Table of Contents

1 非臨床試験計画概略 9
2 薬理試験 11
2.1 効力を裏付ける試験 11
2.1.1 In vitro 試験 11
2.1.2 In vivo 試験 12
2.2 副次的薬理試験 13
2.3 安全性薬理試験 14
2.3.1 心血管系に関する安全性薬理 14
2.3.1.1 In vitro 試験 14
2.3.1.2 In vivo 試験 14
2.3.2 中枢神経系に関する安全性薬理 15
2.3.3 呼吸系に関する安全性薬理 16
3 薬物動態試験 16
3.1 分析法 16
3.2 吸収 16
3.3 分布 16
3.4 代謝 17
3.5 排泄 18
3.6 薬物間相互作用 19
4 トキシコキネティクス 20
5 毒性試験 22
5.1 単回投与毒性試験 24
5.2 反復投与毒性試験 24
5.2.1 ラット 24
5.2.2 サル 25
5.2.3 毒性の標的器官に関する評価（考察） 26
5.2.3.1 免疫系 26
5.2.3.2 造血系 27
5.2.3.3 皮膚 27
5.3 遺伝毒性 28
5.3.1 In vitro 試験 28
5.3.2 In vivo 試験 28
5.4 がん原性試験 28
5.4.1 CByB6F1 マウス 5 日間及び 28 日間経口投与毒性試験 29
5.4.2 CByB6F1/Tg-rasH2 ヘミ接合マウス 6 ヵ月間経口投与がん原性試験 29
5.4.3 ラット 2 年間経口投与がん原性試験 29
5.5 生殖発生毒性試験 30

5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 30
5.5.2 胚・胎児発生に関する試験 30
5.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 30
5.6 その他の毒性試験 31
5.6.1 抗原性・免疫原性試験 31
5.6.2 免疫毒性試験 31
5.6.3 毒性発現の機序に関する試験 31
5.6.4 依存性試験 31
5.6.5 代謝物の毒性試験 32
5.6.6 不純物の毒性試験 32
5.6.7 光毒性試験 32
6 総括及び結論 32
7 参考文献 39

List of Tables

Table 4-1: デュークラバシチニブの雌雄合算平均全身曝露量及び重要な毒性試験における動物／ヒト曝露量比 20
Table 5-1: 非臨床毒性試験一覧 22
Table 6-1: NOAEL 及び主要な所見が認められた用量におけるデュークラバシチニブの AUC 比 37
Table 6-2: 代謝物の AUC 及び動物における最大耐用量とヒト RHD の AUC 比 38

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
A/G	albumin-to-globulin	アルブミン／グロブリン比
AGP	alpha-1 acid glycoprotein	α_1酸性糖蛋白
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
AUC(0-24h)	AUC from 0 to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC(0-T)	AUC from 0 to time of the last measurable concentration	0 時間から濃度測定可能最終時間までの AUC
AUC(INF)	AUC extrapolated to infinity	0 時間から無限時間までの AUC
AUC(last)	AUC from 0 to time of the last measurable concentration	0 時間から濃度測定可能最終時間までの AUC
AUC(TAU)	AUC for 1 dosing interval	1 投与間隔の AUC
BCR	B cell receptor	B 細胞受容体
BCRP	breast-cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BCS	biopharmaceutics classification system	生物薬剤学分類システム
BDC	bile duct-cannulated	胆管カニューレ挿入
BID	twice daily	1 日 2 回
BIW	twice weekly	週 2 回
BMP6	bone morphogenetic protein 6	骨形成蛋白質 6
BMPR2	bone morphogenetic protein receptor 2	骨形成蛋白質受容体 2
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩輸送ポンプ
Caco-2	human colorectal carcinoma	ヒト大腸癌由来
Cav1.2	calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C	-
CES	carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CLh,b	hepatic blood clearance	肝血液クリアランス

略号	英語	日本語
CLTp	total plasma clearance	総血漿クリアランス
Cmax	maximum observed concentration	最高血中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
DMSO	dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
dP/dt	rate of change in (left ventricular) pressure	左室圧変化率
DPBS	Dulbecco's phosphate buffered saline	ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水
E. coli	Escherichia coli	大腸菌
EC50	concentration corresponding to the half of the maximal response	50%有効濃度
ECAC	Executive Carcinogenicity Assessment Committee	発がん性評価委員会
EFD	embryo-fetal development	胚・胎児発生に関する
Eh	hepatic extraction	肝抽出
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
Fa	fraction absorbed after oral administration	腸管からの吸収率
FACS	fluorescence-activated cell sorting	蛍光活性化セルソーティング
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEED	fertility and early embryonic development	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する
Fg	fraction escapes from the gut	消化管非代謝率
Fu	unbound fraction	遊離分画
GAS	interferon gamma activation sequence	インターフェロンγ活性化配列
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性試験の実施に関する基準
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子
GPCR	G-protein coupled receptor	G 蛋白質共役型受容体
GSH	glutathione	グルタチオン
GSK3β	glycogen synthase kinase 3 beta	グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3β
HBE	intracardiac His-bundle electrograms	心内ヒス束電位図
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子

略号	英語	日本語
HPMC-AS	hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate	ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸エステルコハク酸エステル
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC50	concentration required for 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFI44	interferon induced protein 44	-
IFI44L	interferon induced protein 44 like	-
IFIT	interferon induced protein with tetratricopeptide repeats (gene)	-
IFN	interferon	インターフェロン
IFNAR	interferon alpha/beta receptor	I型インターフェロン受容体
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
IP-10	interferon gamma-inducible protein 10	-
iPSC	induced pluripotent stem cells	人工多能性幹細胞
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
Ka	first order absorption rate constant in vivo	吸収速度定数
K_D	dissociation constant	解離定数
KLH	keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
Km	Michaelis constant	ミカエリス定数
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-UV/MS	liquid chromatography with in-line ultraviolet and mass spectrometry	紫外分光光度型検出器付き液体クロマトグラフィー質量分析
LOEL	lowest-observed-effect level	最小影響量
MAD	multiple ascending dose	反復投与漸増
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出蛋白
MDCK	Madin-Darby canine kidney	Madin-Darbyイヌ腎
MFI	mean fluorescence intensity	平均蛍光強度
MHC	major histocompatibility complex	主要組織適合遺伝子複合体
MN-NCE	micronucleated normochromatic erythrocytes	小核を有する正染性赤血球
MN-RET	micronucleated reticulocytes	小核を有する網状赤血球

略号	英語	日本語
MPSK1	myristoylated and palmitoylated serine/threonine kinase 1	-
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance protein	多剤耐性蛋白
MX1	MX dynamin like GTPase 1	-
NADPH	beta-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NMU	N-nitrosomethylurea	N-ニトロソメチル尿素
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
NOEL	no-observed-effect-levels	無作用量
NTCP	sodium-taurocholate cotransporting polypeptide	タウロコール酸ナトリウム共輸送ポリペプチド
NZB/W	F1 hybrid of New Zealand black x New Zealand white mice strains	New Zealand Black（NZB）マウスと New Zealand White（NZW）マウスを交配させた系統
OAS1	2'-5'-oligoadenylate synthetase 1	2’-5’オリゴアデニル酸合成酵素 1
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBMC	peripheral blood mononuclear cell(s)	末梢血単核球
Pc	permeability coefficient	透過係数
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamic	薬力学的
PDE4	phosphodiesterase 4	ホスホジエステラーゼ 4
PEG	polyethyleneglycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPND	pre- and postnatal development	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する
QD	once daily	1 日 1 回
QOD	every other day	隔日
Q_h	hepatic blood flow	肝血流速度
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
R_B	blood-to-plasma ratio	血液／血漿比

略号	英語	日本語
RET	rearranged during transfection (a tyrosine kinase)	-
RHD	recommended human dose	臨床推奨用量
RSAD2	radical S-adenosyl methionine domain containing 2	-
S. typhi	Salmonella typhimurium	ネズミチフス菌
SAD	single ascending dose	単回投与漸増
SCN5A	sodium voltage-gated channel alpha subunit 5	-
SD	Sprague-Dawley	-
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SMAD	proteins with homology to C. elegans Sma and Drosophila mothers against decapentaplegic (Mad) proteins	-
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性因子
TDAR	T cell-dependent antibody response	T 細胞依存性抗体反応
TF-1	factor-dependent human erythroblast cell line	-
Tg	transgenic	トランスジェニック
T_H	T helper (cells)	ヘルパーT 細胞
T-HALF	apparent elimination half life	見かけの消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Tmax	time to reach Cmax	最高血中濃度到達時間
TPGS	d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate	d-α-トコフェリルポリエチレングリコール 1000 コハク酸
TPO	thrombopoietin	トロンボポエチン
TYK2	tyrosine kinase 2	チロシンキナーゼ 2
Tyr	tyrosine	チロシン
TYRO3	protein tyrosine kinase 3	-
UDPGA	uridine 5'-diphosphoglucuronic acid	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV	ultraviolet	紫外線
Vss	steady-state volume of distribution	定常状態分布容積

1 非臨床試験計画概略

デュークラバシチニブ（BMS-986165 又は BMT-143848 とも表記）は TYK2 に対する経口投与可能な阻害剤である。TYK2 は非受容体型のチロシンキナーゼであり、キナーゼ触媒ドメインとキナーゼ活性がないシュードキナーゼドメインを有する。TYK2 は、IL-12、IL-23 及び I 型 IFN などのサイトカインの受容体を介して活性化され、下流で STAT 蛋白をリン酸化して受容体に特異的な STAT 依存性転写及び機能的応答を活性化する。これらのサイトカイン下流のシグナル伝達がデュークラバシチニブにより選択的に阻害される。デュークラバシチニブは、TYK2 のシュードキナーゼドメインに結合する機序により、キナーゼ触媒ドメインの ATP 結合部位に結合する機序を有する JAK 阻害剤と比較してより高い標的選択性を有する。

非臨床薬理試験は、in vitro での生化学的試験及び細胞を用いた試験並びに in vivo 試験により実施した。In vitro の生化学的試験ではデュークラバシチニブ及びヒトでの代謝物について、TYK2 に対する結合親和性及び選択性を評価し、細胞を用いた試験では主にヒト細胞において IL-12、IL-23 及び I 型 IFN 並びに TYK2 又は JAK ファミリーのその他のキナーゼに依存性のサイトカインにより誘導される応答に対する抑制活性及び選択性を評価した。In vivo 試験では、マウスでの IL-12 に誘導される応答、NZB/W 易ループス発症マウスでの I 型 IFN 依存性遺伝子発現及び IL-23 により誘発される乾癬モデルマウスにおける薬力学的作用を評価した。また、副次的薬理試験として標的外作用並びにラット及びカニクイザルでの交差反応性を評価した。

心血管系、中枢神経系並びに呼吸系の安全性薬理評価は、ラット及びサルの反復投与毒性試験の一部、ラット、イヌ及びサルの単回投与心血管系テレメトリー試験並びに in vitro 安全性薬理試験で評価した。

非臨床薬物動態は、in vitro 及び in vivo の非臨床 ADME 試験で評価した。デュークラバシチニブ及び代謝物の濃度測定のため、高感度かつ選択的な LC-MS/MS 法を開発し、PK 及び TK 試験に用いた。非臨床動物種を用いて[^{14}C]デュークラバシチニブ由来放射能の血漿中濃度推移、組織分布、代謝及び排泄について評価し、体内動態について検討した。デュークラバシチニブ及び 2 種の主要代謝物 BMT-153261（活性代謝物）及び BMT-158170（非活性代謝物）について、in vitro で CYP 阻害・誘導、UGT 阻害及びトランスポーター阻害を評価した。

デュークラバシチニブの非臨床毒性試験として、ラット、イヌ及びサルを用いた単回投与毒性試験、マウス（最長 28 日間）、ラット（最長 6 ヵ月間）及びサル（最長 9 ヵ月間）を用いた反復投与毒性試験、in vitro 遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験及び細胞を用いる染色体異常試験）及び in vivo 遺伝毒性試験（小核試験）、in vitro 光毒性試験、ラットを用いた雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する（FEED）試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する（PPND）試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する（EFD）試験並びに rasH2 マウス及びラットを用いたがん原性試験を実施した。がん原性試験の用量は、非トランスジェニック（Tg）

rasH2 マウスを用いた 1 ヵ月間用量設定毒性試験及びラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験結果に基づいて選択し、FDA 発がん性評価委員会（ECAC）の承認を受けた。

重要な反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の用量選択のため、げっ歯類、ウサギ及びサルを用いた経口投与用量設定試験を実施した。重要な試験の用量は、評価に適切な高用量を先行試験の結果に基づいて選択した。免疫毒性はラット及びサルの反復毒性試験に免疫学的測定項目を組込んで評価した。

