目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 8
2.6.4.3 吸収 9
2.6.4.4 分布 27
2.6.4.5 代謝 33
2.6.4.6 排泄 45
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 47
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 52
2.6.4.9 考察及び結論 53
2.6.4.10 図表 55
2.6.4.11 参考文献 55
2.6.5 薬物動態試験概要表 1

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
AB	頂端膜から基底膜方向（apical to basolateral direction）
AGP	ヒト α1-酸性糖タンパク質（human alpha1-acid glycoprotein）
AME	吸収，代謝及び排泄（absorption, metabolism and excretion）
ASBT	頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター（apical sodium-dependent bile acid transporter）
AUC	濃度－時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve）
AUC_{inf}	0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity）
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration）
AUC_t	0 時間から t 時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve from time 0 to time t）
BA	基底膜から頂端膜方向（basolateral to apical direction）
BCRP	乳癌耐性タンパク質（breast cancer resistance protein）
BDC	胆管カニューレ処置した（bile-duct cannulated）
BSEP	胆汁酸塩排出ポンプ（bile-salt export pump）
Caco-2	ヒト上皮結腸腺癌由来（human epithelial colorectal adenocarcinoma cell line）
CFR	連邦規則集（Code of Federal Regulations）
CL	全身クリアランス（total body clearance）
CL_{inact}	不活化クリアランス（inactivation clearance）
C_{max}	最高濃度（maximum observed concentration）
CSF	脳脊髄液（cerebrospinal fluid）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DDI	薬物相互作用（drug-drug interactions）
EGFR	上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
F	経口バイオアベイラビリティ（oral bioaveilability）
Fa	用量に対する吸収された割合（fraction of dose absorbed）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
Fg	用量に対する消化管での代謝を免れた割合（fraction of dose that escaped gut metabolism）
Fh	用量に対する肝抽出を免れた割合（fraction of dose that escaped hepatic extraction）
GD	妊娠日数（gestation day）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
GSH	グルタチオン（glutathione）
GST	グルタチオン *S*-転移酵素（glutathione *S*-transferase）
HSA	ヒト血清アルブミン（human serum albumin）
IC_{50}	50%阻害濃度（half-maximal inhibitory concentration）
ICR	CrljOri:CD1
IV	静脈内（intravenous）
K_I	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の総（すなわち結合型＋非結合型）濃度［total (ie, bound plus unbound) inhibitor concentration yielding 50% maximal inactivation］
k_{inact}	最大不活性化速度定数（maximal rate of inactivation）

略号又は略称	名称及び内容
LC-MS	液体クロマトグラフィー－質量分析（liquid chromatography mass spectrometry）
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析（liquid chromatography tandem mass spectrometry）
LLOQ	定量下限（lower limit of quantitation）
MATE	多剤・毒性化合物排出タンパク質（multidrug and toxin extrusion protein）
MDCK	Madin-Darby イヌ腎臓（Madin-Darby canine kidney）
MDR	多剤耐性タンパク質（multidrug resistance protein）
MHLW	厚生労働省（Ministry of Health, Labour and Welfare）
mRNA	メッセンジャーリボ核酸（messenger ribonucleic acid）
MRP	多剤耐性関連タンパク質（multidrug resistance-associated protein）
NSCLC	非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）
OAT	有機アニオントランスポーター（organic anion transporter）
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide）
OCT	有機カチオントランスポーター（organic cation transporter）
OECD	経済協力開発機構（Organization of Economic Co-operation and Development）
P_{app}	みかけの透過係数（apparent permeability）
PBPK	生理学的薬物速度論（physiologically-based pharmacokinetic）
PEG	ポリエチレングリコール（polyethylene glycol）
P-gp	P-糖タンパク質（P-glycoprotein）
PK	薬物動態（pharmacokinetic(s)）
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
TDI	時間依存的阻害（time-dependent inhibition）
TDRM	総薬物関連物質（total drug related material）
TK	トキシコキネティクス（toxicokinetic(s)）
T_{max}	最高濃度到達時間（time correspondent to the maximum observed concentration）
UGT	ウリジン 5’-二リン酸-グルクロン酸転移酵素（uridine 5’-diphospho-glucuronosyltransferase）
ULOQ	定量上限（upper limit of quantitation）
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー（ultra-performance liquid chromatography）
V_{ss}	定常状態におけるみかけの分布容積（apparent volume of distribution at steady state）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ラゼルチニブ（別名，JNJ-73841937）は上皮成長因子受容体（EGFR）に遺伝子変異を有する非小細胞肺癌（NSCLC）の治療薬であり，成人での推奨用量を 1 日 1 回 240 mg として開発が進められている。ラゼルチニブはエクソン 19 の欠失及び L858R 置換の両活性化変異，並びに T790M 置換の耐性変異を標的とする，変異体選択的かつ不可逆的作用を有する強力な第 3 世代の経口 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬である。ラゼルチニブは EGFR 変異を有する NSCLC の治療のために，EGFR 及び間葉上皮移行因子を標的とする二重特異性抗体であるアミバンタマブ（JNJ-61186372）との併用での開発が進められている。

非臨床薬物動態試験計画

開発初期に実施した非臨床試験ではラゼルチニブ遊離塩基（YH25448，[redacted]-1480，SKI-G-1480）を用いた。13 週間毒性試験及び生殖発生毒性試験を含む開発後期の多くの非臨床試験，並びに全ての臨床試験では水溶性を高めたラゼルチニブメシル酸塩（YH25448A）を用いた。ラゼルチニブの遊離塩基及びメシル酸塩を同用量で経口投与した動物では，使用媒体にかかわらず，いずれも同程度の曝露量を示すことが確認されている。本概要では遊離塩基及びメシル酸塩の両方をラゼルチニブと記載し，用量は全て遊離塩基換算で表す。

ラゼルチニブの吸収，分布，代謝及び排泄プロファイルを明らかにするために，一連の非臨床薬物動態（PK）試験を実施した。また，薬物動態学的薬物相互作用（DDI）の可能性を評価するために *in vitro* 試験を実施し，反復投与毒性試験の一環としてトキシコキネティクス（TK）を評価した。さらに，代謝及び排泄における種差を評価するために，*in vitro* 及び *in vivo* 試験で得られたヒトのサンプルを安全性評価のための動物種である Sprague-Dawley ラット及びビーグル犬のサンプルと比較した。放射性標識体を用いた試験は，特筆しない限りピラゾール基に標識した ^{14}C-ラゼルチニブを用いて実施した。

全ての非臨床試験は，科学的原則に従って適切に実施した。また，重要な非臨床安全性試験は，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP），21 連邦規則集（CFR），Part 58 及び／又は経済協力開発機構（OECD）-GLP 原則を遵守して，欧州連合加盟国，OECD 加盟国の国内 GLP モニタリングプログラムの参加試験施設，又は当該試験実施時期にデータ相互受け入れ制度に完全に準拠した試験施設において実施した。GLP 適用／非適用及び試験実施施設に関する情報を含む非臨床 PK 試験の一覧表を【2.6.5.1】に示す。

2.6.4.1.1 吸収

ラゼルチニブはヒト上皮結腸腺癌由来（Caco-2）細胞単層膜において中程度の透過性を示した。また，経口投与後，ラゼルチニブは速やかに吸収された［血漿中における最高濃度到達時間（T_{max}）はマウスでは 0.5～1.0 時間，ラットでは 1.0～4.0 時間，イヌでは 1.0～2.0 時間］。ヒトにおける T_{max} は同程度であった（単回投与後及び反復投与後の定常状態で 2～4 時間）。

ラゼルチニブは中程度から高い経口バイオアベイラビリティ（*F*）を示した（マウスでは約 75%～80%，ラットでは約 34%～67%，イヌでは約 58%～78%）。また，単回経口投与後，血漿

中ラゼルチニブの消失半減期（$t_{1/2}$）はマウスでは 4.9～6.4 時間，ラットでは 6.0～10.6 時間，イヌでは 8.3～19.7 時間であった。

ラット及びイヌに経口投与後，ラゼルチニブの曝露量に顕著な食餌の影響は認められなかった。同様に，ヒトにおいてもラゼルチニブの曝露量に対して臨床上意味のある食事の影響は認められなかった。

4 週間及び 13 週間 GLP 毒性試験において，ラゼルチニブの曝露量はラットでは 12.5～100 mg/kg/日の範囲で，イヌでは 5～20 mg/kg/日の範囲で，それぞれおおむね用量に比例して増加した。両種とも顕著な性差は認められず，反復投与後の累積は 2.1 倍以下であった。

非臨床 PK 及び TK 試験ではラゼルチニブは遊離塩基又はメシル酸塩として投与したが，ラゼルチニブの遊離塩基及びメシル酸塩は，媒体にかかわらずいずれも同等の曝露量を示した。

マウス，ラット及びイヌにラゼルチニブを単回経口投与後，血漿中 M7（*N*-脱メチル体）の曝露量［血漿中における濃度－時間曲線下面積（AUC）］はラゼルチニブのそれぞれ約 14%，3.7%～6.2%及び 55%～60%であった。M7 はイヌの血中に多く存在したこと，及び *in vitro* において薬理学的活性を示したことから，M7 を用いた非臨床試験［タンパク結合試験やチトクローム P450（CYP）阻害試験など］の結果を本概要に記載する。しかしながら，ヒトの血漿中では少なかったことから（定常状態において，ラゼルチニブの 2%～4%），M7 に関して更なる評価は実施しなかった。

2.6.4.1.2 分布

ラゼルチニブの *in vitro* 血球移行は限定的であった。

マウス，ラット，イヌ及びヒトにおいて，臨床に関連する濃度でラゼルチニブの *in vitro* 血漿タンパク結合率は高く（99%以上），同程度であった。ラゼルチニブはヒト血清アルブミン（HSA）及びヒト α1-酸性糖タンパク質（AGP）と結合し，0.3～3 μmol/L の範囲で結合率に濃度依存性は認められなかった。

マウス，ラット及びイヌに単回静脈内（IV）投与後，ラゼルチニブの定常状態におけるみかけの分布容積（V_{ss}）は約 2.9～17 L/kg であり，広範な組織分布が示唆された。

雄 Long-Evans ラットに ^{14}C-ラゼルチニブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与後，^{14}C-ラゼルチニブ由来放射能の血液中濃度は血漿中と比較して高く，投与後の時間が経過した時点で特に顕著であった。^{14}C-ラゼルチニブ由来放射能は脳［0 時間から最終定量可能時間までの AUC（AUC_{last}）の脳／血漿比は 1.7］を含む組織に広範に分布した。放射能の最高濃度（C_{max}）はブドウ膜で最も高く，次いで胃，小腸，肝臓，ハーダー腺，肺及び眼で高かった。^{14}C-ラゼルチニブ由来放射能の曝露量は白色皮膚と比較して有色皮膚の方が高かったこと及び投与後の時間が経過した時点におけるブドウ膜内放射能濃度が高かったことからメラニン結合が示唆されたものの，組織内放射能濃度は投与後の時間経過に伴い減少したことから可逆的であると考えられる。

動物に経口投与後，ラゼルチニブの脳及び脳脊髄液（CSF）への分布が認められた。げっ歯類におけるラゼルチニブの脳及び血漿中濃度はおおむね平行に推移しており，能動的な脳への取込み及び脳からの排出の影響はないことが示唆された。また，脳／血漿中曝露量比（AUC 比）はマウスでは 0.6～0.9 の範囲，ラットでは 4.0 であったことから，げっ歯類におけるラゼルチニブの脳移行性が示された。

ヒト NSCLC を異種移植したマウスに単回経口投与後，ラゼルチニブの腫瘍／血漿中曝露量（AUC）比は高く，皮下腫瘍マウスモデルでは 1.4～5.1，頭蓋内腫瘍マウスモデルでは 4.6～7.0 の範囲であった。

2.6.4.1.3 代謝

ラット，イヌ及びヒトの肝細胞では，ラゼルチニブの 2-プロペンアミド基のグルタチオン（GSH）抱合（第 II 相代謝）が主要な代謝経路であり，酸化的代謝（ヒト肝細胞では CYP3A4 が主）も一部寄与した（CYP3A4 による酸化的代謝によるクリアランスは *in vitro* における全代謝クリアランスの約 21%）。

組換えグルタチオン *S*-転移酵素（GST）を用いた試験において，ラゼルチニブの GSH 抱合は主に GST M1-1 により触媒され，GST A1-1 及び GST P1-1 の寄与は小さかった。また，非酵素的な GSH 抱合が認められたものの，GST 酵素による抱合と比較してラゼルチニブの代謝への寄与は小さいと考えられた。*In vitro* 試験及びヒトにおける ^{14}C-ラゼルチニブの吸収，代謝及び排泄（AME）試験結果から，肝臓以外にヒト血液細胞でも GSH 抱合を受けることが示された。ラゼルチニブの酸化的代謝は主に CYP3A4 により触媒され，CYP2C9，CYP1A2 及び CYP2A6 も一部関与している可能性が示された。

イヌ及びヒトにおける ^{14}C-ラゼルチニブ（ピラゾール基に標識）の代謝プロファイリング試験では，血液及び血漿中放射能の多くが抽出できなかった。これは，^{14}C-ラゼルチニブ由来放射性物質が血液及び血漿成分と共有結合していることによるものと考えられる。抽出された総薬物関連物質（TDRM）に基づくと，血漿中の代謝物及び未変化体濃度はおおむね平行に推移していた。ヒトの血液及び血漿を用いた *in vitro* 試験結果からも，^{14}C-ラゼルチニブ由来放射性物質の時間依存的な共有結合が示された。

ラット，イヌ及びヒトに ^{14}C-ラゼルチニブを単回経口投与後，ラゼルチニブは複数の経路を介して代謝された後，主に糞中に排泄された。定性的な代謝プロファイルは種間で類似していた。また，3 種とも未変化体が主要な血中薬物関連物質であった。ヒトにおいて，*GSTM1* 遺伝子型はラゼルチニブ及びその代謝物の全身曝露量に大きな影響を及ぼさず，*GSTM1* 遺伝子型にかかわらず血中の主要代謝物は GSH 抱合体及び関連する GSH 異化代謝物であった。これらの代謝物はラット及びイヌの血中にも認められ，3 種全ての糞中で同定された代謝物の大部分を占めた。血漿中代謝プロファイリングは，患者にラゼルチニブを 1 日 1 回反復投与後の血漿でも実施したが，^{14}C-ラゼルチニブを投与した健康被験者とラゼルチニブを反復投与した患者との間でも血中代謝プロファイルに顕著な違いは認められなかった。

ラゼルチニブは 2-プロペンアミド基を介して EGFR に共有結合することが知られている（Yun 2019）。また，一般に GSH 抱合のような第 II 相抱合反応は化合物の水溶性を高め，薬理学的に不活性にすることが知られており，更なる安全性評価の必要はない［米国食品医薬品局（FDA）ガイドライン「Safety Testing of Drug Metabolites，2020 年 3 月」（以下，FDA 2020b）］。したがって，ラゼルチニブの 2-プロペンアミド基が GSH 抱合を受けた代謝物には薬理学的活性はないと推測されることから，これらの GSH 関連代謝物について定量的な種間比較は行わなかった。

2.6.4.1.4 排泄

ラット及びイヌに ^{14}C-ラゼルチニブを経口投与後，代謝物の胆汁／糞中排泄が主要な消失経路であり，腎排泄の寄与は小さかった。ヒトでも同様の排泄プロファイルであった。

2.6.4.1.5 薬物動態学的薬物相互作用

In vitro 試験において，ラゼルチニブの酸化的代謝は主に CYP3A4 により触媒されることが示された。CYP3A4 の阻害によるラゼルチニブの曝露量への影響は，健康被験者を対象とした DDI 試験で評価した。さらに，各 *GSTM1* 遺伝子型の患者に CYP3A4 の阻害薬又は誘導薬を併用投与したときのラゼルチニブの PK に及ぼす影響をシミュレーションするために，*in vitro* 及び臨床試験結果に基づき生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを開発した。

In vitro 試験結果から，ラゼルチニブは臨床に関連する曝露量で CYP3A4（可逆的及び時間依存的），ウリジン 5'-二リン酸-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1，有機カチオントランスポーター（OCT）1 及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）を阻害する可能性が示唆された。そこで，CYP3A4，OCT1 及び BCRP 阻害作用の臨床上の重要性を，プローブ基質のカクテルを健康被験者に投与した臨床 DDI 試験で評価した。さらに，CYP3A4 阻害作用について，PBPK モデルを用いて患者における影響も推定した。なお，臨床試験において間接ビリルビン濃度に影響が認められなかったこと，及び患者における PBPK モデルによる予測に基づくと，UGT1A1 阻害作用は臨床上重要ではないと考えられる。

多剤耐性タンパク質（MDR）1［P-糖タンパク質（P-gp）］を過剰発現する Madin-Darby イヌ腎臓（MDCK）細胞単層膜ではラゼルチニブは MDR1（P-gp）基質であることが示されたが，Caco-2 細胞単層膜では efflux ratio は 2 未満であり，非臨床試験に用いた動物における *F* は中程度から高値を示したことから，消化管吸収における排出トランスポーターの影響は限定的であることが示唆された。ヒトにおいては，ラゼルチニブを 20～320 mg の用量範囲で経口投与後，ラゼルチニブの曝露量はおおむね用量に比例して増加した。また，イトラコナゾール［MDR1（P-gp）阻害薬］と併用投与後，ラゼルチニブの C_{max} に臨床上重要な影響は認められなかった。

In vitro 試験結果に基づくと，ラゼルチニブは臨床に関連する曝露量で CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しないと予想される。また，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，UGT1A6 及び UGT2B7，並びに頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター（ASBT），胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP），多剤・毒性化合物排出タンパク質（MATE）1，MATE2-K，多剤耐性関連タンパク質（MRP）2，MRP4，有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT3，有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3，OCT2 及び MDR1（P-gp）を阻害しないと予想される。

ヒトにおける主要な（抽出された TDRM の 10%以上）血中代謝物である M12（2-プロペンアミド基のシステイニルグリシン抱合体）及び M14（2-プロペンアミド基のシステイン抱合体）は，GSH 抱合及びその後の GSH 異化代謝により生成した。これらの GSH 関連代謝物は極性が高く，ラゼルチニブと比較して血中曝露量（AUC）は低かったことから，これらの代謝物が酵素及びトランスポーターを介して DDI を起こす可能性は低いと考えられる。したがって，M12 及び M14 を用いた *in vitro* DDI 試験は必要とされず［欧州医薬品庁（EMA）ガイドライン「Guideline on the investigation of drug interactions，2012 年 6 月」（以下，EMA 2012），FDA ガイドライン

「In Vitro Drug Interaction Studies－Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions，2020 年 1 月」（以下，FDA 2020a），国内（厚生労働省：MHLW）ガイドライン「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン，薬生薬審発 0723 第 4 号，平成 30 年 7 月 23 日」（以下，MHLW 2018）］，実施しなかった。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 ラゼルチニブ（RDTE[redacted]244，8333732，8333733，8383621，DDS[redacted]-432PV 及び DDS[redacted]-433PV）

（資料番号 4.2.2.1.1，4.2.2.1.2，4.2.2.1.3，4.2.2.1.4，4.2.2.1.5，4.2.2.1.6）

非臨床試験で得られた生体サンプル中のラゼルチニブ濃度は，内標準物質としてラゼルチニブ-d_5 を用い，タンパク質沈澱後の上清を化合物特異的な液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により分析することにより測定した。マウス（4.2.2.2.3，4.2.2.2.4），ラット（4.2.2.2.5，4.2.2.2.6，4.2.2.2.7，4.2.2.2.8，4.2.2.2.14）及びイヌ（4.2.2.2.9，4.2.2.2.10，4.2.2.2.11，4.2.2.2.12）における非 GLP 試験ではバリデーションした方法（4.2.2.1.1）を用いて血漿中ラゼルチニブ濃度を測定し，定量範囲は 1～1,000 若しくは 2,000 ng/mL，又は 5～5,000 ng/mL であった。他の非 GLP 試験では適格な方法を用いて血漿中ラゼルチニブ濃度を測定し，定量下限（LLOQ）はラットでは 2.0 ng/mL（4.2.2.2.15）及び 5.0 ng/mL（4.2.2.2.16），イヌでは 10.0 ng/mL（4.2.2.2.13）であった。GLP 毒性試験ではバリデーションした方法を用いてラット，ウサギ（ラゼルチニブのみ）及びイヌの血漿中ラゼルチニブ並びにその代謝物である M7 の濃度を測定した（表 2.6.4-1）。

表 2.6.4-1 GLP 毒性試験のためのラゼルチニブ及び M7 のバリデーションした LC-MS/MS 法

Species	Analyte	Matrix	Calibration Range (ng/mL)	Location in CTD/Study No.
Rat	Lazertinib	EDTA Plasma	5 - 5,000	4.2.2.1.2/8333732
Dog	Lazertinib	EDTA Plasma	10 - 10,000	4.2.2.1.3/8333733
Rabbit	Lazertinib	EDTA Plasma	5 - 5,000	4.2.2.1.4/8383621
Rat	M7	EDTA Plasma	0.1 - 200	4.2.2.1.5/DDS[redacted]-432PV
Dog	M7	EDTA Plasma	0.5 - 1,000	4.2.2.1.6/DDS[redacted]-433PV

M7 is *N*-demethylated lazertinib (YH26334).
EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid

また，非 GLP PK 試験では適格な LC-MS/MS 法を用いて脳，腫瘍及び CSF 中ラゼルチニブ濃度を測定した（4.2.2.3.1，4.2.2.3.2，4.2.2.3.3，4.2.2.3.5，4.2.2.3.6）。

2.6.4.2.2 ^{14}C-ラゼルチニブ

放射性標識体を用いた試験は ^{14}C-ラゼルチニブを用いて実施した。2 つの異なる位置（ピラゾール基又は 2-プロペンアミド基）に標識した ^{14}C-ラゼルチニブを用い（図 2.6.4-1），ラットに単回経口投与後の血漿，胆汁，尿及び糞中代謝プロファイルを比較した（4.2.2.4.7）。ピラゾール基に標識した ^{14}C-ラゼルチニブは 2-プロペンアミド基に標識した ^{14}C-ラゼルチニブよりもマスバ

ランスを適切に評価できると考えられた。したがって，ピラゾール基に標識した ^{14}C-ラゼルチニブをイヌ及びヒトにおける AME 試験に用いた（4.2.2.4.8，4.2.2.4.9）。

^{14}C-ラゼルチニブの分析に用いた方法を以下に簡潔に示す。詳細な方法は各試験報告書に記載されている。

- 生体試料中総放射能は，液体シンチレーション計測法により測定した。
- ラットにおける組織分布は，定量的全身オートラジオグラフィー法により測定した。LLOQ は，127.9 ng equivalents ^{14}C-lazertinib/g tissue（投与 1，2，4，6 及び 168 時間後のサンプル）又は 27.4 ng equivalents ^{14}C-lazertinib/g tissue（投与 8，12，24，48，72，120 及び 336 時間後のサンプル）であった。
- 代謝プロファイルは，放射能検出器を連結した超高速液体クロマトグラフィー（UPLC）法により測定した。

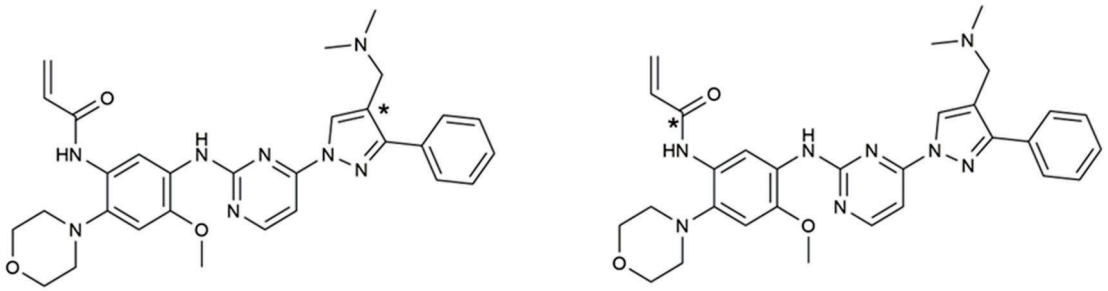


図 2.6.4-1 ^{14}C-ラゼルチニブの化学構造式

* denotes position of the ^{14}C.

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 *In vitro* 吸収

2.6.4.3.1.1 Caco-2 細胞単層膜におけるラゼルチニブ又は ^{14}C-ラゼルチニブの *in vitro* 透過試験（[redacted]-EGFR-1401 及び FK13719）

（資料番号 4.2.2.2.1，4.2.2.2.2）

Caco-2 細胞単層膜においてラゼルチニブ（10 µmol/L）を 90 分間インキュベーションし，みかけの透過係数（P_{app}）を頂端膜から基底膜方向（AB）及び基底膜から頂端膜方向（BA）について評価した【2.6.5.3A】。

ラゼルチニブの $P_{app,AB}$ はアテノロール（低透過性マーカー）より高く，フェニトイン（高透過性マーカー）より低かったことから，ラゼルチニブは中程度の透過性を有することが示唆された。また，ラゼルチニブの efflux ratio（$P_{app,BA}/P_{app,AB}$）は 1.11 であったことから，能動的な排出機序は関与しないことが示唆された。

Caco-2 細胞単層膜におけるラゼルチニブの透過性を更に理解するために，^{14}C-ラゼルチニブを用いて検討した【2.6.5.3A】。120 分間インキュベーション後のラゼルチニブの efflux ratio は，

0.354（1 µmol/L）から 1.09（25 µmol/L）の範囲であった。ラゼルチニブの P_{app} は両方向とも ^{3}H-アテノロール（低透過性マーカー）より高く，^{3}H-L-プロプラノロール（高透過性マーカー）より低かったことから，ラゼルチニブは中程度の透過性を有することが確認された。

2.6.4.3.2 単回投与後の薬物動態

2.6.4.3.2.1 マウス

(1) マウスにおけるラゼルチニブの単回静脈内及び経口投与薬物動態試験（RDTE[redacted]250）（資料番号 4.2.2.2.3）

雄 ICR（CrljOri:CD1）マウスにラゼルチニブ遊離塩基を溶液として 0.3，1，3 及び 10 mg/kg の用量で単回 IV 又は経口投与した。媒体は，IV 投与では *N*-メチル-2-ピロリドン／ポリエチレングリコール（PEG）400／50 mmol/L クエン酸（5/50/45，v/v/v），経口投与では 0.5%メチルセルロース／50 mmol/L クエン酸を使用した【2.6.5.3B】。ラゼルチニブの血漿中 PK パラメータを表 2.6.4-2 に，血漿中濃度推移を図 2.6.4-2 及び図 2.6.4-3 にそれぞれ示す。

0.3，1，3 及び 10 mg/kg の用量で IV 投与後，ラゼルチニブの血漿中濃度は二相性の推移を示した。V_{ss} は中程度から高値を示した（4,678.9～8,730.1 mL/kg）。また，全身クリアランス（CL）は小さく（587.7～873.4 mL/h/kg），$t_{1/2}$ は 4.7～7.4 時間の範囲であった。

0.3，1，3 及び 10 mg/kg の用量で経口投与後，ラゼルチニブは速やかに吸収され（T_{max} = 0.5～1.0 時間），*F* は高かった（74.8%～79.8%）。ラゼルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）はおおむね用量の増加とともに用量比例性を下回って増加した。

表 2.6.4-2 雄マウスにラゼルチニブ遊離塩基を単回静脈内又は経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

Route	Sex/N	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)	*F* (%)
IV	M/ (6/timepoint /group)	0.3	-	-	492.0	510.5	587.7	4,705.8	4.8	-
		1	-	-	1,553.2	1,607.5	622.1	4,678.9	4.7	-
		3	-	-	3,730.2	4,054.0	740.0	6,823.0	6.7	-
		10	-	-	10,368.3	11,449.3	873.4	8,730.1	7.4	-
Oral	M/ (6/timepoint /group)	0.3	37.8	0.5	370.8	387.6	-	-	5.3	75.9
		1	139.6	0.5	1,147.8	1,202.3	-	-	5.3	74.8
		3	333.7	0.5	3,086.0	3,234.9	-	-	5.3	79.8
		10	852.3	1.0	8,168.3	8,826.4	-	-	6.4	77.1

- = not calculated/not applicable; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; CL = total body clearance; C_{max} = maximum observed concentration; *F* = oral bioavailability; IV = intravenous; M = male; N = number of animals; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to the maximum concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state
Source: 4.2.2.2.3

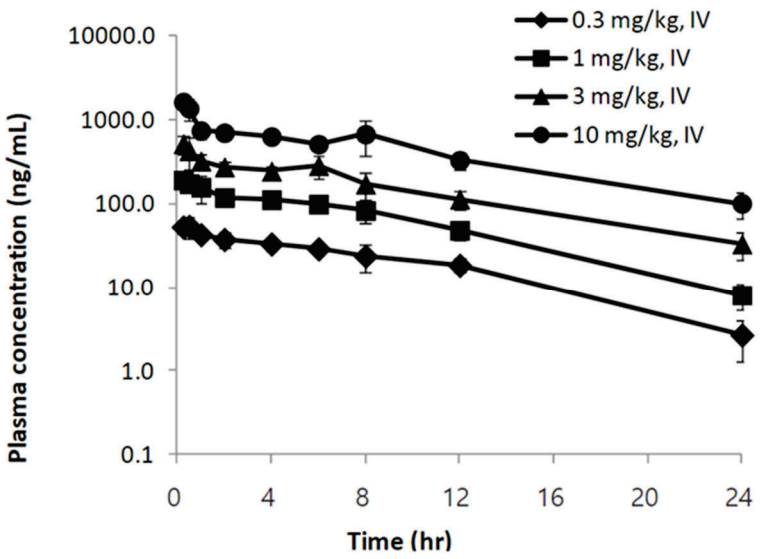


図 2.6.4-2 雄マウスにラゼルチニブ遊離塩基を単回静脈内投与後の血漿中濃度推移
（平均値±標準偏差）

IV = intravenous
Source: 4.2.2.2.3

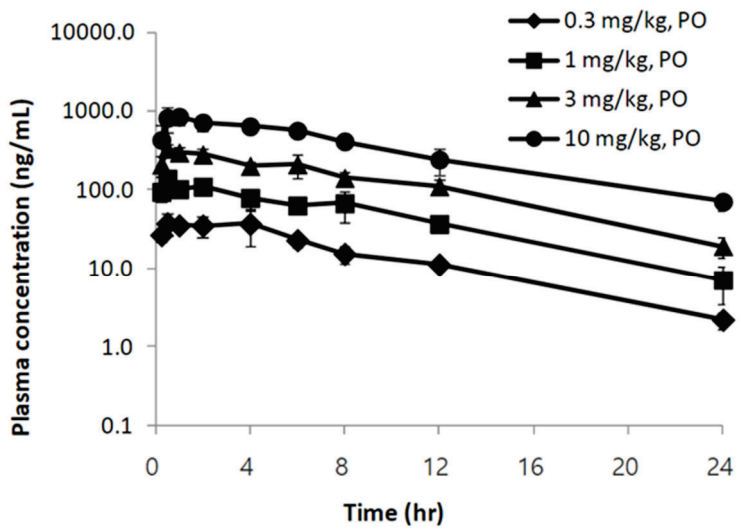


図 2.6.4-3 雄マウスにラゼルチニブ遊離塩基を単回経口投与後の血漿中濃度推移
（平均値±標準偏差）

PO = oral
Source: 4.2.2.2.3

(2) マウスにおけるラゼルチニブの単回経口投与薬物動態試験（RDTE[redacted]189）

（資料番号 4.2.2.2.4）

雄 ICR（CrljOri:CD1）マウスにラゼルチニブメシル酸塩を 0.5%メチルセルロース溶液として 10 mg/kg の用量で単回経口投与した【2.6.5.3C】。ラゼルチニブ及び M7 の血漿中 PK パラメータを表 2.6.4-3 に示す。

M7／ラゼルチニブ曝露量比は C_{max} に基づくと 0.08 であり，AUC_{last} に基づくと 0.14 であった。

表 2.6.4-3 雄マウスにラゼルチニブメシル酸塩を単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

Route	Sex/N	Dose (mg/kg)	Analyte	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Oral	M/ (6/time-point)	10	Lazertinib	1,031.22	0.50	9,586.69	9,984.41	4.93
			M7 (*N*-demethylated lazertinib)	86.51	8.00	1,326.53	1,487.31	6.66

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; M = male; N = number of animals; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.4

2.6.4.3.2.2　ラット

(1) ラットにおけるラゼルチニブの単回静脈内及び経口投与薬物動態試験（RDTE[redacted]249）

（資料番号 4.2.2.2.5）

雄 Sprague-Dawley ラットにラゼルチニブ遊離塩基を溶液として 1，3，10 及び 30 mg/kg の用量で単回 IV 又は経口投与した。媒体は，IV 投与では *N*-メチル-2-ピロリドン／PEG400／50 mmol/L クエン酸（5/50/45，v/v/v），経口投与では 0.5%メチルセルロース／50 mmol/L クエン酸を使用した【2.6.5.3D】。ラゼルチニブの血漿中 PK パラメータを表 2.6.4-4 に，血漿中濃度推移を図 2.6.4-4 及び図 2.6.4-5 にそれぞれ示す。

1，3，10 及び 30 mg/kg の用量で IV 投与後，ラゼルチニブの血漿中濃度推移は二相性を示した。V_{ss} は高値を示した（10,379.9～17,212.5 mL/kg）。また，CL は中程度（1,450.0～2,392.3 mL/h/kg）であり，$t_{1/2}$ は 6.2～7.8 時間の範囲であった。

1，3，10 及び 30 mg/kg の用量で経口投与後，ラゼルチニブは速やかに吸収され（T_{max} = 1.0～4.0 時間），*F* は中程度（33.7%～48.3%）であった。ラゼルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）はおおむね用量の増加とともに用量比例性を下回って増加した。

表 2.6.4-4 雄ラットにラゼルチニブ遊離塩基を単回静脈内又は経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

Route	Sex/N	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a] (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)	*F* (%)
IV	M/ (4-6/group)	1	-	-	659.9 ± 95.6	702.3 ± 111.5	1,450.0 ± 207.5	10,379.9 ± 1,175.7	6.2 ± 0.8	-
		3	-	-	1,647.7 ± 121.7	1,810.8 ± 171.4	1,668.8 ± 153.4	14,000.3 ± 901.4	7.8 ± 0.7	-
		10	-	-	3,944.7 ± 463.1	4,236.7 ± 555.0	2,392.3 ± 327.2	17,212.5 ± 2,247.6	7.0 ± 1.2	-
		30	-	-	13,062.2 ± 1,425.4	13,932.5 ± 1,617.8	2,179.6 ± 272.8	14,879.1 ± 1,549.2	6.9 ± 0.6	-
Oral	M/ (6/group)	1	34.1 ± 9.1	1.0 [0.5-2.0]	222.1 ± 67.9	259.0 ± 73.5	-	-	10.4 ± 5.0	33.7
		3	96.5 ± 12.9	1.0 [0.5-2.0]	633.9 ± 86.0	691.4 ± 107.1	-	-	7.4 ± 1.4	38.5
		10	251.9 ± 44.4	1.0 [1.0-2.0]	1,904.9 ± 435.1	2,185.7 ± 558.3	-	-	9.6 ± 4.2	48.3
		30	573.0 ± 168.3	4.0 [2.0-4.0]	4,927.1 ± 1,508.0	5,890.7 ± 1,676.3	-	-	9.9 ± 5.6	37.7

[a] Median [range]
- = not calculated/not applicable; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; CL = total body clearance; C_{max} = maximum observed concentration; *F* = oral bioavailability; IV = intravenous; M = male; N = number of animals; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to the maximum observed concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state
Source: 4.2.2.2.5

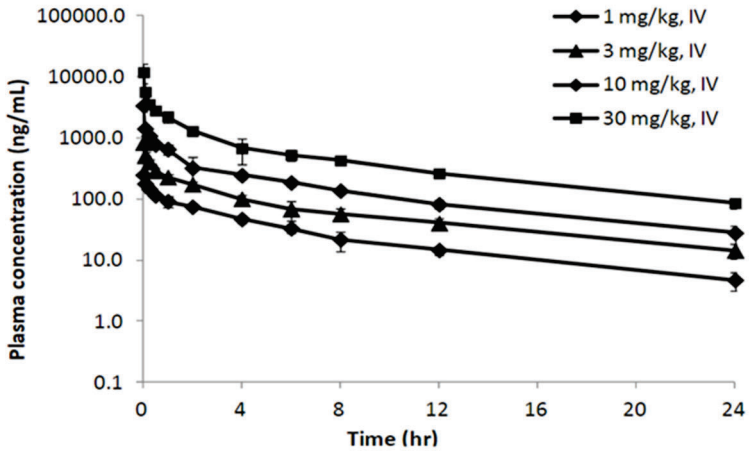


図 2.6.4-4 雄ラットにラゼルチニブ遊離塩基を単回静脈内投与後の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

IV = intravenous
Source: 4.2.2.2.5

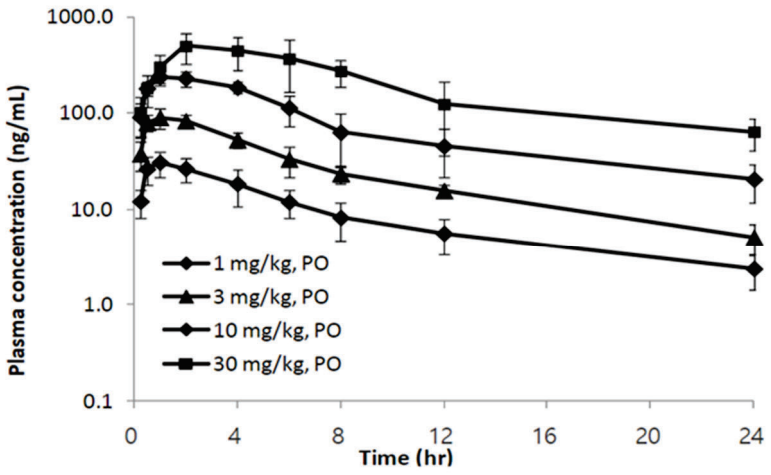


図 2.6.4-5 雄ラットにラゼルチニブ遊離塩基を単回経口投与後の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

PO = oral
Source: 4.2.2.2.5

(2) ラットにおけるラゼルチニブ単回経口投与後の薬物動態に及ぼす食餌の影響（RDTE[redacted]034）

（資料番号 4.2.2.2.6）

雄 Sprague-Dawley ラットにラゼルチニブ遊離塩基を溶液として 10 mg/kg の用量で単回経口投与し，ラゼルチニブの曝露量に及ぼす食餌の影響を評価した。媒体には 0.5%メチルセルロース／50 mmol/L クエン酸を使用した【2.6.5.3F】。ラゼルチニブの血漿中 PK パラメータを表 2.6.4-5 に示す。

ラットにおけるラゼルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は絶食及び摂食条件下で同程度であった。

表 2.6.4-5 絶食及び摂食条件下の雄ラットにラゼルチニブ遊離塩基を単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

Route	Sex/N	Dose (mg/kg)	Feeding Condition	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a] (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Oral	M/ (6/group)	10	Fasted	230.7 ± 60.9	2.0 [1.0-6.0]	2,159.9 ± 284.3	2,404.2 ± 303.0	7.1 ± 0.7
			Fed	244.2 ± 31.5	2.0 [2.0-4.0]	2,330.7 ± 315.1	2,511.3 ± 364.3	6.0 ± 0.6

[a] Median [range]
AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; M = male; N = number of animals; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.6

(3) ラットにおけるラゼルチニブ単回静脈内及び経口投与後の薬物動態に及ぼす性差の影響（RDTE[redacted]050）

（資料番号 4.2.2.2.7）

雌雄 Sprague-Dawley ラットにラゼルチニブ遊離塩基を溶液として 3 mg/kg の用量で単回 IV 又は経口投与し，ラゼルチニブの曝露量に及ぼす性差の影響を評価した。媒体は，IV 投与では *N*-

メチル-2-ピロリドン／PEG400／50 mmol/L クエン酸（5/50/45，v/v/v），経口投与では 0.5%メチルセルロース／50 mmol/L クエン酸を使用した【2.6.5.3H】。ラゼルチニブの血漿中 PK パラメータを表 2.6.4-6 に示す。

雌におけるラゼルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は雄と比較してわずかに高かったものの，その差は 2 倍以下であり，顕著な性差はないと考えられた。

表 2.6.4-6 雌雄ラットにラゼルチニブ遊離塩基を単回静脈内又は経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

Route	Sex/N	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a] (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)	*F* (%)
IV	M/(6/group)	3	-	-	1,500.9 ± 219.1	1,626.0 ± 276.0	1,887.2 ± 299.9	14,750.0 ± 2,289.1	7.0 ± 1.5	-
	F/(6/group)	3	-	-	1,882.2 ± 161.2	2,187.2 ± 172.9	1,378.6 ± 105.7	15,404.5 ± 1,729.3	8.7 ± 0.9	-
	M/F ratio		-	-	0.8	0.7	1.4	1.0	0.8	-
Oral	M/(6/group)	3	104.2 ± 13.6	1.0 [0.5-1.0]	696.7 ± 132.6	766.7 ± 152.8	-	-	7.7 ± 1.3	37.0
	F/(6/group)	3	119.8 ± 20.1	1.0 [1.0-2.0]	1,265.7 ± 241.5	1,584.8 ± 308.2	-	-	10.6 ± 2.6	67.2
	M/F ratio		0.9	-	0.6	0.5	-	-	0.7	0.6

[a] Median [range]
- = not calculated/not applicable; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; CL = total body clearance; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; *F* = oral bioavailability; IV = intravenous; M = male; N = number of animals; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to the maximum observed concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state
Source: 4.2.2.2.7

(4) ラットにおけるラゼルチニブの初回通過効果（RDTE[redacted]073）

（資料番号 4.2.2.2.8）

雄 Sprague-Dawley ラットにラゼルチニブ遊離塩基を溶液として 3 mg/kg の用量で単回 IV 又は経口投与し，ラゼルチニブの初回通過効果を評価した。媒体は，IV 投与では *N*-メチル-2-ピロリドン／PEG400／50 mmol/L クエン酸（5/50/45，v/v/v），経口投与では 0.5%メチルセルロース／50 mmol/L クエン酸を使用した。頸静脈及び門脈から血液を採取して評価した【2.6.5.3J】。

ラゼルチニブの *F* は 54%であった。経口投与したラゼルチニブのうち，吸収され，消化管での代謝を免れた割合（$Fa \times Fg$）は 65%と推定された。また，肝抽出を免れた割合（*Fh*）は 82%と推定された。

2.6.4.3.2.3 イヌ

(1) イヌにおけるラゼルチニブの単回静脈内及び経口投与薬物動態試験（RDTE[redacted]037）

（資料番号 4.2.2.2.9）

雄ビーグル犬にラゼルチニブ遊離塩基を溶液として 0.3，1，3 及び 10（経口投与のみ）mg/kg の用量で単回 IV 又は経口投与した。媒体は，IV 投与では *N*-メチル-2-ピロリドン／PEG400／50 mmol/L クエン酸（5/50/45，v/v/v），経口投与では 0.5%メチルセルロース／50 mmol/L クエン酸を使用した【2.6.5.3E】。ラゼルチニブの血漿中 PK パラメータを表 2.6.4-7 に，血漿中濃度推移を図 2.6.4-6 及び図 2.6.4-7 にそれぞれ示す。

0.3，1 及び 3 mg/kg の用量で IV 投与後，ラゼルチニブの血漿中濃度推移は二相性を示した。V_{ss} は中程度であった（2,860.6～3,710.4 mL/kg）。また，CL は中程度（439.5～518.2 mL/h/kg）であり，$t_{1/2}$ は 7.2～7.4 時間の範囲であった。

0.3，1，3 及び 10 mg/kg の用量で経口投与後，ラゼルチニブは速やかに吸収され（T_{max} = 1.0～1.5 時間），*F* は中程度から高値を示した（57.8%～77.7%）。ラゼルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）はいずれの投与経路でもおおむね用量に比例して増加した。

表 2.6.4-7 雄イヌにラゼルチニブ遊離塩基を単回静脈内又は経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

Route	Sex/N	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a] (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)	*F* (%)
IV	M/ (3-4/group)	0.3	-	-	541.2 ± 36.3	579.8 ± 27.8	518.2 ± 25.0	3,710.3 ± 718.1	7.2 ± 2.0	-
		1	-	-	2,166.1 ± 255.3	2,301.4 ± 278.8	439.5 ± 54.3	2,860.6 ± 452.5	7.2 ± 1.1	-
		3	-	-	6,546.9 ± 1,733.0	6,950.9 ± 1,924.5	452.7 ± 102.4	2,930.6 ± 458.5	7.4 ± 0.7	-
Oral	M/ (4/group)	0.3	67.0 ± 28.1	1.0 [0.5-1.0]	312.6 ± 45.1	341.1 ± 48.7	-	-	8.3 ± 1.7	57.8
		1	310.6 ± 29.6	1.0 [1.0-2.0]	1,683.1 ± 295.1	1,940.8 ± 409.9	-	-	11.0 ± 1.1	77.7
		3	834.9 ± 175.4	1.0 [1.0-2.0]	4,795.3 ± 991.5	5,497.9 ± 1,439.9	-	-	10.1 ± 4.0	73.2
		10	2,387.3 ± 558.1	1.5 [1.0-2.0]	14,086.8 ± 2,546.1	15,713.7 ± 2,449.0	-	-	8.4 ± 4.1	64.5

[a] Median [range]
- = not calculated/not applicable; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; CL = total body clearance; C_{max} = maximum observed concentration; *F* = oral bioavailability; IV = intravenous; M = male; N = number of animals; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to the maximum observed concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state
Source: 4.2.2.2.9

