目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 6
2.6.4.3 吸収 10
2.6.4.4 分布 41
2.6.4.5 代謝 52
2.6.4.6 排泄 67
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 70
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 73
2.6.4.9 考察及び結論 74
2.6.4.10 図表 77
2.6.4.11 参考文献 77
2.6.5 薬物動態試験概要表 1

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADA	抗薬物抗体（anti-drug antibody）
AhR	芳香族炭化水素受容体（aryl hydrocarbon receptor）
$AUC_{0\text{-}Xh}$	0 時間から X 時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time 0 to X hours）
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration）
AUC_{inf}	0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity）
BCRP	乳癌耐性タンパク質（breast cancer resistance protein）
BSEP	胆汁酸塩排出ポンプ（bile-salt export pump）
CL	クリアランス（clearance）
C_{max}	最高濃度（maximum observed concentration）
$C_{max,ss}$	定常状態における最高濃度（maximum observed concentration at steady state）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
ECLIA	電気化学発光免疫測定（electrochemiluminescence immunoassay）
EP	乾癬性紅皮症（erythrodermic psoriasis）
eq.	当量（equivalent）
FD4	fluorescein isothiocyanate-dextran 4000
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
GD	妊娠日数（gestation day）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
GPP	膿疱性乾癬（generalized pustular psoriasis）
HCl	塩酸（hydrochloric acid）
HP-β-CD	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（hydroxypropyl-beta-cyclodextrin）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation）
IL-17	インターロイキン-17（interleukin-17）
IL-23	インターロイキン-23（interleukin-23）
IL-23R	インターロイキン-23 受容体（IL-23 receptor）
IR	即放（immediate release）
KCl	塩化カリウム（potassium chloride）
K_2EDTA	エチレンジアミン四酢酸二カリウム（dipotassium ethylenediaminetetra acetic acid）
K_p	組織／全血（又は血漿）分配係数［tissue-to-whole blood (or plasma) partition coefficient］
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析（liquid chromatography tandem mass spectrometry）
LC-RAD/MS	放射能検出器付き液体クロマトグラフィー及び質量分析（liquid chromatography coupled with a radioactivity detector and a mass spectrometry）
LD	授乳日数（lactation day）
LLC-PK1	Lilly Laboratories Cell porcine kidney-1
LSC	液体シンチレーションカウンタ（liquid scintillation counting）
MATE	多剤・毒性化合物排出タンパク質（multidrug and toxin extrusion protein）
Mdr1	多剤耐性タンパク質 1（multidrug resistance protein 1）
mRNA	メッセンジャーリボ核酸（messenger ribonucleic acid）
MS	質量分析（mass spectrometry）
NAb	中和抗体（neutralizing antibody）
NZW ウサギ	ニュージーランドホワイトウサギ（New Zealand White rabbit）
OAT	有機アニオントランスポーター（organic anion transporter）

略号又は略称	名称及び内容
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide）
OCT	有機カチオントランスポーター（organic cation transporter）
PBS	リン酸緩衝液（phosphate-buffered saline）
P-gp	P-糖タンパク質（P-glycoprotein）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PND	出生後日数（postnatal day）
PsO	尋常性乾癬（psoriasis）
PXR	プレグナン X 受容体（pregnane X receptor）
QD	1 日 1 回［quaque die (once a day)］
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィー（quantitative whole-body autoradiography）
SD	標準偏差（standard deviation）
SD ラット	Sprague-Dawley ラット（Sprague-Dawley rat）
SE	標準誤差（standard error）
SMCC	silicified microcrystalline cellulose
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
TK	トキシコキネティクス（toxicokinetics）
t_{max}	最高濃度到達時間（time to reach the maximum observed concentration）
V_{ss}	定常状態における分布容積（apparent volume of distribution at steady state）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

イコトロキンラは天然及び非天然アミノ酸から構成されるペプチドである。本概要文のイコトロキンラの用量は遊離塩基として示す。

マウス，ラット，ウサギ及びサルを用いた非臨床試験では，イコトロキンラ塩酸塩又はイコトロキンラ[redacted]を溶液として投与した。本概要文では，イコトロキンラ塩酸塩及びイコトロキンラ[redacted]はいずれもイコトロキンラと記載する。なお，ラットを用いた PK 試験において，イコトロキンラ[redacted]及びイコトロキンラ塩酸塩を経口投与したときの曝露量は同程度であった［2.6.4.3.2.2(6)］。

非臨床薬物動態試験計画概略

イコトロキンラの吸収，分布，代謝及び排泄を評価するため，ICH M3(R2)に従って包括的な非臨床薬物動態試験を実施した。TK は非臨床毒性試験の一部として評価した。*In vitro* 試験結果から，ヒト薬物トランスポーター及び代謝酵素を介した薬物相互作用リスクを評価した。

イコトロキンラの全ての非臨床薬物動態試験は，最良の科学的基準に従って実施した。

2.6.4.1.1 吸収

イコトロキンラの溶解性及び膜透過性は低く（2.3.P.2.1.1），マウス，ラット，イヌ及びサルにおける経口バイオアベイラビリティは低かった（1%未満）。イコトロキンラの吸収は主に膜透過性により制限されると考える。マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びサルにイコトロキンラを経口投与したとき，投与後 2 時間までに最高血漿中濃度に達した。非臨床動物種に単回静脈内投与したときの $t_{1/2}$ は短かった（マウスで 0.925 時間，ラットで 0.762～0.908 時間，イヌで 3.4 時間，サルで 2.83～3.47 時間）。CL 及び V_{ss} は全ての非臨床動物種で小さかった。*Mdr1a/b* ノックアウトマウスと野生型マウスにイコトロキンラを経口投与したときの薬物動態プロファイルは類似しており，イコトロキンラの消化管からの吸収に P-gp は影響しないことが示された。ラット及びイヌにおいて，食後投与時のイコトロキンラの曝露量は絶食下投与時よりも顕著に低かった。経口投与したときのバイオアベイラビリティは低いものの，イコトロキンラはラット IL-23 誘導皮膚炎モデルにおいて耳介の局所炎症反応を抑制することが示されており【2.6.2.2.4.1】，これはイコトロキンラがラット IL-23R に対して非常に強い阻害活性を有することに起因する【2.6.2.2.1.1，2.6.2.2.2.1】。

マウス（最長 26 週間），ラット（最長 2 年間），ウサギ（最長 2 週間）及びサル（最長 9 カ月間）に 1 日 1 回反復経口投与した毒性試験において，全身曝露量はおおむね投与量の増加に伴い増加した。一貫した性差は認められず，個体間変動が大きい傾向が認められた。単回投与後の $t_{1/2}$ は短かったが，ウサギを除く全ての非臨床動物種において，反復経口投与後に血漿中イコトロキンラ曝露量の顕著な増加が認められ，Day 1 と比較したときの累積比の最大値は，ラットで 292，マウスで 23，サルで 25.9 であった。反復経口投与後に認められた曝露量の増加は，ADA がイコトロキンラに結合し，イコトロキンラの循環血中での $t_{1/2}$ が延長したことによるものと考えられる。いずれの動物種においても，ADA に関連する有害な所見は認められなかった【2.6.6.8.1】。毒性試験で得られた血漿中の ADA 非結合型イコトロキンラを適格な分析法で評価したところ，一定程度のイコトロキンラが ADA 非結合型イコトロキンラとして存在することが

示された。血漿中の総イコトロキンラのうち ADA 非結合型イコトロキンラの割合は，マウスで 13～110%，ラットで 48%以下，サルで 14.9～148%であった。

2.6.4.1.2　分布

In vitro におけるイコトロキンラの血漿タンパク結合率はマウスで 55%，ラットで 50%，ウサギで 71%，サルで 47%及びヒトで 52%であり，検討した濃度範囲（0.01 及び 1 μmol/L）で結合率に濃度依存性は認められなかった。イコトロキンラは，ヒト α1-酸性糖タンパク質よりもヒト血清アルブミンに選択的に結合すると考えられた。臨床的に意味のある濃度において，ヒトにおけるイコトロキンラの血液／血漿中濃度比は 0.53 であり，血球移行性は低かった。

^{14}C-イコトロキンラを用いたラット QWBA 試験において，^{14}C-イコトロキンラ由来の放射能は多くの組織に分布し，組織中放射能濃度は血液中放射能濃度と同程度又はわずかに低かった。メラニンへの結合は認められなかった。血液脳関門の通過はごくわずかであった。^{14}C-イコトロキンラを経口投与後，放射能は最終評価時点である投与後 168 時間にほとんどの組織で検出限界未満となった。ラット及び／又はサルにイコトロキンラを経口投与したとき，皮膚，関節及び消化管組織へのイコトロキンラの分布が認められた。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では，母動物から出生児へのイコトロキンラの移行が認められ，イコトロキンラの出生児／母動物の平均血漿中濃度比は 0.25 以下であった。

2.6.4.1.3　代謝

肝細胞（ラット，サル及びヒト），血漿（マウス，ラット，サル及びヒト），腎組織ホモジネート（ラット，サル及びヒト），糞ホモジネート（ラット，サル及びヒト），消化管粘膜擦過物（ラット，サル及びヒト），ペプシン存在下及び非存在下の人工胃液，並びに緩衝液（pH 6.5）に溶解したトリプシン，キモトリプシン又はパンクレアチンを用いて，イコトロキンラの *in vitro* 代謝安定性を評価した。検討した全ての試料中でイコトロキンラは高い代謝安定性を示した。

ラット及びサルに 300 mg/kg の用量で ^{14}C-イコトロキンラを経口投与したとき，血漿中及び排泄物中の主な薬物関連物質は未変化体であった。血漿中でわずかに検出された代謝物の多くは，イコトロキンラがアミド加水分解及び酸化されて生成する代謝物であり，未変化体と比較して血漿中濃度が低いことから有効性に大きく寄与する可能性は低いと考えられる。PN-235-01 試験（5.3.3.1.2）において，ヒトに 300 及び 1000 mg/日の用量で 1 日 1 回反復経口投与したとき，循環血中で検出された薬物関連物質は未変化体のみであった。一方，77242113PSO1006 試験（5.3.1.2.2）では，一部の血漿試料に未変化体以外に 3 種の薬物関連物質［M16（ 関連物質C* ：ASN-11 の脱アミド体），M16a（ 関連物質A* ：ASN-2 の脱アミド体）及び M16b（関連物質B* 関連物質B*：SAR-13-アミドの脱アミド体）］がわずかに検出された。[redacted] 全体として，非臨床試験で特徴づけるべきヒト代謝物は認められなかった。

2.6.4.1.4 排泄

ラット及びサルにイコトロキンラを経口投与したとき，投与したイコトロキンラの大部分が吸収されずに糞中に排泄された。吸収されて全身循環へ移行したイコトロキンラは主に腎排泄された。イコトロキンラは胆汁中に排泄されず，消化管への分泌は認められなかった。

ラットにイコトロキンラを経口投与したとき，大部分が吸収されずに糞中へ排泄されることから，結腸内容物及び結腸組織中のイコトロキンラ濃度は高かった。しかし，ラットを用いた 6 週間反復経口投与毒性試験（最高用量：70 mg/kg/日）において，腸管バリア機能のバイオマーカーである血漿中 FD4 濃度に影響は認められず，イコトロキンラは腸管バリア機能に影響を及ぼさなかった。

2.6.4.1.5 薬物動態学的薬物相互作用

イコトロキンラはヒト肝細胞において非常に高い代謝安定性を示したことから，CYP により代謝されないと考えられる。*In vitro* において，イコトロキンラは主要なヒト薬物トランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1，MATE2-K，BCRP，P-gp）の基質ではないことが示された。イコトロキンラは臨床的に意味のある濃度において，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4 を阻害しなかった。ヒト肝細胞を用いた検討で，イコトロキンラは 90 µmol/L までの濃度範囲で CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA を誘導しなかった。*In vitro* において，検討した最高濃度［30 µmol/L（P-gp は 600 µmol/L）］でヒト OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1，MATE2-K，BCRP，BSEP 及び P-gp に対するイコトロキンラの阻害率は 50%未満であった。PsO 患者を対象とした第 3 相試験で 200 mg QD 投与したときの母集団 PK モデルに基づく血漿中 $C_{max,ss}$ の推定値は 2.93 ng/mL であり（5.3.3.5.2），これは 0.002 µmol/L（血漿タンパク非結合型濃度として 0.001 µmol/L）に相当することから，イコトロキンラが CYP 及びトランスポーターの阻害又は誘導を介して臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。全体として，ICH M12 に従って評価した結果，イコトロキンラの薬物相互作用リスクは低いと考えられる。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 イコトロキンラ（総イコトロキンラ）

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

血漿中イコトロキンラの分析には，LC-MS/MS 法を用いた。血漿試料に内標準物質を添加し，タンパク質を沈殿させた後，得られた試料を LC-MS/MS で分析した。イコトロキンラの構造を図 2.6.4-1 に示す。

MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH 2

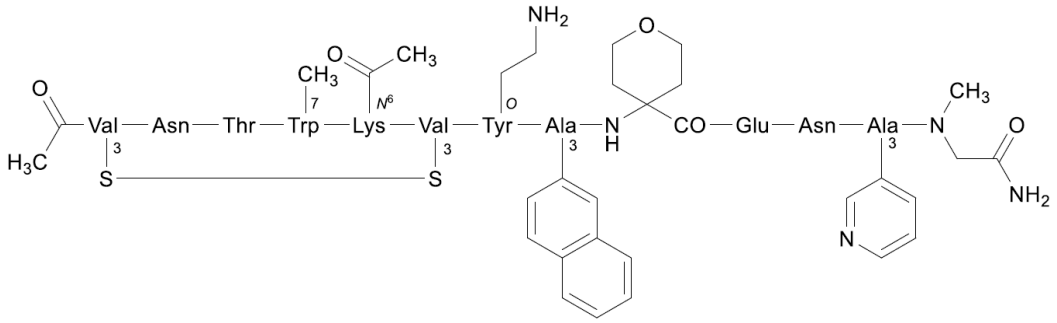


図 2.6.4-1 イコトロキンラの化学構造

血漿中イコトロキンラ分析法は，バリデーション実施時に最新の FDA ガイダンスに従ってバリデートした。バリデートした血漿中イコトロキンラ分析法の一覧を表 2.6.4-1 に示す。各分析法のバリデーション結果の詳細は，表 2.6.4-1 に示す試験報告書に記載している。

非 GLP 試験の血漿，並びに全ての試験の組織及び排泄物（胆汁，糞及び尿）試料の分析には，適格な LC-MS/MS 法を用いた。各マトリックスにおける定量下限を含む分析法の詳細は，各試験報告書に記載している。

表 2.6.4-1 バリデートされた血漿中イコトロキンラ分析法

Species	Anticoagulant	Validated Range (ng/mL)	Stability	Freeze Thaw Cycles	Testing Facility	Module Number /Study Number	Supported Studies
Mouse	K_2EDTA	0.100 - 200	**Short-term:** 6.5 hours at RT **Long-term:** 535 days at -20°C and -70°C	5	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA	4.2.2.1.1 /BA13700	TOX15201 TOX15455
Rat	K_2EDTA	0.500–500	**Short-term:** 18 hours on wet ice **Long-term:** 31 days at -10°C to -30°C and -60°C to -80°C	5	[redacted], [redacted], China	4.2.2.1.2 /[redacted]-018	[redacted]-013
Rat	K_2EDTA	0.100–200	**Short-term:** 6 hours at RT **Long-term:** 623 days at -20°C and 532 days at -70°C	3	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA	4.2.2.1.3 /BA13486	TOX14488 TOX14673 TOX14805 TOX14806 TOX15377 TOX16182 TOX16245 TOX14583
Rabbit	K_2EDTA	0.100–200	**Short-term:** 18.5 hours at RT **Long-term**: 93 days at -20°C and 56 days at -70°C	3	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA	4.2.2.1.4 /BA13487	TOX14674
Monkey	K_2EDTA	1.00–1,000	**Short-term:** 19 hours at RT **Long-term:** 99 days at -20°C and -70°C	3	[redacted], [redacted], [redacted], CA, USA	4.2.2.1.5 /[redacted]-019	[redacted]-012
Monkey	K_2EDTA	0.100–200	**Short-term:** 20.5 hours at RT **Long-term:** 91 days at -20°C and 50 days at -70°C	3	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA	4.2.2.1.6 /BA13495	TOX14487 TOX14489

GLP = Good Laboratory Practice; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetra acetic acid; LLOQ = lower limit of quantification; RT = room temperature.

Confidential

2.6.4.2.2　M16，M16a 及び M16b

ヒト血漿中代謝物プロファイリング試験において，精密質量分析及び標準物質との保持時間の一致に基づき，M16（ 関連物質C* ：ASN-11 の脱アミド体），M16a（ 関連物質A* ：ASN-2 の脱アミド体）及び M16b（ 関連物質B* ：SAR-13-アミドの脱アミド体）の存在量を一点検量線を用いて LC-MS/MS 法により推定した［2.6.4.5.3.3(2)］。

[redacted]

M16，M16a 及び M16b の構造を図 2.6.4-2 に示す。

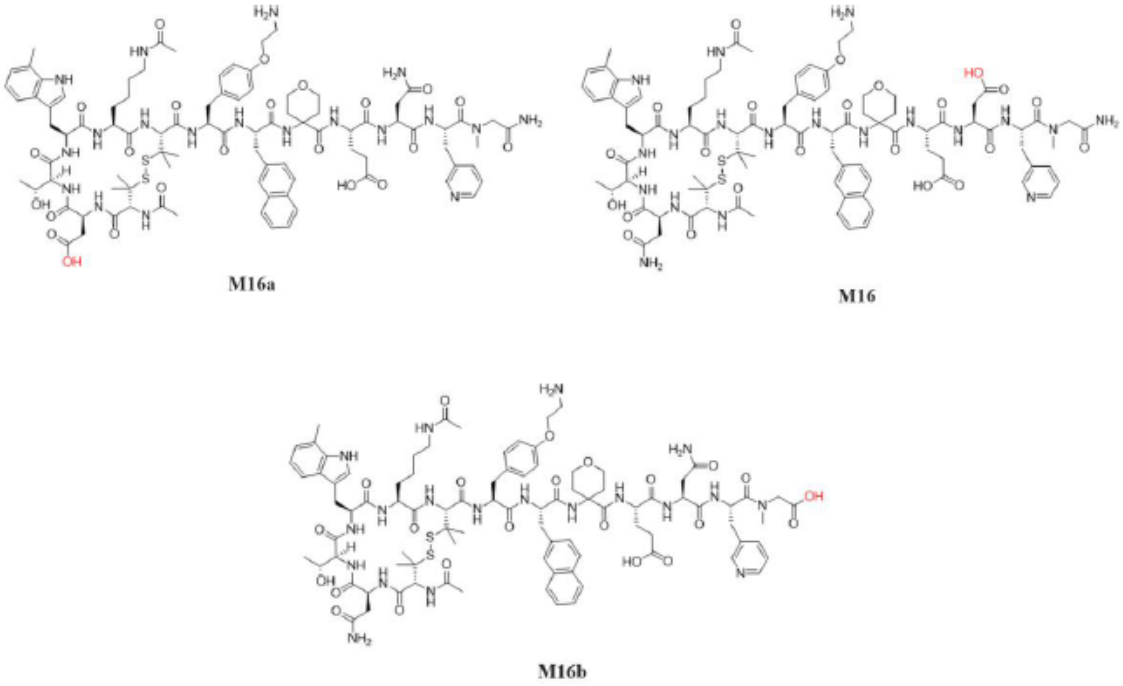


図 2.6.4-2 M16，M16a 及び M16b の化学構造

M16＝　関連物質C*　M16a＝ 関連物質A* ; M16b＝ 関連物質B*

2.6.4.2.3　放射性標識イコトロキンラ

放射性標識体を用いた試験では ^{14}C-イコトロキンラを使用した。生体試料中の総放射能は LSC により測定した。ラット及びサルにおける組織分布は QWBA を用いて分析し，検出限界はそれぞれ 100 ng eq. ^{14}C-イコトロキンラ/g tissue 及び 8,629 ng eq. ^{14}C-イコトロキンラ/g tissue であった。代謝物プロファイルは LC-RAD/MS により分析した。

^{14}C-イコトロキンラの構造を図 2.6.4-3 に示す。ペニシラミン（Pen）に隣接するアセチル基のカルボニル炭素を標識した。

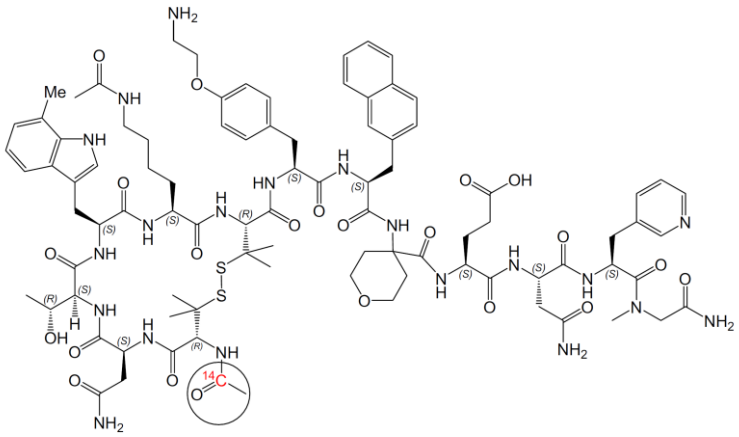


図 2.6.4-3 ^{14}C-イコトロキンラの化学構造

2.6.4.2.4 抗イコトロキンラ抗体

資料番号 4.2.2.1.7，4.2.2.1.8，4.2.2.1.9

マウス，ラット，ウサギ及びサルの血漿試料中の ADA の分析には，適格な又はバリデートしたブリッジング ECLIA 法を用いた。バリデートした各分析法の詳細は，報告書に記載している。アッセイシグナルがイコトロキンラに特異的であることを確認し，各分析法で設定した確認試験のカットポイント阻害率以上を示した検体を ADA 陽性と判断した。ADA 陽性が確認された試料については半定量的な方法で抗体価を評価した。

2.6.4.2.5 ADA 非結合型イコトロキンラ

血漿中の ADA 非結合型イコトロキンラの分析には，適格な LC-MS/MS 法を用いた。イコトロキンラと ADA の複合体をプロテイン G を用いて除去した後，タンパク質を沈殿させて得られた試料を分析した。各分析法の定量下限を含む詳細は，各試験報告書に記載している。

2.6.4.2.6 抗イコトロキンラ中和抗体

ラット血漿及び血清，並びにサル血漿中の NAb の分析には適格な競合的リガンド結合法を使用した ECLIA 法を用いた。NAb の非存在下において，ビオチン標識イコトロキンラはルテニウム標識ヒト IL-23 受容体（ルテニウム-IL-23R）に結合し，最大シグナルが認められる。NAb が試料中に存在する場合，ビオチン標識イコトロキンラと競合し，ルテニウム-IL-23R とビオチン標識イコトロキンラとの結合を阻害することでシグナルが低下する。NAb の中和能はシグナルの阻害率として評価した。各分析法のカットポイント阻害率（ラット血漿：12.84%，ラット血清：11.38%，サル血漿：11.87%）以上の阻害率を示した試料は NAb 陽性と判断した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 *In vitro* 膜透過性

資料番号 4.2.2.2.1，4.2.2.6.6

イコトロキンラの *in vitro* 膜透過性はヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞単層膜を用いて評価した【2.6.5.3 B】。Caco-2 細胞単層膜において，イコトロキンラ（100 µmol/L）をインキュベーショ

ンしたときの頂端膜側から基底膜側への見かけの透過性は非常に低く，30 分間及び 120 分間インキュベーションしたときの $P_{app,A\ to\ B}$ はそれぞれ 0.134×10^{-6} 及び 0.022×10^{-6} cm/s であった。

さらに，^{14}C-イコトロキンラの *in vitro* 膜透過性を，P-gp 発現細胞（LLC-PK1-MDR1 細胞）を用いて評価した【2.6.5.3 A】。P-gp 発現細胞及び Mock 細胞において，^{14}C-イコトロキンラ（1～300 μmol/L）を P-gp 阻害剤である valspodar の非存在下又は存在下でインキュベーションしたときの頂端膜側から基底膜側への見かけの透過性はいずれの条件においても低く，$P_{app,A\ to\ B}$ は 0.09～0.2×10^{-6} cm/s であった。検討した濃度範囲では，P-gp 発現細胞及び Mock 細胞のいずれにおいても efflux ratio は 2 未満であり，valspodar による影響も認められなかった。

2.6.4.3.2 単回投与時の薬物動態

2.6.4.3.2.1 マウス

(1) マウスにイコトロキンラを単回静脈内又は経口投与したときの薬物動態

資料番号 4.2.2.2.2

絶食下の雄 C57BL マウス（1 群各 3 例）にイコトロキンラを，2 mg/kg の用量で単回静脈内又は 20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中 PK を評価した【2.6.5.3 C】。静脈内投与時及び経口投与時の溶媒は，それぞれ 0.01 mol/L PBS（pH 7.4）及び 50 mmol/L リン酸緩衝液（pH 7.4）を用いた。投与後 24 時間までの血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。

PK パラメータを表 2.6.4-2 に示す。静脈内投与後の $t_{1/2}$ は 0.925 時間であり，短かった。V_{ss} は 0.576 L/kg，CL は 9.24 mL/min/kg であり，いずれも小さかった。経口投与時のバイオアベイラビリティは 0.533%と低く，t_{max} は 2 時間であった。

表 2.6.4-2 絶食下のマウスにイコトロキンラを単回静脈内又は経口投与したときの PK パラメータ（平均値 ± SD）

Route	Sex	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	*F* (%)
IV	M	2	6,847 ± 2,562 [b]	-	3,637 ± 470	3,650 ± 462	9.24 ± 1.23	0.576 ± 0.00590	0.925 ± 0.096	-
Oral	M	20	68.0 ± 23.7	2 [1-2]	197 ± 69.4	202 ± 69.5	-	-	1.06 [c]	0.553 ± 0.190

Icotrokinra was formulated as a solution. N=3/group

[a] Median [minimum – maximum]

[b] C_0 is presented.

[c] N=1

- = not calculated/not applicable; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; C_0 = back-extrapolated initial concentration at the dose time; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; *F* = oral bioavailability; IV = intravenous; M = male; N = number; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state

Source: 4.2.2.2.2/FK13751

(2) P-gp ノックアウトマウス又は野生型マウスにイコトロキンラを単回経口投与したときの薬物動態

資料番号 4.2.2.2.3

非絶食下の雄 *mdr1a/b*（P-gp をコードする遺伝子）ノックアウトマウス及び野生型マウスに，イコトロキンラを 40 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中 PK を評価した（1 群各 5 例/時点）【2.6.5.3 D】。溶媒は PBS（pH 7.32）を用いた。投与後 8 時間までの血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。

PK パラメータを表 2.6.4-3 に示す。*mdr1a/b* ノックアウトマウスと野生型マウスで C_{max} 及び AUC_{last} に顕著な差は認められず，P-gp はイコトロキンラの PK に大きな影響を与えなかった。

表 2.6.4-3 非絶食下の P-gp（*Mdr1a/b*）ノックアウト及び野生型マウスにイコトロキンラを経口投与したときの PK パラメータ

Treatment	Route	Sex	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	F_{rel} (%)
WT	Oral	M	40	20.7	0.5	98.3	-
P-gp *mdr1a/b* KO	Oral	M	40	25.8	1	87.1	89

Icotrokinra was formulated as a solution.
N = 5/timepoint/group
Composite PK parameters were calculated based on mean plasma concentration-time profiles.
- = not calculated/not applicable; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F_{rel} = relative bioavailability; KO = knockout; M = male; mdr 1 = multidrug resistance protein 1; N = number; P-gp = P-glycoprotein; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration; WT = wild type
Source: 4.2.2.2.3/FK13784

2.6.4.3.2.2 ラット

(1) ラットにイコトロキンラを単回静脈内投与したときの薬物動態

資料番号 4.2.2.3.5

雄 SD ラットにイコトロキンラを 2 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 PK を評価した（3 例/時点）【2.6.5.3 F】。溶媒は PBS を用いた。投与後 24 時間までの血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。本試験内で検討した組織分布の結果は 2.6.4.4.2.1(2) に，排泄の結果は 2.6.4.6.1.1(1) に示す。

PK パラメータを表 2.6.4-4 に示す。静脈内投与後の $t_{1/2}$ は 0.908 時間であり，短かった。V_{ss} は 0.567 L/kg，CL は 9.19 mL/min/kg であり，小さかった。

表 2.6.4-4 ラットにイコトロキンラを単回静脈内投与したときの PK パラメータ

Route	Sex	Dose (mg/kg)	C_0 (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
IV	M	2	3,030	3,610	3,630	9.19	0.567	0.908

Icotrokinra was formulated as a solution.
N=3/timepoint
Composite PK parameters were calculated based on mean concentration-time profiles.
$AUC_{0\text{-}Xh}$ = area under the concentration versus time curve from time 0 to X hours; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL = clearance; C_0 = back-extrapolated initial concentration at the dose time; IV = intravenous; M = male; N = number; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state
Source: 4.2.2.3.5/FK13841

(2) 胆管カニューレ挿入ラットにイコトロキンラを単回静脈内投与したときの薬物動態

資料番号 4.2.2.5.1

胆管カニューレを挿入した雄 SD ラット（4 例）にイコトロキンラを 2 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 PK を評価した【2.6.5.3 G】。溶媒は 10 mmol/L PBS（pH 7.2～7.4）を用いた。投与後 8 時間までの血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。本試験内で検討した排泄の結果は 2.6.4.6.1.1(2)に示す。

PK パラメータを表 2.6.4-5 に示す。胆管カニューレ挿入ラットに静脈内投与したときのイコトロキンラの $t_{1/2}$ は 0.876 時間であり，短かった。V_{ss} は 0.286 L/kg，CL は 5.02 mL/min/kg であり小さかった。

表 2.6.4-5 胆管カニューレ挿入ラットにイコトロキンラを単回静脈内投与したときの PK パラメータ（平均値 ± SD）

Route	Sex	Dose (mg/kg)	C_0 (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
IV	M	2	10,410 ± 1,736	6,788 ± 1,173	6,793 ± 1,178	5.02 ± 0.889	0.286 ± 0.0460	0.876 ± 0.0295

Icotrokinra was formulated as a solution.
N=4
AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; CL = clearance; C_0 = back-extrapolated initial concentration at the dose time; IV = intravenous; M = male; N = number; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state
Source: 4.2.2.5.1/[redacted]-025

(3) ラットにイコトロキンラを単回静脈内，経口又は皮下投与したときの薬物動態

資料番号 4.2.2.2.4

絶食下の雄 SD ラット（1 群各 3 例）にイコトロキンラを，2 mg/kg の用量で単回静脈内又は 20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中 PK を評価した。静脈内投与時及び経口投与時の溶媒は，それぞれ 10 mmol/L PBS（pH 7.2～7.4）及び 50 mmol/L リン酸緩衝液（pH 7.4）を用いた。

さらに，絶食下の雄 SD ラットにイコトロキンラを，30～300 mg/kg の用量で単回経口投与又は 2 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの血漿中 PK を評価した（1 群各 3 例/時点）。溶媒は 10 mmol/L PBS（pH 7.2～7.4）を用いた。

いずれの試験も投与後 24 時間までの血漿中イコトロキンラ濃度を測定した【2.6.5.3 E】。本試験内で検討した組織分布の結果は 2.6.4.4.2.1(3)，排泄の結果は 2.6.4.6.1.1(3)に示す。

PK パラメータを表 2.6.4-6 に示す。静脈内投与したときのイコトロキンラの $t_{1/2}$ は 0.762 時間であり，短かった。V_{ss} は 0.459 L/kg，CL は 8.77 mL/min/kg であり，小さかった。

経口投与後のバイオアベイラビリティは検討した全ての用量で低く，0.11～0.32%であった。経口投与後の t_{max} は 0.5～2 時間であった。皮下投与時のバイオアベイラビリティは 116%と高く，t_{max} は 1 時間であった。

表 2.6.4-6 絶食下のラットにイコトロキンラを単回静脈内，経口又は皮下投与したときの PK パラメータ（平均値 ± SD）

Route	Sex	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [b] (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	*F* (%)
IV	M	2 [c]	6,952 ± 919 [a]	-	3,805 ± 166	3,807 ± 166	8.77 ± 0.387	0.459 ± 0.00486	0.762 ± 0.0559	-
Oral	M	20 [c]	8.68 ± 3.10	2 [2-2]	32.8 ± 11.0	44.2 [d]	-	-	2.36 [d]	0.116 [d]
		30 [e]	134	0.5	175	181	-	-	1.76	0.317
		100 [e]	76.3	1	277	317	-	-	- [f]	0.167
		300 [e]	134	1	613	1,117	-	-	- [f]	0.107
SC	M	2 [e]	1,497	1	4,389	4,422	-	-	- [f]	116

Icotrokinra was formulated as a solution.
[a] C_0 for intravenous
[b] Median [minimum-maximum]; not in the report therefore calculated
[c] N=3/group
[d] N≤ 2
[e] N=3/timepoint/group; Composite PK parameters were calculated based on mean concentration-time profiles.
[f] Insufficient number of measurable concentrations in the elimination phase.
- = not calculated/not applicable; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; C_0 = back-extrapolated initial concentration at the dose time; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; *F* = oral bioavailability; IV = intravenous; M = male; N = number; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state
Source: 4.2.2.2.4/FK13750

(4) ラットにイコトロキンラを単回経口投与したときの食餌の影響

資料番号 4.2.2.2.5

摂食下及び絶食下の雄 SD ラット（1 群各 3 例）にイコトロキンラを 10 mg/kg の用量で単回経口投与し，イコトロキンラの血漿中曝露量に対する食餌の影響を評価した【2.6.5.3 H】。溶媒は脱イオン水（pH 3）を用いた。投与後 24 時間までの血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。

PK パラメータを表 2.6.4-7 に示す。経口投与後の曝露量は，絶食下のラットと比較して摂食下のラットで低かった。摂食下のラットは血漿中イコトロキンラ濃度が低く，PK パラメータを推定するために十分な測定値が得られなかった。

表 2.6.4-7 摂食下及び絶食下のラットにイコトロキンラを単回経口投与したときの PK パラメータ（平均値 ± SD）

Route	Sex	Dose (mg/kg)	Feeding Condition	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	*F* (%) [c]
Oral	M	10	Fasted	10.9 ± 2.87	2 [0.5-2]	27.2 ± 3.64	30.9 [b]	1.14 [b]	0.143
			Fed	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]

Icotrokinra was formulated as a solution.
N=3/group
[a] Median [minimum-maximum]; not in the report therefore calculated.
[b] N=1
[c] Calculated based on the mean AUC_{inf} value (3,807 h·ng/mL) from the 2 mg/kg IV dose from Study FK13750.
[d] Insufficient number of measurable concentrations (LLOQ = 2 ng/mL)
- = not calculated/not applicable; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last measurable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; *F* = absolute bioavailability; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; N = number; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.5/FK14275

(5) 胆管カニューレ挿入ラットにイコトロキンラを単回経口投与したときの薬物動態

資料番号 4.2.2.2.5

絶食下の胆管カニューレ挿入雄 SD ラット（1 群各 3 例）にイコトロキンラを 10 mg/kg の用量で単回経口投与して，イコトロキンラの曝露量に対する消化管に存在する胆汁の影響を評価した【2.6.5.3 H】。溶媒は脱イオン水（pH 3）を用いた。投与後 24 時間までの血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。

PK パラメータを表 2.6.4-8 に示す。イコトロキンラの曝露量は，偽手術を施した対照群（胆管カニューレ未挿入）のラットと比較して胆管カニューレ挿入ラットでわずかに高かった。この結果から，消化管に存在する胆汁がイコトロキンラの曝露量に影響する可能性が示された。

表 2.6.4-8 胆管カニューレ挿入及び未挿入ラットにイコトロキンラを単回経口投与したときの PK パラメータ（平均値 ± SD）

Route	Sex	Dose (mg/kg)	Bile-duct Cannula	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	*F* (%) [c]
Oral	M	10	No	7.22 ± 1.82	1 [0.5-2]	24.9 ± 4.37	37.2 [b]	0.131 ± 0.0229
			Yes	10.5 ± 0.518	1 [0.5-1]	37.9 ± 8.97	41.4 [b]	0.217

Icotrokinra was formulated as a solution. All animals had undergone bile-duct cannulation surgery were administered icotrokinra with and without bile-duct cannula insertion.
N=3/group
[a] Median [minimum-maximum]; not in the report therefore calculated.
[b] N ≤ 2
[c] Based on AUC_{last} using the mean AUC_{last} value (3,805 h·ng/mL) from the 2 mg/kg IV dose from Study FK13750
C_{max} = maximum observed plasma concentration; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last measurable concentration; *F* = absolute bioavailability; M = male; N = number; SD = standard deviation; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.5/FK14275

(6) ラットにイコトロキンラ[redacted]及び塩酸塩を単回経口投与したときの薬物動態

資料番号 4.2.2.2.6

摂食下の雄 SD ラット（1 群各 3 例）に，イコトロキンラ[redacted]及びイコトロキンラ塩酸塩を 70 及び 200 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中 PK を比較した【2.6.5.3 I】。溶媒は 50 mmol/L リン酸緩衝液（pH 7.4）を使用した。投与後 24 時間までの血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。

PK パラメータを表 2.6.4-9 に示す。単回経口投与後のイコトロキンラ[redacted]とイコトロキンラ塩酸塩の曝露量（C_{max} 及び AUC）は同程度であった。

表 2.6.4-9 ラットにイコトロキンラ[redacted]又はイコトロキンラ塩酸塩を単回経口投与したときの PK パラメータ（平均値 ± SD）

Route	Sex	Dose (mg)	Salt Form	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	*F* [c] (%)
Oral	M	70	[redacted]	19.6 ± 2.66	2 [2-2]	95.6 ± 20.0	133 [b]	2.18 [b]	0.0718 ± 0.0150
			Hydrochloride	20.1 ± 3.76	2 [2-2]	90.1 ± 16.9	103 [b]	1.87 [b]	0.0672 [b]
		200	[redacted]	58.9 ± 3.90	1 [1-2]	302 ± 72.6	366 [b]	4.00 [b]	0.0892 [b]
			Hydrochloride	53.4 ± 15.7	2 [1-2]	283 ± 83.4	446 [b]	12.4 [b]	0.0743 ± 0.0219

Icotrokinra was formulated as a solution.
N=6/study
[a] Median [minimum-maximum]; not in the report therefore calculated
[b] N≤ 2
[c] Based on AUC_{last} using the mean AUC_{last} value (3,805 h·ng/mL) from the 2 mg/kg IV dose (4.2.2.2.4/FK13750)
AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last measurable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; *F* = absolute bioavailability; M = male; N = number; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.6/FK13969

2.6.4.3.2.3　イヌ

(1) イヌにイコトロキンラを単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態

資料番号 4.2.2.2.7

絶食下の雄ビーグル犬（1 群各 3 例）にイコトロキンラを，0.5 mg/kg の用量で単回静脈内又は 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中 PK を評価した【2.6.5.3 J】。静脈内投与時及び経口投与時の溶媒は，それぞれ 10 mmol/L PBS（pH 7.4）及び 50 mmol/L PBS（pH 7.4）を用いた。いずれの試験も投与後 24 時間までの血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。

PK パラメータを表 2.6.4-10 に示す。静脈内投与したときのイコトロキンラの $t_{1/2}$ は 3.4 時間であり，短かった。V_{ss} は 0.402 L/kg，CL は 1.37 mL/min/kg であり，小さかった。

経口投与後のバイオアベイラビリティは低く，0.67%であった。経口投与後の t_{max} は 0.5 時間であった。

表 2.6.4-10 イヌにイコトロキンラを単回静脈内又は経口又投与したときの PK パラメータ（平均値 ± SD）

Route	Sex	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	CL (mL/min/kg)	V_z (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	*F* (%)
IV	M	0.5	8,160 ± 441 [b]	-	5,900 ± 272	6,070 ± 133	1.37 ± 0.0300	0.402 ± 0.0755	3.4 ± 0.67	-
Oral	M	10	169 ± 76.0	0.5 [0.5-1]	581 ± 249	807 [c]	-	-	6.0 [c]	0.67 [c]

Icotrokinra was formulated as a solution.
N=3/group
[a] Median [minimum – maximum]; not in the report, therefore calculated
[b] C_0 is presented.
[c] N=2
- = not calculated/not applicable; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; C_0 = back-extrapolated initial concentration at the dose time; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; *F* = oral bioavailability; IV = intravenous; M = male; N = number; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration; V_z = volume of distribution based on the terminal phase
Source: 4.2.2.2.7/FK13847

(2) イヌにイコトロキンラを単回経口投与したときの食餌の影響

資料番号 4.2.2.2.8

雄ビーグル犬（6 例）にイコトロキンラを単回経口投与したときの血漿中曝露量に対する食餌の影響を，7 日間の休薬期間を設けたクロスオーバー試験で評価した【2.6.5.3 K】。絶食下（投与日前日の夜から投与後 4 時間まで絶食）又は摂食下（投与日前日の夜は絶食させ，投与直前に給餌）のイヌにイコトロキンラ（フィルムコーティング IR 錠）を 100 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中 PK を評価した。絶食下の条件では，ヒトの胃内 pH を模倣するため，イコトロキンラを投与する 10 分前に 0.1 mol/L HCl/KCl 緩衝液（pH 1.4）20 mL を経口投与した。また，イコトロキンラの投与後に 2～3 mL の水を経口投与した。投与後 48 時間までの血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。

PK パラメータを表 2.6.4-11 に示す。t_{max} は絶食下投与後及び摂食下投与後でそれぞれ 2 及び 1 時間であった。摂食下投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）は絶食下投与後の曝露量と比較して顕著に小さく，絶食下投与時に対する摂食下投与時のイコトロキンラの相対的バイオアベイラビリティは 20.7%であった。

表 2.6.4-11 摂食下又は絶食下のイヌにイコトロキンラ（フィルムコーティング IR 錠）を単回経口投与したときの PK パラメータ（平均値 ± SD）

Route	Sex	Dose (mg)	Feeding	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	F_{rel} [b] (%)
Oral	M	100	Fasted	96.7 ± 37.1	2 [1-3]	482 ± 160	518 ± 186	5.27 ± 3.77	-
			Fed	16.9 ± 8.95	1 [1-8]	89.0 ± 59.0	99.5 ± 63.4	4.15 ± 3.56	20.7 ± 12.4

N=6/study
Ten minutes prior to oral administration of the test article, the animals received 20 mL of 0.1 mol/L HCl/KCl buffer solution at pH 1.4 to mimic human stomach pH. Following dosing of icotrokinra, 2 to 3 mL of water was given to each animal.
[a] Median [minimum-maximum]
[b] Based on AUC_{inf}
- = not calculated/not applicable; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last measurable concentration; F_{rel} = relative bioavailability; M = male; N = number; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.8/FK14272

(3) イヌにイコトロキンラ（IR 錠）を単回経口投与したときの薬物動態

資料番号 4.2.2.2.9

絶食下の雄ビーグル犬（6 例）に複数のイコトロキンラ製剤（錠剤）を 50 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中 PK を，6～7 日間の休薬期間を設けた 3 期無作為化クロスオーバー試験で評価した【2.6.5.3 L】。本試験で評価した製剤は，対照製剤である錠剤（[redacted]），IR 錠 1（JNJ-77242113-n[redacted]）及び IR 錠 2（JNJ-77242113-[redacted]）である。ヒトの胃内 pH を模倣するため，イコトロキンラを経口投与する 10 分前に，イヌに 0.1 mol/L HCl/KCl 緩衝液（pH 1.4）20 mL を経口投与した。また，イコトロキンラの投与後に 2 mL の水を経口投与した。投与後 24 時間までの血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。

PK パラメータを表 2.6.4-12 に示す。IR 錠 1 及び 2 の曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は，対照製剤と同程度であった。検討した全ての製剤で，t_{max} は 0.75～2 時間であった。

表 2.6.4-12 絶食下のイヌにイコトロキンラ（IR 錠）を単回経口投与したときの PK パラメータ（平均値 ± SD）

Route	Sex	Dose (mg)	Formulation	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Oral	M	50	50 mg [redacted]	64.9 ± 20.6	1 [0.5-2]	331 ± 107	341 ± 99.8	4.30 ± 1.09
			50 mg IR formulation 1 (JNJ-77242113-[redacted])	73.2 ± 34.7	0.75 [0.25-2]	314 ± 193	331 ± 188	3.75 ± 1.71
			50 mg IR formulation 2 (JNJ-77242113-[redacted])	54.5 ± 26.9	2 [1-2]	286 ± 164	316 ± 174	3.77 ± 1.39

N=6/study
Ten minutes prior to oral administration of the test article, the animals received 20 mL of 0.1 M HCl/KCl buffer solution at pH 1.4 to mimic human stomach pH. Following dosing of icotrokinra, 2 to 3 mL of water was given to each animal.
[a] Median [minimum-maximum]
- = not calculated/not applicable; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last measurable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; HCl = hydrochloric acid; IR = immediate release; KCl = potassium chloride; M = male; N = number; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.9/FK14353

(4) イヌにイコトロキンラ（フィルムコーティング IR 錠）を単回経口投与したときの薬物動態

資料番号 4.2.2.2.10

絶食下の雄ビーグル犬（6 例）に複数のイコトロキンラ製剤を単回経口投与したときの血漿中 PK を，7 日間の休薬期間を設けた 3 期無作為化クロスオーバー試験で評価した【2.6.5.3 M】。本試験で評価した製剤は，[redacted]（100 mg フィルムコーティング IR 錠），並びに[redacted]（100 mg フィルムコーティング IR 錠）及び[redacted]（200 mg フィルムコーティング IR 錠）であり，いずれも 200 mg の用量（100 mg 錠×2 又は 200 mg 錠×1）で経口投与した。ヒトの胃内 pH を模倣するため，イコトロキンラを経口投与する 10 分前に，イヌに 0.1 mol/L HCl/KCl 緩衝液（pH 1.4）20 mL を経口投与した。また，イコトロキンラの投与後に 2 mL の水を経口投与した。投与後 24 時間までの血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。

PK パラメータを表 2.6.4-13 に示す。検討した全ての製剤で，t_{max} は 1～2 時間であった。[redacted]（100 mg 錠×2）と比較したときのイコトロキンラの曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）は，[redacted]（100 mg 錠×2）でわずかに高く，[redacted]（200 mg 錠×1）で同程度であった。

表 2.6.4-13 絶食下のイヌにイコトロキンラ（フィルムコーティング IR 錠）を単回経口投与したときの PK パラメータ（平均値 ± SD）

Route	Sex	Dose (mg)	Formulation	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)
Oral	M	200	[redacted] tablet ([redacted] 100 mg FCT [2×100 mg tablet])	188 ± 56.9	2 [1–2]	1,090 ± 404	1,010 ± 292
			[redacted] tablet ([redacted] 100 mg FCT [2×100 mg tablet])	298 ± 223	1 [0.5-2]	1,480 ± 667	1,540 ± 844
			[redacted] tablet ([redacted] 200 mg FCT [1×200 mg tablet])	210 ± 64.9	2 [1-2]	1,210 ± 367	1,320 ± 451

N=6/study
Ten minutes prior to oral administration of the test article, the animals received 20 mL of 0.1 M HCl/KCl buffer solution at pH 1.4 to mimic human stomach pH. Following dosing of icotrokinra, 2 mL of water was given to each animal.
[a] Median [minimum-maximum]; not in the report therefore calculated
AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last measurable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; FCT = film-coated tablet; HCl = hydrochloric acid; KCl = potassium chloride; M = male; N = number; SD = standard deviation; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.10/FK14413

2.6.4.3.2.4 サル

(1) サルにイコトロキンラを単回静脈内投与したときの薬物動態

資料番号 4.2.2.3.7

雌カニクイザル（4 例）にイコトロキンラを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 PK を評価した【2.6.5.3 N】。溶媒は 20% HP-β-CD 脱イオン水（リン酸で pH 3 ± 0.1 に調整）を使用した。投与後 8 時間までの血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。本試験内で検討した組織分布の結果は 2.6.4.4.2.2(3)に示す。

PK パラメータを表 2.6.4-14 に示す。静脈内投与後の $t_{1/2}$ は 2.83 時間であり，短かった。V_{ss} は 0.348 L/kg，CL は 1.84 mL/min/kg であり，小さかった。

表 2.6.4-14 サルにイコトロキンラを単回静脈内投与したときの PK パラメータ（平均値 ± SD）

Route	Sex	Dose (mg/kg)	C_0 (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
IV	F	1	7,340 ± 761 [a]	8,140 ± 626	9,060 ± 582	1.84 ± 0.115	0.348 ± 0.0556	2.83 ± 0.173

Icotrokinra was formulated as a solution.
N=4
[a] N=3
AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL = clearance; C_0 = back-extrapolated initial concentration at the dose time; F = female; IV = intravenous; N = number; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state
Source: 4.2.2.3.7/FK14151

(2) サルにイコトロキンラを単回静脈内又は経口投与したときの薬物動態

資料番号 4.2.2.2.11

絶食下の雄カニクイザル（1 群各 4 例）にイコトロキンラを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与又は 2.5，7.5 及び 22.5 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中 PK を評価した【2.6.5.3

O】。静脈内投与時及び経口投与時の溶媒は，それぞれ PBS 及び 50 mmol/L リン酸緩衝液（pH 7.4）を用いた。投与後 24 時間までの血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。本試験内で検討した糞中代謝物プロファイルの結果は 2.6.4.5.3.2(1)に，排泄の結果は 2.6.4.6.1.2(2)に示す。

PK パラメータを表 2.6.4-15 に示す。静脈内投与したときのイコトロキンラの $t_{1/2}$ は 3.47 時間であり，短かった。V_{ss} は 0.299 L/kg，CL は 1.44 mL/min/kg であり，小さかった。経口投与後の t_{max} は 1～2 時間であった。検討した用量範囲で，イコトロキンラの曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）はおおむね用量に比例して増加した。経口投与時のバイオアベイラビリティは低く，0.25～0.30%であった。

表 2.6.4-15 絶食下のサルにイコトロキンラを単回静脈内又は経口投与したときの PK パラメータ（平均値 ± SD）

Route	Sex	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [b] (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	*F* (%)
IV	M	1	10,119 ± 1,225 [a,c]	-	-	12,021 ± 2,927 [c]	1.44 ± 0.35 [c]	0.299 ± 0.030 [c]	3.47 ± 0.42 [c]	-
Oral	M	2.5	10.95 ± 0.60	2 [1-4]	62.88 ± 17.13	82.23 [d]	-	-	5.58 [d]	0.27
		7.5 [e]	27.83 ± 5.86 [c]	1 [0.5-1]	197.60 ± 24.11 [c]	226.22 ± 29.59 [c]	-	-	6.41 ± 2.09 [c]	0.25
		22.5 [e]	84.28 ± 21.81 [c]	1.5 [1-2]	677.22 ± 326.13 [c]	811.66 ± 301.51 [c]	-	-	5.60 ± 2.02 [c]	0.30

Icotrokinra was formulated as a solution. N=4/group

[a] C_0 for intravenous

[b] Median [minimum-maximum]; not in the report therefore calculated

[c] N=3

[d] N=2

[e] Watery and/or soft feces at approximately 0.5 hours postdose in one animal dosed orally at 7.5 mg/kg and at approximately 0.25 hours and again 14 days postdose in two animals dosed orally at 22.5 mg/kg were observed. It was unclear if these observed clinical findings were test-article related. Icotrokinra treatment was well tolerated in all animals.