すべての重要な試験は、医薬品の安全性試験の実施に関する基準（GLP）を遵守し、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに従って実施した。動物にはデュークラバシチニブ塩酸塩又はフリー体を 1 日 1 回投与し、媒体には 65%ポリエチレングリコール 400（PEG400）、20% d-α-トコフェリルポリエチレングリコール 1000 コハク酸（TPGS）、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用いた。

げっ歯類及び非げっ歯類の動物種として、1）ラット及びサルは毒性評価で使用される標準的な動物モデルで背景データが豊富であること、2）全血中の TYK2 に対する阻害作用がラット及びカニクイザルとヒトで同程度であったこと【M2.6.2.3.2】、3）デュークラバシチニブによる TYK2 シグナル伝達阻害の薬力学的（PD）作用が両動物種を用いた毒性試験において認められたこと、4）これらの動物種におけるデュークラバシチニブの代謝がヒトと類似していたことより、Sprague-Dawley（SD）ラット及びカニクイザルをそれぞれ選択した。

全身曝露量比は、中等症から重症の尋常性乾癬の臨床推奨用量（RHD）6 mg/day における曝露量（定常状態の平均 Cmax：0.0451 µg/mL、AUC(0-24h)：0.473 µg•h/mL）との比として示した（Table 6-1）（M5.3.3.5-2）。毒性評価の主な動物種として用いたラット及びサルの Cmax 及び AUC については、概してデュークラバシチニブの全身曝露量に性差がみられなかったため、雌雄合算の群平均値として示した。反復投与後に明らかな蓄積及び曝露量の減少が認められなかったため、全身曝露量比の算出に用いた Cmax 及び AUC は投与期間終了時の値を用いた。デュークラバシチニブの in vitro 血清蛋白結合率はマウス、ラット、サル及びヒトで類似していたため、全身曝露量比は総血清中濃度を用いて算出した【M2.6.4.4.3.1】。しかし、ウサギにおける血清蛋白結合率はヒトと比較して高値であったため、ウサギの曝露量比は、総血清中濃度及び遊離血清中濃度の両方を用いて算出した。

毒性試験を実施した動物種及びヒトの血漿中では、デュークラバシチニブが主たる化合物であり、ヒト特異的なデュークラバシチニブの代謝物は認められなかった。代謝物である BMT-158170 及び BMT-153261 に遺伝毒性は認められず、臨床的に意義のある曝露量で特記すべき標的外作用は認められなかった。また、重要な反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験において、2 種の代謝物の十分な全身曝露が確認された（Table 6-2）。したがって、重要な毒性試験において、BMT-158170 及び BMT-153261 は適切に評価されたものと考えられる。

以上の非臨床試験の評価結果により、デュークラバシチニブの非臨床安全性が確認され、乾癬患者にデュークラバシチニブを使用することの妥当性が裏付けられた。これらの試験では、デュークラバシチニブ並びにその代謝物である BMT-158170 及び BMT-153261 の RHD に対する十分な曝露量比が得られた。

2 薬理試験

デュークラバシチニブは、TYK2 のシュードキナーゼドメインに結合することにより TYK2 依存性シグナル伝達経路を選択的に抑制する。TYK2 は、TYK2 及び JAK2 ヘテロダイマーに依存する IL-12 及び IL-23 の受容体シグナル並びに TYK2 及び JAK1 ヘテロダイマーに依存する I 型 IFN の受容体シグナルを伝達する一方で、JAK1 及び JAK3 ヘテロダイマーは IL-2、IL-6、IL-7 及び IL-15 などの受容体シグナルを伝達し、JAK2 ホモダイマーは EPO、TPO 及び GM-CSF などの受容体シグナルを伝達するため、TYK2 に依存するシグナル伝達経路と JAK ファミリーの他のキナーゼに依存するシグナル伝達経路は異なる[1,2,3,4]。上記の TYK2 依存性シグナル伝達経路及びその下流で調節される多数の免疫経路は、乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を含む複数の免疫介在性疾患に関与すると考えられている[5,6,7,8,9,10,11]。

2.1 効力を裏付ける試験

2.1.1 In vitro 試験

デュークラバシチニブ並びにヒトでの主要代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 の TYK2 に対する親和性を、遺伝子組換えヒト TYK2 シュードキナーゼドメイン蛋白質と蛍光プローブ間の結合に対する競合アッセイで評価した結果、デュークラバシチニブは 0.2 nM の IC50 値で結合阻害し、代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 の IC50 値はそれぞれ 0.2 及び 75 nM であった。

キナーゼ選択性を各種の蛋白キナーゼ、脂質キナーゼ及びシュードキナーゼと蛍光プローブ間の結合に対する競合アッセイにより評価した。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 によりプローブ結合の阻害がみられた主な標的は JAK1 のシュードキナーゼドメイン（いずれの化合物の IC50 値も約 1 nM）及び BMPR2（いずれの化合物の IC50 値も約 200 nM）であったが、BMT-158170 が 1000 nM 以下で作用する標的はなく、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の TYK2 に対する高い選択性が示された。

細胞での TYK2 及び JAK1～3 に依存するシグナル伝達経路に対するデュークラバシチニブの作用を、IFNγ 活性化配列制御下でレポーター遺伝子を安定的に導入したヒト Kit225 レポーターT 細胞、初代培養ヒト PBMC 並びにヒト、マウス、ラット及びカニクイザル全血を用いて評価した。上記 3 種類のヒト試料を用いた試験において、TYK2 依存性の IL-12、IL-23 及び I 型 IFN シグナル伝達経路を 1～38 nM の IC50 値で抑制したが、JAK 依存性で TYK2 非依存性のシグナル伝達経路に対する効力は TYK2 依存性シグナル伝達経路の 40 分の 1 未満であった。マウス全血での TYK2 依存性シグナル伝達経路の抑制効力（IFNα に誘導される STAT1 リン酸化抑制の IC50 値は 100 nM）は、ヒト全血の 8

分の 1 から 4 分の 1 程度であった。ラット及びカニクイザル全血でのデュークラバシチニブによる TYK2 依存性シグナル伝達（IFNα に誘導された STAT1 及び 5 リン酸化）の抑制効力は、ヒト全血アッセイと同程度であった。また、ループス患者由来の全血において I 型 IFN 応答性の遺伝子発現を抑制し、BCR を介して誘導され IFNα により亢進した B 細胞上の CD86 発現及び単球の IFNα により誘導された抗原提示細胞への分化を抑制した。

ヒト血漿中に測定されたデュークラバシチニブ関連化合物は、デュークラバシチニブ、BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 であり、関連化合物全体における割合はそれぞれ約 50、20%、20%及び 9%であった（M2.7.2.1.2.3）。ヒト全血を用いて IFNα に誘導される STAT5 リン酸化に対する抑制活性を評価した結果、BMT-153261 はデュークラバシチニブと同程度の抑制活性を示し、BMT-158170 及び BMT-334616 の抑制活性はデュークラバシチニブの抑制活性のそれぞれ 0.2%未満及び 10%未満であった。主要代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 は、JAK ファミリーの他のキナーゼに依存する応答に対して TYK2 依存性応答の 300 分の 1 未満～非活性の著しく弱い抑制作用を示した。キナーゼ選択性の評価では、JAK1 シュードキナーゼドメインとプローブ間結合のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 による阻害がみられたが、上記のヒト全血アッセイの結果から JAK1 の細胞内機能に及ぼす影響は、著しく小さいことが確認された。デュークラバシチニブについてのみ、BMPR2 下流の細胞機能に及ぼす影響をヒト肺動脈平滑筋細胞で評価した結果、10000 nM の高濃度で抑制がみられず、デュークラバシチニブの高い TYK2 選択性が示された。

JAK 阻害剤トファシチニブ、バリシチニブ及びウパダシチニブとデュークラバシチニブとの比較を全血アッセイにおいて実施した結果、デュークラバシチニブが TYK2 に依存するシグナル伝達経路に対して JAK 阻害剤より高い選択性を示すことが確認された。

2.1.2 In vivo 試験

マウスにデュークラバシチニブを 0.1、1 及び 10 mg/kg で経口投与して、IL-12 投与で誘導し IL-18 投与で増幅した血清中 IFNγ 産生誘導に対する薬力学的作用を評価した。その結果、IFNγ 産生が用量依存的に抑制され、1 及び 10 mg/kg で統計学的に有意な抑制が認められた。各用量での血中薬物濃度はマウス全血での IFN α に誘導される STAT1 リン酸化に対する IC50 値のそれぞれ 0.03、0.4 及び 7.7 倍であり、IFNγ 産生量の抑制と同様に用量依存性がみられた。

I 型 IFN に誘導される遺伝子発現シグネチャー亢進を含むヒト SLE と類似した病態を発症する雌性 NZB/W 易ループス発症マウスを用いて、I 型 IFN に誘導される遺伝子である IFIT3 の発現を指標として薬力学的作用を評価した。デュークラバシチニブを 5、15 及び 45 mg/kg（QD）の用量で 2 日間経口投与した結果、最終投与 24 時間後の血液及び腎臓の IFIT3 発現が顕著に抑制された。最終投与 24 時間後の血中薬物濃度は、3 用量でそれぞれマウス全血での IFNα に誘導される STAT1 リン酸化に対する IC50 値の 0.3、0.9 及び 18 倍であった。血中薬物濃度と薬力学的作用の関係をさらに評価するために、NZB/W 易ループス発症マウスにおいて皮下浸透圧ミニポンプによる持続注入試験を実施した。1、2 及び 5 mg/mL［1.2、2.4 及び 6.0 mg/kg/day（マウス体重を 20 g として換算）］での 5 日間

投与により、持続投与終了後 24 時間の血液及び腎臓での IFIT3 発現が抑制され、3 用量での血中薬物濃度はマウス全血での IFNα に誘導される STAT1 リン酸化に対する IC50 値のそれぞれ 0.7、1.6 及び 3.3 倍であった。これらの結果から、概してマウス全血で IFNα に誘導される STAT1 リン酸化に対するデュークラバシチニブの IC50 値以上の血中薬物濃度を持続する用量で統計学的に有意な薬力学的作用が得られることが示された。

マウスの耳介に IL-23 を反復投与（毎回 5 μg）して乾癬様病態を誘発する乾癬マウスモデルを用いて、有効性を評価した。デュークラバシチニブの 7.5、15 又は 30 mg/kg BID での 9 日間経口投与により、マウスにおける IL-23 誘発性の表皮肥厚並びに表皮過形成及び炎症性細胞浸潤が用量依存的に抑制され、皮膚での炎症性サイトカインの遺伝子発現が抑制された。7.5、15 及び 30 mg/kg BID の用量では、それぞれ 19、21 及び 24 時間にわたりマウス全血で IFNα に誘導される STAT1 リン酸化に対するデュークラバシチニブの IC50 値以上の血中薬物濃度が持続していた。これらの結果から、本モデルにおいてもマウス全血で IFNα に誘導される STAT1 リン酸化に対するデュークラバシチニブの IC50 値以上の血中薬物濃度が持続する用量でデュークラバシチニブの明確な有効性が得られることが示された。

2.2 副次的薬理試験

GPCR、トランスポーター、イオンチャネル、核内ホルモン受容体及び酵素に対する標的外作用を評価した結果、デュークラバシチニブ並びに代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 はオピエート κ 受容体とリガンドの結合及び PDE4 の酵素活性を 1 ～18 μM の IC50 値で阻害した。

非臨床毒性試験でみられた毒性所見（免疫抑制作用及び皮膚所見）（5.2.3 項）の機序に JAK1 及び JAK3 の阻害が寄与する可能性を検討するために、免疫応答に重要な JAK 依存性のシグナル伝達経路に対するラット及びカニクイザルでのデュークラバシチニブ並びに代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 の作用を、JAK 阻害剤であるバリシチニブ及びウパダシチニブと比較して評価した。ラット及びカニクイザル全血において、JAK1 及び JAK3 ヘテロダイマーに依存する IL-2 シグナル伝達経路に対するデュークラバシチニブの抑制効力は、JAK 阻害剤の 50 分の 1 未満であり、ヒト全血での結果と同程度で IC50 値はそれぞれ 1003 及び 1874 nM であった。BMT-153261 もラット及びカニクイザル全血での IL-2 シグナル伝達経路に対する抑制効力は、JAK 阻害剤の 80 分の 1 未満であり、それぞれヒト全血での結果と同程度で IC50 値は 1783 及び 3831 nM であった。BMT-158170 は、ラットとカニクイザル全血においてもヒト全血と同様に IL-2 シグナル伝達経路に対して非活性であった。JAK2 依存性の TPO シグナル伝達経路に対しては、デュークラバシチニブ及び代謝物はヒト全血アッセイと同様に非活性であった。これらの結果から、ラット及びサルの全血において、デュークラバシチニブはラット及びサルの毒性試験で到達した曝露量（治療用量を大きく上回り臨床的に重要ではない）で JAK1 及び JAK3 ヘテロダイマーに依存するシグナル伝達を抑制することが示され、毒性試験でみられた主な所見の一因となった可能性が考えられた。

