オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.6.4　薬物動態試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 1
2.6.4.1 まとめ 1
2.6.4.1.1 主な試験及び参考にした試験 1
2.6.4.2 分析法 3
2.6.4.2.1 放射性標識化合物 6
2.6.4.3 吸収 6
2.6.4.3.1 単回投与時の薬物動態 6
2.6.4.3.1.1 マウス 6
2.6.4.3.1.2 ラット 7
2.6.4.3.1.3 イヌ 8
2.6.4.3.2 バリシチニブの遊離塩基及びリン酸塩の曝露量比較試験 9
2.6.4.3.2.1 マウス 9
2.6.4.3.2.2 ラット 9
2.6.4.3.3 トキシコキネティクス 10
2.6.4.3.3.1 マウス 10
2.6.4.3.3.2 ラット 11
2.6.4.3.3.3 ウサギ 13
2.6.4.3.3.4 イヌ 14
2.6.4.4 分布 15
2.6.4.4.1 組織分布 15
2.6.4.4.2 蛋白結合 16
2.6.4.4.3 血球移行 16
2.6.4.4.4 胎盤通過 16
2.6.4.5 代謝 17
2.6.4.5.1 In vitro 代謝 17
2.6.4.5.2 In vivo 代謝 18
2.6.4.5.2.1 マウス 18
2.6.4.5.2.2 ラット 20
2.6.4.5.2.3 ウサギ 21
2.6.4.5.2.4 イヌ 22
2.6.4.6 排泄 24
2.6.4.6.1 マウス 24
2.6.4.6.2 ラット 24
2.6.4.6.3 イヌ 25
2.6.4.6.4 ラットにおける乳汁中排泄 25
2.6.4.7 薬物動態学的相互作用 26
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 26
2.6.4.9 考察及び結論 26
2.6.4.10 図表 27
2.6.4.11 参考文献 27

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

バリシチニブ（INCB028050 又は LY3009104）を CD-1 マウス、Sprague-Dawley ラット、ニュージーランドホワイト（NZW）ウサギ及びビーグル犬に単回及び反復経口投与したときの薬物動態（PK）／トキシコキネティクス（TK）を評価し、バリシチニブの吸収、分布、代謝及び排泄について検討した。ほとんどの試験において、バリシチニブのリン酸塩を投与したが、マウスの 1 ヵ月間反復投与毒性試験、がん原性試験、並びに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、バリシチニブの遊離塩基を投与した。バリシチニブのリン酸塩及び遊離塩基の投与後の曝露量に差はなかった。経口投与の試験では溶媒として 0.5%メチルセルロースを使用した。試験結果の要約を以下に示す。

- マウス、ラット及びイヌを用いた単回投与時の薬物動態試験及びマウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いた反復投与時の TK 試験において、バリシチニブの吸収は良好であり、用量増加に伴って曝露量は増加したものの、一貫した用量比例性は認められなかった。
- 全体として、反復投与後の曝露量は単回投与後の曝露量に比べて低いか、又は同程度であったことから、マウス、ラット及びイヌにバリシチニブを 1 日 1 回反復投与しても蓄積しないことが示された。
- 妊娠ウサギでは反復投与により蓄積（3 倍未満）が認められた。
- マウス、ラット及びイヌにおける薬物動態パラメータの性差はわずかであった。
- マウス及びラットにバリシチニブの遊離塩基又はリン酸塩投与後の曝露量［最高血漿（血液）中濃度（C_{max}）及び血漿（血液）中濃度－時間曲線下面積（AUC）］に生物学的に意味のある差は認められなかった。
- ラットを用いた分布試験でバリシチニブは広範な組織に分布した。
- マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿を用いた in vitro 試験でバリシチニブは中等度（45%～56%）の蛋白結合を示した。
- マウス、ラット及びイヌに[^{14}C]-バリシチニブを投与したとき、血漿中では主に未変化体として存在していた。
- ヒト血漿中に代謝物は認められなかった。ヒトの尿・糞中に認められたバリシチニブの代謝物は、バリシチニブの毒性評価に用いた動物種においても確認され、マウス、ラット又はイヌの少なくとも 1 種類以上の生体試料（血漿、尿、糞、胆汁）中に認められ、毒性試験に使用した動物種がヒトと同じ代謝物に曝露されたことが示された。
- マウス、ラット及びイヌに[^{14}C]-バリシチニブを経口投与した排泄試験において、バリシチニブ由来の放射能が尿糞中に排泄され、両試料中の放射能の大部分は未変化体によるものであった。
- 妊娠及び授乳ラットにおいて、[^{14}C]-バリシチニブは胎盤を通過し、乳汁中に排泄された。

2.6.4.1.1 主な試験及び参考にした試験

主な試験及び参考にした試験一覧を以下の表 2.6.4-1 に示した。また、詳細な成績を CTD 第 2.6.5 項に示した。バリシチニブの開発初期に実施された放射性標識体を用いたマウス、ラット及びイヌの試験の一部については、再試験を実施し、バリシチニブの代謝物の詳細な評価を行っ

た。本項（CTD 第 2.6.4 項）では、主な試験のみについて記載し、参考にした試験に関しては記載しなかった。INCB028050 及び LY3009104 はいずれもバリシチニブを意味しており、以下本項では INCB028050 及び LY3009104 を「バリシチニブ」と記載した。

表 2.6.4-1 主な試験及び参考にした試験の一覧

主な試験			
試験の種類／動物種	報告書番号	添付資料番号	報告書の内容
吸収／PK/TK			
マウス	DMB-09-11-1	4.2.2.5.1	[^{14}C]-バリシチニブリン酸塩を単回経口投与したときの排泄、マスバランス及び薬物動態
	8238696	4.2.2.2.5	[^{14}C]-バリシチニブリン酸塩 50 mg/kg を単回経口投与したときの総放射能及びバリシチニブの血漿中動態、排泄並びに代謝
	MAKR12_8278998	4.2.2.2.3	rasH2 マウスにバリシチニブ遊離塩基（LY3009104）又はリン酸塩（LSN3009106）を 7 日間反復経口投与したときのバリシチニブの薬物動態
	8268827	4.2.3.2.11	バリシチニブ遊離塩基の 1 ヵ月間反復経口投与毒性及び TK 試験
	8291245	4.2.3.4.2.1	バリシチニブ遊離塩基による 001178-T マウスを用いたがん原性及び TK 試験（6 ヵ月間反復経口投与によるがん原性試験）
ラット	DMB-08-200-1	4.2.2.2.1	[^{14}C]-バリシチニブリン酸塩を単回経口又は静脈内投与したときの吸収及び排泄
	8238695	4.2.2.2.6	[^{14}C]-バリシチニブリン酸塩 25 mg/kg を単回経口投与したときの総放射能及びバリシチニブの血漿中動態、代謝並びに排泄
	RAUV11_8259423	4.2.2.2.4	バリシチニブを遊離塩基（LY3009104）又はリン酸塩（LSN3009106）として 7 日間経口投与したときの薬物動態
	RAJH13_8287-365	4.2.2.2.7	[^{13}C]-バリシチニブを静脈内トレーサーとし、[^{12}C]-バリシチニブ及び[^{13}C]-バリシチニブ（LSN3194004）を経口投与したときの曝露量及び絶対的バイオアベイラビリティ
	T07-11-01	4.2.3.2.4	バリシチニブリン酸塩の 28 日間反復経口投与毒性及び TK 試験並びに 1 ヵ月間回復性試験
	T08-04-05	4.2.3.2.6	バリシチニブリン酸塩の 6 ヵ月間反復経口投与毒性及び TK 試験並びに 6 週間回復性試験
	T08-07-01	4.2.3.5.2.1	バリシチニブリン酸塩による胚・胎児発生に関する試験及び TK 試験
	[redacted]-353280	4.2.3.5.3.1	バリシチニブ遊離塩基による出生前及び出生後の発生に関する試験並びに TK 試験
	[redacted]-353240	4.2.3.5.1.1	バリシチニブリン酸塩による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに TK 試験
	8253534	4.2.3.4.1.1	バリシチニブ遊離塩基による 2 年間がん原性試験及び TK 試験
ウサギ	T08-07-02	4.2.3.5.2.3	バリシチニブリン酸塩による胚・胎児発生に関する試験及び TK 試験
イヌ	DMB-09-10-1	4.2.2.5.2	[^{14}C]-バリシチニブリン酸塩を単回経口投与したときの排泄及びマスバランス
	8238697	4.2.2.2.2	[^{14}C]-バリシチニブリン酸塩 0.5 mg/kg（20 μCi/kg）を単回経口投与したときの薬物動態、代謝及び排泄
	T07-12-03	4.2.3.2.7	バリシチニブリン酸塩の 28 日間反復経口投与毒性及び TK 試験並びに 4 週間回復性試験
	T08-04-04	4.2.3.2.9	バリシチニブリン酸塩の 6 ヵ月間反復経口投与毒性及び TK 試験並びに 6 週間回復性試験
	8221785	4.2.3.2.10	バリシチニブリン酸塩の 9 ヵ月間反復強制経口投与毒性及び TK 試験並びに 6 週間回復性試験
分布			
In vitro / ex vivo	DMB-09-41-1	4.2.2.3.2	マウス及びウサギ血漿を用いた in vitro 及び ex vivo 蛋白結合
	DMB-08-14-1	4.2.2.3.3	ラット、イヌ及びヒト血漿及び血清を用いた in vitro 及び ex vivo 蛋白結合
ラット	DMB-08-199-1	4.2.2.3.1	雄 Sprague-Dawley ラット及び雌雄 Long-Evans ラットに[^{14}C]-バリシチニブリン酸塩（25 mg/kg）を単回経口投与したときの全身オートラジオグラフィーによる組織分布
	8283896	4.2.2.3.4	妊娠及び授乳中ラットに[^{14}C]-バリシチニブリン酸塩 25 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の胎盤通過、体内動態及び乳汁中排泄

（続く）

表 2.6.4-1 主な試験及び参考にした試験の一覧（続き）

主な試験			
試験の種類／動物種	報告書番号	添付資料番号	報告書の内容
代謝			
In vitro	DMB-08-20-1	4.2.2.4.1	バリシチニブの in vitro 代謝
マウス	8238696-INCB028050	4.2.2.4.2	[14C]-バリシチニブリン酸塩を単回経口投与したときの代謝のまとめ（8238696ME 及び DMB-09-90-1 試験）
ラット	8238695_7456274	4.2.2.4.3	胆管カニューレ装着又は非装着ラットに[14C]-バリシチニブリン酸塩を単回経口投与したときの代謝のまとめ（8238695ME 及び DMB-08-207-1 試験）
ウサギ	DMB-08-211-1	4.2.2.4.4	バリシチニブリン酸塩を反復経口投与したときのウサギ血漿中の代謝物同定
イヌ	8238697_64232	4.2.2.4.5	[14C]-バリシチニブリン酸塩を単回経口投与したときの代謝（8238697ME 及び DMB-08-209-1 試験）
排泄			
マウス	DMB-09-11-1	4.2.2.5.1	[14C]-バリシチニブリン酸塩を単回経口投与したときの排泄、マスバランス及び薬物動態
	8238696	4.2.2.2.5	[14C]-バリシチニブリン酸塩 50 mg/kg を単回経口投与したときの総放射能及びバリシチニブの血漿中動態、排泄並びに代謝
ラット	DMB-08-200-1	4.2.2.2.1	[14C]-バリシチニブリン酸塩を経口又は静脈内投与したときの吸収及び排泄
	8238695	4.2.2.2.6	[14C]-バリシチニブリン酸塩 25 mg/kg を単回経口投与したときの総放射能及びバリシチニブの血漿中動態、代謝並びに排泄
	8283896	4.2.2.3.4	妊娠及び授乳中ラットに[14C]-バリシチニブリン酸塩 25 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の胎盤通過、体内動態及び乳汁中排泄
イヌ	DMB-09-10-1	4.2.2.5.2	[14C]-バリシチニブリン酸塩を単回経口投与したときの排泄及びマスバランス
	8238697	4.2.2.2.2	[14C]-バリシチニブリン酸塩 0.5 mg/kg（20 µCi/kg）を単回経口投与したときの薬物動態、代謝及び排泄
参考にした試験			
試験の種類／動物種	報告書番号	添付資料番号	報告書の内容
吸収／PK/TK			
ラット	RAOK11_8253128	4.2.2.2.9	バリシチニブ遊離塩基を経口又は静脈内投与、もしくはバリシチニブリン酸塩（LSN3009106）を経口投与したときの薬物動態

略語：PK = 薬物動態、TK = トキシコキネティクス

2.6.4.2 分析法

バリシチニブの開発中、複数の方法を用いて PK 及び TK 試験で得られた試料を分析した（表 2.6.4-2）。開発初期に実施した試験及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠した非臨床試験で得られた試料の分析は、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて Incyte Corporation（米国デラウェア州ウィルミントン）で実施した。開発後期には、GLP に準拠した非臨床試験で使用する LC-MS/MS 法のバリデーションを、マウス、ラット及びイヌ試料を用いて [redacted]（米国インディアナ州インディアナポリス）で実施した。すべての GLP 試験で内部標準物質として[13C]安定同位体標識化合物を使用した。さらに、選択した試験のマウス、ラット及びイヌ血漿試料を用いて incurred sample reanalysis（実試料を用いた定量値の再現性確認：ISR）を実施した。すべての ISR 試料があらかじめ設定された判定基準（ISR により得られた定量値が初回定量値の±20%であること）を満たしたことが確認された。各生体試料の定量可能範囲、精度及び真度、並びに試料の安定性データを表 2.6.4-2 に示した。

表 2.6.4-2 マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿の分析法バリデーション

分析法バリデーションの報告書	試験（添付資料番号）	定量対象物質	定量可能範囲（ng/mL）	精度	真度	安定性データ
マウス血漿						
8232102 (4.2.2.1.1)	8238696 (4.2.2.2.5) MAKR12_8278998 (4.2.2.2.3) 8268827 (4.2.3.2.11)	バリシチニブ	0.350～875	1.0%～3.7%	−6.4%～5.7%	室温で 26 時間 −20°C 及び−70°C で凍結／融解 5 回 −20°C で 381 日間 −70°C で 184 日間
DMB-09-31-1 (4.2.2.1.2)	T08-07-05 (4.2.3.1.1) T08-05-05 (4.2.3.1.2) T08-07-08 (4.2.3.2.1) T08-09-01 (4.2.3.2.3)	バリシチニブ	7.4284～14856.8[c]	4.8%～6.3%	−6.9%～5.0%	室温で 24 時間 −80°C で凍結／融解 3 回 −80°C で 134 日間
ラット血漿						
8232101 (4.2.2.1.3)	8238695 (4.2.2.2.6) RAOK11_8253128 (4.2.2.2.9) RAUV11_8259423 (4.2.2.2.4) 8253534 (4.2.3.4.1.1) [redacted]-353240 (4.2.3.5.1.1) [redacted]-353280 (4.2.3.5.3.1) DMB-08-199-1 (4.2.2.3.1)	バリシチニブ	0.350～875	1.8%～5.4%	−0.70%～2.9%	室温で 24 時間 −20°C で凍結／融解 5 回 −70°C で凍結／融解 3 回 −20°C 及び−70°C で 367 日間
DMB-08-11-2 (4.2.2.1.4)	T07-11-01 (4.2.3.2.4) T07-12-07 (4.2.1.3.3) T08-04-05 (4.2.3.2.6) T08-05-02 (4.2.3.5.2.2) T08-07-01 (4.2.3.5.2.1)	バリシチニブ	0.37142～928.55[c]	3.9%～11.6%	−6.7%～1.0%	室温で 24 時間 −70°C で凍結／融解 3 回 −70°C で 88 日間
130793VKJB_EII_DBA1-R2[a] (4.2.2.1.5)	RAJH13_8287-365 (4.2.2.2.7)	バリシチニブ LSN3194004 （[13C]-バリシチニブ）	0.1～100 0.002～2	1.85%～7.13% 1.34%～6.74%	−6.65%～4.68% −3.50%～4.87%	室温で 24 時間 −70ºC で 20 日間

（続く）

表 2.6.4-2 マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿の分析法バリデーション（続き）

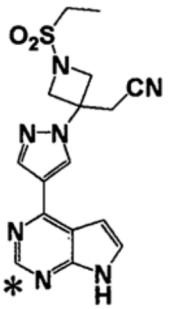
分析法バリデーションの報告書	試験（添付資料番号）	定量対象物質	定量可能範囲（ng/mL）	精度	真度	安定性データ
ラット血漿（続き）						
130730VKJB_EII_DBA1-R2[b] (4.2.2.1.6)	RAJH13_8287-365 (4.2.2.2.7)	バリシチニブ	0.002～2	1.37%～7.10%	−15.50%～3.07%	室温で 24 時間 −70ºC で 113 日間
		LSN3194004 ([13C]-バリシチニブ)	0.002～2	1.29%～6.13%	−18.50%～2.98%	
ウサギ血漿						
DMB-15-86-1 (4.2.2.1.7)	T08-05-03 (4.2.3.5.2.5)	バリシチニブ	9.2855～9285.5[c]	2.2%～8.0%	−5.4%～6%	室温で 24 時間 −70°C で凍結／融解 3 回
イヌ血漿						
8235135 (4.2.2.1.8)	8238697 (4.2.2.2.2)	バリシチニブ	0.350～875	2.2%～3.4%	1.0%～7.9%	室温で 28 時間 −20°C 及び−70°C で凍結／融解 5 回 −20°C 及び−70°C で 407 日間
DMB-08-12-2 (4.2.2.1.9)	T07-11-14 (4.2.1.3.2) T07-12-03 (4.2.3.2.7)	バリシチニブ	0.37142～928.55[c]	4.3%～12.3%	−5.4%～2.0%	室温で 24 時間 −70°C で凍結／融解 3 回 −70°C で 157 日間

[a] RAJH13_8287-365 試験の経口投与群の試料の定量には、分析法 130793VKJB_EII_DBA1-R2 を使用した。
[b] RAJH13_8287-365 試験の静脈内投与群の試料の定量には、分析法 130730VKJB_EII_DBA1-R2 を使用した。
[c] バリシチニブの分子量（371.42）よりデータをμM 又は nM から ng/mL に変換した。

2.6.4.2.1 放射性標識化合物

評価資料：LY3009104 C14 Synthesis-Quotient (4.2.2.1.11), 14C-Synthesis-PE (4.2.2.1.12), C14 Synthesis-PE-Lilly (4.2.2.1.13)

In vivo マスバランス及び代謝試験に使用するため、放射性標識バリシチニブを合成した。[^{14}C]標識はバリシチニブ分子の 7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine 部分の 2 位に導入した（図 2.6.4-1 のアスタリスク）。非臨床試験で使用する放射性標識体は 3 回合成した。標識体合成の報告書は 3 報である。3 回いずれの合成においても、放射化学的純度は 98.1%以上、不純物の最大含有率は 0.6%以下、化学的純度は 99.3%以上であった。



[^{14}C]標識位置をアスタリスク（＊）で示す。

図 2.6.4-1 [^{14}C]-バリシチニブの構造

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与時の薬物動態

マウス、ラット及びイヌにバリシチニブを単回経口投与したときの薬物動態を評価した。本項では、[^{14}C]-バリシチニブリン酸塩を用いたマウス、ラット及びイヌ試験、並びにヒトにおける絶対的バイオアベイラビリティ試験をサポートするために行ったラットの試験（RAJH13_8287-365 試験）について記載した。なお、これらの試験を表 2.6.4-1 に示している。

2.6.4.3.1.1 マウス

評価資料：DMB-09-11-1 (4.2.2.5.1); 概要表 2.6.5.3A

DMB-09-11-1 試験では、雌雄の CD-1 マウスにバリシチニブを投与したときの薬物動態を評価した。0.5%メチルセルロース溶液を溶媒とし、[^{14}C]-バリシチニブ 50 mg/kg（200 μCi/kg）をマウスに単回経口投与し、投与後 48 時間まで、各時点につき雌雄各 3 例から血液を採取した。血液及び血漿中の[^{14}C]-バリシチニブ由来放射能濃度を液体シンチレーションカウンターで測定し、雌雄別に薬物動態パラメータを評価した（表 2.6.4-3）。

すべてのパラメータは雌雄のマウスで類似していた。[^{14}C]-バリシチニブを経口投与したときの総放射能の吸収は速やかで、最初の採血時点である投与 1 時間後に最高濃度に達した。血液及び血漿中で C_{max} は類似していた。血漿中放射能濃度は経時的に低下し、投与 24 時間後には定量下限未満となった。

2.6.4.3.1.2 ラット

評価資料：DMB-08-200-1 (4.2.2.2.1); 概要表 2.6.5.3A、
RAJH13_8287-365 (4.2.2.2.7); 概要表 2.6.5.3E

DMB-08-200-1 試験では、雌雄の Sprague-Dawley ラットにバリシチニブを投与したときの薬物動態を評価した。0.5%メチルセルロース溶液を溶媒とし、ラットに[^{14}C]-バリシチニブを 25 mg/kg（100 μCi/kg）の用量で単回経口投与し、投与後 24 時間まで、各時点につき雌雄各 3 例から血液を採取した。血液及び血漿中の[^{14}C]-バリシチニブ由来放射能濃度を液体シンチレーションカウンターで測定し、雌雄別に薬物動態パラメータを評価した（表 2.6.4-3）。

