34.3	3.73	292	2.5	NA
	RP101124	10.0	39.4	518	DNS	DNS	NA	15.1

AUC(0–24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; DNS = data not sufficient; F = absolute oral bioavailability; IV = intravenous; M:P ratio = metabolite to parent ratio; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration;

Approved v2.0

Vd/F = apparent volume of distribution.
Source: Report RP-PK-024-1.0.

CC112273 を単回静脈内投与したところ、CC112273 は中程度のクリアランス（約 24 mL/min/kg）を示し、速やかに低下して $t_{1/2}$ は 1.62 時間であった。一方、代謝物 RP101124 の $t_{1/2}$ は 8.99 時間であった。CC112273 の絶対的バイオアベイラビリティは約 2.5%と著しく低かった。CC112273 に対する RP101124 の相対的曝露量比［CC112273 の AUC(0-24h)に対する RP101124 の AUC(0-24h)比］は、静脈内投与後で 0.34 であり、経口投与後では 15.1 であった。CC112273 の静脈内及び経口投与後の RP101124 の相対的曝露量比から、経口投与した CC112273 は腸内細菌による腸代謝を受けて腸内で RP101124 が生成され、その後 RP101124 が吸収されて RP101124 の高い全身曝露に至る可能性が示唆された。詳細は本概要文の代謝の項（5.1.2.3）に記載するが、RP101124 の生成には全身代謝ではなく、肝外及び全身外代謝が関与していると考えられる。オザニモドの経口投与開始前に抗生物質を経口投与した偽無菌ラットモデルを用いた探索的試験の結果、抗生物質を事前に経口投与されたラットでは、未投与ラットに比べて代謝物 RP101124 の血漿中濃度が大幅に低下することが確認された。これらの試験で認められた重要な所見は、1）ラットにおける CC112273 の半減期は短く、ヒトにおける CC112273 の長い半減期とは異なること、及び 2）CC112273 の低い経口バイオアベイラビリティは腸内細菌による腸代謝に起因すると考えられることであり、その結果として、CC112273 を経口投与したところ環状切断型代謝物 RP101124 の曝露量が高くなったと考えられた。

雌雄ラットに CC112273 を直接反復投与したときの CC112273 の TK を評価した（試験番号 1840-032）。ラットに CC112273 を 10、30 又は 100 mg/kg/day の用量で 3 ヵ月間反復投与し、Day 1 及び Day 94 に血漿試料を採取し、CC112273 の曝露量を定量した。CC112273 の TK パラメータを Table 3.2.5.1-2 及び 2.6.7 項に示す。その結果、CC112273 の曝露量は用量比を下回って増加し、定常状態時の曝露量は 30 mg/kg/day の用量でプラトーに達した。Table 3.2.5.1-2 に示すように、オザニモド投与時の CC112273 の曝露量（試験番号 1840-047）を CC112273 直接投与時の曝露量と比較すると、オザニモドを 30 mg/kg/day の用量で投与したときの CC112273 の曝露量は、CC112273 を 100 mg/kg/day の用量で直接投与したときの曝露量の 10 倍以上であった。また、Day 1 と Day 94 の曝露量を比較したところ、CC112273 の曝露量に顕著な変化は認められず、ラットにおける半減期が短いことと一致した。

Table 3.2.5.1-2: 雌雄ラットに CC112273 及びオザニモドを反復経口投与したときの CC112273 の曝露量

Compound Dosed (Report Number)	Dose (mg/kg)	Day	Cmax (ng/mL)		AUC(0-T) (ng·hr/mL)	
			Male	Female	Male	Female
CC112273 (1840-032)	10	1	3.19	2.64	15.4	9.50
		94	4.49	3.74	25.8	14.5

Approved v2.0

Table 3.2.5.1-2: 雌雄ラットに CC112273 及びオザニモドを反復経口投与したときの CC112273 の曝露量

Compound Dosed (Report Number)	Dose (mg/kg)	Day	Cmax (ng/mL)		AUC(0-T) (ng·hr/mL)	
			Male	Female	Male	Female
	30	1	3.93	2.82	21.1	21.4
		94	8.24	3.78	42.9	32.6
	100	1	6.44	5.47	35.8	49.0
		94	8.10	6.78	61.8	50.1
Ozanimod (1840-047)	30	1	104	56.1	1340	761
		14	74.6	54.2	1100	879

AUC(0-T) = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; Cmax = maximum plasma concentration.
Source: Report 1840-032 and 1840-047.

3.2.5.2 ラットに CC1084037 を投与したときの吸収

雄性ラットにヒト主要活性代謝物である CC1084037 を直接投与することにより CC1084037 のより高い曝露量が得られるかどうかを検討した。ラットに CC1084037 を 10、50、500 及び 1000 mg/kg の用量で、また、オザニモドを 800 mg/kg の用量で単回経口投与したときの CC1084037 の PK を評価した（試験番号 RPC1063-DMPK-2975）。CC1084037 の血漿中濃度は LC-MS/MS 法を用いて測定し、PK パラメータを Table 3.2.5.2-1 及び 2.6.5.4 項に示す。

Table 3.2.5.2-1: 雄性ラットに CC1084037 及びオザニモドを単回経口投与したときの CC1084037 の PK パラメータ

Compound Dosed	Dose (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-T) (ng·hr/mL)
CC1084037	10	1.49 ± 0.232	2.3 ± 1.5	10.3 ± 6.85
	50	3.06 ± 1.11	9.0 ± 13	38.8 ± 24.8
	500	5.97 ± 2.83	4.6 ± 3.1	69.2 ± 45.5
	1000	6.90 ± 1.66	6.0 ± 3.5	103 ± 65.4
Ozanimod	800	6.39 ± 2.04	11 ± 12	103 ± 47.9

AUC(0-T) = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; Cmax = maximum plasma concentration; Tmax = time to maximum plasma concentration.
Source: Report RPC1063-DMPK-2975.

ラットに CC1084037 を 10、50、500 又は 1000 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、CC1084037 の曝露量は用量比を下回って増加し、高用量ではプラトーに達した。オザニモドを 800 mg/kg の用量で投与したとき、Cmax 及び AUC(0-T)に基づく CC1084037 の曝露量は、CC1084037 を 1000 mg/kg の

Approved v2.0

用量で投与したときの曝露量と同程度であった。以上より、オザニモドを投与したときのCC1084037の曝露量よりも高い曝露量をCC1084037の直接投与によって得ることは困難であることが示された。

3.2.5.3 ラットにRP101124を投与したときの吸収

雌性ラットにヒト主要不活性代謝物であるRP101124を直接投与し、PKを評価した（試験番号RP-PK-017-1.0）。ラットにRP101124を2 mg/kgの用量で単回経口又は0.8 mg/kgの用量で単回静脈内投与し、RP101124の血漿中濃度をLC-MS/MS法により測定した。

経口投与したときのRP101124の絶対的バイオアベイラビリティは70%であった。静脈内投与したとき、RP101124の薬物動態学的特性は低いクリアランス（1.4 mL/min/kg）及び小さい分布容積（0.5 L/kg）であり、オザニモドの中等度のクリアランス（39 mL/min/kg）及び大きい分布容積（33 L/kg）とは異なっていた（試験番号RP-PK-001-4.0）。

RP101124を直接投与したときに高い絶対的バイオアベイラビリティが認められたことから、RP101124はオザニモド（又はCC112273を含むオキサジアゾール環を有する代謝物）から腸内細菌による腸代謝で生成され、その後吸収されて高い曝露量を示す可能性が示唆された。

3.2.5.4 マウスにCC112273を投与したときの吸収

雄性マウスにCC112273を経口投与し、PKを評価した（試験番号RP-PK-022-2.0）。マウスにCC112273を0.3 mg/kgの用量で単回静脈内又は3.0 mg/kgの用量で単回経口投与した。また、CC112273を3、10、30及び100 mg/kgの用量で単回又は5日間反復経口投与した。血漿中及び脳内CC112273及びその代謝物RP101124濃度をLC-MS/MS法により測定した。その結果をTable 3.2.5.4-1、Table 3.2.5.4-2、2.6.5.4及び2.6.5.5項に要約する。

マウスでCC112273は高いクリアランス（約69 mL/min/kg）を示し、絶対的バイオアベイラビリティは約9%であった。CC112273を単回経口投与したところ、30 mg/kgまで用量依存的に曝露量は増加したが、用量比を下回った。CC112273を反復経口投与したところ、3～100 mg/kg/dayの用量範囲では曝露量は用量比を下回って増加し、30 mg/kg以上の用量でプラトーに達した。

CC112273投与後の代謝物RP101124は高い曝露量を示した。静脈内投与したときのCC112273に対するRP101124の曝露量比は0.1（0.3 mg/kgの用量で単回静脈内投与）であったのに対し、経口投与したときでは10（3 mg/kg/dayの用量で単回経口投与）であった。この結果はラットを用いた試験と一致しており、CC112273からのRP101124の生成、その後の吸収及び全身曝露に寄与する腸内細菌による腸内代謝が示唆された

マウスにCC112273を28日間反復投与したときのTKを評価した（試験番号AF00PS.2G3R.BTL）。雌雄マウスにCC112273を10、30又は100 mg/kg/dayの用量で28日間投与し、Day 1及びDay 27に

Approved v2.0

血漿試料を採取して CC112273 の曝露量を定量した。CC112273 の TK パラメータを Table 3.2.5.4-3 及び 2.6.7 項に示す。

マウスに CC112273 を 28 日間反復経口投与したとき、定常状態時の曝露量は用量比を下回って増加し、30 mg/kg 以上の用量でプラトーに達した。オザニモドを 80 mg/kg の用量で投与したときの CC112273 の曝露量は、CC112273 を 100 mg/kg の用量で直接投与したときの曝露量の約 10 倍であり、CC112273 の直接投与で得られた定常状態時の曝露量は、オザニモドの投与で得られた CC112273 の曝露量よりも著しく低かった（試験番号 1840-40、Table 3.2.2.2-1）。マウスでは CC112273 のクリアランスが大きく、曝露量は用量の増加に伴って用量比を下回る増加を示し、定常状態に達することから、CC112273 を直接投与してもオザニモド投与時よりも高い CC112273 の曝露量を得られないことが示された。また、Day 1 及び Day 27 の曝露量を比較したところ、CC112273 に顕著な変化は認められず、これはクリアランスが大きいこと及び半減期が短いことと一致した。

Approved v2.0

Table 3.2.5.4-1: 雄性マウスに CC112273 を単回及び反復投与したときの CC112273 の PK パラメータ

CC112273 Dose (mg/kg)	Route (frequency)	$t_{1/2}$ (hr)		Tmax (hr)		Cmax (ng/mL)		AUC(0-24h) (ng·hr/mL)		CL/F (mL/min/kg)		Day 5:Day 1 ratio	
		Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Cmax	AUC(0-24h)
0.3	IV (single)	10	NA	0.02	NA	108	NA	73	NA	68.5	NA	NA	NA
3	Oral (single and repeated dose for five days)	8	8	1	2	18.7	52.8	93	207	215	242	2.8	2.2
10		9	13	1	0.5	46.4	64.3	232	371	355	449	1.4	1.6
30		20	13	6	0.5	44.9	139	469	677	820	739	3.1	1.4
100		12	> 24	2	0.5	59.3	87.7	610	1084	1008	1539	1.5	1.8

AUC(0–24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; Cmax = maximum plasma concentration; IV = intravenous; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration.
Source: Report RP-PK-022.

Table 3.2.5.4-2: 雄性マウスに CC112273 を単回及び反復投与したときの RP101124 の PK パラメータ

CC112273 Dose (mg/kg)	Route (frequency)	$t_{1/2}$ (hr)		Tmax (hr)		Cmax (ng/mL)		AUC(0-24h) (ng·hr/mL)		M:P ratio (AUC0-24h)		Day 5:Day 1 ratio	
		Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Cmax	AUC(0-24h)
0.3	IV (single)	8	NA	0.02	NA	1	NA	6	NA	0.1	NA	NA	NA
3	Oral (single and repeated dose for five days)	4	4	4	4	97.1	108	944	988	10	5	1.1	1.0
10		5	3	4	4	250	296	2724	3480	12	9	1.2	1.3
30		7	4	6	12	517	895	6601	10553	14	16	1.7	1.6
100		3	6	12	12	824	993	9168	11763	15	11	1.2	1.3

AUC(0–24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; IV = intravenous; M:P ratio = metabolite to parent ratio; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration.
Source: Report RP-PK-022.

Approved v2.0

Table 3.2.5.4-3: 雌雄マウスに CC112273 を反復経口投与したときの CC112273 の曝露量

Dose (mg/kg)	Day	Cmax (ng/mL)		AUC(0-24h) (ng·hr/mL)	
		Male	Female	Male	Female
10	1	4.76	7.78	33.5	62.9
10	27	7.03	8.85	47.6	56.2
30	1	7.32	16.6	69.8	185
30	27	12.2	20.9	117	181
100	1	17.0	25.7	180	253
100	27	14.5	19.3	192	245

AUC(0–24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration.
Source: Report AF00PS.2G3R.BTL.

3.2.5.5 サルに CC112273 を投与したときの吸収

雌雄カニクイザルに CC112273 を単回経口投与したときの CC112273 及び CC1084037 の PK を評価した（試験番号 RPC1063-DMPK-3001）。CC112273 を 10、30 及び 100 mg/kg の用量で経口投与し、CC112273 及び CC1084037 の血漿中濃度を LC-MS/MS 法により測定した。その結果を Table 3.2.5.5-1 に要約する。

カニクイザルに CC112273 を単回経口投与したとき、10～100 mg/kg の範囲で CC112273 の曝露量は用量比を下回って増加した。CC112273 の曝露量は、雌雄ともに 30 mg/kg 以上でプラトーに達した。逐次代謝物 CC1084037 の曝露量は低く、一部の時点で血漿中薬物濃度が測定可能であったものの、曝露量を算出するには不十分であった。これらの結果から、サルに CC112273 を 100 mg/kg の用量で直接投与したときの CC112273 の曝露量は、オザニモドを 15 mg/kg の用量で投与したときの CC112273 の曝露量の約 1/40 であった（試験番号 1840-043、Table 3.2.3.2-1）。

Table 3.2.5.5-1: 雌雄カニクイザルに CC112273 を単回投与したときの CC112273 及び CC1084037 の PK パラメータ

CC112273 Dose (mg/kg)	Sex	Analyte [a]	PK Parameters: Mean/Median		
			Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-T) (ng·hr/mL)
10	Male	CC112273	4 (NA)	3.45	29.2
		CC1084037	8 (NA)	1.13	NA
	Female	CC112273	12 (NA)	8.51	113
		CC1084037	12 (NA)	2.31	NA
	Average (Male + Female)	CC112273	8	5.98	71.1
		CC1084037	10	1.72	NA

Approved v2.0

Table 3.2.5.5-1: 雌雄カニクイザルに CC112273 を単回投与したときの CC112273 及び CC1084037 の PK パラメータ

CC112273 Dose (mg/kg)	Sex	Analyte [a]	PK Parameters: Mean/Median		
			Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-T) (ng·hr/mL)
30	Male	CC112273	12 (NA)	6.54	50.1
		CC1084037	12 (NA)	1.28	NA
	Female	CC112273	6 (4.0 to 8.0)	9.14	126
		CC1084037	10 (8.0 to 12.0)	2.54	NA
	Average (Male + Female)	CC112273	9	7.84	88.1
		CC1084037	11	1.92	NA
100	Male	CC112273	8 (NA)	7.47	80.9
		CC1084037	10 (8.0 to 12.0)	1.43	NA
	Female	CC112273	6 (4.0 to 8.0)	10.8	134
		CC1084037	10 (8.0 to 12.0)	3.11	NA
	Average (Male + Female)	CC112273	7	9.14	108
		CC1084037	10	2.27	NA

AUC(0-T) = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; Cmax = maximum plasma concentration; NA = not applicable; Tmax = time to maximum plasma concentration.

[a] N = 2 animals/sex; values are presented as mean except for Tmax where median and range (in parentheses) are shown.

Source: Report RPC1063-DMPK-3001.

3.2.5.6 主要代謝物の代替投与経路に関する検討

げっ歯類において、CC112273 及び CC1084037 は中程度或いは高いクリアランス及び低い経口バイオアベイラビリティを示し、経口投与時の曝露量は用量比を下回って増加した。より高い主要代謝物の曝露量を得るため、主要代謝物の全身投与を代替投与経路として検討した。毒性試験における反復投与に適した溶媒を用いて CC112273 及び CC1084037 の溶解性を検討した。

CC112273 の水溶性及び溶媒溶解性は低かった（試験番号 1840-037）。各種溶媒を検討した結果、[redacted] で CC112273 の最大溶解度は約[redacted] であった。CC112273 は溶けにくく（最大 [redacted]）、また、ラットのクリアランスは大きかったことから、高い曝露量を得るため CC112273 を高用量で静脈内又は皮下投与することは適切ではないと考えられた。

各種溶媒における CC1084037 の溶解性を検討し、その結果を Table 3.2.5.6-1 に示す（試験番号 RPC1063-DMPK-2975）。静脈内投与に適すると考えられた溶媒における CC1084037 の溶解度には限

Approved v2.0

界があった（[redacted]以下）。CC1084037の溶媒溶解性に限度があるため、高い曝露量を得るためにCC1084037を高用量で全身投与することは適切ではないと考えられた。

Table 3.2.5.6-1: CC1084037の溶媒溶解性

[redacted]

以上より、全身投与に適した溶媒における代謝物 CC112273 及び CC1084037 の溶解性は低く、代替経路を介してより高い曝露量を得ることは困難であると考えられた。

3.3 吸収の要約

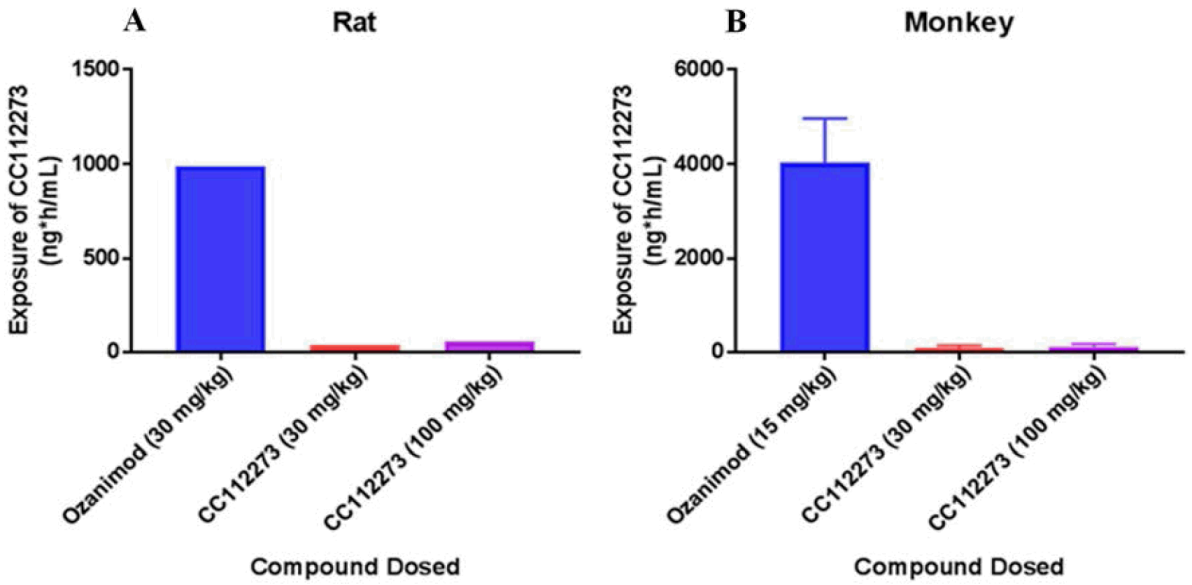
オザニモドの薬理試験及び毒性試験を裏付けるため、オザニモド及びその代謝物の様々な PK 及び TK 試験を実施した。In vitro での Caco-2 細胞試験系を用いたオザニモドの一方向性膜透過性は、膜透過性の高い対照化合物と同程度であり、オザニモドは膜透過性の高い化合物であった。オザニモドはラットで中等度のクリアランスと大きい分布容積を示し、絶対的バイオアベイラビリティは40%～60%であった。すべての動物種で経口投与後にオザニモドは速やかに吸収され、全身曝露量は用量に比例して又は用量依存的に増加した。ラット、マウス、サル及びウサギを用いた反復投与 PK 又は毒性試験では、オザニモド又はその主要代謝物の全身曝露量は投与期間中おおむね同程度であり、投与期間に依存しなかったことから、オザニモド又はその代謝物の血漿中曝露量において、各種動物の半減期に呼応して経時的に顕著な変化は起こらないことが示唆された。これらの試験で得られた知見は、動物モデルを用いたオザニモド及びその代謝物の有効性及び毒性評価において、必要な全身曝露量を達成するための適切な用法用量設定を裏付けるものであった。

オザニモドの開発後期に 2 つの主要活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）が同定されたことから、GLP 適用のブリッジング試験として、ラット、マウス、サル及びウサギを用いた 14 日間反復投与試験を実施し、代謝物の曝露量を評価した。Day 1 及び Day 14 の PK プロファイルから、Day 14 までに定常状態時の曝露量に到達することが示唆された。2 種の主要なヒト活性代謝物 CC112273 及び CC1084037 に関して、代謝物の直接投与によって動物でより高い代謝物の曝露量が得られるかどう

Approved v2.0

かを検討した。動物において、両代謝物は速やかに体内から消失し、半減期は短かった。さらに、両代謝物は難水溶性であり、低い経口バイオアベイラビリティをもたらす腸内代謝を受ける可能性がある。毒性試験での投与に適した溶媒における代謝物の溶解性が低く、より高い曝露量を得るための代謝物の全身投与による高用量の投与は適さないと考えられた。また、ラット及びサルにおいて、CC112273 の直接投与よりもオザニモドの経口投与の方が CC112273 の曝露量は高かった（Figure 3.3-1）。

Figure 3.3-1: **ラット（A）及びサル（B）にオザニモド又は CC112273 を単回経口投与したときの CC112273 の曝露量の比較**



Data are expressed as mean and standard deviation.
Source: Report 1840-047, 1840-032, 1840-043 and RPC1063-DMPK-3001.

4 分布

4.1 蛋白結合

動物及びヒト血清又は血漿中のオザニモド及びその代謝物の in vitro 蛋白結合率を平衡透析法により評価した。分析法の詳細は、各試験報告書並びに 2.6.5.6 項の要約表に記載した（試験番号 RP-PK-020-1.0、RP-PK-004-1.0、RP-PK-013-1.0、RP-PK-019-1.0、RP PK-025-1.0 及び RPC1063-DMPK-2860）。

オザニモドの蛋白結合率は高く 82.6%～98.7%の範囲であった（Table 4.1-1）。毒性試験に使用した各動物種における蛋白結合率は、ヒト（98.2%）と同程度であった。全般的に、オザニモドの活性代謝物はいずれも蛋白結合率が高く、その結合率はオザニモドと同程度であり、検討した各動物種間でも同程度であった。

Approved v2.0

Table 4.1-1: オザニモド及び代謝物の In Vitro 蛋白結合率

Species/ Strain	% Bound [a]						
	Ozanimod	RP101075	RP101124	RP101442	RP101988	CC112273 [b]	CC1084037 [b]
Mouse/ Balb/c	82.6	95.3	43.8	95.3	89.6	ND	ND
Mouse/ C57Bl/6	92.5	95.3	51.8	91.7	87.4	ND	ND
Mouse/ CD-1	98.7	99.1	ND	98.4	ND	97.4	99.1
Rat/Sprague-Dawley	97.4	98.0	88.7	98.3	97.7	98.0	99.0
Monkey/ Cynomolgus	97.7	98.8	90.9	98.7	93.4	99.1	99.4
Human	98.2	97.5	92.1	98.4	96.3	99.1	99.3

ND = not determined.

[a] Percent bound was calculated as mean using from 100 to 5000 nM test article concentrations.
[b] CC112273 and CC1084037 were 97.8% and 99.4% bound in rabbit plasma, respectively.
Source: Reports RP-PK-020-1.0, RP-PK-004-1.0, RP-PK-013-1.0, RP-PK-019-1.0, RP-PK-025-1.0 and RPC1063-DMPK-2860.

4.2 ヒト血中蛋白との結合

ヒト血清アルブミン（HSA）、α_1 酸性糖蛋白質（AGP）、高比重リポ蛋白質、低比重リポ蛋白質及び超低比重リポ蛋白質に対するオザニモド及び CC112273 の in vitro 蛋白結合率を平衡透析法により評価した（試験番号 CEL-R7743）。オザニモドの HSA 及び各リポ蛋白質に対する結合率（90%超）は、AGP（81.3%～87.7%）と比べて高かった。CC112273 のすべての血中蛋白質に対する結合率が 97%を超えており、検討した濃度範囲内での濃度依存性は観察されなかった。

4.3 血球移行性

いくつかの PK 試験において、血漿に対する血液中濃度比を評価した（試験番号 RP-PK-001-4.0 及び RP-PK-023-1.0）。オザニモドのラット及びサル血漿に対する血液中濃度比は約 2～4 であることから、オザニモドは血液中の血球成分に速やかに移行することが示された。同様に、代謝物も血中に移行することが認められた。

4.4 脳内移行性

雌性マウスを用いてオザニモド及び RP101988 の脳内移行性を評価した（試験番号 RP-PK-016-1.0）。マウスにオザニモドを 0.5 及び 2 mg/kg の用量で、又は RP101988 を 6 及び 20 mg/kg の用量で経口投与した。各群のマウス（n = 3）から血液、脳及び肺試料を投与後 1、3、6、12 及び 24 時間に採取し、LC-MS/MS 法を用いて各試料中のオザニモド、RP101988 及び RP101075 濃度を測定した。また、マ

Approved v2.0

ウスに CC112273 を直接投与したときの CC112273 の脳内移行性も検討した（試験番号 RP-PK-022-1.0）。マウスに CC112273 を 3、10、30 及び 100 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 2 及び 24 時間の血液に対する脳内濃度比を求めた。

オザニモド及び CC112273 は脳内に速やかに移行し、血液に対する脳内濃度比は 3 を上回った。オザニモド投与後の RP101075 の脳内移行性は高く、血液に対する脳内濃度比は 10 を上回った。RP101988 の脳内移行性は低く、血液に対する脳内濃度比は 0.1 未満であった。

また、ラットにオザニモドを 2 mg/kg の用量で経口投与し、オザニモド及び代謝物の脳内移行性を評価した（試験番号 RP-PK-023-1.0）。血漿、血液及び脳試料を 72 時間にわたって採取し、LC-MS/MS 法を用いて各試料中薬物濃度を測定した。マウス脳内移行性に関する検討の結果と一致して、オザニモドはラット脳内に速やかに移行し、血漿に対する脳内濃度比は約 10 以上であったが、RP101988 及び RP101124 の脳内移行性は低く、血漿に対する脳内濃度比はそれぞれ 0.07 及び 0.03 であった。オザニモド及びその代謝物の脳内移行性はマウスとラットで一致しており、オザニモド及びその代謝物の物理化学的特性とも一致していた。

4.5 組織分布

オザニモド及びその代謝物の組織分布を複数の試験で評価した。開発初期において、Sprague-Dawley ラットに非標識のオザニモドを 0.5 mg/kg の用量で単回及び 5 日間反復経口投与したときの組織内分布を評価した（試験番号 RP-PK-005-1.0）。初回及び最終投与後 24 時間にわたって血液及び組織試料を採取し、LC-MS/MS 法を用いて各試料中薬物濃度を測定した。その結果を 2.6.5.7 項に示す。白色ラットに単回経口投与したとき、オザニモド及びその代謝物は組織中に広範に分布することが示され、これはオザニモドの大きい分布容積と一致した。反復投与後の組織中濃度は血中濃度と平行して推移したことから、血液及び組織間で速やかに平衡状態に達することが示唆された。初回及び最終投与時の曝露量を比較したところおおむね同等であったことから、オザニモド由来成分が検討した組織中で蓄積しないことが示唆された。代謝物 RP101075 及び RP101442 を分析したところ、オザニモドと同様の組織分布パターンを示した。また、血中及び組織中の主要成分はオザニモドであった。

Lister Hooded ラットに[^{14}C]-オザニモド（[^{14}C]-オザニモド(5)又は[^{14}C]-オザニモド(3)）を 0.5 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織分布を評価した（試験番号 RCT/01）。血中及び組織中放射能濃度は、投与後 6、24、72、168、336 及び 504 時間に定量的全身オートラジオグラフィーにより測定した。その結果を 2.6.5.7 項に示す。放射能濃度が最も高かったのは消化管の組織であった。血中では投与後 6 及び 24 時間に放射能が検出され、それ以降は定量下限未満であった。投与後 6 時間の排泄に関与する組織（腎臓及び肝臓）中放射能濃度は血中放射能濃度よりも 6～24 倍高く、また、中枢神経系組織中放射能濃度は血中放射能濃度よりも約 3～7 倍高かった。有色皮膚中放射能濃度は非有色皮膚中放射能濃度よりも高かった。投与後 72 時間以降は検討したほぼすべての組織で定量下限未満であったが、有色皮膚、髄膜、ぶどう膜及びハーダー腺は試験期間中に徐々に低下しつつも放

Approved v2.0

射能の消失は緩徐であった。これらの所見は、メラニンに可逆的に結合する他の薬物と同様の傾向であった。以上より、[^{14}C]-オザニモドは脳を含む組織中に広範に分布し、血中放射能濃度と平行して大部分の組織中放射能濃度が低下し、オザニモド由来成分の持続的な組織中滞留は認められなかった。また、オザニモドの異なる放射能標識部位間で、顕著な放射能組織分布の差は認められなかった。

4.6 胎盤通過性及び乳汁中移行

妊娠期の雌性ラット及び雌性ウサギを用いてオザニモドの胎盤通過性を評価した。授乳中の雌性ラットを用いてオザニモド及びその代謝物の乳汁中移行について評価した。これらの試験の結果を2.6.5.8 項に示す。

妊娠及び授乳期の雌性ラットにオザニモドを 0.2、0.7 及び 2.0 mg/kg の用量で妊娠後 6～18 日又は妊娠後 6～授乳 12 日にわたって反復経口投与したときの胎盤通過性及び乳汁中移行性を検討した（試験番号 1840-023）。投与量はラットにおける出生前及び出生後の発生に関する試験（試験番号 1840-012）の結果に基づき設定した。妊娠後 18 日に血液試料を採取し、オザニモド及びその代謝物（RP101988、RP101124、RP101075 及び RP101442）の母動物及び胎児の TK を評価した。授乳 12 日に血液及び乳汁試料を採取し、オザニモド及びその代謝物（RP101988、RP101124、RP101075 及び RP101442）の母動物及び哺乳児の TK を評価した。LC-MS/MS 法を用いて各試料中薬物濃度を測定した。

妊娠ラットにオザニモドを投与したときの用量範囲で、妊娠後 18 日のオザニモド及びオザニモド由来成分の総和（オザニモド及びその代謝物である RP101988、RP101124、RP101075 及び RP101442）の母動物に対する胎児の AUC 比の平均値は、いずれも約 0.3 であった。授乳 12 日のオザニモドの母動物に対する哺乳児の AUC 比は約 0.03 に低下したが、オザニモド由来成分の総和の母動物に対する哺乳児の AUC 比は約 0.3 と変わらなかった。これらの結果から、限定的ではあるが、胎児はオザニモド及びその代謝物に曝露されることが示された。

オザニモド及びオザニモド由来成分の総和の母動物の血漿に対する乳汁の AUC 比は、それぞれ約 2 及び約 10 であった。妊娠後 18 日の胎児に対する授乳 12 日の哺乳児のオザニモドの AUC 比は 0.06 であり、オザニモド由来成分の総和の AUC 比は約 0.7 であった。これらの結果から、オザニモド及びその代謝物はラット乳汁中に高濃度で存在し、母動物の授乳により哺乳児はオザニモド及びその代謝物に曝露されることが示された。

妊娠期の雌性ウサギにオザニモドを 0.2 mg/kg の用量で妊娠後 6～19 日にわたって反復経口投与したときの胎盤通過性を検討した（試験番号 1840-025）。妊娠後 19 日に血液試料を採取し、オザニモド及びその代謝物（RP101988、RP101124、RP101075 及び RP101442）の血漿中濃度を LC-MS/MS 法を用いて測定した。その結果、オザニモド、加えて RP101124 を除く代謝物が胎児血漿中から検出され、その曝露量は RP101075、オザニモド、RP101988 又は RP101442 の順であった。

Approved v2.0

以上より、ラット及びウサギにおいてオザニモド及びその代謝物は胎盤関門を通過し、胎児はオザニモド及びその代謝物に曝露されることが示された。また、ラットにおいてオザニモド及びその代謝物は乳汁中に移行し、母動物の授乳により哺乳児はオザニモド及びその代謝物に曝露されることが示された。

4.7 分布の要約

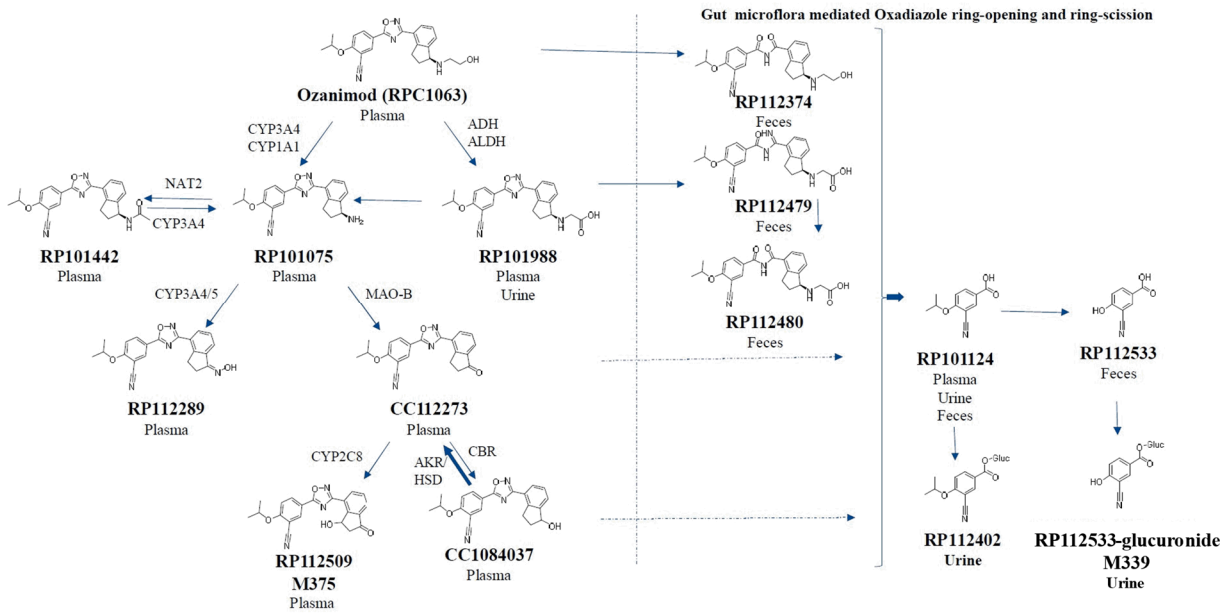
毒性試験に使用した動物種におけるオザニモドの血清又は血漿中の蛋白結合率は高く、ヒト（約98%）と同程度であった。概して、オザニモド及びその代謝物のヒトの蛋白結合率は同程度であった。オザニモド及びその代謝物 CC112273 は主にヒト HSA 及びリポ蛋白質と結合した。オザニモドの血漿に対する血液中濃度比は約 2～4 であり、オザニモドは血液中の血球成分に速やかに分布した。オザニモド及びその代謝物（RP101124 及び RP101988 を除く）は、ラット及びマウスにおいて速やかに脳内に移行した。[^{14}C]-オザニモド由来の放射能は速やかに組織中に広範に分布し、全般的に血液中放射能の減少と平行して減少し、持続的な組織貯留は認められなかった。妊娠ラット及びウサギにオザニモドを投与したとき、オザニモド及びその代謝物は胎盤関門を通過し、胎児はオザニモド及びその代謝物に曝露された。授乳中のラットにオザニモドを投与したとき、オザニモド及びその代謝物は乳汁中に移行し、母動物の授乳により哺乳児はオザニモド及びその代謝物に曝露された。

5 代謝

オザニモドの代謝を明らかにするため、各種動物を用いた in vitro 及び in vivo 代謝試験を実施した。オザニモドの 2 つの異なる部位、すなわち 5’（オキサジアゾール環の酸素と窒素の間の炭素）及び 3’（オキサジアゾール環の 2 つの窒素の間の炭素）部位を ^{14}C 標識した[^{14}C]-オザニモドを用いて、代謝プロファイルを検討した。オザニモドの推定代謝経路を Figure 5-1 に示す、オザニモドは動物及びヒトで広範な代謝を受けた。

Approved v2.0

Figure 5-1: **オザニモドの推定代謝経路**



ADH = alcohol dehydrogenase; AKR = aldo-keto reductase; ALDH = aldehyde dehydrogenase; CBR = carbonyl reductase; CYP = cytochrome P450; HSD = hydroxysteroid dehydrogenase; MAO = monoamine oxidase; NAT = N-acetyltransferase.
Source: Metabolite identification data from Report RPC01-1909.

5.1 In Vitro での代謝

5.1.1 In Vitro 代謝安定性

オザニモドの in vitro 代謝安定性を各種動物の肝ミクロソーム及び肝細胞を用いて評価した（試験番号 RP-PK-003-3.0）。雄性のマウス、ラット、イヌ、サル及びウサギよりプールした肝ミクロソーム並びに男女提供者よりプールしたヒト肝ミクロソームを用いて代謝安定性を評価した。肝ミクロソームを用いて 37°C で 0、30、60 及び 120 分間インキュベーション後に試料を分取し、除蛋白して得られた上清中のオザニモド濃度を LC-MS/MS 法を用いて測定した。また、ラット、サル及びイヌよりプールした凍結肝細胞並びに男女提供者よりプールしたヒト凍結肝細胞を 37°C で 2 時間インキュベーションし、オザニモドの代謝安定性を評価した。

オザニモド（50 nM）を肝ミクロソームと 1 時間インキュベーションしたとき、オザニモドの残存率に基づく代謝安定性は、ヒト（残存率 101%）、カニクイザル（89%）、マウス（72%）、ウサギ（54%）並びにラット（53%）、イヌ（34%）の順であった。オザニモド（1 μM）を凍結肝細胞と 2 時間インキュベーションしたとき、代謝安定性はヒト（残存率 84%）、次いでイヌ（60%）、カニクイザル（59%）、ラット（36%）の順であった。肝ミクロソーム及び肝細胞を用いたいずれの代謝安定性の検討において、ヒトで最も良好なオザニモドの代謝安定性が示された。

Approved v2.0

5.1.2 代謝物の同定及び推定代謝経路

動物及びヒトでオザニモドは広範な代謝を受ける。オザニモドの一次代謝には 3 つの異なる経路があり、酸化による一級アルコール代謝物 RP101988 の生成、メチレンヒドロキシ基の脱アルキル化によるインダナミン代謝物 RP101075 の生成、及びオキサジアゾール環の開環による RP101124 の生成である。3 種類の一次代謝物はさらに逐次代謝を受け、複数の二次及び三次代謝物が生成される（Figure 5-1）。オザニモドのこれらの代謝経路を特定し、これらの経路に関与する代謝酵素を明らかにするため、様々な in vitro 及び in vivo 代謝試験を実施した。ヒトに[^{14}C]-オザニモドを投与した試験で主要活性代謝物として CC112273 及び CC1084037 が認められたため、オザニモドの代謝経路をさらに明らかにするための追加試験を実施した。個々の代謝経路の詳細を以下に要約する。

5.1.2.1 オザニモドからの代謝物 RP101075 及び RP101442 の生成

様々な動物種の肝ミクロソーム、肝細胞及び遺伝子組換え酵素系を用いて、オザニモドから生成する代謝物を同定した。代謝物 RP101075 及び RP101442 の生成には量的な差はあったが、ヒト、げっ歯類及びサルの肝細胞及び肝画分を用いて同定した（試験番号 RP-PK-003-3.0）。

RP101075 の生成に関与する代謝酵素を同定するため、遺伝子組換えヒト CYP 及び CYP 分子種選択的阻害剤を用いた in vitro 試験を実施した（試験番号 RP-PK-003-3.0）。その結果、検討した遺伝子組換えヒト CYP のうちで、オザニモドから RP101075 の生成には主に CYP3A4 が関与していた。オザニモドから RP101075 の生成に及ぼす各 CYP 阻害剤［フラフィリン（CYP1A2）、ケルセチン（CYP2C8）、スルファフェナゾール（CYP2C9）、キニジン（CYP2D6）、ケトコナゾール（CYP3A4）及びチクロピジン（CYP2C19）］の影響に関して、ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 代謝阻害試験で検討した。その結果、オザニモドから RP101075 の生成に影響を及ぼしたのは CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールのみであった。

遺伝子組換えヒト CYP を用いた別の試験では、オザニモドから RP101075 が CYP3A4 及び CYP1A1 によって生成され、わずかながら CYP2D6 によっても生成されることが示唆された（試験番号 RP-PK-011-1.0）。次に、遺伝子組換えヒト CYP3A4、CYP1A1 及び CYP2D6 を用いた酵素キネティックス試験では、CYP3A4 及び CYP2D6 はいずれも RP101075 を生成し、代謝物 RP101075 の生成量は 1 μM まで飽和に達することなく線形であり、Km 及び Vmax は算出できなかった（試験番号 RP-PK-021-1.0）。オザニモドから RP101075 の生成には CYP1A1 も関与し、CYP1A1 の Km 及び Vmax はそれぞれ 181 nM 及び 0.069 pmol/min/pmol であった。しかしながら、CYP1A1 の発現量は極めて低く、生体異物の代謝に重要な役割を果たしているとは報告されていない。これらの結果から、オザニモドの N-脱アルキル化による RP101075 の生成は主に CYP3A4 が関与することが示唆された。

ヒト肝 S9 及び遺伝子組換え酵素系を用いた検討の結果、RP101442 は N-アセチル化により RP101075 から生成され、これはヒト N アセチルトランスフェラーゼ（NAT）1 ではなく、NAT2 により代謝さ

Approved v2.0

れることが示された（試験番号 RP-PK-003-3.0）。また、RP101442 は CYP3A4 によって酸化され、脱アセチル化されて RP101075 をわずかながら生成した。

5.1.2.2 オザニモドからの代謝物 RP101988 の生成

酸化による一級アルコール代謝物 RP101988 の生成に関与する代謝酵素を同定するため、遺伝子組換えヒト CYP 及びその他の酸化酵素を用いた in vitro 試験を実施した。オザニモドから RP101988 又は RP101075 の生成に及ぼす各 CYP 及びその他の酸化酵素の選択的阻害剤｛フラフィリン［CYP1A2］、ケルセチン［CYP2C8］、スルファフェナゾール［CYP2C9］、キニジン［CYP2D6］、ケトコナゾール［CYP3A4 及びその他］、オキシブチニン［CYP2C19］、ラロキシフィン［アルデヒドオキシダーゼ（AO）］、クロメチアゾール［CYP2E1］、SKF525A、チクロピジン［CYP2C19／CYP2B6］、ジスルフィラム［ALDH］及び 4-メチルピラゾール［ADH］｝の影響をヒト肝ミクロソームを用いて検討した。また、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド酸化型（NAD^+）及びニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型（NADPH）存在下で、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝 S9 を用いた pH による酵素反応への影響を評価した（試験番号 RP-PK-011-1.0）。

遺伝子組換えヒト CYP を用いた in vitro 試験の結果、RP101988 がいずれの CYP によっても生成されないことが示された。一方で、選択的阻害剤を用いた in vitro 試験の結果、高濃度のケトコナゾールで阻害作用を示したが、追加で実施した他の CYP3A4 阻害剤であるアザムリンを用いた阻害反応及び前述の遺伝子組換えヒト CYP3A4 との代謝反応では CYP3A4 の関与は示されなかった。RP101988 の生成は、ヒト肝 S9 及び肝ミクロソームの両方に対し pH 7.5 と比べ pH 8.5 で 2 倍増加し、NADPH 又は補酵素なしに比べて NAD^+で 2 倍増加したことから、非 CYP 酵素のデヒドロゲナーゼの関与が示唆された。さらに、選択的阻害剤を用いた in vitro 試験において、ALDH 阻害剤であるジスルフィラム及び ADH 阻害剤の 4-メチルピラゾールは RP101988 の生成を阻害した。以上より、RP101988 の生成は非 CYP 酵素である ALDH 及び ADH が寄与するものと考えられた。

5.1.2.3 オザニモドからの代謝物 RP101124 の生成

RP101124 はオキサジアゾール環が開環された代謝物である。ヒト肝マトリックスを用いた in vitro 試験では、オザニモドからのこの代謝物の生成は認められなかった。しかしながら、この代謝物は動物及びヒトの血漿、尿及び糞試料中で認められた。この代謝物の生成機構を明らかにするため、様々な検討を行った。

RP101124 の生成には全身代謝ではなく全身外代謝が関与するという仮説を検証するため、ラット糞試料を用いた in vitro 嫌気性培養試験、及びオザニモドの経口投与開始前に抗生物質を前投与（バシトラシン、ネオマイシン及びストレプトマイシンをそれぞれ 200 mg/kg の用量で 1 日 2 回 5 日間反復投与）したラットを用いた in vivo 試験を実施した（試験番号 RP-PK-014-1.0）。

溶媒を投与したラット及び 5 日間抗生物質を投与したラットからそれぞれ採取した糞試料を、オザニモドとともに 37°C で嫌気性培養し、検体中の代謝物及び細菌の存在を分析した。溶媒投与ラット

Approved v2.0

の糞を用いてオザニモドを 24 時間培養したところ、オザニモドの初期濃度の 10%が RP101124 に変換されたが、抗生物質を 5 日間投与したラットの糞中では RP101124 への変換は認められなかった。このことから、RP101124 は腸内細菌による代謝を介して生成し、腸内細菌が存在しなかったり、嫌気状態でなかったりした場合には、オザニモドからの RP101124 の生成は起こらないことが示された。

次に、ラットにバシトラシン、ネオマイシン及びストレプトマイシンをそれぞれ 200 mg/kg の用量で 1 日 2 回 5 日間反復投与した後、オザニモドを 2 mg/kg の用量で経口投与した。血液試料を 48 時間にわたって採取し、血漿中のオザニモド、RP101075、RP101442、RP101988 及び RP101124 の濃度を測定した。その結果、抗生物質非投与群（溶媒投与群）に対する抗生物質投与群のオザニモド及びその代謝物 RP101075、RP101442 及び RP101988 の AUC(0-T)の比は、1.16 から 1.67 の範囲であり、抗生物質投与による顕著な影響はみられなかった。一方、投与後 0 時間から 12 時間まで、0 時間から 24 時間まで、並びに 0 時間から 48 時間までの、溶媒投与群に対する抗生物質投与群の RP101124 の AUC 比は、それぞれ 0.07、0.12 及び 0.24 であり、RP101124 の曝露量は抗生物質投与による顕著な影響を受けた。なお、溶媒投与群に対する抗生物質投与群の RP101124 の AUC 比の経時的な増加は、微生物の再増殖に起因する可能性があり、このことは嫌気性培養における抗生物質処理終了後の経時的なメチレンブルーの退色により示唆された。

オキサジアゾール環が開環していないオザニモドの代謝物は、胆汁を介して腸管に排泄された後、腸内細菌による腸代謝を受けて RP101124 を生成することが、マウス及びラットに CC112273 を投与する試験で示唆された（試験番号 RP-PK-022-1.0 及び RP-PK-024-1.0）。

以上より、RP101124 は嫌気性条件下で腸内細菌によるオキサジアゾール環の開裂を介して生成され、その後吸収されて全身曝露されることが示唆された。

5.1.2.4 代謝物 RP101075 からの代謝物 RP112289 及び CC112273 の生成

代謝物 CC112273 がヒトの主要な血中活性代謝物であることが確認された後、CC112273 の生成及び代謝に関与する酵素を明らかにするため、様々な in vitro 試験を実施した（試験番号 [redacted]4028）。

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 代謝試験の予備検討結果より、RP101075 から RP112289 の生成には NADPH が補酵素として必要であるが、RP101075 から CC112273 への変換には不要であることが示唆された。ヒト肝ミクロソーム（0.5 mg protein/mL）を用いて、RP101075（10 μM）から CC112273 の生成に及ぼす、非選択的 CYP 阻害剤である 1-アミノベンゾトリアゾールを含む各 CYP 阻害剤の影響を評価した。CYP 阻害剤の存在下及び非存在下 37°C で 60 分間反応させたところ、RP101075 の残存率は 80%～99%の範囲であった。CC112273 の生成に対する直接的又は時間依存的 CYP 阻害剤の阻害作用はほとんど認められなかった。

RP112289 の生成は、直接的 CYP3A4/5 阻害剤（ケトコナゾール、78%阻害）及び時間依存的 CYP3A4/5 阻害剤（トロレアンドマイシン、75%阻害）、CYP2C19 阻害剤（エソメプラゾール、22%

Approved v2.0

阻害）及び非選択的 CYP 阻害剤（1-アミノベンゾトリアゾール、84%阻害）により阻害された。遺伝子組換えヒト CYP（100 pmol CYP/mL）を用いた RP101075（1 及び 10 μM）の代謝を検討したところ、CYP3A4 において RP112289 が検出されたことから、CYP3A4 が RP101075 から RP112289 の生成に関与していることが示された。また、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 が RP112289 の生成にわずかながら関与していることも示された。

各 CYP 阻害剤の影響及び遺伝子組換えヒト CYP を用いた in vitro 試験の結果、CYP3A4/5 が RP101075 から RP112289 への生成に関与していることが示された。また、CYP を介さない反応が CC112273 の生成に寄与している可能性も示唆された。

CC112273 の代謝経路及びその逐次的代謝経路を明らかにするため、RP101075 又は CC112273 を、ヒト肝ミクロソーム、S9、ミトコンドリア、サイトゾル又は遺伝子組換え MAO-A 又は MAO-B と反応させ、CC112273、RP112289 及び CC1084037（RP100798）の生成に及ぼす基質濃度、補酵素及び各酵素阻害剤の影響を検討した（試験番号 RP-PK-026-1.0）。また、オザニモドを直接反応させ、オザニモドから直接 CC112273 が生成するかどうかを検討した。

オザニモド又は RP101075 を NADPH 存在下でヒト肝ミクロソーム、S9、ミトコンドリア又はサイトゾルと反応させたところ、CC112273 の生成は認められなかった。これらの結果から、CC112273 の生成に CYP が関与する可能性は低いことが示唆された。RP101075 を MAO-A 及び MAO-B と反応させたところ、MAO-A は CC112273 を生成しなかったが、MAO-B は CC112273 を生成した。MAO-A 阻害剤のクロルギリンは CC112273 の生成を阻害しなかったが、MAO-B 阻害剤のデプレニルは RP101075 から CC112273 への生成を完全に阻害した。以上より、MAO-B は RP101075 から CC112273 を生成する酵素であり、CC112273 はオザニモドから直接生成されるのではなく、オザニモドから RP101075 を経由して生成されることが示唆された。

5.1.2.5 代謝物 CC112273 からの代謝物 CC1084037 及び RP112509 の生成

代謝物 CC112273 の潜在的代謝部位を検討した後、CC1084037 及び RP112509（M375）の構造式を推定し、CC112273 から CC1084037 及び RP112509 への代謝経路を検討した。

これらの代謝物の生成又は代謝に関与する酵素を明らかにするため、様々なマトリックスと CC112273 のインキュベーションを行った。CC1084037 の生成には NADPH が必要であり、ヒト肝ミクロソーム及び S9 はいずれもこの代謝物を生成した。CC112273 からの CC1084037 の生成は、既知の各 CYP 及びその他の酵素阻害剤［フラフィリン（CYP1A2）、ケルセチン（CYP2C8／CBR1）、スルファフェナゾール（CYP2C9）、キニジン（CYP2D6）、ケトコナゾール（CYP3A4 及びその他）、オキシブチニン（CYP2C19／CYP2C8）、1-アミノベンゾトリアゾール（CYP2A6／CYP2C19／CYP2E1／CYP3A4）、チクロピジン（CYP2C19／CYP2B6）、アザムリン（CYP3A4/5）、ラロキシフェン（AO／キサンチンオキシダーゼ）又はフェブキソスタット（キサンチンオキシダーゼ）］により阻害されなかった。CBR 阻害剤のメナジオンは CC1084037 の生成を完全に阻害したが、ミク

Approved v2.0

ロソームカルボニルレダクターゼ 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害剤の 18β-グリチルレチン酸は部分的に阻害した（40%阻害）。AKR 阻害剤のジクメロール及びフルフェナム酸はいずれも阻害を示さなかった。以上より、CC1084037 は CBR により CC112273 から直接生成される代謝物であることが示された（試験番号 RP-PK-026-1.0）。

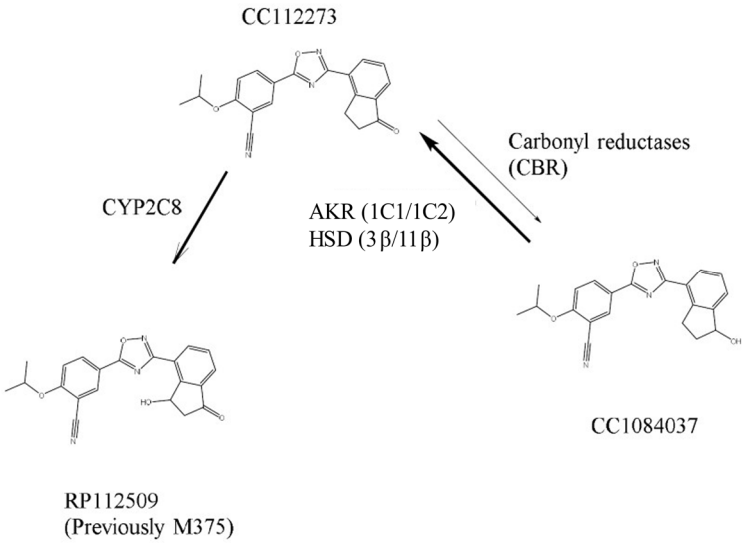
CC112273 の下流の二次代謝物 RP112509 は、インダン環の一酸化により 16 ダルトン付加して生じた。正確な酸化部位は、ヒト肝細胞画分を用いた代謝反応試料をマススペクトル分析により推定し、標準物質で同定した（試験番号 RPC1063-DMPK-2871）。RP112509 は CC112273 のケト官能基へのβ-炭素のモノヒドロキシル化として同定された。RP112509 の生成は、CYP2C8 阻害剤のケルセチンにより阻害され、IC50 値は 3 μM であった。AKR 及び AO 阻害剤のフルファナム酸及びラロキシフェンにより阻害され IC50 値はそれぞれ 25 μM 及び 22 μM であったが、ラロキシフェンは AO に加えてキサンチンオキシダーゼ及び CYP2C8 を阻害することが報告されている。CYP2C8 及び CYP2C19 を阻害することが報告されているオキシブチニンも RP112509 の生成を阻害し、IC50 値は 16 μM であった。これらの阻害剤の選択性及びこれらの代謝反応で阻害された共通の酵素を考慮すると、CC112273 からの RP112509 の生成は CYP2C8 が主に関与していることが示唆された（試験番号 RP-PK-026-1.0）。

5.1.2.6 代謝物 CC1084037 の代謝

CC1084037 の代謝を、ヒト肝細胞、サイトゾル及びミクロソームを用いて評価した（試験番号 RPC1063-DMPK-2871）。CC1084037 は $NADP^+$ 又は NAD^+ の存在下、ヒト肝細胞、サイトゾル又はミクロソーム中で速やかに酸化されて CC112273 となる。CC1084037 から CC112273 及び CC112273 から CC1084037 の相対的生成速度は、CC1084037 から CC112273 の酸化経路が CC112273 から CC1084037 の還元経路よりも優勢であった。遺伝子組換え酵素及び選択的阻害剤を用いた CC1084037 の代謝酵素の同定により、CC1084037 から CC112273 への変換に複数の酵素、すなわち AKR（AKR1C1 及び AKR1C2）及び HSD（3β-HSD 及び 11β-HSD）が関与していることが示唆された（Figure 5.1.2.6-1）。ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験において、CC112273 への変換及びその逐次代謝物を除き、CC1084037 の直接酸化代謝物及び抱合代謝物は認められなかった。これは CC1084037 及び CC112273 が相互変換可能であり、主な存在形態は CC112273 であることを示唆している。CC112273 及び CC1084037 の酸化還元機構及びそれらの相互変換速度の解明により、ヒト血漿中においてオザニモド由来成分の大部分が CC112273 であることが説明できる。また、in vitro で CC112273 の他に CC1084037 から生成される代謝物は検出されなかった。

Approved v2.0

Figure 5.1.2.6-1: CC1084037 の推定代謝経路



AKR = aldo-keto reductase; CBR = carbonyl reductase; CYP = cytochrome P450; HSD = hydroxysteroid dehydrogenase;
Source: Report RPC1063-DMPK-2871.