2.3 安全性薬理試験

ICH S7A ガイドラインで推奨される心血管系、中枢神経系及び呼吸系の評価を反復投与毒性試験（GLP 適合）の一部として実施した。一連の in vitro 試験及び in vivo 単回投与安全性薬理試験を実施し、一部の試験では代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 についても評価した。

2.3.1 心血管系に関する安全性薬理

2.3.1.1 In vitro 試験

遺伝子組換えイオンチャネル［カリウム（hERG）、ナトリウム（SCN5A）、L 型カルシウム（Cav1.2）］を安定発現させた HEK293 細胞を用い、ホールセルパッチクランプ法によりデュークラバシチニブの作用を 1～10 μM（0.4255～4.255 μg/mL）で評価した結果、いずれのチャネル電流も阻害（−0.9～43.9%）された。

ウサギ、イヌ及びサルにおいて認められた血圧低下及び心拍数増加の機序の検討の一部として、デュークラバシチニブの心臓又は血管平滑筋への直接作用の可能性を評価した。ヒト iPSC 由来心筋細胞を用いた評価（0.1～30 μM）では 10 μM（RHD での遊離型 Cmax の 709 倍）以上で自発拍動率の増加及び細胞外電位持続時間の延長が認められ、ラット胚の心筋細胞を用いた評価（3～30 μM）ではいずれの濃度でも細胞外電位持続時間に変化はなく 30 μM（RHD での遊離型 Cmax の 2128 倍）でのみ自発拍動率の増加が認められた。ウサギのランゲンドルフ摘出灌流心臓を用いた心拍数、冠血流及び心電図に及ぼす作用の評価（1～30 μM）では、いずれの濃度でも心電図及び心拍数への影響は認められず、30 μM で冠血流の増加傾向が認められた。ラット及びウサギの大動脈平滑筋での評価（0.1～30 μM）では、10 μM 以上でフェニレフリンにより収縮させた大動脈の弛緩が認められた。上記の in vitro 作用はデュークラバシチニブの遊離型濃度が非常に高い場合にのみ認められたことから、RHD での生物学的関連性及び臨床的意義は低いことが示唆された。

2.3.1.2 In vivo 試験

ラット、ウサギ、イヌ及びサルを用いた複数の単回及び反復投与試験において心血管系の評価を実施した。

覚醒ラットを用いた探索的単回経口投与心血管系テレメトリー試験（10 及び 30 mg/kg）において、デュークラバシチニブに関連した血圧、心拍数及び自発運動量に対する影響はいずれの用量［最高用量 30 mg/kg（Cmax は RHD の 140 倍）］でも認められなかった。麻酔ウサギを用いた単回静脈内投与による電気生理学的影響試験（2 及び 10 mg/kg）においては、2 mg/kg で軽度（約 8 ミリ秒）の Fridericia 法により補正した QT 間隔の延長（Van De Water 法により個別補正した場合には影響なし）並びに軽度の平均血圧低下及び心拍数増加が認められ、10 mg/kg（RHD での総 Cmax 及び遊離型 Cmax の 2328 及び 504 倍）では顕著な平均血圧低下及び心拍数増加が認められた。覚醒イヌを用いた探索的単回経口投与心血管系テレメトリー試験（2、3 及び 10 mg/kg）では、10 mg/kg（Cmax は RHD の 51 倍）でのみ中等度から顕著な血圧低下及び顕著な心拍数増加が認められた。覚醒サルを用

いた探索的単回経口投与心血管系テレメトリー試験（1、3 及び 10 mg/kg）（非 GLP）において、1 mg/kg（Cmax は RHD の 10 倍）では 1 例で中等度の心拍数増加が認められ、3 mg/kg（Cmax は RHD の 31 倍）以上で概して用量依存的な一過性の血圧低下及び心拍数増加がみられた。覚醒サルを用いた単回経口投与心血管系テレメトリー試験（GLP）（0.3、0.65 及び 1.0 mg/kg）において、1.0 mg/kg（Cmax は RHD の 6 倍）で軽微から軽度の心拍数増加がみられた。

カニクイザルを用いた 1 ヵ月間（最高用量 5 mg/kg/day、Cmax は RHD の 45 倍以下）、3 ヵ月間（最高用量 5 mg/kg/day、Cmax は RHD の 30 倍以下）及び 9 ヵ月間（最高用量 10/5 mg/kg/day：10 mg/kg/day で Day49 まで投与し忍容性が乏しかったため 1 週間の休薬の後 5 mg/kg/day に減量、Cmax は RHD の 49 倍以下）の反復経口投与毒性試験において、デュークラバシチニブに関連した心拍数又は心電図の変化並びに血管系での肉眼的又は病理組織学的な変化はいずれの用量でも認められなかった。代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 の血中濃度を 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験の 5 mg/kg 群で投与 39 週に測定したところ、BMT-153261 及び BMT-158170 の Cmax はそれぞれ 0.042 及び 0.0093 µg/mL（RHD での曝露量比はそれぞれ 8 倍及び 1 倍）であり、代謝物の安全性が適切に評価された。

ラットを用いた 1 ヵ月間（最高用量 75 mg/kg/day、Cmax は RHD の 357 倍）、3 ヵ月間（最高用量 15 mg/kg/day、Cmax は RHD の 62 倍以下）及び 6 ヵ月間（最高用量 50 mg/kg/day、Cmax は RHD の 218 倍以下）の反復経口投与毒性試験では、心血管系器官に肉眼的又は病理組織学的変化は認められなかった。ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験でも投与 26 週に 50 mg/kg/day での代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 の血中濃度を測定したところ、Cmax はそれぞれ 0.29 及び 0.98 µg/mL であった。BMT-153261 及び BMT-158170 の RHD での曝露量との比はそれぞれ 54 倍及び 87 倍であり、代謝物においても RHD に対する十分な曝露量で安全性が評価された。

2.3.2 中枢神経系に関する安全性薬理

中枢神経系への影響を評価するための独立した安全性薬理試験は実施しなかった。有色 Long-Evans ラット又は SD ラットに［^{14}C］標識したデュークラバシチニブを投与した結果、放射能は脳内及び脊髄内からいずれの時点においても検出されず、SD ラットにおいて［^{14}C］標識のないデュークラバシチニブ（10 mg/kg）の投与 3 時間後の脳と血漿での濃度比が非常に低いことと一致した。

副次的薬理試験の結果、臨床的意義のある全身曝露量において薬物依存性に関与する標的との相互作用は認められなかった。また、デュークラバシチニブの作用機序では中枢神経系に作用せず、既知の乱用薬物との構造的類似性はない。

ラットを用いた 1、3 及び 6 ヵ月間の反復経口投与毒性試験並びにサルを用いた 1、3 及び 9 ヵ月間の反復経口投与毒性試験における一般状態の観察では、神経系への影響を示唆する変化は認められなかった。

2.3.3 呼吸系に関する安全性薬理

呼吸系への影響を評価するための独立した安全性薬理試験は実施しなかった。

ラットを用いた 1、3 及び 6 ヵ月間の反復経口投与毒性試験における一般状態の観察では、呼吸系への影響を示唆する変化は認められなかった。

サルを用いた 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験における一般状態の観察及び動脈血酸素飽和度の評価では、デュークラバシチニブに関連した変化は認められなかった。また、サルを用いた 3 及び 9 ヵ月間の反復経口投与毒性試験における一般状態の観察では、呼吸系への影響を示唆する変化は認められなかった。

3 薬物動態試験

3.1 分析法

デュークラバシチニブ及び代謝物の濃度測定のため、LC-MS/MS を用いた分析法を開発し、バリデーション試験又は適格性評価試験を実施した。

3.2 吸収

動物にデュークラバシチニブを経口投与したときの吸収は概して速やかであり、マウス、ラット、イヌ及びサルの Tmax は 0.5～5.0 時間であった。デュークラバシチニブは P-gp 及び BCRP の基質であるものの、動物及びヒトで高い透過性及び良好な経口バイオアベイラビリティ（87%～100%超）を示したことから、腸管の P-gp 及び BCRP は経口吸収を制限しないことが示唆された。同様に、シクロスポリンと併用投与したとき、デュークラバシチニブの曝露量の増加は軽度であったことから、P-gp 及び BCRP 活性の変化により、臨床的に意義のある曝露量の変動が生じる可能性は低いと考えられた。

デュークラバシチニブを静脈内単回投与したところ、動物におけるデュークラバシチニブの CLTp は小さく、各動物種の肝血流量の報告値[12]の 11%～27%であり、ヒトの CLTp 値（15.3 L/h）と同等の結果が得られた（肝血流量の報告値 [12] の約 18%）。デュークラバシチニブの終末期半減期は動物で 3～5.30 時間、ヒトで 7.9～15 時間であった。

3.3 分布

デュークラバシチニブの血清蛋白結合率は、ヒトで 86.6%、マウス、ラット及びサルで 85.4%～88.1%、ウサギで 97.1%であった。活性代謝物である BMT-153261 の血清蛋白結合率は、ヒトで 80.9%、マウス、ラット及びサルで 77.2%～79.6%、ウサギで 94.1%であった。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 のヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ 81.6%及び 83.1%で、いずれもヒト血漿蛋白への結合は濃度依存性を示さなかった。また、ヒト血清中ではデュークラバシチニブ及び BMT-153261 はいずれも主として HSA に結合することが示唆された。ヒトで、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の血液中／血漿中濃度比はそれぞれ 1.26 及び 1.44 であり、いずれも血液細胞に対する

強い分配傾向はみられなかった。マウス、ラット、イヌ及びサルの Vss は 2.0～2.8 L/kg であり、デュークラバシチニブは血管外に分布することが示唆された。

In vitro 試験の結果より、デュークラバシチニブの肝細胞への取込みには受動拡散及び能動輸送の両方が関与し、能動輸送に OCT1 が介在していることが示唆された。しかしながら、OCT1 阻害剤であるピリメタミン（50 mg）と併用投与した臨床 DDI 試験（IM011-100 試験）で、デュークラバシチニブの曝露量の変動は軽微（10%未満）であったことから、in vivo で OCT1 はデュークラバシチニブの肝細胞への取込みへの関与は小さく、受動拡散により細胞膜を通過することが示唆された。したがって、OCT1 阻害によりデュークラバシチニブの曝露量に臨床的意義のある変動が起こる可能性は低いと考えられた。

Long-Evans ラット及び SD ラットに[^{14}C]デュークラバシチニブを単回経口投与した全身オートラジオグラフィー（QWBA）法による組織分布試験で、デュークラバシチニブ由来の放射能は速やかに吸収され、広範に分布し、組織中放射能は眼及びブドウ膜を除いたすべての組織で最終投与後 168 時間までに定量下限未満に低下した。SD ラットの組織分布及び排泄に性差は認められず、分布に Long-Evans ラットとの差はみられなかった。雄性 SD ラットに[^{14}C]デュークラバシチニブを 14 日間反復経口投与した組織分布試験では、概して単回投与試験と同様の結果であり、いずれの組織でも放射能の顕著な蓄積は認められなかった。脳及び脊髄への定量可能な[^{14}C]デュークラバシチニブ由来の放射能の分布は、Long-Evans ラット及び SD ラット（雄性、妊娠及び非妊娠ラット）の単回及び反復試験のいずれの測定時点でも検出されなかったことから、デュークラバシチニブは中枢神経系へほとんど移行しないことが示唆された。実際に、SD ラットにおいて投与後 1～3 時間のデュークラバシチニブの脳中／血漿中濃度比は低かった（0.03～0.04）。高い放射能濃度を示した組織は、反復毒性試験で特定されたデュークラバシチニブの標的組織（免疫系組織、造血系組織及び皮膚）と一致しなかった。有色ラットでは、ブドウ膜のような特定のメラニン含有組織への放射能の顕著かつ可逆的な分布がみられたが、皮膚においては色素沈着部位とそれ以外の部位で[^{14}C]デュークラバシチニブ関連物質の濃度は同程度であった。妊娠ラットに単回投与した結果、被験物質由来の放射能は投与後 12 時間まで胎盤及び羊膜嚢で検出されたが、いずれの測定時点でも胎児組織及び胎児血液中から検出されなかった。哺乳中の SD ラットに[^{14}C]デュークラバシチニブを単回経口投与した結果、投与後 0.5～48 時間にかけて乳汁中に放射能が検出され、乳汁中／血漿中濃度比は 2.7～30.9 であったことから、デュークラバシチニブ及び代謝物はラットでは乳汁中に移行することが示された。これらの結果から、デュークラバシチニブを投与されている授乳婦から乳児がデュークラバシチニブ又は代謝物に曝露される可能性が示唆された。