すべてのパラメータは、雌雄のラットでおおむね類似し、血液と血漿の間でも類似していた。[^{14}C]-バリシチニブ由来放射能濃度は、最初の採血時点である投与 1 時間後に最高濃度に達し、吸収が速やかであることが示された。血漿中放射能濃度は投与 24 時間後までに、1 時間値の 1%未満にまで低下した。

表 2.6.4-3 マウス及びラットに[^{14}C]-バリシチニブを経口投与したときの放射能の薬物動態パラメータ

PK パラメータ	マウス				ラット			
	雄		雌		雄		雌	
	^{14}C 血漿	^{14}C 血液	^{14}C 血漿	^{14}C 血液	^{14}C 血漿	^{14}C 血液	^{14}C 血漿	^{14}C 血液
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng eq*hr/g)[a]	32.412[b]	NA	35.749[b]	NA	11700	10575	15239	15017
C_{max} (ng eq/g) ± SD	11.901 ± 2.764	9.775 ± 2.406	8.870 ± 2.123	7.530 ± 2.021	3890 ± 650	3470 ± 420	5410 ± 870	5210 ± 820
T_{max} (hr)	1	1	1	1	1	1	1	1
半減期 (hr)	1.1	NA	1.2	NA	8.23	9.5	5.15	6.42

略語：$AUC_{0\text{-}24hr}$ = 0 時間から 24 時間までの血漿（血液）中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿（血液）中濃度、NA = 該当なし、SD = 標準偏差、T_{max} = 最高血漿（血液）中濃度到達時間

[a] 雌雄それぞれの平均濃度を用いて作成した曲線から算出した。

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

値は平均値、n = 3／性別／時点。

ヒトにおける絶対的バイオアベイラビリティ試験の JAGM 試験（CTD 第 2.7.1 項）に先立って、ラットを用いた絶対的バイオアベイラビリティ試験（RAJH13_8287-365 試験）を実施した。本試験は 2 群で構成され、第 1 群のラットには、バリシチニブ非標識体 2 mg/kg を単回経口投与すると同時に、[^{13}C]-バリシチニブ 2.26 μg/kg を 1 mL/kg/hr の速度で 30 分間静脈内に持続投与した。[^{13}C]-バリシチニブには 4 つの[^{13}C]安定同位体が導入され、その標識位置は[^{14}C]-バリシチニブを用いた試験の ^{14}C の位置とは異なった。経口投与時に想定される T_{max} が 30 分であることから 30 分間を持続投与時間に設定した。第 2 群のラットには、バリシチニブ非標識体（4 μg/kg/mL）及び[^{13}C]-バリシチニブ（4 μg/kg/mL）を等量混合し（各薬物 2 μg/kg の用量）、1 mL/kg/hr の速度で 30 分間静脈内に持続投与した。本試験の両群で、投与開始 0.08～24 時間後までに各時点 3 例から採血を行った。バリシチニブ非標識体及び[^{13}C]-バリシチニブ投与後の血漿中濃度を LC-MS/MS 法で測定し、ノンコンパートメント解析により両薬物の薬物動態パラメータを算出した。この分析法では、バリシチニブ非標識体及び[^{13}C]-バリシチニブの血漿中濃度は 2.0 pg/mL まで定量可能であった。

算出した薬物動態パラメータ（絶対的バイオアベイラビリティを含む）を表 2.6.4-4 に示した。第 2 群（非標識体及び標識体混合体の静脈内投与）で得られた結果から、ラットにおいて、[^{13}C]-バリシチニブはバリシチニブ非標識体と同様の動態を示し、ヒトでの絶対的バイオアベイラビリティ試験でマイクロドーズトレーサーとして使用できることが確認された。全薬物動態パラメータを CTD 第 2.6.5 項に示す。

表 2.6.4-4 ラットにバリシチニブ（LY3009104）又は[^{13}C]-バリシチニブ（LSN3194004）を経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

PK パラメータ	第 1 群		第 2 群	
	バリシチニブ 2000 μg/kg（経口投与）	[^{13}C]-バリシチニブ 2.26 μg/kg[a]（静脈内持続投与）	バリシチニブ 2.96 μg/kg[b]（静脈内持続投与）	[^{13}C]-バリシチニブ 2.40 μg/kg[c]（静脈内持続投与）
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (pg*hr/mL)	199782	420	450	316
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (pg*hr/mL)	200000	422	451	317
C_{max} (pg/mL) ± SD	65903 ± 9524	900 ± 41	1182 ± 730	636 ± 35
半減期 (hr)	2.57	0.81	1.17	1.19
T_{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	0.5
IV Cl (mL/min/kg)	NA	79	73.9	105.2
バイオアベイラビリティ（%）	53.8	NA	NA	NA

略語：AUC = 0 時間から投与 24 時間又は無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、Cl = クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、IV = 静脈内投与、NA = 該当なし、SD = 標準偏差、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間

[a] [^{13}C]-バリシチニブの目標用量は 2.0 μg/kg であったが、実際の用量は 2.26 μg/kg であった。

[b] バリシチニブの目標用量は 2.0 μg/kg であったが、実際の用量は 2.96 μg/kg であった。

[c] [^{13}C]-バリシチニブの目標用量は 2.0 μg/kg であったが、実際の用量は 2.40 μg/kg であった。

値は平均値、n = 3／時点。

2.6.4.3.1.3 イヌ

評価資料：8238697 (4.2.2.2.2); 概要表 2.6.5.3A

8238697 試験では、雄ビーグル犬にバリシチニブを投与したときの薬物動態を評価した。イヌ（n = 2）に[^{14}C]-バリシチニブの 0.5%メチルセルロース溶液を 0.5 mg/kg（20 μCi/kg）の用量で単回経口投与し、投与後 48 時間にわたり血液を採取した。血液及び血漿中の放射能濃度は液体シンチレーションカウンターで測定し、血漿中バリシチニブ濃度はバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した。

放射能及びバリシチニブに関して算出した薬物動態パラメータを表 2.6.4-5 に示した。薬物動態パラメータは、血液と血漿で類似していた。[^{14}C]-バリシチニブの吸収は速やかであり、投与 0.75 時間後に T_{max} が認められた。放射能の平均終末相半減期は血液と血漿で類似していたが、バリシチニブ未変化体の半減期に比べて長かった。さらに、血漿中のバリシチニブ未変化体の曝露量が血漿中総放射能曝露量の 74%を占めていたことから、循環血中に代謝物が存在することが示唆された。

表 2.6.4-5 イヌに[^{14}C]-バリシチニブを投与したときの放射能及びバリシチニブの薬物動態パラメータ

PK パラメータ	イヌ		
	雄		
	^{14}C 血漿	^{14}C 血液	バリシチニブ 血漿
AUC_{0-t} (ng eq*hr/g 又は ng*hr/mL)	1360[a]	1460[a]	1020[b]
C_{max} (ng eq/g 又は ng/mL)	241	249	194
T_{max} (hr)	0.75	0.75	0.75
半減期 (hr)	8.15	7.89	3.47

略語：AUC_{0-t} = 0 時間から投与 t 時間後（最終測定時点）までの血漿（血液）中濃度－時間曲線下面積、
C_{max} = 最高血漿（血液）中濃度、T_{max} = 最高血漿（血液）中濃度到達時間
[a] AUC_{0-48hr}
[b] AUC_{0-24hr}
値は平均値、n = 2。

2.6.4.3.2 バリシチニブの遊離塩基及びリン酸塩の曝露量比較試験

がん原性試験並びに出生前及び出生後の発生に関する試験に先立って、バリシチニブの遊離塩基及びリン酸塩の曝露量を比較するために単回投与薬物動態試験 1 試験及び反復投与薬物動態試験 2 試験を行った。本項では、マウス及びラットを用いた反復投与試験についてのみ記載した。

2.6.4.3.2.1 マウス

評価資料：MAKR12_8278998 (4.2.2.2.3); 概要表 2.6.5.4A

MAKR12_8278998 試験では、雌雄の rasH2 マウスにバリシチニブの遊離塩基又はリン酸塩を 1 日 1 回反復経口投与したときの試験 1 日目及び 7 日目の薬物動態を評価した。雄マウスに、バリシチニブの遊離塩基又はリン酸塩 75 mg/kg 又は 300 mg/kg を、雌マウスには、バリシチニブの遊離塩基又はリン酸塩 25 mg/kg 又は 150 mg/kg（リン酸塩の場合は分子量で補正）を 7 日間反復投与し、試験 1 日目及び 7 日目の投与後 24 時間にわたり、1 時点につき各群 4 例のマウスから採血した。血漿中バリシチニブ濃度を LC-MS/MS 法で測定し、試験 1 日目及び 7 日間反復投与後の薬物動態パラメータを算出した。

遊離塩基又はリン酸塩として投与したとき、雌雄ともにバリシチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）に 2 倍以上の差は認められなかった。雌雄マウスにバリシチニブの遊離塩基又はリン酸塩を投与したときの曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量増加に伴って増加し、遊離塩基及びリン酸塩のいずれの投与においても、反復投与による蓄積は認められなかった。遊離塩基又はリン酸塩投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC）比を表 2.6.4-6 に示した。

2.6.4.3.2.2 ラット

評価資料：RAUV11_8259423 (4.2.2.2.4); 概要表 2.6.5.4B

RAUV11_8259423 試験では、雌雄の Sprague-Dawley ラットにバリシチニブの遊離塩基又はリン酸塩を 1 日 1 回反復経口投与したときの試験 1 日目及び 7 日目の薬物動態を評価した。雄ラットには、バリシチニブの遊離塩基 1 mg/kg 又はリン酸塩 8 mg/kg を、雌ラットには、遊離塩基 3 mg/kg 又はリン酸塩 25 mg/kg（リン酸塩の場合は分子量で補正）を 7 日間反復投与し、試験 1 日目及び 7 日目の投与後 24 時間にわたり、1 時点につき各群 4 例のラットから採血した。血漿中

バリシチニブ濃度を LC-MS/MS 法で測定し、試験 1 日目及び 7 日間反復投与後の薬物動態パラメータを算出した。

雌雄ラットにバリシチニブの遊離塩基又はリン酸塩を投与したときの曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量増加に伴って増加し、遊離塩基及びリン酸塩のいずれの投与においても、反復投与による蓄積は認められなかった。遊離塩基又はリン酸塩投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC）比を表 2.6.4-6 に示した。

表 2.6.4-6 マウス及びラットにバリシチニブの遊離塩基又はリン酸塩を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの試験 1 日目及び 7 日目の曝露量（C_{max} 及び AUC）比

動物種／性別	遊離塩基又はリン酸塩の投与量（mg/kg/day）	1 日目		7 日目	
		C_{max} 比（遊離塩基/リン酸塩）	$AUC_{0-\infty}$ 比（遊離塩基/リン酸塩）	C_{max} 比（遊離塩基/リン酸塩）	$AUC_{0-\infty}$ 比（遊離塩基/リン酸塩）
マウス					
雄	75 mg/kg/day	1.02	0.77	0.83	0.63
	300 mg/kg/day	0.95	1.34	0.94	0.92
雌	25 mg/kg/day	0.68	0.90	0.69	0.81
	150 mg/kg/day	0.96	1.28	0.89	1.09
		C_{max} 比（遊離塩基/リン酸塩）	AUC_{0-24hr} 比（遊離塩基/リン酸塩）	C_{max} 比（遊離塩基/リン酸塩）	AUC_{0-24hr} 比（遊離塩基/リン酸塩）
ラット					
雄	1 mg/kg/day	1.07	1.05	1.00	1.10
	8 mg/kg/day	0.62	0.80	0.73	0.95
雌	3 mg/kg/day	0.56	0.88	0.60	0.93
	25 mg/kg/day	0.72	0.78	0.88	0.92

略語：AUC = 0 時間から 24 時間又は無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度

2.6.4.3.3 トキシコキネティクス

マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いた単回投与及び反復投与毒性試験において、バリシチニブの TK を評価した。ほとんどの毒性試験ではバリシチニブのリン酸塩を使用したが、マウスの 1 ヵ月間反復投与毒性試験（8268827 試験）、マウス及びラットを用いたがん原性試験（それぞれ、8291245 及び 8253534 試験）、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験（[redacted]-353280 試験）では、バリシチニブの遊離塩基を投与した。本項では主な反復投与試験について記載した。

2.6.4.3.3.1 マウス

評価資料：8268827 (4.2.3.2.11); 概要表 2.6.7.7B、
8291245 (4.2.3.4.2.1); 概要表 2.6.7.10A

野生型 rasH2 マウスを用いた用量設定試験（8268827 試験）並びに rasH2 マウスを用いた 6 ヵ月間反復投与によるがん原性試験（8291245 試験）において、バリシチニブの TK を評価した。がん原性試験（8291245 試験）で得られた TK パラメータを表 2.6.4-7 及び CTD 第 2.6.5 項に示した。

マウスにおける用量設定試験（8268827 試験）において、バリシチニブは経口投与後速やかに吸収され、T_{max} は投与 0.5～1 時間後に認められた。バリシチニブの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max}）は 75～300 mg/kg の間で用量増加に伴って増加したが、曝露量の増加は用量比を下回った。試験 1 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} 値は、試験 28 日目に比較して低かったが、曝露量比は 2 倍未満であった。検討したいずれの用量（75、150 又は 300 mg/kg）及び試験日についても、曝露量は雄に比べて雌で高かったが、雌雄の曝露量の差はおおむね 2 倍未満であった。

がん原性試験（8291245 試験）において、バリシチニブは経口投与後速やかに吸収され、T_{max} は投与 0.5～2 時間後に認められた。バリシチニブの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max}）は、雄で 15～300 mg/kg、雌で 10～150 mg/kg の間で用量増加に伴って増加したが、用量比例性は認められなかった。雄マウスの $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} 値は、試験 1 日目に比べて試験 176 日目で減少したが（曝露量比は 1/2 倍以下）、300 mg/kg 投与群の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は同程度であった。しかし、雌マウスの全身曝露量には、このような差は認められず、$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} 値は 1 日目と 176 日目で類似していた。以上、雌雄のマウスにバリシチニブ遊離塩基を反復投与しても、血漿中での蓄積は認められなかった。

表 2.6.4-7 マウスにバリシチニブ遊離塩基を 6 ヵ月間反復経口投与したときの TK パラメータ（8291245 試験、試験 176 日目）

パラメータ	投与量 (mg バリシチニブ/kg)					
性別	雄			雌		
用量	15	40	300	10	30	150
$AUC_{0\text{-}24hr}$ ± SEM (ng*hr/mL)	1340 ± 371	2030 ± 213	26400 ± 6840	2470 ± 246	9160 ± 860	37200 ± 4020
C_{max} ± SD (ng/mL)	320 ± 63	768 ± 180	5280 ± 1650	753 ± 255	3780 ± 874	12300 ± 2240

略語：$AUC_{0\text{-}24hr}$ = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、SD = 標準偏差、SEM = 標準誤差
値は平均値、n = 3／性別／群／時点。

2.6.4.3.3.2 ラット

評価資料：T07-11-01 (4.2.3.2.4); 概要表 2.6.7.7D、T08-04-05 (4.2.3.2.6); 概要表 2.6.7.7E、[redacted]-353240 (4.2.3.5.1.1); 概要表 2.6.7.12、T08-07-01 (4.2.3.5.2.1); 概要表 2.6.7.13A、[redacted]-353280 (4.2.3.5.3.1); 概要表 2.6.7.14、8253534 (4.2.3.4.1.1); 概要表 2.6.7.10B

Sprague-Dawley ラットを用いた反復投与試験でバリシチニブの TK を評価した。本項では、1 ヵ月間反復投与試験（T07-11-01 試験）、6 ヵ月間反復投与試験（T08-04-05 試験）、雌雄ラットの受胎能に関する試験（[redacted]-353240 試験）、胚・胎児発生に関する試験（T08-07-01 試験）、出生前及び出生後の発生に関する試験（[redacted]-353280 試験）及び 2 年間のがん原性試験（8253534 試験）における TK について考察した。バリシチニブを最も長期間投与した試験（8253534 試験）で得られた TK パラメータを表 2.6.4-8 に示した。

雌雄の Sprague-Dawley ラットを用いた 28 日間反復投与試験（T07-11-01 試験）において、バリシチニブは経口投与後速やかに吸収され、T_{max} は投与 1 時間後に認められた。バリシチニブの全身曝露量は 2～40 mg/kg の間で用量増加に伴って増加した。$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} の増加は、雄ラットではおおむね用量に比例していたが、雌ラットでは用量比をわずかに上回った。試験 1 日目及び 28 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} 値から、ラットにバリシチニブを 28 日間反復投与したときの蓄積率はおよそ 2 倍以内であることが示された。曝露量の性差は極めてわずかであった。

雌雄の Sprague-Dawley ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与試験（T08-04-05 試験）において、バリシチニブは経口投与後速やかに吸収され、T_{max} は投与 1 時間後に認められた。バリシチニブの全身曝露量は 0.5～100 mg/kg の間で用量増加に伴って増加し、$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} 値の増加は、雌雄ともにおおむね用量に比例するか、又は用量比を上回っていた。試験開始 3 週間後に 100 mg/kg 群の雌で死亡が発現したため、3 日間休薬し、試験 27 日目に用量を 60 mg/kg に減量した。試験 1、28 及び 181 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} 値から、ラットに 181 日間反復投与したとき、曝露量の性差はおおむね 2 倍以下であり、バリシチニブは血漿中に蓄積しないことが示された。

雌雄の Sprague-Dawley ラットを用いたがん原性試験（8253534 試験）において、バリシチニブは経口投与後速やかに吸収され、T_{max} は投与 0.5～1 時間後に認められた。バリシチニブの全身曝露量は雄で 1～8 mg/kg、雌で 3～25 mg/kg の間で用量増加に伴って増加した。$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} 値の増加は、おおむね用量に比例していた。いずれの用量においても、$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} 値は試験 1 日目に比べて 176 日目で高かったが、曝露量比は 2 倍未満であり、反復投与により雌雄ラットの血漿中にバリシチニブは蓄積しないことが示された。3 及び 8 mg/kg 群における曝露量の性差は 2 倍未満であった。

表 2.6.4-8 ラットにバリシチニブ遊離塩基を 6 ヵ月間反復経口投与したときの TK パラメータ（8253534 試験、試験 176 日目）

パラメータ	投与量 (mg バリシチニブ/kg)					
性別	雄			雌		
用量	1	3	8	3	8	25
$AUC_{0\text{-}24hr}$ ± SEM (ng*hr/mL)	410 ± 30.7	1161 ± 112	2874 ± 337	1188 ± 142	3801 ± 296	12964 ± 580
C_{max} ± SD (ng/mL)	99.9 ± 29.2	279 ± 44.7	678 ± 696	371 ± 49.0	1052 ± 429	2610 ± 346

略語：$AUC_{0\text{-}24hr}$ = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、SD = 標準偏差、SEM = 標準誤差
値は平均値、n = 3／性別／群／時点。

雌雄の Sprague-Dawley ラットを用いた受胎能に関する試験（[redacted]-353240 試験）において、バリシチニブは経口投与後速やかに吸収され、T_{max} は投与 0.5～2 時間後に認められた。バリシチニブの全身曝露量は雄で 5～50 mg/kg、雌で 5～100 mg/kg の間で用量増加に伴って増加した。この用量範囲では雄ラットにおける $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} の増加は用量比を上回った。雌ラットにおける $AUC_{0\text{-}24hr}$ は用量に比例して増加したが、C_{max} は用量比を下回った。雄ラットで試験 0 日目から 28 日目まで、雌ラットで試験 14 日目から妊娠 6 日まで、曝露量の増加が約 2 倍以内であり、ラットに反復投与してもバリシチニブは血漿中に蓄積しないことが示された。

妊娠 Sprague-Dawley ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（T08-07-01 試験）において、バリシチニブは経口投与後速やかに吸収され、T_{max} は投与 1 時間後に認められた。バリシチニブの全身曝露量は 2～40 mg/kg の間で用量増加に伴って増加し、この用量範囲では $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} 値は用量に比例して増加した。妊娠 6 日と妊娠 17 日における曝露量が同程度であったことから、ラットに反復投与しても、バリシチニブは血漿中に蓄積しないことが示された。

出生前及び出生後の発生に関する試験（[redacted]-353280 試験）において、バリシチニブは経口投与後速やかに吸収され、母動物の T_{max} は投与 0.5～1 時間後に認められた。母動物におけるバリシチニブの全身曝露量は 2～25 mg/kg の間で用量増加に伴って増加した。この用量範囲で、

$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} 値は用量に比例して増加し、妊娠 6 日と授乳 4 日において曝露量が同程度であったことから、反復投与により、バリシチニブは母動物の血漿中に蓄積しないことが示された。バリシチニブ遊離塩基を母動物に経口投与したとき、すべての F_1 出生児にバリシチニブの全身曝露が認められた。いずれの用量においても、生後 4 日の F_1 出生児で投与 8 時間後（最終採血時点）まで血漿中にバリシチニブが検出された。F_1 出生児の血漿中濃度は用量増加に伴って上昇し、おおむね用量に比例していた。また、F_1 出生児の血漿曝露量は雄と雌で同程度であり、性差はないことが示唆された。F_1 出生児の血漿中濃度は、投与 1 時間後では母動物の血漿中濃度の 65～100 分の 1 で、投与 4 時間後には、母動物の 5～12 分の 1、投与 8 時間後に母動物と同程度に上昇した。授乳 4 日の F_1 出生児に対する母動物の平均血漿中バリシチニブ濃度の比を表 2.6.4-9 に示した。F_1 出生児の T_{max} は投与 8 時間後に認められたが、この採血時点は F_1 出生児の最終採血時点であった。バリシチニブが母動物の循環血中から乳汁中に分泌された後、F_1 出生児がこれを摂取し、最終的に F_1 出生児の循環血中に入ることから、F_1 出生児では、母動物と比較して T_{max} が遅延したものと考えられた。

