TABLE OF CONTENTS

1. まとめ 3
2. 分析法 3
3. 吸収 3
4. 分布 3
5. 代謝 4
6. 排泄 4
7. 薬物動態学的薬物相互作用 4
7.1. UGT の阻害に関連した相互作用 4
7.2. チトクロム P450（CYP2B6）の誘導に関連した相互作用 4
7.3. 腎および肝トランスポーターに関連した薬物相互作用 5
8. その他の薬物動態試験 5
9. 考察及び結論 5
10. 図表 5

略号・用語の定義一覧

略号，用語	省略していない表現または定義
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性蛋白
BID	twice daily：1 日 2 回（投与）
CHO	Chinese hamster ovary：チャイニーズハムスター卵巣
CYP	cytochrome P450：チトクロム P450
HEK	human embryonic kidney：ヒト胎児由来腎臓
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein：P 糖蛋白質
RA	rheumatoid arthritis：関節リウマチ
UDP	uridine diphosphate：ウリジン二リン酸
UGT	uridine-diphosphate-glucuronosyltransferase ：UDP グルクロン酸転移酵素

1. まとめ

トファシチニブ（CP-690,550 または PF-04524477）の吸収，分布，代謝および排泄について一連の試験で検討しており，関節リウマチ（RA）承認時 CTD 2.6.4 項に記載した。その中で，トファシチニブの代謝およびトランスポーターを介した薬物相互作用の可能性について in vitro で検討しており，トファシチニブは主な薬物代謝酵素である CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 および CYP3A を有意に阻害せず，また, CYP1A2 および CYP3A4 の酵素活性は誘導されなかった。薬物排出トランスポーターに関連した薬物相互作用の検討では，トファシチニブは P 糖蛋白質（P-gp）の基質となるが，乳癌耐性蛋白質（BCRP）の基質とはならず，また，トファシチニブの P-gp 阻害活性は低いことが示された。腎および肝トランスポーターに関連した薬物相互作用の検討では，トファシチニブは in vitro 試験でヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP1B3）を阻害せず，OATP1B1 およびヒト有機カチオントランスポーター（OCT2）を軽度に阻害したが，ヒトの血漿中薬物濃度を大きく上回ったことから，ヒトにトファシチニブを投与した場合にこれらのトランスポーターを阻害する可能性は極めて低いと考えられた。

本概要文では追加実施した以下の試験成績について記載する。

トファシチニブが他の薬物の薬物動態に影響する可能性，およびトランスポーターの基質となる可能性について in vitro で検討した。その結果，トファシチニブは UDP グルクロン酸転移酵素（UGT［UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 および UGT2B7］）の酵素活性を阻害しなかったことから，これらの UGT 分子腫によって代謝される薬物と相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。また，トファシチニブがヒトで CYP2B6 の酵素誘導を生じる可能性も低いと考えられた。トファシチニブは OCT1，OCT2， OATP1B1 および OATP1B3 の基質とならなかった。また，トファシチニブが異性化する可能性を検討したところ，患者体内ではトファシチニブの異性化は生じないものと考えられた。

2. 分析法

(CP-690,550_[redacted]_134333, CP-690,550_[redacted]_132414; Tabulated Summary 2.6.5.2.)

トファシチニブ［(3R,4R)-4-methyl-3-(methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-β-oxo-1-piperidinepropanenitrile］がヒト生体内でトランス立体異性体（3R,4S または 3S,4R）またはシス立体異性体（3S,4S）に異性化する可能性について検討するために高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いた 2 つの分析法を確立した。シス体（3S,4S）への異性化を検出する方法では光学異性体分離カラムを使用してトファシチニブとシス体（3S,4S）を分離し，トランス体への異性化を検出する方法では光学異性体非分離カラムを使用してトファシチニブとトランス体を分離した。これらの分析法における各異性体の定量限界はいずれも 0.500 ng/mL であり，トファシチニブ濃度が 50 ng/mL のヒト血漿を用いて異性化を評価した場合，1%程度の異性化が検出可能であった。

