Table of Contents

1 まとめ....6
2 分析法....8
3 吸収....9
3.1 In vitro での膜透過性....9
3.2 単回投与したときの吸収....9
3.3 反復投与したときの吸収....11
4 分布....13
4.1 血漿タンパク結合....13
4.2 血球移行性....13
4.3 組織分布....13
4.4 胎盤通過性及び乳汁中移行....14
5 代謝....14
5.1 In vitro での代謝....14
5.2 In vivo での代謝....16
5.2.1 マウスにおける in vivo 代謝....16
5.2.2 ラットにおける in vivo 代謝....16
5.2.3 イヌにおける in vivo 代謝....17
5.3 ヒトにおける in vivo 代謝及び種差に関する要約....18
6 排泄....20
6.1 マウスにおける排泄....21
6.2 ラットにおける排泄....21
6.3 イヌにおける排泄....21
6.4 排泄に関する要約....22
7 薬物動態学的薬物相互作用....22
7.1 代謝酵素の同定....22
7.2 代謝酵素に対する阻害....23
7.3 代謝酵素に対する誘導....23
7.4 薬物トランスポーターの基質....24
7.5 薬物トランスポーターに対する阻害....25
7.6 薬物相互作用に関する要約....26
8 考察及び結論....27
9 参考文献....29

List of Tables

Table 2-1: 各動物種の血漿中フェドラチニブ濃度分析法バリデーションの要約 8

Table 3.2-1: 各動物種におけるフェドラチニブの PK パラメータの要約 10

Table 6-1: 各動物種に[^{14}C]-フェドラチニブを単回経口投与したときの排泄 20

Table 7.5-1: フェドラチニブと薬物トランスポーターとの相互作用の要約 25

List of Figures

Figure 5.3-1: フェドラチニブの推定代謝経路..... 19

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
AGP	alpha-1-acid glycoprotein	α1-酸性糖タンパク質
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC(0-24h)	AUC from time 0 to 24 hours	投与 0 時間後から 24 時間までの AUC
AUC(INF)	AUC from time 0 extrapolated to infinite time	投与 0 時間後から無限時間までの AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C0	the zero-time intercept associated with intravenous bolus non-compartmental analysis	静脈内投与時の 0 時間切片の濃度
Caco-2	human colonic adenocarcinoma (cells)	ヒト結腸癌由来（細胞）
CHO	Chinese hamster ovarian (cells)	チャイニーズハムスター卵巣（細胞）
CL	total body clearance	クリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug-interaction	薬物相互作用
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FMO	flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK	human embryonic kidney (cells)	ヒト胎児腎（細胞）
IC50	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
Ki	inhibition constant	阻害定数
KI	inhibitor concentration causing half-maximal inactivation	最大不活性化の 50%の速度をもたらす阻害薬濃度
Kinact	maximal inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出タンパク質

略号	英語	日本語
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性タンパク質
NA	not applicable	該当せず
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
QC	quality control	―
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
t1/2	elimination half-life	消失半減期
TAG	tri aromatic group	トリ芳香族基
Tmax	time to Cmax	最高濃度到達時間
ULOQ	upper limit of quantitation	定量上限
Vss	volume of distribution at steady-state	定常状態分布容積

1 まとめ

フェドラチニブ（別名：SAR302503、TG101348 又は BMS-847943）は、野生型及び活性化変異型ヤヌスキナーゼ 2 に対する阻害活性を有する経口投与可能な低分子化合物で、骨髄線維症治療薬として開発された。フェドラチニブの非臨床における吸収、分布、代謝及び排泄を評価するための in vitro 及び in vivo 試験を実施した。フェドラチニブ濃度を測定するために頑健及び再現性のある分析法を開発し、薬物動態（PK）及びトキシコキネティクス（TK）試験に用いた。また、薬物代謝酵素又は薬物トランスポーターを介するフェドラチニブの薬物相互作用（DDI）の可能性を評価するための in vitro 試験を実施した。これまでに実施したフェドラチニブの非臨床 PK 試験を M2.6.5、1 項の一覧表に示す。

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適合の毒性試験を実施した動物の血漿中フェドラチニブ濃度を測定するため、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いた分析法を開発した。これらの分析法は、適用される GLP ガイダンス及び米国食品医薬品局（FDA）の生体試料中薬物濃度分析法バリデーションガイダンス（2001 年）に従ってバリデーションを実施した。

マウス、ラット、イヌ及びサルにフェドラチニブを単回静脈内投与したときのクリアランス（CL）は 19～125 mL/min/kg で中等度から高度であり、消失半減期（t1/2）は 3～11 時間であった。定常状態分布容積（Vss）は 11～32 L/kg で大きかった。マウス、ラット、イヌ及びサルにフェドラチニブを単回経口投与したとき、フェドラチニブは速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）は 1.0～3.7 時間、絶対的バイオアベイラビリティ（F）は 17.7%～37%であった。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌにフェドラチニブを反復経口投与したときの曝露量は、概して用量比を上回って増加した。ラット及びイヌに 28 日間反復経口投与したとき、フェドラチニブの軽微な蓄積が認められた。マウス及びラットではわずかな性差が認められ、概して雄より雌の曝露量が高かった。

マウス及びラットにフェドラチニブを経口及び静脈内投与したときのフェドラチニブの脳／血漿分配比から、フェドラチニブの脳内移行性は低度から中等度であり、脳内からの消失は血漿中からの消失よりも遅いことが示唆された。ラットに ^{14}C 標識した[^{14}C]-フェドラチニブを 25 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、[^{14}C]-フェドラチニブ由来の放射能は広範な組織に分布した。放射能濃度は、胆汁、肝臓、腎髄質、副腎及び脾臓で特に高かった。眼（ぶどう膜）の放射能は、Long-Evans ラットでは認められたが、Sprague Dawley ラットでは認められなかった。フェドラチニブの胎盤通過性及び乳汁中移行を検討する試験は実施しなかった。

検討した各動物種において、5 μM の濃度でのフェドラチニブの in vitro 血漿タンパク結合率は 83.3%～93.2%で中等度から高度であった。ヒト血漿中で主に α1-酸性糖タンパク質（AGP）と結合した。

ラット及びイヌの血液／血漿比は 1.1～2.0 であり、投与した放射能は血液の細胞画分へわずかに移行することが示された。

動物及びヒトの肝ミクロソーム又は肝細胞を用いた in vitro 試験で、検討した各動物種において、フェドラチニブの肝臓における酸化代謝が認められた。ヒト肝ミクロソーム又は肝細胞で認められたヒトの主要な代謝物は、毒性試験に用いた動物種（マウス、ラット及びイヌ）でも認められ、ヒトに特有の代謝物はなかった。

マウス、ラット、イヌ及びヒトに[^{14}C]-フェドラチニブを単回経口投与したとき、ヒト及び各動物種において、血漿中では未変化体が血漿中総放射能の大部分を占め、ヒト及び各動物種での未変化体の血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）は血漿中総放射能の AUC のそれぞれ 79.8%及び 66%～88%を占めた。ヒトを含む各動物種において 5 種の代謝経路が同定され、主要な代謝経路はエチルピロリジン基の酸化（経路 A）であり、動物種では投与放射能の 21%～59%を、ヒトでは投与放射能の 28%を占めた。他の 4 種の副次的な代謝経路は、いずれの動物種でも認められたトリ芳香族基（TAG）の酸化（経路 B）が投与放射能の 3%～6%（ヒトでは投与放射能の 4%）、ヒト、ラット及び C57Bl/6 マウスで認められた *tert*-ブチル基の酸化（経路 C）は投与放射能の 3%以下、雌性ラットの排泄物中のみで認められたグルタチオン抱合（経路 D）は投与放射能の 2%、ラット胆汁中ではさらにグルクロン酸抱合体（経路 E）がわずかに認められた。また、in vivo 試験で認められた全てのヒト代謝物は、少なくともヒト以外の 1 種の動物種で認められ、ヒトに特有の代謝物はなかった。

マウス、ラット及びイヌに[^{14}C]-フェドラチニブを単回経口投与したとき、投与放射能の総回収率は 83.3%～97.8%であった。各動物種において、投与放射能の 78%以上が糞中排泄され、尿中排泄率は 5%未満であったことから、大部分が糞中排泄であることが示された。ラットで吸収された[^{14}C]-フェドラチニブの主な排泄経路は胆汁中排泄であり、投与放射能の約 51%が排泄された。フェドラチニブのほとんどは未変化体ではなく代謝物として胆汁中に排泄された。

ヒト肝ミクロソーム、ヒト肝細胞及びヒト組換え代謝酵素発現系を用いた in vitro 試験で、チトクローム P450（CYP）及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO）酵素がフェドラチニブの第 I 相代謝反応に関与することが示唆された。フェドラチニブの代謝には CYP3A4、CYP2C19 及び FMO3 が関与し、主に CYP3A4 が寄与すると考えられた。

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験で、フェドラチニブは CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2D6 を可逆的に阻害し、阻害定数（Ki）値はそれぞれ 50.4、26.1 及び 10.1 μM であった。フェドラチニブは CYP2C19 及び CYP3A4 に対して時間依存的に阻害し、最大不活性化速度定数／最大不活性化の 50%の速度をもたらす阻害薬濃度（Kinact/KI）値は CYP2C19 では 0.000299、CYP3A4 では 0.0274 及び 0.456（プローブ基質：ミダゾラム及びテストステロン）であった。また、100 μM までのフェドラチニブは CYP1A2 及び CYP2B6 に対して阻害作用を示さなかった。

反復投与毒性試験における TK データに基づくと、フェドラチニブによる CYP 酵素の自己誘導作用は観察されなかった。3 例のドナー由来ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験で、フェドラチニブは 5 μM までの濃度で CYP1A2 及び CYP2B6 に対する代謝活性又は mRNA レベルでの酵素誘導作用を示さなかった。フェドラチニブは各ヒト肝細胞で濃度依存的に CYP3A4 mRNA レベルを増加させたが、CYP3A4 の代謝活性は増加させなかった。フェドラチニブによる CYP3A4 mRNA レベルの増加を伴う CYP3A4 代謝活性の正味の低下は、フェドラチニブの CYP3A4 に対する時間依存的な阻害作用に起因する可能性が考えられた。

フェドラチニブが様々な薬物トランスポーターの基質となる可能性を評価した in vitro 試験で、フェドラチニブは P 糖タンパク質（P-gp）の基質であるが、乳癌耐性タンパク質（BCRP）、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）、多剤耐性タンパク質（MRP）2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。

フェドラチニブの様々な薬物トランスポーターに対する阻害を評価した in vitro 試験で、フェドラチニブは P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、有機カチオントランスポーター（OCT）1、OCT2、多剤・毒性化合物排出タンパク質（MATE）1 及び MATE2-K を介したプローブ基質の輸送を阻害し、50%阻害濃度（IC50）値はそれぞれ 10.1～11.2、29.9、16.4、9.51、6.06、0.78、0.352 及び 0.227 μM であった。100 μM の濃度までのフェドラチニブは BSEP、MRP2、有機アニオントランスポーター（OAT）1 及び OAT3 を介するプローブ基質の輸送を阻害しなかった。

2 分析法

GLP 適合の毒性試験において血漿中フェドラチニブ濃度を測定するため、高感度かつ選択的な LC-MS/MS 法を、FDA の生体試料中薬物濃度分析法バリデーションガイダンス（2001 年）に従って開発し、バリデーションを実施した。これらの分析法のバリデーション結果を Table 2-1 及び M2.6.5、2 項に要約する。

Table 2-1: 各動物種の血漿中フェドラチニブ濃度分析法バリデーションの要約

Study Number	Species	LLOQ (ng/mL)	ULOQ (ng/mL)	QC (day)	Precision (%)	Accuracy (%)	Preclinical Study in which the method was used
DOS1541	Mouse	1.00	1000	Intra	≤ 9.9	-0.8 to 10.2	DDC0131, CAR0168
				Inter	≤ 5.8	3.7 to 5.2	
AD-[redacted]-101348-090A	Rat	1.00	1000	Intra	≤ 6.2	-8.7 to 9.6	TX-[redacted]-101348-074F, TX-[redacted]-101348-044, TX-[redacted]-1 01348-057
				Inter	≤ 8.2	-4.3 to 3.4	
AD-[redacted]-101348-085A	Rabbit	1.00	1000	Intra	≤ 8.15	-6.38 to 3.00	TX-[redacted]-101348-058A
				Inter	≤ 5.53	-3.63 to -0.667	
AD-[redacted]-101348-091A	Dog	1.00	1000	Intra	≤ 4.4	-7.9 to 3.2	TX-[redacted]-101348-075F, TX-[redacted]-101348-046A
				Inter	≤ 6.2	-3.7 to -0.5	

Inter = between days; Intra = within the same day; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control; ULOQ = upper limit of quantitation. Note: Precision and accuracy is reported for analytical QCs.

マウス、ラット及びイヌを用いたその他の PK 試験並びに in vitro 試験の濃度測定は、試験固有の LC-MS/MS 法を用い、それぞれの試験内で検討された。Incurred sample reanalysis の結果、いずれの試験でも判定基準を満たし、頑健性及び再現性が確認された。

3 吸収

マウス、ラット、イヌ及びサルにおいて、フェドラチニブ又は[^{14}C]-フェドラチニブ由来放射能の吸収、PK 及び F を評価した（M2.6.5、3 項及び 4 項）。フェドラチニブの投与量、濃度及び PK パラメータは全てフェドラチニブ（フリー体）換算値で表記した。

3.1 In vitro での膜透過性

ヒト結腸癌由来細胞である Caco-2 細胞を用いた in vitro 試験において、フェドラチニブの膜透過性を評価した（試験番号 AIV0208）。その結果、Caco-2 細胞において頂端膜側の pH が 7.4 の条件下、20 μM の濃度でのフェドラチニブの頂端膜側から基底膜側［apical to basal（A to B）］への薬物の見かけの透過係数（P_{app}）は 44.1×10^{-7} cm·sec^{-1} であり、フェドラチニブは高い膜透過性を示した。吸収方向（A to B）の膜透過性は濃度依存的に増加したが、その膜透過性は約 40 μM（検討した濃度範囲は 20～190 μM）の濃度で飽和に達すると考えられた。頂端膜側の pH が 6.5 の条件下、20 μM の濃度でフェドラチニブは非常に低い吸収方向（A to B）の膜透過性を示した。その膜透過性は濃度依存的に増加したが、頂端膜側の pH が 6.5 の条件下では 40 μM の濃度でさえ、P_{app} は低く 2.1×10^{-7} cm·sec^{-1} であった。フェドラチニブは、その pKa 及び検討した pH におけるイオン形及び分子形の割合により、pH 依存性の膜透過性を示すと考えられた。

3.2 単回投与したときの吸収

BALB/c マウス（試験番号 PDM-[redacted]-101348-022）、Sprague Dawley ラット（試験番号 PDM-[redacted]-101348-046 及び PDM-[redacted]-101348-025）、ビーグル犬（試験番号 ABS0601、ABS0616 及び PDM-[redacted]-101348-056）及びカニクイザル（試験番号 PDM-[redacted]-101348-015）にフェドラチニブを単回経口及び静脈内投与したときのフェドラチニブの PK パラメータを Table 3.2-1 に要約する。

Table 3.2-1: 各動物種におけるフェドラチニブの PK パラメータの要約

Species (Strain)	Sex	Route	Study number	Food	Dose (mg/kg)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t1/2 (h)	AUC(INF) (ng•h/mL)	Vss (L/kg)	CL (mL/min /kg)	F (%)
Mouse (BALB/c)	Male	IV bolus[a]	PDM-[redacted]-101348-022	Fed	4.7	NA	NA	3.0	618	32	125	NA
		PO[b]	PDM-[redacted]-101348-022	Fed	23.3	1.0	236	NA	620	NA	NA	20
Rat (Sprague Dawley)	Male	IV bolus[a]	PDM-[redacted]-101348-025	Fed	5	NA	NA	6.68	1990	13.5	42.0	NA
		PO[c]	PDM-[redacted]-101348-025	Fasted	25	3.0[d]	436	NA	3640	NA	NA	37
		PO[c]	PDM-[redacted]-101348-025	Fed	25	3.0[d]	196	NA	1810	NA	NA	19
		IV bolus[a]	PDM-[redacted]-101348-046	Fed	5	NA	NA	4.99	1820	17.4	45.7	NA
		PO[e]	PDM-[redacted]-101348-046	Fed	25	3.0	318	NA	2330	NA	NA	25.6
		PO[f]	PDM-[redacted]-101348-046	Fed	25	2.33	254	NA	1750	NA	NA	17.7
Dog (Beagle)	Male	IV bolus[a]	PDM-[redacted]-101348-056	Fasted	2	NA	NA	9.2	894	22	38	NA
		PO[c]	PDM-[redacted]-101348-056	Fasted	10	3.7	105	NA	1180	NA	NA	26
		PO[g]	ABS0601	Fasted	~2	0.75[d]	10.6	19.4	121	NA	NA	NA
		PO[h]	ABS0601	Fasted	~2	0.5[d]	11.4	18.1	132	NA	NA	NA
Monkey (Cynomolgus)	Male	IV bolus[a]	PDM-[redacted]-101348-015	Fasted	2	NA	NA	11.0	1810	10.7	18.6	NA
		PO[c]	PDM-[redacted]-101348-015	Fasted	10	3.3	207	NA	1970	NA	NA	23

AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time extrapolated to infinite time; Captisol = sulfobutylether-β-cyclodextrin; CL = total body clearance, Cmax = maximum plasma concentration; F = absolute bioavailability; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; IV = intravenous; MC = methylcellulose; NA = not applicable; PG = propylene glycol; PO = per os (orally); t1/2 = elimination half-life; Tmax = time to Cmax; Vss = volume of distribution at steady-state.

[a] Solution in 9.5% Captisol®.
[b] Solution in 1% HPMC.
[c] Solution in 0.5% MC and 0.05% Tween 80.
[d] Median.
[e] Solution in 50% PG and 10% Tween 80.
[f] Suspension in 0.5% MC and 0.05% Tween 80.
[g] Regis capsule formulation at 20 mg (~2 mg/kg) in pentagastrin-treated dog.
[h] Sisteron capsule formulation at 20 mg (~2 mg/kg) in pentagastrin-treated dog.

マウス、ラット、イヌ及びサルにフェドラチニブを単回静脈内投与したとき、フェドラチニブの CL は 19～125 mL/min/kg で中等度から高度であり、t1/2 は 3～11.0 時間であった。Vss は 11～32 L/kg で総体液量 0.6～0.7 L/kg[1]と比較して大きかった。マウス、ラット、イヌ及びサルにフェドラチニブを単回経口投与したとき、フェドラチニブは速やかに吸収され Tmax は 1.0～3.7 時間であった。マウス、ラット、イヌ及びサルにおけるフェドラチニブの F は、それぞれ 20%、17.7%～37%、26%及び 23%であった（Table 3.2-1）。ラットにフェドラチニブを 5 mg/kg の用量で静脈又は門脈内投与したときのフェドラチニブの曝露量（AUC）を比較した結果、フェドラチニブの肝初回通過効果は約 50%と比較的高いことが示された（試験番号 PDM-[redacted]-101348-025）。

雄性ラットにフェドラチニブの懸濁液を 25 mg/kg の用量で経口投与したところ、絶食下投与時に対する食後投与時の曝露量は約 0.5 倍に低下した（試験番号 PDM-[redacted]-101348-025）。ペンタガストリン投与後の雄性イヌに臨床試験で使用されたフェドラチニブの臨床用カプセル剤を 50 mg の用量で食後に経口投与したところ、Tmax は絶食下投与時の 0.5 時間に対して食後投与時では 4 時間に延長し、Cmax は低下した。しかしながら、AUC(0-24h)では食事の影響は認められず、絶食下投与時に対する食後投与時の AUC 比は 1.2 であった（試験番号 ABS0616）。

研究開発中の原薬形態の変更［針状形態（brittle needles）から粒子状形態（cubic particles）への変更］による PK への影響を、ペンタガストリン投与後の雄性イヌを用いた試験で評価した。イヌにフェドラチニブのそれぞれの原薬のカプセル剤を 20 mg の用量で経口投与したところ、フェドラチニブの曝露量（Cmax 及び AUC）は同程度であった（試験番号 ABS0601）。さらに、臨床用製剤開発の裏付けとしてペンタガストリン投与後の雄性イヌを用いた試験において、即放性製剤によるフェドラチニブの曝露量はカプセル剤と同程度であったが、徐放性製剤の曝露量はカプセル剤より低かった（試験番号 ABS0616）。

3.3 反復投与したときの吸収

マウス、ラット、ウサギ及びイヌにフェドラチニブを反復経口投与した毒性試験において、血漿中フェドラチニブ濃度を測定し、得られた TK データを毒性試験の概要文（M2.6.6、3 項、5 項及び 6 項）及び概要表（M2.6.7、3 項、7 項、10 項及び 13 項）に示した。本項ではフェドラチニブの用量比例性、蓄積性及び性差について要約する。

雌雄のマウスにフェドラチニブを 100、200 及び 400/300 mg/kg の用量で、4 週間反復経口投与したときの TK を評価した（400 mg/kg の投与群において死亡例及び重篤な毒性症状がみられたため、Day 3 から 300 mg/kg に減量した）。フェドラチニブの曝露量は用量比をわずかに上回って増加し、用量が 100 から 200 mg/kg に 2 倍増加すると、Day 28 の AUC は雄で 2.21 倍及び雌で 2.91 倍に増加した。曝露量は雄よりも雌の方がわずかに高く、全ての用量において Day 28 における雄に対する雌の Cmax 比は 1.24～1.40 及び AUC 比は 1.12～1.47 であった（試験番号 DDC0131）。

雌雄のマウスにフェドラチニブを 3、10 及び 30 mg/kg の用量で、26 週間反復経口投与したがん原性試験において、曝露量は用量比を上回って増加した。用量が 3 から 30 mg/kg に 10 倍増加すると、Week 26 の AUC は雄で 111 倍及び雌で 63.7 倍に増加した。10 mg/kg を投与した Week 26 の曝露量を除き、Week 13 又は Week 26 の曝露量はおおむね雄よりも雌の方が高く、雄に対する雌の Cmax 比は 1.42～2.20 及び AUC 比は 1.44～3.04 であった（試験番号 CAR0168）。

雌雄のラットにフェドラチニブを 5、30 及び 80 mg/kg の用量で、28 日間反復経口投与したところ、曝露量は 5～30 mg/kg の間では用量比を上回って増加し、30～80 mg/kg の間では用量比を下回って増加した。雌雄で反復投与による蓄積が認められ、雌の曝露量は雄と比較して 1.1～2.1 倍高かった（試験番号 TX-[redacted]-101348-074F）。

雌雄のラットにフェドラチニブを 3、10 及び 30 mg/kg の用量で、6 ヵ月間反復経口投与したところ、Day 1、Day 90 及び Day 180 の曝露量は雌雄ともに用量比を上回って増加した。反復投与によるわずかな蓄積が認められ、Day 1 に対する Day 180 の AUC 比は、雄で 1.81～2.15、雌で 1.07～1.38 であった。雌の曝露量は雄と比較して Day1 では全ての用量で雌の方が高かったが、それ以降は 30 mg/kg を除き同程度であった（試験番号 TX-[redacted]-101348-044）。

妊娠期の雌性ラットにフェドラチニブを 3、10 及び 30 mg/kg の用量で妊娠 6～17 日にわたって反復経口投与したところ、曝露量は用量比を上回って増加した。反復投与による蓄積は認められなかった（試験番号 TX-[redacted]-101348-057）。

雌雄のイヌにフェドラチニブを 2、5、10 及び 40/30 mg/kg の用量で、28 日間反復経口投与したところ、曝露量は 5～40/30 mg/kg の間で用量依存的に増加した（40 mg/kg の投与群で重篤な毒性症状がみられたため、Day 12 から 15 の投与を中断し Day 16 から 30 mg/kg に減量した）。反復投与による蓄積が認められ、特に雄の 40/30 mg/kg で顕著であった。2、5 及び 10 mg/kg における Day 1 に対する Day 28 の AUC 比は、雌雄で 2.01～2.63 であった。2、5 及び 10 mg/kg における雌雄の曝露量は同程度であった（試験番号 TX-[redacted]-101348-075F）。

雌雄のイヌにフェドラチニブを 2、6 及び 20/15 mg/kg の用量で、9 ヵ月間反復経口投与したところ、曝露量は雌雄ともに用量比を上回って増加した（20 mg/kg の投与群で死亡例がみられたため、Day 26 から 15 mg/kg に減量した）。2 mg/kg を投与した Day 1 及び Day 271 並びに 15 mg/kg を投与した Day 271 の曝露量を除き、曝露量はおおむね雌よりも雄の方がわずかに高かった。反復投与による蓄積は認められたが、Day 90 以降、蓄積は安定する傾向が認められた（試験番号 TX-[redacted]-101348-046A）。

妊娠期の雌性ウサギにフェドラチニブを 3、10 及び 30 mg/kg の用量で妊娠 6～18 日にわたって反復経口投与したところ、曝露量は用量比を上回って増加した。反復投与による蓄積が認められ、妊娠 18 日の曝露量は妊娠 6 日と比較して 2～4 倍であった（試験番号 TX-[redacted]-101348-058A）。

以上より、マウス、ラット、妊娠期のラットとウサギ及びイヌにフェドラチニブを反復経口投与したとき、曝露量は概して用量比を上回って増加した。ラット及びイヌに 28 日間反復経口投与したとき、フェドラチニブの軽微な蓄積が認められた。マウス及びラットではわずかな性差が認められ、概して雄より雌の曝露量が高かった。

4 分布

4.1 血漿タンパク結合

各動物種の血漿試料を用いて、フェドラチニブの in vitro 血漿タンパク結合率を平衡透析法により評価した（試験番号 PDM-[redacted]-101348-047）。フェドラチニブ濃度は LC-MS/MS 法により測定した。5 μM（2620 ng/mL）の濃度での血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトで、それぞれ 83.3%、85.7%、84.1%、87.2%、88.6%及び 93.2%であった。1～20 μM（525～10500 ng/mL）の濃度範囲で測定したヒト血漿タンパク結合率に濃度依存性は認められず、平均のヒト血漿タンパク結合率は 92.1%であった。次に、50～10000 ng/mL の濃度範囲で[^{14}C]-フェドラチニブを用いて、フェドラチニブの in vitro ヒト血漿タンパク結合率及び結合に関与する血漿タンパク質を平衡透析法により評価した（試験番号 LPR1082）。これまでの試験結果と一致して、50～5000 ng/mL の濃度範囲でフェドラチニブのヒト血漿タンパク結合率は 94.5%～95.9%であり、飽和は示さなかったが、10000 ng/mL では結合率がわずかに低く 92.6%であった。また、フェドラチニブは主に AGP に結合し（約 98%）、アルブミンへの結合は中程度であった（約 57%）。

4.2 血球移行性

ラットに 25 mg/kg 及びイヌに 5 mg/kg の用量で[^{14}C]-フェドラチニブを単回経口投与したとき、フェドラチニブの血液／血漿比はそれぞれ約 1.1～2.0 及び 1.1～1.2 であり、投与放射能は血液の細胞画分へわずかに移行することが示された（試験番号 PDM-[redacted]-101348-022 及び AEB0480）。

4.3 組織分布

雄性 Sprague Dawley ラットに[^{14}C]-フェドラチニブを 25 mg/kg の用量で単回経口投与したときのフェドラチニブの組織分布を全身オートラジオグラフィー法により評価した（試験番号 PDM-[redacted]-101348-022）。ラットに投与された放射能は速やかに吸収され、広範な組織に分布した後、ほとんどの組織から消失した。消化管及び消化管内容物を除く組織における最高放射能濃度は、主に投与 4 時間後に認められた。最高濃度（投与 4 時間後）の肝臓及び腎髄質における組織／血漿分配比は、それぞれ 281 及び 111 であった。別の試験において、雌雄の Sprague Dawley ラットに[^{14}C]-フェドラチニブを 25 mg/kg の用量で単回経口投与したときも同様の組織分布が認められた（試験番号 AEB0484）。