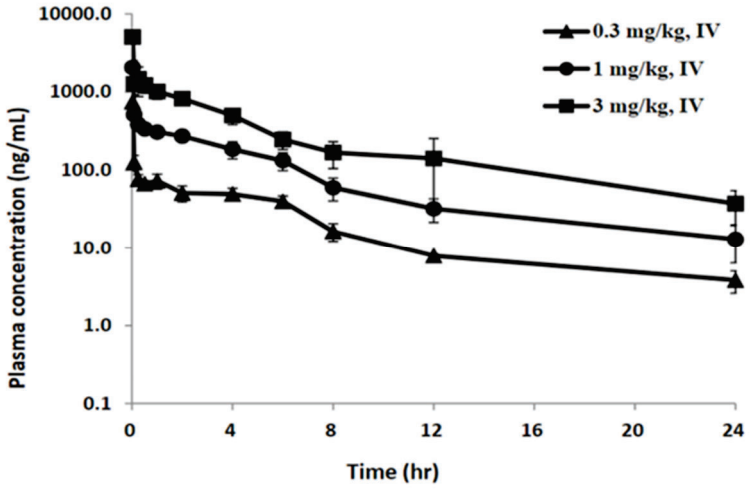


図 2.6.4-6 雄イヌにラゼルチニブ遊離塩基を単回静脈内投与後の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

IV = intravenous
Source: 4.2.2.2.9

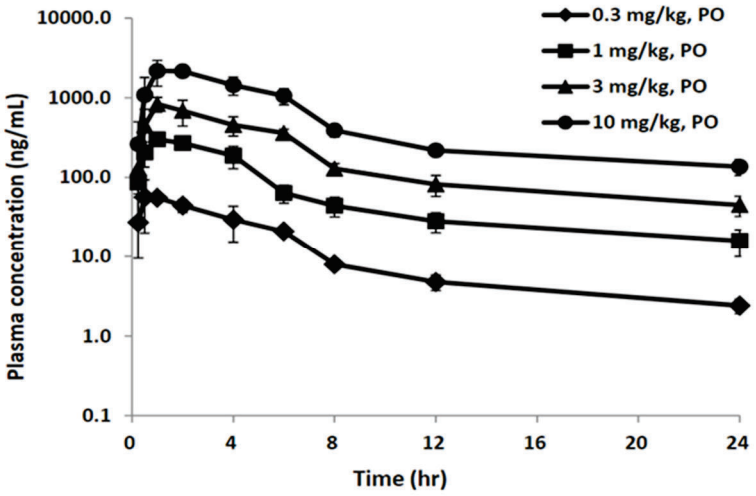


図 2.6.4-7 雄イヌにラゼルチニブ遊離塩基を単回経口投与後の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

PO = oral
Source: 4.2.2.2.9

(2) イヌにおけるラゼルチニブ単回経口投与後の薬物動態に及ぼす食餌の影響（RDTE[redacted]040）（資料番号 4.2.2.2.10）

雄ビーグル犬にラゼルチニブ遊離塩基を溶液として 10 mg/kg の用量で単回経口投与し，ラゼルチニブの曝露量に及ぼす食餌の影響を 20 日間の休薬期間を設けて評価した。媒体は 0.5%メチルセルロース／50 mmol/L クエン酸を使用した【2.6.5.3G】。ラゼルチニブの血漿中 PK パラメータを表 2.6.4-8 に示す。

ラゼルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は絶食条件下と比較して摂食条件下の方が低かったものの，その差は約 30%であった。また，ラゼルチニブの T_{max} は絶食条件下（1.5 時間）と摂食条件下（2.0 時間）で同程度であった。このように，イヌにラゼルチニブを 10 mg/kg の用量で経口投与後，顕著な食餌の影響は認められなかった。

表 2.6.4-8 絶食及び摂食条件下の雄イヌにラゼルチニブ遊離塩基を単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

Route	Sex/N	Dose (mg/kg)	Feeding Condition	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a] (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Oral	M/ (4/group)	10	Fasted	2,387.3 ± 558.1	1.5 [1.0-2.0]	14,086.8 ± 2,546.1	15,713.7 ± 2,449.0	8.4 ± 4.1
			Fed	1,733.4 ± 377.1	2.0 [2.0-4.0]	9,483.3 ± 785.6	10,594.8 ± 1,102.1	9.3 ± 1.6

[a] Median [range]
AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; M = male; N = number of animals; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.10

(3) イヌにおけるラゼルチニブ単回経口投与後の薬物動態に及ぼす性差の影響（RDTE[redacted]051）

（資料番号 4.2.2.2.11）

雌雄ビーグル犬にラゼルチニブ遊離塩基を溶液として 30 mg/kg の用量で単回経口投与し，ラゼルチニブの曝露量に及ぼす性差の影響を評価した。媒体は 0.5%メチルセルロース／50 mmol/L クエン酸を使用した【2.6.5.3I】。ラゼルチニブの血漿中 PK パラメータを表 2.6.4-9 に示す。

ラゼルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）に顕著な性差は認められなかった。

表 2.6.4-9 雌雄イヌにラゼルチニブ遊離塩基を単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

Route	Sex/N	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a] (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Oral	M/3	30	7,355.8 ± 1,623.1	1.0 [0.5-4.0]	54,798.1 ± 12,327.9	70,984.8 ± 15,342.5	11.5 ± 1.8
	F/3	30	8,852.0 ± 1,266.1	2.0 [0.5-2.0]	50,649.0 ± 8,683.5	67,525.7 ± 13,902.1	13.0 ± 1.9
	M/F ratio		0.8	-	1.1	1.1	0.9

[a] Median [range]
- = not calculated/not applicable; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; M = male; N = number of animals; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.11

(4) イヌにおけるラゼルチニブ遊離塩基又はラゼルチニブメシル酸塩の単回経口投与薬物動態試験（RDTE[redacted]148）

（資料番号 4.2.2.2.12）

雄ビーグル犬にラゼルチニブの遊離塩基及びメシル酸塩を溶液として 10 mg/kg の用量で単回経口投与し，ラゼルチニブの血漿中 PK を比較した。媒体は 0.5%メチルセルロース／50 mmol/L クエン酸（ラゼルチニブ遊離塩基及びメシル酸塩）及び 0.5%メチルセルロース（ラゼルチニブメシル酸塩）を使用した【2.6.5.3K】。ラゼルチニブの血漿中 PK パラメータを表 2.6.4-10 に示す。

ラゼルチニブの遊離塩基及びメシル酸塩の曝露量（C_{max} 及び AUC）は同程度であり，媒体が異なる場合も曝露量は同程度であった。

表 2.6.4-10 雄イヌにラゼルチニブ遊離塩基又はラゼルチニブメシル酸塩を単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

Test Article	Formulation	Route	Sex/N	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a] (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Lazertinib free base	MC/CA	Oral	M/4	10	6,985.4 ± 4,199.6	1.0 [0.5-2.0]	41,688.7 ± 17,166.3	49,538.6 ± 20,355.3	9.7 ± 1.3
Lazertinib mesylate	MC/CA	Oral	M/4	10	5,033.2 ± 1,433.6	1.0 [1.0-2.0]	38,795.2 ± 12,047.6	50,926.9 ± 16,210.4	13.0 ± 0.6
	MC	Oral	M/4	10	7,603.2 ± 924.0	1.0 [0.5-1.0]	52,557.9 ± 9,296.7	82,405.3 ± 16,573.7	19.7 ± 4.8

[a] Median [range]
AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; CA = 50 mmol/L citric acid; C_{max} = maximum observed concentration; M = male; MC = 0.5% methylcellulose; N = number of animals; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.12

(5) ペンタガストリン処置イヌにおけるラゼルチニブメシル酸塩の 2 種類の異なる錠剤の生物学的同等性試験（DTN[redacted]0393R）

（資料番号 4.2.2.2.13）

絶食状態の雄ビーグル犬にラゼルチニブメシル酸塩の臨床用錠剤（G001 及び G002）を 80 mg の用量で単回経口投与し，生物学的同等性を評価した。本試験は，11 日間の休薬期間を設けた無作為化非盲検 2 群 2 期のクロスオーバー法で実施した。また，ヒトにおける空腹時の胃内 pH を模倣するために，イヌに被験物質を経口投与する 30 分前にペンタガストリンを 0.006 mg/kg の用量で筋肉内投与した【2.6.5.3L】。ラゼルチニブの血漿中 PK パラメータを表 2.6.4-11 に示す。

ラゼルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）について，標準製剤（G001）に対する試験製剤（G002）の幾何平均比の 90%信頼区間は生物学的同等性の評価基準の範囲（0.8～1.25）内であった。したがって，ラゼルチニブメシル酸塩の 2 種類の錠剤（G001 及び G002）は，ペンタガストリン処置したビーグル犬において生物学的に同等であると判断された。

表 2.6.4-11 雄イヌにラゼルチニブメシル酸塩の 2 種類の異なる臨床用錠剤を単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

Test Article	Formulation	Dose (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a] (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)
Reference formulation (lazertinib mesylate lot number [redacted]; G001)	Tablet	80	3,524.10 ± 973.73	0.5 [0.5-1.0]	19,333.75 ± 5,107.36
Test formulation (lazertinib mesylate lot number [redacted]; G002)	Tablet	80	3,288.17 ± 862.99	0.5 [0.5-1.0]	18,957.81 ± 6,181.92

[a] Median [range]
AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.13

2.6.4.3.3　反復投与後の薬物動態／トキシコキネティクス

2.6.4.3.3.1　ラット

(1) ラットにおけるラゼルチニブ遊離塩基及びラゼルチニブメシル酸塩の 1 週間反復経口投与薬物動態試験（RDTE[redacted]147）

（資料番号 4.2.2.2.14）

雄 Sprague-Dawley ラットにラゼルチニブの遊離塩基又はメシル酸塩を 50 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回反復経口投与し，Day 1 及び Day 7 におけるラゼルチニブの血漿中 PK を評価した。媒体は 0.5%メチルセルロース／50 mmol/L クエン酸（ラゼルチニブ遊離塩基及びメシル酸塩）及び 0.5%メチルセルロース（ラゼルチニブメシル酸塩）を使用した【2.6.5.4A】。ラゼルチニブの血漿中 PK パラメータを表 2.6.4-12 に示す。

いずれの群においてもラゼルチニブの C_{max} は同程度であった。また，C_{max} は全ての製剤で Day 1 と比較して Day 7 で増加する傾向を示し，累積比は 1.4～1.6 の範囲であった。ラゼルチニブメシル酸塩（0.5%メチルセルロース／50 mmol/L クエン酸）を投与した群では Day 1 におけるラゼルチニブの 0 時間から 24 時間までの AUC（AUC_{24h}）は他の 2 種類の投与液を投与した群と比較して低かったものの，この差は Day 7 では明らかではなかった。C_{max} と同様に，AUC_{24h} も全

ての投与液で Day 1 と比較して Day 7 で増加する傾向を示し，累積比は 1.3～2.1 の範囲であった。

表 2.6.4-12 雄ラットにラゼルチニブ遊離塩基又はラゼルチニブメシル酸塩を 1 週間反復経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

Test Article	Formulation	Day	Sex/N	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{24h} (ng·h/mL)
Lazertinib free base	MC/CA	Day 1	M/3	50	1,169.1	4.0	21,180.2
Lazertinib mesylate	MC/CA		M/3	50	1,061.5	2.0	13,267.3
	MC				1,170.9	8.0	19,059.4
Lazertinib free base	MC/CA	Day 7	M/3	50	1,873.2	4.0	30,504.8
Lazertinib mesylate	MC/CA		M/3	50	1,741.7	4.0	27,408.6
	MC				1,583.2	2.0	25,391.4

AUC_{24h} = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; CA = 50 mmol/L citric acid; C_{max} = maximum observed concentration; M = male; MC = 0.5% methylcellulose; N = number of animals; T_{max} = time to the maximum concentration
Source: 4.2.2.2.14

(2) ラットにおけるラゼルチニブの 1 週間反復経口投与用量設定毒性及びトキシコキネティクス試験（RDTE[redacted]112）

（資料番号 4.2.2.2.15）

雄 Sprague-Dawley ラットを用いた非 GLP 1 週間用量設定毒性／TK 試験において，ラゼルチニブ遊離塩基を 62.5，125 及び 250 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回反復経口投与し，Day 1 及び Day 7 におけるラゼルチニブの TK を評価した。媒体は *N*-メチル-2-ピロリドン／PEG400／50 mmol/L クエン酸（5/50/45，v/v/v）を使用した【2.6.5.4B】。ラゼルチニブの血漿中 TK パラメータを表 2.6.4-13 に示す。

ラゼルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は 62.5 mg/kg/日の用量では Day 1 と Day 7 で同程度であり，累積は認められなかったものの，62.5 から 250 mg/kg/日に用量が増加するとともに増加し，Day 7 におけるラゼルチニブの累積比は C_{max} では 0.9～4.4，AUC_{24h} では 1.0～4.3 の範囲であった。

表 2.6.4-13 雄ラットにラゼルチニブ遊離塩基を 1 週間反復経口投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

Formulation	Day	Sex/N	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{24h} (ng·h/mL)
NMP/PEG400/CA (5/50/45, v/v/v)	Day 1	M/3	62.5	943	4	11,250
		M/3	125	763	8	13,069
		M/3	250	835	4	15,763
	Day 7	M/3	62.5	852	4	10,970
		M/3	125	1,450	8	24,195
		M/3	250	3,633	2	68,193

AUC_{24h} = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; CA = 50 mmol/L citric acid; C_{max} = maximum observed concentration; M = male; N = number of animals; NMP = *N*-methyl-2-pyrrolidone; PEG = polyethylene glycol; T_{max} = time to the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.15

(3) ラットにおけるラゼルチニブの 2 週間反復経口投与毒性及びトキシコキネティクス試験（8333730）

（資料番号 4.2.2.2.16）

雌雄 Sprague-Dawley ラットを用いた非 GLP 2 週間毒性／TK 試験において，ラゼルチニブ遊離塩基を 0，50，100 及び 150 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回反復経口投与し，Day 1 及び Day 14 におけるラゼルチニブの TK を評価した。媒体は 0.5%メチルセルロース／50 mmol/L クエン酸を使用した【2.6.5.4C】。ラゼルチニブの血漿中 TK パラメータを表 2.6.4-14 に示す。

高用量群（150 mg/kg/日）では，1 例を一般状態の悪化のため Day 7 に安楽死させ，残りの 5 例も体重及び摂餌量に対する被験物質の影響が認められたことから Day 8 に安楽死させた。ラゼルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）における性差は 2 倍未満であったため，本試験の考察は雌雄併合した結果に基づき行った。

ラゼルチニブの曝露量はおおむね用量に比例して増加した。50 及び 100 mg/kg/日の用量では Day 14 においてラゼルチニブの顕著な累積は認められず，累積比は C_{max} では 1.38～1.52，AUC_{24h} では 1.30～1.50 の範囲であった。

表 2.6.4-14 雌雄ラットにラゼルチニブ遊離塩基を 2 週間反復経口投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

Formulation	Day	Sex/N	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{24h} (ng·h/mL)
MC/CA	Day 1	MF/6	50	715	4.0	11,800
		MF/6	100	1,140	2.0	22,500
		MF/6	150	1,470	8.0	29,000
	Day 14	MF/6	50	988	8.0	17,700
		MF/6	100	1,730	8.0	29,200
		MF/6	150	-	-	-

In the high dose group (150 mg/kg/day) one animal was found moribund on Day 7, and the remaining 5 animals were euthanized on Day 8 due to test article effects on body weights and food consumption.
- = not calculated/not applicable; AUC_{24h} = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; CA = 50 mmol/L citric acid; C_{max} = maximum observed concentration; MC = 0.5% methylcellulose; MF = male and female combined; N = number of animals; T_{max} = time to the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.16

(4) ラットにおける 2 週間の回復期間を設けたラゼルチニブの 4 週間反復経口投与毒性及びトキシコキネティクス試験（8333736）

（資料番号 4.2.2.2.17）

雌雄 Sprague-Dawley ラットを用いた 2 週間の回復期間を設けた GLP 4 週間毒性／TK 試験において，ラゼルチニブ遊離塩基を 0，25，50 及び 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回反復経口投与し，Day 1 及び Day 28 におけるラゼルチニブの TK を評価した。なお，Day 21 以降，100 mg/kg/日投与群の用量を 75 mg/kg/日に下げた。媒体は 0.5%メチルセルロース／50 mmol/L クエン酸を使用した【2.6.5.4D】。ラゼルチニブの血漿中 TK パラメータを表 2.6.4-15 に示す。

ラゼルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）における性差は 2 倍未満であったため，本試験の考察は雌雄併合した結果に基づき行った。

ラゼルチニブの曝露量は Day 1 では 25 から 100 mg/kg/日に，Day 28 では 25 から 75 mg/kg/日に，それぞれ用量が増加するとともに増加した。Day 1 では，C_{max} は用量比例性を下回って増加したが，AUC_{24h} はおおむね用量に比例して増加した。また，Day 28 では，C_{max} 及び AUC_{24h} は 25

～50 mg/kg/日の範囲では用量比例性を上回って増加したが，50～75 mg/kg/日の範囲ではおおむね用量に比例して増加した。Day 28 においてラゼルチニブの顕著な累積は認められず，25 及び 50 mg/kg/日の用量における累積比は C_{max} ではそれぞれ 0.605 及び 1.49，AUC_{24h} ではそれぞれ 0.681 及び 1.48 であった。

表 2.6.4-15 雌雄ラットにラゼルチニブ遊離塩基を 4 週間反復経口投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

Formulation	Day	Sex/N	Dose [a] (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{24h} (ng·h/mL)
MC/CA	Day 1	MF/6	25	654	2.0	8,200
		MF/6	50	833	4.0	14,200
		MF/6	100	1,120	8.0	23,200
	Day 28	MF/6	25	396	2.0	5,580
		MF/6	50	1,240	8.0	21,000
		MF/6	75	1,560	8.0	29,100

[a] Beginning on Day 21 of the dosing phase, animals in the 100 mg/kg group were dosed at 75 mg/kg/day.
AUC_{24h} = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; CA = 50 mmol/L citric acid; C_{max} = maximum observed concentration; MC = 0.5% methylcellulose; MF = male and female combined; N = number of animals; T_{max} = time to the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.17

(5) ラットにおける 8 週間の回復期間を設けたラゼルチニブの 13 週間反復経口投与毒性及びトキシコキネティクス試験（8351378）

（資料番号 4.2.2.2.18）

雌雄 Sprague-Dawley ラットを用いた 8 週間の回復期間を設けた GLP 13 週間毒性／TK 試験において，ラゼルチニブメシル酸塩を 0，12.5，25 及び 50 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回反復経口投与し，Day 1 及び Day 86 におけるラゼルチニブ及び M7 の TK を評価した。媒体は 0.5%メチルセルロースを使用した【2.6.5.4E】。ラゼルチニブ及び M7 の血漿中 TK パラメータを表 2.6.4-16 に示す。

ラゼルチニブ及び M7 の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）における性差は 2 倍未満であったため，本試験の考察は雌雄併合した結果に基づき行った。

ラゼルチニブの曝露量はおおむね用量に比例して増加した。Day 86 におけるラゼルチニブの累積比は C_{max} では 1.72～2.06，AUC_{24h} では 1.67～2.09 の範囲であり，50 mg/kg/日の用量では累積が認められた。

M7 の曝露量は用量比例性を下回って増加した。Day 86 における M7 の累積比は C_{max} では 1.11～1.38，AUC_{24h} では 1.32～1.51 の範囲であり，顕著な累積は認められなかった。

Day 1 における M7／ラゼルチニブ曝露量比は C_{max} では 0.0356～0.0505，AUC_{24h} では 0.0366～0.0619 の範囲であった。また，Day 86 における M7／ラゼルチニブ曝露量比は C_{max} では 0.0230～0.0345，AUC_{24h} では 0.0264～0.0488 の範囲であった。

表 2.6.4-16 雌雄ラットにラゼルチニブメシル酸塩を 13 週間反復経口投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

Formulation	Day	Sex/N	Dose (mg/kg/day)	Lazertinib			M7 (*N*-Demethylated Lazertinib)		
				C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{24h} (ng·h/mL)
MC	Day 1	MF/6	12.5	343	2.0	4,560	17.3	8.0	283
		MF/6	25	585	4.0	8,480	25.2	4.0	396
		MF/6	50	829	4.0	14,400	29.5	8.0	526
	Day 86	MF/6	12.5	590	2.0	7,630	19.3	2.0	373
		MF/6	25	1,010	2.0	14,500	34.8	4.0	594
		MF/6	50	1,700	8.0	30,100	39.2	8.0	795

AUC_{24h} = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; MC = 0.5% methylcellulose; MF = male and female combined; N = number of animals; T_{max} = time to the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.18

(6) ラットにおけるラゼルチニブの胚・胎児発生に関する毒性及びトキシコキネティクス試験（8383617）

（資料番号 4.2.2.2.19）

妊娠 Sprague-Dawley ラットを用いた GLP 胚・胎児発生に関する毒性／TK 試験において，ラゼルチニブメシル酸塩を 0，7.5，30 及び 60 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回器官形成期［妊娠日数（GD）6～17］の 12 日間反復経口投与し，GD 17 におけるラゼルチニブの TK を評価した。媒体は 0.5%メチルセルロースを使用した【2.6.5.7A】。ラゼルチニブの血漿中 TK パラメータを表 2.6.4-17 に示す。

Day 17 に投与過誤のために安楽死させた 30 mg/kg/日投与群の雌 1 例を除き，死亡は認められなかった。

ラゼルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）はおおむね用量に比例して増加した。

表 2.6.4-17 妊娠ラットにラゼルチニブメシル酸塩を 12 日間（GD 6～17）反復経口投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ

Formulation	Day	Sex/N	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{24h} (ng·h/mL)
MC	GD 17	F/3	7.5	230	2.0	2,980
		F/3	30	713	4.0	11,100
		F/2-3	60	1,790	4.0	28,000

AUC_{24h} = area under the concentration versus time curve from the time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; GD = gestation day; MC = 0.5% methylcellulose; N = number of animals; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.19

2.6.4.3.3.2　イヌ

(1) イヌにおけるラゼルチニブの 1 週間反復経口投与用量設定毒性及びトキシコキネティクス試験（59503-[redacted]-213）

（資料番号 4.2.2.2.20）

雄ビーグル犬を用いた非 GLP 1 週間用量設定毒性／TK 試験において，ラゼルチニブ遊離塩基を 15 及び 30 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回反復経口投与し，Day 1 及び Day 7 におけるラゼルチニブの TK を評価した。媒体は *N*-メチル-2-ピロリドン／PEG400／50 mmol/L クエン酸（5/50/45, v/v/v）を使用した【2.6.5.4F】。ラゼルチニブの血漿中 TK パラメータを表 2.6.4-18 に示す。

ラゼルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は Day 1 では用量比例性を下回って，Day 7 ではおおむね用量に比例して増加した。Day 7 におけるラゼルチニブの累積比は 15 から 30 mg/kg/日に用量が増加するとともに増加し，C_{max} では 1.07～1.80，AUC_{24h} では 1.52～2.06 の範囲であった。

表 2.6.4-18 雄イヌにラゼルチニブ遊離塩基を 1 週間反復経口投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ（平均値）

Formulation	Day	Sex/N	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a] (h)	AUC_{24h} (ng·h/mL)
NMP/PEG400/CA (5/50/45, v/v/v)	Day 1	M/3	15	3,033	1.0	26,310
		M/3	30	3,887	1.0	32,699
	Day 7	M/3	15	3,253	2.0	39,896
		M/3	30	7,000	2.0	67,501

[a] Median
AUC_{24h} = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; CA = 50 mmol/L citric acid; C_{max} = maximum observed concentration; M = male; N = number of animals; NMP = *N*-methyl-2-pyrrolidone; PEG = polyethylene glycol; T_{max} = time to the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.20

(2) イヌにおけるラゼルチニブの用量漸増経口投与（第 1 期）及び 2 週間反復経口投与（第 2 期）毒性及びトキシコキネティクス試験（8333735）

（資料番号 4.2.2.2.21）

雌雄ビーグル犬を用いた GLP 2 週間（第 2 期）毒性／TK 試験において，ラゼルチニブ遊離塩基を 0，15，30 及び 50 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回反復経口投与し，Day 1 及び Day 14 におけるラゼルチニブの TK を評価した。媒体は 0.5%メチルセルロース／50 mmol/L クエン酸を使用した【2.6.5.4G】。ラゼルチニブの血漿中 TK パラメータを表 2.6.4-19 に示す。

50 mg/kg/日投与群の全ての動物及び 30 mg/kg/日投与群の 1 例の雌は一般状態の悪化により早期に安楽死させた。ラゼルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）における性差はおおむね 2 倍未満であったため，本試験の考察は雌雄併合した結果に基づき行った。

ラゼルチニブの曝露量は両採取日ともおおむね用量の増加とともに増加した。Day 1 では，15～30 mg/kg/日の範囲では用量比例性を下回って増加したが，30～50 mg/kg/日の範囲では用量比例性を上回って増加した。また，Day 14 では，15～30 mg/kg/日の範囲では用量に比例して増加した。Day 14 におけるラゼルチニブの累積率は C_{max} では 1.04～2.23，AUC_{24h} では 1.40～2.25 の範囲であった。

表 2.6.4-19 雌雄イヌにラゼルチニブ遊離塩基を 2 週間反復経口投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ（平均値±標準偏差）

Formulation	Day	Sex/N	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{24h} (ng·h/mL)
MC/CA	Day 1	MF/4	15	2,080 ± 576	1.75	18,700 ± 3,720
		MF/4	30	1,950 ± 752	2.50	25,200 ± 7,780
		MF/4	50	4,860 ± 955	2.75	68,800 ± 22,200
	Day 14	MF/4	15	2,000 ± 772	1.50	26,200 ± 7,720
		MF/3	30	4,570 ± 3,310	3.00	59,400 ± 27,100

All animals in the 50 mg/kg/day dose group animals and 1 female in the 30 mg/kg/day dose group were euthanized early due to poor clinical condition.
AUC_{24h} = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; CA = 50 mmol/L citric acid; C_{max} = maximum observed concentration; MC = 0.5% methylcellulose; MF = male and female combined; N = number of animals; T_{max} = time to the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.21

(3) イヌにおける 2 週間の回復期間を設けたラゼルチニブの 4 週間反復経口投与毒性及びトキシコキネティクス試験（8333737）

（資料番号 4.2.2.2.22）

雌雄ビーグル犬を用いた 2 週間の回復期間を設けた GLP 4 週間毒性／TK 試験において，ラゼルチニブ遊離塩基を 0，5，10 及び 20 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回反復経口投与し，Day 1 及び Day 26 におけるラゼルチニブの TK を評価した。媒体は 0.5%メチルセルロース／50 mmol/L クエン酸を使用した【2.6.5.4H】。ラゼルチニブの血漿中 TK パラメータを表 2.6.4-20 に示す。

ラゼルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）における性差はおおむね 2 倍未満であったため，本試験の考察は雌雄併合した結果に基づき行った。

ラゼルチニブの曝露量はおおむね 5 から 20 mg/kg/日に用量が増加するとともに増加した。Day 1 及び Day 26 のいずれも C_{max} は 5～10 mg/kg/日の範囲では用量に比例して増加したが，10～20 mg/kg/日の範囲では用量比例性を下回って増加した。AUC_{24h} はおおむね用量に比例して増加した。Day 26 においてラゼルチニブの顕著な累積は認められず，累積比は C_{max} では 0.748～1.14，AUC_{24h} では 0.728～1.11 の範囲であった。

表 2.6.4-20 雌雄イヌにラゼルチニブ遊離塩基を 4 週間反復経口投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ（平均値±標準偏差）

Formulation	Day	Sex/N	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{24h} (ng·h/mL)
MC/CA	Day 1	MF/6	5	870 ± 323	2.00	7,110 ± 2,900
		MF/6	10	1,420 ± 495	1.33	14,800 ± 2,810
		MF/10	20	1,650 ± 262	2.60	20,400 ± 2,900
	Day 26	MF/6	5	671 ± 136	1.50	7,170 ± 1,070
		MF/6	10	1,000 ± 242	1.33	10,700 ± 2,160
		MF/9	20	1,780 ± 991	1.89	22,300 ± 11,400

AUC_{24h} = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; CA = 50 mmol/L citric acid; C_{max} = maximum observed concentration; MC = 0.5% methylcellulose; MF = male and female combined; N = number of animals; T_{max} = time to the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.22

(4) イヌにおける 8 週間の回復期間を設けたラゼルチニブの 13 週間反復経口投与毒性及びトキシコキネティクス試験（8351379）

（資料番号 4.2.2.2.23）

雌雄ビーグル犬を用いた 8 週間の回復期間を設けた GLP 13 週間毒性／TK 試験において，ラゼルチニブメシル酸塩を 0，2，4 及び 8 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回反復経口投与し，Day 1 及び Day 85 におけるラゼルチニブ及び M7 の TK を評価した。媒体は 0.5%メチルセルロースを使用した【2.6.5.4I】。ラゼルチニブ及び M7 の血漿中 TK パラメータを表 2.6.4-21 に示す。

ラゼルチニブ及び M7 の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）における性差は 2 倍未満であったため，本試験の考察は雌雄併合した結果に基づき行った。

ラゼルチニブ及び M7 の曝露量は用量に比例して増加した。Day 85 においてラゼルチニブ及び M7 の顕著な累積は認められず，ラゼルチニブの累積比は C_{max} では 0.575～1.03，AUC_{24h} では 1.14～1.35 の範囲，M7 の累積比は C_{max} では 0.872～1.01，AUC_{24h} では 0.909～1.03 の範囲であった。

Day 1 における M7／ラゼルチニブ曝露量比は C_{max} では 0.243～0.339，AUC_{24h} では 0.552～0.597 の範囲であった。また，Day 85 における M7／ラゼルチニブ曝露量比は Day 1 と同程度であり，C_{max} では 0.317～0.369，AUC_{24h} では 0.385～0.480 の範囲であった。

表 2.6.4-21 雌雄イヌにラゼルチニブメシル酸塩を 13 週間反復経口投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ（平均値±標準偏差）

Formulation	Day	Sex/N	Dose (mg/kg/day)	Lazertinib			M7 (*N*-Demethylated Lazertinib)		
				C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{24h} (ng·h/mL)
MC	Day 1	MF/6	2	458 ± 114	1.00	2,570 ± 464	105 ± 17.8	2.67	1,440 ± 261
		MF/6	4	640 ± 297	1.50	4,460 ± 1,440	172 ± 57.9	4.67	2,640 ± 873
		MF/10	8	1,080 ± 401	1.42	9,840 ± 1,620	334 ± 75.1	4.80	5,430 ± 1.300
	Day 85	MF/6	2	249 ± 41.2	1.50	2,890 ± 802	91.5 ± 21.4	4.00	1,390 ± 433
		MF/6	4	520 ± 115	1.17	5,640 ± 1,270	165 ± 37.8	4.00	2,570 ± 589
		MF/8	8	936 ± 208	1.88	13,100 ± 2,200	299 ± 54.6	5.00	5,000 ± 821

AUC_{24h} = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; MC = 0.5% methylcellulose; MF = male and female combined; N = number of animals; T_{max} = time to the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.23

2.6.4.3.3.3　ウサギ

(1) ウサギにおけるラゼルチニブの胚・胎児発生に関する毒性及びトキシコキネティクス試験（8383620）

（資料番号 4.2.2.2.24）

妊娠 New Zealand White ウサギを用いた GLP 胚・胎児発生に関する毒性／TK 試験において，ラゼルチニブメシル酸塩を 0，5，25 及び 45 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回器官形成期（GD 7～19）の 13 日間反復経口投与し，GD 19 におけるラゼルチニブの TK を評価した。媒体は 0.5%メチルセルロースを使用した【2.6.5.7B】。ラゼルチニブの血漿中 TK パラメータを表 2.6.4-22 に示す。

ラゼルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）はおおむね用量比例性を上回って増加した。

表 2.6.4-22 妊娠ウサギにラゼルチニブメシル酸塩を 13 日間（GD 7～19）反復経口投与後の血漿中トキシコキネティクスパラメータ（平均値±標準偏差）

Formulation	Day	Sex/N	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [a] (h)	AUC_{24h} (ng·h/mL)
MC	GD 19	F/3	5	27.9 ± 9.45	1.0	108 ± 41.2
		F/3	25	249 ± 65.0	1.0	1,000 ± 168
		F/3	45	505 ± 285	2.0	3,240 ± 2,210

[a] Median
AUC_{24h} = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; GD = gestation day; MC = 0.5% methylcellulose; N = number of animals; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.24

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布

2.6.4.4.1.1 マウス

(1) マウスにおけるラゼルチニブの血液－脳関門透過試験（RDTE[redacted]165）

（資料番号 4.2.2.3.1）

雄 ICR（CrljOri:CD1）マウスにラゼルチニブ遊離塩基を 10 mg/kg の用量で単回経口投与し，ラゼルチニブの脳及び CSF への分布を評価した。媒体は PEG400／ダルベッコリン酸緩衝生理食塩液を使用した。血漿，脳及び CSF サンプルは投与 0.25，1，2，4，8 及び 24 時間後に採取した【2.6.5.5B】。ラゼルチニブの血漿，脳及び CSF 中 PK パラメータを表 2.6.4-23 に示す。

ラゼルチニブの血漿，脳及び CSF 中濃度の T_{max} はいずれも 1 時間であり，それらの濃度はおおむね平行に推移したことから，能動的な脳への取込み及び脳からの排出の影響はないことが示唆された。0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{inf}）に基づくラゼルチニブの脳／血漿中曝露量比は 0.8 であった。

表 2.6.4-23 雄マウスにラゼルチニブ遊離塩基を単回経口投与後の脳及び脳脊髄液への分布

Tissue	Pharmacokinetic Parameters				
	C_{max} (ng/mL or g)	T_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL or g)	AUC_{inf} (ng·h/mL or g)	$t_{1/2}$ (h)
Plasma	793.7	1.0	9,073.7	9,754.6	6.3
Brain	915.8	1.0	7,099.1	7,339.2	4.9
CSF	1.3	1.0	3.6	-	-
Brain-to-plasma ratio	-	-	-	0.8	-

- = not calculated/not applicable; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; CSF = cerebrospinal fluid; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.3.1

(2) ヒト NSCLC H1975 頭蓋内異種移植モデルマウスにおけるラゼルチニブの分布試験（RDTE[redacted]092）

（資料番号 4.2.2.3.2）

ルシフェラーゼ遺伝子導入 H1975 ヒト NSCLC 細胞を頭蓋内に異種移植した雌 BALB/c ヌードマウスにラゼルチニブ遊離塩基を 3 及び 10 mg/kg の用量で単回経口投与し，ラゼルチニブの脳，頭蓋内腫瘍及び CSF への分布を評価した。媒体は 0.5%メチルセルロース／50 mmol/L クエン酸を使用した。血漿，脳，頭蓋内腫瘍及び CSF サンプルは投与 4，8 及び 24 時間後に採取した【2.6.5.5C】。ラゼルチニブの血漿，脳，頭蓋内腫瘍及び CSF 中 PK パラメータを表 2.6.4-24 に示す。

ラゼルチニブの濃度は全ての時点において頭蓋内腫瘍で最も高く，CSF で最も低かった。AUC_{last} に基づくと，頭蓋内腫瘍／血漿中曝露量比は 4.6～7.0，頭蓋内腫瘍／脳内曝露量比は 7.5～7.9，脳／血漿中曝露量比は 0.6～0.9 の範囲であった。また，AUC_{last} に基づくラゼルチニブの曝露量はおおむね血漿中では用量に比例して増加し，脳，頭蓋内腫瘍及び CSF 中では用量比例性を上回って増加した。

表 2.6.4-24 雌担癌マウスにラゼルチニブ遊離塩基を単回経口投与後の脳，頭蓋内腫瘍及び脳脊髄液への分布

Tissue	Pharmacokinetic Parameters					
	3 mg/kg			10 mg/kg		
	C_{max} (ng/mL or g)	T_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL or g)	C_{max} (ng/mL or g)	T_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL or g)
Plasma	278.4	4.0	2,926.7	763.7	4.0	8,628.2
Brain	170.8	4.0	1,799.2	769.2	4.0	7,629.5
Brain tumor	1,453.7	4.0	13,480.1	5,126.0	4.0	60,152.7
CSF	1.6	8.0	18.8	13.1	8.0	148.2
Brain-to-plasma ratio	-	-	0.6	-	-	0.9
Tumor-to-plasma ratio	-	-	4.6	-	-	7.0
Tumor-to-brain ratio	-	-	7.5	-	-	7.9

- = not calculated/not applicable; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; CSF = cerebrospinal fluid; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.3.2

(3) ヒト NSCLC PC9 皮下異種移植モデルマウスにおけるラゼルチニブの分布試験（RDTE[redacted]128）

（資料番号 4.2.2.3.3）

ヒト NSCLC PC9 細胞を皮下に異種移植した雌 BALB/c ヌードマウスにラゼルチニブ遊離塩基を 0.3，1 及び 3 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 25 日間反復経口投与し，ラゼルチニブの皮下の腫瘍への分布を評価した。媒体は 0.5%メチルセルロース／50 mmol/L クエン酸を使用した。血漿及び腫瘍サンプルは Day 25 における投与 0，1，4，8 及び 24 時間後に採取した【2.6.5.5D】。ラゼルチニブの血漿及び腫瘍内 PK パラメータを表 2.6.4-25 に示す。

ラゼルチニブの腫瘍内濃度は血漿中と比較しておおむね高かった。AUC_{last} に基づくと，全ての用量における腫瘍／血漿中曝露量比は 1.4～5.1 の範囲であった。ラゼルチニブの T_{max} は血漿中では 1 時間であり，腫瘍内では 1.0～4.0 時間の範囲であった。

表 2.6.4-25 雌担癌マウスにラゼルチニブ遊離塩基を反復経口投与後の皮下の腫瘍への分布

Dose (mg/kg/day)	Tissue	Pharmacokinetic Parameters on Day 25				
		C_{max} (ng/mL or g)	T_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL or g)	AUC_{inf} (ng·h/mL or g)	$t_{1/2}$ (h)
0.3	Plasma	200.4	1.0	780.4	782.6	3.0
	Tumor	127.6	1.0	1,086.9	1,094.2	3.3
	Tumor-to-plasma ratio	-	-	1.4	-	-
1	Plasma	172.4	1.0	1,548.3	3,573.9	27.7
	Tumor	562.8	4.0	4,607.5	-	-
	Tumor-to-plasma ratio	-	-	3.0	-	-
3	Plasma	500.3	1.0	4,334.2	4,463.5	4.7
	Tumor	1,884.2	4.0	22,022.6	-	-
	Tumor-to-plasma ratio	-	-	5.1	-	-

- = not calculated/not applicable; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.3.3

2.6.4.4.1.2　ラット

(1) ラットにおける ^{14}C-ラゼルチニブの定量的全身オートラジオグラフィー法による組織分布試験（WIL-240502）

（資料番号 4.2.2.3.4）

雄 Long Evans ラットに ^{14}C-ラゼルチニブ（ピラゾール基に標識）を 10 mg/kg（7.4 × 10^6 Bq/kg）の用量で単回経口投与し，^{14}C-ラゼルチニブ由来放射能の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィー法により測定した。媒体は 0.5%メチルセルロース／50 mmol/L クエン酸を使用した。投与 1，2，4，6，8，12，24，48，72，120，168 及び 336 時間後に評価した【2.6.5.5A】。総放射能の組織内 PK パラメータを表 2.6.4-26 に示す。

^{14}C-ラゼルチニブ由来放射能の血液中濃度は血漿中と比較して高く，投与後の時間が経過した時点で特に顕著であった。また，^{14}C-ラゼルチニブ由来放射能は血管外組織に広く分布し，最も高い放射能濃度はブドウ膜及び胃で認められた。総放射能濃度が定量上限（ULOQ）を上回った一部（投与 1 時間後の胃，並びに投与 6，8，24 及び 72 時間後のブドウ膜）の濃度は ULOQ として PK パラメータを算出したことから，胃及びブドウ膜における総放射能の曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は過小評価された可能性がある。

定量可能な最も高い濃度は小腸，肝臓，ハーダー腺，肺及び眼で認められた。また，最も低い濃度は筋肉（大腿筋），脊髄，骨（大腿骨）及び脳で認められた。投与部位である胃を除き，いずれの組織においても T_{max} は 2～12 時間の範囲であり，投与後 120 時間までの濃度が ULOQ と同程度（2 倍以内）又は ULOQ を上回ったブドウ膜を除くと，その中央値は 6 時間であった。投与後の時間が経過した時点でもブドウ膜に総放射能が多く残留していたことから，ラゼルチニブ及び／又はその代謝物のメラニン結合が示唆された。また，C_{max} は白色皮膚と比較して有色皮膚の方が高かったことからも，メラニン結合が示唆された。これらの組織内濃度は投与後の時間経過に伴い減少したことから，^{14}C-ラゼルチニブ由来放射性物質のメラニン結合は可逆的であると考えられる。AUC_{last} に基づく曝露量もブドウ膜で最も高く，次に高かった副腎と比較して約 12 倍高かったことから，ラゼルチニブ及び／又はその代謝物はブドウ膜特異的に強い親和性を有することが示された。一方，胃及び小腸内濃度は経時的に減少したことから，AUC_{last} に基づく胃及び小腸内曝露量は副腎及びブドウ膜と比較してはるかに低く，吸収及び排泄に関連する組織にお

ける総放射能の滞留時間は短いことが示された。AUC_{last}に基づく組織／血漿中曝露量比は評価した全ての組織で 1 を上回っており，ブドウ膜で最も高く（約 2,000 倍），次いで副腎，肝臓，甲状腺，下垂体，脾臓，肺，ハーダー腺及び眼で高かった（55～142 倍）。

表 2.6.4-26 雄ラットに ^{14}C-ラゼルチニブを単回経口投与後の組織分布

Tissue	Pharmacokinetic Parameters for Total Radioactivity			
	C_{max} (ng-eq./g)	T_{max} (h)	AUC_{last} (ng-eq.·h/g)	K_p
血漿	448	4	11,400	1.00
血液	526	6	68,600	6.02
副腎	15,500	6	1,620,000	142
骨髄（大腿）	16,200	6	362,000	31.8
骨（大腿）	670	6	25,500	2.24
脳	609	6	19,500	1.71
眼	18,200	8	627,000	55.0
脂肪	11,500	8	249,000	21.8
ハーダー腺	39,400	8	679,000	59.6
心臓	3,900	6	217,000	19.0
腎臓	13,400	8	436,000	38.2
腎臓（皮質）	14,000	8	446,000	39.1
腎臓（髄質）	10,500	2	354,000	31.1
大腸	8,070	6	188,000	16.5
肝臓	39,900	8	1,420,000	125
肺	26,800	8	687,000	60.3
筋肉（大腿）	2,620	8	92,000	8.07
膵臓	9,140	4	218,000	19.1
下垂体	11,600	12	1,250,000	110
前立腺	4,770	6	134,000	11.8
唾液腺	8,300	6	274,000	24.0
皮膚（有色）	8,110	8	385,000	33.8
皮膚（白色）	4,000	8	123,000	10.8
小腸	47,000	2	307,000	26.9
脊髄	689	6	25,800	2.26
脾臓	17,700	8	1,200,000	105
胃 [a]	102,000	1	225,000	19.7
精巣	3,310	8	235,000	20.6
胸腺	6,000	6	193,000	16.9
甲状腺	15,700	4	1,400,000	123
ブドウ膜 [a]	116,000	8	22,400,000	1,965

[a] Some concentrations of total radioactivity were above the upper limit of quantitation (stomach at 1 hour and uveal tract at 6, 8, 24, and 72 hours postdose) and were set to the upper limit of quantitation for PK parameter calculations.
AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; K_p = tissue-to-plasma AUC_{last} ratio; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.3.4

(2) ラットにおけるラゼルチニブの血液－脳関門通過試験（RDTE[redacted]013）

（資料番号 4.2.2.3.5）

雄 Sprague-Dawley ラットにラゼルチニブ遊離塩基を 30 mg/kg の用量で単回経口投与し，ラゼルチニブの脳及び CSF への分布を評価した。媒体は 0.5%メチルセルロース／50 mmol/L クエン酸を使用した。血漿，脳及び CSF サンプルは投与 0.25，1，2，4，8 及び 24 時間後に採取した【2.6.5.5E】。ラゼルチニブの血漿，脳及び CSF 中 PK パラメータを表 2.6.4-27 に示す。

ラゼルチニブの曝露量（C_{max}及び AUC）は脳で最も高く，CSF で最も低かった。AUC_{last}に基づく脳／血漿中曝露量比は 4.0 であった。

表 2.6.4-27 雄ラットにラゼルチニブ遊離塩基を単回経口投与後の脳及び脳脊髄液への分布

Tissue	Pharmacokinetic Parameters				
	C_{max} (ng/mL or g)	T_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL or g)	AUC_{inf} (ng·h/mL or g)	$t_{1/2}$ (h)
Plasma	606.3	2.0	6,792.0	7,212.7	5.8
Brain	2,724.5	2.0	27,259.3	27,872.6	4.3
CSF	1.5	1.0	4.3	5.0	2.9
Brain-to-plasma ratio	-	-	4.0	-	-

- = not calculated/not applicable; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; CSF = cerebrospinal fluid; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.3.5

2.6.4.4.1.3　イヌ

(1) イヌにおけるラゼルチニブの脳脊髄液への分布試験（RDTE[redacted]148）

（資料番号 4.2.2.3.6）

雄ビーグル犬にラゼルチニブメシル酸塩を 10 mg/kg の用量で単回経口投与し，ラゼルチニブの CSF への分布を評価した。媒体は 0.5%メチルセルロースを使用した。血漿及び CSF は投与 2 時間後に採取した【2.6.5.5F】。ラゼルチニブの血漿及び CSF 中 PK パラメータを表 2.6.4-28 に示す。

投与 2 時間後のラゼルチニブの濃度に基づく CSF／血漿中曝露量比は 0.009 であった。

表 2.6.4-28 雄イヌにラゼルチニブメシル酸塩を単回経口投与後の脳脊髄液への分布

Tissue	Mean Pharmacokinetic Parameters
Plasma C_{2h} (ng/mL)	1,786.8
CSF C_{2h} (ng/mL)	15.5
Ratio (CSF C_{2h}/plasma C_{2h})	0.009

CSF = cerebrospinal fluid; C_{2h} = concentration at 2 hours
Source: 4.2.2.3.6

2.6.4.4.2　タンパク結合及び血球移行

2.6.4.4.2.1　マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトの血漿におけるラゼルチニブ及び M7 の *in vitro* 結合試験（RDTE[redacted]096，FK14267 及び RDTE[redacted]171）