5.1.2.7 代謝物 RP101124 のグルクロン酸抱合代謝

ヒト肝ミクロソームを用いて RP101124 から RP112402 への変換におけるヒトウリジン 5'二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）の寄与を検討するため、in vitro 試験を実施した（試験番号[redacted]4052）。3 濃度の RP101124（1、10 及び 100 μM）をヒト肝ミクロソーム中で最長 120 分間反応させた。その結果、ヒト肝ミクロソームを用いて UDPGA 補酵素の存在下、RP101124 の消失は 0%～45%の範囲であり、RP112402 の生成は概して蛋白濃度及び反応時間に比例して増加した。RP101124（1 及び 10 μM）を遺伝子組換えヒト UGT と反応させたところ、UGT1A9 及び UGT2B15 により RP101124 から RP112402 への変換が認められた。以上より、RP101124 から RP112402 への変換に UGT1A9 及び UGT2B15 が関与していることが示唆された。

5.2 In Vivo での代謝

5.2.1 ラットにおける[^{14}C]-オザニモドの In Vivo 代謝

雌雄ラットに[^{14}C]-オザニモド塩酸塩を 5 mg/kg の用量で経口投与し、マスバランス及び探索的代謝物プロファイリング試験を実施した（試験番号 028993）。マスバランス及び代謝物プロファイリングのため、尿、糞及び血液試料を採取した。その結果を 2.6.5.10 項に示す。血漿中において、オザニモド及び RP101124 が血漿中放射能の大部分を占める主要成分であった。その他の代謝物 RP101442、RP101075 及び RP101988 が代謝物ピークとして検出された。尿中において、オザニモドはわずかであり（総放射能量の約 1%）、RP101124 は総放射能量の 2%～3%であった。糞中においてオザニモ

Approved v2.0

ドは検出されなかったが、RP101124 が主要成分で総放射能量の 9%～12%であった。糞中で同定されたその他の代謝物の大部分は、腸内細菌によるオキサジアゾール環の開環体であった。

BDC ラットに[^{14}C]-オザニモドを 0.5 mg/kg の用量で経口投与し、ラットの ADME 試験で得られた血漿、胆汁、尿及び糞ホモジネート試料を用いて代謝物プロファイリング及び同定を行った（試験番号 RCT/02）。オキサジアゾール環の異なる部位（5'又は 3'部位）を ^{14}C で標識した[^{14}C]-オザニモドを各ラット群に経口投与した。胆汁、尿及び糞ホモジネート試料並びに個々の血漿試料は分析前に溶媒抽出した。全試料の代謝物プロファイリングは HPLC 法を用いて行い、代謝物の構造推定及び同定は放射能検出 LC-MS/MS 法により分析した。一部の代謝物については、標準物質と比較することにより構造を同定した。

血漿中において、未変化体は投与後 2 及び 6 時間の血漿中総放射能の 23%～25%を占め、投与後 24 時間までに徐々に減少して約 2%となった。RP101075 は血漿中総放射能の 6%未満であった。RP101442 は、早い時点では血漿中総放射能の 5%未満であったが、遅い時点では血漿中総放射能の 5%～15%であった。[^{14}C]-オザニモド(5)及び[^{14}C]-オザニモド(3)を投与したときの血漿中 RP101124・RP101988 ピークの血漿中総放射能レベルが異なっており、3'部位標識体の RP101124 は放射活性を持たず、5'部位標識体の RP101124・RP101988 の血漿中総放射能は 3'部位標識体の RP101988 の血漿中総放射能よりも高かった（投与後 12～24 時間で 38%～51%に対し、4.6%～17%）。ラットにオザニモドを経口投与したときの血漿中放射能の主要成分は未変化体及び RP101124 であった。

プールした尿、胆汁及び糞ホモジネート試料を用いて、各試料中の代謝プロファイリングを実施した。未変化体は各試料中の放射能成分のごく一部であり、[^{14}C]-オザニモド(5)投与後の尿試料を除き、投与量の 1%未満であった。各試料中の放射能成分は 10～22 の代謝物ピークからなり、そのうち 2～4 の代謝物ピークは検討した試料中放射能の 10%超を占めていた。検討した 3 つの試料すべてにおいて、放射能の大部分を占める単一の代謝物ピークは認められなかった。各試料において 10%を超える放射能が検出された代謝物は、M407（オキサジアゾール環の開環体）、M374（RP110005）、M421（RP101988 のオキサジアゾール環の開環体）、M420（一酸化オザニモド）、M500（一酸化オザニモドの硫酸抱合体）、RP101124（オキサジアゾール環の開環体）及びRP101988（酸化代謝物）であった。以上より、オザニモドはラットにおいて広範に代謝され、代謝物として排泄物中に排泄されると考えられた。

5.2.2 マウス及びラットにおける In Vivo 血漿中代謝プロファイリング

[^{14}C]-オザニモドを雄性マウスに 25 mg/kg（約 250 μCi/kg）又は雄性ラットに 30 mg/kg（約 100 μCi/kg）の用量で経口投与し、血漿、尿及び糞ホモジネート試料を分析し、代謝プロファイリング及び同定を行った（試験番号 RCT/07）。プールした血漿、尿及び糞ホモジネート試料を抽出し、放射能検出 LC-MS/MS 法により分析した。代謝物の構造推定は LC-MS/MS 法を用い、一部の代謝物については標準物質と比較することにより同定した。その結果を 2.6.5.10 項に示す。ラット血漿中放射能の主成分は未変化体であり、血漿中総放射能の大部分（約 17%～52%）を占めた。オザニモドの他にも、

Approved v2.0

RP101124（血漿中総放射能の約 6%～55%）及び RP101988（血漿中総放射能の約 10%～51%）が検出された。腸内細菌による還元的開環代謝物（RP101124）は初期の時点と比較して後期の時点でより高かった。ラット血漿中には代謝物 CC112273、RP101075、RP110005 及び RP101442 も検出されたが、概して低くかった。代謝物 CC1084037 は開発後期に同定されたため、本試験では検討しなかった。開発後期の試験の知見に基づくと、いずれの代謝物もげっ歯類ではヒトよりも少なく存在していたと考えられる。マウスにおける代謝プロファイルのパターンはラットと類似しており、オザニモド並びに代謝物 RP101988 及び RP101124 が血漿中の主要成分であった。マウス血漿中には代謝物 CC112273、RP101075、RP110005 及び RP112289 も検出されたが、概して低濃度であった。

5.2.3 ヒトにおける反復投与時の血漿中代謝プロファイリング

RPC01-1910 試験において健康被験者にオザニモドを 0.23～0.92 mg の範囲で増量しつつ反復投与したとき、Day 28 の血漿試料を Hamilton 法によりプーリング試料とし、ヒト血漿中オザニモド及び代謝物の曝露量を定量するための探索試験を実施した（試験番号RPC1063-DMPK-2820）。その結果を 2.6.5.10 項に示す。オザニモドの総曝露量の約 4%が未変化体として存在した。CC112273、CC1084037 及び RP101124 は主要代謝物と考えられ、それぞれ総曝露量の約 63%、14%及び 12%であった。CC112273 の逐次代謝物である RP112509 を含む残りの代謝物は、総薬物関連曝露量の 5%未満であり、微量代謝物と考えられた。

RPC01-1914 試験において健康被験者にオザニモドを 0.23～1.84 mg の範囲で増量しつつ反復投与したとき、オザニモド、CC112273、CC1084037 及び RP101124 の血中総薬物関連曝露量はそれぞれ約 5%、約 66%、約 13%及び約 10%であった（試験番号 RPC01-1914、M2.7.2）。

5.3 代謝及び種差に関する要約

オザニモドの推定代謝経路を Figure 5-1 に示す。In vitro 及び in vivo 代謝試験の結果から、オザニモドは複数の生体内変換経路により広範な代謝を受けることが示唆された。オザニモドの主要な代謝には 3 つの異なる経路があり、ADH／ALDH を介した酸化による一級アルコール代謝物 RP101988 の生成、CYP を介したメチレンヒドロキシ基の脱アルキル化によるインダミン代謝物 RP101075 の生成、及び腸内細菌を介したオキサジアゾール環の開裂による RP101124 の生成であった。代謝物 RP101075 は N-アセチル化を受けて RP101442 を生成するが、これは CYP3A4 によって可逆的に RP101075 に再変換される。ヒトの主要活性代謝物である CC112273 は MAO-B を介した RP101075 の酸化的脱アミノ化により生成した。CC112273 はさらにカルボニル基の還元による可逆的な代謝を受け CC1084037 が生成するが、これは AKR 及び HSD により速やかに酸化され、再び CC112273 を生成する。この相互変換反応は CC112273 側に有利に傾いており、CC1084037 の唯一の代謝経路は CC112273 の生成であった。その他の直接的な代謝物は認められなかった。CC1084037 の生成に加え、CC112273 はインダノン環上で CYP2C8 によるヒドロキシ化も受けて RP112509 を生成した。このように、オザニモドの代謝全体では単一の代謝経路又は酵素系は存在しなかった。

Approved v2.0

オザニモドの代謝に関与する経路及び酵素を in vitro 及び in vivo の検討を通して明らかにした。定性的には、ヒトで生成されるすべての代謝物は非臨床毒性試験に用いた動物種でも生成したが、量的な違いが認められた。2 種の活性代謝物 CC112273 及び CC1084037 並びに 1 種の不活性代謝物 RP101124 は、ヒトにおいて総薬物関連曝露量の 10%を上回っていた。オザニモド及びその主要代謝物と微量代謝物の曝露量及び安全性曝露マージンを 2.6.6 項に示した。

6 排泄

オザニモドの排泄に関して、BDC ラット、ラット及びサルを用いた予備試験を実施した（試験番号 RP-PK-010-1.0 及び RP-PK-006-1.0）。BDC ラットにおいて、胆汁試料を分析した結果、オザニモドは未変化体としてほとんど胆汁中排泄されず、胆汁中成分の大部分は代謝物 RP101988 であった。ラット及びサルにおいて、尿及び糞試料を分析した結果、オザニモドは未変化体としてほとんど尿及び糞中排泄されず、経口投与されたオザニモドは広範に代謝され、主に代謝物として排泄されることが示された。

オザニモドの排泄をさらに明らかにするため、[^{14}C]-オザニモドを用いた試験を実施した。ラットに[^{14}C]-オザニモド塩酸塩を 5 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与後 7 日間にわたって尿及び糞試料を採取した（試験番号 028993）。投与した放射能の総回収率は、尿、ケージ洗浄液、糞及び屍体中の放射能の合計から算出した。放射能の回収率（雌雄各 2 匹の平均回収率）を 2.6.5.11 項に要約する。放射能の平均総回収率は雄で 82%であり、雌では 85%であった。投与した放射能の大部分は糞中に排泄され、放射能の回収率は 68%～72%を占めたが、尿中排泄はわずかであり、放射能の回収率は 10%～11%であった。投与後 168 時間の屍体中の放射能の回収率は 0.5%未満であったことから、投与した放射能は完全に排泄されたことが示唆された。

投与した放射能の排泄率及び排泄経路を評価するため、ラットに[^{14}C]-オザニモド（5'又は 3'部位に ^{14}C 標識）を 0.5 mg/kg の用量で単回経口投与した（試験番号 RCT/01）。投与後 7 日間にわたり、糞、尿及びケージ洗浄液中の放射能濃度を測定した。投与した放射能は速やかにかつほぼ完全に排泄され、投与した放射能の総回収率は 89%～93%であり、大部分は投与後 48 時間以内に回収された。投与した放射能の大部分は糞中排泄され、放射能の回収率は約 83%を占めた。尿中排泄はわずかであり、放射能の回収率は約 6%～8%であった。全体として、2 つの異なる部位に ^{14}C 標識した被験物質間で、排泄パターンに差は認められなかった。

別の試験では、雄性 BDC ラットに[^{14}C]-オザニモド（5'又は 3'部位に ^{14}C 標識）を 0.5 mg/kg の用量で単回経口投与した後の排泄速度及び排泄経路を評価した（試験番号 RCT/02）。投与後 24 時間にわたって、血漿、胆汁、糞、尿、ケージ洗浄液及び屍体中の放射能濃度を測定した。投与した放射能は速やかにかつほぼ完全に排泄され、投与した放射能の総回収率は約 90%であり、屍体中の放射能の回収率は 2%未満であった。5'及び 3'部位に ^{14}C 標識した被験物質を投与したときの放射能回収率は、それぞれ糞中で 40.1%及び 39.5%、胆汁中で 35.5%及び 39.8%、尿中で 11.5%及び 6.8%であった。2 つの異なる部位に ^{14}C 標識した[^{14}C]-オザニモド間の全体的な排泄パターンは類似していた。

Approved v2.0

BDC ラットの胆汁中及び糞中排泄の放射能の総回収率は、前述の RCT/01 試験におけるラットの糞中排泄の放射能の回収率と同程度であった。このことから、経口投与した放射能の約 40%は吸収されず、吸収された約 50%以上の放射能が主に胆汁を介して糞中排泄され、わずかに尿中排泄されることが示された。

以上より、ラットでは吸収された[^{14}C]-オザニモドの主な排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であり、わずかに尿中排泄されること、及びオザニモドは未変化体としてほとんど尿及び糞中排泄されず、主に代謝物として排泄されることが示された。

7 薬物動態学的薬物相互作用

7.1 In Vitro 薬物相互作用

薬物代謝酵素及びトランスポーターを介して、オザニモド及びその代謝物が薬物相互作用の被相互作用薬又は相互作用薬となる可能性を in vitro 試験で評価した。これらのデータは臨床薬物相互作用試験を計画する際の指針とした。実施した試験を以下に記載し、これらの所見の臨床的意義を 2.7.2 項の臨床薬理の項で詳細に考察する。

7.2 オザニモド及び代謝物の被相互作用薬としての In Vitro 薬物相互作用評価

7.2.1 オザニモド及び代謝物の代謝酵素同定

オザニモド及び代謝物の代謝に関与する代謝酵素の同定は、代謝の項で詳細に記載する。オザニモドは、ADH／ALDH を介した酸化による一級アルコール代謝物 RP101988 の生成（試験番号 RP-PK-011-1.0）、CYP3A4 を介したメチレンヒドロキシ基の脱アルキル化によるインダナミン代謝物 RP101075 の生成（試験番号 RP-PK-003-3.0）、及び腸内細菌を介したオキサジアゾール環の開裂による RP101124 の生成（試験番号 RP-PK-014-1.0）という 3 つの異なる経路で一次代謝を受ける。代謝物 RP101075 は N-アセチル化されて RP101442 を生成する（試験番号 RP-PK-003-3.0）。また、RP101075 は MAO-B を介した酸化的脱アミノ反応を受けて主要なヒトインダノン代謝物 CC112273 を生成する（試験番号 RP-PK-026-1.0）。CC112273 はさらにカルボニル基の還元による可逆的な代謝を受けて CC1084037 を生成するが、これは AKR 及び HSD 酵素により速やかに酸化され、再び CC112273 を生成する。この相互変換反応は CC112273 側に有利に傾いており、CC1084037 の唯一の代謝経路は CC112273 の生成であり、その他の直接的な代謝物は認められなかった。CC1084037 の生成に加え、CC112273 はインダノン環上で CYP2C8 によるヒドロキシ化も受けて RP112509 を生成する（試験番号RPC1063-DMPK-2871）。以上より、オザニモドの代謝において、単一の代謝経路又は酵素系が優位を占めることはないと考えられる（Figure 5-1）。

Approved v2.0

7.2.2 オザニモド及び代謝物のトランスポーター基質性

7.2.2.1 P-gp 基質性

Caco-2 細胞におけるオザニモドの双方向膜透過性は、阻害剤非存在下で A to B 方向に 15.0×10^{-6} cm/sec、B to A 方向に 10.6×10^{-6} cm/sec であり、排出比は 2 未満であった。また、膜透過性は典型的な P-gp 阻害剤であるバルスポダールの存在による影響を受けなかったことから、オザニモドは Caco-2 細胞において薬物排出トランポーターを介した能動輸送をされないことが示唆された（試験番号[redacted]8054）。

MDCKII-MDR1 細胞を用いてオザニモドが P-gp の基質であるかどうかを双方向の排出比を用いて検討した。その結果、典型的な P-gp 阻害剤であるバルスポダールの存在下でオザニモドの排出比は 2.53 から 1.23 に減少したことから、オザニモドは弱い P-gp 基質であることが示唆された（試験番号[redacted]8054）。オザニモドの代謝物である RP101075 及び RP101124（10～1000 nM）は、バルスポダールの存在下及び非存在下でいずれも 2 未満の排出比を示したことから、P-gp の基質ではないことが示唆された。代謝物 RP101988 の排出比はバルスポダールの存在下で 23.8 から 1.52 に減少したことから、RP101988 は P-gp の基質であることが示唆された。

代謝物 CC112273 が P-gp の基質であるかどうかを MDCKII-MDR1 細胞で評価したところ、バルスポダールの存在下及び非存在下での排出比はいずれも 2 未満であったことから、CC112273 は P-gp の基質ではないことが示唆された（試験番号[redacted]8045）。

別の試験で、代謝物 CC1084037 が P-gp の基質であるかどうかを MDCKII-MDR1 細胞で評価したところ、排出比及び P-gp 阻害剤であるバルスポダールの P-gp 阻害作用に基づくと、CC1084037 は P-gp の基質ではないことが示唆された（試験番号 RPC1063-DMPK-2841）。

以上より、オザニモドは弱い P-gp の基質であり、RP101988 は P-gp の基質であるが、RP101075、RP101124、CC112273 及び CC1084037 は P-gp の基質ではないことが示唆された。

7.2.2.2 BCRP 基質性

MDCKII-BCRP 細胞を用いて、オザニモド及びその代謝物 RP101075、RP101988、RP101124、CC112273 及び CC1084037 が BCRP の基質であるかどうかを検討した（試験番号[redacted]8054、[redacted]8045 及び RPC1063-DMPK-2841）。典型的な BCRP 阻害剤である Ko143 の存在下又は非存在下でオザニモド及び RP101075 の排出比は 2 未満であったことから、いずれも BCRP の基質ではないことが示唆された。しかしながら、検討した他の 2 つの代謝物である RP101988 及び RP101124 は、Ko143 の存在下での排出比がそれぞれ 22.6 から 4.69 及び 5.37 から 0.94 に低下したことから、BCRP の基質であることが示唆された（試験番号[redacted]8054）。

別の試験で、代謝物 CC112273 が BCRP の基質であるかどうかを、MDCKII-BCRP 細胞を用いた同様の実験で評価した（試験番号[redacted]8045）。Ko143 の存在下及び非存在下のいずれにおいても排出比

Approved v2.0

は 2 未満であったことから、BCRP の基質ではないことが示唆された。同様に、排出比及び BCRP 阻害剤 Ko143 の影響が確認されなかったことから、CC1084037 は BCRP の基質ではないことが示唆された。

以上より、代謝物 RP101988 及び RP101124 は BCRP の基質であるが、オザニモド及び RP101075、CC112273 及び CC1084037 は BCRP の基質ではないことが示唆された。

7.2.2.3 MATE1 及び MATE2-K 基質性

MATE1 及び MATE2-K 発現細胞並びに対照 HEK293 細胞を用いて、オザニモド及びその代謝物 RP101988、RP101075 及び RP101124 が MATE1 及び MATE2-K の基質であるかどうかを評価するため、これら化合物の各細胞への取込み量を定量した（試験番号 [redacted]-0983）。MATE1 及び MATE2-K 発現細胞におけるオザニモド、RP101988、RP101075 及び RP101124 の取込み量は、対照細胞と同程度であった。MATE1 及び MATE2-K 阻害剤であるシメチジン（10 及び 100 μM）の存在下では、オザニモド、RP101988、RP101075 及び RP101124 の取込み量に変化はみられなかったことから、これらは MATE1 及び MATE2-K の基質ではないことが示唆された。同様の実験条件下で、CC112273 も MATE1 及び MATE2-K の基質ではないことが示唆された（試験番号 [redacted]-1052）。以上より、オザニモド及びその代謝物は MATE1 及び MATE2-K の基質ではないことが示唆された。

7.2.2.4 OATP1B1 及び OATP1B3 基質性

OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞並びに対照 HEK293 細胞を用いて、オザニモド及びその代謝物が OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるかどうかを評価した（試験番号 [redacted]8054 及び [redacted]8045）。オザニモド、RP101075、RP101988 及び CC112273 の OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞への取込み量は、いずれの条件でも対照細胞と比較して 2 未満であり、これらの化合物は OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではないことが示された。典型的な OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤であるリファンピシンは、これらの化合物の取込み量に影響しなかった。しかしながら、OATP1B1 発現細胞への RP101124 の取込み量はインキュベーション 10 分後で 2.09 であったのに対し、OATP1B3 発現細胞の取込み量は 2 未満であった。典型的な OATP 阻害剤であるリファンピシンの存在下で、OATP1B1 発現細胞への取込み量は 1.23 に低下したことから、RP101124 は OATP1B1 の基質であるが、OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。以上より、OATP1B1 の基質である RP101124 を除き、オザニモド及びその代謝物は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。

7.3 オザニモド及び代謝物の相互作用薬としての In Vitro 薬物相互作用評価

7.3.1 CYP 阻害

オザニモド及びその代謝物の CYP に対する直接的及び時間依存的阻害作用を、ヒト肝ミクロソームを用いて、FDA の DDI ガイダンス（FDA、2017）及び参考文献[1,2]に従って評価した（試験番号 RP-PK-003-3.0、[redacted]5054、RP-PK-012-01、[redacted]5040 及び RPC1063-DMPK-2863）。ヒト肝ミクロソームにおけるオザニモド並びに代謝物 RP101075 及び RP101442 の CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、

Approved v2.0

CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4に対する阻害作用を、典型的なプローブ基質であるフェナセチン（CYP1A2）、ブプロピオン（CYP2B6）、パクリタキセル（CYP2C8）、ジクロフェナク（CYP2C9）、S-メフェニトイン（CYP2C19）、デキストロメトルファン（CYP2D6）、並びにニフェジピン、テストステロン及びミダゾラム（CYP3A4）を用いて評価した（試験番号 RP-PK-003-3.0）。オザニモドの IC50 値は、CYP3A4（テストステロン）に対する 15 μM を除き、すべて 30 μM を上回った。RP101442 の IC50 値はいずれも 30 μM を上回った。RP101075 の IC50 値は CYP1A2 に対して 9 μM、CYP2B6 に対して 22 μM 及び CYP3A4（テストステロン及びミダゾラム）に対して 8 μM 及び 18 μM であった。

ヒト肝ミクロソームにおけるオザニモド、RP101988、RP101075及びRP101124のCYPに対する直接的、時間依存的及び代謝依存的阻害作用を評価するため、各化合物の存在下又は非存在下で典型的なプローブ基質とともに反応させた（試験番号[redacted]5054）。時間依存的阻害及び代謝依存的阻害を区別するため、オザニモド、RP101988、RP101075 及び RP101124 をそれぞれ NADPH 存在下及び非存在下でヒト肝ミクロソームと 30 分間プレインキュベーションした後、典型的なプローブ基質と反応させた。その結果、オザニモド及びその代謝物 RP101988、RP101075 及び RP101124 は顕著な時間依存的阻害を示さなかった。

代謝物 RP101988 及び RP101124 は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及びCYP3A4 に対して阻害作用を示さず、IC50 値はいずれも 30 μM を上回った（試験番号 RP-PK-012-01）。

代謝物 CC112273 は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対して直接的、時間依存的又は代謝依存的阻害作用を示さなかった（試験番号[redacted]5040）。また、代謝物 CC1084037 は、検討したいずれの CYP に対して、直接的又は時間依存的な阻害作用を示さなかった（試験番号 RPC1063-DMPK-2863）。

以上より、オザニモド及びその代謝物はいずれも CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5 の特異的な阻害剤ではなく、臨床的意義のある濃度では、オザニモド及びその代謝物の CYP 阻害作用に起因した DDI が起こる可能性は低いと考えられる。

7.3.2 UGT 阻害

オザニモドの 2 つの代謝物（RP101124 及び RP112402）はグルクロン酸抱合を受ける。そこで、ヒト肝ミクロソーム及び典型的プローブ基質を用いて、RP101124及びRP112402のUGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7、UGT2B15及びUGT2B17に対するUGT阻害作用を評価した（試験番号[redacted]5076）。その結果、RP101124 及び RP112402 は検討したいずれの UGT 分子種に対して阻害作用をほとんど示さなかった。

Approved v2.0

7.3.3 MAO 阻害

遺伝子組換え MAO 酵素を用いた in vitro 試験において、MAO が RP101075 から CC112273 への代謝に関与することが示唆された。そこで、CC112273、RP101075 及び CC1084037 の MAO に対する阻害作用を遺伝子組換え MAO-A 及び MAO-B を用いて検討した（試験番号 RP-PK-026-1.0 及び RPC1063-DMPK-2859）。CC112273、RP101075 及び CC1084037 を典型的な MAO プローブ基質であるキヌラミンとともにインキュベーション又はプレインキュベーションした。その結果、CC112273 は MAO-B を阻害し、IC50 値は 5.7 nM であったが、MAO-A を阻害しなかった（IC50 値>10000 nM）。RP101075 は、CC112273 への変換を介して MAO-B を阻害し、IC50 値は 56 nM であり、MAO-A を中程度に阻害し、IC50 値は 1322 nM であった。また、CC1084037 は MAO-B を阻害し、IC50 値は 58 nM であったが、MAO-A を阻害しなかった（IC50 値>10000 nM）。

7.3.4 CYP 誘導

オザニモドの CYP 誘導作用をヒト肝細胞を用いて検討した（試験番号[redacted]3141 及び[redacted]3085）。全 3 例のドナー由来肝細胞に、オザニモド、溶媒又は陽性対照を 1 日 1 回 3 日間処理した。全 3 例のドナー由来肝細胞を最大 100 nM のオザニモドで処理しても、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の各 CYP 代謝活性及び mRNA 誘導はほとんど認められなかった。

オザニモド及びその代謝物の CYP 誘導作用をヒト凍結肝細胞を用いて検討した（試験番号[redacted]3039）。全 3 例のドナー由来肝細胞にオザニモド（1、3 又は 10 μM）、RP101988（0.3、30 又は 100 nM）、RP101075（0.3、30 又は 100 nM）、溶媒又は陽性対象として典型的なヒト CYP 誘導剤［オメプラゾール、フェノバルビタール又はリファンピン］のいずれかで 1 日 1 回 3 日間処理した。ヒトに推奨臨床用量 1 mg を投与したときの定常状態における RP101988 及び RP101075 の Cmax はそれぞれ 0.9 nM 及び 0.2 nM であり、オザニモドの推奨臨床用量（1 mg）を 250 mL で除した推定腸管内濃度は 10 μM であり、オザニモド及びその代謝物の濃度は、これらの推定臨床有効濃度に基づいて設定した。オザニモドの 10 μM 以下の濃度では、陽性対照と比較して、CYP1A2 の mRNA 発現量は濃度依存的に減少したが、CYP2B6 の mRNA 発現量は変化せず、CYP3A4 の mRNA 発現量はわずかに増加した（8%未満）。代謝物 RP101988 及び RP101075 の 100 nM 以下の濃度で処理しても、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 誘導はほとんど認められず、陽性対照の 20%未満であった。

代謝物 RP101124（1～100 nM）の CYP 誘導作用をヒト凍結肝細胞を用いて検討したところ、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4/5 の代謝活性及び CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 誘導はほとんど認められなかった（試験番号[redacted]3093）。

代謝物 CC112273（3～1000 nM）の CYP 誘導作用をヒト凍結肝細胞を用いて検討した（試験番号[redacted]3035）。CYP1A2 の mRNA 発現量は溶媒対照と比較して 60%から 75%に減少したが、溶媒対照

Approved v2.0

の 2 倍未満の変化であり、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 誘導はほとんど認められなかった。

代謝物 CC1084037 の CYP 誘導作用をヒト凍結肝細胞を用いて検討した（試験番号 RPC1063-DMPK-2842）。代謝物 CC1084037 の 0.5 μM までの濃度での処理では、CYP1A2 の mRNA 発現量は濃度依存的に減少したが、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 誘導はほとんど認められなかった。

以上より、オザニモド（推定臨床血漿中濃度から推定腸管内濃度）及びその代謝物（推定臨床血漿中濃度の 10 倍超）は、ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導作用の検討において、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用がないことが示された。したがって、オザニモドを CYP 基質と併用投与しても、オザニモド及びその代謝物の CYP 誘導作用に起因した DDI が起こる可能性は低いと考えられた。

7.3.5 トランスポーター阻害

オザニモド及びその代謝物の P-gp、BCRP 及びその他のトランスポーターに対する阻害作用を、FDA の DDI ガイダンス（FDA、2017）に従って評価した。オザニモド及びその代謝物が様々な排出及び取込みトランスポーターに及ぼす影響に関するデータを以下に記載し、Table 7.3.5.4-1 に要約する。

7.3.5.1 P-gp 阻害

予備試験（試験番号 RP-PK-007-1.0）において、P-gp 発現ベシクルを用いたオザニモド及び代謝物 RP101075 の P-gp に対する相互作用を ATPase 活性を指標に評価した。オザニモドは活性作用を示し、50%有効濃度（EC50 値）は 3.9 μM であったが、検討した最高濃度（30 μM）まで典型的な P-gp 基質のベラパミルに対する顕著な阻害作用を示さなかった。代謝物 RP101075 は活性作用を示さなかった。これらの結果に基づき、P-gp 発現細胞を用いた本試験を実施した。

Caco-2 細胞を用いて典型的な P-gp 基質のジゴキシンに対するオザニモドの P-gp 阻害作用を検討したところ、オザニモドはジゴキシンの輸送を阻害し、IC50 値は 8.8 μM であった（試験番号 [redacted]8018）。

代謝物 RP101075、RP101988 及び RP101124 の P-gp 阻害作用を同様の試験系で評価した（試験番号 [redacted]8054）。RP101075、RP101988 及び RP101124 の検討した最高濃度（1 μM）までジゴキシンの輸送は 50%以上阻害されなかった。別の試験で、Caco-2 細胞を用いて代謝物 CC112273 の P-gp 阻害作用を評価したところ、ジゴキシンの輸送は阻害されず、IC50 値は 1 μM を上回った（試験番号 [redacted]8045）。同様に、代謝物 CC1084037 の P-gp 阻害作用を評価したところ、検討した最高濃度の 0.5 μM まで P-gp を阻害しなかった（試験番号 RP1063-DMPK-2841）。

以上より、オザニモドは P-gp の弱い阻害剤であるが、その代謝物（RP101075、RP101988、RP101124、CC112273 及び CC1084037）はいずれも P-gp の阻害剤ではなかった。

Approved v2.0

7.3.5.2 BCRP 阻害

MDCKII-BCRP 発現細胞を用いて BCRP の典型的な基質であるプラゾシンに対するオザニモドの BCRP 阻害作用を検討したところ、オザニモドはプラゾシンの輸送を阻害し、IC50 値は 3.5 μM であった（試験番号[redacted]8018）。

代謝物 RP101075、RP101988 及び RP101124 の BCRP 阻害作用を同様の試験系で評価した（試験番号[redacted]8054）。RP101075、RP101988 及び RP101124 の検討した最高濃度（1 μM）まで、プラゾシンの輸送は 50%以上阻害されなかった。別の試験では、MDCKII-BCRP 発現細胞を用いて代謝物 CC112273 の BCRP 阻害作用を評価したところ、プラゾシンの輸送は阻害され、IC50 値は 25.2 nM であった（試験番号[redacted]8045）。同様に、代謝物 CC1084037 の BCRP 阻害作用を評価したところ、プラゾシンの輸送は阻害され、IC50 値は 22.8 nM であった（試験番号 RP1063-DMPK-2841）。

以上より、オザニモドは BCRP の弱い阻害剤であり、代謝物 CC112273 及び CC1084037 は BCRP を阻害し、IC50 値はそれぞれ 25.2 及び 22.8 nM であった。他の 3 種の代謝物 RP101075、RP101988 及び RP101124 は BCRP の阻害剤ではなかった。CC112273 及び CC1084037 は BCRP を阻害したが、推定臨床血漿中濃度の非結合型 Cmax は IC50 値の 0.1 未満であった。したがって、いずれの代謝物の BCRP 阻害作用に起因した DDI が起こる可能性は低いと考えられる。

7.3.5.3 MATE1 及び MATE2-K 阻害

MATE1 及び MATE2-K 発現細胞並びに対照細胞を用いて、MATE の典型的な基質であるメトホルミンに対するオザニモド、RP101988、RP101075 及び RP101124 の MATE1 及び MATE2-K 阻害作用を検討したところ、オザニモド及びその代謝物はメトホルミンの輸送を阻害しなかった（試験番号[redacted]-0983）。

別の試験でも、MATE1 及び MATE2-K 発現細胞を用いて代謝物 CC112273 の MATE1 及び MATE2-K 阻害作用を検討したところ、CC112273 はメトホルミンの輸送を阻害しなかった（試験番号[redacted]8045）。同様に、代謝物 CC1084037 の MATE1 及び MATE2-K 阻害作用を評価したところ、CC1084037 はメトホルミンの輸送を阻害しなかった（試験番号 RP1063-DMPK-2841）。

以上より、オザニモド及びその代謝物（RP101075、RP101988、RP101124、CC112273 及び CC1084037）はいずれも MATE1 及び MATE2-K の阻害剤ではなかった。

7.3.5.4 取込みトランスポーター阻害

オザニモド、RP101988、RP101075 及び RP101124 が solute linked carrier（SLC）トランスポーター、すなわち取込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 を阻害するかどうかをトランスポーター発現 HEK293 細胞及び対照 HEK293 細胞を用いて、プローブ基質［エストラジオール-17β-グルクロニド（OATP1B1 及び OATP1B3）、メトホルミン（OCT2）、パラアミノ馬尿酸（OAT1）又はエストロン-3-硫酸（OAT3）］の取込み量を測定することにより検討した

Approved v2.0

（試験番号 [redacted]8054）。その結果、検討した濃度範囲で、オザニモド、RP101988、RP101075 及び RP101124 による SLC トランスポーター阻害は認められなかった。同様の試験系で、CC112273 の OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 阻害作用を評価したところ、CC112273 は検討した最高濃度（1 μM）まで各典型的な基質の輸送を阻害しなかった（試験番号 [redacted]8045）。また、CC1084037 の OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 阻害作用を検討したところ、CC1084037 は検討した最高濃度（0.5 μM）まで各典型的な基質の輸送を阻害しなかった（試験番号 RP1063-DMPK-2841）。

以上より、オザニモド及びその代謝物（RP101075、RP101988、RP101124、CC112273 及び CC1084037）はいずれも OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 の阻害剤ではなかった。

Table 7.3.5.4-1: オザニモド及び代謝物のトランスポーター阻害

Transporter	Inhibitor (IC50)					
	Ozanimod	**CC112273**	**CC1084037**	**RP101075**	**RP101988**	**RP101124**
P-gp	Yes (8800 nM)	NI	NI	NI	NI	NI
BCRP	Yes (3500 nM)	Yes (25.2 nM)	Yes (22.8 nM)	NI	NI	NI
OCT2	NI	NI	NI	NI	NI	NI
OAT1	NI	NI	NI	NI	NI	NI
OAT3	NI	NI	NI	NI	NI	NI
OATP1B1	NI	NI	NI	NI	NI	NI
OATP1B3	NI	NI	NI	NI	NI	NI
MATE1	NI	NI	NI	NI	NI	NI
MATE2-K	NI	NI	NI	NI	NI	NI

BCRP = breast cancer resistance protein; IC50 = concentration of an inhibitor that causes a 50% decrease in transporter activity; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; MATE = multi-antimicrobial extrusion protein; NI = no inhibition; P-gp = p-glycoprotein.

7.4 薬物動態学的薬物相互作用の要約

オザニモドはヒトにおいて複数の代謝経路又は代謝酵素系を介して広範に代謝される。オザニモドは、ADH／ALDH を介した酸化、CYP3A4 を介したメチレンヒドロキシ基の脱アルキル化及び腸内細菌を介したオキサジアゾール環の開裂という 3 つの異なる経路で一次代謝を受ける。オザニモドの代謝物はさらに N-アセチル化を受け、MAO-B を介した酸化的脱アミノにより主要代謝物 CC112273 を生成し、CBR による還元反応により CC1084037 を生成し、また、CYP2C8 による酸化代謝を受ける。したがって、オザニモドの代謝は単一の代謝経路や代謝酵素系には依存せず、複数の代謝経路又は代謝酵素系を介して広範に代謝されると考えられた。

Approved v2.0

オザニモド及び RP101988 は P-gp の基質であり、RP101075、RP101124、CC112273 及び CC1084037 は P-gp の基質ではなかった。RP101124 及び RP101988 は BCRP の基質であり、オザニモド及び RP101075、CC112273 及び CC1084037 は BCRP の基質ではなかった。オザニモド及びその代謝物はいずれも MATE1 及び MATE2-K の基質ではなかった。RP101124 のみが OATP1B1 の基質であり、オザニモド及びその他の代謝物は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた。

オザニモド及びその代謝物はいずれも CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する明らかな阻害作用を示さなかった。オザニモド（推定臨床血漿中濃度から推定腸管内濃度）及びその代謝物（推定臨床血漿中濃度の 10 倍超）はヒト肝細胞中で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する顕著な誘導作用を示さなかった。CC112273 及び CC1084037 は MAO-A を阻害しないが、MAO-B を阻害し、IC50 値はそれぞれ 5.7 及び 58 nM であった。RP101075 は MAO-A 及び MAO-B を阻害し、IC50 値はそれぞれ 1322 及び 56 nM であった。しかしながら、これら代謝物の推定臨床血漿中濃度はその IC50 値よりも顕著に低いことから、臨床的に重要な DDI は生じないものと考えられる。

オザニモドは P-gp を阻害し、IC50 値は 8.8 μM であったが、いずれの代謝物も P-gp の阻害剤ではなかった。オザニモドは BCRP を阻害し、IC50 値は 3.5 μM であり、代謝物 CC112273 及び CC1084037 は BRCP を阻害し、それぞれ 25.2 及び 22.8 nM であった。しかしながら、CC112273 及び CC1084037 は、推定臨床血漿中濃度での非結合型の Cmax 値が IC50 値の 0.1 未満であることから、BCRP 基質との DDI を起こす可能性が低いと考えられる。オザニモドのその他の代謝物である RP101075、RP101988 及び RP101124 は BRCP の阻害剤ではなかった。オザニモド及びその代謝物のいずれも、臨床的に意義のある濃度で排出トランスポーターである MATE1 及び MATE2-K、又は取込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 の阻害剤ではなかった。

8 考察及び結論

In vitro 及び in vivo 試験を実施し、オザニモド及びその代謝物の薬物動態を評価した。オザニモドは膜透過性の高い化合物であり、Caco-2 細胞を用いた単層膜の一方向性の膜透過性は、膜透過性の高い標準物質と同程度であった。ラットにおいて、オザニモドは経口投与後速やかに吸収され、ラットでは絶対的バイオアベイラビリティは 40%～60%であった。単回投与 PK 試験では、検討したすべての動物でオザニモドのクリアランスは中等度で、分布容積は大きく、$t_{1/2}$ は 24 時間未満であった。いずれの動物種においても、曝露量はほぼ用量に比例して増加し、薬理作用及び毒性を適切に評価するための曝露量が得られた。反復投与 PK 及び TK 試験では、オザニモドの曝露量はほぼ用量に比例して増加し、反復投与による蓄積は認められず、動物での $t_{1/2}$ は同程度であった。反復投与 PK 及び TK 試験において、曝露量に顕著な性差は認められなかった。非臨床毒性試験に用いた動物種及びヒトでの薬物曝露は、未変化体及び複数の代謝物で構成された。ヒトでは CC112273、CC1084037 及び RP101124 がそれぞれ総薬物曝露量の 10%以上を占めた。これらの代謝物のうち CC112273 及び CC1084037 は、オザニモドとともに総活性薬物曝露量の約 94%を占めた。CC112273 及び CC1084037

Approved v2.0

は非臨床試験で用いた動物種でも検出されたが、ヒトではげっ歯類及びウサギよりも有意に高い曝露量が確認された。2 種の活性代謝物（CC112273 及び CC1084037）及び 1 種の不活性代謝物（RP101124）の曝露量を、反復投与 PK 及び毒性試験でバリデーションされた分析法を用いて評価し、動物を用いた毒性試験で安全性を確認した。動物にオザニモドを反復投与したとき、主要代謝物の曝露量はほぼ用量に比例して増加し、反復投与による蓄積や曝露量の性差は認められなかった。動物におけるオザニモド及びその代謝物の $t_{1/2}$ と投与間隔の関係から、オザニモド及び代謝物は 14 日間までの反復投与で定常状態に到達した。げっ歯類又はサルに活性代謝物（CC112273 又は CC1084037）を直接経口投与したところ、CC112273 又は CC1084037 のクリアランスは大きく、CC112273 又は CC1084037 の溶解性が低いため経口吸収は限定的であり、30 mg/kg 以上の用量では曝露量はプラトーに達した。代謝物を直接投与したときの曝露量とオザニモドを投与したときの代謝物の曝露量を比較したところ、CC112273 及び CC1084037 の曝露量は、オザニモドを投与したときの方が明らかに高かった。代謝物の全身投与も検討したが、静脈内又は皮下投与に適した溶媒への CC112273 及び CC1084037 の溶解性が低いため、曝露量が改善する可能性は低いと考えられた。主要代謝物に加えて、循環血中のその他の微量代謝物（ヒトにおける総薬物関連曝露量の 5%未満）についても評価し、動物での安全性を確認した。以上より、これらの試験で得られた知見は、動物モデルでオザニモド及びその代謝物の有効性及び安全性を評価できる十分な全身曝露量を達成するための適切な用量設定及び剤形設計に利用された。

毒性試験に使用した動物種におけるオザニモドの血清又は血漿中の蛋白結合率は、ヒトと同程度で約 98%であった。また、すべての代謝物は未変化体と同程度の蛋白結合率であった。オザニモドは血液中の血球成分に速やかに分布した。ラット及びマウスにおいて、オザニモドは速やかに脳内移行した。[^{14}C]-オザニモド由来の放射能は組織に広く分布し、概して血液中放射能の減少と平行して減少した。妊娠ラットにオザニモドを投与したとき、胎児はオザニモド及びその代謝物に曝露され、母体に対する胎児の曝露量比は約 0.3 であったことから、オザニモド及びその代謝物の胎盤通過性が示唆された。授乳中のラットにオザニモドを投与したとき、オザニモド及びその代謝物は乳汁中に高濃度で検出され、母動物の授乳により哺乳児はオザニモド及びその代謝物の全身曝露を受けることが示唆された。

オザニモドは複数の代謝経路又は代謝酵素系を介して広範に代謝される。オザニモドの主要な代謝には 3 つの異なる経路があり、ADH／ALDH を介した酸化による一級アルコール代謝物 RP101988 の生成、CYP を介したメチレンヒドロキシ基の脱アルキル化によるインダミン代謝物 RP101075 の生成、及び腸内細菌を介したオキサジアゾール環の開裂による RP101124 の生成であった。代謝物 RP101075 は N-アセチル化を受けて RP101442 を生成するが、これは CYP3A4 によって可逆的に RP101075 に再変換される。ヒトの主要活性代謝物である CC112273 は MAO-B を介した RP101075 の酸化的脱アミノ化により生成した。CC112273 はさらにカルボニル基の還元による可逆的な代謝を受け CC1084037 が生成するが、これは AKR 及び HSD により速やかに酸化され、再び CC112273 を生

Approved v2.0

成した。この相互変換反応は CC112273 側の生成に有利に傾いており、CC1084037 からの唯一の代謝物はCC112273であり、その他の直接的な代謝物は認められなかった。CC1084037の生成に加え、CC112273 はインダノン環上で CYP2C8 によるヒドロキシ化も受け、RP112509 を生成した。このように、オザニモドの代謝は単一の代謝経路や代謝酵素系には依存せず、複数の代謝経路又は代謝酵素系を介して広範に代謝されると考えられた。

ラットにおいて投与された放射能は主に糞中に排泄され、投与放射能の回収率は約 83%を占めた。微量の投与放射能が尿中に排泄され、投与放射能の回収率は約 6%～8%であった。BDC ラットを用いた検討では、吸収された投与放射能は主に胆汁中に排泄された。排泄された投与放射能の成分は主に代謝物であり、未変化体の割合はわずかであったことから、吸収されたオザニモドは広範に代謝され、代謝物として胆汁を介して糞中排泄されることが示唆された。

オザニモド及びその代謝物のトランスポーターの基質性に関する検討から、オザニモドは P-gp の弱い基質であるが、BCRP、MATE1、MATE2-K、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。RP101988 は P-gp 及び BCRP の基質であるが、MATE1、MATE2-K、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。RP101124 は BCRP 及び OATP1B1 の基質であるが、P-gp、MATE1、MATE2-K 及び OATP1B3 の基質ではなかった。RP101075 及び CC112273 は P-gp、BCRP、MATE1、MATE2-K、OATP1B1 及び OATP1B3 のいずれの基質ではなく、CC1084037 は P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。

オザニモド及びその代謝物は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する顕著な阻害作用を示さなかった。オザニモド（推定臨床血漿中濃度から推定腸管内濃度）又は代謝物 RP101124、CC112273 及び CC1084037（推定臨床血漿中濃度の 10 倍超）は、ヒト肝細胞中で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する顕著な誘導作用を示さなかった。

CC112273 及び CC1084037 は MAO-A に対する阻害作用を示さなかったが、MAO-B を阻害し、IC50 値はそれぞれ 5.7 及び 58 nM であった。RP101075 は MAO-A 及び MAO-B に対する阻害作用を示し、IC50 値はそれぞれ 1322 及び 56 nM であった。

オザニモドは P-gp 及び BCRP に対して弱い阻害作用を示し、IC50 値はそれぞれ 8.8 及び 3.5 μM であった。CC112273 及び CC1084037 は BCRP に対して阻害作用を示し、IC50 値はそれぞれ 25 及び 23 nM であった。CC112273 及び CC1084037 は BCRP を阻害したが、推定臨床血漿中濃度の非結合型 Cmax は IC50 値の 0.1 未満と予測された。したがって、いずれの代謝物の BCRP 阻害作用に起因した DDI が起こる可能性は低いと考えられた。オザニモド及びその代謝物はいずれも、臨床的に意義のある濃度で薬物排出トランスポーター（MATE1 及び MATE2-K）又は取込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3）を阻害しなかった。

以上、オザニモド及びその主要代謝物の薬物動態学的特性及び DDI 発現の可能性を詳細に検討した。その結果、オザニモドは非臨床動物モデルを用いた薬理学的及び毒性学的プロファイルの評価に適切な薬物動態学的特性を示し、DDI の検討結果は臨床薬理評価の有用な情報として利用された。

9 参考文献

[1] Huang SM, Strong JM, Zhang L, et al. New era in drug interaction evaluation: US Food and Drug Administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process. J Clin Pharmacol 2008;48:662-70.

[2] Ogilvie BW, Usuki E, Yerino P, et al. In vitro approaches for studying the inhibition of drug-metabolizing enzymes responsible for the metabolism of drugs (reaction phenotyping) with emphasis on cytochrome P450. In: Rodrigues AD, editor. Drug-Drug Interactions. New York, NY: Informa Healthcare 2008;231-358.

Table of Contents

1 薬物動態試験：一覧表 2
2 分析方法及びバリデーション試験 13
3 薬物動態試験：In Vitro での吸収 64
4 薬物動態試験：吸収：単回投与 69
5 薬物動態試験：吸収：反復投与 94
6 薬物動態試験：蛋白結合 127
7 薬物動態試験：分布 134
8 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 146
9 薬物動態試験：In Vitro での代謝 152
10 薬物動態試験：In Vivo での代謝 173
11 薬物動態試験：排泄 188
12 薬物動態試験：薬物相互作用 193
13 薬物動態試験：その他 246

1 薬物動態試験：一覧表

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Ozanimod (RPC1063) and metabolites (CC112273, RP101988, RP101075, RP101442, CC1084037, RP112402, and RP101124) [a]

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number	Location
Methods of Analysis					
Bioanalytical Method Validation (BMV) for the Determination of RPC1063, RP101075, RP101442, RP101988, and RP101124 in Mouse Plasma by LC-MS/MS	Mouse plasma	NA	[redacted]	181882	4.2.2.1-1
BMV for the Determination of CC112273, CC1084037, and RP112289 in Mouse Plasma by LC-MS/MS	Mouse plasma	NA	[redacted]	RPC1063-DMPK-2886	4.2.2.1-2
BMV for the Determination of CC112273 in Mouse Plasma by LC-MS/MS	Mouse plasma	NA	[redacted]	185698	4.2.2.1-3
BMV for the Determination of RPC1063, RP101075, RP101442, RP101988, and RP101124 in Rat Plasma by LC-MS/MS	Rat plasma	NA	[redacted]	180264	4.2.2.1-4
BMV for the Determination of RPC1063, RP101442, and RP101075 in Rat Plasma by LC-MS/MS	Rat plasma	NA	[redacted]	025996	4.2.2.1-5
BMV for the Determination of CC112273 in Rat Plasma by LC-MS/MS	Rat plasma	NA	[redacted]	185687	4.2.2.1-6
BMV for the Determination of CC112273, CC1084037, and RP112289 in Rat Plasma by LC-MS/MS	Rat plasma	NA	[redacted]	187239	4.2.2.1-7
BMV for the Determination of RPC1063, RP101075 and RP101442 in Rabbit Plasma by LC-MS/MS	Rabbit plasma	NA	[redacted]	AB03213	4.2.2.1-8
BMV for the Determination of CC112273, CC1084037, and RP112289 in Rabbit Plasma by LC-MS/MS	Rabbit plasma	NA	[redacted]	RPC1063-DMPK-2887	4.2.2.1-9
BMV for the Determination of CC112273 in Rabbit Plasma by LC-MS/MS	Rabbit plasma	NA	[redacted]	1840-035	4.2.2.1-10
BMV for the Determination of RPC1063, RP101442, and RP101075 in Monkey Plasma by LC-MS/MS	Monkey plasma	NA	[redacted]	030550	4.2.2.1-11

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Ozanimod (RPC1063) and metabolites (CC112273, RP101988, RP101075, RP101442, CC1084037, RP112402, and RP101124) [a]					
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Report Number**	**Location**
BMV for the Determination of RPC1063, RP101075, RP101442, RP101988, and RP101124 in Monkey Plasma by LC-MS/MS	Monkey plasma	NA	[redacted]	180262	4.2.2.1-12
BMV for the Determination of CC112273, CC1084037, and RP112289 in Monkey Plasma by LC-MS/MS	Monkey plasma	NA	[redacted]	187236	4.2.2.1-13
BMV for the Determination of CC112273 in Monkey Plasma by LC-MS/MS	Monkey plasma	NA	[redacted]	185684	4.2.2.1-14
Absorption					
In Vitro Absorption					
Preliminary Permeability of RPC1063 in a Caco-2 Cell Monolayer System (Non-GLP)	Caco-2 cells	In vitro	[redacted]	[redacted]RECEP1	4.2.2.2-1
Additional Preliminary Permeability of RPC1063 in a Caco-2 Cell Monolayer System (Non-GLP)	Caco-2 cells	In vitro	[redacted]	[redacted]RECEP1R1	4.2.2.2-2
Non-Specific Binding Human Epithelial Caco-2 Tolerability, pH Verification, Permeability, and Stability in Simulated Gastrointestinal Fluids of RPC1063	Caco-2 cells	In vitro	[redacted]	[redacted]RECEP3R1	4.2.2.2-3
Permeability of RPC1063 in a Caco-2 Cell Monolayer System	Caco-2 cells [b]	In vitro	[redacted]	[redacted]RECEP3R1GLPS372	4.2.2.2-4
Gastrointestinal Fluid Stability of RPC1063	Gastrointestinal fluid [b]	In vitro	[redacted]	[redacted]RECEP3R1GLPS395	4.2.2.2-5
Single-dose Administration					
Pharmacokinetics of RPC1063, RP101075, and RP101442 after RPC1063 Administration in Mice, Rats, Dogs, and Monkeys	Mice, rats, dogs, and monkeys	Oral, IV	Receptos, Celgene Company	RP-PK-001-4.0	4.2.2.2-6
Pharmacokinetics of RPC1063, RP101075, RP101442, RP101124, and RP101988 after RPC1063 Administration in Mice, Rats, Rabbits, and Monkeys	Mice, rats, rabbits, and monkeys	Oral	Receptos, Celgene Company	RP-PK-015-1.0	4.2.2.2-7

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Ozanimod (RPC1063) and metabolites (CC112273, RP101988, RP101075, RP101442, CC1084037, RP112402, and RP101124) [a]					
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Report Number**	**Location**
Pharmacokinetics of Metabolites after RPC1063 Administration in Rats	Rats	Oral	Celgene Corporation	RPC1063-DMPK-2836	4.2.2.2-8
Pharmacokinetics of CC112273 and RP101124 after CC112273 Administration in Rats	Rats	Oral, IV	Receptos, Celgene Company	RP-PK-024-1.0	4.2.2.2-9
Pharmacokinetics of CC1084037 after CC1084037 and RPC1063 Administration in Rats	Rats	Oral	Celgene Corporation	RPC1063-DMPK-2975	4.2.2.2-10
Pharmacokinetics of RP101124 after RP101124 Administration in Rats	Rats	Oral, IV	Receptos, Celgene Company	RP-PK-017-1.0	4.2.2.2-11
Pharmacokinetics of CC112273 and RP101124 after CC112273 Administration in Mice	Mice	Oral, IV	Receptos, Celgene Company	RP-PK-022-2.0	4.2.2.2-12
Pharmacokinetic of RPC1063, RP101075, RP101124, RP101442, RP101988 and CC112273 after RPC1063 Administration in Monkeys	Monkeys	Oral	[redacted]	1840-027	4.2.2.2-13
Pharmacokinetics of CC112273 and CC1084037 after CC112273 Administration in Monkeys	Monkeys	Oral	[redacted]	RPC1063-DMPK-3001	4.2.2.2-14
Multiple-dose Administration					
Pharmacokinetics of RPC1063, CC112273, RP101988, RP101075, RP101442, and RP101124 after RPC1063 Administration in Rats	Rats	Oral	Receptos, Celgene Company	RP-PK-023-1.0	4.2.2.2-16
Pharmacokinetics of RPC1063 and CC112273 after RPC1063 Administration in Rats	Rats [b]	Oral	[redacted]	1840-033	4.2.2.2-17
Pharmacokinetics of CC112273, CC1084037, and RP112289 after RPC1063 Administration in Rats	Rats [b]	Oral	[redacted]	1840-047	4.2.2.2-20

Approved v2.0

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Ozanimod (RPC1063) and metabolites (CC112273, RP101988, RP101075, RP101442, CC1084037, RP112402, and RP101124) [a]					
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Report Number**	**Location**
Pharmacokinetics of CC112273, CC1084037, and RP112289 after RPC1063 Administration in Juvenile Rats	Juvenile rats [b]	Oral	[redacted]	1840-044	4.2.2.2-18
Toxicokinetics of a 26-Week Oral Toxicity Study of RPC1063 with a 6-Week Recovery Period in Rats	Rats [b]	Oral	[redacted]	71357	4.2.3.2-6
Pharmacokinetics of CC112273, CC1084037, and RP112289 after RPC1063 Administration in Mice	Mice [b]	Oral	[redacted]	1840-040	4.2.2.2-21
Pharmacokinetics of CC112273 and RP101124 after CC112273 Administration in Mice	Mice	Oral	Receptos, Celgene Company	RP-PK-022-2.0	4.2.2.2-12
Toxicokinetics of 26-Week Repeated Dose Oral Carcinogenicity Study in Mice	Mice [b]	Oral	[redacted]	AE18BZ.7G8R.BTL	4.2.3.4-1
Pharmacokinetics of CC112273, CC1084037, and RP112289 after RPC1063 Administration in Rabbits	Rabbits [b]	Oral	[redacted]	1840-054	4.2.2.2-19
Prenatal Developmental Toxicokinetic Evaluation of RPC1063 in Pregnant Rabbits	Pregnant rabbits	Oral	[redacted]	1840-024	4.2.2.2-23
Pharmacokinetics of RPC1063, RP101075, RP101124, RP101442, RP101998, and CC112273 after RPC1063 Administration in Monkeys	Monkeys	Oral	[redacted]	1840-028	4.2.2.2-15
Pharmacokinetics of CC112273, CC1084037, and RP112289 after RPC1063 Administration in Monkeys	Monkeys [b]	Oral	[redacted]	1840-043	4.2.2.2-22
Distribution					
Protein Binding					
Protein Binding of RPC1063, RP101075, RP101124, RP101442, and RP101988 in Mouse Serum	Serum (mouse)	In vitro	Receptos, Celgene Company	RP-PK-020-1.0	4.2.2.3-1

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Ozanimod (RPC1063) and metabolites (CC112273, RP101988, RP101075, RP101442, CC1084037, RP112402, and RP101124) [a]					
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Report Number**	**Location**
Protein Binding of RPC1063, RP101075, and RP101442 in Mouse, Rat, Monkey, and Human Serum	Serum (mouse, rat, monkey, and human)	In vitro	Receptos, Celgene Company	RP-PK-004-1.0	4.2.2.3-2
Protein Binding of RP101988 in Rat, Monkey, and Human Serum	Serum (rat, monkey, and human)	In vitro	Receptos, Celgene Company	RP-PK-013-1.0	4.2.2.3-3
Protein Binding of RP101124 in Rat, Monkey, and Human Serum	Serum (rat, monkey, and human)	In vitro	Receptos, Celgene Company	RP-PK-019-1.0	4.2.2.3-4
Protein Binding of CC112273 in Mouse, Rat, Rabbit, Monkey, and Human Plasma	Plasma (mouse, rat, rabbit, monkey, and human)	In vitro	Receptos, Celgene Company	RP-PK-025-1.0	4.2.2.3-5
Protein Binding of CC1084037 in Mouse, Rat, Rabbit, Monkey, and Human Plasma	Plasma (mouse, rat, rabbit, monkey, and human)	In vitro	Celgene Corporation	RPC1063-DMPK-2860	4.2.2.3-6
Binding of RPC1063 and CC112273 to Lipoproteins, Human Serum Albumin (HSA), and α1-Acid Glycoprotein	Lipoproteins, HSA, and α1-acid glycoprotein	In vitro	[redacted]	CEL-R7743	4.2.2.3-7
Organ Distribution					
Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RPC1063, RP101988, and RP101075 after RPC1063 and RP101988 Administration in Mice	Mice	Oral	Receptos, Celgene Company	RP-PK-016-1.0	4.2.1.1-18
Pharmacokinetics of RPC1063, CC112273, RP101988, RP101075, RP101442, and RP101124 after RPC1063 Administration in Rats	Rats	Oral	Receptos, Celgene Company	RP-PK-023-1.0	4.2.2.2-16

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Ozanimod (RPC1063) and metabolites (CC112273, RP101988, RP101075, RP101442, CC1084037, RP112402, and RP101124) [a]					
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Report Number**	**Location**
Tissue Distribution of RPC1063, RP101075, and RP101442 in Rats	Rats	Oral	Receptos, Celgene Company	RP-PK-005-1.0	4.2.2.3-8
Mass Balance and Tissue Distribution in Rats	Rats	Oral	[redacted]	RCT/01	4.2.2.3-9
Pregnant or Nursing Animals					
Exposure Assessment of Dams and F1 Rat Pups in utero and During Lactation	Rats	Oral	[redacted]	1840-023	4.2.2.3-10
Exposure Assessment of Dams and F1 Rabbits in utero	Rabbits	Oral	[redacted]	1840-025	4.2.2.3-11
Metabolism					
In Vitro Metabolism					
Metabolic Stability of RPC1063 in Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Monkey, and Human Liver Microsomes	Mouse, rat, rabbit, dog, monkey, and human liver microsomes	In vitro	Receptos, Celgene Company	RP-PK-003-3.0	4.2.2.4-1
Characterization of RP101988 as a Metabolite of RPC1063	Rat and human liver S9 and microsomes	In vitro	Receptos, Celgene Company	RP-PK-011-1.0	4.2.2.4-2
Reaction Phenotyping for the Formation of CC112273 from RP101075 and the Formation of CC1084037 (RP100798) and M375 from CC112273	Human liver microsomes or S9	In vitro	Receptos, Celgene Company	RP-PK-026-1.0	4.2.2.4-3

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Ozanimod (RPC1063) and metabolites (CC112273, RP101988, RP101075, RP101442, CC1084037, RP112402, and RP101124) [a]					
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Report Number**	**Location**
Metabolism of CC1084037 (RP100798) and Identification of Enzymes Responsible for the Metabolism of CC1084037 (RP100798)	Human hepatocytes, recombinant human oxido-reductases, human liver microsomes, cytosol, S9, and mitochondria	In vitro	Celgene Corporation	RPC1063-DMPK-2871	4.2.2.4-4
Cytochrome P450 (CYP) Reaction Phenotyping of RP101075	Human liver microsomes and recombinant CYPs	In vitro	[redacted]	[redacted]4028	4.2.2.4-5
Kinetics of the Conversion to RP101075	Human recombinant CYPs	In vitro	Receptos, Celgene Company	RP-PK-021-1.0	4.2.2.4-6
UDP-glucuronosyltransferase (UGT) Reaction Phenotyping of RP101124	Human liver microsomes and recombinant UGTs	In vitro	[redacted]	[redacted]4052	4.2.2.4-7
In Vivo Metabolism					
Biliary Excretion and Metabolite Analysis following Oral Administration of [^{14}C]RPC1063 in Male Rats	Rats	Oral	[redacted]	RCT/02	4.2.2.4-8
Pharmacokinetics and Mass Balance Study of [^{14}C]RPC1063 in Rats	Rats	Oral	[redacted]	028993	4.2.2.4-9
Pharmacokinetics in a Pseudo Germ-Free Rat Model and Generation of Metabolite RP101124	Rats	Oral and in vitro	Receptos, Celgene Company	RP-PK-014-1.0	4.2.2.4-10

Approved v2.0

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Ozanimod (RPC1063) and metabolites (CC112273, RP101988, RP101075, RP101442, CC1084037, RP112402, and RP101124) [a]					
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Report Number**	**Location**
Metabolite Analysis of [^{14}C]RPC1063 Nonclinical Samples	Mice and rats, rat and human hepatocytes	Oral and in vitro	[redacted]	RCT/07	4.2.2.4-11
Exploratory Exposure Assessment of Metabolites of RPC1063 in Plasma Samples Using Hamilton Pooling Method from Study RPC01-1910	Humans	In vivo	Celgene Corporation	RPC1063-DMPK-2820	4.2.2.4-12
Excretion					
Mass Balance and Tissue Distribution in Rats	Rats	Oral	[redacted]	RCT/01	4.2.2.3-9
Biliary Excretion and Metabolite Analysis Following Oral Administration of [^{14}C]RPC1063 in Rats	BDC rats	Oral	[redacted]	RCT/02	4.2.2.4-8
Pharmacokinetics and Mass Balance of [^{14}C]RPC1063 in Rats	Rats	Oral	[redacted]	028993	4.2.2.4-9
Biliary Excretion of RPC1063 and Its Metabolites Following Oral Administration of RPC1063 in Rats	BDC rats	Oral	Receptos, Celgene Company	RP-PK-010-1.0	4.2.2.5-1
Excretion of RPC1063 and Its Metabolites Following Oral Administration of RPC1063 in Rats and Monkeys	Rats and monkeys	Oral	Receptos, Celgene Company	RP-PK-006-1.0	4.2.2.5-2

Approved v2.0

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Ozanimod (RPC1063) and metabolites (CC112273, RP101988, RP101075, RP101442, CC1084037, RP112402, and RP101124) [a]					
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Report Number**	**Location**
Drug-Drug Interactions					
CYP and NAT Inhibition by RPC1063	Human liver microsomes	In vitro	Receptos, Celgene Company	RP-PK-003-3.0	4.2.2.4-1
Monoamine Oxidases (MAO) Inhibition by CC112273 and RP101075	Human recombinant MAOs	In vitro	Receptos, Celgene Company	RP-PK-026-1.0	4.2.2.4-3
Evaluation of RPC1063, RP101988, RP101075, and RP101124 as Inhibitors or Substrates of Human Transporters	HEK293, Caco-2, and MDCKII cells	In vitro	[redacted]	[redacted]8054	4.2.2.6-1
Evaluation of CC112273 as an Inhibitor or a Substrate of Human ABC and SLC Transporters	HEK293, Caco-2, and MDCKII cells	In vitro	[redacted]	[redacted]8045	4.2.2.6-2
Evaluation of CC1084037 (RP100798) as an Inhibitor and a Substrate of Human ABC and SLC Transporters	HEK293, Caco-2, and MDCKII cells	In vitro	[redacted]	RPC1063-DMPK-2841	4.2.2.6-3
Evaluation of CC112273 as a Substrate of MATE1 and MATE2-K Transporters	HEK293 cells	In vitro	[redacted]	[redacted]-1052	4.2.2.6-4
CYP Inhibition by RPC1063, RP101988, RP101075, and RP101124	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	[redacted]5054	4.2.2.6-5
CYP Inhibition by RP101988 and RP101124	Human liver microsomes	In vitro	Receptos, Celgene Company	RP-PK-012-1.0	4.2.2.6-6
CYP Inhibition by CC112273	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	[redacted]5040	4.2.2.6-7

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Ozanimod (RPC1063) and metabolites (CC112273, RP101988, RP101075, RP101442, CC1084037, RP112402, and RP101124) [a]

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number	Location
CYP Inhibition by CC1084037 (RP100798)	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	RPC1063-DMPK-2863	4.2.2.6-8
MAO Inhibition by CC1084037	Human recombinant MAOs	In vitro	Celgene Corporation	RPC1063-DMPK-2859	4.2.2.6-9
UGT Inhibition by RP101124 and RP112402	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	[redacted]5076	4.2.2.6-10
CYP Induction by RPC1063, RP101988, and RP101075	Human hepatocytes	In vitro	[redacted]	[redacted]3039	4.2.2.6-11
CYP Induction by RP101124	Human hepatocytes	In vitro	[redacted]	[redacted]3093	4.2.2.6-12
CYP Induction by CC112273	Human hepatocytes	In vitro	[redacted]	[redacted]3035	4.2.2.6-13
CYP Induction by CC1084037 (RP100798)	Human hepatocytes	In vitro	[redacted]	RPC1063-DMPK-2842	4.2.2.6-14
CYP Induction by RPC1063	Human hepatocytes	In vitro	[redacted]	[redacted]3141	4.2.2.6-15
CYP Induction by RPC1063	Human hepatocytes	In vitro	[redacted]	[redacted]3085	4.2.2.6-16
P-gp, BCRP, OATP1B1 OATP1B3, OCT2, OAT1, and OAT3 Transporter Inhibition by RPC1063	HEK293, Caco-2, MDCKII, and S_2 cells	In vitro	[redacted]	[redacted]8018	4.2.2.6-17

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Ozanimod (RPC1063) and metabolites (CC112273, RP101988, RP101075, RP101442, CC1084037, RP112402, and RP101124) [a]					
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Report Number**	**Location**
Evaluation of RPC1063, RP101988, RP101075, and RP101124 as Inhibitors or Substrates of MATE1 and MATE2-K Transporters	HEK293 cells	In vitro	[redacted]	[redacted]-0983	4.2.2.6-18
Evaluation of the Potential Interaction of RPC1063 and RP101075 with P-gp	MDR1 membranes	In vitro	Receptos, Celgene Company	RP-PK-007-1.0	4.2.2.6-19

ABC = ATP-binding cassette; BCRP = breast cancer resistance protein; BDC = bile duct cannulated; BMV = bioanalytical method validation; Caco-2 cells = epithelial colorectal adenocarcinoma cells; CYP = cytochrome P450; GLP = Good Laboratory Practice; HEK293 = human embryonic kidney 293 cells; HSA = human serum albumin; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; MAO = monoamine oxidase; MATE = multidrug and toxin extrusion protein; MDCKII = Madin-Darby canine kidney; MDR1= multi-drug resistant protein 1; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = p-glycoprotein; SLC = Solute carrier; UGT = uridine diphosphate glucuronosyl transferase.