雄性 Long-Evans ラットに[^{14}C]-フェドラチニブを 25 mg/kg の用量で単回経口投与したときの眼（ぶどう膜）、肝臓及び有色皮膚における組織分布を全身オートラジオグラフィー法により評価した（試験番号 DIS0568）。投与 4 時間後に、肝臓で高い放射能濃度が測定され、眼（ぶどう膜）及び有色皮膚で中等度の放射能濃度が測定された。投与 168 時間後に、眼（ぶどう膜）を除く全身から

投与放射能はほとんど消失した。眼（ぶどう膜）における投与放射能の t1/2 は約 41 日であった。眼（ぶどう膜）の放射能は Long-Evans ラットでは認められたが、Sprague Dawley ラットでは認められなかった。

雄性 BALB/c マウスにフェドラチニブを 40 及び 80 mg/kg の用量で 1 日 2 回、1 週間反復経口投与したときのフェドラチニブの脳内濃度を評価した（試験番号 PDM-[redacted]-101348-055）。その結果、Day 7 におけるフェドラチニブの脳／血漿分配比はいずれの用量においても 0.1～0.3 であり、フェドラチニブの血液脳関門の通過は低いと考えられた。

雄性 Sprague Dawley ラットに 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの脳／血漿分配比は、静脈内投与時の 0 時間切片の濃度（C0）で 0.63、AUC(0-24h)で 1.18 であった（試験番号 PDM-[redacted]-101348-054）。雌雄のラットに[^{14}C]-フェドラチニブを 25 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、放射能の脳内移行性は低く、投与 4 時間後の雌雄の脳／血漿分配比は約 0.4 であった。投与 24 時間後の脳／血漿分配比は、雄で 7.6 及び雌で 3.7 と増加した（試験番号 AEB0484）。以上のことから、投与した放射能又はフェドラチニブの脳内移行性は低度から中等度であるが、脳からの消失は血漿よりも遅いと考えられた。

4.4 胎盤通過性及び乳汁中移行

胎盤通過性及び乳汁中移行を検討する試験は実施しなかった。ラットでは、着床後胚損失率の増加、胎児体重の減少及び骨格への影響などのフェドラチニブの胚・胎児毒性が認められた（M2.6.6、6 項）。したがって、胎盤通過性及び乳汁中移行を検討する試験の有用性は限定的であると考えられた。

5 代謝

フェドラチニブの代謝を明らかにするため、マウス、ラット、ミニブタ、イヌ、サル及びヒト生体試料を用いた in vitro 又は in vivo 代謝試験を実施した。In vitro 及び in vivo 代謝試験により得られた様々な動物種及びヒトの結果を用いて、フェドラチニブの代謝安定性及び代謝プロファイルの種差を評価した（M2.6.5、9 項及び 10 項）。

5.1 In vitro での代謝

マウス、ラット、ミニブタ、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム又は肝細胞を用いて、フェドラチニブの in vitro 代謝安定性及び代謝プロファイルを評価した（試験番号 PDM-[redacted]-101348-017、PDM-[redacted]-101348-018、PDM-[redacted]-101348-070 及び MIV0640）。

1 μM（525 ng/mL）の濃度のフェドラチニブを肝ミクロソーム中では最長 1 時間及び肝細胞中では最長 4 時間、37°C 処理したところ、肝ミクロソームにおけるフェドラチニブのクリアランスは中等度から高度であり、肝細胞におけるクリアランスは低度から中等度であった（試験番号 PDM-[redacted]-101348-017 及び PDM-[redacted]-101348-018）。フェドラチニブの代謝安定性は、肝ミクロソームではヒト、

イヌ、ラット並びにサル、マウス、肝細胞ではヒト、イヌ並びにサル、ラット、マウスの順であった。

マウス、ラット、ミニブタ、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームを用いて、フェドラチニブの代謝プロファイルを評価した（試験番号 PDM-[redacted]-101348-070）。検討した各動物種において、フェドラチニブの肝臓における酸化代謝が認められた。ヒト肝ミクロソームにおいて確認された 4 種のフェドラチニブの代謝物は、LC-MS/MS により、単一及び複数の水酸化体、N-酸化体及び N-脱アルキル化体と推定された。さらに、これら 4 種の代謝物のうち 3 種の代謝物は合成した標準物質により M2（後に SAR317793 と命名）、M7（後に SAR317981 と命名）及び M8（後に SAR317753 と命名）と同定された。4 種のヒト代謝物は、毒性試験に用いた動物種（マウス、ラット及びイヌ）の肝ミクロソームでも認められた。

次に、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞を用いて、フェドラチニブの代謝プロファイルを評価した（試験番号 MIV0640）。肝細胞中で最長 6 時間、37°C 処理したところ、ラット及びイヌでのフェドラチニブの残存率に基づく代謝安定性は中等度（それぞれの残存率 61%及び 66%）であり、ヒトでは良好な代謝安定性（残存率 87%）が認められた。

ヒト肝細胞で確認された 6 種の代謝物のうち、主要なものは、エチルピロリジン基の酸化により生成するピロリドン体の SAR317981（生成率 3.6%）及びその代謝物 7（5.1%）であり、いずれもラット及びイヌ肝細胞中でも確認された。その他のヒト代謝物はいずれも総放射能の 2.0%未満の生成率であった。ラット及びイヌ肝細胞中では、2 種の主要な代謝物が認められた。ピロリジン基の開環による N-酪酸体の SAR318031 は、総放射能のそれぞれ 8.3%及び 15.7%を占め、エチルピロリジン基の N-酸化体である SAR317753 は、総放射能のそれぞれ 5.5%及び 7.6%を占めた。ラット肝細胞中では、その他にグルタチオン誘導体が確認されたが、これは総放射能の 5.0%未満であった。

また、ヒト肝ミクロソームを用いた、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）存在下でのフェドラチニブの代謝安定性は中等度であり（残存率 58%）、13 種の代謝物が確認された。ヒト肝細胞中で既に確認されている SAR317981（生成率 4.0%、NADPH 非存在下でも生成されたことから非 CYP 酵素による生成が示唆された）及びその代謝物 7（8.5%）に加えて、エチルピロリジン基の連続的な酸化により生じる代謝物 5（4.2%）も検出された。その他の代謝物はいずれも総放射能の 3.5%未満であった。還元型グルタチオン又はウリジン二リン酸グルクロン酸の存在下では、グルタチオンの副次的な代謝物のみが検出された。

以上より、in vitro の試験結果に基づき 4 種の代謝経路が同定された。これらのうち、ヒトで 3 種の代謝経路が認められた。検討した各動物種における主要な代謝経路は、フェドラチニブのエチルピロリジン基の酸化（経路 A）が関与しており、次いで、TAG の酸化（経路 B）及び *tert*-ブチル基の酸化（経路 C）が関与していた。ラットでのみ直接グルタチオン抱合（経路 D）が認められた。

5.2 In vivo での代謝

C57Bl/6 及び野生型 CByB6F1 マウス、Sprague Dawley ラット、ビーグル犬及びヒトにフェドラチニブを単回経口投与し、得られた生体試料を用いて in vivo 代謝プロファイルを実施し、代謝の種差を評価した。

5.2.1 マウスにおける in vivo 代謝

雄性 C57Bl/6 マウスに[^{14}C]-フェドラチニブを 100 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、血漿中では未変化体が血漿中総放射能の大部分を占め、未変化体の AUC(0-24h)は血漿中総放射能の AUC(0-24h)の 66%を占めた。血漿中には 4 種の代謝物、SAR318031、SAR317981、代謝物 7（3 種ともエチルピロリジン基の酸化代謝物）及び代謝物 20a（TAG の酸化代謝物）が確認され、それぞれの AUC(0-24h)は血漿中総放射能の AUC(0-24h)の 3.6%～5.4%であった（試験番号 MET0910）。

雄性 C57Bl/6 及び野生型 CByB6F1 マウスに[^{14}C]-フェドラチニブを 100 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、尿中では投与 48 時間までに両系統とも投与放射能の約 4%が、糞中では投与 24 時間までに投与放射能の大部分（C57Bl/6 マウスでは投与放射能の 72%、野生型 CByB6F1 マウスでは投与放射能の 83%）が回収された。排泄物中（尿及び糞中放射能の総和）で、未変化体が C57B1/6 マウス及び野生型 CByB6F1 マウスで、それぞれ投与放射能の 30%及び 42%を占めた。排泄物中に 13 種の代謝物が検出され、そのうち主要な代謝物である SAR318031 は、C57Bl/6 マウス及び野生型 CByB6F1 マウスで、それぞれ投与放射能の 8.1%及び 6.6%であった。その他の代謝物はいずれも投与放射能の 5%以下であった。

C57Bl/6 マウス及び野生型 CByB6F1 マウスの排泄物中の代謝プロファイルに有意な差は認められなかった。これは、両系統マウスで全ての代謝物が同程度の割合で排泄されたためであり、一方の系統でわずかに認められた代謝物は、もう一方の系統では低い放射能濃度又は定量下限未満であった。

以上より、マウスでは 3 種の代謝経路が同定された。主要な代謝経路は、フェドラチニブのエチルピロリジン基の酸化（経路 A：ピロリジン基が開環し SAR318031 を生じる酸化及びエチルピロリジン基の連続的な酸化により代謝物 7 などを生じる酸化）であった（C57Bl/6 マウス及び野生型 CByB6F1 マウスで、それぞれ投与放射能の 27%及び 21%を占めた）。副次的な代謝経路として、TAG の酸化（経路 B）は両系統とも投与放射能の 5%以下であり、*tert*-ブチル基の酸化（経路 C）は C57Bl/6 マウスで投与放射能の 3%であった。

5.2.2 ラットにおける in vivo 代謝

雌雄の Sprague Dawley ラットに[^{14}C]-フェドラチニブを 25 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、雌雄とも血漿中では未変化体が血漿中総放射能の大部分を占め、未変化体の AUC(0-24h)は、雄及び雌で血漿中総放射能の AUC(0-24h)のそれぞれ 79%及び 88%を占めた。雌雄で検出された血漿中代謝物は SAR317981 のみであり、AUC(0-24h)は、雄及び雌で血漿中総放射能の AUC(0-24h)のそれぞれ 21.3%及び 12.3%であった（試験番号 MET0895）。投与 4 時間後の肝臓及び腎臓で高い放射能濃度が

検出され、肝臓及び腎臓中では未変化体が総放射能の大部分を占めた。投与 4 時間後の肝臓でのみ SAR317981 が検出され、その放射能濃度は投与 24 時間後までに定量下限未満に減少した。

排泄物中では、投与 48 時間までの糞中で投与放射能の大部分が回収され、雄及び雌でそれぞれ 87.8%及び 78.0%であった。雌雄にかかわらず、尿中排泄率は投与放射能の 1.5%未満であった。糞中の未変化体は、雄及び雌で投与放射能のそれぞれ 55.1%及び 39.2%であった。糞中で検出された 13 種の代謝物のうち、SAR318031 及び代謝物 17（エチルピロリジン基の連続的な酸化によるアミノフェノール-エタノール誘導体）が主要な代謝物として検出された。SAR318031 は雄及び雌で投与放射能のそれぞれ 10.1%及び 10.7%であり、代謝物 17 はそれぞれ 8.6%及び 8.3%であった。また、代謝物 5 及び代謝物 7（いずれもエチルピロリジン基の連続的な酸化による代謝物）は、少なくとも片方の性で投与放射能の 3.5%以上を占めた。その他の微量代謝物はいずれも投与放射能の 2.5%未満であった。

胆管カニューレを挿入した雄性ラットの投与 24 時間までの胆汁中では、21 種の代謝物が検出され、投与放射能の 49%が回収され、未変化体は投与放射能のわずか 1.2%であった。これの結果から、ラットの経口吸収率は 50%以上と推定され、吸収されたフェドラチニブは広範に代謝された。3 種の主要な第 II 相抱合代謝物が検出され、代謝物 19a（未変化体のグルタチオン抱合体から直接 S-システイングルタミン誘導体）が投与放射能の 7.6%、代謝物 20 及び代謝物 21c（代謝物 5 のグルタチオン及びグルクロン酸抱合体）がそれぞれ投与放射能の 4.6%及び 7.0%であった。このほかに第 I 相代謝物も検出され、SAR318031、代謝物 17 及び代謝物 16a（TAG の酸化代謝物）は、投与放射能の約 5%であった。

以上より、ラットでは 5 種の代謝経路が同定された。主要な代謝経路はフェドラチニブのエチルピロリジン基の酸化（雄及び雌でそれぞれ糞中に投与放射能の 26%及び 33%が排泄された）であった。糞中で、3 種の副次的な代謝経路として TAG の酸化（経路 B）、*tert*-ブチル基の酸化（経路 C）及びグルタチオン抱合（経路 D）が認められ、それぞれ投与放射能の 5%未満であった。胆汁中ではさらにグルクロン酸抱合体（経路 E）がわずかに認められた。

5.2.3 イヌにおける in vivo 代謝

雄性イヌに[^{14}C]-フェドラチニブを 5 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、血漿中では未変化体が血漿中総放射能の大部分を占め、未変化体の AUC(0-24h)は血漿中総放射能の AUC(0-24h)の 72%を占めた。血漿中代謝物は未同定の極性代謝物である代謝物 22a のみ検出され、AUC(0-24h)は血漿中総放射能の AUC(0-24h)の 28%であった（試験番号 MET0893）。

排泄物中では、投与後 48 時間までに糞中で投与放射能の大部分が回収され、投与放射能の 86.8%であった。投与 48 時間までの尿中排泄率は 0.5%であった。投与放射能の 21%が未変化体として主に尿及び糞中に直接排泄されたことから、イヌにおいてフェドラチニブは広範に代謝され、良好に吸

収されると考えられた。排泄物中で検出された 11 種の代謝物のうち、主要な代謝物は SAR318031 であり、投与放射能の 40%を占めた。その他の代謝物はいずれも投与放射能の 6%以下であった。

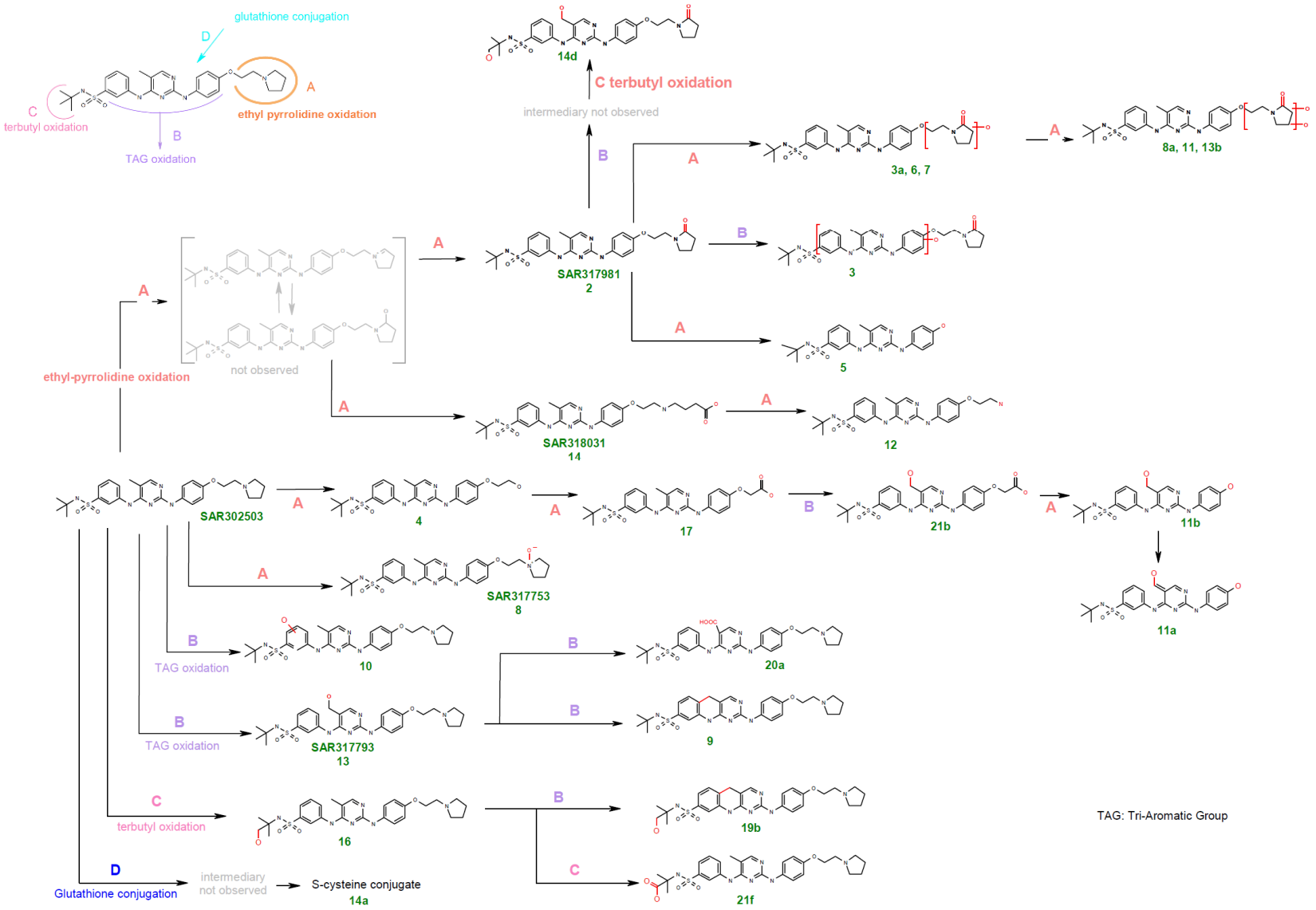
以上より、イヌでは 2 種の代謝経路が同定された。主要な代謝経路は、フェドラチニブのエチルピロリジン基の酸化（経路 A：ピロリジン基が開環し SAR318031 を生じる酸化及びエチルピロリジン基の連続的な酸化により代謝物 6 などを生じる酸化）であり、糞中に投与放射能の 59%が排泄された。副次的な代謝経路として、SAR317793 などを生じる TAG の酸化（経路 B）があり、糞中に投与放射能の 6%が排泄された。

5.3 ヒトにおける in vivo 代謝及び種差に関する要約

マウス、ラット、イヌ及びヒトに[^{14}C]-フェドラチニブを単回経口投与したとき、ヒト及び各動物種において、血漿中では未変化体が血漿中総放射能の大部分を占め、ヒト及び各動物種での未変化体の AUC は血漿中総放射能の AUC のそれぞれ 79.8%及び 66%～88%を占めた。ヒトで血漿中における主要な代謝物はエチルピロリジン基の酸化により生成するピロリドン体の SAR317981 であり、AUC は血漿中総放射能の AUC の 9%であった。この代謝物はマウス及びラットでも検出され、単回投与後のラットの曝露量（AUC）はヒトよりも高かった。ヒト被験者 1 例のみで、血漿中代謝物としてエチルピロリジン基の連続的な酸化による N-酪酸体の SAR318031 が検出され、マウスでも検出された（試験番号 MIS0123）。

ヒトを含む各動物種において、投与放射能は主に糞中に排泄され、糞中排泄率は 60%以上であった。糞中の放射能は、未吸収の未変化体及び代謝物から構成されており、吸収されたフェドラチニブが広範に代謝され、胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。各動物種の排泄物中で 26 種の代謝物が検出された。いずれの動物種でも主要な代謝物は N-酪酸体の SAR318031 であり、マウス、ラット及びヒトでは投与放射能の約 10%であり、イヌでは 40%を占めた。また、フェドラチニブのアミノフェノール-エタノール誘導体である代謝物 17 は、ヒトを含む各動物種において投与放射能の 4%～9%であった（Figure 5.3-1）。

Figure 5.3-1: フェドラチニブの推定代謝経路



Source: MIS0213

以上より、ヒトを含む各動物種において 5 種の代謝経路が同定された。主要な代謝経路はエチルピロリジン基の酸化（経路 A）であり、動物種では投与放射能の 21%～59%を、ヒトでは投与放射能の 28%を占めた。他の 4 種の副次的な代謝経路は、ヒトを含む全ての動物種で認められた TAG の酸化（経路 B）が投与放射能の 3%～6%（ヒトでは投与放射能の 4%）、ヒト、ラット及び C57Bl/6 マウスで認められた *tert*-ブチル基の酸化（経路 C）は投与放射能の 3%以下、雌性ラットの排泄物中のみで認められたグルタチオン抱合（経路 D）は投与放射能の 2%、ラット胆汁中ではさらにグルクロン酸抱合体（経路 E）がわずかに認められた。また、毒性試験に用いた動物において、ヒトで認められた全ての代謝物が確認され、ヒト特有の代謝物は認められなかった。

6 排泄

雄性 C57Bl/6 及び野生型 CByB6F1 マウス、雌雄ラット及び雄性イヌに[^{14}C]-フェドラチニブを単回経口投与したときの投与放射能の排泄及びマスバランスを評価した（試験番号 AEB0497、PDM-[redacted]-101348-022、AEB0484 及び AEB0480）。胆管カニューレを挿入したラットにフェドラチニブを単回静脈内投与又は[^{14}C]-フェドラチニブを単回経口投与し、胆汁中排泄を評価した（試験番号 PDM-[redacted]-101348-059 及び AEB0484）。

Table 6-1 に記載したとおり、[^{14}C]-フェドラチニブを経口投与したとき、マウス、ラット及びイヌでは、投与 48 時間までに投与放射能の大部分が排泄された。

Table 6-1: 各動物種に[^{14}C]-フェドラチニブを単回経口投与したときの排泄

Species (Strain)	Study number	Sex	Dose (mg/kg)	Percent Radioactive Dose Recovered		
				Urine	Feces	Total
Mouse (C57Bl/6)	AEB0497	Male	100	4.8	82.9	91.6
Mouse (wt CByB6F1)	AEB0497	Male	100	4.0	90.8	96.1
Rat (Sprague Dawley)[a]	PDM-[redacted]-101348-022	Male	25	1.9	94.8	97.8
		Female	25	3.9	93.0	97.6
Rat (Sprague Dawley)[b]	AEB0484	Male	25	1.2	87.8	90.8
		Female	25	1.4	78.0	83.3
Dog (Beagle)[c]	AEB0480	Male	5	0.6	93.9	94.8

wt = wild type.

[a] n=3/sex.

[b] n=4/sex.

[c] n=4 males, one animal (1M002) excluded for descriptive statistics (due to emesis 20 min after oral dosing).

Time collection = 168 h in PDM-[redacted]-101348-022 and AEB0480, 72 h in AEB0497, 48 h in AEB0484.

6.1 マウスにおける排泄

雄性 C57Bl/6 及び野生型 CByB6F1 マウスに[^{14}C]-フェドラチニブを 100 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与放射能の排泄及びマスバランスを評価した（試験番号 AEB0497）。雄性 C57Bl/6 及び野生型 CByB6F1 マウスともに、投与 72 時間後の投与放射能の排泄及びマスバランスはおおむね同様であり、ほぼ完全に排泄された。両系統とも投与放射能は主に糞中に排泄され、C57Bl/6 及び野生型 CByB6F1 マウスの投与放射能の糞中排泄率は、それぞれ 82.9%及び 90.8%であった。C57Bl/6 及び野生型 CByB6F1 マウスの投与放射能の尿中排泄率は、それぞれ 4.8%及び 4.0%とわずかであった。投与 72 時間後の総回収率は、C57Bl/6 マウス（91.6%）よりも野生型 CByB6F1 マウス（96.1%）の方がわずかに高かった。

6.2 ラットにおける排泄

雌雄 Sprague Dawley ラットに[^{14}C]-フェドラチニブを 25 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与放射能の排泄及びマスバランスを評価した（試験番号 PDM-[redacted]-101348-022）。投与 168 時間後の投与放射能の糞中排泄率は、雄及び雌でそれぞれ 94.8%及び 93.0%であり、その大部分は投与 24 時間後に排泄された。投与放射能の尿中排泄率はわずかであり、雄及び雌でそれぞれ 1.9%及び 3.9%であった。

また、その後に実施した試験では、雌雄 Sprague Dawley ラットに[^{14}C]-フェドラチニブを 25 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与放射能の排泄及びマスバランスを評価した（試験番号 AEB0484）。投与放射能の大部分は糞中に排泄され、雄及び雌で糞中排泄率はそれぞれ 87.8%及び 78.0%であった。投与放射能の尿中排泄率はわずかであり、雄及び雌でそれぞれ 1.2%及び 1.4%であった。投与放射能は投与 48 時間後にほぼ完全に排泄された。

胆管カニューレを挿入した雄性ラットにフェドラチニブを 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、胆汁中排泄を評価した（試験番号 PDM-[redacted]-101348-059）。投与 24 時間後の胆汁中に投与量の約 2%のフェドラチニブが排泄された。その後に実施した試験で、胆管カニューレを挿入した雄性ラットに[^{14}C]-フェドラチニブを 25 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与放射能の排泄及びマスバランスを評価した（試験番号 AEB0484）。その結果、投与 24 及び 48 時間後には胆汁中に投与放射能のそれぞれ 49%及び 51%が排泄された。胆汁中放射能の代謝プロファイルから、吸収されたフェドラチニブのほとんどは、未変化体ではなく代謝物として胆汁中に排泄された。（試験番号 MET0895）。

6.3 イヌにおける排泄

雄性ビーグル犬に[^{14}C]-フェドラチニブを 5 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与放射能の排泄及びマスバランスを評価した（試験番号 AEB0480）。投与放射能は主に糞中に排泄され、投与 168 時間後には 94%が排泄された。投与 168 時間後の尿中排泄率は 0.6%のみであった。投与 24 及び 48 時間後に投与放射能のそれぞれ 73%及び 88%が排泄された。投与 1 週間後には、投与放射能はほぼ完全に排泄され、総回収率は約 95%であった。

6.4 排泄に関する要約

マウス、ラット及びイヌに[^{14}C]-フェドラチニブを投与したとき、投与放射能は速やかにかつほぼ完全に排泄された。各動物種において、投与放射能の大部分は糞中排泄され、投与放射能の 78%以上を占めたのに対し、尿中排泄率は 5%未満であった。ラットで吸収された[^{14}C]-フェドラチニブの主な排泄経路は胆汁中排泄であり投与放射能の約 51%が排泄された。フェドラチニブのほとんどは未変化体ではなく代謝物として胆汁中に排泄された。

ヒトに[^{14}C]-フェドラチニブを経口投与したとき、投与放射能の糞中排泄率は 76.9%及び尿中排泄率は 5.2%であり、総回収率は 82.1%であった（試験番号 MEH0082）。ヒトでは、投与放射能の 26.2%が未変化体として排泄された。以上より、動物及びヒトにおけるフェドラチニブの吸収は良好であり、主な排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であると考えられた。

7 薬物動態学的薬物相互作用

7.1 代謝酵素の同定

ヒト肝細胞を用いて、フェドラチニブの in vitro 肝固有クリアランス及びフェドラチニブの代謝に対する様々な CYP 分子種の推定寄与率を評価した（試験番号 MIH0888）。フェドラチニブの in vitro 肝固有クリアランスは低度から中等度であった。また、in vitro 肝固有クリアランスは 1 μM での 0.077 mL/h/10^6 cells から 10 μM では 0.035 mL/h/10^6 cells へ低下し、10 μM では代謝が飽和している可能性が考えられた。線形領域と考えられる 0.1 及び 1 μM において、CYP の非特異的阻害薬であるアミノベンゾトリアゾールによる阻害作用により、フェドラチニブの代謝に対する総 CYP 分子種の寄与率は 80%以上であった。CYP 分子種がフェドラチニブの代謝に関与する主要な代謝酵素と考えられた。フェドラチニブの代謝に対する CYP3A4 の寄与率は各肝細胞に依存し、ばらつきが大きく、0.1 μM で CYP3A4 の寄与率は 0%から 71%であった。CYP3A4 はフェドラチニブの代謝に対して中程度の寄与率を示し、CYP2D6、CYP2C19 及び FMO の寄与率は限定的であった。

