レニオリシブリン酸塩

ジョエンジャ®錠 10 mg

ジョエンジャ®錠 30 mg

ジョエンジャ®錠 70 mg

第 2 部 CTD の概要

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4 薬物動態試験の概要文

株式会社オーファンパシフィック

略号一覧表

略語・用語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours	時間ゼロから 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration	投与後定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity	時間ゼロから無限大までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん抵抗性タンパク質
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
$C_{max,inlet,u}$	Estimated unbound C_{max} of an inhibitor at liver inlet	肝臓入口の阻害剤の推定非結合形 C_{max}
$C_{max,u}$	Unbound C_{max} at highest recommended dose at steady state	定常状態での推奨最大用量における非結合形 C_{max}
Cb/Cp	Blood to plasma concentration ratio	血液/血漿間濃度比
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
fmCYP3A4	Fraction metabolized by CYP3A4	CYP3A4 で代謝される割合
fu	Fraction unbound	非結合形分率
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HLM	Human liver microsomes	ヒト肝ミクロソーム
HPβCD	2-Hydroxypropyl beta cyclodextrin	2-ヒドロキシプロピル β シクロデキストリン
HPMC	Hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IC_{50}	Half maximal inhibition concentration	50%阻害濃度
$IC_{50,u}$	Unbound half maximal inhibition concentration	非結合形 50%阻害濃度
I_{gut}	Intestinal luminal concentration estimated as dose/250 mL	250 mL あたり投与量と推定される腸管内濃度
$I_{max,u}$	Maximal unbound concentration of the interacting drug at steady state	定常状態における相互作用薬の最大非結合濃度
IV	Intravenous	静脈内
K_i	Inhibition constant	阻害定数
k_{inact}	Maximal inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
$K_{i,u}$	Unbound inhibition constant	非結合形阻害定数
Km	Michaelis-Menton constant	ミカエリス定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法
LD	Lactation day	授乳開始後の日数
LSC	Liquid scintillation counting	液体シンチレーション計測法
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒素排出タンパク質
MRM	Multiple reaction monitoring	多重反応モニタリング
MRP	Multidrug resistance protein	多剤耐性タンパク質
ms	Milliseconds	ミリ秒
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

略語・用語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PI3Kδ	Phosphoinositide 3-kinase delta	ホスホイノシチド 3 キナーゼ δ
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPND	Pre- and postnatal development (study)	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能（に関する試験）
PND	Post-natal day	出生後の日数
PopPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PXR	Pregnane-X-receptor	プレグナン X 受容体
QWBA	Quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
R	Predicted AUC ratio of a sensitive enzyme substrate with and without an inducer	誘導薬の存在下と非存在下における CYP 分子種の感度の高い基質の推定 AUC 比
$R_{F/M}$	Female-to-male ratio	男女比
R_{acc}	Accumulation ratio	蓄積比
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SLC	Human solute carrier	ヒト溶質キャリア
SRM	Selected reaction monitoring	選択反応モニタリング
ss	Steady state	定常状態
SULT	Sulfotransferase	硫酸転移酵素
$T_{1/2}$	Half-life	半減期
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{last}	Time of last observed concentration	濃度測定最終時点
T_{max}	Time to the maximum concentration	最高濃度到達時間
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
UPLC	Ultra high performance liquid chromatography	超高速液体クロマトグラフィー
V_{ss}	Volume of distribution at steady-state	定常状態の分布容積

目次

頁
略号一覧表 2
2.6.4 薬物動態試験の概要文 7
2.6.4.1 まとめ 7
2.6.4.2 分析法 10
2.6.4.2.1 レニオリシブ 10
2.6.4.2.2 放射能 12
2.6.4.3 吸収 13
2.6.4.3.1 薬物動態 13
2.6.4.3.1.1 ラットにおける単回投与後の薬物動態 13
2.6.4.3.1.2 カニクイザルにおける単回投与後の薬物動態 13
2.6.4.3.2 トキシコキネティクス 14
2.6.4.3.2.1 マウスにおける単回経口投与後の TK 15
2.6.4.3.2.2 マウスにおける反復経口投与後の TK 15
2.6.4.3.2.3 ラットにおける反復経口投与後の TK 18
2.6.4.3.2.4 サルにおける反復経口投与後の TK 22
2.6.4.3.2.5 ラット及びウサギ生殖・発生毒性試験における反復経口投与後の TK 26
2.6.4.3.2.6 幼若ラットにおける反復経口投与後の TK 29
2.6.4.4 分布 31
2.6.4.4.1 *In vitro* 血中分布、血漿タンパク質結合、肝分布及びメラニン結合 31
2.6.4.4.2 *In vivo* 組織分布 31
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 32
2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝 32
2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝 35
2.6.4.5.2.1 ラット 35
2.6.4.5.2.2 カニクイザル 39
2.6.4.5.3 代謝物の安定性 41
2.6.4.5.4 *Ex vivo* 安定性 41
2.6.4.6 排泄 42
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 43
2.6.4.7.1 CYP 阻害剤又は誘導剤としてのレニオリシブ 43
2.6.4.7.2 CYP 酵素系以外の阻害剤又は誘導剤としてのレニオリシブ 43
2.6.4.7.3 CYP 酵素系以外の基質としてのレニオリシブ 45
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 45
2.6.4.9 考察及び結論 47
2.6.4.10 図表 48
2.6.4.11 参考文献 48

表一覧

表 2.6.4-1 各温度条件での各種マトリックス中レニオリシブの安定性 11
表 2.6.4-2 ラット及びサルにおける単回静脈内投与後のレニオリシブの薬物動態パラメータ 14
表 2.6.4-3 ラット及びサルにおける単回経口投与後のレニオリシブの薬物動態パラメータ 14
表 2.6.4-4 マウス 7 日間忍容性試験における初回経口投与 30 分後のレニオリシブの TK パラメータ（濃度） 15
表 2.6.4-5 マウス 4 週間がん原性予備試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ 16
表 2.6.4-6 マウス 26 週間がん原性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ 17
表 2.6.4-7 雄性ラット 2 週間探索的毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ 18
表 2.6.4-8 ラット 2 週間毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ 19
表 2.6.4-9 ラット 4 週間毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ 20
表 2.6.4-10 ラット 13 週間毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ 21
表 2.6.4-11 ラット 26 週間毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ 22
表 2.6.4-12 用量探索期における雄性サルにおける単回経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ 23
表 2.6.4-13 反復投与期における雄性サルにおける反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ 23
表 2.6.4-14 サル 7 日間毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ 23
表 2.6.4-15 サル 2 週間毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ 24
表 2.6.4-16 サル 13 週間毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ 25
表 2.6.4-17 サル 39 週間毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ 26
表 2.6.4-18 妊娠雌性ラットにおける 12 日間反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ 27
表 2.6.4-19 妊娠雌性ウサギにおける反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ 27
表 2.6.4-20 妊娠雌性ウサギにおける 14 日間反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ 28
表 2.6.4-21 授乳 10 日目（投与 2 h 後）の F0 雌性ラット乳汁検体中レニオリシブ濃度 28
表 2.6.4-22 幼若ラットにおける 3 週間反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ 29
表 2.6.4-23 10 週間幼若ラット毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ 30
表 2.6.4-24 マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞におけるレニオリシブ代謝物の生

成量 34
表 2.6.4-25 雄性ラットへの[^{14}C]レニオリシブ単回経口投与（10 mg/kg）又は静脈内投与（3 mg/kg）後のレニオリシブ及び代謝物の血漿中 PK パラメータ 36
表 2.6.4-26 無処置及び胆管カニューレ挿入雄性ラットへの[^{14}C]レニオリシブ経口投与（10 mg/kg）及び静脈内投与（3 mg/kg）後のプール（0～48 h）排泄物中の[^{14}C]レニオリシブ及び代謝物 37
表 2.6.4-27 雄性カニクイザルへの[^{14}C]レニオリシブ単回経口投与（20 mg/kg）又は静脈内投与（3 mg/kg）後のレニオリシブ及び代謝物の血漿中 PK パラメータ 40
表 2.6.4-28 カニクイザルへの[^{14}C]レニオリシブの経口投与（20 mg/kg）及び静脈内投与（3 mg/kg）後の排泄物プール（0～96 h）中の[^{14}C]レニオリシブ及び代謝物 41
表 2.6.4-29 雄性ウサギにおける片眼 0.6 mg の単回局所投与後の眼組織におけるレニオリシブの薬物動態パラメータ 46
表 2.6.4-30 異なる製剤の単回眼部局所投与（35 μL/眼、両眼）後の雄性ウサギ眼組織中レニオリシブの薬物動態パラメータ 47

図一覧

図 2.6.4-1 [$^{13}CD_3$]レニオリシブの構造 10
図 2.6.4-2 [^{14}C]レニオリシブの構造 12
図 2.6.4-3 [^{3}H]レニオリシブの構造 12
図 2.6.4-4 マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞におけるレニオリシブ（CDZ173）の推定生体内変換経路 35
図 2.6.4-5 ラット（*in vivo*）における[^{14}C]レニオリシブ（CDZ173）の推定生体内変換経路 38
図 2.6.4-6 サルにおけるレニオリシブの代謝に関わる主な反応 39

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

レニオリシブの薬物動態を、マウス、ラット、ウサギ、カニクイザル及びヒトの検体を用いて *in silico*、*in vitro*、*ex vivo* 及び *in vivo* で検討した。レニオリシブの血漿中薬物動態プロファイルは、マウス、ラット、サルにおける単回投与及び反復投与を用いて、複数の用量で検討した。バイオアベイラビリティの評価には、経口投与と静脈内投与を用いた。また、放射性標識したレニオリシブをラット及びサルに経口投与した後の体内動態、組織分布、滞留、蓄積、尿中及び糞中への排泄を評価した。

レニオリシブは経口投与後、速やかに吸収され、平均 T_{max} はマウスで 0.25～0.5 h、ラットで 0.25 h、サルで 2.6 h であった。レニオリシブの初回通過効果は低く、血漿タンパク質への結合率は中～高であり、非結合形分率はマウス 12.4%、ラット 8.2%、イヌ 3.8%、サル 9.9%及びヒト 5.5%であった（4.2.2.2-4）。ウサギにおける非結合形分率は測定していない。サルの血漿中では、レニオリシブはアルブミンと共有結合する可能性が示唆された。低用量（3.0 mg/kg）での単回静脈内投与後、血漿からの消失は二相性で、見かけの終末相の $T_{1/2}$ はラットで 3.4 h、サルでは 10.5 h であった。総放射能の血漿中終末相 $T_{1/2}$ は未変化体の $T_{1/2}$ よりも明らかに長かったことから、全身循環中に $T_{1/2}$ の長い代謝物が存在することが示唆された。ラット及びサルにおける血漿クリアランスは約 15~16 mL/分/kg で、肝血流量における相対的な血液クリアランスは中～高（23%～44%）であった。経口バイオアベイラビリティは中～高（ラット 59%、サル 100%超）で、曝露量はほぼ用量に比例した。

放射性試験において、レニオリシブの組織分布は中程度であり（定常状態の分布容積 V_{ss} : ラット 1.06 L/kg、サル 0.657 L/kg）、皮膚親和性が高いことが示された。雄性ラットへの単回経口投与（10 mg/kg）又は静脈内投与（3 mg/kg）後、胆汁、毛包、肝臓、腸壁、腎臓及びメラニン含有構造物への曝露量が最も高く、経口投与と静脈内投与でパターンが類似していた。これは代謝物プロファイルが類似していることに一致する。組織曝露量（AUC_{last}）は血液曝露量よりも低値であった。組織からの消失は比較的速やかでありで、最も長い $T_{1/2}$ は肝臓（37.5 h）、毛包（13.7 h 未満）及び腸壁（結腸、9.86 h）で認められた。皮膚の一部が有色である雄性 Long Evans ラット（単回経口投与、10 mg/kg）では、眼、触毛、有色素毛（包）及び肝臓での最高濃度（C_{max}）が最も高く、眼（脈絡膜の $T_{1/2}$ は 1,170 h、毛様体の $T_{1/2}$ は 1,550 h）、有色素毛包（$T_{1/2}$ は 159 h）及び触毛並びに有色素皮膚（$T_{1/2}$ は 171 h）などのメラニン含有構造で最も高い AUC_{last} が示された。最後に、雄性ウサギの眼にレニオリシブを単回局所投与（0.6 mg/眼）したとき、全ての眼組織で曝露が認められ、C_{max} は角膜で最も高く、AUC_{last} は眼球結膜で最も高かった。最長の $T_{1/2}$（2.24～0.420 h）は眼瞼結膜で認められた。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞において、レニオリシブの生体内変換は主に第 I 相代謝（レニオリシブ分子のテトラヒドロピリドピリミジン基及びピロリジン基）を介して起きた。これらの動物種間では代謝物プロファイルに質的な差はないが、量的な差が認められ、*in vitro* アッセイにおいて代謝物 M18 はヒトに特異的と考えられた。非臨床試験の動物種では、M18 は複数の生体内変換の組み合わせにより生成し、ラット及びサルの排泄物中に検出された。ラットの肝細胞におけるレニオリシブの代謝は、ラットにおける *in vivo* 代謝をよく反映していた。しかし、代謝物の 1 つである M28（*N*-脱アルキル化；糞便を主とする排泄物中にのみ観察）は *in vitro* では観察されなかったことから、腸内細菌叢を介した胆汁由来成分の代謝の可能性が示唆された。グルタチオントラッピングへの感受性を考慮すると、レニオリシブ及びその代謝物が細胞高分子

と共有結合する可能性は低いことが判明した。

毒性試験に用いられた動物種及びヒトでは、総曝露量の 10%を超える代謝物又は活性代謝物は血中で検出されなかったため、マウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験では、レニオリシブ未変化体のトキシコキネティックスのみを調べた。マウスを用いた 4 週間試験では、全ての用量で雌が雄より高い曝露量を示した。試験の開始時と終了時に、雌雄ともに C_{max} 及び AUC_{0-24h} が用量に比例して増加し、明らかな蓄積は認められなかった。レニオリシブを最高 120 mg/kg/日まで経口投与したラット 26 週間試験では、PK 用検体採取日及び性別に関係なく、AUC はほぼ用量に比例して増加した。蓄積傾向は見られなかった。全用量群及び全投与時点で曝露量（AUC_{0-24h}/用量）は雄に比べ雌で高い傾向が見られ、その比は 1.5～2.7 であった。サルでは、曝露量は雌雄間で同等であった。13 週間試験では、20～40 mg/kg で用量比を上回る曝露量の増加が見られ、最大 5 倍の蓄積が認められた。39 週間試験では、全身曝露量は 20～60 mg/kg の間でほぼ用量に比例して増加した。幼若ラットを用いた 10 週間毒性試験では、レニオリシブを出生後（PND）7～77 日目に投与した。PND7 における曝露量（AUC_{0-24h}）は、PND77 における曝露量の 2.5～8.3 倍高かった。曝露量に明確な性差は認められなかった。

ラットにおける[^{14}C]レニオリシブの主な排泄経路は糞便であり、単回経口投与（10 mg/kg）及び静脈内投与（3 mg/kg）の 168 h 後、放射能投与量の約 91%が糞便から回収された。その大部分は最初の 24 h で回収され、経口投与で 74.6%、静脈内投与で 81.0%であった。[^{14}C]レニオリシブの腎排泄は迅速で低値であり、静脈内投与では 0～24 h に投与量の 7.05%が尿中に検出され、168 h 後で 7.42%であった。経口投与では 6.08%であり、168 h 後で 6.44%であった。さらに、レニオリシブ未変化体の検出は、糞便中が投与量の 9.48%、尿中が 0.31%とわずかであり、大半が代謝を介した消失であった。最後に、ラットの出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する（PPND）試験では、レニオリシブを投与した F0 母動物由来の乳汁中に用量依存的にレニオリシブが排泄された。

サルに[^{14}C]レニオリシブを単回経口投与（20 mg/kg）又は静脈内投与（3 mg/kg）したとき、糞便及び尿中排泄率（0～192 h）はそれぞれ放射能投与量の約 51%～58%（主に M1 及び M5）及び約 5%～6%であり、大部分は 48 h 以内に回収された。未変化体の検出量がわずかであったことから、レニオリシブはほぼ全てが代謝によって消失することが示された。

レニオリシブのヒト肝細胞への取り込みは、1 つ又は複数の溶質キャリア系が調節する受動拡散プロセスを介することが判明した。胆管側膜を介した bile pockets（胆管腔）への排出には能動的トランスポータープロセスが媒介する可能性が高いが、側底膜を横切る輸送は受動的プロセスによってのみ起こる。ヒト肝ミクロソームでは、CYP3A4 がレニオリシブの酸化的代謝に関わる主要な酵素であり（94.5%）、他の酵素の寄与はわずかであった（CYP3A5 は 3.5%、CYP1A2 は 0.7%及び CYP2D6 は 0.4%）。レニオリシブは組換えヒト CYP1A1（肝外組織での代謝の可能性あり）と CYP3A4 で最も効率よく代謝された。CYP3A4 の阻害剤及び誘導剤は、ヒトにおけるレニオリシブの肝代謝クリアランスに影響すると考えらえた。

非臨床試験対象動物種の血漿、尿又は胆汁中の代謝物の特性解析及び構造解明により、試験対象動物種とヒトの代謝プロファイルの類似性が示されている。そこで、ヒトで同定された代謝物の薬物動態をラット及びサルの DMPK 試験で検討し、ラット及びサルにおける代謝物の曝露量を測定し、ヒトにおける曝露量と比較した。

ヒト肝ミクロソームにおいてレニオリシブは、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2C8 に対して、それぞれ 29、29、36 及び 41.5 μM の非結合形阻害定数（$Ki_{,u}$）を示した。また、$C_{max,u}/Ki_{,u}$

はそれぞれ 0.015、0.015、0.012 及び 0.011 であり、［ICH M12］の基準値（0.02）よりも低かった。このことから、*in vivo* でレニオリシブがこれらの酵素に対して阻害を起こさないと考えられた。一方で、CYP1A2 に対しては、時間依存的（不可逆的）な阻害が認められ、［ICH M12］に基づく阻害リスク値は 1.417 であり、1.25 の基準値を超えた。レニオリシブはまた、CYP3A4 及び CYP1A2 のレポーター遺伝子細胞株において、5 μM を超える濃度でヒトプレグナン X 受容体（PXR）を活性化した。

In vitro ヒト初代培養肝細胞において、レニオリシブによる CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 発現に対する R 値は、CYP2B6 で 0.17、CYP2C9 で 0.31 及び CYP3A4 で 0.02 であった。同様に、CYP 活性の誘導に対する R 値は、CYP2B6 で 0.09、CYP2C9 で 0.44 及び CYP3A4 で 0.41 であった。以上の結果から、レニオリシブは *in vivo* において CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導薬である可能性を完全には否定できないと考えられた［ICH M12］。レニオリシブは、プールしたヒト肝ミクロソームにおいて UGT1A1 を介したエチニルエストラジオールのグルクロン酸抱合を濃度依存的に阻害した（IC_{50} は 7.24 μM、$Ki_{,u}$ は 7.24 μM）。このことから、レニオリシブは *in vivo* で十分に高い濃度に達した場合、UGT による代謝を阻害する可能性がある。

In vitro でレニオリシブは有機アニオン輸送ペプチド OATP1B1 及び OATP1B3 を介した取り込みを阻害し、IC_{50} はそれぞれ 3.0 μM 及び 13.4 μM 並びに $C_{max,inlet,u}/IC_{50,u}$ はそれぞれ 6.56 及び 1.47 であった。また、有機カチオントランスポーターOCT1 及び OCT2 に対する IC_{50} はそれぞれ 39.9 μM 及び 3.4 μM であり、$C_{max,u}/IC_{50,u}$ はそれぞれ 0.2 及び 2.38 であった。さらに、*in vitro* で OAT1 及び OAT3 が媒介する輸送に対する IC_{50} はそれぞれ 73.8 μM 及び 15.2 μM であり、$C_{max,u}/IC_{50,u}$ はそれぞれ 0.11 及び 0.53 であった。これらの結果から、［ICH M12］に基づき、レニオリシブは *in vivo* において OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1 及び OAT3 を阻害する可能性がある。

レニオリシブは *in vitro* で排出トランスポーターである P-gp を阻害せず、乳がん抵抗性タンパク質（BCRP）を阻害した（IC_{50} は 18.9 μM、投与量/250 mL/ $IC_{50,u}$ は 487.65）。［ICH M12］に基づき、レニオリシブは *in vivo* において BCRP を阻害すると考えられた。

ヒト多剤・毒素排出タンパク質（MATE）ファミリーの主要なトランスポーターである MATE1 と MATE2-K は、*in vitro* でレニオリシブにより阻害され、IC_{50} はそれぞれ 6.70 μM 及び 0.85 μM、$C_{max,u}/IC_{50,u}$ はそれぞれ 1.21 及び 9.53 であった［ICH M12］。このことから、レニオリシブは、*in vivo* で十分な濃度に達した場合、MATE1 及び MATE2-K を阻害すると考えられた。

また、レニオリシブは *in vitro* でヒト胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）排出トランスポーターを阻害した（IC_{50} は 38 μM）。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　レニオリシブ

［試験番号[redacted]1105、資料番号 4.2.2.1-1］［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.1-2］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.1-3］［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.1-4］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.1-5］［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.1-6］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.1-7］［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.1-8］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.1-9］［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.1-10］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.1-11］［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.1-12］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.1-13］［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.1-14］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.1-15］［試験番号[redacted]2833、資料番号 4.2.2.1-16］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.1-17］［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-3］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-4］［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-1］

薬物動態（PK）試験において、[$^{13}CD_3$]、[^{13}C]又は[$^{2}H_3$]で標識したレニオリシブを内部標準として試料のレニオリシブ含量を測定した。有機溶媒を用いてタンパク質を沈殿させ、検体を遠心分離後、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（LC-MS/MS）により分析した。

試験に使用した標識内部標準[$^{13}CD_3$]レニオリシブの構造を図 2.6.4-1 に示した［4.2.2.1-3］［4.2.2.1-11］。

図 2.6.4-1　[$^{13}CD_3$]レニオリシブの構造

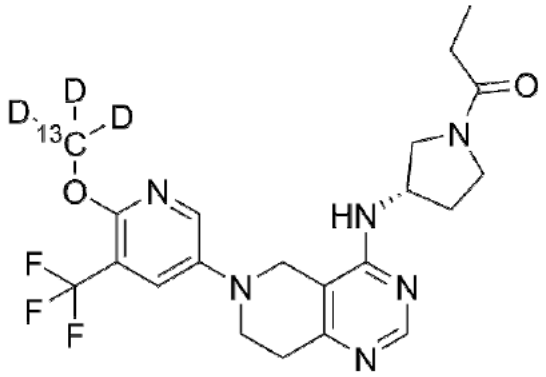


表 2.6.4-1 に示すように、レニオリシブは次に対して安定である。

- マウス血漿、−20°C で 178 日間、−80°C で 178 日間、+37°C で 24 h
- ラット血漿、−25°C で 42 日間、−65°C で 146 日間、+37°C で 24 h
- ウサギ血漿、−65°C で 81 日間
- イヌ血漿、+37°C で 24 h
- サル血漿、−65°C で 159 日間、+37°C で 24 h
- ヒト血漿、−20°C で 733 日間、−80°C で 783 日間、+37°C で 24 h
- マウス及びラット血液、+37°C で 7 h
- イヌ及びヒト血液、+37°C で 3 h
- 0.04 M メタ重亜硫酸ナトリウムを含むラット乳汁、−85°C ± 10°C で 105 日間

カニクイザル血液中では、開始 30 分以内に分解が認められ（30 分後、76.7%のレニオリシブが存在）、7 h 後までそれ以上減少しなかった。

マウス、ラット、ウサギ、サル又はヒト血漿中［4.2.2.1-1］［4.2.2.1-5］［4.2.2.1-6］［4.2.2.1-7］［4.2.2.1-8］及び母ラット由来乳汁中［4.2.2.1-16］の定量下限は 3.0 ng/mL であった（表 2.6.4-1）。

表 2.6.4-1　各温度条件での各種マトリックス中レニオリシブの安定性

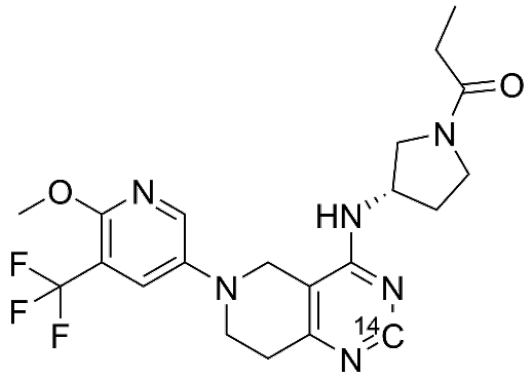
Matrix	Species	Stability		Location tested	CTD location
		Length of Storage	Temperature		
Plasma	Mouse	178 days	-20°C	[redacted]	4.2.2.1-1
	Mouse	178 days	-85°C		4.2.2.1-1
	Mouse	24.5 hours	+20°C		4.2.2.1-1
	Mouse	24 hours	+37°C		4.2.2.2-4
Plasma	Rat	146 days	-65°C		4.2.2.1-7
	Rat	42 days	-25°C		4.2.2.1-14
	Rat	24 hours	+37°C		4.2.2.2-4
Plasma	Rabbit	81 days	-65°C		4.2.2.1-12
Plasma	Dog	24 hours	+37°C		4.2.2.2-4
Plasma	Monkey	159 days	-65°C		4.2.2.1-5
	Monkey	24 hours	+37°C		4.2.2.2-4
Plasma	Human	733 days	-20°C		4.2.2.1-15
	Human	783 days	-80°C		4.2.2.1-13
	Human	104 days	-20°C		4.2.2.1-13
	Human	104 days	-80°C		4.2.2.1-13
	Human	182 days	-15°C		4.2.2.1-17
Blood	Mouse	7 hours	+37°C		4.2.2.2-4
Blood	Rat	7 hours	+37°C		4.2.2.2-4
Blood	Dog	3 hours	+37°C		4.2.2.2-4
Blood	Monkey	Degradation of 23.3% in 30 minutes, stable up to 7 hours	+37°C		4.2.2.2-4
Blood	Human	3 hours	+37°C		4.2.2.2-4
Milk	Rat	105 days	-85°C		4.2.2.1-16

マウス、ラット、ウサギの血漿及びラット乳汁中のレニオリシブ濃度は、タンパク質沈殿を使用し、LC-MS/MS 分析により測定した［4.2.2.1-1］［4.2.2.1-12］［4.2.2.1-14］［4.2.2.1-16］。[$^{13}CD_3$]レニオリシブを内部標準として用いた。レニオリシブは、マウス血漿中では+20°C で 24.5 h、−20°C 及び−85°C で 178 日間安定であり、ラット血漿中では−25°C で 42 日間［4.2.2.1-14］、室温で 23 h、−65°C 以下で 146 日間［4.2.2.1-7］、ウサギ血漿中では−65°C で 81 日間［4.2.2.1-12］、ラット乳汁中では−85°C 以下で 105 日間［4.2.2.1-16］安定である。以上の動物種の血漿中及び乳汁中における定量下限は 3.0 ng/mL であった。

ヒト血漿中のレニオリシブ濃度は、タンパク質を沈殿させた後、LC-MS/MS 分析により測定した［4.2.2.1-13］［4.2.2.1-15］。[$^{13}CD_3$]レニオリシブ/[$^{13}C,^{2}H_3$]レニオリシブを内部標準として使用した。その結果、レニオリシブは、ヒト血漿中で−80°C 以下で 783 日間［4.2.2.1-13］、−20°C で 733 日間安定である［4.2.2.1-15］。定量下限は 3.0 ng/mL であった。

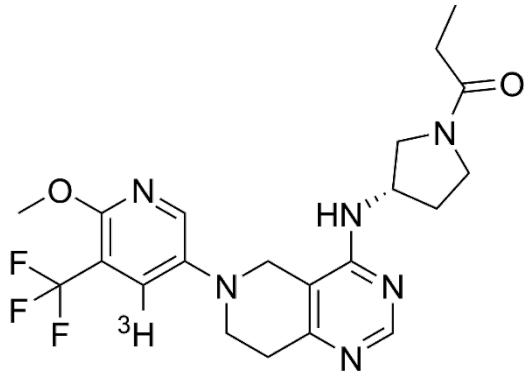
[^{14}C]レニオリシブリン酸塩を合成し［4.2.2.1-2］［4.2.2.1-9］、*in vitro* 試験及び *in vivo* ラット吸収・分布・代謝・排泄（ADME）試験に使用した［4.2.2.2-3］［4.2.2.4-1］。[^{14}C]レニオリシブの構造を図 2.6.4-2 に示した。

図 2.6.4-2　[^{14}C]レニオリシブの構造



トリチウム標識レニオリシブ（[^{3}H]レニオリシブ）を非臨床試験試料分析の用途で合成した［4.2.2.1-4］［4.2.2.1-10］。[^{3}H]レニオリシブの構造を図 2.6.4-3 に示した。

図 2.6.4-3　[^{3}H]レニオリシブの構造



2.6.4.2.2　放射能

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-3］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-5］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-6］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.3-2］

[^{14}C]標識レニオリシブを用いてラット ADME 試験［4.2.2.2-3］及びサル AME 試験を実施した［4.2.2.4-5］［4.2.2.4-6］。ラット及びサルの血液、血漿及び排泄物検体中の ^{14}C 放射能を液体シンチレーション計数法（LSC）で定量した。ラット ADME 試験及びサル AME 試験における血漿及び排泄物中の代謝物濃度及び代謝物パターン並びに異種代謝試験における肝細胞又はミクロソーム中の代謝物濃度及び代謝物パターンは、超高速液体クロマトグラフィー（UPLC）により得た。代謝物の構造は LC-MS 又は LC-MS/MS で解明した。

ラット ADME 試験における組織中のレニオリシブ濃度は、定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）により測定した［4.2.2.3-2］。QWBA における定量下限は、静脈内投与で 0.00883 nmol/g、経口投与で 0.0300 nmol/g であった。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　薬物動態

レニオリシブの薬物動態と体内動態をラット及びカニクイザルで検討した。

2.6.4.3.1.1　ラットにおける単回投与後の薬物動態

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-1］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-3］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-4］

ラットに 30 mg/kg までの用量で経口投与後、レニオリシブは速やかに吸収され、T_{max} は平均 0.25 h であった。[^{14}C]レニオリシブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与した後の吸収率は 46.2%～65.0%であった［4.2.2.2-3］。初回通過効果は低値であった。これらの結果は、低 pH では高い水溶性を示すが、生理的 pH の範囲では溶解性が低いことに一致していた。

雄性ラットに 3.0 mg/kg の用量で[^{14}C]レニオリシブリン酸塩を単回静脈内投与した後の血漿クリアランス（CL）は 14.9 mL/分/kg であった［4.2.2.2-3］（表 2.6.4-2）。血液/血漿間濃度比（Cb/Cp）が 0.752［4.2.2.2-4］の範囲であることより、血中クリアランスは 19.7 mL/分/kg と推定され、これは肝血流量の約 23%に相当する。よって、レニオリシブの全身クリアランスは中程度であると考えられた。V_{ss} は中程度（1.06 L/kg）であった。レニオリシブ（未変化体）の $T_{1/2}$ は、静脈内投与で 3.36 h、経口投与で 2.85 h であった。血漿中の総放射能の $T_{1/2}$ は、未変化体から得られた値よりも有意に長かったことから、全身循環中に $T_{1/2}$ の長い代謝物が存在することが示唆された。

ラットにおけるレニオリシブの経口バイオアベイラビリティ（F）は中程度（59.4%）であった（表 2.6.4-3）。薬物曝露量はほぼ用量に比例した。

ラットにおける塩類ブリッジング試験では、レニオリシブのフリー体と選択したレニオリシブリン酸塩との間に明らかな差は認められなかった［4.2.2.2-1］。

2.6.4.3.1.2　カニクイザルにおける単回投与後の薬物動態

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-2］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-6］

レニオリシブは、サルに 30 mg/kg までの用量で経口投与すると、速やかに吸収され、平均 T_{max} は 2.6 h であった。[^{14}C]レニオリシブリン酸塩を 20 mg/kg の用量で単回経口投与した後の吸収率は 71.8%～107%であった。

雄性サルに 3 mg/kg の用量で静脈内投与後、レニオリシブの V_{ss} は 0.657 L/kg と中程度であった（表 2.6.4-2）。全身血漿クリアランスは中程度で、サルの肝血流量 44 mL/分/kg に対し、平均で 15.6 mL/分/kg（約 35%）であった。初期相 $T_{1/2}$（λ1）は 0.40 h と短く、終末相 $T_{1/2}$（λ2）は 10.5 h であった。注目すべき点として、初期相が AUC 全体の 98.9%と大きな割合を占めたのに対し、終末相の寄与は 1.1%とわずかであった。レニオリシブの平均終末相 $T_{1/2}$ は 11 h であった。

サルにおけるレニオリシブのバイオアベイラビリティ（F）は 100%を超え、明らかな初回通過効果が無いことを示している（表 2.6.4-2）が、数値が 100%超えたことについては、この試験［4.2.2.4-6］がクロスオーバー試験ではなく、個体内変動が原因だった可能性がある。薬物曝露量はほぼ用量に比例した。

カニクイザルにおける塩類ブリッジング試験では、リン酸塩でフリー体と比較して（AUC 及び C_{max}）がわずかに高かったが、データのばらつきは大きかった［4.2.2.2-2］。

表 2.6.4-2 ラット及びサルにおける単回静脈内投与後のレニオリシブの薬物動態パラメータ

PK parameters	Rat Han Wistar[a,b] Male	Cynomolgus monkey[a,c] Male
IV dose (mg/kg)	3	3
Free base/salt form	Phosphate	Phosphate
Matrix	Plasma	Plasma
AUC_{inf} (ng·h/mL)	3,334	3,240
AUC_{inf}/Dose ((ng·h/mL)/(mg/kg))	1,111	1,080
CL (mL/min/kg)	14.9 (blood: 19.7[d])	15.6 (blood: 23.3[e])
V_{ss} (L/kg)	1.06	0.657
Apparent $T_{1/2}$ (h)	3.36	0.40 (λ1)/10.5 (λ2)[f]

[a]=[^{14}C]leniolisib, [b]=Study 1100673, [c]=Study 1500290, [b,c]= PK Tabulated Summary 2.6.5.16, [d]=Blood clearance in rat was calculated based on a blood to plasma ratio of 0.752 (Study 1100674), [e]=Blood clearance in monkey was calculated based on a blood to plasma ratio of 0.673 (Study 1100674), [f]=$T_{1/2}$ derived from two compartmental analysis.
In Rat Han Wistar, pharmacokinetic parameters of total radiolabeled components and parent compound in circulation was calculated using the non-compartmental analysis module of Phoenix WinNonlin 6.1 (Pharsight Corp.). The QWBA data were evaluated using the non-compartmental analysis module of the Phoenix WinNonlin 6.1 software. AUC_{all} values were calculated using the linear trapezoidal method. In Cynomolgus monkey, all pharmacokinetic parameters for radioactivity and parent compound were calculated with the computer program Phoenix64® software (S3). The PK parameters were calculated using a non-compartmental model as well as a two compartment model. The AUC_{last} was calculated using the linear trapezoidal rule. AUC_{inf}=AUC_{last}+(C_{last}/Lambda_Z).
AUC_{inf} (ng•h/mL) was calculated using the following formula:
AUC_{inf} (ng•h/mL) = AUC_{inf} (μM•h) × molecular weight of leniolisib (450.47 μg/μmol) × 1000

表 2.6.4-3 ラット及びサルにおける単回経口投与後のレニオリシブの薬物動態パラメータ

PK parameters	Rat Han Wistar[a,f] Male	Rat Han Wistar[d] Male	Cynomolgus monkey[c] Male+Female	Cynomolgus monkey[a,e] Male
dose (mg/kg)	10	30	10	20
Route of administration	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage
Free base/salt form	Phosphate	Phosphate	Phosphate	Phosphate
Formulation		CMC:Tween80:water (0.5:0.5:99)[g]		
Matrix	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
T_{max} (h)	0.25	0.25	2.0	2.6
C_{max} (ng/mL)	1,365	5,500	2,019	7,080
C_{max} /Dose ((ng/mL)/(mg/kg))	137	183	202	354
AUC_{inf} (ng·h/mL)	6,847	15,400[b]	7,781	30,300
AUC_{inf}/Dose ((ng·h/mL)/(mg/kg))	685	513[b]	778	1,515
Oral Bioavailability (%)	59.4	-	-	141

[a]=[^{14}C]leniolisib, [b]=$AUC_{0\text{-}24h}$ instead of AUC_{inf}, [c]=Study 1100476, [d]=Study 1100380, [e]=Study 1500290, [f]=Study 1100673, [e,f]=PK Tabulated Summary 2.6.5.16, [g]=methylcellulose was used instead of CMC (carboxymethylcellulose) for rat 10 mg/kg and monkey 20 mg/kg, - = not determined
In Rat Han Wistar, pharmacokinetic parameters of total radiolabeled components and parent compound in circulation was calculated using the non-compartmental analysis module of Phoenix WinNonlin 6.1 (Pharsight Corp.). The QWBA data were evaluated using the non-compartmental analysis module of the Phoenix WinNonlin 6.1 software. AUCall values were calculated using the linear trapezoidal method. In Cynomolgus monkey, all pharmacokinetic parameters for radioactivity and parent compound were calculated with the computer program Phoenix64® software (S3). The PK parameters were calculated using a non-compartmental model as well as a two compartment model. The AUC_{last} was calculated using the linear trapezoidal rule. AUC_{inf}=AUC_{last}+(C_{last}/Lambda_Z).
C_{max} (ng/mL) was calculated using the following formula:
C_{max} (ng/mL) = C_{max} (μM) × molecular weight of leniolisib (450.47 μg/μmol) × 1000
AUC_{inf} (ng•h/mL) was calculated using the following formula:
AUC_{inf} (ng•h/mL) = AUC_{inf} (μM•h) × molecular weight of leniolisib (450.47 μg/μmol) × 1000

2.6.4.3.2 トキシコキネティクス

毒性試験と同時に実施したトキシコキネティクス（TK）試験の結果を以下に記す。これらの試

験では、毒性試験の対象動物種及びヒトにおいて、総曝露量の 10%を超える代謝物又は活性代謝物は血中で検出されなかったためレニオリシブ未変化体のトキシコキネティックスのみを調べた。

2.6.4.3.2.1 マウスにおける単回経口投与後の TK

［参考資料：試験番号 [redacted]17-001、資料番号 4.2.3.4.2.1］

CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic wt/wt マウスを用いた 7 日間の非 GLP がん原性用量設定試験［4.2.3.4.2.1］において、1 日目の投与 30 分後に全動物から血漿検体を 1 回採取した。動物にはレニオリシブを 0、60、120 及び 240 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。溶媒対照群動物の血漿検体には定量可能な量のレニオリシブは含まれていなかった。レニオリシブを投与した動物は全てレニオリシブに曝露され、平均血漿中濃度は 20,180 ng/mL であった。全ての用量で投与後 30 分の曝露量は、雄より雌の方がわずかに高値であった。平均濃度を表 2.6.4-4 に示す。

表 2.6.4-4 マウス 7 日間忍容性試験における初回経口投与 30 分後のレニオリシブの TK パラメータ（濃度）

Gender	Day	Dose (mg/kg)	C_{30min} (ng/mL)
Male	1	60	5,836
		120	11,224
		240	16,220
Female	1	60	9,344
		120	14,240
		240	20,180

5 animals/gender/group; C_{30min}, plasma concentration 30 minutes post dose; h, hour; kg; kilogram; ng, nanogram; mg, milligram; mL, milliliter. Mean values shown.

（試験番号 [redacted]17-001、資料番号 4.2.3.4.2.1）

2.6.4.3.2.2 マウスにおける反復経口投与後の TK

［試験番号 [redacted]1462、資料番号 4.2.3.4.2.2］

［試験番号 48943[redacted]2858、資料番号 4.2.3.4.2.3］

CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic wt/wt マウスを用いた 4 週間の GLP がん原性予備試験において、1 日目と 28 日目にスパースサンプリングを行い、レニオリシブの TK を検討した［4.2.3.4.2.2］。動物にはレニオリシブを 100、240 及び 500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 4 週間以上経口投与した。

単回投与後又は 4 週間の反復投与後、レニオリシブを投与した全ての動物でレニオリシブへの曝露が確認された。本試験の最高用量（500 mg/kg）での忍容性が低かったため、500 mg/kg 群の動物は全て早期に試験を終了した。したがって、500 mg/kg 群については TK の結論は得られなかった。C_{max} は通常、100 及び 240 mg/kg/日では投与後 0.25～0.5 h（T_{max}）、500 mg/kg/日では投与後 1～3 h で到達した。全ての用量で雄性ラットは雌性ラットよりもレニオリシブへの曝露量が低値であった。28 日間の反復経口投与後、レニオリシブの明らかな蓄積は認められなかった。しかし、投与期間終了時の曝露量は 1 日目と比較してわずかに高い傾向が認められた。両日とも、C_{max} と $AUC_{0\text{-}24h}$ は雌雄ともに用量に比例して増加した。TK パラメータを表 2.6.4-5 に示す。

表 2.6.4-5 マウス 4 週間がん原性予備試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ

Gender	Day	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL) / (mg/kg/day)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC/Dose (ng·h/mL) / (mg/kg/day)
Male	1	100	0.25	10,300	103	25,200	252
		240	0.25	18,300	76.1	72,000	300
		500	3	25,100	50.3	231,000	461
	28	100	0.25	15,100	151	37,100	371
		240	0.25	16,400	68.2	65,500	273
Female	1	100	0.25	9,220	92.2	45,100	451
		240	0.25	20,900	86.9	72,100	300
		500	1	35,600	71.1	198,000	396
	28	100	0.25	11,300	113	50,800	508
		240	0.5	27,200	113	119,000	495

Sparse sampling: 3 animals/gender/time points (18 satellite animals/gender/group).
AUC, area under curve; C_{max}, maximum plasma concentration; h, hour; kg, kilogram; ng, nanogram; mg, milligram; mL, milliliter; T_{max}, time to reach the highest plasma concentration. Mean values shown.

（試験番号 [redacted] 1462、資料番号 4.2.3.4.2.2）

CByB6F1/Tg rasH2 半接合マウスを用いた 26 週間 GLP がん原性試験でレニオリシブの TK を検討した。非トランスジェニック CByB6F1 ハイブリッドマウスから 1 日目と 26 週目に TK 用検体を採取した。動物にはレニオリシブを 10, 30 及び 80 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 26 週間以上経口投与した［4.2.3.4.2.3］。

レニオリシブの投与動物における血漿中濃度測定値は個体間のばらつきが大きく、CV 値は 2.4%～159.3%であった。レニオリシブ最高濃度到達時間（T_{max}）は、投与後 0.25 h であったが、177 日目に 10 mg/kg/日を投与した雌の T_{max} は投与後 0.5 h であった。1 日目のレニオリシブの濃度-時間曲線は 177 日目と類似しており、雌雄ともにほぼ同様であった。濃度-時間プロファイルは、T_{max} 到達後のレニオリシブ平均濃度の急速な低下を示した。投与 24 時間後のレニオリシブ濃度は 80 mg/kg/日群の、177 日目投与翌日（24 時間後）を除き定量下限（3 ng/mL）未満であった。80 mg/kg/日群の、177 日目投与翌日のレニオリシブ濃度は定量下限未満～674 ng/mL の間でばらついていた。1 日目及び 177 日目のレニオリシブの C_{max} 曝露量及び $AUC_{0\text{-}24h}$ 曝露量は用量増加に伴って増大した。10 mg/kg～80 mg/kg の用量で、$AUC_{0\text{-}24h}$ 曝露量の増加は用量比より高かったが、C_{max} 曝露量は雌雄ともに用量比より低かった。177 日間の反復経口投与後、レニオリシブの明確な蓄積は認められず、$AUC_{0\text{-}24h}$ 蓄積比（R_{acc}）は 0.9～1.6、C_{max} 蓄積比は 0.5～1.1 であった。$AUC_{0\text{-}24h}$ の雌雄比（$R_{F/M}$）は 1.4～2.0、C_{max} の $R_{F/M}$ は 1.0～1.7 であり、曝露量は雌が雄より高値であった。TK パラメータを表 2.6.4-6 に示す。

表 2.6.4-6 マウス 26 週間がん原性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ

Gender	Day	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL) / (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	AUC/Dose (ng·h/mL) / (mg/kg/day)
Male	1	10	0.25	1,690	169	1,520	152
		30	0.25	4,830	161	7,270	242
		80	0.25	9,120	114	18,100	227
	177	10	0.25	1,480	148	1,460	146
		30	0.25	5,260	175	7,500	250
		80	0.25	5,520	69.0	28,100	351
Female	1	10	0.25	2,810	281	3,000	300
		30	0.25	6,140	205	10,900	364
		80	0.25	10,400	130	30,700	384
	177	10	0.5	1,540	154	2,810	281
		30	0.25	6,130	204	11,700	388
		80	0.25	9,400	118	40,500	507

Sparse sampling: 3 animals/gender/time points.
$AUC_{0\text{-}24h}$, area under the plasma concentration-time curve from time point zero to 24 hours after leniolisib administration (calculated according to the linear trapezoidal rule, with linear/log interpolation); C_{max}, maximum plasma concentration; h, hour; kg, kilogram; ng, nanogram; mg, milligram; mL, milliliter; T_{max}, time to reach the highest plasma concentration.. Mean values shown.