3.4 代謝

In vitro でデュークラバシチニブは高い代謝安定性を示したものの、ラット、サル及びヒトにおける in vivo 代謝試験ではデュークラバシチニブは広範に代謝され、マウスでの代謝率は低かった。In vitro での代謝と同様に、in vivo でデュークラバシチニブは CYP1A2 を介したトリアゾール基の N-脱

メチル化による BMT-153261 の生成、CES2 を介したシクロプロピルカルボキサミド基の加水分解による BMT-158170 の生成、UGT1A9 を介した N-グルクロン酸抱合による BMT-334616 の生成並びに CYP2B6 及び CYP2D6 を介した重水素化メチル基の一酸化による M11 の生成、という 4 種類の主要代謝経路により代謝される。これらの代謝経路はいずれもすべての種（ヒト、マウス、ラット及びサル）に存在することから、ヒト及び各動物種で代謝物生成量の割合に差異はあるものの、代謝物の種類に種差はみられなかった。GSH 付加体は検出されなかった。ヒトで認められた代謝物は非臨床動物種の少なくとも 1 種類で認められ、ラットではすべてのヒト代謝物が検出され、ヒトに特有の代謝物は検出されなかった。ヒトにおけるデュークラバシチニブの主要な代謝経路及び主要代謝物は、CYP1A2 による BMT-153261 の生成、CES2 による BMT-158170 の生成及び UGT1A9 による BMT-334616 の生成である（それぞれ投与量の 18.5%、9.02%及び 18.6%）。また、CYP2B6 及び CYP2D6 を介した一酸化により、微量代謝物 M11 が生成された（投与量の 4.11%）。

試験したすべての種で、デュークラバシチニブが循環血中の主要な薬物関連化合物であり、ヒトでは BMT-158170 及び BMT-153261 が主要な代謝物（定常状態における薬物関連曝露量の 10%超）であった。非臨床動物種及びヒトにおけるこれら 2 種の代謝物の曝露量の比較から、非臨床安全性試験において十分な曝露量で評価されていることが示された（Table 6-2）。

3.5 排泄

ヒト及び動物に[^{14}C] デュークラバシチニブを単回経口投与した結果、ほぼすべての放射能が回収された（92.2%～105%）。動物では[^{14}C] デュークラバシチニブ由来の放射能は主に糞便中に排泄され［非処置動物の糞便中で投与量の 72.5%～86.2%、胆管カニューレ挿入（BDC）動物の胆汁中及び糞便中で投与量の 73.1%～75.4%］、一部は尿中にも排泄された（非処置動物で投与量の 7.95%～19.7%、BDC 動物で投与量の 14.4%～32.0%）。一方で、ヒトでは放射能は糞便中及び尿中に等量排泄された（それぞれ投与量の 51.9%及び 52.5%）。デュークラバシチニブはヒト及び動物で代謝クリアランス、腎排泄及び糞便中排泄を含む複数の排泄経路より消失する。BDC 動物を用いた試験の結果から、未変化体の糞便中排泄には胆汁中排泄及び腸管排出が示唆された。ヒト、ラット及びサルにおける排泄経路は類似しており、代謝クリアランス及び糞便中排泄が主要な排泄経路で、腎排泄は限定的であった。マウスでは、糞便中排泄が主な排泄経路で、代謝クリアランス及び腎排泄は部分的に関与した。

既知のトランスポーターを発現する細胞を用いた in vitro 試験で、デュークラバシチニブは P-gp 及び BCRP の基質であったが、その他の腎トランスポーター（OAT1、OAT2、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K）の基質でないことから、デュークラバシチニブの腎排泄に P-gp 又は BCRP が寄与すると考えられた。

3.6 薬物間相互作用

ヒトではデュークラバシチニブは完全に吸収される（絶対的バイオアベイラビリティは約 99%）ことに基づくと、デュークラバシチニブの消失に対する糞便中排泄及び腎排泄による寄与はそれぞれ 25.9%及び 12.9%である。ヒトにおける主要な代謝経路（BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の生成）はデュークラバシチニブの排泄の 25%未満に寄与し、その他主要でない代謝経路（M11 の生成）の寄与は 6%未満であった。したがって、CYP1A2、UGT1A9、CES2、CYP2B6 及び CYP2D6 の活性を変化させる薬と併用投与したとき、臨床的に関連するデュークラバシチニブの曝露量の大きな変動は認められないと考えられた。同様に、臨床 DDI 試験でデュークラバシチニブと強い CYP1A2 阻害剤であるフルボキサミン（IM011-088 試験）、CYP1A2 誘導剤であるリトナビル（IM011-087 試験）及び UGT1A9 阻害剤であるジフルニサル（IM011-101 試験）と併用投与したとき、デュークラバシチニブの曝露量に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

In vitro で、デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の基質性並びに種々の薬物代謝酵素及びトランスポーター阻害能について評価した。FDA 及び EMA のガイドライン[13,14]に従い、in vitro の DDI のデータから in vivo における DDI を予測した。臨床用量（6 mg QD）、予測される消化管内濃度、門脈内濃度及び全身濃度（該当する場合）並びに in vitro における阻害・誘導データに基づくと、デュークラバシチニブを CYP、UGT 及び CES 並びに大部分のトランスポーター（BCRP を除く）の基質と併用投与した場合、臨床的に有意な DDI が起こる可能性は低いと考えられた。OATP1B3 については、FDA ガイドラインの基準は満たさなかったものの、EMA ガイドラインの基準ではデュークラバシチニブは in vivo で OATP1B3 を介した DDI を引き起こすことが予測された。BCRP 及び OATP 基質であるロスバスタチンと併用投与した臨床 DDI 試験でデュークラバシチニブを 12 mg QD の用量で併用投与した結果、ロスバスタチンの PK に臨床的に意義のある変化はみられなかった（Cmax：1.14 倍、AUC(INF)：1.14 倍）ことから、デュークラバシチニブは臨床で BCRP の基質及び OATP の基質の曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。In vitro で、デュークラバシチニブは 1 μM の濃度まで CES2 を介したミコフェノール酸モフェチルの加水分解を阻害しなかった。なお、臨床 DDI 試験でデュークラバシチニブ（12 mg QD）とミコフェノール酸モフェチルを併用投与した結果、CES2 を介してミコフェノール酸モフェチルから生成されるミコフェノール酸の PK プロファイルに臨床的意義のある変化は認められなかったことからも、デュークラバシチニブと CES2 基質を併用投与したとき DDI が起こる可能性は低いことが示唆された。

以上の非臨床薬物動態試験の結果から、デュークラバシチニブの薬物動態学的特徴として、良好な経口吸収性を示し、複数のクリアランス経路や代謝経路を有し、GSH 付加体は生成されず、ヒト特有の代謝物がなく、ヒトの主要代謝物について非臨床動物種を用いて十分な曝露量で評価可能であり、DDI の被相互作用薬及び相互作用薬となる可能性が低いことが示された。

4 トキシコキネティクス

マウス、ラット、ウサギ及びサルへのデュークラバシチニブの経口投与後、デュークラバシチニブの全身曝露量は概して用量に比例して増加し、性差及び反復投与による全身曝露量の減少及び蓄積は認められなかった。曝露量比（動物の平均 Cmax 又は AUC÷ヒトの平均 Cmax 又は AUC）は、無毒性量（NOAEL）又は有害な所見が認められた用量と中等症から重症の尋常性乾癬患者での臨床推奨用量（RHD）6 mg/day（定常状態の平均 Cmax：0.0451 µg/mL、AUC(0-24h)：0.473 µg•h/mL）における全身曝露量との比として示した。毒性試験の平均 Cmax 及び AUC の算出には投与期間終了時の値を用いた。デュークラバシチニブの in vitro 血清蛋白結合率はマウス、ラット、サル及びヒトで類似していたため、曝露量比はデュークラバシチニブの総血清中濃度を用いて算出した。しかし、ウサギにおける血清蛋白結合率はヒトと比較して高値であったため、ウサギの曝露量比は、総血清中濃度及び遊離血清中濃度の双方を用いて算出した（Table 4-1）。検討した最高用量では概して有害所見がみられ、RHD に対する十分な曝露量比が得られた。

毒性試験を実施した動物種及びヒトの血漿中では、デュークラバシチニブが主たる化合物であった。ヒト特異的なデュークラバシチニブの代謝物は認められなかった。ヒトにおける 2 種の主要代謝物である BMT-158170 及び BMT-153261 に遺伝毒性は認められず、臨床的に意義のある曝露量で特記すべき標的外作用は認められなかった。また、重要な反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験において、2 種の代謝物の十分な全身曝露が確認された（Table 6-2）。

Table 4-1: デュークラバシチニブの雌雄合算平均全身曝露量及び重要な毒性試験における動物／ヒト曝露量比

動物種	試験（採血時点）	デュークラバシチニブ			RHD における曝露量比 [a]	
		投与量 [b] (mg/kg/day)	Cmax (µg/mL)	AUC (µg•h/mL)	Cmax	AUC
マウス	6 ヵ月間がん原性（Day 180）	10	0.948	5.41	21	11
		30	4.28	22.4	95	47
		60	10.3	87.5	228	185
ラット	1 ヵ月間（投与 4 週）	5	0.347	2.70	8	6
		15	2.07	13.5	46	29
		75	16.1	162	357	342
ラット	3 ヵ月間（投与 13 週）	2	0.138	1.24	3	3
		5	0.451	3.53	10	7
		15	2.81	17.6	62	37
ラット [c]	6 ヵ月間（投与 26 週）	5	0.468	4.31	10	9
		15	2.64	19.7	59	42
		50	9.82	117	218	247

Table 4-1: デュークラバシチニブの雌雄合算平均全身曝露量及び重要な毒性試験における動物／ヒト曝露量比

動物種	試験（採血時点）	デュークラバシチニブ			RHD における曝露量比 [a]	
		投与量 [b] (mg/kg/day)	Cmax (µg/mL)	AUC (µg•h/mL)	Cmax	AUC
ラット（雌）	FEED（Day 10）	5	0.473	4.10	10	9
		15	3.48	20.7	77	44
		50	7.51	81.1	167	171
妊娠ラット	EFD（妊娠 15 日）	5	0.276	2.68	6	6
		15	1.36	11.3	30	24
		75	11.2	126	248	266
妊娠ウサギ	EFD（妊娠 19 日）	1	0.766	2.99	17/4[d]	6/1[d]
		3	2.33	9.90	52/11[d]	21/5[d]
		10	9.45	43.2	210/45[d]	91/20[d]
ラット [e]（雌）	PPND（哺育 4 日）	5	0.265	2.19	6	5
		15	1.58	9.16	35	19
		50	7.60	51.9	169	110
ラット	2 年間がん原性（投与 26 週）	3	0.247	2.28	5	5
		8	1.11	11.3	25	24
		15	2.70	24.2	60	51
サル	1 ヵ月間（投与 4 週）	0.5	0.0860	1.15	2	2
		1.5	0.346	4.41	8	9
		5	2.04	23.7	45	50
サル	3 ヵ月間（投与 13 週）	0.75	0.133	2.11	3	4
		1.5	0.306	5.19	7	11
		5	1.37	21.3	30	45
サル	9 ヵ月間（投与 39 週）	1	0.227	3.38	5	7
		3	1.02	15.4	23	33
		10/5[f]	2.20	30.7	49	65

[a] 中等症から重症の尋常性乾癬患者における RHD の全身曝露量（定常状態の平均 Cmax：0.0451 µg/mL 及び AUC(0-24h)：0.473 µg·h/mL）との比

[b] 下線は NOAEL を示す

[c] デュークラバシチニブを投与した雄の交尾行動、受胎能及び精子形態の評価並びにその次世代の初期胚発生の評価をラット 6 ヵ月間試験に組込んで実施した結果、雄の生殖能に最高用量 50 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：117 µg·h/mL、RHD における AUC の 247 倍）まで影響は認められなかった

[d] デュークラバシチニブの血清蛋白結合率はウサギ（97.1%）でヒト（86.6%）よりも高値であるため、総血清中濃度の曝露量比を 4.62 で除して遊離体の曝露量比を算出

[e] 母動物及び出生児の NOAEL は、それぞれ 50 及び 15 mg/kg/day

[f] 高用量群の雄の用量は Day 1～49 まで 10 mg/kg/day であったが、一般状態の悪化により 1 週間の休薬期間後に Day 56～投与期間終了まで用量を 5 mg/kg/day に減量