ヒト組換え CYP 及び FMO 酵素発現系又はヒト肝ミクロソームを用いて、フェドラチニブの代謝に対する各 CYP 及び FMO 分子種の推定寄与率を評価した（試験番号 PDM-[redacted]-101348-028）。ヒト組換え CYP 及び FMO 酵素発現系を用いた代謝試験では、フェドラチニブは CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、FMO1 及び FMO3 により代謝され、CYP2E1 及び FMO5 では代謝されなかった。ヒト肝ミクロソームを用いた FMO の熱不安定性による代謝試験では、フェドラチニブの代謝が約 50%阻害された。ヒト肝ミクロソームを用いた代謝試験では、CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール及び CYP2C19 阻害薬であるトラニルシプロミンの阻害作用により、フェドラチニブの代謝が阻害された。

以上より、CYP 及び FMO 分子種はフェドラチニブの第 I 相代謝反応に関与する。CYP3A4、CYP2C19 及び FMO3 はフェドラチニブの代謝に関与し、主に CYP3A4 がフェドラチニブの代謝に寄与すると考えられた。

7.2 代謝酵素に対する阻害

ヒト肝ミクロソームを用いて、フェドラチニブの CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する阻害作用を、各 CYP 分子種の典型的なプローブ基質のマーカー反応であるフェナセチン O-脱アルキル化（CYP1A2）、トルブタミド水酸化（CYP2C9）、S-メフェニトイン 4'-水酸化（CYP2C19）、デキストロメトルファン O-脱メチル化（CYP2D6）及びミダゾラム 1'-水酸化（CYP3A4）で評価した（試験番号 PDM-[redacted]-101348-024）。フェドラチニブは CYP2D6 及び CYP3A4 に対して阻害作用を示し、その IC50 値は 25 μM 以上であった。一方、CYP1A2、CYP2C9 及び CYP2C19 に対して阻害作用を示さなかった。

さらに、ヒト肝ミクロソームを用いて、フェドラチニブの CYP 分子種に対する可逆的及び時間依存的な阻害作用を評価した（試験番号 MIH0887）。フェドラチニブは CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2D6 を可逆的に阻害し、Ki 値はそれぞれ 50.4、26.1 及び 10.1 μM であった。フェドラチニブは CYP2C19 及び CYP3A4 に対して時間依存的に阻害し、Kinact/KI 値は CYP2C19 では 0.000299、CYP3A4 では 0.0274 及び 0.456（プローブ基質：ミダゾラム及びテストステロン）であった。また、100 μM までのフェドラチニブは CYP1A2 及び CYP2B6 に対して阻害作用を示さなかった。

7.3 代謝酵素に対する誘導

3 例のドナー由来ヒト肝細胞を用いて、フェドラチニブの CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対する酵素誘導作用を各 CYP 代謝活性で評価した（試験番号 PDM-[redacted]-101348-073）。ヒト肝細胞に、フェドラチニブ（0.3、3、10 及び 30 μM）、溶媒であるジメチルスルホキシド［0.1%（v/v）］、典型的なヒト CYP 誘導薬であるオメプラゾール（100 μM）、フェノバルビタール（750 μM）及びリファンピン（10 μM）を 3 日間処理した。最終処理後、細胞を回収して肝ミクロソームを調製し、各 CYP 分子種の典型的なプローブ基質のマーカー反応であるフェナセチン O-脱アルキル化（CYP1A2）、ブプロピオン水酸化（CYP2B6）、アモジアキン N-脱アルキル化（CYP2C8）、ジクロフェナク 4'-水酸化（CYP2C9）、S-メフェニトイン 4'-水酸化（CYP2C19）及びテストステロン 6β 水酸化（CYP3A4）で酵素誘導作用を評価した。最高濃度の 30 μM でフェドラチニブは細胞毒性を示したため、その後の試験では 10 μM までの濃度で行った。その結果、フェドラチニブはいずれの CYP 代謝活性も増加させず、CYP2B6 を除き、CYP 代謝活性の低下が認められた。

次に、3 例のドナー由来ヒト肝細胞を用いて、0.1、1、5、10 及び 20 μM の濃度でのフェドラチニブの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する酵素誘導作用を各 CYP 代謝活性及び mRNA レベルで評価した（試験番号 IHH0014）。細胞毒性の指標として細胞の代謝活性を測定する MTT アッセイの結果から、フェドラチニブがある程度の細胞毒性を引き起こすことが示された。MTT アッセイにより 3 例中 1 例は 5 μM 以上、3 例中 2 例が 10 μM 以上で 50%の細胞毒性が認められた。したがって、フェドラチニブの酵素誘導は、3 例中 1 例では 1 μM（0.525 μg/mL）まで、3 例中 2 例では 5 μM（2.62 μg/mL）までを評価した。

フェドラチニブは 5 μM までの濃度で CYP1A2 及び CYP2B6 に対する代謝活性又は mRNA レベルでの酵素誘導作用を示さなかった。フェドラチニブは各肝細胞で濃度依存的に CYP3A4 mRNA レベルを増加させた。1 μM のフェドラチニブでは、3 例中 2 例の CYP3A4 mRNA レベルが陽性対照である 10 μM のリファンピシンの誘導作用の 40%を上回った。5 μM のフェドラチニブでは、mRNA レベルでの誘導作用はリファンピシンの誘導作用よりも大きかった。一方で、フェドラチニブによる CYP3A4 の代謝活性に対する誘導作用は認められず、各肝細胞で用量依存的な代謝活性の低下が認められた。1 μM のフェドラチニブでは 3 例中 2 例で 50%以上の低下が認められた。フェドラチニブによる CYP3A4 mRNA レベルの増加を伴う CYP3A4 代謝活性の正味の低下は、フェドラチニブの CYP3A4 に対する時間依存的な阻害作用に起因する可能性が考えられた。

7.4 薬物トランスポーターの基質

In vitro DDI 試験実施時の FDA の DDI ガイダンス案（2012 年）及び参考文献[2, 3, 4, 5]に準拠した方法を用いて、フェドラチニブが様々な薬物トランスポーターの基質及び阻害薬である可能性を評価した。適切なプローブ基質、陽性対照基質と典型的な阻害薬及び試験条件を用いて複数の試験を実施し、フェドラチニブと様々な薬物トランスポーターとの相互作用を評価した（Table 7.5-1）。

Caco-2 細胞を用いた in vitro 試験において、フェドラチニブは P-gp の基質であることが示された（試験番号 AIV0208）。フェドラチニブは 20 μM の濃度で双方向性の膜透過性の指標である排出比の低下を示し、P-gp の飽和が示唆された。また、フェドラチニブは MRP の基質ではなかった。

次に、Caco-2 細胞を用いた別の in vitro 試験では、フェドラチニブの吸収方向（A to B）の膜透過性が濃度依存的に増加し、排出比は濃度依存的に低下し、5 μM から 100 μM の範囲で排出比は 13.7 から 0.9 に減少した（試験番号 TRS0006）。高濃度では薬物トランスポーターの飽和が示され、上述の試験結果（試験番号 AIV0208）と一致した。フェドラチニブの排出比は P-gp 及び BCRP 阻害薬であるシクロスポリン A 及び典型的な P-gp 阻害薬である PSC833 により低下したことから、フェドラチニブの能動的な排出は主に P-gp を介すると考えられた。典型的な BCRP 阻害薬である KO134 の存在下で排出比はあまり低下しなかったことから、BCRP はフェドラチニブの排出に関与しないと考えられた。以上より、フェドラチニブは P-gp の基質であり、高濃度では P-gp の輸送能が飽和すると考えられた。また、フェドラチニブは BCRP の基質ではなかった。

ヒト BSEP 及び MRP2 をそれぞれ発現させた膜ベシクルを用いた in vitro 試験において、フェドラチニブは BSEP 及び MRP2 の基質ではなかった（試験番号[redacted]1800-R1a）。

ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 をそれぞれ発現させたヒト胎児腎臓（HEK）細胞を用いた in vitro 試験において、フェドラチニブは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった（試験番号 TRE0075）。

7.5 薬物トランスポーターに対する阻害

Caco-2 細胞を用いた in vitro 試験において、フェドラチニブは P-gp を介した[^{3}H]-ジゴキシン及び[^{3}H]-ビンブラスチンの輸送を阻害し、IC50 値はそれぞれ 10.1 及び 11.2 μM であった（試験番号 AIV0208）。

ヒト BCRP 発現膜ベシクルを用いた in vitro 試験において、フェドラチニブは BCRP を介した[^{3}H]-メトトレキサートの輸送を阻害し IC50 値は 29.9 μM であった（試験番号 TRI0013）。

ヒト BSEP 発現膜ベシクルを用いた in vitro 試験において、フェドラチニブは BSEP を介したタウロコール酸の輸送を阻害しなかった（試験番号 [redacted]1800-R1a）。ヒト MRP2 発現膜ベシクルを用いた in vitro 試験において、フェドラチニブは MRP2 を介したエストラジオール-17β-グルクロニドの輸送を阻害しなかった。

ヒト OAT1 発現 HEK293 細胞を用いた in vitro 試験において、フェドラチニブは OAT1 を介した[^{3}H]-パラアミノ馬尿酸の取込みを阻害しなかった（試験番号 TRI0014）。ヒト OAT3 発現 CHO 細胞を用いた in vitro 試験において、フェドラチニブは OAT3 を介した[^{3}H]-エストロン 3 硫酸の取込みを阻害しなかった（試験番号 TRI0013）。

ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 発現 HEK 細胞を用いた in vitro 試験において、フェドラチニブは OATP1B1 及び OATP1B3 を介した[^{3}H]-エストラジオール-17β-グルクロニド及び[^{3}H]-CCK8 の取込みを阻害し、IC50 値はそれぞれ 16.4 及び 9.51 μM であった（試験番号 TRE0075）。

ヒト OCT1 又は OCT2 発現 CHO 細胞を用いた in vitro 試験において、フェドラチニブは OCT1 及び OCT2 を介した[^{14}C]-TEA 及び[^{14}C]-メトホルミンの取込みを阻害し、IC50 値はそれぞれ 6.06 及び 0.78 μM であった（試験番号 TRI0013）。

ヒト MATE1 又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞を用いた in vitro 試験において、フェドラチニブは MATE1 及び MATE2-K を介した[^{14}C]-メトホルミン及び[^{14}C]-TEA の取込みを阻害し、IC50 値はそれぞれ 0.352 及び 0.227 μM であった（試験番号 [redacted]1800-R1b）。

Table 7.5-1: フェドラチニブと薬物トランスポーターとの相互作用の要約

Transporter	Fedratinib	
	Substrate	Inhibition: IC50 (μM)
P-gp	Yes	10.1 (digoxin) and 11.2 (vinblastine)
BCRP	No	29.9
BSEP	No	NI
MRP2	No	NI
OAT1	NA	NI
OAT3	NA	NI
OATP1B1	No	16.4

Table 7.5-1: フェドラチニブと薬物トランスポーターとの相互作用の要約

Transporter	Fedratinib	
	Substrate	Inhibition: IC50 (µM)
OATP1B3	No	9.51
OCT1	NA	6.06
OCT2	NA	0.78
MATE1	NA	0.352
MATE2-K	NA	0.227

BCRP = breast cancer resistance protein; BSEP = bile salt export pump; IC50 = half maximal inhibitory concentration; MATE = multidrug and toxin extrusion protein; MRP = multidrug resistance-associated protein; NA = not applicable; NI = no inhibition; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein.

7.6 薬物相互作用に関する要約

フェドラチニブは複数の代謝酵素 CYP3A4、CYP2C19 及び FMO3 により代謝され、主に CYP3A4 がフェドラチニブの代謝に寄与する。フェドラチニブと CYP3A4 阻害薬を併用すると、血漿中フェドラチニブ濃度が上昇する可能性が考えられた。フェドラチニブを被相互作用薬として、強い CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールとの臨床 DDI 試験（試験番号 INT12893）を実施した。その結果、フェドラチニブとケトコナゾールとの間に臨床的に意義のある DDI が認められ、被相互作用薬であるフェドラチニブの曝露量が上昇した（M2.7.2、2 項）。

フェドラチニブは CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2D6 に対して可逆的な阻害作用、並びに CYP2C19 及び CYP3A4 に対して時間依存的な阻害作用を示した。また、フェドラチニブは in vitro 酵素誘導試験で CYP3A4 mRNA レベルを増加させる誘導作用を示したが、CYP3A4 代謝活性に対する誘導作用は認められず、代謝活性の低下が認められた。フェドラチニブによる CYP3A4 mRNA レベルの増加を伴う CYP3A4 代謝活性の正味の低下は、フェドラチニブの CYP3A4 に対する時間依存的な阻害作用に起因する可能性が考えられた。フェドラチニブとこれらの CYP 分子種の基質を併用すると、被相互作用薬である CYP 分子種の基質の血漿中薬物濃度が上昇する可能性が考えられた。フェドラチニブを相互作用薬として、CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 の基質であるミダゾラム、オメプラゾール及びメトプロロールとの臨床 DDI 試験（試験番号 INT12497）を実施した。その結果、フェドラチニブとミダゾラム、オメプラゾール及びメトプロロールとの間に臨床的に意義のある DDI が認められ、被相互作用薬であるミダゾラム、オメプラゾール及びメトプロロールの曝露量が上昇した（M2.7.2、2 項）。

フェドラチニブは P-gp、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を IC50 値 0.2 µM 以上で阻害した。フェドラチニブとこれらの薬物トランスポーターの基質を併用すると、被相互作用薬である薬物トランスポーターの基質の血漿中薬物濃度が変化する可能性が考えられた。フェドラチニブを相互作用薬として、P-gp、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、OCT1、OCT2、

MATE1 及び MATE2-K の基質であるジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミンとの臨床 DDI 試験（試験番号 FEDR-CP-003）を実施した。その結果、いずれの被相互作用薬の曝露量については臨床的に意義のある DDI が認められなかったものの、被相互作用薬であるメトホルミンの腎クリアランス（CLr）が低下した（M2.7.2、2 項）。

8 考察及び結論

非臨床試験に用いた各動物種において、フェドラチニブは中等度から高度のクリアランス及び高い分布容積を示した。フェドラチニブは経口投与後に速やかに吸収され、F は 17.7%～37%であった。ラットに[^{14}C]-フェドラチニブを経口投与したとき、[^{14}C]-フェドラチニブ由来の放射能は広範な組織に分布した。放射能濃度は、胆汁、肝臓、腎髄質、副腎及び脾臓で特に高かった。マウス及びラットにおけるフェドラチニブの脳／血漿分配比から、フェドラチニブの脳内移行性は低度から中等度であることが示唆された。各動物種に[^{14}C]-フェドラチニブを投与したとき、投与放射能は速やかにかつほぼ完全に排泄された。投与放射能の大部分は糞中排泄され、投与放射能の 78%以上を占めたのに対し、尿中排泄率は 5%未満であった。ラットで吸収された[^{14}C]-フェドラチニブの主な排泄経路は胆汁中排泄であり、投与放射能の約 51%が排泄された。フェドラチニブのほとんどは未変化体ではなく代謝物として胆汁中に排泄された。以上より、フェドラチニブの吸収は良好であり、吸収されたフェドラチニブは広範に代謝され、主に代謝物として胆汁を介して糞中排泄されることが示唆された。

動物由来の肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた in vitro 試験で、フェドラチニブの代謝安定性は中等度であったが、ヒトでは良好な代謝安定性を示した。動物及びヒトに[^{14}C]-フェドラチニブを単回経口投与したとき、血漿中では未変化体が血漿中総放射能の大部分を占めた。いずれの動物種でも、主要な代謝経路はエチルピロリジン基の酸化（経路 A）であり、副次的な代謝経路として、ヒトを含む動物種によって TAG の酸化（経路 B）、*tert*-ブチル基の酸化（経路 C）、グルタチオン抱合（経路 D）及びグルクロン酸抱合（経路 E）が認められた。また、in vivo 試験で認められた全てのヒト代謝物は、少なくともヒト以外の 1 種の動物種で認められ、ヒトに特有の代謝物はなかった。

フェドラチニブは複数の代謝酵素 CYP3A4、CYP2C19 及び FMO3 により代謝され、主に CYP3A4 がフェドラチニブの代謝に寄与する。フェドラチニブと CYP3A4 阻害薬を併用すると、血漿中フェドラチニブ濃度が上昇する可能性が考えられた。フェドラチニブを被相互作用薬として、強い CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールとの臨床 DDI 試験を実施した。その結果、フェドラチニブとケトコナゾールとの間に臨床的に意義のある DDI が認められ、被相互作用薬であるフェドラチニブの曝露量が上昇した（M2.7.2、2 項）。

フェドラチニブは CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2D6 に対して可逆的な阻害作用、並びに CYP2C19 及び CYP3A4 に対して時間依存的な阻害作用を示した。また、フェドラチニブは in vitro 酵素誘導試験で CYP3A4 mRNA レベルを増加させる誘導作用を示したが、CYP3A4 代謝活性に対する誘導作用は認められず、代謝活性の低下が認められた。フェドラチニブによる CYP3A4 mRNA レベルの増加を

伴う CYP3A4 代謝活性の正味の低下は、フェドラチニブの CYP3A4 に対する時間依存的な阻害作用に起因する可能性が考えられた。フェドラチニブとこれらの CYP 分子種の基質を併用すると、被相互作用薬である CYP 分子種の基質の血漿中薬物濃度が上昇する可能性が考えられた。フェドラチニブを相互作用薬として、CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 の基質であるミダゾラム、オメプラゾール及びメトプロロールとの臨床 DDI 試験を実施した。その結果、フェドラチニブとミダゾラム、オメプラゾール及びメトプロロールとの間に臨床的に意義のある DDI が認められ、被相互作用薬であるミダゾラム、オメプラゾール及びメトプロロールの曝露量が上昇した（M2.7.2、2 項）。

フェドラチニブは P-gp、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を IC50 値 0.2 μM 以上で阻害した。フェドラチニブとこれらの薬物トランスポーターの基質を併用すると、被相互作用薬である薬物トランスポーターの基質の血漿中薬物濃度が変化する可能性が考えられた。フェドラチニブを相互作用薬として、P-gp、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質であるジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミンとの臨床 DDI 試験を実施した。その結果、いずれの被相互作用薬の曝露量については臨床的に意義のある DDI が認められなかったものの、被相互作用薬であるメトホルミンの CLr が低下した（M2.7.2、2 項）。

フェドラチニブの PK 特性及び DDI 発現の可能性を詳細に検討した。その結果、フェドラチニブは薬理及び毒性評価に用いた非臨床動物種において適切な PK 特性が確認され、DDI の検討結果は臨床薬理評価の有益な情報として利用された。

9 参考文献

[1] Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.

[2] Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, Fischer V, Gan L, Grimm S, et al. The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) perspective. Drug Metab Dispos. 2003;31(7):815-32.

[3] Huang SM, Strong JM, Zhang L, Reynolds KS, Nallani S, Temple R, et al. New era in drug interaction evaluation: US Food and Drug Administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process. J Clin Pharmacol. 2008;48(6):662-70.

[4] International Transporter Consortium (ITC), Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KLR, et al. Membrane transporters in drug development. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(3):215-36.

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

Table of Contents

1 薬物動態試験：一覧表 2
2 分析法及びバリデーション試験 9
3 薬物動態試験：吸収：単回投与 13
4 薬物動態試験：吸収：反復投与 22
5 薬物動態試験：分布 23
6 薬物動態試験：タンパク結合 34
7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 36
8 薬物動態試験：その他の分布試験 36
9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 37
10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 53
11 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 60
12 薬物動態試験：排泄 66
13 薬物動態試験：排泄：胆汁中 69
14 薬物動態試験：薬物相互作用 71
15 薬物動態試験：その他 87

1 薬物動態試験：一覧表

Table 2.6.5.1: Pharmacokinetics Overview

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348) and [^{14}C]-fedratinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No.	Location in CTD
Analytical Methods and Validation Reports					
Bioanalytical Method Validation and Long-Term Stability					
Method Validation in Mouse Plasma	Mouse Plasma	NA	[redacted], USA	DOS1541 [a]	4.2.2.1-1
Method Validation in Rat Plasma	Rat plasma	NA	[redacted], USA	AD-[redacted]-101348-090A [a]	4.2.2.1-2
Extended Stability in Rat Plasma	Rat plasma	NA	[redacted], USA	AD-[redacted]-101348-017 [a]	4.2.2.1-3
Method Validation in Rabbit Plasma	Rabbit plasma	NA	[redacted], USA	AD-[redacted]-101348-085A [a]	4.2.2.1-4
Method Validation in Dog Plasma	Dog plasma	NA	[redacted], USA	AD-[redacted]-101348-091A [a]	4.2.2.1-5
Extended Stability in Dog Plasma	Dog plasma	NA	[redacted], USA	AD-[redacted]-101348-018 [a]	4.2.2.1-6
Absorption					
Pharmacokinetics - Single dose					
Pharmacokinetics of [^{14}C]-fedratinib in Mice	Mouse (C57Bl/6) - Male	PO	Sanofi-aventis recherche & développement, Alfortville, France	AEB0497	4.2.2.2-1
Pharmacokinetics of fedratinib in Mice	Mouse (BALB/c) - Male	PO, IV	TargeGen, San Diego, CA, USA	PDM-[redacted]-101348-022	4.2.2.2-2
Pharmacokinetics of fedratinib in Mice	Mouse (BALB/c) - Male	PO	TargeGen, San Diego, CA, USA	PDM-[redacted]-101348-026	4.2.2.2-3
Pharmacokinetics of [^{14}C]-fedratinib in Rats	Rat (Sprague Dawley) - Male/Female	PO	Sanofi-aventis recherche & développement, Alfortville, France	AEB0484	4.2.2.2-4
Pharmacokinetics of fedratinib in Rats	Rat (Sprague Dawley) - Male	PO, IV	TargeGen, San Diego, CA, USA	PDM-[redacted]-101348-046	4.2.2.2-5

Table 2.6.5.1: Pharmacokinetics Overview (Continued)

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348) and [^{14}C]-fedratinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No.	Location in CTD
Pharmacokinetics of fedratinib in Rats	Rat (Sprague Dawley) - Male	PO, IV	TargeGen, San Diego, CA, USA	PDM-[redacted]-101348-025	4.2.2.2-6
Pharmacokinetics of fedratinib in Rats	Rat (Sprague Dawley) - Male	PO	TargeGen, San Diego, CA, USA	PDM-[redacted]-101348-044	4.2.2.2-7
Pharmacokinetics of fedratinib in Dogs	Dog (Beagle) - Male	PO	Sanofi-aventis US Drug Disposition, Bridgewater, NJ, USA	ABS0601	4.2.2.2-8
Pharmacokinetics of fedratinib in Dogs	Dog (Beagle) - Male	PO	Sanofi-aventis recherche & développement, Alfortville France	ABS0616	4.2.2.2-9
Pharmacokinetics of [^{14}C]-fedratinib in Dogs	Dog (Beagle) - Male	PO	Sanofi-aventis recherche & développement, Alfortville, France	AEB0480	4.2.2.2-10
Pharmacokinetics of fedratinib in Dogs	Dog (Beagle) - Male	PO, IV	TargeGen, San Diego, CA, USA and [redacted], China	PDM-[redacted]-101348-056	4.2.2.2-11
Pharmacokinetics of fedratinib in Monkeys	Monkey (Cynomolgus) - Male	PO, IV	TargeGen, San Diego, CA, USA and [redacted], USA	PDM-[redacted]-101348-015	4.2.2.2-12
Distribution					
Organ Distribution					
Distribution of [^{14}C]-fedratinib in Rats	Rat (Sprague Dawley) - Male/Female	PO	Sanofi-aventis recherche & développement, Alfortville, France	AEB0484	4.2.2.2-4
Tissue Distribution of [^{14}C]-fedratinib in Rats	Rat (Sprague Dawley) - Male/Female	PO	TargeGen, San Diego, CA, USA and [redacted], USA	PDM-[redacted]-101348-022	4.2.2.3-1
Tissue Distribution of [^{14}C]-fedratinib in Rats	Rat (Long Evans) - Male	PO	Sanofi-aventis recherche & développement, Alfortville, France	DIS0568	4.2.2.3-2
Blood to Plasma Partitioning of [^{14}C]-fedratinib in Dogs	Dog (Beagle) - Male	PO	Sanofi-aventis recherche & développement, Alfortville, France	AEB0480	4.2.2.2-10

Table 2.6.5.1: Pharmacokinetics Overview (Continued)

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348) and [^{14}C]-fedratinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No.	Location in CTD
Brain to Plasma					
Brain to Plasma Ratio in Mice	Mouse (BALB/c) - Male	PO	TargeGen, San Diego, CA, USA	PDM-[redacted]-101348-055	4.2.2.3-3
Brain to Plasma Exposure in Rats	Rat (Sprague Dawley) - Male	IV	TargeGen, San Diego, CA, USA	PDM-[redacted]-101348-054	4.2.2.3-4
Protein Binding					
Protein Binding of fedratinib in Mice, Rats, Rabbits, Dogs, Monkeys, and Human Plasma	Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Monkey, and Human plasma	In vitro	TargeGen, San Diego, CA, USA	PDM-[redacted]-101348-047	4.2.2.3-5
Protein Binding of [^{14}C]-fedratinib to Human Plasma Proteins and to Specific Human Plasma Proteins	Human plasma, α1-acid glycoprotein and Human serum albumin	In vitro	Sanofi-aventis recherche & développement, Alfortville, France	LPR1082	4.2.2.3-6
Metabolism					
In Vivo Metabolism					
In Vivo Metabolism of [^{14}C]-fedratinib in Mice	Mouse (C57Bl/6 and wt RasH2) - Male	PO	Sanofi-aventis recherche & développement, Chilly-Mazarin Cedex, France	MET0910	4.2.2.4-1
In Vivo Metabolism of [^{14}C]-fedratinib in Rats	Rat (Sprague Dawley) - Male/Female	PO	Sanofi-aventis recherche & développement, Chilly-Mazarin Cedex, France	MET0895	4.2.2.4-2
In Vivo Metabolism of [^{14}C]-fedratinib in Dogs	Dog (Beagle) - Male	PO	Sanofi-aventis recherche & développement, Chilly-Mazarin Cedex, France	MET0893	4.2.2.4-3
Metabolic Profiling of [^{14}C]-fedratinib from Human Metabolism Study BEX12257	Human (healthy subjects) - Male	PO	Sanofi-aventis recherche & développement, Chilly-Mazarin Cedex, France	MEH0082	4.2.2.4-4
In Vivo Interspecies Comparison of [^{14}C]-fedratinib to Mice, Rats, Dogs, and Human	Mouse (C57Bl/6) - Male, Rat (Sprague Dawley) - Male/Female, Dog (Beagle) - Male, Human (healthy subjects) - Male	PO	Sanofi-aventis recherche & développement, Chilly-Mazarin Cedex, France	MIS0123	4.2.2.4-5

Table 2.6.5.1: Pharmacokinetics Overview (Continued)

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348) and [^{14}C]-fedratinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No.	Location in CTD
In Vitro Metabolism					
Metabolic Stability of fedratinib in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Liver Microsomes	Mouse (CD-1), Rat (Sprague Dawley), Dog (Beagle), Monkey (Cynomolgus), and Human hepatic microsomes	In vitro	TargeGen, San Diego, CA, USA	PDM-[redacted]-101348-018	4.2.2.4-6
Metabolic Stability of fedratinib in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Cryopreserved Hepatocytes	Mouse (CD-1), Rat (Sprague Dawley), Dog (Beagle), Monkey (Cynomolgus), and Human cryopreserved hepatocytes	In vitro	TargeGen, San Diego, CA, USA	PDM-[redacted]-101348-017	4.2.2.4-7
Preliminary Identification of fedratinib In Vitro Metabolites	Mouse (CD-1), Rat (Sprague Dawley), Dog (Beagle), Monkey (Cynomolgus), Minipig (Gottingen), and Human hepatic microsomes and recombinant human enzymes	In vitro	TargeGen, San Diego, CA, USA	PDM-[redacted]-101348-070	4.2.2.4-8
Interspecies In Vitro Metabolism of [^{14}C]-fedratinib in Human Liver Microsomes and Cryopreserved Hepatocytes	Human hepatic microsomes and Rat (Sprague Dawley), Dog (Beagle), and Human hepatocytes	In vitro	Sanofi-aventis recherche & développement, Chilly-Mazarin Cedex, France	MIV0640	4.2.2.4-9