（試験番号 48943[redacted]/[redacted]2858、資料番号 4.2.3.4.2.3）

2.6.4.3.2.3　ラットにおける反復経口投与後の TK

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.2.1］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.2.2］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.2.3］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.2.4］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.2.5］

ラットを用いた 2 週間の非 GLP 探索的毒性試験を行い、1 日目及び 15 日目のレニオリシブの TK を検討した。1 群 5 匹の雄性 Wistar ラットに、レニオリシブを 30、100 及び 300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 15 日間経口投与した［4.2.3.2.1］。30～100 mg/kg/日の用量での 1 日目の単回投与後及び 15 日目の反復投与後、血漿中 AUC 曝露量は用量比を超えて増加した。100～300 mg/kg/日の用量では、1 日目及び 15 日目の AUC 曝露量は、用量に比例して増加した。1 日目と比較し、反復投与後のラット血中レニオリシブの蓄積は認められなかった。TK パラメータを表 2.6.4-7 に示す。

表 2.6.4-7　雄性ラット 2 週間探索的毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ

Gender	Day	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL) / (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	AUC/Dose (ng·h/mL) / (mg/kg/day)
Male	1	30	1.00	1580	52.7	5570	186
		100	0.250	5240	52.4	54700	547
		300	1.00	16400	54.7	175000	584
	15	30	0.500	1390	46.3	6030	201
		100	5.00	6360	63.6	86000	860
		300	0.50	22000	73.3	248000	827

5 animals/group, TK sparse sampling, n=2 per group per time point. study. Mean values shown.
AUC, area under curve; C_{max}, maximum plasma concentration; h, hour; kg, kilogram; ng, nanogram; mg, milligram; mL, milliliter; T_{max}, time to reach the highest plasma concentration.

（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.2.1）

ラットを用いた 2 週間の GLP 毒性試験において、1 日目及び 16 日目（2 週目）に PK 用検体を採取し、レニオリシブの TK を検討した。動物にはレニオリシブを 10、50 及び 300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回投与した［4.2.3.2.2］。1 日目及び 16 日目の両日で、レニオリシブの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は 10～300 mg/kg の間でほぼ用量に比例して増加した（1 日目の $AUC_{0\text{-}24h}$ は雄のみ 50～300 mg/kg の間で用量比を超えて増加する傾向があり、雌の全身曝露量がわずかに高値であった）。16 日目の $AUC_{0\text{-}24h}$ は 1 日目の 1.17 倍高値であった。雌の全身曝露量は雄の 2.45 倍高値であった。TK パラメータを表 2.6.4-8 に示す。

表 2.6.4-8　ラット 2 週間毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ

Gender	Day	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL) / (mg/kg/day)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC/Dose (ng·h/mL) / (mg/kg/day)
Male	1	10	0.500	1,990	199	5,920	592
		50	1.00	8,090	162	27,200	540
		300	1.00	26,200	87.2	281,000	936
	16	10	1.00	2,200	220	6,720	672
		50	0.50	10,600	212	40,600	811
Female	1	10	0.500	2,930	293	12,100	1,220
		50	0.500	17,800	356	106,000	2,120
		300	1.00	87,700	292	557,000	1,860
	16	10	0.500	3,780	378	14,700	1,440
		50	0.500	15,100	302	86,800	1,740

10 animals/gender/group, TK sparse sampling, n=2 per time point
AUC, area under curve; C_{max}, maximum plasma concentration; h, hour; kg, kilogram; ng, nanogram; mg, milligram; mL, milliliter; T_{max}, time to reach the highest plasma concentration. Mean values shown.

（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.2.2）

Wistar Hannover ラットを用いた 4 週間の GLP 毒性試験において、1～2 日目及び 21～22 日目に血漿及び皮膚の検体を採取し、レニオリシブの TK を検討した。レニオリシブを 10、30 及び 90 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回ラットに経口投与した［4.2.3.2.3］。

T_{max} は、試験日、用量又は性別に関係なく、0.5 h（初回採取時点）～1 h の間であった。レニオリシブの単回投与後又は反復投与後、AUC_{0-24h} 曝露量及び C_{max} 曝露量ともに、ほぼ用量に比例して増加した。レニオリシブの反復投与では、用量及び性別に関わらず、明確な蓄積は認められなかった。血漿中のレニオリシブへの曝露量は、試験日及び用量に関わらず、雌性ラットでは雄の約 2～3 倍高値であった（表 2.6.4-9）。試験終了時の皮膚のレニオリシブ量は用量依存的に増加した。また、用量及び性別に関わらず、試験終了時の皮膚中のレニオリシブ量は血漿中（21/22 日目、24 h）の約 3～33 倍高値であった。試験終了時、皮膚中のレニオリシブ量に性差はなかった。しかし、個体間のばらつきは中程度を超えていたため、皮膚曝露に関する結論には注意が必要である。

表 2.6.4-9　ラット 4 週間毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ

Gender	Day	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL) / (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	AUC/Dose (ng·h/mL) / (mg/kg/day)
Male	1/2	10	0.5	2,400	240	4,590	459
		30	0.5	5,000	167	20,100	670
		90	1	10,800	120	55,800	620
	21/22	10	0.5	2,520	252	4,940	494
		30	0.5	5,880	196	20,800	693
		90	1	13,700	152	88,200	980
Female	1/2	10	0.5	3,010	301	11,100	1,110
		30	0.5	8,300	277	39,400	1,310
		90	0.5	173,000	192	152,000	1,690
	21/22	10	0.5	3,420	342	8,510	851
		30	0.5	10,400	347	42,500	1,420
		90	1	22,500	250	169,000	1,880

10 animals/gender/group, TK sparse sampling, n=2 per time point
AUC, area under curve; C_{max}, maximum plasma concentration; h, hour; kg, kilogram; ng, nanogram; mg, milligram; mL, milliliter; T_{max}, time to reach the highest plasma concentration. Mean values shown.

（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.2.3）

ラットを用いた 13 週間の GLP 毒性試験において、1 日目及び 90 日目に検体を採取し、レニオリシブの TK を検討した［4.2.3.2.4］。なお、90/120 mg/kg/日群では 36 日目も検体を採取した。ラットにレニオリシブを 10、30 及び 90/120 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 13 週間以上経口投与した。6 週目からは、高用量を 90 から 120 mg/kg/日に増量した。レニオリシブを投与された動物は全てレニオリシブ未変化体に曝露された。最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は、用量及び性別に関係なく、投与後 0.5～1.0 h であった。レニオリシブの単回投与後及び反復投与後、雌雄ともに AUC 曝露量は、1 日目はほぼ用量に比例して増加し、90 日目はやや用量比を超えて増加した。雌は全群で全測定日の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$/用量）が雄より高くなる明らかな傾向はなく、雌雄の比は 2 以下であった。90 日目と 36 日目及び 90 日目と 1 日目の $AUC_{0\text{-}24h}$/用量を比較した場合、反復投与によるレニオリシブの蓄積の明確な傾向は認められず、比は 2 以下であった（1 測定値のみで 2.1 という比であった）。AUC 全身曝露量の個体間のばらつきは、用量及び性別に関わらず小さかった。TK パラメータを表 2.6.4-10 に示す。

表 2.6.4-10　ラット 13 週間毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ

Gender	Day	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL) / (mg/kg/day)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC/Dose (ng·h/mL) / (mg/kg/day)
Male	1	10	0.5	4,380	438	6,150	615
		30	0.5	5,690	190	23,700	791
		90	0.5	14,800	164	99,000	1,100
	36	120	1	19,400	162	43,900*	366*
	90	10	0.5	3,860	386	8,420	842
		30	0.5	9,260	309	44,900	1,500
		120	3	21,800	182	273,000	2,280
Female	1	10	0.5	3,780	378	11,800	1,180
		30	1	8,160	272	41,900	1,400
		90	0.5	26,100	290	146,000	1,620
	36	120	1	25,200	210	63,100*	526*
	90	10	0.5	3,670	367	13,500	1,350
		30	1	11,900	397	68,800	2,290
		120	0.5	28,400	237	288,000	2,400

10 or 15 animals/gender/group, TK sparse sampling, n=2 per time point; *=AUC_{0-3h}
AUC, area under curve; C_{max}, maximum plasma concentration; h, hour; kg, kilogram; ng, nanogram; mg, milligram; mL, milliliter; T_{max}, time to reach the highest plasma concentration. Mean values shown.

（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.2.4）

ラットを用いた 26 週間の GLP 毒性試験において、1 日目及び 181 日目［120 mg/kg/日群の雌については 159 日目（23 週目）］にスパースサンプリングを行い、レニオリシブの TK を検討した。レニオリシブを 15、40 及び 120 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、10 及び 40 mg/kg/日の用量では 26 週間以上、120 mg/kg/日の用量では 23 週間以上経口投与した［4.2.3.2.5］。

T_{max} は、用量群及び性別に関係なく 0.5 h であり、全身曝露量のばらつき（複合 AUC の全身曝露量）は小さかった。レニオリシブの単回投与後及び反復投与後、AUC 曝露量は、試験日及び性別に関係なく、ほぼ用量に比例して増加した。23 週目（159 日目）又は 26 週目（181 日目）と 1 週目（1 日目）との間で AUC_{0-24h}/用量を比較した場合、レニオリシブの反復投与後に蓄積の傾向は認められず、比は 0.7～1.3 であった。雌性ラットは雄性ラットに比べ、全群で全試験日の曝露量（AUC_{0-24h}/用量）が高値の傾向にあり、その比は 1.5～2.7 であった。TK パラメータを表 2.6.4-11 に示す。

表 2.6.4-11　ラット 26 週間毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ

Gender	Day	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL) / (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	AUC/Dose (ng·h/mL) / (mg/kg/day)	Ratio AUC/Dose Day 159 or 181 / Day 1
Male	1	15	0.5	4,450	297	14,300	955	
		40	0.5	10,700	268	43,600	1,090	
		120	1	15,000	125	144,000	1,200	
	181	15	0.5	4,560	304	13,600	905	0.9
		40	0.5	13,100	328	55,800	1,400	1.3
		120	0.5	22,300	186	142,000	1,180	1.0
Female	1	15	0.5	9,690	646	27,700	1,850	
		40	0.5	21,100	528	117,000	2,930	
		120	0.5	25,000	208	240,000	2,000	
	159	120	3.0	33,900	283	311,000	2,590	1.3
	181	15	0.5	6,760	451	25,900	1,720	0.9
		40	0.5	19,100	478	83,600	2,090	0.7

10 animals/gender/group, TK sparse sampling, n=2 per time point
AUC, area under curve; C_{max}, maximum plasma concentration; h, hour; kg, kilogram; ng, nanogram; mg, milligram; mL, milliliter; T_{max}, time to reach the highest plasma concentration. Mean values shown.

（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.2.5）

2.6.4.3.2.4　サルにおける反復経口投与後の TK

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.2.6］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.2.7］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.2.8］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.2.9］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.2.10］

雄性サル（カニクイザル）を用いた非 GLP 用量探索毒性試験で、レニオリシブの TK を検討した［4.2.3.2.6］。本試験は、用量探索期及び反復投与期の 2 期構成で実施した。用量探索期では、1、7 及び 10 日目にそれぞれ 15、50 及び 150 mg/kg へ用量を漸増しレニオリシブを単回経口投与した。反復投与期には 15 及び 150 mg/kg/日の用量で、レニオリシブを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。用量探索期の各投与後（1, 7 及び 10 日目）に TK 検体を採取した。反復投与期の TK 検体は 1 日目及び 7 日目に採取した。

最高血漿中濃度到達時間は、用量に関わらず、用量探索期では 0.67～3 h、反復投与期では 1.67～3 h であった。レニオリシブの血漿中濃度データはばらつきが大きく、以下の結論には注意が必要である。単回経口投与（用量探索期）及び反復経口投与（反復投与期）後の AUC 曝露量及び C_{max} 曝露量は、全用量群でほぼ用量に比例して増加した。サル血漿中への蓄積は全用量群で認められなかった。用量探索期及び反復投与期の TK パラメータをそれぞれ表 2.6.4-12 及び表 2.6.4-13 に示す。

表 2.6.4-12　用量探索期における雄性サルにおける単回経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ

Gender	Day	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL) / (mg/kg/day)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC/Dose (ng·h/mL) / (mg/kg/day)
Male	1	15	0.67	3,384	226	8,367	559
		50	1.50	8,010	160	27,400	548
		150	3.00	17,900	119	131,000	877

3 animals/group
AUC, area under curve; C_{max}, maximum plasma concentration; h, hour; kg, kilogram; ng, nanogram; mg, milligram; mL, milliliter; T_{max}, time to reach the highest plasma concentration. Mean values shown.
（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.2.6）

表 2.6.4-13　反復投与期における雄性サルにおける反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ

Gender	Day	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL) / (mg/kg/day)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC/Dose (ng·h/mL) / (mg/kg/day)
Male	1	15	1.67	1,442	96	6,523	240
		150	3.00	29,600	198	248,000	1,660
	7/8	15	1.67	4,080	272	11,100	738
		150	2.33	17,600	117	147,000	981

3 animals/group
AUC, area under curve; C_{max}, maximum plasma concentration; h, hour; kg, kilogram; ng, nanogram; mg, milligram; mL, milliliter; T_{max}, time to reach the highest plasma concentration. Mean values shown.
（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.2.6）

カニクイザルを用いた 7 日間の非 GLP 毒性試験を実施し、1 日目及び 7 日目のレニオリシブの TK を検討した。雄性サル 3 匹にレニオリシブを 300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 7 日間経口投与した［4.2.3.2.7］。反復投与後の曝露量は、初回投与後の曝露量の 1.87 倍高値であった。3 例全てで投与 7 h 後に T_{max} に到達したが、1 例では高濃度が持続し、投与 24 h 後の濃度は投与 7 h 後の値の 80%であった。TK パラメータを表 2.6.4-14 に示す。

表 2.6.4-14　サル 7 日間毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ

Gender	Day	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL) / (mg/kg/day)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC/Dose (ng·h/mL) / (mg/kg/day)
Male	1	300	7	18,900	63	242,000	805
	7	300	7	31,500	105	453,000	1,510

n=3 animals/group
AUC, area under curve; C_{max}, maximum plasma concentration; h, hour; kg, kilogram; ng, nanogram; mg, milligram; mL, milliliter; T_{max}, time to reach the highest plasma concentration. Mean values shown.
（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.2.7）

サルを用いた 2 週間の GLP 毒性試験において、1 日目及び 15 日目にスパースサンプリングを行い、レニオリシブの TK を検討した。動物にレニオリシブを 30、100 及び 300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回投与した［4.2.3.2.8］。全動物がレニオリシブに全身曝露された。1 日目のレニオリシブの全身曝露量（AUC_{0-24h}）は、30～300 mg/kg の間でほぼ用量に比例して増加した。15 日目のレニオリシブの AUC_{0-24h} は、30～100 mg/kg の間でほぼ用量に比例して増加した。30 mg/kg/日（雌雄）及び 100 mg/kg/日（雄のみ）の用量で、1 日目の AUC_{0-24h} は、平均して 15 日目の 2 倍高値で

あった。雄の全身曝露量は雌の 2.3 倍高値であった。TK パラメータを表 2.6.4-15 に示す。

表 2.6.4-15　サル 2 週間毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ

Gender	Day	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL) / (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	AUC/Dose (ng·h/mL) / (mg/kg/day)
Male	1	30	2.17	9,960	332	41,700	1,390
		100	2.33	23,600	236	228,000	2,280
		300	5.40	42,100	140	538,000	1,800
	15	30	1.50	6,500	217	21,000	701
		100	3.00	15,300	153	132,000	1,320
Female	1	30	1.33	5,960	199	24,300	812
		100	3.50	8,720	87.2	53,600	536
		300	2.60	28,100	93.7	216,000	720
	15	30	1.50	6,150	205	14,100	471
		100	3.00	13,700	137	78,200	782

3 animals/gender/group, TK sampling, n = 3/time point
AUC, area under curve; C_{max}, maximum plasma concentration; h, hour; kg, kilogram; ng, nanogram; mg, milligram; mL, milliliter; T_{max}, time to reach the highest plasma concentration. Mean values shown.

（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.2.8）

サルを用いた 13 週間の GLP 毒性試験でレニオリシブの TK を検討した［4.2.3.2.9］。第 2 群（40/20 mg/kg/日群）には、1～30 日目に 40 mg/kg の用量を投与し、その後 31～91 日目に 20 mg/kg の用量を投与した。第 3 群（80/40 mg/kg/日群）には、1～23 日目に 80 mg/kg の用量を投与し、7 日間の休薬期の後、98 日目まで 40 mg/kg/日の用量で投与を再開した。第 4 群（160/120/60 mg/kg/日群）には、1～13 日目に 160 mg/kg の用量を投与し、5 日間の休薬期の後、19～23 日目に 120 mg/kg の用量で投与を再開し、2 回目の 7 日間の休薬期の後、31～105 日目まで 60 mg/kg の用量で投与を続けた。血漿検体の採取は全用量群から 1 日目及び 31 日目に、160/120/60 mg/kg/日群から 19 日目に、40/20 mg/kg/日群から 85 日目に、80/40 mg/kg/日群から 96 日目に、160/120/60 mg/kg/日群から 99 日目に、160/120/60 mg/kg/日群の雄 1 例から 126 日目に行った。皮膚 PK 検体は発疹がある場合のみ採取した。

試験期間中に投与レジメンが数回変更されたため、休薬期を設けてはいたが、TK の結論には注意が必要である。T_{max} は、用量及び性別に関わらず、投与後 0.5～3 h であった。反復投与後、投与期間終了時には、雌雄ともに 20～40 mg/kg/日では用量比を超えて、40 mg/kg/日以上ではほぼ用量に比例して曝露量が増加した。全用量群で 31 日目から 85 日目、96 日目及び 99 日目までの AUC 曝露量について性差は認められなかった（雄は雌の 0.6～2.0 倍）。曝露量を 31 日目と 85 日目、96 日目及び 99 日目の間で比較すると、全ての用量で顕著な蓄積（1.5～5.2 倍）が認められた。AUC 全身曝露量の個体間のばらつきの程度は中～大であった（15.0%～159%）。発疹が認められ、皮膚検体を採取した全てのレニオリシブ投与例の皮膚からレニオリシブ未変化体が検出された。その濃度は 704～1,400 ng/g であった。19 日目に 120 mg/kg/日の用量を投与した雄の 24 h 後の全身濃度の低値（14.8～31.2 ng/mL）と比べると、レニオリシブの皮膚親和性の高さは明白である。TK パラメータを表 2.6.4-16 に示す。

表 2.6.4-16 サル 13 週間毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ

Gender	Day	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL) / (mg/kg/day)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC/Dose (ng·h/mL) / (mg/kg/day)
Male	1	40	0.500	1,810	45.2	5,140	129
		80	1.33	23,400	293	53,900	675
		160	2.00	26,200	164	301,000	1,880
	19	120	2.50	23,100	193	151,000	1,260
	31	20	1.67	219	11.0	775	38.7
		40	1.50	4,610	115	17,900	448
		60	3.00	7,260	121	33,100	552
	85	20	0.833	480	24.0	1130	56.6
	96	40	2.33	15,600	391	78,200	1,960
	99	60	3.00	33,000	550	147,000	2,440
	126[a]	60	3.00	13,400	223	42,800	713
Female	1	40	0.667	9,770	245	32,100	802
		80	2.17	8,900	111	82,600	1,030
		160	2.30	24,400	153	149,000	928
	19	120	3.00	15,200	127	86,800	721
	31	20	0.667	389	19.5	1,330	66.4
		40	2.33	2,740	68.4	9,740	244
		60	3.00	10,800	180	43,600	727
	85	20	1.50	3,130	157	6,970	348
	96	40	2.33	10,500	263	42,900	1,070
	99	60	3.00	18,300	305	73,700	1,230

3 animals/gender (low and intermediate), 5 animals/gender (high)
[a]=n=1
AUC, area under curve; C_{max}, maximum plasma concentration; h, hour; kg, kilogram; ng, nanogram; mg, milligram; mL, milliliter; T_{max}, time to reach the highest plasma concentration. Mean values shown.

（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.3.2.9）

サルを用いた 39 週間の GLP 毒性試験において、1 日目、16 週目及び 39 週目に検体を採取し、レニオリシブの TK を検討した。レニオリシブを 20、40 及び 60 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 39 週間以上投与した［4.2.3.2.10］。レニオリシブの単回投与後及び反復投与後、全ての動物がレニオリシブ未変化体に全身曝露され、T_{max} は用量群及び性別に関わらず、投与後 0.5～3 h の間であった。AUC に基づく全身曝露量の個体間のばらつきは中程度であった。このばらつきを考慮すると、レニオリシブの単回投与後及び反復投与後、AUC 曝露量は、試験日、性別及び投与レジメンに関わらず、ほぼ用量に比例して増加した。AUC_{0-24h}/用量では、反復投与後にレニオリシブの蓄積傾向は認められず、全用量群及び全試験日で明確な性差は認められなかった。TK パラメータを表 2.6.4-17 に示す。

表 2.6.4-17　サル 39 週間毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ

Gender	Day / Week	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL) / (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	AUC/Dose (ng·h/mL) / (mg/kg/day)	Ratio AUC/Dose Week 39 / Day 1
Male	D1	20	0.875	6,400	321	15,000	752	
		40	2.38	11,200	280	38,400	959	
		60	2.58	20,100	335	88,800	1,480	
	W16	20	1.00	7,390	370	17,200	862	
		40	1.50	16,300	407	52,800	1,320	
		60	2.33	18,900	315	76,200	1,270	
	W39	20	0.750	6,570	329	25,900	1,300	1.7
		40	2.33	13,800	345	50,500	1,270	1.3
		60	2.67	16,700	279	71,500	1,190	0.8
Female	D1	20	2.00	5,670	284	15,300	767	
		40	2.38	11,000	274	43,800	1,100	
		60	2.25	18,500	309	72,800	1,210	
	W16	20	1.00	3,920	196	6,780	339	
		40	1.50	13,400	336	31,300	782	
		60	1.33	9,850	164	39,200	653	
	W39	20	1.50	6,980	349	14,700	736	1.0
		40	1.38	13,400	336	46,500	1,160	1.1
		60	3.00	19,400	324	79,400	1,320	1.1

4 animals/gender/group (6 animals/gender/group for 60 mg/kg/day dose level);
AUC, area under curve; C_{max}, maximum plasma concentration; D = day; h, hour; kg, kilogram; ng, nanogram; mg, milligram; mL, milliliter; T_{max}, time to reach the highest plasma concentration W = week. Mean values shown.

（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.2.10）

2.6.4.3.2.5　ラット及びウサギ生殖･発生毒性試験における反復経口投与後の TK

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.5.2.1］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.5.2.2］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.5.2.3］
［試験番号[redacted]2830、資料番号 4.2.3.5.3.1］

ラットの胚及び胎児の発育に及ぼすレニオリシブの影響を検討する GLP 試験において、レニオリシブの妊娠動物における TK を検討した［4.2.3.5.2.1］。妊娠 6～17 日目に雌性ラットにレニオリシブを 10、30 及び 120 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。妊娠 17 日目に TK 血漿検体を採取した。

T_{max} は、10 mg/kg/日群及び 30 mg/kg/日群では投与後 1 h、120 mg/kg/日群では投与後 7 h であった。投与後 7～24 h の間に測定時点を設けていなかったことから、120 mg/kg/日群の T_{max} を見逃した可能性がある。この場合、$AUC_{0\text{-}24h}$ はわずかに過小評価されている可能性がある。レニオリシブの反復投与後、AUC 曝露量はほぼ用量に比例して増加した。TK パラメータを表 2.6.4-18 に示す。

表 2.6.4-18 妊娠雌性ラットにおける 12 日間反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ

Gender	Day	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL) / (mg/kg/day)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC/Dose (ng·h/mL) / (mg/kg/day)
Female	17[a]	10	1.00	3,520	352	12,800	1,280
		30	1.00	7,730	258	65,000	2,170
		120	7.00	17,000	142	248,000	2,060

3 animals/time point;
[a]=Day 17 of gestation
AUC, area under curve; C_{max}, maximum plasma concentration; h, hour; kg, kilogram; ng, nanogram; mg, milligram; mL, milliliter; T_{max}, time to reach the highest plasma concentration. Mean values shown.
（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.5.2.1）

妊娠雌性ウサギを用いた非 GLP 用量設定試験において、レニオリシブの TK を検討した［4.2.3.5.2.2］。妊娠 7～20 日目に、レニオリシブを 30、90 及び 120 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。妊娠 7 日目及び 20 日目に TK 血漿検体を採取した。

T_{max} は、用量及び妊娠日数に関わらず、投与後 0.5～1.0 h であった。レニオリシブの単回投与後及び反復投与後、AUC 曝露量は妊娠 7 日目では用量比をやや超えて、妊娠 20 日目ではほぼ用量に比例して増加した。妊娠 20 日目と 7 日目の AUC_{0-24h} を比較したとき、レニオリシブの反復投与後に明確な蓄積は認められなかった。全ての比が 0.5～0.9 の範囲であることから、妊娠 7 日目よりも 20 日目の曝露量が低値の傾向が示されている。AUC 全身曝露量のばらつきは、用量に関わらず小さかった。TK パラメータを表 2.6.4-19 に示す。

表 2.6.4-19 妊娠雌性ウサギにおける反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ

Gender	Gestation Day	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL) / (mg/kg/day)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC/Dose (ng·h/mL) / (mg/kg/day)
Female	7[a]	30	0.5	25,300	843	38,700	1,290
		90	0.5	48,000	533	141,000	1,570
		120	1.0	82,200	685	339,000	2,820
	20[a]	30	0.5	19,000	633	26,500	884
		90	1.0	31,000	344	124,000	1,370
		120	0.5	44,500	371	180,000	1,500

2 animals/time point
[a]=Day of gestation
AUC, area under curve; C_{max}, maximum plasma concentration; h, hour; kg, kilogram; ng, nanogram; mg, milligram; mL, milliliter; T_{max}, time to reach the highest plasma concentration. Mean values shown.
（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.5.2.2）

妊娠雌性ウサギを用いた GLP 試験において、レニオリシブの TK を検討した［4.2.3.5.2.3］。妊娠 7～20 日目に、レニオリシブを 10、30 及び 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。妊娠 20 日目に TK 血漿検体を採取した。

T_{max} は用量に関わらず投与後 0.5 h であった。レニオリシブの反復投与後、AUC 曝露量は、10～30 mg/kg/日ではほぼ用量に比例して増加し、30～100 mg/kg/日では用量比を超えた増加傾向が見られた。平均濃度のばらつきの程度は、用量に関わらず中～大であった。TK パラメータを表 2.6.4-20 に示す。

表 2.6.4-20　妊娠雌性ウサギにおける 14 日間反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ

Gender	Day	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL) / (mg/kg/day)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC/Dose (ng·h/mL) / (mg/kg/day)
Female	20[a]	10	0.500	2,820	282	5,210	521
		30	0.500	7,720	257	13,200	440
		100	0.500	26,400	264	87,300	873

3 animals/time point
[a]=Day 20 of gestation
AUC, area under curve; C_{max}, maximum plasma concentration; h, hour; kg, kilogram; ng, nanogram; mg, milligram; mL, milliliter; T_{max}, time to reach the highest plasma concentration. Mean values shown.

（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.5.2.3）

ラットを用いた PPND 試験において、交配済み雌性ラットに妊娠 7 日目（GD7）から分娩後第 20 日（PP20）（出産したラット）又は GD23/25（出産しなかったラット）まで、用量 10、30 及び 90 mg/kg/日のレニオリシブ又は溶媒を反復経口投与した［4.2.3.5.3.1］。F0 雌性ラットから授乳 10 日目（LD10）に乳汁検体を採取した。レニオリシブ未変化体は、溶媒を投与した F0 雌性ラット（第 1 群）から採取した乳汁検体のいずれにおいても検出されず、レニオリシブを投与した F0 雌性ラットから採取した乳汁検体の全てで検出された。レニオリシブ濃度は用量依存的に増加した。平均濃度は、最低用量の 10 mg/kg で 9,077 ± 995 ng/mL、中用量の 30 mg/kg で 12,600 ± 2,095 ng/mL、最高用量の 90 mg/kg で 22,267 ± 6,093 ng/mL であった。TK パラメータを表 2.6.4-21 に示す。

表 2.6.4-21　授乳 10 日目（投与 2 h 後）の F0 雌性ラット乳汁検体中レニオリシブ濃度

Animal number	Test Group	Dose (mg/kg/day)	Concentration[a] (ng/mL)
1501	1	0	<3.00
1502	1	0	<3.00
1503	1	0	<3.00
		Mean±SD	<3.00±0
2502	2	10	7,980
2503	2	10	9,330
2506	2	10	9,920
		Mean±SD	9,077±995
		Dose normalized mean	908
3503	3	30	10,300
3505	3	30	14,400
3506	3	30	13,100
		Mean±SD	12,600±2,095
		Dose normalized mean	420
4501	4	90	18,600
4502	4	90	18,900
4503	4	90	29,300
		Mean±SD	22,267±6,093
		Dose normalized mean	247

[a]=Day 10 of lactation
SD=standard deviation. Mean values shown.

（試験番号[redacted]2830、資料番号 4.2.3.5.3.1）

2.6.4.3.2.6　幼若ラットにおける反復経口投与後の TK

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.5.4.1］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.5.4.2］

幼若ラットを用いた 3 週間用量設定試験（非 GLP）において、レニオリシブの TK を検討した［4.2.3.5.4.1］。出生後 7 日目（PND7）から PND28 に、レニオリシブを 40、80、100 及び 120 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。120 mg/kg/日の用量で投与を開始した 1 例は、同腹児の雄 1 例と雌 1 例の死亡が発見されたため、2 日目に試験を終了した。この群の残りの同腹児と追加の同腹児 1 例を使用して追加の 1 群を作り、100 mg/kg/日の用量で投与した。PND28 に TK 検体を採取した。

T_{max} は用量及び性別に関わらず、投与後 0.5～1.0 h であった。レニオリシブの反復投与後、AUC 曝露量はほぼ用量に比例して増加した。AUC 全身曝露量のばらつきは、用量や性別に関わらず小さかった。全用量群で、AUC 曝露量に明確な性差は認められなかった［雌対雄の比は 2 未満（1.6～1.8）］。TK パラメータを表 2.6.4-22 に示す。

表 2.6.4-22　幼若ラットにおける 3 週間反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ

Gender	Day	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL) / (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	AUC/Dose (ng·h/mL) / (mg/kg/day)
Male	28[a]	40	0.5	6,040	151	28,200	705
		80	1.0	14,100	176	66,700	834
		100	0.5	17,700	177	92,000	920
Female	28[a]	40	0.5	9,840	246	43,900	1,100
		80	1.0	18,000	225	117,000	1,460
		100	0.5	17,600	176	146,000	1,460

Sparse sampling: 3 animals/gender/time point (9 animals/gender/group)
[a]=Post-Natal Day 28 (Day 22 of dosing)
AUC, area under curve; C_{max}, maximum plasma concentration; h, hour; kg, kilogram; ng, nanogram; mg, milligram; mL, milliliter; T_{max}, time to reach the highest plasma concentration. Mean values shown.
（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.5.4.1）

幼若ラットを用いた 10 週間の GLP 毒性試験において、レニオリシブの TK を検討した［4.2.3.5.4.2］。PND7 から PND77 までレニオリシブを 10、30 及び 90 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。TK 検体を PND7 及び PND77 に採取した。

T_{max} は用量群に関わらず、PND7 では投与後 0.5～1 h、PND77 では投与後 0.5 h であった。レニオリシブの単回投与後及び反復投与後、雌雄ともに AUC 曝露量は PND7 ではほぼ用量に比例して増加し、PND77 では用量比をわずかに上回って増加した。PND7 の AUC 曝露量は、PND77 の曝露量を大きく上回った（2.5～8.3 倍）。PND77 の AUC 曝露量に明確な性差はなく、雌雄比は 2 未満であった。TK パラメータを表 2.6.4-23 に示す。

表 2.6.4-23 10 週間幼若ラット毒性試験における反復経口投与後のレニオリシブの TK パラメータ

Gender	Day	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL) / (mg/kg/day)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC/Dose (ng·h/mL) / (mg/kg/day)
n.a.[#]	7[a]	10	1.0	4,570	457	43,900	4,390
		30	0.5	10,700	357	129,000	4,310
		90	1.0	23,200	258	358,000	3,980
Male	77[a]	10	0.5	2,330	233	5,270	527
		30	0.5	6,010	200	21,600	721
		90	0.5	12,100	134	90,900	1,010
Female	77[a]	10	0.5	4,030	403	8,470	847
		30	0.5	12,000	400	40,200	1,340
		90	0.5	24,100	268	143,000	1,590

Sparse sampling: 3 animals/gender/time point (6 animals/gender/group);
#=Not applicable, pooled samples; [a]=Post-Natal Day 7 and 77 (Dosing Day 1 and Day 71)
AUC, area under curve; C_{max}, maximum plasma concentration; h, hour; kg, kilogram ng, nanogram; mg, milligram; mL, milliliter; T_{max}, time to reach the highest plasma concentration. Mean values shown.

（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.3.5.4.2）

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 *In vitro* 血中分布、血漿タンパク質結合、肝分布及びメラニン結合

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-4］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.3-1］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-5］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-6］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.6-11］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.6-14］

レニオリシブは、イヌ及びラットでは血球と血漿の間で同等に分布し、マウス、サル及びヒトでは血漿中への分布が高い傾向を示した。これは、ラットを除き、濃度（検討範囲 10～10,000 ng/mL）とは無関係であった。平均血漿中画分（f_p）はマウスで 85.3%、ラットで 52.2%（10 ng/mL での値）～71.8%（10,000 ng/mL での値）、イヌで 47.3%、サルで 81.7%、ヒトで 87.1%であり、Cb/Cp はそれぞれ 0.778、0.752～1.03、1.21、0.673 及び 0.643 であった［4.2.2.2-4］。

[^{14}C]レニオリシブを用いた検討で、試験対象動物全てにおいて、名目濃度（100～10,000 ng/mL の範囲）に依存せず、血漿タンパク質結合の程度は中～強であった（マウスでの 10～10,000 ng/mL の範囲を除く）。平均結合率は、マウスで 87.7%、ラットで 91.8%、イヌで 96.2%、サルで 90.2%、ヒトで 94.5%であった［4.2.2.2-4］。サル AME 試験［4.2.2.4-6］の血漿検体について、[^{14}C]レニオリシブ投与後のタンパク質共有結合を検討し、後の時点の血漿検体で観察された放射能回収率の低値について検討した［4.2.2.4-5］。その結果、放射性薬剤関連物質がサルの血漿タンパク質（おそらくサル血清アルブミン）と共有結合していることが示された。

In vitro サンドイッチ培養ヒト肝細胞で得たレニオリシブの肝胆道動態データは、レニオリシブが bile pockets （胆管腔）に能動的に輸送される可能性が高いことを示している［4.2.2.6-11］。サンドイッチ培養ヒト肝細胞を用いて、レニオリシブの基底膜側肝排出に寄与する輸送過程を調べた結果［4.2.2.6-14］、レニオリシブの基底膜側輸送は、受動的透過プロセスによってのみ起こる可能性が高く、多剤耐性タンパク質（MRP）阻害剤である MK571 で阻害されないことが示された。対照的に、MK571 はおそらく胆管膜側排出トランスポーターの非選択的阻害により、濃度依存的にレニオリシブの胆管膜側排出を阻害した。以上のことから、レニオリシブ基底膜側排出は受動的プロセスのみであるが、レニオリシブの胆管膜側排出は能動的トランスポータープロセスを介することが示された。

[^{3}H]レニオリシブの合成メラニンへの結合を *in vitro* で検討した。得られた結果から、メラニンに対して中～高親和性である解離定数及び最大結合数の異なる 2 つの結合部位があり、後眼杯での長期滞留が予想された［4.2.2.3-1］。

2.6.4.4.2 *In vivo* 組織分布

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-3］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.3-2］

ラットの測定組織の大部分に薬剤関連放射能が中程度に分布した。雄性ラットに単回経口投与後（10 mg/kg）の放射能は、胆汁、毛包、肝臓、腸壁及び腎臓で高値であった［4.2.2.2-3］。測定組織の大部分における[^{14}C]レニオリシブの曝露量（AUC_{last}）は、血中曝露量よりも低値であった。分布パターンは静脈内投与と経口投与で類似しており、代謝物プロファイルが類似していることとも整合していた。

肝臓（$T_{1/2}$ は 37.5 h）、毛包（$T_{1/2}$ は 13.7 h 未満）及び腸壁（結腸；$T_{1/2}$ は 9.86 h）を除き、ほとんどの組織から放射性成分は速やかに消失した。その他の組織での $T_{1/2}$ は 5.80 h 未満であった。投与後 168 h で、肝臓及び血液中に微量（検出限界と定量下限の間）の放射能が検出された。経口投与後及び静脈内投与後、放射性成分はラットのメラニン含有構造に取り込まれた。結合は部分的に可逆性であった［4.2.2.2-3］。

皮膚の一部が有色である雄性 Long Evans ラットに、[^{14}C]レニオリシブリン酸塩を名目 10 mg/kg（フリー体換算）の用量で単回経口投与し、QWBA を実施した［4.2.2.3-2］。放射能の C_{max} は、眼（毛様体及び脈絡膜）、触毛、有色素毛包、及び肝臓で高く、AUC_{last} は、眼（毛様体及び脈絡膜）、有色素毛包、触毛、有色素皮膚などのメラニン含有構造で高かった。メラニン非含有構造では、吸収・排泄に関与する臓器（盲腸、結腸及び小腸壁、肝臓並びに腎臓）、眼球（硝子体）、並びにハーダー腺及び副腎（皮質）で、AUC_{last} が高かった。総放射能の脳への分布は認められなかった。

測定した 57 組織/マトリックスのうち 22 組織/マトリックスにおいて、総放射能の組織中濃度は血液中よりも高値であった。大半の組織で、$T_{1/2}$ は 3.79～10.4 h であった。より長い滞留が肝臓（$T_{1/2}$ は 45.8 h）並びに各種メラニン含有構造、例えば有色素毛包（$T_{1/2}$ は 159 h）、有色素皮膚（$T_{1/2}$ は 171 h）、眼球脈絡膜（$T_{1/2}$ は 1,170 h）及び眼球毛様体（$T_{1/2}$ は 1,550 h）などで認められた。総放射能の取り込みは、肝臓、有色素の毛包及び皮膚では少なくとも一部可逆的であったが、脈絡膜及び毛様体では極めて持続的であり、投与後 168～672 h の総放射能濃度の値は比較的安定していた。

2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）

2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-3］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-1］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-2］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-3］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-8］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.7-1］

レニオリシブの各種代謝試験において代謝物名称、構造が異なっていたことから、構造アライメントを実施した［4.2.2.4-8］。代謝物番号、代謝物の名称、代謝物の構造を含め最終アライメントの結果を［2.6.5 薬物動態試験の概要表］の表 2.6.5.10 に示した。このことから、以下の文章に記載されている代謝物の名称・構造が各報告書に記載されているものと一部異なっていることがある。

凍結保存したマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞並びにヒト肝ミクロソームを用いて、[^{14}C]レニオリシブの *in vitro* 代謝を検討した［4.2.2.4-1］。マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞では、レニオリシブの生体内変換は、水酸化、水和、脱メチル化、脱アルキル化及び酸化を含む第 1 相代謝を介し、レニオリシブ分子のテトラヒドロピリドピリミジン基とピロリジン基で主に生じた。これらの 5 動物種間で代謝パターンは質的には同様であったが（図 2.6.4-4）、量的な差が存在した（表 2.6.4-24）。ヒト肝ミクロソームの代謝物は少数で、全て肝細胞で見られたものであった。代謝物 M6 及び M7（どちらも未変化体のピロリジン基の一水酸化物）が *in vitro* で認められた主な代謝物であった。M18 は *in vitro* では、ヒトのみで検出された。一方で、M18 はマウス、ラット、イヌ及びサルで認められた代謝経路の組み合わせから生じうる代謝物であるこ

とが分かった。ラットの *in vivo* 試験では、M18 が排泄物中に認められている［4.2.2.2-3］。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果、CYP3A4 が[^{14}C]レニオリシブの酸化的代謝に関わる主な酵素であり（94.5%）、他の酵素の寄与はわずかであった（CYP3A5 は 3.5%、CYP1A2 は 0.7%及び CYP2D6 は 0.4%）。[^{14}C]レニオリシブは、遺伝子組換えヒト CYP1A1 及び CYP3A4 によって最も効率的に代謝された。遺伝子組換え CYP1A1 は活性が強く、肝外組織におけるレニオリシブの生体内変換にこの酵素が関与している可能性を示唆している。CYP3A4 の阻害剤及び/又は誘導剤は、ヒトにおけるレニオリシブの肝代謝クリアランスに影響を与える可能性が高い［4.2.2.7-1］。

表 2.6.4-24 マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞におけるレニオリシブ代謝物の生成量

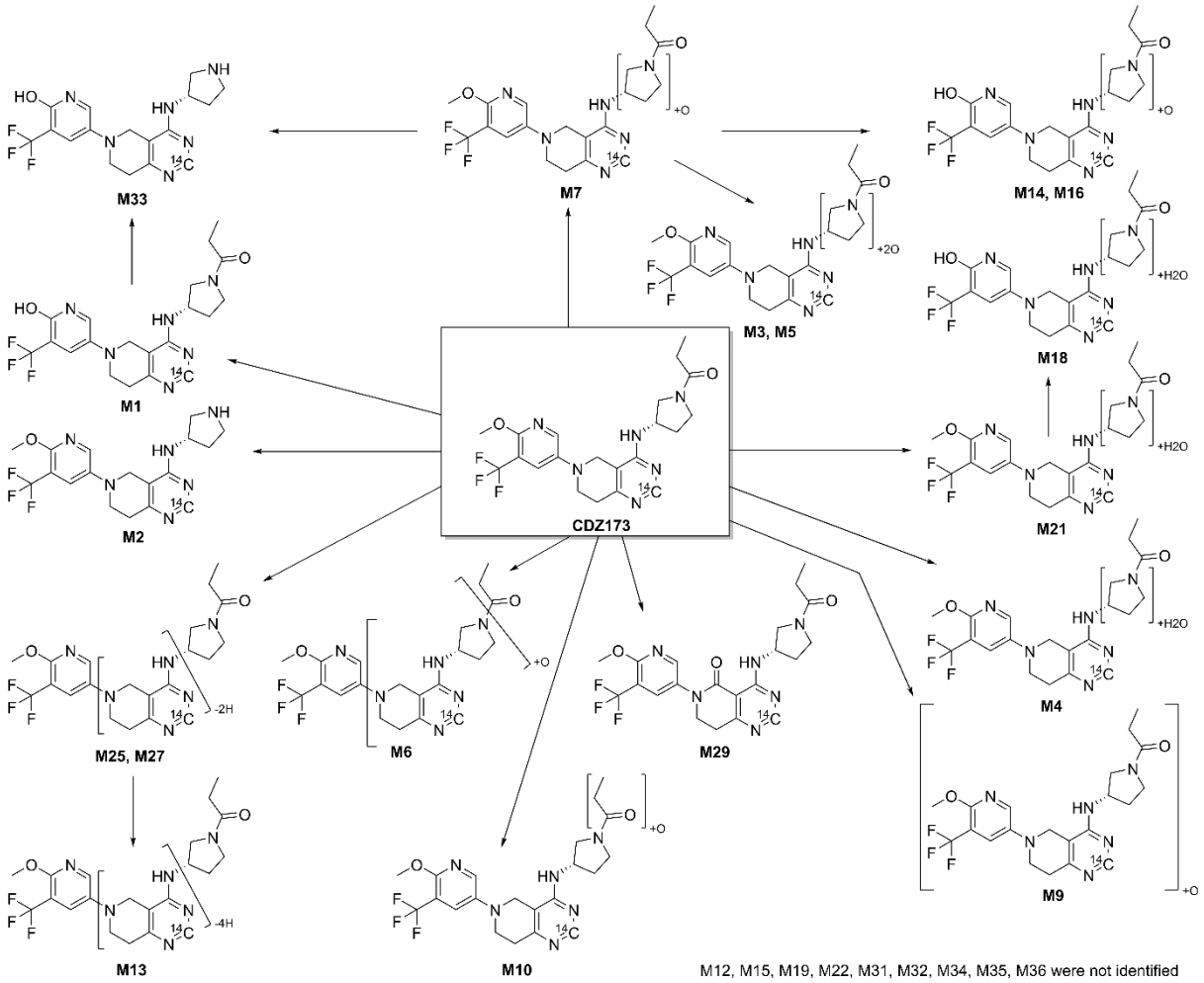
[^{14}C]レニオリシブ（5 μM）をマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞とインキュベート（4 h）した後の代謝物の生成量；全放射能標識成分に対する比率

Metabolite	Metabolic reaction	Time point: 4 hours; % metabolite					
		Hepatocytes derived from:					
		mouse	rat female	rat male	dog	monkey	human
Leniolisib	Parent	40.8	88.0	44.0	14.8	42.0	45.9
M1	Demethylation	<1	<1	6.7	15.6	<1	4.3
M2	Dealkylation	<1	-	-	8.1	<1	<1
M3	Di-hydroxylation	3.0	+	2.1	33.6	2.3	<1
M4	Hydration	<1	+	<1	<1	-	3.3
M5[a] (M27)	Di-hydroxylation	21.5	2.4	9.5	<1 (no M5)	21.2	6.6
M6	Hydroxylation	7.5	<1	9.8	3.6	7.2	5.5
M7	Hydroxylation	5.4	<1	7.5	2.7	2.7	6.8
M8	Hydroxylation & oxidation	+	-	+	-	-	+
M9	Hydroxylation	<1	+	<1	<1	1.2	<1
M10	Hydroxylation	1.6	<1	2.1	1.4	<1	<1
M12	Di-hydroxylation	1.2	+	1.1	-	1.5	<1
M13	Di-dehydrogenation	2.2	1.3	1.1	<1	1.4	2.4
M14	Demethylation & hydroxylation	<1	-	<1	<1	-	3.5
M15	Di-hydroxylation	<1	-	<1	<1	1.3	+
M16	Demethylation & hydroxylation	<1	-	<1	4.6	<1	6.0
M18	Hydroxylation	-	-	-	-	-	1.8
M19	Hydration	<1	-	<1	<1	-	-
M21	Hydroxylation	+	<1	<1	-	-	3.5
M22	Dehydrogenation	+	-	+	-	-	-
M25	Dehydrogenation	<1	1.3	1.4	1.2	+	<1
M29[b]	Hydroxylation & dehydrogenation	<1	<1	<1	<1	-	<1
M31	+54[c]	<1	<1	1.5	<1	1.3	<1
M32	+54[c]	<1	<1	2.4	<1	+	<1
M33	Demethylation & dealkylation	4.5	-	-	1.4	6.4	-
M34	+18[c]	<1	-	-	<1	-	<1
M35	+14[c]	<1	-	<1	+	-	+
M36	+30[c]	+	-	+	-	-	+
Additional components	-	4.9	1.6	7.4	6.6	8.9	5.8

[a]=% metabolic values for M5 and M27 are reported together as M5.
[b]=M29 has been identified as leniolisib specified impurity 不純物A*
[c]=mass shift+ observed by mass spectrometry only.
- not detected / not present.