表 2.6.4-9　バリシチニブ遊離塩基を母動物に反復経口投与したときの授乳 4 日における母動物と F_1 出生児の平均血漿中バリシチニブ濃度比（[redacted]-353280 試験）

パラメータ	投与量 (mg バリシチニブ/kg)								
用量	2			5			25		
投与後時間	1	4	8	1	4	8	1	4	8
比 母動物／F_1 雄	80	8.3	1.2	65	5.0	1.1	91	11	1.2
比 母動物／F_1 雌	75	8.4	1.3	65	5.4	1.2	97	12	1.3

母動物では 4／群／時点、F_1 出生児では 4／群／時点であった。各母動物及び出生児から血液を採取し、性別及び時点ごとにプールした。一腹当たりの総出生児数は 5～19 例であった。

2.6.4.3.3.3　ウサギ

評価資料：T08-07-02 (4.2.3.5.2.3); 概要表 2.6.7.13B

T08-07-02 試験では、妊娠 NZW ウサギを用いてバリシチニブの TK を評価した。バリシチニブは経口投与後速やかに吸収され、T_{max} は投与 0.5～1 時間後に認められた。バリシチニブの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max}）は 3～30 mg/kg の間で用量増加に伴い、用量比を上回って増加した。また、妊娠 7 日に比較して妊娠 20 日に、$AUC_{0\text{-}24hr}$ が 1.7～2.9 倍、C_{max} が 1.9～2.0 倍に増加し、バリシチニブが血漿中に蓄積することが示唆された。TK パラメータを表 2.6.4-10 に示した。

表 2.6.4-10　ウサギにバリシチニブを 1 日 1 回反復経口投与したときの妊娠 20 日における TK パラメータ（T08-07-02 試験）

パラメータ	投与量 (mg バリシチニブ/kg)		
性別	雌		
用量	3	10	30
$AUC_{0\text{-}24hr}$ ± SD (ng*hr/mL)	1096 ± 446	3027 ± 1226	20094 ± 3714
C_{max} ± SD (ng/mL)	297 ± 48	1125 ± 208	6388 ± 2080

略語：$AUC_{0\text{-}24hr}$ = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、SD = 標準偏差
値は平均値、n = 4／群。

2.6.4.3.3.4 イヌ

評価資料：T07-12-03 (4.2.3.2.7); 概要表 2.6.7.7F、
T08-04-04 (4.2.3.2.9); 概要表 2.6.7.7G、8221785 (4.2.3.2.10); 概要表 2.6.7.7H

ビーグル犬を用いた主な反復投与試験 3 試験においてバリシチニブの TK を評価した。これら 3 試験の投与期間は 1 ヵ月間（T07-12-03 試験）、6 ヵ月間（T08-04-04 試験）及び 9 ヵ月（8221785 試験）であった。9 ヵ月間反復投与毒性試験（8221785 試験）で得られた TK パラメータを表 2.6.4-11 に示した。

雌雄のイヌを用いた 1 ヵ月間反復投与試験（T07-12-03 試験）において、バリシチニブは経口投与後速やかに吸収され、T_{max} は投与 1～2 時間後に認められた。バリシチニブの全身曝露量は 0.15～3 mg/kg の間で用量増加に伴って増加し、$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} の増加は用量比をわずかに上回った。また、1 日目及び 27 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} 値が同程度であったことから、イヌに反復投与しても、バリシチニブは血漿中に蓄積しないことが示された。曝露量の性差はわずかであった。

6 ヵ月間反復投与試験（T08-04-04 試験）において、バリシチニブは経口投与後速やかに吸収され、T_{max} は投与 1～2 時間後に認められた。バリシチニブの全身曝露量は 0.25～20 mg/kg の間で用量増加に伴って増加した。試験開始 3 週間後にバリシチニブに関連すると考えられる一般状態の変化が見られたため、20 mg/kg 投与群において休薬を行った後に 1、5 及び 20 mg/kg 投与群の用量をそれぞれ 1 から 0.75 に、5 から 2.5 に、20 から 15 さらに 5 mg/kg に減量した（それぞれ 1/0.75、5/2.5 及び 20/15/5 mg/kg と記載する）。TK 解析のためにすべての動物から、試験 1 日目及び 29 日目に採血し、0.25 mg/kg 及び 1/0.75 mg/kg 投与群については試験 182 日目、5/2.5 mg/kg 及び 20/15/5 mg/kg 投与群については試験 154 日目にそれぞれ採血した。これらの用量調節を考慮した上で、試験 1 日目の 0.25～5 mg/kg 群、反復投与後の 0.25～5/2.5 mg/kg 群の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} は用量に比例して増加した。しかし、試験 1 日目の 5～20 mg/kg 群、並びに反復投与後の 5/2.5～20/15/5 mg/kg 群では、用量に比例した曝露量の増加は認められなかった。用量調節を考慮すると、バリシチニブの曝露量は初回投与後と反復投与後で類似していると考えられ、イヌに反復投与しても、バリシチニブは血漿中に蓄積しないことが示された。曝露量の性差はわずかであった。

9 ヵ月間反復投与試験（8221785 試験）では、雌雄のイヌに試験開始当初はバリシチニブ 0.25、0.5、3 又は 9 mg/kg を 1 日 1 回経口投与した。9 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例が瀕死状態となったため、それぞれ試験 45 日目及び 60 日目に安楽殺した。9 mg/kg 投与群で、バリシチニブに関連すると考えられる一般状態の変化が見られたため 9 mg/kg の用量で 50 日間投与した後、1 週間休薬し、試験 58 日目に用量を 6 mg/kg に減量して投与を再開した。

さらに、毛包虫症の臨床症状が認められたため、本試験のすべてのイヌにイベルメクチンを投与した（試験 64 日目から開始し、2 週間ごとにバリシチニブ投与 4 時間後にイベルメクチン 0.3 mg/kg を投与）。雌 2 例（0.5 mg/kg 投与群及び 6 mg/kg 投与群の各 1 例）で酵母感染が推定されたため、試験 122 日目から 146 日目まで、フルコナゾールを 1 日 1 回投与した。当初、TK 評価のための血液は投与初日、4 週投与時及び投与最終日に採取する計画であったが、バリシチニブの TK パラメータに対するイベルメクチン及びフルコナゾールの影響を検討するため、それぞれ試験 78/79 日目及び 127 日目にも採血を行った。

9ヵ月間反復投与試験で得られたバリシチニブの TK パラメータは、9ヵ月間よりも短期間のイヌ反復投与試験と同程度であると考えられた。バリシチニブは経口投与後速やかに吸収され、T_{max} は投与 0.5～4 時間後に認められた。バリシチニブの全身曝露量は検討した用量範囲で用量増加に伴って増加した。$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} 値は 0.25～9/6 mg/kg の間で用量に比例して増加、又は用量比をわずかに上回る増加を示した。また、バリシチニブの曝露量が投与初日と反復投与後で同程度であったことから、イヌに反復投与しても、バリシチニブは血漿中に蓄積しないことが示された。さらに、バリシチニブの曝露量は、イベルメクチン及びフルコナゾールの併用投与の有無に関係なく、類似していた。曝露量の性差はわずかであった。

表 2.6.4-11 イヌにバリシチニブを 9ヵ月間反復経口投与したときの TK パラメータ（8221785 試験、最終投与日）

パラメータ	投与量 (mg バリシチニブ/kg)							
性別	雄				雌			
用量	0.25[a]	0.5[a]	3[b]	9/6[b]	0.25[a]	0.5[a]	3[b]	9/6[b]
$AUC_{0\text{-}24hr}$ ± SD (ng*hr/mL)	285.3 ± 59.4	446 ± 137	3246 ± 520	9211 ± 3380	261 ± 66.9	449 ± 92.9	4086 ± 2414	8283 ± 2749
C_{max} ± SD (ng/mL)	47.9 ± 9.66	85.1 ± 9.66	631 ± 66.9	1909 ± 446	45.3 ± 15.6	94.0 ± 24.9	735 ± 271	1586 ± 256

略語：$AUC_{0\text{-}24hr}$ = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、SD = 標準偏差
[a] 269 日目
[b] 231 日目
値は平均値、n = 6～7／群。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布

評価資料：DMB-08-199-1 (4.2.2.3.1); 概要表 2.6.5.5A, B, C

雌雄の有色（Long-Evans）ラット及び雄の非有色（Sprague-Dawley）ラットに[^{14}C]-バリシチニブ 25 mg/kg（100 μCi/kg）を単回経口投与したときの放射能の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィー法（QWBA）を用いて検討した。また、有色ラットから投与後 672 時間、非有色ラットから投与後 168 時間にわたり、血液及び血漿を採取し、[^{14}C]-バリシチニブ由来放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。

[^{14}C]-バリシチニブ由来の放射能は広範な組織に分布し、消化管内容物、胆汁及び尿中に高い放射能濃度が認められた。有色ラットの眼のブドウ膜に放射能の分布が認められ、メラニン含有組織への結合が示唆されたが、その他の組織への放射能の分布は有色ラットと非有色ラットで類似していた。

有色ラットの尾部背側神経、大動脈及びブドウ膜中に低濃度の放射能が検出された以外には非有色ラットでは投与 168 時間後、有色ラットでは投与 672 時間後までに放射能はほぼ完全に消失した。特に、有色ラットの脳内放射能濃度はいずれの評価時点においても定量下限未満（定量下限 = 0.180 μg eq./g）であった。非有色ラットでは、投与 2 時間後に脳で低濃度の放射能が検出されたものの（大脳：0.189 μg eq./g、髄質：0.231 μg eq./g）、これ以外は 168 時間までのすべての時点で定量下限未満であった。脳で検出された低濃度の放射能は、血管系に由来するものであり、バリシチニブが血液脳関門を通過する可能性は低いと考えられた。

2.6.4.4.2 蛋白結合

評価資料：DMB-09-41-1 (4.2.2.3.2); 概要表 2.6.5.6A、
DMB-08-14-1 (4.2.2.3.3); 概要表 2.6.5.6B

マウス、ラット、イヌ、ウサギ及びヒトの血漿、並びにラット、イヌ及びヒトの血清を用いて、1～10 μM の濃度範囲でバリシチニブの in vitro による蛋白結合率を測定した（DMB-08-14-1、DMB-09-41-1 試験）。また、マウス、ラット、ウサギ及びイヌの TK 試験で得られた血漿試料を用い（血漿中濃度：0.85～62.3 μM）、バリシチニブの ex vivo による血漿蛋白結合率を測定した（DMB-08-14-1、DMB-09-41-1 試験）。バリシチニブの蛋白結合率は平衡透析法を用いて測定した（表 2.6.4-12）。

In vitro における蛋白結合率の平均値は、検討したすべての動物種の血漿で 45%～56%の範囲であり、ラット及びイヌ血清でそれぞれ、60%及び 44%であった。また、ex vivo における蛋白結合率は検討した動物種の血漿中で 39%～59%であった。以上の成績から、検討したすべての動物種の血漿及び血清においてバリシチニブの蛋白結合率は中等度で、血漿と血清の間で類似しており、バリシチニブの濃度に依存しなかった。

表 2.6.4-12 バリシチニブの in vitro 及び ex vivo における血漿及び血清蛋白結合率

動物種	マウス		ラット		ウサギ		イヌ		ヒト	
生体試料／パラメータ	血漿	血清	血漿	血清	血漿	血清	血漿	血清	血漿	血清
In vitro	56 ± 2	NC	51 ± 3	60 ± 2	53 ±2	NC	45 ± 2	44 ± 3	50 ± 2	55 ± 3
Ex vivo	59 ± 2[a]	NC	53 ± 2[b]	NC	47 ± 3[c]	NC	39 ± 5[d]	NC	NC	NC

略語：NC = 採取せず
[a] P08-06-01 試験の血漿試料
[b] P07-11-01 試験の血漿試料
[c] T08-05-03 試験の血漿試料
[d] T07-07-09 及び T07-08-03 試験の血漿試料
値は平均値±標準偏差（in vitro においては n = 2-3／濃度、ex vivo においては n = 1／濃度）。

2.6.4.4.3 血球移行

評価資料：DMB-09-11-1 (4.2.2.5.1), DMB-08-200-1 (4.2.2.2.1),
8238697 (4.2.2.2.2); 概要表 2.6.5.3A

[^{14}C]-バリシチニブの 50 mg/kg（200 μCi/kg）、25 mg/kg（100 μCi/kg）又は 0.5 mg/kg（20 μCi/kg）をそれぞれマウス、ラット又はイヌに単回経口投与したとき、放射能の血球中への特異的な移行は認められなかった。雌雄マウスを用いた薬物動態試験（DMB-09-11-1 試験）における放射能の血液／血漿分配比（B/P 比）の平均値は 0.671～0.844 と低く、雌雄ラット（DMB-08-200-1 試験）における B/P 比は 0.898～1.16 であり、雄イヌ（8238697 試験）では、0.968～1.14 であった。

2.6.4.4.4 胎盤通過

評価資料：8283896 (4.2.2.3.4); 概要表 2.6.5.7

Sprague-Dawley 妊娠ラットに[^{14}C]-バリシチニブ 25 mg/kg（200 μCi/kg）を単回経口投与したときの胎盤通過性及び胎児の曝露量を検討した。妊娠 18 日目のラットに単回経口投与し、各時点につきラット 1 例を屠殺し、胎盤通過、並びに母動物及び胎児における放射能の組織分布を

QWBA 法により測定した。[14C]-バリシチニブ由来放射能は母動物及び胎児組織に広く分布し、[14C]-バリシチニブが胎盤を通過後、胎児の組織に移行したことが確認された。

母動物の組織中では、投与後 24 時間にわたり、消化管内容物に放射能濃度が最も高く認められた。母動物のほとんどの組織中放射能濃度は投与 0.5 時間後に最高に達した後、経時的に低下した。母動物の血液及び血漿中放射能濃度は、投与 0.5 時間後にそれぞれ 4780 及び 6140 ng eq./g で、中等度であった（高濃度：10000 ng eq./g 以上、中等度：1000～9999 ng eq./g、低濃度：999 ng eq./g 以下と定義した）。母動物の大部分の組織では、放射能濃度は投与 24 時間後までに定量下限未満（121 ng eq./g 未満）又は低濃度（836 ng eq./g 以下）に低下することが確認されたが、消化管内容物など、一部の組織では、測定可能なレベルの放射能が検出された。

投与後 8 時間にわたり、胎児組織中には低濃度～中等度の放射能（胎盤及び羊水を除き、最高 5080 ng eq./g）が検出された。胎児組織中の放射能濃度は投与 0.5 時間後に最高に達し、副腎、消化管、心筋、肝臓及び肺で中等度であった。また、投与 0.5 時間後に胎児の脳及び脊髄に中等度（胎児の脳及び脊髄にそれぞれ 1100 及び 1080 ng eq./g）の放射能が検出されたが、投与 8 時間後までに脳及び脊髄でそれぞれ 188 及び 151 ng eq./g まで低下した。投与 24 時間後の最終採取時点までに、すべての胎児組織で放射能濃度は定量下限未満となった。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 In vitro 代謝

評価資料：DMB-08-20-1 (4.2.2.4.1); 概要表 2.6.5.10

ラット、イヌ、サル及びヒト由来の肝ミクロソーム及び S9 画分を用いて、in vitro におけるバリシチニブの代謝を検討した。バリシチニブ濃度は 10 μM、ミクロソーム又は S9 蛋白濃度はそれぞれ 1 mg/mL 又は 5 mg/mL とし、すべての試料について 37°C で、60 分間インキュベートした。本試験では、マススペクトル反応に基づいて代謝物量を定量し、MS/MS プロダクトイオンスペクトル及びフラグメンテーションパターンに基づいて代謝物の構造を同定した。

使用した動物種の肝ミクロソーム及び S9 画分の両方において、バリシチニブは限定的な酸化的代謝を受けた。4 種の代謝物（M1、M3、M4 及び M10）が同定され、動物種間で量的及び質的に軽微な差が認められた。暫定的に同定された構造は以下の通りであった。すなわち、M1 はバリシチニブのピロール部分が酸化的開環により生成された代謝物、M3 はバリシチニブのエチルスルホン部分の水酸化及びピロロピリミジン部分の還元並びにその後の水酸化が組み合わさった代謝物、M4 はピロール部分の 2 ヵ所の水酸化により生成したジヒドロジオール代謝物、M10 はピロロピリミジン部分の 1 ヵ所の水酸化により生成した代謝物であった。すべての試料で、インキュベーション終了時に認められた代謝物生成率は液体クロマトグラフィー質量分析（LC/MS）反応に基づくと未変化体の 5%未満であった（表 2.6.4-13）。

表 2.6.4-13 ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム又は S9 画分で認められたバリシチニブの代謝物（In vitro）

代謝物	*m/z*	添加時のバリシチニブ量に対するインキュベーション終了時の代謝物生成率%							
		ラット		イヌ		サル		ヒト	
		Mics	S9	Mics	S9	Mics	S9	Mics	S9
M1	406	0.1	0.1	0.6	0.4	0.1	NF	NF	NF
M3	406	0.4	0.2	1.3	0.9	0.2	NF	0.4	NF
M4	406	0.3	0.2	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1	0.1
M10	388	2.0	2.0	1.0	0.9	2.2	0.9	0.5	0.6
バリシチニブ	372	84	89	78	83	85	100	90	84

略語：*m/z* = 質量対電荷比、Mics = ミクロソーム、NF = 検出されず

2.6.4.5.2 In vivo 代謝

バリシチニブの in vivo における代謝を評価した。本項では、マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いた主な試験に関して記載した（表 2.6.4-1）。

2.6.4.5.2.1 マウス

評価資料：8238696-INCB028050 (4.2.2.4.2); 概要表 2.6.5.9A, B

[^{14}C]-バリシチニブを用いた 2 試験（DMB-09-90-1 及び 8238696ME）を実施した。

最初の試験（DMB-09-90-1）では、雌雄の CD-1 マウスに[^{14}C]-バリシチニブ 50 mg/kg（200 µCi/kg）を単回経口投与し、代謝物を同定するために様々な時点で血漿、尿及び糞試料を採取した。本試験の放射活性プロファイリングでは、フロー検出器により放射能を測定し、LCQ Deca-XP Plus イオントラップ型質量分析計を用いることにより代謝物を同定した。

DMB-09-90-1 試験で代謝物プロファイルが雌雄マウスでおおむね同様であったため、2 番目の試験（8238696ME 試験）では、雄マウスのみを使用し、試料採取時点を簡略化した。投与経路及び投与量は両試験で同じであったが、8238696ME 試験では高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分画の分取及びオフライン放射能測定し、高分解能精密質量 Thermo LTQ Orbitrap Mass Spectrometer を用いて代謝物を同定することにより放射活性プロファイリングを行った。

DMB-09-90-1 試験において、投与量の 0.01%程度の微量代謝物が検出されたが、主要な代謝物の同定及び代謝経路の推定に焦点を当てるため、これら微量の代謝物については 8238696-INCB028050 において詳細な記載を加えなかった。ヒト試料（CTD 第 2.7.2.2.2.1.5 項、JADG 試験）で同定された代謝物 M22（M22 ; Parent + 2O）は解析に加えた。精密質量 MS 及び MS/MS データ、並びに想定される代謝経路に基づいて、代謝物の構造を推定した。

投与 8 時間後まで血漿の放射能プロファイリングを行った結果、循環血中の放射能の大部分は未変化体で、代謝物は比較的少量であると考えられた。未変化体の 10%を上回る代謝物は認められなかった。両試験で合計 7 種の代謝物が検出され、両試験間で共通して認められた代謝物は M22（ビス酸化体）のみであった。7 種の代謝物のうち 4 種は酸化体であった（M3 はピロール環の酸化的開環、M10 及び M9 はモノ酸化、M6 はモノ酸化の後に生成されたグルクロン酸抱合体）。残りの 2 種の代謝物（M23 及び未知代謝物-1）の構造は推定できなかった。雌雄マウスで代謝物プロファイルはおおむね同様であった。全体として、循環血中の代謝物は微量であったことから、試験間で認められた代謝物プロファイルの差は、測定法又は検出法の違いによる可能性が考えられた。

投与 24 時間後まで尿の放射能プロファイリングを行った結果、未変化体及び 4 種の代謝物（M3、M10、M22 及び M6）が同定された。投与 8 時間までに排泄された尿（0～8 時間尿）中の未変化体は雄マウスで投与量の 9%、雌マウスで投与量の 19%であった。8～24 時間尿中の未変化体の割合は投与量の 2%未満であった。代謝物 M3、M6、M10 及び M22 はいずれも投与量の 5%未満であった。全体として、雌雄マウスにおける尿中の代謝物プロファイルは質的に類似していた。

