

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	3
LIST OF FIGURES	4
本項で使用する用語・略語.....	6
パラメータの略号および算出法.....	8
1. まとめ.....	9
1.1. 吸収	9
1.2. 分布	9
1.3. 代謝	9
1.4. 排泄	9
1.5. 薬物動態学的薬物相互作用	10
2. 分析法.....	11
2.1. HPLC/MS/MS による定量法	11
2.2. 放射性同位元素標識化合物	11
2.2.1. 被験物質.....	11
2.2.2. 放射能測定法.....	12
3. 吸収.....	13
3.1. 単回投与時の血漿中濃度	13
3.1.1. ラット.....	13
3.1.2. サル.....	13
3.1.3. ミニブタ.....	13
3.2. 反復投与時の血漿中濃度	14
3.2.1. ラット.....	14
3.2.1.1. 1 ヶ月間反復投与毒性試験.....	14
3.2.1.2. 5 日間反復投与薬物動態試験	14
3.2.2. サル.....	15
3.2.2.1. 1 ヶ月間反復投与毒性試験.....	15
3.3. 膜透過性およびトランスポーターの寄与.....	17
3.3.1. 膜透過性および排出トランスポーター	17
4. 分布.....	18
4.1. 組織分布	18
4.2. 肝取り込みトランスポーター	18

4.3. 血漿蛋白結合率 (in vitro)	18
4.4. 血球移行性	19
4.5. 妊娠ラットにおける胎盤通過性	19
5. 代謝 (動物種間の比較)	21
5.1. In vivo.....	21
5.1.1. マウス.....	21
5.1.2. ラット.....	21
5.1.3. サル.....	21
5.1.4. ヒト.....	22
5.2. In vitro	25
5.2.1. 肝ミクロソームおよび肝細胞を用いた in vitro 代謝	25
5.2.1.1. アブロシチニブ	25
5.2.1.2. M1, M2, M4	25
5.2.2. 代謝に関与する P450 分子種の同定.....	25
5.2.2.1. アブロシチニブ	25
5.2.2.2. M1, M2, M4	26
5.3. 代謝物の評価	26
5.3.1. ヒトにアブロシチニブを反復投与したときの未変化体, M1, M2 および M4 の薬物動態.....	26
5.3.2. 反復投与後の定常状態におけるラット/ヒトの主代謝物の曝露比	27
5.3.3. P450 遺伝子多型の評価.....	28
5.3.4. アブロシチニブの活性成分	29
6. 排泄.....	31
6.1. マウス	31
6.2. ラット	31
6.3. 乳汁中排泄	31
6.4. ヒト	31
6.4.1. 消失機序.....	33
6.4.2. 腎排泄トランスポーター	34
6.4.3. ヒトにおける体内動態の要約.....	35
7. 薬物動態学的薬物相互作用.....	36
7.1. P450 を介した薬物相互作用	36

7.1.1. P450 阻害.....	36
7.1.1.1. アブロシチニブ	36
7.1.1.2. M1, M2, M4	37
7.1.2. P450 誘導.....	38
7.1.2.1. アブロシチニブ	38
7.1.2.2. M1, M2, M4	39
7.2. UGT および SULT を介した薬物相互作用	40
7.2.1. UGT 阻害.....	40
7.2.1.1. アブロシチニブ	40
7.2.1.2. M1, M2, M4	40
7.2.2. SULT 阻害.....	41
7.2.2.1. アブロシチニブ	41
7.3. トランスポーターを介した薬物相互作用.....	41
7.3.1. 消化管排出トランスポーター阻害	41
7.3.1.1. アブロシチニブ	41
7.3.1.2. M1, M2, M4	42
7.3.2. 肝排出トランスポーター阻害.....	43
7.3.2.1. アブロシチニブ	43
7.3.3. 肝取り込みトランスポーター阻害	43
7.3.3.1. アブロシチニブ	43
7.3.3.2. M1, M2, M4	43
7.3.4. 腎トランスポーター阻害.....	44
7.3.4.1. アブロシチニブ	44
7.3.4.2. M1, M2, M4	45
8. その他の薬物動態試験.....	46
9. 考察及び結論.....	47
10. 図表.....	49
11. 参考文献.....	52

LIST OF TABLES

Table 1. 雄ラットおよび雌雄サルにおける単回経口投与後の薬物動態パラメータ	14
---	----

Table 2.	雄ラット, 雌雄サルおよび雄ミニブタにおける単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ	14
Table 3.	ラットおよびサルにアブロシチニブを反復経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ (反復投与毒性試験)	16
Table 4.	ラットにアブロシチニブを1日1回5日間反復経口投与したときの試験5日におけるアブロシチニブ, M1, M2 および M4 の薬物動態パラメータ	16
Table 5.	アブロシチニブ, M1, M2 および M4 の非結合型分率 (2 µmol/L)	19
Table 6.	アブロシチニブ, M1, M2 および M4 の全血/血漿濃度比 (1 µmol/L)	19
Table 7.	ヒト, マウス, ラットおよびサルにアブロシチニブを経口投与したときの生体試料中の未変化体および代謝物	24
Table 8.	ヒトにアブロシチニブ 200 mg を反復投与したときの定常状態時における未変化体, M1, M2 および M4 の薬物動態パラメータ (B7451043 試験)	27
Table 9.	ラットに NOAEL (雄 : 45 mg/kg/日, 雌 : 70 mg/kg/日), ヒトに 200 mg/kg の用量でアブロシチニブを投与したときの未変化体, M2 および M4 の定常状態における薬物動態パラメータ	27
Table 10.	ラットおよびヒトにアブロシチニブ 200 mg/kg/日を反復投与したときの血中代謝物 M1, M2 および M4 の曝露比	28
Table 11.	アブロシチニブの活性成分への未変化体および活性代謝物の寄与率	29
Table 12.	ラット/ヒトにおけるアブロシチニブの総活性成分比較	30
Table 13.	ヒトにおける未変化体および代謝物の血漿中濃度および腎排泄	32
Table 14.	ヒトにおける代謝物の血漿中濃度および糞中排泄	33
Table 15.	ヒトにおける各代謝物の全身クリアランスに対する各消失径路の寄与率	33
Table 16.	アブロシチニブのトランスポーターに対する基質性および阻害能	46
Table 17.	M1, M2 および M4 のトランスポーターに対する基質性および阻害能	46

LIST OF FIGURES

Figure 1.	[¹⁴ C]アブロシチニブ (PF-04965842) の構造	11
Figure 2.	ヒトにアブロシチニブ 200 mg を経口投与したときの推定代謝経路	23
Figure 3.	M1, M2 および M4 の消失機序	34
Figure 4.	アブロシチニブのマスバランスおよび消失機序の要約	35
Figure 5.	雄 Long-Evans ラットに [¹⁴ C]abrocitinib 10 mg/kg を単回経口投与したときの組織分布 (投与後 0.25 時間)	49
Figure 6.	雄 Long-Evans ラットに [¹⁴ C]abrocitinib 10 mg/kg を単回経口投与したときの組織分布 (投与後 24 時間)	50

Figure 7. 雄 Long-Evans ラットに¹⁴C]abrocitinib 10 mg/kg を単回経口投与したときの組織分布（投与後 672 時間） 51

本項で使用する用語・略語

用語・略号	省略していない表現または定義
$[I]_{u, \text{inlet, max}}$	maximum unbound concentration of the inhibitor in the hepatic inlet : 肝臓入口の非結合型濃度
$[I]_{\text{gut}}$	theoretical gut concentration : 消化管内濃度
A-B	apical to basolateral : 頂端膜側から基底膜側
AM	active moiety : 活性成分
AUC	area under the plasma concentration-time curve : 血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity : 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of last measurement : 0 時間から最終定量可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_t	area under the plasma concentration-time curve from zero to time t : 0 時間から t 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
C_b/C_p	blood to plasma concentration ratio : 血液/血漿中濃度比
B-A	basolateral to apical : 基底膜側から頂端膜側
BCRP	breast cancer resistance protein
BID	twice daily : 1 日 2 回
BLQ	below limit of quantitation : 定量下限未満
BSA	bovine serum albumin : ウシ血清アルブミン
BSEP	bile salt export pump
CL_{feces}	fecal clearance : 糞中への排泄クリアランス
$CL_{\text{metabolic}}$	metabolic clearance : 代謝クリアランス
CL_r	renal clearance : 腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度
DMSO	Dimethyl sulfoxide : ジメチルスルホキシド
EC_{50}	concentration corresponding to 50% of the maximum effect : 50%効果濃度
EMA	European Medicines Agency : 欧州医薬品庁
E_{max}	maximum fold induction : 最大効果
F	bioavailability : バイオアベイラビリティ
fa	fraction absorbed : 消化管での吸収率
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局
fg	fraction escaping gut metabolism : 消化管での代謝回避率
f_m	fraction metabolized : 代謝寄与率
f_u	fraction unbound : 非結合型分率
GFR	glomerular filtration rate : 糸球体濾過量
HEK	human embryonic kidney
HPLC	high performance liquid chromatography : 高速液体クロマトグラフィ
HPMCAS-M G	hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate-medium granular : ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート - grade MG
IC_{50}	50% inhibitory concentration : 50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use : 医薬品規制調和国際会議
IFN α	interferon alpha : インターフェロン α
ISR	incurred sample reanalysis : 定量値の再現性確認のため、異なる日に別の分析単位で投与後試料を再分析すること

IV	intravenous : 静脈内
JAK	Janus kinase : ヤヌスキナーゼ
K _i	inhibition constant : 阻害定数
K _m	Michaelis constant : ミカエリス定数
MATE	multidrug and toxin extrusion
MDCK	Madin-Darby canine kidney : Madin-Darby イヌ腎臓
MW	molecular weight : 分子量
mRNA	messenger ribonucleic acid : メッセンジャーRNA
MS/MS	tandem mass spectrometry : タンデム質量分析法
MTD	maximum tolerated dose : 最大耐量
m/z	mass-to-charge ratio
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate : ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸
nd	not detected : 検出限界未満
NER	net efflux ratio
NOAEL	no observable adverse effect level : 無毒性量
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter
P450	cytochrome P450 : シトクロム P450
PEG	polyethylene glycol : ポリエチレングリコール
PO	per os : 経口
P-gp	P-glycoprotein : P-糖タンパク質
QD	once daily : 1 日 1 回
RIS	relative induction score : 相対誘導スコア
SBECD	sulfo-butyl-ether-β-cyclodextrin, sodium salt : スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンナトリウム
SDD	spray-dried dispersion : スプレードライ分散
t _{1/2}	apparent terminal elimination half-life : 終末相の見かけの消失半減期
T _{max}	time of occurrence of C _{max} : 最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase : ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V _{ss}	volume of distribution at steady state : 定常状態における分布容積

パラメータの略号および算出法

略号・用語	定義および算出法
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間：(hr)
C_{max}	最高血漿中濃度：(ng/mL)
C_0	静脈内投与後の見かけの分布相から外挿した投与後 0 時間における血漿中薬物濃度：(ng/mL)
AUC_t	ゼロから最終検出可能時点 (t) までの血漿中濃度－時間曲線下面積：(ng・hr/mL) 台形法を用いて算出した。 AUC_{24} はゼロから投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	ゼロから無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積：(ng・hr/mL) $AUC_{inf} = AUC_t + C_t / k_{el}$ C_t は最終検出可能時点 (t) の血漿中濃度, k_{el} は消失速度定数：(hr ⁻¹)
$t_{1/2}$	消失半減期：(hr) 以下の式を用いて算出した。 $t_{1/2} = \ln 2 / k_{el}$
CL_{tot}	全身クリアランス：(mL/min/kg) 以下の式を用いて算出した。 $CL_{tot} = \text{投与量} / AUC_{inf}$
V_{ss}	定常状態における分布容積：(L/kg) 以下の式を用いて算出した。 $V_{ss} = CL_{tot} / k_{el}$
F	バイオアベイラビリティ：(%) 以下の式を用いて算出した。 バイオアベイラビリティ (%) = $\left(\frac{\text{経口投与したときの } AUC_{inf} \times \text{静脈内投与量}}{\text{静脈内投与したときの } AUC_{inf} \times \text{経口投与量}} \right) \times 100$
排泄率	尿中排泄率は以下の式により算出した。 尿中排泄率 (%) = $\Sigma \left(\frac{\text{尿中薬物 (放射能) 濃度} \times \text{尿量}}{\text{投与量 (放射能)}} \right) \times 100$ 糞中排泄率および胆汁中排泄率の算出も上式を用いて同様に算出した。
IC_{50}	IC_{50} 値は酵素反応を 50%阻害するときの被験薬物濃度：(μmol/L)
P_{app}	MDCK 細胞などを用いた in vitro 細胞膜透過試験における被験薬物の見かけの透過係数：(×10 ⁻⁶ cm/sec) 頂側膜側に被験薬物を添加したときの頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数は $P_{appA \rightarrow B}$ と表し, 側底膜側に被験薬物を添加したときの側底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数は $P_{appB \rightarrow A}$ と表した。
NER	発現細胞の $P_{appB \rightarrow A} / P_{appA \rightarrow B}$ / 非発現細胞の $P_{appB \rightarrow A} / P_{appA \rightarrow B}$

1. まとめ

アブロシチニブ (PF-04965842) およびヒトにおける酸化代謝物 PF-06471658 (M1), PF-07055087 (M2) または PF-07054874 (M4) の吸収, 分布, 代謝および排泄を様々な *in vitro* 試験および *in vivo* 試験で評価した。ヒトにアブロシチニブを反復経口投与したときの定常状態においては, M2 および M4 が血中の主代謝物 (10%超) であると考えられた。In vivo 試験は主として毒性試験で使った動物種であるマウス, ラットおよびサルを用いて検討し, 血漿中濃度推移の検討にはミニブタも用いた。投与経路は, 静脈内または臨床投与経路である経口投与とした。吸収, 代謝および薬物トランスポーターに関する検討には目的に応じた *in vitro* 試験系を用いた。分布ならびにヒトの代謝および排泄の検討には¹⁴C]アブロシチニブも使用した。血漿中のアブロシチニブ濃度の定量には高速液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法 (HPLC/MS/MS) を用いた。

1.1. 吸収

アブロシチニブの経口バイオアベイラビリティはラット, カニクイザルおよびヒトでそれぞれ約 96%, 約 10%および約 60%であった。ラットおよびサルにアブロシチニブを反復経口投与した毒性試験において, アブロシチニブの曝露量は, 用量の増加に伴い増加した。ラットおよびサルにおいて, 曝露量の性差および反復投与後の蓄積性は認められなかった。

In vitro において, アブロシチニブは P-糖タンパク質 (P-gp) および BCRP の基質となることが示されたが, ヒトではアブロシチニブの経口吸収率は概して良好であったことから, 膜透過は主として受動拡散によるものであり, 消化管吸収における排出トランスポーターの寄与は小さいと考えられた。

1.2. 分布

[¹⁴C]アブロシチニブを有色ラット (Long-Evans) に単回経口投与したところ, 放射能は体組織に広範に分布した。中枢神経系組織への分布は限定的であり, アブロシチニブは排出トランスポーターの基質となることと符合していた。アブロシチニブおよび M1, M2 および M4 の蛋白結合率は, いずれも低度から中等度であった。

1.3. 代謝

In vitro および *in vivo* における代謝物の評価から, アブロシチニブの代謝にはシトクロム P450 (P450) による酸化が関与しており, CYP2C19 (約 50%), CYP2C9 (30%) および CYP3A4 (11%) による代謝がアブロシチニブの主な消失経路であると考えられた。アブロシチニブの消失機序における代謝の寄与は 84.4%であったが, M1, M2 および M4 の消失機序における代謝の寄与は小さく 2.5%~20%であった。

1.4. 排泄

マウス, ラットおよびヒトにおける未変化体の尿中排泄はわずかであったが, M1, M2 および M4 の主な排泄経路は OAT3 を介した尿中排泄であった。また, 授乳中の雌ラットにアブロシチニブを投与したところ, 乳汁中排泄が認められた。

1.5. 薬物動態学的薬物相互作用

アブロシチニブは、CYP2C19、CYP2C9 および CYP3A4 の基質となり、これらの阻害薬ならびに P450 誘導薬による薬物相互作用を受ける可能性が示唆された。

アブロシチニブ、M1、M2 および M4 は検討した P450 分子種に対して競合的阻害作用を示さなかったが、CYP3A、CYP2C19 または CYP2D6 に対して弱い時間依存的阻害作用を示した。アブロシチニブは CYP3A4 および CYP2B6 に対して弱い誘導作用を示したが、M1、M2 および M4 の P450 誘導能はアブロシチニブの誘導能を下回っていた。ミダゾラム（CYP3A の典型基質）を併用した臨床試験ではアブロシチニブによりミダゾラムの曝露量は大きく変化せず、また *in vitro* におけるアブロシチニブまたは代謝物のこれらの P450 阻害または誘導の程度はいずれも弱かったことから、アブロシチニブ、M1、M2 および M4 が臨床においてこれらの P450 を阻害または誘導することにより薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

アブロシチニブならびに M1、M2 および M4 は検討した UGT 分子種に対して阻害作用を示さなかった。また、アブロシチニブは検討した SULT 分子種に対して阻害作用を示さなかった。

アブロシチニブは OATP1B1 および OATP1B3 の基質とはならず、これらのトランスポーターに対して阻害作用を示さなかった。アブロシチニブは OAT1、OCT2 および BSEP に対して阻害作用を示さなかったが、OAT3、P-gp、BCRP、MATE1 および MATE2K に対して阻害作用を示した。これらの基質と併用した臨床試験結果から、アブロシチニブは臨床において P-gp を阻害する可能性が示された。

M1、M2 および M4 は OAT3 の基質となり、OAT3 阻害薬による薬物相互作用を受ける可能性が示唆された。一方、これらの代謝物がトランスポーター阻害を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2. 分析法

非臨床薬物動態試験および毒性試験における生体試料中の薬物濃度を定量するため、分析法の開発およびバリデーションを実施した。

2.1. HPLC/MS/MS による定量法

報告書番号 8384380, 8275028 (Addendum 1, Addendum 2), 8296860, 8275029, 概要表 2.6.5.2A~2.6.5.2C

マウス, ラット, ウサギおよびサル血漿中におけるアブロシチニブ濃度ならびにラット血漿中における M1, M2 および M4 濃度を液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) を用いた分析法により定量した。

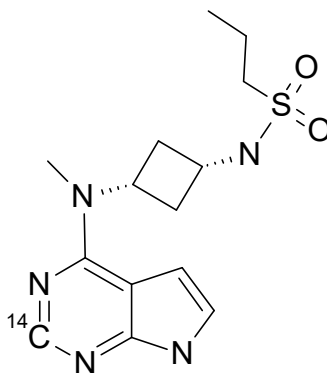
医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (GLP) 適用のトキシコキネティクス試験での分析を行うため, 血漿中アブロシチニブの定量法をマウスでは 5~5000 ng/mL (報告書番号 8384380), ラット, ウサギおよびサルでは 1~500 ng/mL の濃度範囲でバリデートした [報告書番号 8275028 (Addendum 1, Addendum 2), 8296860, 8275029]。アブロシチニブはマウス, ラット, ウサギおよびサル血漿中において, 室温で 24 時間以上, -70°C で 25 日間以上安定であり, 凍結融解を 4 回以上繰り返しても安定であった。試料の分析は安定性の確認された保存期間内に実施した。マウス, ラットおよびサルを用いた一般毒性試験ならびにウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験から得られた試料について Incurred sample reanalysis (ISR: 定量値の再現性確認のため, 異なる日に別の分析単位で投与後試料を再分析すること) を実施した。その結果, いずれも許容基準 (総検体数の 66.7%以上で再分析値が初回値の±20%以内) に適合しており, トキシコキネティクス解析における本分析法の適切性が確認された。

2.2. 放射性同位元素標識化合物

2.2.1. 被験物質

ラットの組織分布試験ならびにヒトの代謝および排泄試験に用いたアブロシチニブの放射性標識化合物 (^{14}C アブロシチニブ) の構造および標識位置を Figure 1 に示す。 [^{14}C]アブロシチニブの比放射能は 6.25~32.5 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ であり, 放射化学的純度は約 97.7%であった。

Figure 1. [^{14}C]アブロシチニブ (PF-04965842) の構造



2.2.2. 放射能測定法

[¹⁴C]アブロシチニブを用いたラットの組織分布試験（報告書番号 8385213）では、定量全身オートラジオグラフィーにより組織中の放射能濃度を定量した。本法の定量下限値は 34.6 ng eq/g であった。また、[¹⁴C]アブロシチニブを用いたヒトの代謝および排泄試験（報告書番号 PF-04965842_093820）で得られた血漿、尿および糞中の放射能は加速質量分析法により測定した。本法での定量下限は 0.50 mBq/mL であった。

3. 吸収

3.1. 単回投与時の血漿中濃度

3.1.1. ラット

報告書番号 PF-04965842_ [REDACTED] 123752, 概要表 2.6.5.3

Sprague-Dawley ラット (雄 2 匹) にアブロシチニブ (溶媒: 0.5%メチルセルロース) を 3 mg/kg で単回経口投与ならびに Sprague-Dawley ラット (雄 2 匹) にアブロシチニブ [溶媒: ジメチルスルホキシド (DMSO) /30%スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリンナトリウム (SBECD) = 5/95] を 1 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移を検討した。

アブロシチニブを 3 mg/kg で経口投与したときの C_{max} , T_{max} および経口バイオアベイラビリティの平均値はそれぞれ 849 ng/mL, 0.50 時間および 95.6%であった (Table 1)。アブロシチニブを 1 mg/kg で静脈内投与したときの CL_{tot} , V_{ss} および $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 26.6 mL/min/kg, 1.04 L/kg および 0.82 時間であった (Table 2)。

3.1.2. サル

報告書番号 [REDACTED] MA052, 概要表 2.6.5.3

雌雄カニクイザル (雌雄各 1 匹) にアブロシチニブ (溶媒: 0.5%メチルセルロース/0.1%ポリソルベート 80) を 3 mg/kg で単回経口投与ならびに雌雄カニクイザル (雌雄各 1 匹) にアブロシチニブ (溶媒: 10% SBECD) を 1 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移を検討した。

アブロシチニブを 3 mg/kg で経口投与したときの雄ならびに雌における C_{max} , T_{max} および経口バイオアベイラビリティはそれぞれ 137 ng/mL, 0.50 時間および 10%ならびに 94.7 ng/mL, 0.50 時間および 9.6%であった (Table 1)。アブロシチニブを 1 mg/kg で静脈内投与したときの雄ならびに雌における CL_{tot} , V_{ss} および $t_{1/2}$ はそれぞれ 29.2 mL/min/kg, 0.650 L/kg および 0.457 時間ならびに 32.4 mL/min/kg, 0.984 L/kg および 0.580 時間であった (Table 2)。薬物動態パラメータに雌雄差は認められなかった。

3.1.3. ミニブタ

報告書番号 PF 04965842_ [REDACTED] 125630, 概要表 2.6.5.3

雄 Gottingen ミニブタ (雄 3 匹) にアブロシチニブ [溶媒: DMSO/ポリエチレングリコール (PEG) 400/生理食塩水 = 10/60/30] を 0.5 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移を検討した。

アブロシチニブを 0.5 mg/kg で静脈内投与したときの CL_{tot} , V_{ss} および $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 7.37 mL/min/kg, 0.793 L/kg および 1.65 時間であった (Table 2)。

Table 1. 雄ラットおよび雌雄サルにおける単回経口投与後の薬物動態パラメータ

種	性/匹	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (ng•h/mL)	AUC _{inf} (ng•h/mL)	F ^a (%)
ラット ^b	雄/2	3	849	0.50	1790	1810	95.6
サル ^c	雄/1	3	137	0.50	161	166	10
	雌/1	3	94.7	0.50	158	160	9.6

平均値, IV = 静脈内; PO = 経口

a. $F(\%) = ([AUC_{inf}(PO) \times \text{投与量}(IV)] / [AUC_{inf}(IV) \times \text{投与量}(PO)]) \times 100$

b. 溶媒: 0.5%メチルセルロース

c. 溶媒: 0.5%メチルセルロース/0.1%ポリソルベート 80

Table 2. 雄ラット, 雌雄サルおよび雄ミニブタにおける単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

種	性/匹	投与量 (mg/kg)	C ₀ (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng•h/mL)	CL _{tot} (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
ラット ^a	雄/2	1	2085	0.82	632	26.6	1.04
サル ^b	雄/1	1	1340	0.457	574	29.2	0.650
	雌/1	1	1090	0.580	522	32.4	0.984
ミニブタ ^c	雄/3	0.5	798 ± 38.6	1.65 ± 0.314	1170 ± 252	7.37 ± 1.79	0.793 ± 0.0440

平均値±標準偏差

a. 溶媒: DMSO/30% SBECD = 5/95

b. 溶媒: 10% SBECD

c. 溶媒: DMSO/PEG 400/生理食塩水 = 10/60/30

3.2. 反復投与時の血漿中濃度

ラットおよびサルを用いた反復投与毒性試験のトキシコキネティクス結果からアブロシチニブ反復経口投与時の薬物動態を評価した。また, ラットに5日間反復経口投与したときの未変化体ならびヒト血漿中でみられる代謝物 M1, M2 および M4 の血漿中濃度推移を検討した。

3.2.1. ラット

3.2.1.1.1 ヲ月間反復投与毒性試験

報告書番号 GR318, 概要表 2.6.7.7A

Wister Hann ラット (雌雄各 4 匹/群) にアブロシチニブ [溶媒: 0.5% (w/v) メチルセルロースおよび 0.1% (v/v) ポリソルベート 80] を 25, 75 または 200 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与し, 投与初日および投与 29 日にアブロシチニブの血漿中濃度を測定した。

C_{max} および AUC は用量の増加に伴い増加し, 曝露量に明確な性差は認められなかった。投与 29 日の曝露量は投与初日の曝露量と類似した値を示し, 反復投与による蓄積性はほとんどみられなかった (Table 3)。

3.2.1.2. 5 日間反復投与薬物動態試験

報告書番号 8439720, 概要表 2.6.5.4

Wistar Han ラット（雌雄 5 匹）にアブロシチニブ [溶媒：0.5% (w/v) メチルセルロースおよび 0.1% (v/v) ポリソルベート 80] を雄に 45 mg/kg/日および雌に 70 mg/kg/日^aを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、試験 5 日における未変化体および代謝物 M1, M2^bおよび M4 の血漿中濃度を測定した。

雌雄いずれにおいても血漿中に最も多く認められたのは未変化体であり、M4, M2 および M1 は未変化体のそれぞれ 11.7%~19.7%, 0.3%~2.4%および 0.2%未満であった (Table 4)。

3.2.2. サル

3.2.2.1. 1 ヶ月間反復投与毒性試験

報告書番号 ■ GR319, 概要表 2.6.7.7C

カニクイザル (雌雄各 3 匹/群) にアブロシチニブ (アブロシチニブ 24.3%, HPMCAS-MG を 75.7% 含有する SDD 製剤) を 40, 80 または 150 mg/kg/日で 1 日 1 回経口投与し、投与 8 日および投与 29 日にアブロシチニブの血漿中濃度を測定した。

C_{max} および AUC は用量の増加に伴い増加し、曝露量に明確な性差は認められなかった。投与 29 日の曝露量は投与 8 日の曝露量と類似した値を示し、反復投与による蓄積性はほとんどみられなかった (Table 3)。

^a ラットを用いた 6 ヶ月間投与毒性試験 (報告書番号 ■ MA056) の NOAEL (雄: 45 mg/kg/日, 雌: 70 mg/kg/日)

^b 光学異性体である M2 および M3 はキラルクロマトグラフィーにより分離し、質量分析法にて定量した。

Table 3. ラットおよびサルにアプロシチニブを反復経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ（反復投与毒性試験）

種 報告書番号 投与期間	試験日	用量 (mg/kg/日)	性/匹	C _{max} (ng/mL)		T _{max} (h)	AUC ₂₄ (ng•h/mL)	
				総濃度	非結合型濃度 ^a		総濃度	非結合型濃度 ^a
ラット GR318 1ヵ月	1	25	雌雄/8	4610	1750	1.0	27900	10600
		75	雌雄/8	10700	4070	2.8	129000	49000
		200	雌雄/8	17600	6690	3.8	271000	103000
	29	25	雌雄/8	5760	2190	1.0	34500	13100
		75	雌雄/8	11400	4330	1.3	130000	49400
		200	雌雄/8	23400	8890	2.3	310000	118000
サル GR319 1ヵ月	8	40	雌雄/6	1810	670	1.7	10100	3740
		80	雌雄/6	4840	1790	2.3	40700	15100
		150	雌雄/6	15900	5880	4.3	196000	72500
	29	40	雌雄/6	2430	899	1.0	13800	5110
		80	雌雄/6	3780	1400	2.7	46900	17400
		150	雌雄/6	14100	5220	5.7	171000	63300

a. ラットの非結合型分率：0.38，サルの非結合型分率：0.37

Table 4. ラットにアプロシチニブを1日1回5日間反復経口投与したときの試験5日におけるアプロシチニブ，M1，M2およびM4の薬物動態パラメータ

成分	用量 (mg/kg/日)	性/匹	C _{max} (ng/mL)		T _{max} (h)	AUC ₂₄ (ng•h/mL)	
			総濃度 (非結合型濃度 ^a)	非結合型濃度 ^a		総濃度 (非結合型濃度 ^a)	非結合型濃度 ^a
未変化体	45	雄/5	4640 ± 648 (1760)	1750	0.7 ± 0.74	48500 ± 3500 (18400)	10600
	70	雌/5	14400 ± 3930 (5470)	4330	0.9 ± 0.22	164000 ± 20900 (62300)	49400
M1	45	雄/5	8.89 ± 2.76 (4.89)	2190	0.35 ± 0.14	22.7 ± 6.67 (12.5)	13100
	70	雌/5 ^b	--	--	--	--	--
M2	45	雄/5	122 ± 39.4 (67.1)	889	1.3 ± 0.96	1370 ± 228 (754)	5110
	70	雌/5	50.2 ± 11.9 (27.6)	1400	0.9 ± 0.22	662 ± 79.5 (364)	17400
M4	45	雄/5	917 ± 145 (697)	1400	0.9 ± 0.65	9720 ± 401 (7390)	17400
	70	雌/5	1690 ± 411 (1280)	5220	1.0 ± 0.0	20500 ± 1980 (15600)	63300

平均値±標準偏差

a. ラットにおけるアプロシチニブ，M1，M2およびM4の非結合型分率より算出した（Table 5）。

b. 雌70 mg/kgのM1については，血中濃度が定量下限未満であったため薬物動態パラメータを算出しなかった。

3.3. 膜透過性およびトランスポーターの寄与

3.3.1. 膜透過性および排出トランスポーター

報告書番号 PF-04965842_ [REDACTED]_125532, [REDACTED] PFIZP3R1S2, 概要表 2.6.5.12R

P-gp または BCRP を発現させた Madin-Darby イヌ腎臓 (MDCK) 細胞を用いて、アプロシチニブの膜透過性およびこれらのトランスポーターの寄与についてそれぞれ 0.3 $\mu\text{mol/L}$ ~ 3 $\mu\text{mol/L}$ および 0.5 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で評価した。

P-gp を発現させた MDCK 細胞において、基底膜側から頂端膜側 (B-A) への透過性が頂端膜側から基底膜側 (A-B) への透過性よりも大きいことから [efflux ratio (B-A/A-B) : 30 超], アプロシチニブが P-gp の基質となる可能性が示唆された (報告書番号 PF-04965842_ [REDACTED]_125532)。一方、P-gp を PCS833 により阻害したとき、アプロシチニブは高い細胞透過性を示した (13×10^{-6} cm/s 超)。

BCRP を発現させた MDCK 細胞において、efflux ratio は 12 であったことから、アプロシチニブが、BCRP の基質となる可能性が示された (報告書番号 16PFIZP3R1S2)。一方、BCRP を Ko143 により阻害したとき、アプロシチニブは高い細胞透過性を示した (4.1×10^{-6} cm/s)。

しかしながら、臨床試験 (B7451008 試験) における経口吸収率は 90% 超と高かったことから、これらの腸管排出トランスポーターによる吸収への影響はごくわずかであると考えられた (2.7.2.2.1.1 項)。このことから、P-gp/BCRP 阻害薬を用いた臨床試験でさらに評価する必要はないと判断した。

4. 分布

4.1. 組織分布

報告書番号 8385213, 概要表 2.6.5.5

雄 Long Evans ラットに $[^{14}\text{C}]$ アブロシチニブ (10 mg/kg, 327 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$) を単回経口投与し、投与後 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96, 168, 336 および 672 時間における組織および体液への $[^{14}\text{C}]$ アブロシチニブ由来放射能の分布を定量オートラジオグラフィで検討した。

放射能は組織および体液に広くかつ迅速に分布し、ほとんどの組織における T_{max} は 0.25 時間であった。ブドウ膜、肝臓、腎臓、副腎および唾液腺では血中濃度よりも特に高い放射能濃度 (血漿中 C_{max} と比べて約 1.25~7 倍) を示した。

$[^{14}\text{C}]$ アブロシチニブ由来放射能は血液脳関門を通過せず、脳室周囲以外の中樞神経系組織への分布はわずかであった (脳/血漿の AUC 比: 0.1 未満)。これは、アブロシチニブが P-gp および BCRP の基質であることと符合していた。

投与後 168 時間には、動脈壁、椎間靭帯、ブドウ膜および眼球を除くほとんどの組織の放射能濃度は完全に消失し、これらの組織においても投与後 672 時間には C_{max} の約 1%~4%まで低下していた。

なお、アブロシチニブは眼球および皮膚のメラニン色素への親和性を示したが、脂溶性アミンや塩基性化合物はメラニンと可逆的に結合するものの、一般的に毒性学的意義は乏しいことが明らかにされている¹。このことは、ラットを用いたアブロシチニブの *in vivo* 光毒性試験において、眼毒性が認められなかったことから裏付けられた (2.6.6.9.1 項)。

4.2. 肝取り込みトランスポーター

報告書番号 PF-04965842-032302, 概要表 2.6.5.12R

肝取り込みトランスポーター OATP1B1 または OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、アブロシチニブの肝取り込みについて 0.1~10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ の濃度で評価した。陽性対照としてロスバスタチン (5 $\mu\text{mol}/\text{L}$) を用いた。