[a] Ozanimod, a free base, has been referred to as RPC1063 in some nonclinical studies. Metabolites of ozanimod include CC112273 (also known as RP112273), RP101988, RP101075, RP101442, CC1084037 (also known as RP100798), RP112289, and RP101124. Exposures throughout the studies represent the free base.

[b] GLP-compliant study

Approved v2.0

2 分析方法及びバリデーション試験

Table 2.6.5.2.A.: 分析方法及びバリデーション試験

Analyte: RPC1063			
Reference Number: 181882			
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9987
Species: CD-1 Mouse	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None

Identification of Sample	**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
		Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range	0.400 - 100	≤ 6.12	−2.00 to 1.40
Intra-Day QC	0.400 (LLOQ QC)	≤ 6.74	5.75 to 10.5
	1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 4.31	2.38 to 10.3
	800 (Dilution QCs; 10-fold)	1.68	8.50
Inter-Day QC	0.400 (LLOQ QC)	5.72	7.50
	1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 3.53	5.00 to 7.67
Whole Blood Stability at Room Temperature for 4 hours	1.20, 6.00	≤ 3.47	−7.41 to −1.42 (% Diff)
Whole Blood Stability in an Ice bath for 4 hours	1.20, 6.00	≤ 4.10	−1.14 to 1.85 (% Diff)
Benchtop Stability for 4 hours	1.20, 80.0	≤ 3.06	1.25 to 10.0
Freeze-thaw stability for 4-cycles at −80°C	1.20, 80.0	≤ 3.16	6.50 to 6.67
Freeze-thaw stability for 4-cycles at −20°C	1.20, 80.0	≤ 3.20	7.88 to 8.33
Stability in plasma for 756 days at −80°C [a]	1.20, 80.0	≤ 2.68	5.88 to 9.17
Stability in plasma for 286 days at −20°C [a]	1.20, 80.0	≤ 5.81	8.00 to 12.5

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.A.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101075				
Reference Number: 181882				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9994	
Species: CD-1 Mouse	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 100	≤ 4.24	−2.00 to 2.37
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	≤ 8.21	−9.25 to 3.00
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 4.19	−4.17 to 5.50
		800 (Dilution QCs; 10-fold)	0.352	2.38
Inter-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	7.63	−2.00
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 5.07	0.00 to 2.83
Whole Blood Stability at Room Temperature for 4 hours		1.20, 6.00	≤ 4.07	−4.43 to 2.48 (% Diff)
Whole Blood Stability in an Ice bath for 4 hours		1.20, 6.00	≤ 8.55	4.33 to 7.37 (% Diff)
Benchtop Stability for 4 hours		1.20, 80.0	≤ 2.23	−5.25 to 4.17
Freeze-thaw stability for 4-cycles at −80°C		1.20, 80.0	≤ 2.39	0.833 to 3.38
Freeze-thaw stability for 4-cycles at −20°C		1.20, 80.0	≤ 3.03	−0.833 to 0.875
Stability in plasma for 756 days at −80°C [a]		1.20, 80.0	≤ 0.806	1.00 to 3.33
Stability in plasma for 286 days at −20°C [a]		1.20, 80.0	≤ 3.03	−3.33 to −5.00

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.A.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101442				
Reference Number: 181882				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9957	
Species: CD-1 Mouse	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 100	≤ 9.35	−2.50 to 3.88
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	≤ 9.93	6.50 to 17.5
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 5.31	4.17 to 10.2
		800 (Dilution QCs; 10-fold)	4.22	11.1
Inter-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	8.56	11.3
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 4.38	5.00 to 8.83
Whole Blood Stability at Room Temperature for 4 hours		1.20, 6.00	≤ 7.19	−3.52 to 1.22 (% Diff)
Whole Blood Stability in an Ice bath for 4 hours		1.20, 6.00	≤ 5.60	1.67 to 6.92 (% Diff)
Benchtop Stability for 4 hours		1.20, 80.0	≤ 3.64	8.50 to 15.0
Freeze-thaw stability for 4-cycles at −80°C		1.20, 80.0	≤ 7.54	11.3 to 11.7
Freeze-thaw stability for 4-cycles at −20°C		1.20, 80.0	≤ 5.09	7.50 to 8.13
Stability in plasma for 756 days at −80°C [a]		1.20, 80.0	≤ 2.96	7.25 to 12.5
Stability in plasma for 286 days at −20°C [a]		1.20, 80.0	≤ 1.63	12.3 to 16.7

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.A.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101988			
Reference Number: 181882			
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9985
Species: CD-1 Mouse	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None

Identification of Sample	**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
		Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range	0.400 - 100	≤ 6.08	−1.25 to 1.00
Intra-Day QC	0.400 (LLOQ QC)	≤ 7.16	3.25 to 12.3
	1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 5.07	2.50 to 8.83
	800 (Dilution QCs; 10-fold)	2.22	5.88
Inter-Day QC	0.400 (LLOQ QC)	6.09	7.50
	1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 4.18	4.38 to 7.83
Whole Blood Stability at Room Temperature for 4 hours	1.20, 6.00	≤ 3.67	−3.81 to −3.52 (% Diff)
Whole Blood Stability in an Ice bath for 4 hours	1.20, 6.00	≤ 5.79	2.11 to 5.47 (% Diff)
Benchtop Stability for 4 hours	1.20, 80.0	≤ 5.23	1.75 to 2.50
Freeze-thaw stability for 4-cycles at −80°C	1.20, 80.0	≤ 3.33	0.00 to 5.12
Freeze-thaw stability for 4-cycles at −20°C	1.20, 80.0	≤ 4.54	3.63 to 5.83
Stability in plasma for 756 days at −80°C [a]	1.20, 80.0	≤ 5.37	3.75 to 7.50
Stability in plasma for 286 days at −20°C [a]	1.20, 80.0	≤ 0.769	4.88 to 8.33

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.A.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101124				
Reference Number: 181882				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9994	
Species: CD-1 Mouse	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 100	≤ 3.73	−2.00 to 2.50
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	≤ 5.33	−3.00 to 3.00
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 3.42	−1.67 to 5.00
		800 (Dilution QCs; 10-fold)	0.784	3.00
Inter-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	4.84	0.250
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 3.66	0.750 to 4.17
Whole Blood Stability at Room Temperature for 4 hours		1.20, 6.00	≤ 4.10	−6.74 to −3.39 (% Diff)
Whole Blood Stability in an Ice bath for 4 hours		1.20, 6.00	≤ 1.58	−5.36 to −4.53 (% Diff)
Benchtop Stability for 4 hours		1.20, 80.0	≤ 1.70	0.500 to 1.67
Freeze-thaw stability for 4-cycles at −80°C		1.20, 80.0	≤ 1.89	0.875 to 1.67
Freeze-thaw stability for 4-cycles at −20°C		1.20, 80.0	≤ 4.09	1.37 to 2.50
Stability in plasma for 756 days at −80°C [a]		1.20, 80.0	≤ 3.11	3.50 to 8.33
Stability in plasma for 286 days at −20°C [a]		1.20, 80.0	≤ 3.81	3.33 to 7.38

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.A.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RPC1063				
Reference Number: 181882				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9987	
Species: CByB6F1 Mouse	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 100	≤ 6.12	−2.00 to 1.40
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	5.33	3.25
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 5.56	6.88 to 9.33
Benchtop Stability for 4 hours		1.20, 80.0	≤ 4.44	3.33 to 3.50
Stability in plasma for 756 days at −80°C [a]		1.20, 80.0	≤ 3.35	3.25 to 8.33
Stability in plasma for 98 days at −20°C [a]		1.20, 80.0	≤ 4.39	6.00 to 11.7

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.A.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101075				
Reference Number: 181882				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9994	
Species: CByB6F1 Mouse	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 100	≤ 4.24	−2.00 to 2.37
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	4.58	−0.750
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 2.67	1.50 to 6.17
Benchtop Stability for 4 hours		1.20, 80.0	≤ 4.07	−0.875 to 0.833
Stability in plasma for 756 days at −80°C [a]		1.20, 80.0	≤ 1.23	−9.50 to −3.33
Stability in plasma for 98 days at −20°C [a]		1.20, 80.0	≤ 3.64	1.25 to 4.17

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.A.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101442				
Reference Number: 181882				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9957	
Species: CByB6F1 Mouse	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 100	≤ 9.35	−2.50 to 3.88
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	7.69	12.5
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 7.18	9.13 to 11.0
Benchtop Stability for 4 hours		1.20, 80.0	≤ 2.05	2.50 to 8.13
Stability in plasma for 756 days at −80°C [a]		1.20, 80.0	≤ 3.63	4.50 to 5.00
Stability in plasma for 98 days at −20°C [a]		1.20, 80.0	≤ 8.28	2.13 to 6.67

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.A.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101988				
Reference Number: 181882				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9985	
Species: CByB6F1 Mouse	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 100	≤ 6.08	−1.25 to 1.00
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	7.46	5.50
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 3.64	5.00 to 6.83
Benchtop Stability for 4 hours		1.20, 80.0	≤ 1.66	1.63 to 4.17
Stability in plasma for 756 days at −80°C [a]		1.20, 80.0	≤ 3.42	2.50 to 2.75
Stability in plasma for 98 days at −20°C [a]		1.20, 80.0	≤ 10.0	6.63 to 8.33

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.A.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101124				
Reference Number: 181882				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9994	
Species: CByB6F1 Mouse	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 100	≤ 3.73	−2.00 to 2.50
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	4.97	−2.00
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 3.12	1.00 to 4.17
Benchtop Stability for 4 hours		1.20, 80.0	≤ 1.26	−1.25 to 0.833
Stability in plasma for 756 days at −80°C [a]		1.20, 80.0	≤ 3.52	1.75 to 3.33
Stability in plasma for 98 days at −20°C [a]		1.20, 80.0	≤ 3.50	3.63 to 7.50

K_3EDTA = tripotassium ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; r = correlation coefficient; % CV = coefficient of variation, expressed as a percent; % Diff = percent difference; % RE = relative error, expressed as a percent.

[a] Long-Term Stability established in [redacted] Report 181883.

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.B.: 分析方法及びバリデーション試験

Analyte: CC112273			
Celgene Reference Number: RPC1063-DMPK-2886 **Test Facility Study No:** CEL-R8871/CEL-R8871A1			
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r^2: ≥ 0.9958
Species: Mouse	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None

Identification of Sample	**Concentration (pg/mL)**	**Method Performance**	
		Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range	40.0 - 8000	≤ 3.94	−4.38 to 3.13
Intra-Day QC	40.0 (LLOQ QC)	≤ 4.26	−1.00 to 0.25
	120, 480, 6000 (Analytical QCs)	≤ 4.07	−5.00 to 5.21
	120000 (Dilution QCs; 20 and 50-fold)	≤ 1.95	0.83 to 9.17
Inter-Day QC	40.0 (LLOQ QC)	3.16	−0.25
	120, 480, 6000 (Analytical QCs)	≤ 3.60	−5.00 to 4.17
	120000 (Dilution QCs; 20-fold)	1.35	1.67
Plasma room temperature stability for 33 hours	120, 6000, 120000	≤ 3.95	−0.83 to 4.17
Plasma 4°C stability for 25 hours	120, 6000, 120000	≤ 2.25	−5.00 to 1.00
Freeze-thaw stability for 5-cycles at −70°C	120, 6000, 120000	≤ 2.79	−4.17 to 2.50
Stability in plasma for 162 days at −70°C	120, 6000, 120000	≤ 5.65	−5.00 to 5.00

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.B.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: CC112273				
Celgene Reference Number: RPC1063-DMPK-2886 **Test Facility Study No:** CEL-R8871/CEL-R8871A1				
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r^2: ≥ 0.9958	
Species: Mouse	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (pg/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Whole blood room temperature stability for 2 hours		120, 6000	≤ 2.76	6.98 to 10.39 (% Diff)
Whole blood ice-water bath stability for 2 hours		120, 6000	≤ 2.95	−4.70 to 3.08 (% Diff)
Hemolysis Evaluation (2% hemolyzed plasma)		120, 6000	≤ 2.04	−5.00 to 0.67
Reinjection Reproducibility at 15°C for 143.5 hours		120, 480, 6000	≤ 6.68	−4.17 to 0.00
Processed Sample Stability at 15°C for 47.5 hours		120, 480, 6000	≤ 5.06	−5.00 to −0.83
Analyte stock solution stability (DMSO) for 47 days at -20°C [a]		1.00 mg/mL	3.1	−3.1 (% Diff)
Analyte stock solution stability (DMSO) for 17.5 hours at room temperature [a]		1.00 mg/mL	1.0	−3.5 (% Diff)
Internal Standard spike solution stability (DMSO) for 47 days at −20°C [a]		2.00 ng/mL	2.1	1.0 (% Diff)
Internal Standard spike solution stability (DMSO) for 17.5 hours at room temperature [a]		2.00 ng/mL	2.3	−0.5 (% Diff)

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.B.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: CC1084037			
Celgene Reference Number: RPC1063-DMPK-2886 **Test Facility Study No:** CEL-R8871/CEL-R8871A1			
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r^2: ≥ 0.9967
Species: Mouse	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None

Identification of Sample	**Concentration (pg/mL)**	**Method Performance**	
		Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range	20.0 - 4000	≤ 3.92	−5.00 to 3.13
Intra-Day QC	20.0 (LLOQ QC)	≤ 5.20	−2.00 to 3.00
	60.0, 240, 3000 (Analytical QCs)	≤ 4.96	−4.17 to 4.58
	60000 (Dilution QCs; 20 and 50-fold)	≤ 2.97	1.50 to 5.50
Inter-Day QC	20.0 (LLOQ QC)	4.42	0.50
	60.0, 240, 3000 (Analytical QCs)	≤ 3.27	−3.33 to 4.17
	60000 (Dilution QCs; 20-fold)	1.91	2.00
Plasma room temperature stability for 33 hours	60.0, 3000, 60000	≤ 3.14	−2.33 to 4.00
Plasma 4°C stability for 25 hours	60.0, 3000, 60000	≤ 4.07	−4.67 to 2.33
Freeze-thaw stability for 5-cycles at −70°C	60.0, 3000, 60000	≤ 5.20	−2.50 to 5.67
Stability in plasma for 162 days at −70°C	60.0, 3000, 60000	≤ 7.11	−3.00 to 4.83

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.B.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: CC1084037			
Celgene Reference Number: RPC1063-DMPK-2886 **Test Facility Study No:** CEL-R8871/CEL-R8871A1			
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r^2: ≥ 0.9967
Species: Mouse	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None

Identification of Sample	**Concentration (pg/mL)**	**Method Performance**	
		Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Whole blood room temperature stability for 2 hours	60.0, 3000	≤ 9.33	−35.70 to −32.66 (% Diff) [b]
Whole blood ice-water bath stability for 2 hours	60.0, 3000	≤ 6.30	−10.92 to 5.32 (% Diff)
Hemolysis Evaluation (2% hemolyzed plasma)	60.0, 3000	≤ 3.22	−3.33 to 3.33
Reinjection Reproducibility at 15°C for 143.5 hours	60.0, 240, 3000	≤ 3.76	−3.17 to 2.08
Processed Sample Stability at 15°C for 47.5 hours	60.0, 240, 3000	≤ 3.68	−3.00 to −1.25
Analyte stock solution stability (DMSO) for 47 days at -20°C [a]	0.5 mg/mL	2.2	6.6 (% Diff)
Analyte stock solution stability (DMSO) for 17.5 hours at room temperature [a]	0.5 mg/mL	1.4	8.6 (% Diff)
Internal Standard spike solution stability (DMSO) for 47 days at −20°C [a]	1.00 ng/mL	1.5	4.7 (% Diff)
Internal Standard spike solution stability (DMSO) for 17.5 hours at room temperature [a]	1.00 ng/mL	3.3	−1.3 (% Diff)

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.B.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP112289			
Celgene Reference Number: RPC1063-DMPK-2886 **Test Facility Study No:** CEL-R8871/CEL-R8871A1			
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r^2: ≥ 0.9962
Species: Mouse	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None

Identification of Sample	**Concentration (pg/mL)**	**Method Performance**	
		Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range	20.0 - 4000	≤ 3.68	−3.38 to 3.75
Intra-Day QC	20.0 (LLOQ QC)	≤ 3.03	−5.00 to 6.00
	60.0, 240, 3000 (Analytical QCs)	≤ 6.52	−5.67 to 1.67
	60000 (Dilution QCs; 20 and 50-fold)	≤ 3.30	0.17 to 4.00
Inter-Day QC	20.0 (LLOQ QC)	4.98	0.50
	60.0, 240, 3000 (Analytical QCs)	≤ 3.47	−4.00 to 1.67
	60000 (Dilution QCs; 20-fold)	1.49	1.17
Plasma room temperature stability for 33 hours	60.0, 3000, 60000	≤ 2.98	−3.50 to 3.00
Plasma 4°C stability for 25 hours	60.0, 3000, 60000	≤ 1.70	−3.17 to 1.00
Freeze-thaw stability for 5-cycles at −70°C	60.0, 3000, 60000	≤ 2.45	−4.00 to 2.33
Stability in plasma for 162 days at −70°C	60.0, 3000, 60000	≤ 7.52	−2.33 to 5.00

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.B.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP112289				
Celgene Reference Number: RPC1063-DMPK-2886 **Test Facility Study No:** CEL-R8871/CEL-R8871A1				
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r^2: ≥ 0.9962	
Species: Mouse	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (pg/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Whole blood room temperature stability for 2 hours		60.0, 3000	≤ 4.07	−0.03 to 3.83 (% Diff)
Whole blood ice-water bath stability for 2 hours		60.0, 3000	≤ 3.33	−1.73 to 1.64 (% Diff)
Hemolysis Evaluation (2% hemolyzed plasma)		60.0, 3000	≤ 3.35	−5.00 to 0.67
Reinjection Reproducibility at 15°C for 143.5 hours		60.0, 240, 3000	≤ 4.98	−3.00 to 2.00
Processed Sample Stability at 15°C for 47.5 hours		60.0, 240, 3000	≤ 4.86	−5.00 to −3.00
Analyte stock solution stability (DMSO) for 47 days at −20°C [a]		0.5 mg/mL	1.8	−0.2 (% Diff)
Analyte stock solution stability (DMSO) for 17.5 hours at room temperature [a]		0.5 mg/mL	1.4	0.1 (% Diff)
Internal Standard spike solution stability (DMSO) for 47 days at −20°C [a]		1.00 ng/mL	1.9	−5.4 (% Diff)
Internal Standard spike solution stability (DMSO) for 17.5 hours at room temperature [a]		1.00 ng/mL	2.1	−2.5 (% Diff)

K_3EDTA = tripotassium ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography–tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; r^2 = r-squared, coefficient of determination; % CV = coefficient of variation, expressed as a percent; % Diff = percent difference; % RE = relative error, expressed as a percent.

[a] Solution stability results were reported in the rabbit validation report, RPC1063-DMPK-2887 (CEL-R8989).

[b] Did not meet the acceptance criteria at either 1- or 2-hours; therefore, whole blood collection should be done on wet ice, not at room temperature.

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.C.: 分析方法及びバリデーション試験

Analyte: RP112273 (CC112273)				
Reference Number: 185698				
Method: Supported Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9982	
Species: Mouse (CByB6F1 and CD-1)	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.200 - 100	≤ 4.04	−8.30 to 4.75
Intra-Day QC		0.200 (LLOQ QC)	≤ 12.7	6.00 to 11.5
		0.600, 5.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 6.07	−6.5 to 6.33
		800 (Dilution QC; 25-fold)	3.81	0.625
Inter-Day QC		0.200 (LLOQ QC)	7.97	6.00
		0.600, 5.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 4.72	−4.88 to 5.83
Whole blood stability for 4 hours at room temperature		0.600, 5.00	≤ 3.87	−8.26 to −3.33 (% Diff)
Whole blood stability for 4 hours on wet ice		0.600, 5.00	≤ 3.19	−4.29 to −1.69 (% Diff)
Bench Top stability for 24.75 hours at room temperature		0.600, 80.0	≤ 4.69	−5.5 to 10.5
Freeze-thaw stability 5 cycles from −80°C to room temperature		0.600, 80.0	≤ 1.26	−3.00 to −8.17
Stability in plasma for 145 days −20°C		0.600, 80.0	≤ 3.72	−4.63 to 7.50
Stability in plasma for 145 days −80°C		0.600, 80.0	≤ 5.35	−5.63 to −6.17

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.D.: 分析方法及びバリデーション試験

Analyte: RPC1063				
Reference Number: 180264				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9988	
Species: Rat	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 100	≤ 4.97	−1.50 to 2.62
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	≤ 4.49	13.3 to 16.5
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 3.46	0.250 to 15.0
		800 (Dilution QC; 10-fold)	1.98	6.63
Inter-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	4.32	15.3
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 4.41	6.25 to 10.8
Whole Blood Stability at Room Temperature for 4 hours		1.20, 6.00	≤ 4.83	16.4 to 17.4 (% Diff)
Whole Blood Stability in an Ice bath for 4 hours		1.20, 6.00	≤ 7.00	0.00 to 0.00 (% Diff)
Benchtop Stability for 4 hours		1.20, 80.0	≤ 2.69	6.25 to 11.7
Freeze-thaw stability for 4-cycles at −80°C		1.20, 80.0	≤ 6.50	7.50 to 9.63
Freeze-thaw stability for 3-cycles at −20°C		1.20, 80.0	≤ 3.23	0.625 to 12.5
Stability in plasma for 1260 days at −80°C [a]		1.20, 80.0	≤ 5.70	−4.17 to −3.25
Stability in plasma for 206 days at −20°C [a]		1.20, 80.0	≤ 6.02	−1.13 to 7.50

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.D.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101075				
Reference Number: 180264				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9987	
Species: Rat	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 100	≤ 6.21	−0.500 to 1.13
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	≤ 7.16	−0.250 to 10.8
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 5.55	−10.0 to 3.63
		800 (Dilution QC; 10-fold)	2.29	−1.13
Inter-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	7.83	3.50
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 5.03	−5.83 to −0.833
Whole Blood Stability at Room Temperature for 4 hours		1.20, 6.00	≤ 2.10	24.7 to 28.0 (% Diff)
Whole Blood Stability in an Ice bath for 4 hours		1.20, 6.00	≤ 2.54	2.16 to 5.32 (% Diff)
Benchtop Stability for 4 hours		1.20, 80.0	≤ 2.95	−3.00 to −0.833
Freeze-thaw stability for 4-cycles at −80°C		1.20, 80.0	≤ 5.07	0.00 to 2.38
Freeze-thaw stability for 3-cycles at −20°C		1.20, 80.0	≤ 3.07	−4.88 to −2.50
Stability in plasma for 1260 days at −80°C [a]		1.20, 80.0	≤ 5.41	−14.2 to −12.0
Stability in plasma for 206 days at −20°C [a]		1.20, 80.0	≤ 3.58	−7.50 to −5.83

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.D.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101442				
Reference Number: 180264				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9977	
Species: Rat	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 100	≤ 6.74	−2.30 to 2.37
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	≤ 6.99	4.50 to 16.8
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 5.73	−3.13 to 11.7
		800 (Dilution QC; 10-fold)	4.61	2.50
Inter-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	7.46	12.0
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 5.37	1.63 to 8.33
Whole Blood Stability at Room Temperature for 4 hours		1.20, 6.00	≤ 5.22	−8.77 to −1.78 (% Diff)
Whole Blood Stability in an Ice bath for 4 hours		1.20, 6.00	≤ 8.41	−4.63 to −4.27 (% Diff)
Benchtop Stability for 4 hours		1.20, 80.0	≤ 7.77	0.500 to 4.17
Freeze-thaw stability for 4-cycles at −80°C		1.20, 80.0	≤ 2.77	4.25 to 8.33
Freeze-thaw stability for 4-cycles at −20°C		1.20, 80.0	≤ 5.92	−0.500 to 3.33
Stability in plasma for 1260 days at −80°C [a]		1.20, 80.0	≤ 5.68	−6.67 to −3.25
Stability in plasma for 840 days at −20°C [a]		1.20, 80.0	≤ 4.59	3.33 to 10.0

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.D.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101988				
Reference Number: 180264				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9977	
Species: Rat	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 100	≤ 8.89	−2.50 to 2.12
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	≤ 7.15	7.25 to 16.5
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 6.77	0.875 to 10.8
		800 (Dilution QC; 10-fold)	2.44	5.13
Inter-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	6.98	12.5
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 5.54	3.87 to 9.17
Whole Blood Stability at Room Temperature for 4 hours		1.20, 6.00	≤ 2.75	−12.0 to −4.76 (% Diff)
Whole Blood Stability in an Ice bath for 4 hours		1.20, 6.00	≤ 5.74	−2.53 to 3.27 (% Diff)
Benchtop Stability for 4 hours		1.20, 80.0	≤ 4.28	2.38 to 8.33
Freeze-thaw stability for 4-cycles at −80°C		1.20, 80.0	≤ 5.41	7.62 to 9.17
Freeze-thaw stability for 3-cycles at −20°C		1.20, 80.0	≤ 3.21	−0.875 to 5.00
Stability in plasma for 1260 days at −80°C [a]		1.20, 80.0	≤ 2.73	−6.67 to −4.38
Stability in plasma for 840 days at −20°C [a]		1.20, 80.0	≤ 5.98	−3.75 to 0.833

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.D.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101124				
Reference Number: 180264				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9995	
Species: Rat	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 100	≤ 2.09	−2.00 to 3.37
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	≤ 4.89	5.00 to 13.3
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 1.94	−1.37 to 9.17
		800 (Dilution QC; 10-fold)	0.890	0.875
Inter-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	5.20	10.5
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 3.34	3.25 to 6.67
Whole Blood Stability at Room Temperature for 4 hours		1.20, 6.00	≤ 1.52	−8.79 to −8.74 (% Diff)
Whole Blood Stability in an Ice bath for 4 hours		1.20, 6.00	≤ 1.34	−1.85 to 0.398 (% Diff)
Benchtop Stability for 4 hours		1.20, 80.0	≤ 1.67	−3.50 to 0.00
Freeze-thaw stability for 4-cycles at −80°C		1.20, 80.0	≤ 3.38	5.38 to 7.50
Freeze-thaw stability for 3-cycles at −20°C		1.20, 80.0	≤ 2.21	−2.50 to 0.00
Stability in plasma for 1260 days at −80°C [a]		1.20, 80.0	≤ 2.98	−1.50 to 0.833
Stability in plasma for 840 days at −20°C [a]		1.20, 80.0	≤ 2.79	5.00 to 10.5

K_3EDTA = tripotassium ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; r = correlation coefficient; % CV = coefficient of variation, expressed as a percent; % Diff = percent difference; % RE = relative error, expressed as a percent.

[a] Long-Term Stability established in [redacted] Report 180265.

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.E.: 分析方法及びバリデーション試験

Analyte: RPC1063				
Reference Number: 025996				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, 1/x, r^2: ≥ 0.9950	
Species: Rat	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 300	≤ 6.5	−1.8 to 1.5
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	10.9	−9.0
		1.20, 12.0, 120, 240 (Analytical QCs)	≤ 6.6	−6.4 to −0.5
		300 (Dilution QC; 2 and 10-fold)	≤ 2.1	3.0 to 3.3
Inter-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	12.9	−3.5
		1.20, 12.0, 120, 240 (Analytical QCs)	≤ 8.6	−2.3 to 0.6
Benchtop Stability for 18 hours 34 minutes		1.20, 240	≤ 3.4	−1.7 to 1.3
Freeze-thaw stability for 3-cycles at −80°C		1.20, 240	≤ 9.7	−4.2 to 2.9
Freeze-thaw stability for 3-cycles at −20°C		1.20, 240	≤ 6.3	−1.7 to 2.5
Stability in plasma for 846 days at −80°C		1.20, 240	≤ 3.8	−5.3 to −4.8
Stability in plasma for 76 days at −20°C		1.20, 240	≤ 10.1	−7.2 to −5.1
Stability of Stock Solutions for 192 days at ~4°C		200 µg/mL	−9.6 (% Diff)	

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.E.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101442				
Reference Number: 025996				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, 1/x, r^2: ≥ 0.9929	
Species: Rat	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 300	≤ 11.3	−4.5 to 4.5
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	13.8	−5.4
		1.20, 12.0, 120, 240 (Analytical QCs)	≤ 8.8	−0.6 to 1.4
		300 (Dilution QC; 2 and 10-fold)	≤ 4.3	2.0 to 4.0
Inter-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	11.3	−4.3
		1.20, 12.0, 120, 240 (Analytical QCs)	≤ 9.3	−0.2 to 1.9
Benchtop Stability for 18 hours 34 minutes		1.20, 240	≤ 8.4	−5.8 to −0.8
Freeze-thaw stability for 3-cycles at −80°C		1.20, 240	≤ 6.4	−4.2 to 4.2
Freeze-thaw stability for 3-cycles at −20°C		1.20, 240	≤ 7.9	−5.0 to 4.2
Stability in plasma for 846 days at −80°C		1.20, 240	≤ 7.4	−4.9 to −2.0
Stability in plasma for 76 days at −20°C		1.20, 240	≤ 6.7	−1.1 to 0.1
Stability of Stock Solutions for 192 days at ~4°C		200 µg/mL	3.6 (% Diff)	

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.E.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101075				
Reference Number: 025996				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, 1/x, r^2: ≥ 0.9956	
Species: Rat	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 300	≤ 7.2	−2.6 to 1.8
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	13.8	−7.0
		1.20, 12.0, 120, 240 (Analytical QCs)	≤ 10.4	−9.5 to −1.5
		300 (Dilution QC; 2 and 10-fold)	≤ 3.0	−3.3 to −2.3
Inter-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	11.3	−3.1
		1.20, 12.0, 120, 240 (Analytical QCs)	≤ 8.6	−7.9 to −0.5
Benchtop Stability for 18 hours 34 minutes		1.20, 240	≤ 9.4	−11.7 to −2.1
Freeze-thaw stability for 3-cycles at −80°C		1.20, 240	≤ 10.3	−11.7 to 1.3
Freeze-thaw stability for 3-cycles at −20°C		1.20, 240	≤ 12.9	−8.3 to 0.4
Stability in plasma for 846 days at −80°C		1.20, 240	≤ 8.9	−6.5 to −5.8
Stability in plasma for 76 days at −20°C		1.20, 240	≤ 5.3	−9.1 to −8.5
Stability of Stock Solutions for 192 days at ~4°C		200 µg/mL	1.8 (% Diff)	

K_3EDTA = tripotassium ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; r^2 = r-squared, coefficient of determination; % CV = coefficient of variation, expressed as a percent; % Diff = percent difference; % RE = relative error, expressed as a percent.

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.F.: 分析方法及びバリデーション試験

Analyte: CC112273				
Reference Number: 185687				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9980	
Species: Rat	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.100 - 50.0	≤ 6.71	−3.20 to 4.20
Intra-Day QC		0.100 (LLOQ QC)	≤ 13.0	−8.20 to 3.00
		0.300, 3.00, 40.0 (Analytical QCs)	≤ 5.00	−2.75 to 5.33
		400 (Dilution QC; 10-fold)	1.87	−6.75
Inter-Day QC		0.100 (LLOQ QC)	10.2	−2.40
		0.300, 3.00, 40.0 (Analytical QCs)	≤ 3.91	−1.25 to 3.00
Whole blood stability for 4 hours at room temperature		0.300, 3.00	≤ 13.4	−4.41 to −1.96 (% Diff)
Whole blood stability for 4 hours at 4°C (ice bath)		0.300, 3.00	≤ 13.2	−1.55 to 8.87 (% Diff)
Bench Top stability for 24 hours at room temperature		0.300, 40.0	≤ 3.28	−2.33 to −0.250
Freeze-thaw stability for 5-cycles from −80°C to room temperature		0.300, 40.0	≤ 3.42	−1.25 to 1.33
Stability in plasma for 23 days at −80°C		0.300, 40.0	≤ 4.51	1.00 to 2.00

K_3EDTA = tripotassium ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; r = correlation coefficient; % CV = coefficient of variation, expressed as a percent; % Diff = percent difference; % RE = relative error, expressed as a percent.

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.G.: 分析方法及びバリデーション試験

Analyte: CC112273				
Reference Number: 187239				
Method: Supported Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9991	
Species: Rat	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (pg/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		20.0 - 3200	≤ 3.91	−0.625 to 0.875
Intra-Day QC		20.0 (LLOQ QC)	≤ 5.41	2.50 to 7.50
		60.0, 240, 2400 (Analytical QCs)	≤ 3.95	−2.08 to 6.13
		48000 (Dilution QC; 20-fold)	1.17	1.89
Inter-Day QC		20.0 (LLOQ QC)	4.95	4.00
		60.0, 240, 2400 (Analytical QCs)	≤ 3.18	0.417 to 3.50
Whole blood stability for 4 hours at room temperature		60.0, 240	≤ 3.02	−24.1 to −23.2 (% Diff)
Whole blood stability for 4 hours at 4°C (ice bath)		60.0, 240	≤ 2.31	−0.353 to 1.58 (% Diff)
Bench top stability for 31 hours at 4°C (ice bath)		60.0, 2400	≤ 2.41	2.33 to 2.71
Freeze-thaw stability 5 cycles from −80°C to 4°C (ice bath)		60.0, 2400	≤ 4.01	2.42 to 6.00
Stability in plasma for 162 days at −20°C [a]		60.0, 2400	≤ 4.13	−1.75 to 2.83
Stability in plasma for 162 days at −80°C [a]		60.0, 2400	≤ 3.04	1.00 to 2.79

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.G.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: CC1084037			
Reference Number: 187239			
Method: Supported Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9992
Species: Rat	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None

Identification of Sample	**Concentration (pg/mL)**	**Method Performance**	
		Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range	10.0 - 1600	≤ 3.55	−1.25 to 2.50
Intra-Day QC	10.0 (LLOQ QC)	≤ 6.68	4.00 to 12.0
	30.0, 120, 1200 (Analytical QCs)	≤ 4.56	−2.50 to 5.00
	24000 (Dilution QC; 20-fold)	1.93	−1.27
Inter-Day QC	10.0 (LLOQ QC)	6.44	8.00
	30.0, 120, 1200 (Analytical QCs)	≤ 3.93	−0.833 to 2.67
Whole blood stability for 4 hours at room temperature	30.0, 120	≤ 3.61	42.1 to 44.8 (% Diff)
Whole blood stability for 4 hours at 4°C (ice bath)	30.0, 120	≤ 6.35	−0.313 to 0.781 (% Diff)
Bench top stability for 31 hours at 4°C (ice bath)	30.0, 1200	≤ 1.72	0.167 to 3.33
Freeze-thaw stability 5 cycles from −80°C to 4°C (ice bath)	30.0, 1200	≤ 3.93	1.42 to 2.67
Stability in plasma for 162 days at −20°C [a]	30.0, 1200	≤ 3.97	−4.25 to −1.67
Stability in plasma for 162 days at −80°C [a]	30.0, 1200	≤ 2.38	−1.42 to 5.00

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.G.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP112289				
Reference Number: 187239				
Method: Supported Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9991	
Species: Rat	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (pg/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		10.0 - 1600	≤ 4.71	−0.625 to 1.50
Intra-Day QC		10.0 (LLOQ QC)	≤ 9.91	−0.800 to 10.0
		30.0, 120, 1200 (Analytical QCs)	≤ 4.59	−2.50 to 3.08
		24000 (Dilution QC; 20-fold)	1.50	−1.32
Inter-Day QC		10.0 (LLOQ QC)	8.70	5.00
		30.0, 120, 1200 (Analytical QCs)	≤ 3.34	−1.67 to 2.58
Whole blood stability for 4 hours at room temperature		30.0, 120	≤ 6.62	0.909 to 2.21 (% Diff)
Whole blood stability for 4 hours at 4°C (ice bath)		30.0, 120	≤ 4.48	0.901 to 1.09 (% Diff)
Bench top stability for 31 hours at 4°C (ice bath)		30.0, 1200	≤ 3.63	1.33 to 2.00
Freeze-thaw stability 5 cycles from −80°C to 4°C (ice bath)		30.0, 1200	≤ 2.18	1.67 to 3.00
Stability in plasma for 162 days at −20°C [a]		30.0, 1200	≤ 5.03	−1.67 to −0.500
Stability in plasma for 162 days at −80°C [a]		30.0, 1200	≤ 4.07	4.00 to 4.75

K_3EDTA = tripotassium ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; r = correlation coefficient; % CV = coefficient of variation, expressed as a percent; % Diff = percent difference; % RE = relative error, expressed as a percent.

[a] Long-Term Stability established in [redacted] Report 187240.

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.H.: 分析方法及びバリデーション試験

Analyte: RPC1063				
Reference Number: AB03213				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Quadratic, $1/x^2$, r^2: ≥ 0.9944	
Species: Rabbit	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.800 - 300	≤ 5.9	−2.2 to 4.0
Intra-Day QC		0.800 (LLOQ QC)	≤ 3.9	3.6 to 7.2
		1.20, 120, 240 (Analytical QCs)	≤ 6.6	−1.8 to 3.7
		400 (Dilution QC; 10-fold)	2.7	−2.5
Inter-Day QC		0.800 (LLOQ QC)	3.7	5.0
		1.20, 120, 240 (Analytical QCs)	≤ 5.2	0.7 to 2.5
Benchtop Stability for 25 hours 55 minutes at Room Temperature		1.20, 240	≤ 4.2	−5.8 to 5.5
Freeze-thaw stability for 3-cycles at −20°C		1.20, 240	≤ 3.4	−2.5 to 2.6
Stability in plasma for 259 days at −15°C to −25°C		1.20, 240	≤ 5.4	−7.5 to −6.7

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.H.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101075				
Reference Number: AB03213				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r^2: ≥ 0.9866	
Species: Rabbit	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.800 - 300	≤ 11.8	−5.0 to 6.0
Intra-Day QC		0.800 (LLOQ QC)	≤ 13.2	−11.1 to 3.1
		1.20, 120, 240 (Analytical QCs)	≤ 11.5	−8.3 to 6.6
		400 (Dilution QC; 10-fold)	7.9	−7.3
Inter-Day QC		0.800 (LLOQ QC)	10.7	−4.4
		1.20, 120, 240 (Analytical QCs)	≤ 9.8	−4.8 to −0.3
Benchtop Stability for 25 hours 55 minutes at Room Temperature		1.20, 240	≤ 6.1	−10.3 to −3.1
Freeze-thaw stability for 3-cycles at −20°C		1.20, 240	≤ 7.6	−8.3 to −6.9
Stability in plasma for 259 days at −15°C to −25°C		1.20, 240	≤ 13.2	−8.7 to 7.5

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.H.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101442				
Reference Number: AB03213				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r^2: ≥ 0.9962	
Species: Rabbit	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.800 - 300	≤ 4.9	−2.8 to 3.1
Intra-Day QC		0.800 (LLOQ QC)	≤ 13.3	−6.0 to 15.9
		1.20, 120, 240 (Analytical QCs)	≤ 7.2	−7.8 to 3.7
		400 (Dilution QC; 10-fold)	2.8	−3.3
Inter-Day QC		0.800 (LLOQ QC)	12.6	6.4
		1.20, 120, 240 (Analytical QCs)	≤ 8.0	−4.8 to −2.4
Benchtop Stability for 25 hours 55 minutes at Room Temperature		1.20, 240	≤ 3.9	−5.8 to −4.9
Freeze-thaw stability for 3-cycles at −20°C		1.20, 240	≤ 3.2	−9.4 to −3.1
Stability in plasma for 259 days at −15°C to −25°C		1.20, 240	≤ 5.0	−3.3 to 0.8

K_3EDTA = tripotassium ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; r^2 = r-squared, coefficient of determination; % CV = coefficient of variation, expressed as a percent; % RE = relative error, expressed as a percent.

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.I.: 分析方法及びバリデーション試験

Analyte: CC112273			
Celgene Reference Number: RPC1063-DMPK-2887 **Test Facility Study No:** CEL-R8989/CEL-R8989A1			
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r^2: ≥ 0.9963
Species: Rabbit	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None

Identification of Sample	**Concentration (pg/mL)**	**Method Performance**	
		Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range	40.0 - 8000	≤ 6.65	−2.50 to 1.88
Intra-Day QC	40.0 (LLOQ QC)	≤ 5.98	0.00 to 5.50
	120, 480, 6000 (Analytical QCs)	≤ 3.78	5.83 to 9.83
	120000 (Dilution QCs; 20-fold, 50-fold)	≤ 1.89	−3.33 to 1.67
Inter-Day QC	40.0 (LLOQ QC)	4.90	3.00
	120, 480, 6000 (Analytical QCs)	≤ 2.95	6.67 to 8.33
	120000 (Dilution QCs; 20-fold)	2.56	0.00
Plasma room temperature stability for 24 hours	120, 6000, 120000	≤ 1.70	−4.17 to 3.67
Plasma 4°C stability for 24 hours	120, 6000, 120000	≤ 2.60	−4.17 to 6.00
Freeze-thaw stability for 5-cycles from −70°C to 4°C	120, 6000, 120000	≤ 8.69	3.33 to 14.17
Stability in plasma for 151 days at −70°C	120, 6000, 120000	≤ 2.76	−7.50 to 2.33

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.I.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: CC112273				
Celgene Reference Number: RPC1063-DMPK-2887 **Test Facility Study No:** CEL-R8989/CEL-R8989A1				
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r^2: ≥ 0.9963	
Species: Rabbit	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (pg/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Whole blood room temperature stability for 2 hours		120, 6000	≤ 3.27	−1.58 to −0.02 (% Diff)
Whole blood ice-water bath stability for 2 hours		120, 6000	≤ 2.06	−8.63 to −7.47 (% Diff)
Hemolysis Evaluation (2% hemolyzed plasma)		120, 6000	≤ 4.53	0.00 to 0.33
Reinjection Reproducibility at 4°C for 160.5 hours		120, 480, 6000	≤ 4.06	6.67 to 10.17
Processed Sample Stability at 4°C for 54.5 hours		120, 480, 6000	≤ 2.90	4.17 to 8.67
Analyte stock solution stability (DMSO) for 47 days at −20°C		1.00 mg/mL	3.1	−3.1 (% Diff)
Analyte stock solution stability (DMSO) for 17.5 hours at room temperature		1.00 mg/mL	1.0	−3.5 (% Diff)
Internal Standard spike solution stability (DMSO) for 47 days at −20°C		2.00 ng/mL	2.1	1.0 (% Diff)
Internal Standard spike solution stability (DMSO) for 17.5 hours at room temperature		2.00 ng/mL	2.3	−0.5 (% Diff)

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.I.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: CC1084037			
Celgene Reference Number: RPC1063-DMPK-2887 **Test Facility Study No:** CEL-R8989/CEL-R8989A1			
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r^2: ≥ 0.9976
Species: Rabbit	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None

Identification of Sample	**Concentration (pg/mL)**	**Method Performance**	
		Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range	20.0 - 4000	≤ 3.84	−2.81 to 1.88
Intra-Day QC	20.0 (LLOQ QC)	≤ 4.85	−1.00 to 3.00
	60.0, 240, 3000 (Analytical QCs)	≤ 4.23	2.17 to 6.67
	60000 (Dilution QCs; 20-fold, 50-fold)	≤ 2.18	−6.33 to −1.33
Inter-Day QC	20.0 (LLOQ QC)	3.72	1.50
	60.0, 240, 3000 (Analytical QCs)	≤ 3.34	3.17 to 5.67
	60000 (Dilution QCs; 20-fold)	2.59	−4.00
Plasma room temperature stability for 24 hours	60.0, 3000, 60000	≤ 2.97	−3.67 to 2.67
Plasma 4°C stability for 24 hours	60.0, 3000, 60000	≤ 3.77	−7.50 to 4.00
Freeze-thaw stability for 5-cycles from −70°C to 4°C	60.0, 3000, 60000	≤ 8.98	−0.67 to 9.33
Stability in plasma for 151 days at −70°C	60.0, 3000, 60000	≤ 2.58	−5.83 to 2.67

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.I.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: CC1084037			
Celgene Reference Number: RPC1063-DMPK-2887 **Test Facility Study No:** CEL-R8989/CEL-R8989A1			
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r^2: ≥ 0.9976
Species: Rabbit	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None

Identification of Sample	**Concentration (pg/mL)**	**Method Performance**	
		Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Whole blood room temperature stability for 2 hours	60.0, 3000	≤ 2.43	−0.53 to 0.87 (% Diff)
Whole blood ice-water bath stability for 2 hours	60.0, 3000	≤ 1.96	−6.12 to 0.25 (% Diff)
Hemolysis Evaluation (2% hemolyzed plasma)	60.0, 3000	≤ 2.64	−4.50 to −2.67
Reinjection Reproducibility at 4°C for 160.5 hours	60.0, 240, 3000	≤ 3.71	1.17 to 3.75
Processed Sample Stability at 4°C for 54.5 hours	60.0, 240, 3000	≤ 2.20	3.83 to 6.67
Analyte stock solution stability (DMSO) for 47 days at −20°C	0.5 mg/mL	2.2	6.6 (% Diff)
Analyte stock solution stability (DMSO) for 17.5 hours at room temperature	0.5 mg/mL	1.4	8.6 (% Diff)
Internal Standard spike solution stability (DMSO) for 47 days at −20°C	1.00 ng/mL	1.5	4.7 (% Diff)
Internal Standard spike solution stability (DMSO) for 17.5 hours at room temperature	1.00 ng/mL	3.3	−1.3 (% Diff)

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.I.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP112289				
Celgene Reference Number: RPC1063-DMPK-2887 **Test Facility Study No:** CEL-R8989/CEL-R8989A1				
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r^2: ≥ 0.9963	
Species: Rabbit	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (pg/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		20.0 - 4000	≤ 4.35	−4.25 to 2.50
Intra-Day QC		20.0 (LLOQ QC)	≤ 4.73	0.00 to 6.50
		60.0, 240, 3000 (Analytical QCs)	≤ 4.47	1.83 to 7.33
		60000 (Dilution QCs; 20-fold, 50-fold)	≤ 3.17	−4.50 to 1.33
Inter-Day QC		20.0 (LLOQ QC)	5.20	2.00
		60.0, 240, 3000 (Analytical QCs)	≤ 3.40	2.33 to 6.33
		60000 (Dilution QCs; 20-fold)	3.34	−0.67
Plasma room temperature stability for 24 hours		60.0, 3000, 60000	≤ 3.17	−4.00 to 5.33
Plasma 4°C stability for 24 hours		60.0, 3000, 60000	≤ 3.18	−5.00 to 6.00
Freeze-thaw stability for 5-cycles from −70°C to 4°C		60.0, 3000, 60000	≤ 5.46	2.83 to 6.67
Stability in plasma for 151 days at −70°C		60.0, 3000, 60000	≤ 4.44	−6.17 to 4.33

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.I.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP112289			
Celgene Reference Number: RPC1063-DMPK-2887 **Test Facility Study No:** CEL-R8989/CEL-R8989A1			
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r^2: ≥ 0.9963
Species: Rabbit	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None

Identification of Sample	**Concentration (pg/mL)**	**Method Performance**	
		Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Whole blood room temperature stability for 2 hours	60.0, 3000	≤ 4.13	0.98 to 2.38 (% Diff)
Whole blood ice-water bath stability for 2 hours	60.0, 3000	≤ 2.38	−7.30 to −2.96 (% Diff)
Hemolysis Evaluation (2% hemolyzed plasma)	60.0, 3000	≤ 2.52	−1.33 to 0.00
Reinjection Reproducibility at 4°C for 160.5 hours	60.0, 240, 3000	≤ 5.91	1.67 to 6.33
Processed Sample Stability at 4°C for 54.5 hours	60.0, 240, 3000	≤ 2.34	5.42 to 8.00
Analyte stock solution stability (DMSO) for 47 days at −20°C	0.5 mg/mL	1.8	−0.2 (% Diff)
Analyte stock solution stability (DMSO) for 17.5 hours at room temperature	0.5 mg/mL	1.4	0.1 (% Diff)
Internal Standard spike solution stability (DMSO) for 47 days at −20°C	1.00 ng/mL	1.9	−5.4 (% Diff)
Internal Standard spike solution stability (DMSO) for 17.5 hours at room temperature	1.00 ng/mL	2.1	−2.5 (% Diff)

K_3EDTA = tripotassium ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; r^2 = r-squared, coefficient of determination; % CV = coefficient of variation, expressed as a percent; % Diff = percent difference; % RE = relative error, expressed as a percent.

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.J.: 分析方法及びバリデーション試験

Analyte: CC112273				
Reference Number: 1840-035				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r^2: ≥ 0.9939	
Species: Rabbit	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.0500 - 20.0	≤ 7.7	−2.8 to 2.0
Intra-Day QC		0.0500 (LLOQ QC)	NA	NA
		0.150, 1.50, 15.0 (Analytical QCs)	≤ 10.5	4.0 to 11.3
		100 (Dilution QC; 20-fold)	4.7	3.0
Inter-Day QC		0.0500 (LLOQ QC)	NA	NA
		0.150, 1.50, 15.0 (Analytical QCs)	≤ 7.4	6.7 to 9.3
Whole blood stability for 2 hours on wet ice		0.150, 15.0	≤ 4.10	0.631 to 1.43 (% Diff)
Bench Top stability for 23 hours at room temperature		0.150, 15.0	≤ 5.9	−5.3 to 2.0
Freeze-thaw stability 3 cycles from −70°C to room temperature		0.150, 15.0	≤ 5.2	−1.3 to 5.3
Stability in plasma for 115 days at −70°C		0.150, 15.0	≤ 6.8	0.7 to 1.3

K_3EDTA = tripotassium ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; r^2 = r-squared, coefficient of determination; % CV = coefficient of variation, expressed as a percent; % Diff = percent difference; % RE = relative error, expressed as a percent.

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.K.: 分析方法及びバリデーション試験

Analyte: RPC1063				
Reference Number: 030550				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r^2: ≥ 0.9920	
Species: Monkey	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 300	≤ 5.5	−4.5 to 3.5
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	5.5	−2.8
		1.20, 12.0, 120, 240 (Analytical QCs)	≤ 13.6	−2.5 to 6.7
		300 (Dilution QC; 10-fold)	1.4	2.7
Inter-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	10.1	−0.3
		1.20, 12.0, 120, 240 (Analytical QCs)	≤ 8.2	−3.3 to 1.7
Bench Top stability for 4 hours 7 minutes at 4°C		1.20, 240	≤ 5.7	−8.3 to −0.8
Freeze-thaw stability 4 cycles from −80°C to an ice bath		1.20, 240, 300	≤ 3.0	−6.3 to 3.3
Freeze-thaw stability 4 cycles from −20°C to an ice bath		1.20, 240, 300	≤ 3.4	−2.1 to 5.0
Stability in plasma for 339 days at −20°C		1.20, 240	≤ 2.0	−10.8 to −10.0
Stability in plasma for 339 days at −80°C		1.20, 240	≤ 1.6	4.6 to 9.2

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.K.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101442				
Reference Number: 030550				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r^2: ≥ 0.9880	
Species: Monkey	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 300	≤ 7.3	−4.3 to 4.5
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	4.4	11.8
		1.20, 12.0, 120, 240 (Analytical QCs)	≤ 15.3	4.2 to 13.3
		300 (Dilution QC; 10-fold)	2.4	9.0
Inter-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	12.5	0.0
		1.20, 12.0, 120, 240 (Analytical QCs)	≤ 8.7	2.9 to 6.7
Bench Top stability for 4 hours 7 minutes and 20 hours 7 minutes at 4°C		1.20, 240	≤ 5.7	−2.9 to 5.8
Freeze-thaw stability 4 cycles from −80°C to an ice bath		1.20, 240, 300	≤ 12.0	−2.1 to 3.3
Freeze-thaw stability 4 cycles from −20°C to an ice bath		1.20, 240, 300	≤ 7.3	−5.8 to 7.0
Stability in plasma for 342 days at −20°C		1.20, 240	≤ 11.0	4.6 to 7.5
Stability in plasma for 342 days at −80°C		1.20, 240	≤ 3.8	0.8 to 1.7

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.K.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101075				
Reference Number: 030550				
Method: Protein Precipitation, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r^2: ≥ 0.9901	
Species: Monkey	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 300	≤ 8.1	−2.1 to 4.4
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	6.3	−8.8
		1.20, 12.0, 120, 240 (Analytical QCs)	≤ 13.2	−3.3 to 1.7
		300 (Dilution QC; 10-fold)	3.8	−2.3
Inter-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	9.5 [a]	−0.9 [b]
		1.20, 12.0, 120, 240 (Analytical QCs)	≤ 10.3	−3.3 to 1.7
Bench Top stability for 4 hours 7 minutes and 20 hours 7 minutes at 4°C		1.20, 240	≤ 5.5	2.5 to 7.5
Freeze-thaw stability 4 cycles from −80°C to an ice bath		1.20, 240, 300	≤ 13.1	−1.7 to 3.3
Freeze-thaw stability 4 cycles from −20°C to an ice bath		1.20, 240, 300	≤ 2.1	−0.8 to 7.0
Stability in plasma for 339 days at −20°C		1.20, 240	≤ 7.8	1.7 to 5.8
Stability in plasma for 339 days at −80°C		1.20, 240	≤ 3.9	4.2 to 11.7

K^3EDTA = tripotassium ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; r^2 = r-squared, coefficient of determination; % CV = coefficient of variation, expressed as a percent; % RE = relative error, expressed as a percent.

[a] Value with statistical outlier excluded (with outlier = 143.3).

[b] Value with statistical outlier excluded (with outlier = 49.5).