（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-1）

図 2.6.4-4　マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞におけるレニオリシブ（CDZ173）の推定生体内変換経路



（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-1）

代謝物 M1、M9 及び M25 の構造は化学合成により確認した［4.2.2.4-3］。

グルタチオントラッピングに対する感受性を考慮すると、レニオリシブとその代謝物の共有結合の可能性は低いことがわかった。[^{14}C]レニオリシブとヒト肝ミクロソームとのインキュベートでは、抽出不能な放射性標識物質はわずか 45 pmol/mg タンパク質であり、規定閾値 100 pmol/mg タンパク質をはるかに下回った。しかし、ヒト肝細胞では、閾値である 50 pmol/10^6 細胞を超えるタンパク質共有結合付加物の形成が観察された［4.2.2.4-2］。ラット及びサルを用いた毒性試験並びに臨床試験でも肝毒性の徴候が観察されていないため、この所見の臨床的意義は不明である。

2.6.4.5.2　*In vivo* 代謝

2.6.4.5.2.1　ラット

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-3］

経口投与（10 mg/kg）及び静脈内投与（3 mg/kg）後の[^{14}C]レニオリシブの代謝を雄性 Wistar ラットで検討した［4.2.2.2-3］。レニオリシブ由来の血漿中総放射能の $T_{1/2}$ は、レニオリシブ未変化体の $T_{1/2}$（2.6.4.3.1.1）に比べてはるかに長時間であった。血漿中の主成分は、静脈内投与後及び経口投与後のいずれにおいても、レニオリシブ未変化体（総放射能 $AUC_{0\text{-}24h}$ の 61.3%以上）及び

水酸化生成物 M6 及び M7（総放射能 $AUC_{0\text{-}24h}$ のそれぞれ 7.89%以下及び 5.06%以下）であった（表 2.6.4-25）。放射能投与量の大部分（回収した全放射能の 75%）は糞便から回収された。尿中放射能回収率は 7%であった（表 2.6.4-26）。静脈内投与及び経口投与後の無処置の動物の糞便からレニオリシブ未変化体が少量（用量の 9.48%以下）しか検出されなかったことから、レニオリシブは主に代謝により消失することが示唆された。静脈内投与後、レニオリシブ未変化体が胆汁中に検出されたこと（用量の 7.25%）、未変化体は、胆管カニューレ挿入ラットの糞便でも主要な成分であったこと（用量の 12.1%）から、ラットにおいて、レニオリシブの一部が胆汁を介さず消化管に直接排泄されることが示唆された。代謝物 M1（*O*-脱メチル化）及び M28（*N*-脱アルキル化）は、無処置ラット（静脈内投与及び経口投与）の糞便中で最も多く認められたが、胆管カニューレ挿入ラット（静脈内投与）の糞便中では、用量のそれぞれ 4.59%及び 1.71%に過ぎなかった。胆汁中では、M1 が用量の 21.7%を占めており、糞便中の M1 は胆汁排泄の結果であることが示唆された。M28 は胆汁中に用量の 1.33%しか存在しなかったことから、腸内細菌叢を介した胆汁由来成分代謝の可能性が示唆された。M28 と M1 を除き、（血漿中と同様に）糞便中のほぼ全ての代謝物（図 2.6.4-5）は、ラット肝細胞とのインキュベートで見られたように、レニオリシブ分子のテトラヒドロピリドピリミジン基及びピロリジン基での第 1 相反応の代謝物であった。2 つの主要な循環代謝物（M6 と M7）は、ラット肝細胞でも主要代謝物であった。ラット肝細胞で同定された代謝物は全てラット *in vivo* でも検出されたが、*in vivo* 代謝物の一部は *in vitro* で検出（又は同定）されなかった。しかし、後者のほとんどは排泄物（胆汁、糞便）でのみ観察され、*in vitro* で同定された代謝物の下流産物であると思われた。したがって、*in vitro* の代謝は *in vivo*（ラット）の代謝をよく反映していた。

表 2.6.4-25 雄性ラットへの[^{14}C]レニオリシブ単回経口投与（10 mg/kg）又は静脈内投与（3 mg/kg）後のレニオリシブ及び代謝物の血漿中 PK パラメータ

Metabolite	C_{max} (µM)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (µM·h)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (% AUC of radioactivity)	
	oral gavage	IV	oral gavage	IV	oral gavage	IV
M1	0.053	0.060	0.228	0.103	0.92	0.91
M5	0.042	0.0108	0.519	0.264	2.10	2.34
M6	0.253	0.373	1.95	0.591	7.89	5.24
M7	0.157	0.317	1.25	0.425	5.06	3.76
M9	0.037	0.167	0.315	0.202	1.28	1.79
M10	0.039	0.045	0.260	0.105	1.05	0.93
M13	0.011	0.055	0.105	0.067	0.42	0.59
M14	0.010	0.039	0.088	0.10	0.36	0.09
M15	0.026	0.027	0.130	0.029	0.52	0.26
M16	0.011	0.034	0.079	0.022	0.32	0.19
M19	0.013	0.016	0.089	0.027	0.36	0.24
M21	0.044	0.04	0.498	0.130	2.01	1.15
M22	0.039	0.226	0.020	0.099	0.08	0.88
M25	0.163	0.006	0.150	0.059	0.61	0.53
M29[a]	0.042	0.062	0.779	0.423	3.15	3.75
Leniolisib	3.03	8.05	15.2	7.38	61.3	65.4
Percentage detected radioactivity of total radioactivity in plasma					90.96%	91.9%

[a]=M29 has been identified as leniolisib specified impurity 不純物A*

（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-3）

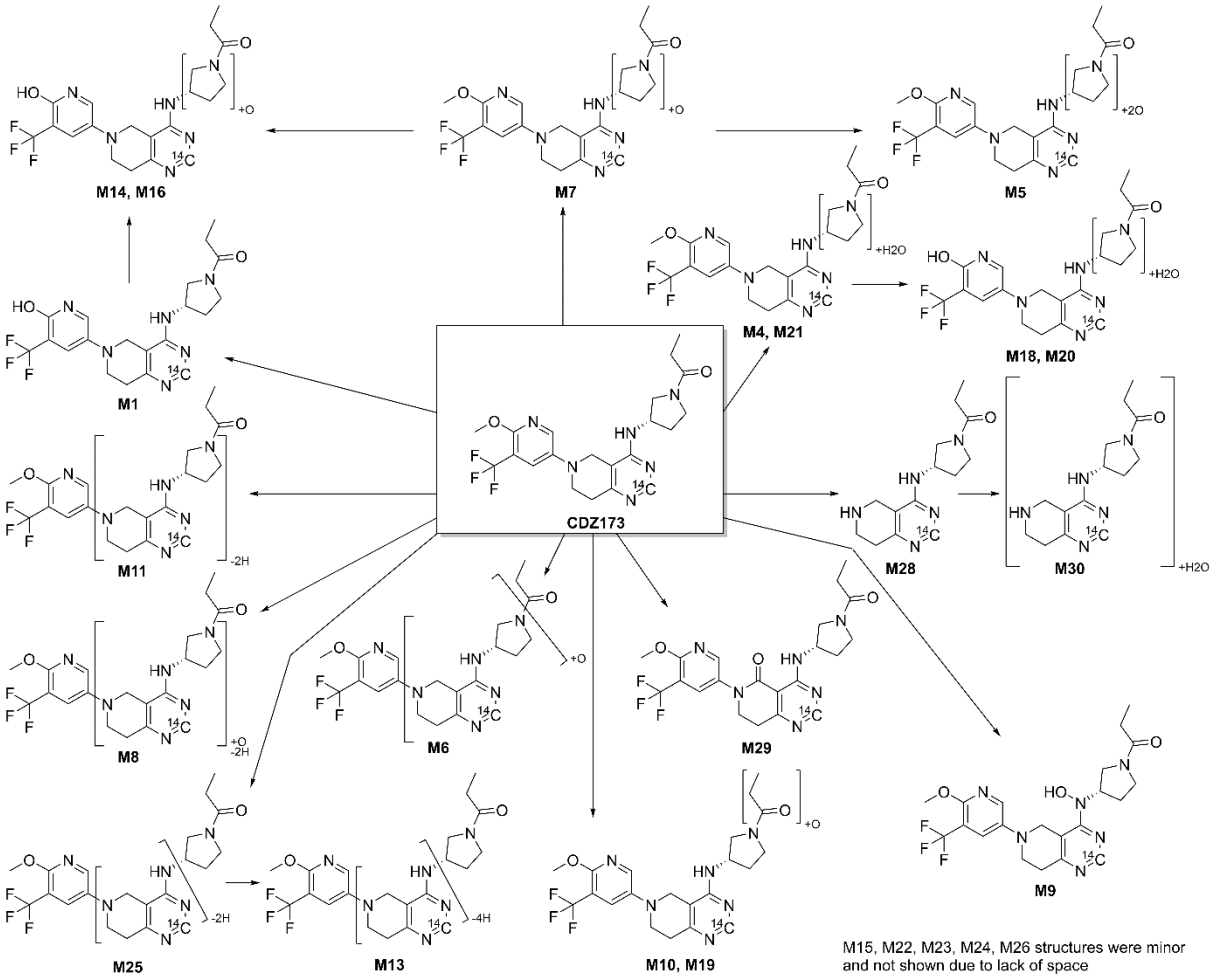
表 2.6.4-26 無処置及び胆管カニューレ挿入雄性ラットへの[^{14}C]レニオリシブ経口投与（10 mg/kg）及び静脈内投与（3 mg/kg）後のプール（0～48 h）排泄物中の[^{14}C]レニオリシブ及び代謝物

	Excretion (% of dose)									
Metabolite	**Urine**			**Bile**	**Feces**			**Total excretion**		
	oral [a]	**IV [a]**	**IV [b]**	**IV [b]**	**oral [a]**	**IV [a]**	**IV [b]**	**oral [a]**	**IV [a]**	**IV [b]**
M1	0.59	0.62	0.48	21.7	18.2	15.3	4.59	18.8	15.9	26.8
M4	0.24	0.15	0.05	nd	5.95	4.77	1.78	6.19	4.92	1.82
M5	0.38	0.51	0.23	2.08	3.13	3.17	nd	3.51	3.67	2.31
M6	0.69	0.56	0.39	2.49	1.43	1.95	1.34	2.13	2.51	4.21
M7	0.98	0.96	0.47	2.02	1.73	1.81	0.89	2.71	2.78	3.38
M8	0.16	0.60	0.10	nd	nd	nd	nd	0.16	0.60	0.10
M9	0.02	0.04	0.02	0.43	nd	nd	nd	0.02	0.04	0.45
M10	0.23	0.15	0.20	1.16	1.96	1.72	0.17	2.20	1.87	1.54
M11	0.16	0.60	0.06	nd	nd	nd	nd	0.16	0.60	0.06
M13	0.03	-	0.03	nd	nd	-	nd	0.03	-	0.03
M14	0.19	0.22	0.08	1.89	1.62	1.71	0.26	1.81	1.93	2.23
M15	0.08	0.10	0.10	nd	nd	nd	nd	0.08	0.10	0.10
M16	0.22	0.14	0.08	3.95	2.12	2.10	0.30	2.34	2.23	4.32
M18	0.08	0.078	0.07	0.90	5.58	3.37	1.04	5.66	3.44	2.01
M19	0.07	0.13	0.06	1.40	0.72	0.98	nd	0.78	1.11	1.46
M20	0.09	0.11	0.04	0.81	3.27	2.81	0.39	3.36	2.92	1.25
M21	0.08	0.30	0.25	0.61	2.09	2.44	1.24	2.16	2.74	2.10
M23	0.05	0.05	0.06	nd	0.79	0.89	nd	0.84	0.95	0.06
M24	0.12	0.14	0.05	nd	0.96	0.82	nd	1.09	0.96	0.05
M25	0.07	0.05	nd	0.92	nd	nd	nd	0.07	0.05	0.92
M26	0.07	0.06	0.07	nd	0.88	0.80	nd	0.95	0.86	0.07
M28	0.15	0.22	0.21	1.33	9.70	9.44	1.71	9.85	9.66	3.25
leniolisib	0.20	0.31	0.15	7.25	6.86	9.48	12.1	7.05	9.78	19.5
Total detected	6.17	6.99	4.15	54.0	77.0	74.3	27.2	83.2	81.3	85.4

nd: not detected; -: not measured; [a]=in intact rats; [b]=in bile duct-cannulated rats

（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-3）

図 2.6.4-5 ラット（*in vivo*）における[^{14}C]レニオリシブ（CDZ173）の推定生体内変換経路



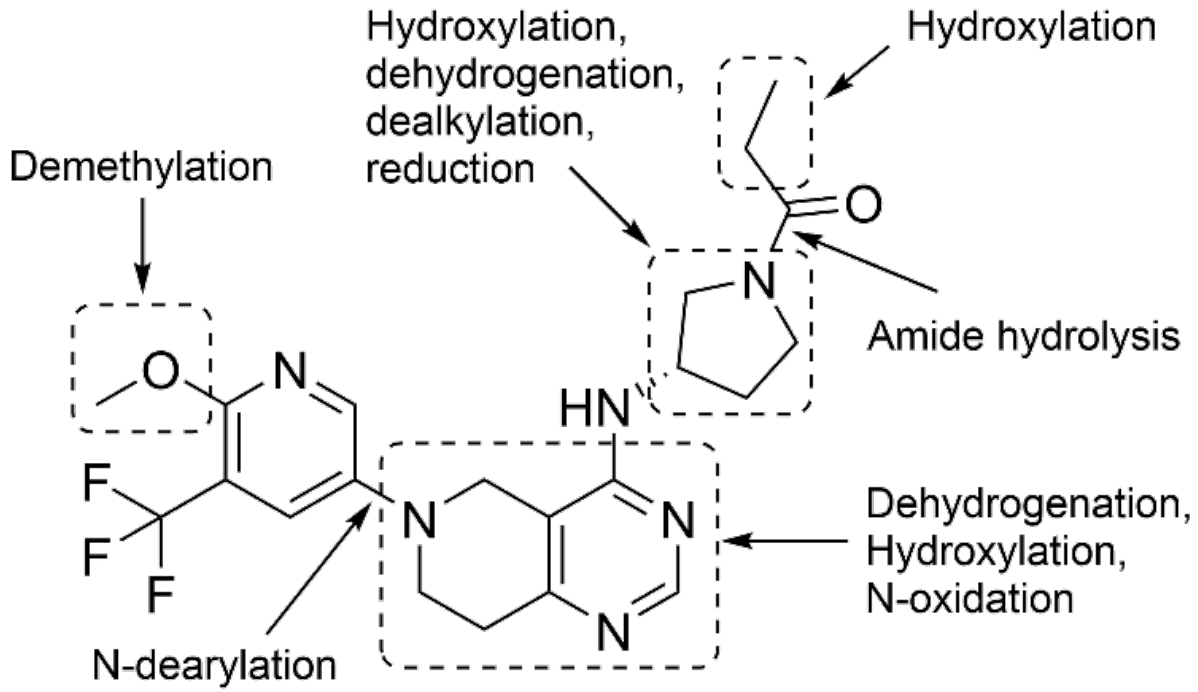
（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-3）

2.6.4.5.2.2　カニクイザル

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-6］

経口投与（20 mg/kg）及び静脈内投与（3 mg/kg）後の[^{14}C]レニオリシブの代謝を雄性カニクイザルで検討した［4.2.2.4-6］。サルにおいてレニオリシブは様々な経路で代謝された（図 2.6.4-6）。静脈内及び経口投与後、排泄物中のレニオリシブ未変化体は用量の 1%未満であった。

図 2.6.4-6　サルにおけるレニオリシブの代謝に関わる主な反応



（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-6）

血漿中では、レニオリシブ未変化体が主な放射性標識成分であった（静脈内投与及び経口投与後の ^{14}C-AUC$_{last}$ のそれぞれ 40.7%及び 30.5%）（表 2.6.4-27）。代謝物プロファイルは、静脈内投与後と経口投与後との間で質的及び量的に同等であった（表 2.6.4-27）。M6 が血漿中の主要代謝物であったが、用量の 6%未満であった。血漿中に他にもいくつかの微量代謝物が同定された。血漿中から抽出される放射能は多量ではなく、静脈内投与後及び経口投与後でそれぞれ総 AUC の 29.7%及び 34.1%であったことから、血漿タンパク質との共有結合の可能性が示唆された。排泄物中のレニオリシブ未変化体は極少量であった（尿中は trace、糞中 0.5%未満）。放射能総排泄率は尿中では低く（用量の 5.52%以下）、糞便中では高く（経口投与では用量の 42.5%、静脈内投与では 48.2%）、糞便中が主な排泄経路であることが示された。糞便中の主成分は M1、M5 及び M28 であり、微量代謝物が多数検出された（表 2.6.4-28）。

表 2.6.4-27 雄性カニクイザルへの[^{14}C]レニオリシブ単回経口投与（20 mg/kg）又は静脈内投与（3 mg/kg）後のレニオリシブ及び代謝物の血漿中 PK パラメータ

Metabolite	C_{max} (µM)		$AUC_{0\text{-}72h}$ (µM·h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (µM·h)	$AUC_{0\text{-}72h}$ (% AUC of radioactivity)	$AUC_{0\text{-}24h}$
	oral gavage	IV	oral gavage	IV	oral gavage	IV
M1	157	77.3	759	107	0.746	1.05
M4	239	30.1	1,580	140	1.55	1.38
M5	318	80.5	1,450	135	1.43	1.33
M6	-	201	-	390	-	3.84
M6+M42	964	-	6,090	-	5.98	-
M7	383	107	2,270	184	2.23	1.81
M9	27.5	11.1	50.9	7.26	0.0501	0.0715
M11	81.9	24.3	592	37.2	0.582	0.366
M13	70.3	10.8	264	11.1	0.259	0.109
M14	31.0	14.2	233	23.2	0.230	0.228
M16	77.0	17.8	488	39.6	0.480	0.390
M21+M10	301	110	2,620	307	2.57	3.02
M28	25.1	19.3	263	74.4	0.259	0.732
M29[a]	87.8	75.8	559	85.7	0.550	0.843
M37	122	26.0	725	58.1	0.713	0.572
M41	25.1	23.5	131	75.3	0.129	0.741
M42	-	163	-	207	-	2.03
M43	161	39.9	1,090	87.1	1.07	0.858
M48	118	23.6	707	74.0	0.695	0.729
M49	141	42.9	692	120	0.681	1.18
M50	66.2	20.4	435	24.0	0.428	0.236
M51	-	15.4	-	32.3	-	0.318
M51+M34+M18	51.9	-	286	-	0.281	-
Leniolisib	6,160	5,150	31,000	4,140	30.5	40.7
Percentage of detected radioactivity vs total radioactivity in plasma					65.9%	70.3%

[a]=M29 has been identified as leniolisib specified impurity 不純物A* .

（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-6）

表 2.6.4-28　カニクイザルへの[^{14}C]レニオリシブの経口投与（20 mg/kg）及び静脈内投与（3 mg/kg）後の排泄物プール（0～96 h）中の[^{14}C]レニオリシブ及び代謝物

	Excretion (% of dose)					
Metabolite	**Urine**		**Feces**		**Total excretion**	
	oral gavage	**IV**	**oral gavage**	**IV**	**oral gavage**	**IV**
M1	0.124	0.0861	5.70	12.1	5.83	12.2
M2	0.0436	nd	0.174	0.275	0.218	0.275
M4	0.293	0.159	1.97	0.838	2.26	0.997
M5	0.272	0.176	4.94	5.51	5.21	5.69
M6+M7	-	0.119	-	0.313	-	0.432
M6	0.0756	-	0.187	-	0.262	-
M7	0.0905	-	0.450	-	0.541	-
M9	0.0331	0.0192	nd	nd	0.0331	0.0192
M10a	0.0629	0.0589	nd	nd	0.0629	0.0589
M14	0.0453	0.0238	0.641	0.670	0.686	0.694
M16	0.0756	0.0255	1.06	0.925	1.13	0.951
M18	0.0828	0.0451	2.61	2.89	2.69	2.94
M19	nd	nd	0.548	0.395	0.548	0.395
M20	0.0375	0.0485	2.19	3.18	2.23	3.23
M21+M10[a]	nd	nd	2.46	1.86	2.46	1.86
M21+M3[a]	0.222	0.143	nd	nd	0.222	0.143
M28	0.369	0.881	1.77	3.20	2.14	4.08
M29[b]	0.0613	0.0773	nd	nd	0.0613	0.0773
M30	0.100	0.261	1.08	1.46	1.18	1.72
M34	nd	nd	0.374	0.761	0.374	0.761
M37	0.0287	0.0393	0.335	0.251	0.364	0.290
M41	0.0342	nd	nd	nd	0.0342	nd
M42	nd	nd	0.191	nd	0.191	nd
M46	nd	nd	0.251	nd	0.251	nd
M48	0.290	0.124	1.49	1.43	1.78	1.56
M51	nd	nd	0.773	0.872	0.773	0.872
M52	nd	nd	0.586	0.347	0.586	0.347
M53	0.0646	0.0476	1.18	1.15	1.24	1.19
M54	0.156	0.123	1.31	1.14	1.47	1.26
M55+M43	0.112	0.0468	1.57	0.940	1.68	0.986
M56	0.0596	0.0773	1.38	0.578	1.44	0.655
Leniolisib	0.0591	0.0472	0.446	0.279	0.505	0.327
Percentage total detected	5.52%	4.18%	42.5%	48.2%	48.0%	52.4%

nd: not detected,
[a]=M10 and M21 each appear in two rows.
[b]= M29 has been identified as leniolisib specified impurity 不純物A* .

（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-6）

2.6.4.5.3　代謝物の安定性

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-4］

ラット、サル及びヒトの *in vivo* 試験で検出されたレニオリシブの N-オキシド代謝物 M9 の安定性を、ヒト新鮮血液中及び血漿中、並びに凍結融解サイクル（−20°C、16 h 以上）で検討した［4.2.2.4-4］。M9 は両マトリックス中で、室温で 2 h まで、また 1 回の凍結融解サイクル後も安定であった。

2.6.4.5.4　*Ex vivo* 安定性

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-7］

ラット及びヒトの糞便中におけるレニオリシブの分解及び代謝を *ex vivo* で検討した［4.2.2.4-

7]。濃度 24 μM のレニオリシブを 20 h インキュベートした後、代謝物及び分解生成物は同定されなかった。

2.6.4.6 排泄

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-3］
［試験番号[redacted]2830、資料番号 4.2.3.5.3.1］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-6］

ラットでは、投与後 168 h まで[^{14}C]レニオリシブ放射能は主に糞便中に排泄された。[^{14}C]レニオリシブ放射能は、単回静脈内投与（3 mg/kg）後には投与量の 90.9%、経口投与（10 mg/kg）後には 90.5%が糞便中に検出された。最初の 24 h で投与量の大部分が糞便から回収され、静脈内投与では 81.0%、経口投与では 74.6%が検出された［4.2.2.2-3］。

[^{14}C]レニオリシブの腎排泄は比較的速く、少量であった。静脈内投与後、最初の期間（0～24 h）までに全投与量のうちの 7.05%が尿中に排泄され、投与後 168 h では 7.42%に達した。経口投与では、最初の期間（0～24 h）で投与量の 6.08%が尿中に排泄され、投与後 168 h で投与量の 6.44%に達した［4.2.2.2-3］。ケージ洗浄液から回収された放射能（投与量の平均 1.32%～1.41%）及び 168 h 後に屠体から回収された放射能（投与量の平均 0.470%～0.967%）を合わせると、放射能はほぼ全て回収され、静脈内投与は投与量の平均 100%、経口投与は投与量の 99.3%であった。

ラットに[^{14}C]レニオリシブを 3 mg/kg の用量で単回静脈内投与後、糞便中（0～48 h）に検出された未変化体は投与量の 9.48%に過ぎず、放射能の腎排泄は微量（0.31%、0～48 h）だったことから、レニオリシブはほぼ代謝により消失すると考えられた［4.2.2.2-3］。直接排泄は用量の約 10%以下であった。主な代謝経路は、*O*-脱メチル化による代謝物 M1（更に M14、M16、M18 及び M20 に代謝される）の生成及び脱アルキル化による代謝物 M28（更に代謝物 M30 に代謝される）の生成であった。

PPND ラット試験においては、レニオリシブを投与した F0 ラット由来乳汁中にレニオリシブが用量依存的に排泄された［4.2.3.5.3.1］。

サルに対して 3 mg/kg の用量で[^{14}C]レニオリシブを単回静脈内投与すると、投与量の 57.6%が糞中に、4.64%が尿中に排泄された（0～192 h）［4.2.2.4-6］。20 mg/kg の用量で単回経口投与した後、放射能投与量の 50.8%が糞中に、6.2%が尿中に排泄された。放射能の大部分は投与後 48 h 以内に回収され、静脈内投与では糞中 54.7%及び尿中 3.41%、経口投与では糞中 47.6%及び尿中 4.74%の回収率であった。排泄物中の放射能全回収率は、静脈内投与で 81.1%、経口投与で 83.1%と許容範囲内であった。サルにおける全回収率は 68.7%～93.4%であった。ケージ洗浄液中の回収率は比較的高く、静脈内投与群で平均 18.9%、経口投与群で平均 26.1%であった。

また，サルの糞便中の主成分は M1（*O*-脱メチル化：静脈内投与群、12.1%；経口投与群、5.70%）及び M5（ジヒドロキシル化：静脈内投与群、5.51%；経口投与群、4.94%）であった。レニオリシブ未変化体は微量に検出された。

サルの尿中に排泄された放射能は少量であった（静脈内投与及び経口投与後、投与量の 6%未満）。レニオリシブ未変化体は微量に検出された。

結論として、サルにおける静脈内投与及び経口投与後の排泄物中のレニオリシブ未変化体は投与量の 1%未満であり、レニオリシブはヒドロキシル化（主要代謝物 M6/M7）及び *O*-脱メチル化（主要代謝物 M1）を主とする代謝によって大部分が消失することが示された。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1　CYP 阻害剤又は誘導剤としてのレニオリシブ

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.6-7］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.6-8］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.6-10］

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2C8 に対するレニオリシブの阻害作用を *in vitro* で検討した。CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2C8 に対する $K_{i,u}$ は、それぞれ 29、29、36 及び 41.5 μM であった。$C_{max,u}/K_{i,u}$[1]は、CYP2C9 で 0.015、CYP2C19 で 0.015、CYP2D6 で 0.012 及び CYP2C8 で 0.011 を示した。［ICH M12］に基づき、レニオリシブは CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2C8 を *in vivo* で阻害しないと考えられた。CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 では軽微な可逆的阻害が、レニオリシブ濃度 100 μM までの濃度で認められた［4.2.2.6-8］。レニオリシブの CYP1A2 に対する K_I は 395 μM、$K_{I,u}$ は 303 μM、k_{inact} は 0.017 min^{-1} であり、ICH M12 に基づく阻害リスク値[2]は 1.417 となり、1.25 の基準値を超えたことから、時間依存的（不可逆的）な阻害が認められた。CYP3A4 又は CYP1A2 のレポーター遺伝子細胞株では、レニオリシブは 5 μM を超える濃度でヒトプレグナン X 受容体（PXR）を活性化したが、ヒトアリール炭化水素受容体（AhR）は活性化しなかった［4.2.2.6-7］。

4 名のドナー由来のヒト初代培養肝細胞をレニオリシブに 48 h 曝露し、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 メッセンジャーリボ核酸（mRNA）発現及び活性の誘導を検討した［4.2.2.6-10］。リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）により溶媒対照に対する相対的な mRNA 発現量を検討し、CYP 選択的プローブ基質代謝の定量的 LC-MS/MS 分析により誘導後の CYP 活性の変化を検討した。肝細胞は 75 μM までの濃度のレニオリシブに曝露した。その結果、レニオリシブは、CYP1A2 の mRNA 発現及び活性を誘導（陽性対照最大値の 20%以上と定義）しなかった。また、レニオリシブは濃度依存的に CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 発現を誘導し、［ICH M12］に基づく R 値[3]は CYP2B6 で 0.17、CYP2C9 で 0.31 及び CYP3A4 で 0.02 であった。その一方で、CYP 活性誘導では、R 値[3]は CYP2B6 で 0.09、CYP2C9 で 0.44 及び CYP3A4 で 0.41 であった。ICH M12 に基づいて算出した R 値（R＜0.8）から、*in vitro* 試験結果に基づくと、治療用量においてレニオリシブが CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導薬である可能性を完全には否定できないと考えられた［ICH M12］。

2.6.4.7.2　CYP 酵素系以外の阻害剤又は誘導剤としてのレニオリシブ

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.6-1］

---

[1] 令和 6 年 11 月 27 日付 ICH M12 ガイドラインの更新を踏まえ、［4.2.2.6-8］の試験結果より再算出した。計算式は $C_{max,u}/K_{i,u}$。この時の $C_{max,u}$ は 0.449 μM。CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2C8 の $K_{i,u}$ は、それぞれ 29、29、36 及び 41.5 μM。CYP2C8 の $K_{i,u}$ は $IC_{50,u}$ /2 として推定。基準値は 0.02。

[2] 令和 6 年 11 月 27 日付 ICH M12 ガイドラインの更新を踏まえ、［4.2.2.6-8］の試験結果より再算出した。阻害リスク値の計算式は、$(K_{obs}+K_{deg})/K_{deg}$。$K_{obs}$ の計算式は、$K_{obs} = (K_{inact}*5*C_{max,u})/(K_{I,u}+5*C_{max,u})$。この時の K_{inact} は 0.017、$C_{max,u}$ は 0.449、$K_{I,u}$ は 303、K_{deg} は 0.0003。基準値は 1.25。

[3] 令和 6 年 11 月 27 日付 ICH M12 ガイドラインの更新を踏まえ、［4.2.2.6-10］の試験結果より再算出した。R 値の計算式は、$1/(1+d*[(E_{max}*10*C_{max,u})/(EC_{50,u}+10*C_{max,u})]$。この時の $C_{max,u}$ は 0.449、非結合形分率 fu は 0.0554 及び換算係数 d は 1 を使用。mRNA 発現に関し、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の E_{max} はそれぞれ 5.75、2.52 及び 57.95、EC_{50} はそれぞれ 16、12 及び 35。CYP 活性誘導に関して、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の E_{max} はそれぞれ 11.08、1.76 及び 2.615、EC_{50} はそれぞれ 9.5、32 及び 65。$EC_{50,u}$ は EC_{50}*fu により算出。基準値は 0.8。なお、fu は［4.2.2.2-4］から引用。

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.6-2］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.6-3］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.6-4］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.6-12］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.6-13］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.6-15］

エチニルエストラジオールのウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）及びスルホトランスフェラーゼ（SULT）を介した代謝におけるレニオリシブの影響を、それぞれヒト肝ミクロソーム（HLM）及びヒト肝サイトゾル（ともに個別ドナー150 名のプールを使用）を用いて *in vitro* で検討した［4.2.2.6-15］。レニオリシブは、ヒト肝ミクロソームにおいて、UGT1A1 を介したエチニルエストラジオールのグルクロン酸抱合を濃度依存的に阻害した（IC_{50} は 7.24 μM、$K_{i,u}$ は 7.24 μM に相当）が、ヒト肝サイトゾルにおける主に SULT1E1 によるエチニルエストラジオールの硫酸化については、レニオリシブの阻害作用は認められなかった。UGT を介した代謝における阻害作用は $C_{max,u}/K_{i,u}$[4]が 0.062 であることから、*in vivo* でレニオリシブが十分な高濃度に達した場合に起こり得ると考えられた。

レニオリシブは、*in vitro* の遺伝子導入細胞を用いたアッセイにおいて、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した取り込みを阻害し、IC_{50} はそれぞれ 3.0 μM 及び 13.4 μM 並びに $C_{max,inlet,u}/IC_{50,u}$[5]はそれぞれ 6.56 及び 1.47 であった［4.2.2.6-2］。レニオリシブはまた、OCT1 及び OCT2 も *in vitro* で阻害し、IC_{50} はそれぞれ 39.9 μM 及び 3.4 μM 並びに $C_{max,u}/IC_{50,u}$[6]はそれぞれ 0.2 及び 2.38 であった［4.2.2.6-4］。レニオリシブによる OAT1 及び OAT3 を介した *in vitro* における輸送阻害も検討し、OAT1 及び OAT3 の IC_{50} はそれぞれ 73.8 μM（K_i は 69 μM）及び 15.2 μM（K_i は 10 μM）、$C_{max,u}/IC_{50,u}$[7]はそれぞれ 0.11 及び 0.53 であった［4.2.2.6-3］。

これらの結果から、［ICH M12］に基づき、レニオリシブは OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1 及び OAT3 を阻害すると考えられた。

排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP に対するレニオリシブの阻害能を評価した。その結果、レニオリシブは検討した最高濃度（200 μM）まで P-gp を阻害しなかったが、BCRP を阻害した（IC_{50} は 18.9 μM、投与量/250 mL/ $IC_{50,u}$[8]は 487.65）［4.2.2.6-1］。［ICH M12］に基づき、レニオリシブは BCRP を阻害するが、P-gp を阻害しないと考えられた。

---

[4] 令和 6 年 11 月 27 日付 ICH M12 ガイドラインの更新を踏まえ、［4.2.2.6-15］の試験結果より再算出した。計算式は、$C_{max,u}/K_{i,u}$。この時の $C_{max,u}$ は 0.449μM であり、報告書に記載されているように $K_{i,u}$ を $IC_{50,u}$ と仮定すると、UGT（UFT1A1）の $K_{i,u}$ は 7.24。基準値は 0.02。

[5] 令和 6 年 11 月 27 日付 ICH M12 ガイドラインの更新を踏まえ、［4.2.2.6-2］の試験結果より再算出した。計算式は、$C_{max,inlet,u}/IC_{50,u}$。この時の $C_{max,inlet,u}$ は 1.09 μM 及び fu は 0.0554。OATP1B1 及び OATP1B3 の IC_{50} はそれぞれ 3.0 及び 13.4。$IC_{50,u}$ は IC_{50}*fu により算出。基準値は 0.1。なお、fu は［4.2.2.2-4］より引用。

[6] 令和 6 年 11 月 27 日付 ICH M12 ガイドラインの更新を踏まえ、［4.2.2.6-4］の試験結果より再算出した。計算式は、$C_{max,u}/IC_{50,u}$。この時の $C_{max,u}$ は 0.449 μM 及び fu は 0.0554。OCT1 及び OCT2 の IC_{50} はそれぞれ 39.9 μM 及び 3.4 μM。$IC_{50,u}$ は IC_{50}*fu により算出。基準値は 0.1。なお、fu は［4.2.2.2-4］より引用。

[7] 令和 6 年 11 月 27 日付 ICH M12 ガイドラインの更新を踏まえ、［4.2.2.6-3］の試験結果より再算出した。計算式は、$C_{max,u}/IC_{50,u}$。この時の $C_{max,u}$ は 0.449μM 及び fu は 0.0554。OAT1 及び OAT3 の IC_{50} はそれぞれ 73.8 μM 及び 15.2 μM。$IC_{50,u}$ は IC50*fu により算出。基準値は 0.1。なお、fu は［4.2.2.2-4］より引用。

[8] 令和 6 年 11 月 27 日付 ICH M12 ガイドラインの更新を踏まえ、［4.2.2.6-1］の試験結果より再算出した。計算式は、（投与量/250ml）/$IC_{50,u}$。この時の投与量/250mL は 510.6 μM（投与量は 70mg、レニオリシブの分子量は 548.40 g/mol であることから、投与量/250 mL=0.28 mg/mL=510.6 μM）。BCRP の IC_{50} は 18.9 μM。fu は 0.0554。$IC_{50,u}$ は IC_{50}*fu により算出。基準値は 10。なお、fu は［4.2.2.2-4］より引用。

レニオリシブのヒト多剤・毒素排出タンパク質ファミリーの主要トランスポーター（MATE1 及び MATE2-K）に対する阻害作用を 400 μM（名目）まで評価した。その結果、レニオリシブの MATE1 に対する IC_{50} は 6.7 μM（K_i は 6.7 μM、$C_{max,u}/IC_{50,u}$[9]は 1.21）であり、MATE2-K に対する IC_{50} は 0.85 μM（K_i は 0.85 μM、$C_{max,u}/IC_{50,u}$[9]は 9.53）であった。これらの結果より、［ICH M12］に基づき、レニオリシブは、*in vivo* で十分な濃度に達した場合、MATE1 及び MATE2-K を阻害すると考えられた［4.2.2.6-13］。

レニオリシブのヒト BSEP に対する *in vitro* での阻害作用について 400 μM（名目）まで評価した。その結果、レニオリシブは BSEP を阻害し、IC_{50} は 38 μM（K_i は 35.9 μM）であった。したがって、肝細胞で十分な高濃度に達した場合、レニオリシブは BSEP を阻害すると考えられた［4.2.2.6-12］。

2.6.4.7.3　CYP 酵素系以外の基質としてのレニオリシブ

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-5］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.6-5］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.6-6］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.6-9］

Caco-2 細胞培養試験の結果に基づき、腸の管腔膜を介したレニオリシブの取り込みは、1 つ又は複数の排出ポンプによって調節される受動的透過プロセスによって起こる可能性が高い［4.2.2.6-6］。別の Caco-2 細胞培養透過性試験において、管腔側から側底側へのレニオリシブの透過性の濃度依存的な増加と側底側から管腔側への透過性の減少が見られ、管腔側の排出トランスポータープロセスの飽和が示唆され、見かけの K_m は 65.3 μM であった［4.2.2.2-5］。レニオリシブの受動的透過（レニオリシブ濃度 100 μM 以上の場合）に基づき、ヒトの腸管吸収率は 90%を超えると予測された。排出活性が見られたレニオリシブ濃度（40～80 μM）でも、透過性の高い参照化合物よりもヒト腸管吸収率は高いことが予測された。低濃度のレニオリシブ（6.0～20 μM）では、ヒトでの吸収は中程度と予測された［4.2.2.2-5］。

遺伝子導入した細胞アッセイにおいて、レニオリシブは P-gp（K_m は 162.3 μM）及び BCRP（K_m は 4.0 μM）の基質と同定され、BCRP を介した輸送の明らかな濃度依存的飽和が認められた［4.2.2.6-9］。凍結保存したヒト肝細胞へのレニオリシブの取り込みは、1 つ又は複数の溶質キャリアシステムによって調節される受動的透過プロセスを介して起こることが示された［4.2.2.6-5］。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-3］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-6］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-7］
［試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.4-6］

ラットを用いた ADME 試験［4.2.2.2-3］及びサルを用いた AME 試験［4.2.2.4-6］の結果を本モジュールの該当の項に示す。

雄性 Dutch Belted ウサギの眼にレニオリシブを単回局所投与（2%レニオリシブ製剤 30 μL/眼、

[9] 令和 6 年 11 月 27 日付 ICH M12 ガイドラインの更新を踏まえ、［4.2.2.6-13］の試験結果より再算出した。計算式は、$C_{max,u}/IC_{50,u}$。この時の $C_{max,u}$ は 0.449 μM、fu は 0.0554。MATE1 と MATE2K の IC_{50} はそれぞれ 6.70 μM 及び 0.85 μM。$IC_{50,u}$ は IC_{50}*fu により算出。基準値は 0.02。なお、fu は［4.2.2.2-4］より引用。

0.6 mg/眼に相当）した後、眼部局所曝露量を評価した［4.2.2.2-6］。眼部局所投与後、全ての眼組織でレニオリシブへの曝露が認められた（表 2.6.4-29）。組織中 C_{max} は角膜で最も高値であり、次いで眼球結膜、眼瞼結膜、房水、主涙腺及び副涙腺であった。組織の AUC_{last} 曝露量は、眼球結膜で最も高値であり、次いで角膜、眼瞼結膜、房水、主涙腺及び副涙腺であった。算出した半減期は眼瞼結膜で最も長く、2.24～0.420 h であった。

両眼への単回局所投与後のレニオリシブの眼組織における薬物動態（PK）パラメータを表 2.6.4-29 に示す。

表 2.6.4-29　雄性ウサギにおける片眼 0.6 mg の単回局所投与後の眼組織におけるレニオリシブの薬物動態パラメータ

Gender	Matrix	T_{max} (h)	C_{max} (ng/g)	$T_{1/2}$ (h)	T_{last} (h)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng·h/g)
Male	**Aqueous Humor**	0.500	203	1.16	12.0	390
	Conjunctiva (bulbar)	2.00	5,320	1.55	12.0	10,600
	Conjunctiva (palpebral)	0.250	1,250	2.24	12.0	3,210
	Cornea	0.500	5,790	2.18	12.0	9,850
	Lacrimal gland (accessory)	0.500	37.7	NC	1.00	30.0
	Lacrimal gland (main)	0.250	44.8	0.420	2.00	38.1

C_{max}, maximum plasma concentration; mg, milligram NC: not calculated; $T_{1/2}$, half life; T_{last}; time of last observed concentration; T_{max}, time to the maximum observed concentration. Mean values shown.

（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-6）

眼内薬物動態は、雄性 Dutch Belted ウサギの両眼にレニオリシブ点眼液製剤 3 種類を単回局所投与（35 μL）した眼内 PK スクリーニング試験においても評価した［4.2.2.2-7］。試験対象製剤は、レニオリシブ（5% Kolliphor）（製剤 1、第 1 群）、レニオリシブ（5% Kolliphor）+ポリマーヒドロキシプロピルメチルセルロース（0.7% HPMC）（製剤 2、第 2 群）、及びレニオリシブ+5%ヒドロキシプロピル β シクロデキストリン（HPβCD）+0.7% HPMC（製剤 3、第 3 群）とした。

眼（角膜及び結膜）におけるレニオリシブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は、3 製剤全てで結膜よりも角膜組織で一貫して高値であった。含量 0.1%（1 mg/mL）のレニオリシブは、HPMC（粘度調整剤、製剤 2）添加により HPMC 無添加（製剤 1）よりも結膜曝露量が高値であり、滞留時間の持続が示唆された。同様のパターンが角膜でも認められた。HPβCD と HPMC を添加した含量 0.02%（0.2 mg/mL）のレニオリシブを投与した場合（第 3 群）においても、含量が第 1 群及び第 2 群の 5 分の 1 であることを考慮すると、角膜及び結膜の両方で眼内曝露量（C_{max} と AUC）が高値であることが示された。第 2 群は、含量が同じ第 1 群の製剤よりも、標的組織の結膜におけるレニオリシブ濃度が高値であり、より長時間持続した。異なる製剤を眼に単回局所投与した後のレニオリシブの眼組織（結膜及び角膜）中の PK パラメータを表 2.6.4-30 に示す。

表 2.6.4-30　異なる製剤の単回眼部局所投与（35 µL/眼、両眼）後の雄性ウサギ眼組織中レニオリシブの薬物動態パラメータ

Gender	Group/ formulation	Formulation description[a]	Matrix	Concentration (mg/mL)	Dose amount (mg)	T_{max}[b] (h)	C_{max} (ng/g)	AUC_{last} (ng·h/g)
Male	1	Kolliphor	Conjunctiva	1.0	0.07	0.25	2,110	1,630
			Cornea	1.0	0.07	0.25	6,390	5,520
	2	Kolliphor + HPMC	Conjunctiva	1.0	0.07	0.25	1,680	2,100
			Cornea	1.0	0.07	0.25	4,150	7,030
	3	HPβCD + HPMC	Conjunctiva	0.2	0.014	0.25	933	775
			Cornea	0.2	0.014	0.25	1,890	2,920

[a]=leniolisib-contaning formulation, [b]=median; n = 2 animals/time point. Mean values shown.

