TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 2
略号および用語の定義一覧 3
生物薬剤学試験および関連する分析法の概要 5
1. 背景および概観 5
1.1. リトレシチニブの pH 溶解度プロファイルおよび生物薬剤学特性 6
1.2. リトレシチニブの製剤開発 9
1.2.1. リトレシチニブの経口製剤および静注液 9
1.2.1.1. 経口液剤 14
1.2.1.2. 静注液 14
1.2.1.3. 治験用錠剤 14
1.2.1.4. 治験用カプセル剤 14
1.3. 治験用錠剤および市販用カプセル剤の in vitro 溶出挙動 16
1.4. 分析方法の概要 16
1.4.1. 薬物動態解析用ヒト血漿および尿試料の採取 16
1.4.2. 生体試料中薬物濃度分析法 16
1.5. リトレシチニブの臨床開発で使用したその他の分析法 19
2. 個々の試験結果の要約 19
2.1. B7981001 試験（FIH，用量漸増単回および反復投与試験） 19
2.2. B7981003 試験（治験用錠剤の相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響の推定） 20
2.3. B7981011 試験（放射性同位元素標識 ADME および絶対的バイオアベイラビリティ試験） 21
2.4. B7981022 試験（リトレシチニブの治験用カプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ） 21
2.5. B7981029 試験（市販用カプセル剤の主要な生物学的同等性および食事の影響試験） 23
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 24
3.1. 食事がリトレシチニブの薬物動態に及ぼす影響 24
3.2. リトレシチニブの PK の変動 25
4. 付録 26

LIST OF TABLES

Table 1. Ritlecitinib Tosylate Drug Substance General Properties 7
Table 2. [redacted] 8
Table 3. Summary of Ritlecitinib Formulations Used in Clinical Studies 10
Table 4. Treatment Sequences 22
Table 5. Study Design and Treatments (Study B7981029) 24
Table 6. Bioanalytical Method Life Cycle Information 26
Table 7. Summary and Reports of the Validated Bioanalytical Methods Used in Clinical DDI Studies 31
Table 8. Summary of Method Performance B7989001 33
Table 9. Summary of Method Performance B7989002 38
Table 10. Summary of Method Performance B7989003 40
Table 11. Summary of Method Performance B7989006 44
Table 12. Summary of Method Performance B7989007 48
Table 13. Summary of Method Performance B7989009 50
Table 14. Summary of Cross-Validation Results 53

LIST OF FIGURES

Figure 1. [redacted] 8
Figure 2. Summary of Biopharmaceutics Relationships of Ritlecitinib Formulation 15

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
AA	Alopecia areata：円形脱毛症
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion：吸収，分布，代謝，排泄
AMS	Accelerated mass spectrometry：加速器質量分析
API	Active pharmaceutical ingredient：原薬
ATP	Adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
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 profile from time 0 extrapolated to infinite time：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：0 時間から最終検出濃度までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{tau}	Area under the plasma concentration-time curve over dosing interval tau：投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BA	Bioavailability：バイオアベイラビリティ
BCS	Biopharmaceutical classification system
BE	Bioequivalence：生物学的同等性
BMX	Bone marrow tyrosine kinase gene in chromosome X：X 染色体上の骨髄チロシンキナーゼ遺伝子
BTK	Bruton tyrosine kinase：ブルトン型チロシンキナーゼ
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CI	Confidence interval：信頼区間
CL/F	Apparent clearance：経口クリアランス
C_{max}	Maximum observed concentration：最高濃度
CRU	Clinical research unit：治験実施施設
CSR	Clinical Study Report：総括報告書
CVM	Center for Veterinary Medicine
DDI	Drug-drug interaction：薬物相互作用
EP	Extemporaneous：用時調製
ESI	Electrospray ionization：エレクトロスプレーイオン化法
F	Oral bioavailability：経口バイオアベイラビリティ
f^a	Fraction of a dose absorbed：吸収率
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FIH	First-in-human
HILIC	Hydrophilic interaction liquid chromatography：親水性相互作用クロマトグラフィー
ICH	International Conference on Harmonization：医薬品規制調和国際会議
IR	Immediate release：即放性
IS	Internal standard：内標準物質
ISR	Incurred sample reanalysis
ITK	Interleukin-2-inducible T-cell kinase：インターロイキン 2 誘導性 T 細胞キナーゼ
IV	Intravenous：静脈内
JAK	Janus kinase：Janus キナーゼ
K_2EDTA	Dipotassium ethylene diamine tetra-acetic acid：エチレンジアミン四酢酸二カリウム
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限
MRD	Minimum required dilution

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
NA, N/A	Not applicable：該当せず
PDA	Photo diode array：フォトダイオードアレイ
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PS	Particle size
P450	Cytochrome P450：シトクロム P450
QC	Quality control：品質管理
QD	Once a day：1 日 1 回
rBA	Relative bioavailability：相対的バイオアベイラビリティ
RE	Relative error：相対誤差
RLK	Resting lymphocyte kinase
TEC	Tec protein tyrosine kinase：肝細胞癌内で発現するチロシンキナーゼ
T_{max}	Time to first occurrence of C_{max}：最高濃度到達時間
TYK	Tyrosine kinase：チロシンキナーゼ
$t_{½}$	Terminal phase half-life：消失半減期
ULOQ	Upper limit of quantification：定量上限
UPLC	Ultra performance liquid chromatography：超高速液体クロマトグラフィー
UV	Ultra violet：紫外線
V_z/F	Apparent volume of distribution：見かけの分布容積

生物薬剤学試験および関連する分析法の概要

本項に示すデータにより，AA の治療を目的とした経口 JAK3/TEC 阻害薬であるリトレシチニブ（PF-06651600）について，以下の結論が得られた。

- 市販用カプセル剤100 mg× 1カプセルは治験用錠剤50 mg × 2錠と生物学的に同等であり，切り替え可能である。
  - 100 mg × 1カプセルは50 mg × 2錠（検証試験で用いた製剤）と生物学的に同等である。100 mg，50 mgおよび30 mgカプセルは同一組成・成分の混合末を使用した比例処方である。
  - 複数の試験液を用いた溶出試験データおよび臨床データに基づき，含量30 mgおよび50 mgのカプセルと100 mgカプセル間のBEを確認した。
- リトレシチニブのヒト血漿中濃度を測定するために開発した分析法は，精度，真度，選択性，感度および安定性についてバリデートされた頑健な生体試料内濃度分析法である。
- 食事はリトレシチニブのBAに臨床的に意味のある影響を及ぼさないため，市販用カプセル剤は食事と関係なく投与できる。
- リトレシチニブの経口投与時の絶対的BAは約64%，f_aは約89%と推定され，吸収は速やかである。リトレシチニブは生理的pH範囲内で高い溶解性を示すことから，BCSクラスIIIに分類される。
- リトレシチニブのPKパラメータ（AUC_{inf}およびC_{max}）の個体内変動は30%を超えないことから，リトレシチニブはばらつきが大きい薬剤ではない。

1. 背景および概観

リトレシチニブは，ATP 結合部位を不可逆的に阻害することにより，JAK3 および TEC ファミリーのキナーゼ（BTK，BMX，ITK，RLK および TEC）を阻害する経口投与可能な低分子薬であり，他の 3 種の JAK アイソフォーム（JAK1，JAK2 および TYK2）ならびに広範なヒトキノームに比べて高い選択性を示す。リトレシチニブは AA の治療薬として開発された。本概要では，リトレシチニブの生物薬剤学試験およびバリデートされた PK 分析法について包括的に要約した。

リトレシチニブの生物薬剤学プログラムは第 1 相試験 5 試験（B7981001，B7981003，B7981011，B7981022 および B7981029 試験）から構成され，様々な液剤および固形製剤を投与したときのリトレシチニブの PK，BA/BE および BA に対する食事の影響を評価した。上記の試験に加えて，リトレシチニブの PK に対する外因性・内因性要因の影響および DDI 特性を複数の第 1 相試験で包括的に評価し，M2.7.2 に記載した。

健康治験参加者を対象とした第 1 相臨床薬理試験ならびに AA 患者を対象とした第 2 相および後期第 2 相/第 3 相試験（B7931005，B7981015 および B7981032 試験）で血漿中リトレシチニブ濃度を測定した。

B7981054 試験では，非活性代謝物 M2（PF-07034562）の定常状態下の血漿中濃度を使用目的に合った分析法で測定した。

本項は以下の記述を含む。

- リトレシチニブの製剤開発の概要，臨床試験で使用した製剤および最終市販用製剤（1.2項）。
- 血漿中リトレシチニブ濃度測定に使用した分析法（1.4項）。
- 様々な液剤および固形製剤を投与したときのリトレシチニブのPK，BA/BEおよびBAに対する食事の影響を評価した第1相ヒトPK試験の要約（M2.7.2.2）。

1.1. リトレシチニブの pH 溶解度プロファイルおよび生物薬剤学特性

Table 2 および Figure 1 に示す溶解性データならびに臨床試験で確認された吸収の程度に基づき，リトレシチニブは BCS クラス III に分類される。原薬は以下の特性を示す。

- **高溶解性**：ICH M9の定義に基づき高溶解性に分類される。リトレシチニブ200 mg（AA患者を対象に評価した最大単回臨床用量）に相当するリトレシチニブトシル酸塩は，水性溶媒（pH範囲1.2～6.8）250 mLに完全に溶解した（Table 2）。投与量を容量（250 mL）および本剤の溶解度で割った値をDose numberと定義する[a]。Dose numberはpH 1.2～6.8の範囲では1を下回る。
- **低膜透過性**：B7981011試験で健康治験参加者を対象にリトレシチニブのADME特性を評価した。その結果，リトレシチニブの絶対的BAは約64%であり，高膜透過性の条件を満たさないことから，低膜透過性化合物に分類された。

リトレシチニブトシル酸塩を，健康治験参加者を対象としたすべての第 1 相試験（B7981001 試験のみマロン酸塩を使用），AA 患者を対象とした第 2 相試験および第 3 相試験で使用し，市販用カプセル剤でも使用する。リトレシチニブトシル酸塩の一般特性を Table 1 に示した。

[a] Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res 1995;12(3):413-20.

Table 1. Ritlecitinib Tosylate Drug Substance General Properties

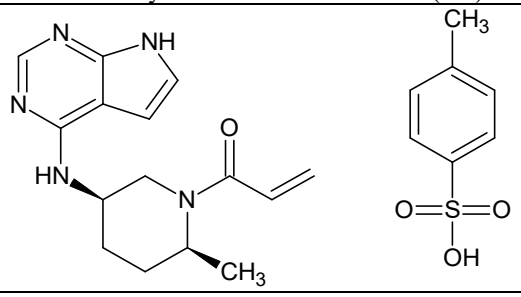
Chemical Name	1-{(2*S*,5*R*)-2-Methyl-5-[(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one 4-methylbenzene-1-sulfonic acid (1:1)
Chemical Structure	
Potency of tosylate salt	0.624
Description	White to off white to pale pink solid
[redacted]	

Figure 1. [redacted]



Table 2. [redacted]



1.2. リトレシチニブの製剤開発

リトレシチニブの市販用製剤は経口投与用の IR カプセル（市販用カプセル）剤である。

市販用カプセル剤では，リトレシチニブトシル酸塩を[redacted]%含む同一組成・成分の混合末をヒプロメロースカプセルに充填し，30 mg（4 号），50 mg（3 号）および 100 mg（1 号）カプセルを製造する。リトレシチニブトシル酸塩中のリトレシチニブの割合（理論含量）は 0.624 である。

臨床開発のため，EP 経口液剤，経口投与用 IR 錠（[redacted]）および静注液を含むその他の製剤も開発された。検証試験である後期第 2 相/第 3 相試験（B7981015 試験）および長期安全性試験（B7981032 試験）ならびに臨床薬理試験では，リトレシチニブトシル酸塩をリトレシチニブとして 10 mg および 50 mg 含む IR 錠（以下，治験用錠剤）を使用した。

治験用錠剤は，臨床試験には適しているものの，[redacted]が必要なため市販用製剤としては不適であった。分解機構を理解し，目標とする製品品質プロファイルの達成に必要な特性を備えた製剤を開発するために，開発の一環として広範な研究を行った。

1.2.1. リトレシチニブの経口製剤および静注液

リトレシチニブの安全性および有効性を評価する臨床試験で使用した各種製剤を Table 3 に示した。

Table 3. Summary of Ritlecitinib Formulations Used in Clinical Studies

Protocol Number	Formulation ID	Formulation Description	Drug Product Manufacturing Site	Drug Product Batch Number	Drug Substance Batch Number
B7981001	N/A[a]	PF-06651600-25 EP Oral Solution	[redacted], Belgium	N/A	[redacted]
B7981003	D1500111	PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]
	N/A[a]	PF-06651600-25 EP Oral Solution	[redacted] Belgium	N/A	[redacted]
B7981008	D1500111	PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]
B7981011	N/A	PF-06651600-200 mg Oral Solution	[redacted] Netherlands	[redacted]	[redacted]
	N/A	[^{14}C]-PF-06651600 200 mg Oral Solution	[redacted] Netherlands		
	N/A	[^{14}C]-PF-06651600 6.0 µg/mL (1.11kBq/mL) IV Solution	[redacted] Netherlands		
B7981015	D1500111	PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK		
	D1600043	PF-06651600-15 10 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK		
B7981016	D1600043	PF-0665160-15 10 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK		

Table 3. Summary of Ritlecitinib Formulations Used in Clinical Studies

Protocol Number	Formulation ID	Formulation Description	Drug Product Manufacturing Site	Drug Product Batch Number	Drug Substance Batch Number
B7981017	D1500111	PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]
B7981018	D1500111	PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]
B7981019	D1500111	PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]
	D1600043	PF-06651600-15 10 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]
B7981020	D1500111	PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]
B7981022	D1500111	PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]
	D1800124	PF-06651600-15 100 mg Hypromellose Capsule	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]
	D1900017	PF-006651600-15 100 mg Hypromellose Capsule (Large API PS)	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]
	N/A[a]	PF-06651600-15 100 mg Overencapsulated Hypromellose Capsule	[redacted], Belgium	N/A	[redacted]
B7981023	D1600043	PF-06651600-15 10 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]
B7981024	D1500111	PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]
B7981025	D1500111	PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]
B7981026	D1500111	PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]
B7981029	D1500111	PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]

Table 3. Summary of Ritlecitinib Formulations Used in Clinical Studies

Protocol Number	Formulation ID	Formulation Description	Drug Product Manufacturing Site	Drug Product Batch Number	Drug Substance Batch Number
	D1900081	PF-06651600-15 100 mg Blue Hypromellose Capsule	[redacted], Germany	[redacted]	[redacted]
B7981030[b]	D1900079	PF-06651600-15 30 mg Yellow Hypromellose Capsule	[redacted], Germany	[redacted]	[redacted]
	PN-002922	Ritlecitinib Tosylate 93.6 mg/g Microspehere Cores	[redacted], OR USA	[redacted]	[redacted]
B7981023	D1600043	PF-06651600-15 10 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]
B7981032	D1500111	PF-06651600-15 10 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]
B7981035	D1500111	PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]
B7981036	D1500111	PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]
B7981037	D1500111		[redacted], UK	[redacted]	[redacted]

Table 3. Summary of Ritlecitinib Formulations Used in Clinical Studies

Protocol Number	Formulation ID	Formulation Description	Drug Product Manufacturing Site	Drug Product Batch Number	Drug Substance Batch Number
		PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet		[redacted]	[redacted]
B7981054	D1500111	PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]
B7981069	D1900080	PF-06651600-15 50 mg Yellow/Blue Hypromellose Capsule	[redacted]. Germany	[redacted] ([redacted])	[redacted]
B7931005	D1500111	PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	[redacted], UK	[redacted]	[redacted]

a. Extemporaneously prepared at the Clinical Research Unit (CRU)
b. Phase 1 study to estimate the bioavailability of two pediatric dosage forms under development (Formulation ID PN-002922 and D1900123) against the proposed commercial ritlecitinib capsule formulation

1.2.1.1. 経口液剤

健康治験参加者を対象とした用量漸増単回投与試験（B7981001 試験）では，EP 経口液剤を使用した。この経口液剤は，[redacted]（[redacted]）をリトレシチニブとして 0.03～8.5 mg/mL の濃度で含む水溶液である。この経口液剤の組成は M3.2.P.2.2 Table 3.2.P.2.2-3（M.2.3.P Table P.2-9）に示した。

絶対的 BA 試験（B7981011 試験）のためにさらに別の EP 経口液剤を開発した。この経口液剤は，放射性同位元素標識[^{14}C]または非標識リトレシチニブトシル酸塩（リトレシチニブの理論含量 0.624）をリトレシチニブとして 2.0 mg/mL の濃度で含む水溶液である。この経口液剤の組成は M3.2.P.2.2 Table 3.2.P.2.2-4（M2.3.P Table P.2-10）に示した。

1.2.1.2. 静注液

絶対的 BA 試験（B7981011 試験）で使用するために静注液を開発した。この製剤は，0.9% w/v の塩化ナトリウム溶液に放射性同位元素標識[^{14}C]リトレシチニブトシル酸塩をリトレシチニブとして 6.0 µg/mL の濃度で溶解した製剤である。この静注液の組成は M3.2.P.2.2 Table 3.2.P.2.2-5（M2.3.P Table P.2-11）に示した。

1.2.1.3. 治験用錠剤

検証試験である後期第 2 相/第 3 相試験（B7981015 試験）を含む有効性および安全性を評価した試験ならびに臨床薬理試験のために，リトレシチニブとして 10 mg および 50 mg を含む錠剤を開発した。これらの錠剤は，原薬の配合割合が [redacted]%の[redacted]の混合末を用い，一般的な[redacted]により製造した。これらの製剤の組成は M3.2.P.2.2 Table 3.2.P.2.2-1（M2.3.P Table P.2-7）に示した。これらの錠剤は[redacted]が必要であった。

1.2.1.4. 治験用カプセル剤

相対的 BA 試験（B7981022 試験）では，治験用錠剤に対する市販用カプセル剤の相対的 BA を推定するとともに，原薬の粒子径分布が生物学的性能に及ぼす影響を推定するため，[redacted]の 100 mg カプセル剤を使用した。

この治験用カプセル剤は，カプセルの色と印字を除き，市販用カプセル剤と同一である。この治験用カプセル剤の組成は M3.2.P.2.2 Table 3.2.P.2.2-1（M2.3.P Table P.2-7）に示した。

安定性試験用カプセル剤/市販用カプセル剤

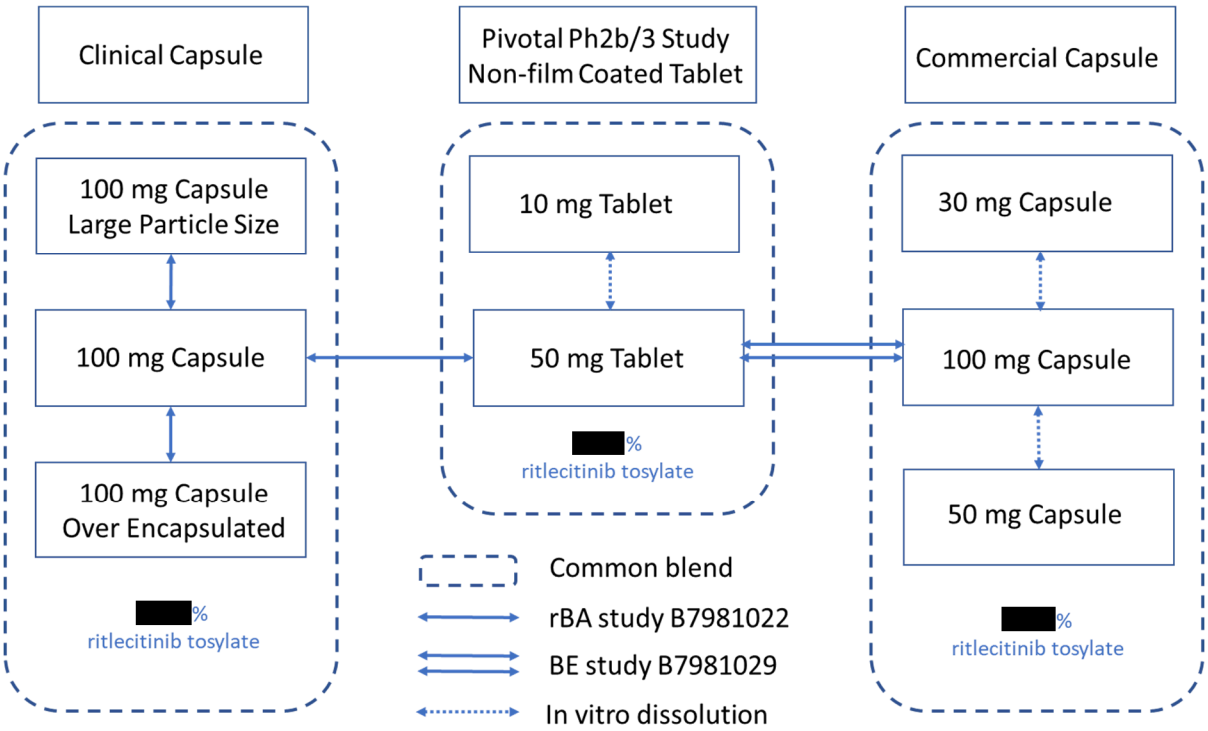
市販用カプセル剤として，リトレシチニブトシル酸塩をリトレシチニブとして 30 mg，50 mg または 100 mg 含む 3 含量のカプセル剤を開発した。この中で今回製造販売承認申請するのは含量 50 mg の市販用カプセル剤である。市販用カプセル剤の開発では，原薬の配合割合，原薬の粒子径，崩壊剤および滑沢剤の濃度ならびにカプセルの崩壊性の評価を行った。これらの評価から，市販用カプセル剤の製造には，リトレシチニブトシル酸塩を [redacted]%の割合で含む[redacted]の混合末が適していることを確認した。カプセル剤は一般的なカプセル充てん工程により製造する。

安定性試験のために製造されたカプセル剤は，カプセルの印字を除き，市販用カプセル剤と同一である。安定性試験用カプセル剤および市販用カプセル剤の組成は M3.2.P.2.2 Table 3.2.P.2.2-1（M2.3.P Table P.2-7）に示した。

BE 試験（B7981029 試験）では，安定性試験用 100 mg カプセル剤を使用した。

治験用錠剤，治験用カプセル剤および市販用カプセル剤の関係を Figure 2 に示した。

Figure 2. Summary of Biopharmaceutics Relationships of Ritlecitinib Formulation



Source: M2.3.P Figure P.2-7

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（薬生薬審発 0319 第 1 号　令和 2 年 3 月 19 日，別紙 2）」に従い，以下の点から，低含量であるリトレシチニブ 50 mg および 30 mg カプセルについてはヒト BE 試験を実施しなかった。

1. 含量30 mg，50 mgおよび100 mgの即放性カプセルは市販用カプセル剤として開発し，同一組成・成分の混合末を使用した比例処方である。

2. 市販用カプセル剤30 mg，50 mgおよび100 mgの溶出挙動は同様であることが示された（1.3項）。

3. 10～200 mgの用量範囲で用量比例的な薬物動態が認められた。

1.3. 治験用錠剤および市販用カプセル剤の in vitro 溶出挙動

治験用錠剤 10 mg および 50 mg，市販用カプセル剤 30 mg，50 mg および 100 mg の溶出試験の結果から，各製剤（治験用錠剤，市販用カプセル剤）の含量間の同等性につき「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（薬生薬審発第 0319 第 1 号，令和 2 年 3 月 19 日，別紙 2）に沿って評価した結果，治験用錠剤 10 mg および 50 mg 間，市販用カプセル剤 30 mg，50 mg および 100 mg 間は同等であることを示した（M2.3.P.2.2.2.8.3 参照）。

1.4. 分析方法の概要

1.4.1. 薬物動態解析用ヒト血漿および尿試料の採取

血漿試料

ヒト血漿中リトレシチニブ濃度を測定するため，治験実施計画書で規定した各時点で，約 2～4 mL の血液を K_2EDTA 入りのチューブに採取した。採血後は直ちにチューブを数回反転させて抗凝固剤とよく混合させ，氷水中に保管した。その後約 10 分間，4°C，約 1700 g で遠心分離した。採血後 1 時間以内に，分離した血漿を適切にラベル表示した冷凍保存用バイアルに分取し，約-20°C または約-70°C/-80°C で凍結保存した。

尿試料

ヒト尿中リトレシチニブ濃度を測定するため，治験実施計画書で規定した各採尿間隔で尿試料を採取した。尿試料は各採尿間隔の終了時点まで約 4°C で保管した。採尿間隔の終了時点でその間隔内に採取したすべての尿を十分に混合し，総容量を量り症例報告書に記録した。採尿間隔の終了時点から 1 時間以内に容器から約 1.5～10 mL の一定分量の尿試料を適切にラベル表示した冷凍保存用バイアルに分取した。尿試料は分析まで約-20°C または約-80°C で凍結保存した。

1.4.2. 生体試料中薬物濃度分析法

ヒト血漿中および尿中リトレシチニブ濃度測定のため，選択的かつ高感度の LC-MS/MS 法を開発し，バリデートした。血漿中（B7989001）および尿中（B7989002）リトレシチニブ濃度分析法は受託研究機関で開発しバリデートした。FIH 試験である B7981001 試験ではこれらの分析法を使用した。その後，このバリデートした血漿中濃度分析法は別の受託研究機関へ移管し，LLOQ を 0.5 ng/mL から 1 ng/mL に引き上げた。変更後の血漿中濃度分析法（B7989003）は移管先の受託研究機関でバリデートした。また，クロスバリデーション試験を行い，2 つの血漿中濃度分析法（B7989001，B7989003）を比較し，評価基準を満たしたことを確認した。さらに，定量範囲を 1～1000 ng/mL（B7989003）から 3～3000 ng/mL に広げた血漿中濃度分析法（B7989006）を開発し，バリデートした。また，血漿中[^{14}C]リトレシチニブ濃度を測定するため，UPLC と AMS による分析法（B7989007）を第 3 の受託研究機関で確立した。血漿中代謝物 M2（PF-07034562）濃度を測定するための，使用目的に合った（Fit for purpose な）分析法（B7989009）を第 4 の受託研究機関で開発し，代謝物の濃度測定に用いた。

ヒト血漿中および尿中リトレシチニブの定量法のバリデーションは，一連のガイダンス（「Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for

Veterinary Medicine (CVM), May 2001, May 2018」，「Bioanalytical Methods Templates, Guidance for Industry, Technical Specifications Document, US FDA, CDER, September 2019」，「Guideline on Bioanalytical Method Validation, Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency, EMA/CHMP/EWP/192217/2009, 21 July 2011」，「Reflection Paper on Guidance for Laboratories that Perform the Analysis or Evaluation of Clinical Trial Samples, European Medicines Agency, EMA/INS/GCP/532137/2010, 28 February 2012」），業界標準（ベストプラクティス）ならびにファイザー社内の標準業務手順書および受託研究機関の標準業務手順書に従って実施した。

上記分析方法の概要とその分析法を用いた臨床試験番号一覧は 4 項付録 Appendix 1 の Table 6，分析法バリデーション評価項目および性能結果はバリデーション報告書に示した。バリデーション報告書，その補遺および改訂内容は M5.3.1.4 に添付した。

臨床試験の試料分析に用いた分析法および分析法バリデーションの成績を Appendix 1 の Table 8～Table 13 に要約した。また，クロスバリデーションの結果の詳細を Appendix 1 の Table 14 に示した。B7981005 試験の 3 試料を除いたすべての臨床試料は分析対象物質の安定性が示されている期間内に分析した。上述の表に記載したすべての試験におけるすべての分析対象物質に対して ISR 評価を実施し，いずれも評価基準を満たしたことを確認した。試料分析における分析性能の詳細は分析報告書（総括報告書に添付）に示した。

血漿中リトレシチニブ分析法（B7989001）

血漿中リトレシチニブおよびその安定同位体標識の IS である PF-06799324 は，100 µL のアセトニトリルを用いた除蛋白法により 25 µL のヒト血漿から抽出した。試料にアセトニトリルを加えて混合し，遠心分離後に 50 µL の上清を 96 ウェルプレートに移し，90/10/0.2（v/v/v）アセトニトリル/水/ギ酸アンモニウム（1 mol/L）の 0.2%ギ酸溶液 450 µL で希釈した。プレートを攪拌し，陽イオン化モードの ESI を用いた LC-MS/MS 法により分析した。HILIC カラム（3.0 x 50 mm，2.6 µm）を用いてグラジエント溶離によりクロマトグラフ分離を行った。本分析法のヒト血漿中リトレシチニブの LLOQ は 0.5 ng/mL，ULOQ は 1000 ng/mL であり，$1/x^2$ 重み付け回帰モデルで濃度を算出した。

尿中リトレシチニブ分析法（B7989002）

尿中リトレシチニブおよびその安定同位体標識の IS である PF-06799324 は，100 µL のアセトニトリルを用いた除蛋白法により 25 µL のヒト尿から抽出した。試料にアセトニトリルを加えて混合し，遠心分離後に 50 µL の上清を 96 ウェルプレートに移し，90/10/0.2（v/v/v）アセトニトリル/水/ギ酸アンモニウム（1 mol/L）の 0.2%ギ酸溶液 450 µL で希釈した。プレートを攪拌し，陽イオン化モードの ESI を用いた LC-MS/MS 法により分析した。HILIC カラム（3.0 x 50 mm，2.6 µm）を用いてグラジエント溶離によりクロマトグラフ分離を行った。本分析法のヒト尿中リトレシチニブの LLOQ は 1 ng/mL，ULOQ は 2000 ng/mL であり，$1/x^2$ 重み付け回帰モデルで濃度を算出した。

血漿中リトレシチニブ分析法（B7989003）

臨床開発の進行に伴い，バリデートした血漿中濃度分析法を第 2 の受託研究機関へ移管すると同時に，臨床試料中の薬物濃度範囲を確保するため LLOQ を 1 ng/mL に引き上げた。これに伴い，リトレシチニブ検量線の回帰モデルは $1/x^2$ 重み付け線形回帰モデルへ変更した。

血漿中リトレシチニブおよびその安定同位体標識の IS である PF-06799324 は，280 µL のアセトニトリルを用いた除蛋白法により 50 µL のヒト血漿から抽出した。試料にアセトニトリルを加えて混合し，遠心分離後に 50 µL の上清を 96 ウェルプレートに移し，90/10/0.2（v/v/v）アセトニトリル/水/ギ酸アンモニウム（1 mol/L）の 0.2%ギ酸溶液 450 µL で希釈した。プレートを攪拌し，LC-MS/MS 法により分析した。クロマトグラフィーのグラジエント溶離条件および質量分析検出は分析法 B7989001 と同じであった。

2 つの分析法（B7989001，B7989003）については，QC 試料と B7981054 試験の ISR 試料を用いたクロスバリデーション試験を実施し，評価基準を満たしたことを確認した。クロスバリデーションの結果は B7989003 Addendum 3 に報告した。

血漿中リトレシチニブ分析法（B7989006）

臨床開発の進行に伴い，第 2 の受託研究機関に移管した血漿中濃度分析法 B7989003 をさらに更新し，100 mg QD を超える投与量の試験で採取した臨床試料を分析できるよう，LLOQ を 3 ng/mL に，ULOQ を 3000 ng/mL に引き上げた。リトレシチニブの回帰モデルは $1/x^2$ 重み付け線形回帰モデルのままとした。

血漿中リトレシチニブおよびその安定同位体標識の IS である PF-06799324 は，500 µL のアセトニトリルを用いた除蛋白法により 50 µL のヒト血漿から抽出した。試料にアセトニトリルを加えて混合し，遠心分離後に 50 µL の上清を 96 ウェルプレートに移し，90/10/0.2（v/v/v）アセトニトリル/水/ギ酸アンモニウム（1 mol/L）の 0.2%ギ酸溶液 450 µL で希釈した。プレートを攪拌し，LC-MS/MS 法により分析した。クロマトグラフィーのグラジエント溶離条件および質量分析検出は分析法 B7989003 と同じであった。

血漿中[^{14}C]リトレシチニブ分析法（B7989007）

UPLC と AMS による血漿中[^{14}C]リトレシチニブ分析法は，第 3 の受託研究機関で，その受託研究機関の標準業務手順書および手順に従って適格性を確認した。本分析法は，400 µL のアセトニトリルを用いた除蛋白法により 100 µL の K_2EDTA ヒト血漿から[^{14}C]リトレシチニブを抽出した。試料にアセトニトリルを加えて混合し，遠心分離後に得られた上清 300 µL を清浄な 96 ウェルプレートに移し，窒素気流下で蒸発乾固させた。乾燥残渣を 100 µL の 80/20（v/v）酢酸アンモニウム（10 mmol/L）/メタノールの混合溶液で再溶解し，攪拌後 UPLC バイアルに移し，UPLC と AMS により分析した。試料の前処理を 1 日で完了し，すぐに UPLC 分析を開始した。試料は注入までオートサンプラーに 10°C で保存した。Acquity UPLC-HSS C18（2.1 x 100 mm, 1.8 µm）を用いてグラジエント溶離によりクロマトグラフ分離を行った。[^{14}C]リトレシチニブは 1 分析単位当たり合計 0.6 分間の分画で回収された（溶出時間は 19.7～19.8 分の間でばらつきがあった）。正確な回収間隔は，抽出溶媒に添加したリトレシチニブ（非標識）の信号の PDA 検出により測定した。これらの溶出分画に適切な量の炭素 12 を添加し，スズ箔カップに移した。

試料を窒素気流下で蒸発乾固させ，AMS により分析した。本分析法のヒト血漿中[^{14}C]リトレシチニブの LLOQ は 2.32 mBq/mL，ULOQ は 232 mBq/mL であり，1/x^2 重み付け線形回帰モデルで濃度を算出した。

血漿中リトレシチニブ代謝物 M2（PF-07034562）の分析法（B7989009，B7981054 Bioanalytical Study Report, Appendix B で報告）

PF-07034562 およびその安定同位体標識の IS である PF-07319861 を，200 µL の 10%トリクロロ酢酸水溶液を用いた除蛋白法により，黄色蛍光灯および氷浴下で 20 µL のヒト血漿から抽出した。試料にトリクロロ酢酸水溶液を加えて混合し，遠心分離後に 100 µL の上清を 96 ウェルブロックに移した。ブロックを遠心分離し，陽イオン化モードの ESI を用いた LC-MS/MS 法により分析した。逆相 C18 カラム（2.1 x 50 mm，1.7 µm）を用いてグラジエント溶離によりクロマトグラフ分離を行った。ヒト血漿中 PF-07034562 の LLOQ は 0.5 ng/mL，ULOQ は 200 ng/mL であり，1/x^2 重み付け線形回帰モデルで濃度を算出した。

1.5. リトレシチニブの臨床開発で使用したその他の分析法

リトレシチニブが併用薬に影響を及ぼす可能性を評価する臨床試験で併用薬濃度を分析する場合は，その他の分析法を使用した。すべての臨床試料は分析対象物質の安定性が示されている期間内に分析した。また，試験におけるすべての分析対象物質に対して ISR 評価を実施し，評価基準を満たしたことを確認した。分析法の性能の詳細は，その分析法を使用した試験の総括報告書に添付される分析報告書に記載した。これら分析法のバリデーション報告書の一覧を Appendix 1 Table 7 に示した。バリデーション報告書は本申請書の M5.3.1.4 に含めた。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. B7981001 試験（FIH，用量漸増単回および反復投与試験）

B7981001 試験は，健康治験参加者を対象にリトレシチニブの安全性，忍容性，薬物動態および薬力学を評価する第 1 相，無作為化，二重盲検，第三者非盲検，プラセボ対照，単回および反復投与，用量漸増，並行群間比較試験であった。

全般的結論

リトレシチニブを EP 経口液剤として単回経口投与後，リトレシチニブは速やかに吸収され，全身曝露量は用量にほぼ比例して増加した。マロン酸塩としてリトレシチニブを投与したとき，5～800 mg の用量範囲で $t_{½}$の平均値は 1.1～2.5 時間であった。

反復経口投与後，およそ第 4 日までに定常状態に到達した。定常状態の AUC_{tau} および C_{max} は用量にほぼ比例して増加し，$t_{½}$の平均値は 1.3～2.3 時間であった。尿中未変化体排泄率は低かった（8%未満）。

試験デザインおよび結果の詳細は M2.7.2.2.2.1.1 に記載した。

2.2. B7981003 試験（治験用錠剤の相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響の推定）

B7981003 試験は，健康治験参加者を対象に治験用錠剤を空腹時投与したときの相対的 BA および治験用錠剤の BA に対する高脂肪食の影響を評価する第 1 相，非盲検，単回投与，3 期クロスオーバー試験であった。

本試験の目的は，経口液剤 50 mg に対する治験用錠剤 50 mg の空腹時の BA を評価することおよび治験用錠剤 50 mg の BA に対する高脂肪食の影響の評価することであった。そのほかの目的としては，健康治験参加者に治験用錠剤および経口液剤を空腹時および高脂肪食摂食後に投与したときの安全性および忍容性を評価することであった。

全般的結論

治験用錠剤の空腹時投与後の BA は経口液剤と同程度（AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比 ≥90%）であった。

高脂肪食摂食後に投与したとき，リトレシチニブの C_{max} は約 39%低下し，AUC_{inf} に意味のある変化は認められなかった。したがって，食事によりリトレシチニブの全身曝露量に臨床的に意味のある変化は起こらない。

試験デザイン

単施設に 12 例の健康男性治験参加者を組み入れ，6 種類の投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。各投与期の間には 72 時間以上の休薬期間を設けた。各投与期の投与日（第 1 日）の前日を第 0 日と定義した。各投与期の第 1 日に治験薬を単回投与した。

薬物動態の評価結果

治験用錠剤 50 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度（中央値） - 時間プロファイルは，経口液剤と全体的に重なっていた。空腹時投与したときの T_{max} の中央値は，治験用錠剤および経口液剤のいずれも 0.5 時間であった。$t_{½}$の平均値も治験用錠剤と経口液剤で同程度であった（約 1.2 時間）。C_{max} および AUC_{inf} の幾何平均値は経口液剤と比較して治験用錠剤の方がわずかに低値であった。

健康治験参加者に空腹時にリトレシチニブ 50 mg を単回経口投与したときの，経口液剤に対する治験用錠剤の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（相対的 BA）（90% CI）は，それぞれ 93.85%（87.79%，100.34%）および 90.45%（72.21%，113.28%）であった。

空腹時投与と比較して食後投与では T_{max} がわずかに遅延し，食後投与および空腹時投与の T_{max} の中央値はそれぞれ約 1.0 時間および 0.5 時間であった。高脂肪食はリトレシチニブの C_{max} を約 39%低下させたが，AUC_{inf} に意味のある変化はなかった。健康治験参加者にリトレシチニブ 50 mg を単回経口投与したときの，空腹時投与に対する食後投与の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（相対的 BA）（90% CI）は，それぞれ 102.03%（95.20%，109.34%）および 61.46%（48.52%，77.84%）であった。

2.3. B7981011 試験（放射性同位元素標識 ADME および絶対的バイオアベイラビリティ試験）

B7981011 試験は，健康男性治験参加者を対象に ^{14}C マイクロトレーサーを用いて[^{14}C]リトレシチニブの吸収，分布，代謝および排泄ならびにリトレシチニブの絶対的バイオアベイラビリティおよび吸収率を評価する第 1 相，非無作為化，非盲検，2 期，固定順序試験であった。

全般的結論

経口投与後，リトレシチニブは速やかに吸収され，f_a は約 89%であり，F は約 64%であった。経口および静脈内投与後の $t_{½}$の平均値は同程度（2 時間未満）であった。

リトレシチニブの主要な消失機序は，グルタチオン抱合および P450 を介した酸化による代謝である。尿中排泄は僅かであり，尿中から回収された未変化体は約 4%であった。

試験デザインおよび結果の詳細は M2.7.2.2.2.1.3 に記載した。

2.4. B7981022 試験（リトレシチニブの治験用カプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ）

B7981022 試験は，健康治験参加者を対象に治験用錠剤に対する治験用カプセル剤の相対的 BA を評価する第 1 相，無作為化，非盲検，クロスオーバー，単回投与試験であった。

本試験の主要目的は，健康成人治験参加者を対象にリトレシチニブ 100 mg を空腹時投与したときの，治験用錠剤（標準製剤）に対する治験用カプセル剤（試験製剤）の相対的 BA を推定することであった。副次目的は，健康治験参加者に空腹時投与したときの，治験用錠剤，治験用カプセル剤および異なる 2 種類の治験用カプセル剤（粒子径の大きい原薬を含むカプセルおよびさらにカプセルを被せたもの）の PK，安全性および忍容性を評価することであった。

全般的結論

AUC は治験用錠剤と治験用カプセル剤で同程度（調整済み幾何平均値の比 ≥90%）であったが，C_{max} は治験用カプセル剤の方が約 14%低かった。

粒子径の大きい原薬を含むカプセル剤と治験用カプセル剤にさらにカプセルを被せたもの（崩壊時間が長い）の BA は，治験用カプセル剤と同程度であった。

試験デザイン

本試験は，単施設で 12 例の健康治験参加者を対象に実施した。治験参加者を Table 4 に示す 4 つの投与法で構成される 4 種の投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。

Table 4. Treatment Sequences

Treatment Sequence	Period 1	Washout	Period 2	Washout	Period 3	Washout	Period 4
1 (n=3)	A	At least a	B	At least a	C	At least a	D
2 (n=3)	B	2-day washout	D	2-day washout	A	2-day washout	C
3 (n=3)	C	between	A	between	D	between	B
4 (n=3)	D	dosing	C	dosing	B	dosing	A

Source: B7981022 CSR Table 2
Treatment A: 100 mg as 2 × PF-06651600-15 round white to off-white 50 mg tablets.
Treatment B: PF-06651600-15 100 mg hypromellose capsule.
Treatment C: PF-06651600-15 100 mg hypromellose capsule (Large API particle size).
Treatment D: Over-encapsulated PF-06651600-15 100 mg hypromellose capsule.

これらの製剤を空腹時に投与した。

製剤 B は治験用カプセル剤である。製剤 C は治験用カプセル剤の一種ではあるが，粒子径の大きい原薬を用いた。製剤 D も治験用カプセル剤を用いているが，さらにカプセルを被せているためカプセルの崩壊時間が長い。B7981022 試験で使用した製剤の詳細は M3.2.P.2.2（M2.3.P.2.2）に記載した。

薬物動態の評価結果

治験用カプセル剤（100 mg）と治験用錠剤（50 mg × 2 錠）の比較

AUC は 2 製剤間で同様であったが，C_{max} は治験用カプセル剤の方が低かった。治験用錠剤 100 mg に対する治験用カプセル剤 100 mg の AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（相対的 BA）（90% CI）は，それぞれ 97.99%（90.44%，106.17%），97.99%（90.40%，106.22%）および 86.02%（72.98%，101.40%）であった。C_{max} の 90% CI は BE の許容範囲（80%，125%）の範囲外であった。

治験用カプセル剤（100 mg，粒子径の大きい原薬を含む）と治験用錠剤（50 mg × 2 錠）の比較

治験用カプセル剤の AUC および C_{max} は治験用錠剤より低かった。治験用錠剤 100 mg に対する治験用カプセル剤 100 mg（粒子径の大きい原薬を含む）の AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（相対的 BA）（90% CI）は，それぞれ 90.66%（83.67%，98.23%），90.58%（83.57%，98.19%）および 82.55%（70.03%，97.31%）であった。C_{max} の 90% CI は BE の許容範囲（80%，125%）の範囲外であった。

治験用カプセル剤（100 mg，カプセルを被せたもの）と治験用錠剤（50 mg × 2 錠）の比較

AUC は 2 製剤間で同様であったが，C_{max} は治験用カプセル剤の方が低かった。治験用錠剤 100 mg に対する治験用カプセル剤 100 mg（カプセルを被せたもの）の AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（相対的 BA）（90% CI）は，それぞれ 99.77%（92.08%，108.10%），99.50%（91.79%，107.85%）および 88.16%（74.79%，103.91%）であった。C_{max} の 90% CI は BE の許容範囲（80%，125%）の範囲外であった。

治験用カプセル剤（100 mg，粒子径の大きな原薬を含む）と治験用カプセル剤（100 mg）の比較

AUC および C_{max} は 2 製剤間で同様であった。治験用カプセル剤 100 mg に対する治験用カプセル剤 100 mg（粒子径の大きな原薬を含む）の AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（相対的 BA）（90% CI）は，それぞれ 92.52%（85.39%，100.25%），92.44%（85.28%，100.20%）および 95.97%（81.41%，113.12%）であった。AUC および C_{max} のいずれも，90% CI は BE の許容範囲（80%，125%）の範囲内であった。

治験用カプセル剤（100 mg）にカプセルを被せたものと治験用カプセル剤（100 mg）の比較

AUC および C_{max} は 2 製剤間で同様であった。治験用カプセル剤 100 mg に対する治験用カプセル剤 100 mg（カプセルを被せたもの）の AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（相対的 BA）（90% CI）は，それぞれ 101.81%（93.97%，110.32%），101.54%（93.67%，110.07%）および 102.48%（86.94%，120.80%）であった。AUC および C_{max} のいずれも，90% CI は BE の許容範囲（80%，125%）の範囲内であった。

2.5. B7981029 試験（市販用カプセル剤の主要な生物学的同等性および食事の影響試験）

B7981029 試験は，第 1 相，無作為化，非盲検，クロスオーバー，単回投与試験で，その主要目的は以下の内容であった。

- 健康成人治験参加者を対象に空腹時にリトレシチニブ 100 mg を投与したときの，治験用錠剤（標準製剤）に対する市販用カプセル剤（試験製剤）の BE を評価する。
- 市販用カプセル剤の相対的 BA に対する高脂肪食の影響を評価する。

本試験は 2 施設で実施し，160 例の治験参加者を組み入れた。そのうち 123 例から評価可能な PK データが得られた。治験参加者の内訳の詳細は B7981029 試験総括報告書に示した。

全般的結論

- 治験用錠剤に対する市販用カプセル剤の空腹時投与後の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）（90% CI）は，それぞれ 102.60%（99.98%，105.29%）および 100.67%（95.45%，106.19%）であった。90% CI は BE の許容範囲（80%，125%）内に含まれたことから，両製剤が生物学的に同等であることが示された。
- 市販用カプセル剤の空腹時投与に対する高脂肪食摂取後投与の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（相対的 BA）（90% CI）は，それぞれ 110.59%（97.82%，125.03%）および 67.83%（54.08%，85.08%）であった。

試験デザイン

本試験は，約 118 例（組み入れ予定）の健康男性または女性治験参加者（実際には 160 例）を対象とした，第 1 相，無作為化，非盲検，2 期または 3 期クロスオーバー，多施設共同，単回投与試験であった。治験参加者を Table 5 に示した投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。

Table 5. Study Design and Treatments (Study B7981029)

Treatment Sequence	Period 1	Washout	Period 2	Washout	Period 3
1 (n=6)	A	At least	B	At least	C
2 (n=6)	B	72-hour	A	72-hour	C
3 (n=53)	A	washout between dosing	B	washout between dosing	
4 (n=53)	B		A		

Source: B7981029 CSR Table 2
Treatment A: ritlecitinib 100 mg (as 2 × 50 mg) round white to off-white tablets under fasted conditions - DMID:D1500111.
Treatment B: ritlecitinib 100 mg blue hypromellose capsule under fasted conditions – DMID: D1900081.
Treatment C: ritlecitinib 100 mg blue hypromellose capsule under fed conditions – DMID: D1900081.

