TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 4
本項で使用する用語・略語 5
パラメータの略号および算出法 7
1. まとめ 8
2. 分析法 10
2.1. HPLC/MS/MS による定量法 10
2.2. 放射性同位元素標識化合物 10
2.2.1. 被験物質 10
2.2.2. 放射能測定法 11
3. 吸収 12
3.1. 膜透過性および排出トランスポーターの寄与 12
3.2. 単回投与時の血漿中濃度 12
3.2.1. マウス 12
3.2.2. ラット 12
3.2.3. イヌ 13
3.3. 反復投与時の血漿中濃度 13
3.3.1. ラット 13
3.3.1.1. 8 週間反復投与毒性試験 13
3.3.1.2. 7 日間反復投与薬物動態試験 14
3.3.2. イヌ 15
3.3.2.1. 8 週間反復投与毒性試験 15
3.3.2.2. 9 ヵ月間反復投与毒性試験 15
3.4. ヒトにおける吸収率 16
4. 分布 17
4.1. 組織分布 17
4.2. 脳内分布 17
4.3. 肝取り込みトランスポーター 19
4.4. 血漿蛋白結合率（in vitro） 19
4.5. 血漿蛋白との不可逆的結合（in vitro） 19
4.6. 血球移行性 20

4.7. 妊娠ラットにおける胎盤通過性 20
5. 代謝（動物種間の比較） 21
5.1. In vitro 21
5.1.1. 肝ミクロソームおよび肝細胞を用いた in vitro 代謝 21
5.1.2. S9 を用いた in vitro 代謝 21
5.1.3. 代謝に関与する P450 分子種の同定 21
5.1.4. 代謝に関与する GST 分子種の同定 22
5.2. In vivo 22
5.2.1. マウス 22
5.2.2. ラット 22
5.2.3. イヌ 23
5.2.4. ヒト 23
5.3. ヒトとラットにおける M2 の曝露量比較 26
6. 排泄 28
6.1. ラット 28
6.2. イヌ 28
6.3. 乳汁中排泄 28
6.4. ヒト 28
6.4.1. ヒトにおける排泄 28
6.4.2. ヒトにおける体内動態の要約 29
7. 薬物動態学的薬物相互作用 31
7.1. P450 を介した薬物相互作用 31
7.1.1. P450 阻害 31
7.1.1.1. リトレシチニブ 31
7.1.1.2. M2 32
7.1.2. P450 誘導 32
7.1.2.1. リトレシチニブ 32
7.1.2.2. M2 33
7.1.3. P450 の阻害および誘導に関する臨床評価 33
7.2. UGT, SULT および GST を介した薬物相互作用 34
7.2.1. UGT 阻害 34
7.2.1.1. リトレシチニブ 34

7.2.1.2. M2 34
7.2.2. SULT 阻害 35
7.2.3. GST 阻害 35
7.2.4. UGT，SULT および GST に関する臨床評価 35
7.3. 薬物トランスポーターを介した薬物相互作用 35
7.3.1. 消化管排出トランスポーター阻害 36
7.3.1.1. リトレシチニブ 36
7.3.1.2. M2 37
7.3.2. 肝排出トランスポーター阻害 37
7.3.2.1. リトレシチニブ 37
7.3.3. 肝取り込みトランスポーター阻害 38
7.3.3.1. リトレシチニブ 38
7.3.3.2. M2 38
7.3.4. 腎トランスポーター阻害 39
7.3.4.1. リトレシチニブ 39
7.3.4.2. M2 39
7.3.5. 薬物トランスポーターに関する臨床評価 40
8. その他の薬物動態試験 40
9. 考察及び結論 41
10. 図表 43

LIST OF TABLES

Table 1. 雄マウス，ラットおよびイヌにおける単回経口投与後の薬物動態パラメータ 13
Table 2. 雄マウス，ラットおよびイヌにおける単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ 13
Table 3. ラットにリトレシチニブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（反復投与毒性試験） 14
Table 4. ラットにリトレシチニブを 200 mg/kg/日で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの試験 7 日におけるリトレシチニブおよび M2 の薬物動態パラメータ 14
Table 5. イヌにリトレシチニブを反復経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ（反復投与毒性試験） 16
Table 6. リトレシチニブおよび M2 の非結合型分率（2 µmol/L） 19
Table 7. リトレシチニブおよび M2 の血液/血漿中濃度比（1 µmol/L） 20

Table 8. ヒト，マウス，ラットおよびイヌにリトレシチニブを経口投与したときの生体試料中の未変化体および代謝物 25
Table 9. ラットとヒトの未変化体および M2 の曝露比 27
Table 10. ヒトにおける未変化体および代謝物の血漿中濃度および腎排泄 29
Table 11. リトレシチニブおよび M2 の薬物トランスポーターに関する in vitro 試験の要約 36

LIST OF FIGURES

Figure 1. [^{14}C]リトレシチニブ（PF-06651600）の構造 10
Figure 2. 雄 Long-Evans ラットに[^{14}C]リトレシチニブを 10 mg/kg で単回経口投与したときの組織分布 （左：投与後 0.25 時間，右：投与後 672 時間） 18
Figure 3. ヒトにリトレシチニブ 200 mg を経口投与したときの推定代謝経路 24
Figure 4. リトレシチニブのマスバランスおよび消失機序の要約 30

本項で使用する用語・略語

用語・略号	省略していない表現または定義
$[I]_{u,\ inlet,max}$	maximum unbound concentration of the inhibitor in the hepatic inlet：肝臓入口の非結合型濃度
$[I]_{gut}$	theoretical gut concentration：消化管内濃度
A-B	apical to basolateral：頂端膜側から基底膜側
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_t	area under the plasma concentration-time curve from zero to time t：0 時間から t 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
C_b/C_p	blood to plasma concentration ratio：血液/血漿中濃度比
B-A	basolateral to apical：基底膜側から頂端膜側
BCRP	breast cancer resistance protein
BID	twice daily：1 日 2 回
BSA	bovine serum albumin：ウシ血清アルブミン
BSEP	bile salt export pump
C_0	plasma concentration at time 0：投与後 0 時間における血漿中濃度
CL_r	renal clearance：腎クリアランス
CL_{tot}	total clearance：全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
DMSO	Dimethyl sulfoxide：ジメチルスルホキシド
EC_{50}	concentration corresponding to 50% of the maximum effect：50%効果濃度
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
E_{max}	maximum fold induction：最大効果
F	bioavailability：バイオアベイラビリティ
Fa	fraction absorbed：消化管での吸収率
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
Fg	fraction escaping gut metabolism：消化管での代謝回避率
f_m	fraction metabolized：代謝寄与率
f_u	fraction unbound：非結合型分率
GFR	glomerular filtration rate：糸球体濾過量
GST	glutathione S-transferase：グルタチオン S-トランスフェラーゼ
HEK	human embryonic kidney
HPLC	high performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィ
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
HSA	human serum albumin：ヒト血清アルブミン
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
ISR	incurred sample reanalysis：定量値の再現性確認のため，異なる日に別の分析単位で投与後試料を再分析すること
IV	intravenous：静脈内
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
K_i	concentration at half-maximal rate of inhibition：阻害定数
K_I	concentration at half-maximal rate of inactivation (inactivation constant)：最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度

k_{inact}	maximal inactivation rate：最大不活性化速度定数
K_m	Michaelis constant：ミカエリス定数
MATE	multidrug and toxin extrusion
MDCK	Madin-Darby canine kidney：Madin-Darby イヌ腎臓
MW	molecular weight：分子量
mRNA	messenger ribonucleic acid：メッセンジャーRNA
MS/MS	tandem mass spectrometry：タンデム質量分析法
m/z	mass-to-charge ratio：質量対電荷比
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
nd	not detected：検出限界未満
NOAEL	no observable adverse effect level：無毒性量
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter
P450	cytochrome P450：シトクロム P450
PEG	polyethylene glycol：ポリエチレングリコール
PO	per os：経口
P-gp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
QD	once daily：1 日 1 回
RIS	relative induction score：相対誘導スコア
SBECD	sulfo-butyl-ether-β-cyclodextrin：スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン
SULT	sulfotransferase：スルホトランスフェラーゼ
$t_{½}$	apparent terminal elimination half-life：終末相の見かけの消失半減期
T_{max}	time of occurrence of C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V_{ss}	volume of distribution at steady state：定常状態における分布容積

パラメータの略号および算出法

略号・用語	定義および算出法
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間：(hr)
C_{max}	最高血漿中濃度：(ng/mL)
C_0	静脈内投与後の見かけの分布相から外挿した投与後 0 時間における血漿中薬物濃度：(ng/mL)
AUC_t	ゼロから最終検出可能時点（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積：(ng･hr/mL) 台形法を用いて算出した。 AUC_{24} はゼロから投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	ゼロから無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積：(ng･hr/mL) $AUC_{inf} = AUC_t + C_t / k_{el}$ C_t は最終検出可能時点（t）の血漿中濃度，k_{el} は消失速度定数：(hr^{-1})
$t_{½}$	消失半減期：(hr)　以下の式を用いて算出した。 $t_{½} = \ln 2 / k_{el}$
CL_{tot}	全身クリアランス：(mL/min/kg)　以下の式を用いて算出した。 $CL_{tot} =$ 投与量／AUC_{inf}
V_{ss}	定常状態における分布容積：(L/kg)　以下の式を用いて算出した。 $V_{ss} = CL_{tot} / k_{el}$
F	バイオアベイラビリティ：(%)　以下の式を用いて算出した。 $\text{ﾊﾞｲｵｱﾍﾞｲﾗﾋﾞﾘﾃｨ}\ (\%) = \left(\frac{\text{経口投与したときの } AUC_{inf} \times \text{静脈内投与量}}{\text{静脈内投与したときの } AUC_{inf} \times \text{経口投与量}} \right) \times 100$
排泄率	尿中排泄率は以下の式により算出した。 $\text{尿中排泄率（%）} = \Sigma \left(\frac{\text{尿中薬物（放射能）濃度} \times \text{尿量}}{\text{投与量（放射能）}} \right) \times 100$ 糞中排泄率および胆汁中排泄率の算出も上式を用いて同様に算出した。
IC_{50}	IC_{50} 値は酵素反応を 50%阻害するときの被験薬物濃度：(μmol/L)
P_{app}	MDCK 細胞などを用いた in vitro 細胞膜透過試験における被験薬物の見かけの透過係数：($\times 10^{-6}$ cm/sec) 頂側膜側に被験薬物を添加したときの頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数は $P_{appA \rightarrow B}$ と表し，側底膜側に被験薬物を添加したときの側底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数は $P_{appB \rightarrow A}$ と表した。

1. まとめ

薬理試験および毒性試験で用いた非臨床動物種およびヒトにおけるリトレシチニブの薬物動態プロファイルについて，種々の in vivo および in vitro 試験により検討した。また，ヒト血漿中における主代謝物であるシステイン抱合体（PF-07034562，M2）についても蛋白結合率と薬物相互作用関連の in vitro 試験を実施した。なお，M2 は JAK1，JAK2，JAK3 および TYK2 ならびに TEC ファミリーキナーゼに対して薬理学的に不活性である。

吸収

リトレシチニブをマウス，ラットおよびイヌに単回経口投与したとき，吸収は速やかであり，中程度～良好なバイオアベイラビリティを示した。ラットおよびイヌを用いたリトレシチニブの毒性試験で反復投与時の薬物動態を検討したところ，曝露量（C_{max} および AUC_{24}）は用量に伴い増加し，蓄積性および性差は認められなかった。リトレシチニブの in vitro での見かけの膜透過性は良好であり，P-gp および BCRP の基質となることが示されたが，臨床試験の成績から，in vivo での消化管吸収において P-gp または BCRP による排出は有意な影響を及ぼさないと考えられた。

分布

リトレシチニブの血漿蛋白結合率は低度から中等度であり，種差がみられた。リトレシチニブの主な結合蛋白質は HSA と考えられた。M2 は血漿蛋白質に有意な結合を示さなかった。[^{14}C]リトレシチニブを用いたラットの組織分布試験では，放射能は広範かつ速やかに分布し，ぶどう膜，腎臓，血液および肺において高い値がみられた。脳における[^{14}C]リトレシチニブ由来放射能は血漿中の約 0.05 倍と脳への分布はわずかであった。リトレシチニブの脳への分布はイヌにおいてもわずかであり，血漿中と同様に未変化体に加え M2 が主代謝物として認められた。ヒトでの定常状態におけるリトレシチニブの分布容積は約 1.0 L/kg であった。

代謝

ヒトにおけるリトレシチニブの全身クリアランスは 9.9 mL/min/kg であった。ヒトに[^{14}C]リトレシチニブを単回経口投与したとき，血中に最も多く認められた薬物関連物質は未変化体であり（30%），主代謝物が 1 種同定された（システイン抱合体，M2，17%）。マウス，ラットおよびイヌと比較して，ヒト特有の代謝物は認められなかった。ラットを用いた毒性試験の NOAEL における曝露量と，ヒトに予定されている臨床用量である 50 mg を投与したときの曝露量の比較から，M2 はリトレシチニブを投与した毒性試験において適切に評価されていると考えられた。In vitro および in vivo 代謝試験の結果から，ヒトにおけるリトレシチニブの主要な消失機序は P450 を介した酸化（寄与率 47%）であり，GST を介したグルタチオン抱合（寄与率 24%）も関与していた。CYP3A4 が主たる分子種（寄与率 29%）と考えられたが，強い CYP3A4 の阻害薬であるイトラコナゾールと併用した臨床薬物相互作用試験において，リトレシチニブの AUC の増加率は 15%程度であったことから，消失全体の 25%以上に寄与する消失経路は存在しないと考えられた。

排泄

リトレシチニブをラット，イヌおよびヒトに投与したときの未変化体の尿中排泄率は低かった。ヒトに[^{14}C]リトレシチニブを投与したときの放射能の主な排泄経路は酸化的代謝物および抱合体としての尿中への排泄であった。また，ラットにおいて評価した未変化体の胆汁排泄はわずか

であり，授乳ラットでは乳汁中への排泄が認められた。ヒトに経口投与したときのリトレシチニブの体内動態の要約を Figure 4 に示す。

代謝酵素を介した薬物相互作用

In vitro では，リトレシチニブおよび M2 は P450 の各分子種に対して有意な競合阻害を示さなかった。リトレシチニブは CYP3A および CYP1A2 に対する時間依存的阻害を示したが，M2 はいずれの分子種に対しても時間依存的阻害を示さなかった。リトレシチニブは CYP3A4，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9 および CYP2C19 に対する誘導能を示したが，M2 はこれらを誘導しなかった。被相互作用薬としてミダゾラム，カフェイン，エファビレンツおよびトルブタミドを用いた臨床薬物相互作用試験では，リトレシチニブとの併用によるミダゾラムおよびカフェインの AUC_{inf} および C_{max} の増加が認められたことから，リトレシチニブは CYP3A および CYP1A2 に対して生体内では阻害剤として作用することが示唆された。リトレシチニブはそれぞれ CYP2B6 および CYP2C9 の基質であるエファビレンツおよびトルブタミドの曝露量には影響を及ぼさなかった。また，PBPK モデルを用いて評価したところ，リトレシチニブは CYP3A4，CYP2B6，CYP1A2 または CYP2C に対して臨床的に意味のある誘導は引き起こさないことが示された。In vitro では，リトレシチニブおよび M2 は主要な UGT 分子種を有意に阻害しなかった。リトレシチニブは SULT または GST 分子種を有意に阻害しなかった。被相互作用薬としてエチニルエストラジオールおよびレボノルゲストレルを用いた臨床薬物相互作用試験の結果から，リトレシチニブを 50 mg で投与したとき，UGT または SULT を介した重要な相互作用は生じないことが示された。

薬物トランスポーターを介した薬物相互作用

In vitro では，リトレシチニブは OATP1B1 および OATP1B3 の基質とはならなかった。リトレシチニブは，P-gp および BSEP を阻害しなかったが，BCRP，MATE1，MATE2K，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT1 および OCT2 を阻害した。また，M2 は P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 および OCT1 を阻害した。臨床薬物相互作用試験の結果からは，リトレシチニブはスマトリプタン（OCT1 のプローブ基質）の曝露量を増加させるがロスバスタチン（BCRP，OAT1，OAT3，OATP1B1 および OATP1B3 のプローブ基質）の曝露量は増加させないことが示された。臨床試験における薬物トランスポーターの内在性バイオマーカーを用いた評価では，リトレシチニブは OCT2/MATE のバイオマーカーである N1-ニコチンアミドおよびクレアチニン，OATP1B1/OATP1B3 のバイオマーカーであるコプロポルフィリン I ならびに OAT1/OAT3 のバイオマーカーであるピリドキシン酸に影響を及ぼさなかった。これらのことから，リトレシチニブが OCT2，MATE1，MATE2K，OATP1B1，OATP1B3，OAT1 および OAT3 を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2. 分析法

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

2.1. HPLC/MS/MS による定量法

報告書番号 [redacted]0747VSMB_PGC，[redacted]0248VSMB_PGC_R3，[redacted]0207VSMB_PGC_R2，[redacted]0251VSMB_PGC_R2，202346MQSMB_PGC，概要表 2.6.5.2A～2.6.5.2C

マウス，ラット，ウサギおよびイヌ血漿中におけるリトレシチニブ濃度ならびにラット血漿中における代謝物 M2（システイン抱合体：ヒト血漿中の主代謝物）濃度を液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法（LC/MS/MS）を用いた分析法により定量した。

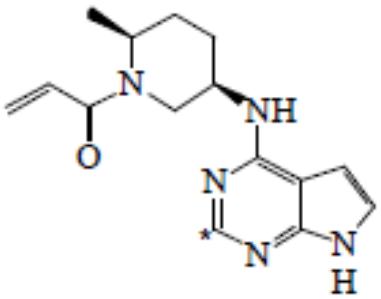
医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用のトキシコキネティクス試験での分析を行うため，マウス，ラット，ウサギおよびイヌ血漿中リトレシチニブの定量法を 1～1000 ng/mL の濃度範囲でバリデートした（報告書番号 [redacted]0747VSMB_PGC，[redacted]0248VSMB_PGC_R3，[redacted]0207VSMB_PGC_R2，[redacted]0251VSMB_PGC_R2）。リトレシチニブはマウス，ラット，ウサギおよびイヌ血漿中において，室温（遮光下）で 24 時間，-70°C で 67～350 日間安定であり，凍結融解を 5 回繰り返しても安定であった。試料の分析は安定性の確認された保存期間内に実施した。マウス，ラットおよびイヌを用いた一般毒性試験ならびにウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験から得られた試料について Incurred sample reanalysis（ISR：定量値の再現性確認のため，異なる日に別の分析単位で投与後試料を再分析すること）を実施した。その結果，いずれも許容基準（総検体数の 66.7%以上で再分析値が初回値の±20%以内）に適合しており，トキシコキネティクス解析における本分析法の適切性が確認された。

2.2. 放射性同位元素標識化合物

2.2.1. 被験物質

ラットの組織分布試験ならびにヒトの代謝および排泄試験に用いたリトレシチニブの放射性標識化合物（[^{14}C]リトレシチニブ）の構造および標識位置を Figure 1 に示す。ラットの組織分布試験で用いた[^{14}C]リトレシチニブの比放射能は 27 mCi/mmol であり，放射化学的純度は約 99.6%であった。

Figure 1. [^{14}C]リトレシチニブ（PF-06651600）の構造



*：標識位置

2.2.2. 放射能測定法

[^{14}C]リトレシチニブを用いたラットの組織分布試験（報告書番号 15647）では，定量的全身オートラジオグラフィーにより組織中の放射能濃度を定量した。本法の定量下限値は 26.7 ng eq/g であった。また，[^{14}C]リトレシチニブを用いたヒトの代謝および排泄試験（報告書番号 PF-06651600_[redacted]_085448）で得られた血漿，尿および糞中の放射能は加速質量分析法により測定した。本法での定量下限は 0.41～2.64 mBq/mL（または mBq/g）であった。

3. 吸収

3.1. 膜透過性および排出トランスポーターの寄与

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_063458，18PFIZP1R1S1，概要表 2.6.5.12L

P-gp または BCRP を発現させた Madin-Darby イヌ腎臓（MDCK）細胞を用いて，リトレシチニブの膜透過性およびこれらの排出トランスポーターに対する基質性についてそれぞれ 0.3 µmol/L～3 µmol/L または 0.5 µmol/L～2 µmol/L の濃度で評価した。

P-gp を発現させた MDCK 細胞において，リトレシチニブの基底膜側から頂端膜側（B-A）への透過性と頂端膜側から基底膜側（A-B）への透過性を比較したところ，efflux ratio（B-A/A-B）はいずれの濃度においても 40 超であった。また，P-gp の阻害剤である PSC833 の添加により efflux ratio はほぼ 1 となったことから，リトレシチニブは P-gp の基質となることが示された。このときの見かけの透過係数（P_{app}）は 6.97×10^{-6} cm/s～8.87×10^{-6} cm/s であった（報告書番号 PF-06651600_[redacted]_063458）。

BCRP を発現させた MDCK 細胞において，リトレシチニブの efflux ratio はいずれの濃度においても 10 以上であった。また，BCRP の阻害剤である Ko143 の添加により efflux ratio は 1.1～1.5 となったことから，リトレシチニブは BCRP の基質となることが示された（報告書番号 18PFIZP1R1S1）。

3.2. 単回投与時の血漿中濃度

3.2.1. マウス

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_145444，概要表 2.6.5.3

C57BL6 マウス（雄 3 匹/群）にリトレシチニブを 30 mg/kg で単回経口投与（溶媒：0.5%メチルセルロース）および 3 mg/kg で単回静脈内投与［溶媒：ジメチルスルホキシド（DMSO）/12.5%スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン（SBECD）= 5/95］したときの血漿中濃度推移を検討した。

リトレシチニブを 30 mg/kg で経口投与したときの C_{max}, T_{max} および経口バイオアベイラビリティの平均値はそれぞれ 10200 ng/mL，0.25 時間および 61.3%であった（Table 1）。リトレシチニブを 3 mg/kg で静脈内投与したときの CL_{tot}，V_{ss} および $t_{½}$の平均値はそれぞれ 45.2 mL/min/kg，0.839 L/kg および 1.3 時間であった（Table 2）。

3.2.2. ラット

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_152020，概要表 2.6.5.3

Sprague-Dawley ラット（雄 2 匹）にリトレシチニブを 3 mg/kg で単回経口投与（溶媒：0.5%メチルセルロース+ 2Meq 1N HCL + 1Meq NaOH）および 0.71 mg/kg で単回静脈内投与（溶媒：DMSO/PEG400/水= 1/3/6）したときの血漿中濃度推移を検討した。

リトレシチニブを 3 mg/kg で経口投与したときの C_{max}，T_{max} および経口バイオアベイラビリティの平均値はそれぞれ 173 ng/mL，0.50 時間および 60.7%であった（Table 1）。リトレシチニブを

1 mg/kg で静脈内投与したときの CL_{tot}, V_{ss} および $t_{½}$の平均値はそれぞれ 68.7 mL/min/kg, 1.41 L/kg および 0.33 時間であった（Table 2）。

3.2.3. イヌ

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_132012，概要表 2.6.5.3

ビーグル犬（雄 2 匹）にリトレシチニブを 3 mg/kg で単回経口投与（溶媒：0.5%メチルセルロース/1N HCl を 5 滴含有 0.1% Tween 80）および 1 mg/kg で単回静脈内投与（溶媒：DMSO/12.5% SBECD = 5/95）したときの血漿中濃度推移を検討した。

リトレシチニブを 3 mg/kg で経口投与したときの C_{max}，T_{max} および経口バイオアベイラビリティの平均値はそれぞれ 2420 ng/mL，0.25 時間および 109%であった（Table 1）。リトレシチニブを 1 mg/kg で静脈内投与したときの CL_{tot}, V_{ss} および $t_{½}$の平均値はそれぞれ 13.4 mL/min/kg, 1.07 L/kg および 1.1 時間であった（Table 2）。

Table 1.　雄マウス，ラットおよびイヌにおける単回経口投与後の薬物動態パラメータ

種	性/匹	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	F[a] (%)
マウス	雄/3	30	10200 ± 2330	0.25 ± 0	6910 ± 2420	61.3 ± 21.6
ラット	雄/2	3	173	0.50	446	60.7
イヌ	雄/2	3	2420	0.25	4100	109

平均値±標準偏差または平均値
a. ［各個体の PO 時の AUC_{inf}/（IV 時の AUC_{inf} の平均値 x 投与量 $_{PO}$/投与量 $_{IV}$）］× 100

Table 2.　雄マウス，ラットおよびイヌにおける単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

種	性/匹	投与量 (mg/kg)	C_0 (ng/mL)	$t_{½}$ (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	CL_{tot} (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)
マウス	雄/3	3	3700 ± 816	1.3 ± 0.52	1120 ± 134	45.2 ± 5.8	0.839 ± 0.333
ラット	雄/2	1	561	0.33	174	68.7	1.41
イヌ	雄/2	1	1090	1.1	1250	13.4	1.07

平均値±標準偏差または平均値

3.3. 反復投与時の血漿中濃度

ラットおよびイヌを用いた反復投与毒性試験のトキシコキネティクスの結果からリトレシチニブを反復経口投与時の薬物動態を評価した。また，ラットに 7 日間反復経口投与したときの未変化体ならびにヒト血漿中でみられる代謝物 M2 の血漿中濃度推移を検討した。

3.3.1. ラット

3.3.1.1. 8 週間反復投与毒性試験

報告書番号 [redacted]GR132，概要表 2.6.7.7A

Wister Han ラット（雌雄各 3 匹/群）にリトレシチニブを 75，175 または 400 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 8 週間反復経口投与（溶媒：0.5%メチルセルロース）し，投与初日および投与 53 日（400 mg/kg/日群については投与 32 日）にリトレシチニブの血漿中濃度を測定した。