アブロシチニブの取り込み比 (非発現細胞の被験物質取り込み量に対するトランスポーター発現系細胞の被験物質取り込み量の比) は全濃度で 2 倍未満であった。一方、ロスバスタチンの肝取り込み比は 28 倍超であった。

これらの結果から、アブロシチニブが OATP1B1 および OATP1B3 の基質となる可能性は低いことが示された。

4.3. 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)

報告書番号 ADME-2001-001-0021, PF-04965842-145025, YDP/067/273, YDP/067/275, YDP/067/274 概要表 2.6.5.6

アブロシチニブ, M1, M2 および M4 のマウス, ラット, ウサギ, サルおよびヒトの血漿蛋白質に対する蛋白結合率を 2 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で平衡透析法を用いて検討した。

アブロシチニブおよび代謝物の蛋白結合率は、いずれも低度から中等度であった。アブロシチニブの血漿タンパク結合率はラット, サルおよびヒトの動物種間で類似していたが、マウスおよびウサギでは異なっていた。いずれの動物種においても、M1, M2 および M4 の血漿タンパク結合率は、アブロシチニブよりも低かった (Table 5)。

血漿タンパク結合率に種差があることを考慮し、曝露比の算出には非結合型濃度を用いた。

Table 5. アブロシチニブ, M1, M2 および M4 の非結合型分率 (2 $\mu\text{mol/L}$)

成分	マウス f_u	ラット f_u	ウサギ f_u	サル f_u	ヒト f_u	報告書番号
アブロシチニブ	--	0.38	--	0.37	0.36	ADME-20-001-0021
	0.55	--	0.19	--	--	PF-04965842-145025
M1	0.63	0.55	0.37	0.64	0.63	YDP/067/273
M2	0.60	0.55	0.46	0.66	0.71	YDP/067/275
M4	0.95	0.76	0.59	0.94	0.83	YDP/067/274

4.4. 血球移行性

報告書番号 YDP/067/154, YDP/067/272, YDP/067/271, YDP/067/270, 概要表 2.6.5.8

マウス, ラット, ウサギ, サルおよびヒトの全血を用いて、アブロシチニブ, M1, M2 および M4 の血球移行を 1 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で評価した。

マウス, ラット, ウサギ, サルおよびヒトの血液/血漿中濃度比 (C_b/C_p) から、アブロシチニブ, M1, M2 および M4 は赤血球と血漿にほぼ均等に分布すると考えられた (Table 6)。

Table 6. アブロシチニブ, M1, M2 および M4 の全血/血漿濃度比 (1 $\mu\text{mol/L}$)

成分	マウス C_b/C_p	ラット C_b/C_p	ウサギ C_b/C_p	サル C_b/C_p	ヒト C_b/C_p	報告書番号
アブロシチニブ	1.00	0.92	0.59	1.01	1.07	YDP/067/154
M1	1.03	0.95	0.80	1.03	1.13	YDP/067/272
M2	1.05	1.00	0.90	1.12	1.27	YDP/067/271
M4	0.92	0.83	0.73	0.89	0.87	YDP/067/270

4.5. 妊娠ラットにおける胎盤通過性

アブロシチニブの胎盤通過性については検討していないが、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、発生毒性として骨格変異 (骨格奇形は認められていない) および一腹あたりの後期吸収胚数の増加が認められ、またラットを用いた出生前および出生後の発生に関する試験において、F1 出生時体重の減少および出生後生存率の低下などが認められたことから (2.6.6.6.2 項), アブロシチニブまたはその代謝物が胎盤を通過する可能性が考えられた。

このことから、添付文書（案）1.8.1 項にて注意喚起を行っている。

5. 代謝（動物種間の比較）

5.1. In vivo

5.1.1. マウス

報告書番号 PF-04965842_ [REDACTED] 022513, 概要表 2.6.5.9A

CD-1 マウスにアブロシチニブ 300 mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与したときのプール血漿（試験 14 日, 投与後 1, 4, 7 および 24 時間に採血）, ならびに ras-H2 (wt/wt) マウスにアブロシチニブ 75, 150 mg/kg または 450 mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与したときのプール血漿（150 mg/kg : 試験 28 日, 投与後 1, 4, 7 および 24 時間に採血）および尿（75 mg/kg および 150 mg/kg : 試験 28 日, 450 mg/kg : 試験 11 日）中の代謝物を分析した。

CD-1 マウスおよび ras-H2 (wt/wt) マウス血漿中には主に未変化体およびピロリジノンピリミジン体である M4 が認められた。また, 水酸化体 (358-1, 358-3, 372-1, M2/M3) および N-脱メチル体 (342, 326) も検出された。

Ras-H2 (wt/wt) マウスの尿中には主に M4 が認められた。また, 未変化体や水酸化体も検出された。

このことから, マウスにアブロシチニブを経口投与したときの主な代謝経路は酸化であることが示唆された。

5.1.2. ラット

報告書番号 PF-04965842_ [REDACTED] 140212, 概要表 2.6.5.9B

胆管カニューレ挿入 Wistar Han ラットにアブロシチニブ 120 mg/kg を単回経口投与したときのプール血漿（投与前, 投与後 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7 および 24 時間に採血）, プールした尿または胆汁中（いずれも投与後 0 から 24 時間まで採取）の代謝物を分析した。

血漿中に最も多く認められたのは未変化体であった。また, 水酸化体 (M2/M3, M4, 358-1) および N-脱メチル体 (M5) も検出された。

尿中には, 主に一水酸化体 (M4, M2/M3) および N-脱メチル体 (M5) が認められた。また, 未変化体および水酸化体も検出された。

胆汁中の代謝物は, 質的に尿中の代謝物プロファイルと類似しており, 主に三水酸化体である 372-2 が認められ, 次いで未変化体および複数の酸化体も認められた。また, グルタチオン抱合体 (629-1, 629-2) も検出された。

このことから, ラットにアブロシチニブを経口投与したときの主な代謝経路は酸化であることが示唆された。

5.1.3. サル

報告書番号 PF-04965842_ [REDACTED] 140212, 概要表 2.6.5.9B

カニクイザルにアブロシチニブ 100 mg/kg を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与したときの血漿(投与後約 1~2 時間) , プールした尿または胆汁中代謝物 (いずれも投与後約 1~2 時間に採取) を分析した。

血漿中には主に未変化体が認められ, 次いでピロリジノンピリミジン体である M4 も認められた。また, 水酸化体 (356-2, 358-1, 358-2) およびグルクロン酸抱合体 (500) も検出された。

尿中には主に M4 が認められ, 他の水酸化体である 356-2 および 358-1 も認められた。また, 未変化体および N-脱メチル体 (M5) なども検出された。

胆汁中の代謝物は, 質的に尿中の代謝物プロファイルと類似しており, 主に水酸化体である 356-2 が認められ, 次いで未変化体および複数の酸化体も認められた。また, S-システイン体 (443-1, 443-2) も検出された。

このことから, サルにアブロシチニブを経口投与したときの主な代謝経路は酸化であることが示唆された。

5.1.4. ヒト

報告書番号 PF-04965842_ [REDACTED] 160759, PF-04965842_ [REDACTED] 093820, 概要表 2.6.5.9C, 2.6.5.9D, 2.5.6.11A, 2.6.5.11B

外国人健康被験者に 200 mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与したときの血漿および尿中代謝物を分析した (B7451001 試験, 報告書番号 PF-04965842_19Jun15_160759, 概要表 2.6.5.9C)。また, 外国人健康男性被験者に¹⁴C]アブロシチニブ 200 mg (約 500 nCi) を単回経口投与したときの血漿, 尿および糞中代謝物を分析した (B7451008 試験, 報告書番号 PF-04965842_01Nov17_093820, 2.6.5.9D)。

外国人健康被験者に 200 mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与したとき (B7451001 試験), 血漿中には主に未変化体が認められ, 水酸化体 (M1, M2/M3, 372-1) も認められた。尿中にも同様に, 未変化体および水酸化体 (M1, M2/M3, M4) が認められた。ヒト特異的な代謝物は検出されなかった (Table 7)。なお, ヒト血漿試料中に顕著なキラル反転は認められなかった。

健康男性被験者に¹⁴C]アブロシチニブ 200 mg (約 500 nCi) を単回経口投与したとき (B7451008 試験), 血漿中には主に未変化体 (26%) が認められ, そのほかに 3 種類の一水酸化体 [M1 (3-ヒドロキシプロピル体, 11%), M2^a (2-ヒドロキシプロピル体, 12%) および M4 (ピロリジノンピリミジン体, 14%)] が認められた (概要表 2.6.5.9D, 2.6.5.11A)。

一方, 健康被験者にアブロシチニブを反復経口投与したときの定常状態においては (B7451043 試験), M2 および M4 が血漿中の主代謝物 (10%超) として認められたが, M1 は微量代謝物 (10%未満) であることが明らかにされた (2.6.4.5.2 項)。ヒトで認められた代謝物は, いずれも P450

^a 光学異性体である M2 および M3 を含む単離画分をキラルクロマトグラフィーにより分離し, 加速器質量分析法にて定量した。

による酸化代謝物（水酸化，カルボン酸，N-脱メチル化）であり，アプロシチニブよりも極性が
高く，主に尿中に排泄された（Table 7）。

アプロシチニブの推定代謝経路を Figure 2 および概要表 2.6.5.11B に示す。

Figure 2. ヒトにアプロシチニブ 200 mg を経口投与したときの推定代謝経路

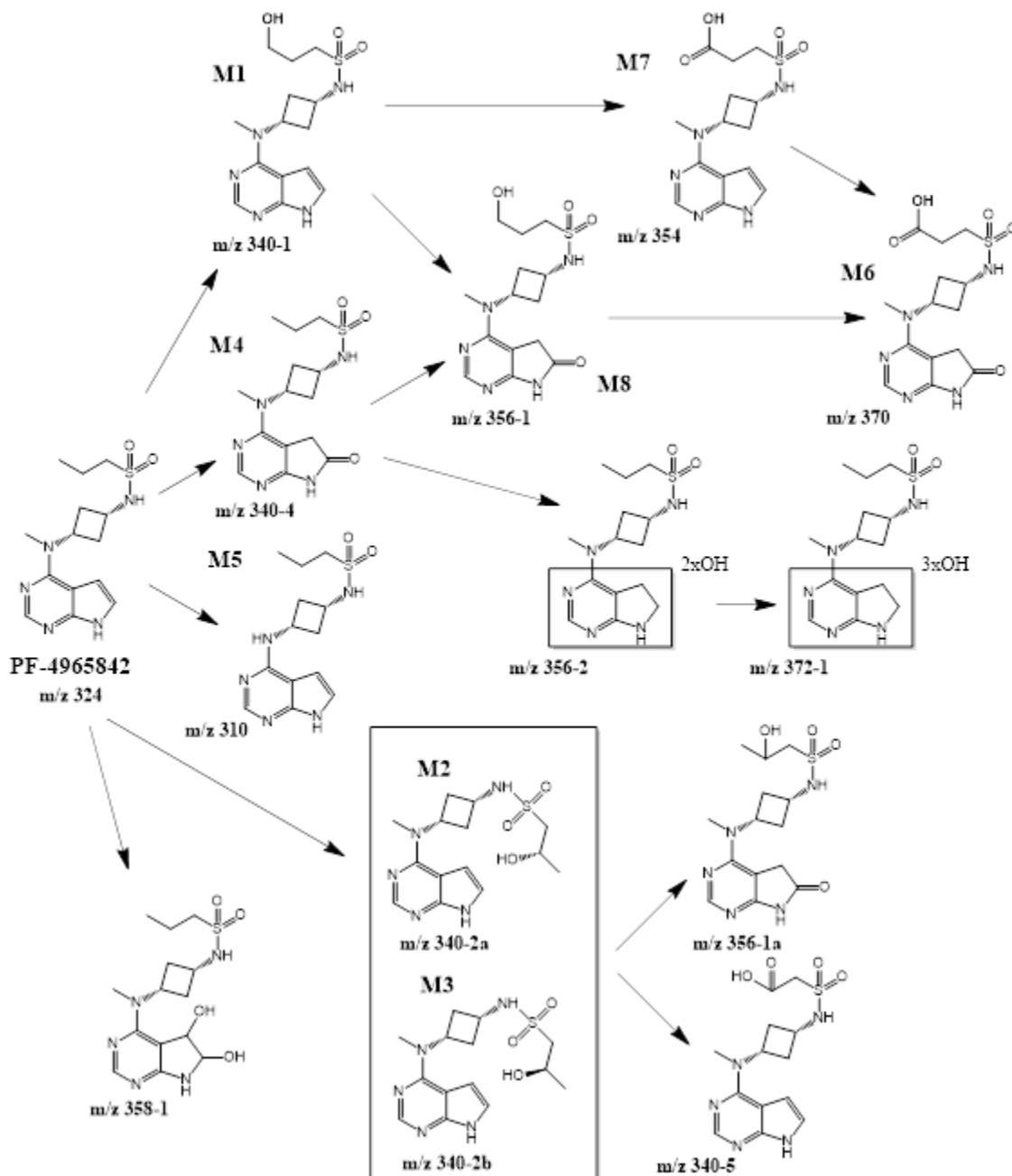


Table 7. ヒト、マウス、ラットおよびサルにアプロシチニブを経口投与したときの生体試料中の未変化体および代謝物

代謝物	m/z	ヒト ^a			マウス ^b		ラット ^c		サル ^d	
		血漿 (%総 ¹⁴ C] 放射能)	尿 (% ¹⁴ C] 投与量)	糞 (% ¹⁴ C] 投与量)	血漿	尿	血漿	尿	血漿	尿
未変化体	324	25.8	0.6	0.3	√	√	√	√	√	√
一水酸化 (M4)	340-4	13.8	15.4	0.3	√	√	√	√	√	√
一水酸化 (M2)	340-2a ^e	12.4	13.5	0.5	√	√	√	√	nd	nd
一水酸化 (M1)	340-1	11.3 ^f	16.2	1.7	nd	nd	nd	√	nd	nd
一水酸化 (M3)	340-2b ^e	4.8	4.5	0.3	√	√	√	√	nd	nd
カルボン酸 (M7)	354	4.6	5.6	1.5	nd	nd	nd	√	nd	nd
水酸化/カルボン酸 (M6)	370	3.4	12.2	0.8	nd	nd	nd	√	nd	nd
三水酸化	372-1	2.5	0.7	0.2	√	√	nd	√	√	√
水酸化/加水分解	358-1	2.0	1.1	0.1	√	√	√	√	√	√
二水酸化	356-1a	1.5	1.7	0.2	nd	nd	nd	nd	nd	nd
二水酸化	356-2	1.5	3.3	0.6	nd	nd	nd	√	√	√
二水酸化 (M8)	356-1	1.4	1.3	nd	nd	nd	nd	√	nd	nd
水酸化	340-5	1.0	0.4	0.2	nd	nd	√	nd	nd	nd
N-脱メチル化 (M5)	310	0.4	0.3	nd	nd	nd	√	√	√	√
水酸化/加水分解	358-2	nd	nd	nd	nd	nd	nd	√	√	√
三水酸化	372-2	nd	nd	nd	nd	nd	nd	√	nd	√
水酸化/加水分解	358-3	nd	nd	nd	√	√	nd	nd	nd	nd
N-脱メチル化/二水酸化	342	nd	nd	nd	√	√	nd	nd	nd	nd
N-脱メチル化/水酸化	326	nd	nd	nd	√	√	nd	nd	nd	√
水酸化	340-3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	√	√	√
グルクロン酸抱合	500	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	√	√

注：ヒト血漿中における放射能濃度が高い順に代謝物を示した。nd = 検出限界未満，√ = 検出された

a. マスバランス試験 (B7451008 試験) において、ヒトにアプロシチニブ 200 mg を単回経口投与した (報告書番号 PF-04965842_093820)。

b. トランスジェニック rasH2 (wt/wt) マウス (報告書番号 GR044) にアプロシチニブ 150 mg/kg/日を反復経口投与した (報告書番号 PF-04965842_022513)。

c. ラットにアプロシチニブ 120 mg/kg を単回経口投与した (報告書番号 PF-04965842_140212)。

d. サル (報告書番号 MA068) に 100 mg/kg/日を反復経口投与した (報告書番号 PF-04965842_140212)。

e. M2 および M3 はジアステレオマー (M2 : M3 = 約 70 : 30) として同定された (報告書番号 PF-04965842_093820)。

f. マスバランス試験 (B7451008 試験) において、ヒトにアプロシチニブを単回投与したとき M1 は主代謝物 (10%超) として同定されたが、後にアプロシチニブを反復投与したときの定常状態における M1 は微量代謝物 (10%未満) であることが明らかにされた (B7451043 試験)。

5.2. In vitro

ラット、サルおよびヒトの肝ミクロソームおよび肝細胞を用いたアプロシチニブの in vitro 代謝試験を実施した。

5.2.1. 肝ミクロソームおよび肝細胞を用いた in vitro 代謝

5.2.1.1. アプロシチニブ

報告書番号 PF-04965842-██████████_140212, 概要表 2.6.5.10A

アプロシチニブ (10 $\mu\text{mol/L}$) をラット、サルおよびヒトの肝ミクロソームまたは肝細胞とインキュベートしてアプロシチニブの in vitro 代謝について検討した。

アプロシチニブの主な代謝経路は酸化であり、水酸化 (脂肪族プロピル基および N-メチルピロロピリミジン基の水酸化) および N-脱メチル化により様々な代謝物が産生された。グルタチオン抱合体もわずかに検出されたが、グルタチオン抱合がアプロシチニブの代謝全体に占める割合は低いと考えられた。

5.2.1.2. M1, M2, M4

報告書番号 PF-04965842-██████████_025347, 概要表 2.6.5.10D

M1, M2 または M4 (10 $\mu\text{mol/L}$) をヒト肝ミクロソームまたはヒト肝細胞とインキュベートして M1, M2 または M4 の in vitro 代謝について検討した。

M1, M2 または M4 の代謝には、P450 を含む複数の代謝経路の関与が示唆された。M1 は、M7, M8 およびグルクロン酸抱合体 (ヒト肝細胞のみ) に代謝され、M6 (M7 または M8 から生成される代謝物) も認められた。M2 (M1 の位置異性体) は、2 種類の酸化物に代謝され、1 つは P450 による代謝物、もう 1 つは P450 以外の経路による代謝物であった。M4 は、ヒト肝ミクロソームにおいて酸化物に代謝されたが、微量であった。

5.2.2. 代謝に関与する P450 分子種の同定

5.2.2.1. アプロシチニブ

報告書番号 PF-04965842-██████████_054208, 概要表 2.6.5.10B

ヒト肝細胞ならびに CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 および CYP3A4/5 の選択的阻害薬 [Furafylline, 2-phenyl-2-(1-piperidinyl)propane, Gemfibrozil glucuronide, Tienilic acid, エソメプラゾール, キニジンおよび Troleandomycin] を用いてアプロシチニブ (10 $\mu\text{mol/L}$) の酸化的代謝に関与する P450 分子種を検討した。

アプロシチニブの代謝には CYP2C19 [代謝寄与率 (f_m) : 0.53], CYP2C9 (f_m : 0.30), CYP3A4 (f_m : 0.11) および CYP2B6 (f_m : 0.07) が関与しており、CYP2C19 による代謝がアプロシチニブの主な消失経路であると考えられた。

フルボキサミン (強い CYP2C19 阻害薬かつ中等度の CYP3A 阻害薬) またはフルコナゾール (強い CYP2C19 阻害薬, 中等度の CYP2C9 および CYP3A 阻害薬) を用いた臨床薬物相互作用試験 (B7451017 試験) において、フルボキサミンまたはフルコナゾールを併用投与したときのアブ

ロシチニブの AUC_{inf} はアブロシチニブ単独投与時と比較してそれぞれ 175% および 383% 増加した (2.7.2.3.4.1 項)。また、リファンピシン (CYP2C19, CYP2C9 および CYP3A4 の強い誘導薬) を用いた臨床薬物相互作用試験 (B7451019 試験), リファンピシンを併用投与したときのアブロシチニブの AUC_{inf} はアブロシチニブの単独投与時と比較して約 88% 減少した (2.7.2.3.4.1 項)。

5.2.2.2. M1, M2, M4

報告書番号 PF-04965842- [REDACTED] 025347, PF-04965842- [REDACTED] 025345,
概要表 2.6.5.10D, 2.6.5.10C

M1, M2 または M4 (いずれも 10 $\mu\text{mol/L}$) をヒト組換え P450 またはヒト肝細胞とインキュベートして M1, M2 または M4 の *in vitro* 代謝に関与する P450 分子種について検討した (報告書番号 PF-04965842- [REDACTED] 025347, 概要表 2.6.5.10D)。

ヒト組換え P450 を用いた検討では, M1 から M8 への代謝には CYP2D6, CYP 1A1 および CYP 1B1 が主に寄与していると考えられた。ヒト肝細胞中では M1 から M7 への代謝が認められたものの, ヒト組換え P450 を用いた検討では M1 から M7 への代謝に寄与する主たる P450 分子種は同定できなかった。

さらに, ヒト肝細胞および CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 および CYP3A4/5 の選択的阻害薬 [Furafylline, Phencyclidine, Gemfibrozil glucuronide, Tienilic acid, エソメプラゾール, パロキセチンおよび Troleandomycin] を用いて M1 (5 $\mu\text{mol/L}$) の酸化的代謝に関与する P450 分子種を検討した (報告書番号 PF-04965842- [REDACTED] 025345, 概要表 2.6.5.10C)。

ヒト肝細胞および選択的阻害薬を用いた検討では, M1 の全代謝のうち, P450 代謝の関与は 21% であり, M7 生成の主要酵素は CYP2C9 であると考えられた (f_m : 0.13)。M1 代謝の 79% は, P450 以外による代謝経路が関与していると考えられた。

なお, M2 および M4 については, ヒト肝細胞リレー法により基質の減少を評価したものの, 代謝物の検出量が分析感度の限界を下回っていたため, M2 および M4 の代謝に関与する P450 分子種を同定できなかった。これは, M1, M2 および M4 の主な消失経路は腎排泄と考えられたものの, M1 の消失経路には代謝クリアランスが約 20% 寄与しているのに対し, M2 および M4 における代謝クリアランスの寄与は 2.5%~5.2% と推定されたことと符合していた (2.6.4.6.4.1 項, Table 15)

5.3. 代謝物の評価

5.3.1. ヒトにアブロシチニブを反復投与したときの未変化体, M1, M2 および M4 の薬物動態

健康被験者にアブロシチニブ 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における未変化体, M1, M2 および M4 の薬物動態パラメータを Table 8 に示す (B7451043 試験)。血中成分の推定割合 (%) は, 未変化体, M1, M2 および M4 の総曝露量に対する各成分の割合として算出した。これらの結果から, M2 および M4 が血中主代謝物 (10% 超) であることが確認された。一方, M1 の割合は 10% 未満であり, 非臨床試験結果に基づく代謝物の安全性は 10% 超の代謝物について評価した。なお, すべての血中代謝物を定量したわけではないため, これらの推定値は実際の血中成分の割合を過大評価している可能性がある。

Table 8. ヒトにアプロシチニブ 200 mg を反復投与したときの定常状態時における未変化体、M1、M2 および M4 の薬物動態パラメータ (B7451043 試験)

成分	C _{max} (ng/mL)	AUC ₂₄ (ng•h/mL)	AUC ₂₄ (nmol/L•h) ^a	血中の推定割合% ^b
未変化体	1180	4750	14700	55
M1	194	869	2560	9.6
M2	167	1020	3010	11
M4	387	2170	6390	24
その他の代謝物	NA	NA	NA	NA
総 AUC (nmol/L•h)			26700	

a. アプロシチニブの MW : 323.4, M1, M2, M4 の MW : 339.4

b. 他の微量代謝物は定量しなかったため、血中成分の割合 (%) は過大評価されている可能性がある。

5.3.2. 反復投与後の定常状態におけるラット/ヒトの主代謝物の曝露比

ラットの反復投与時の薬物動態パラメータまたは LC/MS/MS におけるピーク面積比に基づき、ヒトで認められた主代謝物がラット血漿中に占める割合を算出した。

ラットを用いた 6 ヶ月間投与毒性試験 (報告書番号 ■MA056) の NOAEL (雄 : 45 mg/kg/日, 雌 : 70 mg/kg/日) の用量でアプロシチニブをラットに 5 日間反復投与したとき (報告書番号 8439720, 2.6.4.3.2.1 項) のアプロシチニブおよびその主代謝物である M2 および M4 の定常状態における C_{max} および AUC₂₄ を、最高臨床用量 200 mg/日をヒトに投与したときの定常状態における曝露量と比較した (Table 9)。ラットの各代謝物の AUC₂₄ はヒトの AUC₂₄ と比較していずれも 50% 超であり、ヒトにおける主代謝物である M2 および M4 はいずれも代謝物の安全性の評価に十分な曝露量に達すると推定された。

Table 9. ラットに NOAEL (雄 : 45 mg/kg/日, 雌 : 70 mg/kg/日), ヒトに 200 mg/kg の用量でアプロシチニブを投与したときの未変化体、M2 および M4 の定常状態における薬物動態パラメータ

成分	C _{max} (ng/mL)			AUC ₂₄ (ng•h/mL)		
	雄ラット	雌ラット	ヒト ^a	雄ラット	雌ラット	ヒト ^a
未変化体	4640	14400	1180	48500	164000	4750
曝露比 ^b	3.9	12	--	10	35	--
M2	122	50.2	167	1370	662	1020
曝露比 ^b	0.73	0.30	--	1.3	0.65	--
M4	917	1690	387	9720	20500	2170
曝露比 ^b	2.4	4.4	--	4.5	9.4	--

注: ラットを用いた薬物動態試験 (報告書番号 8439720) では、ラットの 6 ヶ月間投与試験 (報告書番号 ■MA056) の NOAEL (雄 : 45 mg/kg/日, 雌 : 70 mg/kg/日) の用量で 5 日間反復投与した (2.6.4.3.2.1 項)。

a. ヒトにアプロシチニブ 200 mg を反復投与したときの定常状態における未変化体および代謝物の曝露量 (B7451043 試験)

b. 非結合型分率はラットとヒトで同程度であったことから (Table 5), 総濃度に基づきラットとヒトの曝露比を算出した。

さらに代謝物の相対曝露量を比較するため、LC/MS/MS のピーク面積比を用いてヒトとラットにおける主代謝物の曝露量を半定量的に比較した^{2,3}。ラットを用いた1ヵ月間投与毒性試験において、雌雄ラットに最大耐量 (MTD) 付近と考えられる 200 mg/kg/日を1日1回反復投与したときの定常状態におけるプール血漿試料 (2.6.4.3.2.1.1 項, 報告書番号 [REDACTED] GR318) と、ヒトに 200 mg を1日2回反復投与したとき (B7451001 試験) の血漿を用いて、M1, M2/M3 (約 70 : 30 のジアステレオマー) および M4 の相対ピーク面積比を比較して算出した。予定最高臨床用量は 200 mg 1日1回であるため、ヒトの用量補正係数を用いてラットとヒトの代謝物比を推定した。ラットの各代謝物の曝露量はヒトと比較して 1.0 超であり、ヒトにおける主代謝物である M2 および M4 はいずれも十分な曝露量に達すると推定された (Table 10)。なお、ラットを用いた1ヵ月間投与試験で認められた毒性所見は、本薬の薬理作用 (JAK 阻害) に関連するものであり、臨床的にモニタリング可能と考えられた (2.6.6.4.1.2 項)。

Table 10. ラットおよびヒトにアプロシチニブ 200 mg/kg/日を反復投与したときの血中代謝物 M1, M2 および M4 の曝露比

代謝物	補正前のラット 200 mg/kg/日 : ヒト 200 mg BID での曝露比 ^a	ヒトにおける用量 200 mg QD での用量補正係数	推定曝露比
M1	0.634	2	1.3
M2/M3 ^b	3.66	2	7.3
M4	45.4	2	91

BID = 1日2回 ; QD = 1日1回

a. 報告書番号 PF-04965842 [REDACTED] 160759 の Table 8.3

b. M2 および M3 はジアステレオマー (M2 : M3 = 約 70 : 30) として同定された (報告書番号 PF-04965842 [REDACTED] 093820)。

ICH M3(R2)「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスについて」では、代謝物の安全性評価の必要性について、「ヒトでみられた代謝物を非臨床試験で特徴づける必要があるのは、その代謝物の臨床での曝露量が、投与薬物に関連する総ての物質の曝露量の 10%を超え、かつ、ヒトにおける曝露量が毒性試験での最大曝露量よりも明らかに高い場合のみである」とされており、本ガイダンスの Q&A において、「動物での曝露量がヒトでみられた曝露量の少なくとも 50%以上あれば、一般に、代謝物の毒性の特徴づけは十分になされていると考えられる」と記されている。

以上のように、アプロシチニブのヒト血漿中の主代謝物はラット血漿中にも十分量存在しており、アプロシチニブの主代謝物の安全性評価はラットの毒性試験において適切に実施されていると考えられた。

5.3.3. P450 遺伝子多型の評価

アプロシチニブの代謝の約 80%は、遺伝子多型を有する CYP2C19 および CYP2C9 によるものであった (2.6.4.5.2.2.1 項)。しかしながら、ヒトの臨床遺伝子型を評価した結果、CYP2C9 および CYP2C19 の低下型 (Reduced) または上昇型 (Elevated) もしくは混合型 (Mixed) の表現型では、野生型 (Wild type) におけるアプロシチニブの曝露量と比較して、いずれも臨床的に意味のある曝露量の変化は認められなかった (2.7.2.3.3.3 項)。

このことから、アブロシチニブを投与する前に、患者の遺伝子多型の評価およびアブロシチニブの用量調節を実施する必要はないと考えられた。

5.3.4. アブロシチニブの活性成分

M1 および M2 は、アトピー性皮膚炎の発症に関与する複数のサイトカインのシグナル伝達に関与する JAK 阻害活性を示し、未変化体と同様に JAK1 ヘテロ二量体のシグナル伝達に対して選択性を有すると考えられた (2.6.2.2.1.10 項)。一方、M4 は薬理活性を示さなかった (2.6.2.2.1.1.2 項)。

したがってアブロシチニブの薬理作用は、未変化体および活性代謝物 (M1 および M2) の総曝露量 (それぞれモル濃度として未変化体に対する相対力価で補正) で評価可能と考えられ、ヒトにおけるアブロシチニブの総活性成分を表す指標として以下の式⁴を用いた (2.7.2.3.1.3 項)。

$$AUC_{24,u}AM = AUC_{24,u}P + AUC_{24,u}M1 \cdot \left(\frac{IC_{50,u}P}{IC_{50,u}M1} \right) + AUC_{24,u}M2 \cdot \left(\frac{IC_{50,u}P}{IC_{50,u}M2} \right)$$

AUC_{u,AM} は活性成分の非結合型総曝露量、AUC_{uP}、AUC_{uM1} および AUC_{uM2} はそれぞれ未変化体、M1 および M2 の非結合型曝露量、IC_{50,uP}/IC_{50,uM1} および IC_{50,uP}/IC_{50,uM2} は未変化体に対する M1 および M2 の相対力価である。アブロシチニブの活性成分の曝露量のその他の指標 (C_{max,uAM} など) は、同様の式を用いて算出することができる。

ヒトにアブロシチニブ 200 mg を反復経口投与したときの定常状態における総活性成分への寄与率は、未変化体で 63.5%、M2 で 29.6% (未変化体と比較して約 50%)、および M1 で 6.9%であった (未変化体と比較して 25%未満) (Table 11)。

Table 11. アブロシチニブの活性成分への未変化体および活性代謝物の寄与率

成分	AUC ₂₄ (ng•h/mL) ^a	AUC _{24,u} (nmol/L•h) ^b	未変化体の IFNα IC ₅₀ / 代謝物の IFNα IC ₅₀ ^c	活性成分に 寄与する AUC _{24,u} (nmol/L•h) ^d	総活性成分に 対する寄与率 (%) ^e	未変化体に 対する相対 寄与率 (%) ^f
未変化体	4750	5290	--	5290	63.5	--
M1	869	1610	59 / 165	577	6.9	10.9
M2	1020	2130	59 / 51	2470	29.6	46.7

a. 健康被験者にアブロシチニブ 200 mg を反復経口投与したとき (B7451043 試験) の定常状態における未変化体および代謝物の AUC₂₄ (未変化体 : 4750 ng•h/mL, M1 : 869 ng•h/mL, M2 : 1020 ng•h/mL)。

b. AUC_{24,u} = 非結合型 AUC₂₄ (nmol/L•h) = f_u•AUC₂₄ (ng•h/mL)•(1000/MW) [未変化体 : 0.36•4750•(1000/323.4), M1 : 0.63•869•(1000/339.4), M2 : 0.71•1020•(1000/339.4)]。ヒトにおける f_u (非結合型分率) は Table 5 に示す。未変化体の MW : 323.4, M1 および M2 の MW : 339.4

c. IFNα に対する IC₅₀ を C_b/C_p および f_u で補正した (2.6.2.2.1.10, 2.6.4.4 項)。

d. 活性成分に寄与する AUC_{24,u} = AUC_{24,u} • (未変化体の IFNα に対する IC₅₀) / (代謝物の IFNα に対する IC₅₀)

e. 総活性成分に対する寄与率 (%) = 100% • (各薬物種の活性部分の AUC_{24,u}) / (総活性部分の AUC_{24,u})

f. 未変化体に対する相対寄与率 (%) = 100% • (代謝物の寄与率) / (未変化体の寄与率)

以上の式を用いて、ラットを用いた6ヵ月間投与毒性試験(報告書番号 MA056)のNOAEL(雄: 45 mg/kg/日, 雌: 70 mg/kg/日)の用量でアブロシチニブをラットに5日間反復投与したとき(報告書番号 8439720, 2.6.4.3.2.1 項)の総活性成分を, ヒトにアブロシチニブ 200 mg/日を反復経口投与したときのアブロシチニブの総活性成分と比較した(Table 12)。ラットにNOAELの用量でアブロシチニブを投与したときのアブロシチニブの総活性成分は, ヒトに200 mg/日で投与したときのアブロシチニブの総活性成分と比較して, 雄で約7.1倍および雌で23倍であった。