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.L.: 分析方法及びバリデーション試験

Analyte: RPC1063				
Reference Number: 180262				
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9992	
Species: Monkey	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 100	≤ 5.51	−2.25 to 1.00
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	≤ 8.53	−2.00 to 6.00
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 3.46	1.67 to 11.7
		800 (Dilution QC; 10-fold)	3.05	5.88
Inter-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	7.00	3.25
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 5.10	4.67 to 6.67
Whole blood stability for 4 hours at room temperature		1.20, 6.00	≤ 1.77	3.91 to 8.05 (% Diff)
Bench Top stability for 6 hours at room temperature		1.20, 80.0	≤ 6.77	−9.88 to −7.50
Freeze-thaw stability 3 cycles from −70°C to room temperature		1.20, 80.0	≤ 4.94	−1.63 to 2.50
Freeze-thaw stability 3 cycles from −20°C to room temperature		1.20, 80.0	≤ 6.40	−1.25 to 1.67
Stability in plasma for 42 days at −20°C [a]		1.20, 80.0	≤ 6.70	−4.13 to −3.33
Stability in plasma for 1512 days at −80°C [a]		1.20, 80.0	≤ 4.36	−6.37 to −5.83

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.L.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101075				
Reference Number: 180262				
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9991	
Species: Monkey	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 100	≤ 3.73	−1.20 to 1.13
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	≤14.1	−0.500 to 12.0
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 6.31	2.5 to 11.5
		800 (Dilution QC; 10-fold)	4.73	5.13
Inter-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	10.4	7.75
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 5.72	5.33 to 7.62
Whole blood stability for 4 hours at room temperature		1.20, 6.00	≤ 5.83	−0.723 to 2.08 (% Diff)
Bench Top stability for 6 hours at room temperature		1.20, 80.0	≤ 4.17	9.50 to 10.0
Freeze-thaw stability 3 cycles from −70°C to room temperature		1.20, 80.0	≤ 11.1	2.25 to 8.33
Freeze-thaw stability 3 cycles from −20°C to room temperature		1.20, 80.0	≤ 3.73	8.38 to 10.0
Stability in plasma for 399 days at −20°C [a]		1.20, 80.0	≤ 8.85	5.38 to 8.33
Stability in plasma for 1512 days at −80°C [a]		1.20, 80.0	≤ 5.56	−4.50 to −2.50

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.L.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101442				
Reference Number: 180262				
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9992	
Species: Monkey	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 100	≤ 3.99	−2.80 to 2.00
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	≤ 5.00	0.00 to 4.75
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 5.04	1.50 to 8.33
		800 (Dilution QC; 10-fold)	1.67	1.00
Inter-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	4.43	2.75
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 4.09	2.67 to 6.67
Whole blood stability for 4 hours at room temperature		1.20, 6.00	≤ 1.93	−1.73 to 5.36 (% Diff)
Bench Top stability for 6 hours at room temperature		1.20, 80.0	≤ 10.7	−0.833 to 5.25
Freeze-thaw stability 3 cycles from −70°C to room temperature		1.20, 80.0	≤ 2.59	0.375 to 3.33
Freeze-thaw stability 3 cycles from −20°C to room temperature		1.20, 80.0	≤ 3.41	4.25 to 7.50
Stability in plasma for 802 days at −20°C [a]		1.20, 80.0	≤ 2.49	−0.833 to 13.8
Stability in plasma for 1512 days at −80°C [a]		1.20, 80.0	≤ 5.36	−5.00 to −3.50

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.L.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101988				
Reference Number: 180262				
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9982	
Species: Monkey	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 100	≤ 7.00	−2.50 to 2.50
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	≤ 13.4	−2.00 to 2.75
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 7.18	5.00 to 10.9
		800 (Dilution QC; 10-fold)	2.89	2.38
Inter-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	9.38	0.500
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 5.75	6.33 to 9.38
Whole blood stability for 4 hours at room temperature		1.20, 6.00	≤ 6.02	0.00 to 0.826 (% Diff)
Bench Top stability for 6 hours at room temperature		1.20, 80.0	≤ 4.84	5.00 to 8.13
Freeze-thaw stability 3 cycles from −70°C to room temperature		1.20, 80.0	≤ 6.04	5.75 to 8.33
Freeze-thaw stability 3 cycles from −20°C to room temperature		1.20, 80.0	≤ 6.23	7.88 to 9.17
Stability in plasma for 802 days at −20°C [a]		1.20, 80.0	≤ 7.86	−5.00 to 1.25
Stability in plasma for 1512 days at −80°C [a]		1.20, 80.0	≤ 5.69	−6.63 to −5.83

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.L.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP101124				
Reference Number: 180262				
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9997	
Species: Monkey	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.400 - 100	≤ 2.37	−1.80 to 2.00
Intra-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	≤ 8.48	−0.750 to 2.25
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 2.81	3.33 to 8.50
		800 (Dilution QC; 10-fold)	1.04	4.13
Inter-Day QC		0.400 (LLOQ QC)	6.42	1.25
		1.20, 6.00, 80.0 (Analytical QCs)	≤ 2.21	4.33 to 7.75
Whole blood stability for 4 hours at room temperature		1.20, 6.00	≤ 2.22	−1.57 to 1.03 (% Diff)
Bench Top stability for 6 hours at room temperature		1.20, 80.0	≤ 1.34	7.50 to 8.63
Freeze-thaw stability 3 cycles from −70°C to room temperature		1.20, 80.0	≤ 1.82	5.83 to 9.25
Freeze-thaw stability 3 cycles from −20°C to room temperature		1.20, 80.0	≤ 1.76	7.88 to 9.17
Stability in plasma for 802 days at −20°C [a]		1.20, 80.0	≤ 1.36	0.875 to 5.83
Stability in plasma for 1512 days at −80°C [a]		1.20, 80.0	≤ 0.975	−4.00 to −1.67

K_3EDTA = tripotassium ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; r = correlation coefficient; % CV = coefficient of variation, expressed as a percent; % Diff = percent difference; % RE = relative error, expressed as a percent.

[a] Long-Term Stability was performed under Reference number 180263 Addendum II for 180262.

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.M.: 分析方法及びバリデーション試験

Analyte: CC112273				
Reference Number: 187236				
Method: Supported Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9989	
Species: Monkey	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (pg/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		20.0 - 3200	≤ 6.29	−1.75 to 1.88
Intra-Day QC		20.0 (LLOQ QC)	≤ 4.75	−6.50 to 1.50
		60.0, 240, 2400 (Analytical QCs)	≤ 3.95	−2.92 to 1.67
		48,000 (Dilution QC; 20-fold)	0.660	−4.65
Inter-Day QC		20.0 (LLOQ QC)	5.44	−3.50
		60.0, 240, 2400 (Analytical QCs)	≤ 3.59	−2.50 to 0.167
Whole blood stability for 4 hours at room temperature		60.0, 240	≤ 2.85	−6.45 to 1.75 (% Diff)
Whole blood stability for 4 hours at 4°C (ice bath)		60.0, 240	≤ 2.24	6.98 to 7.17 (% Diff)
Bench Top stability for 26 hours at 4°C (ice bath)		60.0, 2400	≤ 4.11	−3.83 to −3.75
Freeze-thaw stability 6 cycles from −80°C to 4°C (ice bath)		60.0, 2400	≤ 2.91	−3.83 to −2.21
Stability in plasma for 112 days at −20°C [a]		60.0, 2400	≤ 4.99	−1.88 to 11.8
Stability in plasma for 112 days at −80°C [a]		60.0, 2400	≤ 6.50	−1.25 to 4.50

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.M.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: CC1084037				
Reference Number: 187236				
Method: Supported Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9993	
Species: Monkey	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (pg/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		10.0 - 1600	≤ 4.52	−1.30 to 2.50
Intra-Day QC		10.0 (LLOQ QC)	≤ 6.06	−1.60 to 6.00
		30.0, 120, 1200 (Analytical QCs)	≤ 3.81	−3.50 to 5.67
		24,000 (Dilution QC; 20-fold)	1.68	−4.15
Inter-Day QC		10.0 (LLOQ QC)	5.92	2.00
		30.0, 120, 1200 (Analytical QCs)	≤ 3.53	−3.25 to 3.00
Whole blood stability for 4 hours at room temperature		30.0, 120	≤ 2.79	−3.64 to 2.65 (% Diff)
Whole blood stability for 4 hours at 4°C (ice bath)		30.0, 120	≤ 5.07	−16.9 to −11.1 (% Diff)
Bench Top stability for 26 hours at 4°C (ice bath)		30.0, 1200	≤ 5.39	−4.58 to −1.67
Freeze-thaw stability 6 cycles from −80°C to 4°C (ice bath)		30.0, 1200	≤ 4.46	−4.75 to −2.00
Stability in plasma for 182 days at −20°C [a]		30.0, 1200	≤ 7.87	−1.33 to −0.500
Stability in plasma for 182 days at −80°C [a]		30.0, 1200	≤ 1.35	−0.750 to 3.67

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.M.: 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analyte: RP112289				
Reference Number: 187236				
Method: Supported Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9994	
Species: Monkey	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (pg/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		10.0 - 1600	≤ 2.99	−0.700 to 2.00
Intra-Day QC		10.0 (LLOQ QC)	≤ 6.56	−8.40 to 3.00
		30.0, 120, 1200 (Analytical QCs)	≤ 3.66	−3.33 to 1.00
		24,000 (Dilution QC; 20-fold)	1.33	−4.23
Inter-Day QC		10.0 (LLOQ QC)	6.71	−2.80
		30.0, 120, 1200 (Analytical QCs)	≤ 2.94	−2.50 to 0.333
Whole blood stability for 4 hours at room temperature		30.0, 120	≤ 3.22	0.926 to 5.00 (% Diff)
Whole blood stability for 4 hours at 4°C (ice bath)		30.0, 120	≤ 3.98	−7.04 to −5.45 (% Diff)
Bench Top stability for 26 hours at 4°C (ice bath)		30.0, 1200	≤ 2.42	−3.67 to −2.92
Freeze-thaw stability 6 cycles from −80°C to 4°C (ice bath)		30.0, 1200	≤ 3.44	−5.08 to −2.67
Stability in plasma for 182 days at −20°C [a]		30.0, 1200	≤ 3.86	10.7 to 15.4
Stability in plasma for 182 days at −80°C [a]		30.0, 1200	≤ 2.07	3.33 to 9.25

K_3EDTA = tripotassium ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; r = correlation coefficient; % CV = coefficient of variation, expressed as a percent; % Diff = percent difference; % RE = relative error, expressed as a percent.

[a] Long-Term Stability established in [redacted] Report 187237.

Approved v2.0

Table 2.6.5.2.N.: 分析方法及びバリデーション試験

Analyte: RP112273 (CC112273)				
Reference Number: 185684				
Method: Supported Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, r: ≥ 0.9985	
Species: Monkey	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range		0.0500 - 25.0	≤ 5.19	−5.20 to 3.00
Intra-Day QC		0.0500 (LLOQ QC)	≤ 11.0	5.60 to 19.6
		0.150, 1.00, 20.0 (Analytical QCs)	≤ 5.99	−11.5 to 10.0
		200 (Dilution QC; 25-fold)	1.48	−4.50
Inter-Day QC		0.0500 (LLOQ QC)	9.68	14.2
		0.150, 1.00, 20.0 (Analytical QCs)	≤ 7.44	−5.50 to 4.00
Whole blood stability for 4 hours at room temperature		0.150, 1.00	≤ 1.80	−0.730 to 0.662 (% Diff)
Whole blood stability for 4 hours in an ice bath		0.150, 1.00	≤ 9.79	−11.1 to −7.18 (% Diff)
Bench Top stability for 26 hours at room temperature		0.150, 20.0	≤ 7.46	−13.0 to −5.33
Freeze-thaw stability 6 cycles from −80°C to room temperature		0.150, 20.0	≤ 3.20	−12.5 to −4.67
Stability in plasma for 33 days at −20°C		0.150, 20.0	≤ 2.82	−9.00 to −2.67
Stability in plasma for 33 days at −80°C		0.150, 20.0	≤ 4.18	−9.00 to −2.67

K_3EDTA = tripotassium ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; r = correlation coefficient; % CV = coefficient of variation, expressed as a percent; % Diff = percent difference; % RE = relative error, expressed as a percent.

Approved v2.0

3 薬物動態試験：In Vitro での吸収

Table 2.6.5.3.A.: 薬物動態試験：In vitro での吸収（Caco-2 細胞における膜透過性）

				Test Article: RPC1063
Study Number: ■RECEP1				
Test System: Caco-2 Cells		**GLP Compliance:** Non-GLP		**Assay Method:** LC-MS/MS
Analyte	**Dosing Concentration (µM)**	**Papp** [a] **(10^{-6} cm/s)**	**Recovery (%)**	**Mass Balance (%)**
Normalized to Nominal Concentration				
RPC1063	1.0	5.93 ± 0.532	22.7 ± 1.22	78.8 ± 5.62
Atenolol	100	0.297 ± 0.0435	98.8 ± 1.28	ND
Minoxidil	10	8.84 ± 0.712	105 ± 0.230	ND
Normalized to Measured Initial Donor Concentration				
RPC1063	1.0	7.38 ± 0.828	28.2 ± 2.10	97.8 ± 4.50
Atenolol	100	0.310 ± 0.0481	103 ± 2.40	ND
Minoxidil	10	8.21 ± 1.01	97.6 ± 4.79	ND

Caco-2 cells = epithelial colorectal adenocarcinoma cells; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; ND = not determined; Papp = apparent permeability coefficient; SD = standard deviation.

[a] The ratio of minoxidil Papp to atenolol Papp was greater than 3 for each replicate.
Note: The data are presented as mean ± SD (n = 3).

Approved v2.0

Table 2.6.5.3.B.: **薬物動態試験：In vitro での吸収（Caco-2 細胞における膜透過性）**

				Test Article: RPC1063
Study Number: ■RECEP1R1				
Test System: Caco-2 Cells		**GLP Compliance:** Non-GLP		**Assay Method:** LC-MS/MS
Analyte	**Dosing Concentration (μM)**	**Papp** [a] **(10^{-6} cm/s)**	**Recovery (%)**	**Mass Balance (%)**
Normalized to Nominal Concentration				
RPC1063	1.0	3.64 ± 0.596	39.4 ± 3.38	90.4 ± 12.8
Atenolol	100	0.243 ± 0.0998	101 ± 1.43	ND
Minoxidil	10	4.53 ± 0.390	98.7 ± 1.15	ND
Normalized to Measured Initial Donor Concentration				
RPC1063	1.0	4.52 ± 0.649	49.3 ± 4.64	114 ± 19.9
Atenolol	100	0.243 ± 0.101	101 ± 2.45	ND
Minoxidil	10	4.52 ± 0.256	98.6 ± 4.29	ND

Caco-2 cells = epithelial colorectal adenocarcinoma cells; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; ND = not determined; Papp = apparent permeability coefficient; SD = standard deviation.

[a] The ratio of minoxidil Papp to atenolol Papp was greater than 3 for each replicate.
Note: The data are presented as mean ± SD (n = 3).

Table 2.6.5.3.C.:　　薬物動態試験：In vitro での吸収（Caco-2 細胞における膜透過性）

				Test Article: RPC1063
Study Number: ■RECEP3R1				
Test System: Caco-2 Cells		**GLP Compliance:** Non-GLP		**Assay Method:** LC-MS/MS
Analyte	**Dosing Concentration (µM)**	**Papp** [a] **(10^{-6} cm/s)**	**Recovery (%)**	**Mass Balance (%)**
Unidirectional (A-to-B) Caco-2 Permeability, Recovery, and Mass Balance Results for RPC1063 (0.10 µM), Atenolol, and Minoxidil				
RPC1063	0.10	11.4 ± 4.17	25.0 ± 1.92	215 ± 9.04 [b]
Atenolol	100	0.186 ± 0.0253	93.3 ± 4.60	ND
Minoxidil	10	7.26 ± 0.650 [c]	114 ± 4.91 [c]	ND
Unidirectional (A-to-B) Caco-2 Permeability, Recovery, and Mass Balance Results for RPC1063 (1.0 µM), Atenolol, and Minoxidil				
RPC1063 [d]	1.0	24.0 ± 0.312	9.23 ± 0.355	94.4 ± 1.85
Atenolol [e]	100	0.318 ± 0.107	80.6 ± 4.38	ND
Minoxidil [f]	10	6.57 ± 0.994	107 ± 8.27	ND

Caco-2 cells = epithelial colorectal adenocarcinoma cells; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; ND = not determined; Papp = apparent permeability coefficient; SD = standard deviation.

[a] The ratio of minoxidil Papp to atenolol Papp was greater than 3 for each replicate.

[b] The supramaximal (much higher than 100%) mass balance of RPC1063 is an artifact resulting from the measures taken to overcome its avid nonspecific binding, i.e., preincubation on the donor side and rinsing the donor and receiver chambers after the incubation.

[c] Papp and recovery for minoxidil were calculated using the measured initial donor concentration rather than the default method of using the nominal concentration, because the mean measured dosing concentration and average measured initial donor concentration were more than 20% lower than the nominal concentration. This is the more conservative approach because it results in a higher Papp value (lower denominator) for minoxidil.

[d] The measured dosing concentration of RPC1063 was only 57% of nominal, which would tend to exert negative bias on the Papp value. However, its Papp was much higher than that of minoxidil even when normalized to the nominal concentration (the default and more conservative approach).

[e] The measured dosing concentrations of atenolol was below the acceptance range of 100 ± 15% of nominal for all 3 replicates, which would tend to exert slight negative bias on the Papp value but would not affect the conclusions of intact monolayer integrity.

[f] Papp and recovery for minoxidil were calculated using the measured initial donor concentration rather than the default method of using the nominal concentration, because the mean measured dosing concentration and average measured initial donor concentration were more than 20% lower than the nominal concentration. This is the more conservative approach because it results in a higher Papp value (lower denominator) for minoxidil.

Note: The data are presented as mean ± SD (n = 3).

Table 2.6.5.3.D.:　　薬物動態試験：In vitro での吸収（Caco-2 細胞における膜透過性）

				Test Article: RPC1063
Study Number: ■RECEP3R1GLPS372				
Test System: Caco-2 Cells		**GLP Compliance:** GLP		**Assay Method:** LC-MS/MS
Unidirectional (A-to-B) Permeability of RPC1063 Relative to the Reference Compounds				
Nominal RPC1063 Dosing Concentration (μM)		0.0989	0.989	9.89
RPC1063	Papp (10^{-6} cm/s) [a,b]	6.38 ± 0.948 [c]	9.74 ± 1.59 [d]	12.7 ± 0.863
Minoxidil (10 μM)	Papp (10^{-6} cm/s) [a,b]	7.33 ± 0.441 [c]	5.61 ± 0.207 [d]	4.85 ± 0.405
Atenolol (100 μM)	Papp (10^{-6} cm/s) [a]	0.435 ± 0.0467	0.229 ± 0.00915	0.227 ± 0.0256
Bidirectional Permeability of RPC1063				
Parameter	Direction	Nominal Dosing Concentration (μM)		
		0.0989	0.989	9.89
Papp (10^{-6} cm/s)	A-to-B	8.28 ± 2.77	12.5 ± 2.56	13.3 ± 0.640
Papp (10^{-6} cm/s)	B-to-A	13.9 ± 0.821	14.9 ± 2.91	15.6 ± 2.54
Efflux Ratio [e]		1.68	1.19	1.18

Caco-2 cells = epithelial colorectal adenocarcinoma cells; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; Papp = apparent permeability coefficient; SD = standard deviation.

[a] The ratio of minoxidil Papp to atenolol Papp was greater than 3 for each monolayer.

[b] Papp was calculated using only the 60-minute receiver sample and receiver rinse, which is necessary for RPC1063 because most of the compound that permeates the cell monolayer binds nonspecifically to the receiver chamber. The Papp of minoxidil (the high-permeability reference compound) was calculated the same way in order to compare directly with that of RPC1063.

[c] The Papp values for RPC1063 and minoxidil were not significantly different (2-tailed p = 0.25) according to the Wilcoxon signed rank test.

[d] Calculated using the measured initial donor concentration rather than the default method of using the nominal concentration; because the measured initial donor concentration was much higher than the nominal concentration, this is a more conservative method of calculating Papp (a larger value in the denominator).

[e] Efflux ratios were calculated using the mean A-to-B and B-to-A Papp values.

Note: The data are presented as mean ± SD; n = 4 for unidirectional (A to B) permeability, n = 3 for bidirectional permeability.

Table 2.6.5.3.E.:　　薬物動態試験：In vitro での吸収（Caco-2 細胞における膜透過性）

					Test Article: RPC1063
Study Number: ■RECEP3R1GLPS395					
Experimental: Gastrointestinal Fluid Stability of RPC1063					
GLP Compliance: GLP					
Assay Method: LC-MS/MS					
Matrix	**Time (min)**	**Mean (nM)**	**SD (nM)**	**CV (%)**	**Mean % of Nominal**
SGF	0	4942 [a]	284	5.75	100
	60	4658 [a]	247	5.31	94.2
SIF	0	4720 [a]	226	4.79	95.4
	180	4633 [a]	173	3.74	93.7

CV = coefficient of variation; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography–tandem mass spectrometry; SD = standard deviation; SGF = simulated gastric fluid; SIF = simulated intestinal fluid.

[a] The mean measured concentration after incubation at 37ºC for the indicated time is not significantly different from that at time zero (p = 0.329 for SGF, p = 0.474 for SIF).

4 薬物動態試験：吸収：単回投与

Table 2.6.5.4.A.: 薬物動態試験：単回投与後の吸収（マウス）

					Test Article: RPC1063
Study Number: RP-PK-001-4.0 (Study 041-097)					
Species/Strain: Mouse/C57BL/6N		**Number of Animals:** 8		**Sex:** Female	
Feeding Conditions: Fed			**Method of Dosing:** Oral		
Vehicle: 5% DMSO, 5% Tween 20 in 0.1N HCl					
Sample Matrix: Blood		**Assay Method:** LC-MS/MS		**GLP Compliance:** Non-GLP	
Samples Withdrawn: 30 minutes; 1, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose					
Dose (mg/kg)	**Analyte**	**Mean Parameters**			
		Cmax (µg/mL)	**Tmax (hr)**	**AUC(INF) (µg·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**
1.0	RPC1063	0.044	2	0.404	4.7

AUC(INF) =area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; Cmax = maximum blood concentration; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum blood concentration.
Note: Data is converted to µg from the reported µM. Molecular weights used to convert RPC1063 = 404.4.

Table 2.6.5.4.B.:　　薬物動態試験：単回投与後の吸収（マウス）

							Test Article: RPC1063
Study Number: RP-PK-001-4.0 (Study 059-128)							
Species/Strain: Mouse/C57BL/6N		**Number of Animals:** 18			**Sex:** Female		
Feeding Conditions: Fed				**Method of Dosing:** Oral			
Vehicle: 5% DMSO, 5% Tween 20 in 0.1N HCl							
Sample Matrix: Blood				**Samples Withdrawn:** 1, 3, 6, 12, and 24 hours postdose			
Assay Method: LC-MS/MS				**GLP Compliance:** Non-GLP			
Dose (mg/kg)	**Analyte**	**Mean Parameters**					
		Cmax (µg/mL)	**Tmax (hr)**	**AUC(INF) (µg·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**Vd/F (L/kg)**
1.0	RPC1063	0.064	3	0.606	4.7	28.49	11.00
	RP101075	0.003	6	1.700	DNS	NA	NA

AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; Cmax = maximum blood concentration; DNS = data not sufficient; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum blood concentration; Vd/F = steady state volume of distribution not corrected for absolute bioavailability.
Note: Data is converted to µg from the reported µM. Molecular weights used to convert RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4.

Table 2.6.5.4.C.:　　薬物動態試験：単回投与後の吸収（マウス）

							Test Article: RPC1063
Study Number: RP-PK-001-4.0 (Study 067-120)							
Species/Strain: Mouse/C57BL/6N		**Number of Animals:** 18			**Sex:** Female		
Feeding Conditions: Fed				**Method of Dosing:** Oral			
Vehicle: 5% DMSO, 5% Tween 20 in 0.1N HCl							
Sample Matrix: Blood				**Samples Withdrawn:** 1, 3, 6, 12, and 24 hours postdose			
Assay Method: LC-MS/MS				**GLP Compliance:** Non-GLP			
Dose (mg/kg)	**Analyte**	**Mean Parameters**					
		Cmax (µg/mL)	**Tmax (hr)**	**AUC(INF) (µg·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**Vd/F (L/kg)**
1	RPC1063	0.078	3	0.754	3.3	22.30	6.18
	RP101075	0.003	12	0.062 [a]	DNS	NA	NA

AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; Cmax = maximum blood concentration; DNS = data not sufficient; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum blood concentration; Vd/F = steady state volume of distribution not corrected for absolute bioavailability.

[a] AUC(0-T) is reported.

Note: Data is converted to µg from the reported µM. Molecular weights used to convert RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4.

Table 2.6.5.4.D.: **薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）**

							Test Article: RPC1063
Study Number: RP-PK-001-4.0 (Study 041-095)							
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley		**Number of Animals:** 4		**Sex:** Female			
Feeding Conditions: Fed		**Method of Dosing:** Oral					
Vehicle: 5% DMSO 5% Tween20 in 0.1 N HCl							
Sample Matrix: Blood		**Assay Method:** LC-MS/MS		**GLP Compliance:** Non-GLP			
Samples Withdrawn: 30 minutes; 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 hours postdose							
Dose (mg/kg)	**Analyte**	**Mean Parameters**					
		Cmax (µg/mL)	**Tmax (hr)**	**AUC(INF) (µg·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**Vd/F (L/kg)**
0.3	RPC1063	0.013	2	0.294	19.2	32.00	28.47

AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; Cmax = maximum blood concentration; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum blood concentration; Vd/F = steady state volume of distribution not corrected for absolute bioavailability.
Note: Data is converted to µg from the reported µM. Molecular weights used to convert RPC1063 = 404.4.

Table 2.6.5.4.E.: 薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）

									Test Article: RPC1063
Study Number: RP-PK-001-4.0 (Study 068-090)									
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley			**Number of Animals:** 12				**Sex:** Female		
Feeding Conditions: Fed					**Method of Dosing:** Oral or Intravenous (IV)				
Vehicle – IV: 5% dimethyl sulfoxide and 5% Tween 20 in water									
Vehicle – Oral: 0.5% carboxymethylcellulose in water; pH 2 (oral suspension) [a] and approximately 0.052 mg/capsule (oral capsule)									
Samples Withdrawn IV: 1, 5, and 30 minutes; 2, 4, 8, 10, 12, 24, 48, and 72 hours postdose									
Samples Withdrawn Oral: 30 minutes; 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, and 72 hours postdose									
Sample Matrix: Plasma			**Method:** LC-MS/MS				**GLP Compliance:** Non-GLP		
Dose (mg/kg)	**Route**	**Analyte**	**Mean Parameters**						
			Cmax (µg/mL)	**Tmax (hr)**	**AUC(INF) (µg·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**Vd/F (L/kg)**	**F (%)**
0.2	Oral (capsule)	RPC1063	0.004	6	0.067	11.6	67.07	50.00	64
		RP101075	0.001	6	0.035	37.8	NA	NA	NA
		RP101442	0.0004	24	0.023	18.2	NA	NA	NA
0.2	Oral (suspension)	RPC1063	0.003	4	0.049	13.8	101.86	81.44	47
		RP101075	0.001	2	0.040	51.5	NA	NA	NA
		RP101442	0.0004	24	0.028	29.8	NA	NA	NA
0.2	IV (solution)	RPC1063	0.036	0.02	0.104	11.9	39.00	32.92	NA
		RP101075	0.003	0.08	0.021 [b]	DNS	NA	NA	NA
		RP101442	0.0004	24	0.016	22.7	NA	NA	NA

AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; Cmax = maximum plasma concentration; DNS = data not sufficient; F = absolute oral bioavailability; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration; Vd/F = steady state volume of distribution not corrected for absolute bioavailability.

[a] 1N Hydrochloric acid added prior to addition of RPC1063.

[b] AUC(0-T) reported.

Note: Data is converted to µg from the reported µM. Molecular weights used to convert RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4, RP101442 = 402.4.

Approved v2.0

Table 2.6.5.4.F.: 薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）

Test Article: RPC1063									
Study Number: RP-PK-001-4.0 (Study 067-135)									
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley		**Number of Animals:** 8			**Sex:** Female				
Method of Dosing: Oral (capsule)			**Capsule Vehicle:** Dry blend of RPC1063 in gelatin capsules [a]						
Samples Withdrawn: 30 minutes; 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, and 72 hours postdose									
Sample Matrix: Plasma		**Assay Method:** LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP				
Dose (mg/kg)	**Feeding Condition**	**Analyte**	**Mean Parameters**						
			Cmax (µg/mL)	**Tmax (hr)**	**AUC(INF) (µg·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**Vd/F (L/kg)**	**F (%)**
0.2	Fasted	RPC1063	0.004	6	0.085	14.1	58.83	48.02	81
		RP101075	0.002	10	0.046	28.6	NA	NA	NA
		RP101442	0.0004	48	0.029 [b]	DNS	NA	NA	NA
0.2	Fed	RPC1063	0.003	1	0.039 [b]	20.7	110.04	110.64	40
		RP101075	0.002	24	0.068	17.0	NA	NA	NA
		RP101442	0.0004	48	0.020 [b]	DNS	NA	NA	NA

AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; Cmax = maximum plasma concentration; DNS = data not sufficient; F = absolute oral bioavailability; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration; Vd/F = steady state volume of distribution not corrected for absolute bioavailability.

[a] Capsule excipients were 95% MCC, 4% SLS and 1% MGS; capsules were individually filled to achieve target dose levels based upon the body weights of individual animals.

[b] AUC(0-T) reported.

Note: Data is converted to µg from the reported µM. Molecular weights used to convert RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4, RP101442 = 402.4.

Approved v2.0

Table 2.6.5.4.G.: 薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）

									Test Article: RPC1063
Study Number: RP-PK-001-4.0 (Study 081-045)									
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley			**Number of Animals:** 8				**Sex:** Female		
Feeding Conditions: Fed				**Method of Dosing:** Oral					
Vehicle: 0.5% Carboxymethylcellulose in water; pH 2.2 or pH 6.2									
Samples Withdrawn: 30 minutes; 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, and 48 hours postdose									
Sample Matrix: Plasma			**Assay Method:** LC-MS/MS				**GLP Compliance:** Non-GLP		
Dose (mg/kg)	**pH**	**Analyte**	**Mean Parameters**						
			Cmax (µg/mL)	**Tmax (hr)**	**AUC(INF) (µg·hr/mL)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**Vd/F (L/kg)**	**F (%)**
2	2.2 [a]	RPC1063	0.056	2	0.728	62.00	7.0	27.65	70
		RP101075	0.002	4	0.082	NA	DNS	NA	NA
		RP101442	0.005	24	0.142 [b]	NA	DNS	NA	NA
2	6.2	RPC1063	0.042	4	0.631	65.27	6.3	28.89	60
		RP101075	0.003	12	0.076	NA	DNS	NA	NA
		RP101442	0.004	24	0.110 [b]	NA	DNS	NA	NA

AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; Cmax = maximum plasma concentration; DNS = data not sufficient; F = absolute oral bioavailability; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration; Vd/F = steady state volume of distribution not corrected for absolute bioavailability.

[a] 1N Hydrochloric acid added prior to addition of RPC1063.

[b] AUC(0-T) reported.

Note: Data is converted to µg from the reported µM. Molecular weights used to convert RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4, RP101442 = 402.4.

Table 2.6.5.4.H.:　薬物動態試験：単回投与後の吸収（イヌ）

									Test Article: RPC1063	
Study Number: RP-PK-001-4.0 (Study [redacted] 60670)										
Species/Strain: Dog/Beagle			**Number of Animals:** 4 (2 males, 2 females)					**Sex:** Male and female		
Feeding Conditions: Fasted					**Method of Dosing:** Oral (capsule)					
Capsule Vehicle: Oral capsule; dry blend of RPC1063 in gelatin capsule					**Samples Withdrawn:** 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, and 72 hours postdose					
Assay Method: LC-MS/MS					**GLP Compliance:** Non-GLP					
Matrix	**Dose (mg/kg)**	**Analyte**	**Mean Parameters**						**Blood/Plasma Ratio**	
			Cmax (µg/mL)	**Tmax (hr)**	**AUC(INF) (µg·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**Vd/F (L/kg)**	**Cmax**	**AUC(INF)**
Blood	1.5	RPC1063	0.078	6	1.297	9.5	24	11	2.6	2.8
		RP101075	0.032	8	0.989	14.6	NA	NA	3.6	3.0
		RP101442	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA
Plasma		RPC1063	0.030	4	0.459	6.8	64	22	NA	NA
		RP101075	0.009	8	0.328	19.7	NA	NA	NA	NA
		RP101442	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA

AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; Cmax = maximum plasma or blood concentration; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; ND = not detected; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma or blood concentration; Vd/F = steady state volume of distribution not corrected for absolute bioavailability.
Note: Data is converted to µg from the reported µM. Molecular weights used to convert RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4.

Table 2.6.5.4.I.: 薬物動態試験：単回投与後の吸収（サル）

									Test Article: RPC1063	
Study Number: RP-PK-001-4.0 (Study [redacted] 30379)										
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus		**Number of Animals:** 4 (2 males, 2 females)				**Sex:** Male and female				
Feeding Conditions: Fasted				**Method of Dosing:** Oral (capsule)						
Capsule Vehicle: Oral capsule dry blend of RPC1063 in gelatin capsule				**GLP Compliance:** Non-GLP						
Samples Withdrawn: Predose, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, and 48 hours postdose				**Assay Method:** LC-MS/MS						
Matrix	**Dose (mg/kg)**	**Analyte**	**Mean Parameters**						**Blood/Plasma Ratio**	
			Cmax (µg/mL)	**Tmax (hr)**	**AUC(INF) (µg·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**Vd/F (L/kg)**	**Cmax**	**AUC(INF)**
Blood	0.14	RPC1063	0.008	4	0.106	7.4	25	14	4.0	3.2
		RP101075	0.001	4	0.027	10.6	NA	NA	NA	NA
		RP101442	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA
Plasma		RPC1063	0.002	4	0.033	10.8	86	66	NA	NA
		RP101075	0.001	1	0.065 [a]	DNS	NA	NA	NA	NA
		RP101442	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA

AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; Cmax = maximum plasma or blood concentration; DNS = data not sufficient; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; ND = not detected; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma or blood concentration; Vd/F = steady state volume of distribution not corrected for absolute bioavailability.

[a] AUC(0-T) is reported.

Note: Data is converted to µg from the reported µM. Molecular weights used to convert RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4.

Approved v2.0

Table 2.6.5.4.J.: 薬物動態試験：単回投与後の吸収（サル）

Test Article: RPC1063							
Study Number: RP-PK-001-4.0 (Study [redacted] 30390 and [redacted] 1840-001)							
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus			**Sex:** Male and female				
Number of Animals: 4 (2 males, 2 females) for [redacted] 30390 and 8 (4 males, 4 females) for [redacted] 1840-001							
Feeding Conditions: Fasted			**Method of Dosing:** Oral				
Vehicle: 0.5% Carboxymethylcellulose in water pH 2.2 [a]			**Samples Withdrawn:** Predose, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, and 72 hours				
Sample Matrix: Plasma		**Assay Method:** LC-MS/MS		**GLP Compliance:** Non-GLP			
Dose (mg/kg)	**Analyte**	**Mean Parameters**					
		Cmax (µg/mL)	**Tmax (hr)**	**AUC(INF) (µg·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**Vd/F (L/kg)**
1.5 ([redacted] 30390)	RPC1063	0.021	4.0	0.313	9.4	95	64
0.15 ([redacted] 1840-001)	RPC1063	0.021	4	0.315	9.4	95.21	64.36
	RP101075	0.012	6	0.258	12.6	NA	NA
	RP101442	BQL	BQL	BQL	DNS	NA	NA
10 ([redacted] 1840-001)	RPC1063	0.007	12	0.248	14.1	NA	NA
	RP101075	0.008	4	0.173	17.1	NA	NA
	RP101442	0.0004	48	0.0133 [b]	DNS	NA	NA

AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; Cmax = maximum plasma concentration; DNS = data not sufficient; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration; Vd/F = steady state volume of distribution not corrected for absolute bioavailability.

[a] 1N Hydrochloric acid added prior to addition of RPC1063.

[b] AUC(0-T) reported

Note: Data is converted to µg from the reported µM. Molecular weights used to convert RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4, RP101442 = 402.4.

Approved v2.0

Table 2.6.5.4.K.: 薬物動態試験：単回投与後の吸収（マウス）

								Test Article: RPC1063
Study Number: RP-PK-015-1.0 (Study 173-065/173-083)								
Species/Strain: Mouse/RasH2			**Number of Animals:** 6			**Sex:** Female		
Feeding Conditions: Fed				**Method of Dosing:** Oral				
Vehicle: 0.5% Carboxymethylcellulose in water								
Samples Withdrawn: n = 3 animals collected at 0.5, 2, 6, and 24 hours postdose; n = 3 animals collected at 1, 4, and 10 hours postdose								
Sample Matrix: Plasma			**Assay Method:** LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP		
Dose (mg/kg)	**Analyte**	**Mean Parameters**						
		Cmax (ng/mL)	**Tmax (hr)**	**AUC(INF) (µg·hr/mL)**	**AUC(0-24h) (µg·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**Vd/F (L/kg)**
1	RPC1063	35.6	1	0.28	0.28	4.5	60	25
	RP101075	0.72	4	0.02	0.02	12.7	NA	861
	RP101124	7.59	4	0.13	0.10	10.7	NA	98
	RP101442	BQL	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	RP101988	13.8	1	0.09	0.09	3.6	NA	48
40	RPC1063	1218.5	1	18.8	10.1	24.7	66	76
	RP101075	30.3	24	DNS	0.63	DNS	NA	DNS
	RP101124	231.3	2	DNS	4.28	DNS	NA	DNS
	RP101442	1.6	24	DNS	0.02	DNS	NA	DNS
	RP101988	898.3	1	6.1	5.09	10.8	NA	102

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; Cmax = maximum plasma concentration; DNS = data not sufficient; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration; Vd/F = steady state volume of distribution not corrected for absolute bioavailability.
Note: Data is converted to ng or µg from the reported nM or µM. Molecular weights used to convert RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4, RP101442 = 402.4, RP101124 = 205.2, RP101988 = 418.4.

Approved v2.0

Table 2.6.5.4.L.:　　薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）

									Test Article: RPC1063
Study Number: RP-PK-015-1.0 (Study 155-086)									
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley			**Number of Animals:** 10				**Sex:** Female		
Method of Dosing: Intraperitoneal (IP), intravenous (IV), and oral									
Vehicle IP: 0.5% Carboxymethylcellulose in water			**Samples Withdrawn IP:** 5 and 30 minutes, 2, 4, 8, 12, and 24 hours postdose						
Vehicle IV: 5% DMSO and 5% Tween 20 in water			**Samples Withdrawn IV:** 1, 5, and 30 minutes, 2, 4, 8, 10, 12, and 24 hours postdose						
Vehicle Oral: 0.5% Carboxymethylcellulose in water			**Samples Withdrawn Oral:** 30 minutes; 1, 2, 4, 8, 12, and 24 hours postdose						
Sample Matrix: Plasma			**Assay Method:** LC-MS/MS				**GLP Compliance:** Non-GLP		
Dose (mg/kg)	**Route**	**Analyte**	**Mean Parameters**						**AUC(0-24h) M:P Ratio**
			Cmax (µg/mL)	**AUC(0-24h) (µg·hr/mL)**	**AUC(INF) (µg·hr/mL)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**Vd/F (L/kg)**	**Tmax (hr)**	
2	IP	RPC1063	0.124	1.004	1.037	33	5.2	14	0.50	NA
		RP101075	0.004	0.070	DNS	NA	NC	NA	12	0.07
		RP101124	0.065	1.106	DNS	NA	NC	NA	12	1.10
		RP101442	0.008	0.093	DNS	NA	NC	NA	24	0.09
		RP101988	0.044	0.394	0.411	NA	NC	NA	2	0.39
0.2	IV	RPC1063	0.080	0.142	0.192	23	11.5	17	0.02	NA
		RP101075	0.001	0.004	DNS	NA	NC	NA	0.02	0.03
		RP101124	0.004	0.068	DNS	NA	NC	NA	24	0.48
		RP101442	0.000	0.004	DNS	NA	NC	NA	24	0.03
		RP101988	0.002	0.026	0.043	NA	NC	NA	2	0.18

Table 2.6.5.4.L.: 薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）（続き）

										Test Article: RPC1063
Study Number: RP-PK-015-1.0 (Study 155-086)										
Dose (mg/kg)	**Route**	**Analyte**	**Mean Parameters**							**AUC(0-24h) M:P Ratio**
			Cmax (µg/mL)	**AUC(0-24h) (µg·hr/mL)**	**AUC(INF) (µg·hr/mL)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**Vd/F (L/kg)**	**Tmax (hr)**	
2	Oral	RPC1063	0.038	0.319	0.377	104	10.3	78	2	NA
		RP101075	0.001	0.014	0.177	NA	NC	NA	2	0.04
		RP101124	0.143	1.443	DNS	NA	NC	NA	24	4.52
		RP101442	0.001	0.013	DNS	NA	NC	NA	24	0.04
		RP101988	0.004	0.060	0.087	NA	NC	NA	2	0.19

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; Cmax = maximum plasma concentration; GLP = Good Laboratory Practice; IP = intraperitoneal; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M:P = metabolite : parent; NA = not applicable; NC = not calculated; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration; Vd/F = steady state volume of distribution not corrected for absolute bioavailability.
Note: Data is converted to µg from the reported µM. Molecular weights used to convert RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4, RP101442 = 402.4, RP101124 = 205.2, RP101988 = 418.4.

Table 2.6.5.4.M.: 薬物動態試験：単回投与後の吸収（ウサギ）

								Test Article: RPC1063
Study Number: RP-PK-015-1.0 (Study 092-062)								
Species/Strain: Rabbit/New Zealand White		**Number of Animals:** 3				**Sex:** Female		
Method of Dosing: Oral				**Feeding conditions:** Fed				
Vehicle: 0.5% Carboxymethylcellulose in water				**Samples Withdrawn:** 30 minutes; 1, 2, 3, 4, 8, 12, and 24 hours postdose				
Sample Matrix: Plasma		**Assay Method:** LC-MS/MS				**GLP Compliance:** Non-GLP		
Dose (mg/kg)	**Analyte**	**Mean Parameters**						**AUC(0-24h) M:P Ratio**
		Cmax (µg/mL)	**AUC(0-24h) (µg·hr/mL)**	**AUC(INF) (µg·hr/mL)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**Vd/F (L/kg)**	**Tmax (hr)**	
30	RPC1063	0.25	2.45	2.49	204	3.5	61	4	NA
	RP101075	0.28	3.61	4.55	NA	NC	NA	8	1.5
	RP101442	0.01	0.19	DNS	NA	NC	NA	24	0.1
30 (reanalysis) [a]	RPC1063	0.22	2.55	2.58	196	3.2	49	2	NA
	RP101075	0.047	0.626	DNS	NA	NC	NA	8	0.2
	RP101124	1.30	15.94	DNS	NA	NC	NA	12	6.3
	RP101442	0.02	0.31	DNS	NA	NC	NA	12	0.1
	RP101988	0.51	5.54	5.62	NA	NC	NA	2	2.2

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; Cmax = maximum plasma concentration; DNS = data not sufficient; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M:P = metabolite : parent; NA = not applicable; NC = not calculated; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration; Vd/F = steady state volume of distribution not corrected for absolute bioavailability.

[a] Aliquots of rabbit plasma samples from previously conducted pharmacokinetic studies were reanalyzed to include the metabolites RP101124 and RP101988. All samples that were reanalyzed had been maintained at −80°C since the time of the initial analysis.

Note: Data is converted to µg from the reported µM. Molecular weights used to convert RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4, RP101442 = 402.4, RP 101124 = 205.2, RP101988 = 418.4.

Approved v2.0

Table 2.6.5.4.N.: **薬物動態試験：単回投与後の吸収（サル）**

Test Article: RPC1063									
Study Number: RP-PK-015-1.0 (Study [redacted] 026005)									
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus		**Number of Animals:** 8 (4 males, 4 females)			**Sex:** Male and female				
Feeding Conditions: Fasted				**Method of Dosing:** Oral					
Vehicle: 0.5% Carboxymethylcellulose in water pH 2.2 [a]				**Samples Withdrawn:** Predose, 30 minutes; 1, 4, 8, 10, and 24 hours					
Sample Matrix: Plasma		**Assay Method:** LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP				
Dose (mg/kg)	**Analyte**	**Cmax (µg/mL)**	**AUC(INF) (µg·hr/mL)**	**AUC(0-24h) (µg·hr/mL)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**Vd/F (L/kg)**	**Tmax (hr)**	**AUC(0-24h) M:P Ratio**
0.15	RPC1063	0.004	0.039	0.038	66	4.5	25	4	NA
	RP101075	0.0004	DNS	DNS	DNS	DNS	NA	4	DNS
	RP101442	BQL	DNS	DNS	DNS	DNS	NA	DNS	DNS
3	RPC1063	0.049	0.782	0.706	71	7.0	39	4	NA
	RP101075	0.013	DNS	0.183	243	DNS	NA	8	0.26
	RP101442	0.0004	DNS	0.004	11642	DNS	NA	8	0.006
15	RPC1063	0.276	4.642	3.847	65	9.0	42	4	NA
	RP101075	0.072	DNS	1.224	182	DNS	NA	8	0.318
	RP101442	0.008	DNS	0.141	1761	DNS	NA	8	0.037
0.15 (reanalysis) [b]	RPC1063	0.015	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	1	NA
	RP101075	0.001	DNS	DNS	DNS	DNS	NA	1	DNS
	RP101124	0.002	DNS	DNS	DNS	DNS	NA	1	DNS
	RP101442	0.000	DNS	DNS	DNS	DNS	NA	DNS	DNS
	RP101988	0.004	DNS	DNS	DNS	DNS	NA	1	DNS

Table 2.6.5.4.N.:　薬物動態試験：単回投与後の吸収（サル）（続き）

Test Article: RPC1063									
Study Number: RP-PK-015-1.0 (Study [redacted] 026005) (continued)									
Dose (mg/kg)	**Analyte**	**Cmax (µg/mL)**	**AUC(INF) (µg·hr/mL)**	**AUC(0-24h) (µg·hr/mL)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**Vd/F (L/kg)**	**Tmax (hr)**	**AUC(0-24h) M:P Ratio**
3 (reanalysis) [b]	RPC1063	0.055	DNS	0.750	67	DNS	DNS	4	NA
	RP101075	0.010	DNS	0.137	DNS	DNS	NA	8	0.183
	RP101124	0.011	DNS	0.185	DNS	DNS	NA	8	0.247
	RP101442	0.001	DNS	DNS	DNS	DNS	NA	8	DNS
	RP101988	0.018	DNS	0.215	DNS	DNS	NA	4	0.287
15 (reanalysis) [b]	RPC1063	0.254	DNS	3.782	66	DNS	DNS	4	NA
	RP101075	0.063	DNS	0.981	DNS	DNS	NA	8	0.259
	RP101124	0.063	DNS	1.131	DNS	DNS	NA	8	0.299
	RP101442	0.004	DNS	0.071	DNS	DNS	NA	8	0.019
	RP101988	0.184	DNS	2.351	DNS	DNS	NA	4	0.622

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; BQL = below quantitation limit; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; Cmax = maximum plasma concentration; DNS = data not sufficient; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M:P = metabolite : parent; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration; Vd/F = steady state volume of distribution not corrected for absolute bioavailability.

[a] 1N Hydrochloric acid added prior to addition of RPC1063.

[b] Aliquots of monkey plasma samples from previously conducted pharmacokinetic studies were reanalyzed to include the metabolites RP101124 and RP101988. All samples that were reanalyzed had been maintained at −80°C since the time of the initial analysis.

Note: Data is converted to µg from the reported µM. Molecular weights used to convert RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4, RP101442 = 402.4, RP 101124 = 205.2, RP101988 = 418.4.

Table 2.6.5.4.O.:　　薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）

					Test Article: RPC1063
Study Number: RPC1063-DMPK-2836					
Species/Strain: Rats/CD®-IGS (Sprague-Dawley)		**Number of Animals:** 3/group/sex		**Sex:** Male and female	
Feeding Conditions: Fed			**Method of Dosing:** Oral		
Vehicle: 0.5% Carboxymethylcellulose in deionized water pH 2.2 ± 0.1 (final pH of vehicle = 2.25)					
Samples Withdrawn: 1, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose					
Sample Matrix: Plasma		**Assay Method:** LC-MS/MS		**GLP Compliance:** Non-GLP	
Dose (mg/kg)	**Metabolite**	**PK Parameters: Mean (SD) / Median (Range)**			
		Sex	**Tmax (hr)**	**Cmax (ng/mL)**	**AUC(0-T) (ng·hr/mL)**
100	CC112273	Male	2.0 (2.0-4.0)	127 (27.4)	2080 (468)
		Female	6.0 (4.0-24)	78.0 (35.6)	1290 (492)
		Combined	4.0 (2.0-24)	102 (39.0)	1690 (608)
	CC1084037	Male	6.0 (4.0-6.0)	8.57 (2.59)	117 (36.0)
		Female	6.0 (4.0-8.0)	4.59 (1.97)	69.8 (18.5)
		Combined	6.0 (4.0-8.0)	6.58 (3.00)	93.2 (36.3)
	RP112289	Male	2.0 (2.0-2.0)	116 (14.3)	1250 (68.1)
		Female	4.0 (4.0-6.0)	46.1 (11.0)	693 (164)
		Combined	3.0 (2.0-6.0)	81.2 (40.1)	970 (323)
	RP112509	Male	6.0 (4.0-8.0)	13.2 (1.56)	256 (36.7)
		Female	6.0 (6.0-8.0)	19.4 (7.18)	335 (92.5)
		Combined	6.0 (4.0-8.0)	16.3 (5.76)	296 (76.4)

Table 2.6.5.4.O.:　　薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）（続き）

					Test Article: RPC1063
Study Number: RPC1063-DMPK-2836					
Dose (mg/kg)	**Metabolite**	**PK Parameters: Mean (SD) / Median (Range)**			
		Sex	**Tmax (hr)**	**Cmax (ng/mL)**	**AUC(0-T) (ng·hr/mL)**
300	CC112273	Male	4.0 (4.0-24)	136 (13.1)	2480 (194)
		Female	12 (4.0-24)	94.4 (9.77)	1720 (451)
		Combined	8.0 (4.0-24)	115 (25.0)	2100 (516)
	CC1084037	Male	6.0 (4.0-24)	7.99 (0.773)	147 (13.1)
		Female	6.0 (4.0-8.0)	5.42 (0.827)	92.7 (23.1)
		Combined	6.0 (4.0-24)	6.71 (1.58)	120 (34.1)
	RP112289	Male	2.0 (2.0-2.0)	119 (29.8)	1600 (149)
		Female	24 (4.0-24)	65.3 (20.2)	1030 (338)
		Combined	3.0 (2.0-24)	92.1 (37.1)	1310 (392)
	RP112509	Male	24 (6.0-24)	17.9 (4.30)	319 (93.6)
		Female	24 (24-24)	27.3 (9.27)	483 (184)
		Combined	24 (6.0-24)	22.6 (8.25)	401 (159)

AUC(0-T) = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; Cmax = maximum plasma concentration; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; Tmax = time to maximum plasma concentration.
Note: Values are presented as mean and SD (in parentheses) except for Tmax where median and range (in parentheses) are shown.

Table 2.6.5.4.P.:　　薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）

								Test Article: CC112273		
Study Number: RP-PK-024-1.0										
Species/Strain: Rat/Crl:CD (SD)			**Number of Animals:** 4/group			**Sex:** Male				
Feeding Conditions: Fed				**Method of Dosing:** Intravenous (IV) or Oral						
Vehicle: 10% v/v DMSO and 5% v/v Tween 20 in water (IV) or 0.5% w/v CMC in water (Oral)										
Samples Withdrawn: 1, 5, and 30 minutes, 2, 4, 8, 10, 24, 48, and 72 hours (IV) or 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48, and 72 hours (Oral) postdose										
Sample Matrix: Plasma				**Assay Method:** LC-MS/MS				**GLP Compliance:** Non-GLP		
Dose (mg/kg) and Route	**Analyte**	**Mean/ SD/ CV%**	**Tmax (hr)**	**Cmax (ng/mL)**	**AUC(INF) (ng·hr/mL)**	**AUC(0-24h) (ng·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**Vd/F (L/kg)**	**F (%)**	**AUC(0-24h) M:P Ratio**
0.2 (IV)	CC112273	Mean	0.02	267	139	139	1.62	DNS	NA	NA
		SD	0.00	35.8	24.0	24.0	0.09	DNS		
		CV%	0.0	13.4	17.3	17.3	5.3	DNS		
	RP101124	Mean	7.00	3.82	49.2	47.4	8.99	DNS	NA	0.34
		SD	3.46	1.34	6.55	9.30	5.07	DNS		
		CV%	49.5	35.2	13.2	19.6	56.4	DNS		
2.0 (Oral)	CC112273	Mean	3.00	5.32	35.3	34.3	3.73	292	2.5	NA
		SD	1.16	2.13	11.9	10.5	1.90	59.0		
		CV%	38.5	40.1	33.7	30.6	50.9	20.2		
	RP101124	Mean	10.0	39.4	DNS	518	DNS	DNS	NA	15.1
		SD	0.00	7.63	DNS	126	DNS	DNS		
		CV%	0.0	19.4	DNS	24.4	DNS	DNS		

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; Cmax = maximum plasma concentration; CMC = carboxymethyl cellulose; CV = coefficient of variation; DNS = data not sufficient; F = bioavailability; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M:P = metabolite : parent; NA = not applicable; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration; Vd/F = steady state volume of distribution not corrected for absolute bioavailability.
Note: Data is converted to ng from the reported nM. Molecular weights used to convert were CC112273 = 359.38, RP101124 = 205.2.

Table 2.6.5.4.Q.:　　薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）

				Test Article: CC1084037 and RPC1063
Study Number: RPC1063-DMPK-2975				
Species/Strain: Rat/CD-IGS		**Number of Animals:** 3/group		**Sex:** Male
Feeding Conditions: Fed			**Method of Dosing:** Oral	
Vehicle: 0.5% Carboxymethylcellulose in deionized water pH 2.2 ± 0.1				
Samples Withdrawn: 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours postdose				
Sample Matrix: Plasma		**Assay Method:** LC-MS/MS		**GLP Compliance:** Non-GLP
Compound Dosed	**Dose (mg/kg)**	**PK Parameters of CC1084037, Mean ± Standard Deviation**		
		Tmax (hr)	**Cmax (ng/mL)**	**AUC(0-T) (ng·hr/mL)**
CC1084037	10	2.3 ± 1.5	1.49 ± 0.232	10.3 ± 6.85
	50	9.0 ± 13	3.06 ± 1.11	38.8 ± 24.8
	500	4.6 ± 3.1	5.97 ± 2.83	69.2 ± 45.5
	1000	6.0 ± 3.5	6.90 ± 1.66	103 ± 65.4
RPC1063	800	11 ± 12	6.39 ± 2.04	103 ± 47.9
Additional Information: In male CD-IGS rats, following a single oral gavage dose of CC1084037 at 10, 50, 500, and 1000 mg/kg, the exposure increased in less than proportional manner and the exposure plateaued at higher doses. After dosing RPC1063 at 800 mg/kg, the CC1084037 of exposure, Cmax and AUC(0-T), was comparable with the exposure when CC1084037 was dosed at 1000 mg/kg.				

AUC(0-T) = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; Cmax = maximum plasma concentration; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; PK = pharmacokinetic; Tmax = time to maximum plasma concentration.

Approved v2.0

Table 2.6.5.4.R.:　　薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）

								Test Article: RP101124
Study Number: RP-PK-017-1.0								
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley			**Number of Animals:** 4/group			**Sex:** Female		
Feeding Conditions: Fed				**Method of Dosing:** Intravenous (IV) or Oral				
Vehicle – IV: Saline				**Vehicle – Oral:** Saline				
Samples Withdrawn IV: 1, 5, and 30 minutes, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose								
Samples Withdrawn Oral: 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose								
Sample Matrix: Plasma			**Assay Method:** LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP		
Dose (mg/kg)	**Route**	**Mean Parameters of RP101124**						
		$t_{1/2}$ (hr)	**Tmax (hr)**	**Cmax (µg/mL)**	**AUC(0-24h) (µg·hr/mL)**	**AUC(INF) (µg·hr/mL)**	**Vd or Vd/F (L/kg)**	**F (%)**
0.8	IV	3.3	0.02	3.57	9.81	9.91	0.5	NA
2.0	Oral	4.2	1	3.12	16.6	16.8	0.5	70

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; Cmax = maximum plasma concentration; F = bioavailability; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration; Vd = total volume of distribution; Vd/F = steady state volume of distribution not corrected for absolute bioavailability.
Note: Data is converted to µg from the reported µM. Molecular weight used to convert RP101124 = 205.2.

Approved v2.0

Table 2.6.5.4.S.:　　薬物動態試験：単回投与後の吸収（マウス）

						Test Article: CC112273		
Study Number: RP-PK-022-2.0 (Protocol [redacted])								
Species/Strain: Mouse/C57BL/6			**Number of Animals:** 4/group			**Sex:** Male		
Feeding Conditions: Fed				**Method of Dosing:** Intravenous (IV) or Oral				
Vehicle – IV or Oral: 10% v/v DMSO and 5% v/v Tween 20 in water (IV) or 0.5% w/v CMC in water (Oral)								
Samples Withdrawn: 1, 5, and 30 minutes and 2, 6, 10, 24, 48, and 72 hours (IV) or 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48, and 72 hours (Oral).								
Sample Matrix: Plasma			**Assay Method:** LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP		
Dose (mg/kg) and Route	**Analyte**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**Tmax (hr)**	**Cmax (ng/mL)**	**AUC(INF) (ng·hr/mL)**	**AUC(0-24h) (ng·hr/mL)**	**AUC(0-24h) M:P Ratio**	**F (%)**
0.3 (IV)	CC112273	10	0.02	108	83	73	NA	NA
	RP101124	8	0.02	1	7	6	0.1	NA
3 (Oral)	CC112273	8	2	11	87	69	NA	9.4
	RP101124	5	6	87	766	719	10	NA

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; Cmax = maximum plasma concentration; F = bioavailability; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M:P = metabolite : parent; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration.
Note: Data is converted to ng from the reported nM. Molecular weights used to convert were CC112273 = 359.38, RP101124 = 205.2.

Approved v2.0

Table 2.6.5.4.T.:　　薬物動態試験：単回投与後の吸収（サル）

							Test Article: RPC1063
Study Number: 1840-027							
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus			**Number of Animals:** 6/group			**Sex:** Male	
Feeding Conditions: Fasted				**Method of Dosing:** Oral			
Vehicle: 0.5% Carboxymethylcellulose in deionized water pH 2.2 ± 0.1							
Samples Withdrawn: Predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, and 72 hours postdose							
Sample Matrix: Plasma			**Assay Method:** LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP	
Dose (mg/kg/day)	**Analyte**	**Mean Parameters**					
		Cmax (ng/mL)	**Tmax (hr)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**AUC(INF) (ng·hr/mL)**	**AUC(0-24h) (ng·hr/mL)**	**AUC(0-24h) M:P Ratio**
15	RPC1063	163	4	10	3681	2500	NA
	RP101075	61.6	11	10	1505	948.2	0.38
	RP101124	36.5	13	11	907.8	500.9	0.20
	RP101442	3.90	26	DNS	DNS	57.54	0.02
	RP101988	264	4	10	3662	2884	1.15
	CC112273	191	7	11	5026	3154	1.26

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; Cmax = maximum plasma concentration; DNS = data not sufficient; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M:P = metabolite : parent; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration.
Note: Data is converted to ng from the reported nM. Molecular weights used to convert were RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4, RP101124 = 205.2, RP101442 = 402.4, RP101988 = 418.4, CC112273 = 359.38.

Table 2.6.5.4.U.:　　薬物動態試験：単回投与後の吸収（サル）

					Test Article: CC112273
Study Number: RPC1063-DMPK-3001					
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus		**Number of Animals:** 2/group/sex		**Sex:** Male and Female	
Feeding Conditions: Fed			**Method of Dosing:** Oral		
Vehicle: 0.5% (w/v) Carboxymethylcellulose with 0.1% (v/v) Tween 80 in deionized water					
Samples Withdrawn: Predose, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, and 24 hours postdose					
Sample Matrix: Plasma		**Assay Method:** LC-MS/MS		**GLP Compliance:** Non-GLP	
Dose (mg/kg)	**Sex**	**Analyte**	**Mean Parameters** [a]		
			Tmax (hr)	**Cmax (ng/mL)**	**AUC(0-T) (ng·hr/mL)**
10	Male	CC112273	4 (NA)	3.45	29.2
		CC1084037	8 (NA)	1.13	NA
	Female	CC112273	12 (NA)	8.51	113
		CC1084037	12 (NA)	2.31	NA
	Average (Male + Female)	CC112273	8	5.98	71.1
		CC1084037	10	1.72	NA
30	Male	CC112273	12 (NA)	6.54	50.1
		CC1084037	12 (NA)	1.28	NA
	Female	CC112273	6 (4.0 to 8.0)	9.14	126
		CC1084037	10 (8.0 to 12.0)	2.54	NA
	Average (Male + Female)	CC112273	9	7.84	88.1
		CC1084037	11	1.92	NA

Table 2.6.5.4.U.: **薬物動態試験：単回投与後の吸収（サル）（続き）**

					Test Article: CC112273
Study Number: RPC1063-DMPK-3001					
Dose (mg/kg)	**Sex**	**Analyte**	**Mean Parameters** [a]		
			Tmax (hr)	**Cmax (ng/mL)**	**AUC(0-T) (ng·hr/mL)**
100	Male	CC112273	8 (NA)	7.47	80.9
		CC1084037	10 (8.0 to 12.0)	1.43	NA
	Female	CC112273	6 (4.0 to 8.0)	10.8	134
		CC1084037	10 (8.0 to 12.0)	3.11	NA
	Average (Male + Female)	CC112273	7	9.14	108
		CC1084037	10	2.27	NA

AUC(0-T) = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; Cmax = maximum plasma concentration; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; Tmax = time to maximum plasma concentration.