Table 2.6.5.1: Pharmacokinetics Overview (Continued)

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348) and [^{14}C]-fedratinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No.	Location in CTD
Excretion					
Excretion Balance - Single dose					
Excretion of [^{14}C]-fedratinib in Mice	Mouse (C57Bl/6 and wt RasH2) - Male	PO	Sanofi-aventis recherche & développement, Alfortville, France	AEB0497	4.2.2.2-1
Excretion of [^{14}C]-fedratinib in Rats	Rat (Sprague Dawley) - Male/Female	PO	TargeGen, San Diego, CA, USA and [redacted], USA	PDM-[redacted]-101348-022	4.2.2.3-1
Excretion of [^{14}C]-fedratinib in Rats	Rat (Sprague Dawley) - Male/Female	PO	Sanofi-aventis recherche & développement, Alfortville, France	AEB0484	4.2.2.2-4
Excretion of [^{14}C]-fedratinib in Dogs	Dog (Beagle) - Male	PO	Sanofi-aventis recherche & développement, Alfortville, France	AEB0480	4.2.2.2-10
Excretion of fedratinib in Rat Bile	Rat (Sprague Dawley) - Male	IV	TargeGen, San Diego, CA, USA	PDM-[redacted]-101348-059	4.2.2.5-1
Excretion Balance of [^{14}C]-fedratinib in Rat Bile	Rat (Sprague Dawley) - Male	PO	Sanofi-aventis recherche & développement, Alfortville, France	AEB0484	4.2.2.2-4
Drug Interactions					
Determination of fedratinib IC50 Values of CYP Isoforms	Human liver microsomes	In vitro	TargeGen, San Diego, CA, USA	PDM-[redacted]-101348-024	4.2.2.6-1
In Vitro Evaluation of fedratinib Inhibition of CYP Enzymes	Human liver microsomes	In vitro	Sanofi-aventis US R&D, Bridgewater, NJ, USA	MIH0887	4.2.2.6-2
In Vitro Evaluation of fedratinib as an Inducer of CYP Expression	Human hepatocytes	In vitro	TargeGen, San Diego, CA, USA and [redacted], USA	PDM-[redacted]-101348-073	4.2.2.6-3
Evaluation of the Potential Induction Effect of fedratinib on CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 Enzyme Activities and Gene expression	Human hepatocytes	In vitro	Sanofi-aventis recherche & développement, Chilly-Mazarin Cedex, France	IHH0014	4.2.2.6-4

Table 2.6.5.1: Pharmacokinetics Overview (Continued)

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348) and [^{14}C]-fedratinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No.	Location in CTD
In Vitro Intrinsic Clearance of fedratinib and Contribution of CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, total CYP Isoforms, and Total FMO Isoforms	Human hepatocytes	In vitro	Sanofi-aventis recherche & développement, Chilly-Mazarin Cedex, France	MIH0888	4.2.2.6-5
Identification of the Enzyme Isoform(s) Responsible for Phase I In Vitro Metabolism of fedratinib	Human liver microsomes and recombinant human CYP	In vitro	TargeGen, San Diego, CA, USA	PDM-[redacted]-101348-028	4.2.2.6-6
Permeability Coefficient Determination and P-gp Interaction Study	Caco-2/TC7 cells	In vitro	Sanofi-aventis recherche & développement, Montpellier Cedex, France	AIV0208	4.2.2.6-7
Evaluation of fedratinib as a Substrate and an Inhibitor of the Human Anion Transporters OATP1B1and OATP1B3 In Vitro	HEK, HEK-OATP1B1 and HEK-OATP1B3 recombinant cell lines	In vitro	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Germany	TRE0075	4.2.2.6-8
Evaluation of fedratinib as an Inhibitor of the Human Uptake Transporters OAT3, OCT1, and OCT2 and the Human Efflux Transporter BCRP In Vitro	CHO, CHO-OAT3, CHO-OCT1, CHO-OCT2 recombinant cell lines and BCRP-vesicles	In vitro	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Germany	TRI0013	4.2.2.6-9
Evaluation of fedratinib as an Inhibitor of the Human Uptake Transporter OAT1 In Vitro	HEK-OAT1 and wild type cell lines	In vitro	[redacted], Germany	TRI0014	4.2.2.6-10
Determination of Transport Symmetry and P-gp/BCRP Involvement of fedratinib	Caco-2/TC7 cells	In vitro	Sanofi-aventis recherche & développement, Montpellier Cedex 04, France	TRS0006	4.2.2.6-11
Evaluation of fedratinib as a Substrate and Inhibitor of the Human Transporters BSEP and MRP2 In Vitro	BSEP and MRP2-vesicles	In vitro	[redacted], USA	[redacted]1800-R1a	4.2.2.6-12

Table 2.6.5.1: Pharmacokinetics Overview (Continued)

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348) and [^{14}C]-fedratinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No.	Location in CTD
Evaluation of fedratinib as an Inhibitor of the Human Transporters MATE1 and MATE2-K In Vitro	HEK, HEK-MATE1, MATE2-K recombinant cell lines	In vitro	[redacted], USA	[redacted]1800-R1b	4.2.2.6-13

BCRP = breast cancer resistance protein; BSEP = bile salt export pump; Caco-2 = human colonic adenocarcinoma cells; CHO = Chinese hamster ovarian; CYP = cytochrome P450; FMO = flavin-containing monooxygenase; GLP = good laboratory practice; HEK = human embryonic kidney; IC50 = half maximal inhibitory concentration; IV = intravenous; MATE = multidrug and toxin extrusion protein; MRP2 = multidrug resistance-associated protein 2; NA = not applicable; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; PO = oral; wt = wild type.

a Study performed under GLP conditions.

2 分析法及びバリデーション試験

Table 2.6.5.2-1: Analytical Methods and Validation Reports

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Analyte: SAR302503/TG101348		**Study No./Location in CTD:** DOS1541/4.2.2.1-1	
Method: Supported-liquid extraction, LC-MS/MS		**Regression Model:** Linear, $1/x^2$, $r^2 \geq 0.9963$	
Species: Mouse	**Anticoagulant:** K_2EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** NA

Identification of Sample	Concentration (ng/mL)	Method Performance	
		Precision (% CV)	Accuracy (% RE)
Calibration Range	1.00 to 1000	≤ 6.3	-5.5 to 4.8
Intra-Day QC	1.00 (LLOQ QC)	≤ 4.9	2.0 to 15.0
	3.00, 50.0, 750.0 (Analytical QCs)	≤ 9.9	-0.8 to 10.2
	5000 (100×) (Dilution QCs)	5.8	3.0
Inter-Day QC	1.00 (LLOQ QC)	6.8	7.0
	3.00, 50.0, 750.0 (Analytical QCs)	≤ 5.8	3.7 to 5.2
2% hemolyzed mouse plasma	3.00	NA	-3.0
Whole blood room temperature stability for 2 hours	50.0	NA	-2.4 (% Diff)
Whole blood Ice-water stability for 2 hours	50.0	NA	1.8 (% Diff)
Plasma room temperature stability for 24 hours	3.00, 750.0	NA	0.0 to 0.3
Freeze/thaw stability for 5 cycles from -20°C to room temperature	3.00, 750.0	NA	-1.7 to -0.1
Freeze/thaw stability for 5 cycles from -70°C to room temperature	3.00, 750.0	NA	-0.7 to -0.4
Stability in plasma for 58 days at -20°C	3.00, 750.0, 5000	NA	-8.6 to 4.0
Stability in plasma for 281 days at -70°C	3.00, 750.0, 5000	NA	-5.6 to 10.0
Stock solution stability for 6 hours at room temperature [a]	100 µg/mL	NA	0.0 (% Diff)
Stock solution stability for 46 days at -20°C [a]	100 µg/mL	NA	2.5 (% Diff)

HPLC = high performance liquid chromatography; K_2EDTA = dipotassium ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; NA = not applicable; QC = quality control; r^2 = r-squared, coefficient of determination; % CV = coefficient of variation, expressed as a percent; % Diff = percent difference; % RE = relative error, expressed as a percent.

a Stock solution stability data generated in [redacted] validation report 8242554: Validation of a Method for the Determination of SAR302503 (TG101348) in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection (Refer to Section 2.7.1).

Table 2.6.5.2-2: Analytical Methods and Validation Reports

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Analyte: SAR302503/TG101348		**Study No./Location in CTD:** AD-[redacted]-101348-090A/4.2.2.1-2 and AD-[redacted]-101348-017/4.2.2.1-3	
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS		**Regression Model:** Power equation ($y = Ax^B$); correlation coefficient ≥ 0.9994	
Species: Rat	**Anticoagulant:** EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** NA

Identification of Sample	**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
		Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range	1.00 to 1000	≤ 8.1	-4.7 to 7.1
Intra-Day QC	1.00 (LLOQ QC)	4.1	-4.0
	3.00, 30.0, 800.0 (Analytical QCs)	≤ 6.2	-8.7 to 9.6
	800.0, 2000 (5× Dilution QCs)	≤ 5.6	-1.9 to 3.2
	2000 (25× Dilution QCs)	2.6	-8.2
Inter-Day QC	3.00, 30.0, 800.0 (Analytical QCs)	≤ 8.2	-4.3 to 3.4
Plasma room temperature stability for 25 hours	3.00, 800.0	≤ 4.8	-1.2 to 1.7
Freeze/thaw stability for 3 cycles from -70°C to room temperature	3.00, 800.0	≤ 6.2	5.3 to 13.7
Stability in plasma for 40 days at -20°C	3.00, 800.0	≤ 3.3	-7.9 to 2.0
Stability in plasma for 207 days at -70°C	3.00, 800.0	≤ 5.4	-6.7 to -2.3
Stock solution stability for 49 days at -20°C	100 µg/mL	NA	1.2 (% Diff)

EDTA = ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; NA = not applicable; QC = quality control; % CV = coefficient of variation, expressed as a percent; % Diff = percent difference; % RE = relative error, expressed as a percent.

Table 2.6.5.2-3: Analytical Methods and Validation Reports

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Analyte: SAR302503/TG101348		**Study No./Location in CTD:** AD-[redacted]-101348-085A/4.2.2.1-4	
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS		**Regression Model:** Power equation ($y = Ax^B$); correlation coefficient ≥ 1.00	
Species: Rabbit	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** Not Applicable

Identification of Sample	**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
		Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range	1.00 to 1000	≤ 3.11	-1.4 to 1.0
Intra-Day QC	1.00 (LLOQ QC)	≤ 1.97	-1.80
	3.00, 30.0, 800.0 (Analytical QCs)	≤ 8.15	-6.38 to 3.00
	5000 (10× Dilution QCs)	3.09	-11.2
	5000 (500× Dilution QCs)	3.21	-9.6
Inter-Day QC	3.00, 30.0, 800.0 (Analytical QCs)	≤ 5.53	-3.63 to -0.667
Plasma room temperature stability for 25 hours	3.00, 800.0	≤ 4.20	-4.00 to -1.63
Freeze/thaw stability for 4 cycles from -70°C to room temperature	3.00, 800.0	≤ 3.28	-4.33 to -2.00
Stability in plasma for 31 days at -20°C	3.00, 800.0	≤ 4.03	-4.67 to -1.75
Stability in plasma for 31 days at -70°C	3.00, 800.0	≤ 6.84	-6.67 to -5.75

K_3EDTA = tri-potassium ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control; % CV = coefficient of variation, expressed as a percent; % RE = relative error, expressed as a percent.

Table 2.6.5.2-4: Analytical Methods and Validation Reports

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Analyte: SAR302503/TG101348		**Study No./Location in CTD:** AD-[redacted]-101348-091A/4.2.2.1-5 and AD-[redacted]-101348-018/4.2.2.1-6	
Method: Liquid-Liquid Extraction, LC-MS/MS		**Regression Model:** Power equation ($y = Ax^B$); correlation coefficient ≥ 0.9998	
Species: Dog	**Anticoagulant:** EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** Not Applicable

Identification of Sample	**Concentration (ng/mL)**	**Method Performance**	
		Precision (% CV)	**Accuracy (% RE)**
Calibration Range	1.00 to 1000	≤ 4.9	-3.7 to 5.8
Intra-Day QC	1.00 (LLOQ QC)	1.2	0.0
	3.00, 30.0, 800.0 (Analytical QCs)	≤ 4.4	-7.9 to 3.2
	800.0, 2000 (5× Dilution QCs)	≤ 3.3	3.2 to 8.8
	2000 (25× Dilution QCs)	5.9	4.5
Inter-Day QC	3.00, 30.0, 800.0 (Analytical QCs)	≤ 6.2	-3.7 to -0.5
Plasma room temperature stability for 5 hours	3.00, 800.0	≤ 1.5	-10.3 to -7.6
Freeze/thaw stability for 3 cycles from -70°C to room temperature	3.00, 800.0	≤ 1.4	-9.3 to -4.8
Stability in plasma for 181 days at -70°C	3.00, 800.0	≤ 6.8	-4.3 to -4.0

EDTA = ethylene diamine tetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control; % CV = coefficient of variation, expressed as a percent; % RE = relative error, expressed as a percent.

3 薬物動態試験：吸収：単回投与

Table 2.6.5.3-1: Pharmacokinetics: Absorption After a Single Dose

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348) and [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Mouse (C57Bl/6)		Mouse (BALB/c)	
Study No./Location in CTD:	AEB0497/4.2.2.2-1		PDM-[redacted]-101348-022/4.2.2.2-2	
Number of Animals (Sex):	4 (Male)/sampling time	4 (Male)/sampling time	3 (Male)/sampling time	3 (Male)/sampling time
Feeding Condition:	Fasted	Fasted	Fed	Fed
Vehicle:	0.5% Methylcellulose in water	0.5% Methylcellulose in water	1% Hydroxypropyl methylcellulose in water	9.5% Captisol
Method of Administration:	Oral (gavage)	Oral (gavage)	Oral (gavage)	IV (bolus)
Dose [a]:	100 mg/kg	100 mg/kg	23.3 mg/kg	4.7 mg/kg
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	SAR302503	Total radioactivity	SAR302503	SAR302503
Analytical Method (LLOQ):	LC-MS/MS (0.25 ng/mL)	Liquid scintillation counting (28.2 ngEq/mL)	LC-MS/MS (1 ng/mL)	LC-MS/MS (1 ng/mL)
Pharmacokinetic Parameters				
Cmax (ng/mL or ngEq/mL)	3970	6890	236	NA
Tmax (h)	1	4	1.0	NA
C0 (ng/mL)	NA	NA	NA	1610
AUC(INF) (ng·h/mL or ngEq·h/mL)	20200	39400	620	618
t1/2 (h)	2.41	4.08	NA	3.0
CL (mL/min/kg)	NA	NA	NA	125
Vss (L/kg)	NA	NA	NA	32
F (%)	NA	NA	20	NA

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time; Captisol = sulfobutylether-β-cyclodextrin; CL = total body clearance; Cmax = maximum plasma concentration; C0 = The zero-time intercept associated with IV bolus non-compartmental analysis; F = absolute bioavailability; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; NA = not applicable; ngEq = nanograms equivalent, Tmax = time to Cmax; t1/2 = elimination half-life; Vss = volume of distribution at steady-state.

a Doses are expressed as free base.

Table 2.6.5.3-2: Pharmacokinetics: Absorption After a Single Dose

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Species (Strain):	Mouse (BALB/c)				
Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-026/4.2.2.2-3				
Number of Animals (Sex):	3 (Male)/sampling time				
Feeding Condition:	Fed				
Vehicle:	50% propylene glycol,10% Tween 80 in water				
Method of Administration:	Oral (gavage)				
Sampling Time:	0.5, 1, 3, 5, 7, and 24 h postdose				
Analytical Method:	LC-MS/MS				
Dose (mg/kg) [a]:	10	30	100	200	400
Pharmacokinetic Parameters					
Cmax (ng/mL)	33	356	1874	2243	3366
Tmax (h)	1.00	3.00	3.00	3.00	7.00
AUC(0-T) (ng·h/mL)	110	1385	9418	23723	60474
AUC(INF) (ng·h/mL)	150	1415	9443	23818	NA [b]

AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable time point; AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time; Cmax = maximum plasma concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NA = not applicable; Tmax = time to Cmax.

a Doses are expressed as free base.
b Not applicable because of the prolonged elimination phase.

Table 2.6.5.3-3: Pharmacokinetics: Absorption After a Single Dose

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348) and [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)				
Study No./Location in CTD:	AEB0484/4.2.2.2-4		PDM-[redacted]-101348-046/4.2.2.2-5		
Number of Animals (Sex):	3 (Male)/sampling time	3 (Female)/sampling time	3 (Male)	3 (Male)	3 (Male)
Feeding Condition:	Fasted	Fasted	Fed	Fed	Fed
Vehicle:	0.5% Methylcellulose	0.5% Methylcellulose	50% PG and 10% Tween 80 in water	0.5% Methylcellulose and 0.05% Tween 80 in water	9.5% Captisol
Method of Administration:	Oral (gavage)	Oral (gavage)	Oral (gavage)	Oral (gavage)	IV (bolus)
Dose [a]:	25 mg/kg	25 mg/kg	25 mg/kg	25 mg/kg	5 mg/kg
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Total radioactivity	Total radioactivity	SAR302503	SAR302503	SAR302503
Analytical Method (LLOQ):	Liquid scintillation counting (10.5 ngEq/mL)	Liquid scintillation counting (10.5 ngEq/mL)	LC-MS/MS (5 ng/mL)	LC-MS/MS (5 ng/mL)	LC-MS/MS (5 ng/mL)
Pharmacokinetic Parameters					
Cmax (ng/mL or ngEq/mL)	243	409	318	254	NA
Tmax (h)	4	2	3.0	2.33	NA
C0 (ng/mL)	NA	NA	NA	NA	550
AUC(INF) (ng·h/mL or ngEq·h/mL)	2200 [b]	4070 [b]	2330	1750	1820
t1/2 (h)	NA	NA	NA	NA	4.99
CL (mL/min/kg)	NA	NA	NA	NA	45.7
Vss (L/kg)	NA	NA	NA	NA	17.4
F (%)	NA	NA	25.6	17.7	NA

Table 2.6.5.3-3: Pharmacokinetics: Absorption After a Single Dose (Continued)

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)			
Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-025/4.2.2.2-6			
Number of Animals (Sex):	5 (Male)	5 (Male)	5 (Male)	5 (Male)
Feeding Condition:	Fasted	Fed	Fed	Fed
Vehicle:	0.5% Methylcellulose and 0.05% Tween 80 in water	0.5% Methylcellulose and 0.05% Tween 80 in water	9.5% Captisol	9.5% Captisol
Method of Administration:	Oral (gavage)	Oral (gavage)	IV (bolus)	PV
Dose [a]:	25 mg/kg	25 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	SAR302503	SAR302503	SAR302503	SAR302503
Analytical Method (LLOQ):	LC-MS/MS (1 ng/mL)	LC-MS/MS (1 ng/mL)	LC-MS/MS (1 ng/mL)	LC-MS/MS (1 ng/mL)
Pharmacokinetic Parameters				
Cmax (ng/mL)	436	196	NA	NA
Tmax (h)	3.0 [c]	3.0 [c]	NA	NA
C0 (ng/mL)	NA	NA	981	1060
AUC(INF) (ng·h/mL)	3640	1810	1990	936
t1/2 (h)	NA	NA	6.68	6.80
CL (mL/min/kg)	NA	NA	42.0	NA
Vss (L/kg)	NA	NA	13.5	NA
F (%)	37	19	NA	47

AUC(0-24h) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 h; AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time; Captisol = sulfobutylether-β-cyclodextrin; CL = total body clearance; Cmax = maximum plasma concentration; C0 = The zero-time intercept associated with non-compartmental analysis; F = absolute bioavailability; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; NA = not applicable; ngEq = nanograms equivalent; PG = propylene glycol; PV = portal vein; Tmax = time to Cmax; t1/2 = elimination half-life; Vss = volume of distribution at steady-state.
Note: Data were expressed as the mean of three (PDM-[redacted]-101348-046) or five individuals (PDM-[redacted]-101348-025). Blood was collected from three individuals per time point, therefore PK parameters were calculated from the mean of the concentrations (AEB0484).

a Doses are expressed as free base.
b AUC(0-24h).
c Median.

Table 2.6.5.3-4: Pharmacokinetics: Absorption After a Single Dose

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)		
Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-044/4.2.2.2-7		
Number of Animals (Sex):	3 (Male)		
Feeding Condition:	Fed		
Vehicle:	0.5% Methylcellulose and 0.05% Tween 80 in water; pH 3.7 to 4.7		
Method of Administration:	Oral		
Sampling Time:	0.5, 1, 3, 5, 8, and 24 h postdose		
Analytical Method:	LC-MS/MS		
Dose (mg/kg) [a]:	23	70	210
Mean Pharmacokinetic Parameters			
Cmax (ng/mL)	151	453	593
Tmax (h)	2.3	3.0	11.3
AUC(0-24h) (ng·h/mL)	1460	4840	10900
AUC(INF) (ng·h/mL)	2170	5560	NA

AUC(0-24h) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 h; AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time; Cmax = maximum plasma concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NA = not applicable; Tmax = time to Cmax.

a Doses are expressed as free base.

Table 2.6.5.3-5: Pharmacokinetics: Absorption After a Single Dose

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Species (Strain):	Dog (Beagle)			
Study No./Location in CTD:	ABS0601/4.2.2.2-8		ABS0616/4.2.2.2-9	
Number of Animals (Sex):	6 (Male)	6 (Male)	6 (Male) [a]	6 (Male) [a]
Feeding Condition:	Fasted	Fasted	Fasted	Fed
Vehicle:	Regis capsule formulation	Sisteron capsule formulation	Clinical Reference Capsule	Clinical Reference Capsule
Method of Administration:	Oral [d]	Oral [d]	Oral [d]	Oral [d]
Dose [b]:	20 mg	20 mg	50 mg	50 mg
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	SAR302503	SAR302503	SAR302503	SAR302503
Analytical Method (LLOQ):	LC-MS/MS (0.25 ng/mL)	LC-MS/MS (0.25 ng/mL)	LC-MS/MS (0.25 ng/mL)	LC-MS/MS (0.25 ng/mL)
Mean Pharmacokinetic Parameters				
Cmax (ng/mL)	10.6	11.4	47.3	32.0
Tmax (h) [c]	0.75	0.5	0.5	4
AUC(0-24h) (ng·h/mL)	76.3	83.6	210	238
AUC(INF) (ng·h/mL)	121	132	NA	NA
t1/2 (h)	19.4	18.1	NA	NA

Table 2.6.5.3-5: Pharmacokinetics: Absorption After a Single Dose (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Dog (Beagle)	
Study No./Location in CTD:	AEB0480/4.2.2.2-10	
Number of Animals (Sex):	4 (Male) [f]	4 (Male) [f]
Feeding Condition:	Fasted	Fasted
Vehicle:	0.5% Methylcellulose	0.5% Methylcellulose
Method of Administration:	Oral (gavage)	Oral (gavage)
Dose [b]:	5 mg/kg	5 mg/kg
Sample:	Plasma	Plasma
Analyte:	Total radioactivity	SAR302503
Analytical Method (LLOQ):	Liquid scintillation counting (11.5 ngEq/mL)	LC-MS/MS (0.25 ng/mL)
Mean Pharmacokinetic Parameters		
Cmax (ng/mL or ngEq/mL)	56.1	38.5
Tmax (h) [c]	1	1
AUC(0-10h) (ng·h/mL or ngEg·h/mL)	302	161
t1/2 (h)	NA	55.0
Ratio Cmax [e]	NA	0.678
Ratio AUC(0-10h) [e]	NA	0.512

Table 2.6.5.3-5: Pharmacokinetics: Absorption After a Single Dose (Continued)

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Species (Strain):	Dog (Beagle)	
Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-056/4.2.2.2-11	
Number of Animals (Sex):	3 (Male)	3 (Male)
Feeding Condition:	Fasted	Fasted
Vehicle:	0.5% Methylcellulose and 0.05% Tween 80 in water	9.5% Captisol
Method of Administration:	Oral (gavage)	IV (bolus)
Dose [b]:	10 mg/kg	2 mg/kg
Sample:	Plasma	Plasma
Analyte:	SAR302503	SAR302503
Analytical Method (LLOQ):	LC-MS/MS (1 ng/mL)	LC-MS/MS (1 ng/mL)
Mean Pharmacokinetic Parameters		
Cmax (ng/mL)	105	NA
Tmax(h)	3.7	NA
C0 (ng/mL)	NA	2690
AUC(INF) (ng·h/mL)	1180	894
t1/2 (h)	NA	9.2
CL (mL/min/kg)	NA	38
Vss (L/kg)	NA	22
F (%)	26	NA

AUC(0-Xh) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to X h; AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time; Captisol = sulfobutylether-β-cyclodextrin; CL = total body clearance; Cmax = maximum plasma concentration; C0 = the zero-time intercept associated with IV bolus non-compartmental analysis; F = absolute bioavailability; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; NA = not applicable; ngEq = nanograms equivalent; Tmax = time to Cmax; t1/2 = elimination half-life; Vss = volume of distribution at steady-state.

a n = 5; Emesis observed for one animal, excluded from descriptive statistic.
b Doses are expressed as free base.
c Median presented for Tmax.
d Pentagastrin pre-treated.
e Geometric mean of unchanged drug/total radioactivity ratio.
f Animal (1M002) excluded for descriptive statistics (due to emesis 20 min after oral dosing).

Table 2.6.5.3-6: Pharmacokinetics: Absorption After a Single Dose

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Species (Strain):	Monkey (Cynomolgus)	
Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-015/4.2.2.2-12	
Number of Animals (Sex):	3 (Male)	3 (Male)
Feeding Condition:	Fasted	Fasted
Vehicle:	0.5% Methylcellulose and 0.05% Tween 80 in water	9.5% Captisol
Method of Administration:	Oral (gavage)	IV (bolus)
Dose [a]:	10 mg/kg	2 mg/kg
Sample:	Plasma	Plasma
Analyte:	SAR302503	SAR302503
Analytical Method (LLOQ):	LC-MS/MS (1 ng/mL)	LC-MS/MS (1 ng/mL)
Mean Pharmacokinetic Parameters		
Cmax (ng/mL)	207	NA
Tmax(h)	3.3	NA
C0 (ng/mL)	NA	786
AUC(INF) (ng·h/mL)	1970	1810
t1/2 (h)	NA	11.0
CL (mL/min/kg)	NA	18.6
Vss (L/kg)	NA	10.7
F (%)	23	NA

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time; Captisol = sulfobutylether-β-cyclodextrin; CL = total body clearance; Cmax = maximum plasma concentration; C0 = the zero-time intercept associated with IV bolus non-compartmental analysis; F = absolute bioavailability; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; NA = not applicable; Tmax = time to Cmax; t1/2 = elimination half-life; Vss = volume of distribution at steady-state.

a Doses are expressed as free base.

4 薬物動態試験：吸収：反復投与

反復投与時の TK データは M2.6.7 に要約する。

5 薬物動態試験：分布

Table 2.6.5.5-1: Pharmacokinetics: Organ Distribution

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)			
Study No./Location in CTD:	AEB0484/4.2.2.2-4			
Number of Animals (Sex):	3 (Male/Female)/sampling time			
Feeding Condition:	Fasted			
Vehicle:	0.5% Methylcellulose			
Method of Administration:	Oral (gavage)			
Sampling Time:	4 and 24 hours postdose			
Analytical Method/Analyte:	Liquid scintillation counting/Total radioactivity			
Dose [a]:	25 mg/kg			
Tissues/Organs	Mean tissue concentration (ngEq/g)			
	Male		Female	
	4 hours	24 hours	4 hours	24 hours
Plasma	243	15.8	382	40.0
Brain	93.0	80.2	143	151
Liver	57600	3630	82100	6460
Kidney	22100	4000	40600	7670
	Mean tissue/plasma ratios of total radioactivity			
Brain	0.387	7.64	0.375	3.70
Liver	244	228	216	161
Kidney	92.5	256	108	193

Additional Information: LLOQ (brain): 64.1 ngEq/g; LLOQ (liver): 44.2 ngEq/g; LLOQ (kidney): 44.5 ngEq/g; LLOQ (plasma): 10.5 ngEq/mL; values are rounded to 3 significant figures or less.