C_{max} および AUC は用量の増加に伴い増加し，曝露量に明確な性差は認められなかった。投与 53 日または 32 日の曝露量は投与初日の曝露量とほぼ類似した値を示し，反復投与による蓄積性はほとんどみられなかった（Table 3）。

Table 3.　ラットにリトレシチニブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（反復投与毒性試験）

投与期間	試験日	用量（mg/kg/日）	性/匹	C_{max} (ng/mL)[a]	AUC_{24} (ng•h/mL)[a]
8 週間	1	75	雌雄/各 3	8850 ± 696 (5930)	22800 ± 4330 (15300)
[redacted]GR132		175	雌雄/各 3	22500 ± 5600 (15100)	65700 ± 5450 (44000)
		400	雌雄/各 3	29100 ± 2180 (19500)	199000 ± 48400 (133000)
	53	75	雌雄/各 3	11500 ± 2340 (7710)	25600 ± 3790 (17200)
	または	175	雌雄/各 3	24200 ± 2370 (16200)	79300 ± 14700 (53100)
	32[b]	400	雌雄/各 3[c]	38200 ± 9670 (25600)	207000 ± 33900 (139000)

平均値±標準偏差（括弧内は非結合型濃度の平均値）
a. 非結合型濃度はラットにおける非結合分率 0.67 より算出した
b. 400 mg/kg/日は 32 日
c. 雌は n=2

3.3.1.2. 7 日間反復投与薬物動態試験

報告書番号 JAK3-117-PK，概要表 2.6.5.4

Wistar Han ラット（雌雄 5 匹/群）にリトレシチニブを 200 mg/kg/日[a]で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（溶媒：0.5%メチルセルロース）し，試験 7 日における未変化体および代謝物 M2 の血漿中濃度を測定した。

未変化体および M2 のいずれにおいても曝露量に性差は認められなかった（Table 4）。

Table 4.　ラットにリトレシチニブを 200 mg/kg/日で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの試験 7 日におけるリトレシチニブおよび M2 の薬物動態パラメータ

成分	用量（mg/kg/日）	性/匹	C_{max}[a] (ng/mL)	AUC_{24}[a] (ng•h/mL)
未変化体	200	雄/5	28600 ± 7260 (19200)	126000 ± 38100 (84400)
		雌/5	26200 ± 8330 (17600)	118000 ± 31300 (79100)
		雌雄/10	27200 ± 7490 (18200)	122000 ± 32400 (81700)
M2	-	雄/5	16900 ± 6710 (16900)	70700 ± 14500 (70700)
		雌/5	16000 ± 7080 (16000)	78500 ± 22800 (78500)
		雌雄/10	16400 ± 6490 (16400)	75000 ± 18800 (75000)

平均値±標準偏差（括弧内は非結合型濃度の平均値）
a. ラットにおける非結合分率（リトレシチニブ：0.67，M2：1）より算出した

[a] ラットを用いた 6 ヵ月間投与毒性試験（報告書番号 [redacted]MA142）の NOAEL

3.3.2. イヌ

3.3.2.1. 8 週間反復投与毒性試験

報告書番号 [redacted]GR135，概要表 2.6.7.7C

ビーグル犬（雌雄各 3 匹/群）にリトレシチニブを 5，15 または 45 mg/kg/日で 1 日 1 回 8 週間反復経口投与（溶媒：0.5%メチルセルロース）し，投与初日および投与 54 日にリトレシチニブの血漿中濃度を測定した。

C_{max} および AUC は用量の増加に伴い増加し，曝露量に明確な性差は認められなかった。投与 54 日の曝露量は投与初日の曝露量と類似した値を示し，反復投与による蓄積性はほとんどみられなかった（Table 5）。

3.3.2.2. 9 ヵ月間反復投与毒性試験

報告書番号 20099163，概要表 2.6.7.7E

ビーグル犬（雌雄各 4 または 7 匹/群）にリトレシチニブを 10, 20 または 40 mg/kg/日で 1 日 1 回，もしくは 20 mg/kg/日で 1 日 2 回 9 ヵ月間反復経口投与（溶媒：0.5%メチルセルロース）し，投与初日，91 日および 273 日にリトレシチニブの血漿中濃度を測定した。

C_{max} および AUC は用量の増加に伴い増加し，曝露量に明確な性差は認められなかった。投与 91 日および 273 日の曝露量は投与初日の曝露量と類似した値を示し，反復投与による蓄積性はほとんどみられなかった。また，20 mg/kg/日を 1 日 1 回または 1 日 2 回で投与したときの AUC に明確な差は認められなかった（Table 5）。

Table 5.　イヌにリトレシチニブを反復経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ（反復投与毒性試験）

投与期間	試験日	用量（mg/kg/日）	性/匹	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (ng•h/mL)
8 週間	1	5	雌雄/各 3	1760 ± 237 (1440)	3890 ± 551 (3190)
[redacted]GR135		15	雌雄/各 3	5110 ± 296 (4190)	12300 ± 1060 (10100)
		45	雌雄/各 3	14300 ± 3220 (11700)	50000 ± 17100 (41000)
	54	5	雌雄/各 3	1840 ± 366 (1510)	4610 ± 1030 (3780)
		15	雌雄/各 3	5760 ± 411 (4720)	13300 ± 1180 (10900)
		45	雌雄/各 3	14600 ± 2500 (12000)	53800 ± 15400 (44100)
9 ヵ月間	1	10	雌雄/各 4	3610 ± 407 (2960)	8830 ± 1080 (7240)
20099163		20	雌雄/各 7	7080 ± 1190 (5810)	18500 ± 2520 (15200)
		20 (10 BID)	雌雄/各 4	3210 ± 438 (2630)	20300 ± 2730 (16600)
		40	雌雄/各 7	13100 ± 1890 (10700)	39800 ± 5380 (32600)
	91	10	雌雄/各 4	2540 ± 678 (2080)	9300 ± 1050 (7630)
		20	雌雄/各 7	4100 ± 1270 (3360)	17500 ± 2860 (14400)
		20 (10 BID)	雌雄/各 4	3860 ± 664 (3170)	23600 ± 2490 (19400)
		40	雌雄/各 7	8690 ± 2410 (7130)	36800 ± 12500 (30200)
	273	10	雌雄/各 4	2330 ± 801 (1910)	9680 ± 626 (7940)
		20	雌雄/各 7	4210 ± 1350 (3450)	17700 ± 2150 (14500)
		20 (10 BID)	雌雄/各 4	3120 ± 568 (2560)	20600 ± 1060 (16900)
		40	雌雄/各 7[b]	10600 ± 4110 (8690)	42900 ± 5610 (35200)

平均値±標準偏差（括弧内は非結合型濃度の平均値）
a. イヌの非結合型分率：0.82
b. 雌は n = 6

3.4. ヒトにおける吸収率

[^{14}C]リトレシチニブを 200 mg でヒトに投与したときのバイオアベイラビリティは約 64%，Fa•Fg は 0.89 と見積もられた（B7981011 試験）。リトレシチニブは in vitro で P-gp および BCRP の基質となることが示されたが，ヒトにおける吸収は良好であったこと，また，B7981001 試験において 5 mg～800 mg の範囲で用量で補正した C_{max} はほぼ一定であったことから，in vivo において P-gp または BCRP による排出は有意な影響を及ぼさないと考えられた。

4. 分布

4.1. 組織分布

報告書番号 15647，概要表 2.6.5.5A

雄 Long Evans ラットに[^{14}C]リトレシチニブ（10 mg/kg，200 µCi/kg）を単回経口投与（溶媒 : 0.5%メチルセルロース）し，投与後 0.25，0.5，1，2，4，8，24，48，96，168，336 および 672 時間における組織および体液への[^{14}C]リトレシチニブ由来放射能の分布を定量的全身オートラジオグラフィーにより検討した（Figure 2）。

[^{14}C]リトレシチニブ由来放射能の分布は広範かつ速やかであり，ほとんどの組織で C_{max} は投与後 0.25 時間～0.5 時間に認められた。脳，脊髄，骨，白色脂肪，胸腺，精巣および鼻甲介を除く大部分の組織で血漿中濃度の AUC を超える放射能が認められた。心臓，腎臓，胃壁，甲状腺，肺，肝臓およびメラニン含有組織（眼，ぶどう膜，副腎）で高い放射能濃度が認められた。放射能の脳/血漿中の AUC 比は約 0.05 であったことから，リトレシチニブおよびその代謝物の脳への分布はわずかであることが示され，リトレシチニブが P-gp または BCRP の基質となることと符合した。放射能は副腎，大動脈，血液（心臓内），眼，心臓，水晶体，肝臓，肺，腎臓，脾臓およびぶどう膜を除く組織で投与後 336 時間または 672 時間までに定量下限値（26.7 ng eq/g）未満まで低下した。投与後 8 時間以降は定量下限値付近の値を示した水晶体を除く組織では投与後 672 時間には C_{max} の 5%未満まで，水晶体においても 8%未満まで低下していた。

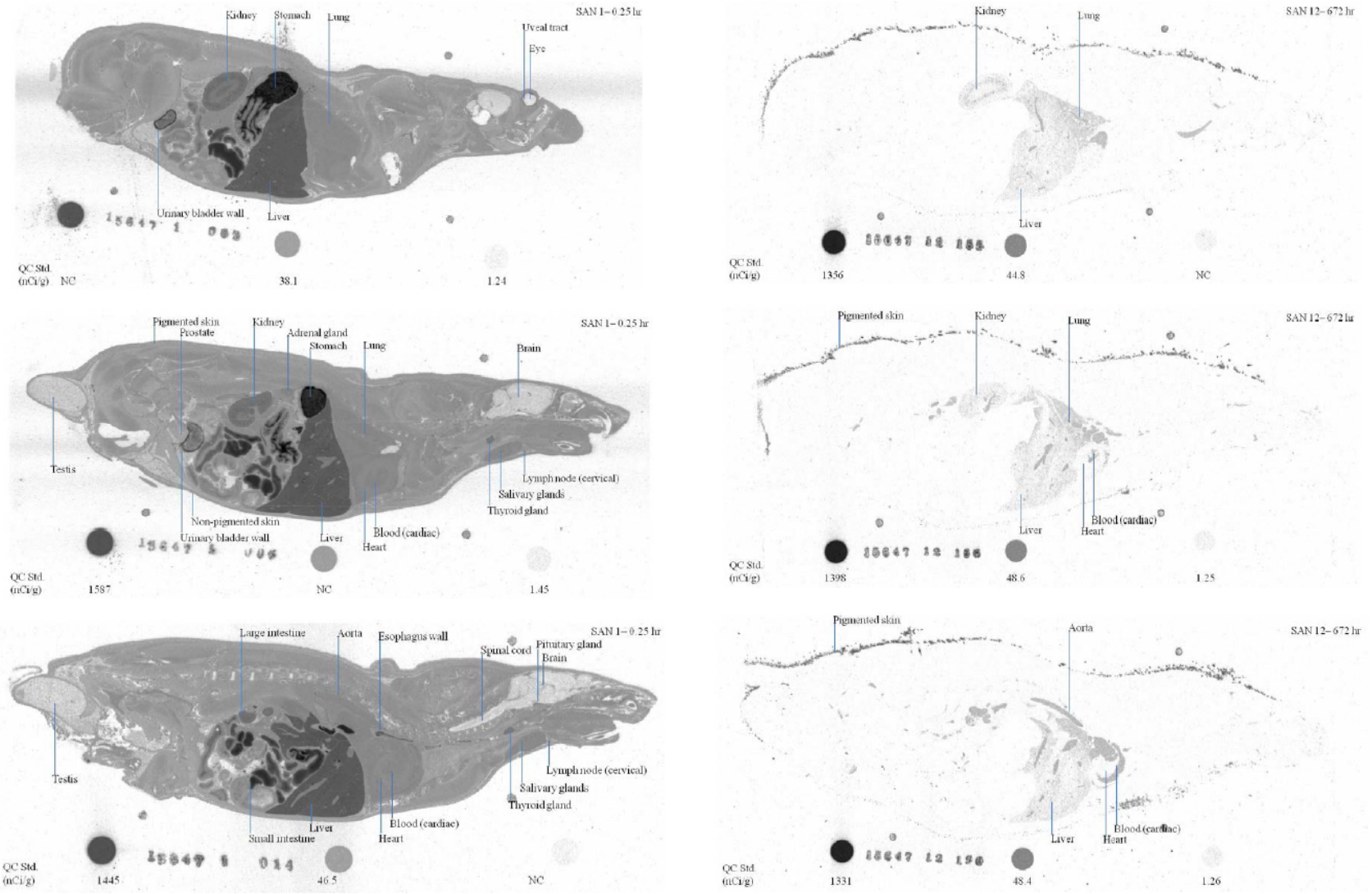
4.2. 脳内分布

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_092809，概要表 2.6.5.5B

毒性試験で認められたイヌにおける聴覚異常の発現機序に関する探索的な試験（2.6.6.8.4.1 項）で得られた脳の各部位（上オリーブ核，蝸牛核および海馬）における未変化体および代謝物を検索した。なお，上記の試験では，ビーグル犬（雌 4 匹）にリトレシチニブを 40 mg/kg/日で 1 日 1 回 3 日間反復経口投与（溶媒 : 0.5%メチルセルロース）し，最終投与の約 1 時間後に脳および血漿を採取してリトレシチニブ濃度を測定しており，脳の各部位における濃度は 1080～1350 ng/g と血漿中濃度（11300 ng/mL）の 10%であることが示された。

脳中の代謝物プロファイルは評価したいずれの部位においても類似しており，血漿中と同様に未変化体に加えて M2 が主代謝物として検出された。

Figure 2.　雄 Long-Evans ラットに[^{14}C]リトレシチニブを 10 mg/kg で単回経口投与したときの組織分布（左：投与後 0.25 時間，右：投与後 672 時間）



4.3. 肝取り込みトランスポーター

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_090524

肝取り込みトランスポーターである OATP1B1 または OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて，リトレシチニブの肝取り込みについて 0.1～10 µmol/L の濃度で評価した。陽性対照としてロスバスタチン（0.5 µmol/L）を用いた。

リトレシチニブの取り込み比（非発現細胞に対するトランスポーター発現系細胞における取り込み量）は OATP1B1 および OATP1B3 ともにいずれの濃度においてもほぼ 1 であった。なお，陽性対照であるロスバスタチンの取り込み比は OATP1B1 で 11 倍，OATP1B3 では 5.3 倍であった。

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

4.4. 血漿蛋白結合率（in vitro）

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_154304，YDP067/032，YDP/067/368，概要表 2.6.5.6A

リトレシチニブおよび M2 のマウス，ラット，ウサギ，イヌ，サルおよびヒトの血漿蛋白質に対する結合率を 2 µmol/L の濃度で平衡透析法により検討した。

リトレシチニブの蛋白結合率は，いずれの動物種においても低度から中等度であり，ラット，イヌおよびヒトでは類似していたが，マウスおよびウサギではやや低い非結合型分率を示した。M2 はいずれの動物種においても血漿中でほとんど蛋白に結合しないことが示された（Table 6）。

血漿蛋白結合率に種差があることを考慮し，曝露比の算出には非結合型濃度を用いた。

Table 6.　リトレシチニブおよび M2 の非結合型分率（2 µmol/L）

成分	マウス	ラット	ウサギ	イヌ	サル	ヒト	報告書番号
リトレシチニブ	--	0.67	--	0.82	0.86	0.86	PF-06651600_[redacted]_154304
	0.22	--	0.29	--	--	--	YDP067/032
M2	1.12	1.11	1.07	1.21	--	0.95	YDP/067/368

4.5. 血漿蛋白との不可逆的結合（in vitro）

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_103503，概要表 2.6.5.6B

[^{14}C]リトレシチニブを用いたラットにおける組織分布試験（2.6.4.4.1 項）およびヒトにおけるマスバランス試験（B7981011 試験）において，血漿中放射能の終末相における長い $t_{½}$ がみられたことから，リトレシチニブの血漿蛋白質への結合についてより詳細に検討した。[^{14}C]リトレシチニブを 5 µmol/L の濃度でヒトの血漿ならびにヒト血清アルブミン（HSA），α_1-酸性糖蛋白質，γ-グロブリン，フィブリノーゲン，高比重リポ蛋白質および血小板とインキュベートしてこれらに対する不可逆的な結合について検討した。

リトレシチニブは主として HSA と不可逆的な結合を形成し，α_1-酸性糖蛋白質，γ-グロブリン，フィブリノーゲン，高比重リポ蛋白質および血小板とは有意な結合を形成しないことが示された。

これらのことから, HSA が有する遊離のシステイン残基がリトレシチニブとの結合に寄与したと考えられた。

4.6. 血球移行性

報告書番号 YDP/067/018，YDP/067/369，概要表 2.6.5.8

マウス，ラット，ウサギ，イヌおよびヒトの全血を用いて，リトレシチニブおよび M2 の血球移行を 1 µmol/L の濃度で評価した。

マウス，ラット，ウサギ，イヌおよびヒトの血液/血漿中濃度比（C_b/C_p）から，リトレシチニブはラットでは赤血球と血漿にほぼ均等に分布するが，イヌおよびヒトではやや血球に移行しやすいことが示された。M2 の血球移行はリトレシチニブより低い傾向がみられ，ウサギでは赤血球と血漿にほぼ均等に分布するが，マウス，ラット，イヌおよびヒトにおける血球移行性は低いことが示された（Table 7）。

Table 7.　リトレシチニブおよび M2 の血液/血漿中濃度比（1 µmol/L）

成分	マウス	ラット	ウサギ	イヌ	ヒト	報告書番号
リトレシチニブ	--	0.99	--	1.57	1.62	YDP/067/018
M2	0.55	0.55	0.83	0.52	0.68	YDP/067/369

4.7. 妊娠ラットにおける胎盤通過性

リトレシチニブの胎盤通過性については検討していないが，ラットおよびウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において，発生毒性として骨格の奇形および変異ならびに胎児体重の減少，内臓奇形の発現頻度の上昇などが認められ（2.6.6.6.2 項），またラットを用いた出生前および出生後の発生に関する試験において, F1 出生時体重の減少および出生後生存率の低下などが認められたことから（2.6.6.6.3 項），リトレシチニブまたはその代謝物が胎盤を通過する可能性が考えられた。

このことから，添付文書（案）1.8.1 項にて注意喚起を行っている。

5. 代謝（動物種間の比較）

5.1. In vitro

ラット，イヌおよびヒトの肝ミクロソームおよび肝細胞を用いたリトレシチニブの in vitro 代謝試験を実施した。

5.1.1. 肝ミクロソームおよび肝細胞を用いた in vitro 代謝

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_085839，概要表 2.6.5.10A

リトレシチニブ（10 µmol/L）をラット，イヌおよびヒトの肝ミクロソームまたは肝細胞とインキュベートしてリトレシチニブの in vitro 代謝について検討した。

リトレシチニブの主な代謝経路は P450 を介した酸化およびグルタチオンに関連した抱合であり，グルタチオン抱合体，N-アセチルシステイン抱合体，システイン-グリシン抱合体，システイン抱合体，数種の一水酸化体などの生成が認められ，いずれの動物種でも類似した代謝プロファイルを示した。リトレシチニブとグルタチオンを緩衝液中でインキュベートしてもグルタチオン抱合体が生成したことから非酵素的な反応も寄与することが示された。また，[^{14}C]リトレシチニブを肝細胞と 4 時間インキュベートしたときの回収率は 98.4%と良好であったことから，蛋白質との求核性の非特異的反応は限定的であり，このことは血漿蛋白との不可逆的結合の結果（2.6.4.4.5）と符合していた。

5.1.2. S9 を用いた in vitro 代謝

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_111222，概要表 2.6.5.10D

細菌を用いる in vitro 復帰突然変異試験（2.6.6.4.1）における代謝活性化においてヒト血漿中の主代謝物である M2 が生成していたか評価するために，リトレシチニブをラット肝 S9 と NADPH 再構成系の存在下でインキュベートした。その結果，リトレシチニブと M2 およびマイナーな代謝物である M4 が存在することが示された。

5.1.3. 代謝に関与する P450 分子種の同定

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_011706，概要表 2.6.5.10B

ヒト肝ミクロソームならびに CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 および CYP3A4/5 の選択的阻害薬［Furafylline，モンテルカスト，Sulfaphenazole，Benzylnirvanol，キニジンおよびケトコナゾール・Troleandomycin］を用いてリトレシチニブ（2 µmol/L）の酸化的代謝に関与する P450 分子種を検討した。

[^{14}C]リトレシチニブを 200 mg でヒトに単回経口投与したときの代謝物を検索したところ，リトレシチニブの消失における P450 を介した酸化およびグルタチオン抱合の寄与率はそれぞれ 47%および 24%と見積もられた（B7981011 試験，報告書番号 PF-06651600_[redacted]_085448）。また，各 P450 分子種の選択的阻害薬を用いた in vitro 試験の結果から，CYP3A4/5 がリトレシチニブの酸化的代謝に関与する主な分子種であり，CYP2C8，CYP1A2 および CYP2C9 もわずかに関与することが示され，それぞれの f_m は 0.29，0.091，0.068 および 0.016 と見積もられた。

しかし，リトレシチニブを CYP3A の強い阻害薬であるイトラコナゾールと併用した臨床薬物相互作用試験（B7981023 試験）では，併用によるリトレシチニブの曝露量の増加はわずか（C_{max}

比 1.03，AUC_{inf}比 1.15）であり，リトレシチニブの代謝への CYP3A の関与は消失全体の 25%未満と考えられた。

5.1.4. 代謝に関与する GST 分子種の同定

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_033226，概要表 2.6.5.10C

rhGST 発現系酵素（GSTA1，GSTA2，GSTA3，GSTA4，GSTK1，GSTM1，GSTM2，GSTM3，GSTM4，GSTM5，GSTO1，GSTO2，GSTP1，GSTS1，GSTT1，GSTT2，GSTZ1，MGST1，MGST2 および MGST3）を用いてリトレシチニブのグルタチオン抱合に関与する分子種について検討した。

サイトソール画分（GSTA1，GSTA3，GSTM1，GSTM3，GSTM5，GSTP1，GSTS1，GSTT2 および GSTZ1）およびミクロソーム画分（MGST1，MGST2 および MGST3）に存在する複数の分子種がリトレシチニブのグルタチオン抱合に関与することが示された。

臨床試験（B7981001 試験）における遺伝子型の評価では，GSTP1，GSTM1 および GSTT1 の遺伝子型変異は野生型と比較してリトレシチニブの C_{max} または AUC に大きな影響を及ぼさないことが示された（報告書番号 PF-06651600_[redacted]_073830）。

5.2. In vivo

5.2.1. マウス

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_040703，概要表 2.6.5.9B

CB6F1/Jic-TgrasH2 マウスにリトレシチニブを 200 mg/kg で 1 日 1 回 3 日間反復経口投与したときのプールした血漿（試験 3 日の投与前，投与後 1，4，7 および 24 時間に採血）および尿（試験 3 日の投与後 0～24 時間に採取）中の代謝物を分析した。

血漿中には未変化体ならびに主代謝物としてシステイン抱合体である M2 および N-アセチルシステイン抱合体である M3 が認められた。尿中には未変化体および主代謝物として M3 が認められた。

5.2.2. ラット

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_085839, PF-06651600_[redacted]_040703, 概要表 2.6.5.9A, 2.6.5.9B

胆管カニューレ挿入 Wistar Han ラットならびに無処置の Wistar Han および Fischer 344 ラットにリトレシチニブを 200 mg/kg で 1 日 1 回 3 日間反復経口投与したときのプール血漿（試験 3 日の投与前，投与後 0.083，0.25，0.5，1，2，4，7 および 24 時間に採血）ならびにプールした尿および胆汁（いずれも試験 3 日の投与後 0 から 24 時間まで採取）中の代謝物を分析した（報告書番号 PF-06651600_[redacted]_040703）。また，胆管カニューレ挿入ラットにリトレシチニブを 3 mg/kg で単回静脈内投与したときのプール血漿ならびにプールした尿および胆汁（いずれも投与後 0 から 24 時間まで採取）中の代謝物を分析した（報告書番号 PF-06651600_[redacted]_085839）。

経口投与後の血漿中には，系統，胆管カニューレ処置の有無によらず未変化体ならびに主代謝物としてシステイン抱合体である M2 および N-アセチルシステイン抱合体である M3 が認められた。

尿中には未変化体および主代謝物として M3 が，胆汁中からは主代謝物としてグルタチオン抱合体および M3 が認められた。

静脈内投与後の血漿中には未変化体および主代謝物として酸化体である M4 と考えられる代謝物（m/z 302-3）が認められた。尿中および胆汁中からは主代謝物として M3 が認められた。

5.2.3. イヌ

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_085839，概要表 2.6.5.9A

ビーグル犬にリトレシチニブを 75 mg/kg で 1 日 1 回 15 日間反復経口投与したときのプール血漿（投与後約 2 時間に採血）ならびにプールした尿および胆汁（いずれも投与後約 2 時間まで採取）中の代謝物を分析した。

血漿中には未変化体および主代謝物としてシステイン抱合体である M2 が認められた。尿中からは主代謝物として M2 が，胆汁中からは主代謝物としてグルタチオン抱合体，M2，N-アセチルシステイン抱合体である M3 などが認められた。

5.2.4. ヒト

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_040703，PF-06651600_[redacted]_085448，
概要表 2.6.5.9C，2.6.5.9D，2.6.5.11