[a] N = 2 animals/sex; values are presented as mean except for Tmax where median and range (in parentheses) are shown.

Approved v2.0

5 薬物動態試験：吸収：反復投与

Table 2.6.5.5.A.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（ラット）

Test Article: RPC1063														
Study Number: RP-PK-023-1.0 (Protocol [redacted])														
Species/Strain: Rat/Crl:CD (SD)		**Number of Animals:** 3-4/group						**Sex:** Male						
Method of Dosing: Oral; Once daily for 28 days								**Vehicle:** 0.5% w/v Carboxymethylcellulose in water adjusted to pH 2.2						
Feeding Conditions: Fed		**Samples Withdrawn:** 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 48, and 72 hours postdose on Days 1, 14, and 28												
Sample Matrix: Plasma				**Assay Method:** LC-MS/MS						**GLP Compliance:** Non-GLP				
Dose (mg/kg /day)	**Analyte**	**Mean Parameters**												**Accumulation Ratio**
		Cmax (ng/mL)		**Tmax (hr)**		**$t_{1/2}$ (hr)**		**AUC(0-24h) (ng·hr/mL)**		**AUC(0-24h)/Dose (ng·hr·kg/mL/mg)**		**AUC(0-24h) M:P Ratio**		
		Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	
0.2	RPC1063	3.94	5.18	4.00	4.33	12.2	48.0	42.5	67.1	212	336	NA	NA	1.58
	RP101075	1.39	DNS	6.25	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS
	RP101124	6.08	3.34	12.0	12.0	DNS	DNS	80.0	50.3	400	252	1.88	0.75	0.63
	RP101442	0.282	DNS	18.0	DNS	DNS	DNS	4.91	DNS	24.5	DNS	0.12	DNS	DNS
	RP101988	3.70	8.37	4.75	4.67	8.25	5.42	47.3	63.2	237	315	1.11	0.94	1.33
	CC112273	0.55	0.70	4.00	2.67	31.8	3.14	6.7	4.1	33.4	20.4	0.16	0.06	0.61
0.7	RPC1063	12.2	15.6	3.75	3.50	11.8	10.7	123	188	175	269	NA	NA	1.54
	RP101075	2.18	4.47	3.00	3.00	18.9	DNS	21.3	DNS	30.5	DNS	0.17	DNS	DNS
	RP101124	25.2	17.2	12.0	10.5	8.45	9.96	342	285	488	407	2.78	1.52	0.83
	RP101442	0.990	3.60	18.0	18.0	DNS	DNS	16.7	71.6	23.8	102	0.14	0.38	4.29
	RP101988	15.5	26.2	4.00	3.50	4.55	6.19	201	229	288	327	1.63	1.22	1.14
	CC112273	2.06	2.79	3.50	3.00	15.2	7.11	21.0	23.7	30.0	33.9	0.17	0.13	1.13

Approved v2.0

Table 2.6.5.5.A.: **薬物動態試験：反復投与後の吸収（ラット）（続き）**

Test Article: RPC1063														
Study Number: RP-PK-023-1.0 (Protocol [redacted])														
Dose (mg/kg/ day)	**Analyte**	**Mean Parameters**												**Accumulation Ratio**
		Cmax (ng/mL)		**Tmax (hr)**		**$t_{1/2}$ (hr)**		**AUC(0-24h) (ng·hr/mL)**		**AUC(0-24h)/Dose (ng·hr·kg/mL /mg)**		**AUC(0-24h) M:P Ratio**		
		Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	
2	RPC1063	38.5	38.4	4.50	4.00	8.46	10.9	433	393	216	197	NA	NA	0.91
	RP101075	6.05	7.71	22.5	5.00	7.65	DNS	70.6	DNS	35.28	DNS	0.16	DNS	DNS
	RP101124	68.3	42.3	12.0	12.0	8.39	11.1	898	699	449	349	2.07	1.78	0.78
	RP101442	3.90	9.78	15.0	7.50	13.5	24.0	62.4	193	31.3	96.6	0.14	0.49	3.10
	RP101988	56.9	64.9	4.75	4.00	10.2	8.84	574	656	287	328	1.33	1.67	1.14
	CC112273	6.29	6.83	4.50	3.75	8.81	6.59	70.8	62.9	35.4	31.4	0.16	0.16	0.89

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; DNS = data not sufficient; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M:P = metabolite : parent; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration.
Note: Data is converted to ng from the reported nM. Molecular weights used to convert were RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4, RP101124 = 205.2, RP101442 = 402.4, RP101988 = 418.4, CC112273 = 359.38.

Table 2.6.5.5.B.: **薬物動態試験：反復投与後の吸収（ラット）**

												Test Article: RPC1063
Study Number: 1840-033												
Species/Strain: Rat/Crl:CD (SD)				**Number of Animals:** 6/sex/group				**Sex:** Male and female				
Feeding Conditions: Fed				**Method of Dosing:** Oral; Once daily for 7 days								
Vehicle: 0.5% Carboxymethylcellulose in Deionized Water, adjusted to pH 2.2 ± 0.1												
Samples Withdrawn: Predose, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, and 72 hours postdose												
Sample Matrix: Plasma				**Assay Method:** LC-MS/MS				**GLP Compliance:** GLP				
Dose (mg/kg/ day)	**Analyte**	**Mean Parameters**										**Mean Accumulation Ratio (AUC(0-24h) Day7/ AUC(0-24h) Day 1)**
		Tmax [a] (hr)		**Cmax (ng/mL)**		**AUC(0-24h) (hr·ng/mL)**		**AUC(0-24h)/Dose (hr·kg·ng/mL/ mg)**		**Mean AUC(0-24h) M:P Ratio**		
		Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	
0.2	RPC1063	4	4	2.11	2.11	22.0	20.5	110	102	NA	NA	1.22
	CC112273	4	4	0.207	0.216	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1	RPC1063	4	4	13.6	12.8	153	146	153	146	NA	NA	0.966
	CC112273	4	4	1.44	1.61	17.2	14.6	17.2	14.6	0.129	0.0956	0.821
2	RPC1063	4	2	25.8	30.5	271	316	136	158	NA	NA	1.17
	CC112273	4	4	4.61	5.07	48.3	61.6	24.2	30.8	0.181	0.197	1.26
30	RPC1063	4	4	427	457	5950	7180	198	239	NA	NA	1.22
	CC112273	NA	6	63.3	53.3	981	959	32.7	32.0	0.172	0.134	1.02

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M:P = metabolite : parent; NA = not applicable; Tmax = time to maximum plasma concentration.

[a] median value only reported if actual collection interval.

Table 2.6.5.5.C.:　　薬物動態試験：反復投与後の吸収（ラット）

Test Article: RPC1063												
Study Number: 1840-047												
Species/Strain: Rat/Crl:CD (SD)		**Number of Animals:** 6/sex/group				**Sex:** Male and Female						
Feeding Conditions: Fed					**Method of Dosing:** Oral; Once daily for 14 days							
Vehicle: 0.5% Carboxymethylcellulose in deionized water, adjusted to pH 2.2 ± 0.1												
Samples Withdrawn: Predose, 1, 2, 4, 6, 8 (Day 1 only), 12, 24, 48 (Day 14 only), and 72 (Day14 only) hours on Days 1 and 14 postdose												
Sample Matrix: Plasma			**Assay Method:** LC-MS/MS				**GLP Compliance:** GLP					
Analyte	**Dose (mg/kg/ day)**	**Day**	**Mean Parameters**								**R** [a]	**R** [b]
			Tmax (hr)	**Tlast (hr)**	**Cmax (ng/mL)**	**Cmax/Dose (kg·ng/mL/ mg)**	**AUC(0-T) (hr·ng/mL)**	**AUC(0-T)/Dose (hr·kg·ng/mL/mg)**	**AUC(0-24h) (hr·ng/mL)**	**AUC(0-24h)/Dose (hr·kg·ng/mL/mg)**		
CC112273	0.2	1	4	12	0.204	1.02	1.53	7.63	1.74	8.72	NA	NA
		14	2	12	0.244	1.22	2.26	11.3	2.99	14.9	1.48	1.71
	1	1	4	24	1.34	1.34	14.7	14.7	14.7	14.7	NA	NA
		14	4	24	1.66	1.66	18.8	18.8	18.8	18.8	1.28	1.28
	2	1	4	24	3.46	1.73	41.5	20.7	41.5	20.7	NA	NA
		14	4	24	3.30	1.65	41.8	20.9	41.8	20.9	1.01	1.01
	30	1	6	24	76.5	2.55	1050	34.9	1050	34.9	NA	NA
		14	6	24	62.7	2.09	989	33.0	989	33.0	0.944	0.944

Table 2.6.5.5.C.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（ラット）（続き）

Test Article: RPC1063

Study Number: 1840-047

Analyte	Dose (mg/kg/day)	Day	Mean Parameters								R [a]	R [b]
			Tmax (hr)	Tlast (hr)	Cmax (ng/mL)	Cmax/Dose (kg·ng/mL/mg)	AUC(0-T) (hr·ng/mL)	AUC(0-T)/Dose (hr·kg·ng/mL/mg)	AUC(0-24h) (hr·ng/mL)	AUC(0-24h)/Dose (hr·kg·ng/mL/mg)		
CC1084037	0.2	1	4	8	0.00603	0.0302	0.0217	0.109	0.0252	0.126	NA	NA
		14	4	6	0.0130	0.0648	0.0479	0.239	NA [c]	NA	2.21	NA
	1	1	4	24	0.0729	0.0729	0.664	0.664	0.664	0.664	NA	NA
		14	4	24	0.0927	0.0927	0.922	0.922	0.922	0.922	1.39	1.39
	2	1	4	24	0.140	0.0699	1.39	0.693	1.39	0.693	NA	NA
		14	4	24	0.197	0.0984	2.34	1.17	2.34	1.17	1.69	1.69
	30	1	6	24	4.52	0.151	50.7	1.69	50.7	1.69	NA	NA
		14	4	24	2.57	0.0856	41.0	1.37	41.0	1.37	0.808	0.808

Table 2.6.5.5.C.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（ラット）（続き）

Test Article: RPC1063												
Study Number: 1840-047												
Analyte	**Dose (mg/kg/day)**	**Day**	**Mean Parameters**								**R** [a]	**R** [b]
			Tmax (hr)	**Tlast (hr)**	**Cmax (ng/mL)**	**Cmax/Dose (kg·ng/mL/mg)**	**AUC(0-T) (hr·ng/mL)**	**AUC(0-T)/Dose (hr·kg·ng/mL/mg)**	**AUC(0-24h) (hr·ng/mL)**	**AUC(0-24h)/Dose (hr·kg·ng/mL/mg)**		
RP112289	0.2	1	4	8	0.0161	0.0803	0.0793	0.397	0.106	0.530	NA	NA
		14	6	12	0.0184	0.0921	0.171	0.854	NA [c]	NA	2.15	NA
	1	1	4	24	0.258	0.258	1.93	1.93	1.93	1.93	NA	NA
		14	4	24	0.243	0.243	1.92	1.92	1.92	1.92	0.994	0.994
	2	1	4	24	0.645	0.323	6.13	3.07	6.13	3.07	NA	NA
		14	4	24	0.609	0.305	5.60	2.80	5.60	2.80	0.913	0.913
	30	1	4	24	15.4	0.512	199	6.62	199	6.62	NA	NA
		14	4	24	10.5	0.350	139	4.62	139	4.62	0.698	0.698

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC(0-T) = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; Cmax = maximum plasma concentration; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; Tlast = time of last quantifiable timepoint; Tmax = time to maximum plasma concentration.

[a] R = AUC(0-T) Day 14/AUC(0-T) Day 1.
[b] R = AUC(0-24h) Day 14/AUC(0-24h) Day 1.
[c] AUC not reported due to %AUCExtrap > 25%.

Approved v2.0

Table 2.6.5.5.D.: **薬物動態試験：反復投与後の吸収（ラット）**

							Test Article: RPC1063
Study Number: 1840-044							
Species/Strain: Rat (juvenile rat) /Crl:CD (SD)			**Number of Animals:** 27/sex			**Sex:** Male and Female	
Feeding Conditions: Fed				**Method of Dosing:** Oral; Once daily for 27 or 28 days			
Vehicle: 0.5% Carboxymethylcellulose in deionized water, adjusted to pH 2.2 ± 0.1							
Samples Withdrawn: Predose, 1, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose on Day 28							
Sample Matrix: Plasma			**Assay Method:** LC-MS/MS			**GLP Compliance:** GLP	
Analyte	**Dose (mg/kg/day)**	**Sex**	**Mean Parameters**				
			Tmax (hr)	**Cmax (pg/mL)**	**Cmax/Dose (kg·pg/mL/mg)**	**AUC(0-24h) (hr·pg/mL)**	**AUC(0-24h)/Dose (hr·kg·pg/mL/mg)**
CC112273	10	Male	4	18300	1830	239000	23900
		Female	2	16300	1630	178000	17800
		Combined	2	16500	1650	208000	20800
CC1084037	10	Male	4	1420	142	19200	1920
		Female	2	769	76.9	8870	887
		Combined	2	1060	106	14000	1400
RP112289	10	Male	4	2940	294	29500	2950
		Female	4	1740	174	23000	2300
		Combined	4	2340	234	26300	2630

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; Tmax = time to maximum plasma concentration.

Table 2.6.5.5.E.: **薬物動態試験：反復投与後の吸収（ラット）**

Test Article: RPC1063										
Report Number: 71357										
Species/Strain: Rat/Crl:CD (SD)			**Number of Animals:** Total 78, 3/sex/group of control, 12 sex/group for test article							
Feeding Conditions: Fed			**Method of Dosing:** Oral; Once daily for 26 weeks							
Vehicle: 0.5% Carboxymethylcellulose in water, adjusted to pH 2.2 ± 0.05										
Sample Matrix: Plasma			**Assay Method:** LC-MS/MS				**GLP Compliance:** GLP			
Dose (mg/kg/day)	**Analyte**	**Sex**	**Mean Parameters**							
			Cmax (µg/mL)		**Tmax (hr)**		**$t_{1/2}$ (hr)**		**AUC(0-24h) (hr·µg/mL)**	
			Day 1	Day 178	Day 1	Day 178	Day 1	Day 178	Day 1	Day 178
0.2	RPC1063	M	0.00216	0.00361	4.00	4.00	DNS	DNS	0.0168 [a]	0.0272 [a]
		F	0.00272	0.00467	4.00	4.00	DNS	3.79	0.0227 [a]	0.0578
	RP101075	M	BLQ	0.000555	DNS	12.00	DNS	DNS	DNS	0.00254 [a]
		F	BLQ	0.000543	DNS	12.00	DNS	DNS	DNS	0.00445 [a]
	RP101124	M	0.00277	0.00384	12.00	8.00	DNS	DNS	0.0343	0.0710
		F	0.00249	0.00388	12.00	8.00	DNS	DNS	0.0331	0.0650
	RP101442	M	BLQ	0.00159	DNS	4.00	DNS	DNS	0.00	0.0222
		F	BLQ	0.00172	DNS	0.00	DNS	DNS	0.00	0.0260
	RP101988	M	0.00119	0.00498	4.00	4.00	DNS	DNS	0.00863 [a]	0.0376 [a]
		F	0.00168	0.00513	4.00	4.00	DNS	3.35	0.0130 [a]	0.0545

Table 2.6.5.5.E.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（ラット）（続き）

										Test Article: RPC1063
Report Number: 71357										
Dose (mg/kg/ day)	**Analyte**	**Sex**	**Mean Parameters**							
			Cmax (µg/mL)		**Tmax (hr)**		**$t_{1/2}$ (hr)**		**AUC(0-24h) (hr·µg/mL)**	
			Day 1	Day 178	Day 1	Day 178	Day 1	Day 178	Day 1	Day 178
2	RPC1063	M	0.0236	0.0563	4.00	4.00	4.87	5.43	0.316	0.616
		F	0.0298	0.0541	4.00	4.00	8.58	5.80	0.393	0.750
	RP101075	M	0.00186	0.00710	12.00	8.00	DNS	DNS	0.0335	0.130
		F	0.00157	0.00592	12.00	12.00	DNS	DNS	0.0297	0.126
	RP101124	M	0.0244	0.0359	8.00	8.00	DNS	DNS	0.356	0.694
		F	0.0248	0.0545	12.00	12.00	DNS	DNS	0.398	0.990
	RP101442	M	0.00341	0.0271	24.00	8.00	DNS	DNS	0.0571	0.518
		F	0.00344	0.0172	24.00	2.00	DNS	DNS	0.0433	0.398
	RP101988	M	0.0173	0.0665	8.00	4.00	DNS	6.06	0.219	0.908
		F	0.0158	0.0641	2.00	4.00	7.01	5.70	0.180	0.676

Table 2.6.5.5.E.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（ラット）（続き）

										Test Article: RPC1063
Report Number: 71357										
Dose (mg/kg/ day)	**Analyte**	**Sex**	**Mean Parameters**							
			Cmax (µg/mL)		**Tmax (hr)**		**$t_{1/2}$ (hr)**		**AUC(0-24h) (hr·µg/mL)**	
			Day 1	Day 178	Day 1	Day 178	Day 1	Day 178	Day 1	Day 178
30	RPC1063	M	0.369	0.583	4.00	4.00	6.56	6.77	5.810	8.847
		F	0.503	0.857	2.00	4.00	12.7	8.40	7.411	14.676
	RP101075	M	0.0419	0.113	24.00	4.00	DNS	DNS	0.720	2.473
		F	0.0380	0.187	24.00	1.00	DNS	DNS	0.613	3.340
	RP101124	M	0.454	0.922	12.00	4.00	DNS	DNS	6.493	14.096
		F	0.530	1.040	12.00	24.00	DNS	DNS	8.313	18.690
	RP101442	M	0.119	0.516	24.00	4.00	DNS	DNS	1.447	11.683
		F	0.0902	1.010	24.00	4.00	DNS	DNS	1.121	20.855
	RP101988	M	0.382	0.724	8.00	4.00	DNS	6.99	5.174	9.862
		F	0.513	1.060	4.00	2.00	6.48	7.02	5.974	12.893

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC(0-T) = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; BLQ = below limit of accurate quantification; Cmax = maximum plasma concentration; DNS = data not sufficient; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M = male; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration.

[a] AUC(0-T)

Table 2.6.5.5.F.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（マウス）

									Test Article: RPC1063	
Study Number: 1840-040										
Species/Strain: Crl:CD1®(ICR) (Groups 1 through 4) and CByB6F1/J Mice (Group 5)										
Number of Animals: 60/sex/group for Groups 1-4 and 90/sex/group for Group 5							**Sex:** Male and Female			
Feeding Conditions: Fed							**Method of Dosing:** Oral; Once daily for 14 days			
Vehicle: 0.5% Carboxymethylcellulose in Deionized Water, adjusted to pH 2.2 ± 0.1										
Samples Withdrawn: Days 1 (Group 5 only), 7, and 14 from cohorts of three animals/sex/treated group predose and at approximately 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, and 72 hours postdose relative to the dosing on Days 1 (Group 5 only), 7, and 14.										
Sample Matrix: Plasma					**Assay Method:** LC-MS/MS				**GLP Compliance:** GLP	
Analyte	**Group**	**Dose (mg/kg/ day)**	**Day**	**Mean Parameters**					**R** [a]	**Strain Ratio** [b]
				Tmax (hr)	**Cmax (pg/mL)**	**Cmax/Dose (kg·pg/mL/mg)**	**AUC(0-24h) (hr·pg/mL)**	**AUC(0-24h)/Dose (hr·kg·pg/mL/mg)**		
CC112273	1	0.4	7	6	423	1060	7510	18800	NA	NA
			14	12	565	1410	10400	25900	NA	NA
	2	8	7	4	13100	1630	216000	27000	NA	1.05
			14	12	13800	1730	256000	32000	NA	1.29
	3	25	7	6	36500	1460	679000	27200	NA	NA
			14	6	44200	1770	805000	32200	NA	NA
	4	80	7	1	122000	1530	2400000	30000	NA	NA
			14	8	123000	1540	2490000	31100	NA	NA
	5	8	1	4	7840	980	144000	18000	NA	NA
			7	6	11800	1480	205000	25600	1.42	NA
			14	6	10700	1340	198000	24800	1.37	NA

[a] R = AUC(0-24h) Day 7 or 14/AUC(0-24h) Day 1
[b] Strain Ratio = AUC(0-24h) Crl:CD1® (ICR)/ AUC(0-24h) CByB6F1/J

Table 2.6.5.5.F.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（マウス）（続き）

Test Article: RPC1063

Study Number: 1840-040

Analyte	Group	Dose (mg/kg/ day)	Day	Mean Parameters								R [a]
				Tmax (hr)	Tlast (hr)	Cmax (pg/mL)	Cmax/Dose (kg·pg/mL/ mg)	AUC(0-T) (hr·pg/mL)	AUC(0-T)/Dose (hr·kg·pg/ mL/mg)	AUC(0-24h) (hr·pg/mL)	AUC(0-24h)/Dose (hr·kg·pg/ mL/mg)	
CC1084037	1	0.4	7	8	12	41.7	104	405	1010	NA [b]	NA [b]	NA
			14	12	24	48.3	121	806	2010	806	2010	NA
	2	8	7	6	24	965	121	18300	2290	18300	2290	NA
			14	12	24	1350	168	22700	2840	22700	2840	NA
	3	25	7	6	24	3520	141	69300	2770	69300	2770	NA
			14	8	24	3180	127	64500	2580	64500	2580	NA
	4	80	7	1	24	10000	125	196000	2450	196000	2450	NA
			14	2	24	10000	126	206000	2580	206000	2580	NA

[a] R = AUC(0-24h) Day 7 or 14/AUC(0-24h) Day 1
[b] AUC(0-24h) not reported due to a percent extrapolated greater than 25.

Table 2.6.5.5.F.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（マウス）（続き）

Test Article: RPC1063

Study Number: 1840-040

Analyte	Group	Dose (mg/kg/day)	Day	Sex	Mean Parameters							R [a]	F:M [b]	F:M [c]	Strain Ratio [d]
					Tmax (hr)	Cmax (pg/mL)	Cmax/Dose (kg·pg/mL/mg)	AUC(0-T) (hr·pg/mL)	AUC(0-T)/Dose (hr·kg·pg/mL/mg)	AUC(0-24h) (hr·pg/mL)	AUC(0-24h)/Dose (hr·kg·pg/mL/mg)				
CC1084037	1	0.4	7	F	6	44.6	112	396	989	NA [e]	NA [e]	NA	0.953	NA	NA
				M	8	43.7	109	415	1040	NA [e]	NA [e]	NA	NA	NA	NA
			14	F	12	44.5	111	680	1700	680	1700	NA	0.730	0.730	NA
				M	12	52.0	130	932	2330	932	2330	NA	NA	NA	NA
	2	8	7	F	6	1110	138	18500	2310	18500	2310	NA	1.01	1.01	1.49
				M	4	939	117	18200	2270	18200	2270	NA	NA	NA	0.831
			14	F	12	1130	142	20200	2520	20200	2520	NA	0.799	0.799	1.46
				M	12	1560	195	25300	3160	25300	3160	NA	NA	NA	1.07
	3	25	7	F	12	3750	150	69100	2760	69100	2760	NA	0.994	0.994	NA
				M	6	3400	136	69500	2780	69500	2780	NA	NA	NA	NA
			14	F	6	3490	140	58200	2330	58200	2330	NA	0.820	0.820	NA
				M	12	3750	150	70900	2840	70900	2840	NA	NA	NA	NA
	4	80	7	F	1	11100	139	205000	2560	205000	2560	NA	1.10	1.10	NA
				M	2	9040	113	187000	2340	187000	2340	NA	NA	NA	NA
			14	F	2	11600	145	211000	2640	211000	2640	NA	1.05	1.05	NA
				M	12	9780	122	201000	2510	201000	2510	NA	NA	NA	NA

Table 2.6.5.5.F.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（マウス）（続き）

Test Article: RPC1063

Study Number: 1840-040

Analyte	Group	Dose (mg/kg/day)	Day	Sex	Mean Parameters							R [a]	F:M [b]	F:M [c]	Strain Ratio [d]
					Tmax (hr)	Cmax (pg/mL)	Cmax/Dose (kg·pg/mL/mg)	AUC(0-T) (hr·pg/mL)	AUC(0-T)/Dose (hr·kg·pg/mL/mg)	AUC(0-24h) (hr·pg/mL)	AUC(0-24h)/Dose (hr·kg·pg/mL/mg)				
CC1084037	5	8	1	F	12	458	57.2	8660	1080	8660	1080	NA	0.645	0.645	NA
				M	12	726	90.8	13400	1680	13400	1680	NA	NA	NA	NA
			7	F	6	680	85.0	12400	1550	12400	1550	1.43	0.565	0.565	NA
				M	12	1270	158	21900	2730	21900	2730	1.63	NA	NA	NA
			14	F	12	739	92.3	13800	1720	13800	1720	1.59	0.583	0.583	NA
				M	8	1230	154	23600	2950	23600	2950	1.76	NA	NA	NA

[a] R = AUC(0-24h) Day 7 or 14/AUC(0-24h) Day 1
[b] F:M = AUC(0-T) Female/AUC(0-T) Male
[c] F:M = AUC(0-24h) Female/AUC(0-24h) Male
[d] Strain Ratio = AUC(0-24h) Crl:CD1® (ICR)/ AUC(0-24h) CByB6F1/J
[e] AUC(0-24h) not reported due to a percent extrapolated greater than 25%.

Table 2.6.5.5.F.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（マウス）（続き）

									Test Article: RPC1063	
Study Number: 1840-040										
Analyte	**Group**	**Dose (mg/kg/ day)**	**Day**	**Mean Parameters**					**R** [a]	**Strain Ratio** [b]
				Tmax (hr)	**Cmax (pg/mL)**	**Cmax/Dose (kg·pg/mL/mg)**	**AUC(0-24h) (hr·pg/mL)**	**AUC(0-24h)/Dose (hr·kg·pg/mL/mg)**		
RP112289	1	0.4	7	4	390	974	4870	12200	NA	NA
			14	4	384	960	4960	12400	NA	NA
	2	8	7	4	9950	1240	127000	15900	NA	1.27
			14	2	7820	977	118000	14800	NA	1.06
	3	25	7	2	34400	1370	512000	20500	NA	NA
			14	4	32200	1290	438000	17500	NA	NA
	4	80	7	4	76200	952	1510000	18800	NA	NA
			14	8	69500	869	1450000	18200	NA	NA
	5	8	1	2	8290	1040	101000	12600	NA	NA
			7	4	7840	980	100000	12500	0.991	NA
			14	2	10400	1300	111000	13900	1.10	NA

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC(0-T) = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; Cmax = maximum plasma concentration; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; Tmax = time to maximum plasma concentration.

[a] R = AUC(0-24h) Day 7 or 14/AUC(0-24h) Day 1

[b] Strain Ratio = AUC(0-24h) Crl:CD1® (ICR)/ AUC(0-24h) CByB6F1/J

Table 2.6.5.5.G.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（マウス）

Test Article: CC112273															
Study Number: RP-PK-022-2.0 (Protocol [redacted])															
Species/Strain: Mouse/C57BL/6		**Number of Animals:** 3-4/group								**Sex:** Male					
Feeding Conditions: Fed				**Method of Dosing:** Oral; Once daily for 5 days											
Vehicle: 0.5% w/v Carboxymethylcellulose in water															
Samples Withdrawn: 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 hours on Days 1 and 5															
Sample Matrix: Plasma		**Assay Method:** LC-MS/MS								**GLP Compliance:** Non-GLP					
Dose (mg/kg/ day)	**Analyte**	**Mean Parameters**												**AUC(0-24h) M:P Ratio**	
		$t_{1/2}$ (hr)		**Tmax (hr)**		**Cmax (ng/mL)**		**AUC(INF) (ng·hr/mL)**		**AUC(0-24h) (ng·hr/mL)**		**CL/F (mL/min/kg)**			
		Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5
3	CC112273	8	8	1	2	18.7	52.8	102	230	93	207	215	242	NA	
10		9	13	1	0.5	46.4	64.3	298	441	232	371	355	449		
30		20	13	6	0.5	44.9	139	905	868	469	677	820	739		
100		12	> 24	2	0.5	59.3	87.7	808	15739	610	1084	1008	1539		
3	RP101124	4	4	4	4	97.1	108	980	1010	944	988	NA		10	5
10		5	3	4	4	250	296	2863	3529	2724	3480			12	9
30		7	4	6	12	517	895	7818	10758	6601	10553			14	16
100		3	6	12	12	824	993	9280	12684	9168	11763			15	11

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; Cmax = maximum plasma concentration; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M:P = metabolite : parent; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration.
Note: Data is converted to ng from the reported nM. Molecular weights used to convert were CC112273 = 359.38, RP101124 = 205.2.

Approved v2.0

Table 2.6.5.5.H.:　　薬物動態試験：反復投与後の吸収（マウス）

								Test Article: RPC1063		
Study Number: AE18BZ.7G8R.BTL										
Species/Strain: Mouse/CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic				**Number of Animals:** 38/sex/group						
Feeding Conditions: Fed				**Method of Dosing:** Oral; Once daily for 26 weeks						
Vehicle: 0.5% Carboxymethylcellulose in deionized water; pH 2.2										
Samples Withdrawn: Predose, 1, 3, 6, 12, and 24 hour(s) from 8, 25, and 80 mg/kg/day groups on Day 1 and 177										
Sample Matrix: Plasma			**Assay Method:** LC-MS/MS				**GLP Compliance:** GLP			
Sex	**Dose (mg/kg/day)**	**Time Point**	**Analyte**	**Mean Parameters**						
				Cmax (ng/mL)	**Tmax (hr)**	**AUC(0-T) (ng·hr/mL)**	**AUC(INF) (ng·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (L/h/kg)**	**Vd/F (L/kg)**
Male	8	Day 1	RPC1063	534	1	7441	9625 [a]	10.9 [a]	0.830 [a]	13.0 [a]
Female				433	1	5055	5459	6.26	1.47	13.3
Male		Week 26		752	3	9423	10676	7.69	0.850	9.43
Female				611	3	6592	7441	8.05	1.21	14.1
Male	25	Day 1	RPC1063	1492	6	21231	22889	5.70 [a]	1.09	8.97 [a]
Female				1221	3	18198	20948	8.07	1.19	13.9
Male		Week 26		2131	3	29966	38822 [a]	10.5 [a]	0.835	12.6 [a]
Female				1593	1	19694	22687	7.64 [a]	1.27	14.0 [a]
Male	80	Day 1	RPC1063	2374	1	31948	ND	ND	ND	ND
Female				2176	1	35102	125364 [a]	49.8 [a]	0.637 [a]	45.7 [a]
Male		Week 26		4489	3	89372	174296 [a]	20.1 [a]	0.896	25.9 [a]
Female				4246	1	65513	112019 [a]	17.3 [a]	1.22	30.4 [a]

Table 2.6.5.5.H.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（マウス）（続き）

										Test Article: RPC1063	
Study Number: AE18BZ.7G8R.BTL											
Sex	**Dose (mg/kg/day)**	**Time Point**	**Analyte**	**Mean Parameters**							
				Cmax (ng/mL)	**Tmax (hr)**	**AUC(0-T) (ng·hr/mL)**	**AUC(INF) (ng·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (L/h/kg)**	**Vd/F (L/kg)**	
Male	8	Day 1	RP101075	69	12	1142	3521 [a]	31.3 [a]	NA	NA	
Female				23	12	414	800 [a]	18.3 [a]	NA	NA	
Male		Week 26		81	12	1679	2880 [a]	16.8 [a]	NA	NA	
Female				41	3	721	1517 [a]	24.2 [a]	NA	NA	
Male	25	Day 1	RP101075	140	12	2368	3892 [a]	13.8 [a]	NA	NA	
Female				98	12	1672	3442 [a]	19.2 [a]	NA	NA	
Male		Week 26		284	12	6163	18128 [a]	36.6 [a]	NA	NA	
Female				133	3	2512	4613 [a]	19.3 [a]	NA	NA	
Male	80	Day 1	RP101075	228	24	4073	ND	ND	NA	NA	
Female				206	24	3247	ND	ND	NA	NA	
Male		Week 26		1139	3	22561	85775 [a]	49.7 [a]	NA	NA	
Female				613	1	11317	35211 [a]	40.3 [a]	NA	NA	

Table 2.6.5.5.H.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（マウス）（続き）

										Test Article: RPC1063
Study Number: AE18BZ.7G8R.BTL										
Sex	**Dose (mg/kg/day)**	**Time Point**	**Analyte**	**Mean Parameters**						
				Cmax (ng/mL)	**Tmax (hr)**	**AUC(0-T) (ng·hr/mL)**	**AUC(INF) (ng·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (L/h/kg)**	**Vd/F (L/kg)**
Male	8	Day 1	RP101442	2	24	31	ND	ND	NA	NA
Female				1	12	10	111 [a]	118 [a]	NA	NA
Male		Week 26		3	3	73	ND	ND	NA	NA
Female				2	3	38	ND	ND	NA	NA
Male	25	Day 1	RP101442	4	12	64	467 [a]	80.4 [a]	NA	NA
Female				2	24	41	ND	ND	NA	NA
Male		Week 26		13	3	278	ND	ND	NA	NA
Female				7	3	146	ND	ND	NA	NA
Male	80	Day 1	RP101442	10	24	130	ND	ND	NA	NA
Female				7	24	93	ND	ND	NA	NA
Male		Week 26		52	24	1123	ND	ND	NA	NA
Female				35	3	732	ND	ND	NA	NA

Table 2.6.5.5.H.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（マウス）（続き）

									Test Article: RPC1063	
Study Number: AE18BZ.7G8R.BTL										
Sex	**Dose (mg/kg/day)**	**Time Point**	**Analyte**	**Mean Parameters**						
				Cmax (ng/mL)	**Tmax (hr)**	**AUC(0-T) (ng·hr/mL)**	**AUC(INF) (ng·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (L/h/kg)**	**Vd/F (L/kg)**
Male	8	Day 1	RP101988	82	1	787	1042 [a]	12.0 [a]	NA	NA
Female				87	1	824	883	5.98	NA	NA
Male		Week 26		99	3	1138	1318	8.06	NA	NA
Female				181	1	1661	1816	6.86	NA	NA
Male	25	Day 1	RP101988	244	3	2690	2879	6.10	NA	NA
Female				332	3	3674	3933	5.88	NA	NA
Male		Week 26		364	3	4602	5314	8.14	NA	NA
Female				665	1	6067	6653	6.94	NA	NA
Male	80	Day 1	RP101988	569	1	5063	ND	ND	NA	NA
Female				858	1	8912	18535 [a]	27.9 [a]	NA	NA
Male		Week 26		920	1	17991	25564 [a]	11.8 [a]	NA	NA
Female				2243	1	28284	38284 [a]	12.7 [a]	NA	NA

Table 2.6.5.5.H.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（マウス）（続き）

Test Article: RPC1063										
Study Number: AE18BZ.7G8R.BTL										
Sex	**Dose (mg/kg/day)**	**Time Point**	**Analyte**	**Mean Parameters**						
				Cmax (ng/mL)	**Tmax (hr)**	**AUC(0-T) (ng·hr/mL)**	**AUC(INF) (ng·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (L/h/kg)**	**Vd/F (L/kg)**
Male	8	Day 1	RP101124	9	6	137	ND	ND	NA	NA
Female				25	12	406	441	5.02 [a]	NA	NA
Male		Week 26		23	3	279	334	8.37 [a]	NA	NA
Female				30	12	529	611	6.58 [a]	NA	NA
Male	25	Day 1	RP101124	23	6	332	624	20.5 [a]	NA	NA
Female				68	6	1028	1211	7.44 [a]	NA	NA
Male		Week 26		45	3	669	1246 [a]	19.8 [a]	NA	NA
Female				101	12	1599	1832	6.20 [a]	NA	NA
Male	80	Day 1	RP101124	60	24	698	ND	ND	NA	NA
Female				180	12	2996	9726 [a]	33.3 [a]	NA	NA
Male		Week 26		126	3	2319	5397 [a]	26.7 [a]	NA	NA
Female				238	0	4596	6546 [a]	11.7 [a]	NA	NA

AUC(0-T) = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; Cmax = maximum plasma concentration; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; ND = parameter could not be determined; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration; Vd/F = steady state volume of distribution not corrected for absolute bioavailability.

[a] Parameter did not meet the acceptance criteria specified in the data analysis plan.

Note: Data is converted to ng from the reported nM. Molecular weights used to convert were RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4, RP101124 = 205.2, RP101442 = 402.4, RP101988 = 418.4.

Approved v2.0

Table 2.6.5.5.I.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（ウサギ）

								Test Article: RPC1063	
Study Number: 1840-054									
Species/Strain: Rabbit/New Zealand White			**Number of Animals:** 4/group				**Sex:** Female		
Feeding Conditions: Fed				**Method of Dosing:** Oral; Once daily for 14 days					
Vehicle: 0.5% Carboxymethylcellulose in Deionized Water, adjusted to pH 2.2 ± 0.1									
Samples Withdrawn Dosed: Predose, 1, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose on Days 1 and 14									
Sample Matrix: Plasma			**Assay Method:** LC-MS/MS				**GLP Compliance:** GLP		
Analyte	**Dose (mg/kg/day)**	**Day**	**Statistics**	**Tmax [a] (hr)**	**Cmax (pg/mL)**	**Cmax/Dose (kg·pg/mL/mg)**	**AUC(0-24h) (hr·pg/mL)**	**AUC(0-24h)/Dose (hr·kg·pg/mL/mg)**	**R [b]**
CC112273	0.2	1	Mean	NA	252	1260	4460	22300	NA
			SD	(6-12)	33.2	166	603	3010	NA
			CV%	NA	13.2	13.2	13.5	13.5	NA
CC112273	0.2	14	Mean	6	386	1930	6770	33900	1.51
			SD	(4-8)	61.3	306	1320	6590	0.195
			CV%	NA	15.9	15.9	19.5	19.5	12.9
CC112273	0.6	1	Mean	6	911	1520	15600	26100	NA
			SD	(6-12)	166	276	3370	5610	NA
			CV%	NA	18.2	18.2	21.5	21.5	NA
CC112273	0.6	14	Mean	8	1040	1730	18000	30000	1.18
			SD	(6-8)	136	226	2150	3590	0.259
			CV%	NA	13.1	13.1	12.0	12.0	21.9

Approved v2.0

Table 2.6.5.5.I.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（ウサギ）（続き）

Test Article: RPC1063									
Study Number: 1840-054									
Analyte	**Dose (mg/kg/day)**	**Day**	**Statistics**	**Tmax [a] (hr)**	**Cmax (pg/mL)**	**Cmax/Dose (kg·pg/mL/mg)**	**AUC(0-24h) (hr·pg/mL)**	**AUC(0-24h)/Dose (hr·kg·pg/mL/mg)**	**R [b]**
CC1084037	0.2	1	Mean	8	125	624	2010	10000	NA
			SD	(8-12)	24.4	122	214	1070	NA
			CV%	NA	19.6	19.6	10.7	10.7	NA
CC1084037	0.2	14	Mean	8	206	1030	3780	18900	1.87
			SD	(6-12)	46.7	234	912	4560	0.278
			CV%	NA	22.6	22.6	24.1	24.1	14.9
CC1084037	0.6	1	Mean	NA	434	722	7380	12300	NA
			SD	(6-12)	118	197	2560	4270	NA
			CV%	NA	27.3	27.3	34.7	34.7	NA
CC1084037	0.6	14	Mean	NA	590	983	10800	17900	1.51
			SD	(6-12)	140	233	2190	3650	0.285
			CV%	NA	23.8	23.8	20.3	20.3	18.8

Table 2.6.5.5.I.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（ウサギ）（続き）

Test Article: RPC1063									
Study Number: 1840-054									
Analyte	**Dose (mg/kg/day)**	**Day**	**Statistics**	**Tmax [a] (hr)**	**Cmax (pg/mL)**	**Cmax/Dose (kg·pg/mL/mg)**	**AUC(0-24h) (hr·pg/mL)**	**AUC(0-24h)/Dose (hr·kg·pg/mL/mg)**	**R [b]**
RP112289	0.2	1	Mean	NA	85.5	427	1270	6350	NA
			SD	(4-12)	22.1	110	263	1310	NA
			CV%	NA	25.9	25.9	20.7	20.7	NA
RP112289	0.2	14	Mean	4	124	620	1580	7880	1.22
			SD	(4-6)	34.5	172	513	2570	0.154
			CV%	NA	27.8	27.8	32.6	32.6	12.6
RP112289	0.6	1	Mean	4	390	649	4240	7070	NA
			SD	(4-8)	146	243	1350	2240	NA
			CV%	NA	37.4	37.4	31.7	31.7	NA
RP112289	0.6	14	Mean	NA	301	502	3760	6260	0.927
			SD	(4-8)	52.9	88.2	861	1430	0.217
			CV%	NA	17.6	17.6	22.9	22.9	23.5

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; SD = standard deviation; Tmax = time to maximum plasma concentration.

[a] Median (minimum - maximum), median value only reported if actual collection interval.
[b] R = AUC(0-24h) Day 14/AUC(0-24h) Day 1

Approved v2.0

Table 2.6.5.5.J.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（ウサギ）

											Test Article: RPC1063
Study Number: 1840-024											
Species/Strain: Rabbit/New Zealand White					**Method of Dosing:** Oral						
Number of Animals: 6					**Dosing period:** Gestation Days 6 through 19						
Vehicle/Formulation: 0.5% Carboxymethylcellulose in deionized water, adjusted to pH 2.2 ± 0.1											
Sample Matrix: Plasma				**Assay Method:** LC-MS/MS				**GLP Compliance:** Non-GLP			
Dose (mg/kg/day)	**Day**	**Analyte**	**Cmax (ng/mL)**	**Tmax (hr)**	**AUC(INF) (ng·hr/mL)**	**AUC(0-24h) (ng·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**Vd/F (L/kg)**	**AUC(0-24h) M:P Ratio**	**AUC(0-24h) Day 19/Day 6 Ratio**
0.2	GD6	RPC1063	2.12	4.3	24.34	23.17	4.7	146	57.3	NA	NA
		RP101075	1.37	10	NA	20.00	NA	NA	NA	0.86	NA
		RP101124	3.16	24	NA	40.42	NA	NA	NA	1.74	NA
		RP101442	0.10	24	NA	1.72	NA	NA	NA	0.07	NA
		RP101988	5.48	4	48.12	46.86	4.1	NA	NA	2.02	NA
	GD19	RPC1063	1.44	5.0	18.28	16.34	6.3	214	101	NA	0.72
		RP101075	1.23	8.7	45.41	197.86	21	NA	NA	12.1	0.99
		RP101124	6.63	2.3	175.04	89.88	17	NA	NA	5.50	2.30
		RP101442	0.10	7.5	NA	1.63	NA	NA	NA	0.10	NA
		RP101988	2.95	4	23.77	23.26	3.8	NA	NA	1.42	0.50

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC(INF) = area under concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; Cmax = maximum plasma concentration; GD6 = Gestation Day 6; GD19 = Gestation Day 19; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M:P = metabolite : parent; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration; Vd/F = steady state volume of distribution not corrected for absolute bioavailability.
Note: Data is converted to ng from the reported nM. Molecular weights used to convert were RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4, RP101124 = 205.2, RP101442 = 402.4, RP101988 = 418.4.

Approved v2.0

Table 2.6.5.5.K.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（サル）

Test Article: RPC1063																
Study Number: 1840-028																
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus		**Number of Animals:** 12 (6/group)								**Sex:** Male						
Feeding Conditions: Fed							**Method of Dosing:** Oral; Once daily for 5 days									
Vehicle: 0.5% Carboxymethylcellulose in deionized water adjusted to pH 2.26																
Samples Withdrawn: Predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, and 72 hours postdose on Days 1 and 5																
Sample Matrix: Plasma		**Assay Method:** LC-MS/MS								**GLP Compliance:** Non-GLP						
Dose (mg/kg/ day)	**Analyte**	**Mean Parameters**														
		Cmax (ng/mL)		**Tmax (hr)**		**$t_{1/2}$ (hr)**		**AUC(0-24h) (ng·hr/mL)**		**AUC(0-72h) (ng·hr/mL)**		**CL/F (mL/min/kg)**		**AUC(0-24h) M:P Ratio**		**AUC(0-24h) Accumulation Ratio**
		Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	
0.1	RPC1063	1.82	1.62	5.3	5.3	DNS	8.8	21.6	22.3	40.8	25.6	77	75	NA	NA	1.0
	RP101075	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	NA	NA	DNS	DNS	DNS
	RP101124	0.25	0.35	24.0	6.8	DNS	12.6	3.86	5.50	12.8	7.41	NA	NA	0.18	0.25	1.4
	RP101442	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	NA	NA	DNS	DNS	DNS
	RP101988	1.42	1.34	6.0	4.7	DNS	8.9	16.0	18.9	24.1	12.8	NA	NA	0.74	0.85	1.2
	CC112273	1.04	1.19	8.7	7.3	DNS	10.9	16.9	19.7	40.6	24.5	NA	NA	0.78	0.88	1.2

Table 2.6.5.5.K.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（サル）（続き）

Test Article: RPC1063																
Study Number: 1840-028																
Dose (mg/kg/ day)	**Analyte**	**Mean Parameters**														
		Cmax (ng/mL)		**Tmax (hr)**		**$t_{1/2}$ (hr)**		**AUC(0-24h) (ng·hr/mL)**		**AUC(0-72h) (ng·hr/mL)**		**CL/F (mL/min/kg)**		**AUC(0-24h) M:P Ratio**		**AUC(0-24h) Accumulation Ratio**
		Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	
1.0	RPC1063	14.2	15.8	4.7	4.7	DNS	11.0	192	201	343	253	87	83	NA	NA	1.0
	RP101075	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	NA	NA	DNS	DNS	DNS
	RP101124	3.37	3.45	18.0	8.0	DNS	9.9	45.1	60.5	122	91.1	NA	NA	0.23	0.30	1.3
	RP101442	0.121	0.201	50.4	8.8	DNS	29.0	2.01	3.74	7.24	5.88	NA	NA	0.01	0.02	1.9
	RP101988	14.2	16.3	4.7	4.0	DNS	9.0	171	177	280	210	NA	NA	0.89	0.88	1.0
	CC112273	14.5	16.7	10.0	6.7	DNS	11.3	244	252	501	339	NA	NA	1.27	1.25	1.0

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC(0-72h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 72 hours; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; Cmax = maximum plasma concentration; DNS = data not sufficient; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M:P = metabolite : parent; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration.
Note: Data is converted to ng from the reported nM. Molecular weights used to convert were RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4, RP101124 = 205.2, RP101442 = 402.4, RP101988 = 418.4, CC112273 = 359.38.

Table 2.6.5.5.L.:　　薬物動態試験：反復投与後の吸収（サル）

										Test Article: RPC1063	
Study Number: 1840-043											
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus			**Number of Animals:** 8/group (4/sex/group)				**Sex:** Male and Female				
Feeding Conditions: Fed					**Method of Dosing:** Oral; Once daily for 14 days						
Vehicle: 0.5% Carboxymethylcellulose in Deionized Water, adjusted to pH 2.2 ± 0.1											
Samples Withdrawn Dosed: Predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 (Day 14 only), and 72 hours (Day 14 only) postdose on Days 1, 7, and 14 and predose on Days 10 and 12.											
Sample Matrix: Plasma					**Assay Method:** LC-MS/MS				**GLP Compliance:** GLP		
Analyte	**Dose (mg/kg/ day)**	**Day**	**Statistics**	**Tmax [a] (hr)**	**Cmax (ng/mL)**	**Cmax/Dose (kg·ng/mL/ mg)**	**AUC(0-T) (hr·ng/mL)**	**AUC(0-T)/Dose (hr·kg·ng/mL/ mg)**	**AUC(0-24h) (hr·ng/mL)**	**AUC(0-24h)/Dose (hr·kg·ng/mL/ mg)**	**R [b]**
CC112273	0.1	1	Mean	8	1.22	12.2	18.2	182	18.2	182	NA
			SD	(4-8)	0.318	3.18	4.81	48.1	4.81	48.1	NA
			CV%	NA	26.0	26.0	26.4	26.4	26.4	26.4	NA
	0.1	7	Mean	4	1.57	15.7	24.0	240	24.0	240	1.30
			SD	(4-8)	0.509	5.09	8.89	88.9	8.89	88.9	0.160
			CV%	NA	32.3	32.3	37.1	37.1	37.1	37.1	12.3
	0.1	14	Mean	8	1.36	13.6	21.2	212	21.2	212	1.19
			SD	(4-8)	0.362	3.62	5.47	54.7	5.47	54.7	0.240
			CV%	NA	26.6	26.6	25.8	25.8	25.8	25.8	20.2
	1	1	Mean	8	13.4	13.4	203	203	203	203	NA
			SD	(4-8)	3.32	3.32	44.8	44.8	44.8	44.8	NA
			CV%	NA	24.9	24.9	22.1	22.1	22.1	22.1	NA

Approved v2.0

Table 2.6.5.5.L.:　　薬物動態試験：反復投与後の吸収（サル）（続き）

Test Article: RPC1063

Study Number: 1840-043

Analyte	Dose (mg/kg/ day)	Day	Statistics	Tmax [a] (hr)	Cmax (ng/mL)	Cmax/Dose (kg·ng/mL/mg)	AUC(0-T) (hr·ng/mL)	AUC(0-T)/Dose (hr·kg·ng/mL/ mg)	AUC(0-24h) (hr·ng/mL)	AUC(0-24h)/Dose (hr·kg·ng/mL/ mg)	R [b]
CC112273	1	7	Mean	8	17.0	17.0	255	255	255	255	1.27
			SD	(4-8)	5.38	5.38	64.5	64.5	64.5	64.5	0.231
			CV%	NA	31.5	31.5	25.3	25.3	25.3	25.3	18.2
	1	14	Mean	NA	13.7	13.7	203	203	203	203	1.01
			SD	(4-24)	5.22	5.22	74.6	74.6	74.6	74.6	0.338
			CV%	NA	38.2	38.2	36.8	36.8	36.8	36.8	33.4
	15	1	Mean	8	259	17.3	4030	269	4030	269	NA
			SD	(4-12)	70.3	4.69	931	62.1	931	62.1	NA
			CV%	NA	27.2	27.2	23.1	23.1	23.1	23.1	NA
	15	7	Mean	8	265	17.7	4660	311	4660	311	1.18
			SD	(4-8)	81.3	5.42	1520	101	1520	101	0.343
			CV%	NA	30.7	30.7	32.5	32.5	32.5	32.5	29.2
	15	14	Mean	NA	227	15.2	4100	273	4100	273	1.03
			SD	(4-8)	63.9	4.26	1370	91.1	1370	91.1	0.311
			CV%	NA	28.1	28.1	33.4	33.4	33.4	33.4	30.1

[a] Median (minimum - maximum), median value only reported if actual collection interval.
[b] R = AUC(0-24h) Day 7 or Day 14/AUC(0-24h) Day 1.

Table 2.6.5.5.L.:　　薬物動態試験：反復投与後の吸収（サル）（続き）

											Test Article: RPC1063	
Study Number: 1840-043												
Analyte	**Dose (mg/kg/ day)**	**Day**	**Statistics**	**Tmax [a] (hr)**	**Cmax (ng/mL)**	**Cmax/Dose (kg·ng/mL/mg)**	**AUC(0-T) (hr·ng/mL)**	**AUC(0-T)/Dose (hr·kg·ng/mL/ mg)**	**AUC(0-24h) (hr·ng/mL)**	**AUC(0-24h)/Dose (hr·kg·ng/mL/ mg)**	**R [b]**
CC1084037	0.1	1	Mean	12	0.219	2.19	3.55	35.5	3.55	35.5	NA
			SD	(8-12)	0.0629	0.629	1.08	10.8	1.08	10.8	NA
			CV%	NA	28.7	28.7	30.4	30.4	30.4	30.4	NA
	0.1	7	Mean	8	0.318	3.18	5.52	55.2	5.52	55.2	1.56
			SD	(8-8)	0.136	1.36	2.20	22.0	2.20	22.0	0.398
			CV%	NA	42.8	42.8	39.9	39.9	39.9	39.9	25.6
	0.1	14	Mean	NA	0.273	2.73	4.83	48.3	4.83	48.3	1.37
			SD	(4-12)	0.116	1.16	1.87	18.7	1.87	18.7	0.346
			CV%	NA	42.4	42.4	38.7	38.7	38.7	38.7	25.2
	1	1	Mean	NA	2.80	2.80	44.1	44.1	44.1	44.1	NA
			SD	(8-12)	1.25	1.25	19.6	19.6	19.6	19.6	NA
			CV%	NA	44.8	44.8	44.5	44.5	44.5	44.5	NA
	1	7	Mean	8	3.56	3.56	59.6	59.6	59.6	59.6	1.39
			SD	(8-12)	1.65	1.65	25.8	25.8	25.8	25.8	0.349
			CV%	NA	46.3	46.3	43.3	43.3	43.3	43.3	25.2

Table 2.6.5.5.L.:　　薬物動態試験：反復投与後の吸収（サル）（続き）

											Test Article: RPC1063
Study Number: 1840-043											
Analyte	**Dose (mg/kg/ day)**	**Day**	**Statistics**	**Tmax [a] (hr)**	**Cmax (ng/mL)**	**Cmax/Dose (kg·ng/mL/mg)**	**AUC(0-T) (hr·ng/mL)**	**AUC(0-T)/Dose (hr·kg·ng/mL /mg)**	**AUC(0-24h) (hr·ng/mL)**	**AUC(0-24h)/Dose (hr·kg·ng/mL/mg)**	**R [b]**
CC1084037	1	14	Mean	8	2.67	2.67	42.9	42.9	42.9	42.9	1.02
			SD	(8-24)	1.31	1.31	22.0	22.0	22.0	22.0	0.468
			CV%	NA	49.1	49.1	51.2	51.2	51.2	51.2	45.8
	15	1	Mean	12	44.5	2.97	747	49.8	747	49.8	NA
			SD	(8-12)	13.9	0.924	246	16.4	246	16.4	NA
			CV%	NA	31.1	31.1	32.9	32.9	32.9	32.9	NA
	15	7	Mean	8	49.1	3.27	1010	67.1	1010	67.1	1.35
			SD	(4-12)	23.6	1.58	512	34.1	512	34.1	0.547
			CV%	NA	48.2	48.2	50.9	50.9	50.9	50.9	40.4
	15	14	Mean	8	48.3	3.22	947	63.2	947	63.2	1.29
			SD	(4-12)	22.9	1.53	565	37.7	565	37.7	0.711
			CV%	NA	47.5	47.5	59.7	59.7	59.7	59.7	55.1

[a] Median (minimum - maximum), median value only reported if actual collection interval.
[b] R = AUC(0-24h) Day 7 or Day 14/AUC(0-24h) Day 1.

Approved v2.0

Table 2.6.5.5.L.: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（サル）（続き）

Test Article: RPC1063

Study Number: 1840-043

Analyte	Dose (mg/kg/ day)	Day	Statistics	Tmax [a] (hr)	Cmax (ng/mL)	Cmax/Dose (kg·ng/mL/mg)	AUC(0-T) (hr·ng/mL)	AUC(0-T)/Dose (hr·kg·ng/mL /mg)	AUC(0-24h) (hr·ng/mL)	AUC(0-24h)/Dose (hr·kg·ng/ mL/mg)	R [b]
RP112289	0.1	1	Mean	4	0.108	1.08	1.13	11.3	1.14	11.4	NA
			SD	(2-8)	0.0486	0.486	0.580	5.80	0.565	5.65	NA
			CV%	NA	45.0	45.0	51.3	51.3	49.5	49.5	NA
	0.1	7	Mean	4	0.128	1.28	1.69	16.9	1.69	16.9	1.69
			SD	(2-8)	0.0563	0.563	0.396	3.96	0.396	3.96	0.567
			CV%	NA	43.8	43.8	23.5	23.5	23.5	23.5	33.6
	0.1	14	Mean	4	0.0573	0.573	0.643	6.43	0.830	8.30	0.757
			SD	(2-8)	0.0254	0.254	0.366	3.66	0.288	2.88	0.308
			CV%	NA	44.2	44.2	57.0	57.0	34.7	34.7	40.7
	1	1	Mean	4	1.34	1.34	14.2	14.2	14.2	14.2	NA
			SD	(2-8)	0.855	0.855	5.63	5.63	5.63	5.63	NA
			CV%	NA	63.7	63.7	39.6	39.6	39.6	39.6	NA
	1	7	Mean	4	1.49	1.49	18.2	18.2	18.2	18.2	1.31
			SD	(4-8)	0.667	0.667	6.22	6.22	6.22	6.22	0.213
			CV%	NA	44.6	44.6	34.2	34.2	34.2	34.2	16.2

Table 2.6.5.5.L.:　　薬物動態試験：反復投与後の吸収（サル）（続き）

											Test Article: RPC1063
Study Number: 1840-043											
Analyte	**Dose (mg/kg/ day)**	**Day**	**Statistics**	**Tmax [a] (hr)**	**Cmax (ng/mL)**	**Cmax/Dose (kg·ng/mL/mg)**	**AUC(0-T) (hr·ng/mL)**	**AUC(0-T)/Dose (hr·kg·ng/mL /mg)**	**AUC(0-24h) (hr·ng/mL)**	**AUC(0-24h)/Dose (hr·kg·ng/ mL/mg)**	**R [b]**
RP112289	1	14	Mean	4	0.910	0.910	10.0	10.0	10.0	10.0	0.722
			SD	(4-12)	0.627	0.627	4.81	4.81	4.81	4.81	0.322
			CV%	NA	68.9	68.9	47.9	47.9	47.9	47.9	44.5
	15	1	Mean	4	31.4	2.09	401	26.7	401	26.7	NA
			SD	(2-8)	12.5	0.833	156	10.4	156	10.4	NA
			CV%	NA	39.8	39.8	39.0	39.0	39.0	39.0	NA
	15	7	Mean	4	29.5	1.97	446	29.7	446	29.7	1.12
			SD	(4-8)	14.9	0.993	224	15.0	224	15.0	0.370
			CV%	NA	50.5	50.5	50.3	50.3	50.3	50.3	32.9
	15	14	Mean	4	30.7	2.05	445	29.7	445	29.7	1.17
			SD	(4-8)	10.4	0.691	145	9.67	145	9.67	0.265
			CV%	NA	33.8	33.8	32.6	32.6	32.6	32.6	22.7

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC(0-T) = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; Cmax = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; SD = standard deviation; Tlast = time of last quantifiable timepoint; Tmax = time to maximum plasma concentration.

[a] Median (minimum - maximum), median value only reported if actual collection interval.
[b] R = AUC(0-24h) Day 7 or Day 14/AUC(0-24h) Day 1.