LLOQ = lower limit of quantitation; ngEq = nanograms equivalent.

a Doses are expressed as free base.

Table 2.6.5.5-2: Pharmacokinetics: Organ Distribution

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Dog (Beagle)							
Study No./Location in CTD:	AEB0480/4.2.2.2-10							
Number of Animals (Sex):	4 (Male)							
Feeding Condition:	Fasted							
Vehicle:	0.5% Methylcellulose							
Method of Administration:	Oral (gavage)							
Sampling Time:	0.5, 1, 4, 8, 24, 48, 72, and 168 hours postdose							
Analytical Method/Analyte:	Liquid scintillation counting/Total radioactivity							
Dose [a]:	5 mg/kg							
Tissues/Organs	Mean tissue concentration (ngEq/g)							
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h	168 h
Plasma [b]	16.9	52.4	35.4	19.8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Blood [b]	BLQ	58.0	37.9	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Blood/Plasma	1.20	1.16	1.07	NC	NC	NC	NC	NC
Additional Information: LOQ: 11.5 ngEq/mL in plasma; LOQ: 25.4 ngEq/mL in blood; values are rounded to 3 significant figures or less.								

BLQ = below the limit of quantitation; LOQ = limit of quantitation; NC = not calculated; ngEq = nanograms equivalent.

a Doses are expressed as free base.
b Animal (1M002) excluded for descriptive statistics (due to emesis 20 min after oral dosing).

Table 2.6.5.5-3: Pharmacokinetics: Organ Distribution

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)												
Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-022/4.2.2.3-1												
Number of Animals (Sex):	Blood: 3 (Male/Female)/sampling time; Tissue: 1 (Male)												
Feeding Condition:	Fasted												
Vehicle:	0.5% Methylcellulose												
Method of Administration:	Oral (gavage)												
Sampling Time:	Blood: 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 96, 120,144, and 168 h postdose; Tissue: 1, 4, 24, 48, 72, and 96 h postdose												
Analytical Method/Analyte:	Blood: Liquid scintillation counting/Total radioactivity; Tissue: Whole-body autoradiography/Radioactivity												
Dose [a]:	25 mg/kg												
Tissues/Organs	Mean concentration (ngEq/g)												
	Male												
	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h	144 h	168 h
Plasma	89.8	105	151	209	259	102	21.7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Blood	110	142	208	301	410	138	43.7	22.6	6.35	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Cellular Fraction	136	178	254	371	530	175	56.0	31.6	17.3	8.78	BLQ	8.41	BLQ
Blood/Plasma	1.21	1.36	1.32	1.39	1.54	1.34	2.04	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Female												
Plasma	172	211	234	422	552	196	41.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Blood	184	262	298	580	787	278	63.6	36.4	26.9	26.9	22.9	6.58	BLQ
Cellular Fraction	230	289	98.7	715	643	345	76.4	32.2	38.3	38.0	33.2	28.0	26.9
Blood/Plasma	1.07	1.23	1.28	1.34	1.43	1.41	1.62	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Table 2.6.5.5-3: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)					
Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-022/4.2.2.3-1					
Tissues/Organs	Tissue concentration (ngEq/g) [b]					
	1 h	4 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Adrenal gland	2390	33900	7150	BLQ	ND	ND
Bile	68000	123000	ND	ND	ND	ND
Blood	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
Bone	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
Bone marrow	ND	10000	2670	ND	ND	ND
Cecum	902	15800	BLQ	ND	ND	ND
Cecum contents	BLQ	149000	4290	BLQ	ND	ND
Cerebellum	ND	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
Cerebrum	ND	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
Diaphragm	1200	6170	BLQ	ND	ND	ND
Epididymis	ND	710	ND	ND	ND	ND
Esophageal contents	7210	1060	BLQ	BLQ	ND	ND
Esophagus	9240	16500	ND	ND	ND	ND
Exorbital lacrimal gland	ND	5420	6840	3520	1950	1740
Eye	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
Eye (lens)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (abdominal)	BLQ	1500	ND	ND	ND	ND
Fat (brown)	ND	12300	ND	ND	ND	ND
Harderian gland	ND	2510	3730	2230	ND	1910
Intra-orbital lacrimal gland	ND	7780	7350	3070	1290	2540

Table 2.6.5.5-3: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)					
Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-022/4.2.2.3-1					
Tissues/Organs	Tissue concentration (ngEq/g) [b]					
	1 h	4 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Kidney	4630	21800	4250	1920	1740	2160
Large intestinal contents	BLQ	BLQ	8710	2370	ND	ND
Large intestine	BLQ	5230	ND	ND	ND	ND
Liver	23100	104000	2460	1710	668	737
Lung	1820	21300	BLQ	ND	ND	ND
Lymph nodes	ND	3840	2770	ND	ND	ND
Medulla	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
Muscle	BLQ	1740	ND	ND	ND	ND
Myocardium	1050	6780	ND	ND	ND	ND
Nasal turbinates	ND	1240	BLQ	ND	ND	ND
Olfactory lobe	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
Pancreas	1930	9860	BLQ	BLQ	ND	NR
Pituitary gland	ND	12300	6880	4360	3650	ND
Preputial gland	ND	4290	3120	2840	7710	768
Prostate	BLQ	3610	1220	ND	ND	ND
Renal cortex	4440	20000	4410	2130	1440	1960
Renal medulla	5590	41200	4950	1610	2270	2870
Salivary gland	1580	12500	ND	ND	ND	ND
Seminal vesicle	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
Skin (nonpigmented)	ND	2080	ND	ND	ND	ND

Table 2.6.5.5-3: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)					
Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-022/4.2.2.3-1					
Tissues/Organs	Tissue concentration (ngEq/g) [b]					
	1 h	4 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Small intestinal contents	1760000	1470000	1960	ND	ND	ND
Small intestine	167000	96400	ND	ND	ND	ND
Spinal cord	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
Spleen	3350	24800	3380	BLQ	ND	ND
Stomach	8580	25200	826	ND	ND	ND
Stomach contents	773000	349000	BLQ	BLQ	ND	ND
Testis	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
Thymus	BLQ	2680	1690	ND	ND	ND
Thyroid	ND	17800	ND	ND	ND	ND
Urinary bladder	7880	2630	ND	ND	ND	ND
Urine	3410	21300	BLQ	ND	ND	ND
Uveal tract	ND	ND	ND	ND	ND	ND
			Tissue/Plasma Ratio [b]			
Adrenal gland	19.1	91.6	235	NA	NA	NA
Bile	544	332	NA	NA	NA	NA
Blood	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bone	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bone marrow	NA	27.0	87.8	NA	NA	NA
Cecum	7.21	42.7	NA	NA	NA	NA
Cerebellum	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Table 2.6.5.5-3: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)					
Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-022/4.2.2.3-1					
Tissues/Organs	Tissue/Plasma Ratio [b]					
	1 h	4 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Cerebrum	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Diaphragm	9.60	16.7	NA	NA	NA	NA
Epididymis	NA	1.92	NA	NA	NA	NA
Esophagus	73.9	44.6	NA	NA	NA	NA
Exorbital lacrimal gland	NA	14.6	225	NA	NA	NA
Eye	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Eye (lens)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fat (abdominal)	NA	4.05	NA	NA	NA	NA
Fat (brown)	NA	33.2	NA	NA	NA	NA
Harderian gland	NA	6.78	123	NA	NA	NA
Intra-orbital lacrimal gland	NA	21.0	242	NA	NA	NA
Kidney	37.0	58.9	140	NA	NA	NA
Large intestine	NA	14.1	NA	NA	NA	NA
Liver	185	281	80.9	NA	NA	NA
Lung	14.6	57.6	NA	NA	NA	NA
Lymph nodes	NA	10.4	91.1	NA	NA	NA
Medulla	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Muscle	NA	4.70	NA	NA	NA	NA
Myocardium	8.40	18.3	NA	NA	NA	NA
Nasal turbinates	NA	3.35	NA	NA	NA	NA

Table 2.6.5.5-3: Pharmacokinetics: Organ Distribution (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)					
Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-022/4.2.2.3-1					
Tissues/Organs	Tissue/Plasma Ratio [b]					
	1 h	4 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Olfactory lobe	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pancreas	15.4	26.6	NA	NA	NA	NA
Pituitary gland	NA	33.2	226	NA	NA	NA
Preputial gland	NA	11.6	103	NA	NA	NA
Prostate	NA	9.76	40.1	NA	NA	NA
Renal cortex	35.5	54.1	145	NA	NA	NA
Renal medulla	44.7	111	163	NA	NA	NA
Salivary gland	12.6	33.8	NA	NA	NA	NA
Seminal vesicle	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Skin (nonpigmented)	NA	5.62	NA	NA	NA	NA
Small intestine	1340	261	NA	NA	NA	NA
Spinal cord	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Spleen	26.8	67.0	111	NA	NA	NA
Stomach	68.6	68.1	27.2	NA	NA	NA
Testis	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Thymus	NA	7.24	55.6	NA	NA	NA
Thyroid	NA	48.1	NA	NA	NA	NA
Urinary bladder	63.0	7.11	NA	NA	NA	NA
Uveal tract	NA	NA	NA	NA	NA	NA

BLQ = below the limit of quantitation; NA = not applicable; ND = not detectable (sample shape not discernible from background or surrounding tissue); ngEq = nanograms equivalent; NR = not represented.

a Doses are expressed as free base.
b Male rats only (n = 1).

Table 2.6.5.5-4: Pharmacokinetics: Organ Distribution

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Rat (Long Evans)					
Study No./Location in CTD:	DIS0568/4.2.2.3-2					
Number of Animals (Sex):	1 (Male)/sampling time					
Feeding Condition:	Fasted					
Vehicle:	0.5% Methylcellulose					
Method of Administration:	Oral (gavage)					
Sampling Time:	4, 24, 96, 168, 336, and 672 h postdose					
Analytical Method/Analyte:	Quantitative whole-body autoradiography (QWBA)/Total radioactivity					
Dose [a]:	25 mg/kg					
Tissues/Organs	Tissue concentration (ngEq/g)					
	4 h	24 h	96 h	168 h	336 h	672 h
Eye (uveal tract)	5820	14500	9990	11700	11200	8350
Liver	38800	2540	572	297	BLQ	BLQ
Skin (pigmented)	1170	306	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ = below the limit of quantitation (LOQ = 264 ngEq/g); ngEq = nanograms equivalent.

a Doses are expressed as free base.

Table 2.6.5.5-5: Pharmacokinetics: Organ Distribution

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Species (Strain):	Mouse (BALB/c)	
Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-055/4.2.2.3-3	
Number of Animals (Sex):	3 (Male)/dose/sampling time	
Feeding Condition:	Fed	
Vehicle:	0.5% Methylcellulose and 0.05% Tween 80	
Method of Administration:	Oral	
Sampling Time:	0.5, 1, 3, 5, 7, and 24 h postdose	
Analytical Method:	LC-MS/MS	
Dose [a]:	40 and 80 mg/kg BID	
Pharmacokinetic Parameters (Day 7)	40 mg/kg BID	80 mg/kg BID
Brain/Plasma Ratio Cmax	0.100	0.107
Brain/Plasma Ratio AUC(0-24h)	0.272	0.214
Brain/Plasma Ratio AUC(INF)	0.320	0.240

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 h; AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time; BID = twice daily; Cmax = maximum concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry.

a Doses are expressed as free base.

Table 2.6.5.5-6: Pharmacokinetics: Organ Distribution

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)	
Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-054/4.2.2.3-4	
Number of Animals (Sex):	3 (Male)/sampling time	
Feeding Condition:	Fed	
Vehicle:	9.5% Captisol	
Method of Administration:	IV (tail vein)	
Sampling Time:	0.25, 0.5, 1, 3, 7, and 24 h postdose	
Analytical Method:	LC-MS/MS (LLOQ: 25.0 ng/mL for brain; 5.00 ng/mL for plasma)	
Dose [a]:	5 mg/kg	
Pharmacokinetic Parameters	Brain	Plasma
C0 (ng/mL)	120	191
AUC(INF) (ng·h/mL)	ND	1690
AUC(0-24h) (ng·h/mL)	1960	1660
t1/2 (h)	26.9	4.30
CL (mL/min/kg)	ND	49.2
Vss (L/kg)	ND	16.1
Brain/Plasma Ratio Cmax	0.63	NA
Brain/Plasma Ratio AUC(0-24h)	1.18	NA

Additional information: Values are rounded to 3 significant figures or less.

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 h; AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time; Captisol = sulfobutylether-β-cyclodextrin; CL = total body clearance; C0 = The zero-time intercept associated with IV bolus non-compartmental analysis; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; NA = not applicable; ND = not determined; t1/2 = elimination half-life; Vss = volume of distribution at steady-state.

a Doses are expressed as free base.

6 薬物動態試験：タンパク結合

Table 2.6.5.6-1: Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-047/4.2.2.3-5					
Study System:	In vitro					
Vehicle:	Acetonitrile					
Test System:	Plasma					
Method:	Equilibrium dialysis					
Analyte:	SAR302503					
Analytical Method:	LC-MS/MS					
Concentration (µM)	% Bound (mean values, n = 3-5)					
	Mouse [a]	Rat [a]	Rabbit [a]	Dog [a]	Monkey [a]	Human
1	ND	ND	ND	ND	ND	91.4
5	83.3	85.7	84.1	87.2	88.6	93.2
10	ND	ND	ND	ND	ND	92.7
20	ND	ND	ND	ND	ND	91.3
Mean	NA	NA	NA	NA	NA	92.1

LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NA = not applicable; ND = not determined.

a Strain was not reported.

Table 2.6.5.6-2: Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Study No./Location in CTD:	LPR1082/4.2.2.3-6		
Study System:	In vitro		
Vehicle:	Ethanol		
Test System:	Human plasma with K_2EDTA, Human AGP (0.8 g/L), HSA (40 g/L)		
Method:	Equilibrium dialysis		
Analytical Method:	Liquid scintillation counting		
Concentration (ng/mL)	% Bound (mean values ± SD, n = 3)		
	Human plasma	AGP	HSA
50	95.69 ± 0.36	98.53 ± 0.41	58.56 ± 3.36
500	95.87 ± 0.32	97.64 ± 1.26	60.43 ± 8.48
1000	95.42 ± 0.32	98.46 ± 0.27	56.06 ± 1.85
5000	94.45 ± 0.56	92.71 ± 1.99	55.84 ± 3.40
10000	92.61 ± 0.45	70.20 ± 4.21	53.60 ± 3.36

Additional Information: The radiochemical purity of [^{14}C]-fedratinib was > 99.6%. [^{14}C]-fedratinib was stable in human plasma and in specific human proteins (AGP and HSA) for at least 4 hours. Equilibrium time was reached at 1 hour. High protein binding of [^{14}C]-fedratinib was observed to human plasma (around 95%) and to AGP (around 98%) at non-saturable concentrations. Moderate protein binding was observed to HSA (around 57%). No HSA protein binding saturation was observed up to 10000 ng/mL, while a saturable binding was observed to human plasma proteins and to AGP from 5000 ng/mL. Free fractions in human plasma and AGP were close to 4% and 2% at non-saturable concentrations and increased up to around 7% and 30% at 10000 ng/mL, respectively.

AGP = α1-acid glycoprotein; HSA = human serum albumin; K_2EDTA = Dipotassium ethylenediamine tetra acetic acid; SD = standard deviation.

7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

妊娠又は授乳動物を用いた試験は実施していない。

8 薬物動態試験：その他の分布試験

その他の分布試験は実施していない。

9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

Table 2.6.5.9-1: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Mouse (C57Bl/6 and wt RasH2)
Study No./Location in CTD:	MET0910/4.2.2.4-1
Number of Animals (Sex) for Plasma:	4 (Male: C57Bl/6)/sampling time
Number of Animals (Sex) for Excretion:	5 (Male: C57Bl/6) and 5 (Male: wt RasH2)
Feeding Condition:	Fasted
Vehicle:	0.5% Methylcellulose in water
Method of Administration:	Oral (gavage)
Analytical Method:	HPLC with radioactivity detection and/or mass spectrometry
Dose [a]:	100 mg/kg

Compound	Plasma [b] (% of radioactivity AUC(0-24h))	Urine (0-48h) [c] (% of administered dose)		Feces (0-24h) [d] (% of administered dose)		Total Excreta (% of administered dose)	
Strain	C57Bl/6	C57Bl/6	wt RasH2	C57Bl/6	wt RasH2	C57Bl/6	wt RasH2
SAR302503 (UD)	66.2	3.1	2.8	27.2	39.2	30.3	42.0
1b*	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	2.0	BLQ	2.0
2 = SAR317981 (pyrrolidone of UD)	5.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
5 (aminophenol derivative of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	2.3	2.0	2.3	2.0
7 (hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	5.4	BLQ	BLQ	3.6	5.0	3.6	5.0
8a (di-hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	1.9	BLQ	1.9	BLQ
9 (dehydration of #13)	BLQ	BLQ	BLQ	2.3	2.2	2.3	2.2
11 (di-hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	2.2	2.1	2.2	2.1
12 (N-dealkylation on pyrrolidine of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	2.9	BLQ	2.9	BLQ

Table 2.6.5.9-1: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Mouse (C57Bl/6 and wt RasH2)						
Study No./Location in CTD:	MET0910/4.2.2.4-1						
Compound	Plasma [b] (% of radioactivity AUC(0-24h))	Urine (0-48h) [c] (% of administered dose)		Feces (0-24h) [d] (% of administered dose)		Total Excreta (% of administered dose)	
	C57Bl/6	C57Bl/6	wt RasH2	C57Bl/6	wt RasH2	C57Bl/6	wt RasH2
13 = SAR317793 (hydroxylation on methyl pyrimidine of UD)	BLQ	0.1	0.2	1.8	1.7	1.9	1.9
13b (di-hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1.6	BLQ	1.6
14 = SAR318031 (N-butyric acid of UD)	3.6	BLQ	BLQ	8.1	6.6	8.1	6.6
14d (terbutyl-oxidation and hydroxylation on methyl pyrimidine of #2)	BLQ	BLQ	BLQ	3.0	BLQ	3.0	BLQ
17 (aminophenol-ethanoic acid derivative of UD)	BLQ	0.1	0.1	4.2	3.4	4.3	3.5
20a (pyrimidine acid derivative of UD)	5.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
22a *	BLQ	BLQ	0.1	BLQ	BLQ	BLQ	0.1
Total radioactivity	-	4.2	3.9	71.7	83.1	75.9	87.0

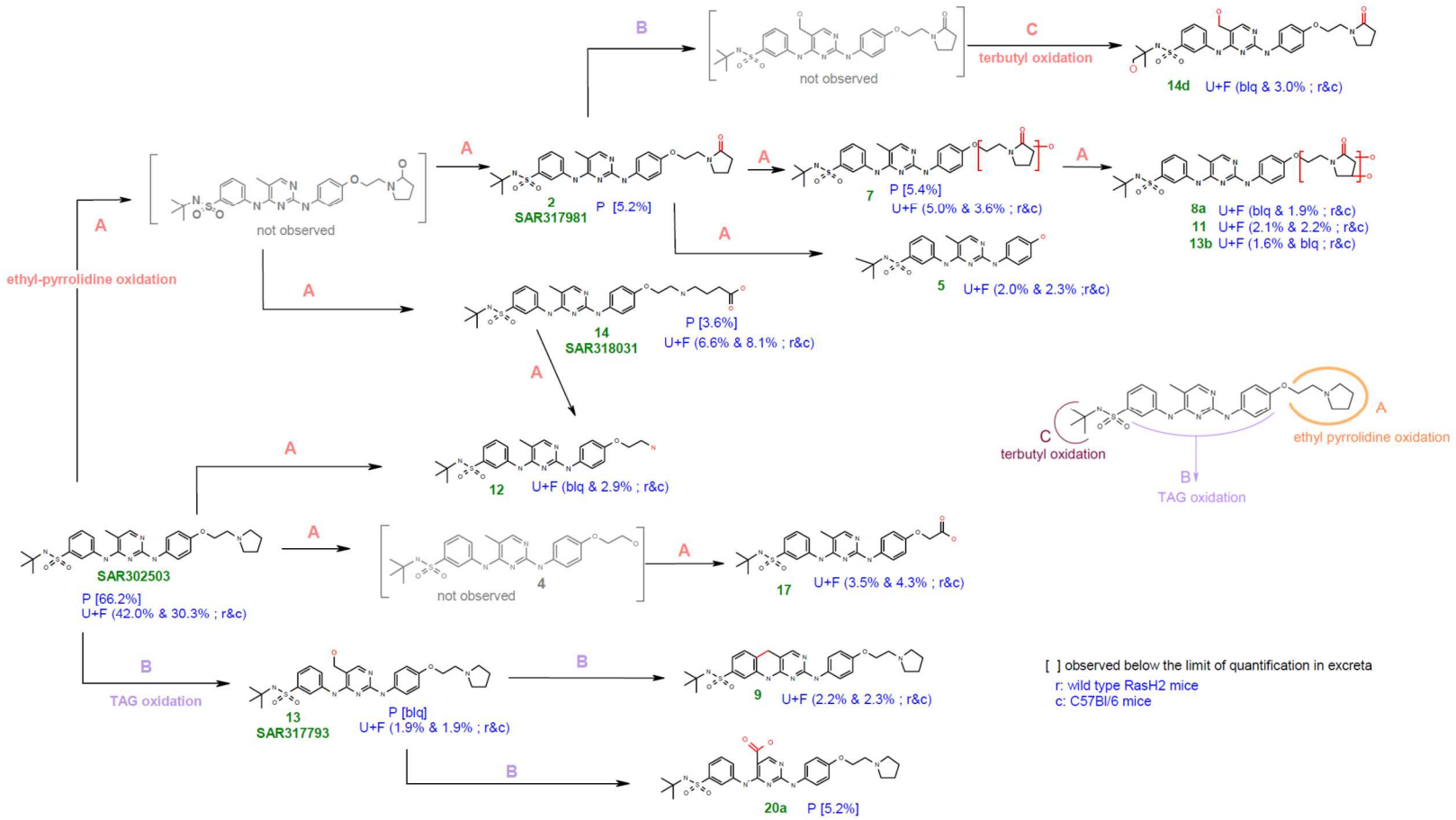
AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 h; BLQ = below the limit of quantitation; HPLC = high performance liquid chromatography; UD = unchanged drug; wt = wild type.

a Doses are expressed as free base.
b LOQ in plasma = 3% of radioactivity AUC(0-24h).
c LOQ in urine = 0.1% dose.
d LOQ in feces = 1.5% dose.
* Not identified.

Table 2.6.5.9-1: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Mouse (C57Bl/6 and wt RasH2)
Study No./Location in CTD:	MET0910/4.2.2.4-1



P[%] represents the percent of plasma radioactivity AUC(0-24h) in C57Bl/6 mice, U+F(%; r&c) represents the percent of dose excreted in urine and feces in wt RasH2 (r) and C57Bl/6 (c) mice, respectively; BLQ = below the limit of quantitation; TAG = tri-aromatic group; wt = wild type.

Table 2.6.5.9-2: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)
Study No./Location in CTD:	MET0895/4.2.2.4-2
Number of Animals (Sex) for Plasma and Tissue:	3 (Male/Female)/sampling time
Number of Animals (Sex) for Excretion:	4 (Male/Female) for urine and feces and 4 (Male) for bile and feces in cannulated rat
Feeding Condition:	Fasted
Vehicle:	0.5% Methylcellulose
Method of Administration:	Oral (gavage)
Analytical Method:	Liquid scintillation counting; HPLC analysis with radioactivity detection and/or mass spectrometry
Dose [a]:	25 mg/kg

Compound	Plasma (% of radioactivity AUC(0-24h))		Excreta [b] (% of administered dose)						Excreta in cannulated rat [b] (% of administered dose)	
			Male			Female			Male	
	Male	Female	Urine 0-24h	Feces 0-48h	Total	Urine 0-24h	Feces 0-48h	Total	Bile 0-24h	Feces 0-48h
SAR302503 (UD)	78.7	87.7	0.62	55.1	55.7	0.71	39.2	39.9	1.2	29.4
2 = SAR317981 (pyrrolidone of UD)	21.3	12.3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.4	0.8
5 (aminophenol derivative of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	3.7	3.7	BLQ	6.4	6.4	0.3	BLQ
7 (hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	BLQ[c]	BLQ	BLQ	1.8	1.8	BLQ	3.7	3.7	1.2	BLQ
12 (N-dealkylation on pyrrolidine of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	1.4	1.4	BLQ	2.1	2.1	0.9	BLQ
14 = SAR318031 (N-propylic acid of UD)	BLQ	BLQ	0.11	10.1	10.2	0.08	10.7	10.8	5.1	2.9
14a (S-cysteine-conjugate of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	2.1	2.1	BLQ	BLQ
16a (TAG oxidation of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	4.7	BLQ
17 (aminophenol-ethanoic acid derivative of UD)	BLQ	BLQ	0.08	8.6	8.7	BLQ	8.3	8.3	4.7	BLQ
19a (S-cysteine-glutaminyle-conjugate of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	7.6	BLQ

Table 2.6.5.9-2: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)									
Study No./Location in CTD:	MET0895/4.2.2.4-2									
Compound	Plasma (% of radioactivity AUC(0-24h))		Excreta [b] (% of administered dose)						Excreta in cannulated rat [b] (% of administered dose)	
			Male			Female			Male	
	Male	Female	Urine 0-24h	Feces 0-48h	Total	Urine 0-24h	Feces 0-48h	Total	Bile 0-24h	Feces 0-48h
19b (terbutyl and TAG oxidation of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	2.2	2.2	BLQ	2.0	2.0	BLQ	BLQ
20 (glutathione conjugate of #5)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	4.6	BLQ
21c (glucuronide conjugate of #5)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	7.0	BLQ
Total radioactivity	-	-	1.1	87.8	88.9	1.2	78.0	79.2	49.0	33.1

Table 2.6.5.9-2: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)							
Study No./Location in CTD:	MET0895/4.2.2.4-2							
Compound	Percent of Radioactivity in Tissues [d]/Tissue to plasma ratio							
	Liver				Kidney			
	Male		Female		Male		Female	
	4 h	24 h [e]	4 h	24 h [e]	4 h	24 h	4 h	24 h
SAR302503 (UD)	91.7 / 271	23.4 / > 33 [g]	94.9 / 255	75.5 / 122	100 / 113	77.0 / 118	100 / 133	100 / 193
2 = SAR317981 (pyrrolidone of UD)	8.3 / 156	BLQ	5.1 / 55	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
14 = SAR318031 (N-propylic acid of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	23.0 / 35	BLQ	BLQ
16 (terbutyl hydroxylation of UD)	BLQ	5.0 / > 7 [g]	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
22b [f]	BLQ	7.9 / > 11[g]	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Total radioactivity	- / 244	- / 228	- / 216	- / 161	- / 93	- / 256	- / 108	- / 193
Extraction yield [e]	93.4	36.3	97.8	75.5	106.4	86.9	99.2	90.5

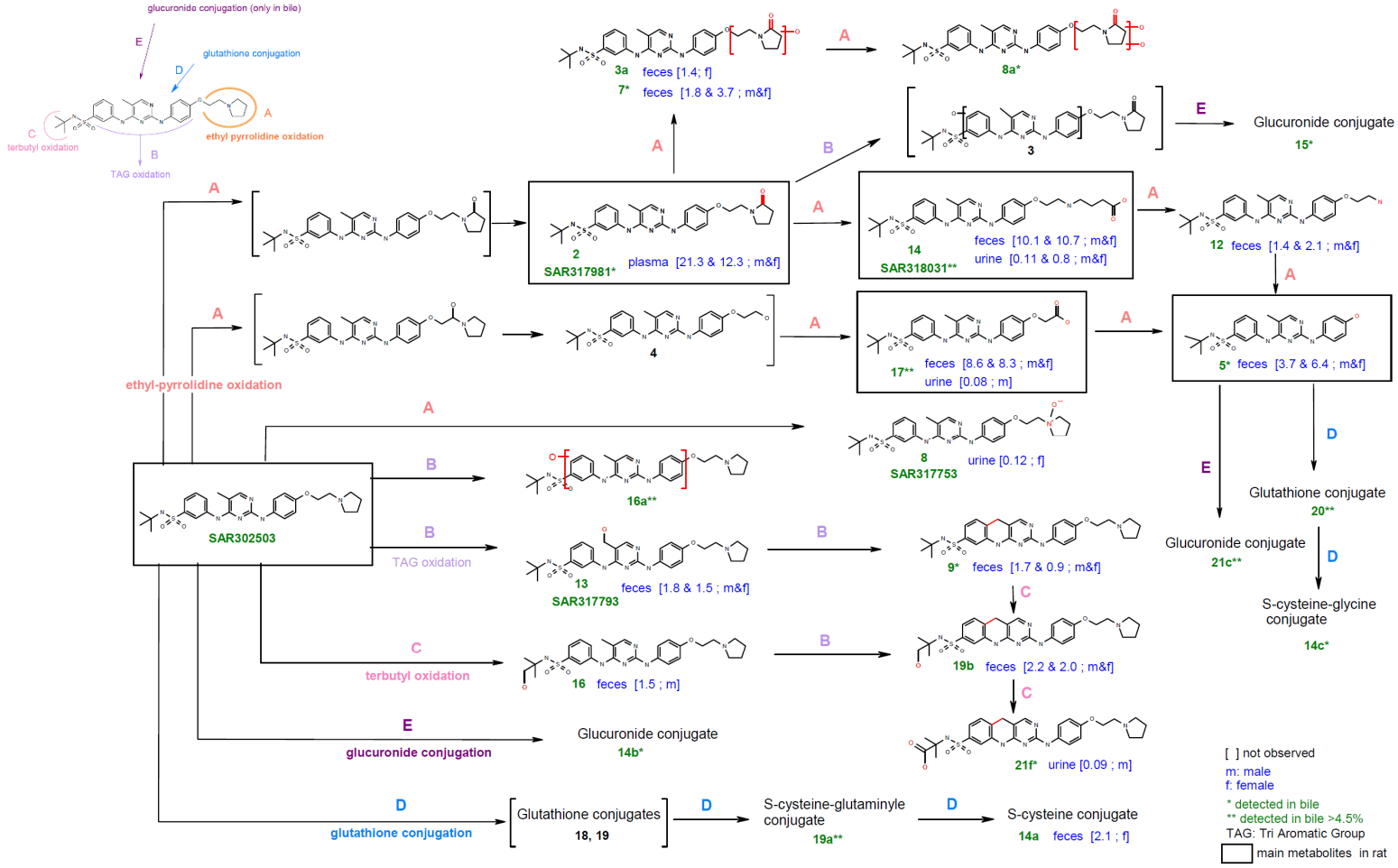
AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 h; BLQ = below the limit of quantitation; HPLC = high performance liquid chromatography; TAG = tri-aromatic group; UD = unchanged drug.

a Doses are expressed as free base.
b Only metabolites accounting for more than 2.0% of total radioactivity in at least one excreta and one sex.
c Only quantified at 4 hours in male rats.
d Brain was not analyzed due to the low content of radioactivity.
e Extraction yield was taking into account for all tissues having less than 80% of extraction recoveries.
f Ultra-polar compound(s) not identified.
g Tissue to plasma ratio calculated with LOQ plasma values of 26 ngEq/mL.