薬物動態の評価結果

市販用カプセル剤を空腹時に単回経口投与したときの T_{max} の中央値は治験用錠剤（0.5 時間）と比較して遅延し，約 1 時間であった。市販用カプセル剤を高脂肪食摂取後に投与したとき，リトレシチニブの吸収は遅延し，T_{max} の中央値は 3 時間であった。全体として，空腹時投与したときの 2 製剤間の PK パラメータは同程度であり，単回経口投与後の AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，$t_{½}$，CL/F および V_z/F の幾何平均値は同様であった。市販用カプセル剤の AUC_{inf} の平均値および PK パラメータ全体に空腹時投与と食後投与で臨床的に意味のある差はみられなかったが，C_{max} の平均値は食後投与の方が約 32%低かった。

治験用錠剤に対する市販用カプセル剤の空腹時投与後の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）（90% CI）は，それぞれ 102.60%（99.98%，105.29%）および 100.67%（95.45%，106.19%）であった。90% CI は BE の許容範囲（80%，125%）内に含まれたことから，両製剤が生物学的に同等であることが示された。

市販用カプセル剤の空腹時投与に対する高脂肪食摂取後投与の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（相対的 BA）（90% CI）は，それぞれ 110.59%（97.82%，125.03%）および 67.83%（54.08%，85.08%）であった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 食事がリトレシチニブの薬物動態に及ぼす影響

食事はリトレシチニブの全身曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

経口固形製剤（治験用錠剤および市販用カプセル剤）を投与したときのリトレシチニブの PK に対する食事の影響を 2 試験で評価した（それぞれ B7981003 および B7981029 試験）。

B7981003 試験では，高脂肪朝食摂取後に治験用錠剤 50 mg を投与したとき，リトレシチニブの C_{max} は約 39%低下したが，AUC_{inf} に意味のある変化はなく，T_{max} の中央値はわずかに遅延した（2.2 項）。

B7981029 試験では，高脂肪朝食摂取後に市販用カプセル 100 mg を投与したとき，リトレシチニブの C_{max} は約 32%低下したが，AUC_{inf} に意味のある変化はなく，T_{max} の中央値は遅延した（2.5 項）。

検証試験である後期第 2 相/第 3 相試験（B7981015 試験）および長期安全性試験（B7981032 試験）では，食事のタイミングにかかわらず，リトレシチニブの治験用錠剤を投与した。

3.2. リトレシチニブの PK の変動

AUC_{inf} および C_{max} の個体内変動の推定値から，リトレシチニブはばらつきが大きい薬剤ではないと考えられる。

B7981022 試験で推定された AUC_{inf} および C_{max} の個体内変動は，それぞれ 12%および 24%であった。

B7981029 試験で推定された AUC_{inf} および C_{max} の個体内変動は，それぞれ 11.9%および 25.2%であった。

4. 付録

Appendix 1. Summary of Methods Performance

Table 6. Bioanalytical Method Life Cycle Information

Pfizer Validation No.	B7989001	B7989001 (Addendum 1)	B7989002	B7989003
Analyte	Ritlecitinib (PF-06651600)	Ritlecitinib (PF-06651600)	Ritlecitinib (PF-06651600)	Ritlecitinib (PF-06651600)
Validation type	Full Validation	Partial Validation	Full Validation	Full Validation
Method ID	YDP/090, version 02	YDP/090, version 06	YDP/092, version 03	P665HPP, version 003
Duration of time method is in use	12/2014 – present (method first used for clinical study B7981001)	12/2014 – present (method first used for clinical study B7981001)	03/2015 – present (method first used for clinical study B7981001)	09/2017 – present (method first used for clinical study B7931005)
Matrix	Human Plasma/K_2EDTA	Human Plasma/K_2EDTA	Human Urine	Human Plasma/K_2EDTA
Platform	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Stock reference, Lot number, Expiration date	Reference drug: PF-06651600-25 (malonate salt) Lot number: GR08117 Expiration date: 31 Oct 2015	Reference drug: PF-06651600-25 (malonate salt) Lot number: GR08117 Expiration date: 30 Apr 2017 Reference drug: PF-06651600-15 (tosylate salt) Lot number: E010016319 Expiration date: 31 Oct 2016	Reference drug: PF-06651600-25 (malonate salt) Lot number: GR08117 Expiration date: 30 Apr 2017	Reference drug: PF-06651600-15 (tosylate salt) Lot number: E010016319 Expiration date: 28 Feb 2018
Calibration range from LLOQ to the ULOQ	0.5-1000 ng/mL	0.5-1000 ng/mL	1-2000 ng/mL	1-1000 ng/mL
Matrix study population	Normal	Normal	Normal	Normal
Reports and applicable amendments	B7989001 Validation Report	B7989001 Validation Report Addendum 1	B7989002 Validation Report	B7989003 Validation Report
Synopsis of amendment history	NA	Addendum 1: • Long-term frozen plasma stability for malonate salt.	NA	NA

Table 6. Bioanalytical Method Life Cycle Information

		• Partial validation to evaluate precision and accuracy, plasma stabilities (bench-top, refrigerated, freeze/thaw, and long-term frozen), and stock solution stability for tosylate salt.		
Clinical Study Protocol No.	B7981001 B7981003 B7981011 B7981020 B7981026 B7981030 B7981054	B7981001 B7981003 B7981011 B7981020 B7981026 B7981030 B7981054	B7981001 B7981008 B7981011	B7981005 B7981006 B7981008 B7981016 B7981022 B7981023 B7981029 B7981036 B7931005

Pfizer Validation No.	**B7989003 (Addendum 1)**	**B7989003 (Addendum 2)**	**B7989003 (Addendum 3)**	**B7989006**	**B7989007**
Analyte	Ritlecitinib (PF-06651600)	Ritlecitinib (PF-06651600)	Ritlecitinib (PF-06651600)	Ritlecitinib (PF-06651600)	[^{14}C]-Ritlecitinib ([^{14}C]-PF-06651600)
Validation type	Partial Validation	Partial Validation	Partial and Cross Validation	Full Validation	Full Qualification
Method ID	P665HPP, version 006	P665HPP, version 007	P665HPP, version 007	P651HPP, version 005	P9705_01, version 02
Duration of time method is in use	09/2017 – present (method first used for clinical study B7931005)	09/2017 – present (method first used for clinical study B7931005)	09/2017 – present (method first used for clinical study B7931005)	11/2019 – present (method first used for clinical study B7981015)	07/2019 – present (method first used for clinical study B7981011)
Matrix	Human Plasma/K_2EDTA	Human Plasma/K_2EDTA	Human Plasma/K_2EDTA	Human Plasma/K_2EDTA	Human Plasma/K_2EDTA
Platform	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	UPLC + AMS
Stock reference, Lot number, Expiration date	Reference drug: PF-06651600-15 (tosylate salt) Lot number: E010018560	Reference drug: PF-06651600-15 (tosylate salt)	Reference drug: PF-06651600-15 (tosylate salt)	Reference drug: PF-06651600-15 (tosylate salt)	Reference drug: [^{14}C]-PF-06651600-15 Lot number: 20180823 Expiration date: NA

Table 6. Bioanalytical Method Life Cycle Information

	Expiration date: 31 Jan 2019 Reference drug: PF-06651600-15 (tosylate salt) Lot number: E010019066 Expiration date: 31 Jan 2021	Lot number: E010019066 Expiration date: 31 Jan 2021 Reference drug: PF-06651600-15 (tosylate salt) Lot number: 20-AP-00347 Expiration date: 31 May 2023	Lot number: 20-AP-00347 Expiration date: 31 May 2023	Lot number: E010019066 Expiration date: 31 Jan 2021 Reference drug: PF-06651600-15 (tosylate salt) Lot number: 20-AP-00347 Expiration date: 31 May 2023	
Calibration range from LLOQ to the ULOQ	1-1000 ng/mL	1-1000 ng/mL	1-1000 ng/mL	3-3000 ng/mL	2.32-232 mBq/mL
Matrix study population	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Reports and applicable amendments	B7989003 Validation Report Addendum 1	B7989003 Validation Report Addendum 2	B7989003 Validation Report Addendum 3	B7989006 Validation Report	B7989007 Qualification Report B7989007 Qualification Report Amendment 1
Synopsis of amendment history	Addendum 1: • Extended wet ice and long-term frozen plasma stabilities • Partial validation, including a single accuracy and precision run and incurred sample reanalyses, for method transfer following [redacted] (formerly) [redacted] move.	Addendum 2: • Partial validation with a single accuracy and precision run to add a new QCM level at 400 ng/mL • Original QCM (50 ng/mL) was designated as QCLM • Additional evaluation of plasma stability over a sequence of storage	Addendum 3: • Cross-validation of methods validated under B7989001 and B7989003 • Bridging of Western and Chinese plasma	NA	Amendment 1: • Corrections to calibration standard summary statistics

Table 6. Bioanalytical Method Life Cycle Information

		conditions simulating an actual incident of thawed and refrozen clinical plasma samples during a shipment			
Clinical Study Protocol No.	B7981005 B7981006 B7981008 B7981016 B7981022 B7981023 B7981029 B7981036 B7931005	B7981005 B7981006 B7981008 B7981016 B7981022 B7981023 B7981029 B7981036 B7931005	B7981005 B7981006 B7981008 B7981016 B7981022 B7981023 B7981029 B7981036 B7931005	B7981015 B7981019 B7981032	B7981011
Pfizer Clinical Study No. (Pfizer Validation No.)	**B7981023**	**B7981026**	**B7981054**	**B7981054 (B7989009)**	
Analyte	Ritlecitinib (PF-06651600)	Ritlecitinib (PF-06651600)	Ritlecitinib (PF-06651600)	PF-07034562 (M2 metabolite of PF-06651600)	
Validation type	In-study	In-study	In-study	In-study fit-for-purpose method qualification	
Method ID	P665HPP, version 005	YDP/090, version 07	YDP/090, version 07	210371PLC4562HPL_MQ_V1	
Duration of time method is in use	09/2017 – present (method first used for clinical study B7931005)	12/2014 – present (method first used for clinical study B7981001)	12/2014 – present (method first used for clinical study B7981001)	04/2021 – present (method first used for clinical study B7981054)	
Matrix	Human Plasma/K_2EDTA	Human Plasma/K_2EDTA	Human Plasma/K_2EDTA	Human Plasma/K_2EDTA	
Platform	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	
Stock reference, Lot number, Expiration date	Reference drug: PF-06651600-15 (tosylate salt) Lot number: E010019066 Expiration date: 31 Jan 2021	Reference drug: PF-06651600-15 (tosylate salt) Lot number: E010019066 Expiration date: 31 Jan 2021	Reference drug: PF-06651600-15 (tosylate salt) Lot number: 20-AP-00347 Expiration date: 31 May 2023	Reference drug: PF-07034562 Lot number: PF-07034562-00-0003 Expiration date: 28 Jun 2021	

Table 6. Bioanalytical Method Life Cycle Information

Calibration range from LLOQ to the ULOQ	1-1000 ng/mL	0.5-1000 ng/mL	0.5-1000 ng/mL	0.5-200 ng/mL
Matrix study population	Normal	Normal	Normal	Normal
Reports and applicable amendments	B7981023 Bioanalytical Study Report	B7981026 Bioanalytical Study Report	B7981054 Bioanalytical Study Report	B7981054 Bioanalytical Study Report
Synopsis of amendment history	In-study evaluation of interference from itraconazole and hydroxy itraconazole (B7981023 Bioanalytical Study Report Table 7)	In-study evaluation of interference from rifampin and 25-desacetyl rifampin (B7981026 Bioanalytical Study Report Table 5 and Table 6)	In-study evaluation of interference from caffeine and PF-07034562, the M2 metabolite of PF-06651600 (B7981054 Bioanalytical Study Report Table 9 and Table 10)	Qualification of fit-for-purpose method to measure PF-07034562, M2 metabolite of PF-06651600 (B7981054 Bioanalytical Study Report Appendix B)

Table 7. Summary and Reports of the Validated Bioanalytical Methods Used in Clinical DDI Studies

Pfizer /Vendor Validation No./link	Analyte(s)	Matrix	Assay Range (ng/mL)	Inter-assay Precision %CV	Inter-assay Accuracy %RE	Pfizer Study Number
B7459006	Midazolam	Human Plasma	0.05-50	≤6.46	-1.60 to 1.07	B7981017
B7459006 Addendum 1	Midazolam	Human Plasma	0.05-50	≤6.50	-3.20 to -1.33	B7981017
B7989005	Efavirenz	Human Plasma	20-4000	≤6.72	-1.45 to 5.46	B7981017
B7989005 Partial Validation Addendum1	Efavirenz	Human Plasma	20-4000	≤3.41	-1.33 to 0.5	B7981017
B7989004 Addendum 1	Levonorgestrel Ethinyl Estradiol	Human Plasma	Levonorgestrel: 0.05-10 Ethinyl Estradiol: 0.0025-0.5	Levonorgestrel: ≤4.3 Ethinyl Estradiol: ≤16.2	Levonorgestrel: 0.7 to 3.8 Ethinyl Estradiol: 0.3 to 3.6	B7981018 B7981035
B7459010	Rosuvastatin	Human Plasma	0.02-25	≤5.62	-5.20 to 10.86	B7981024
B7459010 Addendum 1	Rosuvastatin	Human Plasma	0.02-25	≤3.63	-8.93 to -2.31*	B7981024
B7459010 Addendum 2	Rosuvastatin	Human Plasma	0.02-25	2.56*	-10.72 to -2.13*	B7981024
B7459011 Revision 3	Rosuvastatin	Human Urine	5.0-2000	≤14.95	-0.73 to 5.28	B7981024
B7459011 Addendum 1	Rosuvastatin	Human Urine	5.0-2000	≤3.70*	-2.89 to 6.50*	B7981024
B7459011 Addendum 2	Rosuvastatin	Human Urine	5.0-2000	≤1.76*	(-4.22 to 0.89)*	B7981024
B7989008	Sumatriptan	Human Plasma	0.1-150	≤9.74	-6.15 to 9.12	B7981025
C2548001	NMN	Human Plasma	1-1000	≤7.15 (surrogate QCs), ≤4.12 (endogenous QCs)	-5.04 to 1.93 (surrogate QCs), -0.846 to 1.01 (endogenous QCs)	B7981025
C2548001 Addendum 1	NMN	Human Plasma	1-1000	Not available**	Not available**	B7981025
C2548001 Addendum 2	NMN	Human Plasma	1-1000	Not calculable***	0.268 to 14.3 (surrogate QCs), 1.87 to 3.40 (endogenous QCs)	B7981025
C2548001 Addendum 3	NMN	Human Plasma	1-1000	Not calculable***	2.70 to 4.82 (surrogate QCs), -0.496 to 6.26 (endogenous QCs)	B7981025
C2548001 Addendum 4	NMN	Human Plasma	1-1000	Not available**	Not available**	B7981025

Table 7. Summary and Reports of the Validated Bioanalytical Methods Used in Clinical DDI Studies

Pfizer /Vendor Validation No./link	Analyte(s)	Matrix	Assay Range (ng/mL)	Inter-assay Precision %CV	Inter-assay Accuracy %RE	Pfizer Study Number
C2548002	NMN	Human Urine	100-100000	≤7.61 (surrogate QCs), ≤3.44 (endogenous QCs)	-1.39 to 0.330 (surrogate QCs), -1.92 to -0.00421 (endogenous QCs)	B7981025
C2548002 Addenda 1 and 2	NMN	Human Urine	100-100000	Addendum 1: Not available** Addendum 2: Not calculable***	Addendum 1: Not available** Addendum 2: -0.815 to 10.6 (surrogate QCs), -3.92 to -1.88 (endogenous QCs)	B7981025
C2548002 Addendum 3	NMN	Human Urine	100-100000	Not calculable***	2.37 to 3.41 (surrogate QCs), -7.15 to 1.94 (endogenous QCs)	B7981025
C2548002 Addendum 4	NMN	Human Urine	100-100000	NA**	NA**	B7981025
C2548002 Addendum 5	NMN	Human Urine	100-100000	Not available**	Not available**	B7981025
B7989011	Tolbutamide 4-Hydroxytolbutamide	Human Plasma	50-50000 50-5000	≤10.3 ≤6.7	-4.0 to 4.7 -3.5 to 3.2	B7981069
B7989010	Caffeine Paraxanthine	Human Plasma	50-5000 50-5000	≤9.0 ≤14.4	96.4 to 105 97.9 to 106	B7981054

* Only Intra-assay statistics available
** No run QCs to perform inter/intra run statistics.
*** Unable to calculate %CV. Only two replicates for each QC level available.

Table 8. Summary of Method Performance B7989001

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989001 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma** **B7989001 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 1**		
Method description	Protein precipitation followed by HPLC-MS/MS detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	PF-06651600 in solid form		
Validated assay range	0.5-1000 ng/mL for PF-06651600		
Material used for QCs and concentration	PF-06651600 in solid form		
Minimum required dilutions (MRDs)	NA		
Source and lot of reagents	Reference drug: PF-06651600-25 (malonate salt) Lot number: GR08117 Reference drug: PF-06651600-15 (tosylate salt) Lot number: E010016319 Internal standard: PF-06799324 (PF-06651600-d3) Lot number: CP1-2014-PF-FTE-023A3		
Regression model and weighting	Quadratic, weighted 1/x		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs[a]	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	B7989001 Validation Report Table 4 B7989001 Validation Report Addendum 1 Table 17
	Cumulative accuracy (%bias)[b] from LLOQ to ULOQ	-5.2% to 6.0% (malonate salt) -3.4% to 5.2% (tosylate salt)	B7989001 Validation Report Table 4 B7989001 Validation Report Addendum 1 Table 17

Table 8. Summary of Method Performance B7989001

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989001 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma** **B7989001 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 1**		
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤8.7% (malonate salt) ≤10.5% (tosylate salt)	B7989001 Validation Report Table 4 B7989001 Validation Report Addendum 1 Table 17
Performance of QCs during accuracy and precision runs[a]	Cumulative accuracy (%bias)[b] in 5 QCs (LLOQ, QCL, QCM, QCH, and DilQC)	-4.8% to 0.9% (malonate salt; no DilQC) 3.0% (malonate salt; intra-run for DilQC) -6.8% to 1.3% (tosylate salt; QCL, QCM, QCH only)	B7989001 Validation Report Table 8 B7989001 Validation Report Table 10 B7989001 Validation Report Addendum 1 Table 19

Table 8. Summary of Method Performance B7989001

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989001 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma** **B7989001 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 1**		
	Inter-batch %CV	≤13.6% (malonate salt; no DilQC)	B7989001 Validation Report Table 8
		1.7% (malonate salt; intra-run for DilQC)	B7989001 Validation Report Table 10
		≤10.8% (tosylate salt; QCL, QCM, QCH only)	B7989001 Validation Report Addendum 1 Table 19
	Total Error (TE)	NA	NA
Selectivity and matrix effect	Selectivity: interference (relative to LLOQ standard) with analyte and internal standard met acceptance criteria in 10 of 10 normal human plasma lots.	B7989001 Validation Report Table 12	
	Matrix Factor: 1.05 (QCL) and 0.99 (QCH), mean IS-normalized across 10 normal human plasma lots	B7989001 Validation Report Table 11	

Table 8. Summary of Method Performance B7989001

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989001 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma** **B7989001 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 1**	
Interference and specificity	No interference with analyte by IS Minimal (0.8%) interference with IS by analyte at ULOQ (1000 ng/mL) Evaluation of interference with PF-06651600 from rifampin and 25-desacetyl rifampin met acceptance criteria Evaluation of interference with PF-06651600 from caffeine and PF-07034562 (the M2 metabolite of PF-06651600) met acceptance criteria	B7989001 Validation Report Table 12 B7989001 Validation Report Table 13 B7981026 Bioanalytical Study Report Table 5 and Table 6 B7981054 Bioanalytical Study Report Table 9 and Table 10
Hemolysis effect	Matrix Factor: 1.00 and 1.01 (QCL), 1.03 and 1.03 (QCH), mean IS-normalized for 2 human plasma lots	B7989001 Validation Report Table 15
Lipemic effect	Matrix Factor: 1.02 and 1.05 (QCL), 1.00 and 1.01 (QCH), mean IS-normalized for 2 human plasma lots	B7989001 Validation Report Table 14
Dilution linearity and hook effect	NA	NA
Bench-top/process stability	Malonate salt: Bench-top plasma stability = 6 hours Refrigerated plasma stability = 24 hours Process (extract) stability = 36 hours at 4°C Tosylate salt: Bench-top plasma stability = 6 hours Refrigerated plasma stability = 24 hours Process (extract) stability = not assessed; considered equivalent to stability established for malonate salt	B7989001 Validation Report Table 18, Table 19, and Table 24 B7989001 Validation Report Addendum 1 Table 20 and Table 21
Freeze-thaw stability	5 cycles at -20°C and -80°C to +4°C (malonate and tosylate salts)	B7989001 Validation Report Table 21 and Table 22 (malonate salt) B7989001 Validation Report Addendum 1 Table 22 and Table 23 (tosylate salt)

Table 8. Summary of Method Performance B7989001

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989001 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma** **B7989001 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 1**	
Long-term stability	184 days at -20°C and 392 days at -80°C (malonate salt) 222 days at -20°C and at -80°C (tosylate salt)	B7989001 Validation Report Addendum 1 Table 8 and Table 12 (malonate salt) B7989001 Validation Report Addendum 1 Table 29, Table 30, and Table 31 (tosylate salt)
Parallelism	NA	NA
Carryover	Carryover within acceptable limits for analyte (malonate salt) and for internal standard in 11 of 11 runs. Carryover within acceptable limits for analyte (malonate salt) in 2 of 4 runs and for internal standard in 4 of 4 runs. Carryover within acceptable limits for analyte (tosylate salt) in 5 of 6 runs and for internal standard in 6 of 6 runs.	B7989001 Validation Report Validation Summary--Selectivity (page 7) and Table 26 B7989001 Validation Report Addendum 1 Methodology Comments (page 7) and Table 13 B7989001 Validation Report Addendum 1 Methodology Comments (page 7) and Table 32

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

Table 9. Summary of Method Performance B7989002

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989002 Validation Report for PF-06651600 in Human Urine**		
Method description	Sample dilution followed by HPLC-MS/MS detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	PF-06651600 in solid form		
Validated assay range	1-2000 ng/mL for PF-06651600		
Material used for QCs and concentration	PF-06651600 in solid form		
Minimum required dilutions (MRDs)	NA		
Source and lot of reagents	Reference drug: PF-06651600-25 (malonate salt) Lot number: GR08117 Internal standard: PF-06799324 (PF-06651600-d3) Lot number: CP1-2014-PF-FTE-023A3		
Regression model and weighting	Quadratic, weighted 1/x		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs[a]	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	B7989002 Validation Report Table 5
	Cumulative accuracy (%bias)[b] from LLOQ to ULOQ	-2.0% to 2.0%	B7989002 Validation Report Table 5
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤7.9%	B7989002 Validation Report Table 5
Performance of QCs during accuracy and precision runs[a]	Cumulative accuracy (%bias) [b] in 5 QCs (LLOQ, QCL, QCM, QCH, and DilQC)	-4.4% to 11.0% (no DilQC) -10.6% to -2.3% (intra-run for DilQC)	B7989002 Validation Report Table 9

Table 9. Summary of Method Performance B7989002

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989002 Validation Report for PF-06651600 in Human Urine**		
	Inter-batch %CV	≤12.5% (no Dil QC) ≤2.9% (intra-run for DilQC)	B7989002 Validation Report Table 9
	Total Error (TE)	NA	NA
Selectivity and matrix effect	Selectivity: interference (relative to LLOQ standard) with analyte and internal standard met acceptance criteria in 10 of 10 normal human urine lots. Matrix Factor: 0.96 (QCL) and 1.01 (QCH), mean IS-normalized across 10 normal human urine lots		B7989002 Validation Report Table 13 B7989002 Validation Report Table 12
Interference and specificity	No interference with analyte by IS Minimal (0.4%) interference with IS by analyte at ULOQ (1000 ng/mL)		B7989002 Validation Report Table 13 B7989002 Validation Report Table 14
Hemolysis effect	NA		NA
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity and hook effect	NA		NA
Bench-top/process stability	Bench-top urine stability = 6 hours Refrigerated urine stability = 24 hours Process (extract) stability = 33 hours at +4°C		B7989002 Validation Report Table 16, Table 17, and Table 24
Freeze-thaw stability	5 cycles at -20°C and -80°C to +4°C		B7989002 Validation Report Table 22 and Table 23
Long-term stability	365 days at -20°C and at -80°C		B7989002 Validation Report Table 21
Parallelism	NA		NA
Carryover	Carryover within acceptable limits for analyte in 10 of 11 validation runs and for internal standard in 11 of 11 validation runs.		B7989002 Validation Report Validation Summary--Selectivity (page 7) and Table 26

Table 9. Summary of Method Performance B7989002

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989002 Validation Report for PF-06651600 in Human Urine**

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

Table 10. Summary of Method Performance B7989003

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma** **B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 1** **B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 2** **B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 3**		
Method description	Protein precipitation followed by HPLC-MS/MS detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	PF-06651600 in solid form		
Validated assay range	1-1000 ng/mL for PF-06651600		
Material used for QCs and concentration	PF-06651600 in solid form		
Minimum required dilutions (MRDs)	NA		
Source and lot of reagents	Reference drug: PF-06651600-15 (tosylate salt) Lot number: E010016319, E010018560, E010019066, 20-AP-00347 Internal standard: PF-06799324-00 (PF-06651600-d3) Lot number: PF-06799324-00-0001		
Regression model and weighting	Linear, weighted $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	B7989003 Validation Report Table 4

Table 10. Summary of Method Performance B7989003

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 1 B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 2 B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 3**		
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias)[a] from LLOQ to ULOQ	-2.9% to 2.0% -2.2% to 3.5% (intra-run) -2.6% to 2.5% (intra-run)	B7989003 Validation Report Table 4 B7989003 Validation Report Addendum 1 Table 9 (single accuracy and precision run for method transfer) B7989003 Validation Report Addendum 2 Table 3 (single accuracy and precision run with new QCM)
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤5.0%	B7989003 Validation Report Table 4
Performance of QCs during accuracy and precision runs[b]	Cumulative accuracy (%bias) [a] in up to 6 QCs (LLOQ, QCL, QCLM, QCM, QCH, and DilQC)	-1.6% to 2.8% (no DilQC) -8.4% to -2.8% (intra-run for DilQC) -3.3% to 3.4% (intra-run) -3.0% to 2.2% (intra-run)	B7989003 Validation Report Table 6 B7989003 Validation Report Table 11 B7989003 Validation Report Addendum 1 Table 9 (single accuracy and precision run for method transfer) B7989003 Validation Report Addendum 2 Table 4 (single accuracy and precision run with new QCM)

Table 10. Summary of Method Performance B7989003

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 1 B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 2 B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 3**		
	Inter-batch %CV	≤5.6% (no DilQC) ≤2.2% (intra-run for DilQC) ≤4.9% (intra-run) ≤6.1% (intra-run)	B7989003 Validation Report Table 6 B7989003 Validation Report Table 11 B7989003 Validation Report Addendum 1 Table 9 (single accuracy and precision run for method transfer) B7989003 Validation Report Addendum 2 Table 4 (single accuracy and precision run with new QCM)
	Total Error (TE)	NA	NA

Table 10. Summary of Method Performance B7989003

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 1 B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 2 B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 3**	
Selectivity and matrix effect	Selectivity: interference (relative to LLOQ standard) with analyte and internal standard met acceptance criteria for 10 of 10 normal human plasma lots.	B7989003 Validation Report Validation Summary—Selectivity (page 6), Figure 8, and Figure 9
	Selectivity (Chinese plasma): interference (relative to LLOQ standard) with analyte and internal standard met acceptance criteria for 6 of 6 normal human plasma lots.	B7989003 Validation Report Addendum 3 Table 8 and Table 9
	Matrix Factor: 0.971-1.04 (QCL) and 0.995-1.02 (QCH), mean IS-normalized across 10 normal human plasma lots	B7989003 Validation Report Table 12 and Table 13
	Matrix Bridging (Chinese plasma QCs): 1 pooled plasma lot prepared from 6 individual normal human plasma lots: QCL: -1.0% bias, 3.0%CV QCH: -4.1% bias, 1.5%CV	B7989003 Validation Report Addendum 3 Table 10
Interference and specificity	No interference with analyte by IS	B7989003 Validation Report Figure 9
	Minimal (0.9%) interference with IS by analyte at ULOQ (1000 ng/mL)	B7989003 Validation Report Validation Summary—Selectivity (page 6), Figure 10
	Evaluation of interference with PF-06651600 from itraconazole and hydroxy itraconazole met acceptance criteria	B7981023 Bioanalytical Study Report Section 6.2 Assay Methodology Summary and Table 7
Hemolysis effect	Matrix Factor: 0.997 and 1.02 (QCL), 1.00 and 1.01 (QCH), mean IS-normalized for 2 human plasma lots	B7989003 Validation Report Table 12 and Table 13

Table 10. Summary of Method Performance B7989003

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma** **B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 1** **B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 2** **B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 3**	
Lipemic effect	Matrix Factor: 1.01 and 1.01 (QCL), 1.01 and 1.02 (QCH), mean IS-normalized for 2 human plasma lots	B7989003 Validation Report Table 12 and Table 13
Dilution linearity and hook effect	NA	NA
Bench-top/process stability	Bench-top plasma stability = 4 hours Refrigerated plasma stability = 6 hours Process (extract) stability = 190 hours at 2°C to 8°C Wet ice plasma stability = 17 hours	B7989003 Validation Report Table 21, Table 23, and Table 26 B7989003 Validation Report Addendum 1 Table 5
Freeze-thaw stability	5 cycles at -20°C and -70°C	B7989003 Validation Report Table 25
Long-term stability	58 days at -20°C 673 days at -70°C	B7989003 Validation Report Table 24 B7989003 Validation Report Addendum 1 Table 7
Parallelism	NA	NA
Carryover	Carryover within acceptable limits for analyte and internal standard.	B7989003 Validation Report Validation Summary--Selectivity (page 6)

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

Table 11. Summary of Method Performance B7989006

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989006 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma**
Method description	Protein precipitation followed by HPLC-MS/MS detection
Materials used for standard calibration curve and concentration	PF-06651600 in solid form
Validated assay range	3-3000 ng/mL for PF-06651600
Material used for QCs and concentration	PF-06651600 in solid form

Table 11. Summary of Method Performance B7989006

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989006 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma**		
Minimum required dilutions (MRDs)	NA		
Source and lot of reagents	Reference drug: PF-06651600-15 (tosylate salt) Lot number: E010019066, 20-AP-00347 Internal standard: PF-06799324-00 (PF-06651600-d3) Lot number: PF-06799324-00-0001		
Regression model and weighting	Linear, weighted $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs[a]	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	B7989006 Validation Report Table 3
	Cumulative accuracy (%bias)[b] from LLOQ to ULOQ	-2.6% to 3.0%	B7989006 Validation Report Table 3
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤6.0%	B7989006 Validation Report Table 3
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias)[b] in 6 QCs (LLOQ, QCL, QCLM, QCM, QCH, and DilQC)	-8.7% to –1.4% (no DilQC) -4.0% to -1.3% (intra-run for DilQC)	B7989006 Validation Report Table 4 B7989006 Validation Report Table 6
	Inter-batch %CV	≤6.3% (no DilQC) ≤2.1% (intra-run for DilQC)	B7989006 Validation Report Table 4 B7989006 Validation Report Table 6
	Total Error (TE)	NA	NA

Table 11. Summary of Method Performance B7989006

Bioanalytical method validation report name, amendments	B7989006 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma	
Selectivity and matrix effect	Selectivity: interference (relative to LLOQ standard) with analyte and internal standard met acceptance criteria for 10 of 10 normal human plasma lots.	B7989006 Validation Report Table 12 and Table 13
	Matrix Factor: 0.999 (QCL) and 0.989 (QCH), mean IS-normalized across 10 normal human plasma lots	B7989006 Validation Report Table 14 and Table 15
	Matrix Effect (QCs), 10 human normal plasma lots: QCL: -4.1% to 5.0% bias, ≤3.7%CV QCH: -4.6% to 2.5% bias, ≤2.6%CV	B7989006 Validation Report Table 20 and Table 21
Interference and specificity	No interference with analyte by IS (200 ng/mL) Minimal (1.3%) interference with IS by analyte at ULOQ (3000 ng/mL)	B7989006 Validation Report Section 6. Summary Method Performance, Table 11, and Table 51
Hemolysis effect	Matrix Factor: 0.978 (QCL) and 0.992 (QCH), mean IS-normalized for 2 human plasma lots	B7989006 Validation Report Table 16 and Table 17
	Matrix Effect (QCs), 2 human plasma lots: QCL: -6.2% to 4.3% bias, ≤4.3%CV QCH: -2.1% to 0.0% bias, ≤0.7%CV	B7989006 Validation Report Table 22 and Table 23
Lipemic effect	Matrix Factor: 1.00 (QCL) and 0.988 (QCH), mean IS-normalized for 2 human plasma lots	B7989006 Validation Report Table 18 and Table 19
	Matrix Effect (QCs), 2 human plasma lots: QCL: -0.9% to 1.4% bias, ≤1.2%CV QCH: -3.8% to 1.3% bias, ≤2.5%CV	B7989006 Validation Report Table 24 and Table 25
Dilution linearity and hook effect	NA	NA

Table 11. Summary of Method Performance B7989006

Bioanalytical method validation report name, amendments	B7989006 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma	
Bench-top/process stability	Bench-top plasma stability = 5 hours Wet ice plasma stability = 20 hours Refrigerated plasma stability = 20 hours Process (extract) stability = 164 hours at 2°C to 8°C	B7989006 Validation Report Table 40, Table 41, Table 42, and Table 48
Freeze-thaw stability	5 cycles at -20°C and -70°C	B7989006 Validation Report Table 44 and Table 45
Long-term stability	255 days at -20°C 713 days at -70°C	B7989006 Validation Report Table 46 and Table 47
Parallelism	NA	NA
Carryover	Carryover within acceptable limits for analyte and internal standard.	B7989006 Validation Report Table 11

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

Table 12. Summary of Method Performance B7989007

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989007 Qualification Report for 14C-PF-06651600 in Human Plasma** **B7989007 Qualification Report for 14C-PF-06651600 in Human Plasma Amendment 01**		
Method description	Protein precipitation followed by UPLC+AMS detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	[^{14}C]-PF-06651600 in solid form		
Validated assay range	2.32-232 mBq/mL for [^{14}C]-PF-06651600		
Material used for QCs and concentration	[^{14}C]PF-06651600 in solid form		
Minimum required dilutions (MRDs)	NA		
Source and lot of reagents	Reference drug: [^{14}C]-PF-06651600-15 Lot number: 20180823		
Regression model and weighting	Linear, weighted $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	B7989007 Qualification Report Amendment 01 Table 3
	Cumulative accuracy (%bias)[a] from LLOQ to ULOQ	-2.39% to 1.66%	B7989007 Qualification Report Amendment 01 Table 3
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤6.7%	B7989007 Qualification Report Amendment 01 Table 3
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias)[a] in 5 QCs (LLOQ, QCL, QCM, QCH, and DilQC)	-17.4% to -10.3% (no DilQC)	B7989007 Qualification Report Amendment 01 Table 4
		-3.9% (DilQC only; intra-run)	B7989007 Qualification Report Amendment 01 Table 5

Table 12. Summary of Method Performance B7989007

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989007 Qualification Report for 14C-PF-06651600 in Human Plasma** **B7989007 Qualification Report for 14C-PF-06651600 in Human Plasma Amendment 01**		
	Inter-batch %CV (repeatability)	≤5.9% (no DilQC) ≤7.9% (DilQC only; intra-run)	B7989007 Qualification Report Amendment 01 Table 4 B7989007 Qualification Report Amendment 01 Table 5
	Total Error (TE)	NA	NA
Selectivity and matrix effect	Selectivity: interference (relative to LLOQ standard) with analyte met acceptance criteria for 6 of 6 individual and 1 of 1 pooled normal human plasma lots . Matrix effect: not assessed.		B7989007 Qualification Report Amendment 01: Table 6
Interference and specificity	NA		NA
Hemolysis effect	NA		NA
Lipemic effect	NA		NA
Dilution linearity and hook effect	NA		NA
Bench-top/process stability	Bench-top plasma stability: not assessed. [^{14}C]PF-06651600 considered to have equivalent matrix stability to unlabeled PF-06651600 = 4 hours bench-top plasma stability. Process (extract) stability = 62.5 hours at 15°C		B7989007 Qualification Report Amendment 01 Section 5. Qualification Performance Summary B7989003 Validation Report Table 21 B7989007 Qualification Report Amendment 01 Table 8
Freeze-thaw stability	Not assessed. [^{14}C]PF-06651600 considered to have equivalent matrix stability to unlabeled PF-06651600. 5 cycles at -20°C and -70°C		B7989007 Qualification Report Amendment 01 Section 5. Qualification Performance Summary B7989003 Validation Report Table 25
Long-term stability	Not assessed directly. [^{14}C]PF-06651600 considered to have equivalent matrix stability to unlabeled PF-06651600. 58 days at -20°C 673 days at -70°C		B7989007 Qualification Report Amendment 01 Section 5. Qualification Performance Summary B7989003 Validation Report Table 24 B7989003 Validation Report Addendum 1 Table 7
Parallelism	NA		NA

Table 12. Summary of Method Performance B7989007

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989007 Qualification Report for 14C-PF-06651600 in Human Plasma** **B7989007 Qualification Report for 14C-PF-06651600 in Human Plasma Amendment 01**	
Carryover	Carryover within acceptable limits for analyte.	B7989007 Qualification Report Amendment 01 Table 7

a. %Bias is reported as %RE in the report.

Table 13. Summary of Method Performance B7989009

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7981054 Bioanalytical Study Report for PF-07034562 in Human Plasma**		
Method description	Protein precipitation (under yellow light, in an ice bath) followed by HPLC-MS/MS detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	PF-07034562 in solid form		
Validated assay range	0.5-200 ng/mL for PF-07034562		
Material used for QCs and concentration	PF-07034562 in solid form		
Minimum required dilutions (MRDs)	NA		
Source and lot of reagents	Reference drug: PF-07034562 Lot number: PF-07034562-00-0003		
Regression model and weighting	Linear, weighted $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	B7981054 Bioanalytical Study Report Appendix B Table B-2
	Cumulative accuracy (%bias)[a] from LLOQ to ULOQ	-2.5% to 3.0%	B7981054 Bioanalytical Study Report Appendix B Table B-2
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤5.1%	B7981054 Bioanalytical Study Report Appendix B Table B-2

Table 13. Summary of Method Performance B7989009

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7981054 Bioanalytical Study Report for PF-07034562 in Human Plasma**		
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias)[a] in 6 QC levels (LLOQ, QCL, QCGM, QCM, QCH, and DilQC)	-8.7% to -2.0 (no QCGM) 5.0% (QCGM only; intra-run) (QCGM only; intra-run)	B7981054 Bioanalytical Study Report Appendix B Table B-4
	Inter-batch %CV	≤10.1% (no QCGM) 2.8% (QCGM only; intra-run)	B7981054 Bioanalytical Study Report Appendix B Table B-4
	Total Error (TE)	NA	NA
Selectivity and matrix effect	Selectivity: interference with analyte and internal standard met acceptance criteria for 6 of 6 normal human plasma lots Matrix Factor: 0.93-0.99 (QCL) and 0.98-1.01 (QCH), IS-normalized across 6 normal human plasma lots		B7981054 Bioanalytical Study Report Appendix B Table B-9 and B-10 B7981054 Bioanalytical Study Report Appendix B Table B-8
Interference and specificity	NA		NA
Hemolysis effect	Selectivity: interference with analyte and internal standard met acceptance criteria for 1 of 1 human plasma lot Matrix Factor: 0.99 (QCL), 0.99 (QCH), IS-normalized for 1 human plasma lot		B7981054 Bioanalytical Study Report Appendix B Table B-9 and Table B-10 B7981054 Bioanalytical Study Report Appendix B Table B-8

Table 13. Summary of Method Performance B7989009

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7981054 Bioanalytical Study Report for PF-07034562 in Human Plasma**	
Lipemic effect	Selectivity: interference with analyte and internal standard met acceptance criteria for 1 of 1 human plasma lot Matrix Factor: 0.99 (QCL), 0.99 (QCH), IS-normalized for 1 human plasma lot	B7981054 Bioanalytical Study Report Appendix B Table B-9 and Table B-10 B7981054 Bioanalytical Study Report Appendix B Table B-8
Dilution linearity and hook effect	NA	NA
Bench-top/process stability	Bench-top plasma stability = 24 hours Process (extract) stability (conducted as reinjection reproducibility) = 192 hours at 4°C	B7981054 Bioanalytical Study Report Appendix B Table B-12 B7981054 Bioanalytical Study Report Appendix B Table B-11
Freeze-thaw stability	5 cycles at -20°C and -70°C	B7981054 Bioanalytical Study Report Appendix B Table B-13
Long-term stability	Not assessed due to exploratory nature of this method qualification.	B7981054 Bioanalytical Study Report Appendix C Section 7.2 Assay Methodology Summary (page 56)
Parallelism	NA	NA
Carryover	NA	NA

a. %Bias is reported as %RE in the report.

Table 14. Summary of Cross-Validation Results

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 3**		
Changes in method	Plasma method validated in B7989001 was transferred to vendor conducted B7989003. Primary changes from B7989001 to B7989003 are described in Section 2.7.1.1.4.2_Ref104892871 Bioanalytical Methods, Ritlecitinib Plasma Bioanalytical Methodology (B7989003).		
New validated assay range if any	From 0.5-1000 ng/mL (B7989001) to 1-1000 ng/mL (B7989003)		
Validation parameters	Cross-validation performance		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias)[a] from LLOQ to ULOQ	No accuracy and precision runs were conducted. Run no. 3 was conducted for the purpose of cross validation.	B7989003 Validation Report Addendum 3 Table 3
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	No accuracy and precision runs were conducted. Run no. 3 was conducted for the purpose of cross validation.	B7989003 Validation Report Addendum 3 Table 3
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias)[a] in 5 QCs (Low, ML, Mid, High, DILQC)	No accuracy and precision runs were conducted. Run no. 3 was conducted for the purpose of cross validation.	B7989003 Validation Report Addendum 3 Table 4
	Inter-batch %CV	No accuracy and precision runs were conducted. Run no. 3 was conducted for the purpose of cross validation.	B7989003 Validation Report Addendum 3 Table 4

Table 14. Summary of Cross-Validation Results

Bioanalytical method validation report name, amendments	**B7989003 Validation Report for PF-06651600 in Human Plasma Addendum 3**		
Cross-validation	Number of spiked or incurred samples analyzed and results	Spiked Samples: Six replicates at each of 4 QC levels (Low, ML, High, DILQC) were tested at both laboratories. At B7989001 vendor: Cumulative accuracy (%bias): -4.6 % to 4.6% Cumulative precision (%CV): ≤6.8 % At B7989003 vendor: Cumulative accuracy (%bias): -15.3% to -12.7% Cumulative precision (%CV): ≤2.3% Mean %Difference between the two laboratories: -20.1% to -9.7%. Incurred Samples: 40 incurred samples were analyzed in singlet. 92.5% (37/40) were within ±20% difference, meeting acceptance criteria.	B7989003 Validation Report Addendum 3 Table 6 B7989003 Validation Report Addendum 3 Table 7

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

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 4
略号および用語の定義一覧 6
臨床薬理の概要 10
1. 背景および概観 14
1.1. In Vitro 試験の概要 15
1.2. 健康治験参加者を対象とした第 1 相臨床薬理試験の概要 15
1.3. MIDD 解析の概要 16
1.4. 生体試料分析法の概要 17
2. 個々の試験結果の要約 17
2.1. In vitro ヒト生体試料および非臨床動物試験 17
2.2. 健康治験参加者を対象とした第 1 相試験 22
2.2.1. 健康治験参加者を対象に薬物動態ならび ADME を評価する試験 22
2.2.1.1. B7981001 試験（PK および PD を評価する用量漸増単回および用量漸増反復投与 First-in-human 試験） 22
2.2.1.2. B7981045 試験（リトレシチニブによる JAK3 および TEC キナーゼに対する標的占有率および機能的阻害の評価） 24
2.2.1.3. B7981011 試験（放射性同位元素標識体を用いてリトレシチニブの吸収，分布，代謝および排泄ならびに絶対的バイオアベイラビリティを評価する試験） 26
2.2.1.4. B7981003 試験（リトレシチニブ錠剤の相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響を評価する試験） 27
2.2.1.5. B7981022 試験（リトレシチニブカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ試験） 27
2.2.1.6. B7981029 試験（リトレシチニブカプセル剤の主要な生物学的同等性試験および食事の影響） 28
2.2.1.7. B7981030 試験（小児用プロトタイプ製剤の相対的バイオアベイラビリティ試験） 28
2.2.1.8. B7981008 試験（日本人治験参加者を対象としたリトレシチニブの薬物動態試験） 28
2.2.1.9. B7981036 試験（中国人治験参加者を対象としたリトレシチニブの薬物動態試験） 29
2.2.2. 特定の背景を有する治験参加者を対象とした薬物動態試験 30

2.2.2.1. B7981016 試験（肝機能障害を有する治験参加者でのリトレシチニブの薬物動態） 30
2.2.2.2. B7981020 試験（腎機能障害を有する治験参加者でのリトレシチニブの薬物動態） 31
2.2.3. 薬物間相互作用試験 32
2.2.3.1. 被相互作用薬としてのリトレシチニブ 32
2.2.3.2. 相互作用薬としてのリトレシチニブ 34
2.3. 円形脱毛症患者を対象とした有効性および安全性試験 42
2.3.1. B7931005 試験 42
2.3.2. B7981015 試験 43
2.3.3. B7981032 試験 43
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 43
3.1. 吸収，分布，代謝および排泄 43
3.1.1. 吸収 43
3.1.2. 分布 44
3.1.3. 代謝 44
3.1.4. 排泄 45
3.1.5. リトレシチニブのヒトにおける体内動態の要約 45
3.1.6. 薬物動態特性 46
3.1.7. 健康治験参加者の薬物動態の変動 48
3.1.7.1. 典型的な全身曝露量範囲 48
3.2. 内因性および外因性要因の影響 49
3.2.1. 内因性要因の影響 50
3.2.1.1. 肝機能障害 50
3.2.1.2. 腎機能障害 50
3.2.1.3. 人種 51
3.2.2. 外因性要因の影響 52
3.2.2.1. リトレシチニブの薬物動態に対する食事の影響 52
3.2.2.2. リトレシチニブの PK に対する併用薬の影響 53
3.2.2.3. イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害薬） 53
3.2.2.4. リファンピシン（強い P450 誘導薬） 53
3.2.2.5. 制酸剤の影響 53
3.3. 母集団薬物動態解析 54

3.3.1. POPPK の結論 54
3.3.2. POPPK モデルの開発 55
3.3.3. POPPK モデルのパラメータ，共変量および解釈 57
3.3.4. 用量比例性および蓄積性の評価 60
3.4. 曝露-反応解析 62
3.4.1. SALT スコアの経時的曝露-反応解析 62
3.4.1.1. SALT スコアの曝露-反応解析の結論 62
3.4.1.2. 経時的曝露-反応解析の要約 63
3.4.2. 血小板およびリンパ球とリンパ球サブタイプの曝露-反応解析 68
3.4.2.1. 血小板数に対するリトレシチニブの影響 68
3.4.2.2. 総リンパ球数およびリンパ球サブタイプに対するリトレシチニブの影響 69
3.4.3. 安全性評価項目に関する曝露-反応解析 72
3.4.3.1. 感染症 73
3.4.3.2. 帯状疱疹 75
3.4.3.3. 発疹 76
3.4.4. QT/QTc 間隔に対するリトレシチニブの影響 78
3.4.4.1. 薬物濃度 QT/QTc 解析および治療濃度を超える濃度域での予測 79
3.5. 12 歳以上の円形脱毛症患者における用法・用量 81
3.6. 併用薬の PK に対するリトレシチニブの影響 82
3.6.1. 代謝酵素に対するリトレシチニブの影響 82
3.6.2. 薬物トランスポーターに対するリトレシチニブの影響 83
4. 特別な試験 85
5. 付録 86
6. 参考文献 123

LIST OF TABLES

Table 1. Ritlecitinib Clinical Pharmacology Studies 16
Table 2. Ritlecitinib MIDD Analyses 17
Table 3. Ritlecitinib In Vitro Absorption 18
Table 4. Plasma Protein Binding (f_u) and Blood/Plasma Distribution (B/P) of Ritlecitinib and M2 18
Table 5. Metabolism of Ritlecitinib 19

Table 6. Summary of Ritlecitinib and M2 In Vitro CYP Drug Interaction Studies 20
Table 7. Summary of Ritlecitinib and M2 In Vitro UGT, GST, and SULT Drug Interaction Studies 21
Table 8. In Vitro Transporter Profiling of Ritlecitinib and M2 22
Table 9. Descriptive Summary of Plasma Ritlecitinib and PF-07034562 PK Parameters 36
Table 10. Ritlecitinib Non-compartmental PK Parameters in Healthy Participants and AA Patients 47
Table 11. Pharmacokinetic Results of Ritlecitinib Across Various Extrinsic and Intrinsic Factors 49
Table 12. 健康治験参加者を対象にリトレシチニブを反復投与したときの薬物動態パラメータの要約（B7981001 試験および B7981008 試験） 51
Table 13. [redacted] 54
Table 14. Predicted Responder Rate of SALT ≤20 at Week 24 for Various Dose Interruption Scenarios for Ritlecitinib 50 mg Dose Regimen 67
Table 15. Proportion of Responders Losing SALT ≤20 Response for Various Dose Interruption Durations 68
Table 16. Simulated Probability of Grades 1-4 Lymphopenia and Nadir 72
Table 17. Model-Derived ΔΔQTcF Prediction for Concentration of Interest 80
Table 18. Phase 1 and Phase 2 Studies Supporting Development of Ritlecitinib 86
Table 19. Tabular Summary of Pharmacokinetic Parameters of Ritlecitinib in Clinical Studies 102
Table 20. IRT's Highlights of Clinical Pharmacology and Cardiac Safety 116

LIST OF FIGURES

Figure 1. Composite Mass Balance and Elimination Model of Ritlecitinib 46
Figure 2. 健康治験参加者の用量補正した C_{max} および AUC_{tau} の個別値（B7981001 および B7981008 試験） 52
Figure 3. Evolution of Ritlecitinib Population Pharmacokinetic Models 56
Figure 4. Ratios of Steady-State C_{max} Following 50 mg QD for Given Covariates Relative to Healthy Participants 59
Figure 5. Ratios of Steady-State AUC_{tau} Following 50 mg QD for Given Covariates Relative to Healthy Participants 60
Figure 6. Dose Proportionality and Accumulation Assessment of C_{max} 61
Figure 7. Dose Proportionality and Accumulation Assessment of AUC_{tau} 62
Figure 8. Evaluation of the Loading Dose Effect on the Clinical Onset of Efficacy 65
Figure 9. Distribution of Treatment Interruption Duration for Loss of SALT ≤20 Response 68

Figure 10. Observed Percent Change from Baseline for Platelets in B7981015 69
Figure 11. Observed Percent Change from Baseline for Total Lymphocytes and Lymphocyte Subsets in B7981015 70
Figure 12. Incidence of Infections per 100 Patient Years Over the Range of Time-Weighted Observed C_{av} 74
Figure 13. Predicted Cumulative Incidence of Infection per 100 Patient Years Over Time 75
Figure 14. Incidence of Rash per 100 Patient Years Over Range of Time-Weighted Observed C_{av} 77
Figure 15. Predicted Cumulative Incidence of Rash per 100 Patients Over Time 78
Figure 16. QTcF Versus Concentration Plot 80

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
AA	alopecia areata：円形脱毛症
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion：吸収，分布，代謝および排泄
AE	adverse event：有害事象
ANOVA	analysis of variance：分散分析
API	active pharmaceutical ingredient：原薬
AT	alopecia totalis：全頭型脱毛症
ATP	adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
AUC	area under plasma concentration-time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration： 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the plasma concentration-time curve over dosing interval tau：投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 hours：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{72}	area under the plasma concentration-time curve from zero to 72 hours：0 時間から 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AU	alopecia universalis：汎発型脱毛症
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence：生物学的同等性
BCR	B cell receptor：B 細胞受容体
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
BCS	Biopharmaceutical Classification System
BID	bis in diem (twice a day)：1 日 2 回
BMI	body mass index：肥満指数
BMX	bone marrow tyrosine kinase gene in chromosome X：X 染色体上の骨髄チロシンキナーゼ遺伝子
BP	blood pressure：血圧
BSA	body surface area：体表面積
BSEP	bile salt export pump：胆汁酸塩輸出ポンプ
C_{av}	averaged plasma concentration at steady-state：定常状態時の平均血漿中濃度
CHO	Chinese hamster ovary：チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval：信頼区間
CL	clearance：クリアランス
CL/F	apparent clearance：経口クリアランス
CL_r	renal clearance：腎クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
C_{min}	minimum observed plasma concentration：最低血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CP-1	coproporphyrin 1：コプロポルフィリン 1
CQTc	concentration-QTc：濃度-QTc
CRP	C-reactive protein：C-反応性蛋白
CSR	clinical study report：総括報告書