外国人健康男性被験者に[^{14}C]リトレシチニブを 200 mg（290 nCi）で単回経口投与したときの血漿，尿および糞中代謝物を分析した（B7981011 試験，報告書番号 PF-06651600_[redacted]_085448，概要表 2.6.5.9D）。また，予備的検討として外国人健康被験者にリトレシチニブを 400 mg で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿および尿中代謝物を分析した（B7981001 試験，報告書番号 PF-06651600_[redacted]_040703，概要表 2.6.5.9C）。

[^{14}C]リトレシチニブをヒトに投与後の血漿中で検出された主要な薬物関連物質は未変化体（血漿中放射能の 30.4%）であった。血漿中の主要代謝物はシステイン抱合体である M2 であり，血漿中放射能の 16.5%を占めた。その他の血漿中代謝物として N-アセチルシステイン抱合体（M3）および M3 のスルホキシド体（M1）などが認められ（それぞれ血漿中放射能の 6.9%および 7.2%），P450 による酸化により生成した複数の代謝物も検出された。経口投与後のヒト血漿中では，リトレシチニブのキラル反転は認められなかった。

[^{14}C]リトレシチニブをヒトに投与後の尿中に主に認められた薬物関連物質は酸化体である M4（投与量の 16.3%）および M3（投与量の 10.3%）であり，その他に複数の酸化的代謝物およびグルタチオン抱合関連の代謝物も認められた。糞中に認められた薬物関連物質はいずれも投与量の 1%未満であった。P450 を介した酸化およびグルタチオン抱合の寄与率はそれぞれ 47%および 24%と見積もられた。

リトレシチニブの推定代謝経路を Figure 3 および概要表 2.6.5.11 に示す。

Figure 3. ヒトにリトレシチニブ 200 mg を経口投与したときの推定代謝経路

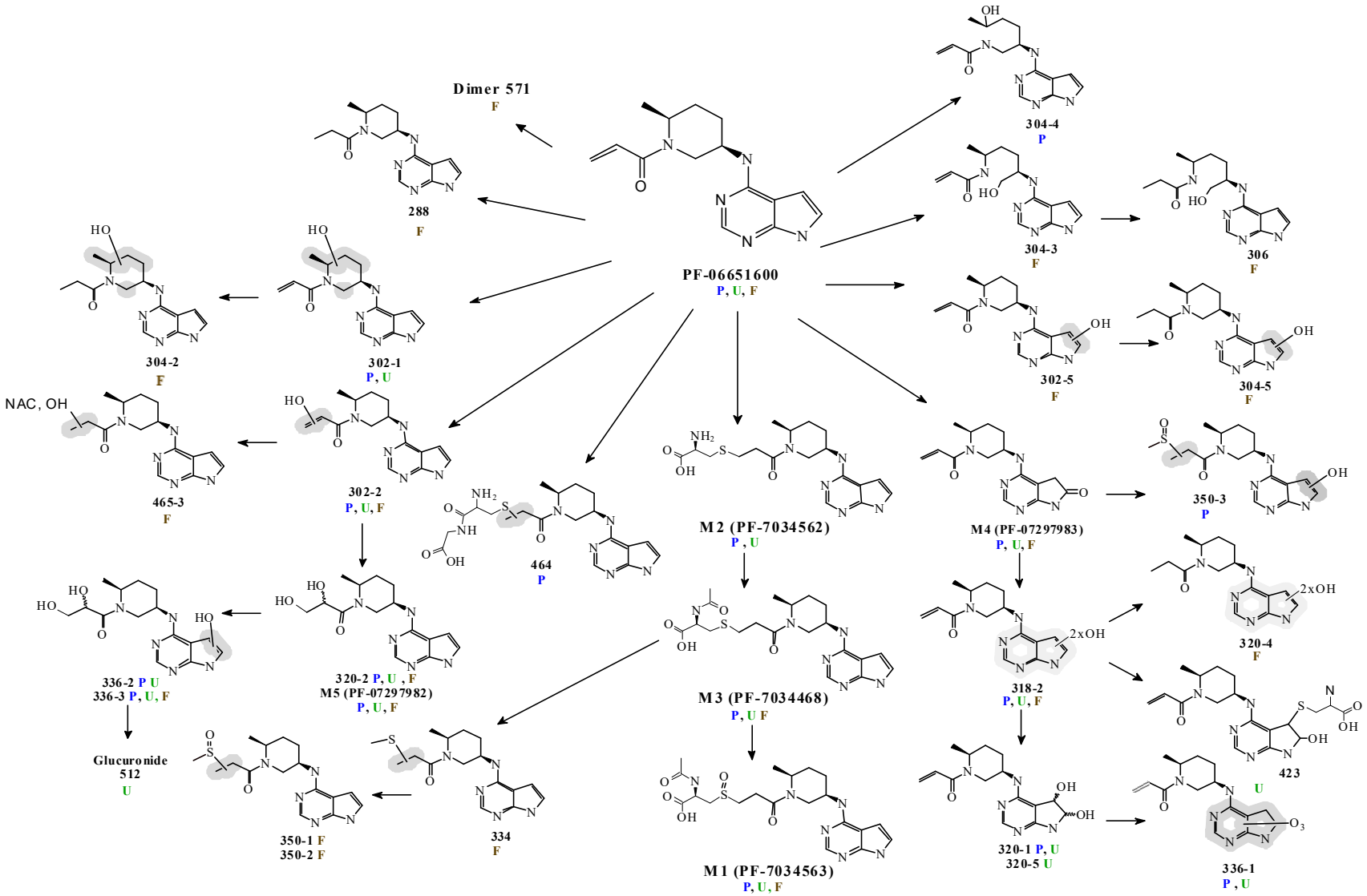


Table 8.　ヒト，マウス，ラットおよびイヌにリトレシチニブを経口投与したときの生体試料中の未変化体および代謝物

代謝物	m/z	ヒト[a]			マウス[b]		ラット[c]		イヌ[d]	
		血漿（%総放射能）	尿（%投与量）	糞（%投与量）	血漿	尿	血漿	尿	血漿	尿
PF-06651600	286	30.4	2.7	0.2	√	√	√	√	√	√
M2 (PF-07034562)	407	16.5	4.6	0	√	trace	√	trace	√	√
M1 (PF-07034563)	465	7.2	4.0	0.1	trace	trace	trace	√	nd	nd
M3 (PF-07034468)	449	6.9	10.3	0.3[e]	trace	√	√	√	nd	√
336-3	336	5.9	6.5	0.2	nd	nd	nd	nd	nd	nd
M4 (PF-07297983)	302	5	16.3	0.2	√	√	trace	√	√	√
464	464	3.9	nd	nd	nd	nd	nd	nd	√	√
304-4	304	3.5	0	0	nd	nd	nd	nd	nd	nd
M5 (PF-07297982)	320	2.8	3.3	0.3	√	√	nd	trace	nd	nd
336-1	336	2.2	0.6	0	nd	nd	nd	nd	nd	nd
320-1	320	2.1	2.3	0.2	nd	nd	nd	nd	nd	nd
336-2	336	1.2	0.7	0	nd	nd	nd	nd	nd	nd
350-3	350	0.9	trace	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
318-2	318	0.6	1.5	0.2	nd	nd	nd	trace	nd	nd
302-1	302	0.2	0.2	0	nd	nd	nd	nd	√	√
320-2	320	0.2	0.6	0.1	nd	trace	nd	nd	nd	nd
512	512	trace	1.1	0	nd	nd	nd	nd	nd	nd
320-5	320	trace	0.6	0	nd	nd	nd	nd	nd	nd
304-2	304	trace	0	0.1	nd	nd	nd	nd	nd	nd
304-3	304	trace	0	0.3	nd	nd	nd	nd	nd	nd
423	423	trace	2.0	0	nd	nd	nd	nd	nd	nd
302-5	302	trace	0	0.1	nd	nd	nd	nd	nd	nd
350-1	350	trace	0	0.1	nd	nd	nd	nd	√[f]	√[f]
302-2	302	trace	trace	trace	nd	nd	nd	nd	nd	nd
350-2	350	trace	trace	0.3[e]	√	√	trace	√	√[f]	√[f]
304-5	304	trace	0	0.2	nd	nd	nd	nd	nd	nd

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

a. マスバランス試験（B7981011 試験）において，ヒトにリトレシチニブ 200 mg を単回経口投与した（報告書番号 PF-06651600_[redacted]_085448）。

b. トランスジェニック rasH2（wt/wt）マウスにリトレシチニブ 200 mg/kg/日を 3 日間反復経口投与した（報告書番号 PF-06651600_[redacted]_040703）。

c. ラットにリトレシチニブ 200 mg/kg/日を 3 日間経口投与した（報告書番号 PF-06651600_[redacted]_040703）。

d. イヌに 75 mg/kg/日を 15 日間反復経口投与した（報告書番号 PF-06651600_[redacted]_085839）。

e. 350-2 と M3 はクロマトグラム上で同時に溶出した。

f. 350-1 と 350-2 はクロマトグラム上で分離されなかった。

5.3. ヒトとラットにおける M2 の曝露量比較

ヒト血漿中における主代謝物である M2 のラットを用いた各種の反復投与毒性試験における曝露量を推定し，ヒトにおける曝露量と比較した。

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

ラットを用いた 6 ヵ月間投与毒性試験（報告書番号 20070067）の NOAEL（200 mg/kg/日）の用量でリトレシチニブをラットに 7 日間反復投与したときの試験 7 日におけるリトレシチニブと M2 の C_{max} および AUC_{24}（報告書番号 JAK3-117-PK，2.6.4.3.3.1.2 項）を，最高臨床用量である 200 mg/日をヒトに投与したときの定常状態における曝露量と比較した（Table 9）。ラットにおける M2 の AUC_{24} はいずれの試験においてもヒトの AUC_{24} を上回っていたと見積もられたことから，リトレシチニブを投与した毒性試験において M2 の安全性も適切に評価されていると考えられた。また，ヒトとマウス，ラットおよびイヌの代謝物プロファイルは類似していたことから，その他のマイナーな代謝物の安全性についても同様に評価されていたと考えられる。

Table 9.　ラットとヒトの未変化体および M2 の曝露比

用量	未変化体		M2	
(mg/kg/日) / 性	AUC_{24} (ng•h/mL)	曝露比 [a]	AUC_{24} (ng•h/mL)	曝露比 [a]
ヒト (B7981054 試験)				
200 mg	3830	--	3090	--
7 日間反復投与 PK 試験（ブリッジング試験，報告書番号 JAK3-117-PK）				
200 /雄	126000	33	70700	23
200 /雌	118000	31	78500	25
8 週間反復投与毒性試験（報告書番号 [redacted]GR132）				
75 /雄	27100	7.1	--	8.6
175 /雄	90800	24	--	20
400 /雄	215000	56	--	46
75 /雌	24200	6.3	--	9.4
175 /雌	67800	18	--	22
400 /雌	195000	51	--	50
6 ヵ月間反復投与毒性試験（報告書番号 20070067）				
50 /雄	14900	3.9	--	5.8
100 /雄	31000	8.1	--	12
200 /雄	82300	21	--	23
50 /雌	15900	4.2	--	6.3
100 /雌	32800	8.6	--	13
200 /雌	77900	20	--	25
2 年間がん原性試験（報告書番号 8384525）				
10 /雄	2630	0.7	--	1.2
30 /雄	8960	2.3	--	3.5
100 /雄	44700	12	--	12
10 /雌	3350	0.9	--	1.3
30 /雌	11200	2.9	--	3.8
100 /雌	49200	13	--	13
受胎能及び初期胚発生に関する試験（報告書番号 00655209）				
20 /雄	5010	1.3	--	2.3
60 /雄	22000	5.7	--	6.9
200 /雄	87500	23	--	23
胚・胎児発生に関する試験（報告書番号 20075271）				
75 /雌	25300	6.6	--	9.4
175 /雌	79000	21	--	22
325 /雌	162000	42	--	41
PPND 試験（報告書番号 00655232）				
25 /雌	6310	1.6	--	3.1
75 /雌	23000	6.0	--	9.4
175 /雌	65700	17	--	22

注：ラットを用いたブリッジング試験（報告書番号 JAK3-117-PK）では，ラットの 6 ヵ月間投与試験（報告書番号 20070067）の NOAEL（200 mg/kg/日）の用量で 7 日間反復投与した（2.6.4.3.3.1 項）。ラットにおける M2 の曝露量は用量に比例すると仮定し，ブリッジング試験でのヒトとの曝露比を各試験に外挿した。

a. ヒトにリトレシチニブ 200 mg を反復投与したときの定常状態における未変化体および M2 の曝露量（B7981054 試験）との比。非結合型分率はラットとヒトで大きな差はみられなかったことから（Table 6），総濃度に基づきラットとヒトの曝露比を算出した。

6. 排泄

6.1. ラット

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_152020，概要表 2.6.5.3

無処置または胆管カニューレ挿入 Sprague-Dawley ラット（各雄 2 匹）にリトレシチニブを 1 mg/kg または 1.5 mg/kg で単回静脈内投与（溶媒 : DMSO/PEG400/水= 1/3/6）したときの，未変化体の尿中または胆汁中排泄を検討した。

無処置ラットの尿および胆管カニューレ挿入ラットの胆汁を投与後 0 から 24 時間まで採取したところ，投与量の 0.90%および 0.11%がそれぞれ尿中および胆汁中に未変化体として排泄された。このことから，ラットにおいて未変化体の尿中または胆汁中への排泄は限定的であると考えられた。

6.2. イヌ

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_132012，概要表 2.6.5.3

ビーグル犬（雄 2 匹）にリトレシチニブを 1 mg/kg で単回静脈内投与（溶媒 : DMSO/12.5% SBECD = 5/95）したときの未変化体の尿中排泄を検討した。

イヌの尿を投与後 0 から 24 時間まで採取したところ，投与量の 3.0%が未変化体として排泄された。このことから，イヌにおいて未変化体の尿中への排泄は限定的であると考えられた。

6.3. 乳汁中排泄

報告書番号 8448335，概要表 2.6.5.7

授乳中の雌 Sprague-Dawley ラットにリトレシチニブを 30 mg/kg で単回経口投与し，投与後 1, 3, 8 および 24 時間における乳汁および血漿中リトレシチニブ濃度を測定した。

リトレシチニブの乳汁中濃度は投与後 8 時間まで定量可能であり，乳汁中濃度の AUC は血漿中濃度と比較しては 2.2 倍高かった。投与後 24 時間においては血漿中および乳汁中のいずれにおいても定量限界未満まで低下しており，乳汁中濃度と血漿中濃度はほぼ並行して推移した。

このことから，添付文書（案）1.8.1 項にて注意喚起を行っている。

6.4. ヒト

6.4.1. ヒトにおける排泄

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_085448，概要表 2.6.5.9D，2.6.5.13

外国人健康男性被験者に[^{14}C]リトレシチニブを 200 mg（290 nCi）で単回経口投与し，規定された間隔で投与後 240 時間まで糞および尿を採取し，放射能の排泄を検討した（B7981011 試験，報告書番号 PF-06651600_[redacted]_085448，概要表 2.6.5.13）。

放射能の総回収率は約 86%であり，約 66%が尿中に，約 20%が糞中に排泄された（Figure 4，概要表 2.6.5.13）。血漿中の主な薬物関連物質は未変化体であったが，尿中にはシステイン抱合体である M2 を含め，酸化的代謝物，グルタチオン抱合関連の代謝物など代謝物が主として認めら

れた。糞中に認められた薬物関連物質はいずれも投与量の 1%未満であったことから，糞中排泄は未変化体またはその代謝物の主な消失経路ではないと考えられた（概要表 2.6.5.9D）。これらのことから，リトレシチニブ主要な消失経路は酸化的代謝および抱合を受けた代謝物の尿中排泄であると考えられた（Figure 4，概要表 2.6.5.9D）。

B7981011 試験の結果から，リトレシチニブの腎クリアランス（CL_r）は 2104 mL/h と算出された。糸球体濾過によるクリアランスは 6450 mL/h（108 mL/min）［f_u×糸球体濾過量（GFR）= 0.86×7500 mL/h］と算出され，腎クリアランスを上回っていることから，尿細管再吸収の関与が示唆された。同様に，代謝物 M2 についても糸球体濾過によるクリアランスが腎クリアランスを上回ったことから，尿細管再吸収の関与が示唆された（Table 10）。

Table 10.　ヒトにおける未変化体および代謝物の血漿中濃度および腎排泄

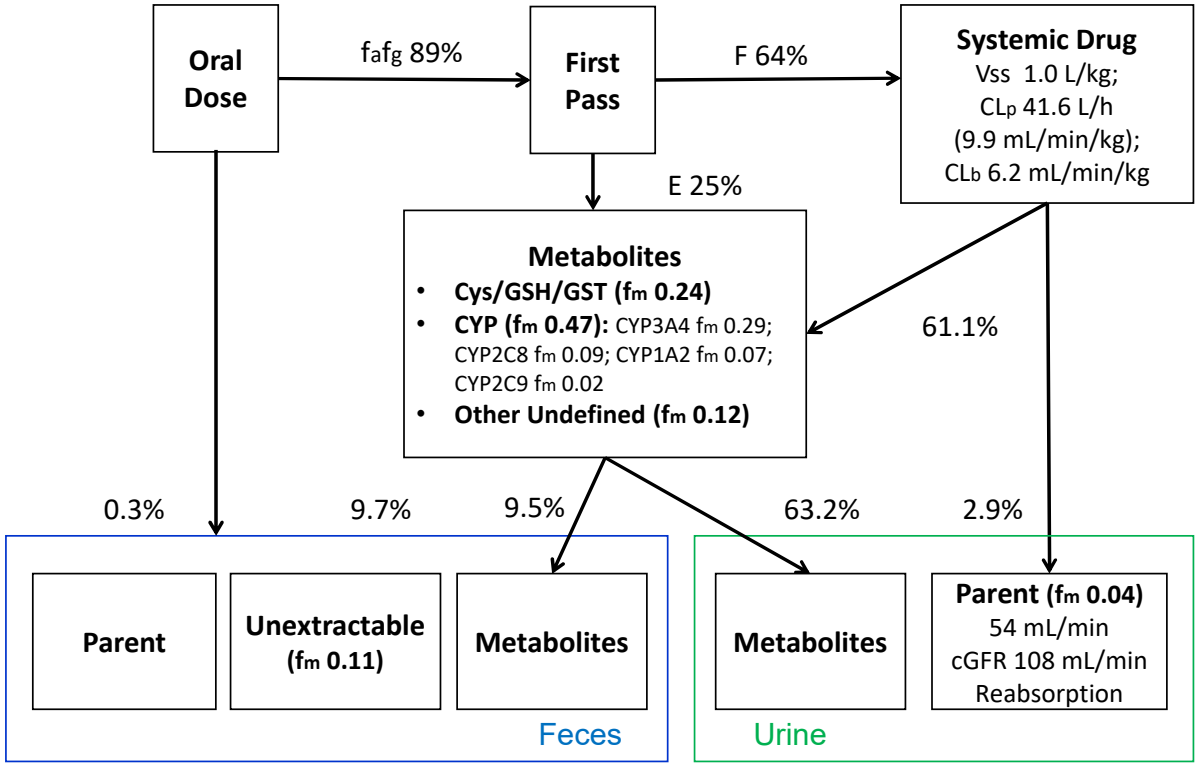
成分	循環血漿中の割合（%）[a, b]	血漿中 AUC (ng•h/mL, 括弧内は nmol•h/L)[a]	尿中排泄率（%）[b]	尿中排泄量（ng）	総 CL_r (mL/h)	f_u • GFR (mL/h)[c]	Active CL_r (mL/h)[d]
未変化体	30.4	2567 (8996)	2.7	5400000	2104	6450	0
M2	16.5	1985 (4883)	4.6	13107999	6604	7125	0

CLr = 腎クリアランス；GFR = 糸球体濾過量
a.代謝物の AUC は，代謝物（%）/未変化体（%）比，未変化体の AUC［8996 nmol/L•h（2567 ng•h/mL），MW：285.34，用量：200 mg（0.701 mmol）］および M2 の MW（406.50）から推定した（B7981011 試験）。
b. 報告書番号 PF-06651600_[redacted]_085448
c. 非結合型分率は Table 6 に示す。
d. Active CL_r = 総 CL_r – f_u • GFR

6.4.2. ヒトにおける体内動態の要約

ヒトにリトレシチニブ 200 mg 経口投与後の体内動態を Figure 4 に示す。マスバランスを評価した臨床試験（B7981011 試験）で[^{14}C]リトレシチニブを単回経口投与したとき，排泄物中の総放射能回収率は約 86%であった。経口吸収率および経口バイオアベイラビリティはそれぞれ 89%および 64%と見積もられた。リトレシチニブの V_{ss} は約 1.0 L/kg であり，弱塩基性～中性薬物の特徴に符合していた。全血ベースの全身クリアランスは 6.2 mL/min/kg（血漿ベースの全身クリアランスは 9.9　mL/min/kg）であり，ヒトにおいてリトレシチニブは主として P450 を介した酸化（寄与率 47%）および GST を介したグルタチオン抱合（寄与率 24%）により消失すると考えられた。CYP3A4 の f_m は 0.29 と見積もられたが，臨床薬物相互作用試験の結果からリトレシチニブの消失全体への寄与は 25%未満と考えられた。リトレシチニブの腎クリアランスは，消失全体の 4%程度と推定された。リトレシチニブの代謝物は主に尿中に排泄され，糞中排泄はわずかであった。

Figure 4. リトレシチニブのマスバランスおよび消失機序の要約



Total Urine/Feces Recovery = 85.6%

cGRF：補正した糸球体濾過量，CL_b：全血ベースの全身クリアランス，CL_p：血漿ベースの全身クリアランス

7. 薬物動態学的薬物相互作用

薬物相互作用の検討に関する厚生労働省ガイドライン（MHLW 2018）[1]，米国食品医薬品局ガイダンス（FDA 2020）[2]および欧州医薬品庁ガイドライン（EMA 2012）[3]に準拠し，リトレシチニブが P450 分子種，UGT 分子種，SULT 分子種および薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性について in vitro で検討した。

リトレシチニブの薬物相互作用のリスク評価は，円形脱毛症の患者に臨床用量である 50 mg を 1 日 1 回経口投与したときの定常状態におけるリトレシチニブの非結合型 C_{max} 値である 1.1 µmol/L（PMAR-1157 試験）に基づき評価した。また，理論上の消化管内濃度（$[I]_{gut}$）は 0.70 mmol/L（50 mg/250 mL），理論上の肝臓入口の非結合型濃度（$[I]_{u,inlet,max}$）は 8 µmol/L［経口吸収率（Fa•Fg），吸収速度定数および肝血流量としてそれぞれ 0.89（B7981011 試験），0.13 min^{-1}（PMAR-1157 試験），1.6 L/min を用いた］とそれぞれ推定された。

健康被験者にリトレシチニブを最高臨床用量である 200 mg で 1 日 1 回経口投与したときの定常状態における M2 の C_{max} 値は 1.5 µmol/L であった（B7981054 試験）。この用量におけるリトレシチニブと M2 の C_{max} 比（リトレシチニブ/M2 = 2.6）と 50 mg におけるリトレシチニブの C_{max} 値である 344 ng/mL（PMAR-1157 試験）に基づき，リトレシチニブを 50 mg で 1 日 1 回経口投与したときの定常状態における M2 の非結合型 C_{max} 値は 0.31 µmol/L と推定し，M2 による薬物相互作用のリスクはこの濃度に基づき評価した。

7.1. P450 を介した薬物相互作用

7.1.1. P450 阻害

7.1.1.1. リトレシチニブ

報告書番号 XT[redacted]5092，PF-06651600_[redacted]_121415，PF-06651600_[redacted]_123341，概要表 2.6.5.12A，2.6.5.12C

ヒト肝ミクロソームおよび各 P450 分子種の典型基質を用いて，7 種類の P450 分子種（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4/5）に対するリトレシチニブの阻害能を評価した。各典型基質[a]を NADPH 存在下でヒト肝ミクロソームとインキュベートし，リトレシチニブ（0.1～100 µmol/L）の可逆的阻害能を評価した。また，NADPH 存在下および非存在下で 30 分間プレインキュベートして，リトレシチニブ（0.1～100 µmol/L）の時間依存的阻害能についても評価した（報告書番号 XT[redacted]5092，概要表 2.6.5.12A）。

リトレシチニブは CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 または CYP3A4/5（ミダゾラムおよびニフェジピン）の活性に対して可逆的阻害作用を示さず，IC_{50} 値はいずれも 100 µmol/L 超であったが，CYP3A4/5（テストステロン）に対しては可逆的阻害を示し，IC_{50} 値は 90 µmol/L であった。また，NADPH 非存在下で 30 分間プレインキュベーションしても，リトレ

[a] 各 P450 分子種の基質として以下の化合物を用いた。CYP1A2：フェナセチン，CYP2B6：ブプロピオン，CYP2C8：アモジアキン，CYP2C9：ジクロフェナク，CYP2C19：S-メフェニトイン，CYP2D6：デキストロメトルファン，CYP3A4/5：テストステロン，ミダゾラム，ニフェジピン

シチニブは評価したいずれの分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さなかったが，NADPH の存在下では CYP1A2（IC_{50}：65 µmol/L）および CYP3A4/5（IC_{50}：11～14 µmol/L）に対する弱い時間依存的阻害作用（プレインキュベーションなしの場合と比べて 20%以上の阻害増強）を示した。

さらに，ヒト肝ミクロソームにおいて，CYP1A2（基質：フェナセチン）および CYP3A（基質：ミダゾラム）に対するリトレシチニブ（30～600 µmol/L または 3～200 µmol/L）の時間依存的阻害作用についてより詳細に検討した（報告書番号 PF-06651600_[redacted]_121415，PF-06651600_[redacted]_123341，概要表 2.6.5.12C）。