5 毒性試験

ICH ガイドライン及び GLP に準拠した各種非臨床毒性試験を実施し、デュークラバシチニブの毒性を評価した（Table 5-1）。実施した試験により、選択した動物種におけるデュークラバシチニブの安全性が確認された。これらの試験は、ヒトにおける安全性を評価するためのデュークラバシチニブの毒性評価に充分な全身曝露量が得られる用量を選択して実施した。重要な毒性試験における動物の全身曝露量と中等症から重症の尋常性乾癬患者における RHD の全身曝露量との比を Table 6-1 に示す。

Table 5-1: 非臨床毒性試験一覧

試験の種類及び投与期間［被験物質特記情報 [a]］	投与経路	試験系	GLP
単回投与毒性試験			
単回	経口	ラット	非適合
単回	経口	イヌ	非適合
単回	経口	カニクイザル	非適合
反復投与毒性試験			
3 日間	経口	マウス	非適合
5 日間	経口	マウス	非適合
5 日間［[redacted]］	経口	マウス	非適合
4 日間	経口	ラット	非適合
5 日間	経口	ラット	非適合
5 日間［[redacted]］	経口	ラット	非適合
2 週間	経口	ラット	非適合
1 ヵ月間	経口	ラット	適合
3 ヵ月間	経口	ラット	適合
6 ヵ月間	経口	ラット	適合
5 日間	経口	カニクイザル	非適合
5 日間	経口	カニクイザル	非適合
1 ヵ月間	経口	カニクイザル	適合
3 ヵ月間	経口	カニクイザル	適合
9 ヵ月間	経口	カニクイザル	適合
遺伝毒性試験			
Ames 試験	In vitro	S. typhi; E.coli	非適合
Ames 試験	In vitro	S. typhi; E.coli	適合

Table 5-1:　　非臨床毒性試験一覧

試験の種類及び投与期間［被験物質特記情報 [a]］	投与経路	試験系	GLP
Ames 試験［BMT-158170］	In vitro	S. typhi; E.coli	非適合
Ames 試験［BMT-158170］	In vitro	S. typhi; E.coli	適合
Ames 試験［BMT-153261］	In vitro	S. typhi	非適合
Ames 試験［BMT-153261］	In vitro	S. typhi; E.coli	適合
小核試験	In vitro	CHO 細胞	非適合
染色体異常試験	In vitro	CHO 細胞	適合
小核試験［BMT-158170］	In vitro	CHO 細胞	非適合
小核試験［BMT-158170］	In vitro	CHO 細胞	適合
小核試験［BMT-153261］	In vitro	CHO 細胞	非適合
小核試験［BMT-153261］	In vitro	CHO 細胞	適合
小核試験：1 ヵ月間反復投与試験内で評価	経口	ラット	適合
がん原性試験			
5 日間及び 28 日間	経口	マウス	適合
6 ヵ月間	経口	rasH2 マウス	適合
2 年間	経口	ラット	適合
生殖発生毒性試験			
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
57 日間：6 ヵ月間反復投与試験内で評価 [b]	経口	ラット	適合
交配前 2 週間～妊娠 7 日まで継続投与	経口	雌ラット	適合
胚・胎児発生に関する試験			
10 日間	経口	妊娠ラット	非適合
10 日間	経口	妊娠ラット	適合
10 日間	経口	妊娠ラット	適合
13 日間	経口	妊娠ウサギ	非適合
13 日間	経口	妊娠ウサギ	適合
13 日間	経口	妊娠ウサギ	適合
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			
妊娠 6 日～哺育 20 日	経口	ラット	適合
その他の毒性試験			
不純物の毒性試験：1 ヵ月間［*不純物A 、*不純物B 、*不純物C ］	経口	ラット	適合

Table 5-1: 非臨床毒性試験一覧

試験の種類及び投与期間［被験物質特記情報[a]］	投与経路	試験系	GLP
光毒性試験	In vitro	マウス線維芽細胞	適合

略号：[redacted]=[redacted]、CHO = チャイニーズハムスター卵巣

[a] 未記載の場合は塩酸塩を投与

[b] デュークラバシチニブを投与した雄の交尾行動、受胎能及び精子形態の評価並びにその次世代（母動物は無処置）の初期胚発生の評価をラット 6 ヵ月間試験に組込んで実施した

5.1 単回投与毒性試験

ラットにおいて最高用量 75 mg/kg（AUC：174 µg•h/mL、RHD での AUC の 368 倍）、イヌにおいて最高用量 100 mg/kg（AUC：64.5 µg•h/mL、RHD での AUC の 136 倍）、サルにおいて最高用量 30 mg/kg（AUC：64 µg•h/mL、RHD での AUC の 135 倍）まで、デュークラバシチニブの忍容性は良好であった。

5.2 反復投与毒性試験

デュークラバシチニブの用量反応性、経口投与に用いる媒体並びに代謝物（BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616）の曝露量を検討するための探索的反復投与毒性試験を、マウス（最長 5 日間）、ラット（最長 2 週間）及びサル（最長 5 日間）を用いて実施した。また、ラット（最長 6 ヵ月間）及びサル（最長 9 ヵ月間）を用いた重要な反復投与毒性試験を実施した。以降に、重要な毒性試験（GLP 適合）でみられたデュークラバシチニブに関連した主要な所見を示す。反復投与毒性試験で認められた主要なデュークラバシチニブに関連する所見は、1）ラットにおけるリンパ球数の減少、リンパ節の細胞数減少、脾臓及び胸腺の小型化及び細胞数減少に伴う重量低下並びにキーホールリンペットヘモシアニン（KLH）感作に対する T 細胞依存性抗体反応（TDAR）の低下（後者はサルでも認められた）、2）ラット及びサルにおける赤血球系パラメータ及び血小板数の減少、3）サルにおける皮膚変化であった。したがって、免疫系、造血系並びに皮膚が主要な毒性の標的器官であることが示された。

5.2.1 ラット

デュークラバシチニブの忍容性はすべての用量で良好であった。また、すべての用量で PD 作用が認められた。さらに、デュークラバシチニブの曝露量は用量に比例して増加し、性差並びに反復投与による曝露量の減少及び蓄積は認められなかった。

1 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（用量：0、5、15 及び 75 mg/kg/day）において、すべての用量で認められた主要な所見は、軽微～中等度のリンパ球（T 細胞、B 細胞及び NK 細胞）数の減少であり、15 mg/kg/day 以上では軽微な脾臓のリンパ球数の減少が認められた。また、15 mg/kg/day において、雌 1 例に骨髄の顕著な血小板及び巨核球の減少が観察され、これに関連して

赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値）の減少並びに平均赤血球容積及び赤血球分布幅の増加が認められ、骨髄の造血亢進が示唆された。75 mg/kg/day では、胸腺重量の減少及び軽微な胸腺リンパ球数の減少が認められた。これらの変化はいずれも休薬により回復傾向又は完全な回復性が認められた。以上より、15 mg/kg/day 以上でデュークラバシチニブに関連した有害な変化である血小板数減少がみられた。したがって、本試験の NOAEL は 5 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC：2.70 µg•h/mL、RHD における AUC の 6 倍）と推定された。

3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験（用量：0、2、5 及び 15 mg/kg/day）において、すべての用量で認められた主要な所見は、軽度のリンパ球数及び脾臓重量の減少並びに軽微の脾臓のリンパ球数の減少（15 mg/kg/day のみ）であった。いずれも有害ではない変化であり、15 mg/kg/day 群の雄で休薬期間休薬期間終了時にも軽度のリンパ球数減少がみられた（回復傾向）ことを除き、完全な回復性が認められた。したがって、本試験の NOAEL は 15 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC：17.6 µg•h/mL、RHD における AUC の 37 倍）と推定された。

6 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 2 ヵ月間回復性試験（用量：0、5、15 及び 50 mg/kg/day）では、主な所見として、すべての用量でリンパ球数の減少、リンパ節及び脾臓のリンパ球数減少及び KLH 感作に対する TDAR の低下がみられた。また、15 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC：19.7 µg•h/mL、RHD における AUC の 42 倍）以上では、デュークラバシチニブに関連する有害所見として、体重減少、体重増加抑制、赤血球系パラメータ、網状赤血球数及び血小板数の減少並びに骨髄の細胞数減少がみられ、これらの変化には回復傾向又は完全な回復性が認められた。したがって、本試験の NOAEL は 5 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC：4.31 µg•h/mL、RHD における AUC の 9 倍）と推定された。

5.2.2 サル

デュークラバシチニブの忍容性はすべての用量で良好であった。すべての用量で PD 作用が認められ、概して、デュークラバシチニブの全身暴露量は用量に比例して増加し、性差並びに反復投与による全身曝露量の減少及び蓄積は認められなかった。

1 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（用量：0、0.5、1.5 及び 5 mg/kg/day）では、主要な所見として 1.5 mg/kg/day 以上で軽微な赤血球系パラメータの減少がみられ、5 mg/kg/day で軽度の血小板数の減少及び好酸球数の増加がみられた。すべての所見には回復傾向のみられた好酸球数の増加を除いて完全な回復性がみられた。したがって、本試験の NOAEL は 5 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC：23.7 µg•h/mL、RHD における AUC の 50 倍）と推定された。

3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験（用量：0、0.75、1.5 及び 5 mg/kg/day）では、主な所見として、すべての用量で軽度～中等度の皮膚の変化（腫脹、乾燥、ただれ、丘疹、赤色化及び痂皮）が、泌尿生殖器及び口周囲に認められた。皮膚の変化は抗生物質治療により改善がみられ、1 ヵ月間の休薬期間休薬期間終了時までに回復傾向がみられた。皮膚の変化の多くは軽度

～中等度であり、局所的かつ病理組織学的な変化を伴わなかったことから、有害所見ではないと考えられた。また、用量に依存した好酸球数の増加も、その程度が小さいこと及び関連する病理組織学的変化が認められないことより、有害所見ではないと考えられた。さらに 5 mg/kg/day 群では、軽度の赤血球系パラメータの減少、網状赤血球数の増加、血小板数の減少が認められた。回復傾向がみられた軽度の血液学的検査値及び皮膚の変化を除き、すべての変化は完全な回復性を示した。本試験の NOAEL は、5 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC：21.3 µg•h/mL、RHD における AUC の 45 倍）と推定された。

9 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 2 ヵ月間回復性試験［用量：0、1、3 及び 10/5（状態悪化により、1 週間の休薬の後 5 mg/kg/day に減量）mg/kg/day］では、主な所見として、すべての用量で全身に皮膚の変化（腫脹、乾燥、損傷、剥離、丘疹、赤色化、白色化及び痂皮）が認められ、関連した組織学的所見が、表皮（角化亢進、びらん及び痂皮）並びに真皮（混合性細胞浸潤及び亜急性炎症）に認められた。原因となる特定の病原微生物は確認されなかったが、抗生物質の投与後に症状の改善がみられ、KLH 感作に対する TDAR の低下がみられたことから、この皮膚変化は感染症との関連性が考えられた。また、すべての用量で一過性の液状便及び用量に依存した赤血球系パラメータの減少がみられ、3 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC：15.4 µg•h/mL、RHD における AUC の 33 倍）以上では活動性低下、円背位、歯肉の蒼白化及び体温上昇が、10/5 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC：30.7 µg•h/mL、RHD における AUC の 65 倍）では、雄で尿潜血が認められ、雌雄で血小板数の減少が認められた。すべての所見に回復傾向又は完全な回復性が認められた。いずれの用量（AUC：3.38 µg•h/mL 以上、RHD における AUC の 7 倍以上）でも皮膚に有害な変化がみられたことから、本試験の NOAEL は決定できなかった。しかし、皮膚の変化はモニタリング可能かつ獣医学的治療により管理可能であり、死亡瀕死例はみられず休薬期間中に回復傾向を示した。

5.2.3 毒性の標的器官に関する評価（考察）

げっ歯類及びサルの反復投与毒性試験において、免疫系、造血系並びに皮膚が主な毒性の標的器官であることが示された。免疫系及び皮膚の所見は、デュークラバシチニブによる TYK2 の阻害作用と一致していた。しかし、反復投与毒性試験で認められた治療用量を上回る臨床的意義の低い曝露量では（6 項参照）、免疫応答で重要な役割を果たすことが知られているキナーゼ関連ファミリーである JAK1/3 に対する標的外作用の可能性は除外できなかった。

5.2.3.1 免疫系

ラットでは、軽微～中等度のリンパ球数（総 T 細胞、ヘルパーT 細胞、細胞傷害性 T 細胞、B 細胞及び NK 細胞）の減少並びにこれに関連して脾臓及び胸腺の小型化及び重量低下、リンパ節、胸腺及び白脾髄の細胞数減少、KLH 特異的 IgM 及び IgG の TDAR 低下が認められた。胸腺の変化は高用量で短期間認められたのみであった。脾臓、リンパ節及び胸腺の細胞数減少の多くは軽微～軽度な変化であり、免疫抑制作用は限定的であることが示唆された。リンパ球数及びリンパ器官の細胞数減少が限定的であることと一致してこれらの変化は関連する一般状態の変化（感染症）を伴わず、回