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CV	変動係数
DDI	drug-drug interaction：薬物相互作用
EC_{50}	concentration at half maximum effect：最大効果の 50%の効果を示す濃度
ECG	electrocardiogram：心電図
ED_{50}	dose at half maximum effect：最大効果の 50%の効果を示す用量
EE	ethinyl estradiol：エチニルエストラジオール
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推定糸球体ろ過速度
E_{max}	maximal effect：最大効果
EOI	expression of interest
F	oral bioavailability：経口バイオアベイラビリティ
f^a	fraction absorbed：吸収率
f_g	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
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GST	glutathione-S-transferases：グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
HEK	human embryonic kidney：ヒト胎児由来腎臓
hERG	human ether-à-go-go-related gene：ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HR	heart rate：心拍数
HSA	human serum albumin：ヒト血清アルブミン
hsCRP	high-sensitivity C-reactive protein：高感度 C-反応性蛋白
HV	healthy volunteer：健康治験参加者
IBC	isobutyrylcarnitine：イソブチリルカルニチン
ICH	International Conference on Harmonization：医薬品規制調和国際会議
ID	identification number：識別番号
IIV	inter-individual variance：個体間変動
IL	interleukin：インターロイキン
I_{max}	maximum effect on CL：CL に対する最大阻害度
IP-10	interferon gamma-induced protein 10
IRT	Interdisciplinary Review Team
ITK	interleukin-2-inducible T-cell kinase：インターロイキン 2 誘導性 T 細胞キナーゼ
IV	intravenous：静脈内
JAK	janus kinase：Janus キナーゼ
k_a	first-order absorption rate constant：一次吸収速度定数
LLOQ	lower limit of quantitation：定量下限
LME	linear mixed effects：線形混合効果
LN	levonorgestrel：レボノルゲストレル
LOESS	locally weighted smoothing：局所重み付き平滑化
MACE	major adverse cardiovascular event：主要な心血管関連事象
MAD	multiple ascending dose：用量漸増反復投与
MATE	multidrug and toxin extrusion
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MIDD	model-informed drug development

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
MRT	mean residence time：平均滞留時間
NA	not applicable：該当せず
NCA	non-compartment analysis：ノンコンパートメント解析
ND	not determined：算出していない
NK	natural killer：ナチュラルキラー
NMN	N1-methylnicotinamide：N1-メチルニコチンアミド
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide
OC	oral contraceptive：経口避妊薬
OCT	organic cation transporter
PBMC	peripheral blood mononuclear cells：末梢血単核細胞
PD	progressive disease：病勢進行
PDA	pyridoxic acid：ピリドキシン酸
P-gp	p-glycoprotein：P-糖タンパク質
PI	prediction interval：予測区間
PK	pharmacokinetics：薬物動態
pKa	acidity constant：酸解離定数
PMAR	population modeling analysis report：母集団モデル解析報告書
PO	orally：経口
POPPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
pSTAT	phospho-signal transducer and activator of transcription：リン酸化シグナル伝達兼転写活性化因子
P450	cytochrome P450：シトクロム P450
QD	once daily：1 日 1 回
Q/F	apparent inter-compartmental clearance：見かけのコンパートメント間クリアランス
QT	time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave：心電図上の QRS 群の開始から T 波の終了までの時間
QTc	corrected QT interval：心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QTc corrected using Fridericia's formula：Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RA	rheumatoid arthritis：関節リウマチ
R_{ac}	observed accumulation ratio：累積係数
$R_{ac.Cmax}$	observed accumulation ratio for C_{max}：C_{max} に基づく累積係数
ROA	route of administration：投与経路
RR	responder rate：達成割合
R_{ss}	steady-state accumulation ratio：定常状態時の累積係数
RUV	proportional random unexplained variability：比例残差誤差
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SAD	single ascending dose：用量漸増単回投与
SALT	severity of alopecia tool：脱毛症重症度ツール
SRI	severe renal impairment：重度の腎機能障害
SULT	sulfotransferases：スルホトランスフェラーゼ
SD	stable disease：安定
TDI	time-dependent inhibition：時間依存的阻害
TEC	tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma：肝細胞癌内で発現するチロシンキナーゼ

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
TQT	thorough QT analysis：Thorough QT 解析
TEAE	treatment-emergent adverse event：有害事象
T_{max}	time to first occurrence of C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
TYK	tyrosine kinase：チロシンキナーゼ
TXK	tyrosine protein kinase encoded by the TXK gene：TXK 遺伝子にコードされたチロシンキナーゼ
$t_{½}$	terminal phase half-life：消失半減期
UC	ulcerative colitis：潰瘍性大腸炎
UGT	uridine 5’ diphospho glucuronosyltransferase：ウリジン 5’二リン酸グルクロン酸転移酵素
Vc/F	apparent central volume of distribution：中央コンパートメントの見かけの分布容積
Vd	volume of distribution：分布容積
Vd/F	apparent volume of distribution：見かけの分布容積
Vp/F	apparent peripheral volume of distribution：末梢コンパートメントの見かけの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady-state：定常状態時の分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution, estimated from terminal phase, for extravascular dosing：終末相の見かけの分布容積

臨床薬理の概要

本概要では，円形脱毛症（AA）の治療を目的としたリトレシチニブ（PF-06651600）の臨床薬理について示した。製造販売承認申請する製剤はリトレシチニブ 50 mg カプセルである。

申請用法・用量は，12 歳以上の青少年および成人 AA 患者に対するリトレシチニブ 50 mg QD 投与である。本項に概要を示す臨床薬理のデータおよび解析は，第 2 相および第 3 相の有効性および安全性の結果と合わせて，この申請用法・用量を裏付けている。

- 単回経口投与後，リトレシチニブは速やかに吸収され，曝露量は用量にほぼ比例して増加した。$t_{½}$の平均値は 5～800 mg の用量で 1.1～2.5 時間であった。

- 用量漸増反復投与試験で反復経口投与後，累積が認められ，第 4 日までにほぼ定常状態に達した。定常状態時の AUC_{tau} および C_{max} は，用量にほぼ比例して増加する傾向が認められた。$t_{½}$の平均値は 1.3～2.3 時間であり，単回投与時と同程度であった。

- リトレシチニブは経口投与後に約 89%（f^a）が吸収され，F は約 64%であった。$t_{½}$の平均値は経口投与時と静脈内投与時で同程度であった。

- リトレシチニブの主な消失機序は，グルタチオン抱合および P450 を介した酸化による代謝である。リトレシチニブの代謝には複数の GST および P450 が関与しているが，寄与率が 25%を超える酵素はない。

- 循環血中（0～48 時間後）に検出された主な薬物関連物質は，リトレシチニブ（30.4%）および不活性のシステイン抱合体 M2（PF-07034562，16.5%）であった。

- 未変化体の体内からの消失における尿中排泄の寄与はわずかであり，尿中未変化体排泄率は約 4%であった。

- リトレシチニブの経口および静脈内投与後に，薬物関連物質の 60%超が尿中から回収された。経口および静脈内投与後のリトレシチニブ関連物質の平均回収率はそれぞれ約 86%および約 83%であった。

- 健康治験参加者および AA 患者のデータを用いた POPPK 解析で，以下のことが示された：

  - 定常状態時の曝露量は，C_{max} では 10～800 mg，AUC_{tau} では 30～200 mg の範囲で，用量に比例して増加した。

  - AA 患者では健康治験参加者と比較して，定常状態時の AUC_{tau} および C_{max} がそれぞれ 45%および 8%高値を示した。

- 有効性および安全性を評価した臨床試験（B7931005 試験，B7981015 試験および B7981032 試験）の AA 患者から得た SALT スコアデータの経時的曝露-反応解析により，以下が示された：

- C_{av} に基づく EC_{50} の推定値（53.6 ng/mL）は維持投与量 50 mg QD の C_{av}（定常状態時の C_{av} は 52 ng/mL）と同程度であり，維持投与量 50 mg QD により SALT スコアに対する最大薬物効果の半分の効果が得られると予測される。

- 頭部の脱毛面積を基に評価したベースライン時の疾患重症度［AT/AU 患者 vs. 非 AT/AU 患者］が，モデルの唯一の重要な共変量であった。

- 経時的有効性反応に関するクリニカルトライアルシミュレーションから，200 mg QD の導入投与により同じ投与量で導入投与を行わなかった場合と比較して，SALT ≤20 達成にプラセボとの統計的な差が認められる時期が早まるが，導入投与の効果が長期間継続することはないことが示された。

- シミュレーションの結果，SALT ≤20 達成前に 6 週間以上投与を中断すると目標の臨床効果である SALT ≤20 の達成が遅れる可能性があることが示された。

- 目標とする臨床効果である SALT ≤20 の達成後に 6 週間以上投与を中断すると 12%以上の患者で臨床効果が失われると予測された。

- 総リンパ球数に関する経時的曝露-反応解析より，以下が示された：

  - リンパ球減少症の発現は，200 mg の導入投与を行った方が，行わなかった場合（30 mg もしくは 50 mg の継続投与）と比べて多くなると予想された（0.2～<0.5 x 10^9 cells/L となる CTCAE グレード 3 の発現リスクの 95%予測区間上限はそれぞれ 2.5%および 0.8%）。

    - 導入投与を行わない場合，30 mg および 50 mg 投与でのリンパ球減少症の発現リスクは同程度であった。

- 感染症（中等度の感染症，重度の感染症および投与中止に至った感染症）に関する経時的曝露-反応解析により，以下が示された：

  - 感染症の平均発現頻度は時間加重 C_{av} の上昇に伴って増加し，傾きのモデル推定値の 95% CI に 0 が含まれなかったことから統計的に有意であった。

  - リトレシチニブ 30 mg QD および 50 mg QD を長期投与したときの，100 人年あたりの感染症の平均発現頻度（95% CI）はそれぞれ 11.0（9.61, 12.7）および 13.5（11.9, 15.3）であった。

  - 4 週間の 200 mg QD 投与後に 50 mg QD 投与した場合，1 年間リトレシチニブを投与したときの患者 100 人あたりの累積発現頻度の平均値（95% CI）は 14.9（13.1, 16.9）であり，200 mg の導入投与を実施せず，50 mg QD で継続投与した場合では 13.5（11.9, 15.3）であった。

- 帯状疱疹感染に関する経時的曝露-反応解析により，以下が示された：

- 帯状疱疹の平均発現頻度に対する時間加重 C_{av} の影響は，評価したリトレシチニブ曝露量の範囲で統計的に有意ではなかった（傾きのモデル推定値の 95% CI に 0 が含まれた）。

- 発疹に関する経時的曝露-反応解析で，以下のことが示された：

  - 発疹の平均発現頻度は時間加重 C_{av} の上昇に伴って増加し，傾きのモデル推定値の 95% CI に 0 が含まれなかったことから統計的に有意であった。

  - リトレシチニブ 30 mg QD および 50 mg QD を長期投与したときの，100 人年あたりの発疹の平均発現頻度（95% CI）はそれぞれ 18.3（16.5, 20.4）および 24.1（21.9, 26.6）であった。

  - 4 週間の 200 mg QD 投与後に 50 mg QD 投与した場合，1 年間リトレシチニブを投与したときの患者 100 人あたりの累積発現頻度の平均値（95% CI）は 27.5（25.0, 30.2）であり，200 mg の導入投与を実施せず，50 mg QD で継続投与した場合では 23.9（21.7, 26.3）であった。

- 非臨床および臨床評価ならびに濃度-QT 解析の結果から，臨床的に意味のある QTc 間隔延長のエビデンスは認められなかった。

内因性要因の影響

以下の結果より，内因性要因による用量調整は不要と考えられた：

- POPPK 解析で，日本人および中国人治験参加者でのリトレシチニブの PK には白人治験参加者と比較して臨床的に意味のある差は認められなかった。

- POPPK 解析の結果から，体重補正後の PK パラメータには以下の要因による臨床的に意味のある差はないと考えられた：

  - 年齢，性別

  - ベースラインの疾患重症度

  - 地理的な地域

  - 人種または民族

- 体重は PK に対する有意な共変量として同定されたが，その影響は臨床的に重要ではなく，青少年および成人において用量を体重で補正する必要はない。

- 肝機能障害および腎機能障害を有する治験参加者の全身曝露量を評価した。定常状態時の AUC_{tau} への影響（健康治験参加者と比較して，中等度の肝機能障害を有する治験参加者では約 18%増加，重度の腎機能障害を有する治験参加者では約 55%増加）は，典型的

な曝露量の範囲内（平均値の 0.5～2 倍）であったため，臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

被相互作用薬としてのリトレシチニブ

他の薬剤が，代謝を阻害または誘導することにより，リトレシチニブの曝露量に臨床的に意味のある変化を引き起こす可能性は低いことから，DDI によるリトレシチニブの用量調整は不要と考える。

- リトレシチニブ 50 mg 単独単回投与と比較して，リファンピシン 600 mg 反復投与と併用投与したときのリトレシチニブの AUC_{inf} は約 44%，C_{max} は約 25%減少した。強い P450 誘導薬とリトレシチニブを併用投与すると，リトレシチニブの濃度が低下する可能性があるが，この低下は典型的な曝露量の範囲内（平均値の 0.5～2 倍）であったため，臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

- リトレシチニブ 30 mg 単独単回投与と比較して，イトラコナゾール 200 mg 反復投与と併用投与したときのリトレシチニブの AUC_{inf} の増加は約 15%であり，C_{max} は同程度であったことから，リトレシチニブの代謝に対する CYP3A の寄与は少なく，CYP3A 阻害薬がリトレシチニブの全身曝露量に臨床的に意味のある変化をもたらす可能性は低いと考えられた。

- リトレシチニブは複数の GST 分子種によって代謝されることから，個々の GST の遺伝子型による影響は限定的であり，GST を介した代謝に基づく DDI を受ける可能性は低いと考えられる。B7981001 試験で実施した GST の遺伝子型解析により，GST P1 の機能的遺伝子多型（*B，*C）ならびに GST M1 および T1 の null 遺伝子型では，野生型の GST P1*A，M1 または T1 と比較して AUC に有意差は認められないことが確認されている。そのため GST 特異的阻害薬または誘導薬を用いた DDI 試験は実施していない。これまでに GST を介した代謝に基づく DDI は報告されていない[1]。

相互作用薬としてのリトレシチニブ

シトクロム P450 の基質

- リトレシチニブの 200 mg QD 投与によりミダゾラムの AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ約 2.7 倍および 1.8 倍に増加した。したがって，リトレシチニブは CYP3A の中程度の阻害薬であり，DDI を受けやすい CYP3A 基質の全身曝露量を増加させる可能性がある。

- リトレシチニブの 200 mg QD 投与によりカフェインの AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ約 2.7 倍および 1.1 倍に増加した。したがって，リトレシチニブは CYP1A2 の中程度の阻害薬であり，DDI を受けやすい CYP1A2 基質の全身曝露量を増加させる可能性がある。

- リトレシチニブの 200 mg QD 投与により経口避妊薬のエチニルエストラジオール曝露量は約 18%減少した。50 mg QD 投与では，エチニルエストラジオールまたはレボノルゲストレルの AUC_{inf} および C_{max} に臨床的に重要または意味のある変化は認められなかった。

- リトレシチニブの 200 mg QD 投与によりエファビレンツの AUC_{72} および C_{max} に重要な変化は認められなかった。したがって，CYP2B6 によって代謝される薬剤の全身曝露量にリトレシチニブが影響を及ぼす可能性は低い。

- リトレシチニブの 200 mg QD 投与によりトルブタミドの AUC および C_{max} に重要な変化は認められなかった。したがって，CYP2C によって代謝される薬剤の全身曝露量にリトレシチニブが影響を及ぼす可能性は低い。

薬物トランスポーターの基質

- リトレシチニブ 400 mg の単回経口投与と併用したとき，スマトリプタン 25 mg の単独単回投与と比較して，スマトリプタンの AUC_{inf} は約 30%増加し，C_{max} は約 13%減少した。したがって，リトレシチニブは OCT1 の阻害薬であり，OCT1 基質の曝露量を増加させる可能性がある。

- リトレシチニブ 200 mg の反復経口投与と併用したとき，ロスバスタチン 10 mg の単独単回投与と比較して，ロスバスタチンの AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ約 13%および 27%減少したが，ロスバスタチンの CL_r は，リトレシチニブの反復経口投与の有無にかかわらず同程度であった。したがって，リトレシチニブが OATP1B，OAT3 および BCRP の臨床的に意味のある阻害を引き起こす可能性は低い。

- 内在性バイオマーカーの臨床評価に基づくと，リトレシチニブは OCT2（血清および尿クレアチニン，NMN），MATE1（NMN），MATE2K（NMN），OAT1（ピリドキシン酸），OATP1B1（CP-1）および OATP1B3（CP-1）などのトランスポーターに対し臨床的に意味のある阻害を引き起こさない。

1. 背景および概観

リトレシチニブは，JAK3 および TEC キナーゼファミリー（BTK，BMX，ITK，RLK および TEC）の ATP 結合部位に不可逆的に結合することにより，これらの酵素を阻害する経口投与可能な低分子化合物である[2,3,4,5,6,7]。

検証試験である後期第 2/3 相用量設定試験（B7981015 試験）で，リトレシチニブ経口投与後の AA の治療効果を以下の用法・用量で評価した：

- 10 mg QD を 48 週間投与

- 30 mg QD を 48 週間投与

- 50 mg QD を 48 週間投与

- 200 mg QD を 4 週間投与後，30 mg QD を 44 週間投与

- 200 mg QD を 4 週間投与後，50 mg QD を 44 週間投与

リトレシチニブの臨床薬理プログラム（Table 1）では，リトレシチニブの in vitro および in vivo での詳細な評価，第 1 相試験での ADME，PK および DDI の評価ならびに PK，安全性および有効性に関連するデータの MIDD 解析による包括的な特性の評価を行った。

外因性および内因性要因の影響を評価する臨床薬理試験ならびに生物薬剤学（rBA/BE）試験で血漿中リトレシチニブ濃度を測定した。不活性代謝物である PF-07034562 の定常状態時の血漿中濃度はカフェインとの DDI 試験（B7981054 試験）で評価した。

申請用法・用量は，50 mg カプセル QD 投与（200 mg の導入投与は行わない）である（3.5 項）。この用量選択は以下の臨床薬理学的な考察に裏付けられている：

- リトレシチニブの PK，リトレシチニブの PK に影響を及ぼす内因性/外因性要因およびリトレシチニブの DDI 特性を評価する臨床薬理試験，ならびに M2.5.6.4.1，M2.7.3 および M2.7.4 に記載し，添付文書の記載事項の裏付けとなった臨床的考察

- 健康治験参加者および AA 患者から得た PK データの POPPK 解析

- 安全性（リンパ球数，心電図 QT 間隔，感染症，帯状疱疹感染および発疹）および有効性（SALT スコアの観察値）の曝露-反応解析

1.1. In Vitro 試験の概要

ヒトおよび動物の生体材料を用いた非臨床 in vitro および in vivo 試験を実施し，リトレシチニブの PK，ADME および DDI 特性を評価した。これらの評価の詳細は本申請資料の M2.6.4 に記載した。これらの非臨床評価に関連する所見を 2.1 項に要約した。

1.2. 健康治験参加者を対象とした第 1 相臨床薬理試験の概要

本申請に含むリトレシチニブの第 1 相臨床薬理試験 21 試験を Table 1 に示した。

Table 1. Ritlecitinib Clinical Pharmacology Studies

Category	Study Description	Study Number	Module 5 Location
PK/PD/Safety	Single and multiple ascending dose PK study	B7981001	M5.3.3.1
	Target occupancy and functional inhibition of JAK3 and TEC kinases by ritlecitinib	B7981045	M5.3.4.1
ADME and bioavailability	ADME and absolute bioavailability study	B7981011	M5.3.3.1
Biopharmaceutic	Relative bioavailability study and estimation of food effect	B7981003	M5.3.1.1
	Relative bioavailability study	B7981022	M5.3.1.2
	Pivotal bioequivalence trial and estimation of food effect	B7981029	M5.3.1.2
	Relative bioavailability study for pediatric formulation	B7981030	M5.3.1.2
Intrinsic Factors	PK in Japanese HVs	B7981008	M5.3.3.1
	PK in Chinese HVs	B7981036	M5.3.3.1
	PK in participants with hepatic impairment	B7981016	M5.3.3.3
	PK in participants with renal impairment	B7981020	M5.3.3.3
Extrinsic Factors	Effect of itraconazole, a strong CYP3A inhibitor	B7981023	M5.3.2.2
	Effect of rifampicin a potent CYP inducer	B7981026	M5.3.2.2
DDI (ritlecitinib as perpetrator)	Effect on midazolam a CYP3A substrate and efavirenz a CYP2B6 substrate	B7981017	M5.3.2.2
	Effect on caffeine a CYP1A2 substrate	B7981054	M5.3.2.2
	Effect on tolbutamide a CYP2C9 substrate	B7981069	M5.3.2.2
	Effect on oral contraceptives	B7981018	M5.3.2.2
	Effect on oral contraceptives	B7981035	M5.3.2.2
	Effect on rosuvastatin a substrate for BCRP / OATP1B1/OAT1/3 transporters	B7981024	M5.3.2.2
	Effect of sumatriptan a OCT1 substrate	B7981025	M5.3.2.2
Other Studies	DDI between ritlecitinib and PF-06650833*	B7921028	M5.3.2.2

* PF-06650833 is an investigational agent currently in development for the treatment of RA and does not inform the clinical pharmacology of ritlecitinib other than confirming its classification as a CYP3A inhibitor.

上記の試験および結果の主な要約を 2.2 項に記載した。

前述の試験で得られたすべての関連する in vitro および臨床 PK データに基づくリトレシチニブの臨床薬理特性の総合評価を 3 項に示した。

1.3. MIDD 解析の概要

リトレシチニブの AA プログラムのために，MIDD 解析として，安全性および有効性評価項目についての POPPK 解析および曝露-反応解析を実施した。これらの解析方法，結果および結論の詳細を記載した主要な PMAR を Table 2 に示し，3.3 項および 3.4 項に要約した。

Table 2. Ritlecitinib MIDD Analyses

Endpoint Type	Endpoint	Description	PMAR(s)	Module 5 Location
PK	Ritlecitinib concentrations	Consolidated population PKdata from HVs and patient studies	PMAR-EQDD-B798h-Proof of Concept-1091	M5.3.3.5
			PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157	M5.3.3.5
PK	Ritlecitinib concentrations	Proof-of-concept and application of *in silico* HV cohorts in analysis of renal impairment study	PMAR-EQDD-B798d-Other-1128	M5.3.3.5
Efficacy	Raw SALT score	Longitudinal concentration response analysis of absolute SALT score for ritlecitinib in patients with alopecia areata	PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158	M5.3.3.5
			PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158-Addendum	M5.3.3.5
Safety	Lymphocyte counts Lymphocyte subtypes Platelet counts	PK/PD modeling of lymphocyte time course and exploration of platelets and lymphocyte subtypes in patients with alopecia areata following administration of ritlecitinib	PMAR-EQDD-B798d-Other-1163	M5.3.3.5
Safety	Infections Herpes Zoster Rash	Exposure Response Analysis for the Incidence of Adverse Events (Infections, Herpes Zoster Infections, and Rash) Following the Administration of ritlecitinib in HVs, patients with alopecia areata, and patients with active non-segmental vitiligo	PMAR-EQDD-B798d-DP4-1306 - Amendment	M5.3.3.5
Safety	ECG - QTcF	Concentration QT analysis for PF-06651600 effect on QT intervals in HVs	PMAR-EQDD-B798d-Regulatory Response-1087	M5.3.3.5

これらの解析の主な結果および結論を 3.3 項および 3.4 項に記載した。

1.4. 生体試料分析法の概要

リトレシチニブおよびその代謝物 M2 の測定など，臨床薬理プログラムで使用した分析方法の詳細は，M2.7.1.1.4，M2.7.1.1.5 および M2.7.1 Appendix 1 に記載した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. In vitro ヒト生体試料および非臨床動物試験

リトレシチニブ（未変化体）の薬物動態プロファイルおよびヒトの血中主要代謝物であるシステイン抱合体（PF-07034562，M2）の特徴を，適切な非臨床動物種およびヒトの生体試料で評価

した。システイン抱合体 M2 は，JAK1，JAK2，JAK3，TYK2 および 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。

個々の試験の詳細は M2.4.3 に記した。これらの試験結果の要約を以降の項に示した。

吸収

マウス，ラットおよびイヌに単回経口投与したとき，リトレシチニブは速やかに吸収され，これらの動物種において中程度以上の経口バイオアベイラビリティを示した。マウス，ラット，ウサギおよびイヌを用いた反復投与毒性試験では，リトレシチニブの曝露量（C_{max} および AUC_{24}）は用量の増加に伴い増加した。マウス，ラットおよびイヌでは，曝露量の性差および蓄積は認められなかった。

In vitro でのリトレシチニブ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（Table 3）。ヒトでは，リトレシチニブの経口吸収率は約 89%であり，用量で補正した C_{max} は 5～800 mg の用量範囲でほぼ一定であったことから，全体的に消化管における 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。

Table 3. Ritlecitinib In Vitro Absorption

Studies	Concentration (µM)	Results	Study No.
P-gp substrate affinity	0.3, 1, 3	B-A/A-B efflux ratio >40	PF-06651600_[redacted]_063458
BCRP substrate affinity	0.5, 2	B-A/A-B efflux ratio >10	18PFIZP1R1S1

分布

リトレシチニブの血漿蛋白結合率は低度から中程度で，種差がみられた。リトレシチニブは主に HSA に結合すると考えられた。システイン抱合体 M2 は血漿蛋白質にほとんど結合しなかった（Table 4）。

- [^{14}C]リトレシチニブを用いたラットの組織分布では，放射能は広範かつ速やかに分布し，組織：血漿比（AUC に基づく）が高い組織はぶどう膜，腎臓，血液および肺であった。[^{14}C]リトレシチニブ由来の放射能の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，イヌにおいてもラットでの所見と同様にわずかであった。

Table 4. Plasma Protein Binding (f_u) and Blood/Plasma Distribution (B/P) of Ritlecitinib and M2

	Drug Species	Concentration (µM)	Results	Study No.
Human f_u	Ritlecitinib	2	0.86	PF-06651600_[redacted]_154304
	M2	2	0.95	YDP/067/368
Human B/P	Ritlecitinib	1	1.62	YDP/067/018
	M2	1	0.68	YDP/067/369

代謝

- 健康治験参加者に[^{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%），主要代謝物が 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，ヒト特有の代謝物またはヒトで明らかに高い曝露量を示した代謝物は認められなかった。

- ヒトにおけるリトレシチニブの主な消失機序は，サイトゾルおよびミクロソーム画分に存在する複数の GST を介したグルタチオン抱合ならびに P450 を介した酸化による代謝であった。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。

Table 5. Metabolism of Ritlecitinib

Studies	Concentration (µM)	Results	Study Number
rhGST phenotyping	1	Turnover via GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1, and MAPEG1/2/3.	PF-06651600_[redacted]_033226
CYP phenotyping	0.1 - 100 µM Ritlecitinib (in vitro) or 200 mg [^{14}C] ritlecitinib (hADME).	Total CYP fm: 0.45 CYP3A fm: 0.29 CYP2C8 fm: 0.09 CYP1A2 fm: 0.07 CYP2C9 fm: 0.02	PF-06651600_[redacted]_011706

排泄

- ラット，イヌおよびヒトでは未変化体の尿中排泄はわずかであった。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，酸化代謝物および抱合体としての尿中排泄であった。

- ラットでのリトレシチニブの胆汁排泄はわずかであった。

- 授乳ラットで乳汁中へのリトレシチニブの排泄が認められた。

- リトレシチニブをヒトに経口投与したときのヒトにおける体内動態の要約を 3.1.5 項，Figure 1 に示す。

CYP を介した薬物相互作用

- In vitro では，リトレシチニブは P450 に対して顕著な競合的阻害を示さなかった。
  In vitro でリトレシチニブは CYP3A および CYP1A2 に対して時間依存的阻害を示し，CYP3A4，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9 および CYP2C19 に対する誘導能を示した。

- In vitro では，主要不活性代謝物である M2 は P450 に対して顕著な競合的阻害を示さなかった。In vitro で M2 は CYP3A および CYP1A2 またはその他の P450 に対して時間依存的阻害を示さず，CYP3A4，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9 および CYP2C19 に対する誘導能を示さなかった。

- 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 DDI 試験を実施したところ，ミダゾラムとカフェインで AUC_{inf} および C_{max} の増加が認められたことから，リトレシチニブは生体内で CYP3A および CYP1A2 の阻害薬として作用すると考えられた。リトレシチニブは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ず，臨床では CYP2B6 および CYP2C を誘導しないことが示唆された。

- 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 DDI 試験の結果から，申請用法・用量であるリトレシチニブ 50 mg QD は重要な DDI を引き起こさないことが示された。

Table 6. Summary of Ritlecitinib and M2 In Vitro CYP Drug Interaction Studies

Studies	Concentration (µM)	Results	Study No.
Ritlecitinib CYP inhibition	0.1-100	1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4/5[a] reversible inhibition IC_{50} values >100 µM	XT[redacted]5092
M2 CYP inhibition	0.01-100 or 0.00965-96.5	1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4/5 reversible inhibition IC_{50} values ≥96.5 µM	PF-07034562_[redacted]_11 1635
Ritlecitinib TDI of CYP3A4/5 (Midazolam)	3-200	k_{inact}/K_I = 0.871 mL/(min µmol)	PF-06651600_[redacted]_12 1415
Ritlecitinib TDI of CYP1A2 (Phenacetin)	30-600	K_I = 327 µM k_{inact} = 0.0917/min k_{inact}/K_I = 0.871 mL/(min µmol)	PF-06651600_[redacted]_12 3341
Ritlecitinib CYP induction	0.5-100	>2-fold induction of mRNA: 3A4 (≥5 µM), 2B6 (≥50 µM)	XT[redacted]3107
Ritlecitinib CYP induction	0.3-100	>2-fold induction of mRNA: 3A4 (≥6 µM), 1A2 (≥3 µM), 2C8 (≥3 µM), 2C9 (≥10 µM), 2C19 (≥30 µM)	PF-06651600_[redacted]_02 2301
M2 CYP induction	0.3-250	No induction observed for 3A4, 2B6, or 1A2	PF-06651600_[redacted]_09 0107

a. IC_{50} = 90 µM for the CYP3A4/5 probe substrate testosterone.

UGT，GST および SULT 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 は主な UGT 分子種に対して顕著な阻害を示さず，リトレシチニブは SULT または GST 分子種に対して顕著な阻害を示さなかった。

Table 7. Summary of Ritlecitinib and M2 In Vitro UGT, GST, and SULT Drug Interaction Studies

Studies	Concentration (μM)	Noteworthy Results	Study No.
Ritlecitinib UGT inhibition	1-100	(−2% BSA) reversible inhibition IC_{50}: 1A1 (54 μM), 1A4 (81 μM), 1A6, 1A9, 2B7 (>100 μM) (+2% BSA) reversible inhibition unbound IC_{50}: 1A4 (82 μM), 1A1, 1A6, 1A9, 2B7 (>100 μM)	PF-06651600_[redacted]_135124
M2 UGT inhibition	0.967-96.5	1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7, 2B15 reversible inhibition IC_{50} values >96.5 μM with and without 2% BSA	PF-07034562_[redacted]_034526
Preliminary ritlecitinib GST inhibition	300	Competitive inhibition <25% for all GSTs TDI of GSTs between 4 and 37%	PF-06651600_[redacted]_094951
Ritlecitinib SULT inhibition	0.1-100	1E1, 1A1, 2A1 reversible inhibition IC_{50} values >100 μM	PF-06651600_[redacted]_111809

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。
- In vitro では，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。
- In vitro では，M2 は P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 および OCT1 を阻害した。
- 臨床試験の結果，リトレシチニブはスマトリプタン［OCT1 の基質（指標薬）］の曝露量を増加させたが，ロスバスタチン［BCRP，OAT3，OATP1B1/OATP1B3 の基質（指標薬）］の曝露量を増加させなかった。
- 臨床試験での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は，臨床 DDI 試験の結果と一致した（2.2.3.2.6 項）。

Table 8. In Vitro Transporter Profiling of Ritlecitinib and M2

Substrate	Study No. and Transporter	Substrate (Yes / No)
Ritlecitinib	PF-06651600_[redacted]_063458 P-gp (0.3, 1, and 3 µM)	Yes
	18PFIZP1R1S1 BCRP (0.5 and 2 µM)	Yes
	PF-06651600_[redacted]_090524 OATP1B1 / 1B3 (0.1, 1 and 10 µM)	Yes
Inhibitor	**Study No. and Transporter**	**Inhibition IC_{50} (µM)**
Ritlecitinib	PF-06651600_[redacted]_103701	
	P-gp	>300
	OCT2	55.2
	MATE1	51.4
	MATE2K	48.3
	OATP1B1	>300
	OATP1B3	>300
	PF-06651600_[redacted]_101345	
	BCRP	27.0
	OAT1	156
	OAT3	41.3
	OATP1B1	312
	OATP1B3	934
	OCT1	3.74
	Pfizer-76-[redacted]20[redacted]	
	BSEP	>200
M2	PF-07034562_[redacted]_073254	
	BCRP	5.6
	MDR1/P-gp	44.1
	OATP1B1	2.0
	OATP1B3	8.4
	OCT1	0.86
	OAT1	>300
	OAT3	>300
	OCT2	>300
	MATE1	>300
	MATE2K	>300

2.2. 健康治験参加者を対象とした第 1 相試験

2.2.1. 健康治験参加者を対象に薬物動態ならび ADME を評価する試験

2.2.1.1. B7981001 試験（PK および PD を評価する用量漸増単回および用量漸増反復投与 First-in-human 試験）

B7981001 試験は，健康治験参加者を対象にリトレシチニブの安全性，忍容性，PK および PD を評価する第 1 相，無作為化，二重盲検，第三者非盲検，プラセボ対照，用量漸増単回および用量漸増反復投与，並行群間比較試験であった。

本試験の主要目的は，健康治験参加者を対象にリトレシチニブを用量漸増単回および用量漸増反復経口投与したときの安全性および忍容性を評価することであった。副次目的は，健康治験

参加者を対象にリトレシチニブを用量漸増単回および用量漸増反復経口投与したときの血漿中および尿中（反復投与のみ）の PK を評価することならびにリトレシチニブの JAK3 選択的 PD を評価することであった。

コホート 6/6a/6b を除き，各コホートで無作為化コードに従って 6 例にリトレシチニブが投与し，2 例にプラセボを投与した。コホート 6/6a/6b では，無作為化コードに従って 24 例にリトレシチニブを投与し，8 例にプラセボが投与した。

コホート 1 および 2 の治験参加者は投与期 1（SAD）のみに参加し，コホート 3～5 および 7 の治験参加者は投与期 1（SAD）および投与期 2（MAD）に参加した。

コホート 6 は安全性の結果により，計画していた反復投与を実施せず，治験参加者は SAD 期のみに参加した。コホート 6a には 8 例を組み入れ，コホート 6（SAD および MAD 期）の治験参加者と入れ替えた。コホート 6a で水痘帯状疱疹ウイルス感染が認められたため，コホート 6b ではコホート 6a（MAD 期のみ）の処置を再度実施した。

SAD 期（投与期 1）では，コホート 1～6/6a および 7 の治験参加者に対し，5，20，50，100，200，400 または 800 mg のリトレシチニブまたはプラセボを用量漸増単回投与した。用量漸増反復投与を実施するコホートでは，単回投与期と反復投与期の間に最短で約 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。治験参加者は 50，200，400 mg QD，もしくは 100 mg または 200 mg BID を 14 日間（第 14 日は朝のみ）投与した。

薬物動態の結論：単回経口投与後，リトレシチニブは速やかに吸収され，全身曝露量はおおむね用量比例的に増加し，$t_{½}$の平均値は 5～800 mg の用量で 1.1～2.5 時間であった。

反復経口投与後，リトレシチニブは 4～6 日までにほぼ定常状態に達した。定常状態の AUC_{tau} および C_{max} はおおむね用量比例的に増加すると考えられ，$t_{½}$の平均値は 1.3～2.3 時間であった。リトレシチニブの尿中未変化体排泄率は低かった（8%未満）。

薬力学の結論：リトレシチニブの投与後に好中球，NK 細胞，B 細胞および T 細胞などのリンパ球を含む免疫細胞数に変化が認められ，これはリトレシチニブの作用機序と一致している。リトレシチニブ投与に関連した網状赤血球数，ヘモグロビン濃度および CD4/CD8 T 細胞比の変化は認められなかった。

薬物動態の結果：リトレシチニブの単回経口投与後に，5～200 mg の用量ではおおむね 0.75 時間以内に C_{max} に達したが，400 mg および 800 mg の用量では遅延し，T_{max} の中央値はそれぞれ 1.00 時間および 1.50 時間であった。リトレシチニブの AUC_{inf} および C_{max} は 5～800 mg の範囲で用量依存的に増加し，200 mg と 400 mg の用量間では用量比例性をやや上回る増加が認められた。$t_{½}$の平均値は 5～200 mg の用量では 1.1～1.8 時間であり，400 mg および 800 mg の用量ではそれぞれ 2.2 時間および 2.5 時間であった。

リトレシチニブの反復経口投与第 14 日の T_{max} の中央値は，50 mg（50 mg QD）から 400 mg（200 mg BID または 400 mg QD）までの用量範囲で 1.00 時間以下であった。AUC_{tau} および C_{max} はいずれも，50～400 mg（1 日用量）の用量範囲で用量依存的に増加した。$t_{½}$の平均値は約 1.3～2.3 時間であった。リトレシチニブの尿中排泄率は低く，反復投与第 14 日の尿中未変化体

排泄率は投与量の 8%未満であった。反復投与により経口クリアランスがわずかに低下するため，おおむね定常状態に達するのは QD 投与では第 4 日，BID 投与では第 6 日であった。定常状態時の R_{ss} の幾何平均値は，QD 投与で 1.0～1.8，100 mg BID 投与で 1.7 であった。

薬力学の結果：健康治験参加者での免疫抑制に対するリトレシチニブの影響を評価するために，PD バイオマーカーを検討した。SAD 期および MAD 期ともに，好中球，NK 細胞，B 細胞および T 細胞などのリンパ球を含む免疫細胞に対し，リトレシチニブ投与の経時的な影響が認められた。リトレシチニブ投与の経時的な影響は，CRP および IP-10 などの炎症性タンパク質ならびに IP-10 遺伝子転写産物にも認められた。リトレシチニブの反復投与後に CRP および IP-10 はいずれも減少した。

リトレシチニブを用量漸増単回経口投与および用量漸増反復経口投与したときの PD を評価した結果，リトレシチニブの投与は網状赤血球数，ヘモグロビン濃度および CD4/CD8 T 細胞比に変化を及ぼさないことが示された。リトレシチニブ投与に関連するベースライン時からの好中球数および総リンパ球数の増加，ならびに血小板数の減少が認められた。

MAD 期では，リトレシチニブ 100 mg BID 群および 200 mg BID 群で第 5 日および第 10 日に CD3+，CD3+CD4+および CD3+CD8+ T 細胞数のベースラインからの増加が認められた。第 14 日の投与後 48 時間にはこれらの細胞数のベースラインからの最大の減少が認められたが，最終投与後 14 日後までにベースライン値またはベースライン値をわずかに上回る程度まで回復した。第 5 日に NK 細胞数のベースラインからの一過性の増加が認められ，その後の試験期間（第 28 日まで）で減少した。第 14 日に CD19+ B 細胞数のベースラインからの増加が認められた。リトレシチニブの投与に伴って IP-10 タンパク質のベースラインからの減少も認められ，hsCRP タンパク質濃度のベースラインからの減少はプラセボ群およびすべてのリトレシチニブ群で認められた。また，血漿中濃度がトラフ値となる MAD 期の投与直前かつ直近投与後 12 時間（BID 投与）または 24 時間（QD 投与）に，BCL-2 mRNA および IP-10 mRNA のベースラインからの減少が認められた。

その他の結果：

クレアチニンクリアランス：用量漸増単回経口投与後および用量漸増反復経口投与後のクレアチニンクリアランスを評価した。クレアチニンクリアランスの変化は，リトレシチニブが薬物トランスポーターの OCT2 および MATE1/2K に及ぼす影響を示すマーカーとなる。リトレシチニブを用量漸増反復経口投与（50～400 mg QD）したときのクレアチニンクリアランスの評価結果から，クレアチニンクリアランスの有意な変化は認められなかった（B7981001 試験総括報告書，Table 14.3.4.8.1.2 および Table 14.3.4.8.3.2）。

2.2.1.2. B7981045 試験（リトレシチニブによる JAK3 および TEC キナーゼに対する標的占有率および機能的阻害の評価）

B7981045 試験は，健康治験参加者を対象にリトレシチニブ単回投与による JAK3 および TEC ファミリーのキナーゼに対する標的占有率および機能的阻害を評価する第 1 相，非盲検，2 群試験であった。

本試験の主要目的は，リトレシチニブ単回経口投与後の PBMC における JAK3 および TEC キナーゼの標的占有率を明らかにすることであった。副次目的は，単回経口投与後 48 時間までのリトレシチニブの血漿中曝露量を評価することであった。

合計 16 例の健康治験参加者（男性 10 例，女性 6 例）が本試験に登録され，50 mg または 200 mg のリトレシチニブの単回投与を受けた。リトレシチニブの PK，標的占有率および機能的アッセイ用の血液検体を 48 時間にわたり採取した。治験参加者は第 3 日まで治験実施医療機関に滞在し，治験関連手順の完了後に退院した。

結論：リトレシチニブは，5 種類の TEC キナーゼすべてに対して用量依存的な標的占有率を示し，これら 5 種類のキナーゼに対する占有の程度および占有期間は標的のターンオーバーに伴い変化した。2 種類の TEC キナーゼ（BTK および TEC）では，リトレシチニブは 48 時間にわたって高い標的占有率を維持し，血漿中 PK が定量限界未満になった後も持続していた。これらの結果は，リトレシチニブとの結合が不可逆的であること，ならびに他の TEC ファミリーのキナーゼと比較して BTK および TEC のタンパク質のターンオーバーが緩徐であることと一致する。

JAK3 の標的占有率は TEC ファミリーのキナーゼと比較して低い傾向があり，JAK3 に対する標的占有期間が 200 mg では用量に依存して延長していたのに対し，最大標的占有率は 50 mg および 200 mg の用量間で同程度であった。この現象の機序は明らかではないが，pSTAT5 の評価で機能的遮断が確認されたことから，臨床的に重要である可能性は低いと考えられた。

リトレシチニブは，JAK3 および BTK を介したシグナル伝達経路を機能的に阻害した。リトレシチニブ投与により，IL-15 による ex vivo 刺激後の pSTAT5 が減少し，JAK3 阻害を示した。リトレシチニブは BCR によって誘導される BTK を介した CD69 発現を用量依存的に阻害した。

標的占有率に加え，これらの機能的アッセイの結果により，リトレシチニブは JAK3 および TEC シグナル伝達経路の両方を阻害することが示された。

リトレシチニブの血漿中曝露量は，50 mg および 200 mg の用量間で，ほぼ用量比例的に増加した。

薬力学の結果：リトレシチニブの用量増加に伴う JAK3 に対する標的占有率の上昇は認められず，観察された JAK3 の標的占有率（中央値）の最大値（リトレシチニブ 50 mg 群では 72%，リトレシチニブ 200 mg 群では 65%）は TEC ファミリーのキナーゼよりも低かった。投与後 1 時間の標的占有率は 50 mg 群に比べて 200 mg 群の方が低かったが，この機序は不明である。リトレシチニブ 200 mg 群の標的占有率は投与後 2 時間で最大となり，JAK3 に対する標的占有期間の用量依存的な延長が認められた。リトレシチニブ 50 mg 群では投与 2 時間後に標的占有率が著しく低下したのに対し，200 mg 群では投与後 48 時間まで中程度の標的占有率（30%～50%）が持続した。

5 種類の TEC ファミリーのキナーゼでは，リトレシチニブの用量増加に伴い標的占有率が上昇し，50 mg 群では，BMX（87%）を除くすべての TEC キナーゼで標的占有率（中央値）の最大値は 94%を上回り，200 mg 群ではすべての TEC キナーゼで 97%を上回った。TEC ファミリーのキナーゼの標的占有期間は，リトレシチニブの用量増加に伴い一貫して延長していたが，

TEC ファミリーの各キナーゼのターンオーバーが異なることから，標的占有期間には生物学的変動が認められた。ITK および TXK では，標的占有率がより早い時点で低下したのに対し，BMX，BTK および TEC では，投与後 24 時間から 48 時間にわたり高い標的占有率を維持した。

薬物動態の結果：リトレシチニブ 50 mg および 200 mg を単回経口投与したとき，T_{max} の中央値はどちらも 1 時間であり，AUC_{24} はそれぞれ 681.8 および 3475 ng•h/mL であった。AUC_{last}，C_{av} および C_{max} は，リトレシチニブ 50 mg および 200 mg の間でほぼ用量比例的に増加した。

2.2.1.3. B7981011 試験（放射性同位元素標識体を用いてリトレシチニブの吸収，分布，代謝および排泄ならびに絶対的バイオアベイラビリティを評価する試験）

B7981011 試験は，健康男性治験参加者を対象に ^{14}C マイクロトレーサー法によりリトレシチニブ（[^{14}C]リトレシチニブ）の吸収，分布，代謝および排泄ならびにリトレシチニブの絶対的バイオアベイラビリティおよび吸収率を評価する第 1 相，非盲検，非無作為化，2 期，固定順序試験であった。

本試験の主要目的は，放射性同位元素標識したリトレシチニブおよびその関連物質の排泄の速度と量を評価することであった。副次目的は，リトレシチニブの経口投与と静脈内投与を同時に行ったときの PK，安全性および忍容性を評価することならびに空腹時にリトレシチニブを単回経口投与したときの F を評価することであった。

健康男性治験参加者 6 例を本試験に組み入れ，2 つの投与期で治験薬を投与した。投与期 A では約 300 nCi の放射能を含む[^{14}C]リトレシチニブ 200 mg を経口投与した。投与期 B では[^{14}C]リトレシチニブ 60 µg の静脈内投与前約 0.5 時間に，非標識リトレシチニブ 200 mg を経口投与した。いずれの投与期でも，前夜から 10 時間以上の絶食後に治験薬を投与した。

結論：リトレシチニブは経口投与後速やかに吸収され，f^a は約 89%，F は約 64%であった。経口投与したときおよび IV 投与したときの $t_{½}$の平均値は同様であった（2 時間未満）。

リトレシチニブの主な消失経路はグルタチオン抱合および CYP による酸化であった。リトレシチニブの尿中未変化体排泄率は約 4%であった。

投与後 0～48 時間に循環血中に検出された主な薬物関連成分は，リトレシチニブ（30.4%）およびシステイン抱合体 M2（PF-07034562，16.5%）であった。

リトレシチニブを経口投与および静脈内投与したとき，薬物関連物質の尿中排泄率は 60%を上回った。経口投与および静脈内投与したときのリトレシチニブ関連物質の平均回収率は，それぞれ約 86%および約 83%であった。

薬物動態の結果：投与期 A に 290 nCi の放射能を含む[^{14}C]リトレシチニブ 200 mg を単回経口投与したとき，投与後 240 時間までの総放射能回収率（平均値 ± 標準偏差, n = 5）は 85.6% ± 9.2%であり，尿中で 66.1% ± 13.4%，糞中で 19.5% ± 4.0%であった。投与期 B に放射性同位元素標識リトレシチニブを IV 投与したとき，投与後 144 時間までの総放射能回収率（平均値 ± 標準偏差, n = 5）は 83.0% ± 4.7%であり，尿中で 70.5% ± 4.3%，糞中で 12.5% ± 3.7%であった。

リトレシチニブは経口投与後速やかに吸収され，T_{max} の中央値は投与期 A では 0.500 時間（範囲：0.500～1.00 時間），投与期 B では 0.467 時間（範囲：0.2670～0.483 時間）であった。

非標識リトレシチニブの血漿中曝露量は投与期 A と投与期 B で同程度であった。

投与期 A で[^{14}C]リトレシチニブを経口投与したときの主な消失経路は，グルタチオンを介した抱合および CYP による酸化であった。投与後 0～48 時間に循環血中に検出された主な薬物関連成分（投与量に対する割合）は，リトレシチニブ（30.4%）およびシステイン抱合体 M2（PF-07034562，16.5%）であった。投与期 A で投与後 0～24 時間に尿中に検出された主な薬物関連成分の投与量に対する割合は，酸化体である M4（PF-07297983，16.3%）および N-アセチルシステイン抱合体 M3（PF-07034468，10.3%）であった。投与後 24～96 時間の糞中の代謝物プロファイルではグルタチオン関連の残渣ならびに複数の加水分解および酸化代謝物のパターンが示されたが，単一で投与量の 1%を超える代謝物は認められなかった。

リトレシチニブの f_a および F は，それぞれおよび 89.18%および 64.30%と推定された。リトレシチニブ 200 mg を経口投与したときの血漿中曝露量は，投与期 A と投与期 B で同程度であった。リトレシチニブを経口投与したときの $t_{½}$の平均値は，投与期 A と投与期 B でそれぞれ 1.612 時間および 1.930 時間であった。リトレシチニブを静脈内投与したときの $t_{½}$の平均値も同程度（1.537 時間）であった。

リトレシチニブを経口投与したときの CL/F の幾何平均値は，投与期 A と投与期 B でそれぞれ 77.42 L/h および 67.95 L/h であった。[^{14}C]リトレシチニブを IV 投与したときの全身 CL の幾何平均値は 43.74 L/h であった。リトレシチニブの V_z/F の幾何平均値は，投与期 A と投与期 B でそれぞれ 179.0 L および 185.8 L であった。[^{14}C]リトレシチニブを IV 投与したときの V_{ss} は 73.82 L であった。

尿中排泄されるリトレシチニブ未変化体はわずかであり，投与量の約 4%であった。リトレシチニブの CLr の平均値は 2.854 L/h であった。

2.2.1.4. B7981003 試験（リトレシチニブ錠剤の相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響を評価する試験）

B7981003 試験は，健康治験参加者を対象にリトレシチニブ錠剤を空腹時投与したときの相対的バイオアベイラビリティおよびバイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響を評価する，第 1 相，非盲検，単回投与，3 期クロスオーバー試験であった。

試験デザインおよび結果の詳細は M2.7.1.2.2 に示した。

2.2.1.5. B7981022 試験（リトレシチニブカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ試験）

B7981022 試験は，健康治験参加者を対象にリトレシチニブの錠剤に対する治験用カプセル剤の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相，無作為化，非盲検，クロスオーバー，単回投与試験であった。

試験デザインおよび結果の詳細は M2.7.1.2.4 に示した。

2.2.1.6. B7981029 試験（リトレシチニブカプセル剤の主要な生物学的同等性試験および食事の影響）

B7981029 試験は，健康治験参加者を対象にリトレシチニブの治験用錠剤に対する市販用カプセル剤の生物学的同等性を評価するとともに，バイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響を評価する第 1 相，無作為化，非盲検，クロスオーバー，単回投与試験であった。