Table 12. ラット/ヒトにおけるアブロシチニブの総活性成分比較

パラメータ	雄ラット 45 mg/kg/日			雌ラット 70 mg/kg/日		
	未変化体	M1	M2	未変化体	M1	M2
ラットの f_u / ヒトの f_u^a	0.38 / 0.36	0.55 / 0.63	0.55 / 0.71	0.38 / 0.36	0.55 / 0.63	0.55 / 0.71
IFN α IC _{50,u} 未変化体/代謝物 ^b	--	59 / 165	59 / 51	--	59 / 165	59 / 51
ラット AUC _{24,u} (nmol/L•h) ^c	57000	36.8	2220	193000	BLQ	1070
ラット AM AUC _{24,u} (nmol/L•h) ^d	57000	13.2	2570	193000	BLQ	1240
ラット総 AM		59600			194000	
ヒト AUC _{24,u} (nmol/L•h) ^e	5290	1610	2130	5290	1610	2130
ヒト AM AUC _{24,u} (nmol/L•h) ^f	5290	577	2470	5290	577	2470
ヒト総 AM		8340			8340	
ラット AM/ ヒト AM ^g		7.1			23	

AM = 活性成分; BLQ = 定量下限未満; AUC_{24,u} = 非結合型 AUC₂₄

a. 非結合型分率は Table 5 に示す。

b. IFN α に対する IC₅₀ を C_b/C_p および f_u で補正した (2.6.2.2.1.10 項)。

c. ラットの非結合型 AUC (nmol/L•h) = $f_u \cdot AUC$ (ng•h/mL) • (1000/MW) [雄ラットでは未変化体: 0.38 • 48500 • (1000/323.4), M1: 0.55 • 22.7 • (1000/339.4), M2: 0.55 • 1370 • (1000/339.4), 雌ラットでは未変化体: 0.38 • 164000 • (1000/323.4), M2: 0.55 • 662 • (1000/339.4)]。ラットの AUC は Table 4 に示す。未変化体の MW: 323.4, M1 および M2 の MW: 339.4

d. ラットの総活性成分 (AM) = 未変化体 AUC_{24,u} + M1 AUC_{24,u} • 未変化体 IC_{50,u}/M1 IC_{50,u}) + M2 AUC_{24,u} • (未変化体 IC_{50,u}/M2 IC_{50,u})

e. アブロシチニブ 200 mg を健康被験者に反復経口投与したとき (B7451043 試験) の定常状態における AUC₂₄ (未変化体: 4750 ng•h/mL, M1: 869 ng•h/mL, M2: 1020 ng•h/mL), ヒトにおける非結合型 AUC (nmol/L•h) = $f_u \cdot AUC$ (ng•h/mL) • (1000/MW) [未変化体: 0.36 • 4750 • (1000/323.4), M1: 0.63 • 869 • (1000/339.4), M2: 0.71 • 1020 • (1000/339.4)]。

f. ヒトの総活性成分 AM = 未変化体 AUC_{24,u} + M1 AUC_{24,u} • (未変化体 IC_{50,u}/M1 IC_{50,u}) + M2 AUC_{24,u} • (未変化体 IC_{50,u}/M2 IC_{50,u})

g. ラット総 AM/ヒト総 AM の比

6. 排泄

6.1. マウス

報告書番号 PF-04965842_ [REDACTED] 022513, 概要表 2.6.5.9A

Ras-H2 (wt/wt) マウスにアプロシチニブを 150 mg/kg/日で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの (報告書番号 [REDACTED] GR044), 尿中および尿沈渣中の未変化体および代謝物を定性分析にて検討した。

尿中および尿沈渣中に検出された主な成分は M4 であり, 未変化体はわずかであった。

このことから, マウスにおいて未変化体の尿中への排泄は限定的であると考えられた。

6.2. ラット

報告書番号 PF-04965842_ [REDACTED] 123752, 概要表 2.6.5.3

無処置 Wistar Han ラットまたは胆管カニューレ挿入 Sprague-Dawley ラットにアプロシチニブを 1 mg/kg または 3 mg/kg で単回静脈内投与したときの, 未変化体の尿中または胆汁中排泄を検討した。

無処置 Wistar Han ラットの尿および胆管カニューレ挿入 Sprague-Dawley ラットの胆汁を投与後 0 から 24 時間まで採取したところ, 投与量の 6.8% および 0.12% がそれぞれ尿中および胆汁中に未変化体として排泄された。

このことから, ラットにおいて未変化体の尿中または胆汁中への排泄は限定的であると考えられた。

6.3. 乳汁中排泄

報告書番号 8388618, 概要表 2.6.5.7

授乳中の雌ラットにアプロシチニブ 10 mg/kg を単回経口投与し, アプロシチニブの乳汁移行性を評価した。

概してアプロシチニブの乳汁中濃度は血漿中濃度と比較して高く, アプロシチニブの乳汁中濃度は投与後 24 時間まで定量可能であった。一方, 投与後 24 時間におけるアプロシチニブの血漿中濃度は定量限界未満であった。乳汁中濃度と血漿中濃度はほぼ並行して推移した。

このことから, 添付文書 (案) 1.8.1 項にて注意喚起を行っている。

6.4. ヒト

報告書番号 PF-04965842_ [REDACTED] 093820, 概要表 2.6.5.9D, 2.6.5.13

健康男性被験者に¹⁴Cアプロシチニブ 200 mg (約 500 nCi) を経口投与した後 (B7451008 試験), 規定された間隔で最長投与後 240 時間まで糞および尿試料を採取し, 放射能の排泄を検討した。

放射能の総回収率は約95%であり、そのうち約85%が尿中に、約10%が糞中に回収された (Figure 4, 概要表 2.6.5.13)。血漿中の主なアブロシチニブ由来成分は未変化体であったが、尿中に主に認められたのは酸化代謝物である M1, M2 および M4 であった (概要表 2.6.5.9D)。糞中で同定されたアブロシチニブ由来成分はいずれも 2%未満であったことから、糞中排泄は未変化体またはその代謝物の主な消失経路ではないと考えられた。

B7451008 試験では、アブロシチニブの腎クリアランス (CL_r) は約 650 mL/h (11 mL/min) と算出され (Table 13), これはヒト初回投与試験 (B7451001 試験) で得られた結果 (200 mg 1 日 1 回投与時の腎クリアランスは約 670 mL/h) と符合していた。糸球体濾過クリアランスは 2700 mL/h (45 mL/min) [$f_u \times$ 糸球体濾過量 (GFR) = 0.36 × 7500 mL/h] と算出され、アブロシチニブの腎クリアランスを上回っていることから、尿細管再吸収の関与が示唆された (Table 13)。一方、代謝物 M1, M2 および M4 の糸球体濾過クリアランスは、腎クリアランスを下回ったことから、尿細管分泌の関与が示唆された。これらの代謝物は OAT3 の基質となることから (2.6.4.6.4.2 項)、腎トランスポーターである OAT3 がこれらの代謝物の尿細管分泌に関与する可能性が高いと考えられた。実際に、プロベネシド (OAT3 典型阻害薬) を用いた臨床薬物相互作用試験 (B7451043 試験) において、プロベネシドの反復投与後にアブロシチニブを併用投与したとき、M1, M2 および M4 の曝露量 (AUC_{inf}) はそれぞれ 77%, 125% および 117% 増加した (2.7.2.3.1.4 項)。

Table 13. ヒトにおける未変化体および代謝物の血漿中濃度および腎排泄

成分	総循環血漿中の割合 (%) ^{a, b}	血漿中 AUC (ng•h/mL) ^a	尿中排泄率 (%) ^b	尿中排泄量 (ng)	総 CL _r (mL/h)	f _u • GFR (mL/h) ^c	Active CL _r (mL/h) ^d	Active CL _r (%)
未変化体	25.8	1857	0.6	1200000	646	2700	0	0
M1	11.3	854	16.2	33979370	39788	4725	35063	88
M2	12.4	937	13.5	28316142	30220	5325	24895	82
M4	13.8	1042	15.4	32301377	30999	6225	24774	80

CL_r = 腎クリアランス ; GFR = 糸球体濾過量

a. 代謝物の AUC は、代謝物 (%) / 未変化体 (%) 比、未変化体の AUC [5742 nmol/L•h (1857 ng•h/mL), MW : 323.4, 用量 : 200 mg (0.618 mmol)] および M1, M2, M4 の MW (339.4) から推定した (B7451008 試験)。

b. 報告書番号 PF-04965842-093820

c. 非結合型分率は Table 5 に示す。

d. Active CL_r = 総 CL_r - f_u • GFR

代謝物 M1, M2 および M4 の各糞中への排泄クリアランスは低値であったものの (Table 14), 各代謝物の消失経路から推定される値として妥当であった (Table 15)。

Table 14. ヒトにおける代謝物の血漿中濃度および糞中排泄

成分	血漿中 AUC (ng•h/mL) ^a	糞中排泄率 (%) ^b	糞中排泄量 (ng)	CL _{feces} (mL/h)
M1	854	1.7	3565736	4177
M2	937	0.5	1048746	1120
M4	1042	0.3	629248	604

CL_{feces}=糞中への排泄クリアランス

a. Table 13

b. 報告書番号 PF-04965842-093820

6.4.1. 消失機序

ヒトマスバランス試験（報告書番号 PF-04965842-093820）における腎クリアランスおよび糞中への排泄クリアランス、ならびに正常腎機能被験者および腎機能障害を有する被験者における代謝物の薬物動態（B7451021 試験）に基づき、各代謝物の消失機序を推定した。

まず、重度の腎機能障害を有する被験者では腎クリアランスが完全に阻害されると仮定し、腎機能障害/正常腎機能の AUC 比 [AUC 比 = 1 / (1 - CL_r f_m)] から代謝物の CL_r f_m（全身クリアランスに対する腎クリアランスの寄与率）を推定した（Table 15）。次に、正常腎機能被験者の eGFR（112.4 mL/min）および重度の腎機能障害を有する被験者の eGFR（15.6 mL/min）に基づき、重度の腎機能障害を有する被験者に残存する腎機能を推定し、CL_r f_mを 14% 上方補正した（B7451021 試験）。なお、各代謝物の全身クリアランスは、CL_r / 補正 CL_r f_m から推定した。各代謝物の CL_{feces} f_m（全身クリアランスに対する糞中への排泄クリアランスの寄与率）は、CL_{feces} / (全身クリアランス) から推定した。さらに、各代謝物の CL_{metabolic} f_m（全身クリアランスに対する代謝クリアランスの寄与率）を、[全身クリアランス - (CL_r + CL_{feces})] / (全身クリアランス) から推定した。

Table 15. ヒトにおける各代謝物の全身クリアランスに対する各消失径路の寄与率

代謝物	AUC _{inf} (ng•h/mL) ^a		AUC 比	AUC 比に基づく CL _r f _m ^b	補正 CL _r f _m ^c	CL _{feces} f _m ^d	CL _{metabolic} f _m ^e
	正常腎機能被験者	重度の腎機能障害を有する被験者					
M1	873	2505	2.87	0.65	0.74	0.078	0.18
M2	1476	8433	5.71	0.82	0.94	0.035	0.025
M4	2450	13280	5.42	0.82	0.93	0.018	0.052

CL_r f_m = 全身クリアランスに対する腎クリアランスの寄与率; CL_{feces} f_m = 全身クリアランスに対する糞中への排泄クリアランスの寄与率; CL_{metabolic} f_m = 全身クリアランスに対する代謝クリアランスの寄与率

a. B7451021 試験

b. AUC 比 = 1 / (1 - CL_r f_m)

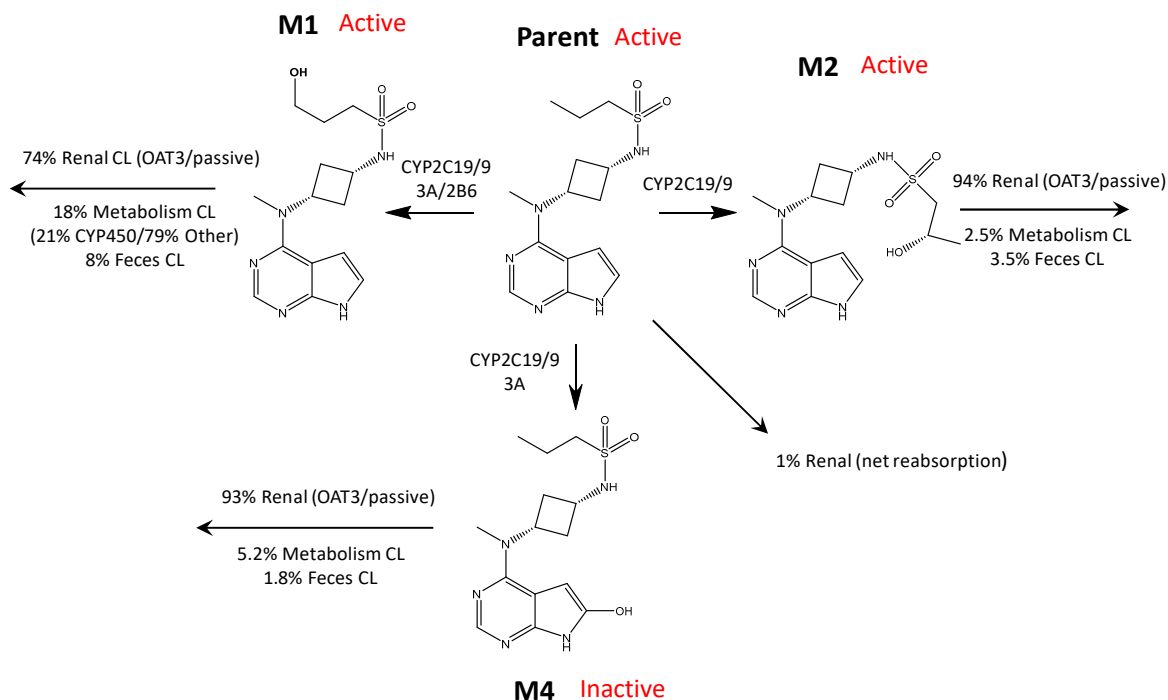
c. 補正 CL_r f_m = CL_r f_m + 0.14 • CL_r f_m, (重度の腎機能障害を有する被験者の eGFR) / (正常腎機能被験者の eGFR) = 15.6 / 112.4 = 0.14 (B7451021 試験)

d. CL_{feces} f_m = CL_{feces} / (全身クリアランス), 全身クリアランス = CL_r / 補正 CL_r f_m. 各 CL_r および CL_{feces} は Table 13 および Table 14 に示されている。

e. CL_{metabolic} f_m = [全身クリアランス - (CL_r + CL_{feces})] / (全身クリアランス)

アブロシチニブを投与後に生成した M1, M2 および M4 の消失機序を Figure 3 に示す。M1, M2 および M4 の全身クリアランスにおける腎クリアランスの寄与率はそれぞれ 74%, 94% および 93%, 代謝クリアランスの寄与率は 18%, 2.5% および 5.2%, ならびに糞中への排泄クリアランスの寄与率は 8%, 3.5% および 1.8% であり, これらの代謝物の主な消失経路は腎排泄と考えられた。

Figure 3. M1, M2 および M4 の消失機序



6.4.2. 腎排泄トランスポーター

報告書番号 PF-04965842_023055, 概要表 2.6.5.12S

ヒトにおける M1, M2 および M4 の主な消失経路は腎排泄と考えられたことから, 腎トランスポーターである OCT2, OAT1/3, MATE1 および MATE2K を発現させた HEK293 細胞を用いて, M1, M2 および M4 の腎排泄について 0.1~10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で評価した。陽性対照として [^3H]パラアミノ馬尿酸 (0.5 $\mu\text{mol/L}$: OAT1), [^3H]-estrone-3-sulfate (0.2 $\mu\text{mol/L}$: OAT3) および [^{14}C]メトホルミン (25 $\mu\text{mol/L}$: OCT2, MATE1/2K) を用いた。

M1, M2 および M4 の OAT3 を発現させた細胞における取り込み比 (非発現細胞の被験物質取り込み量に対するトランスポーター発現系細胞の被験物質取り込み量の比) は概して 2 倍超であった (1 $\mu\text{mol/L}$ の M4 の取り込み比のみ 1.78)。M1, M2 および M4 の OCT2, OAT1 を発現させた細胞における取り込み比ならびに M2 および M4 の MATE1 および MATE 2K を発現させた細胞における取り込み比は全濃度で 2 倍未満であった。0.1 $\mu\text{mol/L}$ の M1 の取り込み比は, MATE1 を発現させた細胞では 2.75, MATE2K を発現させた細胞では 2.15 であったが, シメチジン

(MATE2K 典型阻害薬) の存在下における取り込み比と比べて顕著な差はみられなかった。さらに, 1 $\mu\text{mol/L}$ および 10 $\mu\text{mol/L}$ の M1 の取り込み比は, MATE1 または MATE2K を発現させた細胞のいずれにおいても 2 未満であった。一方, 陽性対照の取り込み比はいずれも 6 超であった。

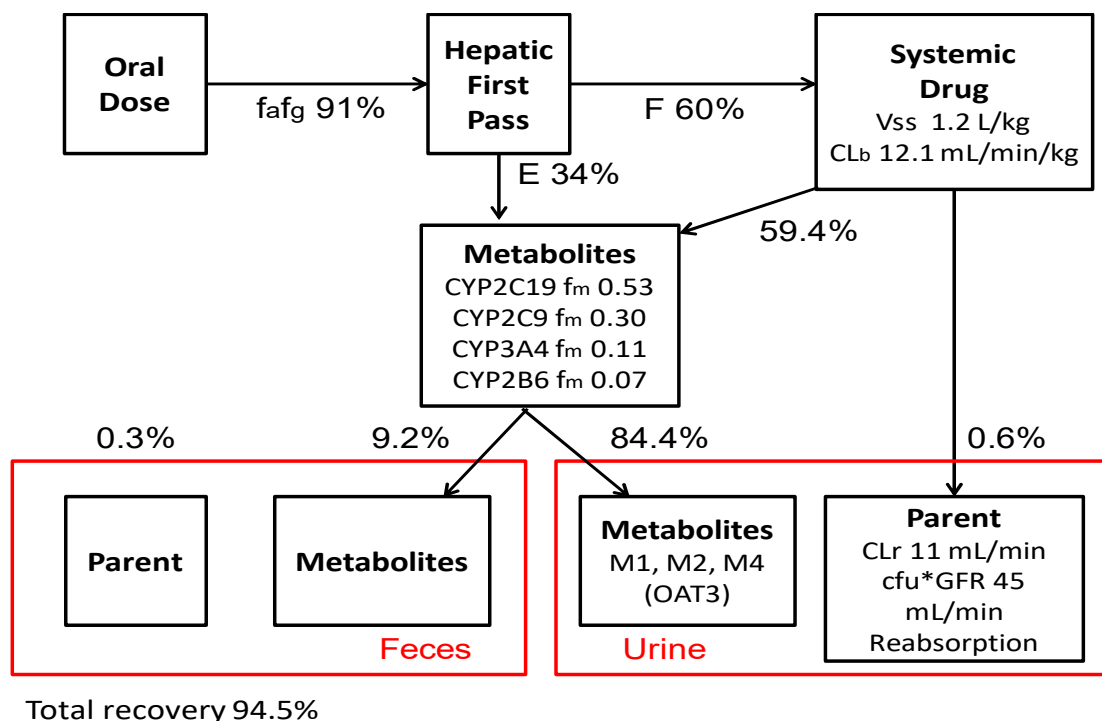
これらの結果から、M1, M2 および M4 は OCT2, OAT1 および MATE1 および MATE 2K の基質となる可能性は低いものの、OAT3 の基質となる可能性が示唆された。

プロベネシド (OAT3 典型阻害薬) を用いた臨床薬物相互作用試験 (B7451043 試験) において、プロベネシドの反復投与後にアブロシチニブを併用投与したとき、M1, M2 および M4 の曝露量 (AUC_{inf}) はそれぞれ 77%, 125% および 117% 増加した (2.7.2.3.1.4 項)。

6.4.3. ヒトにおける体内動態の要約

ヒトにアブロシチニブ 200 mg 経口投与後の体内動態を Figure 4 に示す。マスバランスを評価した臨床試験 (B7451008 試験) で [¹⁴C]アブロシチニブを単回経口投与したとき、排泄物中の総放射能回収率は約 95% であった。経口吸収率および経口バイオアベイラビリティはそれぞれ約 90% および約 60% であった。アブロシチニブの V_{ss} は約 1.2 L/kg であり、アブロシチニブが弱塩基性/中性であることと符合していた。全血ベースの全身クリアランスは約 12.1 mL/min/kg であり、アブロシチニブは主に CYP2C19 による代謝により消失し、CYP2C9, CYP3A4 および CYP2B6 による代謝も関与していた。アブロシチニブの腎クリアランスは、総クリアランスの約 1% と推定された。アブロシチニブの代謝物は、主代謝物である M2 および M4 を含め主に尿中に排泄され、糞中排泄はわずかであった。

Figure 4. アブロシチニブのマスバランスおよび消失機序の要約



7. 薬物動態学的薬物相互作用

薬物相互作用の検討に関する厚生労働省ガイドライン (MHLW 2018) ⁵, 米国食品医薬品局ガイダンス (FDA 2020) ⁶および欧州医薬品庁ガイドライン (EMA 2013) ⁷に準拠し, アブロシチニブが P450 分子種, UGT 分子種, SULT 分子種および薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性について *in vitro* で検討した。

アブロシチニブの薬物相互作用のリスク評価は, アトピー性皮膚炎の患者に最高臨床用量 200 mg を 1 日 1 回経口投与したときの定常状態における未変化体の非結合型 C_{max} 値 1.3 $\mu\text{mol/L}$ に基づき評価した (PMAR-962 試験)。理論上の消化管内濃度 ($[I]_{\text{gut}}$) は 2.47 mmol/L (200 mg/250 mL) と推定した。理論上の肝臓入口の非結合型濃度 $[I]_{\text{u,inlet,max}}$ は, 経口吸収率 ($fa \cdot fg$) を 0.91 (B7451008 試験), 吸収速度定数を 0.067 min^{-1} (PMAR-962 試験), 肝血流量を 1620 mL/min と仮定し, 9.1 $\mu\text{mol/L}$ と推定した。

M1, M2 および M4 の薬物相互作用のリスク評価は, 健康被験者にアブロシチニブの最高臨床用量 200 mg を 1 日 1 回経口投与したときの定常状態における非結合型 C_{max} 値 (それぞれ 0.36 $\mu\text{mol/L}$, 0.35 $\mu\text{mol/L}$ および 0.95 $\mu\text{mol/L}$) に基づき評価した (B7451043 試験)。

7.1. P450 を介した薬物相互作用

7.1.1. P450 阻害

7.1.1.1. アブロシチニブ

報告書番号 XT125105, PF-04965842-XXXXXXXXXX-105517, PF-04965842-XXXXXXXXXX-122819,
概要表 2.6.5.12A, 2.6.5.12E

ヒト肝ミクロソームおよび各 P450 分子種の典型基質を用いて, 7 種類の P450 分子種 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5) に対するアブロシチニブの可逆的阻害能を評価した (報告書番号 XT125105, 概要表 2.6.5.12A)。典型基質として, フェナセチン (CYP1A2), Bupropion (CYP2B6), パクリタキセル (CYP2C8), ジクロフェナック (CYP2C9), S-メフェニトイン (CYP2C19), デキストロメトルファン (CYP2D6), テストステロン (CYP3A4/5), ミダゾラム (CYP3A4/5) およびニフェジピン (CYP3A4/5) を用いた。各典型基質をアブロシチニブ (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) およびニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) 存在下においてヒト肝ミクロソーム中でインキュベートした。アブロシチニブはヒト肝ミクロソームにおいて, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 または CYP3A4/5 の活性に対して可逆的阻害作用を示さず, IC_{50} 値はいずれも 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

ヒト肝ミクロソームを用いてアブロシチニブ (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) の P450 分子種 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5) に対する時間依存的阻害作用を評価した。NADPH 非存在下で 30 分間プレインキュベーションしても, アブロシチニブは評価したいずれの分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さなかった。NADPH の存在下では, アブロシチニブは CYP2C19 (IC_{50} : 42 $\mu\text{mol/L}$), CYP2D6 (IC_{50} : 92 $\mu\text{mol/L}$) および CYP3A4/5 (IC_{50} : 40~81 $\mu\text{mol/L}$) に対する弱い時間依存的阻害作用を示した (プレインキュベーションなしの場合と比べて 20%以上の阻害増強)。

さらに、ヒト肝ミクロソームにおいて NADPH の存在下および非存在下で、CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 および CYP3A に対するアブロシチニブ (5~500 $\mu\text{mol/L}$) の時間依存的阻害作用の有無を検討した (報告書番号 PF-04965842-██████████105517, PF-04965842-██████████122819, 概要表 2.6.5.12E)。典型基質として、アモジアキン (CYP2C8), S-メフェニトイン (CYP2C19), デキストロメトルファン (CYP2D6) ならびにミダゾラムおよびテストステロン (CYP3A) を用いた。NADPH の非存在下では、アブロシチニブは 500 $\mu\text{mol/L}$ の濃度において、検討したいずれの P450 分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さなかった。NADPH の存在下では、アブロシチニブは CYP2C8 に対しては最高 281 $\mu\text{mol/L}$ の濃度まで時間依存的阻害作用を示さなかったが、CYP3A, CYP2C19 および CYP2D6 に対する弱い時間依存的阻害作用を示した。

上記の *in vitro* 試験結果およびヒトにアブロシチニブ 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における非結合型 C_{max} (1.3 $\mu\text{mol/L}$) に基づくと、臨床で想定される濃度のアブロシチニブが CYP3A, CYP2C19 および CYP2D6 に対して時間依存的阻害作用を示す可能性が考えられた (概要表 2.6.5.12E)。各 P450 分子種について算出された *in vitro* での時間依存的阻害作用の相対リスクは同程度であった。

健康被験者にアブロシチニブと CYP3A の基質であるミダゾラムを併用投与したところ

(B7451022 試験), 併用によるミダゾラムの AUC_{inf} または C_{max} の変化は 16% 以下であり, アブロシチニブは CYP3A に対して臨床的に意味のある時間依存的阻害作用を示す可能性は低いと考えられた (2.7.2.2.4.2 項)。In vitro では CYP3A, CYP2C19 および CYP2D6 に対する時間依存的阻害作用は同程度で比較的弱いことを考慮し, CYP2C19 または CYP2D6 の基質についてさらなる臨床評価を行う必要はないと判断した (2.7.2.2.1.4.1 項)。

7.1.1.2. M1, M2, M4

報告書番号 PF-06471658-██████████034744, PF-07055087-██████████034912, PF-07054874-██████████034833, PF-06471658-██████████035417, PF-07055087-██████████113238, PF-07054874-██████████095811, 概要表 2.6.5.12B~2.6.5.12D, 2.6.5.12F~2.6.5.12H

ヒト肝ミクロソームおよび各 P450 分子種の典型基質を用いて, 7 種類の P450 分子種 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5) に対する M1, M2 または M4 の可逆的阻害能を評価した (報告書番号 PF-06471658-██████████034744, PF-07055087-██████████034912, PF-07054874-██████████034833, 概要表 2.6.5.12B~2.6.5.12D)。典型基質として, フェナセチン (CYP1A2), Bupropion (CYP2B6), Amodiaquine (CYP2C8), ジクロフェナック (CYP2C9), S-メフェニトイン (CYP2C19), デキストロメトルファン (CYP2D6), テストステロン (CYP3A4/5), ミダゾラム (CYP3A4/5) およびニフェジピン (CYP3A4/5) を用いた。各典型基質を M1, M2 または M4 (0.01~約 100 $\mu\text{mol/L}$) および NADPH 存在下においてヒト肝ミクロソーム中でインキュベートした。M1 (最高 99.5 $\mu\text{mol/L}$), M2 (最高 100 $\mu\text{mol/L}$) および M4 (最高 99.6 $\mu\text{mol/L}$) はヒト肝ミクロソームにおいて, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 または CYP3A4/5 の活性に対して可逆的阻害作用を示さず, IC_{50} 値はいずれも 99.5 $\mu\text{mol/L}$ 以上であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて M1, M2 または M4 (0.01~約 100 $\mu\text{mol/L}$) の P450 分子種 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5) に対する時間依存的阻害作用を評価した。NADPH 存在下で 30 分間プレインキュベーションしたとき, M1, M2 および M4 は

99.5 $\mu\text{mol/L}$ 以上で CYP3A4/5 に対して弱い時間依存的阻害作用（ブレインキュベーションなしの場合と比べて 20%以上の阻害増強）を示した。さらに、99.6 $\mu\text{mol/L}$ の M4 は CYP2D6 に対して弱い時間依存的阻害作用を示した。

さらに、ヒト肝ミクロソームにおいて NADPH の存在下および非存在下で、CYP2C19、CYP3A または CYP2D6（M4 のみ）に対する M1、M2 および M4（3~300 $\mu\text{mol/L}$ ）の時間依存的阻害作用の有無を検討した（試験報告書 PF-06471658_██████████_035417, PF-07055087_██████████_113238, PF-07054874_██████████_095811, 概要表 2.6.5.12F~2.6.5.12H）。典型基質として、S-メフェニトイン（CYP2C19）ならびにミダゾラムおよびテストステロン（CYP3A）またはデキストロメトルファン（CYP2D6）を用いた。NADPH の非存在下で、M1、M2 および M4 は、CYP3A（テストステロン）、CYP2C19 または CYP2D6 に対して弱い時間依存的阻害作用を示した。NADPH の存在下では、M1、M2 および M4 は、CYP3A（ミダゾラムに対しては 16.9 $\mu\text{mol/L}$ 以上、テストステロンに対しては 30 $\mu\text{mol/L}$ 以上）、CYP2C19（9.49 $\mu\text{mol/L}$ 以上）または CYP2D6（30 $\mu\text{mol/L}$ 以上）に対して弱い時間依存的阻害作用を示した。

上記の *in vitro* 試験結果およびヒトにアプロシチニブ 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における M1、M2 および M4 の非結合型 C_{max} （それぞれ 0.36, 0.35, 0.95 $\mu\text{mol/L}$ ）に基づくと、臨床で想定される濃度の M1 および M2 が CYP2C19、CYP2D6 および CYP3A を阻害する可能性は低いと考えられた。一方、M4 については、CYP2C19 および CYP3A を阻害する可能性は低いと考えられたが、CYP2D6 を阻害する可能性が示唆された。しかしながら、M4 の CYP2D6 に対する阻害作用の可能性はアプロシチニブと比べて低いと考えられた。

In vitro 試験結果および臨床曝露量に基づく評価からアプロシチニブが CYP3A4 を阻害する可能性が示唆されたが、ミダゾラムを併用投与した臨床試験ではアプロシチニブは CYP3A4 阻害作用を示さず、アプロシチニブは CYP3A に対して臨床的に意味のある時間依存的阻害作用を示す可能性は低いと考えられている（2.6.4.7.1.1.1 項）。M1、M2 および M4 の P450 分子種に対する阻害作用の可能性はアプロシチニブよりも低いと考えられたことから、M1、M2 および M4 は P450 分子種に対して臨床的に意味のある時間依存的阻害作用を示す可能性は低いと考えられた。このことから、さらなる臨床評価を行う必要はないと判断した。

7.1.2. P450 誘導

7.1.2.1. アプロシチニブ

報告書番号 XT123148, PF-04965842_██████████_124147 概要表 2.6.5.12I~2.6.5.12K

3 例のドナーから採取したヒト凍結肝細胞を用いて、アプロシチニブ（1~100 $\mu\text{mol/L}$ ）による CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9 および CYP2C19 の誘導を評価し、陽性対照（CYP1A2：オメプラゾール、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19：フェノバルビタール、CYP3A4：リファンピシン）ならびに陰性対照（フルマゼニル）による誘導と比較した（報告書番号 XT123148, PF-04965842_██████████_124147, 概要表 2.6.5.12I~2.6.5.12K）。

アプロシチニブは検討したいずれのロットの肝細胞およびいずれの濃度においても、CYP2C9 の mRNA を誘導しなかった。3 ロット中 2 ロットの肝細胞において、アプロシチニブは 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上で CYP3A4 の mRNA を濃度依存的に誘導（2 倍超）した（ EC_{50} ：61 $\mu\text{mol/L}$ 、 E_{max} ：22）。また、3 ロットすべての肝細胞において、アプロシチニブは 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上で CYP2B6 の mRNA を

濃度依存的に誘導（2倍超）し（ EC_{50} : 9.5 $\mu\text{mol/L}$, E_{max} : 3.5）, 60 $\mu\text{mol/L}$ 以上では CYP2C8 および CYP2C19 の mRNA を 2 倍超誘導した。さらに, 3 ロット中 1 ロットの肝細胞では, アプロシチニブは 30 $\mu\text{mol/L}$ で CYP2B6 の酵素活性を 2 倍超誘導した。一方, 3 ロットすべての肝細胞において, CYP3A4 および CYP1A2 の酵素活性は濃度依存的に低下した。

上記の *in vitro* 試験結果およびヒトにアプロシチニブ 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における非結合型 C_{max} (1.3 $\mu\text{mol/L}$) に基づくと, 臨床で想定される濃度における CYP3A4 および CYP2B6 に対するアプロシチニブの相対誘導スコア (RIS) は同程度であった。

CYP2B6 誘導能に関しては, 構成的アンドロスタン受容体 (CAR) とプレグナン X 受容体 (PXR) 間の相互調節により, CYP2B6 および CYP3A4 の転写制御機構に共通部分が存在し, 多くの既知の CYP2B6 誘導薬が CYP3A4 の発現も増加させることが報告されている⁸。そこで, 臨床におけるアプロシチニブの CYP2B6 誘導能について IQ コンソーシアムが提唱する方法に基づき評価した⁸。In vitro においてアプロシチニブは CYP2B6 および CYP3A4 に対して弱い誘導作用を示したが, ミダゾラムを用いた臨床試験では (B7451022 試験), アプロシチニブは CYP3A4 誘導作用を示さず (2.7.2.2.4.2 項), 臨床で想定される濃度のアプロシチニブが CYP2B6 を誘導する可能性も低いと考えられた。このことから, さらなる臨床評価を行う必要はないと判断した。

7.1.2.2. M1, M2, M4

報告書番号 PF-06471658-██████████_092831, PF-07055087-██████████_114822,
PF-07054874-██████████_080440, 概要表 2.6.5.12L~2.6.5.12O

3 ロットのヒト凍結肝細胞を用いて, M1, M2 および M4 (0.3~300 $\mu\text{mol/L}$) による CYP1A2, CYP2B6 および CYP3A4 の誘導を評価し, 陽性対照 (CYP1A2 : オメプラゾール, CYP2B6 : フェノバルビタール, CYP3A4 : リファンピシン) ならびに陰性対照 (フルマゼニル) による誘導と比較した。