復傾向又は完全な回復性を示した。さらに、これらのリンパ組織における限定的な免疫抑制作用と一致して、KLH 特異的な免疫反応は完全に抑制されておらず、2 ヵ月間の休薬期間終了時までに完全に回復した。

サルでは、KLH 特異的な IgG 及び IgM の TDAR がすべての用量で低下したが、抗 KLH IgM 及び IgG 抗体反応は維持されており、免疫抑制作用は限定的であることが示唆された。ラットと異なり、サルでは KLH 感作に対する TDAR 低下に関連する血中リンパ球数の減少や病理組織学的検査での脾臓、胸腺及びリンパ節のリンパ球減少、血中 IgG、IgM 及び IgE の消失は認められなかった。

デュークラバシチニブを投与したラット及びサルにおいて、抗原誘導性抗体反応は低下するが完全に消失せず、リンパ組織に病理組織学的所見が認められず、デュークラバシチニブが TYK2 を可逆的に阻害することから、ラットでは完全な回復性が確認され、サルにおいても完全な回復性が予測された。

5.2.3.2 造血系

デュークラバシチニブを投与したラット及びサルで概して用量に依存した軽微～軽度な赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値）及び血小板数の減少が認められた。

ラットの 1 ヵ月間反復投与試験では雌の 1 例の骨髄に顕著な巨核球数減少を伴う血小板数の減少がみられ、この最も重度の影響を受けた個体では巨核球形成に影響がみられ、血小板産生が減少した。赤血球系パラメータ減少は平均赤血球容積及び赤血球分布幅の二次的な増加とともにみられ、骨髄における造血亢進が示唆された。さらに、ラットの慢性毒性試験では、骨髄細胞数の減少がみられたことから、すべての細胞系（骨髄、赤血球及び巨核球）の造血への影響が示唆された。しかし、これらの血液学的検査値及び骨髄の変化の一因として、摂餌量減少や体重減少又は体重増加抑制が間接的に関与した可能性も考えられた。血小板減少は感染症とも関連する可能性があり、数例のサルに感染症に関連すると考えられる皮膚所見並びに一過性の円背位、液状便及び体温上昇がみられたことを考慮すると、感染症が造血系への影響の一因となった可能性がある。しかし、最も重度の影響を受けた動物においてもこれらの血液学的検査値の変化に関連する病理組織学的所見（血管炎及び血栓症）及び正常な止血への影響は認められず、これらは骨髄の再生性反応と関連する変化と考えられたが、モニタリング可能かつ回復性の変化であり、瀕死や死亡には至らなかった。

5.2.3.3 皮膚

サルの 3 ヵ月間以上の反復投与毒性試験では、すべての用量で全身の皮膚変化が認められたが、マウス及びラットでは認められなかった。病理組織学的所見は表皮（角化亢進、びらん、痂皮）及び真皮（混合性細胞浸潤及び炎症）に認められた。微生物病原体（病原菌）は特定されなかったが、抗生物質の投与後に症状の改善がみられたこと、また、KLH 感作に対する TDAR の低下により免疫抑制が示唆されたことから、この皮膚変化は感染症と関連する変化と考えられた。皮膚の変化は死亡や安楽死に至らず、また、モニタリング可能かつ獣医学的治療により管理可能であり、デューク

ラバシチニブ投与の終了により回復傾向を示した。皮膚所見の原因となる明らかな機序は不明であるが、複数の TYK2 依存性経路（IL-10、IL-12、IL-22、IL-23 及び IFNs）の複合的阻害が関与している可能性が考えられた。

5.3 遺伝毒性

5.3.1 In vitro 試験

デュークラバシチニブは in vitro 遺伝毒性試験［細菌を用いる復帰突然変異（Ames）試験及び哺乳類（CHO）細胞を用いる染色体異常試験］において、ICH ガイドライン「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス（S2(R1)）」で推奨される最高用量まで遺伝毒性を示さなかった。

代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）の遺伝毒性についても、ICH ガイドラインに準拠し、一連の in vitro 遺伝毒性試験（Ames 試験及び CHO 細胞を用いる染色体異常試験）で評価した。その結果、BMT-153261 及び BMT-158170 は ICH ガイドラインで推奨される最高用量まで変異原性及び染色体異常誘発性を示さなかった。

5.3.2 In vivo 試験

In vivo 小核試験をラット 1 ヵ月間反復投与毒性試験（用量：0、5、15 及び 75 mg/kg/day）に組込んで実施した。デュークラバシチニブを最高用量 75 mg/kg/day の用量（Day 1 の雄平均 AUC(0-24h)：203 µg•h/mL、RHD における AUC の 429 倍）で 2 週間投与したラットの血液において、遺伝毒性は認められなかった。本試験では代謝物（BMT-158170 及び BMT-153261）の血漿中濃度は測定しなかったが、別の反復投与毒性試験のより低用量を投与したラットにおける BMT-158170 及び BMT-153261 の測定結果より、本 1 ヵ月間投与毒性試験ではこれら 2 種類の代謝物の曝露量が顕著に高く、RHD における曝露量に対して十分な AUC が得られることが確認された（Table 6-2）。一例として、ラット 6 ヵ月間投与試験における 50 mg/kg/day 投与では、投与 26 週の BMT-153261 及び BMT-158170 の雄における AUC 値はそれぞれ 5.0 µg•h/mL（RHD における AUC の 53 倍）及び 13.8 µg•h/mL（RHD における AUC の 109 倍）であった。

また、雄における in vivo 小核試験を、不純物のラット 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験に組込んで Day 9 に実施した。本試験では 0 及び 5 mg/kg/day の用量で経口投与したデュークラバシチニブの毒性プロファイルを、不純物を添加したロットと比較した。不純物を添加したデュークラバシチニブを 5 mg/kg/day（雄における Day 9 の平均 AUC(0-24h)：4.22 µg•h/mL、RHD における AUC の 9 倍）の用量で投与した雄において遺伝毒性は認められなかった。代謝物（BMT-153261 及びデュークラバシチニブ）の雄における Day 9 の平均 AUC 値は、それぞれ 0.305 µg•h/mL（RHD における AUC の 3 倍）及び 0.0477 µg•h/mL（RHD における AUC の 0.4 倍）であった。

5.4 がん原性試験

CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合（Tg rasH2）マウスを用いた 6 ヵ月間経口投与がん原性試験及び SD ラットを用いた 2 年間経口投与がん原性試験でデュークラバシチニブのがん原性を評価した。これ

らの試験の用量は、それぞれ非 Tg rasH2 マウス 28 日間用量設定試験及びラット 6 ヵ月間反復投与毒性試験結果を基に長期間の毒性評価を目的として設定し、米国 FDA の ECAC の承認を受けている。

5.4.1 CByB6F1 マウス 5 日間及び 28 日間経口投与毒性試験

Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験の用量設定のため、CByB6F1 マウスを用いた 5 日間及び 28 日間の用量設定毒性試験を実施した。いずれの用量（0、10、30 及び 100 mg/kg/day）でも、デュークラバシチニブを投与したマウスにおける忍容性は良好であった。100 mg/kg/day で認められた主要な所見は、軽微～中等度のリンパ球数及び血小板数の減少並びに関連する病理組織学的所見を伴わない脾臓（すべての用量）及び胸腺重量の減少であった。その程度が軽度で、一般状態及び病理組織学的な関連性がみられなかったことから、認められたすべての所見は有害でない変化と考えられた。したがって、本試験の NOAEL は 100 mg/kg/day（AUC：169 µg•h/mL、RHD における AUC の 357 倍）と推定された。

5.4.2 CByB6F1/Tg-rasH2 ヘミ接合マウス 6 ヵ月間経口投与がん原性試験

Tg rasH2 マウスの 6 ヵ月間がん原性試験では、デュークラバシチニブを 0（水対照）、0（媒体対照）、10、30 及び 60 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回経口投与した。陽性対照として雌雄各 15 匹のマウスに N-ニトロソメチル尿素（NMU）を 75 mg/kg で Day 1 に単回腹腔内投与し、がん原性を検出する試験系の感度を検証した。すべての用量でデュークラバシチニブの忍容性は良好であり、生存率、一般状態、体重及び摂餌量に影響は認められなかった。いずれのデュークラバシチニブ投与群の雌雄においても、対照群と比較して生存率に統計学的な有意差は認められなかった。デュークラバシチニブに関連する腫瘍性及び非腫瘍性の病理組織学的所見はいずれの用量でもみられなかった。NMU を投与した陽性対照マウスでは、予測された腫瘍性及び非腫瘍性の病理組織学的変化が認められ、これにより本試験に用いたマウスモデルの妥当性が確認された。以上より、デュークラバシチニブを最高用量 60 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC：87.5 µg•h/mL、RHD における AUC の 185 倍）で 6 ヵ月間連日経口投与した Tg rasH2 マウスにおいてがん原性は認められなかった。

5.4.3 ラット 2 年間経口投与がん原性試験

ラット 2 年間経口投与がん原性試験では、デュークラバシチニブを 0（水対照）、0（媒体対照）、3、8 及び 15 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回経口投与した。試験終了時（投与 90～99 週）、すべての群においてデュークラバシチニブのがん原性評価に十分な動物数が生存していた。すべての用量でデュークラバシチニブの忍容性は良好であり、一般状態、触知可能な腫瘤、体重、摂餌量並びに剖検及び腫瘍性病理組織学的所見に影響はみられなかった。また、生存率及び特定の死因にもデュークラバシチニブに関連した影響は認められなかった。腫瘍性変化の発現率、分布及び特徴にデュークラバシチニブに関連する影響は認められなかった。デュークラバシチニブに関連して認められた所見は、3 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC：2.28 µg•h/mL、RHD における AUC の 5 倍）以上の用量で用量に依存せずみられた肝臓クッパー細胞の軽微～軽度な鉄含有色素の増加のみであった。以上よ

り、デュークラバシチニブを最高用量 15 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC：24.2 µg•h/mL、RHD における AUC の 51 倍）で経口投与したラットにおいて、がん原性は認められなかった。

5.5 生殖発生毒性試験

5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラット 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び 2 ヵ月間回復性試験にデュークラバシチニブを投与した雄の交尾行動、受胎能及び精子形態の評価並びにその次世代（母動物は無処置）の初期胚発生の評価を組込んで実施した。ラットを用いた慢性毒性試験の一環として雄の生殖能を評価することの利点と科学的妥当性は支持されており[15]、近年改訂された ICH ガイドライン「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン（S5(R3)）」でも受け入れられている。デュークラバシチニブは最高用量 50 mg/kg/day（平均 AUC(0-24h)：117 µg•h/mL、RHD における AUC の 247 倍）まで、雄の生殖パラメータ（交尾能、受胎能及び精子形態）及び次世代の初期胚発生に影響を及ぼさなかった。

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、5、15 及び 50 mg/kg の用量で雌ラットに投与した FEED 試験では、いずれの用量でも、性周期、交尾能及び受胎能にデュークラバシチニブに関連する影響は認められなかった。したがって、本試験の母動物及び初期胚発生に関する NOAEL は 50 mg/kg/day（平均 AUC：81.1 µg•h/mL、RHD における AUC の 171 倍）と推定された。

5.5.2 胚・胎児発生に関する試験

デュークラバシチニブを妊娠ラットに 0（媒体対照）、5、15 及び 75 mg/kg/day の用量で妊娠 6～15 日に経口投与した。いずれの用量でも胚・胎児毒性は認められず、母動物及び胚・胎児発生に関する NOAEL は、いずれも 75 mg/kg/day（平均 AUC：126 µg•h/mL、RHD における AUC の 266 倍）と推定された。

デュークラバシチニブを妊娠ウサギに 0（媒体対照）、1、3 及び 10 mg/kg/day の用量で妊娠 7～19 日に経口投与した。いずれの用量でも胚・胎児毒性は認められず、母動物及び胚・胎児発生に関する NOAEL は、いずれも 10 mg/kg/day（平均 AUC：43.2 µg•h/mL、総血清中濃度及び遊離血清中濃度においてそれぞれ RHD における AUC の 91 倍及び 20 倍）と推定された。