試験デザインおよび結果の詳細は M2.7.1.2.5 に示した。

2.2.1.7. B7981030 試験（小児用プロトタイプ製剤の相対的バイオアベイラビリティ試験）

B7981030 試験は，健康成人治験参加者を対象にリトレシチニブの成人用カプセル剤に対する小児用カプセル剤および噴霧凝固造粒した粒子製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相，無作為化，非盲検，クロスオーバー，単回投与試験であった。本試験の主要目的は，健康成人治験参加者を対象にリトレシチニブの小児用カプセル製剤（10 mg × 3 カプセル）を空腹時に単回経口投与したときの 30 mg 成人用カプセル製剤に対するバイオアベイラビリティを評価することであった。また噴霧凝固造粒した粒子を用いた小児用製剤についても評価した。

本試験は単一施設で実施し，計 12 例を組み入れた。投与および製剤の詳細については B7981030 試験の CSR および M2.7.1 に示した。

結論：3 × 10 mg 小児用カプセル製剤および 30 mg 噴霧凝固造粒した粒子製剤ともに，AUC_{inf}, AUC_{last} および C_{max} の幾何平均値は成人用カプセル剤と同程度であった。

薬物動態の結果：統計解析の結果，3 製剤間の曝露量は同程度であった。成人用カプセル剤に対する 3 × 10 mg 小児用カプセル剤の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 102.50%（94.21%, 111.51%）および 101.12%（88.25%, 115.87%）であった。同様に，30 mg 成人用カプセル剤に対する 30 mg の噴霧凝固造粒した粒子製剤の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 106.65%（100.07%, 113.66%）および 90.11%（78.49%, 103.44%）であった。

なお，小児用製剤は本申請の対象外である。

2.2.1.8. B7981008 試験（日本人治験参加者を対象としたリトレシチニブの薬物動態試験）

B7981008 試験は，日本人健康治験参加者を対象にリトレシチニブを反復経口投与したときの安全性，忍容性および PK を評価する第 1 相，無作為化，二重盲検，第三者非盲検，プラセボ対照試験であった。

本試験の主要目的は，日本人健康治験参加者を対象にリトレシチニブを反復経口投与したときの安全性および忍容性を評価することであった。副次目的は，日本人健康治験参加者を対象にリトレシチニブを単回および反復経口投与したときの PK を評価することであった。

本試験に 6 例を組み入れ，2 例をプラセボ群，4 例をリトレシチニブ 200 mg QD 群に無作為に割り付けた。各被験者に 200 mg（50 mg 錠 × 4 錠）を 10 日間 QD 経口投与した。第 1 日および第 10 日は 10 時間以上の絶食後，リトレシチニブを投与した。

結論：第 10 日の反復経口投与後，AUC_{tau} はわずかに増加したが，C_{max} は第 1 日と同程度であった。第 10 日の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 4983 ng•h/mL および 1790 ng/mL であった。

リンパ球サブセットに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

薬物動態の結果：第 1 日の朝にリトレシチニブ 200 mg を空腹時に単回経口投与したとき，リトレシチニブは速やかに吸収され，T_{max} の中央値（範囲）は 0.525 時間（0.500～1.00 時間）であった。第 1 日の単回投与後の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 3779 ng•h/mL および 1803 ng/mL であった。投与後 24 時間の濃度データから算出した $t_{½}$ の平均値は 1.69 時間であった。

反復経口投与第 10 日の AUC_{tau} は第 1 日と比較してわずかに増加し，C_{max} は同程度であった。第 10 日の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 4983 ng•h/mL および 1790 ng/mL であった。第 10 日の T_{max} の中央値（範囲）は 0.500 時間（0.500～0.500 時間）であり，第 1 日と同程度であった。

リトレシチニブの尿中排泄率は低く，第 10 日の尿中未変化体排泄率は投与量の 7%未満であった［投与後 24 時間までの尿中排泄率（Ae_{τ}%）の幾何平均値は 6.89%］。CL_r の幾何平均値は約 46.1 mL/min であった。

薬力学の結果：プラセボ群およびリトレシチニブ 200 mg 群のいずれにおいても，TBNK（CD3+ T 細胞，CD4+ T 細胞，CD8+ T 細胞，CD19+ B 細胞および CD16+ CD56+ NK 細胞）の絶対数および総リンパ球に対する割合に，ベースラインからの臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。

2.2.1.9. B7981036 試験（中国人治験参加者を対象としたリトレシチニブの薬物動態試験）

B7981036 試験は，中国人健康成人治験参加者を対象にリトレシチニブを反復経口投与したときの PK を評価する第 1 相，単施設，非盲検，単群試験であった。

本試験の主要目的は，中国人健康成人治験参加者を対象にリトレシチニブの単回および反復経口投与時の PK および安全性を評価することであった。

本試験は単一施設で実施し，9 例を組み入れた。各治験参加者にリトレシチニブ 200 mg（50 mg 錠 ×4 錠）を 10 日間 QD 経口投与した。第 1 日および第 10 日は 10 時間以上の絶食後，リトレシチニブを投与した。

結論：リトレシチニブを反復経口投与したとき，第 10 日の AUC_{tau} は第 1 日よりもわずかに増加したが，C_{max} は第 1 日と同程度であった。第 10 日の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 5238 ng•h/mL および 1964 ng/mL であった。

薬物動態の結果：リトレシチニブ 200 mg を単回および反復経口投与したとき，リトレシチニブは速やかに吸収され，T_{max} の中央値はそれぞれ 0.500 時間および 0.750 時間であった。R_{ss} に基づき，反復投与によりリトレシチニブの曝露量は，線形的な増加よりもわずかに大きい増加を示すことが示唆された。

第 1 日の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 3963 ng•h/mL および 1848 ng/mL であった。反復投与後の第 10 日での AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 5238 ng•h/mL および 1964 ng/mL であった。単回投与時および反復投与時の $t_{½}$の平均値は，それぞれ 1.702 時間および 1.894 時間であった。QD 反復投与第 10 日の AUC_{tau} の R_{ac}，$R_{ac, cmax}$ および R_{ss} は，それぞれ 1.321，1.062 および 1.324 であった。

2.2.2. 特定の背景を有する治験参加者を対象とした薬物動態試験

2.2.2.1. B7981016 試験（肝機能障害を有する治験参加者でのリトレシチニブの薬物動態）

B7981016 試験は，肝機能障害を有する治験参加者および肝機能が正常な健康治験参加者を対象にリトレシチニブの PK，安全性および忍容性を評価する第 1 相，非無作為化，非盲検，反復投与試験であった。

本試験の主要目的は，リトレシチニブの反復投与後の PK に肝機能障害が及ぼす影響を評価することであった。副次目的は，肝機能障害を有する治験参加者でのリトレシチニブ反復投与の安全性および忍容性を評価することであった。

本試験は 2 部構成（パート 1 およびパート 2）でデザインした。

パート 1 は 2 つのコホート（コホート 1：中等度の肝機能障害を有する治験参加者，コホート 2：人口統計学的特性が一致する肝機能が正常な治験参加者）で実施した。

パート 2 では軽度の肝機能障害を有する治験参加者を募集する予定であった。パート 2 に進む判定基準は，パート 1 で中等度の肝機能障害群の肝機能正常群に対するリトレシチニブの AUC_{tau} の幾何平均値の比が 2.0 以上であった場合とし，本試験では，パート 1 の結果がパート 2 に進む判定基準を満たさなかったため，パート 1 で試験を終了した。

リトレシチニブのような免疫抑制薬は，重度の肝機能障害を有する患者への投与が一般的に推奨されていないため，重度の肝機能障害を有する治験参加者の評価は実施しなかった。

パート 1（コホート 1 および 2 の両方）完了後に本試験を終了した。計 18 例を本試験に組み入れ，全例が本試験を完了した。安全性の解析は 18 例全例を対象に実施し，PK パラメータの解析は 16 例を対象に実施した。全例に第 9 日までリトレシチニブ 30 mg を QD 投与し，第 10 日は 8 時間絶食後にリトレシチニブ 30 mg を QD 投与した。

結論：中等度の肝機能障害を有する治験参加者にリトレシチニブ 30 mg QD を反復経口投与したときの血漿中リトレシチニブの AUC_{tau} は，肝機能が正常な治験参加者と比較して 18.5%高く，C_{max} は同程度であった。

薬物動態の結果：中等度の肝機能障害を有する治験参加者にリトレシチニブ 30 mg QD を反復経口投与したときの T_{max} の中央値は 1 時間であったのに対し，肝機能が正常な治験参加者では 0.5 時間であった。中等度の肝機能障害を有する治験参加者では，肝機能が正常な治験参加者よりも AUC_{tau}（幾何平均値はそれぞれ 454.5 ng•h/mL および 383.6 ng•h/mL）および C_{max}（幾何平均値はそれぞれ 194.3 ng/mL および 186.9 ng/mL）がそれぞれ 18.5%および 4.0%高かった。

中等度の肝機能障害を有する治験参加者のリトレシチニブの CL/F の幾何平均値（65.96 L/h）は，肝機能が正常な治験参加者（78.20 L/h）よりも 15.7%低かった。

2.2.2.2. B7981020 試験（腎機能障害を有する治験参加者でのリトレシチニブの薬物動態）

B7981020 試験は，リトレシチニブ 50 mg QD を反復投与したときの PK，安全性および忍容性に腎機能障害が及ぼす影響を評価する第 1 相，非無作為化，非盲検，反復投与，並行コホート間比較，多施設共同試験であった。

本試験の主要目的は，反復経口投与時のリトレシチニブの PK に対する腎機能障害の影響を評価することであった。副次目的は，腎機能障害を有する治験参加者を対象に反復経口投与時のリトレシチニブの安全性および忍容性を評価することであった。

MDRD 式を用いて治験参加者の eGFR を算出し，腎機能の状態を分類した。

本試験は 2 部構成（パート 1 およびパート 2）でデザインした。

パート 1 は 2 つのコホート（コホート 1：重度の腎機能障害を有する治験参加者，コホート 2：人口統計学的特性が一致する腎機能が正常な治験参加者）で実施した。

パート 2 では軽度および中等度の腎機能障害を有する治験参加者を募集する予定であり，パート 2 に進む判定基準は，パート 1 で重度の腎機能障害群の腎機能正常群に対するリトレシチニブの AUC_{tau} の幾何平均値の比が 2.0 以上であった場合とした。

下記の理由により，コホート 1 完了後に本試験を終了した。

- COVID-19 のパンデミックが発生し，投与によるベネフィットが得られない健康治験参加者に対する免疫抑制薬への曝露を最小限に抑える必要が生じたため
- 完了した第 1 相 B7981016 試験の健康治験参加者のデータは，人口統計学的特性が類似しているため腎機能が正常な治験参加者のデータとして適切であり，コホート 2（腎機能が正常な治験参加者）の代わりにこのデータを使用することで，腎機能が正常な健康治験参加者に対して不必要な免疫抑制薬への曝露を避けるため

計 8 例の重度の腎機能障害を有する治験参加者に対し，第 9 日までリトレシチニブ 50 mg を QD 投与し，第 10 日は 10 時間絶食後にリトレシチニブ 50 mg を QD 投与した。

重度の腎機能障害を有する治験参加者の PK データを，B7981016 試験の健康治験参加者（腎機能が正常な治験参加者）から得られた PK データと ANOVA を用いて比較し，さらに POPPK モデルを用いたシミュレーションにより解析した。使用したデータおよび方法の詳細については，PMAR-EQDD-B798d-Other-1220 に示した。これらの解析に基づき，パート 1 の結果はパート 2 に進む判定基準を満たさなかったため，パート 1 コホート 1 完了後に本試験を終了した。

結論：ANOVA を用いた比較の結果，重度の腎機能障害を有する治験参加者では B7981016 試験の腎機能が正常な治験参加者と比較して，AUC_{tau} は約 55%高く，C_{max} は約 44%高かった。

B7981020 試験の重度の腎機能障害を有する治験参加者の AUC_{tau} を，POPPK モデルを用いたシミュレーションにより生成した in silico の健康治験参加者コホート 1000 セットの AUC_{tau} と比較したときの幾何平均値の比の中央値に基づくと，B7981020 試験の重度の腎機能障害を有する治験参加者の AUC_{tau} は健康治験参加者の推定値と比較して約 71%高かった。

薬物動態の結果：重度の腎機能障害を有する治験参加者では，リトレシチニブは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は 0.50 時間であった。全身曝露量（AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値）は，それぞれ 986.3 ng•h/mL および 445.6 ng/mL であった。

B7981016 試験の腎機能が正常な健康治験参加者と比較することにより，リトレシチニブの PK パラメータに対する重度の腎機能障害の影響を評価した。B7981016 試験の健康治験参加者から十分なデータが得られているため，ANOVA を用いて重度の腎機能障害を有する治験参加者の全身曝露量（試験データ）と腎機能が正常な治験参加者の全身曝露量（対照データ）を比較した。腎機能が正常な健康治験参加者（対照データ）に対する重度の腎機能障害を有する治験参加者（試験データ）の AUC_{tau} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 155.15%（122.83%, 195.98%）および 144.48%（114.24%, 182.73%）であった。AUC_{tau} の調整済み幾何平均値の比は 2.0 を上回らなかったため，軽度および中等度の腎機能障害を有する治験参加者の PK を評価する B7981020 試験のパート 2 の実施基準を満たさなかった（PMAR-EQDD-B798d-Other-1220）。

POPPK モデルを用いたシミュレーションにより生成した in silico の健康治験参加者コホート 1000 セットに対する重度の腎機能障害を有する治験参加者の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値の比の中央値（90% CI）は，それぞれ 1.71（1.52, 1.92）および 1.42（1.20, 1.70）であった（PMAR-EQDD-B798d-Other-1220）。

B7971016 試験データを用いた ANOVA による統計解析の結果および POPPK モデルを用いたシミュレーションの結果は一貫しており，いずれも重度腎機能障害群の腎機能正常群に対するリトレシチニブの AUC_{tau} の比は 2.0 未満であり，軽度および中等度の腎機能障害の影響を評価する B7981020 試験のパート 2 を実施する基準を満たさなかった。

2.2.3. 薬物間相互作用試験

2.2.3.1. 被相互作用薬としてのリトレシチニブ

2.2.3.1.1. B7981023 試験（リトレシチニブの薬物動態に対するイトラコナゾール 200 mg QD 反復投与の影響）

B7981023 試験は，健康治験参加者を対象にリトレシチニブ単回投与時の PK に対するイトラコナゾール反復投与の影響を評価する第 1 相，非盲検，固定順序，2 期試験であった。イトラコナゾールは CYP3A の強い阻害薬である。

本試験の主要目的は，健康成人治験参加者を対象にリトレシチニブ 30 mg の単回経口投与時の PK に対するイトラコナゾール 200 mg の反復経口投与の影響を評価することであった。

副次目的は，イトラコナゾール 200 mg 反復投与の併用時および非併用時に，健康成人治験参加者に対するリトレシチニブ 30 mg の単回経口投与の安全性および忍容性を評価することであった。

健康治験参加者 12 例に治験薬を投与し，全例が治験を完了した。本試験では，1 つの固定順序で 2 種類の投与を行った。

投与期 1：第 1 日にリトレシチニブ 30 mg（10 mg 錠を 3 錠）を単回経口投与した。

投与期 2：第 1～3 日にイトラコナゾール 200 mg をスポラノックス® 10 mg/mL 経口液 20 mL として 1 日 1 回投与した。第 4 日にイトラコナゾール 200 mg およびリトレシチニブ 30 mg（10 mg 錠を 3 錠）を併用投与した。

結論：リトレシチニブとイトラコナゾール 200 mg 反復投与を併用投与したときのリトレシチニブの AUC_{inf} は，リトレシチニブ 30 mg の単独単回投与時と比較して約 15%増加したが，リトレシチニブの C_{max} は同程度であった。

薬物動態の結果：リトレシチニブ単独投与時（対照投与）に対するイトラコナゾール反復投与とリトレシチニブの併用投与時（試験投与）のリトレシチニブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 115.11%（104.61%, 126.68%）および 102.52%（82.75%, 127.02%）であった。AUC_{inf} および C_{max} の 90% CI は，生物学的同等性の許容範囲（80%, 125%）を逸脱した。

2.2.3.1.2. B7981026 試験（リトレシチニブの薬物動態に対するリファンピシン 600 mg QD 反復投与の影響）

B7981026 試験は，健康治験参加者を対象にリトレシチニブの PK に対するリファンピシンの反復経口投与の影響を評価する第 1 相，非盲検，固定順序，2 期試験であった。

本試験の主要目的は，リトレシチニブ 50 mg を単回経口投与したときの PK にリファンピシン 600 mg の反復経口投与が及ぼす影響を評価することであった。リファンピシンは，複数の P450 およびトランスポーターの強い誘導薬である。

計 12 例に治験薬を投与し，10 例が治験を完了した。2 つの投与期に対して固定順序で治験参加者にリトレシチニブおよびリファンピシンを投与した。

投与期 1：第 1 日にリトレシチニブ 50 mg QD を空腹時投与した。

投与期 2：第 1～7 日の朝食前約 1 時間にリファンピシン 600 mg QD を投与した。第 8 日の朝には，リファンピシン投与後 2 時間にリトレシチニブ 50 mg QD を空腹時投与した。

結論：強い誘導薬のリファンピシンを併用投与したとき，リトレシチニブの AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ約 44%および 25%減少した。

薬物動態の結果：リファンピシン 600 mg QD の反復経口投与と併用してリトレシチニブ 50 mg QD を投与した場合，リトレシチニブの血漿中濃度の中央値はリトレシチニブを単独投与したときよりも低下した。リファンピシンと併用したときのリトレシチニブの $t_{½}$ の平均値（0.9344 時間）は，リトレシチニブを単独投与したとき（1.204 時間）よりも短縮した。

リトレシチニブとリファンピシンを併用投与したとき（試験投与），と，リトレシチニブを単独投与したとき（対照投与）のリトレシチニブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比

（90% CI）は，それぞれ 55.76%（51.94%, 59.87%）および 75.07%（63.25%, 89.10%）であった。

2.2.3.2. 相互作用薬としてのリトレシチニブ

2.2.3.2.1. B7981017 試験（ミダゾラムおよびエファビレンツの薬物動態に対するリトレシチニブ 200 mg QD 反復投与の影響）

B7981017 試験は，健康治験参加者を対象にリトレシチニブの反復投与がミダゾラムおよびエファビレンツの単回投与時の PK に及ぼす影響を評価する第 1 相，無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー試験であった。

本試験の主要目的は，健康治験参加者を対象に，リトレシチニブ 200 mg QD の反復投与がミダゾラム 2 mg およびエファビレンツ 50 mg の単回経口投与時の PK に及ぼす影響を評価することであった。ミダゾラムは DDI を受けやすい CYP3A の高感度なプローブ基質（指標薬）であり，エファビレンツは CYP2B6 の基質である。

本試験の副次目的は，ミダゾラムおよびエファビレンツ単回投与およびリトレシチニブ反復投与を併用投与したときの安全性および忍容性を評価することであった。

健康治験参加者 12 例を本試験に組み入れた。

各投与順序は単一の固定順序で 2 期から構成された。

投与順序 1

投与期 1：第 1 日にミダゾラムおよびエファビレンツを投与した。

投与期 2：第 1～11 日にリトレシチニブを投与し，第 10 日にミダゾラムおよびエファビレンツを投与した。

投与順序 2

投与期 1：第 1～11 日にリトレシチニブを投与し，第 10 日にミダゾラムおよびエファビレンツを投与した。

投与期 2：第 1 日にミダゾラムおよびエファビレンツを投与した。

結論：リトレシチニブ反復投与との併用投与によって，ミダゾラムの AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ 2.7 倍および 1.8 倍に増加した。したがって，リトレシチニブは CYP3A の中程度の阻害薬と考えられる。

リトレシチニブの反復投与との併用時と非併用時でエファビレンツの AUC_{72} および C_{max} は同程度であった。したがって，リトレシチニブは CYP2B6 の基質となる薬剤の代謝を阻害も誘導もしない。

薬物動態の結果：ミダゾラムおよびエファビレンツを単回投与したときのミダゾラムの AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値は，リトレシチニブ反復投与の併用時では，非併用時と比較してそれ

ぞれ 2.7 倍および 1.8 倍高かった。ミダゾラムおよびエファビレンツの単独単回投与時（対照投与）に対するリトレシチニブ反復投与の併用時（試験投与）のミダゾラムの調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，AUC_{inf} で 269.41%（216.08%，335.90%），C_{max} で 180.76%（148.10%, 220.63%）であった。90% CI は生物学的同等性の許容範囲（80%～125%）の上限から逸脱した。

ミダゾラムおよびエファビレンツを単回投与したときのエファビレンツの AUC_{72} および C_{max} の幾何平均値は，リトレシチニブ反復投与の併用時と非併用時で同程度であった。ミダゾラムとエファビレンツの単独単回投与時（対照投与）に対するリトレシチニブ反復投与の併用時（試験投与）のエファビレンツの調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，AUC_{72} が 99.69%（95.24%, 104.36%），C_{max} が 88.21%（77.05%, 101.00%）であった。AUC_{72} の 90% CI は生物学的同等性の許容範囲内（80%～125%）であった。

2.2.3.2.2. B7981054 試験（カフェインの薬物動態に対するリトレシチニブ 200 mg QD 反復投与の影響）

B7981054 試験は，健康治験参加者を対象にカフェイン単回経口投与時の PK に及ぼすリトレシチニブ反復投与の影響を評価する第 1 相，2 期，固定順序，反復投与，無作為化，非盲検試験であった。

本試験の主要目的は，健康治験参加者を対象に，カフェイン 100 mg を単回経口投与したときの PK（AUC_{inf}）に対するリトレシチニブ 200 mg QD の反復投与の影響を評価することであった。副次目的は，カフェインの単回投与と併用したときのリトレシチニブの安全性および忍容性を評価することであった。

探索的目的は，リトレシチニブ反復投与後の定常状態時のリトレシチニブおよびその代謝物であるシステイン抱合体 M2（PF-07034562）の PK を評価することであった。

健康治験参加者 12 例を本試験に組み入れた。各投与順序は単一の固定順序で 2 期から構成された。

投与順序

投与期 1：第 1 日にカフェイン 100 mg を空腹時投与した。

投与期 2：第 1～7 日にリトレシチニブ 200 mg QD を投与した。第 8 日はリトレシチニブ 200 mg QD とカフェイン 100 mg（単回）を空腹時に併用投与した。第 9 日はリトレシチニブ 200 mg QD を投与した。

結論：定常状態時のリトレシチニブ（200 mg QD）とカフェイン 100 mg を併用投与したとき，カフェインの AUC_{inf} および C_{max} は，カフェイン単独投与時と比較してそれぞれ約 2.7 倍および 1.1 倍に増加した。

薬物動態の結果：リトレシチニブ（200 mg QD）の反復投与と併用してカフェイン（100 mg）を投与したときの血漿中カフェイン濃度の中央値は，カフェインを単独投与したときよりも高かった。リトレシチニブ併用の有無にかかわらず，カフェインの T_{max} の中央値（約 1.0 時間）

は同程度であった。カフェインの $t_{½}$の平均値は，カフェインを単独投与したときは 5.193 時間であり，定常状態のリトレシチニブ濃度下でカフェインを併用投与したときは 12.00 時間であった。カフェインの経口クリアランスは，リトレシチニブ濃度が定常状態下でカフェインを併用投与したとき（2.407 L/h）では，カフェインを単独投与したとき（6.385 L/h）よりも低かった。

カフェインを単独投与したとき（対照投与）に対する定常状態のリトレシチニブ濃度下でカフェインを併用投与したとき（試験投与）のカフェインの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 265.14%（234.12%, 300.26%）および 109.74%（103.90%, 115.91%）であった。リトレシチニブと併用したときのカフェインの AUC_{inf} 調整済み幾何平均値は，カフェインの単独投与時よりも約 2.7 倍に増加したが，C_{max} は同程度（約 1.1 倍）であった。

リトレシチニブの薬物動態

リトレシチニブ（200 mg QD）の反復投与とカフェイン（100 mg）の単回投与を併用したとき，リトレシチニブは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は 1 時間であった。C_{max} 到達後，血漿中リトレシチニブ濃度は単相性の低下を示し，$t_{½}$の平均値は 2.147 時間であった。第 6，7，8 および 9 日の投与前のリトレシチニブ濃度は同程度であり，カフェイン単回投与時には定常状態に達していることが示された。リトレシチニブの PK パラメータを Table 9 に示す。

PF-07034562（代謝物：システイン抱合体 M2）の薬物動態

リトレシチニブ（200 mg QD）の反復投与とカフェイン（100 mg）の単回投与を併用したとき，PF-07034562（代謝物）の T_{max} の中央値は 2 時間であった。第 6，7，8 および 9 日の投与前の PF-07034562（代謝物）濃度は同程度であり，カフェイン単回投与時には定常状態に達していることが示された。

PF-07034562 の PK パラメータを Table 9 に示す。

Table 9. Descriptive Summary of Plasma Ritlecitinib and PF-07034562 PK Parameters

Parameter (Unit)	Ritlecitinib (N=12)	PF-07034562 (N=12)
N1	12	12
AUC_{tau} (ng•h/mL)	3827 (23)	3091 (30)
C_{av} (ng/mL)	159.5 (23)	128.8 (30)
C_{max} (ng/mL)	1567 (29)	602.7 (25)
$t_{½}$ (h)	2.147 ± 0.4205	ND
T_{max} (h)	1.00 (0.500 - 1.50)	2.00 (1.50 - 3.00)

Source: CSR B7981054, Table 14.4.5.1.2 and Table 14.4.5.1.3.
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics.
a. Geometric Mean (Geometric %CV) for all except: Median (Range) for T_{max} and arithmetic mean ± SD for $t_{½}$.

2.2.3.2.3. B7981069 試験（トルブタミドの薬物動態に対するリトレシチニブ 200 mg QD 反復投与の影響）

B7981069 試験は，健康治験参加者を対象にトルブタミドの薬物動態に対するリトレシチニブの影響を検討する第 1 相，非盲検，2 期，単一固定順序，反復投与試験であった。

本試験の主要目的は，健康治験参加者を対象にトルブタミドを単回経口投与したときの PK に対するリトレシチニブ反復投与の影響を評価することであった。副次目的は，トルブタミドの単回投与と併用したときのリトレシチニブの安全性および忍容性を評価することであった。合計 12 例の健康治験参加者を本試験に組み入れた。

投与順序

投与期 1：第 1 日にトルブタミド 500 mg を単回投与した。

投与期 2：第 1 日から第 9 日までリトレシチニブ 200 mg QD を投与した。第 10 日にリトレシチニブ 200 mg QD およびトルブタミド 500 mg（単回投与）を投与した。

結論：トルブタミドの AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の 90%CI はすべて 80%～125%の範囲内であり，トルブタミドの AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} はリトレシチニブの反復投与による影響を受けなかった。

薬物動態の結果：血漿中トルブタミド濃度（中央値）および PK パラメータ（AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値）は，リトレシチニブ併用の有無にかかわらず同程度であった。トルブタミドの T_{max} の中央値は，リトレシチニブ併用時は 4.53 時間，非併用時は 5.00 時間であった。トルブタミドの $t_{½}$ 値は，リトレシチニブ併用の有無にかかわらずほぼ同程度であった。トルブタミドの AUC_{inf} および C_{max} のばらつきは小さく，リトレシチニブ非併用時の幾何 CV%はそれぞれ 20%および 15%であったのに対し，リトレシチニブ併用時ではそれぞれ 30%および 17%であった。

トルブタミド単独投与時に対するリトレシチニブ併用時のトルブタミドの AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 99.05%（92.01%, 106.62%），98.26%（92.77%, 104.08%）および 103.01%（96.66%, 109.77%）であった。

2.2.3.2.4. B7981018 試験（経口避妊薬の薬物動態に対するリトレシチニブ 200 mg QD 反復投与の影響）

B7981018 試験は，健康女性治験参加者を対象にリトレシチニブの反復投与が経口避妊薬（OC）単回投与時の PK に及ぼす影響を評価する第 1 相，無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー試験であった。

本試験の主要目的は，健康女性治験参加者を対象に混合型 OC の単回投与時の PK（AUC_{inf}）に対するリトレシチニブ 200 mg QD の反復経口投与の影響を評価することであった。副次目的は，健康女性治験参加者を対象に混合型 OC の単回投与併用時のリトレシチニブの安全性を評価することであった。

健康女性治験参加者 12 例（各投与順序に 6 例）を本試験に組み入れた。各投与順序は単一の固定順序で 2 期から構成された。OC としてエチニルエストラジオール（EE）30 µg およびレボノルゲストレル（LN）150 µg 配合錠（Portia）を投与した。

投与順序 1

投与期 1：第 1 日に Portia（EE および LN）を空腹時投与した。

投与期 2：第 1～11 日にリトレシチニブ 200 mg QD を投与した。第 10 日に Portia（EE および LN）を空腹時投与した。

投与順序 2

投与期 1：第 1～11 日にリトレシチニブ 200 mg QD を投与した。第 10 日に Portia（EE および LN）を空腹時投与した。

投与期 2：第 1 日に Portia（EE および LN）を空腹時投与した。

結論：リトレシチニブ 200 mg QD 反復投与と併用したときの EE の AUC_{inf} および C_{max} は，OC 単独投与時と比較してそれぞれ約 18%および 12%減少した。

LN の AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比の 90% CI はいずれも 80%～125%の範囲内であり，LN の PK はリトレシチニブ反復投与の影響を受けなかった。

薬物動態の結果：OC 単回投与とリトレシチニブ反復投与を併用したときの血漿中 EE 濃度の中央値は，OC を単独投与したときよりも低かった。EE の T_{max} の中央値は，EE 単独投与時では 1.5 時間であったのに対し，リトレシチニブ反復投与との併用時では 2 時間であった。EE の $t_{½}$ の平均値は，OC 単独投与時では 18.95 時間，リトレシチニブ反復投与との併用時では 17.60 時間であった。OC 単独投与時に対するリトレシチニブ反復投与との併用時の EE の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 82.05%（75.80%, 88.82%）および 88.05%（77.67%, 99.81%）であった。

LN の曝露量は，リトレシチニブ反復投与との併用時と OC 単独投与時で同程度であった。LN の T_{max} の中央値は，OC 単独投与時では 1 時間であったのに対し，リトレシチニブ反復投与との併用時では 2 時間であった。OC 単独投与時に対するリトレシチニブ反復投与との併用時の LN の AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 112.73%（104.16%, 122.01%）および 103.07%（97.31%, 109.18%）であった。

2.2.3.2.5. B7981035 試験（経口避妊薬の薬物動態に対するリトレシチニブ 50 mg QD 反復投与の影響）

B7981035 試験は，健康女性治験参加者を対象にリトレシチニブの反復投与が OC 単回投与時の PK に影響を及ぼさないことを示すための第 1 相，無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー試験であった。

本試験の主要目的は，健康女性治験参加者を対象に，混合型 OC の単回投与時の PK（AUC_{inf}）に対してリトレシチニブ 50 mg QD 反復経口投与が影響を及ぼさないことを明らかにすることであった。その他の目的は，健康女性治験参加者を対象に混合型 OC 単回投与とリトレシチニブ反復投与の併用時のリトレシチニブの安全性を評価することおよび健康女性治験参加者を対象に混合型 OC 単回投与時の PK を評価することであった。健康女性治験参加者約 28 例（各投与順序に 14 例）を本試験に組み入れた。

各投与シークエンスは単一の固定順序で 2 期から構成された。OC として EE 30 µg および LN 150 µg 配合錠（Portia）を投与した。

投与順序 1

投与期 1：第 1 日に Portia（EE および LN）を空腹時投与した。

投与期 2：第 1～11 日にリトレシチニブ 50 mg QD を投与した。第 10 日に Portia（EE および LN）を空腹時投与した。

投与順序 2

投与期 1：第 1～11 日にリトレシチニブ 50 mg QD を投与した。第 10 日に Portia（EE および LN）を空腹時投与した。

投与期 2：第 1 日に Portia（EE および LN）を空腹時投与した。

結論：EE の AUC_{inf} および LN の AUC_{last} の評価結果から，リトレシチニブ 50 mg QD の反復投与は OC 単回投与後の EE および LN の PK に大きな影響を及ぼさないことが示された。

薬物動態の結果：リトレシチニブ 50 mg の反復投与と OC を併用投与したときの血漿中 EE 濃度－時間プロファイルの中央値は OC 単独単回投与時とほぼ一致していた。EE の T_{max} の中央値は，いずれの投与でも 1.5 時間であった。EE の $t_{½}$ の平均値は，OC 単独単回投与時が 18.41 時間，OC 単回投与とリトレシチニブ反復投与の併用時が 19.52 時間であった。リトレシチニブとの併用の有無にかかわらず，OC を投与したときの EE の AUC_{inf} および C_{max} の個体間変動は中程度であり，幾何%CV は OC 単独投与時でそれぞれ 32%および 31%，リトレシチニブとの併用時でそれぞれ 25%および 40%であった。

リトレシチニブ反復投与と OC を併用したとき，血漿中 LN 濃度の中央値は OC 単独単回投与時よりもわずかに低かった。LN の T_{max} の中央値はいずれの投与も 1.5 時間であった。OC 単独単回投与時の $t_{½}$ の平均値は 37.68 時間であった。AUC_{inf} は，OC を単独単回投与した 14 例および OC をリトレシチニブ反復投与と併用した 5 例についてのみ推定した。LN の AUC_{last} および C_{max} の個体間変動は中等度であり，幾何%CV は OC 単独投与時ではそれぞれ 51%および 35%，リトレシチニブとの併用時ではそれぞれ 57%および 49%であった。

OC 単独投与に対する OC 単回投与とリトレシチニブ 50 mg QD 反復投与との併用時の，EE の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 98.23%（90.63%, 106.45%）および 92.26%（84.02%, 101.30%）であり，LN の AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 87.88%（82.72%, 93.35%）および 80.09%（73.10%, 87.75%）であった。

2.2.3.2.6. B7981024 試験（ロスバスタチンの薬物動態に対するリトレシチニブ 200 mg QD 反復投与の影響）

B7981024 試験は，健康治験参加者を対象にリトレシチニブがロスバスタチンの PK に及ぼす影響を評価する第 1 相，2 期，固定順序，反復投与，非盲検試験であった。

本試験の主要目的は，健康治験参加者を対象に，ロスバスタチンを単回経口投与したときの PK および CL_r にリトレシチニブ反復投与が及ぼす影響を評価することであった。ロスバスタチンは DDI を受けやすい BCRP および OAT3 の基質である。

副次目的は，ロスバスタチンを単独で単回経口投与したときまたはリトレシチニブ反復投与と併用したときの血漿中 PK をさらに検討することおよび安全性および忍容性を評価することであった。

健康成人治験参加者 12 例に対し，2 期固定順序でリトレシチニブおよびロスバスタチンを投与した。

投与期 1：第 1 日のみロスバスタチン 10 mg 錠を空腹時投与した（第 1～4 日）。

投与期 2：第 1～7 日ならびに第 9 および 10 日にリトレシチニブ 200 mg QD を経口投与した。第 8 日にリトレシチニブ 200 mg QD およびロスバスタチン 10 mg 錠を空腹時経口投与した。

結論：リトレシチニブとの併用投与により，ロスバスタチンの血漿中曝露量（AUC および C_{max}）はそれぞれ約 13%および 27%減少した。

リトレシチニブが臨床的に意味のある BCRP または OAT3 の阻害を引き起こす可能性は低いと考えられる。

薬物動態の結果：ロスバスタチン単独投与時と比較して，リトレシチニブ反復経口投与を併用したときのロスバスタチンの血漿中曝露量（AUC_{inf} および C_{max}）は，それぞれ約 13%および 27%減少した。

ロスバスタチンの CL_r は，リトレシチニブ反復経口投与との併用の有無にかかわらず同様であり，ロスバスタチン単独投与時では 13.06 L/h（幾何 CV%：21%），リトレシチニブ反復経口投与との併用時では 13.78 L/h（幾何 CV%：13%）であった。

ロスバスタチン単独投与時（対照投与）に対するロスバスタチン単回投与とリトレシチニブ反復投与との併用時（試験投与）のロスバスタチンの AUC_{inf}，C_{max} および CL_r の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 86.86%（74.91%, 100.71%），72.58%（63.25%, 83.30%）および 105.52%（98.52%, 113.02%）であった。

内在性バイオマーカーの結果：CP-1（OATP1B1/OATP1B3 のバイオマーカー）の AUC_{24} および C_{max} を評価したところ，リトレシチニブを投与しない場合と比較して，リトレシチニブ反復投与時に臨床的に意味のある差は認められなかった。リトレシチニブ非投与時に対するリトレシチニブ反復投与時の CP-1 の AUC_{24} および C_{max} の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 97.91%（92.24%, 103.94%）および 98.06%（93.13%, 103.26%）であった（B7981024 試験総括報告書，Table 14.4.5.3.3）。

NMN（OCT2/MATE1/MATE2K のバイオマーカー）の CL_r を評価したところ，リトレシチニブ非投与時と比較して，リトレシチニブ反復投与時に臨床的に意味のある差は認められなかった。リトレシチニブ非投与時に対するリトレシチニブ反復投与時の CL_r の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 109.13%（99.45%, 119.76%）であった（B7981024 試験総括報告書，Table 14.4.5.3.5）。

PDA（OAT1/3 のバイオマーカー）の AUC_{24} および C_{max} を評価したところ，リトレシチニブ非投与時と比較して，リトレシチニブ反復投与時に臨床的に意味のある差は認められなかった。リトレシチニブ非投与時に対するリトレシチニブ反復投与時の PDA の AUC_{24} および C_{max} の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 103.16%（87.65%, 121.42%）および 102.76%（87.58%, 120.58%）であった（B7981024 試験総括報告書，Table 14.4.5.3.6）。

2.2.3.2.7. B7981025 試験（スマトリプタンの薬物動態に対するリトレシチニブ 400 mg の単回投与の影響）

B7981025 試験は，健康治験参加者を対象にリトレシチニブがスマトリプタン単回投与時の PK に及ぼす影響を評価する第 1 相，固定順序，非盲検試験であった。

本試験の主要目的は，健康治験参加者を対象に，スマトリプタン経口投与時の PK を指標として，リトレシチニブが OCT1 活性に及ぼす影響を評価することであった。スマトリプタンは DDI を受けやすい OCT1 基質である。

副次目的は，リトレシチニブと併用投与したときのスマトリプタンの安全性および忍容性を評価することであった。

計 10 例を本試験に組み入れ，全例が休薬期間を設けない連続する 3 つの投与期でリトレシチニブおよびスマトリプタンの投与を完了した。

投与期 1：第 1 日の朝にスマトリプタン 25 mg を単回空腹時投与した。

投与期 2：第 1 日の朝にリトレシチニブ 400 mg およびスマトリプタン 25 mg を単回空腹時投与した（以降「併用投与」と呼ぶ）。

投与期 3：第 1 日の夜にリトレシチニブ 400 mg を単回投与した。8～10 時間以上絶食後［前夜のリトレシチニブ投与後約 8（± 1）時間］，第 2 日の朝にスマトリプタン 25 mg を単回投与した（以降「時間差投与」と呼ぶ）。

結論：スマトリプタンの単独投与時と比較して，リトレシチニブとの併用投与によってスマトリプタンの C_{max} は約 13%減少したが，リトレシチニブの時間差投与によってスマトリプタンの C_{max} は約 50%増加した。

スマトリプタンの単独投与時と比較して，リトレシチニブとの併用投与および時間差投与によって，スマトリプタンの AUC_{inf} はそれぞれ約 30%および約 50%増加した。

試験結果から，リトレシチニブは OCT1 を阻害して DDI を受けやすい OCT1 基質の曝露量を増加させる可能性が確認された。

薬物動態の結果：スマトリプタン 25 mg とリトレシチニブ 400 mg を単回併用投与したとき，スマトリプタン 25 mg 単独単回投与時と比較して，スマトリプタンの AUC_{inf} は約 30%増加し，C_{max} は約 13%減少した。スマトリプタン単独投与時（対照投与）に対するリトレシチニブ単回併用投与時（試験投与）のスマトリプタンの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 129.72%（116.84%, 144.02%）および 86.87%（73.13%, 103.19%）であった。

リトレシチニブ 400 mg 単回経口投与の 8 時間後にスマトリプタン 25 mg を投与したとき，スマトリプタン 25 mg 単独単回投与時と比較して，スマトリプタンの AUC_{inf} および C_{max} はいずれも約 50%増加した。スマトリプタン単独投与時（対照投与）に対する，リトレシチニブ単回時間差投与時（試験投与）のスマトリプタンの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 149.63%（134.77%, 166.12%）および 149.63%（125.96%, 177.75%）であった。

内在性バイオマーカーの結果：NMN（OCT2/MATE1/MATE2K のバイオマーカー）の CL_r を評価したところ，リトレシチニブ単回投与の非併用時と比較して併用時にわずかな増加が認められたが，臨床的に意味のある変化とはみなされなかった。リトレシチニブの投与から 24 時間にわたって CL_r を評価したところ，リトレシチニブ単回投与の非併用時に対する併用投与時の CL_r の幾何平均値の比（90% CI）は，127.36%（111.01%, 146.12%）であった。

IBC（OCT1 のバイオマーカー）の AUC_{24} および C_{max} を評価したところ，リトレシチニブの非併用時と比較してリトレシチニブ 400 mg 単回投与の併用時にわずかな減少が認められた。リトレシチニブ単回投与の非併用時に対する併用投与時の IBC の AUC_{24} および C_{max} の幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 85.58%（78.87%, 92.86%）および 92.59%（83.54%, 102.62%）であった（B7981025 試験総括報告書，Table 14.4.5.3.12）。

チアミン（OCT1 のバイオマーカー）の AUC_{24} および C_{max} を評価したところ，リトレシチニブの非併用時と比較してリトレシチニブ 400 mg 単回投与の併用時にわずかな減少が認められた。リトレシチニブ単回投与の非併用時に対する併用投与時のチアミンの AUC_{24} および C_{max} の幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 88.30%（79.39%, 98.22%）および 87.56%（72.83%, 105.26%）であった（B7981025 試験総括報告書，Table 14.4.5.3.14）。

2.2.3.2.8. その他の試験

2.2.3.2.8.1. B7921028 試験（健康成人治験参加者を対象とした PF-06650833 とリトレシチニブの薬物相互作用）

B7921028 試験は，健康成人治験参加者を対象に PF-06650833 とリトレシチニブの定常状態時の DDI を評価する第 1 相，非盲検，固定順序試験であった。PF-06650833 は関節リウマチの治療薬として現在開発中の治験薬であり，CYP3A 基質である。本試験結果からリトレシチニブが CYP3A 阻害薬と分類されることが確認された。

試験結果に関しては B7921028 試験総括報告書を参照のこと。

2.3. 円形脱毛症患者を対象とした有効性および安全性試験

2.3.1. B7931005 試験

B7931005 試験は，AA 患者を対象にリトレシチニブおよび brepocitinib（PF-06700841，別の治験薬）を評価する前期第 2 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験であった。

試験デザインの詳細については，B7931005 試験総括報告書に示した。

B7931005 試験の結果およびデータの評価の詳細な要約は M2.7.3 に示した。B7981015 試験および B7981032 試験結果を用い，経時的曝露-反応解析に基づいたデータの評価については 3.4.1 項に示した。

2.3.2. B7981015 試験

B7981015 試験（検証試験）は，AA に起因する頭部の脱毛面積が 50%以上の成人および 12 歳以上の青少年を対象にリトレシチニブを評価する後期第 2 相／第 3 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量設定試験であった。

試験デザインの詳細については，B7981015 試験総括報告書に示した。

B7981015 試験の結果およびデータの評価の詳細な要約は M2.7.3 に示した。経時的曝露-反応解析に基づいたデータの評価については 3.4.1 項に示した。

2.3.3. B7981032 試験

進行中の B7981032 試験は，成人および 12 歳以上の青少年 AA 患者を対象にリトレシチニブの安全性および有効性を評価することを目的とした第 3 相，非盲検，多施設共同，長期試験である。

試験デザインの詳細については，B7981032 試験総括報告書に示した。

B7981032 試験の結果およびデータの評価の詳細な要約は M2.7.3 に示した。B7981005 試験および B7981015 試験結果を用い，経時的曝露-反応解析に基づいたデータの評価については，3.4.1 項に示した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 吸収，分布，代謝および排泄

本項では，ヒトを対象とした臨床試験および関連する in vitro 試験で評価したリトレシチニブの ADME 特性を要約した。

3.1.1. 吸収

リトレシチニブ 5～200 mg を単回経口投与したときリトレシチニブは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は 0.75 時間以下であった。200 mg を超える用量では，単回投与後の吸収にわずかに時間を要した。リトレシチニブを反復経口投与したとき，リトレシチニブは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は 50 mg QD，200 mg BID および 400 mg QD 投与で 1 時間以下であった。

リトレシチニブを食後に投与するとリトレシチニブの C_{max} が約 32%低下し，T_{max} の中央値は 3 時間となったが，AUC の増加はわずか約 10%であった。食後投与で認められるトレシチニブの吸収速度の低下は，胃通過時間が遅くなることによると考えられる。全体として，食事はリトレシチニブの吸収率に臨床的に意味のある影響を及ぼさない。安全性および有効性を評価した臨床試験では，食事の有無に関係なくリトレシチニブを投与した。

リトレシチニブの pKa は 4.85 であり，1.2～6.8 の生理的 pH 範囲で高い溶解性を示す。投与量 200 mg から算出したリトレシチニブの dose number［投与量を容量（250 mL）および本剤の溶解

度で割った値］は，生理的 pH 範囲全体で 0.25 を超えなかった（M2.7.1, Table 2）。リトレシチニブの溶解性が制酸剤により低下する可能性は低く，リトレシチニブのバイオアベイラビリティに影響を及ぼす pH 依存性の DDI の可能性は低いと考えられた。

リトレシチニブの推定 f_a は約 89%と消化管からの吸収性は良好で，放射性同位元素標識 ADME 試験で評価した単回投与時の F は約 64%であった。

生理的 pH 範囲で溶解性が高く，F が約 64%であることから，リトレシチニブは BCS クラス III に分類される。

In vitro 試験でリトレシチニブは高い見かけの受動透過性を示し，P-gp および BCRP トランスポーターの基質となることが示された。しかし，リトレシチニブの f_a は高く（約 89%），C_{max} と AUC はいずれも用量比例的に増加することから，P-gp および BCRP がリトレシチニブの吸収に意味のある影響を及ぼすとは考えられない。また，DDI による P-gp および BCRP の阻害がリトレシチニブの吸収に有意な影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

3.1.2. 分布

静脈内投与後のリトレシチニブの定常状態時の分布容積（V_{ss}）は約 74 L と推定され，組織への広範な分布が示された。

ヒト血漿中の血漿タンパク結合率は 14%であり（Table 4），種差がみられた。リトレシチニブは主に HSA に結合する。血液／血漿中濃度比は 1.62 と推定された。

[^{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速やかで広範な分布が示され，ぶどう膜，腎臓，血液および肺で高い放射能濃度が認められた。ラットおよびイヌのいずれにおいても，脳への分布はわずかであった。

3.1.3. 代謝

In vitro および in vivo の非臨床試験および臨床試験から，リトレシチニブは複数の CYP および GST により広範に代謝されることが示された。

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 代謝物プロファイリングでは，主な代謝経路は CYP を介した酸化およびグルタチオンに関連した抱合であることが示された。グルタチオン，N-アセチルシステイン，システイン-グリシンおよびシステインとの抱合体が認められ，一水酸化体が数種みられた。リトレシチニブとグルタチオンをリン酸緩衝液中でインキュベーションしたときにもグルタチオン付加体が形成されたことから，非酵素的反応も寄与することが示された。ヒト特有の代謝物は認められなかった。リトレシチニブの代謝に関連した非臨床評価の詳細を M2.6.4.5 に示した。

[^{14}C]リトレシチニブの単回投与マスバランス試験の血漿中代謝物プロファイリング（Study PF-06651600_[redacted]_085448）で，最も多く認められた薬物関連物質は未変化体であり（総薬物関連物質の約 30%），主要代謝物の M2（システイン抱合体）は約 17%であった。ヒト血漿中に認められたその他の代謝物は微量（<10%）であった。ヒトで認められたすべての代謝物の特性を以下に示した。

1. P450 を介した酸化およびグルタチオンに関連した抱合に由来する。
2. リトレシチニブより極性が高い。
3. 主に尿中へ排泄される。
4. 薬理活性を示さない。

血中および排泄物中代謝物の推定代謝経路については M2.6.4, Figure 3 および Figure 1 に示した。

3.1.4. 排泄

ラットおよびイヌにリトレシチニブを静脈内投与したとき，尿中および胆汁中への未変化体の排泄は 3%以下であった。マウス，ラットおよびイヌに経口投与したとき，リトレシチニブは主に代謝物として尿中および胆汁中に排泄された。授乳ラットを用いて実施した試験から，リトレシチニブは乳汁中に排泄される。リトレシチニブの濃度は血漿中よりも乳汁中の方が高く，乳汁中の消失プロファイルは血漿中と同様であった。リトレシチニブの排泄に関連した非臨床評価の詳細を M2.6.4.6 に示した。

ヒトに[^{14}C]リトレシチニブを 200 mg 経口投与したとき，放射能の総回収率は 86%であり，尿中から 66%，糞便中から 20%が回収された。血漿中の主な薬物関連物質は未変化体であり，蓄尿中では M2 を含む代謝物が主であった。糞便中に確認されたすべての薬物関連分子はそれぞれ 1%未満であったことから，胆汁／糞便中排泄はリトレシチニブまたはその代謝物の主な排泄経路でないことが示された。[^{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，酸化代謝物および抱合体としての尿中排泄であった。

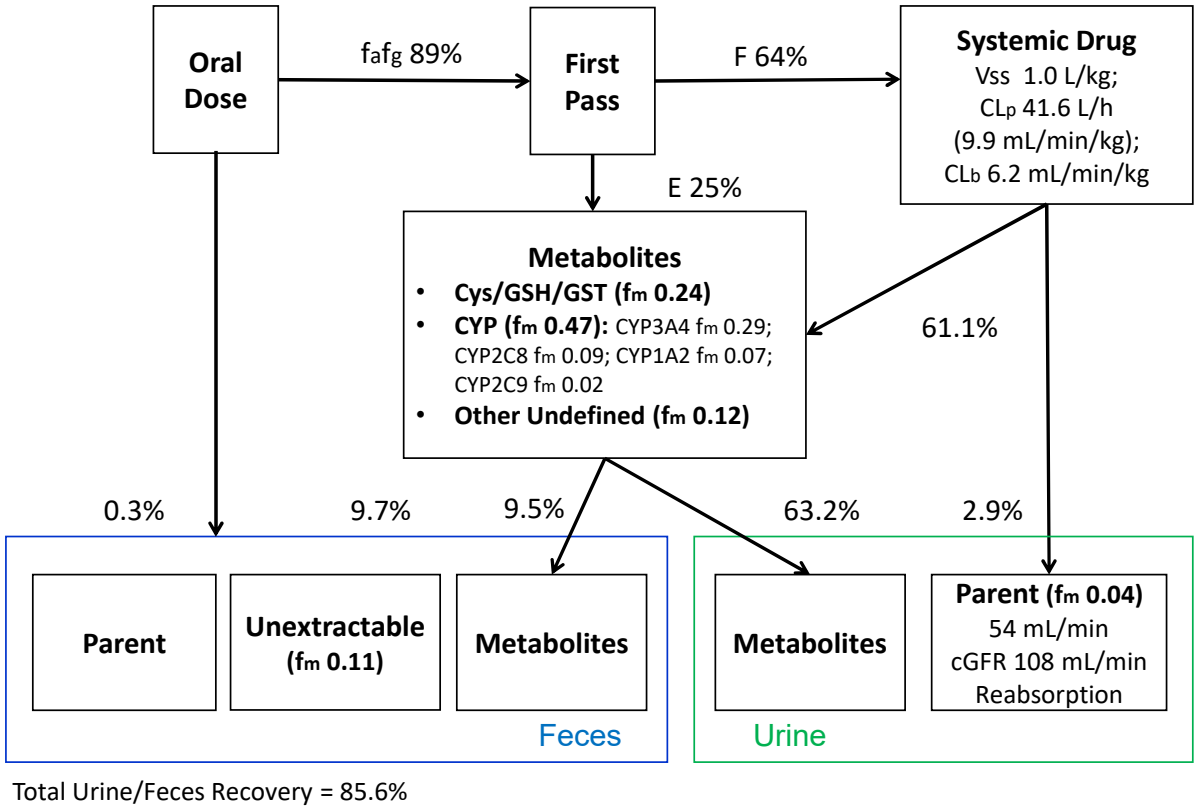
リトレシチニブの受動的腎濾過 CL の算出値は 6450 mL/h または 108 mL/min（fu × 糸球体濾過速度 ＝0.86 × 7500 mL/h）であり，再吸収の関与が示された。不活性代謝物 M2 の CL_r は，その受動的腎濾過 CL の算出値よりわずかに低く，再吸収の関与が示された（M2.6.4.6.4.1）。

3.1.5. リトレシチニブのヒトにおける体内動態の要約

経口投与時のヒトにおけるリトレシチニブの体内動態の要約を Figure 1 に示した。

放射性同位元素標識を用いた ADME 試験で推定された F は約 64%であり，推定 f_a は約 89%であった。排泄物中から回収されたリトレシチニブ関連放射能の合計は約 86%であった。V_{ss} が約 74 L であることから，リトレシチニブは組織中に広く分布する。リトレシチニブの全身クリアランスは約 44 L/h と推定され，リトレシチニブは主に複数の P450 および GST を介した代謝によって消失する。In vitro での評価では，リトレシチニブの消失における CYP3A の寄与は約 29%と推定されたが，イトラコナゾールを用いた臨床薬物相互作用試験では，CYP3A の寄与率は約 15%であることが示された。リトレシチニブの CL_r は全身クリアランスの約 4%である。主要代謝物 M2 を含め，リトレシチニブの代謝物の大部分は尿中から回収され，糞便中からの回収はわずかであった。

Figure 1. Composite Mass Balance and Elimination Model of Ritlecitinib



Note – The ADME of ritlecitinib was characterized following a single dose and represents the most sensitive assessment of potential metabolites. The clearance of ritlecitinib is slightly reduced after multiple doses and no new metabolites are expected to be formed.