（資料番号 4.2.2.3.7，4.2.2.3.8，4.2.2.3.9）

マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトの血漿におけるラゼルチニブの *in vitro* タンパク結合を 1 及び 10 µmol/L の濃度で平衡透析法により測定した【2.6.5.6A】。ラゼルチニブの血漿タンパク結合率を表 2.6.4-29 に示す。

ラゼルチニブの血漿タンパク結合率は全ての種で高かった（> 98%）。また，ラット及びイヌの血漿中非結合型分率はヒトの 2 倍以内であった。

表 2.6.4-29 ラゼルチニブの *in vitro* 血漿タンパク結合率

Species	Mean ± SD %Bound	
	1 µmol/L Lazertinib	10 µmol/L Lazertinib
Mouse	99.1 ± 0.0627	99.7 ± 0.109
Rat	99.0 ± 0.140	99.6 ± 0.0436
Dog	99.5 ± 0.0526	99.8 ± 0.0391
Monkey	98.4 ± 0.206	99.6 ± 0.0498
Human	99.1 ± 0.0843	99.7 ± 0.0375

SD = standard deviation
Source: 4.2.2.3.7

In vitro で認められた血漿タンパク結合率は，中等度の肝機能障害又は正常な肝機能を有する被験者を対象とした単回投与臨床試験の一環として分析した *in vivo* ヒトサンプルで認められた血漿タンパク結合率（約 99.2%）と同程度であった【2.6.5.6D】。

また，マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトの血漿における M7 の *in vitro* タンパク結合を 1 及び 10 µmol/L の濃度で平衡透析法により測定した結果，M7 の血漿タンパク結合率はラゼルチニブと同程度であった【2.6.5.6B】。

2.6.4.4.2.2　ヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパク質溶液におけるラゼルチニブの *in vitro* 結合試験（FK13724）

（資料番号 4.2.2.3.10）

HSA 及び AGP に対するラゼルチニブの *in vitro* タンパク結合を 0.3，1.0 及び 3.0 µmol/L の濃度で平衡透析法により測定した【2.6.5.6C】。なお，ヒトにラゼルチニブを 240 mg の用量で 1 日 1 回 15 日間反復投与後の血漿中 C_{max} は約 1 µmol/L であった。ラゼルチニブの両血漿タンパクに対する結合率を表 2.6.4-30 に示す。

ラゼルチニブは HSA 及び AGP の両方に結合し，0.3～3.0 µmol/L の範囲で濃度依存性は認められなかった。

表 2.6.4-30 ラゼルチニブのヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパク質に対する *in vitro* 結合率

Protein Solution	Mean % Bound		
	0.3 µmol/L Lazertinib	1.0 µmol/L Lazertinib	3.0 µmol/L Lazertinib
4.30% Human serum albumin	94.9	94.6	94.1
0.05% Human α1-acid glycoprotein	72.0	74.0	73.0
0.10% Human α1-acid glycoprotein	83.0	86.0	84.0
0.20% Human α1-acid glycoprotein	92.5	92.4	91.9
4.30% Human serum albumin + 0.07% human α1-acid glycoprotein	96.4	96.1	95.7

Source: 4.2.2.3.10

2.6.4.4.2.3　マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトにおけるラゼルチニブの *in vitro* 血球移行試験（[redacted]0561 R12）

（資料番号 4.2.2.3.11）

マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトにおけるラゼルチニブの *in vitro* 血球移行を 0.5 µmol/L の濃度で 37°C にて 60 分間インキュベーションし（Yu 2005），評価した【2.6.5.8A】。ラゼルチニブの血液／血漿中濃度比を表 2.6.4-31 に示す。

血液／血漿中濃度比は 0.955～1.75 の範囲であり，いずれの種においてもラゼルチニブの血球移行は限定的であることが示された。

表 2.6.4-31 ラゼルチニブの *in vitro* 血球移行

Species	Mean ± SD Blood-to-Plasma Ratio
Mouse	0.991 ± 0.0833
Rat	0.955 ± 0.0351
Dog	1.42 ± 0.286
Monkey	1.75 ± 0.282
Human	1.15 ± 0.0116

SD = standard deviation
Source: 4.2.2.3.11

2.6.4.4.2.4 マウス及びラットの脳組織におけるラゼルチニブの *in vitro* 結合試験（RDTE[redacted]118）

（資料番号 4.2.2.3.12）

マウス及びラットの脳組織ホモジネートにおけるラゼルチニブの *in vitro* 結合を 1 及び 10 µmol/L の濃度で限外ろ過法により測定した【2.6.5.8B】。

脳組織ホモジネートにおけるラゼルチニブの結合率はマウスでは 99.7%，ラットでは 99.5%と高く，結合率に濃度依存性は認められなかった。

2.6.4.4.3 胎盤通過

妊娠動物を用いた組織分布試験は実施しておらず，ラゼルチニブの胎児への移行は不明である。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 種間比較

ラット，イヌ及びヒトの肝細胞，並びに経口投与後の血液，血漿及び排泄物サンプルを用い，ラゼルチニブの *in vitro* 及び *in vivo* 代謝を検討した。

3 種全ての肝細胞において，ラゼルチニブの 2-プロペンアミド基の GSH 抱合（第 II 相代謝）が主要な代謝経路であり，ヒトでは主に GST M1-1 により触媒された。ヒトにおける CYP3A4 による酸化的代謝も一部関与した（*in vitro* における CYP3A4 による酸化的代謝クリアランスは全代謝クリアランスの約 21%）。

^{14}C-ラゼルチニブを経口投与した試験において，血液及び血漿中放射能の多くが抽出できなかったが，これは ^{14}C-ラゼルチニブ由来放射性物質が血液及び血漿成分と共有結合していることによるものと考えられ，血液中における共有結合により，投与後の時間経過に伴い総放射能の血液／血漿中濃度比がより高くなった。抽出された TDRM に基づくと，血漿中の代謝物及び未変化体の濃度はおおむね平行に推移していた。ヒトの血液及び血漿を用いて *in vitro* でインキュベーションしたときの結果からも，^{14}C-ラゼルチニブ由来放射性物質の時間依存的な共有結合が示された。

ラット，イヌ及びヒトに ^{14}C-ラゼルチニブを単回経口投与後，ラゼルチニブは複数の経路を介して代謝されたのち，主に糞中に排泄された。定性的な代謝プロファイルは，種間で類似していた。また，3 種とも未変化体が主要な血中薬物関連物質であった。ヒトにおいて，*GSTM1* 遺伝子型はラゼルチニブ及びその代謝物の全身曝露量に大きな影響を及ぼさず，*GSTM1* 遺伝子型にかかわらず主要な血中代謝物は GSH 抱合体及び関連する GSH 異化代謝物であった。これらの代謝物はラット及びイヌの血中にも認められ，3 種全ての糞中で同定された代謝物の大部分を占めた。血漿中代謝プロファイリングは，患者にラゼルチニブを 1 日 1 回反復投与後の血漿でも実施したが，^{14}C-ラゼルチニブを投与した健康被験者とラゼルチニブを反復投与した患者との間でも血中代謝プロファイルに顕著な違いは認められなかった。

ラゼルチニブは 2-プロペンアミド基を介して EGFR に共有結合することが知られている（Yun 2019）。したがって，2-プロペンアミド基の GSH 抱合に関連するラゼルチニブの代謝物には EGFR に結合するために重要な活性基がなく，薬理学的活性はないと推測される。また，一般に GSH 抱合のような第 II 相抱合反応は化合物の水溶性を高め，薬理学的に不活性にすることが知られており，更なる安全性評価の必要はない（FDA 2020b）。

以上のように，*in vitro* 及び *in vivo* におけるラゼルチニブの代謝プロファイルは種間で定性的に類似していた。また，ヒトにおける全ての *in vitro* 代謝物はラット及び／又はイヌでも生成したことから，ラット及びイヌは安全性評価に適した動物種であると考えられた。主な代謝物は GSH 抱合を介して生成し，薬理学的活性に寄与せず，安全性の懸念も引き起こさないと考えられる。

2.6.4.5.2 *In vitro* 代謝安定性

2.6.4.5.2.1 マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞におけるラゼルチニブ及び M7 の *in vitro* 代謝安定性試験（RDTE[redacted]020，[redacted]0561 R9 及び RDTE[redacted]169）

（資料番号 4.2.2.4.1，4.2.2.4.2，4.2.2.4.3）

マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトの肝ミクロソーム【2.6.5.10B】及び肝細胞【2.6.5.10A】におけるラゼルチニブの *in vitro* 代謝安定性を 1 μmol/L の濃度で評価した。ラゼルチニブの代謝パラメータを表 2.6.4-32 に示す。

ラゼルチニブは検討した全ての種の肝ミクロソーム及び肝細胞で代謝された。肝ミクロソームにおけるラゼルチニブの固有クリアランスは，最も高かったサルを除くと種にかかわらず同程度であった。肝細胞におけるラゼルチニブの固有クリアランスは，ヒトと比較して動物の方が高値を示した。

表 2.6.4-32 ラゼルチニブの肝ミクロソーム及び肝細胞における *in vitro* 代謝安定性（平均値±標準偏差）

Species	Liver Microsomes		Hepatocytes	
	$t_{1/2}$ (min)	CL_{int} (µL/min/mg)	$t_{1/2}$ (min)	CL_{int} (µL/min/10^6 cells)
Mouse	98.2 ± 4.22	14.1 ± 0.592	97.7 ± 8.50	14.2 ± 1.29
Rat	44.0 ± 0.598	31.5 ± 0.425	16.5 ± 1.07	84.3 ± 5.55
Dog	85.9 ± 3.15	16.2 ± 0.589	39.8 ± 2.27	34.9 ± 1.95
Monkey	15.4 ± 0.0620	90.0 ± 0.363	20.0 ± 1.50	69.7 ± 5.02
Human	72.8 ± 4.18	19.2 ± 1.13	159.0 ± 12.1	8.73 ± 0.64

CL_{int} = intrinsic clearance; $t_{1/2}$ = elimination half-life
Source: 4.2.2.4.1; 4.2.2.4.2

また，マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトの肝ミクロソームにおける M7 の *in vitro* 代謝安定性を 1 µmol/L の濃度で評価した【2.6.5.10C】。M7 の代謝パラメータを表 2.6.4-33 に示す。

肝ミクロソームにおける M7 の固有クリアランスは，他の種と比較してサルで高値を示した。

表 2.6.4-33 M7 の肝ミクロソームにおける *in vitro* 代謝安定性（平均値±標準偏差）

Species	Liver Microsomes	
	$t_{1/2}$ (min)	CL_{int} (µL/min/mg)
Mouse	156 ± 1.63	8.90 ± 0.0936
Rat	77.6 ± 1.36	17.9 ± 0.311
Dog	232 ± 5.93	5.97 ± 0.155
Monkey	32.6 ± 0.558	42.5 ± 0.723
Human	157 ± 3.83	8.82 ± 0.217

CL_{int} = intrinsic clearance; $t_{1/2}$ = elimination half-life
Source: 4.2.2.4.3

2.6.4.5.2.2　マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトの血漿におけるラゼルチニブの *in vitro* 代謝安定性試験（RDTE[redacted]074）

（資料番号 4.2.2.4.4）

マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトの血漿におけるラゼルチニブの *in vitro* 代謝安定性を 100 及び 1,000 ng/mL の濃度で評価した【2.6.5.10E】。ラゼルチニブのヒト血漿中残存率を表 2.6.4-34 に示す。

ラゼルチニブは検討した全ての種の血漿中で 4 時間まで安定（残存率は 90%超）であった。

表 2.6.4-34 ラゼルチニブの血漿における *in vitro* 代謝安定性（平均値±標準偏差）

Species	% Remaining at 4 Hours	
	100 ng/mL Lazertinib	1,000 ng/mL Lazertinib
Mouse	105 ± 2.26	94.3 ± 3.06
Rat	100 ± 4.99	98.1 ± 1.91
Dog	93.9 ± 3.67	90.5 ± 2.48
Monkey	101 ± 6.32	97.3 ± 1.93
Human	98.5 ± 7.55	99.9 ± 3.05

Source: 4.2.2.4.4

2.6.4.5.3 *In vitro* 代謝

2.6.4.5.3.1 ヒトの血液及び血漿における ^{14}C-ラゼルチニブの *in vitro* 代謝試験（FK13586）（資料番号 4.2.2.4.5）

ヒトの血液及び血漿における ^{14}C-ラゼルチニブ（ピラゾール基に標識）由来放射性物質の共有結合率を液体シンチレーション計数法により評価した。また，^{14}C-ラゼルチニブの *in vitro* 代謝プロファイルを 500 ng/mL の濃度で放射能検出法により評価した。血液及び血漿のインキュベーション（それぞれ最大 6 及び 24 時間）は 4°C 及び 37°C で行った【2.6.5.10F】。

ヒトの血液及び血漿における共有結合率は 4°C では約 1%であった。一方，37°Cではヒトの血液及び血漿において時間依存的な共有結合が認められた。6 時間のインキュベーションでは，血液及び血漿における共有結合率はいずれも 6%であり，24 時間のインキュベーションでは，血漿において最大約 19%の共有結合が認められた。

ヒトの血液における代謝プロファイルは，共有結合試験の試料の抽出液を用いて検討した。ヒトの血液における ^{14}C-ラゼルチニブの *in vitro* 代謝物を表 2.6.4-35 に示す。最初の抽出操作における総放射能の回収率は 76.4%～80.6%の範囲であった。^{14}C-ラゼルチニブはヒトの血液において 37°C で代謝された。M11（2-プロペンアミド基の GSH 抱合体）及び M12（2-プロペンアミド基のシステイニルグリシン抱合体）の生成は時間とともに増加し，6 時間のインキュベーション後では，M11 はクロマトグラムピーク面積の 9.7%，M12 は 7.8%を占めた。ヒトの血液において，4°Cでは M11 の生成（37°C と比較して約 1/6）のみが認められたことから，M11 は一部非酵素的に生成することが示唆された。非酵素的な GSH 抱合を介した M11 の生成は，GST 酵素を添加していない試料でも確認された（2.6.4.7.1.1）。GST 酵素は種々の血液細胞に発現していることが知られているため（www.proteinatlas.org），血液細胞における M11 の生成には GST 酵素も関与している可能性がある。

ヒトの血漿において ^{14}C-ラゼルチニブを最大 24 時間インキュベーションしたとき，両温度（4°C 及び 37°C）とも代謝物は認められなかった。血漿における総放射能の回収率は時間依存的に減少し，37°Cで 24 時間インキュベーションしたときは 71%～83%であったが，これは同じインキュベーション条件下での共有結合率（約 19%）と整合した。

表 2.6.4-35 ヒトの血液における 4°C 及び 37°C での ^{14}C-ラゼルチニブの *in vitro* 代謝物

Metabolite		Metabolites in Human Blood (% Area)							
		4°C				37°C			
		0 h	1 h	4 h	6 h	0 h	1 h	4 h	6 h
Parent	Lazertinib	93.10	93.53	92.77	91.53	93.27	92.87	82.37	81.15
M11	+ GSH	1.4	3.0	4.5	3.5	1.1	3.9	8.2	9.7
M12	+ Cysteinylglycine	ND	ND	ND	ND	2.4	0.8	4.5	7.8

In human plasma, ^{14}C-lazertinib was the only entity that was observed after incubation for up to 24 hours at 4 and 37°C.
GSH = glutathione; ND = not detected
Source: 4.2.2.4.5

2.6.4.5.3.2 ラット，イヌ及びヒトの肝細胞における ^{14}C-ラゼルチニブの *in vitro* 代謝試験（FK13611）

（資料番号 4.2.2.4.6）

2 つの異なる位置（ピラゾール基又は 2-プロペンアミド基）に標識した ^{14}C-ラゼルチニブを用い，ラット，イヌ及びヒトの肝細胞における *in vitro* 代謝プロファイルを定量的放射能検出法により評価した。^{14}C-ラゼルチニブは 10 μmol/L の濃度で，ヒトの肝細胞（2×10^6 cells/mL）では最大 360 分間，ラット及びイヌの肝細胞（1×10^6 cells/mL）では最大 240 分間インキュベーションした。また，ケトコナゾール（特異的 CYP3A4 阻害薬）を用い，ヒトの肝細胞において CYP3A4 がラゼルチニブの代謝に寄与する割合を評価した【2.6.5.10D，2.6.5.11A】。

ヒトの肝細胞では，両 ^{14}C 標識体とも 360 分間のインキュベーション後，ラゼルチニブの約 50%が代謝された。主な代謝経路は 2-プロペンアミド基の GSH 抱合（M11）及びその後の GSH 異化代謝［M12 及び M14（2-プロペンアミド基のシステイン抱合体）］であった。その他の微量な代謝物として，M7（*N*-脱メチル体），M13（*N*-ジメチルアミノ基の一酸素付加体），M16（アミド加水分解により生成したアニリン），M21（アミド加水分解生成物），M17（ピリミジン-2-イル[アミノ]-4-メトキシ-2-モルホリノ-フェニル基の二水素脱離体），M15（C_3H_2O 脱離を伴う縮合モルホリノベンゾイミダゾール）及び M19（モルホリン脱離に伴い生成したフェノールのグルクロン酸抱合体）などが認められた。M3（一酸素付加体の硫酸抱合体），M9（M11 の *N*-脱メチル体），M10（M11 の二水素脱離体）及び M18（未変化体の 2 倍量の分子量 – 2H）は液体クロマトグラフィー－質量分析（LC-MS）法でのみ認められた。ヒトの肝細胞にケトコナゾールを添加したとき，ラゼルチニブの固有クリアランスの減少は約 21%であり，GSH 抱合が重要な代謝経路であることが示唆された。

ラットの肝細胞では，240 分間のインキュベーション後，ラゼルチニブの約 80%が代謝された。ラットの肝細胞における主な代謝物は M11，M10，M9 及び M15 であり，微量な代謝物は M21，M16，M7 及び M18 であった。

イヌの肝細胞では，240 分間のインキュベーション後，ラゼルチニブの約 60%が代謝された。イヌの肝細胞における主な代謝物は M11，M12 及び M14 であり，微量な代謝物は M3，M7，M9 及び M10 であった。

以上のように，3 種全てにおいて GSH 抱合が肝細胞における ^{14}C-ラゼルチニブの主な代謝経路であり，M11，並びにその下流の GSH 異化代謝物である M12 及び／又は M14 が主な代謝物であった。*In vitro* における全てのヒト代謝物はラット及び／又はイヌの肝細胞でも認められた。

2.6.4.5.4 *In vivo* 代謝

2.6.4.5.4.1 ラット

(1) ラットにおける ^{14}C-ラゼルチニブの血漿及び排泄物中代謝物の同定：2 つの異なる放射性標識位置の比較（FK13613）

（資料番号 4.2.2.4.7）

無処置又は胆管カニューレ処置した（BDC）雄 Sprague-Dawley ラットに 2 つの異なる位置（ピラゾール基又は 2-プロペンアミド基）に標識した ^{14}C-ラゼルチニブを 10 mg/kg（約 1.5 × 10^6 Bq/kg）の用量で単回経口投与し，血漿，胆汁，尿及び糞中の代謝，並びに排泄プロファイルを比較した【2.6.5.9A，2.6.5.11B】。本試験における排泄データは 2.6.4.6.1.1(2)に示す。

血漿中総放射能濃度の経時的推移は両 ^{14}C 標識体で非常に類似していたものの，総放射能の曝露量はピラゾール基の ^{14}C 標識体と比較して 2-プロペンアミド基の ^{14}C 標識体の方が約 50%高かった。これは，2-プロペンアミド基の ^{14}C 標識体のみに認められる極性代謝物によるものと考えられる。総放射能濃度は二相性に減少し，一相性に消失した未変化体と比較してわずかに遅れてピークに達し，より緩やかに減少した。未変化体の濃度は両 ^{14}C 標識体で同程度であった。

血液中総放射能濃度は両 ^{14}C 標識体で非常に類似していた。また，血漿中と比較して全体的に平坦なプロファイルを示し，血液及び血漿中の $t_{1/2}$ は両 ^{14}C 標識体で同程度であった。総放射能の血液／血漿中濃度比は時間とともに顕著に増加し，投与後 0.5～2 時間では約 1.0 であったが，2-プロペンアミド基の ^{14}C 標識体では投与 72 時間後に約 6.5，ピラゾール基の ^{14}C 標識体では投与 48 時間後に約 8.1 となった。肝臓及び肺内総放射能濃度の経時的推移は全体的に血漿中と類似していた。これらの組織については未変化体の定量及び代謝物のプロファイリングは行わなかった。

代謝プロファイリング用血漿サンプルにおける総放射能の回収率は，両 ^{14}C 標識体とも投与後 24～48 時間までは約 100%であったが，それ以降の時点（投与後 72～96 時間）では約 70%に減少する傾向が認められた。

血漿中では，投与後 48～72 時間までは未変化体が主に存在したが，AUC_{last} に基づくと，総放射能に対する割合はピラゾール基の ^{14}C 標識体では 49%，2-プロペンアミド基の ^{14}C 標識体では 32%であった。M12，M14，M15，M7 及び M18（投与後の時間が経過した時点で最も多く存在），並びに極性代謝物（未同定；2-プロペンアミド基の ^{14}C 標識体でのみ認められ，2-プロペンアミド基脱離に関連する小さなフラグメントであると示唆された）を含む複数の微量な代謝物が認められたが，極性代謝物が両 ^{14}C 標識体の血漿中総放射能濃度に約 50%の差を生じさせた主な原因であると考えられる。

2-プロペンアミド基に標識した ^{14}C-ラゼルチニブをラットに経口投与した後の胆汁及び糞中代謝プロファイルは，全体的にピラゾール基に標識した ^{14}C-ラゼルチニブと類似していた。2-プロペンアミド基に標識した ^{14}C-ラゼルチニブを経口投与後の呼気中には多くの放射能（$^{14}CO_2$ として用量の 16.3%）が認められたことから，2-プロペンアミド基の ^{14}C 標識体をヒトにおける AME 試験に用いることは適切ではないと判断された。呼気中への放射能の排出は，アミド加水分解によりアクリル酸が放出され，その主要な代謝物として CO_2 が生成したことによるものと考えられる（deBethizy 1987; Parent 1998）。

^{14}C-ラゼルチニブ（ピラゾール基に標識）を経口投与後の代謝プロファイリング用糞サンプルにおける総放射能の抽出率は無処置及びBDCラットとも83%であった。ブランクのラット糞サンプルに^{14}C-ラゼルチニブ（ピラゾール基に標識）を添加したときの総放射能の抽出率は99%であった。

ラットにおいて，^{14}C-ラゼルチニブ（ピラゾール基に標識）は著しく代謝されて，主に胆汁及び糞中に排泄された。無処置ラットでは投与後48時間までに糞中に用量の81.5%が排泄され，BDCラットでは投与後48時間までに胆汁及び糞中に用量のそれぞれ50.4及び39.1%が排泄された。未変化体は無処置及びBDCラットの糞中に用量の8.93%～9.37%のみ認められ，BDCラットの胆汁中にはほとんど認められなかった。

胆汁及び糞中代謝プロファイルは複雑であり，複数の代謝物が共溶出した。全体的に，胆汁及び糞中の主な代謝経路は2-プロペンアミド基のGSH抱合及びその後のGSH異化代謝（M14は胆汁中では用量の9.44%）であった。また，その中間代謝物［M12，M32（2-プロペンアミド基のシステイニルグルタミン抱合体）］，並びにその後のメルカプツール酸（M44）及び硫酸抱合体（M37）が認められ，これら全てのGSH関連代謝物は糞中では用量の13.3%に相当した。モルホリン窒素に対するアルファ位の炭素が酸化され，その後の環化及びC_3H_6O脱離によりM15（胆汁中では用量の2.44%）が生成した。モルホリン脱離及び一酸素付加したフェノール代謝物（M59）が認められたが，これは1,4-ベンゾキノンジイミン中間体とその後のイミニウム基の加水分解を介して生成した可能性が最も高い。M59はその後グルクロン酸抱合され，M19（胆汁中では用量の2%未満）が生成した。四置換されたフェニル基又はモルホリン窒素に対してアルファ位の炭素へのGSH抱合体（M20；胆汁中では用量の1.76%）及びその後のGSH異化代謝物［M24（システイニルグリシン抱合体；糞中では用量の2.69%）］が認められた。アミド加水分解により一級アミン（M16；胆汁中では用量の0.78%，糞中では用量の0.4%）が生成し，その後カルバモイルグルクロン酸抱合体（M34；胆汁中では用量の4.48%；M32及びM3と共溶出）が生成した。*N*-脱メチル及び*O*-脱メチルにより，それぞれM7及びM61が生成した。他の多くの代謝物が，上述の経路の組合せ又は二次代謝により生成した［M28（M7及びM32の組合せ），M30（モルホリン基のシステイニルグルタミン抱合体），M35（M7及びM37の組合せ），M39（M16及び四置換されたフェニル基又はモルホリン基のシステイン抱合体の組合せ），M47（M14及びM7の組合せ），M43（M47及びM44の組合せ）及びM60（M59の二水素付加体）］。いくつかの糞中代謝物はBDCラットの糞中でも存在したが，胆汁中での存在量はわずかであったことから，それらの代謝物の少なくとも一部は消化管代謝及び／又は分泌に由来することが示された。

ラットに^{14}C-ラゼルチニブ（ピラゾール基に標識）を経口投与後，未変化体は尿中にほとんど認められなかった。また，M14（用量の約0.7%）を除き，尿中に認められた各代謝物は用量の0.2%未満であった。

2.6.4.5.4.2 イヌ

(1) イヌにおける ^{14}C-ラゼルチニブの血液，血漿及び排泄物中代謝物の同定（FK13614）（資料番号 4.2.2.4.8）

2 例の雄ビーグル犬に ^{14}C-ラゼルチニブ（ピラゾール基に標識）を 5 mg/kg（約 0.56 × 10^6 Bq/kg）の用量で単回経口投与し，血液，血漿，尿及び糞中の代謝及び排泄プロファイルを評価した【2.6.5.9B，2.6.5.11C】。本試験における排泄データは 2.6.4.6.1.2(1)に示す。

血液及び血漿中とも総放射能及び未変化体の濃度は投与後 2～4 時間に C_{max} に達し，総放射能は未変化体と比較して緩やかに消失した。血漿中総放射能濃度は二相性に消失し，$t_{1/2}$ は長かった（232 時間）。総放射能の血液／血漿中濃度比はおおむね時間とともに増加する傾向を示し，0.615～1.18 の範囲であったことから，一部の ^{14}C-ラゼルチニブ由来放射性物質の血液細胞への限定的な分布及び／又は共有結合が示された。

総放射能の共有結合は投与後 96 時間までに採取した血液及び血漿サンプルを用いて評価した。共有結合している濃度は投与後 24～48 時間で最も高く，投与 96 時間後ではわずかに減少した。血液及び血漿サンプルにおける共有結合率は，投与 96 時間後の濃度に基づくと総放射能のそれぞれ 75%及び 35%であり，0 時間から 96 時間までの AUC（AUC_{96h}）に基づくと総放射能のそれぞれ 22%及び 8%であった。総放射能及び共有結合の経時的推移を視覚的に投与後 96 時間以降へ外挿すると，血液及び血漿中とも放射能のうち共有結合をしている割合は投与後の時間が経過した時点でより大きいと考えられる。また，血液中における共有結合により，投与後の時間経過に伴い総放射能の血液／血漿中濃度比がより高くなった。

血液及び血漿中代謝物のプロファイリングのために，個々のイヌについて投与後 0～96 時間の AUC に基づきプール試料を調製した（Hamilton 1981）。番号 1 及び 2 のイヌにおける総放射能の回収率は血漿プール試料ではそれぞれ 82%及び 75%，血液プール試料ではそれぞれ 83%及び 64%であった。

血液中では，未変化体及び M11 が主要な薬物関連物質として認められた。複数の微量な代謝物［M7，M9，M14，M15 及び M62（M7 の *N*-脱メチル体）］が質量分析法により同定されたが，これらは放射能検出法の LLOQ 未満であった。

血漿中では，M12，M42（M7 及び M12 の組合せ），M47，M7 及び未変化体が認められ，M65（未同定）も番号 2 のイヌでのみ認められた。M14，M15 及び M62 も微量な代謝物として認められたが，放射能検出法の LLOQ 未満であった。血漿中代謝物と未変化体の全体的な経時的推移は平行であった。

総放射能の回収率は個々のイヌの代謝プロファイリング用糞サンプルでは 81%～90%の範囲であり，番号 1 及び 2 のイヌをプールした代謝プロファイリング用尿サンプルでは 91%であった。

イヌにおける主な排泄経路は糞であった（番号 1 及び 2 のイヌでは用量のそれぞれ 68.4%及び 81.7%）。番号 1 及び 2 のイヌにおける糞（投与後 0～96 時間）中未変化体の割合は用量のそれぞれ 0.65%及び 1.72%のみであったことから，ラゼルチニブは著しく代謝されて排泄されることが示された。糞中で認められた代謝物は主に *N*-脱メチル化（M7 を生成）並びに 2-プロペンアミド基の GSH 抱合（M11 を生成）及びその後の GSH 異化代謝により生成すると考えられた。以下のように，これらの代謝経路の組合せにより代謝物の大部分が生成することが示された。

1) M7 は番号 1 及び 2 のイヌにおいて用量のそれぞれ 2.00%及び 2.06%であった。M14 及び M47 が主な代謝物であり，M14 は番号 1 及び 2 のイヌにおいて用量のそれぞれ 9.17%及び 15.7%，M47 は番号 1 及び 2 のイヌにおいて用量のそれぞれ 8.15%及び 9.89%であった。

2) M43（M47 の *N*-アセチル体）は番号 1 及び 2 のイヌにおいて用量のそれぞれ 0.40%及び 3.21%であった。

3) 共溶出した M40（M47 のメチルアミンの *N*-アセチル体）及び M41（M43 のシステイン第一級アミンのホルミル体）は番号 1 及び 2 のイヌにおいて用量のそれぞれ 3.08%及び 5.17%であった。

4) M15 はモルホリン窒素に対するアルファ位の炭素の酸化（イミニウム中間体が生成すると考えられる），並びにその後の環化及び C_3H_6O 脱離により生成し，番号 1 及び 2 のイヌにおいて用量のそれぞれ 2.99%及び 2.58%であった。

5) M20 は 1,4-ベンゾキノンジイミン又はモルホリンイミニウム中間体に由来する可能性が高い。

6) M57（4-メチル-3-フェニル-ピラゾール基の一酸素付加体）及び M3（M57 の硫酸抱合体）は用量の 2%未満であった。

番号 1 及び 2 のイヌのプールした尿（投与後 0～48 時間）における未変化体の割合は用量の 0.21%であった。また，いくつかの微量な代謝物が認められたが，いずれも用量の 1%未満であった。

2.6.4.5.4.3 ヒト

(1) 健康な男性被験者における ^{14}C-ラゼルチニブの血液，血漿及び排泄物中代謝物の同定（FK13695）

（資料番号 4.2.2.4.9）

8 例の健康な男性被験者に ^{14}C-ラゼルチニブ（ピラゾール基に標識）を 240 mg（約 0.60×10^6 Bq）の用量で単回経口投与し，血液，血漿，尿及び糞中の代謝プロファイルを評価した（5.3.3.1.1）。以前の臨床試験（5.3.1.1.1）において，非 Null *GSTM1* 遺伝子型（*GSTM1* *A/*A，*A/*B，*B/*B）の被験者と比較して Null *GSTM1* 遺伝子型（GSTM1 酵素活性が完全に欠如；*GSTM1* *0/*0）の方がラゼルチニブの全身曝露量が高かった（2 倍以内）ことから，4 例の非 Null *GSTM1* 遺伝子型及び 4 例の Null *GSTM1* 遺伝子型の被験者を本試験に組み入れた【2.6.5.9C，2.6.5.11D】。ヒトにおける ^{14}C-ラゼルチニブの推定代謝経路を図 2.6.4-8 に示す。

両遺伝子型とも血液及び血漿中放射能の多くが抽出できなかったが，これは ^{14}C-ラゼルチニブ由来放射性物質が血液及び血漿成分と共有結合していることによるものと考えられる。

抽出された放射能から，合計 9 種類の代謝物が投与後 0～504 時間の AUC に基づく血漿プール試料で認められた。両遺伝子型とも未変化体が主要な薬物関連物質であった。また，全体的に代謝物／未変化体比は Null *GSTM1* 遺伝子型と比較して非 Null *GSTM1* 遺伝子型の方が高かった（1.16 倍）。このように，抽出された TDRM に対する未変化体の割合は非 Null *GSTM1* 遺伝子型

と比較して Null *GSTM1* 遺伝子型の方が高く，血液中では非 Null *GSTM1* 遺伝子型で 37.1%，Null *GSTM1* 遺伝子型で 57.1%，血漿中では非 Null *GSTM1* 遺伝子型で 41.0%，Null *GSTM1* 遺伝子型で 49.3%であった。

血液中の主要な代謝物は M11，M14 及び M15 であった。M12，M16 及び M33（第一級 2-アミノピリミジン；1,4-ベンゾキノンジイミン中間体とその後のイミン基の加水分解反応により生成した可能性が最も高い）も微量に存在した。

血漿中の主要な代謝物は M12（非 Null *GSTM1* 遺伝子型で TDRM の 23.6%，Null *GSTM1* 遺伝子型で TDRM の 19.6%）であり，次いで M14（非 Null *GSTM1* 遺伝子型で TDRM の 12.3%，Null *GSTM1* 遺伝子型で TDRM の 9.06%）及び M15（非 Null *GSTM1* 遺伝子型で TDRM の 8.04%，Null *GSTM1* 遺伝子型で TDRM の 6.57%）であった。M11，M7，M16，M33，M51（モルホリン基の C_2H_2 脱離体）及び M52（モルホリン基の C_4H_6O 脱離体）も微量に存在した。血漿中では，主要な代謝物と未変化体の経時的推移は類似していた。M7 の血漿中濃度は，LC-MS/MS 法により M7／未変化体曝露量比が 0.02～0.04 であることを示した他の臨床試験（5.3.4.2.1）の結果と一致した。

糞ホモジネートサンプルからの総放射能の抽出率は約 57%～69%であった。したがって，糞中における未変化体及び代謝物の量（用量に対する割合）は，最大で約 2 倍過小評価されている可能性がある。

放射能の主な排泄経路は糞であった（糞では用量の 86.2%，尿では用量の 3.54%）。ラゼルチニブは著しく代謝されて排泄された。非 Null *GSTM1* 遺伝子型及び Null *GSTM1* 遺伝子型とも糞及び尿中の未変化体は少なく，糞中では用量のそれぞれ 5.04%及び 2.50%，尿中では用量のそれぞれ 0.125%及び 0.176%であった。排泄物中代謝物の量は両遺伝子型で同程度であった。

尿及び糞中代謝物は主に多くの微量な代謝物から成り，その量は LLOQ 付近若しくは LLOQ 未満，又はクロマトグラフィーの分解能が不十分であったため，適切に定量することができなかった。尿中では，未変化体及び M14 を除き，各代謝物は用量の 0.1%未満であった。

尿及び糞とも，主な代謝物は 2-プロペンアミド基の GSH 抱合及び／又はその後の GSH 異化代謝により生成し，M14 は非 Null *GSTM1* 遺伝子型及び Null *GSTM1* 遺伝子型において糞中では用量のそれぞれ 13.9%及び 11.9%，尿中では用量のそれぞれ 0.238%及び 0.219%，M44 は非 Null *GSTM1* 遺伝子型及び Null *GSTM1* 遺伝子型において糞中では用量のそれぞれ 3.90%及び 3.42%，尿中では用量のそれぞれ 0.005%及び 0.009%であった。M11 は排泄物中に認められなかったが，M11 の他の GSH 異化代謝物［M12（LLOQ 未満），M32 及び M37］がわずかに認められた。

その他の主要な代謝物はモルホリン窒素に対してアルファ位の炭素の酸化（イミニウム中間体が生成すると考えられる），並びにその後の環化及び C_3H_6O 脱離により生成した M15（非 Null *GSTM1* 遺伝子型及び Null *GSTM1* 遺伝子型において糞中では用量のそれぞれ 3.29%及び 4.68%，尿中では用量のそれぞれ 0.038%及び 0.040%）であった。M15 は，未変化体及び／又は 2-プロペンアミド基の代謝物に由来すると推定される。

排泄物中で同定された他の代謝経路は以下のとおりであった。M59 は 1,4-ベンゾキノンジイミン中間体及びその後のイミニウム基の加水分解により生成した可能性が最も高い。M20 は 1,4-ベンゾキノンジイミン又はモルホリンイミニウム中間体に由来する可能性が最も高く，M20 の GSH 異化代謝物［M24 及び M31（システイン抱合体）］も認められた。

微量な代謝物である M53（M15 の生成に関与する前述のイミニウムの前駆体であると推定される；LLOQ 未満）はモルホリン窒素に対してアルファ位への一酸素付加により生成し，その後のモルホリンの *N*-及び／又は *O*-脱アルキル化により M51 及び M52 が生成した。アミド加水分解により第一級アミン（M16）が生成し，その後カルバモイルグルクロン酸抱合体（M34）が生成した。ジメチルアミンのメチル基への一酸素付加により M13 が生成し，その後 *N*-脱アルキル化により M7 が生成した。4-メチル-3-フェニル-ピラゾール基への一酸素付加により M57 が生成した。多くの他の微量な代謝物が上述の代謝経路の組合せ又は二次代謝により生成した。組合せにより生成した代謝物のうち，M26（M44 及び M51 の組合せ），M39（M16 及び M31 の組合せ），M47（M7 及び M14 の組合せ），M40（M47 のメチルアミンの *N*-アセチル体）及び M43（M47 及び M44 の組合せ）は定量可能であった。

全体的に，*GSTM1* 遺伝子型はラゼルチニブ及びその代謝物の全身曝露量にわずかな影響しか及ぼさなかった（AUC で 2 倍以内）。また，両遺伝子型とも未変化体が主要な血中薬物関連物質であり，代謝物／未変化体比は Null *GSTM1* 遺伝子型と比較して非 Null *GSTM1* 遺伝子型の方が高かった（1.16 倍）。さらに，遺伝子型にかかわらず代謝物の糞中排泄が主要な消失経路であり，排泄物中代謝物の量は両遺伝子型で同程度であった。

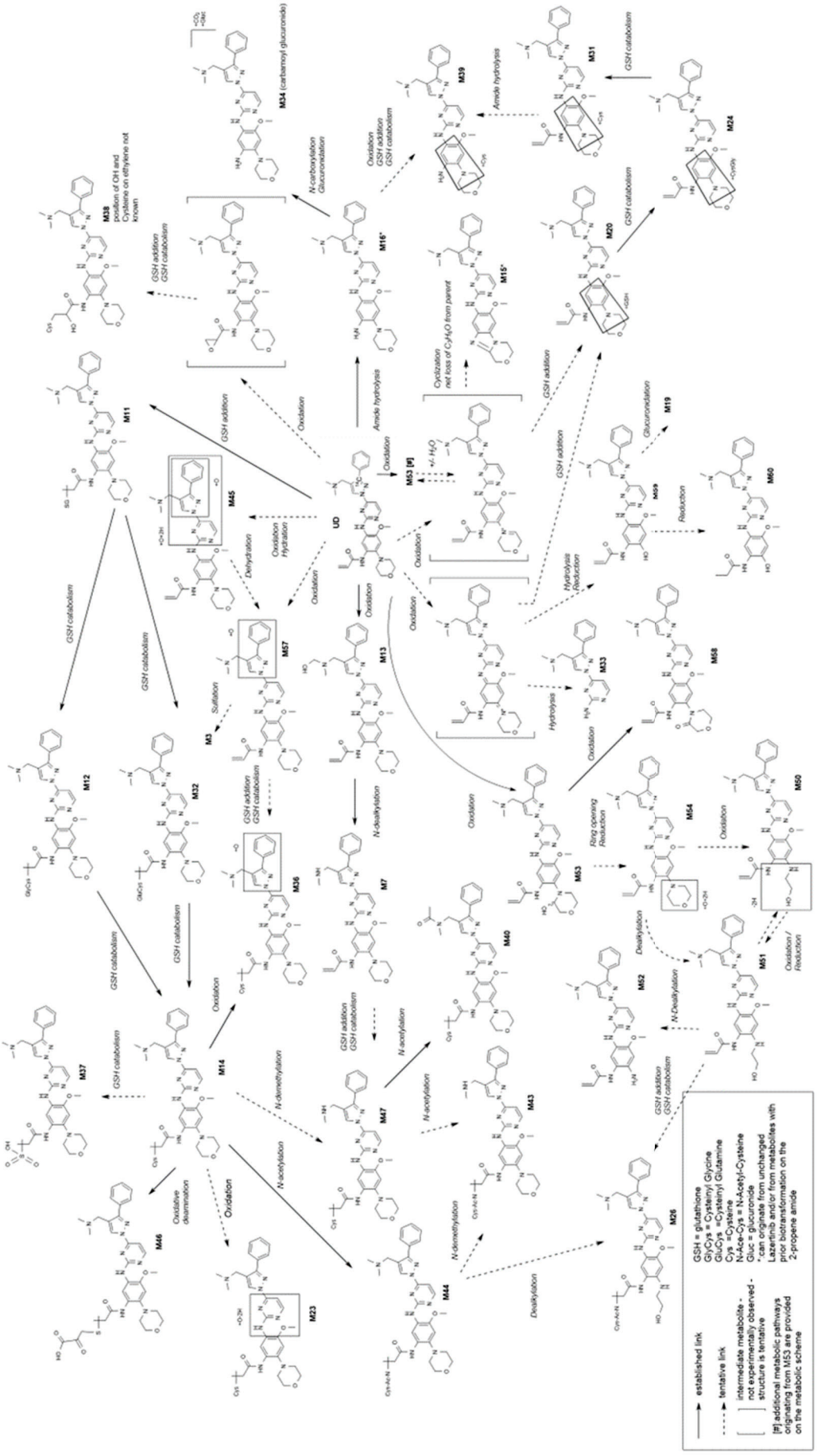


図 2.6.4-8 男性健康成人の血液，血漿，尿及び糞中に認められた ^{14}C-ラゼルチニブの *in vivo* 推定代謝経路

UD = unchanged drug (JNJ-73841937)
Source: 4.2.2.4.9

(2) 患者における血漿中代謝物量の推定（FK13698）

（資料番号 4.2.2.4.10）

臨床試験［5.3.4.2.1；単回投与／サイクル 0（Day 1）及び反復投与／サイクル 2（Day 15）］において 4 例の患者にラゼルチニブを 240 mg の用量で 1 日 1 回 15 日間反復経口投与し，得られた血漿サンプルを用いて，ヒト AME 試験（5.3.3.1.1）で同定した血中代謝物の量を推定した。各代謝物の質量分析レスポンス係数は，ヒトにおける AME 試験での血漿中濃度（加速器質量分析法により測定）及び LC-MS 法による血漿中ピーク面積に基づき決定した。本試験では，質量分析レスポンス係数を代謝物の LC-MS ピーク面積に適用し，代謝物の量を推定した。また，AUC_{24h} に基づき，Day 15 における TDRM に対する割合として表した【2.6.5.9D】。

血漿中における主な薬物関連物質は未変化体であった（単回投与後は TDRM の 60.5%，反復投与後は TDRM の 55.9%）。GSH 関連代謝物である M11，M12 及び M14 は TDRM のそれぞれ 1.26%，16.4%及び 3.26%であった。C_3H_2O 脱離を伴う縮合モルホリノベンズイミダゾールである M15 は TDRM の 7.89%であった。モルホリン基の C_2H_2 脱離体である M51 及びモルホリン基の C_4H_6O 脱離体である M52 は TDRM のそれぞれ 5.11%及び 5.19%であった。アミド加水分解体である M16 は TDRM の 3.48%であった。第一級 2-アミノピリミジンである M33 及び *N*-脱メチル体である M7 は TDRM のそれぞれ 1.31%及び 0.26%であった。

未変化体及び代謝物の量に被験者間で差は認められたものの，本試験においてラゼルチニブを 240 mg の用量で経口投与した患者サンプルを用いて評価した全体的な結果（AUC_{24h} に基づく）は，ヒトにおける AME 試験において ^{14}C-ラゼルチニブを 240 mg の用量で単回経口投与した被験者サンプルを用いて評価した結果（投与後 0～504 時間のプール試料に基づく）と同程度であった。

AUC_{24h} に基づく Day 1 に対する Day 15 の未変化体の累積比は 2.18 であった。また，微量な代謝物である M15 及び M16 の累積比がそれぞれ 5.15 及び 7.95 であったことを除き，代謝物の累積比は 1.68～3.53 の範囲であった。

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　排泄の経路及び程度

2.6.4.6.1.1　ラット

(1) ラットにおける ^{14}C-ラゼルチニブのマスバランス試験（WIL-240506）

（資料番号 4.2.2.5.1）

無処置又は BDC 雄 Sprague-Dawley ラットに ^{14}C-ラゼルチニブ（ピラゾール基に標識）を 10 mg/kg（約 14.8×10^6 Bq/kg）の用量で単回経口投与し，代謝及び排泄プロファイルを評価した。尿及び糞は無処置ラットでは投与後最大 168 時間，BDC ラットでは投与後最大 48 時間採取し，BDC ラットでは胆汁も採取した【2.6.5.13A，2.6.5.14A】。

放射能の累積排泄率は無処置ラットでは 106.4%，BDC ラットでは 99.4%であり，^{14}C-ラゼルチニブを単回経口投与後，投与放射能はほぼ完全に排泄された。

無処置ラットでは回収された放射能の大部分は糞中に排泄され（用量の 102.2%），尿及びケージリンス液中の回収率は用量のそれぞれ 3.54%及び 0.66%であった。

BDC ラットでは回収された放射能の大部分は胆汁中に排泄され（用量の 60.0%），糞，死体，尿及びケージリンス液中の回収率は用量のそれぞれ 23.9%，10.3%，4.38%及び 0.62%であった。