NADPH の非存在下のプレインキュベーションでは，リトレシチニブは CYP1A2 および CYP3A のいずれに対しても時間依存的阻害作用を示さなかったが，NADPH の存在下では，リトレシチニブは CYP1A2 および CYP3A のいずれに対しても評価したすべての濃度で時間依存的阻害作用を示した。CYP3A については，評価した濃度範囲で阻害が飽和しなかったことから K_I および k_{inact} は求められなかったが，k_{inact}/K_I は 0.871 mL/min/µmol と見積もられた。CYP1A2 については，K_I および k_{inact} はそれぞれ 327 µmol/L および 0.0917 min^{-1} と算出され，k_{inact}/K_I は 0.280 mL/min/µmol であった。

7.1.1.2. M2

報告書番号 PF-07034562_[redacted]_111635，概要表 2.6.5.12B

ヒト肝ミクロソームおよび各 P450 分子種の典型基質を用いて，7 種類の P450 分子種（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4/5）に対するリトレシチニブの阻害能を評価した。各典型基質[a]を NADPH 存在下でヒト肝ミクロソームとインキュベートし，M2（0.01～100 µmol/L または 0.00965～96.5 µmol/L）の可逆的阻害能を評価した。また，NADPH 存在下で 30 分間プレインキュベートして，M2（0.01～100 µmol/L または 0.00965～96.5 µmol/L）の時間依存的阻害能についても評価した。

M2 は評価したいずれの P450 分子種の活性に対しても可逆的阻害作用を示さず，IC_{50} 値はいずれも 100 µmol/L 超または 96.5 µmol/L 超であった。また，NADPH 存在下で 30 分間プレインキュベーションしても，M2 は評価したいずれの分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さなかった。

7.1.2. P450 誘導

7.1.2.1. リトレシチニブ

報告書番号 XT[redacted]3107，PF-06651600_[redacted]_022301，概要表 2.6.5.12D～2.6.5.12G

3 例のドナーから採取したヒト凍結肝細胞を用いて，リトレシチニブ（0.5～100 µmol/L）による CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A4 に対する誘導能を評価し，陽性対照（CYP1A2：オメプラゾール，CYP2B6：フェノバルビタール，CYP3A4：リファンピシン）ならびに陰性対照（フルマゼニル）による誘導と比較した（報告書番号 XT[redacted]3107，概要表 2.6.5.12D，2.6.5.12F）。

[a] リトレシチニブの阻害能の評価と同じものを用いた。

リトレシチニブは 5 µmol/L 以上で CYP3A4 の mRNA を誘導（2 倍超）したが，酵素活性は誘導しなかった。3 ロット中 1 ロットの肝細胞において求められた EC_{50} 値（9.74 µmol/L）および E_{max} 値（5.02）から CYP3A4 に対するリトレシチニブの相対誘導スコア（RIS）は 0.51 と算出された。また，リトレシチニブは 50～100 µmol/L で CYP2B6 の mRNA および酵素活性を誘導（2 倍超）し，3 ロット中 1 ロットの肝細胞において求められた EC_{50} 値（13.9 µmol/L）および E_{max} 値（4.27）から CYP2B6 に対するリトレシチニブの RIS は 0.31 と算出された。リトレシチニブは CYP1A2 の酵素活性は誘導しなかった。

CYP2C に対する誘導能および CYP1A2 の mRNA への影響について検討するために，リトレシチニブ（0.3～100 µmol/L）による CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 および CYP3A4 に対する誘導能について評価した。陽性対照として，オメプラゾール（CYP1A2），フェノバルビタール（CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19）およびリファンピシン（CYP3A4）を用いた（報告書番号 PF-06651600_[redacted]_022301，概要表 2.6.5.12E，2.6.5.12G）。

リトレシチニブによる CYP3A4 に対する誘導は，上述した試験の結果と類似していた。リトレシチニブは肝細胞のロットにより 3～6 µmol/L 以上で CYP1A2 の mRNA を誘導し，最大で 19.5 倍増加させた。誘導曲線の直線部の傾きは 0.187～0.276 倍/µmol/L の範囲であった。リトレシチニブは 3 ロットすべての肝細胞において 3 µmol/L 以上で CYP2C8，CYP2C9 および CYP2C19 の mRNA を誘導した。CYP1A2 および CYP2C9 に対する RIS はそれぞれ 0.10 および 0.15 と算出された。

7.1.2.2. M2

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_090107，概要表 2.6.5.12H

3 ロットのヒト凍結肝細胞を用いて，M2（0.3～250 µmol/L）による CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A4 の誘導を評価し，陽性対照（CYP1A2：オメプラゾール，CYP2B6：フェノバルビタール，CYP3A4：リファンピシン）による誘導と比較した。

M2 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，CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A4 の酵素活性ならびに mRNA を誘導しなかった。

7.1.3. P450 の阻害および誘導に関する臨床評価

リトレシチニブを CYP3A4/5 の基質であるミダゾラムまたは CYP2B6 の基質であるエファビレンツと併用した臨床薬物相互作用試験（B7981017 試験）では，リトレシチニブはミダゾラムの AUC_{inf} および C_{max} をそれぞれ 2.7 倍および 1.8 倍増加させたが，エファビレンツの曝露量には影響を及ぼさなかった。これらの結果から，リトレシチニブは，CYP3A4 の基質との中程度の相互作用を引き起こすが，CYP2B6 は誘導しないことが示された。

リトレシチニブを CYP1A2 の基質であるカフェインと併用した臨床薬物相互作用試験（B7981054 試験）では，リトレシチニブはカフェインの AUC_{inf} および C_{max} をそれぞれ 2.7 倍および 1.1 倍増加させた。このことから，リトレシチニブは CYP1A2 の基質との中程度の相互作用を引き起こすことが示された。

リトレシチニブを CYP2C9 の基質であるトルブタミドと併用した臨床薬物相互作用試験（B7981069 試験）では，リトレシチニブはトルブタミドの曝露量に影響を及ぼさなかった。こ

のことから，リトレシチニブは CYP2C の誘導を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示された。

また，検証済みの PBPK モデルを用いた解析により，リトレシチニブは CYP3A4, CYP2B6, CYP1A2, CYP2C8，CYP2C9 および CYP2C19 の誘導を介した臨床的に意味のある薬物相互作用引き起こさないことが示された（報告書番号 PF-06651600_[redacted]_032218）。

7.2. UGT，SULT および GST を介した薬物相互作用

7.2.1. UGT 阻害

7.2.1.1. リトレシチニブ

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_135124，概要表 2.6.5.12I

ヒト肝ミクロソームを用い，2%ウシ血清アルブミン（BSA）の存在下または非存在下で，リトレシチニブ（1～100 µmol/L）が UGT 分子種（UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 および UGT2B7）を阻害する可能性を in vitro で評価した[a]。

リトレシチニブは，BSA の非存在下では UGT1A6，UGT1A9 および UGT2B7 に対する阻害作用を示さず，IC_{50} 値は 100 µmol/L 超であったが，UGT1A1 および UGT1A4 は阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 54 µmol/L および 81 µmol/L であった。BSA の存在下では UGT1A1，UGT1A6，UGT1A9 および UGT2B7 に対する阻害作用を示さず，IC_{50} 値は 100 µmol/L 超であったが，UGT1A4 は 97 µmol/L で阻害した。

上記の in vitro 試験結果およびヒトにリトレシチニブを 50 mg で 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における非結合型 C_{max}（1.1 µmol/L）に基づくと，臨床で想定される濃度のリトレシチニブが UGT を介した臨床的相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

7.2.1.2. M2

報告書番号 PF-07034562_[redacted]_034526，概要表 2.6.5.12J

ヒト肝ミクロソームを用い，2% BSA の存在下または非存在下で，M2（0.967～96.5 µmol/L）がヒト UGT 分子種（UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7 および UGT2B15）を阻害する可能性を in vitro で評価した[d]。

M2 は，検討した UGT 分子種のいずれにも阻害作用を示さず，IC_{50} 値は 96.5 µmol/L 超であった。

上記の in vitro 試験結果およびヒトにリトレシチニブを 50 mg で 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における M2 の非結合型 C_{max}（0.31 µmol/L）に基づくと，臨床で想定される濃度の M2 が UGT を介した臨床的相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

---

[a] 各 UGT 分子種の基質として以下の化合物を用いた。UGT1A1：β-エストラジオール，UGT1A4：トリフルオペラジン，UGT1A6：5-ヒドロキシトリプトフォール，UGT1A9：プロポフォール，UGT2B7：ジドブジン，UGT2B15（M2 のみ）：オキサゼパム

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

7.2.2. SULT 阻害

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_111809，概要表 2.6.5.12J

ヒト肝サイトゾルを用い，リトレシチニブ（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。典型基質としてエチニルエストラジオール（SULT1E1，SULT1A1，SULT2A1）を用いた。

リトレシチニブは検討した SULT 分子種のいずれにも阻害作用を示さず，IC_{50} 値は 100 µmol/L 超であった。

7.2.3. GST 阻害

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_094951，概要表 2.6.5.12K

rhGST 発現系酵素（GSTA1，GSTA2，GSTA3，GSTA4，GSTK1，GSTM1，GSTM2，GSTM3，GSTM4，GSTM5，GSTO1，GSTP1，GSTS1，GSTZ1，MGST1 および MGST2）を用いてリトレシチニブ（300 µmol/L）の各 GST 分子種に対する阻害能について，30 分間のプレインキュベーション有無の条件下で検討した。典型基質として 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン（CDNB）を用いた。

いずれの条件下でも，リトレシチニブは CDNB のグルタチオン抱合に明確な影響を示さなかった。

7.2.4. UGT，SULT および GST に関する臨床評価

リトレシチニブは多くの GST 分子種の基質となることから GST を介した薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられる。また，臨床試験における遺伝子型の評価では，GSTP1，GSTM1 および GSTT1 の遺伝子型変異は野生型と比較してリトレシチニブの C_{max} または AUC に大きな影響を及ぼさないことが示されている（2.6.4.5.1.4 項）。これらのことから，GST の特異的阻害薬または誘導薬と併用する臨床薬物相互作用試験は実施していない。

リトレシチニブと経口避妊薬であるエチニルエストラジオール/レボノルゲストレルを併用投与した臨床薬物相互作用試験［B7981018 試験（リトレシチニブの用量：200 mg）および B7981035 試験（リトレシチニブの用量：50 mg）］では，リトレシチニブは併用薬の曝露量を変化させた（AUC_{inf} または C_{max} の 20%以下の変化）。このことから，リトレシチニブは臨床で想定される用量において，複数の消失機序（UGT1A1，SULT1E1 および CYP3A）を持つ経口避妊薬[4]との薬物相互作用を引き起こす可能性が示唆された。

7.3. 薬物トランスポーターを介した薬物相互作用

リトレシチニブおよび代謝物 M2 の薬物トランスポーターに対する基質性および阻害能を評価した in vitro 試験について Table 11 に要約する。

Table 11.　リトレシチニブおよび M2 の薬物トランスポーターに関する in vitro 試験の要約

	トランスポーター（発現細胞）	評価濃度 (µmol/L)	基質性	阻害能 IC_{50} (µmol/L)[a]	報告書番号
リトレシチニブ	P-gp (MDCK)	0.3 - 3	Yes	--	PF-06651600_[redacted]_063458
	BCRP (MDCK)	0.5 - 2	Yes	--	18PFIZP1R1S1
	OATP1B1 (HEK293)	0.1 - 10	No	--	PF-06651600_[redacted]_090524
	OATP1B3 (HEK293)	0.1 - 10	No	--	
リトレシチニブ	P-gp (MDCKII)	50 - 300	--	>300 (21%)	PF-06651600_[redacted]_103701
	OCT2 (HEK293)	0.07 - 300	--	55.2 (89%)	
	MATE1 (HEK293)	0.07 - 300	--	51.4 (77%)	
	MATE2K (HEK293)	0.07 - 300	--	48.3 (74%)	
	OATP1B1 (HEK293)	0.01 - 300	--	>300 (28%)	
	OATP1B3 (HEK293)	0.01 - 300	--	>300 (7%)	
	BCRP (HEK293)	0.061 - 1000	--	27.0 (97%)	PF-06651600_[redacted]_101345
	OAT1 (HEK293)	0.061 - 1000	--	156 (85%)	
	OAT3 (HEK293)	0.018 - 300	--	41.3 (84%)	
	OATP1B1 (HEK293)	0.018 - 1000	--	312 (74%)	
	OATP1B3 (HEK293)	0.018 - 1000	--	934 (55%)	
	OCT1 (HEK293)	0.018 - 1000	--	3.74 (100%)	
	BSEP (HEK293)	0.82 - 200	--	>200 (19%)	Pfizer-76-[redacted]20[redacted]
M2	P-gp (HEK293)	0.018 - 300	--	44.1 (90%)	PF-07034562_[redacted]_073254
	BCRP (HEK293)	0.018 - 300	--	5.6 (96%)	
	OATP1B1 (HEK293)	0.018 - 300	--	2.0 (100%)	
	OATP1B3 (HEK293)	0.018 - 300	--	8.4 (100%)	
	OCT1 (HEK293)	0.018 - 300	--	0.86 (99%)	
	OAT1 (HEK293)	0.018 - 300	--	>300 (40%)	
	OAT3 (HEK293)	0.018 - 300	--	>300 (43%)	
	OCT2 (HEK293)	0.018 - 300	--	>300 (45%)	
	MATE1 (HEK293)	0.018 - 300	--	>300 (7%)	
	MATE2K (HEK293)	0.018 - 300	--	>300 (8%)	

--：評価せず，Yes：基質となる，No：基質とならない
a. 括弧内は最大阻害率を示す。
基質性の評価では，P-gp および BCRP の阻害剤として，PCS833 および Ko143 を用いた。
阻害能の評価では，各分子種の基質として以下の化合物を用いた。P-gp：ジゴキシン，BCRP：ロスバスタチン，BSEP：[^{3}H]タウロコール酸，OATP1B1：ロスバスタチン，OATP1B3：ロスバスタチン，OCT1：[^{14}C]メトホルミン，OAT1：[^{3}H]パラアミノ馬尿酸，OAT3：[^{3}H]エストロン-3-硫酸，OCT2：[^{14}C]メトホルミン，MATE1：[^{14}C]メトホルミン，MATE2K：[^{14}C]メトホルミン

7.3.1. 消化管排出トランスポーター阻害

7.3.1.1. リトレシチニブ

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_103701，PF-06651600_[redacted]_101345，
概要表 2.6.5.12M，2.6.5.15A，2.6.5.15B

排出トランスポーターに対するリトレシチニブの阻害能を in vitro 輸送系で評価した。P-gp の典型基質および陽性対照としてそれぞれジゴキシン（10 µmol/L）および PSC833（10 µmol/L）を用いて，P-gp を発現させた MDCKII 細胞における P-gp を介したジゴキシン輸送に対するリトレシチニブ（50～300 µmol/L）の影響を検討した（報告書番号 PF-06651600_[redacted]_103701）。また，BCRP の典型基質および陽性対照としてそれぞれロスバスタチン（0.2 µmol/L）および Ko143（4 µmol/L）を用いて，BCRP を発現させた HEK293 細胞におけるロスバスタチン取り込みに対

するリトレシチニブ（0.061～1000 µmol/L）の影響を検討した（報告書番号 PF-06651600_[redacted]_101345）。

リトレシチニブは P-gp を介したジゴキシンの双方向輸送を阻害しなかったが，BCRP を介したロスバスタチンの取り込みを濃度依存的に阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 300 µmol/L 超および 27.0 µmol/L であった。これらの試験で用いた基質濃度は K_m 値より明らかに小さく，P-gp および BCRP に対する K_i 値はいずれも IC_{50} 値と等しいとした（概要表 2.6.5.12M）。

上記の in vitro 試験結果および臨床で想定される消化管中濃度 50 mg/250 mL = 0.70 mmol/L）に基づくと，消化管においてリトレシチニブが BCRP を阻害する可能性が考えられた（概要表 2.6.5.15A，2.6.5.15B）。また，ヒトにリトレシチニブを 50 mg で 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における非結合型 C_{max}（1.1 µmol/L）に基づくと，臨床で想定される濃度のリトレシチニブが消化管以外において BCRP を阻害する可能性が考えられた（概要表 2.6.5.15B）。リトレシチニブが P-gp を阻害する可能性は低いと考えられた（概要表 2.6.5.15B）。

7.3.1.2. M2

報告書番号 PF-07034562_[redacted]_073254，概要表 2.6.5.12N，2.6.5.15C

排出トランスポーターに対する M2 の阻害能を in vitro 輸送系で評価した。P-gp の典型基質および陽性対照としてそれぞれ N-メチルキニジン（0.2 µmol/L）および PSC833（4 µmol/L）を用いて，P-gp を発現させた HEK293 細胞における P-gp を介した N-メチルキニジン輸送に対する M2（0.018～300 µmol/L）の影響を検討した。また，BCRP の典型基質および陽性対照としてそれぞれロスバスタチン（0.2 µmol/L）および Ko143（4 µmol/L）を用いて，BCRP を発現させた HEK293 細胞におけるロスバスタチン取り込みに対する M2（0.018～300 µmol/L）の影響を検討した。

M2 は P-gp を介した N-メチルキニジンの取り込みおよび BCRP を介したロスバスタチンの取り込みを濃度依存的に阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 44.1 µmol/L および 5.6 µmol/L であった。これらの試験で用いた基質濃度は K_m 値より明らかに小さく，BCRP に対する K_i 値は IC_{50} 値と等しいとし，P-gp については $Ki = IC_{50}/1.28$ とした（概要表 2.6.5.12N）。

上記の in vitro 試験結果およびヒトにリトレシチニブを 50 mg で 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における M2 の非結合型 C_{max}（0.31 µmol/L）に基づくと，臨床で想定される濃度の M2 が P-gp を阻害する可能性は低いと考えられたが，BCRP を阻害する可能性が考えられた（概要表 2.6.5.15C）。

7.3.2. 肝排出トランスポーター阻害

7.3.2.1. リトレシチニブ

報告書番号 Pfizer-76-[redacted]20[redacted]，概要表 2.6.5.12M

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

リトレシチニブは BSEP を阻害せず，IC_{50} 値は 200 µmol/L 超であった。試験で用いた基質濃度は K_m 値より明らかに小さく，BSEP に対する K_i 値はいずれも IC_{50} 値と等しいとした（概要表 2.6.5.12M）。

上記の in vitro 試験結果およびヒトにリトレシチニブを 50 mg で 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における非結合型 C_{max}（1.1 µmol/L）に基づくと，臨床で想定される濃度のリトレシチニブが BSEP を阻害する可能性は低いと考えられた。

7.3.3. 肝取り込みトランスポーター阻害

7.3.3.1. リトレシチニブ

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_103701，PF-06651600_[redacted]_101345，
概要表 2.6.5.12M，2.6.5.15A，2.6.5.15B

肝取り込みトランスポーターに対するリトレシチニブ（0.1～300 または 0.018～1000 µmol/L）の阻害能を OATP1B1，OATP1B3 および OCT1 を発現させた HEK293 細胞を用いた in vitro 輸送系で検討した。OATP1B1 および OATP1B3 の典型基質としてロスバスタチン（0.5 または 5 µmol/L）を，OCT1 の典型基質として[^{14}C]メトホルミン（20 µmol/L）を用いた。OATP1B1/OATP1B3 および OCT1 に対する陽性対照としてそれぞれ Rifamycin SV（30 または 300 µmol/L）およびキニジン（500 µmol/L）を用いた。

リトレシチニブは OATP1B1 および OATP1B3 をほとんど阻害せず，IC_{50} 値はそれぞれ 312 µmol/L および 934 µmol/L であった。一方，リトレシチニブは OCT1 を濃度依存的に阻害し，IC_{50} 値は 3.74 µmol/L であった。これらの試験で用いた基質濃度は K_m 値より明らかに小さく，OATP1B1，OATP1B3 および OCT1 に対する K_i 値はいずれも IC_{50} 値と等しいとした（概要表 2.6.5.12M）。

ヒトにリトレシチニブを 50 mg で 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における $[I]_{u,inlet,max}$ は 8 µmol/L と見積もられ，臨床で想定される濃度のリトレシチニブが OATP1B1 および OATP1B3 を阻害する可能性は低いと考えられた（概要表 2.6.5.15A，2.6.5.15B）。

7.3.3.2. M2

報告書番号 PF-07034562_[redacted]_073254，概要表 2.6.5.12N，2.6.5.15C

肝取り込みトランスポーターに対する M2（0.018～300 µmol/L）の阻害能を OATP1B1，OATP1B3 および OCT1 を発現させた HEK293 細胞を用いた in vitro 輸送系で検討した。OATP1B1 および OATP1B3 の典型基質としてロスバスタチン（0.3 µmol/L）を，OCT1 の典型基質として[^{14}C]メトホルミン（10 µmol/L）を用いた。OATP1B1 および OATP1B3 ならびに OCT1 に対する陽性対照としてそれぞれ Rifamycin SV（20 µmol/L）ならびにキニジン（1000 µmol/L）を用いた。

M2 は OATP1B1，OATP1B3 および OCT1 を濃度依存的に阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 2.0，8.4 および 0.86 µmol/L であった。これらの試験で用いた基質濃度は K_m 値より明らかに小さく，OATP1B1，OATP1B3 および OCT1 に対する K_i 値はいずれも IC_{50} 値と等しいとした（概要表 2.6.5.12N）。

上記の in vitro 試験結果およびヒトにリトレシチニブを 50 mg で 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における M2 の非結合型 C_{max}（0.31 µmol/L）に基づくと，臨床で想定される濃度の M2 が OATP1B1 および OATP1B3 を阻害する可能性が考えられた（概要表 2.6.5.15C）。

7.3.4. 腎トランスポーター阻害

7.3.4.1. リトレシチニブ

報告書番号 PF-06651600_[redacted]_103701，PF-06651600_[redacted]_101345，
概要表 2.6.5.12M，2.6.5.15A，2.6.5.15B

腎トランスポーターに対するリトレシチニブ（0.07～300，0.018～300 または 0.061～1000 µmol/L）の阻害能を OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 および MATE2K を発現させた HEK293 細胞を用いた in vitro 輸送系で検討した。OAT1，OAT3 および OCT2/MATE1/MATE2K の典型基質としてそれぞれ[^{3}H]パラアミノ馬尿酸（0.5 µmol/L），[^{3}H]エストロン-3-硫酸（0.2 µmol/L）および[^{14}C]メトホルミン（10 µmol/L）を用いた。OAT1/OAT3，OCT2 および MATE1/MATE2K に対する陽性対照としてそれぞれプロベネシド（1000 µmol/L），キニジン（500 µmol/L）およびシメチジン（500 µmol/L）を用いた。

リトレシチニブは OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 および MATE2K を濃度依存的に阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 156，41.3，55.2，51.4 および 48.3 µmol/L であった。これらの試験で用いた基質濃度は K_m 値より明らかに小さく，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 および MATE2K に対する K_i 値はいずれも IC_{50} 値と等しいとした（概要表 2.6.5.12M）。

上記の in vitro 試験結果およびヒトにリトレシチニブを 50 mg で 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における非結合型 C_{max}（1.1 µmol/L）に基づくと，欧州医薬品庁ガイドライン[3]の基準を用いた場合には，臨床で想定される濃度のリトレシチニブが OAT3，MATE1 および MATE2K を阻害する可能性が考えられた（概要表 2.6.5.15A，2.6.5.15B）。リトレシチニブが OAT1 および OCT2 を阻害する可能性は低いと考えられた。

7.3.4.2. M2

報告書番号 PF-07034562_[redacted]_073254，概要表 2.6.5.12N，2.6.5.15C

腎トランスポーターに対する M2（0.018～300 µmol/L）の阻害能を OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 および MATE2K を発現させた HEK293 細胞を用いた in vitro 輸送系で検討した。OAT1，OAT3 および OCT2/MATE1/MATE2K の典型基質としてそれぞれ[^{3}H]パラアミノ馬尿酸（0.5 µmol/L），[^{3}H]エストロン-3-硫酸（0.1 µmol/L）および[^{14}C]メトホルミン（20 µmol/L）を用いた。OAT1/OAT3，OCT2 および MATE1/MATE2K に対する陽性対照としてそれぞれプロベネシド（1000 µmol/L），キニジン（1500 µmol/L）およびシメチジン（500 µmol/L）を用いた。

M2 は OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 および MATE2K を阻害せず IC_{50} 値はいずれも 300 µmol/L 超であった。これらの試験で用いた基質濃度は K_m 値より明らかに小さく，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 および MATE2K に対する K_i 値はいずれも IC_{50} 値と等しいと見積もられた（概要表 2.6.5.12N）。

上記の in vitro 試験結果およびヒトにリトレシチニブを 50 mg で 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における M2 の非結合型 C_{max}（0.31 µmol/L）に基づくと，臨床で想定される濃度の M2 がこれらのトランスポーターを阻害する可能性は低いと考えられた（概要表 2.6.5.15C）。

7.3.5. 薬物トランスポーターに関する臨床評価

リトレシチニブを BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3 の基質であるロスバスタチン[5,6,7]と併用した臨床薬物動態試験（B7981024 試験）では，リトレシチニブ（または M2）はロスバスタチンの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。一方，リトレシチニブを OCT1 の基質であるスマトリプタン[8]と併用した臨床薬物動態試験（B7981025 試験）では，リトレシチニブ（または M2）はスマトリプタンの曝露量を増加させた。