- = not calculated/not applicable; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; C_0 = back-extrapolated initial concentration at the dose time; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; *F* = oral bioavailability; IV = intravenous; M = male; N = number; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state

Source: 4.2.2.2.11/[redacted]-010

(3) サルにイコトロキンラを単回経口投与したときの TK

資料番号 4.2.3.1.1

イコトロキンラを非絶食下の雄カニクイザル（1 群各 3 例）に 0/600，50/1000 及び 300 mg/kg の用量で，雌カニクイザル（3 例）に 300 mg/kg の用量で単回経口投与したときの TK を評価した【2.6.5.3 P】。0 mg/kg（溶媒）群は 3 日間の休薬期間を設けた後，イコトロキンラを 600 mg/kg の用量で投与した。50 mg/kg 群は 6 日間の休薬期間を設けた後，イコトロキンラを 1000 mg/kg の用量で投与した。溶媒は滅菌水（0.2 mol/L リン酸で pH 2.9～3.1 に調整）を使用した。投与後 24 時間までの血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。

TK パラメータを表 2.6.4-16 に示す。雄では，検討した用量範囲でイコトロキンラの曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量比をわずかに下回って増加した。t_{max} は 1～2 時間であった。300 mg/kg 群の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）は雌雄で同程度であった。

表 2.6.4-16 サルにイコトロキンラを単回経口投与したときの TK パラメータ（平均値 ± SD）

Sex	Group	Dose (mg/kg)	t_{max} [a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)
M	2	50	1 [1-1]	231 ± 173	1,140 ± 583	1,630 [b]
	3	300	2 [1-2]	1,190 ± 837	5,450 ± 2,420	6,080 ± 2,510
	1	600 [c]	2 [1-2]	1,390 ± 423	7,620 ± 756	8,540 ± 744
	2	1000 [d]	1 [1-1]	1,850 ± 1,010	9,560 ± 3,000	11,000 ± 3,340
F	3	300	1 [1-2]	1,540 ± 514	7,120 ± 2,140	7,780 ± 2,270

Icotrokinra was formulated as a solution.
N=3/group/sex
[a] Median [minimum-maximum]
[b] N=2
[c] Animals in the 0 (vehicle)/600 mg/kg dose group (Group 1) were given a 3-day washout period and then were dosed at 600 mg/kg on Day 5 of the dosing phase. All plasma concentrations after dosing at 0 mg/kg (vehicle) were below the limit of quantitation (LLOQ = 1 ng/mL).
[d] Animals in the 50 mg/kg dose group (Group 2) were given a 6-day washout period and then were dosed at 1000 mg/kg on Day 8 of the dosing phase.
AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; N = number; SD= standard deviation; t_{max} = time to reach the maximum plasma concentration.
Source: 4.2.3.1.1/[redacted]-001

2.6.4.3.3 反復投与時の薬物動態

2.6.4.3.3.1 マウス

(1) マウスにイコトロキンラを 1 カ月間反復経口投与したときの TK

資料番号 4.2.3.4.2.1

非絶食下の雌雄野生型 rasH2-Wt マウス（CByB6F1 ハイブリッドマウス）にイコトロキンラを 0，150，500 及び 1500 mg/kg/日の用量で 1 カ月間反復経口投与したときの TK を評価した（1 群雌雄各 3 例/時点）【2.6.5.4 A】。溶媒は脱イオン水（リン酸で pH 3 ± 0.1 に調整）を使用した。Day 1 及び 28 に血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。また，Day 1 及び 28 の投与前血漿試料を用いて ADA 及び ADA 非結合型イコトロキンラを分析した。

TK パラメータを表 2.6.4-17 に示す。イコトロキンラの曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は，Day 28 の雌の 150 mg/kg/日群において曝露量が雄の約 2 倍であったことを除き，雌雄でおおむね同程度であった。雌雄のいずれにおいても，イコトロキンラの曝露量の増加は Day 1 及び 28 ともに用量比を下回った。t_{max} は 1～4 時間であった。反復投与後のイコトロキンラの累積は，雌の 150 及び 500 mg/kg/日群でのみ認められ，Day 28 の AUC_{last} は Day 1 と比較してそれぞれ 4.91 及び 2.41 倍であった。

反復投与後（Day 28）において ADA は，150 mg/kg/日群の 6 例中 5 例，500 mg/kg/日群の 6 例中 4 例及び 1500 mg/kg/日群の 6 例中 2 例で認められた。ADA 非結合型イコトロキンラの曝露量は，総イコトロキンラの曝露量に対して 82～98%であり，総イコトロキンラの曝露量と同程度であった。

500 及び 1500 mg/kg/日群について，1 カ月間反復経口投与後に *ex vivo* で IL-23R を介した IL-17 の産生誘導が約 75%阻害されたことから，反復投与後に薬理活性が確認された【2.6.6.5.1.1】。

表 2.6.4-17 マウスにイコトロキンラを 1 カ月間反復経口投与したときの TK パラメータ

Day	Sex	Dose (mg/kg/day)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AR [a]
1	M	150	2	86.4	672	-
	F	150	1	110	501	-
	M	500	1	278 [b]	1,590 [b]	-
	F	500	1	182	1,080	-
	M	1500	2	364	2,980	-
	F	1500	2	326	1,980	-
28	M	150	1	159	1,090	1.62
	F	150	2	191	2,460	4.91
	M	500	1	354	2,490	1.56 [b]
	F	500	4	367	2,600	2.41
	M	1500	2	499	3,680	1.24
	F	1500	4	333	2,910	1.47

N=3/timepoint/sex/group
Icotrokinra was formulated as a solution.
Composite TK parameters were calculated based on mean plasma concentration-time profiles.
[a] Based on AUC_{last}
[b] Excludes one male with unusually high concentration at 1 hour postdose on Day 1.
- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time corresponding to the last measurable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; M = male; N = number; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.3.4.2.1/TOX15201

(2) マウスにイコトロキンラを 26 週間反復経口投与したときの TK

資料番号 4.2.3.4.2.2

26 週間がん原性試験において，非絶食下の雌雄 rasH2-Tg マウス［CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウス］にイコトロキンラを 0，50，150 及び 500 mg/kg/日の用量で 26 週間反復経口投与したときの TK を評価した（1 群雌雄各 3 例/時点）【2.6.5.4 B】。溶媒は脱イオン水（リン酸で pH 3 ± 0.1 に調整）を使用した。Day 1，87 及び 182 に血漿中の総イコトロキンラ及び ADA 非結合型イコトロキンラ濃度を測定した。また，TK 評価群の Day 87 及び 182 の投与前血漿試料，並びに主群の Day 189 の血漿試料を用いて ADA を分析した。

TK パラメータを表 2.6.4-18 に示す。t_{max} は Day 1 で 1～2 時間，Day 87 で 2～4 時間，Day 182 で 1～24 時間であった。t_{max} と投与期間，用量又は性別に一貫した関連は認められなかった。イコトロキンラの曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は，概して雄と比較して雌で高値を示した。イコトロキンラの曝露量は用量に比例して又は用量比を下回って増加する傾向が認められたものの，イコトロキンラの曝露量に個体間差が認められたため，用量比例性を明確には評価できなかった。反復投与後の曝露量は Day 1 よりも概して高値を示し，累積比は 2.1～23 であった。

ADA を評価したマウスの大部分（70～91%）が ADA 陽性であった。ADA 陽性例では，ADA がイコトロキンラに結合してイコトロキンラの循環血中半減期が延長することで，イコトロキンラの CL が低下する可能性がある。しかし，本試験ではほとんどのマウスが ADA 陽性であったため，ADA 陽性群と ADA 陰性群の間でイコトロキンラの曝露量を比較することはできなかった。なお，イコトロキンラを投与した全てのマウスで ADA 非結合型イコトロキンラの曝露が確認され，その曝露量は総イコトロキンラ曝露量の 13～110%であった。

表 2.6.4-18 マウスにイコトロキンラを 26 週間反復経口投与したときの TK パラメータ

Day	Sex	Dose (mg/kg/day)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AR [a]
1	M	50	1	44.9	128	-
	F	50	1	36.2	107	-
	M	150	1	129	506	-
	F	150	2	73.9	363	-
	M	500	2	238	1,330	-
	F	500	2	123	836	-
87	M	50	4	57.7	867	6.8
	F	50	2	259	2,450	23
	M	150	2	166	1,210	2.4
	F	150	4	211	2,150	5.9
	M	500	2	393	2,250	1.7
	F	500	2	217	2,020	2.4
182	M	50	24	267	2,780	22
	F	50	4	182	1,060	10
	M	150	2	212	1,360	2.7
	F	150	2	549	1,930	5.3
	M	500	1	382	2,780	2.1
	F	500	8	363	6,700	8.0

N=3/timepoint/sex/group
Icotrokinra was formulated as a solution.
Composite TK parameters were calculated based on mean plasma concentration-time profiles.
[a] $AUC_{last\ Day\ X}/AUC_{last\ Day\ 1}$
- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time corresponding to the last measurable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; M = male; N = number; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.3.4.2.2/TOX15455

2.6.4.3.3.2 ラット

(1) ラットにイコトロキンラを 7 日間反復経口投与したときの TK

資料番号 4.2.3.2.1

7 日間探索的反復経口投与毒性試験において，イコトロキンラを，非絶食下の雄 SD ラットに 0，50，300 及び 1000 mg/kg/日の用量で，雌 SD ラットに 0 及び 300 mg/kg/日の用量で 7 日間反復経口投与したときの TK を評価した（1 群雌雄各 3 例/時点）【2.6.5.4 C】。溶媒は滅菌水（リン酸で pH 3.0 に調整）を使用した。Day 0 及び 6 に血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。本試験内で検討した組織分布の結果は 2.6.4.4.2.1(4)に示す。

TK パラメータを表 2.6.4-19 に示す。t_{max} は 0.5～3 時間であった。イコトロキンラの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）は，Day 0 及び 6 のいずれにおいても 50～300 mg/kg/日の用量範囲では用量に比例して増加し，300～1000 mg/kg/日の用量範囲では Day 0 では用量比を上回って，Day 6 では用量に比例して増加した。反復投与後（Day 6）のイコトロキンラの曝露量は，Day 0 と比較して 50 及び 300 mg/kg/日群では同程度又はわずかに高く，1000 mg/kg/日群では低かった。顕著な性差は認められなかった。

表 2.6.4-19 ラットにイコトロキンラを 7 日間反復経口投与したときの TK パラメータ

Day	Sex	Dose (mg/kg/day)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	AR [a]
0	M	50	0.5	11.0	119	-
		300	3	66.3	524	-
		1000	0.5	4,400	6,140	-
	F	300	1	64.5	666	-
6	M	50	3	18.0	127	1.1
		300	3	110	727	1.4
		1000	3	219	2,070	0.34
	F	300	0.5	88.5	778	1.2

The first day of dosing was designated as Day 0.
Icotrokinra was formulated as a solution.
N=3/timepoint/sex/group
Composite TK parameters were calculated based on mean plasma concentration-time profiles.
[a] Not in the report; calculated based on the AUC_{0-24h} values.
- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; M = male; N = number; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.3.2.1/TOX13986

(2) ラットにイコトロキンラを 2 週間反復経口投与したときの TK

資料番号 4.2.3.2.2

非絶食下の雌雄 SD ラットにイコトロキンラを 0，70，200 又は 600 mg/kg/日の用量で 2 週間反復経口投与したときの TK を評価した（1 群雌雄各 3 例/時点）【2.6.5.4 D】。溶媒は 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.4 ± 0.1）を使用した。Day 1 及び 14 に血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。本試験内で検討した組織分布の結果は 2.6.4.4.2.1(5) に示す。

TK パラメータを表 2.6.4-20 に示す。t_{max} は，Day 1 では 0.5～2 時間，Day 14 では 1～4 時間であった。イコトロキンラの曝露量は，Day 14 の 600 mg/kg/日群では雄と比較して雌で 2 倍以上高値が認められたものの，概してイコトロキンラの曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）に顕著な性差は認められなかった。Day 1 におけるイコトロキンラの曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は，雄で C_{max} が用量比を下回って増加したことを除き，おおむね用量に比例して増加した。Day 14 におけるイコトロキンラの曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は，Day 14 の 600 mg/kg/日群の雄の曝露量が低用量群と比較して低値であったことを除き，70～600 mg/kg/日の用量範囲で用量比を下回って増加した。反復投与後（Day 14）のイコトロキンラの曝露量の累積比は 4.51～46.7 であり，反復投与後に顕著な曝露量の増加が認められた。

表 2.6.4-20 ラットにイコトロキンラを 2 週間反復経口投与したときの TK パラメータ（平均値 ± SE）

Day	Sex	Dose (mg/kg/day)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AR[a]
1	M	70	1	42.3 ± 4.63	159 ± 10.3	-
	F	70	2	24.0 ± 1.62	164 ± 6.95	-
	M	200	1	68.6 ± 19.8	576 ± 54.6	-
	F	200	2	53.6 ± 3.39	383 ± 36.6	-
	M	600	0.5	142 ± 2.91	1,220 ± 125	-
	F	600	2	147 ± 14.0	736 ± 42.5	-
14	M	70	1	426 ± 192	7,420 ± 2,320	46.7
	F	70	4	328 ± 109	4,540 ± 1,950	27.7
	M	200	4	685 ± 243	9,200 ± 1,040	16.0
	F	200	2	541 ± 189	9,910 ± 2,170	25.9
	M	600	4	451 ± 129	5,490 ± 1,050	4.51
	F	600	1	1,170 ± 187	13,900 ± 4,880	18.9

Icotrokinra was formulated as a solution.
N=3/timepoint/sex/group
[a] Based on AUC_{last}
- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; M = male; N = number; SE = standard error; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.3.2.2/[redacted]-013

(3) ラットにイコトロキンラを 1 カ月間反復経口投与したときのイコトロキンラ及び 不純物E* の TK

資料番号 4.2.3.7.6.1

不純物の 1 カ月間安全性確認試験において，非絶食下の雄 SD ラットにイコトロキンラを 0，70 及び 200 mg/kg/日の用量で 1 カ月間反復経口投与したときのイコトロキンラ及び不純物である　　不純物E*　　の TK を評価した（1 群 3～4 例/時点）【2.6.5.4 E】。溶媒は脱イオン水（リン酸で pH 3 ± 0.1 に調整）を使用した。Day 1 及び 28 に血漿中イコトロキンラ及び 不純物E* の濃度を測定した。

トキシコキネティクス TK パラメータを表 2.6.4-21 に示す。Day 1 及び 28 におけるイコトロキンラの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）は，検討した用量範囲（70～200 mg/kg/日）で用量に比例して増加した。また，反復投与後（Day 28）のイコトロキンラ曝露量の累積比は 31～56 であり，反復投与後に顕著な曝露量の増加が認められた。これは ADA の生成によるものと考えられた。

Day 1 の　　不純物E*　　濃度は，70 mg/kg/日群では定量下限（1.0 ng/mL）未満であり，200 mg/kg/日群では一部の試料でのみ検出されたもののその存在量はわずかであった。したがって，初回投与時のイコトロキンラの用量と 不純物E* の曝露量の関連を評価することはできなかった。反復投与後の Day 28 における 不純物E* の曝露量は，検討した用量範囲（70～200 mg/kg/日）で用量の増加に伴って増加した。

Day 1 のイコトロキンラに対する 不純物E* の曝露量（C_{max}）比は 0.011 であった。反復投与後の Day 28 において，イコトロキンラに対する 不純物E* の曝露量比は，70 及び 200 mg/kg/日群それぞれで C_{max} 比が 0.028 及び 0.023，$AUC_{0\text{-}24h}$ 比が 0.026 及び 0.025 であった。

表 2.6.4-21 ラットにイコトロキンラを 1 カ月間反復経口投与したときの TK パラメータ

Day	Sex	Dose (mg/kg/day)	Analyte	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	AR [a]
1	M	70	Icotrokinra	2	25.6	182	-
	M	70	不純物E*	- [b]	- [b]	- [b]	- [b]
	M	200	Icotrokinra	2	76.3	467	-
	M	200	不純物E*	0.5	0.820	- [c]	-
28	M	70	Icotrokinra	1	645	10,200	56
	M	70	不純物E*	8	17.7	264	-
	M	200	Icotrokinra	0.5	1,540	14,700	31
	M	200	不純物E*	0.5	35.1	367	43

Icotrokinra was formulated as a solution.
N=3 to 4/timepoint/group
[a] Based on AUC_{0-24h}
[b] All plasma concentrations were below the LLOQ of 1.0 ng/mL
[c] Not reported due to less than 3 consecutive quantifiable concentrations
Composite TK parameters were calculated based on mean plasma concentration-time profiles.
- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{0-24h} = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours postdose; C_{max} = maximum observed plasma concentration; M = male; N = number; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.3.7.6.1/TOX16245

(4) ラットにイコトロキンラを 6 週間反復経口投与したときの TK 及び腸管バリアへの影響

資料番号 4.2.2.2.12

6 週間反復投与毒性試験において，非絶食下の雄 SD ラットに，イコトロキンラを 0，5，20 及び 70 mg/kg/日の用量で 6 週間反復経口投与したときの TK を評価した（1 群各 3 例/時点）【2.6.5.4 F】。溶媒は 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.4 ± 0.1）を使用した。Day 1，14，28 及び 42 に血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。また，本試験ではイコトロキンラの腸管バリアに対する影響を評価するために，Day 13 及び 41 においてイコトロキンラを投与した約 1.5 時間後に FD4 を経口投与し，FD4 の投与後 1，2 及び 4 時間に血漿中 FD4 濃度を測定した。

TK パラメータを表 2.6.4-22 に示す。イコトロキンラの t_{max} は，Day 1 では 1～2 時間，Day 14 では 1～4 時間，Day 28 及び 42 では 2～4 時間であった。Day 1，28 及び 42 におけるイコトロキンラの曝露量の増加は，Day 42 における AUC_{last} の増加が用量比例性を下回る傾向を示したことを除き，おおむね用量比例性を示した。Day 14 におけるイコトロキンラの曝露量は概して用量比を上回って増加した。

Day 1 の $t_{1/2}$ は短かったものの，Day 42 の $t_{1/2}$ は Day 1 と比較して顕著に長く，反復投与後に $t_{1/2}$ の延長が認められた。Day 14，28 及び 42 のイコトロキンラの AUC_{last} は，Day 1 と比較して概して顕著に高値を示した。累積比は最大で 200 以上であり，反復投与後に顕著な曝露量の増加が認められた。本試験ではおおむね Day 14 以降に全てのラットで高値の ADA が検出されたことから，反復投与後の曝露量の増加は ADA に起因する可能性が示された。

イコトロキンラを経口投与したとき，溶媒対照群とイコトロキンラ投与群の血漿中 FD4 濃度は同程度であり，イコトロキンラ投与によるラットの腸管バリア機能への影響は認められなかった。

表 2.6.4-22 ラットにイコトロキンラを 6 週間反復経口投与したときの TK パラメータ（平均値 ± SE）

Day	Sex	Dose (mg/kg/day)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AR [a]
	M	5	2	2.97 ± 0.634	10.3 ± 1.34	-	-
1	M	20	2	12.0 ± 2.22	66.7 ± 10.7	9.20 [b]	-
	M	70	1	38.0 ± 10.8	139 ± 9.94	2.10	-
	M	5	1	3.10 ± 0.301	11.3 ± 0.622	2.44	1.09
14	M	20	2	131 ± 41.0	1,410 ± 556	-	21.1
	M	70	4	429 ± 218	5,460 ± 1,510	-	39.3
	M	5	2	96.2 ± 19.4	1,380 ± 252	-	134
28	M	20	4	337 ± 124	7,150 ± 1,020	-	107
	M	70	4	1,460 ± 567	21,700 ± 4,490	-	157
	M	5	2	138 ± 27.1	3,050 ± 471	405 [b, c]	222
42	M	20	4	441 ± 158	9,190 ± 1,880	863 [b, c]	105
	M	70	4	1,330 ± 476	24,300 ± 4,780		132

Icotrokinra was formulated as a solution.
N=3/timepoint/group
[a] $AUC_{last\ Day\ X}/AUC_{last\ Day\ 1}$
[b] The R squared adjusted value for the regression was <0.7.
[c] The elimination half-life was calculated over a collection period of less than two half-lives.
- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; M = male; N = number; SE = standard error; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.12/[redacted]-023

(5) ラットにイコトロキンラを 6 週間反復経口投与したときの TK

資料番号 4.2.3.2.3

6 週間反復経口投与毒性試験において，非絶食下の雌雄 SD ラットにイコトロキンラを 0，5，20 及び 70 mg/kg/日の用量で 6 週間反復経口投与したときの TK を評価した（1 群雌雄各 3 例/時点）【2.6.5.4 G】。溶媒は 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.5 ± 0.1）を使用した。Day 1 及び 42 に血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。また，Day 42 に血漿中の ADA 非結合型イコトロキンラ濃度を測定した。さらに，Day 1 及び 42 の投与前及び投与後 30 分に血漿中 ADA を評価した。

TK パラメータを表 2.6.4-23 に示す。イコトロキンラの t_{max} は，Day 1 では 0.5～2 時間（雄）及び 0.5～1 時間（雌），Day 42 では 2～4 時間（雄）及び 1～4 時間（雌）であった。曝露量は雌雄で同程度であり，各時点で用量に比例して増加又は用量比をわずかに下回って増加した。雌雄ともに，イコトロキンラの曝露量は Day 1 と比較して Day 42 に顕著に高値を示し，累積比は雄で 85～289，雌で 106～239 であった。イコトロキンラの曝露量に一貫した性差は認められなかった。

イコトロキンラを投与したラット（35 例）のうち，試料量が十分でなかったために ADA を評価できなかった 1 例を除き，全例で ADA が認められた。ADA の産生により，ADA がイコトロキンラに結合することでイコトロキンラの CL が低下し，イコトロキンラの循環血中半減期が延長した可能性が考えられる。本試験で ADA を評価した全例が ADA 陽性であったため，ADA 陽性群と ADA 陰性群の間で血漿中濃度推移を比較することはできなかった。ADA 非結合型イコトロキンラの曝露量は，総イコトロキンラの曝露量の 7.6～13.4%であった。

表 2.6.4-23 ラットにイコトロキンラを 6 週間反復経口投与したときの TK パラメータ

Day	Sex	Dose (mg/kg/day)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	AR [a]
1	M	5	2	4.84	17.3	-
	F	5	0.5	2.01	7.01	-
	M	20	0.5	8.38	28.2 [b]	-
	F	20	1	5.33	27.6	-
	M	70	2	15.4	110	-
	F	70	0.5	26.4	115	-
42	M	5	4	74.6	1,470	85.0
	F	5	2	109	1,680	239
	M	20	4	434	8,160	289 [c]
	F	20	4	181	3,520	127
	M	70	2	614	11,300	103
	F	70	1	720	12,100	106

Icotrokinra was formulated as a solution.
N= 3/timepoint/sex/group
Composite TK parameters were generated from mean plasma concentration-time profiles.
[a] Based on AUC_{0-24h}
[b] AUC_{0-8h}
[c] $AUC_{0-24h\ Day\ 42}/AUC_{0-8h\ Day\ 1}$
- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{0-Xh} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to X hours; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; M = male; N = number; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.3.2.3/TOX14488

(6) ラットにイコトロキンラを 6 カ月間反復経口投与したときの TK

資料番号 4.2.3.2.4

6 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復試験において，非絶食下で雌雄 SD ラットにイコトロキンラを 0，1，5 及び 20 mg/kg/日の用量で最長 6 カ月間反復経口投与したときの TK を評価した（1 群雌雄各 3 例/時点）【2.6.5.4 H】。溶媒は脱イオン水（0.85%リン酸水溶液で pH 3 ± 0.1 に調整）を使用した。Day 1，23，58，114 及び 177 に血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。また，Day 23，58，114 及び 177 に血漿中の ADA 非結合型イコトロキンラ濃度を測定した。さらに，全群で Day 58，114 及び 177 の投与前に ADA を分析した。休薬期間終了時（Day 213 剖検前）に採取した血清試料を用いて，NAb を分析した（対照群及び高用量群の雌雄各 8 例）。

TK パラメータを表 2.6.4-24 に示す。血漿中イコトロキンラ濃度の個体間変動は概して大きく，特に反復投与後に顕著であったことから，ADA がイコトロキンラの薬物動態に影響した可能性が考えられた。イコトロキンラの t_{max} は，全ての用量及び性別で，Day 1 は 0.5～2 時間，Day 23，58，114 及び 177 は 0.5～8 時間であった。ばらつきが認められたものの，20 mg/kg/日で反復投与後の C_{max} 及び AUC_{last} が雌よりも雄で約 2.0～5.5 倍高かったことを除き，雌雄の曝露量差は 2 倍未満であり，一貫した性差は認められなかった。イコトロキンラの曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は，Day 114 及び 177 の雌では 5～20 mg/kg/日の範囲で用量の増加にもかかわらず AUC_{last} が同程度であったことを除き，雌雄ともに 1～20 mg/kg/日の範囲で用量の増加に伴って増加した。

最長 6 カ月間の反復投与後，イコトロキンラの曝露量は顕著に増加し，累積比は最大で 292 であった。反復投与後の曝露量は Day 58 までは経時的に増加する傾向が認められたが，その後は緩やかに減少した。

ADA はイコトロキンラを投与したほぼ全てのラットで認められた（1 mg/kg/日で 24 例中 23 例；5 mg/kg/日で 24 例中 24 例；20 mg/kg/日で 23 例中 21 例）。ADA 産生により ADA がイコトロキンラに結合し，循環血中の半減期が延長した可能性が考えられた。本試験のほとんどの動物が ADA 陽性であったため，ADA 陽性群と ADA 陰性群の間で血漿中濃度推移を比較することはできなかった。本試験の後期で認められたイコトロキンラ曝露量の減少の機序は不明であるが，ADA の量，結合親和性又はアビディティの経時的な変化に関連している可能性が高い。ADA 非結合型イコトロキンラの曝露量は，総イコトロキンラ曝露量の 21.3%以下であった。

イコトロキンラを 20 mg/kg/日の用量で 6 カ月間反復経口投与したとき，16 例中 15 例が NAb 陽性であった（20 mg/kg/日以外の用量では評価していない）。NAb 陽性が認められたものの，イコトロキンラを 5 及び 20 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回反復経口投与したとき，Day 177 又は Day 183/184 の投与 2 時間後に採取した検体を用いて *ex vivo* ラット全血アッセイ及び IL-23 発現細胞を用いたレポーターアッセイで評価した結果，薬理活性が認められた【2.6.6.3.1.4】。

表 2.6.4-24 ラットにイコトロキンラを 6 カ月間反復経口投与したときの TK パラメータ

Day	Sex	Dose (mg/kg/day)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	AR [a]
1	M	1	2	0.450	1.31	1.65	-
	F	1	0.5	0.680	1.04	1.43	-
	M	5	1	1.74	6.17	7.08	-
	F [b]	5	0.5	31.6	20.7	23.6	-
	F	5	0.5	1.55	5.64	8.59	-
	M	20	0.5	5.15	24.5	31.5	-
	F	20	0.5	7.07	34.2	34.2	-
23	M	1	4	1.89	3.33	7.10	2.53
	F	1	2	0.565	3.36	7.39	3.23
	M	5	2	15.1	42.7	73.9	6.92
	F	5	8	6.78	93.1	93.1	16.5 [c]
	M	20	8	327	4,530	4,530	185
	F	20	0.5	79.2	1,150	1,150	33.6
58	M	1	1	13.1	146	146	111
	F	1	2	20.0	150	150	144
	M	5	0.5	62.4	1,060	1,060	172
	F	5	4	88.4	1,210	1,210	215 [c]
	M	20	8	533	7,160	7,160	292
	F	20	2	194	2,530	2,530	74.0
114	M	1	2	21.5	271	271	206
	F	1	2	18.2	164	164	158
	M	5	0.5	65.7	901	901	146
	F	5	8	50.1	803	803	142 [c]
	M	20	8	324	4,170	4,170	170
	F	20	2	116	760	760	22.2
177	M	1	4	19.9	255	255	194
	F	1	2	23.3	202	202	194
	M	5	0.5	67.5	659	659	107
	F	5	4	32.4	495	495	87.7 [c]
	M	20	8	168	2,250	2,250	91.7
	F	20	2	82.4	547	547	16.0

Icotrokinra was formulated as a solution.
N=3/timepoint/sex/group
Composite TK parameters were generated from mean plasma concentration-time profiles.
For male fertility evaluation, treated males were mated with naïve females (not dosed with icotrokinra) beginning on Day 64.

[a] Based on $AUC_{last\ Day\ x}/AUC_{last\ Day\ 1}$

[b] Unexpectedly high concentration observed in one female in the 5 mg/kg/day group (Animal 3512) at 0.5 hours postdose on Day 1, the TK parameters were generated including this time point.

[c] Based on the AUC_{last} values calculated without the unexpectedly high concentration observed in one female in the 5 mg/kg/day group (Animal 3512) at 0.5 hours post dose on Day1

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; M = male; N = number; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.3.2.4/TOX14805

(7) ラットにイコトロキンラを 2 年間反復経口投与したときの TK

資料番号 4.2.3.4.1.1

がん原性試験において，非絶食下の雌雄 SD ラットにイコトロキンラを 0，5，10 及び 20 mg/kg/日の用量で 2 年間反復経口投与したときの TK を評価した（1 群雌雄各 3 例/時点）【2.6.5.4 I】。溶媒は脱イオン水（リン酸で pH 3 ± 0.1 に調整）を使用した。Day 1，63（Week 9），182（Week 26），364（Week 52）及び 546（Week 78），Day 630（雄のみ）の血漿

中イコトロキンラ及び ADA 非結合型イコトロキンラ濃度を測定した。Day 1，63，182，364 及び 546 の投与前，並びに Day 630 に ADA を分析した。

TK パラメータを表 2.6.4-25 に示す。一部の群では，血漿中イコトロキンラ濃度に顕著な個体間変動が認められた。t_{max} は，Day 1 で 0.5～2 時間，反復投与後で 0.5～8 時間であった。t_{max} に一貫した経時的変化，用量による変化及び性差は認められなかった。イコトロキンラの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）にも一貫した性差は認められなかった。検討した用量範囲（5～20 mg/kg/日）では，雌雄ともに用量の増加に伴ってイコトロキンラの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）が増加したが，Day 546 及び 630 の雄では増加は認められなかった。結果にばらつきがあったため，明確な用量－曝露関係を評価することはできなかった。

反復投与後の累積比は最大で 110 であり，イコトロキンラ曝露量の顕著な増加が認められた。イコトロキンラの曝露量は Day 63 に最も高値を示し，その後は経時的に緩やかに減少した。

Day 63 以降は全例が ADA 陽性であった。ADA の産生により，ADA がイコトロキンラに結合することでイコトロキンラの CL が低下し，イコトロキンラの循環血中半減期が延長した可能性が考えられた。本試験の後期で認められたイコトロキンラ曝露量の減少の機序は不明であるが，ADA の量，結合親和性又はアビディティの経時的変化に関連している可能性が高い。本試験では全例が ADA 陽性であったため，ADA 陽性群と ADA 陰性群の間で血漿中濃度推移を比較することはできなかった。ADA 非結合型イコトロキンラの曝露量は総イコトロキンラ曝露量の 5.7～45%であり，イコトロキンラを投与した全ての動物で ADA 非結合型イコトロキンラの曝露が確認された。

表 2.6.4-25 ラットにイコトロキンラを 2 年間反復経口投与したときの TK パラメータ

Day	Sex	Dose (mg/kg/day)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	AR [a]
1	M	5	1	2.12	20.4	-
	F	5	0.5	2.94	20.8	-
	M	10	2	4.48	33.5	-
	F	10	2	9.59	40.6	-
	M	20	2	6.91	43.5	-
	F	20	2	30.3	83.0	-
63	M	5	2	115	1,730	84
	F	5	0.5	128	1,980	95
	M	10	2	280	3,650	110
	F	10	1	154	2,240	55
	M	20	1	227	3,400	78
	F	20	2	338	5,160	62
182	M	5	2	55.6	756	37
	F	5	0.5	118	1,110	53
	M	10	2	267	2,570	77
	F	10	8	122	1,840	45
	M	20	4	219	3,330	77
	F	20	4	232	2,580	31
364	M	5	2	40.8	734	36
	F	5	0.558	102	973	47
	M	10	2	80.7	1,100	33
	F	10	1	181	1,790	44
	M	20	2	127	1,910	44
	F	20	0.5	236	2,170	26
546	M	5	2	91.3	516	25
	F	5	0.5	54.3	788	38
	M	10	2	47.4	514	15
	F	10	1	155	1,660	41
	M	20	2	50.7	580	13
	F	20	2	210	2,700	33
630	M	5	2 [2-4] [b]	22.2 ± 3.54	450 ± 90.0	22
	F	5	-	-	-	-
	M	10	2 [1-2] [b]	54.6 ± 51.8	868 ± 792	26
	F	10	-	-	-	-
	M	20	1 [1-2] [b]	22.9 ± 8.72	283 ± 30.2	6.5
	F	20	-	-	-	-

Icotrokinra was formulated as a solution.
N=1 to 3/timepoint/sex/group on Days 1 to 546; N= 3/male on Day 630
[a] Based on $AUC_{0-24h\ Day\ X}/AUC_{0-24h\ Day\ 1}$
[b] Median [minimum – maximum]
Composite TK parameters for Day 1 to 546 were calculated based on mean plasma concentration-time profiles.
TK parameters for Day 630 samples were calculated based on plasma samples obtained from serial sampling. Mean (± SD) values are shown.
- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; M = male; N = number; SD = standard deviation; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.3.4.1.1/TOX15377

(8) 雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験における TK

資料番号 4.2.3.5.1.1

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において，非絶食下の雌 SD ラットにイコトロキンラを 0，5，20 又は 70 mg/kg/日の用量で交配 21 日前から，交配期間中及び GD 7 まで反復経口投与したときの TK を評価した（1 群各 3 例/時点）【2.6.5.4 J】。溶媒は脱イオン水（0.85%リン酸水溶液又は 8.5%リン酸水溶液で pH 3.0 ± 0.1 に調整）を使用した。Day 19（交配前）及び

GD 7 に血漿中イコトロキンラ及び ADA 非結合型イコトロキンラ濃度を測定した。さらに，Day 19 及び GD 7 の投与前に ADA を評価した。

TK パラメータを表 2.6.4-26 に示す。t_{max} は Day 19 で 2～4 時間及び GD 7 で 1～8 時間であった。t_{max} に一貫した経時的変化及び用量による変化は認められなかった。イコトロキンラの曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は，Day 19 と GD 7 のいずれにおいても検討した用量範囲（5～70 mg/kg/日）で用量にほぼ比例して増加した。

Day 19 と GD 7 のイコトロキンラ曝露量を比較したところ，5 mg/kg/日群では累積比が 3.8 であり，反復投与後に曝露量の増加が認められた。20 及び 70 mg/kg/日群では反復投与後に顕著な曝露量の増加は認められなかった。なお，本試験では Day 1 の TK を評価していないことから，初回投与時と比較したときの累積比については評価していない。

イコトロキンラを投与したラットの大部分が ADA 陽性であった（5 mg/kg/日で 20 例中 18 例，20 及び 70 mg/kg/日で 20 例中 20 例）。ADA 非結合型イコトロキンラの曝露量は，総イコトロキンラの曝露量の 5～14%であった。

表 2.6.4-26 雌ラットにイコトロキンラを交配 21 日前から GD 7 まで反復経口投与したときの TK パラメータ

Day	Sex	Dose (mg/kg/day)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} [a] (h·ng/mL)	AR [b]
Day 19	F	5	4	35.6	517	-
		20	4	350	3,570	-
		70	2	564	11,600	-
GD 7	F	5	1	117	1,980	3.8
		20	4	398	5,740	1.6
		70	8	693	12,300	1.1

Icotrokinra was formulated as a solution.
N= 3/timepoint/group (N=20/group for predose on Study Day 19 and GD 7)
Composite TK parameters were generated from mean plasma concentration-time profiles.
[a] AUC_{last} is equal to $AUC_{0\text{-}24h}$
[b] Based on AUC_{last}
- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; GD = Gestation Day; N = number; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.3.5.1.1/TOX14806

(9) ラット胚・胎児発生毒性試験における TK

資料番号 4.2.3.5.2.1

胚・胎児発生に関する試験において，非絶食下の妊娠 SD ラットにイコトロキンラを 0，70，200 及び 1000 mg/kg/日の用量で，GD 6～17（器官形成期）の 12 日間に反復経口投与したときの TK を評価した（1 群各 3 例/時点）【2.6.5.4 K】。溶媒は 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.5 ± 0.1）を使用した。GD 6 及び GD 17 に血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。さらに，GD 17 に ADA 及び ADA 非結合型イコトロキンラ濃度を評価した。

TK パラメータを表 2.6.4-27 に示す。イコトロキンラの t_{max} は 1～4 時間であった。検討した用量範囲（70～1000 mg/kg/日）において，イコトロキンラの曝露量（C_{max} 及び AUC）は，GD 6 では用量比を下回って増加し，GD 17 ではほぼ用量に比例して増加した。GD 6 と GD 17 の曝露量を比較したときの累積比は 4.6～9.0 であり，反復投与後に曝露量の増加が認められた。

イコトロキンラを投与した動物の大部分で ADA が検出された（70 及び 1000 mg/kg/日群は 6 例中 5 例；200 mg/kg/日群は 6 例中 6 例）。ADA の産生により，ADA がイコトロキンラに結合することでイコトロキンラの CL が低下し，イコトロキンラの循環血中半減期が延長した可能性が考えられる。ほとんどの動物が ADA 陽性であったため，ADA 陽性群と ADA 陰性群の間で血漿中濃度推移を比較することはできなかった。ADA 非結合型イコトロキンラの曝露量は，総イコトロキンラ曝露量の 17～48%であった。

表 2.6.4-27 妊娠ラットにイコトロキンラを GD 6～17 に反復経口投与したときの TK パラメータ

Day	Sex	Dose (mg/kg/day)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-8h} (h·ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	AR [a]
GD6	F	70	4	16.6	88.3	- [b]	-
		200	1	36.4	195	271	-
		1000	4	106	571	835	-
GD17	F	70	2	66.9	406	813	4.60
		200	2	260	1,740	4,150	8.96
		1000	2	803	4,110	10,900	7.19

Icotrokinra was formulated as a solution.
N = 3/timepoint/group
Composite TK parameters were generated from mean plasma concentration-time profiles.
[a] Based on AUC_{0-8h}
[b] Not calculated due to only one quantifiable concentration after t_{max}
- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{0-Xh} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to X hours; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; GD = Gestation Day; N = number; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.3.5.2.1/TOX14673

(10)ラット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における TK

資料番号 4.2.3.5.3.1

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において，非絶食下の妊娠 SD ラットにイコトロキンラを 0，20，70 及び 200 mg/kg/日の用量で，GD 6～LD 20 まで 21～22 日間反復経口投与したときの TK を評価した【2.6.5.4 L】。溶媒は脱イオン水（0.85%又は 8.5%リン酸水溶液で pH 3.0 ± 0.1 に調整）を使用した。母動物については，LD 4 及び LD 12（1 群各 3 例/時点）の投与後 24 時間まで，並びに LD 21（主試験群：20 例）の血漿中イコトロキンラ及び ADA 非結合型イコトロキンラ濃度を測定した。出生児は，PND 4 及び PND 12 について，母動物へのイコトロキンラ投与後 4 時間に，血漿中イコトロキンラ及び ADA 非結合型イコトロキンラ濃度を測定した。また，母動物では LD 12 及び LD 21 の投与前，出生児では PND 12 において母動物への投与後 4 時間に，ADA を分析した。本試験で評価した出生児における薬物動態（胎盤通過及び／又は乳汁移行）の結果は 2.6.4.4.3 に示す。

TK パラメータを表 2.6.4-28 に示す。母動物では，イコトロキンラの t_{max} は 2～4 時間であった。LD 4 及び LD 12 のいずれにおいてもイコトロキンラの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）は検討した用量範囲（20～200 mg/kg/日）で用量比を下回って増加した。LD 4 と LD 12 の曝露量を比較したところ，反復投与後に曝露量の増加は認められなかった。なお，初回投与日（GD 6）の TK は評価していないため，初回投与日と比較したときの累積比は評価していない。

大部分の母動物で ADA が検出された（20 mg/kg/日群で 19 例中 17 例，70 及び 200 mg/kg/日群で 23 例中 23 例）。母動物における ADA 非結合型イコトロキンラの曝露量は，総イコトロキンラ曝露量の 4.9～18%であった。

表 2.6.4-28 GD 6～LD 20 の雌ラットにイコトロキンラを反復経口投与したときの TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg/day)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	AR [a]
LD4	20	2	307	4,480	-
	70	4	807	8,280	-
	200	2	862	10,700	-
LD12	20	2	254	3,250	0.73
	70	4	399	4,800	0.58
	200	2	348	4,660	0.44

Icotrokinra was formulated as a solution.
N = 3/timepoint/group
Composite TK parameters were generated from mean plasma concentration-time profiles in dams.
[a] Based on AUC_{0-24h}
- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{0-Xh} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to X hours; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; GD = Gestation Day; LD = lactation day; N = number; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.3.5.3.1/TOX16182

2.6.4.3.3.3 ウサギ

(1) ウサギにイコトロキンラを 2 週間反復経口投与したとき TK

資料番号 4.2.3.5.2.2

2 週間反復経口投与用量設定試験において，非絶食下の雌 NZW ウサギ（1 群各 3 例）にイコトロキンラを 0，50 及び 200 mg/kg/日の用量で 14 日間，又は 1000 mg/kg/日の用量で 5 日間反復経口投与したときの TK を評価した【2.6.5.4 M】。溶媒は 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.4 ± 0.1）を使用した。Day 0，4 及び 13 に血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。

TK パラメータを表 2.6.4-29 に示す。イコトロキンラの t_{max} は，初回投与後（Day 0）で 1～2 時間，反復投与後で 0.5～1 時間であった。Day 4 では 200～1000 mg/kg/日の用量範囲で用量比を上回る増加が認められたことを除き，概して全身曝露量は用量に比例して増加した。Day 4 及び 13 の累積比は 1.1～2.1 であった。

表 2.6.4-29 ウサギにイコトロキンラを 2 週間反復経口投与したときの TK パラメータ（平均値 ± SD）

Day	Sex	Dose (mg/kg/day)	t_{max} [a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	AR
0	F	50	1 [1-2]	71.2 ± 30.7	373 ± 45.2	-
		200	2 [1-2]	124 ± 9.24	972 ± 32.1	-
		1000	2 [1-2]	493 ± 51.2	6,090 ± 391	-
4	F	50	0.5 [0.5-1]	63.8 ± 14.0	410 ± 35.3	1.1
		200	1 [1-1]	188 ± 32.0	1,540 ± 351	1.6
		1000	1 [0.5-4]	1,530 ± 886	12,700 ± 3,330	2.1
13	F	50	1 [0.5-2]	60.7 ± 2.90	469 ± 49.6	1.3
		200	1 [1-1]	346 ± 147	2,010 ± 594	2.1

The first day of dosing was designated as Day 0.
Icotrokinra was formulated as a solution.
N=3/group
Icotrokinra was orally administered at 0, 50 and 200 mg/kg/day for 14 days and 1000 mg/kg/day for 5 days.
[a] Median [minimum-maximum]
- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; N = number; SD = standard deviation; t_{max} = time to reach the maximum plasma concentration.
Source: 4.2.3.5.2.2/TOX14472

(2) ウサギ胚・胎児発生毒性試験における TK

資料番号 4.2.3.5.2.3

胚・胎児発生に関する試験において，非絶食下の妊娠 NZW ウサギにイコトロキンラを 0，50，200 及び 500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，GD 7～GD 19（器官形成期）の 13 日間反復経口投与したときの TK を評価した（1 群各 3 例/時点）【2.6.5.4 N】。溶媒は 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.5 ± 0.1）を使用した。GD 7 及び GD 19 に血漿中イコトロキンラ及び ADA を分析した。

TK パラメータを表 2.6.4-30 に示す。イコトロキンラの t_{max} は 0.5～1 時間であった。イコトロキンラの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）は，GD 7 では検討した用量範囲でほぼ用量に比例して増加し，GD 19 では用量比を上回って増加した。500 mg/kg/日群では，反復投与後に曝露量の増加が認められたが，50 及び 200 mg/kg/日群では認められなかった。全ての動物が ADA 陰性であった。

表 2.6.4-30 妊娠ウサギにイコトロキンラを GD 7～GD 19 まで反復経口投与したときの TK パラメータ

Day	Sex	Dose (mg/kg/day)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	AR [a]
GD7	F	50	1	26.3	327	-
		200	0.5	142	851	-
		500	1	222	2,400	-
GD19	F	50	0.5	41.7	203	0.621
		200	0.5	233	975	1.14
		500	0.5	625	5,770	2.41

Icotrokinra was formulated as a solution.
N = 3/timepoint/group
Composite TK parameters were generated from mean plasma concentration-time profiles.
[a] Based on AUC_{0-24h}
- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; GD = Gestation Day; N = number; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.3.5.2.3/TOX14674

2.6.4.3.3.4 サル

(1) サルにイコトロキンラを 5 日間反復経口投与したときの薬物動態

資料番号 4.2.2.3.6

非絶食下の雄カニクイザルにイコトロキンラを 2.5 mg/kg/回の用量で 1 日 1 回，又は 1.25 mg/kg/回の用量で 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したときの PK を評価した（1 群各 4～8 例）【2.6.5.4 O】。溶媒は 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.4）を使用した。Day 1 及び 5 に血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。本試験内で検討したの組織分布及び排泄の結果は，それぞれ 2.6.4.4.2.2(2)及び 2.6.4.6.1.2(3)に示す。

PK パラメータを表 2.6.4-31 に示す。イコトロキンラの曝露量は，Day 1 及び 5 のいずれにおいても概して 1 日 1 回投与群が 1 日 2 回投与群と比較して高値を示した。1 日 2 回投与群では，毎日 2 回目の投与前に食餌が与えられていたことから，食餌の影響により曝露が低下したと考えられた。

いずれの投与レジメンでも，Day 5 のイコトロキンラの曝露量は Day 1 と同程度であった。

表 2.6.4-31 雄カニクイザルにイコトロキンラを反復経口投与したときの血漿中 PK パラメータ（平均値 ± SD）

Day	Dose (mg/kg)[a]	t_{max}[b] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AR[c]
1	2.5 QD	1.5 [1-2]	12.7 ± 10.4	46.8 ± 33.5	4.33 ± 1.29	-
	1.25 BID	1 [1-2]	5.20 ± 1.15	27.6 ± 7.0	3.53 ± 1.45	-
5	2.5 QD	1 [1-2]	8.76 ± 5.05	36.3 ± 15.2	4.12 ± 1.15	0.776
	1.25 BID	1 [1-4]	2.60 ± 0.98	27.7 ± 12.4	7.38 ± 6.51	1.00

Icotrokinra was formulated as a solution.
N=4 to 8/group
[a] Doses were orally administered via nasogastric tube.
[b] Median [minimum-maximum]
[c] Based on AUC_{last} ; not in the report therefore calculated
AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; BID = twice a day; C_{max} = maximum observed plasma concentration; M = male; N = number; QD = once a day; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = apparent elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum plasma concentration.
Source: 4.2.2.3.6/[redacted]-009

(2) サルにイコトロキンラを 2 週間反復経口投与したときの TK

資料番号 4.2.3.2.5

非絶食下の雌雄カニクイザルにイコトロキンラを 0，10，100 及び 300 mg/kg/日の用量で 14 日間反復経口投与したときの TK を評価した（1 群雌雄各 3～5 例）【2.6.5.4 P】。溶媒は 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.4 ± 0.1）を使用した。Day 1 及び 14 に血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。本試験内で検討した組織分布の結果は 2.6.4.4.2.2(4)に示す。

TK パラメータを表 2.6.4-32 に示す。概して，雌の曝露量は雄よりも高い傾向が認められたが，一貫した性差は認められなかった。曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）は，ばらつきが大きかったものの，検討した用量範囲（10～300 mg/kg/日）でおおむね用量に比例して増加した。イコトロキンラの t_{max} は 0.5～4 時間であった。

反復投与後にイコトロキンラ曝露量の顕著な増加は認められなかった。

表 2.6.4-32 サルにイコトロキンラを 2 週間反復経口投与したときの TK パラメータ（平均値 ± SD）

Day	Sex	Dose (mg/kg/day)	t_{max} [a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	AR [b]
1	M	10	1 [0.25-1]	31.7 ± 24.4	148 ± 93.8	-
	F	10	0.5 [0.5-1]	15.1 ± 3.77	74.7 ± 15.6	-
	M	100	4 [2-4]	43.3 ± 25.0	550 ± 334	-
	F	100	4 [1-4]	69.0 ± 16.0	787 ± 134	-
	M	300	1 [0.5-2]	166 ± 54.5	1,510 ± 429	-
	F	300	2 [0.5-4]	263 ± 54.9	1,940 ± 298	-
14	M	10	1 [0.5-1]	14.3 ± 7.17	103 ± 14.5	0.858
	F	10	0.5 [0.5-1]	16.1 ± 7.59	99.7 ± 13.7	1.39
	M	100	4 [2-4]	45.9 ± 5.03	573 ± 11.8	1.68
	F	100	1 [1-1]	130 ± 52.7	991 ± 222	1.25
	M	300	2 [2-4]	191 ± 80.8	1,770 ± 564	1.18
	F	300	1 [0.5-2]	429 ± 270	3,030 ± 1,110	1.55

Icotrokinra was formulated as a solution.
N=3/sex/group for the 10 and 100 mg/kg/day dose groups; N=5/sex/group for the 300 mg/kg/day dose group
[a] Median [minimum – maximum]
[b] Based on AUC_{0-24h}
- = not calculated/not applicable; AUC_{0-Xh} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to X hours; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F =female; M = male; N = number; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration; SD = standard deviation
Source: 4.2.3.2.5/[redacted]-012

(3) サルにイコトロキンラを 17 週間反復経口投与したときの TK

資料番号 4.2.3.2.6

非絶食下の雌雄カニクイザルにイコトロキンラを 0，30，200 及び 600 mg/kg/日の用量で 17 週間反復経口投与したときの TK を評価した（1 群雌雄各 3 例）【2.6.5.4 Q】。溶媒は 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.5 ± 0.1）を使用した。Day 1，28 及び 116 に血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。また，Day 1 の投与後 30 分，並びに Day 28 及び 116 の投与前に ADA を評価した。さらに Day 28 及び 116 に ADA 非結合型イコトロキンラ濃度を測定した。

TK パラメータを表 2.6.4-33 に示す。イコトロキンラの全身曝露量に一貫した性差は認められなかった。概して，30～200 mg/kg/日の用量範囲で，反復投与後のイコトロキンラの C_{max} は用量にほぼ比例して増加したが，AUC_{0-24h} は用量に比例して又は用量比例性を上回って増加し，200～600 mg/kg/日の用量範囲で，イコトロキンラの曝露量は用量比例性を下回って増加した。200 mg/kg/日群と 600 mg/kg/日群の間で C_{max} は，雄（Day 1）では同程度であり，雌（Day 28 及び 166）ではわずかな増加が認められた又は同程度であった。イコトロキンラの t_{max} は 0.5～4 時間であった。

反復投与後に顕著な曝露量の増加は認められなかったが，例外として雄 1 例（30 mg/kg/日群の動物番号 2002）では，Day 116 の投与後 4 時間の時点で予想外に高い血漿中イコトロキンラ濃度が認められた。

Day 1 及び 28 に ADA は検出されなかった。Day 116 には，イコトロキンラを投与した動物の約半数が ADA 陽性であった（30 mg/kg/日群で 6 例中 1 例，200 mg/kg/日群で 6 例中 5 例，600 mg/kg/日群で 6 例中 2 例）。なお，Day 116 の投与後 4 時間の時点で予想外に高い血漿中イコトロキンラ濃度が認められた 30 mg/kg/日群の個体（動物番号 2002）は ADA 陰性であった。ADA 陽性動物における総イコトロキンラの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は，ADA 陰性動物における総イコトロキンラの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の約 2～4 倍であった。一方，ADA 陽性動物における ADA 非結

合型イコトロキンラの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は，ADA 陰性動物における ADA 非結合型イコトロキンラの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の 0.8～1.7 倍であり，同程度であった。

ADA 非結合型イコトロキンラの曝露量は総イコトロキンラ曝露量の 68.8～148%であった。

表 2.6.4-33 サルにイコトロキンラを 17 週間反復経口投与したときの TK パラメータ（平均値 ± SD）

Day	Sex	Dose (mg/kg/day)	t_{max} [a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	AR [b]
1	M	30	0.5 [0.5-0.5]	30.1 ± 23.0	246 ± 57.3	-
	F	30	0.5 [0.5-4]	37.1 ± 26.6	410 ± 203	-
	M	200	1 [0.5-2]	486 ± 177	3,780 ± 232	-
	F	200	2 [2-4]	181 ± 38.6	2,260 ± 206	-
	M	600	2 [0.5-4]	482 ± 265	6,260 ± 3,240	-
	F	600	2 [2-4]	384 ± 33.0	5,010 ± 107	-
28	M	30	4 [4-4]	28.0 ± 23.3	302 ± 155	1.18 ± 0.363
	F	30	2 [2-4]	28.5 ± 12.0	336 ± 133	0.971 ± 0.524
	M	200	2 [1-4]	231 ± 97.2	3,090 ± 600	0.814 ± 0.114
	F	200	0.5 [0-4]	214 ± 118	2,990 ± 1,540	1.37 ± 0.817
	M	600	4 [2-4]	506 ± 234	6,750 ± 2,350	1.17 ± 0.270
	F	600	4 [2-4]	302 ± 65.9	4,280 ± 793	0.855 ± 0.174
116	M	30 [c]	4 [4-8]	1,600 ± 2,680	5,280 ± 7,760	25.9 ± 39.2
	M	30 [d]	4 [2-8]	41.2 ± 29.2	590 ± 580	2.48 ± 2.60
	F	30	4 [4-4]	30.7 ± 3.70	409 ± 58.3	1.23 ± 0.700
	M	200	4 [4-8]	384 ± 152	6,430 ± 3,050	1.72 ± 0.873
	F	200	4 [2-8]	405 ± 218	4,120 ± 2,140	1.81 ± 0.937
	M	600	4 [2-4]	989 ± 645	9,440 ± 9,000	1.41 ± 0.730
	F	600	2 [2-4]	438 ± 39.7	4,610 ± 783	0.921 ± 0.172

Icotrokinra was formulated as a solution.
N=3/sex/group
[a] Median [minimum – maximum]
[b] Based on $AUC_{0-24h\ Day\ X}/AUC_{0-24h\ Day\ 1}$
[c] Including all timepoints
[d] Excluding unexpectedly high concentration at the 4-hour timepoint on Day 116 for one animal (Animal 2002)
- = not calculated/not applicable; AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F =female; M = male; N = number; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration; SD = standard deviation
Source: 4.2.3.2.6/TOX14487

(4) サルにイコトロキンラを 9 カ月間反復経口投与したときの TK

資料番号 4.2.3.2.7

9 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復試験において，非絶食下の雌雄カニクイザル（主試験群：1 群雌雄各 4 例，対照群及び高用量群の回復群：1 群雌雄各 2 例）にイコトロキンラを 0，20，75 及び 200 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの TK を評価した【2.6.5.4 R】。溶媒は脱イオン水（リン酸で pH 3 ± 0.1 に調整）を使用した。Day 1，91 及び 273 に血漿中イコトロキンラ濃度を測定した。Day 91 及び 273（低～高用量群），並びに Day 302（高用量群のみ）に，ADA 非結合型イコトロキンラ濃度を測定した。主試験群では Day 52，91，108，162，183 及び 220 の投与前，並びに Day 274 に，回復群では Day 302 に ADA を分析した。さらに，回復群では Day 302 に NAb を分析した。