（試験番号[redacted]、資料番号 4.2.2.2-7）

2.6.4.9　考察及び結論

レニオリシブの薬物動態パラメータは、マウス、ラット及びサルにおける経口投与後に迅速かつ中～高程度の吸収を示した（平均 T_{max} はそれぞれ 0.25 h、0.25 h 及び 2.6 h）。ラット及びサルでは、絶対経口バイオアベイラビリティは中～高程度（ラットで 59%、サルで 100%超）、分布容積は中程度（ラットで 1.06 L/kg、サルで 0.66 L/kg）、血中クリアランスは中程度（ラットで 19.74 mL/分/kg、サルで 23.2 mL/分/kg）、$T_{1/2}$ は短時間（ラットで 3.4 h、サルで 10.5 h）であった。全動物種において、全身曝露はほぼ用量に比例すると考えられた。性差が認められたが、動物種間で一貫性は認められなかった（マウス、雌の曝露量が 1～2 倍高値；ラット、雌の曝露量が 3～4 倍高値；サル、雄の曝露量が 2.3 倍高値）。反復投与後に蓄積は認められなかった。レニオリシブは授乳ラットの母乳中に排泄された。

レニオリシブは CYP3A4 及び CYP1A1 で最も効率よく代謝された。CYP3A4 がレニオリシブの主要酸化的代謝に関わる主酵素である（94.5%）。CYP1A1 が、肝外組織におけるレニオリシブの生体内変換に関与していることが示唆される。*In vivo* でレニオリシブは主に代謝により胆汁/糞便経路で消失した（投与量の 90%超）。投与量の 10%未満が排泄物中に未変化体として検出された。主な代謝排出経路は、*O*-脱メチル化（M1）及び *N*-脱アルキル化（M28）であった。代謝物 M1 は更に M14, M16, M18 及び M20 に代謝され、静脈内投与及び経口投与後でそれぞれ投与量の 26.4%及び 32.0%を占めた。代謝物 M28 は更に代謝物 M30 に代謝され、静脈内投与及び経口投与後でそれぞれ投与量の 11.9%及び 12.6%を占めた。

レニオリシブは *in vitro* で CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 を阻害したが、臨床使用ではこれらの酵素を阻害しないと考えられた。CYP1A2 についてレニオリシブは時間依存的（不可逆的）に阻害した。また、*in vitro* の試験結果及び ICH M12 の基準に基づき、レニオリシブは臨床使用において CYP1A2 の活性を誘導しないが、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導薬である可能性を完全には否定できないと考えられた。一方で、レニオリシブは *in vivo* において OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を阻害し、十分な濃度に到達した場合は BSEP も阻害する可能性が示唆された。

In vitro においてレニオリシブは最高濃度で排出トランスポーターP-gp を阻害しなかったが、BCRP を阻害した。ICH M12 に基づく評価により、臨床使用においてレニオリシブは BCRP を阻害することが示唆された。

2.6.4.10 図表

図表は本文中に示した。

2.6.4.11 参考文献

ICH M12 薬物相互作用試験に関するガイドライン https://www.pmda.go.jp/files/000272132.pdf（2025 年 3 月 18 日アクセス）

レニオリシブリン酸塩

ジョエンジャ®錠 10 mg

ジョエンジャ®錠 30 mg

ジョエンジャ®錠 70 mg

第 2 部 CTD の概要

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

株式会社オーファンパシフィック

略号一覧表

略語・用語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours	時間ゼロから 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
BID	Bis in die (two times a day)	ビス・イン・ディ（1 日 2 回）
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
Cb/Cp	Blood to plasma concentration ratio	血液/血漿間濃度比
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
ESI	Electrospray ionization	エレクトロスプレーイオン化
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
fmCYP3A4	Fraction metabolized by CYP3A4	CYP3A4 で代謝される割合
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
HESI	Heated electrospray ionization	加熱エレクトロスプレーイオン化
HLM	Human liver microsomes	ヒト肝ミクロソーム
HPβCD	2-Hydroxypropyl beta cyclodextrin	2-ヒドロキシプロピル β シクロデキストリン
I_{gut}	Intestinal luminal concentration estimated as dose/250 mL	250 mL あたり投与量と推定される腸管内濃度
$I_{max,u}$	Maximal unbound concentration of the interacting drug at steady state	定常状態における相互作用薬の最大非結合濃度
IV	Intravenous	静脈内
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法
LD	Lactation day	授乳開始からの日数
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
LSC	Liquid scintillation counting	液体シンチレーション計測法
LOD	Limit of detection	検出限界
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒素排出タンパク質
MRM	Multiple reaction monitoring	多重反応モニタリング
MRP	Multidrug resistance protein	多剤耐性タンパク質
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
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PI3Kδ	Phosphoinositide 3-kinase delta	ホスホイノシチド 3 キナーゼ δ
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPND	Pre- and postnatal development (study)	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能（に関する試験）
PND	Post-natal day	出生後の日数
PXR	Pregnane-X-receptor	プレグナン X 受容体
QWBA	Quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
SLC	Human solute carrier	ヒト溶質キャリア
SRM	Selected reaction monitoring	選択反応モニタリング
SULT	Sulfotransferase	硫酸転移酵素

略語・用語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
$T_{1/2}$	Half-life	半減期
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{last}	Time of last observed concentration	濃度測定最終時点
T_{max}	Time to the maximum concentration	最高濃度到達時間
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
UPLC	Ultra high performance liquid chromatography	超高速液体クロマトグラフィー
V_{ss}	Volume of distribution at steady-state	定常状態の分布容積

目次

頁
略号一覧表 2
2.6.5 薬物動態試験の概要表 5
2.6.5.1 薬物動態試験一覧 5
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 11
2.6.5.3 単回投与後の吸収 13
2.6.5.4 反復投与後の吸収 19
2.6.5.5 分布 38
2.6.5.6 蛋白結合 44
2.6.5.7 妊娠又は授乳動物における試験 46
2.6.5.8 その他の分布試験 49
2.6.5.9 代謝：*In vivo* 55
2.6.5.10 代謝：*In vitro* 56
2.6.5.11 推定代謝経路 89
2.6.5.12 薬物代謝酵素の誘導/阻害 91
2.6.5.13 排泄 96
2.6.5.14 排泄：胆汁中 96
2.6.5.15 薬物相互作用 97
2.6.5.16 その他 108

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.1 薬物動態試験一覧

表 2.6.5.1-1 薬物動態試験一覧

Type of Study (duration)	Test System	Method of Adm.	Testing Facility	Study Number	CTD Location
In vitro distribution					
Blood distribution and plasma protein binding including stability in blood and plasma	Mouse, rat, dog, monkey and human (blood and plasma)	N/A *In vitro* study	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.2-4]
Assessment of hepatobiliary disposition	Human hepatocytes	N/A *In vitro* study	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.6-11]
Assessment of hepatic basolateral efflux	Sandwich-cultured human hepatocytes	N/A *In vitro* study	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.6-14]
Assessment of melanin binding parameters	Synthetic melanin	N/A *In vitro* study	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.3-1]
Investigation of covalent protein binding of leniolisib or metabolites	Cynomolgus monkey plasma samples (from Study 1500290)	N/A *In vitro* study	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.4-5]
In vitro metabolism					
Metabolism of [^{14}C]leniolisib	Mouse, rat, dog, monkey and human hepatocytes and in human liver microsomes	N/A *In vitro* study	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.4-1]
Structure identification of leniolisib metabolites via bioreactions	Metabolites	N/A *In vitro* study	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.4-3]
Assessment of reactive intermediate formation	Human microsomes and human hepatocytes	N/A *In vitro* study	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.4-2]
Identification of human CYP450 enzymes involved in primary oxidative metabolism	Human liver microsomes and recombinant enzymes	N/A *In vitro* study	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.7-1]

表 2.6.5.1-1 薬物動態試験一覧（続き）

Type of Study (duration)	Test System	Method of Adm.	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Stability assessment of N-oxide metabolite M9	Fresh human blood and plasma	N/A *In vitro* study	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.4-4]
Ex vivo stability and metabolism of leniolisib	Rat and human feces	N/A *In vitro* study	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.4-7]
Metabolite structure alignment study	Leniolisib biotransformation studies	N/A *In vitro* study	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.4-8]
Assessment of potential activation of human PXR and AhR in CYP3A4 and CYP1A2, respectively	Cell-based reporter gene assays. CYP3A4: DPX-2 cell line; CYP1A2: CYP1A2-DRE cell line	N/A *In vitro* study	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.6-7]
Assessment of CYP450 enzyme inhibition	Pooled human liver microsomes	N/A *In vitro* study	[redacted], Switzerland	[redacted][a]	[4.2.2.6-8]
Evaluation as inducer of drug metabolizing enzymes	Human hepatocytes	N/A *In vitro* study	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.6-10]
Pharmacokinetic drug interactions (in vitro / in silico)					
Substrate for human ABC (Pgp, BCRP) transporters	LLC-PK1 cells (Pgp) and MDCK cells (BCRP)	N/A *In vitro*	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.6-1]
Substrate for human SLC (OATP1B1, OATP1B3) transporters	HEK293 cells expressing OATP1B1 or OATP1B3	N/A *In vitro*	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.6-2]
Substrate for human SLC (OAT1, OAT3) transporters	HEK293 cells expressing OAT1 or OAT3	N/A *In vitro* study	[redacted], Switzerland	[redacted][a]	[4.2.2.6-3]
Substrate for human SLC (OCT1, OCT2) transporters	HEK293 cells expressing OCT1 or OCT2	N/A *In vitro* study	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.6-4]
Substrate for human ABC (BSEP) transporter	Sf9 (inside-out) vesicles overexpressing BSEP	N/A *In vitro* study	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.6-12]

表 2.6.5.1-1 薬物動態試験一覧（続き）

Type of Study (duration)	Test System	Method of Adm.	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Substrate for human SLC (MATE1, MATE2K) transporters	HEK293 cells expressing MATE1 or MATE2K	N/A *In vitro* study	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.6-13]
Uptake by human hepatocytes	Suspensions of cryopreserved human hepatocytes	N/A *In vitro*	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.6-5]
Assessment of intestinal uptake mechanisms	Caco-2 cell line	N/A *In vitro*	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.6-6]
Assessment of intestinal transport	Caco-2 cell line	N/A *In vitro*	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.2-5]
Transporter phenotyping	LLC-PK1 and MDCKII cells expressing human Pgp and BCRP, resp.	N/A *In vitro*	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.6-9]
Influence of leniolisib on glucuronidation and sulfation of the substrate ethinylestradiol	Human liver microsomes and human liver cytosol	N/A *In vitro*	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.6-15]
Mouse (in vivo)					
Pivotal carcinogenicity (26 weeks) with single-repeat dose TK	Non-transgenic littermates CByB6F1 hybrid mice	Oral (gavage)	[redacted], France	48943[redacted]/[redacted] 2858[a,b]	[4.2.3.4.2.3]
Preliminary carcinogenicity study (7 days) oral dose tolerability study in mice with single dose TK	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic wt/wt mice	Oral (gavage)	[redacted], France	[redacted]17-001	[4.2.3.4.2.2]
Preliminary carcinogenicity study (4 weeks) with single-repeat dose TK	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic wt/wt mice	Oral (gavage)	[redacted], France	[redacted]1462[a,b]	[4.2.3.4.2.1]

表 2.6.5.1-1 薬物動態試験一覧（続き）

Type of Study (duration)	Test System	Method of Adm.	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Rat (in vivo)					
Quantitative whole-body autoradiography (QWBA) study in rats after single oral dose	Rat / Long Evans (ctr:(LE)BR, partially pigmented)	Oral (gavage)	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.3-2]
ADME in male rats after a single intravenous or oral dose	Han:Wist rats and (crtt:(LE)BR) rats	Intravenous and oral (gavage)	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.2-3]
Single dose pharmacokinetics (PK)	Rat/Wistar	Oral (gavage)	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.2-1]
Single-Repeat dose toxicokinetic (TK) (2 weeks)	Rat/Wistar	Oral (gavage)	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.3.2.1]
Single-Repeat dose TK (2 weeks)	Rat/RccHan: WIST	Oral (gavage)	[redacted], Switzerland	[redacted][b]	[4.2.3.2.2]
Single-Repeat dose TK (4 weeks)	Rat/ IGS Wistar Hannover Rat; Crl:WI(Han)	Oral (gavage)	[redacted], USA	[redacted][b]	[4.2.3.2.3]
Single-Repeat dose TK (13 weeks)	Rat/ Crl:WI(Han)	Oral (gavage)	[redacted] England	[redacted][b]	[4.2.3.2.4]
Single-Repeat dose TK (26 weeks)	Rat/ Crl:WI(Han)	Oral (gavage)	[redacted] England	[redacted][b]	[4.2.3.2.5]
Juvenile toxicity study (postnatal day (PND) 7 to PND28) with repeat dose TK	Rat (strain not specified)	Oral (gavage)	[redacted], England	[redacted]	[4.2.3.5.4.1]
Juvenile toxicity study (PND7-77) with Single-Repeat dose TK	Rat:Crl: WI(Han)	Oral (gavage)	[redacted], England	[redacted][b]	[4.2.3.5.4.2]
Reproductive and developmental toxicity (gestation day (GD)6 to GD17) with repeat dose TK	Rat: Crl:WI(Han)	Oral (gavage)	[redacted], England	[redacted][b]	[4.2.3.5.2.1]
Pre- and postnatal development (PPND) (GD7-LD20) milk	Rat:Crl:WI(Han)	Oral (gavage)	[redacted], USA	[redacted]2830[b]	[4.2.3.5.3.1]

表 2.6.5.1-1 薬物動態試験一覧（続き）

Type of Study (duration)	Test System	Method of Adm.	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Rabbit (in vivo)					
Ocular PK screening	Dutch Belted rabbit	Topical ocular	[redacted] USA	[redacted]	[4.2.2.2-6]
Ocular PK screening	Dutch Belted rabbit	Topical ocular	[redacted], USA	[redacted]	[4.2.2.2-7]
Reprod. and dev. tox.(GD7-20) with single-repeat dose TK	Hra (NZW)SPF rabbits	Oral (gavage)	[redacted], England	[redacted]	[4.2.3.5.2.2]
Reprod. and dev. tox. (GD7-20) with repeat dose TK	Hra (NZW)SPF rabbits	Oral (gavage)	[redacted], England	[redacted][b]	[4.2.3.5.2.3]
Monkey (in vivo)					
AME study in male monkeys after a single dose	Cynomolgus monkey	Intravenous and oral (gavage)	[redacted], USA	[redacted]	[4.2.2.4-6]
Single dose PK	Cynomolgus monkey	Oral (gavage)	[redacted], Switzerland	[redacted]	[4.2.2.2-2]
Sighting dose phase TK (Days 1, 7 and 10) Repeat dose phase TK (7 Days)	Cynomolgus monkey	Oral (gavage)	[redacted], USA	[redacted]	[4.2.3.2.6]
Single-Repeat dose TK (7 days)	Cynomolgus monkey	Oral (gavage)	[redacted], USA	[redacted]	[4.2.3.2.7]
Single-Repeat dose TK (2 weeks)	Cynomolgus monkey	Oral (gavage)	[redacted] Germany	[redacted][b]	[4.2.3.2.8]
Single-Repeat dose TK (13 weeks)	Cynomolgus monkey	Oral (gavage)	[redacted] Germany	[redacted][b]	[4.2.3.2.9]
Single-Repeat dose TK (39 weeks)	Cynomolgus monkey	Oral (gavage)	[redacted] England	[redacted][b]	[4.2.3.2.10]

表 2.6.5.1-1 薬物動態試験一覧（続き）

ABC=ATP-binding cassette; A(D)ME=absorption, (distribution,) metabolism and excretion; BCRP=breast cancer resistance protein; CYP450=cytochrome P450; HEK293=human embryonic kidney cells; GD=gestation day; LLC-PK1=epithelial-like pig kidney cell line; MATE1=multidrug and toxin extrusion transporter 1; MATE2K=multidrug and toxin extrusion transporter 2K; MDCK=Madin-Darby canine kidney; N/A=not applicable; OATP=organic anion transporting polypeptide; OCT=organic cation transporter; PBPK=physiologically-based pharmacokinetic; Pgp=P-glycoprotein; PK=pharmacokinetics; PN(D)=postnatal (day); PXR=pregnane X receptor; QWBA=quantitative whole-body autoradiography; Reprod. and dev. tox.=reproductive and developmental toxicity; resp.=respectively; SLC=solute carrier; TK=toxicokinetics.
a: Includes amended report.
b: Study contains a Good Laboratory Practice (GLP) compliance statement.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

表 2.6.5.2-1 分析方法及びバリデーション試験の概要

Study Type	LLOQ	Testing Facility	GLP	Study Number	CTD Location
Validation of a bioanalytical method for the quantitative determination of leniolisib in mouse plasma by LC-MS/MS	3.00 ng/mL	[redacted], Switzerland	Yes	[redacted]1105	[4.2.2.1-1]
Validation of a method for the quantitative determination of leniolisib in rat plasma by LC-MS/MS	3.00 ng/mL	[redacted], Switzerland	Yes	[redacted]	[4.2.2.1-14]
Quantitative determination of leniolisib in rat plasma by LC-MS/MS	3.00 ng/mL	[redacted], Switzerland	No	[redacted][a]	[4.2.2.1-7]
Quantitative determination of leniolisib in rat plasma by LC-MS/MS	3.00 ng/mL[c]	[redacted], Switzerland	Yes	[redacted]	[4.2.2.1-8]
Quantitative determination of leniolisib in rabbit plasma by LC-MS/MS	3.00 ng/mL	[redacted], Switzerland	Yes	[redacted]	[4.2.2.1-12]
Quantitative determination of leniolisib in cynomolgus monkey plasma by LC-MS/MS	3.00 ng/mL	[redacted], Switzerland	No	[redacted][a]	[4.2.2.1-5]
Quantitative determination of leniolisib in cynomolgus monkey plasma by LC-MS/MS	3.00 ng/mL[d]	[redacted], Switzerland	Yes	[redacted]	[4.2.2.1-6]
Validation of a LC-MS/MS analytical method for CDZ173 assay in human plasma samples	3.00 ng/mL	[redacted], France	Yes	[redacted][a]	[4.2.2.1-15]
Quantitative determination of CDZ173 in human plasma by LC-MS/MS	3.00 ng/mL	[redacted], Switzerland	Yes	[redacted]	[4.2.2.1-17]
		[redacted] China	Yes	[redacted][a]	[4.2.2.1-13]
Qualification of a method for the quantitative determination of CDZ173 in rat milk by HPLC-MS/MS	3.00 ng/ml	[redacted], Switzerland	No	[redacted]2833	[4.2.2.1-16]

GLP=Good Laboratory Practice; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification.
a: Includes amended report.
b: LLOQ was not described in the report, but this study was a cross validation study of Study 1100679a.
c: LLOQ was not described in the report, but this study was a cross validation study of Study 1100679.

表 2.6.5.2-1 分析方法及びバリデーション試験の概要（続き）

Synthesis Reports						
Report Title	**Batch number**	**Specific activity (GBq/mmol)**	**Testing Facility**	**GLP**	**Study Number**	**CTD Location**
[$^{13}CD_3$]leniolisib Synthesis and release analysis	SSE 208-1	Not applicable	[redacted] Switzerland	No	[redacted]	[4.2.2.1-3]
[^{14}C]leniolisib Synthesis and release analysis	RSE 509-1	2.025	[redacted] Switzerland	No	[redacted]	[4.2.2.1-2]
[^{3}H]leniolisib Synthesis and release analysis	RSE 527-1	626.6	[redacted] Switzerland	No	[redacted]	[4.2.2.1-4]
[^{14}C]leniolisib Synthesis and release analysis	RSE 509-4	2.048	[redacted] Switzerland	No	[redacted]	[4.2.2.1-9]
[^{3}H]leniolisib Synthesis and release analysis	RSE 527-5	453.9	[redacted] Switzerland	No	[redacted]	[4.2.2.1-10]
[$^{13}CD_3$]leniolisib Synthesis and release analysis	SSE 208-2	Not applicable	[redacted] Switzerland	No	[redacted]	[4.2.2.1-11]
GLP=Good Laboratory Practice.						

2.6.5.3 単回投与後の吸収

表 2.6.5.3-1 単回投与後の吸収（[redacted]17-001 試験）

Study Title: 7-Day oral dose tolerability study in the mice (TK sampling on day 1 only)						**Study Number:** [redacted]17-001 **CTD Location:** 4.2.3.4.2.1
Species	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic wt/wt mice					
Gender/Number of Animals	5 males and 5 females per group					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/Formulation	Aqueous solution 0.5% (w/w) carboxymethylcellulose+0.5% (w/w) Tween 80					
Method of Administration	Oral (gavage)					
Sample	Plasma					
Analyte	Leniolisib					
Assay	LC-MS/MS using electrospray ionization					
Dose (mg/kg)	**60**		**120**		**240**	
	M	F	M	F	M	F
PK parameter[a] Day 1						
$C_{30\ minutes}$ (ng/mL)	5,836	9,344	11,224	14,240	16,220	20,180

LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; PK=pharmacokinetics.
a: Mean.

表 2.6.5.3-2 単回投与後の吸収（[redacted] 試験）

Study Title: Salt selection support in rats after oral administration of 30 mg/kg leniolisib as free base, as hydrochloride salt and as phosphate salt.			**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.2-1
Species	Rat/Hannover Wistar (HAN:WIST)		
Gender/Number of Animals	4 males per group		
Feeding condition	Fed		
Vehicle/Formulation	Suspension in aqueous 0.5% carboxymethylcellulose+0.5% Tween 80 Treatment 1: leniolisib-free base Treatment 2: leniolisib-hydrochloride Treatment 3: leniolisib-phosphate		
Method of Administration	Oral (gavage)		
Sample	Plasma		
Analyte	Leniolisib		
Assay	LC-MS/MS using electrospray ionization		
Treatment group description	**Leniolisib-free base**	**Leniolisib-hydrochloride**	**Leniolisib-phosphate**
Dose (mg/kg)	**30**	**30**	**30**
PK parameters[a]			
T_{max} (h)	0.25 (0.25-0.25)	0.25 (0.25-0.50)	0.25 (0.25-0.25)
C_{max} (ng/mL)	5,280±2,000	5,730±1,410	5,500±1,320
AUC_{last} (ng·h/mL)	16,100±3,510	18,100±3650	15,400±3,180

AUC_{last}=area under the concentration-time curve up to the time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximal concentration; h=hours; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; T_{max}=time at maximal concentration.
a: Median (range) of T_{max} or mean±SD of C_{max} and AUC_{last}.

表 2.6.5.3-3 単回投与後の吸収（[redacted] 試験）

Study Title: Screening PK study to determine ocular exposure (cornea, aqueous humor, conjunctiva and lacrimal gland) of leniolisib after single topical ocular instillation to male Dutch Belted rabbits.					**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.2-6	
Species	Dutch Belted rabbits					
Gender/Number of Animals	16 males					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/Formulation	2% leniolisib (CDZ-NX-13) suspension					
Method of Administration	Topical ocular dose to both eyes					
Sample	Ocular tissue					
Analyte	Leniolisib					
Assay	LC-MS/MS					
Matrix	Aqueous humor	Conjunctiva (bulbar)	Conjunctiva (palpebral)	Cornea	Lacrimal gland (accessory)	Lacrimal gland (main)
Dose (mg/eye)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
PK parameters[a]						
C_{max} (ng/g)	203	5,320	1,250	5,790	37.7	44.8
T_{max} (h)	0.500	2.00	0.250	0.500	0.500	0.250
T_{last} (h)	12.0	12.0	12.0	12.0	1.00	2.00
$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng·h/g)	390	10,600	3,210	9,850	30.0	38.1
$T_{1/2}$ (h)	1.16	1.55	2.24	2.18	NC	0.420

AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximal concentration; h=hours; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NC=not calculated; PK=pharmacokinetics; $T_{1/2}$=elimination half-life; T_{last}=time of last quantifiable concentration; T_{max}=time at maximal concentration.
a: Mean.

表 2.6.5.3-4 単回投与後の吸収（[redacted] 試験）

Study Title: An ocular pharmacokinetic screening study evaluating leniolisib in male Dutch Belted (DB) rabbits.						**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.2-7
Species	Dutch Belted rabbits					
Gender/Number of Animals	24 males (n=8/group)					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/Formulation	1) leniolisib (5% kolliphor) solution 2) leniolisib (5% kolliphor)+polymer (0.7% HPMC) solution 3) leniolisib with 5% HPβCD and 0.7% HPMC solution					
Method of Administration	Topical ocular dose to both eyes					
Sample	Ocular tissue (cornea and conjunctiva)					
Analyte	Leniolisib					
Assay	LC-MS/MS					
Group	1		2		3	
Formulation	Leniolisib+kolliphor		Leniolisib+kolliphor+HPMC		Leniolisib+HPβCD+HPMC	
Matrix	Conjunctiva	Cornea	Conjunctiva	Cornea	Conjunctiva	Cornea
Dose strength (mg/mL)	1	1	1	1	0.2	0.2
Dose amount (mg)	0.07	0.07	0.07	0.07	0.014	0.014
PK parameters[a]						
C_{max} (ng/g)	2,100±1,350	6,390±1,500	1,680±600	4,150±732	933±99.7	1,890±528
T_{max} (h)	0.25 (0.25-0.25)	0.25 (0.25-0.25)	0.25 (0.25-0.25)	0.25 (0.25-0.25)	0.25 (0.25-0.25)	0.25 (0.25-0.25)
T_{last} (h)	6.0 (4.0-8.0)	8.0 (4.0-8.0)	8.0 (8.0-8.0)	8.0 (8.0-8.0)	8.0 (8.0-8.0)	8.0 (8.0-8.0)
AUC_{last} (ng·h/g)	1,630±553	5,520±617	2,100±367	7,030±445	775±226	2,920±639
$T_{1/2}$ (h)	1.38	1.16	3.12	2.17	2.10	1.53

AUC_{last}=area under the concentration-time curve up to the time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximal concentration; h=hours; HPMC=hydroxypropylmethylcellulose; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; PK=pharmacokinetics; n=number; SD=standard deviation; $T_{1/2}$=elimination half-life; T_{last}=time of last quantifiable concentration; T_{max}=time at maximal concentration.
a: Mean±SD, median (range) for T_{max} and T_{last}.

表 2.6.5.3-5 単回投与後の吸収（[redacted] 試験）

Study Title: Salt selection support in monkeys after oral administration of 10 mg/kg leniolisib as free base, as hydrochloride salt and as phosphate salt.			**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.2-2
Species	Cynomolgus monkey		
Gender/Number of Animals	2 males and 2 females		
Feeding condition	Fed		
Vehicle/Formulation	Suspension in 0.5% carboxymethylcellulose in water/Tween 80 (99.5:0.5) Treatment 1: leniolisib-free base Treatment 2: leniolisib-hydrochloride Treatment 3: leniolisib-phosphate		
Method of Administration	Oral (gavage)		
Sample	Plasma		
Analyte	Leniolisib		
Assay	LC-MS/MS		
Treatment group	**Leniolisib-free base**	**Leniolisib-hydrochloride**	**Leniolisib-phosphate**
Dose (mg/kg)	**10**	**10**	**10**
PK parameters[a]			
T_{max} (h)	2.00±0.50	0.50±1.55	2.00±1.55
C_{max} (ng/mL)	1,451±1,040	1,612±1,047	2,019±1,770
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	145±104	161±105	202±177
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	6,608±3,012	6,650±3,906	7,781±5,095
AUC_{0-24h}/Dose (ng·h/mL/mg)	661±301	665±391	778±509
$T_{1/2}$ (h)	4.40±0.97	3.31±2.28	4.63±5.67

AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximal concentration; h=hours; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $T_{1/2}$=elimination half-life; T_{max}=time at maximal concentration.
a: Mean±SD.

表 2.6.5.3-6 単回投与後の吸収（[redacted] 試験）

Study Title: A sighting oral (gavage) dose toxicity study in male monkeys with non-invasive telemetry and a repeat dose phase.				**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.2.6
Species	Monkey/Cynomolgus (*Macaca fascicularis*)			
Gender/Number of Animals	Sighting-dose phase: 3 males per dosing, results presented in the present section (i.e., 2.6.5.3. Pharmacokinetics: absorption after a single dose) Repeat-dose phase; 3 males per group (results after first and last day dosing presented in Section 2.6.5.4: Pharmacokinetics: absorption after repeated doses)			
Feeding condition	Fed			
Vehicle/Formulation	0.5% (w/v) sodium carboxymethylcellulose+0.5% (v/v) Tween 80			
Method of Administration	Oral (gavage)			
Sample	Plasma			
Analyte	Leniolisib			
Assay	LC-MS/MS			
Sighting-dose phase				
Dose (mg/kg)	**0**	**15[a]**	**50**	**150**
Gender (Number/group)	**M (3)**	**M (3)**	**M (3)**	**M (3)**
TK parameters[b]				
T_{max} (h)	N/A	0.67	1.50	3.00
C_{max} (ng/mL)	N/A	3,384	8,010	17,900
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	226	160	119
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	N/A	8,367	27,400	131,000
AUC_{0-24h}/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	559	548	877

C_{max}=maximal concentration; h=hours; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M=male; N/A=not applicable/not assessed; TK=toxicokinetics; T_{max}=time at maximal concentration.
a: 15 mg/kg/day was the intended dose; due to shortage of formulation the actual dose was 10 mg/kg/day for 1 animal.
b: Toxicokinetic data are calculated taking mean of plasma concentrations per time point of all 3 animals. TK analysis was performed on Day 1, Day 7 and Day 10 of animals exposed to 15, 50 and 150 mg/kg, respectively.

2.6.5.4 反復投与後の吸収

表 2.6.5.4-1 反復投与後の吸収（[redacted]1462 試験）

Study Title: 4-Week oral (gavage) toxicity study in CB6F1-nonTgrasH2 wild type mice							**Study Number:** [redacted]1462 **CTD Location:** 4.2.3.4.2.2	
Species	Mouse/CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic wt/wt							
Gender/Number of Animals	18 males and 18 females per group (for TK)							
Feeding condition	Fed							
Vehicle/Formulation	0.5% (w/w) methylcellulose, 0.5% (w/w) and Tween 80 (Polysorbate 80) aqueous solution							
Method of Administration	Oral (gavage)							
Sample	Plasma							
Analyte	Leniolisib							
Assay	LC-/MS/MS							
Dose (mg/kg/day)	**0**		**100**		**240**		**500**	
Gender	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
TK parameters[a] Day 1								
T_{max} (h)	N/A	N/A	0.25	0.25	0.25	0.25	3	1
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	10,300	9,220	18,300	20,900	25,100	35,600
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	103	92.2	76.1	86.9	50.3	71.1
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	25,200	45,100	72,000	72,100	231,000	198,000
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	252	451	300	300	461	396
TK parameters[a] Day 28								
T_{max} (h)	N/A	N/A	0.25	0.25	0.25	0.50	N/A[b]	N/A[b]
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	15,100	11,300	16,400	27,200	N/A[b]	N/A[b]
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	151	113	68.2	113	N/A[b]	N/A[b]
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	37,100	50,800	65,500	119,000	N/A[b]	N/A[b]
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	371	508	273	495	N/A[b]	N/A[b]
Accumulation ratio[c]	N/A	N/A	1.47	1.13	0.91	1.65	N/A	N/A

C_{max}=maximal concentration; F=female; h=hours; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M=male; N/A=not applicable/not assessed; TK=toxicokinetics; T_{max}=time at maximal concentration.
a: Mean (sparse sampling, 3 animals/group/time point).
b: Prematurely died/euthanized.
c: Accumulation ratio=$AUC_{0\text{-}24h}$ after last dose at Day 28/$AUC_{0\text{-}24h}$ at Day 1.

表 2.6.5.4-2 反復投与後の吸収（48943[redacted]/[redacted]2858）

Study Title: A 26-week carcinogenicity study of leniolisib by the oral (gavage) route in the CByB6F1/Tg rasH2 hemizygous mouse								**Study Number**: 48943[redacted]/[redacted] 2858 **CTD Location:** 4.2.3.4.2.3
Species	Mouse CbyB6F1-Tg(HRAS)2Jic wt/wt							
Gender/Number of Animals	3 males and 3 females for control group; 18 males and 18 females per leniolisib group							
Feeding condition	Fed							
Vehicle/Formulation	0.5% (w/w) methylcellulose, 0.5% (w/w) Tween 80 (Polysorbate 80) aqueous solution							
Method of Administration	Oral (gavage)							
Sample	Plasma							
Analyte	Leniolisib							
Assay	LC-MS/MS							
Dose (mg/kg/day)	**0**		**10**		**30**		**80**	
Gender	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
TK parameters[a] Day 1								
T_{max} (h)	N/A	N/A	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	1,690	2,810	4,830	6,140	9,120	10,400
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	169	281	161	205	114	130
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	1,520	3,000	7,270	10,900	18,100	30,700
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	152	300	242	364	227	384
TK parameters[a] Day 177								
T_{max} (h)	N/A	N/A	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	1,480	1,540	5,260	6,130	5,520	9,400
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	148	154	175	204	69.0	118
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	1,460	2,810	7,500	11,700	28,100	40,500
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	146	281	250	388	351	507
Accumulation Ratio[b]	N/A	N/A	0.9	1.0	1.0	1.1	1.6	1.3

AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximal concentration; F=female; h=hours; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M=male; N/A=not applicable/not assessed; TK=toxicokinetics, T_{max}=time at maximal concentration.
a: Mean (sparse sampling, 3 animals/group/time point). b: Accumulation ratio=$AUC_{0\text{-}24h}$ after last dose at Day 177/$AUC_{0\text{-}24h}$ at Day 1.

表 2.6.5.4-3 反復投与後の吸収（[redacted]）

Study Title: 2-Week oral (gavage) exploratory study in rats.				**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.2.1
Species	Rat/Wistar			
Gender/Number of Animals	5 males per group			
Feeding condition	Not specified			
Vehicle/Formulation	Suspension in aqueous 0.5% carboxymethylcellulose+0.5% Tween 80 solution			
Method of Administration	Oral (gavage)			
Sample	Whole blood			
Analyte	Leniolisib			
Assay	LC-MS/MS using electrospray ionization interface in positive mode			
Dose (mg/kg/day)	**0**	**30**	**100**	**300**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**
TK parameters[a] Day 1				
T_{max} (h)	N/A	1.00	0.250	1
C_{max} (ng/mL)	N/A	1,580	5,240	16,400
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	52.7	52.4	54.7
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	N/A	5,570	54,700	175,000
AUC_{0-24h}/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	186	547	584
TK parameters[a] Day 15				
T_{max} (h)	N/A	0.500	5.00	0.50
C_{max} (ng/mL)	N/A	1,390	6,360	22,000
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	46.3	63.6	73.3
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	N/A	6,030	86,000	248,000
AUC_{0-24h}/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	201	860	827
Accumulation ratio[b]	N/A	1.08	1.57	1.42

AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximal concentration; h=hours; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M=male; N/A=not applicable/not assessed; TK=toxicokinetics; T_{max}=time at maximal concentration.
a: Mean (sparse sampling, 2 animals/group/time point).
b: Accumulation ratio=AUC_{0-24h} after last dose at Day 14/AUC_{0-24h} at Day 1.

表 2.6.5.4-4 反復投与後の吸収（[redacted] 試験）

Study Title: 2-Week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period.								**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.2.2
Species	Rat/RccHan:WIST							
Gender/Number of Animals	10 males and 10 females per group							
Feeding condition	Fed							
Vehicle/Formulation	Suspension in aqueous 0.5% methylcellulose+0.5% Tween 80							
Method of Administration	Oral (gavage)							
Sample	Plasma							
Analyte	Leniolisib							
Assay	LC-MS/MS using electrospray ionization interface in positive mode							
Dose (mg/kg/day)	**0**		**10**		**50**		**300**	
Gender	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
TK parameters[a] Day 1								
T_{max} (h)	N/A	N/A	0.500	0.500	1.00	0.500	1.00	1.00
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	1,990	2,930	8,090	17,800	26,200	87,700
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	199	293	162	356	87.3	292
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	5,920	12,100	27,200	106,000	281,000	557,000
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	592	1,210	544	2,120	936	1,860
TK parameters[a] Day 6 or Day 7								
T_{max} (h)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.00	1.00
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	41,800	89,400
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	139	298
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	878,000	1,170,000
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2,930	3,900

AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximal concentration; F=Female; h=hours; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M=male; N/A=not applicable/not assessed; TK=toxicokinetics; T_{max}=time at maximal concentration.
a: Mean (sparse sampling, 2 animals/group/time point). Day 6 for females and Day 7 for males.

表 2.6.5.4-4 反復投与後の吸収（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: 2-Week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period.							**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.2.2	
TK parameters[a] Day 16								
T_{max} (h)	N/A	N/A	1.00	0.500	0.500	0.500	N/A	N/A
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	2,200	3,780	10,600	15,100	N/A	N/A
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	220	378	212	302	N/A	N/A
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	6,720	14,700	40,600	86,800	N/A	N/A
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	672	1,470	811	1,740	N/A	N/A
Accumulation ratio[b]	N/A	N/A	1.14	1.21	1.49	0.82	N/A	N/A

AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximal concentration; N/A=not applicable/not assessed; TK=toxicokinetics; T_{max}=time at maximal concentration.
a: Mean (sparse sampling, 2 animals/group/time point).
b: Accumulation ratio=$AUC_{0\text{-}24h}$ after last dose at Day 16/$AUC_{0\text{-}24h}$ at Day 1.

表 2.6.5.4-5 反復投与後の吸収（[redacted] 試験）

Study Title: 4-Week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period.								**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.2.3
Species	Rat/IGS Wistar Hannover Rat; Crl: WI(Han)							
Gender/Number of Animals	10 males and 10 females per group							
Feeding condition	Fed							
Vehicle/Formulation	Suspension in aqueous 0.5% w/v methylcellulose+0.5% Polysorbate 80 (Tween)							
Method of Administration	Oral (gavage)							
Sample	Plasma							
Analyte	Leniolisib							
Assay	LC-MS/MS using electrospray ionization interface in positive mode							
Dose (mg/kg/day)	**0**		**10**		**30**		**90**	
Gender	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
TK parameters[a] Day 1/Day 2								
T_{max} (h)	N/A	N/A	0.5	0.5	1	0.5	0.5	0.5
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	2,400	3,010	5,000	8,300	10,800	17,300
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	240	301	167	277	120	192
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	N/A	N/A	4,590	11,100	20,100	39,400	55,800	152,000
AUC_{0-24h}/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	459	1,110	670	1,310	620	1,690
TK parameters[a] Day 21/Day 22								
T_{max} (h)	N/A	N/A	0.5	0.5	0.5	0.5	1	1
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	2,520	3,420	5,880	10,400	13,700	22,500
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	252	342	196	347	152	250
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	N/A	N/A	4,940	8,510	20,800	42,500	88,200	169,000
AUC_{0-24h}/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	494	851	693	1,420	980	1,880
Accumulation Ratio[b]	N/A	N/A	1.08	0.77	1.03	1.08	1.58	1.11

AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximal concentration; F=female; h=hours; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M=male; N/A=not applicable/not assessed; TK=toxicokinetics; T_{max}=time at maximal concentration.
a: Mean (sparse sampling, 2 animals/group/time point).
b: Accumulation ratio=AUC_{0-24h} after last dose at Day 21/AUC_{0-24h} at Day 1.

表 2.6.5.4-6 反復投与後の吸収（[redacted] 試験）

Study Title: 13-Week oral (gavage) administration toxicity study in the rat followed by a 4-week treatment-free period.							**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.2.4	
Species	Rat/Crl:WI(Han)							
Gender/Number of Animals	10 males and 10 females per group							
Feeding condition	Fed							
Vehicle/Formulation	Suspension in aqueous 0.5% w/w methylcellulose+0.5% w/w Tween 80							
Method of Administration	Oral (gavage)							
Sample	Plasma							
Analyte	Leniolisib							
Assay	LC-MS/MS using electrospray ionization interface in positive mode							
Dose (mg/kg/day)	**0**		**10**		**30**		**90/120**[b]	
Gender	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
TK parameters[a] **Day 1**								
T_{max} (h)	N/A	N/A	0.500	0.500	0.500	1.00	0.500	0.500
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	4,380	3,780	5,690	8,160	14,800	26,100
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	438	378	190	272	164	290
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	6,150	11,800	23,700	41,900	99,000	146,000
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	615	1,180	791	1,400	1,100	1,620
TK parameters[a] **Day 36**								
T_{max} (h)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1.00	1.00
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	19,400	25,200
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	162	210
$AUC_{0\text{-}3h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	43,900	63,100
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	366	526

AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximal concentration; F=female; h=hours; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M=male; N/A=not applicable/not assessed; TK=toxicokinetics; T_{max}=time at maximal concentration.
a: Mean (sparse sampling, 2 animals/group/time point).
b: Dose level increased from 90 mg/kg/day to 120 mg/kg/day from the start of Week 6.

表 2.6.5.4-6 反復投与後の吸収（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: 13-Week oral (gavage) administration toxicity study in the rat followed by a 4-week treatment-free period.							**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.2.4	
TK parameters[a] Day 90								
T_{max} (h)	N/A	N/A	0.500	0.500	0.500	1.00	3.00	0.500
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	3,860	3,670	9,260	11,900	21,800	28,400
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	386	367	309	397	182	237
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	8,420	13,500	44,900	68,800	273,000	288,000
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	842	1,350	1,500	2,290	2,280	2,400
Accumulation Ratio[c]	N/A	N/A	1.37	1.14	1.89	1.64	N/D	N/D

AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximal concentration; N/A=not applicable/not assessed; N/D=not determined; TK=toxicokinetics; T_{max}=time at maximal concentration.
a: Mean (sparse sampling, 2 animals/group/time point).
c: Accumulation ratio=$AUC_{0\text{-}24h}$ after last dose at Day 90/$AUC_{0\text{-}24h}$ at Day 1.

表 2.6.5.4-7 反復投与後の吸収（[redacted] 試験）

Study Title: 26-Week oral (gavage) administration toxicity study in the rat followed by a 4-week treatment-free period.							**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.2.5	
Species	Rat/Crl:WI(Han)							
Gender/Number of Animals	10 males and 10 females per group							
Feeding condition	Fed							
Vehicle/Formulation	Aqueous 0.5% w/w methylcellulose+0.5% w/w Tween 80 (Polysorbate 80)							
Method of Administration	Oral (gavage)							
Sample	Plasma							
Analyte	Leniolisib							
Assay	LC-MS/MS							
Dose (mg/kg/day)	**0**		**15**		**40**		**120**	
Gender	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
TK parameters[a] Day 1								
T_{max} (h)	N/A	N/A	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	4,450	9,690	10,700	21,100	15,000	25,000
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	297	646	268	528	125	208
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	14,300	27,700	43,600	117,000	144,000	240,000
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	955	1,850	1,090	2,930	1,200	2,000
TK parameters[a] Day 159								
T_{max} (h)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3.0
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	33,900
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	283
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	311,000
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2,590

AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximal concentration; F=female; h=hours; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M=male; N/A=not applicable/not assessed; TK=toxicokinetics, T_{max}=time at maximal concentration.
a: Mean (sparse sampling, 2 animals/group/time point).

表 2.6.5.4-7 反復投与後の吸収（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: 26-Week oral (gavage) administration toxicity study in the rat followed by a 4-week treatment-free period.								**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.2.5
Dose (mg/kg/day)	**0**		**15**		**40**		**120**	
Gender	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
TK parameters[a] Day 181								
T_{max} (h)	N/A	N/A	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	N/A
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	4,560	6,760	13,100	19,100	22,300	N/A
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	304	451	328	478	186	N/A
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	13,600	25,900	55,800	83,600	142,000	N/A
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	905	1,720	1,400	2,090	1,180	N/A
Accumulation Ratio[b]	N/A	N/A	0.95	0.94	1.28	0.71	0.99	1.30[c]

AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximal concentration; h=hour; F=female; M=male; N/A=not applicable/not assessed; TK=toxicokinetics; T_{max}=time at maximal concentration.
a: Mean (sparse sampling, 2 animals/group/time point).
b: Accumulation ratio=$AUC_{0\text{-}24h}$ at Day 159 (Week 23)/$AUC_{0\text{-}24h}$ at Day 1.
c: Accumulation ratio=$AUC_{0\text{-}24h}$ at Day 181 (Week 26)/$AUC_{0\text{-}24h}$ at Day 1.

表 2.6.5.4-8 反復投与後の吸収（[redacted] 試験）

Study Title: 3-Week oral (gavage) administration range finding study in the juvenile rat.							**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.5.4.1	
Species	Rat							
Gender/Number of Animals	9 males and 9 females per group							
Feeding condition	Fed							
Vehicle/Formulation	Suspension in aqueous 0.5% w/w methylcellulose+0.5% w/w Tween 80 (Polysorbate 80)							
Method of Administration	Oral (gavage)							
Sample	Plasma							
Analyte	Leniolisib							
Assay	LC-MS/MS using electrospray ionization.							
Dose (mg/kg/day)	**0**		**40**		**80**		**100**[a]	
Gender	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
TK parameters[b] **PN Day 28**								
T_{max} (h)	N/A	N/A	0.5	0.5	1.0	1.0	0.5	0.5
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	6,040	9,840	14,100	18,000	17,700	17,600
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	151	246	176	225	177	176
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	28,200	43,900	66,700	117,000	92,000	146,000
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	705	1,100	834	1,460	920	1,460

C_{max}=maximal concentration; F=female; h=hours; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M=male; N/A=not applicable/not assessed; TK=toxicokinetics; T_{max}=time at maximal concentration.
a: Initially pups of high-dose group were exposed to 120 mg/kg/day but 2 pups died within one day and all pups showed (severe) clinical signs. All animals of this group were sacrificed, and new (naïve) pups were used to create a new group which was dosed at 100 mg/kg/day.
b: Mean (sparse sampling, 3 animals/group/time point).

表 2.6.5.4-9 反復投与後の吸収（[redacted] 試験）

Study Title: 10-Week oral (gavage) administration toxicity study in juvenile rat followed by a 7-week treatment-free period with a fertility and early embryonic development assessment and immunotoxicity.							**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.5.4.2	
Species	Rat; Crl:WI(Han)							
Gender/Number of Animals	10 to 60 males and 10 to 60 females per group							
Feeding condition	Fed							
Vehicle/Formulation	Suspension in aqueous 0.5% w/w methylcellulose+0.5% w/w Tween 80 (Polysorbate 80)							
Method of Administration	Oral (gavage)							
Sample	Plasma							
Analyte	Leniolisib							
Assay	LC-MS/MS using electrospray ionization							
Dose (mg/kg/day)	**0**		**10**		**30**		**90**	
Gender[1]	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of animals[a]	**24**		**60**		**60**		**60**	
TK parameters[b] **PN Day 7**								
T_{max} (h)	N/A		1.0		0.5		1.0	
C_{max} (ng/mL)	N/A		4,570		10,700		23,200	
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A		457		357		258	
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A		43,900		129,000		358,000	
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A		4,390		4,310		3,980	

C_{max}=maximal concentration; F=female; h=hours; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M=male; N/A=not applicable/not assessed; PN(D)=postnatal (day); TK=toxicokinetics; T_{max}=time at maximal concentration.
a: On PND7 there is no difference between the sexes for metabolism, therefore a single male and female combined sample was taken for analysis.
b: Mean.