Table 2.6.5.9-2: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)
Study No./Location in CTD:	MET0895/4.2.2.4-2



Plasma [%] represents the percent of plasma radioactivity AUC(0-24h), urine and feces [%; m&f] represents the percent of dose excreted in urine over 0-24h and feces over 0-48h in male and female.

Table 2.6.5.9-3: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Dog (Beagle)
Study No./Location in CTD:	MET0893/4.2.2.4-3
Number of Animals (Sex):	3 (Male)
Feeding Condition:	Fasted
Vehicle:	0.5% Methylcellulose
Method of Administration:	Oral (gavage)
Analytical Method:	HPLC with radioactivity detection and/or mass spectrometry
Dose [a]:	5 mg/kg

Compound	Plasma (% of radioactivity AUC(0-24h))	Excreta (% of administered dose over 0-48h)		
		Urine	Feces	Total
SAR302503 (UD)	72.3	0.3	21.1	21.4
3a (hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	BLQ	BLQ	2.8	2.8
6 (hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	BLQ	BLQ	5.5	5.5
7 (hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	BLQ	BLQ	3.6	3.6
11 (di-hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	BLQ	BLQ	1.0	1.0
11a (aldehyde on methyl pyrimidine of O-dealkylation of ethane pyrrolidine of UD)	BLQ	BLQ	1.0	1.0
11b (hydroxylation on methyl pyrimidine of O-dealkylation of ethane pyrrolidine of UD)	BLQ	BLQ	1.0	1.0
13 = SAR317793 (hydroxylation on methyl pyrimidine of UD)	BLQ	BLQ	3.1	3.1
14 = SAR318031 (N-propylic acid of UD)	BLQ	BLQ *	39.7	39.7
17 (aminophenol-ethanoic acid derivative of UD)	BLQ	BLQ	6.0	6.0

Table 2.6.5.9-3: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Dog (Beagle)			
Study No./Location in CTD:	MET0893/4.2.2.4-3			
Compound	Plasma (% of radioactivity AUC(0-24h))	Excreta (% of administered dose over 0-48h)		
		Urine	Feces	Total
21b (hydroxylation on methyl pyrimidine of #17)	BLQ	BLQ	1.2	1.2
22a **	27.7	0.2	BLQ	0.2
Total Radioactivity	-	**0.5**	**86.8**	**87.3**

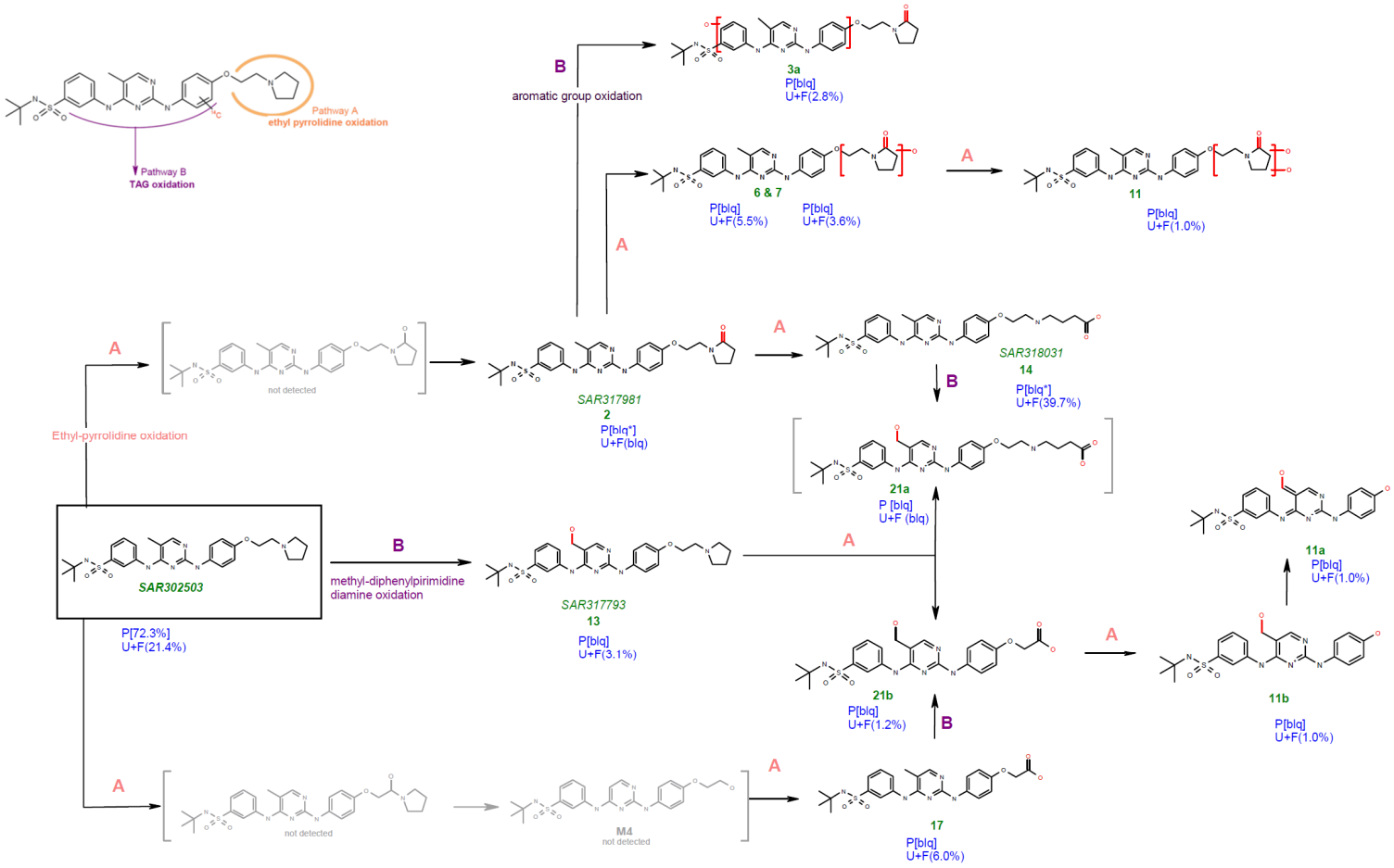
AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 h; BLQ = below the limit of quantitation (10% of radioactivity AUC(0-24h) for plasma, 0.03% dose for urine, 0.9% dose for feces); HPLC = high performance liquid chromatography; UD = unchanged drug.

* below the BLQ but detected.
** ultra-polar compound not identified.
a Doses are expressed as free base.

Table 2.6.5.9-3: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Dog (Beagle)
Study No./Location in CTD:	MET0893/4.2.2.4-3



P[%] represents the percent of plasma radioactivity AUC(0-24h), U+F(%) represents the percent of dose excreted in urine and feces over 0-48h. BLQ = below the limit of quantitation.
*: detected at only one time point (1 hour after administration).

Table 2.6.5.9-4: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Healthy subjects
Study No./Location in CTD:	MEH0082/4.2.2.4-4
Number of Animals (Sex):	6 males with subject ID 840-001-00n, (n = 1 to 6)
Feeding Condition:	Fasted
Vehicle:	Water
Method of Administration:	Single oral administration
Analytical Method:	HPLC with radioactivity detection and/or mass spectrometry
Dose [a]:	200 mg (specific radioactivity: 0.012 MBq/mg)

Compound	Plasma		Excreta [b] (mean % of administered dose n = 6)		
	Mean % of radioactivity AUC(0-6/12h) [c]	Mean % of parent AUC	Urine (0-48h) [d]	Feces [b] (0-192/240h) [e]	Total
SAR302503 (UD)	79.8	100	2.9	23.3	26.2
2 = SAR317981 (pyrrolidone of UD)	9.4	12.0	BLQ	BLQ	BLQ
4 (aminophenol-ethanol derivative of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	2.2	2.2
5 (aminophenol derivative of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	2.7	2.7
7 (hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	2.2	2.2
8a (di-hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	2.0	2.0
14 = SAR318031 (N-butyric acid of UD)	D	≤ 1.2 [f]	BLQ	10.1	10.1
17 (aminophenol-ethanoic acid derivative of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	5.6	5.6
Total radioactivity	-	-	3.2	59.5	62.7

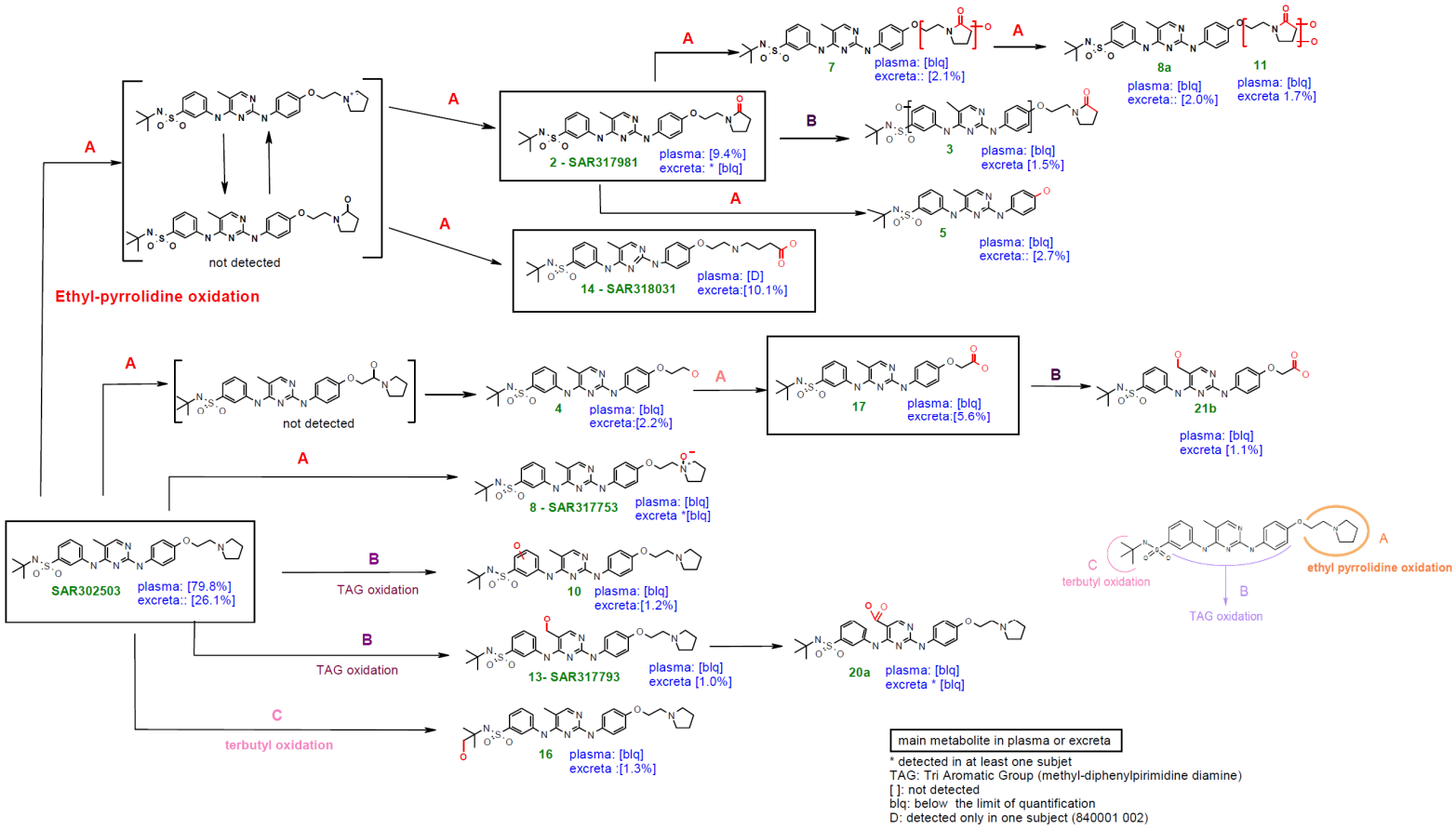
AUC = area under the plasma concentration-time curve; BLQ = below the limit of quantitation; D = detected only in one subject (840001 002); HPLC = high performance liquid chromatography; LOQ = limit of quantitation; UD = unchanged drug.

a Doses are expressed as free base.
b only metabolites accounting for more than 2.0% of total radioactivity are reported.
c LOQ in plasma: 5-8% of radioactivity AUC.
d LOQ in urine: 0.2% of dose.
e LOQ in feces: 0.7-1.0% of dose.
f Detected in only one subject.

Table 2.6.5.9-4: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Healthy subjects
Study No./Location in CTD:	MEH0082/4.2.2.4-4



Plasma [%] represents the mean percent of plasma radioactivity AUC(0-6/12h), excreta (%) represents the mean percent of dose excreted in urine and feces over 0-192/240h.

Table 2.6.5.9-5: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Study No./Location in CTD:		MIS0123/4.2.2.4-5		
Species (Strain):	Mouse (C57Bl/6 and wt RasH2)	Rat (Sprague Dawley)	Dog (Beagle)	Human
Study No./Location in CTD:	MET0910/4.2.2.4-1	MET0895/4.2.2.4-2	MET0893/4.2.2.4-3	MEH0082/4.2.2.4-4
Number of Animals (Sex) for Plasma:	4 (Male: C57Bl/6)/sampling time	3 (Male/Female)/sampling time	3 (Male)	6 (healthy male subjects)
Number of Animals (Sex) for Excretion:	5 (Male: C57Bl/6) and 5 (Male: wt RasH2)	4 (Male/Female)		
Feeding Condition:	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted
Vehicle:	0.5% Methylcellulose	0.5% Methylcellulose	0.5% Methylcellulose	Water
Method of Administration:	Oral (gavage)	Oral (gavage)	Oral (gavage)	Oral
Analytical Method:	HPLC with radioactivity detection and/ or mass spectrometry			
Dose [a]:	100 mg/kg	25 mg/kg	5 mg/kg	200 mg
Compound	Plasma - % of radioactivity AUC [ngEq·h/mL]			
	Male mouse (0-24h)	Male rat (0-24h)	Female rat (0-24h)	Male dog (0-24h)	Human [b] (0-6/12h)
SAR302503 (UD)	66.2 [25884]	78.7 [1731]	87.7 [3569]	72.3 [304]	79.8 [2221]
2 = SAR317981 (pyrrolidone of UD)	5.2 [2033]	21.3 [469]	12.3 [501]	BLQ	9.4 [262]
7 (hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	5.4 [2111]	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
14 = SAR318031 (N-butyric acid of UD)	3.6 [1408]	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ [c]
20a (pyrimidine acid derivative of UD)	5.2 [2033]	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
22a *	BLQ	BLQ	BLQ	27.7 [117]	BLQ
Total radioactivity	**[39100]**	**[2200]**	**[4070]**	**[421]**	**[2783]**

Table 2.6.5.9-5: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Study No./Location in CTD:	MIS0123/4.2.2.4-5					
Compound	Total Excretion (% of administered dose)					
	C57Bl/6 mouse (0-24h)	wt RasH2 mouse (0-24h)	Male rat (0-48h)	Female rat (0-48h)	Male dog (0-48h)	Human [b] (0-192/240h)
SAR302503 (UD)	30.3	42.0	55.7	39.9	21.4	26.2
1b *	BLQ	2.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
3 (hydroxylation on TAG of #2)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1.5
3a (hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	1.4	2.8	BLQ
4 (aminophenol-ethanol derivative of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	2.2
5 (aminophenol derivative of UD)	2.3	2.0	3.7	6.4	BLQ	2.7
6 (hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	5.5	BLQ
7 (hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	3.6	5.0	1.8	3.7	3.6	2.2
8a (di-hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	1.9	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	2.0
9 (dehydration of #13)	2.3	2.2	1.7	0.9	BLQ	BLQ
10 (hydroxylation on phenyl sulfone of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1.2
11 (di-hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	2.2	2.1	BLQ	BLQ	1.0	1.7
11a (aldehyde on methyl pyrimidine of O-dealkylation of ethane pyrrolidine of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1.0	BLQ
11b (hydroxylation on methyl pyrimidine of O-dealkylation of ethane pyrrolidine of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1.0	BLQ
12 (N-dealkylation on pyrrolidine of UD)	2.9	BLQ	1.4	2.1	BLQ	BLQ
13 = SAR317793 (hydroxylation on methyl pyrimidine of UD)	1.9	1.9	1.8	1.5	3.1	1.0
13b (di-hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	BLQ	1.6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Table 2.6.5.9-5: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Study No./Location in CTD:	MIS0123/4.2.2.4-5					
Compound	Total Excretion (% of administered dose)					
	C57Bl/6 mouse (0-24h)	wt RasH2 mouse (0-24h)	Male rat (0-48h)	Female rat (0-48h)	Male dog (0-48h)	Human [b] (0-192/240h)
14 = SAR318031 (N-butyric acid of UD)	8.1	6.6	10.2	10.8	39.7	10.1
14a (S-cysteine-conjugate of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	2.1	BLQ	BLQ
14d (terbutyl-oxidation and hydroxylation on methyl pyrimidine of #2)	3.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
16 (terbutyl hydroxylation of UD)	BLQ	BLQ	1.5	BLQ	BLQ	1.3
17 (aminophenol-ethanoic acid derivative of UD)	4.3	3.5	8.7	8.3	6.0	5.6
19b (terbutyl and TAG oxidation of UD)	BLQ	BLQ	2.2	2.0	BLQ	BLQ
21b (hydroxylation on methyl pyrimidine of #17)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1.2	1.1
22a *	BLQ	0.1	BLQ	BLQ	0.2	BLQ
Total excreted radioactivity	**75.9**	**87.0**	**88.9**	**79.2**	**87.3**	**62.7**
SAR302503 in % of total excreted radioactivity	**40**	**48**	**63**	**50**	**25**	**42**

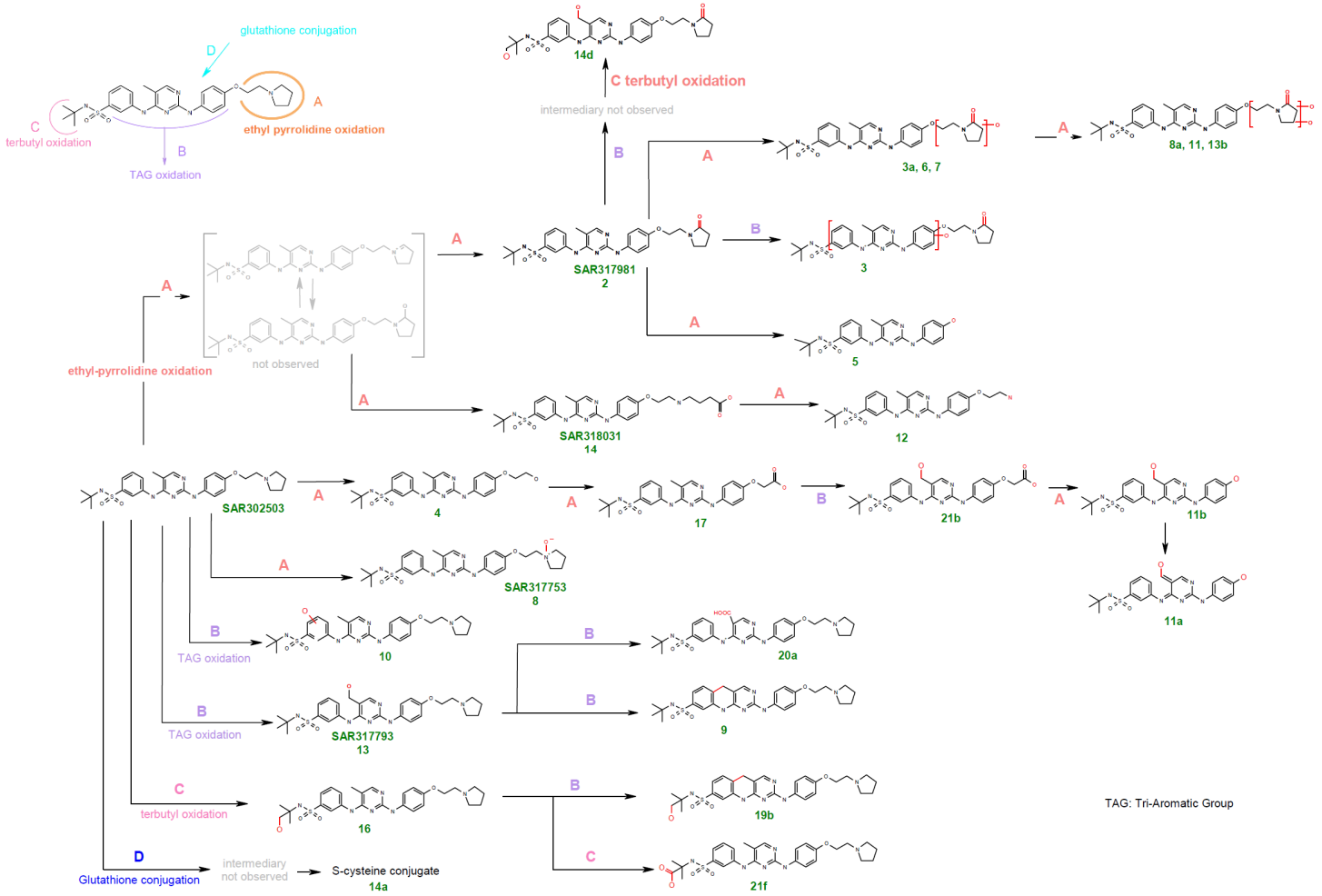
AUC = area under the plasma concentration-time curve; BLQ = below the limit of quantitation; HPLC = high performance liquid chromatography; ngEq = nanograms equivalent; TAG = tri-aromatic group; UD = unchanged drug; wt = wild type.

a Doses are expressed as free base.
b Mean data (n = 6).
c Detected in only one subject.
* not identified.

Table 2.6.5.9-5: Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Study No./Location in CTD:	MIS0123/4.2.2.4-5



10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

Table 2.6.5.10-1: Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-018/4.2.2.4-6				
Study System:	In vitro				
Method:	Incubation				
Test System:	Liver microsomes (Male)				
Microsomal Proteins:	1 mg/mL				
Incubation Duration:	Up to 60 minutes				
Analytical Method:	LC-MS				
Concentration:	1 µM				
Species (Strain):	Mouse (CD-1)	Rat (Sprague Dawley)	Dog (Beagle)	Monkey (Cynomolgus)	Human
CL_{INT}, in vitro (mL/min/kg)	596	137	47	167	29
CL_{HEP}, in vitro (mL/min/kg)	78	46	20	35	12

CL_{INT} = intrinsic clearance; CL_{HEP} = hepatic clearance; LC-MS = liquid chromatography with mass spectrometry.

Table 2.6.5.10-2: Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-017/4.2.2.4-7				
Study System:	In vitro				
Method:	Incubation				
Test System:	Cryopreserved hepatocytes (Male)				
Incubation Duration:	Up to 4 hours				
Analytical Method:	LC-MS				
Concentration:	1 µM				
Species (Strain):	Mouse (CD-1)	Rat (Sprague Dawley)	Dog (Beagle)	Monkey (Cynomolgus)	Human
CL_{INT}, in vitro (mL/min/kg)	171	46	26	26	5.7
CL_{HEP}, in vitro (mL/min/kg)	59	27.8	15	16	4.4

CL_{INT} = intrinsic clearance; CL_{HEP} = hepatic clearance; LC-MS = liquid chromatography with mass spectrometry.
Note: 1×10^5 cells/mL for mouse and 2.5×10^5 cells/mL for all other species hepatocytes.