M1, M2 および M4 は, 検討したいずれのロットの肝細胞またはいずれの濃度においても, CYP3A4 の酵素活性および mRNA を誘導しなかった。M1 は, 3 ロットすべての肝細胞において, CYP2B6 の mRNA (75 $\mu\text{mol/L}$ 以上, EC_{50} : 22.1~90.6 $\mu\text{mol/L}$, E_{max} : 2.17~3.41) および CYP1A2 の mRNA (50 $\mu\text{mol/L}$ 以上, EC_{50} : 11.9~121 $\mu\text{mol/L}$, E_{max} : 2.00~4.46) を 2 倍超誘導した。M2 も同様に, 3 ロットすべての肝細胞において, CYP2B6 の mRNA (10 $\mu\text{mol/L}$ 以上, EC_{50} : 65.5~74.7 $\mu\text{mol/L}$, E_{max} : 3.96~5.40) および CYP1A2 の mRNA (100 $\mu\text{mol/L}$ 以上, EC_{50} : 16.9~46.8 $\mu\text{mol/L}$, E_{max} : 2.06~2.55) を誘導した。M4 は, 3 ロット中 1 ロットの肝細胞において, 300 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で CYP1A2 の mRNA を 2 倍超誘導した。

上記の *in vitro* 試験結果およびヒトにアプロシチニブ 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における M1, M2 および M4 の非結合型 C_{max} (それぞれ 0.36, 0.35, 0.95 $\mu\text{mol/L}$) に基づくと, 臨床で想定される濃度における CYP2B6 および CYP1A2 に対する各代謝物の RIS は, アプロシチニブの RIS を十分に下回っていた。

In vitro 試験結果および臨床曝露量に基づく評価からアプロシチニブが CYP3A4 および CYP2B6 を誘導する可能性が示唆されたものの, ミダゾラムを併用投与した臨床試験ではアプロシチニブは CYP3A4 誘導作用を示さず, CYP2B6 および CYP3A4 の転写制御機構に共通部分が存在するこ

とから⁸、アブロシチニブは臨床で想定される濃度のアブロシチニブが CYP2B6 を誘導する可能性も低いと考えられている (2.6.4.7.1.2.1 項)。RIS に基づく評価から、M1、M2 および M4 による CYP2B6 および CYP1A2 の誘導能はアブロシチニブによる CYP3A4 および CYP2B6 の誘導能を下回ると考えられたことから、さらなる臨床評価は不要であると判断した。

7.2. UGT および SULT を介した薬物相互作用

7.2.1. UGT 阻害

7.2.1.1. アブロシチニブ

報告書番号 PF-04965842_██████████_164410, 概要表 2.6.5.12P

ヒト肝ミクロソームを用い、2% ウシ血清アルブミン (BSA) の存在下または非存在下で、アブロシチニブ (1~100 $\mu\text{mol/L}$) が UGT 分子種 (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7) を阻害する可能性を *in vitro* で評価した。典型基質として、 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) を用いた。

アブロシチニブは、BSA の有無にかかわらず検討した UGT 分子種のいずれにも阻害作用を示さず、 IC_{50} 値は 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

上記の *in vitro* 試験結果およびヒトにアブロシチニブ 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における非結合型 C_{max} (1.3 $\mu\text{mol/L}$) に基づくと、臨床で想定される濃度のアブロシチニブが UGT を介した臨床的相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

健康女性被験者に、UGT および SULT の基質であるエチニルエストラジオールとアブロシチニブを併用投与したとき (B7451016 試験), エチニルエストラジオールの AUC_{inf} または C_{max} の変化は 19% 以下であり (2.7.2.2.2.4.1 項), UGT の阻害による薬物相互作用の可能性は低いと考えられた⁹。この結果に基づき、UGT の基質を用いたさらなる臨床評価を行う必要はないと判断した。

7.2.1.2. M1, M2, M4

報告書番号 PF-06471658_██████████_104028, PF-07055087_██████████_094148,
PF-07054874_██████████_111113, 概要表 2.6.5.12P

ヒト肝ミクロソームを用い、2% BSA の存在下または非存在下で、M1、M2 および M4 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) がヒト UGT 分子種 (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 および UGT2B15) を阻害する可能性を *in vitro* で評価した。典型基質として、 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), ジドブジン (UGT2B7) およびオキサゼパム (UGT2B15) を用いた。

M1, M2 および M4 は、検討した UGT 分子種のいずれにも阻害作用を示さず、 IC_{50} 値は 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

上記の *in vitro* 試験結果およびヒトにアプロシチニブ 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における M1, M2 および M4 の非結合型 C_{max} (それぞれ 0.36, 0.35, 0.95 $\mu\text{mol/L}$) に基づくと、臨床で想定される濃度の M1, M2 および M4 が UGT を介した臨床的相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

概して、M1, M2 および M4 による UGT を介した相互作用の可能性は低く、アプロシチニブによる薬物相互作用リスクを上回らないと考えられた。

7.2.2. SULT 阻害

7.2.2.1. アプロシチニブ

報告書番号 PF-04965842-XXXXXXXXXX_113112, 概要表 2.6.5.12Q

ヒト肝サイトゾルを用い、アプロシチニブ (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) が SULT1E1, SULT1A1 および SULT2A1 を阻害する可能性を *in vitro* で評価した。典型基質として、エチニルエストラジオール (SULT1E1, SULT1A1, SULT2A1) を用いた。

アプロシチニブは、検討した SULT 分子種のいずれにも阻害作用を示さず、 IC_{50} 値は 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

上記の *in vitro* 試験結果およびヒトにアプロシチニブ 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における非結合型 C_{max} (1.3 $\mu\text{mol/L}$) に基づくと、臨床で想定される濃度のアプロシチニブが SULT を介した臨床的相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

健康女性被験者に、UGT および SULT の基質であるエチニルエストラジオールとアプロシチニブを併用投与したとき (B7451016 試験), エチニルエストラジオールの AUC_{inf} または C_{max} の変化は 19% 以下であり (2.7.2.2.4.1 項), SULT の阻害による薬物相互作用の可能性は低いと考えられた⁹。この結果に基づき、SULT の基質を用いたさらなる臨床評価を行う必要はないと判断した。

7.3. トランスポーターを介した薬物相互作用

7.3.1. 消化管排出トランスポーター阻害

7.3.1.1. アプロシチニブ

報告書番号 PF-04965842-XXXXXXXXXX_143320, PF-04965842-XXXXXXXXXX_024506,
概要表 2.6.5.12T, 2.6.5.15A, 2.6.5.15B

排出トランスポーターに対するアプロシチニブの阻害能を *in vitro* 輸送系で評価した。P-gp の典型基質および陽性対照としてそれぞれジゴキシン (10 $\mu\text{mol/L}$) および PSC833 (10 $\mu\text{mol/L}$) を用いて、P-gp を発現させた MDCKII 細胞における P-gp を介したジゴキシン輸送に対するアプロシチニブ (0.6~400 $\mu\text{mol/L}$) の影響を検討した (報告書番号 PF-04965842-XXXXXXXXXX_143320)。また、BCRP の典型基質および陽性対照としてそれぞれロスバスタチン (0.2 $\mu\text{mol/L}$) および Ko143 (10 $\mu\text{mol/L}$) を用いて、BCRP を発現させた HEK293 細胞におけるロスバスタチン取り込みに対するアプロシチニブ (0.095~300 $\mu\text{mol/L}$) の影響を検討した (報告書番号 PF-04965842-XXXXXXXXXX_024506)。

アブロシチニブは P-gp を介したジゴキシンの双方向輸送および BCRP を介したロスバスタチンの取り込みを濃度依存的に阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ $100.3 \mu\text{mol/L}$ および $9.8 \mu\text{mol/L}$ であった。これらの試験で用いた基質濃度は K_m 値より明らかに小さく、P-gp および BCRP に対する K_i 値はいずれも IC_{50} 値と等しいとした（概要表 2.6.5.12T）。

上記の *in vitro* 試験結果および臨床で想定される消化管中濃度（ $200 \text{ mg}/250 \text{ mL} = 2.47 \text{ mmol/L}$ ）に基づくと、消化管においてアブロシチニブが P-gp および BCRP を阻害する可能性が考えられた（概要表 2.6.5.15A, 2.6.5.15B）。また、ヒトにアブロシチニブ 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における非結合型 C_{max} （ $1.3 \mu\text{mol/L}$ ）に基づくと、臨床で想定される濃度のアブロシチニブが消化管以外において BCRP を阻害する可能性が考えられた（概要表 2.6.5.15B）。なお、アブロシチニブが消化管以外において P-gp を阻害する可能性は低いと考えられた（概要表 2.6.5.15B）。

以上の結果に基づき、P-gp の典型基質（ダビガトラン、B7451026 試験）、BCRP の典型基質（ロスバスタチン、B7451033 試験）を用いた臨床薬物相互作用試験を実施した。B7451026 試験において、アブロシチニブはダビガトランの AUC_{inf} を約 53%、 C_{max} を約 40% 増加させたことから、アブロシチニブは P-gp を阻害することが示された（2.7.2.2.4.3 項）。一方、B7451033 試験では、アブロシチニブはロスバスタチン（BCRP 典型基質）の曝露量を変化させなかった（2.7.2.2.4.4 項）。

7.3.1.2. M1, M2, M4

報告書番号 PF-04965842-XXXXXXXXXX-095512, 概要表 2.6.5.12T, 2.6.5.15C~2.6.5.15E

排出トランスポーターに対する M1, M2 および M4 の阻害能を *in vitro* 輸送系で評価した。P-gp の典型基質および陽性対照としてそれぞれジゴキシシン（ $10 \mu\text{mol/L}$ ）および PSC833（ $5 \mu\text{mol/L}$ ）を用いて、P-gp を発現させた MDCKII 細胞における P-gp を介したジゴキシシン輸送に対する M1, M2 および M4（ $0.018 \sim 300 \mu\text{mol/L}$ ）の影響を検討した。また、BCRP の典型基質および陽性対照としてそれぞれロスバスタチン（ $0.2 \mu\text{mol/L}$ ）および Ko143（ $4 \mu\text{mol/L}$ ）を用いて、BCRP を発現させた HEK293 細胞におけるロスバスタチン取り込みに対する M1, M2 および M4（ $0.018 \sim 300 \mu\text{mol/L}$ ）の影響を検討した。

M1, M2 および M4 は P-gp を介したジゴキシシンの双方向輸送を阻害せず、 IC_{50} 値は $300 \mu\text{mol/L}$ 超であった。M1, M2 および M4 は BCRP を介したロスバスタチンの取り込みを濃度依存的に阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 44.9 , $79.0 \mu\text{mol/L}$ および $61.6 \mu\text{mol/L}$ であった。これらの試験で用いた基質濃度は K_m 値より明らかに小さく、P-gp および BCRP に対する K_i 値はいずれも IC_{50} 値と等しいとした（概要表 2.6.5.12T）。

上記の *in vitro* 試験結果およびヒトにアブロシチニブ 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における M1, M2 および M4 の非結合型 C_{max} （それぞれ 0.36 , 0.35 , $0.95 \mu\text{mol/L}$ ）に基づくと、臨床で想定される濃度の M1, M2 および M4 が P-gp または BCRP を阻害する可能性は低いと考えられた（概要表 2.6.5.15C~2.6.5.15E）。

7.3.2. 肝排出トランスポーター阻害

7.3.2.1. アブロシチニブ

報告書番号 Pfizer-76-XXXXXXXXXX, 概要表 2.6.5.12T

肝排出トランスポーターに対するアブロシチニブ (0.82~200 $\mu\text{mol/L}$) の阻害能を BSEP を発現させた HEK293 細胞および Hi5 細胞を用いた *in vitro* 輸送系で検討した。BSEP の典型基質および陽性対照としてそれぞれ [^3H] タウロコール酸 (0.2 $\mu\text{mol/L}$ または 2 $\mu\text{mol/L}$) およびシクロスポリン A (10 $\mu\text{mol/L}$) を用いた。

アブロシチニブは BSEP を阻害せず、 IC_{50} 値は 200 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。試験で用いた基質濃度は K_m 値より明らかに小さく、BSEP に対する K_i 値はいずれも IC_{50} 値と等しいとした (概要表 2.6.5.12T)。

上記の *in vitro* 試験結果およびヒトにアブロシチニブ 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における非結合型 C_{max} (1.3 $\mu\text{mol/L}$) に基づくと、臨床で想定される濃度のアブロシチニブが BSEP を阻害する可能性は低いと考えられた。

7.3.3. 肝取り込みトランスポーター阻害

7.3.3.1. アブロシチニブ

報告書番号 PF-04965842-XXXXXXXXXX-110115, PF-04965842-XXXXXXXXXX-024506,
概要表 2.6.5.12T, 2.6.5.15A, 2.6.5.15B

肝取り込みトランスポーターに対するアブロシチニブ (約 0.1~300 $\mu\text{mol/L}$) の阻害能を OATP1B1, OATP1B3 および OCT1 を発現させた HEK293 細胞を用いた *in vitro* 輸送系で検討した。OATP1B1 および OATP1B3 の典型基質としてロスバスタチン (0.5 $\mu\text{mol/L}$) を、OCT1 の典型基質として [^{14}C] メトホルミン (20 $\mu\text{mol/L}$) を用いた。OATP1B1 および OATP1B3 ならびに OCT1 に対する陽性対照としてそれぞれ Rifamycin SV (300 $\mu\text{mol/L}$) ならびにキニジン (500 $\mu\text{mol/L}$) を用いた。

アブロシチニブは OATP1B1 および OATP1B3 を阻害せず、 IC_{50} 値はいずれも 300 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。一方、アブロシチニブは OCT1 を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} 値は 44.2 $\mu\text{mol/L}$ であった。これらの試験で用いた基質濃度は K_m 値より明らかに小さく、OATP1B1, OATP1B3 および OCT1 に対する K_i 値はいずれも IC_{50} 値と等しいとした (概要表 2.6.5.12T)。

ヒトにアブロシチニブ 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における $[I]_{\text{u,inlet,max}}$ は 9.1 $\mu\text{mol/L}$ と見積もられ、臨床で想定される濃度のアブロシチニブが OATP1B1 および OATP1B3 を阻害する可能性は低いと考えられた (概要表 2.6.5.15A, 2.6.5.15B)。

7.3.3.2. M1, M2, M4

報告書番号 PF-04965842-XXXXXXXXXX-095512, 概要表 2.6.5.12T, 2.6.5.15C~2.6.5.15E

肝取り込みトランスポーターに対する M1, M2 および M4 (0.018~300 $\mu\text{mol/L}$) の阻害能を OATP1B1, OATP1B3 および OCT1 を発現させた HEK293 細胞を用いた *in vitro* 輸送系で検討した。OATP1B1 および OATP1B3 の典型基質としてロスバスタチン (0.5 $\mu\text{mol/L}$) を、OCT1 の典型基質として [^{14}C] メトホルミン (20 $\mu\text{mol/L}$) を用いた。OATP1B1 および OATP1B3 ならびに OCT1

に対する陽性対照としてそれぞれ Rifamycin SV (20 $\mu\text{mol/L}$) ならびにキニジン (500 $\mu\text{mol/L}$) を用いた。

M2 および M4 は OATP1B1 および OATP1B3 を阻害せず、 IC_{50} 値はいずれも 300 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。一方、M2 および M4 は OCT1 を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 149.4 $\mu\text{mol/L}$ および 130.4 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、M1 は OATP1B1、OATP1B3 および OCT1 を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 208.9, 279.5 $\mu\text{mol/L}$ および 223.2 $\mu\text{mol/L}$ であった。これらの試験で用いた基質濃度は K_m 値より明らかに小さく、OATP1B1、OATP1B3 および OCT1 に対する K_i 値はいずれも IC_{50} 値と等しいとした (概要表 2.6.5.12T)。

上記の *in vitro* 試験結果およびヒトにアプロシチニブ 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における M1, M2 および M4 の非結合型 C_{max} (それぞれ 0.36, 0.35, 0.95 $\mu\text{mol/L}$) に基づくと、臨床で想定される濃度の M1, M2 および M4 が OATP1B1 および OATP1B3 を阻害する可能性は低いと考えられた (概要表 2.6.5.15C~2.6.5.15E)。

7.3.4. 腎トランスポーター阻害

7.3.4.1. アプロシチニブ

報告書番号 PF-04965842-XXXXXXXXXX 110115, PF-04965842-XXXXXXXXXX 024506,
概要表 2.6.5.12T, 2.6.5.15A, 2.6.5.15B

腎トランスポーターに対するアプロシチニブ (約 0.07~300 $\mu\text{mol/L}$) の阻害能を OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 および MATE2K を発現させた HEK293 細胞を用いた *in vitro* 輸送系で検討した。OAT1 および OAT3 ならびに OCT2, MATE1 および MATE2K の典型基質としてそれぞれパラアミノ馬尿酸 (2.0 $\mu\text{mol/L}$) およびエストロン-3-硫酸 (0.2 $\mu\text{mol/L}$) ならびにメトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$) を用いた。OAT1, OAT3 および OCT2 ならびに MATE1 および MATE2K に対する陽性対照としてそれぞれプロベネシド (1000 $\mu\text{mol/L}$) およびキニジン (500 $\mu\text{mol/L}$) ならびにシメチジン (500 $\mu\text{mol/L}$) を用いた。

アプロシチニブは OAT1 および OCT2 を阻害しなかった (IC_{50} 値: 300 $\mu\text{mol/L}$ 超)。一方、アプロシチニブは OAT3, MATE1 および MATE2K を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 26.0, 5.5 $\mu\text{mol/L}$ および 10.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。これらの試験で用いた基質濃度は K_m 値より明らかに小さく、OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 および MATE2K に対する K_i 値はいずれも IC_{50} 値と等しいとした (概要表 2.6.5.12T)。

上記の *in vitro* 試験結果およびヒトにアプロシチニブ 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における非結合型 C_{max} (1.3 $\mu\text{mol/L}$) に基づくと、臨床で想定される濃度のアプロシチニブが MATE1 および MATE2K を阻害する可能性が考えられた (概要表 2.6.5.15A, 2.6.5.15B)。欧州医薬品庁ガイドライン (EMA 2013) ⁷ の基準を用いた場合には、臨床で想定される濃度のアプロシチニブが OAT3 を阻害する可能性が考えられた (概要表 2.6.5.15B)。なお、アプロシチニブが OAT1 および OCT2 を阻害する可能性は低いと考えられた (概要表 2.6.5.15B)。

以上の結果に基づき、OAT3 の基質 (ロスバスタチン, B7451033 試験) および MATE1/2K の典型基質 (メトホルミン, B7451034 試験) を用いた臨床薬物相互作用試験を実施した。B7451033

試験および B7451034 試験では、アプロシチニブはロスバスタチン (OAT3 の基質) またはメトホルミン (MATE1/2K の典型基質) の曝露量を変化させなかった (2.7.2.2.2.4.4, 2.7.2.2.2.4.5 項)。

7.3.4.2. M1, M2, M4

報告書番号 PF-04965842_ [REDACTED] 095512, 概要表 2.6.5.12T, 2.6.5.15C~2.6.5.15E

腎トランスポーターに対する M1, M2 および M4 (0.14~300 $\mu\text{mol/L}$) の阻害能を OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 および MATE2K を発現させた HEK293 細胞を用いた *in vitro* 輸送系で検討した。OAT1 および OAT3 ならびに OCT2, MATE1 または MATE2K の典型基質としてそれぞれパラアミノ馬尿酸 (0.5 $\mu\text{mol/L}$) およびエストロン-3-硫酸 (0.2 $\mu\text{mol/L}$) ならびにメトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$ または 25 $\mu\text{mol/L}$) を用いた。OAT1, OAT3 および OCT2 ならびに MATE1 および MATE2K に対する陽性対照としてそれぞれプロベネシド (1000 $\mu\text{mol/L}$) およびキニジン (1000 $\mu\text{mol/L}$) ならびにシメチジン (1000 $\mu\text{mol/L}$) を用いた。

M1, M2 および M4 は OAT1 および OCT2 を阻害しなかった (IC_{50} 値 : 300 $\mu\text{mol/L}$ 超)。一方, M1, M2 および M4 は OAT3, MATE1 および MATE2K を濃度依存的に阻害し, IC_{50} 値はそれぞれ 44.6~61.3, 54.4~111.3 $\mu\text{mol/L}$ および 50.8~121.4 $\mu\text{mol/L}$ であった。これらの試験で用いた基質濃度は K_m 値より明らかに小さく, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 および MATE2K に対する K_i 値はいずれも IC_{50} 値と等しいと見積もられた (概要表 2.6.5.12T)。

上記の *in vitro* 試験結果およびヒトにアプロシチニブ 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における M1, M2 および M4 の非結合型 C_{max} (それぞれ 0.36, 0.35, 0.95 $\mu\text{mol/L}$) に基づくと, 臨床で想定される濃度の M1, M2 および M4 がこれらのトランスポーターを阻害する可能性は低いと考えられた (概要表 2.6.5.15C~2.6.5.15E)。

なお, 2.6.4.3.3.1, 2.6.4.4.2, 2.6.4.6.4.2 項および 2.6.4.7.3 項で評価したアプロシチニブならびに代謝物 M1, M2 および M4 のトランスポーターに対する基質性および阻害能の結果を Table 16 および Table 17 にまとめて示す。

Table 16. アプロシチニブのトランスポーターに対する基質性および阻害能

トランスポーター	機能	基質性	濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)	報告書番号
P-gp	排出	なる	0.6~400	100.3	PF-04965842_ [REDACTED] 125532
BCRP		なる	0.1~300	9.8	PF-04965842_ [REDACTED] 143320
					PFIZP3R1S2 [REDACTED] 024506
OATP1B1	肝取り込み	ならない	0.1~300	>300	PF-04965842_ [REDACTED] 032302
OATP1B3		ならない	0.1~300	>300	PF-04965842_ [REDACTED] 110115
OCT1		--	0.1~300	44.2	PF-04965842_ [REDACTED] 024506
OCT2	腎取り込み	--	0.07~300	>300	PF-04965842_ [REDACTED] 110115
OAT1		--	0.07~300	>300	PF-04965842_ [REDACTED] 024506
OAT3		--	0.07~300	26.0	PF-04965842_ [REDACTED] 024506
MATE1	腎（尿中	--	0.07~300	5.5	PF-04965842_ [REDACTED] 110115
MATE2K	排出）	--	0.07~300	10.7	PF-04965842_ [REDACTED] 110115
BSEP	肝排出	--	0.82~200	>200	Pfizer-76- [REDACTED]

-- : 評価せず

Table 17. M1, M2 および M4 のトランスポーターに対する基質性および阻害能

トランスポーター	機能	M1		M2		M4	
		基質性	IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)	基質性	IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)	基質性	IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)
P-gp	排出	--	>300	--	>300	--	>300
BCRP		--	45	--	79	--	62
OATP1B1	肝取り込み	--	209	--	>300	--	>300
OATP1B3		--	280	--	>300	--	>300
OCT1		--	223	--	149	--	130
OCT2	腎取り込み	ならない	>300	ならない	>300	ならない	>300
OAT1		ならない	>300	ならない	>300	ならない	>300
OAT3		なる	56	なる	45	なる	61
MATE1	腎（尿中排	ならない	55	ならない	54	ならない	111
MATE2K	出）	ならない	121	ならない	121	ならない	51
BSEP	肝排出	--	--	--	--	--	--

-- : 評価せず

基質性の評価：報告書番号 PF-04965842_ [REDACTED] 023055

阻害能の評価：報告書番号 PF-04965842_ [REDACTED] 095512

8. その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

9. 考察及び結論

アブロシチニブおよびその酸化代謝物 M1, M2 および M4 の薬物動態プロファイルについて、広範な *in vitro* および *in vivo* 試験で検討した。当初, M1 はアブロシチニブの単回投与後の主代謝物 (11%) であると考えられたが, 反復投与後の定常状態における薬物動態を検討した結果, M1 は 10%未満であることが明らかになった。これらの代謝物は, ヒト特異的な代謝物ではなく, ヒトにおける血中主代謝物 (10%超) である M2 および M4 については, 反復投与毒性試験, がん原性試験および生殖発生毒性試験を含む非臨床安全性試験に用いられた動物種であるラットにおいて, 安全性評価に十分な曝露量が得られた。代謝物の活性への寄与を評価したところ, M2 の活性成分への寄与率はアブロシチニブの約 50%であった。一方, M4 は薬理活性を示さなかった。M1 は薬理活性を示したが, 活性成分への寄与率はアブロシチニブの 25%未満であった。M1 の薬物動態プロファイルについてもアブロシチニブの体内動態および薬物相互作用の可能性について理解するのに有用であると考え, M2 および M4 に加えて得られた M1 の薬物動態プロファイルも含めて考察した。

アブロシチニブの経口バイオアベイラビリティはラット, カニクイザルおよびヒトでそれぞれ約 96%, 約 10%および約 60%であった。ラットおよびサルにアブロシチニブを反復経口投与した毒性試験において, アブロシチニブの C_{max} および AUC は, 用量の増加に伴い増加した。ラットおよびサルにおいて, 曝露量の性差および反復投与後の蓄積性は認められなかった。

In vitro において, アブロシチニブは P-gp および BCRP の基質となることが示されたが, ヒトにおける経口吸収率は 90%超であり, 膜透過は主として受動拡散によるものと考えられた。このことから, 消化管吸収における排出トランスポーターの寄与は小さいと考えられた。

[^{14}C]アブロシチニブを有色ラットに単回経口投与したところ, 放射能は迅速に組織および体液に広く分布し, ブドウ膜, 肝臓, 腎臓, 副腎および唾液腺で高い放射能濃度を示した。アブロシチニブの中樞神経系組織への分布は限定的であり, 排出トランスポーターの基質となることと符合していた。[^{14}C]アブロシチニブ由来放射能のメラニン含有組織 (ブドウ膜, 眼球, 有色素皮膚など) への分布は, 塩基性薬物によくみられるメラニン親和性と符合していたが, 一般的に毒性的意義は乏しいと考えられている。これは, 有色ラットにアブロシチニブを投与したときに眼毒性が認められなかったことにより裏付けられた。

アブロシチニブの血漿タンパク結合率は低度から中等度で, 種差が認められた。M1, M2 および M4 の血漿タンパク結合率は, アブロシチニブよりも低かった。アブロシチニブおよびその代謝物は赤血球と血漿にほぼ均等に分布した。ヒトにアブロシチニブを反復経口投与したときの定常状態におけるアブロシチニブの分布容積は約 1.2 L/kg であった。

ヒトにおけるアブロシチニブの全血ベースの全身クリアランスは約 12.1 mL/min/kg であった。ヒトに[^{14}C]アブロシチニブを単回投与したマスバランス試験では, 血中に最も多く認められた薬物由来物質は未変化体 (26%) で, そのほかに未変化体より極性の高い 3 種類の一水酸化体 (M1, M2 および M4 : いずれも 10%超) が同定された。さらに反復投与後の定常状態における曝露量を検討したところ, M2 および M4 が血中の主代謝物 (10%超) として同定された。

In vitro および *in vivo* における代謝物の評価から, アブロシチニブの代謝には P450 による酸化が関与しており, CYP2C19 (約 50%), CYP2C9 (30%) および CYP3A4 (11%) による代謝がア

アブロシチニブの主な消失経路であると考えられた。アブロシチニブの消失機序における代謝の寄与は 84.4%であったが、M1, M2 および M4 の消失機序における代謝の寄与は小さく 2.5%~20%であった。

マウス, ラットおよびヒトにおける未変化体の尿中排泄はわずかであったが、M1, M2 および M4 の主な排泄経路は尿中排泄であった。また、授乳中の雌ラットにアブロシチニブを投与したところ、乳汁中排泄が認められた。

アブロシチニブは CYP2C19, CYP2C9 および CYP3A4 の基質となり、これらの阻害薬ならびに P450 誘導薬による薬物相互作用を受ける可能性が示唆された。フルボキサミン (強い CYP2C19 阻害薬かつ中等度の CYP3A 阻害薬) またはフルコナゾール (強い CYP2C19 阻害薬, 中等度の CYP2C9 および CYP3A 阻害薬) あるいはリファンピシン (CYP2C19, CYP2C9 および CYP3A4 の強い誘導薬) と併用投与した臨床試験において、アブロシチニブの曝露量が変化した。

アブロシチニブ, M1, M2 および M4 は検討した P450 分子種に対して競合的阻害作用を示さなかったが、CYP3A, CYP2C19 または CYP2D6 に対して弱い時間依存的阻害作用を示した。アブロシチニブは CYP3A4 および CYP2B6 に対して弱い誘導作用を示したが、M1, M2 および M4 の P450 誘導能はアブロシチニブの誘導能を下回っていた。ミダゾラム (CYP3A の典型基質) を併用した臨床試験では、アブロシチニブによりミダゾラムの曝露量は大きく変化せず、アブロシチニブが CYP3A を阻害または誘導することにより薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。In vitro におけるアブロシチニブの代謝物のこれらの P450 阻害または誘導の程度はいずれも弱かったこと、ミダゾラムを併用した臨床試験でアブロシチニブはミダゾラムの曝露量を大きく変化させなかったことから、アブロシチニブ, M1, M2 および M4 が臨床においてこれらの P450 を阻害または誘導することにより薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

アブロシチニブならびに M1, M2 および M4 は検討した UGT 分子種に対して阻害作用を示さなかった。また、アブロシチニブは検討した SULT 分子種に対して阻害作用を示さなかった。UGT および SULT の基質であるエチニルエストラジオールを併用した臨床試験結果から、アブロシチニブまたはその代謝物が UGT または SULT を阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

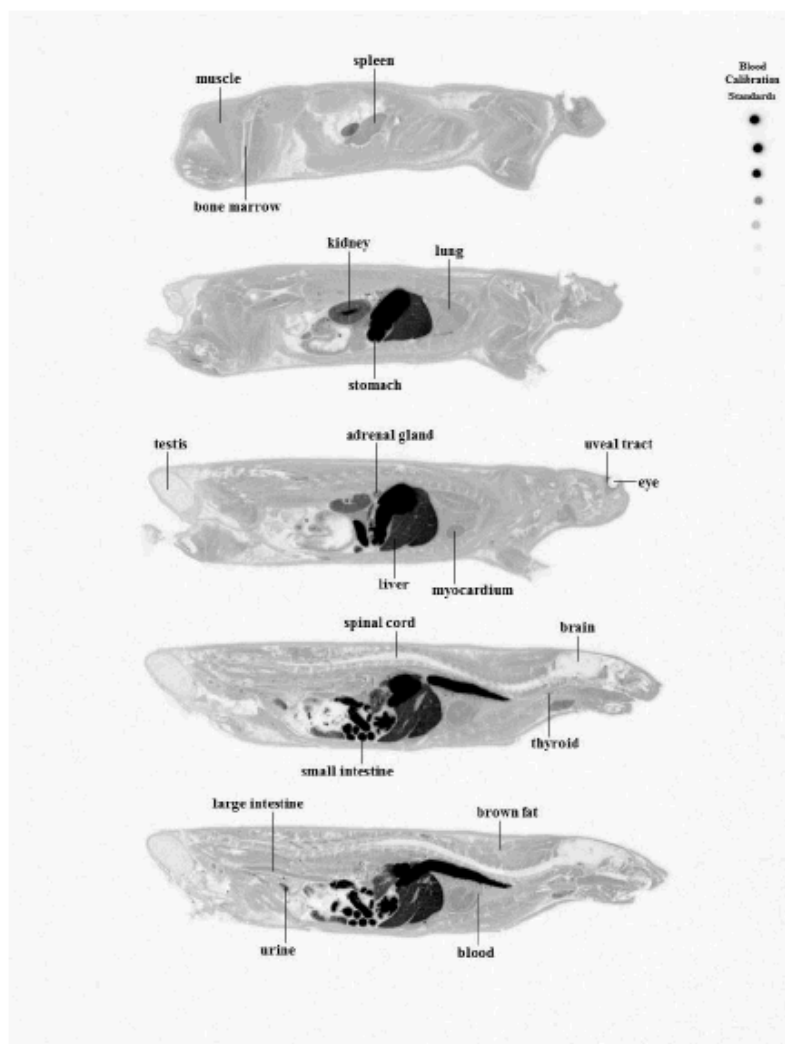
アブロシチニブは OATP1B1 および OATP1B3 の基質とはならず、これらのトランスポーターに対して阻害作用を示さなかった。アブロシチニブは OAT1, OCT2 および BSEP に対して阻害作用を示さなかったが、OAT3, P-gp, BCRP, MATE1 および MATE2K に対して阻害作用を示した。ダビガトラン (P-gp の典型基質) を併用投与した臨床試験では、ダビガトランの曝露量が増加したことから、アブロシチニブは P-gp を阻害する可能性が示された。ロスバスタチン (BCRP および OAT3 の基質) およびメトホルミン (OCT2 および MATE 1/2K の典型基質) と併用した臨床試験では、これらの曝露量は変化しなかった。

M1, M2 および M4 は MATE1, MATE2K, OAT1 および OCT2 の基質とはならなかったが、OAT3 の基質となった。プロベネシド (OAT3 典型阻害薬) を併用投与した臨床試験では、アブロシチニブの曝露量は変化しなかったが、M1, M2 および M4 の曝露量が増加した。一方、M1, M2 および M4 がトランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

