TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 2
略号および用語の定義一覧 3
1. 背景および概観 4
1.1. アブロシチニブの溶解性および膜透過性 5
1.2. 製剤開発 5
1.2.1. 初期第 1/2 相試験用錠 5
1.2.2. 第 3 相試験用錠 5
1.2.3. 市販予定錠 5
1.3. 臨床試験で使用した製剤および申請している市販予定製剤 6
1.4. 分析方法の概要 7
1.4.1. 薬物動態解析用ヒト血漿および尿試料の採取 7
1.4.2. 生体試料中薬物濃度分析法 8
1.5. アブロシチニブの臨床開発で使用したその他の分析法 10
2. 個々の試験結果の要約 10
2.1. B7451008 試験（絶対的バイオアベイラビリティおよび ADME を評価する試験） 10
2.2. B7451004 試験（相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響に関する試験） 11
2.3. B7451032 試験（生物学的同等性および食事の影響に関する試験） 12
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 13
3.1. 食事がアブロシチニブの薬物動態に及ぼす影響 13
3.2. 相対的バイオアベイラビリティと生物学的同等性 13
3.3. アブロシチニブの PK の被験者内変動 13
4. 付録 14

LIST OF TABLES

Table 1. Summary of Abrocitinib Formulations Used in the Clinical Studies 6
Table 2. Clinical Studies Supporting the Relative Bioavailability, Bioequivalence, and ADME of Abrocitinib 14
Table 3. Tabular Summary of Abrocitinib PK Parameters in Bioavailability/Bioequivalence and Food Effect Studies 16
Table 4. Abrocitinib and Metabolites M1, M2, and M4 Bioanalytical Method Life Cycle Information 19

Table 5. Summary and Reports of the Validated Bioanalytical Methods Used in Clinical DDI Studies 22
Table 6. Summary of Method Performance B7459001 23
Table 7. Summary of Method Performance B7459002 25
Table 8. Summary of Method Performance B7459003 27
Table 9. Summary of Method Performance B7459004 29
Table 10. Summary of Method Performance B7459005 31
Table 11. Summary of Method Performance B7459012 35
Table 12. Summary of Method Performance B7459013 39
Table 13. Summary of Cross-Validation Results 42

LIST OF FIGURES

Figure 1. Bioequivalence Relationship between Phase 3 and Commercial Formulations 6

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion：吸収，分布，代謝および排泄
AMS	accelerated mass spectrometry：加速質量分析
APCI	atmospheric pressure chemical ionization：大気圧化学イオン化法
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity：時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to time of last quantifiable concentration：時間 0 から最終定量可能濃度時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティ
BCS	Biopharmaceutics Classification System
BE	bioequivalence：生物学的同等性
BID	twice a day：1 日 2 回
CI	confidence interval：信頼区間
CL	clearance：全身クリアランス
CL/F	apparent clearance：見かけのクリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CV	coefficient of variation：変動係数
ESI	electrospray ionization：エレクトロスプレーイオン化法
F_a	fraction absorbed：吸収率
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
IS	internal standard：内標準物質
ISR	incurred sample reanalysis
IV	intravenous：静脈内
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
K_2EDTA	dipotassium ethylene diamine tetra-acetic acid：エチレンジアミン四酢酸二カリウム
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LLE	liquid-liquid extraction：液液抽出
LLOQ	lower limit of quantitation：定量下限
MRD	minimum required dilution：必要最小希釈度
NA	not applicable：該当せず
PCMM	Portable, Continuous, Miniature and Modular：可動式連続式小型モジュール
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
QC	quality control：品質管理
QD	once daily：1 日 1 回
SD	standard deviation：標準偏差
T_{max}	time to first occurrence of C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
$t_{½}$	terminal plasma half-life：血漿中濃度の終末相半減期
ULOQ	upper limit of quantitation：定量上限
UPLC	ultra high-performance liquid chromatography：超高速液体クロマトグラフィー

1. 背景および概観

アブロシチニブ（開発コード PF-04965842）は中等症～重症のアトピー性皮膚炎（AD）の治療薬として開発している経口投与可能なヤヌスキナーゼ 1（JAK1）阻害薬である。本項では，アブロシチニブの生物薬剤学試験ならびに臨床開発中に使用したバリデートされた分析法について包括的に要約する。本項で示すデータは以下の結論を裏付けるものである：

- アブロシチニブとその代謝物 PF-06471658（M1），PF-07055087（M2）および PF-07054874（M4）のヒト血漿中濃度を測定するために開発した分析法は，精度，真度，選択性，感度および試験安定性を示し，バリデートした頑健な生体試料内濃度分析法である。

- アブロシチニブの市販予定 200 mg 錠は第 3 相試験用 100 mg 錠と生物学的に同等である。市販予定 50，100 および 200 mg 錠は同一顆粒につきその量を変えて打錠することにより製造しており，これらの含量間の生物学的同等性（BE）が確認されている。

- 食事は市販予定 200 mg 錠のバイオアベイラビリティ（BA）に臨床的に意味のある影響を及ぼさないため，アブロシチニブは食事と関係なく投与できる。

- アブロシチニブの絶対的 BA は約 60%と推定される。経口投与後アブロシチニブは速やかに吸収され，最高血漿中濃度（C_{max}）到達時間（T_{max}）の中央値は投与から 1 時間以内である。

- アブロシチニブは経口吸収率が高く（91%），溶解度が低いことから，Biopharmaceutics Classification System（BCS）クラス II に分類される。

- アブロシチニブの C_{max} の被験者内変動は 30%を超えたことから，アブロシチニブはばらつきが大きい薬剤である。

アブロシチニブの生物薬剤学試験 3 試験（B7451004，B7451008 および B7451032 試験）では，アブロシチニブの絶対的 BA，製剤間の相対的 BA と BE，ならびに食事の影響を評価した（Appendix 1 Table 2）。アブロシチニブの薬物動態（PK）と薬力学，薬物相互作用（外因性要因）および腎機能・肝機能障害（内因性要因）の影響を評価する臨床薬理試験，ならびに患者におけるアブロシチニブの PK を評価する第 2/3 相試験の結果を M2.7.2 に要約した。

外因性・内因性要因の影響を評価する臨床薬理試験および第 3 相試験である B7451014 試験では，アブロシチニブとその代謝物である M1，M2 および M4 の血漿中濃度を測定した。その他の生物薬剤学試験および初期の臨床薬理試験ではアブロシチニブのみの血漿中濃度を測定した。

本要約は以下の記述を含む：

- アブロシチニブの製剤開発の概要および臨床試験で使用した製剤（1.2 項および 1.3 項）。

- アブロシチニブとその代謝物（M1，M2，M4）の血漿中濃度測定に使用した分析法（1.4 項）。

- アブロシチニブの絶対的 BA，製剤間の相対的 BA および BE，食事の影響を評価した生物薬剤学試験の要約（2 項）。

1.1. アブロシチニブの溶解性および膜透過性

アブロシチニブ（遊離塩基）は第 1 相試験から第 3 相試験まで使用し，市販予定製剤でも使用した。

アブロシチニブの溶解度は pH に依存し，pH が高いほど溶解度が低下した（M2.3.P.2.2.8.1 参照）。アブロシチニブの最大臨床用量（200 mg）は 250 mL の水性溶媒（pH 範囲 1.2～6.8）に完全に溶解しなかったことから，低溶解性薬物と分類された。健康男性被験者におけるアブロシチニブの吸収率は 91%であった（B7451008 試験）ことから，アブロシチニブは高膜透過性の薬剤であった。これらの結果に基づき，アブロシチニブは BCS クラス II に分類される（M2.3.P.2.2.8.1 参照）。

1.2. 製剤開発

アブロシチニブは即放性の経口錠として製剤化した。その他，最初の第 1 相臨床試験（B7451001 試験）ではアブロシチニブの経口液剤／懸濁剤を，絶対的 BA と吸収，分布，代謝および排泄（ADME）を検討する試験（B7451008 試験）ではアブロシチニブの経口液剤と静脈内注射剤を使用した（処方の詳細は M2.3.P.2.2.2 参照）。

1.2.1. 初期第 1/2 相試験用錠

初期の第 1 相（B7451004）および第 2 相（B7451005 および B7451006）試験では，含量 10 mg，50 mg および 100 mg の錠剤（初期第 1/2 相試験用錠）を使用した。そのうち，10 mg 錠と 50 mg 錠は白色フィルムコート錠であった。これらの錠剤は[redacted]法で製造した原薬を用いて[redacted]により製造した。初期第 1/2 相試験用錠の処方の詳細は M2.3.P.2.2.2.4 を参照のこと。

1.2.2. 第 3 相試験用錠

第 3 相試験用のために，新たに含量 100 mg の白色フィルムコート錠（第 3 相試験用錠）を開発し，製造工程をファイザー社が開発した Portable, Continuous, Miniature and Modular（PCMM；可動式連続式小型モジュール）を用いた連続生産工程へ変更した。本製剤の処方の詳細は M2.3.P.2.2.2.4 を参照のこと。

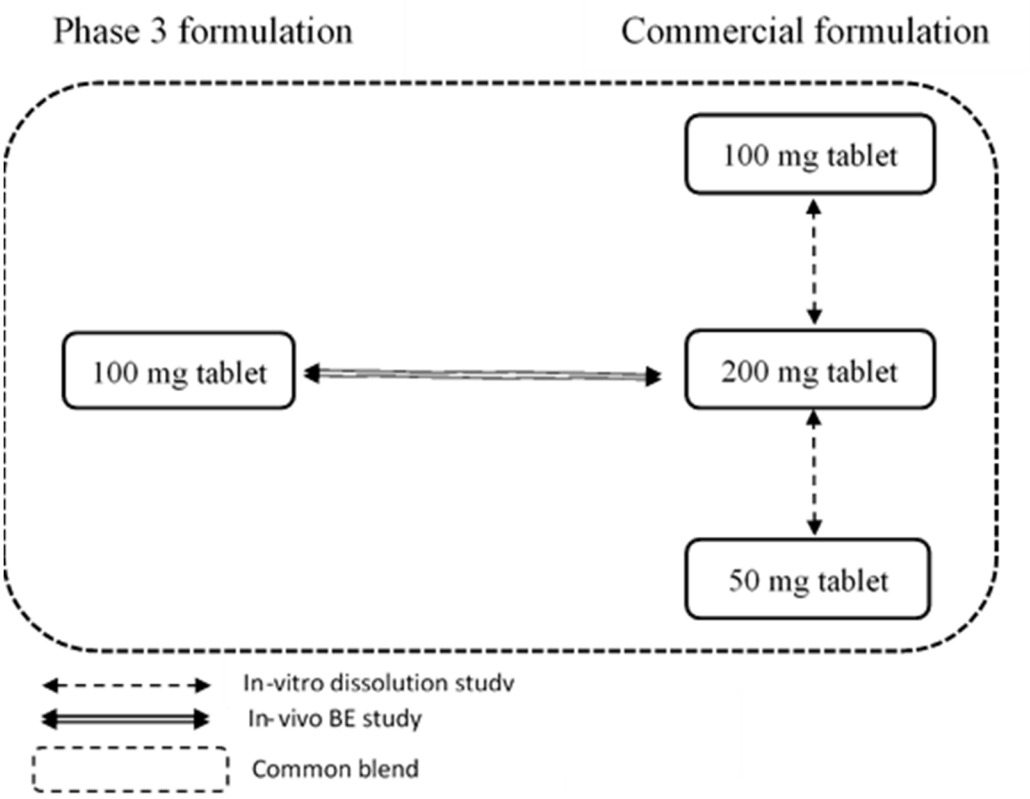
1.2.3. 市販予定錠

市販予定錠と第 3 相試験用錠の内核錠は同一処方である（M2.3.P.2.2.2.4 参照）。含量の異なる 3 種類の市販予定錠（50 mg，100 mg および 200 mg）はいずれも淡紅色のフィルムコート錠で，サイズ，形状および刻印で異なった。これらの錠剤も PCMM 連続生産装置を用いて製造する。

第 3 相試験用錠と市販予定錠間，ならびに市販予定錠の含量間の BE 関係を Figure 1 に示した。最高含量の市販予定 200 mg 錠は第 3 相試験用 100 mg 錠と生物学的に同等であることが B7451032 試験で確認された（2.3 項）。市販予定 50 mg および 100 mg 錠と 200 mg 錠との BE は溶出試験により確認した。溶出試験結果の詳細は M2.3.P.2.2.6.1 を参照のこと。

日本が参加した第 1 相試験（B7451001 試験）では経口溶液／懸濁剤を使用し，第 3 相試験（B7451013，B7451029，B7451036 および B7451015 試験）では第 3 相試験用錠を使用した。

Figure 1. Bioequivalence Relationship between Phase 3 and Commercial Formulations



1.3. 臨床試験で使用した製剤および申請している市販予定製剤

本承認申請に含めた第 1，2 および 3 相試験で使用した製剤を Table 1 にまとめた。

Table 1. Summary of Abrocitinib Formulations Used in the Clinical Studies

Dosage Form/Formulation	Dose	Type of Study	Study No. (Participants)
Oral solution /suspension[a] (Phase 1 studies)	3 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg	Single ascending dose	B7451001 (healthy participants)
	30 mg QD, 100 mg QD, 200 mg QD, 400 mg QD	Multiple ascending dose	
	100 mg BID, 200 mg BID	Multiple ascending dose	
	400 mg	Single dose	B7451004 (healthy participants)
	200 mg	Single dose	B7451008 (healthy participants)
	400 mg[b]	Single dose	B7451004 (healthy participants)

Table 1. Summary of Abrocitinib Formulations Used in the Clinical Studies

Dosage Form/Formulation	Dose	Type of Study	Study No. (Participants)
Early Phase 1/2 tablet	200 mg[b], 400 mg[b]	Multiple dose	B7451005 (participants with moderate to severe psoriasis)
	10 mg[c], 30 mg[c], 100 mg[c], 200 mg[c]	Multiple dose	B7451006 (participants with moderate to severe AD)
Phase 3 tablet[d] (Phase 1 studies)	100 mg	Single dose	B7451017 (healthy participants)
	200 mg	Single dose	B7451019, B7451026, B7451028, B7451032[e], B7451043 (healthy participants)
			B7451020 (healthy participants and hepatic impairment participants)
			B7451021 (healthy participants and renal impairment participants)
	600 mg	Single dose	B7451027 (healthy participants)
	200 mg	Multiple dose	B7451016, B7451022, B7451028, B7451033, B7451034, B7451043 (healthy participants)
Phase 3 tablet[d] (Phase 3 studies)	100 mg and 200 mg	Multiple dose	B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029, B7451036 (participants with moderate to severe AD)

a. Oral solution or suspension
b. 100 mg Oval White to Off-White Tablet (D1400040).
c. PF-04965842 10 mg Round White Film Coated Tablet (D1500091) or PF-04965842 50 mg Round White Film Coated Tablet (D1500093).
d. PF-04965842 100 mg Round White Film Coated Tablet (Direct Compression) (D1700147).
e. Commercial and a variant formulation were also included.

1.4. 分析方法の概要

1.4.1. 薬物動態解析用ヒト血漿および尿試料の採取

血漿試料

ヒト血漿中アブロシチニブ濃度またはアブロシチニブとその代謝物 M1，M2 および M4 の濃度を測定するため，治験実施計画書で規定した各時点で，約 3～10 mL の血液をエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）入りのチューブに採取した。採血後は直ちにチューブを数回反転させて抗凝固剤とよく混合させ，冷蔵庫または氷水中に置いて保管した。その後約 10 分間，4°C，約 1700 g で遠心分離した。採血後 1 時間以内に，分離した血漿を適切にラベル表示した冷凍保存用バイアルに分取した。アブロシチニブのみ測定用血漿試料は約-20°C，またアブロシチニブとその代謝物 M1，M2 および M4 測定用の血漿試料は約-70°C/-80°C で凍結保存した。

尿試料

ヒト尿中アブロシチニブ濃度を測定するため，治験実施計画書で規定した各採尿間隔で尿試料を採取した。尿試料は各採尿間隔の終了時点まで 4°C で保管した。採尿間隔の終了時点でその間隔内に採取したすべての尿を十分に混合し，総容量を量り症例報告書に記録した。採尿後 1 時間以内に容器から約 7～8 mL の一定分量の尿試料を取り，適切にラベル表示した冷凍保存用バイアルに分取した。尿試料は分析まで約-20°C で凍結保存した。

1.4.2. 生体試料中薬物濃度分析法

ヒト血漿中アブロシチニブとその代謝物 M1，M2，M4 の濃度および尿中アブロシチニブ濃度測定のため，選択性と感度の良い液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を開発し，バリデートした。血漿中（B7459001）および尿中（B7459002）アブロシチニブ濃度測定法は社内で開発しバリデートした。その後，更なる臨床試験の試料測定のため，血漿中アブロシチニブ濃度測定法は受託研究機関へ移管した（B7459003 とその Amendment 01）。つづいてさらに別の受託研究機関へ移管した（B7459005 とその addendum 1 と addendum 2）。以降の血漿試料の測定はこの第 2 の受託研究機関で実施した。これら二つの分析法（B7459003 と B7459005）は，ともに一つの臨床試験の試料測定に用いた。両分析法の同等性は，クロスバリデーション（B7459003 addendum 01）試験にて検証した。

血漿中代謝物 M1 と M4 の濃度（B7459012 およびとその addendum 1）および血漿中キラル代謝物 M2 の濃度（B7459013 およびとその addendum 1）を測定するため，上記第 2 の受託研究機関で LC-MS/MS 法を開発・バリデートし，血漿試料測定に使用した。

また，ヒト K_2EDTA 血漿中 [^{14}C]標識アブロシチニブ濃度を測定するため，超高速液体クロマトグラフィー（UPLC）と加速質量分析（AMS）による分析法（B7459004 およびその Amendment 01）を第 3 の受託研究機関で確立し，血漿試料測定に使用した。

血漿中アブロシチニブ分析法（B7459001，B7459003，B7459005）

アブロシチニブとその安定同位体標識の内標準物質（IS）である PF-06651703 は液液抽出（LLE）法によりヒト血漿から抽出した。窒素気流下で溶媒を乾固させた後，残渣を再溶解し，エレクトロスプレーイオン化法（ESI）を用いた LC-MS/MS 法により分析した。分析には血漿試料 75 µL を用いた。ヒト血漿中のアブロシチニブの定量下限（LLOQ）および定量上限（ULOQ）は，それぞれ 1 ng/mL および 1000 ng/mL であった（B7459001）。当初分析はファイザー社内（米国）で行っていたが，臨床開発の進行に伴いこの分析法を受託研究機関へ移管した。また，臨床試験における薬物濃度範囲を確保するため，移管と同時に ULOQ を 2000 ng/mL に引き上げた。LLOQ および用いる試料の分量は移管前後で同じであった。ULOQ 変更後の分析法をフルバリデートした（B7459003 とその Amendment 01）。その後，迅速な試料分析に対応するため，本分析法はさらに別の受託研究機関へ移管した。分析法は移管先でフルバリデートした（B7459005 とその addendum 1 と addendum 2）。すべてのバリデーションパラメータにおいて，両分析法間で近い値を維持した。長期安定性については B7459003 のデータを用いた。

B7451014 試験の血漿試料の分析は，初めに受託研究機関で実施していた。しかし，治験実施計画書の改訂により代謝物の PK 解析が追加された後は，別の受託研究機関でもアブロシチニブ濃度測定を行った。2 つの分析法（B7459003，B7459005）については，品質管理（QC）試料と B7451020 試験の incurred sample reanalysis（ISR）試料を用いたクロスバリデーション（B7459003 addendum 01）試験を実施し，評価基準を満たしたことを確認した。

尿中アブロシチニブ分析法（B7459002）

ヒト尿 25 µL からアブロシチニブとその安定同位体標識の IS である PF-06651703 を LLE 法により抽出した。窒素気流下で溶媒を乾固させた後，残渣を再溶解し，ESI LC-MS/MS 法により分析した。定量範囲は 10.00 ng/mL から 10,000 ng/mL であった。

血漿中[^{14}C]アブロシチニブ分析法（B7459004）

[^{14}C]アブロシチニブは除蛋白法によりヒト血漿から抽出した。窒素気流下で溶媒を乾固させた後，残渣を再溶解し，UPLC と AMS により分析した。定量範囲は 0.50 mBq/mL から 100 mBq/mL であった 。測定結果は，得られた濃度 mBq/mL を投与した投与液の比放射能で除し，pg/mL に変換して報告した。

血漿中代謝物 M1 および M4 分析法（B7459012）

本分析法のバリデーションは，アブロシチニブおよびその代謝物 M1 と M4 の同時測定法に対して実施した。しかし，アブロシチニブの分析法としては評価基準を満たさなかった。本分析法はアブロシチニブの代謝物 M1 と M4 の測定にのみ使用することとなった。

アブロシチニブおよびその代謝物 M1 と M4，ならびにその安定同位体標識の IS である PF-06651703，PF-07222472 および PF-07222475 は除蛋白法によりヒト血漿から抽出した。溶媒を乾固させた後，残渣を再溶解し，ESI LC-MS/MS 法により分析した。ヒト血漿中代謝物 M1 と M4 の LLOQ はいずれも 1 ng/mL で，ULOQ の 1000 ng/mL まで検量線は線形性を示した。

血漿中キラル代謝物 M2 分析法（B7459013）

代謝物 M2 およびその安定同位体標識の IS である PF-07222473 は除蛋白法によりヒト血漿から抽出した。窒素気流下で溶媒を乾固させた後，残渣を再溶解し，大気圧化学イオン化法（APCI） LC-MS/MS により分析した。ヒト血漿中代謝物 M2 の LLOQ は 5 ng/mL で，ULOQ の 5000 ng/mL まで検量線は線形性を示した。

アブロシチニブとその代謝物である M1，M2 および M4 の定量法のバリデーションは，一連のガイダンス（「Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Veterinary Medicine (CVM), May 2001, May 2018」，「Bioanalytical Methods Templates, Guidance for Industry, Technical Specifications Document, US FDA, CDER, September 2019」，「Guideline on Bioanalytical Method Validation, Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency, EMA/CHMP/EWP/192217/2009, 21 July 2011」，「Reflection Paper on Guidance for Laboratories that Perform the Analysis or Evaluation of Clinical Trial Samples, European Medicines Agency, EMA/INS/GCP/532137/2010, 28 February 2012」），業界標準（ベストプラクティス），およびファイザー社内と分析業務を受託した受託研究機関の標準業務手順書に従って実施した。

上記分析方法の詳細，分析法バリデーション評価項目およびその結果は，本概要書の Appendix 3 および関連するバリデーション報告書に示した。バリデーション報告書，その補遺および改訂内容は M5.3.1.4 項に添付した。

臨床試験の試料分析に用いた分析法および分析法バリデーションの成績を Appendix 3 の Table 6～Table 12 に要約した。また，クロスバリデーションの結果の詳細を Appendix 3 の Table 13 に示した。すべての臨床試料は分析対象物質の安定性が示されている期間内に分析された。上述の表に記載した試験における 4 つすべての分析対象物質に対して ISR 評価を実施し，いずれも評価基準を満たしたことを確認した。

試料分析における分析性能の詳細は分析報告書［治験総括報告書（CSR）に添付］および分析法バリデーション報告書に示した。

1.5. アブロシチニブの臨床開発で使用したその他の分析法

併用投与によるアブロシチニブが併用薬に影響を及ぼす可能性を評価する臨床試験では，Appendix 3 Table 5 に示す分析法を使用した。すべての臨床試料は分析対象物質の安定性が示されている期間内に分析された。また，試験におけるすべての分析対象物質に対して ISR 評価を実施し，評価基準を満たしたことを確認した。分析法の性能の詳細は，その分析法を使用した試験の CSR に添付される分析報告書に記載した。これらの分析法のバリデーション報告書の一覧を Appendix 3 Table 5 に示した。報告書は本申請書の M5.3.1.4 項に含めた。

2. 個々の試験結果の要約

本項では，アブロシチニブの絶対的 BA，製剤間の相対的 BA および BE，食事の影響を評価した生物薬剤学試験 3 試験のデザインおよび試験成績を要約する。試験デザインの基本情報およびアブロシチニブの PK パラメータの記述統計量を Appendix 2 の Table 3 に要約した。

2.1. B7451008 試験（絶対的バイオアベイラビリティおよび ADME を評価する試験）

標題：健康男性被験者を対象に[^{14}C]トレーサー法により[^{14}C]アブロシチニブの吸収，代謝および排泄，アブロシチニブの絶対的バイオアベイラビリティおよび吸収率を評価する非盲検，非無作為化，2 期，固定順序，第 1 相試験。

本治験の主要目的は，アブロシチニブとその関連物質の排泄について評価することであった。副次目的は，血漿，尿および糞中におけるアブロシチニブの代謝物を同定すること（可能であれば），静脈内および経口投与後のアブロシチニブの PK を評価すること，空腹時単回投与後のアブロシチニブの絶対的 BA および吸収率（F_a）を評価することであった。

健康男性被験者 6 例を組み入れた。被験者に対し，A 期では非標識アブロシチニブ 200 mg を経口投与後，その 5 分以内に[^{14}C]アブロシチニブ 80 µg を経口投与した（投与法 A）。B 期では非標識アブロシチニブ 200 mg を経口投与後，約 1 時間に[^{14}C]アブロシチニブ 80 µg を約 5 分間かけて静脈内投与した（投与法 B）。

薬物動態の評価結果および結論：

B 期では，非標識アブロシチニブを経口投与後，アブロシチニブは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は 0.5 時間（範囲：0.5～2.0 時間）であった。見かけの終末相半減期（$t_{½}$）は，[^{14}C]アブロシチニブ静脈内投与（平均 1.45 時間）と非標識体経口投与（平均 1.52 時間）で同程度であった。非標識体を経口投与したときの見かけのクリアランス（CL/F）と[^{14}C]アブロシチニブを静脈内投与したときの全身クリアランス（CL）（幾何平均値）はそれぞれ 1794 mL/min および 1073 mL/min であった。

A 期では，[^{14}C]アブロシチニブ 80 µg（500 nCi）経口投与後 240 時間にわたる排泄物からの放射能の総回収率［算術平均値±標準偏差（SD）］は 94.5 ± 5.8%であり，そのうち尿からは 85.0 ± 6.0%，糞からは 9.5 ± 0.5%であった。B 期では，[^{14}C]アブロシチニブ 80 µg（500 nCi）静脈内投与後 144 時間にわたる尿からの放射能の総回収率（算術平均値±SD）は 93.8 ± 0.7%であった。

[^{14}C]アブロシチニブの経口および静脈内投与のいずれも，[^{14}C]放射能の総回収率は 90%を超えた。経口および静脈内投与時の尿中回収率はそれぞれ 85%および 93%であった結果から，経口投与後の F_a は 91%と推定された。

非標識アブロシチニブ 200 mg 単回投与および[^{14}C]アブロシチニブ 80 μg 静脈内投与後の用量補正した AUC_{inf} の比（経口／静脈内投与）から，アブロシチニブの絶対的 BA は 60%［90%信頼区間（CI）：46%, 78%］と推定された。

全被験者からプールした血漿中で確認された主な成分はアブロシチニブ（25.8%），M4（ピロリジノンピリミジン体，13.8%），M2（2-ヒドロキシプロピル体，12.4%）および M1（3-ヒドロキシプロピル体，11.3%）であった。蓄尿検体中では，酸化的代謝物である M1（16.2%）および M2（13.5%），M4（15.4%）などが主に認められた。蓄便検体中の主な成分は M1（1.7%）であった。アブロシチニブは主に代謝により消失し，未変化体として尿中に排泄された割合は投与量の 1%未満であった。

2.2. B7451004 試験（相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響に関する試験）

標題：健康被験者を対象に空腹時投与したアブロシチニブの懸濁剤に対する固形製剤の相対的バイオアベイラビリティ，アブロシチニブ固形製剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する非盲検，単回投与，3 期クロスオーバー，第 1 相試験。

本治験の目的は，健康被験者を対象として空腹時投与したアブロシチニブ懸濁剤 400 mg に対する初期第 1/2 相試験用 100 mg 錠 4 錠の相対的 BA を評価するとともに，初期第 1/2 相試験用 100 mg 錠 4 錠の BA に対する食事（高脂肪・高カロリー食）の影響を評価することであった。

被験者 12 例を組み入れ，6 通りの投与順序のうち 1 つに無作為に割り付け，以下の 3 つの投与法を評価した：投与法 A（100 mg 錠 4 錠，空腹時投与），投与法 B（400 mg 懸濁剤，空腹時投与），投与法 C（100 mg 錠 4 錠，食後投与）。

薬物動態の評価結果および結論：

空腹時にアブロシチニブ 400 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度は，経口懸濁剤では速やかに最高値に到達し（T_{max} の中央値：0.5 時間），初期第 1/2 相試験用錠では遅かった（T_{max} の中央値：2.0 時間）。食後に初期第 1/2 相試験用錠を投与したときの T_{max} はさらに延長し，中央値は 4.0 時間であった。

空腹時投与後の 400 mg 経口懸濁剤に対する初期第 1/2 相試験用 100 mg 錠 4 錠の AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は 96.54%（90.31%，103.21%）で，80%～125%の範囲に含まれ，BE の基準を満たした。C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は 79.48%（62.88%, 100.46%）で，懸濁剤より初期第 1/2 相試験用錠の C_{max} が約 21%低かった。

初期第 1/2 相試験用 100 mg 錠 4 錠を食後に投与した場合，空腹時と比べ AUC_{inf} に変化はなく，C_{max} はわずかに低下した。空腹時投与に対する食後投与の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，AUC_{inf} で 100.70%（94.42%，107.40%），C_{max} で 95.56%（76.22%，119.82%）であった。空腹時と食後投与時の変動係数（%CV）は AUC_{inf} でそれぞれ 34%と 33%で，C_{max} でそれぞれ 61%と 20%で，食後投与時の C_{max} の変動は小さくなった。

2.3. B7451032 試験（生物学的同等性および食事の影響に関する試験）

標題：健康被験者を対象に，空腹時投与におけるアブロシチニブの第 3 相試験用錠に対する市販予定錠の生物学的同等性，および市販予定錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する非盲検，単回投与，クロスオーバー，第 1 相試験。

本治験パート A の目的は，空腹時投与下で，第 3 相試験用 100 mg 錠 2 錠（200 mg P3-Fast）に対する市販予定 200 mg 錠（200 mg Comm-Fast）の相対 BA を評価すること，200 mg P3-Fast に対する遅溶出性バリアント錠（市販予定錠と比較して，溶出が遅くなるように設計した錠剤）の 200 錠（200 mg Vari-Fast）の相対的 BA を評価すること，および食事（高脂肪・高カロリー食）が市販予定 200 mg 錠（200 mg Comm-Fed）の BA に及ぼす影響を評価することであった。パート A では被験者 16 例を組み入れ，2 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。各投与順序は 4 つの投与期から構成された。

本治験パート B の目的は，第 3 相試験用 100 mg 錠 2 錠（200 mg P3-Fast）に対する市販予定 200 mg 錠（200 mg Comm-Fast）の BE を空腹時投与で評価することであった。パート B では被験者 30 例を組み入れ，2 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。各投与順序は 4 つの投与期から構成された。

パート A とパート B の試験結果は別々に解析した。

薬物動態の評価結果および結論：

パート A

200 mg P3-Fast に対する 200 mg Comm-Fast の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，アブロシチニブの AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} でそれぞれ 95.58%（87.47%，104.44%），95.01%（86.53%，104.31%）および 90.02%（69.01%，117.41%）であった。AUC_{inf} および AUC_{last} の 90% CI は BE の許容範囲（80%，125%）内に含まれたが，C_{max} は範囲外であった。

200 mg P3-Fast に対する 200 mg Vari-Fast の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，アブロシチニブの AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} で，それぞれ 113.45%（105.44%，122.07%），113.57%（105.34%，122.44%）および 120.40%（98.27%，147.52%）であった。AUC_{inf} および AUC_{last} の 90% CI は BE の許容範囲（80%，125%）内に含まれたが，C_{max} は範囲外であった。

200 mg Comm-Fast に対する 200 mg Comm-Fed の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，アブロシチニブの AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} で，それぞれ 125.94%（117.04%，135.51%），126.81%（117.62%，136.72%）および 128.89%（105.07%，158.10%）であった。AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max} の 90%CI はいずれも BE の許容範囲（80%，125%）外であった。

パート B

200 mg P3-Fast（対照投与）に対する 200 mg Comm-Fast（試験投与）の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，AUC_{inf} で 99.89%（95.49%，104.50%），AUC_{last} で 100.81%（96.11%，105.74%）であり，90% CI は許容範囲（80%，125%）に含まれ，BE の基準を満たした。パート A ではアブロシチニブの C_{max} の被験者内 SD が 0.294 を超えていたことから（%CV>30%），パート B では reference-scaled average bioequivalence 法を採用し，完全に反復した 4 期クロスオーバーデザ

インとした。パート B の結果から，空腹時に 200 mg P3-Fast 投与時の C_{max} の被験者内 SD は 0.30938（%CV=31.69%）であり，アブロシチニブはばらつきが大きい薬剤であることが確認された。空腹時投与における 200 mg P3-Fast（対照投与）に対する 200 mg Comm-Fast（試験投与）の C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は 100.87%（91.18%，111.59%）であり，BE の許容範囲（80%，125%）内に含まれ，BE の基準を満たした。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 食事がアブロシチニブの薬物動態に及ぼす影響

食事がアブロシチニブの PK に及ぼす影響を 2 試験で評価した（B7451004 および B7451032 試験）。

B7451004 試験では，初期第 1/2 相試験用 100 mg 錠 4 錠の BA に及ぼす食事の影響を評価した（2.2 項参照）。空腹時投与と比べ，高脂肪食摂取後にアブロシチニブを投与したときの AUC_{inf}（幾何平均値）に変化はなく，C_{max}（幾何平均値）はわずかに低下（5%未満）し，T_{max} は 2 時間遅くなった。B7451032 試験では，市販予定錠の最高含量の 200 mg 錠を高脂肪食摂取後に投与したとき，空腹時投与と比べ，アブロシチニブの AUC_{inf} および C_{max} がそれぞれ約 26%および 29%増加し，T_{max} が 2 時間遅くなった。

B7451032 試験における食事の影響は B7451004 試験結果とわずかに異なっていたものの，いずれの試験でも食事はアブロシチニブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。したがって，アブロシチニブは食事と関係なく投与できる。

3.2. 相対的バイオアベイラビリティと生物学的同等性

初期第 1/2 相試験用錠の PK を経口懸濁剤と比較した場合，AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比の 90% CI は BE の許容範囲（80%，125%）内にあったが，C_{max} の比の 90% CI は許容範囲外であり，懸濁剤より C_{max} が 21%低かった（B7451004 試験）。

B7451032 試験のパート A では，第 3 相試験用 100 mg 錠と市販予定 200 mg 錠の相対的 BA を検討した結果，AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比の 90% CI は BE の判断基準（80%，125%）を満たしたが，C_{max} はその基準を満たせなかった。C_{max} の個体内変動の結果から，アブロシチニブはばらつきが大きい薬剤であった。B7451032 試験のパート B では，パート A で推定した C_{max} の個体内変動に基づき被験者数とデザインを設定した結果，第 3 相試験用錠と市販予定錠の BE が実証された。

3.3. アブロシチニブの PK の被験者内変動

アブロシチニブの AUC_{inf} の被験者内変動（%CV）は低かった（10%未満）。B7451004 試験では，懸濁剤および初期第 1/2 相試験用 100 mg 錠 4 錠の空腹時投与の結果から，C_{max} の被験者内変動は 28%と推定された。B7451032 試験では，第 3 相試験用 100 mg 錠で臨床最高用量の 200 mg を空腹投与時の C_{max} の被験者内変動は約 32%と推定された。

4. 付録

Appendix 1. Tabular Summary of Clinical Studies Supporting the Relative Bioavailability, Bioequivalence and ADME of Abrocitinib

Table 2. Clinical Studies Supporting the Relative Bioavailability, Bioequivalence, and ADME of Abrocitinib

Study No.	Study Design, Short Title	Dose/Formulation/Treatment	Planned/Actual No. of Participants	Key Results
B7451004	**Design** Phase 1, open-label, single-dose, 3-way crossover study conducted in healthy participants **Short Title** Bioavailability of a solid dose formulation of abrocitinib relative to a suspension formulation under fasting conditions and the effect of food on the bioavailability of the solid dosage formulation of abrocitinib	4 × 100-mg abrocitinib tablets fed/fasted 400-mg oral suspension fasted 3 single doses with a 3-day washout between doses	**Planned:** 12 (2/treatment sequence) **Randomized:** 12 **Completed:** 12/fasted/fed tablet 11/fasted suspension	The relative BA of tablet compared to oral suspension under fasted condition was 96.54% and the 90% CI for the ratio (tablet/suspension) of adjusted geometric mean of the AUC_{inf} values demonstrated equivalence of total exposure. Administration of tablets with food did not change the AUC_{inf} and appeared to result in slightly lower C_{max} with reduced variability compared to fasted conditions. The median T_{max} was 4 hours under fed conditions and 2 hours under fasted conditions.
B7451008	**Design** Phase 1, open-label, non-randomized, 2-period, fixed-sequence study conducted in healthy participants using microtracer approach **Short Title** Absorption, metabolism and excretion of [^{14}C-abrocitinib] and the F and fraction absorbed by abrocitinib	**Regimen A** Oral unlabeled abrocitinib 200 mg/dose of oral solution of ^{14}C-abrocitinib 80 µg administered at the same time (no more than 5 minutes apart), with the unlabeled oral dose being administered before the labeled oral dose **Regimen B** Oral unlabeled abrocitinib 200 mg/IV dose of ^{14}C-abrocitinib 80 µg, with the labeled dose administered as an infusion over approximately 5 minutes starting at approximately 1 hour after the unlabeled oral dose Both the doses were given in fasted condition; sampling occurred at Time 0 up to 96 hours after dosing, with at least a 10-day washout between doses	**Planned:** 6 **Actual:** 5 completed and 1 discontinued	The recovery of abrocitinib and drug-related material was >90% after the PO and IV administration, with approximately 85% and 10% recovered in the urine and feces, respectively, after the PO administration. Abrocitinib demonstrated an acceptable safety and tolerability profile after either oral or simultaneous oral/IV administration.

Table 2. Clinical Studies Supporting the Relative Bioavailability, Bioequivalence, and ADME of Abrocitinib

Study No.	Study Design, Short Title	Dose/Formulation/Treatment	Planned/Actual No. of Participants	Key Results
B7451032	**Design** Phase 1, open-label, single-dose, crossover study conducted in healthy participants **Short Title** Bioequivalence of a commercial tablet formulation of abrocitinib relative to the Phase 3 tablet formulation under fasting conditions and the effect of food on the relative BA of the commercial tablet formulation	**Part A** • Single-dose abrocitinib 2 × 100 mg Phase 3 tablet, fasted • Single-dose abrocitinib 200 mg commercial tablet, fasted • Single-dose abrocitinib 200 mg variant tablet, fasted • Single-dose abrocitinib 200 mg commercial tablet, fed **Part B** • Single-dose abrocitinib 2 × 100 mg Phase 3 tablet, fasted • Single-dose abrocitinib 200 mg commercial tablet, fasted	**Planned:** 16 (Part A) and 30 (Part B) **Actual:** 15 completed and 1 discontinued (Part A); 29 completed and 1 discontinued (Part B)	**Part A** BE criteria were met between the 200-mg commercial tablet (test) relative to the 2 × 100-mg Phase 3 tablet (reference) for the AUC_{inf} but not for the C_{max} in Part A under fasted condition, requiring Part B of the study to be completed. High-fat food increased the AUC_{inf} and C_{max} of abrocitinib 200-mg commercial tablet by approximately 26% and 29%, respectively. There was a delay in the T_{max} (by 2 hours) compared to dosing under fasting conditions. **Part B** BE criteria were met for the 200-mg commercial tablet fasted (test) relative to the 2 × 100-mg Phase 3 tablet fasted (reference) in Part B. The within-participant SD of the C_{max} of abrocitinib was 0.31 (%CV = 31.69%) after the administration of 200-mg Phase 3 tablet under fasted condition, showing that it is an highly variable drug.