Table 2.6.5.10-3: Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-070/4.2.2.4-8
Study System:	In vitro
Method:	Incubation
Test System:	Male liver microsomes (with exception of mixed pool human liver microsomes)
Microsomal Proteins:	3.3 mg/mL
Incubation Duration:	1 hours
Analytical Method:	HPLC with radioactivity detection and mass spectrometry
Concentration:	100 µM

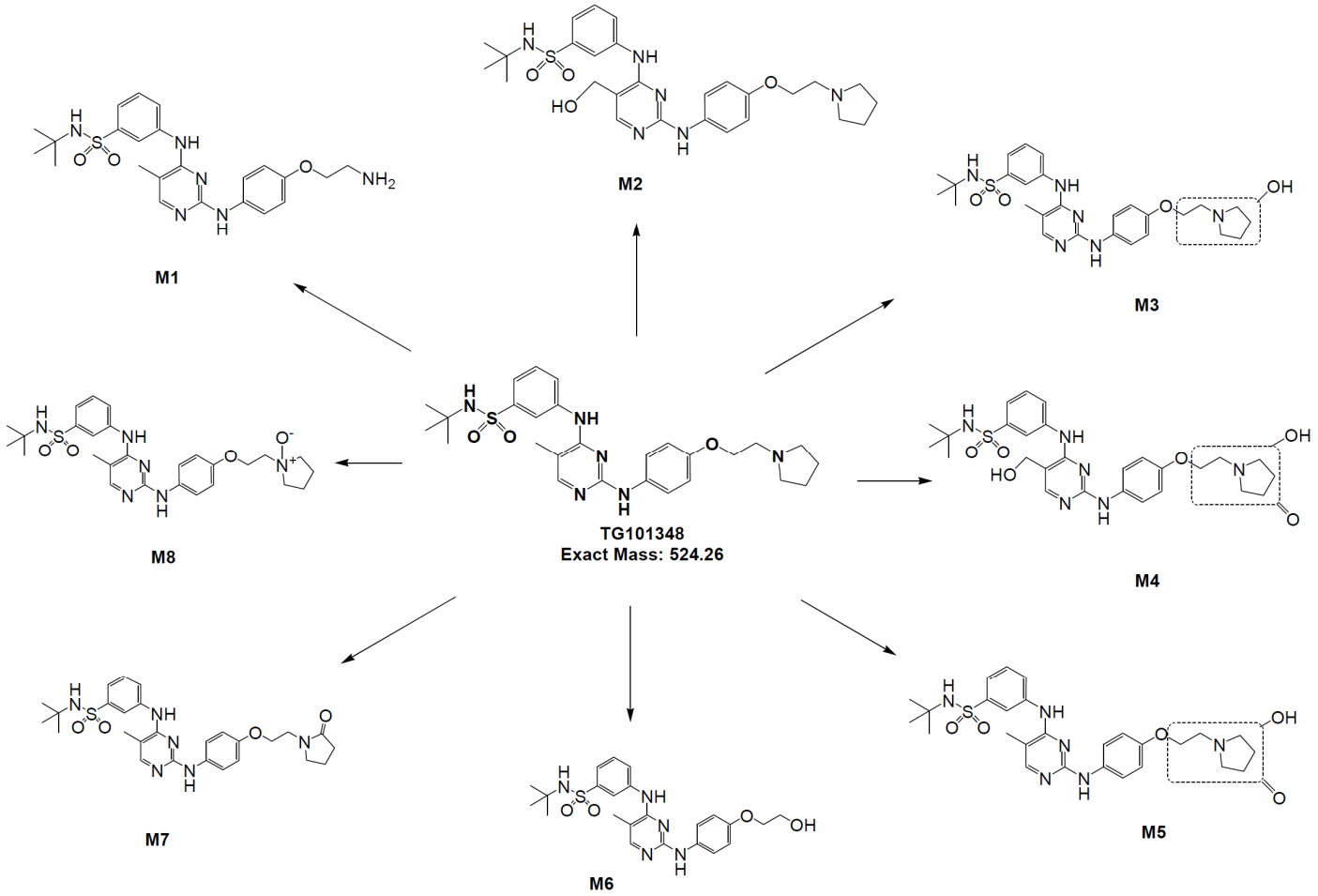
Metabolites	Mouse (CD-1)	Rat (Sprague Dawley)	Dog (Beagle)	Monkey (Cynomolgus)	Minipig (Gottingen)	Human
M1	+	+	+	+	+	-
M2	+	+	+	+	+	+
M3	-	-	-	+	+	-
M4	+	-	-	+	-	-
M5	+	+	+	+	+	+
M6	+	-	-	-	-	-
M7	+	+	+	+	+	+
M8	+	+	+	+	+	+

HPLC = high performance liquid chromatography; + = formation of the metabolite detected in the incubation; - = not detected.

Table 2.6.5.10-3: Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-070/4.2.2.4-8



M2 = SAR317793; M7 = SAR317981; M8 = SAR317753; TG101348 = SAR302503.

Table 2.6.5.10-4: Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Study No./Location in CTD:	MIV0640/4.2.2.4-9			
Study System:	In vitro			
Method:	Incubation			
Test System:	Liver microsomes and cryopreserved hepatocytes			
Microsomal Proteins and Cell Density:	2 mg/mL and 1×10^6 cells/mL			
Analyte:	Total radioactivity			
Incubation Duration:	0, 30, 60 min for liver microsomes and 0, 2, 6 h for hepatocytes			
Analytical Method:	Liquid scintillation counting; HPLC analysis with radioactivity detection and/or mass spectrometry			
Concentration:	7 µM			
	Percent of Radioactivity			
Species (Strain)	Human		Dog (Beagle)	Rat ** (Sprague Dawley)
Sex	Male and Female		Male	Male
Test System	Liver Microsomes NADPH * (60 min)	Hepatocytes * (6 h)	Hepatocytes * (6 h)	Hepatocytes * (6 h)
% Biotransformation	42	13	34	39
SAR302503 (UD)	57.9	87.4	66.1	61.1
1 (dihydro-pyrrole derivative of UD)	3.2	BLQ	BLQ	BLQ
2 = SAR317981 (pyrrolidone of UD)	4.0	3.6	1.8	3.6
3 (hydroxylation on TAG of #2)	3.4	0.8	BLQ	BLQ
4 (aminophenol-ethanol derivative of UD)	3.4	0.8	1.1	BLQ
5 (aminophenol derivative of UD)	4.2	1.3	BLQ	1.6
6 (hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	BLQ	BLQ	1.4	BLQ
7 (hydroxylation on ethyl pyrrolidone of UD)	8.5	5.1	2.9	1.2

Table 2.6.5.10-4: Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Study No./Location in CTD:	MIV0640/4.2.2.4-9			
	Percent of Radioactivity			
Species (Strain):	Human		Dog (Beagle)	Rat ** (Sprague Dawley)
Sex:	Male and Female		Male	Male
Test System:	Liver Microsomes NADPH * (60 min)	Hepatocytes * (6 h)	Hepatocytes * (6 h)	Hepatocytes * (6 h)
8 = SAR317753 (N-oxidation on pyrrolidine of UD)	2.9	BLQ	7.6	5.5
10 (hydroxylation on phenyl sulfone of UD)	2.8	1.0	BLQ	BLQ
12 (N-dealkylation on pyrrolidine of UD)	2.4	BLQ	BLQ	BLQ
13 = SAR317793 (hydroxylation on methyl pyrimidine of UD)	1.5	BLQ	1.6	1.2
14 = SAR318031 (N-butyric acid of UD)	2.8	BLQ	15.7	8.3
16 (terbutyl hydroxylation of UD)	1.3	BLQ	BLQ	BLQ
17 (aminophenol-ethanoic acid derivative of UD)	2.0	BLQ	1.7	2.6
18 (direct glutathione conjugate of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	2.2
19 (direct glutathione conjugate of UD)	BLQ	BLQ	BLQ	1.3
20 (glutathione conjugate of #5)	BLQ	BLQ	BLQ	3.0
21 (glutathione conjugate of #5)	BLQ	BLQ	BLQ	4.7

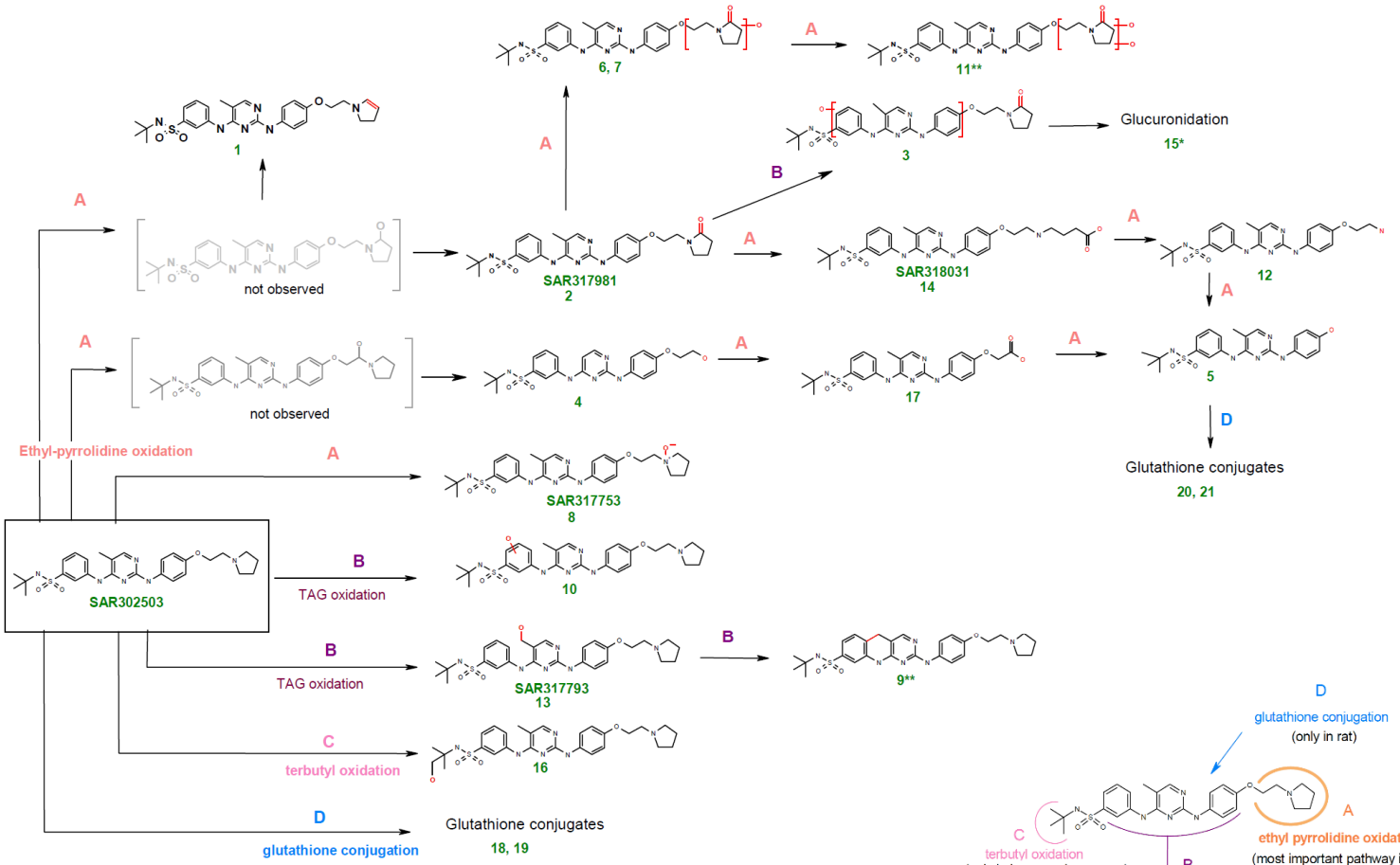
BLQ = below the limit of quantitation (0.7% of radioactivity); HPLC = high performance liquid chromatography; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; TAG = tri-aromatic group; UD = unchanged drug.

* Results obtained at 6 h in hepatocytes and 60 min with NADPH regenerating system in liver microsomes.
** Only metabolites representing at least 1.2% of radioactivity are reported in this table.

Table 2.6.5.10-4: Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Study No./Location in CTD:	MIV0640/4.2.2.4-9



*Only detected using mass spectrometry in human microsomes in presence of NADPH and UDPGA and in rat hepatocytes
**Only detected in rat hepatocytes at less than 1.2% of radioactivity
TAG: Tri Aromatic Group (methyl-diphenylpirimidine diamine)

11 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

Table 2.6.5.11-1: Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes - Inhibition

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-024/4.2.2.6-1
Study System:	In vitro
Method:	Incubation
Test System:	Human liver microsomes
Analytical Method:	LC-MS/MS
Concentration:	• For direct inhibition: 0 – 100 µM • For time-dependent inhibition: 25 µM • Determination of enzyme inactivation constants, Kinact and KI determination: 0.25 – 25 µM

CYP Isozyme:	Human Liver Microsomes			
	Substrate	IC50 (µM)	Time-dependent inhibition % Control activity at 0 min	Time-dependent inhibition % Control activity at 30 min
CYP1A2	Phenacetin	>100	98.9	88.2
CYP2C9	Tolbutamide	>100	82.7	70.0
CYP2C19	(S)-mephenytoin	>100	65.9	62.1
CYP2D6	Dextromethorphan	>25	68.5	57.1
CYP3A4	Midazolam	>25	50.6	15.0

Additional Information: The measured time-dependent inhibition kinetics for CYP3A4 were KI = 11.3 µM, Kinact = 0.09 min^{-1}, and Rmax = 30; thus, TG101348 displayed a weak time-dependent inhibition of CYP3A4.

CYP = cytochrome P450; IC50 = half maximal inhibitory concentration; KI = inhibitor concentration causing half-maximal inactivation; Kinact = maximal inactivation rate constant; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; Rmax = partition ratio.

Table 2.6.5.11-2: Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes - Inhibition

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:	MIH0887/4.2.2.6-2
Study System:	In vitro
Method:	Incubation
Test System:	Human liver microsomes (pooled)
Analytical Method:	LC-MS/MS
Concentration:	• For reversible inhibition: initial assessment: 1 – 229 µM (0.525 – 120 µg/mL) • For irreversible inhibition: initial assessment: 0.1 – 500 µM (0.0525 – 262 µg/mL) • Determination of enzyme inactivation constants, Kinact and KI determination: 0.1 – 500 µM (0.0525 – 262 µg/mL)

CYP Isozyme:	Human Liver Microsomes					
	Reversible/Irreversible Inhibition	Reversible Inhibition Model	Ki (µM)	Kinact (min^{-1})	KI (µM)	Kinact/KI
CYP2C8	Reversible	Competitive	50.4	NA	NA	NA
CYP2C9	Reversible	Mixed	26.1	NA	NA	NA
CYP2D6	Reversible	Mixed	10.1	NA	NA	NA
CYP2C19	Irreversible	NA	NA	0.0335	112	0.000299
CYP3A4 (midazolam)	Irreversible	NA	NA	0.0430	1.57	0.0274
CYP3A4 (testosterone)	Irreversible	NA	NA	0.0684	1.50	0.0456

Additional Information: SAR302503 at 100 µM (approximately 52.5 µg/mL) did not inhibit the activity of CYP1A2 or CYP2B6 by more than 50%. Consequently, assuming competitive inhibition, the estimated Ki values for inhibition of these enzymes would be greater than 50 µM (26.2 µg/mL). SAR302503 reversibly inhibited CYP2C8, CYP2C9 and CYP2D6. Experiments designed to assess irreversible inhibition suggested that SAR302503 is a mechanism-based inhibitor of CYP2C19 and CYP3A4.

Ki = inhibition constant; CYP = cytochrome P450; KI = inhibitor concentration causing half-maximal inactivation; Kinact = maximal inactivation rate constant; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NA = not applicable.

Table 2.6.5.11-3: Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes - Induction

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-073/4.2.2.6-3
Study System:	In vitro
Method:	Incubation
Test System:	Cultured human hepatocytes
Incubation Duration:	Treated once daily for three consecutive days
Analytical Method:	LC-MS/MS
Concentration:	0.3, 3.0, and 10 µM

Treatment	Concentration	Enzyme Activity (pmol/mg microsomal protein/min) [a]					
		Phenacetin O-dealkylation (CYP1A2)	Bupropion hydroxylation (CYP2B6)	Amodiaquine N-dealkylation (CYP2C8)	Diclofenac 4′-hydroxylation (CYP2C9)	S-Mephenytoin 4′-hydroxylation (CYP2C19)	Testosterone 6β-hydroxylation (CYP3A4)
Dimethyl sulfoxide	0.1% (v/v)	42.0 ± 9.9	22.6 ± 6.1	390 ± 120	1000 ± 50	14.9 ± 6.4	2110 ± 830
TG101348	0.3 µM	46.2 ± 5.8	26.6 ± 10.4	410 ± 136	1140 ± 130	13.5 ± 7.0	2040 ± 910
TG101348	3 µM	48.7 ± 9.1	25.8 ± 7.3	261 ± 91	954 ± 202	4.42 ± 1.47	1380 ± 390
TG101348	10 µM	21.9 (n=2)	33.0 (n=2)	208 (n=2)	681 (n=2)	2.65 (n=2)	1240 (n=2)
Omeprazole	100 µM	1010 ± 110	155 ± 48	870 ± 147	1540 ± 190	16.2 ± 13.5	4410 ± 660
Phenobarbital	750 µM	95.1 ± 23.0	265 ± 82	1290 ± 190	1680 ± 470	30.7 ± 24.4	10600 ± 2500
Rifampin	10 µM	84.3 ± 27.0	154 ± 47	1450 ± 370	1960 ± 390	112 ± 134	11100 ± 3200

Table 2.6.5.11-3: Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes - Induction (Continued)

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:		PDM-[redacted]-101348-073/4.2.2.6-3					
		Enzyme Activity: Fold Increase [a]					
Treatment	Concentration	Phenacetin O-dealkylation (CYP1A2)	Bupropion hydroxylation (CYP2B6)	Amodiaquine N-dealkylation (CYP2C8)	Diclofenac 4′-hydroxylation (CYP2C9)	S-Mephenytoin 4′-hydroxylation [d] (CYP2C19)	Testosterone 6β-hydroxylation [d] (CYP3A4)
Dimethyl sulfoxide	0.1% (v/v)	1.00 ± 0.24	1.00 ± 0.27	1.00 ± 0.31	1.00 ± 0.05	1.00 ± 0.43	1.00 ± 0.40
TG101348	0.3 µM	1.14 ± 0.27	1.15 ± 0.15	1.05 ± 0.07	1.14 ± 0.08	0.887 ± 0.116	0.955 ± 0.056
TG101348	3 µM	1.19 ± 0.26	1.14 ± 0.03	0.670 ± 0.173 [c]	0.948 ± 0.176	0.349 ± 0.239 [c]	0.734 ± 0.332
TG101348	10 µM	0.583 (n=2)	1.28 (n=2)	0.526 (n=2)	0.673 (n=2)	0.229 (n=2)	0.596 (n=2)
Omeprazole	100 µM	24.7 ± 3.5 [b]	7.51 ± 4.23	2.41 ± 0.88	1.53 ± 0.18	1.26 ± 1.06	2.34 ± 0.95
Phenobarbital	750 µM	2.26 ± 0.03	11.9 ± 2.8 [b]	3.45 ± 0.80 [b]	1.68 ± 0.49	2.32 ± 1.93	5.91 ± 3.40
Rifampin	10 µM	2.04 ± 0.61	7.49 ± 4.35 [b]	4.10 ± 2.11 [b]	1.97 ± 0.46	8.26 ± 10.32	6.22 ± 4.00

Additional Information: Enzyme induction was measured in preparations of cultured human hepatocytes from three separate human livers treated once daily for three consecutive days with TG101348. A higher concentration of 30 µM was initially evaluated; however, due to observed cytotoxicity the highest concentration was reduced to 10 µM. Under conditions where prototypical (positive control) inducers caused anticipated increases in CYP activity, treatment of cultured human hepatocytes with TG101348 at concentrations up to 10 µM had no effect on the induction of the major human CYP isoforms (CYP1A2, CYPB6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4). These results suggest that TG101348 has low potential for producing clinically relevant drug-drug interactions due to CYP isoform induction.

CYP = cytochrome P450; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry.

a Values are the mean ± standard deviation of three determinations (human hepatocyte preparations H762, H763 and H767) unless indicated otherwise, e.g., n = 2.

b Significantly different from the vehicle control (dimethyl sulfoxide) according to Dunnett's Method ($p < 0.05$) when the positive control groups (omeprazole, phenobarbital, and rifampin) were included in the statistical analysis.

c Significantly different from the vehicle control (dimethyl sulfoxide) according to Dunnett's Method ($p < 0.05$) when the positive control groups (omeprazole, phenobarbital, and rifampin) were excluded from the statistical analysis.

d Statistical significance found among the treatment groups according to Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on ranks ($p < 0.05$) but unable to specify the groups that are significantly different from each other according to Dunnett's Method when the positive control groups (omeprazole, phenobarbital, and rifampin) were included in the statistical analysis.

Table 2.6.5.11-4: Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes - Induction

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:	IHH0014/4.2.2.6-4
Study System:	In vitro
Test System:	Cryopreserved human hepatocytes in primary culture
Incubation Duration:	Approximately 72-hour incubation with daily change of medium and treatments with SAR302503 or positive control inducers
Probe substrate:	Phenacetin (20 µM), Bupropion (100 µM), and Midazolam (5 µM)
Marker Metabolite:	4-acetamidophenol, OH-bupropion, and 1'OH-midazolam
Analytical Method:	LC-MS/MS

Treatment		Enzyme Activity: % positive control (Fold Induction)								
		CYP1A2 - phenacetin O-deethylase			CYP2B6 - bupropion hydroxylase			CYP3A4 - midazolam 1'-hydroxylase		
		Donor 1	Donor 2	Donor 3	Donor 1	Donor 2	Donor 3	Donor 1	Donor 2	Donor 3
Vehicle: DMSO	0.1% (v/v)	0.0 (1.00)	0.0 (1.00)	0.0 (1.00)	0.0 (1.00)	0.0 (1.00)	0.0 (1.00)	0.0 (1.00)	0.0 (1.00)	0.0 (1.00)
Omeprazole	25 µM	100 (23.2)	100 (16.8)	100 (13.2)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Phenobarbital	1 mM	NA	NA	NA	100 (7.31)	100 (1.27)	100 (3.10)	NA	NA	NA
Rifampin	10 µM	NA	NA	NA	NA	NA	NA	100 (4.37)	100 (2.66)	100 (3.89)
	0.1 µM (0.052 µg/mL)	3.0 (1.68)	1.5 (1.24)	5.5 (1.67)	1.4 (1.09)	ND	15.4 (1.32)	0.0 (0.83)	0.0 (0.64)	0.0 (0.71)
	1 µM (0.525 µg/mL)	2.5 (1.55)	3.3 (1.52)	0.2 (1.02)	0.8 (1.05)	ND	0.0 (0.88)	0.0 (0.73)	0.0 (0.43)	0.0 (0.44)
SAR302503	5 µM (2.62 µg/mL)	1.1 (1.24)	4.8 (1.76)	3.8 (1.46) *	0.0 (0.95)	ND	0.0 (0.57) *	0.0 (0.68)	0.0 (0.42)	0.0 (0.37) *
	10 µM (5.25 µg/mL)	5.9 (2.31) *	0.0 (0.50) *	NC *	0.0 (0.36) *	ND *	NC *	0.0 (0.65) *	0.0 (0.13) *	NC *
	20 µM (10.5 µg/mL)	NC *	NC *	NC *	NC *	ND *	NC *	NC *	NC *	NC *

Table 2.6.5.11-4: Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes - Induction (Continued)

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:	IHH0014/4.2.2.6-4
Incubation Duration:	Approximately 48-hour incubation with daily change of medium and treatments with SAR302503 or positive control inducers
Analytical Method:	RT-PCR

		mRNA level: % positive control (Fold Induction)								
Treatment		CYP1A2			CYP2B6			CYP3A4		
		Donor 1	Donor 2	Donor 3	Donor 1	Donor 2	Donor 3	Donor 1	Donor 2	Donor 3
Vehicle: DMSO	0.1% (v/v)	0.0 (1.00)	0.0 (1.00)	0.0 (1.00)	0.0 (1.00)	0.0 (1.00)	0.0 (1.00)	0.0 (1.00)	0.0 (1.00)	0.0 (1.00)
Omeprazole	25 µM	100 (48.2)	100 (116)	100 (112)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Phenobarbital	1 mM	NA	NA	NA	100 (23.9)	100 (5.74)	100 (6.06)	NA	NA	NA
Rifampin	10 µM	NA	NA	NA	NA	NA	NA	100 (58.9)	100 (22.0)	100 (9.65)
	0.1 µM (0.052 µg/mL)	0.0 (0.80)	0.2 (1.21)	0.4 (1.39)	0.0 (0.96)	0.0 (0.96)	0.0 (0.94)	3.2 (2.83)	24.3 (6.11)	4.5 (1.39)
	1 µM (0.525 µg/mL)	0.8 (1.36)	1.4 (2.60)	0.4 (1.43)	1.3 (1.29)	7.4 (1.35)	0.0 (0.86)	20.9 (13.1)	**88.3 (19.6)**	**45.0 (4.89)**
SAR302503	5 µM (2.62 µg/mL)	7.4 (4.50)	12.7 (15.7)	2.9 (4.26) *	14.6 (4.35)	35.0 (2.66)	2.4 (1.12) *	**102.1 (60.1)**	**575.6 (122)**	**156.3 (14.5)** *
	10 µM (5.25 µg/mL)	19.1 (9.99) *	12.5 (15.5) *	NC *	21.2 (5.86) *	24.1 (2.14) *	NC *	**380.6 (221)** *	**247.9 (53.1)** *	NC *
	20 µM (10.5 µg/mL)	NC *	NC *	NC *	NC *	NC *	NC *	NC *	NC *	NC *

Additional Information: SAR302503, at concentrations up to 5 µM, did not induce CYP1A2 and CYP2B6 enzyme activities, nor gene expression. Regarding CYP3A4, SAR302503 exhibited a concentration-dependent increase on CYP3A4 gene expression for all donors. At 1 µM SAR302503, the CYP3A4 gene expression was > 40% of the effect of the rifampin positive control for 2 out of 3 donors. At 5 µM SAR302503, the induction effect was greater than the effect of the rifampin reference inducer. There was no associated induction effect of SAR302503 upon CYP3A4 enzyme activity. Conversely, a dose-dependent decrease in enzyme activity was observed for all donors and this decrease was greater than 50 % for 2 out of 3 donors at 1 µM SAR302503. SAR302503 was previously shown to be a strong mechanism-based inhibitor of CYP3A4 in inhibition study coded MIH0887 which probably leads to the decrease observed in CYP3A4 enzyme activity (net effect of both MBI and induction potential).

Note: All negative % of positive control values are reported as 0. *: cytotoxicity based on TC50 values. Bold values indicate a % of positive control > 40%.

CYP = cytochrome P450; DMSO = dimethyl sulfoxide; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; MBI = mechanism-based inhibitor; NA = not applicable; NC = not calculated (due to insufficient amount of mRNA to perform RT-PCR); ND = not determined (fold induction with reference inducer < 2); RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction; TC50 = toxic concentration 50.

12 薬物動態試験：排泄

Table 2.6.5.12-1: Pharmacokinetics: Excretion - Mouse

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Mouse (C57Bl/6 and wt RasH2)		
Study No./Location in CTD:	AEB0497/4.2.2.2-1		
Number of Animals (Sex):	5 (Male: C57Bl/6) and 5 (Male: wt RasH2)		
Feeding Condition:	Fasted		
Vehicle:	0.5% Methylcellulose in water		
Method of Administration:	Oral (gavage)		
Analytical Method/Analyte:	Liquid scintillation counting/Total radioactivity		
Dose [a]:	100 mg/kg		
		Percent Recovery of Radioactive Dose	
Sample	Time Period (h)	C57Bl/6	wt RasH2
Urine	0-24	2.3	3.4
	0-48	4.2	3.9
	0-72	4.8	4.0
Feces	0-24	71.7	83.1
	0-48	81.1	90.3
	0-72	82.9	90.8
Cage wash	0-72	2.7	0.9
Carcass	-	1.2	0.4
Total Recovery	0-72	91.6	96.1

wt = wild type.

a Doses are expressed as free base.