TK パラメータを表 2.6.4-34 に示す。Day 273 における 20 mg/kg/日群の全身曝露量が概して雌で雄よりも高かったことを除き，Day 1，91 及び 273 におけるイコトロキンラの C_{max} 及び AUC_{0-24h} に明らかな性差は認められなかった。Day 1 におけるイコトロキンラの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）は，検討した用量範囲（20～200 mg/kg/日）で用量にほぼ比例して増加した。Day 91

及び 273 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，雌雄とも顕著な個体間差が認められたことから，Day 91 及び 273 では用量比例性を評価することはできなかった。イコトロキンラの t_{max} は，単回投与後（Day 1）は 1～4 時間，反復投与後は 1.25～24 時間であった。

反復投与後のイコトロキンラの曝露量は，雌雄ともに Day 1 と比較して Day 91 及び 273 で概して高値であった。雄では Day 273 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は Day 91 と比較しておおむね低値であったが，雌では Day 273 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は Day 91 と比較しておおむね同程度又は高値であった。

イコトロキンラを投与した動物の大部分（20 mg/kg/日で 8 例中 7 例；75 mg/kg/日で 8 例中 8 例；200 mg/kg/日で 12 例中 12 例）が ADA 陽性であった。ADA の産生により，ADA がイコトロキンラに結合することでイコトロキンラの CL が低下し，イコトロキンラの循環血中 $t_{1/2}$ が延長した可能性が考えられた。本試験では ADA 陽性率が 17 週間反復投与毒性試験と比較して高かったために，反復投与後のイコトロキンラの曝露量の増加が 17 週間反復投与毒性試験と比較して顕著であったと考えられた。大部分の動物が ADA 陽性であったため，ADA 陽性群と ADA 陰性群の間で血漿中濃度推移を比較することはできなかった。ADA 非結合型イコトロキンラ曝露量は総イコトロキンラ曝露量の 14.9～114%であった。

0 及び 200 mg/kg/日群の全ての動物は，Day 302 の回復期間終了時に NAb 陰性であった。なお，20 及び 75 mg/kg/日群では NAb の評価は実施しなかった。Day 302 の血漿中イコトロキンラ濃度は，NAb 分析法の共存薬物耐性を十分に下回っていた。NAb が陰性であったことと一致して，20 mg/kg/日以上で投与期間終了時に全身性の薬理活性が認められた【2.6.6.3.2.3】。

表 2.6.4-34 サルにイコトロキンラを 9 カ月間反復経口投与したときの TK パラメータ（平均値 ± SD）

Day	Sex	Dose (mg/kg/day)	t_{max} [a] (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)	AR [b]
1	M	20	2 [2-8]	16.5 ± 8.90	176 ± 49.4	-
	F	20	1 [0.5-1]	39.1 ± 22.2	162 ± 36.4	-
	M	75	4 [2-8]	99.3 ± 29.1	947 ± 233	-
	F	75	1 [1-2]	65.4 ± 22.6	439 ± 159	-
	M	200	2 [1-2]	285 ± 143	2,070 ± 671	-
	F	200	2 [1-4]	211 ± 116	2,310 ± 921	-
91	M	20	1.25 [0.5-2]	158 ± 86.4	943 ± 485	5.70 ± 3.75
	F	20	1.5 [0.5-4]	140 ± 36.7	1,320 ± 524	8.24 ± 2.59
	M	75	2 [2-2]	509 ± 405	4,060 ± 2,410	4.60 ± 3.22
	F	75	2 [1-4]	202 ± 92.7	1,630 ± 582	3.96 ± 1.67
	M	200	2 [0-2]	1,760 ± 872	17,300 ± 17,700	8.91 ± 9.31
	F	200	4 [1-4]	2,020 ± 1,440	15,300 ± 10,500	6.29 ± 2.00
273	M	20	2 [2-8]	19.5 ± 9.20	296 ± 128	1.76 ± 0.937
	F	20	2 [1-4]	219 ± 201	4,080 ± 4,840	24.1 ± 25.0
	M	75	3 [2-8]	246 ± 236	4,290 ± 4,260	5.20 ± 6.01
	F	75	2 [1-4]	270 ± 128	2,280 ± 673	5.85 ± 2.54
	M	200	1 [0-4]	1,030 ± 849	14,400 ± 13,800	7.38 ± 7.23
	F	200	2 [0.5-4]	1,140 ± 199	12,900 ± 4,490	6.43 ± 3.10

Icotrokinra was formulated as a solution.
N=4 to 6/sex/group
[a] Median [minimum – maximum]
[b] $AUC_{0\text{-}24h\ Day\ X}/AUC_{0\text{-}24h\ Day\ 1}$
- = not calculated/not applicable; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F =female; M = male; N = number; SD = standard deviation; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration; SD = standard deviation
Source: 4.2.3.2.7/TOX14489

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 タンパク結合及び血球移行性

2.6.4.4.1.1 マウス，ラット，ウサギ，サル及びヒトにおける *in vitro* 血漿タンパク結合，並びにヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパク質に対する結合

資料番号 4.2.2.3.1，4.2.2.3.2

In vitro におけるイコトロキンラの血漿タンパク結合を，C57BL/6 マウス，SD ラット，NZW ウサギ，カニクイザル及びヒトの血漿，並びに精製ヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパク質を用いて平衡透析法により評価した。イコトロキンラ（0.01，0.1 及び 1 μmol/L）と血漿タンパクを 37°C で 16 時間インキュベートし，LC-MS/MS 法によりイコトロキンラを分析した【2.6.5.6 A，2.6.5.6 B】。

結果を表 2.6.4-35 に示す。イコトロキンラの血漿タンパク結合率は中程度であり，動物種間でおおむね同程度であった，ウサギ血漿では他動物種と比較してやや結合率が高かった。検討した濃度範囲（0.01～1 μmol/L）で血漿タンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。イコトロキンラの非結合率は，44.01～46.57%（マウス血漿），48.84～52.09%（ラット血漿），28.06～29.67%（ウサギ血漿），49.31～56.32%（サル血漿）及び 44.82～50.26%（ヒト血漿）であった。イコトロキンラは，ヒト α1-酸性糖タンパク質よりもヒト血清アルブミンに選択的に結合すると考えられた。

表 2.6.4-35 *In vitro* におけるイコトロキンラの血漿タンパク結合

Matrix	Concentration (µM)	Percent Unbound	Percent Bound	Recovery (%) [a]	Stability (%) [b]
Mouse plasma	0.01	44.01 ± 2.52	55.99 ± 2.52	122.26	113.72
	0.1	46.57 ± 2.65	53.43 ± 2.65	124.33	120.39
	1	44.23 ± 2.68	55.77 ± 2.68	107.78	100.20
Rat Plasma	0.01	49.22 ± 3.02	50.78 ± 3.02	115.44	116.72
	0.1	52.09 ± 3.20	47.91 ± 3.20	117.48	123.60
	1	48.84 ± 1.83	51.16 ± 1.83	89.40	108.60
Rabbit plasma	0.01	29.67 ± 1.81	70.33 ± 1.81	82.31	90.00
	0.1	28.06 ± 0.94	71.94 ± 0.94	87.56	90.14
	1	28.21 ± 0.39	71.79 ± 0.39	98.41	90.00
Monkey plasma	0.01	53.18 ± 1.04	46.82 ± 1.04	88.96	89.90
	0.1	56.32 ± 1.09	43.68 ± 1.09	90.95	95.24
	1	49.31 ± 0.22	50.69 ± 0.22	84.38	98.27
Human plasma	0.01	44.82 ± 0.59	55.18 ± 0.59	105.79	119.50
	0.1	47.45 ± 0.61	52.55 ± 0.61	107.68	126.37
	1	50.26 ± 5.42	49.74 ± 5.42	97.49	107.82
4% HSA	0.01	70.43 ± 4.11	29.57 ± 4.11	83.56	89.72
	0.1	74.34 ± 4.29	25.66 ± 4.29	85.49	97.21
	1	64.07 ± 2.14	35.93 ± 2.14	80.79	93.97
0.07% Human AAG	0.01	93.32 ± 0.58	6.68 ± 0.58	88.65	113.73
	0.1	89.36 ± 1.92	10.64 ± 1.92	103.56	100.36
	1	98.93 ± 0.54	1.07 ± 0.54	117.90	94.13
0.14% Human AAG	0.01	92.44 ± 4.06	7.56 ± 4.06	91.65	114.92
	0.1	91.47 ± 0.73	8.53 ± 0.73	102.37	120.14
	1	91.51 ± 1.69	8.49 ± 1.69	111.77	96.14
4% HSA + 0.07% human AAG	0.01	73.24 ± 1.68	26.76 ± 1.68	87.03	105.00
	0.1	74.22 ± 3.16	25.78 ± 3.16	81.60	86.27
	1	62.93 ± 3.70	37.07 ± 3.70	84.37	98.47
4% HSA + 0.14% human AAG	0.01	78.11 ± 2.76	21.89 ± 2.76	82.75	105.30
	0.1	79.95 ± 3.83	20.05 ± 3.83	105.23	118.71
	1	66.16 ± 3.14	33.84 ± 3.14	94.70	121.22

N=3

[a] Recovery measured percent compound remaining post dialysis.

[b] Stability measured percent compound remaining at 16 or 18 hours after incubation at 37°C relative to the time 0-hour dosing solution without undergoing dialysis.

AAG = α1-acid glycoprotein; HSA = human serum albumin

Source: 4.2.2.3.1/FK13680, 4.2.2.3.2/FK14167

2.6.4.4.1.2 ラット，サル及びヒトの腎組織におけるイコトロキンラのタンパク結合

資料番号 4.2.2.4.1

SD ラット，カニクイザル及びヒトの腎組織ホモジネートを用いて平衡透析法により *in vitro* でイコトロキンラの腎組織への結合を評価した。イコトロキンラ（0.02，0.2 及び 2 µmol/L）を腎組織ホモジネートとともに 37°C で 18 時間インキュベートし，LC-MS/MS 法を用いてイコトロキンラを分析した【2.6.5.8 A】。

腎組織ホモジネートにおけるイコトロキンラの非結合率は 7.21～8.91%（ラット），7.33～10.73%（サル）及び 3.26～7.03%（ヒト）であった。検討した濃度範囲（0.02～2 µmol/L）で結合率に濃度依存性は認められなかった。

2.6.4.4.1.3 ラット，イヌ，サル及びヒトにおけるイコトロキンラの *in vitro* 血球移行性

資料番号 4.2.2.3.3

ラット，イヌ，サル及びヒトの血液とイコトロキンラ（0.0013，0.013 及び 0.13 µmol/L）を 37℃で 2 時間までインキュベートし，*in vitro* 血球移行性を評価した【2.6.5.8 B】。

イコトロキンラの血液／血漿中濃度比は 0.49～0.85（ラット），0.60～0.86（イヌ），0.43～0.80（サル）及び 0.49～0.77（ヒト）であり，血球移行性は低いことが示された。なお，ヒトにおける 200 mg QD 投与時の $C_{max,ss}$ 推定値［2.93 ng/mL（0.002 µmol/L）］と同程度のイコトロキンラ濃度（0.0013 µmol/L）におけるヒトの血液／血漿中濃度比は 0.53 であった。

赤血球／血漿中濃度比は 1 未満であったことから，イコトロキンラの赤血球への分布はわずかであることが示された。検討した全ての動物種において，赤血球への移行性に時間依存的な変化は認められなかった。

2.6.4.4.2 組織分布

2.6.4.4.2.1 ラット

(1) 有色ラットに ^{14}C-イコトロキンラを単回経口又は静脈内投与したときの組織分布

資料番号 4.2.2.3.4

非絶食下の雄 Lister Hooded（部分有色）ラットを用いて，^{14}C-イコトロキンラ由来放射能の組織分布を検討した。ラットに ^{14}C-イコトロキンラを 300 mg/kg（15 MBq/kg）の用量で単回経口投与，又は 2 mg/kg（2.14 MBq/kg）の用量で単回静脈内投与した。経口投与時及び静脈内投与時の溶媒は，それぞれ脱イオン水（リン酸で pH 3 に調整）及び PBS（pH 7.0）を使用した。経口投与後 1，3，7，24，72 及び 168 時間及び静脈内投与後 1，4 及び 24 時間に組織分布を評価した（1 例/時点）。総放射能濃度は，QWBA 及び LSC により測定した【2.6.5.5 A】。

組織分布の結果を表 2.6.4-36 に示す。イコトロキンラは経口投与後に投与量の大部分が吸収されずにそのまま糞中へ排泄されることから予想されるように，経口投与後の消化管壁のイコトロキンラ曝露量は高く，消化管壁への局所的な分布が確認された。

ラットに ^{14}C-イコトロキンラを経口投与したとき，腎皮質，腎臓及び骨表面で高い放射能濃度が認められた。脳及び脊髄を含む多くの組織で放射能濃度は低値又は検出限界（0.1 µg eq./g）未満であった。放射能が検出された組織の多くでは，放射能濃度は投与後 24 時間までに最高値に達した。最終評価時点（投与後 168 時間）の放射能は，大部分の組織で検出限界未満であった。

静脈内投与後，放射能は広く組織に分布したが，脳，水晶体及び脊髄の放射能濃度は低かった。放射能濃度が高かったのは腎臓及び耳軟骨であった。多くの組織で放射能の t_{max} は投与後 1 時間であった。放射能は，最終評価時点（投与後 24 時間）においても大部分の組織で検出可能であった。

血液／血漿中放射能濃度比は全ての動物で 0.50～0.714 の範囲であり，放射能のラット血球への移行性は低いことが示された。

経口及び静脈内投与後，有色皮膚及び非有色皮膚の放射能濃度は同程度であり，ブドウ膜における放射能濃度が低かったことから，^{14}C-イコトロキンラ由来放射能のメラニンへの特異的な結合は示されなかった。

表 2.6.4-36 ラットに ^{14}C-イコトロキンラを単回経口又は静脈内投与したときの総放射能の組織分布

Tissue	Oral				IV			
	C_{max} (µg-eq./mL or g)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h·µg-eq./mL or g)	K_p [a]	C_{max} (µg-eq./mL or g)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h·µg-eq./mL or g)	K_p [a]
Adrenal-cortex	1.00	24	ND	ND	1.07	1	5.76	0.651
Adrenal-medulla	0.700	24	ND	ND	1.65	1	8.43	0.952
Adrenal-whole	0.900	24	ND	ND	1.13	1	6.10	0.690
Bladder wall	NA	NA	NA	NA	2.44	1	10.8	1.22
Blood	0.200	7	ND	ND	1.79	1	9.14	1.03
Bone marrow	0.900	24	114	4.35	0.534	1	4.90	0.554
Bone surface	3.70	3	ND	ND	0.559	4	7.07	0.799
Brain	0.200	24	ND	ND	0.0250	1	0.356	0.0402
Brown fat	2.60	24	ND	ND	0.328	1	3.66	0.414
Cartilage-ear	NS	NS	NS	NS	9.73	1	44.9	5.08
Cartilage-knee	NS	NS	NS	NS	3.85	1	ND	ND
Epididymis	NA	NA	NA	NA	0.583	1	5.67	0.641
Eye-lens	NA	NA	NA	NA	0.0180	1	0.165	0.0186
Eye-uveal tract	NA	NA	NA	NA	0.449	4	5.98	0.676
Eye-whole	NA	NA	NA	NA	0.272	1	1.93	0.218
Harderian gland	3.40	24	211	8.05	0.583	1	7.69	0.869
Heart muscle	0.300	24	ND	ND	0.779	1	4.15	0.469
Kidney-cortex	9.30	3	118	4.51	82.7	4	1,120	126
Kidney-medulla	2.60	24	92.6	3.53	4.90	1	29.1	3.29
Kidney-pyramid	1.30	3	28.0	1.07	13.5	1	50.2	5.67
Kidney-whole	4.80	3	100	3.83	54.7	4	741	83.8
Lachrymal gland	1.30	24	ND	ND	0.669	1	5.98	0.676
Large intestine wall	83.6	3	385	14.7	1.20	1	10.3	1.17
Liver	1.10	24	51.4	1.96	1.52	1	11.7	1.32
Lung	0.300	3	4.50	0.171	2.14	1	9.05	1.02
Lymph node	NA	NA	NA	NA	1.38	1	8.38	0.947
Pancreas	0.800	3	9.15	0.349	0.585	1	5.28	0.597
Pineal body	NA	NA	NA	NA	0.550	1	4.26	0.482
Pituitary	NA	NA	NA	NA	0.678	1	4.78	0.540
Plasma (LSC)	0.400	1	21.4	0.815	2.74	1	14.3	1.62
Preputial gland	NA	NA	NA	NA	0.754	1	7.17	0.810
Prostate	NA	NA	NA	NA	0.419	1	4.59	0.519
Rectum wall	10.7	7	ND	ND	2.12	1	9.91	1.12
Right eye (LSC)	0.300	3	27.7	1.05	0.599	24	7.83	0.885
Salivary gland	0.600	24	ND	ND	0.891	1	6.66	0.752
Seminal vesicles	NA	NA	NA	NA	0.288	1	1.72	0.195
Skeletal muscle	0.200	24	ND	ND	0.295	1	1.82	0.206

(Continued)

表 2.6.4-36 ラットに ^{14}C-イコトロキンラを単回経口又は静脈内投与したときの総放射能の組織分布（続き）

Tissue	Oral				IV			
	C_{max} (µg-eq./mL or g)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h·µg-eq./mL or g)	K_p [a]	C_{max} (µg-eq./mL or g)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h·µg-eq./mL or g)	K_p [a]
Skin-non-pigmented	0.500	7	21.6	0.821	3.24	1	19.6	2.22
Skin-pigmented	0.800	7	27.4	1.04	3.45	1	17.6	1.99
Small intestine wall	602	1	1,890	71.9	1.06	1	8.58	0.969
Spinal cord	NA	NA	NA	NA	0.0200	1	0.377	0.0426
Spleen	0.800	24	ND	ND	0.821	1	6.28	0.710
Stomach wall-gastric	387	1	679	25.9	1.67	1	8.34	0.942
Stomach wall-non-gastric	17.8	1	103	3.92	1.71	1	14.3	1.62
Testes	0.300	72	7.20	0.274	0.415	1	2.16	0.244
Thymus	0.300	7	ND	ND	0.429	1	3.41	0.386
Thyroid	NA	NA	NA	NA	1.05	1	8.73	0.987
White fat	0.300	72	ND	ND	0.0910	1	0.445	0.0502
Whole blood (LSC)	0.300	1	26.3	1.00	1.67	1	8.85	1.00

N=1 timepoint/route; Samples were collected at 1, 3, 7, 24, 72 and 168 hours following oral dosing and at 1, 4 and 24 hours following IV dosing.
NA = not applicable due to non-distinguishable concentrations (below the limit of detection of 0.1 µg eq./g) throughout the study
ND = not determined due to less than 3 consecutive quantifiable concentrations
NS = no samples were collected
[a] AUC_{last} (Tissue) /AUC_{last} (Whole Blood)
AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; K_p = tissue-to-whole blood partition coefficient; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.3.4/FK14046

(2) ラットにイコトロキンラを単回静脈内投与したときの組織分布

資料番号 4.2.2.3.5

非絶食下の雄 SD ラットにイコトロキンラを 2 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの組織分布を評価した（3 例/時点）。溶媒は PBS を使用した。投与後 0.167，0.5，1，3，7 及び 24 時間後の組織（脳，結腸，精巣上体周囲脂肪，腎臓，肝臓及び皮膚）及び血漿中のイコトロキンラ濃度を LC-MS/MS 法により測定した【2.6.5.5 B】。

組織及び血漿中 PK パラメータを表 2.6.4-37 に示す。ラットに単回静脈内投与したときの曝露量は，血漿と比較して腎臓で高く（K_p=14.9），結腸及び皮膚では血漿と同程度であった（K_p=0.471 及び 0.697）。脳への移行はごくわずかであった。$t_{1/2}$ は血漿及び全ての組織で短く，0.687～1.18 時間であった。

表 2.6.4-37 雄 SD ラットにイコトロキンラを単回静脈内投与したときの組織及び血漿中 PK パラメータ

Tissue	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL or g)	AUC_{inf} (h·ng/mL or g)	K_p [a]
Plasma	0.908	-	3,630	1
Brain	- [b]	51.5	- [b]	-
Colon	0.687	1,840	1,710	0.471
Epididymal fat	1.18	579	634	0.175
Kidney	0.949	18,100	54,100	14.9
Liver	0.692	1,310	995	0.274
Skin	0.914	1,630	2,530	0.697

N=3/timepoint
ng/mL was converted to ng/g by assuming a density of 1 g/mL.
[a] K_p values are based on AUC_{inf}
[b] Insufficient number of quantifiable timepoints
- = not calculated/not applicable; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; IV = intravenous; K_p = tissue-to-plasma partition coefficient; $t_{1/2}$ = elimination half-life
Source: 4.2.2.3.5/FK13841

(3) ラットにイコトロキンラを単回経口又は皮下投与したときの皮膚組織への分布

資料番号 4.2.2.2.4

絶食下の雄 SD ラット（1 群各 3 例/時点）にイコトロキンラを 30，100 及び 300 mg/kg の用量で単回経口投与又は 2 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの皮膚組織への分布を評価した。溶媒は 10 mmol/L PBS（pH 7.2～7.4）を使用した。投与後 0.166（皮下投与のみ），0.25（経口投与のみ），0.5，1，3，7 及び 24 時間の皮膚組織及び血漿中イコトロキンラ濃度を LC-MS/MS 法により測定した【2.6.5.5 C】。本試験の血漿中 PK パラメータの詳細及び排泄の結果は，それぞれ 2.6.4.3.2.2(3) 及び 2.6.4.6.1.1(3) に示す。

皮膚組織及び血漿中の PK パラメータを表 2.6.4-38 に示す。経口投与群及び皮下投与群のいずれにおいても，イコトロキンラの皮膚組織への分布が認められた。皮膚組織の K_p は，経口投与群では 0.497～1.13，皮下投与群では 3.79（外れ値と考えられた投与後 24 時間のイコトロキンラ濃度を除外して算出した場合は 1.82）であった。

表 2.6.4-38 雄 SD ラットにイコトロキンラを単回経口又は皮下投与したときの皮膚組織及び血漿中 PK パラメータ

Tissue	Route	Dose (mg/kg)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL or g)	AUC_{last} (h·ng/mL or g)	K_p [a]
Plasma	Oral	30	0.5	134	175	1
	Oral	100	1	76.3	277	1
	Oral	300	1	134	613	1
	Subcutaneous	2	1	1,497	4,389	1
Skin	Oral	30	3	24.2	87.0	0.497
	Oral	100	1	81.7	314	1.13
	Oral	300	1	145	681	1.11
	Subcutaneous	2	3	1,508	16,621	3.79
	Subcutaneous [b]	2 [b]	3 [b]	1,508 [b]	7,972 [b]	1.82 [b]

N=3/timepoint/group
[a] K_p values are based on AUC_{last}
[b] Data for one rat at the 24-hour timepoint appeared to be an outlier and therefore was excluded from PK calculations.
AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; K_p = tissue-to-plasma partition coefficient; t_{max} = time corresponding to the maximum observed concentration
Source: 4.2.2.2.4/FK13750

(4) ラットにイコトロキンラを反復経口投与したときの結腸組織への分布

資料番号 4.2.3.2.1

7 日間探索的反復経口投与毒性試験において，非絶食下の雌雄 SD ラットにイコトロキンラを 0，50，300 及び 1000 mg/kg/日（雄），並びに 0 及び 300 mg/kg/日（雌）の用量で 7 日間反復経口投与したときの結腸組織中濃度を評価した（血漿：1 群雌雄各 3 例，結腸組織：1 群雌雄各 6 例）【2.6.5.5 D】。溶媒は滅菌水（リン酸で pH 3.0 に調整）を使用した。最終投与後 24 時間の結腸組織及び血漿中のイコトロキンラ濃度を LC-MS/MS 法により測定した。本試験の血漿中 TK の結果は 2.6.4.3.3.2(1)に示す。

結腸組織及び血漿中のイコトロキンラ濃度を表 2.6.4-39 に示す。雌雄のいずれにおいても，反復経口投与後のイコトロキンラの結腸組織中濃度は，血漿中濃度と比較して顕著に高値であった。

結腸組織中のイコトロキンラ濃度にばらつきが認められたものの，雄ラットでは検討した用量範囲（50～1000 mg/kg/日）でイコトロキンラの用量の増加に伴って曝露量は増加した。結腸組織中イコトロキンラの曝露量に明らかな性差は認められなかった。

表 2.6.4-39 雌雄 SD ラットにイコトロキンラを 7 日間反復経口投与したときの結腸組織及び血漿中イコトロキンラ濃度（平均値 ± SD）

Tissue	Dose (mg/kg/day)	Day	C_{24h} (ng/mL or ng/g)	
			Male	Female
Plasma	50	6	2.12 ± 0.936	-
	300	6	11.7 ± 1.26	21.6 ± 7.59
	1000	6	58.7 ± 0.917	-
Colon	50	6	2,820 ± 3,120	-
	300	6	59,200 ± 86,400	26,200 ± 38,800
	1000	6	323,000 ± 350,000	-

N=3/timepoint/group/sex for plasma; N=6/group/sex for colon
- = not calculated/not applicable; C_{24h} = observed concentration at 24 hours postdose; SD = standard deviation
Source: 4.2.3.2.1/TOX13986

(5) ラットにイコトロキンラを反復経口投与したときの結腸内容物への分布

資料番号 4.2.3.2.2

2 週間反復経口投与毒性試験において，非絶食下の雌雄 SD ラットにイコトロキンラを 0，70，200 及び 600 mg/kg/日の用量で 2 週間反復経口投与したときの結腸内容物への分布を評価した（1 群雌雄各 6～10 例）【2.6.5.5 E】。Day 15 の計画剖検時に，一晩絶食させたラットの結腸全内容物を回収し，LC-MS/MS 法を用いてイコトロキンラ濃度を測定した。本試験の血漿中 TK の結果は 2.6.4.3.3.2(2)に示す。

結果を表 2.6.4-40 に示す。概して，結腸内容物中のイコトロキンラ濃度は用量の増加に伴って増加し，顕著な性差は認められなかった。これは，イコトロキンラは消化管において吸収率が低く，安定性が高いことと一致していた。

表 2.6.4-40 雌雄 SD ラットにイコトロキンラを 2 週間反復経口投与したときの結腸内容物中イコトロキンラ濃度（平均値 ± SD）

Tissue	Dose (mg/kg/day)	Day	Concentration (µg/g)	
			Male	Female
Colon content	70	15	2,740 ± 829	2,940 ± 1,350
	200	15	10,100 ± 5,930	7,570 ± 4,350
	600	15	28,600 ± 6,010	34,100 ± 9,410

At the time of scheduled necropsy on Day 15, entire colon contents were collected after rats had been fasted overnight.
N=6 to 10/group/sex
SD = standard deviation
Source: 4.2.3.2.2/[redacted]-013

2.6.4.4.2.2　サル

(1) サルに ^{14}C-イコトロキンラを単回経口投与したときの組織分布

資料番号 4.2.2.5.3

絶食下の雄カニクイザル（2 例）に ^{14}C-イコトロキンラを 300 mg/kg（100 µCi/kg）の用量で単回経口投与したときのマスバランスを評価した。溶媒は脱イオン水（リン酸で pH 3 ± 0.1 に調整）を使用した。投与後 48 時間までの複数の時点で全血及び血漿中の放射能を LSC により分析した。尿，糞，ケージリンス液，ケージ洗浄液及びケージの残屑を合わせた放射能の累積回収率は，個体間でばらつきが認められた（投与後 96 時間までの累積回収率はで投与量の 62.17%及び 84.10%）。個体間の放射能回収率に差が認められ，放射能回収率の平均値が 80%未満であったことから，屍体（1 例）の組織中放射能濃度を QWBA により分析した。肝臓，腎臓，腎皮質，腎髄質，心臓，肺，脾臓，胃壁，小腸壁，大腸壁，膵臓，下垂体，副腎，甲状腺，精巣，前立腺，大腿骨，大腿骨髄，膝関節軟骨，肘関節軟骨，大腿筋，耳軟骨，脳，水晶体，ブドウ膜，胸腺，皮膚及び脂肪の組織中放射能を評価した【2.6.5.5 F】。本試験の代謝物プロファイル及び排泄の結果は，それぞれ 2.6.4.5.3.2(2)及び 2.6.4.6.1.2(1)に示す。

血液及び血漿中の放射能濃度は 2 例で同程度であった。放射能濃度は，血液中では投与後 1～2 時間で C_{max}（752 ng eq./g）に達し，血漿中では投与後 1～2 時間で C_{max}（1,100 ng eq./g）に達した。放射能の AUC_{last} は，血液中で 8,320 ng eq.·h/g，血漿中で 14,000 ng eq.·h/g であった。

血液／血漿中 $AUC_{0\text{-}7h}$ 比及び AUC_{last} 比は，それぞれ 0.703 及び 0.591 であり，^{14}C-イコトロキンラ由来放射能の血球移行性は低いことが示された。

QWBA により組織分布を評価した結果，評価した全ての組織において投与後 96 時間の ^{14}C-イコトロキンラ由来放射能濃度は検出限界（8,629 ng eq./g）未満であり，^{14}C-イコトロキンラ由来放射能の屍体への残存は認められなかった。

(2) サルにイコトロキンラを反復経口投与したときの腸管組織への分布

資料番号 4.2.2.3.6

非絶食下の雄カニクイザルにイコトロキンラを 2.5 mg/kg/日（2.5 mg/kg/回で 1 日 1 回又は 1.25 mg/kg/回で 1 日 2 回）の用量で 5 日間反復経口投与したときの腸管組織中濃度を評価した（1 群各 4 例/時点）【2.6.5.5 G】。溶媒は 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.4）を使用した。Day 5 の投与後 12 及び 24 時間に，血漿，結腸内容物，空腸，十二指腸，回腸，遠位結腸，近位結腸及び盲腸の組織中イコトロキンラ濃度を，LC-MS/MS 法により測定した。本試験の血漿中 PK パラメータ及び排泄の結果は，それぞれ 2.6.4.3.3.4(1)及び 2.6.4.6.1.2(3)に示す。

腸管組織及び血漿中イコトロキンラ濃度を表 2.6.4-41 に示す。Day 5 の投与後 12 時間では，1 日 2 回投与群の組織中イコトロキンラ濃度は 1 日 1 回投与群よりも低値であった。Day 5 の投与後 24 時間の曝露量は 1 日 2 回投与群の方が 1 日 1 回投与群よりも高値であった。

組織中イコトロキンラ濃度は概して大腸（盲腸，近位結腸及び遠位結腸）で小腸（十二指腸，空腸及び回腸）よりも高値であった。

表 2.6.4-41 雄カニクイザルにイコトロキンラを 5 日間反復経口投与したときの腸管組織及び血漿中イコトロキンラ濃度（平均値 ± SD）

Dose (mg/kg/dose)	Matrix	Day	C_{12h} (ng/mL or g)	C_{24h} (ng/mL or g)
2.5, QD	Plasma	5	0.801 ± 0.376	BQL [a]
	Colon Content	5	46,775 ± 2,336	12,288 ± 6,629
	Jejunum	5	21.9 ± 43.7	BQL [b]
	Duodenum	5	8.55 ± 17.1	BQL [b]
	Ileum	5	27.4 ± 19.7	BQL [b]
	Distal colon	5	181 ± 28.1	33.6 ± 26.1
	Proximal colon	5	238 ± 116	26.5 ± 19.8
	Cecum	5	101 ± 18.1	BQL [b]
1.25, BID	Plasma	5	0.250 ± 0.289	0.600 ± 0.595
	Colon Content	5	12,000 ± 7,601	33,175 ± 9,265
	Jejunum	5	BQL [b]	BQL [b]
	Duodenum	5	BQL [b]	8.00 ± 16.0
	Ileum	5	BQL [b]	7.98 ± 16.0
	Distal colon	5	30.1 ± 26.1	98.6 ± 57.9
	Proximal colon	5	59.1 ± 61.1	103 ± 106
	Cecum	5	11.9 ± 23.8	75.6 ± 60.3

N=4/timepoint/group
[a] LLOQ = 0.200 ng/mL
[b] LLOQ = 20.0 ng/g
BID = twice daily; BQL = below quantitation limit; C_{Xh} = observed concentration at X hours; LLOQ = lower limit of quantitation; QD = once a day
Source: 4.2.2.3.6/[redacted]-009

(3) サルにイコトロキンラを反復静脈内投与したときの組織分布

資料番号 4.2.2.3.7

雌カニクイザルにイコトロキンラを 1 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 2 日間静脈内投与したときの組織分布を評価した（1 群 2 例/時点）【2.6.5.5 H】。溶媒は 20% HP-β-CD を含む脱イオン水（リン酸で pH 3.0 ± 0.1 に調整）を使用した。Day 1 の複数の時点（血漿のみ）及び Day 2 の 0（血漿のみ），1.5 及び 6 時間後に血漿及び組織中のイコトロキンラ濃度を LC-MS/MS 法により測定した。定常状態における組織／血漿中濃度比（K_p）は，モデルを使用した解析によって推定した。Day 1 の血漿中 PK パラメータは 2.6.4.3.2.4(1)に示す。

推定された定常状態における各組織の K_p を表 2.6.4-42 に示す。サルにおいてイコトロキンラは全身循環から PsO，乾癬性関節炎，潰瘍性大腸炎及びクローン病に関連する組織を含む血管外組織に速やかに分布し，定常状態における K_p は 0.36 以上であることが示された。棘間靭帯の定常状態における K_p が 8.0 と推定されたことを除き。定常状態における K_p は 1.6 を超えないと推定された。これらの K_p は，抗体医薬品の一般的な K_p（皮膚で約 0.16，小腸及び大腸で約 0.05 と推定されている）よりも顕著に高値であった（Shah 2013）。

表 2.6.4-42 サルにおける定常状態での組織分布パラメータ（推定値）

Tissue	Model-Estimated Steady-State K_p
Skin	0.68
Blister fluid	0.46
Ileum	0.74
Cecum	0.55
Colon	0.48
Rectum	0.80
Intrervertebral disc	0.36
Patellar synovium	1.0
Patellar tendon (right)	1.1
Patellar tendon (left)	1.1
Intervertebral ligament	1.6
Interspinous ligament	8.0
Achilles tendon (left)	1.0
Sacroiliac ligament	0.96

K_p = tissue-to-plasma concentration ratio
Source: 4.2.2.3.7/FK14151

(4) サルにイコトロキンラを反復経口投与したときの結腸内容物への分布

資料番号 4.2.3.2.5

2 週間反復経口投与毒性試験において，非絶食下の雌雄カニクイザルにイコトロキンラを 0，10，100 及び 300 mg/kg/日の用量で 2 週間反復経口投与したときの結腸内容物へのイコトロキンラの分布を評価した（1 群雌雄各 3 例）【2.6.5.5 I】。溶媒は 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.4 ± 0.1）を使用した。Day 15 に結腸内容物を回収し，試料中のイコトロキンラ濃度を LC-MS/MS 法により測定した。本試験の血漿中 TK の結果は 2.6.4.3.3.4(2)に示す。

結果を表 2.6.4-43 に示す。結腸内容物中のイコトロキンラ濃度は用量の増加に伴って増加し，概して雌で雄よりも高値であった。

表 2.6.4-43 雌雄カニクイザルにイコトロキンラを 2 週間反復経口投与したときの結腸内容物中イコトロキンラ濃度（平均値 ± SD）

Tissue	Dose (mg/kg/day)	Day	Concentration (µg/g)	
			Male	Female
Colon Content	10	15	38.1 ± 8.72	126 ± 101
	100	15	393 ± 22.9	898 ± 396
	300	15	861 ± 416	2,280 ± 771

N=3/sex/group
SD = standard deviation
Source: 4.2.3.2.5/[redacted]-012

2.6.4.4.3 胎盤通過性及び乳汁移行性

資料番号 4.2.3.5.3.1

出生前及び出生後の発生に関する試験において，雌 SD ラットにイコトロキンラを 0，20，70 及び 200 mg/kg/日の用量で GD 6～LD 20 まで反復経口投与したときのイコトロキンラの母動物から出生児への移行性を評価した（1 群各 3 例/時点）【2.6.5.4 L】。出生児は，PND 4（対応する母動物は LD 4）及び PND 12（対応する母動物は LD 12）について，母動物へのイコトロキンラ投与後 4 時間に，血漿中イコトロキンラ及び ADA 非結合型イコトロキンラ濃度を測定した。また，出生児では PND 12 において母動物への投与後 4 時間に，ADA を分析した。本試験の母動物の TK の結果は 2.6.4.3.3.2(10)に示す。

結果を表 2.6.4-44 に示す。PND 4 と PND 12 のいずれにおいても，イコトロキンラ投与群の全ての出生児の血漿検体でイコトロキンラが検出され，母動物からの移行が示唆された。イコトロキンラが胎盤通過及び／又は乳汁移行することで，出生児の血漿中でイコトロキンラが認められたと考えられる。出生児／母動物イコトロキンラ濃度比は PND 4 で 0.0053～0.018，PND 12 で 0.046～0.25 であり，出生児の血漿中イコトロキンラ濃度は母動物よりも顕著に低値であった。

出生児の ADA 非結合型イコトロキンラ濃度は定量下限（1.00 ng/mL）未満又は低濃度であった。ADA 非結合型イコトロキンラの出生児／母動物濃度比は PND 4 で 0.016 以下，PND 12 で 0.015～0.15 であり，血漿中の ADA 非結合型イコトロキンラ濃度は母動物と比較して出生児で顕著に低かった。全ての出生児で ADA が検出された。

表 2.6.4-44 GD 6～LD 20 の雌ラットにイコトロキンラを反復経口投与したときの母動物及び出生児の血漿中イコトロキンラ濃度（平均値 ± SD）

Day	Dose (mg/kg/day)	C_{4h} in Dam	C_{4h} in Pup (Female)	C_{4h} in Pup (Male)	Pup (Combined)/Dam Ratio [a]
LD4 (PND4)	20	161 ± 59.2	3.13 ± 3.94	3.97 ± 5.08	0.018
	70	807 ± 151	9.13 ± 4.64	6.02 ± 2.89	0.0091
	200	502 ± 279	2.77 ± 1.36	2.36 ± 1.22	0.0053
LD12 (PND12)	20	131 ± 32.3	29.9 ± 35.5	22.3 ± 33.9	0.17
	70	399 ± 123	118 ± 60.9	91.4 ± 67.4	0.25
	200	312 ± 120	16.0 ± 9.16	13.2 ± 7.77	0.046

Icotrokinra was formulated as a solution.
N = 3/timepoint/sex/group
[a] Calculated based on matching the individual pups to dams
C_{4h} = plasma concentration at 4 hours postdose; GD = Gestation Day; LD = lactation day; N = number; PND = postnatal day; SD = standard deviation
Source: 4.2.3.5.3.1/TOX16182

2.6.4.5 代謝

イコトロキンラを経口投与したときのバイオアベイラビリティは低く（1%未満），投与量の大部分は吸収されずに糞中に排泄される。一般的に，ペプチドは消化管でタンパク分解酵素及び細菌叢により代謝されるが（Di 2015），イコトロキンラは消化管において代謝を受けにくい。

このようなイコトロキンラのプロファイルに基づき，*in vitro* 代謝物プロファイリングは，高濃度ではあるが生理学的に適切な濃度のイコトロキンラを糞ホモジネートとインキュベーションして実施した（2.6.4.5.2.1）。さらに，*in vitro* において肝細胞を含む複数のマトリックス中でイコトロキンラの代謝安定性が高く（2.6.4.5.1），ペプチドに典型的な腎臓における消失が認められたことから，腎組織ホモジネートを用いた *in vitro* 代謝物プロファイリングを実施した（2.6.4.5.2.2）。

In vivo では，高用量のイコトロキンラを投与したラット［2.6.4.5.3.1(1)］及びサル［2.6.4.5.3.2(2)］の糞，尿及び血漿中の代謝物を評価した。また，イコトロキンラを投与した健康被験者の血漿及び尿中の代謝物を評価した［2.6.4.5.3.3(1)及び2.6.4.5.3.3(2)］。さらに，腎機能障害がイコトロキンラの腎臓における代謝に及ぼす影響を評価するため，重度の腎機能障害を有する被験者及び正常腎機能を有する被験者の尿中代謝物プロファイリングを実施した［2.6.4.5.3.3(3)］。

放射性標識体を使用した代謝物プロファイリング試験では，イコトロキンラのペニシラミン（Pen）に隣接するアセチル基のカルボニル炭素を標識した ^{14}C-イコトロキンラを使用した（図 2.6.4-3）。ペプチドは，より小さなペプチド及びアミノ酸に連続的に分解されることから，放射性同位体標識したペプチドを用いてマスバランスを評価することは困難であることが知られている（He 2023）。標識部位を含まない代謝物を同定するため，放射能検出器に加えて LC-MS/MS を使用した。しかし，LC-MS/MS により検出できた代謝物はわずかであり（2.6.4.5.3.1及び2.6.4.5.3.2），これは代謝物の存在量がごくわずかであること及び／又は代謝物のイオン化効率が低いことに起因する可能性が考えられる。

2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝安定性

2.6.4.5.1.1 *In vitro* 血漿中代謝安定性

資料番号 4.2.2.3.1

C57BL/6 マウス，SD ラット，カニクイザル及びヒト（各 n = 3）の血漿中で，イコトロキンラ（0.01，0.1 又は 1 µmol/L）を 37°C で 18 時間インキュベートしたときのイコトロキンラの代謝安定性を評価した【2.6.5.6 A】。

全ての動物種において，イコトロキンラは血漿中で高い代謝安定性を示した。18 時間インキュベーション後のイコトロキンラ残存率は，マウス血漿で 100～120%，ラット血漿で 109～124%，サル血漿で 90～98%，ヒト血漿で 108～126%であった。

2.6.4.5.1.2 *In vitro* 腎組織ホモジネート中代謝安定性

資料番号 4.2.2.4.1

SD ラット，カニクイザル及びヒト（各 n = 3）の腎組織ホモジネート中で，イコトロキンラ（0.02，0.2 及び 2 μmol/L）を 37℃で 24 時間インキュベートしたときのイコトロキンラの代謝安定性を評価した【2.6.5.8 A】。

イコトロキンラは，全ての動物種において腎組織ホモジネート中で高い代謝安定性を示した。24 時間インキュベーション後のイコトロキンラの残存率は，サル（57.5～62.4%）と比較してラット（85.6～106.1%）及びヒト（85.7～126.3%）でわずかに高かった。

2.6.4.5.1.3 *In vitro* 肝細胞中代謝安定性

資料番号 4.2.2.4.2

SD ラット，カニクイザル及びヒト（各 n = 2）の肝細胞中で，イコトロキンラ（1 μmol/L）を 37°C で 120 分間インキュベートしたときのイコトロキンラの代謝安定性を評価した【2.6.5.10 A】。

イコトロキンラは，検討した全ての動物種の肝細胞において高い代謝安定性を示した。120 分間のインキュベーション終了時における肝細胞中のイコトロキンラ残存率は，ラットで 95.7%，サルで 92.8%，ヒトで 96.6%であった。

2.6.4.5.1.4 *In vitro* 消化管由来マトリックス中代謝安定性

資料番号 4.2.2.4.3

複数の消化管由来マトリックスを用いて，イコトロキンラ（50 μmol/L）を 37°C で 24 時間インキュベートしたときの代謝安定性を評価した。評価したマトリックスは次の 5 つである。（1）SD ラット，カニクイザル及びヒトの糞ホモジネート（好気的条件下），（2）SD ラット，カニクイザル及びヒトの十二指腸，空腸及び回腸，並びに結腸から採取した粘膜擦過物のホモジネート，（3）人工胃液，（4）ペプシンを添加した人工胃液（pH 1.0），及び（5）2 mmol/L $CaCl_2$ 及び 100 mmol/L NaCl 含有 50 mmol/L Tris-HCl 緩衝液（pH 6.5）に溶解したトリプシン，キモトリプシン又はパンクレアチン（各 n = 2）【2.6.5.10 B】。

検討した全てのマトリックスにおいて，イコトロキンラは高い代謝安定性を示した。24 時間のインキュベーション終了時のイコトロキンラの残存率は 75.3～112.0%であり，各マトリックス中のイコトロキンラの半減期は 24 時間を超え，顕著な種差は認められなかった。

2.6.4.5.2 *In vitro* 代謝物プロファイリング

2.6.4.5.2.1 ラット，サル及びヒトの糞ホモジネートを用いた *in vitro* 代謝物プロファイリング

資料番号 4.2.2.4.4

イコトロキンラ（200 μmol/L）と SD ラット，カニクイザル及びヒトの糞ホモジネートを，嫌気的条件下で 37°C で最長 48 時間インキュベートした後，LC-MS/MS 法を用いて代謝物プロファイリングを実施した【2.6.5.10 C】。

代謝物プロファイリングの結果を表 2.6.4-45 に示す。全体で計 5 種類の代謝物が検出され，これらの代謝物のうち 3 種類はヒト糞ホモジネートでのみ認められた。これらのヒトでのみ認められた *in vitro* 代謝物のうち 2 種類は，イコトロキンラをサルに経口投与したときの糞で検出され

た［2.6.4.5.3.2(1)］。ヒトでのみ認められた残りの 1 種の代謝物（M26：E-N-3Pal-Sar-NH_2 を脱離した THP-E 間のアミド加水分解体）はサルの糞中で認められなかったが，これはサルで生成した M26 が速やかに代謝を受けて M6（THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2 を脱離した 2Nal-THP 間のアミド加水分解体，サルにイコトロキンラを経口投与したときに糞中で認められた代謝物）に変換されたことに起因する可能性がある。

表 2.6.4-45 ラット，サル及びヒトの糞ホモジネート中代謝物（*in vitro*）

Code	Accurate MW (Cal) [a]	Biotransformation	Rat	Monkey	Human	Structure
M5	1678.7160	Amide hydrolysis between N-3Pal with loss of 3Pal-Sar-NH_2	√	√	ND	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-N-COOH
M6	1308.5671	Amide hydrolysis between 2Nal-THP with loss of THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2	ND	ND	√	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-COOH
M14	1564.6731	Amide hydrolysis between E-N with loss of N-3Pal-Sar-NH_2	√	√	√	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-COOH
M25	1326.5777	M6 combined with amide hydrolysis on cyclic peptide moiety (position undetermined)	ND	ND	√	MeCO-[-Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-]-AEF-2Nal-COOH +H_2O
M26	1435.6305	Amide hydrolysis between THP-E with loss of E-N-3Pal-Sar-NH_2	ND	ND	√	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-COOH
Parent	1896.8327	Unchanged icotrokinra	√	√	√	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2

[a] LC-MS/MS measured MW for each metabolite is <4 ppm of calculated value; M25 and M26 obtained by low resolution MS with accuracy of <0.2 Da.
LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; MW = molecular weight
√ = detected on mass spectra; Cal = calculated; ND = not detected on mass spectra

Source: 4.2.2.4.4/PTG-B2-004

2.6.4.5.2.2 ラット，サル及びヒト腎組織ホモジネートを用いた *in vitro* 代謝物プロファイリング

資料番号 4.2.2.4.5

^{14}C-イコトロキンラ（20 µmol/L）を SD ラット，カニクイザル及びヒトの腎組織ホモジネートと 37°C で 24 時間インキュベートした後，LC-RAD/MS により代謝物プロファイリングを実施した【2.6.5.10 D】。

代謝物プロファイリングの結果を表 2.6.4-46 に示す。^{14}C-イコトロキンラを腎組織ホモジネートとインキュベートしたとき，全ての動物種で 2 種類の代謝物（M6 及び M12）が検出された。M6 及び M12 は，それぞれ 2Nal-THP の間のアミド結合の加水分解により生成した代謝物（THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2 が脱離したもの）及び AEF-2Nal 間のアミド結合の加水分解により生成した代謝物（2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2 が脱離したもの）であった。

M6 及び M12 は，^{14}C-イコトロキンラを経口投与したラットの尿及びサルの糞でも認められた［2.6.4.5.3.1(1)及び 2.6.4.5.3.2(2)］。M12 は，ヒトの尿でも検出された［2.6.4.5.3.3(3)］。

表 2.6.4-46 ラット，サル及びヒト腎組織ホモジネート中代謝物（*in vitro*）

Code	Accurate MW (Cal) [a]	Biotransformation	% of TDRM			Structure
			Rat	Monkey	Human	
M6	1308.5671	Amide hydrolysis between 2Nal-THP with loss of THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2	20	11	36	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-COOH
M12	1111.4831	Amide hydrolysis between AEF-2Nal with loss of 2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2	22	4	16	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-COOH
Parent	1896.8327	Unchanged icotrokinra	57	84	49	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2

[a] LC-MS/MS measured MW for each metabolite is <4 ppm of calculated value

Cal = calculated; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; MW = molecular weight; TDRM = total drug-related radioactive material

Source: 4.2.2.4.5/FK14612

2.6.4.5.3 *In vivo* 代謝物プロファイリング

2.6.4.5.3.1 ラット

(1) ラットの血漿，尿及び糞中の *in vivo* 代謝物プロファイリング

資料番号 4.2.2.4.6

雄 SD ラットに ^{14}C-イコトロキンラを 300 mg/kg（15,000 kBq/kg）の用量で単回経口投与したときの血漿，尿及び糞中の代謝物プロファイルを評価した（1 又は 2 例/時点）【2.6.5.9 A 及び 2.6.5.11 A】。血漿（投与後 7 及び 24 時間），尿（投与後 0～7 及び 0～24 時間）及び糞（投与後 0～7 及び 0～24 時間）を LC-RAD/MS により分析した。

代謝物プロファイリングの結果を表 2.6.4-47 及び図 2.6.4-4 に示す。血漿中総放射能は投与後 7 時間と比較して投与後 24 時間で約 1/2 に減少し，ラジオクロマトグラム上で認められた主な ^{14}C-イコトロキンラ関連物質は未変化体であった。全ての時点で検出された血漿中代謝物は，7-メチルトリプトファン（7-MeW）部分の酸化により生成する M27 のみであり，M27 は血漿中薬物関連物質の 4.2%であった。しかし，M27 はイコトロキンラを添加したブランク血漿試料でも検出されたことから，M27 の一部は前処理過程で生成した可能性が考えられた。

また，血漿を LC-MS/MS 法により分析したところ，投与後の経時的な未変化体の MS シグナルの減少（約 1/13 に減少）は，放射能の減少（約 1/2 に減少）よりも顕著であった。さらに，投与後 24 時間の血漿中未変化体濃度を適格な LC-MS/MS 法を用いて評価したところ，未変化体の血漿中濃度は放射能濃度よりも顕著に低かった。これらのデータから，ラットではイコトロキンラを経口投与したときに循環血中に存在する検出可能な主な薬物関連物質は未変化体であること，循環血中に存在する薬物関連物質の一部はラジオクロマトグラムでは検出されず，これらは複数のイオン化効率の低い分子量の小さな代謝物である可能性が高いことが示された。なお，LC-MS/MS 法による分析から，2 つの微量な血漿中代謝物（M16 及び M6）が同定された。

^{14}C-イコトロキンラを経口投与したとき，投与放射能量の 72.8%が投与後 24 時間までの糞中へ排泄され，未変化体の糞中排泄が主な消失経路であった。これは非標識イコトロキンラをラットに経口投与したときの結果と同様であった［2.6.4.6.1.1(3)］。M14（投与放射能量の 1.7%）及び M16（投与放射能量の 1.1%）が糞中で微量代謝物として認められた。M16 はイコトロキンラを添加したブランク糞検体でも検出されたことから，M16 の一部は前処理過程において生成した可能性が考えられた。

尿中では，ラット腎組織ホモジネートで生成した M6 及び M12（2.6.4.5.2.2）を含む合計 8 種類の微量代謝物が未変化体とともに検出され，いずれも投与後 24 時間で投与放射能量の 0.1%未満であった。

全体として，血漿中及び排泄物中に認められた主な薬物関連物質は未変化体であり，少量の微量代謝物は主にアミド加水分解（及びその後のアセチル化），脱アミド化及び酸化により生成すると考えられた。

Confidential

表 2.6.4-47 ラットに ^{14}C-イコトロキンラを経口投与したときの血漿中及び排泄物中代謝物

Code	Accurate MW (Cal) [a]	Biotransformation	%of the Dose		% of TDRM	Structure
			Feces	Urine	Plasma	
M6	1308.5671	Amide hydrolysis between 2Nal-THP with loss of THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2	ND	0.007 [b]	√	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-COOH
M7	Unknown [c]	Unknown [c]	ND	0.028	ND	Unknown [c]
M8	452.1399	Amide hydrolysis between N-T; Pen(3)-K(Ac); Pen(3)-AEF	ND	0.0055	ND	MeCO--Pen(3)-N-COOH Pen(3)-COOH
M9	338.0970	Amide hydrolysis between Pen(3)-N; Pen(3)-AEF; Pen(3)-K(Ac)	ND	0.034	ND	MeCO--Pen(3)-COOH Pen(3)-COOH
M12	1111.4831	Amide hydrolysis between AEF-2Nal with loss of 2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2	ND	0.005 [b]	ND	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-COOH
M14	1564.6731	Amide hydrolysis between E-N with loss of N-3Pal-Sar-NH_2	1.7	ND	ND	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-COOH
M16 [d, e]	1897.8168	Deamidation on ASN-11 to ASP	1.1	ND	√	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E- D-3Pal-Sar-NH_2
M27 [e]	1912.8274	Addition of 1 O on 7-MeW	ND	0.006 [b]	4.2	MeCO--Pen(3)-N-T-[7MeW(+O)]-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2
M28	494.1505	M8 combined with N-acetylation on N-terminus amine	ND	0.011	ND	MeCO--Pen(3)-N-COOH Ac-Pen(3)-COOH
M29	380.1076	M9 combined with N-acetylation on N-terminus amine	ND	0.012	ND	MeCO--Pen(3)-COOH Ac-Pen(3)-COOH
Parent	1896.8327	Unchanged icotrokinra	72.8	0.057	95.8	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2

Average of 3 animals for plasma (1 animal for 7-hour timepoint and 2 animals for 24-hour timepoint) and average of 2 animals for feces and urine (0- to 24-hour collection)

[a] LC-MS/MS measured MW for each metabolite is <4 ppm of calculated value

[b] N=1

[c] Unknown due to lack of mass spectrometry response; eluted before M8 and M9

[d] [redacted] (deamidation of ASN-11 to ASP)

[e] Could be partially contributed to sample processing since it was also detected in the spiked blank plasma, feces and urine samples.