3.1.6. 薬物動態特性

単回投与後のリトレシチニブの薬物動態

液剤を用量漸増単回投与したとき，リトレシチニブは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は 200 mg 未満の用量では 1 時間未満であり，200 mg を超える用量では延長し 1.0～1.5 時間であった。

単回投与時のリトレシチニブの吸収が速やかであるという特性は，リトレシチニブの錠剤またはカプセル剤を投与した試験でも同様であった。

C_{max} に到達後，リトレシチニブの血漿中濃度は 200 mg 未満の用量ではほぼ単相性の消失を示し，より高い用量では二相性の消失を示した。

200 mg 未満の用量では，$t_{½}$は 2 時間未満と推定された。高用量の 400 mg および 800 mg では，$t_{½}$はそれぞれ 2.2 時間および 2.5 時間であった。

リトレシチニブの AUC_{inf} は用量にほぼ比例して増加し，200 mg を超える用量では用量比例性をわずかに上回った。C_{max} は用量に比例して上昇する傾向が認められた。

用量漸増単回投与時のリトレシチニブの薬物動態は，B7981001 試験で，5，20，50，100，200，400 および 800 mg の用量で評価した。また，Appendix 1 および Appendix 2 に示すように，B7981003，B7981011，B7981022，B7981023，B7981026 および B7981029 試験でも単回投与後のリトレシチニブの PK を評価した。上記の試験はすべて健康治験参加者を対象に実施した。

反復投与後のリトレシチニブの薬物動態

健康治験参加者を対象に反復投与したとき，リトレシチニブは速やかに吸収され，T_{max} は 1 時間以内であった。C_{max} に到達後，リトレシチニブの濃度は低用量では単相性の消失を，高用量では二相性の消失を示し，$t_{½}$の平均値は 1.3～2.3 時間であった。

AUC_{tau} および C_{max} はいずれも，1 日投与量 50～400 mg の用量範囲で用量にほぼ比例して増加した。

単回投与時に推定された $t_{½}$からある程度の累積が予想されたが，AUC_{tau} の R_{ac} の幾何平均値は QD 投与で 1.0～1.8，BID 投与で 1.7 であった。C_{max} についても 1 を超える同程度の $R_{ac,Cmax}$ が認められた。R_{ac} は 1 を超え，単回投与時の $t_{½}$は 2 時間未満と推定されることから，反復投与時にリトレシチニブの CL が変化し，単回投与時と比べて低下する特性が示された。この反復投与時の CL の変化の機序は不明であるが，この CL の変化により，投与後約 4 日で到達する定常状態時の濃度には臨床的に意味のある上昇は認められなかった。

AA 患者を対象にリトレシチニブを反復投与したときの第 4 週（200 mg QD 投与の 4 週後）および第 24 週（50 mg QD 投与の 20 週後）の NCA による PK パラメータ（AUC_{tau} および C_{max}）の幾何平均値を健康治験参加者から得られた値とともに Table 10 に示した。

AA 患者ではリトレシチニブの全身曝露量が健康治験参加者と比べて高値を示し，AA 患者ではリトレシチニブのクリアランスが低いことが示唆された。AA 患者のクリアランスが低い要因として全身性炎症が考えられ，全身性炎症がリトレシチニブのクリアランスに関与する代謝経路のダウンレギュレーションを招いている可能性がある。これは他の炎症性疾患における所見と一致する[8,9]。リトレシチニブの PK に対する AA の影響を，POPPK 解析を用いてさらに定量化した。これについては 3.3 項に記載した。

Table 10. Ritlecitinib Non-compartmental PK Parameters in Healthy Participants and AA Patients

Participant Type	Ritlecitinib 200 mg QD at Steady-state[a]		Ritlecitinib 50 mg QD at Steady-state[a]	
	AUC_{tau} ng•h/mL	C_{max} ng/mL	AUC_{tau} ng•h/mL	C_{max} ng/mL
Healthy Participants*	4069 (22)	1422 (28)	540.1 (38)	315.2 (38)
AA Participants**	6353 (69)	1601 (94)	1411 (47)	397.6 (44)

* Source: CSR B7981001, Table 14.4.4.1.2 and Table 14.4.4.1.3.
** Source: CSR B7931005, Table 14.4.5.5.1.1.
a. Geometric Mean (Geometric %CV) for all

用量漸増反復投与したときのリトレシチニブの PK は，健康治験参加者を対象とした B7981001 試験で，50 mg QD，100 mg BID，200 mg QD および BID ならびに 400 mg QD の用量で評価し

た。また，Appendix 1 および Appendix 2 に示すように，B7981016，B7981008 および B7981054 試験でも反復投与後のリトレシチニブの PK を評価した。

B7981015，B7981032 および B7931005 試験では，AA 患者から反復投与後のスパース PK サンプリングを行った。B7931005 試験では，定常状態時の NCA PK パラメータ（C_{max} および AUC_{tau}）の評価ができるよう適切な PK サンプリングを行った。

PF-07034562（代謝物：システイン抱合体 M2）の薬物動態

B7981054 試験でリトレシチニブ 200 mg を QD 反復投与したとき，第 10 日での全身循環中に最も多く認められるリトレシチニブの不活性代謝物である PF-07034562（システイン抱合体 M2）の T_{max} の中央値は 2 時間であった。

PF-07034562 は第 6 日で定常状態に到達した。PF-07034562 の投与前濃度は第 6，7，8 および 9 日で同程度であった。

200 mg QD 投与で，PF-07034562 の濃度は 48 時間時点で検出可能であり，LLOQ である 1 ng/mL をわずかに上回った。

PF-07034562 はリトレシチニブと比べて見かけの $t_{½}$が長く，消失速度が緩やかである薬物動態特性を示した。この所見は PF-07034562 およびリトレシチニブの平均血漿中濃度推移に基づいている（CSR B7981054 Table 14.4.4.1.2 および Table 14.4.4.1.3）。

PF-07034562 の PK は B7981054 試験でのみ評価した。PF-07034562 は不活性代謝物であり，B7981054 試験でその PK および全身曝露量が十分に明らかになったことから，他の試験でさらに PK を評価する必要はないと考えた。

3.1.7. 健康治験参加者の薬物動態の変動

健康治験参加者に単回および反復投与したときの NCA PK パラメータの幾何%CV から，リトレシチニブの PK は低～中程度の変動を有すると考えられる [10]。

- B7981001試験で単回投与後に観察された変動は，C_{max} が11%～54%，AUC_{inf} が18%～47%であった。
- 反復投与後に観察された変動は，C_{max} が26%～38%，AUC_{tau} が15%～38%であった。

AUC_{inf} および C_{max} の個体内変動の推定値から，リトレシチニブは PK の変動が大きい薬物ではない。

- B7981022試験で推定された個体内変動は，AUC_{inf} が12%，C_{max} が24%であった。
- B7981029試験で推定された個体内変動は，AUC_{inf} が11.9%，C_{max} が25.2%であった。

3.1.7.1. 典型的な全身曝露量範囲

リトレシチニブに関する内因性または外因性要因による用量調整の必要性を判断するための指針として，以下の点を考慮する。

ここでは，リトレシチニブの総変動または観察された変動（%CV）から，所定の用量レベルで予想される濃度（または AUC や C_{max} などの PK パラメータ）の分布または範囲を典型的全身曝露量範囲と定義する。

B7981001 試験で単回投与および反復投与後に観察されたリトレシチニブの変動の検討から，AUC および C_{max} の幾何%CV は概して 50%未満であった（B7981001 試験総括報告書 Table 12 および Table 13）。Table 10 に示すように，AA 患者では，リトレシチニブの AUC_{tau} および C_{max} に約 50%かそれ以上の変動が認められた。したがって，AA 患者で観察された変動から，リトレシチニブの PK は Jusko らの定義による中程度の変動を有すると判断できる[10]。

対数正規分布および観察された変動が 38%であることに基づくと，所定の用量のリトレシチニブで観察された AUC_{ss} の 95%は平均値の 0.5～2 倍の範囲内になると考えられた。

したがって，内因性または外因性要因による曝露量の差の平均値が対照群の平均値の 0.5～2 倍の範囲内であったとき，典型的曝露量の範囲内であると判断できる。

上記を考慮し，肝機能障害者（B7981016 試験）および腎機能障害者（B7981020 試験）を対象とした PK 試験では，追加コホート実施のために平均曝露量の 2 倍超を閾値として予め設定し（どちらの試験も該当しなかった），用量調整が必要な可能性について検討した。

3.2. 内因性および外因性要因の影響

内因性または外因性要因による用量調整は不要である。

リトレシチニブの PK に影響を及ぼす可能性のある主な外因性および内因性要因の影響ならびにそれらによる用量調整の必要性について Table 11 に示した。

Table 11. Pharmacokinetic Results of Ritlecitinib Across Various Extrinsic and Intrinsic Factors

Factor	Ritlecitinib Ratio as Percent		Dose Recommendation
	AUC_{inf} or AUC_{tau}	C_{max}	
Extrinsic Factors			
Effect of high-fat meal	110.59 (97.82, 125.03)	67.83 (54.08, 85.08)	No dose adjustment
Effect of Itraconazole	115.11 (104.61, 126.68)	102.52 (82.75, 127.02)	No dose adjustment
Effect of Rifampin	55.76 (51.94, 59.87)	75.07% (63.25%, 89.10%)	No dose adjustment
Intrinsic Factors*			
Moderate Hepatic Impairment	118.50 (87.96, 159.64)	104.00 (74.48, 145.23)	No dose adjustment
Severe Renal Impairment	155.15 (122.83, 195.98)	144.48 (114.24, 182.73)	No dose adjustment

* No Dose adjustment is needed for other typical intrinsic factors such as weight, age, race etc. These additional covariates evaluated in population PK analysis, are summarized in Section 3.3 and are described in PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157.

3.2.1. 内因性要因の影響

3.2.1.1. 肝機能障害

リトレシチニブの全身曝露量に対する肝機能障害の影響は臨床的に意味があるとは考えられない。したがって，軽度または中等度の肝機能障害を有する患者に対するリトレシチニブの推奨用法・用量の変更は不要である。

リトレシチニブのような免疫調節薬が重度の肝機能不全を有する患者に投与されることは想定されていないことから，重度の肝機能障害を有する患者を対象としたリトレシチニブの評価は行わなかった。

B7981016 試験のパート 1 の結果では，中等度の肝機能障害を有する患者における AUC_{tau} および C_{max} は，人口統計学的特性が一致している肝機能が正常な治験参加者と比較して，それぞれ 18.5%および 4.0%高かった。この曝露量の増加は 3.1.7.1 項に記載した典型的曝露量の範囲内である。

POPPK シミュレーションに基づくアプローチでは，人口統計学的特性が一致する健康治験参加者と比較して，中等度の肝機能障害を有する患者における AUC_{tau} は 32%（90% PI：17%, 47%）高く，C_{max} は 6%（90% PI：−13%, 28%）高いと推定された。この詳細は PMAR-EQDD-B798d-Other-1220 に記載した。POPPK 評価では，人口統計学的特性などの分布を可能な限り一致させた健康治験参加者の曝露量推定値を用いることで不確実性を考慮した。

B7981016 試験および POPPK シミュレーションで推定された肝機能障害を有する患者での高い曝露量は，典型的な曝露量の範囲内であり，用量調節を必要とする臨床的に意味のある変化とは考えられなかった（3.1.7.1 項）。

更新された POPPK 解析（PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157）でも上記と一致する結果が得られ，中等度の肝機能障害によって C_{max} は 30%（90% CI：26%, 33%）高くなり，AUC_{tau} は 35%（90% CI：28%, 42%）高くなると推定された（3.3 項）。

3.2.1.2. 腎機能障害

リトレシチニブの全身曝露量に対する腎機能障害の影響は臨床的に意味があるとは考えられない。したがって，軽度，中等度または重度の腎機能障害を有する患者に対するリトレシチニブの推奨用法・用量の変更は不要である。

ANOVA による統計的比較の結果，B7981016 試験では，重度の腎機能障害患者の AUC_{tau} および C_{max} は，正常な腎機能を有し人口統計学的特性が一致している健康治験参加者と比べて，それぞれ 55.2%および 44.5%高かった（PMAR-EQDD-B798d-Other-1220）。

POPPK シミュレーションに基づくアプローチの結果，重度の腎機能障害患者における AUC_{tau} および C_{max} は，人口統計学的特性が一致する健康治験参加者と比較して，それぞれ 71%（90% PI：52%, 92%）および 42%（90% PI：20%, 70%）高かった（PMAR-EQDD-B798d-Other-1220）。POPPK 評価では，人口統計学的特性などの分布を可能な限り一致させた健康治験参加者の曝露量推定値を用いることで不確実性を考慮した。

ANOVA および POPPK シミュレーションより推定された腎機能障害による曝露量の増加は典型的曝露量の範囲内であり，用量調整を必要とする臨床的に意味のある変化とは考えられなかった（3.1.7.1 項）。

POPPK 解析法を用いた共変量解析によって上記の結果が確認された（PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157）。POPPK 解析では，重度の腎機能障害患者における AUC_{tau} および C_{max} はそれぞれ 47%（90% CI：39%, 55%）および 41%（90% CI：37%, 44%）高くなると推定された（3.3 項）。

3.2.1.3. 人種

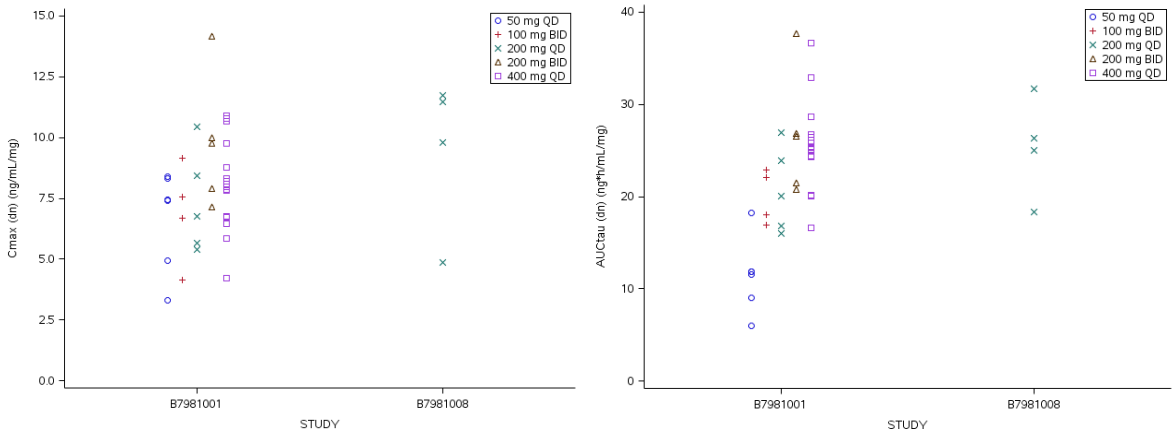
健康治験参加者を対象とした第 1 相臨床試験である B7981001 試験（外国人）および B7981008 試験（日本人）のデータを用いて外国人および日本人の PK を比較した。外国人にリトレシチニブ 50～400 mg を反復投与（QD または BID）したとき，または日本人にリトレシチニブ 200 mg を QD 投与したときの PK パラメータを Table 12 に示す。日本人および外国人の PK に大きな違いは認められず，日本人の反復投与後の用量補正した C_{max} および AUC_{tau} の個々のパラメータは外国人の分布に含まれていた（Figure 2）。

Table 12. 健康治験参加者を対象にリトレシチニブを反復投与したときの薬物動態パラメータの要約（B7981001 試験および B7981008 試験）

	B7981001					B7981008
Parameter (units)	**50 mg QD**	**100 mg BID**	**200 mg QD**	**400 mg QD**	**200 mg BID**	**200 mg QD**
N, n	6, 6	4, 4	5, 5	15, 14	5, 5	4, 4
AUC_{tau} (ng•h/mL)	540.1 (38)	1984 (15)	4069 (22)	10040 (19)	5207 (24)	4983 (23)
C_{max} (ng/mL)	315.2 (38)	663.0 (35)	1422 (28)	3136 (26)	1903 (27)	1790 (43)
T_{max} (h)	0.500 (0.500-1.00)	0.750 (0.500-2.00)	1.00 (0.500-1.00)	1.00 (0.500-2.00)	1.00 (0.500-1.00)	0.500 (0.500-0.500)
$t_{½}$ (h)	1.30 ± 0.241	2.11 ± 0.341	1.84 ± 0.409	2.16 ± 0.100	2.27 ± 0.212	1.78 ± 0.153
CL/F (L/h)	92.56 (38)	50.43 (15)	49.14 (22)	39.85 (19)	38.41 (24)	40.14 (23)
V_z/F (L)	170.6 (26)	151.4 (27)	128.0 (29)	126.1 (18)	125.3 (18)	102.7 (22)

引用：B7981001 試験 総括報告書 Table 13，B7981008 試験 総括報告書 Table 11
T_{max} は中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均±標準偏差，それ以外は幾何平均（幾何 CV%）を示す。
N は投与群の治験参加者数，n は $t_{½}$および V_z/F が算出できた治験参加者数を示す。

Figure 2.　健康治験参加者の用量補正した C_{max} および AUC_{tau} の個別値（B7981001 および B7981008 試験）



Repository artifact ID: eph:AS712657

以上の結果から日本人健康治験参加者の PK は外国人健康治験参加者と比較して大きな違いは認められなかったこと，また POPPK 解析で人種は有意な共変量として特定されず，最終モデルにより推定された日本人 AA 患者に 50 mg QD 投与したときの C_{max} および AUC_{tau} の幾何平均値（幾何 CV%）はそれぞれ 431（33.5）ng/mL および 1108（38.7）ng•h/mL，AA 患者全体ではそれぞれ 370（38.5）ng/mL および 1249（73.0）ng•h/mL であり，日本人と外国人治験参加者のリトレシチニブの PK に臨床的に意味のある差は認められなかったことから（3.3 項），人種が臨床的に意味のある影響をリトレシチニブの PK に及ぼすことはないと考える。

3.2.2. 外因性要因の影響

3.2.2.1. リトレシチニブの薬物動態に対する食事の影響

食事は AUC に影響しないが，吸収速度に影響を及ぼした。リトレシチニブカプセル剤では C_{max} が約 32%低下し，吸収プロファイルは延長して T_{max}［中央値（範囲）］は 1 時間（0.5～2 時間）から 3 時間（0.5～4 時間）となった。C_{max} に対する影響は，臨床的に意味があると考えられない（B7981029 試験）。

B7981003 試験では，高脂肪朝食摂取後に 50 mg 錠を単回投与したとき，C_{max} は約 39%低下したが，AUC_{inf} に臨床的に意味のある変化はなく，T_{max} にわずかな遅延がみられた（M2.7.1.2.2）。

B7981029 試験では，高脂肪朝食摂取後に 100 mg カプセル剤を単回投与したとき，C_{max} は約 32%低下したが，AUC_{inf} に臨床的に意味のある変化はなく，T_{max} に遅延がみられた（M2.7.1.2.5）。検証試験である B7981015 試験では，食事の有無に関係なく治験薬を服用するよう治験参加者に指示している。

B7981003 試験および B7981029 試験の結果，ならびに後期第 2 相/第 3 相の B7981015 試験において食事の有無を問わず投与していることから，リトレシチニブは食事の有無に関係なく投与できると考える。

3.2.2.2. リトレシチニブの PK に対する併用薬の影響

リトレシチニブは GST および P450 の複数の分子種によって代謝される（CYP3A4 が代謝に関与する主な P450 であり，CYP2C8，CYP1A2 および CYP2C9 が寄与している）。そのため，一つの選択的な代謝経路を阻害する薬剤がリトレシチニブの全身曝露量に影響を及ぼす可能性は低い（3.1.3 項）。

リトレシチニブは主に代謝を受け，未変化体の尿中排泄は 10%未満である（3.1.4 項）。

リトレシチニブはトランスポーターの基質ではないため，腎臓の活性トランスポーターに影響する可能性のある併用薬がリトレシチニブの全身曝露量に影響を及ぼす可能性は低い（2.1 項）。

3.2.2.3. イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害薬）

CYP3A の阻害によりリトレシチニブの全身曝露量に臨床的に意味のある変化は認められないため，CYP3A 阻害薬と併用投与するときに，リトレシチニブの推奨用法・用量の変更は不要である。

リトレシチニブ 30 mg 単回投与をイトラコナゾール 200 mg 反復投与と併用投与したとき，非併用時と比較して，リトレシチニブの AUC_{inf} は約 15%増加したが，C_{max} は同程度であった（2.2.3.1.1 項）。

3.2.2.4. リファンピシン（強い P450 誘導薬）

P450 の強い誘導薬とリトレシチニブを併用投与すると，リトレシチニブの濃度が低下する可能性がある。しかし，強い誘導薬と併用投与しても，平均リトレシチニブの濃度は 3.1.7.1 項で定義した平均値の 0.5～2 倍という典型的全身曝露量の範囲内になると予想される。したがって，強い P450 誘導薬と併用投与するときに，リトレシチニブの推奨用法・用量の変更は不要である。

リファンピシン 600 mg の反復投与と併用投与したとき，リトレシチニブの AUC_{inf} は約 44%，C_{max} は約 25%減少した（2.2.3.1.2 項）。

3.2.2.5. 制酸剤の影響

リトレシチニブと制酸剤との併用投与が，溶解性およびその後の吸収に影響を及ぼす可能性は極めて低い。したがって，制酸剤の影響を評価する臨床試験は実施しなかった。制酸剤と併用投与するときに，リトレシチニブの推奨用法・用量の変更は不要である。

Table 13 に示したように，リトレシチニブは 1～6.8 の pH 範囲で高い溶解性を示し，投与量 200 mg で計算した dose number［投与量を容量（250 mL）および本剤の溶解度で割った値］は 1 未満である。したがって，制酸剤や消化管の pH を変化させる可能性のある要因が，リトレシチニブの溶解性やそのバイオアベイラビリティに影響を及ぼす可能性は低い。このため，制酸剤がリトレシチニブの PK に及ぼす影響を評価する DDI 試験は実施しなかった。

Table 13. [redacted]

[redacted]

3.3. 母集団薬物動態解析

3.3.1. POPPK の結論

健康治験参加者，中等度の肝機能障害を有する治験参加者，重度の腎機能障害を有する治験参加者および AA 患者におけるリトレシチニブの PK は，一次経口吸収ならびに非定常の CL および F を含む 2 コンパートメントモデルにより適切に記述された。

定常状態時の曝露量は，C_{max} については 10～800 mg，AUC_{tau} については 30～200 mg の範囲で，50 mg QD と比較して用量比例的に増加した。

リトレシチニブ濃度の変動の原因となる重要な内因性要因（定常状態時に，リトレシチニブ錠剤を用いて 50 mg QD 投与を受けた体重 70 kg の健康治験参加者と比較）には以下のものがあった：

- AA 患者では健康治験参加者と比較して，定常状態時の AUC_{tau} の 45%の増加および C_{max} の 8%の増加が認められた。

- 低体重の治験参加者（47 kg，解析対象集団の 5 パーセンタイル）では，70 kg の治験参加者と比べて，定常状態時の AUC_{tau} の 45%の増加および C_{max} の 52%の増加が認められた。

- 高体重の治験参加者（101 kg，解析対象集団の 95 パーセンタイル）では，70 kg の治験参加者と比べて，定常状態時の AUC_{tau} の 30%の減少および C_{max} の 32%の減少が認められた。

- 重度の腎機能障害を有する治験参加者では，健康治験参加者と比べて，定常状態時の AUC_{tau} の 47%の増加および C_{max} の 41%の増加が認められた。

- 中等度の肝機能障害を有する治験参加者では，健康治験参加者と比べて，定常状態時の AUC_{tau} の 35%の増加および C_{max} の 30%の増加が認められた。

リトレシチニブ濃度の変動の原因となる外因性要因（定常状態時に，リトレシチニブ錠剤の 50 mg QD 投与を受けた体重 70 kg の健康治験参加者と比較）には以下のものがあった：

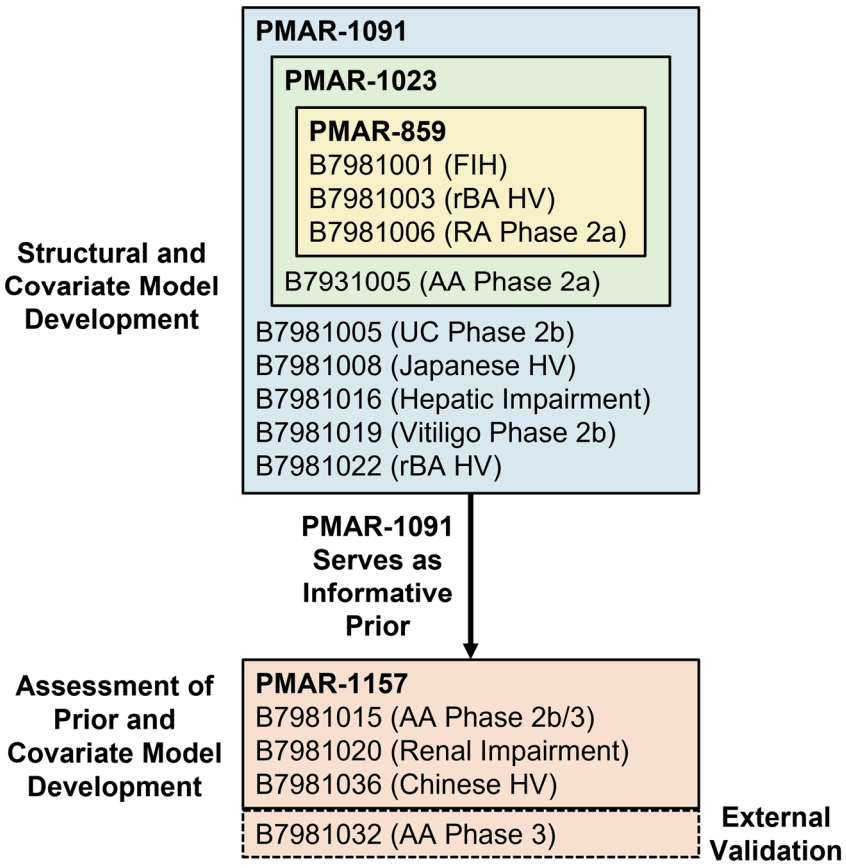
- 高脂肪食摂食後の投与では，空腹時投与と比較して，定常状態時の C_{max} に 24%の減少が認められたが，AUC_{tau} に有意な影響は認められなかった。

上記で PK の重要な共変量として特定された内因性および外因性要因はいずれも，AA 患者に対し用量調整を必要とするような臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

3.3.2. POPPK モデルの開発

リトレシチニブの臨床開発期間中，完了した試験からリトレシチニブの濃度情報が得られるに従い，繰り返し POPPK 解析を実施した。POPPK モデルのそれぞれにどの試験が含まれ，どのように使用されたかを Figure 3 に示す。PMAR-EQDD-B798h-Proof of Concept-1091 は，PMAR-EQDD-B798d-Other-1023 および PMAR-EQDD-B798d-PrePoC-859 に含まれるすべての試験を包含しているため，その結果はそれ以前に得られた結果より優先される。

Figure 3. Evolution of Ritlecitinib Population Pharmacokinetic Models



Source: PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157, Figure 1.
PMAR-859 = PMAR-EQDD-B798d-PrePoC-859, PMAR-1023 = PMAR-EQDD-B798d-Other-1023, PMAR-1091 =PMAR-EQDD-B798h-Proof of Concept-1091, PMAR-1157 = PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157.

PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157 に記載した最終モデルは，PMAR-EQDD-B798h-Proof of Concept-1091 を事前情報として用いて開発した。

最終モデルは一次吸収，CL/F および Vc/F に対する IIV，RUV，末梢濃度により直接決定される非定常のクリアランスおよびバイオアベイラビリティを含む 2-コンパートメントモデルであった。

最終モデルに組み入れた共変量を以下に示した：

- 体重 70 kg を基準に，CL/F および Q/F ならびに Vc/F および Vp/F に対し，それぞれ 0.75 および 1 を指数とするアロメトリックスケーリング
- CL/F に対する RA，UC，AA および白斑患者の影響（個別に推定した共変量の影響）

- CL/F および Vc/F の IIV に対する炎症性疾患患者（RA，UC，AA および白斑患者）の影響
- RUV に対する炎症性疾患患者（RA，UC，AA および白斑患者）の影響
- k_a に対する食事の影響
- k_a に対する 800 mg 単回投与の影響
- k_a に対する治験用カプセル剤の影響
- F に対する中等度～重度の UC の影響
- F に対する中等度の肝機能障害の影響
- F に対する重度の腎機能障害の影響

3.3.3. POPPK モデルのパラメータ，共変量および解釈

最終モデルのパラメータ推定値を PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157, Table 9 に示した。

主要なモデルパラメータおよび有意な共変量の解釈の要約を以下に示した：

- k_a は 7.91/h と推定された。これは製剤の速やかな溶解およびその後の吸収と一致する。
- 高脂肪食により，k_a が約 75%低下した（PMAR-EQDD-B798h-Proof of Concept-1091, Table 8）。これは胃通過時間の延長による可能性がある。食事の影響により T_{max} の遅延を伴う C_{max} の低下が認められるが，全体的な吸収の程度には影響を及ぼさない。
- CL/F の推定値は 107 L/h であった。濃度依存的な影響（E_{max} 関係により記述される）により，定常状態時では CL/F が低下し，バイオアベイラビリティは最大約 45%増加すると推定された（PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157, Figure 2 の I_{max}）。
- 体重 70 kg を基準に，指数を 0.75 とするアロメトリックスケーリングを用いて，CL/F および Q/F に対し体重を共変量として組み入れた。このアプローチはアロメトリックスケーリングの原理と一致しており，モデル診断に基づき適切であると確認された[11]。
- AA 患者は健康治験参加者より CL/F が約 26%低いことが確認された。この原因として，炎症性疾患の状態により代謝経路のダウンレギュレーションが引き起こされている可能性が考えられる。この現象は，他の炎症性疾患の適応症で評価された他剤でも観察されている[12,13]。リトレシチニブでも，RA，UC および白斑患者では，健康治験参加者と比較して CL/F の低下が認められた（PMAR-EQDD-B798h-Proof of Concept-1091, Table 8）。
- 相対的バイオアベイラビリティをモデルに組み入れ，相対的バイオアベイラビリティに対する共変量の相対的影響を推定するために 1 と仮定した。

- 中等度の肝機能障害および重度の腎機能障害は，それぞれ相対的バイオアベイラビリティを約 26%（PMAR-EQDD-B798h-Proof of Concept-1091, Table 8）および約 35%（PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157, Table 9）増加させた。

- Vc/F は 151 L と推定された。これは，リトレシチニブが血漿コンパートメント外の組織コンパートメントに広く分布することを示す。

- 体重 70 kg を基準に，指数を 1 とするアロメトリックスケーリングを用いて，Vc/F および Vp/F に対し体重を共変量として組み入れた。このアプローチはアロメトリックスケーリングの原理と一致しており，モデル診断に基づき適切であると確認された。

関連する PK パラメータについて検討したが（PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157, Table 7 および Appendix 5），統計的有意水準または視覚的なモデル診断に関する閾値に達しなかったその他の共変量を以下に示す：

- 連続データおよびカテゴリカルデータ（成人 vs. 青少年）としての年齢

- CKD-EPI および MDRD に基づくベースラインの eGFR

- Cockcroft-Gault に基づいて推定したベースラインのクレアチニンクリアランス

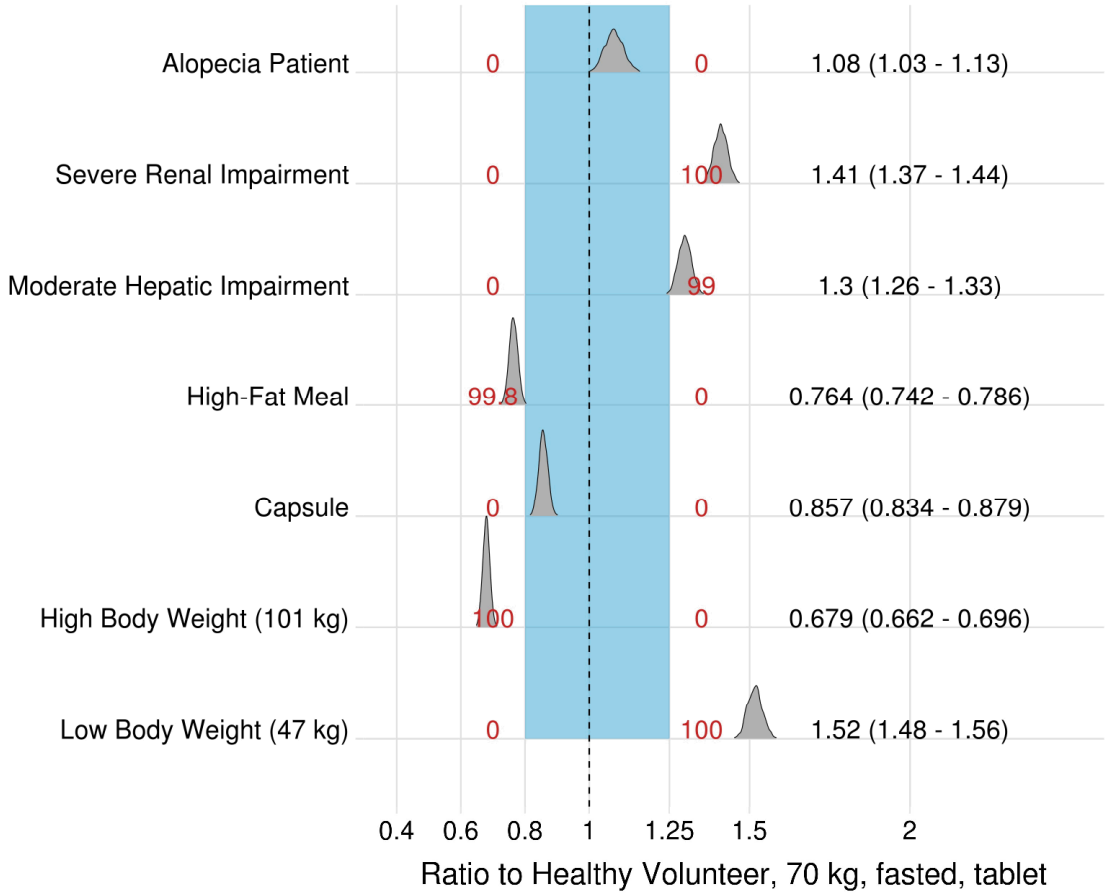
- SALT および患者サブタイプ（non-AT/AU vs. AT vs. AU）により判定したベースラインの AA 重症度

- 人種（アジア人 vs. 黒人 vs. 白人 vs. その他 vs. 不明）

- 地理的な地域（北アメリカ vs. ヨーロッパ vs. アジア vs. その他）

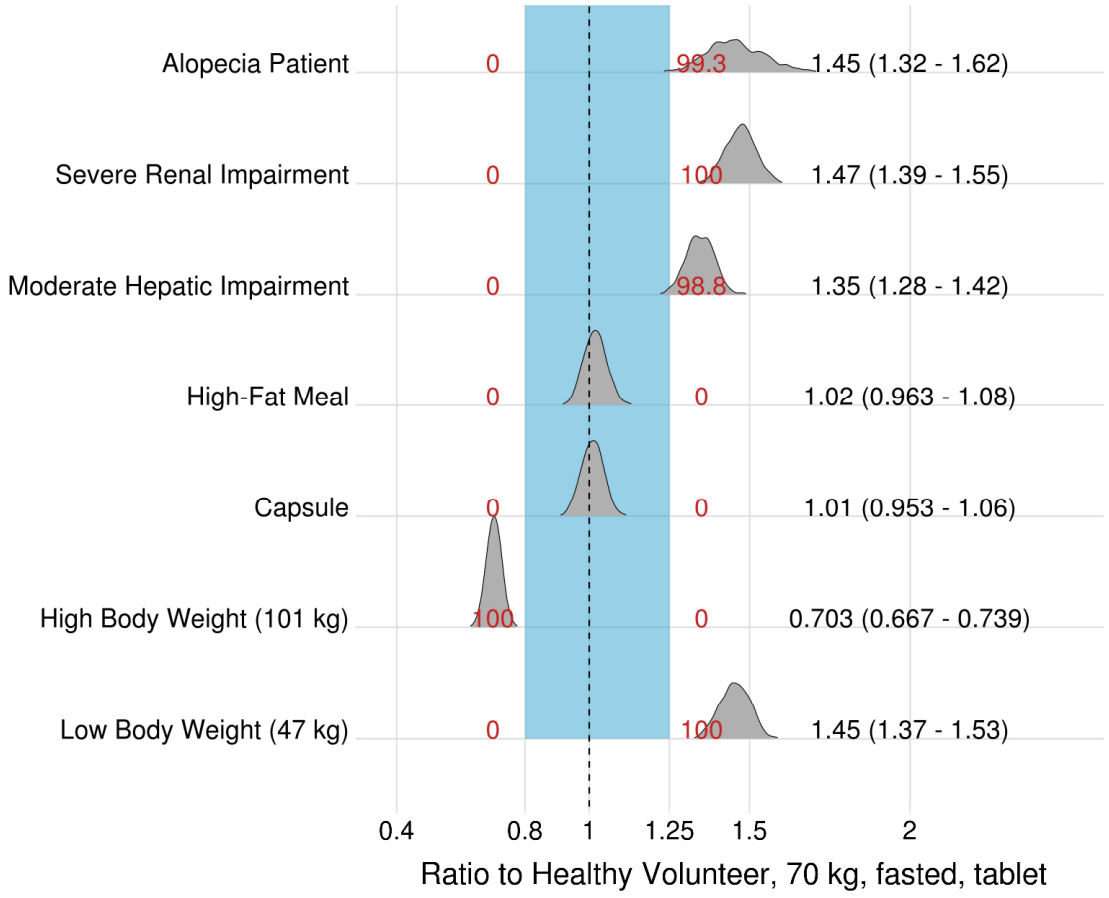
定常状態時の C_{max} および AUC_{tau} に対する内因性要因（患者タイプ，重度の腎機能障害，中等度の肝機能障害および体重）および外因性要因（高脂肪食および製剤）の影響を，それぞれ Figure 4 および Figure 5 に図示する。これらの図に示した比は，リトレシチニブの曝露量を変化させる可能性のある他の内因性および外因性要因から独立している。統計的有意性を示さなかった共変量はこれらの図には示していない。

Figure 4. Ratios of Steady-State C_{max} Following 50 mg QD for Given Covariates Relative to Healthy Participants



Source: PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157, Figure 12.
For each covariate scenario on the left y-axis, concentration-time profiles for 1000 trials of 118 randomly drawn individuals administered 50 mg QD for 14 days were simulated and summarized by C_{max}. The geometric mean ratio of C_{max} compared to the Reference scenario (70 kg, fasted, HV) was calculated for each trial. The gray density distributions represent the geometric mean ratios across all trials, red numbers are the proportion of trials with ratios less than 0.8 (left) or greater than 1.25 (right). Black numbers on the right y-axis are the median (fifth and 95th percentiles) of ratios for the covariate scenario. The blue shaded region is the range of geometric mean ratios from 0.8 to 1.25, and the black vertical dashed line is a geometric mean ratio of 1. Reference low and high body weights are the fifth and 95th percentiles of the analysis population. Scenarios for AA patients, severe RI, and high and low body weights were simulated using the final model presented in this analysis. Scenarios for moderate hepatic impairment, high-fat meal and the capsule formulation were simulated using the prior model.
Note – "Capsule" represents the pilot batch of prototype capsules used in the relative bioavailability study B7981022. ICH batch of capsules used in B7981029 pivotal BE study were bioequivalent to tablets with a geometric mean ratio of ~1 for C_{max}.

Figure 5. Ratios of Steady-State AUC_{tau} Following 50 mg QD for Given Covariates Relative to Healthy Participants



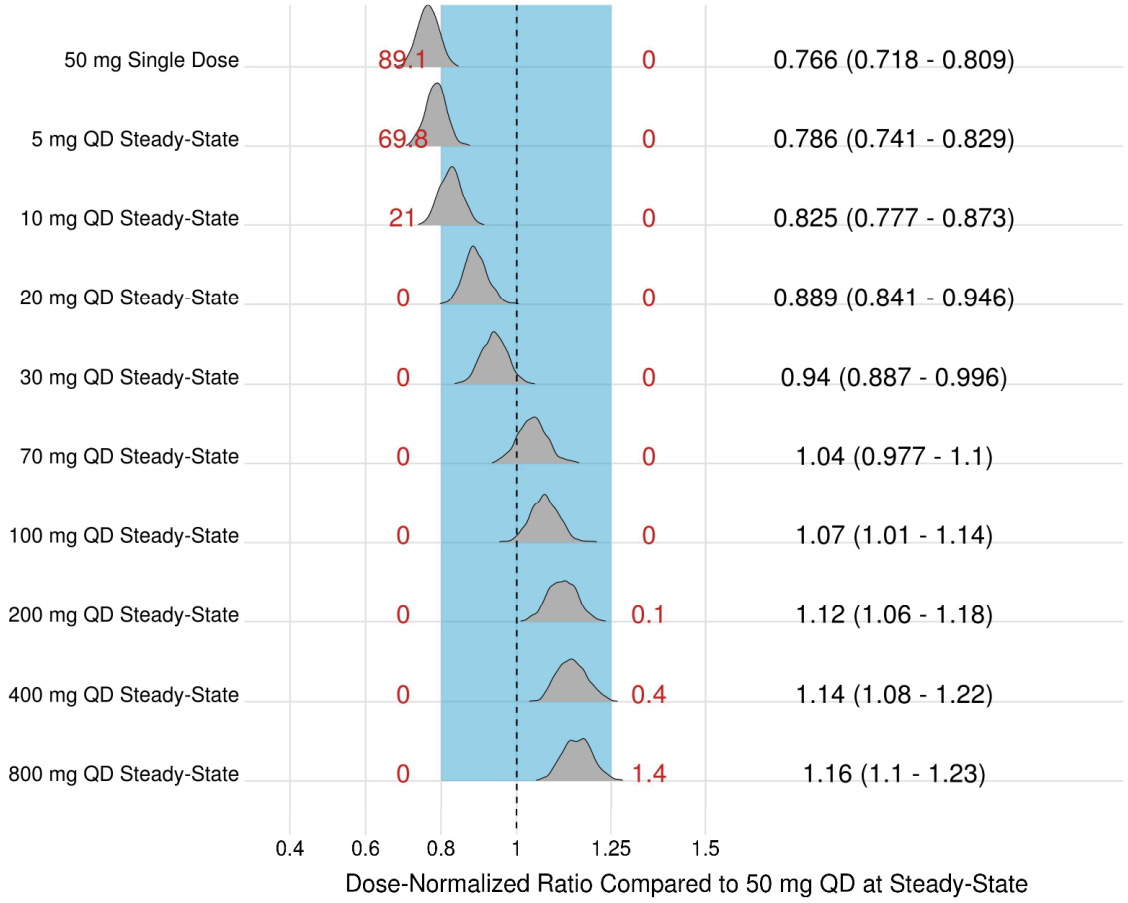
Source: PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157, Figure 13.
For each covariate scenario on the left y-axis, concentration-time profiles for 1000 trials of 118 randomly drawn individuals administered 50 mg QD for 14 days were simulated using the final model and summarized by AUCtau. The geometric mean ratio of AUCtau compared to the Reference scenario (70 kg, fasted, HV) was calculated for each trial. The gray density distributions represent the geometric mean ratios across all trials, red numbers are the proportion of trials with ratios less than 0.8 (left) or greater than 1.25 (right). Black numbers on the right y-axis are the median (fifth and 95th percentiles) of ratios for the covariate scenario. The blue shaded region is the range of geometric mean ratios from 0.8 to 1.25, and the black vertical dashed line is a geometric mean ratio of 1. Reference low and high body weights are the fifth and 95th percentiles of the analysis population. Scenarios for AA patients, severe RI, and high and low body weights were simulated using the final model presented in this analysis. Scenarios for moderate hepatic impairment, high-fat meal and the capsule formulation were simulated using the prior model.
Note – "Capsule" represents the pilot batch of prototype capsules used in the relative bioavailability study B7981022. ICH batch of capsules used in B7981029 pivotal BE study were bioequivalent to tablets with a geometric mean ratio of ~1 for AUC_{inf}.

3.3.4. 用量比例性および蓄積性の評価

最終 POPPK モデルは，CL/F および F の濃度依存的変化を組み込むことにより，定常状態時のリトレシチニブの曝露量の用量比例性を上回る増加に対応させた。C_{max} および AUC_{tau} に対するこれらの影響を Figure 6 および Figure 7 に示す。

10～800 mg QD の定常状態時での C_{max} は用量比例的に増加し，50 mg QD の定常状態時と比較したときの，用量で補正した幾何平均比の中央値は 0.8～1.25 の範囲内であった。50 mg 投与後の C_{max} は，単回投与後と比較して，定常状態時では約 30.5%（90% PI：23.6%, 39.3%）高かった。

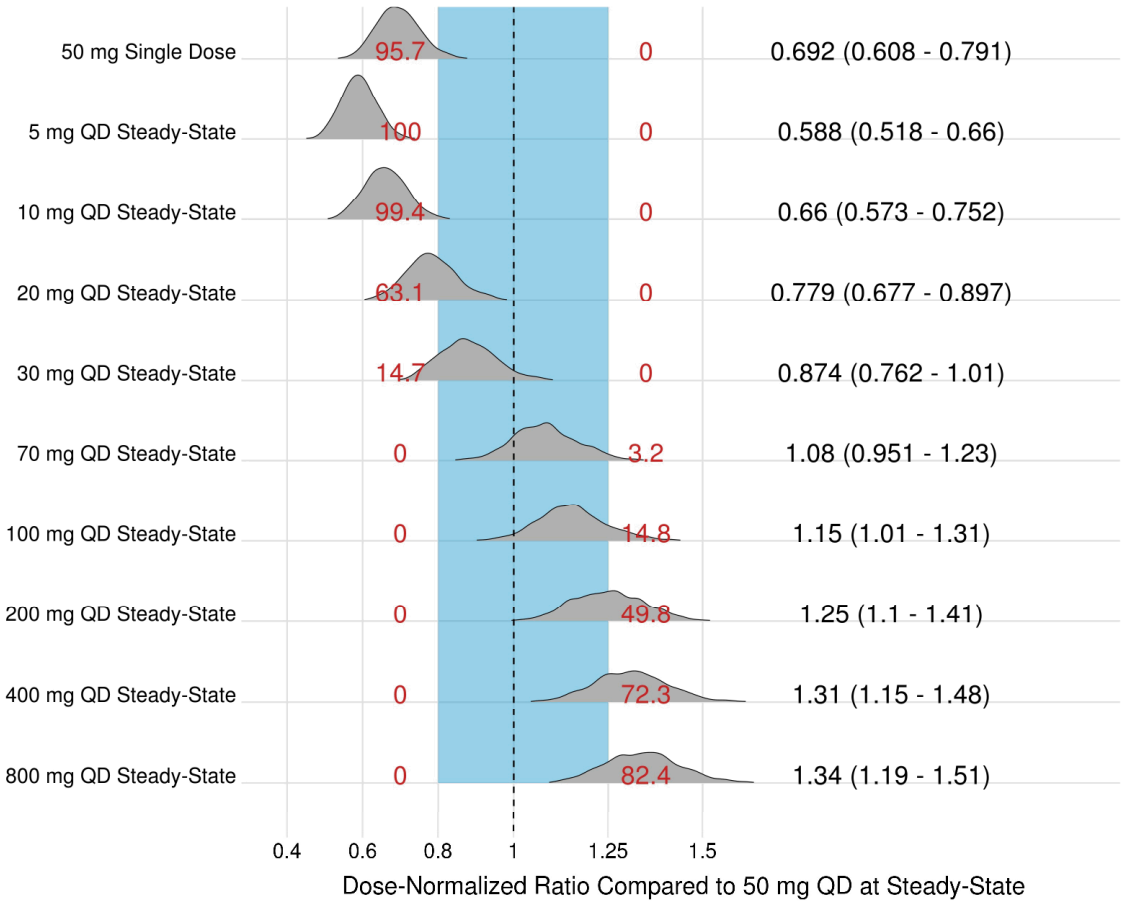
Figure 6. Dose Proportionality and Accumulation Assessment of C_{max}



Source: PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157, Figure 10.
For each dose scenario on the left y-axis, concentration-time profiles for 1000 trials of 118 randomly drawn individuals administered 50 mg QD for 14 days were simulated using the final model and summarized by C_{max}. The geometric mean ratio of C_{max} compared to the Reference scenario (AA patients, 70 kg, fasted) was calculated for each trial. The gray density distributions represent the geometric mean ratios across all trials, red numbers are the proportion of trials with ratios less than 0.8 (left) or greater than 1.25 (right). Black numbers on the right y-axis are the median (fifth and 95th percentiles) of ratios for the dose scenario. The blue shaded region is the range of geometric mean ratios from 0.8 to 1.25, and the black vertical dashed line is a geometric mean ratio of 1.