(2) ラットにおける ^{14}C-ラゼルチニブの血漿及び排泄物中代謝物の同定：2 つの異なる放射性標識位置の比較（FK13613）

（資料番号 4.2.2.5.2）

無処置又は BDC 雄 Sprague-Dawley ラットに 2 つの異なる位置（ピラゾール基又は 2-プロペンアミド基）に標識した ^{14}C-ラゼルチニブを 10 mg/kg（約 1.5×10^6 Bq/kg）の用量で単回経口投与し，血漿，胆汁，尿及び糞中の代謝，並びに排泄プロファイルを評価した【2.6.5.13B, 2.6.5.14B】。本試験における代謝プロファイルは 2.6.4.5.4.1(1)に示す。

ピラゾール基の ^{14}C 標識体

BDC ラットにおける投与後 48 時間までの尿，糞及び胆汁中排泄率は用量のそれぞれ 2.48%，39.1%及び 50.4%であり，総回収率は用量の 91.9%であった。

無処置ラットにおける投与後 48 時間まで尿及び糞中排泄率は用量のそれぞれ 3.29%及び 81.5%であった。また，死体に残存していた放射能は用量の 8.81%であり，総回収率は用量の 93.6%であった。

2-プロペンアミド基の ^{14}C 標識体

BDC ラットにおける投与後 96 時間（胆汁は投与後 48 時間）までの尿，糞及び胆汁中排泄率は用量のそれぞれ 2.82%，28.4%及び 42.5%であり，総回収率は用量の 73.7%であった。

無処置ラットにおける投与後 96 時間までの尿及び糞中排泄率は用量のそれぞれ 3.30%及び 72.8%であった。また，動物の死体，肝臓及び肺に残存していた放射能は用量のそれぞれ 4.67%，1.39%及び 0.11%であり，総回収率は用量の 82.2%であった。

一方，別の無処置ラットでは用量の約 16%の放射能が呼気中に認められた。

全体的に，2-プロペンアミド基に標識した ^{14}C-ラゼルチニブをラットに経口投与後のマスバランスは，ピラゾール基に標識した ^{14}C-ラゼルチニブと比較して適切に評価できていないと考えられた。したがって，イヌ及びヒトにおける放射性標識体を用いた AME 試験は，ピラゾール基に標識した ^{14}C-ラゼルチニブを用いて実施した。

2.6.4.6.1.2 イヌ

(1) イヌにおける ^{14}C-ラゼルチニブの血液，血漿及び排泄物中代謝物の同定（FK13614）

（資料番号 4.2.2.5.3）

2 例の雄ビーグル犬に ^{14}C-ラゼルチニブ（ピラゾール基に標識）を 5 mg/kg（約 0.56 × 10^6 Bq/kg）の用量で単回経口投与し，血液，血漿，尿及び糞中の代謝及び排泄プロファイルを評価した【2.6.5.13C】。本試験における代謝プロファイルは 2.6.4.5.4.2(1)に示す。

番号 1 及び 2 のイヌにおける投与後 96 時間までの総放射能の累積排泄率はそれぞれ 72.2%及び 86.2%であった。また，総放射能の主な排泄経路は糞であり，番号 1 及び 2 のイヌにおける糞中排泄率は用量のそれぞれ 68.4%及び 81.7%，尿中排泄率は用量のそれぞれ 3.75%及び 4.53%であった。

投与後 96 時間までの尿及び糞の採取では総放射能の回収が不完全であったため，追加の尿及び糞の採取を Day 10（投与後 216～240 時間）に行った。Day 10 におけるサンプルには少量の放射能のみが認められた（番号 1 及び 2 のイヌにおいて用量のそれぞれ 0.10%及び 0.14%以下）。

2.6.4.6.2 乳汁中排泄

ラゼルチニブの乳汁中排泄試験は実施していない。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 代謝に関与する酵素分子種

2.6.4.7.1.1 ラゼルチニブの代謝に関与するヒト GST 分子種の同定（FK13659）

（資料番号 4.2.2.4.11）

ラゼルチニブの代謝に関与するヒト GST 分子種を同定するために，1 mmol/L の GSH 存在下，ヒト組換え GST 酵素（50 µg/mL GST A1-1，50 µg/mL GST P1-1 又は 5 µg/mL GST M1-1）の添加又は非添加時における ^{14}C-ラゼルチニブ（ピラゾール基に標識）の *in vitro* 代謝プロファイルを 10 µmol/L の濃度（線形条件下）で評価した【2.6.5.10G】。^{14}C-ラゼルチニブの消失及び M11 の生成に関するパラメータを表 2.6.4-36 に示す。

3 つの全ての GST 分子種はラゼルチニブの GSH 抱合を触媒し，GST M1-1 が他の 2 つの分子種と比較して顕著に高い触媒活性を示した。M11 が唯一の代謝物として認められたが，GST を添加せずにインキュベーション後，M11 の生成がわずかに認められたことから，非酵素的な GSH 抱合も一部関与することが示された。非酵素的な GSH 抱合を介した M11 の生成は，ラゼルチニブをヒトの血液中において 4°C でインキュベーションした *in vitro* 試験でも認められた（2.6.4.5.3.1）。

表 2.6.4-36 ^{14}C-ラゼルチニブのヒト GST 分子種による *in vitro* 代謝

GST Isoform	Lazertinib Disappearance CL_{int} (µL/min/µg)	M11 Formation CL_{int} (µL/min/µg)
GST A1-1	0.12	0.11
GST P1-1	0.13	0.11
GST M1-1	5.13	4.66

In all tested conditions, M11 (+GSH) was observed as the only metabolite.
CL_{int} values have been corrected for the contribution of non-enzymatic GSH addition (buffer control).
CL_{int} = intrinsic clearance; GST = glutathione *S*-transferase
Source: 4.2.2.4.11

2.6.4.7.1.2　ラゼルチニブの代謝に関与するヒト CYP 分子種の同定（RDTE[redacted]022）

（資料番号 4.2.2.4.12）

ラゼルチニブの代謝に関与するヒト CYP 分子種を同定するために，ラゼルチニブをヒト組換え CYP 分子種（CYP1A1，CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4 又は CYP3A5）とインキュベーションし，ラゼルチニブの代謝パラメータを測定した【2.6.5.10H】。

ラゼルチニブは主に CYP3A4（88.4%）により代謝され，CYP2C9（3.46%），CYP1A2（2.38%）及び CYP2A6（1.72%）も一部関与することが示された。

2.6.4.7.1.3　ラゼルチニブの代謝に関与するヒト UGT 分子種の同定（[redacted]0561 R9b）

（資料番号 4.2.2.4.13）

ラゼルチニブの代謝に関与するヒト UGT 分子種を同定するために，ラゼルチニブをヒト組換え UGT 分子種（UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7 又は UGT2B15）とインキュベーションし，ラゼルチニブの代謝パラメータを測定した【2.6.5.10I】。

複数の UGT 分子種（UGT1A3，UGT1A6，UGT2B7 及び UGT2B15）がラゼルチニブを代謝し，UGT1A6 が他の分子種と比較して顕著に高い触媒活性を示した。しかしながら，2.6.4.5.3 及び 2.6.4.5.4 に示したように，ラゼルチニブの直接的なグルクロン酸抱合は *in vitro* 及び *in vivo* とも重要な経路ではなかった。

2.6.4.7.2　酵素誘導及び阻害

ラゼルチニブが薬物代謝酵素を阻害又は誘導する可能性を検討するために，包括的な *in vitro* 試験を実施した。また，M7 はイヌにおける主要な血中代謝物のひとつであったことから M7 が CYP を阻害する可能性も評価した。しかしながら，M7 はヒトにおいては微量な（M7／未変化体曝露量比は 0.02～0.04）血中代謝物であることが示されたため，M7 の更なる *in vitro* 評価は実施しなかった。^{14}C-ラゼルチニブを用いたヒトにおける AME 試験（5.3.3.1.1）において，ラゼルチニブの主要な（抽出された TDRM の 10%超）血中代謝物である M12 及び M14 は GSH 抱合体の異化代謝物である。これらの GSH 関連代謝物は極性が高く，ラゼルチニブと比較してヒトにおける血中曝露量は低かったこと（2.6.4.5.4.3(1)）を考慮すると，これらの代謝物がヒトの代謝酵素及びトランスポーターを介して DDI を起こす可能性は低いと考えられる。したがって，M12

及び M14 を用いた *in vitro* DDI 試験は必要とされず（EMA 2012，FDA 2020a，MHLW 2018），実施しなかった。

2.6.4.7.2.1 ラゼルチニブの *in vitro* ヒト CYP 酵素阻害［50%阻害濃度（IC_{50}）シフト］試験（FK13573 及び RDTE[redacted]170）

（資料番号 4.2.2.6.1，4.2.2.6.2）

ヒト肝ミクロソームを用い，ラゼルチニブメシル酸塩（全ての CYP 分子種）又はラゼルチニブ遊離塩基（CYP3A4 のみ）がヒト CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CY2C19，CYP2D6 及び CYP3A4（プローブ基質としてミダゾラム及びテストステロンを用いた）に対して可逆的阻害及び時間依存的阻害（TDI）作用を示す可能性を評価した【2.6.5.12A】。また，同じインキュベーション条件下，ラゼルチニブ遊離塩基がヒト肝ミクロソームと結合する程度を平衡透析法により測定した【2.6.5.8C】。ラゼルチニブのヒト CYP 分子種に対する阻害パラメータを表 2.6.4-37 に示す。

ラゼルチニブメシル酸塩は検討した最高濃度で CYP1A2，CTP2B6，CYP2C8 及び CYP2D6 を阻害しなかった（IC_{50} > 30 μmol/L）。CYP2C19（IC_{50} = 26.27 μmol/L）及び CYP2C9（IC_{50} = 17.3 μmol/L）に対して可逆的阻害が認められたが，TDI は認められなかった。また，CYP3A4 に対してより強い可逆的阻害が認められた（ミダゾラムでは IC_{50} = 8.07 μmol/L，テストステロンでは IC_{50} = 5.18 μmol/L）。ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型）を添加したヒト肝ミクロソームにおいてラゼルチニブメシル酸塩をプレインキュベーションしたとき，プレインキュベーションしなかったときと比較して CYP3A4 に対する IC_{50} が低くなり（ミダゾラムでは IC_{50} = 1.37 μmol/L，テストステロンでは IC_{50} = 1.13 μmol/L），IC_{50} が 4.6～5.9 倍低くなったことから，ラゼルチニブは CYP3A4 に対する時間依存的又は mechanism-based 阻害薬である可能性が示された。

ラゼルチニブ遊離塩基を 0.124 μmol/L の濃度でヒト肝ミクロソームとインキュベーションしたときの非結合型分率は，0.1，0.15 及び 0.2 mg/mL のミクロソームタンパク質濃度でそれぞれ 0.263，0.176 及び 0.134 であった。同様に，ラゼルチニブ遊離塩基を 10 μmol/L の濃度でヒト肝ミクロソームとインキュベーションしたときの非結合型分率は，0.1，0.15 及び 0.2 mg/mL のミクロソームタンパク質濃度でそれぞれ 0.362，0.268 及び 0.198 であった。

CYP3A4 阻害の評価はラゼルチニブ遊離塩基についても行った。本試験はメシル酸塩が CYP 阻害に影響を及ぼした可能性を検討するために実施した。ラゼルチニブ遊離塩基の CYP3A4 に対する IC_{50} は，ミダゾラムではプレインキュベーションのあり及びなしでそれぞれ 1.75 及び 9.41 μmol/L，テストステロンではプレインキュベーションのあり及びなしでそれぞれ 1.47 及び 5.90 μmol/L であった。全体的に，ラゼルチニブのメシル酸塩及び遊離塩基は CYP3A4 に対して同程度の IC_{50} を示したことから，CYP3A4 阻害に及ぼすメシル酸塩の影響はないと考えられた。

表 2.6.4-37 ラゼルチニブのヒト CYP 分子種に対する *in vitro* 阻害作用

CYP Isoform	Test Article	Preincubation	% Inhibition at Max Concentration	IC_{50} (μmol/L)
CYP1A2	JNJ-73841937[a]	−	<10	>30
		+	<10	>30
CYP2B6	JNJ-73841937[a]	−	<10	>30
		+	21.7	>30
CYP2C8	JNJ-73841937[a]	−	47.7	>30
		+	19.9	>30
CYP2C9	JNJ-73841937[a]	−	-	17.3 ± 0.9
		+	-	20.9 ± 1.8
CYP2C19	JNJ-73841937[a]	−	56.0	26.27 ± 1.82
		+	47.0	>30
CYP2D6	JNJ-73841937[a]	−	49.2	>30
		+	42.7	>30
CYP3A4 (Testosterone)	JNJ-73841937[a]	−	-	5.18 ± 0.72
		+	-	1.13 ± 0.09
CYP3A4 (Midazolam)	JNJ-73841937[a]	−	-	8.07 ± 1.07
		+	-	1.37 ± 0.11
CYP3A4 (Testosterone)	JNJ-73841937[b]	−	-	5.90 ± 0.82
		+	-	1.47 ± 0.15
CYP3A4 (Midazolam)	JNJ-73841937[b]	−	-	9.41 ± 0.5
		+	-	1.75 ± 0.17

[a] Mesylate salt form
[b] Free base form
- = not reported/not calculated; + = pre-incubated in the presence of lazertinib (TDI assessment); – = pre-incubated in the absence of lazertinib (reversible inhibition assessment); CYP = cytochrome P450; IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration; TDI = time-dependent inhibition
Source: 4.2.2.6.1

さらに，ヒト肝ミクロソームを用い，M7 がヒト CYP 分子種に対して阻害作用を示す可能性を評価した【2.6.5.12C】。M7 は検討した最高濃度までヒト CYP 分子種を阻害しなかった（IC_{50} > 20 μmol/L）。

2.6.4.7.2.2　ラゼルチニブの *in vitro* ヒト CYP3A4 mechanism-based 不活化試験（FK13612）（資料番号 4.2.2.6.3）

ヒト肝ミクロソームを用い，ラゼルチニブメシル酸塩の CYP3A4 に対する mechanism-based 不活化パラメータを評価した【2.6.5.12B】。また，同じインキュベーション条件下，ラゼルチニブメシル酸塩がヒト肝ミクロソームと結合する程度を平衡透析法により評価した【2.6.5.8D】。

ラゼルチニブの最大不活性化速度定数（k_{inact}）は 0.0243 min^{-1} であり，最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の総（結合型+非結合型）濃度（K_I）は 17.1 μmol/L であった。したがって，ラゼルチニブの不活化クリアランス（$CL_{inact} = k_{inact}/K_I$）は 1.42 mL/min/μmol と算出された。

0.5 mg/mL のミクロソームタンパク質濃度でのラゼルチニブの非結合型分率は，2，10，17 及び 25 μmol/L の濃度でそれぞれ 1.77%，2.08%，2.31%及び 2.30%であった。

2.6.4.7.2.3　ラゼルチニブの *in vitro* ヒト UGT 酵素阻害試験（FK13898）

（資料番号 4.2.2.6.4）

ヒト肝ミクロソームを用い，ラゼルチニブがヒト UGT 分子種［UGT1A1，UGT1A6（プローブ基質としてアセトアミノフェン及びセロトニンを用いた）及び UGT2B7］に対して阻害作用を示す可能性を 0.1，1，5，10，25，50，125，250 及び 500 μmol/L の濃度で評価した【2.6.5.12D】。

ラゼルチニブは UGT1A1 を阻害し（IC_{50} = 1.63 μmol/L），UGT1A6 及び UGT2B7 に対する阻害作用は弱かった（$IC_{50} \geq 202$ μmol/L）。

2.6.4.7.2.4　ラゼルチニブの *in vitro* ヒト CYP 酵素誘導試験（[redacted]0561 R9c）

（資料番号 4.2.2.6.5）

3 例の異なるドナーの凍結保存ヒト肝細胞を用い，ラゼルチニブが CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示す可能性を 0.03，0.08，0.3，0.8，3，8 及び 20 μmol/L の濃度で評価した【2.6.5.12E】。

本試験系において，ラゼルチニブは 20 μmol/L の濃度で細胞毒性を示した。

3 例の異なるドナーにおけるメッセンジャーリボ核酸（mRNA）発現レベルの増加は，溶媒対照に対して最大で CYP1A2 では 2.70～4.12 倍，CYP2B6 では 1.58～2.54 倍，CYP3A4 では 2.90～7.63 倍であった。また，各 CYP 分子種の陽性対照に対して最大で CYP1A2 では 2%～8.8%，CYP2B6 では 7.0%～46%，CYP3A4 では 1.9%～12.6%であった。

3 例の異なるドナーにおける代謝活性の増加は，溶媒対照に対して最大で CYP1A2 では 4.66～7.87 倍，CYP2B6 では 1.47～1.72 倍，CYP3A4 では 1.15～2.24 倍であった。また，各 CYP 分子種の陽性対照に対して最大で CYP1A2 では 17%～40%，CYP2B6 では 3.2%～21%，CYP3A4 では 1.8%～3.6%であった。

2.6.4.7.3　トランスポーター試験

2.6.4.7.3.1　ラゼルチニブの基質としての *in vitro* ヒトトランスポーター試験（RDTE[redacted]041 及び [redacted]-08-21July20[redacted]）

（資料番号 4.2.2.6.6，4.2.2.6.7）

各種ヒトトランスポーターを過剰発現する膜小胞又は細胞を用い，ラゼルチニブのヒト取込みトランスポーター（ASBT，MATE1，MATE2-K，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT1 及び OCT2）及びヒト排出トランスポーター［BCRP，BSEP，MDR1（P-gp），MRP2 及び MRP4］に対する基質性を評価した【2.6.5.15A，2.6.5.15B】。

ラゼルチニブの取込みは ASBT，MATE1，MATE2-K，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT1 及び OCT2 を過剰発現した細胞とコントロール細胞で同程度であったことから，ラゼルチニブは評価したいずれの取込みトランスポーターの基質でもないことが示された。

ラゼルチニブは BCRP，BSEP，MRP2 及び MRP4 の基質ではなかった。一方，MDR1（P-gp）を過剰発現する MDCK 細胞単層膜における $P_{app,BA}$ は $P_{app,AB}$ と比較して顕著に高く，この差は PSC833［MDR1（P-gp）の特異的阻害薬］の存在下で顕著に小さくなったことから，ラゼルチニ

ブは MDR1（P-gp）の基質であることが示された。しかしながら，Caco-2 細胞単層膜におけるラゼルチニブの efflux ratio は 2 未満であったことから（2.6.4.3.1.1），消化管での吸収における能動輸送の影響は限定的であることが示唆された。

2.6.4.7.3.2 ラゼルチニブの阻害薬としての *in vitro* ヒトトランスポーター試験（RDTE[redacted]041 及び [redacted]-08-21July20[redacted]）

（資料番号 4.2.2.6.6，4.2.2.6.7）

各種ヒトトランスポーターを過剰発現する膜小胞又は細胞を用い，ラゼルチニブのヒト取込みトランスポーター（ASBT，MATE1，MATE2-K，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT1 及び OCT2）及びヒト排出トランスポーター［BCRP，BSEP，MDR1（P-gp），MRP2 及び MRP4］に対する阻害作用を評価した。また，OATP1B1 及び OATP1B3 に対する TDI 作用も評価した【2.6.5.15A，2.6.5.15B】。ラゼルチニブのヒトトランスポーターに対する阻害パラメータを表 2.6.4-38 に示す。

検討した全ての取込み及び排出トランスポーターのうち，ラゼルチニブは BCRP（IC_{50} = 0.25 μmol/L）及び OCT1（IC_{50} = 0.31 μmol/L）に対して強い阻害作用を示した。OATP1B1 及び OATP1B3 に対してはプレインキュベーションの有無にかかわらず IC_{50} は同程度であったことから，これらのトランスポーターに対する TDI 作用はないことが示された。

表 2.6.4-38 ラゼルチニブのヒト取込み及び排出トランスポーターに対する *in vitro* 阻害作用

Transporter	Study	Method	Maximum Inhibition (% of Control)	IC_{50} (μmol/L)
ASBT	RDTE[redacted]041	Cell monolayer	22	-
BCRP	[redacted]-08-21July20[redacted]	Vesicle	96	0.25
BCRP	[redacted]-08-21July20[redacted]	Cell monolayer	77	-
BSEP	RDTE[redacted]041	Vesicle	99	5.00
MDR1	[redacted]-08-21July20[redacted]	Cell monolayer	38	-
MATE1	RDTE[redacted]041	Cell monolayer	66	5.79
MATE2-K	RDTE[redacted]041	Cell monolayer	77	3.16
MRP2	RDTE[redacted]041	Vesicle	NIO [a]	-
MRP4	[redacted]-08-21July20[redacted]	Vesicle	64	12.51
OAT1	RDTE[redacted]041	Cell monolayer	NIO	-
OAT3	RDTE[redacted]041	Cell monolayer	24	-
OATP1B1	RDTE[redacted]041	Cell monolayer	76	8.26
OATP1B1 (+ pre-incubation)	RDTE[redacted]041	Cell monolayer	59	8.58
OATP1B3	RDTE[redacted]041	Cell monolayer	56	17.70
OATP1B3 (+ pre-incubation)	RDTE[redacted]041	Cell monolayer	59	7.58
OCT1	RDTE[redacted]041	Cell monolayer	97	0.31
OCT2	RDTE[redacted]041	Cell monolayer	70	13.41

[a] Lazertinib stimulated the transport of the prototypical substrate compared to the solvent control.
- = not reported/not calculated; ASBT = apical sodium-dependent bile acid transporter; BCRP = breast cancer resistance protein; BSEP = bile-salt export pump; IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration; MDR = multidrug resistance protein; MATE = multidrug and toxin extrusion transporter; MRP = multidrug resistance-associated protein; NIO = no inhibitory interaction observed; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter
Source: 4.2.2.6.6 and 4.2.2.6.7

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

ラゼルチニブのその他の PK 試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

非臨床 PK 及び TK 試験ではラゼルチニブは遊離塩基又はメシル酸塩として投与したが，ラゼルチニブの遊離塩基及びメシル酸塩は，用いた製剤及び媒体にかかわらず動物に同用量で経口投与後の曝露量は同程度であった（マウス PK 比較；2.6.4.3.2.1(1)及び 2.6.4.3.2.1(2)，ラット TK 比較；2.6.4.3.3.1(1)及び 2.6.4.3.3.1(5)，イヌ PK 比較；2.6.4.3.2.3(4)，イヌ TK 比較；2.6.4.3.3.2(3)及び 2.6.4.3.3.2(4)）。

ラゼルチニブは中程度の透過性を示し，マウス，ラット及びイヌに経口投与後，速やかに吸収された。また，ラゼルチニブは中程度から高い *F* を示し，ラット及びイヌにおいてラゼルチニブの曝露量に顕著な食餌の影響は認められなかった。さらに，ラット及びイヌを用いた 4 週間及び 13 週間 GLP 毒性試験において，ラゼルチニブの曝露量に顕著な性差は認められず，累積は限定的（2.1 倍以下）であった。

単回 IV 投与後，ラゼルチニブの V_{ss} は中程度から高値を示し，広範な組織分布が示唆された。ラットに ^{14}C-ラゼルチニブを単回経口投与後，血液中放射能濃度は血漿中と比較して高く，投与後の時間が経過した時点で特に顕著であった。放射能は組織に広範に分布した。また，放射能濃度は白色皮膚と比較して有色皮膚の方が高く，ブドウ膜では投与後の時間が経過した時点でも高かったことから，メラニン結合が示唆された。ラゼルチニブの脳移行性は経口投与後の動物で認められた。ヒト NSCLC のマウス皮下及び頭蓋内腫瘍モデルでは，全身曝露量と比較して腫瘍内曝露量の方が高かった。また，H1975 NSCLC 細胞を胸腺欠損マウスの脳実質に移植した脳転移モデルにおいて，ラゼルチニブは腫瘍増殖を阻害した【2.6.2.2.2】。

^{14}C-ラゼルチニブを用いた *in vivo* 代謝プロファイリング試験では，血液及び血漿中放射能の一部が抽出できなかった。これは，^{14}C-ラゼルチニブ由来放射性物質が血液及び血漿成分と共有結合していることによるものと考えられる。

抽出された TDRM に基づくと，ラット，イヌ及びヒトに ^{14}C-ラゼルチニブを単回経口投与後，ラゼルチニブは複数の経路を介して著しく代謝されて排泄（主に糞中）された。腎排泄の寄与は小さかった。ラゼルチニブの定性的な代謝プロファイルは種間で類似していた。また，健康被験者と患者との間でも血中代謝プロファイルに顕著な違いは認められなかった。ヒトにおける全ての *in vitro* 代謝物はラット及び／又はイヌでも生成したことから，安全性評価にラット及びイヌを用いたことは適切と考えられる。主な代謝物は 2-プロペンアミド基（薬理学的標的受容体である EGFR の結合部分）の GSH 抱合（第 II 相代謝）及び／又はその後の GSH 異化代謝を介して生成されることから，これらの代謝物に薬理学的活性はなく，安全性上の懸念もないと考えられる。

ラゼルチニブの GSH 抱合は主に GST M1-1 により触媒された。そこで，ヒトにおけるラゼルチニブの曝露量に及ぼす *GSTM1* 遺伝子多型の影響を検討した。ラゼルチニブを 240 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与後の定常状態における AUC，C_{max} 及びトラフ濃度は，非 Null *GSTM1* 遺伝子型患者（すなわち，機能性 GSTM1 を有する患者）と Null *GSTM1* 遺伝子型患者の差が 2 倍以内であり（5.3.4.2.1），*GSTM1* 遺伝子型がラゼルチニブの曝露量にわずかに影響することが示された。

ヒトにおける AME 試験（5.3.3.1.1）で ^{14}C-ラゼルチニブを 240 mg の用量で単回投与後，非 Null *GSTM1* 遺伝子型及び Null *GSTM1* 遺伝子型とも未変化体が主要な血中薬物関連物質であり，

血漿中代謝物／未変化体比は非 Null *GSTM1* 遺伝子型の方が高かった（1.16 倍）。また，*GSTM1* 遺伝子型にかかわらず代謝物の糞中排泄が主要な消失経路であり，排泄物中代謝物の量は両遺伝子型で同程度であった（2.6.4.5.4.3(1)）。

酸化的代謝は主に CYP3A4 により触媒された（肝細胞における全代謝クリアランスの約 21%）。健康被験者を対象として，イトラコナゾール［CYP3A4 及び MDR1（P-gp）の強い阻害薬］及びリファンピシン［CYP3A4 の強い誘導薬，MDR1（P-gp）の誘導及び阻害薬，並びに BCRP の阻害薬］の併用投与がラゼルチニブの PK に及ぼす影響を評価した（5.3.3.4.1）。イトラコナゾールを 200 mg の用量で 1 日 1 回 9 日間反復投与し，4 日間の反復投与後，ラゼルチニブを 160 mg の用量で併用投与したとき，*in vitro* で示された CYP3A4 による代謝クリアランスの寄与と一致して，ラゼルチニブの血漿中 C_{max} 及び AUC_{last} は臨床上重要ではない程度に（それぞれ 18.7%及び 45.6%）増加した。一方，リファンピシンを 600 mg の用量で 1 日 1 回 15 日間反復投与し，11 日間の反復投与後，ラゼルチニブを 240 mg の用量で併用投与したとき，ラゼルチニブの血漿中 C_{max} 及び AUC_{last} は著しく減少し，リファンピシン投与前に認められた値のそれぞれ 28.16%及び 16.24%となった。また，PBPK モデルを用いたシミュレーションにより，患者に中程度の CYP3A4 誘導薬であるエファビレンツを 600 mg の用量で 1 日 1 回反復投与後，定常状態においてラゼルチニブの AUC は約 50%減少することが予測された（5.3.5.4.5）。

MDR1（P-gp）を過剰発現する MDCK 細胞単層膜を用いた *in vitro* 試験結果から，ラゼルチニブは MDR1（P-gp）基質であることが示された。しかしながら，Caco-2 細胞単層膜における efflux ratio は 2 未満であり，動物において脳移行性が認められた。また，ヒトにラゼルチニブを 20～320 mg の用量範囲で経口投与後，ラゼルチニブの曝露量はおおむね用量に比例して増加した（5.3.4.2.1）。これらのことから，消化管吸収に関する能動輸送は臨床上重要ではないと考えられる。このことは，イトラコナゾール［MDR1（P-gp）阻害薬］の併用投与でラゼルチニブの C_{max} に臨床上重要な影響が認められなかった（5.3.3.4.1）ことからも裏付けられた。

ヒトに推奨用量（240 mg）を 1 日 1 回反復投与後の定常状態における非結合型 C_{max}（0.0093 µmol/L）は，*in vitro* において CYP 誘導作用が認められなかった濃度（0.03 µmol/L）と比較して低かったことから，臨床に関連する濃度で，ラゼルチニブは CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しないと予想される。また，ヒト CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，UGT1A6 及び UGT2B7，並びにヒトトランスポーターASBT，BSEP，MATE1，MATE2-K，MRP2，MRP4，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT2 及び MDR1（P-gp）を阻害しないと予想される。

ベーシックモデルに基づくと，*in vitro* 酵素及びトランスポーター阻害試験結果から，ヒトに推奨用量（240 mg）を 1 日 1 回反復投与後の定常状態における C_{max}（517.15 ng/mL；5.3.4.2.1）及び保守的に推定した消化管内濃度でラゼルチニブは CYP3A4，UGT1A1，OCT1 及び BCRP を阻害する可能性が示唆された。そこで，プローブ基質［ミダゾラム（2 mg；CYP3A4 のプローブ基質），ロスバスタチン（10 mg；BCRP のプローブ基質）及びメトホルミン（500 mg；OCT1 のプローブ基質）］を単回投与したときの PK に及ぼすラゼルチニブ併用投与の影響を健康被験者で評価した（5.3.3.4.2）。健康成人にラゼルチニブを 160 mg の用量で 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの定常状態時に併用投与したとき，以下の結果が得られた。

・ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ約 39%及び 47%増加した。

・ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ約 124%及び 102%増加した。

・メトホルミンの AUC は同程度であり，C_{max} の減少はわずか（約 19%）であった。

臨床試験（5.3.3.4.2）で認められた結果に基づき，PBPK モデルを用いて，患者にラゼルチニブを 240 mg の用量で 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における曝露による CYP3A4 阻害の臨床上の重要性を推定した（5.3.5.4.5）。患者では用量及び曝露量が高いため，典型基質であるミダゾラムの PK に及ぼす影響は増加（ミダゾラムの AUC は 2.36～3.58 倍に増加）することが予測された。

UGT1A1 阻害に関する *in vitro* 試験結果は，健康被験者にラゼルチニブを 160 mg の用量で 1 日 1 回反復投与後，間接ビリルビン濃度に影響が認められなかったこと（5.3.3.4.2），及び PBPK モデルにより患者にラゼルチニブを 240 mg の用量で 1 日 1 回反復投与後，UGT1A1 基質であるラルテグラビルの曝露量に影響が認められないと予測されたこと（5.3.5.4.5）に基づくと，臨床上重要ではないと考えられる。

^{14}C-ラゼルチニブを用いたヒトにおける AME 試験（5.3.3.1.1）において，ラゼルチニブの主要な（抽出された TDRM の 10%超）血中代謝物である M12 及び M14 は GSH 抱合及びその後の GSH 異化代謝により生成したものであるが，GSH 関連代謝物は極性及び水溶性が高く，ヒトにおけるこれらの代謝物の曝露量はラゼルチニブと比較して低かったことを考慮すると，M12 及び M14 がヒト代謝酵素及びトランスポーターを介して DDI を起こす可能性は低いと考えられる（EMA 2012，FDA 2020a，MHLW 2018）。なお，定常状態における患者の血漿では，M12 のみが TDRM の 10%を超える主要な代謝物（16.4%）として認められた。

結論として，これらの非臨床 PK 試験により，ラゼルチニブの吸収，分布，代謝及び排泄プロファイルが明らかとなり，薬物動態学的 DDI の可能性が *in vitro* で評価された。これらの試験は，非臨床薬理及び毒性試験とともに，EGFR 変異を有する NSCLC の治療のためにラゼルチニブを 240 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与することを支持する。

2.6.4.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

deBethizy JD, et al. The disposition and metabolism of acrylic acid and ethyl acrylate in male Sprague-Dawley rats. Fundam Appl Toxicol. 1987;8:549-61.

Hamilton RA, et al. Determination of mean valproic acid serum level by assay of a single pooled sample. Clin Pharmacol Ther. 1981;29:408-13.

Parent RA, et al. Metabolism and distribution of [2,3-14C]acrolein in Sprague-Dawley rats. II. Identification of urinary and fecal metabolites. Toxicol Sci. 1998;43:110-20.

Yu S, et al. A novel liquid chromatography/tandem mass spectrometry based depletion method for measuring red blood cell partitioning of pharmaceutical compounds in drug discovery. Rapid Commun Mass Spectrom. 2005;19:250-4.

Yun J, et al. YH25448, an irreversible EGFR-TKI with potent intracranial activity in EGFR mutant non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2019;25:2575-87.

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

2.6.5.1 A 薬物動態試験：ラゼルチニブを用いた試験に関する一覧表

Test Article: Lazertinib [a]

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	GLP	Test Facility	Study No. Location in CTD
Absorption					
In vitro absorption					
	Caco-2 cell	In vitro	N	[redacted], Korea)	[redacted]-EGFR-1401/4.2.2.2.1
	Caco-2 cell	In vitro	N	JRD (Beerse, Belgium)	FK13719/4.2.2.2.2
Single dose PK					
IV/PO	Mouse/ICR	IV (NMP/PEG400/CA [5/50/45, v/v/v])	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]250/4.2.2.2.3
	Mouse/ICR	PO (MC/CA)	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]250/4.2.2.2.3
PO	Mouse/ICR	PO (MC)	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]189 [b]/4.2.2.2.4
IV/PO	Rat/SD	IV (NMP/PEG400/CA [5/50/45, v/v/v])	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]249/4.2.2.2.5
	Rat/SD	PO (MC/CA)	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]249/4.2.2.2.5
Food effects	Rat/SD	PO (MC/CA)	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]034/4.2.2.2.6
Sex differences	Rat/SD	IV (NMP/PEG400/CA [5/50/45, v/v/v])	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]050/4.2.2.2.7
	Rat/SD	PO (MC/CA)	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]050/4.2.2.2.7
First pass extraction	Rat/SD	IV (NMP/PEG400/CA [5/50/45, v/v/v])	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]073/4.2.2.2.8
	Rat/SD	PO (MC/CA)	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]073/4.2.2.2.8
IV/PO	Dog/Beagle	IV (NMP/PEG400/CA [5/50/45, v/v/v])	N	[redacted], Korea); [redacted], Korea)	RDTE[redacted]037/4.2.2.2.9
	Dog/Beagle	PO (MC/CA)	N	[redacted], Korea); [redacted], Korea)	RDTE[redacted]037/4.2.2.2.9
Food effects	Dog/Beagle	PO (MC/CA)	N	[redacted], Korea); [redacted], Korea)	RDTE[redacted]040/4.2.2.2.10
Sex differences	Dog/Beagle	PO (MC/CA)	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]051/4.2.2.2.11
Free base versus salt	Dog/Beagle	PO (free base form in MC/CA; mesylate salt form in MC/CA or in MC)	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]148/4.2.2.2.12
Bioequivalence	Dog/Beagle (pentagastrin-induced)	PO (tablet)	N	[redacted], Korea); [redacted], Korea)	DTN[redacted]0393R/4.2.2.2.13
Repeat dose PK/TK					
1-Week PK	Rat/SD	PO (free base form in MC/CA; mesylate salt form in MC/CA or in MC)	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]147/4.2.2.2.14
1-Week TK	Rat/SD	PO (NMP/PEG400/CA [5/50/45, v/v/v])	N	[redacted], Korea); [redacted], Korea)	RDTE[redacted]112/4.2.2.2.15

(Continued)

2.6.5.1 A 薬物動態試験：ラゼルチニブを用いた試験に関する一覧表（続き）

Test Article: Lazertinib [a]

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	GLP	Test Facility	Study No. Location in CTD
Repeat dose PK/TK					
2-Week TK	Rat/SD	PO (MC/CA)	N	[redacted], USA)	8333730/4.2.2.2.16
4-Week TK	Rat/SD	PO (MC/CA)	Y	[redacted], USA)	8333736/4.2.2.2.17
13-Week TK	Rat/SD	PO (MC)	Y	[redacted], USA)	8351378 [b]/4.2.2.2.18
EFD	Rat/SD (pregnant)	PO (MC)	Y	[redacted], USA)	8383617/4.2.2.2.19
1-Week TK	Dog/Beagle	PO (NMP/PEG400/CA [5/50/45, v/v/v])	N	[redacted], China)	59503-[redacted]-213/4.2.2.2.20
2-Week TK	Dog/Beagle	PO (MC/CA)	Y	[redacted], USA)	8333735/4.2.2.2.21
4-Week TK	Dog/Beagle	PO (MC/CA)	Y	[redacted], USA)	8333737/4.2.2.2.22
13-Week TK	Dog/Beagle	PO (MC)	Y	[redacted], USA)	8351379 [b]/4.2.2.2.23
EFD	Rabbit/NZW (pregnant)	PO (MC)	Y	[redacted], USA)	8383620/4.2.2.2.24
Distribution					
Brain, CSF, plasma	Mouse/ICR	PO (PEG400/DPBS)	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]165/4.2.2.3.1
Brain, CSF, plasma, tumor	Mouse/BALB/c (human NSCLC brain tumor)	PO (MC/CA)	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]092/4.2.2.3.2
Plasma, tumor	Mouse/BALB/c (human NSCLC subcutaneous tumor)	PO (MC/CA)	N	[redacted], Korea); [redacted], China)	RDTE[redacted]128/4.2.2.3.3
QWBA [^{14}C]	Rat/LE	PO (MC/CA)	N	[redacted], USA)	WIL-240502/4.2.2.3.4
Brain, CSF, plasma	Rat/SD	PO (MC/CA)	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]013/4.2.2.3.5
CSF, plasma	Dog/Beagle	PO (MC)	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]148/4.2.2.3.6
Plasma protein binding	Mouse/ICR plasma	In vitro	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]096/4.2.2.3.7
	Rat/SD plasma	In vitro	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]096/4.2.2.3.7
	Dog/Beagle plasma	In vitro	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]096/4.2.2.3.7
	Monkey/Cynomolgus plasma	In vitro	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]096/4.2.2.3.7
	Human plasma	In vitro	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]096/4.2.2.3.7
Effect of hepatic impairment on plasma protein binding	Human samples from clinical study 73841937NSC1007	PO (tablet)	N	JRD (Beerse, Belgium)	FK14267/4.2.2.3.8
Protein binding	Human serum albumin and/or human α1-acid glycoprotein	In vitro	N	JRD (Beerse, Belgium)	FK13724/4.2.2.3.10
Blood-to-plasma ratio	Mouse/ICR blood	In vitro	N	[redacted], UK)	[redacted]0561 R12/4.2.2.3.11
	Rat/SD blood	In vitro	N	[redacted], UK)	[redacted]0561 R12/4.2.2.3.11
	Dog/Beagle blood	In vitro	N	[redacted], UK)	[redacted]0561 R12/4.2.2.3.11
	Monkey/Cyno blood	In vitro	N	[redacted], UK)	[redacted]0561 R12/4.2.2.3.11
	Human blood	In vitro	N	[redacted], UK)	[redacted]0561 R12/4.2.2.3.11
Brain tissue binding	Mouse/ICR brain tissue	In vitro	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]118/4.2.2.3.12
	Rat/SD brain tissue	In vitro	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]118/4.2.2.3.12

(Continued)

2.6.5.1 A 薬物動態試験：ラゼルチニブを用いた試験に関する一覧表（続き）

Test Article: Lazertinib [a]

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	GLP	Test Facility	Study No. Location in CTD
Metabolism					
Metabolic stability (liver microsomes)	Mouse/ICR LM	In vitro	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]020/4.2.2.4.1
	Rat/SD LM	In vitro	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]020/4.2.2.4.1
	Dog/Beagle LM	In vitro	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]020/4.2.2.4.1
	Monkey/Cyno LM	In vitro	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]020/4.2.2.4.1
	Human LM	In vitro	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]020/4.2.2.4.1
Metabolic stability (hepatocytes)	Mouse/ICR hepatocytes	In vitro	N	[redacted], UK)	[redacted]0561 R9/4.2.2.4.2
	Rat/SD hepatocytes	In vitro	N	[redacted], UK)	[redacted]0561 R9/4.2.2.4.2
	Dog/Beagle hepatocytes	In vitro	N	[redacted], UK)	[redacted]0561 R9/4.2.2.4.2
	Monkey/Cyno hepatocytes	In vitro	N	[redacted], UK)	[redacted]0561 R9/4.2.2.4.2
	Human hepatocytes	In vitro	N	[redacted], UK)	[redacted]0561 R9/4.2.2.4.2
Metabolic stability (plasma)	Mouse/ICR plasma	In vitro	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]074/4.2.2.4.4
	Rat/SD plasma	In vitro	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]074/4.2.2.4.4
	Dog/Beagle plasma	In vitro	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]074/4.2.2.4.4
	Monkey/Cyno plasma	In vitro	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]074/4.2.2.4.4
	Human plasma	In vitro	N	[redacted], Korea)	RDTE[redacted]074/4.2.2.4.4
Metabolic profiling (blood and plasma) [^{14}C]	Human blood	In vitro	N	JRD (Beerse, Belgium)	FK13586/4.2.2.4.5
	Human plasma	In vitro	N	JRD (Beerse, Belgium)	FK13586/4.2.2.4.5
Metabolic profiling (hepatocytes)	Mouse/ICR hepatocytes	In vitro	N	[redacted], USA)	8333372 [c]/4.2.2.4.14
	Rat/SD hepatocytes	In vitro	N	[redacted], USA)	8333372 [c]/4.2.2.4.14
	Dog/Beagle hepatocytes	In vitro	N	[redacted], USA)	8333372 [c]/4.2.2.4.14
	Monkey/Cynomolgus hepatocytes	In vitro	N	[redacted], USA)	8333372 [c]/4.2.2.4.14
	Human hepatocytes	In vitro	N	[redacted], USA)	8333372 [c]/4.2.2.4.14
	Human hepatocytes	In vitro	N	[redacted], Korea)	[redacted]-20[redacted]004 [c] /4.2.2.4.15
Metabolic profiling (hepatocytes) [^{14}C]	Rat/SD hepatocytes	In vitro	N	JRD (Beerse, Belgium)	FK13611/4.2.2.4.6
	Dog/Beagle hepatocytes	In vitro	N	JRD (Beerse, Belgium)	FK13611/4.2.2.4.6
	Human hepatocytes	In vitro	N	JRD (Beerse, Belgium)	FK13611/4.2.2.4.6
Metabolic profiling (bile, blood, plasma, urine, feces) [^{14}C]	Rat/SD	PO (MC/CA)	N	JRD (Beerse, Belgium)	FK13613/4.2.2.4.7
Metabolic profiling (blood, plasma, urine, feces) [^{14}C]	Dog/Beagle	PO (MC/CA)	N	JRD (Beerse, Belgium)	FK13614/4.2.2.4.8
	Human samples from clinical study 73841937NSC1004	PO (capsule)	N	JRD (Beerse, Belgium)	FK13695/4.2.2.4.9
Metabolic profiling (plasma)	Human samples from clinical study 73841937NSC2001	PO (tablet)	N	JRD (Beerse, Belgium)	FK13698/4.2.2.4.10

(Continued)

2.6.5.1 A 薬物動態試験：ラゼルチニブを用いた試験に関する一覧表（続き）

Test Article: Lazertinib [a]

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	GLP	Test Facility	Study No. Location in CTD
Excretion					
Excretion (bile, feces, urine)	Rat/SD	PO (MC/CA)	N	[redacted] ([redacted], [redacted], USA)	WIL-240506/4.2.2.5.1
[^{14}C]	Rat/SD	PO (MC/CA)	N	JRD (Beerse, Belgium)	FK13613/4.2.2.5.2
Excretion (feces, urine) [^{14}C]	Dog/Beagle	PO (MC/CA)	N	JRD (Beerse, Belgium)	FK13614/4.2.2.5.3
PK Drug Interactions					
Enzyme substrate [^{14}C]	Human recombinant GSTs	In vitro	N	JRD (Beerse, Belgium)	FK13659/4.2.2.4.11
Enzyme substrate	Human recombinant CYPs	In vitro	N	[redacted] ([redacted], Korea)	RDTE[redacted]022/4.2.2.4.12
	Human recombinant UGTs	In vitro	N	[redacted] ([redacted], [redacted], USA)	[redacted]0561 R9b/4.2.2.4.13
Enzyme inhibition (reversible)	Human liver microsomes	In vitro	N	[redacted] ([redacted], Korea)	RDTE[redacted]021 [d]/4.2.2.6.8
Enzyme inhibition (reversible and TDI)	Human liver microsomes	In vitro	N	JRD (Beerse, Belgium)	FK13573/4.2.2.6.1
Enzyme inhibition (MBI)	Human liver microsomes	In vitro	N	JRD (Spring House, PA, USA)	FK13612/4.2.2.6.3
Enzyme inhibition (reversible)	Human liver microsomes	In vitro	N	JRD (Beerse, Belgium)	FK13898/4.2.2.6.4
Enzyme induction	Human hepatocytes	In vitro	N	[redacted] ([redacted], [redacted], UK)	[redacted]0561 R9c/4.2.2.6.5
Transporter substrate and inhibition	Membrane vesicles or cells overexpressing the respective human transporter	In vitro	N	[redacted] ([redacted], Hungary)	RDTE[redacted]041/4.2.2.6.6
	Membrane vesicles or cells overexpressing the respective human transporter	In vitro	N	[redacted] ([redacted], Hungary)	[redacted]-08-21july20[redacted]/4.2.2.6.7
Other	None				

[a] Nonclinical studies with lazertinib were generally conducted with the free base in early development and the mesylate salt in later development.
[b] PK/TK of lazertinib and M7 (*N*-demethylated lazertinib) was evaluated.
[c] Studies 8333372 and [redacted]-20[redacted]004 have been superseded by Study FK13611; therefore, tabulated summaries for Studies 8333372 and [redacted]-20[redacted]004 are not provided.
[d] Study RDTE[redacted]021 has been superseded by Study FK13573; therefore, tabulated summary for Study RDTE[redacted]021 is not provided.