5.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

デュークラバシチニブをラットに 0（媒体対照）、5、15 及び 50 mg/kg/day の用量で妊娠 6 日～哺育 20 日に投与した。有害な影響として 50 mg/kg/day で出生後 10～21 日の離乳前の出生児の体重の増加抑制及びこれによる体重の低値が出生後 14 日（対照群の最大−5.8%）から 21 日（対照群の最大−12.5%）まで認められた。本用量における離乳後の体重増加量は対照群と同程度であり、出生児の体重は出生後 73 日（雄）以降及び 35 日（雌）以降は対照群値まで回復した。以上より、デュークラバシチニブを最高用量 50 mg/kg/day まで妊娠及び哺育期間中に投与した母動物に対する毒性は認められず、忍容性は良好であった。50 mg/kg/day でデュークラバシチニブに関連した離乳前の出生児の体重に有害な影響が認められたが、離乳後に回復した。したがって、本試験における母動物に

関する NOAEL は 50 mg/kg/day（平均 AUC：51.9 µg•h/mL、RHD における AUC の 110 倍）、出生児の発生に関する NOAEL は 15 mg/kg/day（平均 AUC：9.16 µg•h/mL、RHD における AUC の 19 倍）と推定された。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 抗原性・免疫原性試験

動物を用いた抗原性試験は、動物を用いた反復投与毒性試験で抗原性を示唆する所見が認められておらず、また、デュークラバシチニブを含むほとんどの低分子薬は化学的安定性が高く、経口投与用量が低く、目的とする標的分子に対する選択性が高いことから、免疫原性を示さないと考えられるため、実施していない。

5.6.2 免疫毒性試験

独立した免疫毒性試験は実施せず、デュークラバシチニブの免疫毒性は重要なラット及びサルの反復投与毒性試験に組込んで評価した。これらの試験で評価した項目は、1）B 細胞、NK 細胞、総 T 細胞、細胞傷害性 T 細胞及びヘルパーT 細胞を対象とした末梢血リンパ球フェノタイピング、2）投与期間及び休薬期間休薬期間における KLH 感作に対する TDAR 評価、3）サルにおける血中 IgM、IgG 及び IgE 測定であった。これらの結果については 5.2.3.1 項に記載した。

5.6.3 毒性発現の機序に関する試験

主な毒性所見（両動物種における免疫薬性作用及びサルにおける皮膚所見）がデュークラバシチニブの薬理作用と一致しており、I 型 IFN、IL-12 及び IL-23 依存性免疫応答を仲介する TYK2 の生物学的機能と一致していたことから、デュークラバシチニブの毒性発現機序を検討するための独立した試験は実施していない。これらは、ラット及びサルを用いた主要な毒性試験で確認され、デュークラバシチニブは血中 CD3 陽性リンパ球における IFNα 誘導性 STAT1 リン酸化を阻害し、血中及び肝臓における I 型 IFN 誘導性遺伝子（IFIT3、OAS1 及び MX1）の発現を抑制することが示された。

デュークラバシチニブの毒性発現機序に、免疫応答において重要な役割を果たすことが知られているキナーゼの関連ファミリーである JAK1/3 の阻害が寄与している可能性について、非臨床薬理試験で検討した（2.2 項）。また、ラット及びサルの全血において、デュークラバシチニブはラット及びサルの毒性試験で到達した曝露量（治療用量を大きく上回り臨床的に関連性は低い）で JAK1/3 を介したシグナル伝達を阻害することが示され【M5.3.5.3-1】、毒性試験でみられた主な所見の一因となった可能性が考えられた。

5.6.4 依存性試験

非臨床薬物依存性試験は、以下の点より実施していない。1）ラット及びサルの反復投与毒性試験における中枢及び末梢神経系への一般状態及び病理学的影響がないこと、2）臨床的意義のある全身曝露量におけるデュークラバシチニブ、代謝物 BMT-158170 及び BMT-153261 と薬物依存に関与する

基質との薬理学的相互作用がないこと、3）中枢神経系での作用機序がないこと、4）既知の乱用薬物との構造学的類似性がないこと、5）ラットにおけるデュークラバシチニブ及び代謝物の中枢神経系への分布に依存性を示唆する結果が認められていないこと。SD ラットにおける脳／血漿中濃度比による中枢神経系への分布は非常に低値（0.03～0.04）であった。さらに、[^{14}C]デュークラバシチニブを経口投与したラットにおいて、脳内及び脊髄内に[^{14}C]デュークラバシチニブ由来の放射能（デュークラバシチニブ及び代謝物）はいずれの測定時点でも検出されなかった。

5.6.5 代謝物の毒性試験

毒性試験を実施した動物種及びヒトの血漿中では、デュークラバシチニブが主たる化合物であった。ヒト特異的なデュークラバシチニブの代謝物は認められなかった。ヒトにおける 2 種の主要代謝物である BMT-158170（非活性代謝物）及び BMT-153261（活性代謝物）に遺伝毒性は認められず、RHD において特記すべき標的外作用は認められなかった。また、マウス、ラット、ウサギ及びサルの重要な反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験において、これらの代謝物の十分な全身曝露が確認された（Table 6-2）。したがって、重要な毒性試験において、これらの代謝物は適切に評価されている。

5.6.6 不純物の毒性試験

ICH ガイドライン「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインの補遺（M7(R1)）」に従い、既知の不純物並びにデュークラバシチニブの製造に用いる原料、中間体、溶媒及び試薬のハザード評価を実施した。ハザード評価結果は Hazard Assessment and Control Strategy for Impurities with Mutagenic and Carcinogenic Potential【M3.2.S.2.6.5】の項に記載し、細菌を用いた変異原性（Ames）試験報告書は不純物の毒性試験（M4.2.3.7.6）に収載した。

不純物のラット 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験では、5 mg/kg/day におけるデュークラバシチニブの不純物［*不純物A （[redacted]%）、*不純物B （[redacted]%）及び*不純物C （[redacted]%）］添加バッチ及び非添加バッチの毒性プロファイルを比較した。その結果、不純物の添加による in vivo 遺伝毒性は認められず、不純物の存在によるデュークラバシチニブの毒性の亢進や新たな毒性は認められなかった。

5.6.7 光毒性試験

In vitro 光毒性試験を Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込みアッセイにより実施した結果、細胞毒性及び光毒性はみられなかった。したがって、したがって、デュークラバシチニブはヒトにおいて直接的な光毒性を惹起しないと結論した。

6 総括及び結論

デュークラバシチニブは TYK2 阻害剤であり、TYK2 が伝達する IL-12、IL-23 及び I 型 IFN に誘導される機能的応答を阻害する。TYK2 の触媒ドメインではなくシュードキナーゼドメインに結合する

機序により、報告されている JAK1～3 阻害剤と比較して TYK2 に対して高度に選択的である。

ヒト細胞を用いた非臨床薬理試験において、デュークラバシチニブが JAK ファミリーの他のキナーゼに依存するシグナル伝達経路と比較して、TYK2 に依存する IL-12、IL-23 及び I 型 IFN の受容体下流のシグナル伝達経路、遺伝子発現及び機能的応答を高い選択性で強力に抑制することが確認された。In vivo 試験において、マウスでの IL-12 に誘導される IFNγ 産生及び NZB/W 易ループス発症マウスでの I 型 IFN に制御される遺伝子の発現抑制並びに IL-23 誘発性乾癬マウスモデルにおける乾癬様症状がデュークラバシチニブにより抑制された。NZB/W 易ループス発症マウス及び乾癬マウスモデルでの評価において、マウス全血で IFNα に誘導される STAT1 リン酸化に対するデュークラバシチニブの IC50 値以上の血中薬物濃度が持続する用量でデュークラバシチニブの明確な有効性が認められた。デュークラバシチニブの中等度から重症の尋常性乾癬患者での第 2 相臨床試験においても、有効性と血中薬物濃度の同様の関係が認められている【M2.7.2.2.2.19】。

副次的薬理試験でのオピエートκ受容体及びPDE4に対するデュークラバシチニブ及び代謝物のIC50値はすべて RHD（6 mg/day）での遊離型 Cmax よりも著しく高く、被験者において望ましくない作用が生じる可能性は低いことが示唆された。また、毒性試験でこれらの標的との相互作用を示唆する一般症状及び病理学的所見は認められなかった。

安全性薬理試験において in vitro で認められた心血管系の作用は、極めて高い遊離型濃度においてのみ認められたことから、RHD での血中薬物濃度では生物学的関連性に乏しいことが示唆された。In vivo での心血管系の評価では、麻酔ウサギ、テレメトリー装置を装着した覚醒イヌ及びサルにおいてデュークラバシチニブに関連した血圧低下及び心拍数増加が認められた。観察された血圧低下及び心拍数増加の機序は、in vitro 安全性薬理試験の結果から完全には解明されていない。しかしながら、これらの血行動態への影響は、一過性（可逆性）で NOEL が決定でき、RHD と比較して十分に高い曝露量でのみ認められた。さらに、サルを用いた反復投与試験（最長 9 ヵ月の最高用量 10/5 mg/kg/day）及びテレメトリー装置を装着した覚醒ラットで認められなかった。また、サル及びラットで心血管系に肉眼的所見及び病理組織学的所見は認められず、デュークラバシチニブを投与した乾癬患者で臨床的に血行動態の顕著な変化は認められなかった【M2.7.4.4.2】。中枢神経系及び呼吸系への影響を評価するための独立した安全性薬理試験は実施していないが、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験での一般状態の観察では、神経系及び呼吸系への影響を示唆する変化は認められなかった。これらのことから、ヒトにおいてデュークラバシチニブが心血管系、呼吸系及び中枢神経系に影響するリスクは低いと考えられた。

デュークラバシチニブは高い膜透過性を示し、動物で良好な経口吸収性を示す。デュークラバシチニブを動物に静脈内投与した結果、CLTp は小さく、Vss 値より血管外への分布が示唆され、T-HALF は 3～5.30 時間であった。ラットの QWBA 試験で、[^{14}C]デュークラバシチニブ由来の放射能はいずれの測定時点でも脳及び脊髄から検出されなかった。動物及びヒトでは、デュークラバシチニブの排泄には代謝クリアランス、糞便中排泄及び腎排泄が関与するものの、動物では腎排泄は主

要な排泄経路でなかった。BDCラット及びBDCサルで、胆汁中排泄はデュークラバシチニブの排泄に大きく寄与した。In vitro 及び in vivo における代謝プロファイルはすべての種（ヒト、マウス、ラット及びサル）で類似しており、ラットではすべてのヒト代謝物が検出され、ヒトに特有の代謝物は検出されなかった。In vitro 及び in vivo で GSH 付加体は検出されなかった。デュークラバシチニブの主要な代謝経路は、CYP1A2 を介したトリアゾール基の N-脱メチル化による BMT-153261 の生成、CES2 を介したシクロプロピルカルボキサミド基の加水分解による BMT-158170 の生成、UGT1A9 を介した N-グルクロン酸抱合による BMT-334616 の生成並びに CYP2B6 及び CYP2D6 を介した重水素化メチル基の一酸化による M11 の生成であった。ヒトではBMT-158170及びBMT-153261が主要な代謝物（定常状態における薬物関連曝露量の 10%超）であった。

デュークラバシチニブは代謝酵素であるCYP1A2、UGT1A9、CES2、CYP2B6及びCYP2D6、排泄トランスポーターである BCRP 及び P-gp 並びに肝取込みトランスポーターOCT1 の基質である。しかしながら、ヒトにおいてデュークラバシチニブは複数の代謝及び排泄経路により消失し、特定の代謝酵素が消失の 25%以上に寄与せず、高い膜透過性を有し、動物及びヒトで良好な経口吸収性を示すことから、P-gp 又は BCRP は経口吸収に影響を及ぼさないことが示唆され、肝細胞への取込みは主に受動拡散によって行われ、OCT1 による能動輸送が部分的に寄与すると考えられた。したがって、これらの代謝酵素やトランスポーターを介した DDI によるデュークラバシチニブの曝露量に臨床的意義のある変化が起こる可能性は低いと考えられた。さらに、フルボキサミン、リトナビル、ジフルニサル、ピリメタミン及びシクロスポリンと併用投与した臨床 DDI 試験の結果から、デュークラバシチニブがCYP1A2、UGT1A9、OCT1、BCRP及びP-gpを介したDDIの被相互作用薬となる可能性が低いことが示唆された。In vitro における阻害・誘導データ及び臨床試験の結果に基づくと、デュークラバシチニブをCYP、UGT及びCES並びにトランスポーターの基質と併用投与した場合、臨床的に意義のあるDDIが起こる可能性は低いと考えられた。

デュークラバシチニブの毒性について、ICH ガイドラインに準拠した GLP 適用試験により評価し、標的器官、用量依存性、回復性などを確認した。試験結果より、免疫系、造血系並びに皮膚が毒性の標的器官であることが示された。