近年，臨床における薬物トランスポーターを介した薬物相互作用の評価に内在性バイオマーカーが有用であることが示されている[9]。内在性のバイオマーカーを用いた評価では，リトレシチニブ（または M2）は，OCT2/MATE のバイオマーカーである N1-メチルニコチンアミドおよびクレアチニン[10,11]，OATP1B1/OATP1B3 のバイオマーカーであるコプロポルフィリン I[12,13]，OAT1/OAT3 のバイオマーカーであるピリドキシン酸[14]に影響を及ぼさないことが示された。これらの内在性バイオマーカーの結果は，臨床用量のリトレシチニブが OCT2，MATE1，MATE2K，OATP1B1，OATP1B3，OAT1 および OAT3 を介した臨床的に重大な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことを示すものと考えられる。

リトレシチニブが，OATP1B1 および OATP1B3 により肝に取り込まれるコプロポルフィリン I および OAT3 により尿中に排泄されるピリドキシン酸への影響示さなかったことは，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3 の基質であるロスバスタチンとリトレシチニブとの間に臨床的に重要な薬物相互作用が認められなかったことと符合した。OCT1 のバイオマーカーであるイソブチリルカルニチン[15]はリトレシチニブによる変化が認められたことは，臨床試験でのスマトリプタンの曝露量の増加と符合した。

8. その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

9. 考察及び結論

リトレシチニブおよびヒト血漿中の主代謝物である M2 の薬物動態プロファイルについて，広範な in vitro および in vivo 試験で検討した。

マウス，ラットおよびイヌにおける単回投与後のリトレシチニブの血漿中濃度推移から，吸収は速やかでありバイオアベイラビリティは良好であることが示された。ラットおよびイヌを用いた毒性試験では，リトレシチニブの曝露量は用量の増加に伴い増加し，明確な性差または蓄積性は認められなかった。

In vitro 試験の結果から，リトレシチニブは消化管の主要な排出トランスポーターである P-gp および BCRP の基質となることが示されたが，ヒトにおける消化管吸収は極めて良好（90%程度）と考えられたことから，これらの排出トランスポーターによる消化管吸収への影響はごくわずかであると考えられた。このことは，臨床試験において 5 mg～800 mg の範囲で用量で補正した C_{max} はほぼ一定であったこと（2.7.2.2.2.1.1 項）と符合する。これらのことから，P-gp または BCRP の阻害薬を用いた臨床薬物相互作用試験を実施する必要はないと判断した。

リトレシチニブの血漿蛋白結合率は低度から中等度であり，種差がみられた。有色ラットを用いた組織分布試験では，[^{14}C]リトレシチニブを経口投与したとき，放射能は全身に広く分布し，ぶどう膜，腎臓，血液および肺で血漿中よりも高い放射能が認められたが，脳/血漿中の比は 0.05 未満であり，脳への分布がわずかであった。このことはリトレシチニブが P-gp および BCRP の基質となることと符号した。リトレシチニブは眼および有色皮膚のメラニン色素への親和性を示したが，脂溶性アミンや塩基性化合物はメラニンと可逆的に結合するものの，一般的に毒性学的意義は乏しいことが明らかにされている[16]。このことは，有色ラットを用いたリトレシチニブの in vivo 光毒性試験（2.6.6.8.1 項）において，眼毒性が認められなかったことからも裏付けられた。

リトレシチニブは HSA と結合することが示されたが，HSA の遊離のシステイン残基（Cys34）との反応性によるものと推察される。循環血中における抗酸化チオールプールは，HSA が最も多く[17]血漿中に 700 µmol/mL 程度存在し，次いでシステイン（30～50 µmol/mL），グルタチオン（5 µmol/mL 程度）の順となっている。[^{14}C]リトレシチニブをヒトに投与した B7981011 試験における終末相の血漿中放射能濃度は 4.678 mBq/mL であり，総血漿容量（3000 mL）と間質液容量（11000 mL）から HSA プールの容量を 14000 mL とすると，HSA と結合した放射能は投与量（290 nCi）の 0.6%程度と推定される。この低い HSA との結合は，リトレシチニブと HSA の反応性について検討した薬理試験（2.6.2.2.1.3 項）においてリトレシチニブは最大でも 2%しか結合しなかったことと符合した。リトレシチニブは JAK3 の ATP 結合ドメインの遊離のシステイン残基（Cys909）に結合するようデザインされており，HSA の Cys34 に結合することも予想されるが，1）他の血漿蛋白質とは有意な結合を示さないこと（2.6.4.4.5 項），2）[^{14}C]リトレシチニブをヒト肝細胞と 4 時間インキュベート後の回収率は 98.4%と良好であったこと（2.6.4.5.1.1 項），および 3）ヒトにおけるマスバランス試験で放射能の回収率は 86%と良好であったことから，生体内の蛋白質に対して無差別的に結合する可能性は低いと考えられる。このことは，マウスのアレルギーモデルを用いた免疫毒性試験（2.6.6.8.3.1 項）の結果からリトレシチニブが過敏性反応を引き起こす可能性は低いと考えられたことと符合する。

In vitro および in vivo 代謝試験の結果から，リトレシチニブの主要な消失機序は P450 を介した酸化およびグルタチオン抱合であることが示された。マスバランス試験により求められた寄与率はそれぞれ 47%および 24%であり，in vitro 試験の結果から主たる CYP 分子種である CYP3A4 の f_m は 0.29 と見積もられたが，CYP3A4 の強い阻害薬であるイトラコナゾールと併用した臨床薬物相互作用試験では，併用によるリトレシチニブの曝露量の増加はわずか（C_{max} 比 1.03，AUC_{inf} 比 1.15）であった。

ヒトの血漿中に検出された主要な薬物関連物質は未変化体であり，主代謝物として M2 が同定されたが，薬理試験の結果からこの代謝物はリトレシチニブの薬理作用には寄与しないことが示された（M2.6.2）。リトレシチニブの臨床試験で得られた生体試料中の代謝物を検索したところ，マウス，ラットおよびイヌの代謝物プロファイルとの比較から，ヒト特有の代謝物は認められなかった。反復投与毒性試験，がん原性試験および生殖発生毒性試験に用いられた動物種であるラットにおいて，M2 は安全性評価に十分な曝露量が得られたことから，M2 はリトレシチニブを投与した毒性試験において適切に評価されており，M2 のさらなる毒性試験は不要と考えられた。

リトレシチニブは CYP1A2 および CYP3A に対しては時間依存的阻害を示す可能性が示された。また，リトレシチニブは臨床において OCT1 を阻害する可能性はあるものの，その他の薬物トランスポーターを介した臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

10. 図表

本文中の該当箇所に記載した。

参考文献

1 厚生労働省「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号

2 Spring S, MD. Food and Drug Administration. In Vitro Drug Interaction Studies. Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-mediated Drug Interactions. Guidance for Industry. 2020

3 European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on the investigation of drug interactions. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2, 21 June 2012.

4 Zhang N, Shon J, Kim MJ, et al. Role of CYP3A in oral contraceptives clearance. Clin Transl Sci 2018;11:251-60.

5 Hua WJ, Hua WX, Fang HJ. The role of OATP1B1 and BCRP in pharmacokinetics and DDI of novel statins. Cardiovascular Ther 2012;30(5):e234-41.

6 Kalliokoski A and Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. Br J Pharmacol 2009;158:693-705.

7 Windass AS, Lowes S, Wang Y et al. The contribution of organic anion transporters OAT1 and OAT3 to the renal uptake of rosuvastatin. J Pharmacol Exp Ther 2007; 322(3):1221-7.

8 Matthaei J, Kuron D, Faltraco F et al. OCT1 mediates hepatic uptake of sumatriptan and loss-of-function OCT1 polymorphisms affect sumatriptan pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther 2016;99(6):633-41.

9 Chu X, Liao M, Shen H, et al. Clinical probes and endogenous biomarkers as substrates for transporter drug-drug interaction evaluation: perspectives from the international transporter consortium. Clin Pharmacol Ther 2018;104(5):836-64.

10 Luo L, Kay J, Zhang J et al. LC-MS/MS assay for N(1)-methylnicotinamide in humans, an endogenous probe for renal transporters. Bioanalysis 2018;10(9):673-89.

11 Miyake T, Kimoto E, Luo L et al. Identification of appropriate endogenous biomarker for risk assessment of multidrug and toxin extrusion protein-mediated drug-drug interactions in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 2021;109(2):507-16.

12 Kunze A, Ediage EN, Dillen L et al. Clinical investigation of coproporphyrins as sensitive biomarkers to predict mild to strong OATP1B-mediated drug-drug interactions. Clin Pharmacokinet 2018;57(12):1559-70.

13 Shen H, Christopher L, Lai Y et al. Further studies to support the use of coproporphyrin I and III as novel clinical biomarkers for evaluating the potential for organic anion transporting polypeptide 1B1 and OATP1B3 inhibition. Drug Metab Dispos 2018;46(8):1075-82.

14 Shen H, Holenarsipur VK, Mariappan TT et al. Evidence for the validity of pyridoxic acid (PDA) as a plasma-based endogenous probe for OAT1 and OAT3 function in healthy subjects. J Pharmacol Exp Ther 2019;368(1):136-45.

15 Kim HI, Raffler J, Lu W, et al. Fine mapping and functional analysis reveal a role of SLC22A1 in acylcarnitine transport. Am J Hum Genet 2017; 101(4):489-502.

16 Leblanc B, Jezequel S, Davies T, et al. Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity. Regul Toxicol Pharmacol 1998;28(2):124-32.

17 Oettl K and Stauber RE. Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties. Br J Pharmacol 2007;151:580-90.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF ABBREVIATIONS AND DEFINITION OF TERMS 3

2.6.5.1 PHARMACOKINETICS OVERVIEW 6

2.6.5.2A OVERALL SUMMARY OF ANALYTICAL METHOD VALIDATION OR QUALIFICATION REPORTS, NONCLINICAL 10

2.6.5.2B ANALYTICAL METHOD VALIDATION OR QUALIFICATION REPORTS: SUMMARY OF VALIDATION PARAMETERS 11

2.6.5.2C ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORTS: SUMMARY OF PHARMACOKINETIC AND TOXICOKINETIC STUDIES AND ASSOCIATED ANALYTICAL METHODS 12

2.6.5.3 PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE 14

2.6.5.4 PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER REPEATED DOSES 16

2.6.5.5A PHARMACOKINETICS: ORGAN DISTRIBUTION 17

2.6.5.5B PHARMACOKINETICS: BRAIN DISTRIBUTION AND METABOLITE SCOUTING 20

2.6.5.6A PHARMACOKINETICS: PROTEIN BINDING 21

2.6.5.6B PHARMACOKINETICS: PROTEIN BINDING AND COVALENT BINDING 22

2.6.5.7 PHARMACOKINETICS: STUDY IN PREGNANT OR NURSING ANIMALS (EXCRETION INTO MILK) 23

2.6.5.8 PHARMACOKINETICS: OTHER DISTRIBUTION STUDIES 24

2.6.5.9A PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO, RAT AND DOG 25

2.6.5.9B PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO, RAT AND MOUSE 26

2.6.5.9C PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO, HUMAN 27

2.6.5.9D PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO, HUMAN 28

2.6.5.10A PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO 30

2.6.5.10B PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO 31

2.6.5.10C PHARMACOKINETICS: IN VITRO METABOLISM OF RITLECITINIB IN HUMAN RECOMBINANT OR MICROSOMAL GST ENZYMES 32

2.6.5.10D PHARMACOKINETICS: IN VITRO METABOLISM OF RITLECITINIB IN BACTERIAL MUTAGENICITY MEDIA INCUBATES 33

2.6.5.11 PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAY, CIRCULATING METABOLITES 34

2.6.5.12A PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF CYP ENZYMES BY RITLECITINIB 35

2.6.5.12B PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF CYP ENZYMES BY M2 36

2.6.5.12C PHARMACOKINETICS: TIME- DEPENDENT INHIBITION OF CYP ENZYMES BY RITLECITINIB 37

2.6.5.12D PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES BY RITLECITINIB 38

2.6.5.12E PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES BY RITLECITINIB 39

2.6.5.12F PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (ENZYME KINETICS) BY RITLECITINIB 40
2.6.5.12G PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (ENZYME KINETICS) BY RITLECITINIB 41
2.6.5.12H PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES BY M2 43
2.6.5.12I PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF UGT ENZYMES BY RITLECITINIB AND M2 44
2.6.5.12J PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF SULT ENZYMES BY RITLECITINIB 45
2.6.5.12K PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF HUMAN RECOMBINANT OR MICROSOMAL GST ENZYMES BY RITLECITINIB 46
2.6.5.12L PHARMACOKINETICS: TRANSPORTER SUBSTRATE ASSESSMENT OF RITLECITINIB 47
2.6.5.12M PHARMACOKINETICS: TRANSPORTER INHIBITION 48
2.6.5.12N PHARMACOKINETICS: TRANSPORTER INHIBITION 49
2.6.5.13 PHARMACOKINETICS: EXCRETION, HUMAN 50
2.6.5.14 PHARMACOKINETICS: EXCRETION INTO BILE 51
2.6.5.15A PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION (FDA) 52
2.6.5.15B PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION (EMA) 53
2.6.5.15C PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION (FDA & EMA) 54
2.6.5.16 PHARMACOKINETICS: OTHER 55

LIST OF ABBREVIATIONS AND DEFINITION OF TERMS

Abbreviations	Definitions
--	Not available or negative result
√	Positive result
A-B	Apical to basolateral
AAG	α1-acid glycoprotein
ADME	Absorption Distribution Metabolism Excretion
AUC	Area under the concentration-time curve
AUC_{24}	AUC from time 0 to 24 hours
AUC_{inf}	Area under concentration-time curve from time zero to infinity
AUC_{last}	Area under concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration calculated
AUC_t	AUC from time 0 to time t
B-A	Basolateral to apical
BA	Bioanalytical
BCRP	Breast cancer resistant protein
BDC	Bile duct cannulated
BID	Twice a day
BLQ	Below limit of quantitation
BSA	bovine serum albumin
BSEP	Bile salt export pump
CDNB	1-chloro-2,4-dinitrobenzene
CI	Confidence interval
CL	Drug clearance following intravenous administration
C_{max}	Maximum (peak) observed drug concentration
C_0	Concentration at time zero extrapolated by linear regression from the apparent distribution phase following IV administration
CV	Coefficient of variation
CYP	Cytochrome P450
DDI	Drug-drug interactions
DMSO	Dimethyl sulfoxide
EC_{50}	Concentration of inducer associated with half-maximum induction
EFD	Embryo-fetal development
EMA	European Medicines Agency
E_{max}	Maximum fold induction observed in vitro
E3S	Estrone-3-sulfate
%F	Oral bioavailability
F_a	Fraction of the dose absorbed
f_{CL}	Fraction of clearance
FDA	Food and Drug Administration
F_g	Fraction of dose that escapes intestinal metabolism
f_m	Fraction of metabolism
fu	Fraction unbound
$f_{u,b}$	Fraction unbound in human blood
$f_{u,p}$	Fraction unbound in human plasma
GLP	Good Laboratory Practice
GSH	Glutathione
GST	Glutathione-S-Transferase
hADME	Human ADME
HCl	Hydrogen chloride
HDL	High density lipoprotein
HEK	Human embryonic kidney

Abbreviations	Definitions
HLM	Human liver microsomes
HSA	Human serum albumin
IC_{50}	Inhibitory concentration 50%
$IC_{50,u}$	Unbound IC_{50}
$[I]_{gut}$	Theoretical gut concentration
$I_{max,b}$	Maximum inhibitor concentration in blood
$I_{in,max,u}$	Theoretical liver inlet concentration
$IndC_{50}$	Concentration of inducer associated with half-maximum induction
Ind_{max}	Maximum fold induction observed in vitro
$I_{max,u}$	Maximum unbound inhibitor concentration
IV	Intravenous
JAK	Janus kinase
k_a	Absorption rate constant
K_2EDTA	Dipotassium Ethylenediaminetetraacetic acid
kdeg	Degradation rate constant of the affected enzyme
K_i	The concentration at half-maximal rate of inhibition
K_I	The concentration at half-maximal rate of inactivation (inactivation constant)
k_{inact}	Maximal inactivation rate
K_m	Michaelis constant in Michaelis–Menten kinetics
k_{obs}	Observed inactivation rate constant of the affected enzyme
LBA	Ligand binding assay
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry
LSC	Liquid scintillation counting
LTS	Long-term stability
M	Metabolite
M2	Metabolite 2 (PF-07034562)
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein
MC	Methylcellulose
MDCK	Madin Darby Canine Kidney cells
MDI	Metabolism-dependent inhibition
MDR	Multidrug-resistance protein
MGST	Microsomal GST
mRNA	Messenger ribonucleic acid
MW	Molecular weight
m/z	Mass-to-charge ratio
NA	Not applicable
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced)
NaOH	Sodium hydroxide
NC	Not calculated
ND	Not detected
NOAEL	No observed adverse effect level
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptides
OCT	Organic cation transporter
PAH	Para-aminohippuric acid
PAPS	Adenosine 3′-phosphate 5′-phosphosulfate
P_{app}	Apparent permeability
PD	Pharmacodynamic
PEG	Polyethylene glycol
P-gp	P-glycoprotein
PK	Pharmacokinetic
PO	Per os (by mouth)

Abbreviations	Definitions
PPB	Plasma protein binding
QC	Quality control
QD	Once daily
Q_h	Hepatic blood flow
QWBA	Quantitative whole-body autoradiography
r^2	Regression coefficient
R_B	Blood-to-plasma ratio
rhGST	recombinant human GST
RIS	Relative induction score
RSD	Relative standard deviation
RT	Retention time
RT-PCR	Reverse-transcription polymerase chain reaction
SBECD	Sulfobutylether- β -cyclodextrin
SD	Standard deviation
SE	Standard error
SULT	Sulfotransferase
$t_{½}$	Terminal half-life
T_0	Zero-minute preincubation
T_{30}	30 - minute preincubation.
TDI	Time dependent inhibition
TK	Toxicokinetics
T_{max}	Time to reach peak (maximum) concentration following drug administration
UDP	Uridine diphosphate
UGT	UDP-glucuronosyltransferase
UPLC-MS/MS	Ultrahigh pressure liquid chromatography / tandem mass spectrometry
UV	Ultraviolet
V_{ss}	Steady-state volume of distribution

2.6.5.1 PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Articles: Ritlecitinib, M2

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number	Module Location
Analytical Method and Validation					
Quantitation of Ritlecitinib by LC-MS/MS	Mouse (CD-1)	NA	[redacted][a]	[redacted]0747VSMB_PGC	4.2.2.1
	Rat Plasma (Wistar Han)	NA	[redacted][a]	[redacted]0248VSMB_PGC_R3	4.2.2.1
	Rabbit (New Zealand White)	NA	[redacted][a]	[redacted]0207VSMB_PGC R2	4.2.2.1
	Dog Plasma (Beagle)	NA	[redacted][a]	[redacted]0251VSMB_PGC_R2	4.2.2.1
Quantitation of M2 by LC-MS/MS	Rat Plasma (Wistar Han)	NA	[redacted][a]	202346MQSMB_PGC	4.2.2.1
Absorption (Pharmacokinetics and Toxicokinetics)					
Ritlecitinib Single Dose PK	Male Mice (C57BL6)	Oral and IV	Pfizer, Inc. and [redacted]	PF-06651600_[redacted]_145444	4.2.2.2
	Male Rats (Sprague-Dawley)	Oral and IV	Pfizer, Inc. and [redacted]	PF-06651600_[redacted]_152020	4.2.2.2
	Male Dogs (Beagle)	Oral and IV	Pfizer, Inc.	PF-06651600_[redacted]_132012	4.2.2.2
Ritlecitinib and M2 Repeat Dose PK	Male and Female Rats (Wistar Han)	Oral	[redacted][a]	JAK3-117-PK	4.2.2.2
Repeat Dose Toxicokinetics					
8-Week Toxicity	Male and Female Rats (Wistar Han)	Oral	Pfizer, Inc.	[redacted]GR132	4.2.3.2
6-Month Toxicity	Male and Female Rats (Wistar Han)	Oral	In Vivo: [redacted][b] BA/TK: [redacted][a]	20070067 ([redacted]MA142)	4.2.3.2
8-Week Toxicity	Male and Female Dogs (Beagle)	Oral	Pfizer, Inc.	[redacted]GR135	4.2.3.2
9-Month Toxicity	Male and Female Dogs (Beagle)	Oral	In Vivo: [redacted][b] BA/TK: [redacted][a]	20070068 ([redacted]MA143)	4.2.3.2
9-Month Toxicity	Male and Female Dogs (Beagle)	Oral	In Vivo: [redacted][b] BA/TK: [redacted][a]	20099163 ([redacted]MA106)	4.2.3.2

2.6.5.1 PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Articles: Ritlecitinib, M2

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number	Module Location
Distribution					
Tissue Distribution of [^{14}C] Ritlecitinib by QWBA	Male Rats (Long Evans)	Oral	[redacted][c]	15647	4.2.2.3
PPB of Ritlecitinib	Mouse and Rabbit Plasma	In Vitro	[redacted][d]	YDP067/032	4.2.2.3
PPB of Ritlecitinib	Rat, Dog, Monkey and Human Plasma	In Vitro	Pfizer, Inc.	PF-06651600_[redacted]_154304	4.2.2.3
PPB of M2	Mouse, Rat, Rabbit, Dog and Human plasma	In Vitro	[redacted][d]	YDP/067/368	4.2.2.3
B/P Partitioning of Ritlecitinib	Rat, Dog, Human Whole Blood	In Vitro	[redacted][d]	YDP/067/018	4.2.2.3
B/P Partitioning of M2	Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Human Whole Blood	In Vitro	[redacted][d]	YDP/067/369	4.2.2.3
[^{14}C] Ritlecitinib Binding to Human Plasma Proteins	Human Serum and Plasma	In Vitro	Pfizer, Inc.	PF-06651600_[redacted]_103503	4.2.2.3
Metabolism					
Preliminary Biotransformation of Ritlecitinib	Rat, Dog, Human Liver Microsomes and Hepatocytes, Rat and Dog Plasma, Urine, and Bile	In Vitro IV (Rats), Oral (Dogs)	Pfizer, Inc.	PF-06651600_[redacted]_085839	4.2.2.4
Ritlecitinib Brain Distribution and Metabolite Scouting	Dog (Beagle)	In Vivo	Pfizer, Inc.	PF-06651600_[redacted]_092809	4.2.2.4
Preliminary Metabolite Scouting of Ritlecitinib	Human Plasma and Urine; Mouse and Rat Plasma and Urine	Oral	Pfizer, Inc.	PF-06651600_[redacted]_040703	4.2.2.4
Biotransformation of [^{14}C] Ritlecitinib in Plasma and Excreta	Healthy Male Volunteers	Oral	Pfizer Inc. [redacted][e]	PF-06651600_[redacted]_085448	4.2.2.4
GST Phenotyping	rhGST's	In Vitro	Pfizer, Inc.	PF-06651600_[redacted]_033226	4.2.2.4
CYP Phenotyping	rhCYP's	In Vitro	Pfizer, Inc.	PF-06651600_[redacted]_011706	4.2.2.4

2.6.5.1 PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Articles: Ritlecitinib, M2

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number	Module Location
Excretion					
Excretion and Mass Balance of [^{14}C] Ritlecitinib	Healthy Male Volunteers	Oral and IV	Pfizer Inc. [redacted][e]	PF-06651600_[redacted]_085448	4.2.2.4
Lacteal excretion of Ritlecitinib	Female Rats, (Sprague-Dawley)	Oral	[redacted][f]	8448335	4.2.2.5
Pharmacokinetic Drug Interactions					
CYP Enzyme Inhibition of Ritlecitinib	HLM	In Vitro	[redacted][b]	XT[redacted]5092	4.2.2.6
CYP Enzyme Inhibition of M2	HLM	In Vitro	Pfizer, Inc.	PF 07034562_[redacted]_111635	4.2.2.6
CYP3A4 TDI of Ritlecitinib	HLM	In Vitro	Pfizer, Inc.	PF-06651600_[redacted]_121415	4.2.2.6
CYP1A2 TDI of Ritlecitinib	HLM	In Vitro	Pfizer, Inc.	PF-06651600_[redacted]_123341	4.2.2.6
CYP Induction of Ritlecitinib	Cryopreserved Human Hepatocytes	In Vitro	[redacted][b]	XT[redacted]3107	4.2.2.6
CYP Induction of Ritlecitinib	Cryopreserved Human Hepatocytes	In Vitro	Pfizer, Inc.	PF-06651600_[redacted]_022301	4.2.2.6
CYP Induction of M2	Cryopreserved Human Hepatocytes	In Vitro	Pfizer, Inc.	PF-06651600_[redacted]_090107	4.2.2.6
UGT Inhibition of Ritlecitinib	HLM	In Vitro	Pfizer, Inc.	PF-06651600_[redacted]_135124	4.2.2.6
UGT Inhibition of M2	HLM	In Vitro	Pfizer, Inc.	PF-07034562_[redacted]_034526	4.2.2.6
SULT Inhibition of Ritlecitinib	Human Liver Cytosol	In Vitro	Pfizer, Inc.	PF-06651600_[redacted]_111809	4.2.2.6
GST Inhibition of Ritlecitinib	rhGST's	In Vitro	Pfizer, Inc.	PF-06651600_[redacted]_094951	4.2.2.6
Transporter Inhibition Potential					
Transporter Inhibition of Ritlecitinib (MDR1, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 and MATE2K)	Transfected MDCK or HEK293 Cells	In Vitro	Pfizer, Inc.	PF-06651600_[redacted]_103701	4.2.2.6
Transporter Inhibition of Ritlecitinib (BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 AND OCT1)	Transfected HEK293 Cells or Vesicles	In Vitro	Pfizer, Inc.	PF-06651600_[redacted]_101345	4.2.2.6
Transporter Inhibition of Ritlecitinib (BSEP)	Vesicles from Transfected HEK293 Cells	In Vitro	[redacted][g]	Pfizer-76-[redacted]20[redacted]	4.2.2.6