CA = 50 mmol/L citric acid; Caco-2 = human epithelial colorectal adenocarcinoma cell line; [redacted]; CSF = cerebrospinal fluid; Cyno = Cynomolgus; CYP = cytochrome P450; DPBS = Dulbecco's phosphate buffered saline; [redacted]; EFD = embryo-fetal development; [redacted]; GLP = Good Laboratory Practice; GST= glutathione *S*-transferase; ICR = CrljOri:CD1; [redacted]; IV= intravenous; JRD = Janssen Research & Development; LE = Long Evans; LM = liver microsomes; [redacted]; MBI = mechanism-based inactivation; MC = 0.5% methylcellulose; NMP = *N*-methyl-2-pyrrolidone; NSCLC = non-small cell lung cancer; NZW = New Zealand White; [redacted]; [redacted]; PA = Pennsylvania; PEG = polyethylene glycol; PK = pharmacokinetic(s); PO = oral; [redacted]; QWBA = quantitative whole body autoradiograhy; SD = Sprague-Dawley; [redacted]; TDI = time-dependent inhibition; TK = toxicokinetic(s); UGT = uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase ; UK = United Kingdom; USA = United States of America; [redacted]; [redacted]

2.6.5.1 B 薬物動態試験：M7 を用いた試験に関する一覧表

Test Article: M7 (*N*-demethylated lazertinib) [a]

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	GLP	Test Facility	Study No. Location in CTD
Absorption	None				
Distribution					
Plasma protein binding	Mouse/ICR plasma	In vitro	N	[redacted] ([redacted], Korea)	RDTE[redacted]171/4.2.2.3.9
	Rat/SD plasma	In vitro	N	[redacted] ([redacted], Korea)	RDTE[redacted]171/4.2.2.3.9
	Dog/Beagle plasma	In vitro	N	[redacted] ([redacted], Korea)	RDTE[redacted]171/4.2.2.3.9
	Monkey/Cynomolgus plasma	In vitro	N	[redacted] ([redacted], Korea)	RDTE[redacted]171/4.2.2.3.9
	Human plasma	In vitro	N	[redacted] ([redacted], Korea)	RDTE[redacted]171/4.2.2.3.9
Metabolism					
Metabolic stability (liver microsomes)	Mouse/ICR LM	In vitro	N	[redacted] ([redacted], Korea)	RDTE[redacted]169/4.2.2.4.3
	Rat/SD LM	In vitro	N	[redacted] ([redacted], Korea)	RDTE[redacted]169/4.2.2.4.3
	Dog/Beagle LM	In vitro	N	[redacted] ([redacted], Korea)	RDTE[redacted]169/4.2.2.4.3
	Monkey/Cynomolgus LM	In vitro	N	[redacted] ([redacted], Korea)	RDTE[redacted]169/4.2.2.4.3
	Human LM	In vitro	N	[redacted] ([redacted], Korea)	RDTE[redacted]169/4.2.2.4.3
Excretion	None				
PK Drug Interactions					
Enzyme inhibition (reversible)	Human LM	In vitro	N	[redacted] ([redacted], Korea)	RDTE[redacted]170/4.2.2.6.2
Other	None				

[a] In vitro studies were performed with M7 (*N*-demethylated lazertinib) during preclinical development. M7 was pharmacologically active (with lower potency than lazertinib) at the therapeutic target receptor and its abundance was high in dog plasma; however, in clinical studies, M7 abundance in human plasma was found to be low and it is not considered to contribute meaningfully to clinical activity.

ICR = CrljOri:CD1; GLP = Good Laboratory Practice; LM = liver microsomes; PK = pharmacokinetic(s); SD = Sprague-Dawley; [redacted]=[redacted]

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

Test Article: Lazertinib, M7 (N-demethylated lazertinib)

Analytical methods are described in 【2.6.4.2】.

2.6.5.3　薬物動態試験：In vitro 及び単回投与後の吸収

2.6.5.3 A　薬物動態試験：Caco-2 細胞単層膜における in vitro 吸収

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base), [redacted]-1480], ^{14}C-JNJ-73841937

Study No.	[redacted]**-EGFR-1401**	**FK13719**
Location in CTD	**4.2.2.2.1**	**4.2.2.2.2**
Type of Study	Bidirectional permeability in Caco-2 cells	Bidirectional permeability in Caco-2 cells
Route	In vitro	In vitro
Test Article	JNJ-73841937	^{14}C-JNJ-73841937
Incubation Time	90 minutes	120 minutes
Control Compounds	Atenolol, phenytoin, digoxin	^{3}H-Atenolol, ^{3}H-L-propranolol
Number of Replicates	2	3
Assay	LC-MS/MS	LSC, Radio-UPLC followed by LC-MS

	Pharmacokinetic Parameters								
Test Article	**JNJ-73841937**	**Atenolol**	**Phenytoin**	**Digoxin**	**^{14}C-JNJ-73841937 Unchanged Drug**			**^{3}H-Atenolol**	**^{3}H-L-Propranolol**
Concentration (µmol/L)	**10**	**50**	**50**	**10**	**1**	**10**	**25**	**1**	**1**
$P_{app, AB}$ (cm/s × 10^{-6}) [a]	2.90	0.53	32.0	1.31	4.56 ± 0.72	3.27 ± 0.41	2.70 ± 0.28	0.461 ± 0.016	27.1 ± 0.8
$P_{app, BA}$ (cm/s × 10^{-6}) [a]	3.22	-	-	17.9	1.61 ± 0.06	1.55 ± 0.16	2.93 ± 0.24	0.511 ± 0.012	13.0 ± 2.4
Efflux ratio	1.11	-	-	13.7	0.354	0.473	1.09	1.11	0.481
Additional Information	Recovery of the test article after 90 minute incubation from the apparatus (acceptor and donor compartments) was 54.3% – 60.9%				Recovery of total radioactivity after 180 minute incubation from the apparatus (acceptor and donor compartments and membranes) was between 58.6% – 89.8%. Recovery was not calculated at 120 minute incubation timepoint.				

[a] Mean or mean ± SD

- = not calculated/not applicable; Caco-2 = human epithelial colorectal adenocarcinoma cell line; Efflux ratio = ratio of $P_{app, BA}$ to $P_{app, AB}$; LC-MS = liquid chromatography mass spectrometry; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LSC = liquid scintillation counting; $P_{app, AB}$ = apparent permeability from apical to basolateral direction; $P_{app, BA}$ = apparent permeability from basolateral to apical direction; SD = standard deviation; UPLC = ultra-performance liquid chromatography

2.6.5.3 B 薬物動態試験：マウスにおける単回静脈内又は経口投与後の吸収

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**RDTE[redacted]250**
Location in CTD	**4.2.2.2.3**
Species/Strain	Mouse/ICR
Gender/Number of Animals	M/(6/timepoint/group)
Feeding Condition	Fasted (oral); Fed (intravenous)
Sample	Plasma
Assay	LC-MS/MS
Analyte	JNJ-73841937
LLOQ	1 ng/mL

Pharmacokinetic Parameters

Route	**Oral**				**Intravenous**			
Vehicle	**0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid**				**5% NMP/50% PEG400/45% 50 mmol/L citric acid**			
Dose (mg/kg)	**0.3**	**1**	**3**	**10**	**0.3**	**1**	**3**	**10**
C_{max} (ng/mL)	37.8	139.6	333.7	852.3	-	-	-	-
T_{max} (h)	0.5	0.5	0.5	1.0	-	-	-	-
AUC_{last} (ng·h/mL)	370.8	1,147.8	3,086.0	8,168.3	492.0	1,553.2	3,730.2	10,368.3
AUC_{inf} (ng·h/mL)	387.6	1,202.3	3,234.9	8,826.4	510.5	1,607.5	4,054.0	11,449.3
$t_{1/2}$ (h)	5.3	5.3	5.3	6.4	4.8	4.7	6.7	7.4
V_{ss} (mL/kg)	-	-	-	-	4,705.8	4,678.9	6,823.0	8,730.1
CL (mL/h/kg)	-	-	-	-	587.7	622.1	740.0	873.4
Bioavailability (%)	75.9	74.8	79.8	77.1	-	-	-	-
MRT_{last} (h)	-	-	-	-	7.1	6.7	7.1	7.4
MRT_{inf} (h)	-	-	-	-	8.0	7.5	9.2	10.0
DN C_{max} [(ng/mL)/(mg/kg)]	125.9	139.6	111.2	85.2	-	-	-	-
DN AUC_{last} [(ng·h/mL)/(mg/kg)]	1,236.0	1,147.8	1,028.7	882.6	1,701.7	1,607.5	1,351.3	1,144.9

- = not calculated/not applicable; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; AUC_{last} = AUC from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; CL = total body clearance; C_{max} = maximum observed concentration; DN = dose-normalized; ICR = CrljOri:CD1; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; MRT_{inf} = mean residence time from time 0 to infinity; MRT_{last} = mean residence time from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; NMP = *N*-methyl-2-pyrrolidone; PEG = polyethylene glycol; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state

2.6.5.3 C 薬物動態試験：マウスにおける単回経口投与後の吸収

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448A (mesylate salt)]

Study No.	**RDTE[redacted]189**
Location in CTD	**4.2.2.2.4**
Species/Strain	Mouse/ICR
Gender/Number of Animals	M/(6/timepoint)
Feeding Condition	Fasted
Sample	Plasma
Assay	LC-MS/MS
Analyte	JNJ-73841937; M7 (*N*-demethylated metabolite of JNJ-73841937)
LLOQ	1 ng/mL for JNJ-73841937; 0.5 ng/mL for M7
Route	Oral
Vehicle	0.5% methylcellulose
Dose (mg/kg)	10 (as free base)

	Mean ± SD Concentration (ng/mL)								
Time (h)	**0.25**	**0.5**	**1**	**2**	**4**	**6**	**8**	**12**	**24**
JNJ-73841937	1,029.26 ± 141.66	1,031.22 ± 211.48	803.89 ± 135.85	900.21 ± 135.49	671.29 ± 112.91	658.25 ± 98.51	532.01 ± 83.88	299.85 ± 84.37	55.92 ± 14.16
M7	15.07 ± 3.94	40.33 ± 12.10	50.93 ± 8.43	62.33 ± 10.22	80.81 ± 16.86	79.50 ± 7.74	86.51 ± 14.35	61.92 ± 12.39	16.74 ± 4.61

	Pharmacokinetic Parameters				
	C_{max} (ng/mL)	**T_{max} (h)**	**AUC_{last} (ng·h/mL)**	**AUC_{inf} (ng·h/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**
JNJ-73841937	1,031.22	0.50	9,586.69	9,984.41	4.93
M7	86.51	8.00	1,326.53	1,487.31	6.66
Ratio (M7 to JNJ-73841937)	0.08	-	0.14	0.15	-

- = not calculated/not applicable; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; AUC_{last} = AUC from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; ICR = CrljOri:CD1; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.3 D 薬物動態試験：ラットにおける単回静脈内又は経口投与後の吸収

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**RDTE[redacted]249**
Location in CTD	**4.2.2.2.5**
Species/Strain	Rat/Sprague-Dawley
Gender/Number of Animals	M/(4-6/group)
Feeding Condition	Fasted (oral); Fed (intravenous)
Sample	Plasma
Assay	LC-MS/MS
Analyte	JNJ-73841937
LLOQ	1 ng/mL

Mean ± SD Pharmacokinetic Parameters

Route	**Oral**				**Intravenous**			
Vehicle	**0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid**				**5% NMP/50% PEG400/45% 50 mmol/L citric acid**			
Dose (mg/kg)	**1**	**3**	**10**	**30**	**1**	**3**	**10**	**30**
C_{max} (ng/mL)	34.1 ± 9.1	96.5 ± 12.9	251.9 ± 44.4	573.0 ± 168.3	-	-	-	-
T_{max} [a] (h)	1.0 [0.5-2.0]	1.0 [0.5-2.0]	1.0 [1.0-2.0]	4.0 [2.0-4.0]	-	-	-	-
AUC_{last} (ng·h/mL)	222.1 ± 67.9	633.9 ± 86.0	1,904.9 ± 435.1	4,927.1 ± 1,508.0	659.9 ± 95.6	1,647.7 ± 121.7	3,944.7 ± 463.1	13,062.2 ± 1,425.4
AUC_{inf} (ng·h/mL)	259.0 ± 73.5	691.4 ± 107.1	2,185.7 ± 558.3	5,890.7 ± 1,676.3	702.3 ± 111.5	1,810.8 ± 171.4	4,236.7 ± 555.0	13,932.5 ± 1,617.8
$t_{1/2}$ (h)	10.4 ± 5.0	7.4 ± 1.4	9.6 ± 4.2	9.9 ± 5.6	6.2 ± 0.8	7.8 ± 0.7	7.0 ± 1.2	6.9 ± 0.6
V_{ss} (mL/kg)	-	-	-	-	10,379.9 ± 1,175.7	14,000.3 ± 901.4	17,212.5 ± 2,247.6	14,879.1 ± 1,549.2
CL (mL/h/kg)	-	-	-	-	1,450.0 ± 207.5	1,668.8 ± 153.4	2,392.3 ± 327.2	2,179.6 ± 272.8
Bioavailability (%)	33.7 ± 10.3	38.5 ± 5.2	48.3 ± 11.0	37.7 ± 11.5	-	-	-	-
MRT_{last} (h)	-	-	-	-	5.6 ± 0.3	5.9 ± 0.6	5.3 ± 0.4	5.1 ± 0.3
MRT_{inf} (h)	-	-	-	-	7.2 ± 0.7	8.5 ± 1.1	7.3 ± 1.2	6.9 ± 0.5
DN C_{max} [(ng/mL)/(mg/kg)]	34.1 ± 9.1	32.2 ± 4.3	25.2 ± 4.4	19.1 ± 5.6	-	-	-	-
DN AUC_{last} [(ng·h/mL)/(mg/kg)]	222.1 ± 67.9	211.3 ± 28.7	190.5 ± 43.5	164.2 ± 50.3	659.9 ± 95.6	549.2 ± 40.6	394.5 ± 46.3	435.4 ± 47.5

[a] Median [range]

- = not calculated/not applicable; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; AUC_{last} = AUC from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; CL = total body clearance; C_{max} = maximum observed concentration; DN = dose-normalized; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; MRT_{inf} = mean residence time from time 0 to infinity; MRT_{last} = mean residence time from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; NMP = *N*-methyl-2-pyrrolidone; PEG = polyethylene glycol; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state

Confidential

2.6.5.3 E 薬物動態試験：イヌにおける単回静脈内又は経口投与後の吸収

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**RDTE[redacted]037**
Location in CTD	**4.2.2.2.9**
Species/Strain	Dog/Beagle
Gender/Number of Animals	M/(3-4/group)
Feeding Condition	Fasted (oral); Fed (intravenous)
Sample	Plasma
Assay	LC-MS/MS
Analyte	JNJ-73841937
LLOQ	1 ng/mL

	Mean ± SD Pharmacokinetic Parameters						
Route	**Oral**				**Intravenous**		
Vehicle	**0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid**				**5% NMP/50% PEG400/45% 50 mmol/L citric acid**		
Dose (mg/kg)	**0.3**	**1**	**3**	**10**	**0.3**	**1**	**3**
C_{max} (ng/mL)	67.0 ± 28.1	310.6 ± 29.6	834.9 ± 175.4	2,387.3 ± 558.1	-	-	-
T_{max} [a] (h)	1.0 [0.5-1.0]	1.0 [1.0-2.0]	1.0 [1.0-2.0]	1.5 [1.0-2.0]	-	-	-
AUC_{last} (ng·h/mL)	312.6 ± 45.1	1,683.1 ± 295.1	4,795.3 ± 991.5	14,086.8 ± 2,546.1	541.2 ± 36.3	2,166.1 ± 255.3	6,546.9 ± 1,733.0
AUC_{inf} (ng·h/mL)	341.1 ± 48.7	1,940.8 ± 409.9	5,497.9 ± 1,439.9	15,713.7 ± 2,449.0	579.8 ± 27.8	2,301.4 ± 278.8	6,950.9 ± 1,924.5
$t_{1/2}$ (h)	8.3 ± 1.7	11.0 ± 1.1	10.1 ± 4.0	8.4 ± 4.1	7.2 ± 2.0	7.2 ± 1.1	7.4 ± 0.7
V_{ss} (mL/kg)	-	-	-	-	3,710.3 ± 718.1	2,860.6 ± 452.5	2,930.6 ± 458.5
CL (mL/h/kg)	-	-	-	-	518.2 ± 25.0	439.5 ± 54.3	452.7 ± 102.4
Bioavailability (%)	57.8 ± 8.3	77.7 ± 13.6	73.2 ± 15.1	64.5 ± 11.7	-	-	-
MRT_{last} (h)	-	-	-	-	5.2 ± 0.5	4.8 ± 0.6	5.0 ± 0.9
MRT_{inf} (h)	-	-	-	-	7.1 ± 1.2	6.6 ± 1.3	6.6 ± 1.2

[a] Median [range]

- = not calculated/not applicable; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; AUC_{last} = AUC from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; CL = total body clearance; C_{max} = maximum observed concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; MRT_{inf} = mean residence time from time 0 to infinity; MRT_{last} = mean residence time from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; NMP = *N*-methyl-2-pyrrolidone; PEG = polyethylene glycol; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state

Confidential

2.6.5.3 F　薬物動態試験：ラットにおける単回経口投与後の食餌の影響

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**RDTE[redacted]034**		
Location in CTD	**4.2.2.2.6**		
Species/Strain	Rat/Sprague-Dawley		
Gender/Number of Animals	M/(6/group)		
Feeding Condition	Fasted or fed		
Sample	Plasma		
Assay	LC-MS/MS		
Analyte	JNJ-73841937		
LLOQ	1 ng/mL		
Route	Oral		
Vehicle	0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid		
Dose (mg/kg)	10		
	Mean ± SD Pharmacokinetic Parameters		
	Fasted	**Fed**	**Ratio (Fed/Fasted)**
C_{max} (ng/mL)	230.7 ± 60.9	244.2 ± 31.5	1.1
T_{max} [a] (h)	2.0 [1.0-6.0]	2.0 [2.0-4.0]	-
AUC_{last} (ng·h/mL)	2,159.9 ± 284.3	2,330.7 ± 315.1	1.1
AUC_{inf} (ng·h/mL)	2,404.2 ± 303.0	2,511.3 ± 364.3	1.0
$t_{1/2}$ (h)	7.1 ± 0.7	6.0 ± 0.6	-

[a] Median [range]

- = not calculated/not applicable; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; AUC_{last} = AUC from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.3 G　薬物動態試験：イヌにおける単回経口投与後の食餌の影響

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**RDTE[redacted]040**		
Location in CTD	**4.2.2.2.10**		
Species/Strain	Dog/Beagle		
Gender/Number of Animals	M/(4/group)		
Feeding Condition	Fasted or fed		
Sample	Plasma		
Assay	LC-MS/MS		
Analyte	JNJ-73841937		
LLOQ	1 ng/mL		
Route	Oral		
Vehicle	0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid		
Dose (mg/kg)	10		
	Mean ± SD Pharmacokinetic Parameters		
	Fasted	**Fed**	**Ratio (Fed/Fasted)**
C_{max} (ng/mL)	2,387.3 ± 558.1	1,733.4 ± 377.1	0.7
T_{max} [a] (h)	1.5 [1.0-2.0]	2.0 [2.0-4.0]	-
AUC_{last} (ng·h/mL)	14,086.8 ± 2,546.1	9,483.3 ± 785.6	0.7
AUC_{inf} (ng·h/mL)	15,713.7 ± 2,449.0	10,594.8 ± 1,102.1	0.7
$t_{1/2}$ (h)	8.4 ± 4.1	9.3 ± 1.6	-

[a] Median [range]

- = not calculated/not applicable; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; AUC_{last} = AUC from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

Confidential

2.6.5.3 H 薬物動態試験：ラットにおける単回静脈内又は経口投与後の性差

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**RDTE[redacted]050**
Location in CTD	**4.2.2.2.7**
Species/Strain	Rat/Sprague-Dawley
Gender/Number of Animals	M/(6/group); F/(6/group)
Feeding Condition	Fasted (oral); Fed (intravenous)
Sample	Plasma
Assay	LC-MS/MS
Analyte	JNJ-73841937
LLOQ	1 ng/mL
Dose (mg/kg)	3

	Mean ± SD Pharmacokinetic Parameters					
Route	**Oral**			**Intravenous**		
Vehicle	**0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid**			**5% NMP/50% PEG400/45% 50 mmol/L citric acid**		
	M	**F**	**Ratio (M/F)**	**M**	**F**	**Ratio (M/F)**
C_{max} (ng/mL)	104.2 ± 13.6	119.8 ± 20.1	0.9	-	-	-
T_{max} [a] (h)	1.0 [0.5-1.0]	1.0 [1.0-2.0]	-	-	-	-
AUC_{last} (ng·h/mL)	696.7 ± 132.6	1,265.7 ± 241.5	0.6	1,500.9 ± 219.1	1,882.2 ± 161.2	0.8
AUC_{inf} (ng·h/mL)	766.7 ± 152.8	1,584.8 ± 308.2	0.5	1,626.0 ± 276.0	2,187.2 ± 172.9	0.7
$t_{1/2}$ (h)	7.7 ± 1.3	10.6 ± 2.6	0.7	7.0 ± 1.5	8.7 ± 0.9	0.8
V_{ss} (mL/kg)	-	-	-	14,750.0 ± 2,289.1	15,404.5 ± 1,729.3	1.0
CL (mL/h/kg)	-	-	-	1,887.2 ± 299.9	1,378.6 ± 105.7	1.4
Bioavailability (%)	37.0 ± 7.0	67.2 ± 12.8	0.6	-	-	-
MRT_{last} (h)	-	-	-	5.8 ± 0.5	7.1 ± 0.3	0.8
MRT_{inf} (h)	-	-	-	8.0 ± 1.6	11.2 ± 1.1	0.7

[a] Median [range]

- = not calculated/not applicable; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; AUC_{last} = AUC from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; CL = total body clearance; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; MRT_{inf} = mean residence time from time 0 to infinity; MRT_{last} = mean residence time from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; NMP = *N*-methyl-2-pyrrolidone; PEG = polyethylene glycol; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state

Confidential

2.6.5.3 I 薬物動態試験：イヌにおける単回経口投与後の性差

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**RDTE[redacted]051**		
Location in CTD	**4.2.2.2.11**		
Species/Strain	Dog/Beagle		
Gender/Number of Animals	M/3; F/3		
Feeding Condition	Fasted		
Sample	Plasma		
Assay	LC-MS/MS		
Analyte	JNJ-73841937		
LLOQ	1 ng/mL		
Route	Oral		
Vehicle	0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid		
Dose (mg/kg)	30		
	Mean ± SD Pharmacokinetic Parameters		
	M	**F**	**Ratio (M/F)**
C_{max} (ng/mL)	7,355.8 ± 1,623.1	8,852.0 ± 1,266.1	0.8
T_{max} [a] (h)	1.0 [0.5-4.0]	2.0 [0.5-2.0]	-
AUC_{last} (ng·h/mL)	54,798.1 ± 12,327.9	50,649.0 ± 8,683.5	1.1
AUC_{inf} (ng·h/mL)	70,984.8 ± 15,342.5	67,525.7 ± 13,902.1	1.1
$t_{1/2}$ (h)	11.5 ± 1.8	13.0 ± 1.9	0.9

[a] Median [range]

- = not calculated/not applicable; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; AUC_{last} = AUC from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

Confidential

2.6.5.3 J 薬物動態試験：ラットにおける単回投与後の初回通過効果

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**RDTE[redacted]073**			
Location in CTD	**4.2.2.2.8**			
Species/Strain	Rat/Sprague-Dawley			
Gender/Number of Animals	M/(5/group)			
Feeding Condition	Fasted			
Sample	Plasma			
Assay	LC-MS/MS			
Analyte	JNJ-73841937			
LLOQ	1 ng/mL			
Dose (mg/kg)	3			
	Mean ± SD Pharmacokinetic Parameters			
Route	**Oral**		**Intravenous**	
Vehicle	**0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid**		**5% NMP/50% PEG400/45% 50 mmol/L citric acid**	
Sampling Site	**Jugular vein**	**Portal vein**	**Jugular vein**	**Portal vein**
C_{max} (ng/mL)	221.2 ± 141.8	454.3 ± 227.4	-	-
T_{max} [a] (h)	1.0 [0.5-1.0]	0.3 [0.25-1.0]	-	-
AUC_{last} (ng·h/mL)	1,452.5 ± 313.6	1,694.8 ± 185.1	2,713.8 ± 674.6	2,611.9 ± 479.4
AUC_{inf} (ng·h/mL)	1,741.6 ± 494.6	1,957.1 ± 330.9	3,583.3 ± 1,066.2	3,591.3 ± 470.7
$t_{1/2}$ (h)	9.6 ± 3.2	9.0 ± 3.4	11.3 ± 3.6	13.7 ± 3.6
V_{ss} (mL/kg)	-	-	13,531.3 ± 2,766.1	15,630.9 ± 3,676.6
CL (mL/h/kg)	-	-	905.5 ± 292.5	847.3 ± 114.3
F	0.54			
Fa* × *Fg	0.65			
Fh	0.82			

[a] Median [range]

- = not calculated/not applicable; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; AUC_{last} = AUC from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; CL = total body clearance; C_{max} = maximum observed concentration; *F* = oral bioavailability; *Fa* = fraction of dose absorbed; *Fg* = fraction of dose that escaped gut metabolism; *Fh* = fraction of dose that escaped hepatic extraction; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; NMP = *N*-methyl-2-pyrrolidone; PEG = polyethylene glycol; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state

2.6.5.3 K 薬物動態試験：イヌにラゼルチニブ遊離塩基又はラゼルチニブメシル酸塩を単回経口投与後の吸収

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base) and YH25448A (mesylate salt)]

Study No.	**RDTE[redacted]148**		
Location in CTD	**4.2.2.2.12**		
Species/Strain	Dog/Beagle		
Gender/Number of Animals	M/4		
Feeding Condition	Fasted		
Sample	Plasma		
Assay	LC-MS/MS		
Analyte	JNJ-73841937		
LLOQ	5 ng/mL		
Route	Oral		
Dose (mg/kg)	10 (as free base)		
	Mean ± SD Pharmacokinetic Parameters		
Test Article	**YH25448 (free base)**	**YH25448A (mesylate salt)**	**YH25448A (mesylate salt)**
Vehicle	**0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid**	**0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid**	**0.5% methylcellulose**
C_{max} (ng/mL)	6,985.4 ± 4,199.6	5,033.2 ± 1,433.6	7,603.2 ± 924.0
T_{max} [a] (h)	1.0 [0.5-2.0]	1.0 [1.0-2.0]	1.0 [0.5-1.0]
AUC_{last} (ng·h/mL)	41,688.7 ± 17,166.3	38,795.2 ± 12,047.6	52,557.9 ± 9,296.7
AUC_{inf} (ng·h/mL)	49,538.6 ± 20,355.3	50,926.9 ± 16,210.4	82,405.3 ± 16,573.7
$t_{1/2}$ (h)	9.7 ± 1.3	13.0 ± 0.6	19.7 ± 4.8

[a] Median [range]

AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; AUC_{last} = AUC from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

Confidential

2.6.5.3 L 薬物動態試験：ペンタガストリン処置イヌにラゼルチニブメシル酸塩の 2 種類の異なる錠剤を単回経口投与後の生物学的同等性

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448A (mesylate salt)]

Study No.	**DTN[redacted]0393R**
Location in CTD	**4.2.2.2.13**
Species/Strain	Dog/Beagle
Gender/Number of Animals	M/15
Feeding Condition	Fasted
Sample	Plasma
Assay	LC-MS/MS
Analyte	JNJ-73841937
LLOQ	10 ng/mL
Route	Oral
Vehicle	Tablet formulation
Dose (mg)	80 (as free base)

	Mean ± SD Pharmacokinetic Parameters		**Geometric mean ratio (test/reference) [90% CI]**
	Reference formulation (Lot No. [redacted]; G001)	**Test formulation (Lot No. [redacted]; G002)**	
C_{max} (ng/mL)	3,524.10 ± 973.73	3,288.17 ± 862.99	0.936 [0.8646-1.0142]
T_{max} [a] (h)	0.5 [0.5-1.0]	0.5 [0.5-1.0]	-
AUC_{last} (ng·h/mL)	19,333.75 ± 5,107.36	18,957.81 ± 6,181.92	0.973 [0.9341-1.0150]

Additional Information

- Randomized, open-label, 2-way, and 2-period cross-over study. Pentagastrin (0.006 mg/kg) was injected to dogs intramuscularly 30 minutes predose in order to simulate a fasting stomach pH of humans.

[a] Median [range]

- = not calculated/not applicable; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; SD = standard deviation; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

Confidential

2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4 A　薬物動態試験：ラットにおける 1 週間反復経口投与後の薬物動態

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base) and YH25448A (mesylate salt)]

Study No.	**RDTE[redacted]147**					
Location in CTD	**4.2.2.2.14**					
Species/Strain	Rat/Sprague-Dawley					
Gender/Number of Animals	M/(6/group & 3/timepoint)					
Feeding Condition	Fed					
Sample	Plasma					
Assay	LC-MS/MS					
LLOQ	1 ng/mL					
Route	Oral					
Dose (mg/kg/day)	50 (as free base)					
	Pharmacokinetic Parameters					
Analyte	**JNJ-73841937**					
Sample Collection Day	**Day 1**			**Day 7**		
Test Article Form	**Free Base**	**Mesylate Salt**	**Mesylate Salt**	**Free Base**	**Mesylate Salt**	**Mesylate Salt**
Vehicle	**0.5% MC/50 mmol/L CA**	**0.5% MC/50 mmol/L CA**	**0.5% MC**	**0.5% MC/50 mmol/L CA**	**0.5% MC/50 mmol/L CA**	**0.5% MC**
C_{max} (ng/mL)	1,169.1	1,061.5	1,170.9	1,873.2	1,741.7	1,583.2
T_{max} (h)	4.0	2.0	8.0	4.0	4.0	2.0
AUC_{24h} (ng·h/mL)	21,180.2	13,267.3	19,059.4	30,504.8	27,408.6	25,391.4
AUC_{inf} (ng·h/mL)	25,827.5	14,381.5	24,661.0	35,290.4	29,656.8	29,071.7
$t_{1/2}$ (h)	9.1	6.1	12.4	7.6	5.9	7.4
AR (C_{max}) [a]	-	-	-	1.6	1.6	1.4
AR (AUC_{24h})	-	-	-	1.4	2.1	1.3

[a] This value is not in the report and calculated from the C_{max} values.

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{24h} = AUC from time 0 to 24 hours; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; CA = citric acid; C_{max} = maximum observed concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; MC = methylcellulose; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.4 B 薬物動態試験：ラットにおける 1 週間反復経口投与後のトキシコキネティクス

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base), [redacted]-1480, SKI-G-1480]

Study No.	**RDTE[redacted]112**					
Location in CTD	**4.2.2.2.15**					
Species/Strain	Rat/Sprague-Dawley					
Gender/Number of Animals	M/(6/group & 3/timepoint)					
Feeding Condition	Fed					
Sample	Plasma					
Assay	LC-MS/MS					
LLOQ	2.0 ng/mL					
Route	Oral					
Vehicle	5% NMP/50% PEG400/45% 50 mmol/L citric acid					
	Toxicokinetic Parameters					
Analyte	**JNJ-73841937**					
Sample Collection Day	**Day 1**			**Day 7**		
Dose (mg/kg/day)	**62.5**	**125**	**250**	**62.5**	**125**	**250**
C_{max} (ng/mL)	943	763	835	852	1,450	3,633
T_{max} (h)	4	8	4	4	8	2
AUC_{24h} (ng·h/mL)	11,250	13,069	15,763	10,970	24,195	68,193
AR (C_{max}) [a]	-	-	-	0.9	1.9	4.4
AR (AUC_{24h})	-	-	-	1.0	1.9	4.3

[a] This value is not in the report and calculated from the C_{max} values.

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{24h} = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; NMP = *N*-methyl-2-pyrrolidone; PEG = polyethylene glycol; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

Confidential

Confidential

2.6.5.4 C　薬物動態試験：ラットにおける 2 週間反復経口投与後のトキシコキネティクス

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**8333730**
Location in CTD	**4.2.2.2.16**
Species/Strain	Rat/Sprague-Dawley
Gender/Number of Animals	MF/(6/sex/group & 3/timepoint)
Feeding Condition	Fed
Sample	Plasma
Assay	LC-MS/MS
LLOQ	5.00 ng/mL
Route	Oral
Vehicle	0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid, pH 3.0-3.2

	Toxicokinetic Parameters					
Analyte	**JNJ-73841937**					
Sample Collection Day	**Day 1**			**Day 14**		
Dose (mg/kg/day)	**50**	**100**	**150**	**50**	**100**	**150**
C_{max} (ng/mL)	715	1,140	1,470	988	1,730	-
DN C_{max} [(ng/mL)/(mg/kg)]	14.3	11.4	9.79	19.8	17.3	-
T_{max} (h)	4.00	2.00	8.00	8.00	8.00	-
AUC_{24h} (ng·h/mL)	11,800	22,500	29,000	17,700	29,200	-
DN AUC_{24h} [(ng·h/mL)/(mg/kg)]	235	225	193	353	292	-
AUC_{inf} (ng·h/mL)	-	-	-	-	-	-
$t_{1/2}$ (h)	-	-	-	-	-	-
AR (C_{max})	-	-	-	1.38	1.52	-
AR (AUC_{24h})	-	-	-	1.50	1.30	-

Additional Information

- Sex differences in JNJ-73841937 C_{max} and AUC_{24h} were less than 2-fold; therefore, combined sex values are presented.
- All concentration values of JNJ-73841937 in the vehicle control group (0 mg/kg/day) were below the lower limit of quantitation.
- The 150 mg/kg/day group animals were euthanized early due to test article effects on body weights and food consumption and were not replaced.

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{24h} = AUC from time 0 to 24 hours; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; DN = dose-normalized; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; MF = male and female combined; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

Confidential

2.6.5.4 D 薬物動態試験：ラットにおける 4 週間反復経口投与後のトキシコキネティクス，GLP

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**8333736**
Location in CTD	**4.2.2.2.17**
Species/Strain	Rat/Sprague-Dawley
Gender/Number of Animals	MF/(5-6/sex/group & 3/timepoint)
Feeding Condition	Fed
Sample	Plasma
Assay	LC-MS/MS
LLOQ	5.00 ng/mL
Route	Oral
Vehicle	0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid, pH 3.0-3.2

	Toxicokinetic Parameters					
Analyte	**JNJ-73841937**					
Sample Collection Day	**Day 1**			**Day 28**		
Dose (mg/kg/day)	**25**	**50**	**100**	**25**	**50**	**75**
C_{max} (ng/mL)	654	833	1,120	396	1,240	1,560
DN C_{max} [(ng/mL)/(mg/kg)]	26.1	16.7	11.2	15.8	24.8	20.8
T_{max} (h)	2.00	4.00	8.00	2.00	8.00	8.00
AUC_{24h} (ng·h/mL)	8,200	14,200	23,200	5,580	21,000	29,100
DN AUC_{24h} [(ng·h/mL)/(mg/kg)]	328	285	232	223	421	387
AUC_{inf} (ng·h/mL)	9,680	-	-	-	-	-
$t_{1/2}$ (h)	8.88	-	-	9.39	-	-
AR (C_{max})	-	-	-	0.605	1.49	-
AR (AUC_{24h})	-	-	-	0.681	1.48	-

Additional Information

- Beginning on Day 21 of the dosing phase, animals in the 100 mg/kg group were dosed at 75 mg/kg/day.
- Sex differences in JNJ-73841937 C_{max} and AUC_{24h} were less than 2-fold; therefore, combined sex values are presented.
- All concentration values of JNJ-73841937 in the vehicle control group (0 mg/kg/day) were below the lower limit of quantitation.

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{24h} = AUC from time 0 to 24 hours; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; DN = dose-normalized; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; MF = male and female combined; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

Confidential

2.6.5.4 E 薬物動態試験：ラットにおける 13 週間反復経口投与後のトキシコキネティクス，GLP

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448A (mesylate salt)]

Study No.	**8351378**
Location in CTD	**4.2.2.2.18**
Species/Strain	Rat/Sprague-Dawley
Gender/Number of Animals	MF/[5-6/sex/group except for vehicle control (3/sex/group) & 3/timepoint]
Feeding Condition	Fed
Sample	Plasma
Assay	LC-MS/MS
LLOQ	5.00 ng/mL (JNJ-73841937), 0.100 ng/mL [M7 (YH26334)]
Route	Oral
Vehicle	0.5% methylcellulose

Toxicokinetic Parameters

Analyte	**JNJ-73841937**						**M7 (*N*-Demethyl Metabolite)**					
Sample Collection Day	**Day 1**			**Day 86**			**Day 1**			**Day 86**		
Dose [a] (mg/kg/day)	**12.5**	**25**	**50**	**12.5**	**25**	**50**	**12.5**	**25**	**50**	**12.5**	**25**	**50**
C_{max} (ng/mL)	343	585	829	590	1,010	1,700	17.3	25.2	29.5	19.3	34.8	39.2
DN C_{max} [(ng/mL)/(mg/kg)]	27.4	23.4	16.6	47.2	40.4	34.1	1.39	1.01	0.590	1.54	1.39	0.784
T_{max} (h)	2.00	4.00	4.00	2.00	2.00	8.00	8.00	4.00	8.00	2.00	4.00	8.00
AUC_{24h} (ng·h/mL)	4,560	8,480	14,400	7,630	14,500	30,100	283	396	526	373	594	795
DN AUC_{24h} [(ng·h/mL)/(mg/kg)]	365	339	288	610	581	602	22.6	15.9	10.5	29.8	23.7	15.9
AUC_{inf} (ng·h/mL)	5,290	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$t_{1/2}$ (h)	8.21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C_{max} Ratio (M7 to JNJ-73841937)	-	-	-	-	-	-	0.0505	0.0431	0.0356	0.0327	0.0345	0.0230
AUC_{24h} Ratio (M7 to JNJ-73841937)	-	-	-	-	-	-	0.0619	0.0467	0.0366	0.0488	0.0409	0.0264
AR (C_{max})	-	-	-	1.72	1.73	2.06	-	-	-	1.11	1.38	1.33
AR (AUC_{24h})	-	-	-	1.67	1.71	2.09	-	-	-	1.32	1.50	1.51

Additional Information

- Sex differences in JNJ-73841937 and M7 C_{max} and AUC_{24h} were less than 2-fold; therefore, combined sex values are presented.
- All concentration values of JNJ-73841937 and M7 in the vehicle control group (0 mg/kg/day) were below the lower limit of quantitation.

[a] As free base

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{24h} = AUC from time 0 to 24 hours; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; DN = dose-normalized; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M7 = *N*-demethyl metabolite (YH26334); MF = male and female combined; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

Test Article: JNJ-73841937 [[redacted]-1480]

Study No.	**59503-[redacted]-213**
Location in CTD	**4.2.2.2.20**
Species/Strain	Dog/Beagle
Gender/Number of Animals	M/(3/group)
Feeding Condition	Fasted
Sample	Plasma
Assay	LC-MS/MS
LLOQ	Not reported
Route	Oral
Vehicle	5% NMP/50% PEG400/45% 50 mmol/L citric acid

	Mean Toxicokinetic Parameters			
Analyte	**JNJ-73841937**			
Sample Collection Day	**Day 1**		**Day 7**	
Dose (mg/kg/day)	**15**	**30**	**15**	**30**
C_{max} (ng/mL)	3,033	3,887	3,253	7,000
T_{max} [a] (h)	1.0 [0.5-1.0]	1.0 [0.5-1.0]	2.0 [1.0-8.0]	2.0
AUC_{24h} (ng·h/mL)	26,310	32,699	39,896	67,501
DN AUC_{24h} [(ng·h/mL)/(mg/kg)]	1,754	1,090	2,660	2,250
AR (C_{max})	-	-	1.07	1.80
AR (AUC_{24h})	-	-	1.52	2.06

[a] Median [range]; The median values for T_{max} are not in the report and calculated based on individual T_{max} values.

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{24h} = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; DN = dose-normalized; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; NMP = *N*-methyl-2-pyrrolidone; PEG = polyethylene glycol; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.4 G　薬物動態試験：イヌにおける 2 週間反復経口投与後のトキシコキネティクス，GLP

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**8333735**
Location in CTD	**4.2.2.2.21**
Species/Strain	Dog/Beagle
Gender/Number of Animals	MF/(1-2/sex/group)
Feeding Condition	Fed
Sample	Plasma
Assay	LC-MS/MS
LLOQ	10.0 ng/mL
Route	Oral
Vehicle	0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid, pH 3.0-3.2

	Mean Toxicokinetic Parameters					
Analyte	**JNJ-73841937**					
Sample Collection Day	**Day 1**			**Day 14**		
Dose (mg/kg/day)	**15**	**30**	**50**	**15**	**30**	**50**
C_{max} (ng/mL)	2,080	1,950	4,860	2,000	4,570	-
DN C_{max} [(ng/mL)/(mg/kg)]	138	64.8	97.3	134	152	-
T_{max} (h)	1.75	2.50	2.75	1.50	3.00	-
AUC_{24h} (ng·h/mL)	18,700	25,200	68,800	26,200	59,400	-
DN AUC_{24h} [(ng·h/mL)/(mg/kg)]	1,240	841	1,380	1,750	1,980	-
AUC_{inf} (ng·h/mL)	21,600	-	68,200	-	-	-
$t_{1/2}$ (h)	8.67	-	8.40	10.5	11.5	-
AR (C_{max})	-	-	-	1.04	2.23	-
AR (AUC_{24h})	-	-	-	1.40	2.25	-

Additional Information

- Sex differences in JNJ-73841937 C_{max} and AUC_{24h} were generally less than 2-fold; therefore, combined sex values are presented.
- All concentration values of JNJ-73841937 in the vehicle control group (0 mg/kg/day) were below the lower limit of quantitation.
- 50 mg/kg group animals and one 30 mg/kg group female were sacrificed early due to their clinical condition.

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{24h} = AUC from time 0 to 24 hours; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; DN = dose-normalized; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; MF = male and female combined; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.4 H 薬物動態試験：イヌにおける 4 週間反復経口投与後のトキシコキネティクス，GLP

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**8333737**
Location in CTD	**4.2.2.2.22**
Species/Strain	Dog/Beagle
Gender/Number of Animals	MF/(3/sex/group for 5 & 10 mg/kg groups, 4-5/sex/group for 0 & 20 mg/kg group)
Feeding Condition	Fed
Sample	Plasma
Assay	LC-MS/MS
LLOQ	10.0 ng/mL
Route	Oral
Vehicle	0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid, pH 3.0-3.2

	Mean ± SD Toxicokinetic Parameters					
Analyte	**JNJ-73841937**					
Sample Collection Day	**Day 1**			**Day 26**		
Dose (mg/kg/day)	**5**	**10**	**20**	**5**	**10**	**20**
C_{max} (ng/mL)	870 ± 323	1,420 ± 495	1,650 ± 262	671 ± 136	1,000 ± 242	1,780 ± 991
DN C_{max} [(ng/mL)/(mg/kg)]	174	142	82.7	134	100	88.9
T_{max} (h)	2.00	1.33	2.60	1.50	1.33	1.89
AUC_{24h} (ng·h/mL)	7,110 ± 2,900	14,800 ± 2,810	20,400 ± 2,900	7,170 ± 1,070	10,700 ± 2,160	22,300 ± 11,400
DN AUC_{24h} [(ng·h/mL)/(mg/kg)]	1,420	1,480	1,020	1,430	1,070	1,110
AUC_{inf} (ng·h/mL)	10,300	18,100	23,600	-	-	-
$t_{1/2}$ (h)	9.78	9.65	9.37	10.9	9.79	10.5
AR (C_{max})	-	-	-	0.842	0.748	1.14
AR (AUC_{24h})	-	-	-	1.11	0.728	1.06

Additional Information

- Sex differences in JNJ-73841937 C_{max} and AUC_{24h} were generally less than 2-fold; therefore, combined sex values are presented.
- All concentration values of JNJ-73841937 in the vehicle control group (0 mg/kg/day) were below the lower limit of quantitation.

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{24h} = AUC from time 0 to 24 hours; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; DN = dose-normalized; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; MF = male and female combined; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.4 I 薬物動態試験：イヌにおける 13 週間反復経口投与後のトキシコキネティクス，GLP

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448A (mesylate salt)]

Study No.	**8351379**
Location in CTD	**4.2.2.2.23**
Species/Strain	Dog/Beagle
Gender/Number of Animals	MF/(3/sex/group for 2 & 4 mg/kg groups, 4-5/sex/group for 0 & 8 mg/kg group)
Feeding Condition	Fed
Sample	Plasma
Assay	LC-MS/MS
LLOQ	10.0 ng/mL (JNJ-73841937), 0.500 ng/mL [M7 (YH26334)]
Route	Oral
Vehicle	0.5% methylcellulose

Mean ± SD Toxicokinetic Parameters

Analyte	**JNJ-73841937**						**M7 (*N*-Demethyl Metabolite)**					
Sample Collection Day	**Day 1**			**Day 85**			**Day 1**			**Day 85**		
Dose [a] (mg/kg/day)	**2**	**4**	**8**	**2**	**4**	**8**	**2**	**4**	**8**	**2**	**4**	**8**
C_{max} (ng/mL)	458 ± 114	640 ± 297	1,080 ± 401	249 ± 41.2	520 ± 115	936 ± 208	105 ± 17.8	172 ± 57.9	334 ± 75.1	91.5 ± 21.4	165 ± 37.8	299 ± 54.6
DN C_{max} [(ng/mL)/(mg/kg)]	229	160	135	125	130	117	52.3	43.0	41.7	45.8	41.2	37.3
T_{max} (h)	1.00	1.50	1.42	1.50	1.17	1.88	2.67	4.67	4.80	4.00	4.00	5.00
AUC_{24h} (ng·h/mL)	2,570 ± 464	4,460 ± 1,440	9,840 ± 1,620	2,890 ± 802	5,640 ± 1,270	13,100 ± 2,200	1,440 ± 261	2,640 ± 873	5,430 ± 1,300	1,390 ± 433	2,570 ± 589	5,000 ± 821
DN AUC_{24h} [(ng·h/mL)/(mg/kg)]	1,290	1,110	1,230	1,450	1,410	1,640	722	661	679	694	642	625
AUC_{inf} (ng·h/mL)	3,220	5,700	12,200	-	-	-	1,810	-	-	-	-	-
$t_{1/2}$ (h)	10.1	9.43	9.86	11.3	9.25	11.4	9.50	-	-	-	-	-
C_{max} Ratio (M7 to JNJ-73841937)	-	-	-	-	-	-	0.243	0.304	0.339	0.369	0.317	0.325
AUC_{24h} Ratio (M7 to JNJ-73841937)	-	-	-	-	-	-	0.572	0.597	0.552	0.480	0.457	0.385
AR (C_{max})	-	-	-	0.575	1.03	0.982	-	-	-	0.872	1.01	0.883
AR (AUC_{24h})	-	-	-	1.14	1.34	1.35	-	-	-	0.955	1.03	0.909

Additional Information

- Sex differences in JNJ-73841937 and M7 C_{max} and AUC_{24h} were less than 2-fold; therefore, combined sex values are presented.
- All concentration values of JNJ-73841937 and M7 in the vehicle control group (0 mg/kg/day) were below the lower limit of quantitation.