6 薬物動態試験：蛋白結合

Table 2.6.5.6.A.: 薬物動態試験：蛋白結合

				Test Article: RPC1063, RP101075, RP101124, RP101442, and RP101988	
Study Number: RP-PK-020-1.0					
Method: Equilibrium dialysis					
Matrix: Serum	**Assay Method:** LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP	
Percent Bound (mean)					
Species/Strain	**Analyte**				
	RPC1063	RP101075	RP101124	RP101442	RP101988
Mouse/Balb/c	82.6	95.3	43.8	95.3	89.6
Mouse/C57Bl/6	92.5	95.3	51.8	91.7	87.4

GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry.
Note: Dialysis was performed on at least 7 and up to 8 replicates. Percent bound was calculated as mean using 100 and 500 nM test article concentrations.

Approved v2.0

Table 2.6.5.6.B.: 薬物動態試験：蛋白結合

				Test Article: RPC1063, RP101075, and RP101442
Study Number: RP-PK-004-1.0				
Method: Equilibrium dialysis				
Matrix: Serum	**Assay Method:** LC-MS/MS		**GLP Compliance:** Non-GLP	
Percent Bound (mean)				
Analyte	**Species/Strain**			
	Mouse/CD-1	Rat/Sprague-Dawley	Monkey/Cynomolgus	Human
RPC1063	98.7	97.4	97.7	98.2
RP101075	99.1	98.0	98.8	97.5
RP101442	98.4	98.3	98.7	98.4

GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry.
Note: Dialysis was performed on at least 3 and up to 8 replicates. Percent bound was calculated as mean using from 300 to 5000 nM test article concentrations.

Table 2.6.5.6.C.: 薬物動態試験：蛋白結合

			Test Article: RP101988
Study Number: RP-PK-013-1.0			
Method: Equilibrium dialysis			
Matrix: Serum	**Assay Method:** LC-MS/MS		**GLP Compliance:** Non-GLP
Percent Bound (mean)			
Analyte	**Species/Strain**		
	Rat/Sprague-Dawley	Monkey/Cynomolgus	Human
RP101988	97.7	93.4	96.3

GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry.
Note: Dialysis was performed on at least 3 and up to 8 replicates. Percent bound was calculated as mean using 500 nM test article concentrations.

Approved v2.0

Table 2.6.5.6.D.: 薬物動態試験：蛋白結合

			Test Article: RP101124
Study Number: RP-PK-019-1.0			
Method: Equilibrium dialysis			
Matrix: Serum	**Assay Method:** LC-MS/MS		**GLP Compliance:** Non-GLP
Percent Bound (mean)			
Analyte	**Species/Strain**		
	Rat/Sprague-Dawley	Monkey/Cynomolgus	Human
RP101124	88.7	90.9	92.1

GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry.
Note: Dialysis was performed on at least 7 and up to 8 replicates. Percent bound was calculated as mean using 500 nM test article concentrations.

Approved v2.0

Table 2.6.5.6.E.: 薬物動態試験：蛋白結合

					Test Article: CC112273
Study Number: RP-PK-025-1.0					
Method: Equilibrium dialysis					
Matrix: Plasma	**Assay Method:** LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP	
Percent Bound (mean)					
Analyte	Species/Strain				
	Mouse/ CD-1	Rat/ Sprague-Dawley	Rabbit/ New Zealand White	Monkey/ Cynomolgus	Human
CC112273	97.4	98.0	97.8	99.1	99.1

GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry.
Note: Dialysis was performed on at least 7 and up to 8 replicates. Percent bound was calculated as mean using 500 nM test article concentrations.

Approved v2.0

Table 2.6.5.6.F.: 薬物動態試験：蛋白結合

					Test Article: CC1084037
Study Number: RPC1063-DMPK-2860					
Method: Equilibrium dialysis					
Matrix: Plasma	**Assay Method:** LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP	
Percent Bound (mean)					
Analyte	**Species/Strain**				
	Mouse/ CD-1	Rat/ Sprague-Dawley	Rabbit/ New Zealand White	Monkey/ Cynomolgus	Human
CC1084037	99.1	99.0	99.4	99.4	99.3

GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry.
Note: Dialysis was performed on 8 replicates. Percent bound was calculated as mean using 500 nM test article concentrations.

Approved v2.0

Table 2.6.5.6.G.: 薬物動態試験：血中蛋白との結合

					Test Article: RPC1063 and CC112273
Study Number: CEL-R7743					
Method: Equilibrium dialysis					
Matrix: HSA, AGP, HDL, LDL, and VLDL Solutions					
Assay Method: LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP		
Percent Bound (mean ± SD, n= 3)					
RPC1063 Concentration (nM)	HSA (41.8 mg/mL)	AGP (1.8 mg/mL)	HDL (5~10 mg/mL)	LDL (5~10 mg/mL)	VLDL (1 mg/mL)
100	94.0 ± 0.7	83.7 ± 4.1	98.6 ± 0.3	>99.5	99.3 [b]
500	91.9 ± 1.1	87.7 ± 3.1	98.3 ± 0.3	93.9 ± 1.0	99.1 ± 0.1
2500	92.9 ± 2.1	81.3 ± 1.4	97.6 ± 1.2	99.1 [a]	98.8 ± 0.4
CC112273 Concentration (nM)	HSA (41.8 mg/mL)	AGP (1.8 mg/mL)	HDL (5~10 mg/mL)	LDL (5~10 mg/mL)	VLDL (1 mg/mL)
100	99.4 [a]	96.4 ± 2.0	>99.5	>99.5	99.3 [b]
500	99.4 [a]	97.9 ± 0.2	>99.5	99.2 [a]	99.7 ± 0.1
2500	99.3 ± 0.4	97.1 ± 0.7	99.8 ± 0.04	98.5 ± 0.3	99.8 ± 0.2

AGP = α_1-acid glycoprotein; GLP = Good Laboratory Practice; HDL = high density lipoprotein; HSA = human serum albumin; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LDL = low density lipoprotein; SD = standard deviation; VLDL = very low density lipoprotein.

[a] Mean of n = 2.

[b] Represents a single value (n = 1) as the unbound concentrations in the other two replicates were below the limit of quantitation.

Approved v2.0

7 薬物動態試験：分布

Table 2.6.5.7.A.: 薬物動態試験：組織分布

							Test Article: RPC1063 and RP10988	
Study Number: RP-PK-016-1.0								
Species/Strain: Mouse/C57BL/6			**Number of Animals:** Female, 3/group			**Feeding condition:** Fed		
Method of Dosing: Oral				**Vehicle/Formulation:** 5% DMSO/5% TWEEN20/ 90% 0.1N HCl				
Sampling Time: 1, 3, 6, 12, and 24 hours postdose			**Assay Method:** LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP		
Compound Dosed	**Dose Level (mg/kg)**	**Tissue**	**Administered Compound**		**Metabolite RP101988**		**Metabolite RP101075**	
			Cmax (µg/mL) [T/B]	**AUC(0-24h) (µg·hr/mL) [T/B]**	**Cmax (µg/mL) [T/B]**	**AUC(0-24h) (µg·hr/mL) [T/B]**	**Cmax (µg/mL) [T/B]**	**AUC(0-24h) (µg·hr/mL) [T/B]**
RPC1063	0.5	Blood	0.0303	0.265	0.00502	0.0356	0.000360	0.00721
		Brain	0.0829 [2.7]	1.01 [3.8]	0.000418 [0.08]	0.00209 [0.06]	0.0119 [33.0]	0.235 [32.7]
		Lung	1.15 [37.8]	14.1 [51.1]	0.0205 [4.1]	0.0887 [2.5]	0.0995 [276]	1.76 [244.6]
	2	Blood	0.0922	1.05	0.0163	0.145	0.00396	0.0703
		Brain	0.322 [3.5]	4.01 [3.8]	0.00167 [0.1]	0.0226 [0.2]	0.0537 [13.5]	1.00 [14.3]
		Lung	2.76 [30.0]	36.8 [35.2]	0.0251 [1.5]	0.279 [1.9]	0.328 [82.7]	6.28 [89.4]

Table 2.6.5.7.A.: 薬物動態試験：組織分布（続き）

Test Article: RPC1063 and RP10988								
Study Number: RP-PK-016-1.0								
Compound Dosed	**Dose Level (mg/kg)**	**Tissue**	**Administered Compound**		**Metabolite RP101988**		**Metabolite RP101075**	
			Cmax (µg/mL) [T/B]	**AUC(0-24h) (µg·hr/mL) [T/B]**	**Cmax (µg/mL) [T/B]**	**AUC(0-24h) (µg·hr/mL) [T/B]**	**Cmax (µg/mL) [T/B]**	**AUC(0-24h) (µg·hr/mL) [T/B]**
RP101988	6	Blood	0.0569	0.105	NA	NA	0.000360	0.00541
		Brain	0.00251 [0.04]	0.0130 [0.12]	NA	NA	0.00505 [14]	0.0912 [16.9]
		Lung	0.0623 [1.1]	0.131 [1.3]	NA	NA	0.0296 [82]	0.459 [84.9]
	20	Blood	0.157	0.387	NA	NA	0.00108	0.0209
		Brain	0.00502 [0.03]	0.0368 [0.10]	NA	NA	0.0187 [17.3]	0.271 [13.0]
		Lung	0.168 [1.1]	0.512 [1.3]	NA	NA	0.0984 [91.0]	1.58 [75.7]

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; [T/B] = tissue to blood exposure ratio.
Note: Data is converted to µg from the reported µM. Molecular weight used to convert RPC1063 = 404.4, RP101988 = 418.4, and RP101075 = 360.4.

Approved v2.0

Table 2.6.5.7.B.: **薬物動態試験：組織分布**

								Test Article: RPC1063		
Study Number: RP-PK-023-1.0 (Protocol [redacted]a)										
Species/Strain: Rat/Crl:CD (SD)			**Number of Animals:** Male; 3-4/group			**Feeding condition:** Fed				
Method of Dosing: Oral				**Dose (mg/kg):** Once daily 2 mg/kg/day for 14 days						
Vehicle/Formulation: 0.5% (w/v) Carboxymethylcellulose in water and adjusted to pH 2.2										
Sampling Time: 2, 4, 8, 24, 48, and 72 hours postdose (blood, plasma, and brain) after the final dose										
Assay Method: LC-MS/MS						**GLP Compliance:** Non-GLP				
Matrix	**Analyte**	**Cmax (ng/mL)**	**Tmax (hr)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**AUC(INF) (ng·hr/mL)**	**AUC(0-24h) (ng·hr/mL)**	**AUC(0-24h) M:P Ratio**	**AUC(0-24h) Blood/Plasma Ratio**	**AUC(0-24h) Brain/Plasma Ratio**	**AUC(0-24h) Day 14/Day 1 Ratio**
Blood	RPC1063	82.1	4	7.92	1046	990	NA	1.9	NA	0.72
	RP101075	28.6	4	11.8	466	385	0.39	1.3	NA	3.81
	RP101124	27.1	8	9.22	781	506	0.51	0.6	NA	1.85
	RP101442	7.73	2	14.5	368	160	0.16	0.8	NA	2.18
	RP101988	43.9	4	5.32	667	631	0.64	0.6	NA	1.23
	CC112273	5.43	2	6.19	66	61	0.06	0.9	NA	1.31
Plasma	RPC1063	44.1	4	7.56	556	514	NA	NA	NA	0.84
	RP101075	21.4	4	9.58	347	301	0.58	NA	NA	2.98
	RP101124	46.2	8	9.35	1335	865	1.68	NA	NA	1.85
	RP101442	9.86	24	DNS	DNS	203	0.40	NA	NA	2.21
	RP101988	80.3	4	7.72	1104	1015	1.97	NA	NA	1.46
	CC112273	6.33	2	9.18	84	70	0.14	NA	NA	1.19

Approved v2.0

Table 2.6.5.7.B.: **薬物動態試験：組織分布（続き）**

									Test Article: RPC1063	
Study Number: RP-PK-023-1.0 (Protocol [redacted]a)										
Matrix	**Analyte**	**Cmax (ng/mL)**	**Tmax (hr)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**AUC(INF) (ng·hr/mL)**	**AUC(0-24h) (ng·hr/mL)**	**AUC(0-24h) M:P Ratio**	**AUC(0-24h) Blood/Plasma Ratio**	**AUC(0-24h) Brain/Plasma Ratio**	**AUC(0-24h) Day 14/Day 1 Ratio**
Brain	RPC1063	415	4	7.24	6561	6022	NA	NA	11.7	0.92
	RP101075	158	8	10.4	4271	2793	0.46	NA	9.29	1.03
	RP101124	1.46	8	DNS	DNS	25	0.00	NA	0.03	2.59
	RP101442	26.9	24	DNS	DNS	578	0.10	NA	2.84	3.02
	RP101988	4.39	8	DNS	DNS	66	0.01	NA	0.07	1.18
	CC112273	12.8	4	16.2	186	148	0.02	NA	2.11	1.37

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; Cmax = maximum observed concentration; DNS = data not sufficient; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M:P = metabolite : parent; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum observed concentration.
Note: Data is converted to ng from the reported nM. Molecular weights used to convert were RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4, RP101124 = 205.2, RP101442 = 402.4, RP101988 = 418.4, CC112273 = 359.38.

Table 2.6.5.7.C.:　　薬物動態試験：組織分布

							Test Article: RPC1063		
Study Number: RP-PK-005-1.0									
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley			**Number of Animals:** Female; 3/group			**Feeding condition:** Fed			
Method of Dosing: Oral			**Vehicle:** 0.5% Carboxymethylcellulose in water						
Dose (mg/kg): 1 mg/kg/day for 5 days of 50:50 mixture of RPC1063 and RP101579 (tri-deuterated RPC1063)									
Specific Activity: deuterated mixture was used as mass doublet in LC-MS/MS									
Assay Method: LC-MS/MS					**GLP Compliance:** Non-GLP				
Tissues/Organs	**RPC1063 Tissue to Blood Ratio AUC(0-24h)**		**RPC1063 Accumulation Factor** [a]	**RP101075 Tissue to Blood Ratio AUC(0-24h)**		**RP101075 Accumulation Factor** [a]	**RP101442 Tissue to Blood Ratio AUC(0-24h)**		**RP101442 Accumulation Factor** [a]
	Day 1	Day 5		Day 1	Day 5		Day 1	Day 5	
Blood	1	1	0.86	1	1	1.6	1	1	3.2
Brain	12.6	15.9	1.09	31.0	52.1	2.6	3.7	4.6	3.9
Heart	21.1	23.0	0.94	23.1	22.3	1.5	1.8	2.4	4.2
Kidney	26.2	34.8	1.15	32.9	47.0	2.2	5.5	5.4	3.1
Large Intestine	49.5	12.9	0.23	10.5	18.4	2.7	2.3	1.8	2.5
Liver	24.3	34.4	1.22	25.7	39.1	2.4	2.9	5.6	6.2
Lung	208.7	350.1	1.45	304.9	452.8	2.3	4.6	4.4	3.0
Lymph node	14.9	26.5	1.54	20.2	37.9	2.9	11.7	10.4	2.8
Muscle	9.4	13.0	1.20	6.6	9.0	2.1	1.8	1.2	2.2
Small Intestine	28.3	31.2	0.95	17.9	20.8	1.8	1.3	1.9	4.6
Spleen	62.1	98.6	1.37	65.3	107.7	2.6	4.4	2.3	1.6
Stomach	83.7	98.9	1.02	38.6	41.8	1.7	2.5	2.5	3.1
Thymus	47.4	22.1	0.40	41.4	35.9	1.4	1.1	1.3	3.5
White Adipose Tissue	8.0	14.0	1.51	5.9	11.4	3.0	3.2	6.6	6.5

Table 2.6.5.7.C.:　　薬物動態試験：組織分布（続き）

								Test Article: RPC1063
Study Number: RP-PK-005-1.0								
Tissue	**Total AUC (µg·hr/mL)**		**Percentage of Each Analyte in Tissue**					
			Day 1			Day 5		
	Day 1	Day 5	%RPC1063	%RP101075	%RP101442	%RPC1063	%RP101075	%RP101442
Blood	0.32	0.36	83.6	7.8	8.6	64.8	10.9	24.3
Brain	4.49	6.43	79.3	18.3	2.4	60.2	33.2	6.6
Heart	6.59	6.71	90.0	9.2	0.8	83.2	13.6	3.2
Kidney	8.45	10.92	87.8	10.3	1.9	77.9	17.7	4.5
Large Intestine	14.32	4.08	97.6	1.9	0.5	77.5	18.5	4.0
Liver	7.60	10.51	90.0	8.9	1.1	79.9	15.3	4.9
Lung	67.09	104.34	87.8	12.0	0.2	81.8	17.8	0.4
Lymph node	5.10	8.98	82.8	10.5	6.7	72.1	17.3	10.6
Muscle	2.87	3.64	92.2	6.1	1.8	86.9	10.1	3.0
Small Intestine	8.49	8.61	94.0	5.6	0.5	88.1	9.9	2.0
Spleen	19.41	28.71	90.5	8.9	0.7	83.9	15.4	0.7
Stomach	24.67	26.04	95.6	4.1	0.3	92.6	6.6	0.9
Thymus	14.52	7.00	92.2	7.5	0.2	77.3	21.1	1.7
White Adipose Tissue	2.51	4.49	90.0	6.2	3.8	76.1	10.4	13.5

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; Total AUC = combined area under the concentration versus time curve for RPC1063, RP101075, and RP101442.

[a] Accumulation factor = AUC0-24 Day 5 divided by AUC0-24 Day 1.

Note: Data is converted to µg from the reported µM. Molecular weights used to convert RPC1063 = 404.4.

Table 2.6.5.7.D.:　　薬物動態試験：組織分布

						Test Article: RPC1063	
Study Number: RCT/01							
Species/Strain: Rat/Lister Hooded (partially pigmented)				**Number of Animals:** Male; 1/time point			
Feeding condition: Fasted		**Method of Dosing:** Oral			**Dose (mg/kg):** 0.5 mg free-base/kg (2.6 MBq/kg)		
Vehicle: 0.5% Carboxymethylcellulose, adjusted to ca. pH 2.2				**Analyte:** [^{14}C]-RPC1063 (5' position in oxadiazole ring)			
Assay Method: Quantitative whole-body autoradiography				**GLP Compliance:** Non-GLP			
Tissue Type	**Tissue**	**Concentrations of Radioactivity (µg eq./g)**					
		6 hours	24 hours	72 hours	168 hours	336 hours	504 hours
Alimentary canal	Caecum contents	4.898	0.653	0.036	BLQ	BLQ	BLQ
	Caecum mucosa	0.261	0.069	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
	Large intestine contents	3.321	1.723	0.075	BLQ	BLQ	BLQ
	Large intestine mucosa	0.223	0.071	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
	Small intestine contents	4.058	0.277	0.021	BLQ	BLQ	BLQ
	Small intestine mucosa	1.504	0.091	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
	Stomach contents	7.372 [a]	0.012	0.030	BLQ	BLQ	BLQ
	Gastric mucosa	0.239	0.034	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
CNS	Brain	0.089	0.021	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Cerebrum	0.122	0.033	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Choroid plexus	0.150	0.030	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Hippocampus	0.109	0.034	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Meninges	0.199	0.312	0.242	0.323	0.391	0.164
	Spinal cord	0.075	0.018	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Thalamus	0.117	0.036	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Connective	Bone	0.014	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Table 2.6.5.7.D.:　　薬物動態試験：組織分布（続き）

							Test Article: RPC1063
Study Number: RCT/01							
Tissue Type	**Tissue**	**Concentrations of Radioactivity (µg eq./g)**					
		6 hours	24 hours	72 hours	168 hours	336 hours	504 hours
Dermal	Skin: non-pigmented	0.076	0.022	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
	Skin: pigmented	0.134	0.167	0.053	0.007	BLQ	BLQ
Endocrine	Adrenal gland	0.311	0.066	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Pineal body	0.428	0.049	BLQ	BLQ	NS	NS
	Pituitary gland	0.585	0.312	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Thyroid gland	0.343	0.047	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Excretory / Metabolic	Liver	0.660	0.080	0.006	BLQ	BLQ	BLQ
	Kidney: cortex	0.503	0.062	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
	Kidney: medulla	0.298	0.039	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
	Kidney: whole	0.455	0.055	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
	Urinary bladder contents	0.464	0.106	0.010	NS	BLQ	BLQ
	Urinary bladder wall	0.155	0.025	0.023	NS	BLQ	BLQ
Fatty	Fat: brown	0.085	0.015	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Fat: white	0.019	0.022	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Ocular	Eye: lens	BLQ	0.008	BLQ	0.064	0.017	BLQ
	Eye: uveal tract	2.825	6.657 [a]	2.664	3.701	3.861	3.248
	Eye: whole	0.389	1.036	0.482	0.712	0.692	0.453

Table 2.6.5.7.D.: 薬物動態試験：組織分布（続き）

							Test Article: RPC1063
Study Number: RCT/01							
Tissue Type	**Tissue**	**Concentrations of Radioactivity (µg eq./g)**					
		6 hours	24 hours	72 hours	168 hours	336 hours	504 hours
Reproductive	Bulbo-urethral gland	0.353	0.041	BLQ	BLQ	BLQ	NS
	Epididymis	0.142	0.063	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Preputial gland	NS	0.847	0.479	0.014	BLQ	NS
	Prostate gland	0.130	0.017	NS	BLQ	BLQ	BLQ
	Testis	0.080	0.073	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
Respiratory tract	Lung	0.949	0.130	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
Secretory	Ex-orbital lachrymal gland	0.788	0.093	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
	Harderian gland	0.541	0.261	0.022	0.007	0.004	BLQ
	Intra-orbital lachrymal gland	0.759	0.123	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Pancreas	0.274	0.035	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Salivary gland	0.362	0.049	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Skeletal / Muscular	Muscle (skeletal)	0.070	0.007	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Myocardium	0.151	0.019	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Vascular / Lymphatic	Blood (cardiac)	0.027	0.006	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Bone marrow	0.416	0.057	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
	Lymph node	0.275	0.040	0.006	BLQ	BLQ	BLQ
	Spleen	0.541	0.075	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
	Thymus	0.221	0.038	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ = below limit of accurate quantification (<0.004 µg eq./g); GLP = Good Laboratory Practice; NS = no sample; tissue not sectioned.

[a] Above limit of accurate quantification (>6.526 µg eq./g) - extrapolated value reported.

Table 2.6.5.7.D.:　　薬物動態試験：組織分布（続き）

							Test Article: RPC1063
Study Number: RCT/01							
Species/Strain: Rat/Lister Hooded (partially pigmented)				**Number of Animals:** Male; 1/time point			
Feeding condition: Fasted		**Method of Dosing:** Oral			**Dose (mg/kg):** 0.5 mg free-base/kg (2.6 MBq/kg)		
Vehicle: 0.5% Carboxymethylcellulose, adjusted to ca. pH 2.2				**Analyte:** [^{14}C]-RPC1063 (3' position in oxadiazole ring)			
Assay Method: Quantitative whole-body autoradiography				**GLP Compliance:** Non-GLP			
Tissue Type	**Tissue**	**Concentrations of Radioactivity (µg eq./g)**					
		6 hours	24 hours	72 hours	168 hours	336 hours	504 hours
Alimentary canal	Caecum contents	3.466	1.986	0.092	BLQ	BLQ	BLQ
	Caecum mucosa	0.322	0.098	0.008	0.005	BLQ	BLQ
	Large intestine contents	10.27 [a]	3.925	0.145	0.004	BLQ	BLQ
	Large intestine mucosa	0.283	0.203	0.006	0.008	BLQ	BLQ
	Small intestine contents	2.767	0.118	0.049	BLQ	BLQ	BLQ
	Small intestine mucosa	2.007	0.236	0.090	BLQ	BLQ	BLQ
	Stomach contents	0.443	0.077	0.024	BLQ	BLQ	BLQ
	Gastric mucosa	0.229	0.035	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
CNS	Brain	0.114	0.023	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Cerebrum	0.165	0.037	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Choroid plexus	NS	0.017	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Hippocampus	0.138	0.047	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Meninges	0.238	0.374	0.253	0.134	0.135	0.136
	Spinal cord	0.103	0.017	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Thalamus	0.158	0.039	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Connective	Bone	0.017	0.004	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Table 2.6.5.7.D.: 薬物動態試験：組織分布（続き）

							Test Article: RPC1063
Study Number: RCT/01							
Tissue Type	**Tissue**	**Concentrations of Radioactivity (µg eq./g)**					
		6 hours	24 hours	72 hours	168 hours	336 hours	504 hours
Dermal	Skin: non-pigmented	0.112	0.012	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Skin: pigmented	0.154	0.040	0.047	0.052	0.004	BLQ
Endocrine	Adrenal gland	0.484	0.056	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Pineal body	0.384	0.063	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Pituitary gland	1.356	0.254	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Thyroid gland	0.349	0.037	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
Excretory / Metabolic	Liver	0.577	0.070	0.010	BLQ	BLQ	BLQ
	Kidney: cortex	0.374	0.054	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
	Kidney: medulla	0.220	0.050	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
	Kidney: whole	0.337	0.052	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
	Urinary bladder contents	0.130	NS	0.008	BLQ	BLQ	BLQ
	Urinary bladder wall	0.254	NS	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fatty	Fat: brown	0.132	0.019	0.006	BLQ	BLQ	BLQ
	Fat: white	0.039	0.012	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Ocular	Eye: lens	BLQ	0.005	BLQ	0.006	0.004	0.007
	Eye: uveal tract	2.945	5.986	4.226	4.514	3.377	1.712
	Eye: whole	0.564	0.959	0.747	0.653	0.438	0.406

Table 2.6.5.7.D.: **薬物動態試験：組織分布（続き）**

							Test Article: RPC1063
Study Number: RCT/01							
Tissue Type	**Tissue**	**Concentrations of Radioactivity (µg eq./g)**					
		6 hours	24 hours	72 hours	168 hours	336 hours	504 hours
Reproductive	Bulbo-urethral gland	0.487	0.044	NS	BLQ	BLQ	BLQ
	Epididymis	0.170	0.059	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Preputial gland	1.274	1.123	0.167	BLQ	BLQ	BLQ
	Prostate gland	0.208	NS	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Testis	0.108	0.093	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
Respiratory tract	Lung	1.007	0.110	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
Secretory	Ex-orbital lachrymal gland	0.959	0.106	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Harderian gland	0.795	0.305	0.033	0.007	BLQ	BLQ
	Intra-orbital lachrymal gland	0.614	0.145	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Pancreas	0.239	0.033	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Salivary gland	0.458	0.046	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
Skeletal / Muscular	Muscle (skeletal)	0.079	0.009	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Myocardium	0.192	0.019	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Vascular / Lymphatic	Blood (cardiac)	0.029	0.004	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Bone marrow	0.434	0.058	0.007	BLQ	BLQ	BLQ
	Lymph node	0.337	0.043	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
	Spleen	0.450	0.086	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
	Thymus	0.268	0.034	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ = below limit of accurate quantification (<0.004 µg eq./g); GLP = Good Laboratory Practice; NS = no sample; tissue not sectioned.

[a] Above limit of accurate quantification (>6.123 µg eq./g) - extrapolated value reported.

8 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

Table 2.6.5.8.A.: 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

Test Article: RPC1063

Study Number: 1840-023

Species/Strain: Rat/Crl:CD (SD) | **Number of Animals:** Female, 15/group

Method of Dosing: Oral, once daily from Gestation Day (GD) 6 to 18 or GD 6 to Lactation Day (LD) 12

Vehicle/Formulation: 0.5% Carboxymethylcellulose in deionized water, adjusted to pH 2.2 ± 0.1

Assay Method: LC-MS/MS | **GLP Compliance:** Non-GLP

Dose (mg/kg/day)	Day	Age/ Sample	Analyte	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(INF) (ng·hr/mL)	AUC(0-24h) (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC(0-24h) Fetal/Maternal Ratio	AUC(0-24h) Fetal or Maternal LD12/GD18 Ratio
0.2	GD18	Fetal Plasma	RPC1063	1.58	8	DNS	24.34	DNS	0.34	NA
			RP101075	0.22	12	DNS	4.32	DNS	0.71	NA
			RP101124	0.66	12	DNS	11.61	DNS	0.11	NA
			RP101442	0.28	24	DNS	5.03	DNS	0.30	NA
			RP101988	0.38	8	DNS	6.61	DNS	0.22	NA
0.7	GD18	Fetal Plasma	RPC1063	5.86	4	91.80	87.35	5.03	0.33	NA
			RP101075	0.79	12	DNS	14.60	DNS	0.62	NA
			RP101124	1.87	12	DNS	32.22	DNS	0.08	NA
			RP101442	0.97	2	254.72	17.02	207	0.30	NA
			RP101988	1.42	8	DNS	23.72	DNS	0.19	NA
2.0	GD18	Fetal Plasma	RPC1063	12.05	4	191.69	181.58	5.03	0.23	NA
			RP101075	1.73	8	DNS	32.90	DNS	0.45	NA
			RP101124	7.53	12	DNS	101.57	DNS	0.08	NA
			RP101442	3.46	24	DNS	56.74	DNS	0.27	NA
			RP101988	4.14	8	DNS	61.09	DNS	0.15	NA

Table 2.6.5.8.A.: 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（続き）

Test Article: RPC1063

Study Number: 1840-023

Dose (mg/kg/day)	Day	Age/ Sample	Analyte	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(INF) (ng·hr/mL)	AUC(0-24h) (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC(0-24h) Fetal/Maternal Ratio	AUC(0-24h) Fetal or Maternal LD12/GD18 Ratio
0.2	GD18	Maternal Plasma	RPC1063	5.54	4	75.62	70.77	5.73	NA	NA
			RP101075	0.29	12	DNS	6.05	DNS	NA	NA
			RP101124	6.42	12	DNS	107.73	DNS	NA	NA
			RP101442	0.93	8	DNS	16.70	DNS	NA	NA
			RP101988	2.72	4	32.80	30.38	6.40	NA	NA
0.7	GD18	Maternal Plasma	RPC1063	20.71	4	274.59	262.86	4.73	NA	NA
			RP101075	1.23	12	DNS	23.68	DNS	NA	NA
			RP101124	28.32	12	DNS	415.53	DNS	NA	NA
			RP101442	3.86	8	DNS	57.14	DNS	NA	NA
			RP101988	10.88	2	127.19	121.75	5.03	NA	NA
2.0	GD18	Maternal Plasma	RPC1063	64.70	4	828.62	805.16	4.11	NA	NA
			RP101075	4.36	8	DNS	73.16	DNS	NA	NA
			RP101124	79.21	12	DNS	1224.63	DNS	NA	NA
			RP101442	11.79	8	DNS	211.66	DNS	NA	NA
			RP101988	41.84	4	420.07	406.27	4.37	NA	NA

Table 2.6.5.8.A.: 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（続き）

Test Article: RPC1063

Study Number: 1840-023

Dose (mg/kg/day)	Day	Age/ Sample	Analyte	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(INF) (ng·hr/mL)	AUC(0-24h) (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC(0-24h) Fetal/Maternal Ratio	AUC(0-24h) Fetal or Maternal LD12/GD18 Ratio
0.2	LD12	Fetal Plasma	RPC1063	0.08	8	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS
			RP101075	0.07	4	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS
			RP101124	0.90	24	DNS	17.07	DNS	0.39	1.47
			RP101442	0.89	24	DNS	10.54	DNS	0.80	2.10
			RP101988	1.42	12	DNS	22.05	DNS	DNS	DNS
0.7	LD12	Fetal Plasma	RPC1063	0.32	8	DNS	4.73	DNS	0.03	0.05
			RP101075	0.22	8	DNS	3.39	DNS	0.22	0.23
			RP101124	2.44	2	1677	46.38	528	0.33	1.44
			RP101442	0.60	8	DNS	10.38	DNS	0.32	0.61
			RP101988	5.40	8	DNS	80.75	DNS	0.59	3.40
2.0	LD12	Fetal Plasma	RPC1063	0.73	12	DNS	13.43	DNS	0.03	0.07
			RP101075	0.50	4	47.57	9.55	75.1	0.21	0.29
			RP101124	8.21	12	DNS	153.49	DNS	0.29	1.51
			RP101442	1.85	8	DNS	35.73	DNS	0.33	0.63
			RP101988	13.85	12	DNS	234.72	DNS	0.51	3.86

Table 2.6.5.8.A.: 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（続き）

Test Article: RPC1063

Study Number: 1840-023

Dose (mg/kg/day)	Day	Age/ Sample	Analyte	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(INF) (ng·hr/mL)	AUC(0-24h) (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC(0-24h) Fetal/Maternal Ratio	AUC(0-24h) Fetal or Maternal LD12/GD18 Ratio
0.2	LD12	Maternal Plasma	RPC1063	3.72	2	42.46	41.65	3.64	NA	0.59
			RP101075	0.22	8	DNS	3.93	DNS	NA	0.65
			RP101124	2.54	12	DNS	43.30	DNS	NA	0.40
			RP101442	1.13	12	DNS	13.12	DNS	NA	0.79
			RP101988	4.10	4	38.87	37.87	4.26	NA	1.25
0.7	LD12	Maternal Plasma	RPC1063	11.00	4	143.16	139.92	3.89	NA	0.53
			RP101075	0.94	8	DNS	15.35	DNS	NA	0.65
			RP101124	8.99	8	DNS	142.20	DNS	NA	0.34
			RP101442	1.81	8	DNS	31.99	DNS	NA	0.56
			RP101988	11.97	4	141.42	137.24	4.08	NA	1.13
2.0	LD12	Maternal Plasma	RPC1063	59.45	4	478.41	471.53	3.87	NA	0.59
			RP101075	2.67	4	58.02	45.41	9.89	NA	0.62
			RP101124	29.55	12	DNS	525.93	DNS	NA	0.43
			RP101442	5.71	12	DNS	109.05	DNS	NA	0.52
			RP101988	53.56	4	469.44	461.91	3.72	NA	1.14

Table 2.6.5.8.A.: 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（続き）

Test Article: RPC1063

Study Number: 1840-023

Dose (mg/kg/day)	Day	Age/ Sample	Analyte	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(INF) (ng·hr/mL)	AUC(0-24h) (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC(0-24h) Milk/Plasma Ratio
0.2	LD12	Maternal Milk	RPC1063	10.80	4	83.71	82.50	3.62	1.98
			RP101075	1.01	4	10.67	9.23	8.05	2.35
			RP101124	0.68	4	149.59	14.26	157	0.33
			RP101442	0.44	4	48.29	8.89	75.3	0.68
			RP101988	104.18	4	1000.81	918.81	6.59	24.3
0.7	LD12	Maternal Milk	RPC1063	26.25	2	237.38	230.51	4.31	1.65
			RP101075	1.84	8	DNS	28.08	DNS	1.83
			RP101124	3.18	8	DNS	45.76	DNS	0.32
			RP101442	2.09	8	DNS	41.04	DNS	1.28
			RP101988	254.81	8	DNS	3020.01	DNS	22.0
2.0	LD12	Maternal Milk	RPC1063	108.38	4	950.74	937.40	3.63	1.99
			RP101075	7.86	4	138.39	113.53	8.85	2.49
			RP101124	9.11	12	DNS	151.03	DNS	0.29
			RP101442	11.67	24	DNS	175.45	DNS	1.61
			RP101988	804.58	2	11540.73	11290.11	3.79	24.5

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; Cmax = maximum observed concentration; DNS = data not sufficient; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LD = Lactation Day; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum observed concentration.

Note: Data is converted to ng from the reported nM. Molecular weights used to convert were RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4, RP101124 = 205.2, RP101442 = 402.4, RP101988 = 418.4.

Table 2.6.5.8.B.: 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

										Test Article: RPC1063	
Study Number: 1840-025											
Species/Strain: Rabbit/New Zealand White						**Number of Animals:** Female, 3/time point					
Vehicle/Formulation: 0.5% Carboxymethylcellulose in deionized water, adjusted to pH 2.2 ± 0.1											
Method of Dosing: Oral, once daily from Gestation Day (GD) 6 to 19						**Sample Matrix:** Plasma					
Assay Method: LC-MS/MS						**GLP Compliance:** Non-GLP					
Dose (mg/kg/day)	**Day**	**Age**	**Analyte**	**Cmax (ng/mL)**	**Tmax (hr)**	**AUC(INF) (ng·hr/mL)**	**AUC(0-24h) (ng·hr/mL)**	**AUC(0-12h) (ng·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**AUC(0-12h) M:P Ratio**	**AUC(0-12h) Fetal/Maternal Ratio**
0.2	GD19	Maternal	RPC1063	1.12	4	13.10	12.58	9.54	4.51	NA	NA
			RP101075	1.32	6	DNS	DNS	8.07	DNS	0.85	NA
			RP101124	0.82	24	DNS	12.62	4.37	DNS	0.46	NA
			RP101442	BQL	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	NA
			RP101988	4.85	6	36.78	35.65	29.50	4.60	3.09	NA
	GD19	Fetal	RPC1063	1.51	8	16.86	16.30	11.53	4.12	NA	1.21
			RP101075	2.07	12	35.25	32.58	18.20	5.72	1.58	2.26
			RP101124	BQL	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS
			RP101442	0.59	4	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS
			RP101988	0.30	8	2.70	2.63	2.00	3.53	0.17	0.07

AUC(0-12h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 12 hours; AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC(INF) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; BQL = below the quantitation limit; Cmax = maximum plasma concentration; DNS = data not sufficient; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M:P = metabolite : parent; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration.
Note: Data is converted to ng from the reported nM. Molecular weights used to convert were RPC1063 = 404.4, RP101075 = 360.4, RP101124 = 205.2, RP101442 = 402.4, RP101988 = 418.4.

Approved v2.0

9 薬物動態試験：In Vitro での代謝

Table 2.6.5.9.A.: 薬物動態試験：In Vitro での代謝（代謝率）

					Test Article: RPC1063
Study Number: RP-PK-003-3.0					
Species/Strain: Mouse/CD-1, Rat/Sprague-Dawley, Rabbit/New Zealand White, Dog/Beagle, Monkey/Cynomolgus, and Human					
Test System: Liver microsomes					
Concentration: 50 nM					
Treatment: 37°C for 1 hour ± NADPH regenerating system					
Methodology: Final microsomal protein concentration of 0.5 mg/mL.					
Assay Method: LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP		
Percent of RPC1063 Remaining After 1 hour					
Mouse/ CD-1	Rat/ Sprague-Dawley	Rabbit/ New Zealand White	Dog/ Beagle	Monkey/ Cynomolgus	Human
71.5	53	54	34	89	101

GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NADPH = reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

Approved v2.0

Table 2.6.5.9.B.: **薬物動態試験：In Vitro での代謝（代謝率）**

							Test Article: RPC1063	
Study Number: RP-PK-011-1.0								
Test System: Rat and human, S9 and liver microsomes								
Treatment: 37°C for 30 minutes with NAD+, with NADPH, or no cofactor								
Assay Method: LC-MS/MS				**GLP Compliance:** Non-GLP				
Subcellular Fraction	**Cofactor**	**pH**	**RP101988 AUC(0-30min) (nM·min)**		**RP101988 AUC(0-30min) (nM·min) minus no cofactor AUC**			
			Human	Rat	Human	Human Ratio NAD+/NADPH	Rat	Rat Ratio NAD+/NADPH
S9	NAD+	7.4	57	2642	27	1.8	1995	3.4
		8.5	111	4009	54	3.2	3297	2.4
	NADPH	7.4	45	1230	15	-	583	-
		8.5	74	2075	17	-	1363	-
	None	7.4	30	647	-	-	-	-
		8.5	57	713	-	-	-	-
Microsomes	NAD+	7.4	49	4405	27	1.5	2929	1.2
		8.5	76	6265	46	0.7	4312	1.2
	NADPH	7.4	40	3993	18	-	2517	-
		8.5	93	5636	63	-	3683	-
	None	7.4	22	1476	-	-	-	-
		8.5	30	1953	-	-	-	-

AUC(0-30min) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 30 minutes; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NAD+ = nicotinamide adenine dinucleotide; NADPH = reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

Approved v2.0

Table 2.6.5.9.C.:　　薬物動態試験：In Vitro での代謝（各阻害剤を用いた代謝酵素推定）

			Test Article: CC112273
Study Number: RP-PK-026-1.0			
Test System: Human liver microsomes and S9 mixture			
Treatment: Human liver microsomes and S9 mixtures (0.25mg/mL each) were incubated with the chemical inhibitors for 60 min at 37°C.			
Assay Method: LC-MS/MS		**GLP Compliance:** Non-GLP	
Inhibitor	**Targeted Enzyme**	**Formation of CC1084037 (RP100798)**	**Formation of RP112509 (M375)**
		IC50 (µM)	**IC50 (µM)**
Furafylline	CYP1A2	>30	>30
Oxybutynin	CYP2C19/2C8	>30	16
Ticlopidine	CYP2C19/2B6	>3	>3
Ketoconazole	CYP3A4/5 and many others	>0.3	>0.3
Azamulin	CYP3A4/5	>30	>30
1-Aminobenzotriazole	no preincubation; CYP2A6, 2C19, 2E1, 3A4	>90	>90
Quercetin	CYP2C8 and Carbonyl reductase	>30	3
Quinidine	CYP2D6	>0.3	>0.3
Sulfaphenazole	CYP2C9	>3	>3
Flufenamic acid	Aldo-keto reductase 1	>30	25
Raloxifene	Aldehyde oxidase/Xanthine oxidase	>30	22
Febuxostat	Xanthine oxidase	>30	>30

CYP = cytochrome P450; GLP = Good Laboratory Practice; IC50 = half maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

Table 2.6.5.9.D.: **薬物動態試験：In Vitro での代謝（各阻害剤又は発現系を用いた代謝酵素推定）**

									Test Article: CC1084037	
Study Number: RPC1063-DMPK-2871										
Test System: Human liver microsomes, cytosol, S9, and mitochondria										
Treatment: Human liver microsomes, cytosol, S9, and mitochondria (0.25 mg/mL), and CC1084037 (5 µM) were incubated with the chemical inhibitors (glycyrrhetinic acid, phenolphthalein, flufenamic acid, menadione, and trilostane; 20 or 100 µM) for 30 min at 37°C.										
Assay Method: LC-MS/MS						**GLP Compliance:** Non-GLP				
Average Percent Inhibition of Formation of CC112273 from CC1084037 in Human Liver Microsomes, Cytosol, S9, and Mitochondria Incubations in Presence of Chemical Inhibitors and Cofactor NADP+										
Subcellular Fraction	**Average Percent Inhibition (n = 3)**									
	Glycyrrhetinic Acid (µM)		Phenolphthalein (µM)		Flufenamic Acid (µM)		Menadione (µM)		Trilostane (µM)	
	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100
Microsomes	20.4	29.0	4.92	20.9	7.10	30.6	0.00	0.00	29.9	64.8
Cytosol	64.2	69.8	54.1	67.4	39.8	60.1	0.00	0.00	84.8	93.5
S9	47.2	53.0	35.5	43.7	25.0	39.1	0.00	0.00	57.4	78.7
Mitochondria	53.1	60.1	19.0	38.4	37.7	37.4	NA	NA	55.4	79.2

Approved v2.0

Table 2.6.5.9.D.: **薬物動態試験：In Vitro での代謝（各阻害剤又は発現系を用いた代謝酵素推定）（続き）**

Test Article: CC1084037

Study Number: RPC1063-DMPK-2871

Test System: Human liver microsomes, cytosol, S9, and mitochondria

Treatment: Human liver microsomes, cytosol, S9, and mitochondria (0.25 mg/mL), and CC1084037 (5 µM) were incubated with the chemical inhibitors (glycyrrhetinic acid, phenolphthalein, flufenamic acid, menadione, and trilostane; 20 or 100 µM) for 30 min at 37°C.

Assay Method: LC-MS/MS

GLP Compliance: Non-GLP

Average Percent Inhibition of Formation of CC112273 from CC1084037 in Human Liver Microsomes, Cytosol, S9, and Mitochondria Incubations in Presence of Chemical Inhibitors and Cofactor NAD+

Subcellular Fraction	Average Percent Inhibition (n = 3)									
	Glycyrrhetinic Acid (µM)		Phenolphthalein (µM)		Flufenamic Acid (µM)		Menadione (µM)		Trilostane (µM)	
	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100
Microsomes	2.83	8.78	17.4	20.4	7.18	14.7	3.97	2.27	11.3	31.2
Cytosol	23.9	26.8	31.9	48.1	16.0	36.3	0.00	0.00	50.8	63.5
S9	2.61	13.2	8.57	10.8	8.75	23.5	0.00	0.00	27.1	52.4
Mitochondria	11.6	14.6	17.2	39.7	12.2	13.1	NA	NA	17.2	31.6

Table 2.6.5.9.D.: 薬物動態試験：In Vitro での代謝（各阻害剤又は発現系を用いた代謝酵素推定）（続き）

		Test Article: CC1084037
Study Number: RPC1063-DMPK-2871		
Test System: Human hepatocytes		
Treatment: Human hepatocytes and CC1084037 (5 μM) were incubated with the chemical inhibitors (glycyrrhetinic acid, phenolphthalein, and flufenamic acid; 100 μM) for 3 hours at 37°C.		
Assay Method: LC-MS/MS	**GLP Compliance:** Non-GLP	
Average Percent Inhibition of Formation of CC112273 Following 3-hour Incubation of CC1084037 in Human Hepatocytes		
Average Percent Inhibition (n = 3)		
Glycyrrhetinic Acid (100 μM)	Phenolphthalein (100 μM)	Flufenamic Acid (100 μM)
30.8	65.4	48.9

Table 2.6.5.9.D.: 薬物動態試験：In Vitro での代謝（各阻害剤又は発現系を用いた代謝酵素推定）（続き）

		Test Article: CC1084037
Study Number: RPC1063-DMPK-2871		
Test System: Recombinant human oxido-reductive enzymes	**Assay Method:** LC-MS/MS	**GLP Compliance:** Non-GLP
Treatment: Recombinant enzymes (10 µg/mL) and CC1084037 (5 µM) were incubated for 60 min at 37°C.		
Formation of CC112273 from CC1084037 by Recombinant Oxido-reductive Enzymes in Presence of NADP+		
Oxido-reductase Isoform	**Formation of CC112273**	
Buffer	Not detected	
Buffer with NADP+	Not detected	
AKR1A1	Not detected	
AKR1B1	Not detected	
AKR1B10	Not detected	
AKR1C1	Detected	
AKR1C2	Detected	
AKR1C3	Not detected	
AKR1C4	Not detected	
AKR1D1	Not detected	
AKR7A2	Not detected	
AKR7A3	Not detected	
ADH1B	Not detected	
ADH1C	Not detected	
CBR1	Not detected	
CBR3	Not detected	
CBR4	Not detected	

ADH = alcohol dehydrogenase; AKR = aldo-keto reductase; CBR = carbonyl reductase; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; NAD+ = nicotinamide adenine dinucleotide; NADP+ = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

Approved v2.0

Table 2.6.5.9.E.:　　薬物動態試験：In Vitro での代謝（各阻害剤を用いた代謝酵素推定）

					Test Article: RP101075
Study Number: [redacted]4028					
Test System: Human liver microsomes					
Treatment: Human liver microsomes (0.5 mg protein/mL) and RP101075 (10 μM) were incubated for 60 min at 37°C.					
Assay Method: LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP		
Analyte	**Targeted Enzyme**	**Inhibitor/Solvent (concentration)**	**Rate of CC112273 Formation (pmol/mg/min)**	**% of Control**	**Inhibition (%)**
CC112273	CYP2A6	Letrozole in acetonitrile (10 μM)	13.1	94.7	5.3
	CYP2D6	Quinidine in water (10 μM)	13.2	119	No inhibition
	CYP3A4/5	Ketoconazole in acetonitrile (1 μM)	13.3	96.4	3.6
	CYP1A2	Furafylline in acetonitrile (10 μM)	12.6	88.3	11.7
	CYP2B6	Phencyclidine in water (30 μM)	13.2	103	No inhibition
	CYP2C8	Gemfibrozil glucuronide in acetonitrile with 0.1% v/v formic acid (100 μM)	14.0	108	No inhibition
	CYP2C9	Tienilic acid in acetonitrile (20 μM)	11.9	83.6	16.4
	CYP2C19	Esomeprazole in 40/60 methanol/0.1M Tris pH 9.0 (10 μM)	6.58	86.2	13.8
	CYP2D6	Paroxetine in water (5 μM)	11.5	90.0	10.0
	CYP2E1	Diethyldithiocarbamate in water (10 μM)	11.7	92.0	8.0
	CYP3A4/5	Troleandomycin in acetonitrile (50 μM)	10.6	74.5	25.5
	Non-specific CYP	1-Aminobenzotriazole (1 mM)	5.30	43.3	56.7

CYP = cytochrome P450; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

Table 2.6.5.9.F.:　　薬物動態試験：In Vitro での代謝（発現系を用いた代謝酵素推定）

			Test Article: RPC1063
Study Number: RP-PK-021-1.0			
Test System: Recombinant human CYP3A4, 1A1, and 2D6 enzymes			
Treatment: Recombinant CYP enzymes (100 pmol/mL) and RPC1063 (0 to 1000 nM) were incubated at 37°C. Steady state kinetic parameters were terminated at 20 min.			
Assay Method: LC-MS/MS		**GLP Compliance:** Non-GLP	
rCYP [substrate]	**Concentration**	**Steady State Kinetic Parameters**	
		Km (nM)	**Vmax (pmol/min/pmol CYP)**
CYP1A1 [Phenacetin]	100, 80, 60, 40, 20, 10, and 5 μM	22000	31
CYP2D6 [Dextromethorphan]	25, 20, 15, 10, 5, 2.5, 1.3, and 0 μM	5000	8
CYP3A4 [Midazolam]	50, 40, 30, 20, 10, 5, 2.5, and 0 μM	11000	15
CYP1A1 [RPC1063] [a]	1000, 800, 600, 400, 200, 100, 50, and 0 nM	181	0.069
CYP2D6 [RPC1063] [a]		> 1000	DNS
CYP3A4 [RPC1063] [a]		> 1000	> 0.025

CYP = cytochrome P450; DNS = data not sufficient; GLP = Good Laboratory Practice; Km = substrate concentration at which the reaction rate is half of Vmax; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; Vmax = maximum rate achieved by the system.

[a] RPC1063 conversion to RP101075

Table 2.6.5.9.G.: 薬物動態試験：In Vitro での代謝（UGT による代謝）

						Test Article: RP101124
Study Number: [redacted]4052						
Test System: Human liver microsomes						
Treatment: 37°C; 1, 10, and 100 µM with 0.25, 0.5, and 1 mg protein/mL for 0, 15, 30, 60, and 120 minutes						
Assay Method: LC-MS/MS				**GLP Compliance:** Non-GLP		
Effect of Incubation Time and Protein Concentration on the Metabolism of RP101124 (1, 10, and 100 µM) by Human Liver Microsomes						
RP101124 (µM)	**Protein (mg/mL)**	**Incubation Time (min)**	**UDPGA (+/−)**	**Substrate Detected (Area Ratio)**	**Substrate Loss (%)**	**Substrate Remaining (%)**
0	0.5	30	+	ND	NA	NA
1	0	0		0.0392	NA	100
		30		0.0412	No loss	105
	0.25	0		0.0417	NA	100
		30		0.0428	No loss	103
	0.5	0		0.0472	NA	100
		15		0.0444	6.1	93.9
		30		0.0392	17.0	83.0
		60		0.0360	23.8	76.2
		120		0.0260	45.0	55.0
	1	0		0.0472	NA	100
		30		0.0355	24.7	75.3
	0.5	30	−	0.0506	No loss	107
10	0	0	+	0.408	NA	100
		30		0.426	No loss	104
	0.25	0		0.380	NA	100
		30		0.346	8.8	91.2
	0.5	0		0.422	NA	100
		15		0.421	0.2	99.8
		30		0.375	11.1	88.9
		60		0.350	17.2	82.8
		120		0.277	34.4	65.6
	1	0		0.366	NA	100
		30		0.296	19.0	81.0
	0.5	30	−	0.460	No loss	109

Approved v2.0

Table 2.6.5.9.G.: 薬物動態試験：In Vitro での代謝（UGT による代謝）（続き）

						Test Article: RP101124
Study Number: [redacted]4052						
Effect of Incubation Time and Protein Concentration on the Metabolism of RP101124 (1, 10, and 100 µM) by Human Liver Microsomes						
RP101124 (µM)	**Protein (mg/mL)**	**Incubation Time (min)**	**UDPGA (+/−)**	**Substrate Detected (Area Ratio)**	**Substrate Loss (%)**	**Substrate Remaining (%)**
100	0	0	+	2.73	NA	100
		30		2.88	No loss	105
	0.25	0		2.78	NA	100
		30		2.96	No loss	106
	0.5	0		2.76	NA	100
		15		2.74	0.7	99.3
		30		2.60	6.0	94.0
		60		2.67	3.4	96.6
		120		2.55	7.8	92.2
	1	0		3.02	NA	100
		30		2.90	4.1	95.9
	0.5	30	−	2.81	No loss	102

+ = Cofactor present; − = Cofactor absent; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; ND = not detected; No loss = value was zero or negative; UGT = uridine diphosphate glucuronosyl transferase; UDPGA = uridine diphosphate glucuronic acid.

Values are the mean of duplicate determinations and rounded to three significant figures.
Percentages < 100% are rounded to one decimal place and percentages ≥ 100% are rounded to the nearest whole number.

Approved v2.0

Table 2.6.5.9.G.: 薬物動態試験：In Vitro での代謝（UGT による代謝）（続き）

Test Article: RP101124

Study Number: [redacted]4052

Test System: Human liver microsomes

Treatment: 37°C; 1, 10, and 100 µM with 0.25, 0.5, and 1 mg protein/mL for 0, 15, 30, 60, and 120 minutes

Assay Method: LC-MS/MS | **GLP Compliance:** Non-GLP

Effect of Incubation Time and Protein Concentration on the Conversion of RP101124 (1, 10, and 100 µM) to RP112402 by Human Liver Microsomes

RP101124 (µM)	Protein (mg/mL)	Incubation Time (min)	UDPGA (+/−)	Metabolite Formed per Incubation (pmol)	Rate of Metabolite Formation (pmol/mg/min)
0	0.5	30	+	ND	NC
1	0	0	+	ND [a]	NC
		30	+	ND	NC
	0.25	0	+	ND	NC
		30	+	23.0	15.3
	0.5	0	+	ND	NC
		15	+	24.8	16.5
		30	+	42.6	14.2
		60	+	73.1	12.2
		120	+	90.2	7.51
	1	0	+	ND	NC
		30	+	74.1	12.3
	0.5	30	−	ND	NC
10	0	0	+	0.370	NC
		30	+	BLQ	NC
	0.25	0	+	0.320 [a]	NC
		30	+	148	98.4
	0.5	0	+	0.320 [a]	NC
		15	+	171	114
		30	+	275	91.7
		60	+	450	75.0
		120	+	653	54.4
	1	0	+	0.730	NC
		30	+	418	69.6
	0.5	30	−	0.360 [a]	0.120

Approved v2.0

Table 2.6.5.9.G.: 薬物動態試験：In Vitro での代謝（UGT による代謝）（続き）

					Test Article: RP101124
Study Number: [redacted]4052					
Effect of Incubation Time and Protein Concentration on the Conversion of RP101124 (1, 10, and 100 µM) to RP112402 by Human Liver Microsomes					
RP101124 (µM)	**Protein (mg/mL)**	**Incubation Time (min)**	**UDPGA (+/−)**	**Metabolite Formed per Incubation (pmol)**	**Rate of Metabolite Formation (pmol/mg/min)**
100	0	0	+	1.35	NC
		30		0.580 [a]	NC
	0.25	0		0.820	NC
		30		487	325
	0.5	0		0.920	NC
		15		470	313
		30		878	293
		60		1580	263
		120		2450	204
	1	0		0.930	NC
		30		1630	271
	0.5	30	−	0.830	0.277

+ = Cofactor present; − = Cofactor absent; BLQ = Below the limit of quantitation (0.001 µM/0.2 pmol); GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NC = not calculated; ND = not detected; UGT = uridine diphosphate glucuronosyl transferase; UDPGA = uridine diphosphate glucuronic acid.

[a] One replicate was BLQ.
Values are the mean of duplicate determinations and rounded to three significant figures.

Approved v2.0

Table 2.6.5.9.G.: 薬物動態試験：In Vitro での代謝（UGT による代謝）（続き）

						Test Article: RP101124
Study Number: [redacted]4052						
Test System: Recombinant human UGT enzymes						
Treatment: 37°C; 1 µM with 0.5 mg protein/mL for 0 and 15 minutes						
Assay Method: LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP			
Metabolism of RP101124 (1 µM) in Recombinant Human UGT Enzymes						
Substrate Concentration (µM)	**Test System**	**Incubation Time (min)**	**Protein (mg/mL)**	**Substrate Detected (Area Ratio)**	**Substrate Loss (%)**	**Substrate Remaining (%)**
1	Insect cell control	0	0.5	1.17	NA	100
	rUGT1A1			0.891		
	rUGT1A3			1.10		
	rUGT1A4			NR		
	rUGT1A6			0.956		
	rUGT1A7			1.00		
	rUGT1A8			1.08		
	rUGT1A9			0.956		
	rUGT1A10			0.805		
	rUGT2B4			0.853		
	rUGT2B7			1.07		
	rUGT2B10			0.879		
	rUGT2B15			1.02		
	rUGT2B17			1.03		

Approved v2.0

Table 2.6.5.9.G.: 薬物動態試験：In Vitro での代謝（UGT による代謝）（続き）

						Test Article: RP101124
Study Number: [redacted]4052						
Metabolism of RP101124 (1 µM) in Recombinant Human UGT Enzymes						
Substrate Concentration (µM)	**Test System**	**Incubation Time (min)**	**Protein (mg/mL)**	**Substrate Detected (Area Ratio)**	**Substrate Loss (%)**	**Substrate Remaining (%)**
1	Insect cell control	15	0.5	1.09	7.3	92.7
	rUGT1A1			1.01	No loss	114
	rUGT1A3			1.02	7.4	92.6
	rUGT1A4			NR	NR	NR
	rUGT1A6			0.943	1.4	98.6
	rUGT1A7			1.01	No loss	101
	rUGT1A8			1.10	No loss	102
	rUGT1A9			0.966	No loss	101
	rUGT1A10			0.706	12.3	87.7
	rUGT2B4			0.856	No loss	100
	rUGT2B7			1.07	No loss	100
	rUGT2B10			0.922	No loss	105
	rUGT2B15			0.89	12.7	87.3
	rUGT2B17			1.07	No loss	104

GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; NR = not reported due to suspected sample preparation error; No loss = value was zero or negative; UGT = uridine diphosphate glucuronosyl transferase.
Values are the mean of duplicate determinations and are rounded to three significant figures.
Percentages < 100% are rounded to the one decimal point. Percentages ≥ 100% are rounded to the nearest whole number.

Approved v2.0

Table 2.6.5.9.G.: 薬物動態試験：In Vitro での代謝（UGT による代謝）（続き）

						Test Article: RP101124
Study Number: [redacted]4052						
Test System: Recombinant human UGT enzymes						
Treatment: 37°C; 10 µM with 0.5 mg protein/mL for 0 and 15 minutes						
Assay Method: LC-MS/MS				**GLP Compliance:** Non-GLP		
Metabolism of RP101124 (10 µM) in Recombinant Human UGT Enzymes						
Substrate Concentration (µM)	**Test System**	**Incubation Time (min)**	**Protein (mg/mL)**	**Substrate Detected (Area Ratio)**	**Substrate Loss (%)**	**Substrate Remaining (%)**
10	Insect cell control	0	0.5	8.14	NA	100
	rUGT1A1			9.20		
	rUGT1A3			8.02		
	rUGT1A4			7.28		
	rUGT1A6			8.30		
	rUGT1A7			9.06		
	rUGT1A8			8.23		
	rUGT1A9			8.82		
	rUGT1A10			7.73		
	rUGT2B4			7.99		
	rUGT2B7			7.29		
	rUGT2B10			12.9		
	rUGT2B15			7.66		
	rUGT2B17			8.14		

Approved v2.0

Table 2.6.5.9.G.: 薬物動態試験：In Vitro での代謝（UGT による代謝）（続き）

						Test Article: RP101124
Study Number: [redacted]4052						
Metabolism of RP101124 (10 µM) in Recombinant Human UGT Enzymes						
Substrate Concentration (µM)	**Test System**	**Incubation Time (min)**	**Protein (mg/mL)**	**Substrate Detected (Area Ratio)**	**Substrate Loss (%)**	**Substrate Remaining (%)**
10	Insect cell control	15	0.5	7.31	10.3	89.7
	rUGT1A1			8.72	5.2	94.8
	rUGT1A3			8.25	No loss	103
	rUGT1A4			7.86	No loss	108
	rUGT1A6			7.96	4.2	95.8
	rUGT1A7			8.68	4.2	95.8
	rUGT1A8			7.40	10.1	89.9
	rUGT1A9			7.66	13.2	86.8
	rUGT1A10			7.51	2.8	97.2
	rUGT2B4			7.84	1.9	98.1
	rUGT2B7			6.96	4.6	95.4
	rUGT2B10			13.8	No loss	107
	rUGT2B15			8.00	No loss	104
	rUGT2B17			8.02	1.5	98.5

GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; No loss = value was zero or negative; UGT = uridine diphosphate glucuronosyl transferase.