2.6.5.1 PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Articles: Ritlecitinib, M2

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number	Module Location
Transporter Inhibition of M2 (BCRP, MATE1, MATE2K, MDR1, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 & OCT2)	Transfected HEK293 Cells or Vesicles	In Vitro	Pfizer, Inc.	PF-07034562_[redacted]_073254	4.2.2.6
Transporter Substrate Potential					
Transporter Substrate potential of Ritlecitinib (OATP1B1, OATP1B3)	Transfected HEK293 Cells	In Vitro	Pfizer, Inc.	PF-06651600_[redacted]_090524	4.2.2.6
Transporter Substrate potential of Ritlecitinib (MDR1)	Transfected MDCK cells	In Vitro	Pfizer, Inc.	PF-06651600_[redacted]_063458	4.2.2.6
Transporter Substrate potential of Ritlecitinib (BCRP)	MDCK-BCRP cells	In Vitro	[redacted][h]	18PFIZP1R1S1	4.2.2.6

a. [redacted], NY, USA
b. [redacted], OH, USA
c. [redacted], NJ, USA
d. [redacted], Kent, UK
e. [redacted], Netherlands
f. [redacted], WI, USA
g. [redacted], Hungary
h. [redacted], PA, USA

2.6.5.2A OVERALL SUMMARY OF ANALYTICAL METHOD VALIDATION OR QUALIFICATION REPORTS, NONCLINICAL

Test Articles: Ritlecitinib and M2

Species	Report Number	Report Issue Date	Type of Analytical Method	Matrix / Anticoagulant	Range (ng/mL)
Ritlecitinib					
Mouse (CD-1)	[redacted]0747VSMB_PGC	[redacted]20[redacted]	LC-MS/MS	Plasma / K_2EDTA	1 to 1000
Rat (Wistar Han)	[redacted]0248VSMB_PGC_R3	[redacted]20[redacted]	LC-MS/MS	Plasma / K_2EDTA	1 to 1000
Rabbit (New Zealand White)	[redacted]0207VSMB_PGC_R2	[redacted]20[redacted]	LC-MS/MS	Plasma / K_2EDTA	1 to 1000
Dog (Beagle)	[redacted]0251VSMB_PGC_R2	[redacted]20[redacted]	LC-MS/MS	Plasma / K_2EDTA	1 to 1000
M2					
Rat (Wistar Han)	202346MQSMB_PGC[a]	[redacted]20[redacted]	LC-MS/MS	Plasma / K_2EDTA	1 to 1000

a. Qualified assay (non-validated)

2.6.5.2B ANALYTICAL METHOD VALIDATION OR QUALIFICATION REPORTS: SUMMARY OF VALIDATION PARAMETERS

Test Articles: Ritlecitinib and M2

Report Number:	[redacted]0747VSMB_PGC	[redacted]0248VSMB_PGC_R3	[redacted]0207VSMB_PGC_R2	[redacted]0251VSMB_PGC_R2	202346MQSMB_PGC[a]
Species (Strain):	Mouse (CD-1)	Rat (Wistar Han)	Rabbit (New Zealand White)	Dog (Beagle)	Rat (Wistar Han)
Analyte:	Ritlecitinib	Ritlecitinib	Ritlecitinib	Ritlecitinib	M2
Matrix:	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Method:	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Range of Quantitation (ng/mL):	1 to 1000	1 to 1000	1 to 1000	1 to 1000	1 to 1000
QC Nominal Concentrations (ng/mL):	1, 3, 450 ,750	1, 3, 15, 60, 750	1, 3, 15, 60, 750	1, 3, 15, 60, 750	1, 3, 300, 750
Inter-Day Precision[b] Range (%CV):	2.1 to 6.3	1.8 to 4.8	1.5 to 6.1	1.9 to 5.4	4.2 to 9.1
Inter-day Accuracy[b] Range (%Bias):	-0.3 to 3.3	0 to 5.8	-4.1 to 3.3	-3.4 to 2.9	-1.7 to 7.7
Benchtop Stability (White Light)	4 hours	4 hours	4 hours	4 hours	N/A
Benchtop Stability (Yellow Light)	24 hours	24 hours	24 hours	24 hours	24 hours
Freeze/Thaw (-20 and -70°C)	5 cycles	5 cycles	5 cycles	5 cycles	3 cycles[c]
LTS (at -70°C):	67 days	350 days	179 days	349 days	N/A

a. Qualified assay (non-validated).
b. The acceptance criteria range for precision and accuracy was ±15%.
c. -70°C only.

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

Test Articles: Ritlecitinib and M2

Study Description Report Number	Analyte	Type of Analytical Method	Matrix	Method Report Number	Regulatory Status
Mouse					
Single-Dose IV and Oral PK PF-06651600_[redacted]_145444	Ritlecitinib	LC-MS/MS	Plasma	NA	Non-validated method
6-Month Carcinogenicity Oral TK 8400625 ([redacted]GR034)	Ritlecitinib	LC-MS/MS	Plasma	[redacted]0747VSMB_PGC	Validated method
Rat					
Single-Dose IV and Oral PK PF-06651600_[redacted]_152020	Ritlecitinib	LC-MS/MS	Plasma	NA	Non-validated method
Repeat -Dose Oral PK	Ritlecitinib	LC-MS/MS	Plasma	[redacted]0248VSMB_PGC_R3	Validated method
JAK3-117-PK	M2	LC/MS/MS	Plasma	202346MQSMB_PGC	Qualified method
8-Week Repeat Dose Oral TK [redacted]GR132	Ritlecitinib	LC-MS/MS	Plasma	[redacted]0248VSMB_PGC_R3	Validated method
6-Month Repeat Dose Oral TK 20070067 ([redacted]MA142)	Ritlecitinib	LC-MS/MS	Plasma	[redacted]0248VSMB_PGC_R3	Validated method
Embryo-fetal Development Oral TK 20075271 ([redacted]GR148)	Ritlecitinib	LC-MS/MS	Plasma	[redacted]0248VSMB_PGC_R3	Validated method
Embryo-fetal Development Oral TK 00655209 ([redacted]GR019)	Ritlecitinib	LC-MS/MS	Plasma	[redacted]0248VSMB_PGC_R3	Validated method
Pre- and Postnatal Development including Maternal Function Oral TK 00655232 ([redacted]GR230)	Ritlecitinib	LC-MS/MS	Plasma	[redacted]0248VSMB_PGC_R3	Validated method
104 -Week Carcinogenicity Oral TK 8384525 ([redacted]MA002)	Ritlecitinib	LC-MS/MS	Plasma	[redacted]0248VSMB_PGC_R3	Validated method
Phototoxicity Oral TK 20075773 ([redacted]MA032)	Ritlecitinib	LC-MS/MS	Plasma	[redacted]0248VSMB_PGC_R3	Validated method
Rabbit					
Embryo-fetal Development Oral TK 20075272 ([redacted]GR149)	Ritlecitinib	LC-MS/MS	Plasma	[redacted]0207VSMB_PGC_R2	Validated method

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

Test Articles: Ritlecitinib and M2

Study Description Report Number	Analyte	Type of Analytical Method	Matrix	Method Report Number	Regulatory Status
Dog					
Single-Dose IV and Oral PK PF-06651600_[redacted]_132012	Ritlecitinib	LC-MS/MS	Plasma	NA	Non-validated method
8-Week Repeat Dose Oral TK [redacted]GR135	Ritlecitinib	LC-MS/MS	Plasma	[redacted]0251VSMB_PGC_R2	Validated method
9-Month Repeat Dose Oral TK 20070068 ([redacted]MA143)	Ritlecitinib	LC-MS/MS	Plasma	[redacted]0251VSMB_PGC_R2	Validated method
9-Month Repeat Dose Oral TK 20099163 ([redacted]MA106)	Ritlecitinib	LC-MS/MS	Plasma	[redacted]0251VSMB_PGC_R2	Validated method

LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; IV = Intravenous; PK = Pharmacokinetics; TK = Toxicokinetics.

2.6.5.3 PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE

Test Article: Ritlecitinib

Report Number:	PF-06651600 [redacted] 145444		PF-06651600 [redacted] 152020	
Species (Strain):	Mouse (C57BL6)	Mouse (C57BL6)	Rat (Sprague-Dawley)	Rat (Sprague-Dawley)
Sex (Male/Female)/Number of Animals:	Male/3	Male/3	Male/2	Male/2
Feeding Condition:	Fasted	Fed	Fasted	Fed
Vehicle/Formulation:	0.5% MC	5% DMSO/95% SBECD (12.5% SBECD solution in sterile water)	0.5% MC + 2 Meq of 1N HCL + 1 Meq of NaOH	10% DMSO / 30% PEG400 / 60% Water
Method of Administration:	Oral	Intravenous	Oral	Intravenous
Dose (mg/kg):	30	3	3	0.71[a]
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma, Urine, Bile
Analyte:	Ritlecitinib	Ritlecitinib	Ritlecitinib	Ritlecitinib
Assay for Ritlecitinib:	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Mean Pharmacokinetic Parameters:				
C_0 (ng/mL)		3700	--	561
C_{max} (ng/mL)	10200	--	173	--
T_{max} (h)	0.25	--	0.50	--
AUC_{inf} (ng•h/mL)	6910	1120	446	174
AUC_{last} (ng•h/mL)	6870	1120	444	172
CL (mL/min/kg)	--	45.2	--	68.7
V_{ss} (L/kg)	--	0.839	--	1.41
$t_{½}$ (h)	1.3	1.3	0.93	0.33
F (%)	61.3	--	60.7	--
% Dose Excreted in Urine	--	--	--	0.90
% Dose Excreted in Bile	--	--	--	0.11

a. IV dose for calculation of plasma PK parameters. For urine, IV dose = 1 mg/kg; for bile, IV dose = 1.5 mg/kg.

2.6.5.3 PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE (CONTINUED)

Test Article: Ritlecitinib

Report Number:	PF-06651600 [redacted] 132012	
Species (Strain):	Dog (Beagle)	Dog (Beagle)
Sex (Male/Female)/Number of Animals:	Male/2	Male/2
Feeding Condition:	Fasted	Fed
Vehicle/Formulation:	0.5% MC/0.1% Tween 80 (5 drops of 1N HCl)	5% DMSO/95% SBECD (12.5% SBECD solution in sterile water)
Method of Administration:	Oral	Intravenous
Dose (mg/kg):	3	1
Sample:	Plasma	Plasma
Analyte:	Ritlecitinib	Ritlecitinib
Assay for Ritlecitinib:	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Mean Pharmacokinetic Parameters:		
C_0 (ng/mL)	--	1090
C_{max} (ng/mL)	2420	--
T_{max} (h)	0.25	--
AUC_{inf} (ng•h/mL)	4100	1250
AUC_{last} (ng•h/mL)	4080	1230
CL (mL/min/kg)	--	13.4
V_{ss} (L/kg)	--	1.07
$t_{½}$ (h)	0.96	1.1
F (%)	109	--
Dose in Urine (%)	--	3.0

2.6.5.4 PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER REPEATED DOSES

Test Articles: Ritlecitinib and M2
Report Number: JAK3-117-PK

Species (Strain):	Rats (Wistar Han)
Sex / Number of Animals:	Male and Female / 5
Feeding Condition:	Fed
Vehicle / Formulation:	0.5% (w/v) methyl cellulose in deionized water / suspension
Method of Administration:	Oral
Dose:	200 mg/kg/day for 7 days
Sample Matrix:	Plasma
Sampling Time Points:	0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7, 24

Mean PK Parameters on Day 7:

	Ritlecitinib			M2		
	Male	Female	Overall	Male	Female	Overall
C_{max} (ng/mL)	28600 ± 7260	26200 ± 8330	27200 ± 7490	16900 ± 6710	16000 ± 7080	16400 ± 6490
T_{max} (h)	0.63 ± 0.43	0.25 ± 0.00	0.42 ± 0.33	1.5 ± 0.58	1.4 ± 0.55	1.4 ± 0.53
AUC_{24} (ng•h/mL)	126000 ± 38100	118000 ± 31300	122000 ± 32400	70700 ± 14500	78500 ± 22800	75000 ± 18800
AUC_{24} (nM•h)	442000 ± 134000	414000 ± 110000	428000 ± 114000	174000 ± 35700	193000 ± 56100	185000 ± 46200

MW of Ritlecitinib = 285.34 g/mole; MW of M2 = 406.50 g/mole.

2.6.5.5A PHARMACOKINETICS: ORGAN DISTRIBUTION

Test Article: [^{14}C]Ritlecitinib
Report Number: 15647

Species (Strain):	Rat (Long Evans)
Sex/Number of Animals:	Male/18
Feeding Condition:	Fasted
Vehicle/Formulation:	0.5% methylcellulose solution
Method of Administration:	Oral
Dose:	10 mg/kg (200 µCi/kg)
Number of Doses:	1
Radionuclide:	[^{14}C]Ritlecitinib
Specific Activity:	27 mCi/mmol
Sampling Time:	0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96, 168, 336, and 672 hours

Tissues/Organs	C_{max} (µg equivalents/g)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_t (µg equivalents·h/g)	Tissue: Plasma
Vascular					
Plasma (LSC)	6.22	0.25	55.1	12.3	1.00
Blood (LSC)	4.97	0.25	358	476	38.6
Aorta	13.2	0.5	190	255	20.7
Blood (cardiac)	8.41	0.25	397	499	40.5
Central Nervous System					
Brain (whole)	0.383	0.25	NC	0.487	0.04
Spinal cord	0.357	0.25	NC	0.561	0.05
Ocular					
Eye	4.67	1.0	439	296	24.0
Lens	0.415	1.0	NC	19.7	1.60
Uveal tract	29.1	1.0	375	1600	130
Dermal					
Non-pigmented skin	4.55	0.5	351	35.2	2.86
Pigmented skin	4.64	0.5	149	54.5	4.42
Endocrine					
Adrenal cortex	9.18	0.25	488	74.3	6.02
Adrenal gland	8.76	0.25	490	81.9	6.64
Adrenal medulla	7.71	0.25	NC	114	9.21
Pituitary gland	5.71	0.25	NC	19.3	1.56
Thyroid gland	18.4	0.5	169	79.9	6.48

2.6.5.5A PHARMACOKINETICS: ORGAN DISTRIBUTION

Test Article: [^{14}C]Ritlecitinib
Report Number: 15647

Tissues/Organs	C_{max} (μg equivalents/g)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_t (μg equivalents·h/g)	Tissue: Plasma
Fatty					
Brown fat	4.26	0.25	139	44.8	3.63
White fat (inguinal)	2.59	0.5	NC	10.3	0.84
Gastrointestinal Tract					
Esophagus wall	10.9	0.25	16.6	42.8	3.47
Large intestine wall	10.4	8.0	NC	127	10.3
Oral mucosa	7.55	0.5	NC	50.0	4.05
Small intestine wall	135	0.5	138	176	14.3
Stomach wall (glandular)	21.6	0.25	241	36.0	2.92
Stomach wall (non-glandular)	14.1	0.25	NC	37.4	3.04
Lymphatic					
Lymph node (cervical)	4.00	0.25	NC	27.0	2.19
Spleen	4.37	0.25	478	97.0	7.87
Thymus	3.59	0.5	16.5	8.46	0.69
Metabolic/Excretory					
Kidney	20.5	0.5	222	203	16.5
Kidney cortex	19.4	0.5	189	210	17.1
Kidney medulla	23.6	0.5	NC	167	13.6
Liver	38.8	0.25	339	193	15.7
Urinary bladder wall	17.3	0.5	NC	60.5	4.91
Muscular					
Heart	6.69	0.25	227	74.0	6.00
Muscle (femoral)	3.67	0.5	243	14.1	1.14
Reproductive					
Prostate	4.51	0.5	NC	34.7	2.82
Testis	0.891	0.5	NC	7.09	0.58
Respiratory					
Lung	5.51	0.25	383	184	14.9
Nasal turbinates	2.10	0.25	NC	10.3	0.83
Trachea	4.62	0.5	NC	14.4	1.17

2.6.5.5A PHARMACOKINETICS: ORGAN DISTRIBUTION

Test Article: [^{14}C]Ritlecitinib
Report Number: 15647

Tissues/Organs	C_{max} (μg equivalents/g)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_t (μg equivalents·h/g)	Tissue: Plasma
Secretory					
Ex-orbital lachrymal gland	8.33	0.5	120.3	23.5	1.91
Harderian gland	4.01	0.5	NC	21.2	1.72
Intra-orbital lachrymal gland	4.55	0.5	79.1	22.8	1.85
Pancreas	4.94	0.25	560	26.8	2.18
Salivary gland	7.00	0.25	124	19.5	1.58
Skeletal					
Bone (femur)	0.833	0.25	223	6.88	0.56
Bone marrow (femur)	3.56	0.5	NC	24.6	2.00

2.6.5.5B PHARMACOKINETICS: BRAIN DISTRIBUTION AND METABOLITE SCOUTING

Test Article: Ritlectinib
Report Number: PF-06651600_[redacted]_092809

Species (Strain):	Dog (Beagle)[a]
Sex/Number of Animals:	Female/4
Vehicle/Formulation:	0.5% methylcellulose solution
Method of Administration:	Oral
Dose:	40 mg/kg/day for 3 Days
Analyte	Ritlecitinib
Sample Type	Pooled Plasma and Pooled Brain Tissue on Day 3

Metabolite Name			RT (min)	Plasma	Brain Homogenate			
					Superior Olivary Nucleus	Cochlear Nucleus	Right Hippocampus	Left Hippocampus
320-1	Oxidation and Internal Hydrolysis	--	5.07	t	ND	ND	ND	ND
302-1	Oxidation	--	5.65	t	ND	t	t	ND
320-3	Oxidation and Internal Hydrolysis	--	7.03	t	ND	ND	ND	ND
407	Cysteine Conjugation	PF-07034562 (M2)	7.27	++	+++	+++	+++	+++
464	Cysteine-Glycine Conjugation	--	7.36	+	t	t	t	t
449	N-Acetylcysteine Conjugation	PF-07034468 (M3)	7.71	t	ND	ND	ND	ND
350	Methyl Sulfoxide	--	7.83	t	ND	ND	ND	ND
302-3	Oxidation	--	8.65	t	t	t	t	t
Parent		PF-06651600	8.87	+++	++	++	++	++

-- = Not applicable; The observed amounts of each metabolite on LC-MS/MS were expressed as +++, ++, + and t.
+++ denotes major peak
++ denotes moderate peak
+ denotes minor peak as assessed by UV peak area, t denotes trace amount only observed by mass spec and ND denotes not detected.
a. Analysis of plasma and brain tissue from the 3-Day oral gavage toxicokinetic study of Ritlecitinib in female Beagle dogs ([redacted]GR131)

2.6.5.6A PHARMACOKINETICS: PROTEIN BINDING

Test Articles: Ritlecitinib, M2
Report Numbers: PF-06651600_[redacted]_154304
YDP067/032
YDP/067/368

Study System:	In Vitro
Test system:	Plasma
Method:	Rapid equilibrium dialysis (RED) assay
Concentration:	2 μM

Species	No of replicates	Fraction Unbound	
		Geometric Mean	95% Confidence Interval
Ritlecitinib			
Mouse	11	0.224	0.146 – 0.344
Rat	12	0.674	0.547 – 0.832
Rabbit	11	0.288	0.160 – 0.520
Dog	12	0.819	0.621 – 1.08
Monkey	12	0.860	0.733 – 1.01
Human	11	0.864	0.699 – 1.07
M2			
Mouse	12	1.12	0.796 – 1.57
Rat	12	1.11	0.914 – 1.35
Rabbit	12	1.07	0.704 – 1.64
Dog	12	1.21	1.04 – 1.40
Human	11	0.947	0.692 – 1.30

2.6.5.6B PHARMACOKINETICS: PROTEIN BINDING AND COVALENT BINDING

Test Article: Ritlecitinib
Report Numbers: PF-06651600_[redacted]_103503

Study System:	In Vitro
Test system:	Plasma, Platelets, HSA, AAG, HDL[a], Fibrinogen, γ-Globulin
Concentration of [^{14}C] Ritlecitinib:	5 μM (2.99 μCi/mg)

Time (Hours)	Mean ± SD % Total [^{14}C] Bound							
	Plasma Replicate 1	Plasma Replicate 2	Platelets Replicate 1	HSA Replicate 1	HSA Replicate 2	AAG[b] Replicate 1	Fibrinogen Replicate 1	γ-Globulin Replicate 1
0	0.0824 ± 0.0098	0.105 ± 0.006	0.0334 ± 0.0103	0.001 ± 0.001	ND	0.0139 ± 0.0049	0.0086 ± 0.0122	0.0346 ± 0.0269
4	2.97 ± 0.02	2.13 ± 0.11	0.164 ± 0.016	0.637 ± 0.015	0.438 ± 0.053	0.0114 ± 0.0069	0.0421 ± 0.0167	0.107 ± 0.033
24	15.3 ± 0.2	12.8 ± 0.5	0.627 ± 0.009	6.14 ± 0.10	6.14 ± 0.02	0.0667 ± 0.0114	0.0499 ± 0.000	0.363 ± 0.037

a. Total [^{14}C] bound in HDL was ND for all timepoints.
b. Total [^{14}C] bound in AAG Replicate 2 was ND for all timepoints.

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

Test Article: Ritlecitinib
Report Number: 8448335

Excretion in Milk After a Single Dose to Female Lactating Animals

Species (Strain):	Rat (Sprague-Dawley)
Number of Animals:	16[a]
Feeding Condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) methylcellulose in reverse osmosis water
Method of Administration:	Oral
Dose (mg/kg):	30
Assay:	LC-MS/MS

Time Point (hours)	Mean ± SD Concentration (ng/mL)		Milk:Plasma Ratio
	Plasma	Milk	
1	2720 ± 582	9680 ± 1170	3.63 ± 0.455
3	1480 ± 1880	1660 ± 1510	1.68 ± 0.803
8	42.1 ± 27.6	132 ± 64.5	3.35 ± 0.803
24	BLQ[b]	BLQ[b]	NC

Matrix	T_{max} (hour)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng•hour/mL)	AUC_{inf} (ng•hour/mL)	Milk:Plasma AUC_t Ratio
Plasma	1.0	2720	9360	NC[c]	2.21
Milk	1.0	9680	20700	NC[c]	

Below limit of quantitation =1.00 ng/mL
a. 4 animals per time point.
b. Mean concentrations were measurable through 8 hours postdose in plasma and milk.
c. Due to an inability to characterize the elimination phase, $t_{1/2}$ and AUC_{inf} were not calculated.

2.6.5.8 PHARMACOKINETICS: OTHER DISTRIBUTION STUDIES

Test Article: Ritlecitinib and M2
Report Numbers: YDP/067/018
YDP/067/369

In Vitro Red Blood Cell Distribution and Blood-to-Plasma Ratio:

Test system:	Whole blood
Method of Analysis:	LC-MS/MS
Concentration:	1 μM
Duration of Incubation	1 hour

Species	Red Blood Cells / Plasma Ratio or Partition coefficient (Kp) (Mean[a] ± SD)	Blood/Plasma Ratio (Mean[a] ± SD)
Ritlecitinib		
Rat	0.968 ± 0.0663	0.985 ± 0.0316
Dog	2.04 ± 0.408	1.57 ± 0.222
Human	2.31 ± 0.323	1.62 ± 0.153
M2		
Mouse	0.115 ± 0.065	0.548 ± 0.033
Rat	0.670 ± 0.0517	0.545 ± 0.025
Rabbit	0.542 ± 0.291	0.829 ± 0.108
Dog	0.126 ± 0.0803	0.516 ± 0.045
Human	0.317 ± 0.113	0.681 ± 0.053

a. Data are mean of 4 replicates.