[a] As free base

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{24h} = AUC from time 0 to 24 hours; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; DN = dose-normalized; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M7 = *N*-demethyl metabolite (YH26334); MF = male and female combined; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.5　薬物動態試験：組織分布

2.6.5.5 A　薬物動態試験：ラットにおける組織分布

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**WIL-240502**
Location in CTD	**4.2.2.3.4**
Species/Strain	Rat/Long Evans
Gender/Number of Animals	M/(1/timepoint for QWBA)
Feeding Condition	Fed
Assay	QWBA
Route	Oral
Vehicle	0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid
Radionuclide	^{14}C-label on the pyrazole
Specific Activity	0.67×10^6 or 0.75×10^6 Bq/mg
Dose (mg/kg)	10

	Concentration (ng-eq./g)											
Sampling Time (h)	**1**	**2**	**4**	**6**	**8**	**12**	**24**	**48**	**72**	**120**	**168**	**336**
Plasma	320	438	448	374	216	157	129	65.4	50.7	16.0	17.2	BLQ
Whole Blood	361	495	497	526	421	315	405	250	221	221	152	160
Adrenal Gland	6,519	9,285	13,725	15,485	9,118	6,584	4,151	6,412	5,444	4,439	5,211	3,150
Bone Marrow (Femur)	3,212	5,849	5,739	16,241	8,999	2,613	2,189	1,050	1,352	756	659	439
Bone (Femur)	506	216	418	670	649	437	62	115	81	132	BLQ	46
Brain	312	377	426	609	204	196	203	68	69	54	BLQ	47
Eye	BLQ	484	2,358	942	18,218	3,139	9,831	592	4,742	1,929	153	821
Fat	737	2,554	4,815	6,498	11,469	4,586	5,795	339	224	107	178	65
Harderian Gland	2,935	6,052	16,445	27,051	39,395	8,494	11,711	2,134	1,416	628	277	247
Heart	2,821	3,839	3,791	3,898	2,905	1,430	1,305	828	686	681	417	320
Kidney	4,171	8,643	6,461	7,728	13,386	3,348	3,428	1,963	1,257	1,031	742	471
Kidney (Cortex)	4,547	8,073	6,935	9,355	13,974	3,634	3,804	1,996	1,274	1,043	714	427
Kidney (Medulla)	2,785	10,520	6,345	4,874	10,445	1,883	2,228	1,620	955	754	696	503
Large Intestine	1,336	2,273	4,242	8,072	7,466	3,051	1,665	612	561	289	176	164
Liver	13,510	20,165	20,941	20,685	39,930	9,095	5,595	5,723	6,489	3,276	2,187	2,778
Lung	9,526	14,657	13,832	18,761	26,786	8,260	4,730	1,828	2,910	1,350	975	480
Muscle (Femoral)	1,409	1,678	1,907	2,370	2,615	500	789	290	322	210	155	96
Pancreas	6,021	5,250	9,143	5,563	5,729	1,759	1,387	519	737	454	347	243
Pituitary Gland	5,778	10,481	11,372	9,672	5,670	11,602	2,225	2,578	2,095	1,621	5,805	2,281
Prostate	982	1,553	3,402	4,770	2,629	1,566	1,586	451	313	213	218	114
Salivary Gland	3,234	5,477	6,635	8,298	4,379	1,957	1,997	924	899	674	443	392
Skin (Pigmented)	605	1,077	5,185	8,102	8,107	6,023	3,421	1,554	2,576	1,547	BLQ	210
Skin (Unpigmented)	1,363	763	1,184	1,405	4,004	1,165	1,147	413	537	678	BLQ	134
Small Intestine	25,902	46,989	21,878	5,739	3,887	2,463	1,654	656	603	390	266	113

(Continued)

2.6.5.5 A 薬物動態試験：ラットにおける組織分布（続き）

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

	Concentration (ng-eq./g)											
Sampling Time (h)	**1**	**2**	**4**	**6**	**8**	**12**	**24**	**48**	**72**	**120**	**168**	**336**
Spinal Cord	260	404	455	689	309	256	315	79	87	86	BLQ	58
Spleen	5,777	14,192	10,392	13,609	17,659	4,874	3,738	4,170	4,366	2,877	3,208	2,676
Stomach	ALQ	4,087	1,554	5,902	3,270	1,352	994	335	493	248	147	124
Testes	320	742	1,540	2,111	3,307	1,293	1,384	704	742	781	668	328
Thymus	2,429	3,698	4,943	5,997	3,232	1,772	1,292	553	381	396	418	290
Thyroid Gland	6,168	13,622	15,690	7,571	7,812	3,808	4,050	2,127	4,276	2,527	4,976	3,976
Uveal Track	9,506	25,838	38,540	ALQ	ALQ	74,877	ALQ	55,943	ALQ	101,643	47,689	40,819

	Pharmacokinetic Parameters								
	C_{max} (ng-eq./g)	**T_{max} (h)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**AUC_{last} (ng-eq.·h/g)**	**t_{last} (h)**	**AUC_{inf} (ng-eq.·h/g)**	**$\%AUC_{ext}$ (%)**	**Rsq**	**K_p**
Plasma	448	4	41.8	11,400	168	12,400	8.23	0.919	1.00
Whole Blood	526	6	246	68,600	336	125,000	45.2	0.663	6.02
Adrenal Gland	15,500	6	318	1,620,000	336	3,070,000	47.1	0.855	142
Bone Marrow (Femur)	16,200	6	279	362,000	336	538,000	32.8	0.999	31.8
Bone (Femur)	670	6	233	25,500	336	40,900	37.7	0.693	2.24
Brain	609	6	553	19,500	336	57,300	66.0	0.795	1.71
Eye	18,200	8	109	627,000	336	757,000	17.1	0.259	55.0
Fat	11,500	8	142	249,000	336	262,000	5.13	0.757	21.8
Harderian Gland	39,400	8	60.5	679,000	336	701,000	3.08	0.709	59.6
Heart	3,900	6	212	217,000	336	314,000	31.1	0.887	19.0
Kidney	13,400	8	189	436,000	336	565,000	22.8	0.963	38.2
Kidney (Cortex)	14,000	8	169	446,000	336	549,000	18.9	0.965	39.1
Kidney (Medulla)	10,500	2	367	354,000	336	621,000	42.9	0.999	31.1
Large Intestine	8,070	6	150	188,000	336	223,000	15.9	0.724	16.5
Liver	39,900	8	197	1,420,000	336	2,210,000	35.7	0.600	125
Lung	26,800	8	149	687,000	336	791,000	13.1	0.990	60.3
Muscle (Femoral)	2,620	8	203	92,000	336	120,000	23.4	0.966	8.07
Pancreas	9,140	4	258	218,000	336	309,000	29.4	0.948	19.1
Pituitary Gland	11,600	12	2,430	1,250,000	336	9,250,000	86.5	0.002	110
Prostate	4,770	6	195	134,000	336	166,000	19.3	0.948	11.8
Salivary Gland	8,300	6	222	274,000	336	399,000	31.4	0.816	24.0
Skin (Pigmented)	8,110	8	73.7	385,000	336	407,000	5.49	1.00	33.8
Skin (Unpigmented)	4,000	8	117	123,000	336	145,000	15.5	0.910	10.8
Small Intestine	47,000	2	125	307,000	336	328,000	6.20	0.991	26.9
Spinal Cord	689	6	432	25,800	336	62,200	58.5	0.984	2.26
Spleen	17,700	8	425	1,200,000	336	2,840,000	57.7	0.675	105
Stomach	102,000	1	102	225,000	336	243,000	7.50	0.715	19.7

(Continued)

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

	Pharmacokinetic Parameters								
	C_{max} (ng-eq./g)	**T_{max} (h)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**AUC_{last} (ng-eq.·h/g)**	**t_{last} (h)**	**AUC_{inf} (ng-eq.·h/g)**	**$\%AUC_{ext}$ (%)**	**Rsq**	**K_p**
Testes	3,310	8	170	235,000	336	315,000	25.6	0.998	20.6
Thymus	6,000	6	424	193,000	336	370,000	48.0	0.883	16.9
Thyroid Gland	15,700	4	838	1,400,000	336	6,200,000	77.5	0.043	123
Uveal Track	116,000	8	206	22,400,000	336	34,500,000	35.2	0.611	1,965

Italicised numbers are approximations. Concentrations that were ALQ (stomach at 1 h postdose, and uveal tract at 6, 8, 24 and 72 h postdose) were set to upper limit of quantification for PK calculations.

AQL = above the upper limit of quantitation; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; AUC_{last} = AUC from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; $\%AUC_{ext}$ = percent AUC extrapolated to infinity; BLQ = below the lower limit of quantitation; C_{max} = maximum observed concentration; K_p = tissue-to-plasma partition coefficient; M = male; PK = pharmacokinetic(s); QWBA = quantitative whole body autoradiography; Rsq = goodness of fit statistic for the terminal elimination phase; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{last} = time of the last quantifiable concentration; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

Confidential

2.6.5.5 B 薬物動態試験：マウスにおける脳及び脳脊髄液への分布

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**RDTE[redacted]165**					
Location in CTD	**4.2.2.3.1**					
Species/Strain	Mouse/ICR					
Gender/Number of Animals	M/(3-4/timepoint)					
Feeding Condition	Fasted					
Route	Oral					
Vehicle	PEG400/DPBS					
Dose (mg/kg)	10					
	Mean ± SD Concentrations					
Sampling Time (h)	**0.25**	**1**	**2**	**4**	**8**	**24**
Plasma (ng/mL)	506.3 ± 105.7	793.7 ± 247.3	634.1 ± 75.9	662.6 ± 67.7	458.7 ± 65.4	75.0 ± 42.2
Brain (ng/g)	564.9 ± 256.2	915.8 ± 140.6	632.9 ± 108.5	708.1 ± 255.1	267.3 ± 32.0	33.6 ± 12.7
CSF (ng/mL)	0.5 ± 0.5	1.3 ± 0.9	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.3	0.2 ± 0.1	NS
	Pharmacokinetic Parameters					
	C_{max} (ng/mL or g)	**T_{max} (h)**	**AUC_{last} (ng·h/mL or g)**	**AUC_{inf} (ng·h/mL or g)**	**$t_{1/2}$ (h)**	
Plasma	793.7	1.0	9,073.7	9,754.6	6.3	
Brain	915.8	1.0	7,099.1	7,339.2	4.9	
CSF	1.3	1.0	3.6	-	-	
Brain-to-plasma ratio	-	-	-	0.8	-	

Additional Information

- JNJ-73841937 concentrations were determined by a LC-MS/MS method. The LLOQ was 1 ng/mL in plasma, 5 ng/g in brain, and 0.1 ng/mL in CSF.

- = not calculated/not applicable; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; AUC_{last} = AUC from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; CSF = cerebrospinal fluid; DPBS = Dulbecco's phosphate buffered saline; ICR = CrljOri:CD1; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; NS = no sample; PEG = polyethylene glycol; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

Confidential

2.6.5.5 C 薬物動態試験：マウスにおける脳，頭蓋内腫瘍及び脳脊髄液への分布

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**RDTE[redacted]092**					
Location in CTD	**4.2.2.3.2**					
Species	Human NSCLC H1975-luc brain-tumor bearing BALB/c nude mouse					
Gender/Number of Animals	F/(3/timepoint)					
Feeding Condition	Fed					
Route	Oral					
Vehicle	0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid					
	Mean ± SD Concentrations					
Dose (mg/kg)	**3**			**10**		
Sampling Time (h)	**4**	**8**	**24**	**4**	**8**	**24**
Plasma (ng/mL)	278.4 ± 56.0	178.2 ± 17.8	3.9 ± 1.8	763.7 ± 43.4	520.7 ± 86.5	45.8 ± 56.6
Brain (ng/g)	170.8 ± 38.1	110.8 ± 32.2	1.1 ± 0.3	769.2 ± 28.3	439.3 ± 109.9	20.0 ± 26.6
Brain Tumor (ng/g)	1,453.7 ± 679.0	725.7 ± 405.9	51.0 ± 9.7	5,126.0 ± 226.8	3,606.7 ± 1,088.3	447.7 ± 52.8
CSF (ng/mL)	BLQ	1.6 ± 0.9	0.3 ± 0.3	2.2	13.1 ± 11.1	1.0 ± 1.2
	Pharmacokinetic Parameters					
Dose (mg/kg)	**3**			**10**		
	C_{max} (ng/mL or g)	**T_{max} (h)**	**AUC_{last} (ng·h/mL or g)**	**C_{max} (ng/mL or g)**	**T_{max} (h)**	**AUC_{last} (ng·h/mL or g)**
Plasma	278.4	4.0	2,926.7	763.7	4.0	8,628.2
Brain	170.8	4.0	1,799.2	769.2	4.0	7,629.5
Brain Tumor	1,453.7	4.0	13,480.1	5,126.0	4.0	60,152.7
CSF	1.6	8.0	18.8	13.1	8.0	148.2
Brain-to-plasma ratio	-	-	0.6	-	-	0.9
Tumor-to-plasma ratio	-	-	4.6	-	-	7.0
Tumor-to-brain ratio	-	-	7.5	-	-	7.9

Additional Information

- JNJ-73841937 concentrations were determined by a LC-MS/MS method. The LLOQ was 1 ng/mL in plasma, 1 ng/g in brain and brain tumor, and 0.5 ng/mL in CSF.

- = not calculated/not applicable; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; BLQ = below the lower limit of quantitation; C_{max} = maximum observed concentration; CSF = cerebrospinal fluid; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; NSCLC = non-small cell lung cancer; SD = standard deviation; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.5 D 薬物動態試験：マウスにおける皮下の腫瘍への分布

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**RDTE[redacted]128**														
Location in CTD	**4.2.2.3.3**														
Species	Human NSCLC PC9 subcutaneous-tumor bearing BALB/c nude mouse														
Gender/Number of Animals	F/(2/timepoint)														
Feeding Condition	Fed														
Route	Oral														
Vehicle	0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid														
	Mean ± SD Concentrations on Day 25														
Dose (mg/kg/day)	**0.3**					**1**					**3**				
Sampling Time (h)	**0**	**1**	**4**	**8**	**24**	**0**	**1**	**4**	**8**	**24**	**0**	**1**	**4**	**8**	**24**
Plasma (ng/mL)	BLQ	200.4 ± 167.3	49.5 ± 12.6	20.2 ± 1.0	BLQ	2.7 ± 0.3	172.4 ± 41.0	116.3 ± 11.6	39.0 ± 12.7	50.7 ± 24.0	6.1 ± 1.0	500.3 ± 86.3	353.3 ± 105.6	194.3 ± 46.5	18.9 ± 18.5
Tumor (ng/g)	5.2 ± 4.7	127.6 ± 71.5	106.1 ± 24.8	44.5 ± 27.3	1.5 ± 0.4	11.3 ± 2.1	348.3 ± 231.9	562.8 ± 358.7	94.0 ± 36.4	124.4 ± 54.5	30.7 ± 3.4	1,415.8 ± 944.2	1,884.2 ± 299.3	1,155.5 ± 430.5	128.2 ± 125.5
	Pharmacokinetic Parameters on Day 25														
Dose (mg/kg/day)	**0.3**					**1**					**3**				
	C_{max} (ng/mL or g)	**T_{max} (h)**	**AUC_{last} (ng·h/mL or g)**	**AUC_{inf} (ng·h/mL or g)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**C_{max} (ng/mL or g)**	**T_{max} (h)**	**AUC_{last} (ng·h/mL or g)**	**AUC_{inf} (ng·h/mL or g)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**C_{max} (ng/mL or g)**	**T_{max} (h)**	**AUC_{last} (ng·h/mL or g)**	**AUC_{inf} (ng·h/mL or g)**	**$t_{1/2}$ (h)**
Plasma	200.4	1.0	780.4	782.6	3.0	172.4	1.0	1,548.3	3,573.9	27.7	500.3	1.0	4,334.2	4,463.5	4.7
Tumor	127.6	1.0	1,086.9	1,094.2	3.3	562.8	4.0	4,607.5	-	-	1,884.2	4.0	22,022.6	-	-
Tumor-to-plasma ratio	-	-	1.4	-	-	-	-	3.0	-	-	-	-	5.1	-	-

Additional Information

- Plasma and tumor samples were collected on Day 25 following repeated oral administration of JNJ-73841937. JNJ-73841937 concentrations were determined by a LC-MS/MS method. The LLOQ was 1 ng/mL in plasma and 1 ng/g in tumor.

- = not calculated/not applicable; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; AUC_{last} = AUC from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; BLQ = below the lower limit of quantitation; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; NSCLC = non-small cell lung cancer; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

Confidential

2.6.5.5 E　薬物動態試験：ラットにおける脳及び脳脊髄液への分布

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.			**RDTE[redacted]013**			
Location in CTD			**4.2.2.3.5**			
Species/Strain			Rat/Sprague-Dawley			
Gender/Number of Animals			M/(3/timepoint)			
Feeding Condition			Fasted			
Route			Oral			
Vehicle			0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid			
Dose (mg/kg)			30			
			Mean ± SD Concentration			
Sampling Time (h)	**0.25**	**1**	**2**	**4**	**8**	**24**
Plasma (ng/mL)	160.3 ± 116.3	388.9 ± 187.3	606.3 ± 155.0	535.6 ± 30.8	345.5 ± 32.2	50.1 ± 1.8
Brain (ng/g)	320.1 ± 286.3	1,843.0 ± 1,472.3	2,724.5 ± 534.8	2,592.0 ± 522.2	1,282.9 ± 357.7	99.4 ± 14.1
CSF (ng/mL)	0.133 ± 0.095	1.480 ± 2.105	0.793 ± 0.268	0.447 ± 0.253	0.187 ± 0.021	BLQ
			Pharmacokinetic Parameter			
	C_{max} (ng/mL or g)	**T_{max} (h)**	**AUC_{last} (ng·h/mL or g)**	**AUC_{inf} (ng·h/mL or g)**	**$t_{1/2}$ (h)**	
Plasma	606.3	2.0	6,792.0	7,212.7	5.8	
Brain	2,724.5	2.0	27,259.3	27,872.6	4.3	
CSF	1.5	1.0	4.3	5.0	2.9	
Brain-to-plasma ratio	-	-	4.0	-	-	

Additional Information

- JNJ-73841937 concentrations were determined by a LC-MS/MS method. The LLOQ was 1 ng/mL in plasma, 1 ng/g in brain, and 0.1 ng/mL in CSF.

- = not calculated/not applicable; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; AUC_{last} = AUC from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; BLQ = below the lower limit of quantitation; C_{max} = maximum observed concentration; CSF = cerebrospinal fluid; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.5 F 薬物動態試験：イヌにおける脳脊髄液への分布

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448A (mesylate salt)]

Study No.	**RDTE[redacted]148**		
Location in CTD	**4.2.2.3.6**		
Species/Strain	Dog/Beagle		
Gender/Number of Animals	M/2		
Feeding Condition	Fasted		
Route	Oral		
Vehicle	0.5% methylcellulose		
Dose (mg/kg)	10 (as free base)		
	Dog 1	**Dog 2**	**Mean**
Plasma C_{2h} (ng/mL)	1,910.1	1,663.5	1,786.8
CSF C_{2h} (ng/mL)	19.7	11.3	15.5
CSF-to-plasma ratio	-	-	0.009

Additional Information

- Plasma and CSF samples were collected at 2 hours postdose from the Group 4 animals. JNJ-73841937 concentrations were determined by a LC-MS/MS method. The LLOQ was 5 ng/mL in plasma and 0.1 ng/mL in CSF.

- = not calculated/not applicable; CSF = cerebrospinal fluid; C_{2h} = concentration at 2 hours; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male

Confidential

2.6.5.6　薬物動態試験：血漿タンパク結合

2.6.5.6 A　薬物動態試験：ラゼルチニブの血漿タンパク結合

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.			**RDTE[redacted]096**		
Location in CTD			**4.2.2.3.7**		
Study System **Target Entity, Test System, and Method**	In vitro: Plasma protein binding of JNJ-73841937 was evaluated by equilibrium dialysis at 37°C for 4 hours using a rapid equilibrium dialysis device, with a molecular weight cut-off of 8 kDa (n=3). The amount of JNJ-73841937 in the buffer (dialyzed) and plasma (non-dialyzed) samples was determined by LC-MS/MS method.				
Test Article Concentration			**1 µmol/L**		
Species	**Mouse**	**Rat**	**Dog**	**Monkey**	**Human**
Plasma % Bound	99.1 ± 0.0627	99.0 ± 0.140	99.5 ± 0.0526	98.4 ± 0.206	99.1 ± 0.0843
Plasma % Free	0.9 ± 0.0627	1.0 ± 0.140	0.5 ± 0.0526	1.6 ± 0.206	0.9 ± 0.0843
Test Article Concentration			**10 µmol/L**		
Species	**Mouse**	**Rat**	**Dog**	**Monkey**	**Human**
Plasma % Bound	99.7 ± 0.109	99.6 ± 0.0436	99.8 ± 0.0391	99.6 ± 0.0498	99.7 ± 0.0375
Plasma % Free	0.3 ± 0.109	0.4 ± 0.0436	0.2 ± 0.0391	0.4 ± 0.0498	0.3 ± 0.0375
Additional Information • The mean recovery of JNJ-73841937 was in the range of 86.2% to 94.8%.					

Da = Dalton; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; n = number of replicates

2.6.5.6 B 薬物動態試験：M7 の血漿タンパク結合

Test Article: YH28746 [2HCl salt of M7 (*N*-demethylated JNJ-73841937)]

Study No.			**RDTE[redacted]171**		
Location in CTD			**4.2.2.3.9**		
Study System	In vitro:				
Target Entity, Test System, and Method	Plasma protein binding of YH28746 which is 2HCl salt of M7 (*N*-demethylated metabolite of JNJ-73841937) was evaluated by equilibrium dialysis at 37°C for 4 hours using a rapid equilibrium dialysis device, with a molecular weight cut-off of 8 kDa (n=2-3). The amount of M7 in the buffer (dialyzed) and plasma (non-dialyzed) samples was determined by LC-MS/MS method.				
Test Article Concentration			**1 µmol/L**		
Species	**Mouse**	**Rat**	**Dog**	**Monkey**	**Human**
Plasma % Bound	99.7 ± 0.0614	98.5 ± 0.0597	99.5 ± 0.0870	97.6 ± 0.185	98.7 ± 0.115
Plasma % Free	0.3 ± 0.0614	1.5 ± 0.0597	0.5 ± 0.0870	2.4 ± 0.185	1.3 ± 0.115
Test Article Concentration			**10 µmol/L**		
Species	**Mouse**	**Rat**	**Dog**	**Monkey**	**Human**
Plasma % Bound	99.5 ± 0.00950	98.0 ± 0.0534	99.2 ± 0.0223	97.5 ± 0.0900	98.8 ± 0.115
Plasma % Free	0.5 ± 0.00950	2.0 ± 0.0534	0.8 ± 0.0223	2.5 ± 0.0900	1.2 ± 0.115

Additional Information

- The mean recovery of M7 was in the range of 68.8% to 93.9%.
- Some in vitro studies were performed with M7 including this study during preclinical development. M7 was pharmacologically active at the therapeutic target receptor and its abundance was high in dog plasma; however, in clinical studies, M7 abundance in human plasma was found to be low, and it is not considered to contribute meaningfully to clinical activity.

Da = Dalton; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; n = number of replicates

2.6.5.6 C 薬物動態試験：ヒト血清アルブミン及びヒトα1-酸性糖タンパク質との結合

Test Article: JNJ-73841937 (mesylate salt)

Study No.	**FK13724**		
Location in CTD	**4.2.2.3.10**		
Study System	In vitro:		
Target Entity, Test System, and Method	Binding of JNJ-73841937 in protein solutions was determined by equilibrium dialysis at 37°C for 6 hours using a Dianorm system with macro-1 Teflon cells and Spectra/Por®RC2 dialysis membranes, with a molecular weight cut-off of 12-14 kDa (n=3). The amount of JNJ-73841937 in the buffer (dialyzed) and protein solution (non-dialyzed) samples was determined by LC-MS/MS method.		
Protein Solution	**4.30% Human Serum Albumin**		
Test Article Concentration	**0.3 µmol/L**	**1.0 µmol/L**	**3.0 µmol/L**
% Bound	94.9	94.6	94.1
% Free	5.1	5.4	5.9
Protein Solution	**0.05% Human α1-Acid Glycoprotein**		
Test Article Concentration	**0.3 µmol/L**	**1.0 µmol/L**	**3.0 µmol/L**
% Bound	72.0	74.0	73.0
% Free	28	26	27
Protein Solution	**0.10% Human α1-Acid Glycoprotein**		
Test Article Concentration	**0.3 µmol/L**	**1.0 µmol/L**	**3.0 µmol/L**
% Bound	83.0	86.0	84.0
% Free	17.0	14.0	16.0
Protein Solution	**0.20% Human α1-Acid Glycoprotein**		
Test Article Concentration	**0.3 µmol/L**	**1.0 µmol/L**	**3.0 µmol/L**
% Bound	92.5	92.4	91.9
% Free	7.5	7.6	8.1
Protein Solution	**4.30% Human Serum Albumin + 0.07% Human α1-Acid Glycoprotein**		
Test Article Concentration	**0.3 µmol/L**	**1.0 µmol/L**	**3.0 µmol/L**
% Bound	96.4	96.1	95.7
% Free	3.6	3.9	4.3
Additional Information			
• The mean recovery of JNJ-73841937 was in the range of 61% to 104%.			

Da = Dalton; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; n = number of replicates

2.6.5.6 D 薬物動態試験：血漿タンパク結合に及ぼす肝機能障害の影響

Test Article: JNJ-73841937

Study No.	**FK14267**
Location in CTD	**4.2.2.3.8**
Study System	Ex vivo
Target Entity, Test System, and Method	Binding of JNJ-73841937 in plasma samples from participants included in Phase 1 study 73841937NSC1007 was determined by equilibrium dialysis at 37°C for 6 hours using a Dianorm system with macro-1 Teflon cells and Spectra/Por®RC2 dialysis membranes, with a molecular weight cut-off of 12-14 kDa (n=24). The amount of JNJ-73841937 in the buffer (dialyzed) and protein solution (non-dialyzed) samples was determined by LC-MS/MS method.

	% Free	
	Group 1 (Moderate Hepatic Impairment)	**Group 2 (Normal Hepatic Impairment)**
N	24	24
Mean	0.80	0.85
SD	0.12	0.13
Min	0.58	0.57
Median	0.80	0.85
Max	1.07	1.08
% CV	15.00	15.29
Geometric Mean	0.79	0.84

CV = coefficient of variation; Da = Dalton; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; n/N = number of subjects; SD = standard deviation

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠動物における試験

2.6.5.7 A　薬物動態試験：妊娠ラットにおけるトキシコキネティクス，GLP

Test Article: JNJ-73841937 [YH25488A (mesylate salt)]

Study No.	**8383617**		
Location in CTD	**4.2.2.2.19**		
Species/Strain	Pregnant rat/Sprague-Dawley		
Gender/Number of Animals	F/(5-6/group & 2-3/timepoint)		
Feeding Condition	Fed		
Route	Oral		
Vehicle	0.5% methylcellulose		
Duration of Dosing (Days)	GD 6 to GD 17 (= 12 days)		
	Toxicokinetic Parameters on GD 17		
Dose [a] (mg/kg/day)	**7.5**	**30**	**60**
C_{max} (ng/mL)	230	713	1,790
T_{max} (h)	2.00	4.00	4.00
AUC_{24h} (ng·h/mL)	2,980	11,100	28,000

Additional Information

- All plasma concentration values of JNJ-73841937 in the vehicle control group were below the lower limit of quantitation (<5.00 ng/mL).
- All animals survived to their scheduled necropsy, with the exception of one female administered 30 mg/kg/day, which was sacrificed on Gestation Day 17 due to a gavage error. There was no impact to the toxicokinetic portion of this study as a result of this animal death.

[a] As free base

AUC_{24h} = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

Confidential

2.6.5.7 B 薬物動態試験：妊娠ウサギにおけるトキシコキネティクス，GLP

Test Article: JNJ-73841937 [YH25488A (mesylate salt)]

Study No.	**8383620**		
Location in CTD	**4.2.2.2.24**		
Species/Strain	Pregnant rabbit/New Zealand White		
Gender/Number of Animals	F/(3/group)		
Feeding Condition	Fed		
Route	Oral		
Vehicle	0.5% methylcellulose		
Duration of Dosing (Days)	GD 7 to GD 19 (= 13 days)		
	Mean ± SD Toxicokinetic Parameters on GD 19		
Dose [a] (mg/kg/day)	**5**	**25**	**45**
C_{max} (ng/mL)	27.9 ± 9.45	249 ± 65.0	505 ± 285
T_{max} [b] (h)	1.00	1.00	2.00
AUC_{24h} (ng·h/mL)	108 ± 41.2	1,000 ± 168	3,240 ± 2,210

Additional Information

- All plasma concentration values of JNJ-73841937 in the vehicle control group were below the lower limit of quantitation (<5.00 ng/mL).

[a] As free base

[b] Median

AUC_{24h} = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; SD = standard deviation; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8 A 薬物動態試験：血球移行

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448A (mesylate salt)]

Study No.	**[redacted]0561 R12**
Location in CTD	**4.2.2.3.11**
Study System **Target Entity, Test System, and Method**	In vitro: Test article (0.5 µmol/L) was incubated in heparinised whole blood, reference plasma, or reference red blood cells for 60 minutes at 37°C (n=3). Final DMSO concentration was 0.005% for all incubations. After the incubation period, the whole blood samples were centrifuged and separate aliquots were collected from the plasma and red blood cell layer. The reference plasma samples were stored on ice. After protein precipitation and centrifugation, the supernatants for the incubated samples were analyzed by LC-MS/MS. Chlorthalidone (mouse and rat), chloroquine (dog), and methazolamide (human and monkey) were tested as control compounds.

	Blood-to-Plasma Ratio				
Species	**Mouse**	**Rat**	**Dog**	**Monkey**	**Human**
JNJ-73841937	0.991 ± 0.0833	0.955 ± 0.0351	1.42 ± 0.286	1.75 ± 0.282	1.15 ± 0.0116
Control	6.29 ± 0.207	25.9 ± 5.77	3.62 ± 0.743	41.0 ± 5.24	12.0 ± 5.17

DMSO = dimethylsulfoxide; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; n = number of replicates

Confidential

2.6.5.8 B 薬物動態試験：マウス及びラットにおける脳組織との結合

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**RDTE[redacted]118**
Location in CTD	**4.2.2.3.12**
Study System	In vitro:
Target Entity, Test System, and Method	Binding of JNJ-73841937 in mouse and rat brain tissues was determined by ultrafiltration at 37°C for 30 minutes using a Centrifree® device, with a molecular weight cut-off of 30 kDa (n=3). The amount of JNJ-73841937 in the study samples were determined by LC-MS/MS method. Carbamazepine and paroxetine were tested as control compounds.

	% Bound			
Species	**Mouse**		**Rat**	
Test Article Concentration	**1 µmol/L**	**10 µmol/L**	**1 µmol/L**	**10 µmol/L**
JNJ-73841937	99.7 ± 0.0140	99.7 ± 0.00567	99.5 ± 0.0173	99.5 ± 0.0380
Carbamazepine	-	82.1 ± 0.0782	-	78.5 ± 0.344
Paroxetine	-	99.7 ± 0.0301	-	99.6 ± 0.0291

Additional Information

- The mean recovery of JNJ-73841937 was in the range of 55.9% to 56.1% for the mouse and 73.3% to 79.5% for the rat.

- = not reported/not applicable; Da = Dalton; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; n = number of replicates

Confidential

2.6.5.8 C 薬物動態試験：ヒト肝ミクロソームタンパク質との結合

Test Article: JNJ-73841937 (free base)

Study No.	**FK13573**
Location in CTD	**4.2.2.6.1**
Study System	In vitro:
Target Entity, Test System, and Method	Binding of JNJ-73841937 (0.124 and 10 µmol/L) in human liver microsomes (0.1, 0.15 and 0.2 mg protein/mL) was determined by equilibrium dialysis at 37°C for 6 hours using a rapid equilibrium dialysis device containing a dialysis membrane with a molecular weight cut-off of approximately 8 kDa (n=3). The amount of JNJ-73841937 in the study samples was determined by LC-MS/MS method. Propranolol and astemizole were tested as reference compounds.

Compound	Concentration (µmol/L)	HLM Protein (mg/mL)	Free fraction	% Recovery	Stability (% Remaining at 6 Hours)
JNJ-73841937	**0.124**	**0.1**	0.263 ± 0.028	49.0 ± 3.4	120
	0.124	**0.15**	0.176 ± 0.005	55.5 ± 0.4	110
	0.124	**0.2**	0.134 ± 0.016	60.6 ± 3.1	98
	10	**0.1**	0.362 ± 0.018	85.9 ± 4.1	153
	10	**0.15**	0.268 ± 0.010	82.1 ± 1.6	121
	10	**0.2**	0.198 ± 0.008	75.2 ± 2.4	121
Propranolol	**1**	**1**	0.441 ± 0.028	118 ± 5	**-**
Astemizole	**1**	**1**	0.0297 ± 0.0025	123 ± 6	**-**

Additional information

- An in vitro IC_{50} shift assay was conducted with human liver microsomes under the same condition (4.2.2.6.1/FK13573; 2.6.5.12A).

- = not reported/not applicable; Da = Dalton; HLM = human liver microsomes; IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; n = number of replicates

2.6.5.8 D　薬物動態試験：ヒト肝ミクロソームタンパク質との結合

Test Article: JNJ-73841937 (mesylate salt)

Study No.	**FK13612**
Location in CTD	**4.2.2.6.3**
Study System **Target Entity, Test System, and Method**	In vitro: Binding of JNJ-73841937 (2, 10, 17 and 25 µmol/L) in human liver microsomes (HLM, 0.5 mg protein/mL) was determined by equilibrium dialysis at 37°C for 6 hours using a rapid equilibrium dialysis device (n=3). The amount of JNJ-73841937 in the buffer (dialyzed) and liver microsome (non-dialyzed) samples was determined by LC-MS/MS method. Warfarin and terfenadine were tested as reference compounds.

Compound	Concentration (µmol/L)	HLM Protein (mg/mL)	% Free	% Recovery	Stability (% Remaining at 6 Hours)
JNJ-73841937	**2**	**0.5**	1.77 ± 0.26	74.98	96.01
	10	**0.5**	2.08 ± 0.21	73.08	96.78
	17	**0.5**	2.31 ± 0.12	71.73	93.15
	25	**0.5**	2.30 ± 0.13	69.94	96.25
Warfarin	**1**	**0.5**	97.99 ± 2.38	98.46	94.67
Terfenadine	**1**	**0.5**	0.82 ± 0.02	94.23	94.66

Additional information

- An in vitro study on mechanism-based inhibition was conducted with human liver microsomes under the same condition (4.2.2.6.3/FK13612; 2.6.5.12B).

HLM = human liver microsomes; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; n = number of replicates

2.6.5.9　薬物動態試験：In vivo における代謝

2.6.5.9 A　薬物動態試験：ラットにおける in vivo 代謝

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937

Study No.	**FK13613**
Location in CTD	**4.2.2.4.7**
Species/Strain	Rat/Sprague-Dawley (intact and BDC)
Gender/Number of Animals	M/(2 intact rats for urine/feces collection; 12 intact rats for plasma collection; 2 BDC rats for bile/urine/feces collection)
Feeding Condition	Fed
Route	Oral
Vehicle	0.5% Methocel A15 CP/50 mmol/L citric acid
Radionuclide	^{14}C-label on the pyrazole
Specific Activity	1.88×10^9 Bq/mmol
Dose (mg/kg)	10

	Metabolite Identity
M20	GSH substitution either on the tetra substituted phenyl or at the carbon alpha to the morpholine nitrogen
M22	Glucuronidation of M55 in combination with *N*-demethylation
M24	Cysteine Glycine substitution either on the tetra substituted phenyl or at the carbon alpha to the morpholine nitrogen
M25	M55 + glucuronidation
M19	Glucuronide of M59
M27	Addition of GSH and addition of one oxygen
M29	Combination of M44 and M61
M28	Combination of M7 and M32
M30	Cysteinyl Glutamine addition at the morpholine moiety, – 2H
M11	GSH addition at the 2-propene amide moiety
M3	Addition of one oxygen and sulfation
M34	Carbamoyl glucuronide of M16
M32	Cysteinyl Glutamine addition at the 2-propene amide moiety
M39	Combination of M16 and cysteine substitution either on the tetra substituted phenyl or at the carbon alpha to the morpholine nitrogen
M35	Combination of M7 and M37
M37	Addition of a H_2SO_3 on the 2-propene amide moiety
M12	Addition of Cysteine Glycine at the 2-propene amide moiety
M43	Combination of M47 and M44
M47	Combination of M14 and M7
M46	Oxidative deamination of M14 on the cysteine moiety
M48	Cysteine conjugate at morpholine moiety
M49	Cysteine conjugate at the carbon alpha to the morpholine nitrogen
M14	Addition of Cysteine at the 2-propene amide moiety
M44	Mercapturic acid addition at the 2-propene amide moiety
M55	Combination of M59 and M16 with subsequent *N*-acetylation
M56	No molecular structure could be provided. Metabolite gives back MH^+ of M15 in ion source indicating the carbon alpha to the nitrogen is modified.

(Continued)

2.6.5.9 A 薬物動態試験：ラットにおける in vivo 代謝（続き）

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937

	Metabolite Identity
M61	*O*-demethylation
M60	M59 + 2H at the 2-propene amide moiety
M59	Loss of the morpholine ring and phenol formation
M15	Fused morpholino-benzimidazole with net loss of C_3H_6O
M63	+ 2H (most likely on the propene amide)
M16	Primary amine formed via amide hydrolysis
M7	*N*-demethylation (JNJ-75210642)
M18	2 times the molecular weight of Lazertinib – 2H

	^{14}C-Lazertinib Metabolites in Plasma from Intact Rats (ng-eq./mL)					
Time (h)	**0.5**	**2**	**4**	**7**	**24**	**48**
M12	-	3.08	-	-	-	-
M14	-	5.80	-	-	-	-
M15	8.88	10.7	13.1	11.8	-	-
M7	6.84	11.0	16.3	14.0	-	-
UD	179 [145]	151 [116]	167 [163]	129 [115]	[19.8]	[3.32]
M18	-	-	-	-	-	-
Total reported entities	195	181	196	155	-	-
Total observed entities	-	-	-	-	-	-
Rec SP (%)	111	105	102	94	-	-
LSC (ng-eq./mL)	207	200	271	230	-	-

	Total Radioactivity in Blood and Plasma from Intact Rats		
	TR Plasma	**UD Plasma**	**TR Blood**
C_{max} (ng-eq./mL)	341	[218]	497
AUC_{last} (ng-eq.·h/mL)	5,580	[2,742]	15,637
$t_{1/2}$ (h)	22.6	[11.7]	414

(Continued)

2.6.5.9 A 薬物動態試験：ラットにおける in vivo 代謝（続き）

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937

	^{14}C-Lazertinib Metabolites in Feces (% of Dose)	
	Intact Rats (0-48 h)	**BDC Rat (0-48 h)**
M24	2.69	-
M29	1.93	1.15
M39 + M35	1.13 [a] (M39: 0.70, M35: 0.58)	0.65 (M39: 0.53, M35: 0.19)
M37	1.22	1.14
M43 + M44 + M12	4.35 (M44: 2.74, M12: 0.24, M43: 1.38)	1.12 (M44: 0.73, M12: 0.01, M43: 0.39)
M46	1.82	-
M14 + M47	10.1 (M14: 9.24, M47: 0.83)	1.64 (M14: 1.41, M47: 0.23)
M55	2.12	0.90
M61 + M60 + M59 + M15	6.55 (M61: 0.40, M60: 0.23, M59: 0.31, M15: 5.62)	4.31 (M61: 3.49, M60: 0.03, M59: 0.07, M15: 0.72)
M16 + M63	0.25 [a] (M16: 0.40, M63: 0.21)	0.09 [a] (M16: 0.09, M63: 0.07)
M7	1.23	0.62
UD	8.93	9.37
Sum reported entities	42.3 [a]	21.0 [a]
Sum observed entities	55.1	24.2
LSC	81.6	32.3
LSC after extraction	69.1	28.3
	^{14}C-Lazertinib Metabolites in Urine (% of the Dose)	
	Intact Rats (0-24 h)	**BDC Rat (0-48 h)**
M22	-	0.08
M25	0.11	0.13
M44	0.14	0.08
M47	0.15	0.16
M48 + M49	0.12	0.14
M14	0.65	0.70
M56	0.08	0.07 [b]
M15	0.07	0.04
M16	0.06	-
UD	-	0.02
Sum reported entities	1.38	1.42
Sum observed entities	2.77	2.49
LSC	2.97	2.90
Rec SP (%)	81	86

(Continued)

2.6.5.9 A 薬物動態試験：ラットにおける in vivo 代謝（続き）

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937

	^{14}C-Lazertinib Metabolites in Bile (% of the Dose)
	BDC Rat (0-48 h)
M20	1.76
M22	1.33
M25	2.25
M19 + M27	1.95 (M19: 1.94, M27: 0.005)
M28 + M30	3.15 (M28: 2.38, M30: 0.78)
M34 + M32 + M3	8.03 (M34: 4.48, M32: 2.73, M3: 0.82)
M12	1.16
M43	0.15
M46	0.12
M47	2.68
M48 + M49	0.99 [a] (M48: 0.66, M49: 0.36)
M14	9.44
M56	0.24
M15	2.44
M16	0.78
UD	0.04
Sum reported entities	36.5
Sum observed entities	48.1
LSC	57.4

Additional Information

- In BDC rats administered lazertinib with the 2-propene amide ^{14}C-label, 2.82%, 28.4%, and 42.5% of the dose was recovered in urine, feces, and bile, respectively, after 48 hours of collection adding up to 73.7% recovery. In 2 intact rats administered lazertinib with the 2-propene amide ^{14}C-label, 3.30% and 72.8% of the dose was recovered in urine and feces, respectively. The residual radioactivity in the carcass, liver and lungs of the animals represented 4.67%, 1.39% and 0.11% of the dose. In total, 82.2% of the administered dose was accounted for in intact rats. Expelled radioactivity as $^{14}CO_2$ in expired air was evaluated after dosing of 1 intact rat. After 48 hours of collection, 16.3% of the dose was detected as $^{14}CO_2$ in the expired air, making the 2-propene amide ^{14}C-label less suitable for use in the human mass balance trial. Metabolite profiles of lazertinib with the 2-propene amide ^{14}C-label from this study are shown in Appendix A of the study report (4.2.2.4.7/FK13613).
- Proposed metabolic pathways are shown in 2.6.5.11B.
- Excretion data for intact rats are shown in 2.6.5.13B.
- Excretion data for BDC rats are shown in 2.6.5.14B.