10. 図表

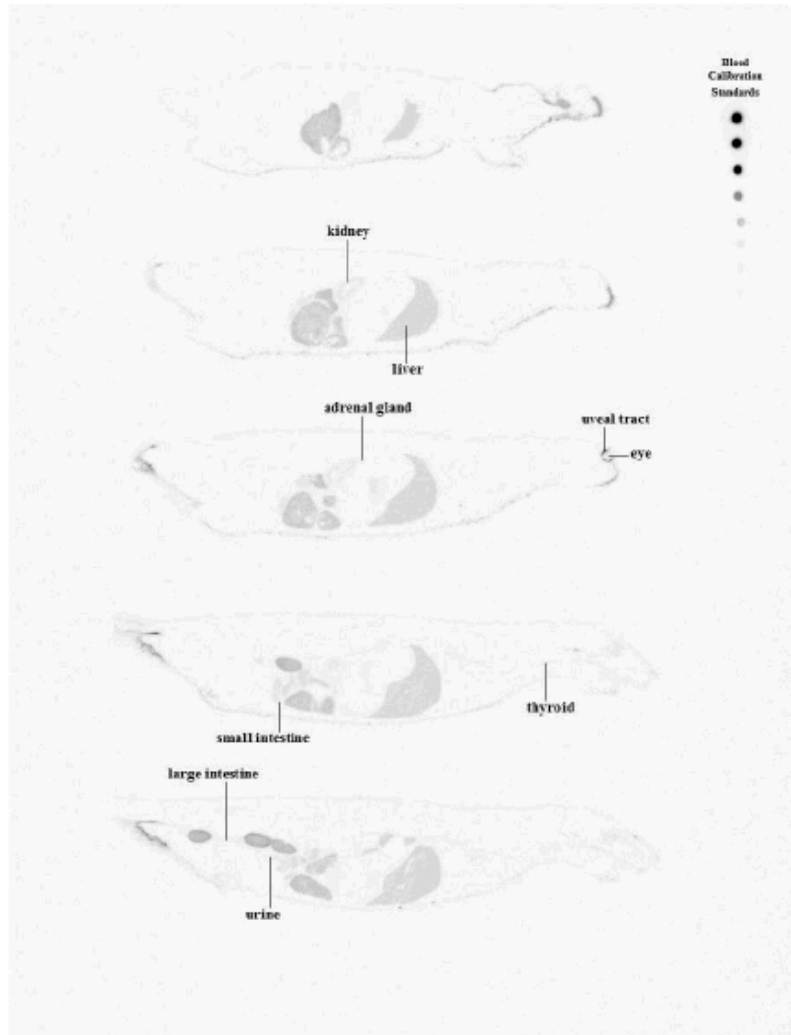
図は、本文中の該当箇所に記載し、試験報告書を出典とする図は本項に記載した。表は、本文中の該当箇所または薬物動態試験概要表（2.6.5 項）に記載し、概要表を参照する場合は、参照箇所を本文中に示した。

Figure 5. 雄 Long-Evans ラットに ^{14}C abrocitinib 10 mg/kg を単回経口投与したときの組織分布（投与後 0.25 時間）



(出典：報告書番号 8385213, Figure 2)

Figure 6. 雄 Long-Evans ラットに ^{14}C]abrocitinib 10 mg/kg を単回経口投与したときの組織分布 (投与後 24 時間)



(出典：報告書番号 8385213, Figure 8)

Figure 7. 雄 Long-Evans ラットに $[^{14}\text{C}]$ abrocitinib 10 mg/kg を単回経口投与したときの組織分布 (投与後 672 時間)



(出典：報告書番号 [8385213](#), Figure 13)

11. 参考文献

- ¹ Leblanc B, Jezequel S, Davies T, et al. Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 1998;28(2):124-32.
- ² Gao H, Deng S, and Obach RS. A simple liquid chromatography-tandem mass spectrometry method to determine relative plasma exposures of drug metabolites across species for metabolite safety assessment. *Drug Metab Dispos* 2010;38(12): 2147-56.
- ³ Gao H, Jacobs A, White RE, et al. Meeting report: metabolites in safety testing (MIST) symposium-safety assessment of human metabolites: what's really necessary to ascertain exposure coverage in safety tests? *AAPS J* 2013;15(4): 970-3.
- ⁴ Leclercq L, Cuyckens F, Mannens GS, et al. Which human metabolites have we MIST? Retrospective analysis, practical aspects, and perspectives for metabolite identification and quantification in pharmaceutical development. *Chem Res Toxicol* 2009;22(2):280-93.
- ⁵ 厚生労働省「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号
- ⁶ In Vitro Drug Interaction Studies. Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-mediated Drug Interactions. In: Guidance for Industry. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2020
- ⁷ Guideline on the investigation of drug interactions. In: European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2, 21 June 2012.
- ⁸ Fahmi OA, Shebley M, Palamanda J, et al. Evaluation of CYP2B6 Induction and Prediction of Clinical Drug-Drug Interactions: Considerations from the IQ Consortium Induction Working Group-An Industry Perspective. *Drug Metab Dispos* 2016;44(10):1720-30.
- ⁹ 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	3
2.6.5.2A	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORTS, NONCLINICAL.....	8
2.6.5.2B	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORTS: SUMMARY OF VALIDATION PARAMETERS.....	9
2.6.5.2C	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORTS: SUMMARY OF PHARMACOKINETIC AND TOXICOKINETIC STUDIES AND ASSOCIATED ANALYTICAL METHODS.....	10
2.6.5.3	PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE.....	12
2.6.5.4	PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER REPEATED DOSES	14
2.6.5.5	PHARMACOKINETICS: ORGAN DISTRIBUTION.....	15
2.6.5.6	PHARMACOKINETICS: IN VITRO PLASMA PROTEIN BINDING.....	16
2.6.5.7	PHARMACOKINETICS: STUDY IN PREGNANT OR NURSING ANIMALS (EXCRETION INTO MILK).....	17
2.6.5.8	PHARMACOKINETICS: IN VITRO RED BLOOD CELL DISTRIBUTION	18
2.6.5.9A	PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO, MOUSE	19
2.6.5.9B	PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO, RAT AND MONKEY	20
2.6.5.9C	PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO, HUMAN	21
2.6.5.9D	PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO, HUMAN	22
2.6.5.10A	PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO	23
2.6.5.10B	PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO, CYP ENZYME PHENOTYPING.....	24
2.6.5.10C	PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO, CYP ENZYME PHENOTYPING.....	25
2.6.5.10D	PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO, CYP ENZYME PHENOTYPING.....	26
2.6.5.11A	PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAY, CIRCULATING METABOLITES	27
2.6.5.11B	PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAY, CIRCULATING AND EXCRETORY METABOLITES.....	28
2.6.5.12A	PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF CYP ENZYMES BY ABROCITINIB	29
2.6.5.12B	PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF CYP ENZYMES BY M1	30
2.6.5.12C	PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF CYP ENZYMES BY M2	31
2.6.5.12D	PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF CYP ENZYMES BY M4	32
2.6.5.12E	PHARMACOKINETICS: TIME-DEPENDENT INHIBITION OF CYP ENZYMES BY ABROCITINIB	33
2.6.5.12F	PHARMACOKINETICS: TIME-DEPENDENT INHIBITION OF CYP ENZYMES BY M1.....	34

2.6.5.12G	PHARMACOKINETICS: TIME-DEPENDENT INHIBITION OF CYP ENZYMES BY M2.....	35
2.6.5.12H	PHARMACOKINETICS: TIME-DEPENDENT INHIBITION OF CYP ENZYMES BY M4.....	36
2.6.5.12I	PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (CYP3A4, CYP2B6, AND CYP1A2) BY ABROCITINIB	37
2.6.5.12J	PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (CYP2C8, CYP2C9, AND CYP2C19) BY ABROCITINIB	38
2.6.5.12K	PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (ENZYME KINETICS) BY ABROCITINIB	39
2.6.5.12L	PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (CYP3A4, CYP2B6, AND CYP1A2) BY M1	40
2.6.5.12M	PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (CYP3A4, CYP2B6, AND CYP1A2) BY M2	42
2.6.5.12N	PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (CYP3A4, CYP2B6, AND CYP1A2) BY M4	44
2.6.5.12O	PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (ENZYME KINETICS) BY M1 & M2.....	46
2.6.5.12P	PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF UGT ENZYMES	47
2.6.5.12Q	PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF SULT ENZYMES	49
2.6.5.12R	PHARMACOKINETICS: TRANSPORTER SUBSTRATE ASSESSMENT	50
2.6.5.12S	PHARMACOKINETICS: TRANSPORTER SUBSTRATE ASSESSMENT OF M1, M2, AND M4	51
2.6.5.12T	PHARMACOKINETICS: TRANSPORTER INHIBITION.....	52
2.6.5.13	PHARMACOKINETICS: EXCRETION, HUMAN	55
2.6.5.14	PHARMACOKINETICS: EXCRETION INTO BILE	56
2.6.5.15A	PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION (FDA)	57
2.6.5.15B	PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION (EMA)	58
2.6.5.15C	PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION (FDA & EMA)	59
2.6.5.15D	PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION (FDA & EMA)	60
2.6.5.15E	PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION (FDA & EMA)	61
2.6.5.16	PHARMACOKINETICS: OTHER.....	62

2.6.5.1 PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Articles: Abrocitinib, M1, M2, and M4

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number
Analytical Methods and Validation				
LC-MS/MS	Mouse Plasma	NA	Covance Labs, Madison, WI	8384380
	Rat Plasma	NA	Covance Labs, Madison, WI	8275028
	Rat Plasma	NA	Covance Labs, Madison, WI	8275028 Addendum No. 1
	Rat Plasma	NA	Covance Labs, Madison, WI	8275028 Addendum No. 2
	Rabbit Plasma	NA	Covance Labs, Madison, WI	8296860
	Monkey Plasma	NA	Covance Labs, Madison, WI	8275029
Absorption (Pharmacokinetics and Toxicokinetics)				
Single-Dose Pharmacokinetics	Male Rats, (Sprague-Dawley, Wistar Han)	Oral & IV	BioDuro, Inc, Shanghai, China Pfizer, Inc	PF-04965842-██████████_123752
	Male and Female Monkeys, (Cynomolgus)	Oral & IV	Pfizer, Inc	██████████_MA052 ^a
	Male Minipigs, (Göttingen)	IV	Covance Labs, Madison, WI	PF-04965842-██████████_125630
Repeat-Dose Pharmacokinetics	Male and Female Rats, (Wistar Han)	Oral	Covance Labs, Madison, WI	8439720
Repeat-Dose Toxicokinetics				
1-Month Repeat-Dose Toxicokinetics	Male and Female Rats (Wistar Han)	Oral	Pfizer, Inc	██████████_GR318
	Male and Female Monkeys (Cynomolgus)	Oral	Pfizer, Inc	██████████_GR319
Distribution				
In Vitro Distribution				
PPB of Abrocitinib	Rat, Monkey, and Human plasma	In Vitro	HD Biosciences, China	ADME-20██████████-001-0021
	Mouse and Rabbit plasma	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-04965842-██████████_145025
PPB of M1	Mouse, Rat, Rabbit, Monkey and Human Plasma	In Vitro	YBS, Sandwich, UK	YDP/067/273
PPB of M2	Mouse, Rat, Rabbit, Monkey and Human Plasma	In Vitro	YBS, Sandwich, UK	YDP/067/275
PPB of M4	Mouse, Rat, Rabbit, Monkey and Human Plasma	In Vitro	YBS, Sandwich, UK	YDP/067/274
B/P Partitioning of Abrocitinib	Mouse, Rat, Rabbit, Monkey and Human Whole Blood	In Vitro	YBS, Sandwich, UK	YDP/067/154

2.6.5.1 PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Articles: Abrocitinib, M1, M2, and M4

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number
B/P Partitioning of M1	Mouse, Rat, Rabbit, Monkey and Human Whole Blood	In Vitro	YBS, Sandwich, UK	YDP/067/272
B/P Partitioning of M2	Mouse, Rat, Rabbit, Monkey and Human Whole Blood	In Vitro	YBS, Sandwich, UK	YDP/067/271
B/P Partitioning of M4	Mouse, Rat, Rabbit, Monkey and Human Whole Blood	In Vitro	YBS, Sandwich, UK	YDP/067/270
In Vivo Distribution				
Tissue Distribution of [¹⁴ C] Abrocitinib (WBAL)	Male Rats, (Long Evans)	Oral	Covance Labs, Madison, WI	8385213
Metabolism				
In Vivo Metabolism				
Abrocitinib Metabolite Scouting in Mice	Male and Female Mice, (CD-1, ras-H2 (wt/wt))	Oral	Pfizer, Inc	PF-04965842-██████-022513
Abrocitinib Preliminary Human Metabolite Scouting	Healthy Male and Female Volunteers	Oral	Pfizer, Inc	PF-04965842-██████-160759
Biotransformation of [¹⁴ C] Abrocitinib in Plasma and Excreta	Healthy Male Volunteers	Oral	PRA Health Sciences, Groningen, Netherlands	PF-04965842-██████-093820
In Vitro Metabolism				
Preliminary Metabolite Profiling of Abrocitinib	Rat, Monkey, and HLM and hepatocytes; Rat and Monkey Plasma, Urine, and Bile	In Vitro & In Vivo	Pfizer, Inc	PF-04965842-██████-140212
CYP Reaction Phenotyping of Abrocitinib	HLM, Human Hepatocytes and rhCYPs	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-04965842-██████-054208
Metabolite Profiling of M1, M2, and M4	HLM, Human Hepatocytes and rhCYPs	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-04965842-██████-025347
CYP Reaction Phenotyping of M1	Human liver microsomes and Human Hepatocytes	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-04965842-██████-025345
Excretion				
Excretion and Mass Balance of [¹⁴ C] Abrocitinib	Healthy Male Volunteers	Oral & IV	PRA Health Sciences, Groningen, Netherlands	PF-04965842-██████-093820
Lacteal excretion of Abrocitinib	Female Rats, (Sprague-Dawley)	Oral	Covance Labs, Madison, WI	8388618

2.6.5.1 PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Articles: Abrocitinib, M1, M2, and M4

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number
Pharmacokinetic Drug Interactions				
Enzyme-Mediated Interactions In Vitro				
CYP Enzyme Inhibition of Abrocitinib	Human liver microsomes	In Vitro	XenoTech, Lenexa, KS	XT125105
CYP Enzyme Inhibition of M1	Human liver microsomes	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-06471658-██████████-034744
CYP Enzyme Inhibition of M2	Human liver microsomes	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-07055087-██████████-034912
CYP Enzyme Inhibition of M4	Human liver microsomes	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-07054874-██████████-034833
TDI of Abrocitinib	HLM (CYP3A4/5)	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-04965842-██████████-105517
	HLM (CYP2C8, CYP2C19, and CYP2D6)	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-04965842-██████████-122819
TDI of M1	HLM (CYP3A4/5 and CYP2C19)	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-06471658-██████████-035417
TDI of M2	HLM (CYP3A4/5 and CYP2C19)	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-07055087-██████████-113238
TDI of M4	HLM (CYP3A4/5, CYP2C19, and CYP2D6)	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-07054874-██████████-095811
CYP Induction of Abrocitinib	Cryopreserved human hepatocytes (CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4)	In Vitro	XenoTech, Lenexa, KS	XT123148
	Cryopreserved human hepatocytes (CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19)	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-04965842-██████████-124147
CYP Induction of M1	Cryopreserved human hepatocytes (CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4)	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-06471658-██████████-092831
CYP Induction of M2	Cryopreserved human hepatocytes (CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4)	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-07055087-██████████-114822
CYP Induction of M4	Cryopreserved human hepatocytes (CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4)	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-07054874-██████████-080440

2.6.5.1 PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Articles: Abrocitinib, M1, M2, and M4

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number
UGT Enzyme Inhibition Abrocitinib	HLM	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-04965842-████████-164410
UGT Enzyme Inhibition M1	HLM	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-06471658-████████-104028
UGT Enzyme Inhibition M2	HLM	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-07055087-████████-094148
UGT Enzyme Inhibition M4	HLM	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-07054874-████████-111113
SULT Enzyme Inhibition Abrocitinib	Human liver cytosol	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-04965842-████████-113112
Transporter-Mediated Interactions In Vitro				
Transporter Substrate Potential				
Transporter Substrate (MDR1) Potential of Abrocitinib	MDCK-MDR1 cells	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-04965842-████████-125532
Transporter Substrate (BCRP) Potential of Abrocitinib	MDCK-BCRP cells	In Vitro	Absorption Systems Exton, PA	████████-PFIZP3R1S2
Hepatic Uptake Transporter Substrate Potential of Abrocitinib	OATP1B1 and OATP1B3 Transfected HEK293 cells	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-04965842-████████-032302
Renal Transporter Substrate Potential of M1, M2, and M4	OAT1, OCT2, OAT3, MATE1, and MATE2K Transfected HEK293 cells	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-04965842-████████-023055
Transporter Inhibition Potential				
Transporter Inhibition (MDR1) of Abrocitinib	MDCK-MDR1 cells	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-04965842-████████-143320
Transporter Inhibition (OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, and MATE2K) of Abrocitinib	Transfected HEK293 cells	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-04965842-████████-110115
Transporter Inhibition (BCRP, OAT1, OAT3, and OCT1) of Abrocitinib	HEK293-BCRP vesicles and Transfected HEK293 cells	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-04965842-████████-024506
Transporter Inhibition (BSEP) of Abrocitinib	Transfected HEK293 and Hi5 cells	In Vitro	Solvo Biotechnology, Budapest, Hungary	Pfizer-76-████████

2.6.5.1 PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Articles: Abrocitinib, M1, M2, and M4

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number
Transporter Inhibition of M1, M2, and M4	HEK293-BCRP vesicles; MDCK-MDR1 and Transfected HEK293 cells	In Vitro	Pfizer, Inc	PF-04965842_ [REDACTED] _095512

Note: Abrocitinib = PF-04965842, M1 = PF-06471658, M2 = PF-07055087, M4 = PF-07054874.

BCRP = Breast cancer resistance protein; B/P = Blood to plasma; BSEP = Bile salt export pump; CYP = Cytochrome P450; DDI = Drug-drug interaction; HEK = Human embryonic kidney cells; Hi5 = *Trichoplusia ni* ovarian cells; HLM = Human liver microsomes; IV = Intravenous; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; MATE = Multidrug and toxin extrusion protein; MDCK = Madin-Darby canine kidney cells; MDR1 = Multi-drug resistance protein (also know as P-gp [P-glycoprotein]); NA = Not applicable; OAT = Organic anion transporter; OATP = Organic anion transporting polypeptide; OCT = Organic cation transporter; PPB = Plasma protein binding; rhCYP = Recombinant human CYP; SULT = Sulfotransferase; TDI = Time-dependent Inhibition; TK = Toxicokinetics; UGT = Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase; YBS = York Bioanalytical Solutions; WBAL = Whole body autoradioluminography.

a. Pharmacokinetics were determined in Arms 4 and 5 of Study [REDACTED] MA052.

2.6.5.2A ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORTS, NONCLINICAL**Test Article: Abrocitinib**

Species	Report Number	Report Issue Date	Type of Analytical Method	Matrix/ Anticoagulant	Range ^a (ng/mL)	Comments
Mouse	8384380	27-Jun-20██	LC-MS/MS	Plasma/K ₂ EDTA	5 to 5000	Method Validation (CD-1 and transgenic rasH2)
Rat	8275028	31-Jan-20██	LC-MS/MS	Plasma/K ₂ EDTA	1 to 500	Method Validation – Sprague Dawley Rat
Rat	8275028 Addendum No. 1	20-Oct-20██	LC-MS/MS	Plasma/K ₂ EDTA	1 to 500	Validation Addendum – Partial validation Long Evans Rat
Rat	8275028 Addendum No. 2	29-Jun-20██	LC-MS/MS	Plasma/K ₂ EDTA	1 to 500	Validation Addendum – Partial validation Wistar Han Rat
Rabbit	8296860	29-Sep-20██	LC-MS/MS	Plasma/K ₂ EDTA	1 to 500	Method Validation New Zealand White
Monkey	8275029	25-Feb-20██	LC-MS/MS	Plasma/K ₂ EDTA	1 to 500	Partial Method Validation

K₂EDTA = Potassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = Lower limit of quantitation; ULOQ = Upper limit of quantitation.

a. Range of quantitation (LLOQ – ULOQ).

2.6.5.2B ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORTS: SUMMARY OF VALIDATION PARAMETERS Test Article: Abrocitinib

Report Number(s):	8384380	8275028, 8275028 Addendum No.1, 8275028 Addendum No. 2	8296860	8275029
Species (Strain):	Mouse (CD-1 and rasH2 Transgenic)	Rat (SD, Long Evans, and Wistar Han)	Rabbit (New Zealand White)	Monkey
Analyte:	Abrocitinib	Abrocitinib	Abrocitinib	Abrocitinib
Matrix:	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Method:	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Range of Quantitation (ng/mL):	5 to 5000	1 to 500	1 to 500	1 to 500
QC Nominal Concentrations (ng/mL):	5, 15, 200, 2500, and 4000	1, 3, 30, and 375	1, 3, 30, and 375	1, 3, 30, and 375
Inter-run Precision ^a Range (%RSD or %CV):	1.9 to 5.2	2.8 to 5.0	2.4 to 5.2	--
Inter-run Accuracy ^a Range (%Bias):	-5.3 to 1.6	-0.5 to 0.7	-2.4 to 1.0	--
LTS (at -70°C):	51 Days	449 Days (SD) 25 Days (Long Evans) - (Wistar Han)	68 Days	76 Days

CV = Coefficient of variation; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = Lower limit of quantitation; LTS = Long-term stability; QC = Quality control; RSD = Relative standard deviation; SD = Sprague Dawley; -- = Data not applicable or not available.

a. The QC acceptance criteria range for precision and accuracy was $\leq 15\%$ ($\leq 20\%$ at LLOQ) and $\pm 15\%$ ($\pm 20\%$, at LLOQ), respectively.

2.6.5.2C ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORTS: SUMMARY OF PHARMACOKINETIC AND TOXICOKINETIC STUDIES AND ASSOCIATED ANALYTICAL METHODS

Study Description Report Number	Analyte	Type of Analytical Method	Matrix	Method Report Number	Regulatory Status
Mouse					
6-Month Carcinogenicity TK 8398640 (GR243)	Abrocitinib	LC-MS/MS	Plasma	8384380	Validated method
Rat					
Single-Dose IV and Oral PK PF-04965842 (GR123752)	Abrocitinib	LC-MS/MS	Plasma, Bile, Urine	N/A	Non-validated method
1-Month Repeat-Dose Oral TK (GR318)	Abrocitinib	LC-MS/MS	Plasma	8275028	Validated method
6-Month Repeat-Dose Oral TK 8289422 (MA056)	Abrocitinib	LC-MS/MS	Plasma	8275028	Validated method
Fertility and Embryonic Development TK (GR261) (8403557)	Abrocitinib	LC-MS/MS	Plasma	8275028	Validated method
Embryo-fetal Development Oral TK 20055528 (GR073)	Abrocitinib	LC-MS/MS	Plasma	8275028	Validated method
Juvenile TK 00655225 (GR039)	Abrocitinib	LC-MS/MS	Plasma	8275028	Validated method
Phototoxicity TK 20052793 (MA095)	Abrocitinib	LC-MS/MS	Plasma	8275028	Validated method
2-Year Carcinogenicity Oral TK 8373335 (MA056)	Abrocitinib	LC-MS/MS	Plasma	8275028	Validated method
Rabbit					
Embryo-fetal Development Oral TK 20058757 (GR183)	Abrocitinib	LC-MS/MS	Plasma	8296860	Validated method
Monkey					
Single-Dose IV and Oral PK (MA052)	Abrocitinib	LC-MS/MS	Plasma	N/A	Non-validated method
1-Month Repeat-Dose Oral TK (GR319)	Abrocitinib	LC-MS/MS	Plasma	8275029	Validated method
9-Month Repeat-Dose Oral TK 8289421 (MA055)	Abrocitinib	LC-MS/MS	Plasma	8275029	Validated method

2.6.5.2C ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORTS: SUMMARY OF PHARMACOKINETIC AND TOXICOKINETIC STUDIES AND ASSOCIATED ANALYTICAL METHODS

Study Description Report Number	Analyte	Type of Analytical Method	Matrix	Method Report Number	Regulatory Status
Minipig Single-Dose IV PK PF-04965842 [REDACTED] 125630	Abrocitinib	LC-MS/MS	Plasma	N/A	Non-validated method

LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; IV = Intravenous; N/A = Not applicable; PK = Pharmacokinetics; TK = Toxicokinetics.

2.6.5.3 PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE

Test Article: Abrocitinib
 Report Numbers: PF-04965842, [REDACTED] 123752, [REDACTED] MA052^a,
 PF-04965842, [REDACTED] 125630

Species (Strain):	Rat (Sprague-Dawley and Wistar Han)	Rat (Sprague-Dawley)	Monkey (Cynomolgus)	Monkey (Cynomolgus)	Minipig (Gottingen)
Sex/Number of Animals:	Male/2 (3 for Urine)	Male/2	1/sex	1/sex	Male/3
Feeding Condition (Fed/Fasted):	Fed	Fasted ^b	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	5% DMSO/95% of 30% SBECD (5% DMSO/95% of 20% SBECD for Bile)	0.5% Methylcellulose	10% SBECD in sterile water for injection	0.5% w/v methylcellulose and 0.1% v/v polysorbate 80 in deionized water	10% DMSO/60% PEG 400/30% sterile saline
Method of Administration:	Intravenous Bolus	Oral	Intravenous Bolus	Oral	Intravenous Bolus
Dose (mg/kg):	1 (3 for Bile)	3	1	3	0.5
Sample Matrix:	Plasma, Urine, and Bile	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Sampling Time Points (h):	Plasma: Predose, 0.033, 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7, and 24 Urine: 0-7, 7-24 Bile: 0-7, 7-24	Predose, 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7, and 24	0.083, 0.25, 0.5, 1, 3, 7, and 24	0.25, 0.5, 1, 3, 7, and 24	0.083, 0.5, 1, 2, 4, 7, and 24
Mean ± SD PK Parameters:					
C ₀ (ng/mL)	2085	--	--	--	798 ± 38.6
C _{max} (ng/mL)	--	849	--	116	--
T _{max} (h)	--	0.50	--	0.5	--
AUC _{last} (ng•h/mL)	628	1790	543	160	1120 ± 216
AUC _{inf} (ng•h/mL)	632	1810	548	163	1170 ± 252
CL (mL/min/kg)	26.6	--	30.8	--	7.37 ± 1.79
V _{ss} (L/kg)	1.04	--	0.82	--	0.793 ± 0.0440
t _{1/2} (h)	0.82	1.1	0.52	0.83	1.65 ± 0.314
F (%) ^c	--	95.6	--	9.8	--
% Dose Excreted in Urine ^d	6.84 ± 7.6	--	--	--	--
% Dose Excreted in Bile ^e	0.12	--	--	--	--

2.6.5.3 PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE

Test Article: Abrocitinib
Report Numbers: PF-04965842-123752, MA052^a,
PF-04965842-125630

AUC_{inf} = Area under concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = Area under the concentration time curve from time 0 to the last measurable concentration; C₀ = Concentration at time 0 extrapolated by linear regression from the apparent distribution phase after IV administration; CL = Clearance; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; DMSO = Dimethyl sulfoxide; F = Bioavailability; h = Hour; min = Minute; PEG400 = Polyethylene glycol 400; PK = Pharmacokinetics; SBECD = sulfobutylether-beta-cyclodextrin; SD = Standard deviation, n_≥3; t_{1/2} = Apparent terminal half-life; T_{max} = Time of first C_{max} occurrence; V_{ss} = Apparent volume of distribution at steady state; -- = Data not available or not applicable.

Unless indicated otherwise, values represent the combined data from males and females.

a. Pharmacokinetics were determined in Arms 4 and 5 of Study MA052.

b. Fed 4 hours postdose

c. $F (\%) = ([AUC_{inf(oral)} \times Dose_{(IV)}] / [AUC_{inf(IV)} \times Dose_{(oral)}]) \times 100$.

d. Calculated as: (total drug concentration in urine/total drug dosed) × 100. Measured in a separate group of animals (n=3).

e. Calculated as: (total drug concentration in bile/total drug dosed) × 100. Measured in a separate group of bile duct cannulated animals dosed at 3 mg/kg IV (n=2).

2.6.5.4 PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER REPEATED DOSES

Test Article: Abrocitinib, M1, M2, and M4
Report Number: 8439720

Species (Strain):	Rat (Wistar Han)
Sex/Number of Animals:	Male/5, Female/5
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) methylcellulose/0.1% (v/v) polysorbate 80 (Tween® 80)
Method of Administration:	Oral
Dose:	Male: 45 mg/kg QD for 5 days; Female: 70 mg/kg QD for 5 days
Sample Matrix:	Plasma and Urine
Sampling Time Points:	Plasma (Day 5) - Predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7, and 24 hours post dose Urine (Day 4) - 0 to 24 hours post dose

Mean ± SD PK Parameters:

	Abrocitinib		M1		M2		M4	
	Male	Female	Male	Female ^a	Male	Female	Male	Female
C _{max} (ng/mL)	4640 ± 648	14400 ± 3930	8.89 ± 2.76	--	122 ± 39.4	50.2 ± 11.9	917 ± 145	1690 ± 411
T _{max} (h)	0.70 ± 0.74	0.90 ± 0.22	0.35 ± 0.14	--	1.3 ± 0.96	0.90 ± 0.22	0.90 ± 0.65	1.0 ± 0.0
AUC _{last} (ng•h/mL)	48500 ± 3500	164000 ± 20900	22.7 ± 6.67	--	1370 ± 228	662 ± 79.5	9720 ± 401	20500 ± 1980
AUC _{last} (nM•h)	150000 ± 10600	507000 ± 64200	66.9 ± 19.7	--	4020 ± 670	1950 ± 232	28600 ± 1160	60500 ± 5810
t _½ (hours)	8.07	15.3 ^b	4.71 ^b	--	10.0	51.4 ^b	10.5 ^b	26.9 ^b
Amount Excreted in Urine (ng)	--	--	--	--	255000 ± 128000	142000 ± 7410	--	--

MW of Abrocitinib = 323.4 g/mole; MW of M1, M2, and M4 = 339.4 g/mole.

AUC_{last} = Area under the concentration time curve from time 0 to the last measurable concentration; BLQ = Below limit of quantitation; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; h = Hour; MW = Molecular weight; PK = Pharmacokinetics; QD = Once daily; SD = Standard deviation when n ≥ 3; t_½ = Apparent terminal half-life; T_{max} = Time of first C_{max} occurrence; -- = Data not available or not applicable.

a. PK parameters were not calculated for M1 from the female 70 mg/kg dose group due to BLQ data.

b. t_½ is greater than half the sampling scheme; sample time may not have been sufficient to properly characterize t_½.

2.6.5.5 PHARMACOKINETICS: ORGAN DISTRIBUTION

Test Article: [¹⁴C]Abrocitinib

Report Number: 8385213

Species (Strain):	Rat (Long Evans)
Sex/Number of Animals:	Male/12
Feeding Condition:	Fasted
Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) methylcellulose/0.1% (w/v) polysorbate 80 in water
Method of Administration:	Oral
Dose	10 mg/kg (327 µCi/kg)
Number of Doses:	1
Radionuclide/Analyte:	¹⁴ C/Total ¹⁴ C Radioactivity
Specific Activity:	32.5 µCi/mg
Sampling Times (hour):	0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96, 168, 336, and 672

Tissues/Organs ^a	C _{max} (ng eq/g)	C _{max} T:P	T _{max} (h)	C _{last} (ng/g)	T _{last} (h)	t _½ (h)	AUC _{last} (ng eq•h/g)	AUC _{last} T:P
Adrenal Gland(s)	8970	1.49	0.25	39.1	48	15.2	22700	1.45
Arterial Wall	6430	1.06	0.25	63.5	672	NC	65000	4.14
Brain (whole)	299	<0.1	0.25	49.3	4	1.79	535	<0.1
Exorbital Lacrimal Gland	5290	0.88	0.25	107	8	1.46	9970	0.64
Eye(s)	6610	1.09	4.0	269	672	327	428000	27.3
Eye (Uveal Tract)	42500	7.04	2.0	1140	672	309	2130000	136
Intervertebral Ligament(s)	5560	0.92	0.50	158	672	NC	145000	9.24
Kidney(s)	16300	2.70	0.25	45.5	48	10.7	45900	2.92
Liver	28700	4.75	0.25	44.8	168	39.6	89200	5.68
Pancreas	6370	1.05	0.25	163	8	1.65	11100	0.71
Plasma	6040	1.00	0.25	6.79	48	8.95	15700	1.00
Salivary Gland(s)	7550	1.25	0.25	1030	8	2.73	26000	1.66
Skin (pigmented)	4810	0.80	2	77.9	96	15.7	106000	6.75
Stomach	6750	1.12	0.25	231	8	1.71	14300	0.91

AUC_{last} = Area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable time point; C_{last} = Last measurable concentration; C_{max} = Maximum observed concentration; h = Hour; NC = Not calculated due to an unclear elimination phase; t_½ = Apparent terminal half-life; T_{last} = Time of the C_{last};

T_{max} = Time of the first occurrence of C_{max}; T:P = Tissue or Organ to plasma ratio.

a. Abrocitinib concentrations were present in other tissues/organs, but at C_{max} T:P <1.

2.6.5.6 PHARMACOKINETICS: IN VITRO PLASMA PROTEIN BINDING

Test Articles: Abrocitinib, M1, M2, and M4
Report Numbers: ADME-20-001-0021, PF-04965842-145025,
YDP/067/273, YDP/067/274, YDP/067/275

Species (Strain)	Concentration		Method	Duration of Incubation (Hours)	Number of Replicates	Fraction Unbound (f_u)		
	μM	$\mu\text{g/mL}$				Geometric Mean	95% Confidence Interval Lower	Upper
Abrocitinib								
Mouse (CD-1)	2	0.647	RED	4	12	0.552	0.423	0.722
Rat (Sprague-Dawley)	2	0.647	RED	6	12	0.383	0.354	0.417
Rabbit (New Zealand White)	2	0.647	RED	4	12	0.191	0.162	0.226
Monkey (Cynomolgus)	2	0.647	RED	6	12	0.370	0.343	0.402
Human	2	0.647	RED	6	12	0.362	0.334	0.396
M1								
Mouse (CD-1)	2	0.679	HTD	6	12	0.628	0.471	0.837
Rat (Wistar-Han)	2	0.679	HTD	6	12	0.553	0.412	0.743
Rabbit (New Zealand White)	2	0.679	HTD	6	12	0.372	0.307	0.451
Monkey (Cynomolgus)	2	0.679	HTD	6	12	0.635	0.551	0.732
Human	2	0.679	HTD	6	11	0.631	0.511	0.778
M2								
Mouse (CD-1)	2	0.679	HTD	6	12	0.597	0.447	0.796
Rat (Wistar-Han)	2	0.679	HTD	6	12	0.545	0.412	0.719
Rabbit (New Zealand White)	2	0.679	HTD	6	12	0.455	0.381	0.544
Monkey (Cynomolgus)	2	0.679	HTD	6	12	0.663	0.560	0.785
Human	2	0.679	HTD	6	12	0.711	0.559	0.905
M4								
Mouse (CD-1)	2	0.679	HTD	6	11	0.952	0.680	1.33
Rat (Wistar-Han)	2	0.679	HTD	6	11	0.762	0.540	1.08
Rabbit (New Zealand White)	2	0.679	HTD	6	12	0.587	0.385	0.895
Monkey (Cynomolgus)	2	0.679	HTD	6	10	0.938	0.627	1.40
Human	2	0.679	HTD	6	12	0.826	0.645	1.06

MW of Abrocitinib = 323.4 g/mole; MW of M1, M2, and M4 = 339.4 g/mole.