表 2.6.5.4-9 反復投与後の吸収（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: 10-Week oral (gavage) administration toxicity study in juvenile rat followed by a 7-week treatment-free period with a fertility and early embryonic development assessment and immunotoxicity.							**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.5.4.2	
Dose (mg/kg/day)	**0**		**10**		**30**		**90**	
Gender[1]	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of animals	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**
TK parameters[b] **PN Day 77**								
T_{max} (h)	N/A	N/A	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	2,330	4,030	6,010	12,000	12,100	24,100
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	233	403	200	400	134	268
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	5,270	8,470	21,600	40,200	90,900	143,000
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	527	847	721	1,340	1,010	1,590
$AUC_{0\text{-}24h}$ ratio PND7 (pooled) / PND77	N/A	N/A	8.3	5.2	6.0	3.2	3.9	2.5
Accumulation ratio[c]	N/A	N/A	0.12	0.19	0.17	0.31	0.25	0.40

C_{max}=maximal concentration; F=female; h=hours; M=male; N/A=not applicable/not assessed; PN(D)=postnatal (day); TK=toxicokinetics; T_{max}=time at maximal concentration.
b: Mean (sparse sampling, 3 animals/group/time point).
c: Accumulation ratio=$AUC_{0\text{-}24h}$ after last dose at PND77/$AUC_{0\text{-}24h}$ mean of males and females at PND7 (Day 1).

表 2.6.5.4-10 反復投与後の吸収（[redacted]試験）

Study Title: An oral (gavage) sighting dose toxicity study in male monkeys with non-invasive telemetry and a repeat dose phase.			**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.2.6
Species	Monkey/Cynomolgus (*Macaca fascicularis*)		
Gender/Number of Animals	3 males per dosing (sighting-dose phase; results presented in Section 2.6.5.3. Pharmacokinetics: absorption after a single dose); 3 males per group (repeat-dose phase)		
Feeding condition	Fed		
Vehicle/Formulation	0.5% (w/v) sodium carboxymethylcellulose+0.5% (v/v) Tween 80		
Method of Administration	Oral (gavage)		
Sample	Plasma		
Analyte	Leniolisib		
Assay	LC-MS/MS		
Repeat-dose Phase[a]:			
Dose (mg/kg/day)	**0**	**15**	**150**
Gender	**M**	**M**	**M**
TK parameters[b] **Day 1**			
T_{max} (h)	N/A	1.67	3.00
C_{max} (ng/mL)	N/A	1,442	29,600
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	96	198
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL)	N/A	6,523	248,000
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng.h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	240	1,660
TK parameters[b] **Day 7**			
T_{max} (h)	N/A	1.67	2.33
C_{max} (ng/mL)	N/A	4,080	17,600
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	272	117
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	11,100	147,000
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	738	981
Accumulation ratio[c]	N/A	1.70	0.59

C_{max}=maximal concentration; h=hours; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M=male; N/A=not applicable/not assessed; TK=toxicokinetics; T_{max}=time at maximal concentration.
a: During repeat-dose phase, animals were daily administered for at least 7 days.
b: Mean.
c: Accumulation ratio=$AUC_{0\text{-}24h}$ after last dose at Day 7/$AUC_{0\text{-}24h}$ at Day 1.

表 2.6.5.4-11 反復投与後の吸収（[redacted] 試験）

Study Title: 7-Day oral (gavage) toxicity study in male monkeys with non-invasive telemetry.		**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.2.7
Species	Monkey/Cynomolgus (*Macaca fascicularis*)	
Gender/Number of Animals	3 males per group	
Feeding condition	Fed	
Vehicle/Formulation	Suspension in aqueous 0.5% (w/v) carboxymethylcellulose+0.5% (v/v) Tween 80 solution	
Method of Administration	Oral (gavage)	
Sample	Plasma	
Analyte	Leniolisib	
Assay	UPLC-MS/MS	
Dose (mg/kg/day)	**0**	**300**
Gender	**M**	**M**
TK parameters[a] Day 1		
T_{max} (h)	N/A	7
C_{max} (ng/mL)	N/A	18,900
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	63
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	N/A	242,000
AUC_{0-24h}/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	807
TK parameters[a] Day 7		
T_{max} (h)	N/A	7
C_{max} (ng/mL)	N/A	31,500
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	105
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	N/A	453,000
AUC_{0-24h}/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	1,510
Accumulation Ratio[b]	N/A	1.87

AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximal concentration; h=hours; M=male; UPLC-MS/MS=ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry; N/A=not applicable/not assessed; TK=toxicokinetics; T_{max}=time at maximal concentration.
a: Mean.
b: Accumulation ratio=AUC_{0-24h} after last dose at Day 7/AUC_{0-24h} at Day 1.

表 2.6.5.4-12 反復投与後の吸収（[redacted] 試験）

Study Title: 2-Week oral (gavage) administration toxicity study in the cynomolgus monkey including jacket telemetry and a 4-week recovery period.							**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.2.8	
Species	Monkey / Cynomolgus (*Macaca fascicularis*)							
Gender/Number of Animals	3 to 5 males and 3 to 5 females per group							
Feeding condition	Animals fasted for 2 hours before and after dosing							
Vehicle/Formulation	0.5% sodium carboxy methylcellulose+0.5% Tween 80							
Method of Administration	Oral (gavage)							
Sample	Plasma							
Analyte	Leniolisib							
Assay	LC-MS/MS using electrospray ionization							
Dose (mg/kg/day)	**0**		**30**		**100**		**300**	
Gender (Number/group)	**M**	**F**	**M (3)**	**F (3)**	**M (3)**	**F (3)**	**M (5)**	**F (5)**
TK parameters[a] Day 1								
T_{max} (h)	N/A	N/A	2.17	1.33	2.33	3.50	5.40	2.60
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	9,960	5,960	23,600	8,720	42,100	28,100
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	332	199	236	87.2	140	93.7
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	41,700	24,300	228,000	53,600	538,000	216,000
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	1,390	812	2,280	536	1,800	720
TK parameters[a] Day 15								
T_{max} (h)	N/A	N/A	1.50	1.50	3.00	3.00	N/A[c]	N/A[c]
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	6,500	6,150	15,300	13,700	N/A[c]	N/A[c]
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	217	205	153	137	N/A[c]	N/A[c]
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	21,000	14,100	132,000	78,200	N/A[c]	N/A[c]
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	701	471	1,320	782	N/A[c]	N/A[c]
Accumulation Ratio[b]	N/A	N/A	0.50	0.58	0.58	1.46	N/A[c]	N/A[c]

C_{max}=maximal concentration; F=female; h=hours; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M=male; N/A=not applicable/not assessed; TK=toxicokinetics; T_{max}=time at maximal concentration.
a: Mean.
b: Accumulation ratio=$AUC_{0\text{-}24h}$ after last dose at Day 15/$AUC_{0\text{-}24h}$ at Day 1.
c: Animals were terminated prematurely.

表 2.6.5.4-13 反復投与後の吸収（[redacted] 試験）

Study Title: 13-Week oral gavage administration toxicity study in the cynomolgus monkey with a 4-week recovery phase.							**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.2.9	
Species	Monkey/Cynomolgus (*Macaca fascicularis*)							
Gender/Number of Animals	3 to 5 males and 3 to 5 females per group							
Feeding condition	Fed (twice daily)							
Vehicle/Formulation	0.5% (w/v) methylcellulose+0.5% (v/v) Tween 80							
Method of Administration	Oral (gavage)							
Sample	Plasma							
Analyte	Leniolisib							
Assay	LC-MS/MS using electrospray ionization interface in positive mode							
Group	1		2		3		4	
Dose (mg/kg/day)[a]	**0**		40/**20**		80/**40**		160/120/**60**	
Gender (Number/group)	**M**	**F**	**M (3)**	**F (3)**	**M (3)**	**F (3)**	**M (5/3[c])**	**F (5)**
TK parameters[b] **Day 31**								
T_{max} (h)	N/A	N/A	1.67	0.667	1.50	2.33	3.00	3.00
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	219	389	4,610	2,740	7,260	10,800
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	11.0	19.5	115	68.4	121	180
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	775	1,330	17,900	9,740	33,100	43,600
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	38.7	66.4	448	244	552	727
TK parameters[b] **Day 85 (Gr. 2), Day 96 (Gr. 3), Day 99 (Gr. 4)**								
T_{max} (h)	N/A	N/A	0.833	1.50	2.33	2.33	3.00	3.00
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	480	3,130	15,600	10,500	33,000	18,300
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	24.0	157	391	263	550	305
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	1,130	6,970	78200	42,900	147,000	73,700
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	56.6	348	1960	1,070	2,440	1,230
Accumulation Ratio	N/A	N/A	1.46[d]	5.24[d]	4.37[e]	4.40[e]	4.44[f]	1.69[f]

C_{max}=maximal concentration; F=female; Gr.=group; h=hours; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M=male; N/A=not applicable/not assessed; TK=toxicokinetics; T_{max}=time at maximal concentration.
a: Reduction of dose levels during dosing phase (starting dose 0, 40, 80 and 160 mg/kg/day, dose reduction Group 4 to 120 mg/kg/day from Day 19 onwards (no dosing between Day 13 to Day 19), dose reduction Group 3 and Group 4 to 40 and 60 mg/kg/day, respectively from Day 31 (no dosing between Day 23 to Day 31), dose reduction Group 2 to 20 mg/kg/kg from Day 31. **Bold** indicates the dose level given at time of indicated TK analysis.
b: Mean. c: Number of male animals was 5 on Day 31 and 3 on Day 99.
d: Accumulation ratio=$AUC_{0\text{-}24h}$ at Days 85/$AUC_{0\text{-}24h}$ at Day 31.
e: Accumulation ratio=$AUC_{0\text{-}24h}$ at Days 96/$AUC_{0\text{-}24h}$ at Day 31.
f: Accumulation ratio=$AUC_{0\text{-}24h}$ at Days 31/$AUC_{0\text{-}24h}$ at Day 31.

表 2.6.5.4-14 反復投与後の吸収（[redacted] 試験）

Study Title: 39-Week oral (gavage) administration toxicity study in the monkey followed by a 4-week treatment-free period.							**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.2.10	
Species	Monkey/Cynomolgus (*Macaca fascicularis*)							
Gender/Number of Animals	2 to 6 males and 3 to 6 females per group (TK calculations)							
Feeding condition	Fed (twice daily)							
Vehicle/Formulation	Aqueous 0.5% w/w methylcellulose+0.5% w/w Tween 80 (Polysorbate 80)							
Method of Administration	Oral (gavage)							
Sample	Plasma							
Analyte	Leniolisib							
Assay	HPLC-MS/MS							
Dose (mg/kg/day)	**0**		**20**		**40**		**60**	
Gender (Number/group)	**M**	**F**	**M (4)**	**F (4)**	**M (4)**	**F (4)**	**M (6)**	**F (6)**
TK parameters[a] Day 1								
T_{max} (h)	N/A	N/A	0.875	2.00	2.38	2.38	2.58	2.25
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	6,400	5,670	11,200	11,000	20,100	18,500
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	321	284	280	274	335	309
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	15,000	15,300	38,400	43,800	88,800	72,800
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	752	767	959	1,100	1,480	1,210
Gender (Number/group)	**M**	**F**	**M (2)**	**F (3)**	**M (4)**	**F (4)**	**M (6)**	**F (6)**
TK parameters[a] Week 16 (Day 112)								
T_{max} (h)	N/A	N/A	1.00	1.00	1.50	1.50	2.33	1.33
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	7,390	3,920	16,300	13,400	18,900	9,850
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	370	196	407	336	315	164
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	17,200	6,780	52,800	31,300	76,200	39,200
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	862	339	1,320	782	1,270	653

C_{max}=maximal concentration; F=female; h=hours; HPLC-MS/MS=high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M=male;
N/A=not applicable/not assessed; TK=toxicokinetics; T_{max}=time at maximal concentration.
a: Mean.

表 2.6.5.4-14 反復投与後の吸収（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: 39-Week oral (gavage) administration toxicity study in the monkey followed by a 4-week treatment-free period.							**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.2.10	
Dose (mg/kg/day)	**0**		**20**		**40**		**60**	
Gender (Number/group)	**M**	**F**	**M (2)**	**F (3)**	**M (3)**	**F (4)**	**M (6)**	**F (6)**
TK parameters[a] Week 39 (Day 273)								
T_{max} (h)	N/A	N/A	0.750	1.50	2.33	1.38	2.67	3.00
C_{max} (ng/mL)	N/A	N/A	6,570	6,980	13,800	13,400	16,700	19,400
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	329	349	345	336	279	324
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	N/A	25,900	14,700	50,500	46,500	71,500	79,400
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	N/A	1,300	736	1,270	1,160	1,190	1,320
Accumulation ratio[b]	N/A	N/A	1.73	0.96	1.23	1.06	0.81	1.09

C_{max}=maximal concentration; F=female; h=hours; HPLC-MS/MS=high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M=male; N/A=not applicable/not assessed; TK=toxicokinetics; T_{max}=time at maximal concentration.
a: Mean.
b: Accumulation ratio=$AUC_{0\text{-}24h}$ after last dose in Week 39/$AUC_{0\text{-}24h}$ at Day 1.

2.6.5.5 分布

表 2.6.5.5-1 分布（[redacted] 試験）

Study Title: Quantitative whole-body autoradiography (QWBA) in male pigmented rats after a single oral dose of [^{14}C]leniolisib phosphate (10 mg base/kg).	**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.3-2
Species	Rat/Long Evans (ctr:(LE)BR), partially pigmented
Gender/Number of Animals	7 males per group
Feeding condition	Fed
Method of Administration	Oral (gavage)
Nominal dose	10 mg/kg (referring to free base)
Sample	Plasma, blood and whole-body sections
Analyte	[^{14}C]leniolisib
Assay	UPLC with ^{14}C in plasma and blood: liquid scintillation counting (LSC) ^{14}C in tissue: QWBA

Tissue concentration of total radiolabeled components after a single oral dose of [^{14}C]leniolisib phosphate in partially pigmented rats.

	Tissue concentration[a] (nmol/g)						
Time (h)	3	8	24	168	336	504	672
Blood (QWBA)	1.53	0.455	0	0	0	0	0
Blood (LSC)	1.57	0.465	0.075	0.041	0.035	0.030	0.022
Plasma (LSC)	1.91	0.454	0.054	0	0	0	0
Adrenal (cortex)	4.92	1.58	T	0	0	0	0
Adrenal (medulla)	3.05	0.777	0	0	0	0	0
Blood vessel wall	2.27	0.428	0	0	0	0	0
Bone marrow	1.60	0.563	0	0	0	0	0
Bone mineral	0.170	0.100	0	0	0	0	0
Bone surface	nm	nm	nm	nm	nm	nm	nm
Brain	0.0644	T	0	0	0	0	0
Caecum (wall)	11.6	8.54	0.562	0	0	0	0
Cartilage	0.540	0.211	0	0	0	0	0

表 2.6.5.5-1 分布（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: Quantitative whole-body autoradiography (QWBA) in male pigmented rats after a single oral dose of [^{14}C]leniolisib phosphate (10 mg base/kg).						**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.3-2	
	Tissue concentration[a] (nmol/g)						
Time (h)	3	8	24	168	336	504	672
Choroid plexus	1.15	0.269	0	0	0	0	0
Epididymis	1.18	0.372	0	0	0	0	0
Esophagus	2.66	0.605	0	0	0	0	0
Eye (choroid)	47.0	38.6	26.8	11.1	9.56	8.67	8.24
Eye (ciliary body)	81.9	67.1	37.9	12.8	11.9	11.1	10.2
Eye (lens)	0.093	0.071	T	T	T	0	0
Eye (vitreous body)	0.295	0.180	0.150	0.129	0.082	T	T
Fat (brown)	2.00	0.418	0	0	0	0	0
Fat (white)	0.599	0.081	T	T	T	0	0
Hair (follicle) pigmented	13.2	6.70	2.74	2.36	0	0	0
Hair (follicle) non-pigmented	3.52	0.583	0.128	0	0	0	0
Hair (tactile)	28.9	18.4	6.84	0	0	0	0
Harderian gland	3.61	1.64	0.194	0	0	0	0
Heart muscle	2.29	0.552	0	0	0	0	0
Intestinal wall (colon)	2.36	9.15	0	0	0	0	0
Intestinal wall (small intestine)	5.06	1.67	0	0	0	0	0
Kidney (CM junction)	7.72	3.32	0.170	0	0	0	0
Kidney (cortex)	7.41	2.16	0.186	0	0	0	0
Kidney (medulla)	6.02	2.57	T	0	0	0	0
Lacrimal gland	2.65	0.793	0	0	0	0	0
Liver	12.4	4.50	0.383	0.157	0	0	0
Lung	1.92	0.484	T	0	0	0	0
Lymph nodes (submandibular)	1.87	0.558	0	0	0	0	0
Meninges	1.13	1.05	0	0	0	0	0

表 2.6.5.5-1 分布（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: Quantitative whole-body autoradiography (QWBA) in male pigmented rats after a single oral dose of [^{14}C]leniolisib phosphate (10 mg base/kg).						**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.3-2	
	Tissue concentration[a] (nmol/g)						
Time (h)	3	8	24	168	336	504	672
Muscle	1.26	0.274	0	0	0	0	0
Pancreas	4.82	1.03	T	0	0	0	0
Penis	1.23	0.651	T	0	0	0	0
Pineal body	1.58	0.603	0	0	0	0	0
Pituitary gland	3.10	0.988	0	0	0	0	0
Preputial gland	2.57	0.890	0.158	0	0	0	0
Prostate	nm	nm	nm	nm	nm	nm	nm
Salivary gland (submaxillary)	2.66	0.740	0	0	0	0	0
Seminal vesicle wall	1.44	0.430	0	0	0	0	0
Seminal vesicular fluid	1.01	0.357	0	0	0	0	0
Skin (pigmented)	4.50	1.70	1.04	0.743	0	0	0
Skin (non-pigmented)	2.04	0.322	T	0	0	0	0
Skin (subcutis)	1.28	0.332	T	0	0	0	0
Spinal cord	0.0773	T	0	0	0	0	0
Spleen	2.16	0.646	T	0	0	0	0
Stomach (glandular)	10.1	3.14	0	0	0	0	0
Stomach (non-glandular)	5.18	4.63	0	0	0	0	0
Testis	0.769	0.259	0	0	0	0	0
Thymus	1.44	0.439	T	0	0	0	0
Thyroid gland	3.12	0.924	0.238	0	0	0	0
Tongue	1.86	0.539	T	0	0	0	0
Tongue (mucous gland)	2.27	0.621	T	0	0	0	0
Tooth (pulp)	1.57	0.533	0	0	0	0	0

表 2.6.5.5-1 分布（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: Quantitative whole-body autoradiography (QWBA) in male pigmented rats after a single oral dose of [^{14}C]leniolisib phosphate (10 mg base/kg).						**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.3-2	
	Tissue concentration[a] (nmol/g)						
Time (hours)	3	8	24	168	336	504	672
LOD[b]	0.0269	0.0289	0.0511	0.0250	0.0213	0.0303	0.0301
LOQ	0.0540	0.0577	0.102	0.0499	0.0425	0.0607	0.0603

CM=corticomedullary; h=hours; nm=not measured as tissue could not be reliably identified in the image; LOD=limit of detection; LOQ=limit of quantification; LSC=liquid scintillation counting; QWBA=quantitative whole-body autoradiography; T=trace in case concentrations is between limit of detection and limit of quantification (for quantitative whole-body autoradiography only); UPLC=ultraperformance liquid chromatography.
a: Concentrations below limit of detection are reported as 0.
b: limit of detection liquid scintillation counting: 0.0189 nmol/g for plasma and 0.0195 nmol/g for blood.

Pharmacokinetic parameters of total radiolabeled components after a single oral dose of [^{14}C]leniolisib phosphate in partially pigmented rats

	T_{max} (h)	C_{max} (nmol/g)	C_{max} T/B ratio	T_{last} (h)	AUC_{last} (h·nmol/g)	AUC_{last} T/B ratio	$T_{1/2}$ (h)	$T_{1/2}$ range (h)
Blood (QWBA)	3	1.53	1.00	8	7.26	1.00	N/C	N/A
Blood (LSC)	3	1.57	1.03	672	36.2	4.99	572[a]	(168-672)
Plasma (LSC)	3	1.91	1.25	24	12.8	1.76	4.31	(3-24)
Adrenal (cortex)	3	4.92	3.22	8	23.6	3.25	N/C	N/A
Adrenal (medulla)	3	3.05	1.99	8	14.1	1.94	N/C	N/A
Blood vessel wall	3	2.27	1.48	8	10.2	1.41	N/C	N/A
Bone marrow	3	1.60	1.05	8	7.81	1.08	N/C	N/A
Bone mineral	3	0.170	0.111	8	0.930	0.128	N/C	N/A
Brain	3	0.064	0.042	3	0.097	0.013	N/C	N/A
Caecum (wall)	3	11.6	7.58	24	141	19.4	4.61	(3-24)
Cartilage	3	0.540	0.353	8	2.69	0.371	N/C	N/A
Choroid plexus	3	1.15	0.752	8	5.27	0.726	N/C	N/A

表 2.6.5.5-1 分布（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: Quantitative whole-body autoradiography (QWBA) in male pigmented rats after a single oral dose of [^{14}C]leniolisib phosphate (10 mg base/kg).							**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.3-2	
	T_{max} (h)	C_{max} (nmol/g)	C_{max} T/B ratio	T_{last} (h)	AUC_{last} (h·nmol/g)	AUC_{last} T/B ratio	$T_{1/2}$ (h)	$T_{1/2}$ range (h)
Epididymis	3	1.18	0.771	8	5.65	0.779	N/C	N/A
Esophagus	3	2.66	1.74	8	12.2	1.68	N/C	N/A
Eye (choroid)	3	47.0	30.7	672	8,220	227[c]	1,170[a]	(168-672)
Eye (ciliary body)	3	81.9	53.5	672	10,800	298[c]	1,550[a]	(168-672)
Eye (lens)	3	0.093	0.061	8	0.549	0.076	N/C	N/A
Eye (vitreous body)	3	0.295	0.193	336	42.1	5.80	356[a]	(24-336)
Fat (brown)	3	2.00	1.31	8	9.05	1.25	N/C	N/A
Fat (white)	3	0.599	0.392	8	2.60	0.358	N/C	N/A
Hair (follicle) (pigmented)	3	13.2	8.63	168	512	70.5	159[a,b]	(8-168)
Hair (follicle) (non-pigmented)	3	3.52	2.30	24	21.2	2.92	4.87	(3-24)
Hair (tactile)	3	28.9	18.9	24	364	50.2	10.4	(3-24)
Harderian gland	3	3.61	2.36	24	33.2	4.57	5.03	(3-24)
Heart muscle	3	2.29	1.50	8	10.5	1.45	N/C	N/A
Intestinal wall (colon)	8	9.15	5.98	8	32.3	4.45	N/C	N/A
Intestinal wall (small intestine)	3	5.06	3.31	8	24.4	3.36	N/C	N/A
Kidney (CM junction)	3	7.72	5.05	24	67.1	9.25	3.79	(3-24)
Kidney (cortex)	3	7.41	4.84	24	53.8	7.41	4.08	(3-24)
Kidney (medulla)	3	6.02	3.93	8	30.5	4.20	N/C	N/A
Lacrimal gland	3	2.65	1.73	8	12.6	1.74	N/C	N/A
Liver	3	12.4	8.10	168	139	19.2	45.8[b]	8-168
Lung	3	1.92	1.25	8	8.89	1.22	N/C	N/A
Lymph nodes (submandibular)	3	1.87	1.22	8	8.88	1.22	N/C	N/A
Meninges	3	1.13	0.739	8	7.14	0.984	N/C	N/A

表 2.6.5.5-1 分布（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: Quantitative whole-body autoradiography (QWBA) in male pigmented rats after a single oral dose of [^{14}C]leniolisib phosphate (10 mg base/kg).

Study Number: [redacted]
CTD Location: 4.2.2.3-2

	T_{max} (h)	C_{max} (nmol/g)	C_{max} T/B ratio	T_{last} (h)	AUC_{last} (h·nmol/g)	AUC_{last} T/B ratio	$T_{1/2}$ (h)	$T_{1/2}$ range (h)
Muscle	3	1.26	0.824	8	5.73	0.790	N/C	N/A
Pancreas	3	4.82	3.15	8	21.9	3.02	N/C	N/A
Penis	3	1.23	0.804	8	6.55	0.903	N/C	N/A
Pineal body	3	1.58	1.03	8	7.83	1.08	N/C	N/A
Pituitary gland	3	3.10	2.03	8	14.9	2.05	N/C	N/A
Preputial gland	3	2.57	1.68	24	20.9	2.88	5.47	(3-24)
Salivary gland (submaxillary)	3	2.66	1.74	8	12.5	1.72	N/C	N/A
Seminal vesicle wall	3	1.44	0.941	8	6.84	0.942	N/C	N/A
Seminal vesicular fluid	3	1.01	0.660	8	4.93	0.679	N/C	N/A
Skin (subcutis)	3	1.28	0.837	8	5.95	0.820	N/C	N/A
Skin (pigmented)	3	4.50	2.94	168	173	23.8	171[a,b]	(8-168)
Skin (non-pigmented)	3	2.04	1.33	8	8.97	1.24	N/C	N/A
Spinal cord	3	0.077	0.051	3	0.116	0.016	N/C	N/A
Spleen	3	2.16	1.41	8	10.3	1.42	N/C	N/A
Stomach (glandular)	3	10.1	6.60	8	48.3	6.66	N/C	N/A
Stomach (non-glandular)	3	5.18	3.39	8	32.3	4.45	N/C	N/A
Testis	3	0.769	0.503	8	3.72	0.513	N/C	N/A
Thymus	3	1.44	0.941	8	6.86	0.945	N/C	N/A
Thyroid gland	3	3.12	2.04	24	24.1	3.32	6.12	(3-24)
Tongue	3	1.86	1.22	8	8.79	1.21	N/C	N/A
Tongue (mucous gland)	3	2.27	1.48	8	10.6	1.46	N/C	N/A
Tooth (pulp)	3	1.57	1.03	8	7.61	1.05	N/C	N/A

AUC_{last}=area under the concentration-time curve up to the time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximal concentration; N/A=not applicable; N/C=not calculated, due to limited data set available; T/B ratio=tissue to blood (quantitative whole-body autoradiography) ratio (excepting[c]); $T_{1/2}$=elimination half-life; T_{last}=time of last quantifiable concentration; T_{max}=time at maximal concentration.
a: Value might be biased, as the time span used to calculate $T_{1/2}$ was less than twice the calculated $T_{1/2}$.
b: Value might be biased due to adjusted r^2<0.75.
c: Tissue to blood ratio (LSC=liquid scintillation counter).

2.6.5.6 蛋白結合

表 2.6.5.6-1 蛋白結合（[redacted] 試験）

Study Title: *In vitro* blood distribution and plasma protein binding of [^{14}C]leniolisib including stability in blood and plasma of mouse, rat, dog, cynomolgus monkey and human	**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.2-4
Type of study	*In vitro*
Test system	Plasma from male mouse (Balb/c), rat (Hanover:Wistar), dog (Beagle), monkey (cynomolgus) and human
Assay	Unbound fraction (fu) by ultrafiltration; detection technique: liquid scintillation counter (LSC)

Species	**Concentration range (ng/mL)**	**Fraction unbound (%) (mean±SD)**	**Fraction bound (%) (mean±SD)**
Mouse	10-10,000	12.4±1.31	87.7±1.31
Rat	100-10,000	8.18±0.124	91.8±0.143
Dog	100-10,000	3.83±1.92	96.2±2.21
Monkey	10-10,000	9.85±0.629	90.2±0.654
Human	100-10,000	5.54±0.215	94.5±0.226

SD=standard deviation.

表 2.6.5.6-2 蛋白結合（[redacted] 試験）

Study Title: Assessment of leniolisib hepatobiliary disposition *in vitro* using sandwich-cultured human hepatocytes	**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.6-11
Type of study	*In vitro*
Test system	Sandwich-cultured human hepatocytes
Test article	[^{3}H] leniolisib and leniolisib
Assay	Liquid scintillation counting

Summary of results:

CL_{sc}[a]			PS_{bile}[b]		
$CL_{int,sc}$[a] (µL/min/mg)	**$K_{m,sc}$ (µM)**	**$V_{max,sc}$ (pmol/min/mg)**	**$PS_{int,bile}$ (µL/min/mg)**	**$K_{m,bile}$ (µM)**	**$V_{max,bile}$ (pmol/min/mg)**
3.21±0.36	0.44±0.17	1.42±0.40	7.21±1.07	0.043±0.029	0.311±0.046

$CL_{int,sc}$=intrinsic sandwich-culture clearance; CL_{sc}=sandwich-culture clearance; $K_{m,bile}$=affinity or Michaelis-Menten constant for the biliary excretion; $K_{m,sc}$=affinity or Michaelis-Menten constant for the overall excretion from sandwich-cultured hepatocytes; PS_{bile}=biliary clearance; $PS_{int,bile}$=intrinsic biliary clearance; $V_{max,bile}$=maximum velocity for the biliary excretion; $V_{max,sc}$=maximum velocity for the excretion from sandwich-cultured hepatocytes.
a: $K_{m,sc}$, $V_{max,sc}$ and $Cl_{int,sc}$ were obtained by non-linear curve fitting.
b: $K_{m,bile}$, $V_{max,bile}$ and $PS_{int,bile}$ were obtained by non-linear curve fitting.

2.6.5.7 妊娠又は授乳動物における試験

表 2.6.5.7-1 妊娠又は授乳動物における試験（[redacted] 試験）

Study Title: Oral (gavage) study of embryo-fetal development in the rat.				**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.5.2.1
Species	Rat/Crl:WI(Han)			
Gestation Days/Animals	GD6 to GD17/ 20 pregnant animals per group			
Feeding condition	Fed			
Vehicle/Formulation	Suspension in aqueous 0.5% w/w methylcellulose+0.5% w/w Tween 80 (Polysorbate 80)			
Method of Administration	Oral (gavage)			
Sample	Plasma			
Analyte	Leniolisib			
Assay	LC-MS/MS using electrospray ionization.			
Dose (mg/kg/day)	**0**	**10**	**30**	**120**
Gender	**F**	**F**	**F**	**F**
TK parameters[a] GD17				
T_{max} (h)	N/A	1.0	1.0	7.0
C_{max} (ng/mL)	N/A	3,520	7,730	17,000
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	352	258	142
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	12,800	65,000	248,000
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	1,280	2,170	2,060

C_{max}=maximal concentration; F=female; GD=gestation day; h=hours; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry;
N/A=not applicable/not assessed; T_{max}=time at maximal concentration; TK=toxicokinetics.
a: Mean (sparse sampling: number=3 to 6 animals/group/time point).

表 2.6.5.7-2 妊娠又は授乳動物における試験（[redacted] 試験）

Study Title: Oral (gavage) range-finding study of embryo-fetal development in the rabbit.				**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.5.2.2
Species	Rabbit/Hra (NZW)SPF			
Gestation Days/Animals	GD7 to GD20/ 6 pregnant animals per group			
Feeding condition	Fed			
Vehicle/Formulation	Suspension in aqueous 0.5% w/w methylcellulose+0.5% w/w Tween 80 (Polysorbate 80)			
Method of Administration	Oral (gavage)			
Sample	Plasma			
Analyte	Leniolisib			
Assay	LC-MS/MS using electrospray ionization			
Dose (mg/kg/day)	**0**	**30**	**90**	**120**
Gender	**F**	**F**	**F**	**F**
TK parameters[a] GD7				
T_{max} (h)	N/A	0.5	0.5	1.0
C_{max} (ng/mL)	N/A	25,300	48,000	82,200
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	843	533	685
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	N/A	38,700	141,000	339,000
AUC_{0-24h}/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	1,290	1,570	2,820
TK parameters[a] GD20				
T_{max} (h)	N/A	0.5	1.0	0.5
C_{max} (ng/mL)	N/A	19,000	31,000	44,500
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	633	344	371
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	N/A	26,500	124,000	180,000
AUC_{0-24h}/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	884	1,370	1,500
Accumulation ratio[b]	N/A	0.7	0.9	0.5

C_{max}=maximal concentration; F=female; GD=gestation day; h=hours; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; N/A=not applicable/not assessed; SPF=specific pathogen free; T_{max}=time at maximal concentration; TK=toxicokinetics.
a: Mean (sparse sampling: number=2 animals/group/time point).
b: Accumulation ratio=AUC_{0-24h} at Day 20/AUC_{0-24h} at Day 1.

表 2.6.5.7-3 妊娠又は授乳動物における試験（[redacted] 試験）

Title: Oral (gavage) study of embryo-fetal development in the rabbit				**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.3.5.2.3
Species	Rabbit/Hra:(NZW)SPF			
Gestation Days/Animals	GD7 to GD20; 18 to 21 pregnant animals per group			
Feeding condition	Fed			
Vehicle/Formulation	Suspension in aqueous 0.5% w/w methylcellulose+0.5% w/w Tween 80 (Polysorbate 80)			
Method of Administration	Oral (gavage)			
Sample	Plasma			
Analyte	Leniolisib			
Assay	LC-MS/MS using electrospray ionization			
Dose (mg/kg/day)	**0**	**10**	**30**	**100**
Gender	**F**	**F**	**F**	**F**
TK parameters[a] GD20				
T_{max} (h)	N/A	0.5	0.5	0.5
C_{max} (ng/mL)	N/A	2,820	7,720	26,400
C_{max}/Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	N/A	282	257	264
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	N/A	5,210	13,200	87,300
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	N/A	521	440	873

C_{max}=maximal concentration; F=female; GD=gestation day; h=hours; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry;
N/A=not applicable/not assessed; SPF=specific pathogen free; T_{max}=time at maximal concentration; TK=toxicokinetics.
a: Mean (sparse sampling: n=4 animals/group/time point (n=2 animals/group for predose sample)).

2.6.5.8 その他の分布試験

表 2.6.5.8-1 その他の分布試験（[redacted] 試験）

Study Title: *In vitro* blood distribution and plasma protein binding of [^{14}C]leniolisib including stability in blood and plasma of mouse, rat, dog, cynomolgus monkey and human.			**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.2-4
Type of study	*In vitro*		
Test system	Fresh EDTA-containing blood from male mouse (Balb/c), rat (Hanover:Wistar), dog (Beagle), monkey (cynomolgus), and human		
Analyte	[^{14}C]leniolisib		
Assay	Blood distribution: liquid scintillation counting (LSC) Stability in blood and plasma: LC-MS/MS		
Blood distribution parameters (mean±SD) (concentration dependency over range 1–10,000 ng/mL)			
Species	**fp (%)**	**Cb/Cp**	**Cbc/Cp**
Mouse	85.3 (mean, n=2)	0.778 (mean, n=2)	0.346 (mean, n=2)
Rat	52.2-71.8 (range)	0.752-1.03 (range)	0.461-1.07 (range)
Dog	47.3±4.17	1.21±0.0102	1.49±0.238
Monkey	81.7±1.14	0.673±0.00943	0.274±0.00210
Human	87.1±2.29	0.643±0.169	0.189±0.00498
Cb=concentration in blood; Cbc=concentration in blood cells; Cp=concentration in plasma; fp=fraction in plasma of total amount of blood; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; n=number; SD=standard deviation.			

表 2.6.5.8-1 その他の分布試験（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: *In vitro* blood distribution and plasma protein binding of [^{14}C]leniolisib including stability in blood and plasma of mouse, rat, dog, cynomolgus monkey and human.					**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.2-4
Plasma stability (%) (mean±SD)					
Species **Time (hours)**	**Mouse**	**Rat**	**Dog**	**Monkey**	**Human**
0	100±10.9	100±6.37	100±14.3	100±7.23	100±13.2
0.5	90.6±2.40	107±20.6	101±3.06	95.7±3.39	104±5.35
1	94.1±0.400	104±12.3	95.5±12.4	90.6±5.24	104±1.00
3	93.6±1.14	108±8.19	97.7±2.91	102±1.73	111±8.50
7	95.8±N/D[a]	106±3.00	103±9.04	94.6±6.24	108±8.96
24	94.0±N/D[a]	96.5±6.56	97.7±5.74	97.6±3.85	115±7.77
N/D=not determined; SD=standard deviation. a: Not recorded technical issue during the preparation of these samples and not enough sample for the re-analysis. Therefore, only 1 to 2 samples of 3 were reported and no standard deviation was determined.					
Blood stability (%), leniolisib analyzed in plasma (mean±SD)					
Species **Time (hours)**	**Mouse**	**Rat**	**Dog**	**Monkey**	**Human**
0	99.9±2.10	100±6.34	99.9±9.24	100±10.5	100±5.18
0.5	98.2±11.8	104±6.41	95.1±7.74	76.7±18.6	93.6±19.1
1	96.4±3.17	104±12.9	104±2.31	74.3±6.65	93.2±18.7
3	97.1±9.89	125±7.21	94.2±2.23	76.2±4.51	98.2±16.1
7	98.4±6.29	110±5.51	89.9±7.68	74.5±3.93	85.9±4.36
SD=standard deviation.					

表 2.6.5.8-1 その他の分布試験（[redacted]2833 試験）

Study Title: Qualification of a method for the quantitative determination of CDZ173 in rat milk by HPLC-MS/MS. Table 13: Summary of long-term stability data for leniolisib in rat milk containing 0.04 M sodium metabisulfite.		**Study Number:** [redacted]2833 **CTD Location:** 4.2.2.1-16
Plasma stability (%) (mean±SD): results after 105 days storage time at -85±10 °C		
Concentration **(ng/mL)**	**QC1** **9.00**	**QC3** **1,500**
Stored samples	7.87	1,450
	7.76	1,550
	8.41	1,570
Mean	**8.01**	**1,520**
SD	0.348	64.3
CV [%]	4.3	4.2
Remaining [%]	**89.0**	**101.3**
CV=coefficient of variation; HPLC-MS/MS=high performance liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry; QC=quality control sample; SD=standard deviation.		

表 2.6.5.8-2 その他の分布試験（[redacted] 試験）

Study Title: Investigation of covalent protein binding of leniolisib or metabolites in monkey ADME plasma samples.		**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.4-5
Type of study	*In vitro*	
Test system	Cynomolgus monkey ADME plasma samples from Study 1500290	
Test article	[^{14}C]leniolisib	
Assay	HPLC with size exclusion chromatography (SEC)+radioactivity measurement	
Comparison of radioactivity lost on protein precipitation and amount of protein conjugate in plasma samples		
Time point (hours)	Radioactivity in pellet after protein precipitation (%)[a]	Amount of protein conjugate by SEC (%)
0.5	3.27	9.01
7	25.2	31.2
72	83.0	78.3

ADME=absorption, distribution, metabolism, excretion; HPLC=high performance liquid chromatography; SEC=size exclusion chromatography.
a: Data obtained from monkey Study 1500290.

表 2.6.5.8-3 その他の分布試験（[redacted] 試験）

Study Title: *In vitro* assessment of leniolisib hepatic basolateral efflux using sandwich-cultured human hepatocytes.				**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.6-14
Type of study	*In vitro*			
Test system	Sandwich-cultured human hepatocytes			
Test article	[^{14}C]leniolisib			
Assay	liquid scintillation counting (LSC)			
Basolateral efflux of leniolisib from sandwich-cultured human hepatocytes in (+)buffer				
		Total leniolisib amounts in (+)buffer (pmol/well)[b,c]		
S[a] (µM)	Inhibitor	5 minutes	10 minutes	15 minutes
0.44	-	44.0±6.20	47.6±2.09	48.2±2.21
0.44	MK571 (25 µM)	50.3±2.81	54.1±3.66	55.1±2.44
0.44	MK571 (50 µM)	46.8±2.68	51.7±3.18	53.1±5.21
Canalicular efflux of leniolisib from sandwich-cultured human hepatocytes				
		Total leniolisib amounts (pmol/well)[c,d]		
S[a] (µM)	Inhibitor	5 minutes	10 minutes	15 minutes
0.44	-	4.42±1.16	4.50±1.84	6.50±1.60
0.44	MK571 (25 µM)	2.28±1.95	3.44±2.19	4.55±2.83
0.44	MK571 (50 µM)	0±1.22	0.832±1.04	1.32±3.51
Basolateral efflux of leniolisib from sandwich-cultured human hepatocytes in (-)buffer				
		Total leniolisib amounts (pmol/well)[b,c]		
S[a] (µM)	Inhibitor	5 minutes	10 minutes	15 minutes
0.44	-	48.4±3.38	52.1±6.05	54.7±6.19
0.44	MK571 (25 µM)	52.6±7.55	57.5±9.91	59.7±10.93
0.44	MK571 (50 µM)	46.6±5.16	52.5±4.15	57.4±5.45

S=application solution; SD=standard deviation.
a: Measured concentration of application solution (S).
b: Efflux was determined by measuring leniolisib amounts in (-)buffer after loading of the cells with leniolisib (nominal 0.3 µM) in (+)buffer
c: Mean±SD of number=3.
d: Canalicular efflux was calculated as the difference of leniolisib amounts in (-)buffer (see next table) and (+)buffer (see previous table) after loading of the cells with leniolisib (nominal 0.3 µM) in (+)buffer.

表 2.6.5.8-3 その他の分布試験（[redacted] 試験）

Study Title: Assessment of melanin binding parameters.					**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.3-1	
Type of study	*In vitro*					
Test system	Synthetic melanin					
Test article	[^{3}H]leniolisib					
Assay	liquid scintillation counting (LSC)					
Binding sites with calculated Bmax/Kd ratios (CR values).						
Bmax1 (nmol/mg)	Kd1 (µM)	Bmax2 (nmol/mg)	Kd2 (µM)	CR1 Bmax1/Kd1	CR2 Bmax2/Kd2	50% rule
122.7	36.6	15.1	1.8	3.4	8.6	yes
Bmax=maximal number of binding sites; CR=ratio between Bmax and Kd for a given binding site; Kd=dissociation constant.						

2.6.5.9 代謝：*In vivo*

非該当。

2.6.5.10 代謝：*In vitro*

表 2.6.5.10-1 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）

Study Title: *In vitro* metabolism [^{14}C]leniolisib in mouse, rat, dog, monkey and human hepatocytes and in human liver microsomes.	**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.4-1
Type of study	*In vitro*
Test system	Hepatocytes from CD1 mice (male), Sprague-Dawley rats (male and female), Beagle dogs (male), Cynomolgus monkeys (male) and Human (male and female mixed) Human liver microsomes (male and female mixed)
Analyte	[^{14}C]leniolisib
Assay	UHPLC (for clearance analysis); UPLC (incubate profiles); LC-MS and LC-MS/MS (metabolite structures)

Component	**RT radio (/min)**	***m/z***	**Mass shift**	**Metabolic reaction**	**Time point: 4 hours; % metabolite**					
					mH	**rH (f)**	**rH (m)**	**dH**	**mkH**	**hH**
Leniolisib	18.0	453.2076	-	Parent	40.8	88.0	440	14.8	42.0	45.9
M1	7.2	439.1967	-14	Demethylation	<1	<1	6.7	15.6	<1	4.3
M2	8.2	397.1836	-56	Dealkylation	<1	-	-	8.1	<1	<1
M3	15.1	485.1980	+32	Di-hydroxylation	3.0	+	2.1	33.6	2.3	<1
M4	13.8	471.2202	+18	Hydration	<1	+	<1	<1	-	3.3
M5[a] (M27)	15.4	485.1978	+32	Di-hydroxylation	21.5	2.4	9.5	<1 (no M5)	21.2	6.6
M6	15.9	469.2068	+16	Hydroxylation	7.5	<1	9.8	3.6	7.2	5.5
M7	16.2	469.2062	+16	Hydroxylation	5.4	<1	7.5	2.7	2.7	6.8
M8	17.0	467.1922	+14	Hydroxylation & oxidation	+	-	+	-	-	+
M9	19.9	469.2049	+16	Hydroxylation	<1	+	<1	<1	1.2	<1
M10	14.5	469.2043	+16	Hydroxylation	1.6	<1	2.1	1.4	<1	<1
M12	14.2	485.1972	+32	Di-hydroxylation	1.2	+	1.1	-	1.5	<1

表 2.6.5.10-1 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: *In vitro* metabolism [^{14}C]leniolisib in mouse, rat, dog, monkey and human hepatocytes and in human liver microsomes.					**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.4-1					
Component	**RT radio (/min)**	***m/z***	**Mass shift**	**Metabolic reaction**	**Time point: 4 hour;% metabolite**					
					mH	**rH (f)**	**rH (m)**	**dH**	**mkH**	**hH**
M13	10.3	449.1790	-4	Di-dehydrogenation	2.2	1.3	1.1	<1	1.4	2.4
M14	5.8	455.1893	+2	Demethylation & hydroxylation	<1	-	<1	<1	-	3.5
M15	13.2	485.2039	+32	Di-hydroxylation	<1	-	<1	<1	1.3	+
M16	6.2	455.1907	+2	Demethylation & hydroxylation	<1	-	<1	4.6	<1	6.0
M18	4.8	457.2079	+4	Demethylation & hydration	-	-	-	-	-	1.8
M19	13.5	469.2079	+16	Hydroxylation	<1	-	<1	<1	-	-
M21	15.0	471.2206	+18	Hydration	+	<1	<1	-	-	3.5
M22	17.8	469.2072	+16	Hydroxylation	+	-	+	-	-	-
M25	19.0	451.1940	-2	Dehydrogenation	<1	2.1	+	1.2	+	<1
M27	15.4	451.1940	-2	Dehydrogenation	*	*	*	*	*	*
M29[a]	22.1	467.1903	+14	Hydroxylation & dehydrogenation	<1	<1	<1	<1	-	<1
M31	19.1	507.2217	+54	-	<1	+	3.0	<1	1.3	<1
M32	20.1	507.2105	+54	-	<1	<1	2.4	<1	+	<1
M33	3.7	383.1708	-70	Demethylation & dealkylation	4.5	-	-	1.4	6.4	-

a: M29 has been identified as leniolisib specified impurity 不純物A* .