Source: CSR B7451004, CSR B7451008, and CSR B7451032.
IV = intravenous, PO = per oral, T_{max} = time to first occurrence of C_{max}, CI = confidence interval, BA = bioavailability, AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity, C_{max} = maximum observed plasma concentration, CV = coefficient of variation, SD = standard deviation, F = absolute bioavailability

Appendix 2. Tabular Summary of Clinical Studies Supporting the Pharmacokinetic Parameters of Abrocitinib

Table 3. Tabular Summary of Abrocitinib PK Parameters[a] in Bioavailability/Bioequivalence and Food Effect Studies

Study No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment Route of Administration Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)
B7451004	**Objective** To evaluate the BA of a solid dose formulation of PF-04965842 relative to a suspension formulation under fasting conditions **Design** Phase 1, open-label, single-dose, 3-way crossover study conducted in healthy participants **Demographics** N: 7 male participants/5 female participants Mean age: 41.5 years Age range: 23-55 years **Evaluated for** PK: Abrocitinib PK parameters and concentrations (N = 12 for 4 × 100-mg tablet [fasted], N = 11 for 400-mg oral suspension [fasted], and N = 12 for 4 × 100-mg tablet [fed]) Safety: adverse events, laboratory data (N = 12 for 4 × 100-mg tablet [fasted], N = 11 for 400-mg oral suspension [fasted], and N = 12 for 4 × 100-mg tablet [fed])	Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib Tablet (4 × 100-mg tablet Fasted) ROA: PO	10460 (34)	10320 (35)	1659 (61)	2.00 (0.533, 6.00)	5.296 ± 3.623
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib Tablet (4 × 100-mg tablet fed) ROA: PO	10530 (33)	10510 (34)	1585 (20)	4.00 (2.00, 8.00)	3.201 ± 1.293
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib oral suspension (400 mg fasted) ROA: PO	10550 (33)	10420 (33)	2134 (48)	0.517 (0.500, 4.02)	4.914 ± 4.160
B7451008	**Objective** To characterize the rate and extent of radioactivity excretion of abrocitinib and drug-related material **Design** Phase 1, open-label, non-randomized, 2-period, fixed-sequence study conducted in healthy participants **Demographics** N: 6 male participants	Treatment: Single dose Dosage form: Unlabeled abrocitinib (200 mg) ROA: PO	1857 (35)	1852 (35)	778.0 (45)	0.500 (0.500-2.00)	1.518 ± 0.090
		Treatment: Single dose Dosage form: ^{14}C-abrocitinib (80 µg) ROA: PO	48.76 (30)	46.52 (24)	14.26 (23)	1.01 (0.500-2.00)	26.61 ± 38.57

Table 3. Tabular Summary of Abrocitinib PK Parameters[a] in Bioavailability/Bioequivalence and Food Effect Studies

Study No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment Route of Administration Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)
	Mean age (SD): 24.17 (2.32) Age range: 22-28 years **Evaluated for** PK: Unlabeled abrocitinib 200 mg PO and ^{14}C-abrocitinib 80 µg PO (Period A; N = 6) and unlabeled abrocitinib 200 mg PO and ^{14}C-abrocitinib 80 µg IV (Period B; N = 5)	Treatment: Single dose Dosage form: ^{14}C-abrocitinib (80 µg) ROA: IV	1.555 (15)	1.548 (14)	2.794 (43)	0.0830 (0.0830-0.0830)	1.452 ± 0.083
B7451032	**Objective** Part A • To estimate the relative BA of the PF-04965842 1 × 200 mg commercial tablet formulation compared to the 2 × 100 mg Phase 3 tablet formulation of PF-04965842 under fasting conditions. • To estimate the relative BA of the PF-04965842 1 × 200 mg variant tablet formulation with slow dissolution rate compared to the PF-04965842 Phase 3 2 × 100 mg tablet formulation under fasting conditions. • To estimate the effect of food on the relative BA of the PF-04965842 1 × 200 mg commercial tablet formulation. **Part B** • To estimate BE of PF-04965842 1 × 200 mg commercial tablet formulation relative to PF-04965842 2 × 100 mg Phase 3 tablet formulation under fasting conditions. **Design** Phase 1, open-label, single-dose, crossover study conducted in healthy participants **Demographics** **Part A** N: 16 male participants	**Part A**					
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 2 × 100-mg Phase 3 tablet under fasted condition ROA: PO	3861 (64)	3842 (64)	902.4 (58)	1.00 (0.500-6.00)	4.541 ± 2.2546
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 200-mg commercial tablet under fasted condition ROA: PO	3492 (62)	3456 (62)	802.5 (75)	1.00 (0.500-6.02)	3.949 ± 3.3262
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 200-mg variant tablet under fasted condition ROA: PO	4156 (56)	4141 (56)	1073 (47)	1.00 (0.500-6.05)	3.637 ± 2.0596
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 200-mg commercial tablet under fed condition ROA: PO	4398 (55)	4382 (55)	1034 (39)	3.00 (1.00-6.02)	2.953 ± 0.92867
		Part B					
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 2 × 100 mg Phase 3 tablet under fasted condition ROA: PO	3820 (51)	3622 (56)	929.6 (56)	1.00 (0.500-4.02)	5.695 ± 4.2132

Table 3. Tabular Summary of Abrocitinib PK Parameters[a] in Bioavailability/Bioequivalence and Food Effect Studies

Study No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment Route of Administration Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)
	Mean age: 37.3 years Age range: 23-54 years **Part B** N: 30 male participants Mean age: 36.4 years Age range: 19-55 years **Evaluated for** PK: Part A: abrocitinib 2 × 100-mg Phase 3 tablet (fasted, N = 16), abrocitinib 1 × 200-mg commercial tablet (fasted, N = 15) abrocitinib 1 × 200-mg variant tablet (fasted, N = 15) abrocitinib 1 × 200-mg commercial tablet (fed, N = 15) Part B: abrocitinib 2 × 100-mg Phase 3 tablet (fasted, N = 30), abrocitinib 1 × 200-mg commercial tablet (fasted, N = 30)	Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 200-mg commercial tablet under fasted condition ROA: PO	3753 (55)	3719 (55)	951.9 (60)	1.00 (0.500-4.00)	4.655 ± 3.6374

Source: CSR B7451004, CSR B7451008, and CSR B7451032.

a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± SD for $t_{½}$.

PK = pharmacokinetic(s), BA = bioavailability, N = number of participants, PO = per oral, ROA = route of administration, T_{max} = time to first occurrence of C_{max}, AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity, AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from 0 to time of last quantifiable concentration, C_{max} = maximum observed plasma concentration, $t_{½}$ = terminal plasma half-life, IV = intravenous, CV = coefficient of variation, SD = standard deviation

Appendix 3. Summary of Methods Performance

Table 4. Abrocitinib and Metabolites M1, M2, and M4 Bioanalytical Method Life Cycle Information[a]

Pfizer Validation No.	B7459001/ 105610	B7459003	B7459005	B7459012	B7459013	B7459002/ 105921	B7459004
Analyte	Abrocitinib	Abrocitinib	Abrocitinib	Achiral metabolites M1 and M4	Chiral metabolite M2	Abrocitinib	[^{14}C]-Abrocitinib
Validation type	Full validation	Full validation (Method transfer)	Full validation (Method Transfer)	Full validation	Full validation	Full validation	Full Qualification
Method ID	PF04965842_04 Mar13_105610	14BASM049V2	2195.02	TM.2298.02	TM.2300.02	abrocitinib_04M ar13_105921	P9661 Final IM
Duration of time method is in use	04 June 2013 to 21 June 2014	14 July 2014 to Current	01 October 2018 to Current	14 March 2019 to Current	23 April 2019 to Current	24 September 2013 to 25 June 2014	11 September 2017 to 19 September 2017
Matrix/Anticoag ulant	Human Plasma/ K_2EDTA	Human Plasma/ K_2EDTA	Human Plasma/ K_2EDTA	Human Plasma/ K_2EDTA	Human Plasma/ K_2EDTA	Human Urine	Human Plasma/ K_2EDTA
Platform	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	UPLC + AMS
Stock reference, Lot number, Expiration date	Abrocitinib, lot #GR06528,31M ay2015	Abrocitinib, Lot #GR06528, 30 June 2016 in original and amendment 1, GR11724 with expiry of 31 Oct 2020	Abrocitinib, Lot #GR11724, 31 Oct 2020	Abrocitinib, Lot #GR11724, 31 Oct 2020, PF-06471658-00-0004, 01 August 2020, PF-07054874-00-0004, 01 Aug 2020, PF-07055087-00-0003, 01 Aug 2020, PF-07055090-00-0003, 14 Oct 2020	Abrocitinib, Lot #GR11724, 31 October 2020, PF-06471658-00-0004, 01 August 2020, PF-07054874-00-0004, 01 Aug 2020, PF-07055087-00-0003, 01 Aug 2020, PF-07055090-00-0003, 14 Oct 2020	Abrocitinib, lot #GR06528,31M ay2015	[^{14}C]abrocitinib, 20161208A, 03 May 2022, PF-04965842, GR06528, 30 June 2018
Calibration range from	1-1000 ng/mL	1-2000 ng/mL	1-2000 ng/mL	1-1000 ng/mL	5-5000 ng/mL	10-10,000 ng/mL	0.50 – 100 mBq/mL

Table 4. Abrocitinib and Metabolites M1, M2, and M4 Bioanalytical Method Life Cycle Information[a]

Pfizer Validation No.	B7459001/ 105610	B7459003	B7459005	B7459012	B7459013	B7459002/ 105921	B7459004
LLOQ to the ULOQ							
Matrix study population	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Reports and applicable amendments	PF-04965842_04Mar13_105610	B7459003 Validation - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma, B7459003 Validation Report Amendment 1 - abrocitinib in Human K2EDTA Plasma, B7459003_Validation Report Addendum 1 abrocitinib IN HUMAN K2EDTA PLASMA_16Dec2019	B7459005 Validation Report PF-04965842 in K2EDTA Human Plasma, B7459005 Validation Addendum 1 - abrocitinib IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 07 February 2019, B7459005 Validation Report Addendum 2 PF-04965842 IN K2DTA HUMAN PLASMA	B7459012 Validation Report - PF-04965842, PF-06471658, AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 31 May 2019, B7459012 Validation Report Addendum 1 PF-06471658 AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 21 May 2020	B7459013 Validation Report - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 02 August 2019, B7459013 Validation Report Addendum 1 - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 08 April 2020.	PF-04965842_04Mar13_105921	B7459004 Validation Report - UNCHANGED DRUG [^{14}C]-PF-04965842 IN HUMAN K_2EDTA PLASMA, 09 October 2017, B7459004 Validation Report Amendment 1 - UNCHANGED DRUG [^{14}C]-PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA, 31 March 2020
Synopsis of amendment history	NA	Amendment 1 was to cover long term stability and some corrections, Addendum 1 was for cross	First validation was a method transfer and full validation except storage stability, Addendum 1 was to cover	Addendum 1 was to cover storage stability and interference tests	Addendum 1 was to cover interference test and stability tests.	NA	Amendment 1 was to report selectivity results.

Table 4. Abrocitinib and Metabolites M1, M2, and M4 Bioanalytical Method Life Cycle Information[a]

Pfizer Validation No.	B7459001/ 105610	B7459003	B7459005	B7459012	B7459013	B7459002/ 105921	B7459004
		validation between this and B7459005	comedication interference test, Addendum 2 was to cover metabolites and comedication interference test				
Clinical Study Protocol No.	B7451001	B7451004 B7451005 B7451006 B7451008 B7451012 B7451013 B7451014 B7451027 B7451036	B7451014 B7451017 B7451019 B7451020 B7451021 B7451028 B7451032 B7451043	B7451014 B7451017 B7451019 B7451020 B7451021 B7451028 B7451043	B7451014 B7451017 B7451019 B7451020 B7451021 B7451028 B7451043	B7451001	B7451008

K_2EDTA= dipotassium ethylene diamine tetra-acetic acid, LC-MS/MS= liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, UPLC= ultra high-performance liquid chromatography, AMS= accelerated mass spectrometry, LLOQ= lower limit of quantitation, ULOQ= upper limit of quantitation, NA= not applicable

a. No In-study validation was conducted. Only one analytical method was used in each clinical study. All clinical studies were conducted at one analytical laboratory except Study B7451014.

Table 5. Summary and Reports of the Validated Bioanalytical Methods Used in Clinical DDI Studies

Pfizer /Vendor Validation No./link	Analyte(s)	Matrix	Assay Range (ng/mL)	Inter-assay Precision %CV	Inter-assay Accuracy %RE	Clinical Study Protocol No.
B7459006	Midazolam	Human Plasma	0.05 – 50	≤6.46	(-1.60) – (1.07)	B7451022
B7459006 Addendum 1	Midazolam	Human Plasma	0.05 – 50	≤6.50	(-3.20) – (-1.33)	B7451022
B7459007	Total Dabigatran	Human Plasma	1.00 – 800	≤6.05	(1.19) – (6.15)	B7451026
B7459007 Addendum 1	Total Dabigatran	Human Plasma	1.00 – 800	≤2.81	(-6.94) – (-3.54)	B7451026
B7459008	Levonorgestrel	Human Plasma	0.01 – 10	≤12.56	(-4.04) – (1.83)	B7451016
B7459008 Addendum 1	Levonorgestrel	Human Plasma	0.01 – 10	≤2.63	(-3.02) – (1.21)	B7451016
B7459009	Ethinyl Estradiol	Human Plasma	0.001 – 0.4	≤9.84	(1.85) – (8.90)	B7451016
B7459009 Addendum 1	Ethinyl Estradiol	Human Plasma	0.001 – 0.4	≤3.40	(-3.45) – (5.61)	B7451016
B7459010	Rosuvastatin	Human Plasma	0.02 – 25	≤5.62	(-5.20) – (10.86)	B7451033
B7459010 Addendum 1	Rosuvastatin	Human Plasma	0.02 – 25	≤3.63	(-8.93) – (-2.31)	B7451033
B7459011	Rosuvastatin	Human Urine	5.00 – 2000	≤14.95	(-0.73) – (5.28)	B7451033
B7459011 Addendum 1	Rosuvastatin	Human Urine	5.00 – 2000	≤3.70	(-2.89) – (6.50)	B7451033
B7459011 Addendum 2	Rosuvastatin	Human Urine	5.00 – 2000	≤14.95	(-0.73) – (5.28)	B7451033
C2549003 -Original and amendment 1	Metformin	Human Plasma	2.00 – 2000	≤8.57	(-7.33) – (1.00)	B7451034
C2549003 Addendum 1	Metformin	Human Plasma	2.00 – 2000	≤1.80	(-2.00) – (1.00)	B7451034
C2549005-Original and amendment 1	Metformin	Human Urine	500 – 200,000	≤5.29	(-3.33) – (4.00)	B7451034
C2549005 Addendum 1	Metformin	Human Urine	500 – 200,000	Not calculated, insufficient replicates	(-3.33) – (0.667)	B7451034

DDI= drug-drug interaction, CV= coefficient of variation, RE= relative error

Table 6. Summary of Method Performance B7459001

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**PF-04965842_04Mar13_105610**		
Method description	Human plasma/K_2EDTA, LLE followed by HPLC-MS/MS detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	PF-04965842 in solid form		
Validated assay range	1-1000 ng/mL for abrocitinib		
Material used for QCs and concentration	PF-04965842 in solid form		
Minimum required dilutions (MRDs)	NA		
Source and lot of reagents	All reagents used are listed in method validation report		
Regression model and weighting	Quadratic, weighted $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs[a]	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 8.3 of PF-04965842_04Mar13_105610
	Cumulative accuracy (%bias)[b] from LLOQ to ULOQ	(-1.3)% to 2.5%	Table 8.3 of PF-04965842_04Mar13_105610
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤3.7%	Table 8.3 of PF-04965842_04Mar13_105610
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias)[b] in 5 QCs (LLOQ, QCL, QCM, QCH, and DilQC)	(-3.0)% to 7.0%	Table 8.4 and 8.5 of PF-04965842_04Mar13_105610
	Inter-batch %CV	≤4.6%	Table 8.4 and 8.5 of PF-04965842_04Mar13_105610
	TE	NA	NA
Selectivity and matrix effect	A total of 10 lots tested and passed for selectivity, 6 lots tested and met acceptance criteria for IS		Table 8.7 and 8.8 of PF-04965842_04Mar13_105610
	6 lots of normal plasma were tested for matrix effect by measuring matrix factor and met acceptance criteria		Table 8.9 of PF-04965842_04Mar13_105610
Interference and specificity	No additional interference tests were conducted because the method was only used in this first-in-human healthy volunteer study		NA
Hemolysis effect	5 of 5 lots tested met acceptance criteria for Hemolyzed plasma, no issues observed. Bias[b] range: (-1.71)% to 7.67%.		Table 8.10 of PF-04965842_04Mar13_105610

Table 6. Summary of Method Performance B7459001

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**PF-04965842_04Mar13_105610**	
Lipemic effect	5 of 5 lots tested met acceptance criteria for Lipemic plasma, no issues observed. Bias[b] range: 6.40% to 8.00%.	Table 8.11 of PF-04965842_04Mar13_105610
Dilution linearity and hook effect	Dilution linearity tested at 5000 ng/mL at 100-fold, observed bias[b]: (-3.0)%, Hook effect-NA	Table 8.5 of PF-04965842_04Mar13_105610
Bench-top/process stability	48 hours in human K_2EDTA plasma at ambient temperature/89 hours at 4°C	Table 8.14/8.13 of PF-04965842_04Mar13_105610
Freeze-thaw stability	Four Freeze-Thaw cycles stability established at -20°C	Table 8.15 of PF-04965842_04Mar13_105610
Long-term stability	80 days[c] at -20°C and 20 days at -70°C established	Table 8.16 and 8.17 of PF-04965842_04Mar13_105610
Parallelism	NA	NA
Carryover	Out of 9 accepted runs tested for carryover, 0.00% to 19.6% carryover relative to LLOQ was observed for PF-04965842, and 0.00% to 0.44% carryover relative to control blank was observed for IS	Table 8.6 of PF-04965842_04Mar13_105610

QC= quality control, MRD= minimum required dilution, K_2EDTA= dipotassium ethylene diamine tetra-acetic acid, LLE= liquid-liquid extraction, HPLC-MS/MS= high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry, LLOQ= lower limit of quantitation, ULOQ= upper limit of quantitation, QCL= low quality control, QCM= middle quality control, QCH= high quality control, DilQC= dilution quality control, CV= coefficient of variation, TE= total error, NA= not applicable, IS= internal standard, RE= relative error

a. Includes all validation runs.
b. %Bias was reported as %RE in the report.
c. Longer term matrix stability was later established/reported as listed in validation B7459003.

Table 7. Summary of Method Performance B7459002

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**PF-04965842_04Mar13_105921**		
Method description	Human Urine, LLE followed by HPLC-MS/MS detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	PF-04965842 in solid form		
Validated assay range	10.0-10,000 ng/mL for abrocitinib		
Material used for QCs and concentration	PF-04965842 in solid form		
Minimum required dilutions (MRDs)	NA		
Source and lot of reagents	All reagents used are listed in method validation report		
Regression model and weighting	Quadratic, weighted $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs[a]	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 8.3 of PF-04965842_04Mar13_105921
	Cumulative accuracy (%bias)[b] from LLOQ to ULOQ	(-1.8)% to 3.0%	Table 8.3 of PF-04965842_04Mar13_105921
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤3.4%	Table 8.3 of PF-04965842_04Mar13_105921
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias)[b] in 5 QCs (LLOQ, LOQ, MED, HIGH, DILQC)	(-0.1)% to 8.0%	Table 8.4, and 8.5 of PF-04965842_04Mar13_105921
	Inter-batch %CV	≤4.9	Table 8.4 of PF-04965842_04Mar13_105921
	TE	NA	NA
Selectivity and matrix effect	Total 10 lots tested and met acceptance criteria for selectivity		Table 8.7, and Table 8.8 of PF-04965842_04Mar13_105921
	A total of 10 lots of normal urine were tested for matrix effect by measuring matrix factor and met the acceptance criteria		Table 8.9 of PF-04965842_04Mar13_105921
Interference and specificity	No additional interference tests were conducted because the method was only used in this first-in-human healthy volunteer study		NA
Hemolysis effect	NA		NA
Lipemic effect	NA		NA

Table 7. Summary of Method Performance B7459002

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**PF-04965842_04Mar13_105921**	
Dilution linearity and hook effect	50,000 ng/mL at 100-fold; bias[b] : 0.6%; hook effect: NA	Table 8.5 of PF-04965842_04Mar13_105921
Bench-top/process stability	313 hours in human urine at ambient temperature/89 hours at 4°C	Table 8.12/8.11 of PF-04965842_04Mar13_105921
Freeze-thaw stability	6 freeze-thaw cycles established at -20°C	Table 8.13 of PF-04965842_04Mar13_105921
Long-term stability	37[c] days at -20°C	Table 8.14[c] of PF-04965842_04Mar13_105921
Parallelism	NA	NA
Carryover	Carryover >20% of LLOQ was observed for abrocitinib in 3 of 5 runs tested, carryover was 0.040% to 0.11% of LLOQ for IS	Table 8.6 of PF-04965842_04Mar13_105921

QC= quality control, MRD= minimum required dilution, LLE= liquid-liquid extraction, HPLC-MS/MS= high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry, NA= not applicable, LLOQ= lower limit of quantitation, ULOQ= upper limit of quantitation, CV= coefficient of variation, LOQ= low quality control, MED= middle quality control, HIGH= high quality control, DILQC= dilution quality control, TE= total error, IS= internal standard, RE= relative error

a. Includes all validation runs.
b. %Bias was reported as %RE in the report.
c. Thirty seven days included in the validation report. 183 days were established as listed in the analytical report.

Table 8. Summary of Method Performance B7459003

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**B7459003 Validation - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma, B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma, B7459003_Validation Report, Addendum_PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA_16Dec2019_Final**		
Method description	Human Plasma/K_2EDTA, LLE followed by HPLC-MS/MS detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	PF-04965842 in solid form		
Validated assay range	1-2000 ng/mL/PF-04965842		
Material used for QCs and concentration	PF-04965842 in solid form		
Minimum required dilutions (MRDs)	NA		
Source and lot of reagents	All reagents used are listed in method validation report		
Regression model and weighting	Quadratic, weighted $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs[a]	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	Table 4 of B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma
	Cumulative accuracy (%bias)[b] from LLOQ to ULOQ	(-2.0)% to 3%	Table 4 of B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤4.8%	Table 4 of B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias)[b] in 5 QCs (LLOQ, L, ML, MH, H)	(-7.7)% to (0.6)%	Table 7 of B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma
	Inter-batch %CV	≤5.7%	Table 7 of B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma
	TE	NA	NA
Selectivity and matrix effect	Total 10 lots tested and met acceptance criteria for selectivity, no issues observed		Table 27 of B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma
	Total 10 lots of normal plasma were tested for matrix effect by measuring matrix factor and met acceptance criteria, no issues observed		Table 13 of B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma

Table 8. Summary of Method Performance B7459003

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**B7459003 Validation - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma, B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma, B7459003_Validation Report, Addendum_PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA_16Dec2019_Final**	
Interference and specificity	Interference was tested against comedications used, range of bias observed were 0.6% to 3.0% for ibuprofen, albuterol, aspirin, and cetirizine	Table 7 of B7459003 Validation Report Addendum 01_PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA_16Dec2019
Hemolysis effect	Total two lots tested and met acceptance criteria, no issues observed. Bias[b] range: (0.0)% to 4.2%.	Table 11, 14 of B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma
Lipemic effect	Total two lots tested and met acceptance criteria, no issues observed. Bias[b] range: 0.7% to 3.9%.	Table 12, 15 of B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma
Dilution Linearity and hook effect	5000 ng/mL tested, at 10 and 50-fold, observed bias[b] : (-0.2)% and (4.4)%, Hook effect: NA	Table 9 of B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma
Bench-top/process stability	52 hours at ambient temperature (25 ± 5°C), 51.5 hours at 2-8°C/84 hours at 4°C	Table 20, 21, and 24 of B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma
Freeze-Thaw stability	5 Freeze-thaw cycles at -20 ± 5°C and -70 ± 10°C	Table 23 of B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma
Long-term stability	744 days at -20 ± 5°C and -70 ± 10°C	Table 22 of B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma
Parallelism	NA	NA
Carryover	Analyte carryover ≤14.1% IS carryover ≤0.2%, in summary table in page 7	Summary table in page 7 of B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma

QC= quality control, MRD= minimum required dilution, K_2EDTA= dipotassium ethylene diamine tetra-acetic acid, LLE= liquid-liquid extraction, HPLC-MS/MS= high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry, NA= not applicable, LLOQ= lower limit of quantitation, ULOQ= upper limit of quantitation, CV= coefficient of variation, L= low validation sample, ML= mid low validation sample, MH= mid high validation sample, H= high validation sample, TE= total error, IS= internal standard, RE= relative error

a. Includes all validation runs.

b. %Bias was reported as %RE in the report.

Table 9. Summary of Method Performance B7459004

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**B7459004 Qualification Report - UNCHANGED DRUG [14C]-PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA, 09 October 2017, and B7459004 Validation Report Amendment 1 - UNCHANGED DRUG [14C]-PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA, 31 March 2020**		
Method description	Human Plasma/K_2EDTA, PPT extraction followed by UPLC + AMS detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	[^{14}C]-PF-04965842 and PF-04965842 in solid form		
Validated assay range	0.05-100 mBq/mL for [^{14}C]-PF-04965842		
Material used for QCs and concentration	[^{14}C]-PF-04965842 and PF-04965842 in solid form		
Minimum required dilutions (MRDs)	NA		
Source and lot of reagents	All reagents used are listed in method validation report		
Regression model and weighting	Linear, weighted 1/x		
Validation parameters	Method validation summary	Source location	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs[a]	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 6 of B7459004 Qualification Report - UNCHANGED DRUG [14C]-PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA, 09 October 2017
	Cumulative accuracy (%bias)[b] from LLOQ to ULOQ	(-2.8)% to 1.4%	Table 6 of B7459004 Qualification Report – UNCHANGED DRUG [14C]-PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA, 09 October 2017
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤8.1%	Table 6 of B7459004 Qualification Report – UNCHANGED DRUG [14C]-PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA, 09 October 2017
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias)[b] in 5 QCs (LLOQ, QCL, QCM, QCH)	(-11.9)% to (-2.7)%, (-15.0)%	Table 12 of B7459004 Qualification Report - UNCHANGED DRUG [14C]-PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA, 09 October 2017

Table 9. Summary of Method Performance B7459004

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**B7459004 Qualification Report - UNCHANGED DRUG [14C]-PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA, 09 October 2017, and B7459004 Validation Report Amendment 1 - UNCHANGED DRUG [14C]-PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA, 31 March 2020**		
	Inter-batch %CV	Both repeatability: ≤17.7%, and reproducibility: ≤18.3% were measured and met acceptance criteria	Table 12 of B7459004 Qualification Report - UNCHANGED DRUG [14C]-PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA, 09 October 2017
	TE	NA	NA
Selectivity and matrix effect	6 out of 6 plasma batches met acceptance criteria for selectivity	Table 1 and 2 of The Qualification of a UPLC+AM method for the determination of unchanged drug [14C]-PF-04965842iIn human K_2EDTA plasma amendment 01	
	Matrix effect-Not applicable to AMS ionization	Not applicable to AMS ionization	
Interference and specificity	No additional interference tests were conducted in this healthy volunteer study	NA	
Hemolysis effect	Not applicable to AMS ionization	NA	
Lipemic effect	Not applicable to AMS ionization	NA	
Dilution Linearity and hook effect	Dilution linearity tested at 201 mBq/mL at 10-fold, observed bias[b]: 3.9%, Hook effect-NA	Table 13 of B7459004 Qualification Report - UNCHANGED DRUG [14C]-PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA, 09 October 2017	
Bench-top/process stability	B7459003 data used, 52 hours at ambient temperature (25 ± 5°C), 51.5 hours at 2-8°C/84 hours at 4°C	Table 20, 21, and 24 of B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma	
Freeze-Thaw stability	B7459003 data used, 5 Freeze-thaw cycles at -20 ± 5°C and -70 ± 10°C	Table 23 of B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma	
Long-term stability	B7459003 data used, 744 days at -20 ± 5°C and -70 ± 10°C	Table 22 of B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma	
Parallelism	NA	NA	
Carryover	No carryover >20% was observed, tested in the fourth series	Summary section page 6 of B7459004 Qualification Report - UNCHANGED DRUG [14C]-PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA, 09 October 2017	

QC= quality control, MRD= minimum required dilution, K_2EDTA= dipotassium ethylene diamine tetra-acetic acid, PPT= protein precipitation, UPLC= ultra high-performance liquid chromatography, AMS= accelerator mass spectrometry, NA= not applicable, LLOQ= lower limit of quantitation, ULOQ= upper limit of quantitation, CV= coefficient of variation, QCL= low quality control, QCM= middle quality control, QCH= high quality control, TE= total error, RE= relative error

Table 9. Summary of Method Performance B7459004

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**B7459004 Qualification Report - UNCHANGED DRUG [14C]-PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA, 09 October 2017, and B7459004 Validation Report Amendment 1 - UNCHANGED DRUG [14C]-PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA, 31 March 2020**

a. Includes all qualification runs.
b. %Bias was reported as %RE in the report.

Table 10. Summary of Method Performance B7459005

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**B7459005 Validation Report PF-04965842 in K2EDTA Human Plasma, B7459005 Validation Addendum 1 - PF-04965842 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 07 February 2019, The validation of a HPLC/MS/MS method for the determination of PF-04965842 in K2EDTA human Plasma-B7459005 Validation Report Addendum 2 PF-04965842 IN K2DTA HUMAN PLASMA**		
Method description	Human Plasma/K_2EDTA, LLE followed by HPLC-MS/MS detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	PF-04965842 in solid form		
Validated assay range	1-2000 ng/mL/ PF-04965842		
Material used for QCs and concentration	PF-04965842 in solid form		
Minimum required dilutions (MRDs)	NA		
Source and lot of reagents	All reagents used are listed in method validation report		
Regression model and weighting	Quadratic, weighted $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs[a]	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	Table 4 of B7459005 Validation Report PF-04965842 in K2EDTA Human Plasma
	Cumulative accuracy (%bias)[b] from LLOQ to ULOQ	(-0.833)% to 1.00%	Table 4 of B7459005 Validation Report PF-04965842 in K2EDTA Human Plasma

Table 10. Summary of Method Performance B7459005

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**B7459005 Validation Report PF-04965842 in K2EDTA Human Plasma, B7459005 Validation Addendum 1 - PF-04965842 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 07 February 2019, The validation of a HPLC/MS/MS method for the determination of PF-04965842 in K2EDTA human Plasma-B7459005 Validation Report Addendum 2 PF-04965842 IN K2DTA HUMAN PLASMA**		
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤5.89%	Table 4 of B7459005 Validation Report PF-04965842 in K2EDTA Human Plasma
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias)[b] in 5 QCs	(-4.30)% to (-2.10)%	Table 5 of B7459005 Validation Report PF-04965842 in K2EDTA Human Plasma
	Interbatch %CV	≤11.0%	Table 5 of B7459005 Validation Report PF-04965842 in K2EDTA Human Plasma
	TE	NA	NA
Selectivity and matrix effect	10 normal plasma lots tested and met acceptance criteria for selectivity, no issues observed.		Table 11, and 12 of B7459005 Validation Report PF-04965842 in K2EDTA Human Plasma
	10 normal plasma lots were tested for matrix effect by measuring matrix factor and met acceptance criteria, no issues observed.		Table 14, 15 of B7459005 Validation Report PF-04965842 in K2EDTA Human Plasma

Table 10. Summary of Method Performance B7459005

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**B7459005 Validation Report PF-04965842 in K2EDTA Human Plasma, B7459005 Validation Addendum 1 - PF-04965842 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 07 February 2019, The validation of a HPLC/MS/MS method for the determination of PF-04965842 in K2EDTA human Plasma-B7459005 Validation Report Addendum 2 PF-04965842 IN K2DTA HUMAN PLASMA**	
Interference and specificity	Interference tested in the presence of comedication Fluvoxamine: observed bias[b]: (-3.33)% to 0.00%, fluconazole: (-2.33)% to (-1.88)%, rifampin: (-3.00)% to (-1.88)%, probenecid: observed bias[b]: (-1.33)% to (-0.625)%, interference in the presence of metabolites: observed bias[b]: 5.00% to 12.3%	Table 5-7 of report B7459005 Validation Addendum 1 - PF-04965842 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 07 February 2019, Tables 5-6 of The validation of a HPLC-MS/MS method for the determination of PF-04965842 in K2EDTA human Plasma-Addendum 2
Hemolysis effect	Two lots were tested for matrix effect by measuring matrix factor and met acceptance criteria, no issues observed.	Table 16, 17 of B7459005 Validation Report PF-04965842 in K2EDTA Human Plasma
Lipemic effect	Two lots were tested for matrix effect by measuring matrix factor and met acceptance criteria, no issues observed.	Table 18, 19 of B7459005 Validation Report PF-04965842 in K2EDTA Human Plasma
Dilution linearity and hook effect	5000 ng/mL at 10-fold; observed bias[b]: (-10.0)%; hook effect: NA	Table 7 of B7459005 Validation Report PF-04965842 in K2EDTA Human Plasma
Bench-top/process stability	94 hours at 10°C to 30°C/192 hours at 4°C	Table 24, and 28 of B7459005 Validation Report PF-04965842 in K2EDTA Human Plasma
Freeze-Thaw stability	5 cycles at -20°C and -80°C	Table 26-27 of B7459005 Validation Report PF-04965842 in K2EDTA Human Plasma

Table 10. Summary of Method Performance B7459005

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**B7459005 Validation Report PF-04965842 in K2EDTA Human Plasma, B7459005 Validation Addendum 1 - PF-04965842 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 07 February 2019, The validation of a HPLC/MS/MS method for the determination of PF-04965842 in K2EDTA human Plasma-B7459005 Validation Report Addendum 2 PF-04965842 IN K2DTA HUMAN PLASMA**	
Long-term stability	744 days at -20°C ± 5°C and -70°C ± 10°C	Table 22 of report B7459003 Validation Report Amendment 1 - PF-04965842 in Human K2EDTA Plasma, B7459003_Validation Report
Parallelism	NA	NA
Carryover	≤20% for analyte in 2 of the 3 core runs, and ≤5% for IS	Table 10 of B7459005 Validation Report PF-04965842 in K2EDTA Human Plasma

QC= quality control, MRD= minimum required dilution, K_2EDTA= dipotassium ethylene diamine tetra-acetic acid, LLE= liquid-liquid extraction, HPLC-MS/MS= high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry, NA= not applicable, LLOQ= lower limit of quantitation, ULOQ= upper limit of quantitation, CV= coefficient of variation, TE= total error, IS= internal standard, RE= relative error

a. Includes all validation runs.
b. %Bias was reported as %RE in the report.