3. 吸収

記載事項なし

4. 分布

記載事項なし

5. 代謝

(CP-690,550_[redacted]_133741)

患者の体内でトファシチニブが異性化する可能性を検討した。臨床試験（A3921024）の定常状態（5 mg 1 日 2 回[BID]投与，投与後 2 時間，血漿中薬物濃度 92.7～139 ng/mL）の血漿を用いて LC-MS/MS 法により検討したところ，いずれの立体異性体も検出されなかったことから，トファシチニブの異性化は患者体内では生じないことが確認された。

6. 排泄

記載事項なし

7. 薬物動態学的薬物相互作用

7.1. UGT の阻害に関連した相互作用

(CP-690550_[redacted]_110657; Tabulated Summary 2.6.5.12.A)

トファシチニブがヒト UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 および UGT2B7 の活性を阻害する可能性を，ヒト肝ミクロソームを用い，2%ウシ血清アルブミンの存在下または非存在下で最高 100 µmol/L（31200 ng/mL）までの濃度で in vitro で評価した。ヒト肝ミクロソームでは，UGT 活性のマーカー基質としてβ-エストラジオール（UGT1A1），トリフルオロペラジン（UGT1A4），5-ヒドロキシトリプトフォール（UGT1A6），プロポフォール（UGT1A9）およびジドブジン（UGT2B7）を使用した。検討した濃度では，トファシチニブは UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 および UGT2B7 の活性に対し阻害作用を示さなかった（IC_{50} はいずれも>100 µmol/L）。これらの値は臨床で潰瘍性大腸炎患者に最大推奨用量 10 mg BID を投与したときの定常状態での非結合型 Cmax（約 178 nmol/L）[a]の 560 倍以上であるため，臨床で予想されるトファシチニブの濃度では，これらの分子種によって代謝される薬物が相互作用を受ける可能性は低いと考えられた。このことは，主にグルクロン酸抱合（UGT1A1）および硫酸抱合により消失するエチニルエストラジオール[1]と併用投与した臨床試験（A3921071 試験）において，トファシチニブによるエチニルエストラジオールの薬物動態への影響がみられなかったことからも支持される。

7.2. チトクロム P450（CYP2B6）の誘導に関連した相互作用

(XT123150; Tabulated Summary 2.6.5.12.B)

トファシチニブが CYP2B6 を誘導する可能性を，3 ロットの凍結保存したヒト肝細胞を用いて 1.56～100 µmol/L のトファシチニブ濃度で検討した。陽性対照にはフェノバルビタールとリファンピシンを用いた。トファシチニブは肝細胞の 1 ロットでは 12.5 µmol/L 以上の濃度で CYP2B6 の酵素活性および mRNA レベルを 2 倍以上上昇させた。一方，他の 2 ロットでは 25 µmol/L 以上の濃度で CYP2B6 の mRNA レベルを上昇させた。しかし，これらの濃度は臨床で潰瘍性大腸炎患者に最大推奨用量 10

[a]日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤 10 mg を投与したときの血漿中薬物濃度 Cmax=90.8 ng/mL（291 nmol/L）に非結合型分率（fu）0.61 を乗じて算出（CTD 2.7.2.3.2.2 項）

mg BID を投与したときの定常状態での非結合型 Cmax（約 178 nmol/L）の 70 倍以上であるため，臨床で予想されるトファシチニブの濃度では CYP2B6 を誘導する可能性は低いと考えられた。

7.3. 腎および肝トランスポーターに関連した薬物相互作用

(CP-690550_[redacted]_101907, XT128410, CP-690550_[redacted]_163834, CP-690550_[redacted]_110259; Tabulated Summary 2.6.5.15.)