√ = detected on mass spectra only (not detected on radio-chromatograms); Cal = calculated; LC-MS = liquid chromatography coupled with a mass spectrometry; MW = molecular weight; ND=not detected; TDRM = total drug-related radioactive material

Source: 4.2.2.4.6/FK14047 (Tables 3 and 4 from the FK14047 amendment)

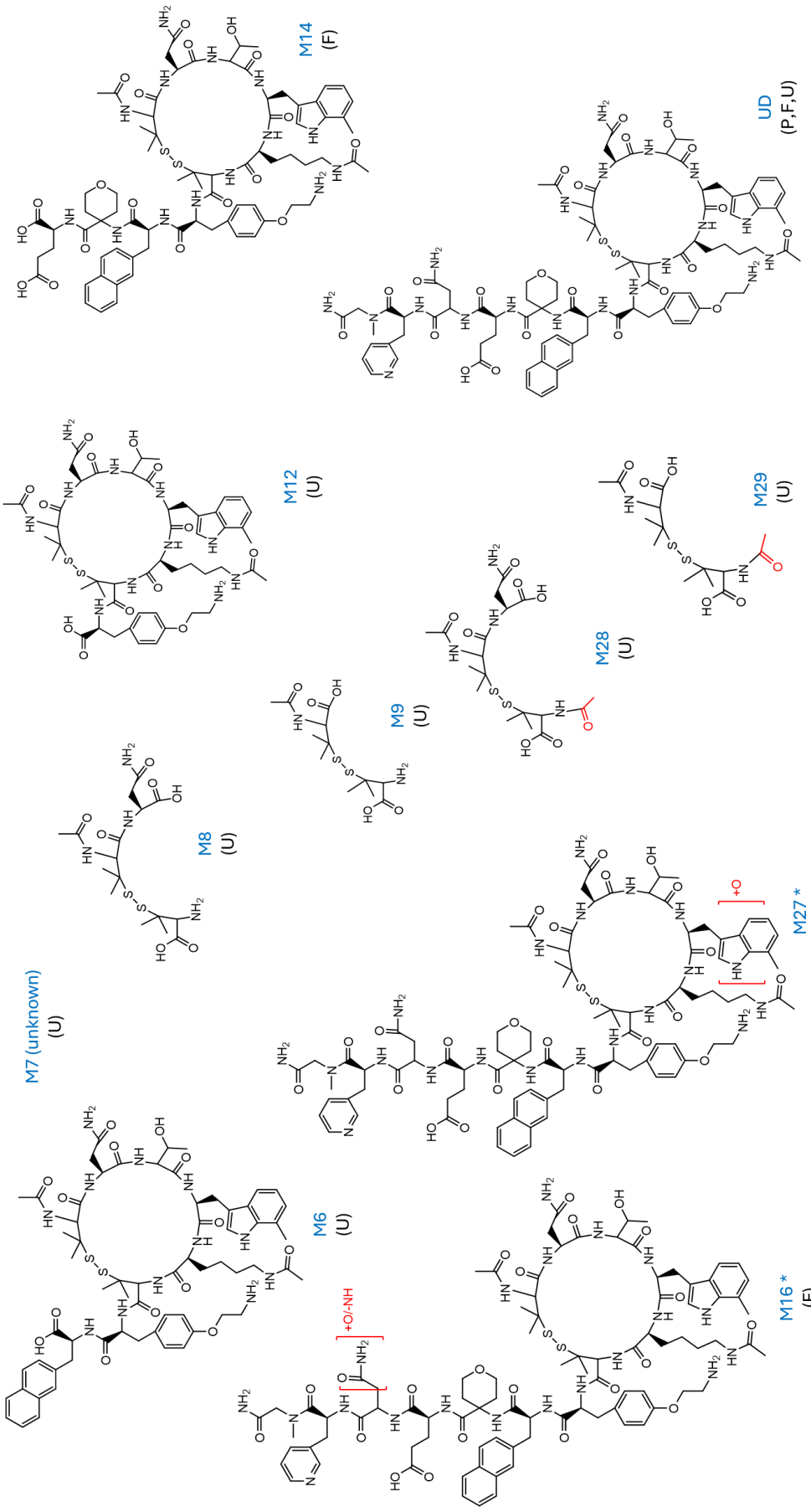


図 2.6.4-4 ^{14}C-イコトロキンラを経口投与したラットの血漿，尿及び糞中代謝物の推定構造

F = feces; M = metabolite; P = plasma; U = urine; UD = unchanged drug
The ^{14}C-label in ^{14}C-icotrokinra was placed on the carbonyl group adjacent to the Penicillamine.
[redacted] (deamidation of ASN-11 to ASP)
* Partially contributed to sample processing since it was also detected in the spiked blank plasma, feces and urine samples.
Source: 4.2.2.4.6/FK14047

2.6.4.5.3.2 サル

(1) サルにイコトロキンラを単回経口投与したときの糞中の *in vivo* 代謝物プロファイリング

資料番号 4.2.2.4.7

雄カニクイザル（4 例）にイコトロキンラを 22.5 mg/kg の用量で単回経口投与し，投与後 24 時間までの糞を回収して LC-MS/MS 法により糞中代謝プロファイルを評価した【2.6.5.9 B】。*In vitro* 試験で認められた 5 種類の代謝物（2.6.4.5.2.1）を含めて代謝物を網羅的に評価した。本試験の血漿中 PK パラメータ及び排泄の結果を，それぞれ 2.6.4.3.2.4(2)及び 2.6.4.6.1.2(2)に示す。

In vitro 試験で認められた 5 種類の代謝物のうち 4 種類の代謝物が，経口投与後の糞中で検出された。その他の代謝物は検出されなかった。M26（E-N-3Pal-Sar-NH_2 を脱離した THP-E 間のアミド加水分解体）は *in vivo* では検出されなかったが，これは生成された M26 が本試験で認められた代謝物 M6（THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2 を脱離した 2Nal-THP 間のアミド加水分解体）へ速やかに代謝されて変換したことに起因する可能性がある。

(2) サルに ^{14}C-イコトロキンラを単回経口投与したときの血漿，尿及び糞中の *in vivo* 代謝物プロファイリング

資料番号 4.2.2.4.8

雄カニクイザルに ^{14}C-イコトロキンラを 300 mg/kg（100 µCi/kg）の用量で単回経口投与したときの血漿，尿及び糞中代謝物プロファイルを評価した【2.6.5.9 C 及び 2.6.5.11 B】。血漿（投与後 1，2，4，7，24 及び 48 時間の各時点の血漿，並びに投与後 0～24 時間のプール血漿），尿（Day 1～4）及び糞（Day 1～4）を LC-RAD/MS により分析した。本試験の組織分布及び排泄の結果をそれぞれ 2.6.4.4.2.2(1)及び 2.6.4.6.1.2(1)に示す。

代謝物プロファイリングの結果を表 2.6.4-48 及び図 2.6.4-5 に示す。血漿中放射能を LSC で測定した結果，血漿中放射能は投与後 4 時間と比較して投与後 7 時間で約 5/6 に低下した。血漿の代謝物プロファイリングにおいて，ラジオクロマトグラム上で検出された薬物関連物質は未変化体のみであり，投与後 4 時間まで検出された。さらに，血漿を LC-MS/MS 法により分析したところ，投与後 4 時間と比較したときの投与後 7 時間の未変化体の MS シグナルは約 1/150 に減少し，放射能濃度の減少（約 5/6 に減少）よりも顕著であった。LC-MS/MS 法による代謝物プロファイリングの結果，アミド結合の加水分解により生成される 3 種類の微量代謝物（M5，M6 及び M14）及び脱アミド化により生成する 1 種類の微量代謝物（M16：[redacted]）が同定された。これらのデータから，循環血中の薬物関連物質の一部はラジオクロマトグラム上では検出されず，これらは MS イオン化効率の低い複数の低分子代謝物である可能性が高いことが示された。

糞中では，未変化体が主な薬物関連物質であり投与放射能の 64.2%であった。また，糞中では 7 種類の微量代謝物（M5，M6，M8，M10，M12，M13 及び M14）が認められ，これらの代謝物は投与放射能の 0.02～0.90%を占めた。

尿中では，未変化体はわずかに認められ，投与放射能の 0.86%であった。尿中には 4 種類の微量代謝物（M5，M7，M9 及び M11）が認められ，投与放射能量の 0.01～0.06%を占めた。

全体として，サルにイコトロキンラを単回経口投与したとき，血漿中及び排泄物中に検出された主な薬物関連物質は未変化体であった。経口投与されたイコトロキンラの一部はペプチドの直

鎖部分のアミド結合の加水分解により代謝され，M5，M6，M12 及び M14 が生成した。さらに，環状部分のアミド結合の加水分解とペプチドの直鎖部分のアミド結合の加水分解により M8，M9，M10 及び M11 が生成し，アミド結合の加水分解によるペプチド環の開環により M13 が，ASN-11 の脱アミド化により M16（[redacted]）が生成した。M7 の構造は不明であるが，N 末端アミノ酸の N-脱アセチル化によって生成した可能性がある。

表 2.6.4-48 サルに ^{14}C-イコトロキンラを経口投与したときの血漿中及び排泄物中代謝物

Code	Accurate MW (Cal) [a]	Biotransformation	%of the Dose		% of TDRM	Structure
			Feces	Urine	Plasma	
M5	1678.7160	Amide hydrolysis between N-3Pal with loss of 3Pal-Sar-NH_2	0.89	0.01	√	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-N-COOH
M6	1308.5671	Amide hydrolysis between 2Nal-THP with loss of THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2	0.67	ND	√	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-COOH
M7	Unknown [b]	Unknown [b]	ND	0.06	ND	Unknown [b]
M8	452.1399	Amide hydrolysis between N-T; Pen(3)-K(Ac); Pen(3)-AEF	0.02	ND	ND	MeCO--Pen(3)-N-COOH Pen(3)-COOH
M9	338.0970	Amide hydrolysis between Pen(3)-N; Pen(3)-AEF; Pen(3)-K(Ac)	ND	0.02	ND	MeCO--Pen(3)-COOH Pen(3)-COOH
M10	658.2455	Amide hydrolysis between N-T; AEF-2Nal; Pen(3)-K(Ac)	0.35	ND	ND	MeCO--Pen(3)-N-COOH Pen(3)-AEF-COOH
M11	659.2295	Deamidation on ASN-2 of M10 to ASP	0.002	0.02	ND	MeCO--Pen(3)-D-COOH Pen(3)-AEF-COOH
M12	1111.4831	Amide hydrolysis between AEF-2Nal with loss of 2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2	0.02	ND	ND	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-COOH
M13	1914.8433	Amide hydrolysis between N-T	0.02	ND	ND	MeCO--Pen(3)-[N-T-]7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2 (+H_2O)
M14	1564.6731	Amide hydrolysis between E-N with loss of N-3Pal-Sar-NH_2	0.90	ND	√	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-COOH
M16 [c]	1897.8168	Deamidation on ASN-11 to ASP	ND	ND	√	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-D-3Pal-Sar-NH_2
Parent	1896.8327	Unchanged icotrokinra	64.15	0.86	100	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2

Average of 2 monkeys from the mass balance study FK14075
[a] LC-MS/MS measured MW for each metabolite is <4 ppm of calculated value
[b] Unknown structure due to its lack of mass spectrometry response; eluted before M8 and M9
[c] [redacted] (deamidation of ASN-11 to ASP)
√ = detected by LC-MS/MS only (not detected on radio-chromatograms); Cal = calculated; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; MW = molecular weight; ND = not detected; TDRM = total drug-related radioactive material
Source: 4.2.2.4.8/FK14053

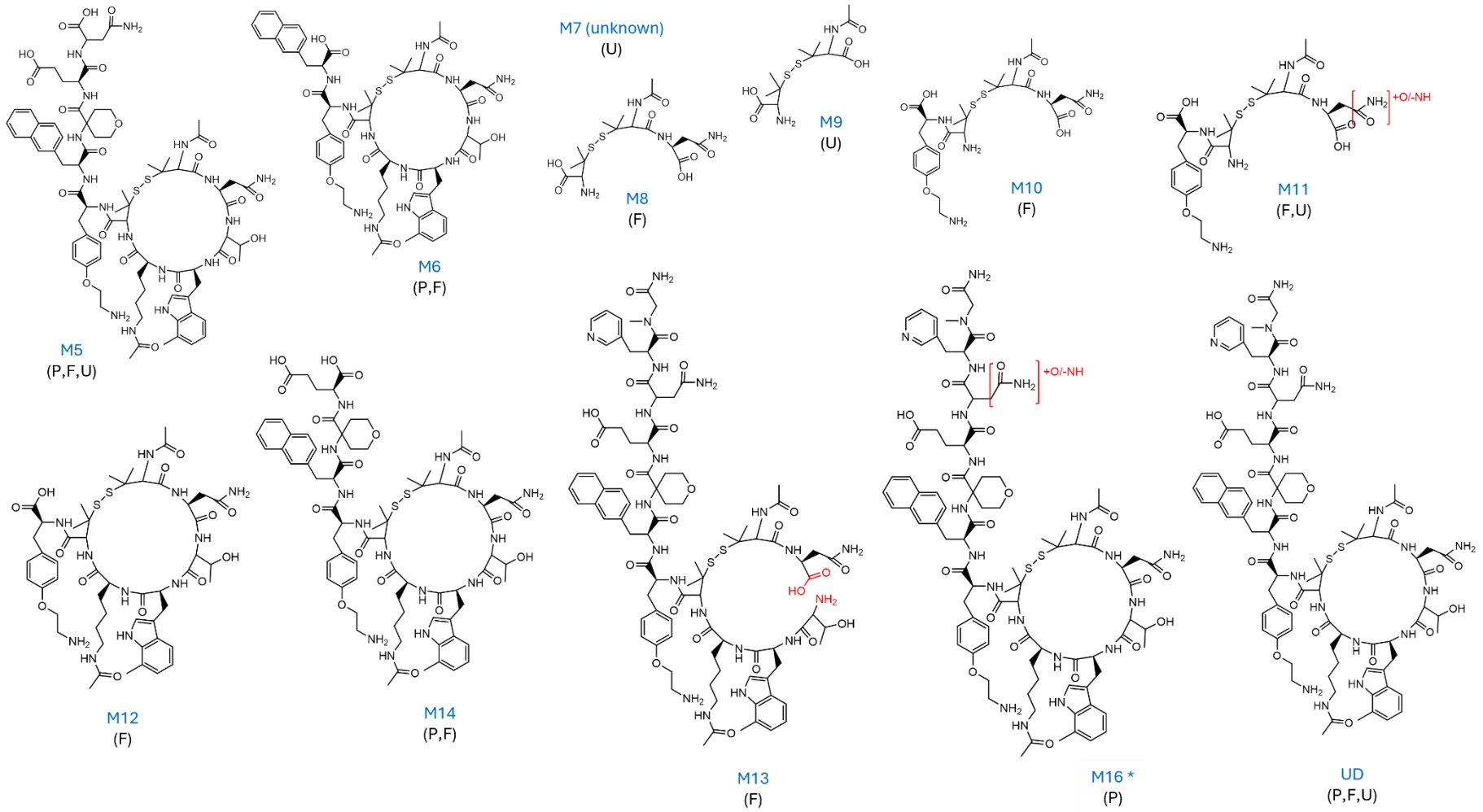


図 2.6.4-5 ^{14}C-イコトロキンラを経口投与したサルの血漿，尿及び糞中代謝物の推定構造

F = feces; M = metabolite; P = plasma; U = urine; UD = unchanged drug
Samples are from the mass balance study FK14075.
The ^{14}C label in ^{14}C-icotrokinra was placed on the carbonyl of the acetyl group adjacent to the Penicillamine.
* [redacted]
Source: 4.2.2.4.8/FK14053

2.6.4.5.3.3　ヒト

(1) ヒトにイコトロキンラを単回又は反復経口投与したときの血漿及び尿中 *in vivo* 代謝物プロファイリング

資料番号 4.2.2.4.9

健康被験者にイコトロキンラを経口投与した PN-235-01 試験（5.3.3.1.2）の血漿及び尿中の代謝物プロファイリングを LC-MS/MS 法を用いて実施した【2.6.5.9 D，2.6.5.11 C】。コホート 9（1 日 1 回 300 mg を反復投与）では投与後 0.5，2，4，8，24，48，120，168，192，216.5，219，221，224 及び 240 時間，コホート 10（1 日 1 回 1000 mg を反復投与）では投与後 0.5，2，4，6，12，36，72，120，168 及び 192 時間に血漿中代謝物プロファイルを評価した。また，コホート 9 及び 10 のいずれにおいても Day 8 にイコトロキンラを経口投与後 24 時間まで（0～6 時間，6～12 時間，及び 12～24 時間）の尿中代謝物プロファイルを評価した。

イコトロキンラを 300 及び 1000 mg の用量で 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき，血漿中では t_{max} を含む全ての評価時点で未変化体のみが薬物関連物質として検出され，代謝物は認められなかった。

本試験では尿中に薬物関連物質は検出されなかったが，PN-235-01 試験（5.3.3.1.2）において LC-MS/MS 法により分析した結果，ヒト尿中に微量の未変化体が認められ，投与量の 0.001%未満が尿中へ未変化体として排泄された【2.7.2.2.1.1】。

なお，77242113PSO1007 試験（5.3.3.3.1）の尿検体を用いた代謝物プロファイリング試験では，LC-MS/MS 法により分析したところ尿中にイコトロキンラ及び M12 が検出された［2.6.4.5.3.3(3)］。本試験で尿中に薬物関連物質が認められなかった理由は前処理過程の違いであると考えられる。

(2) ヒトにイコトロキンラを単回経口投与したときの血漿中 *in vivo* 代謝物プロファイリング

資料番号 4.2.2.4.10

健康被験者にイコトロキンラを経口投与した 77242113PSO1006 試験（5.3.1.2.2）の血漿中代謝物プロファイリングを LC-MS/MS 法を用いて実施した【2.6.5.9 E，2.6.5.11 C】。イコトロキンラを 200 mg（第 2 相試験用 IR 錠 100 mg×2 又は第 3 相試験用 IR 錠 200 mg×1）の用量で，7 日間以上の休薬期間を設けたクロスオーバー法で経口投与した。投与後 2，6，8，12，24 及び／又は 36 時間に血漿中代謝物プロファイルを評価した。

大部分の血漿試料で，未変化体のみが検出可能な薬物関連物質であった。しかし，一部の試料では，未変化体の保持時間に近い保持時間をもつ小さなピークが複数検出された。標準物質を用いた追加検討より，これらの小さなピークは，[redacted] M16（ 関連物質C* ：ASN-11 の脱アミド体），M16a（ 関連物質A* ：ASN-2 の脱アミド体）及び M16b（ 関連物質B* ：SAR-13-アミドの脱アミド体）であることが確認された[redacted]。一点検量線を用いてこれらの血漿中濃度を推定した結果，未変化体（血漿中薬物関連物質の 92.2～99.2%）と比較して，M16（血漿中薬物関連物質の 0.2～6.0%），M16a（血漿中薬物関連物質の 0.2～3.7%）及び M16b（血漿中薬物関連物質の 0.4～4.6%）の存在量はわずかであった。M16，M16a 及び／又は M16b は，[redacted] 及び／又は代謝変換で，イコトロキンラ

が脱アミド化されて生成した可能性が考えられる。[redacted]

全体として，健康被験者にイコトロキンラ 200 mg を経口投与したとき，主な薬物関連物質は未変化体であり，循環血中に主な代謝物は検出されなかった。

(3) ヒトにイコトロキンラを単回経口投与したときの尿中 *in vivo* 代謝物プロファイリング

資料番号 4.2.2.4.5

正常腎機能を有する被験者及び重度腎機能障害を有する被験者にイコトロキンラを 200 mg の用量で単回経口投与した 77242113PSO1007 試験（5.3.3.3.1）で得られた尿試料（1 群各 4 例）の代謝物プロファイリングを LC-MS/MS 法を用いて実施した【2.6.5.9 F，2.6.5.11 C】。投与後 72 時間（0～6 時間，6～12 時間，12～24 時間，24～36 時間，36～48 時間，及び 48～72 時間）までの尿中代謝物を評価した。

未変化体に加えて，腎組織ホモジネートを用いた *in vitro* 試験で認められた代謝物である M12（2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2 を脱離した AEF-2Nal 間のアミド結合の加水分解体）（2.6.4.5.2.2）が，評価した全ての被験者の尿中で検出された。その他の代謝物は検出されなかった。LC-MS/MS 法により評価した未変化体のピーク面積に対する M12 のピーク面積の比を表 2.6.4-49 に示す。概して，M12／未変化体ピーク面積比は重度腎機能障害被験者よりも正常腎機能を有する被験者で高かった。なお，腎臓で生成したペプチド代謝物は多くが再吸収されるため，腎臓で消失する薬物量の全てを説明することは困難である（Czock 2012; Polesel 2022）。M12 は ^{14}C-イコトロキンラを経口投与したラット［2.6.4.5.3.1(1)］及びサル［2.6.4.5.3.2(2)］でも認められた。

表 2.6.4-49 腎機能正常被験者及び重度腎機能障害被験者にイコトロキンラを経口投与したときの尿中代謝物 M12／未変化体比（平均値 ± SD）

Subjects	Ratios of M12 to UD Based on the Mass Spectrometry Peak Areas					
	0 to 6 Hours	6 to 12 Hours	12 to 24 Hours	24 to 36 Hours	36 to 48 Hours	48 to 72 Hours
Normal	3.0 ± 4.9	1.6 ± 1.7	0.7 ± 0.9	1.4 ± 1.7	2.8 ± 3.4	0.0 ± 0.1
Severe renal impairment	1.8 ± 1.7	0.7 ± 0.9	0.3 ± 0.3	0.6 ± 1.0	0.1 ± 0.1	0.8 ± 1.2

N=4/group
Urine samples were concentrated for metabolic profiling.
The M12 metabolite was formed by amide hydrolysis between AEF-2Nal with loss of 2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2.
SD = standard deviation; UD = unchanged drug
Source: 4.2.2.4.5/FK14612

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　胆汁，糞及び尿中排泄

2.6.4.6.1.1　ラット

(1) ラットにイコトロキンラを単回静脈内投与したときの排泄

資料番号 4.2.2.3.5

絶食下の雄 SD ラット（3 例）にイコトロキンラを 2 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの，投与後 24 時間までの尿中及び糞中排泄率を評価した【2.6.5.13 A】。本試験の血漿中 PK パラメータ及び組織分布の結果は，それぞれ 2.6.4.3.2.2(1)及び 2.6.4.4.2.1(2)に示す。

静脈内投与後の未変化体の排泄率は，尿及び糞中でそれぞれ投与量の 15.5%及び 0.252%であった。

(2) 胆管カニューレ挿入ラットにイコトロキンラを単回静脈内投与したときの排泄

資料番号 4.2.2.5.1

胆管カニューレを挿入した絶食下の雄 SD ラット（4 例）にイコトロキンラを 2 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの，投与後 8 時間までの胆汁及び尿中排泄率を評価した【2.6.5.14 A】。本試験の血漿中 PK パラメータは 2.6.4.3.2.2(2)に示す。

静脈内投与後の未変化体の排泄率は，尿及び胆汁中でそれぞれ投与量の 48.6%及び 0.493%であった。

(3) ラットにイコトロキンラを単回経口又は皮下投与したときの排泄

資料番号 4.2.2.2.4

絶食下の雄 SD ラット（1 群各 3 例）にイコトロキンラを 30，100 及び 300 mg/kg の用量で単回経口又は 2 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの，投与後 24 時間までの糞中排泄率を評価した【2.6.5.13 B】。本試験の血漿中 PK パラメータ及び組織分布の結果はそれぞれ 2.6.4.3.2.2(3)及び 2.6.4.4.2.1(3)に示す。

経口投与後，投与量の大部分が糞中に未変化体として排泄され，糞中排泄率は 30，100 及び 300 mg/kg 群でそれぞれ投与量の 93.6%，86.6%及び 100%であった。皮下投与群では，未変化体の糞中排泄率は投与量の 2.88%であった。

(4) ラットにイコトロキンラを単回経口投与したときの排泄（条件検討）

資料番号 4.2.2.5.2

雄 SD ラット（1 群各 2 例）にイコトロキンラを 300 mg/kg の用量で単回経口投与したときの，投与後 48 時間までの糞中排泄を評価した【2.6.5.13 C】。本試験では，試料採取及び前処理の条件（異なる試料採取温度及び試料の希釈倍率，プロテアーゼ阻害剤の有無）がイコトロキンラの *ex vivo* 糞中安定性に及ぼす影響を検討した。糞中の未変化体に加えて，*ex vivo* 糞中代謝物として M16（関連物質C* ：ASN-11 の脱アミド体）を分析した。

糞中への未変化体の排泄率は，試料採取及び前処理方法によって異なり，全体として投与量の 46.2～76.0%であった。糞中の M16 量は，未変化体の排泄率と逆相関し，全体として投与量の 5.32～7.16%であった。以上より，イコトロキンラの *ex vivo* 糞中安定性は，評価した全ての要因

（試料採取温度，試料の希釈倍率，プロテアーゼ阻害剤の有無）の影響を受けた。これらの結果に基づき試料採取及び前処理条件を決定し，ラットに ^{14}C-イコトロキンラを単回経口投与したときの代謝物プロファイル［2.6.4.5.3.1(1)］及び排泄［2.6.4.6.1.1(5)の 2 回目の試験］を評価した。

(5) ラットに ^{14}C-イコトロキンラを単回経口投与したときの排泄

資料番号 4.2.2.4.6

本試験では排泄試験を 2 回実施した【2.6.5.13 D】。1 回目の試験では，雄 SD ラット（3 例）に ^{14}C-イコトロキンラを 300 mg/kg（15,000 kBq/kg）の用量で単回経口投与したときの 96 時間までの放射能の尿及び糞中排泄量を評価した。2 回目の試験では，雄 SD ラット（3 例）に ^{14}C-イコトロキンラを 300 mg/kg の用量で単回経口投与したときの，投与後 24 時間までの代謝及び排泄を評価した。本試験（2 回目）の代謝物プロファイルは 2.6.4.5.3.1(1)に示す。

経口投与後の放射能は主に糞中に排泄された。投与後 24 時間までに糞及び尿中に排泄された放射能量は，投与した放射能のそれぞれ 76.3%及び 0.12%であった。投与後 96 時間までに糞及び尿中に排泄された放射能量は，投与した放射能のそれぞれ 96.8%及び 0.20%であった。本試験で認められた高い糞中排泄率は，経口投与後のイコトロキンラの低いバイオアベイラビリティ（0.1～0.3%）と一致していた。

2.6.4.6.1.2　　サル

(1) サルに ^{14}C-イコトロキンラを単回経口投与したときの排泄

資料番号 4.2.2.5.3

雄カニクイザル（2 例）に ^{14}C-イコトロキンラを 300 mg/kg（100 μCi/kg）の用量で単回経口投与したときの，投与後 96 時間までの放射能の尿及び糞中排泄量を評価した【2.6.5.13 E】。本試験の組織分布の結果は 2.6.4.4.2.2(1)に示す。代謝物プロファイルは 2.6.4.5.3.2(2)に示す。

尿及び糞中排泄率を表 2.6.4-50に示す。経口投与後，投与した放射能の大部分（67.03%）が糞中に排泄され，尿中に排泄された放射能はごくわずか（0.97%）であった。1 例（動物番号 1001）で尿中排泄率（1.45%）が経口投与時のバイオアベイラビリティ（0.3%）を大きく上回ったが，これはこの個体では下痢が認められ，一部の糞が尿回収用の容器に混入したことが原因と考えられる。

なお，放射能の糞中排泄率には 2 例で顕著な差が認められた（動物番号 1001 及び動物番号 1002 で，それぞれ投与放射能量の 53.7%及び 80.4%）。これら 2 例の放射能の全身曝露量は同程度であった［2.6.4.4.2.2(1)］。動物番号 1001 で糞中排泄率が低かったのは，乾燥した糞がケージ外に認められ，それらの糞については排泄率の評価に含めなかったためと考えられる。

表 2.6.4-50 サルに ^{14}C-イコトロキンラを経口投与したときの総放射能の回収率

Matrix	Total Radioactivity Over 96 Hours Postdose (% of the Administered Radioactive Dose)		
	Animal No. 1001	Animal No. 1002	Average
Urine	1.45	0.50	0.97
Feces	53.68 [a]	80.37	67.03
Cage rinse	3.03	0.60	1.81
Cage wash	1.70	1.11	1.40
Cage debris	2.32	1.51	1.91
Total	62.17 [a]	84.10	73.13

N=2
[a] Does not include dried feces that were found outside the cage; Approximately 24 hours postdose, Animal No. 1001 had the observation of dried feces found outside the cage and diarrhea contaminating the urine container.
Source: 4.2.2.5.3/FK14075

(2) サルにイコトロキンラを単回経口投与したときの排泄

資料番号 4.2.2.2.11

雄カニクイザル（1 群各 4 例）にイコトロキンラを 2.5，7.5 及び 22.5 mg/kg の用量で単回経口投与したときの，投与後 48 時間までの糞中排泄を評価した【2.6.5.13 F】。本試験の血漿中 PK パラメータは 2.6.4.3.2.4(2)，糞中代謝物プロファイルは 2.6.4.5.3.2(1)に示す。

概して，投与後 48 時間までの糞中排泄率は各用量で同程度であり，投与量の大部分は投与後 24 時間以内に糞中に排泄された。未変化体の糞中排泄率は，2.5，7.5 及び 22.5 mg/kg 群において投与後 24 時間でそれぞれ 25.0%，29.2%及び 31.1%，投与後 48 時間でそれぞれ 36.9%，44.7%及び 47.3%であった。

(3) サルにイコトロキンラを反復経口投与したときの排泄

資料番号 4.2.2.3.6

雄カニクイザル（1 群各 4～8 例）にイコトロキンラを 2.5 mg/kg/日（2.5 mg/kg/回で 1 日 1 回又は 1.25 mg/kg/回で 1 日 2 回）の用量で 5 日間反復経口投与したときの，Day 1 及び 5 の投与後 24 時間までの糞中排泄を評価した【2.6.5.13 G】。本試験の血漿中 PK パラメータは 2.6.4.3.3.4(1)，組織分布の結果は 2.6.4.4.2.2(2)に示す。

Day 1 における未変化体の糞中排泄率は，1 日 1 回投与群で 13.5%，1 日 2 回投与群で 12.6%であり，同程度であった。いずれの群においても Day 5 における未変化体の糞中排泄率は Day 1 と比較して高値であり，1 日 1 回投与群及び 1 日 2 回投与群でそれぞれ 63.5%及び 27.8%であり，1 日 1 回投与群で高値であった。

2.6.4.6.2 乳汁中排泄

ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において，出生児（PND 4 及び PND 12）の血漿中にイコトロキンラが検出された。乳汁中のイコトロキンラ濃度は測定していないが，PND 4 及び PND 12 の哺乳児でイコトロキンラが検出されたことから，胎盤通過及び／又は乳汁移行が出生児の血漿中イコトロキンラ濃度に寄与した可能性がある［2.6.4.3.3.2(10)及び 2.6.4.4.3］。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 酵素基質

イコトロキンラの代謝に関与する酵素に関する検討は実施しなかった。イコトロキンラは，肝細胞を含む様々な *in vitro* マトリックスにおいて高い代謝安定性を示した（2.6.4.5.1）。一般に，ペプチドはプロテアーゼにより小さなペプチド及びアミノ酸に分解されることが知られている（Di 2015）。

2.6.4.7.2 酵素阻害

2.6.4.7.2.1 ヒト CYP 分子種に対する阻害作用の評価

資料番号 4.2.2.6.1，4.2.2.6.2

凍結ヒト肝細胞を用いて，主要なヒト CYP 分子種（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4）に対するイコトロキンラの阻害作用を評価した【2.6.5.12 A，2.6.5.12 B】。イコトロキンラ［0（溶媒対照），0.1，0.3，1，3，10，30 及び 100 µmol/L］をヒト肝細胞（0.5×10^6 cells/mL）及び各 CYP 分子種の典型基質とインキュベートし，プローブ基質の代謝に対するイコトロキンラの阻害作用を評価した。

検討した濃度範囲において，イコトロキンラは CYP3A4（基質：テストステロン），CYP1A2 及び CYP2E1 に対して弱い阻害作用を示した。最大の阻害率はイコトロキンラが最も高濃度（100 µmol/L）のときに認められ，溶媒対照と比較して，CYP3A4，CYP1A2 及び CYP2E1 でそれぞれ 14%，19%及び 30%であった。

ヒト肝細胞において，イコトロキンラ（最大 100 µmol/L）のヒト CYP 分子種に対する阻害率は 30%以下であり，ヒトにおける 200 mg QD 投与時の $C_{max,ss}$ 推定値が 2.93 ng/mL［0.002 µmol/L（血漿タンパク非結合型濃度として 0.001 µmol/L）］であることから（5.3.3.5.2），イコトロキンラが CYP の阻害を介して臨床的に意味のある相互作用を引き起こすリスクは低い。

2.6.4.7.3 酵素誘導

2.6.4.7.3.1 ヒト PXR 及び AhR 活性化作用の評価

資料番号 4.2.2.6.3

ヒト CYP 分子種（CYP3A4 及び CYP1A2）に対するイコトロキンラの誘導作用を評価するために，Puracyp™ DPX2 細胞（PXR 発現細胞）及び DRE 細胞（AhR 発現細胞）を用いたルシフェラーゼレポーターアッセイにより，イコトロキンラ［0（溶媒対照），1 及び 10 µmol/L］の PXR 及び AhR に対する活性化作用を評価した【2.6.5.12 C】。

イコトロキンラを処置したときの PXR 及び AhR の活性化作用は，陽性対照群の 1%以下及び溶媒対照値の 1.0～1.2 倍であり，イコトロキンラはヒト PXR 及び AhR のいずれに対しても活性化作用を示さなかった。

2.6.4.7.3.2 ヒト CYP 分子種に対する誘導作用の評価

資料番号 4.2.2.6.4

凍結ヒト肝細胞（3 例のドナー由来）を用いて，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA に対するイコトロキンラの誘導作用を評価した【2.6.5.12 D】。イコトロキンラ（0.1，0.3，1，3，10，30 又は 90 μmol/L）を肝細胞（1 例のドナーにつき n = 3）と 2 日間インキュベートし，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を評価した。

溶媒対照群と比較した mRNA 発現量の最大誘導倍率は，CYP1A2 で 1.45～1.61 倍，CYP2B6 で 1.19～1.78 倍，CYP3A4 で 1.13～1.39 倍であった。

イコトロキンラ処置群の mRNA 発現量の最大誘導倍率は，陽性対照群と比較して CYP1A2 で 0.177～0.419%，CYP2B6 で 2.35～4.84%，CYP3A4 で 0.184～0.560%であった。

以上より，ヒト肝細胞において，イコトロキンラは 90 μmol/L までの濃度で CYP1A2，CYP2B6 又は CYP3A4 を誘導しなかった。

2.6.4.7.4 トランスポーター基質性

2.6.4.7.4.1 イコトロキンラのラット肝細胞への取込み

資料番号 4.2.2.6.5

雄 SD ラットの初代培養肝細胞（3 例）を用いて，イコトロキンラが肝臓における能動的取込みトランスポーターの基質となる可能性を評価した【2.6.5.15 A】。イコトロキンラ（0.1，0.3，1 及び 5 μmol/L）を 4°C 及び 37°C で 10 分間インキュベートしたときの肝細胞への見かけの取込み量を評価した。また，イコトロキンラの見かけの取込み量に対する Oatp 阻害剤であるリファンピシン（50 μmol/L）の影響を評価した。

ラット肝細胞では，イコトロキンラの能動的な取込みは認められなかった。イコトロキンラの取込みに対するリファンピシンの影響も認められなかった。イコトロキンラの見かけの取込み量はマンニトール（低膜透過性マーカー）及びイヌリン（非膜透過性マーカー）と類似していたことから，イコトロキンラで認められた見かけの取込みは，細胞内への取込みではなく細胞膜への吸着に起因する可能性が示された。

2.6.4.7.4.2 ヒト P-gp を介したイコトロキンラの輸送

資料番号 4.2.2.6.6

P-gp 発現細胞単層膜（LLC-PK1-MDR1）及び LLC-PK-Mock 細胞単層膜において，^{14}C-イコトロキンラ（1～300 μmol/L）を 4 時間インキュベートし，^{14}C-イコトロキンラ由来放射能の efflux ratio を評価した。また，^{14}C-イコトロキンラ（1 及び 3 μM）の輸送に対する P-gp 阻害剤（2 μmol/L valspodar）の影響を評価した【2.6.5.3 A】。

P-gp 発現細胞及び Mock 細胞のいずれにおいても，^{14}C-イコトロキンラ由来放射能の efflux ratio は検討した全ての濃度で 2 未満であった。P-gp 発現細胞において，^{14}C-イコトロキンラの efflux ratio は，P-gp 阻害剤である valspodar の影響を受けなかった。以上の結果から，イコトロキンラはヒト P-gp の基質ではないことが示された。

2.6.4.7.4.3 ヒト OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1，MATE2-K 及び BCRP を介したイコトロキンラの輸送

資料番号 4.2.2.6.7

各種ヒト薬物トランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1，MATE2-K 及び BCRP）を過剰発現させた細胞を用いて，イコトロキンラ（0.25～5 μmol/L）が各トランスポーターの基質となる可能性を評価した【2.6.5.15 B～2.6.5.15 I】。OATP1B1 及び OATP1B3 に関しては，Mock 細胞及び OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞を陽性対照の阻害薬又は溶媒対照とともに 30 分間プレインキュベーションした後，イコトロキンラ又はプローブ基質の取込みを評価した。

イコトロキンラの輸送は，各トランスポーター発現細胞と Mock 細胞との間に差は認められず，阻害剤による影響を受けなかった。したがって，イコトロキンラはヒト OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1，MATE2-K 及び BCRP の基質ではないことが示された。

2.6.4.7.5 トランスポーター阻害

2.6.4.7.5.1 ヒト P-gp に対するイコトロキンラの阻害作用

資料番号 4.2.2.6.6

イコトロキンラの P-gp に対する阻害作用を評価するため，LLC-PK1-MDR1 細胞単層膜において ^{3}H-ジゴキシン（10 μmol/L）の輸送に対するイコトロキンラ（0～600 μmol/L）の影響を検討した【2.6.5.15 J】。

P-gp のプローブ基質である ^{3}H-ジゴキシンの輸送は，イコトロキンラによる影響を受けなかったことから，イコトロキンラはヒト P-gp を阻害しないことが示された。

2.6.4.7.5.2 ヒト OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1，MATE2-K，BCRP 及び BSEP に対するイコトロキンラの阻害作用

資料番号 4.2.2.6.7

各種ヒト薬物トランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1，MATE2-K 及び BCRP）を過剰発現させた細胞を用いて，イコトロキンラの各種ヒトトランスポーターに対する阻害作用を評価した。OATP1B1 及び OATP1B3 については，Mock 細胞及び OATP 発現細胞においてイコトロキンラ（0.1～30 μmol/L）又は溶媒対照と 30 分間プレインキュベーションした後，プローブ基質の取り込みを評価した。また，ヒト BSEP を過剰発現させた膜小胞を用いて，イコトロキンラのヒト BSEP に対する阻害作用を評価した【2.6.5.15 K】。

検討した濃度範囲において，ヒト OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K に対するイコトロキンラの阻害作用は認められなかった（溶媒対照と比較して 10%未満の阻害）。

検討した最高濃度（30 μM）で，イコトロキンラはヒト OATP1B1，OATP1B3，BCRP 及び BSEP をそれぞれ 43.9%，48.0%，14.8%及び 13.9%阻害した。しかしながら，ヒトにおける 200 mg QD 投与時の $C_{max,ss}$ 推定値は 2.93 ng/mL［0.002 μmol/L（血漿タンパク非結合型濃度として 0.001 μmol/L）］であり，本試験で検討した最高濃度と比較して顕著に低いことから，イコトロ

キンラは検討したトランスポーターの阻害を介して臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

イコトロキンラを静脈内投与したとき，非臨床動物種におけるイコトロキンラの血漿 CL（マウスで 9.24 mL/min/kg，ラットで 8.77～9.19 mL/min/kg，イヌで 1.37 mL/min/kg，サルで 1.44～1.84 mL/min/kg）及び V_{ss}（マウスで 0.576 L/kg，ラットで 0.459～0.567 L/kg，イヌで 0.402 L/kg，サルで 0.299～0.348 L/kg）は小さく，$t_{1/2}$ は短かった（マウスで 0.925 時間，ラットで 0.762～0.908 時間，イヌで 3.4 時間，サルで 2.83～3.47 時間）。

Caco-2 細胞単層膜において，イコトロキンラの膜透過性は低かった。イコトロキンラは溶解性及び膜透過性が低く（2.3.P.2.1.1），イコトロキンラを経口投与後のバイオアベイラビリティは低かった。概して，イコトロキンラを経口投与したときの曝露量はおおむね投与量の増加に応じて増加したことから，イコトロキンラの経口吸収を制限する最も重要な要因は膜透過性であると考えられる。

マウス，ラット，イヌ及びサルにイコトロキンラを単回経口投与したときの経口バイオアベイラビリティは 1%未満であった。マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びサルにイコトロキンラを経口投与したとき，t_{max} は 2 時間以内であった。ラット及びサルにイコトロキンラを経口投与したとき，投与量の大部分が吸収されずに未変化体として糞中に排泄された。*In vitro* 試験においてイコトロキンラは P-gp の基質ではなかったこと，及びイコトロキンラを単回経口投与した *mdr1a/b* ノックアウトと野生型マウスでイコトロキンラの曝露量に差が認められなかったことから，イコトロキンラを経口投与したときの低いバイオアベイラビリティに P-gp が寄与する可能性は低いと考えられた。ラットにおいて，イコトロキンラは胆汁中へほとんど排泄されず，消化管への分泌も認められなかった。したがって，経口投与時のバイオアベイラビリティが低いのは，主に消化管からの吸収性が低いためであると考えられる。なお，摂食下のラット及びイヌにイコトロキンラを経口投与したとき，絶食下と比較してイコトロキンラの曝露量は減少した。食餌の影響の機序は不明であるが，オクトレオチドで報告されているように（Fricker 1992），イコトロキンラが胆汁成分に結合し，上部消化管での吸収率が低下することに起因すると考えられる。

イコトロキンラを経口投与後の全身曝露量は低いものの，イコトロキンラはラット IL-23 誘導皮膚炎モデルにおいて耳介の局所炎症反応を抑制することが示されており【2.6.2.2.4.1】，これは主にイコトロキンラがラット IL-23R に対して非常に強い阻害活性を有することに起因する【2.6.2.2.1.1，2.6.2.2.2.1】。

ヒトを含めた全ての動物種でイコトロキンラの血漿タンパク結合率は中程度であり，血球移行性は低かった。ラット及び／又はサルにおいて，イコトロキンラの皮膚，関節及び腸管組織への分布が認められた。ラットにおいて ^{14}C-イコトロキンラ由来放射能は組織に広く分布し，放射能濃度はイコトロキンラの消失に関与する腎臓で高く，経口投与後は消化管でも高かった。また，メラニンへの結合は示唆されなかった。イコトロキンラの血液脳関門の通過はごくわずかであった。ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では，母動物から出生児へのイコトロキンラの移行が認められた（イコトロキンラの出生児／母動物の血漿中イコトロキンラ濃度比は 0.25 以下）。

イコトロキンラを反復投与したときの全身曝露量は，おおむね用量の増加に伴って増加したが，顕著な個体間変動が認められた。イコトロキンラの曝露量に一貫した性差は認められなかった。単回投与後の $t_{1/2}$ は短かったものの，ウサギを除く非臨床動物種では反復投与後のイコトロ

キンラの曝露量が顕著に増加した。反復投与後の曝露量の増加は，特にラットで顕著であり（Day 1 と比較したときの累積比は最大 292），マウス及びサル［Day 1 と比較したときの累積比は最大 23（マウス）及び 25.9（サル）］でも反復投与後の曝露量の増加が認められた。ウサギ以外の毒性試験に使用した動物種では，イコトロキンラの反復投与後に ADA が認められた。ADA 産生は一般に抗体医薬品の CL を増加させるが，ADA がペプチドに結合すると循環血中でのペプチドの $t_{1/2}$ が延長し，反復投与後に曝露量が増加する可能性がある（Chirmule 2012; Sailstad 2014）。したがって，イコトロキンラを反復経口投与後に認められた曝露量の増加には ADA が関連すると考えられる。

イコトロキンラの反復投与毒性試験では，反復投与後に全身曝露量の顕著な増加が認められたもののいずれの動物種においても，ADA に関連する有害な所見は認められなかった。また，反復投与後も ADA 非結合型イコトロキンラの曝露が確認され，投与期間終了時に薬理活性が認められたことから，薬理活性に関連した安全性は評価できたと考えられた【2.6.6.3.1.4, 2.6.6.3.2.3】。一般に，動物における免疫原性からヒトにおける免疫原性を予測することはできないことから［ICH S6(R1)］，ヒトにおける ADA は臨床試験で評価されている【2.7.2.3.2.7】。

In vitro 試験において，イコトロキンラは様々なマトリックス中で安定であり，検討したマトリックス［(1)肝細胞（ラット，サル及びヒト），(2)血漿（マウス，ラット，サル及びヒト），(3)腎組織ホモジネート（ラット，サル及びヒト），(4)糞ホモジネート（ラット，サル及びヒト），(5)消化管粘膜擦過物（ラット，サル及びヒト），(6)ペプシン存在下又は非存在下の人工胃液，(7) 2 mmol/L $CaCl_2$ 及び 100 mmol/L NaCl 含有 50 mmol/L Tris-HCl 緩衝液（pH 6.5）に溶解したトリプシン，キモトリプシン又はパンクレアチン］の全てでインキュベーション終了時の未変化体残存率が 50%以上であった。

ラット及びサルに ^{14}C-イコトロキンラを経口投与したときの血漿，尿及び糞試料を用いて代謝物プロファイルを評価した。血漿中の ^{14}C-イコトロキンラ由来放射能を分析したところ，ラット及びサルのいずれにおいても主な代謝物は認められず，血漿中の主要な薬物関連物質は未変化体であった。代謝物プロファイリングに使用した血漿中のイコトロキンラ濃度を LC-MS/MS 法により評価したところ，血漿中イコトロキンラの減少は放射能の減少よりも顕著であった。そこで，放射性標識部分が消失した代謝物を含めてイコトロキンラ関連代謝物を LC-MS/MS 分析により網羅的に検索した結果，ラット（M6 及び M16）及びサル（M5，M6，M14 及び M16）において複数の微量な血漿中代謝物が同定された。[redacted]。放射能分析と LC-MS/MS 分析の結果の違いの主な原因は不明であるものの，LC-MS/MS により検出できなかった薬物関連物質は，存在量のわずかな代謝物及び／又はイオン化効率が低い分子量の小さな代謝物である可能性が高いと考えられる。非臨床試験で検出された微量な血漿中代謝物は，大部分がアミド加水分解又は脱アミド化（ラット及びサル）及び酸化（ラット）により生成する代謝物であった。血漿中の存在量が少ないことから，これらの代謝物が有効性に大きく寄与する可能性は低い。

^{14}C-イコトロキンラを経口投与したラット及びサルのいずれにおいても，放射能分析により検出された糞中の主要な薬物関連物質は未変化体のみであり，複数の微量代謝物が検出された。いずれの動物種においても，投与放射能のごく一部が尿中へ未変化体及び複数の代謝物として排泄された。

ラット及びサルと同様にヒトにおいても，イコトロキンラを臨床推奨用量（200 mg）よりも高用量（300 及び 1000 mg）で反復経口投与したときの血漿中代謝物プロファイリングでは，検出された主な薬物関連物質は未変化体のみであった。また，77242113PSO1006 試験では，血漿中に [redacted] M16，M16a 及び M16b がわずかに検出されたが，その存在量はいずれも薬物関連物質の 6.0%以下であった。[redacted] 全体として，有効性への寄与及び安全性評価について，更なる検討を必要とするヒト代謝物は認められなかった。

ラットにおいて吸収されたイコトロキンラは主に腎排泄された。重度腎機能障害を有する被験者及び正常腎機能を有する被験者にイコトロキンラを経口投与したときの尿中代謝物プロファイリングでは，未変化体及び代謝物である M12 が検出された。尿中の未変化体に対する M12 のピーク面積比は，重度腎機能障害を有する被験者よりも正常腎機能を有する被験者で大きかった。腎臓で生成したペプチド代謝物の多くは再吸収されるため（Czock 2012; Polesel 2022），腎臓で消失するイコトロキンラ量の全てを説明することは困難である。

ラットにイコトロキンラを経口投与したとき，投与量の大部分が吸収されずに糞中に排泄されたため，結腸内容物及び結腸組織中のイコトロキンラ濃度は高値であった。しかし，ラットにイコトロキンラを最高 70 mg/kg/日の用量で 6 週間反復投与して，腸管バリア機能のバイオマーカーである FD4 を評価したところ，イコトロキンラは高い局所曝露を示すものの腸管バリアの機能に影響を及ぼさないことが示された。

イコトロキンラはヒトを含む全ての動物種の肝細胞において極めて高い代謝安定性を示したことから，イコトロキンラはヒト CYP により代謝されないと考えられる。この高い代謝安定性は，ラット肝細胞で認められたようにイコトロキンラの膜透過性が低く，細胞内への取込みがわずかであることと一致している。*In vitro* 試験において，イコトロキンラは主要なヒト薬物トランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1，MATE2-K，BCRP 及び P-gp）の基質ではないことが示された。ヒト肝細胞を用いた検討で，イコトロキンラは臨床的に意味のある濃度で CYP に対する阻害作用及び誘導作用を示さなかった。*In vitro* では，検討した最高濃度［30 µmol/L（P-gp は 600 µmol/L）］で，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1，MATE2-K，BCRP，BSEP 及び P-gp に対するイコトロキンラの阻害率は 50%未満であった。ヒトにおける 200 mg QD 投与時の $C_{max,ss}$ 推定値が 2.93 ng/mL（0.002 µmol/L，血漿タンパク非結合型濃度として 0.001 µmol/L）であり（5.3.3.5.2），ICH M12 に従って評価すると，イコトロキンラは酵素／トランスポーターの阻害又は誘導を介して臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。そのため，イコトロキンラの臨床薬物相互作用試験は実施していない。ヒトにおいて循環血中で検出された代謝物はいずれも微量であったことから，代謝物に関して薬物相互作用の可能性の評価は不要である。

一連の非臨床薬物動態試験において，イコトロキンラの吸収，分布，代謝及び排泄プロファイルを明らかにし，*in vitro* 試験で薬物相互作用の可能性を評価した。薬理試験及び毒性試験を含む

全ての非臨床試験の結果から，イコトロキンラを PsO，GPP 及び EP の治療薬として使用することの適切性が裏付けられた。

2.6.4.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

Chirmule N, et al. Immunogenicity to therapeutic proteins: impact on PK/PD and efficacy. AAPS J. 2012;14(2):296-302.

Czock D, et al. Pharmacokinetic predictions for patients with renal impairment: focus on peptides and protein drugs. Br J Clin Pharmacol. 2012;74(1):66-74.

Di L. Strategic approaches to optimizing peptide ADME properties. AAPS J. 2015;17:134-43.

Fricker G, et al. Enteral absorption of octreotide. Br J Pharmacol. 1992;105(4):783-6.

He MM, et al. Metabolism and excretion of therapeutic peptides: current industry practices, perspectives, and recommendations. Drug Metab Dispos. 2023;51:1436-50.

Polesel M, et al. Spatiotemporal organisation of protein processing in the kidney. Nat Commun. 2022;13:5732.

Sailstad JM, et al. A white paper-consensus and recommendations of a global harmonization team on assessing the impact of immunogenicity on pharmacokinetic measurements. AAPS J. 2014;16(3):488-98.

Shah DK, et al. Antibody biodistribution coefficients: inferring tissue concentrations of monoclonal antibodies based on the plasma concentrations in several preclinical species and human. Mabs. 2013;5(2):297-305.