Table 11. Summary of Method Performance B7459012

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**B7459012 Validation Report - PF-04965842, PF-06471658, AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 31 May 2019, B7459012 Validation Report Addendum 1 PF-06471658 AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 21 May 2020**		
Method description	Human Plasma/K_2EDTA, PPT extraction followed by HPLC-MS/MS detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	PF-04965842, PF-06471658, PF-07054874, PF-07055087, and PF-07055090 in solid form		
Validated assay range	1-1000 ng/mL/PF-06471658 and PF-07054874		
Material used for QCs and concentration	PF-04965842, PF-06471658, PF-07054874, PF-07055087, and PF-07055090 in solid form		
Minimum required dilutions (MRDs)	NA		
Source and lot of reagents	All reagents used are listed in method validation report		
Regression model and weighting	Linear, weighted $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs[a]	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Tables 8 and 9 of B7459012 Validation Report - PF-04965842, PF-06471658, AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 31 May 2019
	Cumulative accuracy (%bias)[b] from LLOQ to ULOQ	PF-06471658: (-1.60)% to 1.50% PF-07054874: (-0.800)% to 1.00%	Tables 8 and 9 of B7459012 Validation Report - PF-04965842, PF-06471658, AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 31 May 2019
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	PF-06471658: ≤5.72% PF-07054874: ≤7.98%	Tables 8 and 9 of B7459012 Validation Report - PF-04965842, PF-06471658, AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 31 May 2019
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) [b] in 5 QCs (LLOQ, Low, Mid, high, dilution)	PF-06471658: 0.00% to 4.00% PF-07054874: (-1.20)% to 2.00%	Table 11, 12, 17, and 18 of B7459012 Validation Report - PF-04965842, PF-06471658, AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 31 May 2019

Table 11. Summary of Method Performance B7459012

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**B7459012 Validation Report - PF-04965842, PF-06471658, AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 31 May 2019, B7459012 Validation Report Addendum 1 PF-06471658 AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 21 May 2020**		
	Inter-batch %CV	PF-06471658: ≤5.46% PF-07054874: ≤8.21%	Table 11, 12, 17, and 18 of B7459012 Validation Report - PF-04965842, PF-06471658, AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 31 May 2019
	TE	NA	NA
Selectivity and matrix effect	Total 10 lots of normal plasma were tested and met acceptance criteria for PF-06471658 and PF-07054874, no issues observed.		Table 26, 27, 29, and 30 of B7459012 Validation Report - PF-04965842, PF-06471658, AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 31 May 2019
	Total 10 lots of normal plasma were tested for matrix effect by measuring matrix factor for PF-06471658 and PF-07054874 and met acceptance criteria, no issues observed.		Table 35, 36, 38, 39 of B7459012 Validation Report - PF-04965842, PF-06471658, AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 31 May 2019
Interference and specificity	PF-06471658 – Specificity in presence of PF-04965842 and PF-07054874, bias[b] : 1.00% to 5.07%, in presence of fluvoxamine, bias[b] : (-5.50)% to (-2.99)%, in presence of fluconazole, bias[b] : (-3.28)% to (-0.997)%, in presence of rifampin, bias[b] : (-1.33)% to (-0.655)%, in presence of probenecid, bias[b] : (-5.76)% to (-5.74)%, in presence of ibuprofen, albuterol, acetylsalicylic acid, and cetirizine, bias[b] : (-0.645)% to 0.393% PF-07054874 : Specificity in presence of PF-04965842 and PF-06471658, bias [b] : (-5.73)% to (-3.67)%, in presence of fluvoxamine, bias[b] : 0.00% to 8.45%, in presence of fluconazole, bias[a] : 3.17% to 4.01%, in presence of rifampin, bias[b] : (-0.668)% to 4.93%, in presence of probenecid, bias[b] : (-5.28)% to (-4.61)%, in presence of ibuprofen, albuterol, acetylsalicylic acid, and cetirizine, bias[b] : (-3.14)% to 0.923%		Table 53, 54 of B7459012 Validation Report - PF-04965842, PF-06471658, AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 31 May 2019, Table 13, 14, 15, 16, 17, and 18 of B7459012 Validation Report Addendum 1 PF-06471658 AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 21 May 2020
Hemolysis effect	PF-06471658 : Total two lots of plasma were tested for matrix effect by measuring matrix factor and met acceptance criteria PF-07054874 : Total two lots of plasma were tested for matrix effect by measuring matrix factor and met acceptance criteria. No issues observed.		Table 41, 42, 44, 45 of B7459012 Validation Report - PF-04965842, PF-06471658, AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 31 May 2019

Table 11. Summary of Method Performance B7459012

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**B7459012 Validation Report - PF-04965842, PF-06471658, AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 31 May 2019, B7459012 Validation Report Addendum 1 PF-06471658 AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 21 May 2020**	
Lipemic effect	PF-06471658 – Total two lots of plasma were tested for matrix effect by measuring matrix factor and met acceptance criteria PF-07054874 – Total two lots of plasma were tested for matrix effect by measuring matrix factor and met acceptance criteria. No issues observed.	Table 47, 48, 50, 51 of B7459012 Validation Report - PF-04965842, PF-06471658, AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 31 May 2019
Dilution Linearity and hook effect	PF-06471658 – 5,000 ng/mL at 10-fold, bias[b]: 3.60%, hook effect-NA PF-07054874 – 5,000 ng/mL at 10-fold, bias[b]: 0.600%, hook effect-NA	Table 17, 18 of B7459012 Validation Report - PF-04965842, PF-06471658, AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 31 May 2019
Bench-top/process stability	PF-06471658: 22 hours in ice water bath, 75 hours at ambient temperature /147 hours at 5°C PF-07054874: 26 hours in ice water bath/167 hours at 5°C	Table 56-57, 74-75 of B7459012 Validation Report - PF-04965842, PF-06471658, AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 31 May 2019, Table 31 of B7459012 Validation Report Addendum 1 PF-06471658 AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 21 May 2020
Freeze-thaw stability	PF-06471658: 5 freeze-thaw cycles established at -20°C and -80°C PF-07054874: 5 freeze-thaw cycles established at -20°C and -80°C	Table 62-63, 65-66 of B7459012 Validation Report - PF-04965842, PF-06471658, AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 31 May 2019
Long-term stability	PF-06471658: 60 days at -20°C and -80°C PF-07054874: 60 days at -20°C and -80°C PF-06471658: 349 days at -20°C and -80°C PF-07054874: 349 days at -20°C and -80°C	Table 68-69, 71-72 of B7459012 Validation Report - PF-04965842, PF-06471658, AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 31 May 2019, Tables 34, 35, 36, and 37 of B7459012 Validation Report Addendum 1 PF-06471658 AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 21 May 2020
Parallelism	NA	NA
Carryover	PF-06471658: Carryover > 20% of mean response of LLOQ was observed in three of the 10 runs tested, no carryover observed for IS PF-07054874: Carryover > 20% of mean response of LLOQ was observed in three of the 10 runs tested, no carryover observed for IS	Table 11 and 12 of B7459012 Validation Report Addendum 1 PF-06471658 AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 21 May 2020

Table 11. Summary of Method Performance B7459012

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**B7459012 Validation Report - PF-04965842, PF-06471658, AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA, 31 May 2019, B7459012 Validation Report Addendum 1 PF-06471658 AND PF-07054874 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 21 May 2020**

QC= quality control, MRD= minimum required dilution, K_2EDTA= dipotassium ethylene diamine tetra-acetic acid, PPT= protein precipitation, HPLC-MS/MS= high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry, NA= not applicable, LLOQ= lower limit of quantitation, ULOQ= upper limit of quantitation, CV= coefficient of variation, Mid= middle quality control, TE= total error, IS= internal standard, RE= relative error

a. Includes all validation runs.
b. %Bias was reported as %RE in the report.

Table 12. Summary of Method Performance B7459013

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**B7459013 Validation Report - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 02 August 2019, B7459013 Validation Report Addendum 1 - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 08 April 2020**		
Method description	Human Plasma/K_2EDTA, PPT Extraction followed by HPLC-MS/MS detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	PF-07055087 in solid form		
Validated assay range	5.00 to 5000 ng/mL for PF-07055087		
Material used for QCs and concentration	PF-04965842, PF-06471658, PF-07054874, PF-07055087, and PF-07055090 in solid form		
Minimum required dilutions (MRDs)	NA		
Source and lot of reagents	All reagents used are listed in method validation report		
Regression model and weighting	Linear, weighted $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs[a]	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 4 of B7459013 Validation Report - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 02 August 2019
	Cumulative accuracy (%bias)[b] from LLOQ to ULOQ	(-3.00)% to 2.40%	Table 4 of B7459013 Validation Report - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 02 August 2019
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤8.08%	Table 4 of B7459013 Validation Report - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 02 August 2019
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias)[b] in 5 QCs (LLOQ, Low, Mid, high)	(-1.33)% to 2.00%	Table 5 of B7459013 Validation Report - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 02 August 2019
	Inter-batch %CV	≤10.4%	Table 5 of B7459013 Validation Report - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 02 August 2019
	TE	NA	NA

Table 12. Summary of Method Performance B7459013

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**B7459013 Validation Report - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 02 August 2019, B7459013 Validation Report Addendum 1 - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 08 April 2020**	
Selectivity and matrix effect	Total 10 lots of normal plasma tested and met acceptance criteria, no issues observed.	Table 11-12 of B7459013 Validation Report - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 02 August 2019
	Total 10 lots of normal plasma were tested for matrix effect by measuring matrix factor and met acceptance criteria. No issues observed.	Table 14-15 of B7459013 Validation Report - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 02 August 2019
Interference and specificity	Interference tested in presence of comedication using 6 replicates, no issues observed. Specificity confirmed in presence of PF-04965842, PF-07055090, PF-06471658, and PF-07054874, bias[b]: (-2.40)% to 4.00%, (-2.13)% to 0.667%, (-2.67)% to 5.33%, and (-2.67)% to 4.00% respectively (B7459013), fluvoxamine: (-2.65)% to 3.34%, fluconazole: (-3.97)% to (-0.836)%, rifampin: (-0.662)% to 1.95%, probenecid: (-5.68)% to (-5.56)%, (ibuprofen, albuterol, acetylsalicylic acid, and cetirizine): 1.60% to 2.60% (B7459013 Addendum 1).	Table 20 of B7459013 Validation Report - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 02 August 2019, Table 6, 7, and 8 of B7459013 Validation Report Addendum 1 - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 08 April 2020
Hemolysis effect	Total two lots of plasma were tested for matrix effect by measuring matrix factor and met acceptance criteria. No issues observed.	Table 16-17 of B7459013 Validation Report - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 02 August 2019
Lipemic effect	Total 2 lots of plasma were tested for matrix effect by measuring matrix factor and met acceptance criteria. No issues observed.	Table 18-19 of B7459013 Validation Report - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 02 August 2019
Dilution Linearity and hook effect	20,000 ng/mL at 10-fold, bias[b] : (1.50)%, Hook effect - NA	Table 7 of B7459013 Validation Report - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 02 August 2019
Bench-top/process stability	24 hours at Room temperature (15°C to 30°C) and in ice water bath/143 hours at 5°C	Table 23-24, 30 of B7459013 Validation Report - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 02 August 2019
Freeze-thaw stability	5 Freeze-Thaw cycles established at -20°C and -80°C	Table 26-27 of B7459013 Validation Report - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 02 August 2019

Table 12. Summary of Method Performance B7459013

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**B7459013 Validation Report - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 02 August 2019, B7459013 Validation Report Addendum 1 - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 08 April 2020**	
Long-term stability	36 days at -20°C and -80°C, 349 days at -20°C and -80°C	Table 28-29 of B7459013 Validation Report - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 02 August 2019, Table 12, and 13 of B7459013 Validation Report Addendum 1 - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 08 April 2020
Parallelism	NA	NA
Carryover	No carryover above 20% of LLOQ was observed for analyte and IS, 10 runs tested	Table 10 of B7459013 Validation Report - PF-07055087 IN K2EDTA HUMAN PLASMA 02 August 2019

QC= quality control, MRD= minimum required dilution, K_2EDTA= dipotassium ethylene diamine tetra-acetic acid, PPT= protein precipitation, HPLC-MS/MS= high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry, NA= not applicable, LLOQ= lower limit of quantitation, ULOQ= upper limit of quantitation, CV= coefficient of variation, IS= internal standard, RE= relative error

a. Includes all validation runs.
b. %Bias was reported as %RE in the report.

Table 13. Summary of Cross-Validation Results

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**B7459003_Validation Report Addendum_PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA_16Dec2019**		
Changes in method	Analytical lab change. Method (B7459003) was transferred without any change.		
New validated assay range if any	NA		
Validation parameters	Cross-validation performance		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs (only runs 8 and 9 are for cross validation and the data from those two runs are reported here)	Cumulative accuracy (%bias) [a] from LLOQ to ULOQ	(-2.0)% to 2.0%[b]	Table 3 of B7459003 Validation Report Addendum 1_F-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA_16Dec2019
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤6.2%[b]	Table 3 of B7459003 Validation Report Addendum1_PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA_16Dec2019
Performance of QCs during accuracy and precision runs (only runs 8 and 9 are for cross validation and the data from those two runs are reported here)	Cumulative accuracy (%bias)[a] in 5 QCs (Low, ML, MH, High, DILQC)	(-0.6)% to 9.0% [b]	Table 4 of B7459003 Validation Report Addendum 1_PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA_16Dec2019
	Inter-batch %CV	≤9.0% [b]	Table 4 of B7459003 Validation Report Addendum 1_PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA_16Dec2019

Table 13. Summary of Cross-Validation Results

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	**B7459003_Validation Report Addendum_PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA_16Dec2019**		
Cross-validation	Number of spiked or incurred samples analyzed and results	6 QC (LLOQ, Low, ML, MH, High, DILQC) levels tested at both laboratories. Mean bias ranged from (-5.0)% to (-0.3)%, CV: ≤9.7%, difference between the two laboratories ranged from (-3.8)% to (-0.7)%. 41 incurred samples tested. %difference from method recipient CRO calculated concentration was within ±20% for 100% of the samples tested at method provider CRO.	Table 10 of B7459003 Validation Report Addendum 1_PF-04965842 IN HUMAN K2EDTA PLASMA_16Dec2019

QC= quality control, NA= not applicable, LLOQ= lower limit of quantitation, ULOQ= upper limit of quantitation, CV= coefficient of variation, ML= mid low validation sample, MH= mid high validation sample, DILQC= dilution quality control, CRO= contract research organization, RE= relative error
a. %Bias was reported as %RE in the report.
b. Recalculated to include runs 8 and 9 only.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 4
略号および用語の定義一覧 5
1. 背景および概観 11
1.1. ヒト生体試料を用いた In vitro 試験 12
1.2. 臨床試験の概要 14
1.2.1. 生物学的分析法の概要 15
1.2.2. データ解析の概要 16
2. 個々の試験結果の要約 16
2.1. ヒト生体試料を用いた In vitro 試験 16
2.1.1. 吸収 16
2.1.2. 分布 16
2.1.3. 代謝 17
2.1.4. 薬物動態学的薬物間相互作用 18
2.1.4.1. アブロシチニブの CYP 阻害作用 19
2.1.4.2. M1，M2 および M4 の CYP 阻害作用 19
2.1.4.3. アブロシチニブの CYP 誘導作用 20
2.1.4.4. M1，M2 および M4 の CYP 誘導作用 20
2.1.4.5. UGT および SULT を介した相互作用 21
2.1.4.6. トランスポーターを介した相互作用 21
2.2. 第 1 相試験 22
2.2.1. ヒト初回投与試験 22
2.2.1.1. B7451001 試験（単回および反復投与時の薬物動態） 22
2.2.2. マスバランスおよびバイオアベイラビリティ試験 23
2.2.2.1. B7451008 試験（ADME および絶対的バイオアベイラビリティ試験） 23
2.2.2.2. B7451004 試験（相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響に関する予備試験） 24
2.2.2.3. B7451032 試験（生物学的同等性および食事の影響のピボタル試験） 25
2.2.3. 外因性要因の影響：薬物間相互作用試験（被相互作用薬としてのアブロシチニブ） 26

2.2.3.1. B7451017 試験（CYP2C19/CYP2C9 阻害薬であるフルコナゾールおよびフルボキサミンの影響）.....26
2.2.3.2. B7451019 試験（CYP 誘導薬であるリファンピシンの影響）.....26
2.2.3.3. B7451043 試験（OAT3 阻害薬であるプロベネシドの影響）.....27
2.2.4. 外因性要因の影響：薬物間相互作用試験（相互作用薬としてのアブロシチニブ）.....28
2.2.4.1. B7451016 試験（経口避妊薬に対する影響）.....28
2.2.4.2. B7451022 試験（高感度の CYP3A 基質であるミダゾラムに対する影響）.....28
2.2.4.3. B7451026 試験（P-gp 基質であるダビガトランに対する影響）.....29
2.2.4.4. B7451033 試験（BCRP および OAT3 の基質であるロスバスタチンに対する影響）.....29
2.2.4.5. B7451034 試験（MATE1/2K 基質であるメトホルミンに対する影響）.....30
2.2.5. 内因性要因の影響を検討する試験.....30
2.2.5.1. B7451020 試験（肝機能障害）.....30
2.2.5.2. B7451021 試験（腎機能障害）.....31
2.2.5.3. B7451028 試験（中国人における単回および反復投与時の薬物動態）.....32
2.2.6. 心血管系安全性：QT/QTc 評価試験.....33
2.2.6.1. B7451027 試験.....33
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....33
3.1. 吸収，分布，代謝および排泄.....33
3.1.1. 吸収.....33
3.1.2. 分布.....34
3.1.3. 代謝.....34
3.1.4. 排泄.....36
3.2. 薬物動態学的特性.....37
3.2.1. 単回および反復投与時の薬物動態.....37
3.2.2. 用量比例性.....37
3.2.3. 薬物動態の変動.....38
3.2.3.1. 被験者内変動.....38
3.2.3.2. 被験者間変動.....38
3.3. 内因性要因の影響.....38

3.3.1. 肝機能障害 38
3.3.2. 腎機能障害 39
3.3.3. CYP2C19 および CYP2C9 の遺伝子多型 40
3.3.4. 人種間の薬物動態の比較 41
3.3.4.1. 日本人と外国人健康成人の薬物動態の比較 41
3.3.4.2. 日本人と外国人 AD 患者の薬物動態の比較 43
3.4. 外因性要因の影響 45
3.4.1. アブロシチニブの PK に対する併用薬の影響 45
3.4.2. 併用薬の PK に対するアブロシチニブの影響 46
3.4.3. 食事の影響 46
3.5. 母集団薬物動態解析 47
3.5.1. 母集団薬物動態による内因性要因の評価 50
3.5.1.1. 疾患状態（アトピー性皮膚炎） 50
3.5.1.2. 性別 50
3.5.1.3. 年齢 50
3.5.1.4. 体重 52
3.5.1.5. 人種 52
3.6. 曝露－反応解析 53
3.6.1. 有効性に関する曝露－反応解析 53
3.6.1.1. IGA に関する解析 53
3.6.1.2. EASI に関する解析 54
3.6.2. 安全性に関する曝露－反応解析 56
3.6.2.1. アブロシチニブと QT/QTc 間隔との関係 56
3.6.2.2. アブロシチニブの薬物動態と血小板数の関係 57
3.7. 推奨用量 60
4. 特別な試験 61
5. 付録 62
6. 参考文献 88

LIST OF TABLES

Table 1. Abrocitinib In Vitro Studies Using Human Biomaterials 13
Table 2. Abrocitinib Clinical Pharmacology Studies 15

Table 3. Dose proportional Estimates for AUC and C_{max} 38
Table 4. Phenotype Classification of CYP2C19 and CYP2C9 Genotypes 40
Table 5. CYP2C19 and CYP2C9 Overall Phenotype Classification 40
Table 6. PK parameters in Japanese and non-Japanese subjects receiving a single dose and multiple doses of Abrocitinib 41
Table 7. Simulations of Steady-State Exposure for 200 mg QD by Race Category 43
Table 8. Predicted Probability of an IGA Response at Week 12 by Subgroup 54
Table 9. Simulated EASI Response Rates 55
Table 10. Model-predicted mean ΔΔQTcF and ΔΔHR along with the associated 90% CIs across specific concentrations of interest 57
Table 11. Probability of Thrombocytopenia Grades and Magnitude of Change at the Nadir and Week 12 59
Table 12. The Pharmacokinetics Results of Abrocitinib and Its Active Moiety Across the Various Extrinsic and Intrinsic Factors 61
Table 13. Phase 1 and Phase 2 Studies Supporting Development of Abrocitinib for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (Participants >12 Years) 62
Table 14. Tabular Summary of PK Parameters of Abrocitinib in Clinical Studies 71

LIST OF FIGURES

Figure 1. Main Metabolic Pathway of Abrocitinib and Clearance Mechanisms of 3 Circulating Metabolites M1, M2, and M4 18
Figure 2. Individual and Mean PK Profiles for Abrocitinib and Its Metabolites at Steady State With 200 mg QD Dose in Humans in Study B7451043 36
Figure 3. Individual and Geometric Mean Exposure of Abrocitinib Comparison between Japanese and non-Japanese participants: 800 mg single dose (Upper Panel) and 200 mg BID multiple dose administration (Lower Panel) 42
Figure 4. Evaluation of Race on Steady-State Exposure for All Individuals 44
Figure 5. Summary of Covariate Effects on AUC and C_{max} of Abrocitinib 49
Figure 6. Weight-Based Simulations of Steady-State Exposure for 200 mg QD 51
Figure 7. Diagnostic Plots for Abrocitinib Population PK Analysis 52

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
%CV	percent coefficient of variation：変動係数（%）
90% CI	90% confidence interval：90%信頼区間
95% PI	95% prediction interval：95%予測区間
$[I]_{,u}$	maximum unbound concentration of the inhibitor：阻害薬の最高非結合型濃度
AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion：吸収，分布，代謝および排泄
AE	adverse event：有害事象
Ak_1	amount absorbed by first-order absorption processes：1 次吸収過程による吸収量
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time profile from time 0 to 24 hours post dose：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 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
$AUC_{inf,u}$	unbound AUC_{inf}：非結合型 AUC_{inf}
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to time of last quantifiable concentration：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{last,u}$	unbound AUC_{last}：非結合型 AUC_{last}
AUC_{tau}	area under the plasma concentration-time profile from time 0 to time tau (τ), the dosing interval：0 時間から tau 時間まで（1 投与間隔）の血漿中濃度－時間曲線下面積（1 日 1 回投与の場合は tau = 24）
$AUC_{tau,ss}$	area under the plasma concentration-time profile from time 0 to time tau (τ), the dosing interval at steady-state：定常状態における AUC_{tau}
$AUC_{tau,u}$	unbound AUC_{tau}：非結合型 AUC_{tau}
B/P	blood/plasma：血液/血漿
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein
BCS	Biopharmaceutics Classification System：生物薬剤学分類システム
BE	bioequivalence：生物学的同等性
BEASI	baseline eczema area and severity index：ベースライン時の Eczema Area and Severity Index
BID	twice a day：1 日 2 回
bpm	beats per minute：1 分間の拍動数
BSEP	bile salt export pump
C_{avg}	average plasma concentration：平均血漿中濃度
CFB	change from baseline：ベースラインからの変化
CL	clearance：全身クリアランス
CL_{cr}	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CL_r	renal clearance：腎クリアランス
CL/F	apparent oral clearance：見かけの経口クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
$C_{max,u}$	unbound C_{max}：非結合型 C_{max}
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DDI	drug-drug interaction：薬物間相互作用

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
EASI	Eczema Area and Severity Index
EASI-75	≥75% improvement from baseline in EASI：EASI のベースライン時からの 75%以上の改善
EASI-90	≥90% improvement from baseline in EASI：EASI のベースライン時からの 90%以上の改善
EC_{50}	concentration at half maximum induction：50%効果濃度
ECG	electrocardiogram：心電図
EE	ethinyl estradiol：エチニルエストラジオール
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
EM	extensive metabolizer
E_{max}	maximum effect：最大効果
F	absolute bioavailability：絶対的バイオアベイラビリティ
FIH	first-in-human：ヒト初回投与
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
hERG	human ether-a-go-go related gene：ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
Hi5	trichoplusia ni
HLM	human liver microsome：ヒト肝ミクロソーム
HV	Healthy volunteer：健康被験者
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
$IC_{50,u}$	unbound 50% inhibitory concentration：非結合型の 50%阻害濃度
ICH	International Conference for Harmonisation：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IFNα	Interferon alpha：インターフェロンアルファ
IGA	Investigator's Global Assessment：医師による全般重症度評価
IM	intermediate metabolizer
IV	intravenous：静脈内
IIV	interindividual variability：個体間変動
IQR	interquartile range：四分位範囲
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
LN	levonorgestrel：レボノルゲストレル
MAD	multiple ascending dose：反復漸増投与
MATE	multidrug and toxin extrusion
MDCK	Madin-Darby canine kidney cells：メイディン・ダービー・イヌ腎臓細胞（イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来の細胞株）
MDR1	multi-drug resistance 1：多剤耐性遺伝子 1
mRNA	messenger ribonucleic acid：メッセンジャーリボ核酸
NA	not applicable：該当なし
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCA	non-compartmental analysis：ノンコンパートメント解析
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
NMN	N1-methylnicotinamide：N1-メチルニコチンアミド
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
OC	oral contraceptive：経口避妊薬
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
PD	pharmacodynamics：薬力学
P-gp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PM	poor metabolizer
PMAR	population modeling analyses report：母集団モデリング解析報告書
PO	per os：経口
PPB	plasma protein binding：血漿タンパク結合（率）
PPK	population PK：母集団薬物動態
Q	inter-compartmental clearance：コンパートメント間クリアランス
QD	once daily：1 日 1 回
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval with Fridericia's correction：Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
ΔΔQTcF	placebo-corrected change from baseline in QTcF：プラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量
ΔΔHR	placebo-corrected change from baseline in heart rate：プラセボで補正した心拍数のベースラインからの変化量
R_{ac}	observed accumulation ratio：累積係数
$R_{ac,Cmax}$	observed accumulation ratio for C_{max}：C_{max} の累積係数
rCYP	recombinant CYP
RIS	relative induction score：相対誘導スコア
RM	rapid metabolizer
ROA	route of administration：投与経路
R_{ss}	observed steady-state accumulation ratio：定常状態時の累積係数
SAD	single ascending dose：単回漸増投与
SD	Single dose：単回投与
SULT	sulfotransferase：スルホトランスフェラーゼ
$t_{½}$	terminal plasma half-life：終末相の消失半減期
TDI	time-dependent inhibition：時間依存的阻害
T_{max}	time to reach C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate-glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
UM	ultra-rapid metabolizer
V_c	volume of the central compartment：中心コンパートメントの分布容積
V_p	volume of the peripheral compartment：末梢コンパートメントの分布容積
V_z/F	見かけの分布容積

本臨床薬理試験の概要では，アブロシチニブ（開発コード PF-04965842）の臨床薬理に対する包括的な評価を示す。本概要に示したデータより，青少年および成人の中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）の治療におけるアブロシチニブ 100 mg および 200 mg の 1 日 1 回（QD）投与を支持する以下の結論が実証されている。本申請では，アブロシチニブの 100 mg 錠および 200 mg 錠，ならびに特別な集団および薬物相互作用（DDI）が懸念される場合のための低用量の 50 mg 錠の医薬品製造販売承認申請を行う。

- アブロシチニブを 400 mg まで単回および反復投与したとき，C_{max} および AUC はともにおおむね用量に比例して増加する。
- アブロシチニブの市販予定 200 mg 錠は，第 3 相試験用 100 mg 錠と生物学的に同等である。
- 食事はアブロシチニブの市販予定 200 mg 錠のバイオアベイラビリティに臨床的に意味のある影響を及ぼさないことから，アブロシチニブは食事に関係なく投与することができる。
- アブロシチニブの絶対的バイオアベイラビリティは約 60%と推定される。アブロシチニブは経口投与後速やかに吸収され，錠剤として 100 mg または 200 mg を投与したときの T_{max} の中央値は 1 時間以内である。
- アブロシチニブおよびその代謝物は血漿タンパクに結合し，アブロシチニブの非結合型分率は 0.36 で，代謝物の非結合型分率は 0.63～0.83 である。アブロシチニブの分布容積は約 100 L と推定されることから，血管外に分布することが示唆される。
- アブロシチニブを単回経口投与したとき，血中には未変化体が最も多く認められ（26%），その他により極性の高い 3 種類の一水酸化体代謝物〔PF-06471658（3-ヒドロキシプロピル体，11%，M1），PF-07055087（2-ヒドロキシプロピル体，12%，M2）および PF-07054874（ピロリジノンピリミジン体，14%，M4）〕が同定された。
- アブロシチニブを反復投与したとき，M2 および M4 が主要代謝物（10%超）であり，M1 は微量代謝物（10%未満）であった。
- アブロシチニブは主に CYP2C19（53%），CYP2C9（30%），CYP3A4（11%）および CYP2B6（6.6%）による代謝によって消失し，未変化体として尿中に排泄されるのは投与量の 1%未満である。
- 代謝物 M1，M2 および M4 は主に腎排泄によって消失し，OAT3 の基質である。
- 100 mg および 200 mg を経口投与したときのアブロシチニブの消失半減期は約 5 時間である。代謝物の消失は生成速度によって制限され，100 mg および 200 mg のアブロシチニブを経口投与したときの代謝物の消失半減期は約 3～6 時間である。
- 循環血中の 3 種類の代謝物のうち，M1 および M2 はアブロシチニブと同様の JAK 阻害能を有する。アブロシチニブの薬理作用は体循環中の非結合型のアブロシチニブ，M1 および M2 によって発現することから，非結合型のアブロシチニブ，M1 および M2 の曝

露量（それぞれモル単位として相対力価で調整）の合計をアブロシチニブの活性成分とする。

- 併用薬がアブロシチニブおよびその代謝物に及ぼす影響
  - アブロシチニブ 100 mg をフルボキサミン（強い CYP2C19 阻害薬，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）と併用投与したとき，アブロシチニブの活性成分の $AUC_{inf,u}$ はアブロシチニブの単独投与時と比較してそれぞれ 91%および 155%増加した。この結果に基づき，強い CYP2C19 阻害薬（フルボキサミン，フルコナゾール）と併用投与する場合は，アブロシチニブの用量を半量に減量することが推奨される。
  - アブロシチニブ 200 mg をリファンピシン（CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A4 の強い誘導薬）と併用投与したとき，アブロシチニブの活性成分の $AUC_{inf,u}$ はアブロシチニブの単独投与時と比較して約 56%減少した。この結果に基づき，アブロシチニブと CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A4 の強い誘導薬（リファンピシン）との併用投与は避けた方がよい。
  - アブロシチニブ 200 mg を OAT3 阻害薬であるプロベネシドと併用投与したとき，アブロシチニブの活性成分の $AUC_{inf,u}$ はアブロシチニブの単独投与時と比較して約 66%増加した。この変化は臨床的に意味がある変化ではないと考えられることから，OAT3 阻害薬と併用投与する場合は，アブロシチニブの標準的な推奨用量を変更する必要はない。
- アブロシチニブおよびその代謝物が併用薬に及ぼす影響
  - In vitro では，アブロシチニブまたはその代謝物は，主要なシトクロム P450（P450）（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 および CYP3A4）の阻害薬または誘導薬ではなく，UGT（UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 および UGT2B7）も阻害しない。また，アブロシチニブおよびその代謝物はトランスポーターとの相互作用のリスクは全体的に低いと考えられる。
  - アブロシチニブ 200 mg QD 反復投与と併用投与したとき，ミダゾラムの AUC_{inf} および C_{max} の結果から，アブロシチニブは CYP3A4 および CYP3A5 に対する誘導または阻害作用はないことが確認された。
  - アブロシチニブ 200 mg QD 反復投与と併用投与したとき，経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg およびレボノルゲストレル 150 µg）の PK への影響は認められなかった。
  - アブロシチニブ 200 mg QD 反復投与と併用投与したとき，ロスバスタチン（BCRP および OAT3 の基質）の PK への影響は認められなかった。
  - アブロシチニブ 200 mg QD 反復投与をメトホルミンと併用投与したとき，メトホルミンまたは N1-メチルニコチンアミド（NMN；トランスポーターである MATE1/2K の内因性バイオマーカー）の曝露量への影響は認められなかった。

- アブロシチニブ 200 mg の単回投与と併用投与したとき，単独投与時と比較してダビガトラン（P-gp の基質）の AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ約 53%および 40%増加した。

- 内因性要因がアブロシチニブおよびその代謝物に及ぼす影響

  - 重度（eGFR が 30 mL/min 未満）および中等度（eGFR が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）の腎機能障害を有する被験者では，アブロシチニブの活性成分の $AUC_{inf,u}$ が，腎機能が正常な被験者（eGFR が 90 mL/min 以上）と比較してそれぞれ約 191%および 110%増加した。腎機能障害試験では，軽度の腎機能障害（eGFR が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）を有する被験者は評価しなかったが，活性成分の $AUC_{inf,u}$ と eGFR の線形回帰分析の結果から，これらの患者では臨床的に意味のある活性成分の増加は起こらないと考えられる。これらの結果に基づき，中等度から重度の腎機能障害を有する患者に対してはアブロシチニブの用量を半量に減量することが推奨される。軽度の腎機能障害を有する患者では用量の調節は不要である。血液透析を受けている末期腎疾患患者を対象とした評価は実施していない。

  - 軽度（Child-Pugh 分類 A）および中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者では，活性成分の $AUC_{inf,u}$ は，肝機能が正常な被験者と比較してそれぞれ約 4%減少および 15%増加した。この変化は臨床的に意味がある変化ではないと考えられることから，軽度または中等度の肝機能障害を有する患者に対しては，アブロシチニブの標準的な推奨用量を変更する必要はない。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者を対象とした評価は実施していない。

  - PPK 解析およびノンコンパートメント解析（NCA）から得られた PK パラメータを用いたメタアナリシス（NCA メタ解析）の結果，AD，年齢，性別，体重，CYP2C19/2C9 遺伝子型および人種は，アブロシチニブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。したがって，これらの因子を考慮しアブロシチニブの標準的な推奨用量を変更する必要はない。

- Thorough QT 試験の結果から構築した濃度－QTc モデルを用い，AD 患者でアブロシチニブの臨床治療濃度を十分に超える濃度で推定されたプラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）の 90%信頼区間（90% CI）の上限は 10 msec 未満であることが示された。この結果から，アブロシチニブは QTc 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

- 血小板数の経時的な推移に対するアブロシチニブの曝露量の影響を曝露－反応解析より評価した結果，血小板数の減少は一過性であり，投与後 24 日（中央値）に最低値（100 mg QD および 200 mgQD 投与で，ベースラインからの減少はそれぞれ 24.4%および 26.5%）を示した後，血小板数が回復し，12 週間後にベースラインからの減少は 13.7%（100 mg QD）および 15.8%（200 mg QD）と推測された。

- 単剤投与試験におけるアブロシチニブの C_{avg} と有効性指標である EASI および IGA との曝露－反応関係を評価した。

- 典型的な患者において，12 週間投与後の 100 mg QD および 200 mg QD 群の EASI スコアのベースラインからの変化率はそれぞれ 62.2%および 73.3%と推測された。この結果に基づき，100 mg QD および 200 mg QD 群の EASI-75 を達成した患者の割合はそれぞれ 38.6%および 55.9%で，EASI-90 を達成した患者の割合はそれぞれ 15.4%および 29.4%と推定した。

- 典型的な患者において，12 週間投与後の IGA 改善［スコアが 0（消失）または 1（ほぼ消失），かつベースラインから 2 点以上改善］を達成した被験者の割合は，100 mg QD および 200 mg QD 群でそれぞれ 31.4%および 46.8%と推定した。

上記の PK および曝露－反応解析より，アブロシチニブは 100 mg および 200 mg QD で中等症から重症の AD 患者を治療することを支持する結果が得られた。また，強い CYP2C19 阻害薬（フルボキサミン，フルコナゾールなど）と併用する，または中等度から重度の腎機能障害を有する患者に投与する場合は，アブロシチニブの用量を半分に減量し，50 mg QD および 100 mg QD とすることを推奨する。強い CYP2C19/2C9 誘導薬（リファンピシン）との併用投与は推奨しない。

1. 背景および概観

アブロシチニブは，中等症から重症の AD の治療薬として開発されている経口投与可能な JAK1 阻害薬である。本臨床薬理試験の概要の目的は，アブロシチニブの申請を裏付けるために，臨床薬理試験および臨床開発プログラム全体を通して実施した PK 解析に対する包括的な評価を行うことである。

第 3 相試験では，アブロシチニブの 100 mg QD および 200 mg QD の投与を評価した。本申請では，アブロシチニブの 100 mg 錠および 200 mg 錠，ならびに特別な集団および薬物相互作用が懸念される場合のための低用量の 50 mg 錠の医薬品製造販売承認申請を行う。

アブロシチニブの臨床薬理試験プログラムは，アブロシチニブおよびその代謝物を用いた広範囲にわたる一連の薬物代謝酵素／トランスポーターの in vitro 試験を含む（M2.6.4 を参照）。これらの in vitro の DDI 試験の結果を規制ガイドラインに基づいて評価し，臨床薬理試験での評価の必要性を判断した。

外因性および内因性要因を評価する臨床薬理試験では，アブロシチニブならびにその血中代謝物（M1，M2 および M4）の血漿中濃度を測定した。生物薬剤学試験ではアブロシチニブの血漿中濃度のみを測定した。

PPK 解析および NCA メタ解析（用量比例性，ならびに PK に対する体重，年齢，人種，遺伝子型および疾患の影響の検討），有効性（EASI および IGA）の曝露－反応関係，ならびに安全性（QT/QTc 間隔および血小板数）の曝露－反応関係は，用量選択および推奨用法・用量を裏付けるための根拠とした。

本臨床薬理試験の概要は以下に基づいたものである。

- PK 評価に関連するヒト生体試料を用いた in vitro 試験（Table 1）

- 第 1 相試験（臨床薬理および生物薬剤学）16 試験（Table 2）
- 第 1 相試験 11 試験を用いた NCA メタ解析（3.2.2 項, 3.3.3 項）
- Thorough QT 試験のデータを用いた濃度－QTc 解析（3.6.2.1 項）
- 第 1 相試験 7 試験，第 2 相試験 2 試験および第 3 相試験 2 試験から得られた PK データを用いた PPK 解析（3.5 項），第 2 相試験 1 試験および第 3 相試験 3 試験から得られた IGA および EASI データ（有効性の評価項目）を用いた曝露－反応解析（3.6.1 項）
- 第 2 相試験 2 試験および第 3 相試験 3 試験から得られた血小板データ（安全性の評価項目）を用いた曝露－反応解析（3.6.2.2 項）

臨床薬理の評価に関連するその他の情報

- in vitro および臨床試験に関連する PK，PPK ならびに曝露－反応（PK/PD）解析に基づいた，アブロシチニブの臨床薬理学的特性に対する総合的評価（3 項）
- 個々の治験総括報告書（M5.3.1～M5.3.4）
- 母集団モデリング解析報告書（PMAR）
  - PPK 解析（M5.3.3.5.1 PMAR-962）
  - 濃度－QTc 解析（M5.3.4.1.2 PMAR-913 および PMAR-913 Addendum）
  - IGA および EASI の曝露－反応解析（M5.3.4.2.2 PMAR-969）
  - 血小板への影響に関する曝露－反応解析（M5.3.4.2.1 PMAR-963）
  - NCA メタ解析（M5.3.3.5.2 PMAR-1112）
- 第 1 相試験の併合安全性データ（M2.7.4 を参照）
- 個々の臨床試験のまとめ（M2.7.6 を参照）

1.1. ヒト生体試料を用いた In vitro 試験

アブロシチニブならびにその 3 つの代謝物（M1，M2 および M4）の吸収，分布，代謝および薬物動態学的 DDI の特性を明らかにするため，ヒトおよび動物の生体試料を用いた in vitro 試験を実施した。Table 1 に示した個々の試験の詳細は，本承認申請資料の M2.6.4 に示している。これらの試験で得られたヒト生体試料に関連する結果の簡潔な要約を 2.1 項に示す。

Table 1. Abrocitinib In Vitro Studies Using Human Biomaterials

Type of Study	Test System	Report No.
Absorption		
Transporter substrate (MDR1) potential of abrocitinib	MDCK-MDR1 cells	PF-04965842_[redacted]_125532
Transporter substrate (BCRP) potential of abrocitinib	MDCK-BCRP cells	[redacted]PFIZP3R1S2
Distribution		
PPB of abrocitinib	Rat, monkey, and human plasma	ADME-20[redacted]-001-0021
PPB of M1	Mouse, rat, rabbit, monkey, and human plasma	YDP/067/273
PPB of M2	Mouse, rat, rabbit, monkey, and human plasma	YDP/067/275
PPB of M4	Mouse, rat, rabbit, monkey, and human plasma	YDP/067/274
B/P partitioning of abrocitinib	Mouse, rat, rabbit, monkey, and human whole blood	YDP/067/154
B/P partitioning of M1	Mouse, rat, rabbit, monkey, and human whole blood	YDP/067/272
B/P partitioning of M2	Mouse, rat, rabbit, monkey, and human whole blood	YDP/067/271
B/P partitioning of M4	Mouse, rat, rabbit, monkey, and human whole blood	YDP/067/270
Metabolism		
Preliminary metabolite profiling of abrocitinib	Rat, monkey, and HLM and hepatocytes; rat and monkey plasma	PF-04965842_[redacted]_140212
CYP reaction phenotyping of abrocitinib	HLM, hepatocytes, and rCYPs	PF-04965842_[redacted]_054208
Metabolite profiling of M1, M2, and M4	HLM, hepatocytes, and rCYPs	PF-04965842_[redacted]_025347
CYP Reaction Phenotyping of M1	HLM and recombinant UGTs	PF-04965842_[redacted]_025345
Pharmacokinetic Drug Interactions		
Enzyme-Mediated Interactions		
CYP enzyme inhibition of abrocitinib	HLM	XT125105
CYP enzyme inhibition of M1	HLM	PF-06471658_[redacted]_034744
CYP enzyme inhibition of M2	HLM	PF-07055087_[redacted]_034912
CYP enzyme inhibition of M4	HLM	PF-07054874_[redacted]_034833
TDI of abrocitinib	HLM (CYP3A4/5)	PF-04965842_[redacted]_105517
	HLM (CYP2C8, CYP2C19, and CYP2D6)	PF-04965842_[redacted]_122819
TDI of M1	HLM (CYP3A4/5 and CYP2C19)	PF-06471658_[redacted]_035417
TDI of M2	HLM (CYP3A4/5 and CYP2C19)	PF-07055087_[redacted]_113238
TDI of M4	HLM (CYP3A4/5, CYP2C19, and CYP2D6)	PF-07054874_[redacted]_095811
CYP induction of abrocitinib	Cryopreserved human hepatocytes (CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4)	XT123148

Table 1. Abrocitinib In Vitro Studies Using Human Biomaterials

Type of Study	Test System	Report No.
	Cryopreserved human hepatocytes (CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19)	PF-04965842_[redacted]_124147
CYP induction of M1	Cryopreserved human hepatocytes (CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4)	PF-06471658_[redacted]_092831
CYP induction of M2	Cryopreserved human hepatocytes (CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4)	PF-07055087_[redacted]_114822
CYP induction of M4	Cryopreserved human hepatocytes (CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4)	PF-07054874_[redacted]_080440
UGT enzyme inhibition abrocitinib	HLM	PF-04965842_[redacted]_164410
UGT enzyme inhibition M1	HLM	PF-06471658_[redacted]_104028
UGT enzyme inhibition M2	HLM	PF-07055087_[redacted]_094148
UGT enzyme inhibition M4	HLM	PF-07054874_[redacted]_111113
SULT enzyme inhibition abrocitinib	Human liver cytosol	PF-04965842_[redacted]_113112
Transporter-Mediated Interactions		
Transporter Substrate Potential		
Hepatic uptake transporter substrate potential of abrocitinib	OATP1B1- and OATP1B3-transfected HEK293 cells	PF-04965842_[redacted]_032302
Renal transporter substrate potential of M1, M2, and M4	OAT1-, OCT2-, OAT3-, MATE1-, and MATE2K-transfected HEK293 cells	PF-04965842_[redacted]_023055
Transporter Inhibition Potential		
Transporter inhibition (MDR1) of abrocitinib	MDCK-MDR1 cells	PF-04965842_[redacted]_143320
Transporter inhibition (OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, and MATE2K) of abrocitinib	Transfected HEK293 cells	PF-04965842_[redacted]_110115
Transporter inhibition (BCRP, OAT1, OAT3, and OCT1) of abrocitinib	HEK293-BCRP vesicles and transfected HEK293 cells	PF-04965842_[redacted]_024506
Transporter inhibition (BSEP) of abrocitinib	Transfected HEK293 and Hi5 cells	Pfizer-76-[redacted]
Transporter inhibition of M1, M2, and M4	HEK293-BCRP vesicles; MDCK-MDR1 and transfected HEK293 cells	PF-04965842_[redacted]_095512

1.2. 臨床試験の概要

アブロシチニブの第 1 相臨床試験プログラムには 16 試験が含まれる（Table 2）。

Table 2. Abrocitinib Clinical Pharmacology Studies

Category	Study Description	Study Number	PPK[c]	NCA Meta analysis[d]	Module 5 Location
PK/PD/safety	Single- and multiple-dose PK in Western and Japanese participants	B7451001[a]	○	○	5.3.3.1.1
	Thorough QT study	B7451027[a]	○	○	5.3.4.1.1
Biotransformation /bioavailability	ADME/absolute BA	B7451008[a]		○	5.3.1.1.1
	Pilot relative BA and food effect	B7451004[a]	○	○	5.3.1.2.1
	Pivotal bioequivalence and food effect	B7451032[a]		○	5.3.1.2.2
Intrinsic factors	Hepatic impairment	B7451020[b]	○	○	5.3.3.3.1
	Renal impairment	B7451021[b]		○	5.3.3.3.2
	Single- and multiple-dose PK in Chinese participants	B7451028[b]		○	5.3.3.3.3
Extrinsic factors (abrocitinib as victim)	Effect of fluconazole, a strong CYP2C19 and moderate CYP2C9 inhibitor; Effect of fluvoxamine, a strong CYP2C19 inhibitor	B7451017[b]	○	○	5.3.3.4.2
	Effect of rifampin, a strong CYP inducer	B7451019[b]	○	○	5.3.3.4.3
	Effect of probenecid, an OAT3 inhibitor	B7451043[b]	○	○	5.3.3.4.8
Extrinsic Factors (abrocitinib as perpetrator)	Effect on oral contraceptives, CYP3A, UGT and SULT substrate	B7451016			5.3.3.4.1
	Effect on midazolam, a CYP3A substrate (TDI and induction)	B7451022			5.3.3.4.4
	Effect on dabigatran, a P-gp substrate	B7451026			5.3.3.4.5
	Effect on rosuvastatin, a BCRP/OAT3 substrate	B7451033			5.3.3.4.6
	Effect on metformin, a MATE1/2K substrate	B7451034			5.3.3.4.7

a. Abrocitinib PK parameters were calculated.
b. Abrocitinib, M1, M2 and M4, active moiety PK parameters were calculated.
c. Studies included in PPK analysis (PMAR-962) are marked. Phase 2 (B7451005, B7451006) and Phase 3 (B7451012, B7451013) studies were also included in the PPK analysis.
d. Studies included in the NCA meta analysis (PMAR-1112) are marked.