トファシチニブがヒト OCT1 および OCT2 の基質として作用する可能性について，トランスポーターを発現させたヒト胎児由来腎臓（HEK）細胞およびチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞（それぞれ，hOCT1-HEK293 および hOCT2-CHO）を用い，メトホルミンを陽性対照として検討した。その結果，トファシチニブは検討した 300 µmol/L までの濃度で OCT1 および OCT2 の基質とならないことが示された。さらに，トファシチニブがヒト肝臓に発現する取り込みトランスポーターである hOATP1B1 および 1B3 の基質となるか否かを，トランスポーターを発現させた HEK293 細胞を用いて評価した。取り込みは 900 µmol/L までの濃度で線形性を示し，これは野生型 HEK293 細胞株による取り込みと類似していたことから，hOATP1B1 および 1B3 はトファシチニブの輸送に重要ではないことが示された。この結果と一致して，サンドイッチ培養ヒト肝細胞では，陽性対照であるロスバスタチンの取り込みは rifamycin SV により 93%阻害されたのに対し，トファシチニブ（1 µmol/L および 20 µmol/L）の取り込み阻害は 12%～34%であった。

8. その他の薬物動態試験

記載事項なし

9. 考察及び結論

今回の追加試験の成績から，トファシチニブは in vitro では UGT 分子種（UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 および UGT2B7）に対し明らかな阻害作用を示さず，CYP2B6 を誘導しないことが示された。また，トファシチニブは主な薬物代謝酵素である CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 および CYP3A を有意に阻害せず，また，ヒトで CYP1A2 および CYP3A4 の酵素誘導が生じるリスクも低いことも確認されている（RA 承認時 CTD 2.6.4.7 項）。今回の試験成績を併せて考えると，臨床で潰瘍性大腸炎患者に最大推奨用量 10 mg BID を投与した時にトファシチニブが酵素誘導あるいは阻害を生じる可能性は低いと考えられる。これらの in vitro 試験の成績は，臨床試験においてトファシチニブが併用薬（ミダゾラムあるいは経口避妊薬など）の薬物動態に影響を及ぼさないという結果（RA 承認時 CTD 2.7.2.3.3.9 項）と一致していた。薬物排出トランスポーターに関連した薬物相互作用の検討では，トファシチニブは P-gp の基質となるが，BCRP の基質とはならず，また，トファシチニブの P-gp 阻害活性は低いことが示された（RA 承認時 CTD 2.6.4 項）。腎および肝トランスポーターに関連した薬物相互作用の検討では，トファシチニブはヒトの OATP1B1，OATP1B3 および OCT2 を阻害する可能性は極めて低く，また，OCT1 および OCT2 の基質とはならないことが示された。また，トファシチニブが立体異性化する可能性を検討したところ，患者体内ではトファシチニブの立体異性化は生じないものと考えられた。

10. 図表

概要表中に掲載した。

参考文献

[1] Zhang H, Cui D, Wang B, et al. Pharmacokinetic drug interactions involving 17alpha-ethinylestradiol: a new look at an old drug. Clin Pharmacokinet 2007;46(2):133-57.

TABLE OF CONTENTS

2.6.5.1. PHARMACOKINETICS OVERVIEW 2
2.6.5.2. ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORTS 3
2.6.5.12.A PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF UGT ENZYMES 4
2.6.5.12.B PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF A DRUG-METABOLIZING ENZYME 5
2.6.5.15. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS 6