Confidential

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Icotrokinra

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Batch No.	GLP	Test Facility	StudyNo./ Location in CTD
Absorption								
Permeability	Caco-2 cell monolayer	In vitro	-	100 µM	[redacted]	No	JRD, Beerse, Belgium	FK14168 4.2.2.2.1
Permeability (^{14}C)	LLC-PK-1-MDR1 or -mock cell monolayer	In vitro	-	1 to 300 µM	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK13809 4.2.2.6.6
Single-dose PK	C57BL mouse	IV (0.01M PBS, pH 7.4); Oral (50 mM PB, pH 7.4)	Single	IV: 2 mg/kg Oral: 20 mg/kg	[redacted]	No	[redacted], [redacted], China	FK13751 4.2.2.2.2
Single-dose PK	P-gp Mdr 1a/b knock out and wild type mouse	Oral (PBS, pH 7.32)	Single	40 mg/kg	[redacted]	No	JRD, Beerse, Belgium	FK13784 4.2.2.2.3
Single-dose PK	Sprague Dawley rat	IV (100% PBS)	Single	2 mg/kg	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK13841 4.2.2.3.5
Single-dose PK	Sprague Dawley rat (bile-duct cannulated)	IV (10 mM PBS)	Single	2 mg/kg	[redacted]	No	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA	[redacted]-025 4.2.2.5.1
Single-dose PK	Sprague Dawley rat	IV (10 mM PBS, pH 7.2 to 7.4); Oral 20 mg/kg (50 mM PB, pH 7.4) & 30, 100, or 300 mg/kg (10 mM PBS, pH 7.2 to 7.4); SC (10 mM PBS, pH 7.2 to 7.4)	Single	IV: 2 mg/kg Oral: 20, 30, 100, or 300 mg/kg SC: 2 mg/kg	[redacted]	No	[redacted], [redacted], China	FK13750 4.2.2.2.4
Single-dose PK	Sprague Dawley rat (intact or bile-duct cannulated)	Oral (DI water acidified to pH 3)	Single	10 mg/kg	[redacted]	No	[redacted], [redacted], China	FK14275 4.2.2.2.5
Single-dose PK	Sprague Dawley rat	Oral (50 mM PB, pH 7.4)	Single	70 or 200 mg	[redacted]	No	[redacted], [redacted], China	FK13969 4.2.2.2.6

(Continued)

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Icotrokinra

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Batch No.	GLP	Test Facility	StudyNo./ Location in CTD
Absorption (continued)								
Single-dose PK [a]	Beagle dog	IV (10 mM PBS, pH 7.4); Oral (50 mM PBS, pH 7.4)	Single	IV: 0.5 mg/kg Oral: 10 mg/kg	[redacted]	No	JRD, Beerse, Belgium	FK13847 4.2.2.2.7
Single-dose PK	Beagle dog	Oral (tablet)	Single	100 mg	[redacted]	No	JRD, Beerse, Belgium	FK14272 4.2.2.2.8
Single-dose PK	Beagle dog	Oral (tablet)	Single	50 mg	[redacted]	No	JRD, Beerse, Belgium	FK14353 4.2.2.2.9
Single-dose PK	Beagle dog	Oral (tablet)	Single	200 mg	[redacted]	No	JRD, Beerse, Belgium	FK14413 4.2.2.2.10
Single-dose PK	Cynomolgus monkey	IV (20% HP-β-CD in DI water acidified to pH 3)	Single	IV: 1 mg/kg	[redacted]	No	[redacted] USA	FK14151 4.2.2.3.7
Single-dose PK	Cynomolgus monkey	IV (PBS); Oral (50 mM sodium PB, pH 7.4)	Single	IV: 1 mg/kg Oral: 2.5, 7.5, or 22.5 mg/kg	[redacted]	No	[redacted] USA	[redacted]-010 4.2.2.2.11
Single-dose TK	Cynomolgus monkey	Oral (sterile water acidified to pH 2.9 to 3.1)	Single	0, 50, 300, 600, or 1,000 mg/kg	[redacted]	No	[redacted] USA	[redacted]-001 4.2.3.1.1
Repeat-dose TK	CByB6F1 hybrid mice	Oral (DI water acidified to pH 3)	1 month	0, 150, 500, or 1,500	[redacted]	Yes	[redacted] USA	TOX15201 4.2.3.4.2.1
Repeat-dose TK	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic mouse	Oral (DI water acidified to pH 3)	6 months	0, 50, 150, or 500	[redacted]	Yes	[redacted] USA	TOX15455 4.2.3.4.2.2

(Continued)

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Icotrokinra

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Batch No.	GLP	Test Facility	StudyNo./ Location in CTD
Absorption (continued)								
Repeat-dose TK	Sprague Dawley rat	Oral (sterile water acidified to pH 3.0)	7 days	0, 50, 300, or 1,000	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	TOX13986 4.2.3.2.1
Repeat-dose TK	Sprague Dawley rat	Oral (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.4)	2 weeks	0, 70, 200, or 600	[redacted]	Yes	[redacted] China	[redacted]-013 4.2.3.2.2
Repeat-dose TK	Sprague Dawley rat	Oral (DI water acidified to pH 3)	1 month	0, 70, or 200	[redacted]	Yes	[redacted] USA	TOX16245 4.2.3.7.6.1
Repeat-dose TK	Sprague Dawley rat	Oral (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.4)	6 weeks	0, 5, 20, or 70	[redacted]	No	[redacted] China	[redacted]-023 4.2.2.2.12
Repeat-dose TK	Sprague Dawley rat	Oral (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.5)	6 weeks	0, 5, 20, or 70	[redacted]	Yes	[redacted] USA	TOX14488 4.2.3.2.3
Repeat-dose TK	Sprague Dawley rat	Oral (DI water acidified to pH 3)	4 or 6 months	0, 1, 5, or 20	[redacted]	Yes	[redacted] USA	TOX14805 4.2.3.2.4
Repeat-dose TK	Sprague Dawley rat	Oral (DI water acidified to pH 3)	2 years	0, 5, 10, or 20	[redacted]	Yes	[redacted] USA	TOX15377 4.2.3.4.1.1
Repeat-dose TK	Pregnant Sprague Dawley rat	Oral (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.5)	GD6 to GD17	0, 70, 200, or 1,000	[redacted]	Yes	[redacted] USA	TOX14673 4.2.3.5.2.1

(Continued)

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Icotrokinra

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Batch No.	GLP	Test Facility	StudyNo./ Location in CTD
Absorption (continued)								
Repeat-dose TK	Sprague Dawley rat	Oral (DI water acidified to pH 3)	21 days prior to mating, throughout mating until GD7	0, 5, 20, or 70	[redacted]	Yes	[redacted] USA	TOX14806 4.2.3.5.1.2
Repeat-dose TK	Sprague Dawley rat	Oral (DI water acidified to pH 3)	GD6 to LD20	0, 20, 70, or 200	[redacted]	Yes	[redacted] USA	TOX16182 4.2.3.5.3.1
Repeat-dose TK	New Zealand White rabbit	Oral (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.4)	14 days 5 days	0, 50, or 200 1,000	[redacted]	No	[redacted] USA	TOX14472 4.2.3.5.2.2
Repeat-dose TK	Pregnant NZW rabbit	Oral (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.5)	GD7 to GD19	0, 50, 200, or 500	[redacted]	Yes	[redacted] USA	TOX14674 4.2.3.5.2.3
Repeat-dose PK	Cynomolgus monkey	Oral (50 mM sodium PB, pH 7.4)	5 days	2.5 (once daily), or 1.25 (twice daily)	[redacted]	No	[redacted] China	[redacted]-009 4.2.2.3.6
Repeat-dose TK	Cynomolgus monkey	Oral (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.4)	2 weeks	0, 10, 100, or 300	[redacted]	Yes	[redacted] USA	[redacted]-012 4.2.3.2.5
Repeat-dose TK	Cynomolgus monkey	Oral (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.5)	17 weeks	0, 30, 200, or 600	[redacted]	Yes	[redacted] USA	TOX14487 4.2.3.2.6
Repeat-dose TK	Cynomolgus monkey	Oral (DI water acidified to pH 3)	9 months	0, 20, 75, or 200	[redacted]	Yes	[redacted] USA	TOX14489 4.2.3.2.7

(Continued)

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Icotrokinra

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Batch No.	GLP	Test Facility	StudyNo./ Location in CTD
Distribution								
Protein binding	Plasma (mouse, rat, monkey, and human); purified HSA and AAG	In vitro	-	0.01, 0.1 and 1 µM	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK13680 4.2.2.3.1
Protein binding	Plasma (rabbit)	In vitro	-	0.01, 0.1 and 1 µM	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK14167 4.2.2.3.2
Protein binding	Kidney tissue homogenate (rat, monkey, human)	In vitro	-	0.02, 0.2 and 2 µM	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK13893 4.2.2.4.1
Distribution in blood cells	Whole blood and plasma (rat, dog, monkey, and human)	In vitro	-	2.5, 25 and 250 ng/mL	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK13811 4.2.2.3.3
Tissue distribution (^{14}C)	Lister Hooded rat	IV (PBS); Oral (DI water acidified to pH 3)	Single	IV: 2 mg/kg Oral: 300 mg/kg	[redacted]	No	[redacted] UK	FK14046 4.2.2.3.4
Tissue distribution	Sprague Dawley rat	IV (100% PBS)	Single	2 mg/kg	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK13841 4.2.2.3.5
Tissue distribution	Sprague Dawley rat	IV (10 mM PBS, pH 7.2-7.4); Oral (50 mM phosphate, pH 7.4)	Single	IV: 2 mg/kg Oral: 20 mg/kg	[redacted]	No	[redacted] China	FK13750 4.2.2.2.4
Tissue distribution	Sprague Dawley rat	Oral (sterile water acidified to pH 3.0)	7 days	0, 50, 300, or 1000 (male) 0 or 300 (female)	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	TOX13986 4.2.3.2.1
Tissue distribution	Sprague Dawley rat	Oral (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.4)	2 weeks	0, 70, 200, or 600	[redacted]	Yes	[redacted] China	[redacted]-013 4.2.3.2.2
Tissue distribution (^{14}C)	Cynomolgus monkey	Oral (DI water acidified to pH 3)	Single	300 mg/kg	[redacted]	No	[redacted] USA	FK14075 4.2.2.5.3
Tissue distribution	Cynomolgus monkey	Oral (50 mM sodium PB, pH 7.4)	5 days	2.5 (once daily) 1.25 (twice daily)	[redacted]	No	[redacted] China	[redacted]-009 4.2.2.3.6

(Continued)

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Icotrokinra

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Batch No.	GLP	Test Facility	StudyNo./ Location in CTD
Distribution (continued)								
Tissue distribution	Cynomolgus monkey	IV (20% HP-β-CD in DI water acidified to pH 3)	2 days	1	[redacted]	No	[redacted] USA	FK14151 4.2.2.3.7
Tissue distribution	Cynomolgus monkey	Oral (50 mM sodium PB, pH 7.4)	14 days	0, 10, 100, or 300	[redacted]	Yes	[redacted] USA	[redacted]-012 4.2.3.2.5
Maternal transfer	Sprague Dawley rat	Oral (DI water acidified to pH 3)	GD6 to LD20	0, 20, 70, or 200	[redacted]	Yes	[redacted] USA	TOX16182 4.2.3.5.3.1
Metabolism								
Metabolic stability	Plasma (mouse, rat, monkey, human)	In vitro	-	0.01, 0.1 and 1 µM	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK13680 4.2.2.3.1
Metabolic stability	Hepatocytes (rat, monkey, human)	In vitro	-	1 µM	[redacted]	No	[redacted] China	ADME-102294 4.2.2.4.2
Metabolic stability	Fecal homogenate (rat, monkey, human); mucosal tissue homogenate from duodenum/ jejunum/ileum or colon (rat, monkey, human); simulated gastric fluid with and without a purified enzyme (pepsin, trypsin, chymotrypsin, or pancreatin)	In vitro	-	50 µM	[redacted]	No	[redacted] USA	FK13753 4.2.2.4.3
Metabolic stability	Kidney tissue homogenate (rat, monkey, human)	In vitro	-	0.02, 0.2 and 2 µM	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK13893 4.2.2.4.1
Metabolic profiling	Fecal homogenate (rat, monkey human)	In vitro	-	200 µM	[redacted]	No	Protagonist Therapeutics, Newark, CA, USA	PTG-B2-004 4.2.2.4.4

(Continued)

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Icotrokinra

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Batch No.	GLP	Test Facility	StudyNo./ Location in CTD
Metabolism (continued)								
Metabolic profiling - kidney homogenate (^{14}C)	Kidney homogenate (rat, monkey, human)	In vitro	-	20 µM	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK14612 4.2.2.4.5
Metabolic profiling (^{14}C) - plasma, urine, feces	Sprague Dawley rat	Oral (DI water acidified to pH 3)	Single	300 mg/kg	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK14047 4.2.2.4.6
Metabolic profiling - feces	Cynomolgus monkey	Oral (50 mM sodium PB, pH 7.4)	Single	22.5 mg/kg	[redacted]	No	Protagonist Therapeutics, Newark, CA, USA	PTG-B2-005 4.2.2.4.7
Metabolic profiling (^{14}C) - plasma, urine, feces	Cynomolgus monkey	Oral (DI water acidified to pH 3)	Single	300 mg/kg	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK14053 4.2.2.4.8
Metabolic profiling – plasma, urine	Human	Oral (50 mM sodium PB, pH 7.4)	SAD single MAD 10 days	SAD 1000 mg MAD 300 mg/day	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK14329 4.2.2.4.9
Metabolic profiling - plasma	Human	Oral	Single	200 mg	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK14499 4.2.2.4.10
Metabolic profiling – urine	Human	Oral	Single	200 mg	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK14612 4.2.2.4.5
Excretion								
Excretion – urine, feces	Sprague Dawley rat	IV (100% PBS)	Single	2 mg/kg	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK13841 4.2.2.3.5
Excretion – bile, urine	Sprague Dawley rat (bile-duct cannulated)	IV (10 mM PBS)	Single	2 mg/kg	[redacted]	No	[redacted] USA	[redacted]-025 4.2.2.5.1

(Continued)

Confidential

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Icotrokinra

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Batch No.	GLP	Test Facility	StudyNo./ Location in CTD
Excretion (continued)								
Excretion - feces	Sprague Dawley rat	Oral (10 mM PBS, pH 7.2 to 7.4); SC (10 mM PBS, pH 7.2 to 7.4)	Single	Oral: 30, 100, or 300 mg/kg SC: 2 mg/kg	[redacted]	No	[redacted] China	FK13750 4.2.2.2.4
Excretion - feces	Sprague Dawley rat	Oral (DI water acidified to pH 3)	Single	300 mg/kg	[redacted]	No	JRD, Beerse, Belgium	FK14476 4.2.2.5.2
Excretion (^{14}C) – urine, feces	Sprague Dawley rat	Oral (DI water acidified to pH 3)	Single	300 mg/kg	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK14047 4.2.2.4.6
Excretion (^{14}C) – urine, feces	Cynomolgus monkey	Oral (DI water acidified to pH 3)	Single	300 mg/kg	[redacted]	No	[redacted] USA	FK14075 4.2.2.5.3
Excretion - feces	Cynomolgus monkey	Oral (50 mM sodium PB, pH 7.4)	Single	2.5, 7.5, or 22.5 mg/kg	[redacted]	No	[redacted] USA	[redacted]-010 4.2.2.2.11
Excretion - feces	Cynomolgus monkey	Oral (50 mM sodium PB, pH 7.4)	5 days	2.5 (once daily), or 1.25 (twice daily)	[redacted]	No	[redacted] China	[redacted]-009 4.2.2.3.6
Excretion - milk	No studies conducted							
Pharmacokinetic Drug Interactions								
Enzyme substrate	No studies conducted							
Enzyme inhibition - CYP inhibition	Hepatocytes (human)	In vitro	-	0 to 100 µM	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK13675 4.2.2.6.1
Enzyme inhibition – CYP inhibition	Hepatocytes (human)	In vitro	-	0 to 100 µM	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK14581 4.2.2.6.2
Enzyme induction - Activation of PXR and AhR	DPX2 cells expressing human PXR; 1A2-DRE cells expressing human AhR	In vitro	-	1 and 10 µM	[redacted]	No	[redacted] USA	ADME_102266 4.2.2.6.3
Enzyme induction – CYP induction	Hepatocytes (human)	In vitro	-	0.1 to 90 µM	[redacted]	No	[redacted] USA	FK14481 4.2.2.6.4

(Continued)

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Icotrokinra

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Batch No.	GLP	Test Facility	StudyNo./ Location in CTD
Pharmacokinetic Drug Interactions (continued)								
Transporter substrate	Hepatocytes (rat)	In vitro	-	0.1 to 5 µM	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK13891 4.2.2.6.5
Transporter substrate (^{14}C) – Transport via P-gp	LLC-PK1-MDR1- or mock-cell monolayer	In vitro	-	1 to 300 µM	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK13809 4.2.2.6.6
Transporter substrate – Transport via OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, or BCRP	Cells overexpressing a human transporter (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, or BCRP)	In vitro	-	0.25 to 5 µM	[redacted]	No	JRD, Beerse, Belgium	FK14279 4.2.2.6.7
Transporter inhibition – Inhibition of P-gp	LLC-PK1-MDR1 cell monolayer	In vitro	-	0 to 600 µM	[redacted]	No	JRD, Spring House, PA, USA	FK13809 4.2.2.6.6
Transporter inhibition – Inhibition of OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, or BCRP	Cells over expressing a human transporter (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, or BCRP)	In vitro	-	0.1 to 30 µM	[redacted]	No	JRD, Beerse, Belgium	FK14279 4.2.2.6.7
Other Pharmacokinetic Studies								
No studies conducted								

Note: icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] Only the arm(s) conducted using a formulation that is considered relevant in view of the clinical formulation used is described.

AAG = alpha-1-acid glycoprotein; BCRP = breast cancer resistance protein; CA = California; Caco-2 = human epithelial colorectal adenocarcinoma; CYP = cytochrome P450 enzyme; DI = deionized; GD = gestational day; GLP = good laboratory practice; HP-β-CD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; HSA = human serum albumin; [redacted]; IR = immediate release; IV = intravenous; JRD = Janssen Research & Development, [redacted]; LLC; LD: lactation day; LLC-PK1 = Lilly Laboratories Cell porcine kidney-1; MATE = multidrug and toxin extrusion protein; MDR1= multidrug resistance protein 1; [redacted]; [redacted]; [redacted]; NZW = New Zealand White; OAT = organic anion transporter; OCT = organic cation transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; [redacted]; PA = Pennsylvania; PB: phosphate buffer; PBS = phosphate buffered saline; P-gp = P-glycoprotein; PK = pharmacokinetic(s); PXR = pregnane X receptor; SC = subcutaneous; TK = toxicokinetic(s); UK = United Kingdom; USA = United States of America

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Please refer to【2.6.4.2.1】.

2.6.5.3 薬物動態試験：*In vitro* 及び単回投与後の吸収

2.6.5.3 A 薬物動態試験：*In vitro* 膜透過性（P-gp 発現 LLC-PK1 細胞）

Test Article: ^{14}C-Icotrokinra (^{14}C-JNJ-77242113)

Study No.	FK13809											
Location in CTD	4.2.2.6.6											
Type of Study	Bi-directional permeability across LLC-PK1-MDR1 and LLC-PK1-Mock cell monolayers											
Route	In vitro											
Test Article	^{14}C-Icotrokinra											
Incubation Time	4 hours											
Control Compounds	^{3}H-Digoxin, ^{3}H-Propranolol, ^{14}C-Inulin											
No. of Replicates	3											
Assay	Liquid scintillation counting											
Analyte	Total radioactivity											
PK Parameters												
Cell Type	**LLC-PK1-MDR1 Cell Monolayers**											
Test Compound	^{3}H-Digoxin	^{3}H-Digoxin + Valspodar	^{3}H-Propranolol	^{14}C-Inulin	^{14}C-Icotrokinra						^{14}C-Icotrokinra + Valspodar	
Concentration (µM)	10 µM	10 µM + 2 µM	10 µM	100 µM	1 µM	3 µM	10 µM	30 µM	100 µM	300 µM	1 µM + 2 µM	3 µM + 2 µM
$P_{app, A to B}$ (nm/s)	8.47±2.55	35.1±3.38	422.2±11.2	4.47±0.3	1.96±0.18	1.61±0.31	1.25±0.24	1.23±0.20	1.02±0.10	0.90±0.13	1.67±0.30	1.47±0.16
$P_{app, B to A}$ (nm/s)	118.5±6.78	31.61±1.84	259.5±15.5	4.92±0.18	1.98±0.31	1.56±0.38	1.55±0.31	1.43±0.10	0.69±0.12	0.61±0.10	1.88±0.35	1.84±0.19
Efflux ratio [a]	14	0.9	0.6	1.1	1	1	1.2	1.2	0.7	0.7	1.1	1.3
Cell Type	**LLC-PK1-Mock Cell Monolayers**											
Test Compound	^{3}H-Digoxin	^{3}H-Digoxin + Valspodar	^{3}H-Propranolol	^{14}C-Inulin	^{14}C-Icotrokinra						^{14}C-Icotrokinra + Valspodar	
Concentration (µM)	10 µM	10 µM + 2 µM	10 µM	100 µM	1 µM	3 µM	10 µM	30 µM	100 µM	300 µM	1 µM + 2 µM	3 µM + 2 µM
$P_{app, A to B}$ (nm/s)	20.29±1.24	33.18±1.23	385.3±17.2	4.4±0.57	1.90±0.28	1.67±0.25	1.64±0.10	1.40±0.06	1.30±0.17	1.38±0.23	1.77±0.21	1.91±0.26
$P_{app, B to A}$ (nm/s)	79.41±6.02	36.63±2.84	279.2±25.0	4.74±0.37	3.40±0.85	2.58±0.31	1.64±0.52	1.91±0.37	1.29 (n=2)	2.51±0.20	1.93±0.86	1.79±0.59
Efflux ratio [a]	3.9	1.1	0.7	1.1	1.8	1.5	1	1.4	1	1.8	0.8	0.9
Additional Information	Mean recovery of total radioactivity ranged from 94.7% to 109.9%.											

[a] Ratio of $P_{app, B to A}$ to $P_{app, A to B}$

LLC-PK1 = Lilly Laboratories Cell porcine kidney-1; MDR1 = multidrug resistance protein 1; No. = number; $P_{app, A to B}$ = apparent permeability from apical to basolateral direction; $P_{app, B to A}$ = apparent permeability from basolateral to apical direction; PK = pharmacokinetics

Confidential

2.6.5.3 B　　薬物動態試験：*In vitro* 膜透過性（Caco-2 細胞）

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14168				
Location in CTD	4.2.2.2.1				
Type of Study	Bi-directional permeability across Caco-2 cell monolayers				
Route	In vitro				
Test Article	Icotrokinra				
Incubation Time	30 and 120 minutes				
Control Compounds	^{14}C-Mannitol, ^{3}H-atenolol, ^{3}H-metformin, ^{3}H-propranolol				
No. of Replicates	3				
Assay	Icotrokinra: LC-MS/MS Control compounds: liquid scintillation counting				
Analyte	Icotrokinra (total radioactivity for control compounds)				
PK Parameters					
Incubation Time	**30 Minutes**				
Test Compound	^{14}C-Mannitol	^{3}H-Atenolol	^{3}H-Metformin	^{3}H-Propranolol	Icotrokinra
Concentration (µM)	1 µM	1 µM	1 µM	1 µM	100 µM
$P_{app, A\ to\ B}$ ($\times 10^{-6}$ cm/s)	0.908 ± 0.135	1.57 ± 0.16	0.765 ± 0.384	6.45 ± 1.99	0.134 ± 0.044
Incubation Time	**120 Minutes**				
Test Compound	^{14}C-Mannitol	^{3}H-Atenolol	^{3}H-Metformin	^{3}H-Propranolol	Icotrokinra
Concentration (µM)	1 µM	1 µM	1 µM	1 µM	100 µM
$P_{app, A\ to\ B}$ ($\times 10^{-6}$ cm/s)	0.463 ± 0.058	1.07 ± 0.06	1.05 ± 0.08	23.3 ± 2.0	0.022 ± 0.006
Additional Information	Mean recovery of Icotrokinra ranged from 76.7% to 114%.				

Caco-2 = human epithelial colorectal adenocarcinoma cell line; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; No. = number; $P_{app, A\ to\ B}$ = apparent permeability from apical to basolateral direction; PK = pharmacokinetics

2.6.5.3 C 薬物動態試験：マウスに単回経口又は静脈内投与後の吸収

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK13751	
Location in CTD	4.2.2.2.2	
Species	C57BL mice	
Feeding Condition	Fasted	
Sample	Plasma	
Assay	LC-MS/MS	
LLOQ	2 ng/mL	
Analyte	Icotrokinra	
Gender/Number of Animals	M/(3/group)	
Vehicle/Formulation	IV: 0.01M PBS pH 7.4/solution Oral: 50 mM phosphate buffer pH 7.4/solution	
Route	IV	Oral
Dose (mg/kg)	2	20
PK Parameters		
C_{max}[a] (ng/mL)	6,847 ± 2,562	68.0 ± 23.7
t_{max}[b] (h)	-	2 [1-2]
AUC_{last} (h·ng/mL)	3,637 ± 470	197 ± 69.4
AUC_{inf} (h·ng/mL)	3,650 ± 462	202 ± 69.5
CL (mL/min/kg)	9.24 ± 1.23	-
V_{ss} (L/kg)	0.576 ± 0.00590	-
$t_{1/2}$ (h)	0.925 ± 0.096	1.06[c]
***F* (%)**	-	0.553 ± 0.190

[a] C_0 for intravenous
[b] Median [minimum – maximum]
[c] N=1

- = not calculated/not applicable; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; C_0 = back-extrapolated initial concentration at the dose time; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; *F* = oral bioavailability; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; No. = number; $t_{1/2}$ = elimination half-life; PBS = phosphate-buffered saline; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state

2.6.5.3 D 薬物動態試験：P-gp ノックアウトマウスに単回経口投与後の吸収

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK13784	
Location in CTD	4.2.2.2.3	
Species	P-gp (mdr1a/b) knock out and wild type mice	
Feeding Condition	Nonfasted	
Sample	Plasma	
Assay	LC-MS/MS	
LLOQ	2.0 ng/mL	
Analyte	Icotrokinra	
Vehicle/Formulation	PBS pH 7.32/solution	
Route	Oral	
Dose (mg/kg)	40	
Gender/Number of Animals	M/(5/timepoint/group)	
Treatment	P-gp (mdr1a/b) knock out	Wild type
PK Parameters		
C_{max} (ng/mL)	25.8	20.7
t_{max} (h)	1	0.5
AUC_{last} (h·ng/mL)	87.1	98.3
F_{rel} (%)	89	-

PK parameters were calculated based on mean concentration-time profiles.

- = not calculated/not applicable; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F_{rel} = relative bioavailability; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; mdr 1 = multidrug resistance protein 1; No. = number; PBS = phosphate-buffered saline; P-gp = P-glycoprotein; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.3 E 薬物動態試験：ラットに単回経口，静脈内又は皮下投与後の吸収

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK13750					
Location in CTD	4.2.2.2.4					
Species	Sprague Dawley rats					
Feeding Condition	Fasted					
Sample	Plasma					
Assay	LC-MS/MS					
LLOQ	1 ng/mL					
Analyte	Icotrokinra					
Vehicle/Formulation	10 mM PBS (pH 7.2 to 7.4)/solution	50 mM phosphate buffer (pH 7.4)/solution	10 mM PBS (pH 7.2 to 7.4)/solution	10 mM PBS (pH 7.2 to 7.4)/solution	10 mM PBS (pH 7.2 to 7.4)/solution	10 mM PBS (pH 7.2 to 7.4)/solution
Route	IV	Oral	Oral [d]	Oral [d]	Oral [d]	SC [d]
Gender/Number of Animals	M/3	M/3	M/(3/timepoint)	M/(3/timepoint)	M/(3/timepoint)	M/(3/timepoint)
Dose (mg/kg)	2	20	30	100	300	2
PK Parameters						
C_{max}[a] (ng/mL)	6,952 ± 919	8.68 ± 3.10	134	76.3	134	1,497
t_{max} (h)	-	2 [2-2] [b]	0.5	1	1	1
AUC_{last} (h·ng/mL)	3,805 ± 166	32.8 ± 11.0	175	277	613	4,389
AUC_{inf} (h·ng/mL)	3,807 ± 166	44.2 [c]	181	317	1,117	4,422
CL (mL/min/kg)	8.77 ± 0.387	-	-	-	-	-
V_{ss} (L/kg)	0.459 ± 0.00486	-	-	-	-	-
$t_{1/2}$ (h)	0.762 ± 0.0559	2.36 [c]	1.76	- [e]	- [e]	- [e]
***F* (%)**	-	0.116 [c]	0.317	0.167	0.107	116

[a] C_0 for IV
[b] Median [minimum-maximum]; not in the report therefore calculated
[c] N≤ 2
[d] PK parameters were calculated based on mean concentration-time profiles.
[e] Insufficient number of measurable concentrations in the elimination phase.

- = not calculated/not applicable; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; C_0 = back-extrapolated initial concentration at the dose time; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; *F* = oral bioavailability; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; No. = number; PBS = phosphate-buffered saline; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state

2.6.5.3 F 薬物動態試験：ラットに単回静脈内投与後の吸収

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK13841
Location in CTD	4.2.2.3.5
Species	Sprague Dawley rats
Feeding Condition	Nonfasted
Sample	Plasma
Assay	LC-MS/MS
LLOQ	2 ng/mL
Analyte	Icotrokinra
Vehicle/Formulation	PBS/solution
Route	IV
Gender/Number of Animals	M/(3/timepoint)
Dose (mg/kg)	2
PK Parameters	
C_0 (ng/mL)	3,030
AUC_{0-24} (h·ng/mL)	3,610
AUC_{inf} (h·ng/mL)	3,630
CL (mL/min/kg)	9.19
V_{ss} (L/kg)	0.567
$t_{1/2}$ (h)	0.908

PK parameters were calculated based on mean concentration-time profiles.

AUC_{0-Xh} = area under the concentration versus time curve from time 0 to X hours; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; C_0 = back-extrapolated initial concentration at the dose time; CL = clearance; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; No. = number; PBS = phosphate-buffered saline; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state

2.6.5.3 G 薬物動態試験：胆管カニューレ挿入ラットに単回静脈内投与後の吸収

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	[redacted]-025
Location in CTD	4.2.2.5.1
Species	Sprague Dawley rats (bile-duct cannulated)
Feeding Condition	Nonfasted
Sample	Plasma
Assay	LC-MS/MS
LLOQ	1.00 ng/mL
Analyte	Icotrokinra
Vehicle/Formulation	10 mM PBS, pH 7.2 to 7.4/solution
Route	IV
Gender/Number of Animals	M/4
Dose (mg/kg)	2
PK Parameters	
C_0 (ng/mL)	10,410 ± 1,736
AUC_{last} (h·ng/mL)	6,788 ± 1,173
AUC_{inf} (h·ng/mL)	6,793 ± 1,178
CL (mL/min/kg)	5.02 ± 0.889
V_{ss} (L/kg)	0.286 ± 0.0460
$t_{1/2}$ (h)	0.876 ± 0.0295

AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; C_0 = back-extrapolated initial concentration at the dose time; CL = clearance; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; No. = number; PBS = phosphate-buffered saline; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state

2.6.5.3 H　　薬物動態試験：ラットに単回経口投与後の吸収（食餌の影響）

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14275	
Location in CTD	4.2.2.2.5	
Species	Groups 1 and 2: Sprague Dawley rats; Groups 3 and 4: Sprague Dawley rats that received bile-duct cannulation surgery 3 days prior to dosing of the test article with (group 4) or without a bile-duct cannula (group 3)	
Feeding Condition	Group 1: Fasted; Group 2: Fed; Groups 3 and 4: fasted	
Sample	Plasma	
Assay	LC-MS/MS	
LLOQ	2 ng/mL	
Analyte	Icotrokinra	
Vehicle/Formulation	Deionized water (pH 3)	
Route	Oral	
Dose (mg/kg)	10	
Gender/Number of Animals	M/(3/group)	
Treatment	Fasted	Fed
PK Parameters		
C_{max} (ng/mL)	10.9 ± 2.87	- [d]
t_{max} [a] (h)	2 [0.5-2]	- [d]
AUC_{last} (h·ng/mL)	27.2 ± 3.64	- [d]
AUC_{inf} (h·ng/mL)	30.9 [b]	- [d]
$t_{1/2}$ (h)	1.14 [b]	- [d]
***F* (%)**	0.143 [c]	- [d]
Treatment	Without Bile-duct Cannula	With Bile-duct Cannula
PK Parameters		
C_{max} (ng/mL)	7.22 ± 1.82	10.5 ± 0.518
t_{max} [a] (h)	1 [0.5-2]	1 [0.5-1]
AUC_{last} (h·ng/mL)	24.9 ± 4.37	37.9 ± 8.97
AUC_{inf} (h·ng/mL)	37.2 [b]	41.4 [b]
***F* (%)**	0.131 ± 0.0229 [e]	0.217 [e]

[a] Median [minimum-maximum]; not in the report therefore calculated

[b] N≤ 2

[c] Calculated based on the mean AUC_{inf} value (3,807 h·ng/mL) from the 2 mg/kg IV dose (4.2.2.2.4/FK13750)

[d] Insufficient number of measurable concentrations

[e] Based on AUC_{last} using the mean AUC_{last} value (3,805 h·ng/mL) from the 2 mg/kg IV dose (4.2.2.2.4/FK13750)

- = not calculated/not applicable; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; *F* = absolute bioavailability; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; No. = number; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.3 I 薬物動態試験：ラットに単回経口投与後の吸収（塩の影響）

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK13969			
Location in CTD	4.2.2.2.6			
Species	Sprague Dawley rats			
Feeding Condition	Fed			
Sample	Plasma			
Assay	LC-MS/MS			
LLOQ	2 ng/mL			
Analyte	Icotrokinra			
Vehicle/Formulation	50 mM phosphate buffer (pH 7.4)/solution			
Route	Oral			
Gender/Number of Animals	M/(3/group)			
Dose (mg/kg)	70 mg/kg		200 mg/kg	
JNJ-77242113 Salt Form	[redacted] (JNJ-77242113-[redacted])	Hydrochloride (JNJ-77242113-AAC)	[redacted] (JNJ-77242113-[redacted])	Hydrochloride (JNJ-77242113-AAC)
PK Parameters				
C_{max} (ng/mL)	19.6 ± 2.66	20.1 ± 3.76	58.9 ± 3.90	53.4 ± 15.7
t_{max} [a] (h)	2 [2-2]	2 [2-2]	1 [1-2]	2 [1-2]
AUC_{last} (h·ng/mL)	95.6 ± 20.0	90.1 ± 16.9	302 ± 72.6	283 ± 83.4
AUC_{inf} (h·ng/mL)	133 [b]	103 [b]	366 [b]	446 [b]
$t_{1/2}$ (h)	2.18 [b]	1.87 [b]	4.00 [b]	12.4 [b]
***F* (%) [c]**	0.0718 ± 0.0150	0.0672 [b]	0.0892 [b]	0.0743 ± 0.0219

[a] Median [minimum-maximum]; not in the report therefore calculated

[b] N≤ 2

[c] Based on AUC_{last} using the mean AUC_{last} value (3,805 h·ng/mL) from the 2 mg/kg IV dose (4.2.2.2.4/FK13750)

AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; *F* = absolute bioavailability; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; No. = number; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.3 J 薬物動態試験：イヌに単回経口又は静脈内投与後の吸収

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK13847	
Location in CTD	4.2.2.2.7	
Species	Beagle dog	
Feeding Condition	Fasted overnight	
Sample	Plasma	
Assay	LC-MS/MS	
LLOQ	0.5 ng/mL	
Analyte	Icotrokinra	
Vehicle/Formulation	IV: 10 mM PBS, pH 7.4 /solution Oral: 50 mM PBS, pH 7.4/solution	
Gender/Number of Animals	M/(3/group)	
Route	IV	Oral
Dose (mg)	0.5	10
PK Parameters		
C_{max}[a] (ng/mL)	8,160 ± 441	169 ± 76.0
t_{max}[b] (h)	-	0.5 [0.5-1]
AUC_{last} (h·ng/mL)	5,900 ± 272	581 ± 249
AUC_{inf} (h·ng/mL)	6,070 ± 133	807[c]
CL (mL/min/kg)	1.37 ± 0.0300	-
V_Z (L/kg)	0.402 ± 0.0755	-
$t_{1/2}$ (h)	3.4 ± 0.67	6.0[c]
***F* (%)**	-	0.67[c]

[a] C_0 for intravenous
[b] Median [minimum – maximum]
[c] N=2

- = not calculated/not applicable; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; C_0 = back-extrapolated initial concentration at the dose time; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; *F* = oral bioavailability; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; No. = number; $t_{1/2}$ = elimination half-life; PBS = phosphate-buffered saline; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration; V_Z = volume of distribution based on the terminal phase

Confidential

2.6.5.3 K　　薬物動態試験：イヌに単回経口投与後の吸収（食餌の影響）

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14272	
Location in CTD	4.2.2.2.8	
Species	Beagle dog	
Feeding Condition	Fasted: Fasted overnight Fed: Fed just before dosing	
Sample	Plasma	
Assay	LC-MS/MS	
LLOQ	0.500 ng/mL	
Analyte	Icotrokinra	
Vehicle/Formulation	100 mg immediate release (IR) film-coated tablet ([redacted])/tablet	
Route	Oral	
Dose (mg)	100	
Gender/Number of Animals	M/(6 [crossover design with a 7-day washout period])	
PK Parameters		
Feeding	Fasted	Fed
C_{max} (ng/mL)	96.7 ± 37.1	16.9 ± 8.95
t_{max} [a] (h)	2 [1-3]	1 [1-8]
AUC_{last} (h·ng/mL)	482 ± 160	89.0 ± 59.0
AUC_{inf} (h·ng/mL)	518 ± 186	99.5 ± 63.4
$t_{1/2}$ (h)	5.27 ± 3.77	4.15 ± 3.56
Frel [b] (%)	-	20.7 ± 12.4
Additional Information	Ten minutes prior to oral administration of icotrokinra, the animals received 20 mL of a 0.1 M HCl/KCl buffer solution at pH 1.4 to mimic human stomach pH.	

[a] Median [minimum-maximum]
[b] Based on AUC_{inf}

- = not calculated/not applicable; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F_{rel} = relative bioavailability; HCl = hydrochloric acid; IR = immediate release; KCl = potassium chloride; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; No. = number; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

Confidential

2.6.5.3 L 薬物動態試験：イヌに単回経口投与後の吸収（製剤の比較 1）

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14353		
Location in CTD	4.2.2.2.9		
Species	Beagle dog		
Feeding Condition	Fasted		
Sample	Plasma		
Assay	LC-MS/MS		
LLOQ	0.5 ng/mL		
Analyte	Icotrokinra		
Vehicle/Formulation	(1) 50 mg [redacted](reference)/tablet (2) 50 mg IR formulation 1 (JNJ-77242113-[redacted])/tablet (3) 50 mg IR formulation 2 (JNJ-77242113-[redacted])/tablet		
Route	Oral		
Dose (mg)	50		
Gender/Number of Animals	M/(6 [3-period randomized crossover study with a 6- to 7-day washout period])		
Treatment	50 mg [redacted] (reference)	50 mg IR formulation 1 (JNJ-77242113-[redacted])	50 mg IR formulation 2 (JNJ-77242113-[redacted])
PK Parameters			
C_{max} (ng/mL)	64.9 ± 20.6	73.2 ± 34.7	54.5 ± 26.9
t_{max} [a] (h)	1 [0.5-2]	0.75 [0.25-2]	2 [1-2]
AUC_{last} (h·ng/mL)	331 ± 107	314 ± 193	286 ± 164
AUC_{inf} (h·ng/mL)	341 ± 99.8	331 ± 188	316 ± 174
$t_{1/2}$ (h)	4.30 ± 1.09	3.75 ± 1.71	3.77 ± 1.39
Additional Information	Ten minutes prior to oral administration of the test article, the animals received 20 mL of 0.1 M HCl/KCl buffer solution at pH 1.4 to mimic human stomach pH. Following dosing of icotrokinra, 2 mL of water was given.		

[a] Median [minimum-maximum]

- = not calculated/not applicable; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; HCl = hydrochloric acid; IR = immediate release; KCl = potassium chloride; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; No. = number; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.3 M 薬物動態試験：イヌに単回経口投与後の吸収（製剤の比較 2）

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14413		
Location in CTD	4.2.2.2.10		
Species	Beagle dog		
Feeding Condition	Fasted		
Sample	Plasma		
Assay	LC-MS/MS		
LLOQ	0.5 ng/mL		
Analyte	Icotrokinra		
Vehicle/Formulation	(1) [redacted]tablet ([redacted]100 mg FCT [2×100 mg tablet])/tablet (2) [redacted]tablet ([redacted]100 mg FCT [2×100 mg tablet])/tablet (3) [redacted]tablet ([redacted]200 mg FCT [1×200 mg tablet])/tablet		
Route	Oral		
Dose (mg)	200		
Gender/Number of Animals	M/(6 [crossover design with a 7-day washout period])		
Treatment	[redacted]tablet ([redacted]100 mg FCT [2×100 mg tablet])	[redacted]tablet ([redacted]100 mg FCT [2×100 mg tablet])	[redacted]tablet ([redacted]200 mg FCT [1×200 mg tablet])
PK Parameters			
C_{max} (ng/mL)	188 ± 56.9	298 ± 223	210 ± 64.9
t_{max} [a] (h)	2 [1–2]	1 [0.5-2]	2 [1-2]
AUC_{last} (h·ng/mL)	1,090 ± 404	1,480 ± 667	1,210 ± 367
AUC_{inf} (h·ng/mL)	1,010 ± 292	1,540 ± 844	1,320 ± 451
Additional Information	Ten minutes prior to oral administration of the test article, the animals received 20 mL of 0.1 M HCl/KCl buffer solution at pH 1.4 to mimic human stomach pH. Following dosing of icotrokinra, 2 mL of water was given.		

[a] Median [minimum-maximum]; not in the report therefore calculated

- = not calculated/not applicable; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; FCT = film-coated tablet; HCl = hydrochloric acid; KCl = potassium chloride; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; No. = number; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.3 N 薬物動態試験：サルに単回静脈内投与後の吸収

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14151
Location in CTD	4.2.2.3.7
Species	Cynomolgus monkeys
Feeding Condition	Nonfasted
Sample	Plasma
Assay	LC-MS/MS
LLOQ	0.100 ng/mL
Analyte	Icotrokinra
Vehicle/Formulation	20% HP-β-CD in deionized water acidified to pH 3 ± 0.1 with phosphoric acid/solution
Route	IV
Gender/Number of Animals	F/4
Dose (mg/kg)	1
PK Parameters	
C_0 (ng/mL)	7,340 ± 761 [a]
AUC_{last} (h·ng/mL)	8,140 ± 626
AUC_{inf} (h·ng/mL)	9,060 ± 582
CL (mL/min/kg)	1.84 ± 0.115
V_{ss} (L/kg)	0.348 ± 0.0556
$t_{1/2}$ (h)	2.83 ± 0.173

[a] N=3

AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; C_0 = back-extrapolated initial concentration at the dose time; CL = clearance; F = female; HP-ß-CD = hydroxypropyl-β-cyclodextrin; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; No. = number; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state

2.6.5.3 O 薬物動態試験：サルに単回経口又は静脈内投与後の吸収

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113, PN-235)

Study No.	[redacted]-010			
Location in CTD	4.2.2.2.11			
Species	Cynomolgus monkeys			
Feeding Condition	Fasted			
Sample	Plasma			
Assay	LC-MS/MS			
LLOQ	1.00 ng/mL			
Analyte	Icotrokinra			
Gender/Number of Animals	M/(4/group)			
Route	IV	Oral		
Vehicle/Formulation	PBS/solution	50 mM sodium phosphate buffer, pH 7.4/solution		
Dose (mg/kg)	1	2.5	7.5	22.5
PK Parameters				
C_{max} (ng/mL)	10,119 ± 1,225 [a, c]	10.95 ± 0.60	27.83 ± 5.86 [c]	84.28 ± 21.81 [c]
t_{max} [b] (h)	-	2 [1-4]	1 [0.5-1]	1.5 [1-2]
AUC_{last} (h·ng/mL)	-	62.88 ± 17.13	197.60 ± 24.11 [c]	677.22 ± 326.13 [c]
AUC_{inf} (h·ng/mL)	12,021 ± 2,927 [c]	82.23 [d]	226.22 ± 29.59 [c]	811.66 ± 301.51 [c]
CL (mL/h/kg)	86.57 ± 21.06 [c]	-	-	-
V_{ss} (mL/kg)	298.63 ± 30.39 [c]	-	-	-
$t_{1/2}$ (h)	3.47 ± 0.42 [c]	5.58 [d]	6.41 ± 2.09 [c]	5.60 ± 2.02 [c]
***F* (%)**	-	0.27	0.25	0.3
Additional Information	The test article was well-tolerated by cynomolgus monkeys following IV or PO dosing. It was unclear if the observed clinical findings (watery and/or soft feces at approximately 0.5 hours postdose in one animal dosed PO at 7.5 mg/kg and at approximately 0.25 hours and again 14 days postdose in two animals dosed orally at 22.5 mg/kg) were test-article related.			

[a] C_0 for intravenous
[b] Median [minimum – maximum]
[c] N=3
[d] N=2

- = not calculated/not applicable; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; C_0 = back-extrapolated initial concentration at the dose time; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; *F* = oral bioavailability; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; No. = number; PBS = phosphate-buffered saline; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state

2.6.5.3 P　　薬物動態試験：サルに単回経口投与後のトキシコキネティクス

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113, PN-235)

Study No.	[redacted]-001					
Location in CTD	4.2.3.1.1					
Species	Cynomolgus monkeys					
Feeding Condition	Nonfasted					
Sample	Plasma					
Assay	LC-MS/MS					
LLOQ	1 ng/mL					
Analyte	Icotrokinra					
Vehicle/Formulation	Sterile water at pH 2.9 to 3.1 adjusted with 0.2M phosphoric acid/solution					
Route	Oral					
Dose (mg/kg)	Males: 0, 50, 300, 600 or 1000 Females: 300					
Group	1	2	3	1	2	3
Gender/Number of Animals	M/3	M/3	M/3	M/3	M/3	F/3
Dose (mg/kg)	0	50	300	600 [c]	1000 [d]	300
TK Parameters						
C_{max} (ng/mL)	BQL	231 ± 173	1,190 ± 837	1,390 ± 423	1,850 ± 1,010	1,540 ± 514
t_{max} [a] (h)	BQL	1 [1-1]	2 [1-2]	2 [1-2]	1 [1-1]	1 [1-2]
AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	BQL	1,140 ± 583	5,450 ± 2,420	7,620 ± 756	9,560 ± 3,000	7,120 ± 2,140
AUC_{inf} (h·ng/mL)	BQL	1,630 [b]	6,080 ± 2,510	8,540 ± 744	11,000 ± 3,340	7,780 ± 2,270

[a] Median [minimum-maximum]
[b] N=2
[c] Animals in the 0 (vehicle)/600 mg/kg dose group (Group 1) were given a 3-day washout period and then were dosed at 600 mg/kg on Day 5 of the dosing phase
[d] Animals in the 50/1000 mg/kg dose group (Group 2) were given a 6-day washout period and then were dosed at 1000 mg/kg on Day 8 of the dosing phase.

- = not calculated/not applicable; AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; BQL = below the quantitation limit; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; N = number; No. = number; TK = toxicokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum plasma concentration

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4 A 薬物動態試験：マウスに１カ月間反復経口投与後のトキシコキネティクス

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	TOX15201							
Location in CTD	4.2.3.4.2.1							
Species	CByB6F1 hybrid (Tg.rasH2 non-transgenic littermate) mice							
Feeding Condition	Nonfasted							
Sample	Plasma							
Assay	LC-MS/MS							
LLOQ	0.1 ng/mL							
Analyte	Icotrokinra							
Vehicle/Formulation	Sterile water (pH adjusted with phosphoric acid to 3 ± 0.1)/solution							
Route	Oral							
Gender/Number of Animals	M or F/(N=3/timepoint/sex/group)							
Dose (mg/kg/day)	0, 150, 500 and 1500							
TK Parameters	**Day**	**M: 150 mg/kg/day**	**M: 500 mg/kg/day**	**M: 500 [b] mg/kg/day**	**M: 1500 mg/kg/day**	**F: 150 mg/kg/day**	**F: 500 mg/kg/day**	**F: 1500 mg/kg/day**
t_{max} (h)	1	2	1	1 [b]	2	1	1	2
C_{max} (ng/mL)		86.4	278	5,250 [b]	364	110	182	326
AUC_{last} (h·ng/mL)		672	1,590	6,570 [b]	2,980	501	1,080	1,980
AR[a]		-	-	-	-	-	-	-
t_{max} (h)	28	1	1	1 [b]	2	2	4	4
C_{max} (ng/mL)		159	354	354 [b]	499	191	367	333
AUC_{last} (h·ng/mL)		1,090	2,490	2,490 [b]	3,680	2,460	2,600	2,910
AR[a]		1.62	1.56	0.379 [b]	1.24	4.91	2.41	1.47
Additional Information	TK parameters were calculated based on mean plasma concentration-time profiles.							

[a] Based on AUC_{last}

[b] Results were calculated and are presented including Male No. 3016 concentration of 15,200 ng/mL at 1 hour postdose on Day 1 (approximately 55-fold higher than other concentrations at the same time point for this group).

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; N= number; TK = toxicokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.4 B 薬物動態試験：マウスに 26 週間反復経口投与後のトキシコキネティクス

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	TOX15455						
Location in CTD	4.2.3.4.2.2						
Species	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic mice						
Feeding Condition	Nonfasted						
Sample	Plasma						
Assay	LC-MS/MS						
LLOQ	0.100 ng/mL						
Analyte	Icotrokinra						
Vehicle/Formulation	Deionized water at pH 3 ± 0.1 (pH adjusted with phosphoric acid)/solution						
Route	Oral						
Gender/Number of Animals	M and F/(N=3/timepoint/sex/group)						
Dose (mg/kg/day)	0, 50, 150 and 500						
TK Parameters	**Day**	**M: 50 mg/kg/day**	**F: 50 mg/kg/day**	**M: 150 mg/kg/day**	**F: 150 mg/kg/day**	**M: 500 mg/kg/day**	**F: 500 mg/kg/day**
t_{max} (h)	1	1	1	1	2	2	2
C_{max} (ng/mL)		44.9	36.2	129	73.9	238	123
AUC_{last} (h·ng/mL)		128	107	506	363	1,330	836
AR[a]		-	-	-	-	-	-
AR[b]		-	-	-	-	-	-
t_{max} (h)	87	4	2	2	4	2	2
C_{max} (ng/mL)		57.7	259	166	211	393	217
AUC_{last} (h·ng/mL)		867	2,450	1,210	2,150	2,250	2,020
AR[a]		6.8	23	2.4	5.9	1.7	2.4
AR[b]		-	-	-	-	-	-
t_{max} (h)	182	24	4	2	2	1	8
C_{max} (ng/mL)		267	182	212	549	382	363
AUC_{last} (h·ng/mL)		2,780	1,060	1,360	1,930	2,780	6,700
AR[a]		22	10	2.7	5.3	2.1	8.0
AR[b]		3.2	0.43	1.1	0.90	1.2	3.3
Additional Information	TK parameters were calculated based on mean plasma concentration-time profiles.						

[a] $AUC_{last\ Day\ 87}/AUC_{last\ Day\ 1}$ or $AUC_{last\ Day\ 182}/AUC_{last\ Day\ 1}$

[b] $AUC_{last\ Day\ 182}/AUC_{last\ Day\ 87}$

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; N= number; TK = toxicokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.4 C 薬物動態試験：ラットに7日間反復経口投与後のトキシコキネティクス

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	TOX13986				
Location in CTD	4.2.3.2.1				
Species	Sprague Dawley rats				
Feeding Condition	Nonfasted				
Sample	Plasma				
Assay	LC-MS/MS				
LLOQ	0.25 ng/mL				
Analyte	Icotrokinra				
Vehicle/Formulation	Sterile water at pH 3.0 (pH adjusted with phosphoric acid)/solution				
Route	Oral				
Gender/Number of Animals	M or F/(N=3/timepoint/sex/group)				
Dose (mg/kg/day)	M: 0, 50, 300 and 1000 F: 0 and 300				
TK Parameters	**Day**	**M: 50 mg/kg/day**	**M: 300 mg/kg/day**	**M: 1000 mg/kg/day**	**F: 300 mg/kg/day**
t_{max} (h)	0	0.5	3	0.5	1
C_{max} (ng/mL)		11	66.3	4,400	64.5
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		119	524	6,140	666
AR		-	-	-	-
t_{max} (h)	6	3	3	3	0.5
C_{max} (ng/mL)		18	110	219	88.5
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		127	727	2,070	778
AR		1.1 [a]	1.4 [a]	0.34 [a]	1.2 [a]
Additional Information	TK parameters were calculated based on mean plasma concentration-time profiles.				

[a] Not in the report and calculated based on the $AUC_{0\text{-}24h}$ values.