臨床開発プログラム全体を通したアブロシチニブの PPK 解析および第 1 相試験全体を通した NCA メタ解析により，体重，年齢，性別，人種，疾患（AD）および CYP2C19/2C9 遺伝子型の PK に及ぼす影響を評価した。また，AD 患者における有効性（IGA および EASI）の曝露－反応関係，アブロシチニブの安全性（QT/QTc 間隔および血小板数）に関する曝露－反応関係に関する解析の結果についても述べる。

1.2.1. 生物学的分析法の概要

臨床薬理試験プログラムで使用した分析法（血漿中アブロシチニブならびにその代謝物である M1，M2 および M4 の測定法など）は，M2.7.1.1.4 に述べた。臨床試験プログラム全体を通じたアブロシチニブならびにその代謝物（M1，M2 および M4）の分析法の性能の概要も M2.7.1（Appendix 3）に示した。

1.2.2. データ解析の概要

第 1 相試験の PK パラメータは，NCA 法を用いて算出した。各試験における血漿中濃度および PK パラメータは標準的な記述統計量を用いて解析し，必要に応じて，例えば BA または BE 試験，食事の影響試験，DDI 試験および特別な集団を対象とした試験では，PK パラメータ（C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf}）の幾何最小二乗平均値の比およびその 90% CI を算出した。線形および（または）非線形混合効果モデルを用いて，PPK 解析，曝露－反応解析，ならびに NCA メタ解析を実施した。

アブロシチニブを単回経口投与したとき，血中には未変化体が最も多く認められ（26%），他 3 種類の代謝物［M1（11%），M2（12%）および M4（14%）］が検出された。アブロシチニブの QD 反復投与時には，M2 および M4 が主要代謝物であり，M1 は微量代謝物であることが明らかとなった。これら 3 種類の血中代謝物のうち，M1 および M2 はアブロシチニブと同じ JAK 阻害能を有しており，アブロシチニブの薬理作用は体循環中の非結合型のアブロシチニブ，M1 および M2 によって発現することから，非結合型のアブロシチニブ，M1 および M2 の曝露量（それぞれモル単位として相対力価で調整）の合計をアブロシチニブの活性成分とする（詳細については 3.1.3 項を参照）。線形混合効果モデルを用い，アブロシチニブおよび活性成分の NCA メタ解析を実施した。この解析は特に，用量比例性および PK に対する CYP2C19/2C9 の遺伝子型の影響を評価することを目的として実施した（詳細については PMAR-1112 を参照）。本項では，ヒトにおける薬物動態および薬力学を評価するために実施した臨床試験，ならびにヒトの細胞，組織または関連材料（すなわちヒト生体試料）を用いて実施した in vitro 試験について述べる。生物薬剤学関連試験，臨床試験における有効性および安全性については，それぞれ M2.7.1，M2.7.3 および M2.7.4 に要約した関連結果を参照のこと。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. ヒト生体試料を用いた In vitro 試験

アブロシチニブならびにその 3 種類の代謝物（M1，M2 および M4）の吸収，分布，代謝および薬物動態学的相互作用の特性を明らかにするため，ヒト生体試料を用いた in vitro 試験を実施した。また，臨床薬物相互作用試験の必要性の有無を判断するため，アブロシチニブおよび 3 種類の代謝物がトランスポーターの基質または阻害薬となるか否かを検討する in vitro 試験も実施した。個々の試験の詳細は，M2.6.4 および M2.6.5 に示している。本項には，これらの試験で得られた結果の要約を示す。

2.1.1. 吸収

MDR1（P-gp としても知られる）または BCRP を発現させた MDCK 細胞において，アブロシチニブは P-gp および BCRP の双方の基質となることが示された。しかし，臨床試験（B7451008 試験）で観察された経口吸収率は 90%超と高かったことから（2.2.2.1 項），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ことが示された。したがって，アブロシチニブの臨床開発には P-gp/BCRP 阻害薬を用いた臨床 DDI 試験は必要ないと判断した。

2.1.2. 分布

ヒト血漿を用いた平衡透析法により，2 µmol/L のアブロシチニブ，M1，M2 および M4 の血漿タンパク結合率を測定した。アブロシチニブ，M1，M2 および M4 の f_u 値はそれぞれ 0.36,

0.63，0.71 および 0.83 であり，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低かった。

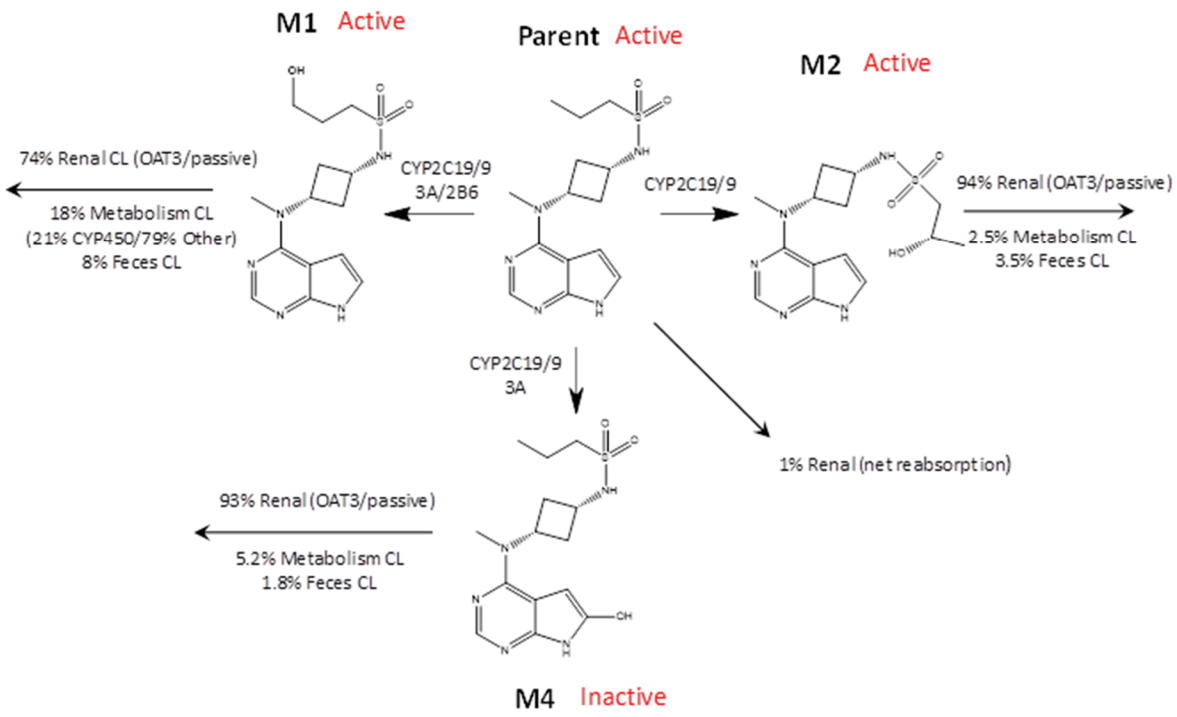
ヒト全血を用いて 1 μmol/L のアブロシチニブ，M1，M2 および M4 の赤血球への移行性を検討した結果，血液／血漿比はそれぞれ 1.07，1.13，1.27 および 0.87 であった。これらの結果により，アブロシチニブおよび代謝物は血漿と血球に均等に分布していることが示された。

2.1.3. 代謝

ヒト肝ミクロソームおよび肝細胞を用いてアブロシチニブの in vitro での代謝を検討した結果，主な代謝経路は酸化であることが示された。P450 を介した代謝と一致し，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）ならびに N-脱メチル化により様々な代謝物が生成された。微量のグルタチオン抱合体も検出されたが，これはマイナーな代謝経路であった。

ヒトにおけるアブロシチニブの代謝に関与する P450 分子種を同定する in vitro 試験の結果から，アブロシチニブの代謝には CYP2C19（$f_m = 0.53$），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 による代謝が主な消失経路であると考えられた（f_m は，当該 P450 によって代謝される割合）。CYP2C19 および CYP2C9 遺伝子型がアブロシチニブならびに活性成分の曝露量に及ぼす影響を解析し，3.3.3 項に示した。ヒトにおける M1，M2 および M4 の代謝に関与する P450 分子種を同定する in vitro 試験の結果，P450 を含む複数の代謝経路の関与が示唆された。M1 の代謝全体のうち，P450 による代謝は約 20%であり，主に CYP2C9 が関与すると考えられた（$f_m = 0.13$）。M1 の代謝の残り約 80%には P450 以外の代謝経路が関与していた。M2 および M4 は，ヒト肝細胞リレー法で基質の減少を評価したが，代謝物の検出がアッセイ感度の限界を下回っていたため，この解析に含めなかった。これは，M2 および M4 の腎排泄率（90%超）は M1（74%）より高いことと一致している。アブロシチニブの主な代謝経路ならびにその代謝物（M1，M2 および M4）の消失機序を Figure 1 に示す。

Figure 1. Main Metabolic Pathway of Abrocitinib and Clearance Mechanisms of 3 Circulating Metabolites M1, M2, and M4



Source: M2.6.4.6.4.1, Figure 3.

要約すると，CYP2C19 および CYP2C9 がアブロシチニブの代謝に関与する主な P450 であり，これによって M1，M2 および M4 が生成され，このうち M1 と M2 が薬理活性を有する。これに基づき，CYP2C19 および（または）CYP2C9 の阻害（B7451017 試験）ならびに誘導（B7451019 試験）による影響を評価するための臨床 DDI 試験を計画した。加えて，活性代謝物である M1 および M2 は主に尿中に排泄され，OAT3 トランスポーターの基質となることから，OAT3 阻害薬であるプロベネシドの影響を臨床 DDI 試験で評価した（B7451043 試験）。

2.1.4. 薬物動態学的薬物間相互作用

米国食品医薬品局[1]および欧州医薬品庁[2]の薬物相互作用ガイドラインに従い，主要な代謝酵素およびトランスポーターの阻害または誘導による薬物相互作用のリスクを in vitro で評価した。

アブロシチニブの DDI リスクは，白人の成人 AD 患者に最高臨床用量（200 mg QD）を投与したときの定常状態におけるアブロシチニブの非結合型 C_{max} 値 404 ng/mL（1.3 µmol/L）に基づいて評価した（PMAR-962 を参照）。理論上の消化管内濃度は，0.8 mg/mL または 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は，吸収率を 0.91（B7451008 試験），吸収速度定数を 0.067/min（PMAR-962）および肝血流量を 1620 mL/min と仮定したとき，9.1 µmol/L と推定した。M1，M2 および M4 の DDI リスクは，健康被験者にアブロシチニブの最高臨床用量（200 mg QD）を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 0.36，0.35 および 0.95 µmol/L）に基づいて評価した（B7451043 試験）。

2.1.4.1. アブロシチニブの CYP 阻害作用

アブロシチニブ（0.1～100 µmol/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} 値はすべて 100 µmol/L 超であった（$[I]_u/IC_{50} \leq 0.013$）。

ヒト肝ミクロソームを用いたアブロシチニブ（0.1～100 µmol/L）の最初の TDI 試験では，NADPH の非存在下では主要な P450 に対する阻害は認められず，NADPH の存在下で，CYP2C19（IC_{50} は 42 µmol/L），CYP2D6（IC_{50} は 92 µmol/L）および CYP3A4/5（IC_{50} は 40～81 µmol/L）に対する比較的弱い TDI 作用が認められた。

典型基質（CYP3A に対するミダゾラムおよびテストステロン，CYP2C8 に対するアモジアキン，CYP2C19 に対する S-メフェニトイン，および CYP2D6 に対するデキストロメトルファン）を用い，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）CYP3A，CYP2C8，CYP2C19 および CYP2D6 に対するアブロシチニブ（5～500 µmol/L）の TDI 作用の有無をさらに検討した。NADPH の非存在下では，アブロシチニブは 500 µmol/L の濃度においても，検討したいずれの CYP 分子種に対しても TDI 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 µmol/L の濃度まで TDI 作用を示さなかったが，CYP3A，CYP2C19 および CYP2D6 に対する弱い TDI 作用が認められ，各 CYP 分子種について算出された in vitro での TDI 作用の相対リスクは同程度であった（M2.6.4.7.1.1.1 を参照）。

臨床薬理試験プログラムでは，ミダゾラムとの DDI 試験においてアブロシチニブによる CYP3A に対する TDI 作用の有無を評価した（B7451022 試験，2.2.4.2 項を参照）。この試験（ミダゾラムの第 2 日）の結果から，アブロシチニブは CYP3A に対して臨床的に意味のある阻害作用を示さないと結論づけた。In vitro では CYP3A，CYP2C19 および CYP2D6 に対する TDI 作用は同程度で比較的弱いことを考慮すると，CYP2C19 または CYP2D6 の基質についてさらに臨床評価を行う必要はないと判断した。

2.1.4.2. M1，M2 および M4 の CYP 阻害作用

M1（最高濃度は 99.5 µmol/L），M2（最高濃度は 100 µmol/L）および M4（最高濃度は 99.6 µmol/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} 値はすべて 99.5 µmol/L 以上であった。

ヒト肝ミクロソーム中で 30 分間プレインキュベーションしたとき，M1，M2 および M4（≥99.5 µmol/L）は CYP3A4/5 に対する弱い TDI 作用（プレインキュベーションなしの場合と比べて阻害作用が 20%以上増加）を示した。また，M4（≥99.5 µmol/L）は CYP2D6 に対して弱い TDI 作用を示した。

典型基質（CYP3A に対するミダゾラムおよびテストステロン，CYP2C19 に対する S-メフェニトイン，および CYP2D6 に対するデキストロメトルファン）を用い，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）CYP3A，CYP2C19 または CYP2D6（M4 のみ）に対する M1，M2 および M4（3～300 µmol/L）の TDI 作用の有無をさらに検討した。

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 TDI 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 μmol/L 以上，テストステロンに対しては 30 μmol/L 以上），CYP2C19（9.49 μmol/L 以上）または CYP2D6（30 μmol/L 以上）に対して弱い TDI 作用を示した。各代謝物の P450 酵素に対する TDI 作用の in vitro での相対リスクはアブロシチニブより低かった（M2.6.4.7.1.1.2 を参照）。

これらの結果およびミダゾラムを用いた臨床 DDI 試験の結果を併せ考えると，アブロシチニブまたはその代謝物は P450 分子種に対して臨床的に意味のある TDI 作用を示さないと結論づけた。したがって，追加の臨床評価を行う必要はないと判断した。

2.1.4.3. アブロシチニブの CYP 誘導作用

3 例のドナーから採取したヒト凍結肝細胞を用いて，アブロシチニブ（1～100 μmol/L）による CYP1A2，CYP2B6，CYP3A4，CYP2C8，CYP2C9 および CYP2C19 の誘導を評価し，陽性対照（オメプラゾール，フェノバルビタールおよびリファンピシン）ならびに陰性対照（フルマゼニル）による誘導と比較した。

3 ロット中 2 ロットの肝細胞において，アブロシチニブ（10 μM 以上）は CYP3A4 の mRNA を濃度依存的に 2 倍超誘導した（EC_{50}：61 μmol/L，E_{max}：22）。また，3 ロットすべての肝細胞において，10 μM 以上の濃度で，CYP2B6 の mRNA を濃度依存的に 2 倍超誘導した（EC_{50}：9.5 μmol/L，E_{max}：3.5）。さらに，1 ロットの肝細胞では，30 μmol/L の濃度で，CYP2B6 の酵素活性が 2 倍超誘導された。一方，ヒト肝細胞全 3 ロットにおいて，CYP3A4 および CYP1A2 の酵素活性はアブロシチニブ濃度依存的に低下した。ヒト肝細胞をアブロシチニブで処理することにより，60 μmol/L 以上の濃度でヒト肝細胞全 3 ロットにおいて CYP2C8 および CYP2C19 の mRNA が 2 倍超誘導されたが，CYP2C9 の誘導は認められなかった。In vitro での CYP3A4 および CYP2B6 に対するアブロシチニブの相対誘導スコア（RIS）は同程度であった（M2.6.4.7.1.2.1 を参照）。

臨床薬理試験プログラムで，ミダゾラムとの DDI 試験においてアブロシチニブの CYP3A 誘導作用の有無を評価した（B7451022 試験，2.2.4.2 項を参照）。この試験の結果により，アブロシチニブは CYP3A を誘導しないことが示された。CYP3A4 および CYP2B6 に対するアブロシチニブの RIS は同程度であったことから，CYP2B6 の基質に関する追加の臨床評価は不要であると判断した。

2.1.4.4. M1，M2 および M4 の CYP 誘導作用

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 μmol/L）による CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A4 の誘導を評価し，陽性対照（オメプラゾール，フェノバルビタールおよびリファンピシン）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，肝細胞全 3 ロットで，CYP2B6 の mRNA（75 μmol/L 以上，EC_{50}：22.1～90.6 μmol/L，E_{max}：2.17～3.41）および CYP1A2 の mRNA（50 μmol/L 以上，EC_{50}：11.9～121 μmol/L，E_{max}：2.00～4.46）を 2 倍超誘導した。同様に，M2 は，肝細胞全 3 ロットで，CYP2B6 の mRNA（10 μmol/L 以上，EC_{50}：65.5～74.7 μmol/L，

E_{max}：3.96～5.40）および CYP1A2 の mRNA（100 µmol/L 以上，EC_{50}：16.9～46.8 µmol/L，E_{max}：2.06～2.55）を誘導した。M4 は，1 ロットの肝細胞のみで，300 µmol/L の濃度では CYP1A2 の mRNA を誘導すると考えられた。各代謝物の RIS は，アブロシチニブの RIS をはるかに下回っていた（M2.6.4.7.1.2.2 を参照）。これらの結果とミダゾラムを用いた臨床 DDI 試験の結果を併せ考えると，アブロシチニブまたはその代謝物が P450 分子種酵素を誘導する可能性はないと結論づけた。したがって，追加の臨床評価を行う必要はないと判断した。

2.1.4.5. UGT および SULT を介した相互作用

ヒト肝ミクロソームにおいて，アブロシチニブ，M1，M2 および M4 はいずれも，主要な UGT 分子種に対して可逆的阻害を示さなかった（IC_{50}：100 µmol/L 超）。ヒト肝サイトゾルにおいて，アブロシチニブは，検討した SULT アイソザイムに対して可逆的阻害を示さなかった（IC_{50}：100 µmol/L 超）（M2.6.4.7.2 を参照）。

ヒト肝ミクロソームを用い，2%ウシ血清アルブミンの存在下または非存在下で，アブロシチニブ，M1，M2 および M4（1～100 µmol/L）が主要なヒト UGT 酵素［UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7 および UGT2B15（UGT2B15 は 3 種類の代謝物のみ評価）］を阻害する可能性を in vitro で評価した。アブロシチニブおよびその代謝物は，検討した主要な UGT 酵素のいずれにも阻害作用を示さず，IC_{50} 値は 100 µmol/L 超であった（$[I]_u/IC_{50} \leq 0.013$）。

ヒト肝サイトゾルを用い，アブロシチニブ（0.1～100 µmol/L）が SULT1E1，SULT1A1 および SULT2A1 を阻害する可能性を in vitro で評価した。アブロシチニブは，検討した主要な SULT 酵素のいずれにも阻害作用を示さず，IC_{50} 値は 100 µmol/L 超であった（$[I]_u/IC_{50} \leq 0.013$）。

これらの結果に基づき，SULT または UGT 酵素の基質を用いた追加の臨床 DDI 評価を行う必要はないと判断した。

2.1.4.6. トランスポーターを介した相互作用

アブロシチニブは OATP1B1 または OATP1B3 の基質とはならず，これらのトランスポーターを阻害することもなかった（IC_{50}：300 µmol/L 超）。アブロシチニブは OAT1，OCT2 および BSEP を阻害しなかったが（IC_{50}：200 µmol/L 超），OAT3（IC_{50}：26 µmol/L），P-gp（IC_{50}：100 µmol/L），BCRP（IC_{50}：9.8 µmol/L），OCT1（IC_{50}：44 µmol/L），MATE1（IC_{50}：5.5 µmol/L）および MATE2K（IC_{50}：10.7 µmol/L）を阻害した。

M1，M2 および M4 は，OAT3 の基質となったが，OAT1，OCT2，MATE1 および MATE2K の基質ではなかった。M1，M2 および M4 は，P-gp，OCT2 および OAT1 を阻害せず（IC_{50}：300 µmol/L 超），M2 および M4 は OATP1B1 および OATP1B3 も阻害しなかった（IC_{50}：300 µmol/L 超）。M1，M2 および M4 は，BCRP，MATE1，MATE2K および OAT3 を阻害した（IC_{50}：45～121 µmol/L）。

トランスポーターを介したアブロシチニブ，M1，M2 および M4 による相互作用の全体的なリスクは低いと考えられる（M2.6.4.7.3 を参照）。In vitro におけるアブロシチニブおよびその代謝物の双方の結果を規制ガイドラインに基づいて総合的に評価した結果，P-gp 基質（ダビガトランエテキシラート，B7451026 試験），BCRP および OAT3 の基質（ロスバスタチン，

B7451033 試験）ならびに MATE1/2K 基質（メトホルミン，B7451034 試験）を用いた臨床 DDI 試験を実施した。

2.2. 第 1 相試験

第 1 相試験におけるアブロシチニブ，または代謝物 M1，M2, M4 および活性成分の非結合型 PK パラメータの記述統計量を Table 14 に要約している。各試験の安全性または薬力学の結果は M2.7.6 を参照。

2.2.1. ヒト初回投与試験

2.2.1.1. B7451001 試験（単回および反復投与時の薬物動態）

標題：外国人および日本人健康被験者を対象にアブロシチニブの安全性，忍容性，薬物動態および薬力学を評価するコホート内，無作為化，二重盲検，第三者非盲検，プラセボ対照，単回および反復投与，用量漸増，並行群間比較，第 1 相試験

主要目的は，外国人および日本人健康被験者にアブロシチニブを単回および反復漸増投与したときの安全性および忍容性を評価することであった。副次目的は，外国人および日本人被験者にアブロシチニブを単回および反復漸増経口投与したときの血漿中および尿中のアブロシチニブの PK，ならびにアブロシチニブの PD を評価することであった。

健康被験者計 79 例を，9 つのコホートのいずれかに無作為に割り付けた。各用量レベルに約 8 例を組み入れ，約 6 例にアブロシチニブ，約 2 例にプラセボを投与した。この試験の単回漸増投与期には，用量漸増法に従って 3，10，30，100，200，400 もしくは 800 mg のアブロシチニブ，またはプラセボを被験者に単回投与した。反復漸増投与期には，30，100，200 または 400 mg を QD，および 100 mg または 200 mg を 1 日 2 回（BID），10 日間連続して投与した。

薬物動態の結果および結論

アブロシチニブを単回投与したときの T_{max} の中央値は 3～200 mg の用量範囲で 1 時間未満と速やかな吸収を示し，400 mg および 800 mg の用量ではそれぞれ 1.5 時間および 4.0 時間とより緩徐な吸収を示した。C_{max} に到達後，概してアブロシチニブの体内動態は，3～30 mg の低用量で単相性の低下の傾向（平均 $t_{½}$：2～2.5 時間）を示し，100～800 mg の用量で二相性の低下（平均 $t_{½}$：3.6～4.9 時間）を示した。

単回投与後血漿中アブロシチニブの C_{max} は 3～800 mg の全用量範囲で用量に比例して増加したが，AUC_{inf} は 400 mg および 800 mg の用量では用量比を上回る増加がみられた。この用量比からの乖離は，800 mg 群の外国人被験者で最も顕著であった。外国人および日本人に同じ 800 mg を投与したとき，C_{max} は外国人と日本人で同程度であったが，AUC_{inf}（幾何平均値）は外国人で日本人より 26%高値であった。臨床プログラム全体を通しての用量比例性およびアジア人被験者における PK について，アブロシチニブのデータ全体を用いた解析結果を 3 項に述べる。

反復投与後（第 10 日），1 日用量 30 mg（30 mg QD）から 400 mg（200 mg BID または 400 mg QD）までの全用量範囲で，アブロシチニブは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は 1 時間以内であった。C_{max} に達した後のアブロシチニブの体内動態は単回投与時と一致して，最低用量を除くすべての用量で二相性の低下を示し，平均 $t_{½}$は約 3～5 時間であった。

概して，血漿中アブロシチニブの C_{max} および AUC_{tau} はともに，用量（1 日用量）比を上回って増加する傾向が認められた。この傾向は C_{max} より AUC_{tau} の方が明らかで，異なる投与法（QD または BID 投与）も要因のひとつと考えられる。コホート 7（200 mg BID，外国人被験者）の用量補正した AUC_{tau} および C_{max} は，同じ 200 mg BID を投与した日本人被験者のコホート 8 を含むすべてのコホートの中で最も高かった。この結果は，単回投与期にコホート 7 では用量補正した AUC_{inf} 値が顕著に高いことと一致する。200 mg BID 反復投与後の C_{max} および AUC_{tau} の幾何平均値は，外国人コホートで日本人コホートに比べてそれぞれ 17%および 56%高く，$t_{½}$は外国人コホート（5.2 時間）で日本人コホート（3.6 時間）に比べて長かった。しかし，コホート 7 と同一の 1 日用量を投与したコホート 9（400 mg QD，外国人被験者）では，用量補正した AUC_{tau} はコホート 8 の日本人被験者と同程度であり，幾何平均値はそれぞれ 45.51 ng•h/mL/mg および 43.74 ng•h/mL/mg であった。

アブロシチニブの尿中回収率は低く，すべてのコホート，用量および投与法を通じて尿中に回収された未変化体は全投与量の 4%未満であり，腎クリアランスの平均で約 10 mL/min（0.6 L/h）であった。

2.2.2. マスバランスおよびバイオアベイラビリティ試験

2.2.2.1. B7451008 試験（ADME および絶対的バイオアベイラビリティ試験）

標題：健康男性被験者を対象に[^{14}C]トレーサー法により[^{14}C]アブロシチニブの吸収，代謝および排泄，アブロシチニブの絶対的バイオアベイラビリティおよび吸収率を評価する非盲検，非無作為化，2 期，固定順序，第 1 相試験。

本治験の主要目的は，アブロシチニブとその関連物質の排泄について評価することであった。副次目的は，血漿，尿および糞中におけるアブロシチニブの代謝物を同定すること（可能の場合），静脈内および経口投与後のアブロシチニブの PK を評価すること，空腹時単回投与後のアブロシチニブの絶対的バイオアベイラビリティおよび吸収率を評価することであった。

健康男性被験者 6 例を組み入れた。A 期では非標識アブロシチニブ 200 mg を経口投与後，その 5 分以内に[^{14}C]アブロシチニブ 80 µg を経口投与した（投与法 A）。B 期では非標識アブロシチニブ 200 mg を経口投与後，約 1 時間に[^{14}C]アブロシチニブ 80 µg を約 5 分間かけて静脈内投与した（投与法 B）。

薬物動態評価の結果および結論：

B 期では，非標識アブロシチニブを経口投与後，アブロシチニブは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は 0.5 時間（範囲：0.5～2.0 時間）であった。$t_{½}$は，[^{14}C]アブロシチニブ静脈内投与（平均 1.45 時間）と非標識体経口投与（平均 1.52 時間）で同程度であった。非標識体を経口投与したときの CL/F および V_z/F（幾何平均値）はそれぞれ 1794 mL/min および 235.5 L で，[^{14}C]アブロシチニブを静脈内投与したときの CL および定常状態時の分布容積（幾何平均値）はそれぞれ 1073 mL/min および 100.2 L であった。

A 期では，[^{14}C]アブロシチニブ 80 µg（500 nCi）経口投与後 240 時間にわたる排泄物からの放射能の総回収率（算術平均値±標準偏差）は 94.5 ± 5.8%であり，そのうち尿からは 85.0 ± 6.0%，糞

からは 9.5 ± 0.5%であった。B 期では，[^{14}C]アブロシチニブ 80 µg（500 nCi）静脈内投与後 144 時間にわたる尿からの放射能の総回収率（算術平均値±標準偏差）は 93.8 ± 0.7%であった。

[^{14}C]アブロシチニブの経口および静脈内投与のいずれも，[^{14}C]放射能の回収率は 90%を超えた。経口および静脈内投与時の尿中回収率はそれぞれ 85%および 93%であった結果から，経口投与後の吸収率は 91%と推定された。

非標識アブロシチニブ 200 mg 単回投与および[^{14}C]アブロシチニブ 80 µg 静脈内投与後の用量補正した AUC_{inf} の比（経口／静脈内投与）から，アブロシチニブの絶対的バイオアベイラビリティは 60%（90% CI：[46%, 78%]）と推定された。

全被験者からプールした血漿中で確認された主な成分はアブロシチニブ（25.8%），M4（ピロリジノンピリミジン体，13.8%），M2（2-ヒドロキシプロピル体，12.4%）および M1（3-ヒドロキシプロピル体，11.3%）であった。蓄尿検体中では，酸化的代謝物である M1（16.2%）および M2（13.5%），M4（15.4%）などが主に認められた。蓄便検体中の主な成分は M1（1.7%）であった。アブロシチニブは主に代謝により消失し，未変化体として尿中に排泄された割合は投与量の 1%未満であった。

2.2.2.2. B7451004 試験（相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響に関する予備試験）

標題：健康被験者を対象に空腹時投与したアブロシチニブの懸濁剤に対する固形製剤の相対的バイオアベイラビリティ，アブロシチニブ固形製剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する非盲検，単回投与，3 期クロスオーバー，第 1 相試験。

本治験の目的は，健康被験者を対象として空腹時投与したアブロシチニブ懸濁剤 400 mg に対する初期第 1/2 相試験用 100 mg 錠 4 錠の相対的 BA を評価するとともに，初期第 1/2 相試験用 100 mg 錠の BA に対する食事（高脂肪・高カロリー食）の影響を評価することであった。

被験者 12 例を組み入れ，6 通りの投与順序のうち 1 つに無作為に割り付け，以下の 3 つの投与法を評価した：投与法 A（100 mg 錠 4 錠，空腹時投与），投与法 B（400 mg 懸濁剤，空腹時投与），投与法 C（100 mg 錠 4 錠，食後投与）。

薬物動態評価の結果および結論：

空腹時にアブロシチニブ 400 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度は，経口懸濁剤では速やかに最高値に到達し（T_{max} の中央値：0.5 時間），初期第 1/2 相試験用錠では遅かった（T_{max} の中央値：2.0 時間）。食後に初期第 1/2 相試験用錠を投与したときの T_{max} はさらに延長し，中央値は 4.0 時間であった。

空腹時投与後の 400 mg 経口懸濁剤に対する初期第 1/2 相試験用 100 mg 錠 4 錠（400 mg）の AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は 96.54%（90.31%，103.21%）で，80%～125%の範囲に含まれ，BE の基準を満たした。C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は 79.48%（62.88%，100.46%）で，懸濁剤より初期第 1/2 相試験用錠の C_{max} が約 21%低かった。

初期第 1/2 相試験用 100 mg 錠 4 錠（400 mg）を食後に投与した場合，空腹時と比べ AUC_{inf} に変化はなく，C_{max} はわずかに低下した。空腹時投与に対する食後投与の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，AUC_{inf} で 100.70%（94.42%，107.40%），C_{max} で 95.56%（76.22%，119.82%）で

あった。空腹時と食後投与時の%CV は AUC_{inf} でそれぞれ 34%と 33%で，C_{max} でそれぞれ 61%と 20%で，食後投与時の C_{max} の変動は小さくなった。

2.2.2.3. B7451032 試験（生物学的同等性および食事の影響のピボタル試験）

標題：健康被験者を対象に，空腹時投与におけるアブロシチニブの第 3 相試験用錠に対する市販予定錠の生物学的同等性，および市販予定錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する非盲検，単回投与，クロスオーバー，第 1 相試験。

本治験パート A の目的は，空腹時投与下で，第 3 相試験用 100 mg 錠 2 錠（200 mg P3-Fast）に対する市販予定 200 mg 錠（200 mg Comm-Fast）の相対 BA を評価すること，200 mg P3-Fast に対する遅溶出性バリアント錠（市販予定錠と比較して，溶出が遅くなるように設計した錠剤）の 200 錠（200 mg Vari-Fast）の相対的 BA を評価すること，および食事（高脂肪・高カロリー食）が市販予定 200 mg 錠（200 mg Comm-Fed）の BA に及ぼす影響を評価することであった。パート A では被験者 16 例を組み入れ，2 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。各投与順序は 4 つの投与期から構成された。

本治験パート B の目的は，第 3 相試験用 100 mg 錠 2 錠（200 mg P3-Fast）に対する市販予定 200 mg 錠（200 mg Comm-Fast）の BE を空腹時投与で評価することであった。パート B では被験者 30 例を組み入れ，2 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。各投与順序は 4 つの投与期から構成された。

パート A とパート B の試験結果は別々に解析した。

薬物動態評価の結果および結論：

パート A

200 mg P3-Fast に対する 200 mg Comm-Fast の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，アブロシチニブの AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} でそれぞれ 95.58%（87.47%，104.44%），95.01%（86.53%，104.31%）および 90.02%（69.01%，117.41%）であった。AUC_{inf} および AUC_{last} の 90% CI は BE の許容範囲（80%，125%）内に含まれたが，C_{max} は範囲外であった。

200 mg P3-Fast に対する 200 mg Vari-Fast の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，アブロシチニブの AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} で，それぞれ 113.45%（105.44%，122.07%），113.57%（105.34%，122.44%）および 120.40%（98.27%，147.52%）であった。AUC_{inf} および AUC_{last} の 90% CI は BE の許容範囲（80%，125%）内に含まれたが，C_{max} は範囲外であった。

200 mg Comm- Fast に対する 200 mg Comm-Fed の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，アブロシチニブの AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} で，それぞれ 125.94%（117.04%，135.51%），126.81%（117.62%，136.72%）および 128.89%（105.07%，158.10%）であった。AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max} の 90%CI はいずれも BE の許容範囲（80%，125%）外であった。

パート B

200 mg P3-Fast（対照投与）に対する 200 mg Comm-Fast（試験投与）の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，AUC_{inf} で 99.89%（95.49%，104.50%），AUC_{last} で 100.81%（96.11%，105.74%）であり，90% CI は許容範囲（80%，125%）に含まれ，BE の基準を満たした。パート A ではア