マウス及びラットの反復投与毒性試験では、デュークラバシチニブの予測される免疫調節作用と一致する主な所見として、リンパ球数減少、脾臓及び胸腺の小型化及び重量減少、リンパ節、脾臓及び胸腺のリンパ球数減少、KLH 感作に対する TDAR の低下が概して用量に依存してみられ、その程度は概して軽微～軽度の抑制作用であった。これらの変化には回復傾向又は完全な回復性が認められた。また、KLH 感作に対する TDAR は休薬期間終了後に完全に回復した。

サルの反復経口投与毒性試験では、主な所見として全身に皮膚の変化が認められた。この変化は、抗生物質の投与後に症状の改善がみられたことから感染症と関連する変化と考えられた。皮膚の変化による死亡瀕死例はみられず、獣医学的治療により管理可能で休薬の必要はなく、休薬期間中に回復傾向を示した。

その他、ラット及びサルにおいて概して用量に依存した赤血球系パラメータ及び血小板数の軽微～中等度の減少が認められた。ラットの慢性毒性試験では、これらの減少は軽微～軽度の骨髄の細胞数減少と関連してみられた。これらの変化と関連した一般状態の変化はみられなかった。赤血球系パラメータ及び血小板数の減少は、骨髄の再生性反応に関連する変化と考えられ、モニタリング可能かつ回復性の変化であり、これによる瀕死や死亡はみられなかった。

免疫系及び皮膚に関連した所見は、薬理作用である TYK2 の阻害と一致したものと考えられた。しかし、ラット及びサルの毒性試験ではデュークラバシチニブの血中濃度が JAK1/3 介在性の IL-2 による STAT5 リン酸化の IC50 以上であったことから、非臨床毒性試験において、デュークラバシチニブの高濃度曝露による JAK1/3 への標的外作用の可能性は除外できなかった。しかし、ラット及びサルにおいて高曝露量で認められた JAK1/3 への標的外作用の可能性は、RHD におけるヒト曝露量が十分に低いことから、安全性上の問題となる可能性は低いと考えられた。

重要な非臨床毒性試験の NOAEL における曝露量と RHD における定常状態のヒト曝露量の比較により算出した動物とヒトの曝露量比（Cmax 及び AUC）の概要を Table 6-1 に示した。また、動物で認められた一部の所見について全身曝露量の安全域を算出した。

In vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験において ICH ガイドラインで推奨される最高用量までデュークラバシチニブ及びその代謝物に遺伝毒性は認められなかった。

Tg rasH2 マウス及びラットを用いたがん原性試験において発がん性は認められなかった。

デュークラバシチニブは雌雄ラットの受胎能及び次世代の初期胚発生に影響を及ぼさなかった。ラット及びウサギの EFD 試験では、母動物毒性及び胚・胎児発生への悪影響は認められなかった。ラットの PPND 試験では、50 mg/kg/day 群（平均 AUC：51.9 µg•h/mL、RHD における AUC の 110 倍）のみで離乳前の出生児体重に有害な影響が一過性に認められ、胚・胎児発生に関する NOAEL は 15 mg/kg/day（平均 AUC：9.16 µg•h/mL、ヒト AUC の 19 倍）と推定された。以上より、デュークラバシチニブは一連の生殖発生毒性試験において、選択的発生毒性を示さなかった。

非臨床薬物依存性試験は、毒性試験における中枢及び末梢神経系に対する一般状態及び病理組織学的変化がみられなかったこと、臨床的意義のある曝露量において薬物依存に関与する基質との相互作用がスクリーニングでも見出されなかったこと、ラットにおいてデュークラバシチニブ及び代謝物の中枢神経系への分布がみられなかったことから実施していない。これらのデータは、デュークラバシチニブが薬物乱用を引き起こすリスクが低いことを示唆している。

不純物の安全性に関しては、不純物のラット 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験の結果 in vivo で不純物の遺伝毒性は認められず、不純物の存在によるデュークラバシチニブの毒性の亢進や新たな毒性の発現はみられなかった。

ICH ガイドライン「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス（M3(R2)）」に従って曝露量を評価した結果、複数の毒性試験（GLP 適合）で最大耐量を超えない用量のデュークラバシチニブを投与した場合のヒトでみられる 2 種の代謝物（BMT-158170 及び BMT-153261）の曝露量は、RHD との比較で十分な曝露量比を示した。

FDA の医薬品代謝物の安全性試験ガイドライン「Safety Testing of Drug Metabolites」では、一般的に第 2 相（抱合）反応では化合物の溶解性は高まり反応性は著しく低下若しくは完全に失われることから、さらなる評価は必要とされず、非主要代謝物でありグルクロン酸抱合体である BMT-334616 はヒトでリスクとなることはないと考えられている。また、ICH ガイドライン（M3(R2)）でも、多くのグルクロン酸抱合体は、化学的な転移（反応性アシルグルクロナイドなど）を除いて懸念はないとされている。BMT-334616 の曝露量はラット 6 ヵ月反復投与毒性試験（AUC：0.06 µg•h/mL）及びサル 9 ヵ月反復投与毒性試験（AUC：1.19 µg•h/mL）で測定されている。中等症から重症の尋常性乾癬患者における RHD での定常状態の BMT-334616 の Cmax 及び AUC はそれぞれ、0.0143 µg/mL 及び 0.115 µg•h/mL と比較して、ラット及びサルの曝露量（AUC）はそれぞれ 0.5 倍及び 10 倍であった。これらのガイドラインに基づき、BMT-334616 は、1）ラット及びサルの毒性試験において十分な曝露が得られている、2）ヒトにおいて主要な代謝物ではない（血漿中の薬物関連物質全体の 10%未満）、3）薬理活性が低い（未変化体の 10%未満）、4）アシルグルクロナイドではないため化学的反応性がない、5）Derek Nexus（ナレッジベース）及び Leadscope Model Applier（統計ベース）による in silico 解析において変異原性の懸念が示されていないことから、毒性学的懸念はないと考えられた。

In vitro 光毒性試験において、光毒性は認められなかった。

以上より、デュークラバシチニブのヒト特有の代謝物はなく、ヒトにおける 2 種の主要代謝物である BMT-158170 及び BMT-153261 は遺伝毒性を示さなかった。これらの代謝物は臨床的意義のある曝露量において副次的作用を示さず、毒性試験（GLP 適合）で RHD に対する十分な曝露量比が得られた。

これらの毒性評価結果より、デュークラバシチニブの PD 作用量において、ラット及びサルのいずれにおいても非臨床安全性が確認された。有害所見はモニタリング可能かつ、完全な回復性又は回復傾向が認められる変化であり、RHD に対する十分な曝露量比が得られた。また、乾癬患者に対しデュークラバシチニブを RHD で投与することの懸念となる非臨床所見は認められなかった。

以上の非臨床試験の結果、デュークラバシチニブの適応症に対する有効性を裏付ける作用が示された。また、動物において PD 作用を示す用量で RHD における曝露量と比較して十分に高い曝露量での忍容性、有害所見及び回復性が確認された。これらの成績は、本薬を乾癬等の患者に長期間経口投与する場合の有効性及び安全性を支持するものであった。

Table 6-1: NOAEL 及び主要な所見が認められた用量におけるデュークラバシチニブの AUC 比

重要な毒性試験		NOAEL (mg/kg/day)	平均 AUC (µg•h/mL)	AUC 比 [a]
マウス：28 日間		100	169	357
マウス：がん原性		60[b]	87.5	185
ラット：1 ヵ月間		5	2.7	6
ラット：3 ヵ月間		15	17.6	37
ラット：6 ヵ月間		5	4.31	9
ラット：がん原性		15[b]	24.2	51
ラット：FEED（雄）[c]		50	136	288
ラット：FEED（雌）		50	81.1	171
ラット：EFD		75	126	266
ラット：PPND（母動物/出生児）[d]		50/15	51.9/9.16	110/19
ウサギ：EFD（総血清中濃度/遊離血清中濃度）		10	43.2	91/20[e]
サル：1 ヵ月間		5	23.7	50
サル：3 ヵ月間		5	21.3	45
サル：9 ヵ月間 [f]		ND	ND	ND
慢性毒性試験の LOEL における主要な所見	**動物種：試験**	**LOEL (mg/kg/day)**	**平均 AUC (µg•h/mL)**	**AUC 比 [a]**
リンパ球数、脾臓重量、骨髄細胞数の減少及び KLH に対する TDAR の低下	ラット：6 ヵ月間	5	4.31	9
血小板数及び赤血球量の減少	ラット：6 ヵ月間	15	19.7	42
皮膚変化、水様便、赤血球量の減少及び KLH に対する TDAR の低下	サル：9 ヵ月間	1	3.38	7
一過性の活動性減少、円背位、体温上昇	サル：9 ヵ月間	3	15.4	33
血小板数減少	サル：9 ヵ月間	10/5	30.7	65

[a] RHD 投与時のヒト定常状態平均 AUC(0-24h)：0.473 µg•h/mL との AUC 比
[b] 非発がん量
[c] ラット 6 ヵ月間反復投与毒性及び 2 ヵ月間回復性試験の一部として評価した。雄の生殖能に最高用量 50 mg/kg/day（雄平均 AUC(0-24h)：136 µg•h/mL、RHD における AUC の 288 倍）まで影響は認められなかった
[d] 母動物及び出生児の NOAEL は、それぞれ 50 及び 15 mg/kg/day
[e] ウサギ及びヒトにおけるデュークラバシチニブの血清蛋白結合率は、それぞれ 97.1%及び 86.6%
[f] すべての用量で皮膚所見が認められたため NOAEL は決定できなかった

Table 6-2: 代謝物の AUC 及び動物における最大耐用量とヒト RHD の AUC 比

重要な毒性試験	デュークラバシチニブ用量 (mg/kg/day)	代謝物：BMT-153261		代謝物：BMT-158170	
		平均 AUC (µg•h/mL)	AUC 比 [a]	平均 AUC (µg•h/mL)	AUC 比 [a]
ラット：6 ヵ月間	50	雄：5.0 雌：0.667	雄：53 雌：7	雄：13.8 雌：5.7	雄：109 雌：45
サル：9 ヵ月間	10/5[b]	0.777	8	0.0737	1
ラット：FEED（雌）	50	雌：0.358	4	雌：4.80	38
妊娠ラット：TK	75	雌：0.418	4	雌：6.39	50
妊娠ウサギ：TK	10	雌：3.26	34/10[c]	雌：0.04	0.3
ラット：PPND	50	雌：0.310	3	雌：6.84	54
ラット：がん原性	15	雄：0.527 雌：0.152	雄：6 雌：2	1.49	12
マウス：がん原性	60	2.57	27	1.34	11

[a] 雌雄の曝露量はおおむね類似しているため、特記する場合を除き雌雄合算値として示し、AUC 比は RHD 投与時のヒト定常状態の BMT-153261 及び BMT-158170 の平均 AUC、それぞれ 0.0946 µg•h/mL 及び 0.127 µg•h/mL との比較値を示した

[b] 高用量群の雄の用量は Day 1～49 まで 10 mg/kg/day であったが、一般状態の悪化により 1 週間の休薬期間後に Day 56～投与期間終了まで用量を 5 mg/kg/day に減量した

[c] 総血清中濃度/遊離血清中濃度（ウサギ及びヒトにおける BMT-153261 の血清蛋白結合率は、それぞれ 94.1%及び 80.9%）

7 参考文献

[1] Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus kinase family in autoimmune skin diseases. Front Immunol 2019;10;2342.

[2] Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. Growth Factors 2012;30:88-106.

[3] Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. Immunity 2006;25:745-55.

[4] Watford WT, O'Shea JJ. Human tyk2 kinase deficiency: another primary immunodeficiency syndrome. Immunity 2006;25:695-7.

[5] Suleiman AA, Khatri A, Oberoi RK, et al. Exposure-response relationships for the efficacy and safety of risankizumab in Japanese subjects with psoriasis. Clin Pharmacokinet 2020;59:575-89.

[6] Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. N Engl J Med 2012;367:1519–28.

[7] Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, et al. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol 2011;165:661–8.

[8] Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. J Exp Med 2005;202:135-43.

[9] Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. N Engl J Med 2014;371:507-18.

[10] Wong D, Kea B, Pesich R, et al. Interferon and biologic signatures in dermatomyositis skin: specificity and heterogeneity across diseases. PLoS One 2012;7:e29161.

[11] Coelho LFL, de Oliveira JG, Kroon EG. Interferons and scleroderma−a new clue to understanding the pathogenesis of scleroderma? Immunol Lett 2008;118:110-5.

[12] Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res 1993;10:1093-5.

[13] Guidance for industry. In vitro drug interaction studies - cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2020.

[14] Guideline on the investigation of drug interactions. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. 2012.

[15] Mitchard T, Jarvis P, and Stewart J. Assessment of male rodent fertility in general toxicology 6-month studies. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2012;95(6):410-20.