糞の放射能プロファイリングから、投与後 24 時間までに排泄された糞中には未変化体が最も多く、12 種の微量代謝物が検出された。0～8 時間後までに排泄された糞中の未変化体は投与量の 9%～36%であった。糞中に同定された代謝物のうち、M27/M29 が最も多く、投与量の 5%であった。残りの代謝物の中で投与量の 5%以上を示す代謝物は存在しなかった。

要約すると、[^{14}C]-バリシチニブ 50 mg/kg を単回経口投与したとき、マウス血漿、尿及び糞中には未変化体及び 13 種の代謝物が定量された。バリシチニブは血漿中で未変化体として存在し、代謝物の割合は低かった。バリシチニブは未変化体として尿及び糞中に排泄されるが、それ以外に代謝物として尿中あるいは肝胆道排泄を受ける消失経路が考えられた。代謝経路は、モノ及びビス酸化、ピロール環の酸化的開環並びにグルクロン酸抱合であった。

同定された代謝物を表 2.6.4-14 に示し、排泄された代謝物の投与量に対する割合（平均）を概要表 2.6.5.9B に示した。また、想定される主代謝経路を図 2.6.4-2 に示した。

表 2.6.4-14 [^{14}C]-バリシチニブ 50 mg/kg をマウスに単回経口投与したときに血漿、尿及び糞中に同定された代謝物（8238696-INCB028050）

ピーク	$[M+H]^+$	推定代謝物構造	血漿	尿	糞
P	372	バリシチニブ	XY	XY	XY
M3	406	未変化体 + O + H_2O	XY	XY	XY
M6	564	未変化体 + O + Gluc	Y	Y	-
M9	388	未変化体 + O	Y[b]	-	Y[b]
M10	388	未変化体 + O	Y	XY	XY
M11	436	未変化体 + 4O[d]	-	-	Y[c]
M12	392	未変化体 + 2O – C	-	-	XY[c]
M22[a]	404	未変化体 + 2O	XY	XY	XY
M23	564	未同定	Y[b]	-	Y[b]
M27/M29	470	未変化体 + O + H_2SO_3	-	-	XY
M30	470	未同定	-	-	Y

“X”（8238696ME 試験）又は“Y”（DMB-09-90-1 試験）は、それぞれの試験で生体試料中の代謝物が定量下限を上回って検出されたことを意味する。

[a] M22 はヒト試験（JADG 試験）で同定されたことから、解析に含めた。

[b] M23 及び M9 は共溶出

[c] M11 及び M12 は共溶出

[d] DMB-09-90-1 試験では、構造は同定されなかった。ラットの試験（8238695_7456274 試験）に基づいて M11 の推定構造が示された。

2.6.4.5.2.2 ラット

評価資料：8238695_7456274 (4.2.2.4.3); 概要表 2.6.5.9A, B

[^{14}C]-バリシチニブを用いた 2 試験（DMB-08-207-1 及び 8238695ME）を実施した。

最初の試験（DMB-08-207-1 試験）では、雌雄の Sprague-Dawley ラット（胆管カニューレ非装着ラット）に[^{14}C]-バリシチニブを経口投与し、血漿中のバリシチニブ代謝物を同定した。また、胆管カニューレ（BDC）を装着した雄ラットに[^{14}C]-バリシチニブを経口又は静脈内投与したときの尿、胆汁及び糞中のバリシチニブ代謝物を同定した。[^{14}C]-バリシチニブの 0.5%メチルセルロース溶液を調製し、25 mg/kg の用量で経口投与した。また、[^{14}C]-バリシチニブをジメチルアセトアミド（DMAC）：45%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HPBDC）水溶液：生理食塩液（10：40：50）溶液を溶媒として調製し、5 mg/kg の用量で静脈内投与した。両投与液の放射能は 100 μCi/kg とした。血漿、尿、胆汁及び糞を採取し、フロー検出器を用いて放射能を測定し、nominal mass LC/MS 及び LC-MS/MS を用いて代謝物を同定した。

代謝物の構造及び代謝経路を明らかにするため、2 番目の試験（8238695ME 試験）を実施した。この試験では、雄の BDC 非装着及び BDC 装着ラットに[^{14}C]-バリシチニブ 25 mg/kg（100 μCi/kg）を単回経口投与した。BDC 非装着ラットの血漿、尿及び糞、並びに BDC 装着ラットの胆汁中の代謝物を分析した。HPLC 分取及びオフライン放射能測定を行い、高分解能精密質量 LC/MS 及び LC-MS/MS を用いて、代謝物を同定した。

両試験において、血漿中にバリシチニブの未変化体が検出され、いずれの試験においても、単一試料中に循環血中の放射能の 5%を超える代謝物は認められなかった。

両試験の結果から、BDC 非装着及び BDC 装着ラットに経口投与したとき、又は BDC 装着ラットに静脈内投与したときの尿中に未変化体が検出された。経口投与 24 及び 48 時間後までに排泄された尿中未変化体はそれぞれ投与量の 17%（8238695ME 試験）及び 20%（DMB-08-207-1 試験）で、静脈内投与 24 時間後までに排泄された尿中未変化体は投与量の 35%であった。尿中の代謝物 M3、M10、M13 及び M22 はいずれも投与量の 10%未満であった。M10 はピラゾール環又はピリミジン環のいずれかのモノ酸化により生成し、M3 はピロール環の酸化的開環により生成したカルボン酸体であり、M22 はピラゾール環あるいはピリミジニルピロール環のビス酸化（+2O）により生成した。

DMB-08-207-1 試験で BDC 非装着及び BDC 装着ラットに経口又は静脈内投与したとき、糞中には未変化体のみが同定された。8238695ME 試験では BDC 非装着ラットの糞中に未変化体が同定され、数種の代謝物が投与量の 1%～7%検出された。糞中には M10 及び M27 が最も多く、M10 は投与量の 7%未満、M27 は 4%未満であった。M27 はスルホン酸基を有する酸化体であった。残りの 5 種の代謝物はすべて、投与量の 2%未満であった。

BDC 装着ラットに経口又は静脈内投与したときの胆汁中には未変化体及び数種の微量代謝物が同定された。未変化体、M11、M12 及び M13 が投与量の 1%～6%の割合で同定された。M11 は M13 のモノ酸化によって生成し、M12 はピロール環の酸化的開環により生成したカルボン酸体であった。

要約すると、BDC 非装着ラット及び BDC 装着ラットに[^{14}C]-バリシチニブ 25 mg/kg を単回経口投与又は BDC 装着ラットに 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿、尿、糞及び胆汁中に未変化体及び 10 種の代謝物が認められた。バリシチニブは血漿中で主に未変化体として存在し、

投与量の 20%が未変化体として尿中に排泄されたことから、腎排泄が総クリアランスに寄与していることが示された。バリシチニブは代謝によっても消失し、主な代謝経路はピラゾール環又はピリミジン環のモノ酸化（M10）及びピロール環の酸化的開環によるαケトカルボン酸（M13）の生成であった。

同定された代謝物を表 2.6.4-15 に示した。排泄された代謝物の投与量に対する割合（平均）を概要表 2.6.5.9B に示した。また、想定される主代謝経路を図 2.6.4-2 に示した。

表 2.6.4-15 [^{14}C]-バリシチニブ 25 mg/kg をラットに単回経口投与したときに血漿、尿、胆汁及び糞中に同定された代謝物（8238695_7456274）

ピーク	$[M+H]^+$	推定代謝物構造	血漿	尿	胆汁	糞
P	372	バリシチニブ	XY	XY	XY	XY
M3	406	未変化体 + O + H_2O	-	Y	X	X
M10	388	未変化体 + O	-	XY	X	X
M11	436	未変化体 + 4O	-	-	XY	X
M12	392	未変化体 + 2O – C	-	-	XY	X
M13	420	未変化体 + 3O	X	X	XY	X
M22[a]	404	未変化体 + 2O	X	X	X	X
M27	470	未変化体 + O + H_2SO_3	-	-	-	X
M32	418	未変化体 + 3O – 2H	-	-	X	X
M33	420	未変化体 + 3O	-	-	X	-

“X”（8238695ME 試験）又は“Y”（DMB-08-207-01 試験）は、それぞれの試験で生体試料中の代謝物が定量下限を上回って検出されたことを意味する。8238695ME 試験の糞は BDC 非装着ラットに由来するが、試験 DMB-08-207-01 の糞は BDC 装着ラットに由来する。

[a] M22 はヒト試験（JADG 試験）で同定されたことから、解析に含めた。

注：DMB-08-207-01 試験では多くの微量代謝物が同定されたが、それらは、8238695ME 試験では定量限界未満であった。

2.6.4.5.2.3 ウサギ

評価資料：DMB-08-211-1 (4.2.2.4.4); 概要表 2.6.5.9C

ウサギの胚・胎児発生に関する試験（T08-07-02 試験）において、TK の測定に使用した血漿試料を用いてバリシチニブの代謝を評価した。雌ウサギにバリシチニブ（非標識体）30 mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与した。試験 20 日目にウサギから採取した血漿を Hamilton 法に従ってプールし、LC/MS 分析用に処理した。

ウサギ血漿中には主に未変化体が検出された。ピーク面積から、未変化体の 10%を上回る代謝物は認められなかった。しかし、血漿中に 3 種の微量の酸化体（未変化体の 10%未満）が検出され、これらの代謝物の構造を同定した。なお、本試験実施時には代謝物構造の確認に利用する標準物質がなかったため、のちに実施したマウス、ラット及びイヌの代謝試験における代謝物の同定手法を用いていない。暫定的に同定されたウサギ血漿中代謝物は、ピラゾール-ピロロピリミジン部分の酸化体（M17）及びスルホニルエタン部分の酸化体（未同定）と推定されるモノ酸化体（*m/z* 388）、並びにジヒドロジオール-ピロロピリミジン体（*m/z* 406；M7）であった。

ウサギ血漿中のバリシチニブ代謝物の推定量を表 2.6.4-16 に示した。

表 2.6.4-16 バリシチニブ 30 mg/kg をウサギに 1 日 1 回反復経口投与したときに血漿中に同定された代謝物（DMB-08-211-1 試験）

代謝物	*m/z*	保持時間（分）	対未変化体ピーク面積%
M7	406	19.5	2.0
モノ酸化体 （酸素付加位置は未同定）	388	28.4	0.9
バリシチニブ	372	40.6	100
M17	388	41.3	2.8

略語：*m/z* = 質量対電荷比

2.6.4.5.2.4 イヌ

評価資料：8238697_64232 (4.2.2.4.5); 概要表 2.6.5.9B

[^{14}C]-バリシチニブを用いた 2 試験（DMB-08-209-1 及び 8238697ME）を実施した。

最初の試験（DMB-08-209-1 試験）では、雌雄のビーグル犬に[^{14}C]-バリシチニブ 0.5 mg/kg（20 μCi/kg）を単回経口投与した。血漿を投与 8 時間後まで、尿及び糞を投与 48 時間後まで採取した。フロー検出器を用いて放射能を測定し、nominal mass LC/MS 及び LC-MS/MS を用いて代謝物を同定した。2 番目の試験（8238697ME 試験）では、雄ビーグル犬 2 例に[^{14}C]-バリシチニブ 0.5 mg/kg（20 μCi/kg）を単回経口投与し、血漿を投与 12 時間後まで、尿及び糞を投与後 48 時間まで採取した。分画分取及びオフライン放射能測定を行い、高分解能精密質量 LC/MS 及び LC-MS/MS を用いて、代謝物を同定した。

両試験において、血漿中には主に未変化体が確認された。最初の試験では、循環血中に代謝物は検出されず、8238697ME 試験では、血漿試料の一部に M2 が唯一微量代謝物として検出され、投与 4 時間後の時点で投与した放射能の 6%を占めていた。M2 はアゼチジン環の酸化的開環により生成された。

投与 48 時間後までに排泄された尿中未変化体の放射能は投与量の 24%～34%で、腎排泄が総クリアランスに寄与していることが示唆された。未変化体に加え、3 種の代謝物が確認され、その割合は投与量の 1%以上を占めた。尿中には M2 が最も多く検出され、投与量の 6%～8%を占めた。残りの 2 種の代謝物は M4 及び M10 であり、投与量の 3%未満であった。M4 はシアノ基の加水分解及び開環により生成し、M10 はピラゾール環又はピリミジン環いずれかの酸化によって生成された。

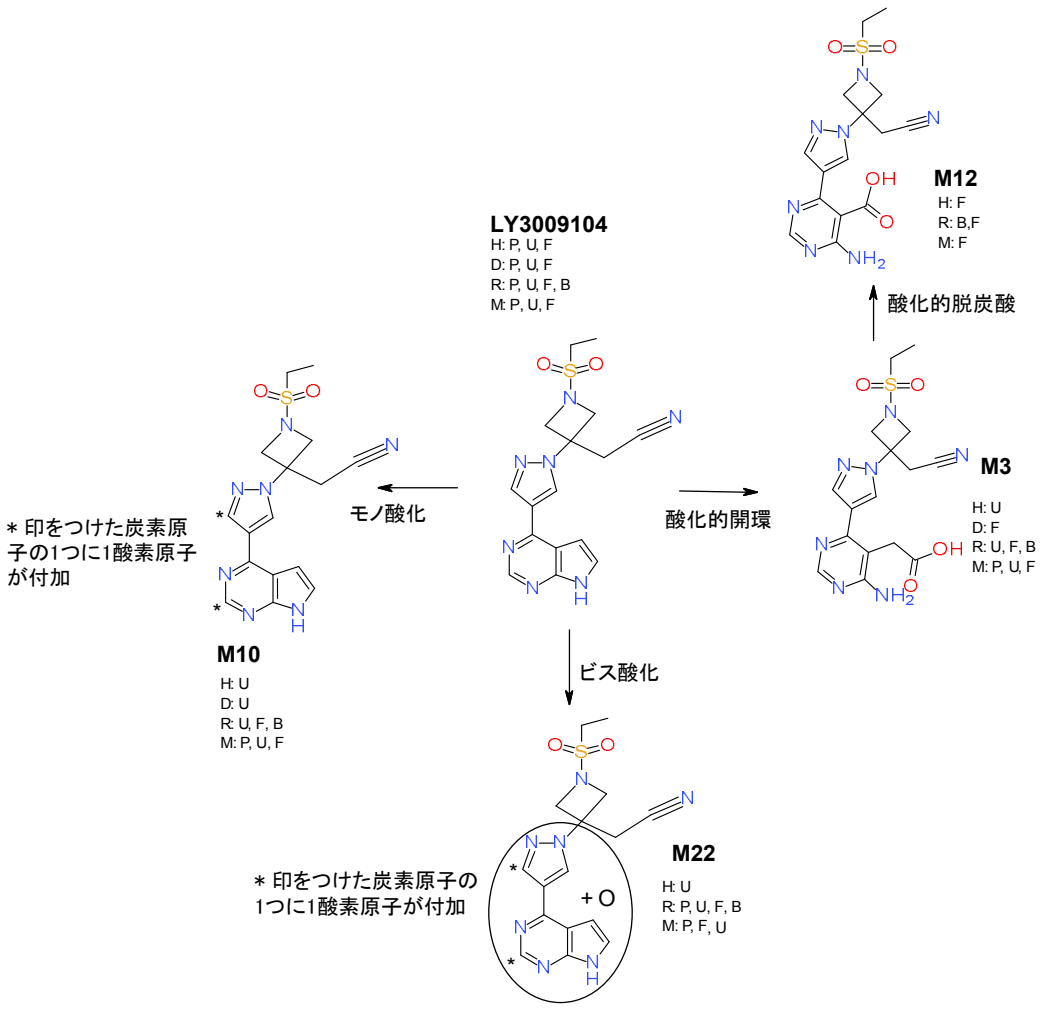
投与 48 時間後までに排泄された糞中未変化体の放射能は投与量の 9%～20%であった。排泄量が多かった代謝物は M2 及び M13 で、その排泄率は投与量の 5%～9%に相当した。両試験において、残りの代謝物は M3 及び M4 であり、投与量の 5%未満であった。M3 及び M13 はいずれも、ピロール環の酸化的開環によって生成された。

同定された代謝物を表 2.6.4-17 に示した。排泄された代謝物の投与量に対する割合（平均）を概要表 2.6.5.9B に示した。また、バリシチニブの想定される主代謝経路を図 2.6.4-2 に示した。

表 2.6.4-17 [^{14}C]-バリシチニブ 0.5 mg/kg をイヌに単回経口投与したときに血漿、尿及び糞中に同定された代謝物（8238697_64232）

ピーク	$[M+H]^+$	推定代謝物構造	血漿	尿	糞
P	372	バリシチニブ	XY	XY	XY
M2	404	未変化体 + 2O	X	XY	XY
M3	406	未変化体 + O + H_2O	-	-	XY
M4	406	未変化体 + O + H_2O	-	XY	X
M10	388	未変化体 + O	-	XY	-
M13	420	未変化体 + 3O	-	-	XY

“X”（8238697ME 試験）又は“Y”（DMB-08-209-1 試験）は、それぞれの試験で生体試料中の代謝物が定量下限を上回って検出されたことを意味する。



略語：B = 胆汁、D = イヌ、F = 糞、H = ヒト、M = マウス、P = 血漿、R = ラット、U = 尿
その他の代謝物は一部の動物種で同定されたが、副次的な代謝経路であると考えられた。

図 2.6.4-2 マウス、ラット、イヌ及びヒトにおけるバリシチニブの推定代謝経路

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 マウス

評価資料：DMB-09-11-1 (4.2.2.5.1), 8238696 (4.2.2.2.5); 概要表 2.6.5.13A

DMB-09-11-1 試験では、雌雄の CD-1 マウスを用いてバリシチニブの排泄及びマスバランスを評価した。[^{14}C]-バリシチニブ 50 mg/kg（200 μCi/kg）をマウスに単回経口投与し、投与 48 時間後まで尿及び糞試料を採取し、プールした（n = 3/性）。尿及び糞中総放射能は直接又は燃焼後に液体シンチレーションカウンターで測定した。

マウスにおける放射能の主排泄経路は糞中排泄であり、雄で投与量の 70%、雌で投与量の 52%の放射能が糞中に排泄された。一方、尿中排泄率は、雄で 18%、雌で 29%であった。放射能の尿及び糞中への排泄は速やかで、投与後最初の 8 時間以内に大部分が排泄された。総放射能回収率の平均値は雄で 88%、雌で 90%であった（DMB-09-11-1 試験）。

8238696 試験では、雄 CD-1 マウスを用いて、バリシチニブの排泄及びマスバランスに対する影響について再現性を検討した。8238696 試験で得られた投与 8 時間後までの排泄データは、DMB-09-11-1 試験で得られた結果と一致していた。投与 8 時間後までに糞及び尿中に排泄された放射能はそれぞれ投与量の 15%及び 18%であった。8238696 試験における総放射能回収率は、35%であった。

2.6.4.6.2 ラット

評価資料：DMB-08-200-1 (4.2.2.2.1); 概要表 2.6.5.13B、
8238695 (4.2.2.2.6); 概要表 2.6.5.13A

DMB-08-200-1 試験では、雄 Sprague-Dawley ラットを用いてバリシチニブの排泄及びマスバランスを評価した。BDC ラット（4 例/群）に[^{14}C]-バリシチニブを単回経口（25 mg/kg；100 μCi/kg）又は単回静脈内投与（5 mg/kg；100 μCi/kg）し、投与後 96 時間にわたり、尿、胆汁及び糞を採取した。尿、胆汁及び糞中総放射能は直接又は燃焼後に液体シンチレーションカウンターで測定した。

雄の BDC 装着ラットに[^{14}C]-バリシチニブ 25 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の主排泄経路は糞中であり、投与量の 40%の放射能が糞中に排泄された。一方、尿中には投与量の 30%の放射能が、胆汁中には投与量の 17%の放射能がそれぞれ排泄された。投与 24 時間後までに投与量の 83%が回収され、経口投与後の[^{14}C]-バリシチニブ由来の放射能の排泄が速やかであることが示された。尿及び胆汁中の総放射能の回収率の合計から、経口投与した用量の少なくとも 46%が吸収されたことが示唆された。総放射能回収率は 88%であった。

雄 BDC 装着ラットに[^{14}C]-バリシチニブ 5 mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能の主排泄経路は尿中であり、投与した放射能の 50%が尿中に排泄された。糞中には投与量の 12%の放射能が排泄され、腸管分泌がわずかであることが示された。胆汁中には投与量の 21%が排泄され、経口投与時の胆汁中排泄と同程度であった。投与 24 時間後までに投与量の 79%が排泄され、経口投与時に得られた結果と同様に[^{14}C]-バリシチニブ由来の放射能の排泄は速やかであった。総放射能回収率の平均値は投与量の 87%であった。

8238695 試験で得られた排泄データは、DMB-08-200-1 試験で得られた結果とおおむね一致していた。雄 BDC 装着ラット（4 例/群）では、投与 72 時間後までに糞及び尿中に排泄された放射能はそれぞれ投与量の 34%及び 45%で、胆汁中に排泄された放射能は投与量の 18%であった。雄

BDC 装着ラットにおける総放射能回収率の平均値は 99%であった。本試験では、別途 BDC 非装着ラット群（4 例/群）における評価を実施し、糞及び尿中に排泄された放射能はそれぞれ投与量の 65%及び 28%であった。BDC 非装着ラットにおける総放射能回収率の平均値は 96%であった。