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; N= number; TK = toxicokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

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

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	[redacted]-013						
Location in CTD	4.2.3.2.2						
Species	Sprague Dawley rats						
Feeding Condition	Nonfasted						
Sample	Plasma						
Assay	LC-MS/MS						
LLOQ	0.500 ng/mL						
Analyte	Icotrokinra						
Vehicle/Formulation	50 mM sodium phosphate buffer prepared in deionized water (pH 7.4 ± 0.1)/solution						
Route	Oral						
Gender/Number of Animals	M or F/(N=3/timepoint/sex/group)						
Dose (mg/kg/day)	0, 70, 200 and 600						
Mean (± SE) TK Parameters	**Day**	**M: 70 mg/kg/day**	**M: 200 mg/kg/day**	**M: 600 mg/kg/day**	**F: 70 mg/kg/day**	**F: 200 mg/kg/day**	**F: 600 mg/kg/day**
t_{max} (h)	1	1	1	0.5	2	2	2
C_{max} (ng/mL)		42.3 ± 4.63	68.6 ± 19.8	142 ± 2.91	24.0 ± 1.62	53.6 ± 3.39	147 ± 14.0
AUC_{last} (h·ng/mL)		159 ± 10.3	576 ± 54.6	1,220 ± 125	164 ± 6.95	383 ± 36.6	736 ± 42.5
AR [a]		-	-	-	-	-	-
t_{max} (h)	14	1	4	4	4	2	1
C_{max} (ng/mL)		426 ± 192	685 ± 243	451 ± 129	328 ± 109	541 ± 189	1,170 ± 187
AUC_{last} (h·ng/mL)		7,420 ± 2,320	9,200 ± 1,040	5,490 ± 1,050	4,540 ± 1,950	9,910 ± 2,170	13,900 ± 4,880
AR [a]		46.7	16	4.51	27.7	25.9	18.9

[a] Based on AUC_{last}

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F= female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; N= number; SE = standard error; TK = toxicokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

Confidential

2.6.5.4 E　　薬物動態試験：ラットに１カ月間反復経口投与後のトキシコキネティクス

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	TOX16245			
Location in CTD	4.2.3.7.6.1			
Species	Sprague Dawley rats			
Feeding Condition	Nonfasted			
Sample	Plasma			
Assay	LC-MS/MS			
LLOQ	Icotrokinra: 0.1 ng/mL 不純物E* 1.0 ng/mL			
Analyte	Icotrokinra, 不純物E*			
Vehicle/Formulation	deionized water pH adjusted to 3 ± 0.1 with phosphoric acid/solution			
Route	Oral			
Gender/Number of Animals	M/(N=3 to 4/timepoint/group)			
Dose (mg/kg/day)	0, 70 and 200			
TK Parameters	**Day**	**Analyte = Icotrokinra**		**Analyte =** 不純物E*
		M: 70 mg/kg/day	**M: 200 mg/kg/day**	**M: 70 mg/kg/day**	**M: 200 mg/kg/day**
t_{max} (h)	1	2	2	- [b]	0.5
C_{max} (ng/mL)		25.6	76.3	- [b]	0.820
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		182	467	- [b]	- [c]
AR [a]		-	-	-	-
t_{max} (h)	28	1	0.5	8	0.5
C_{max} (ng/mL)		645	1,540	17.7	35.1
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		10,200	14,700	264	367
AR [a]		56	31	-	43
Additional Information	TK parameters were calculated based on mean plasma concentration-time profiles.				

[a] Based on $AUC_{0\text{-}24h}$

[b] All plasma concentrations were below the LLOQ of 1.0 ng/mL

[c] Not reported due to less than 3 consecutive quantifiable concentrations

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours postdose; C_{max} = maximum observed concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; N= number; TK = toxicokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.5.4 F 薬物動態試験：ラットに 6 週間反復経口投与後のトキシコキネティクス（1）

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113, PN-235)

Study No.	[redacted]-023			
Location in CTD	4.2.2.2.12			
Species	Sprague Dawley rats			
Feeding Condition	Nonfasted			
Sample	Plasma			
Assay	LC-MS/MS			
LLOQ	0.500 ng/mL			
Analyte	Icotrokinra			
Vehicle/Formulation	50 mM sodium phosphate buffer in deionized water (pH 7.4 ± 0.1)/solution			
Route	Oral			
Gender/Number of Animals	M/(N=3/timepoint/group)			
Dose (mg/kg/day)	0, 5, 20 and 70			
Mean (± SE) TK Parameters	**Day**	**M: 5 mg/kg/day**	**M: 20 mg/kg/day**	**M: 70 mg/kg/day**
t_{max} (h)	1	2	2	1
C_{max} (ng/mL)		2.97 ± 0.634	12.0 ± 2.22	38.0 ± 10.8
AUC_{last} (h·ng/mL)		10.3 ± 1.34	66.7 ± 10.7	139 ± 9.94
AR [a]		-	-	-
t_{max} (h)	14	1	2	4
C_{max} (ng/mL)		3.10 ± 0.301	131 ± 41.0	429 ± 218
AUC_{last} (h·ng/mL)		11.3 ± 0.622	1,410 ± 556	5,460 ± 1,510
AR [a]		1.09	21.1	39.3
t_{max} (h)	28	2	4	4
C_{max} (ng/mL)		96.2 ± 19.4	337 ± 124	1,460 ± 567
AUC_{last} (h·ng/mL)		1,380 ± 252	7,150 ± 1,020	21,700 ± 4,490
AR [a]		134	107	157
t_{max} (h)	42	2	4	4
C_{max} (ng/mL)		138 ± 27.1	441 ± 158	1,330 ± 476
AUC_{last} (h·ng/mL)		3,050 ± 471	9,190 ± 1,880	24,300 ± 4,780
AR [a]		222	105	132
Additional Information	Oral administration of icotrokinra at 70 mg/kg/day to rats for 13 or 41 days did not induce any relevant changes in FD4 biomarker plasma levels at 1, 2 or 4 hours following an oral FD4 administration given approximately 1.5 hours after icotrokinra dosing, compared to a vehicle control group, indicating no impact on the colonic barrier integrity.			

[a] Based on AUC_{last}

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; FD4 = fluorescein isothiocyanate-dextran 4000; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; N= number; SE = standard error; TK = toxicokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.4 G　　薬物動態試験：ラットに 6 週間反復経口投与後のトキシコキネティクス（2）

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	TOX14488						
Location in CTD	4.2.3.2.3						
Species	Sprague Dawley rats						
Feeding Condition	Nonfasted						
Sample	Plasma						
Assay	LC-MS/MS						
LLOQ	0.100 ng/mL						
Analyte	Icotrokinra						
Vehicle/Formulation	50 mM sodium phosphate buffer in deionized water (pH 7.5 ± 0.1)/solution						
Route	Oral						
Gender/Number of Animals	M or F/(N=3/timepoint/sex/group)						
Dose (mg/kg/day)	0, 5, 20 and 70						
TK Parameters	**Day**	**M: 5 mg/kg/day**	**M: 20 mg/kg/day**	**M: 70 mg/kg/day**	**F: 5 mg/kg/day**	**F: 20 mg/kg/day**	**F: 70 mg/kg/day**
t_{max} (h)	1	2	0.5	2	0.5	1	0.5
C_{max} (ng/mL)		4.84	8.38	15.4	2.01	5.33	26.4
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		17.3	28.2 [b]	110	7.01	27.6	115
AR [a]		-	-	-	-	-	-
t_{max} (h)	42	4	4	2	2	4	1
C_{max} (ng/mL)		74.6	434	614	109	181	720
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		1,470	8,160	11,300	1,680	3,520	12,100
AR [a]		85	289 [c]	103	239	127	106
Additional Information	TK parameters were generated from mean plasma concentration-time profiles.						

[a] Based on $AUC_{0\text{-}24h}$

[b] $AUC_{0\text{-}8h}$

[c] $AUC_{0\text{-}24h\ Day\ 42}/AUC_{0\text{-}8h\ Day\ 1}$

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; $AUC_{0\text{-}Xh}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to X hours; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; N= number; TK = toxicokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.4 H 薬物動態試験：ラットに 6 カ月間反復経口投与後のトキシコキネティクス

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	TOX14805							
Location in CTD	4.2.3.2.4							
Species	Sprague Dawley rats							
Feeding Condition	Nonfasted							
Sample	Plasma							
Assay	LC-MS/MS							
LLOQ	0.100 ng/mL							
Analyte	Icotrokinra							
Vehicle/Formulation	Deionized water pH adjusted to 3 ± 0.1 with either 0.85% phosphoric acid in water or 8.5% phosphoric acid in water /solution							
Route	Oral							
Gender/Number of Animals	M or F/(N=3/timepoint/sex/group in the main study and N=8/sex/group in the recovery study)							
Dose (mg/kg/day)	0, 1, 5 and 20 mg/kg/day; for male fertility assessment, treated males (dosed with 0, 1, 5 and 20 mg/kg/day icotrokinra) were mated with naïve females (not dosed with icotrokinra) beginning on Day 64.							
TK Parameters	**Day**	**M: 1 mg/kg/day**	**M: 5 mg/kg/day**	**M: 20 mg/kg/day**	**F: 1 mg/kg/day**	**F: 5 [b] mg/kg/day**	**F: 5 mg/kg/day**	**F: 20 mg/kg/day**
t_{max} (h)	1	2	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
C_{max} (ng/mL)		0.45	1.74	5.15	0.68	1.55	31.6	7.07
AUC_{last} (h·ng/mL)		1.31	6.17	24.5	1.04	5.64	20.7	34.2
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		1.65	7.08	31.5	1.43	8.59	23.6	34.2
AR [a]		-	-	-	-	-	-	-
t_{max} (h)	23	4	2	8	2	8	-	0.5
C_{max} (ng/mL)		1.89	15.1	327	0.565	6.78	-	79.2
AUC_{last} (h·ng/mL)		3.33	42.7	4,530	3.36	93.1	-	1,150
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		7.1	73.9	4,530	7.39	93.1	-	1,150
AR [a]		2.53	6.92	185	3.23	16.5	4.50	33.6
t_{max} (h)	58	1	0.5	8	2	4	-	2
C_{max} (ng/mL)		13.1	62.4	533	20	88.4	-	194
AUC_{last} (h·ng/mL)		146	1,060	7,160	150	1,210	-	2,530
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		146	1,060	7,160	150	1,210	-	2,530
AR [a]		111	172	292	144	215	58.6	74.0
t_{max} (h)	114	2	0.5	8	2	8	-	2
C_{max} (ng/mL)		21.5	65.7	324	18.2	50.1	-	116
AUC_{last} (h·ng/mL)		271	901	4,170	164	803	-	760
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		271	901	4,170	164	803	-	760
AR [a]		206	146	170	158	142	38.8	22.2

(Continued)

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	TOX14805							
Location in CTD	4.2.3.2.4							
TK Parameters (Continued)	**Day**	**M: 1 mg/kg/day**	**M: 5 mg/kg/day**	**M: 20 mg/kg/day**	**F: 1 mg/kg/day**	**F: 5 [b] mg/kg/day**	**F: 5 mg/kg/day**	**F: 20 mg/kg/day**
t_{max} (h)	177	4	0.5	8	2	4	-	2
C_{max} (ng/mL)		19.9	67.5	168	23.3	32.4	-	82.4
AUC_{last} (h·ng/mL)		255	659	2,250	202	495	-	547
AR [a]		194	107	91.7	194	87.7	23.9	16.0
Additional Information	TK parameters were generated from mean plasma concentration-time profiles.							

[a] Based on AUC_{last}

[b] Unexpectedly high concentration observed in one female in the 5 mg/kg/day group (Animal 3512) at 0.5 hours postdose on Day 1, the TK parameters were generated without this time point.

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; $AUC_{0\text{-}Xh}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to X hours; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; N= number; TK = toxicokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

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

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	TOX15377						
Location in CTD	4.2.3.4.1.1						
Species	Sprague Dawley rats						
Feeding Condition	Nonfasted						
Sample	Plasma						
Assay	LC-MS/MS						
LLOQ	0.100 ng/mL						
Analyte	Icotrokinra						
Vehicle/Formulation	Deionized water (pH adjusted to 3 ± 0.1 with phosphoric acid/solution						
Route	Oral						
Gender/Number of Animals	M or F/(3/timepoint/sex/group)						
Dose (mg/kg/day)	0, 5, 10 and 20						
TK Parameters	**Day**	**M: 5 mg/kg/day**	**F: 5 mg/kg/day**	**M: 10 mg/kg/day**	**F: 10 mg/kg/day**	**M: 20 mg/kg/day**	**F: 20 mg/kg/day**
t_{max} (h)	1	1	0.5	2	2	2	2
C_{max} (ng/mL)		2.12	2.94	4.48	9.59	6.91	30.3
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		20.4	20.8	33.5	40.6	43.5	83.0
AR [a]		-	-	-	-	-	-
t_{max} (h)	63	2	0.5	2	1	1	2
C_{max} (ng/mL)		115	128	280	154	227	338
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		1,730	1,980	3,650	2,240	3,400	5,160
AR [a]		84	95	110	55	78	62
t_{max} (h)	182	2	0.5	2	8	4	4
C_{max} (ng/mL)		55.6	118	267	122	219	232
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		756	1,110	2,570	1,840	3,330	2,580
AR [a]		37	53	77	45	77	31
t_{max} (h)	364	2	0.558	2	1	2	0.5
C_{max} (ng/mL)		40.8	102	80.7	181	127	236
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		734	973	1,100	1,790	1,910	2,170
AR [a]		36	47	33	44	44	26
t_{max} (h)	546	2	0.5	2	1	2	2
C_{max} (ng/mL)		91.3	54.3	47.4	155	50.7	210
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		516	788	514	1,660	580	2,700
AR [a]		25	38	15	41	13	33

(Continued)

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	TOX15377						
Location in CTD	4.2.3.4.1.1						
TK Parameters (Continued)	**Day**	**M: 5 mg/kg/day**	**F: 5 mg/kg/day**	**M: 10 mg/kg/day**	**F: 10 mg/kg/day**	**M: 20 mg/kg/day**	**F: 20 mg/kg/day**
t_{max} (h)	630	2 [2-4] [b]	-	2 [1-2] [b]	-	1 [1-2] [b]	-
C_{max} (ng/mL)		22.2 ± 3.54	-	54.6 ± 51.8	-	22.9 ± 8.72	-
AUC_{0-24h} (h·ng/mL)		450 ± 90.0	-	868 ± 792	-	283 ± 30.2	-
AR [a]		22	-	26	-	6.5	-
Additional Information	TK parameters for Day 1 to 546 were calculated based on mean plasma concentration-time profiles. Over the course of the 2-year study, several male and female animals died or were terminated pre-terminally. Where possible, substitute animals were bled to complete the TK composite profiles. In some cases, less than 3 animals were bled, however, for all time points, at least one concentration was available. Thus, the missing concentrations did not lead to incomplete composite profiles and, therefore, there was no significant impact on the TK analysis. TK parameters for Day 630 samples were calculated based on plasma samples obtained from serial sampling. Mean (± SD) values are shown.						

[a] Based on AUC_{0-24h} relative to Day 1
[b] Median [minimum – maximum]

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{0-Xh} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to X hours; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; N= number; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.4 J 薬物動態試験：ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験における反復経口投与後のトキシコキネティクス

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	TOX14806			
Location in CTD	4.2.3.5.1.2			
Study Type	Female fertility and early embryonic development to implantation			
Species	Sprague Dawley rats			
Feeding Condition	Nonfasted			
Sample	Plasma (maternal)			
Assay	LC-MS/MS			
LLOQ	0.100 ng/mL			
Analyte	Icotrokinra			
Vehicle/Formulation	Deionized water pH adjusted to 3.0 ± 0.1 with either 0.85% phosphoric acid in water or 8.5% phosphoric acid in water/solution			
Route	Oral			
Gender/Number of Animals	F/(N=3/postdose timepoint/group; N=20/predose timepoint/group)			
Dose (mg/kg/day)	0, 5, 20, and 70 mg/kg/day for a minimum of 21 days prior to mating, throughout mating, and continuing to GD7			
Maternal TK Parameters	**Day**	**F: 5 mg/kg/day**	**F: 20 mg/kg/day**	**F: 70 mg/kg/day**
t_{max} (h)	Study Day 19	4	4	2
C_{max} (ng/mL)		35.6	350	564
AUC_{last} (h·ng/mL)		517	3,570	11,600
AR [a]		-	-	-
t_{max} (h)	GD7	1	4	8
C_{max} (ng/mL)		117	398	693
AUC_{last} (h·ng/mL)		1,980	5,740	12,300
AR [a]		3.8	1.6	1.1

TK parameters were generated from mean plasma concentration-time profiles.

[a] Based on AUC_{last}

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; GD = gestation day; LLOQ = lower limit of quantitation; TK = toxicokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.4 K 薬物動態試験：ラットの胚・胎児発生に関する試験における反復経口投与後のトキシコキネティクス

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	TOX14673			
Location in CTD	4.2.3.5.2.1			
Species	Sprague Dawley rats			
Study Type	Embryo-fetal toxicity			
Feeding Condition	Nonfasted			
Sample	Plasma (maternal)			
Assay	LC-MS/MS			
LLOQ	0.1 ng/mL			
Analyte	Icotrokinra			
Vehicle/Formulation	50 mM sodium phosphate buffer prepared in deionized water, pH 7.5 ± 0.1/solution			
Route	Oral			
Gender/Number of Animals	F/(3/timepoint/group)			
Dose (mg/kg/day)	0, 70, 200, and 1000 mg/kg/day from GD6 to GD17			
Maternal TK Parameters	**Day**	**F: 70 mg/kg/day**	**F: 200 mg/kg/day**	**F: 1000 mg/kg/day**
t_{max} (h)	GD6	4	1	4
C_{max} (ng/mL)		16.6	36.4	106
$AUC_{0\text{-}8h}$ (h·ng/mL)		88.3	195	571
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		- [a]	271	835
AR [b]		-	-	-
t_{max} (h)	GD17	2	2	2
C_{max} (ng/mL)		66.9	260	803
$AUC_{0\text{-}8h}$ (h·ng/mL)		406	1,740	4,110
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		813	4,150	10,900
AR [a]		4.60	8.96	7.19

TK parameters were generated from mean plasma concentration-time profiles.

[a] Insufficient quantifiable concentration after t_{max}

[b] Based on $AUC_{0\text{-}8h}$

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; $AUC_{0\text{-}Xh}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to X hours; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; TK = toxicokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.4 L 薬物動態試験：ラットの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における反復経口投与後のトキシコキネティクス

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	TOX16182					
Location in CTD	4.2.3.5.3.1					
Study Type	Pre- and postnatal development					
Species	Sprague Dawley rats					
Feeding Condition	Nonfasted					
Sample	Plasma (dam) Plasma (pup)					
Assay	LC-MS/MS					
LLOQ	1.0 ng/mL					
Analyte	Icotrokinra					
Vehicle/Formulation	Deionized water pH adjusted to 3.0 ± 0.1 with either 0.85% or 8.5% phosphoric acid in water/solution					
Route	Oral					
Gender/Number of Animals	F/(N=3/timepoint/group)					
Dose (mg/kg/day)	0, 20, 70, and 200 mg/kg/day from GD6 to LD20					
Maternal TK Parameters						
Day	**LD4**			**LD12**		
Dose (mg/kg/day)	**20**	**70**	**200**	**20**	**70**	**200**
t_{max} (h)	2	4	2	2	4	2
C_{max} (ng/mL)	307	807	862	254	399	348
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)	4,480	8,280	10,700	3,250	4,800	4,660
AR [a]	-	-	-	0.73	0.58	0.44
Plasma Concentration at 4 Hours						
Day	**LD4/PND4**			**LD12/PND12**		
Dose (mg/kg/day)	**20**	**70**	**200**	**20**	**70**	**200**
Dam	161 ± 59.2	807 ± 151	502 ± 279	131 ± 32.3	399 ± 123	312 ± 120
Pup (Females)	3.13 ± 3.94	9.13 ± 4.64	2.77 ± 1.36	29.9 ± 35.5	118 ± 60.9	16.0 ± 9.16
Pup (Males)	3.97 ± 5.08	6.02 ± 2.89	2.36 ± 1.22	22.3 ± 33.9	91.4 ± 67.4	13.2 ± 7.77

Maternal TK parameters were generated from mean plasma concentration-time profiles.

[a] $AUC_{0\text{-}24h}$ (LD12)/$AUC_{0\text{-}24h}$ (LD4)

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; GD = Gestation Day; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LD = lactation day; LLOQ = lower limit of quantitation; PND = postnatal day; TK = toxicokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.4 M 薬物動態試験：ウサギに２週間反復経口投与後のトキシコキネティクス

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	TOX14472			
Location in CTD	4.2.3.5.2.2			
Study Type	Tolerability assessment in nonpregnant animals			
Species	New Zealand White rabbits			
Feeding Condition	Nonfasted			
Sample	Plasma			
Assay	LC-MS/MS			
LLOQ	1 ng/mL			
Analyte	Icotrokinra			
Vehicle/Formulation	50mM sodium phosphate buffer prepared in deionized water, pH 7.4 ± 0.1/solution			
Route	Oral			
Gender/Number of Animals	F/(3/group)			
Dose (mg/kg/day)	0, 50 and 200 mg/kg/day for 14 days and 1000 mg/kg/day for 5 days			
TK Parameters	**Day**	**F: 50 mg/kg/day**	**F: 200 mg/kg/day**	**F: 1000 mg/kg/day**
t_{max}[a] (h)	0	1 [1-2]	2 [1-2]	2 [1-2]
C_{max} (ng/mL)		71.2 ± 30.7	124 ± 9.24	493 ± 51.2
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		373 ± 45.2	972 ± 32.1	6,090 ± 391
AR[b]		-	-	-
t_{max}[a] (h)	4	0.5 [0.5-1]	1 [1-1]	1 [0.5-4]
C_{max} (ng/mL)		63.8 ± 14.0	188 ± 32.0	1,530 ± 886
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		410 ± 35.3	1,540 ± 351	12,700 ± 3,330
AR[b]		1.1	1.6	2.1
t_{max}[a] (h)	13	1 [0.5-2]	1 [1-1]	-
C_{max} (ng/mL)		60.7 ± 2.90	346 ± 147	-
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		469 ± 49.6	2,010 ± 594	-
AR[b]		1.3	2.1	-

[a] Median [minimum – maximum]

[b] Based on $AUC_{0\text{-}24h}$

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; TK = toxicokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

Confidential

2.6.5.4 N 薬物動態試験：ウサギの胚・胎児発生に関する試験における反復投与後のトキシコキネティクス

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	TOX14674			
Location in CTD	4.2.3.5.2.3			
Study Type	Embryo-fetal toxicity			
Species	New Zealand White rabbits			
Feeding Condition	Nonfasted			
Sample	Plasma (Maternal)			
Assay	LC-MS/MS			
LLOQ	0.1 ng/mL			
Analyte	Icotrokinra			
Vehicle/Formulation	50 mM sodium phosphate buffer prepared in deionized water, pH 7.5 ± 0.1/solution			
Route	Oral			
Gender/Number of Animals	F/(3/timepoint/group)			
Dose (mg/kg/day)	0, 50, 200, and 500 mg/kg/day from GD7 to GD19			
Maternal TK Parameters	**Day**	**F: 50 mg/kg/day**	**F: 200 mg/kg/day**	**F: 500 mg/kg/day**
t_{max} (h)	GD7	1	0.5	1
C_{max} (ng/mL)		26.3	142	222
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		327	851	2,400
AR [a]		-	-	-
t_{max} (h)	GD19	0.5	0.5	0.5
C_{max} (ng/mL)		41.7	233	625
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		203	975	5,770
AR [a]		0.621	1.14	2.41

TK parameters were generated from mean plasma concentration-time profiles

[a] Based on $AUC_{0\text{-}24h}$

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; TK = toxicokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.4 O 薬物動態試験：サルに 5 日間反復経口投与後の吸収

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113, PN-235)

Study No.	[redacted]-009		
Location in CTD	4.2.2.3.6		
Species	Cynomolgus monkeys		
Feeding Condition	Nonfasted		
Sample	Plasma		
Assay	LC-MS/MS		
LLOQ	0.400 ng/mL		
Analyte	Icotrokinra		
Vehicle/Formulation	50 mM sodium phosphate buffer, pH 7.4		
Route	Oral (via nasogastric tube)		
Gender/Number of Animals	M/(4 to 8/group)		
Dose (mg/kg/dose)	2.5 mg/kg/dose QD or 1.25 mg/kg/dose BID		
PK Parameters	**Day**	**2.5 mg/kg/dose QD**	**1.25 mg/kg/dose BID**
t_{max}[a] (h)	1	1.5 [1-2]	1 [1-2]
C_{max} (ng/mL)		12.7 ± 10.4	5.20 ± 1.15
AUC_{last} (h·ng/mL)		46.8 ± 33.5	27.6 ± 7.0
$t_{1/2}$ (h)		4.33 ± 1.29	3.53 ± 1.45
AR[b]		-	-
t_{max}[a] (h)	5	1 [1-2]	1 [1-4]
C_{max} (ng/mL)		8.76 ± 5.05	2.60 ± 0.98
AUC_{last} (h·ng/mL)		36.3 ± 15.2	27.7 ± 12.4
$t_{1/2}$ (h)		4.12 ± 1.15	7.38 ± 6.51
AR[b]		0.776	1.00

[a] Median [minimum – maximum]

[b] Based on AUC_{last}; not in the report therefore calculated

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; N = number; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.4 P　　薬物動態試験：サルに２週間反復経口投与後のトキシコキネティクス

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113, PN-235)

Study No.	[redacted]-012						
Location in CTD	4.2.3.2.5						
Species	Cynomolgus monkeys						
Feeding Condition	Nonfasted						
Sample	Plasma						
Assay	LC-MS/MS						
LLOQ	1.00 ng/mL						
Analyte	Icotrokinra						
Vehicle/Formulation	50 mM sodium phosphate buffer (pH 7.4 ± 0.1)/solution						
Route	Oral						
Gender/Number of Animals	M or F/(N=3/sex/group for the 10 and 100 mg/kg/day dose groups; N=5/sex/group for the 300 mg/kg/day dose group)						
Dose (mg/kg/day)	0, 10, 100 or 300						
TK Parameters	**Day**	**M: 10 mg/kg/day**	**M: 100 mg/kg/day**	**M: 300 mg/kg/day**	**F: 10 mg/kg/day**	**F: 100 mg/kg/day**	**F: 300 mg/kg/day**
t_{max}[a] (h)	1	1 [0.25-1]	4 [2-4]	1 [0.5-2]	0.5 [0.5-1]	4 [1-4]	2 [0.5-4]
C_{max} (ng/mL)		31.7 ± 24.4	43.3 ± 25.0	166 ± 54.5	15.1 ± 3.77	69.0 ± 16.0	263 ± 54.9
AUC_{0-24h} (h·ng/mL)		148 ± 93.8	550 ± 334	1,510 ± 429	74.7 ± 15.6	787 ± 134	1,940 ± 298
AR[b]		-	-	-	-	-	-
t_{max}[a] (h)	14	1 [0.5-1]	4 [2-4]	2 [2-4]	0.5 [0.5-1]	1 [1-1]	1 [0.5-2]
C_{max} (ng/mL)		14.3 ± 7.17	45.9 ± 5.03	191 ± 80.8	16.1 ± 7.59	130 ± 52.7	429 ± 270
AUC_{0-24h} (h·ng/mL)		103 ± 14.5	573 ± 11.8	1,770 ± 564	99.7 ± 13.7	991 ± 222	3,030 ± 1,110
AR[b]		0.858	1.68	1.18	1.39	1.25	1.55

[a] Median [minimum – maximum]

[b] Based on AUC_{0-24h}

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; AUC_{0-Xh} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to X hours; C_{max} = maximum observed concentration; F= female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; N = number; N = number; TK = toxicokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.4 Q　　薬物動態試験：サルに 17 週間反復経口投与後のトキシコキネティクス

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	TOX14487							
Location in CTD	4.2.3.2.6							
Species	Cynomolgus monkeys							
Feeding Condition	Nonfasted							
Sample	Plasma							
Assay	LC-MS/MS							
LLOQ	0.100 ng/mL							
Analyte	Icotrokinra							
Vehicle/Formulation	50 mM sodium phosphate buffer in deionized water (pH 7.5 ± 0.1)/solution							
Route	Oral							
Gender/Number of Animals	M or F/(N=3/sex/group)							
Dose (mg/kg/day)	0, 30, 200 or 600							
TK Parameters	**Day**	**M: 30 [c] mg/kg/day**	**M: 30 [d] mg/kg/day**	**F: 30 mg/kg/day**	**M: 200 mg/kg/day**	**F: 200 mg/kg/day**	**M: 600 mg/kg/day**	**F: 600 mg/kg/day**
t_{max}[a] (h)	1	0.5 [0.5-0.5]	-	0.5 [0.5-4]	1 [0.5-2]	2 [2-4]	2 [0.5-4]	2 [2-4]
C_{max} (ng/mL)		30.1 ± 23.0	-	37.1 ± 26.6	486 ± 177	181 ± 38.6	482 ± 265	384 ± 33.0
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		246 ± 57.3	-	410 ± 203	3,780 ± 232	2,260 ± 206	6,260 ± 3,240	5,010 ± 107
AR[b]		-	-	-	-	-	-	-
t_{max}[a] (h)	28	4 [4-4]	-	2 [2-4]	2 [1-4]	0.5 [0-4]	4 [2-4]	4 [2-4]
C_{max} (ng/mL)		28.0 ± 23.3	-	28.5 ± 12.0	231 ± 97.2	214 ± 118	506 ± 234	302 ± 65.9
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		302 ± 155	-	336 ± 133	3,090 ± 600	2,990 ± 1,540	6,750 ± 2,350	4,280 ± 793
AR[b]		1.18 ± 0.363	-	0.971 ± 0.524	0.814 ± 0.114	1.37 ± 0.817	1.17 ± 0.270	0.855 ± 0.174
t_{max}[a] (h)	116	4 [4-8]	4 [2-8]	4 [4-4]	4 [4-8]	4 [2-8]	4 [2-4]	2 [2-4]
C_{max} (ng/mL)		1,600 ± 2,680	41.2 ± 29.2	30.7 ± 3.70	384 ± 152	405 ± 218	989 ± 645	438 ± 39.7
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		5,280 ± 7,760	590 ± 580	409 ± 58.3	6,430 ± 3,050	4,120 ± 2,140	9,440 ± 9,000	4,610 ± 783
AR[b]		25.9 ± 39.2	2.48 ± 2.60	1.23 ± 0.700	1.72 ± 0.873	1.81 ± 0.937	1.41 ± 0.730	0.921 ± 0.172

[a] Median [minimum – maximum]
[b] Based on $AUC_{0\text{-}24h}$
[c] Including all timepoints
[d] Excluding unexpectedly high concentration at the 4-hour timepoint on Day 116 for one animal (Animal 2002)
- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; $AUC_{0\text{-}Xh}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to X hours; C_{max} = maximum observed concentration; F= female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; TK = toxicokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.4 R 薬物動態試験：サルに 9 カ月間反復経口投与後のトキシコキネティクス

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	TOX14489								
Location in CTD	4.2.3.2.7								
Species	Cynomolgus monkeys								
Feeding Condition	Nonfasted								
Sample	Plasma								
Assay	LC-MS/MS								
LLOQ	0.100 ng/mL								
Analyte	Icotrokinra								
Vehicle/Formulation	Deionized water acidified to pH 3 ± 0.1 with phosphoric acid/solution								
Route	Oral								
Gender/Number of Animals	M or F/(N=4/sex/group in the main study and N=2/sex/group in the recovery study)								
Dose (mg/kg/day)	0, 20, 75 or 200								
TK Parameters	**Day**	**M: 20 mg/kg/day**	**M: 75 mg/kg/day**	**M: 200 mg/kg/day**	**F: 20 mg/kg/day**	**F: 75 mg/kg/day**	**F: 200 mg/kg/day**	**MF: 20 mg/kg/day**	**MF: 75 mg/kg/day**	**MF: 200 mg/kg/day**
t_{max}[a] (h)	1	2 [2-8]	4 [2-8]	2 [1-2]	1 [0.5-1]	1 [1-2]	2 [1-4]	1.5 [0.5-8]	2 [1-8]	2 [1-4]
C_{max} (ng/mL)		16.5 ± 8.90	99.3 ± 29.1	285 ± 143	39.1 ± 22.2	65.4 ± 22.6	211 ± 116	27.8 ± 19.8	82.3 ± 30.2	248 ± 130
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		176 ± 49.4	947 ± 233	2,070 ± 671	162 ± 36.4	439 ± 159	2,310 ± 921	170 ± 41.5	693 ± 328	2,190 ± 778
AR[b]		-	-	-	-	-	-	-	-	-
t_{max}[a] (h)	91	1.25 [0.5-2]	2 [2-2]	2 [0-2]	1.5 [0.5-4]	2 [1-4]	4 [1-4]	1.5 [0.5-4]	2 [1-4]	2 [0-4]
C_{max} (ng/mL)		158 ± 86.4	509 ± 405	1,760 ± 872	140 ± 36.7	202 ± 92.7	2,020 ± 1,440	149 ± 62.2	356 ± 318	1,890 ± 1,140
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		943 ± 485	4,060 ± 2,410	17,300 ± 17,700	1,320 ± 524	1,630 ± 582	15,300 ± 10,500	1,110 ± 500	2,840 ± 2,070	16,300 ± 13,900
AR[b]		5.70 ± 3.75	4.60 ± 3.22	8.91 ± 9.31	8.24 ± 2.59	3.96 ± 1.67	6.29 ± 2.00	6.78 ± 3.34	4.28 ± 2.40	7.60 ± 6.57
t_{max}[a] (h)	273	2 [2-8]	3 [2-8]	1 [0-4]	2 [1-4]	2 [1-4]	2 [0.5-4]	2 [1-8]	2 [1-8]	2 [0-4]
C_{max} (ng/mL)		19.5 ± 9.20	246 ± 236	1,030 ± 849	219 ± 201	270 ± 128	1,140 ± 199	119 ± 169	258 ± 176	1,080 ± 591
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)		296 ± 128	4,290 ± 4,260	14,400 ± 13,800	4,080 ± 4,840	2,280 ± 673	12,900 ± 4,490	1,920 ± 3,450	3,290 ± 3,020	13,700 ± 9,830
AR[b]		1.76 ± 0.937	5.20 ± 6.01	7.38 ± 7.23	24.1 ± 25.0	5.85 ± 2.54	6.43 ± 3.10	11.3 ± 18.7	5.52 ± 4.28	6.90 ± 5.33

[a] Median [minimum – maximum]
[b] Based on $AUC_{0\text{-}24h}$

- = not calculated/not applicable; AR = accumulation ratio; $AUC_{0\text{-}Xh}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to X hours; C_{max} = maximum observed concentration; F= female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; MF = combined sex; TK = toxicokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布

2.6.5.5 A 薬物動態試験：有色ラットに単回経口又は静脈内投与後の組織分布

Test Article: ^{14}C-Icotrokinra (^{14}C-JNJ-77242113)

Study No.	FK14046							
Location in CTD	4.2.2.3.4							
Species	Lister Hooded (partially pigmented) rats							
Gender/Number of Animals	M/(1/timepoint)							
Feeding Condition	Nonfasted							
Vehicle	Oral: Deionized water (pH adjusted to 3.0 with phosphoric acid) IV: Phosphate buffered saline, pH 7.0							
Route	Oral, IV							
Dose (mg/kg)	Oral: 300 mg/kg (15 MBq/kg) IV: 2 mg/kg (2.14 MBq/kg)							
Sampling Time	Oral: 1, 3, 7, 24, 72 and 168 hours IV: 1, 4 and 24 hours							
Assay	QWBA (tissue sections) or LSC (dose formulation aliquots, plasma and combusted samples of whole blood and right eye)							
Analyte	Total radioactivity							
Tissues	**300 mg/kg Oral**				**2 mg/kg IV**			
	C_{max} (µg-eq./mL or g)	**t_{max} (h)**	**AUC_{last} (h·µg-eq./mL or g)**	**K_p [a]**	**C_{max} (µg-eq./mL or g)**	**t_{max} (h)**	**AUC_{last} (h·µg-eq./mL or g)**	**K_p [a]**
Adrenal-cortex	1.00	24	ND	ND	1.07	1	5.76	0.651
Adrenal-medulla	0.700	24	ND	ND	1.65	1	8.43	0.952
Adrenal-whole	0.900	24	ND	ND	1.13	1	6.10	0.690
Bladder wall	NA	NA	NA	NA	2.44	1	10.8	1.22
Blood	0.200	7	ND	ND	1.79	1	9.14	1.03
Bone marrow	0.900	24	114	4.35	0.534	1	4.90	0.554
Bone surface	3.70	3	ND	ND	0.559	4	7.07	0.799
Brain	0.200	24	ND	ND	0.0250	1	0.356	0.0402
Brown fat	2.60	24	ND	ND	0.328	1	3.66	0.414
Cartilage-ear	NS	NS	NS	NS	9.73	1	44.9	5.08
Cartilage-knee	NS	NS	NS	NS	3.85	1	ND	ND
Epididymis	NA	NA	NA	NA	0.583	1	5.67	0.641
Eye-lens	NA	NA	NA	NA	0.0180	1	0.165	0.0186
Eye-uveal tract	NA	NA	NA	NA	0.449	4	5.98	0.676
Eye-whole	NA	NA	NA	NA	0.272	1	1.93	0.218
Harderian gland	3.40	24	211	8.05	0.583	1	7.69	0.869

(Continued)

2.6.5.5 A 薬物動態試験：有色ラットに単回経口又は静脈内投与後の組織分布（続き）

Test Article: ^{14}C-Icotrokinra (^{14}C-JNJ-77242113)

Study No.	FK14046							
Location in CTD	4.2.2.3.4							
Tissues (Continued)	**300 mg/kg Oral**				**2 mg/kg IV**			
	C_{max} (µg-eq./mL or g)	**t_{max} (h)**	**AUC_{last} (h·µg-eq./mL or g)**	**K_p [a]**	**C_{max} (µg-eq./mL or g)**	**t_{max} (h)**	**AUC_{last} (h·µg-eq./mL or g)**	**K_p [a]**
Heart muscle	0.300	24	ND	ND	0.779	1	4.15	0.469
Kidney-cortex	9.30	3	118	4.51	82.7	4	1,120	126
Kidney-medulla	2.60	24	92.6	3.53	4.90	1	29.1	3.29
Kidney-pyramid	1.30	3	28.0	1.07	13.5	1	50.2	5.67
Kidney-whole	4.80	3	100	3.83	54.7	4	741	83.8
Lachrymal gland	1.30	24	ND	ND	0.669	1	5.98	0.676
Large intestine wall	83.6	3	385	14.7	1.20	1	10.3	1.17
Liver	1.10	24	51.4	1.96	1.52	1	11.7	1.32
Lung	0.300	3	4.50	0.171	2.14	1	9.05	1.02
Lymph node	NA	NA	NA	NA	1.38	1	8.38	0.947
Pancreas	0.800	3	9.15	0.349	0.585	1	5.28	0.597
Pineal body	NA	NA	NA	NA	0.550	1	4.26	0.482
Pituitary	NA	NA	NA	NA	0.678	1	4.78	0.540
Plasma (LSC)	0.400	1	21.4	0.815	2.74	1	14.3	1.62
Preputial gland	NA	NA	NA	NA	0.754	1	7.17	0.810
Prostate	NA	NA	NA	NA	0.419	1	4.59	0.519
Rectum wall	10.7	7	ND	ND	2.12	1	9.91	1.12
Right eye (LSC)	0.300	3	27.7	1.05	0.599	24	7.83	0.885
Salivary gland	0.600	24	ND	ND	0.891	1	6.66	0.752
Seminal vesicles	NA	NA	NA	NA	0.288	1	1.72	0.195
Skeletal muscle	0.200	24	ND	ND	0.295	1	1.82	0.206
Skin-non-pigmented	0.500	7	21.6	0.821	3.24	1	19.6	2.22
Skin-pigmented	0.800	7	27.4	1.04	3.45	1	17.6	1.99
Small intestine wall	602	1	1,890	71.9	1.06	1	8.58	0.969
Spinal cord	NA	NA	NA	NA	0.0200	1	0.377	0.0426
Spleen	0.800	24	ND	ND	0.821	1	6.28	0.710
Stomach wall-gastric	387	1	679	25.9	1.67	1	8.34	0.942
Stomach wall-non-gastric	17.8	1	103	3.92	1.71	1	14.3	1.62
Testes	0.300	72	7.20	0.274	0.415	1	2.16	0.244
Thymus	0.300	7	ND	ND	0.429	1	3.41	0.386

(Continued)

2.6.5.5 A 薬物動態試験：有色ラットに単回経口又は静脈内投与後の組織分布（続き）

Test Article: ^{14}C-Icotrokinra (^{14}C-JNJ-77242113)

Study No.	FK14046							
Location in CTD	4.2.2.3.4							
Tissues (Continued)	**300 mg/kg Oral**				**2 mg/kg IV**			
	C_{max} (µg-eq./mL or g)	**t_{max} (h)**	**AUC_{last} (h·µg-eq./mL or g)**	**K_p [a]**	**C_{max} (µg-eq./mL or g)**	**t_{max} (h)**	**AUC_{last} (h·µg-eq./mL or g)**	**K_p [a]**
Thyroid	NA	NA	NA	NA	1.05	1	8.73	0.987
White fat	0.300	72	ND	ND	0.0910	1	0.445	0.0502
Whole blood (LSC)	0.300	1	26.3	1.00	1.67	1	8.85	1.00
Additional Information	Blood-to-plasma radioactivity concentration ratio was 0.50 after oral dosing and ranged from 0.608 to 0.714 after IV dosing.							

[a] AUC_{last} (Tissue) /AUC_{last} (Whole Blood)

NA = not applicable due to non-distinguishable concentrations throughout the study (below the LOD of 0.1 µg equiv/g)
ND = not determined due to less than 3 consecutive detectable concentrations
NS = no samples

AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; IV = intravenous; K_p = tissue-to-whole blood partition coefficient; LOD = limit of detection; LSC = liquid scintillation counting; M = male; QWBA = Quantitative Whole-Body Autoradiography; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.5 B 薬物動態試験：ラットに単回静脈内投与後の組織分布

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK13841			
Location in CTD	4.2.2.3.5			
Species	Sprague Dawley rats			
Gender/Number of Animals	M/(3/timepoint)			
Feeding Condition	Fed			
Vehicle	Phosphate buffered saline			
Route	IV			
Dose (mg/kg)	2			
Sampling Time	0.167, 0.5, 1, 3, 7 and 24 hours			
Assay	LC-MS/MS			
LLOQ	Plasma: 2 ng/mL Skin and epididymal fat: 10 ng/g All other issues: 5 ng/g			
Analyte	Icotrokinra			
Tissue	**$t_{1/2}$ (h)**	**C_{max} (ng/mL or g)**	**AUC_{inf} (h·ng/mL or g)**	**K_p [a]**
Brain	-	51.5	- [b]	-
Colon	0.687	1,840	1,710	0.471
Epididymal fat	1.18	579	634	0.175
Kidney	0.949	18,100	54,100	14.9
Liver	0.692	1,310	995	0.274
Plasma	0.908		3,630	1
Skin	0.914	1,630	2,530	0.697
Additional Information	ng/mL was converted to ng/g by assuming a density of 1 g/mL			

[a] K_p values are based on AUC_{inf}

[b] Insufficient number of quantifiable timepoints

- = not calculated/not applicable; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; C_0 = back-extrapolated initial concentration at the dose time; C_{max} = maximum observed concentration; IV = intravenous; K_p = tissue-to-plasma partition coefficient; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; $t_{1/2}$ = elimination half-life

2.6.5.5 C 薬物動態試験：ラットに単回経口又は皮下投与後の組織分布

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK13750					
Location in CTD	4.2.2.2.4					
Species	Sprague Dawley rats					
Gender/Number of Animals	M/(3/timepoint/group)					
Feeding Condition	Fasted					
Vehicle	10 mM phosphate buffered saline (pH 7.2 to 7.4)					
Route	Oral, SC					
Dose (mg/kg)	Oral: 30, 100 or 300 mg/kg SC: 2 mg/kg					
Sampling Time	Oral: 0.25, 0.5, 1, 3, 7 and 24 hours SC: 0.166, 0.5, 1, 3, 7 and 24 hours					
Assay	LC-MS/MS					
LLOQ	Plasma: 1 ng/mL Skin: 2.5 ng/g					
Analyte	Icotrokinra					
Tissue	**Route**	**Dose (mg/kg)**	**t_{max} (h)**	**C_{max} (ng/mL or g)**	**AUC_{last} (h·ng/mL or g)**	**K_p [a]**
Plasma	Oral	30	0.5	134	175	1
	Oral	100	1	76.3	277	1
	Oral	300	1	134	613	1
	SC	2	1	1,497	4,389	1
Skin	Oral	30	3	24.2	87.0	0.497
	Oral	100	1	81.7	314	1.13
	Oral	300	1	145	681	1.11
	SC	2	3	1,508	16,621	3.79
	SC [b]	2 [b]	3 [b]	1,508 [b]	7,972 [b]	1.82 [b]

[a] K_p values are based on AUC_{last}

[b] Data for one rat at the 24-hour timepoint appeared to be an outlier and therefore was excluded from PK calculations.

AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; K_p = tissue-to-plasma partition coefficient; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; SC = subcutaneous; t_{max} = time corresponding to the maximum observed concentration

2.6.5.5 D 薬物動態試験：ラットに 7 日間反復経口投与後の組織分布

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113, PN-235)

Study No.	TOX13986			
Location in CTD	4.2.3.2.1			
Species	Sprague Dawley rats			
Gender/Number of Animals	M and F/(3/timepoint/group/sex for plasma; 6/group/sex for colon tissue)			
Feeding Condition	Nonfasted			
Vehicle	Sterile water (pH adjusted to 3.0 with phosphoric acid)			
Route	Oral			
Dose (mg/kg/day)	M: 0, 50, 300 and 1000 mg/kg/day for 7 days from Day 0 to Day 6 F:0 and 300 mg/kg/day for 7 days from Day 0 to Day 6			
Sampling Time	24 hours after the last dose			
Assay	LC-MS/MS			
LLOQ	Plasma: 0.25 ng/mL Colon: 1 or 2 ng/mL			
Analyte	Icotrokinra			
Tissue	**Dose (mg/kg/day)**	**Day**	**M: C_{24h} (ng/mL or g)**	**F: C_{24h} (ng/mL or g)**
Plasma	0	6	BQL	BQL
	50	6	2.12 ± 0.936	-
	300	6	11.7 ± 1.26	21.6 ± 7.59
	1000	6	58.7 ± 0.917	-
Colon	0	6	-	-
	50	6	2,820 ± 3,120	-
	300	6	59,200 ± 86,400	26,200 ± 38,800
	1000	6	323,000 ± 350,000	-

- = not calculated/not applicable; BQL = below the quantitation limit; C_{Xh} = observed concentration at X hours; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male

2.6.5.5 E 薬物動態試験：ラットに 14 日間反復経口投与後の組織分布

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113, PN-235)

Study No.	[redacted]-013			
Location in CTD	4.2.3.2.2			
Species	Sprague Dawley rats			
Gender/Number of Animals	M and F/(N=6 to 10 toxicity animals/group/sex)			
Feeding Condition	Fasted overnight prior to necropsy			
Vehicle	50 mM sodium phosphate buffer prepared in deionized water, pH 7.4 ± 0.1			
Route	Oral			
Dose (mg/kg/day)	0, 70, 200 and 600 mg/kg/day for 14 days from Day 1 to Day 14			
Sampling Time	At the time of scheduled necropsy on Day 15, entire colon contents were collected after having been fasted overnight.			
Assay	LC-MS/MS			
LLOQ	Colon content: 0.500 µg/g			
Analyte	Icotrokinra			
Tissue	**Dose (mg/kg/day)**	**Day**	**Concentration (µg/g)**	
			Male	**Female**
Colon content	0	15	BQL	BQL
	70	15	2,740 ± 829	2,940 ± 1,350
	200	15	10,100 ± 5,930	7,570 ± 4,350
	600	15	28,600 ± 6,010	34,100 ± 9,410
Additional Information	Qualified LC-MS/MS method was used to determine icotrokinra concentrations in colon content.			

BQL = below the quantitation limit; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male

2.6.5.5 F 薬物動態試験：サルに単回経口投与後の組織分布

Test Article: ^{14}C-Icotrokinra (^{14}C-JNJ-77242113)

Study No.	FK14075					
Location in CTD	4.2.2.5.3					
Species	Cynomolgus monkeys					
Gender/Number of Animals	M/2					
Feeding Condition	Fasted overnight prior to dosing through approximately 2 hours postdose					
Vehicle	Deionized water acidified to pH 3 ± 0.1 with phosphoric acid					
Route	Oral					
Dose (mg/kg)	300 mg/kg (100 µCi/kg)					
Sampling Time	Whole blood and plasma: 0, 1, 2, 4, 7, 24, and 48 hours postdose Tissue: 96 hours postdose					
Assay	Whole blood and plasma: LSC Tissue: QWBA					
Analyte	Total radioactivity					
LLOQ	Whole blood: 387 ng-eq/g Plasma: 343 ng-eq/g Tissue: 8629 ng-eq./g					
PK Parameters	**Whole blood**			**Plasma**		
	Animal 1001	**Animal 1002**	**Mean**	**Animal 1001**	**Animal 1002**	**Mean**
C_{max} (ng-eq/mL)	749	755	752	1,080	1,110	1,100
t_{max} (h)	2	1	1.5	2	1	1.5
AUC_{0-7h} (h·ng-eq/mL)	3,750	3,810	3,780	5,280	5,480	5,380
AUC_{last} (h·ng-eq/mL)	3,750	12,900	8,320	14,000	14,100	14,000
AUC_{inf} (h·ng-eq/mL)	- [b]	- [a]	- [b]	- [a]	- [a]	- [a]
$t_{1/2}$ (h)	- [b]	- [b]	- [b]	- [b]	- [b]	- [b]
Tissue	**Timepoint (h)**			**Concentration in Animal No. 1002 [c] (ng-eq./g)**		
Cartilage (elbow joint)	96			BQL		
Fat (yellow)	96			BQL		
Heart	96			BQL		
Liver	96			BQL		
Lung	96			BQL		
Stomach (wall)	96			BQL		
Spleen	96			BQL		
Small Intestine (wall)	96			BQL		
Large Intestine (wall)	96			BQL		
Testes	96			BQL		
Cartilage (ear)	96			BQL		

(Continued)

Test Article: ^{14}C-Icotrokinra (^{14}C-JNJ-77242113)

Study No.	FK14075	
Location in CTD	4.2.2.5.3	
Tissue (Continued)	**Timepoint (h)**	**Concentration in Animal No. 1002 [c] (ng-eq./g)**
Skin	96	BQL
Kidney (Medulla)	96	BQL
Kidney (Cortex)	96	BQL
Kidney	96	BQL
Adrenal gland	96	BQL
Pancreas	96	BQL
Bone (femur)	96	BQL
Muscle (femoral)	96	BQL
Bone Marrow (femur)	96	BQL
Cartilage (knee joint)	96	BQL
Prostate	96	BQL
Brain	96	BQL
Pituitary gland	96	BQL
Eye (lens)	96	BQL
Uveal Tract	96	BQL
Thyroid gland	96	BQL
Thymus	96	BQL
Additional Information	The mean whole blood-to-plasma $AUC_{0\text{-}7h}$ ratio was 0.703. The mean whole blood-to-plasma AUC_{last} ratio was 0.591.	

[a] $AUC_{extrapolated} > 20\%$

[b] Not calculable

[c] Total two animals received a single oral dose of ^{14}C-icotrokinra. Cumulative recovery of total radioactivity over 96 hours postdose was variable between the two animals. As part of the investigation of this discrepancy, one carcass (Animal No. 1002) was subject to QWBA analysis.