Values are the mean of duplicate determinations and are rounded to three significant figures.
Percentages < 100% are rounded to the one decimal point. Percentages ≥ 100% are rounded to the nearest whole number.

Approved v2.0

Table 2.6.5.9.G.: 薬物動態試験：In Vitro での代謝（UGT による代謝）（続き）

				Test Article: RP101124
Study Number: [redacted]4052				
Test System: Recombinant human UGT enzymes				
Treatment: 37°C; 1 µM with 0.5 mg protein/mL for 0 and 15 minutes				
Assay Method: LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP	
Conversion of RP101124 (1 µM) to RP112402 in Recombinant Human UGT Enzymes				
Substrate Concentration (µM)	**Test System**	**Incubation Time (min)**	**Protein (mg/mL)**	**Metabolite Detected (pmol)**
1	Insect cell control	0	0.5	ND
	rUGT1A1			ND
	rUGT1A3			ND
	rUGT1A4			ND
	rUGT1A6			ND
	rUGT1A7			ND
	rUGT1A8			ND
	rUGT1A9			ND
	rUGT1A10			ND
	rUGT2B4			ND
	rUGT2B7			ND
	rUGT2B10			ND
	rUGT2B15			ND
	rUGT2B17			ND

Approved v2.0

Table 2.6.5.9.G.: 薬物動態試験：In Vitro での代謝（UGT による代謝）（続き）

				Test Article: RP101124
Study Number: [redacted]4052				
Conversion of RP101124 (1 µM) to RP112402 in Recombinant Human UGT Enzymes				
Substrate Concentration (µM)	**Test System**	**Incubation Time (min)**	**Protein (mg/mL)**	**Metabolite Detected (pmol)**
1	Insect cell control	15	0.5	ND
	rUGT1A1			ND
	rUGT1A3			ND
	rUGT1A4			ND
	rUGT1A6			ND
	rUGT1A7			ND
	rUGT1A8			ND
	rUGT1A9			0.280 [a]
	rUGT1A10			ND
	rUGT2B4			ND
	rUGT2B7			ND
	rUGT2B10			ND
	rUGT2B15			3.61
	rUGT2B17			ND

GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; ND = not detected; UGT = uridine diphosphate glucuronosyl transferase.
Values are the mean of duplicate determinations and are rounded to three significant figures.

[a] One replicate was ND.

Approved v2.0

Table 2.6.5.9.G.: 薬物動態試験：In Vitro での代謝（UGT による代謝）（続き）

				Test Article: RP101124
Study Number: [redacted]4052				
Test System: Recombinant human UGT enzymes				
Treatment: 37°C; 10 µM with 0.5 mg protein/mL for 0 and 15 minutes				
Assay Method: LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP	
Conversion of RP101124 (10 µM) to RP112402 in Recombinant Human UGT Enzymes				
Substrate Concentration (µM)	**Test System**	**Incubation Time (min)**	**Protein (mg/mL)**	**Metabolite Detected (pmol)**
10	Insect cell control	0	0.5	ND
	rUGT1A1			ND
	rUGT1A3			ND
	rUGT1A4			ND
	rUGT1A6			ND
	rUGT1A7			ND
	rUGT1A8			ND
	rUGT1A9			ND
	rUGT1A10			ND
	rUGT2B4			ND
	rUGT2B7			ND
	rUGT2B10			ND
	rUGT2B15			ND
	rUGT2B17			ND

Approved v2.0

Table 2.6.5.9.G.: 薬物動態試験：In Vitro での代謝（UGT による代謝）（続き）

				Test Article: RP101124
Study Number: [redacted]4052				
Conversion of RP101124 (10 µM) to RP112402 in Recombinant Human UGT Enzymes				
Substrate Concentration (µM)	**Test System**	**Incubation Time (min)**	**Protein (mg/mL)**	**Metabolite Detected (pmol)**
10	Insect cell control	15	0.5	ND
	rUGT1A1			ND
	rUGT1A3			ND
	rUGT1A4			ND
	rUGT1A6			ND
	rUGT1A7			ND
	rUGT1A8			ND
	rUGT1A9			16.2
	rUGT1A10			ND
	rUGT2B4			ND
	rUGT2B7			ND
	rUGT2B10			ND
	rUGT2B15			28.2
	rUGT2B17			ND

GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; ND = not detected; UGT = uridine diphosphate glucuronosyl transferase.
Values are the mean of duplicate determinations and are rounded to three significant figures.

Approved v2.0

10 薬物動態試験：In Vivo での代謝

Table 2.6.5.10.A.: 薬物動態試験：In Vivo での代謝（ラット）

							Test Article: RPC1063
Study Number: RCT/02							
Experimental Details: Investigation of biliary excretion and metabolite analysis							
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley		**Sex:** Male			**Number of Animals:** 3/group		
Feeding condition: Fasted				**Method of Dosing:** Oral			
Dose (mg/kg): 0.5 mg free-base/kg				**Vehicle:** 0.5% Carboxymethylcellulose adjusted to approx. pH 2.2			
Radionucleotide: [^{14}C]-RPC1063 was supplied in 2 forms with the radiolabel located in different positions in the oxadiazole ring (3' or 5' position).							
Specific Activity: [^{14}C]-RPC1063(5) = 126 µCi/mg; [^{14}C]-RPC1063(3) = 134 µCi/mg							
Radioactivity: 70 µCi/kg				**Duration of the study:** Single Dose			
Samples Collected: Urine = predose, 0-6, 6-24, 24-48 hours postdose; Bile = predose, 0-1, 1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-24, and 24-48 hours postdose; Feces = predose, 0-24, 24-48 hours postdose; Plasma = 2, 6, 12, and 24 hours postdose							
Assay Method: Total radioactivity by direct quantitative radioactivity analysis				**GLP Compliance:** Non-GLP			
Radiolabel Form	**Sample**	**Collection Time (hr)**	**Mean Recovery of Radioactivity (% of dose)**	**Radiolabel Form**	**Sample**	**Collection Time (hr)**	**Mean Recovery of Radioactivity (% of dose)**
[^{14}C]-RPC1063(5)	Urine [a]	Predose	ND	[^{14}C]-RPC1063(3)	Urine	Predose	ND
		0-6	1.59			0-6	0.64
		6-24	8.55			6-24	4.46
		24-48	1.38			24-48	1.68
		Subtotal	11.52			Subtotal	6.78
	Bile [a]	Predose	ND		Bile	Predose	ND
		0-1	0.07			0-1	0.13
		1-2	0.19			1-2	0.91

Table 2.6.5.10.A.:　　薬物動態試験：In Vivo での代謝（ラット）（続き）

							Test Article: RPC1063
Study Number: RCT/02							
Radiolabel Form	**Sample**	**Collection Time (hr)**	**Mean Recovery of Radioactivity (% of dose)** [b]	**Radiolabel Form**	**Sample**	**Collection Time (hr)**	**Mean Recovery of Radioactivity (% of dose)** [b]
[^{14}C]-RPC1063(5)	Bile [a]	2-3	0.78	[^{14}C]-RPC1063(3)	Bile	2-3	0.98
		3-4	2.11			3-4	1.44
		4-5	2.23			4-5	1.47
		5-6	1.50			5-6	2.29
		6-24	24.66			6-24	27.97
		24-48	3.96			24-48	4.62
		Subtotal	35.47			Subtotal	39.81
	Feces [a]	Predose	ND		Feces	Predose	ND
		0-24	36.82			0-24	33.35
		24-48	3.28			24-48	6.14
		Subtotal	40.10			Subtotal	39.49
	Cage Wash [a]	48	1.65		Cage Wash	48	2.88
	Carcass [a]	48	0.83		Carcass	48	1.44
	Total [a]	0-48	89.56		Total	0-48	90.41
	Plasma	2	27.24		Plasma	2	24.81
		6	32.05			6	29.98
		12	29.06			12	18.86
		24	14.34			24	5.018

Table 2.6.5.10.A.: 薬物動態試験：In Vivo での代謝（ラット）（続き）

							Test Article: RPC1063	
Study Number: RCT/02								
Radiolabel Form	**Region**	**Typical Retention Time (min)**	**% of the Sample Radioactivity**				**Tentative Identity (UV)**	**Identity (LC-MS/MS)**
			2 hr	**6 hr**	**12 hr**	**24 hr**		
[^{14}C]-RPC1063(5)	R02	4.3	1.80	ND	ND	1.60	-	-
	R03	5.3	3.13	ND	ND	0.87	-	-
	R04	7.5	1.70	ND	ND	2.93	-	-
	R05	9.0	3.37	2.49	ND	2.89	-	-
	R06	11.0	2.26	ND	2.08	1.85	-	-
	R07	13.1	3.39	ND	ND	ND	-	-
	R10	15.6	2.77	ND	ND	ND	-	-
	R12	16.9	ND	ND	ND	2.12	-	-
	R13	17.9	7.63	11.19	1.53	1.76	-	M374
	R15	19.3	4.66	10.34	3.03	4.24	-	M420
	R16	20.5	ND	ND	ND	2.00	-	-
	R17	21.2	22.96	24.61	10.55	1.88	RPC1063	M404
	R18	21.7	3.02	5.66	2.58	2.35	RP101075	-
	R19	22.4	1.69	ND	ND	ND	-	-
	R20	22.8	2.10	ND	ND	4.66	-	-
	R21	24.4	1.08	ND	ND	1.44	-	M500
	R22	25.5	23.13	29.31	51.26	38.41	RP101124, RP101988	M205, M418
	R23	26.5	2.30	ND	ND	ND	-	-

Table 2.6.5.10.A.:　薬物動態試験：In Vivo での代謝（ラット）（続き）

							Test Article: RPC1063	
Study Number: RCT/02								
Radiolabel Form	**Region**	**Typical Retention Time (min)**	**% of the Sample Radioactivity**				**Tentative Identity (UV)**	**Identity (LC-MS/MS)**
			2 hr	**6 hr**	**12 hr**	**24 hr**		
[^{14}C]-RPC1063(5)	R25	28.8	ND	ND	4.76	3.92	-	-
	R26	29.2	2.28	2.77	4.53	ND	-	-
	R27	31.3	ND	ND	9.13	4.57	-	-
	R29	33.8	0.95	3.30	4.53	10.68	RP101442	-
	R31	36.3	3.32	2.91	2.74	ND	-	-
	R32	37.2	4.19	4.02	2.64	3.66	-	-
	R33	38.4	ND	ND	ND	2.38	-	-
	R34	41.2	ND	ND	ND	1.79	-	-
	Rem	NA	0.99	3.41	0.62	4.00	NA	NA
[^{14}C]-RPC1063(3)	R06	11.0	ND	2.18	ND	ND	-	-
	R07	13.1	ND	8.34	4.91	ND	-	-
	R13	17.9	6.77	9.17	4.64	ND	-	M374
	R15	19.3	5.44	4.64	4.71	ND	-	M420
	R17	21.2	23.16	24.31	19.64	2.18	RPC1063	M404
	R18	21.7	ND	3.47	4.85	0.80	RP101075	-
	R20	22.8	1.42	1.98	ND	ND	-	-
	R21	24.4	7.00	ND	ND	2.78	-	-
	R22	25.5	18.19	27.62	16.93	4.63	RP101988	M418
	R24	27.6	3.77	ND	ND	20.16	-	-

Table 2.6.5.10.A.: **薬物動態試験：In Vivo での代謝（ラット）（続き）**

							Test Article: RPC1063	
Study Number: RCT/02								
Radiolabel Form	**Region**	**Typical Retention Time (min)**	**% of the Sample Radioactivity**				**Tentative Identity (UV)**	**Identity (LC-MS/MS)**
			2 hr	**6 hr**	**12 hr**	**24 hr**		
[^{14}C]-RPC1063(3)	R25	28.8	3.17	ND	ND	14.23	-	-
	R26	29.2	5.12	1.01	5.44	4.68	-	-
	R27	31.3	3.67	ND	ND	29.09	-	-
	R28	32.2	2.46	ND	2.42	ND	-	-
	R29	33.8	3.46	1.28	10.77	14.50	RP101442	-
	R30	34.5	ND	3.10	ND	ND	-	-
	R31	36.3	5.19	2.20	4.30	3.36	-	-
	R32	37.2	2.78	6.33	12.62	ND	-	-
	R33	38.4	ND	3.36	6.70	ND	-	-
	Rem	NA	8.41	1.02	2.07	3.59	NA	NA
Radiolabel Form	**Region**	**Typical Retention Time (min)**	**% of the Sample Radioactivity**				**Tentative Identity (UV)**	**Identity (LC-MS/MS)**
			Urine 0-48 hr [a]	**Bile 3-48 hr** [a]	**Feces 0-48 hr** [a]			
[^{14}C]-RPC1063(5)	R07	13.1	1.50	ND	3.94		-	-
	R09	14.8	ND	ND	2.61		-	-
	R10	15.6	ND	ND	3.65		-	-
	R11	16.4	4.69	ND	47.67		-	M420, M407
	R12	16.9	1.18	ND	0.92		-	-
	R13	17.9	14.88	ND	1.10		-	-

Table 2.6.5.10.A.:　　薬物動態試験：In Vivo での代謝（ラット）（続き）

						Test Article: RPC1063	
Study Number: RCT/02							
Radiolabel Form	**Region**	**Typical Retention time (min)**	**% of the Sample Radioactivity**			**Tentative Identity (UV)**	**Identity (LC-MS/MS)**
			Urine 0-48 hr [a]	**Bile 3-48 hr** [a]	**Feces 0-48 hr** [a]		
[^{14}C]-RPC1063(5)	R14	18.9	2.29	ND	3.59	-	-
	R15	19.3	4.14	ND	16.69	-	M421
	R16	20.5	ND	6.61	1.29	-	-
	R17	21.2	7.16	0.84	ND	RPC1063	M500
	R18	21.7	1.50	3.05	ND	RP101075	-
	R19	22.4	ND	2.74	ND	-	-
	R20	22.8	ND	15.74	ND	-	-
	R21	24.4	ND	15.61	1.37	-	M500
	R22	25.5	55.05	24.37	14.66	RP101124, RP101988	M205, M418
	R23	26.5	ND	2.34	ND	-	-
	R27	31.3	ND	1.63	1.90	-	-
	R30	34.5	2.85	4.07	ND	-	-
	R31	36.3	ND	4.03	ND	-	-
	R32	37.2	ND	5.96	ND	-	-
	R34	41.2	ND	5.76	ND	-	-
	R35	43.8	ND	3.66	ND	-	-
	Rem	NA	4.75	3.58	0.60	NA	NA

Table 2.6.5.10.A.: **薬物動態試験：In Vivo での代謝（ラット）（続き）**

						Test Article: RPC1063	
Study Number: RCT/02							
Radiolabel Form	**Region**	**Typical retention time (min)**	**% of the Sample Radioactivity**			**Tentative Identity (UV)**	**Identity (LC-MS/MS)**
			Urine 0-48 hr	**Bile 1-48 hr**	**Feces 0-48 hr**		
[^{14}C]-RPC1063(3)	R01	3.2	ND	ND	2.78	-	-
	R02	4.3	16.97	1.50	37.32	-	-
	R03	5.3	9.60	1.68	ND	-	-
	R04	7.5	ND	ND	0.91	-	-
	R06	11.0	ND	ND	0.95	-	-
	R07	13.1	ND	ND	1.95	-	-
	R08	14.1	ND	0.98	ND	-	-
	R09	14.8	ND	ND	4.84	-	-
	R10	15.6	ND	ND	1.62	-	-
	R11	16.4	ND	2.03	33.77	-	M407
	R12	16.9	8.13	1.23	1.60	-	-
	R13	17.9	ND	ND	1.21	-	-
	R14	18.9	ND	ND	0.78	-	-
	R15	19.3	ND	3.93	9.65	-	M421
	R17	21.2	ND	1.10	ND	RPC1063	M404
	R18	21.7	ND	3.85	0.64	RP101075	-
	R19	22.4	ND	2.80	ND	-	-
	R20	22.8	ND	9.02	ND	-	-
	R21	24.4	ND	13.92	ND	-	M500

Table 2.6.5.10.A.: 薬物動態試験：In Vivo での代謝（ラット）（続き）

						Test Article: RPC1063	
Study Number: RCT/02							
Radiolabel Form	**Region**	**Typical Retention Time (min)**	**% of the Sample Radioactivity**			**Tentative Identity (UV)**	**Identity (LC-MS/MS)**
			Urine 0-48 hr	**Bile 1-48 hr**	**Feces 0-48 hr**		
[^{14}C]-RPC1063(3)	R22	25.5	62.79	30.21	ND	RP101988	M418
	R23	26.5	ND	0.76	ND	-	-
	R26	29.2	ND	0.85	ND	-	-
	R27	31.3	ND	1.82	ND	-	-
	R28	32.2	ND	4.01	ND	-	-
	R30	34.5	ND	5.77	ND	-	-
	R31	36.3	ND	2.08	ND	-	-
	R32	37.2	ND	3.36	ND	-	-
	R33	38.4	ND	1.49	ND	-	-
	R34	41.2	ND	2.85	ND	-	-
	R35	43.8	ND	0.91	ND	-	-
	Rem	NA	2.51	3.83	2.00	NA	NA

(-) not identified; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M205: RP101124 (acid metabolite of oxadiazole ring-opened RPC1063); M374: Ketone metabolite of N-dealkylated RPC1063; M404 = RPC1063; M407: Oxadiazole ring-opened RPC1063; M418: RP101988 (acid metabolite of RPC1063); M420: Mono-hydroxy RPC1063 (or N-oxide); M421: Oxadiazole ring-opened acid metabolite of RPC1063; M500: Sulfate conjugate of mono-hydroxy RPC1063; NA = not applicable; ND = not detected (<0.5% of the sample radioactivity); Rem = Remainder of radioactivity allocated to diffuse areas in the chromatogram; UV = ultraviolet detection.

Note: Following a single oral administration of [^{14}C]-RPC1063(5) to three male bile-duct cannulated rats, one animal was withdrawn from the study on welfare grounds at approximately 27 hours post-dose and data from this animal were excluded from mean calculations and subsequent metabolite analysis.

[a] n = 2

[b] For plasma, concentration of radioactivity values (ng eq./g) are shown.

Approved v2.0

Table 2.6.5.10.B.:　薬物動態試験：In Vivo での代謝（ラット）

							Test Article: RPC1063
Study Number: 028993							
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley			**Feeding condition:** Fasted			**Method of Dosing:** Oral	
Number of Animals: Male and Female; 1/time point				**Dose (mg/kg):** 5 mg/kg			
Vehicle/Formulation: 0.5% Carboxymethylcellulose in water				**Radionuclide:** ^{14}C			
Specific Activity: 60 µCi/mg				**Sampling Time:** Plasma: 2, 6, 12, and 24 hours			
Assay Method: Liquid scintillation counting and HPLC/RAD				**GLP Compliant:** Non-GLP			
Matrix	**Sex**	**Analyte**	**Tmax (hr)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**Cmax (ng eq./mL)**	**AUC(0-24h) (hr·ng eq./mL)**	**Total Radioactivity AUC(0-24h) Ratio**
Plasma	Male	Total Radioactivity	2	16.2	469	7796	NA
	Female		6	33.7	594	11568	NA
	Male	RPC1063	2	4.63	326	3219	41.3
	Female		6	4.38	384	4005	34.6
	Male	RP101124	24	NC	175	3132	40.2
	Female		24	NC	385	6975	60.3

AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; Cmax = maximum plasma concentration; GLP = Good Laboratory Practice; HPLC = high performance liquid chromatography; NA = not applicable; NC = not calculated; RAD = radioactivity detector; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration.

Table 2.6.5.10.C.:　　薬物動態試験：In Vivo での代謝（ラット）

Test Article: RPC1063													
Study Number: RP-PK-014-1.0													
Experimental Details: RPC1063 pharmacokinetics in a pseudo germ-free rat model and generation of metabolite RP101124 in vitro													
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley		**Sex:** Female						**Number of Animals:** 4/group					
Feeding condition: Fed						**Vehicle/Formulation:** 0.5% Carboxymethylcellulose in water							
Method of Dosing: Oral						**Dose (mg/kg):** 2 mg/kg, single dose							
Antibiotic Cocktail dose: 200 mg/kg BID each of bacitracin, neomycin and streptomycin for 5 days prior to RPC1063 dose													
Plasma Samples Collected: 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24, and 48 hours postdose													
Feces Samples Collected: Pre-antibiotic treatment (bacitracin, neomycin and streptomycin); anaerobic cultures of feces from untreated Sprague-Dawley rats were incubated alone or with 15 mg/mL each of bacitracin, neomycin and streptomycin for 24 hrs prior to introduction of 10 µM RPC1063 or RP101988													
Conclusion: RP101124 is generated from RPC1063 and RP101988 through the action of gastrointestinal microflora													
Matrix: Plasma		**Assay Method:** LC-MS/MS						**GLP Compliance:** Non-GLP					
Group	**Analyte**	**Mean Parameters**							**AUC(0-12h) Treated/ Vehicle Ratio**	**AUC(0-24h) Treated/ Vehicle Ratio**	**AUC(0-T) Treated/ Vehicle Ratio**	**AUC(0-12h) M:P Ratio**	**AUC(0-24h) M:P Ratio**	**AUC(0-T) M:P Ratio**
		Cmax (µg/mL)	**AUC(0-12h) (µg·hr/mL)**	**AUC(0-24h) (µg·hr/mL)**	**AUC(0-T) (µg·hr/mL)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**Tmax (hr)**						
Treated with antibiotic cocktail	RPC1063	0.0198	0.1783	0.3296	0.4238	101	8.4	10	0.87	1.08	1.16	NA	NA	NA
	RP101075	0.0018	0.0065	0.0241	0.0559	NA	NA	10	0.78	1.28	1.66	0.04	0.07	0.13
	RP101124	0.0211	0.0248	0.1305	0.5506	NA	NA	24	0.07	0.12	0.24	0.14	0.40	1.30
	RP101442	0.0040	0.0044	0.0362	0.1239	NA	NA	24	0.88	1.47	1.64	0.02	0.11	0.29
	RP101988	0.0117	0.0941	0.1837	0.2414	NA	NA	4	1.10	1.51	1.67	0.53	0.56	0.57

Table 2.6.5.10.C.: 薬物動態試験：In Vivo での代謝（ラット）（続き）

Test Article: RPC1063														
Study Number: RP-PK-014-1.0														
Group	**Analyte**	**Mean Parameters**							**AUC(0-12h) Treated/ Vehicle Ratio**	**AUC(0-24h) Treated/ Vehicle Ratio**	**AUC(0-T) Treated/ Vehicle Ratio**	**AUC(0-12h) M:P Ratio**	**AUC(0-24h) M:P Ratio**	**AUC(0-T) M:P Ratio**
		Cmax (µg/mL)	**AUC(0-12h) (µg·hr/mL)**	**AUC(0-24h) (µg·hr/mL)**	**AUC(0-T) (µg·hr/mL)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**Tmax (hr)**						
Vehicle	RPC1063	0.0247	0.2050	0.3045	0.3648	109	7.7	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	RP101075	0.0011	0.0083	0.0187	0.0335	NA	NA	10	NA	NA	NA	0.04	0.06	0.09
	RP101124	0.0759	0.3519	1.0917	2.2607	NA	NA	8	NA	NA	NA	1.72	3.58	6.20
	RP101442	0.0024	0.0048	0.0245	0.0757	NA	NA	24	NA	NA	NA	0.02	0.08	0.21
	RP101988	0.0109	0.0854	0.1213	0.1443	NA	NA	2	NA	NA	NA	0.42	0.40	0.40

AUC(0-12h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 12 hours; AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC(0-T) = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; BID = twice a day; Cmax = maximum plasma concentration; CL/F = total clearance not corrected for absolute bioavailability; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M:P = metabolite : parent; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration.

Table 2.6.5.10.D.: 薬物動態試験：In Vivo での代謝（マウス及びラット）

									Test Article: RPC1063		
Study Number: RCT/07 (RCT/06)											
Species/Strain: Mouse/CByB6F1, Rat/Sprague-Dawley						**Number of Animals:** Male; 3/time point					
Vehicle/Formulation: 0.5% Carboxymethylcellulose in deionized water, adjusted to pH 2.2 ± 0.1											
Method of Dosing: Oral						**Dose (mg/kg):** 25 mg/kg (mouse); 30 mg/kg (rat), single dose					
Radionucleotide: [^{14}C]-RPC1063			**Specific Activity:** 1.13 MBq/mg (30.7 µCi/mg)					**Radioactivity:** 250 (Mouse), 100 (Rat) µCi/kg			
Samples Collected: Mouse Plasma: predose, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, and 72 hours Mouse Urine: predose, 0-6, 6-24, 24-48, and 48-72 hours postdose Mouse Feces: predose, 0-24, 24-48, and 48-72 hours postdose						Rat Plasma: predose, 0.5, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, and 96 hours Rat Urine: predose, 0-6, 6-24, 24-48, 48-72, and 72-96 hours postdose Rat Feces: predose, 0-24, 24-48, 48-72, and 72-96 hours postdose.					
Measurement: Direct Quantitative Radioactive Analysis			**Assay Method:** Liquid Scintillation Counting					**GLP Compliance:** Non-GLP			
Mouse Plasma		Mouse Urine		Mouse Feces		Rat Plasma		Rat Urine		Rat Feces	
Time Point (hr)	Concentration (µg eq./g)	Time Point (hr)	Concentration (µg eq./g)	Time Point (hr)	Concentration (µg eq./g)	Time Point (hr)	Concentration (µg eq./g)	Time Point (hr)	Concentration (µg eq./g)	Time Point (hr)	Concentration (µg eq./g)
0.5	1.700	0-6	-	0-24	231.9	0.5	0.253	0-6	1.402	0-24	542.5
1	1.781	6-24	46.89	24-48	116.7	1	0.752	6-24	53.86	24-48	101.4
2	3.263	24-48	18.00	48-72	23.51	2	1.762	24-48	16.64	48-72	20.14
4	1.873	48-72	7.544	-	-	4	2.399	48-72	4.208	72-96	5.006
6	1.457	-	-	-	-	6	2.375	72-96	1.547	-	-
8	1.507	-	-	-	-	12	2.329	-	-	-	-
12	1.264	-	-	-	-	24	0.963	-	-	-	-
24	0.490	-	-	-	-	48	0.533	-	-	-	-
48	0.106	-	-	-	-	72	0.111	-	-	-	-
72	0.046	-	-	-	-	96	0.030	-	-	-	-

- = no sample; GLP = Good Laboratory Practice.

Approved v2.0

Table 2.6.5.10.D.:　薬物動態試験：In Vivo での代謝（マウス及びラット）（続き）

					Test Article: RPC1063	
Study Number: RCT/07						
Test System: Cryopreserved hepatocytes		**Species/Strain:** Rat/Sprague-Dawley, Human				
Treatment: Hepatocytes (0.35×10^6 cells/well) were incubated with 10 μM [^{14}C]-RPC1063 at 37°C for 0, 6, and 24 hours						
Measurement: On-line Radio Detector (hepatocytes) or Scintillation and Luminescence Counter (plasma)						
Component	**Mol Weight** [a]	**Nominal Retention Time (min)** [b]	**Hepatocytes**		**Plasma**	
			Rat 24 hours	**Human 24 hours**	**Rat 12 hours**	**Mouse 2 hours**
M420: Mono-hydroxy RPC1063	420	28.0	X	√	**RP3**	MP1
M374: RP110005 (ketone metabolite of N-dealkylated RPC1063)	374	28.0	√	√	**RP3**	MP1
M420: RP110006 (mono-hydroxy RPC1063)	420	32.3	√	√	**RP4**	√
M404: RPC1063	404	36.0	**RH1**	**HH1**	**RP5**	**MP5**
M360: RP101075 (N-dealkylated RPC1063)	360	36.7	**RH2**	**HH2**	RP6	**MP6**
M580: Glucuronide of RPC1063	580	36.6	**RH2**	**HH2**	RP6	**MP6**
M205: RP101124 (acid metabolite of oxadiazole ring-opened RPC1063)	205	39.1	√	√	**RP7**	**MP7**
M418: RP101988 (acid metabolite of RPC1063)	418	44.7	**RH3**	HH3	**RP8**	**MP9**
M418: Ketone metabolite of RPC1063	418	52.7	RH4	√	**RP10**	MP11
M402: RP101442 (N-acetyl N-dealkylated RPC1063)	402	62.3	RH5	√	**RP12**	X
M361: CC1084037 (oxidated deaminated N-dealkylated RPC1063)	361	64.5	√	√	√	√
M359: CC112273 (ketone metabolite of N-dealkylated RPC1063)	359	67.6	RH6	**HH4**	**RP13**	MP14
M374: RP112289 (oxime metabolite of N-dealkylated RPC1063)	374	70.0	√	√	√	MP15

[a] Molecular weights quoted are mono-isotopic and refer to unlabeled components.
[b] Retention times are nominal and are taken from rat plasma (12 hour) where possible.
Notes: √: Component present by LC-MS/MS but is not included within named region of interest; X: Component not present or below limit of detection (peak height $<1 \times 10^4$); BOLD: Where region identifier is shown in BOLD this indicates > 5% sample radioactivity in at least 1 sample from matrix.

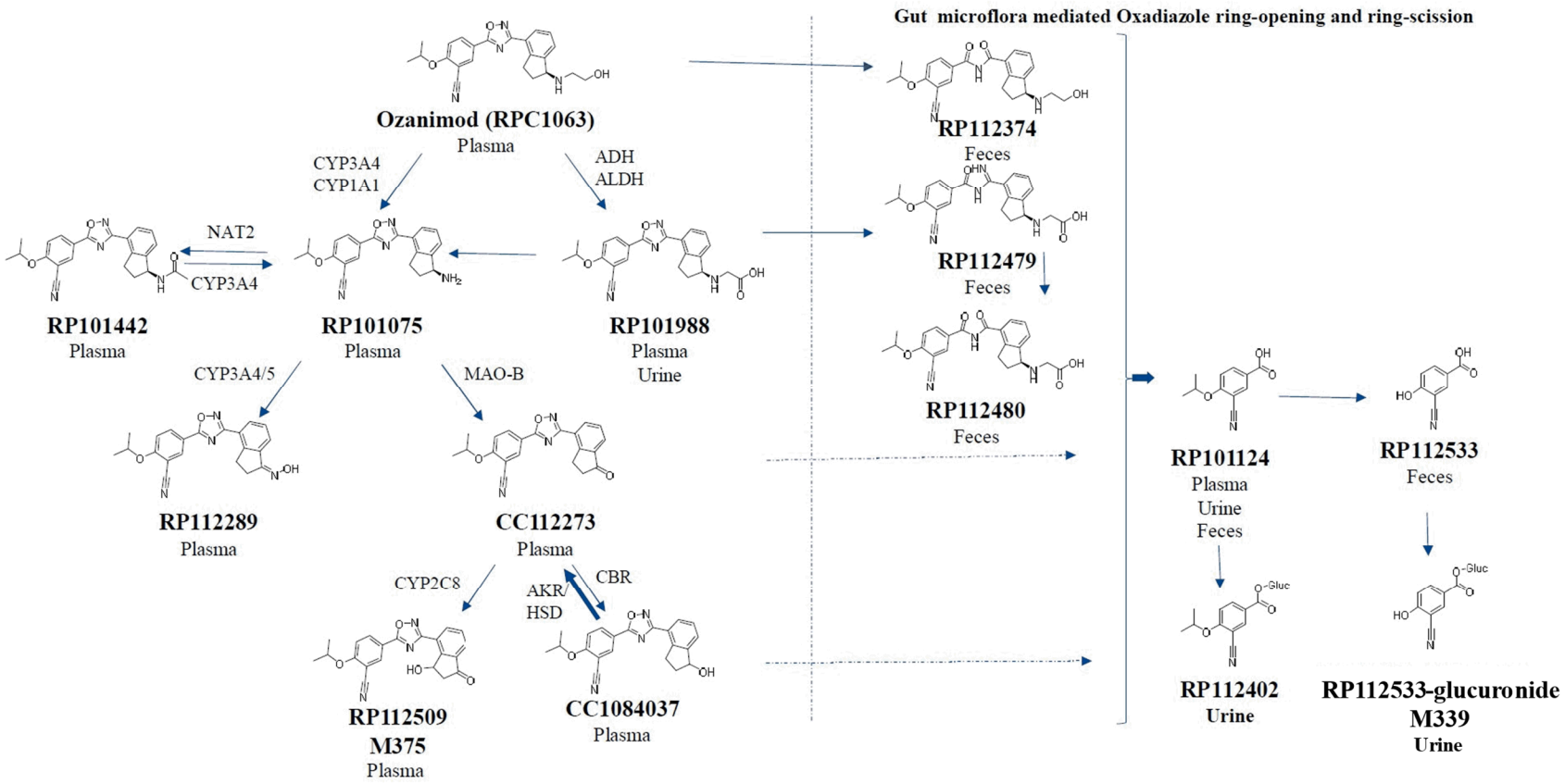
Table 2.6.5.10.E.: 薬物動態試験：In Vivo での代謝（ヒト）

				Test Article: RPC1063
Study Number: RPC1063-DMPK-2820				
Method of Dosing: Oral	**Dose:** Period 1: 0.25 mg QD on Days 1 through 4, 0.5 mg QD on Days 5 through 7, and 1 mg QD on Days 8 through 28			
Hamilton Pooling: Fifteen pools were generated employing samples from 15 subjects (RPC01-1910). Eleven samples from each subject were pooled using Period 1, Day 28 (predose and 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, and 24 hours postdose) according to the Hamilton Pooling procedure for a total of 480 µL per pool.				
Assay Method: LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP	
Analyte	**Mean Concentration (ng/mL)**	**Estimated AUC(0-24h) (ng·h/mL)**	**Estimated AUC(0-24h) (nM·h)**	**% Total AUC**
RPC1063	0.208	5.0	12.4	3.6
CC112273	3.243	77.8	216.6	62.6
CC1084037	0.731	17.5	48.5	14.0
RP101988	0.258	6.2	14.8	4.3
RP101075	0.051	1.2	3.4	1.0
RP101442	0.017	0.4	1.0	0.3
RP112289	0.045	1.1	2.9	0.8
RP112509 (M375)	0.074	1.8	4.7	1.4
RP101124	0.354	8.5	41.5	12.0
Total Estimated AUC(0-24h)			345.7	NA

AUC = area under the concentration versus time curve; Estimated AUC(0-24h) = mean concentration × 24 hours; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; QD = quaque die.

Approved v2.0

Table 2.6.5.10.F.:　　薬物動態試験：推定代謝経路



Source: Metabolite identification data obtained from Report RPC01-1909.
ADH = alcohol dehydrogenase; AKR = aldo-keto reductase; ALDH = aldehyde dehydrogenase; CBR = carbonyl reductase; CYP = cytochrome P450; HSD = hydroxysteroid dehydrogenase; MAO = monoamine oxidase; NAT = N-acetyl transferase.

11 薬物動態試験：排泄

Table 2.6.5.11.A.: 薬物動態試験：排泄（ラット）

						Test Article: RPC1063
Study Number: RCT/01						
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley	**Number of Animals:** Male, 6			**Feeding condition:** Fasted		
Vehicle/Formulation: 0.5% Carboxymethylcellulose adjusted to ca. pH 2.2						
Method of Dosing: Oral	**Dose (mg/kg):** 0.5 mg free-base/kg (2.6 MBq/kg)			**GLP Compliance:** Non-GLP		
Assay Method: Liquid Scintillation Counting						
Analyte:	Mean Cumulative Recovery (% of dose)					
	[^{14}C]-RPC1063(5)			[^{14}C]-RPC1063(3)		
Excretion Route:	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
Time: 0–168 hr	8.39	83.30	92.74	5.60	83.41	89.45

GLP = Good Laboratory Practice.

Table 2.6.5.11.B.:　　薬物動態試験：排泄（ラット）

RCT/02 に示した排泄については、Table 2.6.5.10.A.「薬物動態試験：In Vivo での代謝（ラット）」に記載した。

Table 2.6.5.11.C.:　　薬物動態試験：排泄（ラット）

										Test Article: RPC1063
Study Number: 028993										
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley		**Number of Animals:** Male and Female, 2/group					**Feeding condition:** Fasted			
Vehicle/Formulation: 0.5% Carboxymethylcellulose in water.										
Method of Dosing: Oral				**Dose (mg/kg):** 5 mg/kg						
Radionuclide: ^{14}C		**Specific Activity:** 60 μCi/mg					**GLP Compliance:** Non-GLP			
Sampling Time: Urine: 0-6, 6-12, 12-24, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144, and 144-168 hours. Feces: 0-12, 12-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144, and 144-168 hours. Cage washes with water were collected after each urine or fecal collection.										
Matrix	**Sex**	**Percent of Administered Dose**								
		6 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	120 hr	144 hr	168 hr	Total Recovery
Urine	male	0.61	2.08	4.69	2.88	0.47	0.11	0.04	0.02	0.02	10.93
	female	0.49	1.49	3.91	3.77	0.61	0.10	0.04	0.02	0.01	10.44
Cage Wash	male	0.27	0.33	1.03	0.43	0.09	0.04	0.04	0.08	0.11	2.42
	female	0.32	0.34	0.55	0.25	0.06	0.02	0.01	0.01	0.01	1.56
Feces	male	NA	ND	44.85	21.06	1.72	0.34	0.10	0.04	0.03	68.14
	female	NA	4.55	49.04	15.90	2.35	0.38	0.10	0.04	0.03	72.39
Carcass	male	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.34
	female	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.43
Total	male	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	81.84
	female	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	84.82

GLP = Good Laboratory Practice; NA = not applicable; ND = not detected.

Table 2.6.5.11.D.: 薬物動態試験：排泄（BDC ラット）

						Test Article: RPC1063
Study Number: RP-PK-010-1.0						
Species/Strain: Rat (bile-duct cannulated)/Sprague-Dawley			**Number of Animals:** Female, 4/group			
Feeding Condition: Fasted			**Method of Dosing:** Oral			
Vehicle/Formulation: 5% DMSO, 5% Tween 20 in 0.1N HCl						
Dose (mg/kg): 30 mg/kg of 50:50 mixture of RPC1063 and RP101579 (tri-deuterated RPC1063)						
Assay Method: LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP			
Analyte:	RPC1063	RP101075	RP101988	RP101442	RP101124	Total
Animal Number:	**Excretion Route:** % of Dose Recovered in Bile					
1	1.9	2.0	48.3	0.03	Not detected	52.3
2	0.4	1.0	23.4	Not detected	0.3	25.1
3	0.5	0.3	19.1	Not detected	Not detected	20.0
4	0.6	0.5	13.5	Not detected	Not detected	14.6

GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

Table 2.6.5.11.E.:　　薬物動態試験：排泄（ラット及びサル）

				Test Article: RPC1063
Study Number: RP-PK-006-1.0				
Feeding Condition: Fasted			**GLP Compliance:** Non-GLP	
Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley		Monkey/Cynomolgus	
Number of Animals:	Female, 3/group		Male/2, Female/2, 4/group	
Vehicle/Formulation:	0.5% Carboxymethylcellulose adjusted to pH 2.0			
Method of Dosing:	Oral		Oral	
Dose (mg/kg):	1		10	
Assay Method:	LC-MS/MS			
Excretion Route:	Urine	Feces	Urine	Feces
Analyte: Time (hr)	% of Dose			
RPC1063: 24	Not Detected	0.04	Not Detected	0.01
RP101075: 24	Not Detected	Not Detected	Not Detected	0.001
RP101442: 24	Not Detected	Not Detected	Not Detected	Not Detected

GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

Approved v2.0

12 薬物動態試験：薬物相互作用

Table 2.6.5.12.A.: 薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 阻害）

				Test Article: RPC1063, RP101075, and RP101442	
Study Number: RP-PK-003-3.0					
Test System: Human liver microsomes		**Treatment:** 37°C for 12 minutes to 1 hour, depending upon CYP reaction being monitored			
Assay Method: LC-MS/MS		**GLP Compliance:** Non-GLP			
CYP [Substrate]	**Substrate Concentration (μM)**	**Calculated IC50 [μM (Mean ± SD)]**			
		RPC1063	RP101075	RP101442	Control Inhibitor
CYP1A2 [Phenacetin]	50	> 30 ± 0	9 ± 1.5	> 30 ± 0	3.2 ± 0.92 [Furafylline]
CYP2B6 [Bupropion]	50	> 30	22	> 30	0.05 [Ticlopidine]
CYP2C8 [Paclitaxel]	10	> 30 ± 0	> 30 ± 0	> 30 ± 0	1.0 ± 0.05 [Quercetin]
CYP2C9 [Diclofenac]	50	> 30 ± 0	> 30 ± 0	> 30	0.8 ± 0.21 [Sulfaphenazole]
CYP2C19 [S-Mephenytoin]	50	> 30 ± 0	> 30 ± 0	> 30 ± 0	8.7 ± 3.24 [Oxybutynin]
CYP2D6 [Dextromethorphan]	5	> 30 ± 0	> 30 ± 0	> 30	0.1 ± 0.07 [Quinidine]
CYP3A4 [Nifedipine]	50	> 30 ± 0	> 30 ± 0	> 30	0.04 ± 0.02 [Ketoconazole]
CYP3A4 [Midazolam]	10	> 30 ± 0	18 ± 1.7	> 30 ± 0	0.01 ± 0.01 [Ketoconazole]
CYP3A4 [Testosterone]	50	15 ± 4.1	8 ± 1.1	> 30 ± 0	0.01 ± 0.005 [Ketoconazole]

Table 2.6.5.12.A.:　　薬物動態試験：薬物相互作用（NAT 阻害）（続き）

				Test Article: RPC1063, RP101075, and RP101442	
Study Number: RP-PK-003-3.0					
Test System: Human liver microsomes		**Treatment:** 37°C for 15 minutes, depending upon NAT reaction being monitored			
Assay Method: LC-MS/MS		**GLP Compliance:** Non-GLP			
NAT [Substrate]	**Substrate Concentration (μM)**	**Calculated IC50 [μM (Mean)]**			
		RPC1063	RP101075	RP101442	Control Inhibitor
NAT1 [4-amino benzoic acid]	40	> 30	> 30	> 30	12 [Quercetin]
NAT2 [Sulfamethazine]	40	> 30	> 30	> 22	3 [Quercetin]

CYP = cytochrome P450; GLP = Good Laboratory Practice; IC50 = half maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NAT = N-acetyltransferase; SD = standard deviation.

Table 2.6.5.12.B.: 薬物動態試験：薬物相互作用（MAO 阻害）

		Test Article: CC112273 and RP101075
Study Number: RP-PK-026-1.0		
Test System: Human recombinant MAO-A (0.01 mg/mL, final concentrations) and MAO-B (0.02 mg/mL, final concentration)		
Treatment: 0.033 ~ 10 μM (MAO-A), 0.0003 ~ 0.1 μM (MAO-B) for CC112273, 0.33 ~ 100 μM (MAO-A), 0.003 ~ 1.0 μM (MAO-B) for RP101075; 10-minute incubation		
Assay Method: LC-MS/MS		**GLP Compliance:** Non-GLP
Test Article	**IC50 (nM)**	
	MAO-A	MAO-B
CC112273	>10000	5.72
RP101075	1322	56.13

GLP = Good Laboratory Practice; IC50 = half maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; MAO-A = monoamine oxidase type A; MAO-B = monoamine oxidase type B.

Approved v2.0

Table 2.6.5.12.C.:　　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター阻害）

					Test Article: RPC1063, RP101075, RP101988, and RP101124	
Study Number: [redacted]8054						
Experimental Details: Inhibitors or substrates of human ABC transporters P-gp and BCRP or human SLC transporters (referred to as uptake transporters) (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, and OAT3).						
Assay Method: LC-MS/MS (P-gp and BCRP) or LSC (other transporters)				**GLP Compliance:** Non-GLP		
Transporter Inhibition						
Transporter	**Test System**	**Substrate**	**Analyte**	**Concentration (nM)**	**% of Control Range**	**Conclusion**
P-gp	Caco-2 cells	Digoxin	RP101075	10, 100, 1000	53.0-69.2	P-gp is not inhibited by more than 50% in the presence of RP101075.
			RP101988	10, 100, 1000	102-110	No Inhibition
			RP101124	10, 100, 1000	115-152	No Inhibition
BCRP	MDCKII-BCRP cells	Prazosin	RP101075	10, 100, 1000	72.1-97.0	BCRP is not inhibited by more than 50% in the presence of RP101075.
			RP101988	10, 100, 1000	63.1-93.8	BCRP is not inhibited by more than 50% in the presence of RP101988.
			RP101124	10, 100, 1000	67.6-104	BCRP is not inhibited by more than 50% in the presence of RP101124.
OATP1B1	OATP1B1 HEK293 cells	Estradiol-17β-glucuronide	RPC1063	1000	107	No inhibition
			RP101075	10, 100, 1000	94.7-104	No inhibition
			RP101988	10, 100, 1000	92.6-96.6	No inhibition
			RP101124	10, 100, 1000	108-114	No inhibition

Table 2.6.5.12.C.:　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター阻害）（続き）

						Test Article: RPC1063, RP101075, RP101988, and RP101124
Study Number: [redacted]8054						
Transporter	**Test System**	**Substrate**	**Analyte**	**Concentration (nM)**	**% of Control Range**	**Conclusion**
OATP1B3	OATP1B3 HEK293 cells	Estradiol-17β-glucuronide	RPC1063	1000	156	No inhibition
			RP101075	10, 100, 1000	88.0-103	No inhibition
			RP101988	10, 100, 1000	96.1-109	No inhibition
			RP101124	10, 100, 1000	110-131	No inhibition
OCT2	OCT2 HEK293 cells	Metformin	RPC1063	1000	235	No inhibition
			RP101075	10, 100, 1000	97.3-119	No inhibition
			RP101988	10, 100, 1000	133-168	No inhibition
			RP101124	10, 100, 1000	174-219	No inhibition
OAT1	OAT1 HEK293 cells	p-Aminohippurate	RPC1063	1000	95.3	No inhibition
			RP101075	10, 100, 1000	82.9-87.6	OAT1 is not inhibited by more than 50% in the presence of RP101075.
			RP101988	10, 100, 1000	67.6-88.1	OAT1 is not inhibited by more than 50% in the presence of RP101988.
			RP101124	10, 100, 1000	88.5-107	OAT1 is not inhibited by more than 50% in the presence of RP101124.
OAT3	OAT3 HEK293 cells	Estrone-3-sulfate	RPC1063	1000	154	No inhibition
			RP101075	10, 100, 1000	83.4-105	OAT3 is not inhibited by more than 50% in the presence of RP101075.
			RP101988	10, 100, 1000	98.2-115	No inhibition
			RP101124	10, 100, 1000	93.6-146	No inhibition

Table 2.6.5.12.C.:　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター基質性）（続き）

				Test Article: RPC1063, RP101075, RP101988, and RP101124
Study Number: [redacted]8054				
Substrate Determination				
Test System: MDCKII-MDR1 cells (P-gp)				
Inhibitor	**Analyte**	**Efflux Ratio in Absence of Inhibitor**	**Efflux Ratio in Presence of Inhibitor**	**Conclusion**
Valspodar (10 μM)	RPC1063 (1000 μM)	2.53	1.34	RPC1063 might be a substrate of P-gp because the efflux ratio across MDCKII-MDR1-expressing cells was reduced from 2.53 to 1.34 in presence of P-gp inhibitor valspodar.
	RP101075 (1000 μM)	1.21	1.17	RP101075 is not a substrate of P-gp because the efflux ratio across MDCKII-MDR1-expressing cells was below 2 in presence and absence of P-gp inhibitor valspodar.
	RP101988 (1000 μM)	23.8	1.52	RP101988 is a substrate of P-gp because the efflux ratio across MDCKII-MDR1-expressing cells was reduced from 23.8 to 1.52 in presence of P-gp inhibitor valspodar.
	RP101124 (1000 μM)	0.791	0.917	RP101124 is not a substrate of P-gp because the efflux ratio across MDCKII-MDR1-expressing cells was below 2 in the presence and absence of P-gp inhibitor valspodar.

Table 2.6.5.12.C.:　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター基質性）（続き）

			Test Article: RPC1063, RP101075, RP101988, and RP101124	
Study Number: [redacted]8054				
Test System: MDCKII-BCRP cells (BCRP)				
Inhibitor	**Analyte**	**Efflux Ratio in Absence of Inhibitor**	**Efflux Ratio in Presence of Inhibitor**	**Conclusion**
Ko143 (1 μM)	RPC1063 (1000 μM)	1.48	1.28	RPC1063 is not a substrate of BCRP because the efflux ratio across MDCKII-BCRP-expressing cells was below 2 in presence and absence of BCRP inhibitor Ko143.
	RP101075 (1000 μM)	1.01	1.35	RP101075 is not a substrate of BCRP because the efflux ratio across MDCKII-BCRP-expressing cells was below 2 in presence and absence of BCRP inhibitor Ko143.
	RP101988 (1000 μM)	22.6	4.69	RP101988 is a substrate of BCRP because the efflux ratio across MDCKII-BCRP-expressing cells was reduced from 22.6 to 4.69 in the presence of BCRP inhibitor Ko143.
	RP101124 (1000 μM)	5.37	0.94	RP101124 is a substrate of BCRP because the efflux ratio across MDCKII-BCRP- expressing cells was reduced from 5.37 to 0.94 in the presence of BCRP inhibitor Ko143.

Table 2.6.5.12.C.:　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター基質性）（続き）

						Test Article: RPC1063, RP101075, RP101988, and RP101124
Study Number: [redacted]8054						
Test System: OATP1B1 HEK293 cells (OATP1B1)						
Inhibitor	**Analyte**	**Uptake Ratio in Absence of Inhibitor**		**Uptake Ratio in Presence of Inhibitor**		**Conclusion**
		1 min	10 min	1 min	10 min	
Rifampin (10 μM)	RPC1063 (1000 μM)	0.824	0.711	0.769	0.764	RPC1063 is not a substrate of OATP1B1 because the uptake ratio into OATP1B1-expressing cells compared to control cell was below 2 in all conditions.
	RP101075 (1000 μM)	0.809	0.738	0.873	0.834	RP101075 is not a substrate of OATP1B1 because the uptake ratio into OATP1B1-expressing cells compared to control cell was below 2 in all conditions.
	RP101988 (1000 μM)	1.48	1.02	1.09	0.727	RP101988 is not a substrate of OATP1B1 because the uptake ratio into OATP1B1-expressing cells compared to control cell was below 2 in all conditions.
	RP101124 (1000 μM)	1.23	2.09	NC	1.23	RP101124 may be a substrate of OATP1B1 because the uptake ratio into OATP1B1-expressing cells compared to control cell was below 2 at 1 minute and 2.09 at 10 minutes and in the presence of the inhibitor rifampin, the uptake ratio was reduced to 1.23 at 10 minutes.

Approved v2.0

Table 2.6.5.12.C.:　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター基質性）（続き）

						Test Article: RPC1063, RP101075, RP101988, and RP101124
Study Number: [redacted]8054						
Test System: OATP1B3 HEK293 cells (OATP1B3)						
Inhibitor	**Analyte**	**Uptake Ratio in Absence of Inhibitor**		**Uptake Ratio in Presence of Inhibitor**		**Conclusion**
		1 min	10 min	1 min	10 min	
Rifampin (10 μM)	RPC1063 (1000 μM)	0.989	0.903	0.903	0.924	RPC1063 is not a substrate of OATP1B3 because the uptake ratio into OATP1B3-expressing cells compared to control cells was below 2 in all conditions.
	RP101075 (1000 μM)	0.927	0.899	0.978	1.03	RP101075 is not a substrate of OATP1B3 because the uptake ratio into OATP1B3-expressing cells compared to control cell was below 2 in all conditions.
	RP101988 (1000 μM)	1.71	1.55	1.16	0.979	RP101988 is not a substrate of OATP1B3 because the uptake ratio into OATP1B3-expressing cells compared to control cells was below 2 in all conditions.
	RP101124 (1000 μM)	1.26	1.24	0.639	1.32	RP101124 is not a substrate of OATP1B3 because the uptake ratio into OATP1B3-expressing cells compared to control cells was below 2 in all conditions.

ABC = ATP-binding cassette; BCRP = breast cancer resistance protein; Caco-2 cells = epithelial colorectal adenocarcinoma cells; GLP = Good Laboratory Practice; HEK293 = human embryonic kidney 293 cells; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LSC = liquid scintillation counter; MDCKII = Madin-Darby canine kidney; MDR1= multi-drug resistant protein 1; NC = not calculated; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; SLC = Solute carrier.

Table 2.6.5.12.D.:　　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター阻害）

				Test Article: CC112273	
Study Number: [redacted]8045					
Experimental Details: Inhibitors or substrates of human ABC transporters P-gp and BCRP or human SLC transporters (referred to as uptake transporters) (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, and OAT3)					
Assay Method: LC-MS/MS (P-gp and BCRP) or LSC (other transporters)			**GLP Compliance:** Non-GLP		
Transporter	**Test System**	**Substrate**	**Concentration (μM)**	**% of Control**	**IC50 (μM)**
P-gp	Caco-2 Cells	Digoxin	0.003	81.9	> 1
			0.01	72.9	
			0.03	78.8	
			0.1	108	
			0.3	104	
			1	110	
BCRP	MDCKII-BCRP Cells	Prazosin	0.003	98.0	0.0252
			0.01	81.5	
			0.03	45.9	
			0.1	21.9	
			0.3	4.4	
			1	0.3	

Table 2.6.5.12.D.: 薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター阻害）（続き）

					Test Article: CC112273
Study Number: [redacted]8045					
Transporter	**Test System**	**Substrate**	**Concentration (μM)**	**% of Control**	**IC50 (μM)**
OATP1B1	OATP1B1 HEK293 Cells	[^{3}H]Estradiol-17β-glucuronide	0.001	97.6	> 1
			0.003	96.9	
			0.01	94.3	
			0.03	95.7	
			0.1	99.0	
			0.3	93.5	
			1	85.9	
OATP1B3	OATP1B3 HEK293 Cells	[^{3}H]Estradiol-17β-glucuronide	0.001	106	> 1
			0.003	102	
			0.01	89.5	
			0.03	109	
			0.1	112	
			0.3	109	
			1	106	

Table 2.6.5.12.D.: 薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター阻害）（続き）

				Test Article: CC112273	
Study Number: [redacted]8045					
Transporter	**Test System**	**Substrate**	**Concentration (μM)**	**% of Control**	**IC50 (μM)**
OAT1	OAT1 HEK293 Cells	[^{3}H]p-Aminohippurate	0.001	97.6	> 1
			0.003	92.9	
			0.01	99.9	
			0.03	88.8	
			0.1	91.2	
			0.3	81.4	
			1	90.5	
OAT3	OAT3 HEK293 Cells	[^{3}H]Estrone-3-sulfate	0.001	109	> 1
			0.003	110	
			0.01	101	
			0.03	85.3	
			0.1	102	
			0.3	107	
			1	91.8	
OCT2	OCT2 HEK293 Cells	[^{14}C]Metformin	0.001	89.6	> 1
			0.003	95.0	
			0.01	101	
			0.03	91.5	
			0.1	83.2	
			0.3	87.1	
			1	79.3	

Table 2.6.5.12.D.: 薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター阻害）（続き）

					Test Article: CC112273
Study Number: [redacted]8045					
Transporter	**Test System**	**Substrate**	**Concentration (μM)**	**% of Control**	**IC50 (μM)**
MATE1	MATE1 HEK293 Cells	[^{14}C]Metformin	0.001	115.2	> 1
			0.003	103.7	
			0.01	118.1	
			0.03	112.9	
			0.1	114.3	
			0.3	89.4	
			1	72.3	
MATE2-K	MATE2-K HEK293 Cells	[^{14}C]Metformin	0.001	106.3	> 1
			0.003	100.8	
			0.01	113.8	
			0.03	108.3	
			0.1	112.6	
			0.3	84.5	
			1	74.7	

Table 2.6.5.12.D.: 薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター基質性）（続き）

								Test Article: CC112273
Study Number: [redacted]8045								
Test System: MDCKII-MDR1 cells (P-gp) and MDCKII-BCRP cells (BCRP)								
Inhibitor	**Concentration (μM)**	**Efflux Ratio in Absence of Inhibitor**			**Efflux Ratio in Presence of Inhibitor**			**Conclusion**
Valspodar (10 μM)	0.1	0.735			1.07			CC112273 is not a substrate of P-gp because the efflux ratio across MDCKII-P-gp-expressing cells is less than 2 in presence and absence of P-gp inhibitor valspodar.
	1	1.36			1.47			
	10	0.763			1.30			
Ko143 (1 μM)	0.1	1.33			0.889			CC112273 is not a substrate of BCRP because the efflux ratio across MDCKII-BCRP-expressing cells is less than 2 in presence and absence of BCRP inhibitor Ko143.
	1	1.80			1.70			
	10	0.906			1.30			
Test System: OATP1B1 HEK293 cells (OATP1B1) and OATP1B3 HEK293 cells (OATP1B3)								
Inhibitor	**Concentration (μM)**	**Uptake Ratio in Absence of Inhibitor**			**Uptake Ratio in Presence of Inhibitor**			**Conclusion**
		1 min	3 min	10 min	1 min	3 min	10 min	
Rifampin (10 μM)	0.1	0.770	0.946	0.819	0.896	0.940	0.982	CC112273 is not a substrate of OATP1B1 because the uptake ratio into OATP1B1-expressing cells compared to control cell was less than 2 in all conditions.
	1	0.857	0.959	0.793	0.839	0.958	0.870	
	10	1.26	1.78	1.40	1.46	1.43	1.33	
Rifampin (10 μM)	0.1	0.872	1.15	0.947	0.789	0.977	0.967	CC112273 is not a substrate of OATP1B3 because the uptake ratio into OATP1B3-expressing cells compared to control cell was less than 2 in all conditions.
	1	0.817	1.19	0.933	0.907	1.04	1.07	
	10	1.05	1.35	1.25	0.998	1.25	1.25	

ABC = ATP-binding cassette; BCRP = breast cancer resistance protein; Caco-2 cells = epithelial colorectal adenocarcinoma cells; GLP = Good Laboratory Practice; HEK293 = human embryonic kidney 293 cells; IC50 = half maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LSC = liquid scintillation counter; MATE = multidrug and toxin extrusion protein; MDCKII = Madin-Darby canine kidney; MDR1= multi-drug resistant protein 1; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; SLC = Solute carrier.

Approved v2.0

Table 2.6.5.12.E.:　　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター阻害）

							Test Article: CC1084037 (RP100798)	
Study Number: RPC1063-DMPK-2841								
Test System: Caco-2 cells				**Treatment:** Transport assay was conducted at 37°C for 120 min				
Assay Method: LC-MS/MS				**GLP compliance:** Non-GLP				
P-gp inhibition								
Substrate	**Inhibitor**	**Concentration (μM)**	**Papp (× 10^{-6} cm/sec) (Mean ± SD)**		**Efflux Ratio**	**% of Control**	**Recovery (%)**	
			Apical to Basal	Basal to Apical			Apical to Basal	Basal to Apical
Digoxin (10 μM)	No solvent control	0	0.781 ± 0.096	15.1 ± 2.8	19.4	NA	89.1	90.7
	Solvent control	0	0.768 (n = 1)	17.9 ± 2.7	23.3	100	88.8	105
	CC1084037 (RP100798)	0.05	0.673 ± 0.124	13.1 ± 1.4	19.5	82.7	NA	NA
		0.5	0.752 (n = 1)	16.2 ± 3.7	21.5	91.6	93.6	97.5
	Valspodar	1	2.65 ± 0.55	5.87 (n = 2)	2.21	5.4	NA	NA

Unless otherwise noted, values are triplicate determinations rounded to three significant figures with standard deviations rounded to the same degree of accuracy. Percentages are rounded to one decimal place except percentages ≥ 100, which are rounded to the nearest whole number.