2.6.5.1. PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Article: Tofacitinib (CP-690,550)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in Module
Analytical Method and Validation					
Trans Stereoisomers	Human Plasma	NA	Pfizer Inc.[a]	CP-690,550_[redacted]_134333	4.2.2.1.1
Chiral (S,S-enantiomer)	Human Plasma	NA	Pfizer Inc.[a]	CP-690,550_[redacted]_132414	4.2.2.1.2
Metabolism					
In Vivo Stereoconversion	Human Plasma	NA	Pfizer Inc.[a]	CP-690,550_[redacted]_133741	4.2.2.4.1
Pharmacokinetic Drug Interactions					
CYP450-Mediated Interactions In Vitro					
Induction Potential of CYP2B6	Cryopreserved Human hepatocytes	In Vitro (1.56 to 100 µM)	[redacted][b]	XT123150	4.2.2.6.1
Non-P450-Mediated Interactions In Vitro					
Inhibition Potential of UGTs	Human Liver Microsomes	In Vitro (2.5 to 100 µM)	Pfizer Inc.[a]	CP-690550_[redacted]_110657	4.2.2.6.2
Transporter-Mediated Interactions In Vitro					
Potential as a OCT1 Substrate	OCT1-HEK 293 cells	In Vitro (0.4 to 300 µM)	Pfizer Inc.[a]	CP-690550_[redacted]_101907	4.2.2.6.3
Potential as a OCT2 Substrate	CHO cells expressing OCT2	In Vitro (0.14 to 300 µM)	[redacted][c]	XT128410 ([redacted]_02423)	4.2.2.6.4
Potential as a OATP1B1 or OATP1B3 Substrate	OATP1B1- or OATP1B3-HEK 293 cells	In Vitro (0.137 to 900 µM)	Pfizer Inc.[a]	CP-690550_[redacted]_163834	4.2.2.6.5
Hepatic Uptake Transporters	SCHH	In Vitro (1 and 20 µM)	Pfizer Inc.[a]	CP-690550_[redacted]_110259	4.2.2.6.6

CHO = Chinese hamster ovary; CYP = Cytochrome P450; HEK = Human embryonic kidney; OATP = Human organic anion transporting polypeptide; OCT = Human organic cation transporter; NA = Not applicable; SCHH = Sandwich-cultured human hepatocytes; UDP = Uridine diphosphate; UGT = UDP-glucuronosyltransferase.

a. Groton, CT

b. [redacted]

c. [redacted], Hungary

2.6.5.2. ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORTS

Test Article: Tofacitinib (CP-690,550)

Species	Report Number	Report Issue Date	Type of Analytical Method	Matrix / Anticoagulant	Range (ng/mL)	Comments
Human	CP-690,550_[redacted]_134333	13Jun2013	LC-MS/MS	Plasma / Sodium Heparin	0.500 to 200	Achiral (Trans stereoisomers: S,R- or R,S-)
Human	CP-690,550_[redacted]_132414	02Oct2014	LC-MS/MS	Plasma / Sodium Heparin	0.500 to 200	Chiral (S,S-enantiomer)

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

2.6.5.12.A PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF UGT ENZYMES

Test Article: Tofacitinib (CP-690 550)
Report Number: CP-690550_[redacted]_110657

Type of Study: Evaluation of the inhibition of UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 and UGT2B7 by Tofacitinib
Method: In vitro incubation with human liver microsomes and individual substrates of UGT enzymes in the presence of UDPGA ± BSA
Analytical Method: LC-MS/MS
Concentration of Tofacitinib: 0, 2.5, 5, 10, 25, 50, 75 and 100 µM

UGT	Enzyme Reaction	Tofacitinib				Positive Controls[a]			
		IC_{50} (µM)[b]	Inhibition at 100 µM(%)[c]	IC_{50} (µM)[b]	Inhibition at 100 µM (%)[c]	IC_{50} (µM)[b]	Inhibition at 100 µM (%)[c]	IC_{50} (µM)[b]	Inhibition at 100 µM (%)[c]
		Without 2% BSA		With 2% BSA		Without 2% BSA		With 2% BSA	
1A1	ES-3-Glucuronidation	>100	-1	>100	7	3.1	51	2.2	70
1A4	TFP-*N*-Glucuronidation	>100	-5	>100	-29	4.4	78	3.3	81
1A6	5HTOL-*O*-Glucuronidation	>100	7	>100	12	9.4	86	109	87
1A9	PRO-*O*-Glucuronidation	>100	1	>100	4	9.3	79	1.1	94
2B7	AZT-5'-Glucuronidation	>100	16	>100	38	0.046	99	0.16	95