ブロシチニブの C_{max} の被験者内標準偏差が 0.294 を超えていたことから（%CV>30%），パート B では reference-scaled average bioequivalence 法を採用し，完全に反復した 4 期クロスオーバーデザインとした。パート B の結果から，空腹時に 200 mg P3-Fast 投与時の C_{max} の被験者内標準偏差は 0.30938（%CV=31.69%）であり，アブロシチニブはばらつきの大きい薬剤であることが確認された。空腹時投与における 200 mg P3-Fast（対照投与）に対する 200 mg Comm-Fast（試験投与）の C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は 100.87%（91.18%，111.59%）であり，BE の許容範囲（80%，125%）内に含まれ，BE の基準を満たした。

2.2.3. 外因性要因の影響：薬物間相互作用試験（被相互作用薬としてのアブロシチニブ）

2.2.3.1. B7451017 試験（CYP2C19/CYP2C9 阻害薬であるフルコナゾールおよびフルボキサミンの影響）

標題：健康被験者を対象にアブロシチニブを単回投与したときの薬物動態，安全性および忍容性に対するフルボキサミンまたはフルコナゾールの影響を評価する非盲検，無作為化，固定順序，並行群間比較，第 1 相試験

本試験の主要目的は，健康被験者にアブロシチニブ 100 mg を単回経口投与したときの PK に対するフルコナゾール反復投与（200 mg QD）またはフルボキサミン反復投与（50 mg QD）の影響を評価することであった。

本試験には，各コホート 12 例として計 24 例を組み入れ，24 例全例が試験を完了した。

薬物動態の結果および結論

フルボキサミンの影響：

アブロシチニブの単独投与時に対するフルボキサミン併用投与時のアブロシチニブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 275.22%（238.77%, 317.24%）および 184.44%（133.27%, 255.24%）であった。活性成分の $AUC_{inf,u}$ および $C_{max,u}$ の調整済み幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 191.24%（173.81%, 210.43%）および 133.08%（99.58%, 177.86%）であった。

フルコナゾールの影響：

アブロシチニブの単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時のアブロシチニブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 482.86%（383.94%, 607.26%）および 192.10%（154.15%, 239.39%）であった。活性成分の $AUC_{inf,u}$ および $C_{max,u}$ の調整済み幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 254.86%（241.75%, 268.67%）および 123.46%（107.58%, 141.70%）であった。

この試験の結果から，アブロシチニブの未変化体および活性成分の曝露量は CYP2C19 の強い阻害薬の影響を受けることが示された。

2.2.3.2. B7451019 試験（CYP 誘導薬であるリファンピシンの影響）

標題：健康被験者を対象に，リファンピシンの反復投与がアブロシチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検，投与順序固定，第 1 相試験

本試験の主要目的は，アブロシチニブ 200 mg を単回経口投与したときの PK に対するリファンピシン（600 mg QD）反復経口投与の影響を評価することであった。

本試験には 12 例を組み入れ，全例が試験を完了した。

薬物動態の結果および結論

アブロシチニブの単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のアブロシチニブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 12.45%（9.33%, 16.60%）および 20.86%（14.31%, 30.41%）であった。活性成分の $AUC_{inf,u}$ および $C_{max,u}$ の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 43.86%（40.94%, 46.98%）および 68.91%（50.28%, 94.46%）であった。

この試験の結果から，アブロシチニブの未変化体および活性成分の曝露量は CYP2C19/2C9 の強い誘導薬の影響を受けることが示された。

2.2.3.3. B7451043 試験（OAT3 阻害薬であるプロベネシドの影響）

標題：健康被験者を対象に，単回投与および反復投与したときのアブロシチニブおよび代謝物の薬物動態を評価し，単回投与したときのアブロシチニブおよび代謝物の薬物動態にプロベネシドの反復投与が及ぼす影響を評価する非盲検，固定順序，第 1 相試験

本試験の主要目的は，健康被験者において，プロベネシド（1000 mg BID）反復投与後にアブロシチニブを単回併用投与したときのアブロシチニブおよびその代謝物（M1，M2 および M4）の PK を評価することであった。また，アブロシチニブ 200 mg を QD 反復投与したときの定常状態におけるアブロシチニブおよびその代謝物（M1，M2 および M4）の PK も評価した。

本試験には 12 例を組み入れ，全例が試験を完了した。

薬物動態の結果および結論

プロベネシドの影響：アブロシチニブの単独投与時に対するプロベネシド併用投与時のアブロシチニブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 127.60%（114.97%, 141.61%）および 121.38%（92.93%, 158.52%）であった。活性成分の $AUC_{inf,u}$ および $C_{max,u}$ の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 165.54%（152.00%, 180.29%）および 130.13%（104.10%, 162.65%）であった。

定常状態における PK：アブロシチニブ 200 mg を 4 日間 QD 反復投与したとき，アブロシチニブの AUC_{tau} の累積係数（Day 4 $AUC_{tau,ss}$/Day 1 AUC_{tau}）および定常状態時の累積係数（Day 4 $AUC_{tau,ss}$/Day 1 AUC_{inf}）はそれぞれ 1.537 および 1.468 であり，C_{max} の累積係数（$R_{ac,Cmax}$: Day 4 C_{max}/Day 1 C_{max}）は 1.565 であった。

アブロシチニブ 200 mg を QD 反復投与したとき，活性成分の $AUC_{tau,u}$ の累積係数および定常状態時の累積係数はそれぞれ 1.309 および 1.165 で，$C_{max,u}$ 値 1.367 であった。

この試験の結果から，アブロシチニブの活性成分の曝露量は OAT3 の阻害薬との併用で臨床的に意味のある影響を受けないことが示された。

2.2.4. 外因性要因の影響：薬物間相互作用試験（相互作用薬としてのアブロシチニブ）

2.2.4.1. B7451016 試験（経口避妊薬に対する影響）

標題：健康女性被験者を対象に，アブロシチニブの反復投与が経口避妊薬を単回投与したときの薬物動態に及ぼす影響を評価する無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー，第 1 相試験

本試験の主要目的は，健康女性被験者において，経口避妊薬のエチニルエストラジオール 30 µg およびレボノルゲストレル 150 µg を単回投与したときの PK（AUC_{inf}）に対するアブロシチニブ反復投与（200 mg QD）の影響を評価することであった。

本試験には健康な女性被験者 17 例を組み入れ，14 例が試験を完了した。

薬物動態の結果および結論

血漿中エチニルエストラジオールの薬物動態：単独投与時と比べ，アブロシチニブ併用投与時のエチニルエストラジオールの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値はそれぞれ約 19%および 7%増加した。単独投与時に対するアブロシチニブ併用投与時のエチニルエストラジオールの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 118.78%（111.98%, 125.99%）および 107.17%（99.17%, 115.82%）であった。

血漿中レボノルゲストレルの薬物動態：アブロシチニブとの併用投与で，レボノルゲストレルの AUC_{last} には変化がなかったが，C_{max} の調整済み幾何平均値は単独投与時と比較して約 14%低下した。単独投与時に対するアブロシチニブ併用時のレボノルゲストレルの AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 97.57%（86.56%, 109.99%）および 86.02%（75.75%, 97.67%）であった。

エチニルエストラジオールの AUC_{inf} およびレボノルゲストレルの AUC_{last} の調整済み幾何平均値の比の 90% CI がほぼ BE の基準を満たし，アブロチニブによる曝露量の低下が認められなかったことから，アブロシチニブは経口避妊薬に対して影響を及ぼさないと結論づけた。

2.2.4.2. B7451022 試験（高感度の CYP3A 基質であるミダゾラムに対する影響）

標題：健康被験者を対象にミダゾラムの薬物動態に及ぼすアブロシチニブの影響を評価する無作為化，2 期クロスオーバー，反復投与，非盲検，第 1 相試験

本試験の主要目的は，健康被験者において，ミダゾラムを単回経口投与したときの PK に対するアブロシチニブ反復投与の影響を評価することであった。

本試験には計 25 例を組み入れ，そのうち 24 例が試験を完了し，1 例は，第一度房室ブロックの有害事象により試験を中止した。

薬物動態の結果および結論

アブロシチニブ反復投与の第 2 日にミダゾラムを単回併用投与したとき，単独投与時のミダゾラムの AUC_{inf} および C_{max} と比べ，調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 84.28%（78.95%, 89.97%）および 86.29%（77.27%, 96.36%）であった。アブロシチニブ反復投与の第 7 日（定常状態）にミダゾラムを単回併用投与したとき，単独投与時のミダゾラムの AUC_{inf} およ

び C_{max} と比べ，調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 92.29%（86.45%, 98.52%）および 93.54%（83.76%, 104.46%）であった。

この結果により，アブロシチニブは CYP3A4 および CYP3A5 に対する誘導または阻害作用はないことを確認した。

2.2.4.3. B7451026 試験（P-gp 基質であるダビガトランに対する影響）

標題：健康被験者を対象にダビガトランの薬物動態に及ぼすアブロシチニブの影響を評価する無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー，単回投与，第 1 相試験

本試験の主要目的は，健康被験者において，ダビガトラン単回経口投与時の PK に対するアブロシチニブの単回投与の影響を評価することであった。

本試験では，各投与順序に 10 例ずつ計 20 例を割り付け，全例が試験を完了した。

薬物動態の結果および結論

アブロシチニブと併用投与したとき，総ダビガトラン（ダビガトランとそのグルクロン酸抱合体の総和）の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値は，ダビガトラン単独投与時と比較してそれぞれ約 53%および 40%高かった。ダビガトラン単独投与時に対するアブロシチニブ（単回投与）併用投与時の総ダビガトランの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 152.86%（108.79%, 214.80%）および 140.10%（92.20%, 212.90%）であった。

この結果から，アブロシチニブは P-gp を阻害することが示された。

2.2.4.4. B7451033 試験（BCRP および OAT3 の基質であるロスバスタチンに対する影響）

標題：健康被験者を対象にアブロシチニブがロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価する無作為化，2 期クロスオーバー，反復投与，非盲検，第 1 相試験

本試験の主要目的は，健康被験者において，単回経口投与時のロスバスタチンの血漿中 PK および腎クリアランスに対するアブロシチニブの反復投与の影響を評価することであった。

本試験には計 12 例を組み入れて非盲検投与に割り付け，12 例全例が試験を完了した。

薬物動態の結果および結論

アブロシチニブ（反復投与）併用投与時と単独投与時のロスバスタチンの AUC_{inf}，C_{max} および CLr の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 101.94%（92.89%, 111.88%)），98.78%（85.54%, 114.08%）および 91.27%（82.67%, 100.77%）であった。

ロスバスタチンの AUC_{inf}，C_{max} および CLr の調整済み幾何平均値の比の 90% CI は，いずれも許容範囲（80%, 125%）内にあり，ロスバスタチンとアブロシチニブ（反復投与）を併用したときに DDI は生じないことを確認した。

2.2.4.5. B7451034 試験（MATE1/2K 基質であるメトホルミンに対する影響）

標題：健康被験者を対象にメトホルミンをプローブ薬としてアブロシチニブが MATE1/2K 活性に及ぼす影響を評価する無作為化，2 期クロスオーバー，非盲検，第 1 相試験

本試験の主要目的は，健康被験者において，単回投与時のメトホルミンの PK を評価することにより MATE1/2K の活性に対するアブロシチニブの影響を評価することであった。ナイアシンの代謝物である NMN は MATE/OCT2 の阻害を評価する内因性バイオマーカーとして報告されており，本試験では NMN を評価し，MATE 活性を評価する内因性バイオマーカーとしての有用性をメトホルミンと比較した。また，アブロシチニブの NMN の PK に対する影響とメトホルミンの PK に対する影響との相関も評価した。

本試験には 12 例を組み入れて 2 通りの投与順序に無作為に割り付け，全例が試験を完了した。

薬物動態の結果および結論

メトホルミンの CLr は，単独投与時とアブロシチニブの反復投与との併用投与時で同等であった。メトホルミンをアブロシチニブと併用投与したときの単独投与したときに対する CLr の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は 98.50%（82.09%, 118.20%）であった。メトホルミンの AUC_{last} および C_{max} は，単独投与時とアブロシチニブ併用投与時で同等であった。メトホルミンをアブロシチニブと併用投与したときの単独投与したときに対する AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は 94.25%（88.19%, 100.73%）および 88.07%（80.99%, 95.76%）であった。

NMN の CLr は，メトホルミンの単独投与時とアブロシチニブとの併用投与時で同等であった。アブロシチニブ併用投与のメトホルミン単独投与したときに対する NMN の CLr の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は 96.42%（88.91%, 104.57%）であり，対応する 90% CI は 80%～125%の許容範囲内であった。

この試験結果から，アブロシチニブは MATE1 および MATE2K を介した腎クリアランスを阻害しないと考えられる。

2.2.5. 内因性要因の影響を検討する試験

2.2.5.1. B7451020 試験（肝機能障害）

標題：軽度および中等度の肝機能障害を有する成人被験者と肝機能が正常な被験者でアブロシチニブの薬物動態，安全性および忍容性を比較する非無作為化，非盲検，単回投与，第 1 相試験

本試験の主要目的は，肝機能障害を有する成人被験者と年齢および体重が同程度で肝機能が正常な被験者にアブロシチニブを単回経口投与し，軽度および中等度の肝機能障害がアブロシチニブの PK に及ぼす影響を評価することであった。

本試験には 24 例を組み入れ，非盲検投与に割り付けた。被験者の内訳は，肝機能正常者 8 例，軽度肝機能障害者 8 例および中等度肝機能障害者 8 例であった。24 例全例が試験を完了した。

薬物動態の結果および結論

血漿中アブロシチニブの薬物動態：軽度の肝機能障害を有する被験者の肝機能が正常な被験者に対する AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 133.33%（86.17%, 206.28%）および 94.40%（62.96%, 141.55%）であった。中等度の肝機能障害を有する被験者の肝機能が正常な被験者に対する AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 153.99%（99.52%, 238.25%）および 105.53%（70.38%, 158.24%）であった。

活性成分の非結合型血漿中薬物動態：活性成分の非結合型曝露量（$AUC_{inf,u}$）は，中等度の肝機能障害を有する被験者で肝機能が正常な被験者および軽度の肝機能障害を有する被験者よりもやや高かった。活性成分の非結合型 C_{max}（$C_{max,u}$）の幾何平均値は，軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者で肝機能が正常な被験者よりもやや低かった。

軽度の肝機能障害を有する被験者の肝機能が正常な被験者に対する $AUC_{inf,u}$ および $C_{max,u}$ の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 95.74%（72.71%, 126.08%）および 75.94%（57.39%, 100.47%）であった。中等度の肝機能障害を有する被験者の肝機能が正常な被験者に対する $AUC_{inf,u}$ および $C_{max,u}$ の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 114.82%（87.19%, 151.20%）および 84.14%（63.59%, 111.33%）であった。

アブロシチニブ 200 mg を単回経口投与したとき，軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者ではアブロシチニブの AUC_{inf} の増加（≤54%）が認められたが，C_{max} には明らかな影響は認められなかった。また，$AUC_{inf,u}$ には，軽度および中等度の肝機能障害による臨床的に意味のある影響は認められなかった。

2.2.5.2. B7451021 試験（腎機能障害）

標題：腎機能障害を有する被験者および腎機能が正常な健康被験者を対象にアブロシチニブの薬物動態，安全性および忍容性を評価する非無作為化，非盲検，単回投与，第 1 相試験

本試験の主要目的は，単回経口投与後のアブロシチニブおよびその活性代謝物（M1 および M2）の PK に対する重度の腎機能障害の影響を評価すること（パート 1），ならびに単回経口投与後のアブロシチニブおよびその活性代謝物（M1 および M2）の PK に対する中等度の腎機能障害の影響を評価すること（パート 2）であった。

本試験には計 23 例を組み入れ，非盲検投与に割り付けた。重度の腎機能障害者 8 例および腎機能正常者 8 例の計 16 例をパート 1 に，中等度の腎機能障害者 7 例をパート 2 に組み入れた。23 例全例が試験を完了した。

薬物動態の結果および結論

アブロシチニブの血漿中薬物動態：調整済み幾何平均値の比（腎機能障害／腎機能正常）に基づくと，アブロシチニブの C_{max} の幾何平均値は，正常の腎機能被験者と比較して中等度の腎機能障害を有する被験者で 38%増加したが，重度の腎機能障害を有する被験者では同程度であった。AUC_{inf} の幾何平均値は，正常の腎機能被験者と比較して中等度および重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 83%および 21%増加した。

eGFR とクレアチニンクリアランスの双方を用いて推定した腎機能と CL/F の線形回帰分析の結果，CL/F と腎機能の間に関連性は認められなかった。また，AUC_{inf} および AUC_{last} パラメータの解析でも，腎機能との相関は認められなかった。

活性成分の非結合型血漿中薬物動態

調整済み幾何平均値の比（腎機能障害／腎機能正常）に基づくと，アブロシチニブの活性成分の $C_{max,u}$ の幾何平均値は，中等度および重度の腎機能障害を有する被験者で，腎機能が正常な被験者に比べてそれぞれ 34%および 29%増加した。$AUC_{inf,u}$ の幾何平均値は，中等度および重度の腎機能障害を有する被験者で，腎機能が正常な被験者と比較してそれぞれ 110%および 191%増加し，腎機能障害の重症度の上昇に伴い増加した。

eGFR とクレアチニンクリアランスの双方を用いて推定した腎機能と活性成分の $AUC_{inf,u}$ の線形回帰分析の結果により，腎機能の低下に伴って $AUC_{inf,u}$ が増加する明らかな傾向が示された。また，$AUC_{last,u}$ の解析でも，これと同様の傾向が認められた。

腎機能が正常な被験者と比較したときの軽度の腎機能障害を有する被験者における曝露量の変化は，線形回帰関数を用いた外挿によって求めることができるため，軽度の腎機能障害を有する被験者は試験に含めなかった（3.3.2 項を参照）。

2.2.5.3. B7451028 試験（中国人における単回および反復投与時の薬物動態）

表題：中国人健康被験者を対象にアブロシチニブの薬物動態，安全性および忍容性を評価する非盲検，単群，単回投与および反復投与，第 1 相試験

本試験の主要目的は，中国人健康被験者にアブロシチニブ 200 mg の単回投与時および定常状態時（200 mg を 6 日間投与）のアブロシチニブの PK を検討することであった。アブロシチニブおよびその主な代謝物（M1、M2 および M4）の PK プロファイルも評価した。

計 13 例の被験者を組み入れ，本試験の投与群に割り付けた。12 例の被験者が治験薬の投与を受け，1 例が治験薬の投与前に同意撤回した。12 例全例が試験を完了した。

薬物動態の結果および結論

アブロシチニブの血漿中薬物動態：アブロシチニブ 200 mg を単回および反復投与後，それぞれ 1.50 時間および 2.00 時間で C_{max} に達した。単回投与後の AUC_{inf} および C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 5416 ng•h/mL および 1570 ng/mL であった。6 日間 QD 反復投与後の AUC_{tau} および C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 8249 ng•h/mL および 1787 ng/mL であった。C_{max} 到達後，血漿中濃度は低下し単回および反復投与後の $t_{½}$の平均値はそれぞれ 2.966 時間および 3.529 時間であった。6 日間反復投投与後の AUC_{tau} および C_{max} の累積係数は、それぞれ 1.521 および 1.138 であった。

活性成分の非結合型血漿中薬物動態：アブロシチニブ 200 mg を単回投与後，活性成分の $C_{max,u}$ および $AUC_{inf,u}$ はそれぞれ 2590 nM および 9924 nM•h であった。アブロシチニブ 200 mg を 6 日間反復投与後，活性成分の $C_{max,u}$ および $AUC_{tau,u}$ はそれぞれ 2596 nM および 12940 nM•h であった。

2.2.6. 心血管系安全性：QT/QTc 評価試験

2.2.6.1. B7451027 試験

標題：健康被験者を対象にアブロシチニブ単回投与の QTc 間隔に対する影響を評価する無作為化，プラセボおよび実薬対照，クロスオーバー，第 1 相試験

本試験の主要目的は，健康被験者にアブロシチニブ 600 mg を投与したとき，治療濃度を上回るアブロシチニブ濃度が QTc 間隔に影響を及ぼさないことをプラセボと比較して実証することであった。アブロシチニブ 600 mg の単回投与は，AD を対象とした第 3 相試験で評価する予定の最高用量（200 mg QD）に基づいて選択した。健康被験者を対象とした本試験では，600 mg の用量は評価に必要な定常状態時の治療濃度および治療濃度を上回る最高濃度に達することができると考えた。

各投与順序に 6 例として計 36 例の健康な男性被験者を二重盲検投与に割り付け，36 例全例が試験を完了した。

薬物動態ならびに薬力学の結果および結論

アブロシチニブ 600 mg を単回投与後，T_{max} の中央値は投与後 3.00 時間，AUC_{24} および C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 10,420 ng·h/mL および 1891 ng/mL であった。PK プロファイルにより，吸収および消失は速やかであることが示され，曝露量の被験者間変動は中程度であった。

濃度－QTc/心拍数モデリングに基づくと，アブロシチニブ 600 mg を単回投与後，アブロシチニブ濃度の上昇に伴い，QTc 間隔が延長し心拍数が増加した。解析の詳細は 3.6.2.1 項に要約している。アブロシチニブは，QTc 間隔，心拍数，PR 間隔および QRS 間隔の心電図パラメータに対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。モキシフロキサシンの投与後 3 時間（過去試験データの T_{max}）時点でのモキシフロキサシン群とプラセボ群の QTcF 間隔の平均値の差の 90% CI の下限が 5 msec を超えていたことから，本試験は十分な検出感度を有していると考えられた。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 吸収，分布，代謝および排泄

本項では，関連する in vitro および in vivo 試験で確認されたアブロシチニブならびに 3 種類のヒト酸化代謝物の ADME 特性を要約する。

3.1.1. 吸収

アブロシチニブは 200 mg の用量まで，経口投与後速やかに吸収され，T_{max} の中央値は 1 時間以内であった。アブロシチニブ 200 mg を高脂肪食とともに単回投与したとき，アブロシチニブの曝露量には臨床的に意味のある影響は認められなかった（AUC_{inf} および C_{max} がそれぞれ約 26% および 29%増加，T_{max} は 2 時間遅延）。臨床試験では，アブロシチニブを食事に関係なく投与した。アブロシチニブの経口吸収率は高く（91%），絶対的経口 BA は約 60%と中程度であった。また，アブロシチニブの溶解度は pH の上昇に伴って著しく低下し，低溶解性薬剤と分類された（M2.7.1.1.1 を参照）。したがって，アブロシチニブは BCS クラス II の薬剤（すなわち，溶解性が低く，透過性が高い）である。

MDR1-MDCK 細胞および BCRP-MDCK 細胞を用いた in vitro 試験で，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。しかし，ラットおよびヒトにおける吸収率はいずれも 90%以上であり，加えて，最高 400 mg までの用量で投与したとき，アブロシチニブの C_{max} および AUC はともにおおむね用量に比例して増加した（3.2.2 項）。したがって，P-gp および BCRP はいずれもアブロシチニブの経口吸収を制限する因子ではないと考えられ，臨床用量においてこれらのトランスポーターの阻害によりアブロシチニブの曝露量が有意に増加する可能性は低い。

3.1.2. 分布

アブロシチニブの静脈内投与時の定常状態における分布容積は 100.2 L と算出されたことから，組織に分布することが示唆された（2.2.2.1 項）。ヒト血漿を用いた平衡透析法によりアブロシチニブ（2 µmol/L）の血漿タンパク結合率を測定したところ，非結合型分率の f_u の平均値は 0.36 であり，ラットおよびサルと同程度であった。活性代謝物 M1 および M2 の f_u 値は，それぞれ 0.63 および 0.71 であった（2.1.2 項）。アブロシチニブおよびその代謝物は赤血球と血漿に等しく分布し，血液／血漿比はアブロシチニブ，M1 および M2 でそれぞれ 1.07，1.13 および 1.27 であった（2.1.2 項）。

3.1.3. 代謝

In vitro および in vivo 試験により，アブロシチニブは広範に代謝されることが示された。アブロシチニブは複数の P450 分子種，すなわち CYP2C19（53%），CYP2C9（30%），CYP3A4（11%）および CYP2B6（7%）によって代謝される。ラット，サルおよびヒトの肝ミクロソームならびに肝細胞を用いたアブロシチニブの代謝に関与する P450 分子種を同定する in vitro 試験の結果から，主な代謝経路は酸化であることが示された。P450 を介した代謝と一致し，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）ならびに N-脱メチル化によって種々の代謝物が生成されることが示された。微量のグルタチオン抱合体も検出されたが，これはマイナーな代謝経路であった。マウス，ラット，サルおよびヒトにおける in vivo でのアブロシチニブの代謝物プロファイリングでも同様のパターンが認められ，主要な代謝経路は酸化であった。M1，M2 および M4 を用いた in vitro での代謝に関与する P450 分子種を同定する試験の結果から，P450 介在性および P450 以外の経路を介した下流代謝の存在が示された（2.1.3 項）。

[^{14}C]アブロシチニブを用いたヒトにおけるマスバランス試験（B7451008 試験）の血漿プロファイリングにより，血中に最も多く存在するのは未変化体（26%）で，その他により極性の高い 3 種類の一水酸化体代謝物の M1（3-ヒドロキシプロピル体，11%），M2（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%）が同定された。アブロシチニブの未変化体はマウス，ラット，サルおよびヒトの血中に最も多く認められた薬物関連物質であり，ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。ヒト血漿中でキラル反転が生じる可能性は低いことが示唆された。アブロシチニブを反復経口投与したとき（B7451043 試験），定常状態におけるアブロシチニブ，M1，M2 および M4 の曝露量の割合はそれぞれ 55%，9.6%，11%および 24%で，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（M2.6.4.5.3 を参照 ）。これらの代謝物については，ラットの NOAEL で十分な曝露量に達していると考えられたことから，ICH M3(R2)に従いヒトにおける主要代謝物の非臨床安全性は適切に評価されていると考えられた（M2.6.4.5.3.2 を参照）。

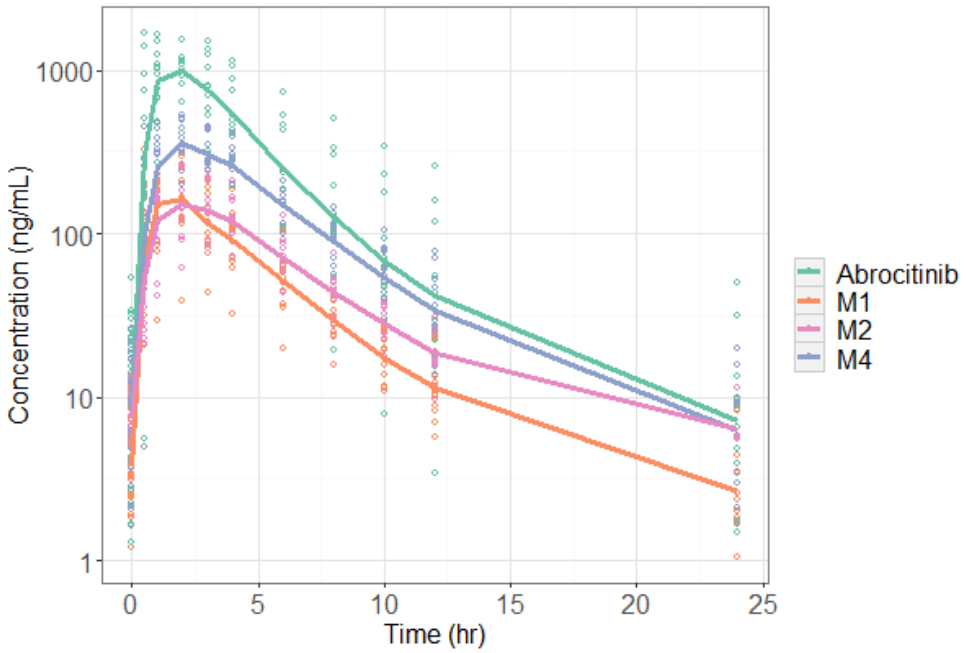
これら 3 種類の血中代謝物のうち，M1 および M2 はアブロシチニブと同じ JAK 阻害能を有しており，アブロシチニブ，M1 および M2 の IFNα に対する $IC_{50,u}$ はそれぞれ 59.0，165 および 50.6 nM であった。アブロシチニブの薬理作用は体循環中の非結合型未変化体ならびに M1 および M2 の非結合型濃度に起因することから，非結合型のアブロシチニブ，M1 および M2 の曝露量（それぞれモル単位として相対力価で調整）の合計をアブロシチニブの活性成分と称する。アブロシチニブの活性成分の曝露量は以下の式を用いて算出する[3]。

$$AUC_{u,AM} - AUC_{u,P} + AUC_{u,M1} \times \left(\frac{IC_{50,u,P}}{IC_{50,u,M1}}\right) + AUC_{u,M2} \times \left(\frac{IC_{50,u,P}}{IC_{50,u,M2}}\right)$$

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

定常状態におけるアブロシチニブならびに M1，M2 および M4 の PK プロファイルにより，これら 3 種類の代謝物の PK は生成速度により制限されることが示唆された（B7451043 試験）。Figure 2 に示すように，これらの代謝物の消失相は，定常状態における未変化体の消失相と並行している。Appendix 2 の Table 14 に，これらの代謝物の PK パラメータを要約している。100 mg および 200 mg のアブロシチニブを経口投与したときのこれらの代謝物の消失半減期は 3～6 時間であり，アブロシチニブの消失半減期は約 5 時間である。

Figure 2. Individual and Mean PK Profiles for Abrocitinib and Its Metabolites at Steady State With 200 mg QD Dose in Humans in Study B7451043



Source: M5.3.3.4.8 Study B7451043 CSR.

3.1.4. 排泄

ヒトに[^{14}C]アブロシチニブを経口投与したとき，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（B7451008 試験）。アブロシチニブは主に代謝によって消失し，未変化体として尿中に排泄されたのは投与量の 1%未満であった。蓄尿中の主要代謝物は酸化代謝物 M1，M2 および M4 であった。糞中で同定された薬物関連物質はすべて，それぞれ 2%未満であったことから，糞中排泄はアブロシチニブまたはその代謝物の主な消失経路ではないことが示された。

B7451008 試験ではアブロシチニブの CLr は約 0.65 L/h（11 mL/min）と算出され，これは，ヒト初回投与試験（B7451001 試験）で得られた結果（200 mg QD の投与時に約 0.67 L/h）と一致している。算出された糸球体濾過クリアランスは 2.7 L/h（$f_u \times GFR = 0.36 \times 7.5$ L/h）または 45 mL/min であり，能動分泌ではなく正味の再吸収が示唆された（M2.6.4.6.4 を参照）。

しかし，代謝物 M1，M2 および M4 の腎クリアランスは，各々算出された糸球体濾過クリアランスよりも著しく高かった。これらの代謝物は OAT3 の基質であることから，OAT3 がこれらの代謝物の能動分泌に関与する腎トランスポーターである可能性が高い。プロベネシド（OAT3 阻害薬）を用いた DDI 試験（B7451043 試験）では，アブロシチニブをプロベネシドの反復投与後に併用投与すると，M1，M2 および M4 の曝露量（AUC_{inf}）がそれぞれ 77%，125%および 117%増加することが示された。

3.2. 薬物動態学的特性

3.2.1. 単回および反復投与時の薬物動態

経口液剤／懸濁剤として単回経口投与したとき，アブロシチニブは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は，3～200 mg の幅広い用量範囲で 1 時間以内であり，400 mg および 800 mg の用量ではそれぞれ約 1.5 時間および 4 時間であった。第 3 相試験用錠または市販予定錠として 100 mg および 200 mg を投与したときの T_{max} の中央値は 1 時間以内であり，第 3 相試験用錠として 600 mg を投与したとき，T_{max} の中央値は 3 時間に延長した。予定最高臨床用量である 200 mg を高脂肪食摂取後に単回投与したとき，アブロシチニブの曝露量には臨床的に意味のある影響は認められず（AUC_{inf} および C_{max} がそれぞれ約 26%および 29%増加），T_{max} は 2 時間遅延した。

B7451001 試験では，アブロシチニブ（経口液剤／懸濁剤）30～800 mg を単回投与および 30～400 mg を連日反復投与したときのアブロシチニブの半減期（平均値）は約 3～5 時間と算出された。健康成人を対象とした DDI 試験（B7451017，B7451019，B7451043 試験）および内因性要因を検討した試験（B7451020，B7451021，B7451028 試験）で，アブロシチニブ（第 3 相試験用錠）の 100 mg または 200 mg を単回投与したとき（単独投与群）のアブロシチニブの半減期（平均値）は約 3～6 時間であった。これらの試験において，代謝物の半減期はアブロシチニブの半減期と同程度であった。なお，200 mg を QD 反復投与時のアブロシチニブおよび代謝物の半減期は単回投与時と同様であった（B7451028 および B7451043 試験）（Table 14）。

単回投与時および反復投与時の PK はアブロシチニブとその 3 種類の代謝物で類似していた。B7451001 試験の用量範囲では，アブロシチニブの累積係数は，30～200 mg QD 投与時に 1.3～1.5，100 mg および 200 mg BID 投与時には 1.3～2.3 であり，B7451043 試験でアブロシチニブ 200 mg を投与したときのアブロシチニブ，M1，M2 および M4 累積係数はそれぞれ 1.5，0.9，1.1 および 1.3 と算出された。B7451028 試験では B7451043 試験と同様な累積係数が得られた。

重ね合わせの原理および時間非依存的 PK に基づくと，半減期が約 5 時間の場合，QD 反復投与後の累積係数は約 1.1 と予測される。実際に観察されたアブロシチニブの累積係数（1.5）はこれよりやや高かったが，予測値と著しく異なるものではなく，臨床的意味はないと考えられた。反復投与時の PK を，PPK 解析によりさらに詳細に評価した。B7451001 試験および B7451043 試験で反復投与時に観察された定常状態時の累積係数が予測を上回った点を理解するため，複数のクリアランスモデルを検討した。PPK 最終モデルでは，AD 患者に 200 mg QD を投与したときの定常状態時の累積係数（90%予測区間）は約 1.3（1.05～1.75）と予測され，反復投与試験での観察値がこの 90%予測区間に含まれている。

3.2.2. 用量比例性

アブロシチニブを単回投与時（3～800 mg）および QD 反復投与時（30～400 mg）のアブロシチニブの AUC および C_{max} の用量比例性を評価した。第 1 相試験 11 試験（Table 2）の用量および曝露量（AUC および C_{max}）を対数変換し，線形混合効果モデルを当てはめ，最終モデルより推定された AUC および C_{max} の傾きとその 90% CI を Table 3 に示した（PMAR-1112）。

単回および反復投与後の C_{max} の傾きの 90% CI は 1 を含んでいたことから，アブロシチニブの C_{max} の用量比例性が示唆された。単回および反復投与後の AUC の傾きの 90% CI は 1 を含まな

かったが，点推定値は 1 に近かった。この結果から，アブロシチニブの AUC がおおむね用量に比例して増加することが示唆された。

Table 3. Dose proportional Estimates for AUC and C_{max}

	AUC		C_{max}	
	Slope	**90% CI**	**Slope**	**90% CI**
Single dose	1.107	1.050, 1.163	0.963	0.910, 1.016
Multiple dose (QD)	1.214	1.122, 1.301	1.057	0.908, 1.198

Source: M5.3.3.5.2 PMAR-1112 Table 18

活性成分のノンコンパートメント PK パラメータの推定値は，100 mg および 200 mg の単回投与時および 200 mg を QD 投与したときの定常状態時に得られた。活性成分の平均 AUC 値は，100 mg から 200 mg の用量の間でほぼ 2 倍に増加した（M5.3.3.5.2 PMAR-1112 Table A10.7）。

3.2.3. 薬物動態の変動

3.2.3.1. 被験者内変動

アブロシチニブの AUC_{inf} の被験者内変動は低かった（10%未満）。C_{max} については，B7451004 試験では，アブロシチニブ 400 mg を空腹時に投与したときの被験者内変動（%CV）は 28%と推定された。B7451032 試験では，最高臨床用量の 200 mg を空腹時に投与したときの被験者内変動は 32%と推定された。

3.2.3.2. 被験者間変動

健康成人にアブロシチニブを錠剤として単回投与したときの AUC_{inf} および C_{max} の被験者間変動はそれぞれ 21%～75%および 20%～79%であった（Table 14）。活性成分の $AUC_{inf,u}$ および $C_{max,u}$ の被験者間変動はそれぞれ 10%～41%および 19%～67%であった（Table 14）。PPK 解析において，アブロシチニブのクリアランスの個体間変動は 57.7%と推定され，健康成人から得られた AUC_{inf} の被験者間変動の範囲内であった（3.5 項を参照）。

3.3. 内因性要因の影響

3.3.1. 肝機能障害

B7451020 試験で，種々の程度の肝機能障害を有する被験者に 200 mg のアブロシチニブを単回経口投与したときの PK を評価した。この結果により，肝機能障害の重症度が高いほどアブロシチニブの血漿中濃度が高くなることが示された。軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者では，アブロシチニブの AUC_{inf} は増加しており（≤54%），C_{max} に対する明らかな影響は認められなかった。肝機能障害の影響の結果，アブロシチニブの代謝物の生成量が減少した。M1 および M2 の AUC_{inf} の平均値は，軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者で肝機能が正常な被験者に比べて低く，この差は M1 でより顕著であった。M4 の AUC_{inf} 値は概して 3 つの肝機能群で同程度であったが，中等度肝機能障害群で平均値がわずかに高値であった。

軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者では，活性成分の $AUC_{inf,u}$ は肝機能が正常な被験者と比較してほぼ同様で，軽度および中等度の肝機能障害は $AUC_{inf,u}$ に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

PPK モデリングでも同様の結果が得られ，肝機能障害によりアブロシチニブの AUC が 1.78 倍に増加することが示された。この結果は，B7451020 試験で観察された増加（≤54%）とおおむね一致している。

全体として，アブロシチニブの活性成分の $AUC_{inf,u}$ に対する肝機能障害の影響は臨床的に重要であるとは考えられないため，軽度または中等度の肝機能障害を有する患者に対してアブロシチニブの標準的な推奨用量を変更する必要はない。重度の肝機能障害を有する患者を対象としたアブロシチニブの評価は実施していない。

3.3.2. 腎機能障害

B7451021 試験で，200 mg を単回経口投与したときのアブロシチニブならびにその活性代謝物 M1 および M2 の PK に対する重度および中等度の腎機能障害の影響を検討した。正常腎機能被験者と比べ，アブロシチニブの C_{max}（幾何平均値）は，中等度の腎機能障害を有する被験者で 38%上昇したが，重度の腎機能障害を有する被験者では同程度であった。アブロシチニブの AUC_{inf}（幾何平均値）は，中等度および重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 83%および 21%増加した。アブロシチニブとは異なり，その代謝物は主に未変化のまま尿中に排泄される。中等度および重度の腎機能障害を有する被験者では，腎機能が正常な被験者と比較して AUC_{inf}（幾何平均値）はそれぞれ 54%および 187%（M1），170%および 471%（M2）ならびに 208%および 442%（M4）増加した。

活性成分については，中等度および重度の腎機能障害を有する被験者では腎機能が正常な被験者と比較して，活性成分の $C_{max,u}$（幾何平均値）がそれぞれ 34%および 29%上昇し，$AUC_{inf,u}$（幾何平均値）はそれぞれ 110%および 191%増加し，腎機能障害の重症度の上昇に伴い増加した。

この試験の結果により，アブロシチニブについては AUC_{inf} または CL/F と腎機能との関連は認められなかったが，各代謝物および活性成分においては AUC_{inf} と腎機能との間に有意な相関があることが示された。軽度の腎機能障害（eGFR が 60～90 mL/min）を有する被験者は臨床試験で評価しなかったが，正常の腎機能群，重度の腎機能障害群および中等度の腎機能障害群の活性成分の $AUC_{inf,u}$ と eGFR との相関関係（$R^2 = 0.8041$，M5.3.3.3.2 B7451021 試験 Figure 16）から，eGFR 値が 60 mL/min の軽度腎機能障害の患者では，活性成分が約 69.6%増加すると予想された。この結果から，軽度の腎機能障害より活性成分の臨床的に意味のある増加は起こらないと考えられる（M5.3.3.3.2 B7451021 Mild Renal Prediction Table 1 and 2）。

腎機能障害はアブロシチニブの PK に影響を及ぼさないと考えられたため，PPK 解析では腎機能障害の影響は評価しなかった。

腎機能障害を対象とした試験の結果に基づき，中等度から重度の腎機能障害を有する患者に対してはアブロシチニブの用量を半量に減量することが推奨される。軽度の腎機能障害を有する患者では用量の調節は不要である。血液透析を受けている末期腎疾患患者に対するアブロシチニブの投与を検討していない。

3.3.3. CYP2C19 および CYP2C9 の遺伝子多型

多くの第 1 相試験で，CYP2C19 および CYP2C9 の遺伝子型を解析した。すべての一塩基多型の結果を総合して単一の遺伝子型として判定し，これを用いて代謝の状態を予測した（Table 4 を参照）。これらの分類は，酵素活性全体に対する各変異体の影響を検討した公表文献に基づいて決定した。Table 5 に，CYP2C19 および CYP2C9 の遺伝子型に予測される酵素活性に基づいた全体的な表現型の分類を示す。

Table 4. Phenotype Classification of CYP2C19 and CYP2C9 Genotypes

CYP2C19 and CYP2C9 Genotype-Phenotype Calls			
2C19 Genotype	2C19 Predicted Metabolizer Status	2C9 Genotype	2C9 Predicted Metabolizer Status
*17/*17	UM	-	-
*1/*17	RM	-	-
*1/*1	EM	*1/*1	EM
*1 or *17/*(2,3,4)	IM	*1/*(2/3)	IM
(2,3,4)/(*2,3,4)	PM	*(2,3)/*(2,3)	PM

Source: M 5.3.3.5.2 PMAR-1112 Table 4.
Genetic variants of the *1, *2, *3, *4, and *17 alleles of CYP2C19 and the *1, *2, and *3 alleles of CYP2C9 were determined and the combinations of allele variants were categorized into phenotypes determining the metabolizer status.