2.6.4.6.3 イヌ

評価資料：DMB-09-10-1 (4.2.2.5.2), 8238697 (4.2.2.2.2); 概要表 2.6.5.13A

DMB-09-10-1 試験では、雌雄のビーグル犬を用いてバリシチニブの排泄及びマスバランスを評価した。雌雄のイヌ（2 例/性）に[^{14}C]-バリシチニブ 0.5 mg/kg（20 μCi/kg）を単回経口投与し、投与 120 時間後まで尿及び糞を採取した。尿及び糞中総放射能は直接又は燃焼後に液体シンチレーションカウンターで測定した。

イヌにおける[^{14}C]-バリシチニブ由来放射能の糞及び尿中排泄量は同程度であった。雄イヌの糞及び尿中にそれぞれ投与量の 47%及び 39%の放射能が排泄され、雌イヌでは、それぞれ投与量の 41%及び 40%の放射能が排泄された。[^{14}C]-バリシチニブ由来放射能の大部分は投与後 48 時間以内に排泄された（雄では投与された放射能の 90%、雌では投与された放射能の 84%が排泄された）。総放射能回収率の平均値は雄及び雌でそれぞれ、93%及び 90%であった。

8238697 試験の結果から、排泄試験である DMB-09-10-1 試験の成績が裏付けられた。雄イヌ（2 例/群）で投与 48 時間後までに投与量の 45%が糞中に、39%が尿中に排泄された。雄イヌにおける総放射能回収率の平均値は 91%であった。

2.6.4.6.4 ラットにおける乳汁中排泄

評価資料：8283896 (4.2.2.3.4); 概要表 2.6.5.13C

8283896 試験において、雌 Sprague-Dawley ラットにおける[^{14}C]-バリシチニブの乳汁中排泄を評価した。授乳ラット（分娩 13 日後）に[^{14}C]-バリシチニブ 25 mg/kg を単回経口投与した。投与後 24 時間にわたり、各時点につき 3 例から乳汁、血液及び血漿を採取し、[^{14}C]-バリシチニブ由来放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。

[^{14}C]-バリシチニブ由来放射能が授乳ラットの乳汁中に分泌され、乳汁中の放射能濃度は投与 4 時間後に最高濃度（33600 ng eq./g）に達した後、投与 24 時間後までに 230 ng eq./g まで低下した。血液及び血漿中放射能濃度は、最初の試料採取時点である投与 1 時間後に最高値に達した後（それぞれ、1800 及び 1900 ng eq./g）、大部分が投与 24 時間後までに定量下限（20 ng eq./g）未満に低下した。乳汁及び血漿中濃度の $AUC_{0-\infty}$値はそれぞれ、352000 及び 8980 ng eq*hr/g であり、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} に基づくと、血漿に比較して乳汁中の放射能はそれぞれ 39 倍及び 18 倍高かった。放射能の消失半減期は血漿中と乳汁中で類似していた（それぞれ、2.61 及び 2.72 時間）。

2.6.4.7 薬物動態学的相互作用

非臨床薬物動態学的相互作用試験は実施していない。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

非臨床疾患モデルを用いた薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

バリシチニブの薬物動態／TK、吸収、分布、代謝及び排泄を評価するため、マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いて、単回及び反復経口投与試験を実施した。

すべての動物種において、バリシチニブは速やかに吸収された。マウス、ラット、ウサギ及びイヌに最長 9 ヵ月間にわたりバリシチニブを反復投与したときの曝露量（C_{max} 及び AUC）はおおむね用量増加に伴って増加したが、一貫した用量比例性は認められなかった。マウス、ラット及びイヌでは、反復投与後の曝露量は単回投与後の曝露量に比べて低いか、又は同程度であったことから、バリシチニブは血中に蓄積しないか、又は蓄積は極めてわずかであることが示唆された。一方、妊娠ウサギでは蓄積が認められた。曝露量の性差は極めてわずかであった。

バリシチニブはラットの組織に広く分布した。バリシチニブはメラニン含有組織に分布したが、光毒性は認められなかった。ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、バリシチニブは胎盤を通過し、胎児への曝露が確認された。バリシチニブはヒト及び動物の血漿蛋白に中等度結合した。

マウス、ラット及びイヌに[^{14}C]-バリシチニブを単回経口投与したときの代謝を評価した。検討した動物種の血漿、尿及び糞中には主に未変化体が検出されたが、これらの生体試料中に数種の微量酸化体が検出された。ヒト血漿中に代謝物は認められなかった。ヒト代謝データ（CTD 第 2.7.2 項、JADG 試験）から、ヒトの尿及び糞中に認められた代謝物はバリシチニブの毒性評価に用いた動物種においても確認された。したがって、これらの代謝物の安全性が適切に評価されていると考えられた。ヒト及び検討した動物種におけるバリシチニブの推定代謝経路を図 2.6.4-2 に示した。

マウス、ラット（BDC 非装着及び BDC 装着ラット）及びイヌにおける[^{14}C]-バリシチニブ由来放射能の排泄経路を検討した。すべての動物種において、平均総放射能回収率は 88%～99%であった。マウスにおける主排泄経路は糞中であった。ラットに単回静脈内投与したときの主排泄経路は尿中であったが、経口投与後の主要排泄経路は糞中であった。このことから、ラットにおいて、腸管分泌はわずかであることが示唆された。BDC 非装着ラットの糞中への放射能の排泄量と BDC ラットの糞及び胆汁中への放射能の排泄量は同程度であった。イヌにおける放射能の排泄量は尿と糞で同程度であった。

以上のことから、バリシチニブの主排泄経路には種差が認められた。検討した動物では、バリシチニブは主に未変化体として尿及び糞中に排泄されたが、複数の微量代謝物が尿及び糞中に排泄された。CTD 第 2.7.2 項で考察したように、ヒトにおいて、バリシチニブは主に腎臓を介して消失し、大部分が未変化体として尿中に排泄された。したがって、ヒトに比べてマウス、ラット及びイヌではバリシチニブの消失に及ぼす代謝の寄与が大きいと考えられた。

授乳ラットにおける乳汁中バリシチニブ濃度は、血漿中濃度に比べて高かった（AUC 又は C_{max} でそれぞれ、39 倍又は 18 倍）。出生前及び出生後の発生に関する試験において、ラット出生児に乳汁を介したバリシチニブの曝露が確認され、母動物にバリシチニブを投与した 8 時間後の時点で、曝露量は母動物と同程度になった。バリシチニブがヒト乳汁中に分泌されるか否かは不明であるが、このラット所見から、授乳中の乳児が母乳を介してバリシチニブに曝露される可能性が示唆された。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.4.11 参考文献

なし。

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.6.5　薬物動態試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary 1
2.6.5.1 Pharmacokinetics: Overview 1
2.6.5.1A Pharmacokinetics: Overview of Studies 1
2.6.5.1B Pharmacokinetics: Supporting Information 4
2.6.5.2 Analytical Methods and Validation Reports (See the Pharmacokinetic Written Summary, Module 2.6.4) 4
2.6.5.3 Absorption after Single Dose Administration 5
2.6.5.3A Pharmacokinetic Parameters for Radioactivity in Mouse, Rat, and Dog Following Administration of ^{14}C Baricitinib 5
2.6.5.3B Absorption after a Single Dose in Mice 6
2.6.5.3C Absorption after a Single Dose in Rats 7
2.6.5.3D Absorption after a Single Dose in Rats 8
2.6.5.3E Absorption after a Single Dose in Rats 9
2.6.5.3F Absorption after a Single Dose in Dogs 10
2.6.5.3G Absorption after a Single Dose in Dogs 11
2.6.5.4 Absorption after Repeated Doses (For additional studies, see the Toxicology Tabulated Summary, Module 2.6.7) 12
2.6.5.4A Absorption after Repeated Doses in Mice 12
2.6.5.4B Absorption after Repeated Doses in Rats 14
2.6.5.5 Organ Distribution 16
2.6.5.5A Organ Distribution: Single Dose Study in Male Albino Rats 16
2.6.5.5B Organ Distribution: Single Dose Study in Male Pigmented Rats 19
2.6.5.5C Organ Distribution: Single Dose Study in Female Pigmented Rats 22
2.6.5.6 Protein Binding 25
2.6.5.6A In Vitro and Ex Vivo Protein Binding in Mouse and Rabbit Plasma 25
2.6.5.6B In Vitro and Ex Vivo Protein Binding in Rat, Dog and Human Serum and Plasma 26
2.6.5.7 Placental Transfer in Rats 27
2.6.5.8 Pharmacokinetics: Other Distribution Studies (Not Applicable) 30
2.6.5.9 Metabolism 31
2.6.5.9A Metabolism In Vivo: Identified and Tentatively Identified Metabolites in Rat, Mouse, Dog, and Human 31
2.6.5.9B Metabolism In Vivo: % of Dose for Baricitinib and Metabolites in Bile, Urine, and Feces from Mice, Rats, Dogs and Humans 33
2.6.5.9C Metabolism In Vivo: Identified Circulating Metabolites in Rabbit Plasma after Daily, Repeated Oral Administration of 30 mg/kg Baricitinib-Phosphate for 20 Days 35
2.6.5.10 Metabolism In Vitro: Identified In Vitro Metabolites of Rat, Dog, Monkey, and Human 36
2.6.5.11 Proposed Metabolic Pathways for Baricitinib 37
2.6.5.12 Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes (Not Applicable) 38
2.6.5.13 Excretion 39
2.6.5.13A Excretion in Mice, Rats, and Dogs 39
2.6.5.13B Excretion into Bile from Rats 40
2.6.5.13C Excretion into Milk from Rats 41
2.6.5.14 Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions (Not Applicable) 42

2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary

2.6.5.1 Pharmacokinetics: Overview

2.6.5.1A Pharmacokinetics: Overview of Studies

Baricitinib (the free base form) is also referred to as LY3009104. The phosphate salt of baricitinib is referred to as INCB028050, LY3009104 phosphate, or LSN3009106.

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	Location in CTD
Absorption					
Single-dose pharmacokinetics	Mice	Oral	[redacted]	DMB-09-11-1	4.2.2.5.1 2.6.5.3A
Single-dose pharmacokinetics	Mice	Oral	[redacted]	8238696	4.2.2.2.5 2.6.5.3B
Single-dose pharmacokinetics	Rats	Oral, IV	[redacted]	DMB-08-200-1	4.2.2.2.1 2.6.5.3A, 2.6.5.3C
Single-dose pharmacokinetics	Rats	Oral	[redacted]	8238695	4.2.2.2.6 2.6.5.3D
Single-dose pharmacokinetics	Rats	Oral, IV	[redacted]	RAJH13_8287-365	4.2.2.2.7 2.6.5.3E
Single-dose pharmacokinetics	Dogs	Oral	[redacted]	DMB-09-10-1	4.2.2.5.2 2.6.5.3F
Single-dose pharmacokinetics	Dogs	Oral	[redacted]	8238697	4.2.2.2.2 2.6.5.3A, 2.6.5.3G
Multiple-dose pharmacokinetics	Mice	Oral	[redacted]	MAKR12_8278998	4.2.2.2.3 2.6.5.4A
Multiple-dose toxicokinetics	Mice	Oral	[redacted]	8268827	4.2.3.2.11 2.6.7.7B
Multiple-dose toxicokinetics	Mice	Oral	[redacted]	8291245	4.2.3.4.2.1 2.6.7.10A
Multiple-dose pharmacokinetics	Rats	Oral	[redacted]	RAUV11_8259423	4.2.2.2.4 2.6.5.4B
Multiple-dose toxicokinetics	Rats	Oral	[redacted]	T07-11-01	4.2.3.2.4 2.6.7.7D

(continued)

2.6.5.1A Pharmacokinetics: Overview of Studies (continued)

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	Location in CTD
Absorption (continued)					
Multiple-dose toxicokinetics	Rats	Oral	[redacted]	T08-04-05	4.2.3.2.6 2.6.7.7E
Multiple-dose toxicokinetics	Rats	Oral	[redacted]	T08-07-01	4.2.3.5.2.1 2.6.7.13A
Multiple-dose toxicokinetics	Rats	Oral	[redacted]	[redacted]-353280	4.2.3.5.3.1 2.6.7.14
Multiple-dose toxicokinetics	Rats	Oral	[redacted]	[redacted]-353240	4.2.3.5.1.1 2.6.7.12
Multiple-dose toxicokinetics	Rats	Oral	[redacted]	8253534	4.2.3.4.1.1 2.6.7.10B
Multiple-dose toxicokinetics	Rabbits	Oral	[redacted]	T08-07-02	4.2.3.5.2.3 2.6.7.13B
Multiple-dose toxicokinetics	Dogs	Oral	[redacted]	T07-12-03	4.2.3.2.7 2.6.7.7F
Multiple-dose toxicokinetics	Dogs	Oral	[redacted]	T08-04-04	4.2.3.2.9 2.6.7.7G
Multiple-dose toxicokinetics	Dogs	Oral	[redacted]	8221785	4.2.3.2.10 2.6.7.7H
Distribution					
Single-dose tissue distribution	Rats	Oral	[redacted]	DMB-08-199-1	4.2.2.3.1 2.6.5.5A,B,C
Protein binding	In vitro and ex vivo (mice and rabbits)	Oral (ex vivo)	Incyte Corporation,	DMB-09-41-1	4.2.2.3.2 2.6.5.6A
Protein binding	In vitro (rats, dogs and humans), ex vivo (rats and dogs)	Oral (ex vivo)	Incyte Corporation,	DMB-08-14-1	4.2.2.3.3 2.6.5.6B
Single-dose placental transfer	Rats	Oral	[redacted]	8283896	4.2.2.3.4 2.6.5.7

(continued)

2.6.5.1A Pharmacokinetics: Overview of Studies (concluded)

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	Location in CTD
Metabolism					
Metabolites in mouse plasma, urine and feces	Mice	Oral	Incyte Corporation [redacted]	8238696-INCB028050	4.2.2.4.2 2.6.5.9A, 2.6.5.9B
Metabolites in rat plasma, urine, bile, and feces	Rats	Oral	Incyte Corporation [redacted]	8238695_7456274	4.2.2.4.3 2.6.5.9A, 2.6.5.9B
Metabolism in rabbit plasma	Rabbits	Oral	Incyte Corporation	DMB-08-211-1	4.2.2.4.4, 2.6.5.9C
Metabolites in dog plasma, urine and feces	Dogs	Oral	Incyte Corporation [redacted]	8238697_64232	4.2.2.4.5 2.6.5.9A,2.6.5.9B
Metabolism in vitro	Microsome and S9 fraction of Rats, Dogs Monkey and Human	In vitro	Incyte Corporation	DMB-08-20-1	4.2.2.4.1 2.6.5.10
Excretion					
Single-dose excretion in males and females	Mice	Oral	[redacted]	DMB-09-11-1	4.2.2.5.1 2.6.5.13A
Single-dose excretion in males	Mice	Oral	[redacted]	8238696	4.2.2.2.5 2.6.5.13A
Single-dose excretion in males	Rats	Oral	[redacted]	8238695	4.2.2.2.6 2.6.5.13A, B
Single-dose excretion in males and females	Dogs	Oral	[redacted]	DMB-09-10-1	4.2.2.5.2 2.6.5.13A
Single-dose excretion in males	Dogs	Oral	[redacted]	8238697	4.2.2.2.2 2.6.5.13A
Single-dose bile excretion in males	Rats	Oral, IV	[redacted]	DMB-08-200-1	4.2.2.2.1 2.6.5.13B
Single-dose bile excretion in males	Rats	Oral	[redacted]	8238695	4.2.2.2.6 2.6.5.13B
Single-dose milk excretion in females	Rats	Oral	[redacted]	8283896	4.2.2.3.4 2.6.5.13C
Drug - Drug Interactions – Not Applicable					
Other – Not Applicable					

Abbreviation: IV = intravenous.

2.6.5.1B Pharmacokinetics: Supporting Information

Type of Study	Species, Strain	Route	Testing Facility	Document ID	Location in CTD
Absorption					
Single-dose pharmacokinetics	Rat, Sprague Dawley	Oral, IV	[redacted]	RAOK11_8253128	4.2.2.2.9

Abbreviation: IV = intravenous.

2.6.5.2 Analytical Methods and Validation Reports (See the Pharmacokinetic Written Summary, Module 2.6.4)

2.6.5.3 Absorption after Single Dose Administration

2.6.5.3A Pharmacokinetic Parameters for Radioactivity in Mouse, Rat, and Dog Following Administration of ^{14}C Baricitinib

Document ID	DMB-09-11-1				DMB-08-200-1				8238697	
Location in CTD	4.2.2.5.1				4.2.2.2.1				4.2.2.2.2	
Species/Strain	Mouse/CD-1				Rat/Sprague Dawley				Dog/Beagle	
Sex/Number of animals	Male and female / 3 animals / sex / time point				Male and female / 3 animals / sex / time point				Male / 2	
Feeding condition	Fasted				Fasted				Fed	
Vehicle/Formulation	0.5% (w/v) methylcellulose in water				0.5% (w/v) methylcellulose in water				0.5% (w/v) methylcellulose in water	
Radionuclide	^{14}C				^{14}C				^{14}C	
Sample	Plasma, Whole Blood				Plasma, Whole Blood				Plasma, Whole Blood	
Assay	LSC				LSC				LSC	
Dose	50 mg/kg / 200 µCi/kg				25 mg/kg / 100µCi/kg				0.5 mg/kg / 20µCi/kg	
Route	Oral				Oral				Oral	
	Male		Female		Male		Female		Male	
	^{14}C Plasma	^{14}C Blood	^{14}C Plasma	^{14}C Blood	^{14}C Plasma	^{14}C Blood	^{14}C Plasma	^{14}C Blood	^{14}C Plasma	^{14}C Blood
C_{max} (ng eq/g or ng eq/mL)	11901	9775	8870	7530	3890	3470	5410	5210	241	249
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng eq•hour/g)	32412[a]	NA	35749[a]	NA	11700	10575	15239	15017	1360[b]	1460[b]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng eq•hour/g)	NC	NA	NC	NA	12117	11112	15361	15269	1390	1490
T_{max} (hour)	1	1	1	1	1	1	1	1	0.750	0.750
Half-life (hour)	1.1	NA	1.2	NA	8.23	9.50	5.15	6.42	8.15	7.89
B/P ratio (0.5hour)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.07
B/P ratio (1hour)	NA	0.819	NA	0.844	NA	0.900	NA	0.964	NA	1.04
B/P ratio (2hours)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.04
B/P ratio (4hours)	NA	0.671	NA	0.731	NA	0.898	NA	1.00	NA	1.10
B/P ratio (8 hours)	NA	NA	NA	NA	NA	0.929	NA	1.08	NA	1.10
B/P ratio (12 hours)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.06
B/P ratio (24 hours)	NA	NA	NA	NA	NA	1.16	NA	1.12	NA	1.14
B/P ratio (48 hours)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.968
$AUC_{0\text{-}24hr}$ blood/ $AUC_{0\text{-}24hr}$ plasma	NC	NC	NC	NC	NA	0.904	NA	0.985	NC	NC
N	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2

Abbreviations: AUC = area under the matrix concentration-time curve, C_{max} = maximum observed matrix concentration, LSC = liquid scintillation counting, N = number of animals, NA = not applicable, NC = not calculated, T_{max} = time to C_{max}.

[a] AUC from 0-8 hours.

[b] AUC from 0-48 hours.

2.6.5.3B Absorption after a Single Dose in Mice

Study Title: Total Radioactivity and LY3009104 Concentrations in Plasma, Excreta Collection, and Metabolism of [^{14}C]LY3009104 in Male CD-1 Mice Following a Single 50 mg/kg Oral Dose of [^{14}C]LY3009104 Given as the Phosphate Salt (Total Radioactivity and LY3009104 Concentration Section)

Sample: Plasma and Blood
Document ID: 8238696
Analyte: Baricitinib
Location in CTD: 4.2.2.2.5
Species / Strain: Mouse/CD-1
Vehicle / Formulation: 0.5% methylcellulose solution
Sex / Number of animals: Male /3 animals/ time point
Route: Oral
Feeding condition: Fed
Dose: 50 mg/kg / 200 µCi/kg
Assay: LSC and 8232102 (4.2.2.1.1)

Mean concentrations

	ng eq/g (SD)		ng/mL (SD)
Time (hour)	Plasma	Blood	Plasma
1	6370 (1490)	6690 (1450)	5180 (1390)
4	1370 (170)	1280 (130)	754 (16)
8	519 (209)	510 (174)	359 (170)
Mean blood:plasma ratios			
1		1.05 (0.03)	
4		0.939 (0.025)	
8		1.01 (0.13)	

Abbreviations: LSC = liquid scintillation counting, SD = standard deviation.

2.6.5.3C Absorption after a Single Dose in Rats

Study Title: Absorption and Excretion of ^{14}C-INCB028050 Following Oral and Intravenous Administration to Rats
Sample: Plasma and blood
Analyte: Baricitinib
Species / Strain: Rat / Sprague Dawley
Sex / Number of animals: Male and Female / 3 animals/sex/time point
Feeding condition: Fasted

Document ID: DMB-08-200-1
Location in CTD: 4.2.2.2.1
Vehicle / Formulation: 0.5% (w/v) methylcellulose in water
Route: Oral
Dose: 25 mg/kg / 100µCi/kg
Assay: LSC

PK parameters

	Plasma		Blood		Cellular fraction	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
C_{max} (ng eq/g)	3890	5410	3470	5210	3160	5030
AUC_{0-24hr} (ng eq•hour/g)	11700	15239	10575	15017	9559	14673
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq•hour/g)	12117	15361	11112	15269	10060	14850
T_{max} (hour)	1	1	1	1	1	1
Half-life (hour)	8.23	5.15	9.50	6.42	9.75	5.53
AUC_{0-24hr} blood/ AUC_{0-24hr} plasma	NA	NA	0.904	0.985	NA	NA
AUC_{0-24hr} cellular fraction/ AUC_{0-24hr} plasma	NA	NA	NA	NA	0.817	0.963
N	3	3	3	3	3	3

Abbreviations: AUC = area under the matrix concentration-time curve, C_{max} = maximum observed matrix concentration, LSC = liquid scintillation counting, N = number of animals, NA = not applicable, T_{max} = time to C_{max}.