CD = Cesarean derived; f_u = Fraction unbound; HTD = High throughput dialysis; MW = Molecular weight; RED = Rapid equilibrium dialysis.

2.6.5.7 PHARMACOKINETICS: STUDY IN PREGNANT OR NURSING ANIMALS (EXCRETION INTO MILK)

Test Article: Abrocitinib
Report Number: 8388618

Excretion in Milk After a Single Dose to Female Lactating Animals

Species (Strain):	Rat (Sprague-Dawley)
Number of Animals:	16 ^a
Lactating Date:	12 days postpartum
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) methylcellulose/0.1% (w/v) polysorbate 80 in water
Method of Administration:	Oral
Dose (mg/kg):	10
Assay:	LC-MS/MS

	Mean ± SD ^b Concentration (ng/mL)		Milk:Plasma Ratio		
	Plasma	Milk			
1	1710 ± 200	8050 ± 1650	4.78 ± 1.21		
3	556 ± 165	3000 ± 426	5.67 ± 1.47		
8	26.7 ± 12.0	153 ± 49.6	6.31 ± 2.09		
24	BLQ	0.278 ± 0.555	NC		
Matrix	T _{max} (hour)	C _{max} (ng/mL)	Milk:Plasma C _{max} Ratio	AUC _{inf} (ng•hour/mL)	Milk:Plasma AUC _{inf} Ratio
Plasma	1.00	1710	--	4620	--
Milk	1.00	8050	4.71	24200	5.24

AUC_{inf} = Area under concentration-time curve from time 0 to infinity; BLQ = Below limit of quantitation (1.00 ng/mL); C_{max} = Peak concentration; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NC = Not calculated; SD = Standard deviation; T_{max} = Time of first C_{max} occurrence; -- = Not applicable or not available.

a. 4 animals per time point.

b. Mean concentrations were measurable through 8 hours postdose in plasma and through 24 hours postdose in milk.

**2.6.5.8 PHARMACOKINETICS: IN VITRO
RED BLOOD CELL DISTRIBUTION**
Test Articles: Abrocitinib, M1, M2, and M4
Report Numbers: YDP/067/154, YDP/067/272, YDP/067/270, YDP/067/271

Species	Incubation Duration (Hours)	Number of Replicates	Blood to Plasma Ratio (Cb/Cp) at 1 μ M (Mean \pm SD)
Abrocitinib			
Mouse	1	4	0.997 \pm 0.126
Rat	1	4	0.917 \pm 0.044
Rabbit	1	4	0.593 \pm 0.048
Monkey	1	4	1.01 \pm 0.18
Human	1	4	1.07 \pm 0.10
M1			
Mouse	1	4	1.03 \pm 0.04
Rat	1	4	0.948 \pm 0.043
Rabbit	1	4	0.796 \pm 0.027
Monkey	1	4	1.03 \pm 0.16
Human	1	4	1.13 \pm 0.14
M2			
Mouse	1	4	1.05 \pm 0.09
Rat	1	4	1.00 \pm 0.02
Rabbit	1	4	0.904 \pm 0.108
Monkey	1	4	1.12 \pm 0.08
Human	1	4	1.27 \pm 0.22
M4			
Mouse	1	3	0.923 \pm 0.031
Rat	1	4	0.830 \pm 0.061
Rabbit	1	4	0.733 \pm 0.087
Monkey	1	4	0.885 \pm 0.053
Human	1	4	0.873 \pm 0.148

Cb = Concentration in blood; Cp = Concentration in plasma; SD = Standard deviation.

2.6.5.9A PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO, MOUSE

Test Article: Abrocitinib

Report Number: PF-04965842-██████████_022513

Species (Strain):		Mouse (CD-1 or ras-H2 [wt/wt])										
Sex (Male/Female)		Pooled Male and Female										
Reference Studies		██████ MA077 & ██████ GR044										
Metabolite Label	Metabolite Description	m/z	Retention Time (min)	Plasma			Urine	Sediment	Urine	Sediment	Urine	Sediment
				Day 14 ██████ MA077 300 mg/kg/day M / F	Day 28 ██████ GR044 150 mg/kg/day M F		Day 28 ██████ GR044 75 mg/kg/day M / F	Day 28 ██████ GR044 150 mg/kg/day M / F		Day 11 ██████ GR044 450 mg/kg/day M / F		
Tri-hydroxylation	--	372-1	4.3	+	t	t	t	ND	t	t	t	t
Hydroxylation & Hydrolysis	--	358-3	4.9	+	+	+	t	ND	t	ND	t	ND
N-demethylation & Di-Oxidation	--	342	5.4	+	+	+	t	ND	t	ND	t	ND
Hydroxylation & Hydrolysis	--	358-1	5.8	+	+	+	t	ND	t	ND	t	t
Di-Oxidation	--	356-2	6.3	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Hydroxylation & Hydrolysis	--	358-2	7.0	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Hydroxylation	M1	340-1	7.4	t	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
N-demethylation & Hydroxylation	--	326	8.4	+	+	+	t	ND	t	ND	t	t
Hydroxylation	M2 & M3 ^a	340-2a&b	8.5	+	t	t	t	t	t	t	t	t
Hydroxylation	M4	340-4	9.7	++	+++	+++	+++	ND	+++	+++	+++	+++
N-demethylation	M5	310	9.7	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Abrocitinib	Parent	324	11.1	+++	+++	+++	t	ND	t	ND	t	t

+ = Minor peak as assessed by UV trace; ++ = Moderate peak as assessed by UV trace; +++ = Major peak as assessed by UV trace; m/z = Mass-to-charge ratio; ND = Not detected or not applicable; t = Trace; UV = Ultraviolet detection; -- = Not applicable.

a. Co-eluting peaks.

2.6.5.9B PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO, RAT AND MONKEY

Test Article: Abrocitinib
Report Number: PF-04965842_140212

Type of Study: Preliminary Metabolism of Abrocitinib
Analysis Method: LC-MS/MS

Metabolite Identification	m/z	Oral (120 mg/kg/day) Rat			Oral (100 mg/kg/day) Monkey		
		Plasma	Urine	Bile	Plasma	Urine	Bile
Oxidation and Carboxylic Acid	370	ND	t	t	ND	ND	ND
Tri-hydroxylation	372-1	ND	+	++	t	++	++
Hydroxylation and Glutathione Conjugate ^a	647	ND	ND	t	ND	ND	ND
Carboxylic Acid	354	ND	t	++	ND	ND	t
Glucuronide Conjugation	500	ND	ND	ND	t	+	+
Hydroxylation and Hydrolysis	358-1	+	+	++	+	++	++
Tri-Oxidation	372-2	ND	t	++++	ND	t	++
Di-Oxidation	356-1	ND	+	t	ND	ND	ND
Di-Oxidation	356-2	ND	+	t	+	+++	+++
Hydroxylation and Hydrolysis	358-2	ND	t	t	+	+	t
Hydroxylation and Glucose Conjugate	502	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Hydroxylation	340-1	ND	t	ND	ND	ND	ND
Glutathione Conjugate ^a	629-1	ND	ND	+	ND	ND	ND
Hydroxylation	340-2	+	++	++	ND	ND	ND
S-Glutathione Conjugation	629-2	ND	ND	+	ND	ND	t
N-desmethylation and Hydroxylation	326	ND	ND	ND	ND	+	ND
Hydroxylation	340-3	ND	t	ND	t	+	ND
S-Cysteine Conjugation	443-1	ND	ND	ND	ND	ND	++
S-Cysteine Conjugation	443-2	ND	ND	ND	ND	ND	++
N-desmethylation	310	+	+	t	t	t	ND
Hydroxylation	340-4	+	++++	++	++	++++	++
Hydroxylation	340-5	t	ND	++	ND	ND	ND
Abrocitinib	324	++++	++	++	++++	+	++

Note: Metabolites listed in order of elution.

+ to ++++ = Qualitatively observed amounts of each metabolite; m/z = Mass-to-charge ratio; NADPH = Reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate;

ND = Not detected by mass spectrometry; t = Trace, detected by mass spectrometry only.

a. Liver microsomes fortified NADPH and Glutathione

**2.6.5.9C PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO,
HUMAN****Test Article: Abrocitinib**
Report Number: PF-04965842_ [REDACTED]_160759

Study Type	Preliminary Metabolite Scouting of Abrocitinib			
Species	Human			
Sex & Matrix	Pooled Male and Female Plasma and Urine			
Reference Study	B7451001			
Dose	200 mg BID x 10 days			
Metabolite Label	Metabolite Description	m/z	Plasma	Urine
Tri-hydroxylation		372-1	++	+
Carboxylic Acid		354-1	+	++
Hydroxylation & Glucuronide Conjugation		516-1	+	++
Glucuronide Conjugation		500	+	+
Hydroxylation & Glucuronide Conjugation		516-2	+	+
Hydroxylation & Hydrolysis		358-1	+	+
Di-Oxidation		356-1	ND	+++
Di-Oxidation		356-2	+	+
Hydroxylation	PF-06471658 (M1)	340-1	++	+++
Hydroxylation	PF-07055087 (M2) and PF-07055090 (M3)	340-2a&b	++	+++
N-desmethylation & Hydroxylation		326	+	+
N-desmethylation	PF-07054926 (M5)	310	+	+
Hydroxylation	PF-07054874 (M4)	340-4	ND	+++
Parent ^a	Abrocitinib	324	+++	+++

+ = Detected by mass spec; ++ = Minor peak as assessed by UV trace; +++ = Major peak as assessed by UV trace; BID = Twice daily; MS = Mass spectrometry; m/z = Mass-to-charge ratio; M = Metabolite; ND = Not detected or not applicable; UV = Ultraviolet detection.

a. Abrocitinib, while having multiple chiral centers, possesses only two optically distinct conformations, abrocitinib and PF-06794710. The retention times of abrocitinib and PF-06794710 were 7.95 min and 8.49 min, respectively, showing baseline separation in both UV and MS analysis. The comparison of abrocitinib and PF-06794710 reference standard to pooled human plasma extracts from subjects dosed with abrocitinib showed no evidence of the formation of PF-06794710 by UV or MS detection.

2.6.5.9D PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO, HUMAN

Test Article: [¹⁴C] Abrocitinib
 Report Number: PF-
 04965842_ [REDACTED] _093820

Species: Healthy Human Volunteers
 Sex/Number of Subjects: Male/6 Subjects
 Feeding Condition: Fasted
 Vehicle/Formulation: Aqueous Solution
 Method of Administration: Oral
 Dose (mg): 200 mg abrocitinib and 80 µg (~500 nCi) [¹⁴C]abrocitinib

Metabolite Label	m/z	Retention Time (min)	Metabolites Derived from [¹⁴ C] Abrocitinib (Mean)		
			Plasma (% of Total Radioactivity) (0-12 hour post-dose) ^a	Urine (% of Dose) (0-12 hour post-dose) ^{b, c}	Feces (% of Dose) (0-192 hour post-dose) ^{b, c}
Abrocitinib	324	11.5	25.8	0.6	0.3
M1 (PF-06471658, 340-1)	340	7.6	11.3	16.2	1.7
M2 (PF-07055087, 340-2a) ^d	340	8.5	12.4	13.5	0.5
M3 (PF-07055090, 340-2b) ^d	340	8.5	4.8	4.5	0.3
M4 (PF-07054874, 340-4) ^e	340	10.0	13.8	15.4	0.3
M5 (PF-07054926, 310) ^e	310	10.0	0.4	0.3	--
M6 (PF-07095462, 370)	370	3.4	3.4	12.2	0.8
340-5	340	4.9	1.0	0.4	0.2
372-1	372	5.0	2.5	0.7	0.2
M7 (PF-06737821, 354-1)	354	5.2	4.6	5.6	1.5
M8 (PF-07255039, 356-1)	356	5.8	1.4	1.3	--
358-1	358	6.1	2.0	1.1	0.1
356-1a	356	6.4	1.5	1.7	0.2
356-2	356	6.5	1.5	3.3	0.6

m/z = Mass-to-charge ratio; M = Metabolite; min = Minutes; -- = Not detected;

a. Represents ≥90% plasma total radioactivity Area Under-the-Curve (AUC).

b. Represents ≥90% of radioactivity excreted in matrix.

c. Abrocitinib and reported metabolites account for 86.7% of the oral dose recovered in the excreta of humans.

d. Co-eluting enantiomer.

e. Co-eluting peaks.

2.6.5.10A PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO

Test Article: Abrocitinib
Report Number: PF-04965842_██████████_140212

Type of Study: Preliminary Metabolism of Abrocitinib
Study System: Rat, Monkey and Human Liver Microsomes and Hepatocytes
Abrocitinib Concentration: 1 or 10 μ M
Duration of Incubation: 30 or 60 minutes
Analysis Method: LC-MS/MS

Metabolite Identification	m/z	Liver Microsomes			Hepatocytes			Co-cultured Human
		Rat	Monkey	Human	Rat	Monkey	Human	
Oxidation and Carboxylic Acid	370	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Tri-hydroxylation	372-1	t	t	ND	t	+	+	+
Hydroxylation and Glutathione Conjugate ^a	647	t	+	+	ND	ND	ND	ND
Carboxylic Acid	354	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Glucuronide Conjugation	500	ND	ND	ND	ND	ND	ND	+
Hydroxylation and Hydrolysis	358-1	+	+	t	+	+	+	+
Tri-Oxidation	372-2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Di-Oxidation	356-1	ND	ND	ND	t	ND	ND	ND
Di-Oxidation	356-2	ND	t	ND	t	+	+	t
Hydroxylation and Hydrolysis	358-2	ND	ND	ND	+	+	t	ND
Hydroxylation and Glucose Conjugate	502	ND	ND	ND	+	+	+	ND
Hydroxylation	340-1	+	t	+	t	ND	++	+
Glutathione Conjugate ^a	629-1	ND	t	ND	ND	t	ND	ND
Hydroxylation	340-2	++	+	+	++	t	++	+
S-Glutathione Conjugation	629-2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
N-desmethylation and Hydroxylation	326	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Hydroxylation	340-3	ND	t	t	t	t	t	ND
S-Cysteine Conjugation	443-1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S-Cysteine Conjugation	443-2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
N-desmethylation	310	+	++	+	+	+	+	+
Hydroxylation	340-4	+	+	+	+	+++	+	ND
Hydroxylation	340-5	t	t	t	ND	t	ND	ND
Abrocitinib	324	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

Note: Metabolites listed in order of elution.

+ to ++++ = Qualitatively observed amounts of each metabolite; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; m/z = Mass-to-charge ratio;

NADPH = Reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; ND = Not detected by mass spectrometry; t = Detected by mass spectrometry only.

a. Liver microsomes fortified NADPH and glutathione.

**2.6.5.10B PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO,
CYP ENZYME PHENOTYPING**
Test Article: Abrocitinib
Report Number: PF-04965842_ [REDACTED]_054208

Type of Study: Reaction phenotyping of Abrocitinib by individual human CYP enzymes.
 Study System: Pooled human hepatocytes with selective CYP inhibitors
 Abrocitinib Concentration: 10 μ M
 Method of Analysis: LC-MS/MS

Matrix	CYP Enzyme ^a	Chemical Inhibitor	Inhibitor Concentration (μ M)	% Inhibition of Formation Rate (Scaled)				f_m^b
				M1	M2/M3	M4	m/z 149	
Human	1A2	Furafylline	10	--	--	--	--	--
Hepatocyte	2B6	2-phenyl-2-(1-piperdiny)propane	5	16	--	--	--	0.066
	2C8	Gemfibrozil glucuronide	100	--	--	--	--	--
	2C9	Tienilic acid	15	24	45	25	--	0.30
	2C19	Esomeprazole	5	52	55	57	--	0.53
	2D6	Quinidine	10	--	--	--	--	--
	3A4/5	Troleandomycin	25	8.0	--	18	100	0.11

-- = No contribution; CYP = Cytochrome P450 isoform; f_m = Fraction metabolized; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M = Metabolite; m/z = Mass to charge ratio.

a. Although not achieving statistical significance, minor contributions by the remaining CYP isoforms for M1 (1A2, 2C8, 2D6), M2/M3 (1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 3A), M4 (1A2, 2B6, 2C8, 2D6), and 149 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6) were observed.

b. f_m assigned based on combined M1, M2/M3, M4 and m/z 149 metabolite formation rates.

2.6.5.10C PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO, CYP ENZYME PHENOTYPING
Report Number: PF-04965842-XXXXXXXXXX-025345 **Test Article: M1**

Type of Study: Reaction phenotyping of M1 by individual human CYP enzymes.
 Study System: Pooled human hepatocytes with selective CYP inhibitors: 1A2 - 1 µM furafylline, 2C9 - 15 µM tienilic acid, 2D6 - 1.8 µM paroxetine, 3A4/5 - 25 µM troleandomycin
 M1 Concentration: 5 µM
 Method of Analysis: LC-MS/MS

Pathway	f _{CL}	% Inhibition of Formation Rate (Unscaled)					Fraction Metabolized (f _m)						
		1A2	2C9	2D6	3A4/5	Pan CYP	1A2	2C9	2D6	3A4/5	Other CYP	CYP	Non CYP
PF-06737821 (M7)	0.49	--	27.6	11.3	--	39.7	--	0.13	-- ^a	--	0.059	0.19	0.29
PF-07255039 (M8)	0.024	16.5	--	--	16.7	79.5	0.0040	--	--	0.0041	0.011	0.019	0.0050
Other ^b	0.49	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0.49
Total							0.0040	0.13	--	0.0041	0.070	0.21	0.79

Note: Results for incubation with tienilic acid (2C19) were not significant; data not shown.

-- = No contribution; CYP = Cytochrome P450 isoform; f_{CL} = Fraction of clearance; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M = Metabolite.

- a. Metabolism in recombinant human CYP2D6 not observed during biotransformation mapping experiments; excluded from further data analysis.
 b. Other metabolic pathways observed in human hepatocytes (e.g. glucuronide, etc), assumed to be non CYP mediated

**2.6.5.10D PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO,
CYP ENZYME PHENOTYPING**
Test Articles: M1, M2, M4, and M8
Report Number: PF-04965842_ [REDACTED]_025347

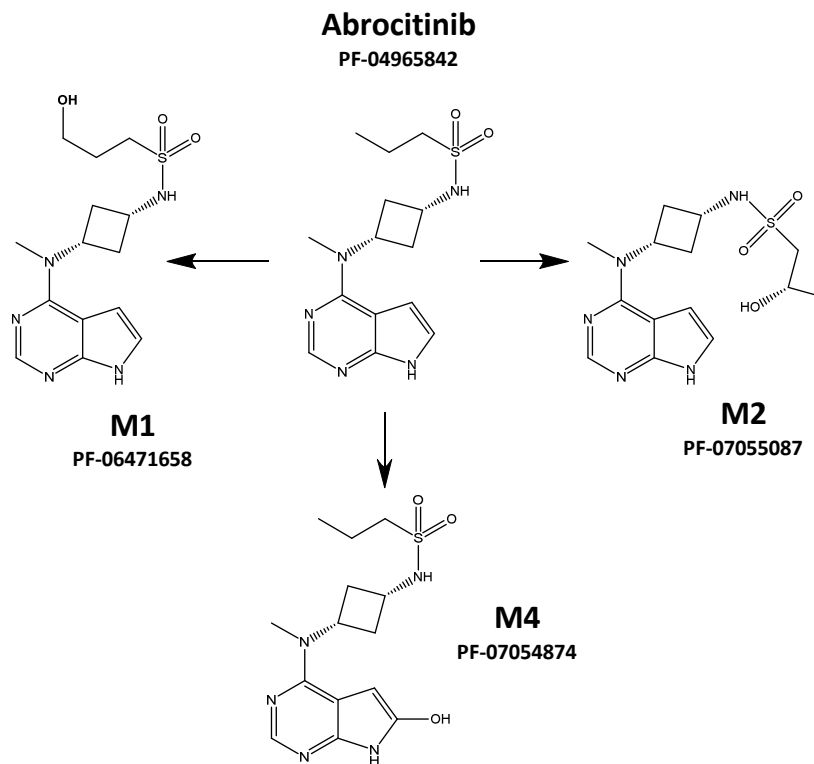
Type of Study: Metabolite profiling of M1, M2, M4 and M8 by individual rHCYP, HLM and human hepatocytes

M1, M2, M4 and M8 Concentration: 10 µM

Method of Analysis: LC-MS/MS

Pathway or m/z	RT	rHCYP																HLM	HHEP	
		1A2	2C8	2C9	2C19	2D6	3A4	3A5	1A1	1B1	2B6	2A6	2C18	2E1	2J2	3A7	4A11			
M1																				
PF-07095462 (M6)	3.59	ND	ND	ND	ND	t	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	t	
PF-06737821 (M7)	4.65	ND	ND	t	t	ND	t	t	t	t	t	ND	ND	ND	ND	t	ND	t	+	
Glucuronide (516)	4.90	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	+	
PF-07255039 (M8)	5.10	t	ND	ND	t	+	t	t	+	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	t	t	
M2																				
340-5	4.22	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	+	
356-1a	5.89	ND	ND	ND	t	+	ND	ND	+	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	t	t	
M4																				
372-1	4.49	ND	ND	ND	ND	t	t	t	t	t	ND	ND	ND	t	ND	ND	ND	t	+	
M8																				
PF-07095462 (M6)	3.59	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	t	t

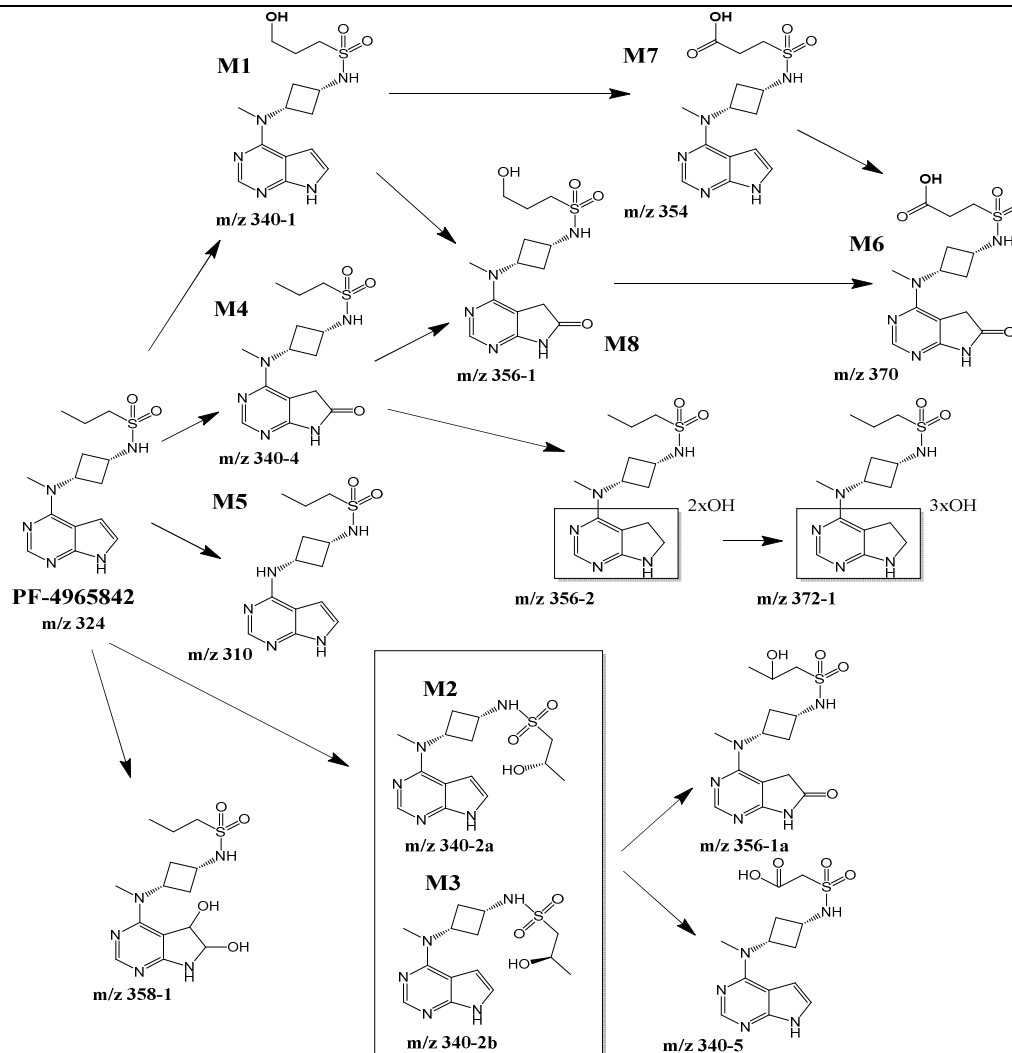
-- = Not determined; CYP = Cytochrome P450; HLM = Human liver microsomes; HHEP = Human hepatocytes; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M = Metabolite; m/z = Mass to charge ratio; ND = Not detected; rHCYP = Recombinant human CYP; RT = Retention time; t = Trace (detected by mass spectrometry only); UV = Ultraviolet; + = Detected by UV trace.

2.6.5.11A PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAY, CIRCULATING METABOLITESTest Article: [¹⁴C] Abrocitinib
Report Number: PF-04965842-093820

M = Metabolite.

2.6.5.11B PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAY, CIRCULATING AND EXCRETORY METABOLITES

Test Article: ¹⁴C] Abrocitinib
Report Number: PF-04965842-093820



M = Metabolite; m/z = Mass to charge ratio; OH = Hydroxyl.

2.6.5.12A PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF CYP ENZYMES BY ABROCITINIB

Test Article: Abrocitinib
Report Number: **XT125105**

Type of Study:	Inhibition of CYP enzymes by Abrocitinib
Method:	In vitro incubation with human liver microsomes and individual substrates of CYP enzymes (with and without NADPH preincubation)
Analytical Method:	LC-MS/MS
Concentration of Abrocitinib:	0.1 to 100 μ M

CYP	Enzyme Reaction	Direct (reversible) Inhibition			TDI			TDI			Potential for TDI ^a (NADPH-independent inhibition)	Potential for TDI ^a (Time- and NADPH-dependent inhibition)
		Zero-Minute Preincubation			30-Minute Preincubation without NADPH			30-Minute Preincubation with NADPH				
		IC ₅₀ (μ M) ^b	Inhibition at 100 μ M (%) ^c	r ²	IC ₅₀ (μ M) ^b	Inhibition at 100 μ M (%) ^c	r ²	IC ₅₀ (μ M) ^b	Inhibition at 100 μ M (%) ^c	r ²		
1A2	Phenacetin O-dealkylation	>100	8.6	NC	>100	13	NC	>100	26	0.668	No	No
2B6	Bupropion hydroxylation	>100	21	0.857	>100	22	0.787	>100	22	0.777	No	No
2C8	Paclitaxel 6 α -hydroxylation	>100	13	NC	>100	10	NC	>100	35	0.957	No	23% ^d
2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	>100	18	NC	>100	14	NC	>100	26	0.972	No	No
2C19	S-Mephenytoin 4'-hydroxylation	>100	34	0.995	>100	40	0.963	42	68	0.991	No	34% ^d
2D6	Dextromethorphan O-demethylation	>100	31	0.994	>100	35	0.988	92	51	0.991	No	20% ^d
3A4/5	Testosterone 6 β -hydroxylation	>100	24	0.671	>100	9.3	NC	81	56	0.993	No	32% ^d
3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylation	>100	18	NC	>100	19	NC	75	55	0.991	No	37% ^d
3A4/5	Nifedipine oxidation	>100	47	0.926	>100	43	0.927	40	70	0.997	No	23% ^d

CYP = Cytochrome P450; IC₅₀ = 50% inhibitory concentration; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NADPH = Reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NC = Not calculated; r² = Regression coefficient; TDI = Time-dependent inhibition.

a. Potential for time-dependent and metabolism-dependent inhibition was determined by comparison of IC₅₀ values both with and without preincubation and with and without NADPH-generating system present in the preincubation, by comparison of the observed inhibition (%) for all preincubation conditions and by visual inspection of the IC₅₀ plots. In the cases in which a number is listed, this number represents the change in percent difference of inhibition after preincubation of 100 μ M abrocitinib with NADPH-fortified human liver microsomes.

b. Average data (i.e., percent of control activity) obtained from duplicate samples for each test article at 7 concentrations were used to calculate IC₅₀ values.

c. Inhibition at 100 μ M (%) is calculated with the following formula for the highest concentration of test article evaluated (results are rounded to 2 significant figures): Inhibition at 100 μ M (%) = 100% - Percent solvent control.

d. This number represents the difference in percent of control activity after preincubation of 100 μ M abrocitinib with NADPH-fortified human liver microsomes for 30 min.

2.6.5.12B PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF CYP ENZYMES BY M1

Report Number: PF-06471658-██████████_034744
 Test Article: M1

Type of Study: Inhibition of CYP enzymes by M1
 Method: In vitro incubation with human liver microsomes and individual substrates of CYP enzymes (with NADPH preincubation)
 Analytical Method: LC-MS/MS
 Concentration of M1: 0.00995 to 99.5 μ M

CYP	Enzyme Reaction	Zero-Minute Preincubation (T ₀)			30-Minute Preincubation (T ₃₀)		Fold IC ₅₀ Shift	Potential for TDI ^a (Time-& NADPH-Dependent)
		IC ₅₀ (μ M) ^b	95% CI	Inhibition at 99.5 μ M (%) ^c	IC ₅₀ (μ M) ^b	95% CI		
1A2	Phenacetin O-dealkylation	>99.5	NC	27.8	>99.5	NC	NC	No
2B6	Bupropion hydroxylation	>99.5	NC	13.0	>99.5	NC	NC	No
2C8	Amodiaquine N-dealkylation	>99.5	NC	14.9	>99.5	NC	NC	No
2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	>99.5	NC	5.6	>99.5	NC	NC	No
2C19	S-Mephenytoin 4'-hydroxylation	>99.5	NC	8.9	>99.5	NC	NC	No
2D6	Dextromethorphan O-demethylation	>99.5	NC	28.1	>99.5	NC	NC	No
3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylation	>99.5	NC	13.9	>99.5	NC	NC	No
3A4/5	Testosterone 6 β -hydroxylation	>99.5	NC	21.0	95.6	77.4 - 119	NC	No
3A4/5	Nifedipine oxidation	>99.5	NC	27.8	86.9	78.1 - 96.9	NC	No

CI = Confidence interval; CYP = Cytochrome P450; IC₅₀ = 50% inhibitory concentration; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NADPH = Reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NC = Not calculated; TDI = Time-dependent inhibition; T₀ = Time zero; T₃₀ = Time 30 minutes.

- Potential for TDI was determined by IC₅₀ shift >1.5-fold when comparing IC₅₀ values with and without preincubation.
- Average data (ie, percent of control activity) obtained from duplicate samples for each test article concentrations were used to calculate IC₅₀ values.
- Inhibition observed (%) was calculated using the following formula: Inhibition observed (%) = 100% – Activity remaining.

2.6.5.12C PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF CYP ENZYMES BY M2

Test Article: M2
Report Number: PF-07055087-██████████-034912

Type of Study: Inhibition of CYP enzymes by M2
Method: In vitro incubation with human liver microsomes and individual substrates of CYP enzymes (with NADPH preincubation)
Analytical Method: LC-MS/MS
Concentration of M2: 0.01 to 100 μ M

CYP	Enzyme Reaction	Zero-Minute Preincubation (T ₀)			30-Minute Preincubation (T ₃₀)		Fold IC ₅₀ Shift	Potential for TDI ^a (Time-& NADPH-Dependent)
		IC ₅₀ (μ M) ^b	95% CI	Inhibition at 100 μ M (%) ^c	IC ₅₀ (μ M) ^b	95% CI		
1A2	Phenacetin O-dealkylation	>100	NC	8.0	>100	NC	NC	No
2B6	Bupropion hydroxylation	>100	NC	1.3	>100	NC	NC	No
2C8	Amodiaquine N-dealkylation	>100	NC	10.9	>100	NC	NC	No
2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	>100	NC	9.3	>100	NC	NC	No
2C19	S-Mephenytoin 4'-hydroxylation	>100	NC	30.4	>100	NC	NC	No
2D6	Dextromethorphan O-demethylation	>100	NC	47.3	>100	NC	NC	No
3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylation	>100	NC	33.6	64.1	53.8-76.6	>1.56	Yes
3A4/5	Testosterone 6 β -hydroxylation	>100	NC	37.8	89.8	58.3-145	NC	No
3A4/5	Nifedipine oxidation	>100	NC	36.7	86.9	80.4-94.2	NC	No

CI = Confidence interval; CYP = Cytochrome P450; IC₅₀ = 50% inhibitory concentration; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NADPH = Reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NC = Not calculated; TDI = Time-dependent inhibition; T₀ = Time zero; T₃₀ = Time 30 minutes.

- Potential for TDI was determined by IC₅₀ shift >1.5-fold when comparing IC₅₀ values with and without preincubation.
- Average data (ie, percent of control activity) obtained from duplicate samples for each test article concentrations were used to calculate IC₅₀ values.
- Inhibition observed (%) was calculated using the following formula: Inhibition observed (%) = 100% – Activity remaining.