Table 5. CYP2C19 and CYP2C9 Overall Phenotype Classification

Overall Phenotype	Phenotype Combinations (CYP2C19/CYP2C9)	Total (%)[a]
Wild type	EM/EM	76 (26)
Elevated	RM/EM or UM/EM	63 (22)
Mixed	RM/IM	13 (4)
Reduced	All other combinations	121 (41)

Source: M 5.3.3.5.2 PMAR-1112 Table 5, Table A10.1.
A combination overall phenotype was determined using the phenotype from the predicted CYP2C19 and CYP2C9 metabolized status.

a. 19 (7%) without genotype information.

上記の表現型を用い，アブロシチニブの AUC および C_{max} ならびに活性成分の AUC に対する CYP2C19/CYP2C9 の遺伝子多型の総合的な影響を線形モデルより解析し，Wild type と比較した（PMAR-1112）。

Wild type と比べ，アブロシチニブの AUC_{inf} および C_{max} は，Elevated 型でそれぞれ 19.0%および 19.1%減少し，Reduced 型ではそれぞれ 33.3%および 7.1%増加し，Mixed 型では AUC_{inf} が 15.0%増加したが，C_{max} が 1.7%低下した。Wild type と比べ，アブロシチニブの活性成分の曝露量は，Elevated 型で同様であったが，Reduced および Mixed 型ではそれぞれ 11.4%および 26.4%増加した。これらの結果から，表現型に起因するアブロシチニブおよび活性成分の曝露量の変化は，臨床的に意味のある変化ではないと考えた。

3.3.4. 人種間の薬物動態の比較

3.3.4.1. 日本人と外国人健康成人の薬物動態の比較

B7451001 試験では，日本人と外国人健康成人に同じ 800 mg（単回投与）および 200 mg（10 日間 BID 反復投与）を投与し，PK を比較した（Table 6）。

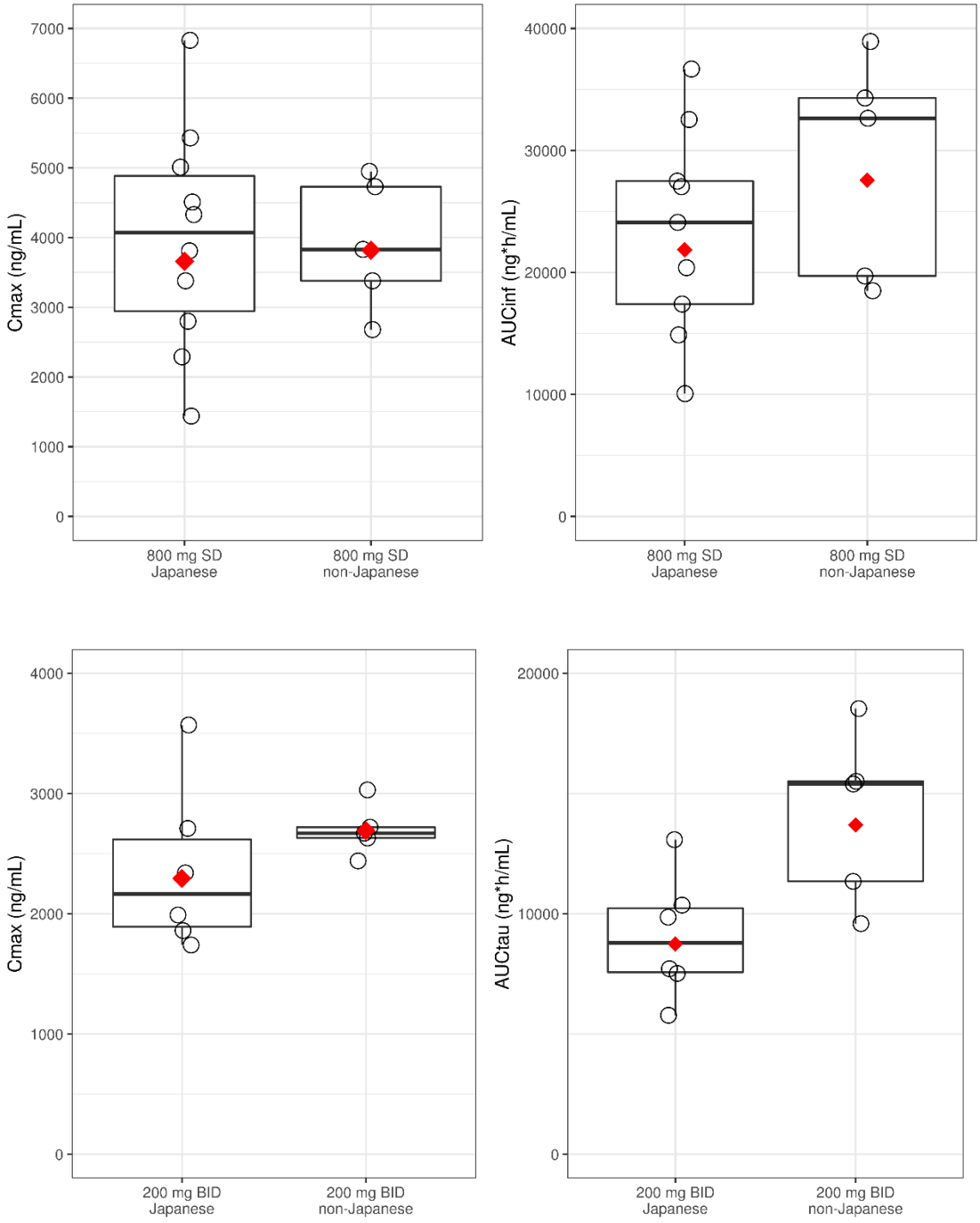
アブロシチニブを単回投与後，日本人と外国人間で T_{max} および $t_{½}$に大きな差はなく，C_{max} と AUC_{inf} は類似していた。アブロシチニブを反復投与後，日本人の C_{max} は外国人と類似していたが，AUC_{tau} は外国人と比較して 36%低かった。しかし，反復投与後の AUC_{tau} の分布は日本人と外国人で大部分が重なっていたことから，日本人と外国人健康成人の PK に大きな差はないと考えた（Figure 3）。

Table 6. PK parameters in Japanese and non-Japanese subjects receiving a single dose and multiple doses of Abrocitinib

Dosage (mg)		Sample size	PK parameters			
			C_{max} (ng/mL)	AUC[b] (ng•h/mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)
800 mg (Single dose)	non-Japanese	5 (5) [a]	3819 (26)	27540 (35)	4.03 (2.00, 4.30)	5.266±2.917
	Japanese	10 (9) [a]	3660 (48)	21860 (43)	2.02 (1.00, 4.00)	4.672±1.573
200 mg (Multiple dose)	non-Japanese	5	2691 (8)	13680 (27)	1.02 (0.500, 1.07)	5.174±1.600
	Japanese	6	2294 (27)	8754 (30)	0.500 (0.500, 1.00)	3.638±0.829

Source: M 5.3.3.1.1 Study B7451001 CSR Tables 18 and 20.
AUC and C_{max} are in geometric mean (geometric %CV); T_{max} is the median (range), and $t_{½}$ is in arithmetic mean (±standard deviation).
a: The number presented in each parenthesis is the number of subjects for which AUC_{inf} and $t_{½}$ were determinable.
b: AUC_{inf} for single dose, and AUC_{tau} is for multiple dose.

Figure 3. Individual and Geometric Mean Exposure of Abrocitinib Comparison between Japanese and non-Japanese participants: 800 mg single dose (Upper Panel) and 200 mg BID multiple dose administration (Lower Panel)



Source: Repository artifact ID CP1:FI-11895451, CP1:FI-11895456.
◆ represent the geometric mean of each population. ○ represent individual values.
The bottom and top of the box are the 25th and 75th percentiles, and the band inside the box is the median. The ends of the whiskers represent the lowest value within 1.5 * IQR of the lower quartile, and the highest value within 1.5 * IQR of the upper quartile.

3.3.4.2. 日本人と外国人 AD 患者の薬物動態の比較

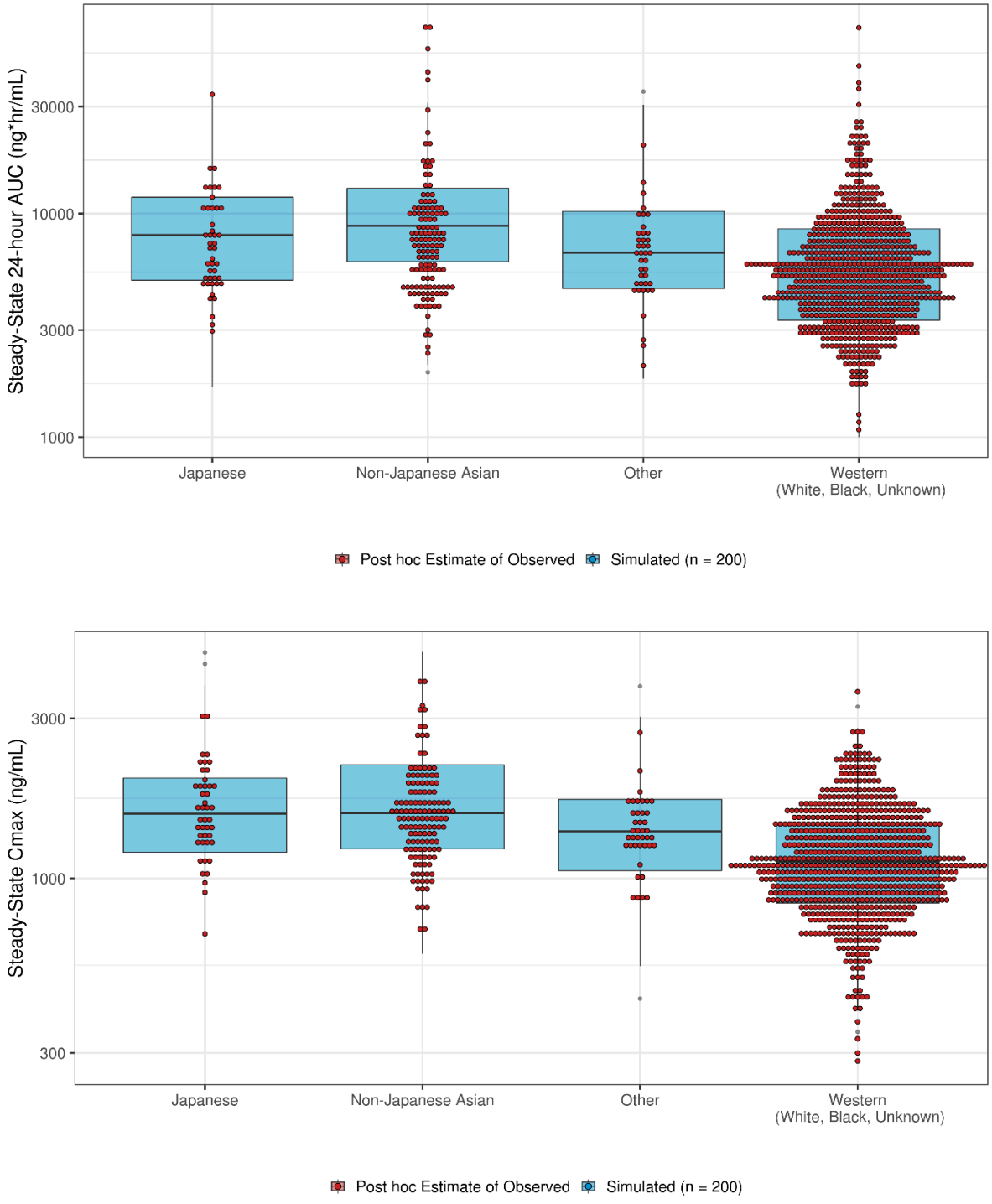
PPK 最終モデル（3.5 項）を用い，アブロシチニブ 200 mg QD 投与後の日本人 AD 患者における曝露量を推定し，他の人種の PK と比較した結果を Table 7 に示した。日本人 AD 患者で推定された AUC と C_{max} は日本人以外のアジア人（non-Japanese Asian）と類似していたが，外国人（Western）患者よりそれぞれ 43%と 37%高かった。しかし，推定された日本人および非日本人アジア人患者における AUC および C_{max} の分布は，外国人の分布と重なっていて，人種間のアブロシチニブの PK に大きな差はないと考えられた（Figure 4）。なお，アブロシチニブ 100 mg QD 投与後の日本人 AD 患者における AUC と C_{max} はそれぞれ 3680 ng•h/mL および 740 ng/mL と推定され，外国人患者よりそれぞれ 43%と 38%高かった。

Table 7. Simulations of Steady-State Exposure for 200 mg QD by Race Category

Race Group	Body weight (kg)	C_{max} (ng/mL)	C_{max} Ratio	AUC (ng•hr/mL)	AUC Ratio
Japanese	67.8	1581	1.37	8275	1.43
Non-Japanese Asian	66	1602	1.39	8371	1.44
Other	71.6	1538	1.33	8071	1.39
Western (White, Black, unknown)	76	1153	1	5795	1

Source: M5.3.3.5.1 PMAR-962 Table A9.1
All scenarios are based on population typical individuals given the Phase 3 100 mg tablet formulation, no DDI effects present, all AD males, with weights based on the median value for their respective race category in the analysis population. Ratios are referenced to the exposures predicted for a Western adult.

Figure 4. Evaluation of Race on Steady-State Exposure for All Individuals



Source：M5.3.3.5.1 PMAR-962 Figure A9.1.
Red circles represent the distribution of 200 mg QD steady-state AUC (top) and C_{max} (bottom) based on the empirical Bayes estimates for all subjects in the analysis population (irrespective of what dose they actually received), and blue box-and-whisker plots depicted newly simulated individuals (n = 200) based on the final population PK model.

健康成人（3.3.4.1 項）および AD 患者（3.3.4.2 項）での PK の比較から，日本人と外国人におけるアブロシチニブの PK に臨床的に意味ある差はないと考えた。

3.4. 外因性要因の影響

3.4.1. アブロシチニブの PK に対する併用薬の影響

アブロシチニブは主に CYP2C19 および CYP2C9 によって代謝され，その代謝物は OAT3 の基質であり，腎排泄される。したがって，アブロシチニブおよび（または）その活性代謝物の曝露量は，CYP2C19 もしくは CYP2C9 を強く阻害／誘導する医薬品，または OAT3 トランスポーターを阻害する医薬品の影響を受ける可能性がある。

CYP2C19/CYP2C9 阻害薬との併用投与

アブロシチニブ 100 mg をフルボキサミン（強い CYP2C19 阻害薬，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）と併用投与したとき，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。アブロシチニブの活性成分の $AUC_{inf,u}$ はアブロシチニブの単独投与時と比較してそれぞれ 91%および 155%増加した。CYP2C19 および CYP2C9 が阻害されたことにより代謝物 M1，M2 および M4 の生成が減少したため，活性成分の曝露量の増加はアブロシチニブの曝露量の増加よりも小さくなった。

アブロシチニブとフルボキサミンとの DDI を評価することにより，アブロシチニブの代謝における CYP2C19 阻害の影響を推定した（活性成分の $AUC_{inf,u}$ が 91%増加）。また，アブロシチニブとフルコナゾールとの DDI を評価することにより，CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A によるアブロシチニブの代謝がほぼ完全に阻害された場合のワーストケースを推定した（活性成分の $AUC_{inf,u}$ が 155%増加）。フルコナゾールおよびフルボキサミンとの DDI 試験の結果に基づき，強い CYP2C19 阻害薬と併用投与する場合は，アブロシチニブの用量を半量に減量することが推奨される。

CYP2C19/CYP2C9 誘導薬との併用投与

P450 分子種の強い誘導薬であるリファンピシンの反復投与後にアブロシチニブ 200 mg を投与したところ，アブロシチニブの活性成分の $AUC_{inf,u}$ が約 56%減少した。これに対し，アブロシチニブの AUC_{inf} は約 88%減少した。CYP2C19 および CYP2C9 が誘導されたことにより代謝物 M1，M2 および M4 の生成が増加したため，活性代謝物の曝露量の減少はアブロシチニブで観察された曝露量の減少よりも大幅に小さくなった。

リファンピシンとの DDI 試験の結果に基づくと，アブロシチニブと CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A4 の強い誘導薬との併用投与は避けた方がよい。

OAT3 阻害薬との併用投与

アブロシチニブ 200 mg を OAT3 阻害薬であるプロベネシドと併用投与したとき，アブロシチニブの活性成分の $AUC_{inf,u}$ は約 66%増加した。この試験では，M1，M2 および M4 の AUC_{inf} に対するプロベネシドの影響（それぞれ約 77%，125%および 117%の増加）がアブロシチニブへの影響（約 28%の増加）よりも大きかった。これは，代謝物 M1，M2 および M4 は OAT3 トラン

スポーターの基質となるがアブロシチニブは基質とならないことを示した in vitro 試験の結果と一致している。

全体として，OAT3 トランスポーターによる阻害はアブロシチニブの活性成分の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。したがって，OAT3 阻害薬と併用投与する場合は，アブロシチニブの標準的な推奨用量を変更する必要はない。

3.4.2. 併用薬の PK に対するアブロシチニブの影響

In vitro 試験において，アブロシチニブ，M1，M2 および M4 は主要な P450 分子種に対して可逆的な阻害作用を示さなかったが，CYP3A，CYP2C19 または CYP2D6 に対して弱い TDI 作用を示した（2.1.4 項）。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。アブロシチニブおよびその代謝物は UGT（UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 および UGT2B7）を阻害しなかった（2.1.4.5 項）。

アブロシチニブ 200 mg を単回投与または QD 反復投与したとき，ミダゾラムの曝露量への影響は認められなかったことから，CYP3A4/5 に対する臨床的に意味ある阻害または誘導作用はないことが確認された。

In vitro 試験において，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（2.1.4.6 項）。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，BCRP，OAT3，OCT1，MATE1，MATE2K および P-gp に対して様々な効力で阻害作用を示した。

アブロシチニブを BCRP および OAT3 の基質であるロスバスタチンと併用投与したとき，ロスバスタチンの PK への影響は認められず，アブロシチニブは BCRP および OAT3 に対する阻害作用を示さなかった。アブロシチニブを MATE1/2K の基質であるメトホルミンと併用投与したとき，メトホルミンまたは NMN（MATE1/2K トランスポーターの内因性バイオマーカー）の曝露量への影響は認められず，アブロシチニブは MATE1/2K に対して阻害作用はなかった。アブロシチニブ 200 mg の単回投与と P-gp の基質であるダビガトランと併用投与したとき，ダビガトランの AUC_{inf} および C_{max} はダビガトラン 75 mg の単独単回投与時に比べてそれぞれ約 53%および 40%増加し，アブロシチニブは P-gp に対し，弱い阻害作用があった。アブロシチニブ 200 mg を QD 反復投与したとき，経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg およびレボノルゲストレル 150 µg）の PK への影響は認められなかった。

3.4.3. 食事の影響

アブロシチニブの市販予定錠 200 mg を高脂肪食とともに単回投与したとき，アブロシチニブの AUC_{inf} および C_{max} は空腹時投与と比較してそれぞれ約 26%および 29%増加した（B7451032 試験）。これら市販予定 200 mg 錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響は，臨床的に意味のある影響ではないと考えることから，アブロシチニブ錠は食事の有無にかかわらず投与することができる。詳細は M2.7.1 を参照する。

3.5. 母集団薬物動態解析

アブロシチニブの PPK 解析は，健康被験者を対象とした 7 試験（B7451001，B7451004，B7451017，B7451019，B7451020，B7451027 および B7451043 試験）ならびに患者を対象とした 4 試験（中等症から重症の乾癬患者を対象とした B7451005 試験，および中等症から重症の AD 患者を対象とした B7451006，B7451012 および B7451013 試験）で得られた PK データを用いて実施した。解析対象集団の内訳は，健康被験者 165 例，乾癬患者 45 例および AD 患者 769 例であった（M5.3.3.5.1 PMAR-962 Tables 1 および 4）。

アブロシチニブの PK は，0 次および 1 次の並列した吸収過程，時間依存的 F，ならびに時間および用量依存的 CL を含む 2 コンパートメントモデルにより適切に記述された。このモデルでは，混合誤差（比例誤差＋付加誤差）モデルを残差変動モデルとして組み込んだ。最終モデルでは，F を 0.5977［ADME 試験（B7451008 試験）で推測した絶対的バイオアベイラビリティ］に固定し，共変量の影響を検討するために F を 0 と 1 の間に収めるようにロジット変換した。1 次吸収速度定数は 4.01/h，0 次吸収速度は 75.3 mg/h と推定された。第 3 相試験用錠の場合，1 次吸収過程による吸収量の最大値は 121 mg と推定された。CL は時間および用量の増加に伴って低下した。200 mg QD を投与したときの初期 CL は 22 L/h と推定され，定常状態における CL の最大低下率は 18.6%であった。中心コンパートメントの分布容積（V_c）は 87.8 L，末梢コンパートメントの分布容積（V_p）は 8.25 L，コンパートメント間クリアランス（Q）は 1.16 L/h と推定された。個体間変動（IIV）は，に基づき，非対角要素を含む完全な共分散構造を用いて推定した（%CV：CL で 57.7%，V_c で 41.4%）。IIV パラメータ間の相関係数は 0.326 であった。CL，Q，V_c および V_p に対する体重の影響は，アロメトリックスケーリング（70 kg を基準体重として）により評価した。

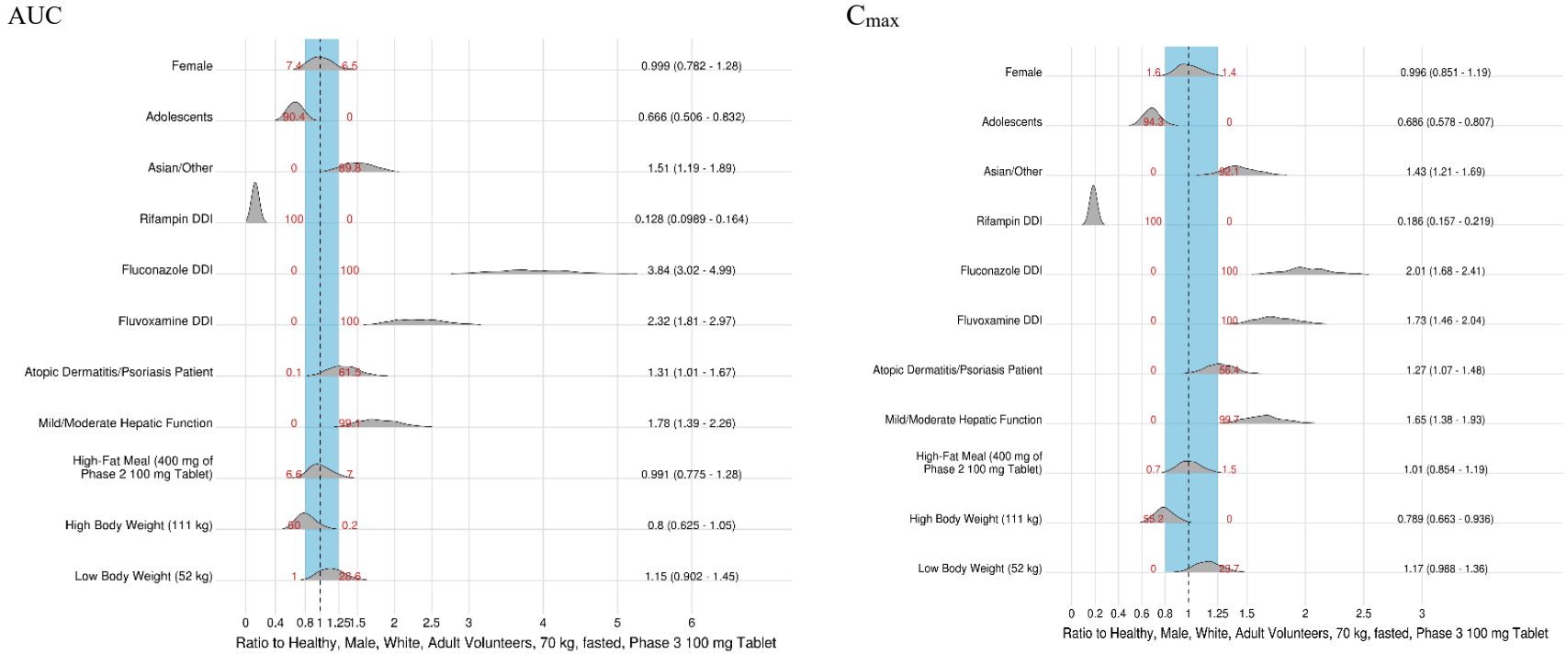
アブロシチニブの PPK モデルでは種々の共変量を CL および V_c 検討し，F，CL，1 次吸収過程による吸収量および 1 次吸収過程の吸収遅延に共変量を追加した。アブロシチニブの CL は，リファンピシンとの併用投与で上昇し（26.4%），フルコナゾールおよびフルボキサミンとの併用投与で低下した（それぞれ 54.1%および 23.4%）。F は，リファンピシンとの併用投与，年齢（青少年被験者），用量（800 mg），初期第 1/2 相試験用 10 mg および 50 mg 錠ならびに第 3 相試験用 100 mg 錠の投与によって有意に低下したが，フルコナゾールまたはフルボキサミンとの併用投与，反復投与，人種（アジア人／その他），疾患状態（AD/乾癬を有する患者），軽度および中等度の肝機能障害，ならびに性別（女性被験者）によって上昇した。吸収過程における一次吸収過程の割合は，懸濁剤で高く，10 mg および 50 mg の初期第 1/2 相試験用錠では減少し，高脂肪食摂取では 0 次吸収過程のみとなった。1 次吸収過程の吸収遅延は，錠剤で認められた。

PPK 最終モデルから得られたパラメータ推定値を M5.3.3.5.1 PMAR-962 Table 12 に示している。最終モデルは，併用薬の影響または各内因性要因の条件下で，AD 患者におけるアブロシチニブの定常状態時の曝露量を予測することができる。

モデルの予測能は，visual predictive check および標準的なモデル診断プロットを用いて評価した。全体として，PPK 最終モデルにより，実測値が十分に説明された。PPK 最終モデルより，各部分集団における PK（内因性および外因性要因の評価）（Figure 5），ならびに用量比例性を評価するための AUC および C_{max} をシミュレートした。用量の増加に伴う曝露量の増加には，

C_{max} では 3～400 mg，AUC では 100～800 mg の範囲内で比例性が認められた（M5.3.3.5.1 PMAR-962 Figures 5 および 6）。

Figure 5. Summary of Covariate Effects on AUC and C_{max} of Abrocitinib



Source: M5.3.3.5.1 PMAR-962 Figures 3 and 4.

The effect of each covariate on the AUC (left panel) and C_{max} (right panel) was evaluated using a simulation of concentration-time profiles for 1000 trials of 30 randomly drawn individuals administered 200 mg QD using the final model and summarized by 24-hour AUC and C_{max} at steady state. The geometric mean ratios of the 24-hour AUC and C_{max} compared to the reference scenario (healthy, white, adult, male individuals with weight 70 kg, fasted, 100-mg Phase 3 tablet) were calculated for each trial. The gray density distributions represent the geometric mean ratios across all trials; red numbers are the proportion of trials with ratios <0.8 (left) or >1.25 (right). Black numbers on the right y-axis are the median (5^{th} and 95^{th} percentiles) of ratios for the covariate scenario. The blue shaded region is the range of geometric mean ratios from 0.8 to 1.25, and the black vertical dashed line is a geometric mean ratio of 1. Reference low and high body weights are the 5^{th} and 95^{th} percentiles of the analysis population.

3.5.1. 母集団薬物動態による内因性要因の評価

内因性因子の影響は，体重 70 kg の白人健康成人男性被験者に空腹時に第 3 相試験用 100 mg 錠 200 mg を QD 投与後の定常状態時の曝露量と比較して定量的に評価した。内因性要因のうち，疾患状態（AD または乾癬），アジア人被験者，青少年被験者および体重が重要な因子であった（Figure 5）。高脂肪食後投与（空腹時投与との比較）および女性は C_{max} または AUC に有意な影響を及ぼさなかった。臨床開発中に投与した用量および製剤間の相対的 BA は，最終モデルを用いて評価した。

3.5.1.1. 疾患状態（アトピー性皮膚炎）

AD 患者では，健康被験者と比較して定常状態における C_{max} が 27%上昇し，AUC は 31%増加した。疾患が患者での吸収率またはバイオアベイラビリティの増加をもたらすと仮定して，この要因をモデルの F に組み込んだ。感染症および炎症性疾患の状態は，薬物トランスポーターならびに薬物代謝酵素（P450 など）の活性および発現量を変化させることが知られている。

3.5.1.2. 性別

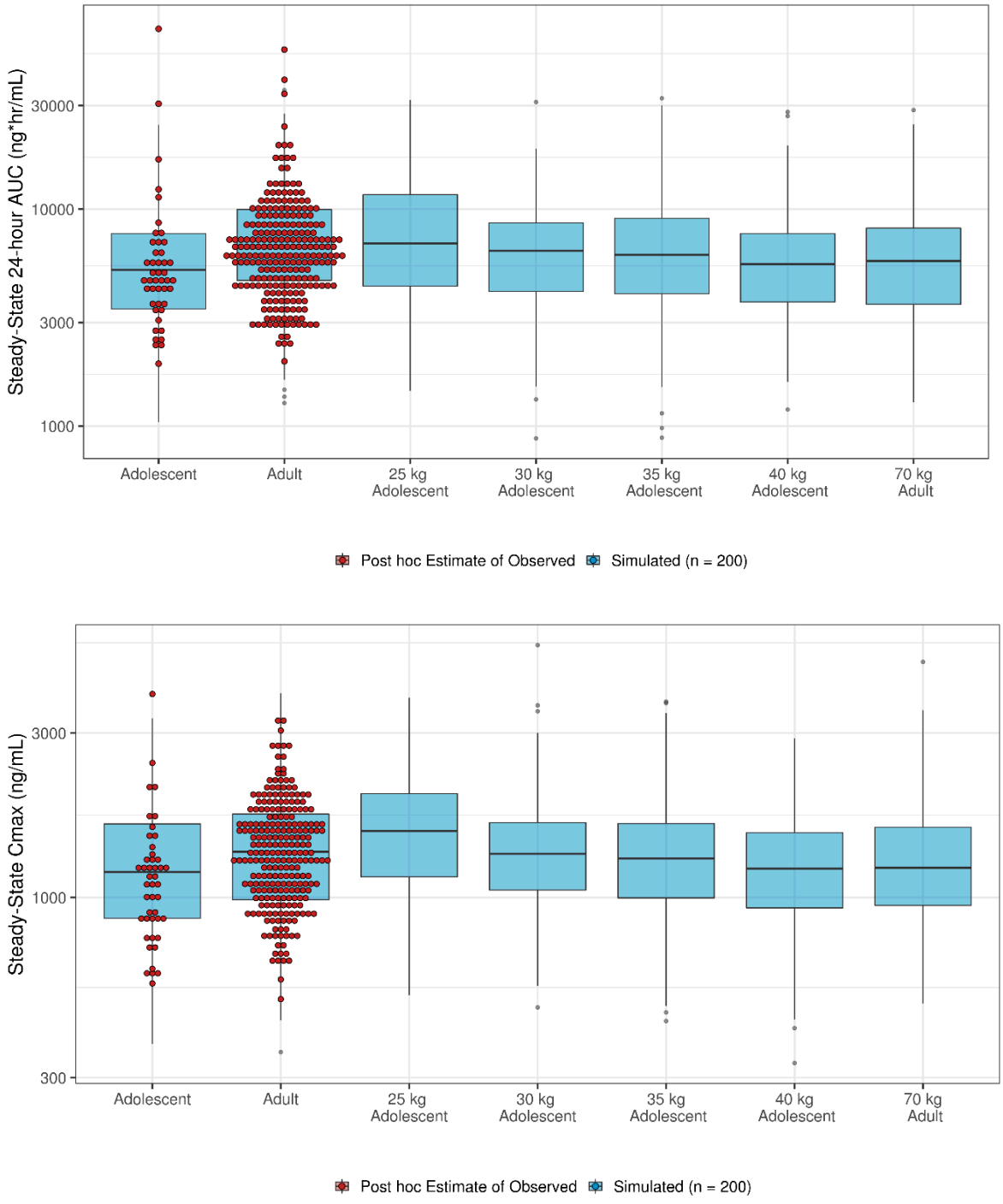
性別（女性）は，F に影響を及ぼすことが示された（女性被験者では男性被験者より F が高い）。アロメトリックスケーリングにより体重に起因する差が説明されたが，性別によってはまだ説明のつかない違いがあった。この違いは，F に対する性別の相加効果により十分に説明できることが明らかとなった。しかし，モデルからのシミュレーションでは，性別に基づく曝露量の差は認められず，典型的な女性被験者と典型的な男性被験者の曝露量の比の点推定値は，AUC および C_{max} のいずれについてもほぼ 1 であった。

3.5.1.3. 年齢

年齢の影響は，複数の方法を用いて評価した。年齢による曝露量の差は，被験者を 2 値変数の共変量〔青少年被験者（18 歳未満）または成人被験者（18 歳以上）〕としたときに最もよく説明された。解析対象集団の青少年被験者は，全例が AD 患者を対象とした第 3 相試験の被験者であった。体重の差を考慮したにもかかわらず，青少年被験者では概して同じ体重の成人被験者に比べて曝露量が低値であった（定常状態時の C_{max} が 31%低下，AUC が 33%減少）。曝露量の減少は，F の減少として最もよく説明された。しかし，青少年被験者における曝露量の分布は成人被験者の分布内であり，両集団の PK に大きな差はないと考えた（Figure 6）。

年齢（12～84 歳）を連続変数の共変量として評価したところ，基本モデルおよび青少年被験者が共変量として含まれた最終モデルの診断プロット（Figure 7）のいずれにおいても，年齢と CL または V_c との関連性は低く，年齢がアブロシチニブの PK に影響を及ぼす傾向はみられなかった。したがって高齢者において，アブロシチニブの曝露量が増加するなど臨床的に意味ある影響はないと考えた。

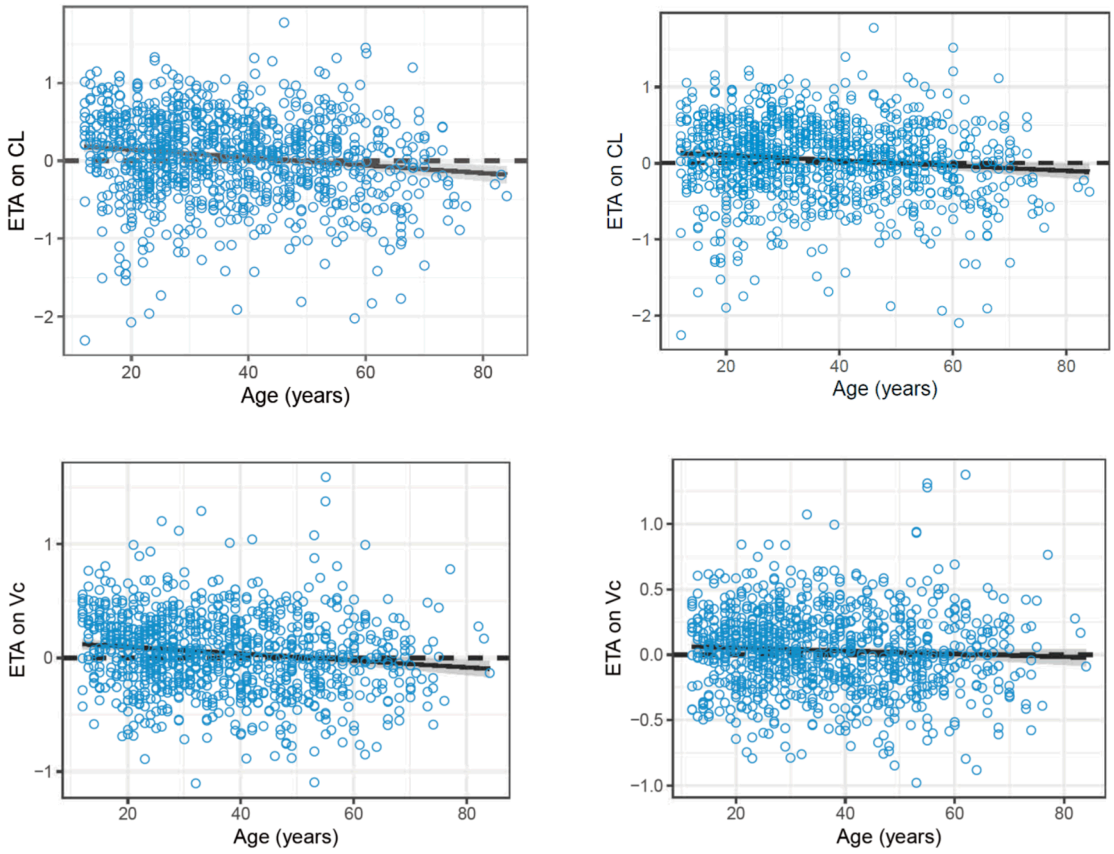
Figure 6. Weight-Based Simulations of Steady-State Exposure for 200 mg QD



Source：M5.3.3.5.1 PMAR-962 Figure A9.4.
Red circles represent the empirical Bayes estimates of steady-state AUC (top) and C_{max} (bottom) for B7451012 and B7451013 subjects who received 200 mg of abrocitinib, and blue box-and-whisker plots depicted new simulated populations (n = 200) based on the final population PK model with representative weights observed in B7451012 and B7451013 (adolescent and adult categories), test weights (25, 30, 35, or 40 kg) or reference weight (70 kg).