- = not calculated/not applicable; $AUC_{0\text{-}Xh}$ = area under the concentration versus time curve from time 0 to X hours; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; BQL = below the quantitation limit; C_{max} = maximum observed concentration; eq = equivalent; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; PK = pharmacokinetics; QWBA = Quantitative Whole-Body Autoradiography; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

2.6.5.5 G 薬物動態試験：サルに 5 日間反復経口投与後の組織分布

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113, PN-235)

Study No.	[redacted]-009			
Location in CTD	4.2.2.3.6			
Species	Cynomolgus monkeys			
Gender/Number of Animals	M/(4/timepoint/group)			
Feeding Condition	Nonfasted			
Vehicle	50 mM sodium phosphate buffer			
Route	Oral			
Dose (mg/kg/day)	Total daily dose of 2.5 mg/kg/day (either 2.5 mg/kg/dose QD or at 1.25 mg/kg/dose BID) for 5 days from Day 1 to Day 5			
Sampling Time	12 and 24 hours			
Assay	LC-MS/MS			
LLOQ	Plasma: 0.200 ng/mL Tissue: 20.0 ng/g			
Analyte	Icotrokinra			
Tissue	**Dose Regimen**	**Day**	**C_{12h} (ng/mL or g)**	**C_{24h} (ng/mL or g)**
Plasma	2.5 mg/kg/dose, QD	5	0.801 ± 0.376	BQL
Colon Content	2.5 mg/kg/dose, QD	5	46,775 ± 2,336	12,288 ± 6,629
Jejunum	2.5 mg/kg/dose, QD	5	21.9 ± 43.7	BQL
Duodenum	2.5 mg/kg/dose, QD	5	8.55 ± 17.1	BQL
Ileum	2.5 mg/kg/dose, QD	5	27.4 ± 19.7	BQL
Distal colon	2.5 mg/kg/dose, QD	5	181 ± 28.1	33.6 ± 26.1
Proximal colon	2.5 mg/kg/dose, QD	5	238 ± 116	26.5 ± 19.8
Cecum	2.5 mg/kg/dose, QD	5	101 ± 18.1	BQL
Plasma	1.25 mg/kg/dose, BID	5	0.250 ± 0.289	0.600 ± 0.595
Colon Content	1.25 mg/kg/dose, BID	5	12,000 ± 7,601	33,175 ± 9,265
Jejunum	1.25 mg/kg/dose, BID	5	BQL	BQL
Duodenum	1.25 mg/kg/dose, BID	5	BQL	8.00 ± 16.0
Ileum	1.25 mg/kg/dose, BID	5	BQL	7.98 ± 16.0
Distal colon	1.25 mg/kg/dose, BID	5	30.1 ± 26.1	98.6 ± 57.9
Proximal colon	1.25 mg/kg/dose, BID	5	59.1 ± 61.1	103 ± 106
Cecum	1.25 mg/kg/dose, BID	5	11.9 ± 23.8	75.6 ± 60.3

BID = twice daily; BQL = below quantitation limit; C_{Xh} = observed concentration at X hours; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; QD = once daily

2.6.5.5 H　　薬物動態試験：サルに 2 日間反復静脈内投与後の組織分布

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14151		
Location in CTD	4.2.2.3.7		
Species	Cynomolgus monkeys		
Gender/Number of Animals	F/(2/timepoint)		
Feeding Condition	Nonfasted		
Vehicle	20% HP-β-CD in deionized water (acidified to pH 3.0 ± 0.1 with phosphoric acid)		
Route	IV		
Dose (mg/kg/day)	1 mg/kg/day for 2 days from Day 1 to Day 2		
Sampling Time	1.5 and 6 hours postdose on Day 2		
Assay	LC-MS/MS		
LLOQ	Plasma: 0.100 ng/mL Tissue: 5.00 ng/g		
Analyte	Icotrokinra		
Tissue	**Measured Concentration**		
	Day	**$C_{1.5h}$ (ng/mL or g)**	**C_{6h} (ng/mL or g)**
Plasma	2	1,340	352
Achilles tendon (CTRL)	2	4,050	723
Achilles tendon (left)	2	918	748
Blister fluid	2	772	233 [a]
Cecum	2	872	303
Colon	2	827	232
Ileum	2	502	514
Interspinous ligament	2	1,540	2,090
Interspinous ligament (CTRL)	2	1,970	3,490
Intervertebral disc (CTRL)	2	312	261
Intervertebral ligament	2	1,070	1,080
Patellar synovium (CTRL)	2	1,240	672
Patellar tendon (CTRL)	2	1,340	776
Patellar tendon (left)	2	1,060	770
Posterior ligament fingertip (left)	2	150	74.8
Rectum	2	1,020	527
Sacroiliac ligament	2	1,260	618
Skin biopsy 1	2	512	418
Skin biopsy 2	2	601	415
Skin biopsy 3	2	395	437
Skin biopsy 4	2	575	555
Skin biopsy 5	2	533	611

(Coninued)

2.6.5.5 H 薬物動態試験：サルに 2 日間反復静脈内投与後の組織分布（続き）

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14151
Location in CTD	4.2.2.3.7
Tissue (Continued)	**Pharmacokinetic Model-Estimated Tissue-to-Plasma Concentration Ratio at Steady State ($K_{p,ss}$) [b]**
Skin	0.68
Blister fluid	0.46
Ileum	0.74
Cecum	0.55
Colon	0.48
Rectum	0.80
Intrervertebral disc	0.36
Patellar synovium	1.0
Patellar tendon	1.1
Patellar tendon (left)	1.1
Intervertebral ligament	1.6
Interspinous ligament	8.0
Achilles tendon (left)	1.0
Sacroiliac ligament	0.96

[a] N=1

[b] Results for two measured tissues were not included: (1) For the right achilles tendon, the model parameters could not be estimated with acceptable precision and (2) for the posterior ligament fingertip (left), the measured tissue concentrations were low and the estimated time delay parameter was 16 hours which is much longer than the sampling times and was therefore considered to be an unreliable estimate.

CTRL = right side; C_{Xh} = observed concentration at X hours; F = female; GLP = Glood Laboratory Practice; HP-β-CD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; IV = intravenous; $K_{p,ss}$ = tissue-to-plasma concentration ratio at steady state; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation

2.6.5.5 I 薬物動態試験：サルに２週間反復経口投与後の組織分布

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113, PN-235)

Study No.	[redacted]-012			
Location in CTD	4.2.3.2.5			
Species	Cynomolgus monkeys			
Gender/Number of Animals	M and F/(3/sex/group)			
Feeding Condition	Nonfasted (fasted overnight prior to scheduled necropsy)			
Vehicle	50 mM sodium phosphate buffer (pH 7.4 ± 0.1)			
Route	Oral			
Dose (mg/kg/day)	0, 10, 100 or 300 mg/kg/day for 14 days from Day 1 to Day 14			
Sampling Time	Day 15 (scheduled necropsy)			
Assay	LC-MS/MS			
LLOQ	Colon content: 0.500 µg/g			
Analyte	Icotrokinra			
Tissue	**Measured Concentration**			
	Dose (mg/kg/day)	**Day**	**M: Concentration (µg/g)**	**F: Concentration (µg/g)**
Colon content	0	15	BQL	BQL
	10	15	38.1 ± 8.72	126 ± 101
	100	15	393 ± 22.9	898 ± 396
	300	15	861 ± 416	2,280 ± 771
Additional Information	Bioanalytical analysis of colonic content samples was performed using a qualified bioanalytical method.			

BQL = below quantitation limit; F = female; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿タンパク結合

2.6.5.6 A 薬物動態試験：*In vitro* 血漿タンパク結合，並びにヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクへの結合

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113, PN-21235)

Study No.	FK13680								
Location in CTD	4.2.2.3.1								
Study System: Target Entity, Test System, and Method:	In vitro binding of icotrokinra (0.01, 0.1, and 1 µM) in pooled, mixed gender C57BL/6 mouse, Sprague Dawley rat, cynomolgus monkey and human plasma as well as in protein (HSA and/or human AAG) solutions was evaluated by equilibrium dialysis at 37°C for 16 hours using a Dianorm system (n=3). The amount of icotrokinra in the buffer samples (dialyzed) and plasma or protein solution samples (nondialyzed) was determined by LC-MS/MS method. Warfarin (1 µM) and propranolol (1 µM) were tested as the control compounds.								
Matrix	**Mouse Plasma**	**Rat Plasma**	**Monkey Plasma**	**Human Plasma**	**4% HSA**	**0.07% Human AAG**	**0.14% Human AAG**	**4% HSA + 0.07% Human AAG**	**4% HSA + 0.14% Human AAG**
Concentration	**0.01 µM**								
Plasma % Free	44.01 ± 2.52	49.22 ± 3.02	53.18 ± 1.04	44.82 ± 0.59	70.43 ± 4.11	93.32 ± 0.58	92.44 ± 4.06	73.24 ± 1.68	78.11 ± 2.76
Plasma % Bound	55.99 ± 2.52	50.78 ± 3.02	46.82 ± 1.04	55.18 ± 0.59	29.57 ± 4.11	6.68 ± 0.58	7.56 ± 4.06	26.76 ± 1.68	21.89 ± 2.76
Recovery (%) [a]	122.26	115.44	88.96	105.79	83.56	88.65	91.65	87.03	82.75
Stability (%) [b]	113.72	116.72	89.9	119.5	89.72	113.73	114.92	105	105.3
Concentration	**0.1 µM**								
Plasma % Free	46.57 ± 2.65	52.09 ± 3.20	56.32 ± 1.09	47.45 ± 0.61	74.34 ± 4.29	89.36 ± 1.92	91.47 ± 0.73	74.22 ± 3.16	79.95 ± 3.83
Plasma % Bound	53.43 ± 2.65	47.91 ± 3.20	43.68 ± 1.09	52.55 ± 0.61	25.66 ± 4.29	10.64 ± 1.92	8.53 ± 0.73	25.78 ± 3.16	20.05 ± 3.83
Recovery (%) [a]	124.33	117.48	90.95	107.68	85.49	103.56	102.37	81.6	105.23
Stability (%) [b]	120.39	123.6	95.24	126.37	97.21	100.36	120.14	86.27	118.71
Concentration	**1 µM**								
Plasma % Free	44.23 ± 2.68	48.84 ± 1.83	49.31 ± 0.22	50.26 ± 5.42	64.07 ± 2.14	98.93 ± 0.54	91.51 ± 1.69	62.93 ± 3.70	66.16 ± 3.14
Plasma % Bound	55.77 ± 2.68	51.16 ± 1.83	50.69 ± 0.22	49.74 ± 5.42	35.93 ± 2.14	1.07 ± 0.54	8.49 ± 1.69	37.07 ± 3.70	33.84 ± 3.14
Recovery (%) [a]	107.78	89.4	84.38	97.49	80.79	117.9	111.77	84.37	94.7
Stability (%) [b]	100.2	108.6	98.27	107.82	93.97	94.13	96.14	98.47	121.22
Additional Information	Binding values for all the controls were in agreement with literature reported values.								

[a] Recovery measured percent compound remaining postdialysis.

[b] Stability measured percent compound remaining at 18 hours relative to the time 0-hour dosing solution without undergoing dialysis.

AAG = α1-acid glycoprotein; HSA = human serum albumin; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry

2.6.5.6 B 薬物動態試験：*In vitro* 血漿タンパク結合

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113, PN-21235)

Study No.	FK14167
Location in CTD	4.2.2.3.2
Study System: Target Entity, Test System, and Method:	In vitro binding of icotrokinra (0.01, 0.1, and 1 µM) in pooled female New Zealand White rabbit plasma was evaluated by equilibrium dialysis at 37°C for 16 hours using a Dianorm system (n=3). The amount of icotrokinra in the buffer samples (dialyzed) and plasma samples (nondialyzed) was determined by LC-MS/MS method. Warfarin (1 µM) and propranolol (1 µM) were tested as the control compounds.
Matrix	**Rabbit Plasma**
Concentration	**0.01 µM**
Plasma % Free	29.67 ± 1.81
Plasma % Bound	70.33 ± 1.81
Recovery (%) [a]	82.31
Stability (%) [b]	90
Concentration	**0.1 µM**
Plasma % Free	28.06 ± 0.94
Plasma % Bound	71.94 ± 0.94
Recovery (%) [a]	87.56
Stability (%) [b]	90.14
Concentration	**1 µM**
Plasma % Free	28.21 ± 0.39
Plasma % Bound	71.79 ± 0.39
Recovery (%) [a]	98.41
Stability (%) [b]	90
Additional Information	Binding values of the controls were in line with historical binding data and literature reported values.

[a] Recovery measured percent compound remaining postdialysis.
[b] Stability measured percent compound remaining at 16 hours relative to the time 0-hour dosing solution without undergoing dialysis.

LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

Please refer to 2.6.5.4 L.

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8 A 薬物動態試験：*In vitro* 腎組織結合

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113, PN-21235)

Study No.	FK13893					
Location in CTD	4.2.2.4.1					
Study System: Target Entity, Test System, and Method:	• Binding of icotrokinra (0.02, 0.2, or 2 µM) in kidney tissue homogenates (5% w/v) from pooled male Sprague Dawley rats and cynomolgus monkeys and pooled gender humans was determined by equilibrium dialysis at 37°C for 18 hours using a rapid equilibrium dialysis device (n=3). At the end of the dialysis period, aliquots from the donor and receiver chambers were analyzed by LC-MS/MS to determine the fraction of drug bound to each of the species kidney tissue homogenates. Binding values were scaled to 100% kidney tissues. • Stability of icotrokinra (0.02, 0.2, or 2 µM) in kidney tissue homogenates (20% w/v) from pooled male Sprague Dawley rats and cynomolgus monkeys and pooled gender humans was evaluated at 37°C for 0, 1, 2, 4, 6 and 24 hours (n=3). Samples were analyzed by LC-MS/MS to determine icotrokinra concentrations. • Diclofenac (1 µM) and lopinavir (1 µM) were tested as the control compounds for the binding assay, and vapreotide (5 µM) was the control compound for the stability assay.					
Species	**Rat**		**Monkey**		**Human**	
Matrix	**Kidney Tissue Homogenates 5% w/v**	**Kidney Tissue Homogenates 20% w/v**	**Kidney Tissue Homogenates 5% w/v**	**Kidney Tissue Homogenates 20% w/v**	**Kidney Tissue Homogenates 5% w/v**	**Kidney Tissue Homogenates 20% w/v**
Concentration	**0.02 µM**					
Plasma % Free	7.21 ± 2.26	-	7.33 ± 2.60	-	3.26 ± 0.68	-
Plasma % Bound	92.79 ± 2.26	-	92.67 ± 2.60	-	96.74 ± 0.68	-
Recovery (%) [a]	78.04	-	74.84	-	82.53	-
% Remaining at 24 h	-	102.63 ± 11.43	-	57.46 ± 3.90	-	126.25 ± 8.81
Concentration	**0.2 µM**					
Plasma % Free	8.91 ± 3.56	-	9.25 ± 1.24	-	7.03 ± 1.21	-
Plasma % Bound	91.09 ± 3.56	-	90.75 ± 1.24	-	92.97 ± 1.21	-
Recovery (%) [a]	71.95	-	71.91	-	73.67	-
% Remaining at 24 h	-	106.08 ± 3.88	-	62.42 ± 2.33	-	85.69 ± 3.21
Concentration	**2 µM**					
Plasma % Free	7.78 ± 1.66	-	10.73 ± 2.56	-	5.99 ± 1.58	-
Plasma % Bound	92.22 ± 1.66	-	89.27 ± 2.56	-	94.01 ± 1.58	-
Recovery (%) [a]	71.37	-	70.57	-	83.12	-
% Remaining at 24 h	-	85.56 ± 5.52	-	59.97 ± 4.35	-	93.44 ± 5.08
Addditional Information	Binding values of diclofenac and lopinavir were in line with literature reported values. Vapreotide, a peptide known for its metabolic liabilities, demonstrated rapid turnover in kidney tissue homogenates across all species.					

[a] Recovery measured percent compound remaining postdialysis.

- = not calculated/not applicable; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; w/v = weight to volume

2.6.5.8 B 薬物動態試験：*In vitro* 血球移行

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK13811											
Location in CTD	4.2.2.3.3											
Study System: Target Entity, Test System, and Method:	Icotrokinra (2.5, 25, or 250 ng/mL final incubation concentration; equivalent to 0.0013, 0.013, and 0.13 μM, respectively) was spiked in whole blood or the corresponding control (reference) plasma recovered from centrifugation of species whole blood (pooled gender Sprague Dawley rats, beagle dogs, cynomolgus monkeys or humans) for 0, 0.5, 1, 2 hours at 37°C (n=3; K_2EDTA as the anticoagulant). The reference plasma samples were stored on ice. After the incubation period, the whole blood samples were centrifuged and the plasma portions were collected. After protein precipitation and centrifugation, all resulting plasma samples were analyzed by LC-MS/MS. Verapamil (1 μM) and methazolamide (1 μM) were tested as the control compounds.											
Species	**Rat**											
Concentration	**0.0013 μM**				**0.013 μM**				**0.13 μM**			
Incubation Time (h)	**0**	**0.5**	**1**	**2**	**0**	**0.5**	**1**	**2**	**0**	**0.5**	**1**	**2**
$K_{WB/P}$	0.56 ± 0.14	0.57 ± 0.09	0.49 ± 0.10	0.63 ± 0.09	0.60 ± 0.02	0.60 ± 0.10	0.69 ± 0.14	0.69 ± 0.07	0.80 ± 0.09	0.72 ± 0.06	0.85 ± 0.13	0.84 ± 0.03
$K_{RBC/P}$ [a]	0.01 ± 0.32	0.05 ± 0.21	-0.14 ± 0.22	0.17 ± 0.20	0.12 ± 0.05	0.10 ± 0.23	0.30 ± 0.32	0.30 ± 0.15	0.55 ± 0.20	0.37 ± 0.13	0.68 ± 0.28	0.66 ± 0.06
Species	**Dog**											
Concentration	**0.0013 μM**				**0.013 μM**				**0.13 μM**			
Incubation Time (h)	**0**	**0.5**	**1**	**2**	**0**	**0.5**	**1**	**2**	**0**	**0.5**	**1**	**2**
$K_{WB/P}$	0.70 ± 0.01	0.60 ± 0.07	0.72 ± 0.02	0.61 ± 0.09	0.86 ± 0.01	0.76 ± 0.03	0.75 ± 0.04	0.84 ± 0.06	0.77 ± 0.05	0.75 ± 0.08	0.79 ± 0.07	0.83 ± 0.06
$K_{RBC/P}$ [a]	0.18 ± 0.02	-0.09 ± 0.19	0.24 ± 0.05	-0.06 ± 0.24	0.61 ± 0.04	0.34 ± 0.09	0.33 ± 0.10	0.56 ± 0.17	0.38 ± 0.14	0.31 ± 0.20	0.42 ± 0.18	0.54 ± 0.17
Species	**Monkey**											
Concentration	**0.0013 μM**				**0.013 μM**				**0.13 μM**			
Incubation Time (h)	**0**	**0.5**	**1**	**2**	**0**	**0.5**	**1**	**2**	**0**	**0.5**	**1**	**2**
$K_{WB/P}$	0.70 ± 0.02	0.51 ± 0.03	0.63 ± 0.03	0.43 ± 0.01	0.70 ± 0.09	0.69 ± 0.05	0.70 ± 0.03	0.79 ± 0.06	0.80 ± 0.03	0.73 ± 0.05	0.70 ± 0.03	0.70 ± 0.04
$K_{RBC/P}$ [a]	0.30 ± 0.04	-0.13 ± 0.08	0.15 ± 0.06	-0.32 ± 0.03	0.31 ± 0.22	0.28 ± 0.11	0.29 ± 0.08	0.52 ± 0.14	0.53 ± 0.06	0.37 ± 0.11	0.30 ± 0.08	0.31 ± 0.09
Species	**Human**											
Concentration	**0.0013 μM**				**0.013 μM**				**0.13 μM**			
Incubation Time (h)	**0**	**0.5**	**1**	**2**	**0**	**0.5**	**1**	**2**	**0**	**0.5**	**1**	**2**
$K_{WB/P}$	0.50 ± 0.02	0.56 ± 0.14	0.54 ± 0.05	0.49 ± 0.04	0.73 ± 0.02	0.72 ± 0.03	0.52 ± 0.08	0.53 ± 0.02	0.77 ± 0.03	0.68 ± 0.05	0.71 ± 0.04	0.61 ± 0.03
$K_{RBC/P}$ [a]	-0.16 ± 0.05	-0.03 ± 0.32	-0.06 ± 0.12	-0.19 ± 0.10	0.36 ± 0.05	0.36 ± 0.07	-0.12 ± 0.19	-0.09 ± 0.05	0.47 ± 0.07	0.26 ± 0.12	0.33 ± 0.09	0.10 ± 0.06
Additional Information	$K_{WB/P}$ and $K_{RBC/P}$ values of the control compounds were in agreement with literature reported values.											

[a] Negative $K_{RBC/P}$ ratios indicate negligible compound accumulation in red blood cells

$K_{RBC/P}$ = red blood cell to plasma ratio; $K_{WB/P}$ = whole blood to plasma partition ratio; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry

Confidential

2.6.5.9 薬物動態試験：*In vivo* における代謝

2.6.5.9 A 薬物動態試験：*In vivo* における代謝（ラット）

Test Article: ^{14}C-Icotrokinra (^{14}C-JNJ-77242113)

Study No.	FK14047
Location in CTD	4.2.2.4.6
Species	Sprague Dawley rats
Vehicle/Formulation	Deionized water acidified to pH 3 using phosphoric acid/solution
Route	Oral
Dose	300 mg/kg
Specific Activity	1.1 MBq/mg
Sample Collection Time	Plasma: 7 and 24 hours postdose; Urine: 0 to 7 hours and 0 to 24 hours postdose; Feces: 0 to 7 hours and 0 to 24 hours postdose
Gender/Number of Animals	M/3/timepoint; Terminal samples were collected from one animal at 7 hours postdose and from two animals at 24 hours postdose.
Assay	LC-RAD/MS

Code	**Accurate MW (Cal)** [a]	**Biotransformation**	**Feces (Mean % of the Dose)**	**Urine (Mean % of the Dose)**	**Plasma (Mean %TDRM)**
M6	1308.5671	Amide hydrolysis between 2Nal-THP with loss of THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2	ND	0.007 [b]	√
M7	Unknown [c]	Unknown [c]	ND	0.028	ND
M8	452.1399	Amide hydrolysis between N-T; Pen(3)-K(Ac); Pen(3)-AEF	ND	0.0055	ND
M9	338.0970	Amide hydrolysis between Pen(3)-N; Pen(3)-AEF; Pen(3)-K(Ac)	ND	0.034	ND
M12	1111.4831	Amide hydrolysis between AEF-2Nal with loss of 2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2	ND	0.005 [b]	ND
M14	1564.6731	Amide hydrolysis between E-N with loss of N-3Pal-Sar-NH_2	1.7	ND	ND
M16 [d, e]	1897.8168	Deamidation on ASN-11 to ASP	1.1	ND	√
M27 [e]	1912.8274	Addition of 1 O on 7-MeW	ND	0.006 [b]	4.2
M28	494.1505	M8 combined with N-acetylation on N-terminus amine	ND	0.011	ND
M29	380.1076	M9 combined with N-acetylation on N-terminus amine	ND	0.012	ND
Parent	1896.8327	Unchanged icotrokinra	72.8	0.057	95.8

Average of 3 animals for plasma (1 animal for 7-hour timepoint and 2 animals for 24-hour timepoint) and average of 2 animals for feces and urine (0- to 24-hour collection); calculated based on Tables 3 and 4 from the FK14047 report amendment.

[a] LC-MS/MS measured MW for each metabolite is <4 ppm of calculated value
[b] N=1
[c] Unknown structure due to lack of mass spectrometry response; eluted before M8 and M9
[d] [redacted] (deamidation of ASN-11 to ASP)
[e] Partially contributed to sample processing since it was also detected in the spiked blank plasma, feces and urine samples.
√ = detected by LC-MS/MS only (not detected on the radioactivity detector)
Cal = calculated; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LC-RAD/MS = liquid chromatography coupled with a radioactivity detector and a mass spectrometry; M = male; MW = molecular weight; ND = not detected; TDRM = total drug-related radioactive material

2.6.5.9 B 薬物動態試験：*In vivo* における代謝（サル）（1）

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113, PN-235)

Study No.		PTG-B2-005	
Location in CTD		4.2.2.4.7	
Species		Cynomolgus monkeys	
Vehicle/Formulation		50 mM sodium phosphate buffer, pH 7.4/solution	
Route		Oral	
Dose (mg/kg)		22.5	
Matrix		Feces	
Sample Collection Time		Feces: 0 to 24 hours postdose	
Gender/Number of Animals		M/4	
Assay		LC-MS/MS	
Code	**Accurate MW (Cal)** [a]	**Biotransformation**	**Feces**
M5	1678.7160	Amide hydrolysis between N-3Pal with loss of 3Pal-Sar-NH_2	√
M14	1564.6731	Amide hydrolysis between E-N with loss of N-3Pal-Sar-NH_2	√
M25	1326.5777	M6 combined with amide hydrolysis on cyclic peptide moiety (position undetermined)	√
M26	1435.6305	Amide hydrolysis between THP-E with loss of E-N-3Pal-Sar-NH_2	ND
M6	1308.5671	Amide hydrolysis between 2Nal-THP with loss of THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2	√
Parent	1896.8327	Unchanged icotrokinra	√
Additional Information		• Feces samples collected from a monkey PK study ([redacted]-010) were examined for the 5 metabolites proposed in a previous in vitro study with rat, monkey, and/or human fecal homogenates (Study PTG-B2-004) and for any new metabolites. • No new metabolites were detected in the in vivo samples.	

Samples are originated from the PK study [redacted]-010.
√ = detected
[a] LC-MS/MS measured MW for each metabolite is <4 ppm of calculated value; M25 and M26 obtained by low resolution MS with accuracy of < 0.2 Da.
Cal = calculated; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; M= male; MW = molecular weight; ND = not detected

2.6.5.9 C 薬物動態試験：*In vivo* における代謝（サル）（2）

Test Article: ^{14}C-Icotrokinra (^{14}C-JNJ-77242113)

Study No.		FK14053			
Location in CTD		4.2.2.4.8			
Species		Cynomolgus monkeys			
Vehicle/Formulation		Deionized water acidified to pH 3 ± 0.1 using phosphoric acid/solution			
Route		Oral			
Dose		300 mg/kg			
Specific Activity		969 kBq/mg			
Sample Collection Time		Plasma: 1, 2, 4, 7, 24 and 48 hours postdose & Hamilton pooled 0- to 24-hour samples; Feces: Days 1 to 4; Urine: Days 1 to 4			
Gender/Number of Animals		M/2			
Assay		LC-RAD/MS			
Code	**Accurate MW (Cal)** [a]	**Biotransformation**	**Urine (Mean % of the Dose)**	**Feces (Mean % of the Dose)**	**Plasma (Mean %TDRM)**
M5	1678.7160	Amide hydrolysis between N-3Pal with loss of 3Pal-Sar-NH_2	0.01	0.89	√
M6	1308.5671	Amide hydrolysis between 2Nal-THP with loss of THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2	ND	0.67	√
M7	Unknown [b]	Unknown [b]	0.06	ND	ND
M8	452.1399	Amide hydrolysis between N-T; Pen(3)-K(Ac); Pen(3)-AEF	ND	0.02	ND
M9	338.0970	Amide hydrolysis between Pen(3)-N; Pen(3)-AEF; Pen(3)-K(Ac)	0.02	ND	ND
M10	658.2455	Amide hydrolysis between N-T; AEF-2Nal; Pen(3)-K(Ac)	ND	0.35	ND
M11	659.2295	Deamidation on ASN-2 of M10 to ASP	0.02	0.002	ND
M12	1111.4831	Amide hydrolysis between AEF-2Nal with loss of 2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2	ND	0.02	ND
M13	1914.8433	Amide hydrolysis between N-T	ND	0.02	ND
M14	1564.6731	Amide hydrolysis between E-N with loss of N-3Pal-Sar-NH_2	ND	0.90	√
M16 [c]	1897.8168	Deamidation on ASN-11 to ASP	ND	ND	√
Parent	1896.8327	Unchanged icotrokinra	0.86	64.15	100
Total			0.97	67.02	100

Samples are originated from the mass balance study FK14075.

[a] LC-MS/MS measured MW for each metabolite is <4 ppm of calculated value

[b] Unknown due to its lack of mass spectrometry response; eluted before M8 and M9

[c] [redacted] (deamidation of ASN-11 to ASP)

√ = detected by LC-MS/MS only (not detected on the radioactivity detector)

Cal = calculated; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LC-RAD/MS = liquid chromatography coupled with a radioactivity detector and a mass spectrometry; M = male; MW = molecular weight; NA = not applicable; ND = not detected on radio-chromatograms; TDRM = total drug-related radioactive material

2.6.5.9 D 薬物動態試験：*In vivo* における代謝（ヒト）（1）

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14329
Location in CTD	4.2.2.4.9
Species	Human (healthy participants)
Vehicle/Formulation	50 mM sodium phosphate buffer at pH 7.4/solution
Route	Oral
Dose	Cohort 9: MAD 300 mg/day once daily Cohort 10: MAD 1000 mg/day once daily
Sample Collection Time	Plasma (300 mg/day): 0.5, 2, 4, 8, 24, 48, 120, 168, 192, 216.5, 219, 221, 224 and 240 hours Plasma (1000 mg/day): 0.5, 2, 4, 6, 12, 36, 72, 120, 168 and 192 hours Urine (300 mg/day or 1000 mg/day): Up to 24 hours on Day 8
Number of Subjects	300 mg/day dose group: 10 participants 1000 mg/day dose group: 10 participants
Assay	LC-MS/MS
Metabolite	• Plasma: Unchanged drug was the only drug-related species detected in plasma. • Urine: No drug-related species was detected during metabolic profiling. However, the main bioanalytical method using LC-MS/MS was able to quantify a trace amount of icotrokinra (0.0002% to 0.0007% of the dose) in these urine samples.
Samples are originated from the Phase 1 study PN-235-01. LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; MAD = multiple ascending dose	

2.6.5.9 E 薬物動態試験：*In vivo* における代謝（ヒト）（2）

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.		FK14499							
Location in CTD		4.2.2.4.10							
Species		Human (healthy participants)							
Vehicle/Formulation		2×100 mg Phase 2 IR tablet or 1×200 mg Phase 3 IR tablet							
Route		Oral							
Dose		200 mg single dose (crossover design with a washout period of at least 7 days)							
Sample Collection Time		Plasma: 2, 6, 8, 12, 24 or 36 hours (selected samples)							
Number of Subjects		Total 7 participants							
Analyte		Parent (icotrokinra), M16a (関連物質A*), M16 (関連物質C*) and M16b (関連物質B*)							
Assay		Concentrations of parent, M16a, M16 and M16b were estimated by LC-MS/MS semi-quantitatively based on relative peak area compared to their authentic reference standards using a single point concentration calibration							
Code	**Accurate MW (Cal)** [a]	**Biotransformation**	**% Total Drug-Related Material (Based on Semi-quantitatively Estimated Peak Area)**						
			2×100 mg Phase 2 IR tablet			**1×200 mg Phase 3 IR tablet**			
			Subject [redacted]	**Subject** [redacted]	**Subject** [redacted]	**Subject** [redacted]	**Subject** [redacted]	**Subject** [redacted]	**Subject** [redacted]
			2 hours	**12 hours**	**24 hours**	**6 hours**	**8 hours**	**24 hours**	**36 hours**
M16a [b]	1897.8168	関連物質A* Deamidation on ASN-2	BDL [c]	0.2	0.2	BDL [c]	BDL [c]	3.7	0.8
M16 [b]	1897.8168	関連物質C* Deamidation on ASN-11 to ASP	BDL [c]	0.7	0.2	BDL [c]	6.0	0.7	0.8
M16b [b]	1897.8168	関連物質B* Deamidation on SAR-13-amide	4.6	1.7	0.4	BDL [c]	1.9	3.3	4.0
Parent	1896.8327	Icotrokinra	95.4	97.4	99.2	100	92.2	92.3	94.5
Total [d]	NA	NA	100	100	100	100	100	100	100
Additional Information		In the majority of plasma samples, parent drug was the only detectable peak (100% of total-drug-related material). However, in some samples, a few smaller peaks were also detected. Using authentic standards, it was confirmed that all of these smaller peaks correspond to M16 (関連物質C*), M16a (関連物質A*) and M16b (関連物質B*), [redacted].							

Samples are originated from the Phase 1 study 77242113PSO1006

[a] LC-MS/MS measured MW for each metabolite is <4 ppm of calculated value

[b] [redacted]

[c] <0.1% of total

[d] Based on the sum of M16a, M16, M16b and parent concentrations for a given timepoint sample

ASN = asparagine; BDL = below detection limit; Cal = calculated; IR = immediate release; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; SAR = sarcosine

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.5.9 F 薬物動態試験：*In vivo* における代謝（ヒト）（3）

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14612					
Location in CTD	4.2.2.4.5					
Species	Human (individuals with severe renal impairment or normal subjects)					
Vehicle/Formulation	200 mg IR film-coated tablet					
Route	Oral					
Dose	200 mg single dose					
Sample Collection Time	Urine: 0- to 6-, 6- to 12-, 12- to 24-, 24- to 36-, 36- to 48-, and 48- to 72-hour intervals					
Number of Subjects	4/group					
Assay	LC-MS/MS					
	(Mean ± SD) Ratios of M12 to Unchanged Drug in Urine Based on the Mass Spectrometry Peak Areas					
	0 to 6 Hours	**6 to 12 Hours**	**12 to 24 Hours**	**24 to 36 Hours**	**36 to 48 Hours**	**48 to 72 Hours**
Normal	3.0 ± 4.9	1.6 ± 1.7	0.7 ± 0.9	1.4 ± 1.7	2.8 ± 3.4	0.0 ± 0.1
Severe renal impairment	1.8 ± 1.7	0.7 ± 0.9	0.3 ± 0.3	0.6 ± 1.0	0.1 ± 0.1	0.8 ± 1.2
Additional Information	Only unchanged drug (icotrokinra) and M12 (amide hydrolysis between AEF-2Nal with loss of 2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2) were detected.					

Samples were obtained from the renal impairment study 77242113PSO1007 and concentrated for metabolic profiling.

IR = immediate-release; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; SD = standard deviation

2.6.5.10　薬物動態試験：*In vitro* における代謝

2.6.5.10　A　　薬物動態試験：*In vitro* における代謝（肝細胞中代謝安定性）

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	ADME-102294					
Location in CTD	4.2.2.4.2					
Test System	Pooled cryopreserved hepatocytes (Spargue Dawley rat, cynomolgus monkey and human)					
Hepatocyte Concentration	1.0×10^6 cells/mL					
Test Article Concentration	1 µM					
Number of Replicates	2					
Incubation Time	0, 0.5, 5, 15, 30, 45, 60, 90 and 120 minutes					
Assay	LC-MS/MS					
Metabolic Stability	**Rat Hepatocytes**		**Monkey Hepatocytes**		**Human Hepatocytes**	
% Remaining at 120 min	85.7	106	85.1	101	98.5	94.7
$t_{1/2}$ (min)	>371	>371	>371	>371	>371	>371
CL_{int} (µL/min/10^6 cells)	<1.87	<1.87	<1.87	<1.87	<1.87	<1.87
Additional Information	Verapamil (1 µM), the positive control, showed metabolic clearance in line with historic data following incubation in hepatocytes from all species, demonstrating the suitability of the testing systems.					

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

2.6.5.10 B 薬物動態試験：*In vitro* における代謝（代謝安定性）

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK13753			
Location in CTD	4.2.2.4.3			
Test System	Fecal homogenates (human, cynomolgus monkey, Sprague Dawley rat), GI mucosal tissue homogenates (human, cynomolgus monkey, Sprague Dawley rat), SGF ± purified pepsin, purified trypsin, chymotrypsin and pancreatin in 50 mM Tris-HCl buffer containing 2 mM $CaCl_2$ and 100 mM NaCl			
Test Article Concentration	50 µM			
Incubation Condition	0, 1, 2, 4, 6 and 24 hours at 37°C (fecal homogenate samples were incubated under aerobic condition)			
Number of Replicates	2			
Assay	LC-MS/MS			
Metabolic Stability	**Species**	**Matrix Concentration**	**Mean % Remaining at 24 Hours**	**$t_{1/2}$ (h)**
Feces [a]	Human (pooled gender)	6.25% (w:v)	75.96	>24
	Monkey (pooled male)	6.25% (w:v)	75.26	>24
	Rat (pooled male)	6.25% (w:v)	81.27	>24
Duodenum mucosa [a]	Human (single donor female)	20% (w:v)	103.64	>24
	Monkey (pooled male)	20% (w:v)	93.76	>24
	Rat (pooled male)	20% (w:v)	93.33	>24
Ileum and jejunum mucosa combined [a]	Human (single donor female)	20% (w:v)	106.83	>24
	Monkey (pooled male)	20% (w:v)	108.10	>24
	Rat (pooled male)	20% (w:v)	112.00	>24
Colon mucosa [a]	Human (single donor female)	20% (w:v)	92.20	>24
	Monkey (pooled male)	20% (w:v)	92.29	>24
	Rat (pooled male)	20% (w:v)	107.59	>24
SGF	No protein	No protein	97.00	>24
Pepsin [b]	Protein purified from porcine gastric mucosa	1 mg/mL (pH 1.0)	100.35	>24
Trypsin [c]	Protein purified from bovine pancreas	1 mg/mL (pH 6.5)	101.47	>24
Chymotrypsin [c]	Protein purified from bovine pancreas	1 mg/mL (pH 6.5)	84.40	>24
Pancreatin [c]	Protein purified from porcine pancreas	1 mg/mL (pH 6.5)	85.99	>24
Additional Information	Risperidone (10 mM) and vapreotide (10 µM) were used as the control compounds in the fecal stability assays. Aspirin (10 mM) and vapreotide (10 µM) were used as the control compounds in the mucosal tissue stability assays. Insulin (25 µM) and vapreotide (10 µM) were used as the controls in the stability assays with purified GI enzymes. All these control compounds showed rapid turnover in their respective matrices and were in agreement with literature findings, demonstrating the suitability of the testing systems.			

[a] Previously frozen
[b] Dissolved in SGF
[c] Dissolved in 50 mM Tris-HCl buffer containing 2 mM $CaCl_2$ and 100 mM NaCl
GI = gastrointestinal; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; SGF = simulated gastric fluid; $t_{1/2}$ = elimination half-life; w:v = the ratio of weight to volume

2.6.5.10 C　薬物動態試験：*In vitro* における代謝（糞ホモジネート中代謝プロファイル）

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113, PN-235)

Study No.	PTG-B2-004				
Location in CTD	4.2.2.4.4				
Test System	Fecal homogenates (human, cynomolgus monkey, and Sprague Dawley rat)				
Test Article Concentration	200 µM				
Incubation Condition	0, 6, 24, 48 hours at 37°C under anaerobic condition				
Assay	LC-MS/MS				
			Icotrokinra Metabolites in Fecal Homogenates		
Code	**Accurate MW (Cal)** [a]	**Biotransformation**	**Rat** [b]	**Monkey** [c]	**Human** [c]
M5	1678.7160	Amide hydrolysis between N-3Pal with loss of 3Pal-Sar-NH_2	√	√	ND
M14	1564.6731	Amide hydrolysis between E-N with loss of N-3Pal-Sar-NH_2	√	√	√
M25	1326.5777	M6 combined with amide hydrolysis on cyclic peptide moiety (position undetermined)	ND	ND	√
M26	1435.6305	Amide hydrolysis between THP-E with loss of E-N-3Pal-Sar-NH_2	ND	ND	√
M6	1308.5671	Amide hydrolysis between 2Nal-THP with loss of THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2	ND	ND	√
UD	1896.8327	Unchanged icotrokinra	√	√	√
Additional Information	Human feces was pooled from normal human volunteers.				

n=1/timepoint/species

[a] LC-MS/MS measured MW for each metabolite is <4 ppm of calculated value; M25 and M26 obtained by low resolution MS with accuracy of <0.2 Da.

[b] Freshly collected feces

[c] Stored frozen until use

√ = detected

Cal = calculated; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; MW = molecular weight; ND = not detected; UD = unchanged drug

2.6.5.10 D 薬物動態試験：*In vitro* における代謝（腎組織ホモジネート中代謝プロファイル）

Test Article: ^{14}C-Icotrokinra (^{14}C-JNJ-77242113)

Study No.	FK14612				
Location in CTD	4.2.2.4.5				
Test System	Kidney tissue homogenates (Sprague Dawley rat, cynomolgus monkey, and human)				
Test Article Concentration	20 µM				
Incubation Condition	24 hours at 37°C				
Assay	LC-RAD/MS				
			Icotrokinra Metabolites in Kidney Tissue Homogenates (% of Total Drug-Related Radioactive Material)		
Code	**Accurate MW (Cal)** [a]	**Biotransformation**	**Rat**	**Monkey**	**Human**
M6	1308.5671	Amide hydrolysis between 2Nal-THP with loss of THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2	20	11	36
M12	1111.4831	Amide hydrolysis between AEF-2Nal with loss of 2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2	22	4	16
UD	1896.8327	Unchanged icotrokinra	57	84	49

n=1/species

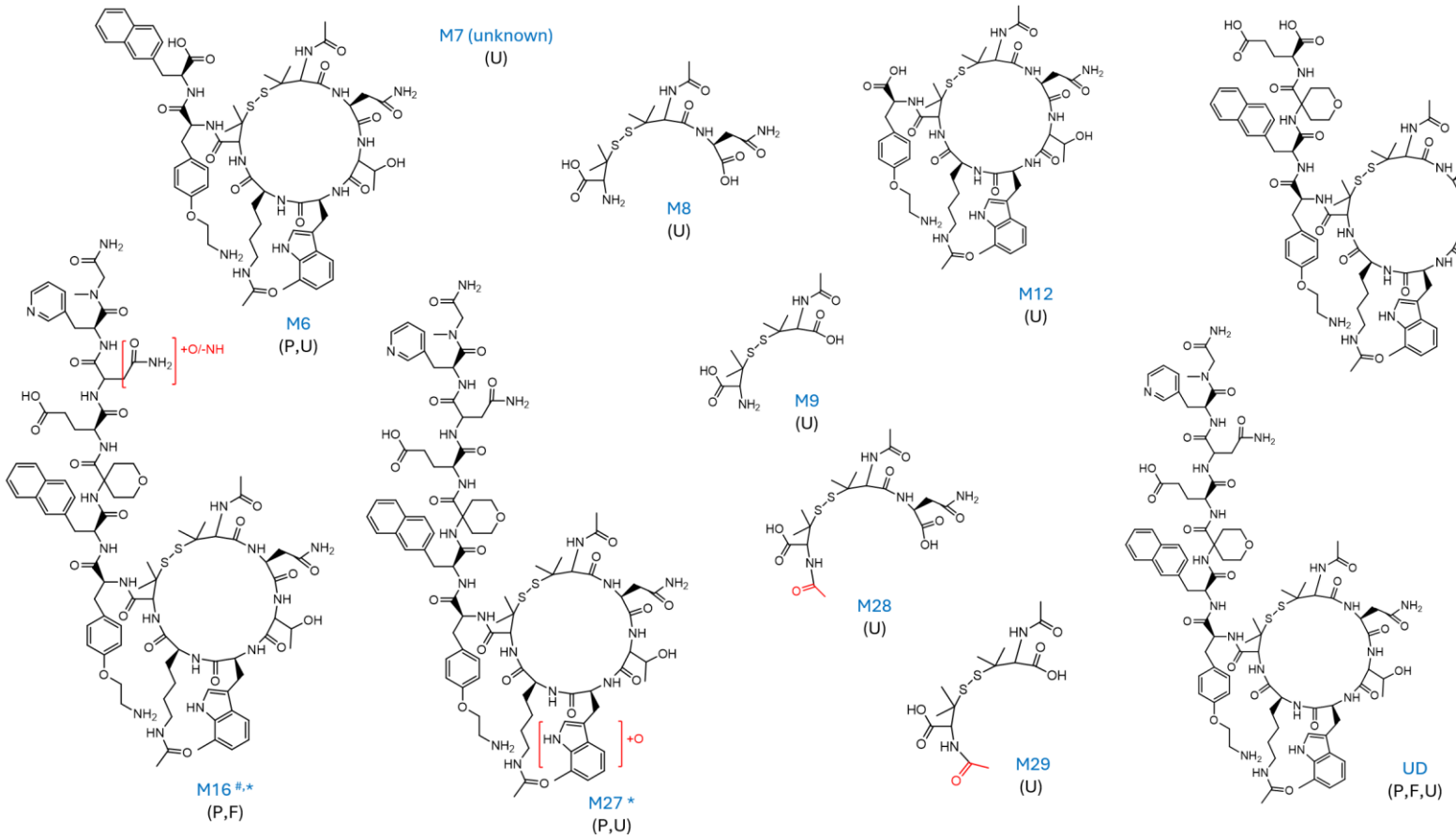
[a] LC-MS/MS measured MW for each metabolite is <4 ppm of calculated value

Cal = calculated; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LC-RAD/MS = liquid chromatography coupled with a radioactivity detector and a mass spectrometry; MW = molecular weight; UD = unchanged drug

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

2.6.5.11　A　　薬物動態試験：*In vivo* における推定代謝物（ラット）

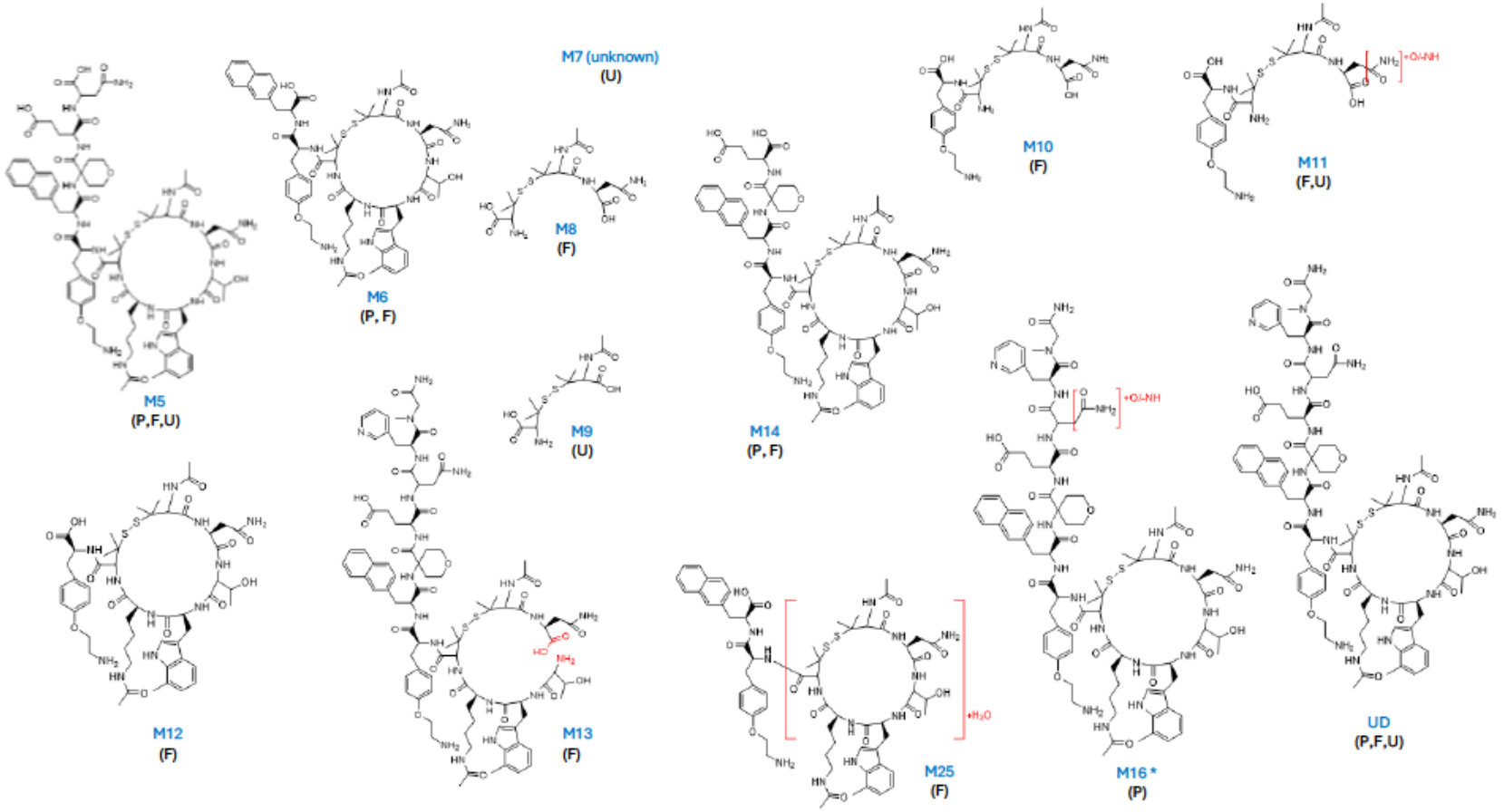
Test Article: ^{14}C-Icotrokinra
Study: FK14047



F = feces; M = metabolite; P = plasma; U = urine; UD = unchanged drug
The ^{14}C-label in ^{14}C-icotrokinra was placed on the carbonyl of the acetyl group adjacent to the Penicillamine.
[redacted] (deamidation of ASN-11 to ASP)
* Partially contributed to sample processing since it was also detected in the spiked blank samples.
Source: 4.2.2.4.6/FK14047

2.6.5.11 B 薬物動態試験：*In vivo* における推定代謝物（サル）

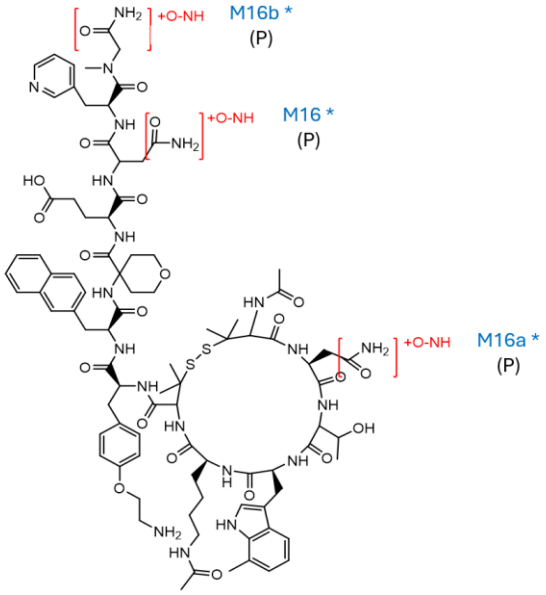
Test Article: ^{14}C-Icotrokinra or icotrokinra
Study: FK14053 (^{14}C-icotrokinra) and PTG-B2-005 (icotrokinra)

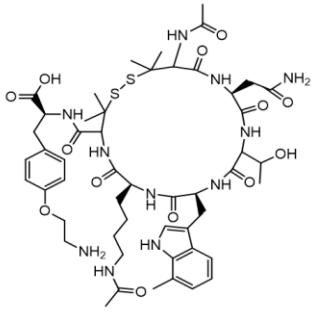


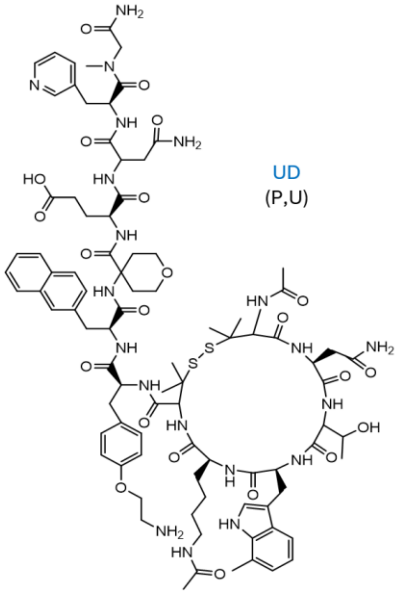
F = feces; M = metabolite; P = plasma; U = urine; UD = unchanged drug
Samples are from the mass balance study FK14075.
The ^{14}C-label in ^{14}C-icotrokinra was placed on the carbonyl of the acetyl group adjacent to the Penicillamine.
* [redacted] (deamidation of ASN-11 to ASP)
Source: 4.2.2.4.8/FK14053 and 4.2.2.4.7/PTG-B2-005

2.6.5.11 C 薬物動態試験：*In vivo* における推定代謝物（ヒト）

Test Article: Icotrokinra
Study: FK14329, FK14499, FK14612







M = metabolite; P = plasma; U = urine; UD = unchanged drug
Plasma and/or urine samples were collected for metabolic profiling.
* M16, M16a, and M16b [redacted]
Source: 4.2.2.4.9/FK14329, 4.2.2.4.10/FK14499, and 4.2.2.4.5/FK14612

Confidential

Confidential

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12　A　　薬物動態試験：CYP 分子種の阻害

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.		FK13675					
Location in CTD		4.2.2.6.1					
Type of Study		In vitro CYP450 reversible inhibition					
Method		Cryopreserved human hepatocytes pooled from 20 mixed-gender donors (0.5 million cells/mL). - IC_{50} determinations: - Inhibitor (icotrokinra or positive control inhibitor): 8 concentrations, incubated in triplicate in the presence of one probe substrate concentration. - Test article concentrations: 0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 and 100 µM					
Tabulated Results							
		Icotrokinra			**Positive Control Inhibitor**		
	Probe Substrate	**IC_{50} (µM)**	**S.E. (µM)**	**Inhibition at 100 µM (%)**	**Positive Control Inhibitor**	**IC_{50} (µM)**	**S.E. (µM)**
CYP1A2	20 µM Phenacetin	> 100	ND	19	α-Naphthoflavone	0.0022	0.00061
CYP2B6	10 µM Bupropion	> 100	ND	< 10	Ticlopidine	0.016	0.0043
CYP2C8	3 µM Amodiaquine	> 100	ND	< 10	Montelukast	2.7	0.28
CYP2C9	5 µM Diclofenac	> 100	ND	< 10	Sulfaphenazole	1.4	0.32
CYP2C19	5 µM S-(+)-Mephenytoin	> 100	ND	< 10	N-3-BenzylPB	0.0084	0.0033
CYP2D6	2 µM Dextromethorphan	> 100	ND	< 10	Quinidine	0.028	0.0050
CYP2E1	45 µM Chlorzoxazone	> 100	ND	30	4-Methylpyrazole	14	3.1
CYP3A4	2 µM Midazolam	> 100	ND	< 10	Ketoconazole	0.11	0.013
CYP450 = cytochrome P450; IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration; ND = not determined; S.E. = standard error							

2.6.5.12 B 薬物動態試験：CYP3A4 の阻害

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.		FK14581					
Location in CTD		4.2.2.6.2					
Type of Study		In vitro CYP3A4 reversible inhibition					
Method		Cryopreserved human hepatocytes pooled from 20 mixed-gender donors (0.5 million cells/mL). - IC_{50} determinations: - Inhibitor (icotrokinra or positive control inhibitor): 8 concentrations, incubated in triplicate in the presence of one probe substrate concentration. - Test article concentrations: 0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 and 100 µM					
Tabulated Results							
		Icotrokinra			**Positive Control Inhibitor**		
	Probe Substrate	**IC_{50} (µM)**	**S.E.**	**Inhibition at 100 µM (%)**	**Positive Control Inhibitor**	**IC_{50} (µM)**	**S.E. (µM)**
CYP3A4	25 µM Testosterone	> 100	ND	14	Ketoconazole	0.26	0.042
CYP3A4 = cytochrome P450 3A4; IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration; ND = not determined; S.E. = standard error							

2.6.5.12 C 薬物動態試験：PXR 及び AhR の活性化

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	ADME_102266					
Location in CTD	4.2.2.6.3					
Type of Study	In vitro evaluation of the potential for activation of human PXR and AhR					
Method	- DPX2 cells harboring human PXR and a luciferase reporter vector containing the promoter and enhancers from the CYP3A4 gene - Human hepatoma cell line stably transformed with a luciferase reporter vector containing the promoter and enhancers from the CYP1A2 gene (1A2-DRE cell line) - 24 hour incubation in duplicates with positive control (10 µM rifampicin or 100 µM omeprazole) or icotrokinra (0, 1, and 10 µM) - Receptor activation was determined using a luciferin-based assay					
Tabulated Results	**Positive Control**		**Icotrokinra**			
	Positive Control	**Fold Above Veicle Control**	**Fold Above Vehicle Control**		**% Activation of Positive Control**	
			1 µM Icotrokinra	**10 µM Icotrokinra**	**1 µM Icotrokinra**	**10 µM Icotrokinra**
PXR	10 µM Rifampicin	20.44	0.97	1.15	0	1
AhR	100 µM Omeprazole	50.26	1.20	1.13	0	0
AhR = Aryl hydrocarbon receptor; CYP = cytochrome P450; PXR = Pregnane X receptor						

2.6.5.12 D 薬物動態試験：CYP 分子種の誘導

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14481								
Location in CTD	4.2.2.6.4								
Type of Study	In vitro human CYP450 induction								
Method	Previously cryopreserved human hepatocytes from 3 donors were treated once daily for two consecutive days in triplicate at 37°C with MCM+ containing 0.1% v/v DMSO (vehicle control), one of seven concentrations of icotrokinra (0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 or 90 µM) or one of the positive controls omeprazole (50 µM; CYP1A2 inducer), phenobarbital (1,000 µM; CYP2B6 inducer), or rifampin (20 µM; CYP3A4 inducer). Cytotoxicity was evaluated by lactate dehydrogenase release and morphology evaluation. Approximately 24 hours after the last treatment, hepatocytes were lysed with in a RNA lysis buffer containing β-mercaptoethanol (100:1). The lysate was stored at -80°C until the qRT-PCR assay was performed to determine the mRNA levels of CYP450 isoforms. Spent media samples were collected from each incubation at 0 (treatment solution), 0.25, 4, and 24 hours after the last treatment and analyzed using LC-MS/MS to determine icotrokinra recoveries.								
Tabulated Results	**Mean (± SD) Fold Induction of CYP450 mRNA Relative to the Vehicle Control**								
	CYP1A2			**CYP2B6**			**CYP3A4**		
Test Compound	**Donor 1**	**Donor 2**	**Donor 3**	**Donor 1**	**Donor 2**	**Donor 3**	**Donor 1**	**Donor 2**	**Donor 3**
0.1 µM Icotrokinra	1.12 ± 0.23	1.06 ± 0.03	0.971 ± 0.212	1.08 ± 0.31	1.26 ± 0.12	0.959 ± 0.138	1.03 ± 0.12	0.866 ± 0.178	1.10 ± 0.05
0.3 µM Icotrokinra	0.841 [a]	1.15 ± 0.05	1.03 ± 0.08	1.01 ± 0.09	1.54 ± 0.14	1.09 ± 0.15	1.05 ± 0.10	1.02 ± 0.14	1.09 ± 0.16
1 µM Icotrokinra	1.08 ± 0.19	1.03 ± 0.20	1.15 ± 0.07	1.01 ± 0.09	1.22 ± 0.32	1.21 ± 0.14	0.951 ± 0.139	0.921 ± 0.258	1.02 ± 0.09
3 µM Icotrokinra	1.24 ± 0.12	1.06 ± 0.16	1.28 ± 0.25	1.19 ± 0.15	1.13 ± 0.26	1.09 ± 0.06	1.11 ± 0.11	1.04 ± 0.15	0.993 ± 0.066
10 µM Icotrokinra	0.954 ± 0.104	1.27 ± 0.12	1.12 ± 0.11	1.08 ± 0.17	1.53 ± 0.15	0.954 ± 0.145	0.879 ± 0.093	1.14 ± 0.04	0.928 ± 0.042
30 µM Icotrokinra	1.02 ± 0.09	1.43 ± 0.11	1.19 ± 0.13	0.819 ± 0.045	1.48 ± 0.22	0.942 ± 0.122	1.13 ± 0.11	1.06 ± 0.11	1.01 ± 0.05
90 µM Icotrokinra	1.45 ± 0.18	1.61 ± 0.15	1.48 ± 0.06	1.07 ± 0.01	1.78 ± 0.21	1.17 ± 0.18	1.13 ± 0.08	1.39 ± 0.18	1.23 ± 0.22
Positive Control	257 ± 2	146 ± 8	209 ± 30	8.01 ± 0.64	17.1 ± 3.0	10.1 ± 2.3	68.9 ± 12.2	70.9 ± 4.6	127 ± 4
Additional Information	• Cultured human hepatocytes treated with up to 90 µM icotrokinra exhibited normal hepatocyte morphology and had little or no effect (< 2-fold) on lactate dehydrogenase release in all three cultures. • The recovery of icotrokinra in all the spent media samples exceeded 80% relative to the respective nominal incubation concentration.								