2.6.5.9A PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO, RAT AND DOG

Test Article: Ritlecitinib
Report Number: PF-06651600_[redacted]_085839

Analysis method LC-MS/MS

Metabolite Identification	RT (min)	m/z	(Single IV dose 3 mg/kg) Rat			(Day-15 multiple oral dose 75 mg/kg/day) Dog		
			Plasma	Urine	Bile	Plasma	Urine	Bile
Internal Hydrolysis	3.1	304	ND	ND	ND	++	++	++
Oxidation and Internal Hydrolysis (320-1)	3.9	320	ND	+	ND	ND	ND	++
Glutathione Conjugation	4.0	593	ND	ND	+	++	++	+++
Oxidation (302-1)	4.4	302	ND	ND	ND	++	++	++
Dioxidation and thiol conjugation	4.5	366	ND	ND	ND	ND	ND	++
N-Acetylcysteine with reduction	4.6	449	ND	+++	+++	ND	+	++
Cys-Gly with reduction	4.7	464	ND	ND	ND	++	++	+++
Cysteine with reduction	4.9	407	ND	ND	ND	+++	+++	+++
Oxidation and thiol conjugation	5.3	350	ND	ND	ND	+	++	+++
Oxidation (302-3)	5.7	302	+++	+	ND	++	++	++
Parent	6.6	286	+++	+++	+++	+++	+++	++

Notes: The observed amounts of each metabolite on LC-MS/MS were expressed as +++, ++, and +.
+ denotes only observed by mass spec
++ denotes minor metabolite as assessed by UV trace
+++ denotes major metabolite as assessed by UV trace

2.6.5.9B PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO, RAT AND MOUSE

Test Article: Ritlecitinib
Report Number: PF-06651600_[redacted]_040703

Metabolite	Name	Wistar Han Rat (200 mg/kg/day PO QD x 3 days)					Fischer 344 Rats (200 mg/kg/day PO QD x 3 days)		CB6F1/Jic-TgrasH2 Mouse (200 mg/kg/day PO QD x 3 days)	
		Intact		BDC						
		Plasma	Urine	Plasma	Urine	Bile	Plasma	Urine	Plasma	Urine
318-1	--	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	t
465-1	PF-07034563 (M1)	t	+	t	+	+	ND	+	t	t
366-1	--	ND	t	ND	ND	ND	t	+	+	t
593	--	t	ND	t	ND	+++	ND	ND	ND	ND
465-2	--	ND	+	ND	+	t	ND	t	t	t
318-2	--	ND	t	ND	ND	t	ND	ND	ND	ND
320-2	--	ND	ND	ND	t	ND	ND	ND	ND	t
320-3	PF-07297982 (M5)	ND	t	ND	t	ND	ND	ND	+	+
407	PF-07034562 (M2)	++	+	++	+	+	++	t	+	t
449	PF-07034468 (M3)	+	+++	+	+++	+++	+	+++	t	++
350	--	t	+	t	+	+	t	+	+	+
302-3	PF-07297983 (M4)	t	+	t	+	+	t	+	+	+
Parent	PF-06651600	+++	++	+++	++	+	+++	++	+++	+++

Note: Metabolites reported are greater than 10% of the total drug related UV peak area, unless also found in human plasma and/or urine.
The observed amounts of each metabolite on LC-MS/MS were expressed as +++, ++, + and t.
+++ denotes major peak as assessed by UV peak area
++ denotes moderate peak as assessed by UV peak area
+ denotes minor peak as assessed by UV peak area
t = denotes trace amounts only observed by mass spectrometer

2.6.5.9C PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO, HUMAN

Test Article: Ritlecitinib
Report Number: PF-06651600_[redacted]_040703

Species:	Human
Sex / Number of Subjects:	Male/16
Method of Administration:	Oral
Dose:	400 mg QD, 14 Days
Sample	Pooled Plasma and Pooled Urine on Day 14
Method of Analysis	LC-MS/MS and UV detection
Clinical Study Number	Preliminary Metabolite Scouting from Study B7981001

Metabolite	Name	Formula	Theoretical Mass (amu)	Measure Mass (amu)	RT (min)	Plasma	Urine
318-1	--	C15H19N5O3	318.1561	318.1560	4.4	ND	+
465-1	PF-07034563 (M1)	C20H28N6O5S	465.1915	465.1920	5.8	+	++
366-1	--	C16H23N5O3S	366.1594	366.1595	5.9	ND	+
593	--	C25H36N8O7S	593.2500	593.2501	6.11	ND	ND
465-2	--	C20H28N6O5S	465.1915	465.1918	6.16	ND	+
318-2	--	C15H19N5O3	318.1561	318.1566	6.32	ND	+
320-2	--	C15H21N5O3	320.1717	320.1743	6.48	t	+
320-3	PF-07297982 (M5)	C15H21N5O3	320.1717	320.1722	6.68	t	+
407	PF-07034562 (M2)	C18H26N6O3S	407.1860	407.1864	6.9	++	++
449	PF-07034468 (M3)	C20H28N6O4S	449.1966	449.1973	7.37	+	+++
350	--	C16H23N5O2S	350.1645	350.1654	7.47	t	+
302-3	PF-07297983 (M4)	C15H19N5O2	302.1612	302.1618	8.35	ND	+
Parent	PF-06651600	C15H19N5O	286.1662	286.1672	8.78	+++	++

Note: The observed amounts of each metabolite on LC-MS/MS were expressed as +++, ++, + and t.
+++ denotes major peak as assessed by UV peak area
++ denotes moderate peak as assessed by UV peak area
+ denotes minor peak as assessed by UV peak area
t = denotes trace amounts only observed by mass spectrometer

2.6.5.9D PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO, HUMAN

Test Article: [^{14}C] Ritlecitinib
Report Number: PF-06651600_[redacted]_085448

Species: Healthy Human Volunteers
Sex/Number of Subjects: Male/6 Subjects
Method of Administration: Oral
Dose (mg): 200 mg (290 nCi)
Assay: Accelerator Mass Spectrometry

Metabolite Label	m/z	Retention Time (min)	Abundance Based on ^{14}C Quantitation		
			Pooled Plasma (% of Total Radioactivity) (0-24 hour)	Pooled Urine (% of Dose) [a] (0-24 hour)	Pooled Feces (% of Dose) [a] (24-96 hour)
PF-06651600	286	20.40	30.4	2.7	0.2
M2 (PF-07034562)	407	15.90	16.5	4.6	0.0
M1 (PF-07034563)	465	11.53	7.2	4.0	0.1
M3 (PF-07034468)	449	17.40	6.9	10.3	0.3[b]
336-3	336	9.65	5.9	6.5	0.2
M4 (PF-07297983)	302	18.28	5.0	16.3	0.2
464	464	16.69	3.9	**ND**	**ND**
304-4	304	10.25	3.5	**0.0**	**0.0**
M5 (PF-07297982)	320	14.78	2.8	3.3	0.3
336-1	336	4.86	2.2	0.6	0.0
320-1	320	6.81	2.1	2.3	0.2
336-2	336	8.40	1.2	0.7	0.0
350-3	350	21.40	0.9	trace	ND
318-2	318	13.17	0.6	1.5	0.2
302-1	302	9.15	0.2	0.2	0.0
320-2	320	13.93	0.2	0.6	0.1
512	512	5.53	trace	1.1	0.0
320-5	320	7.78	trace	0.6	0.0
304-2	304	9.06	trace	0.0	0.1
304-3	304	9.44	trace	0.0	0.3
423	423	10.65	trace	2.0	0.0
302-5	302	16.31	trace	0.0	0.1
350-1	350	16.86	trace	0.0	0.1
302-2	302	16.92	trace	trace	trace
350-2	350	17.11	trace	trace	0.3[b]
304-5	304	20.06	trace	0.0	0.2
288	288	21.00	ND	0.0	0.5

2.6.5.9D PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO, HUMAN (CONTINUED)

Test Article: [^{14}C] Ritlecitinib
Report Number: PF-06651600_[redacted]_085448

Metabolite Label	m/z	Retention Time (min)	Abundance Based on ^{14}C Quantitation		
			Pooled Plasma (% of Total Radioactivity) (0-24 hour)	Pooled Urine (% of Dose) [a] (0-24 hour)	Pooled Feces (% of Dose) [a] (24-96 hour)
306	306	10.43	ND	0.0	0.1
465-3	465	10.98	ND	0.0	0.2
320-4	320	15.24	ND	0.0	0.4

trace = Mass spectrometer detection only.
a. Total Recovered Dose = 85.6 % (66.1% Urine and 19.5% Feces)
b. 350-2 & M3 co-eluted.

2.6.5.10A PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO

Test Article: Ritlecitinib
Report Number: PF-06651600_[redacted]_085839

Analysis method	LC-MS/MS								
Metabolite Identification	**R.T (min)**	**m/z**	**Microsomes**			**Phosphate Buffer/GSH**	**Hepatocytes**		
			Rat	**Dog**	**Human**		**Rat**	**Dog**	**Human**
Oxidation (302-1)	4.4	302	+	++	++	ND	+	+	+
Glutathione Conjugation	4.7	593	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+
Cys-Gly with reduction	5.3	464	++	++	++	++	ND	ND	ND
Cysteine with reduction	5.1	407	++	ND	++	++	++	+++	+++
Oxidation and Internal Hydrolysis (320-2)	5.2	320	ND	++	++	ND	ND	ND	+
N-Acetylcysteine with reduction	5.4	449	ND	ND	ND	ND	++	ND	ND
Oxidation (302-2)	5.7	302	+	++	++	ND	ND	ND	ND
Oxidation (302-3)	6.1	302	++	++	++	ND	++	++	++

Notes: The observed amounts of each metabolite on LC-MS/MS were expressed as +++, ++, and +.
+ denotes only observed by mass spec
++ denotes minor metabolite as assessed by UV trace
+++ denotes major metabolite as assessed by UV trace

2.6.5.10B PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO

Test Article: Ritlecitinib
Report Number: PF-06651600_[redacted]_011706

Species	Healthy male subjects or in vitro assays in HLM
Ritlecitinib concentration	200 mg [^{14}C]PF-06651600 (hADME) or 0.1 - 100 µM (in vitro)
Analysis method	LC-MS/MS

Metabolite	Fraction of Clearance		Fraction Inhibited				Fraction Metabolized			
	Source	f_{CL}	CYP1A2	CYP2C8	CYP2C9	CYP3A4/5	CYP1A2	CYP2C8	CYP2C9	CYP3A4/5
PF-07297983 (302-3, M4)	hADME	0.31	0.223	0.298	--	0.48	0.068	0.091	--	0.15
302-2	hADME	0.16	--	--	0.098	0.90	--	--	0.016	0.15
	Total CYP f_{CL}	**0.47**				**CYP Isoform f_m**	**0.068**	**0.091**	**0.016**	**0.29**
						Total CYP f_m			**0.47**	
						Other Mechanism f_m			**0.53**	
						Total f_m			**1.0**	

2.6.5.10C PHARMACOKINETICS: IN VITRO METABOLISM OF RITLECITINIB IN HUMAN RECOMBINANT OR MICROSOMAL GST ENZYMES

Test Article: Ritlecitinib
Report Number: PF 06651600_[redacted]_033226

Analysis method	UPLC-MS/MS
	Ritlecitinib-GSH conjugates formed above background chemical reaction
GST A1	√
GST A2	--
GST A3	√
GST A4	--
GST K1	--
GST M1	√
GST M2	--
GST M3	√
GST M4	--
GST M5	√
GST O1	--
GST O2	--
GST P1	√
GST S1	√
GST T1	--
GST T2	√
GST Z1	√
MGST1	√
MGST2	√
MGST3	√

Note: MGST1 and MGST3 incubated at 0.5 nmol/mL. All other isoforms incubated at 1 nmol/mL.

2.6.5.10D PHARMACOKINETICS: IN VITRO METABOLISM OF RITLECITINIB IN BACTERIAL MUTAGENICITY MEDIA INCUBATES

Test Article: Ritlecitinib

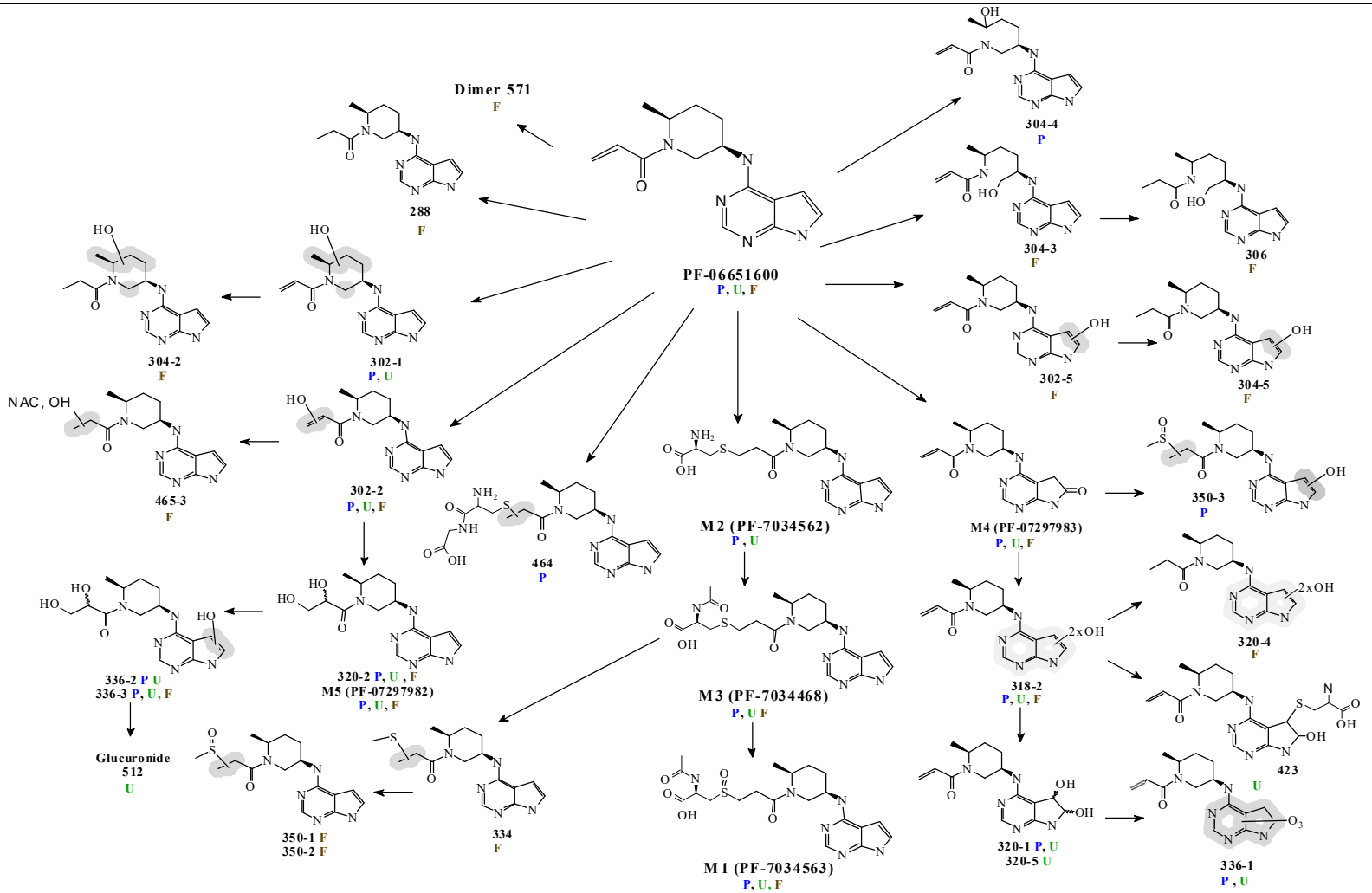
Report Number: PF-06651600_[redacted]_111222

Analysis method	Full scan high resolution mass spectrometry		
Metabolite	**Retention time (min)**	**Without Metabolic Activation (0.2 M sodium phosphate buffer, pH 7.4)**	**With Metabolic Activation (Aroclor 1254-induced Rat Liver S9 with a NADPH Regenerating System)**
M2, PF-07034562	8.49	√	√
M4, PF-07297983	12.4	√	√

√ detected by mass spectrometry

2.6.5.11 PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAY, CIRCULATING METABOLITES

Test Article: [^{14}C]Ritlecitinib
Report Number: PF-06651600_[redacted]_085448



2.6.5.12A PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF CYP ENZYMES BY RITLECITINIB

Test Article: Ritlecitinib
Report Number: XT[redacted]5092

Type of Study: In Vitro Cytochrome P450 Inhibition by Ritlecitinib
Method: In vitro incubation with human liver microsomes and individual substrates of CYP enzymes in the presence of NADPH-generating system
Analytical Method: LC-MS/MS
Concentration of Ritlecitinib: 0.1 – 100 µM

CYP	Enzyme Reaction	Zero-Minute Preincubation			30-Minute Preincubation without NADPH			30-Minute Preincubation with NADPH			Potential for TDI (NADPH-Independent Inhibition)	Potential for MDI (Time and NADPH-Dependent Inhibition)
		IC_{50} (µM)[a]	Inhibition at 100 µM (%)[b]	r^2	IC_{50} (µM)[a]	Inhibition at 100 µM (%)[b]	r^2	IC_{50} (µM)[a]	Inhibition at 100 µM (%)[b]	r^2		
1A2	Phenacetin *O*-dealkylation	>100	7.8	NC	>100	11	NC	65	64	0.979	No	56%[c]
2B6	Bupropion hydroxylation	>100	0	NC	>100	NA	NC	>100	12	NC	No	No
2C8	Amodiaquine *N*-dealkylation	>100	NA	NC	>100	NA	NC	>100	8	NC	No	No
2C9	Diclofenac 4′-hydroxylation	>100	NA	NC	>100	NA	NC	>100	3.6	NC	No	No
2C19	*S*-Mephenytoin 4′-hydroxylation	>100	7.8	NC	>100	11	NC	>100	13	NC	No	No
2D6	Dextromethorphan *O*-demethylation	>100	3.3	NC	>100	4.6	NC	>100	13	NC	No	No
3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	90	49	0.974	97	47	0.985	11	95	0.996	No	8-fold[d]
3A4/5	Midazolam 1′-hydroxylation	>100	50	0.985	>100	50	0.975	13	92	0.997	No	42%[c]
3A4/5	Nifedipine oxidation	>100	38	0.985	>100	39	0.974	14	89	0.994	No	51%[c]

Potential for TDI and MDI was determined by comparison of IC_{50} values both with and without preincubation and with and without NADPH-generating system present in the preincubation, by comparison of the observed inhibition (%) for all preincubation conditions and by visual inspection of the IC_{50} plots. In the cases in which a number is listed, this number represents the change in percent difference after preincubation of 100 µM ritlecitinib with NADPH-fortified human liver microsomes.
NA = No value was obtained as the rates at the highest concentration of Ritlecitinib evaluated (100 µM) were higher than the control rates.
a. Average data (i.e., percent of control activity) obtained from duplicate samples for each test article concentration were used to calculate IC_{50} values.
b. Inhibition observed (%) is calculated with the following formula (results are rounded to two significant figures): Inhibition observed (%) = 100% − percent solvent control.
c. This number represents the difference in percent of control activity after preincubation of 100 µM Ritlecitinib with NADPH-fortified human liver microsomes for 30 minutes.
d. This number represents the fold shift of the IC_{50} value to a lower number after preincubation.

2.6.5.12B PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF CYP ENZYMES BY M2

Test Article: M2

Report Number: PF 07034562_[redacted]_111635

Type of Study:	Inhibition of CYP enzymes by M2
Method:	In vitro incubation with human liver microsomes and individual substrates of CYP enzymes in the presence of NADPH
Analytical Method:	LC-MS/MS
Concentration of M2:	0.01 to 100 µM (CYP 1A2, 2B6, 2C8, and 3A4/5) and 0.00965 to 96.5 µM (CYP2C9, 2C19, and 2D6)

CYP	Enzyme Reaction	Zero-Minute Preincubation (T_0)			30-Minute Preincubation (T_{30})			Fold IC_{50} Shift	Potential for TDI[a] (Time and NADPH Dependent)
		IC_{50} (µM)	95% CI	Inhibition at highest concentration (%)[b]	IC_{50} (µM)	95% CI	Inhibition at highest concentration (%)[b]		
1A2	Phenacetin O-dealkylation	>100	NC	4.8	>100	NC	2.4	NC	No
2B6	Bupropion hydroxylation	>100	NC	No inhibition	>100	NC	3.8	NC	No
2C8	Amodiaquine N-dealkylation	>100	NC	5.6	>100	NC	3.1	NC	No
2C9	Diclofenac 4′-hydroxylation	>96.5	NC	No inhibition	>96.5	NC	1.3	NC	No
2C19	S Mephenytoin 4′-hydroxylation	>96.5	NC	1.2	>96.5	NC	1.5	NC	No
2D6	Dextromethorphan O-demethylation	>96.5	NC	No inhibition	>96.5	NC	No inhibition	NC	No
3A4/5	Midazolam 1′-hydroxylation	>100	NC	4.2	>100	NC	21	NC	No
3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	>100	NC	5.1	>100	NC	22.5	NC	No
3A4/5	Nifedipine oxidation	>100	NC	9.8	>100	NC	7.1	NC	No

a. Potential for TDI when IC_{50} shift >1.5-fold.
b. Inhibition observed (%) at 96.5 µM (CYP2C9, 2C19, and 2D6) or 100 µM (CYP1A2, 2B6, 2C8, and 3A4/5) M2 was calculated with the following formula: Inhibition observed (%) = 100% − Activity remaining.

2.6.5.12C PHARMACOKINETICS: TIME- DEPENDENT INHIBITION OF CYP ENZYMES BY RITLECITINIB

Test Article: Ritlecitinib
Report Numbers: PF-06651600_[redacted]_121415
PF-06651600_[redacted]_123341

Type of Study:	Evaluation of time-dependent inhibition of CYP3A4/5 and CYP1A2
Method:	a. In vitro incubation with HLM and a CYP3A4/5 substrate in the presence and absence of NADPH b. In vitro incubation with HLM and a CYP1A2 substrate in the presence and absence of NADPH
Analytical Method:	LC-MS/MS
Concentration of Ritlecitinib:	3-200 µM for TDI of CYP3A4/5 30-600 µM for TDI of CYP1A2
Concentrations of CYP Substrates:	23 µM Midazolam 150 µM Phenacetin

Probe Substrate	k_{inact} (min^{-1})	K_I (µM)	k_{inact} / K_I (mL/min/µmol)	R2[a]
Midazolam (3A4/5)	ND	ND	0.871	4.1[b]
Phenacetin (1A2)	0.0917	327	0.280	2.0

Mean steady state unbound C_{max} = 1.1 µM; PMAR-1157; k_{deg} = (0.03 hr^{-1} for CYP3A [Wang 2010]*, 0.0183 hr^{-1} for CYP1A2 from Simcyp v18).
K_I and k_{inact} were ND because inhibition was not saturated in the concentration range tested.
a. R2 = (k_{obs} + k_{deg}) / k_{deg}; where k_{obs} = (k_{inact} • $I_{max,u}$) / (K_I + $I_{max,u}$).
b. CYP3A4/5 K_I = 167 µM and k_{inact} = 0.24 min^{-1} estimated from data in PF-06651600_[redacted]_121415 and reported in Simcyp report PF-06651600_[redacted]_032218.

*: Drug Metab Dispos. 2010 Jul;38(7):1094-104.

2.6.5.12D PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES BY RITLECITINIB

Test Article: Ritlecitinib
Report Number: XT[redacted]3107

Type of Study: In vitro CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 Induction
Method: In vitro incubation with cryopreserved human hepatocytes
Analytical Methods: LC-MS/MS; Spectroflurometer plate reader; quantitative RT-PCR

Hepatocyte Lot	Ritlectinib Concentration (µM)	CYP1A2 Phenacetin O-Dealkylation Activity (Fold Induction)	CYP2B6 Hydroxybupropion Activity (Fold Induction)	CYP2B6 mRNA (Fold Induction)	CYP3A4 1′-Hydroxymidazolam Activity (Fold Induction)	CYP3A4 mRNA (Fold Induction)
HH1027	0.5	0.835	0.941	0.694	0.704	1.02
	1	0.732	0.875	0.678	0.514	0.828
	5	0.705	0.991	0.656	0.347	0.742
	10	0.646	1.04	0.696	0.264	0.643
	50*	0.735	1.15	0.829	0.225	2.28
	100*	0.436	1.31	2.02	0.262	8.63
Hu1434	0.5	0.815	0.978	1.12	0.628	1.22
	1	0.871	1.00	1.11	0.616	1.42
	5	0.700	1.12	1.34	0.353	2.09
	10	0.760	1.38	1.83	0.282	2.46
	50	0.679	1.96	4.05	0.156	4.96
	100*	0.689	2.35	7.04	0.155	8.72
Lot HC7-4	0.5	0.963	0.907	1.03	0.921	0.890
	1	0.887	0.909	0.960	0.666	0.910
	5	0.820	0.986	1.21	0.533	1.17
	10	0.765	0.900	1.08	0.450	0.920
	50	0.613	2.17	4.02	0.234	3.55
	100*	0.511	2.47	7.28	0.198	5.19

* Low cell viability

2.6.5.12E PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES BY RITLECITINIB

Test Article: Ritlecitinib
Report Number: PF-06651600_[redacted]_022301

Method: In vitro incubation with cryopreserved human hepatocytes and quantitated by LC-MS/MS and quantitative RT-PCR
Concentrations of CYP Substrates: 30 µM Midazolam (CYP3A4), 100 µM Phenacetin (CYP1A2)

Hepatocyte Lot	Ritlecitinib Concentration (µM)	CYP3A4 Activity Fold Induction	CYP1A2 Activity Fold Induction	CYP3A4 mRNA Fold Induction	CYP1A2 mRNA Fold Induction	CYP2C8 mRNA Fold Induction	CYP2C9 mRNA Fold Induction	CYP2C19 mRNA Fold Induction
BXM	0.3	0.772	1.28	1.07	1.32	1.13	1.01	1.03
	1	0.537	1.50	1.10	1.60	1.26	1.05	1.05
	3	0.390	1.08	1.13	2.45	2.13	1.49	0.934
	6	0.276	1.37	1.47	3.25	3.17	1.93	1.02
	10	0.225	1.62	1.79	3.61	4.02	2.31	1.20
	30	0.151	2.06	2.63	9.12	8.01	2.99	1.73
	50	0.147	2.30	4.36	12.8	11.2	3.38	2.24
	75	0.122	2.38	6.88	17.3	14.4	3.85	2.84
	100	0.128	2.42	10.8	19.5	16.2	3.93	3.50
BNA	0.3	0.953	1.26	1.09	1.03	1.03	1.21	0.922
	1	0.650	1.39	1.10	1.22	1.11	1.16	0.935
	3	0.532	1.22	1.18	1.75	1.51	1.24	0.985
	6	0.360	1.17	1.34	2.49	1.93	1.56	1.20
	10	0.336	1.29	1.54	2.60	2.56	1.83	1.35
	*30	0.231	1.70	2.19	5.51	4.10	2.19	1.48
	*50	0.201	1.85	3.61	7.67	5.16	2.26	2.02
	*75	0.168	1.98	6.55	9.56	6.13	2.77	2.39
	*100	0.165	2.41	11.6	10.9	6.13	2.91	2.97
FOS	0.3	0.726	1.29	1.24	1.16	1.01	1.02	1.01
	1	0.518	1.13	1.13	1.23	1.22	0.978	1.01
	3	0.261	0.794	1.72	1.94	1.61	1.35	1.11
	6	0.197	0.925	2.35	2.50	2.19	1.52	1.16
	10	0.156	0.853	3.29	2.81	3.28	1.78	1.52
	30	0.103	0.888	6.70	6.53	7.03	2.39	2.34
	*50	0.0958	0.847	11.1	9.07	9.50	2.52	2.62
	*75	0.0913	0.901	19.1	12.6	13.1	2.76	3.49
	*100	0.106	0.931	29.5	14.5	16.8	3.00	4.89