Table 2.6.5.12.E.:　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター阻害）（続き）

Test Article: CC1084037 (RP100798)													
Study Number: RPC1063-DMPK-2841													
Test System: MDCKII-BCRP Cells					**Treatment:** Transport assay was conducted at 37°C for 120 min								
Assay Method: LC-MS/MS													
BCRP inhibition													
Substrate	**Concentration**	**Control Cells**			**MDCKII-BCRP Cells**			**Corrected Efflux Ratio**	**% of Control**	**Recovery (%)**			
		Papp ($\times 10^{-6}$ cm/sec) (Mean ± SD)		**Efflux Ratio**	**Papp ($\times 10^{-6}$ cm/sec) (Mean ± SD)**		**Efflux Ratio**			**Control Cells**		**MDCKII-BCRP Cells**	
		Apical to Basal	Basal to Apical		Apical to Basal	Basal to Apical				Apical to Basal	Basal to Apical	Apical to Basal	Basal to Apical
Prazosin (1 μM)	No solvent control (0 μM)	NA	40.5 ± 2.8	NA	13.4 ± 1.3	92.7 ± 9.6	6.91	NA	NA	NA	101	99.0	106
	Solvent control (0 μM)	45.9 (n = 2)	36.3 ± 3.4	0.792	12.1 ± 0.6	79.2 ± 12.1	6.52	8.23	100	105	96.4	93.3	97.7
	CC1084037 (0.05 μM)	37.1 ± 5.9	33.7 (n = 2)	0.909	24.8 (n = 2)	54.9 ± 7.9	2.22	2.44	19.9	NA	NA	NA	NA
	CC1084037 (0.5 μM)	37.8 ± 10.6	30.8 (n = 2)	0.815	29.9 ± 6.3	35.9 ± 4.8	1.20	1.47	6.5	102	107	94.4	105
	Ko143 (1 μM)	43.8 ± 5.8	39.6 ± 3.5	0.903	48.7 ± 8.7	37.0 ± 3.7	0.760	0.842	0	NA	NA	NA	NA

Unless otherwise noted, values are triplicate determinations rounded to three significant figures with standard deviations rounded to the same degree of accuracy. Percentages are rounded to one decimal place except percentages ≥ 100, which are rounded to the nearest whole number.

Table 2.6.5.12.E.:　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター阻害）（続き）

Test Article: CC1084037 (RP100798)															
Study Number: RPC1063-DMPK-2841															
Test System: MDCKII-BCRP Cells							**Treatment:** Transport assay was conducted at 37°C for 120 min								
Assay Method: LC-MS/MS															
BCRP inhibition															
Substrate	**Concentration**	**Control Cells**			**MDCKII-BCRP Cells**			**Corrected Efflux Ratio**	**% of Control**	**IC50 Parameters**	**Recovery (%)**			
		Papp ($\times 10^{-6}$ cm/sec) (Mean ± SD)		**Efflux Ratio**	**Papp ($\times 10^{-6}$ cm/sec) (Mean ± SD)**		**Efflux Ratio**				**Control Cells**		**MDCKII-BCRP Cells**	
		A to B	B to A		A to B	B to A					A to B	B to A	A to B	B to A
Prazosin (1 μM)	NSC (0 μM)	12.8 ± 0.7	15.5 ± 1.3	1.21	4.05 ± 0.32	30.7 ± 1.2	7.59	6.26	NA	NA	77.8	81.6	78.5	84.3
	Solvent control (0 μM)	12.6 ± 2.3	15.6 ± 1.8	1.24	4.44 ± 0.56	32.1 ± 2.1	7.24	5.84	100	IC50 (μM): 0.0228 Slope: 0.80 Min: 0 Max: 115	75.7	79.3	84.9	83.4
	CC1084037 (0.001 μM)	12.3 ± 0.7	15.0 ± 2.3	1.22	3.78 ± 0.13	30.0 ± 2.7	7.92	6.49	113		NA	NA	NA	NA
	CC1084037 (0.003 μM)	7.88 ± 3.99	13.1 ± 2.5	1.67	3.89 ± 0.54	28.9 ± 2.7	7.43	4.46	71.5					
	CC1084037 (0.01 μM)	12.5 ± 1.2	14.5 ± 2.3	1.17	4.39 ± 0.37	29.2 ± 2.1	6.66	5.71	97.3					
	CC1084037 (0.03 μM)	13.3 ± 1.4	18.0 ± 1.5	1.35	6.47 ± 0.88	29.1 ± 2.6	4.49	3.32	48.0					
	CC1084037 (0.1 μM)	13.5 ± 1.9	15.3 ± 1.0	1.14	10.0 ± 0.7	23.7 ± 1.0	2.37	2.08	22.4					
	CC1084037 (0.3 μM)	10.3 ± 3.0	14.0 ± 2.1	1.37	10.9 ± 3.0	20.5 ± 1.4	1.89	1.38	7.8					
	CC1084037 (0.5 μM)	10.5 ± 2.9	14.4 ± 2.3	1.37	13.4 ± 2.9	22.1 ± 0.8	1.65	1.20	4.2		75.5	84.0	80.9	84.3

Table 2.6.5.12.E.: 薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター阻害）（続き）

Test Article: CC1084037 (RP100798)														
Study Number: RPC1063-DMPK-2841														
Substrate	**Concentration**	**Control Cells**			**MDCKII-BCRP Cells**			**Corrected Efflux Ratio**	**% of Control**	**IC50 Parameters**	**Recovery (%)**			
		Papp ($\times 10^{-6}$ cm/sec) (Mean ± SD)		**Efflux Ratio**	**Papp ($\times 10^{-6}$ cm/sec) (Mean ± SD)**		**Efflux Ratio**				**Control Cells**		**MDCKII-BCRP Cells**	
		A to B	B to A		A to B	B to A					A to B	B to A	A to B	B to A
Prazosin (1 μM)	Ko143 (1 μM)	9.95 ± 2.79	13.6 ± 2.3	1.37	13.5 ± 1.6	18.0 ± 2.2	1.33	0.974	0	NA	NA	NA	NA	NA
	Lopinavir (30 μM)	9.08 (n = 2)	17.4 ± 6.2	1.92	11.6 ± 1.9	19.9 ± 2.1	1.72	0.899	0					

Unless otherwise noted, values are triplicate determinations rounded to three significant figures with standard deviations rounded to the same degree of accuracy. Percentages are rounded to one decimal place except percentages ≥ 100, which are rounded to the nearest whole number.

Table 2.6.5.12.E.:　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター阻害）（続き）

					Test Article: CC1084037 (RP100798)	
Study Number: RPC1063-DMPK-2841						
Test System: OATP1B1-expressing HEK293 Cells and OATP1B3-expressing HEK293 Cells						
Treatment: Transport assay was conducted at 37°C for 2 min				**Assay Method:** Liquid scintillation counting		
OATP1B1 inhibition						
Probe Substrate	**Inhibitor**	**Concentration (μM)**	**Uptake (pmol/mg protein) (Mean ± SD)**		**Background Corrected Uptake Rate (pmol/mg/min)**	**% of Control**
			Control	OATP1B1 or OATP1B3		
[^{3}H]Estradiol-17β-glucuronide (50 nM)	No solvent control	0	0.0417 ± 0.0107	0.581 ± 0.026	0.270	NA
	Solvent control	0	0.0285 ± 0.0037	0.599 ± 0.046	0.285	100
	CC1084037 (RP100798)	0.05	0.0361 ± 0.0065	0.594 ± 0.035	0.279	97.8
		0.5	0.0372 ± 0.0054	0.566 ± 0.044	0.264	92.7
	Rifampin	10	0.0398 ± 0.0050	0.0691 ± 0.0028	0.0146	5.1
OATP1B3 inhibition						
[^{3}H]Estradiol-17β-glucuronide (50 nM)	No solvent control	0	0.0417 ± 0.0107	2.38 ± 0.08	1.17	NA
	Solvent control	0	0.0285 ± 0.0037	2.23 ± 0.06	1.10	100
	CC1084037 (RP100798)	0.05	0.0361 ± 0.0065	2.30 ± 0.08	1.13	103
		0.5	0.0372 ± 0.0054	2.05 ± 0.10	1.01	91.4
	Rifampin	10	0.0398 ± 0.0050	0.248 ± 0.023	0.104	9.5

Unless otherwise noted, values are triplicate determinations rounded to three significant figures with standard deviations rounded to the same degree of accuracy. Percentages are rounded to one decimal place except percentages ≥ 100, which are rounded to the nearest whole number.

Table 2.6.5.12.E.:　　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター阻害）（続き）

					Test Article: CC1084037 (RP100798)	
Study Number: RPC1063-DMPK-2841						
Test System: OAT1-expressing HEK293 Cells and OAT3-expressing HEK293 Cells						
Treatment: Transport assay was conducted at 37°C for 1 or 2 min			**Assay Method:** Liquid scintillation counting			
OAT1 inhibition						
Probe Substrate	**Inhibitor**	**Concentration (µM)**	**Uptake (pmol/mg protein) (Mean ± SD)**		**Background Corrected Uptake Rate (pmol/mg/min)**	**% of Control**
			Control	OAT1 or OAT3		
[^{3}H]p-Aminohippurate (1 µM)	No solvent control	0	0.210 ± 0.101	4.83 ± 0.72	4.62	NA
	Solvent control	0	0.335 ± 0.092	4.76 ± 0.69	4.42	100
	CC1084037 (RP100798)	0.05	0.265 ± 0.101	4.88 ± 0.58	4.62	104
		0.5	0.291 (n = 2)	5.11 ± 0.36	4.82	109
	Probenecid	100	0.303 ± 0.036	0.654 ± 0.017	0.352	8.0
OAT3 inhibition						
[^{3}H]Estrone-3-sulfate (50 nM)	No solvent control	0	0.00875 ± 0.00329	0.147 ± 0.020	0.0689	NA
	Solvent control	0	0.0162 ± 0.0032	0.126 ± 0.017	0.0549	100
	CC1084037 (RP100798)	0.05	0.0123 ± 0.0033	0.131 ± 0.017	0.0595	108
		0.5	0.0100 ± 0.0044	0.115 ± 0.005	0.0525	95.7
	Probenecid	100	0.0201 ± 0.0066	0.0318 ± 0.0048	0.00583	10.6

Unless otherwise noted, values are triplicate determinations rounded to three significant figures with standard deviations rounded to the same degree of accuracy. Percentages are rounded to one decimal place except percentages ≥ 100, which are rounded to the nearest whole number.

Table 2.6.5.12.E.:　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター阻害）（続き）

					Test Article: CC1084037 (RP100798)	
Study Number: RPC1063-DMPK-2841						
Test System: OCT2-expressing HEK293 Cells						
Treatment: Transport assay was conducted at 37°C for 2 min				**Assay Method:** Liquid scintillation counting		
OCT2 inhibition						
Probe Substrate	**Inhibitor**	**Concentration (µM)**	**Uptake (pmol/mg protein) (Mean ± SD)**		**Background Corrected Uptake Rate (pmol/mg/min)**	**% of Control**
			Control	OCT2		
[^{14}C]Metformin (10 µM)	No solvent control	0	3.23 ± 0.29	122 ± 26	59.6	NA
	Solvent Control	0	3.01 ± 0.47	124 ± 20	60.5	100
	CC1084037 (RP100798)	0.05	3.20 ± 0.32	112 ± 11	54.4	89.9
		0.5	2.76 ± 0.93	127 ± 22	62.0	102
	Quinidine	300	0.446 ± 0.316	4.33 ± 0.41	1.94	3.2

Unless otherwise noted, values are triplicate determinations rounded to three significant figures with standard deviations rounded to the same degree of accuracy. Percentages are rounded to one decimal place except percentages ≥ 100, which are rounded to the nearest whole number.

Table 2.6.5.12.E.:　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター阻害）（続き）

					Test Article: CC1084037 (RP100798)	
Study Number: RPC1063-DMPK-2841						
Test System: MATE1-expressing HEK293 Cells and MATE2-K-expressing HEK293 Cells						
Treatment: Transport assay was conducted at 37°C for 5 min			**Assay Method:** Liquid scintillation counting			
MATE1 inhibition						
Probe Substrate	**Inhibitor**	**Concentration (µM)**	**Uptake (pmol/mg protein) (Mean ± SD)**		**Background Corrected Uptake Rate (pmol/mg/min)**	**% of Control**
			Control	MATE1 or MATE2-K		
[^{14}C]Metformin (10 µM)	No solvent control	0	12.9 ± 1.9	775 ± 28	152	NA
	Solvent control	0	12.0 ± 1.5	733 ± 8	144	100
	CC1084037 (RP100798)	0.05	12.2 ± 2.5	764 ± 37	150	104
		0.5	11.3 ± 2.8	647 ± 22	127	88.2
	Cimetidine	20	8.26 ± 1.83	81.9 ± 4.5	14.7	10.2
MATE2-K inhibition						
[^{14}C]Metformin (10 µM)	No solvent control	0	12.9 ± 1.9	253 ± 7	47.9	NA
	Solvent control	0	12.0 ± 1.5	270 ± 37	51.5	100
	CC1084037 (RP100798)	0.05	12.2 ± 2.5	246 ± 6	46.8	90.9
		0.5	11.3 ± 2.8	265 ± 10	50.6	98.3
	Cimetidine	300	7.28 ± 0.97	73.4 ± 3.8	13.2	25.7

Unless otherwise noted, values are triplicate determinations rounded to three significant figures with standard deviations rounded to the same degree of accuracy. Percentages are rounded to one decimal place except percentages ≥ 100, which are rounded to the nearest whole number.

Table 2.6.5.12.E.:　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター基質性）（続き）

Test Article: CC1084037 (RP100798)									
Study Number: RPC1063-DMPK-2841									
Test System: MDCKII-MDR1 Cells		**Treatment:** Transport assay was conducted at 37°C							
Assay Method: LC-MS/MS									
P-gp substrate determination									
Substrate	**Time (hr)**	**CC1084037 (RP100798) Transported (pmol) Detected in Receiver Wells (Mean ± SD)**		**Papp (× 10^{-6} cm/sec) (Mean ± SD)**		**Efflux Ratio**	**% of Control**	**Recovery (%)**	
		A to B	B to A	A to B	B to A			A to B	B to A
CC1084037 (RP100798) (0.5 µM)	0.25	NC	0.0599 (n = 2)	2.42 (n = 1)	5.17 ± 0.63	2.13	NA	67.2	241
	0.5	NC	0.117 ± 0.028						
	2	0.575 ± 0.235	1.28 ± 0.52						
CC1084037 (RP100798) (0.5 µM) + Valspodar (10 µM)	0.25	NC	0.0592 (n = 1)	0.999 ± 0.179	1.76 ± 0.24	1.77	NA	46.7	89.4
	0.5	0.266 (n = 1)	0.0794 ± 0.0265						
	2	0.593 (n = 2)	1.14 ± 0.27						
Digoxin (10 µM) + Valspodar (0 µM)	2	NA	NA	0.302 (n = 2)	15.9 ± 0.3	52.6	100	103	97.8
Digoxin (10 µM) + Valspodar (10 µM)		NA	NA	3.23 ± 0.48	4.83 ± 0.28	1.50	1.0		

Unless otherwise noted, values are triplicate determinations rounded to three significant figures with standard deviations rounded to the same degree of accuracy. Percentages are rounded to one decimal place except percentages ≥ 100, which are rounded to the nearest whole number.

Table 2.6.5.12.E.:　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター基質性）（続き）

Test Article: CC1084037 (RP100798)									
Study Number: RPC1063-DMPK-2841									
Test System: MDCKII-BCRP Cells		**Treatment:** Transport assay was conducted at 37°C							
Assay Method: LC-MS/MS									
BCRP substrate determination									
Substrate	**Time (hr)**	**CC1084037 (RP100798) Transported (pmol) Detected in Receiver Wells (Mean ± SD)**		**Papp (× 10^{-6} cm/sec) (Mean ± SD)**		**Efflux Ratio**	**% of Control**	**Recovery (%)**	
		A to B	B to A	A to B	B to A			A to B	B to A
CC1084037 (RP100798) (0.1 μM)	0.25	NC	0.0758 (n = 2)	7.63 (n = 1)	15.2 ± 0.4	2.00	NA	104	151
	0.5	NC	0.216 ± 0.085						
	2	0.366 (n = 2)	0.847 ± 0.402						
CC1084037 (RP100798) (0.1 μM) + Ko143 (1 μM)	0.25	NC	0.139 (n = 1)	4.77 ± 1.03	6.80 ± 0.74	1.43	NA	46.5	89.2
	0.5	0.249 (n = 1)	0.0820 (n = 2)						
	2	0.506 (n = 2)	0.855 ± 0.439						
Prazosin (1 μM) + Ko143 (0 μM)	2	NA	NA	5.92 ± 3.21	52.9 ± 9.7	8.92	100	82.8	79.7
Prazosin (10 μM) + Ko143 (1 μM)		NA	NA	33.1 ± 4.5	28.4 ± 4.1	0.858	0		

Unless otherwise noted, values are triplicate determinations rounded to three significant figures with standard deviations rounded to the same degree of accuracy. Percentages are rounded to one decimal place except percentages ≥ 100, which are rounded to the nearest whole number.

Table 2.6.5.12.E.:　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター基質性）（続き）

							Test Article: CC1084037 (RP100798)	
Study Number: RPC1063-DMPK-2841								
Test System: Control and OATP1B1-expressing HEK293 Cells				**Treatment:** Transport assay was conducted at 37°C				
Assay Method: LC-MS/MS and liquid scintillation counting								
OATP1B1 substrate determination								
Substrate	**Incubation Time (min)**	**Uptake (pmol/mg protein) (Mean ± SD)**		**Background Corrected Uptake Rate (pmol/mg/min)**	**% of Control**	**Uptake Ratio**	**Recovery (%)**	
		Control	OATP1B1				Control	OATP1B1
CC1084037 (RP100798) (0.1 μM)	1	3.28 ± 0.03	3.60 ± 0.27	NA	NA	1.10	NA	NA
	10	18.3 ± 2.3	11.5 ± 1.3			0.631	72.0	70.8
CC1084037 (RP100798) (0.1 μM) + Rifampin (10 μM)	1	3.04 ± 0.22	3.54 ± 0.58			1.16	NA	NA
	10	18.4 ± 3.8	14.1 (n = 2)			0.764		
[^{3}H]Estradiol-17β-glucuronide (50 nM) + Rifampin (0 μM)	2	0.0185 ± 0.0051	0.832 ± 0.018	0.407	100	NA	NA	NA
[^{3}H]Estradiol-17β-glucuronide (50 nM) + Rifampin (10 μM)		0.0120 ± 0.0034	0.0394 ± 0.0056	0.0137	3.4			

Unless otherwise noted, values are triplicate determinations rounded to three significant figures with standard deviations rounded to the same degree of accuracy. Percentages are rounded to one decimal place except percentages ≥ 100, which are rounded to the nearest whole number.

Table 2.6.5.12.E.: 薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター基質性）（続き）

Test Article: CC1084037 (RP100798)								
Study Number: RPC1063-DMPK-2841								
Test System: Control and OATP1B3-expressing HEK293 Cells			**Treatment:** Transport assay was conducted at 37°C					
Assay Method: LC-MS/MS and liquid scintillation counting								
OATP1B3 substrate determination								
Substrate	**Incubation Time (min)**	**Uptake (pmol/mg protein) (Mean ± SD)**		**Background Corrected Uptake Rate (pmol/mg/min)**	**% of Control**	**Uptake Ratio**	**Recovery (%)**	
		Control	OATP1B3				Control	OATP1B3
CC1084037 (RP100798) (0.1 μM)	1	3.28 ± 0.03	3.43 ± 0.51	NA	NA	1.04	NA	NA
	10	18.3 ± 2.3	13.6 ± 1.5			0.745	72.0	79.4
CC1084037 (RP100798) (0.1 μM) + Rifampin (10 μM)	1	3.04 ± 0.22	3.63 ± 0.04			1.19	NA	NA
	10	18.4 ± 3.8	15.0 ± 1.1			0.817		
[^{3}H]Estradiol-17β-glucuronide (50 nM) + Rifampin (0 μM)	2	0.0185 ± 0.0051	3.43 ± 0.13	1.70	100	NA	NA	NA
[^{3}H]Estradiol-17β-glucuronide (50 nM) + Rifampin (10 μM)		0.0120 ± 0.0034	0.281 ± 0.008	0.134	7.9			

A = apical; B = basal; BCRP = breast cancer resistance protein; Caco-2 cells = epithelial colorectal adenocarcinoma cells; GLP = Good Laboratory Practice; HEK293 = human embryonic kidney 293 cells; IC50 = half maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; MATE = multidrug and toxin extrusion protein; MDCKII = Madin-Darby canine kidney; MDR1= multi-drug resistant protein 1; n = number of replicates; NA = not applicable; NC = not calculated; NSC = no solvent control; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; Papp = apparent permeability coefficient; P-gp = P-glycoprotein; SD = standard deviation.
Unless otherwise noted, values are triplicate determinations rounded to three significant figures with standard deviations rounded to the same degree of accuracy. Percentages are rounded to one decimal place except percentages ≥ 100, which are rounded to the nearest whole number.

Approved v2.0

Table 2.6.5.12.F.:　　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター基質性）

						Test Article: CC112273
Study Number: [redacted]-1052						
Test System: Control and MATE1-expressing HEK293 Cells						
Assay Method: LC-MS/MS and liquid scintillation counting			**GLP Compliance:** Non-GLP			
MATE1 substrate determination						
Compound	**Concentration (μM)**	**Inhibitor**	**Incubation Time (min)**	**Cleared Vol. ± SD (μL/mg protein)**		**Conclusion**
				Control	MATE1	
CC112273 (RP112273)	1	-	1	10.8 ± 0.6	16.3 ± 1.6	Cleared volumes are similar with and without inhibitor, suggesting CC112273 is not a substrate of MATE1.
			2	13.7 ± 0.4	19.6 ± 0.6	
			5	24.3 ± 1.4	34.0 ± 4.5	
		Cimetidine (10 μM)	1	12.1 ± 0.4	18.6 ± 0.6	
			2	15.7 ± 2.6	20.4 ± 1.9	
			5	25.1 ± 1.1	34.9 ± 3.9	
[^{14}C]Metformin	10	-	5	0.683 ± 0.078	18.5 ± 1.3	
		Cimetidine (10 μM)	5	0.402 ± 0.099	1.82 ± 0.23	

Table 2.6.5.12.F.: 薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター基質性）（続き）

						Test Article: CC112273
Study Number: [redacted]-1052						
Test System: Control and MATE2-K-expressing HEK293 Cells						
Assay Method: LC-MS/MS and liquid scintillation counting			**GLP Compliance:** Non-GLP			
MATE2-K substrate determination						
Compound	**Concentration (μM)**	**Inhibitor**	**Incubation Time (min)**	**Cleared Vol. ± SD (μL/mg protein)**		**Conclusion**
				Control	MATE2-K	
CC112273 (RP112273)	1	-	1	16.7 ± 2.2	42.6 ± 5.2	Cleared volumes are similar with and without inhibitor, suggesting CC112273 is not a substrate of MATE2-K.
			2	19.0 ± 1.6	39.5 ± 3.8	
			5	38.9 ± 2.0	85.7 ± 4.0	
		Cimetidine (100 μM)	1	18.1 ± 1.4	42.9 ± 2.8	
			2	17.9 ± 0.6	30.7 ± 1.2	
			5	33.9 ± 2.2	101 ± 3	
[^{14}C]Metformin	10	-	5	0.520 ± 0.046	13.6 ± 0.7	
		Cimetidine (100 μM)	5	0.428 ± 0.031	3.37 ± 0.13	

LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; GLP = Good Laboratory Practice; HEK293 = human embryonic kidney 293 cells; MATE = multidrug and toxin extrusion protein; SD = standard deviation.
Note: The mean ± SD of three samples for the cleared volume was calculated.

Table 2.6.5.12.G.: 薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 阻害）

Test Article: RPC1063, RP101988, RP101075, and RP101124									
Study Number: [redacted]5054									
Test System: Human liver microsomes									
Treatment: 37°C for 5 minutes									
Assay Method: LC-MS/MS **GLP Compliance:** Non-GLP			**Time-Dependent Inhibition**				**Metabolism-Dependent Inhibition**		
Analyte	**Enzyme**	**Substrate**	**Direct Inhibition (Zero-Min Preincubation)**		**30 Min Preincubation Without NADPH**		**30 Min Preincubation With NADPH**		
			IC50 (nM)	**Maximum Inhibition Observed (%)**	**IC50 (nM)**	**Maximum Inhibition Observed (%)**	**IC50 (nM)**	**Maximum Inhibition Observed (%)**	**Potential for Metabolism-Dependent Inhibition**
RPC1063	CYP1A2	Phenacetin	> 100	12	> 100	5.4	> 100	8.9	No
	CYP2B6	Efavirenz	> 100	18	> 100	8.7	> 100	8.8	No
	CYP2C8	Amodiaquine	> 100	12	> 100	12	> 100	18	No
	CYP2C9	Diclofenac	> 100	12	> 100	7.0	> 100	9.0	No
	CYP2C19	S-Mephenytoin	> 100	13	> 100	8.8	> 100	10	No
	CYP2D6	Dextromethorphan	> 100	12	> 100	5.1	> 100	8.9	No
	CYP3A4/5	Midazolam	> 10000	11	> 10000	5.1	> 10000	0.9	No
	CYP3A4/5	Testosterone	> 10000	19	> 10000	2.7	> 10000	22	No
RP101988	CYP1A2	Phenacetin	> 100	12	> 100	8.8	> 100	12	No
	CYP2B6	Efavirenz	> 100	16	> 100	10	> 100	11	No
	CYP2C8	Amodiaquine	> 100	7.4	> 100	7.1	> 100	8.0	No
	CYP2C9	Diclofenac	> 100	7.2	> 100	4.5	> 100	7.0	No

Table 2.6.5.12.G.:　薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 阻害）（続き）

Test Article: RPC1063, RP101988, RP101075, and RP101124									
Study Number: [redacted]5054									
Analyte	**Enzyme**	**Substrate**	**Direct Inhibition (Zero-Min Preincubation)**		**Time-Dependent Inhibition**		**Metabolism-Dependent Inhibition**		
					30 Min Preincubation Without NADPH		**30 Min Preincubation With NADPH**		
			IC50 (nM)	**Maximum Inhibition Observed (%)**	**IC50 (nM)**	**Maximum Inhibition Observed (%)**	**IC50 (nM)**	**Maximum Inhibition Observed (%)**	**Potential for Metabolism-Dependent Inhibition**
RP101988 (continued)	CYP2C19	S-Mephenytoin	> 100	7.4	> 100	9.8	> 100	8.9	No
	CYP2D6	Dextromethorphan	> 100	7.6	> 100	8.6	> 100	9.7	No
	CYP3A4/5	Midazolam	> 100	13	> 100	11	> 100	12	No
	CYP3A4/5	Testosterone	> 100	13	> 100	7.7	> 100	11	No
RP101075	CYP1A2	Phenacetin	> 100	4.1	> 100	1.0	> 100	4.0	No
	CYP2B6	Efavirenz	> 100	20	> 100	1.7	> 100	10	No
	CYP2C8	Amodiaquine	> 100	8.8	> 100	9.4	> 100	6.1	No
	CYP2C9	Diclofenac	> 100	8.1	> 100	6.0	> 100	6.0	No
	CYP2C19	S-Mephenytoin	> 100	13	> 100	10	> 100	7.4	No
	CYP2D6	Dextromethorphan	> 100	6.8	> 100	4.9	> 100	7.8	No
	CYP3A4/5	Midazolam	> 100	21	> 100	21	> 100	20	No
	CYP3A4/5	Testosterone	> 100	8.7	> 100	3.3	> 100	14	No
RP101124	CYP1A2	Phenacetin	> 200	9.0	> 200	7.2	> 200	7.0	No
	CYP2B6	Efavirenz	> 200	12	> 200	11	> 200	11	No
	CYP2C8	Amodiaquine	> 200	22	> 200	5.4	> 200	12	No
	CYP2C9	Diclofenac	> 200	13	> 200	8.7	> 200	12	No

Table 2.6.5.12.G.:　　薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 阻害）（続き）

Test Article: RPC1063, RP101988, RP101075, and RP101124									
Study Number: [redacted]5054									
Analyte	**Enzyme**	**Substrate**	**Direct Inhibition (Zero-Min Preincubation)**		**Time-Dependent Inhibition**		**Metabolism-Dependent Inhibition**		
					30 Min Preincubation Without NADPH		**30 Min Preincubation With NADPH**		
			IC50 (nM)	**Maximum Inhibition Observed (%)**	**IC50 (nM)**	**Maximum Inhibition Observed (%)**	**IC50 (nM)**	**Maximum Inhibition Observed (%)**	**Potential for Metabolism-Dependent Inhibition**
RP101124 (continued)	CYP2C19	S-Mephenytoin	> 200	10	> 200	11	> 200	13	No
	CYP2D6	Dextromethorphan	> 200	12	> 200	9.0	> 200	9.2	No
	CYP3A4/5	Midazolam	> 200	16	> 200	13	> 200	12	No
	CYP3A4/5	Testosterone	> 200	13	> 200	6.8	> 200	12	No

CYP = cytochrome P450; GLP = Good Laboratory Practice; IC50 = half maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NADPH = reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

Approved v2.0

Table 2.6.5.12.H.: 薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 阻害）

				Test Article: RP101124 and RP101988
Study Number: RP-PK-012-1.0				
Test System: Human liver microsomes		**Treatment:** 37°C for 10 minutes to 1 hour, depending upon CYP reaction being monitored		
Assay Method: LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP	
CYP [Substrate]	**Substrate Concentration (μM)**	**Calculated IC50 (μM, Mean ± SD)**		
		RP101124	**RP101988**	**Control Inhibitor**
CYP1A2 [Phenacetin]	50	> 30 ± 0	> 30 ± 0	0.10 ± 0.06 [Furafylline]
CYP2B6 [Bupropion]	50	> 30 ± 0	> 30 ± 0	0.04 ± 0.02 [Ticlopidine]
CYP2C8 [Paclitaxel]	10	> 30 ± 0	> 30 ± 0	1.02 ± 0.28 [Quercetin]
CYP2C9 [Diclofenac]	50	> 30 ± 0	> 30 ± 0	0.87 ± 0.23 [Sulfaphenazole]
CYP2C19 [S-Mephenytoin]	50	> 30 ± 0	28.8 ± 1.66	4.7 ± 0.31 [Oxybutynin]
CYP2D6 [Dextromethorphan]	5	> 30	> 30 ± 0	0.04 ± 0.03 [Quinidine]
CYP3A4 [Midazolam]	10	> 30 ± 0	> 30 ± 0	0.05 ± 0.07 [Ketoconazole]
CYP3A4 [Testosterone]	50	> 30 ± 0	> 30 ± 0	0.02 ± 0.02 [Ketoconazole]

CYP = cytochrome P450; GLP = Good Laboratory Practice; IC50 = half maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; SD = standard deviation.
Note: The mean ± SD of two or three samples for the IC50 was calculated, except for CYP2D6 of RP101124 (n = 1).

Approved v2.0

Table 2.6.5.12.I.: 薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 阻害）

									Test Article: CC112273
Study Number: [redacted]5040									
Test System: Human liver microsomes					**Treatment:** 37°C for 5 min				
Assay Method: LC-MS/MS					**GLP Compliance:** Non-GLP				
Analyte	**Enzyme**	**Substrate**	**Direct Inhibition (Zero-Min Preincubation)**		**Time-dependent Inhibition**		**Metabolism-dependent Inhibition**		
					30 Min Preincubation Without NADPH		**30 Min Preincubation With NADPH**		
			IC50 (μM)	**Maximum Inhibition Observed (%)**	**IC50 (μM)**	**Maximum Inhibition Observed (%)**	**IC50 (μM)**	**Maximum Inhibition Observed (%)**	**Potential for Metabolism-Dependent Inhibition**
CC112273	CYP1A2	Phenacetin	> 1	10	> 1	3.9	> 1	6.7	No
	CYP2B6	Efavirenz	> 1	11	> 1	11	> 1	12	No
	CYP2C8	Amodiaquine	> 1	10	> 1	9.3	> 1	18	No
	CYP2C9	Diclofenac	> 1	7.4	> 1	5.1	> 1	10	No
	CYP2C19	S-Mephenytoin	> 1	15	> 1	6.7	> 1	13	No
	CYP2D6	Dextromethorphan	> 1	4.5	> 1	1.5	> 1	6.3	No
	CYP3A4/5	Midazolam	> 1	1.9	> 1	1.6	> 1	5.1	No
	CYP3A4/5	Testosterone	> 1	4.0	> 1	12	> 1	10	No

CYP = cytochrome P450; GLP = Good Laboratory Practice; IC50 = half maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NADPH = reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

Table 2.6.5.12.J.: 薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 阻害）

								Test Article: CC1084037 (RP100798)
Study Number: RPC1063-DMPK-2863								
Test System: Human liver microsomes				**Treatment:** 37°C for 5 min				
Assay Method: LC-MS/MS				**GLP Compliance:** Non-GLP				
Enzyme	**Substrate**	**Direct Inhibition**		**Time-dependent Inhibition**		**Metabolism-dependent Inhibition**		**Inhibition Potential Conclusion**
		Zero-min Preincubation		**30-min Preincubation without NADPH**		**30-min Preincubation with NADPH**		
		IC50 (µM)	**Maximum Inhibition (%)**	**IC50 (µM)**	**Maximum Inhibition (%)**	**IC50 (µM)**	**Maximum Inhibition (%)**	
CYP1A2	Phenacetin	> 0.5	5.9	> 0.5	1.0	> 0.5	5.6	No
CYP2B6	Efavirenz	> 0.5	9.3	> 0.5	2.2	> 0.5	5.4	No
CYP2C8	Amodiaquine	> 0.5	8.7	> 0.5	11	> 0.5	12	No
CYP2C9	Diclofenac	> 0.5	7.0	> 0.5	2.6	> 0.5	9.4	No
CYP2C19	S-Mephenytoin	> 0.5	12	> 0.5	0	> 0.5	2.4	No
CYP2D6	Dextromethorphan	> 0.5	10	> 0.5	5.8	> 0.5	12	No
CYP3A4/5	Midazolam	> 0.5	8.3	> 0.5	4.5	> 0.5	0	No
CYP3A4/5	Testosterone	> 0.5	11	> 0.5	16	> 0.5	4.2	No

CYP = cytochrome P450; GLP = Good Laboratory Practice; IC50 = half maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NADPH = reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

Table 2.6.5.12.K.:　　薬物動態試験：薬物相互作用（MAO 阻害）

							Test Article: CC1084037
Study Number: RPC1063-DMPK-2859							
Test System: Human recombinant MAO-A and MAO-B Enzymes							
Treatment: Reaction was conducted at 37°C for 10 min.							
Assay Method: LC-MS/MS				**GLP Compliance:** Non-GLP			
Inhibition of MAO-B				**Inhibition of MAO-A**			
CC1084037 (µM)	**4-HQ Mean (µM)**	**SD**	**% Enzyme Activity Remaining**	**CC1084037 (µM)**	**4-HQ Mean (µM)**	**SD**	**% Enzyme Activity Remaining**
1	0.11	0.01	5	10	3.65	0.40	63
0.3	0.27	0.00	14	3	3.58	0.59	62
0.1	0.65	0.07	33	1	5.22	0.92	90
0.03	1.43	0.48	72	0.3	5.40	0.33	93
0.01	1.56	0.23	78	0.1	5.74	0.51	99
0.003	1.88	0.41	94	0.03	5.67	0.52	98
0.001	2.01	0.19	101	0.01	5.64	0.34	98

Table 2.6.5.12.K.:　薬物動態試験：薬物相互作用（MAO 阻害）（続き）

							Test Article: CC1084037
Study Number: RPC1063-DMPK-2859							
Test System: Recombinant Human MAO-A and MAO-B Enzymes							
Treatment: Reaction was conducted at 37°C for 10 min.							
Assay Method: LC-MS/MS				**GLP Compliance:** Non-GLP			
Time-dependent Inhibition of MAO-B				**Time-dependent Inhibition of MAO-A**			
CC1084037 (µM)	**4-HQ Mean (µM)**	**SD**	**% Enzyme Activity Remaining**	**CC1084037 (µM)**	**4-HQ Mean (µM)**	**SD**	**% Enzyme Activity Remaining**
1	0.14	0.01	5	10	4.69	0.42	65
0.3	0.42	1.50	14	3	4.83	0.32	67
0.1	0.84	0.03	28	1	5.61	0.50	78
0.03	1.68	0.14	57	0.3	6.80	0.36	95
0.01	2.60	0.24	88	0.1	7.19	0.26	100
0.003	2.90	0.25	97	0.03	7.23	0.38	101
0.001	2.90	0.16	97	0.01	7.47	0.45	104

GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; MAO = monoamine oxidase; SD = standard deviation; 4-HQ = 4-hydroxyquinoline.

Table 2.6.5.12.L.:　　薬物動態試験：薬物相互作用（UGT 阻害）

			Test Article: RP101124
Study Number: [redacted]5076			
Test System: Human liver microsomes		**Treatment:** 37°C for 5 or 10 min; RP101124: 1 to 1000 nM	
Assay Method: LC-MS/MS		**GLP Compliance:** Non-GLP	
Enzymes	**Substrate**	**Direct Inhibition**	
		IC50 (nM)	**Maximum Inhibition Observed (%)**
UGT1A1	17β-Estradiol	> 1000	1.8
UGT1A1 (Repeat assay)	17β-Estradiol	> 1000	13
UGT1A3	Chenodeoxycholic acid	> 1000	4.0
UGT1A4	Trifluoperazine	> 1000	6.4
UGT1A6	1-Naphthol	> 1000	18
UGT1A9	Propofol	> 1000	2.0
UGT2B7	Morphine	> 1000	7.3
UGT2B15	Oxazepam	> 1000	6.8
UGT2B17	Testosterone	> 1000	7.2

Table 2.6.5.12.L.:　　薬物動態試験：薬物相互作用（UGT 阻害）（続き）

			Test Article: RP112402
Study Number: [redacted]5076			
Test System: Human liver microsomes		**Treatment:** 37°C for 5 or 10 min; RP112402: 1 to 1000 nM	
Assay Method: LC-MS/MS		**GLP Compliance:** Non-GLP	
Enzyme	**Substrate**	**Direct Inhibition**	
		IC50 (nM)	**Maximum Inhibition Observed (%)**
UGT1A1	17β-Estradiol	> 1000	7.2
UGT1A3	Chenodeoxycholic acid	> 1000	11
UGT1A4	Trifluoperazine	> 1000	11
UGT1A6	1-Naphthol	> 1000	13
UGT1A9	Propofol	> 1000	8.3
UGT2B7	Morphine	> 1000	10
UGT2B15	Oxazepam	> 1000	13
UGT2B17	Testosterone	> 1000	7.3

GLP = Good Laboratory Practice; IC50 = half maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; UGT = uridine diphosphate glucuronosyl transferase.

Approved v2.0

Table 2.6.5.12.M.: 薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 誘導）

				Test Article: RPC1063, RP101988, and RP101075
Study Number: [redacted]3039				
Test System: Human hepatocytes				
Treatment: Hepatocyte cultures were treated once daily for 3 consecutive days and cultured. Cytochrome P450 enzyme induction was measured.				
Assay Method: Quantitative RT-PCR			**GLP Compliance:** Non-GLP	
Treatment	**Concentration**	**Percent Change Relative to Positive Control**		
		CYP1A2 mRNA	CYP2B6 mRNA	CYP3A4 mRNA
Flumazenil (negative control)	25 μM	0.213 to 0.608	−2.03 to 3.73	−5.29 to 1.82
Omeprazole (positive control)	50 μM	100	NA	NA
Phenobarbital (positive control)	750 μM	NA	100	NA
Rifampin (positive control)	20 μM	NA	NA	100
RPC1063	1 μM	−0.832 to −0.273	−3.93 to 5.24	−3.35 to 7.28
	3 μM	−1.20 to −0.370	−4.30 to 3.49	−3.28 to 6.20
	10 μM	−1.48 to −0.641	−11.4 to −4.02	−7.63 to 3.53
RP101988	0.3 nM	−0.110 to 0.307	−3.40 to 6.51	−6.55 to 2.42
	30 nM	−0.289 to 0.163	−1.43 to 8.32	−4.65 to 4.46
	100 nM	−0.440 to 0.0781	−7.42 to 3.63	−8.85 to 2.25
RP101075	0.3 nM	0.0332 to 0.298	−0.564 to 7.84	−4.57 to 2.23
	30 nM	−0.581 to 0.0488	−5.31 to 7.36	−7.00 to 3.23
	100 nM	−0.579 to 0.308	−5.22 to 3.66	−5.13 to 2.28

CYP = cytochrome P450; GLP = Good Laboratory Practice; mRNA = messenger ribonucleic acid; NA = not applicable; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction.
Note: The percent change values are in the range of 3 lots, except for 10 μM RPC1063 treatment group (i.e., 2 lots).

Approved v2.0

Table 2.6.5.12.N.: 薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 誘導）

							Test Article: RP101124
Study Number: [redacted]3093							
Test System: Human hepatocytes							
Treatment: Hepatocyte cultures were treated once daily for 3 consecutive days and cultured. Cytochrome P450 enzyme induction was measured.							
Assay Method: Quantitative RT-PCR and LC-MS/MS				**GLP Compliance:** Non-GLP			
Treatment	**Concentration**	**Percent Positive Control (Mean ± SD)**					
		CYP1A2 Activity	CYP1A2 mRNA	CYP2B6 Activity	CYP2B6 mRNA	CYP3A4/5 Activity	CYP3A4 mRNA
Flumazenil (negative control)	25 μM	0.160 ± 0.219	1.23 ± 0.77	2.22 ± 0.99	0.476 ± 0.865	0.595 ± 0.795	−0.336 ± 1.046
Omeprazole (positive control)	50 μM	100 ± 0	100 ± 0	NA	NA	NA	NA
Phenobarbital (positive control)	750 μM	NA	NA	100 ± 0	100 ± 0	NA	NA
Rifampin (positive control)	20 μM	NA	NA	NA	NA	100 ± 0	100 ± 0
RP101124	1 nM	−0.109 ± 0.186	−0.482 ± 0.138	1.65 ± 3.07	0.230 ± 2.018	0.636 ± 0.861	1.22 ± 0.77
	10 nM	−0.136 ± 0.209	−0.443 ± 0.173	−0.843 ± 0.460	0.798 ± 0.929	−0.333 ± 1.106	1.06 ± 0.82
	100 nM	−0.133 ± 0.183	−0.0996 ± 0.5011	0.773 ± 1.072	1.25 ± 0.38	0.245 ± 0.469	0.948 ± 1.253

CYP = cytochrome P450; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; mRNA = messenger ribonucleic acid; NA = not applicable; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction; SD = standard deviation.
Note: The mean ± SD of three samples was calculated.

Approved v2.0

Table 2.6.5.12.O.: 薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 誘導）

					Test Article: CC112273		
Study Number: [redacted]3035							
Test System: Human hepatocytes							
Treatment: Hepatocyte cultures were treated once daily for 3 consecutive days and cultured. Cytochrome P450 enzyme induction was measured.							
Assay Method: Quantitative RT-PCR				**GLP Compliance:** Non-GLP			
Treatment	**Concentration**	**Percent Positive Control**			**Percent Decrease**		
		CYP1A2 mRNA	CYP2B6 mRNA	CYP3A4 mRNA	CYP1A2 mRNA	CYP2B6 mRNA	CYP3A4 mRNA
Flumazenil (negative control)	25 µM	−0.0771 to −0.00114	−0.207 to 1.14	−1.07 to 0.0290	0.200 to 8.20	NA [a] to 2.90	NA [a] to 13.0
Omeprazole (positive control)	50 µM	100	NA	NA	NA	NA	NA
Phenobarbital (positive control)	750 µM	NA	100	NA	NA	NA	NA
Rifampin (positive control)	20 µM	NA	NA	100	NA	NA	NA
CC112273	3 nM	−0.161 to 0.434	−1.99 to 0.556	−2.34 to −0.223	NA [a] to 11.9	NA [a] to 17.8	8.60 to 29.3
	10 nM	−0.221 to 0.378	−0.100 to 1.39	−2.02 to −0.251	NA [a] to 16.3	NA [a] to 1.40	9.70 to 24.6
	30 nM	−0.409 to −0.079	−0.465 to 0.632	−2.20 to −0.418	13.9 to 30.2	NA [a] to 6.50	17.3 to 36.4
	100 nM	−0.618 to −0.193	0.708 to 1.25	−1.15 to −0.0169	34.0 to 45.7	NA [a]	0.700 to 17.2
	300 nM	−0.809 to −0.327	−1.44 to 1.13	−1.78 to −0.106	57.6 to 60.0	NA [a] to 12.9	4.40 to 21.7
	1000 nM	−0.714 to −0.341	1.13 to 2.89	0.155 to 3.81	52.8 to 75.4	NA [a]	NA [a]

CYP = cytochrome P450; GLP = Good Laboratory Practice; mRNA = messenger ribonucleic acid; NA = not applicable; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction.

[a] fold change was > 1.

Note: The percent positive control and percent decrease values are in the range of 3 lots.

Approved v2.0

Table 2.6.5.12.P.:　薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 誘導）

				Test Article: CC1084037 (RP100798)
Study Number: RPC1063-DMPK-2842				
Test System: Human hepatocytes	**Treatment:** Hepatocyte cultures were treated once daily for 3 consecutive days and cultured.			
Assay Method: Quantitative RT-PCR		**GLP Compliance:** Non-GLP		
Treatment	**Concentration**	**CYP1A2 mRNA (% Positive Control)**		
		HC10-23	HC2-23	HC7-25
CC1084037 (RP100798)	0.05 μM	−0.332	−0.698	−0.675
	0.2 μM	−0.419	−0.948	−0.840
	0.5 μM	−0.439	−1.11	−0.857
Flumazenil	25 μM	0.0339	−0.0862	−0.0475
Omeprazole	50 μM	100	100	100
Treatment	**Concentration**	**CYP1A2 mRNA (% Decrease)**		
		HC10-23	HC2-23	HC7-25
CC1084037 (RP100798)	0.05 μM	56.1	58.5	47.3
	0.2 μM	70.8	79.6	58.9
	0.5 μM	74.2	92.8	60.1
Flumazenil	25 μM	NA	7.23	3.33
Omeprazole	50 μM	NA	NA	NA

Table 2.6.5.12.P.:　薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 誘導）（続き）

				Test Article: CC1084037 (RP100798)
Study Number: RPC1063-DMPK-2842				
Test System: Human hepatocytes	**Treatment:** Hepatocyte cultures were treated once daily for 3 consecutive days and cultured.			
Assay Method: Quantitative RT-PCR		**GLP Compliance:** Non-GLP		
Treatment	**Concentration**	**CYP2B6 mRNA (% Positive Control)**		
		HC10-23	HC2-23	HC7-25
CC1084037 (RP100798)	0.05 µM	1.18	−0.979	−1.42
	0.2 µM	1.48	−0.918	−0.0451
	0.5 µM	0.861	−0.139	−0.0641
Flumazenil	25 µM	1.84	0.389	0.653
Phenobarbital	750 µM	100	100	100
Treatment	**Concentration**	**CYP2B6 mRNA (% Decrease)**		
		HC10-23	HC2-23	HC7-25
CC1084037 (RP100798)	0.05 µM	NA	17.6	19.9
	0.2 µM	NA	16.5	0.633
	0.5 µM	NA	2.50	0.900
Flumazenil	25 µM	NA	NA	NA
Phenobarbital	750 µM	NA	NA	NA

Table 2.6.5.12.P.:　薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 誘導）（続き）

				Test Article: CC1084037 (RP100798)
Study Number: RPC1063-DMPK-2842				
Test System: Human hepatocytes	**Treatment:** Hepatocyte cultures were treated once daily for 3 consecutive days and cultured.			
Assay Method: Quantitative RT-PCR		**GLP Compliance:** Non-GLP		
Treatment	**Concentration**	**CYP3A4 mRNA (% Positive Control)**		
		HC10-23	HC2-23	HC7-25
CC1084037 (RP100798)	0.05 μM	−0.482	−0.108	−0.843
	0.2 μM	−0.293	0.0902	−0.462
	0.5 μM	0.0486	0.129	0.252
Flumazenil	25 μM	0.0481	−0.0671	−0.213
Rifampin	20 μM	100	100	100
Treatment	**Concentration**	**CYP3A4 mRNA (% Decrease)**		
		HC10-23	HC2-23	HC7-25
CC1084037 (RP100798)	0.05 μM	30.0	12.1	22.1
	0.2 μM	18.3	NA	12.1
	0.5 μM	NA	NA	NA
Flumazenil	25 μM	NA	7.57	5.57
Rifampin	20 μM	NA	NA	NA

CYP = cytochrome P450; GLP = Good Laboratory Practice; mRNA = messenger ribonucleic acid; NA = not applicable, (fold change was > 1); RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction.

Approved v2.0

Table 2.6.5.12.Q.:　　薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 誘導）

				Test Article: RPC1063
Study Number: [redacted]3141				
Test System: Human hepatocytes				
Treatment: Hepatocyte cultures were treated once daily for 3 consecutive days and cultured. Cytochrome P450 enzyme induction was measured.				
Assay Method: LC-MS/MS			**GLP Compliance:** Non-GLP	
Treatment	**Concentration**	**CYP Activity Percent Positive Control (Mean ± SD)**		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4/5
Omeprazole	50 μM	100 ± 0	NA	NA
Phenobarbital	750 μM	NA	100 ± 0	NA
Rifampin	10 μM	NA	NA	100 ± 0
RPC1063	1 nM	0.251 ± 0.367	−0.435 ± 0.249	−2.78 ± 3.22
	10 nM	−0.0545 ± 0.149	−0.496 ± 0.456	−0.409 ± 1.954
	100 nM	0.0243 ± 0.330	−0.964 ± 0.698	−2.20 ± 4.77

CYP = cytochrome P450; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; SD = standard deviation.
Note: The mean ± SD of three samples was calculated.

Approved v2.0

Table 2.6.5.12.R.:　薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 誘導）

				Test Article: RPC1063
Study Number: [redacted]3085				
Test System: Human hepatocytes				
Treatment: Hepatocyte cultures were treated once daily for 3 consecutive days and cultured. Cytochrome P450 enzyme induction was measured.				
Assay Method: Quantitative RT-PCR		**GLP Compliance:** Non-GLP		
Treatment	**Concentration**	**Percent Positive Control (Mean ± SD)**		
		CYP1A2 mRNA	CYP2B6 mRNA	CYP3A4 mRNA
Omeprazole (positive control)	50 μM	100 ± 0	NA	NA
Phenobarbital (positive control)	750 μM	NA	100 ± 0	NA
Rifampin (positive control)	10 μM	NA	NA	100 ± 0
RPC1063	1 nM	0.476 ± 0.747	0.213 ± 0.279	−0.369 ± 2.020
	10 nM	0.0867 ± 0.1404	−0.212 ± 0.592	−0.367 ± 0.928
	100 nM	−0.184 ± 0.029	0.0129 ± 0.5441	−0.252 ± 0.607

CYP = cytochrome P450; GLP = Good Laboratory Practice; NA = not applicable; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction; SD = standard deviation.
Note: The mean ± SD of three samples was calculated.

Approved v2.0

Table 2.6.5.12.S.:　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター阻害）

					Test Article: RPC1063
Study Number: [redacted]8018					
Treatment: Transport assay was conducted at 37°C.					
Assay Method: LC-MS/MS and liquid scintillation counting			**GLP Compliance:** Non-GLP		
Transporter	**Test System**	**Substrate**	**Inhibitor Concentration (nM)**	**% of Control**	**Conclusion**
P-gp	Caco-2 Cells	Digoxin (10 μM)	10	70.4	IC50: 8.8 μM
			100	69.0	
			1000	75.1	
			3000	85.7	
			10000	36.0	
BCRP	MDCKII Cells	Prazosin (1 μM)	10	141.5	IC50: 3.5 μM
			100	134.3	
			1000	81.8	
			3000	48.9	
			10000	30.7	
OATP1B1	HEK293 Cells	[^{3}H]Estradiol-17β-glucuronide (50 nM)	10	131.2	No inhibition
			100	128.3	
OATP1B3	HEK293 Cells	[^{3}H]Estradiol-17β-glucuronide (50 nM)	10	109.3	No inhibition
			100	118.0	

Table 2.6.5.12.S.:　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター阻害）（続き）

					Test Article: RPC1063
Study Number: [redacted]8018					
Transporter	**Test System**	**Substrate**	**Inhibitor Concentration (nM)**	**% of Control**	**Conclusion**
OCT2	HEK293 Cells	[^{14}C]Metformin (10 μM)	10	111.1	No inhibition
			100	112.4	
OAT1	S_2 Cells	[^{14}C]p-Aminohippurate (5 μM)	10	99.3	No inhibition
			100	85.1	
OAT3	S_2 Cells	[^{3}H]Estrone Sulfate (50 nM)	10	98.9	No inhibition
			100	132.4	

BCRP = breast cancer resistance protein; Caco-2 cells = epithelial colorectal adenocarcinoma cells; GLP = Good Laboratory Practice; HEK293 = human embryonic kidney 293 cells; IC50 = half maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; MDCKII = Madin-Darby canine kidney; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = p-glycoprotein.

Approved v2.0

Table 2.6.5.12.T.:　　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター阻害）

				Test Article: RPC1063, RP101988, RP101075 and RP101124	
Study Number: [redacted]-0983					
Treatment: Transport assay was conducted at 37°C for 5 min.			**Substrate:** [^{14}C]Metformin 10 µM		
Assay Method: Liquid scintillation counting			**GLP Compliance:** Non-GLP		
Inhibition of MATE1 and MATE2-K Transporters					
Transporter	**Test System**	**Inhibitor**	**Concentration (nM)**	**% of Control**	**Conclusion**
MATE1	HEK293 Cells	RPC1063	0.1	79.5	No inhibition
			0.3	100.5	
			1	93.5	
			3	105.1	
			10	102.2	
			30	104.2	
			100	99.6	
		RP101988	0.1	98.8	No inhibition
			0.3	100.0	
			1	107.3	
			3	104.9	
			10	103.2	
			30	105.5	
			100	95.2	

Table 2.6.5.12.T.:　　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター阻害）（続き）

				Test Article: RPC1063, RP101988, RP101075, and RP101124	
Study Number: [redacted]-0983					
Transporter	**Test System**	**Inhibitor**	**Concentration (nM)**	**% of Control**	**Conclusion**
MATE1	HEK293 Cells	RP101075	0.1	89.1	No inhibition
			0.3	107.3	
			1	92.6	
			3	112.4	
			10	105.2	
			30	115.6	
			100	89.8	
		RP101124	0.1	107.0	No inhibition
			0.3	110.0	
			1	96.5	
			3	108.3	
			10	108.3	
			30	116.2	
			100	96.6	
MATE2-K	HEK293 Cells	RPC1063	0.1	113.0	No inhibition
			0.3	102.3	
			1	122.0	
			3	97.6	
			10	118.1	
			30	84.6	
			100	103.2	

Table 2.6.5.12.T.:　　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター阻害）（続き）

				Test Article: RPC1063, RP101988, RP101075, and RP101124	
Study Number: [redacted]-0983					
Transporter	**Test System**	**Inhibitor**	**Concentration (nM)**	**% of Control**	**Conclusion**
MATE2-K	HEK293 Cells	RP101988	0.1	107.3	No inhibition
			0.3	116.7	
			1	103.5	
			3	132.5	
			10	103.6	
			30	129.3	
			100	87.3	
		RP101075	0.1	94.1	No inhibition
			0.3	107.0	
			1	103.4	
			3	109.0	
			10	96.6	
			30	97.3	
			100	81.9	
		RP101124	0.1	119.3	No inhibition
			0.3	129.1	
			1	132.0	
			3	129.8	
			10	125.8	
			30	121.9	
			100	106.4	

Table 2.6.5.12.T.:　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター基質性）（続き）

			Test Article: RPC1063, RP101988, RP101075, and RP101124
Study Number: [redacted]-0983			
Treatment: Transport assay was conducted at 37°C for the designated period.			**Assay Method:** LC-MS/MS
MATE1 and MATE2-K Substrate Determination			
Inhibitor	**Test System**	**Substrate**	**Conclusion**
Cimetidine	MATE1-expressing HEK293 Cells	RPC1063 1 μM	After incubation for 1, 3, and 10 minutes in the presence and absence of positive control inhibitor cimetidine, the cleared volumes were similar to control indicating that RPC1063 is not a substrate of MATE1.
		RP101988 1 μM	After incubation for 1, 3, and 10 minutes in the presence and absence of positive control inhibitor cimetidine, the cleared volumes were similar to control indicating that RP101988 is not a substrate of MATE1.
		RP101075 1 μM	After incubation for 1, 3, and 10 minutes in the presence and absence of positive control inhibitor cimetidine, the cleared volumes were similar to control indicating that RP101075 is not a substrate of MATE1.
		RP101124 1 μM	The cleared volumes of RP101124 in MATE1-expressing and control cells could not be calculated because the values were below the limit of quantification and therefore RP101124 is not a substrate of MATE1.
	MATE2-K-expressing HEK293 Cells	RPC1063 1 μM	After incubation for 1, 3, and 10 minutes in the presence and absence of positive control inhibitor cimetidine, the cleared volumes were similar to control indicating that RPC1063 is not a substrate of MATE2-K.
		RP101988 1 μM	After incubation for 1, 3, and 10 minutes in the presence and absence of positive control inhibitor cimetidine, the cleared volumes were similar to control indicating that RP101988 is not a substrate of MATE2-K.
		RP101075 1 μM	After incubation for 1, 3, and 10 minutes in the presence and absence of positive control inhibitor cimetidine, the cleared volumes were similar to control indicating that RP101075 is not a substrate of MATE2-K.
		RP101124 1 μM	The cleared volumes of RP101124 in MATE2-K-expressing and control cells could not be calculated because the values were below the limit of quantification and therefore RP101124 is not a substrate of MATE2-K.

GLP = Good Laboratory Practice; HEK293 = human embryonic kidney 293 cells; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; MATE = multidrug and toxin extrusion protein.

Table 2.6.5.12.U.:　　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター相互作用）

				Test Article: RPC1063 and RP101075
Study Number: RP-PK-007-1.0				
Potential Interaction With P-glycoprotein				
Assay Method: Predeasy™ ATPase MDR1 kit: Activation of basal P-gp ATPase activity, and inhibition of verapamil stimulated P-gp ATPase activity evaluated, Colorimetric measurement of ATPase Activity				
Concentrations Evaluated: 0.01 to 30 μM				
Test System: MDR1 membranes			**GLP Compliance:** Non-GLP	
Analyte	**Activation of P-gp ATPase**	**EC50 (μM)**	**Inhibition of Verapamil Stimulated P-gp ATPase**	**IC50 (μM)**
RPC1063	Activation	3.94	No inhibition	> 30
RP101075	No Activation	> 30	Some inhibitory activity	> 30

ATPase = adenosine triphosphatase; EC50 = concentration of a drug that gives half-maximal response; GLP = Good Laboratory Practice; IC50 = half maximal inhibitory concentration; MDR1= multi-drug resistant protein 1; P-gp = p-glycoprotein.

Approved v2.0

13 薬物動態試験：その他

該当なし