30～200 mg QD の定常状態時での AUC_{tau} は用量比例的に増加し，50 mg QD の定常状態時と比較したとき，用量で補正した幾何平均比の中央値は 0.8～1.25 の範囲内であった。CL/F および F の末梢コンパートメント濃度依存的変化により決定される R_{ss} は 1.45（90% PI：1.26, 1.64）であった。

Figure 7. Dose Proportionality and Accumulation Assessment of AUC_{tau}



Source: PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157, Figure 11.
For each dose scenario on the left y-axis, concentration-time profiles for 1000 trials of 118 randomly drawn individuals administered 50 mg QD for 14 days were simulated using the full model and summarized by 24 hour AUC. Area under the curve from time 0 to infinity (AUC_{∞}) was determined for thesingle-dose scenario. The geometric mean ratio of AUC compared to the Reference scenario (AA patients, 70 kg, fasted) was calculated for each trial. The gray density distributions represent the geometric mean ratios across all trials, red numbers are the proportion of trials with ratios less than 0.8 (left) or greater than 1.25 (right). Black numbers on the right y-axis are the median (fifth and 95th percentiles) of ratios for the dose scenario. The blue shaded region is the range of geometric mean ratios from 0.8 to 1.25, and the black vertical dashed line is a geometric mean ratio of 1.

3.4. 曝露-反応解析

3.4.1. SALT スコアの経時的曝露-反応解析

3.4.1.1. SALT スコアの曝露-反応解析の結論

- リトレシチニブの経時的 SALT スコアデータは，C_{av} を有効性の濃度に関する変動要因として用いた Aranda-Ordaz 変換を導入した間接反応モデルによって適切に記述された。
- 境界スコアの打ち切りアプローチにより，境界データの割合を予測できた。

- EC_{50} の推定値は C_{av} として 53.6 ng/mL であったことから，維持投与量 50 mg（定常状態時の C_{av} は 52 ng/mL）は ED_{50} と同程度であることが示された。

- 頭部の脱毛面積を基に評価したベースライン時の疾患重症度［AT/AU 患者 vs. 非 AT/AU 患者］が，モデルの唯一の重要な共変量であった。非 AT/AU 集団との最大の違いはスケールを変換したベースライン時パラメータ（ベースライン時の SALT スコア）にあり，AT/AU 集団では非 AT/AU 集団と比較して SALT ≤20 達成割合が低くなる可能性があることが示された。

- 前治療，初回 AA 診断からの罹患期間，現在の AA の罹患期間（10 年以下），年齢群，性別，人種および地理的な地域は重要な共変量として同定されなかった。

- 最終モデルに基づくクリニカルトライアルシミュレーションから，200 mg の導入投与により同じ投与量で導入投与を行わなかった場合と比較して SALT ≤20 達成割合にプラセボとの統計的な差が認められる時期が早まるが，導入投与の効果が長期間継続することはないことが示された。

- シミュレーションの結果，SALT ≤20 達成前に 6 週間以上投与を中断すると目標の臨床効果である SALT ≤20 の達成が遅れる可能性があることが示された。

- 目標とする臨床効果である SALT ≤20 の達成後に 6 週間以上投与を中断すると 12%以上の患者で臨床効果が失われると予測された。

3.4.1.2. 経時的曝露-反応解析の要約

C_{av} および SALT スコアの実測値を用いた経時的曝露-反応解析を実施し，SALT スコア低下の変動の原因となる可能性のある試験対象集団での曝露-反応関係，反応の時間的特性および共変量を評価した。

完了した試験（B7931005 試験および B7981015 試験）および進行中の B7981032 試験（データカットオフ日は 2021 年 6 月）のデータを併合したデータセットを解析に使用した。

方法および結果の詳細は PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 に記載した。

SALT スコアは下限（0）や上限（100）の値を取りうるスケール（0～100）であるため，Aranda-Ordaz フレキシブルリンク関数を用いて上下限値を含まない 0～1 のスコアに変換することで，SALT スコアデータの偏った分布を正規化した。次に，変換した SALT スコアに基づいて非線形混合効果モデルによりモデルを構築した。最終モデルは，反応の遅延を評価するためのトランジットコンパートメントを含むプラセボおよび薬物反応を記述する semi-mechanistic な間接反応モデルとした。薬物の効果は 2 パラメータ E_{max}-EC_{50} モデルにより記述した。基本モデルに組み入れた共変量を以下に示した：

- B7981032 試験の適格基準（SALT ≥25）が B7981015 および B7931005 試験（SALT ≥50）と異なることを考慮するための，ベースラインに対する B7981032 試験の影響

- AT/AU 患者における反応を記述するための，関連パラメータに対する AT/AU の影響

性別，体重，人種，地域，疾患状態，前治療，初回診断からの罹患期間，現在の AA 罹患期間およびベースライン SALT スコアそれぞれについて，影響を受けそうなパラメータに対する共変量の評価を行ったが，いずれも有意な影響はなかった。

モデル構築，パラメータ化および共変量の詳細は（PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 Section 5, Section 6.3 and Section 6.4）に示した。

モデルパラメータ推定値の重要な意味または解釈を以下に示した：

- ベースライン SALT スコアの値は，予想どおり疾患状態および試験により異なった：母集団平均値は，B7931005 試験および B7981015 試験の AA では 1.92（元のスケールでは 87.4%），B7981032 試験の AA では 0.68（元のスケールでは 67.3%），AT/AU では 11.6（100%）であった。
- 変換スケールでの E_{max} のパラメータ推定値は AA 集団と AT/AU 集団の両方で 15.8 であり，これは SALT スコアに換算するとほぼ 100%の回復である（SALT スコアは AA では 0，AT/AU では 0.33）。
    - これは，リトレシチニブが一部の患者でSALTスコアを100%回復させることが可能であることを示唆する。
- 50%有効濃度（EC_{50}）は C_{av} で 53.6 ng/mL と推定され，50 mg QD の C_{av}（52 ng/mL）と同程度であった。
    - 経時的曝露-反応解析で定量化された曝露-反応プロファイルより，維持用量は用量反応曲線の線形部分にあり，リトレシチニブ50 mgに関連する濃度がEC_{50}に近似していることが確認された。したがって，M2.7.3.4.1.1項の曝露-反応解析の結果と同様に，リトレシチニブ50 mgは有効性の観点から30 mg投与よりベネフィットが大きいことが予測される。

3.4.1.2.1. 経時的反応の変動要因となる曝露指標としての C_{av}

一つ前の SALT スコア観測点から評価に用いる SALT スコア観察点までの期間の C_{av} を，有効性に関する曝露指標として使用した。これは用量変更（導入投与から維持投与への切り替えなど）や投与の中断（一時休薬）による PK の変動を反映できる。

PD 効果が急性の場合［例：C_{max} が薬物による QT 間隔延長の主要要因であるとき］や，標的の持続的阻害が PD 効果を決定する場合［例：C_{min} が抗生物質の有効性の主な促進要因であるとき］を除き，C_{av} は PD 反応の最も予測しやすい曝露指標であると考えられている[14]。

動物疾患モデルを用いたリトレシチニブの非臨床試験でも，C_{av} が薬理作用の変動要因となる重要な濃度パラメータであることが示されている（M2.4.3, Report: PF-06651600_[redacted]_090652）。

リトレシチニブは JAK3/TEC キナーゼを不可逆的に阻害し，その下流のシグナル伝達経路調節の結果，SALT スコアの改善が徐々に示されることから，有効性は C_{max} などの短期間の濃度変

動に左右されず，一定期間の C_{av} の影響を受けると考えることは妥当と思われる。上記の考えは，AA とは別の炎症性疾患である RA を対象とした JAK 阻害薬であるトファシチニブの臨床データと非臨床データの両方で示されている[15]。

また，この解析で選択した PK 濃度である，連続する 2 回の SALT スコア間の期間における C_{av} は，前述のようにリアルタイムの濃度変動に近似しているという点で，他の曝露量-反応解析で広く用いられている，単回投与および個別のクリアランスのみに基づいて算出した C_{av} より利点があると考える。

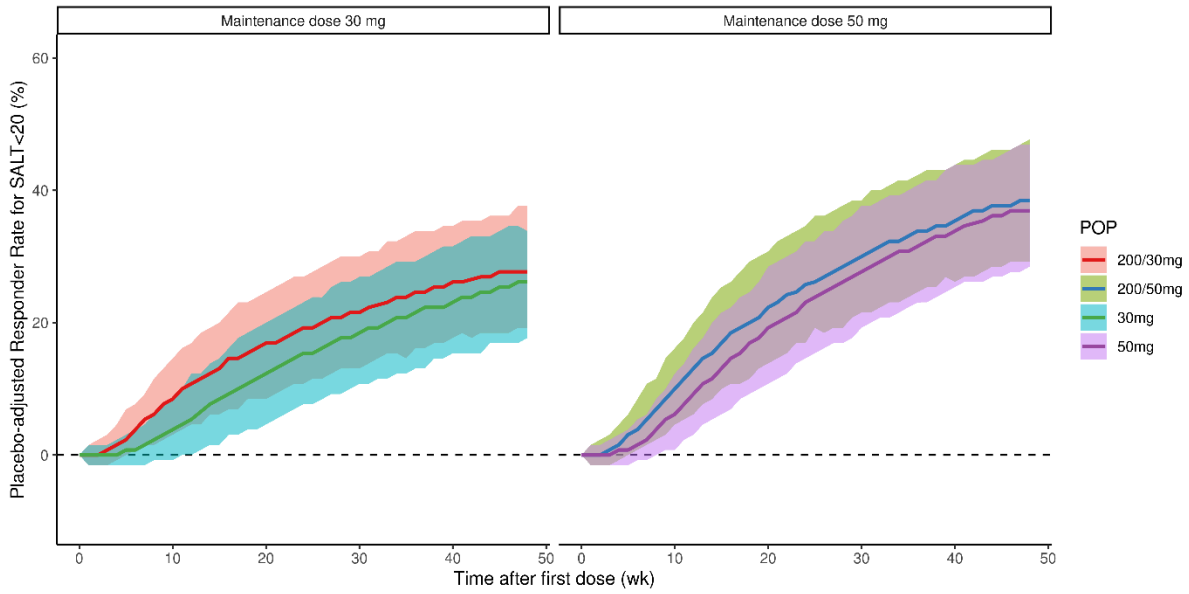
3.4.1.2.2. 導入投与の影響を評価するためのクリニカルトライアルシミュレーション

200 mg の導入投与により，導入投与なしと比較して SALT ≤20 達成が早まった。しかし，導入投与ありでみられる初期の速い反応は持続せず，導入投与なしと比較して高い達成割合が長期間継続することはなかった。

最終モデルを使用して導入投与の影響を評価した。B7981015 試験では，SALT ≤20 達成割合の 95% CI に基づきプラセボとの差が認められた時点が臨床的効果発現と定義しており，シミュレーションによる導入投与の影響の評価でも同じ定義を使用した。

導入投与あり（200 mg QD を 4 週間 + 30 mg または 50 mg QD を 44 週間）および導入投与なし（30 mg または 50 mg QD を 48 週間）の SALT ≤20 に関するプラセボ調整後の達成割合のモデルに基づくシミュレーション結果を Figure 8 に示した。

Figure 8. Evaluation of the Loading Dose Effect on the Clinical Onset of Efficacy



Source: PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158, Figure 16.
Red line with shaded region represents the simulated median for placebo-adjusted responder rate with 95% prediction interval for 200/30 mg QD dosing regimen, blue line with shaded region represents the simulated median with 95% prediction interval for 30 mg QD dosing regimen, green line with shaded region represents the simulated median with 95% prediction interval for 200/50 mg QD dosing regimen, and purple line with shaded region represents the simulated median with 95% prediction interval for 30 mg QD dosing regimen.

臨床効果発現時期は，30 mg QD では導入投与ありで 6 週に対して導入投与なしで 13 週であり，50 mg QD では導入投与ありで 6 週に対して導入投与なしで 9 週であった。導入投与 200 mg の 4 週間投与により，SALT ≤20 の臨床的発現が 30 mg QD 投与群では 7 週早くなり，50 mg QD 投与群では 3 週早くなった。

しかし，SALT ≤20 達成割合の差は第 48 週までに徐々に小さくなり，第 48 週時には導入投与ありと導入投与なしの間で達成割合は同程度であった。

有効性に対する導入投与の影響は，半減期が長い薬剤がより早く定常状態濃度に到達するための導入投与の効果に類似していると考えられる[16]。薬物動態学的観点から半減期が長い薬剤で導入投与を実施することと同様に，SALT スコアの変化はリトレシチニブの薬力学的半減期が長いこと（平均トランジット時間の推定値は 13.5～33.8 週）と関連していた。よって，導入投与は維持投与で予測される薬理学的反応の達成割合を加速するが，維持投与の達成割合を超えることはない。24 週時または 48 週時の観察結果および上記のモデリング結果は，濃度により薬理学的反応が起こるという薬理学的原理と一致している[17,18]。

3.4.1.2.3. 投与中断の評価

試験の主要評価項目に対する投与中断の影響

シミュレーション解析の結果，6 週間以上の投与中断により，第 24 週時点の平均母集団達成割合を低下させる可能性があると結論付けられた。

最終モデルを使用して，シミュレーションにより 50 mg 投与での主要評価項目に対する投与中断の影響を評価した。シミュレーションでは，各シナリオですべての治験参加者が画一的な投与中断をすると想定したため，結果は各シナリオのワーストケースを示している。

投与中断なしのシナリオでは，SALT ≤20 達成割合は 23.1%であった。これは，来院しなかった治験参加者がおらず，いずれの治験参加者もリトレシチニブの服用を忘れなかった場合の達成割合の期待値である。この推定値は，B7981015 試験で COVID-19 のため欠測となった 6 例を除外し，COVID-19 と関連のない理由で欠測となった 5 例をノンレスポンダーとしたときの 50 mg 群の観測値（23.39%）とほぼ同様であった（B7981015 試験総括報告書 Table 14）。

主要評価項目に対する投与中断の影響を反映し，様々な投与中断のシナリオで達成割合が低下した。投与中断の影響は，1）投与中断の開始時期および 2）投与中断期間の両方に依存していた。

Table 14. Predicted Responder Rate of SALT ≤20 at Week 24 for Various Dose Interruption Scenarios for Ritlecitinib 50 mg Dose Regimen

Dose interruption start time (week)	RR for no dose interruption (%)	RR for 2 weeks of dose interruption (%)	RR for 4 weeks of dose interruption (%)	RR for 6 weeks of dose interruption (%)	RR for 8 weeks of dose interruption (%)
0	23.1	-	-	-	-
4	-	17.7	15.4	11.5	8.5
6	-	17.7	15.4	10.0	8.5
8	-	19.2	14.6	10.8	7.7
10	-	19.2	13.8	10.0	9.2
12	-	19.2	16.2	10.0	9.2
14	-	19.2	16.9	13.8	13.1
16	-	18.5	16.9	16.9	16.9
18	-	18.5	16.2	16.2	-
20	-	20.0	19.2	-	-
22	-	22.3	-	-	-

Source: PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158, Table 10.

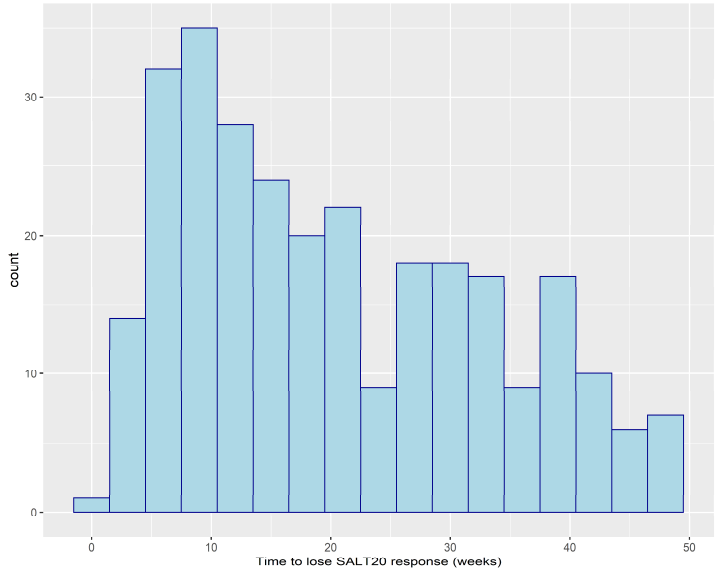
投与中断期間が 6 週間以上の場合，影響は全体的に大きくなり，投与中断期間が 6 週間以上の場合の達成割合（10.0%）は，投与中断なしの場合に予測される達成割合（23.1%）の半分未満にまで低下する可能性があることが示された。

目標臨床反応（SALT ≤20）達成後の投与中断の影響

シミュレーション解析の結果，目標臨床反応（SALT ≤20）が達成された後の 6 週間を超える投与中断は脱毛再発の原因になると結論付けられた。

安定した目標臨床反応を確実にするため，最終モデルを使用して96週までの反応をシミュレートした。96週後に投与を中断し，SALTスコアの変化を収集した。第96週時のSALT ≤20レスポンダーを対象に，SALT ≤20反応が消失するまでの時間を収集した。その分布をFigure 9に示す。さらに，SALT ≤20反応が消失したレスポンダーの割合を，投与中断期間別にTable 15に要約する。モデル予測では，6週間以上投与を中断するとレスポンダーの12%以上が反応消失となると予測され，16週間以上投与を中断するとレスポンダーの約半数が反応消失となると予測された（PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158-Addendum）。

Figure 9. Distribution of Treatment Interruption Duration for Loss of SALT ≤20 Response



Source: PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158-Addendum, Figure 2.

Table 15. Proportion of Responders Losing SALT ≤20 Response for Various Dose Interruption Durations

Treatment interruption duration (weeks)	Proportion of responders losing SALT ≤20 response (%)
4	5.2
6	12
8	21
10	29
12	36
14	43
16	47

Source: PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158-Addendum, Table 1.

3.4.2. 血小板およびリンパ球とリンパ球サブタイプの曝露-反応解析

複数の完了済み試験で観察された血小板およびリンパ球とそのサブタイプを記述的に要約した結果に基づき評価した。血小板，リンパ球およびリンパ球サブタイプ（CD4，CD8，NK 細胞および B リンパ球）について曝露-反応関係をさらに探索的に評価した。方法および結果の詳細は PMAR-EQDD-B798d-Other-1163 に記載した。

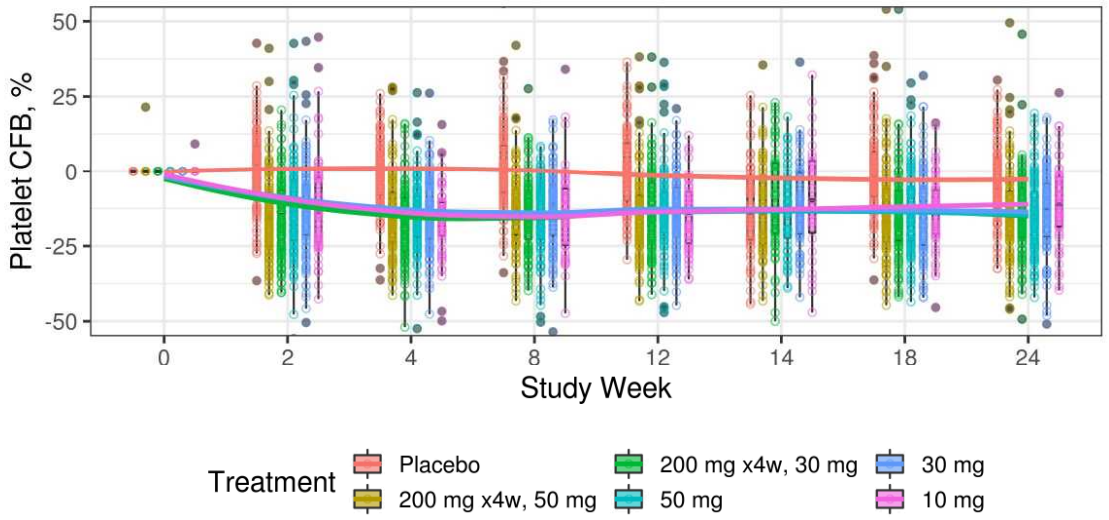
3.4.2.1. 血小板数に対するリトレシチニブの影響

投与量および投与群別の血小板数の経時的変化のグラフによる視覚的評価を実施した（Figure 10）。

プラセボと比較して，すべてのリトレシチニブ投与量で 25%未満のベースラインからの減少が認められた。しかし，すべての投与量で同様の反応が示され，明確な用量反応関係は認められ

なかったことから，この影響は飽和していると考えられた。血小板数のこの程度の変化はこの集団では臨床的に意味があるとはみなされず，血小板減少症のリスク上昇をもたらす可能性は低い。したがって，これ以上の曝露-反応解析は行わなかった。

Figure 10. Observed Percent Change from Baseline for Platelets in B7981015



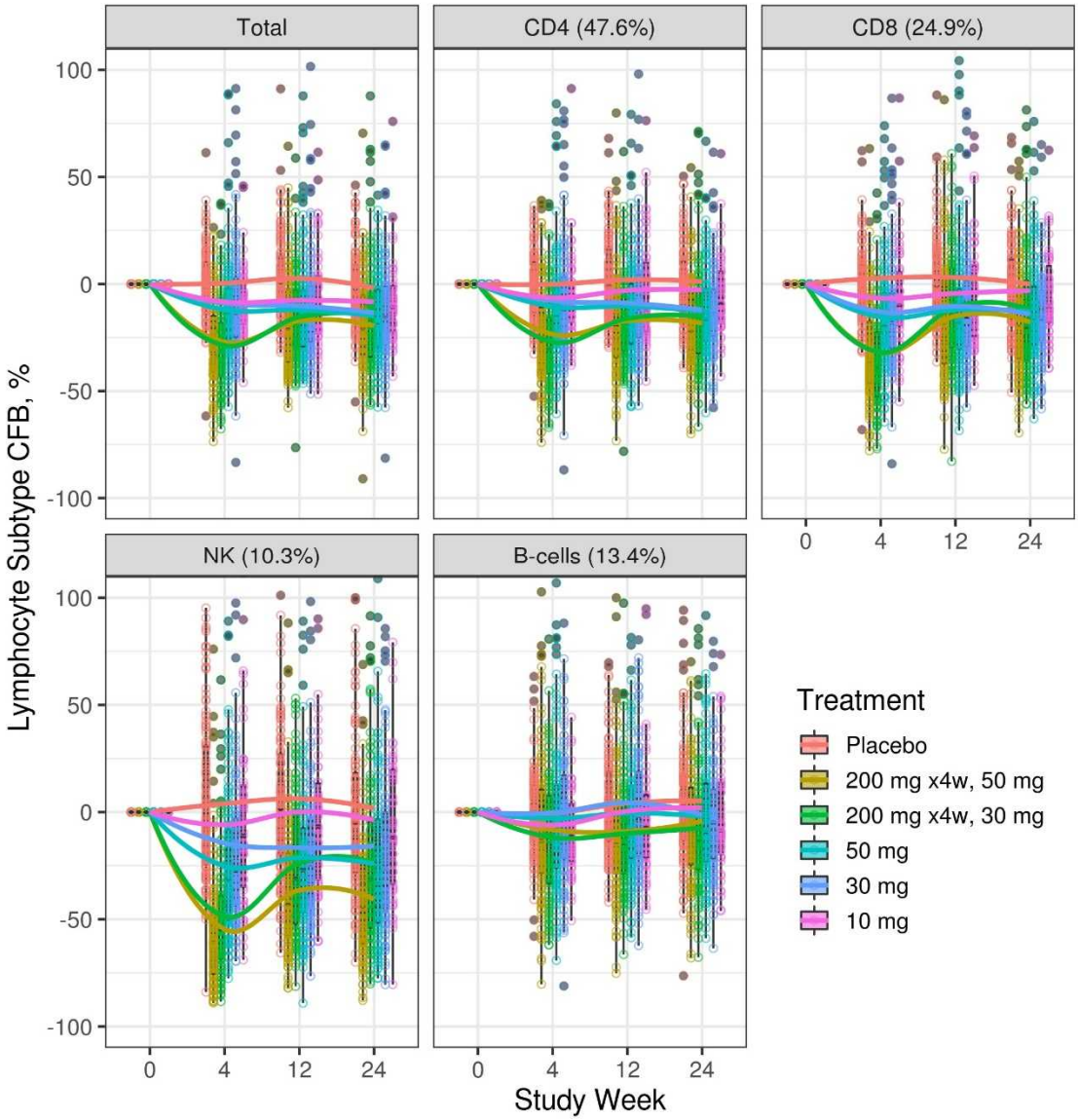
Source: PMAR-EQDD-B798d-Other-1163, Figure 1.
Plot is composed of individual points (circles) overlaying boxplots (boxed interquartile range, with whiskers to 1.5 times the interquartile range), summarized at nominal time points for the first 24 weeks. Time-courses are indicated by LOESS splines.

3.4.2.2. 総リンパ球数およびリンパ球サブタイプに対するリトレシチニブの影響

投与量および投与群別の総リンパ球数およびリンパ球サブタイプの経時的変化のグラフによる視覚的評価を実施したところ，リンパ球サブタイプ CD4，CD8 および NK 細胞のリトレシチニブ投与後の変化傾向は同様であり，用量反応関係は総リンパ球数に適切に反映されていた。このため，総リンパ球数のみの曝露-反応解析を行った（Figure 11）。

リトレシチニブによる B リンパ球の変化はわずかであり，リトレシチニブの継続的投与に伴いベースラインに向かって回復する傾向がみられた。そのため，B リンパ球の追加の曝露-反応解析は不要であると判断された（Figure 11）。

Figure 11. Observed Percent Change from Baseline for Total Lymphocytes and Lymphocyte Subsets in B7981015



Source: PMAR-EQDD-B798d-Other-1163, Figure 2.
Each plot is composed of individual points (circles) overlaying boxplots (boxed interquartile range, with whiskers to 1.5 times the interquartile range), summarized at nominal time points where subtypes were assessed. Percentages indicate the fraction of each subtype of total lymphocytes at baseline. Time-courses are indicated by LOESS splines.

3.4.2.2.1. 総リンパ球数の曝露-反応解析

総リンパ球数の曝露-反応解析の主な結論を以下に示した：

- リンパ球減少症の発現は，200 mg の導入投与ありの場合の方が，対応する 200 mg の導入投与なしの 50 mg 投与と比べて多くなると予想された（0.2～<0.5 x 10^9 cells/L の

CTCAE グレード 3 の発現リスクの 95%予測区間上限は導入投与ありでは 2.5%，導入投与なしでは 0.8%）。

- リンパ球数の最低値が認められたのは，200 mg 導入投与期間の終了時か，一定用量を継続投与した場合に定常状態に達した後（4 ヵ月以内）のいずれかであった。

リンパ球増殖に対するリトレシチニブ濃度の影響の大きさを明らかにするため，リンパ球数の経時的推移について，2 パラメータ E_{max} 関係を用いた semi-mechanistic モデルにより適切に記述した。このモデルは Friberg らのモデルを改変したものであり，リトレシチニブが直接影響を及ぼす可能性がある前駆細胞を表す増殖コンパートメントと，リンパ球の循環血プールで終わる 3 つの成熟（トランジット）コンパートメントで構成されている[19]。このモデルにはリンパ球数がベースライン値を下回ると増殖を促進し，リンパ球数がベースラインを上回ると増殖を抑制するフィードバック機構を組み込んだ。

最終モデルには，ベースラインのリンパ球数に対する共変量として年齢および性別を組み入れた。より高い年齢および男性ではベースラインのリンパ球数が少なく，重度のリンパ球減少症のリスクがわずかに高かった。青少年ではリンパ球減少症のリスクが高くなると予測されなかった。リトレシチニブの EC_{50} は 25,800 ng/ml と推定され，これは 50 mg QD 投与で認められた定常状態時の濃度より数倍高い。

最終モデルによるシミュレーションの結果，200 mg の導入投与と 50 mg の維持用量は 50 mg 継続投与（200 mg の導入投与を実施しない場合）よりリンパ球減少症のリスクが高かった。グレード 2 のリンパ球減少症の予測区間には，一定用量の継続投与では 0 が含まれるが，対応する導入投与では 0 は含まれなかった（Table 16）。このモデルでは，一定用量の継続投与では定常状態まで徐々に減少するが，リンパ球数は投与終了まで維持されると予測される。200 mg 導入投与でのみ，明確な最低値が認められた。

年齢がベースラインのリンパ球数に対する共変量として組み入れられ，これは加齢に伴いリンパ球数の減少が報告されていることと矛盾していなかった[20]。若年層の方がベースラインのリンパ球数が多いため，本質的にリンパ球減少症のリスクが低い。

性別もベースラインのリンパ球数に対する共変量として組み入れられ，女性は男性と比較してベースラインのリンパ球数が約 6%多いと推定された。

上記の解析の詳細は PMAR-EQDD-B798d-Other-1163 に示した。

Table 16. Simulated Probability of Grades 1-4 Lymphopenia and Nadir

Treatment Regimen	Grade 1, %	Grade 2, %	Grade 3, %	Grade 4, %	Nadir, 10^9/L	Time of Nadir, wk	Steady-state, 10^9/L
200 mg x4w/50 mg	20.8 (14.2, 28.3)	7.5 (3.3, 11.7)	0.8 (0.0, 2.5)	0.0 (0.0, 0.0)	1.3 (1.2, 1.4)	4.0 (3.9, 4.0)	1.6 (1.5, 1.8)
50 mg	15.0 (9.2, 22.5)	2.9 (0.0, 6.7)	0.0 (0.0, 0.8)	0.0 (0.0, 0.0)	1.5 (1.4, 1.5)	13.6 (12.4, 14.9)	1.6 (1.5, 1.7)
200 mg x4w/30 mg	20.8 (14.2, 29.2)	7.5 (2.5, 12.5)	0.8 (0.0, 2.5)	0.0 (0.0, 0.0)	1.3 (1.2, 1.4)	3.9 (3.9, 4.0)	1.7 (1.6, 1.8)
30 mg	12.5 (6.7, 18.3)	1.7 (0.0, 5.0)	0.0 (0.0, 0.8)	0.0 (0.0, 0.0)	1.5 (1.4, 1.6)	9.3 (8.2, 10.7)	1.7 (1.6, 1.8)

Source: PMAR-EQDD-B798d-Other-1163, Table 10.
Grades categorize the levels in patients at the time of nadir and represent the expected total incidence of lymphopenia (rather than the prevalence at steady-state). Results are summarizing median and 95% prediction intervals of the proportions or the median.
Grades were based on CTCAE criteria: Grade 1: 1.1 - 0.8; Grade 2: 0.8 - 0.5; Grade 3: 0.5 - 0.2; Grade 4: < 0.2 10^9 cells/L.

3.4.3. 安全性評価項目に関する曝露-反応解析

複数の完了済み試験で観察された様々な有害事象を記述的に要約し結果に基づき評価した。感染症，帯状疱疹および発疹に分類される有害事象の最初の発現について，追加の曝露-反応解析を行った。

解析方法および結果の詳細は PMAR-EQDD-B798d-DP4-1306-Amendment-1 に示した。以下に，その概要を記載した。

この解析に使用したデータには以下の試験データが含まれる：

- 健康治験参加者 – B7981001，B7981003，B7981008，B7981022，B7981036
- AA 患者 – B7931005，B7981015，B7981032
- 白斑患者 – B7981019

解析に使用した曝露指標は時間加重 C_{av} であり，これは累積 AUC を有害事象発現時間で除して求めた。この曝露指標は，各投与間隔での投与量または C_{av} が一定または定常状態であることを想定しておらず，異なる投与量，つまり導入投与期での濃度を考慮している（PMAR-EQDD-B798d-DP4-1306-Amendment-1 Section 5.3）。時間加重 C_{av} は，リトレシチニブ投与量の変更に伴う薬力学的作用の遅延を想定し，代替指標として用いた。

リトレシチニブ濃度と投与後の臨床安全性評価項目（感染症，帯状疱疹および発疹など）との関係を，ポアソン回帰を用いて評価した（PMAR-EQDD-B798d-DP4-1306-Amendment-1 Section 5.4）。

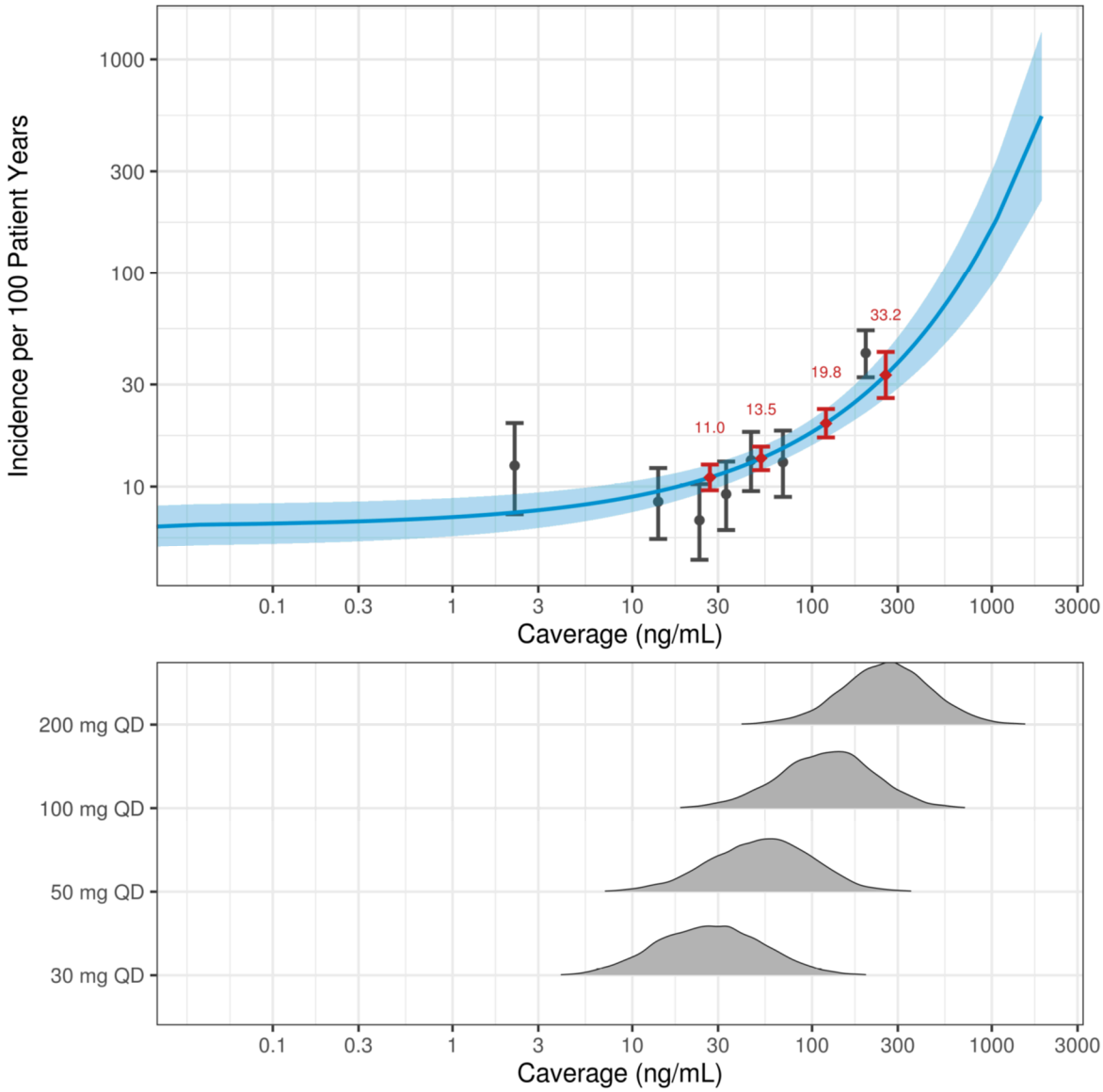
3.4.3.1. 感染症

感染症に関する注目すべき有害事象カテゴリーは中等度の感染症，重度の感染症および投与中止に至った感染症とした。カテゴリー化に使用した MedDRA 基本語を PMAR-EQDD-B798d-DP4-1306-Amendment-1 Table 2 に示した。

感染症（中等度の感染症，重度の感染症および投与中止に至った感染症）に関する曝露-反応関係の要約を以下に示した：

- 感染症の平均発現頻度に対する時間加重 C_{av} の影響についてモデルで推定した傾きは統計的に有意であった（推定値の 95% CI に 0 は含まれなかった）。
- 検討した用量の範囲でリトレシチニブ濃度が約 10 倍上昇［C_{av} の幾何平均値：27 ng/mL（30 mg QD）および 257 ng/mL（200 mg QD）］したときの，100 人年あたりの感染症の平均発現頻度の増加は約 3 倍（それぞれ 11.0 および 33.2）になると予測された。
- リトレシチニブ 30 mg QD および 50 mg QD を長期投与したときの 100 人年あたりの感染症の平均発現頻度（95% CI）は，それぞれ 11.0（9.61, 12.7）および 13.5（11.9, 15.3）であった。
- 1 年間リトレシチニブを投与したときの 100 人あたりの平均累積発現頻度（95% CI）は 4 週間の 200 mg QD 投与後に 50 mg QD 投与した場合では 14.9（13.1, 16.9）であり，50 mg QD 継続投与では 13.5（11.9, 15.3）であった。
- 地理的な地域（アジア）および性別（女性）が，ベースラインの感染症の発現頻度に対する統計的に有意な共変量として同定された。

Figure 12. Incidence of Infections per 100 Patient Years Over the Range of Time-Weighted Observed C_{av}

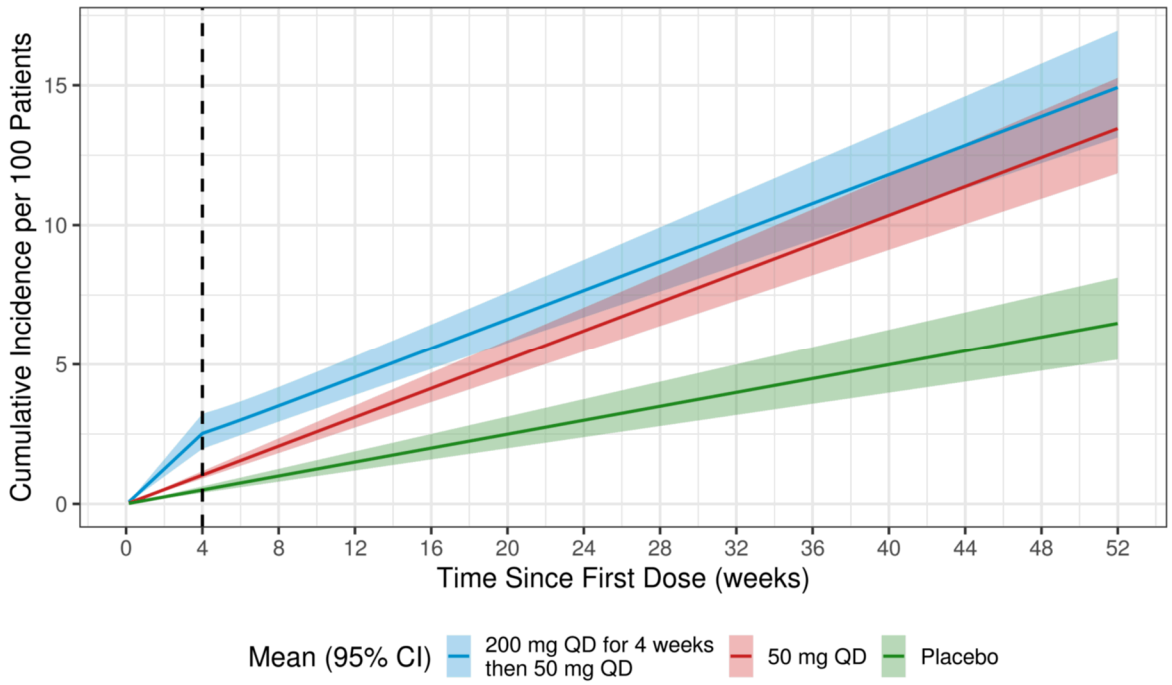


Source: PMAR-EQDD-B798d-DP4-1306-Amendment-1, Figure 3.
Top: Gray circles and error bars are the observed mean and 95% CI, respectively, of the incidence of infections (moderate, severe, leading to discontinuation) per 100 patient years for each bin of C_{av} in the analysis population (n = 7). The blue line, (and blue shaded area) are the model-predicted mean (and 95% CI) incidence per 100 patient years for the range of observed Cav in the analysis population. Red circles and error bars are the model-predicted mean and 95% CI, respectively, incidence of infection per 100 patients years at the geometric mean steady-state C_{av} for 30 mg, 50 mg, 100 mg, and 200 mg QD in AA patients. Bottom: Gray distributions represent the predicted distribution of steady-state C_{av} for 10,000 AA patients chronically administered 30 mg, 50 mg, 100 mg, and 200 mg QD with randomly drawn random effect parameters for CL/F and Vc/F as described by the final population PK model (PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157) and body weights sampled from those observed in B7981015.

Figure 12 からわかるように，曝露-反応関係により濃度上昇に伴って感染症の発現頻度が上昇することが示された。30 mg から 50 mg の用量増加では，発現頻度の上昇はわずかであるが，50 mg を超えると曝露-反応関係の傾きはより急になる。

上記の予測では，用量は観察期間中一定であり，したがって C_{av} も一定であることに留意する必要がある。経時的な感染症の累積発現頻度に対して 4 週間の導入投与が及ぼす影響について基本モデルを用いて算出し，1 年間のリトレシチニブ投与期間における 4 週間の 200 mg QD 投与後に 50 mg QD 投与した場合と 50 mg QD 継続投与との差を評価した（Figure 13）。

Figure 13. Predicted Cumulative Incidence of Infection per 100 Patient Years Over Time



Source: PMAR-EQDD-B798d-DP4-1306-Amendment-1, Figure 4.
Solid lines and shaded areas are the model-predicted mean and 95% CI, respectively, risk of infection occurring over time for the following dosing regimens; 200 mg QD for 4 weeks then 50 mg QD (blue) and 50 mg QD (red) for 52 weeks of continuous treatment. The vertical dashed line represents the conclusion of the 200 mg QD loading dose at Week 4. The risk of infection is calculated as the incidence of events occurring at each time per 100 patients. Predicted time-weighted C_{av} for each dosing regimen is based on the population-typical profile for an AA patient with body weight 70 kg using the final population PK model (PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157).

50 mg QD 継続投与と比較して，4週間の200 mg QD投与後に50 mg QD投与した場合での感染症の累積発現頻度に最大の差が認められたのは導入投与期終了時（第4週）であった（Figure 13）。200 mg QD曝露期間に関連する高い累積発現頻度は持続したが（時間加重C_{av}の特性による），第52週までの50 mg QD投与と比較した差は，CIの重なりからわかるように，無視できる程度である。

3.4.3.2. 帯状疱疹

帯状疱疹に関する曝露-反応関係の要約を以下に示した：

- 帯状疱疹の平均発現頻度に対する時間加重 C_{av} の影響についてモデルで推定した傾きは統計的に有意ではなかった（推定値の 95% CI に 0 が含まれた）。

- 年齢（34 歳を基準とした連続関係として）が帯状疱疹のベースライン発現頻度に対する統計的に有意な共変量として同定された。

帯状疱疹の平均発現頻度の曝露-反応関係を定量化する基本モデルには，その傾きに対する時間加重 C_{av} の影響の平方根が組み込まれた。傾きの推定値（95% CI）は 0.0870（-0.0156, 0.190）であった。傾きの推定値の 95% CI に 0 が含まれることから，統計的に有意な曝露-反応関係は認められなかったことが示唆された。

3.4.3.3. 発疹

発疹に関する注目すべき有害事象カテゴリーには発疹／皮膚炎，薬疹，蕁麻疹，ざ瘡などが含まれた。カテゴリー化に使用した MedDRA 基本語を PMAR-EQDD-B798d-DP4-1306-Ammendment -1 Table 2 に示した。

発疹に関する曝露-反応関係の要約を以下に示した：

- 発疹の平均発現頻度に対する時間加重 C_{av} の影響についてモデルで推定した傾きは統計的に有意であった。

- 検討した用量の範囲でリトレシチニブ濃度が約 10 倍上昇［C_{av} の幾何平均値：27 ng/mL（30 mg QD）および 257 ng/mL（200 mg QD）］したときの，100 人年あたりの発疹の平均発現頻度の増加は約 4.4 倍（それぞれ 18.3 および 80.1）なると予測された。

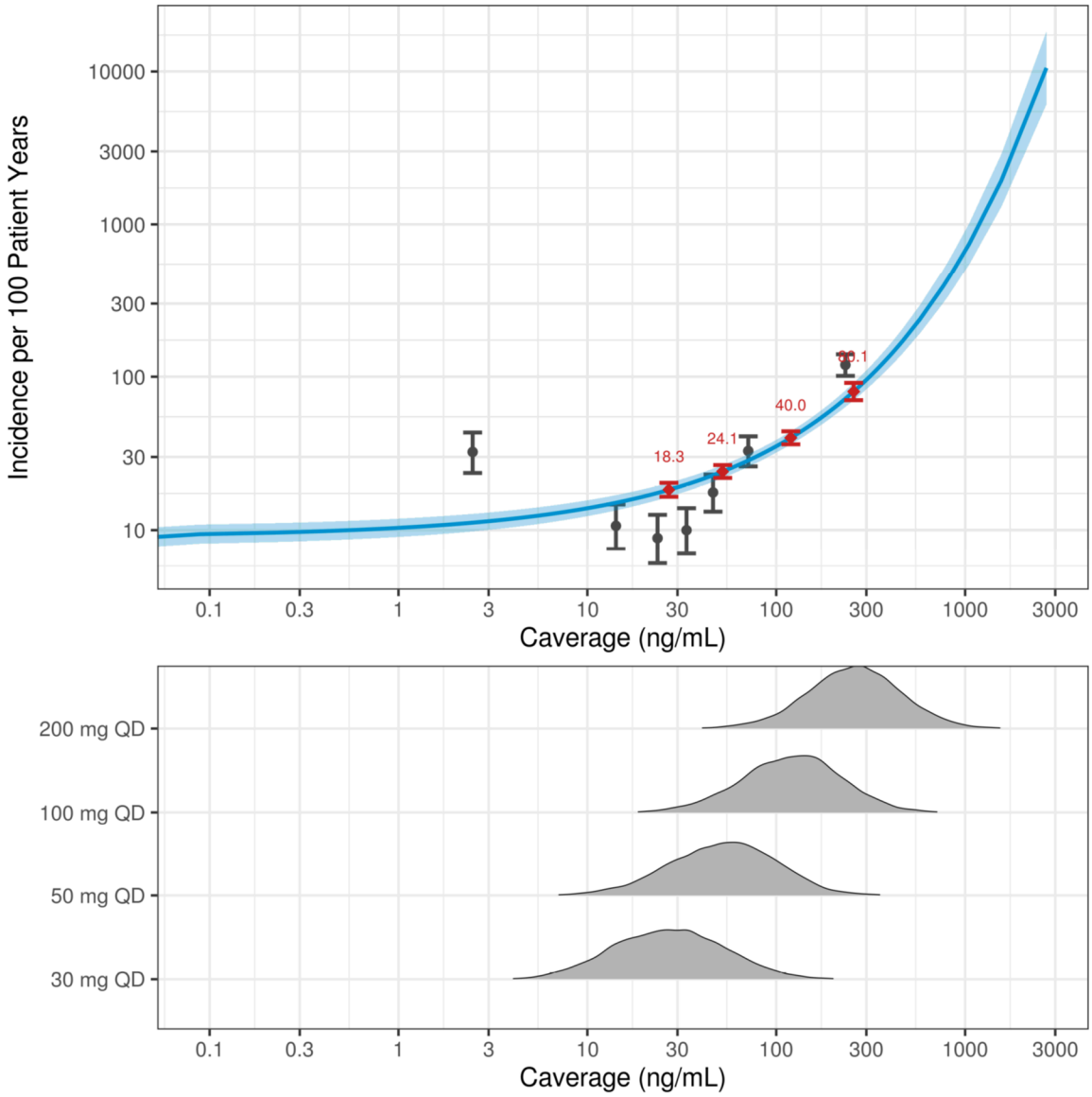
- リトレシチニブ 30 mg QD および 50 mg QD を長期投与したときの 100 人年あたりの発疹の平均発現頻度（95% CI）は，それぞれ 18.3（16.5, 20.4）および 24.1（21.9, 26.6）であった。

- 1 年間リトレシチニブを投与したときの 100 人あたりの平均累積発現頻度（95% CI）は 4 週間の 200 mg QD 投与後に 50 mg QD 投与した場合では 27.5（25.0, 30.2）であり，50 mg QD 継続投与では 23.9（21.7, 26.3）であった。

- 患者タイプ（健康治験参加者，AA 患者，白斑患者），地理的な地域（アジア），年齢（34 歳を基準とした連続関係として）および性別（女性）が，ベースラインの発疹の発現頻度に対する統計的に有意な共変量として同定された。

発疹の発現率に対するリトレシチニブの影響に関する曝露-反応関係を Figure 14 に示す。

Figure 14. Incidence of Rash per 100 Patient Years Over Range of Time-Weighted Observed C_{av}

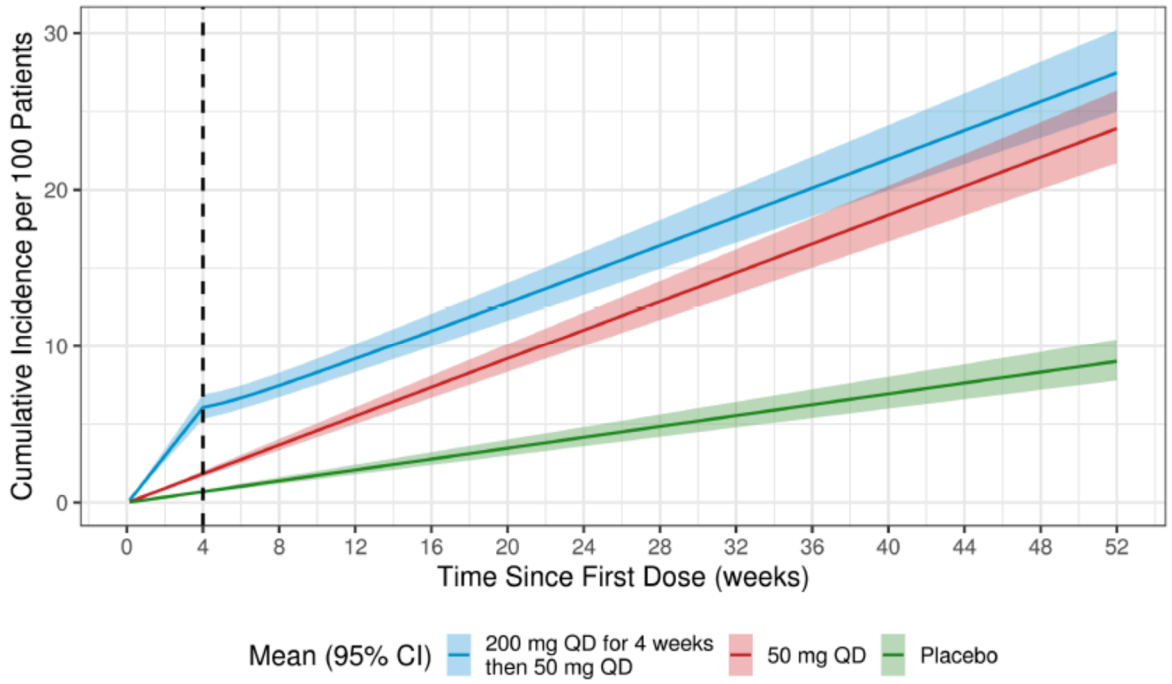


Source: PMAR-EQDD-B798d-DP4-1306-Amendment-1, Figure 7.
Top: Gray circles and error bars are the observed mean and 95% CI, respectively, of the incidence of rash (all types) per 100 patient years for each bin of C_{av} in the analysis population (n = 7). The blue line, (and blue shaded area) are the model-predicted mean (and 95% CI) incidence per 100 patient years for the range of observed C_{av} in the analysis population. Red circles and error bars are the model-predicted mean and 95% CI, respectively, incidence of rash per 100 patients years at the geometric mean steady-state C_{av} for 30 mg, 50 mg, 100 mg, and 200 mg QD. Bottom: Gray distributions represent the predicted distribution of steady-state C_{av} for 10,000 AA patients chronically administered 30 mg, 50 mg, 100 mg, and 200 mg QD with randomly drawn random effect parameters for CL/F and Vc/F as described by the final population PK model (PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157) and body weights sampled from those observed in B7981015.