表 2.6.5.10-1 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: *In vitro* metabolism [^{14}C]leniolisib in mouse, rat, dog, monkey and human hepatocytes and in human liver microsomes.										**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.4-1
Component	**RT radio (/min)**	***m/z***	**Mass shift**	**Metabolic reaction**	**Time point: 4 hour;% metabolite**					
					mH	**rH (f)**	**rH (m)**	**dH**	**mkH**	**hH**
M34	5.1	471.1790	+18	-	<1	-	-	<1	-	<1
M35	12.1	467.1878	+14	-	<1	-	<1	+	-	+
M36	15.9	483.1850	+30	-	+	-	+	-	-	+
Additional components					4.9	1.6	7.4	6.6	8.9	5.8

Microsomal data			
Metabolite	**Metabolic reaction**	**Human microsomes (% metabolite)**	
		Time point: 0 hour	**Time point: 1 hour**
Leniolisib	Parent	95.5	60.4
M1	Demethylation	0	1.0
M5/M27	di-hydroxylation	0	2.2
M6	Hydroxylation	0	15.0
M7	Hydroxylation	0	11.9
M8	Hydroxylation & oxidation	0	+
M9	Hydroxylation	0	<1
M10	Hydroxylation	0	1.1
M12	di-hydroxylation	0	<1
M15	di-hydroxylation	0	<1

+=observed by mass spectrometry only; -=not detected/not present; dH=dog hepatocytes; hH=human hepatocytes; *m/z*=mass-to-charge ratio; mH=mouse hepatocytes; mkH=monkey hepatocytes; rH=rat hepatocytes; RT=retention time. LC-MS=liquid chromatography mass spectrometry; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; UHPLC=ultra-high performance liquid chromatography; UPLC=ultraperformance liquid chromatography.
a: % Metabolite values for M5 and M27 are reported together at M5.

表 2.6.5.10-1 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: *In vitro* metabolism [^{14}C]leniolisib in mouse, rat, dog, monkey and human hepatocytes and in human liver microsomes.	**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.4-1

Metabolite	**Metabolic reaction**	**Human microsomes (% metabolite)**	
		Time point: 0 hour	**Time point: 1 hour**
M21	Hydroxylation	0	<1
M22	Dehydrogenation	0	<1
M25	Dehydrogenation	0	<1
M29[a]	Hydroxylation & dehydrogenation	0	<1
M35	+14	0	<1
Additional components	-	4.5	4.83

Leniolisib Intrinsic Clearance from Hepatocytes

Hepatocytes	**$T_{1/2}$ (h)**[b]	**Cl_{int} (µL/min/million cells)**[c]	**$Cl_{int,scaled}$ (mL/min/kg)**[d]	**CLh,b (mL/min/ kg bw)**[e,f]	**$CL_{h,b}$ (% Qh)**
Mouse	0.51	22.7	268	67	75
Rat female	2.35	5.0	21.4	15	28
Rat male	1.48	8.0	33.9	21	38
Dog	0.61	19.0	144	25	82
Monkey	0.41	28.0	102	31	70
Human	3.70	3.0	7.94	6	28

-=not detected/not present; $CL_{h,b}$=hepatic metabolic blood clearance; Cl_{int}=intrinsic clearance; h=hours; kg bw=kilogram body weight; min=minutes; Qh=hepatic blood flow (well-stirred liver model); $T_{1/2}$=elimination half-life.
a: M29 has been identified as leniolisib specified impurity 不純物A* .
b: Half-lives were evaluated by linear extrapolation.
c: $(\ln 2/T_{1/2})$/mio viable cells x 1,000.
d: $(Cl_{int}/1{,}000)$*(cells/g liver)*(g liver/kg body weight).
e: $CL_h=(Qh * Cl_{int,\ scaled})/(Qh+Cl_{int,\ scaled})$.
f: Qh (mL/min/kg body weight): 55 (rat); 30.9 (dog); 43.6 (monkey); 20.7 (human).

表 2.6.5.10-2 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）

Study Title: Structure identification of leniolisib metabolites synthesized via bioreactions.					**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.4-3
Type of study	*In vitro*				
Test article	4 metabolites synthesized via bioreactions				
Analyte/Assay	UPLC-MS and UPLC-MS/MS				
Component	**RT MS (/min)**	***m/z* (Δppm[a])**	**Elemental composition**	**Major fragments in MS/MS spectrum**	**Identified as metabolite**
[redacted]640	8.05	437.1920 (1.6)	$C_{20}H_{24}N_6O_2F_3$	247, 191, 174, 124	M1 (*O*-demethylated)
[redacted]073	16.8	467.1981 (7.9)	$C_{21}H_{26}N_6O_3F_3$	355, 247, 191, 174, 124	Could not be identified as a previously identified metabolized of leniolisib
[redacted]072	19.7	449.1905 (1.8)	$C_{21}H_{24}N_6O_2F_3$	393, 348, 324	M25 (dehydrogenated)
[redacted]838	20.7	467.2018 (0.0)	$C_{21}H_{26}N_6O_3F_3$	435, 324, 263, 246, 189, 140, 123	M8 (N-oxide)

m/z=mass-to-charge ratio; min=minutes; MS=mass spectrometry; MS/MS=tandem mass spectrometry; ppm= parts per million; RT=retention time; UPLC-MS=ultraperformance liquid chromatography mass spectrometry; UPLC-MS/MS=ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry.
a: Mass error (absolute value) compared to the proposed empirical formula. Accurate mass obtained from rat hepatocyte data or standard material.

表 2.6.5.10-3 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）

Study Title: *In vitro* metabolism [^{14}C]leniolisib: assessment of reactive intermediate formation.					**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.4-2
Type of study	Formation of covalent drug-protein adducts after metabolic activation of [^{14}C]leniolisib *in vitro*. Basic characterization of target proteins by autoradiography from *in vitro* samples				
Test system	*In vitro* incubations of compound with human liver microsomes and human hepatocytes				
Test article	[^{14}C]leniolisib				
Analyte/Assay	Radioactivity analysis by liquid scintillation counting (LSC), SDS poly-acryl amide gel electrophoresis (SDS-PAGE), blotting and autoradiography of transfer membrane				
Species	Arm1 (LM only) pmol/mg	Arm2 (LM, NADPH) pmol/mg	Arm3 (LM, NADPH, UDPGA) pmol/mg	Arm4 (LM, NADPH, UDPGA, GSH) pmol/mg	Arm5 (human hepatocytes) pmol/10^6 cells
Human[a]	8±1	45±3	46±3	17±2	100±5

GSH=glutathione, reduced form; LM=liver microsomes; NADPH=nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form; UDPGA=uridine 5'-diphospho-α-D-glucuronic acid.
a: Mean±standard deviation.

表 2.6.5.10-3 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: *In vitro* metabolism [^{14}C]leniolisib: assessment of reactive intermediate formation.			**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.4-2
Enzyme	Adduct formation (pmol adducts/nmol CYP)	Adduct formation in presence of GSH (pmol/nmol)	% inhibition by GSH
CYP1A1	1869	757	59
CYP3A4	1792	695	67
CYP1A2	261	109	58
CYP2A6	340	102	70
CYP4A11	318	94	69
CYP2B6	403	149	63
CYP2D6	535	184	66
CYP4F2	288	93	68
CYP4F3A	725	222	69
CYP=cytochrome; GSH=glutathione.			

表 2.6.5.10-4 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）

Study Title: Identification of cytochrome P450 enzymes involved in the primary oxidative metabolism of leniolisib in human liver microsomes (HLM).			**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.7-1
Type of study	*In vitro* incubation of [^{14}C]leniolisib with HLM and recombinant enzymes, chemical inhibition by enzyme-selective inhibitors Enzyme kinetic experiments to determine K_m and V_{max} Correlation analysis		
Test system	HLM and recombinant enzymes (human/mixed)		
Test article	[^{14}C]leniolisib		
Specific activity	3.733 MBq/mg and 3.864 MBq/mg (referring to free base) for [^{14}C]leniolisib synthesis batch RSE509-4 and RSE509-5, respectively		
Analysis	HPLC-RA		
Summary of results:			
Enzyme kinetics in HLM (mean±SD)			
V_{max} (pmol/min/mg)	**$K_{m,app}$ (µM)**	**$V_{max}/K_{m,app}$ (µL/mg/min)**	
1,000±44	20.3±3.9	49.3	
K_m=Michaelis-Menten constant (substrate concentration producing half maximal velocity); $K_{m,app}$=apparent Michaelis-Menten constant; HPLC-MS/MS-RA=high performance liquid chromatography-radioactive; HLM=human liver microsomes; SD=standard deviation; Vmax=maximum velocity (reaction velocity at saturating substrate concentration).			

表 2.6.5.10-4 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: Identification of cytochrome P450 enzymes involved in the primary oxidative metabolism of leniolisib in HLM.	**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.7-1

Chemical inhibition:

The IC_{50} values of CYP inhibitors on leniolisib metabolism in HLM were compared with the reported K_i values with CYP-specific substrates

Inhibitor (CYP)	**Concentration range (µM)**	**Reported K_i or IC_{50} values (µM)**		**IC_{50} (µM)**	**Maximal inhibition (%)**
		[a]	[b]		
Furafylline (1A2)	0.16-10	2 (0.045-361.1)	0.6-0.73	>10	0
Montelukast (2C8)	0.008-2	0.014 (0.009-0.15)		>5	7
Sulfaphenazole (2C9)	0.08-5	0.51 (0.06-47)	0.3	>2	5
Ticlopidine (2C19)	0.16-10	1.7 (0.184-10)	1.20	>10	2
Ticlopidine (2B6)	0.04-10	0.2 (0.05-0.32)		>10	2
Quinidine (2D6)	0.008-2	0.0605 (0.00078-53)	0.027-0.4	>2	19
Ketoconazole (3A)	0.008-1	0.1 (0.001-32)	0.004-0.18	0.044	100
Azamulin (3A)	0.04-5	0.15 (0.12-0.24)		0.083	100

HLM=human liver microsomes; K_i or IC_{50}=concentration of inhibitor producing 50% inhibition of probe substrate metabolism.
a: Values from Study DMPK R0400785, median (and range), 16-Mar-2008.
b: Values from Food and Drug Administration (2006).

表 2.6.5.10-4 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: Identification of cytochrome P450 enzymes involved in the primary oxidative metabolism of leniolisib in HLM.									**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.7-1	
Recombinant enzymes kinetics and contributions										
Enzyme	**K_m (µM)**	**V_{max} (1/min)**	**fumic**	**ISEF**	**V_{max}/K_m** µL/(min·pmoL)	**ISEF*$V_{max}/K_{m,u}$** µL/(min·pmoL)	**Abundance**[a] pmol P450/mg	**Rel.Abund.**	**Rel.$Cl_{int,u}$ in HLM** µL/(min·mg)	**Fm, CYP**
CYP1A2	455.3	9.305	0.879	0.385	0.020	0.009	52	10.2%	0.5	0.7%
CYP2A6							20	3.9%		
CYP2B6							17	3.3%		
CYP2C8							24	4.7%		
CYP2C9							73	14.3%		
CYP2C18							1	0.2%		
CYP2C19							14	2.7%		
CYP2D6	26.4	2.164	0.844	0.304	0.082	0.037	8	1.6%	0.2	0.4%
CYP2E1							61	11.9%		
CYP2J2							1.2	0.2%		
CYP3A4	24.66	46.81	0.901	0.212	1.898	0.447	137	26.8%	61.2	95.4%
CYP3A5	11.9	1.088	0.898	0.212	0.091	0.022	103	20.1%	2.2	3.5%
Total							511	100%	64.1	100%

Fm=fraction of drug systemically available that is converted to metabolite(s); fumic=fraction unbound in microsomes; HLM=human liver microsomes; ISEF=inter system extrapolation factors; $K_{m,app}$=Michaelis-Menten constant (substrate concentration producing half maximal velocity); Rel.Abund.=relative abundance; Rel.$Cl_{int,u}$=unbound intrinsic clearance relative to their abundance in HLM; Vmax=maximum velocity (reaction velocity at saturating substrate concentration).
a: The abundances of CYPs were from Rowland et al., 2004 and Simcyp Version 8.1.

表 2.6.5.10-4 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: Identification of cytochrome P450 enzymes involved in the primary oxidative metabolism of leniolisib in HLM.				**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.7-1
Correlation analysis				
A bank of individual human liver microsomes (n=16) was incubated with 10 µM [^{14}C]leniolisib. The enzymatic rates of different metabolic pathways were correlated with known activity of enzymes in the same bank of HLM. Data shown are linear regression coefficient.				
		Correlation coefficient with the formation of		
Marker reaction	**Enzyme**	**M6**	**M7**	**All metabolites**
7-Ethoxyresorufin *O*-dealkylation	CYP1A2	-0.180	-0.450	-0.436
Phenacetin *O*-deethylation	CYP1A2	-0.104	-0.343	-0.331
Coumarin 7-hydroxylation	CYP2A6	-0.170	0.411	0.310
S-Mephenytoin N-demethylation	CYP2B6	0.105	0.457	0.432
Bupropion hydroxylation	CYP2B6	-0.014	0.260	0.233
Paclitaxel 6α-hydroxylation	CYP2C8	0.002	0.265	0.188
Diclofenac 4′-hydroxylation	CYP2C9	0.206	0.371	0.336
S-Mephenytoin 4′-hydroxylation	CYP2C19	-0.129	0.153	0.071
Dextromethorphan *O*-demethylation	CYP2D6	0.103	0.022	0.069
Chlorzoxazone 6-hydroxylation	CYP2E1	0.206	0.116	0.115
Testosterone 6β-hydroxylation	CYP3A4/5	0.261	0.527	0.427
Midazolam 1’-hydroxylation	CYP3A4/5	0.063	0.347	0.245
Lauric acid 12-hydroxylation	CYP4A11	0.219	0.091	0.169
Benzydamine N-Oxidation	FMO	-0.015	-0.488	-0.444
n=number; FMO=flavin-containing monooxygenase; HLM=human liver microsomes.				

表 2.6.5.10-5 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）

Study Title: Stability assessment of N-oxide metabolite [redacted]838 (M9) in human blood and plasma.

Study Number: [redacted]
CTD Location: 4.2.2.4-4

Type of study *In vitro*
Test system Fresh human blood and plasma
Test article [redacted]838 (M9) and leniolisib
Analysis LC-MS

Matrix	Incubation temperature (°C)	Incubation time (hours)	[redacted]838 remaining after incubation (%)[a]	Leniolisib formed during incubation
Blood	37	0.5	101	BLQ
		1	71.9	BLQ
		2	123	BLQ
Blood	RT	0.5	105	BLQ
		1	102	BLQ
		2	111	BLQ
Plasma	37	0.5	94	BLQ
		1	106	BLQ
		2	108	BLQ
Plasma	RT	0.5	100	BLQ
		1	100	BLQ
		2	108	BLQ
Plasma (after freeze-thaw)	RT	0	91.0	BLQ
		0.5	95.2	BLQ
		1	91.9	BLQ
		2	99.2	BLQ

BLQ=below limit of quantification; LC-MS=liquid chromatography-mass spectrometry; RT=room temperature.
a: Calculated relative to 0-hour value (100%). Values for plasma after freeze-thaw calculated relative to fresh plasma 0-hour value.

表 2.6.5.10-5 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: *Ex vivo* stability and metabolism of leniolisib in feces.

Study Number: [redacted]
CTD Location: 4.2.2.4-7

Type of study	*In vitro*
Test system	Rat and human feces
Test article	Leniolisib
Analysis	Ultra-high performance liquid chromatography – ion mobility separation dual collisional activation mass spectrometry (UPLC-HDMS[e])

Metabolite	$[M+H]^+$ (*m/z*)	Δmass (mDa)[a]	Matrix of investigation		
			Stock solution	Fresh human feces	Fresh rat feces
M1 ([redacted]640)	437	-3.8	x	nd	nd
M25 ([redacted]072)	449	-0.3	x	nd	nd
[redacted]978	276	-2.8	x	nd	nd
M9 ([redacted]838)	467	-0.6	x	nd	nd
M13 ([redacted]530)	447	0.9	x	nd	nd
Leniolisib	451	0.6	x	x	x

Da=Dalton; $[M+H]^+$ (*m/z*)=mass-to-charge ratio for positive ion mode; nd=not detected; UPLC-HDMS[e]=ultra-high performance liquid chromatography-ion mobility separation dual collisional activation mass spectrometry; x=identified in.
a: Determined form the stock solution injection.

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）

Study Title: Metabolite structure alignment across leniolisib biotransformation studies.	**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.4-8
Type of study	Metabolite structure alignment study
Test system	Multiple biotransformation studies
Test article	Leniolisib and metabolites
Analysis	LC-MS/MS

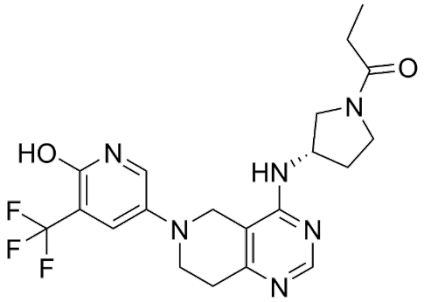
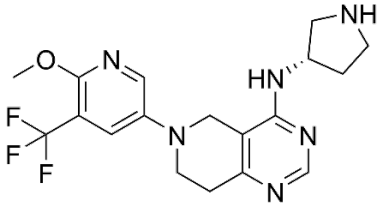
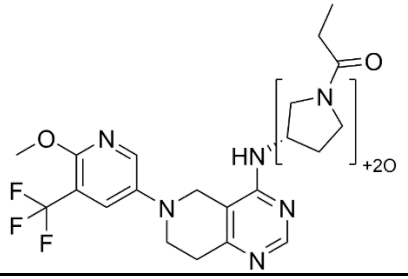
Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M1	[redacted]640	
M2	[redacted]855	
M3		

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

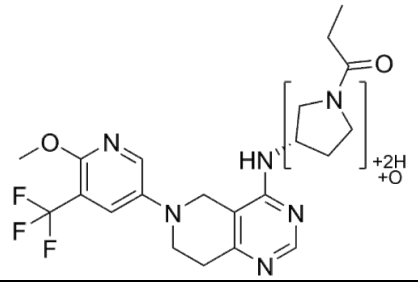
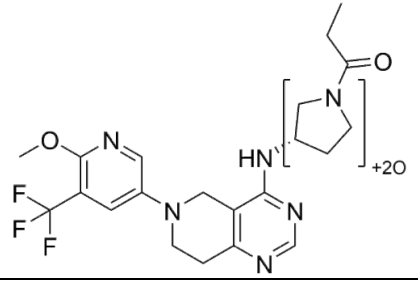
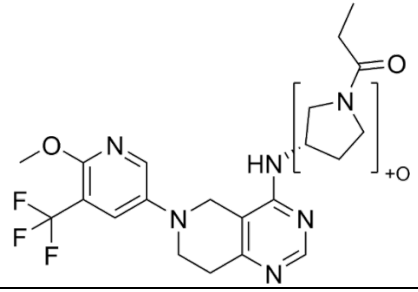
Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M4		
M5		
M6		

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

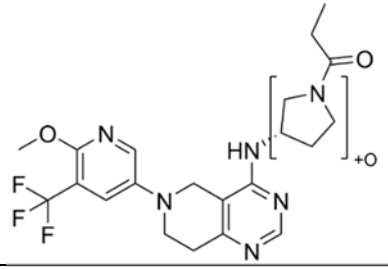
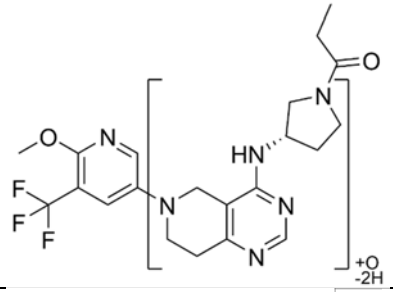
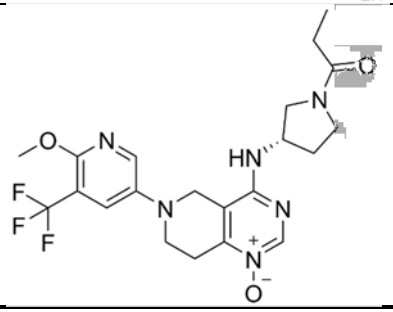
Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M7		
M8		
M9	[redacted]838	

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

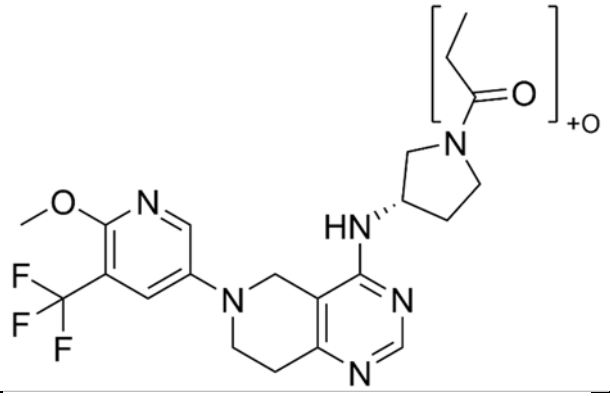
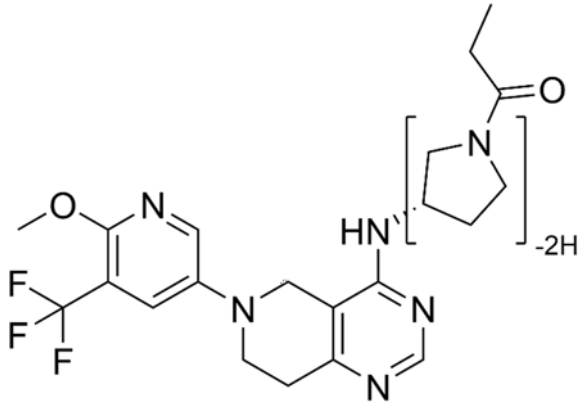
Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M10		
M11		

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

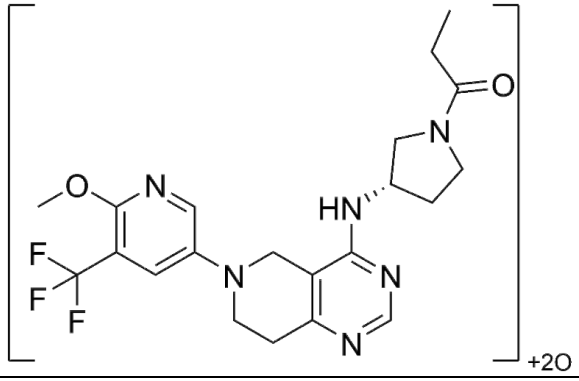
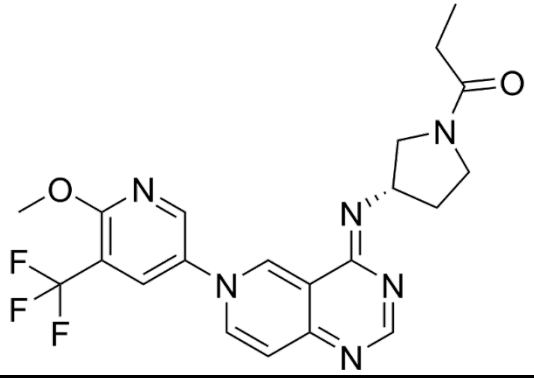
Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M12		
M13	[redacted]-[redacted]530	

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

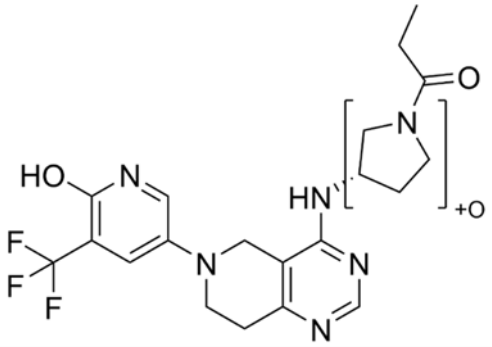
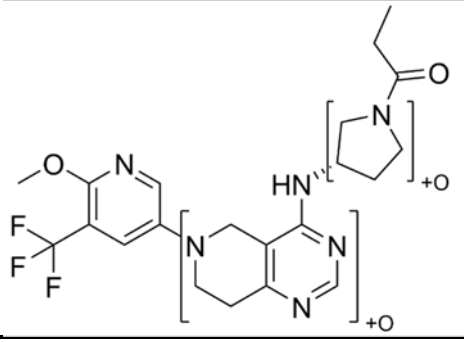
Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M14		
M15		

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

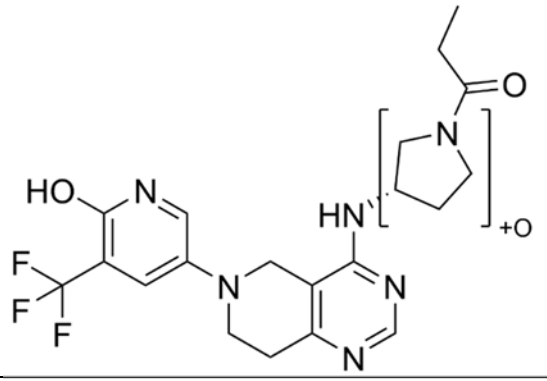
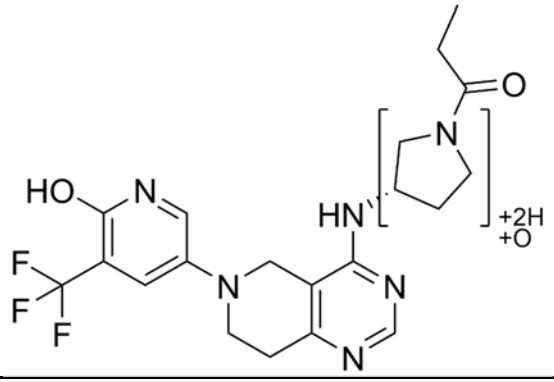
Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M16		
M18		

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

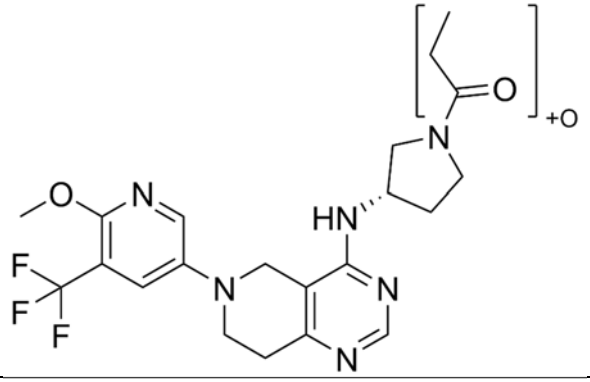
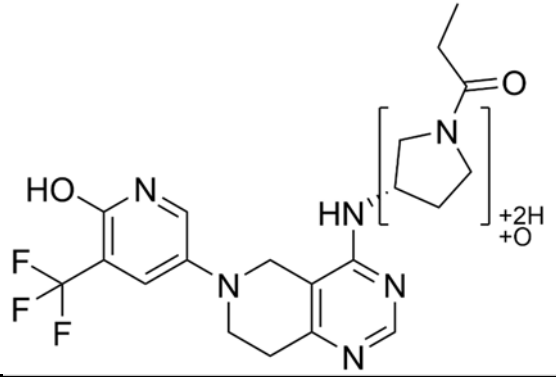
Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M19		
M20		

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

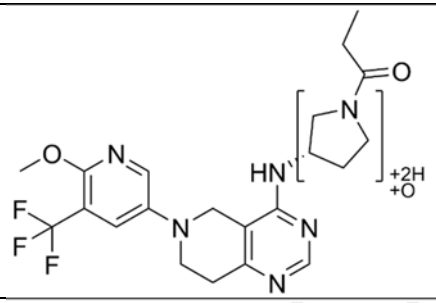
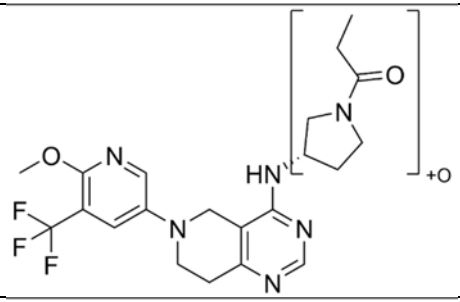
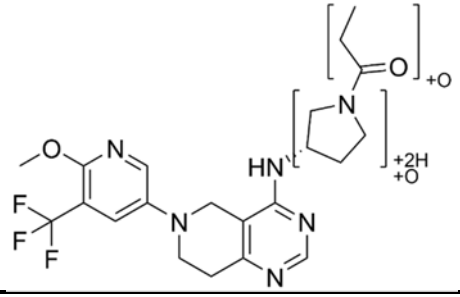
Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M21		
M22		
M23		

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

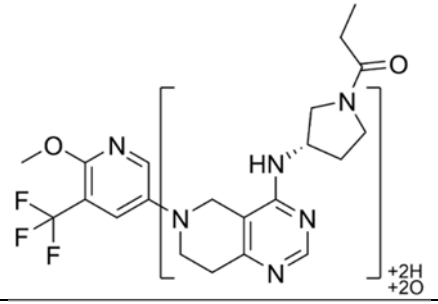
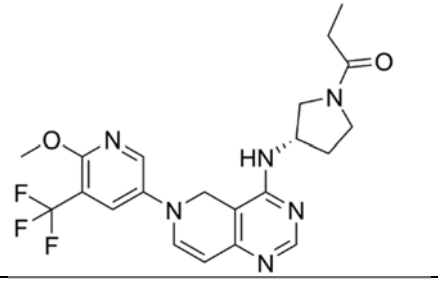
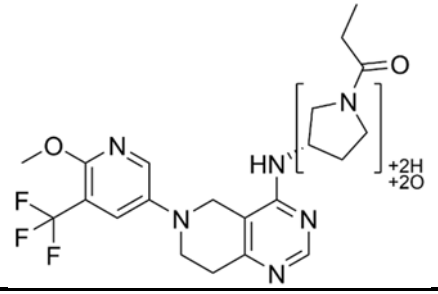
Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M24		
M25	[redacted]-[redacted]072	
M26		

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

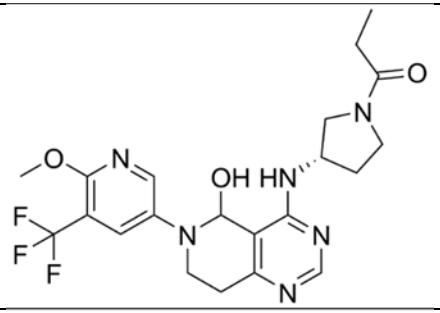
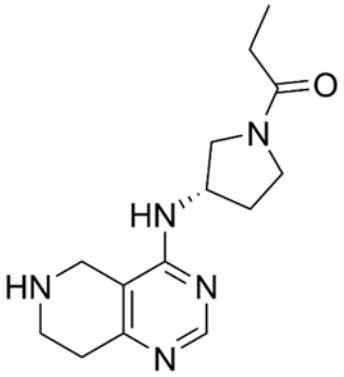
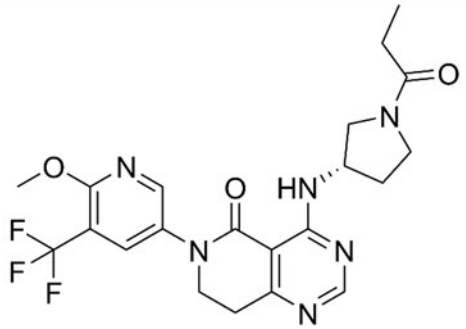
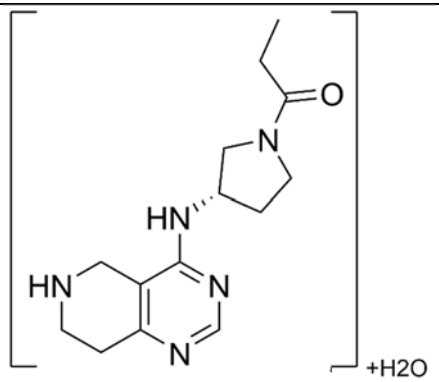
Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M27	[redacted]-[redacted]073	
M28	[redacted]-[redacted]978	

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M29[a]		 **M29**
M30		 Note: tentative structure based on exact mass only.
M31		Structure unknown.
M32		Structure unknown.

a: M29 has been identified as leniolisib specified impurity 不純物A* .

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

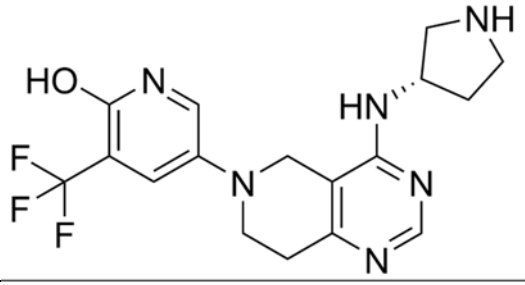
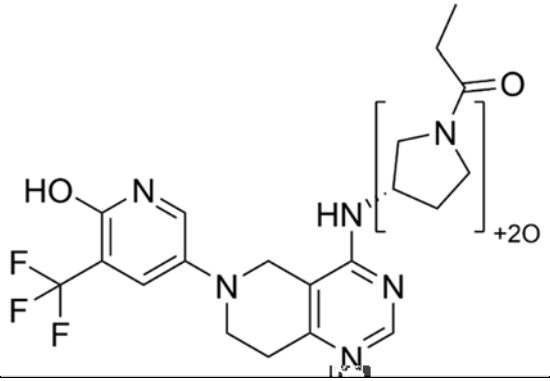
Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M33		
M34		
M35		Structure unknown.
M36		Structure unknown.

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

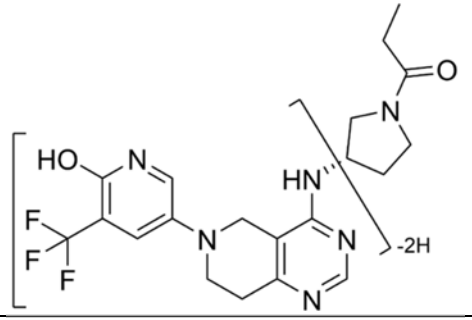
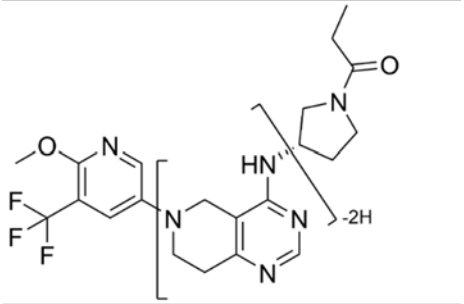
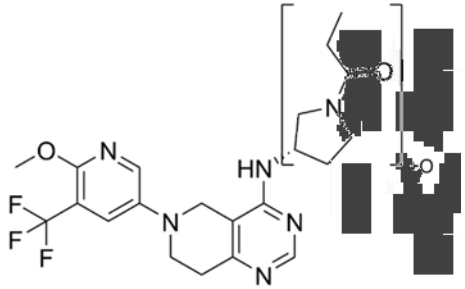
Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M37		
M38		
M39		

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

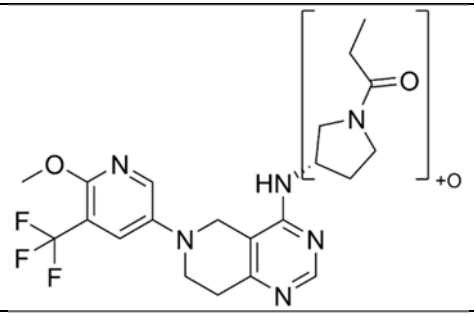
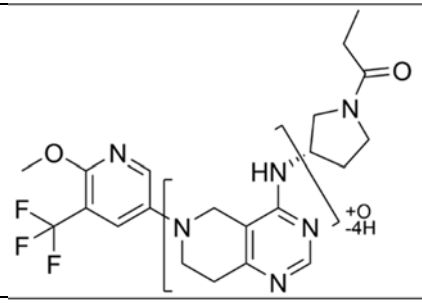
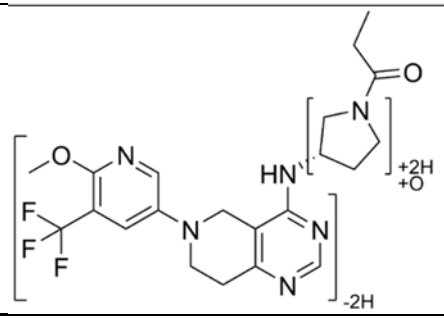
Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M40		
M41		
M42		

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

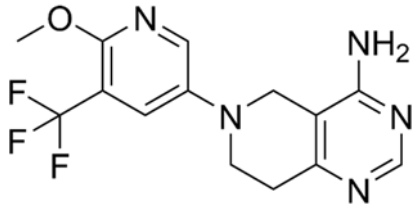
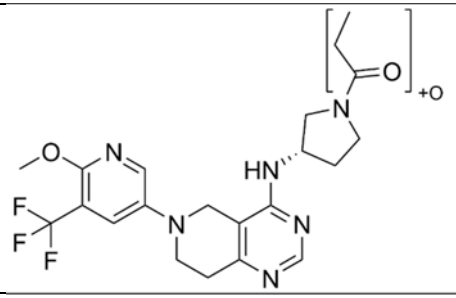
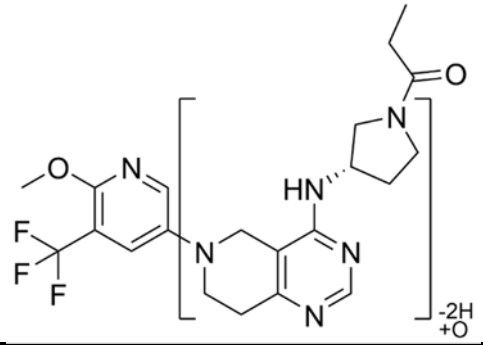
Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M43		
M45		
M46		

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

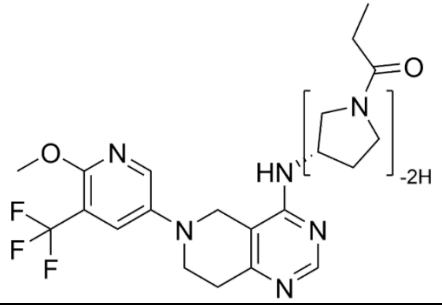
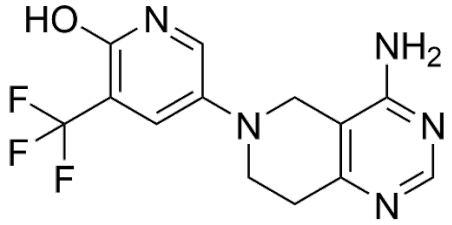
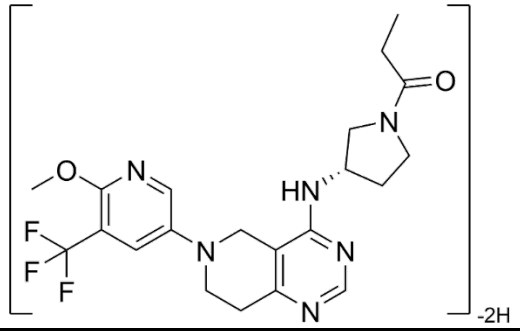
Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M47		
M48		
M49		

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

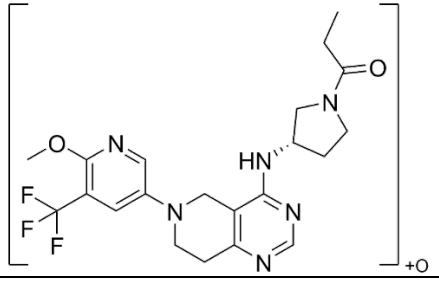
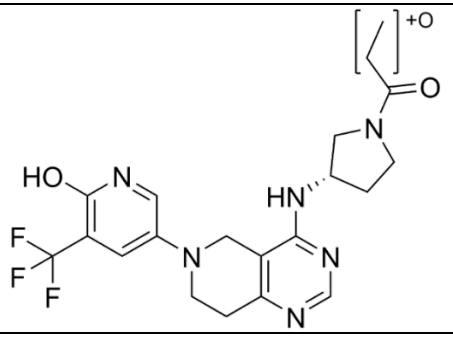
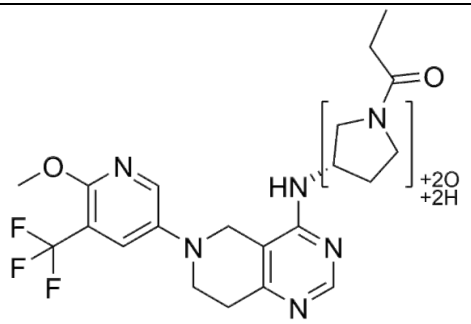
Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M50		
M51		
M52		

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

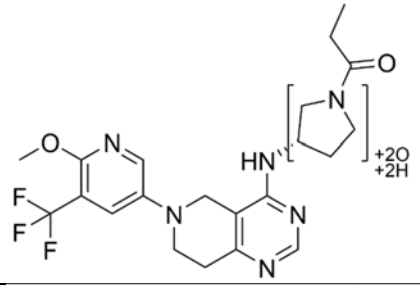
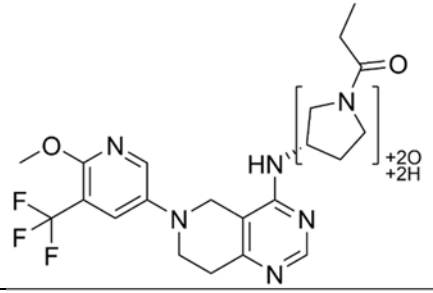
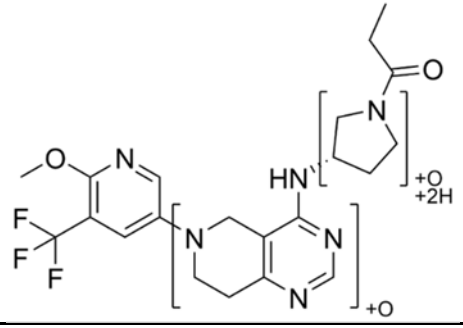
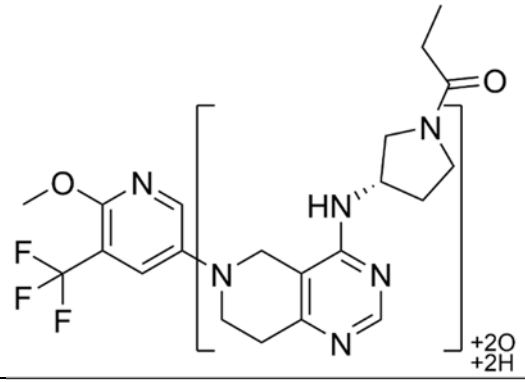
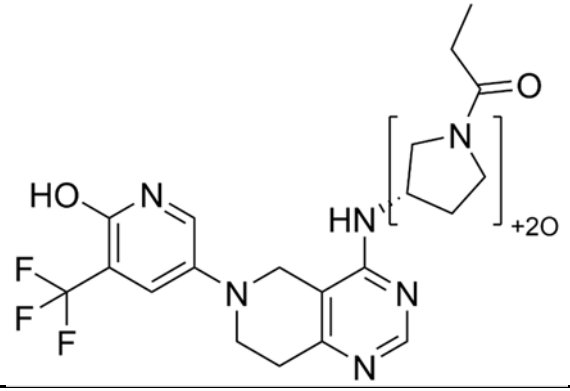
Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M53		
M54		
M55		

表 2.6.5.10-6 代謝：*In vitro*（[redacted] 試験）（続き）

Metabolite	Compound code for synthesized metabolite standard	Metabolite structure
M56		
M57		

2.6.5.11 推定代謝経路

表 2.6.5.11-1 推定代謝経路（[redacted] 試験）

Study Title: *In vitro* metabolism of [^{14}C]leniolisib in mouse, rat, dog, monkey and human hepatocytes and in human liver microsomes.	**Study Number**: [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.4-1
Note: leniolisib is indicated as CDZ173 in the following figure	