Figure 7. Diagnostic Plots for Abrocitinib Population PK Analysis

Structural model　　Final model



Source: M5.3.3.5.1 PMAR-962 Figure A5.2 and Figure A5.4

3.5.1.4. 体重

体重は，アロメトリックスケーリングに基づいて構造モデルに組み込んだ。低体重（52 kg，解析対象集団の5パーセンタイル値）の被験者では，70 kgの被験者と比較してC_{max}およびAUCが約16%増加した。高体重被験者（111 kg，解析対象集団の95パーセンタイル値）では，70 kgの被験者と比較してC_{max}およびAUCが約21%減少した。なお，200 mg QDをAD患者に反復投与したとき，体重70 kgの患者と比べ，体重25 kg患者におけるAUCおよびC_{max}はそれぞれ14%および27%増加すると予測され，体重は臨床的に意味ある影響を及ぼさないと考えた（Figure 6）。

3.5.1.5. 人種

Fに対するアジア人（日本人を含む）の影響は，モデルに組み込んだ曝露量の個体間変動を説明するために最も重要な要因であった。アジア人被験者ではFが上昇するため，体重が同じ白人および黒人被験者と比較して定常状態におけるC_{max}が43%，AUCが51%増加することが示された。日本人および外国人のPKの比較を3.3.4項参照のこと。

3.6. 曝露－反応解析

有効性の主要評価項目（IGA および EASI スコア）と曝露量の関係，安全性（血小板数減少）および QTc 間隔への影響とアブロシチニブの濃度との関係について，曝露－反応解析を実施した。

3.6.1. 有効性に関する曝露－反応解析

単剤投与試験（B7451006，B7451012，B7451013 および B7451014 試験）におけるアブロシチニブの C_{avg} と有効性（IGA および EASI）の関係を明らかにするため，経時的な曝露－反応モデルを構築した。IGA のスコアがベースラインから 2 点以上改善し，かつ 0（消失）または 1（ほとんど消失）に分類された患者をレスポンダーとみなすこととした。有効性試験では，選択基準としてベースライン時の IGA スコアが 3（中度）または 4（重度）であった。EASI のレスポンダーは，第 12 週のスコアがベースラインから 75%以上の改善とした。B7451006 試験における EASI スコアの選択基準は 12 以上であったが，B7451012 試験，B7451013 試験および B7451014 試験では最低 16 とした。

3.6.1.1. IGA に関する解析

IGA について経時的な混合効果ロジスティック回帰モデルを当てはめた。IGA 改善達成率は，薬物効果（E_{max} モデル）とプラセボ効果を含めたモデルで表した。治療効果の発現については指数関数を用いて説明した。達成率のロジットには，切片，プラセボ効果と薬物効果，ならびに被験者間変動を説明するランダム効果を含んだ。モデル解析の結果，薬物効果の EC_{50} の推定値は 403 ng/mL であった。PPK 最終モデルより，典型的な被験者に 100 mg QD および 200 mg QD を 12 週間投与後の C_{avg} はそれぞれ 104 ng/mL および 246 ng/mL と推定され，概して曝露－反応曲線の線形（または比例）範囲内であった。このモデルにより，試験終了時の実測データおよび IGA 改善達成率を正確に特徴付けた。このモデルには，ベースライン時の IGA，性別，年齢およびアジア人を共変量として含めた。

100 mg QD，200 mg QD および非盲検下で 200 mg QD を投与したとき，有効性に有意な改善が認められ，平均曝露量が高ければ投与 12 週後の IGA 改善達成率も高かった。100 mg QD および 200 mg QD の両方の用法・用量で，臨床的に意味のある IGA 改善達成率が認められた。非盲検試験では，盲検試験での同用量と比較して改善達成率が有意に高かった。

このモデルより，アジア人での E_{max} 値が低いと推定された。しかし，アジア人被験者の曝露量は概して白人被験者の曝露量よりも高く，その後のシミュレーションでは IGA 改善率に臨床的に意味のある差は認められなかった。青少年被験者では改善達成率が成人被験者よりも低く，これは青少年被験者で認められた低い曝露量が主な原因であった。

治療効果の発現に関しては，女性被験者でより早期に観察された（最大の効果の 50%が得られるまでの期間は，男性被験者の 12.6 日に対して 10.6 日）。E_{max} には性差は認められなかった。女性被験者は概して男性被験者より小柄であったことから（65.5 kg 対 76.8 kg），典型的な 70 kg の女性および 80 kg の男性被験者についてシミュレーションを実施したところ，200 mg QD を投与したときの改善達成率はそれぞれ 50.8%および 44.5%であった。この結果は，B7451012 試験および B7451013 試験で女性被験者における改善達成率がわずかに高値であったことと一致している。

ベースライン時に重症の AD を有していた被験者では，IGA 改善を達成した被験者の割合が，ベースライン時に中等症の AD を有していた被験者よりもわずかに低値であった。改善の判定基準はベースライン時の疾患重症度を考慮していないため，重症 AD 患者では中等症 AD 患者よりも改善達成率が低いと予想された。シミュレーションの結果より，中等症または重症の AD を有する被験者の改善達成率は，100 mg および 200 mg のいずれの用量においてもプラセボ群と比較して意味のある，かつ有意な向上が示された。

Table 8 に示すように，このモデルを用いて典型的な被験者（白人，男性，30 歳，体重 80 kg，ベースライン IGA スコア 3 の中等症の AD 被験者）および複数の部分集団における IGA 改善達成率を予測した。低体重，青少年，女性またはアジア人のうちのいずれかの共変量を有する典型的な被験者における有効性を予測したところ，部分集団全体を通じて臨床的に意味のある差は認められなかった。なお，日本人の例数は限定的であったものの（全集団の 2%），シミュレーションの結果はアジア人（全集団の 18%）における結果と同様であった。

Table 8. Predicted Probability of an IGA Response at Week 12 by Subgroup

Subgroup	Placebo	100 mg QD	200 mg QD	200 mg QD (Open Label)
Reference	15.3	31.4	46.8	70.6
Adolescent	14.1	30.6	44.5	69.2
Asian	14.2	37.0	53.3	76.3
Asian (female)	15.1	37.2	52.8	76.4
Japanese	15.0	35.5	53.5	76.3
White (female)	14.7	35.4	50.8	74.5
Severe AD at baseline	7.4	16.9	30.6	49.0
Low weight (40 kg)	15.7	35.7	52.7	76.1

Source: M5.3.4.2.2 PMAR-969 Table 16.
The reference subject was a white, male, 30-year-old patient weighing 80 kg with moderate disease (IGA score of 3) at baseline. The subgroups differed from the reference subject such that an adolescent was aged 12 years and weighed 40 kg; the Asian male subject weighed 70 kg, the Asian female subject weighed 60 kg, the white female subject weighed 70 kg, and the subject with severe AD had an IGA score of 4 at baseline.

3.6.1.2. EASI に関する解析

アブロシチニブの C_{avg} と EASI スコアとの曝露－反応関係を明らかにするため，ゼロ過剰なベータ回帰モデルを構築した。このモデルでは，EASI スコアの経時的変化を特徴付けるため，効果改善の過程に促進効果を含む間接反応モデルを用いた。促進効果には，薬物効果（C_{avg} の E_{max} モデル）および全被験者で同じと仮定したプラセボ効果の両方を含めた。モデル解析の結果，薬物効果の EC_{50} は 312 ng/mL と推定された。PPK 最終モデルより，典型的な被験者に 100 mg および 200 mg QD を 12 週間投与後の C_{avg} はそれぞれ 104 ng/mL および 246 ng/mL と推定され，概して曝露－反応曲線の線形（または比例）範囲内であった。このモデルでは，投与中の被験者における急激なスコアの低下を含め，EASI スコアの経時推移を適切に特徴づけることができた。加えて，全用量での EASI-75 および EASI-90 の達成率が正確に予測された。

典型的な被験者（白人，男性，30 歳，体重 80 kg，ベースライン EASI スコア 26 の中等症の AD 被験者）における EASI スコアのベースラインからの変化率の平均値は，100 mg 群および 200 mg 群でそれぞれ 62.2%および 73.3%と予測した。典型的な被験者および各種部分集団にプ

ラセボ，100 mg QD および 200 mg QD を投与後の EASI-75 および EAS-95 のシミュレーション結果を Table 9 にまとめた。シミュレーションの結果，200 mg の用量を 12 週間投与後の EASI-75 の達成率は，ほぼすべての部分集団において，およそ 60%以上であった。すべての部分集団で，100 mg および 200 mg の QD 用量（非盲検投与も含む）において，予測されるベースラインからの変化率ならびに予測される EASI-75 および EASI-90 の達成率の双方に有意なかつ意味のある改善が認められた。非盲検投与時には，二重盲検投与時に比べて改善達成率が上昇した。

Table 9. Simulated EASI Response Rates

	Placebo		100 mg QD		200 mg QD		200 mg QD (Open Label)	
EASI %	**75**	**90**	**75**	**90**	**75**	**90**	**75**	**90**
Reference	5.5	0.69	38.6	15.4	55.9	29.4	68.9	44.1
Adolescent	5.5	0.63	30.4	10.1	46.6	20.8	60.0	33.5
Female (white)	5.6	0.86	46.8	22.6	65.0	39.4	77.7	55.1
Female (Asian)	5.9	0.78	46.2	21.6	63.5	37.9	75.9	53.8
Asian	5.2	0.70	44.7	19.8	61.2	34.8	73.7	50.1
Low weight	5.6	0.57	35.4	13.5	53.0	26.9	65.6	39.8
Low BEASI (16)	7.3	2.2	43.8	22.7	60.7	37.7	74.2	52.9
High BEASI (55)	2.8	0.15	34.8	11.7	51.5	23.9	65.4	36.3

Source: M5.3.4.2.2 PMAR-969 Table 23.

The reference subject was a white, male, 30-year-old patient weighing 80 kg with moderate disease (baseline EASI of 26) at baseline. The subgroups differed from the reference subject such that an adolescent aged 12 years and weighed 40 kg; the Asian male subject weighed 70 kg, the Asian female subject weighed 60 kg, the white female subject weighed 70 kg, and the low (16) and high (55) EASI score at baseline.

最大効果の 50%が得られるまでの期間は，100 mg QD および 200 mg QD の用量でそれぞれ 15.5 日および 11.5 日であった。治療に対する反応は速やかで，意味のある改善であった。

臨床試験では，青少年被験者における EASI-75 を達成した被験者の割合がわずかに低かったが，改善までの時間には成人と青少年で差は認められなかった。青少年のシミュレーションでは，100 mg QD および 200 mg QD の用量で EASI-75 を達成している被験者の割合はそれぞれ 30.4%および 46.6%と推定された。これらの割合は成人よりも低いが，いずれの用量においてもプラセボをはるかに上回っていた。

女性被験者では EASI-75 を達成した被験者の割合がわずかに高い傾向がみられ，100 mg QD および 200 mg QD の用量で EASI-75 を達成している被験者の割合は典型的男性被験者ではそれぞれ 38.6%および 55.9%であったのに比べ，典型的な女性被験者ではそれぞれ 46.8%および 65.0%であった。この差は主に女性被験者の曝露量が高かったことによるものであった。ただし，女性では平均して体重が低いことに起因する EC_{50} のわずかな上昇により一部は相殺されている。

低体重の被験者，疾患の重症度が低いまたは高い被験者（ベースラインの EASI スコアが 16 および 55），ならびに人種について有効性を評価したシミュレーションでは，臨床的に意味のある有効性の差は認められなかった（Table 9 を参照）。

3.6.2. 安全性に関する曝露－反応解析

3.6.2.1. アブロシチニブと QT/QTc 間隔との関係

アブロシチニブまたはその活性代謝物（M1 および M2）の in vitro 安全性薬理試験のデータからは，臨床治療濃度においては，QT 延長のリスク評価で一般的に最も重要と考えられる主要な心臓イオンチャネル（hERG，Nav1.5，Cav1.2 など）に対して重大な影響を及ぼさないと考えられた（M2.6.2 および M2.6.6 を参照）。これらのイオンチャネルの評価は，ICH S7A/B ガイドラインの要件を満たしている。また，サルを用いて実施した in vivo 心血管系安全性薬理試験では，QTc 延長などの QT 間隔への影響は認められなかった（M2.6.2 を参照）。

アブロシチニブおよびその代謝物の PK プロファイルから，代謝物の PK は生成速度により制限されることが示唆される（3.1.3 項）。また，アブロシチニブ濃度－QTc モデルでは，ヒステリシス現象は認められなかった。したがって，代謝物の濃度がアブロシチニブとは異なる濃度－反応関係を示すことはないと考えられ，代謝物を濃度－QTc モデルで評価する必要はないと判断した。

治療濃度を上回るアブロシチニブ C_{max} の算出

アブロシチニブの治療濃度を上回る C_{max} をフルコナゾール（強い CYP2C19，中等度の CYP2C9 および CYP3A4 の阻害薬）との DDI 試験（B7451017 試験）の結果に基づき算出した。フルコナゾールは CYP2C19，CYP2C9 および CYP3A によるアブロシチニブの代謝をほぼ完全に阻害すると考える。B7451017 試験では，健康成人を対象にアブロシチニブ（100 mg 単回投与）をフルコナゾールと併用投与したときの C_{max}（幾何平均値）は 998.5 ng/mL で，単独投与時の C_{max} の 1.92 倍であった（2.2.3.1 項）。フルコナゾールと併用投与したときのアブロシチニブの $t_{½}$は 6.1 時間であったことから，反復投与時の累積係数は 1.07 と算出された。アブロシチニブの PK は 400 mg までおおむね用量に比例して増加するため，アブロシチニブ 200 mg の QD 反復投与がフルコナゾールと併用投与したときの C_{max} は 2137（998.5×2×1.07）ng/mL と推定される。予備的な PPK 解析の結果から，AD 患者における C_{max} は健康被験者の約 1.29 倍と推定されたことから，AD 患者における最高用量の 200 mg を QD 反復投与したときの治療濃度を上回る C_{max} は 2757 ng/mL と推定される。

治療濃度を上回る C_{max} 値は，その後，第 3 相試験の PK データを含んだ PPK 最終モデルに基づき再推定した（M5.3.3.5.1 PMAR-962 Table 13）。アブロシチニブ 200 mg を QD 反復投与したときの定常状態における治療用量での母集団平均 C_{max} は，健康成人被験者で 886 ng/mL，AD 患者で 1123 ng/mL と推定された。フルコナゾールとの DDI 試験で C_{max} が 1.92 倍上昇したことから，臨床上考えられる最大 C_{max} は，健康被験者で 1701（886×1.92）ng/mL，AD 患者では 2156（1123×1.92）ng/mL であった。

治療濃度を上回る C_{max} の QTc 間隔または心拍数への影響

アブロシチニブ濃度と QTc 間隔または心拍数との関係を事前に規定した線形混合効果モデルを用いて記述した。この解析に基づくと，アブロシチニブ 600 mg を単回投与後，アブロシチニブ濃度の上昇に伴い，QTc 間隔が延長し心拍数が増加した。

濃度－QTc モデリングにより，上記で算出されたアブロシチニブの治療濃度を上回る C_{max} 値（当初の推定値および更新後の推定値）を用い，ΔΔQTcF の平均値（90% CI）を推定した（Table 10）。推定された 90% CI の上限値が規制上の閾値である 10 msec を下回り，臨床的に問題となる QTc 間隔への影響はないことが示された。ΔΔQTcF の 90% CI の上限が 10 msec を超える最低濃度は 2898 ng/mL と算出された。また，濃度－心拍数モデリングにより，心拍数の変化にはアブロシチニブによる臨床的に問題となる影響はないことが確認された（Table 10）。

Table 10. Model-predicted mean ΔΔQTcF and ΔΔHR along with the associated 90% CIs across specific concentrations of interest

	Population	Concentration (ng/mL)	Mean ΔΔQTcF (90% CI) (ms)	Mean ΔΔHR (90% CI) (bpm)
Predictions at updated Supratherapeutic C_{max}	HV	1701	4.8 (3.63, 5.98)	5.1 (4.09, 6.11)
	AD	2156	6 (4.52, 7.49)	6.51 (5.23, 7.8)
Predictions at previous Supratherapeutic C_{max}	HV	2137	5.95 (4.48, 7.43)	6.45 (5.18, 7.73)
	AD	2757	7.59 (5.66, 9.52)	8.38 (6.71, 10.06)

Source M5.3.4.1.2 PMAR-913 Addendum Table 2.

3.6.2.2. アブロシチニブの薬物動態と血小板数の関係

第 2 相試験 2 試験（B7451005 および B7451006 試験）および第 3 相試験 3 試験（B7451012, B7451013 および B7451014 試験）で得られた血小板数実測値を用い，血小板の曝露－反応解析を行った（M5.3.4.2.1 PMAR-963）。

アブロシチニブ投与後の血小板実測値の経時推移は，新生血小板の増殖，その産生に対するアブロシチニブの影響，循環血中に観察可能な血小板に至るまでの成熟過程，ならびに新たに増殖する血小板に対する循環血中の血小板のフィードバック機序を定量化するセミメカニスティックモデルによって適切に説明することができた。血小板数の減少は一過性であり，平均として，アブロシチニブ 200 mg QD を継続投与 24 日後（中央値）に最低値（ベースラインから 26.5%減少）を示し，その後血小板数が回復した，12 週後ベースラインからの減少は 15.8%であった（10.7%回復）。

解析対象集団の典型的な被験者（白人，30 歳，体重 70 kg の AD を有する男性，ベースライン時の血小板数は 27 万/μL）にアブロシチニブを 12 週間 QD 投与したとき，100 mg および 200 mg 群の血小板数のベースラインからの減少はそれぞれ 13.7%および 15.8%と予測された（Table 11 を参照）。100 mg および 200 mg 投与時のグレード 1 の血小板減少症の発現率はナディア期にそれぞれ 7.0%および 8.5%，12 週後にはそれぞれ 0.8%および 0.2%であった。典型的な被験者にこれより高いグレード（グレード 2 および 3 以上）の血小板減少症が発現する確率は約 0%であった。

ベースライン時の白血球数低値，男性，高齢，ベースライン時のヘマトクリット高値，および疾患の種類（乾癬）はすべて，ベースライン時の血小板数低値の有意な予測因子であった。ベースライン時の血小板数が低値を示す被験者（17 万/μL および 22 万/μL）では，200 mg QD 投与時，12 週後における血小板数の減少率が上昇し（それぞれ 26.2%および 21.2%），ナディア期にグレード 1（それぞれ 76.2%および 53.4%）およびグレード 2（それぞれ 16.3%および 0.5%）の血小板減少症が発現する確率が増加することが示された。グレード 3 以上の血小板減

少症が発現する確率は 3%未満であった。200 mg QD を投与したとき，ベースライン時の血小板数が低値であるほどナディア期における血小板数のベースラインからの変化率が上昇するが（ベースライン時の血小板数が 170,000/μL および 270,000/μL の場合，それぞれ 41.2%および 26.5%低下），ベースラインからの変化の絶対値は同程度である（Table 11）。

Table 11. Probability of Thrombocytopenia Grades and Magnitude of Change at the Nadir and Week 12

	100 mg QD			200 mg QD		
Baseline platelets	170 × 10^3/μL	220 × 10^3/μL	270 × 10^3/μL	170 × 10^3/μL	220 × 10^3/μL	270 × 10^3/μL
Nadir						
CFB (×10^3/μL)[a]	-63.9 (109.4, -12.0)	-65.4 (-117.5, -8.9)	-66.0 (-124.3, -2.1)	-70.1 (-114.0, -21.9)	-73.4 (-122.0, -13.8)	-71.5 (-129.9, -7.2)
CFB (%)[a]	-37.6 (-64.3, -7.1)	-29.7 (-53.4, -4.1)	-24.4 (-46.0, -0.8)	-41.2 (-67.0, -12.9)	-33.4 (-55.5, -6.3)	-26.5 (-48.1, -2.7)
Grade 1 (%)	80.5	42.8	7.0	76.2	53.4	8.5
Grade 2 (%)	9.7	0.7	0	16.3	0.5	0.1
Grade ≥3 (%)	1.9	0	0	3.0	0	0
Week 12						
CFB (×10^3/μL) [a]	-38.8 (-78.3, 6.4)	-38.2 (-87.5, 16.5)	-37.0 (-94.9, 25.3)	-44.5 (-82.5, -2.0)	-46.6 (-92.0, 5.9)	-42.6 (-94.8, 15.0)
CFB (%)[a]	-22.9 (-46.1, 3.8)	-17.3 (-39.8, 7.5)	-13.7 (-35.2, 9.4)	-26.2 (-48.5, -1.2)	-21.2 (-41.8, 2.7)	-15.8 (-35.1, 5.6)
Grade 1 (%)	75.6	14.1	0.8	81.7	20.7	0.2
Grade 2 (%)	0.8	0	0	1.6	0	0
Grade ≥3 (%)	0.1	0	0	0.2	0	0
Duration (days) in thrombocytopenia [a, b]						
Grade 1	74.3 (23.9, 76.0)	0 (0, 33.9)	0 (0, 0)	74.7 (64.5, 76.1)	9.2 (0, 60.7)	0 (0, 0)
Grade 2	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 7.6)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Grade ≥3	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)

Source: M5.3.4.2.1 PMAR-963 Tables 12 (100 mg) and 13 (200 mg).

Thrombocytopenia grades follow the NCI CTCAE V5.0 definitions: Grade 1 (75-150 × 10^3/μL), Grade 2 (50-75 ×10^3/μL), and Grade ≥3 (<50 × 10^3/μL).

a. Median and 95% PI based on 1000 simulations of a typical individual (white, 30-year-old, male patient with AD with a weight of 70 kg).

b. Estimated from the model using the individual post hoc estimates.

3.7. 推奨用量

第 3 相試験で，アブロシチニブの 100 mg QD および 200 mg QD のいずれの投与方法も安全かつ有効であることが示された。中等症から重症の AD を有する 12 歳以上の患者の治療に対するアブロシチニブの推奨用量は，100 mg QD または 200 mg QD である。この用法・用量について，有効性については EASI および IGA を評価項目とした曝露－反応解析，安全性については血小板数の曝露－反応解析の結果により裏付けられている。

外因性要因および内因性要因を検討した試験の結果に基づき，以下の推奨用量を提案する。

- アブロシチニブは食事に関係なく投与することができる
- CYP2C19 の強い阻害薬（フルボキサミン，フルコナゾールなど）を投与されている患者に対しては，アブロシチニブの用量を半量に減量すること（適応用量が 100 mg および 200 mg である場合はそれぞれ 50 mg および 100 mg に減量する）
- 強い CYP2C19/2C9 誘導薬（リファンピシン）との併用投与は避けた方がよい
- OAT3 阻害薬と併用投与時のアブロシチニブの用量調節は不要
- 中等度（eGFR：30～60 mL/min）から重度（eGFR：30 mL/min 未満）の腎機能障害を有する患者に対しては，アブロシチニブの用量を半量に減量すること（適応用量が 100 mg および 200 mg である場合はそれぞれ 50 mg および 100 mg に減量する）
- 軽度の腎機能障害，すなわち eGFR が 60～90 mL/min の患者への用量調節は不要
- 軽度（Child-Pugh 分類 A）または中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者への用量調節は不要
- 患者の性別，年齢，体重，人種および CYP2C19/CYP2C9 遺伝子型に基づく用量調節は不要

これらの推奨用量は，外因性および内因性要因の臨床薬理試験の結果，ならびにアブロシチニブの臨床開発プログラムにおける PPK 解析および NCA メタ解析の結果によって裏付けられている。種々の外因性および内因性要因試験全体にわたるアブロシチニブおよびその活性成分の PK の結果，ならびに推奨される投与方法を Table 12 に要約する。

Table 12. The Pharmacokinetics Results of Abrocitinib and Its Active Moiety Across the Various Extrinsic and Intrinsic Factors

Comparison	Abrocitinib Ratio of adjusted geometric means (Coadministration/Alone), as Percent (90% CI)		Active Moiety Ratio of adjusted geometric means (Coadministration/Alone), as Percent (90% CI)		Dosing Recommendation
	C_{max}	AUC_{inf}	$C_{max,u}$	$AUC_{inf,u}$	
Extrinsic Factors					
Effect of high-fat meal[a]	128.89 (105.07, 158.10)	125.94 (117.04, 135.51)	Not determined	Not determined	No adjustment
Effect of fluconazole[b]	192.10 (154.15, 239.39)	482.86 (383.94, 607.26)	123.46 (107.58, 141.70)	254.86 (241.75, 268.67)	Reduce dose by half[c]
Effect of fluvoxamine[b]	184.44 (133.27, 255.24)	275.22 (238.77, 317.24)	133.08 (99.58, 177.86)	191.24 (173.81, 210.43)	Reduce dose by half[c]
Effect of rifampin[a]	20.86 (14.31, 30.41)	12.45 (9.33, 16.60)	68.91 (50.28, 94.46)	43.86 (40.94, 46.98)	Not recommended
Effect of probenecid[a]	121.38 (92.93, 158.52)	127.60 (114.97, 141.61)	130.13 (104.10, 162.65)	165.54 (152.00, 180.29)	No adjustment
Intrinsic Factors					
Moderate renal impairment vs normal function[a]	138.49 (93.74, 204.61)	182.91 (117.09, 285.71)	133.87 (102.45, 174.92)	210.20 (154.60, 285.80)	Reduce dose by half[c]
Severe renal impairment vs normal function[a]	99.11 (57.30, 171.43)	121.32 (68.32, 215.41)	129.49 (92.86, 180.57)	290.68 (217.39, 388.69)	Reduce dose by half[c]
Mild hepatic impairment vs normal function[a]	94.40 (62.96, 141.55)	133.33 (86.17, 206.28)	75.94 (57.39, 100.47)	95.74 (72.71, 126.08)	No adjustment
Moderate hepatic impairment vs normal function[a]	105.53 (70.38, 158.24)	153.99 (99.52, 238.25)	84.14 (63.59, 111.33)	114.82 (87.19, 151.20)	No adjustment

a. Abrocitinib 200 mg.
b. Abrocitinib 100 mg.
c. Recommended dose of abrocitinib is 50 or 100 mg QD when the indicated dose is 100 or 200 mg QD, respectively.

4. 特別な試験

特別な試験は実施していない。

5. 付録

Appendix 1. アブロシチニブの臨床薬理を裏付ける臨床試験の要約表

Table 13. Phase 1 and Phase 2 Studies Supporting Development of Abrocitinib for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (Participants >12 Years)

Study No. /Status	Study Design, Objectives, and Endpoints (Primary)	Treatment/Duration	Planned/Actual No. of Participants	Key Results
Phase 1				
FIH Study: Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety				
B7451001	**Design** Phase 1, within-cohort, randomized, double-blind, third-party open, placebo-controlled, single- and multiple-dose escalation, parallel-group study conducted in healthy Japanese and Western participants **Primary Objective** To determine the safety and tolerability of escalating single and multiple doses of abrocitinib administered to healthy Japanese and Western participants **Endpoints** Primary: Clinical monitoring, vital signs, 12-lead ECG, AEs, laboratory tests, physical examinations, pedometry, and 24-hour urine creatinine clearance	**SAD:** 1-day dosing, 7 days follow-up: 3, 10, 30, 100, 200, 400, and 800 mg doses **MAD:** 10-day dosing, 18 days follow-up 30, 100, 200, and 400 mg QD 100 and 200 mg BID	**Planned:** 8 per each cohort: 6 active, 2 placebo **Actual:** 79 randomized, 68 completed	Abrocitinib given at doses up to 800 mg in the SAD phase and up to 400 mg daily dose in the MAD phase was generally safe and well tolerated in both the Western and Japanese participants evaluated in this study.
Effect of Extrinsic Factors: DDIs Studies (Abrocitinib as Victim)				
B7451017	**Design** A Phase 1, open-label, randomized, fixed-sequence, parallel-cohort study conducted to estimate the effect of fluvoxamine (a strong CYP2C19 and moderate CYP3A inhibitor) or fluconazole (a strong CYP2C19 and a moderate CYP2C9 and CYP3A inhibitor) on the PK, safety, and	**In Period 1:** Single oral dose of 100 mg abrocitinib tablet **In Period 2:** •Cohort 1: Fluvoxamine (50 mg immediate release tablet) QD for 9 consecutive days; on Day 8, a single oral dose of 100 mg abrocitinib approximately	**Planned:** 24 **Actual:** 24	After the co-administration with fluvoxamine 50 mg at steady state, the AUC_{inf} and C_{max} values of abrocitinib 100 mg were approximately 2.8-fold and 1.8-fold higher, respectively, compared with a single dose of abrocitinib 100 mg. The exposures

Table 13. Phase 1 and Phase 2 Studies Supporting Development of Abrocitinib for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (Participants >12 Years)

Study No. /Status	Study Design, Objectives, and Endpoints (Primary)	Treatment/Duration	Planned/Actual No. of Participants	Key Results
	tolerability of a single dose of abrocitinib in healthy participants **Primary Objectives** •To estimate the effect of multiple doses of 200-mg QD fluconazole on the PK of a single 100-mg oral dose of abrocitinib in healthy participants •To estimate the effect of multiple doses of 50-mg fluvoxamine on the PK of a single 100-mg oral dose of abrocitinib in healthy participants **Primary Endpoint** •Plasma abrocitinib: AUC_{inf} and C_{max}	3 hours after the administration of fluvoxamine •Cohort 2: fluconazole capsule(s) QD for 7 consecutive days (400 mg on Day 1 and 200 mg on Days 2-7 in Period 2); on Day 5, single oral dose of 100 mg abrocitinib approximately 1 hour after fluconazole administration.		($AUC_{inf,u}$ and $C_{max,u}$) of the active moiety were 1.9-fold and 1.3-fold higher, respectively when abrocitinib was co-administered with fluvoxamine as compared to abrocitinib administered alone. The adjusted geometric mean for abrocitinib AUC_{inf} and C_{max} values following co-administration of fluconazole were approximately 4.8 and 1.9-fold, respectively, compared to when abrocitinib was administered alone; while the fold increase for active moiety $AUC_{inf,u}$ and $C_{max,u}$ were 2.54 fold and 1.23 fold.
B7451019	**Design** A Phase 1, open-label, fixed-sequence study conducted to estimate the effect of repeat-dose rifampin, a CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, and CYP2B6 inducer, on the PK of abrocitinib in healthy participants **Primary Objective** •To evaluate the effect of multiple rifampin oral administration on the PK of a single 200-mg oral dose of abrocitinib **Primary Endpoint**	**Period 1:** Abrocitinib 200 mg (single dose) **Period 2:** Rifampin 600 mg QD on Days 1 through 8; single dose of abrocitinib at 1 hour after rifampin Day 8 dose	**Planned:** 12 **Actual:** 12	The coadministration of multiple doses of rifampin 600 mg decreased the AUC_{inf} of abrocitinib by approximately 87.6% and decreased the C_{max} of abrocitinib by approximately 79.1% relative to a single dose of abrocitinib 200 mg given alone. The $AUC_{inf,u}$ and $C_{max,u}$ value of the active moiety decreased by 56.1% and 31.1%, respectively, when abrocitinib was co-

Table 13. Phase 1 and Phase 2 Studies Supporting Development of Abrocitinib for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (Participants >12 Years)

Study No. /Status	Study Design, Objectives, and Endpoints (Primary)	Treatment/Duration	Planned/Actual No. of Participants	Key Results
	•Plasma abrocitinib PK parameters: C_{max} and AUC_{inf}			administered with multiple doses of rifampin as compared to abrocitinib administration alone.
B7451043	**Design** Phase 1, open-label, fixed-sequence study conducted in healthy participants to assess the single- and multiple-dose PK of abrocitinib and its metabolites and the effect of repeat-dose probenecid on the single-dose PK of abrocitinib and its major metabolites **Primary Objective** The primary objective of the study was to characterize the PK of abrocitinib and its metabolites (M1, M2 and M4) after the coadministration of a single dose of abrocitinib after the multiple doses of probenecid in healthy participants. The steady-state PK profiles of abrocitinib and its metabolites (M1, M2 and M4) after the multiple doses of abrocitinib 200 mg QD were also assessed. **Primary Endpoint** Plasma PK parameters of abrocitinib, PF-06471658, PF-07055087, and PF-07054874: C_{max}, AUC_{inf}, AUC_{last}, and AUC_{τ} (or $AUC_{\tau,ss}$)	**Period A:** Abrocitinib 200 mg (single dose) **Period B:** Abrocitinib 200 mg QD for 4 days **Period C:** Probenecid 1000 mg BID for 3 days + abrocitinib 200 mg (single dose) on Day 2	**Planned:** 12 **Actual:** 12	The PK results in this study indicated that probenecid increased the overall exposure (AUC_{inf}) of abrocitinib by 28% and increased the overall exposure ($AUC_{inf,u}$) of the active moiety by 66%. The single- and multiple-dose PK profiles were similar for the parent abrocitinib and the 3 metabolites. After 4 days of 200 mg QD dosing of abrocitinib, accumulation was observed for abrocitinib: R_{ac} of 1.537, R_{ss} of 1.468, and $R_{ac,Cmax}$ of 1.565. The accumulation ratios for the active moiety were 1.309 for R_{ac}, 1.367 for $R_{ac,Cmax}$, and 1.165 for R_{ss}.
Effect of Extrinsic Factors: DDIs Studies (Abrocitinib as Perpetrator)				
B7451016	**Design** A Phase 1, randomized, open-label, 2-way, crossover study conducted to estimate the effect of multiple-dose	**Treatment A:** Single-dose OC **Treatment B:** 9 days 200 mg abrocitinib QD, then 1 further dose active + 1 dose OC	**Planned:** 16 **Actual:** 14 completed, 3 discontinued	The lower bounds of 90% CI for the adjusted geometric means of the AUC_{inf} of EE and the adjusted geometric means

Table 13. Phase 1 and Phase 2 Studies Supporting Development of Abrocitinib for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (Participants >12 Years)

Study No. /Status	Study Design, Objectives, and Endpoints (Primary)	Treatment/Duration	Planned/Actual No. of Participants	Key Results
	abrocitinib on the PK of single-dose OC steroids in healthy female participants **Primary Objective** To estimate the effect of multiple oral doses of abrocitinib on the PK of a single dose of a combination OC in healthy female participants **Primary Endpoint** AUC_{inf} of EE and LN			of the AUC_{last} of LN were ≥80%. Therefore, the absence of the effect of abrocitinib on OC was concluded.
B7451022	**Design** A Phase 1, randomized, 2-way crossover, multiple-dose, open-label study of the effect of abrocitinib on midazolam PK in healthy participants **Primary Objective** To demonstrate the effect of multiple-dose abrocitinib on the PK of a single oral dose of midazolam (metabolized by CYP3A4 and CYP3A5) in healthy participants **Primary Endpoint** AUC_{inf} of midazolam	**Treatment A:** Single-dose midazolam (2 mg oral solution) **Treatment B:** Abrocitinib 200 mg QD Days 1 to 7, midazolam 2 mg oral solution on Days 2 and 7	**Planned:** 24 **Actual:** 24	After the co-administration of midazolam with abrocitinib, comparisons of the AUC_{inf} and C_{max} values of midazolam confirmed a lack of induction or inhibition effect on CYP3A4 and CYP3A5.
B7451026	**Design** A Phase 1, randomized, 2-way crossover, single-dose, open-label study conducted to estimate the effect of abrocitinib on dabigatran (a sensitive P-gp probe substrate) PK in healthy participants **Primary Objective** To estimate the effect of single-dose abrocitinib on the PK of a single oral dose of dabigatran in healthy participants	**Treatment A:** Single dose of 75 mg dabigatran + single dose of 200 mg abrocitinib taken within 5 minutes after dabigatran **Treatment B:** Single dose of 75 mg dabigatran	**Planned:** 20 **Actual:** 20	The coadministration of a single dose of abrocitinib 200 mg increased the exposure (AUC_{inf}) of total dabigatran by approximately 53% and increased the peak exposure (C_{max}) by approximately 40% relative to a single dabigatran 75-mg dose given alone.

Table 13. Phase 1 and Phase 2 Studies Supporting Development of Abrocitinib for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (Participants >12 Years)

Study No. /Status	Study Design, Objectives, and Endpoints (Primary)	Treatment/Duration	Planned/Actual No. of Participants	Key Results
	Primary Endpoint AUC_{inf} and C_{max} of dabigatran			
B7451033	**Design** A Phase 1, randomized, 2-way crossover, multiple-dose, open-label study conducted to evaluate the effect of abrocitinib on rosuvastatin (a sensitive BCRP and OAT3 substrate) PK in healthy participants **Primary Objective** To assess the effect of multiple doses of abrocitinib on the plasma PK and CL_r of a single oral dose of rosuvastatin in healthy participants **Primary Endpoint** AUC_{inf} and CL_r of rosuvastatin	**Treatment A:** Single oral dose of 10 mg rosuvastatin **Treatment B:** Abrocitinib 200 mg tablet QD for 3 days with single oral administration of rosuvastatin 10 mg tablet on Day 1 within 5 minutes after abrocitinib dosing	**Planned:** 12 **Actual:** 12	The 90% CIs for the ratios of the adjusted geometric means of the AUC_{inf}, C_{max}, and CL_r values of rosuvastatin all fell wholly within the (80%, 125%) acceptance range to establish that there was no DDI when rosuvastatin was co-administered with multiple doses of abrocitinib as compared with its administration alone.
B7451034	**Design** A Phase 1, randomized, 2-way crossover, open-label study conducted to evaluate the effect of abrocitinib on metformin PK in healthy participants **Primary Objective** To estimate the effect of abrocitinib on the activity of MATE1/2K via the PK assessment of a single oral dose of metformin in healthy participants **Primary Endpoint** Metformin CL_r	**Treatment A:** Single oral dose of 500 mg metformin on Day 1 **Treatment B:** Concomitant single oral administration of metformin 500 mg on Day 1 and oral administration of abrocitinib 200 mg QD for 2 days on Days 1 to 2	**Planned:** 12 **Actual:** 12	The co-administration of abrocitinib with metformin did not impact the CL_r of metformin or NMN, an endogenous biomarker for MATE1/2K. In addition, the exposure of both metformin and NMN was similar when co-administered with abrocitinib. Hence, abrocitinib does not appear to inhibit the CL_r mediated by MATE1 and MATE2K. In addition, a positive correlation was observed between intra-participant changes in NMN CL_r and metformin CL_r.