[a] Metabolites using mass spec area to determine estimation of abundance were not included in this number.
[b] Co-elution with M55

- = not calculated/not applicable; [ ] = determined by a qualified bioanalytical method; AUC_{last} = area under the curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; BDC = bile-duct cannulated; C_{max} = maximum observed concentration; GSH = glutathione; LSC = liquid scintillation counting; M = male; Rec SP (%) = percent recovery after a sample preparation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; TR = total radioactivity; UD = unchanged drug

2.6.5.9 B 薬物動態試験：イヌにおける in vivo 代謝

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937

Study No.	**FK13614**
Location in CTD	**4.2.2.4.8**
Species/Strain	Dog/Beagle
Gender/Number of Animals	M/2
Feeding Condition	Fed
Route	Oral
Vehicle	0.5% Methocel A15 CP/50 mmol/L citric Acid
Specific Activity	1.88×10^9 Bq/mmol
Radionuclide	^{14}C-label on the pyrazole
Dose (mg/kg)	5

	Metabolite Identity
M20	GSH substitution either at the tetra substituted phenyl or at the carbon alpha to the morpholine nitrogen
M9	Combination of M7 and M11
M11	GSH addition at the 2-propene amide moiety
M3	Addition of one oxygen and sulfation
M40	*N*-acetylation of M47 on the methyl amine
M41	Metabonate formed by reaction of formaldehyde with free primary amine of cysteine
M42	Combination of M7 and M12
M12	Addition of cysteine glycine at the propene amide moiety
M43	*N*-demethylation and mercapturic acid addition at the propene amide moiety
M45	+ 2O + 2H at the 4-(4-methyl-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl) pyrimidin-2-amine moiety
M47	Combination of M14 and M7
M48	Cysteine conjugate at the morpholine moiety
M14	Addition of cysteine at the 2-propene amide moiety
M65	No molecular weight or structure identified
M57	Addition of one oxygen at the 4-methyl-3-phenyl-pyrazole moiety
M15	Fused morpholino-benzimidazole with net loss of C_3H_6O for the parent, JNJ-78685711 (D025196)
M62	*N*-demethylation of M7
M7	*N*-demethylation (JNJ-75210642)

(Continued)

2.6.5.9 B 薬物動態試験：イヌにおける in vivo 代謝（続き）

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937

		Total Radioactivity and Covalent Binding in Plasma and Blood						
		TR Plasma (ng-eq./mL)	UD Plasma (ng/mL)	TR Blood (ng-eq./mL)	UD Blood (ng/mL)	Blood: Plasma Ratio of TR	CVB Plasma (ng-eq./mL)	CVB Blood (ng-eq./mL)
Dog 1	**0.50 h**	421	345	307	191	0.728	1.0 [a]	-
	1 h	498	335	386	186	0.775	1.6 [a]	12.4 [a]
	2 h	660	455	451	240	0.683	4.8 [a]	-
	4 h	967	659	711	390	0.736	9.8 [a]	-
	7 h	711	402	496	241	0.697	17.6	-
	24 h	259	99.7	180	56.9	0.695	31.5	48.7 [a]
	48 h	107	25.1	98	13.6	0.914	26.2	45.7 [a]
	72 h	63	6.37	70	3.53	1.10	27.1	35.8 [a]
	96 h	48	2.54	52	1.18	1.08	17.4	39.9 [a]
	168 h	33	<1.00 [a]	-	-	-	-	-
	216 h	24	<1.00 [a]	-	-	-	-	-
	264 h	20	<1.00 [a]	-	-	-	-	-
	AUC_{last} (ng-eq.·h/mL)	25,384	8,737	15,609	5,039	-	2,333	3,723
	AUC_{inf} (ng-eq.·h/mL)	30,649	8,803	19,807 [b]	5,064	-	3,275 [b]	-
	AUC_{96h} (ng-eq.·h/mL)	20,092	8,737	15,609	5,039	-	2,333	3,723
	$t_{1/2}$ (h)	182	18.1	56.0 [c]	15.2	-	37.5	-
	C_{max} (ng-eq./mL)	967	659	711	390	-	31.5	48.7
	T_{max} (h)	4	4	4	4	-	24	24
Dog 2	**0.50 h**	41 [a]	28.4	85 [a]	11.7	-	0.2 [a]	-
	1 h	145	123	172	63.1	1.18	0.8 [a]	0 [a]
	2 h	816	670	521	373	0.638	1.9 [a]	-
	4 h	1,183	742	727	344	0.615	7.2 [a]	-
	7 h	675	387	444	224	0.658	13.2	-
	24 h	216	98.8	155	57.3	0.719	20.6	34.6 [a]
	48 h	108	21.4	77	14.1	0.716	19.1	37.4 [a]
	72 h	52	6.50	60	3.55	1.15	15.6	35.3 [a]
	96 h	43	1.82	43	<1.00 [a]	1.00	14.4	31.5 [a]
	168 h	28	<1.00 [a]	-	-	-	-	-
	216 h	21	<1.00 [a]	-	-	-	-	-
	264 h	18	<1.00 [a]	-	-	-	-	-
	AUC_{last} (ng-eq.·h/mL)	23,441	8,681	13,606	4,797	-	1,580	2,935
	AUC_{inf} (ng-eq.·h/mL)	30,940 [b]	8,715	16,704	4,859	-	5,897 [b]	9,572 [b]
	AUC_{96h} (ng-eq.·h/mL)	18,814	8,681	13,606	4,843	-	1,580	2,935
	$t_{1/2}$ (h)	282	13.1	49.9 [c]	12.1	-	208	146
	C_{max} (ng-eq./mL)	1,183	742	727	373	-	20.6	37.4
	T_{max} (h)	4	4	4	2	-	24	48

(Continued)

2.6.5.9 B 薬物動態試験：イヌにおける in vivo 代謝（続き）

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937

	^{14}C-Lazertinib Metabolites in Blood (ng-eq./mL)	
	Dog 1 (Hamilton Pool 0-96 h)	**Dog 2 (Hamilton Pool 0-96 h)**
M11	19.9	20.8
UD	38.4	34.4
Total reported peaks [d]	58.3	55.2
Total observed peaks [d]	93.0	79.6
	^{14}C-Lazertinib Metabolites in Plasma (ng-eq./mL)	
	Dog 1 (Hamilton Pool 0-96 h)	**Dog 2 (Hamilton Pool 0-96 h)**
M42	53	6.2
M12	6.1	6.4
M47	11	27
M65 [e]	-	33
M7	25	32
UD	126	12
Total reported peaks [d]	235	194
Total observed peaks [d]	246	251
	^{14}C-Lazertinib Metabolites in Feces (% of Dose)	
	Dog 1 (0-96 h)	**Dog 2 (0-96 h)**
M20	0.98	1.46
M3	1.26	1.08
M40 + M41	3.08	5.17
M43	0.40	3.21
M47	8.15	9.89
M14	9.17	15.7
M57	1.64	0
M15	2.99	2.58
M7	2.00	2.06
UD	0.65	1.72
Sum reported metabolites	30.3	42.9
Sum observed entities	46.8	65.3
LSC feces homogenates	68.3	81.6
LSC after sample preparation	55.0	71.2

(Continued)

2.6.5.9 B 薬物動態試験：イヌにおける in vivo 代謝（続き）

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937

	^{14}C-Lazertinib Metabolites in Urine (% of Dose)
	Pooled from Dog 1 and Dog 2 (0-48 h)
M40 + M45	0.17
M47	0.38
M14	0.51
M62	0.22
M7	0.28
UD	0.21
Sum reported metabolites	1.77
Sum observed entities	3.89
LSC	3.83
LSC after sample prep	3.48
Additional Information	
• Proposed metabolic pathways of lazertinib are shown in 2.6.5.11C.	
• Excretion data are shown in 2.6.5.13C.	

[a] Below the limit of quantitation
[b] More than 20% extrapolation
[c] Initial half-life, later data-points are not available for blood and therefore the terminal phase could not be determined.
[d] ARC Data System (software) was used for integration of the radioactive peaks.
[e] No m/z could be associated with the observed radioactive peak.

- = not calculated/not applicable; ARC = AIM Research Company Data System Software; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{96h} = AUC from time 0 to 96 hours; AUC_{inf} = AUC from time 0 to infinity; AUC_{last} = AUC from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; CVB = covalent binding; GSH = glutathione; LSC = liquid scintillation counting; M = male; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration; TR = total radioactivity; UD = unchanged drug

2.6.5.9 C 薬物動態試験：ヒト（健康成人）における in vivo 代謝

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937

Study No.	**FK13695**
Location in CTD	**4.2.2.4.9**
Species	Human
Gender/Number of Subjects	M/8 (4 Null and 4 Non-Null *GSTM1* genotype healthy participants from clinical trial 5.3.3.1.1)
Route	Oral
Radionuclide	^{14}C-label on the pyrazole
Dose	240 mg (0.60×10^6 Bq)

	Metabolite Identity
M20	GSH substitution either on the tetra substituted phenyl or at the carbon alpha to the morpholine nitrogen
M23	M14 + O – 2H on the pyrimidin-2-amine moiety
M24	Cysteine Glycine substitution either on the tetra substituted phenyl or at the carbon alpha to the morpholine nitrogen
M26	Combination of M51 and M44
M19	Glucuronide of M59
M31	Cysteine substitution either on the tetra substituted phenyl or at the carbon alpha to the morpholine nitrogen
M11	GSH addition at the 2-propene amide moiety
M32	Cysteinyl Glutamine addition at the 2-propene amide moiety
M3	Addition of one oxygen and sulfation
M34	Carbamoyl glucuronide of M16
M36	M14 combined with addition of one oxygen
M37	Addition of a H_2SO_3 on the 2-propene amide moiety
M38	M14 + O – 2H at the pyrimidin-2-amine moiety
M39	Combination of M16 and M31
M40	*N*-acetylation of M47 on the methyl amine
M33	Primary 2-amino pyrimidine
M12	Addition of Cysteine Glycine at the 2-propene amide moiety
M43	Combination of M47 and M44
M44	Mercapturic acid addition at the 2-propene amide moiety
M45	+ 2O + 2H at the 4-(4-methyl-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-amine moiety
M46	Oxidative deamination of M14 on the cysteine moiety
M47	Combination of M14 and M7
M13	Addition of 1O on the methyl of the dimethylamine
M14	Addition of Cysteine at the 2-propene amide moiety
M50	M51 – 2H
M51	– C_2H_2 at the level of the morpholine.
M52	– C_4H_6O at the level of the morpholine
M53	Addition of 1O at position alpha to the morpholine nitrogen
M54	Addition of 1O and 2H on the morpholine
M57	Addition of 1O at the 4-methyl-3-phenyl-pyrazole moiety.
M58	M53 – 2H (amide formation)

(Continued)

	Metabolite Identity					
M59	Loss of the morpholine ring and phenol formation					
M60	M59 + 2H at the 2-propene amide moiety					
M15	Fused morpholino-benzimidazole with net loss of C_3H_6O from the parent, JNJ-78685711 (D025196)					
M63	+ 2H (most likely on the propene amide)					
M16	Primary amine formed via amide hydrolysis					
M7	*N*-demethylation (JNJ-75210642)					
UD	Parent (lazertinib, JNJ-73841937)					
	^{14}C-Lazertinib Metabolites in Blood (Hamilton Pool 0-504 h, AUC: ng-eq.·h/mL)					
	Non-Null *GSTM1* Genotype			**Null *GSTM1* Genotype**		
	AUC_{last} (MX) or AUC_{last} (UD)	**% of AUC_{last} (Sum: MX + UD)**	**% of AUC_{last} [a] (TR)**	**AUC_{last} (MX) or AUC_{last} (UD)**	**% of AUC_{last} (Sum: MX + UD)**	**% of AUC_{last} [a] (TR)**
M11	1,194	18.2	2.82	1,522	13.2	2.4
M33	286	4.35	0.68	-	-	-
M12	251	3.82	0.59	-	-	-
M14	1,391	21.2	3.29	1,688	14.6	2.6
M15	575	8.75	1.36	1,759	15.2	2.8
M16	432	6.58	1.02	-	-	-
UD	2,434	37.1	5.75	6,602	57.1	10.4
Sum reported	6,563	100	-	11,572	100	-
AUC_{last} [a] (TR)		42,302			63,738	
Ratio of AUC_{last} (Sum: MX + UD) to AUC_{last} [a] (TR)		15.5			18.2	
Extraction Efficiency		16.4			16.3	

(Continued)

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937

	^{14}C-Lazertinib Metabolites in Plasma (Hamilton Pool 0-504 h, AUC: ng-eq.·h/mL)					
	Non-Null *GSTM1* Genotype			Null *GSTM1* Genotype		
	AUC_{last} (MX) or AUC_{last} (UD)	% of AUC_{last} (Sum: MX + UD)	% of AUC_{last} [a] (TR)	AUC_{last} (MX) or AUC_{last} (UD)	% of AUC_{last} (Sum: MX + UD)	% of AUC_{last} [a] (TR)
M11	307	3.95	1.94	200	1.86	0.83
M33	216	2.78	1.36	492	4.58	2.05
M12	1,835	23.6	11.6	2,102	19.6	8.74
M14	958	12.3	6.03	973	9.06	4.05
M51 + M52	309	3.97	1.95	615	5.73	2.56
M15	625	8.04	3.94	706	6.57	2.93
M16	212	2.73	1.34	196	1.83	0.82
M7	128	1.65	0.81	159	1.48	0.66
UD	3,185	41.0	20.1	5,292	49.3	22.0
Sum reported	7,775	100	-	10,734	100	-
AUC_{last} [a] (TR)		15,881			24,042	
Ratio of AUC_{last} (Sum: MX + UD) to AUC_{last} [a] (TR)		49			44.6	
Extraction Efficiency		41.8			41.0	

(Continued)

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937

	^{14}C-Lazertinib Metabolites in Feces (% of Dose)	
	Non-Null *GSTM1* Genotype (0-336 h)	**Null *GSTM1* Genotype (0-336 h)**
M20	0.48	0.36
M23	0.48	0.41
M24 + M26	0.28	1.78[b]
M19	0.39	-
M31	1.22	1.09
M34 + M32 + M3	1.01	1.01[c]
M36	0.97	-
M38 + M37 + M39	1.44	1.25
M40	0.69	0.61
M43	0.86	0.76
M44	3.90	3.42
M46	0.56	-
M14	13.9	11.9
M47	1.54	0.47
M57	1.04	1.64
M15	3.29	4.68
M59 + M60	0.37	0.53
UD	5.04	2.50
Sum reported	37.5	32.4
Sum observed	43.3	39.1
LSC	86.6	78.9
LSC after sample preparation	50.0	51.5

(Continued)

2.6.5.9 C 薬物動態試験：ヒト（健康成人）における in vivo 代謝（続き）

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937

	^{14}C-Lazertinib Metabolites in Urine (% of Dose)	
	Non-Null *GSTM1* Genotype (0-48 h)	**Null *GSTM1* Genotype (0-48 h)**
M19	0.024	0.049
M34	0.055	0.056
M44	0.005	0.009
M45	0.029	0.034
M13	0.035	0.051
M14	0.238	0.219
M50 + M51	0.065	0.081
M53 + M54	0.033	0.035
M57	0.014	0.016
M58	0.028	0.021
M15	0.038	0.040
M16	0.039	0.035
M7 + M63	0.026	0.058
UD	0.125	0.176
Sum reported	0.753	0.879
Sum observed	1.33	1.38
LSC	1.40	1.93
LSC after sample preparation	1.38	1.63

Additional Information

- For plasma and blood from both *GSTM1* genotypes, a 0 to 504 h Hamilton pool was prepared, and the metabolic profiles were determined from the extractable radioactivity. A large part of the radioactivity could not be extracted, likely due to covalent binding of radioactivity to plasma and blood components.
- Proposed metabolic pathways of lazertinib from this study are shown in 2.6.5.11D.

[a] These AUC values are for total radioactivity which includes covalently bound, drug-related material (clinical trial 5.3.3.1.1).
[b] Only M26 was observed.
[c] M36 was also observed as co-eluting metabolite.

- = not calculated/not applicable; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; AUC_{last} (MX) = AUC_{last} for MX; AUC_{last} (MXs+UD) = Sum of all AUC_{last} (MX) values and AUC_{last} (UD); AUC_{last} (TR) = AUC_{last} for TR; AUC_{last} (UD) = AUC_{last} for UD; GSH = glutathione; GST= glutathione *S*-transferase; LSC = liquid scintillation counting; M = male; MX = metabolite(s); TR = total radioactivity; UD = unchanged drug

2.6.5.9 D 薬物動態試験：ヒト（患者）における in vivo 代謝

Test Article: JNJ-73841937

Study No.	**FK13698**
Location in CTD	**4.2.2.4.10**
Species	Human
Number of Patients	Four patients from clinical trial 5.3.4.2.1
Route	Oral
Dose	240 mg once daily

	Metabolite Identity
M11	GSH addition at the 2-propene amide moiety
M33	Primary 2-amino pyrimidine
M12	Addition of Cysteine Glycine at the 2-propene amide moiety
M14	Addition of Cysteine at the 2-propene amide moiety
M51	– C_2H_2 at the level of the morpholine.
M52	– C_4H_6O at the level of the morpholine
M15	Fused morpholino-benzimidazole with net loss of C_3H_6O from the parent, JNJ-78685711 (D025196)
M16	Primary amine formed via amide hydrolysis
M7	*N*-demethylation (JNJ-75210642)
UD	Parent (lazertinib, JNJ-73841937)

Lazertinib Metabolites in Plasma

	Clinical Trial 5.3.4.2.1 (Cycle 2: After Repeated Dosing)							**Clinical Trial 5.3.3.1.1 (Single Dose)**			
	AUC_{24h} (ng-eq.·h/mL) on Day 15							**AUC_{504h} (ng-eq.·h/mL)**			
	Subject [redacted]	**Subject [redacted]**	**Subject [redacted]**	**Subject [redacted]**	**Mean**	**SD**	**%CV**	**Pool A [a]**	**Pool B [a]**	**Mean**	**SD**
M11	183	126	139	110	**139**	31.4	22.5	307	200	**254**	75.7
M12	2,942	1,312	1,774	1,459	**1,872**	739	39.5	1,835	2,102	**1,969**	189
M14	926	127	321	239	**403**	358	88.7	958	973	**966**	10.6
M15	1,061	576	553	1,731	**980**	552	56.3	625	706	**666**	57.3
M16	371	96.5	137	1,307	**478**	556	118	212	196	**204**	11.3
M33	237	96.9	98.2	217	**162**	75.2	46.3	216	492	**354**	195
M52	709	515	205	1,258	**672**	443	65.9	309 [b]	615 [b]	**462 [b]**	216
M51	646	651	184	1,111	**648**	379	58.4				
M7	33	35	18	38	**31**	8.91	28.7	128	159	**144**	21.9
UD	9,077	6,641	3,757	7,414	**6,722**	2,223	33.1	3,185	5,292	**4,239**	1,490

(Continued)

2.6.5.9 D 薬物動態試験：ヒト（患者）における in vivo 代謝（続き）

Test Article: JNJ-73841937

	Lazertinib Metabolites in Plasma										
	Clinical Trial 5.3.4.2.1 (Cycle 2: After Repeated Dosing)							Clinical Trial 5.3.3.1.1 (Single Dose)			
	% TDRM on Day 15							% TDRM			
	Subject [redacted]	Subject [redacted]	Subject [redacted]	Subject [redacted]	Mean	SD	%CV	Pool A [a]	Pool B [a]	Mean	SD
M11	1.13	1.24	1.94	0.74	**1.26**	0.50	39.7	3.95	1.86	**2.91**	1.48
M12	18.2	12.9	24.7	9.80	**16.4**	6.53	39.8	23.6	19.6	**21.6**	2.84
M14	5.73	1.25	4.47	1.60	**3.26**	2.19	67.1	12.3	9.06	**10.7**	2.30
M15	6.57	5.66	7.70	11.6	**7.89**	2.63	33.3	8.04	6.57	**7.31**	1.04
M16	2.30	0.95	1.90	8.78	**3.48**	3.58	103	2.73	1.83	**2.28**	0.64
M33	1.47	0.95	1.37	1.46	**1.31**	0.24	18.6	2.78	4.58	**3.68**	1.27
M52	4.39	5.06	2.85	8.45	**5.19**	2.37	45.6	3.97 [b]	5.73 [b]	**4.85** [b]	1.24
M51	4.00	6.40	2.56	7.47	**5.11**	2.23	43.7				
M7	0.20	0.35	0.25	0.26	**0.26**	0.06	23.3	1.65	1.48	**1.56**	0.12
UD	56.1	65.3	52.3	49.8	**55.9**	6.78	12.1	41.0	49.3	**45.1**	5.89

Additional Information

- Subject [redacted] (Asian), Subject [redacted] (non-Asian), Subject [redacted] (non-Asian; non-null *GSTM1* genotype), and Subject [redacted] (non-Asian). No information on the *GSTM1* genotype for Subjects [redacted], [redacted], and [redacted] is available.
- A MS RF was determined for each metabolite (based on the comparison of their plasma concentration as determined by AMS and their LC-MS plasma peak area in the hAME trial 5.3.3.1.1). This MS RF was applied to the MS peak area of the metabolites in 5.3.4.2.1 to estimate their abundance. Each metabolite was then expressed as %TDRM on Day 15 based on their AUC_{24h}.

[a] Information from metabolic profiling of samples from the hAME trial 5.3.3.1.1

[b] Co-elution of M51 and M52

AMS = accelerated mass spectrometry; AUC = area under the concentration versus time curve; AUC_{24h} = AUC from time 0 to 24 hours; AUC_{504h} = AUC from time 0 to 504 hours; CV = coefficient of variation; GSH = glutathione; GST= glutathione *S*-transferase; hAME = human absorption, metabolism and excretion; LC-MS = liquid chromatography mass spectrometry; MS = mass spectrometry; MS RF = mass spectrometry response factor; SD = standard deviation; TDRM = total drug related material; UD = unchanged drug

Confidential

2.6.5.10　薬物動態試験：In vitro における代謝

2.6.5.10　A　薬物動態試験：肝細胞におけるラゼルチニブの in vitro 代謝

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**[redacted]0561 R9**	
Location in CTD	**4.2.2.4.2**	
Test System	Cryopreserved hepatocytes (mouse, rat, dog, monkey, and human)	
Hepatocyte Concentration	0.5×10^6 cells/mL	
Test Article Concentration	1 µmol/L	
Incubation Time	0, 10, 20, 40, 60 and 120 minutes	
Assay	LC-MS/MS	
Metabolic Stability	**$t_{1/2}$ (min)**	**CL_{int} (µL/min/10^6 cells)**
Mouse	97.7 ± 8.50	14.2 ± 1.29
Rat	16.5 ± 1.07	84.3 ± 5.55
Dog	39.8 ± 2.27	34.9 ± 1.95
Monkey	20.0 ± 1.50	69.7 ± 5.02
Human	159.0 ± 12.1	8.73 ± 0.64

CL_{int} = intrinsic clearance; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; $t_{1/2}$ = elimination half-life

2.6.5.10　B　薬物動態試験：肝ミクロソームにおけるラゼルチニブの in vitro 代謝

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**RDTE[redacted]020**		
Location in CTD	**4.2.2.4.1**		
Test System	Liver microsomes (mouse, rat, dog, monkey, and human)		
Microsome Concentration	0.5 mg/mL		
Test Article Concentration	1 µmol/L		
Incubation Time	0, 15, 30, 60, 90, and 120 minutes		
Assay	LC-MS/MS		
Metabolic Stability	**% Remaining at 2 Hours**	**$t_{1/2}$ (min)**	**CL_{int} (µL/min/mg protein)**
Mouse	41.5 ± 1.78	98.2 ± 4.22	14.1 ± 0.592
Rat	14.0 ± 0.406	44.0 ± 0.598	31.5 ± 0.425
Dog	38.3 ± 1.93	85.9 ± 3.15	16.2 ± 0.589
Monkey	0.215 ± 0.0363	15.4 ± 0.0620	90.0 ± 0.363
Human	31.9 ± 2.05	72.8 ± 4.18	19.2 ± 1.13

CL_{int} = intrinsic clearance; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; $t_{1/2}$ = elimination half-life

Confidential

2.6.5.10　C　薬物動態試験：肝ミクロソームにおける M7 の in vitro 代謝

Test Article: YH28746 (2HCl salt of M7, *N*-demethylated metabolite of JNJ-73841937)

Study No.		**RDTE[redacted]169**	
Location in CTD		**4.2.2.4.3**	
Test System		Liver microsomes (mouse, rat, dog, monkey, and human)	
Microsome Concentration		0.5 mg/mL	
Test Article Concentration		1 µmol/L	
Incubation Time		0, 15, 30, 60, 90, and 120 minutes	
Assay		LC-MS/MS	
Metabolic Stability of M7	**% Remaining at 2 Hours**	**$t_{1/2}$ (min)**	**CL_{int} (µL/min/mg protein)**
Mouse	58.6 ± 0.770	156 ± 1.63	8.90 ± 0.0936
Rat	34.9 ± 0.908	77.6 ± 1.36	17.9 ± 0.311
Dog	70.3 ± 1.72	232 ± 5.93	5.97 ± 0.155
Monkey	8.16 ± 0.385	32.6 ± 0.558	42.5 ± 0.723
Human	59.3 ± 0.931	157 ± 3.83	8.82 ± 0.217

Additional Information

- YH28746 is 2HCl salt of M7, *N*-demethylated metabolite of JNJ-73841937.

CL_{int} = intrinsic clearance; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; $t_{1/2}$ = elimination half-life

2.6.5.10 D 薬物動態試験：肝細胞又は肝ミクロソームにおける in vitro 代謝

Test Article: JNJ-73841937 (mesylate salt), ^{14}C-JNJ-73841937, JNJ-73848281 (M16)

Study No.				**FK13611**			
Location in CTD				**4.2.2.4.6**			
Metabolic Stability							
Test System				Rat, dog, human hepatocytes (1×10^6 cells/mL)			
Test Article				JNJ-73841937 (10 µmol/L)			
				CL_{int} (µL/min/10^6 cells)			
			Rat	**Dog**		**Human**	
			9.83	3.41		2.04	
Metabolite Profiling							
Test System				Rat hepatocytes (1×10^6 cells/mL)			
Test Article				^{14}C-JNJ-73841937 (10 µmol/L)			
Radiolabeling Position				Pyrazole			
				% Injected			
Time (min)		**0**	**60**	**120**	**240**	**240 (Boiled)**	**240 (No Cells)**
Parent	**JNJ-73841937**	91.5	59.8	38.8	17.9	95.8	93.3
M7	**– CH_3 (N-demethylation)**	ND	3.40	2.60	2.70	0.90	ND
M9	**– CH_3 + GSH**	ND	0.90	1.10	6.30	ND	ND
M10	**– 2H + GSH**	0.80	6.10	9.20	14.1	ND	ND
M11	**+ GSH**	1.30	11.9	18.8	28.7	ND	ND
M15	**– C_3H_6O**	ND	5.10	4.00	4.90	ND	ND
M16	**– C_3H_2O (JNJ-73848281)**	1.10	1.50	1.00	2.30	ND	ND
M17	**– 2H**	1.40	3.00	1.60	ND	ND	ND
M18	**2 times the MW of Lazertinib – 2H**	ND	ND	3.00	2.80	2.80	ND
Sum reported entity		96.1	91.7	80.1	79.7	99.5	93.3
Sum observed entity		103	106	94.1	95.5	105	93.3
Test System				Rat hepatocytes (1×10^6 cells/mL)			
Test Article				^{14}C-JNJ-73841937 (10 µmol/L)			
Radiolabeling Position				2-Propene amide			
				% Injected			
Time (min)		**0**	**60**	**120**	**240**	**240 (Boiled)**	**240 (No Cells)**
Parent	**JNJ-73841937**	121	71.2	43.3	21.9	119	121
M7	**– CH_3 (N-demethylation)**	ND	1.70	2.70	1.70	ND	ND
M9	**– CH_3 + GSH**	ND	0.70	4.20	3.50	ND	ND
M10	**– 2H + GSH**	ND	7.60	13.8	17.2	ND	ND
M11	**+ GSH**	ND	14.7	25.2	40.0	ND	ND
M18	**2 times the MW of Lazertinib – 2H**	ND	0.90	3.10	2.70	2.90	0.40
M21	**Polar peak, no MS response**	ND	2.90	4.70	5.00	ND	ND
Sum reported entities		121	99.7	97.0	92.0	122	122
Sum observed entities		126	106	106.6	99.8	124	125

(Continued)

2.6.5.10 D 薬物動態試験：肝細胞又は肝ミクロソームにおける in vitro 代謝（続き）

Test Article: JNJ-73841937 (mesylate salt), ^{14}C-JNJ-73841937, JNJ-73848281 (M16)

Metabolite Profiling							
Test System		Dog hepatocytes (1 × 10^6 cells/mL)					
Test Article		^{14}C-JNJ-73841937 (10 µmol/L)					
Radiolabeling Position		Pyrazole					
		% Injected					
Time (min)		**0**	**60**	**120**	**240**	**240 (Boiled)**	**240 (No Cells)**
Parent	**JNJ-73841937**	100	76.0	61.2	32.0	96.3	96.5
M7	**– CH_3 (N-demethylation)**	0.60	3.80	5.20	5.20	ND	ND
M9	**– CH_3 + GSH**	-	ND	ND	5.20	ND	ND
M10	**– 2H + GSH**	ND	ND	ND	2.00	ND	ND
M11 [a]	**+ GSH**	1.30	9.70	18.8	24.8	ND	ND
M12	**+ Cysteine glycine**	ND	ND	ND	4.20	ND	ND
M14	**+ Cysteine**	ND	ND	ND	4.60	ND	ND
Sum reported entities		102	89.5	85.2	78.0	96.3	96.5
Sum observed entities		105	94.5	99.8	96.7	98.8	102
Test System		Dog hepatocytes (1 × 10^6 cells/mL)					
Test Article		^{14}C-JNJ-73841937 (10 µmol/L)					
Radiolabeling Position		2-Propene amide					
		% Injected					
Time (min)		**0**	**60**	**120**	**240**	**240 (Boiled)**	**240 (No Cells)**
Parent	**JNJ-73841937**	114	94.8	59.4	42.5	101	107
M7	**– CH_3 (N-demethylation)**	ND	3.00	2.40	5.80	ND	ND
M9	**– CH_3 + GSH**	ND	ND	ND	4.50	ND	ND
M10	**– 2H + GSH**	ND	ND	ND	1.50	ND	ND
M11 [a]	**+ GSH**	ND	10.6	16.7	29.1	ND	ND
M12	**+ Cysteine glycine**	ND	ND	1.70	4.50	ND	ND
M14	**+ Cysteine**	ND	ND	1.00	4.10	ND	ND
Sum reported entities		114	108	81.2	92.0	101	107
Sum observed entities		119	110	90.0	101	104	113

(Continued)

2.6.5.10 D 薬物動態試験：肝細胞又は肝ミクロソームにおける in vitro 代謝（続き）

Test Article: JNJ-73841937 (mesylate salt), ^{14}C-JNJ-73841937, JNJ-73848281 (M16)

Metabolite Profiling							
Test System		Human hepatocytes (2 × 10^6 cells/mL)					
Test Article		^{14}C-JNJ-73841937 (10 µmol/L)					
Radiolabeling Position		Pyrazole					
		% Injected					
Time (min)		**0**	**120**	**240**	**360**	**360 (Boiled)**	**360 (No Cells)**
Parent	**JNJ-73841937**	110	79.8	63.2	49.0	108	108
M7	**– CH_3 (N-demethylation)**	ND	0.70	ND	2.20	ND	ND
M11 [a]	**+ GSH**	2.00	6.80	6.30	4.60	ND	ND
M12	**+ Cysteine glycine**	ND	5.60	7.60	5.10	ND	ND
M13	**+ O**	1.00	2.00	1.20	1.70	ND	2.50
M14	**+ Cysteine**	ND	5.80	19.0	25.5	ND	ND
M15	**– C_3H_6O**	ND	2.00	1.90	2.30	1.10	ND
M16	**– C_3H_2O (JNJ-73848281)**	ND	1.20	1.50	2.00	ND	ND
M17	**– 2H**	ND	1.90	ND	1.70	ND	ND
M19	**Loss of morpholine moiety + glucuronidation**	ND	0.90	2.50	1.60	ND	ND
Sum reported entities		113	107	103	95.7	109	111
Sum observed entities		116	113	112	110	111	116

Metabolic Stability/Profiling (± CYP3A4 Inhibitor)									
Test System		Human hepatocytes (2 × 10^6 cells/mL) (± ketoconazole)							
Test Article		^{14}C-JNJ-73841937 (10 µmol/L)							
Radiolabeling Position		Pyrazole							
		CL_{int} (µL/min/10^6 cells)							
		– Ketoconazole				**+ Ketoconazole (1 µmol/L)**			
		2.17				1.71			
		% Injected							
		– Ketoconazole				**+ Ketoconazole (1 µmol/L)**			
Time (min)		**0**	**120**	**240**	**360**	**0**	**120**	**240**	**360**
Parent	**JNJ-73841937**	112	82.9	64.4	51.1	110	95.4	76.5	59.9
M7	**– CH_3 (N-demethylation)**	-	-	-	-	ND	ND	ND	1.30
M11	**+ GSH**	1.40	8.00	8.80	4.50	1.00	7.50	6.20	5.30
M12	**+ Cysteine glycine**	ND	4.30	7.60	4.30	ND	7.90	7.50	7.30
M14	**+ Cysteine**	ND	4.70	16.9	22.5	ND	5.80	18.4	30.1
M15	**– C_3H_6O**	ND	1.60	2.90	0.80	-	-	-	-
Sum reported entities		114	102	101	83.2	111	117	109	104
Sum observed entities		116	117	118	86.7	114	119	115	110

(Continued)

2.6.5.10 D 薬物動態試験：肝細胞又は肝ミクロソームにおける in vitro 代謝（続き）

Test Article: JNJ-73841937 (mesylate salt), ^{14}C-JNJ-73841937, JNJ-73848281 (M16)

Metabolite Profiling							
Test System		Human hepatocytes (2 × 10^6 cells/mL)					
Test Article		^{14}C-JNJ-73841937 (10 µmol/L)					
Radiolabeling Position		2-Propene amide					
		% Injected					
Time (min)		**0**	**120**	**240**	**360**	**360 (Boiled)**	**360 (No Cells)**
Parent	**JNJ-73841937**	106	80.0	53.3	50.4	107	102
M11 [a]	**+ GSH**	2.90	7.90	6.70	7.10	ND	ND
M12	**+ Cysteine glycine**	ND	5.70	4.60	5.40	ND	ND
M14	**+ Cysteine**	ND	4.60	19.3	29.6	ND	ND
M21	**Polar peak, no MS response**	ND	2.60	2.70	2.00	ND	ND
Sum reported entities		108	101	86.6	94.5	107	102
Sum observed entities		114	111	99.4	110	108	109

Metabolic Stability/Profiling (± CYP3A4 Inhibitor)									
Test System		Human hepatocytes (2 × 10^6 cells/mL) (± ketoconazole)							
Test Article		^{14}C-JNJ-73841937 (10 µmol/L)							
Radiolabeling Position		2-Propene amide							
		CL_{int} (µL/min/10^6 cells)							
		– Ketoconazole				**+ Ketoconazole (1 µmol/L)**			
		2.52				1.99			
		% Injected							
		– Ketoconazole				**+ Ketoconazole (1 µmol/L)**			
Time (min)		**0**	**120**	**240**	**360**	**0**	**120**	**240**	**360**
Parent	**JNJ-73841937**	115	87.2	62.6	43.6	106	83.4	65.8	49.7
M7	**– CH_3 (N-demethylation)**	ND	1.70	1.20	ND	ND	ND	ND	ND
M11	**+ GSH**	ND	8.60	6.60	4.60	1.20	6.20	6.10	4.20
M12	**+ Cysteine glycine**	ND	4.60	6.40	7.30	ND	5.00	8.20	6.60
M14	**+ Cysteine**	ND	5.00	18.7	30.6	1.30	5.10	16.0	29.9
M21	**Polar peak, no MS response**	-	-	-	-	ND	ND	1.00	2.90
Sum reported entities		115	107	95.5	86.1	108	100	97.1	93.3
Sum observed entities		118	109	103	101	110	100	97.0	102

(Continued)

2.6.5.10 D 薬物動態試験：肝細胞又は肝ミクロソームにおける in vitro 代謝（続き）

Test Article: JNJ-73841937 (mesylate salt), ^{14}C-JNJ-73841937, JNJ-73848281 (M16)

Metabolite Profiling (± CYP3A4 Inhibitor)				
Test System		Human hepatocytes (2 × 10^6 cells/mL) (± ketoconazole)		
Test Article		JNJ-73841937 (10 µmol/L)		
Time (min)		360		
		Mass Spectrometry Response		
		– Ketoconazole	**+ Ketoconazole (1 µmol/L)**	**% Inhibition by Ketoconazole**
Parent	**JNJ-73841937**	4,748,216,868	4,492,311,958	5.39
M3	**Addition of one oxygen and sulfation**	2,389,553	808,071	66.2
M7	**– CH_3 (*N*-demethylation)**	41,978,841	19,501,390	53.5
M9	**– CH_3 + GSH**	271,539	79,897	70.6
M10	**– 2H + GSH**	112,143	21,881	80.5
M11	**+ GSH**	26,440,728	23,353,539	11.7
M12	**+ Cysteine glycine**	70,446,375	60,343,218	14.3
M13	**+ O**	85,993,339	69,857,697	18.8
M14	**+ Cysteine**	618,796,187	572,083,940	7.55
M15	**– C_3H_6O**	185,947,811	55,120,478	70.4
M16	**– C_3H_2O (JNJ-73848281)**	90,891,486	85,835,093	5.56
M17	**– 2H**	39,076,704	15,146,096	61.2

M15 and M16 Formation from JNJ-73841937					
Test System		Rat and human liver microsomes (1 mg/mL)			
Test Article		JNJ-73841937 (10 µmol/L)			
		UV Response			
Species		**Rat**		**Human**	
Time (min)		**120**	**120 (Boiled)**	**120**	**120 (Boiled)**
Parent	**JNJ-73841937**	50.8	98.5	79.6	98.5
M15	**– C_3H_6O**	27.4	0.77	9.14	0.99
M16	**– C_3H_2O (JNJ-73848281)**	ND	ND	ND	ND

Test System		Rat hepatocytes (1 × 10^6 cells/mL)						
Test Article		JNJ-73841937 (10 µmol/L)						
		UV Response						
Time (min)		**0**	**10**	**30**	**60**	**120**	**240**	**240 (Boiled)**
Parent	**JNJ-73841937**	98.9	91.4	79.6	65.7	45.2	20.0	100
M15	**– C_3H_6O**	ND	1.99	2.98	3.04	4.74	7.25	ND
M16	**– C_3H_2O (JNJ-73848281)**	ND	ND	ND	ND	0.66	0.97	ND

(Continued)

2.6.5.10 D 薬物動態試験：肝細胞又は肝ミクロソームにおける in vitro 代謝（続き）

Test Article: JNJ-73841937 (mesylate salt), ^{14}C-JNJ-73841937, JNJ-73848281 (M16)

M15 and M16 Formation from JNJ-73841937								
Test System		Human hepatocytes (1 × 10^6 cells/mL)						
Test Article		JNJ-73841937 (10 µmol/L)						
		UV Response						
Time (min)		**0**	**10**	**30**	**60**	**120**	**240**	**240 (Boiled)**
Parent	**JNJ-73841937**	98.7	96.0	92.1	90.2	84.1	72.7	98.8
M15	**– C_3H_6O**	ND	0.94	1.03	0.98	1.20	1.78	ND
M16	**– C_3H_2O (JNJ-73848281)**	ND	ND	ND	ND	0.19	0.46	ND
M15 Formation from M16 (± CYP450 Inhibitor)								
Test System		Rat hepatocytes (1 × 10^6 cells/mL)						
Test Article		M16 (JNJ-73848281) (10 µmol/L)						
		UV Response (0 mmol/L 1-ABT)						
Time (min)		**0**	**10**	**30**	**60**	**120**	**240**	**240 (Boiled)**
M15	**– C_3H_6O**	12.9	13.0	12.4	12.8	12.5	2.50	14.2
M16	**– C_3H_2O (JNJ-73848281)**	82.6	78.0	72.8	63.7	54.3	16.2	82.2
		UV Response (1 mmol/L 1-ABT)						
Time (min)		**0**	**10**	**30**	**60**	**120**	**240**	**240 (Boiled)**
M15	**– C_3H_6O**	13.0	13.8	13.2	12.1	11.4	11.1	-
M16	**– C_3H_2O (JNJ-73848281)**	82.1	79.0	77.5	73.4	72.0	65.5	-
Test System		Human hepatocytes (1 × 10^6 cells/mL)						
Test Article		M16 (JNJ-73848281) (10 µmol/L)						
		UV Response (0 mmol/L 1-ABT)						
Time (min)		**0**	**10**	**30**	**60**	**120**	**240**	**240 (Boiled)**
M15	**– C_3H_6O**	13.3	13.9	13.8	12.7	12.4	8.50	13.5
M16	**– C_3H_2O (JNJ-73848281)**	80.9	78.5	77.7	74.0	67.9	46.7	81.1
		UV Response (1 mmol/L 1-ABT)						
Time (min)		**0**	**10**	**30**	**60**	**120**	**240**	**240 (Boiled)**
M15	**– C_3H_6O**	13.5	14.4	13.8	12.5	11.8	10.9	-
M16	**– C_3H_2O (JNJ-73848281)**	82.8	80.5	78.7	77.0	73.9	67.8	-

Additional Information

- Specific activities of the ^{14}C-label on the 2-propene amide and ^{14}C-label on the pyrazole were 2.12 and 1.88 × 10^9 Bq/mmol, respectively.
- Proposed metabolic pathways of ^{14}C-JNJ-73841937 in rat, dog, and human hepatocytes are shown in 2.6.5.11A.

[a] Co-elution with M3

- = not reported/not applicable; 1-ABT = 1-aminobenzotriazole; CL_{int} = intrinsic clearance; CYP = cytochrome P450; GSH = glutathione; MS = mass spectrometry; MW = molecular weight; ND = not detected; UV = ultraviolet

2.6.5.10　E　薬物動態試験：血漿における in vitro 代謝

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**RDTE[redacted]074**	
Location in CTD	**4.2.2.4.4**	
Test System	Plasma (mouse, rat, dog, monkey, and human)	
Anticoagulant	Sodium heparin	
Incubation Time	0, 15, 30, 60, 120, and 240 minutes	
Assay	LC-MS/MS	
Metabolic Stability	**% Remaining at 4 Hours**	
Test Article Concentration	**100 ng/mL**	**1,000 ng/mL**
Mouse	105 ± 2.26	94.3 ± 3.06
Rat	100 ± 4.99	98.1 ± 1.91
Dog	93.9 ± 3.67	90.5 ± 2.48
Monkey	101 ± 6.32	97.3 ± 1.93
Human	98.5 ± 7.55	99.9 ± 3.05

LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry

2.6.5.10　F　薬物動態試験：血液及び血漿における in vitro 代謝

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937

Study No.		**FK13586**							
Location in CTD		**4.2.2.4.5**							
Test System		Fresh whole blood and plasma (human)							
Test Article Concentration		500 ng/mL							
Radionuclide		^{14}C-label on the pyrazole							
Specific Activity		1.88×10^9 Bq/mmol							
Metabolite Profiling		**Metabolites in Human Blood (% Area)**							
Incubation Temperature		**4°C**				**37°C**			
Time point (h)		**0**	**1**	**4**	**6**	**0**	**1**	**4**	**6**
Parent	**JNJ-73841937**	93.10	93.53	92.77	91.53	93.27	92.87	82.37	81.15
M11	**+ GSH**	1.4	3.0	4.5	3.5	1.1	3.9	8.2	9.7
M12	**+ CysGly**	ND	ND	ND	ND	2.4	0.8	4.5	7.8
Extraction Recovery (%)		79.5	80.6	79.2	78.1	80.6	80.4	77.9	76.4
Covalent Binding		Time dependent covalent binding of ^{14}C-JNJ-73841937 and related material in blood (up to on average 6.2% of total radioactivity after 6 hours of incubation at 37°C) and in plasma (up to on average 19% of total radioactivity after 24 hours of incubation at 37°C) was observed. The covalent binding of ^{14}C-JNJ-73841937 in plasma after 6 hours of incubation at 37°C was comparable to covalent binding of ^{14}C-JNJ-73841937 in blood after 6 hours. Limited covalent binding was observed after incubation with ^{14}C-JNJ-73841937 at 4°C in blood and plasma of around 1.0% at all timepoints.							
Additional Information									
• In human plasma, ^{14}C-JNJ-73841937 was the only entity that was observed after incubation for up to 24 hours at 4 and 37°C.									

CysGly = cysteine glycine; GSH = glutathione; ND = not detected

2.6.5.10　G　薬物動態試験：GST 分子種による in vitro 代謝

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937

Study No.	**FK13659**	
Location in CTD	**4.2.2.4.11**	
Test System	Human recombinant GST A1-1, GST P1-1, GST M1-1	
GST Isoform Concentration	50 µg/mL (5 µg/mL for GST M1-1)	
Test Article Concentration	10 µmol/L	
Radiolabeling Position	^{14}C-label on the pyrazole	
Specific Activity	1.88×10^9 Bq/mmol	
Incubation Time	0, 5, 15, 30, 60, 120 minutes (0, 5, 10, 15, 30, 60 minutes for GST M1-1)	
Assay	LC/RAD/MS	
GST Reaction Phenotyping	**JNJ-73841937 Disappearance CL_{int} (µL/min/µg protein)**	**M11 Formation CL_{int} (µL/min/µg protein)**
GST A1-1	0.12	0.11
GST P1-1	0.13	0.11
GST M1-1	5.13	4.66

Additional Information

- At all tested conditions, M11 (glutathione conjugated metabolite of JNJ-73841937) was observed as the only metabolite.

CL_{int} = intrinsic clearance; GST = glutathione *S*-transferase; LC/RAD/MS = liquid chromatography coupled with a radioactivity detector and a mass spectrometer

Confidential

2.6.5.10 H 薬物動態試験：CYP 分子種による in vitro 代謝

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**RDTE[redacted]022**
Location in CTD	**4.2.2.4.12**
Test System	Human recombinant CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5
CYP Isoform Concentration	CYP1A1: 20 pmol/mL CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1: 100 pmol/mL CYP3A4, CYP3A5: 50 pmol/mL
Test Article Concentration	1 µmol/L
Incubation Time	0, 15, 30, 60, 90, and 120 minutes
Assay	LC-MS/MS

CYP Reaction Phenotyping	CYP Abundance in Human Liver [a] (pmol CYP/mg protein)	CYP Abundance (%)	CL_{int} (µL/min/pmol CYP)	CL_{int} [b] (µL/min/mg microsomal protein)	% Contribution of CYP Isoform
CYP1A1	-	-	0.230	-	-
CYP1A2	52	0.120	0.0164	0.628	2.38
CYP2A6	36	0.0829	0.0171	0.455	1.72
CYP2B6	11	0.0253	0.0107	0.0866	0.328
CYP2C8	24	0.0553	0.0138	0.243	0.923
CYP2C9	73	0.168	0.0170	0.913	3.46
CYP2C19	14	0.0323	0.0176	0.182	0.689
CYP2D6	8	0.0184	0.0164	0.0967	0.367
CYP2E1	61	0.141	0.0101	0.454	1.72
CYP3A4	155	0.357	0.204	23.3	88.4
CYP3A5	-	-	0.0648	-	-

[a] Rowland Yeo K, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Abundance of cytochrome P450 in human liver: a meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2004;57:687-688.

[b] Microsomal CYP content in human liver for historical lots from [redacted] Corning was 320 pmol/mg in average.