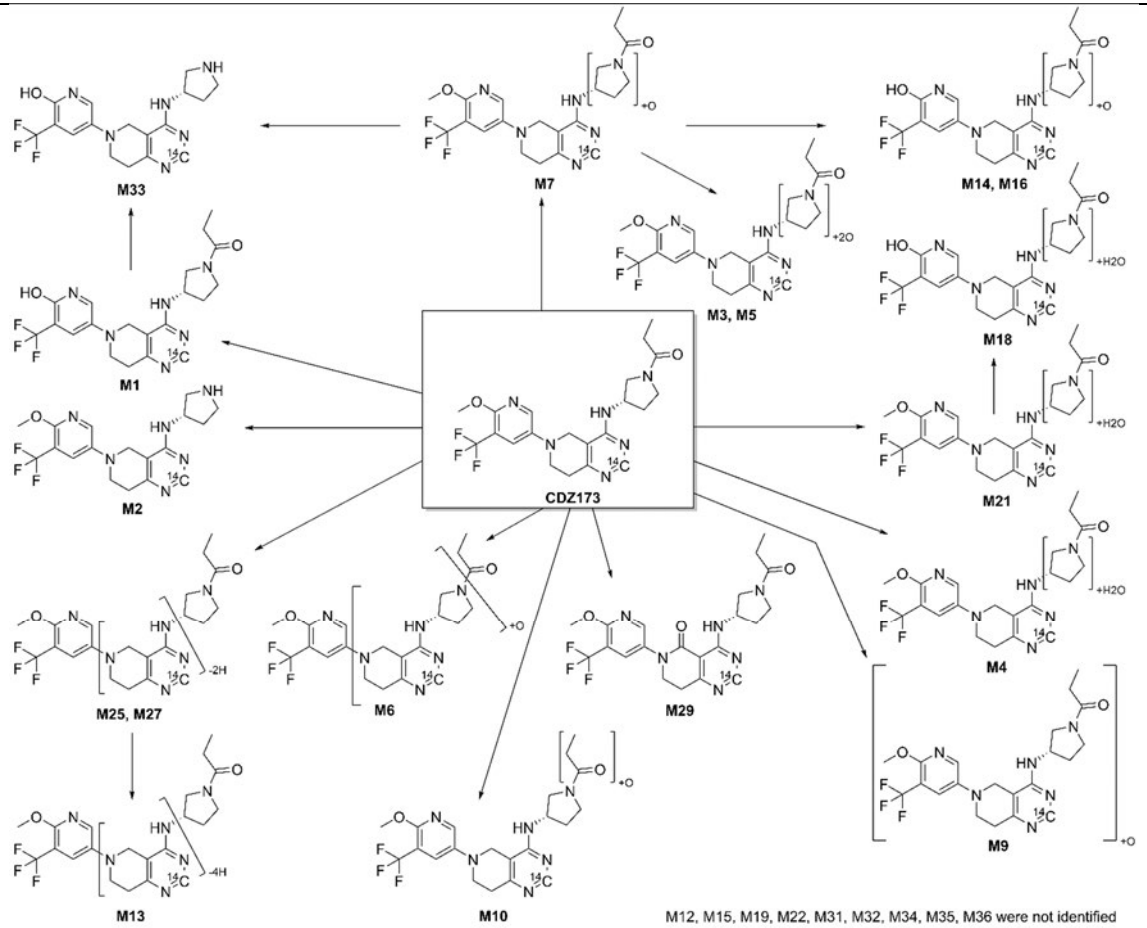
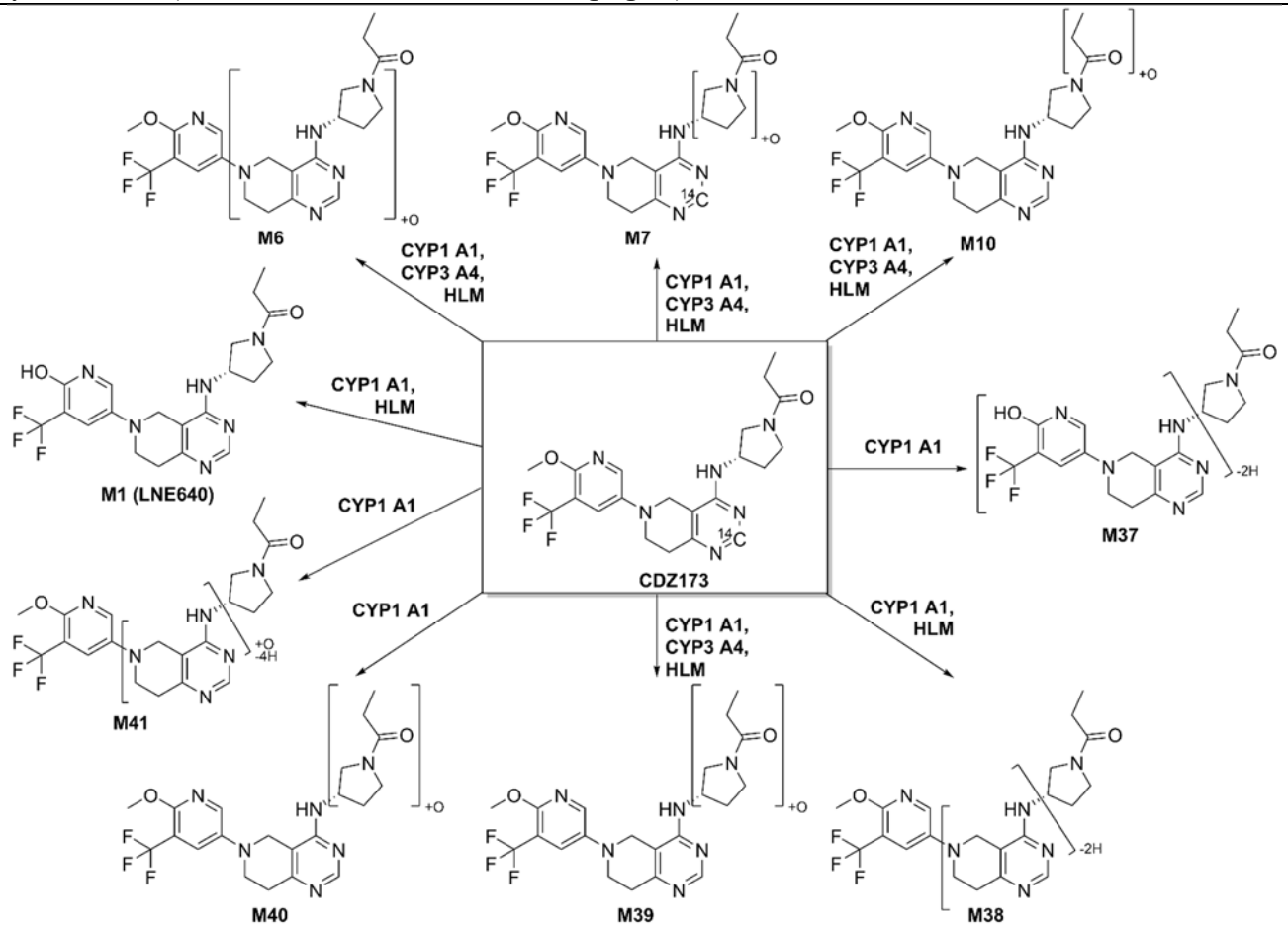


表 2.6.5.11-2 推定代謝経路（[redacted] 試験）

Study Title: Identification of cytochrome P450 enzymes involved in the primary oxidative metabolism of leniolisib in human liver microsomes.	**Study Number:** [redacted] **CTD Location:** 4.2.2.7-1

Major metabolic pathway of leniolisib (indicated as CDZ173 in the following figure) identified in human liver microsomes and recombinant enzymes



CYP=cytochrome; HLM=human liver microsomes

2.6.5.12 薬物代謝酵素の誘導/阻害

表 2.6.5.12-1 薬物代謝酵素の誘導/阻害（[redacted] 試験）

Study Title: Evaluation of leniolisib to activate human PXR and human AhR in CYP3A4 and CYP1A2 reporter gene assays				**Study Number**: [redacted] **CTD Location**: 4.2.2.6-7	
Type of study	*In vitro*				
Test system	DPX-2 cell-line (stably expresses human PXR and contains CYP3A4 promotor-luciferase reporter gene construct) CYP1A2-DRE cell-line (stably expresses human AhR and contains a CYP1A2 promoter-luciferase reporter gene construct)				
Test article	Leniolisib				
Assay	Reporter gene assay (luciferase activity)				
PXR activation by RIF and leniolisib with respect to the vehicle control					
Treatment	**Concentration (µM)**	**RLU (mean±SD)**	**%CV**	**Fold activation relative to vehicle control (mean±SD)**	**% of maximal RIF activation (mean±SD)**
DMSO	0.1% (v/v)	327±30	9	1.0±0.1	defined as 0
RIF	0.2	893±42	5	2.7±0.3	9±1
	0.8	3,221±108	3	9.8±1.0	46±3
	1.7	4,687±553	12	14.3±2.1	59±5
	2.5	5,597±328	6	17.1±1.8	84±5
	5	6,284±338	5	19.2±2.0	95±6
	10	6,613±407	6	20.2±2.2	100±6
leniolisib	0.5	365±18	5	1.1±0.1	1±0
	1	353±25	7	1.1±0.1	0±0
	5	432±49	11	1.3±0.2	2±0
	10	592±72	12	1.8±0.3	4±0
	50	2,174±210	10	6.6±0.9	29±2
	100	2,911±104	4	8.9±0.9	41±3
AhR=aryl hydrocarbon receptor; CV=coefficient of variation; CYP=cytochrome; DMSO=dimethylsulfoxide; PXR=pregnane X receptor; RIF=rifampicin; RLU=relative light units; SD=standard deviation.					

表 2.6.5.12-1 薬物代謝酵素の誘導/阻害（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: Evaluation of leniolisib to activate human PXR and human AhR in CYP3A4 and CYP1A2 reporter gene assays					**Study Number**: [redacted] **CTD Location**: 4.2.2.6-7
AhR activation by BNF and leniolisib with respect to the vehicle control					
Treatment	**Concentration (µM)**	**RLU (mean±SD)**	**%CV**	**Fold activation relative to vehicle control (mean±SD)**	**% of maximal BNF activation (mean±SD)**
DMSO	0.1% (v/v)	2,464±451	18	1.0±0.3	defined as 0
BNF	0.1	7,663±851	11	3.1±0.7	5± 1
	0.5	23,380±2,606	11	9.5±2.0	20± 4
	1	43,672±3,818	9	17.7±3.6	39± 8
	2.5	94,375±13,510	14	38.3±8.9	86±19
	5	109,015±23,221	21	44.3±12.4	100±22
	10	56,954±22,434	39	23.1±10.0	51±11
leniolisib	0.5	2,021±218	11	0.8±0.2	0±0
	1	2,085±191	9	0.8±0.2	0±0
	5	1,835±136	7	0.7±0.1	0±0
	10	1,666±226	14	0.7±0.2	0±0
	50	1,238±85	7	0.5±0.1	0±0
	100	1,130±41	4	0.5±0.1	0±0
Additional information: ● The EC_{50} for PXR activation by RIF treatment was found to be 1.1±1.1 µM. The calculated EC_{50} for PXR activation by leniolisib was 40.5±1.0 µM. ● The EC_{50} for AhR activation by BNF treatment was found to be 1.4±1.1 µM. An EC_{50} value for AhR activation could not be calculated for leniolisib.					
AhR=aryl hydrocarbon receptor; BNF=β-naphthoflavone; CV=coefficient of variation; DMSO=dimethylsulfoxide; EC_{50}=concentration of compound to reach 50% of maximal activation; PXR=pregnane X receptor; RIF=rifampicin; RLU=relative light units; SD=standard deviation.					

表 2.6.5.12-2 薬物代謝酵素の誘導/阻害（[redacted] 試験）

Study Title: *In vitro* assessment of cytochrome P450 enzyme inhibition by leniolisib				**Study Number**: [redacted] **CTD Location**: 4.2.2.6-8
Type of study	*In vitro*			
Test system	Pooled human liver microsomes			
Test article	[^{14}C]leniolisib and unlabeled leniolisib			
Assay	Assessment of turnover of CYP-selective probe substrates by LC-MS. Assessment of microsomal protein binding (fumic) by HPLC with radiodetection			
CYP enzyme	**Probe reaction**	**IC_{50} value (µM)**	**K_i value (µM)**	**Time-dependent inhibition**
CYP1A2	Phenacetin *O*-deethylation	>100	N/I	KI=395±364 µM kinact=0.017±0.014 min^{-1}
CYP2A6	Coumarin 7-hydroxylation	>100	N/I	N/I
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	>100	N/I	N/I
CYP2C8	Paclitaxel 6α-hydroxylation	95±10	N/I	N/I
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	69±8	32±3	Not observed
CYP2C19	S-mephenytoin 4'hydroxylation	42±2	35±3	N/I
CYP2D6	Bufuralol 1'-hydroxylation	51±6	41±3	Not observed
CYP2E1	Chlorzoxazone 6-hydroxylation	>100	N/I	N/I
CYP3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylation	>100	N/I	Not observed
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	>100	N/I	N/I
CYP=cytochrome; HPLC=high performance liquid chromatography; IC_{50}=concentration of inhibitor producing 50% inhibition of probe substrate metabolism; K_i=inhibition constant (reversible inhibition); KI=inhibition constant (time-dependent inhibition); kinact=maximal rate of enzyme inactivation (time-dependent inhibition); LC-MS= liquid chromatography-mass spectrometry; N/I=not investigated.				

表 2.6.5.12-2 薬物代謝酵素の誘導/阻害（[redacted] 試験）（続き）

Study Title: *In vitro* assessment of cytochrome P450 enzyme inhibition by leniolisib		**Study Number**: [redacted] **CTD Location**: 4.2.2.6-8
Microsomal protein binding (fumic)		
Protein concentration (mg/mL)	Mean±SD	
0.0039	0.879± 0.072	
0.0078	0.908±0.050	
0.0156	0.918±0.064	
0.0313	0.909±0.036	
0.0625	0.916±0.033	
0.125	0.899±0.039	
0.25	0.847±0.069	
0.5	0.823±0.049	
1	0.769±0.051	
Fit function	fumic=0.0695x(mg/mL)^2-0.2122x(mg/mL)+0.9109	
Additional information: ● The fraction of leniolisib unspecifically absorbed to the plastic surface of the incubation well was low (typically<3%) and is not expected to significantly bias the results of this study. ● Metabolic turnover of leniolisib in the assay was low (typically<15%). Depletion of leniolisib is not expected to bias the results of this study.		
fumic=fraction of unbound test substance in microsomal incubations; SD=standard deviation.		

表 2.6.5.12-3 薬物代謝酵素の誘導/阻害（[redacted] 試験）

Study Title: Evaluation of leniolisib as inducer of drug metabolizing enzymes in human hepatocytes		**Study Number**: [redacted] **CTD Location**: 4.2.2.6-10
Type of study	*In vitro*	
Test system	Primary human hepatocytes	
Test article	Leniolisib	
Assay	Real-time PCR / LC-MS/MS	
Induction of CYP enzymes mRNA expression by leniolisib *in vitro*		
CYP enzyme	**Mean EC_{50} (µM)**	**Mean E_{max}**
CYP1A2	>75	-
CYP2B6	16 (range 11-20; n=2)	0.56±0.40 (n=4)
CYP2C9	12 (n=1)	0.64±0.42 (n=4)
CYP3A4	35 (range 19-50; n=2)	0.71±0.20 (n=4)
Induction of CYP enzyme activity by leniolisib *in vitro*		
CYP enzyme	**Mean EC_{50} (µM)**	**Mean E_{max}**
CYP1A2	>75	-
CYP2B6	9.5 (n=1)	0.27±0.12 (n=4)
CYP2C9	32 (n=1)	0.32±0.22 (n=4)
CYP3A	65 (range 40-90; n=2)	0.31±0.12 (n=4)
Additional information: ● Rifampicin and phenobarbital were used as positive controls for induction of the CYP2B, CYP2C and CYP3A genes. β-napthoflavone was included as positive control for CYP1A induction in human hepatocytes.		
-=not calculated as no induction was observed; CYP=cytochrome; EC_{50}=concentration of compound to reach 50% of maximal induction; E_{max}=maximal induction relative to maximal induction by the positive control; LC-MS/MS= liquid chromatography-tandem mass spectrometry; mRNA= messenger ribonucleic acid; n=number; PCR=polymerase chain reaction.		

2.6.5.13 排泄

非該当。

2.6.5.14 排泄：胆汁中

非該当。

2.6.5.15 薬物相互作用

表 2.6.5.15-1 薬物相互作用（[redacted] 試験）

Study Title: Assessment of efflux transporter (Pgp, BCRP) inhibition by leniolisib				**Study Number**: [redacted] **CTD Location**: 4.2.2.6-1
Type of study	The potential of leniolisib to inhibit human ATP-binding cassette (ABC) transporters (Pgp, BCRP) was assessed by determining *in vitro* the concentration dependent ability of leniolisib to inhibit cellular uptake of radiolabeled probe substrates for the different ABC-transporters			
Test system	Monolayers of LLC-PK1 cells expressing human Pgp; Monolayers of MDCKII cells expressing human BCRP			
Method	Dose-dependent inhibition of uptake of radiolabeled substrate			
Substrate	[^{3}H]Digoxin for Pgp, [^{14}C]PhIP for BCRP			
Study compound	Leniolisib (up to 200 µM)			
Inhibitor	Positive control inhibitors: CsA for Pgp; Ko143 for BCRP			
ABC Transporter	Probe substrate	Assay system	IC_{50} (µM)[a,b]	Maximal inhibition (%)
Pgp, mDR1	Digoxin	LLC-PK1/Pgp	Not observed	Not observed[c]
BCRP, MXR	PhIP	MDCKII/BCRP	18.9±0.9	74.5±1.8[d]

ABC=ATP-binding cassette; ATP; adenosine triphosphate; BCRP=breast cancer resistance protein; CsA=cyclosporin A; IC_{50}=concentration of inhibitor producing 50% inhibition of probe substrate metabolism; LLC-PK1=epithelial-like pig kidney cell line; MDCK=Madin-Darby canine kidney; MXR=mitoxantrone resistant protein; n=number; Pgp=P-glycoprotein; PhIP=2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine-2; SD=standard deviation.
a: Leniolisib concentration estimated to inhibit probe substrate uptake by 50%.
b: Mean±SD of n=3.
c: Maximal observed inhibition with respect to positive control (cyclosporin A); no inhibition observed up to the highest concentration investigated (200 µM).
d: Maximal observed inhibition with respect to positive control (Ko143).

表 2.6.5.15-2 薬物相互作用（[redacted] 試験）

Study Title: Assessment of uptake transporter (OATP1B1, OATP1B3) inhibition by leniolisib

Study Number: [redacted]
CTD Location: 4.2.2.6-2

Type of study	The potential of leniolisib to inhibit human solute carrier (SLC) transporter-mediated uptake via the human organic anion transporting polypeptide family (OATPs) was assessed by determining *in vitro* the concentration-dependent ability of leniolisib to inhibit cellular uptake of radiolabeled probe substrates for the different OATP-transporters.
Test system	Monolayers of HEK293 cells expressing human OATP1B1 or human OATP1B3
Method	Dose-dependent inhibition of uptake of radiolabeled substrate
Substrate	[^{3}H]Estradiol-17β-D-glucuronide for OATP1B1 and OATP1B3
Study compound	Leniolisib (up to 200 µM)
Inhibitor	Positive control inhibitors: rifamycin SV (20 µM) and atorvastatin (10 µM) for QATP1B1 and for OATP1B3

SLC Transporter	Probe substrate	Assay system	IC_{50} (µM)[a,b]	Max. Inhibition (%)
OATP1B1	[^{3}H]Estradiol-17β-D-glucuronide	HEK293/OATP1B1	3.0±0.7	110.4±9.8[c]
OATP1B3	[^{3}H]Estradiol-17β-D-glucuronide	HEK293/OATP1B3	13.4±3.6	116.8±13.6[c]

HEK293=human embryonic kidney cells; IC_{50}=concentration that causes 50% inhibition of the maximal drug effect; n=number; OATP=organic anion transporting polypeptide; SD=standard deviation; SLC=solute carrier.
a: Leniolisib concentration estimated to inhibit probe substrate uptake by 50%.
b: Mean±SD of n=3.
c: Maximal observed inhibition with respect to positive control (rifamycin SV/atorvastatin).

表 2.6.5.15-3 薬物相互作用（[redacted] 試験）

Study Title: Assessment of efflux transporter (OAT1, OAT3) inhibition by leniolisib	**Study Numbers**: [redacted] **CTD Location**: 4.2.2.6-3
Type of study	The potential of leniolisib to inhibit human solute carrier (SLC) transporter-mediated uptake via the human organic anion family (OATs) was assessed *in vitro* by determining the concentration-dependent ability of leniolisib to inhibit cellular uptake of radiolabeled probe substrates for the different OAT-transporters.
Test system	Monolayers of HEK293 cells expressing human OAT1 or human OAT3
Method	Dose-dependent inhibition of uptake of radiolabeled substrate
Substrate	[^{3}H]PAH for OAT1 and [^{3}H]ES for OAT3
Study compound	Leniolisib (up to 200 µM)
Inhibitor	Positive control inhibitors: probenecid (100 µM) for OAT1 and for OAT3

SLC Transporter	Probe substrate	Assay system	IC_{50} (µM)[a,b]	K_i (µM)[c]	Maximal inhibition (%)
OAT1	[^{3}H]PAH	HEK293/OAT1	73.8±19.3	69	98.9±26.6[d]
OAT3	[^{3}H]ES	HEK293/OAT3	15.2±2.0	10	90.6±5.3[d]

ES=estrone-3-sulfate; HEK293=human embryonic kidney cells; IC_{50}=concentration that causes 50% inhibition of the maximal drug effect; K_i=inhibitor binding constant; K_m=intrinsic transporter affinity or Michaelis-Menten constant; OAT=organic anion transporting; PAH=p-aminohippuric acid; S=substrate concentration; SD=standard deviation; SLC=solute carrier.
a: Leniolisib concentration estimated to inhibit probe substrate uptake by 50%.
b: Mean±SD of n=3.
c: K_i determined assuming competitive inhibition, according to $K_i=IC_{50}/(1+S/K_m)$.
d: Maximal observed inhibition with respect to positive control (probenecid).

表 2.6.5.15-4 薬物相互作用（[redacted] 試験）

Study Title: Assessment of uptake transporter (OCT1, OCT2) inhibition by leniolisib

Study Number: [redacted]
CTD Location: 4.2.2.6-4

Type of study	The potential of leniolisib to inhibit human solute carrier (SLC) transporter-mediated uptake via the human organic cation transporter family (OCTs) was assessed *in vitro* by determining the concentration-dependent ability of leniolisib to inhibit cellular uptake of radiolabeled probe substrates for the different OCT-transporters.
Test system	Monolayers of HEK293 cells expressing human OCT1 or human OCT2
Method	Dose-dependent inhibition of uptake of radiolabeled substrate
Substrate	[^{3}H]MPP+ for OCT1 and OCT2
Study compound	Leniolisib (up to 200 µM)
Inhibitor	Positive control inhibitors: phenoxybenzamine (50 µM) for OCT1 and for OCT2

SLC Transporter	Probe substrate	Assay system	IC_{50} (µM)[a,b]	K_i (µM)[c]	Maximal inhibition (%)
OCT1	[^{3}H]MPP+	HEK293/OCT1	39.9±6.0	39.8	83.8±4.2[d]
OCT2	[^{3}H]MPP+	HEK293/OCT2	3.4±8.5	3.4	36.3±14.7[d]

HEK293=human embryonic kidney cells; IC_{50}=concentration that causes 50% inhibition of the maximal drug effect; K_i=inhibitor binding constant; K_m=intrinsic transporter affinity or Michaelis-Menten constant; MPP=N-[methyl-3H]-4-phenylpyridinium iodide; n=number; OCT=organic cation transporter; S=substrate concentration; SD=standard deviation; SLC=solute carrier.
a: Leniolisib concentration estimated to inhibit probe substrate uptake by 50%.
b: Mean±SD of n=3.
c: K_i determined assuming competitive inhibition, according to $K_i=IC_{50}/(1+S/K_m)$.
d: Maximal observed inhibition with respect to positive control (phenoxybenzamine).

表 2.6.5.15-5 薬物相互作用（[redacted] 試験）

Study Title: Assessment of efflux transporter (BSEP) inhibition by leniolisib				**Study Number**: [redacted] **CTD Location**: 4.2.2.6-12
Type of study	The potential of leniolisib to inhibit human ATP-binding cassette (ABC) transporter activity was assessed using recombinant Sf9 (inside-out) vesicles overexpressing the human bile salt export pump (BSEP, ABCB11) protein. The inhibitory effect of leniolisib on BSEP was assessed by determining the compound's ability to inhibit vesicular uptake of the BSEP probe substrate.			
Test system	Sf9 (inside-out) vesicles overexpressing the human bile salt export pump protein			
Method	Dose-dependent inhibition of probe substrate uptake by leniolisib			
Substrate	Taurocholate			
Study compound	Leniolisib (up to 400 µM)			
ABC transporter	Probe substrate	IC_{50} (µM)[a,b]	K_i (µM)[c]	Maximal inhibition (%)
BSEP	Taurocholate	38.03±9.78	35.92±9.24	105.9±12.3[d]

ABC=ATP-binding cassette; ABCB11= ATP-binding cassette subfamily B member 11; ATP=adenosine triphosphate; BSEP=bile salt export pump; IC_{50}=concentration that causes 50% inhibition of the maximal drug effect; K_i=inhibitor binding constant; K_m=intrinsic transporter affinity or Michaelis-Menten constant; n=number; S=substrate concentration; SD=standard deviation.
a: Leniolisib concentration estimated to inhibit probe substrate uptake by 50%.
b: Data used for curve fitting are mean±SD of n=3.
c: Calculated with $K_i=IC_{50}/(1+S/K_m)$.
d: Maximal observed inhibition with respect to positive control (taurocholate concentration 200.0 µM).

表 2.6.5.15-6 薬物相互作用（[redacted] 試験）

Study Title: Assessment of SLC transporter (MATE1, MATE2K)) inhibition by leniolisib	**Study Number**: [redacted] **CTD Location**: 4.2.2.6-13
Type of study	The potential of leniolisib to inhibit the transport activity of the human multidrug and toxin extrusion proteins 1 (MATE1, SLC47A1) and 2K (MATE2K, SLC47A2) using recombinant HEK293 cells overexpressing MATE1 and MATE2K. The inhibitory effect of leniolisib on the major transporters of the multidrug and toxin extrusion protein family was assessed by determining the compound's ability to inhibit cellular uptake of radiolabeled probe substrates.
Test system	Recombinant HEK293 cells overexpressing MATE1 and MATE2K
Method	Dose-dependent inhibition of the radiolabeled substrate
Substrate	[^{3}H]MPP+ for MATE1 and MATE2K
Study compound	Leniolisib (up to 400 µM)
Inhibitor	Positive control inhibitors: pyrimethamine (10 µM) for MATE1 and for MATE2K

MATE transporter	Probe substrate	IC_{50} (µM)[a,b]	K_i (µM)[c]	Maximal inhibition (%)
MATE1	[^{3}H]MPP+	6.70±1.27	6.70±1.27	105.1±6.0[d]
MATE2K	[^{3}H]MPP+	0.85±0.06	0.85±0.06	100.9±2.4[d]

HEK293=human embryonic kidney cells; IC_{50} or K_i=concentration that causes 50% inhibition of the maximal drug effect; K_i=inhibitor binding constant; K_m=intrinsic transporter affinity or Michaelis-Menten constant; MATE1=multidrug and toxin extrusion transporter 1; MATE2K=multidrug and toxin extrusion transporter 2K; MPP=N-[methyl-3H]-4-phenylpyridinium iodide; n=number; S=substrate concentration; SD=standard deviation; SLC=solute carrier.
a: Leniolisib concentration estimated to inhibit probe substrate uptake by 50%.
b: Data used for curve fitting are mean±SD of n=3.
c: Calculated with $K_i=IC_{50}/(1+S/K_m)$, where S is the substrate concentration of the probe substrate and K_m is the transporter affinity of the probe substrate according to Michaelis-Menten.
d: Maximal observed inhibition with respect to positive control (pyrimethamine).

表 2.6.5.15-7 薬物相互作用（[redacted] 試験）

Study Title: Uptake of leniolisib into suspensions of cryopreserved human hepatocytes			**Study Number**: [redacted] **CTD Location**: 4.2.2.6-5
Type of study	Hepatic uptake clearance/rate was assessed *in vitro* by measuring temperature- and concentration-dependent leniolisib uptake		
Test system	Suspensions of primary cryopreserved hepatocytes		
Test article	[^{14}C]leniolisib		
Analyte/assay	Radioactivity analysis by liquid scintillation counting		
Species	PSm (µL/min/mg)[a]	PSc,max (µL/min/mg)[b]	(PSm+PSc,max)/PSm[a,b]
Human	25.2	17.2	1.7

a: PSm: Non-specific (passive) uptake clearance.
b: PSc,max: Maximal transporter-mediated uptake clearance.

表 2.6.5.15-8 薬物相互作用（[redacted] 試験）

Study Title: Assessment of intestinal uptake mechanisms of leniolisib using the gastrointestinal Caco-2 cell line					**Study Number**: [redacted] **CTD Location**: 4.2.2.6-6
Type of study	Uptake clearance/rate into Caco-2 cells was assessed *in vitro* by measuring temperature- and concentration-dependent leniolisib uptake				
Test system	Monolayers of the human intestinal Caco-2 cell line				
Test article	[^{14}C]leniolisib				
Analyte/assay	Radioactivity analysis by liquid scintillation counting				
Species	PSm (µL/min/mg)[a]	PSc,max (µL/min/mg)[b]	(PSm+PSc,max)/PSm[a,b]	Vc,max (pmol/min/mg)[c]	Km,app (µM)[d]
Human	2.2	-0.8	0.77	6.3	7.9

a: PSm=non-specific (passive) uptake clearance.
b: PSc,max=maximal transporter-mediated uptake clearance.
c: Vc,max=maximum transporter uptake velocity/rate.
d: Km,app=the apparent Michaelis-Menten constant.

表 2.6.5.15-9 薬物相互作用（[redacted] 試験）

Study Title: Assessment of the intestinal transport of leniolisib using the gastrointestinal Caco-2 cell line

Study Number: [redacted]
CTD Location: 4.2.2.2-5

Type of study *In vitro* measurement of transport rates of leniolisib across Caco-2 cell monolayers
Test system Monolayers of the human intestinal Caco-2 cell line
Test article [^{3}H]leniolisib (nominal: 6 µM to 600 µM)
Analyte/assay Radioactivity analysis by liquid scintillation counting

Summary of results:

Compound	Papp[a] (10^{-5} cm/min)	Pm[b] (10^{-5} cm/min)	Pc,max[a,c,d] (10^{-5} cm/min)	Vc,max[c] (pmol/min/cm^2)	Km,app[c] (µM)	Km[d] (µM)
Leniolisib	18.3±1.7	85.5±6.8	79.0±8.4	51.6±5.5	65.3±29.9	9.1±4.1
Mannitol	2.31±0.18[e]	-	-	-	-	-
Minoxidil	38.1±2.8[e]	-	-	-	-	-

Additional information:

- Mannitol is the low permeability standard and minoxidil is the high permeability standard.

-=not calculated; ERb=basolateral efflux ratio; Km, app=apparent Michaelis-Menten constant; Km=intrinsic transporter affinity or Michaelis-Menten constant; Papp=apparent (measured) permeability coefficient: Pc=carrier-mediated (active) permeability coefficient; Pm=non-specific (passive) permeability coefficient; S=substrate concentration; Vc,max=maximal uptake velocity/rate.
a: Measured permeability in apical-to-basolateral direction at lowest nominal leniolisib concentration, i.e., 6 µM.
b: Estimated nonspecific (passive) permeability according to $\mathrm{Papp} = \mathrm{Pm} \pm \mathrm{Pc} = \mathrm{Pm} \pm \frac{\mathrm{Vc,max}}{\mathrm{Km,app} + \mathrm{S}} = \mathrm{Pm} \pm \frac{\mathrm{Pc,max} \cdot \mathrm{Km,app}}{\mathrm{Km,app} + \mathrm{S}}$.
c: Apparent maximal carrier-mediated (saturable) parameter according to $\mathrm{Papp} = \mathrm{Pm} \pm \mathrm{Pc} = \mathrm{Pm} \pm \frac{\mathrm{Vc,max}}{\mathrm{Km,app} + \mathrm{S}} = \mathrm{Pm} \pm \frac{\mathrm{Pc,max} \cdot \mathrm{Km,app}}{\mathrm{Km,app} + \mathrm{S}}$.
d: Transporter affinity constant corrected for unbound intracellular concentration according to $ERb = \frac{Pm}{Papp,AB}$ and $Km = \frac{Km,app}{ERb,\max}$.
e: For the reference compounds mannitol and minoxidil, Papp=Pm.

表 2.6.5.15-10 薬物相互作用（[redacted] 試験）

Study Title: Assessment of leniolisib as a substrate of the human efflux transporters Pgp and BCRP	**Study Number**: [redacted] **CTD Location**: 4.2.2.6-9
Type of study	Transporter phenotyping (*in vitro*)
Test system	Monolayers of LLC-PK1 cells expressing human Pgp, monolayers of MDCKII cells expressing human BCRP
Method	Uptake of [^{3}H]leniolisib into LLC-PK1/Pgp or MDCKII/BCRP cells
Substrate	[^{3}H]leniolisib for Pgp and BCRP, [^{3}H]digoxin for Pgp (positive control substrate), [^{14}C]PhIP for BCRP (positive control substrate)
Inhibitor	Positive control inhibitors: CsA for Pgp, fumitremorgin C and Ko143 for BCRP
Analyte/assay	Radioactivity analysis by liquid scintillation counting

ABC transporter	Assay system	Km value (μM)	Leniolisib uptake inhibition by
Pgp, MDR1	LLC-PK1/Pgp uptake	162.3±17.3	CsA[a]
BCRP, MXR	MDCKII/BCRP uptake	4.0±1.4	Fumitremorgin C[b], Ko143[c]

ABC=ATP-binding cassette; BCRP=breast cancer resistance protein; CsA=cyclosporin A; Km=intrinsic transporter affinity or Michaelis-Menten constant; LLC-PK1=epithelial-like pig kidney cell line; MDCK=Madin-Darby canine kidney; Pgp=P-glycoprotein; PhIP= 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine-2.
a: CsA is a known Pgp inhibitor.
b: Fumitremorgin C is a known BCRP inhibitor.
c: Ko143 is a known BCRP inhibitor.

表 2.6.5.15-11 薬物相互作用（[redacted] 試験）

Study Title: Influence of leniolisib on *in vitro* glucuronidation and sulfation of the substrate ethinylestradiol in human liver microsomes and human liver cytosol	**Study Number**: [redacted] **CTD Location**: 4.2.2.6-15
Type of study	*In vitro*: Effect of leniolisib on the uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) and sulfotransferase (SULT)-mediated metabolism of ethinylestradiol
Test system	A pool of human liver microsomes and a pool of human liver cytosol from 150 individual donors
Test article	Leniolisib and [^{3}H]17α-ethinylestradiol
Analyte/assay:	HPLC analysis

Inhibitory effect of leniolisib on *in vitro* UGT and SULT metabolism of ethinylestradiol

Comedication	Enzymes involved in comedication metabolism	IC_{50} value	IC_{50} value (corrected by unbound fraction)[a]
ethinylestradiol	UGT1A1	8.49±0.54 µM	7.24±0.46 µM
ethinylestradiol	SULT1E1	>200 µM	-

-=not calculated; HLM=human liver microsomes; HPLC=high performance liquid chromatography; IC_{50}=concentration of inhibitor producing 50% inhibition of probe substrate metabolism; SULT=sulfotransferase; UGT=uridine diphosphate glucuronosyltransferase.
a: Unbound $IC_{50}=IC_{50}\times$fumic, where fumic represents the fraction unbound of leniolisib in HLM at a protein concentration of 0.3 mg/mL: fumic=$0.853=0.0695\times0.3^2-0.212\times0.3+0.9109$ (Study 1100170).

2.6.5.16 その他

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）

Study Title: Absorption, distribution, metabolism, and excretion in male rats after a single intravenous (3 mg/kg) or oral (gavage) (10 mg/kg) dose of [^{14}C]leniolisib.							**Study Number**: [redacted] **CTD Location**: 4.2.2.2-3	
Species	Rat/Wistar rats (Han:WIST, albino) and Rat/Long-Evans (crt:(LE)BR, pigment), males							
Group description	**Kinetics**		**Metabolism/excretion**		**Distribution**		**Bile**	
Group number **Dosing route**	**1** **IV**	**2** **Oral gavage**	**3** **IV**	**4** **Oral gavage**	**5** **Oral gavage**	**6** **IV**	**7** **Oral gavage**	**8** **IV**
Nominal dose (mg/kg)	3	10	3	10	10	3	10	3
Number of rats/strain	3/Wistar	1+3/Wistar	3/Wistar	3/Wistar	2/Long-Evans	3/Wistar	6/Wistar	4/Wistar (bile duct cannulated)
Samples collected	Blood, plasma		Blood, plasma, urine, feces, carcass, cage wash		Whole-body sections, blood		Bile, urine, feces, carcass, GI tract, cage wash	
Analytical methods	Radioactivity in blood, plasma, excreta, carcass, cage wash Leniolisib in plasma Tissue distribution of radioactivity Metabolite profiles in plasma, urine, feces, and bile Metabolite structures				Liquid Scintillation Counting LC-MS/MS Quantitative whole-body autoradiography HPLC with radioactivity detection Mass Spectrometry and comparison with reference compounds as well as wet chemical methods			

GI=gastro-intestinal; HPLC=high performance liquid chromatography; IV=intravenous; LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Absorption and pharmacokinetics (plasma) (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3):						
Route	Intravenous (IV)			Oral (gavage)		
	(Values represent the mean±SD of n=3 (RA) and pooled value of n=3 (leniolisib)					
Group number	**1**	**3**		**2**	**4**	
Analyte	RA[a]	RA[a]	Leniolisib[b]	RA[a]	RA[a]	Leniolisib[b]
Actual dose (mg/kg)	2.95	2.97		9.85	10.3	
PK parameters:						
C_0 (µM)	N/A	N/A	9.73	N/A	N/A	N/A
T_{max} (h)	0.083 (0.083)[c]	0.083 (0.083)[c]	0.083	1 (0.5-1)[c]	0.25 (0.25)[c]	0.25
C_{max} (µM)	8.65±0.236	9.90±0.173	8.05	2.39±1.07	3.98±0.356	3.03
T_{last} (h)	96 (96)[c]	48 (48)	24	48 (48-72)[c]	48 (48)[c]	24
AUC_{last} (µM·h)	11.4±0.0962	12.0±0.651	7.39	17.5±2.21	27.1±4.32	15.2
AUC_{inf} (µM·h)	12.0±0.201	12.1±0.637	7.40	18.1±2.57	29.5±3.67	15.2
$T_{1/2}$ (h)	33.4±1.01	N/A	3.36	20.7±6.95	N/A	2.85
MRT (h)	N/A	N/A	1.19	N/A	N/A	N/A
CL (L/(h·kg))	N/A	N/A	0.891	N/A	N/A	N/A
Vss (L/kg)	N/A	N/A	1.06	N/A	N/A	N/A
Bioavailability (%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	59.4[f]
Absorption (% dose)	N/A	N/A	N/A	46.2[d]	65.0[e]	N/A

AUC_{inf}=area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve up to the time of the last quantifiable concentration; C_0=extrapolated concentration at time zero; C_{max}=maximum observed concentration; CL=clearance; IV=intravenous; MRT=mean residence time; $T_{1/2}$=elimination half-life; T_{max}=time of maximum observed concentration; T_{last}=time of last quantifiable concentration; n=number; N/A=not applicable or not assessed; PK=pharmacokinetics; RA=radioactivity; SD=standard deviation; $T_{1/2}$=terminal half-life; Vss=Volume of distribution at steady-state.

a: Radioactivity (RA): pharmacokinetic parameters of total radiolabeled components in plasma.
b: Leniolisib: pharmacokinetic parameters based on metabolite analysis.
c: Median (range).
d: Calculated as ratio of dose-normalized AUC_{last} of total radiolabeled components oral (gavage) Group 2/intravenous Group 1.
e: Calculated as ratio of dose-normalized AUC_{last} of total radiolabeled components oral (gavage) Group 4/intravenous Group 3.
f: Calculated as ratio of dose-normalized AUC_{inf} of leniolisib oral (gavage) Group 4/intravenous Group 3.

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Tissue Distribution (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3):

Concentrations of total radiolabeled components in tissues after a single intravenous dose of 3 mg/kg [^{14}C]leniolisib to Han:WISTAR rats (Group 6) as determined by QWBA:

	Concentration[a] (nmol/g)		
Tissue	0.25 hours	24 hours	168 hours
Adrenal (cortex)	26.6	0.0307	nd
Adrenal (medulla)	11.9	0.0807	nd
Bile	84.3	0.202	nd
Blood	4.68	0.0572	nd
Blood (by LSC)	4.98	0.0552	T
Blood vessel wall	11.3	nd	nd
Bone marrow	5.71	0.0229	nd
Bone mineral	0.227	0.0192	nd
Brain	0.216	nd	nd
Cartilage	0.310	nd	nd
Choroid plexus	2.35	nd	nd
Epididymis	1.51	nd	nd
Esophagus	2.98	nd	nd
Eye (choroid)	3.29	nd	nd
Eye (ciliary body)	2.99	0.121	nd
Eye (lens)	T	nd	nd
Eye (vitreous body)	0.0761	0.0209	nd
Fat (brown)	7.85	0.0213	nd
Fat (white)	1.23	nd	nd
Hair (follicle)	5.04	2.08	nd
Hair (tactile)	5.88	nd	nd
Harderian gland	11.8	0.0468	nd
Heart	8.57	0.0668	nd
Intestinal wall (colon)	6.13	0.0525	nd
Intestinal wall (small intestine)	10.9	0.0403	nd
Kidney (cortico-medullar junction)	18.4	0.0783	nd

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Tissue Distribution (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3): (Group 6)

	Concentration[a] (nmol/g)		
Tissue	0.25 hour	24 hours	168 hours
Kidney (cortex)	15.0	0.101	nd
Kidney (medulla)	9.11	0.0434	nd
Lacrimal gland	9.76	0.0260	nd
Liver	27.0	0.196	0.0459
Lung	6.65	0.0437	nd
Lymph nodes (submandibular)	6.05	nd	nd
Muscle	3.45	nd	nd
Pancreas	12.5	0.0246	nd
Penis	2.86	0.0223	nd
Pineal body	7.29	nd	nd
Pituitary gland	10.1	nd	nd
Preputial gland	6.09	0.0219	nd
Salivary gland (submaxillary)	9.96	0.0232	nd
Seminal vesicle wall	2.61	nd	nd
Seminal vesicular fluid	0.703	nd	nd
Skin	2.81	0.0235	nd
Skin (subcutis)	2.66	T	nd
Spinal cord	0.212	T	nd
Spleen	7.40	0.0325	nd
Stomach wall (glandular)	46.3	0.0369	nd
Stomach wall (non-glandular)	4.69	T	nd
Testis	0.447	T	nd
Thymus	5.61	0.0193	nd
Thyroid gland	9.64	0.176	nd
Tongue	7.29	0.036	nd
Tongue (mucous gland)	12.9	0.11	nd
Tooth (pulp)	4.70	nd	nd

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Tissue Distribution (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3): (Group 6)

	Concentration (nmol/g)		
Tissue	0.25 hour	24 hours	168 hours
LOD[b] (QWBA)	0.00883	0.00933	0.0177
LLOQ[c] (QWBA)	0.0177	0.0187	0.0353

QWBA: quantitative whole-body autoradiography; nd=not detected; LOD=limit of detection; LLOQ=lower limit of quantification; LSC=liquid scintillation counting.
a: T=traces (between limit of detection and lower limit of quantification; approximate values).
b: Limit of detection corresponds to 0.152 nmol/g measured by liquid scintillation counting.
c: Lower limit of quantification corresponds to 0.457 nmol/g measured by liquid scintillation counting.

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Tissue Distribution (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3):
Concentrations of total radiolabeled components in tissues after a single oral (gavage) dose of 10 mg/kg [^{14}C]leniolisib to Han:WISTAR rats (Group 7) or to crt:(LE)BR rats (Group 5) as determined by QWBA:

	Concentration[a] (nmol/g)							
	Albino animals						Pigmented animals	
Tissue	0.25 hour	1 hour	4 hours	24 hours	72 hours	168 hours	24 hours	168 hours
Adrenal (cortex)	3.56	5.99	7.77	0.221	nd	nd	nd	nd
Adrenal (medulla)	1.40	3.06	3.99	nd	nd	nd	nd	nd
Bile	37.3	42.3	94.7	1.67	nd	nd	nd	nd
Blood (QWBA)	0.671	1.38	1.79	0.0540	nd	nd	nd	nd
Blood (LSC)	0.746	1.35	1.825	0.0523	T	T	T	T
Blood vessel wall	1.03	2.27	3.29	nd	nd	nd	nd	nd
Bone marrow	1.24	2.85	2.09	nd	nd	nd	nd	nd
Bone mineral	nd	0.130	0.110	nd	nd	nd	nd	nd
Brain	T	0.0955	0.0788	nd	nd	nd	nd	nd
Cartilage	nd	0.137	0.772	nd	nd	nd	nd	nd
Choroid plexus	0.378	0.606	0.722	nd	nd	nd	nd	nd
Epididymis	0.173	0.449	0.702	0.0532	nd	nd	nd	nd
Esophagus	1.53	1.48	2.84	nd	nd	nd	nd	nd
Eye (choroid)	nd	0.519	1.22	T	nd	nd	62.9	21.0
Eye (ciliary body)	0.689	1.11	1.14	nd	nd	nd	80.9	29.0
Eye (lens)	nd	nd	nd	nd	nd	nd	0.0678	0.0495
Eye (vitreous body)	nd	T	nd	nd	nd	nd	0.116	0.113
Fat (brown)	1.38	3.13	3.63	T	nd	nd	nd	nd
Fat (white)	0.0706	0.965	0.913	nd	nd	nd	nd	nd
Hair (follicle)	0.659	3.35	17.5	4.97	4.66	nd	30.2	4.89
Hair (tactile)	0.995	1.07	6.52	nd	nd	nd	26.2	1.49
Harderian gland	1.04	3.06	4.66	0.212	nd	nd	nd	nd
Heart	1.15	2.27	3.03	T	nd	nd	nd	nd

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Tissue Distribution (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3): (Group 7)

	Concentration[a] (nmol/g)							
	Albino animals						Pigmented animals	
Tissue	0.25 hour	1 hour	4 hours	24 hours	72 hours	168 hours	24 hours	168 hours
Intestinal wall (colon)	0.224	1.52	1.46	0.358	nd	nd	1.75	nd
Intestinal wall (small intestine)	4.75	14.7	14.5	0.122	nd	nd	nd	nd
Kidney (CMJ)	4.07	7.85	12.9	0.268	nd	nd	nd	nd
Kidney (cortex)	3.87	6.74	9.8	0.206	nd	nd	nd	nd
Kidney (medulla)	1.5	3.31	5.08	0.121	nd	nd	nd	nd
Lacrimal gland	1.35	2.64	2.59	nd	nd	nd	nd	nd
Liver	5.91	9.61	15.4	0.413	0.276	T	nd	nd
Lung	0.815	1.77	2.32	T	T	T	0.473	nd
Lymph nodes (submandibular)	0.288	1.70	2.21	nd	nd	nd	nd	nd
Muscle	0.509	1.15	1.39	nd	nd	nd	nd	nd
Pancreas	1.54	4.09	5.00	0.0645	nd	nd	nd	nd
Penis	0.476	1.64	1.24	0.0563	nd	nd	nd	nd
Pineal body	1.09	2.48	2.97	nd	nd	nd	nd	nd
Pituitary gland	1.50	2.99	3.38	nd	nd	nd	nd	nd
Preputial gland	0.958	2.10	3.15	nd	nd	nd	nd	nd
Salivary gland (submaxillary)	1.53	3.04	3.54	T	nd	nd	nd	nd
Seminal vesicle wall	0.402	0.766	0.769	nd	nd	nd	nd	nd
Seminal vesicular fluid	nd	0.413	1.23	nd	nd	nd	nd	nd
Skin	0.394	1.24	1.65	T	nd	nd	nd	nd
Skin (subcutis)	0.375	1.19	1.61	T	nd	nd	nd	nd
Spinal cord	T	T	T	nd	nd	nd	nd	nd
Spleen	1.19	2.04	2.69	0.0682	nd	nd	nd	nd
Stomach wall (glandular)	4.21	6.49	12.6	0.0523	nd	nd	nd	nd
Stomach wall (non-glandular)	4.81	8.54	9.80	0.124	nd	nd	nd	nd

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Tissue Distribution (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3): Group 7

	Concentration[a] (nmol/g)							
	Albino animals						Pigmented animals	
Tissue	0.25 hour	1 hour	4 hours	24 hours	72 hours	168 hours	24 hours	168 hours
Testis	T	0.259	0.669	T	nd	nd	nd	nd
Thymus	0.709	1.58	1.88	nd	nd	nd	nd	nd
Thyroid gland	1.17	2.89	4.19	0.384	nd	nd	0.328	nd
Tongue	0.941	2.36	2.63	T	nd	nd	nd	nd
Tongue (mucous gland)	1.91	3.92	4.26	nd	nd	nd	nd	nd
Tooth (pulp)	0.928	1.52	1.75	nd	nd	nd	nd	nd
LOD[b] (QWBA)	0.0274	0.0272	0.0300	0.0243	0.0208	0.0212	0.0256	0.0171
LLOQ[c] (QWBA)	0.0548	0.0544	0.0601	0.0486	0.0416	0.0423	0.0513	0.0341

CMJ=cortico-medullar junction; QWBA=quantitative whole-body autoradiography; LOD=limit of detection; LLOQ=lower limit of quantification; LSC=liquid scintillation counting; nd=not detected (i.e., below limit of detection); T=trace.
a: Trace: value between limit of detection and lower limit of quantification.
b: limit of detection corresponds to 0.580 nmol/g measured by liquid scintillation counting, approximate value.
c: lower limit of quantification corresponds to 1.74 nmol/g measured by liquid scintillation counting, approximate value.