2.6.5.3D Absorption after a Single Dose in Rats

Study Title: Total Radioactivity and LY3009104 Concentrations in Plasma, Metabolism, and Elimination of [^{14}C]LY3009104 in Male Sprague Dawley Rats Following a Single 25 mg/kg Oral Dose of [^{14}C]LY3009104 Given as the Phosphate Salt (Total Radioactivity and LY3009104 Concentrations / Excretion Section)

Sample: Plasma and Blood
Analyte: Baricitinib
Species / Strain: Rat/Sprague Dawley
Sex / Number of animals: Male / 3 animals / time point
Feeding condition: Fed

Vehicle / Formulation: 0.5% methylcellulose solution
Route: Oral
Dose: 25 mg/kg / 100 µCi/kg
Assay: LSC and LC-MS/MS 8232101 (4.2.2.1.3)

Document ID: 8238695
Location in CTD: 4.2.2.2.6

Mean concentrations

	ng eq/g (SD)		ng/mL (SD)
Time (hour)	Plasma	Blood	Plasma
1	1970 (220)	1740 (210)	1240 (340)
4	1070 (300)	898 (257)	684 (136)
8	213 (79)	192 (64)	106 (47)
24	15.3[a] (13.2)	15.0[a] (13.0)	2.39 (0.66)
Mean blood:plasma ratios			
1		0.883 (0.010)	
4		0.838 (0.018)	
8		0.913 (0.050)	
24		0.982 NA	

Abbreviations: LSC = liquid scintillation counting, NA = not applicable, SD = standard deviation.

[a] The mean concentration value is below the established limit of quantitation.

2.6.5.3E Absorption after a Single Dose in Rats

Study Title: Exposure and Absolute Oral Bioavailability of [^{12}C]-LY3009104 and [^{13}C]-LY3009104 (LSN3194004) in Sprague Dawley Rats Using [^{13}C]-LY3009104 as the Intravenous-Tracer

Sample: Plasma
Analyte: Baricitinib
Species / Strain: Rat/Sprague Dawley
Sex / Number of animals: Male / 3 animals / time point / group
Feeding condition: Fasted

Document ID: RAJH13_8287-365
Location in CTD: 4.2.2.2.7
Vehicle / Formulation: IV Infusion: 10%:40%:50% solution of dimethyl acetamide:45% aqueous 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPBCD) in water:Normal Saline
Oral: 0.5% (w/v) methylcellulose in water
Routes: IV Infusion and Oral
Dose: Group 1: Oral 2 mg/kg [^{12}C] Baricitinib and IV Infusion 0.002 mg/kg [^{13}C] Baricitinib (LSN3194004)
Group 2: IV Infusion 0.002 mg/kg [^{12}C]-Baricitinib and 0.002 mg/kg [^{13}C]-Baricitinib (LSN3194004)
Assay: 130793VKJB_EII_DBA1_R2 (4.2.2.1.5) and 130730VKJB_EII_DBA1_R2 (4.2.2.1.6)

Composite PK parameters

	Group 1		Group 2	
	[^{12}C] Baricitinib	[^{13}C] Baricitinib	[^{12}C] Baricitinib	[^{13}C] Baricitinib
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hour/mL)	200	0.420	0.450	0.316
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hour/mL)	200	0.422	0.451	0.317
C_{max} (ng/mL)	65.903	0.900	1.182	0.636
CL (L/hour/kg)	NA	4.740	4.434	6.312
Half-life (hour)	2.57	0.81	1.17	1.19
T_{max}	0.5	0.5	0.5	0.5
% Bioavailability	53.8	NA	NA	NA
N	3	3	3	3

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve, C_{max} = maximum plasma concentration, CL = clearance, N = number of animals, NA = not applicable, T_{max} = time to C_{max}.
Data was converted from pg/mL to ng/mL by multiplying the value by 0.001, and from mL/min/kg to L/hour/kg by multiplying the value by 0.06.

2.6.5.3F Absorption after a Single Dose in Dogs

Study Title: Excretion and Mass Balance of ^{14}C-INCB028050 in Beagle Dogs
Sample: Plasma, whole blood and blood cells
Analyte: Baricitinib
Species / Strain: Dog/Beagle
Sex / Number of animals: Male / 2, Female / 2
Feeding condition: Fed

Document ID: DMB-09-10-1
Location in CTD: 4.2.2.5.2
Vehicle / Formulation: 0.5% methylcellulose in water/Solution
Route: Oral
Dose: 0.5 mg/kg/20 µCi/kg
Assay: LSC

Mean concentrations

	ng eq/g					
	Plasma		Whole Blood		Blood Cells	
Time (hr)	Male	Female	Male	Female	Male	Female
0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1	207	116	222	135	240	152
2	168	136	179	155	191	178
4	97.5	109	102	123	110	136
8	26.2	53.2	28.9	60.9	31.0	69.3
24	3.73	3.33	4.05	3.27	3.22	3.76
48	0.370	1.55	0.955	0.438	BLD	BLD
72	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
96	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD
120	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD	BLD

Abbreviations: BLD = below limit of detection, LSC = liquid scintillation counting, NA = not applicable.

2.6.5.3G Absorption after a Single Dose in Dogs

Study Title: Pharmacokinetics, Metabolism, and Elimination of [^{14}C]LY3009104 in Male Beagle Dogs Following a Single 0.5 mg/kg (20 µCi/kg) Oral Dose of [^{14}C]LY3009104 Given as the Phosphate Salt

Document ID: 8238697

Location in CTD: 4.2.2.2.2

Sample: Plasma and blood

Analyte: Baricitinib

Species / Strain: Dog / Beagle

Sex / Number of animals: Male / 2

Feeding condition: Fed

Vehicle / Formulation: 0.5% methylcellulose

Route: Oral

Dose: 0.5 mg/kg / 20 µCi/kg

Assay: 8235135 (4.2.2.1.8)

PK parameters

	Radioequivalents in blood	Radioequivalents in plasma	Baricitinib in plasma
C_{max} (ng eq/g or ng/mL)	249	241	194
AUC_{0-t} (ng eq•hour/g or ng•hour/mL)	1460[a]	1360[a]	1020[b]
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq•hour/g or ng•hour/mL)	1490	1390	1030
T_{max} (hour)	0.750	0.750	0.750
Half-life (hour)	7.89	8.15	3.47
N	2	2	2

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve, C_{max} = maximum observed plasma concentration, N = number of animals, T_{max} = time to C_{max}.

[a] AUC from 0-48 hours.

[b] AUC from 0-24 hours.

2.6.5.4 Absorption after Repeated Doses (For additional studies, see the Toxicology Tabulated Summary, Module 2.6.7)

2.6.5.4A Absorption after Repeated Doses in Mice

Study Title: Pharmacokinetics of LY3009104 in rasH2 Mice Following Daily Oral Administration of LY3009104 as the Free Base or as the Phosphate Salt (LSN3009106) for 7 Days

Sample: Plasma

Document ID: MAKR12_8278998

Analyte: Baricitinib

Location in CTD: 4.2.2.2.3

Species / Strain: Mouse/rasH2

Vehicle / Formulation: 0.5% (w/v) methylcellulose in water

Sex / Number of animals: Male and Female / 3-5 animals / sex / time point / group

Route: Oral

Feeding condition: Fed

Dose: Male: 75 and 300 mg/kg
Female: 25 and 150 mg/kg

Assay: 8232102 (4.2.2.1.1)

Composite PK parameters

Test article:	Baricitinib				LSN3009106 (Baricitinib phosphate)[a]			
Day 1	75 mg/kg	300 mg/kg	25 mg/kg	150 mg/kg	75 mg/kg	300 mg/kg	25 mg/kg	150 mg/kg
	Male	Male	Female	Female	Male	Male	Female	Female
C_{max} (ng/mL)	6050	9245	3082.5	8175	5957.5	9752.5	4507.5	8510
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hour/mL)	18200	59500	8010	47800	23500	43800	8810	37300
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hour/mL)	18400	60700	8140	47900	23900	45300	9000	37400
T_{max} (hour)	1	1	0.5	0.5	1	1	0.5	0.5
C_{max} ratio (Baricitinib :LSN3009106)	1.02	0.95	0.68	0.96	NA	NA	NA	NA
$AUC_{0\text{-}\infty}$ ratio (Baricitinib :LSN3009106)	0.77	1.34	0.90	1.28	NA	NA	NA	NA
N	4	4	4	4	4	3-4	4	3-5

(continued)

2.6.5.4A Absorption after Repeated Doses in Mice (concluded)

Test article:	Baricitinib				LSN3009106 (Baricitinib phosphate)[a]			
Day 7	75 mg/kg	300 mg/kg	25 mg/kg	150 mg/kg	75 mg/kg	300 mg/kg	25 mg/kg	150 mg/kg
	Male	Male	Female	Female	Male	Male	Female	Female
C_{max} (ng/mL)	6380	12165	2455	10687.5	7707.5	12922.5	3572.5	12075
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hour/mL)	13500	43200	6260	32900	21400	46800	7770	30100
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hour/mL)	14300	44300	6380	33000	21800	47200	8320	30800
T_{max} (hour)	0.5	1	0.5	0.5	0.5	1	0.5	0.5
C_{max} ratio (Baricitinib :LSN3009106)	0.83	0.94	0.69	0.89	NA	NA	NA	NA
$AUC_{0\text{-}24hr}$ ratio (Baricitinib :LSN3009106)	0.63	0.92	0.81	1.09	NA	NA	NA	NA
N	4	4	4	4	4	4	3-4	4

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve, C_{max} = maximum observed plasma concentration, N = number of animals, NA = not applicable, T_{max} = time to C_{max}.

[a] Doses corrected for the molecular weight of the salt vs free base.

2.6.5.4B Absorption after Repeated Doses in Rats

Study Title: Pharmacokinetics of LY3009104 in Sprague Dawley Rats Following Daily Oral Administration of LY3009104 as the Free Base or as the Phosphate Salt (LSN3009106) for 7 Days

Sample: Plasma
Analyte: Baricitinib

Document ID: RAUV11_8259423
Location in CTD: 4.2.2.2.4

Species / Strain: Rat / Sprague Dawley
Sex / Number of animals: Male and female / 4 animals / sex / group
Feeding condition: Fed

Vehicle / Formulation: 0.5% (w/v) methylcellulose in water
Route: Oral
Dose: Male: 1 and 8 mg/kg
Female: 3 and 25 mg/kg
Assay: 8232101 (4.2.2.1.3)

Mean PK parameters

Test article:	Baricitinib				LSN3009106 (Baricitinib phosphate)[a]			
Day 1	1 mg/kg	8 mg/kg	3 mg/kg	25 mg/kg	1 mg/kg	8 mg/kg	3 mg/kg	25 mg/kg
	Male	Male	Female	Female	Male	Male	Female	Female
C_{max} (ng/mL)	41.9	310	200	2250	39.3	501	360	3130
(SD)	(7.13)	(98.9)	(35.1)	(272)	(16.3)	(202)	(45.9)	(1200)
AUC_{0-24hr} (ng•hour/mL)	134	1060	770	6140	128	1320	877	7830
(SD)	(13.6)	(126)	(34)	(1290)	(45.6)	(142)	(144)	(1760)
T_{max} (hour)	0.5	0.5	0.625	0.5	0.625	0.5	0.5	0.5
(SD)	(0)	(0)	(0.25)	(0)	(0.25)	(0)	(0)	(0)
C_{max} ratio (free base : phophate salt)	1.07	0.62	0.56	0.72	NA	NA	NA	NA
AUC_{0-24hr} ratio (free base : phophate salt)	1.05	0.80	0.88	0.78	NA	NA	NA	NA
N	4	4	4	4	4	4	4	4

(continued)

2.6.5.4B Absorption after Repeated Doses in Rats (concluded)

Test article:	Baricitinib				LSN3009106[a]			
Day 7	1 mg/kg	8 mg/kg	3 mg/kg	25 mg/kg	1 mg/kg	8 mg/kg	3 mg/kg	25 mg/kg
	Male	Male	Female	Female	Male	Male	Female	Female
C_{max} (ng/mL)	35.5	288	200	2060	35.4	397	335	2340
(SD)	(7.22)	(62.2)	(45.5)	(320)	(12.2)	(130)	(52.3)	(821)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hour/mL)	143	1110	760	6280	130	1170	818	6810
(SD)	(29.1)	(139)	(112)	(970)	(11.8)	(150)	(52.1)	(942)
T_{max} (hour)	0.75	0.5	0.625	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
(SD)	(0.289)	(0)	(0.25)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
C_{max} ratio (free base : phophate salt)	1.00	0.73	0.60	0.88	NA	NA	NA	NA
$AUC_{0\text{-}24hr}$ ratio (free base : phophate salt)	1.10	0.95	0.93	0.92	NA	NA	NA	NA
N	4	4	4	4	4	4	4	4

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve, C_{max} = maximum observed plasma concentration, N = number of animals, NA = not applicable, SD = standard deviation, T_{max} = time to C_{max}.

[a] Doses corrected for the molecular weight of the salt vs free base.

2.6.5.5 Organ Distribution

2.6.5.5A Organ Distribution: Single Dose Study in Male Albino Rats

Study Title: Quantitative Tissue Distribution of Drug-Related Material Using Whole-Body Autoradiography Following a Single Oral Dose of [^{14}C]INCB028050 (25 mg/kg) to Male Sprague Dawley and Male and Female Long-Evans Rats and Human Radiation Dosimetry Prediction

Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley | Radionuclide: [^{14}C]INCB028050 | Document ID: DMB-08-199-1

Fed/Fasted: Fasted | Specific activity: 58.47 µCi/µmol | Location in CTD: 4.2.2.3.1

Sex / Number of animals: Male / 2/timepoint | Sampling time: 2, 8, 24, 96, and 168 hour

Vehicle / Formulation: 0.5% (w/v) methylcellulose | Dose: 25 mg/kg / 100 µCi/kg

Route: Oral | Assay / Method: Blood and plasma – LSC,Tissues and Organs – QWBA

Male Albino Rat		Tissue Concentration (µg eq/g tissue)				
Tissue Type	Tissues/organs	2 hour	4 hour	24 hour	96 hour	168 hour
Vascular/Lymphatic	Aorta	14.388	2.513	2.848	0.869	1.832
	Blood Cardiac (WBA)	3.044	0.363	BQL	BQL	BQL
	Blood Cardiac (LSC)	1.750	0.313	BQL	BQL	BQL
	Plasma (LSC)	2.318	0.392	BQL	BQL	BQL
	Bone Marrow	3.606	0.436	BQL	BQL	BQL
	Lymph Node	4.370	0679	0.195	0.183	BQL
	Spleen	4.045	0.610	BQL	BQL	BQL
	Thymus	3.282	0.338	BQL	BQL	BQL
Excretory/Metabolic	Bile (in duct)	82.442	5.423	1.458	0.588	0.972
	Kidney Cortex	39.092	6.299	0.461	BQL	BQL
	Kidney Medulla	8.137	3.425	0.500	BQL	BQL
	Liver	18.532	6.197	1.015	0.205	BQL
	Urinary Bladder	4.347	0.605	BQL	BQL	BQL
	Urinary Bladder (contents)	170.633	61.245	3.390	BQL	BQL
Central Nervous System	Brain (cerebrum)	0.189	BQL	BQL	BQL	BQL
	Brain (cerebellum)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Brain (medulla)	0.231	BQL	BQL	BQL	BQL
	Spinal Cord	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL

(continued)

2.6.5.5A Organ Distribution: Single Dose Study in Male Albino Rats (continued)

Male Albino Rat		Tissue Concentration (µg eq/g tissue)				
Tissue Type	Tissues/organs	2 hour	8 hour	24 hour	96 hour	168 hour
Peripheral Nervous System	Dorsal Caudal Nerve	NI	2.913	3.933	1.847	3.497
Endocrine	Adrenal Gland	8.584	1.111	0.348	BQL	BQL
	Pituitary Gland	3.945	0.478	BQL	BQL	BQL
	Thyroid	4.834	1.062	0.324	BQL	BQL
Secretory	Harderian Gland	4.284	0.832	0.297	BQL	BQL
	Pancreas	5.391	0.681	BQL	BQL	BQL
	Salivary Gland	4.308	0.526	BQL	BQL	BQL
Adipose	Adipose (brown)	3.890	0.457	BQL	BQL	BQL
	Adipose (white)	0.625	BQL	BQL	BQL	BQL
Dermal	Skin (pigmented)	NA	NA	NA	NA	NA
	Skin (pigmented) high	NA	NA	NA	NA	NA
	Skin (non-pigmented)	3.659	1.768	0.471	0.277	0.316
	Skin (non-pigmented) high	16.738	10.697	9.016	1.996	2.410
Reproductive	Epididymis	4.864	0.269	BQL	BQL	BQL
	Prostate Gland	3.535	0.454	BQL	BQL	BQL
	Seminal Vesicles	5.283	0.580	0.206	BQL	BQL
	Testis	1.788	BQL	BQL	BQL	BQL
	Ovary	NA	NA	NA	NA	NA
	Uterus	NA	NA	NA	NA	NA
	Vagina	NA	NA	NA	NA	NA

(continued)

2.6.5.5A Organ Distribution: Single Dose Study in Male Albino Rats (concluded)

Male Albino Rat		Tissue Concentration (µg eq/g tissue)				
Tissue Type	Tissues/organs	2 hour	8 hour	24 hour	96 hour	168 hour
Skeletal/Muscular	Bone	0.279	0.278	BQL	BQL	BQL
	Heart (myocardium)	3.869	0.554	BQL	BQL	BQL
	Skeletal Muscle	3.632	0.301	BQL	BQL	BQL
Respiratory Tract	Lung	3.553	0.730	0.249	BQL	0.193
Alimentary Canal	Cecum	14.438	10.448	BQL	BQL	BQL
	Cecum (contents)	142.032	3696.609*	19.362	0.231	0.332
	Large Intestine	5.190	34.914	0.581	BQL	BQL
	Large Intestine (contents)	48.557	2157.713*	17.452	0.384	0.848
	Small Intestine	118.416	9.169	BQL	BQL	BQL
	Small Intestine (contents)	7908.694*	46.277	8.488	0.207	0.615
	Stomach (gastric mucosa)	7.963	0.728	BQL	BQL	BQL
	Stomach (contents)	48.524	0.544	4.772	BQL	0.329
Ocular	Eye (uveal tract)	1.217	0.453	0.182	BQL	BQL
	Eye (lens)	0.443	BQL	BQL	BQL	BQL

Abbreviations: µg eq/g = microgram equivalent of baricitinib per gram tissue or matrix, BQL = below the quantitation limit, LSC = liquid scintillation counting, NA = not applicable, NI = not identified during tissue collection, QWBA = quantitative whole-body autoradiography / autoradioluminography, WBA = whole-body autoradiography / autoradioluminography.

* ULOQ (upper limit of quantitation) = 6.52476712 µCi/g / 0.00419 µCi/µg = 1557.224 µg eq / g tissue.