5HTOL = 5-Hydroxytryptophol; AZT = Zidovudine; BSA = Bovine serum albumin; ES = β-Estradiol; IC_{50} = Half maximal inhibitory concentration; PRO = Propofol; TFP = Trifluoperazine; UDP = Uridine diphosphate; UGT = UDP-glucuronosyltransferase; UDPGA = Uridine-diphosphate glucuronic acid.
a. Positive controls (1A1 = Itraconazole; 1A4 = Hecogenin; 1A6 = Nicardipine; 1A9 = Digoxin; 2B7 = β-Phenyllongifolol-1).
Itraconazole IC_{50} values calculated using 0.03 to 10 µM because of limited solubility at 30 µM.
b. Average data (i.e., percent of control activity) obtained from duplicate samples for each test article at 7 concentrations was used to calculate IC_{50} values.
c. Inhibition observed (%) is calculated with the following formula: Inhibition observed (%) = 100% − Percent solvent control.

2.6.5.12.B PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF A DRUG-METABOLIZING ENZYME

Test Article: Tofacitinib (CP-690,550)
Report Number: XT123150

Type of Study:	Evaluation of the induction of CYP2B6 by Tofacitinib
Method:	In vitro incubation with cryopreserved human hepatocytes
Analytical Methods:	LC-MS/MS; Gene expression assays
Concentrations of Tofacitinib:	0, 1.56, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 μM[a]
Concentration of CYP Substrate:	500 μM bupropion
Concentrations of Positive Control:	750 μM phenobarbital; 10 μM rifampin

Human Hepatocyte Lot	CYP2B6 Enzyme Activity		CYP2B6 mRNA	
	Fold Induction[b]	**% Relative to Phenobarbital**	**Fold Induction[b]**	**% Relative to Phenobarbital**
Hu1363	1.68	19	3.38	37
Hu1434	1.20	5	2.99	41
Hu8123	2.59	27	5.38	52
	EC_{50} (μM) ± SE	**E_{max} ± SE**	**EC_{50} (μM) ± SE**	**E_{max} ± SE**
Hu1363	--	--	20.1 ± 3.5	4.26 ± 0.21
Hu1434	--	--	24.5 ± 2.5	5.70 ± 0.23
Hu8123	--	--	27.6 ± 5.5	5.79 ± 0.40

-- = Not applicable; BID = Twice daily; CYP = Cytochrome P450; EC_{50} = Concentration at 50% of the maximum induction effect; E_{max} = Maximum fold induction; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; mRNA = Messenger ribonucleic acid; SE = Standard error.

a. Highest non-cytotoxic concentration of tofacitinib (25 μM) was greater than 50 times $C_{max,u}$, as recommended in the 2012 EMA guidance (Guideline on the investigation of drug interactions. In: European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products [CHMP] CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr.1 June 2012: 60 pages).

b. Fold induction at highest concentration of tofacitinib where cells were still fully viable (50 μM for Hu1363; 25 μM for Hu1434; 100 μM for Hu8123).

2.6.5.15. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Tofacitinib (CP-690,550)

Summary Results: Tofacitinib as a Substrate of Transporters In Vitro

Transporter	Report Numbers	Test System	Substrate (Yes/No)
OCT1	CP-690550_[redacted]_101907	HEK293 cells	No
OCT2	XT128410 ([redacted]_02423)	CHO cells	No
OATP1B1	CP-690550_[redacted]_163834	HEK293 cells	No
OATP1B3	CP-690550_[redacted]_163834	HEK293 cells	No
Hepatic Uptake Transporters	CP-690550_[redacted]_110259	SCHH	ND[a]

CHO = Chinese hamster ovary; HEK293 = Human embryonic kidney; OATP = Human organic anion transporting polypeptide; OCT = Human organic cation transporter; ND = Not determined; SCHH = Sandwich-cultured human hepatocytes.

a. Transporter-mediated uptake of tofacitinib was observed at 12 and 34% (1 and 20 μM, respectively) of the total uptake into SCHH. Thus, uptake transporters are unlikely to play a major role in the hepatic uptake of tofacitinib.