Table 2.6.5.12-2: Pharmacokinetics: Excretion - Rat and Dog

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)		Rat (Sprague Dawley)			Dog (Beagle)	
Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-022/4.2.2.3-1		AEB0484/4.2.2.2-4			AEB0480/4.2.2.2-10	
Number of Animals (Sex):	3 (Male/Female)		4 (Male/Female)			4 (Male)	
Feeding Condition:	Fasted		Fasted			Fasted	
Vehicle:	0.5% Methylcellulose		0.5% Methylcellulose			0.5% Methylcellulose	
Method of Administration:	Oral (gavage)		Oral (gavage)			Oral (gavage)	
Analytical Method/Analyte:	Liquid scintillation counting /Total radioactivity		Liquid scintillation counting /Total radioactivity			Liquid scintillation counting /Total radioactivity	
Dose [a]:	25 mg/kg		25 mg/kg			5 mg/kg	
	Percent Recovery of Radioactive Dose [b]						
Sample	Time Period (h)	Male	Female	Time Period (h)	Male	Female	Time Period (h)	Male [c]
Urine	0-8	0.82	1.91	0-6	0.2	0.3	0-6	0.1
	0-24	1.56	3.15	0-24	1.1	1.2	0-24	0.3
	0-48	1.71	3.42	0-48	1.2	1.4	0-48	0.5
	0-72	1.77	3.58	-	-	-	0-72	0.6
	0-96	1.82	3.68	-	-	-	0-96	0.6
	0-120	1.87	3.76	-	-	-	0-120	0.6
	0-144	1.91	3.80	-	-	-	0-144	0.6
	0-168	1.93	3.85	-	-	-	0-168	0.6
Feces	0-24	89.6	80.0	0-24	76.5	61.0	0-24	72.9
	0-48	93.5	90.1	0-48	87.8	78.0	0-48	86.8
	0-72	94.2	91.5	-	-	-	0-72	90.3
	0-96	94.5	92.3	-	-	-	0-96	91.8

Table 2.6.5.12-2: Pharmacokinetics: Excretion - Rat and Dog (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)			Rat (Sprague Dawley)			Dog (Beagle)	
Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-022/4.2.2.3-1			AEB0484/4.2.2.2-4			AEB0480/4.2.2.2-10	
				Percent Recovery of Radioactive Dose [b]				
Sample	Time Period (h)	Male	Female	Time Period (h)	Male	Female	Time Period (h)	Male [c]
Feces	0-120	94.7	92.6	-	-	-	0-120	92.8
	0-144	94.7	92.8	-	-	-	0-144	93.4
	0-168	94.8	93.0	-	-	-	0-168	93.9
Cage wash	0-168	0.08	0.13	0-48	0.1	0.6	0-168	0.3
Cage wipe or Carcass	0-168	0.93	0.65	0-48	1.7	3.3	0-168	ND
Total Recovery	0-168	97.8	97.6	0-48	90.8	83.3	0-168	94.8

ND = not determined.

a Doses are expressed as free base.
b Mean values.
c Animal (1M002) excluded for descriptive statistics (due to emesis 20 min after oral dosing).

13 薬物動態試験：排泄：胆汁中

Table 2.6.5.13-1: Pharmacokinetics: Excretion into Bile

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)	
Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-059/4.2.2.5-1	
Number of Animals (Sex):	3 (Male)	
Feeding Condition:	Fed	
Vehicle:	9.5% Captisol	
Method of Administration:	IV (tail vein)	
Analytical Method:	LC-MS/MS	
Dose [a]:	5 mg/kg	
	Percent Recovery of SAR302503 Dose [b]	
Sample	Time Period (h)	% Recovery
Bile	0-2	2.20
	0-4	2.29
	0-7	2.32
	0-24	2.32

Additional Information: The biliary recovery of TG101348 represented 2.3% of the total dose.

Captisol = sulfobutylether-β-cyclodextrin; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry.

a Doses are expressed as free base.
b Mean values.

Table 2.6.5.13-2: Pharmacokinetics: Excretion into Bile

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)	
Study No./Location in CTD:	AEB0484/4.2.2.2-4	
Number of Animals (Sex):	4 (Male)	
Feeding Condition:	Fasted	
Vehicle:	0.5% Methylcellulose	
Method of Administration:	Oral (gavage)	
Analytical Method/Analyte:	Liquid scintillation counting/Total radioactivity	
Dose [a]:	25 mg/kg	
	Percent Recovery of SAR302503 Dose [b]	
Sample	Time Period (h)	Male
Urine	0-24	1.0
	0-48	1.0
Feces	0-24	31.1
	0-48	33.1
Bile	0-2	5.2
	0-4	13.2
	0-6	19.7
	0-24	49.0
	0-30	50.1
	0-48	51.4
Cage Wash	0-24	0.2
	0-48	0.3
Carcass	0-48	1.8
Total Recovery	0-48	87.5

a Doses are expressed as free base. b Mean values.

14 薬物動態試験：薬物相互作用

Table 2.6.5.14-1: Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:		MIH0888/4.2.2.6-5				
Study System:		In vitro				
Method:		Homogenates corresponding to the pooled extracellular + intracellular compartments collected at each sampling time after addition of acetonitrile/water (final v:v, 50:50)				
Test System:		Cryopreserved human hepatocytes in primary culture (1.4×10^6 hepatocytes/mL)				
Sampling Time:		0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, and 24 hours				
Analytical Method:		LC-MS/MS (LLOQ: 0.001 µM)				
Concentration:		0.1, 1, and 10 µM (52, 525 and 5250 ng/mL)				
CYP inhibitors:		CYP3A4 (Inhibitor: Ketoconazole 3 µM), CYP2D6 (Inhibitor: Quinidine 3 µM), CYP2C19 (Inhibitor: Omeprazole 3 µM), Total CYP isoforms (Inhibitor: Aminobenzotriazole 1 mM), and Total FMO isoforms (Inhibitor: Methimazole 1 mM)				
		In Vitro Intrinsic Clearance (mL/h/10^6 cells)				
Treatment (µM)		IVT-SKD-180511	Hu4242-180511	Hu4218-080611	Hu0947-080611	Mean ± SD
SAR302503	0.1	0.055	0.112	0.013	0.024	0.051 ± 0.044
	1	0.059	0.119	0.032	0.098	0.077 ± 0.039
	10	0.023	0.049	0.026	0.042	0.035 ± 0.013

Additional Information: The decrease in intrinsic clearance observed between 1 µM and 10 µM indicated saturation. At non-saturating clearance concentrations (0.1 and 1 µM), the total CYP isoforms contribution was above 80%, as indicated by aminobenzotriazole inhibition (total CYP inhibitor). CYP3A4 had a moderate contribution to SAR302503 metabolism. This contribution was highly "preparation dependent" at 0.1 µM, with CYP3A4 representing 0 to 2/3 of the total CYP contribution, depending on the enzymatic capacities of the human hepatocyte preparations used in this study. CYP2D6, CYP2C19 and FMOs had a low contribution to SAR302503 metabolism. Over the range 0.1 µM to 1 µM, CYP isoforms were the major enzymes involved in the metabolism of SAR302503.

CYP = cytochrome P450; FMO = flavin-containing monooxygenase; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation.

Table 2.6.5.14-2: Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:	PDM-[redacted]-101348-028/4.2.2.6-6			
Study System:	In vitro			
Method:	Incubation			
Test System:	Human liver microsomes and human recombinant CYP Isoforms			
Incubation Duration:	Up to 60 min for CYP and 180 min for FMO			
Analytical Method:	LC-MS/MS			
Concentration:	2 µM			
CYP Isozyme:	**Inhibitor**	**Rate of TG101348 disappearance (min^{-1})**	**Half-life (min)**	**% Total Normalized Rate (TNR)**
No inhibitor	NA	0.0257	26	NA
CYP1A2	Furafylline (100 µM)	0.0303	29	1.56
CYP2C8	NA	NA	NA	2.86
CYP2C9	Sulfphenazole (160 µM)	0.0274	26	5.08
CYP2C19	Tranylcypromine (160 µM)	0.0117	59	1.40
CYP2D6	Quinidine (4 µM)	0.0333	32	1.67
CYP2E1	NA	NA	NA	0.12
CYP3A4	Ketoconazole (15 µM)	0.0052	133	87.28
CYP3A5	NA	NA	NA	0.03
		Control in Microsomes (% Remaining)	**Heat Inactivation (% Remaining)**	
FMO1	NA			0.5
FMO3	NA	33	64	99.1
FMO5	NA			0.4

CYP = cytochrome P450; FMO = flavin-containing monooxygenase; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NA = not applicable; TNR = total normalized rate.

Table 2.6.5.14-3: Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:	AIV0208/4.2.2.6-7	
Study System:	In vitro	
Method:	Kinetic study; pH 6.5 or pH 7.4; BSA 0.5 % (donor chamber) / pH 7.4; BSA 5 % (receiver chamber)	
Test System:	Caco-2/TC7 cells	
Sampling Time:	0, 15, 30, 45, and 60 min for SAR302503 (TG101348); 120 min for reference compound	
Analytical Method:	LC-MS/MS	
		Permeability coefficient
Compound	Concentration	Apical to basal transport $P_{app} \times 10^{-7}$ (cm.s-1) ± SD
SAR302503 (TG101348) Apical pH = 6.5	20 µM (10500 ng/mL)	BLQ
SAR302503 (TG101348) Apical pH = 7.4	20 µM (10500 ng/mL)	44.1 ± 4.4
Low permeability reference: D-[1-^{14}C]-mannitol	20 µM	0.9 ± 0.1
High permeability reference: [4-^{14}C]-testosterone	20 µM	152.3 ± 4.5

Table 2.6.5.14-3: Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions (Continued)

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:	AIV0208/4.2.2.6-7		
Study System:	In vitro		
Method:	Transport study in the presence of concentration gradient of SAR302503 (TG101348); pH 6.5 or pH 7.4, BSA 0.5 % (donor chamber) / pH 7.4, BSA 5% (receiver chamber)		
Test System:	Caco-2/TC7 cells		
Sampling Time:	120 min		
Analytical Method:	LC-MS/MS		
Compound	Concentration	Permeability coefficient: concentration dependence and pH effect $P_{app} \times 10^{-7}$ (cm.s^{-1}) ± SD	
		Apical pH 6.5	Apical pH 7.4
SAR302503 (TG101348)	20 µM (10500 ng/mL)	BLQ	44.1 ± 2.7
	40 µM (21000 ng/mL)	2.1 ± 0.2	143.9 ± 8.5
	100 µM (52500 ng/mL)	27.6 ± 2.1	178.4 ± 5.1
	190 µM (99700 ng/mL)	30.0 ± 2.3	164.1 ± 4.5
Low permeability reference: D-[1-^{14}C]-mannitol	20 µM	3.5 ± 0.5	ND
High permeability reference: [4-^{14}C]-testosterone	20 µM	214 .8 ± 3.9	ND

Table 2.6.5.14-3: Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions (Continued)

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:	AIV0208/4.2.2.6-7			
Study System:	In vitro			
Method:	Transport study in the presence of concentration gradient of SAR302503 (TG101348); BSA 0.5 % and pH 7.4 in both donor (apical) and receiver (basal) chambers			
Test System:	Caco-2/TC7 cells			
Sampling Time:	120 min			
Analytical Method:	LC-MS/MS			
Compound	Concentration	Transporter involvement $P_{app} \times 10^{-7}$ (cm.s^{-1}) ± SD		P_{app} Ratio
		Apical to basal transport	Basal to apical transport	
SAR302503 (TG101348)	5 µM (2620 ng/mL)	BLQ	185.7 ± 55.7	NA
	10 µM (5250 ng/mL)	10.1 ± 2.0	205.8 ± 13.5	20
	20 µM (10500 ng/mL)	70.0 ± 3.1	128.6 ± 8.5	1.8
Positive Control: [^{3}H(G)]-digoxin	5 µM	4.6 ± 0.5	97.4 ± 1.8	21

Table 2.6.5.14-3: Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions (Continued)

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:			AIV0208/4.2.2.6-7		
Study System:			In vitro		
Method:			Transport study in the presence of 10 µM of SAR302503 (TG101348); BSA 0.5 % and pH 7.4 in both donor (apical) and receiver (basal) chambers		
Test System:			Caco-2/TC7 cells		
Sampling Time:			120 min		
Analytical Method:			LC-MS/MS		
			P-glycoprotein involvement		
Compound	Concentration (µM)	Conditions	$P_{app} \times 10^{-7}$ (cm.s^{-1}) ± SD		P_{app} Ratio
			Apical to basal transport	Basal to apical transport	
SAR302503	10 (5250 ng/mL)	Control	13.1 ± 2.3	199.8 ± 24.6	15
		+ verapamil 200 µM	268.0 ± 21.5	231.3 ± 28.7	0.9
		+ probenecid 50 µM	23.6 ± 7.1	344.5 ± 12.1	15
Positive Control: [^{3}H(G)]-digoxin	5	Control	6.0 ± 0.2	88.8 ± 3.5	2115
		+ verapamil 200 µM	41.6 ± 1.2	48.4 ± 1.2	1.2
		+ probenecid 50 µM	5.6 ± 0.3	91.4 ± 2.1	16

Table 2.6.5.14-3: Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions (Continued)

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:	AIV0208/4.2.2.6-7		
Study System:	In vitro		
Method:	Net efflux of 5 µM [^{3}H(G)]-digoxin in the presence of increasing concentrations of SAR302503 (TG101348) - final sampling timepoint 120 minutes; BSA 0.5 % and pH 7.4 in both donor (apical) and receiver (basal) chambers		
Test System:	Caco-2/TC7 cells		
Sampling Time:	120 min		
Analytical Method/Analyte:	Liquid scintillation counting/Radioactivity		
	P-gp inhibition		
Compound	Concentration (µM)	Max inhibition (%) at concentration (µM)	IC50 (µM)
SAR302503 (TG101348)	0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100 (52.5 to 52500 ng/mL)	90% at 100 µM	10.1 (5250 ng/mL)
Reference Inhibitor: Verapamil	200	98%	Historical IC50: 10 µM

Table 2.6.5.14-3: Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions (Continued)

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:	AIV0208/4.2.2.6-7		
Study System:	In vitro		
Method:	Net efflux of 5 µM [^{3}H(G)]-vinblastin in the presence of increasing concentrations of SAR302503 (TG101348) - final sampling timepoint 120 minutes; BSA 0.5 % and pH 7.4 in both donor (apical) and receiver (basal) chambers		
Test System:	Caco-2/TC7 cells		
Sampling Time:	120 min		
Analytical Method/Analyte:	Liquid scintillation counting/Radioactivity		
	P-gp inhibition		
Compound	Concentration (µM)	Max inhibition (%) at concentration (µM)	IC50 (µM)
SAR302503 (TG101348)	0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100 (52.5 to 52500 ng/mL)	90% at 100 µM (52500 ng/mL)	11.2 (5880 ng/mL)
Reference Inhibitor: Verapamil	200	71%	--

Additional Information: SAR302503 (TG101348) is a high permeability compound when the apical pH is 7.4 and the initial concentration 20 µM. Its permeability increases when its initial concentration increases and seems to reach a plateau at concentration around 40 µM (concentrations tested in the 20 to 190 µM range).

SAR302503 (TG101348) is an extremely low permeability compound when the apical pH is pH 6.5 and at 20 µM. Its permeability increases with increasing concentrations but even at 40 µM at pH 6.5, the P_{app} was low (ie, 2.1×10^{-7} cm.sec^{-1}). The Permeability was saturated with values $> 20 \times 10^{-7}$ cm.sec^{-1} at concentrations ≥ 100 µM (up to 190 µM range).

SAR302503 (TG101348) is a P-gp substrate. P-gp appears saturated at concentrations equal to 20 µM.

SAR302503 (TG101348) is a P-gp inhibitor with an IC50 in the 10 to 11 µM range, depending on the substrate (digoxin and vinblastin).

SAR302503 (TG101348) is not a MRP substrate.

BLQ = below the limit of quantitation; BSA = bovine serum albumin; Caco-2 = human colonic adenocarcinoma cells; IC50 = half maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NA = not applicable; ND = not determined; P_{app} = apparent permeability coefficient; P_{app} ratio = P_{app} basal to apical / P_{app} apical to basal; P-gp = P-glycoprotein; SD = standard deviation.

Table 2.6.5.14-4: Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:	TRE0075/4.2.2.6-8
Study System:	In vitro
Test System:	HEK, HEK-OATP1B1 and HEK-OATP1B3 recombinant cell lines
Probe Substrate/Inhibitor:	· OATP1B1: Probe Substrate: Estradiol-17β-glucuronide [1μM]/Probe Inhibitor: Rifampicin [2 and 10 μM] · OATP1B3: Probe Substrate: Cholecystokinin-Octapeptide (CCK8) [0.5 μM]/Probe Inhibitor: Rifampicin [2 and 10 μM]
Incubation Time:	5-10 min
Analytical Method/Analyte:	Liquid scintillation counting/Radioactivity

		SAR302503 as inhibitor		
Inhibition of substrate uptake	Transporter	Concentration of SAR302503	IC50 (μM)	CV (95%)
[^{3}H]-Estradiol-17β-glucuronide	OATP1B1	0, 0.1, 0.3, 0.7, 1, 3, 7, 10, 30, and 100 μM	16.4	11.9 – 22.5 μM
[^{3}H]-CCK8	OATP1B3	0, 0.1, 0.3, 0.7, 1, 3, 7, 10, 30, and 100 μM	9.51	8.21 – 11.0 μM

Additional Information: Results were obtained using the 4-parameter logistic model (y = A + C / (1 + exp[- B * ln(x) – M]) with A = lower asymptote, C = upper asymptote, B = slope of the curve at EC50 and M = EC50). Non-linear regression was performed in SAS v8.0 software with an in house user interface (Speed V2.0). The lower and upper asymptotes were set to 0% and 100%, respectively. At IC50 net transport was reduced to 50%.

Table 2.6.5.14-4: Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Study No./Location in CTD:	TRE0075/4.2.2.6-8
Study System:	In vitro
Test System:	HEK, HEK-OATP1B1 and HEK-OATP1B3 recombinant cell lines
Probe Substrate/Inhibitor:	· OATP1B1: Probe Substrate: Estradiol-17β-glucuronide [1μM]/Probe Inhibitor: Rifampicin [2 and 10 μM] · OATP1B3: Probe Substrate: CCK8 [0.5 μM]/Probe Inhibitor: Rifampicin [2 and 10 μM]
Incubation Time:	Probe substrate: 5-10 min; SAR302503: 1, 2, 5, and 10 min
Analytical Method/Analyte:	Liquid scintillation counting/Radioactivity
Concentration:	0.1, 0.5, 1, and 10 μM [^{14}C]-fedratinib

	SAR302503 as substrate	
Substrate	Transporter	Results
[^{14}C]-fedratinib	OATP1B1	Not identified as a substrate
[^{14}C]-fedratinib	OATP1B3	Not identified as a substrate

Additional Information: Results were obtained by non-linear regression using the Michaelis-Menten kinetics model (fit = J_{max} • [S] / ([S] + Kt)).

CCK8 = cholecystokinin-octapeptide; CV = coefficient of variation; EC50 = half maximal effective concentration; HEK = human embryonic kidney; IC50 = half maximal inhibitory concentration; OATP = organic anion transporting polypeptide.

Table 2.6.5.14-5: Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:	TRI0013/4.2.2.6-9
Study System:	In vitro
Test System:	CHO, CHO-OAT3, CHO-OCT1, CHO-OCT2 recombinant cell lines and SB-BCRP-M vesicles
Probe Substrate/Inhibitor:	• OAT3: Probe Substrate: Estrone-3-sulfate [0.05 μM]/Probe Inhibitor: Probenecid [10 and 50 μM] • OCT1: Probe Substrate: TEA [25 μM]/Probe Inhibitor: Quinine [100 and 500 μM] • OCT2: Probe Substrate: Metformin [25 μM]/Probe Inhibitor: Quinine [10 and 50 μM] • BCRP-M vesicles: Probe Substrate: Methotrexate [100 μM]/Probe Inhibitor: Fumitremorgin C [10 μM]
Incubation Time:	0.5-15 min
Analytical Method/Analyte:	Liquid scintillation counting/Radioactivity

		SAR302503 as inhibitor		
Inhibition of substrate uptake	Transporter	Concentration of SAR302503	IC50 (μM)	CV (95%)
[^{3}H]-Estrone-3-sulfate	OAT3	0.1, 0.3, 0.7, 1, 3, 7, 10, 30, and 100 μM	No inhibition	--
[^{14}C]-TEA	OCT1	0.1, 0.3, 0.7, 1, 3, 7, 10, 30, and 100 μM	6.06	5.50 – 6.69 μM
[^{14}C]-Metformin	OCT2	0.1, 0.3, 0.7, 1, 3, 7, 10, 30, and 100 μM	0.780	0.577 – 1.05 μM
[^{3}H]-Methotrexate	BCRP	1, 3, 7, 10, 30, 70, and 100 μM	29.9	24.3 – 36.7 μM

BCRP = breast cancer resistance protein; CHO = Chinese hamster ovarian; CV = coefficient of variation; IC50 = half maximal inhibitory concentration; OAT = organic anion transporter; OCT = organic cation transporter; SB-BCRP-M = BCRP expressed in human cells (expressed in proprietary human “M” cells); TEA = tetraethylammonium.

Table 2.6.5.14-6: Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:		TRI0014/4.2.2.6-10		
Study System:		In vitro		
Test System:		HEK-OAT1 and wild type cell lines		
Probe Substrate/Inhibitor:		• OAT1: Probe Substrate: PAH [10 µM]/Probe Inhibitor: Probenecid [100 µM]		
Incubation Time:		5 min		
Analytical Method/Analyte:		Liquid scintillation counting/Radioactivity		
Concentration:		0, 1, 10, 50, and 100 µM		
		SAR302503 as inhibitor		
Inhibition of substrate uptake	Transporter	Results/ IC50 values from individual experiments	Mean	SEM
[^{3}H]-PAH (10 µM)	OAT1	No Inhibition	--	--
Additional Information: SAR302503 was not an inhibitor of human OAT1 in vitro.				

HEK = human embryonic kidney; IC50 = half maximal inhibitory concentration; OAT = organic anion transporter; PAH = p-aminohippuric acid; SEM = standard error of the mean.

Table 2.6.5.14-7: Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Study No./Location in CTD:	TRS0006/4.2.2.6-11			
Study System:	In vitro			
Method:	Transport study in the absence of concentration gradient of SAR302503; BSA 0.5% and pH 7.4 in both Apical and Basal chambers			
Test System:	Caco-2/TC7 cells			
Sampling Time:	120 min			
Analytical Method/Analyte:	Liquid scintillation counting/Radioactivity			
Compound	Concentration	Transporter Involvement $P_{app} \times 10^{-7}$ (cm.s^{-1}) ± SD		P_{app} Ratio
		Apical to basal transport	Basal to apical transport	
[^{14}C]-fedratinib	1 µM (525 ng/mL)	16.7 ± 1.0	181.4 ± 8.4	10.9
	5 µM (2620 ng/mL)	12.8 ± 1.4	175.1 ± 19.0	13.7
	10 µM (5250 ng/mL)	53.7 ± 3.4	131.8 ± 9.9	2.5
	20 µM (10500 ng/mL)	97.6 ± 3.3	130.1 ± 3.4	1.3
	50 µM (26200 ng/mL)	147.6 ± 1.4	149.9 ± 4.4	1.0
	100 µM (52500 ng/mL)	156.1 ± 7.0	147.2 ± 9.1	0.9
[^{3}H(G)]-digoxin	5 µM	4.1 ± 0.4	116.4 ± 1.3	28.4

Table 2.6.5.14-7: Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions (Continued)

Test Article: [^{14}C]-fedratinib

Study No./Location in CTD:	TRS0006/4.2.2.6-11
Study System:	In vitro
Method:	Transport study in the absence of concentration gradient of SAR302503; BSA 0.5% and pH 7.4 in both Apical and Basal chambers
Test System:	Caco-2/TC7 cells
Sampling Time:	120 min
Analytical Method/Analyte:	Liquid scintillation counting/Radioactivity

Compound	Concentration	Conditions	Transporter involvement $P_{app} \times 10^{-7}$ (cm.s^{-1}) ± SD		P_{app} Ratio
			Apical to basal transport	Basal to apical transport	
[^{14}C]-fedratinib	5 µM (2620 ng/mL)	Control	10.6 ± 0.9	152.7 ± 7.6	14.4
		+ CsA 10 µM [a]	34.4 ± 9.1	62.9 ± 9.3	1.8
		+ PSC833 1 µM [b]	28.7± 4.4	74.5 ± 4.1	2.6
		+ KO134 1 µM [c]	12.7 ± 1.3	141.8 ± 5.3	11.1
[^{3}H(G)]-digoxin	5 µM	Control	3.8 ± 0.1	88.7 ± 1.7	23.5
		+ CsA 10 µM [a]	29.6 ± 0.7	37.5 ± 1.0	1.3
[6.7-^{3}H(N)]-estrone sulfate	5 µM	Control	14.4 ± 1.9	37.7 ± 1.5	2.6
		+ KO134 1 µM [c]	18.7 ± 2.0	19.1 ± 1.6	1.0

Additional Information: The permeability value increased with the initial concentration applied suggesting a progressive SAR302503 concentration-dependent saturation of efflux transporters. The permeability ratios observed at 1, 5 and 10 µM were higher than 2, suggesting that efflux transporters are involved in the in vitro SAR302503 permeability. These ratios decreased from 13.7 to 0.9 in the range of 1 to 100 µM, indicating that transporters are totally saturated at 100 µM. SAR302503 transport polarization was abolished by addition of CsA (a P-gp/BCRP inhibitor) and PSC833 (a specific P-gp inhibitor) indicating that the active efflux of SAR302503 was mainly mediated by P-gp. The very low decrease of transport asymmetry observed in the presence of KO134 indicated that BCRP is poorly involved in SAR302503 efflux. Under our experimental conditions, a very slight degradation of SAR302503 was observed (i.e. < 2%), having no impact on the analysis of data and conclusion.

BCRP = breast cancer resistance protein; BSA = bovine serum albumin; Caco-2 = human colonic adenocarcinoma cells; CsA = cyclosporin A; P_{app} = apparent permeability; P_{app} ratio = P_{app} basal to apical / P_{app} apical to basal; P-gp = P-glycoprotein; SD = standard deviation.

a Cyclosporin A: a P-gp/BCRP inhibitor.
b PSC833: a P-gp specific inhibitor.
c KO134: a specific BCRP inhibitor.

Table 2.6.5.14-8: Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:	[redacted]1800-R1a/4.2.2.6-12
Study System:	In vitro
Test System:	Vesicles expressing the human BSEP or MRP2 transporters
Probe Substrate/Inhibitor:	• BSEP: Probe Substrate: taurocholic acid/Probe Inhibitor: ketoconazole • MRP2: Probe Substrate: estradiol-17β-glucuronide/Probe Inhibitor: MK571
Incubation Time:	2 and 20 min
Analytical Method:	LC-MS/MS
Concentration:	1, 10, 50, and 100 µM

		BSEP/MRP2 Inhibition			
Compound	Transporter	Concentration Range (µM)	IC50 (µM)	n	Comments
Fedratinib	BSEP	100 - 0.3	> 100	18	No concentration-dependent inhibition observed. 42.3% inhibition observed at 100 µM.
	MRP2	0 - 100	NA	18	No inhibition observed across the concentration range tested.

Additional Information: Fedratinib was not a substrate or inhibitor of human BSEP or MRP2 transporters in vesicle-based in vitro systems.

BSEP = bile salt export pump; IC50 = half maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; MRP2 = multidrug resistance-associated protein 2; NA = not applicable.

Table 2.6.5.14-9: Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Test Article: Fedratinib (SAR302503/TG101348)

Study No./Location in CTD:	[redacted]1800-R1b/4.2.2.6-13
Study System:	In vitro
Test System:	HEK cells expressing MATE1 and MATE2-K transporters
Probe Substrate/Inhibitor:	• MATE1: Probe Substrate: [^{14}C]-metformin (nominal 100 µM)/Probe Inhibitor: cimetidine (100 µM) • MATE2-K: Probe Substrate: [^{14}C]-tetraethylammonium (nominal 18 µM)/Probe Inhibitor: cimetidine (100 µM)
Incubation Time:	1.5 min
Analytical Method/Analyte:	Liquid scintillation counting/Radioactivity
Concentration:	0.3, 1, 3, 10, 30, and 100 µM

		MATE1/MATE2-K Inhibition				
Compound	Transporter	IC50 (µM)	SE of IC50	Inhibitor	Concentration (µM)	Percent Inhibition (%)
Fedratinib	MATE1	0.352	0.0696	Cimetidine	100	97.6
	MATE2-K	0.227	0.0758	Cimetidine	100	85.3

Additional Information: Fedratinib inhibited human MATE1- and MATE2-K-mediated probe substrate transport in HEK293 cell-based in vitro systems, with mean IC50 values of 0.352 and 0.227 µM, respectively.

HEK = human embryonic kidney; IC50 = half maximal inhibitory concentration; MATE = multidrug and toxin extrusion protein; SE = standard error.

15 薬物動態試験：その他

その他の薬物動態試験は実施していない。