2.6.5.12D PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF CYP ENZYMES BY M4

Test Article: M4
Report Number: PF-07054874-██████████-034833

Type of Study: Inhibition of CYP enzymes by M4
Method: In vitro incubation with human liver microsomes and individual substrates of CYP enzymes (with NADPH preincubation)
Analytical Method: LC-MS/MS
Concentration of M4: 0.00996 to 99.6 μ M

CYP	Enzyme Reaction	Zero-Minute Preincubation (T ₀)			30-Minute Preincubation (T ₃₀)		Fold IC ₅₀ Shift	Potential for TDI ^a (Time-& NADPH-Dependent)
		IC ₅₀ (μ M) ^b	95% CI	Inhibition at 99.6 μ M (%) ^c	IC ₅₀ (μ M) ^b	95% CI		
1A2	Phenacetin O-dealkylation	>99.6	NC	0	>99.6	NC	NC	No
2B6	Bupropion hydroxylation	>99.6	NC	7.1	>99.6	NC	NC	No
2C8	Amodiaquine N-dealkylation	>99.6	NC	3.0	>99.6	NC	NC	No
2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	>99.6	NC	9.5	>99.6	NC	NC	No
2C19	S-Mephenytoin 4'-hydroxylation	>99.6	NC	27	>99.6	NC	NC	No
2D6	Dextromethorphan O-demethylation	>99.6	NC	8.7	>99.6	NC	NC	No
3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylation	>99.6	NC	20.9	>99.6	NC	NC	No
3A4/5	Testosterone 6 β -hydroxylation	>99.6	NC	34.6	85.2	72.1-101	NC	No
3A4/5	Nifedipine oxidation	>99.6	NC	8.4	>99.6	NC	NC	No

CI = Confidence interval; CYP = Cytochrome P450; IC₅₀ = 50% inhibitory concentration; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NADPH = Reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NC = Not calculated; TDI = Time-dependent inhibition; T₀ = Time zero; T₃₀ = Time 30 minutes.

- Potential for TDI was determined by IC₅₀ shift >1.5-fold when comparing IC₅₀ values with and without preincubation.
- Average data (ie, percent of control activity) obtained from duplicate samples for each test article concentrations were used to calculate IC₅₀ values.
- Inhibition observed (%) was calculated using the following formula: Inhibition observed (%) = 100% – Activity remaining.

2.6.5.12E PHARMACOKINETICS: TIME-DEPENDENT INHIBITION OF CYP ENZYMES BY ABROCITINIB

Test Article: Abrocitinib

Report Numbers: PF-04965842-XXXXXXXXXX 105517
PF-04965842-XXXXXXXXXX 122819

Type of Study:	Evaluation of TDI of CYP3A4/5, CYP2C8, CYP2C19, and CYP2D6 by Abrocitinib
Method:	In vitro incubation with HLM and individual substrates of CYP3A4/5, CYP2C8, CYP2C19, and CYP2D6 in the presence and absence of NADPH
Analytical Method:	LC-MS/MS
Concentrations of Abrocitinib	5 to 500 μM

CYP	Probe Substrate (Concentration)	$k_{\text{inact}} \pm \text{SE}$ (min^{-1})	$K_{\text{I}} \pm \text{SE}$ (μM)	$k_{\text{inact}} / K_{\text{I}}$ ($\text{mL}/\mu\text{mol}/\text{min}$)	$R2^{\text{a}}$
2C8 ^b	Amodiaquine (19 μM)	ND	ND	ND	NC
2C19	S-Mephenytoin (600 μM)	0.0117 ± 0.00113	51.6 ± 7.95	0.227	1.64
2D6	Dextromethorphan (14.4 μM)	0.0253 ± 0.0011	180 ± 21.6	0.141	1.78
3A4/5	Midazolam (23 μM)	0.0318 ± 0.0022	178 ± 34.5	0.179	1.46
3A4/5	Testosterone (440 μM)	ND	ND	0.157 ^c	1.41

AUC = Area under the curve; C_{max} = Maximum observed concentration; CYP = Cytochrome P450; HLM = Human liver microsomes; $I_{\text{max,u}}$ = Maximum unbound inhibitor concentration (mean steady state unbound $C_{\text{max}} = 1.3 \mu\text{M}$; [PMAR-962](#)); k_{deg} = Degradation rate constant of the affected enzyme (0.03 hr^{-1} for CYP3A [Wang 2010], 0.027 hr^{-1} for CYP2C19 [Renwick et al, 2000], 0.014 hr^{-1} for CYP2D6 [Venkatakrisnan & Obach, 2005]); K_{I} = Apparent inactivation constant at half-maximal rate of inactivation; k_{inact} = Maximal rate of enzyme inactivation; $k_{\text{inact}}/K_{\text{I}}$ = Measure of inactivator efficiency (composite slope); k_{obs} = Observed inactivation rate constant of the affected enzyme; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NADPH = Reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NC = Not calculated; ND = Not determined; $R2$ = Predicted ratio of the victim drug AUC in the presence and absence of an inhibitor; SE = Standard error; TDI = Time-dependent inhibition.

a. $R2 = (k_{\text{obs}} + k_{\text{deg}}) / k_{\text{deg}}$; where $k_{\text{obs}} = (k_{\text{inact}} \cdot I_{\text{max,u}}) / (K_{\text{I}} + I_{\text{max,u}})$.

b. Limited metabolism-dependent inhibition of CYP2C8 was observed; The inactivation rate constant (k_{obs}) was only statistically different from solvent control at the highest abrocitinib concentration tested (500 μM).

c. Individual kinetic parameters could not be determined, the slope of the linear portion of the k_{obs} versus $[I]$ curve was reported as a composite slope value ($k_{\text{inact}}/K_{\text{I}}$). For this instance, $k_{\text{obs}} = (k_{\text{inact}}/K_{\text{I}}) \cdot I_{\text{max,u}}$.

2.6.5.12F PHARMACOKINETICS: TIME-DEPENDENT INHIBITION OF CYP ENZYMES BY M1

Test Article: M1
Report Number: PF-06471658-██████████-035417

Type of Study: Evaluation of TDI of CYP3A4/5 and CYP2C19 by M1
Method: In vitro incubation with HLM and individual substrates of CYP3A4/5 and CYP2C19 in the presence and absence of NADPH
Analytical Method: LC-MS/MS
Concentrations of M1: 3 to 300 μM

CYP	Probe Substrate (Concentration)	$k_{\text{inact}} \pm \text{SE}$ (min^{-1})	$K_{\text{I}} \pm \text{SE}$ (μM)	$k_{\text{inact}} / K_{\text{I}}^{\text{a}}$ ($\text{mL}/\mu\text{mol}/\text{min}$)	$\text{R}2^{\text{b}}$
2C19 ^c	S-Mephenytoin (393 μM)	ND	ND	NC	NC
3A4/5	Midazolam (23 μM)	ND	ND	0.0229 ± 0.0028	1.02
3A4/5	Testosterone (386 μM)	ND	ND	0.0222 ± 0.0011	1.02
3A4/5 ^d	Testosterone (-NADPH)	ND	ND	0.00364 ± 0.0015	1.00

AUC = Area under the curve; C_{max} = Maximum observed concentration; CYP = Cytochrome P450; HLM = Human liver microsomes; Imax,u = Maximum unbound inhibitor concentration (mean steady state unbound $C_{\text{max}} = 0.36 \mu\text{M}$; B7451043); k_{deg} = Degradation rate constant of the affected enzyme (0.03 hr^{-1} for CYP3A [Wang 2010], 0.027 hr^{-1} for CYP2C19 [Renwick et al, 2000]); K_{I} = Apparent inactivation constant at half-maximal rate of inactivation; k_{inact} = Maximal rate of enzyme inactivation; $k_{\text{inact}}/K_{\text{I}}$ = Measure of inactivator efficiency (composite slope); k_{obs} = Observed inactivation rate constant of the affected enzyme; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NADPH = Reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NC = Not calculated; ND = Not determined; $\text{R}2$ = Predicted ratio of the victim drug AUC in the presence and absence of an inhibitor; SE = Standard error; TDI = Time-dependent inhibition.

a. Individual kinetic parameters could not be determined, the slope of the linear portion of the k_{obs} versus $[\text{I}]$ curve was reported as a composite slope value ($k_{\text{inact}}/K_{\text{I}}$). For these instances, $k_{\text{obs}} = (k_{\text{inact}}/K_{\text{I}}) \cdot \text{Imax,u}$.

b. $\text{R}2 = (k_{\text{obs}} + k_{\text{deg}}) / k_{\text{deg}}$.

c. Data shows that M1 is not a TDI of CYP2C19.

d. Using testosterone as the probe substrates, the data indicated M1 is a TDI in the absence of NADPH at concentrations $\geq 53.3 \mu\text{M}$

2.6.5.12G PHARMACOKINETICS: TIME-DEPENDENT INHIBITION OF CYP ENZYMES BY M2

Test Article: M2
Report Number: PF-07055087-XXXXXXXXXX-113238

Type of Study: Evaluation of TDI of CYP3A4/5 and CYP2C19 by M2
Method: In vitro incubation with HLM and individual substrates of CYP3A4/5 and CYP2C19 in the presence and absence of NADPH
Analytical Method: LC-MS/MS
Concentrations of M2: 3 to 300 μM

CYP	Probe Substrate (Concentration)	$k_{\text{inact}} \pm \text{SE}$ (min^{-1})	$K_{\text{I}} \pm \text{SE}$ (μM)	$k_{\text{inact}} / K_{\text{I}}^{\text{a}}$ ($\text{mL}/\mu\text{mol}/\text{min}$)	$\text{R}2^{\text{b}}$
2C19 ^c	S-Mephenytoin (393 μM)	ND	ND	NC	NC
3A4/5	Midazolam (23 μM)	ND	ND	0.0170 ± 0.0009	1.01
3A4/5	Testosterone (386 μM)	ND	ND	0.0251 ± 0.0021	1.02

AUC = Area under the curve; C_{max} = Maximum observed concentration; CYP = Cytochrome P450; HLM = Human liver microsomes; $\text{I}_{\text{max,u}}$ = Maximum unbound inhibitor concentration (mean steady state unbound $C_{\text{max}} = 0.35 \mu\text{M}$; B7451043); k_{deg} = Degradation rate constant of the affected enzyme (0.03 hr^{-1} for CYP3A [Wang 2010]); K_{I} = Apparent inactivation constant at half-maximal rate of inactivation; k_{inact} = Maximal rate of enzyme inactivation; $k_{\text{inact}}/K_{\text{I}}$ = Measure of inactivator efficiency (composite slope); k_{obs} = Observed inactivation rate constant of the affected enzyme; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NADPH = Reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NC = Not calculated; ND = Not determined; $\text{R}2$ = Predicted ratio of the victim drug AUC in the presence and absence of an inhibitor; SE = Standard error; TDI = Time-dependent inhibition.

a. Individual kinetic parameters could not be determined, the slope of the linear portion of the k_{obs} versus $[\text{I}]$ curve was reported as a composite slope value ($k_{\text{inact}}/K_{\text{I}}$). For these instances, $k_{\text{obs}} = (k_{\text{inact}}/K_{\text{I}}) \cdot \text{I}_{\text{max,u}}$.

b. $\text{R}2 = (k_{\text{obs}} + k_{\text{deg}}) / k_{\text{deg}}$.

c. M2 is TDI positive but the inactivation is too weak to estimate K_{I} , k_{inact} , and composite slope

2.6.5.12H PHARMACOKINETICS: TIME-DEPENDENT INHIBITION OF CYP ENZYMES BY M4

Test Article: M4
Report Number: PF-07054874-095811

Type of Study: Evaluation of TDI of CYP3A4/5, CYP2C19, and CYP2D6 by M4
Method: In vitro incubation with HLM and individual substrates of CYP3A4/5, CYP2C19 and CYP 2D6 in the presence and absence of NADPH
Analytical Method: LC-MS/MS
Concentrations of M4: 3 to 300 μM

CYP	Probe Substrate (Concentration)	$k_{\text{inact}} \pm \text{SE}$ (min^{-1})	$K_{\text{I}} \pm \text{SE}$ (μM)	$k_{\text{inact}} / K_{\text{I}}^{\text{a}}$ ($\text{mL}/\mu\text{mol}/\text{min}$)	$\text{R}2^{\text{b}}$
2C19 ^c	S-Mephenytoin (393 μM)	ND	ND	NC	NC
2D6	Dextromethorphan (18.1 μM)	ND	ND	0.0967 ± 0.0031	1.39
3A4/5	Midazolam (23 μM)	ND	ND	0.0208 ± 0.0020	1.04
3A4/5	Testosterone (386 μM)	ND	ND	0.0361 ± 0.0024	1.07

AUC = Area under the curve; C_{max} = Maximum observed concentration; CYP = Cytochrome P450; HLM = Human liver microsomes; Imax,u = Maximum unbound inhibitor concentration (mean steady state unbound $C_{\text{max}} = 0.95 \mu\text{M}$; B7451043); k_{deg} = Degradation rate constant of the affected enzyme (0.03 hr^{-1} for CYP3A [Wang 2010], 0.014 hr^{-1} for CYP2D6 [Venkatakrisnan & Obach, 2005]); K_{I} = Apparent inactivation constant at half-maximal rate of inactivation; k_{inact} = Maximal rate of enzyme inactivation; $k_{\text{inact}}/K_{\text{I}}$ = Measure of inactivator efficiency (composite slope); k_{obs} = Observed inactivation rate constant of the affected enzyme; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NADPH = Reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NC = Not calculated; ND = Not determined; $\text{R}2$ = Predicted ratio of the victim drug AUC in the presence and absence of an inhibitor; SE = Standard error;

TDI = Time-dependent inhibition.

- Individual kinetic parameters could not be determined, the slope of the linear portion of the k_{obs} versus $[\text{I}]$ curve was reported as a composite slope value ($k_{\text{inact}}/K_{\text{I}}$). For these instances, $k_{\text{obs}} = (k_{\text{inact}}/K_{\text{I}}) \cdot \text{Imax,u}$.
- $\text{R}2 = (k_{\text{obs}} + k_{\text{deg}}) / k_{\text{deg}}$.
- Only the highest concentration tested was positive for TDI; therefore, neither K_{I} , k_{inact} , nor a composite slope was calculated.

2.6.5.12I PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (CYP3A4, CYP2B6, AND CYP1A2) BY ABROCITINIB

Test Article: Abrocitinib
Report Number: **XT123148**

Type of Study: Evaluation of CYP3A4, CYP2B6, and CYP1A2 induction by Abrocitinib

Method: In vitro incubation with cryopreserved human hepatocytes and quantitated by LC-MS/MS and quantitative RT-PCR

Concentrations of CYP Substrates: 30 μ M Midazolam (CYP3A4), 500 μ M Bupropion (CYP2B6), 100 μ M Phenacetin (CYP1A2)

Hepatocyte Lot	Abrocitinib Concentration (μ M)	CYP3A4 mRNA ^a Fold Induction	CYP2B6 mRNA ^b Fold Induction	CYP1A2 mRNA ^c Fold Induction	CYP3A4 Activity ^a Fold Induction	CYP2B6 Activity ^b Fold Induction	CYP1A2 Activity ^c Fold Induction
Hu1363	1	1.24	0.992	ND	0.881	0.896	1.20
	3	1.49	1.22	ND	0.967	0.989	1.11
	10	1.60	1.13	ND	0.895	1.04	0.974
	30	1.73	1.90	ND	0.584	0.969	0.705
	60	1.97	2.61	ND	0.361	0.854	0.630
	100	2.00	2.26	ND	0.250	0.764	0.408
Hu1434	1	1.40	0.982	ND	1.27	0.978	1.16
	3	1.88	1.33	ND	1.20	0.912	1.03
	10	2.73	1.91	ND	0.982	0.962	0.831
	30	5.69	2.64	ND	0.687	1.20	0.602
	60	12.2	3.01	ND	0.520	0.809	0.603
	100	23.1	3.52	ND	0.408	0.814	0.398
Hu8123	1	1.70	1.64	ND	1.04	1.27	0.923
	3	1.87	1.89	ND	0.928	1.30	0.851
	10	2.84	2.28	ND	0.884	1.65	0.825
	30	5.54	3.49	ND	0.748	2.13	0.658
	60	8.88	2.87	ND	0.691	2.43	0.702
	100 ^d	14.3	3.73	ND	0.621	2.35	0.708

CYP = Cytochrome P450; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; mRNA = Messenger ribonucleic acid; ND = Not determined; RT-PCR = Reverse transcription-polymerase chain reaction.

a. Rifampin (10 μ M) induced CYP3A4 mRNA by 21.6 to 90.1-fold and CYP3A4 enzyme activity by 5.4 to 16.1-fold.

b. Phenobarbital (750 μ M) induced CYP2B6 mRNA by 6.48 to 9.48-fold and CYP2B6 enzyme activity by 4.33 to 12.3-fold.

c. Omeprazole (30 μ M) induced CYP1A2 enzyme activity by 5.81 to 14.7-fold.

d. Low cell viability.

2.6.5.12J PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (CYP2C8, CYP2C9, AND CYP2C19) BY ABROCITINIB

Test Article: Abrocitinib
Report Number: PF-04965842_ [REDACTED]_124147

Type of Study: Evaluation of CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19 induction by Abrocitinib

Method: In vitro incubation with cryopreserved human hepatocytes and quantitated by LC-MS/MS and quantitative RT-PCR

Concentrations of CYP Substrate: 1500 µM Phenobarbital

Hepatocyte Lot	Abrocitinib Concentration (µM)	CYP2C8 mRNA ^a Fold Induction	CYP2C9 mRNA ^a Fold Induction	CYP2C19 mRNA ^a Fold Induction	CYP2C8 Activity Fold Induction	CYP2C9 Activity Fold Induction	CYP2C19 Activity Fold Induction
BXM	1	0.871	0.867	1.02	ND	ND	ND
	3	1.05	0.942	1.15	ND	ND	ND
	10	1.59	1.13	1.25	ND	ND	ND
	30	1.93	1.25	1.62	ND	ND	ND
	60	3.37	1.37	2.00	ND	ND	ND
	100	4.81	1.44	2.44	ND	ND	ND
BNA	1	1.01	0.949	1.11	ND	ND	ND
	3	0.934	0.940	1.03	ND	ND	ND
	10	1.21	1.01	1.10	ND	ND	ND
	30	1.47	1.06	1.32	ND	ND	ND
	60	1.68	1.10	1.83	ND	ND	ND
	100	2.93	1.15	2.54	ND	ND	ND
FOS	1	1.05	1.09	1.12	ND	ND	ND
	3	0.932	0.903	0.870	ND	ND	ND
	10	1.09	0.924	0.901	ND	ND	ND
	30	1.42	0.934	1.11	ND	ND	ND
	60	2.16	1.06	1.59	ND	ND	ND
	100	3.38	1.17	2.18	ND	ND	ND

CYP = Cytochrome P450; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; mRNA = Messenger ribonucleic acid; ND = Not determined; RT-PCR = Reverse transcription-polymerase chain reaction.

a. Phenobarbital (1500 µM) induced CYP2C8 mRNA by 4.96 to 6.04 fold, CYP2C9 mRNA by 2.51 to 5.80-fold and CYP2C19 mRNA by 1.79 to 5.25-fold

2.6.5.12K PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (ENZYME KINETICS) BY ABROCITINIB

Test Article: Abrocitinib
Report Numbers: **XT123148**
PF-04965842_ XXXXXXXXXX **_124147**

Type of Study: CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, and CYP2C19 Induction by Abrocitinib
Method: In Vitro incubation with cryopreserved human hepatocytes and quantitated by LC-MS/MS and Quantitative RT-PCR
Concentration of Abrocitinib: 1 to 100 μ M

Human Hepatocyte Lot	CYP3A4 mRNA Induction (Mean \pm SE)			CYP3A4 Enzyme Activity Induction (Mean \pm SE)		CYP2B6 mRNA Induction (Mean \pm SE)			CYP2B6 Enzyme Activity Induction (Mean \pm SE)	
	EC ₅₀ (μ M)	E _{max}	RIS	EC ₅₀ (μ M)	E _{max}	EC ₅₀ (μ M)	E _{max}	RIS	EC ₅₀ (μ M)	E _{max}
Hu1363	NA	NA	NC	NA	NA	23.5 \pm 20.4	3.32 \pm 1.01	0.17	NA	NA
Hu1434	67.7 \pm 4.1	29.3 \pm 1.8	0.55	NA	NA	9.48 \pm 3.37	3.33 \pm 0.209	0.40	NA	NA
Hu8123	55.5 \pm 8.2	17.1 \pm 1.8	0.39	NA	NA	3.87 \pm 0.98	3.77 \pm 0.010	0.95	0.419 \pm 0.981	2.46 \pm 0.065

Human Hepatocyte Lot	CYP2C8 mRNA Induction (Mean \pm SE)		CYP2C9 mRNA Induction (Mean \pm SE)		CYP2C19 mRNA Induction (Mean \pm SE)	
	Induction Slope (1/ μ M)	R ²	Induction Slope (1/ μ M)	R ²	Induction Slope (1/ μ M)	R ²
BXM	0.0381 \pm 0.0012	0.990	NA	NA	0.0154 \pm 0.0008	0.967
BNA	0.0171 \pm 0.0014	0.938	NA	NA	0.0147 \pm 0.0006	0.982
FOS	0.0220 \pm 0.0013	0.969	NA	NA	NC ^a	NC ^a

C_{max} = Maximum observed concentration; CYP = Cytochrome P450; EC₅₀ = Concentration of inducer associated with half-maximum induction; E_{max} = Maximum fold induction observed in vitro; I_{max,u} = Maximum unbound inhibitor concentration (mean steady state unbound C_{max} = 1.3 μ M; [PMAR-962](#)); LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; mRNA = Messenger ribose nucleic acid; NA = Not applicable; NC = Not calculated; R² = Linear regression coefficient of determination; RIS = Relative induction score [I_{max,u} • E_{max} / (I_{max,u} + EC₅₀)]. RIS not calculated for CYP2C since both CYP3A and CYP2C enzymes are induced via activation of the pregnane X receptor; RT-PCR = Reverse transcription-polymerase chain reaction; SE = Standard error.

a. The slope was 0.0106 \pm 0.0013; however, the positive control phenobarbital (1500 μ M) did not reach >2-fold induction in lot FOS. In addition, the R² of 0.896 does meet the criteria for reporting a linear slope.

2.6.5.12L PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (CYP3A4, CYP2B6, AND CYP1A2) BY M1

Test Article: M1

Report Number: PF-06471658-██████████-092831

Type of Study: Evaluation of CYP3A4, CYP2B6, and CYP1A2 induction by M1**Method:** In vitro incubation with cryopreserved human hepatocytes and quantitated by LC-MS/MS and quantitative RT-PCR**Concentrations of CYP Substrates:** 30 µM Midazolam (CYP3A4), 200 µM Bupropion (CYP2B6), 100 µM Phenacetin (CYP1A2)

Hepatocyte Lot	M1 Concentration (µM)	CYP3A4 mRNA ^a Fold Induction	CYP2B6 mRNA ^b Fold Induction	CYP1A2 mRNA ^c Fold Induction	CYP3A4 Activity ^a Fold Induction	CYP2B6 Activity ^b Fold Induction	CYP1A2 Activity ^c Fold Induction
BXM	0.3	0.990	0.980	0.971	0.955	0.992	0.993
	1	1.10	1.07	1.03	1.00	1.00	1.29
	3	0.937	0.949	0.976	0.827	0.797	1.11
	10	1.25	1.21	1.19	0.859	0.876	1.04
	30	1.69	1.50	1.40	0.873	1.13	1.15
	50	1.68	1.73	1.55	0.783	1.20	1.13
	75	1.81	2.00	1.63	0.763	1.38	1.26
	100	1.91	2.34	1.90	0.738	1.53	1.22
	150	1.68	2.59	1.91	0.572	1.52	1.07
	200	1.43	2.77	1.93	0.501	1.55	1.02
	300	1.10	2.95	2.03	0.383	1.24	1.20
BNA	0.3	1.15	1.03	1.02	0.998	0.990	1.05
	1	1.26	1.11	1.06	0.994	1.02	1.02
	3	1.39	1.27	1.18	1.02	1.03	1.07
	10	2.26	1.52	1.38	1.20	1.05	1.23
	30	2.70	1.75	1.79	1.02	1.03	1.29
	50	3.01	1.93	2.14	1.06	1.16	1.25
	75	3.10	2.27	2.30	1.00	1.22	1.21
	100	2.79	2.09	2.63	0.946	1.24	1.15
	150	2.42	2.35	2.91	0.890	1.37	1.04
	200	2.13	2.40	3.14	0.772	1.29	0.987
	300	1.77	2.50	3.33	0.538	1.15	0.787

2.6.5.12L PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (CYP3A4, CYP2B6, AND CYP1A2) BY M1

Test Article: M1

Report Number: PF-06471658-XXXXXXXXXX-092831

Hepatocyte Lot	M1 Concentration (μM)	CYP3A4 mRNA ^a Fold Induction	CYP2B6 mRNA ^b Fold Induction	CYP1A2 mRNA ^c Fold Induction	CYP3A4 Activity ^a Fold Induction	CYP2B6 Activity ^b Fold Induction	CYP1A2 Activity ^c Fold Induction
FOS	0.3	1.32	1.10	0.987	1.02	0.954	1.09
	1	1.43	1.20	1.15	1.05	0.983	1.05
	3	1.80	1.24	1.11	0.941	0.956	1.25
	10	2.47	1.41	1.44	0.933	1.03	1.42
	30	2.73	1.64	1.80	1.08	1.29	1.39
	50	2.87	1.75	1.84	1.12	1.40	1.39
	75	2.92	1.82	1.79	1.08	1.65	1.35
	100	2.69	1.93	1.94	1.06	1.61	1.12
	150	2.75	1.99	1.74	0.970	1.66	1.02
	200	2.49	2.23	2.06	0.825	1.55	0.922
	300	1.84	2.06	1.74	0.570	1.24	0.796

CYP = Cytochrome P450; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; mRNA = Messenger ribonucleic acid; RT-PCR = Reverse transcription-polymerase chain reaction.

- a. Rifampin (10 μM) induced CYP3A4 mRNA by 39.6 to 60.8-fold and CYP3A4 enzyme activity by 5.53 to 10.7-fold.
 b. Phenobarbital (2000 μM) induced CYP2B6 mRNA by 15.8 to 26.6-fold and CYP2B6 enzyme activity by 6.11 to 20.6-fold.
 c. Omeprazole (30 μM) induced CYP1A2 mRNA by 14.7 to 38.7-fold and enzyme activity by 15.2 to 26.1-fold.

2.6.5.12M PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (CYP3A4, CYP2B6, AND CYP1A2) BY M2

Test Article: M2

Report Number: PF-07055087_ [REDACTED] _114822

Type of Study: Evaluation of CYP3A4, CYP2B6, and CYP1A2 induction by M2**Method:** In vitro incubation with cryopreserved human hepatocytes and quantitated by LC-MS/MS and quantitative RT-PCR**Concentrations of CYP Substrates:** 30 µM Midazolam (CYP3A4), 200 µM Bupropion (CYP2B6), 100 µM Phenacetin (CYP1A2)

Hepatocyte Lot	M2 Concentration (µM)	CYP3A4 mRNA ^a Fold Induction	CYP2B6 mRNA ^b Fold Induction	CYP1A2 mRNA ^c Fold Induction	CYP3A4 Activity ^a Fold Induction	CYP2B6 Activity ^b Fold Induction	CYP1A2 Activity ^c Fold Induction
BXM	0.3	1.37	1.16	0.994	1.11	1.17	0.987
	1	1.70	1.22	1.06	1.26	1.23	1.04
	3	1.76	1.21	1.05	1.31	1.20	1.33
	10	2.29	1.48	1.30	1.17	1.18	1.10
	30	2.57	1.93	1.58	0.861	1.04	1.01
	50	2.94	2.36	1.71	0.770	1.26	1.12
	75	2.68	2.69	1.89	0.594	1.11	0.928
	100	3.02	3.00	2.07	0.506	1.13	1.02
	150	3.44	3.33	2.04	0.528	1.35	0.820
	200	2.81	3.56	1.90	0.493	1.33	0.764
	300	1.79	3.72	1.79	0.298	0.899	0.737
BNA	0.3	1.11	1.00	0.932	1.21	1.15	1.15
	1	1.14	1.00	0.955	1.25	1.24	1.22
	3	1.05	0.846	0.987	1.37	1.31	1.74
	10	1.52	1.40	1.22	1.52	1.38	1.95
	30	1.86	1.90	1.52	1.33	1.29	1.73
	50	2.09	2.20	1.73	1.19	1.44	2.00
	75	2.21	2.60	1.93	1.07	1.44	2.04
	100	2.37	3.00	2.31	0.893	1.46	2.03
	150	2.36	3.20	2.43	0.828	1.52	2.09
	200	1.97	2.90	2.13	0.718	1.55	1.92
	300	1.94	3.50	2.16	0.515	1.46	1.57

2.6.5.12M PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (CYP3A4, CYP2B6, AND CYP1A2) BY M2

Test Article: M2

Report Number: PF-07055087_ [REDACTED] 114822

Hepatocyte Lot	M2 Concentration (μM)	CYP3A4 mRNA ^a Fold Induction	CYP2B6 mRNA ^b Fold Induction	CYP1A2 mRNA ^c Fold Induction	CYP3A4 Activity ^a Fold Induction	CYP2B6 Activity ^b Fold Induction	CYP1A2 Activity ^c Fold Induction
FOS	0.3	0.680	1.13	1.00	1.02	1.05	0.960
	1	0.850	1.46	1.23	1.08	1.21	1.18
	3	0.910	1.65	1.41	0.711	0.926	1.11
	10	1.30	2.62	1.68	0.997	1.27	1.41
	30	1.58	2.70	1.81	1.24	1.57	1.34
	50	1.83	2.75	1.81	1.21	1.66	1.20
	75	1.74	2.88	1.83	1.17	1.62	1.32
	100	1.84	3.22	2.04	1.20	1.57	1.13
	150	2.15	3.82	2.18	0.781	1.15	0.955
	200	2.13	4.13	2.11	1.12	1.77	1.15
	300	1.97	5.24	2.16	0.731	1.18	0.966

CYP = Cytochrome P450; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; mRNA = Messenger ribonucleic acid; RT-PCR = Reverse transcription-polymerase chain reaction.

- a. Rifampin (10 μM) induced CYP3A4 mRNA by 19.2 to 39.7-fold and CYP3A4 enzyme activity by 4.87 to 12.5-fold.
 b. Phenobarbital (2000 μM) induced CYP2B6 mRNA by 13.0 to 28.7-fold and CYP2B6 enzyme activity by 4.51 to 17.3-fold.
 c. Omeprazole (30 μM) induced CYP1A2 mRNA by 18.8 to 23.2-fold and enzyme activity by 6.17 to 28.6-fold.

2.6.5.12N PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (CYP3A4, CYP2B6, AND CYP1A2) BY M4

Test Article: M4

Report Number: PF-07054874-██████████_080440

Type of Study: Evaluation of CYP3A4, CYP2B6, and CYP1A2 induction by M4**Method:** In vitro incubation with cryopreserved human hepatocytes and quantitated by LC-MS/MS and quantitative RT-PCR**Concentrations of CYP Substrates:** 30 µM Midazolam (CYP3A4), 200 µM Bupropion (CYP2B6), 100 µM Phenacetin (CYP1A2)

Hepatocyte Lot	M4 Concentration (µM)	CYP3A4 mRNA ^a Fold Induction	CYP2B6 mRNA ^b Fold Induction	CYP1A2 mRNA ^c Fold Induction	CYP3A4 Activity ^a Fold Induction	CYP2B6 Activity ^b Fold Induction	CYP1A2 Activity ^c Fold Induction
BXM	0.3	0.920	0.953	1.03	1.05	1.06	1.08
	1	0.977	1.05	1.07	1.05	1.05	1.03
	3	0.807	0.890	1.06	0.862	0.777	1.19
	10	0.863	0.888	1.10	1.01	0.879	1.09
	30	0.960	1.07	1.35	0.837	0.886	1.03
	50	0.937	1.03	1.28	0.748	0.860	1.12
	75	0.925	1.24	1.43	0.742	0.849	1.08
	100	1.00	1.31	1.64	0.678	0.847	0.970
	150	1.07	1.40	1.83	0.573	0.769	1.01
	200	0.897	1.40	1.78	0.433	0.669	0.716
	300	0.965	1.60	2.18	0.363	0.587	1.31
BNA	0.3	0.967	0.966	0.954	0.937	0.933	1.03
	1	1.05	1.23	1.17	0.929	0.967	1.03
	3	0.898	1.13	1.09	0.900	0.913	1.01
	10	1.23	1.38	1.25	1.00	0.964	1.10
	30	1.29	1.42	1.17	1.01	1.11	0.959
	50	1.12	1.02	0.851	0.976	1.03	0.890
	75	1.10	1.14	0.804	0.952	0.960	0.754
	100	1.13	1.19	0.842	0.820	0.907	0.799
	150	1.08	1.14	0.742	0.829	0.892	0.728
	200	1.02	1.20	0.776	0.852	0.750	0.750
	300	0.899	1.32	0.687	0.581	0.690	0.665

2.6.5.12N PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (CYP3A4, CYP2B6, AND CYP1A2) BY M4

Test Article: M4

Report Number: PF-07054874-XXXXXXXXXX-080440

Hepatocyte Lot	M4 Concentration (μM)	CYP3A4 mRNA ^a Fold Induction	CYP2B6 mRNA ^b Fold Induction	CYP1A2 mRNA ^c Fold Induction	CYP3A4 Activity ^a Fold Induction	CYP2B6 Activity ^b Fold Induction	CYP1A2 Activity ^c Fold Induction
FOS	0.3	0.928	0.943	0.996	0.785	0.834	1.07
	1	0.845	0.895	0.951	0.738	0.762	1.02
	3	0.717	0.773	0.890	0.584	0.494	0.793
	10	0.896	0.907	0.997	0.739	0.737	0.905
	30	0.961	1.04	0.966	0.958	0.893	0.986
	50	1.04	1.13	1.09	1.03	0.918	1.04
	75	1.00	1.02	0.902	1.09	0.983	1.01
	100	1.11	1.19	1.01	1.11	0.989	0.997
	150	1.03	1.17	0.898	0.902	0.840	1.02
	200	1.09	1.32	0.976	1.05	0.941	0.887
	300	1.01	1.35	0.861	0.656	0.620	0.701

CYP = Cytochrome P450; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; mRNA = Messenger ribonucleic acid; RT-PCR = Reverse transcription-polymerase chain reaction.

- a. Rifampin (10 μM) induced CYP3A4 mRNA by 28.0 to 47.8-fold and CYP3A4 enzyme activity by 4.54 to 8.42-fold.
 b. Phenobarbital (2000 μM) induced CYP2B6 mRNA by 9.58 to 13.8-fold and CYP2B6 enzyme activity by 4.00 to 9.51-fold.
 c. Omeprazole (30 μM) induced CYP1A2 mRNA by 25.7 to 54.9-fold and enzyme activity by 22.8 to 31.3-fold.