[a] n=2

CYP450 = cytochrome P450; DMSO = dimethyl sulfoxide; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; MCM+ = Modified Eagle's medium, Dr. Chee's modification, supplemented with ITS+ (6.18 µg/mL insulin, 6.18 µg/mL transferrin, 6.18 ng/mL selenous acid, 5.29 µg/mL linoleic acid and 1.24 mg/mL bovine serum albumin), primocin (98.8 µg/mL) and dexamethasone (0.099 µM); mRNA = messenger ribonucleic acid; qRT-PCR = quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction; SD = standard deviation

2.6.5.13　薬物動態試験：尿･糞中排泄

2.6.5.13　A　　薬物動態試験：ラットに単回静脈内投与後の尿・糞中排泄

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK13841
Location in CTD	4.2.2.3.5
Species	Sprague Dawley rats
Gender/Number of Animals	M/3
Vehicle/Formulation	100% phosphate buffered saline/solution
Route	IV
Dose (mg/kg)	2
Matrix	Urine, feces
Sample Collection Time	Up to 24 hours postdose
Assay	LC-MS/MS
LLOQ	5 ng/mL in feces homogenate and urine
Matrix	**Recovery of Icotrokinra (% of the Dose) Over 24 Hours Postdose**
Urine	15.5 ± 4.94
Feces	0.252 ± 0.190
IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male	

2.6.5.13　B　　薬物動態試験：ラットに単回経口又は皮下投与後の糞中排泄

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK13750			
Location in CTD	4.2.2.2.4			
Species	Sprague Dawley rats			
Gender/Number of Animals	M/(3/group)			
Vehicle/Formulation	10 mM phosphate buffered saline (pH 7.2 to 7.4)/solution			
Route	Oral, SC			
Dose (mg/kg)	Oral: 30, 100 and 300 SC: 2			
Matrix	Feces			
Sample Collection Time	Over 24 hours postdose			
Assay	LC-MS/MS			
LLOQ	10 ng/g			
Matrix	**Recovery of Icotrokinra (% of the Dose) Over 24 Hours Postdose**			
	Oral: 30 mg/kg	**Oral: 100 mg/kg**	**Oral:300 mg/kg**	**SC: 2 mg/kg**
Feces	93.6 ± 18.5	86.6 ± 16.7	100 ± 14.1	2.88 ± 0.976
LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; SC = subcutaneous				

2.6.5.13 C 薬物動態試験：ラットに単回経口投与後の糞中排泄

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14476					
Location in CTD	4.2.2.5.2					
Species	Sprague Dawley rats					
Vehicle/Formulation	Deionized water acidified to pH 3.0 ± 0.1 using phosphoric acid/solution					
Route	Oral					
Dose (mg/kg)	0 and 300					
Matrix	Feces					
Sample Collection Time	0 mg/kg: 0 to 24 hours postdose 300 mg/kg: 0 to 24 hours and 24 to 48 hours postdose					
Gender/Number of Animals	M/(2/group)					
Assay	LC-MS/MS					
Analyte	Icotrokinra and M16 (関連物質C* ; deamidated icotrokinra)					
LLOQ	Icotrokinra: 5.00 ng/mL and M16: 5.05 ng/mL in feces homogenate					
Group	**Mean Recovery of Icotrokinra Over 48 Hours Postdose (% of the Dose)**					
	Group A: 300 mg/kg		**Group B: 300 mg/kg**		**Group C: 300 mg/kg**	
	Sample collection and processing method: Feces was collected without complete freezing over the whole collection period (dry ice, used to cool the feces collection vessel, was evaporated at the end of each 24 h collection period). The feces were processed without the use of a PI, using water:methanol (1:1 v/v) as a homogenization solvent at a dilution ratio of 1:4 (w/v).		**Sample collection and processing method:** Feces was collected with complete freezing during the whole collection period (sufficient dry ice to freeze the feces, present at the end of each 24 h collection period). The feces were processed using a PI and water:methanol (1:1 v/v) as a homogenization solvent at a dilution ratio of 1:4 (w/v).		**Sample collection and processing method:** Feces was collected with complete freezing during the whole collection period. The feces were processed using a PI and water:ethanol (1:1 v/v) as a homogenization solvent at a feces dilution ratio of 1:19 (w/v).	
	Icotrokinra	**M16**	**Icotrokinra**	**M16**	**Icotrokinra**	**M16**
Feces	46.2	7.16	76.0	5.32	53.3	6.50
Control matrix [a]	93.9	1.0	95.8	1.0	91.7	0.9
Additional Information	M16 (関連物質C* ; deamidated icotrokinra) was monitored as a product of ex vivo fecal degradation of icotrokinra.					

[a] Because there was insufficient feces available from the vehicle-treated animals, blank feces collected from untreated animals were spiked with icotrokinra to evaluate the recovery of icotrokinra and M16 after sample preparation and extraction.

LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M= male; PI = protease inhibitor; v/v = volume to volume ratio; w/v = weight to volume ratio

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.5.13 D 薬物動態試験：ラットに単回経口投与後の尿・糞中排泄

Test Article: ^{14}C-Icotrokinra (^{14}C-JNJ-77242113)

Study No.	FK14047	
Location in CTD	4.2.2.4.6	
Species	Sprague Dawley rats	
Vehicle/Formulation	Deionized water acidified to pH 3 using phosphoric acid/solution	
Route	Oral	
Assay	LSC	
	Original report	**Amendment [a]**
Gender/Number of Animals	M/3	M/3
Dose (mg/kg)	300	300
Specific Activity	1,147kBq/mg	1.1 MBq/mg
Matrix	Urine, feces, cage washing	Urine, feces
Sample Collection Time	Up to 96 hours postdose	Up to 24 hours postdose
Matrix	**Recovery of Total Radioactivity (% of the Dose) Over 96 Hours Postdose**	**Recovery of Total Radioactivity (% of the Dose) Over 24 Hours Postdose [a]**
Urine	0.20 ± 0.0353	0.12
Feces	96.8 ± 0.857	76.3
Cage Washing	0.372 ± 0.552	ND
Total	97.3 ± 0.455	76.4
Additional Information	Metabolic and excretion profiles were initially evaluated in this study with a 96-hour collection period after oral dosing (included in the original report). Due to the discrepancy in the metabolic results when compared to previous rat studies (which is attributed to the ex vivo degradation based on the findings from investigative study FK14476), additional rats were added to this study to repeat the experiment with a 24-hour collection period (included in the amendment).	

[a] Data described in the FK14047 amendement.

LSC = liquid scientillation counting; M = male; ND = not determined

2.6.5.13 E 薬物動態試験：サルに単回経口投与後の尿・糞中排泄

Test Article: ^{14}C-Icotrokinra (^{14}C-JNJ-77242113)

Study No.	FK14075		
Location in CTD	4.2.2.5.3		
Species	Cynomolgus monkeys		
Vehicle/Formulation	Deionized water acidified to pH 3 ± 0.1 using phosphoric acid/solution		
Route	Oral		
Gender/Number of Animals	M/2		
Dose (mg/kg)	300		
Specific Activity	969 kBq/mg		
Matrix	Urine, feces, cage rinse, wash, debris		
Sample Collection Time	Up to 96 hours postdose		
Assay	LSC		
Matrix	**Recovery of Total Radioactivity (% of the Dose) Over 96 Hours Postdose**		
	Animal No. 1001	**Animal No. 1002**	**Mean**
Urine	1.45	0.50	0.97
Feces	53.68 [a]	80.37	67.03
Cage rinse	3.03	0.60	1.81
Cage wash	1.70	1.11	1.40
Cage debris	2.32	1.51	1.91
Total	62.17 [a]	84.10	73.13

[a] Does not include dried feces that were found outside the cage; Approximately 24 hours postdose, Animal No. 1001 had the observation of diarrhea contaminating the urine container and dried feces found outside the cage.

LSC = liquid scientillation counting; M = male

2.6.5.13 F 薬物動態試験：サルに単回経口投与後の糞中排泄

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113, PN-235)

Study No.	[redacted]-010		
Location in CTD	4.2.2.2.11		
Species	Cynomolgus monkeys		
Gender/Number of Animals	M/(4/group)		
Vehicle/Formulation	50 mM sodium phosphate buffer, pH 7.4/solution		
Route	Oral		
Dose (mg/kg)	2.5, 7.5 and 22.5		
Matrix	Feces		
Sample Collection Time	Up to 48 hours postdose		
Assay	LC-MS/MS		
LLOQ	5,000 ng/g		
Matrix	**Recovery of Icotrokinra (% of the Dose) Over 48 Hours Postdose**		
	2.5 mg/kg	**7.5 mg/kg**	**22.5 mg/kg**
Feces	36.9 ± 19.0	44.6 ± 19.3	47.3 ± 23.4

LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male

2.6.5.13 G 薬物動態試験：サルに 5 日間反復経口投与後の糞中排泄

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113, PN-235)

Study No.	[redacted]-009		
Location in CTD	4.2.2.3.6		
Species	Cynomolgus monkeys		
Gender/Number of Animals	M/(4 to 8/group)		
Vehicle/Formulation	50 mM sodium phosphate buffer, pH 7.4/solution		
Route	Oral		
Dose (mg/kg/dose)	2.5 mg/kg/dose QD or 1.25 mg/kg/dose BID for 5 days		
Matrix	Feces		
Sample Collection Time	Up to 24 hours on Days 1 and 5		
Assay	LC-MS/MS		
LLOQ	20.0 ng/g		
Matrix	**Day**	**Dose Regimen**	**Recovery of Icotrokinra (% of the Daily Dose) Over 24 hours on Day 1 or Day 5**
Feces	1	2.5 mg/kg/dose QD	13.5 ± 9.19
		1.25 mg/kg/dose BID	12.6 ± 7.89
	5	2.5 mg/kg/dose QD	63.5 ± 23.8
		1.25 mg/kg/dose BID	27.8 ± 10.2

BID = twice daily; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; QD = once daily

2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄

2.6.5.14　A　　薬物動態試験：胆管カニューレ挿入ラットに単回静脈内投与後の胆汁中排泄

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113, PN-235)

Study No.	[redacted]-025
Location in CTD	4.2.2.5.1
Species	Sprague Dawley rats (bile-duct cannulated)
Gender/Number of Animals	M/4
Vehicle/Formulation	10 mM phosphate buffered saline/solution
Route	IV
Dose (mg/kg)	2
Matrix	Bile, urine
Sample Collection Time	Both bile and urine collection over 8 hours postdose (with final urine collection from the bladder at time of sacrifice)
Assay	LC-MS/MS
LLOQ	5 ng/mL in bile and urine
Matrix	**Recovery of Icotrokinra (% of the Dose) Over 8 Hours Postdose**
Bile	0.493 ± 0.335
Urine	48.6 ± 6.72

IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15 A 薬物動態試験：ラット肝細胞への取り込み

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK13891
Location in CTD	4.2.2.6.5
Type of Study	In vitro cellular uptake in primary rat hepatocytes
Method	Temperature (4°C and 37°C)-dependent and concentration (0.1, 0.3, 1, and 5 µM)-dependent cellular uptake of icotrokinra in the absence or presence of rifampicin (50 µM), a reference inhibitor for rat Oatps, was determined in plated primary hepatocytes (male Sprague Dawley rat). The probe Oatp substrate ^{3}H-estradiol-17β-glucuronide was included as a positive control. Amount of uptake was determined using LC-MS/MS.

Tabulated Results

Test Compound	Nominal	Measured	Incubation Temperature (°C)	Treatment	Uptake [a] (pmol/10 minutes/mg protein)	Fold Difference [Uptake at 37°C/Uptake at 4°C]
Icotrokinra	0.1 µM	0.1 ± 0.01 µM	4°C	No inhibitor	0.47 ± 0.07	1.5
		0.1 ± 0.01 µM	37°C		0.69 ± 0.17	
		0.1 ± 0.01 µM	4°C	+ Rifampicin (50 µM)	0.33 ± 0.01	1.8
		0.1 ± 0.01 µM	37°C		0.59 ± 0.12	
	0.3 µM	0.2 ± 0.01 µM	4°C	No inhibitor	1.30 ± 0.29	0.9
		0.3 ± 0.02 µM	37°C		1.20 ± 0.12	
		0.2 ± 0.03 µM	4°C	+ Rifampicin (50 µM)	1.09 ± 0.11	1.1
		0.3 ± 0.04 µM	37°C		1.22 ± 0.36	
	1 µM	0.8 ± 0.004 µM	4°C	No inhibitor	2.44 ± 0.16	1.1
		1.0 ± 0.07 µM	37°C		2.80 ± 0.14	
		0.9 ± 0.10 µM	4°C	+ Rifampicin (50 µM)	2.47 ± 0.12	1.4
		0.9 ±0.06 µM	37°C		3.51 ± 0.63	
	5 µM	4.6 ± 0.31 µM	4°C	No inhibitor	9.02 ± 0.23	1.3
		5.2 ± 0.03 µM	37°C		12.02 ± 0.72	
		5.2 ± 0.26 µM	4°C	+ Rifampicin (50 µM)	8.44 ± 0.35	1.4
		5.6 ± 0.09 µM	37°C		11.45 ± 0.62	
^{3}H-Estradiol-17β-glucuronide	1 µM	-	4°C	No inhibitor	5.6 ± 0.3	31.4 [b]
		-	37°C		176.0 ± 0.9	
		-	4°C	+ Rifampicin (50 µM)	5.1 ± 0.5	21.6 [b]
		-	37°C		110.1 ± 0.7	

[a] Values are expressed as mean ± SD from triplicate.
[b] Not in the report therefore calculated.
- = not applicable/not determined; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; Oatps = rat organic anion transporting polypeptides; SD = standard deviation.

(Continued)

2.6.5.15 A 薬物動態試験：ラット肝細胞への取り込み（続き）

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK13891
Location in CTD	4.2.2.6.5
Type of Study	In vitro cellular uptake in primary rat hepatocytes
Method	Time course cellular uptake study (2 to 20 minutes) was conducted with icotrokinra (1 and 5 µM), ^{3}H-propranolol (100 µM, high permeability marker), ^{14}C-mannitol (10 µM, low/no permeability marker), ^{14}C-inulin (100 µM, low/no permeability marker) at 4°C and 37°C in plated primary hepatocytes (male Sprague Dawley rat). The amount of uptake was determined by LC-MS/MS for icotrokinra or by liquid scintillation counting for ^{3}H-propranolol, ^{14}C-mannitol, ^{14}C-inulin.

Tabulated Results

Test Compound	Nominal	Measured	Incubation Time	Temperature	Uptake [a] (pmol/mg protein)	Dose-normalized Uptake (pmol/mg protein/[Dose, µM])	Uptake (% Dose)
Icotrokinra	1 µM	0.9 ± 0.1 µM	2 minutes	4°C	2.3 ± 0.6	2.56 ± 0.65	0.86 ± 0.22
				37°C	2.9 ± 0.3	3.27 ± 0.39	1.09 ± 0.13
			5 minutes	4°C	4.0± 0.8	4.43 ± 0.93	1.48 ± 0.31
				37°C	5.5 ± 1.8	6.13 ± 2.02	2.05 ± 0.68
			10 minutes	4°C	7.9 ± 1.5	8.77 ± 1.69	2.93 ± 0.57
				37°C	4.6 ± 0.2	5.09 ± 0.24	1.70 ± 0.08
			20 minutes	4°C	7.5 ± 0.5	8.35 ± 0.53	2.79 ± 0.18
				37°C	5.9 ± 0.6	6.54 ± 0.71	2.18 ± 0.24
	5 µM	4.8 ± 0.2 µM	2 minutes	4°C	12.7 ± 2.4	2.65 ± 0.50	0.89 ± 0.17
				37°C	15.7 ± 0.9	3.27 ± 0.20	1.09 ± 0.07
			5 minutes	4°C	18.7 ± 5.3	3.90 ± 1.10	1.30 ± 0.37
				37°C	24.8 ± 5.9	5.17 ± 1.24	1.73 ± 0.42
			10 minutes	4°C	36 ± 5.1	7.50 ± 1.07	2.50 ± 0.36
				37°C	27.4 ± 3	5.71 ± 0.63	1.91 ± 0.21
			20 minutes	4°C	28.7 ± 3.6	5.97 ± 0.76	1.99 ± 0.26
				37°C	27.8 ± 0.3	5.80 ± 0.06	1.94 ± 0.02

[a] Values are expressed as mean ± SD from triplicate.

- = not applicable/not determined; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; Oatps = rat organic anion transporting polypeptides; SD = standard deviation.

(Continued)

2.6.5.15 A 薬物動態試験：ラット肝細胞への取り込み（続き）

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK13891
Location in CTD	4.2.2.6.5
Type of Study	In vitro cellular uptake in primary rat hepatocytes
Method	Time course cellular uptake study (2 to 20 minutes) was conducted with icotrokinra (1 and 5 µM), ^{3}H-propranolol (100 µM, high permeability marker), ^{14}C-mannitol (10 µM, low/no permeability marker), ^{14}C-inulin (100 µM, low/no permeability marker) at 4°C and 37°C in plated primary hepatocytes (male Sprague Dawley rat). The amount of uptake was determined by LC-MS/MS for icotrokinra or by liquid scintillation counting for ^{3}H-propranolol, ^{14}C-mannitol, ^{14}C-inulin.

Tabulated Results

Test Compound	Nominal	Incubation Time	Temperature	Uptake [a] (pmol/mg protein)	Dose-normalized Uptake (pmol/mg protein/[Dose, µM])	Uptake (% Dose)
^{3}H-Propranolol	100 µM	2 minutes	4°C	3,454.6 ± 379.5	34.55 ± 3.80	2.1 ± 0.3
			37°C	8,621.8 ± 159.7	86.22 ± 1.60	5.2 ± 0.1
		5 minutes	4°C	5,587.5 ± 558.8	55.88 ± 5.59	3.4 ± 0.4
			37°C	9,586.4 ± 528.2	95.87 ± 5.29	5.8 ± 0.4
		10 minutes	4°C	8,393.5 ± 477.7	83.94 ± 4.78	5.1 ± 0.3
			37°C	12,147.6 ± 407.3	121.48 ± 4.08	7.4 ± 0.3
		20 minutes	4°C	9,410.3 ± 553.5	94.11 ± 5.54	5.7 ± 0.4
			37°C	13,986.1 ± 1,081.7	139.87 ± 10.82	8.5 ± 0.7
^{14}C-Mannitol	10 µM	2 minutes	4°C	5.5 ± 1.1	0.76 ± 0.15	0.05 ± 0.009
			37°C	11.4 ± 0.7	1.58 ± 0.10	0.10 ± 0.006
		5 minutes	4°C	9.3 ± 0.7	1.29 ± 0.09	0.08 ± 0.006
			37°C	18.6 ± 1.6	2.59 ± 0.23	0.16 ± 0.014
		10 minutes	4°C	15.9 ± 1.3	2.20 ± 0.18	0.14 ± 0.011
			37°C	20.4 ± 1.0	2.83 ± 0.14	0.18 ± 0.009
		20 minutes	4°C	18.1 ± 1.7	2.51 ± 0.23	0.16 ± 0.014
			37°C	18.3 ± 1.7	2.54 ± 0.23	0.16 ± 0.014
^{14}C-Inulin	100 µM	2 minutes	4°C	59.1 ± 6.3	0.46 ± 0.05	0.03 ± 0.003
			37°C	96.7 ± 6.1	0.76 ± 0.05	0.05 ± 0.003
		5 minutes	4°C	82.2 ± 4.6	0.64 ± 0.04	0.04 ± 0.003
			37°C	160.5 ± 19.7	1.25 ± 0.16	0.08 ± 0.010
		10 minutes	4°C	137.3 ± 16.0	1.07 ± 0.13	0.07 ± 0.008
			37°C	217.3 ± 42.3	1.69 ± 0.33	0.11 ± 0.020
		20 minutes	4°C	100.6 ± 4.6	0.79 ± 0.04	0.05 ± 0.003
			37°C	210.3 ± 21.6	1.64 ± 0.17	0.10 ± 0.011

[a] Values are expressed as mean ± SD from triplicate.

- = not applicable/not determined; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; Oatps = rat organic anion transporting polypeptides; SD = standard deviation

2.6.5.15 B 薬物動態試験：OATP1B1 を介した輸送

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14279						
Location in CTD	4.2.2.6.7						
Type of Study	Human OATP1B1-mediated transport in vitro						
Method	HEK293 parental and OATP1B1-transfected cells were seeded onto 24-well plates at a density of 500,000 cells/well. The cells were preincubated in the incubation buffer supplemented with rifampicin (25 µM), a reference inhibitor for OATP1B1, or solvent control for 30 minutes. The experiment was started by adding the medium containing icotrokinra (0.25 to 5 µM) or the reference compound ^{3}H-estradiol-17β-glucuronide (1 µM) in the absence or presence of rifampicin (25 µM). Cells were incubated for 5, 10, and 30 minutes (3 minutes for ^{3}H-estradiol-17β-glucuronide). Experiments were performed in triplicate. Samples were analyzed using LC-MS/MS for icotrokinra and by liquid scintillation counting for ^{3}H-estradiol-17β-glucuronide.						
Tabulated Results							
Test Compound	**Nominal Concentration (µM) [a]**	**Incubation Time (minutes)**	**-/+ Inhibitor Rifampicin (25 µM)**	**Uptake in HEK293-Mock Cells (pmol/mg protein/min)**	**Uptake in HEK293-OATP1B1 Cells (pmol/mg protein/min)**	**Dynamic Range [Uptake in Transfected Cells/ Uptake in Parental Cells]**	**Substrate**
Icotrokinra	2.5	5	-	- [b]	0.259±0.114	-	Not likely
	2.5	5	+	- [b]	- [b]	-	
	5	5	-	0.267±0.034	0.294±0.065	1.10	
	5	5	+	0.259±0.020	0.243±0.036	0.941	
	2.5	10	-	- [b]	0.104 [c]	-	
	2.5	10	+	- [b]	- [b]	-	
	5	10	-	0.131±0.007	0.172±0.013	1.31	
	5	10	+	0.147±0.019	0.133±0.005	0.903	
	2.5	30	-	0.0403±0.0040	0.0606±0.0045	1.50	
	2.5	30	+	0.0402±0.0075	0.0357±0.0041	0.889	
	5	30	-	0.0822±0.0100	0.0950±0.0041	1.16	
	5	30	+	0.0646±0.0059	0.0686±0.0116	1.06	
^{3}H-Estradiol-17β-glucuronide	1	3	-	0.209±0.021	43.1±4.0	206	Likely
	1	3	+	0.211±0.012	1.16±0.04	5.53	

[a] After incubation at 0.25 µM icotrokinra, measured icotrokinra concentrations in the samples were below the LLOQ of 0.000263 µM. Therefore, data are not shown in the table.
[b] Below the LLOQ
[c] n=1

- = not applicable/not determined; HEK = human embryonic kidney; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; n = number of replicates; OATP = organic anion transporting polypeptide

2.6.5.15 C 薬物動態試験：OATP1B3 を介した輸送

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14279
Location in CTD	4.2.2.6.7
Type of Study	Human OATP1B3-mediated transport in vitro
Method	HEK293 parental and OATP1B3-transfected cells were seeded onto 24-well cell culture plates at a density of 500,000 cells/well. The cells were preincubated in the incubation buffer supplemented with rifampicin (25 µM), a reference inhibitor for OATP1B3, or solvent control for 30 minutes. The experiment was started by adding the medium containing icotrokinra (0.25 to 5 µM) or the reference compound ^{3}H-estradiol-17β-glucuronide (1 µM) in the absence or presence of rifampicin (25 µM). Cells were incubated for 5, 10, and 30 minutes (3 minutes for ^{3}H-estradiol-17β-glucuronide). Experiments were performed in triplicate. Samples were analyzed using LC-MS/MS for icotrokinra and by liquid scintillation counting for ^{3}H-estradiol-17β-glucuronide.
Tabulated Results	

Test Compound	Nominal Concentration (µM) [a]	Incubation Time (minutes)	-/+ Inhibitor Rifampicin (25 µM)	Uptake in HEK293-Mock Cells (pmol/mg protein/min)	Uptake in HEK293-OATP1B3 Cells (pmol/mg protein/min)	Dynamic Range [Uptake in Transfected Cells/ Uptake in Parental Cells]	Substrate
Icotrokinra	2.5	5	-	- [b]	0.221 [c]	-	Not likely
	2.5	5	+	- [b]	0.185 [c]	-	
	5	5	-	0.267±0.034	0.353±0.012	1.32	
	5	5	+	0.259±0.020	0.334±0.074	1.29	
	2.5	10	-	- [b]	0.101±0.007	-	
	2.5	10	+	- [b]	0.0961 [d]	-	
	5	10	-	0.131±0.007	0.161±0.011	1.23	
	5	10	+	0.147±0.019	0.168±0.017	1.14	
	2.5	30	-	0.0403±0.0040	0.0444±0.0090	1.10	
	2.5	30	+	0.0402±0.0075	0.0385±0.0009	0.959	
	5	30	-	0.0822±0.0100	0.0746±0.0087	0.908	
	5	30	+	0.0646±0.0059	0.0630±0.0038	0.974	
^{3}H-Estradiol-17β-glucuronide	1	3	-	0.209±0.021	9.39±0.55	44.9	Likely
	1	3	+	0.211±0.012	0.274±0.029	1.30	

[a] After incubation at 0.25 µM icotrokinra, measured icotrokinra concentrations in the samples were below the LLOQ of 0.000263 µM. Therefore, data are not shown in the table.
[b] Below the LLOQ
[c] n=2
[d] n=1

- = not applicable/not determined; HEK = human embryonic kidney; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; n = number of replicates; OATP = organic anion transporting polypeptide

2.6.5.15 D 薬物動態試験：OAT1 を介した輸送

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14279						
Location in CTD	4.2.2.6.7						
Type of Study	Human OAT1-mediated transport in vitro						
Method	HEK293 parental and OAT1-transfected cells were seeded onto 24-well cell culture plates at a density of 500,000 cells/well. The experiment was started by adding transport medium containing icotrokinra (0.25 to 5 µM) or the reference compound ^{14}C-para-aminohippurate (5 µM) in the absence or presence of probenecid (300 µM). Cells were incubated for 5, 10, and 30 minutes (2 minutes for ^{14}C-para-aminohippurate). Experiments were performed in triplicate. Samples were analyzed using LC-MS/MS for icotrokinra and by liquid scintillation counting for ^{14}C-para-aminohippurate.						
Tabulated Results							
Test Compound	**Nominal Concentration (µM)**	**Incubation Time (minutes)**	**-/+ Inhibitor Probenecid (300 µM)**	**Uptake in HEK293-Mock Cells (pmol/mg protein/min)**	**Uptake in HEK293-OAT1 Cells (pmol/mg protein/min)**	**Dynamic Range [Uptake in Transfected Cells/ Uptake in Parental Cells]**	**Substrate**
Icotrokinra	0.25	5	-	0.351±0.062	0.375±0.058	1.07	Not likely
	0.25	5	+	0.373±0.059	0.393±0.033	1.05	
	2.5	5	-	0.546±0.065	0.607±0.146	1.11	
	2.5	5	+	0.573±0.015	0.582±0.035	1.02	
	5	5	-	0.665±0.032	0.695±0.070	1.05	
	5	5	+	0.687±0.009	0.770±0.056	1.12	
	0.25	10	-	0.182±0.012	0.219±0.024	1.20	
	0.25	10	+	0.196±0.008	0.186±0.027	0.948	
	2.5	10	-	0.284±0.065	0.346±0.051	1.22	
	2.5	10	+	0.266±0.042	0.336±0.024	1.26	
	5	10	-	0.318±0.047	0.459±0.071	1.44	
	5	10	+	0.350±0.012	0.435±0.044	1.24	
	0.25	30	-	0.0670±0.0237	0.0712±0.0070	1.06	
	0.25	30	+	0.0629±0.0022	0.0818±0.0140	1.30	
	2.5	30	-	0.0843±0.0070	0.144±0.007	1.71	
	2.5	30	+	0.0955±0.0055	0.137±0.015	1.43	
	5	30	-	0.119±0.006	0.186±0.013	1.56	
	5	30	+	0.110±0.018	0.186±0.013	1.69	
^{14}C-Para-aminohippurate	5	2	-	1.59±0.08	404±13	254	Likely
	5	2	+	1.26±0.05	18.6±0.5	14.8	
HEK = human embryonic kidney; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; OAT = organic anion transporter							

2.6.5.15 E 薬物動態試験：OAT3 を介した輸送

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14279
Location in CTD	4.2.2.6.7
Type of Study	Human OAT3-mediated transport in vitro
Method	MDCK-II parental and OAT3-transfected cells were seeded onto 24-well cell culture plates at a density of 625,000 cells/well. The experiment was started by adding transport medium containing icotrokinra (0.25 to 5 µM) or the reference compound ^{3}H-estrone-3-sulphate (1 µM) in the absence or presence of probenecid (300 µM). Cells were incubated for 5, 10, and 30 minutes (3 minutes for ^{3}H-estrone-3-sulphate). Experiments were performed in triplicate. Samples were analyzed using LC-MS/MS for icotrokinra and by liquid scintillation counting for ^{3}H-estrone-3-sulphate.
Tabulated Results	

Test Compound	**Nominal Concentration (µM)**	**Incubation Time (minutes)**	**-/+ Inhibitor Probenecid (300 µM)**	**Uptake in MDCK-II-Mock Cells (pmol/mg protein/min)**	**Uptake in MDCK-II-OAT3 Cells (pmol/mg protein/min)**	**Dynamic Range [Uptake in Transfected Cells/ Uptake in Parental Cells]**	**Substrate**
Icotrokinra	0.25	5	-	0.252 [a]	0.393 [b]	1.56	Not likely
	0.25	5	+	0.272±0.037	0.400±0.058	1.47	
	2.5	5	-	0.732±0.083	1.07±0.04	1.47	
	2.5	5	+	0.776±0.105	1.27±0.16	1.63	
	5	5	-	1.29±0.18	2.12±0.04	1.65	
	5	5	+	1.48±0.05	1.96±0.19	1.33	
	0.25	10	-	0.129±0.016	0.197±0.020	1.53	
	0.25	10	+	0.143±0.010	0.222±0.051	1.55	
	2.5	10	-	0.338±0.052	0.701±0.129	2.08	
	2.5	10	+	0.403±0.014	0.751±0.051	1.86	
	5	10	-	0.550±0.040	1.17±0.15	2.12	
	5	10	+	0.644±0.035	1.22±0.21	1.89	
	0.25	30	-	0.0478± 0.0106	0.0683±0.0035	1.43	
	0.25	30	+	0.0469±0.0028	0.0677±0.0053	1.44	
	2.5	30	-	0.179±0.030	0.279±0.035	1.56	
	2.5	30	+	0.205±0.023	0.249±0.036	1.21	
	5	30	-	0.286±0.024	0.432±0.063	1.51	
	5	30	+	0.397±0.038	0.532±0.044	1.34	
^{3}H-Estrone-3-sulphate	1	3	-	0.709±0.096	21.9±0.9	30.9	Likely
	1	3	+	0.790±0.147	1.56±0.28	1.97	

[a] n=2
[b] n=1
LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; MDCK-II = Madin Darby Canine Kidney cells; n = number of replicates; OAT = organic anion transporter

2.6.5.15 F 薬物動態試験：OCT2 を介した輸送

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14279
Location in CTD	4.2.2.6.7
Type of Study	Human OCT2-mediated transport in vitro
Method	HEK293 parental and OCT2-transfected cells were seeded onto 24-well cell culture plates at a density of 500,000 cells/well. The experiment was started by adding transport medium containing icotrokinra (0.25 to 5 µM) or the reference compound ^{3}H-metformin (10 µM) in the absence or presence of quinidine (300 µM). Cells were incubated for 5, 10, and 30 minutes (1 minute for ^{3}H-metformin). Experiments were performed in triplicate. Samples were analyzed using LC-MS/MS for icotrokinra and by liquid scintillation counting for ^{3}H-metformin.
Tabulated Results	

Test Compound	Nominal Concentration (µM)	Incubation Time (minutes)	-/+ Inhibitor Quinidine (300 µM)	Uptake in HEK293-Mock Cells (pmol/mg protein/min)	Uptake in HEK293-OCT2 Cells (pmol/mg protein/min)	Dynamic Range [Uptake in Transfected Cells/ Uptake in Parental Cells]	Substrate
Icotrokinra	0.25	5	-	2.22±0.04	1.96±0.10	0.883	Not likely
	0.25	5	+	2.17±0.12	1.93±0.17	0.889	
	2.5	5	-	3.02±0.40	2.90±0.19	0.960	
	2.5	5	+	2.80±0.17	2.61±0.22	0.930	
	5	5	-	2.36±0.19	3.07±0.52	1.30	
	5	5	+	2.46±0.13	3.07±0.31	1.25	
	0.25	10	-	1.10±0.04	0.988±0.098	0.898	
	0.25	10	+	1.04±0.10	0.916±0.016	0.877	
	2.5	10	-	1.49±0.17	1.40±0.02	0.940	
	2.5	10	+	1.31±0.11	1.38 [a]	1.05	
	5	10	-	1.44±0.22	1.25±0.05	0.867	
	5	10	+	1.42±0.05	1.32±0.18	0.930	
	0.25	30	-	0.337±0.008	0.309±0.025	0.918	
	0.25	30	+	0.307±0.008	0.303±0.008	0.986	
	2.5	30	-	0.436±0.032	0.485±0.063	1.11	
	2.5	30	+	0.424±0.062	0.464 [a]	1.09	
	5	30	-	0.485±0.098	0.449±0.094	0.925	
	5	30	+	0.471±0.030	0.449±0.077	0.953	
^{3}H-Metformin	10	1	-	13.1±0.7	547±46	41.9	Likely
	10	1	+	9.96±0.78	52.9±5.5	5.32	

[a] n=2

HEK = human embryonic kidney; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; n = number of replicates; OCT = organic cation transporter

2.6.5.15 G 薬物動態試験：MATE-1 を介した輸送

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14279						
Location in CTD	4.2.2.6.7						
Type of Study	Human MATE1-mediated transport in vitro						
Method	MDCK-II parental and MATE1-transfected cells were seeded onto 24-well cell culture plates at a density of 625,000 cells/well. The experiment was started by adding transport medium containing icotrokinra (0.25 to 5 µM) or the reference compound ^{3}H-metformin (4 µM) in the absence or presence of pyrimethamine (100 µM). Cells were incubated for 5, 10, and 30 minutes (10 minutes for ^{3}H-metformin). Experiments were performed in triplicate. Samples were analyzed using LC-MS/MS for icotrokinra and by liquid scintillation counting for ^{3}H-metformin.						
Tabulated Results							
Test Compound	**Nominal Concentration (µM) [a]**	**Incubation Time (minutes)**	**-/+ Inhibitor Pyrimethamine (100 µM)**	**Uptake in MDCK-II-Mock Cells (pmol/mg protein/min)**	**Uptake in MDCK-II-MATE1 Cells (pmol/mg protein/min)**	**Dynamic Range [Uptake in Transfected Cells/ Uptake in Parental Cells]**	**Substrate**
Icotrokinra	2.5	5	-	0.523±0.168	0.467±0.111	0.891	Not likely
	2.5	5	+	0.396±0.026	0.467±0.183	1.18	
	5	5	-	0.701±0.019	0.958±0.155	1.37	
	5	5	+	0.913±0.043	0.856±0.220	0.938	
	2.5	10	-	0.328±0.014	0.385±0.111	1.17	
	2.5	10	+	0.305±0.113	0.549±0.101	1.80	
	5	10	-	0.564±0.063	0.587±0.112	1.04	
	5	10	+	0.597±0.041	0.722±0.096	1.21	
	2.5	30	-	0.0826±0.0125	0.0739±0.0078	0.895	
	2.5	30	+	0.0816±0.0264	0.0582±0.0061	0.714	
	5	30	-	0.153±0.018	0.154±0.004	1.01	
	5	30	+	0.203±0.006	0.164±0.004	0.808	
^{3}H-Metformin	4	10	-	1.71±0.04	4.86±0.15	2.85	Likely
	4	10	+	1.12±0.07	1.00±0.05	0.898	

[a] After incubation at 0.25 µM icotrokinra, measured icotrokinra concentrations in the samples were below the LLOQ of 0.000263 µM. Therefore, data are not shown in the table.

LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; MATE = multidrug and toxin extrusion transport; MDCK-II = Madin Darby Canine Kidney cells

2.6.5.15 H 薬物動態試験：MATE2-K を介した輸送

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14279
Location in CTD	4.2.2.6.7
Type of Study	Human MATE2-K-mediated transport in vitro
Method	MDCK-II parental and MATE2-K-transfected cells were seeded onto 24-well cell culture plates at a density of 625,000 cells/well. The experiment was started by adding transport medium containing icotrokinra (0.25 to 5 µM) or the reference compound ^{3}H-metformin (4 µM) in the absence or presence of pyrimethamine (100 µM). Cells were incubated for 5, 10, and 30 minutes (10 minutes for ^{3}H-metformin). Experiments were performed in triplicate. Samples were analyzed using LC-MS/MS for icotrokinra and by liquid scintillation counting for ^{3}H-metformin.
Tabulated Results	

Test Compound	**Nominal Concentration (µM)** [a]	**Incubation Time (minutes)**	**-/+ Inhibitor Pyrimethamine (100 µM)**	**Uptake in MDCK-II-Mock Cells (pmol/mg protein/min)**	**Uptake in MDCK-II-MATE2-K Cells (pmol/mg protein/min)**	**Dynamic Range [Uptake in Transfected Cells/ Uptake in Parental Cells]**	**Substrate**
Icotrokinra	2.5	5	-	0.523±0.168	0.382±0.075	0.731	Not likely
	2.5	5	+	0.396±0.026	0.431±0.097	1.09	
	5	5	-	0.701±0.019	0.864±0.253	1.23	
	5	5	+	0.913±0.043	0.734±0.004	0.804	
	2.5	10	-	0.328±0.014	0.233±0.061	0.710	
	2.5	10	+	0.305±0.113	0.190±0.055	0.622	
	5	10	-	0.564±0.063	0.431±0.040	0.763	
	5	10	+	0.597±0.041	0.457±0.076	0.765	
	2.5	30	-	0.0826±0.0125	0.338±0.045	4.09 [b]	
	2.5	30	+	0.0816±0.0264	0.257 [c]	3.15 [b]	
	5	30	-	0.153±0.018	0.616 [c]	4.03 [b]	
	5	30	+	0.203±0.006	0.699±0.044	3.45 [b]	
^{3}H-Metformin	4	10	-	1.71±0.04	3.90±0.17	2.28	Likely
	4	10	+	1.12±0.07	1.06±0.06	0.948	

[a] After incubation at 0.25 µM icotrokinra, measured icotrokinra concentrations in the samples were below the LLOQ of 0.000263 µM. Therefore, data are not shown in the table.

[b] Uptake in the mock cells decreased about 3-fold after 30 minutes of incubation compared to the 10-minute incubation, which could have led to the dynamic ranges greater than 2 with the 30-minute incubation.

[c] n=2

LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; MATE = multidrug and toxin extrusion transport; MDCK-II = Madin Darby Canine Kidney cells; n = number of replicates

Confidential

2.6.5.15 I 薬物動態試験：BCRP を介した輸送

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14279						
Location in CTD	4.2.2.6.7						
Type of Study	Human BCRP-mediated transport in vitro						
Method	LLC-PK1 parental and BCRP-transfected cells were seeded onto 24-well cell culture inserts at a density of 100,000 cells/well. The experiment was started by adding transport medium containing icotrokinra (0.25 to 5 µM) or the reference compound ^{3}H-prazosin (1 µM) in the absence or presence of Ko143 (1 µM). Cells were incubated for 240 minutes (90 minutes for ^{3}H-prazosin). Experiments were performed in triplicate. Samples were analyzed using LC-MS/MS for icotrokinra and by liquid scintillation counting for ^{3}H-prazosin.						
Tabulated Results							
Test Compound	**Cell Line**	**Nominal Concentration (µM)**	**-/+ Inhibitor Ko143 (1 µM)**	**P_{app} A-B (x 10^{-6} cm/sec)**	**P_{app} B-A (x 10^{-6} cm/sec)**	**Efflux Ratio (B-A/A-B)**	**Substrate**
Icotrokinra	LLC-PK1-Mock	0.25 [a]	-	1.22±0.23	0.0406	0.0334	Not likely
		0.25 [a]	+	1.75±0.13	0.0397±0.0039	0.0227	
		2.5	-	1.49±0.22	0.0642±0.0316	0.0430	
		2.5	+	1.66 [b]	0.0639 [c]	0.0384 [c]	
		5	-	1.94±0.58	0.0498±0.0020	0.0256	
		5	+	2.10±0.27	0.0529±0.0020	0.0252	
	LLC-PK1-BCRP	0.25 [a]	-	0.825±0.248	0.378 [c]	0.458[c]	
		0.25 [a]	+	2.15±0.60	0.00489 [c]	0.00227[c]	
		2.5	-	1.61±0.37	0.0248±0.0038	0.0154	
		2.5	+	1.15±0.19	0.0240±0.0013	0.0209	
		5	-	2.03±1.14	0.0204±0.0028	0.0100	
		5	+	1.29±0.19	0.0186±0.0024	0.0145	
^{3}H-Prazosin	LLC-PK1-Mock	1	-	13.8±0.8	25.0±4.1	1.81	Likely
		1	+	19.3±0.8	21.5±3.3	1.12	
	LLC-PK1-BCRP	1	-	4.05±0.27	43.8±3.2	10.8	
		1	+	18.1±0.4	25.3±1.8	1.39	

[a] After incubation at 0.25 µM nominal concentration, measured icotrokinra concentrations in the samples were close to or below the LLOQ of 0.0000527 µM. Therefore, data should should be interpreted with caution.

[b] n=2

[c] n=1

- = not applicable/not determined; A-B = apical-to-basolateral direction; B-A = basolateral-to-apical direction; BCRP = breast cancer resistance protein; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLC-PK1 = Lilly Laboratories Cell porcine kidney-1; LLOQ = lower limit of quantitation; n = number of replicates; P_{app} = apparent permeability

2.6.5.15 J 薬物動態試験：P-gp の阻害

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK13809				
Location in CTD	4.2.2.6.6				
Type of Study	Assessment of potential inhibition of P-gp in LLC-PK1-MDR1 cell monolayers, an in vitro P-gp (MDR1) transport model				
Method	LLC-PK1-MDR1 cells were seeded on 24-well cell culture inserts at 100,000 cells/cm^2. The potential inhibitory effect of icotrokinra on P-gp activity was determined using ^{3}H-digoxin, a probe P-gp substrate, in the absence or presence of icotrokinra (1 to 600 µM). Experiments were performed in triplicate. Physical integrity of the cell monolayer in the absence or presence of icotrokinra (1 to 600 µM) was examined using a paracellular marker, ^{14}C-mannitol. Sample analysis was performed by liquid scintillation counting.				
Tabulated Results					
	Transport of ^{14}C-Mannitol (5 µM)	**Transport of ^{3}H-Digoxin (10 µM)**			
Test Compound	**P_{app} A-B (nm/sec)**	**P_{app} A-B (nm/sec)**	**P_{app} B-A (nm/sec)**	**Efflux Ratio**	**% Inhibition by Icotrokinra**
Icotrokinra (0 µM)	4.55±0.57	9.01±1.23	141.20±8.35	15.7	0.0%
Icotrokinra (1 µM)	4.32±0.62	8.04±0.90	137.90±12.71	17.2	9.4%
Icotrokinra (3 µM)	4.19±0.36	8.45±1.03	140.30±9.98	16.6	6.0%
Icotrokinra (10 µM)	4.83±0.61	9.03±0.69	145.81±16.26	16.2	3.0%
Icotrokinra (30 µM)	4.80±0.57	9.26±0.56	142.25±9.37	15.4	-2.0%
Icotrokinra (100 µM)	5.33±0.41	10.17±1.93	148.94±17.68	14.6	-6.5%
Icotrokinra (300 µM)	4.72±0.89	9.07±1.87	140.53±13.38	15.5	-1.1%
Icotrokinra (600 µM)	6.07±0.34	8.55 [a]	141.24±15.15	16.5	5.4%

[a] n=2

LLC-PK1 = Lilly Laboratories Cell porcine kidney-1; MDR1 = multidrug resistance protein 1; n = number of replicates; P_{app} A-B = apparent permeability from apical-to-basolateral direction; P_{app} B-A = apparent permeability from basolateral-to-apical direction; P-gp = P-glycoprotein (MDR1)

Confidential

2.6.5.15 K 薬物動態試験：トランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1，MATE2-K，BCRP，BSEP）の阻害

Test Article: Icotrokinra (JNJ-77242113)

Study No.	FK14279
Location in CTD	4.2.2.6.7
Type of Study	In vitro inhibition of human OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP and BSEP
Method	OATP1B1, OATP1B3: HEK293 parental, OATP1B1- and OATP1B3-transfected cells were preincubated for 30 minutes in the absence (solvent control) or in the presence of icotrokinra or positive control inhibitor, followed by 3-minute incubation with probe substrate in the absence or presence of icotrokinra or positive control inhibitor. OAT1 and OCT2: HEK293 parental, OAT1- and OCT2-transfected cells were incubated for 2 minutes (OAT1) or 1 minute (OCT2) with probe substrate in the absence or presence of icotrokinra or positive control inhibitor. OAT3, MATE1, MATE2-K: MDCK-II parental, OAT3-, MATE1- and MATE2-K-transfected cells were incubated for 3 minutes (OAT3) or 10 minutes (MATE1 and MATE2-K) with probe substrate in the absence or presence of icotrokinra or positive control inhibitor. BCRP: LLC-PK1 parental and BCRP-transfected cells were incubated for 90 minutes with probe substrate in the absence or presence of icotrokinra or positive control inhibitor. BSEP: Vesicular membranes overexpressing BSEP were incubated for 5 minutes with probe substrate in the absence or presence of icotrokinra or positive control inhibitor. Incubation samples were analyzed using LC-MS/MS for icotrokinra and by liquid scintillation counting for measurement of radiolabeled compound.

Tabulated Results	**Probe Substrate**	**Positive Control Inhibitor**		**Icotrokinra**		
			Inhibition (% Solvent Control)	**Measured Concentrations (µM) [a]**	**Max Inhibition (% Solvent Control)**	**IC_{50} (µM)**
OATP1B1	1 µM ^{3}H-estradiol-17β-glucuronide	25 µM rifampicin	97.8 ± 0.2	0, 0.00856, 0.0882, 0.534, 1.94, 8.11, 24.7	43.9 ± 5.6	- [b]
OATP1B3	1 µM ^{3}H-estradiol-17β-glucuronide	25 µM rifampicin	99.3 ± 0.3	0, 0.00855, 0.0705, 0.536, 2.00, 8.32, 24.2	48.0 ± 4.4	- [b]
OAT1	5 µM ^{14}C-para-aminohippuric acid	300 µM probenecid	95.7 ± 0.2	0, 0.0252, 0.111, 0.597, 2.38, 8.16, 22.5	-8.08 ± 3.89	- [b]
OAT3	1 µM ^{3}H-estrone-3-sulfate	300 µM probenecid	96.4 ± 1.5	0, 0.0111, 0.0851, 0.545, 2.12, 7.56, 26.2	5.19 ± 6.30	- [b]
OCT2	10 µM ^{3}H-metformin	300 µM quinidine	92.0 ± 1.2	0, 0.0174, 0.0870, 0.522, 2.01, 6.75, 22.7	-2.42 ± 14.73	- [b]
MATE1	4 µM ^{3}H-metformin	100 µM pyrimethamine	104 ± 3	0, 0.00366, 0.0589, 0.451, 1.99, 6.96, 22.5	0.0506 ± 9.6000	- [b]
MATE2-K	4 µM ^{3}H-metformin	100 µM pyrimethamine	103 ± 4	0, 0.00389, 0.0493, 0.453, 1.91, 7.38, 22.2	8.83 ± 10.36	- [b]
BCRP	1 µM ^{3}H-prazosin	1 µM Ko143	87.1 [c]	0, 0.0558, 0.182, 0.637, 2.04, 8.48, 24.8	14.8 [c]	- [b]
BSEP	1 µM ^{3}H-taurocholic acid	10 µM Cyclospirin A	97.5 ± 1.3	0, 0.0977, 0.290, 0.911, 2.94, 9.20, 29.7	13.9 ± 5.5	- [b]

[a] Measured in triplicates. Only mean values are shown. Corresponding nominal incubation concentrations were 0. 0.1, 0.3, 1, 3, 10 and 30 µM, respectively.
[b] Above the highest tested concentration
[c] Based on efflux ratios calculated from the mean P_{app} A-B and P_{app} B-A values in the absence or presence of icotrokinra, therefore, no standard deviations are available.
- = not applicable/not determined; BCRP = breast cancer resistance protein; BSEP = bile-salt export pump; HEK = human embryonic kidney; IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration; LLC-PK1 = Lilly Laboratories Cell porcine kidney-1; MATE = multidrug and toxin extrusion transporter; MDCK-II = Madin Darby Canine Kidney cell lines; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P_{app} A-B = apparent permeability apical-to-basolateral direction; P_{app} B-A = apparent permeability basolateral-to-apical direction

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

No studies conducted.