Figure 14 からわかるように，曝露-反応関係により濃度上昇に伴って発疹の発現率が上昇することが示された。30 mg から 50 mg の用量増加では，発現率の上昇はわずかであるが，50 mg を超えると曝露-反応関係の傾きはより急になる。

上記の予測では，用量は観察期間中一定であり，したがって C_{av} も一定であることに留意する必要がある。経時的な発疹の累積発現率に対して 4 週間の導入投与が及ぼす影響について基本モデルを用いて算出し，1 年間のリトレシチニブ投与期間における 4 週間の 200 mg QD 投与後に 50 mg QD 投与した場合と 50 mg QD 継続投与との差を評価した（Figure 15）。

Figure 15. Predicted Cumulative Incidence of Rash per 100 Patients Over Time



Source: PMAR-EQDD-B798d-DP4-1306-Amendment-1, Figure 7.
Solid lines and shaded areas are the model-predicted mean and 95% CI, respectively, cumulative incidence of rash occurring over time for the following dosing regimens; 200 mg QD for 4 weeks then 50 mg QD (blue) and 50 mg QD (red) for 52 weeks of continuous treatment. The vertical dashed line represents the conclusion of the 200 mg QD loading dose at Week 4. The cumulative incidence of rash is calculated as the incidence of events occurring at each time per 100 patients. Predicted time-weighted C_{av} for each dosing regimen is based on the population-typical profile for an AA patient with body weight 70 kg using the final population PK model (PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157).

50 mg QD 継続投与と比較して，4 週間の 200 mg QD 投与後に 50 mg QD 投与した場合の 100 人年あたりの発疹の累積発現頻度に最大の差がみられたのは導入投与期終了時（第 4 週）であった。200 mg QD 曝露期間に関連する 100 人年あたりの高い累積発現頻度は持続した（時間加重 C_{av} の特性による）。

3.4.4. QT/QTc 間隔に対するリトレシチニブの影響

非臨床評価および臨床評価ならびに CQTc 解析に基づくと，臨床的に意味のある QTc 間隔延長のエビデンスは認められなかった。

HEK293 細胞を用いて GLP 適用下で実施した hERG 試験における IC_{50} は 300 μM 超（第 3 相試験で評価した最高用量のヒト非結合型 C_{max} の 63 倍超）であった。

また，イヌを用いて実施した心血管系に対する影響を評価した安全性薬理試験（[redacted]GR140 試験）では，心拍数（HR）の増加に伴う QT 間隔の短縮が認められたが，QT 間隔を HR で補正した QTc には被験物質に関連した明確な変化は認められなかった。そのほかにリトレシチニブに関連した変化は認められなかった。

以上のように，リトレシチニブの非臨床試験（M2.6 参照）では，リトレシチニブがヒトにおいて QT 間隔延長を引き起こすリスクは低いことが示された。

さらに，ヒトにおける CQTc 解析の結果からリトレシチニブの投与により QTc 間隔延長が引き起こされないことが示された。治療濃度を超える濃度域（第 3 相試験で検討している最高用量の C_{max} の最大 3 倍）を含む検討したリトレシチニブの濃度範囲全体で，ΔΔQTcF 推定値の 90% CI の上限は 10 msec 未満であった。詳細な CQTc 解析および予想される治療濃度を超える濃度域の妥当性については PMAR-EQDD-B798d-Regulatory Response-1087 に記載する。CQTc 解析の結果を以下に簡単に記載した。

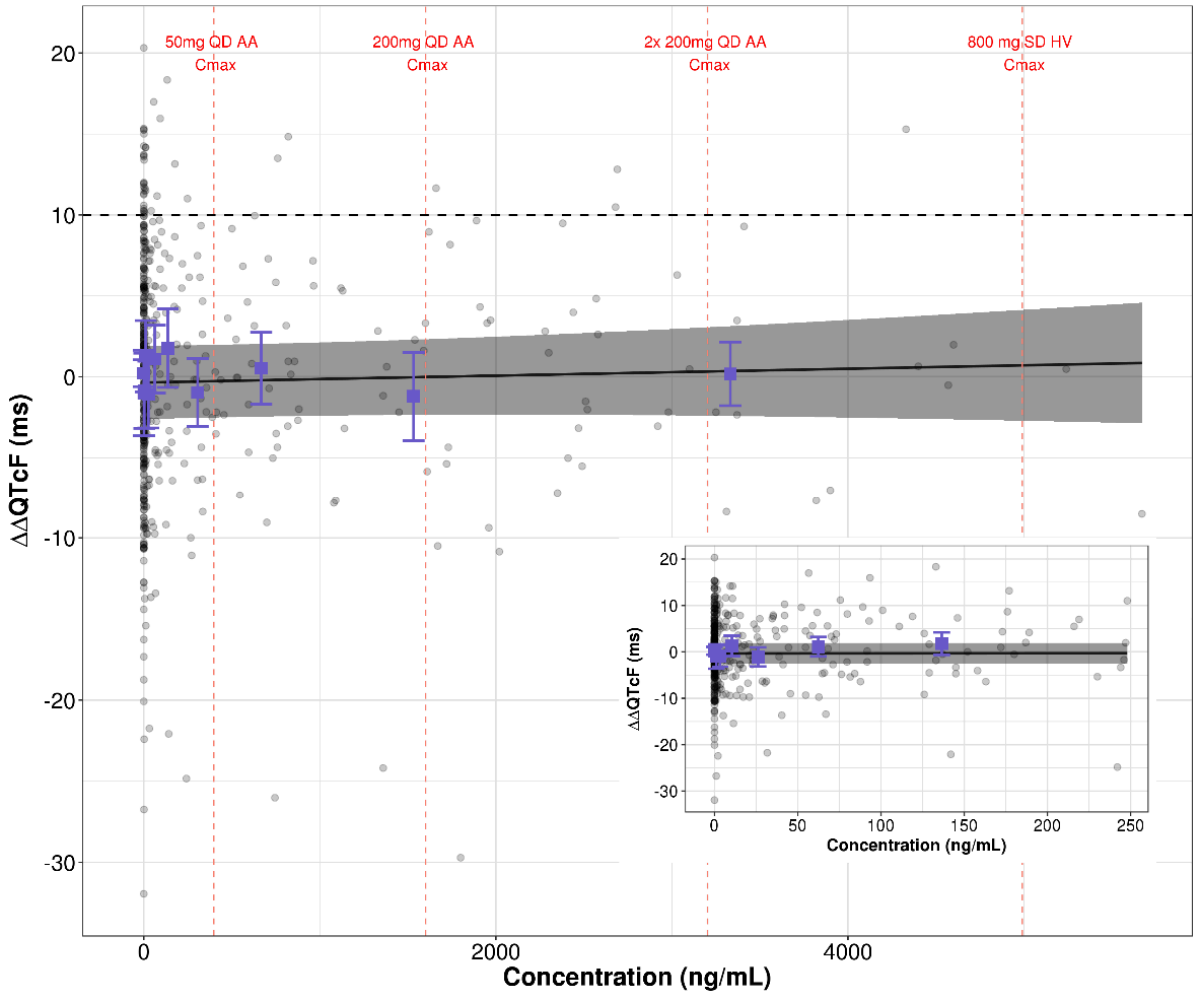
上記の評価の詳細は[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，[redacted]）の相談資料の概略に記載している。臨床薬理および QT 評価に関連する追加情報は Appendix 3 に記載した。

3.4.4.1. 薬物濃度 QT/QTc 解析および治療濃度を超える濃度域での予測

Scientific White Paper on Concentration-QTc Modeling の推奨に従い，事前に規定した LME モデルを B7981001 試験の SAD 期間のデータに当てはめた[21]。CQTc 解析の詳細は PMAR-EQDD-B798d-Regulatory Response-1087 に記載した。

検討した濃度範囲全体でのΔΔQTcF 推定値の平均値および 90% CI を Figure 16 に示した。検討した濃度範囲全体でΔΔQTcF 推定値の 90% CI の上限は，規制上の閾値である 10 msec を下回った。注目すべき特定の濃度のΔΔQTcF 推定値を Table 17 に要約する。治療濃度を超える濃度でのΔΔQTcF 推定値の 90% CI の上限は 3.06 msec であり，B7981001 試験の最高用量を投与したときの平均 C_{max}（AA 集団に最高治療用量を投与したときの平均 $C_{max,ss}$ の 3 倍）では 4.13 msec であった。

Figure 16. QTcF Versus Concentration Plot



Source: PMAR-EQDD-B798d-Regulatory Response-1087, Figure S2.
Observed concentrations >0 were divided into deciles, and the mean and 90% CI (represented by blue square with error bars) of observed ΔΔQTcF within each concentration decile was plotted against mean concentration for each bin. The ΔΔQTcF observed with concentration of 0 was summarized and plotted. The model-predicted slope with 90% CI (represented by black line with grey shades) is overlaid on the observed data (grey dot). Specific doses of interest with associated C_{max} are highlighted with vertical dashed lines. The inset represents the low range of concentrations.

濃度に対する傾きの推定値は小さく，ΔΔQTcF の推定値の 90%信頼区間の上限は，治療濃度より高い濃度を含む評価した濃度範囲全体で 10 ms 未満であった。以上のデータから，臨床的に意味のある QTc 間隔の延長を示唆する所見は認められなかった。

Table 17. Model-Derived ΔΔQTcF Prediction for Concentration of Interest

	Concentration (ng/mL)	Mean ΔΔQTcF (90% CI) (msec)
Supratherapeutic concentration in AA[a]	3202	0.33 (−2.40, 3.06)
800 mg single-dose mean C_{max} in B7981001	4990	0.71 (−2.71, 4.13)

a. Two times the steady-state C_{max} of the 200 mg QD dose regimen.
Source: PMAR-EQDD-B798d-Regulatory Response-1087, Table S1.

3.5. 12 歳以上の円形脱毛症患者における用法・用量

12 歳以上の AA 患者の治療に対するリトレシチニブの申請用法・用量は 50 mg QD である。

この用量を選択した詳細な根拠は M2.5.6.5.1 に示すが，すべての部分集団（成人，青少年，AT/AU，非 AT/AU）に対する 50 mg QD 投与の有効性および安全性は，以下の臨床薬理の考察ならびに第 2 相および第 3 相の有効性および安全性の結果により裏付けられている：

- B7981015 試験では，リトレシチニブの 50 mg QD 投与により臨床医による評価に基づく主要評価項目（SALT ≤20 達成）で臨床的に意味のある頭部の毛髪再生が認められ，第 24 週時のプラセボで補正した達成割合は 21.85%（p 値 ＜0.00125）であった（M2.7.3）。

- SALT スコアの経時的曝露-反応解析の結果，導入投与を行わなかった場合と比較して，導入投与を行った場合では SALT ≤20 達成が早かった（50 mg と比べて 200/50 mg で約 3 週間）ものの，48 週までに導入投与によるそれ以外の重要なベネフィットは認められなかった（3.4.1 項）。

- 経時的曝露-反応解析より，50 mg および 30 mg は用量反応曲線の線形部分にあり，リトレシチニブ 50 mg に関連する濃度が EC_{50} に近似していることが確認された。したがって，リトレシチニブ 50 mg は有効性の観点から 30 mg 投与よりベネフィットが大きいことが予測される。

- 総リンパ球数の経時的曝露-反応解析の結果，許容可能な安全性プロファイルが示され，導入投与ありの場合と比べて導入投与なしではリンパ球減少症のリスクが低かった（3.4.2.2.1 項）。

    - 50 mgおよび30 mgでのリンパ球減少症の発現リスクは同程度であった。

- 安全性評価項目（感染症，帯状疱疹および発疹）の曝露-反応解析の結果，許容可能な安全性プロファイルが示された（3.4.3 項）。

    - 50 mgおよび30 mgで感染症および発疹の推定発現率の信頼区間は重なっていた。

- 第 24 週および第 48 週での SALT ≤20 達成割合と許容可能な安全性プロファイルに基づき，50 mg を超える用量は必要ないと考えられる。本疾患は精神的苦痛を伴い，外観を損ねるものであるが，急性の痛みや病的状態を伴わないため，200 mg/50 mg 投与による早期の作用発現は，大きなベネフィットとは考えられない。

リトレシチニブの全身曝露量に対する外因性および内因性要因の影響を評価する試験および解析の結果に基づき，以下の申請用法・用量を提案する：

- リトレシチニブは食事の有無に関係なく投与できる（Table 11）。

- 軽度（eGFR，60～90 mL/min），中等度（eGFR，30～60 mL/min）および重度（eGFR，<30 mL/min）の腎機能障害を有する患者に対する用量調整は必要としない（Table 11）。

- 軽度（Child Pugh A）または中等度（Childs Pugh B）の肝機能障害を有する患者に対する用量調整は必要としない（Table 11）。リトレシチニブのような免疫調節薬の投与は，重度の肝機能障害を有する患者には推奨しない。

- CYP3A 阻害薬の併用投与を受けている患者に対する用量調整は必要としない（Table 11）。

- リトレシチニブの代謝を誘導する薬剤の併用投与を受けている患者に対する用量調整は必要としない。

- 性別，年齢，体重および人種に基づく用量調整は必要としない（3.3 項）。

3.6. 併用薬の PK に対するリトレシチニブの影響

3.6.1. 代謝酵素に対するリトレシチニブの影響

- リトレシチニブは CYP3A の中程度の阻害薬であり，CYP3A によって代謝される薬剤の全身曝露量を増加させる可能性がある。

    - ミダゾラムは DDI を受けやすい CYP3A 基質（指標薬）である。リトレシチニブによりミダゾラムの AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ約 2.7 倍および 1.8 倍に増加した。

- リトレシチニブは CYP1A2 の中程度の阻害薬であり，CYP1A2 によって代謝される薬剤の全身曝露量を増加させる可能性がある。

    - カフェインは DDI を受けやすい CYP1A2 基質（指標薬）である。リトレシチニブによりカフェインの AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ約 2.7 倍および 1.1 倍に増加した。

- リトレシチニブが CYP2B6 によって代謝される薬剤の全身曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。

    - エファビレンツは DDI を受けやすい CYP2B6 基質（指標薬）である。リトレシチニブはエファビレンツの AUC_{72} および C_{max} に臨床的に意味のある変化を引き起こさなかった。

- リトレシチニブが CYP2C によって代謝される薬剤の全身曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。

    - トルブタミドは DDI を受けやすい CYP2C9 基質（指標薬）である。リトレシチニブはトルブタミドの AUC_{inf} および C_{max} に臨床的に意味のある変化を引き起こさなかった。

- 50 mg 以下の用量のリトレシチニブが，EE および LN を含有する OC の有効性に影響を及ぼす可能性は低い。

    - リトレシチニブ 50 mg QD 投与では，EE の AUC_{inf} または LN の AUC_{last} に臨床的に意味のある変化は認められなかった。各 PK パラメータの 90% CI は 80%～125%の範囲に含まれた。

    - リトレシチニブ 200 mg QD 投与により，EE の AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ約 18%および 12%減少したが，LN は影響を受けず，AUC_{last} の 90% CI は 80%～125%の範囲に含まれた。

3.6.2. 薬物トランスポーターに対するリトレシチニブの影響

- リトレシチニブが OATP1B1/OATP1B3 および BCRP ならびに腎臓のトランスポーターである OAT3 により輸送される薬物の全身曝露量に臨床的に意味のある変化を引き起こす可能性は低い。

- リトレシチニブおよび M2 代謝物により，OCT1 基質の全身曝露量が増加する可能性がある。

- リトレシチニブおよび M2 代謝物が OCT2 および MATE1/MATE2K を介した臨床的に意味のある DDI を引き起こす可能性は低い。

トランスポーターに対するリトレシチニブの影響の評価

リトレシチニブのトランスポーターを介した DDI の臨床的プロファイルを，既存の臨床上の基質および内在性バイオマーカーへの影響と合わせて評価した。内在性バイオマーカーの評価は，その選択性および特異性から，トランスポーターを介した DDI[22]を評価するために臨床で利用されており，基質を用いた臨床試験から得られる知見を補うことができる。ロスバスタチンを用いた試験を行い，腸の BCRP，肝臓の OATP1B1/OATP1B3 および腎臓の OAT3 に対するリトレシチニブの影響を，血漿中 CP-1（OATP1B1/OATP1B3）[23,24]および PDA の CL_r（OAT1/OAT3）[25]の補完的な評価により検討した。スマトリプタンを用いた試験を行い，OCT1 による肝取り込みに対するリトレシチニブの影響を，血漿中の IBC およびチアミン（OCT1 を介して肝細胞から排出される）の補完的な評価[26,27,28]により検討した。最後に，OCT2 および MATE1/MATE2K に対するリトレシチニブの影響を，血漿中 NMN ならびに血清および尿クレアチニンクリアランスにより評価した[29,30]。

上記の評価の主な結果および解釈を以下に要約した：

トランスポーターOATP1B1/OATP1B3（肝臓），BCRP（肝臓）および OAT3（腎臓）に対する影響

- ロスバスタチンは，肝臓のトランスポーターOATP1B1/OATP1B3 および BCRP ならびに腎臓のトランスポーターである OAT3 の基質（指標薬）である。リトレシチニブの反復経口投与と併用投与したときのロスバスタチンの血漿中曝露量（AUC_{inf} および C_{max}）は，ロスバスタチン単独投与時に対してそれぞれ約 13%および 27%減少したが，ロスバ

スタチンの CL_r は，リトレシチニブの反復経口投与の有無にかかわらず同程度であった。

- リトレシチニブを反復投与したとき，OATP1B1/OATP1B3 バイオマーカーである CP-1 の AUC_{24} および C_{max} に重要な変化は認められなかった。この結果は，ロスバスタチンとの併用試験の結果（リトレシチニブの反復投与に伴うロスバスタチンの曝露量の変化は臨床的に意味があるとみなされなかった）と一致する。

- リトレシチニブを反復投与したとき，OAT1/OAT3 バイオマーカーである PDA の AUC_{24} および C_{max} に重要な変化は認められなかった。この結果は，ロスバスタチンとの併用試験で得られたロスバスタチンの CL_r の結果と一致する。

基質（指標薬）であるロスバスタチンならびにバイオマーカーの CP-1 および PDA での上記の結果を総合すると，リトレシチニブが OATP1B1/OATP1B3 および BCRP ならびに腎臓のトランスポーターである OAT3 に対し臨床的に意味のある阻害を引き起こす可能性は低いことが示唆された。

トランスポーターOCT1 に対する影響

- スマトリプタンは OCT1 トランスポーターの基質である。リトレシチニブ 400 mg の単回投与（200 mg QD での定常状態時の曝露量に近似）と併用投与すると，スマトリプタン 25 mg 単独単回投与時と比較して，スマトリプタンの AUC_{inf} は約 30%増加し，スマトリプタンの C_{max} は約 13%減少した。スマトリプタンをリトレシチニブ 400 mg 単回経口投与の 8 時間後に投与したとき，スマトリプタン 25 mg 単独単回投与時と比較して，スマトリプタンの AUC_{inf} および C_{max} はいずれも約 50%増加した。

- IBC は OCT1 により肝細胞外へ排出される OCT1 バイオマーカーであり，AUC_{24} および C_{max} に約 14%および 7.4%の減少が認められた。この結果は，リトレシチニブによる OCT1 の阻害が肝細胞からの IBC の排出を減少させる可能性を示唆している。これらの結果は基質（指標薬）であるスマトリプタンについての所見と一致する。

- IBC と同様に OCT1 により肝細胞外へ排出されるチアミンでは，AUC_{24} および C_{max} のいずれも約 12%の減少が認められた。この結果は，リトレシチニブによる OCT1 の阻害が肝細胞からのチアミンの排出を減少させる可能性を示唆している。これらの結果は基質（指標薬）であるスマトリプタンやバイオマーカーである IBC の所見と一致する。

基質（指標薬）であるスマトリプタンならびにバイオマーカーである IBC およびチアミンでの上記の結果を総合すると，リトレシチニブは OCT1 の阻害薬であり，OCT1 により輸送される薬剤の曝露量に影響を及ぼす可能性がある。

トランスポーターOCT2 および MATE1/MATE2K に対する影響

- OCT2 および MATE1/MATE2K のバイオマーカーである NMN では，CL_r は約 9%および約 27%の増加が認められた。これらの増加はわずかであり，OCT2 および MATE1/MATE2K の有意な阻害を示すものではない。

- クレアチニンも OCT2 および MATE1/MATE2K のバイオマーカーである。最高 400 mg QD までのリトレシチニブの用量漸増反復投与後のクレアチニンの CL_r を評価した。リトレシチニブの反復投与でクレアチニンの CLr に有意な変化は認められなかった。

NMN およびクレアチニンでの上記の結果を総合すると，リトレシチニブが OCT2 および MATE1/MATE2K の臨床的に意味のある阻害を引き起こす可能性は低いことが示唆された。

4. 特別な試験

該当なし

5. 付録

Appendix 1. Tabular Summary of Clinical Studies Supporting the Clinical Pharmacology of Ritlecitinib

Table 18. Phase 1 and Phase 2 Studies Supporting Development of Ritlecitinib

Study No./Status	Study Design, Objectives, and Endpoints (Primary)	Treatment/Duration	Planned/Actual No. of Participants	Key Results
Phase 1				
B7981001 Completed	**Design** Phase 1, randomized, double-blind, third-party open, placebo-controlled, single- and multiple-dose escalation, parallel-group study in adult HVs **Primary Objectives** To determine the safety and tolerability of escalating single and multiple oral doses of ritlecitinib administered to HVs **Primary Endpoints - Safety** The primary endpoints of this study were: 1) AEs, vital sign (blood pressure [BP], pulse rate, and oral temperature) measurements, 12-lead electrocardiograms (ECGs), physical examination findings, and clinical safety laboratory measurements. 2) Changes from baseline in urine volume, electrolytes, and urine osmolality. 3) Day 0 (baseline) 24-hour urine creatinine clearance and	**Treatments** Period 1 (SAD Period): On Day 1 of the study, following an overnight fast of at least 10 hours, participants in Cohort 1 through Cohort 7 (excluding Cohort 6b) received study medication at approximately 08:00 hours (± 2 hours). Period 2 (MAD Period): QD Dosing Cohorts: On Day 1 of the study, participants in Cohorts 3 (50 mg QD), 5 (200 mg QD), and 6/6a/6b (400 mg QD), received medication at approximately 08:00 hours (± 2 hours). On all remaining study dosing days, participants received study medication at approximately the same time as Day 1 dosing. BID Dosing Cohorts: On Day 1 of the study, participants in Cohorts 4 (100 mg BID) and 7 (200 mg BID) received study medication at approximately 08:00 hours and 20:00 hours (±2 hours). On all remaining study dosing days (Day 2 through Day 13 and Day 14	**SAD Period** **Planned:** 64 **Actual:** 51 **MAD Period** **Planned:** 51 **Actual:** 48	• Single oral doses of PF-06651600 up to 800 mg and multiple oral doses up to 400 mg, as both 400 mg QD and 200 mg BID, were safe and well tolerated in HVs. Key PK results: • Following single oral doses, ritlecitinib was absorbed rapidly with exposures increasing in an approximately dose-proportional manner and the mean terminal half-life ranging from 1.1 to 2.5 hours for 5 to 800 mg doses. • Following multiple oral doses, steady state was reached by approximately Day 4 due to non-stationary PK. The steady-state PK parameters of AUC_{tau} and C_{max} appeared to increase in an approximately dose-proportional manner with the mean terminal half-life ranging from 1.3 to 2.3 hours, similar to that observed after single doses.

	at 24 hours after dosing on Day 1 (single-dose period) and Days 7 and 14 (multiple-dose period).	[morning dose only]), participants received study medication BID at approximately the same time as dosing on Day 1.		
B7981045 Completed	**Design** Phase 1, open label, two-arm study to assess target occupancy and functional inhibition of JAK3 and TEC kinases by single doses of ritlecitinib in HVs **Primary Objective** To characterize the TO of JAK3 and TEC kinases in PBMCs after single oral dose administration of Ritlecitinib **Primary Endpoint** Percent TO for JAK3 and TEC kinases (BTK, ITK, RLK/TXK, TEC and BMX)	**Treatments** Cohort 1: Ritlecitinib 50 mg single dose Cohort 2: Ritlecitinib 200 mg single dose	**Planned:** 16 **Actual:** 16 Cohort 1: 8 Cohort 2: 8	• Ritlecitinib demonstrated dose-dependent target occupancy of all 5 TEC kinases, with varying levels of occupancy magnitude and duration for these 5 different kinases due to target turnover. For 2 TEC kinases, BTK and TEC, ritlecitinib maintained high levels of TO through 48 hours, which extended well beyond the disappearance of quantifiable plasma PK. These results are consistent with the irreversible covalent nature of the ritlecitinib binding interaction and slower protein turnover of BTK and TEC compared to the other TEC family kinases. • The magnitude of JAK3 TO appeared to be lower compared to the TEC family kinases, with similar maximal TO for the 50 mg and 200 mg doses; this contrasted with the dose-dependent increase in duration of JAK3 TO. The mechanism for this apparent incomplete TO is unclear, and unlikely to be clinically relevant based on the functional blockade demonstrated with the pSTAT5 results. • Ritlecitinib demonstrated functional inhibition of JAK3- and BTK-dependent pathways. Ritlecitinib reduced pSTAT5 following treatment with IL-15. There was a dose-dependent inhibition by ritlecitinib on BTK-dependent BCR-induced CD69. • The functional assays along with the TO demonstrated the dual inhibition of

				ritlecitinib on the JAK3 and TEC pathways.
B7981011 Completed	**Design** Phase 1, open-label, non-randomized, 2 period, fixed-sequence study to investigate the absorption, distribution, metabolism and excretion of [^{14}C]-ritlecitinib and to assess the absolute bioavailability and fraction absorbed of ritlecitinib in male HVs using a ^{14}C microtracer approach **Primary Objective** To characterize the rate and extent of radioactivity excretion of ritlecitinib and drug-related material. **Primary Endpoint** Mass Balance: Cumulative recovery (%) of radioactivity in urine and feces.	**Treatments** In Period A, participants received oral dose of [^{14}C]-ritlecitinib 200 mg with 300 nCi of radioactivity at approximately 08:00 hours (±2 hours). In Period B, oral unlabeled ritlecitinib 200 mg was administered approximately 0.5 hour before IV [^{14}C]-ritlecitinib 60 µg.	**Planned:** 6 **Actual:** 6	• Ritlecitinib was rapidly absorbed to the extent of ~89% (f_a) after the oral administration with the oral bioavailability of ~64% (F). Mean apparent terminal $t_{½}$ after the oral and IV administration was similar (<2 hours). • Ritlecitinib is primarily cleared through metabolism by glutathione-related conjugation and CYP450-mediated oxidation. Urinary route is a minor route of eliminations with ~4% of unchanged drug recovered in the urine. • The major drug-related components detected in circulation (0-48 hours) were ritlecitinib (30.4%) and a cysteine conjugate M2 (PF-07034562, 16.5%). • After oral and IV dosing of ritlecitinib, >60% of drug-related material was recovered in the urine. Overall mean recoveries of ritlecitinib-related materials after oral and IV doses were ~86% and ~83%, respectively.
B7981003 Completed	**Design** Phase 1, open-label, single-dose, 3-way cross-over study to evaluate the BA of a solid dose formulation of ritlecitinib relative to an oral solution formulation under fasting conditions and the effect of a high-fat meal on the BA of the solid dosage formulation of ritlecitinib in HVs **Primary Objective**	**Treatments** Treatment A: 50 mg ritlecitinib tablet under fasted conditions. Treatment B: 50 mg ritlecitinib oral solution under fasted conditions. Treatment C: 50 mg ritlecitinib tablet under fed (high-fat meal) conditions.	**Planned:** 14 **Actual:** 11	• Ritlecitinib tablets had acceptable bioavailability as assessed by the AUC_{inf} and C_{max} relative to the ritlecitinib solution formulation under fasting conditions. • The overall systemic exposures of ritlecitinib tablets as measured by the AUC_{inf} were not affected by the high-fat meal. The maximum exposure of ritlecitinib tablets was ~39% lower with high-fat meal compared with that under fasted condition.

	1) To determine the BA of the 50 mg tablet formulation of ritlecitinib relative to 50 mg ritlecitinib oral solution formulation under fasting conditions. 2) To characterize the effect of a high-fat meal on the BA of the 50 mg tablet formulation of ritlecitinib. 3) To evaluate the safety and tolerability of the tablet and oral solution formulations of ritlecitinib administered to HVs under fasting conditions and following a high-fat meal **Primary Endpoint** Not applicable	Approximately 12 participants were to be enrolled and randomized to 1 of 6 possible treatment sequences.		
B7981022 Completed	**Design** A phase 1, randomized, open-label, cross-over, single dose study to estimate the relative bioavailability of candidate capsule formulations of ritlecitinib relative to tablets in HVs **Primary Objective** To estimate the relative bioavailability of capsule (test) ritlecitinib to the tablet (reference) at a 100 mg dose under fasted conditions in adult HVs. **Primary Endpoint**	**Treatments** Treatment A: 100 mg as 2 × ritlecitinib round white to off-white 50 mg tablets. Treatment B: ritlecitinib 100 mg hypromellose capsule. Treatment C: ritlecitinib 100 mg hypromellose capsule (Large API particle size). Treatment D: Over-encapsulated ritlecitinib 100 mg hypromellose capsule. 12 participants were randomized into 1 of 4 sequences of treatment. On Day 1 of each period,	**Planned:** 12 **Actual:** 12 Male: 11 Female: 1	• The AUC_{inf} was comparable between the tablet and market image capsule formulations, whereas C_{max} was lower for the capsule formulation. • The variant capsules were comparable with the market image capsules for both AUC_{inf} and C_{max}.

	Plasma AUC_{inf} and C_{max} for ritlecitinib.	participants received a single dose of investigational product. Tablets and capsules were administered with approximately 240 mL of ambient temperature water, and were swallowed and not chewed. Participants assigned to receive the investigational product under fasted conditions were required to be fasted for at least 10 hours pre-dosing and 4 hours post-dosing.		
B7981029 Completed	**Design** Phase 1, randomized, open-label, cross-over, single-dose study to evaluate the bioequivalence of candidate capsule formulations of ritlecitinib to tablets and estimate the effect of high-fat meal on bioavailability in HVs **Primary Objective** • To assess the BE of capsule (test) ritlecitinib to the tablet (reference) at a 100 mg dose under fasted conditions in adult HVs. • To estimate the effect of a high fat meal on relative bioavailability of ritlecitinib capsule. **Primary Endpoint** Plasma AUC_{inf} and C_{max} for ritlecitinib.	**Treatments** Ritlecitinib 2 ×50 mg round white to off-white tablet 100 mg blue hypromellose capsule	**Planned:** 160 **Actual:** 158 Male: 99 Female: 61	• Tablet and capsule formulations of ritlecitinib, under fasted conditions the Test/Reference ratios of adjusted geometric means of AUC_{inf} and C_{max} values met the acceptance region for bioequivalence (80%, 125%), indicating that both the formulations are bioequivalent. • For the capsule formulation of ritlecitinib administered with a high-fat meal, the adjusted geometric means of AUC_{inf} and C_{max} were ~11% higher and ~32% lower, respectively.

B7981030 Completed	**Design** Phase 1, open-label, single dose, randomized, 3-period, cross-over design in a single cohort of approximately 12 male or female HVs at a single center. **Primary Objective** To estimate the relative BA of ritlecitinib pediatric capsules (3 × 10 mg capsule, Test) relative to adult 30 mg capsule (Reference) under fasted conditions in adult HVs. To estimate the relative BA of ritlecitinib administered as 30 mg spray congealed beads (Test) relative to adult 30 mg capsule (Reference) under fasted conditions in adult HVs. **Primary Endpoint** Plasma AUC_{inf} and C_{max} for ritlecitinib.	**Treatments** Ritlecitinib (N = 12) Treatment A: 30 mg intact adult capsule (N = 12) Treatment B: 3 × 10 mg pediatric capsules (N = 12) Treatment C: 30 mg spray congealed beads (N = 12)	**Planned:** 12 **Actual:** 12	• In comparison to adult capsule formulation of ritlecitinib, both 3 × 10 mg pediatric capsules formulation and 30 mg spray congealed beads formulation had similar exposures based on geometric mean AUC_{inf}, AUC_{last} and C_{max} values. • The T_{max}, $t_{½}$, CL/F, and V_z/F values were similar following single doses of 30 mg intact adult capsules, 3 × 10 mg pediatric capsules, and 30 mg spray congealed beads.
B7981008 Completed	**Design** Phase 1, randomized, double-blind, third-party open, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, PK and PD after multiple oral doses of ritlecitinib in Japanese adult HVs. **Primary Objective** To evaluate the safety and tolerability of ritlecitinib	**Treatments** Ritlecitinib 200 mg (PO, QD) for 10 days (N = 6) Placebo (PO, QD) for 10 days (N = 2)	**Planned:** 8 **Actual:** 6 Japanese adult HVs	• The occurrence of TEAE was low in this study. There were no deaths and SAEs in this study and no subjects discontinued from the study. • Multiple oral doses of ritlecitinib 200 mg were generally safe and well-tolerated in healthy Japanese subjects in this study. • Following multiple oral doses on Day 10, the AUC_{tau} increased slightly, whereas the C_{max} was similar to that observed on Day 1. The geometric mean values for the AUC_{tau} and C_{max} were 4983 ng·h/mL

	following multiple oral doses of ritlecitinib in Japanese HVs.			and 1790 ng/mL, respectively, on Day 10.
B7981036 Completed	**Design** Phase 1, a single center, open-label, single arm study to investigate the repeated-dose (for 10 Days) PK after oral administration of 200 mg ritlecitinib in Chinese adult HVs. **Primary Objective** To evaluate the PK and safety of ritlecitinib following single and multiple oral doses of ritlecitinib in healthy Chinese young adult participants. **Primary Endpoint** Plasma ritlecitinib primary PK parameters, as permitted by data: • Single-Dose: C_{max}, T_{max}, AUC_{inf}, AUC_{last}, $t_{½}$ and AUC_{24}, MRT, V_z/F, and CL/F. • Multiple-Dose: C_{max}, T_{max}, AUC_{tau} (tau = 24 hours), $t_{½}$, R_{ac}, $R_{ac,Cmax}$, and AUC_{tau} and C_{min}, C_{av}, MRT, V_{ss}/F, CL/F, PTF, PTS and R_{ss}.	**Treatments** Ritlecitinib 200 mg (as 4 tablets of 50 mg) QD was administered orally to each participant for 10 days at approximately 0800 hours (± 2 hours) following an overnight fast of at least 10 hours. **Duration:** 10 days	**Planned:** 9 **Actual:** 9 Male: 6 Female: 3 Chinese adult HVs	• PF-06651600 was generally safe and well-tolerated in Chinese HVs • Following multiple oral doses, on Day 10, the AUC_{tau} increased slightly, whereas the C_{max} was similar to that observed on Day 1. The geometric mean values for the AUC_{tau} and C_{max} were 5238 ng·h/mL and 1964 ng/mL, respectively, on Day 10.
B7981016 Completed	**Design** A phase 1, non-randomized, open-label, multiple dose study to evaluate the PK, safety and	**Treatments** Ritlecitinib 30 mg (3 × 10 mg tablets) QD was administered in the morning (08:00 [± 2 hours]) to	**Planned:** 18 **Actual:** 18 Male: 11 Female: 7	• Following multiple 30 mg oral doses of ritlecitinib, plasma ritlecitinib AUC_{24} was 18.5% higher and C_{max} was comparable for participants with moderate hepatic

	tolerability of ritlecitinib in subjects with hepatic impairment and in HVs with normal hepatic function. **Primary Objective** To estimate the effect of moderate hepatic impairment on the PK of ritlecitinib following multiple-dose administration. **Primary Endpoint** Plasma ritlecitinib PK parameters. AUC_{24}, C_{max}	each participant under non-fasting conditions on Days 1-9 and under fasting conditions on Day 10. **Duration:** 10 days		impairment relative to participants with normal hepatic function. • Ritlecitinib was generally safe and well-tolerated.
B7981020 Completed	**Design** A phase 1, non-randomized, open label, multiple dose study to evaluate the PK, safety and tolerability of ritlecitinib in participants with renal impairment and in HVs with normal renal function. **Primary Objective** Part 1: To evaluate the effect of severe renal impairment on the PK of ritlecitinib following multiple oral dose administration. **Primary Endpoint** Plasma ritlecitinib PK parameters: C_{max} and AUC_{24}.	**Treatments** Ritlecitinib was administered at approximately 08:00 (±2 hours) from Day 1 until Day 10. ritlecitinib was administered under non-fasting conditions on Days 1 to 9 and under fasting conditions on Day 10. On Day 10, following an overnight fast of at least 10 hours, participants received a 50 mg (as 1 × 50 mg) ritlecitinib tablet with approximately 240 mL of ambient temperature water. **Duration:** 10 days	**Planned**: 8 participants with severe renal impairment **Actual:** 8 participants with severe renal impairment Male: 5 Female: 3	• The AUC_{tau} was ~55% higher and the C_{max} was ~44% higher for the patients with severe renal impairment relative to the participants with normal renal function from Study B7981016 using ANOVA. • Compared with the median geometric mean ratio for AUC_{24} from 1000 *in silico* HV cohorts (POPPK simulation-based approach), the AUC_{24} of the observed B7981020 study severe renal impairment Cohort was ~71% higher in patients with SRI.

B7981023 Completed	**Design** Phase 1, open-label, fixed-sequence, 2-period study to investigate the effect of multiple oral doses of itraconazole on PK of a single oral dose of ritlecitinib in HVs at a single center. **Primary Objective** To estimate the effects of multiple oral doses of itraconazole on the PK of ritlecitinib single 30 mg oral dose in adult HVs. **Primary Endpoint** AUC_{inf} and C_{max} for ritlecitinib	**Treatments** The study consisted of 2 treatments in 1 fixed-sequence. Treatment A**:** Single oral dose of 30 mg (as 3 × 10 mg) ritlecitinib tablets administered on Day 1. Treatment B**:** Itraconazole 200 mg was administered as 20 mL Sporanox® 10 mg/mL oral solution QD from Day 1-3, followed by co-administration of Itraconazole 200 mg and 30 mg ritlecitinib tablets on Day 4 (Itraconazole solution was administered first immediately followed by the 30 mg dose of ritlecitinib tablets and 220 mL ambient temperature water). Itraconazole 200 mg QD was administered on the last day (Day 5). **Duration:** 5 days	**Planned:**12 **Actua**l: 12 male and female HVs	• The co-administration of multiple 200 mg doses of itraconazole increased the AUC_{inf} of ritlecitinib by approximately 15%, C_{max} of ritlecitinib was similar relative to a single 30 mg ritlecitinib dose given alone.
B7981026 Completed	**Design** Phase 1, open-label, fixed-sequence study to evaluate the effect of repeat-dose rifampin on the PK of ritlecitinib in HVs. **Primary Objective** To evaluate the effect of repeat-dose rifampin oral administration on the PK of a single oral dose of ritlecitinib 50 mg.	**Treatment** The participants were administered with the investigational products ritlecitinib (50 mg, provided as one 50 mg tablet) and rifampin (600 mg, provided as two 300 mg capsules) in fixed-sequence consist of 2 periods. On Day 1 of Period 1, following an overnight fast of at least 10 hours, participants received ritlecitinib at approximately 08:00 hours (±3	**Planned:** 12 **Actual:** 10 participants completed the study.	• Rifampin, a potent inducer, reduced the AUC_{inf} of ritlecitinib by ~44% and the C_{max} by ~25%.

	Primary Endpoint Plasma ritlecitinib PK parameters: C_{max} and AUC_{inf}.	hours) with approximately 240 mL. of ambient temperature water, and remained fasting until 4 hours after ritlecitinib administration. For Period 2, rifampin was administered approximately 1 hour before morning meal on Days 1-7. On the morning of Day 8, after an overnight fast of approximately 8 hours, participants were administered rifampin 600 mg 2 hours prior to administration of a single oral dose of ritlecitinib 50 mg, and remained fasting until 4 hours after ritlecitinib administration. **Duration:** 8 days		
B7981017 Completed	**Design** A phase 1, randomized, 2-way cross-over, multiple-dose, open-label study of the effect of ritlecitinib on midazolam and efavirenz PK in HVs **Primary Objective** To estimate effect of multiple-dose ritlecitinib on the PK of a single, oral dose of midazolam and efavirenz in HVs. **Endpoints** AUC_{inf} of midazolam AUC_{72} of efavirenz	**Treatment** The treatment sequence consisted of 2 periods in a single fixed-sequence. Treatment A: Single-dose of midazolam 2 mg oral solution and efavirenz 50 mg capsule on Day 1. Treatment B: Oral ritlecitinib 200 mg QD for 11 days with a single doses of midazolam 2 mg oral solution and efavirenz 50 mg capsule on Day 10, administered as close as possible after PF-06651600 dosing. **Treatment Sequence**	**Planned:** 12 6 participants in each group **Actual:** 12 6 participants in each treatment group	• The co-administration of multiple doses of ritlecitinib increased AUC_{inf} and C_{max} of midazolam by 2.7 and 1.8-fold, respectively. • The AUC_{72} and C_{max} of efavirenz alone were similar to efavirenz co-administrated after multiple doses of ritlecitinib.

		Treatment Sequence 1 Period 1: Treatment A only on Day 1 Period 2: Treatment B for 11 days Treatment Sequence 2 Period 1: Treatment B for 11 days Period 2: Treatment A only on Day 1 **Duration:** 11 days		
B7981054 Completed	**Design** A phase 1, 2-period, fixed-sequence, multiple-dose, open-label study to estimate the effects of ritlecitinib on the PK of a single dose of caffeine in HVs **Primary Objective** To assess the effect of multiple doses of ritlecitinib on the PK of a single, oral dose of caffeine in HVs. **Endpoints:** AUC_{inf} (if data permitted, otherwise AUC_{last}) of caffeine.	**Treatment** The participants were administered with the investigational products. Ritlecitinib (200 mg, provided as four 50-mg tablets) and caffeine (100 mg, provided as one 100-mg tablet). Period 1: Day 1- Caffeine 100 mg (single dose) Period 2: 7 days- Ritlecitinib 200 mg QD 8^{th} day- Ritlecitinib 200 mg QD + Caffeine 100 mg (single dose) 9^{th} day- Ritlecitinib 200 mg QD **Duration:** 9 days	**Planned:** 12 **Actual:** 12 Male: 8 Female: 4	• Co-administration of caffeine at steady state levels of ritlecitinib increased caffeine AUC_{inf} by ~2.7 fold and C_{max} by ~1.1 fold relative to caffeine given alone.
B7981069 completed	**Design** A phase 1, 2-period, multiple-dose, open-label, single fixed sequence study of the effect of	**Treatment Sequence** Period 1: Tolbutamide 500 mg (single dose) (Day 1) Period 2: Ritlecitinib 200 mg QD (Days 1-9)	**Planned:** 12 **Actual:** 12 Tolbutamide: 12 Ritlecitinib + tolbutamide: 10	• The AUC_{inf} and C_{max} of tolbutamide alone were similar to tolbutamide administered after multiple doses of ritlecitinib.

	ritlecitinib on tolbutamide PK in HVs **Primary Objective** To evaluate the effect of multiple-dose ritlecitinib (PF-06651600) on the PK of a single, oral dose of tolbutamide in HVs **Primary Endpoint** C_{max} and AUC_{inf} (if data permit, otherwise AUC_{last}) of tolbutamide.	Ritlecitinib 200 mg QD + tolbutamide 500 mg (single dose) (Day 10) **Duration:**10 days		
B7981018 Completed	**Design** A phase 1, randomized, 2-way cross-over, multiple-dose, open-label study of the effect of multiple-dose ritlecitinib (200 mg QD) on single-dose OC PK in female HVs of non-childbearing potential. **Objective** To estimate the effect of multiple oral doses of ritlecitinib on the PK (AUC_{inf}) of a single-dose of a combination OC in female HVs. **Endpoints** AUC_{inf} of EE and LN.	**Treatment Sequence** <u>Treatment Sequence 1</u> Period 1 1 OC, Portia (EE and LN) tablet administered on Day 1 Period 2 Ritlecitinib 200 mg QD (PO) for 9 days followed by administration of a single-dose of OC on the morning of Day 10 and followed by the last dose of ritlecitinib 200 mg QD on Day 11 There was no washout period between the periods <u>Treatment Sequence 2</u> Period 1 Ritlecitinib 200 mg QD (PO) for 9 days followed by administration of a single-dose of OC on the morning of Day 10 and followed by the last dose of ritlecitinib 200 mg QD on Day 11 Period 2	**Planned:** 12 female HVs (6 in each sequence) **Actual:** 12 female HVs (6 in each sequence)	• The AUC_{inf} and C_{max} values of EE were decreased by approximately 18% and 12%, respectively, following co-administration with multiple doses of ritlecitinib as compared to EE administered alone, whilst LN was not affected by multiple doses of ritlecitinib as both 90% CIs for adjusted geometric mean ratios of AUC_{last} and C_{max} were wholly contained within 80% to 125%.

		A single OC administration on Day 1 There was 10 days of washout period (10 days after Day 12 of Period 1) between the periods **Duration:** 11 days		
B7981035 Completed	**Design** A phase 1, randomized, 2-way cross-over, multiple-dose, open-label study of the effect of multiple doses ritlecitinib on single-dose combination OC PK in female HVs. **Objective** To demonstrate the lack of an effect of multiple oral doses of ritlecitinib on the PK (AUC_{inf}) of a single-dose of a combination OC in female HVs. **Endpoint** AUC_{inf} of EE and LN	**Treatment Sequence** Participants were randomized to 1 of 2 treatment sequences: <u>Treatment Sequence 1</u> Period 1: Treatment A: Single-dose of combination OC in the form of 1 Portia (EE and LN) or equivalent oral tablet, containing EE 30 µg and LN 150 µg Period 2: Treatment B: Single-dose of combination OC in the form of 1 Portia (EE and LN) or equivalent oral tablet, containing of EE 30 µg and LN 150 µg on the morning of Day 10 following 9 days of ritlecitinib dosed at 50 mg PO QD. On Day 10, the morning dose of ritlecitinib and the single OC dose were administered simultaneously. Dosing with ritlecitinib at 50 mg po QD continued through until Day 13. There was no washout period between each of the treatment period. <u>Treatment Sequence 2</u>	**Planned:** 28 female HVs (14 in each treatment sequence) **Actual:** 29 female HVs	• Following administration of single dose OC steroids with multiple doses of ritlecitinib 50 mg, relative to contraceptive steroids administered alone, the ratios of the adjusted geometric means of AUC_{inf} for EE; AUC_{last} for LN were wholly contained within 80% – 125%.