2.6.5.5B Organ Distribution: Single Dose Study in Male Pigmented Rats

Study Title: Quantitative Tissue Distribution of Drug-Related Material Using Whole-Body Autoradiography Following a Single Oral Dose of [^{14}C]INCB028050 (25 mg/kg) to Male Sprague Dawley and Male and Female Long-Evans Rats and Human Radiation Dosimetry Prediction

Species/Strain: Rat/Long-Evans | Radionuclide: [^{14}C]INCB028050 | Document ID: DMB-08-199-1

Fed/Fasted: Fasted | Specific activity: 58.47 µCi/µmol | Location in CTD: 4.2.2.3.1

Sex / Number of animals: Male / 2/time point | Sampling time: 2, 8, 24, 96, 168, 336, and 672 hour

Vehicle / Formulation: 0.5% (w/v) methylcellulose | Dose: 25 mg/kg / 100 µCi/kg

Route: Oral | Assay / Method: Blood and plasma – LSC and Tissues and Organs – QWBA

Male Pigmented Rat		Tissue Concentration (µg eq/g tissue)						
Tissue Type	Tissues/organs	2 hour	8 hour	24 hour	96 hour	168 hour	336 hour	672 hour
Vascular/Lymphatic	Aorta	10.835	3.327	2.655	1.350	0.338	2.006	1.039
	Blood Cardiac (WBA)	2.533	0.314	BQL	BQL	BQL	NS	NS
	Blood Cardiac (LSC)	2.118	0.244	0.082	BQL	BQL	BQL	BQL
	Plasma (LSC)	3.034	0.309	0.095	BQL	BQL	BQL	BQL
	Bone Marrow	2.369	0.200	BQL	BQL	NS	NS	NS
	Lymph Node	2.452	0.235	BQL	BQL	NS	NS	NS
	Spleen	2.767	0.324	0.207	BQL	NS	NS	NS
	Thymus	2.183	0.226	BQL	BQL	NS	NS	NS
Excretory/Metabolic	Bile (in duct)	77.019	7.380	3.081	BQL	NS	NS	NS
	Kidney Cortex	25.912	1.439	1.317	BQL	BQL	BQL	NS
	Kidney Medulla	6.332	2.291	0.457	BQL	0.331	0.251	NS
	Liver	16.101	5.046	1.028	0.242	BQL	BQL	NS
	Urinary Bladder	13.643	0.439	1.349	BQL	NS	NS	NS
	Urinary Bladder (contents)	364.977	73.885	12.774	BQL	NS	NS	NS
Central Nervous System	Brain (cerebrum)	BQL	BQL	BQL	NS	NS	NS	NS
	Brain (cerebellum)	BQL	BQL	BQL	NS	NS	NS	NS
	Brain (medulla)	BQL	BQL	BQL	NS	NS	NS	NS
	Spinal Cord	BQL	BQL	BQL	NS	NS	NS	NS
Peripheral Nervous System	Dorsal Caudal Nerve	8.706	2.422	2.367	3.172	2.268	1.999	1.458

(continued)

2.6.5.5B Organ Distribution: Single Dose Study in Male Pigmented Rats (continued)

Male Pigmented Rat		Tissue Concentration (µg eq/g tissue)						
Tissue Type	Tissues/organs	2 hour	8 hour	24 hour	96 hour	168 hour	336 hour	672 hour
Endocrine	Adrenal Gland	7.146	0.830	0.235	BQL	NS	NS	NS
	Pituitary Gland	3.726	0.627	BQL	BQL	NS	NS	NS
	Thyroid	4.228	0.545	0.323	0.414	0.239	NS	NS
Secretory	Harderian Gland	2.789	0.578	0.227	BQL	BQL	NS	NS
	Pancreas	3.521	0.593	BQL	BQL	NS	NS	NS
	Salivary Gland	3.252	0.325	BQL	BQL	BQL	NS	NS
Adipose	Adipose (brown)	2.053	0.225	BQL	BQL	NS	NS	NS
	Adipose (white)	0.472	BQL	BQL	BQL	NS	NS	NS
Dermal	Skin (pigmented)	1.911	0.310	0.757	0.250	0.246	BQL	BQL
	Skin (pigmented) high	5.739	3.388	5.064	2.685	1.867	0.947	NI
	Skin (non-pigmented)	2.428	0.404	0.713	0.224	0.214	BQL	BQL
	Skin (non-pigmented) high	NI	NI	2.828	NI	NI	NI	NI
Reproductive	Epididymis	2.529	0.180	BQL	BQL	BQL	NS	NS
	Prostate Gland	3.055	0.326	BQL	BQL	NS	NS	NS
	Seminal Vesicles	2.242	BQL	BQL	BQL	NS	NS	NS
	Testis	1.149	BQL	BQL	BQL	BQL	NS	NS
Skeletal/Muscular	Bone	0.220	BQL	BQL	BQL	NS	NS	NS
	Heart (myocardium)	2.800	0.337	BQL	BQL	BQL	NS	NS
	Skeletal Muscle	2.002	BQL	BQL	BQL	BQL	NS	NS
Respiratory Tract	Lung	2.700	0.430	0.239	BQL	BQL	BQL	BQL
Alimentary Canal	Cecum	8.038	10.732	0.466	BQL	BQL	NS	NS
	Cecum (contents)	44.057	991.110	53.682	0.215	0.259	NS	NS
	Large Intestine	3.216	50.951	0.824	BQL	BQL	NS	NS
	Large Intestine (contents)	25.074	2772.623*	70.600	0.587	0.211	NS	NS
	Small Intestine	6.183	7.511	4.798	BQL	BQL	NS	NS
	Small Intestine (contents)	363.105	33.681	56.583	0.287	BQL	NS	NS
	Stomach (gastric mucosa)	2.758	0.576	1.104	0.227	BQL	NS	BQL
	Stomach (contents)	139.984	4.651	33.383	BQL	BQL	NS	BQL

(continued)

2.6.5.5B Organ Distribution: Single Dose Study in Male Pigmented Rats (concluded)

Male Pigmented Rat		Tissue Concentration (µg eq/g tissue)						
Tissue Type	Tissues/organs	2 hour	8 hour	24 hour	96 hour	168 hour	336 hour	672 hour
Ocular	Eye (uveal tract)	22.926	11.227	7.885	4.871	2.358	0.649	0.379
	Eye (lens)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL

Abbreviations: µg eq/g = microgram equivalent of baricitinib per gram tissue or matrix, BQL = below the quantitation limit, LSC = liquid scintillation counting, NI = not identified during tissue collection, NS = no sample value collected, as tissue was not visualized on autoradiograph and is considered as BQL, QWBA = quantitative whole-body autoradiography / autoradioluminography, WBA = whole-body autoradiography / autoradioluminography.

* ULOQ (upper limit of quantitation) = 6.52476712 µCi/g / 0.00419 µCi/µg = 1557.224 µg eq / g tissue.

2.6.5.5C Organ Distribution: Single Dose Study in Female Pigmented Rats

Study Title: Quantitative Tissue Distribution of Drug-Related Material Using Whole-Body Autoradiography Following a Single Oral Dose of [^{14}C]INCB028050 (25 mg/kg) to Male Sprague Dawley and Male and Female Long-Evans Rats and Human Radiation Dosimetry Prediction

Species/Strain: Rat/Long-Evans | Radionuclide: [^{14}C]INCB028050 | Document ID: DMB-08-199-1

Fed/Fasted: Fasted | Specific activity: 58.47 µCi/µmol | Location in CTD: 4.2.2.3.1

Sex / Number of animals: Female / 2/timepoint | Sampling time: 2, 8, 24, 96, 168, 336, and 672 hour

Vehicle / Formulation: 0.5% (w/v) methylcellulose | Dose: 25 mg/kg / 100 µCi/kg

Route: Oral | Assay / Method: Blood and plasma – LSC and Tissues and Organs – QWBA

Female Pigmented Rat		Tissue Concentration (µg eq/g tissue)						
Tissue Type	Tissues/organs	2 hour	8 hour	24 hour	96 hour	168 hour	336 hour	672 hour
Vascular/Lymphatic	Aorta	10.736	3.414	2.952	1.454	1.552	1.628	2.050
	Blood Cardiac (WBA)	4.315	0.262	BQL	BQL	BQL	NS	NS
	Blood Cardiac (LSC)	3.237	0.204	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Plasma (LSC)	4.080	0.246	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Bone Marrow	3.675	0.323	BQL	BQL	BQL	NS	NS
	Lymph Node	4.507	0.388	BQL	BQL	NS	NS	NS
	Spleen	4.486	0.545	BQL	BQL	BQL	NS	NS
	Thymus	3.733	0.275	BQL	BQL	BQL	NS	NS
Excretory/Metabolic	Bile (in duct)	23.359	10.659	NS	NS	NS	NS	NS
	Kidney Cortex	25.593	2.896	0.274	0.335	BQL	NS	NS
	Kidney Medulla	21.406	3.642	0.186	BQL	BQL	NS	NS
	Liver	19.936	3.049	0.461	BQL	BQL	BQL	BQL
	Urinary Bladder	5.045	0.292	BQL	BQL	NS	NS	NS
	Urinary Bladder (contents)	316.042	68.348	1.899	0.209	NS	NS	NS

(continued)

2.6.5.5C Organ Distribution: Single Dose Study in Female Pigmented Rats (continued)

Female Pigmented Rat		Tissue Concentration (µg eq/g tissue)						
Tissue Type	Tissues/organs	2 hour	8 hour	24 hour	96 hour	168 hour	336 hour	672 hour
Central Nervous System	Brain (cerebrum)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	NS	NS
	Brain (cerebellum)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	NS	NS
	Brain (medulla)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	NS	NS
	Spinal Cord	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	NS	NS
Peripheral Nervous System	Dorsal Caudal Nerve	NI	3.730	2.588	0.934	2.719	2.707	3.076
Endocrine	Adrenal Gland	9.912	0.857	BQL	BQL	NS	NS	NS
	Pituitary Gland	3.953	0.532	0.252	BQL	0.245	NS	NS
	Thyroid	5.546	0.907	0.203	0.184	BQL	BQL	NS
Secretory	Harderian Gland	4.497	0.851	BQL	BQL	0.224	NS	NS
	Pancreas	7.067	0.531	BQL	BQL	BQL	NS	NS
	Salivary Gland	5.158	0.443	BQL	BQL	BQL	NS	NS
Adipose	Adipose (brown)	4.278	0.302	BQL	BQL	BQL	NS	NS
	Adipose (white)	0.472	BQL	BQL	BQL	BQL	NS	NS
Dermal	Skin (pigmented)	9.623	5.057	2.840	0.945	0.240	0.276	BQL
	Skin (pigmented) high	15.104	8.194	4.708	3.609	3.811	3.538	NI
	Skin (non-pigmented)	5.804	1.203	BQL	0.309	0.187	BQL	BQL
	Skin (non-pigmented) high	8.670	NI	0.357	NI	NI	0.518	NI
Reproductive	Ovary	3.381	0.280	BQL	BQL	BQL	NS	NS
	Uterus	3.527	0.392	0.311	BQL	BQL	NS	NS
	Vagina	2.787	0.461	0.223	0.216	0.186	NS	NS
Skeletal/Muscular	Bone	0.473	BQL	BQL	BQL	BQL	NS	NS
	Heart (myocardium)	5.090	0.420	BQL	BQL	BQL	NS	NS
	Skeletal Muscle	3.915	0.284	BQL	BQL	BQL	NS	NS

(continued)

2.6.5.5C Organ Distribution: Single Dose Study in Female Pigmented Rats (concluded)

Female Pigmented Rat		Tissue Concentration (µg eq/g tissue)						
Tissue Type	Tissues/organs	2 hour	8 hour	24 hour	96 hour	168 hour	336 hour	672 hour
Respiratory Tract	Lung	3.901	0.503	0.288	0.365	0.206	0.247	BQL
Alimentary Canal	Cecum	15.392	6.688	0.269	BQL	NS	NS	NS
	Cecum (contents)	251.422	750.487	8.195	0.647	NS	NS	NS
	Large Intestine	6.885	20.555	0.473	0.257	BQL	NS	NS
	Large Intestine (contents)	64.447	864.206	11.368	1.391	0.195	NS	NS
	Small Intestine	128.672	4.321	0.437	BQL	BQL	NS	NS
	Small Intestine (contents)	3922.288*	49.662	6.853	0.471	0.251	NS	NS
	Stomach (gastric mucosa)	8.448	0.769	0.196	BQL	BQL	BQL	BQL
	Stomach (contents)	106.743	4.425	5.527	0.380	BQL	BQL	BQL
Ocular	Eye (uveal tract)	29.011	15.555	22.032	5.021	1.020	0.539	0.293
	Eye (lens)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL

Abbreviations: µg eq/g = microgram equivalent of baricitinib per gram tissue or matrix, BQL = below the quantitation limit, LSC = liquid scintillation counting, NI = not identified during tissue collection, NS = no sample value collected, as tissue was not visualized on autoradiograph and is considered as BQL, QWBA = quantitative whole-body autoradiography / autoradioluminography, WBA = whole-body autoradiography / autoradioluminography.

*ULOQ (upper limit of quantitation) = 6.52476712 µCi/g / 0.00419 µCi/µg = 1557.224 µg eq / g tissue.

2.6.5.6 Protein Binding

2.6.5.6A In Vitro and Ex Vivo Protein Binding in Mouse and Rabbit Plasma

Study Title: In Vitro and Ex Vivo Protein Binding of INCB028050 in Rabbit and Mouse Plasma
Study System: In vitro and ex vivo — Document ID: DMB-09-41-1
Sample: Plasma — Analyte: Baricitinib — Location in CTD: 4.2.2.3.2
Methods: Equilibrium dialysis — Species: Mouse and rabbit

	% Protein Binding (bound fraction) (mean ± SD)	
	In Vitro	
Concentration tested	Mouse Plasma	Rabbit Plasma
1 µM	56.6	51.8 ± 0.3
10 µM	55.2	53.6 ± 2
Overall Mean	55.9 ± 2	52.7 ± 2
N	2	3

	Ex Vivo
Concentration tested	Mouse Plasma
20.5 µM	58.1 ±2
62.3 µM	60.0 ± 2
Overall Mean	59.0 ± 2
N	3

	Ex Vivo
Concentration tested	Rabbit Plasma
1.4 µM	48.3 ± 2
9.7 µM	44.6 ± 3
Overall Mean	46.5 ± 3
N	3

Abbreviations: N =number of animals, SD = standard deviation.

2.6.5.6B In Vitro and Ex Vivo Protein Binding in Rat, Dog and Human Serum and Plasma

Study Report: In Vitro and Ex Vivo Protein Binding of INCB028050 in Rat, Dog, and Human Serum and Plasma
Study System: In vitro and ex vivo
Sample: Serum and plasma
Analyte: Baricitinib
Methods: Equilibrium dialysis
Species: Rat, dog and human
Document ID: DMB-08-14-1
Location in CTD: 4.2.2.3.3

	% Protein Binding (bound fraction) (mean ± SD, N = 3)					
	In Vitro					
	Rat		Dog		Human	
Concentration tested	Serum	Plasma	Serum	Plasma	Serum	Plasma
1 µM	61 ± 1	52 ± 3	45.4[a]	47 ± 1	57 ± 2	50 ± 3
3 µM	NA	NA	39.0[a]	NA	55 ± 3	NA
10 µM	59 ± 2	50 ± 2	45[b]	43 ± 1	53 ± 1	49 ± 1
Overall Mean	60 ± 2	51 ± 3	44 ± 3	45 ± 2	55 ± 3	50 ± 2

	Ex Vivo (N = 1)	
Concentration tested	Rat Plasma	Dog Plasma
0.85 µM[a]	NA	37.0
0.87 µM[a]	NA	45.0
1.5 µM (male)[a]	52.2	NA
1.7 µM (female)[a]	50.0	NA
3.6 µM[a]	NA	33.0
7 µM[a]	NA	41.0
13.8 µM (male)[a]	52.9	NA
28.9 µM (female)[a]	55.0	NA
Overall Mean	53 ± 2	39 ± 5

Abbreviation: NA = not applicable, SD = standard deviation.
[a] N = 1.
[b] N = 2.

2.6.5.7 Placental Transfer in Rats

Study Title: Placental Transfer, Disposition, and Lacteal Excretion of Radioactivity Associated with [^{14}C]LY3009104 in Pregnant and Lactating Female Sprague Dawley Rats Following a Single 25 mg/kg Oral Dose of [^{14}C]LY3009104

Sample: Group 1: Blood, plasma, and carcass
Analyte: [^{14}C]Baricitinib
Species / Strain: Rat / Sprague Dawley
Gestation Day / Number of Animals: Gestation Day 18 / 1 female/time point
Feeding condition: Fed
Route: Oral gavage
Dosing Duration: single dose
Sample collection: Group 1: 0.5, 1, 2, 4, 8, and 24 hour
Vehicle / Formulation: 0.5% methylcellulose
Dose: 25 mg/kg
Specific activity of dose: Group 1: 8.13 µCi/mg
Assay / Method: QWBA
Document 8283896
Location in CTD: 4.2.2.3.4

1) Maternal tissues

Group 1	Radioactivity Concentration (ng eq/g tissue)					
	Animal Number (Sacrifice Time)					
Matrix	B37647 (0.5 hour)	B37648 (1 hour)	B37649 (2 hour)	B37650 (4 hour)	B37651 (8 hour)	B37652 (24 hour)
Adrenal gland	10500	5630	2010	1700[a]	1330	BLQ
Arterial wall	12700	6420	2620	4940	2610	658
Bile	45100	16300	14500	24900	8120	ND
Blood	4780	2620	936	1380	564	BLQ
Bone	168	BLQ	BLQ	136	BLQ	ND
Bone marrow	5860	2850	975	1300	606	ND
Brain cerebellum	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebrum	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Brain choroid plexus	2340	1530	737	982	ND	ND
Brain medulla	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Brain olfactory lobe	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Cecum	10800	NR	3120	8070	3490	328

(continued)

2.6.5.7 Placental Transfer in Rats (continued)

Group 1	Radioactivity Concentration (ng eq/g tissue)					
	Animal Number (Sacrifice Time)					
Matrix	B37647 (0.5 hour)	B37648 (1 hour)	B37649 (2 hour)	B37650 (4 hour)	B37651 (8 hour)	B37652 (24 hour)
Contents, cecum	13300	NR	37800	402000	362000	6650
Contents, esophageal	9090	50800	5590	1070	307	BLQ
Contents, large intestine	1540	3130	7120	57300	610000	16500
Contents, small intestine	962000[b]	801000[b]	244000	404000	332000	1540
Contents, stomach	141000	445000	573000[b]	41600	2020	BLQ
Diaphragm	6740	3450	1280	1570	912	BLQ
Esophagus	7250	3700	2900	1860	1060	BLQ
Exorbital lacrimal gland	8110	3940	1340	1530	805	BLQ
Eye lens	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
Eye uveal tract	2250	1070	955	565	344	BLQ
Eye(s)	416	194	156	169	130	BLQ
Fat (abdominal)	1290	394	BLQ	375	BLQ	ND
Fat (brown)	4300	1980	585	745	408	BLQ
Fetus	2550	1510	503	627	353	BLQ
Harderian gland	9480	4890	1770	2410	1520	BLQ
Intra-orbital lacrimal gland	7910	3660	1280	1460	694	BLQ
Kidney cortex	37500	15000	7720	9390	3570	172
Kidney medulla	51200	20400	11500	11400	5390	262
Kidney(s)	46100	18400	10100	10500	4740	212
Large intestine	6860	4160	2690	3380	3500	836
Liver	21600	14600	6680	9350	5170	223
Lung(s)	6150	2980	1060	1660	949	BLQ
Lymph node(s)	6490	3250	1210	1380	806	BLQ
Mammary gland	12100	11400	4670	7130	4000	411
Muscle	5000	2930	1270	1520	770	BLQ
Myocardium	8610	4410	1520	2180	1000	ND
Nasal turbinates	1460	1800	863	1010	621	BLQ

(continued)

2.6.5.7 Placental Transfer in Rats (continued)

Group 1	Radioactivity Concentration (ng eq/g tissue)					
	Animal Number (Sacrifice Time)					
Matrix	B37647 (0.5 hour)	B37648 (1 hour)	B37649 (2 hour)	B37650 (4 hour)	B37651 (8 hour)	B37652 (24 hour)
Ovary(ies)	4750	1070[a]	488[a]	728[a]	308[a]	BLQ[a]
Pancreas	10500	5160	1970	2540	1270	BLQ
Pituitary gland	7750	4070	1500	1870	860	ND
Plasma	6140	3080	1220	1370	662	ND
Preputial gland	6360	4210	NR	2360	1200	181
Salivary gland(s)	9020	4640	1550	2220	908	BLQ
Salivary gland(s), parotid	8400	4170	1760	1940	912	BLQ
Skin (nonpigmented)	4150	2150	1120	1900	803	417
Small intestine	10900	7370	4030	6520	5530	BLQ
Spinal cord	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Spleen	7590	3560	1300	1660	858	BLQ
Stomach	9280	5200	1610	2110	1120	BLQ
Stomach mucosa	10600	6040	1800	2410	1130	ND
Stomach wall	6760	3830	1420	2230	1330	ND
Thymus	6870	3610	1200	1560	777	BLQ
Thyroid	8610	4480	1890	2560	1180	205
Urinary bladder	5470	3950	1650	5360	4820	194
Urine	19400	689000	34200	75100	112000	358
Uterus	5870	2870	1080	1550	759	BLQ

(continued)

2.6.5.7 Placental Transfer in Rats (concluded)

2) Fetal tissues

Group 1	Radioactivity Concentration (ng eq/g tissue)					
	Animal Number (Sacrifice Time)					
Matrix	B37647 (0.5 hour)	B37648 (1 hour)	B37649 (2 hour)	B37650 (4 hour)	B37651 (8 hour)	B37652 (24 hour)
Amniotic fluid	BLQ	127	BLQ	298	169	BLQ
Amniotic sac	8470	4830	1670	3530	1560	148
Fetal adrenal gland(s)	5080	2740	964	979	683	ND
Fetal blood	2200	1190	405	535	240	ND
Fetal brain	1100	696	244	293	188	ND
Fetal eye	2490	1570	497	816	193	ND
Fetal gastrointestinal tract	4100	2980	1150	1160	802	ND
Fetal kidney	2820	1320	498	773	475	ND
Fetal liver	3340	1870	690	819	448	ND
Fetal lung(s)	3020	1730	573	756	376	ND
Fetal muscle	2830	1520	475	652	397	ND
Fetal myocardium	3540	1840	652	786	491	ND
Fetal spinal cord	1080	742	257	331	151	ND
Placenta	5170	2820	1220	2050	816	BLQ

Abbreviations: BLQ = below the limit of quantitation (<121 ng eq [^{14}C]Baricitinib/g), eq = Equivalents [^{14}C]Baricitinib, ND = not detectable, NR = not represented, QWBA = quantitative whole-body autoradiography.

[a] Tissue appeared to be contaminated with liquefied fat.