Table 13. Phase 1 and Phase 2 Studies Supporting Development of Abrocitinib for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (Participants >12 Years)

Study No. /Status	Study Design, Objectives, and Endpoints (Primary)	Treatment/Duration	Planned/Actual No. of Participants	Key Results
Effect of Intrinsic Factors: Hepatic and Renal Impairment Studies				
B7451020	**Design** A Phase 1, non-randomized, open-label, single-dose study conducted to compare the PK, safety, and tolerability of abrocitinib in adult participants with mild and moderate hepatic impairment relative to those with normal hepatic function **Primary Objective** To estimate the effect of mild and moderate hepatic impairment on the PK of abrocitinib after single oral administration in adult participants with hepatic impairment relative to age-matched and body weight-matched participants with normal hepatic function **Primary Endpoint** Plasma abrocitinib PK parameters: C_{max} and AUC_{inf}	Single 200 mg oral dose	**Planned:** 24 **Actual:** 24	After the administration of single 200-mg oral dose of abrocitinib, mild and moderate hepatic impairment resulted in a ≤54% increase in the AUC_{inf} of abrocitinib with no apparent effect on the C_{max}. In addition, mild and moderate hepatic impairment had no clinically relevant effect on the $AUC_{inf,u}$ of the active moiety (≤15% increase).
B7451021	**Design** A Phase 1, non-randomized, open-label, single-dose study conducted to evaluate the PK, safety, and tolerability of abrocitinib in participants with renal impairment and in healthy participants with normal renal function **Primary Objective** Part 1: To evaluate the effect of severe renal impairment on the PK of abrocitinib and its	Single 200 mg oral dose in each of 2 study parts **Part 1:** Severe or no impairment of renal function **Part 2:** Moderate impairment of renal function	**Part 1** **Planned:** 16 **Actual:** 16 **Part 2** **Planned:** Up to 8 **Actual:** 7	The C_{max} of abrocitinib increased by 38% in participants with moderate renal impairment, whereas similar mean values were observed in participants with severe renal impairment compared with those with normal renal function. The geometric mean of the AUC_{inf} increased by 83% and 21% in participants with moderate and severe renal impairment, respectively,

Table 13. Phase 1 and Phase 2 Studies Supporting Development of Abrocitinib for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (Participants >12 Years)

Study No. /Status	Study Design, Objectives, and Endpoints (Primary)	Treatment/Duration	Planned/Actual No. of Participants	Key Results
	active metabolites PF-06471658 (M1) and PF-07055087 (M2) after single oral dose administration Part 2 (if applicable): To evaluate the effect of moderate renal impairment on the PK of abrocitinib and its active metabolites PF-06471658 (M1) and PF-07055087 (M2) after single oral dose administration **Primary Endpoint** Plasma PK parameters of abrocitinib and its active metabolites PF-06471658 (M1) and PF-07055087 (M2): C_{max}, AUC_{inf}			compared with those with normal renal function. The $C_{max,u}$ of the active moiety increased by 34% and 29% in participants with moderate and severe renal impairment, respectively, relative to those with normal renal function, whereas the $AUC_{inf,u}$ increased by 110% and 191%, respectively. The linear regression analysis of the $AUC_{inf,u}$ active moiety versus the renal function, estimated using both eGFR and CL_{cr}, showed a clear trend of increasing $AUC_{inf,u}$ with decreasing renal function. A similar trend was observed when $AUC_{last,u}$ was analyzed. Exposure changes in participants with mild renal impairment relative to those with normal renal function can be derived through extrapolation using the linear regression function; therefore, participants with mild renal impairment were not studied.
B7451028	**Design** A Phase 1, open-label, single-arm, single dose and multiple doses study to assess the pharmacokinetics, safety and	PF-04965842 200 mg single dose PF-04965842 200 mg QD for 6 days	Planned: 12 Actual: 12	Abrocitinib exposures following single dose on Day 1, as measured by geometric mean AUC_{tau} and C_{max} were 5416

Table 13. Phase 1 and Phase 2 Studies Supporting Development of Abrocitinib for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (Participants >12 Years)

Study No. /Status	Study Design, Objectives, and Endpoints (Primary)	Treatment/Duration	Planned/Actual No. of Participants	Key Results
	tolerability of PF-04965842 in Chinese healthy participants **Primary Objective** To characterize the pharmacokinetic exposure of PF-04965842 after single dose and at steady state in Chinese healthy participants. **Primary Endpoint** C_{max}, T_{max}, AUC_{inf}, $AUC_{\tau,ss}$			ng•hr/mL and 1570 ng/mL, respectively. Geometric mean AUC_{tau} and C_{max} following multiple dosing on Day 8, were 8249 ng•hr/mL and 1787 ng/mL, respectively. Following single and multiple doses of abrocitinib 200 mg, peak plasma concentrations occurred between 0.500 and 3.00 hours. Mean terminal $t_{½}$ was 2.966 and 3.529 hours following a single dose and multiple doses, respectively. On Day 8, following 6 days of QD administration, R_{ac} and $R_{ac,Cmax}$ of abrocitinib were 1.521 and 1.138, respectively. Single dose and QD multiple doses of PF 04965842 200 mg were well-tolerated in Chinese healthy participants.
Cardiovascular Safety: Thorough QT Study				
B7451027	**Design** A Phase 1, randomized, placebo- and positive-controlled, crossover study conducted to determine the effect of single-dose abrocitinib on QTc interval in healthy participants **Primary Objective** To demonstrate the lack of effect on QTc interval in healthy participants of a	**Single Dose** Abrocitinib 600 mg Moxifloxacin 400 mg Placebo	**Planned:** 36 **Actual:** 36	On the basis of the concentration-QTc modeling, the upper bound of 90% CI of predicted ΔΔQTcF was <10 msec at the supra-therapeutic concentration of abrocitinib in patients with AD. These results indicated the lack of a clinically relevant effect on

Table 13. Phase 1 and Phase 2 Studies Supporting Development of Abrocitinib for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (Participants >12 Years)

Study No. /Status	Study Design, Objectives, and Endpoints (Primary)	Treatment/Duration	Planned/Actual No. of Participants	Key Results
	supra-therapeutic concentration after administering a dose of 600 mg abrocitinib compared with placebo **Primary Endpoint** Relationship between QTc and abrocitinib concentration described using linear mixed effects modeling			QTc interval. The concentration-heart rate modeling confirmed that there was no clinically relevant effect of abrocitinib on heart rate change. Study sensitivity was established based on the QTcF interval prolongation observed after single doses of the positive control moxifloxacin in this study.

Source: CSRs B7451001, B7451017, B7451019, B7451043, B7451016, B7451022, B7451026, B7451033, B7451034, B7451020, B7451021, B7451027.

Appendix 2. アブロシチニブの臨床試験で得られた薬物動態パラメータの要約表

Table 14. Tabular Summary of PK Parameters of Abrocitinib in Clinical Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment ROA Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (Hours)	$t_{½}$ (Hours)
B7451001	**Objective** To determine the safety and tolerability. PK and PD of escalating single and multiple doses of abrocitinib administered to healthy Japanese and Western participants **Design** Phase 1, within-cohort, randomized, double-blind, third-party open, placebo-controlled study conducted in healthy participants **Demographics** All cohorts N: 79 participants; Western Cohort, 7; Japanese Cohort, 8: 34 participants Mean age: 37.9 years Range: 21-55 years **Evaluated for SAD** **All Cohorts** PK: Abrocitinib parameters and concentrations (N = 6 each for 3, 10, 30, 200, and 400 mg; N = 7 for 100 mg; N = 15 for 800 mg) Safety: AEs, laboratory data (N = 6 each for 3, 10, 30, 200, and 400 mg; N = 7 for 100 mg; N = 16 for 800 mg) **Western and Japanese Cohorts** PK: Abrocitinib parameters and concentrations (N = 5 and N = 10 for 800 mg in Western and Japanese cohorts, respectively)	**PK Parameters in All Cohorts Following Single Doses**					
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 3 mg ROA: PO	48.83 (64)	36.84 (84)	17.05 (27)	0.634 (0.517-1.27)	2.086 ± 0.868
		10 mg	142.8 (44)	135.1 (40)	46.97 (21)	0.750 (0.500-1.00)	1.938 ± 0.545
		30 mg	392.3 (43)	386.6 (44)	142.5 (50)	0.792 (0.500-1.08)	2.530 ± 1.321
		100 mg	1465 (41)	1226 (60)	459.7 (53)	0.550 (0.500-1.03)	3.588 ± 2.077
		200 mg	2886 (29)	2878 (29)	1072 (35)	0.767 (0.500-1.17)	3.888 ± 2.197
		400 mg	10180 (28)	10150 (28)	2291 (42)	1.50 (0.517-4.03)	3.552 ± 1.114
		800 mg	23740 (40)	22090 (49)	3712 (41)	3.92 (1.00-4.30)	4.884 ± 2.056
		In Western and Japanese Participants Following Single Doses					
		Abrocitinib 800 mg in Western participants	27540 (35)	27480 (35)	3819 (26)	4.03 (2.00-4.30)	5.266 ± 2.917
		800 mg in Japanese participants	21860 (43)	19810 (53)	3660 (48)	2.02 (1.00-4.00)	4.672 ± 1.573

Table 14. Tabular Summary of PK Parameters of Abrocitinib in Clinical Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment ROA Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (Hours)	$t_{½}$ (Hours)
	Safety: AEs, laboratory data (N = 6 and N = 10 for 800 mg in Western and Japanese cohorts, respectively) **Evaluated for MAD** **All Cohorts** PK: Abrocitinib parameters and concentrations (N = 5 each for 30 mg QD, 100 mg QD; N = 6 each for 200 mg QD, 400 mg QD, and 100 mg BID; N = 11 for 200 mg BID) Safety: Adverse events, laboratory data (N = 5 for 100 mg QD; N = 6 each for 30 mg QD, 200 mg QD, and 100 mg BID; N = 8 for 400 mg QD; N = 14 for 200 mg BID) **Western and Japanese cohorts** PK: Abrocitinib parameters and concentrations (N = 5 and N = 6 for parameters of 200 mg BID and N = 5 and N = 10 for parameters of 800 mg in Western and Japanese cohorts) Safety: Adverse events, laboratory data (N = 5 and N = 9 for 200 mg BID in Western and Japanese cohorts, respectively)	**PK Parameters in All Cohorts Following Multiple Doses**					
		Treatment: Multiple dose Dosage form: Abrocitinib 30 mg QD ROA: PO	AUC_{tau}, [500.3 (38)]	NA	161.3 (50)	0.550 (0.500-1.03)	2.758 ± 1.112
		100 mg QD	AUC_{tau}, [1977 (47)]	NA	700.0 (31)	0.550 (0.500-2.02)	2.994 ± 0.761
		200 mg QD	AUC_{tau}, [4277 (34)]	NA	1199 (23)	1.05 (1.02-1.05)	3.060 ± 0.239
		100 mg BID	AUC_{tau}, [3107 (31)]	NA	773.0 (36)	0.759 (0.500-1.02)	5.027 ± 2.343
		200 mg BID	AUC_{tau}, [10720 (36)]	NA	2467 (22)	0.500 (0.500-1.07)	4.336 ± 1.418
		400 mg QD	AUC_{tau}, [18230 (24)]	NA	3334 (17)	0.767 (0.500-2.05)	4.845 ± 1.856
		In Western and Japanese Participants Following Multiple Doses					
		200 mg BID in Western participants	AUC_{tau}, [13680 (27)]	NA	2691 (8)	1.02 (0.500-1.07)	5.174 ± 1.600
		200 mg BID in Japanese participants	AUC_{tau}, [8754 (30)]	NA	2294 (27)	0.500 (0.500-1.00)	3.638 ± 0.829

Table 14. Tabular Summary of PK Parameters of Abrocitinib in Clinical Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment ROA Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (Hours)	$t_{½}$ (Hours)
B7451004	**Objective** To evaluate the BA of a solid dose formulation of abrocitinib relative to a suspension formulation under fasting conditions **Design** Phase 1, open-label, single-dose, 3-way crossover study conducted in healthy participants **Demographics** N: 7 male/5 female participants Mean age: 41.5 years Range: 23-55 years **Evaluated for** PK: Abrocitinib parameters and concentrations (N = 12 for 4 × 100-mg tablet [fasted], N = 11 for 400-mg oral suspension [fasted], and N = 12 for 4 × 100 mg tablet [fed]) Safety: AEs, laboratory data (N = 12 for 4 × 100 mg tablet [fasted], N = 11 for 400 mg oral suspension [fasted] and N = 12 for 4 × 100 mg tablet [fed])	Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib (4 × 100 mg tablet fasted) ROA: PO	10460 (34)	10320 (35)	1659 (61)	2.00 (0.533, 6.00)	5.296 ± 3.623
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib (4 × 100 mg tablet fed) ROA: PO	10530 (33)	10510 (34)	1585 (20)	4.00 (2.00, 8.00)	3.201 ± 1.293
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 400 mg oral suspension fasted ROA: PO	10550 (33)	10420 (33)	2134 (48)	0.517 (0.500, 4.02)	4.914 ± 4.160
B7451008	**Objective** To characterize the rate and extent of excretion of radioactivity of abrocitinib and drug-related material **Design** Phase 1, open-label, non-randomized, 2-period, fixed-sequence study conducted in healthy participants **Demographics**	Treatment: Single dose Dosage form: Unlabeled abrocitinib (200 mg) ROA: PO	1857 (35)	1852 (35)	778.0 (45)	0.500 (0.500-2.00)	1.518 ± 0.090
		Treatment: Single dose Dosage form:	48.76 (30)	46.52 (24)	14.26 (23)	1.01 (0.500-2.00)	26.61 ± 38.57

Table 14. Tabular Summary of PK Parameters of Abrocitinib in Clinical Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment ROA Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (Hours)	$t_{½}$ (Hours)
	N: 6 male participants Mean age: 24.17 years Range: 22-28 years **Evaluated for** PK: Unlabeled abrocitinib 200 mg PO and ^{14}C-abrocitinib 80 µg PO (Period A; N = 6) and unlabeled abrocitinib 200 mg PO and ^{14}C-abrocitinib 80 µg IV (Period B; N = 5)	^{14}C-abrocitinib (80 µg) ROA: PO					
		Treatment: Single dose Dosage form: ^{14}C-abrocitinib (80 µg) ROA: IV	1.555 (15)	1.548 (14)	2.794 (43)	0.0830 (0.0830-0.0830)	1.452 ± 0.083
B7451017	**Objective** To evaluate the effect of fluvoxamine or fluconazole on the PK, safety, and tolerability of a single dose of abrocitinib in healthy participants **Design** Phase 1, open-label, randomized, fixed-sequence, parallel-cohort study conducted in healthy participants **Demographics** N: 10 male/2 female participants (Cohort 1); 12 male participants (Cohort 2) Mean age: 34.25 years (Cohort 1); 32.42 years (Cohort 2) Range: 22-49 years (Cohort 1); 23-49 years (Cohort 2) **Evaluated for** PK and Safety: Abrocitinib parameters and concentrations, AEs, laboratory data (N = 12 each for abrocitinib 100 mg SD and abrocitinib 100 mg SD + fluvoxamine 50 mg QD [Cohort 1], abrocitinib 100 mg	**Abrocitinib PK Parameters (Cohort 1)**					
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 100 mg tablet ROA: PO	1578 (21)	1551 (21)	420.2 (50)	1.00 (0.500-2.02)	4.332 ± 2.7930
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 100 mg tablet + fluvoxamine 50 mg QD ROA: PO	4343 (30)	4308 (30)	775.0 (48)	0.750 (0.500-3.00)	5.181 ± 2.2197
		PF-06471658 (M1) PK Parameters					
		Abrocitinib 100 mg tablet SD	565.6 (19)	548.2 (19)	138.6 (49)	1.00 (0.500-2.02)	4.348 ± 2.7452
		Abrocitinib 100 mg tablet SD + fluvoxamine 50 mg QD	452.0 (28)	420.4 (29)	57.68 (76)	1.00 (0.500-3.00)	5.739 ± 2.4642
		PF-07055087 (M2) PK Parameters					

Table 14. Tabular Summary of PK Parameters of Abrocitinib in Clinical Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment ROA Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (Hours)	$t_{½}$ (Hours)
	SD and abrocitinib 100 mg SD + fluconazole 200 mg QD [Cohort 2])	Abrocitinib 100 mg tablet SD	532.9 (17)	482.0 (20)	95.83 (47)	1.00 (0.500-2.02)	2.862 ± 0.55279
		Abrocitinib 100 mg tablet SD + fluvoxamine 50 mg QD	630.8 (19)	511.5 (23)	68.32 (47)	2.00 (0.500-4.00)	4.776 ± 2.4429
		PF-07054874 (M4) PK Parameters					
		Abrocitinib 100 mg tablet SD	807.3 (20)	793.7 (21)	147.4 (47)	2.00 (0.500-3.00)	4.748 ± 2.4240
		Abrocitinib 100 mg tablet SD + fluvoxamine 50 mg QD	1080 (25)	1060 (26)	131.3 (50)	2.00 (0.500-3.00)	6.161 ± 2.6169
		Plasma Active Moiety Unbound drug PK Parameters					
		Abrocitinib 100 mg tablet SD	3500 (10)	3313 (11)	807.4 (43)	NA	NA
		Abrocitinib 100 mg tablet SD + fluvoxamine 50 mg QD	6703 (24)	6374 (25)	1074 (48)	NA	NA
		Abrocitinib PK Parameters (Cohort 2)					
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 100 mg tablet ROA: PO	1549 (75)	1537 (75)	- (79)	0.525 (0.500-2.02)	3.094 ± 1.3542
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 100 mg	7482 (36)	7453 (36)	998.5 (38)	1.00 (0.500-2.00)	6.142 ± 1.1937

Table 14. Tabular Summary of PK Parameters of Abrocitinib in Clinical Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment ROA Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (Hours)	$t_{½}$ (Hours)
		tablet + fluconazole 200 mg QD ROA: PO					
		PF-06471658 (M1) PK Parameters					
		Abrocitinib 100 mg Tablet SD	481.7 (21)	467.6 (21)	144.5 (49)	0.775 (0.500-2.02)	3.100 ± 1.1892
		Abrocitinib 100 mg tablet SD + fluconazole 200 mg QD	135.8 (31)	91.84 (45)	13.73 (47)	1.00 (0.500-4.00)	5.792 ± 1.9266
		PF-07055087 (M2) PK Parameters					
		Abrocitinib 100 mg tablet SD	468.0 (24)	428.6 (26)	99.77 (41)	1.00 (0.500-2.02)	2.790 ± 0.54413
		Abrocitinib 100 mg tablet SD + fluconazole 200 mg QD	289.0 (NA)	177.0 (49)	23.77 (50)	2.00 (1.00-4.00)	4.630 ± NA
		PF-07054874 (M4) PK Parameters					
		Abrocitinib 100 mg tablet SD	713.9 (40)	695.1 (41)	161.7 (51)	1.00 (0.500-4.00)	3.551 ± 1.2132
		Abrocitinib 100 mg tablet SD + fluconazole 200 mg QD	1385 (26)	1368 (27)	128.7 (40)	2.00 (0.500-4.00)	6.867 ± 1.1639
		Plasma Active Moiety Unbound Drug PK Parameters					
		Abrocitinib 100 mg tablet SD	3359 (41)	3244 (42)	960.3 (54)	NA	NA
		Abrocitinib 100 mg tablet SD +	7959 (NA)	8879 (33)	1186 (36)	NA	NA

Table 14. Tabular Summary of PK Parameters of Abrocitinib in Clinical Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment ROA Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (Hours)	$t_{½}$ (Hours)
		fluconazole 200 mg QD					
B7451019	**Objective** To estimate the effect of repeat-dose rifampin on the PK of abrocitinib in healthy participants **Design** Phase 1, open-label, fixed-sequence study conducted in healthy participants **Demographics** N: 10 male/2 female participants Mean age: 37.6 years Range: 24-54 years **Evaluated for:** PK and Safety: Abrocitinib parameters and concentrations, AEs, laboratory data (N = 12 each for abrocitinib 200 mg SD and rifampicin 600 mg QD + abrocitinib 200 mg SD)	**Abrocitinib PK Parameters**					
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 200 mg tablet ROA: PO	3883 (44)	3593 (48)	934.5 (72)	0.750 (0.500-2.10)	4.270 ± 2.7210
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 200 mg tablet SD+ Rifampicin 600 mg QD ROA: PO	468.7 (82)	462.2 (82)	194.9 (92)	1.00 (0.500-1.00)	2.144 ± 1.4279
		PF-06471658 (M1) PK Parameters					
		Abrocitinib 200 mg Tablet SD	824.9 (45)	810.2 (44)	194.0 (82)	1.00 (0.500-2.10)	4.202 ± 2.5635
		Abrocitinib 200 mg SD tablet + rifampicin 600 mg QD	810.1 (43)	800.2 (43)	326.6 (71)	1.00 (0.500-1.00)	2.984 ± 1.5784
		PF-07055087 (M2) PK Parameters					
		Abrocitinib 200 mg tablet SD	1207 (16)	1044 (29)	171.1 (73)	1.00 (0.500-3.00)	4.332 ± 3.2071
		Abrocitinib 200 mg tablet SD + rifampicin 600 mg QD	872.3 (16)	842.9 (18)	248.9 (43)	1.00 (0.500-2.02)	2.633 ± 1.5052

Table 14. Tabular Summary of PK Parameters of Abrocitinib in Clinical Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment ROA Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (Hours)	$t_{½}$ (Hours)
		PF-07054874 (M4) PK Parameters					
		Abrocitinib 200 mg tablet SD	2048 (29)	1760 (35)	306.7 (77)	1.00 (0.500-2.10)	4.451 ± 2.1802
		Abrocitinib 200 mg tablet SD + rifampicin 600 mg QD	864.8 (38)	854.8 (38)	265.6 (49)	1.00 (0.500-2.02)	2.908 ± 1.5808
		Plasma Active Moiety Unbound Drug PK Parameters					
		Abrocitinib 200 mg tablet SD	7829 (22)	7311 (30)	1621 (67)	NA	NA
		Abrocitinib 200 mg tablet SD + rifampicin 600 mg QD	3374 (22)	3291 (23)	1117 (44)	NA	NA
B7451020	**Objective** To compare the PK, safety, and tolerability of abrocitinib in adult participants with mild and moderate hepatic impairment relative to participants with normal hepatic function **Design** Phase 1, non-randomized, open-label, single-dose study **Demographics** N: 15 male/9 female participants Mean age: 58.3 years Range: 48-69 years **Evaluated for** PK: Abrocitinib parameters and concentrations (N = 8 for normal hepatic function group, N = 8 for mild hepatic	**Summary of Plasma Abrocitinib PK Parameters**					
		Treatment: Single dose (normal hepatic function group) Dosage form: Abrocitinib 200 mg tablet ROA: PO	5587 (74)	5548 (75)	1352 (44)	2.00 (0.500-3.00)	4.660 ± 2.7174
		Treatment: Single dose (mild hepatic impairment group) Dosage form: Abrocitinib 200 mg tablet ROA: PO	7449 (29)	7430 (29)	1276 (41)	2.00 (1.00-4.00)	5.088 ± 2.2260
		Treatment: Single dose (moderate	8603 (55)	8552 (55)	1426 (63)	1.00 (1.00-3.00)	7.246 ± 2.9231

Table 14. Tabular Summary of PK Parameters of Abrocitinib in Clinical Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment ROA Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (Hours)	$t_{½}$ (Hours)
	impairment group, and N = 8 for moderate hepatic impairment group) Safety: AEs, laboratory data (N = 8 for normal hepatic function group, N = 8 for mild hepatic impairment group, and N = 8 for moderate hepatic impairment group)	hepatic impairment group) Dosage form: Abrocitinib 200 mg tablet ROA: PO					
		PF-06471658 (M1) PK Parameters					
		Treatment: Normal hepatic function group	1120 (28)	1102 (29)	241.5 (50)	2.00 (1.00-3.00)	5.174 ± 2.7633
		Treatment: Mild hepatic impairment group	357.6 (49)	338.1 (52)	56.25 (54)	1.50 (1.00-4.00)	4.988 ± 2.1617
		Treatment: Moderate hepatic impairment group	552.7 (51)	534.9 (52)	68.86 (57)	2.00 (1.00-3.00)	6.779 ± 2.3736
		PF-07055087 (M2) PK Parameters					
		Treatment: Normal hepatic function group	1519 (36)	1395 (35)	253.1 (40)	2.00 (1.00-3.00)	4.236 ± 2.6265
		Treatment: Mild hepatic impairment group	1178 (22)	1081 (25)	139.9 (29)	2.50 (1.00-4.00)	5.306 ± 2.3856
		Treatment: Moderate hepatic impairment group	1309 (38)	1192 (43)	119.2 (43)	2.00 (2.00-4.00)	6.364 ± 1.9252
		PF-07054874 (M4) PK Parameters					
		Treatment: Normal hepatic function group	2796 (40)	2770 (40)	476.0 (28)	2.00 (1.00-3.00)	5.513 ± 2.3631
		Treatment: Mild hepatic impairment group	2808 (28)	2882 (28)	352.7 (33)	2.50 (1.00-4.00)	6.047 ± 2.5996

Table 14. Tabular Summary of PK Parameters of Abrocitinib in Clinical Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment ROA Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (Hours)	$t_{½}$ (Hours)
		Treatment: Moderate hepatic impairment group	3188 (42)	3161 (42)	301.3 (48)	2.50 (1.00-3.00)	7.526 ± 3.0559
		Plasma Active Moiety Unbound drug PK Parameters					
		Treatment: Normal hepatic function group	12010 (40)	10880 (43)	2390 (20)	NA	NA
		Treatment: Mild hepatic impairment group	11500 (24)	11240 (25)	1815 (36)	NA	NA
		Treatment: Moderate hepatic impairment group	13790 (30)	13420 (32)	2011 (41)	NA	NA
B7451021	**Objective** To evaluate the PK, safety, and tolerability of abrocitinib in participants with renal impairment and in healthy participants with normal renal function **Design** Phase 1, non-randomized, open-label, single-dose study **Demographics** N: 16 male/7 female participants Mean age: 62.0 years Range: 28-74 years **Evaluated for** PK: Abrocitinib parameters and concentrations (N = 8 for normal renal function group, N = 7 for moderate renal impairment group, and N = 8 for severe renal impairment group) Safety: AEs, laboratory data	**Summary of Plasma Abrocitinib PK Parameters**					
		Treatment: Single dose (normal renal function group) Dosage form: Abrocitinib 200 mg tablet ROA: PO	4827 (65)	4808 (65)	1174 (56)	1.00 (0.500-3.00)	4.856 ± 2.2815
		Treatment: Single dose (moderate renal impairment group) Dosage form: Abrocitinib 200 mg tablet ROA: PO	8828 (37)	8799 (37)	1626 (31)	2.00 (0.500-3.00)	4.736 ± 1.6434
		Treatment: Single dose (severe renal impairment group) Dosage form:	5855 (73)	5533 (69)	1164 (80)	1.00 (0.500-3.00)	4.454 ± 3.9614

Table 14. Tabular Summary of PK Parameters of Abrocitinib in Clinical Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment ROA Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (Hours)	$t_{½}$ (Hours)
	(N = 8 for normal renal function group, N = 7 for moderate renal impairment group, and N = 8 for severe renal impairment group)	abrocitinib 200 mg tablet ROA: PO					
		PF-06471658 (M1) PK Parameters					
		Treatment: Normal renal function group	872.6 (44)	854.7 (45)	193.7 (54)	1.00 (0.500-3.00)	4.683 ± 2.3324
		Treatment: Moderate renal impairment group	1346 (43)	1330 (44)	192.8 (65)	2.00 (1.00-3.00)	5.917 ± 2.3795
		Treatment: Severe renal impairment group	2505 (45)	2481 (47)	325.0 (81)	1.50 (1.00-6.00)	6.388 ± 2.8972
		PF-07055087 (M2) PK Parameters					
		Treatment: Normal renal function group	1476 (31)	1394 (32)	241.3 (34)	2.00 (1.00-3.00)	4.874 ± 2.9920
		Treatment: Moderate renal impairment group	3981 (38)	3894 (39)	331.6 (21)	4.00 (2.00-6.00)	6.729 ± 1.1909
		Treatment: Severe renal impairment group	8433 (25)	8115 (23)	429.3 (28)	4.00 (2.00-8.00)	12.95 ± 5.1298
		PF-07054874 (M4) PK Parameters					
		Treatment: Normal renal function group	2450 (41)	2420 (42)	427.4 (37)	1.50 (0.500-3.00)	7.918 ± 6.1901
		Treatment: Moderate renal impairment group	7543 (30)	7474 (30)	671.5 (19)	4.00 (2.00-6.00)	12.52 ± 8.1093
		Treatment: Severe renal impairment group	13280 (44)	12700 (44)	616.7 (40)	3.50 (2.00-8.00)	15.59 ± 4.4112

Table 14. Tabular Summary of PK Parameters of Abrocitinib in Clinical Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment ROA Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (Hours)	$t_{½}$ (Hours)
		Plasma Active Moiety Unbound drug PK Parameters					
		Treatment: Normal renal function group	9955 (40)	9710 (41)	2099 (38)	NA	NA
		Treatment: Moderate renal impairment group	20920 (28)	20680 (28)	2810 (20)	NA	NA
		Treatment: Severe renal impairment group	28940 (23)	28670 (22)	2718 (41)	NA	NA
B7451028	**Objective** To characterize the pharmacokinetic exposure of PF-04965842 after single dose and at steady state in Chinese healthy participants. **Design** Phase 1, open-label, single-arm, single dose and multiple doses study conducted in healthy Chinese participants **Demographics** All cohorts N: 9 male/3 female participants Mean age: 31.6 years Range: 22-39 years **Evaluated for** PK: Abrocitinib parameters and concentration (N = 12 for abrocitinib 200 mg SD [Period1]; N = 12 for abrocitinib 200 mg QD [Period 2])	**Summary of Plasma Abrocitinib PK Parameters**					
		Treatment: Period 1 Dosage form: Abrocitinib 200 mg tablet SD ROA: PO	5316 (37) (N=11) AUC_{tau} [5416 (36)] [N=12]	5409 (36)	1570 (29)	1.50 (0.500-3.00)	2.966±0.88382
		Treatment: Period 2 Dosage form: Abrocitinib 200 mg QD tablet ROA: PO	AUC_{tau} [8249 (30)]	NA	1787 (25)	2.00 (0.500-3.00)	3.529±1.0429
		PF-06471658 (M1) PK Parameters					
		Treatment: Period 1 Dosage form: Abrocitinib 200 mg tablet SD ROA: PO	756.2 (65) AUC_{tau} [768.4 (64)]	732.9 (67)	206.1 (91)	0.500 (0.500-3.00)	2.619±0.82455
		Treatment: Period 2 Dosage form: Abrocitinib 200 mg QD tablet ROA: PO	AUC_{tau} [591.2 (50)]	NA	115.8 (61)	2.00 (0.500-3.00)	3.593±1.0348

Table 14. Tabular Summary of PK Parameters of Abrocitinib in Clinical Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment ROA Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (Hours)	$t_{½}$ (Hours)
		PF-07055087 (M2) PK Parameters					
		Treatment: Period 1 Dosage form: Abrocitinib 200 mg tablet SD ROA: PO	1322 (13) AUC_{tau} [1357 (12)]	1262 (13)	262.4 (21)	2.00 (0.500-3.00)	2.623±0.53404
		Treatment: Period 2 Dosage form: Abrocitinib 200 mg QD tablet ROA: PO	AUC_{tau} [1301 (14)]	NA	204.1 (20)	2.50 (1.00-3.00)	3.860±1.2779
		PF-07054874 (M4) PK Parameters					
		Treatment: Period 1 Dosage form: Abrocitinib 200 mg tablet SD ROA: PO	2526 (23) AUC_{tau} [2501 (23)]	2514 (23)	543.3 (15)	2.00 (0.500-3.00)	4.155±1.5282
		Treatment: Period 2 Dosage form: Abrocitinib 200 mg QD tablet ROA: PO	AUC_{tau} [3098 (16)]	NA	519.3 (15)	2.00 (0.500-3.00)	4.513±1.0894
		Plasma Active Moiety Unbound drug PK Parameters					
		Treatment: Period 1 Dosage form: Abrocitinib 200 mg tablet SD ROA: PO	9924 (20) (N=11) AUC_{tau} [10120 (19)] [N=12]	9842 (20)	2590 (19)	NA	NA
		Treatment: Period 2 Dosage form: Abrocitinib 200 mg QD tablet	AUC_{tau} 12940 (20)	NA	2596 (19)	NA	NA

Table 14. Tabular Summary of PK Parameters of Abrocitinib in Clinical Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment ROA Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (Hours)	$t_{½}$ (Hours)
		ROA: PO					
B7451027	**Objective** To determine the effect of single dose abrocitinib on QTc interval in healthy participants **Design** Phase 1, randomized, placebo- and positive-controlled crossover study conducted in healthy participants **Demographics** N: 36 male participants Mean age: 33.2 years Range: 19-55 years **Evaluated for** PK: Abrocitinib parameters and concentrations (N = 6 each for participants in Sequences 1 to 6)	Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 600 mg tablet QD ROA: PO	NA	NA	1891 (62)	3.00 (0.550-6.00)	NA
B7451032	**Objective** To estimate the effect of food on the rBA of the abrocitinib commercial tablet formulation. To establish BE of abrocitinib commercial tablet formulation relative to abrocitinib Phase 3 tablet formulation under fasting conditions. **Design** Phase 1, open-label, single-dose crossover study conducted in healthy participants **Demographics** N: 16 male participants Mean age: 37.3 years Range: 23-54 years	**For Part A**					
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 2 × 100 mg Phase 3 tablet under fasted condition ROA: PO	3861 (64)	3842 (64)	902.4 (58)	1.00 (0.500-6.00)	4.541 ± 2.2546
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 200 mg commercial tablet under fasted condition	3492 (62)	3456 (62)	802.5 (75)	1.00 (0.500-6.02)	3.949 ± 3.3262

Table 14. Tabular Summary of PK Parameters of Abrocitinib in Clinical Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment ROA Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (Hours)	$t_{½}$ (Hours)
	Evaluated for PK: For abrocitinib 200 mg PO, (Part A; N = 16) and abrocitinib 200 mg PO (Part B; N = 30).	ROA: PO					
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 200 mg variant tablet under fasted condition ROA: PO	4156 (56)	4141 (56)	1073 (47)	1.00 (0.500-6.05)	3.637 ± 2.0596
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 200 mg commercial tablet under fed condition ROA: PO	4398 (55)	4382 (55)	1034 (39)	3.00 (1.00-6.02)	2.953 ± 0.92867
		For Part B					
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 2 × 100 mg Phase 3 tablet under fasted condition ROA: PO	3820 (51)	3622 (56)	929.6 (56)	1.00 (0.500-4.02)	5.695 ± 4.2132
		Treatment: Single dose Dosage form: Abrocitinib 200 mg commercial tablet under fasted condition ROA: PO	3753 (55)	3719 (55)	951.9 (60)	1.00 (0.500-4.00)	4.655 ± 3.6374
B7451043	**Objective**	**Summary of Plasma Abrocitinib PK Parameters**					

Table 14. Tabular Summary of PK Parameters of Abrocitinib in Clinical Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment ROA Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (Hours)	$t_{½}$ (Hours)
	To determine the PK of single and multiple doses of abrocitinib and its metabolites and the effect of repeat-dose probenecid on the single-dose PK of abrocitinib and its metabolites administered to healthy participants **Design** Phase 1, open-label, fixed-sequence study conducted in healthy participants **Demographics** All cohorts N: 7 male/5 female participants Mean age: 38.25 years Range: 27-56 years **Evaluated for** PK: Abrocitinib parameters and concentrations (N = 12 for abrocitinib 200 mg SD [Period 1]; N = 12 for abrocitinib 200 mg QD [Period 2] & N = 12 for probenecid 1000 mg BID + abrocitinib 200 mg SD [Period 3])	Treatment: Period 1 Dosage form: Abrocitinib 200 mg tablet SD ROA: PO	3902 (26) AUC_{tau} [3092 (55)]	3189 (57)	756.5 (60)	1.00 (0.500-4.00)	5.907 ± 3.0829
		Treatment: Period 2 Dosage form: Abrocitinib 200 mg QD tablet ROA: PO	NA AUC_{tau} [4752 (57)]	NA	1184 (44)	1.50 (0.500-3.00)	5.958 ± 4.4495
		Treatment: Period 3 Dosage form: Abrocitinib 200 mg tablet SD+ Probenecid 1000 mg BID ROA: PO	4020 (69) AUC_{tau} [3927 (70)]	4003 (69)	918.2 (64)	2.00 (0.500-4.00)	4.339 ± 2.6190
		PF-06471658 (M1) PK Parameters					
		Treatment: Period 1	998.5 (48) AUC_{tau} [956.3 (43)]	978.9 (40)	210.2 (86)	1.00 (0.500-4.00)	4.153 ± 2.6427
		Treatment: Period 2	NA AUC_{tau} [869.1 (42)]	NA	193.7 (60)	1.50 (0.500-3.00)	6.265 ± 4.6527
		Treatment: Period 3	1742 (42) AUC_{tau} [1655 (43)]	1712 (43)	287.3 (57)	2.00 (0.500-4.00)	6.011 ± 3.4644
		PF- 07055087 (M2) PK Parameters					
		Treatment: Period 1	1197 (23) AUC_{tau} [968.3 (38)]	948.5 (36)	162.1 (65)	2.00 (0.500-4.00)	3.899 ± 2.2215

Table 14. Tabular Summary of PK Parameters of Abrocitinib in Clinical Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment ROA Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (Hours)	$t_{½}$ (Hours)
		Treatment: Period 2	NA AUC_{tau} [1020 (30)]	NA	166.9 (44)	2.00 (0.500-4.00)	4.556 ± 2.1682
		Treatment: Period 3	2157 (42) AUC_{tau} [1960 (46)]	2050 (45)	218.2 (50)	3.00 (1.00-4.00)	7.007 ± 3.1531
		PF- 07054874 (M4) PK Parameters					
		Treatment: Period 1	2042 (14) AUC_{tau} [1644 (40)]	1719 (40)	287.8 (60)	2.00 (0.500-4.00)	4.953 ± 2.4198
		Treatment: Period 2	NA AUC_{tau} [2171 (32)]	NA	386.7 (29)	2.00 (0.500-3.00)	5.827 ± 2.5947
		Treatment: Period 3	3756 (47) AUC_{tau} [3481 (50)]	3709 (48)	416.8 (51)	3.00 (0.517-4.00)	6.928 ± 2.3519
		Plasma Active Moiety Unbound drug PK Parameters					
		Treatment: Period 1	7968 (16) AUC_{tau} [6643 (35)]	6739 (35)	1410 (56)	NA	NA
		Treatment: Period 2	NA AUC_{tau} [8693 (35)]	NA	1927 (28)	NA	NA
		Treatment: Period 3	11390 (40) AUC_{tau} [10750 (42)]	11120 (41)	1835 (44)	NA	NA

Source: CSRs B7451001, B7451004, B7451008, B7451017, B7451019, B7451020, B7451021, B7451027, B7451032, and B7451043.
Geometric mean (geometric %CV) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{½}$. The units for active moiety unbound AUC and C_{max} are nM•h and nM, respectively.

6. 参考文献

1 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: 46.

2 Guideline on the Investigation of Drug Interactions. European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2, 21 June 2012: 59.

3 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.