		Period 1: Treatment B Period 2: Treatment A There was a 10 days washout period between each of the treatment period.		
B7981024 Completed	**Design** A phase 1, 2-period fixed sequence, multiple-dose, open-label study to estimate the effect of ritlecitinib on rosuvastatin PK in HVs. **Objective** To assess the effect of multiple doses of ritlecitinib on the PK and renal clearance of a single, oral dose of rosuvastatin in HVs. **Endpoints** AUC_{inf} and CL_r of rosuvastatin.	**Treatment** The participants were administered with the investigational products. Ritlecitinib (200 mg provided as four 50 mg tablets) and rosuvastatin (10 mg provided as 10 mg tablets). **Period 1:** Day 1, following an overnight fast of at least 10 hours, participants received a single oral administration of rosuvastatin 10 mg tablet. **Period 2:** Oral ritlecitinib 200 mg QD under non-fasting conditions for 7 days was administered. On the morning of Day 8, a single dose of rosuvastatin 10 mg tablet was administered orally within approximately 5 minutes after administration of a ritlecitinib 200 mg dose under fasting conditions. On Days 9 and 10, participants were dosed with oral ritlecitinib 200 mg QD under non-fasting condition. **Duration:** 16 days	**Planned:** 12 **Actual:** 12 Male: 10 Female: 2	• Rosuvastatin plasma exposures as measured by AUC_{inf} and C_{max} were decreased by approximately 13% and 27%, respectively, in the presence of multiple ritlecitinib oral doses compared to its administration alone, whilst renal clearance was comparable in the absence and presence of multiple ritlecitinib oral doses.
B7981025 Completed	**Design** Phase 1, fixed-sequence, open-label study to evaluate the effect of ritlecitinib on PK of single-dose sumatriptan in HVs	**Treatment** **Period 1:** Sumatriptan 25 mg single-dose was administered in the morning on Day 1 under fasted conditions.	**Planned:** 10 **Actual:** 10 Male: 8 Female: 2	• Co-administration of a single 400 mg dose of ritlecitinib increased sumatriptan AUC_{inf} by approximately 30% and decreased sumatriptan C_{max} by

	Primary Objective To estimate the effect of ritlecitinib on OCT1 activity via the PK of oral dose of sumatriptan in HVs. **Primary Endpoint** Sumatriptan AUC_{inf} (if data permitted), C_{max}, AUC_{last}.	**Period 2:** Participants received co-administration of ritlecitinib 400 mg single dose and sumatriptan 25 mg single dose in the morning on Day 1 under fasted conditions. **Period 3:** Ritlecitinib 400 mg single dose was administered in the evening of Day 1. Following a fast of at least 8-10 hours, sumatriptan 25 mg single dose was administered in the morning of Day 2, approximately 8 (±1) hours after the evening ritlecitinib dose (referred to as staggered administration) and remained fasting until 4 hours after sumatriptan dosing **Duration:** 9 days and 8 nights (including Period 1 to Period 3).		approximately 13% relative to a single 25 mg sumatriptan dose given alone. • When administered 8 hours post a single oral 400 mg dose of ritlecitinib, sumatriptan AUC_{inf} and C_{max} both increased by approximately 50% relative to a single 25 mg sumatriptan dose given alone.
B7921028 Completed	**Design** Phase 1, open-label, fixed-sequence study to evaluate the potential steady-state PK DDI between PF-06650833 and ritlecitinib in adult HVs. **Primary Objective** 1)To evaluate the effects of multiple oral doses of ritlecitinib on multiple-dose PK of PF-06650833 in adult HVs. 2) To evaluate the effects of multiple oral doses of PF-06650833 on multiple-dose PK of ritlecitinib in adult HVs.	**Treatment** **Period 1:** PF-06650833 400 mg (2 × 200 mg tablets) was dosed QD from Day 1 until Day 5. **Period 2:** Ritlecitinib 100 mg (2 × 50 mg tablets) was dosed QD from Day 1 until Day 12 while PF-06650833 400 mg dosed QD from Day 8 until Day 12.	**Planned:** 15 **Actual:** 15	• Multiple oral administrations of PF-06650833 400 mg QD and ritlecitinib 100 mg QD as monotherapies, and co-administration of PF-06650833 400 mg QD and ritlecitinib 100 mg QD were generally well-tolerated in HVs with acceptable overall safety profiles that are consistent with those observed in prior studies with these investigational products. • The concentration-time profiles of ritlecitinib were similar when ritlecitinib was administered with or without PF-06650833, indicating no impact of PF-06650833 on pharmacokinetics of ritlecitinib.

	Endpoints Primary: 1) PF-06650833 exposure PK parameters derived from plasma (Period 1/Day 5 and Period 2/Day 12): C_{max}, AUC_{tau} (Where $_{tau}$ = 24 h) for QD dosing) 2) Ritlecitinib exposure PK parameters derived from plasma (Period 2/Day 7 and Period 2/Day 12): C_{max}, AUC_{tau}			

Source: CSR B7981001, B7981045, B7981011, B7981003, B7981022, B7981029, B7981030, B7981008, B7981036, B7981016, B7981020, B7981023, B7981026, B7981017, B7981054, B7981069, B7981018, B7981035, B7981024, B7981025, B7921028.

Appendix 2. Tabular Summary of Pharmacokinetic Parameters of Clinical Studies of Ritlecitinib

Table 19. Tabular Summary of Pharmacokinetic Parameters of Ritlecitinib in Clinical Studies

Protocol No.	Study Objective Study Design Demographics	Treatment ROA Dose/Dosage Form	AUC_{inf} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (Hours)	$t_{½}$ (Hours)
B7981001	**Objective** To determine the safety and tolerability of escalating single and multiple oral doses of ritlecitinib administered to HVs. **Design** Phase 1, randomized, double-blind, third-party open, placebo-controlled, single- and multiple-dose escalation, parallel-group study in adult HVs. **Demographics** **SAD** N: 64 participants **MAD** N: 51 participants Mean age: 34.1 years Range: 19-55 years **Evaluated for:** PK: 48 from SAD and 38 from MAD	**Summary of Plasma ritlecitinib Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose (SAD Period)**					
		ritlecitinib 5 mg (N = 6)	43.86 (26)	42.42 (26)	27.02 (29)	0.500 (0.500-0.500)	1.20 ± 0.107
		ritlecitinib 20 mg (N = 6)	211.7 (39)	209.3 (40)	120.9 (54)	0.500 (0.500-1.00)	1.20 ± 0.174
		ritlecitinib 50 mg (N = 6)	384.1 (47)	382.6 (47)	253.3 (45)	0.500 (0.500-1.00)	1.13 ± 0.166
		ritlecitinib 100 mg (N = 6)	1085 (23)	1081 (23)	647.7 (24)	0.500 (0.500-0.617)	1.48 ± 0.176
		ritlecitinib 200 mg (N = 6)	2464 (42)	2461 (42)	1039 (40)	0.750 (0.500-2.00)	1.75 ± 0.434
		ritlecitinib 400 mg (N = 12)	7824 (34)	7821 (34)	2691 (26)	1.00 (0.500-2.00)	2.18 ± 0.337
		ritlecitinib 800 mg (N = 6)	16760 (18)	16760 (18)	4992 (11)	1.50 (1.00-2.02)	2.48 ± 0.460
		Summary of Plasma ritlecitinib Pharmacokinetic Parameters Following Multiple Oral Doses (MAD Period), Day 14					
		ritlecitinib 50 mg QD (N = 6)	540.1 (38)		315.2 (38)	0.500 (0.500-1.00)	1.30 ± 0.241
		ritlecitinib 100 mg BID (N = 4)	1984 (15)		663.0 (35)	0.750 (0.500-2.00)	2.11 ± 0.341
		ritlecitinib 200 mg QD (N = 5)	4069 (22)		1422 (28)	1.00 (0.500-1.00)	1.84 ± 0.409
		ritlecitinib 400 mg QD (N = 14)	10040 (19)		3136 (26)	1.00 (0.500-2.00)	2.16 ± 0.100
		ritlecitinib 200 mg BID (N = 5)	5207 (24)		1903 (27)	1.00 (0.500-1.00)	2.27 ± 0.212

B7981045	**Objectives** 1) To characterize the TO of JAK3 and TEC kinases in PBMCs after single oral dose administration of ritlecitinib 2) To evaluate the plasma exposure of ritlecitinib over 48 hours after single oral dose administration. 3) To characterize the relationship between TO in PBMCs and plasma ritlecitinib exposure over 48 hours after single oral dose 4) To evaluate the functional activity of ritlecitinib on BTK and JAK3 pathways following ex vivo stimulation of whole blood. **Design** An open label, phase 1, two-arm study to assess target occupancy and functional inhibition of JAK3 and TEC kinases by single doses of ritlecitinib in HVs. **Demographics** N: 16 HVs Mean age: 40.9 years Range: 24-56 years **Evaluated for:** PK, PD and safety: All participants	ritlecitinib 50 mg oral single dose (N = 8)	--	651.4 (50)	297.1 (51)	1.00 (1.00-2.00)	--
		ritlecitinib 200 mg oral single dose (N = 8)	--	3382 (43)	1275 (20)	1.00 (1.00-2.00)	--
B7981011	**Objectives** 1) To determine the PK of ritlecitinib following IV and oral administration of ritlecitinib.	^{14}C-ritlecitinib 200 mg PO (Period A) (N = 6)	2567 (30)	2554 (30)	1534 (27)	0.500 (0.500-1.00)	1.612 ± 0.15955

	2) To determine the oral F of ritlecitinib following single oral dose administration under fasted condition. 3) To determine Fa of ritlecitinib. **Design** A phase 1, open-label, non-randomized, 2-period, fixed sequence study to investigate the absorption, distribution, metabolism and excretion of ^{14}C-ritlecitinib and to assess the absolute bioavailability and fraction absorbed of ritlecitinib in male HVs using a ^{14}C-microtracer approach. **Demographics** N: 6 male HVs Mean age: 34.3 years Range: 20- 55 years **Evaluated for:** PK and safety: All participants	Unlabeled Ritlecitinib 200 mg PO + ^{14}C-ritlecitinib 60 µg IV (Period B) (N = 6)	2903 (29)	2899 (29)	1456 (33)	0.467 (0.267-0.483)	1.930 ± 0.39003
B7981003	**Objective** 1) To determine the BA of the 50 mg tablet formulation of ritlecitinib relative to 50 mg ritlecitinib oral solution formulation under fasting conditions. 2) To characterize the effect of a high-fat meal on the BA of the 50 mg tablet formulation of ritlecitinib. 3) To evaluate the safety and tolerability of the tablet and oral solution formulations of ritlecitinib administered to HVs under fasting conditions and following a high-fat meal.	**Plasma Ritlecitinib Pharmacokinetic Parameter Values Following Single Oral Doses**					
		Ritlecitinib 50 mg Tablet (Fasted) (N = 12)	386.6 (45)	384.5 (45)	258.7 (34)	0.500 (0.250-2.12)	1.21 ± 0.223
		Ritlecitinib 50 mg Oral Solution (Fasted) (N = 14)	425.2 (49)	422.4 (50)	292.9 (36)	0.500 (0.250-1.00)	1.20 ± 0.267
		Ritlecitinib 50 mg Tablet (Fed) (N = 11)	392.7 (47)	388.6 (47)	158.6 (58)	1.02 (0.250-4.00)	1.33 ± 0.226

	Design Phase 1, open-label, single-dose, 3-way cross-over study to evaluate the BA of a solid dose formulation of ritlecitinib relative to an oral solution formulation under fasting conditions and the effect of a high-fat meal on the BA of the solid dosage formulation of ritlecitinib in HVs. **Demographics** N: 14 male HVs Mean age: 31.4 years Range: 19-48 years **Evaluated for:** PK and safety: All participants						
B7981022	**Objective** To estimate the relative bioavailability of capsule (test) ritlecitinib to the tablet (reference) at a 100 mg dose under fasted conditions in adult HVs. **Design** Phase 1, randomized, open-label, cross-over, single dose study to estimate the relative bioavailability of candidate capsule formulations of ritlecitinib relative to tablets in HVs. **Demographics** N: 12 participants Mean age: 40.6 years Range: 21-54 years **Evaluated for:** PK and safety: All participants.	Ritlecitinib Tablet 100 mg (N = 12)	1382 (33)	1372 (34)	700.5 (26)	0.500 (0.250-1.00)	1.495 ± 0.26231
		Ritlecitinib Capsule 100 mg (N = 12)	1354 (38)	1345 (39)	602.6 (43)	1.00 (0.500-2.00)	1.496 ± 0.26136
		Ritlecitinib Capsule (Large API particle size) (N = 12)	1253 (48)	1243 (49)	578.3 (43)	1.00 (0.500-2.00)	1.558 ± 0.28930
		Ritlecitinib Capsule (Over encapsulated) (N = 12)	1379 (44)	1366 (45)	617.6 (47)	1.00 (0.500-2.00)	1.748 ± 0.76864

B7981029	**Objective** a. To assess the BE of capsule (test) ritlecitinib to the tablet (reference) at a 100 mg dose under fasted conditions in adult HVs. b. To estimate the effect of a high fat meal on relative bioavailability of ritlecitinib capsule. **Design** A phase 1, randomized, open-label, cross-over, single-dose study to evaluate the bioequivalence of candidate capsule formulations of ritlecitinib to tablets and estimate the effect of high-fat meal on bioavailability in HVs. **Demographics** N: 160 participants Mean age: 32.0 years Range: 18-56 years **Evaluated for:** PK and safety: All participants randomized and treated who have at least 1 concentration or PK parameters.	Ritlecitinib 100 mg Tablet Fasted (N = 122)	1223 (42)	1215 (43)	614.8 (40)	0.500 (0.500-1.58)	1.387 ± 0.32328
		Ritlecitinib 100 mg Capsule Fasted (N = 119)	1269 (42)	1259 (43)	618.5 (42)	1.00 (0.500-2.00)	1.382 ± 0.27664
		Ritlecitinib 100 mg Capsule Fed (N = 12)	1136 (35)	1128 (36)	327.9 (25)	3.00 (0.500-4.00)	1.368 ± 0.24391
B7981030	**Objective** To estimate the relative BA of ritlecitinib pediatric capsules (3 × 10 mg capsule, Test) relative to adult 30 mg capsule (Reference) under fasted conditions in adult HVs. To estimate the relative BA of ritlecitinib administered as 30 mg	Ritlecitinib 30 mg intact adult capsule (N = 12)	361.1 (39)	359.0 (39)	197.4 (38)	0.5085 (0.500-1.02)	1.354 ± 0.17448
		Ritlecitinib 3 x 10 mg pediatric capsules (N = 12)	370.1 (40)	368.2 (41)	199.6 (37)	0.5000 (0.500-1.50)	1.358 ± 0.14549

	spray congealed beads (Test) relative to adult 30 mg capsule (Reference) under fasted conditions in adult HVs. **Design** Phase 1, randomized, open-label, cross-over, single dose study to estimate the relative bioavailability of pediatric ritlecitinib (PF-06651600) capsules and spray congealed beads relative to adult capsules in adult HVs. **Demographics** N: 12 male participants Mean age: 42.3 years Range: 23-56 years **Evaluated for:** PK and safety: All participants	Ritlecitinib 30 mg spray congealed beads (N=12)	385.1 (38)	383.4 (38)	177.9 (30)	0.7665 (0.500-1.50)	1.363 ± 0.14310
B7981008	**Objective** To evaluate the safety and tolerability of ritlecitinib following multiple oral doses of ritlecitinib in healthy Japanese HVs. **Design** Phase 1, randomized, double-blind, third-party open, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, PK and PD after multiple oral doses of ritlecitinib in Japanese adult HVs. **Demographics** N: 6 participants Mean age: 34.3 years Range: 26-47 years **Evaluated for:** PK and safety: All participants	**Ritlecitinib 200 mg Pharmacokinetic Parameters Following Single Oral Dose (Day 1) and Multiple Oral Doses (Day 10)**					
		Single Oral Dose (Day 1) (N = 4)	3777 (25)	3772 (25)	1803 (35)	0.525 (0.500-1.00)	1.690 ± 0.166
		Multiple Oral Doses (Day 10) (N = 4)	NC	NC	1790 (43)	0.500 (0.500-0.500)	1.778 ± 0.153

B7981036	**Objective** To evaluate the PK and safety of ritlecitinib following single and multiple oral doses of ritlecitinib in healthy Chinese young adult participants. **Design** Phase 1, a single center, open label, single arm study to investigate the repeated dose (for 10 days) PK after oral administration of 200 mg ritlecitinib in Chinese adult HVs. **Demographics** N: 9 participants, 6 males and 3 females Mean age: 28.7 years Range: 21-37 years **Evaluated for:** PK exposure of ritlecitinib after single dose and at steady state.	**Ritlecitinib 200 mg Pharmacokinetic Parameters Following Single Oral Dose (Day 1) and Multiple Oral Doses (Day 10)**					
		Single Oral Dose (Day 1) (N = 6)	3960 (24)	3952 (24)	1848 (26)	0.500 (0.500-0.750)	1.702 ± 0.19854
		Multiple Oral Doses (Day 10) (N = 9)	--	--	1964 (49)	0.750 (0.500-2.00)	1.894 ± 0.22400
B7981016	**Objective** To evaluate the PK and safety of ritlecitinib following multiple oral doses of ritlecitinib in subjects with hepatic impairment and in HVs with normal hepatic function. **Design** Phase 1, a non-randomized, open-label, multiple-dose, parallel-cohort study to investigate the effect of hepatic impairment on the plasma PK, safety and tolerability of ritlecitinib. **Demographics** N: 18 participants, 11 males and 7 females Mean age: 58.3 years	Ritlecitinib 30 mg QD /Moderate Hepatic Impairment (N = 8)	--	448.6 (46)	194.3 (49)	1.00 (0.500-2.00)	NA
		Ritlecitinib 30 mg QD /Normal Hepatic Function (N = 8)	--	377.2 (17)	186.9 (24)	0.500 (0.500-1.00)	NA

	Range: 49-68 years **Evaluated for:** PK and safety of ritlecitinib in patients with hepatic impairment.						
B7981020	**Objective** To evaluate the effect of severe renal impairment on the PK of ritlecitinib following multiple oral dose administration. **Design** A phase 1, non-randomized, open label, multiple dose study to evaluate the PK, safety and tolerability of ritlecitinib in participants with renal impairment and in HVs with normal renal function. **Demographic** N: 8 participants Mean age: 59.5 years Range: 43-72 years **Evaluated for:** AUC_{24} and C_{max} for ritlecitinib	Ritlecitinib 50 mg Round White to Off-White Tablet (N = 8)	--	983.2 (33)	445.6 (21)	0.50 (0.25-1.00)	--
B7981023	**Objective** To estimate the effects of multiple oral doses of itraconazole on the PK of ritlecitinib single 30 mg oral dose in adult HVs. **Design** A Phase 1, open-label, fixed-sequence, 2-period study to investigate the effect of multiple oral doses of itraconazole on PK of a single oral dose of ritlecitinib in HVs at a single center. **Demographic** N: 12 participants, 10 males and 2 females	**Ritlecitinib 30 mg single dose** Treatment: Ritlecitinib tablets 30 mg (as 3 × 10 mg) ROA: PO (N = 12)	267.5 (23)	264.2 (23)	152.6 (29)	0.500 (0.500-1.00)	1.136 ± 0.12265
		Itraconazole 200 mg MD + ritlecitinib 30 mg single dose Treatment: Itraconazole 200 mg administered as	308.0 (21)	303.9 (21)	156.5 (33)	0.775 (0.500-2.00)	1.171 ± 0.11945

	Mean age: 35.5 years Range: 23-54 years **Evaluated for:** AUC_{inf} and C_{max} for ritlecitinib	20 mL Sporanox® 10 mg/mL oral solution QD Ritlecitinib tablets 30 mg dose ROA: PO (N = 12)					
B7981026	**Objective** To evaluate the effect of repeat-dose rifampin oral administration on the PK of a single oral dose of ritlecitinib 50 mg. **Design** Phase 1, open-label, fixed-sequence study to evaluate the effect of repeat-dose rifampin on the PK of ritlecitinib in HVs. **Demographics** N: 12 male participants Mean age: 36.5 years Range: 20 - 55 years **Evaluated for:** PK and Safety: Ritlecitinib parameters and concentration, laboratory data, and vital signs	**Period 1** ritlecitinib 50 mg (single dose) (N = 12)	449.3 (38)	448.1 (38)	272.3 (54)	0.500 (0.250-1.00)	1.204 ± 0.16445
		Period 2 Rifampin 600 mg QD + ritlecitinib 50 mg (single dose) (N = 10)	261.4 (28)	260.2 (28)	211.5 (41)	0.500 (0.250-0.500)	0.9344 ± 0.10185

B7981017	**Objective** To estimate effect of multiple-dose ritlecitinib on the PK of a single, oral dose of midazolam and efavirenz in HVs. **Design** A Phase 1, randomized, 2-way cross-over, multiple-dose, open-label study of the effect of ritlecitinib on midazolam and efavirenz PK in HVs. **Demographics** N: 11 male, 1 female participants Mean age: 39.7 years Range: 27-52 years **Evaluated for:** PK and Safety: Ritlecitinib parameters and concentration, AEs, laboratory data, and vital signs.	**Treatment Sequence 1** Treatment: Multiple-dose Dosage form: ritlecitinib 200 mg tablet and midazolam 2 mg oral solution and efavirenz 50 mg capsule ROA: PO (N = 12)	54.98 (36)	53.32 (35)	14.44 (23)	1.00 (1.00-1.00)	5.175 ± 1.2884
		Treatment Sequence 2 Treatment: single-dose Dosage form: Midazolam 2 mg oral solution + efavirenz 50 mg capsule ROA: PO (N = 11)	20.46 (57)	19.85 (56)	8.030 (45)	1.00 (0.450-1.00)	4.819 ± 1.7298
B7981054	**Objective** To assess the effect of multiple doses of ritlecitinib on the PK of a single, oral dose of caffeine in HVs. **Design** A phase 1, 2-period, fixed-sequence, multiple-dose, open-label study to estimate the effects of ritlecitinib on the PK of a single dose of caffeine in HVs. **Demographic** N: 12 HVs, 8 males and 4 females Mean age: 38.0 years	**Treatment** Caffeine 100 mg (single dose) (N = 12)	15660 (48)	14780 (42)	2162 (18)	1.00 (1.00 - 1.50)	5.193 ± 2.1032
		Treatment Caffeine 100 mg (single dose) + Ritlecitinib 200 mg QD (N = 12)	41530 (33)	38580 (28)	2372 (21)	0.917 (0.917 - 1.92)	12.00 ± 3.3170

	Range: 27-55 years **Evaluated for:** PK and Safety: Ritlecitinib parameters and concentration, AEs, laboratory data, and vital signs.						
B7981069	**Objective** To evaluate the effect of multiple-dose ritlecitinib (PF-06651600) on the PK of a single, oral dose of tolbutamide in HVs. **Design** Phase 1, 2-period, multiple-dose, open-label, single fixed sequence study of the effect of ritlecitinib on tolbutamide PK in HVs. **Demographics** N: 9 male, 3 female participants Mean age: 40.3 years Range: 23-57 years **Evaluated for:** To estimate the inductive effect of multiple-dose ritlecitinib on single dose PK of tolbutamide. Tolbutamide is a first generation sulphonylurea developed for treatment of diabetes mellitus.	**Period 1:** Oral tablet Tolbutamide 500 mg (single dose) (Day 1) (N = 12)	608600 (20)	591000 (21)	44240 (15)	5.00 (4.00-8.00)	8.103 ± 2.1267
		Period 2: Oral capsule (50 mg) Ritlecitinib 200 mg QD (Days 1-9) + oral tablet tolbutamide 500 mg (single dose) (Day 10) (N =10)	586500 (30)	571900 (27)	45740 (17)	4.53 (3.00-8.00)	8.073 ± 2.5827
B7981018	**Objective** To estimate the effect of multiple oral doses of ritlecitinib on the PK (AUC_{inf}) of a single-dose of a combination OC in female HVs. **Design** A Phase 1, randomized, 2-way cross-over, multiple-dose, open-label study of the effect of multiple-dose ritlecitinib (200 mg	**Treatment Sequence 1** Treatment: Single-dose Dosage form: Portia (EE and LN) oral tablet ROA: PO (N = 12)	795.5 (29)	679.8 (27)	68.77 (22)	1.50 (1.00, 2.00)	18.95 ± 2.9707

	QD) on single-dose OC PK in female HVs of non-childbearing potential. **Demographic** N: 12 female participants Mean age: 53.1 years Range: 50-56 years **Evaluated for:** PK and Safety: Ritlecitinib parameters and concentration, AEs, laboratory data, and vital signs.	**Treatment Sequence 2** Treatment: Multiple-dose Dosage form: Ritlecitinib 200 mg QD + Portia (EE and LN) oral tablet ROA: PO (N = 12)	625.6 (20)	586.2 (25)	60.56 (24)	2.00 (1.00, 4.00)	17.60 ± 4.3330
B7981035	**Objective** To demonstrate the lack of an effect of multiple oral doses of ritlecitinib on the PK (AUC_{inf}) of a single-dose of a combination OC in female HVs. **Design** A Phase 1, randomized, 2-way cross-over, multiple-dose, open-label study of the effect of multiple doses ritlecitinib on single-dose combination OC PK in female HVs. **Demographic** N: 29 female participants Mean age: 53.2 years Range: 43-60 years **Evaluated for:** AUC_{inf} of EE and LN	**Single-dose OC** (N = 28) Treatment: Single-dose Dosage form: 1 Portia (EE and LN) or equivalent oral tablet, containing EE 30 µg and LN 150 µg ROA: PO	739.7 (32)	658.0 (30)	69.10 (31)	1.50 (1.00, 2.00)	18.41 ± 6.0090
		Multiple-dose ritlecitinib 50 mg QD + Single-dose OC (N = 25) Treatment: Multiple-dose Dosage form: Ritlecitinib at 50 mg PO QD + Single-dose OC ROA: Oral	736.6 (25)	590.8 (37)	62.22 (40)	1.50 (1.00, 4.00)	19.52 ± 4.9322

B7981024	**Objective** To assess the effect of multiple doses of ritlecitinib on the PK and renal clearance of a single, oral dose of rosuvastatin in HVs. **Design** A phase 1, 2-period fixed-sequence, multiple-dose, open-label study of the effect of ritlecitinib on rosuvastatin PK in HVs. **Demographics** N: 12 participants, 10 males, 2 females Mean age: 38.7 years Range: 24-55 years **Evaluated for:** PK and renal clearance of a single, oral dose of rosuvastatin	Rosuvastatin 10 mg (N = 12)	43.86 (44)	41.78 (44)	4.496 (43)	4.01 (2.00-5.03)	19.25 ± 7.0220
		Ritlecitinib 200 mg QD + Rosuvastatin 10 mg (N = 12)	38.09 (34)	36.73 (32)	3.264 (39)	5.00 (1.00-5.02)	17.01 ± 3.0402
B7981025	**Objective** To estimate the effect of ritlecitinib on OCT1 activity via the PK of oral dose of sumatriptan in HVs. **Design** A Phase 1, Fixed-Sequence, Open Label Study to Evaluate the Effect of ritlecitinib on PK of Single Dose Sumatriptan in HVs. **Demographics** N: 10 participants, 8 males, 2 females Mean age: 38.8 years **Evaluated for:** PK: Median plasma sumatriptan concentration-time profiles in the absence and presence of single oral doses of ritlecitinib.	**Period 1** Sumatriptan 25 mg single dose (N = 10)	59.73 (40)	63.38 (37)	14.82 (58)	1.00 (0.500-3.00)	8.953 ± 7.1749
		Period 2 Ritlecitinib 400 mg single dose + D1 Sumatriptan 25 mg single dose (N = 10)	82.72 (42)	85.20 (44)	12.87 (41)	2.00 (1.00-4.00)	9.042 ± 4.4981
		Period 3 Ritlecitinib 400 mg single dose + D2 Sumatriptan 25 mg single dose (N = 10)	95.41 (32)	97.17 (33)	22.17 (52)	1.00 (1.00-3.00)	7.846 ± 5.0604

B7921028	**Objective** 1)To evaluate the effects of multiple oral doses of ritlecitinib on multiple-dose PK of PF-06650833 in adult HVs. 2) To evaluate the effects of multiple oral doses of PF-06650833 on multiple-dose PK of ritlecitinib in adult HVs. **Design** Phase 1, open-label, fixed sequence study to evaluate the potential steady-state PK DDI between PF-06650833 and ritlecitinib in adult HVs. **Demographics** N: 15 participants Mean age: 33.2 years Range: 24-50 years **Evaluated for:** PK and Safety: Ritlecitinib parameters and concentration, AEs, laboratory data, vital signs and 12-lead ECGs.	**Period 1** PF-06650833 400 mg QD (N = 15)	--	--	57.43 (87)	4.00 (2.00-24.0)	--
		Period 2 PF-06650833 400 mg QD + ritlecitinib 100 mg QD (N = 15)	--	--	167.6 (51)	2.02 (2.02-6.02)	--

Source: CSR B7981001, B7981045, B7981011, B7981003, B7981022, B7981029, B7981030, B7981008, B7981036, B7981016, B7981020, B7981023, B7981026, B7981017, B7981054, B7981069, B7981018, B7981035, B7981024, B7981025, B7921028

The values of parameters show geometric mean (geometric %CV) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± SD for $t_{½}$.

Appendix 3. IRT's Highlights of Clinical Pharmacology and Cardiac Safety

Table 20. IRT's Highlights of Clinical Pharmacology and Cardiac Safety

Therapeutic dose and exposure	The maximum proposed clinical dosing regimen is 50 mg QD. The mean (%CV) C_{max} and AUC at the steady state with 50 mg QD dosing are 315.2 ng/mL and 540.1 ng•h/mL, respectively, in HVs, and 397.6 ng/mL and 1411 ng•h/mL, respectively, in patients with alopecia areata (AA).	
Maximum tolerated dose	Ritlecitinib was administered in clinical studies up to a single oral dose of 800 mg. Adverse reactions were comparable to those seen at lower doses and no specific toxicities were identified.	
Principal adverse events	In Phase 1 study B7981001 single dose study period, doses ranged from 5 mg to 800 mg. A total of 48 participants received ritlecitinib. The most frequently reported treatment-emergent adverse events (TEAEs) in the ritelecitinib groups (n≥3 total) were headache (5), fatigue (3), nasopharyngitis (3), and oropharyngeal pain (3). There were 2 SAEs in 2 participants; 1 subcutaneous abscess (200 mg) and 1 pilonidal cyst (400 mg). In the multiple dose study period, the doses were 50 mg QD, 100 mg BID, 200 mg QD, 400 mg QD or 200 mg BID for 14 days. A total of 38 participants received ritlecitinib. The most frequently reported TEAEs in the ritlecitinib groups (n≥3 total) were diarrhea (8), headache (5), abdominal pain (5), erythema (5), dermatitis acneiform (3), rash macular (3), and rash maculo-papular (3). There was 1 SAE in 1 participant; varicella in the ritlecitinib 400 mg QD treatment group. In Phase 2b/3 study B7981015 in participants with alopecia areata, the most frequent TEAEs in any group up to Week 48 were nasopharyngitis, headache, and upper respiratory tract infection. The TEAEs of influenza, upper respiratory tract infections and urinary tract infection were reported more frequently in 200/50 mg QD. The TEAEs of folliculitis, urticaria, and dizziness were reported more frequently in 200/50 mg QD and 200/30 mg QD.	
Maximum dose tested	Single Dose	800 mg
	Multiple Dose	400 mg QD for 14 days 200 mg BID for 14 days
Exposures achieved at maximum tested dose	Single Dose	800 mg single dose Geometric Mean (%CV) C_{max}: 4992 (11) ng/mL Geometric Mean (%CV) AUC: 16760 (18) ng•h/mL
	Multiple Dose	400 mg QD Geometric Mean (%CV) C_{max}: 3136 (26) ng/mL Geometric Mean (%CV) AUC: 10040 (19) ng•h/mL 200 mg BID Geometric Mean (%CV) C_{max}: 1903 (27) ng/mL Geometric Mean (%CV) AUC: 5207 (24) ng•h/mL

Range of linear PK	Increases in C_{max} were dose-proportional with increasing doses between 10 and 800 mg as median dose-normalized geometric mean ratios are with 0.8 to 1.25 relative to 50 mg QD. Increases in AUC_{τ} were dose-proportional from 30 mg to 200 mg compared to 50 mg QD at steady-state.	
Accumulation at steady state	The steady-state accumulation ratio was 1.45 (90% PI; 1.26-1.64)	
Metabolites	Plasma metabolite profiling from the single dose [^{14}C]ritlecitinib human mass balance study (Study PF-06651600_[redacted]_085448) indicated ritlecitinib as the most abundant circulating species (~30% of total drug-related materials), with M2 (cysteine conjugate) as the major circulating metabolite showing abundance of ~17%. Abundance of other metabolites identified in human plasma were trace or minor (<10%). All metabolites identified in human were: (1) consistent with CYP oxidation and glutathione related conjugation; (2) more polar than ritlecitinib; (3) primarily eliminated in the urine; and (4) have no pharmacological activity.	
Absorption	Absolute/Relative Bioavailability	Ritlecitinib was rapidly absorbed to the extent of ~89% (f^a) after the oral administration with the oral bioavailability of ~64% (F).
	T_{max}	Oral doses of ritlecitinib were rapidly absorbed following single doses of 5 to 200 mg with median T_{max} values of ≤0.75 hs. Absorption following single doses was slightly prolonged at doses >200 mg. Following multiple oral doses ritlecitinib is rapidly absorbed with T_{max} values of ≤1 hour for doses of 50 mg QD, 200 mg BID and 400 mg QD.
Distribution	Vd/F or Vd	The steady state volume for ritlecitinib after IV administration is about 74 L
	% bound	0.86
Elimination	Route	The metabolism of ritlecitinib is mediated by multiple isoforms of GST (cytosolic GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 and mircosomal MAPEG1/2/3) and CYP enzymes (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, and CYP2C9), with no single clearance route contributing more than 25%. Urinary route is a minor route of eliminations with ~4% of unchanged drug recovered in the urine.
	Terminal $t_{½}$	The mean terminal half-life of ritlecitinib following single oral doses ranges from 1.1 to 2.5 hours for 5 to 800 mg doses. Following multiple oral doses, the mean terminal half-life of ritlecitinib ranges from 1.3 to 2.3 hours
	CL/F or CL	Based on the population pharmacokinetic analysis, CL/F was estimated to be 107 L/h at steady state.
Intrinsic Factors	Age	Based on the population pharmacokinetic analysis, age did not have clinically meaningful effect on ritlecitinib exposure.
	Sex	Based on the population pharmacokinetic analysis, sex did not have clinically meaningful effect on ritlecitinib exposure.
	Race	Based on the population pharmacokinetic analysis, race did not have clinically meaningful effect on ritlecitinib exposure.

	Hepatic & Renal Impairment	Hepatic impairment Patients with moderate (Child Pugh B) hepatic impairment had an 18.5% and 4.0% increase in ritlecitinib AUC_{24} and C_{max}, respectively, compared to participants with normal hepatic function. The AUC_{24} geometric mean ratio for patients with moderate hepatic impairment compared to those with normal hepatic function was estimated as <2.0, and therefore ritlecitinib was not studied in patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A). No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. In clinical trials, ritlecitinib has not been studied in patients with severe (Child Pugh C) hepatic impairment. Renal Impairment The AUC_{24} observed in patients with severe renal impairment (eGFR <30 mL/min) was 55.2% and 44.5% higher compared with the AUC_{24} and C_{max}, respectively, in matched participants with normal renal functions (HVs in the normal hepatic function cohort from the hepatic impariment study) and was 71% and 42% higher relative to the AUC_{24} and C_{max}, respectively, estimated in the 1000 in silico HVs with normal renal function (eGFR ≥90 mL/min). This difference is not considered clinically significant. The AUC_{24} geometric mean ratio for patients with severe renal impairment compared to those with normal renal function was estimated as <2.0, and therefore ritlecitinib was not studied in patients with mild or moderate renal impairment (creatinine clearance 30 to <90 mL/min). A clinically significant increase in ritlecitinib exposure is not expected in patients with mild or moderate renal impairment. The eGFR and classification of renal function status of participants was done using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula.
Extrinsic Factors	Drug interactions	Ritlecitinib is metabolized by multiple isoforms of GSTs and CYPs (with contributions from CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, and CYP2C9, with CYP3A being the major contributor among CYPs). Hence, drugs inhibiting a selective metabolic pathway are unlikely to impact the systemic exposures of ritlecitinib. In vitro, ritlecitinib is a substrate of P-gp and BCRP; however, with a high fraction of ritlecitinib absorbed, specitic inhibitors of transporters are unlikely to result in clinically relevant changes in the bioavailability of ritlecitinib. • The co-administration of multiple 600 mg doses of rifampicin decreased the AUC_{inf} of ritlecitinib by approximately ~44% and the C_{max} by ~25%.

		• Co-administration of multiple 200 mg doses of itraconazole increased ritlecitinib AUC_{inf} by 15% while C_{max} was similar relative to a single 30 mg ritlecitinib dose given alone, suggesting that the contribution of CYP3A to ritlecitinib metabolism is minor and CYP3A inhibitors are unlikely to cause clinically significant increases in systemic exposures of ritlecitinib. • Ritlecitinib is metabolized by a wide variety of GSTs, suggesting that it has limited susceptibility to GST genotypes and is unlikely to be a victim of drug interaction based on GST metabolism. GST genotype profiling work from Study B7981001 confirmed that functional variants in GST P1 (*B, *C) and null genotypes in GST M1 and T1 did not show significant differences in AUC compared to wild type GST P1*A, M1, or T1. Therefore, drug interaction studies with GST specific inhibitor or inducer drugs were not needed. To the Applicant's best knowledge, there are no reported metabolism-based DDIs via GST.[1]
	Food Effects	The co-administration of a 100 mg commercial capsule with a high-fat meal reduced the ritlecitinib C_{max} by ~32% with no meaningful change in AUC_{inf}, with a slight increase in median T_{max}. Ritlecitinib may be administered with or without food.
Expected High Clinical Exposure Scenario	800 mg single dose exposure in Study B7981001 was approximately 3-fold of the highest therapeutic exposure in AA population (200 mg QD). The effects of both intrinsic (renal/hepatic impairment, GST genotype) and extrinsic factors (CYP3A inhibition, food effects) on ritlecitinib exposure are expected to be minimal and not cause >2 fold increases in C_{max}. Therefore, the increase in exposure due to any intrinsic and extrinsic factors is covered by the supra-therapeutic dose which has been evaluated in the study B7981001.	
Preclinical Cardiac Safety	Nonclinical study results for ritlecitinib, including hERG assay and dog CV assessments, demonstrated that the risk for ritlecitinib to cause QT prolongation in humans is low. A detailed description of the results of each preclinical study to support the CV risk evaluation of ritlecitinib is provided below. In in vitro CV assessments, ritlecitinib was evaluated for its effect on the hERG potassium channel stably expressed in CHO and HEK cells (Studies [redacted]GR206 and 180319.QHJ, respectively). In CHO cells, ritlecitinib inhibited hERG amplitude by -0.2, 2.2, 5.0, and 12.9%, at 1, 3, 10, and 30 µM, respectively, with an IC_{50} >30 µM (8560 ng/mL). This represents a multiple of >6x based on the human unbound C_{max} value (1377 ng/mL) at steady-state for a 200 mg QD regimen (highest dose in ongoing Phase 3 study) in AA patients. In a GLP-compliant in vitro study in HEK293 cells, hERG inhibition by ritlecitinib at 100 and 300 µM (16.5% and 31.0% for 100 and 300 µM, respectively) was statistically significant when compared to vehicle control values. However, the IC_{50} for the inhibitory effect of ritlecitinib on hERG potassium current was greater than 300 µM. This represents a	

	multiple of >63x based on the human unbound C_{max} value (1377 ng/mL) at steady-state for a 200 mg QD regimen in AA patients. In a non-GLP-compliant dog CV study, animals received a single oral dose of ritlecitinib on 2 consecutive days at 0, 6, or 20 mg/kg in a dose escalation design during the CV phase (Study [redacted]GR078). At 6 and 20 mg/kg, ritlecitinib -related decreases in HR were observed on Days 1 and 2 (-4 to -7 bpm) with transient decreases on Day 3 (-11 to -12 bpm) along with corresponding increases in the RR interval. Increases in QT-interval were observed on Days 1, 2, and 3 without a change in QTc, and thus this effect was considered secondary to the decrease in HR. All measures returned to vehicle control levels on Day 5. Mean unbound C_{max} and AUC_{24} values at 20 mg/kg were 7090 ng/mL and 20300 ng•h/mL, respectively, providing exposure multiples of 5.1x and 3.7x, respectively, to the human unbound C_{max} (1377 ng/mL) and AUC_{24} (5464 ng•h/mL) values at a dose of 200 mg QD in AA patients. In the GLP-compliant in vivo CV study, ritlecitinib was administered to dogs at doses of 0, 3, 15, or 45 mg/kg (Study [redacted]GR140). During the CV phase of the study, animals received a single oral dose of either vehicle or test article in a crossover design and were monitored 1 hour predose through 24 hours. At 45 mg/kg, small, ritlecitinib -related increases in HR (+15 bpm) were observed from 0.5 to 3.5 hours that correlated with the T_{max}. A decrease in the QT interval (-11 msec) was observed during the same time period, which was considered secondary to the increase in HR. When the QT-interval was corrected for HR (QTc), there was no apparent ritlecitinib-related change. No other ritlecitinib-related changes were observed. Mean unbound C_{max} and AUC_{24} values at 45 mg/kg were 10,496 ng/mL and 52,644 ng•h/mL, respectively, providing exposure multiples of 7.6x and 9.6x to the human unbound C_{max} (1377 ng/mL) and AUC_{24} (5464 ng•h/mL) values at a dose of 200 mg QD in AA patients. Although changes in HR were observed in dogs, a consistent pattern in these changes was not identified, changes were of low magnitude, and not associated with T_{max}. In addition, there were no changes in ECG except those secondary to HR. Therefore, the potential for ritlecitinib to cause QT prolongation in humans is low. This conclusion is also supported by the IC_{50} value of >300 µM for inhibition of the hERG, representing a multiple of at least 63x the human unbound C_{max} at the dose of 200 mg QD in AA patients.
Clinical Cardiac Safety	The clinical cardiac safety assessment for the alopecia areata clinical development program of ritlecitinib includes the ECG monitoring during the Phase 2b/3 study B7981015 and CQTc analysis results of the Phase 1 clinical data (B7981001 CSR). A TQT study waiver request has been submitted per FDA recommendation, summarizing the concentration-QTc analysis results of the Phase 1 clinical data and additional available supporting data (TQT Waiver Request Briefing Document)*. In this document, cardiac safety events are summarized for: • the first-in-human study B7981001 • the Phase 2b/3 study B7981015

	First-in-human study B7981001 Study B7981001 (B7981001 CSR) was a Phase 1, randomized, double-blind, third-party open, placebo-controlled, single- and multiple-dose escalation, parallel-group study in HVs. Single doses of 5, 20, 50, 100, 200, 400 and 800 mg were evaluated and 50, 200 and 400 mg QD × 14 days and 100 mg and 200 mg BID×14 days during the multiple dose period. There were 8 participants per cohort, with the exception of the 400 mg dose group (Cohort 6/6a/6b), which had 32 subjects since Cohort 6 was replaced with Cohort 6a and the MAD period was repeated/expanded (Cohort 6b). In the single dose period ECGs were collected in triplicate at 0, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 16, and 24 hours postdose. Blood for determination of ritlecitinib concentrations was collected at the same time points as the triplicate ECGs. In the SAD period, no subjects met criteria for the categorical summarization of maximum absolute postdose values for PR interval, QRS interval, QT interval, and QTcF. In the MAD period, 3 subjects (1 and 2 subjects in the ritlecitinib 50-mg QD and 200-mg BID treatment groups, respectively) had maximum QTcF values of ≥450 to <480 msec. No subject had an absolute postdose value of QTcF ≥500 msec. In the SAD period, 1 subject each in the ritlecitinib 5- and 20-mg treatment groups had maximum increases from baseline in QTcF of 30 to <60 msec. In the MAD period, 1 subject in the placebo group had a maximum increase from baseline in QTcF of 30 to <60 msec. In the MAD period, there is 1 AE of presyncope in the 200-mg BID treatment group. There have been no adverse events of ventricular arrhythmia, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation or flutter, torsade de pointes, seizures, sudden death or QT prolongation reported this study. CQTc analysis was performed using data from study B7981001 (TQT Waiver Request Briefing Document).The results indicated that treatment with ritlecitinib is not associated with QTc prolongation. The upper bound of 90% CI for ΔΔQTcF estimate was less than 10 msec across the entire investigated concentration range of ritlecitinib, including anticipated supratherapeutic concentrations (up to 3-times the C_{max} of the highest dose currently being evaluated in Phase 3 trials). **Phase 2b/3 study B7981015** Overall, ritlecitinib was safe and well tolerated for up to 48 weeks in participants with AA. The incidence of TEAEs, SAEs, severe TEAEs and participants discontinuing due to TEAEs was generally similar across all treatment groups (including 200/50mg QD, 200/30 mg QD, 50 mg QD, 30 mg QD, 10 mg QD, Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD, Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD), and there were no deaths (B7981015 CSR Section 12). There were no clinically meaningful changes in QTcF across treatment groups during the study up to Week 48 (B7981015 CSR Table 14.3.6.2.2).

	• No participant met the protocol-specified discontinuation criteria (B7981015 CSR Appendix 16.1.1, Protocol Section 7.5.4) of confirmed QTcF >500 msec. • There were 2 participants (1 each in 200/30 mg and placebo-50 mg) who had a QTcF increase of >60 msec compared with baseline (the Screening ECG values served as each participant's baseline). The results were not confirmed for either participant; when compared with ECG from Day 1 (rather than Screening), the increase was <60 msec. The events described in this section include only those that were determined by an external Cardiovascular Adjudication Committee to meet criteria as cardiovascular EOI. No TEAEs of MACE were reported up to Week 48 (B7981015 CSR Table 14.3.1.6.3.6). Up to Week 48, 1 TEAE was adjudicated by an external Cardiovascular Adjudication Committee as a cardiovascular and thromboembolic event (B7981015 CSR Table 14.3.1.6.3.6). • Pulmonary embolism: 1 participant (50 mg) experienced an SAE of pulmonary embolism of moderate severity on Study Day 169. Potential risk factors for pulmonary embolism included COVID-19 infection (positive SARS-CoV-2 test on Study Day 60) with symptoms on Study Day 60 to 86, ongoing medical history of monoclonal gammopathy of undetermined significance, morbid obesity, sleep apnea, and cardiovascular disease (hypertension, hyperlipidemia). The TEAE was considered by the investigator as not related to study treatment. The study drug was withdrawn and the participant was discontinued from the study as a result of the TEAE. The outcome was recovered (B7981015 CSR Table 16.2.7.1).

*日本では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の[redacted]相談（[redacted]）にて QT/QTc 評価試験の必要性の有無を確認した。

6. 参考文献

1 Bohnert T, Patel A, Templeton I, et al. Evaluation of a New Molecular Entity as a Victim of Metabolic Drug-Drug Interactions-an Industry Perspective. Drug Metab Dispos. 2016;44(8):1399-423.

2 Ito T, Ito N, Saatoff M, et al. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. J Invest Dermatolo. 2008;128(5):1196-206.

3 Xing L, Dai Z, Jabbari A, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. Nat Med. 2014;20(9):1043-9.

4 Thomis D, Berg L. Peripheral expression of Jak3 is required to maintain T lymphocyte function. J Exp Med. 1997;185(2):197-206.

5 Atherly LO, Brehm MA, Welsh RM, et al. Tec kinases Itk and Rlk are required for CD8+ T cell responses to virus infection independent of their role in CD4+ T cell help. J Immunol. 2006;176(3):1571-81.

6 Bao Y, Zheng J, Han C, et al. Tyrosine kinase Btk is required for NK cell activation. J Biol Chem. 2012;287(28):23769-78.

7 Suárez-Fariñas M, Ungar B, Noda S, et al. Alopecia areata profiling shows TH1, TH2, and IL-23 cytokine activation without parallel TH17/TH22 skewing. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(5):1277-87.

8 Ma G, Xie R, Strober B, et al. Pharmacokinetic Characteristics of Tofacitinib in Adult Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. Clin Pharmacol Drug Dev. 2018;7(6):587-96.

9 Wojciechowski J, Malhotra BK, Wang X, et al. Population Pharmacokinetics of Abrocitinib in Healthy Individuals and Patients with Psoriasis or Atopic Dermatitis. Clin Pharmacokinet. 2022;61(5):709-23.

10 Jusko WJ. Perspectives on variability in pharmacokinetics of an oral contraceptive product. Contraception. 2017;95(1):5-9.

11 Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2008;48:303-32.

12 Morgan ET. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome p450–mediated drug metabolism and pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2009;85(4):434–8.

13 Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, et al. Disease–drug–drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol & Ther. 2011;89(5):735–40.

14 Maurer TS, Smith D, Beaumont K, et al. Dose Predictions for Drug Design. J Med Chem. 2020;63(12):6423-35.

15 Lamba M, Hutmacher MM, Furst DE, et al. Model-Informed Development and Registration of a Once-Daily Regimen of Extended-Release Tofacitinib. Clin Pharmacol Ther. 2017;101(6):745-53.

16 Milo Gibaldi, Donald Perrier. Editors. Chapter 3. Pharmacokinetics 2nd Edition. Marcel and Dekker. 1982:128.

[17] Dayneka NL, Garg V, Jusko WJ. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. J Pharmacokinet Biopharm. 1993;21(4):457-78.

[18] Sharma A, Jusko WJ. Characteristics of indirect pharmacodynamic models and applications to clinical drug responses. Br J Clin Pharmacol. 1998;45(3):229-39.

[19] Friberg LE, Henningsson A, Maas H, et al. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. J Clin Oncol. 2002;20(24):4713-21.

[20] MacKinney Jr AA. Effect of aging on the peripheral blood lymphocyte count. J Gerontol. 1978;33(2):213-6.

[21] Garnett C, Bonate PL, Dang Q, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018;45(3):383-97.

[22] 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.

[23] 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.

[24] 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.

[25] 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.

[26] 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.

[27] Luo L, Ramanathan R, Horlbogen L, et al. A Multiplexed HILIC-MS/HRMS Assay for the Assessment of Transporter Inhibition Biomarkers in Phase I Clinical Trials: Isobutyryl-Carnitine as an Organic Cation Transporter (OCT1) Biomarker. Anal Chem 2020;92(14):9745-54.

[28] Chen L, Shu Y, Liang X . et al. OCT1 is a high-capacity thiamine transporter that regulates hepatic steatosis and is a target of metformin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2014;111(27):9983–8.

[29] Luo L, Kay J, Zhang J, et al. LC-MS/MS assay for N1-methylnicotinamide in humans, an endogenous probe for renal transporters. Bioanalysis 2018;10(9):673-89.

[30] 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.