[b] One or more samples were above the upper limit of quantitation (>1270000 ng eq [^{14}C]Baricitinib).

2.6.5.8 Pharmacokinetics: Other Distribution Studies (Not Applicable)

2.6.5.9 Metabolism

2.6.5.9A Metabolism In Vivo: Identified and Tentatively Identified Metabolites in Rat, Mouse, Dog, and Human

Species		Mouse			Rat			Dog			Human		
Feeding Condition		Fed			Fed			Fed			Fasted		
Vehicle/Formulation		0.5% methylcellulose			0.5% methylcellulose			0.5% methylcellulose			Solution in 50 mL of diluted hydrochloric acid (0.015% wt/vol in water)		
Route		Oral gavage			Oral gavage			Oral gavage			Oral		
Radionuclide		^{14}C-Baricitinib			^{14}C-Baricitinib			^{14}C-Baricitinib			^{14}C-Baricitinib		
Target Radioactive Dose		200 µCi/kg			100 µCi/kg			20 µCi/kg			100 µCi total dose in 10 mg of baricitinib		
Document ID Location in CTD		8238696-INCB028050 4.2.2.4.2			8238695_7456274 4.2.2.4.3			8238697_64232 4.2.2.4.5			I4V-MC-JADG 5.3.3.1.4 (clinical)		
Dose		50 mg/kg			25 mg/kg			0.5 mg/kg			10 mg		
Sample Time (hour)		1, 4, 8	0-8, 8-24	0-8, 8-24	1, 4, 8	0-12, 12-24, 0-48	0-24, 24-48, 0-48	0.5, 1, 2, 4, 8, 12	0-8, 8-24, 24-48, 0-12, 12-24	0-24, 24-48	1, 2, 4, 8, 24	0-12, 12-48, 0-48	0-24, 24-48, 24-72, 48-72
Matrix		Plasma	Urine	Feces	Plasma	Urine	Feces	Plasma	Urine	Feces	Plasma	Urine	Feces
Peak	Metabolite												
P	Baricitinib	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
M2	Parent + 2O							X	X	X			
M3	Parent+O+H_2O	X	X	X		X	X			X		X	
M4	Parent + O + H_2O								X	X			
M6	Parent + O + Gluc	X	X										
M9	Parent + O	X[b]		X[b]									
M10	Parent + O	X	X	X		X	X		X			X	
M11	Parent + 4O with ring opening			X[c]			X						
M12	Parent + 2O-C			X[c]			X						X
M13	Parent + 3O				X	X	X			X			

(continued)

2.6.5.9A Metabolism In Vivo: Identified and Tentatively Identified Metabolites of Rat, Mouse, Dog, and Human (concluded)

Species		Mouse			Rat			Dog			Human		
Feeding Condition		Fed			Fed			Fed			Fasted		
Vehicle/Formulation		0.5% methylcellulose			0.5% methylcellulose			0.5% methylcellulose			Solution in 50 mL of diluted hydrochloric acid (0.015% w/v in water)		
Route		Oral gavage			Oral gavage			Oral Capsule			Oral-Solution		
Radionuclide		^{14}C-Baricitinib			^{14}C-Baricitinib			^{14}C-Baricitinib			^{14}C-Baricitinib		
Target Radioactive Dose		200 µCi/kg			100 µCi/kg			20 µCi/kg			100 µCi total dose in 10 mg of baricitinib		
Document ID Location in CTD		8238696-INCB028050 4.2.2.4.2			8238695_7456274 4.2.2.4.3			8238697_64232 4.2.2.4.5			I4V-MC-JADG 5.3.3.1.4 (clinical)		
Dose		50 mg/kg			25 mg/kg			0.5 mg/kg			10 mg		
Sample Time (hour)		1, 4, 8	0-8, 8-24	0-8, 8-24	1, 4, 8	0-12,12-24, 0-48	0-24, 24-48, 0-48	0.5, 1, 2, 4, 8, 12	0-8, 8-24, 24-48, 0-12, 12-24	0-24, 24-48	1, 2, 4, 8, 24	0-12, 12-48, 0-48	0-24, 24-48, 24-72, 48-72
Matrix		Plasma	Urine	Feces	Plasma	Urine	Feces	Plasma	Urine	Feces	Plasma	Urine	Feces
M22[a]	Parent + 2O	X	X	X	X	X	X					X	
M23	No Structure Identified	X[b]		X[b]									
M27/M29[d]	Parent + O + H_2SO_3			X			X						
M30	No Structure Identified			X									
M32	Parent + 3O-2H						X						
Unknown-1	No Structure Identified	X		X									
Unknown-2	No Structure Identified			X									

[a] Metabolite 22 was detected below the quantitative set limits in all mouse and rat matrices; however, the observance is being reported due to the presence of M22 in the human study (I4V-MC-JADG).

[b] In mouse, metabolites 9 and 23 co-eluted.

[c] In mouse, metabolites 11 and 12 co-eluted.

[d] M29 applies to mouse only.

2.6.5.9B Metabolism In Vivo: % of Dose for Baricitinib and Metabolites in Bile, Urine, and Feces from Mice, Rats, Dogs and Humans

Species		Mouse				Rat						Dog				Human	
Feeding Condition		Fed				Fed						Fed				Fasted	
Vehicle/Formulation		0.5% methylcellulose				0.5% methylcellulose						0.5% methylcellulose				Solution in 50 mL of diluted hydrochloric acid (0.015% wt/vol in water)	
Route		Oral				Oral						Oral				Oral	
Radionuclide		^{14}C-Baricitinib				^{14}C-Baricitinib						^{14}C-Baricitinib				^{14}C-Baricitinib	
Target Radioactive Dose		200 µCi/kg				100 µCi/kg						20 µCi/kg				100 µCi total dose in 10 mg of baricitinib	
Document ID Location in CTD		8238696-INCB028050 4.2.2.4.2				8238695_7456274 4.2.2.4.3						8238697_64232 4.2.2.4.5				I4V-MC-JADG 5.3.3.1.4 (clinical)	
Dose		50 mg/kg				25 mg/kg						0.5 mg/kg				10 mg	
Mean Percent of Dose Excreted																	
Study		8238696ME		DMB-09-90-1		8238695			DMB-08-207-1			8238697		DMB-08-209-1		I4V-MC-JADG	
Sex (M/F) / # of animals		M/3		M/4, F/4		M/4			M/4 F/4			M/2		M/2 F/2		M/6	
Sample Time (hour)		0-8	0-8	0-24	0-24	0-24	0-48	0-24	0-48	0-48	0-24	0-48	0-48	0-48	0-48	0-48	0-72
Matrix		Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Bile	Urine	Feces	Bile	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces
Peak	Metabolite																
P	Baricitinib	9.1	9.1	15.3	39.0	17.4	41.2	1.3	20.0	37.7	1.8	24.3	9.1	29.1	18.5	68.5	14.8
M2	Parent + 2O											6.1	8.7	8.1	5.8		
M3	Parent+O+H_2O	1.6	1.0	1.1	1.5			1.3	1.0		0.3		2.5		4.4	0.9	
M4	Parent+O+H_2O											1.4	1.2	1.2			
M6	Parent+O+Gluc			0.9													
M9					0.75[d]												
M23					0.75[d]												
M30					0.8												

(continued)

2.6.5.9B Metabolism In Vivo: % of Dose for Baricitinib and Metabolites in Bile, Urine, and Feces from Mice, Rats, Dogs, and Humans (concluded)

Mean Percent of Dose Excreted																	
Study		8238696ME		DMB-09-90-1		8238695			DMB-08-207-1			8238697		DMB-08-209-1		I4V-MC-JADG	
Sex (M/F) / # of animals		M/3		M/4, F/4		M/4			M/4 F/4			M/2		M/2 F/2		M/6	
Sample Time (hour)		0-8	0-8	0-24	0-24	0-24	0-48	0-24	0-48	0-48	0-24	0-48	0-48	0-48	0-48	0-48	0-72
Matrix		Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Bile	Urine	Feces	Bile	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces
Peak	Metabolite																
M10	Parent+O	3.3		3.1	1.5	4.7	6.9	1.9	2.8		0.1	2.6		0.8		1.0	
M11	Parent + 4O with ring opening				0.9[a]		1.5	2.3			2.0						
M12	Parent + 2O-C				0.9[a]			1.0			2.1						0.9
M13	Parent + 3O					1.4	1.7	3.5	0.7		3.6		5.2		6.1		
M22	Parent + 2O	0.5	0.4	0.5[b]	0.35[b]				0.2							3.2	
M27/M29	Parent + O + H_2SO_3		0.9[c]		5.5[c]		3.6										
M32	Parent + 3O-2H							1.9									
M33	Parent + 3O							1.0									
Unknown-1	No structure identified				6.9												
Unknown-2	No structure identified				1.2												

Abbreviation: # = number.

[a] In mouse, metabolites 11 and 12 co-eluted.

[b] Metabolite M22 (P + 2 O) was detected below the set quantitation limits in all matrices; however, the observance is being reported due to the presence of M22 in the human study (I4V-MC-JADG).

[c] In mouse, metabolites 27 and 29 co-eluted.

[d] In mouse, metabolites 9 and 23 co-eluted.

2.6.5.9C Metabolism In Vivo: Identified Circulating Metabolites in Rabbit Plasma after Daily, Repeated Oral Administration of 30 mg/kg Baricitinib-Phosphate for 20 Days

Document ID Location in CTD	DMB-08-211-1 4.2.2.4.4			
Sex/# of animals	Female/4			
Sample Time	0-24 hour Hamilton pool			
Metabolite		*m/z*	Retention Time (minute)	% Parent Peak Area
M7		406	19.5	2.0
Monooxygenation product (position of oxygen not assigned)		388	28.4	0.9
Baricitinib		372	40.6	100
M17		388	41.3	2.8

Abbreviation: # = number.

2.6.5.10 Metabolism In Vitro: Identified In Vitro Metabolites of Rat, Dog, Monkey, and Human

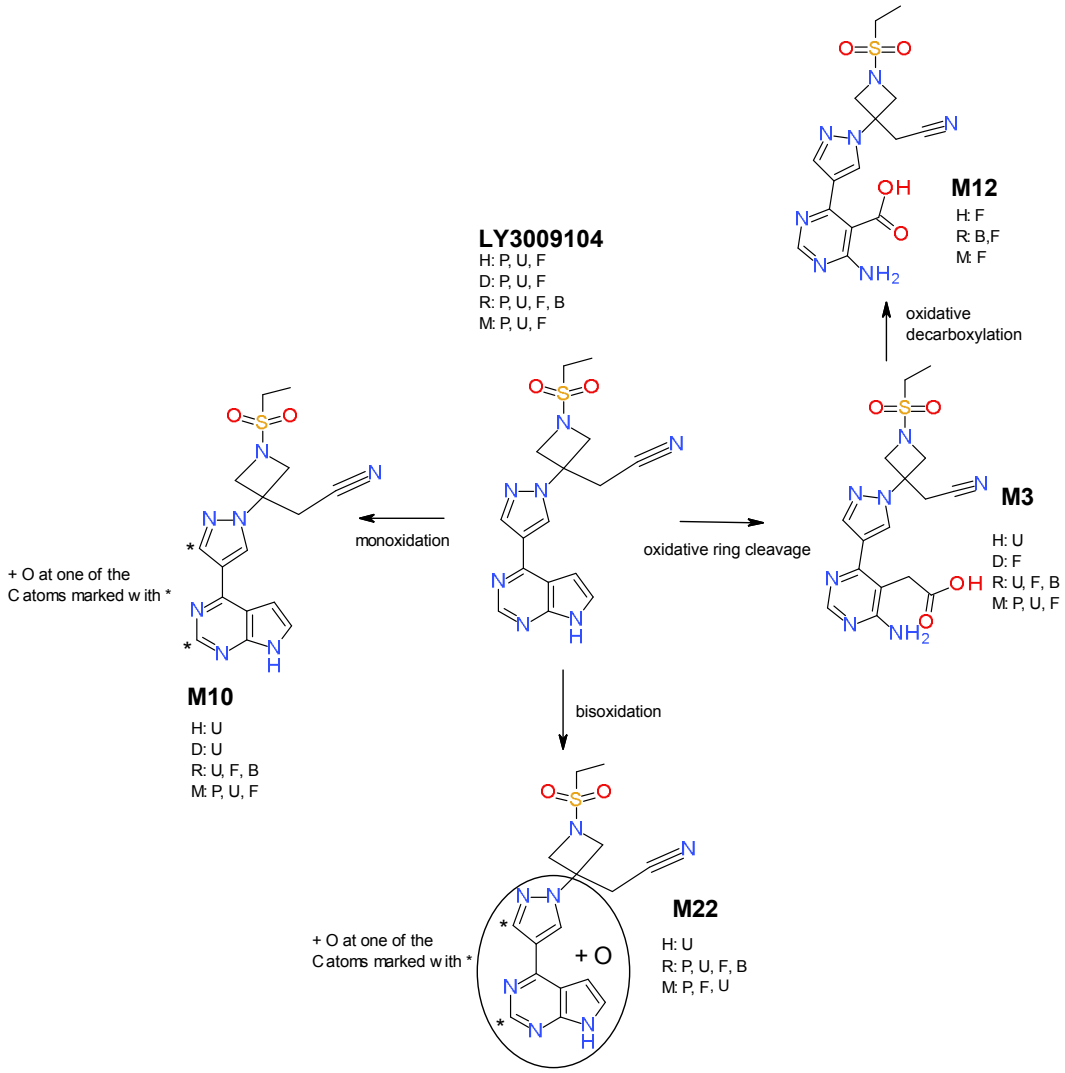
Study Title: Identification of In Vitro Metabolites of INCB028050

Document ID: DMB-08-20-1
Location in CTD: 4.2.2.4.1

		% of Baricitinib Present at End of Incubation Relative to Time Zero							
		Rat		Dog		Monkey		Human	
Metabolite	*m/z*	Mics	S9	Mics	S9	Mics	S9	Mics	S9
Baricitinib	372	84	89	78	83	85	100	90	84
M1	406	0.1	0.1	0.6	0.4	0.1	NF	NF	NF
M3	406	0.4	0.2	1.3	0.9	0.2	NF	0.4	NF
M4	406	0.3	0.2	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1	0.1
M10	388	2.0	2.0	1.0	0.9	2.2	0.9	0.5	0.6

Abbreviations: *m/z* = mass to charge ratio, Mics = microsomes, NF = not found, S9 = cytosol and endoplasmic reticulum (microsomes) remaining after a 9000xg centrifugation in a subcellular fractionation procedure.

2.6.5.11 Proposed Metabolic Pathways for Baricitinib



Abbreviations: B = bile, D = dog, F = feces, H = human, M = mouse, P = Plasma, R = rat, U = urine.

2.6.5.12 Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes (Not Applicable)

2.6.5.13 Excretion

2.6.5.13A Excretion in Mice, Rats, and Dogs

Document ID	DMB-09-11-1		8238696	8238695	DMB-09-10-1		8238697
Location in CTD	4.2.2.5.1		4.2.2.2.5	4.2.2.2.6	4.2.2.5.2		4.2.2.2.2
Species/Strain	Mouse/CD-1		Mouse/CD-1	Rat/Sprague Dawley	Dog/Beagle		Dog/Beagle
Sex / # of animals	Male, Female / 3 / time point		Male / 3 / time point	Male / 4	Male, Female / 2		Male / 2
Feeding condition	Fasted		Fed	Fed	Fed		Fed
Vehicle / Formulation	0.5% methylcellulose		0.5% methylcellulose	0.5% methylcellulose	0.5% methylcellulose		0.5% methylcellulose
Radionuclide	^{14}C		^{14}C	^{14}C	^{14}C		^{14}C
Dose	50 mg/kg		50 mg/kg	25 mg/kg	0.5 mg/kg		0.5 mg/kg
Assay	LSC		LSC	LSC	LSC		LSC
Route	Oral		Oral	Oral	Oral		Oral
	Cumulative Mean % Dose Excreted		Cumulative Mean % Dose Excreted	Mean (SD) % Dose Excreted	Mean (N = 2) % Dose Excreted		Mean (N = 2) % Dose Excreted
Excretion Route Sex	Male	Female	Male	Male	Male	Female	Male
Urine	17.664	29.726	17.9	27.9 (1.0)	39.0	39.5	38.7
Feces	68.145	56.378	15.4	64.8 (0.6)	47.4	41.3	45.2
Collection Interval	0 - 48 hr	0 - 48 hr	0 - 8 hr	0 - 48 hr	0 - 120 hr	0 - 120 hr	0 - 48 hr
Total % Dose Excreted[a]	87.541[a]	89.773[a]	35.4[b]	95.6[c] (1.0)	93.2[b]	90.1[b]	90.9[d]

Abbreviations: # = number, hr = hour, LSC = liquid scintillation counting, N = number of animals, SD = standard deviation.

[a] Total also includes: cage wash, cage wipe, carcass.

[b] Total also includes: cage wash, cage wipe.

[c] Total also includes: cage rinse, cage wash, cage wipe, residual carcass.

[d] Total also includes: cage rinse, cage wash, cage wipe, cage debris.

2.6.5.13B Excretion into Bile from Rats

Document ID	DMB-08-200-1		8238695
Location in CTD	4.2.2.2.1		4.2.2.2.6
Species/Strain	Rat/Sprague Dawley		Rat/Sprague Dawley
Sex/ # of animals	Male (BDC)/4 per dose route		Male (BDC)/4
Feeding condition	Fasted		Fed
Vehicle / Formulation	PO: 0.5% methylcellulose / Suspension; IV: 10:40:50 solution of dimethyl acetamide (DMAC): 45% aqueous 2 hydroxylpropyl-beta-cyclodextrin (HPBCD) in water: normal saline / Solution		0.5% methylcellulose/Suspension
Radionuclide	^{14}C		^{14}C
Dose	PO-25 mg/kg ; IV-5 mg/kg		25 mg/kg
Assay	LSC		LSC
Route	Oral gavage (PO); Intravenous (IV)		Oral
	Mean (SD) % Dose Excreted		Mean (SD) % Dose Excreted
Excretion Route Sex	Male - PO	Male - IV	Male
Bile	16.9 (3.1)	20.8 (5.2)	18.4 (2.1)
Urine	29.3(1.8)	50.2 (4.7)	44.5 (2.8)
Feces	39.8 (3.3)	11.5 (2.2)	34.3 (2.9)
Collection Interval	0 - 96 hr	0 - 96 hr	0 - 72 hr
Total % Dose Excreted	87.7[a] (2.4)	87.4[a] (5.2)	99.1[b] (0.9)

Abbreviations: # = number, BDC = bile-duct cannulated, hr = hour, LSC = liquid scintillation counting, SD = standard deviation.

[a] Total also includes cage rinse, cage wash, cage wipe, residual carcass, bile cannula and jacket rinse.

[b] Total also includes cage rinse, cage wash, cage wipe, bile cannula, and jacket rinse.

2.6.5.13C Excretion into Milk from Rats

Study Title: Placental Transfer, Disposition, and Lacteal Excretion of Radioactivity Associated with [^{14}C]LY3009104 in Pregnant and Lactating Female Sprague Dawley Rats Following a Single 25 mg/kg Oral Dose of [^{14}C]LY3009104

Sample: Milk, blood, and plasma | Dosing Duration: single dose | Document ID: 8283896

Analyte: [^{14}C]Baricitinib | Sample collection: 1, 4, 8, and 24 hour | Location in CTD: 4.2.2.3.4

Species / Strain: Rat / Sprague Dawley | Vehicle / Formulation: 0.5% methylcellulose / Suspension

Postnatal Day / Number of Animals: 13 days postpartum / 3 animals/time point | Dose: 25 mg/kg

Feeding condition: Fed | Specific activity of dose: 4.05 μCi/mg

Route: Oral gavage | Assay / Method: LSC

Group 2	Mean Concentrations[a] (ng eq/g) (SD)			
Time (hour)	1	4	8	24
Milk	31900 (4900)	33600 (4600)	16800 (3600)	230 (107)
Plasma	1900 (40)	989 (249)	299 (74)	BLQ (NA)
Blood	1800 (80)	946 (195)	307 (66)	NC (NA)
Milk/Plasma Ratio	16.8 (2.4)	36.6 (16.0)	56.5 (2.9)	NA (NA)
Milk/Blood Ratio	17.7 (2.4)	37.4 (13.9)	54.8 (2.3)	NC (NA)

	Pharmacokinetic Parameters				
	T_{max} (hour)	C_{max} (ng eq/g)	$t_{½}$ (hours)	AUC_{0-t} (ng eq•hour/g)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq•hour/g)
Milk	4.00	33600	2.72	351000	352000
Plasma	1.00	1900	2.61	7860	8980
Blood	1.00	1800	2.73	7530	8730

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last detectable concentration, $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 and extrapolated to infinity, BLQ = below the limit of quantitation . Based on the nominal aliquot size and the lowest background for each matrix, the theoretical lower limits of quantitation for radioactivity in blood, plasma, and milk were 23.4, 22.2, and 20.0 ng equivalents [^{14}C]LY3009104/g, respectively.

C_{max} = maximum observed matrix concentration, eq = Equivalents [^{14}C]Baricitinib, LSC = liquid scintillation counting, N = number of animals, NA = not applicable, NC = not calculated, SD = standard deviation, $t_{½}$ = half-life, T_{max} = time to C_{max}.

[a] N = 3/time point.

2.6.5.14 Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions (Not Applicable)