* Low cell viability

2.6.5.12F PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (ENZYME KINETICS) BY RITLECITINIB

Test Article: Ritlecitinib
Report Numbers: XT[redacted]3107

Type of Study: CYP1A2, CYP3A4, and CYP2B6, induction by Ritlecitinib
Method: In vitro incubation with cryopreserved human hepatocytes and quantitated by LC-MS/MS and quantitative RT-PCR
Ritlecitinib Concentration: 0.5 to 100 µM

Human Hepatocyte Lot	CYP3A4 mRNA Induction (Mean ± SE)				CYP3A4 Enzyme Activity Induction (Mean ± SE)		CYP2B6 mRNA Induction (Mean ± SE)				CYP2B6 Enzyme Activity Induction (Mean ± SE)	
	EC_{50} (µM)	E_{max}	R^2	RIS	EC_{50} (µM)	E_{max}	EC_{50} (µM)	E_{max}	R^2	RIS	EC_{50} (µM)	E_{max}
HH1027	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Hu1434	9.74 ± 1.61	5.02 ± 0.21	0.992	0.51	-	-	13.9 ± 1.5	4.27 ± 0.12	0.999	0.31	--	--
HC7−4	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Ritlecitinib did not cause induction of CYP1A2 activity in human hepatocytes at the concentrations tested.
Mean steady state unbound C_{max} = 1.1 µM; PMAR-1157
RIS = $I_{max,u} \bullet E_{max} / (I_{max,u} + EC_{50})$.
--: NA

2.6.5.12G PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (ENZYME KINETICS) BY RITLECITINIB

Test Article: Ritlecitinib

Report Number: PF-06651600_[redacted]_022301

Type of Study: CYP (3A4, 1A2, 2C8, 2C9, 2C19) induction kinetics by Ritlecitinib
Method: In vitro incubation with cryopreserved human hepatocytes and quantitated by LC-MS/MS and quantitative RT-PCR
Ritlecitinib Concentration: 0.3 to 100 µM

Induction Parameters	mRNA Induction (Mean ± SE)			Enzyme Activity Induction (Mean ± SE)		
	Lot BXM	Lot BNA	Lot FOS	Lot BXM	Lot BNA	Lot FOS
CYP3A4						
Preferred Model	Linear	Not reported[a]	Linear	4-parameter[b]	3-parameter[b]	3-parameter[b]
Linear Slope ± SE	0.0901 ± 0.0043	--	0.229 ± 0.008	--	--	--
R^2 value	0.969	--	0.989	--	--	--
Data points applied	10	--	6	--	--	--
Conc. Range (µM)	0 - 100	--	0 - 10	--	--	--
IC_{50} ± SE (µM)	--	--	--	1.51 ± 0.19	3.33 ± 0.52	1.10 ± 0.13
$IC_{50,u}$ (µM)	--	--	--	1.29	2.85	0.942
Hill Slope ± SE (γ)	--	--	--	0.581 ± 0.042	1	1
CYP1A2						
Preferred Model	Linear	Linear	Linear	3-parameter	No effect	No effect
Ind_{max} ± SE (fold)	--	--	--	2.71 ± 0.23	--	--
E_{max} (fold)	--	--	--	1.71	--	--
EC_{50} ± SE (µM)	--	--	--	18.0 ± 7.9	--	--
$EC_{50,u}$ (µM)	--	--	--	15.4	--	--
Hill Slope ± SE (γ)	--	--	--	1	--	--
Linear Slope ± SE	0.276 ± 0.012	0.188 ± 0.018	0.187 ± 0.007	--	--	--
R^2 value	0.980	0.906	0.986	--	--	--
Data points applied	7	6	7	--	--	--
Conc. Range (µM)	0 - 30	0 - 10	0 - 30	--	--	--

$E_{max} = Ind_{max} - 1$

a. Parameters were not reported due to cytotoxicity, which invalided many data points showing >2-fold induction.
b. CYP3A enzyme activity was not induced; instead the activity declined in a dose-dependent manner.

2.6.5.12G PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES (ENZYME KINETICS) BY RITLECITINIB (CONTINUED)

Test Article: Ritlecitinib

Report Number: PF 06651600_[redacted]_022301

Induction Parameters	mRNA Induction (Mean ± SE)					
	Nonlinear			Linear		
	Lot BXM	Lot BNA	Lot FOS	Lot BXM	Lot BNA	Lot FOS
CYP2C8						
Preferred Model				Linear	Linear	Linear
Linear Slope ± SE	--	--	--	0.321 ± 0.013	0.156 ± 0.002	0.204 ± 0.003
R^2 value	--	--	--	0.983	0.998	0.998
Data points applied	--	--	--	6	6	7
Conc. Range (µM)	--	--	--	0 - 10	0 - 10	0 - 30
CYP2C9						
Preferred Model	3-parameter	Not reported[a]	4-parameter			
Ind_{max} ± SE (fold)	4.41 ± 0.13	--	2.88 ± 0.42	--	--	--
E_{max} (fold)	3.41	--	1.88	--	--	--
EC_{50} ± SE (µM)	18.2 ± 2.2	--	12.8 ± 5.7	--	--	--
$EC_{50,u}$	15.6	--	11.0	--	--	--
Hill Slope ± SE (γ)	1	--	1.22 ± 0.30	--	--	--
CYP2C19						
Preferred Model				Linear	Not reported[a]	Linear
Linear Slope ± SE	--	--	--	0.0247 ± 0.0005	--	0.0447 ± 0.0017
R^2 value	--	--	--	0.995	--	0.987
Data points applied	--	--	--	10	--	7
Conc. Range (µM)	--	--	--	0 - 100	--	0 - 30

$E_{max} = Ind_{max} - 1$.

a. Parameters were not reported due to cytotoxicity, which invalided many data points showing >2-fold induction.

2.6.5.12H PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES BY M2

Test Article: M2

Report Number: PF-06651600_[redacted]_090107

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

Hepatocyte Lot	M2 Concentration (µM)	CYP3A4 Activity Fold Induction	CYP2B6 Activity Fold Induction	CYP1A2 Activity Fold Induction	CYP3A4 mRNA Fold Induction	CYP2B6 mRNA Fold Induction	CYP1A2 mRNA Fold Induction
BXM	0.3	0.942	0.935	1.09	1.04	1.09	1.15
	3	0.958	0.742	1.12	0.902	1.38	0.917
	10	0.945	0.874	1.37	1.06	1.13	1.43
	30	0.963	0.971	1.13	0.812	1.35	1.23
	100	0.844	1.06	1.07	1.39	1.57	1.53
	250	0.556	0.858	1.02	1.29	1.50	1.69
BNA	0.3	0.923	0.924	0.995	0.970	1.09	1.19
	3	0.923	0.888	0.946	1.10	1.33	1.28
	10	0.967	0.920	0.964	1.11	0.947	1.27
	30	1.03	1.01	0.909	1.20	0.936	1.14
	100	0.964	0.941	0.920	1.12	1.01	1.31
	250	0.720	0.774	1.01	1.33	1.01	1.47
FOS	0.3	1.07	1.06	1.01	0.977	1.18	1.05
	3	1.04	0.859	1.09	1.16	1.33	1.22
	10	1.03	0.982	1.26	1.10	1.21	1.61
	30	1.07	1.08	1.24	1.24	1.23	1.63
	100	0.979	1.10	1.26	1.19	1.22	1.52
	250	0.589	0.750	1.02	1.29	1.16	1.74

2.6.5.12I PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF UGT ENZYMES BY RITLECITINIB AND M2

Test Article: Ritlecitinib, M2
Report Number: PF-06651600_[redacted]_135124
PF-07034562_[redacted]_034526

Type of Study: Inhibition of UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, and UGT2B15 (M2 only)
Method: In vitro incubation with HLM and individual substrates of UGT enzymes in the absence or presence of 2% BSA
Analytical Method: LC-MS/MS
Concentration of Ritlecitinib: 1 to 100 µM (Ritlecitinib), 0.967 to 96.5 µM (M2)

UGT Enzyme	Substrate Activity	Without 2% BSA		With 2% BSA		
		Inhibition at 100 µM (%)[a]	Total Mean IC_{50}[b] (µM)	Inhibition at 100 µM (%)[a]	Total Mean IC_{50} (µM)	Unbound Mean IC_{50}[c] (µM)
Ritlecitinib						
1A1	β-Estradiol-3-Glucuronidation	65	54	54	>100	NC
1A4	Trifluoperazine-N-Glucuronidation	62	81	53	97	82
1A6	5-Hydroxytryptophol-O-Glucuronidation	14	>100	6	>100	NC
1A9	Propofol-O-Glucuronidation	26	>100	6	>100	NC
2B7	Zidovudine-5′-Glucuronidation	No inhibition	>100	22	>100	NC
M2						
1A1	β-Estradiol-3-Glucuronidation	28.2	>96.5	13.1	>96.5	NC
1A4	Trifluoperazine-N-Glucuronidation	6.7	>96.5	No inhibition	>96.5	NC
1A6	5-Hydroxytryptophol-O-Glucuronidation	No inhibition	>96.5	9.7	>96.5	NC
1A9	Propofol-O-Glucuronidation	0.2	>96.5	7.9	>96.5	NC
2B7	Zidovudine-5′-Glucuronidation	4.9	>96.5	5.9	>96.5	NC
2B15	S-Oxazepam-Glucuronidation	16.7	>96.5	22.8	>96.5	NC

a. Inhibition observed (%) is calculated using the formula: Inhibition observed (%) = 100% − Percent of control.
b. Due to minimal amount of protein (0.025 mg/mL) in the incubations without BSA, Ritlecitinib fraction unbound was assumed to be 1.
c. Ritlecitinib fraction unbound in 2% BSA incubation is 0.85.

2.6.5.12J PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF SULT ENZYMES BY RITLECITINIB

Test Article: Ritlecitinib
Report Number: PF-06651600_[redacted]_111809

Type of Study:	Inhibition of SULT1E1, SULT1A1, SULT2A1
Method:	In vitro incubation with human liver cytosol and individual substrates of SULT enzymes in the presence of PAPS
Analytical Method:	LC-MS/MS
Concentration of Ritlecitinib:	0.1 to 100 µM
Positive Controls	SULT1E1: Estrone (0.1-100 nM); SULT1A1 and 2A1: Quercetin (0.003 - 2 µM)

SULT Enzyme	Enzyme Reaction	IC_{50} (µM)	Inhibition at 100 µM (%)
1E1	Ethinyl estradiol 3-sulfation	>100	38
1A1	Ethinyl estradiol 3-sulfation	>100	40
2A1	Ethinyl estradiol 3-sulfation	>100	40

2.6.5.12K PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF HUMAN RECOMBINANT OR MICROSOMAL GST ENZYMES BY RITLECITINIB

Test Article: Ritlecitinib
Report Number: PF-06651600_[redacted]_094951

Analysis method	UPLC-MS/MS	
	% Inhibition of CDNB-GSH Conjugate Formation[a]	
	Competitive Conditions	**Time-Dependent Conditions**
Buffer	3	14
GST A1	17	-7
GST A2	5	-4
GST A3	-7	22
GST A4	10	37
GST K1	-5	8
GST M1	-8	4
GST M2	-11	8
GST M3	-18	0
GST M4	-14	-5
GST M5	-10	26
GST O1	-31	-4
GST P1	-41.3	12
GST S1	-56.1	12
GST Z1	-17	-10
MGST1	17	22
MGST2	23	-3

a. Positive values denote a decrease in GSH conjugate formation (inhibition) while negative values denote an increase in GSH conjugate formation (no inhibition).

2.6.5.12L PHARMACOKINETICS: TRANSPORTER SUBSTRATE ASSESSMENT OF RITLECITINIB

Test Article: Ritlecitinib

Summary Results: Ritlecitinib as a Substrate of Transporters In Vitro - (0.1 – 10 µM) for OATP; (0.3 to 3 µM) for MDR1; (0.5 & 2 µM) for BCRP

Transporter	Report Numbers	Test System	Mean Uptake Ratio[a] or Efflux ratio[b]	Substrate (Yes/No)
OATP1B1	PF-06651600_[redacted]_090524	HEK293-OATP1B1	<2[a]	No
OATP1B3		HEK293-OATP1B3	<2[a]	No
MDR1	PF-06651600_[redacted]_063458	MDCK-MDR1 cells	41.7 (0.3 µM)	Yes
			57.0 (1 µM)	Yes
			47.9 (3 µM)	Yes
BCRP	18PFIZP1R1S1	MDCK-BCRP cells	10 (0.5 µM)	Yes
			11 (2 µM)	Yes

a. Uptake ratios (uptake in HEK293-OATP1B1 or HEK293-OATP1B3 compared to the uptake in HEK293 wild-type cells) of >2 are considered a substrate.
b. Efflux ratios (B-A P_{app} value divided by the A-B P_{app} value) of >6 are indicative of active efflux and considered a substrate for MDR1. Efflux ratios ≥ 2 that are reduced by ≥50% in the presence of inhibitor (Ko143) are indicative of a substrate of BCRP.

2.6.5.12M PHARMACOKINETICS: TRANSPORTER INHIBITION — Test Article: Ritlecitinib

Summary Results: Ritlecitinib as an Inhibitor of Transporters In Vitro

Transporter	Report Number	Test System	Probe Substrate	IC_{50} (µM)	K_i[a] (µM)	Uptake Activity at Highest Concentration Tested (%)
P-gp	PF-06651600_[redacted]_103701	MDCKII-MDR1 cells	Digoxin	>300	>300	--
OCT2		HEK293 cells	[^{14}C]-Metformin	55.2	55.2	10.7[b]
MATE1		HEK293 cells	[^{14}C]-Metformin	51.4	51.4	23.1[b]
MATE2K		HEK293 cells	[^{14}C]-Metformin	48.3	48.3	26.1[b]
OATP1B1		HEK293 cells	Rosuvastatin	>300	>300	72.2[b]
OATP1B3		HEK293 cells	Rosuvastatin	>300	>300	93.5[b]
BCRP	PF-06651600_[redacted]_101345	HEK293 vesicles	Rosuvastatin	27.0	27.0	3.0[c]
OAT1		HEK293 cells	[^{3}H]-PAH	156	156	15.3[c]
OAT3		HEK293 cells	[^{3}H]-E3S	41.3	41.3	16.0[b]
OATP1B1		HEK293 cells	Rosuvastatin	312	312	26.3[c]
OATP1B3		HEK293 cells	Rosuvastatin	934	934	45.1[c]
OCT1		HEK293 cells	[^{14}C]-Metformin	3.74	3.74	-1.50[c]
BSEP	Pfizer-76-[redacted]20[redacted]	HEK293 cells	Taurocholate	>200	>200	81[d]

a. The estimated K_i values were assumed to be equal to the IC_{50} values for all transporter inhibition assays based on the respective probe substrate concentration-to-K_m ratio.
b. Highest concentration tested was 300 µM
c. Highest concentration tested was 1000 µM
d. Highest concentration tested was 200 µM

2.6.5.12N PHARMACOKINETICS: TRANSPORTER INHIBITION

Test Article: M2

Report Number: PF-07034562_[redacted]_073254

Type of Study:	M2 as an inhibitor of human transporters in vitro in transfected cellular or vesicular systems
Analytical Method:	LC-MS/MS or a MicroBeta^2 plate counter
Concentration Tested:	0.018 to 300 µM

Transporter	Test System	Probe Substrate (Concentration)	IC_{50} (µM)	K_i[a] (µM)	% Inhibition at Highest Concentration Tested
BCRP	HEK 293 vesicles	Rosuvastatin (0.2 µM)	5.6	5.6	96.0
MDR1/P-gp		N-methyl quinidine (0.2 µM)	44.1	34.5	89.8
OATP1B1	HEK 293 cells	Rosuvastatin (0.3 µM)	2.0	2.0	100.8
OATP1B3		Rosuvastatin (0.3 µM)	8.4	8.4	101.7
OCT1		[^{14}C] Metformin (10 µM)	0.86	0.86	98.5
OAT1		[^{3}H] PAH (0.5 µM)	>300	>300	40
OAT3		[^{3}H]E3S (0.1 µM)	>300	>300	43.1
OCT2		[^{14}C] Metformin (20 µM)	>300	>300	44.7
MATE1		[^{14}C] Metformin (20 µM)	>300	>300	6.5
MATE2K		[^{14}C] Metformin (20 µM)	>300	>300	8.0

a. The estimated K_i values were assumed to be equal to the IC_{50} values for all transporter inhibition assays based on the respective probe substrate concentration-to-K_m ratio, except for MDR1 where a conversion factor of 1.28 was used; $K_i = IC_{50}/1.28$.

2.6.5.13 PHARMACOKINETICS: EXCRETION, HUMAN

Test Article: [^{14}C] Ritlecitinib
Report Number: PF-06651600_[redacted]_085448

Species:	Healthy Human Volunteers
Clinical Study Report:	B7981011
Sex/Number of Subjects:	Male/6
Method of Administration:	Oral
Dose (mg):	200 mg Ritlecitinib (containing 290 nCi [^{14}C] Ritlecitinib)
Radionuclide:	^{14}C

Excretion Route	Mean Cumulative Excretion of [^{14}C] Ritlecitinib -Derived Radioactivity (% of Dose)		
Time (hours)	**Urine**	**Feces**	**Total[a,b]**
Pre-dose	0	0	0
12	59.7	NC	59.7
24	63.5	0.1	63.6
48	65.2	6.7	72.0
72	65.7	16.2	81.9
96	65.8	19.1	84.9
120	65.9	19.3	85.2
144	65.9	19.4	85.3
168	66.0	19.5	85.5
192	66.0	19.5	85.5
216	66.1	19.5	85.6
240	66.1	19.5	85.6

a. Total equals the combined excretion of drug-derived radioactivity (% of dose) in urine and feces.
b. Subject [redacted] excluded from all sample pooling and subsequent calculations due to incomplete sample collection.

2.6.5.14 PHARMACOKINETICS: EXCRETION INTO BILE — Test Article: Ritlecitinib

Excretion of ritlecitinib into rat bile was only measured after a single IV dose of non-radiolabeled ritlecitinib in rats. Data is presented in Tabulated Summary 2.6.5.3.

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

Test Article: Ritlecitinib

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

Transporter	I_{gut}[a] (µM)	$I_{in,max,u}$[b] (µM)	$I_{max,u}$ (µM)	IC_{50} (µM)	[I]/IC_{50}	R = 1 + ($I_{in,max,u}$/IC_{50})	Criteria for Potential DDI	DDI Risk (Yes/No)
MDR1/P-gp	700	--	--	>300	≤2.3	--	I_{gut} / IC_{50} ≥ 10	No
BCRP	700	--	--	27.0	26	--	I_{gut} / IC_{50} ≥ 10	Yes
OATP1B1	--	8	--	312	--	1.03	R ≥ 1.1	No
OATP1B3	--	8	--	934	--	1.01	R ≥ 1.1	No
OCT1[c]	--	8	--	3.74	--	3.14	R ≥ 1.1	Yes
OCT2	--	--	1.1	55.2	<0.03	--	$I_{max,u}$ / IC_{50} ≥ 0.1	No
OAT1	--	--	1.1	156	<0.03	--	$I_{max,u}$ / IC_{50} ≥ 0.1	No
OAT3	--	--	1.1	41.3	<0.03	--	$I_{max,u}$ / IC_{50} ≥ 0.1	No
MATE1	--	--	1.1	51.4	<0.03	--	$I_{max,u}$ / IC_{50} ≥ 0.1	No
MATE2K	--	--	1.1	48.3	<0.03	--	$I_{max,u}$ / IC_{50} ≥ 0.1	No

Note: Molecular weight of Ritlecitinib = 285.34. Additional details on the IC_{50} values are listed in Tabulated Summary 2.6.5.12M.

$F_a \times F_g$ = 0.89 from B7981011; $f_{u,p}$ = 0.86; $I_{max,u}$ = Maximum unbound plasma inhibitor concentration at a clinical oral dose of 200 mg QD ritlecitinib (mean steady state total $C_{max} \times f_{u,p}$ = 1.1 µM; PMAR-1157; k_a = 0.13/min from PMAR-1157; Q_h = 1.6 L/min; R_B = 1.62.

R = Predicted ratio of victim drug's AUC in presence and absence of inhibitor

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

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

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

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

Test Article: Ritlecitinib

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

Transporter	0.1 × Dose/ 250 mL (µM)	IC_{50} (µM)	K_i[a] (µM)	50 × $C_{max,u}$ (µM)	$I_{in,max,u}$[b] (µM)	25 × $I_{in,max,u}$	Criteria for Potential DDI	DDI Risk (Yes/No)
Intestinal								
MDR1/P-gp	70	>300	>300	--	--	--	$K_i \leq (0.1 \times Dose/250\ mL)$	No
BCRP	70	27.0	27.0	--	--	--	$K_i \leq (0.1 \times Dose/250\ mL)$	Yes
Systemic								
MDR1/P-gp	--	>300	>300	55	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{max},u)$	No
BCRP	--	27.0	27.0	55	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{max},u)$	Yes
OATP1B1	--	312	312	--	8	200	$K_i \leq (25 \times I_{in,max,u})$	No
OATP1B3	--	934	934	--	8	200	$K_i \leq (25 \times I_{in,max,u})$	No
OCT1[c]	--	3.74	3.74	--	8	200	$K_i \leq (25 \times I_{in,max,u})$	Yes
OCT2	--	55.2	55.2	55	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{max},u)$	No
OAT1	--	156	156	55	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{max},u)$	No
OAT3	--	41.3	41.3	55	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{max},u)$	Yes
MATE1	--	51.4	51.4	55	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{max},u)$	Yes
MATE2K	--	48.3	48.3	55	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{max},u)$	Yes

Note: Molecular weight of ritlecitinib = 285.34 daltons. Additional details on the IC_{50} values are listed in Tabulated Summary 2.6.5.12M.

Mean steady-state total $C_{max} \times f_{u,p}$ = 1.1 µM at a clinical oral dose of 50 mg QD ritlecitinib (PMAR-1157); $F_a \times F_g$ = 0.89 from B7451011; $f_{u,b}$ = $f_{u,p}/R_B$ = 0.53; $f_{u,p}$ = 0.86; R_B = 1.62.

a. $IC_{50} = K_i$ when the concentrations of probe substrates used in these studies were $< K_m$ values reported in the literature.

b. $I_{in,max,u} = f_{u,b} \times [I_{max,b} + (F_a F_g \times k_a \times Dose)/Q_h]$.

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

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

Test Article: M2

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

Transporter	$C_{max,u}$ (µM)	50 × $C_{max,u}$ (µM)	IC_{50} (µM)	K_i[a] (µM)	$C_{max,u}/IC_{50}$	Criteria for Potential DDI FDA	Criteria for Potential DDI EMA	DDI Risk (Yes/No)
MDR1/P-gp	0.31	15.5	44.1	34.5	<0.1	$C_{max,u}$ / $IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max},u)$	No
BCRP	0.31	15.5	5.6	5.6	<0.1	$C_{max,u}$ / $IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max},u)$	Yes
OATP1B1	0.31	15.5	2.0	2.0	0.16	$C_{max,u}$ / $IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max},u)$	Yes
OATP1B3	0.31	15.5	8.4	8.4	<0.1	$C_{max,u}$ / $IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max},u)$	Yes
OCT1	0.31	15.5	0.86	0.86	0.36	$C_{max,u}$ / $IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max},u)$	Yes
OCT2	0.31	15.5	>300	>300	<0.1	$C_{max,u}$ / $IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max},u)$	No
OAT1	0.31	15.5	>300	>300	<0.1	$C_{max,u}$ / $IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max},u)$	No
OAT3	0.31	15.5	>300	>300	<0.1	$C_{max,u}$ / $IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max},u)$	No
MATE1	0.31	15.5	>300	>300	<0.1	$C_{max,u}$ / $IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max},u)$	No
MATE2K	0.31	15.5	>300	>300	<0.1	$C_{max,u}$ / $IC_{50} \geq 0.1$	$K_i \leq (50 \times C_{max},u)$	No

Note: Molecular weight of M2 = 406.5 daltons. Additional details on the IC_{50} values are listed in Tabulated Summary 2.6.5.12N.
The C_{max} of M2 was 1.5 µM after a maximum clinical ritlecitinib dose of 200 mg QD to healthy subjects (B7981054). Based on a ritlecitinib/M2 C_{max} ratio of 2.6 at 200 mg QD and a C_{max} of ritlecitinib of 344 ng/mL at 50 mg QD (PMAR-1157), DDI risk assessments of M2 were estimated based on a steady-state unbound C_{max} value of 0.31 µM.
a. The estimated K_i values were assumed to be equal to the IC_{50} values for all transporter inhibition assays based on the respective probe substrate concentration-to-K_m ratio, except for MDR1 where a conversion factor of 1.28 was used; $K_i = IC_{50}/1.28$.

2.6.5.16 PHARMACOKINETICS: OTHER — Test Article: Ritlecitinib

No other pharmacokinetic studies were not conducted with ritlecitinib.