2.6.5.120 PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (ENZYME KINETICS) BY M1 & M2

Test Article: M1, M2, and M4

Report Numbers:

PF-06471658 [REDACTED] 092831
 PF-07055087 [REDACTED] 114822
 PF-07054874 [REDACTED] 080440

Type of Study: CYP3A4, CYP2B6, CYP1A2 Induction by M1, M2, and M4
 Method: In Vitro incubation with cryopreserved human hepatocytes and quantitated by LC-MS/MS and Quantitative RT-PCR
 Concentration of M1 and M2: 0.3 to 300 μ M

Human Hepatocyte Lot	M1 CYP2B6 mRNA Induction (Mean \pm SE)			M1 CYP1A2 mRNA Induction (Mean \pm SE)			M2 CYP1A2 Enzyme Activity Induction (Mean \pm SE)	
	EC ₅₀ (μ M)	E _{max}	RIS	EC ₅₀ (μ M)	E _{max}	RIS		
BXM	90.6 \pm 13.8	3.41 \pm 0.191	0.01	62.1 \pm 11.0	2.26 \pm 0.0781	0.01	NA	NA
BNA	49.5 \pm 25.0	2.94 \pm 0.285	0.02	121 \pm 25.6	4.46 \pm 0.287	0.01	1.85 \pm 0.613	2.01 \pm 0.0485
FOS	22.1 \pm 6.24	2.17 \pm 0.0753	0.03	11.9 \pm 4.01	2.00 \pm 0.0672	0.06	NA	NA
Human Hepatocyte Lot	M2 CYP2B6 mRNA Induction (Mean \pm SE)			M2 CYP1A2 mRNA Induction (Mean \pm SE)			M2 CYP1A2 Enzyme Activity Induction (Mean \pm SE)	
	EC ₅₀ (μ M)	E _{max}	RIS	EC ₅₀ (μ M)	E _{max}	RIS		
BXM	74.7 \pm 8.25	4.45 \pm 0.144	0.02	21.2 \pm 7.39	2.06 \pm 0.0829	0.03	NA	NA
BNA	65.5 \pm 15.4	3.96 \pm 0.249	0.02	46.8 \pm 17.3	2.55 \pm 0.178	0.02	1.85 \pm 0.613	2.01 \pm 0.0485
FOS	67.6 \pm 32.7	5.40 \pm 0.772	0.03	16.9 \pm 12.5	2.38 \pm 0.229	0.05	NA	NA

Note: Induction kinetic parameters reported for M1 and M2 where induction was observed. No induction observed for M4.

C_{max} = Maximum observed concentration; CYP = Cytochrome P450; EC₅₀ = Concentration of inducer associated with half-maximum induction;

E_{max} = Maximum fold induction observed in vitro; I_{max,u} = Maximum unbound inhibitor concentration (mean steady state unbound C_{max} of M1 = 0.36 μ M and M2 = 0.35 μ M; B7451043); LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; mRNA = Messenger ribose nucleic acid; NA = Not applicable;

RIS = Relative induction score [$I_{max,u} \cdot E_{max} / (I_{max,u} + EC_{50})$]; RT-PCR = Reverse transcription-polymerase chain reaction; SE = Standard error.

2.6.5.12P PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF UGT ENZYMES

Test Articles: Abrocitinib, M1, M2, and M4
 Report Numbers: PF-04965842 [REDACTED] 164410,
 PF-06471658 [REDACTED] 104028, PF-07055087 [REDACTED] 094148,
 PF-07054874 [REDACTED] 111113

Method: In vitro incubation with HLM and individual substrates of UGT enzymes in the presence of UDPGA ± 2% BSA
 Concentration of test article: 1 to 100 µM

UGT Enzyme	Enzyme Reaction	Without 2% BSA ^a		With 2% BSA		
		IC ₅₀ (µM) ^b	Inhibition at 100 µM (%) ^c	IC ₅₀ (µM) ^b	Unbound IC ₅₀ ^d (µM)	Inhibition at 100 µM (%) ^c
Abrocitinib						
1A1	β-Estradiol-3-Glucuronidation	>100	38	>100	NC	27
1A4	Trifluorperazine-N-Glucuronidation	>100	32	>100	NC	0
1A6	5-Hydroxytryptophol-O-Glucuronidation	>100	26	>100	NC	1
1A9	Propofol-O-Glucuronidation	>100	42	>100	NC	54
2B7	Zidovudine-5'-Glucuronidation	>100	23	>100	NC	20
M1						
1A1	β-Estradiol-3-Glucuronidation	>100	35	>100	NC	24
1A4	Trifluorperazine-N-Glucuronidation	>100	14	>100	NC	8
1A6	5-Hydroxytryptophol-O-Glucuronidation	>100	17	>100	NC	29
1A9	Propofol-O-Glucuronidation	>100	13	>100	NC	27
2B7	Zidovudine-5'-Glucuronidation	>100	14	>100	NC	24
2B15	S-Oxazepam-Glucuronidation	>100	25	>100	NC	0
M2						
1A1	β-Estradiol-3-Glucuronidation	>100	35	>100	NC	25
1A4	Trifluorperazine-N-Glucuronidation	>100	12	>100	NC	5
1A6	5-Hydroxytryptophol-O-Glucuronidation	>100	11	>100	NC	9
1A9	Propofol-O-Glucuronidation	>100	14	>100	NC	27
2B7	Zidovudine-5'-Glucuronidation	>100	19	>100	NC	23
2B15	S-Oxazepam-Glucuronidation	>100	27	>100	NC	0

2.6.5.12P PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF UGT ENZYMES

Test Articles: Abrocitinib, M1, M2, and M4
 Report Numbers: PF-04965842 [REDACTED] 164410,
 PF-06471658 [REDACTED] 104028, PF-07055087 [REDACTED] 094148,
 PF-07054874 [REDACTED] 111113

UGT Enzyme	Enzyme Reaction	Without 2% BSA ^a		With 2% BSA		
		IC ₅₀ (μM) ^b	Inhibition at 100 μM (%) ^c	IC ₅₀ (μM) ^b	Unbound IC ₅₀ ^d (μM)	Inhibition at 100 μM (%) ^c
M4						
1A1	β-Estradiol-3-Glucuronidation	>100	31	>100	NC	24
1A4	Trifluorperazine-N-Glucuronidation	>100	10	>100	NC	0
1A6	5-Hydroxytryptophol-O-Glucuronidation	>100	34	>100	NC	32
1A9	Propofol-O-Glucuronidation	>100	15	>100	NC	33
2B7	Zidovudine-5'-Glucuronidation	>100	18	>100	NC	23
2B15	S-Oxazepam-Glucuronidation	>100	27	>100	NC	5

BSA = Bovine serum albumin; f_u = Fraction unbound; HLM = Human liver microsome; IC₅₀ = Half maximal inhibitory concentration; NC = Not calculated; UDPGA = Uridine diphosphate-glucuronic acid; UGT = Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase.

a. Due to minimal amount of protein (0.025 mg/mL) in the incubations without BSA, f_u was assumed to be 1 for all tested compounds.

b. Average data (ie, percent of control activity) obtained from duplicate samples for each test article at 7 concentrations were used to calculate IC₅₀ values.

c. Inhibition observed (%) is calculated with the following formula (rounded to 2 significant figures): Inhibition observed (%) = 100% – Percent of control.

d. f_u in 2% BSA was not determined

2.6.5.12Q PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF SULT ENZYMES
Test Article: Abrocitinib
Report Number: PF-04965842-113112

Method: In vitro incubation with human liver cytosol and individual substrates of SULT enzymes in the presence of PAPS
 Concentration of Abrocitinib: 0.1 to 100 μ M
 Positive Controls SULT1E1: Estrone (0.1-100 nM); SULT1A1 and 2A1: Quercetin (0.003 - 2 μ M)

SULT Enzyme	Enzyme Reaction	IC ₅₀ (μ M)	Inhibition at 100 μ M (%)
1E1	Ethinyl estradiol 3-sulfation	>100	21
1A1	Ethinyl estradiol 3-sulfation	>100	23
2A1	Ethinyl estradiol 3-sulfation	>100	23

IC₅₀ = Half maximal inhibitory concentration; PAPS = adenosine 3'-phosphate 5'-phosphosulfate; SULT = Sulfotransferase.

2.6.5.12R PHARMACOKINETICS: TRANSPORTER SUBSTRATE ASSESSMENT **Test Article: Abrocitinib**

Transporter	Report Number	Test System	Efflux Ratio ^a or Uptake Ratio ^b	Substrate (Yes/No)
MDR1/P-gp	PF-04965842_ [REDACTED]_125532	MDCK-MDR1	44.6 (0.3 μM) 38.4 (1 μM) 33.3 (3 μM)	Yes
BCRP	[REDACTED] PFIZP3R1S2	MDCK-BCRP	12 (0.5 μM)	Yes
OATP1B1	PF-04965842_ [REDACTED]_032302	HEK293-OATP1B1	1.2 (0.1, 1 and 10 μM)	No
OATP1B3		HEK293-OATP1B3	1.2 (0.1 μM) 1.3 (1 and 10 μM)	No

BCRP = Breast cancer resistance protein; HEK293 = Human embryonic kidney cells; MDCK = Madin-Darby canine kidney cells; MDR = Multidrug resistance protein; OATP = Organic anion-transporting polypeptide; P-gp = P-glycoprotein.

a. Efflux ratios (B-A P_{app} value divided by the A-B P_{app} value) of >6 are indicative of active efflux and considered a substrate for MDR1. Efflux ratios ≥ 2 that are reduced by ≥50% in the presence of inhibitor (Ko143) are indicative of a substrate of BCRP.

b. Uptake ratios (uptake of transporter transfected cells divided by the uptake in wild-type cells) of ≥2 are indicative of active uptake and considered a substrate for OATP.

**2.6.5.12S PHARMACOKINETICS: TRANSPORTER
SUBSTRATE ASSESSMENT OF M1, M2, AND M4**

Test Articles: M1, M2, and M4

Report Number: PF-04965842-██████████-023055

Transporter	Test System	Uptake Ratio ^a At Tested Concentration			% of Uptake with Inhibitor ^b At Tested Concentration			Substrate (Yes/No)
		0.1 μM	1 μM	10 μM	0.1 μM	1 μM	10 μM	
M1								
OCT2	HEK293-OCT2	1.73	1.12	1.40	50	44	52	No
OAT1	HEK293-OAT1	0.96	0.70	0.88	94	79	58	No
OAT3	HEK293-OAT3	8.59	7.11	6.59	24	6	7	Yes
MATE1	HEK293-MATE1	2.75	1.45	1.70	82	57	62	No
MATE2K	HEK293-MATE2K	2.15	1.43	1.53	82	66	62	No
M2								
OCT2	HEK293-OCT2	1.52	1.34	1.3	105	42	58	No
OAT1	HEK293-OAT1	1.55	0.37	0.67	61	86	87	No
OAT3	HEK293-OAT3	5.27	2.24	2.91	47	19	24	Yes
MATE1	HEK293-MATE1	1.24	0.34	0.63	132	385	213	No
MATE2K	HEK293-MATE2K	1.19	0.70	0.37	70	67	70	No
M4								
OCT2	HEK293-OCT2	1.49	1.51	1.72	156	92	121	No
OAT1	HEK293-OAT1	1.06	0.97	1.01	81	82	104	No
OAT3	HEK293-OAT3	3.51	1.78	4.40	52	46	42	Yes
MATE1	HEK293-MATE1	1.55	0.94	0.84	165	171	296	No
MATE2K	HEK293-MATE2K	0.74	0.87	1.23	151	87	59	No

HEK = Human embryonic kidney cells; MATE = Multidrug and toxin extrusion protein; OAT = Organic anion transporter; OCT = Organic cation transporter.

a. Uptake ratios (uptake of transporter transfected cells divided by the uptake in wild-type cells) of >2 are indicative of active uptake and considered a substrate.

b. If the known inhibitor results in a % of uptake with inhibitor (active uptake with inhibitor / active uptake without × 100) ≤50% along with an uptake ratio >2, the compound is considered a substrate.

2.6.5.12T PHARMACOKINETICS:
TRANSPORTER INHIBITION

Test Articles: Abrocitinib, M1, M2, and M4

Report Numbers: PF-04965842 [REDACTED] 143320, PF-04965842 [REDACTED] 110115,
PF-04965842 [REDACTED] 024506, Pfizer-76 [REDACTED], PF-04965842 [REDACTED] 095512

Transporter	Test System	Test Article Concentrations Tested	Probe Substrate (Concentration)	IC ₅₀ ^a (μM)	K _i ^b (μM)	% Inhibition at Highest Concentration Tested
Abrocitinib						
MDR1/P-gp	MDCKII-MDR1	0.6 to 400 μM	Digoxin (10 μM)	100.3	100.3	86
BCRP	HEK293-BCRP vesicles	0.095 to 300 μM	Rosuvastatin (0.2 μM)	9.8	9.8	97
OATP1B1	HEK293-OATP1B1	0.1 to 300 μM	Rosuvastatin (5 μM)	>300	>300	52
OATP1B3	HEK293-OATP1B3	0.1 to 300 μM	Rosuvastatin (5 μM)	>300	>300	0
OCT1	HEK293-OCT1	0.095 to 300 μM	[¹⁴ C]Metformin (20 μM)	44.2	44.2	92
BSEP	BSEP-HEK293	0.82 to 200 μM	[³ H]Taurocholate (0.2 μM)	>200	>200	22
BSEP	BSEP-Hi5	0.82 to 200 μM	[³ H]Taurocholate (2 μM)	>200	>200	42
OAT1	HEK293-OAT1	0.073 to 300 μM	[³ H]PAH (2.0 μM)	>300	>150	25
OAT3	HEK293-OAT3	0.073 to 300 μM	[³ H]E3S (0.2 μM)	26.0	26.0	86
OCT2	HEK293-OCT2	0.073 to 300 μM	[¹⁴ C]Metformin (10 μM)	>300	>300	30
MATE1	HEK293-MATE1	0.073 to 300 μM	[¹⁴ C]Metformin (10 μM)	5.5	5.5	93
MATE2K	HEK293-MATE2K	0.07 to 300 μM	[¹⁴ C]Metformin (10 μM)	10.7	10.7	88
M1						
MDR1/P-gp	MDCKII-MDR1	0.018 to 300 μM	[³ H]Digoxin (10 μM)	>300	>300	1
BCRP	HEK293-BCRP vesicles	0.018 to 300 μM	Rosuvastatin (0.2 μM)	44.9	44.9	85
OATP1B1	HEK293-OATP1B1	0.018 to 300 μM	Rosuvastatin (0.5 μM)	208.9	208.9	61
OATP1B3	HEK293-OATP1B3	0.018 to 300 μM	Rosuvastatin (0.5 μM)	279.5	279.5	50
OCT1	HEK293-OCT1	0.018 to 300 μM	[¹⁴ C]Metformin (20 μM)	223.2	223.2	65
OAT1	HEK293-OAT1	0.14 to 300 μM	[³ H]PAH (0.5 μM)	>300	>300	0
OAT3	HEK293-OAT3	0.14 to 300 μM	[³ H]E3S (0.2 μM)	56.2	56.2	83
OCT2	HEK293-OCT2	0.14 to 300 μM	[¹⁴ C]Metformin (10 μM)	>300	>300	0
MATE1	HEK293-MATE1	0.14 to 300 μM	[¹⁴ C]Metformin (10 μM)	55.1	55.1	79
MATE2K	HEK293-MATE2K	0.14 to 300 μM	[¹⁴ C]Metformin (25 μM)	121.2	121.2	79

2.6.5.12T PHARMACOKINETICS:
TRANSPORTER INHIBITION

Test Articles: Abrocitinib, M1, M2, and M4

Report Numbers: PF-04965842-██████████, 143320, PF-04965842-██████████, 110115,
PF-04965842-██████████, 024506, Pfizer-76-██████████, PF-04965842-██████████, 095512

Transporter	Test System	Test Article Concentrations Tested	Probe Substrate (Concentration)	IC ₅₀ ^a (μM)	K _i ^b (μM)	% Inhibition at Highest Concentration Tested
M2						
MDR1/P-gp BCRP	MDCKII-MDR1	0.018 to 300 μM	[³ H]Digoxin (10 μM)	>300	>300	0
	HEK293-BCRP vesicles	0.018 to 300 μM	Rosuvastatin (0.2 μM)	79.0	79.0	87
OATP1B1	HEK293-OATP1B1	0.018 to 300 μM	Rosuvastatin (0.5 μM)	>300	>300	42
OATP1B3	HEK293-OATP1B3	0.018 to 300 μM	Rosuvastatin (0.5 μM)	>300	>300	27
OCT1	HEK293-OCT1	0.018 to 300 μM	[¹⁴ C]Metformin (20 μM)	149.4	149.4	72
OAT1	HEK293-OAT1	0.14 to 300 μM	[³ H]PAH (0.5 μM)	>300	>300	31
OAT3	HEK293-OAT3	0.14 to 300 μM	[³ H]E3S (0.2 μM)	44.6	44.6	87
OCT2	HEK293-OCT2	0.14 to 300 μM	[¹⁴ C]Metformin (10 μM)	>300	>300	0
MATE1	HEK293-MATE1	0.14 to 300 μM	[¹⁴ C]Metformin (10 μM)	54.4	54.4	71
MATE2K	HEK293-MATE2K	0.14 to 300 μM	[¹⁴ C]Metformin (25 μM)	121.4	121.4	66
M4						
MDR1/P-gp BCRP	MDCKII-MDR1	0.018 to 300 μM	[³ H]Digoxin (10 μM)	>300	>300	0
	HEK293-BCRP vesicles	0.018 to 300 μM	Rosuvastatin (0.2 μM)	61.6	61.6	87
OATP1B1	HEK293-OATP1B1	0.018 to 300 μM	Rosuvastatin (0.5 μM)	>300	>300	0
OATP1B3	HEK293-OATP1B3	0.018 to 300 μM	Rosuvastatin (0.5 μM)	>300	>300	0
OCT1	HEK293-OCT1	0.018 to 300 μM	[¹⁴ C]Metformin (20 μM)	130.4	130.4	74
OAT1	HEK293-OAT1	0.14 to 300 μM	[³ H]PAH (0.5 μM)	>300	>300	0
OAT3	HEK293-OAT3	0.14 to 300 μM	[³ H]E3S (0.2 μM)	61.3	61.3	76
OCT2	HEK293-OCT2	0.14 to 300 μM	[¹⁴ C]Metformin (10 μM)	>300	>300	0
MATE1	HEK293-MATE1	0.14 to 300 μM	[¹⁴ C]Metformin (10 μM)	111.3	111.3	61
MATE2K	HEK293-MATE2K	0.14 to 300 μM	[¹⁴ C]Metformin (25 μM)	50.8	50.8	83

**2.6.5.12T PHARMACOKINETICS:
TRANSPORTER INHIBITION**
Test Articles: Abrocitinib, M1, M2, and M4
**Report Numbers: PF-04965842-██████████143320, PF-04965842-██████████110115,
PF-04965842-██████████024506, Pfizer-76-██████████, PF-04965842-██████████095512**

Transporter	Test System	Test Article Concentrations Tested	Probe Substrate (Concentration)	IC ₅₀ ^a (μM)	K _i ^b (μM)	% Inhibition at Highest Concentration Tested
-------------	-------------	------------------------------------	---------------------------------	------------------------------------	----------------------------------	--

BCRP = Breast cancer resistance protein; BSEP = Bile salt export pump; DDI = Drug-drug interactions; E3S = Estrone-3-sulfate; EMA = European medicines agency; FDA = Food and drug administration; HEK293 = Human embryonic kidney cells; Hi5 = *Trichoplusia ni* ovarian cells; K_i = Concentration at 50% maximum inhibition (unbound inhibition constant); K_m = Concentration at 50% maximum velocity/rate; OAT = Organic anion transporter; OATP = Organic anion-transporting polypeptide; OCT = Organic cation transporter; IC₅₀ = 50% inhibitory concentration; MATE = Multidrug and toxin extrusion protein; MDCKII = Madin Darby canine kidney type II cells; MDR = Multidrug resistance protein; PAH = P-aminohippuric acid; P-gp = P-glycoprotein; An assessment of risk for in vivo DDI between abrocitinib, M1, M2, and M4 and coadministered substrates of these transporters, based on the 2020 FDA and 2012 EMA guidances, are provided in Tabulated Summaries 2.6.5.15A-2.6.5.15E.

a. Data are a mean of ≥ triplicate measurements for all transporters.

b. For most transporters, the K_i was estimated to be equal to the IC₅₀ because the substrate concentrations used were below the in-house or reported K_m values. For the OAT1 transporter in the abrocitinib study (PF-04965842-██████████024506), the K_i is estimated to be ½ of the IC₅₀ because the substrate concentrations used in these assays are near the reported K_m values (in-house K_m data).

2.6.5.13 PHARMACOKINETICS: EXCRETION, HUMAN

Test Article: [¹⁴C] Abrocitinib
 Report Number: PF-04965842-██████████093820^a

Species: Healthy Human Volunteers
 Clinical Study Report: B7451008
 Sex/Number of Subjects: Male/6
 Method of Administration: Oral
 Dose (mg): 200 mg abrocitinib and 80 µg (~500 nCi) [¹⁴C]abrocitinib
 Radionuclide: ¹⁴C

Excretion Route Time (hours)	Mean Cumulative Excretion of [¹⁴ C]Abrocitinib-Derived Radioactivity (% of Dose)		
	Urine	Feces	Total ^b
0	0	0	0
12	81.7	--	81.7
24	84.0	1.7	85.7
48	84.7	5.1	89.9
72	84.9	6.9	91.8
96	85.0	8.2	93.1
120	85.0	8.8	93.8
144	85.0	9.3	94.2
168	85.0	9.5	94.4
192	85.0	9.5	94.5
216 ^c	85.0	9.5	94.5
240 ^d	85.0	9.5	94.5

a. Samples from Study PF-04965842-██████████093820 also described in Tabulated Summary 2.6.5.9D.

b. Total equals the combined excretion of drug-derived radioactivity (% of dose) in urine and feces.

c. n = 1 for urine; n = 3 for feces.

d. n = 1.

2.6.5.14 PHARMACOKINETICS: EXCRETION INTO BILE

Test Article: Abrocitinib

Excretion of abrocitinib into rat bile was only measured after a single IV dose of non-radiolabeled abrocitinib in rats. Data can be seen in Tabulated Summary [2.6.5.3](#).

2.6.5.15A PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION (FDA)

Test Article: Abrocitinib

Summary Results: Assessment of risk for in vivo DDIs between abrocitinib and coadministered substrates of select transporters, based on the 2020 FDA drug interaction guidance.

Transporter	I _{gut} ^a (μM)	I _{in,max,u} ^b (μM)	I _{max,u} (μM)	IC ₅₀ (μM)	[I]/IC ₅₀	R = 1 + (I _{in,max,u} /IC ₅₀)	Criteria for Potential DDI	DDI Risk (Yes/No)
MDR1/P-gp	2470	--	--	100	24.7	--	I _{gut} /IC ₅₀ ≥ 10	Yes
BCRP	2470	--	--	9.8	252	--	I _{gut} /IC ₅₀ ≥ 10	Yes
OATP1B1	--	9.1	--	>300	--	<1.03	R ≥ 1.1	No
OATP1B3	--	9.1	--	>300	--	<1.03	R ≥ 1.1	No
OCT1 ^c	--	9.1	--	44.2	--	1.2	R ≥ 1.1	Yes
OCT2	--	--	1.3	>300	<0.01	--	I _{max,u} /IC ₅₀ ≥ 0.1	No
OAT1	--	--	1.3	>300	<0.01	--	I _{max,u} /IC ₅₀ ≥ 0.1	No
OAT3	--	--	1.3	26	0.05	--	I _{max,u} /IC ₅₀ ≥ 0.1	No
MATE1	--	--	1.3	5.5	0.24	--	I _{max,u} /IC ₅₀ ≥ 0.1	Yes
MATE2K	--	--	1.3	10.7	0.12	--	I _{max,u} /IC ₅₀ ≥ 0.1	Yes

Note: Molecular weight of abrocitinib = 323.4 g/mole. Additional details on the IC₅₀ values are listed in Tabulated Summary 2.6.5.12T.

-- = Data not applicable; AUC = Area under the curve; BCRP = Breast cancer resistance protein; C_{max} = Maximum observed concentration; DDI = Drug-drug interaction; FDA = Food and Drug Administration; F_a × F_g = Fraction of the dose absorbed times the fraction of dose that escapes intestinal metabolism = 0.91 from B7451008; f_{u,p} = Fraction unbound in human plasma = 0.36; [I] = Inhibitor concentration; IC₅₀ = 50% inhibitory concentration; I_{gut} = Maximum intestinal luminal inhibitor concentration; I_{in,max} = Maximal inhibitor concentration in the hepatic inlet; I_{max,u} = Maximum unbound inhibitor concentration at a clinical oral dose of 200 mg QD abrocitinib (mean steady state total C_{max} × f_{u,p} = 1.3 μM; PMAR-962); k_a = Absorption rate constant = 0.067/min from PMAR-962; MATE = Multidrug and toxin extrusion protein; MDR1 = Multidrug resistance protein; OAT = Organic anion transporter; OATP = Organic anion-transporting polypeptide; OCT = Organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; QD = Once daily; Q_h = Hepatic blood flow (1.6 L/min); R = Predicted ratio of victim drug's AUC in presence and absence of inhibitor; R_B = Blood-to-plasma ratio (1.07).

a. I_{gut} = Clinical dose / intestinal volume of 250 mL.

b. I_{in,max,u} = f_{u,p} × [I_{max} + (F_a × F_g × k_a × Dose)/Q_h/R_B].

c. OCT1 is a hepatic transporter; therefore, the same criteria as OATP1B1 and OATP1B3 was used to assess DDI risk.

2.6.5.15B PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION (EMA)

Test Article: Abrocitinib

Summary Results: Assessment of risk for in vivo DDIs between abrocitinib and coadministered substrates of select transporters, based on the 2012 EMA drug interaction guidance.

Transporter	0.1 × Molar Dose/ 250 mL (μM)	IC ₅₀ (μM)	K _i ^a (μM)	50 × C _{max,u} (μM)	I _{in,max,u} ^b (μM)	25 × I _{in,max,u}	Criteria for Potential DDI	DDI Risk (Yes/No)
Intestinal								
MDR1/P-gp	247	100	100	--	--	--	K _i ≤ (0.1 × Dose/250 mL)	Yes
BCRP	247	9.8	9.8	--	--	--	K _i ≤ (0.1 × Dose/250 mL)	Yes
Systemic								
MDR1/P-gp	--	100	100	65	--	--	K _i ≤ (50 × C _{max,u})	No
BCRP	--	9.8	9.8	65	--	--	K _i ≤ (50 × C _{max,u})	Yes
OATP1B1	--	>300	>300	--	9.1	228	K _i ≤ (25 × I _{in,max,u})	No
OATP1B3	--	>300	>300	--	9.1	228	K _i ≤ (25 × I _{in,max,u})	No
OCT1 ^c	--	44	44	--	9.1	228	K _i ≤ (25 × I _{in,max,u})	Yes
OCT2	--	>300	>300	65	--	--	K _i ≤ (50 × C _{max,u})	No
OAT1	--	>300	>150	65	--	--	K _i ≤ (50 × C _{max,u})	No
OAT3	--	26	26	65	--	--	K _i ≤ (50 × C _{max,u})	Yes
MATE1	--	5.5	5.5	65	--	--	K _i ≤ (50 × C _{max,u})	Yes
MATE2K	--	10.7	10.7	65	--	--	K _i ≤ (50 × C _{max,u})	Yes

Note: Molecular weight of abrocitinib = 323.4 g/mole. Additional details on the IC₅₀ values are listed in Tabulated Summary 2.6.5.12T.

-- = Data not applicable; BCRP = Breast cancer resistance protein; C_{max} = Maximum observed concentration; C_{max,u} = Unbound C_{max} (mean steady-state total C_{max} × f_{u,p} = 1.3 μM at a clinical oral dose of 200 mg QD abrocitinib (PMAR-962)); DDI = Drug-drug interaction; EMA = European Medicines Agency; F_a × F_g = Fraction of the dose absorbed times the fraction of dose that escapes intestinal metabolism = 0.91 from B7451008; f_{u,p} = Fraction unbound in human plasma = 0.36; IC₅₀ = 50% inhibitory concentration; I_{in,max,u} = Maximal unbound inhibitor concentration in the hepatic inlet; k_a = Absorption rate constant (0.067/min from PMAR-962); K_i = Concentration at 50% maximum inhibition (unbound inhibition constant); K_m = Concentration at 50% maximum velocity/rate; MATE = Multidrug and toxin extrusion protein; MDR1 = Multidrug resistance protein; OAT = Organic anion transporter; OATP = Organic anion-transporting polypeptide; OCT = Organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; QD = Once daily; Q_h = Hepatic blood flow (1.6 L/min); R_B = Blood-to-plasma ratio (1.07).

a. IC₅₀ = K_i when the concentrations of probe substrates used in these studies were <K_m values reported in the literature.

b. I_{in,max,u} = f_{u,p} × [I_{max} + (F_a × F_g × k_a × Dose)/Q_h/R_B].

c. OCT1 is a hepatic transporter; therefore, the same criteria as OATP1B1 and OATP1B3 was used to assess DDI risk.

2.6.5.15C PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION (FDA & EMA)

Test Article: M1

Summary Results: Assessment of risk for in vivo DDIs between M1 and coadministered substrates of select transporters, based on the 2020 FDA and 2012 EMA drug interaction guidances.

Transporter	$C_{max,u}$ (μ M)	$50 \times C_{max,u}$ (μ M)	IC_{50} (μ M)	$C_{max,u}/IC_{50}$	Criteria for Potential DDI FDA	Criteria for Potential DDI EMA	DDI Risk (Yes/No)
MDR1/P-gp	0.36	18	>300	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
BCRP	0.36	18	44.9	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
OATP1B1	0.36	18	208.9	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
OATP1B3	0.36	18	279.5	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
OCT1	0.36	18	223.2	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
OCT2	0.36	18	>300	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
OAT1	0.36	18	>300	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
OAT3	0.36	18	56.2	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
MATE1	0.36	18	55.1	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
MATE2K	0.36	18	121.2	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No

Note: Molecular weight of M1 = 339.4 g/mole. Additional details on the IC_{50} values are listed in Tabulated Summary 2.6.5.12T.

BCRP = Breast cancer resistance protein; $C_{max,u}$ = Maximum observed unbound concentration of M1 (0.36 μ M) at a clinical oral dose of 200 mg QD abrocitinib (B7451043); DDI = Drug-drug interaction; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; K_i = Concentration at 50% maximum inhibition (unbound inhibition constant); MATE = Multidrug and toxin extrusion protein; MDR1 = Multidrug resistance protein; OAT = Organic anion transporter; OATP = Organic anion-transporting polypeptide; OCT = Organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; QD = Once daily.

2.6.5.15D PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION (FDA & EMA)

Test Article: M2

Summary Results: Assessment of risk for in vivo DDIs between M2 and coadministered substrates of select transporters, based on the 2020 FDA and 2012 EMA drug interaction guidances.

Transporter	$C_{max,u}$ (μ M)	$50 \times C_{max,u}$ (μ M)	IC_{50} (μ M)	$C_{max,u}/IC_{50}$	Criteria for Potential DDI FDA	Criteria for Potential DDI EMA	DDI Risk (Yes/No)
MDR1/P-gp	0.35	18	>300	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
BCRP	0.35	18	79.0	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
OATP1B1	0.35	18	>300	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
OATP1B3	0.35	18	>300	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
OCT1	0.35	18	149.4	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
OCT2	0.35	18	>300	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
OAT1	0.35	18	>300	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
OAT3	0.35	18	44.6	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
MATE1	0.35	18	54.4	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
MATE2K	0.35	18	121.4	<0.01	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No

Note: Molecular weight of M2 = 339.4 g/mole. Additional details on the IC_{50} values are listed in Tabulated Summary 2.6.5.12T.

BCRP = Breast cancer resistance protein; $C_{max,u}$ = Maximum observed unbound concentration of M2 (0.35 μ M) at a clinical oral dose of 200 mg QD abrocitinib (B7451043); DDI = Drug-drug interaction; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; K_i = Concentration at 50% maximum inhibition (unbound inhibition constant); MATE = Multidrug and toxin extrusion protein; MDR1 = Multidrug resistance protein; OAT = Organic anion transporter; OATP = Organic anion-transporting polypeptide; OCT = Organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; QD = Once daily.

**2.6.5.15E PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS,
TRANSPORTER INHIBITION (FDA & EMA)**
Test Article: M4

Summary Results: Assessment of risk for in vivo DDIs between M4 and coadministered substrates of select transporters, based on the 2020 FDA and 2012 EMA drug interaction guidances.

Transporter	$C_{max,u}$ (μ M)	$50 \times C_{max,u}$ (μ M)	IC_{50} (μ M)	$C_{max,u}/IC_{50}$	Criteria for Potential DDI FDA	Criteria for Potential DDI EMA	DDI Risk (Yes/No)
MDR1/P-gp	0.95	48	>300	<0.02	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
BCRP	0.95	48	61.6	<0.02	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
OATP1B1	0.95	48	>300	<0.02	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
OATP1B3	0.95	48	>300	<0.02	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
OCT1	0.95	48	130.4	<0.02	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
OCT2	0.95	48	>300	<0.02	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
OAT1	0.95	48	>300	<0.02	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
OAT3	0.95	48	61.3	<0.02	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
MATE1	0.95	48	111.3	<0.02	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No
MATE2K	0.95	48	50.8	<0.02	$C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$	No

Note: Molecular weight of M4 = 339.4 g/mole. Additional details on the IC_{50} values are listed in Tabulated Summary 2.6.5.12T.

BCRP = Breast cancer resistance protein; $C_{max,u}$ = Maximum observed unbound concentration of M4 (0.95 μ M) at a clinical oral dose of 200 mg QD abrocitinib (B7451043); DDI = Drug-drug interaction; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; K_i = Concentration at 50% maximum inhibition (unbound inhibition constant); MATE = Multidrug and toxin extrusion protein; MDR1 = Multidrug resistance protein; OAT = Organic anion transporter; OATP = Organic anion-transporting polypeptide; OCT = Organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; QD = Once daily.

2.6.5.16 PHARMACOKINETICS: OTHER

Test Article: Abrocitinib

No other pharmacokinetic studies were not conducted with abrocitinib.