- = not reported/not calculated; [redacted]=[redacted]; CL_{int} = intrinsic clearance; CYP = cytochrome P450; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry

2.6.5.10 I 薬物動態試験：UGT 分子種による in vitro 代謝

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	[redacted]**0561 R9b**	
Location in CTD	**4.2.2.4.13**	
Test System	Human recombinant UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, UGT2B15	
UGT Isoform Concentration	0.5 mg/mL (1.0 mg/mL for UGT1A4)	
Test Article Concentration	1 µmol/L	
Incubation Time	0, 10, 20, 40, 60 and 120 minutes	
Assay	LC-MS/MS	
UGT Reaction Phenotyping	**CL_{int} (µL/min/mg protein)**	**$t_{1/2}$ (min)**
UGT1A1	<2.90	>480
UGT1A3	3.60	385
UGT1A4	<1.45	>480
UGT1A6	12.4	111
UGT1A9	<2.90	>480
UGT2B7	4.64	299
UGT2B15	3.14	441

CL_{int} = intrinsic clearance; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; $t_{1/2}$ = elimination half-life; UGT = uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase

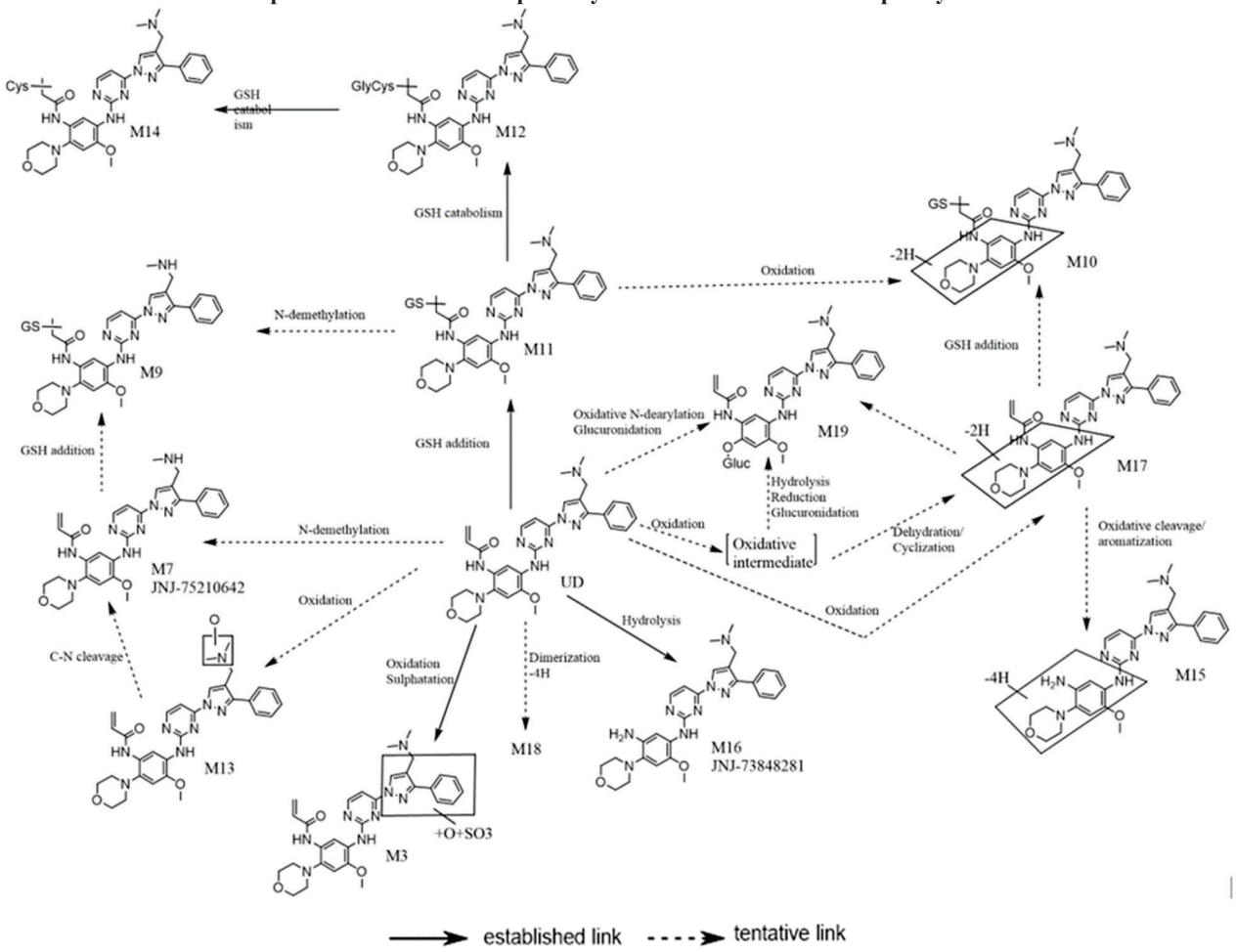
Confidential

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

2.6.5.11　A　薬物動態試験：In vitro 推定代謝経路

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937
Study No. FK13611
Location in CTD. 4.2.2.4.6

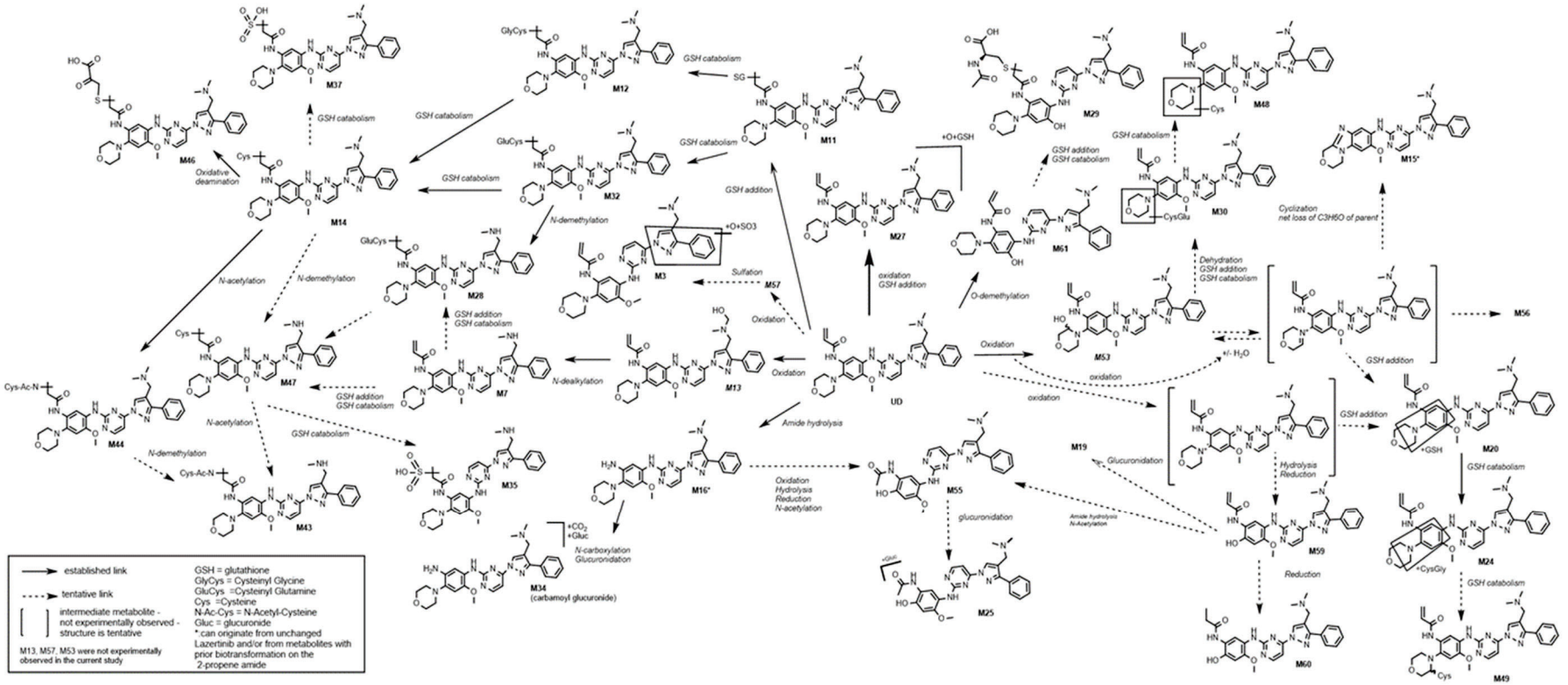
Proposed in vitro metabolic pathways of ^{14}C-JNJ-73841937 in hepatocytes



2.6.5.11　B　薬物動態試験：ラットにおける in vivo 推定代謝経路

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937
Study No. FK13613
Location in CTD. 4.2.2.4.7

Proposed in vivo metabolic pathways of ^{14}C-JNJ-73841937 in rats



2.6.5.11　C　薬物動態試験：イヌにおける in vivo 推定代謝経路

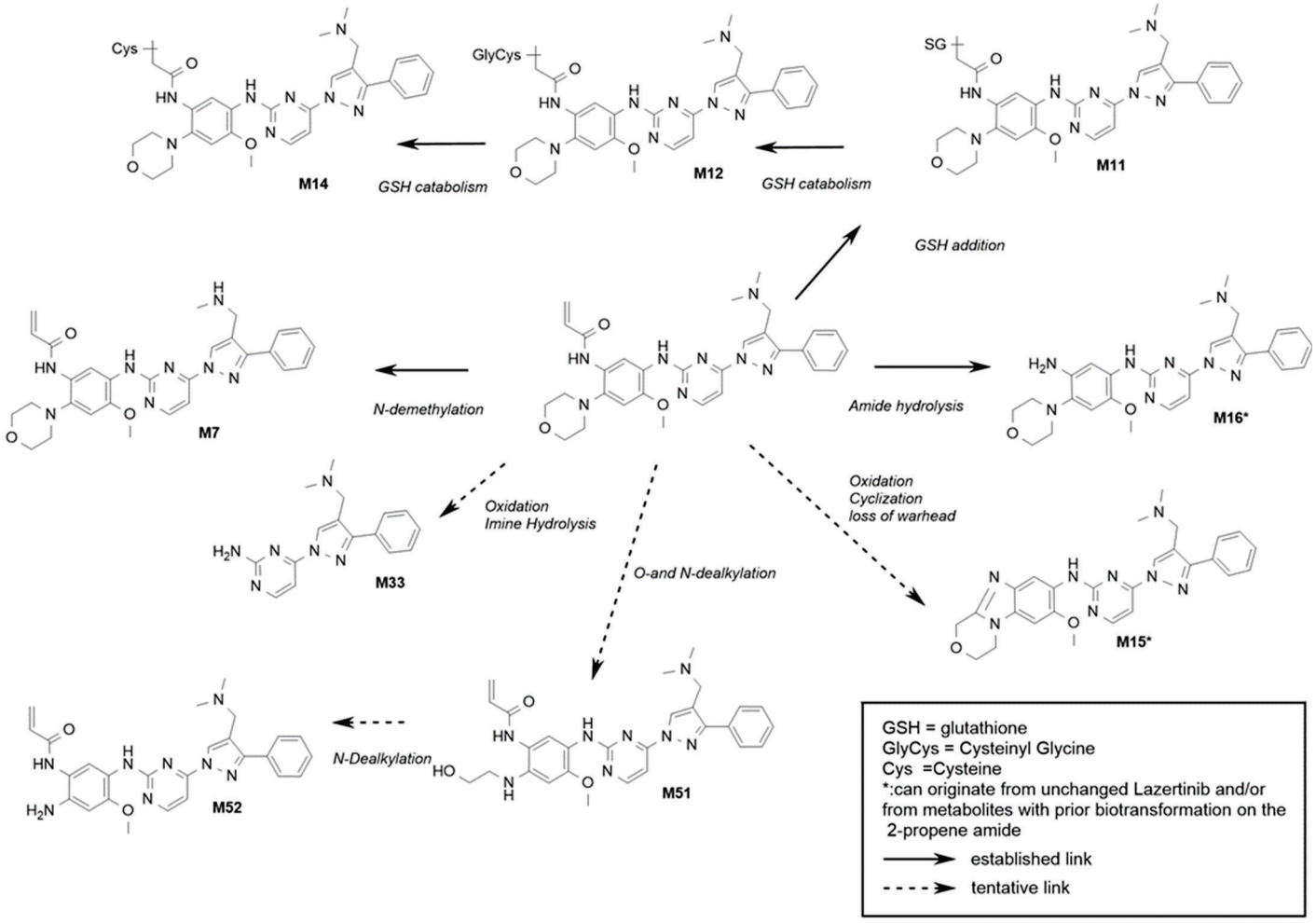
Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937
Study No. FK13614
Location in CTD. 4.2.2.4.8

Proposed in vivo metabolic pathways of ^{14}C-JNJ-73841937 in dogs

2.6.5.11　D　薬物動態試験：ヒトにおける in vivo 推定代謝経路

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937
Study No. FK13695
Location in CTD. 4.2.2.4.9

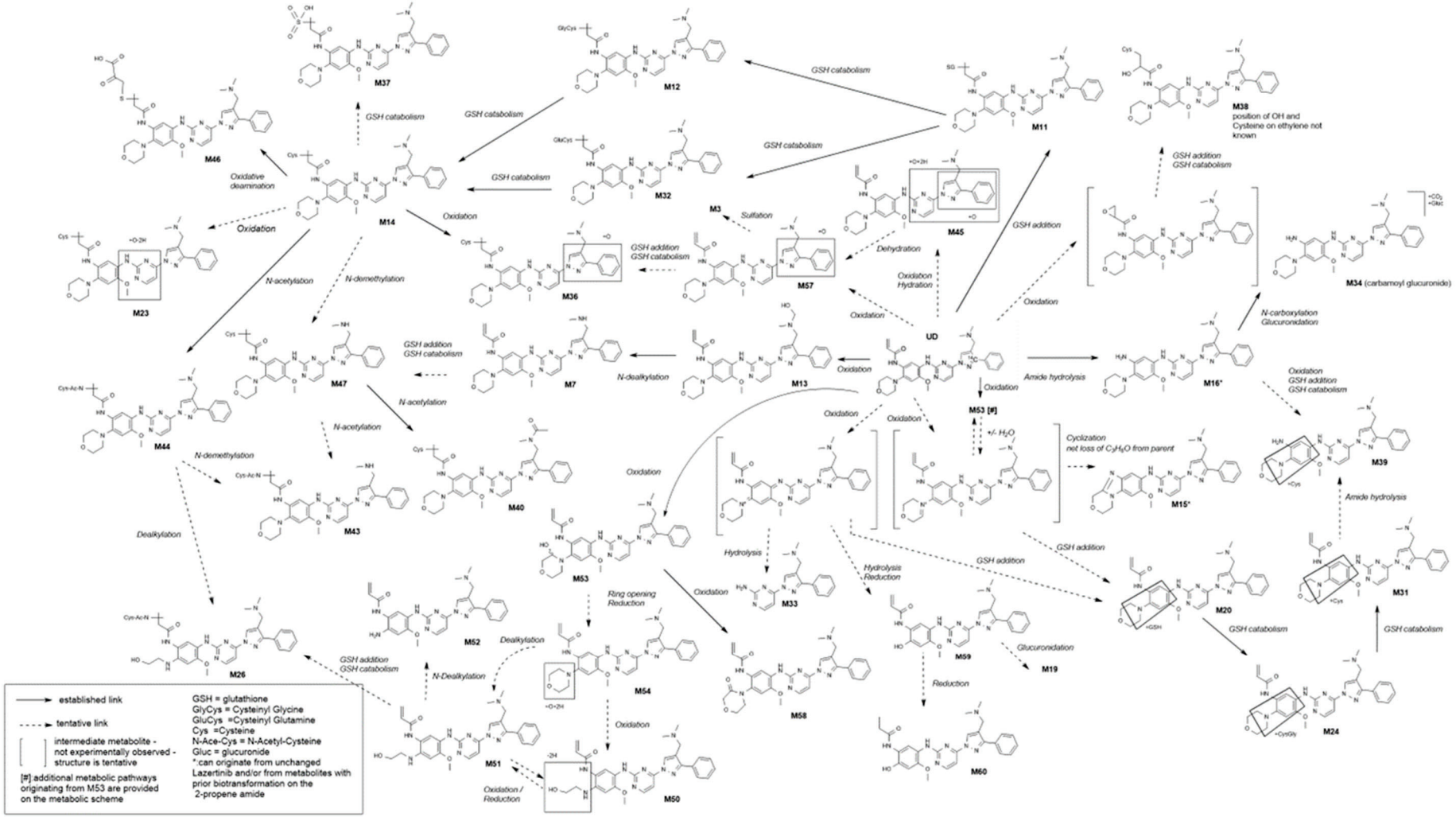
Proposed in vivo metabolic pathway of ^{14}C-JNJ-73841937 in humans as detected in blood and plasma



(Continued)

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937
Study No. FK13695
Location in CTD. 4.2.2.4.9

Proposed in vivo metabolic pathways of ^{14}C-JNJ-73841937 in humans as detected in blood, plasma, urine, and feces



2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の阻害／誘導

2.6.5.12　A　薬物動態試験：ラゼルチニブによる CYP 分子種の阻害

Test Article: JNJ-73841937 (free base and mesylate salt)

Study No.			**FK13573**		
Location in CTD			**4.2.2.6.1**		
Type of Study	In vitro IC_{50}-shift assay for time dependent inhibition determination by human CYP enzymes				
Method	Human liver microsomes were pre-incubated with NADPH for 30 minutes in the presence of JNJ-73841937 over a range of concentrations up to 15 µmol/L (JNJ-73841937 free base) or 30 µmol/L (JNJ-73841937 mesylate salt) or in the absence of JNJ-73841937. This was followed by the addition of JNJ-73841937 to those pre-incubations performed in the absence of JNJ-73841937 or by the addition of buffer to those pre-incubations performed in the presence of JNJ-73841937. A probe substrate for each CYP isoform was simultaneously added to all samples. Furafylline, thiotepa, gemfibrozil glucuronide, tienillic acid, fluoxetine, paroxetine, and troleandomycin and/or ketozonazole were tested as positive control inhibitors. The incubation mixtures were quenched and centrifuged. The probe substrate metabolite concentrations in supernatants were determined by LC-MS/MS.				
CYP Isoform	**Test Article**	**Pre- incubation condition**	**IC_{50} (µmol/L)**	**IC_{50} Shift**	**% Inhibition at Max Concentration**
CYP1A2	JNJ-73841937 [a]	−	>30	-	<10
		+	>30		<10
CYP2B6	JNJ-73841937 [a]	−	>30	-	<10
		+	>30		21.7
CYP2C8	JNJ-73841937 [a]	−	>30	-	47.7
		+	>30		19.9
CYP2C9	JNJ-73841937 [a]	−	17.3 ± 0.9	0.8	-
		+	20.9 ± 1.8		-
CYP2C19	JNJ-73841937 [a]	−	26.27 ± 1.82	<0.9	56.0
		+	>30		47.0
CYP2D6	JNJ-73841937 [a]	−	>30	<0.9	49.2
		+	>30		42.7
CYP3A4 (Testosterone)	JNJ-73841937 [a]	−	5.18 ± 0.72	4.6	-
		+	1.13 ± 0.09		-
CYP3A4 (Midazolam)	JNJ-73841937 [a]	−	8.07 ± 1.07	5.9	-
		+	1.37 ± 0.11		-
CYP3A4 (Testosterone)	JNJ-73841937 [b]	−	5.90 ± 0.82	4.0	-
		+	1.47 ± 0.15		-
CYP3A4 (Midazolam)	JNJ-73841937 [b]	−	9.41 ± 0.5	5.4	-
		+	1.75 ± 0.17		-

(Continued)

Additional Information

- The extent of microsomal binding was determined under the same condition (4.2.2.6.1/FK13573; 2.6.5.8C).
- The results for the positive controls were acceptable.

[a] Mesylate salt form
[b] Free base form

- = not reported/not calculated; + = pre-incubated in the presence of JNJ-73841937; – = pre-incubated in the absence of JNJ-73841937; CYP = cytochrome P450; IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

Confidential

2.6.5.12　B　薬物動態試験：ラゼルチニブによる CYP3A4 の mechanism-based 不活化

Test Article: JNJ-73841937 (mesylate salt)

Study No.	**FK13612**
Location in CTD	**4.2.2.6.3**
Type of Study	In vitro human CYP3A4 mechanism-based inactivation
Method	JNJ-73841937 (0.1, 0.4, 2, 10, 25, 50, and 75 µmol/L) was added to human liver microsomes with and without a NADPH regenerating system as primary incubations. At various timepoints (0, 10, 20, 35, 50, 70, and 90 minute for the incubations with NADPH and 0, 35, and 70 minutes for the incubations without NADPH), an aliquot of the primary incubations was transferred by a 15-fold dilution into secondary incubation mixtures containing a CYP3A4 probe substrate (10 µmol/L midazolam). At the end of the 5-minute secondary incubation period, the remaining CYP3A4-specific activity (midazolam 1'-hydroxylation) was determined by LC-MS/MS. Mifepristone was used as a positive control inhibitor.

	K_I (µmol/L)	k_{inact} (min^{-1})	$t_{1/2}$ (min)	CL_{inact} (mL/min/µmol)
JNJ-73841937	17.1	0.0243	29	1.42
Mifepristone	3.4	0.0532	13	15.7

Additional Information

- The extent of microsomal binding was determined under the same condition (4.2.2.6.3/FK13612; 2.6.5.8D).

CL_{inact} = inactivation clearance = k_{inact}/K_I; CYP = cytochrome P450; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; K_I = total (i.e. bound plus unbound) inhibitor concentration yielding 50% maximal inactivation; k_{inact} = maximal rate of inactivation; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; $t_{1/2}$ = elimination half-life

2.6.5.12　C　薬物動態試験：M7 による CYP 分子種の阻害

Test Article: YH28746 [2HCl salt of M7 (*N*-demethylated JNJ-73841937)]

Study No.	**RDTE[redacted]170**
Location in CTD	**4.2.2.6.2**
Type of Study	In vitro human CYP reversible inhibition
Method	YH28746 (0, 0.1, 0.2, 1, 2, 5, 10, and 20 µmol/L) was incubated with human liver microsomes, a NADPH regenerating system, and a probe substrate solution for each CYP isoform at 37°C for 10 minutes (20 minutes for CYP2C19). α-Naphthoflavone (CYP1A2), ketoconazole (CYP2B6), montelukast (CYP2C8), sulfaphenazole (CYP2C9), benzylnirvanol (CYP2C19), quinidine (CYP2D6), and ketozonazole (CYP3A4) were tested as positive control inhibitors. After incubation, reaction mixtures were quenched and the metabolite concentrations in supernatants were determined by LC-MS/MS.

CYP Isoform	**CYP Marker Enzyme**	**IC_{50} (µmol/L)**	
		YH28746 (M7·2HCl)	**Positive Control Inhibitor**
CYP1A2	**Phenacetin *O*-deethylase**	>20	0.03
CYP2B6	**Bupropion hydroxylase**	>20	1.64
CYP2C8	**Amodiaquine *N*-deethylase**	>20	0.09
CYP2C9	**Diclofenac 4'-hydroxylase**	>20	0.27
CYP2C19	**Mephenytoin 4-hydroxylase**	>20	0.50
CYP2D6	**Dextromethorphan *O*-demethylase**	>20	0.09
CYP3A4	**Midazolam 1'-hydroxylase**	>20	0.03
CYP3A4	**Testosterone 6β-hydroxylase**	>20	0.02

Additional Information

- Some in vitro studies were performed with M7 including this study during preclinical development. M7 was pharmacologically active at the therapeutic target receptor and its abundance was high in dog plasma; however, in clinical studies, M7 abundance in human plasma was found to be low, and it is not considered to contribute meaningfully to clinical activity.

CYP = cytochrome P450; IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

2.6.5.12　D　薬物動態試験：ラゼルチニブによる UGT 分子種の阻害

Test Article: JNJ-73841937 (mesylate salt)

Study No.		**FK13898**	
Location in CTD		**4.2.2.6.4**	
Type of Study	In vitro human UGT inhibition		
Method	JNJ-73841937 (0.1, 1, 5, 10, 25, 50, 125, 250, and 500 µmol/L) was incubated with human liver microsomes, UDPGA, and a probe substrate for each UGT isoform at 37°C for 30 or 60 minutes. At the end of the incubation period, reaction mixtures were quenched and centrifuged. The metabolite concentrations in supernatants were determined by LC-MS/MS. Atazanavir, phenobarbital, rose bengal, and fluconazole were used as positive control inhibitors.		
UGT Isoform (Probe Substrate)	**Compound**	**IC_{50} (µmol/L)**	**% Inhibition at Max Concentration**
UGT1A1 (β-Estradiol)	**JNJ-73841937**	1.63	94.7
	Atazanavir	0.20	90.1
UGT1A6 (Acetaminophen)	**JNJ-73841937**	202	62.8
	Phenobarbital	769	80.8
	Rose Bengal	7.72	93.9
UGT1A6 (Serotonin)	**JNJ-73841937**	>500	21.1
	Phenobarbital	2,465	70.1
	Rose Bengal	1.96	100.0
UGT2B7 (Zidovudine)	**JNJ-73841937**	>500	34.5
	Fluconazole	8,224	53.9

IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; UDPGA = uridine diphosphate glucuronic acid; UGT = uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase

2.6.5.12　E　薬物動態試験：ラゼルチニブによる CYP 分子種の誘導

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	[redacted]0561 R9c
Location in CTD	4.2.2.6.5
Type of Study	In vitro human CYP induction
Method	Previously cryopreserved human hepatocytes from 3 donors (1×10^6 cells/mL) were treated with JNJ-73841937 (0.03, 0.08, 0.3, 0.8, 3, and 8 µmol/L) in William's E medium for 72 hours (n=3/donor). Omeprazole, phenobarbital, and rifampicin, the known inducers of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4, respectively, were used as positive controls. At the end of the incubation period, media was replaced with a probe substrate solution for each CYP isoform (25 µmol/L phenacetin for CYP1A2, 50 µmol/L bupropion for CYP2B6, or 20 µmol/L midazolam for CYP3A4). The hepatocytes were incubated with the probe substrates for 30 minutes (phenacetin and midazolam) or 40 minutes (bupropion). At the end of the incubation period, the supernatant was removed from the plate and quenched. The metabolite concentrations (acetaminophen for CYP1A2, 4-hydroxybupropion for CYP2B6, and 1'-hydroxymidazolam for CYP3A4) were determined by LC-MS/MS. After washed with pre-warmed culture medium, the remaining hepatocytes were lysed with lysis binding solution (Applied Biosystems). The lysate was stored at –80°C until the qRT-PCR assay was performed to determine the mRNA levels of CYP isoforms.

Mean Fold Induction of CYP Catalytic Activity Relative to the Vehicle Control

Concentration (µmol/L)	CYP1A2			CYP2B6			CYP3A4		
	Donor 1	Donor 2	Donor 3	Donor 1	Donor 2	Donor 3	Donor 1	Donor 2	Donor 3
0.03	1.35	1.21	1.27	0.991	1.27	0.973	1.37	1.05	1.16
0.08	1.44	1.39	1.69	1.25	1.29	1.00	1.54	1.15	1.83
0.3	1.82	1.86	2.29	1.41	1.51	1.34	1.59	1.05	2.24
0.8	2.68	2.37	3.70	1.41	1.61	1.47	1.53	0.892	1.62
3	4.57	3.74	5.04	1.56	1.72	1.19	1.32	0.683	1.58
8	7.87	4.66	4.03	1.44	0.673	0.409	1.38	0.478	1.05

Mean Fold Induction of CYP mRNA Relative to the Vehicle Control

Concentration (µmol/L)	CYP1A2			CYP2B6			CYP3A4		
	Donor 1	Donor 2	Donor 3	Donor 1	Donor 2	Donor 3	Donor 1	Donor 2	Donor 3
0.03	1.07	1.46	1.13	1.07	1.09	0.966	0.987	1.32	1.25
0.08	1.25	1.54	1.38	1.24	1.20	0.859	1.44	1.42	2.15
0.3	1.55	2.39	2.22	1.18	1.58	1.26	2.05	1.73	3.89
0.8	1.71	2.62	2.43	1.35	1.78	1.44	2.76	2.16	5.23
3	2.31	3.62	2.70	1.72	2.54	1.58	3.34	2.90	7.63
8	2.73	4.12	2.52	1.79	1.41	0.682	5.43	1.24	4.05

CYP = cytochrome P450; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; mRNA = messenger ribonucleic acid; n = number of replicates; qRT-PCR = quantitative polymerase chain reaction

2.6.5.13　薬物動態試験：尿・糞・呼気中排泄

2.6.5.13　A　薬物動態試験：ラットにおける尿・糞中排泄

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**WIL-240506**
Location in CTD	**4.2.2.5.1**
Species/Strain	Rat/Sprague-Dawley (intact)
Gender/Number of Animals	M/3
Feeding Condition	Fed
Assay	Liquid scintillation counting
Route	Oral
Vehicle	0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid
Radionuclide	^{14}C-label on the pyrazole
Specific Activity	1.40×10^6 Bq/mg
Dose (mg/kg)	10
^{14}C-Label on the Pyrazole	**Total Radioactivity (% of the Dose), 0-168 Hours**
Urine	3.54 ± 0.40
Feces	102.2 ± 7.29
Cage Rinse	0.66 ± 0.39
Cage Wash	0.02 ± 0.01
Total	106.4 ± 6.98

M = male

2.6.5.13 B 薬物動態試験：ラットにおける尿・糞・呼気中排泄

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937

Study No.	**FK13613**
Location in CTD	**4.2.2.5.2**
Species/Strain	Rat/Sprague-Dawley (intact)
Gender/Number of Animals	M/1-2
Feeding Condition	Fed
Assay	Liquid scintillation counting
Route	Oral
Vehicle	0.5% Methocel A15 CP/50 mmol/L citric acid
Radionuclide	^{14}C-label on the pyrazole or 2-propene amide
Specific Activity	^{14}C-radiolabel on the pyrazole: 1.88×10^9 Bq/mmol; ^{14}C-radiolabel on the 2-propene amide: 2.12×10^9 Bq/mmol
Dose (mg/kg)	10
^{14}C-Label on the Pyrazole	**Total Radioactivity (% of the Dose; Mean of 2 Animals), 0-48 Hours**
Urine	3.29
Feces	81.5
Carcass	8.81
Total	93.6
^{14}C-Label on the 2-Propene Amide	**Total Radioactivity (% of the Dose; Mean of 2 Animals), 0-96 Hours**
Urine	3.30
Feces	72.8
Carcass [a]	4.67
Liver	1.39
Lung	0.11
Total	82.2
^{14}C-Label on the 2-Propene Amide	**Total Radioactivity (% of the Dose; 1 Animal), 0-48 Hours**
Urine	3.43
Feces	44.6
Trapping Column 1 [b]	16.3
Trapping Column 2 [b]	0.66
Carcass Liquid	23.9
Carcass Volatile	BLQ
Total	88.9

Additional Information

- Determination of mass balance was not a specific aim of this study since mass balance in rats had been established using the ^{14}C-radiolabel on the pyrazole in the prior study (4.2.2.5.1/WIL-240506).

[a] Liver and lung were dissected out of the carcass.

[b] For collection of expired air

BLQ = below the lower limit of quantitation; M = male

Confidential

2.6.5.13　C　薬物動態試験：イヌにおける尿・糞中排泄

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937

Study No.	**FK13614**	
Location in CTD	**4.2.2.5.3**	
Species/Strain	Dog/Beagle	
Gender/Number of Animals	M/2	
Feeding Condition	Fed	
Assay	Liquid scintillation counting	
Route	Oral	
Vehicle	0.5% Methocel A15 CP/50 mmol/L citric Acid	
Radionuclide	^{14}C-label on the pyrazole	
Specific Activity	1.88×10^9 Bq/mmol	
Dose (mg/kg)	5	
^{14}C-Label on the Pyrazole	**Total Radioactivity (% of the Dose), 0-96 Hours**	
	Dog 1	**Dog 2**
Urine	3.75	4.53
Feces	68.4	81.7
Total	72.2	86.2

Additional Information

- One additional collection of urine and feces was performed (216-240 h). These samples contained a minimal amount of radioactivity (≤0.10% and ≤0.14% of the dose for Dog 1 and Dog 2, respectively).

M = male

Confidential

2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄

2.6.5.14　A　薬物動態試験：胆管カニューレラットにおける排泄

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	**WIL-240506**
Location in CTD	**4.2.2.5.1**
Species/Strain	Rat/Sprague-Dawley (BDC)
Gender/Number of Animals	M/5
Feeding Condition	Fed
Assay	Liquid scintillation counting
Route	Oral
Vehicle	0.5% methylcellulose/50 mmol/L citric acid
Radionuclide	^{14}C-label on the pyrazole
Specific Activity	1.40×10^6 Bq/mg
Dose (mg/kg)	10
^{14}C-Label on the Pyrazole	**Total Radioactivity (% of the Dose), 0-48 Hours**
Bile	60.0 ± 5.06
Urine	4.38 ± 0.90
Feces	23.9 ± 9.20
Cage Rinse	0.62 ± 0.20
Cage Wash	0.16 ± 0.26
Carcass	10.3 ± 5.10
Total	99.4 ± 0.44

BDC = bile-duct cannulated; M = male

2.6.5.14　B　薬物動態試験：胆管カニューレラットにおける排泄

Test Article: ^{14}C-JNJ-73841937

Study No.	**FK13613**
Location in CTD	**4.2.2.5.2**
Species/Strain	Rat/Sprague-Dawley (BDC)
Gender/Number of Animals	M/2
Feeding Condition	Fed
Assay	Liquid scintillation counting
Route	Oral
Vehicle	0.5% Methocel A15 CP/50 mmol/L citric acid
Radionuclide	^{14}C-label on the pyrazole or ^{14}C-label on the 2-propene amide
Specific Activity	^{14}C-label on the pyrazole: 1.88×10^9 Bq/mmol; ^{14}C-label on the 2-propene amide: 2.12×10^9 Bq/mmol
Dose (mg/kg)	10
^{14}C-Label on the Pyrazole	**Total Radioactivity (% of the Dose), 0-48 Hours**
Bile	50.4
Urine	2.48
Feces	39.1
Total	91.9
^{14}C-Label on the 2-Propene Amide	**Total Radioactivity (% of the Dose), 0-96 Hours (0-48 Hours for Bile Collection)**
Bile	42.5
Urine	2.82
Feces	28.4
Total	73.7

Additional Information

- Determination of mass balance was not a specific aim of this study as the mass balance had already been demonstrated in the prior study (4.2.2.5.1/WIL-240506)

BDC = bile-duct cannulated; M = male

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15　A　薬物動態試験：トランスポーターを介した薬物相互作用

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448A (mesylate salt)]

Study No.	**RDTE[redacted]041**
Location in CTD	**4.2.2.6.6**
Type of Study	In vitro human transporter inhibition/substrate
Method	Efflux transporter inhibition assays using membrane vesicles: JNJ-73841937 was incubated with membrane vesicles overexpressing human ABC transporters (BSEP or MRP2) and the probe substrate (taurocholate for BSEP or estradiol-17-β-glucuronide for MRP2). Incubations were carried out in the presence of ATP or AMP and glutathione (MRP2 only). Reaction mixtures were pre-incubated for 15 minutes at 37°C. Reactions were initiated by the addition of MgATP (or AMP in assay buffer as a background control), pre-incubated separately. Reactions were quenched and the amount of the probe substrate inside the filtered vesicles was determined by liquid scintillation counting. Efflux transporter substrate assays using membrane vesicles: Vesicular transport assays were performed using inside-out membrane vesicles overexpressing human ABC transporters (BSEP or MRP2). One incubation timepoint (10 minutes) and four concentrations (0.1, 1, 10 and 100 µmol/L) of JNJ-73841937 were tested in the presence of ATP or AMP. Reactions were quenched and the amount of JNJ-73841937 retained inside the vesicles was determined by LC-MS/MS. Uptake transporter inhibition assays using cell monolayer: Assays were carried out at 37°C in the respective buffer (with 1% BSA) containing the probe substrate (taurocholate for ASBT, metformin for MATE1, MATE2-K, OCT1, and OCT2, tenofovir for OAT1, methotrexate for OAT3, estradiol-17-β-glucuronide for OATP1B1, cholecystokinin octapeptide for OATP1B3) and JNJ-73841937 (0.041, 0.12, 0.37, 1.11, 3.33, 10, and 30 µmol/L) or solvent. For OATP1B1 and OATP1B3, additional assays were performed applying a 30 minute pre-incubation with JNJ-73841937 to determine whether JNJ-73841937 has a time-dependent transport component. After the experiment, cells were lysed and the amount of the probe substrate was determined by liquid scintillation counting. Uptake transporter substrate assays using cell monolayer: The uptake of JNJ-73841937 was determined using MDCKII or HEK293 cells overexpressing the respective uptake transporter and control cells, at one incubation timepoint (10 minutes) and at four concentrations of JNJ-73841937 (0.05, 0.5, 5, and 50 µmol/L). The amount of JNJ-73841937 in the cell lysate was determined by LC-MS/MS.

Transporter	**Inhibition Results**		**Substrate Results**	
	Max Inhibition (% of Solvent Control)	**IC_{50} [a] (µmol/L)**	**Max Fold Accumulation**	**Substrate?**
BSEP	99	5.00	1.23	No
MRP2	NIO [b]	-	1.14	No
ASBT	22	-	1.47	No
MATE1	66	5.79	1.23	No
MATE2-K	77	3.16	1.20	No
OAT1	NIO	-	1.16	No
OAT3	24	-	1.70	No

(Continued)

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448A (mesylate salt)]

Transporter	Inhibition Results		Substrate Results	
	Max Inhibition (% of Solvent Control)	IC_{50} [a] (µmol/L)	Max Fold Accumulation	Substrate?
OATP1B1 (no pre-incubation)	76	8.26	0.78	No
OATP1B1 (pre-incubation)	59	8.58		
OATP1B3 (no pre-incubation)	56	17.70	1.47	No
OATP1B3 (pre-incubation)	59	7.58		
OCT1	97	0.31	1.84	No
OCT2	70	13.41	1.50	No

[a] IC_{50} values were calculated using nonspecific binding corrected concentrations.
[b] JNJ-73841937 stimulated the transport of the prototypical substrate compared to the solvent control.

- = not reported/not calculated; ABC = ATP binding cassette; AMP = adenosine monophosphate; ASBT = apical sodium-dependent bile acid transporter; ATP = adenosine triphosphate; BSA = bovine serum albumin; BSEP = bile-salt export pump; HEK = human embryonic kidney; IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; MATE = multidrug and toxin extrusion transporter; MDCK = Madin-Darby canine kidney; MRP = multidrug resistance-associated protein; NIO = no inhibitory interaction observed; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter

2.6.5.15 B 薬物動態試験：トランスポーターを介した薬物相互作用

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

Study No.	[redacted]-08-21July20[redacted]
Location in CTD	4.2.2.6.7
Type of Study	In vitro human transporter inhibition/substrate potential
Method	Efflux transporter inhibition assay using membrane vesicles: JNJ-73841937 (0.05, 0.16, 0.49, 1.48, 4.44, 13.3, and 40 µmol/L) was incubated with membrane vesicles prepared from cells overexpressing human ABC transporters and the probe substrate (estrone-3-sulfate for BCRP or dehydroepiandrosterone sulfate for MRP4) for 10 minutes. Incubations were carried out in the presence of ATP or AMP and reactions were quenched and the amount of the probe substrate inside the vesicles was determined by liquid scintillation counting. Efflux transporter inhibition assay using cell monolayer: Bidirectional transport of digoxin or prazosin in parental, MDCKII-MDR1 and MDCKII-BCRP cells was determined in the presence and absence of 10 µmol/L JNJ-73841937. After incubation, aliquots were taken from the receptor chambers to determine the amount of translocated digoxin or prazosin. The donor compartments were sampled before and after incubation to determine the initial concentration and recovery of digoxin or prazosin. All samples were analyzed by liquid scintillation counting. Efflux transporter substrate assay using membrane vesicles: Uptake of JNJ-73841937 was determined using inside-out membrane vesicles prepared from cells overexpressing human ABC transporters as well as from control cells. Two incubation timepoints (2 and 20 minutes) and two concentrations (1 and 10 µmol/L) of JNJ-73841937 were tested in the presence of ATP or AMP. Reactions were quenched and the amount of accumulated JNJ-73841937 retained inside the vesicles was determined by LC-MS/MS. Efflux transporter substrate assay using cell monolayer: Bidirectional transport of JNJ-73814937 (0.1, 1 and 10 µM) in parental, MDCKII-MDR1 and MDCKII-BCRP cells was determined. The effect of the MDR1-specific inhibitor (PSC833) was also investigated on the efflux ratio of JNJ-73841937. After incubation, aliquots were taken from the receptor chambers to determine the amount of translocated JNJ-73814937. The donor compartments were sampled before and after incubation to determine the initial concentration and recovery of JNJ-73814937. All samples were analyzed by LC-MS/MS.

BCRP and MRP4 Inhibition	**IC_{50} (µmol/L)**	**Max Inhibition (% of Solvent Control)**
BCRP (Estrone-3-sulfate as Substrate)	0.25	97
MRP4 (Dehydroepiandrosterone Sulfate as Substrate)	12.51	64

BCRP and MDR1 Inhibition			
MDR1 (Digoxin as Substrate)	**$P_{app, AB}$ ($\times 10^{-6}$ cm/s)**	**$P_{app, BA}$ ($\times 10^{-6}$ cm/s)**	**Efflux Ratio**
MDCKII Parental Cells	2.36 ± 0.09	15.51 ± 1.09	6.57 ± 0.53
MDCKII Parental Cells + JNJ-73841937	3.87 ± 0.23	4.30 ± 0.31	1.11 ± 0.10
MDCKII-MDR1 Cells	0.98 ± 0.07	22.12 ± 1.21	22.49 ± 2.02
MDCKII-MDR1 Cells + JNJ-73841937	1.48 ± 0.34	16.32 ± 1.43	11.04 ± 2.68
BCRP (Prazosin as Substrate)	**$P_{app, AB}$ ($\times 10^{-6}$ cm/s)**	**$P_{app, BA}$ ($\times 10^{-6}$ cm/s)**	**Efflux Ratio**
MDCKII Parental Cells	34.40 ± 2.61	39.88 ± 2.32	1.16 ± 0.11
MDCKII Parental Cells + JNJ-73841937	35.15 ± 1.79	33.06 ± 1.54	0.94 ± 0.06
MDCKII-BCRP Cells	5.23 ± 0.86	85.83 ± 2.80	16.41 ± 2.75
MDCKII-BCRP Cells + JNJ-73841937	17.15 ± 2.21	75.55 ± 3.70	4.41 ± 0.61

(Continued)

2.6.5.15　B　薬物動態試験：トランスポーターを介した薬物相互作用（続き）

Test Article: JNJ-73841937 [YH25448 (free base)]

MDR1 Substrate Assay			
JNJ-73841937 Concentration	**Efflux Ratio (MDCKII Parental Cells)**	**Efflux Ratio (MDCKII-MDR1 Cells)**	**Net Efflux Ratio**
0.1 µmol/L	0.62 ± 0.41	1.70 ± 1.15	1.08 ± 2.61
1 µmol/L	1.11 ± 0.11	3.23 ± 0.33	2.12 ± 0.41
10 µmol/L	1.27 ± 0.07	1.53 ± 0.06	0.26 ± 0.08
MDR1 Substrate Assay (± MDR1-Specific Inhibitor)			
JNJ-73841937 Concentration	**Efflux Ratio (MDCKII Parental Cells)**	**Efflux Ratio (MDCKII-MDR1 cells)**	**Net Efflux Ratio**
1 µmol/L	1.16 ± 0.14	2.87 ± 0.26	1.71 ± 0.38
1 µmol/L (+10 µmol/L PSC833)	1.53 ± 0.19	1.36 ± 0.10	–0.18 ± 0.13
BCRP Substrate Assay			
JNJ-73841937 Concentration	**Efflux Ratio (MDCKII Parental Cells)**	**Efflux Ratio (MDCKII-BCRP Cells)**	**Net Efflux Ratio**
0.1 µmol/L	1.14 ± 0.49	0.80 ± 0.60	–0.34 ± 0.61
1 µmol/L	1.65 ± 0.25	2.66 ± 0.42	1.01 ± 0.36
10 µmol/L	3.06 ± 0.62	2.42 ± 0.36	–0.64 ± 0.20

MRP4 Substrate Assay

		Control Vesicles			
JNJ-73841937 Concentration	**Time**	**Accumulation [ATP] (pmol/mg protein)**	**Accumulation [AMP] (pmol/mg protein)**	**ATP-Dependent Accumulation [ATP-AMP] (pmol/mg protein)**	**ATP-Dependent Fold Accumulation [ATP/AMP]**
1 µmol/L	**2 min**	386.2 ± 10.7	304.5 ± 18.6	81.8 ± 21.5	1.3
	20 min	473.1 ± 46.4	486.8 ± 21.8	–13.7 ± 51.2	1.0
10 µmol/L	**2 min**	3,065.3 ± 117.8	2,775.6 ± 107.8	289.7 ± 159.7	1.1
	20 min	3,172.7 ± 81.7	3,089.4 ± 161.8	83.4 ± 181.2	1.0
		MRP4 Transporter Vesicles			
JNJ-73841937 Concentration	**Time**	**Accumulation [ATP] (pmol/mg protein)**	**Accumulation [AMP] (pmol/mg protein)**	**ATP-Dependent Accumulation [ATP-AMP] (pmol/mg protein)**	**ATP-Dependent Fold Accumulation [ATP/AMP]**
1 µmol/L	**2 min**	259.2 ± 154.4	159.7 ± 134.8	99.5 ± 205.0	1.6
	20 min	379.7 ± 32.5	423.9 ± 25.0	–44.1 ± 41.1	0.9
10 µmol/L	**2 min**	2,611.7 ± 488.6	2,630.1 ± 148.2	–18.4 ± 510.6	1.0
	20 min	2,804.6 ± 95.5	2,866.6 ± 294.2	–62.0 ± 309.3	1.0

ABC = ATP binding cassette; AMP = adenosine monophosphate; ATP = adenosine triphosphate; BCRP = breast cancer resistance protein; IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; MDCK = Madin-Darby canine kidney; MDR = multidrug resistance protein; MRP = multidrug resistance-associated protein; $P_{app, AB}$ = apparent permeability from apical to basolateral direction; $P_{app, BA}$ = apparent permeability from basolateral to apical direction

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

No other pharmacokinetic studies were conducted.