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Tissue Distribution (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3):
Pharmacokinetic parameters of total radiolabeled components in tissues of Han:WIST rats (Group 7) after a single oral (gavage) dose of 10 mg/kg [^{14}C]leniolisib:

Tissue	T_{max} (h)	C_{max} (nmol/g)	C_{max}[a]	T_{last} (h)	AUC_{last} (h(nmol/g))	AUC_{last}[a]	$T_{1/2}$[b] (h)	Range for $T_{1/2}$ (h)
Adrenal (cortex)	4	7.77	4.34	24	105	4.37	3.89	4-24
Adrenal (medulla)	4	3.99	2.23	4	12.4	0.516	nc	na
Bile	4	94.7	52.9	24	1200	49.9	3.43	4-24
Blood	4	1.79	1.00	24	24.0	1.00	3.96	4-24
Blood (LSC)	4	1.83	1.02	24	24.5	1.02	3.90	4-24
Blood vessel wall	4	3.29	1.84	4	9.71	0.404	nc	na
Bone marrow	1	2.85	1.59	4	9.10	0.378	nc	na
Bone mineral	1	0.130	0.0726	4	0.425	0.0177	nc	na
Brain	1	0.0955	0.0534	4	0.309	0.0128	nc	na
Cartilage	4	0.772	0.431	4	1.43	0.0595	nc	na
Choroid plexus	4	0.722	0.403	4	2.41	0.1000	nc	na
Epididymis	4	0.702	0.392	24	9.53	0.396	5.37	4-24
Esophagus	4	2.84	1.59	4	7.80	0.324	nc	na
Eye (choroid)	4	1.22	0.682	4	2.87	0.119	nc	na
Eye (ciliary body)	4	1.14	0.637	4	4.14	0.172	nc	na
Eye (lens)	na	na	na	na	na	na	nc	na
Eye (vitreous body)	na	na	na	na	na	na	nc	na
Fat (brown)	4	3.63	2.03	4	12.0	0.499	nc	na
Fat (white)	1	0.965	0.539	4	3.21	0.133	nc	na
Hair (follicle)	4	17.5	9.78	72	489	20.3	<13.7[c]	72-168
Hair (tactile)	4	6.52	3.64	4	12.3	0.511	nc	na
Harderian gland	4	4.66	2.60	24	62.0	2.58	4.49	4-24
Heart	4	3.03	1.69	4	9.38	0.390	nc	na
Intestinal wall (colon)	1	1.52	0.849	24	23.3	0.969	9.86	4-24
Intestinal wall (small intestine)	1	14.7	8.21	24	198	8.23	2.90	4-24
Kidney (CMJ)	4	12.9	7.21	24	168	6.99	3.58	4-24

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Tissue Distribution (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3): (Group 7)

Tissue	T_{max} (h)	C_{max} (nmol/g)	C_{max}[a]	T_{last} (h)	AUC_{last} (h(nmol/g))	AUC_{last}[a]	$T_{1/2}$[b] (h)	Range for $T_{1/2}$ (h)
Kidney (cortex)	4	9.80	5.47	24	129	5.36	3.59	4-24
Kidney (medulla)	4	5.08	2.84	24	66.6	2.77	3.71	4-24
Lacrimal gland	1	2.64	1.47	4	9.51	4.37	NC	N/A
Liver	4	15.4	8.60	72	234	9.73	37.5[d]	24-168
Lung	4	2.32	1.30	4	7.19	0.299	NC	N/A
Lymph nodes (submandibular)	4	2.21	1.23	4	6.65	0.277	NC	N/A
Muscle	4	1.39	0.777	4	4.50	0.187	NC	N/A
Pancreas	4	5.00	2.79	24	66.6	2.77	3.19	4-24
Penis	1	1.64	0.916	24	18.1	0.753	4.48	4-24
Pineal body	4	2.97	1.66	4	9.65	0.401	NC	N/A
Pituitary gland	4	3.38	1.89	4	11.4	0.474	NC	N/A
Preputial gland	4	3.15	1.76	4	9.14	0.380	NC	N/A
Salivary gland (submaxillary)	4	3.54	1.98	4	11.8	0.491	NC	N/A
Seminal vesicle wall	4	0.77	0.430	4	2.79	0.116	NC	N/A
Seminal vesicular fluid	4	1.23	0.687	4	2.67	0.111	NC	N/A
Skin	4	1.65	0.922	4	5.00	0.208	NC	N/A
Skin (subcutis)	4	1.61	0.899	4	4.83	0.201	NC	N/A
Spinal cord	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Spleen	4	2.69	1.50	24	36.0	1.50	3.77	4-24
Stomach (glandular)	4	12.6	7.04	24	160	6.65	2.53	4-24
Stomach (non-glandular)	4	9.80	5.47	24	132	5.49	3.17	4-24
Testis	4	0.67	0.374	4	1.52	0.0632	NC	N/A
Thymus	4	1.88	1.05	4	6.14	0.255	NC	N/A
Thyroid gland	4	4.19	2.34	24	58.00	2.41	5.80	4-24
Tongue	4	2.63	1.47	4	8.84	0.368	NC	N/A
Tongue (mucous gland)	4	4.26	2.38	4	14.7	0.611	NC	N/A
Tooth (pulp)	4	1.75	0.978	4	5.94	0.247	NC	N/A

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

AUC_{last}=area under the concentration-time curve up to the time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum observed concentration; N/A=not applicable; NC=not calculated due to limited data describing the terminal phase; T_{last}=time of last quantifiable concentration; $T_{1/2}$=terminal half-life; T_{max}=time at maximal concentration; R2=measure to what extent the regression model fits the observed data.
a: Normalized to blood value.
b: Half-lifes reported are approximations as only 2 time points were used for its calculation.
c: For hair (follicle), the rate of decline from 24 hours to 72 hours was much slower compared with 72 hours to 168 hours. This implied that the terminal elimination half-life could only be determined by the decline from 72 hours (4.66 nmol/g) to 168 hours (<0.0212 nmol/g) indicating at least 7 half-lives in between 72 hours and 168 hours (168-72 hours)/7=13.7 hours).
d: For liver, a 168-hour trace value (0.03175 nmol/g, mean of limit of quantification and lower limit of quantification (value at 168 hours) was added to the half-life calculations, as this strengthened the data set. The obtained R2 adjusted was>0.99.

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Metabolites in Plasma (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3):
Concentrations and pharmacokinetic parameters of leniolisib and metabolites in plasma of Han:WIST rats after a single intravenous dose of 3 mg/kg [^{14}C]leniolisib (Group 3):

Time (h)	Concentration (µM)						C_{max}	T_{max}	AUC_{0-24h}	AUC_{0-24h}
	0.083	**0.5**	**1**	**4**	**8**	**24**	**(µM)**	**(h)**	**(µM·h)**	**(%AUC of RA)**
M1	0.060	0.044	0.022	0.003	0.001	0.001	0.060	0.083	0.103	0.91
M5	nd	0.108	0.052	0.016	0.004	0.003	0.0108	0.5	0.264	2.34
M6	0.373	0.220	0.127	0.028	0.006	0.002	0.373	0.083	0.591	5.24
M7	0.317	0.126	0.087	0.021	0.005	0.002	0.317	0.083	0.425	3.76
M9	0.071	0.167	0.041	0.005	0.002	nd	0.167	0.5	0.202	1.79
M10	0.045	0.038	0.030	0.004	0.001	nd	0.045	0.083	0.105	0.93
M13	0.055	0.031	0.015	0.003	nd	nd	0.055	0.083	0.067	0.59
M14	0.039[a]	nd	nd	nd	nd	nd	0.039	0.083	0.010	0.09
M15	0.027	0.017	0.009	nd	nd	nd	0.027	0.083	0.029	0.26
M16	0.034[a]	0.014[a]	0.004[a]	nd	nd	nd	0.034	0.083	0.022	0.19
M19	0.016	0.014	0.009	nd	nd	nd	0.016	0.083	0.027	0.24
M21	0.029	0.040	0.033	0.006	0.002	nd	0.040	0.5	0.130	1.15
M22	0.226	0.029	0.011	0.003	nd	nd	0.226	0.083	0.099	0.88
M25	nd	nd	nd	nd	0.006	nd	0.006	8	0.059	0.53
M29[a]	0.062	0.016	0.030	0.017	0.021	0.009	0.062	0.083	0.423	3.75
P0.9	0.034[b]	0.025[b]	0.015[b]	0.005[b]	0.003[b]	0.003[b]	0.034	0.083	0.113	1.00
P13.0	nd	nd	0.010	nd	nd	nd	0.010	1	0.018	0.16
P15.5	nd	nd	nd	nd	0.002	nd	0.002	8	0.015	0.13
P17.0	0.175	0.027	0.021	0.007	nd	nd	0.175	0.083	0.118	1.04
P19.5	nd	nd	nd	0.005	nd	nd	0.005	4	0.018	0.16
P22.1	nd	nd	0.011	0.005	0.008	0.004	0.011	1	0.151	1.34
leniolisib	8.05	3.11	1.51	0.176	0.027	0.002	8.05	0.083	7.38	65.4

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Metabolites in Plasma (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3): **(**Group 3)

Time (h)	Concentration (µM)						C_{max}	T_{max}	AUC_{0-24h}	AUC_{0-24h}
	0.083	**0.5**	**1**	**4**	**8**	**24**	**(µM)**	**(h)**	**(µM·h)**	**(%AUC of RA)**
Sum of additional components	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.5	0.001	0.00
Total detected	9.612	4.025	2.036	0.304	0.088	0.026	9.61	0.083	10.4	91.9
Lost during sample processing	0.297	0.294	0.112	0.015	0.027	0.023	0.297	0.083	0.914	8.10
Total radiolabeled components in original sample	9.909	4.318	2.148	0.319	0.115	0.049	9.91	0.083	11.3	100

AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{0-24h}=area under the concentration-time curve up to 24 hours; C_{max}=maximum observed concentration, T_{max}=time of maximum observed concentration; RA= radioactivity; nd=not detected.
a: M29 has been identified as leniolisib specified impurity 不純物A*
b: Peak identified by retention time only.

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Metabolites in Plasma (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3):
Concentrations and pharmacokinetic parameters of leniolisib and metabolites in plasma of Han:WIST rats after a single oral (gavage) dose of 10 mg/kg [^{14}C]leniolisib (Group 4):

Time (h)	Concentration (µM)						C_{max}	T_{max}	AUC_{0-24h}	AUC_{0-24h}
	0.25	0.5	1	4	8	24	(µM)	(h)	(µM·h)	(%AUC of RA)
M1	0.053	0.039	0.034	0.025	0.005	nd	0.053	0.25	0.228	0.92
M5	0.040	0.030	0.042	0.041	0.028	nd	0.042	1	0.519	2.10
M6	0.253	0.203	0.169	0.188	0.086	nd	0.253	0.25	1.95	7.89
M7	0.157	0.118	0.103	0.117	0.058	nd	0.157	0.25	1.25	5.06
M9	0.034	0.035	0.037	0.033	0.011	nd	0.037	1	0.315	1.28
M10	0.039	0.038	0.033	0.027	0.008	nd	0.039	0.25	0.260	1.05
M13	nd	0.011	0.006	0.009	0.006	nd	0.011	0.5	0.105	0.42
M14	nd	0.010[a]	0.007[a]	0.006[a]	0.005[a]	nd	0.010	0.5	0.088	0.36
M15	0.026	0.017	0.016	0.014	0.004	nd	0.026	0.25	0.130	0.52
M16	nd	0.011[a]	0.007[a]	0.008[a]	0.003[a]	nd	0.011	0.5	0.079	0.32
M19	0.012	0.013	0.012	0.007	0.004	nd	0.013	0.5	0.089	0.36
M21	0.027	0.032	0.037	0.044	0.018	0.010	0.044	4	0.498	2.01
M22	0.039	0.028	nd	nd	nd	nd	0.039	0.25	0.020	0.08
M25	0.163	0.026	0.019	0.019	nd	nd	0.163	0.25	0.150	0.61
M29	nd	nd	nd	0.021	0.037	0.042	0.042	24	0.779	3.15
P0.9	0.007[a]	0.015[a]	0.022[a]	0.025[a]	0.007[a]	0.004[a]	0.025	4	0.237	0.96
P1.1	nd	nd	nd	nd	nd	0.003	0.003	24	0.025	0.10
P13.0	nd	0.010	0.008	0.007	0.010	nd	0.010	8	0.144	0.58
P15.5	0.038	nd	nd	nd	nd	nd	0.038	0.25	0.010	0.04
P17.0	0.018	nd	nd	0.026	0.019	nd	0.026	4	0.283	1.15
P22.1	nd	nd	nd	nd	nd	0.020	0.020	24	0.158	0.64
leniolisib	3.03	2.41	2.01	1.64	0.416	0.011	3.03	0.25	15.2	61.3

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Metabolites in Plasma (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3): **(**Group 4)

Time (h)	Concentration (µM)						C_{max}	T_{max}	AUC_{0-24h}	AUC_{0-24h}
	0.25	**0.5**	**1**	**4**	**8**	**24**	**(µM)**	**(h)**	**(µM·h)**	**(%AUC of RA)**
Sum of additional components	0.000	0.019	0.000	0.000	0.000	0.000	0.019	0.5	0.009	0.03
Total detected	3.94	3.06	2.57	2.25	0.726	0.090	3.94	0.25	22.5	90.96
Lost during sample processing	0.044	0.121	0.161	0.170	0.099	0.039	0.17	4	2.24	9.04
Total radiolabeled components in original sample	3.98	3.18	2.73	2.42	0.825	0.129	3.98	0.25	24.7	100.00

AUC= area under the curve; AUC_{0-24h}=area under the concentration-time curve up to 24 hours; C_{max}=maximum observed concentration; T_{max}=time of maximum observed concentration; RA=radioactivity; nd: not detected.
a: M29 has been identified as leniolisib specified impurity 不純物A* .
b: Peak identified by retention time only.

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Metabolites in Excreta (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3):
Amount (% of dose) of leniolisib and metabolites excreted in urine and feces after a single intravenous dose of 3 mg/kg [^{14}C]leniolisib (Group 3):

		Excretion (% of dose)		
Metabolites	**Excretion period**	**Urine (0-48 hours)**	**Feces (0-48 hours)**	**Total excretion**
M1		0.62	15.3	15.9
M4		0.150	4.77	4.92
M5		0.510	3.17	3.67
M6		0.560	1.95	2.51
M7		0.960	1.81	2.78
M8		0.60	nd	0.60
M9		0.0400	nd	0.0400
M10		0.150	1.72	1.87
M11		0.600	nd	0.600
M14		0.220	1.71	1.93
M15		0.100	nd	0.100
M16		0.140	2.10	2.23
M18		0.0780	3.37	3.44
M19		0.130	0.98	1.11
M20		0.11	2.81	2.92
M21		0.30	2.44	2.74
M23		0.05	0.89	0.95
M24		0.14	0.82[a]	0.96
M25		0.05	nd	0.05
M26		0.06	0.80	0.86
M28		0.22	9.44	9.66
P0.9		0.08[a]	2.14	2.22
P1.1		0.03	0.75	0.78
P1.5		0.03	1.08	1.11

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Metabolites in Excreta (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3): (Group 3)

		Excretion (% of dose)		
Metabolites	**Excretion period**	**Urine (0-48 hours)**	**Feces (0-48 hours)**	**Total excretion**
P3.7-4.8		0.56	4.86	5.42
P5.3		0.07	1.37	1.44
P6.8		0.06	0.56	0.62
P7.7		0.08	nd	0.08
P15.8		0.42	nd	0.42
P17.2		0.13	nd	0.13
leniolisib		0.31	9.48	9.78
Sum of additional components		0.00	0.00	0.00
Total detected		6.99	74.3	81.3
Lost during sample processing		0.23	15.9	16.1
RA in pool analyzed		7.22	90.2	97.4

nd=not detected; RA=radioactivity.
a: Peak was identified by retention time only.

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Metabolites in Excreta (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3):
Amount (% of dose) of leniolisib and metabolites excreted in urine and feces after a single oral (gavage) dose of 10 mg/kg [^{14}C]leniolisib (Group 4):

		Excretion (% of dose)		
Metabolites	**Excretion period**	**Urine (0-48 hours)**	**Feces (0-48 hours)**	**Total excretion**
M1		0.59	18.2	18.8
M4		0.24	5.95	6.19
M5		0.38	3.13	3.51
M6		0.69	1.43	2.13
M7		0.98	1.73	2.71
M8		0.16	nd	0.16
M9		0.02	nd	0.02
M10		0.23	1.96	2.20
M11		0.16	nd	0.16
M13		0.03	nd	0.03
M14		0.19	1.62	1.81
M15		0.08	nd	0.08
M16		0.22	2.12	2.34
M18		0.08	5.58	5.66
M19		0.07	0.72	0.78
M20		0.09	3.27	3.36
M21		0.08	2.09	2.16
M23		0.05	0.79	0.84
M24		0.12	0.96[a]	1.09
M25		0.07	nd	0.07
M26		0.07	0.88	0.95
M28		0.15	9.70	9.85
P0.9		0.08[a]	2.72	2.80
P1.1		0.05	0.82	0.87
P1.5		0.03	0.85	0.88
P3.7-4.8		0.40	4.48	4.89

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Metabolites in Excreta (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3): (Group 4)

		Excretion (% of dose)		
Excretion period	**Excretion period**	**Urine (0-48 hours)**	**Feces (0-48 hours)**	**Total excretion**
P5.3		0.04	1.19	1.23
P6.8		0.06	nd	0.06
P7.7		0.06	nd	0.06
P12.0		0.04	nd	0.04
P14.5		0.13	nd	0.13
P15.8		0.26	nd	0.26
P17.2		0.22	nd	0.22
leniolisib		0.20	6.86	7.05
Sum of additional components		0.00	0.00	0.00
Total detected		6.17	77.0	83.2
Lost during sample processing		0.14	13.0	13.2
RA in pool analyzed		6.31	90.1	96.4

nd=not detected; RA=radioactivity.
a: Peaks were identified by retention time only.

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Metabolites in Excreta (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3):
Amount (% of dose) of leniolisib and metabolites excreted in bile, urine and feces after a single intravenous dose of 3 mg/kg [^{14}C]leniolisib (Group 8):

		Excretion (% of dose)			
Metabolites	**Excretion period**	**Urine (0-48 hours)**	**Bile (0-48 hours)**	**Feces (0-48 hours)**	**Total excretion**
M1		0.48	21.7	4.59	26.8
M4		0.05	nd	1.78	1.82
M5		0.23	2.08	nd	2.31
M6		0.39	2.49	1.34	4.21
M7		0.47	2.02	0.89	3.38
M8		0.10	nd	nd	0.10
M9		0.02	0.43	nd	0.45
M10		0.20	1.16	0.17	1.54
M11		0.06	nd	nd	0.06
M13		0.03	nd	nd	0.03
M14		0.08	1.89	0.26	2.23
M15		0.10	nd	nd	0.10
M16		0.08	3.95	0.30	4.32
M18		0.07	0.90	1.04	2.01
M19		0.06	1.40	nd	1.46
M20		0.04	0.81	0.39	1.25
M21		0.25	0.61	1.24	2.10
M23		0.06	nd	nd	0.06
M24		0.05	nd	nd	0.05
M25		nd	0.92	nd	0.92
M26		0.07	nd	nd	0.07
M28		0.21	1.33	1.71	3.25
P0.9		0.04[a]	nd	0.46	0.50
P1.5		0.02	nd	nd	0.02
P3.7-4.8		0.28	0.81	0.26	1.35

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Metabolites in Excreta (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3): (Group 8)

		Excretion (% of dose)			
Excretion period	**Excretion period**	**Urine (0-48 hours)**	**Bile (0-48 hours)**	**Feces (0-48 hours)**	**Total excretion**
P5.3		0.11	0.49	nd	0.61
P6.8		0.05	0.50	nd	0.55
P7.7		0.03	0.85	nd	0.88
P12.0		0.03	0.49	nd	0.52
P14.5		0.03	nd	nd	0.03
P15.8		0.19	1.19	nd	1.38
P17.4		0.17	nd	nd	0.11
leniolisib		0.15	7.25	12.1	19.5
Sum of additional components		0.00	0.00	0.70	0.70
Total detected		4.15	54.0	27.2	85.4
Lost during sample processing		0.10	0.57	9.06	9.73
RA in pool analyzed		4.25	54.6	36.2	95.1

nd=not detected; RA=radioactivity.
a: Peaks were identified retention time only.

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Excretion and Mass Balance (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3):
Recovery of radioactivity in urine, feces, cage wash, and carcass of male Han:WIST rats after a single intravenous dose of 3 mg/kg [^{14}C]leniolisib (nominal dose), Group 3:

Matrix	Time (hours)	Rat 7	Rat 8	Rat 9	Mean	SD	CV (%)
		Radioactivity per collection interval (% dose)					
Urine	0-24	8.14	7.07	5.94	7.05	1.10	15.6
	24-48	0.130	0.183	0.190	0.168	0.0328	19.6
	48-72	0.0899	0.128	0.0401	0.0860	0.0441	51.3
	72-96	0.0687	0.0474	0.0207	0.0456	0.0241	52.7
	96-168	0.0603	0.108	0.0406	0.0696	0.0347	49.8
Feces	0-24	77.2	86.0	79.8	81.0	4.52	5.58
	24-48	10.8	4.80	12.0	9.20	3.86	41.9
	48-72	0.483	0.166	0.511	0.387	0.192	49.6
	72-96	0.298	0.0812	0.0426	0.141	0.138	97.9
	96-168	0.213	0.108	0.0829	0.135	0.0690	51.3
		Radioactivity cumulative (% dose)					
Urine	0-24	8.14	7.07	5.94	7.05	1.10	15.6
	0-48	8.27	7.25	6.13	7.22	1.07	14.8
	0-72	8.36	7.38	6.17	7.30	1.10	15.0
	0-96	8.43	7.43	6.19	7.35	1.12	15.3
	0-168	8.49	7.54	6.23	7.42	1.13	15.3
Feces	0-24	77.2	86.0	79.8	81.0	4.52	5.58
	0-48	88.0	90.8	91.8	90.2	1.97	2.18
	0-72	88.5	91.0	92.3	90.6	1.94	2.14
	0-96	88.8	91.0	92.4	90.7	1.81	1.99
	0-168	89.0	91.2	92.4	90.9	1.74	1.91
		Radioactivity (% dose)					
Cage wash	168	0.594	1.97	1.40	1.32	0.691	52.3
Carcass	168	0.523	0.410	0.477	0.470	0.0568	12.1
Total	168	98.6	101	101	100	1.30	1.30

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Excretion and Mass Balance(Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3):
Recovery of radioactivity in urine, feces, cage wash and carcass after a single oral dose of 10 mg/kg [^{14}C]leniolisib (Group 4):

Matrix	Time (hours)	Rat 10	Rat 11	Rat 12	Mean	SD	CV (%)
		Radioactivity per collection interval (% dose)					
Urine	0-24	7.43	6.37	4.43	6.08	1.52	25.0
	24-48	0.249	0.188	0.271	0.236	0.0430	18.2
	48-72	0.0312	0.0365	0.0696	0.0458	0.0208	45.5
	72-96	0.0427	0.0213	0.0385	0.0342	0.0113	33.2
	96-168	0.0587	0.0256	0.0579	0.0474	0.0189	39.8
Feces	0-24	58.9	78.9	86.1	74.6	14.1	18.9
	24-48	29.8	12.6	4.10	15.5	13.1	84.5
	48-72	0.453	0.0998	0.181	0.245	0.185	75.6
	72-96	0.0416	0.0493	0.0509	0.0473	0.00497	10.5
	96-168	0.0423	0.0975	0.129	0.0896	0.0439	49.0
		Radioactivity cumulative (% dose)					
Urine	0-24	7.43	6.37	4.43	6.08	1.52	25.0
	0-48	7.68	6.56	4.70	6.31	1.50	23.8
	0-72	7.71	6.59	4.77	6.36	1.48	23.3
	0-96	7.75	6.62	4.81	6.39	1.48	23.2
	0-168	7.81	6.64	4.87	6.44	1.48	23.0
Feces	0-24	58.9	78.9	86.1	74.6	14.1	18.9
	0-48	88.7	91.5	90.2	90.1	1.40	1.55
	0-72	89.2	91.6	90.4	90.4	1.22	1.35
	0-96	89.2	91.6	90.4	90.4	1.23	1.36
	0-168	89.2	91.7	90.6	90.5	1.26	1.39
		Radioactivity (% dose)					
Cage wash	168	0.920	0.413	2.90	1.41	1.31	93.1
Carcass	168	1.06	0.821	1.02	0.967	0.128	13.2
Total	168	99.0	99.6	99.3	99.3	0.297	0.299

表 2.6.5.16-1 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Excretion and Mass Balance (Study number 1100673, CTD location 4.2.2.2-3): (Group 4)

Matrix	Time (hours)	Rat 10	Rat 11	Rat 12	Mean	SD	CV (%)
		Absorption (% dose)					
Absorption	168	N/A	N/A	N/A	N/A[a]	N/A	N/A

CV=coefficient of variance; N/A=not assessed; SD=standard deviation.
a: Estimated as ratio of urinary excretion of radioactivity oral gavage/intravenous using mean values from Group 3 and Group 4 were considered not valid as urinary excretion is not a major route of excretion.

Excretion and Mass Balance (Study 1100673):
Recovery of radioactivity in in urine, feces, bile, cage wash, gastrointestinal tract and carcass after a single oral dose of 10 mg/kg [^{14}C]leniolisib (Group 8):

Matrix	Time (hours)	Rat 24	Rat 25	Range
		Radioactivity per collection interval (% dose)		
Urine	0-24	3.08	5.27	3.08-5.27
	24-48	0.0408	0.104	0.0408-0.104
Bile	0-6	56.2	48.7	48.7-56.2
	6-24	1.97	1.89	1.89-1.97
	24-48	0.209	0.141	0.141-0.209
Feces	0-24	31.4	37.8	31.4-37.8
	24-48	2.03	1.26	1.26-2.03
		Radioactivity (% dose)		
Urine	48	3.13	5.37	3.13-5.37
Bile	48	58.4	50.8	50.8-58.4
Feces	48	33.4	39.1	33.4-39.1
Cage wash	48	2.21	2.16	2.16-2.21
GI tract	48	0.256	0.322	0.256-0.322
Carcass	48	0.790	0.556	0.556-0.790
Total	48	98.2	98.3	98.2-98.3

GI=gastro-intestinal.

表 2.6.5.16-2 その他の試験（[redacted] 試験）

Study Title: Absorption, metabolism and excretion following an intravenous (3 mg/kg) or oral (gavage) dose (20 mg/kg) of [^{14}C]leniolisib in the monkey.			**Study Number**: 1500290 **CTD Location**: 4.2.2.4-6
Species/number/sex:	Cynomolgus monkey, 5 males		
Route of administration:	Intravenous	Oral	
Formulation:	3 mg/mL [^{14}C]leniolisib in solution of 100 mM citrate buffer, pH 3	2 mg/mL [^{14}C]leniolisib suspension in 0.5% methyl cellulose, 0.5% Tween 80	
Number of animals per time point or time interval	2	3	
Specific radioactivity (µCi/mg):	6.89 µCi/mg 0.255 MBq/mg	1.09 µCi/mg 0.04037 MBq/mg	
Samples collected	Serial blood and plasma collected up to 192 hours and complete urine and feces collected in 0 to 192 hours with 24-hour intervals		
Analytical methods:	Analysis of radioactivity Leniolisib in plasma	Liquid scintillation counting Liquid chromatography-mass spectrometry	
Pharmacokinetics and excretion			
Route of administration	Intravenous	Oral	
Actual dose (mg/kg)	3	20	
PK Parameters[a]:			
Radioactivity in blood			
C_{max} (ngEq/mL)	4,310	8,920±1,410	
T_{max} (h)	0.083	1.3±1.5	
AUC_{last} (ngEq·h/mL)	16,600	106,000±19,200	
AUC_{inf} (ngEq·h/mL)	22,500	153,000±22,100	
Apparent $T_{1/2}$ (h)	100	158±27	
Route of administration	Intravenous	Oral	
Radioactivity in plasma:			
C_{max} (ngEq/mL)	6,130	10,100±5,670	
T_{max} (h)	0.083	3.4±3.4	
AUC_{last} (ngEq·h/mL)	21,100	132,000±27,000	
AUC_{inf} (ngEq·h/mL)	33,500	172,000±42,700	
Apparent $T_{1/2}$ (h)	210	130±29.6	

表 2.6.5.16-2 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Leniolisib in plasma:		
C_{max} (ng/mL)	4,360	7,080±4,900
T_{max} (h)	0.083	2.6±3.8
AUC_{last} (ng·h/mL)	3,230	32,100±19,300
AUC_{inf} (ng·h/mL)	3,240	32,100±19,300
AUC λ1 (%)	98.9	-
AUC λ2 (%)	1.1	-
$T_{1/2}$ λ1 (h)	0.40	-
$T_{1/2}$ λ2 (h)	10.5	-
$T_{1/2}$ (h)	11	52
CL (mL/min/kg)	15.6	-
Vss (L/kg)	0.657	-
Bioavailability (%)	-	141±62
Absorption (%)[b]	-	93.6±15.6
Absorption (%)[c]	-	95.6±14.3

AUC_{inf}=area under the concentration-time curve up to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve up to the last quantifiable concentration; AUC λ1=proportion of the initial phase contributing to the total area under the concentration-time curve; AUC λ2=proportion of the terminal phase contributing to the total under the concentration-time curve; C_{max}=maximum observed concentration; CL=systemic plasma clearance; n=number; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $T_{1/2}$=terminal elimination half-life; $T_{1/2}$ λ1=initial phase half-life; $T_{1/2}$ λ2=terminal phase half-life; T_{max}=time at maximal concentration; Vss=mean volume of distribution at steady state.
a: Mean reported for intravenous (n=2); mean±SD for oral (n=3).
b: Based on plasma radioactivity.
c: Based on blood radioactivity.

表 2.6.5.16-2 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Excretion		
Route of administration	**Intravenous (mean)**	**Oral gavage (mean±SD)**
Excretion in urine		
Radioactivity, 0-24 hours (% dose)	2.62	3.98±4.56
Radioactivity, 0-48 hours (% dose)	3.41	4.74±5.01
Radioactivity, 0-96 hours (% dose)	4.26	5.57±5.5
Radioactivity, 0-192 hours (% dose)	4.64	6.17±5.97
Leniolisib, 0-96 hours (% dose)	0.0472	0.0591
Excretion in feces		
Radioactivity, 0-24 hours (% dose)	39.7	41.3±9.22
Radioactivity, 0-48 hours (% dose)	54.7	47.6±7.91
Radioactivity, 0-96 hours (% dose)	56.8	49.5±8.6
Radioactivity, 0-192 hours (% dose)	57.6	50.8±8.02
Leniolisib, 0-96 hours (% dose)	0.279	0.446
Total recovery of radioactivity in excreta and cage wash, 0-192 hour (% dose)[a]	81.1	83.1±4.77

SD=standard deviation.
a: Recovery ranged from 68.7% to 93.4%

表 2.6.5.16-2 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Leniolisib and metabolites in plasma after intravenous dosing (Study 1500290, CTD location: 4.2.2.4-6):

Sample collection time (h)	0.083	0.25	0.5	1	3	7	9	24	C_{max}	T_{max}	AUC_{0-24h}	AUC_{0-24h}
Component	Concentration (ngEq/mL)									(h)	(ngEq/mL·h)	(%AUC of RA)
Front peaks	79.4	96.8	44.2	38.5	21.5	15.3	14.1	25.2	96.8	0.250	515	5.07
M1	12.0	17.8	77.3	37.8	8.42	nd	nd	nd	77.3	0.500	107	1.05
M4	10.8	27.0	30.1	23.1	7.23	7.91	5.63	nd	30.1	0.500	140	1.38
M5	58.9	80.5	57.8	43.8	9.21	2.17	nd	nd	80.5	0.250	135	1.33
M6	134	201	150	132	17.3	3.19	2.36	3.78	201	0.250	390	3.84
M7	63.1	107	74.3	45.8	9.30	2.20	1.81	2.46	107	0.250	184	1.81
M9	10.2	11.1	9.79	nd	nd	nd	nd	nd	11.1	0.250	7.26	0.0715
M11	16.2	21.2	24.3	7.87	3.93	nd	nd	nd	24.3	0.500	37.2	0.366
M13	nd	nd	10.8	5.64	nd	nd	nd	nd	10.8	0.500	11.1	0.109
M14	nd	6.75	14.2	5.81	3.07	nd	nd	nd	14.2	0.500	23.2	0.228
M16	nd	17.8	10.5	16.2	3.88	nd	nd	nd	17.8	0.250	39.6	0.390
M21+M10	49.9	96.8	110	90.1	20.4	8.00	4.89	nd	110	0.500	307	3.02
M28	nd	nd	19.3	9.06	6.40	3.08	3.22	nd	19.3	0.500	74.4	0.732
M29[a]	75.8	46.3	48.0	17.3	3.57	1.86	1.26	nd	75.8	0.0830	85.7	0.843
M37	nd	26.0	22.6	18.1	5.16	2.02	nd	nd	26.0	0.250	58.1	0.572
M41	23.5	14.5	13.8	7.18	6.50	2.87	3.18	nd	23.5	0.0830	75.3	0.741
M42	163	109	91.5	48.6	4.52	1.46	4.11	2.09	163	0.0830	207	2.03
M43	nd	nd	39.9	25.5	8.47	4.97	nd	nd	39.9	0.500	87.1	0.858
M48	nd	nd	23.6	11.8	7.30	2.64	2.42	nd	23.6	0.500	74.0	0.729
M49	22.3	42.9	33.4	23.6	12.6	3.57	2.11	nd	42.9	0.250	120	1.18
M50	20.4	13.5	8.78	6.50	2.40	nd	nd	nd	20.4	0.0830	24.0	0.236
M51	nd	15.4	8.78	5.81	4.05	2.13	nd	nd	15.4	0.250	32.3	0.318
leniolisib	5,150	3,770	2,360	1,040	49.9	9.75	10.3	nd	5150	0.0830	4140	40.7
Sum of additional components	122	98.8	96.3	47.9	22.8	10.8	4.24	nd	122	0.0830	269	2.64
Total detected	6,010	4,820	3,380	1,710	238	84.0	59.7	33.6	6,010	0.0830	7140	70.3

表 2.6.5.16-2 その他の試験（[redacted]試験）（続き）

Leniolisib and metabolites in plasma after intravenous dosing (Study 1500290, CTD location: 4.2.2.4-6):

Sample collection time (h)	0.083	0.25	0.5	1	3	7	9	24	C_{max}	T_{max}	AUC_{0-24h}	AUC_{0-24h}
Component	Concentration (ngEq/mL)									hours	(ngEq/mL·h)	(%AUC of RA)
Lost during sample processing	116	152	152	180	154	140	122	102	180	1.00	3020	29.7
Total radiolabeled components in original sample	6,130	4,970	3,530	1,890	392	224	182	136	6,130	0.0830	10200	100

AUC_{0-24h}=area under the concentration-time curve up to 24 hours: nd=not detected; RA=radioactive; T_{max}=time at maximal concentration.
a: M29 has been identified as leniolisib specified impurity 不純物A* .

表 2.6.5.16-2 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Leniolisib and metabolites in plasma after oral dosing (Study number 1500290, CTD location 4.2.2.4-6):

Sample collection time (h)	0.25	0.5	1	3	7	9	24	72	C_{max}	T_{max}	AUC_{0-72h}	AUC_{0-72h}
Component	Concentration (ngEq/mL)									(h)	(ngEq/mL·h)	(%AUC of RA)
Front peak	45.3	29.3	93.7	162	83.5	79.7	271	82.1	271	24.0	12,100	11.8
M1	157	154	134	92.9	17.4	19.3	nd	nd	157	0.250	759	0.746
M4	91.5	56.8	127	239	65.9	54.2	nd	nd	239	3.00	1,580	1.55
M5	255	318	183	219	36.3	31.9	nd	nd	318	0.500	1,450	1.43
M6+M42	826	964	737	868	276	137	nd	nd	964	0.500	6,090	5.98
M7	290	383	339	324	83.7	47.8	nd	nd	383	0.500	2,270	2.23
M9	27.5	25.9	27.5	nd	nd	nd	nd	nd	27.5	0.250	50.9	0.0501
M11	30.2	81.9	56.5	65.3	29.0	23.5	nd	nd	81.9	0.500	592	0.582
M13	14.2	20.9	33.1	70.3	nd	nd	nd	nd	70.3	3.00	264	0.259
M14	16.9	8.36	21.8	31.0	nd	12.5	nd	nd	31.0	3.00	233	0.230
M16	56.9	42.6	71.9	77.0	23.9	7.73	nd	nd	77.0	3.00	488	0.480
M21+M10	282	216	296	301	140	90.7	nd	nd	301	3.00	2,620	2.57
M28	24.9	25.1	23.4	25.1	14.1	11.9	nd	nd	25.1	3.00	263	0.259
M29[a]	82.6	65.2	78.3	87.8	18.8	11.3	nd	nd	87.8	3.00	559	0.550
M37	32.9	41.0	67.0	122	25.3	20.7	nd	nd	122	3.00	725	0.713
M41	16.0	18.4	23.4	25.1	5.31	nd	nd	nd	25.1	3.00	131	0.129
M43	123	101	100	161	24.3	40.3	nd	nd	161	3.00	1,090	1.07
M48	96.9	46.8	83.2	118	20.8	17.1	nd	nd	118	3.00	707	0.695
M49	81.8	141	72.7	56.9	20.0	35.0	nd	nd	141	0.500	692	0.681
M50	nd	53.5	66.2	55.2	16.9	13.6	nd	nd	66.2	1.00	435	0.428
M51+M34+M18	20.4	nd	41.2	51.9	nd	8.66	nd	nd	51.9	3.00	286	0.281
leniolisib	6,160	5,490	5,240	4,870	986	390	nd	nd	6,160	0.250	31,000	30.5
Sum of additional components	160	76.9	155	344	154	102	nd	nd	344	3.00	2,620	2.58
Total detected	8,890	8,360	8,080	8,370	2,040	1,150	271	82.1	8,890	0.250	67,000	65.9
Lost during sample processing	193	283	334	664	688	636	478	401	688	7.00	34,700	34.1
Total radiolabeled components in original sample	9,080	8,640	8,410	9,030	2,730	1,790	749	483	9,080	0.250	102,000	100

AUC_{0-72h}=area under the concentration-time curve up to 72 hours: C_{max}=maximum observed concentration; nd=not detected; RA=radioactive; T_{max}=time at maximal concentration.
a: M29 has been identified as leniolisib specified impurity 不純物A* .

表 2.6.5.16-2 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Leniolisib and metabolites in excreta after intravenous dosing (Study number 1500290, CTD location 4.2.2.4-6):

Excretion period	Excretion (% dose)		
	Urine	Feces	Total
	0-96 hours	0-96 hours	0-96 hours
Front peak	0.267	0.588	0.854
M1	0.0861	12.1	12.2
M2	nd	0.275	0.275
M4	0.159	0.838	0.997
M5	0.176	5.51	5.69
M6+M7	0.119	0.313	0.432
M9	0.0192	nd	0.0192
M10[a]	0.0589	nd	0.0589
M14	0.0238	0.670	0.694
M16	0.0255	0.925	0.951
M18	0.0451	2.89	2.94
M19	nd	0.395	0.395
M20	0.0485	3.18	3.23
M21+M10[a]	nd	1.86	1.86
M21+M3[a]	0.143	nd	0.143
M28	0.881	3.20	4.08
M29[b]	0.0773	nd	0.0773
M30	0.261	1.46	1.72
M34	nd	0.761	0.761
M37	0.0393	0.251	0.290
M48	0.124	1.43	1.56
M51	nd	0.872	0.872
M52	nd	0.347	0.347
M53	0.0476	1.15	1.19
M54	0.123	1.14	1.26

表 2.6.5.16-2 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Leniolisib and metabolites in excreta after intravenous dosing (Study number 1500290, CTD location 4.2.2.4-6):

	Excretion	(% dose)	
	Urine	Feces	Total
Excretion period	0-96 hours	0-96 hours	0-96 hours
M55+M43	0.0468	0.940	0.986
M56	0.0773	0.578	0.655
leniolisib	0.0472	0.279	0.327
Sum of additional components	1.28[c]	6.26[d]	7.55
Total detected	4.18	48.2	52.4
Lost during sample processing	0.0810	8.64	8.72
RA in pool analyzed	4.26	56.8	61.1

nd=not detected; RA=radioactive.
a: M10 and M21 each appear in two rows of this table.
b: M29 has been identified as leniolisib specified impurity 不純物A* .
c: Main non characterized component P3.9 accounted for 0.55% of dose.
d: Main non characterized component P4.3 accounted for 1.75% of dose.

表 2.6.5.16-2 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Leniolisib and metabolites in excreta following oral dosing (Study number 1500290, CTD location 4.2.2.4-6):

Excretion period	Excretion (% dose)		
	Urine	Feces	Total
	0-96 hours	0-96 hours	0-96 hours
Front peak	0.396	0.607	1.00
M1	0.124	5.70	5.83
M2	0.0436	0.174	0.218
M4	0.293	1.97	2.26
M5	0.272	4.94	5.21
M6	0.0756	0.187	0.262
M7	0.0905	0.450	0.541
M9	0.0331	nd	0.0331
M10[c]	0.0629	nd	0.0629
M14	0.0453	0.641	0.686
M16	0.0756	1.06	1.13
M18	0.0828	2.61	2.69
M19	nd	0.548	0.548
M20	0.0375	2.19	2.23
M21+M10[a]	nd	2.46	2.46
M21+M3[a]	0.222	nd	0.222
M28	0.369	1.77	2.14
M29[b]	0.0613	nd	0.0613
M30	0.100	1.08	1.18
M34	nd	0.374	0.374
M37	0.0287	0.335	0.364
M41	0.0342	nd	0.0342
M42	nd	0.191	0.191
M46	nd	0.251	0.251
M48	0.290	1.49	1.78

表 2.6.5.16-2 その他の試験（[redacted] 試験）（続き）

Leniolisib and metabolites in excreta following oral dosing (Study number 1500290, CTD location 4.2.2.4-6):

Excretion period	Excretion (% dose)		
	Urine	Feces	Total
	0-96 hours	0-96 hours	0-96 hours
M51	nd	0.773	0.773
M52	nd	0.586	0.586
M53	0.0646	1.18	1.24
M54	0.156	1.31	1.47
M55+M43	0.112	1.57	1.68
M56	0.0596	1.38	1.44
leniolisib	0.0591	0.446	0.505
Sum of additional components	2.33[c]	6.20[d]	8.54
Total detected	5.52	42.5	48.0
Lost during sample processing	0.0477	7.04	7.09
RA in pool analyzed	5.57	49.5	55.1

nd: not detected; RA=radioactive.
a: M10 and M21 each appear in two rows of this table.
b: M29 has been identified as leniolisib specified impurity 不純物A* .
c: Main non characterized component P3.9 accounted for 0.784% of dose.
d: Main non characterized component P4.3 accounted for 1.92% of dose.

表 2.6.5.16-2 その他の試験（[redacted]2830 試験）

Study Title: An oral (gavage) administration study of the effects on pre- and postnatal development, including a postnatal behavioral/functional evaluation in rats				**Study Number**: [redacted]2830 **CTD Location**: 4.2.3.5.3.1
Species	Rat:Crl:WI(Han)			
Group description	F0 lactating mothers dosed daily (GD7-LD20); milk sample taken on lactating Day (LD)10; 2 hours post dose			
Dosing route	Oral gavage			
Group number	1	2	3	4
Nominal dose (mg/kg/day)	0	10	30	90
Number of rats/group	3	3	3	3
Leniolisib concentration (ng/mL); mean ±SD	<3.00	9,077±995	12,600±2,095	22,267±6,093
Analytical methods	Leniolisib in milk		LC-MS/MS	

LC-MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry.