

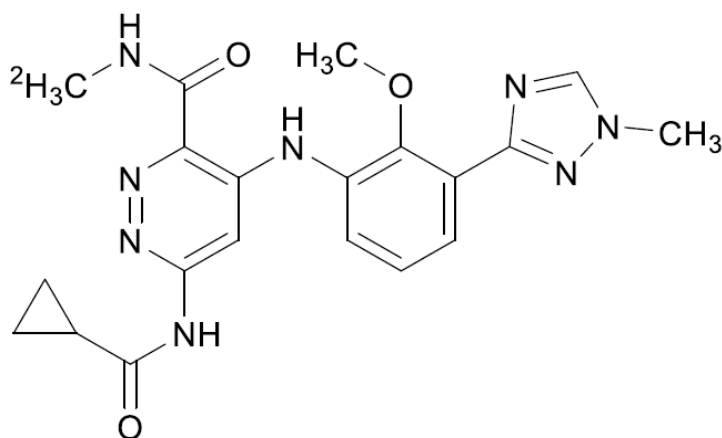
用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
IFN	interferon	インターフェロン
IL	interleukin	インターロイキン
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性因子
TYK2	tyrosine kinase 2	チロシンキナーゼ 2

1 緒言

デュークラバシチニブ (BMS-986165 と表記) 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。TYK2 依存性のシグナル伝達経路は、乾癬を含む複数の免疫介在性疾患に関与していることが知られている。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。TYK2 は JAK1~3 と共に JAK ファミリーに属するものの、TYK2 に依存する受容体と JAK1~3 に依存する受容体は異なることから、デュークラバシチニブは JAK ファミリーの他のキナーゼに対する阻害剤とは異なる特性を有する。

デュークラバシチニブの化学構造式を以下に示す。



本申請における効能又は効果、用法及び用量の案を以下に示す。

【効能又は効果】

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬

膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

【用法及び用量】

通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する。

Table of Contents

1	まとめ.....	11
2	効力を裏付ける試験.....	13
2.1	In vitro 試験.....	13
2.1.1	生化学的アッセイ.....	13
2.1.1.1	TYK2 シュードキナーゼドメインに対する作用.....	13
2.1.1.2	キナーゼ選択性.....	13
2.1.2	細胞アッセイ.....	14
2.1.2.1	ヒト Kit225 レポーターT細胞でのサイトカインに誘導されるシグナル伝達経路 に及ぼす作用.....	14
2.1.2.2	ヒト B 細胞及び単球での IFN α に誘導される応答の抑制.....	15
2.1.2.3	ヒト PBMC 及び赤白血球細胞 TF-1 におけるサイトカインに誘導されるシグナ ル伝達経路に及ぼす作用.....	16
2.1.2.4	全血においてサイトカインに誘導されるシグナル伝達経路に及ぼす作用.....	18
2.1.2.5	細胞内 BMPR2 機能に及ぼす作用.....	20
2.1.2.6	デュークラバシチニブの代謝物のサイトカインに誘導されるシグナル伝達経路 に及ぼす作用.....	20
2.1.2.7	JAK 阻害剤との比較.....	22
2.2	In vivo 試験.....	27
2.2.1	IL-12 に誘導され IL-18 に増幅された血清中 IFN γ の抑制.....	27
2.2.2	NZB/W 易ループス発症マウスにおける I 型 IFN に誘導されるシグナル伝達経路 の抑制.....	28
2.2.3	IL-23 により乾癬様症状を誘発したマウスでの薬理学的作用.....	29
3	副次的薬理試験.....	31
3.1	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.....	31
3.2	ラット及びカニクイザルにおける JAK1 及び JAK3 並びに JAK2 に依存するシグ ナル伝達経路に対する作用.....	31
4	安全性薬理試験.....	34
4.1	心血管系.....	35
4.1.1	In vitro 試験.....	35
4.1.1.1	心臓カリウムチャネル (hERG)、ナトリウムチャネル (SCN5A) 及びカルシ ウムチャネル (Cav1.2) 電流に及ぼす影響.....	35
4.1.1.2	ヒト iPSC 由来及びラット胚の心筋細胞における自発拍動率、伝導速度、細胞外 電位持続時間に及ぼす影響.....	36
4.1.1.3	ウサギのランゲンドルフ摘出灌流心臓における心機能に及ぼす影響.....	36
4.1.1.4	ラット及びウサギの大動脈平滑筋に及ぼす影響.....	36
4.1.2	In vivo 試験.....	36

4.1.2.1	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	36
4.1.2.2	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	37
4.1.2.3	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	37
4.1.2.4	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（非 GLP）	39
4.1.2.5	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）	40
4.1.2.6	サル及びラットを用いた反復投与毒性試験における心血管系評価	41
4.2	中枢神経系.....	42
4.3	呼吸系.....	43
5	薬力学的薬物相互作用試験.....	43
6	考察及び結論.....	43
7	参考文献.....	46

List of Tables

Table 2.1.1.2-1:	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デュークラバシチニブ並びに主要代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 の阻害作用	14
Table 2.1.2.1-1:	ヒト Kit225 レポーターT細胞におけるサイトカインに誘導される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	15
Table 2.1.2.3-1:	ヒト PBMC 及び赤白血病細胞 TF-1 においてサイトカインに誘導され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	17
Table 2.1.2.4-1:	全血での TYK2 又は JAK 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抑制効力	19
Table 2.1.2.6-1:	ヒト全血での TYK2 又は JAK 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並びに代謝物 BMT-153261、BMT-334616 及び BMT-158170 の抑制効力	21
Table 2.1.2.7-1:	ヒト全血での IL-12 に誘導され IL-18 により増幅された IFN γ 産生に対するデュークラバシチニブ及び JAK 阻害剤の抑制効力	22
Table 2.1.2.7-2:	ヒト全血での T _H 17 細胞における IL-23 に誘導される STAT3 リン酸化に対するデュークラバシチニブ及び JAK 阻害剤の抑制効力	23
Table 2.1.2.7-3:	ヒト全血での B 細胞、T 細胞及び単球における IL-10 に誘導される STAT3 リン酸化に対するデュークラバシチニブ及び JAK 阻害剤の抑制効力	23
Table 2.1.2.7-4:	ヒト全血での T 細胞における IL-2 に誘導される STAT5 リン酸化に対するデュークラバシチニブ及び JAK 阻害剤の抑制効力	24
Table 2.1.2.7-5:	ヒト全血での T 細胞における IL-7 に誘導される STAT5 リン酸化に対するデュークラバシチニブ及び JAK 阻害剤の抑制効力	25
Table 2.1.2.7-6:	ヒト全血での T 細胞及び単球における IL-6 に誘導される STAT1 及び STAT3 リン酸化に対するデュークラバシチニブ及び JAK 阻害剤の抑制効力	25
Table 2.1.2.7-7:	ヒト全血での血小板における TPO に誘導される STAT3 及び STAT5 リン酸化に対するデュークラバシチニブ及び JAK 阻害剤の抑制効力	26
Table 3.1-1:	デュークラバシチニブ並びに主要代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 のオピエート κ 受容体及び PDE4 に対する作用	31
Table 3.2-1:	ラット全血での JAK1 及び JAK3 並びに JAK2 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、主要代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 並びに JAK 阻害剤の作用	32

Table 3.2-2:	カニクイザル全血での JAK1 及び JAK3 並びに JAK2 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並びに主要代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 並びに JAK 阻害剤の作用	34
Table 4.1.2.3-1:	イヌにおける 2、3 及び 10 mg/kg での単回経口投与後平均血中デュークラバシチニブ濃度.....	38
Table 4.1.2.4-1:	カニクイザルにおける 1、3 及び 10 mg/kg での単回経口投与後平均血中デュークラバシチニブ濃度.....	39
Table 4.1.2.5-1:	カニクイザルにおける 0.3、0.65 及び 1.0 mg/kg での単回経口投与後の平均血中デュークラバシチニブ濃度.....	41

List of Figures

Figure 2.1.2.2-1:	B細胞でBCRを介して誘導されIFN α により亢進したCD86発現のデュークラバシチニブによる抑制.....	15
Figure 2.1.2.2-2:	IFN α により誘導されたヒト単球から抗原提示細胞への分化のデュークラバシチニブによる抑制.....	16
Figure 2.1.2.4-1:	SLE患者由来全血でのI型IFNに誘導される遺伝子発現シグネチャーのデュークラバシチニブによる抑制.....	20
Figure 2.2.1-1:	マウスにおいてIL-12に誘導されIL-18により増幅された血清中IFN γ のデュークラバシチニブによる抑制.....	27
Figure 2.2.2-1:	NZB/Wマウスの血液及び腎臓におけるI型IFNに依存するIFIT3発現のデュークラバシチニブの経口投与による抑制.....	28
Figure 2.2.2-2:	NZB/Wマウスの血液及び腎臓におけるI型IFNに依存するIFIT3発現のデュークラバシチニブの持続皮下投与による抑制.....	29
Figure 2.2.3-1:	IL-23に誘発される乾癬マウスモデルでのデュークラバシチニブの薬力学的作用	30

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
GSK3 β	glycogen synthase kinase 3 beta	グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 β
HBE	intracardiac His-bundle electrograms	心内His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
K _m	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	小核を有する正染色赤血球
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	-
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'-diphosphoglucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV	ultraviolet	紫外線
V _{ss}	steady-state volume of distribution	定常状態分布容積

1 まとめ

デュークラバシチニブ（BMS-986165 又は BMT-143848 とともに表記）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^{1,2,3,4}。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。

TYK2 は JAK1~3 と共に JAK ファミリーに属する。JAK ファミリーは、JAK1 と JAK2、JAK1 と JAK3、TYK2 と JAK1 並びに JAK2 と JAK2 の様にヘテロダイマー又はホモダイマーを形成して、それぞれのダイマーで異なるサイトカインシグナルの伝達に参与する。TYK2 に依存する受容体としては IL-12、IL-23 及び I 型 IFN の受容体以外に IL-10 の受容体などが知られており^{5,6}、JAK1 及び JAK3 のヘテロダイマーに高度に依存する受容体としては IL-2、IL-6、IL-7 及び IL-15 の受容体など^{7,8}、JAK2 ホモダイマーに高度に依存する受容体としては EPO、TPO 及び GM-CSF などが知られている^{7,8}。

報告されているトファシチニブ、バリシチニブ及びウパダシチニブなどの JAK1~3 に対する阻害剤のキナーゼ触媒ドメインにおける ATP 結合部位に結合する機序と異なり、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、これらの JAK 阻害剤と比較してより高い標的選択性を有している。

上記の様に TYK2 に依存する受容体と JAK1~3 に依存する受容体は異なることから、TYK2 選択的阻害剤であるデュークラバシチニブは JAK ファミリーの他のキナーゼに対する阻害剤とは異なる特性を有する。

TYK2 依存性のシグナル伝達経路は、複数の免疫介在性疾患に参与していることが知られている。IL-23 は自己免疫疾患において疾患の原因となる TH17 細胞の増殖及び生存並びに自然リンパ球の誘導に重要であり^{9,10}、IL-12 は IL-23 と共通する p40 サブユニットを持ち、TH1 細胞の発生に不可欠で全身性自己免疫疾患の主要なエフェクター分子である IFN γ の産生を促進する¹¹。抗 IL-23 モノクローナル抗体（p19 サブユニット又は p40 サブユニットのいずれかに対する抗体）の治療効果は、クローン病、乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び関節症性乾癬などの自己免疫疾患において臨床的に確認されている^{12,13,14,15}。I 型 IFN は、単球の抗原提示細胞への分化、MHC 及び共刺激分子の発現、B 細胞の抗原受容体結合に対する応答の増強並びに T 細胞の生存など、自己免疫に重要な多くの種類の細胞及びシグナル伝達経路に影響を及ぼし^{16,17,18,19,20}、乾癬、皮膚筋炎及びループスなどの病態での関与が認められている^{21,22,23,24}。ループス患者を対象とした抗 IFN α 抗体及び抗 I 型 IFN 受容体（IFNAR）抗体の臨床試験で、IFN α シグナル伝達経路を標的とした治療の臨床的有用性が近年確認されている^{25,26}。TYK2 の阻害は、IL-23 に誘導される TH17 及び TH22 経路、IL-12 に誘導される TH1

経路並びに I 型 IFN が関連する多数の免疫経路に作用することにより、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効果を示すと考えられる。

ヒト細胞及び全血を用いたアッセイにおいて、デュークラバシチニブは IL-12、IL-23 及び I 型 IFN の受容体下流のシグナル伝達経路 (STAT リン酸化、転写及びサイトカイン産生) を、他の JAK ファミリーキナーゼに依存する受容体下流のシグナル伝達経路と比較して、高い選択性で強力に抑制した。また、ループス患者由来の血液での I 型 IFN に誘導される遺伝子発現シグネチャーを抑制した。

デュークラバシチニブのヒトの血中における関連物質の 10%超を占める主要代謝物は BMT-153261 及び BMT-158170 である (M2.7.2)。これらの化合物についてヒト全血での TYK2 及び JAK 依存性アッセイで評価した結果、デュークラバシチニブと比較して BMT-153261 の TYK2 に依存するシグナル伝達経路に対する抑制効力及び選択性は同程度であり、BMT-158170 の抑制効力は弱かった。

デュークラバシチニブと 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) の効力をヒト全血アッセイで比較した結果、デュークラバシチニブが JAK 阻害剤より高い選択性で TYK2 に依存するシグナル伝達経路を抑制することが確認された。

In vivo 試験では、デュークラバシチニブによりマウスにおける IL-12 誘導性の血中 IFN γ 産生及び NZB/W 易ループス発症マウスにおける I 型 IFN に誘導される遺伝子発現亢進の抑制が示された。また、IL-23 に誘発される乾癬モデルマウスの乾癬様症状が、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 値以上の血中薬物濃度が維持される用量で抑制された。

安全性薬理評価として、心血管系、中枢神経系及び呼吸系の in vivo 評価を反復投与毒性試験及び単回投与安全性薬理試験において実施した。心血管系の安全性薬理評価では in vitro 試験も実施した。

これらの安全性薬理試験の結果から、中等症から重症の乾癬患者に臨床推奨用量 (RHD、6 mg/day) で投与したときに心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する影響が生じる可能性は低いことが示唆された。

以上の薬理的評価により、デュークラバシチニブが TYK2 の強力かつ選択的な阻害剤であり、乾癬患者に対する新規の治療薬となる可能性が示された。

2 効力を裏付ける試験

2.1 In vitro 試験

2.1.1 生化学的アッセイ

2.1.1.1 TYK2 シュードキナーゼドメインに対する作用

[試験番号 IMM0043 (M4.2.1.1-1) 及び IMM0151 (M4.2.1.1-2) : 薬理試験概要表 2.6.3.2]

デュークラバシチニブの TYK2 シュードキナーゼドメインに対する結合親和性を、遺伝子組換えヒト TYK2 シュードキナーゼドメイン蛋白に結合する蛍光プローブに対する結合阻害アッセイにより評価した結果、IC₅₀ 値及び K_D 値はそれぞれ 0.2 及び 0.02 nM であった (M4.2.1.1-1)。

デュークラバシチニブのヒト主要代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 についての同様のアッセイにおいてデュークラバシチニブと比較した結合阻害は、BMT-153261 で同等 (IC₅₀ 値は 0.2 nM) であり、BMT-158170 は 375 分の 1 (IC₅₀ 値は 75 nM) であることが示された (M4.2.1.1-2)。

2.1.1.2 キナーゼ選択性

[試験番号 IMM0043 (M4.2.1.1-1) 及び IMM0151 (M4.2.1.1-2) : 薬理試験概要表 2.6.3.2]

デュークラバシチニブのキナーゼ選択性を 249 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は、JAK1 のシュードキナーゼドメインに対して TYK2 に近い (TYK2 の約 5 分の 1) 結合阻害を示した (IC₅₀ 値及び K_D 値はそれぞれ 0.95 及び 0.33 nM) (M4.2.1.1-1)²⁷。BMPR2 に対しても、デュークラバシチニブは JAK1 の次に強い結合阻害 (IC₅₀ 値は 193 nM) を示したものの、TYK2 に対する効力の 1000 分の 1 程度であった。その他のキナーゼ及びシュードキナーゼに対する結合阻害は TYK2 の 2000 分の 1 未満であり (Table 2.1.1.2-1) (M4.2.1.1-1)、TYK2 並びに JAK1~3 の触媒ドメインでは 10 µM でも阻害しなかった²⁸。

235 種類のキナーゼ及びシュードキナーゼでの同様の競合アッセイにおいて、BMT-153261 も JAK1 のシュードキナーゼドメインに対して TYK2 に近い結合阻害効力 (IC₅₀ 値は 1.3 nM、TYK2 の 6 分の 1 の効力) を示し、BMPR2 にも作用 (IC₅₀ 値は 197 nM、TYK2 の 985 分の 1 の効力) した。その他では、TYRO3、MPSK1、GSK3β 及び RET に対して 1000 nM 以下の IC₅₀ 値 (デュークラバシチニブと同程度の効力) で結合阻害した (Table 2.1.1.2-1) (M4.2.1.1-2)。

151 種類のキナーゼ及びシュードキナーゼでの同様の競合アッセイにおいて、BMT-158170 が 1000 nM 以下の IC₅₀ 値で結合阻害を示す標的はなく、比較的強く結合阻害した BMPR2 (IC₅₀ 値は 7900 nM) 及び MPSK1 (IC₅₀ 値は 23900 nM) でも TYK2 の 105 分の 1 及び 318 分の 1 の効力であった (Table 2.1.1.2-1) (M4.2.1.1-2)。

Table 2.1.1.2-1: 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デュークラバシチニブ並びに主要代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 の阻害作用

キナーゼ又は シュードキナーゼ	デュークラバシチニブ IC50 値 (nM)	BMT-153261 IC50 値 (nM)	BMT-158170 IC50 値 (nM)
JAK1 シュードキナーゼド メイン	0.95	1.3	ND
BMPR2	193	197	7900
TYRO3	483	275	> 50000
MPSK1	624	522	23900
GSK3β	849	427	> 50000
RET	3380	919	> 50000

ND：測定せず

キナーゼ又はシュードキナーゼへのプローブ化合物の結合に対する阻害効力 (IC50 値) を BMT-153261 又は BMT-158170 のいずれかでの IC50 値が 1000 nM 以下の標的についてのみ記載した。

2.1.2 細胞アッセイ

2.1.2.1 ヒト Kit225 レポーターT細胞でのサイトカインに誘導されるシグナル伝達経路に及ぼす作用

[試験番号 IMM0043 (M4.2.1.1-1) : 薬理試験概要表 2.6.3.2]

細胞内で TYK2 及び JAK ファミリーのその他のキナーゼに依存するシグナル伝達経路に及ぼす作用を、ヒト Kit225 T細胞に GAS の制御下で STAT に依存して活性化されるホタルルシフェラーゼ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細胞を用いて評価した。

デュークラバシチニブは、IFNα 及び IL-23 に誘導される STAT 依存性のレポーター遺伝子発現を抑制した (IC50 値はそれぞれ 5 及び 8 nM)。IL-2 に誘導される応答 (JAK1 及び JAK3 に依存し TYK2 に非依存) に対する抑制効力は、IFNα 又は IL-23 に誘導される応答に対する抑制効力の 200 分の 1 未満と弱く、JAK1 及び JAK3 よりも TYK2 で誘導される応答に対して高い選択性を有することが示された (Table 2.1.2.1-1)。

また、TYK2 キナーゼドメインの活性化に必須の Tyr1054 及び Tyr1055 (活性化ループに位置する) のリン酸化²⁹に及ぼす作用についても評価し、IFNαにより誘導される Tyr1054 及び Tyr1055 のリン酸化を濃度依存的に抑制する (IC50 値は 4 nM でレポーター遺伝子の発現抑制と同程度の効力) ことが示された。

Table 2.1.2.1-1: ヒト Kit225 レポーターT細胞におけるサイトカインに誘導される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

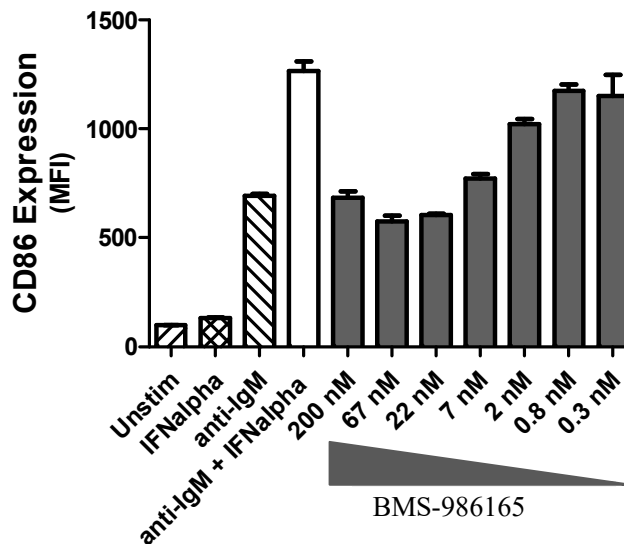
刺激	依存するキナーゼ	IC50 値 (nM)
IFN α	TYK2/JAK1	5
IL-23	TYK2/JAK2	8
IL-2	JAK1/JAK3	1886

2.1.2.2 ヒト B 細胞及び単球での IFN α に誘導される応答の抑制

[試験番号 IMM0043 (M4.2.1.1-1) : 薬理試験概要表 2.6.3.2]

I 型 IFN の B 細胞応答を増強する作用に対する効果を評価した。デュークラバシチニブは、BCR を介して誘導され IFN α により亢進した B 細胞上の CD86 発現を用量依存的に抑制した (Figure 2.1.2.2-1)。

Figure 2.1.2.2-1: B 細胞で BCR を介して誘導され IFN α により亢進した CD86 発現のデュークラバシチニブによる抑制

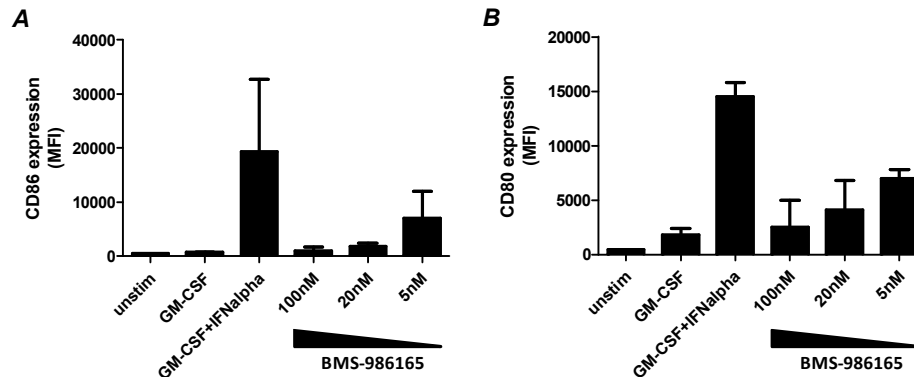


Unstim : 無刺激、anti-IgM : 抗 IgM 抗体、MFI : 平均蛍光強度

B 細胞を BMS-986165 (デュークラバシチニブ) の前処理後に抗ヒト IgM 抗体の存在又は非存在下で IFN α 刺激し、CD86 発現をフローサイトメトリーで定量した。データは MFI の平均値 \pm 標準誤差 (n=2) を示す。

IFN α のヒト単球から抗原提示細胞への分化を誘導する作用に対する効果を CD86 及び CD80 の発現を指標として評価した。デュークラバシチニブは低濃度 (5 nM) でこの分化誘導を 50%以上抑制した (Figure 2.1.2.2-2)。

Figure 2.1.2.2-2: IFN α により誘導されたヒト単球から抗原提示細胞への分化のデュークラバシチニブによる抑制



MFI：平均蛍光強度、Unstim：無刺激。データは MFI の平均値±標準偏差を示す。

A CD86 発現

B CD80 発現

2.1.2.3 ヒト PBMC 及び赤白血病細胞 TF-1 におけるサイトカインに誘導されるシグナル伝達経路に及ぼす作用

[試験番号 IMM0043 (M4.2.1.1-1)：薬理試験概要表 2.6.3.2]

初代培養ヒト PBMC でのサイトカインに誘導される応答に対する作用を評価した (Table 2.1.2.3-1)。STAT リン酸化は FACS を用いて CD3⁺細胞 (T 細胞)、CD19⁺細胞 (B 細胞)、CD14⁺細胞 (単球) 及び CD3⁻CD19⁻CD14⁻細胞 (NK 細胞) を分画して測定した。

デュークラバシチニブは、T、B 及び NK 細胞並びに単球での IFN α 又は IFN β (I 型 IFN) に誘導される STAT1、3 及び 5 のリン酸化を 1~6 nM の IC50 値で抑制し、IFN α に誘導される IP-10 産生を同程度の効力で抑制した。IL-12 に誘導され IL-18 により増幅された IFN γ 産生及び T 細胞での IL-23 に誘導される STAT3 リン酸化に対しても同程度の抑制効力を示した (Table 2.1.2.3-1)。

T 細胞での IL-2 に誘導される STAT5 リン酸化に対する抑制効力は、I 型 IFN に誘導される応答に対する抑制効力の 100 分の 1 未満であり、赤白血病細胞 TF-1 での EPO に誘導される STAT5A リン酸化を 10000 nM の高濃度で抑制しなかった (Table 2.1.2.3-1)。

上記の結果から、TYK2 に依存する IL-12、IL-23 及び I 型 IFN に誘導されるシグナル伝達経路に対する強力な作用と比較して、JAK ファミリーの他のキナーゼに依存する IL-2 及び EPO に誘導されるシグナル伝達経路に対する効力は著しく弱いことが示された。

Table 2.1.2.3-1: ヒト PBMC 及び赤白血病細胞 TF-1 においてサイトカインに誘導され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

刺激	依存するキナーゼ	細胞	測定項目	IC50 値 (nM)	IC50 値の範囲 (nM)	n
IFN α	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT1 (CD3 ⁺ T 細胞)	3	2-6	2
IFN α	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT3 (CD3 ⁺ T 細胞)	3	2-5	2
IFN α	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT5 (CD3 ⁺ T 細胞)	2	1-3	2
IFN α	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT1 (CD19 ⁺ B 細胞)	4	2-8	2
IFN α	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT3 (CD19 ⁺ B 細胞)	3	1-6	2
IFN α	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT5 (CD19 ⁺ B 細胞)	2	1-3	2
IFN α	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT1 (CD3 ⁻ CD19 ⁻ CD14 ⁻ NK 細胞)	4	NA ^a	1
IFN α	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT3 (CD3 ⁻ CD19 ⁻ CD14 ⁻ NK 細胞)	2	1-3	2
IFN α	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT5 (CD3 ⁻ CD19 ⁻ CD14 ⁻ NK 細胞)	1	NA ^a	1
IFN α	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT1 (CD14 ⁺ 単球)	4	3-5	2
IFN α	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT3 (CD14 ⁺ 単球)	1	1-1	2
IFN α	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT5 (CD14 ⁺ 単球)	1	NA ^a	1
IFN α	TYK2/JAK1	PBMC	IP-10 産生量	6	2-15	4
IFN β	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT1 (CD3 ⁺ T 細胞)	2	NA ^a	1
IFN β	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT3 (CD3 ⁺ T 細胞)	2	2-3	2
IFN β	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT5 (CD3 ⁺ T 細胞)	1	NA ^a	1
IFN β	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT1 (CD19 ⁺ B 細胞)	4	NA ^a	1
IFN β	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT3 (CD19 ⁺ B 細胞)	2	2-3	2
IFN β	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT5 (CD19 ⁺ B 細胞)	1	NA ^a	1

Table 2.1.2.3-1: ヒト PBMC 及び赤白血病細胞 TF-1 においてサイトカインに誘導され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

刺激	依存するキナーゼ	細胞	測定項目	IC50 値 (nM)	IC50 値の範囲 (nM)	n
IFN β	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT1 (CD3 ⁻ CD19 ⁻ CD14 ⁻ NK 細胞)	4	NA ^a	1
IFN β	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT3 (CD3 ⁻ CD19 ⁻ CD14 ⁻ NK 細胞)	1	1-2	2
IFN β	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT1 (CD14 ⁺ 単球)	6	NA ^a	1
IFN β	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT3 (CD14 ⁺ 単球)	1	1-2	2
IFN β	TYK2/JAK1	PBMC	pSTAT5 (CD14 ⁺ 単球)	1	NA ^a	1
IL-23	TYK2/JAK2	PBMC	pSTAT3 (CD3 ⁺ T 細胞)	9	6-15	4
IL-12	TYK2/JAK2	PBMC	IFN γ 産生量	14	8-19	2
IL-2	JAK1/JAK3	PBMC	pSTAT5 (CD3 ⁺ T 細胞)	623	NA ^a	1
EPO	JAK2/JAK2	TF-1 細胞	pSTAT5A	> 10000	NA ^b	2

pSTAT：リン酸化 STAT、NA：該当せず

^a 一度のみの測定のため IC50 値の範囲は算出されていない。

^b IC50 値が算出されなかったため IC50 値の範囲も算出されていない。

2.1.2.4 全血においてサイトカインに誘導されるシグナル伝達経路に及ぼす作用

[試験番号 IMM0043 (M4.2.1.1-1)、IMM00282 (M4.2.1.1-3) 及び IMM0194 (M4.2.1.1-4) :
薬理試験概要表 2.6.3.2]

ヒト、マウス、ラット及びカニクイザルの全血アッセイにおいて、サイトカインに誘導される応答に対するデュークラバシチニブの作用を評価した。STATリン酸化はFACSを用いてT細胞 (CD3⁺) 又は血小板 (CD61⁺) を分画して測定した。

ヒト全血において、T細胞での IFN α に誘導される STAT5 リン酸化及び IP-10 産生並びに IL-12 に誘導され IL-18 により増幅された IFN γ 産生 (いずれも TYK2 に依存) を強く抑制した (IC50 値はそれぞれ 13、38 及び 34 nM) (M4.2.1.1-1)。一方で、T細胞での IL-2 及び IL-7 に誘導される STAT5 リン酸化 (JAK1 及び JAK3 に依存) に対する抑制効力は TYK2 に依存するシグナル伝達経路の 150 分の 1 であり、血小板での TPO に誘導される STAT5 リン酸化 (JAK2 に依存) は 10000 nM 超で抑制しなかった (M4.2.1.1-1) (M4.2.1.1-3)。マウス全血での IFN α に誘導される STAT1 リン酸化は 100 nM の IC50 値で抑制し、TYK2 依存性応答に対する抑制効力はヒト全血の 8 分の 1 から 4 分の 1

程度であった (M4.2.1.1-1)。ラット及びカニクイザル全血においても、デュークラバシチニブは 14~20 nM の IC50 値で STAT1 及び 5 リン酸化を抑制し (M4.2.1.1-4)、ヒト全血における STAT5 リン酸化の抑制効力と同程度であった (Table 2.1.2.4-1)。

Table 2.1.2.4-1: 全血での TYK2 又は JAK 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抑制効力

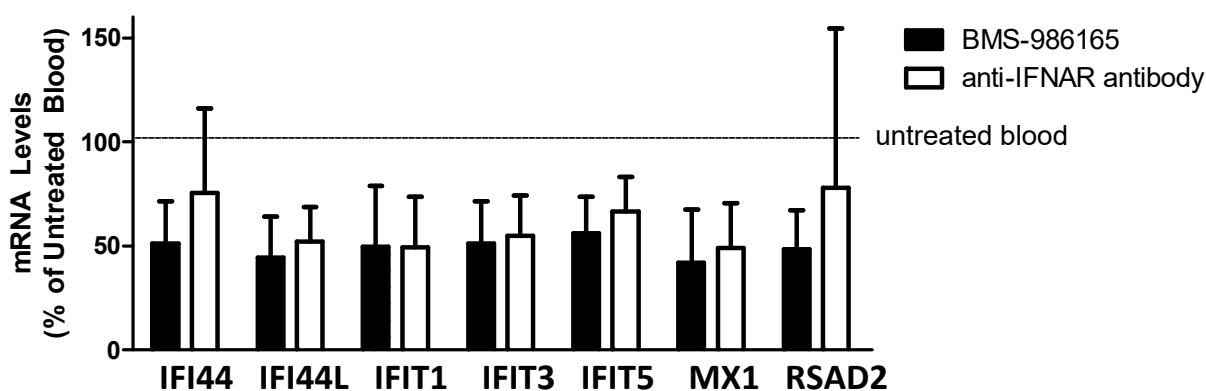
種	刺激	依存するキナーゼ	測定項目	IC50 (nM)	IC50 値の範囲 (nM)	n
ヒト	IFN α	TYK2/JAK1	pSTAT5 (T細胞)	13	8-19	9
ヒト	IFN α	TYK2/JAK1	IP-10 産生量	38	29-51	4
ヒト	IL-12	TYK2/JAK2	IFN γ 産生量	34	11-81	5
ヒト	IL-2	JAK1/JAK3	pSTAT5 (T細胞)	1946	1400-3100	5
ヒト	IL-7	JAK1/JAK3	pSTAT5 (T細胞)	1960	1792-2137 ^a	4
ヒト	TPO	JAK2/JAK2	pSTAT5 (血小板)	> 10000	NA ^b	1
マウス	IFN α	TYK2/JAK1	pSTAT1 (T細胞)	100	62-123	3
マウス	IFN α	TYK2/JAK1	IP-10 産生量	164	NA ^b	1
マウス	IL-12	TYK2/JAK2	IFN γ 産生量	142	133-165	2
ラット	IFN α	TYK2/JAK1	pSTAT1 (T細胞)	14	NA ^b	1
カニクイザル	IFN α	TYK2/JAK1	pSTAT1 (T細胞)	17	NA ^b	1
カニクイザル	IFN α	TYK2/JAK1	pSTAT5 (T細胞)	20	NA ^b	1

pSTAT : リン酸化 STAT、NA : 該当せず

^a この範囲のみ 95%信頼区間 (nM) を示す。

^b 一度のみの測定のため IC50 値の範囲は算出されていない。

大部分のループス患者で疾患活動性との相関が報告されている I 型 IFN に誘導される遺伝子発現シグネチャー (TYK2 に依存) ^{30,31,32} に及ぼす作用を 36 例のループス患者由来の全血を用いて評価した。デュークラバシチニブで 5 時間処理したところ、I 型 IFN に依存する遺伝子発現が抗 IFNAR 抗体と同程度の効力で抑制された (Figure 2.1.2.4-1) (M4.2.1.1-1)。

Figure 2.1.2.4-1: SLE 患者由来全血での I 型 IFN に誘導される遺伝子発現シグネチャーのデュークラバシチニブによる抑制

ループス患者由来全血 (n=36) をデュークラバシチニブ (BMS-986165、500 nM) 又は抗 IFNAR 抗体 (135 µg/mL) で処理して 5 時間インキュベートした。データは各例の無処置対照の値で補正した値 (%) の平均値±標準偏差を示す。

2.1.2.5 細胞内 BMPR2 機能に及ぼす作用

[試験番号 IMM0043 (M4.2.1.1-1) : 薬理試験概要表 2.6.3.2]

生化学的アッセイにおいて、デュークラバシチニブにより BMPR2 及び JAK1 シュードキナーゼに対する蛍光プローブの結合が阻害されることが示され (Table 2.1.1.2-1)、JAK1 に依存し TYK2 に非依存のシグナル伝達経路に対する作用については、細胞アッセイで TYK2 に依存するシグナル伝達経路の 40 分の 1 未満 (PMBC 試験での差が最も小さく、IL-12 に誘導され IL-18 により増幅された IFN γ 産生と IL-2 に誘導される STAT5 リン酸化の IC50 値がそれぞれ 14 及び 623 nM) であることが示されている (Table 2.1.2.1-1、Table 2.1.2.3-1 及び Table 2.1.2.4-1)。

デュークラバシチニブが細胞内で BMPR2 のシグナル伝達経路に影響を及ぼす可能性についてもヒト肺動脈平滑筋細胞を用いて検証した結果、BMP6 に誘導される SMAD1 及び SMAD5 リン酸化を 10000 nM でも抑制しなかった。

2.1.2.6 デュークラバシチニブの代謝物のサイトカインに誘導されるシグナル伝達経路に及ぼす作用

[試験番号 IMM0043 (M4.2.1.1-1)、IMM0151 (M4.2.1.1-2)、IMM00314 (M4.2.1.1-5)、IMM0196 (M4.2.1.1-6) 及び IMM00281 (M4.2.1.1-7) : 薬理試験概要表 2.6.3.2]

ヒト血中に検出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、代謝物 BMT-158170、BMT-153261 及び BMT-334616 であり、全関連化合物中の割合はそれぞれ約 50、20、20 及び 9%であった (M2.7.2.1.2.3)。これらの化合物のサイトカインに誘導される応答に対する作用を

ヒト全血アッセイにおいて評価した。STAT リン酸化は FACS を用いて T 細胞 (CD3⁺) 又は血小板 (CD61⁺) を分画して測定した。

IFN α に誘導される STAT5 リン酸化 (TYK2に依存) に対する BMT-153261、BMT-334616 及び BMT-158170 の IC50 値はそれぞれ 12、198 及び 6076 nM であった (M4.2.1.1-6) (M4.2.1.1-2) [BMT-153261 の IC50 値は同一ドナー由来の全血を用いてデュークラバシチニブと同一の試験 (M4.2.1.1-5) で測定]。同じく IL-12 に誘導され IL-18 により増幅された IFN γ 産生 (TYK2 に依存) に対しても BMT-153261 はデュークラバシチニブと同程度の抑制効力で (M4.2.1.1-5)、BMT-158170 は非活性であった (IC50 値は 10000 nM 超) (M4.2.1.1-7)。以上の結果から、デュークラバシチニブと比較した TYK2 に対する *in vitro* 薬理活性は、BMT-153261 は同程度で、BMT-334616 は非常に低く (デュークラバシチニブの 10%未満)、BMT-158170 は著しく低い (デュークラバシチニブの 0.2%未満) ことが示された。

IL-2に誘導される STAT5 リン酸化 (JAK1 及び JAK3 に依存) に対する BMT-153261 及び BMT-158170 の抑制効力は、TYK2 に依存する IFN α に誘導される STAT5 リン酸化 (IC50 値は 12 nM) と比較して著しく低く (IC50 値は 3704 nM 及び 10000 nM 超) (M4.2.1.1-7)、デュークラバシチニブと同程度かそれ以下であった (M4.2.1.1-1)。TPO に誘導される STAT5 リン酸化 (JAK2 に依存) に対して、BMT-153261 及び BMT-158170 はデュークラバシチニブと同様にいずれも 10000 nM で非活性 (IC50 値は 10000 nM 超) であった (Table 2.1.2.6-1) (M4.2.1.1-1) (M4.2.1.1-7)。

Table 2.1.2.6-1: ヒト全血での TYK2 又は JAK 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並びに代謝物 BMT-153261、BMT-334616 及び BMT-158170 の抑制効力

刺激/ 測定項目	依存する キナーゼ	デュークラバシチニブ IC50 値 (nM)	BMT-153261 IC50 値 (nM)	BMT-334616 IC50 値 (nM)	BMT-158170 IC50 値 (nM)
IFN α /pSTAT5 (T 細胞)	TYK2/ JAK1	11	12	198	6076
IL-12/ IFN γ 産生量	TYK2/ JAK2	48	58	ND	> 10000
IL-2/pSTAT5 (T 細胞)	JAK1/ JAK3	1946	3704	ND	> 10000
TPO/pSTAT5 (血小板)	JAK2/ JAK2	> 10000	> 10000	ND	> 10000

pSTAT : リン酸化 STAT、ND : 測定せず

2.1.2.7 JAK 阻害剤との比較

[試験番号 IMM0258 (M4.2.1.1-8) 及び IMM00282 (M4.2.1.1-3) : 薬理試験概要表 2.6.3.2]

ヒト全血を用いたアッセイにおいて、TYK2 シュードキナーゼドメインに結合して作用するデュークラバシチニブとキナーゼ触媒ドメインに結合する JAK 阻害剤のトファシチニブ、バリシチニブ及びウパダシチニブの TYK2 に依存するシグナル伝達経路 (IL-12、IL-23 及び IL-10 に誘導される) 並びに TYK2 に非依存で JAK1~3 に依存するシグナル伝達経路 (IL-2、IL-7、IL-6 及び TPO に誘導される) に対する作用を比較した。STAT リン酸化は、FACS により T、T_H17 及び B 細胞並びに単球及び血小板に分画して測定した。

IL-12 に誘導され IL-18 により増幅された IFN γ 産生 (TYK2 及び JAK2 に依存) のデュークラバシチニブによる抑制作用 (IC₅₀ 値は 40 nM) は、トファシチニブ、バリシチニブ及びウパダシチニブ (IC₅₀ 値はそれぞれ 5059、2351 及び 3685 nM) より強力であった (Table 2.1.2.7-1) (M4.2.1.1-8)。

Table 2.1.2.7-1: ヒト全血での IL-12 に誘導され IL-18 により増幅された IFN γ 産生に対するデュークラバシチニブ及び JAK 阻害剤の抑制効力

化合物	刺激	測定項目	IC ₅₀ 値 (nM)	95%信頼区間 (nM)	ヒル係数	n
デュークラバシチニブ	IL-12 (IL-18)	IFN γ 産生量	40	29-55	1.017	7
トファシチニブ	IL-12 (IL-18)	IFN γ 産生量	5059	3767-7026	1.016	2
バリシチニブ	IL-12 (IL-18)	IFN γ 産生量	2351	1834-2980	2.062	2
ウパダシチニブ	IL-12 (IL-18)	IFN γ 産生量	3685	2346-6208	1.871	2

同様に、T_H17 細胞での IL-23 に誘導される STAT3 リン酸化 (TYK2 及び JAK2 に依存) 抑制活性においてトファシチニブ、バリシチニブ及びウパダシチニブ (IC₅₀ 値はそれぞれ 330、88 及び 123 nM) よりもデュークラバシチニブは強力 (IC₅₀ 値は 56 nM) であった (Table 2.1.2.7-2) (M4.2.1.1-8)。

Table 2.1.2.7-2: ヒト全血での T_H17 細胞における IL-23 に誘導される STAT3 リン酸化に対するデュークラバシチニブ及び JAK 阻害剤の抑制効力

化合物	刺激	測定項目	IC50 値 (nM)	95%信頼区間 (nM)	ヒル係数	n
デュークラバシチニブ	IL-23	pSTAT3	56	50-64	1.253	5
トファシチニブ	IL-23	pSTAT3	330	286-380	0.8835	5
バリシチニブ	IL-23	pSTAT3	88	74-106	0.9445	5
ウパダシチニブ	IL-23	pSTAT3	123	97-156	0.7315	4

pSTAT : リン酸化 STAT

IL-10 に誘導される STAT3 リン酸化 (TYK2 及び JAK1 に依存) に対して、デュークラバシチニブは単球よりも B 細胞の応答を強く抑制し (IC50 値は単球及び B 細胞でそれぞれ 169 及び 28 nM)、T 細胞での抑制効力 (IC50 値は 77 nM) は B 細胞及び単球の間であった。JAK 阻害剤であるトファシチニブ、バリシチニブ及びウパダシチニブの抑制活性は B 細胞で単球及び T 細胞より強力であった。B 細胞においてデュークラバシチニブと JAK 阻害剤 (IC50 値は 29~79 nM) は同程度の抑制効力を示した。単球においてデュークラバシチニブは JAK 阻害剤 (IC50 値は 154~737 nM) と同程度~数倍の抑制効力を示し、T 細胞においてデュークラバシチニブは JAK 阻害剤 (IC50 値は 202~458 nM) の数倍の抑制効力を示した (Table 2.1.2.7-3) (M4.2.1.1-8)。

Table 2.1.2.7-3: ヒト全血での B 細胞、T 細胞及び単球における IL-10 に誘導される STAT3 リン酸化に対するデュークラバシチニブ及び JAK 阻害剤の抑制効力

化合物	刺激/ 測定項目	細胞	IC50 値 (nM)	95%信頼区間 (nM)	ヒル係数	n
デュークラバシチニブ	IL-10/ pSTAT3	CD19 ⁺ B 細胞	28	24-31	1.343	4
トファシチニブ	IL-10/ pSTAT3	CD19 ⁺ B 細胞	79	64-98	1.013	4
バリシチニブ	IL-10/ pSTAT3	CD19 ⁺ B 細胞	29	24-36	0.8807	4
ウパダシチニブ	IL-10/ pSTAT3	CD19 ⁺ B 細胞	45	37-55	1.067	4
デュークラバシチニブ	IL-10/ pSTAT3	CD3 ⁺ T 細胞	77	71-84	1.853	8
トファシチニブ	IL-10/ pSTAT3	CD3 ⁺ T 細胞	458	392-534	1.342	8
バリシチニブ	IL-10/ pSTAT3	CD3 ⁺ T 細胞	210	182-243	1.311	8

Table 2.1.2.7-3: ヒト全血での B 細胞、T 細胞及び単球における IL-10 に誘導される STAT3 リン酸化に対するデュークラバシチニブ及び JAK 阻害剤の抑制効力

化合物	刺激/ 測定項目	細胞	IC50 値 (nM)	95%信頼区間 (nM)	ヒル 係数	n
ウパダシチニブ	IL-10/ pSTAT3	CD3 ⁺ T 細胞	202	176-232	1.506	8
デュークラバシチニブ	IL-10/ pSTAT3	CD14 ⁺ 単球	169	156-182	2.209	8
トファシチニブ	IL-10/ pSTAT3	CD14 ⁺ 単球	737	628-865	1.401	8
バリシチニブ	IL-10/ pSTAT3	CD14 ⁺ 単球	345	296-402	1.440	8
ウパダシチニブ	IL-10/ pSTAT3	CD14 ⁺ 単球	154	134-177	1.485	8

pSTAT : リン酸化 STAT

T 細胞での IL-2 に誘導される STAT5 リン酸化 (JAK1 及び JAK3 に依存) に対して、デュークラバシチニブはトファシチニブ、バリシチニブ及びウパダシチニブ (IC50 値は 17 nM 以下) よりも著しく低い抑制効力 (IC50 値は 1646 nM) を示した (Table 2.1.2.7-4) (M4.2.1.1-8)。

Table 2.1.2.7-4: ヒト全血での T 細胞における IL-2 に誘導される STAT5 リン酸化に対するデュークラバシチニブ及び JAK 阻害剤の抑制効力

化合物	刺激	測定項目	IC50 値 (nM)	95%信頼区間 (nM)	ヒル 係数	n
デュークラバシチニブ	IL-2	pSTAT5	1646	1446-1872	1.549	13
トファシチニブ	IL-2	pSTAT5	17	15-19	1.305	10
バリシチニブ	IL-2	pSTAT5	11	8.7-13	1.074	6
ウパダシチニブ	IL-2	pSTAT5	7.8	6.5-9.5	1.160	6

pSTAT : リン酸化 STAT

同様に、T 細胞での IL-7 に誘導される STAT5 リン酸化 (JAK1 及び JAK3 に依存) に対しても、トファシチニブ、バリシチニブ及びウパダシチニブ (IC50 値は 44 nM 以下) と比較してデュークラバシチニブは著しく低い抑制効力 (IC50 値は 1960 nM) を示した (Table 2.1.2.7-5) (M4.2.1.1-3)。

Table 2.1.2.7-5: ヒト全血での T 細胞における IL-7 に誘導される STAT5 リン酸化に対するデュークラバシチニブ及び JAK 阻害剤の抑制効力

化合物	刺激	測定項目	IC50 値 (nM)	95%信頼区間 (nM)	ヒル係数	n
デュークラバシチニブ	IL-7	pSTAT5	1960	1792-2137	1.830	4
トファシチニブ	IL-7	pSTAT5	38	32-44	1.369	3
バリシチニブ	IL-7	pSTAT5	44	37-52	1.065	4
ウパダシチニブ	IL-7	pSTAT5	41	35-47	1.227	4

pSTAT : リン酸化 STAT

単球及び T 細胞での IL-6 に誘導される STAT1 リン酸化 (JAK1 及び JAK2 に依存) に対して、デュークラバシチニブは JAK 阻害剤のトファシチニブ、バリシチニブ及びウパダシチニブよりも低い抑制効力を示した (Table 2.1.2.7-6) (M4.2.1.1-8)。単球及び T 細胞での IL-6 に誘導される STAT3 リン酸化に対しても、デュークラバシチニブは JAK 阻害剤より低い抑制効力を示した (Table 2.1.2.7-6) (M4.2.1.1-8)。

Table 2.1.2.7-6: ヒト全血での T 細胞及び単球における IL-6 に誘導される STAT1 及び STAT3 リン酸化に対するデュークラバシチニブ及び JAK 阻害剤の抑制効力

化合物	刺激/ 測定項目	細胞	IC50 値 (nM)	95%信頼区間 (nM)	ヒル係数	n
デュークラバシチニブ	IL-6 / pSTAT1	CD14 ⁺ 単球	423	335-530	1.622	4
トファシチニブ	IL-6 / pSTAT1	CD14 ⁺ 単球	37	31-44	0.9883	4
バリシチニブ	IL-6 / pSTAT1	CD14 ⁺ 単球	7.8	5.6-10.8	0.9185	4
ウパダシチニブ	IL-6 / pSTAT1	CD14 ⁺ 単球	22	18-28	1.067	4
デュークラバシチニブ	IL-6 / pSTAT1	CD3 ⁺ T 細胞	300	231-387	1.243	4
トファシチニブ	IL-6 / pSTAT1	CD3 ⁺ T 細胞	42	35-50	1.118	4
バリシチニブ	IL-6 / pSTAT1	CD3 ⁺ T 細胞	11	8-14	0.9211	4
ウパダシチニブ	IL-6 / pSTAT1	CD3 ⁺ T 細胞	25	20-31	1.301	4
デュークラバシチニブ	IL-6 / pSTAT3	CD14 ⁺ 単球	993	936-1054	2.331	4

Table 2.1.2.7-6: ヒト全血での T 細胞及び単球における IL-6 に誘導される STAT1 及び STAT3 リン酸化に対するデュークラバシチニブ及び JAK 阻害剤の抑制効力

化合物	刺激/ 測定項目	細胞	IC50 値 (nM)	95%信頼区間 (nM)	ヒル 係数	n
トファシチニブ	IL-6/ pSTAT3	CD14 ⁺ 単球	245	214-283	1.473	4
バリシチニブ	IL-6/ pSTAT3	CD14 ⁺ 単球	95	81-111	1.336	4
ウパダシチニブ	IL-6/ pSTAT3	CD14 ⁺ 単球	117	100-137	1.457	4
デュークラバシチニブ	IL-6/ pSTAT3	CD3 ⁺ T 細胞	1179	1069-1302	2.353	4
トファシチニブ	IL-6/ pSTAT3	CD3 ⁺ T 細胞	419	358-490	1.665	4
バリシチニブ	IL-6/ pSTAT3	CD3 ⁺ T 細胞	175	150-204	1.571	4
ウパダシチニブ	IL-6/ pSTAT3	CD3 ⁺ T 細胞	213	186-246	2.080	4

pSTAT : リン酸化 STAT

デュークラバシチニブは、10000 nM の高濃度でも血小板での TPO に誘導される STAT3 及び STAT5 リン酸化 (JAK2 に依存) を抑制しなかった (Table 2.1.2.7-7)。一方、トファシチニブ、バリシチニブ及びウパダシチニブの TPO に誘導される STAT3 リン酸化に対する抑制効力 (IC50 値はそれぞれ 217、32 及び 41 nM) 及び STAT5 リン酸化に対する抑制効力 (IC50 値はそれぞれ 588、117 及び 157 nM) は、一貫してデュークラバシチニブより強力であった (Table 2.1.2.7-7) (M4.2.1.1-8)。

Table 2.1.2.7-7: ヒト全血での血小板における TPO に誘導される STAT3 及び STAT5 リン酸化に対するデュークラバシチニブ及び JAK 阻害剤の抑制効力

化合物	刺激	測定項目	IC50 値 (nM)	95%信頼区間 (nM)	ヒル 係数	n
デュークラバシチニブ	TPO	pSTAT3	> 10000	-	-	6
トファシチニブ	TPO	pSTAT3	217	182-258	0.9931	8
バリシチニブ	TPO	pSTAT3	32	28-36	1.019	8
ウパダシチニブ	TPO	pSTAT3	41	36-47	0.9860	6
デュークラバシチニブ	TPO	pSTAT5	> 10000	-	-	10
トファシチニブ	TPO	pSTAT5	588	525-657	1.146	12
バリシチニブ	TPO	pSTAT5	117	104-131	1.153	10

Table 2.1.2.7-7: ヒト全血での血小板における TPO に誘導される STAT3 及び STAT5 リン酸化に対するデュークラバシチニブ及び JAK 阻害剤の抑制効力

化合物	刺激	測定項目	IC50 値 (nM)	95%信頼区間 (nM)	ヒル係数	n
ウバダシチニブ	TPO	pSTAT5	157	143-172	1.068	8

pSTAT : リン酸化 STAT

2.2 In vivo 試験

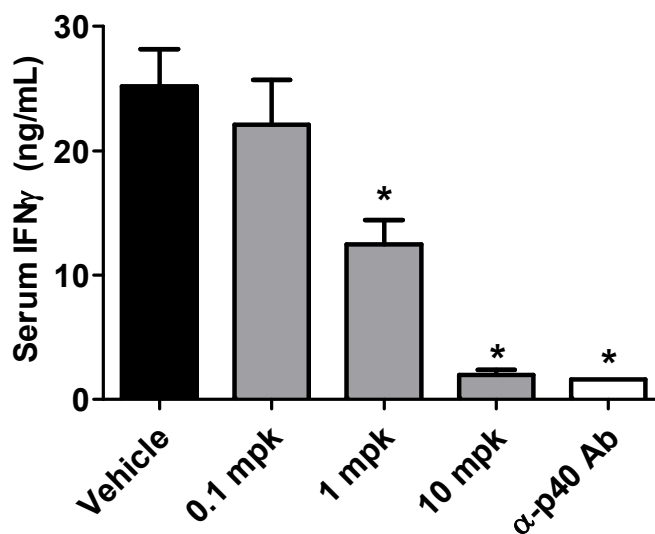
2.2.1 IL-12 に誘導され IL-18 に増幅された血清中 IFN γ の抑制

[試験番号 IMM0044 (M4.2.1.1-9) : 薬理試験概要表 2.6.3.2]

マウスに IL-12 及び IL-18 を腹腔内投与して誘導及び増幅される血清中 IFN γ 産生に対する抑制効力を評価した。デュークラバシチニブを 0.1、1 及び 10 mg/kg で経口投与又は抗 p40 抗体を 10 mg/kg で皮下投与し、1 時間後に遺伝子組換えマウス IL-12 を腹腔内投与した。さらにその 1 時間後に遺伝子組換えマウス IL-18 を腹腔内投与し、血清を IL-12 投与 4 時間後に採取して IFN γ の測定に供した。

デュークラバシチニブにより IFN γ 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 ($P < 0.05$) が認められた (Figure 2.2.1-1)。血清採取時の薬物濃度は 0.1、1 及び 10 mg/kg の用量でそれぞれ 2.6 ± 0.6 、 42 ± 10 及び 769 ± 269 nM であり、IFN γ 産生量の抑制と同様に用量依存性がみられた。これらの濃度は in vitro で測定したマウス全血での IFN α に誘導される STAT1 リン酸化抑制の IC50 値 (100 nM) のそれぞれ 0.03、0.4 及び 7.7 倍であった。

Figure 2.2.1-1: マウスにおいて IL-12 に誘導され IL-18 により増幅された血清中 IFN γ のデュークラバシチニブによる抑制



α -p40 Ab : 抗 p40 抗体、mpk : mg/kg

各群 4~8 匹、データは平均値 \pm 標準誤差を示す。*P<0.05、媒体対照との比較 (ANOVA 後の Dunnett 検定)。

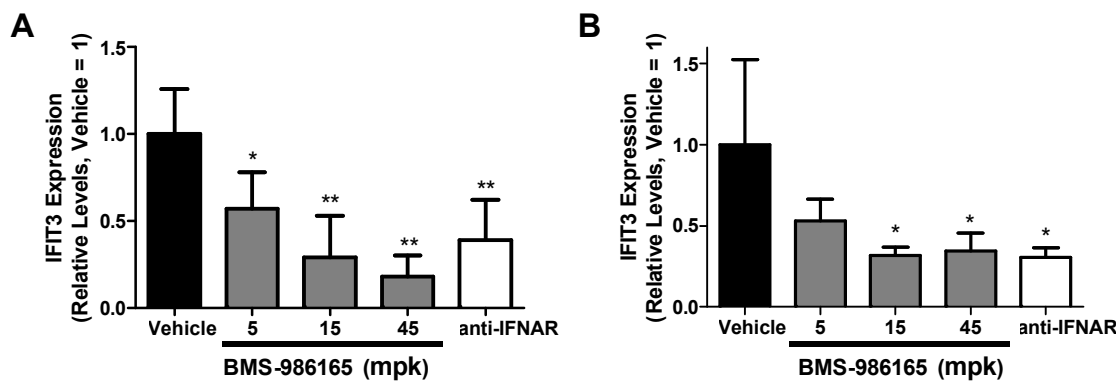
2.2.2 NZB/W 易ループス発症マウスにおける I 型 IFN に誘導されるシグナル伝達経路の抑制

[試験番号 IMM0044 (M4.2.1.1-9) : 薬理試験概要表 2.6.3.2]

I 型 IFN に誘導される遺伝子発現シグネチャーの亢進を含むヒト SLE と類似した疾患を発症する雌性 NZB/W 易ループス発症マウスを用いて薬力学的作用を評価した。マウスにデュークラバシチニブを 5、15 及び 45 mg/kg QD で 2 日間経口投与又は抗 IFNAR 抗体を 0.5 mg/kg で皮下投与して評価した。血液及び組織を 2 回目の投与 24 時間後に採取し、代表的な I 型 IFN に誘導される遺伝子 (IFIT1、IFIT3 及び MX1 など) の発現量の変化を定量的 PCR 法により測定した。

血中での IFIT3 の発現については、デュークラバシチニブにより 5 mg/kg 以上で統計学的に有意な抑制が認められ、15 及び 45 mg/kg では抗 IFNAR 抗体と比較してより強い効果を示す傾向があった (Figure 2.2.2-1)。血中での IFIT1 及び MX1 の発現も、15 及び 45 mg/kg で統計学的に有意に抑制された。マウス腎臓でも同様に 15 及び 45 mg/kg で抗 IFNAR 抗体と同程度の効力で IFIT3 の発現抑制が認められた (Figure 2.2.2-1)。デュークラバシチニブの 5、15 及び 45 mg/kg での QD 投与の最終投与 24 時間後の血中薬物濃度は 26 ± 13 、 87 ± 106 及び 1826 ± 3307 nM であり、マウス全血での IFN α に誘導される STAT1 リン酸化抑制の IC₅₀ 値 (100 nM) のそれぞれ 0.3、0.9 及び 18 倍であった。

Figure 2.2.2-1: NZB/W マウスの血液及び腎臓における I 型 IFN に依存する IFIT3 発現のデュークラバシチニブの経口投与による抑制



A 血中 IFIT3 発現、B 腎臓 IFIT3 発現

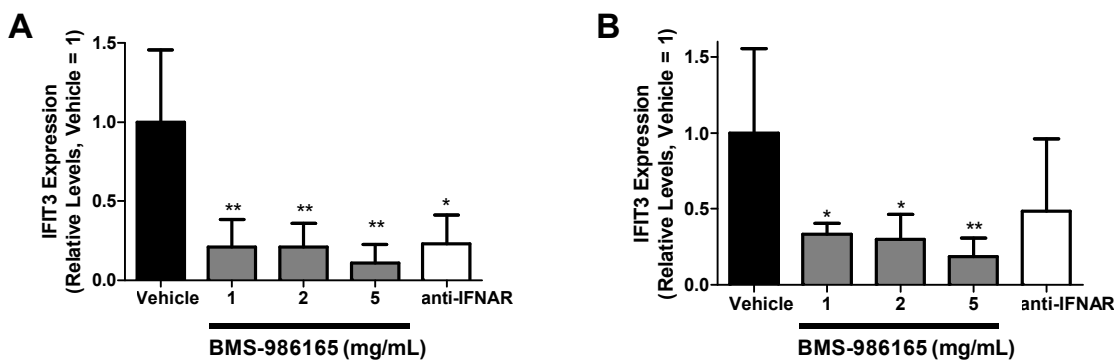
anti-IFNAR : 抗 IFNAR 抗体、BMS-986165 : デュークラバシチニブ、mpk : mg/kg。各群 5 匹、データは媒体対照群に対する比を示す (平均値 \pm 標準誤差)。*P<0.05、**P<0.01 媒体対照群との比較 (ANOVA 後の Dunnett 検定)。

薬力学的作用と血中薬物濃度間の相関をさらに検討する目的で、NZB/W マウスにおいて皮下浸透圧ミニポンプを用いたデュークラバシチニブの持続投与後に I 型 IFN に誘導される遺伝子発現に対す

る作用を評価した。デュークラバシチニブを 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 5 日間持続注入し、抗 IFNAR 抗体は 0.5 mg/kg で週 2 回皮下投与した。

持続投与終了後 24 時間の血液及び腎臓で IFIT3 発現が抑制され、週 2 回皮下投与した抗 IFNAR 抗体と同程度かそれ以上の効果が示された (Figure 2.2.2-2)。1、2 及び 5 mg/mL で血中薬物濃度は 74 ± 22 、 160 ± 62 及び 331 ± 110 nM であり、マウス全血での IFN α に誘導される STAT1 リン酸化抑制の IC50 値 (100 nM) のそれぞれ 0.7、1.6 及び 3.3 倍であった。

Figure 2.2.2-2: NZB/W マウスの血液及び腎臓における I 型 IFN に依存する IFIT3 発現のデュークラバシチニブの持続皮下投与による抑制



A 血中 IFIT3 発現、**B** 腎臓 IFIT3 発現

anti-IFNAR : 抗 IFNAR 抗体、BMS-986165 : デュークラバシチニブ。各群 6 匹、データは媒体対照群に対する比を示す (平均値 \pm 標準誤差)。*P<0.05、**P<0.01 媒体対照群との比較 (ANOVA 後の Dunnett 検定)。

経口投与及び皮下持続投与の結果から、I 型 IFN に誘導される遺伝子発現に対する抑制効果は、抗 IFNAR 抗体と同程度であり、概してマウス全血での IFN α に誘導される STAT1 リン酸化抑制の IC50 値 (100 nM) 以上の血中薬物濃度を持続させる用量であれば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。

2.2.3 IL-23 により乾癬様症状を誘発したマウスでの薬理学的作用

[試験番号 IMM0044 (M4.2.1.1-9) : 薬理試験概要表 2.6.3.2]

マウスの耳介に IL-23 を反復投与して T_H17 細胞及び IL-22 を介した乾癬と同様の発症機序で顕著な表皮過形成 (表皮肥厚) 及び炎症性細胞の浸潤を誘発する乾癬マウスモデルを用いて薬力学的作用を評価した。

遺伝子組換えヒト IL-23 をマウス耳介皮内に Day 0 から Day 9 まで QOD (毎回 5 μ g) で注入し、デュークラバシチニブを 7.5、15 又は 30 mg/kg BID、抗 IL-23 アドネクチンを 3 mg/kg BIW で Day 0 からそれぞれ 9 日間経口又は皮下投与した。

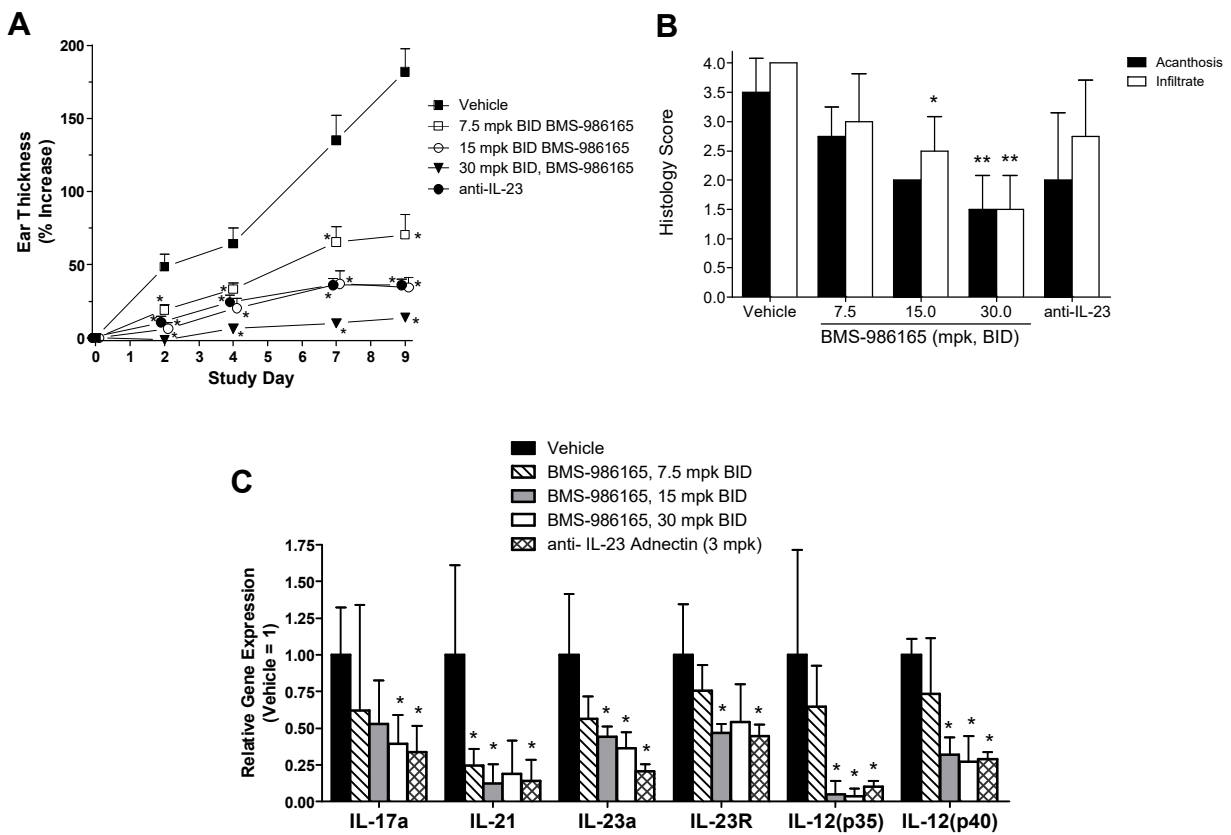
デュークラバシチニブは、マウスにおける IL-23 誘発性の表皮肥厚を用量依存的に抑制した。15 mg/kg BID での効果は陽性対照の抗 IL-23 アドネクチンと同程度であり、30 mg/kg BID では、陽性対照の抗 IL-23 アドネクチンより強い予防効果が認められた (Figure 2.2.3-1)。

組織学的評価により、表皮過形成及び炎症性細胞の浸潤も用量依存的に抑制されることが示され、高用量の 30 mg/kg BID では陽性対照の抗 IL-23 アドネクチンよりも強い効果が認められた (Figure 2.2.3-1)。

皮膚生検の定量的PCR分析により、デュークラバシチニブは炎症性サイトカイン (IL-17A、IL-21 並びに IL-12 及び IL-23 のサブユニット) 及び IL-23 受容体の遺伝子発現を抑制することが示された (Figure 2.2.3-1)。

試験動物での PK 解析により、7.5、15 及び 30 mg/kg BID の用量でそれぞれ 19、21 及び 24 時間にわたりマウス全血での IFN α に誘導される STAT1 リン酸化抑制の IC50 値 (100 nM) 以上の薬物濃度が得られた。これらの結果から、本乾癬モデルにおいて、マウス全血での IFN α に誘導される STAT1 リン酸化抑制の IC50 値以上の血中薬物濃度が持続する用量で明確な薬力学的作用が認められることが示された。

Figure 2.2.3-1: IL-23 に誘発される乾癬マウスモデルでのデュークラバシチニブの薬力学的作用



BMS-986165 : デュークラバシチニブ、mpk : mg/kg、IL-17a : IL-17A、IL-23a : IL-23 α サブユニット、IL-23R : IL-23 受容体、IL-12 (p35) : IL-12 の p35 サブユニット、IL-12 (p40) : IL-12 の p40 サブユニット、anti-IL-23 : 抗 IL-23 アドネクチン

- A 耳介の厚さ。各群 8 匹、データは平均値 \pm 標準誤差を示す。*P<0.01、媒体対照群との比較 (ANOVA 後の Dunnett 検定)。
B 表皮過形成 (表皮肥厚) と炎症性細胞の浸潤に関する病理学的スコア。各群 4 匹、データは平均値 \pm 標準偏差を示す。*P<0.05、媒体対照群との比較 (Kruskal-Wallis 検定)。
C 耳介皮膚における遺伝子発現。各群 4 匹、データは媒体対照群に対する比を平均値 \pm 標準偏差で示す。*P<0.05、媒体対照群との比較 (ANOVA 後の Dunnett 検定)。

3 副次的薬理試験

3.1 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

[試験番号 DT15044 (M4.2.1.2-1)、DT17054 (M4.2.1.2-2) 及び DT17055 (M4.2.1.2-3) : 薬理試験概要表 2.6.3.3]

各種の 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おけるリガンドとの相互作用、酵素活性又は機能にデュークラバシチニブ、主要代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 が影響する可能性を *in vitro* で評価した。

デュークラバシチニブは、オピエート κ 受容体に対するリガンド結合及び PDE4 の酵素活性を 10 μ M 未満の IC50 値で阻害し (Table 3.1-1) (M4.2.1.2-1)、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 の酵素活性をそれぞれデュークラバシチニブと同程度かそれ以下の効力で阻害した (Table 3.1-1) (M4.2.1.2-3) (M4.2.1.2-2)。

Table 3.1-1: デュークラバシチニブ並びに主要代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 のオピエート κ 受容体及び PDE4 に対する作用

受容体又は酵素	デュークラバシチニブ IC50 値 (nM)	BMT-153261 IC50 値 (nM)	BMT-158170 IC50 値 (nM)
オピエート κ 受容体	9580	9290	9080
PDE4	2154	1050	17441

3.2 ラット及びカニクイザルにおける JAK1 及び JAK3 並びに JAK2 に依存するシグナル伝達経路に対する作用

[試験番号 IMM00285 (M4.2.1.2-4) 及び IMM00284 (M4.2.1.2-5) : 薬理試験概要表 2.6.3.3]

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) 【M2.6.6.3】の機序に JAK1~3 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主要代謝物 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の作用と比較して評価した。

ラット全血において、デュークラバシチニブ並びに主要代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 について、JAK1 及び JAK3 並びに JAK2 に依存するシグナル伝達経路に対する作用を評価した (M4.2.1.2-4)。デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 による IL-2 に誘導される STAT5 リン酸化 (JAK1 及び JAK3 に依存) の抑制効力は、それぞれ 1003 nM、1783 nM 及び 10000 nM 超であり、3 化合物はいずれも 10000 nM の高濃度で TPO に誘導される STAT3 及び STAT5 リン酸化 (JAK2 に依存) に対して非活性であった (Table 3.2-1)。これらのラット全血における IL-2 及び TPO に誘導される STAT リン酸化アッセイでのデュークラバシチニブ並びに BMT-153261 及び BMT-158170 の抑制効力は、ヒト全血アッセイと同程度であった (Table 2.1.2.6-1)。

ラット全血において、デュークラバシチニブ並びに JAK 阻害剤であるバリシチニブ及びウパダシチニブについて、JAK1 及び JAK3 並びに JAK2 に依存するシグナル伝達経路に対する作用を評価した (M4.2.1.2-5)。IL-2 に誘導される STAT5 リン酸化 (JAK1 及び JAK3 に依存) に対して、バリシチニブ及びウパダシチニブ (IC₅₀ 値はそれぞれ 21 及び 20 nM) と比較してデュークラバシチニブは著しく弱い効力 (IC₅₀ 値は 1003 nM) を示し (Table 3.2-1)、ヒト全血アッセイと同程度の活性であった (Table 2.1.2.7-4)。TPO に誘導される STAT3 及び STAT5 のリン酸化 (JAK2 に依存) の抑制において、デュークラバシチニブは 10000 nM で非活性であったが、バリシチニブ及びウパダシチニブは STAT3 リン酸化をそれぞれ 181 及び 303 nM 並びに STAT5 リン酸化をそれぞれ 515 及び 904 nM の IC₅₀ 値で抑制した (Table 3.2-1)。ラット全血での TPO に誘導される STAT3 及び STAT5 リン酸化アッセイにおいて、バリシチニブ及びウパダシチニブはヒト全血アッセイよりも弱い抑制効力を示した (Table 2.1.2.7-7)。

Table 3.2-1: ラット全血での JAK1 及び JAK3 並びに JAK2 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、主要代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 並びに JAK 阻害剤の作用

化合物	刺激/測定項目	IC ₅₀ 値 (nM)	n
デュークラバシチニブ	IL-2/ pSTAT5	1003	2
デュークラバシチニブ	TPO/ pSTAT3	> 10000	2
デュークラバシチニブ	TPO/ pSTAT5	> 10000	2
BMT-153261	IL-2/ pSTAT5	1783	2
BMT-153261	TPO/ pSTAT3	> 10000	2
BMT-153261	TPO/ pSTAT5	> 10000	2
BMT-158170	IL-2/ pSTAT5	> 10000	2
BMT-158170	TPO/ pSTAT3	> 10000	2
BMT-158170	TPO/ pSTAT5	> 10000	2

Table 3.2-1: ラット全血での JAK1 及び JAK3 並びに JAK2 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、主要代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 並びに JAK 阻害剤の作用

化合物	刺激/測定項目	IC50 値 (nM)	n
バリシチニブ	IL-2/ pSTAT5	21	2
バリシチニブ	TPO/ pSTAT3	181	2
バリシチニブ	TPO/ pSTAT5	515	2
ウパダシチニブ	IL-2/ pSTAT5	20	2
ウパダシチニブ	TPO/ pSTAT3	303	2
ウパダシチニブ	TPO/ pSTAT5	904	2

pSTAT : リン酸化 STAT

カニクイザルの全血において、デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の JAK1 及び JAK3 並びに JAK2 に依存するシグナル伝達経路に対する作用を評価した (M4.2.1.2-4)。デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 による IL-2 に誘導される STAT5 リン酸化 (JAK1 及び JAK3 に依存) 抑制の IC50 値は、それぞれ 1874、3831 及び 10000 nM 超であった。デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 は全て、TPO に誘導される STAT3 及び STAT5 リン酸化 (JAK2 に依存) に対して 10000 nM の高濃度で非活性であった (Table 3.2-2)。IL-2 及び TPO に誘導される STAT リン酸化アッセイにおけるデュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の抑制効力は、ヒト全血アッセイと同程度であった (Table 2.1.2.6-1)。

デュークラバシチニブ並びにバリシチニブ及びウパダシチニブの JAK1 及び JAK3 並びに JAK2 に依存するシグナル伝達経路に対する作用を評価した (M4.2.1.2-5)。IL-2 に誘導される STAT5 リン酸化 (JAK1 及び JAK3 に依存) において、デュークラバシチニブはバリシチニブ及びウパダシチニブ (IC50 値はそれぞれ 26 及び 18 nM) よりも弱い抑制効力を示した (IC50 値は 1874 nM) (Table 3.2-2)。TPO に誘導される STAT3 及び STAT5 リン酸化 (JAK2 に依存) に対して、デュークラバシチニブは 10000 nM で非活性であったが、バリシチニブ及びウパダシチニブは STAT3 リン酸化をそれぞれ 50 及び 95 nM、STAT5 リン酸化をそれぞれ 139 及び 237 nM の IC50 値で抑制した。IL-2 及び TPO に誘導されるシグナル伝達経路に対するデュークラバシチニブ、バリシチニブ及びウパダシチニブの抑制効力は、ヒト全血アッセイとほぼ同程度であった (Table 2.1.2.7-4 及び Table 2.1.2.7-7)。

Table 3.2-2: カニクイザル全血での JAK1 及び JAK3 並びに JAK2 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並びに主要代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 並びに JAK 阻害剤の作用

化合物	刺激/測定項目	IC50 値 (nM)	n
デュークラバシチニブ	IL-2/ pSTAT5	1874	2
デュークラバシチニブ	TPO/ pSTAT3	> 10000	2
デュークラバシチニブ	TPO/ pSTAT5	> 10000	2
BMT-153261	IL-2/ pSTAT5	3831	2
BMT-153261	TPO/ pSTAT3	> 10000	2
BMT-153261	TPO/ pSTAT5	> 10000	2
BMT-158170	IL-2/ pSTAT5	> 10000	2
BMT-158170	TPO/ pSTAT3	> 10000	2
BMT-158170	TPO/ pSTAT5	> 10000	2
バリシチニブ	IL-2/ pSTAT5	26	2
バリシチニブ	TPO/ pSTAT3	50	2
バリシチニブ	TPO/ pSTAT5	139	2
ウパダシチニブ	IL-2/ pSTAT5	18	2
ウパダシチニブ	TPO/ pSTAT3	95	2
ウパダシチニブ	TPO/ pSTAT5	237	2

pSTAT : リン酸化 STAT

これらの結果から、ラット及びサル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。

4 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への影響に関する評価はデュークラバシチニブの反復投与毒性試験（GLP 適合）の一部として実施した。さらに、心血管系への影響に関しては、in vitro 試験及び in vivo 単回投与安全性薬理試験を実施した。

心血管系への影響に関しては、hERG チャネル電流及び他の心臓イオンチャンネルに及ぼす作用、麻酔ウサギ並びにテレメトリー装置を装着した覚醒ラット、イヌ及びサルを用いて心血管系パラメータに及ぼす作用を評価した。また、ウサギ、イヌ及びサルにおいて血圧低下及び心拍数増加が認められたため、心機能への作用を評価する機序解析の一環として、ヒト iPSC 由来心筋細胞、ラット胚

の心筋細胞、ウサギ摘出灌流心臓並びにラット及びウサギ大動脈平滑筋を用いて評価した。さらに、一部の反復投与毒性試験において、心血管系に加えて中枢神経系及び呼吸系も評価した。

中等症から重症の乾癬患者において、デュークラバシチニブを RHD (6 mg/day) で投与したときの定常状態での曝露量 (C_{max}) は約 0.0451 µg/mL であり (M5.3.3.5-2)、ヒト血清蛋白結合率は 86.6% であったため (M2.6.4.4.3.1)、遊離型に換算すると C_{max} は約 0.006 µg/mL であった。

In vitro 血清蛋白結合率は、非臨床毒性試験で用いた大部分の動物種 (マウス、ラット及びサル) とヒトで同程度であることから【M2.6.4、Table 4.3.1-1】、in vivo 試験での動物種間の曝露量の比較においてデュークラバシチニブの遊離型としての補正は行わなかった。しかし、ウサギの in vitro 血清蛋白結合率 (97.1%) はヒト (86.6%) より高かったため (M2.6.4.4.3.1)、ウサギの C_{max} は総デュークラバシチニブ (結合型+非結合型) 及び遊離型 (非結合型) の両方の値を用いて算出した。

毒性試験に用いた全ての動物種において、デュークラバシチニブの曝露量は顕著な性差が認められなかったことから、C_{max} は雌雄を合算した群平均値として示した。

代謝物 BMT-153261 の RHD での C_{max} は 0.0054 µg/mL であり (M2.6.4.7.2.4)、ヒト血清蛋白結合率は 80.9% であったため (M2.6.4.4.3.1)、遊離型に換算すると C_{max} は約 0.001 µg/mL であった。代謝物 BMT-158170 のヒトにおける RHD での C_{max} は 0.0113 µg/mL であり (M2.6.4.7.2.4)、ヒト血清蛋白結合率 83.8% であったため (M2.6.4.4.3.1)、遊離型に換算すると C_{max} は約 0.0018 µg/mL であった。

4.1 心血管系

4.1.1 In vitro 試験

4.1.1.1 心臓カリウムチャネル (hERG)、ナトリウムチャネル (SCN5A) 及びカルシウムチャネル (Cav1.2) 電流に及ぼす影響

[試験番号 DT14174 (M4.2.1.3-1) : 薬理試験概要表 2.6.3.4]

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 細胞を用いた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心臓カリウムチャネル、ナトリウムチャネル及びカルシウムチャネル電流に及ぼす影響を評価した。検討した濃度 [1~10 µM (0.4255~4.255 µg/mL)] ではいずれのチャネルでも電流阻害率が 50% に達しなかったため、IC₅₀ 値を算出しなかった。1、3 及び 10 µM (RHD での遊離型の C_{max} の 709 倍) で hERG 電流をそれぞれ 16.1、35.1 及び 43.9% 阻害し、10 µM でナトリウム電流を 1 及び 4 Hz の周波数でそれぞれ -0.9 及び 4.2% 阻害し、カルシウム電流を 15.5% 阻害した。

これらの濃度は RHD での遊離型の C_{max} よりも著しく高く、ヒトにおいて心臓イオンチャネルに悪影響を及ぼす可能性は低いことが示された。

4.1.1.2 ヒト iPSC 由来及びラット胚の心筋細胞における自発拍動率、伝導速度、細胞外電位持続時間に及ぼす影響

[試験番号 DT18065 (M4.2.1.3-2) : 薬理試験概要表 2.6.3.4]

ヒト iPSC 由来及びラット胚の心筋細胞を用いて、デュークラバシチニブの自発拍動率及び細胞外電位持続時間に対する作用を多電極アレイ法により評価した。

ヒト iPSC 由来心筋細胞では 0.1~30 μM の化合物濃度で評価した。10 μM 以上で自発拍動率の増加 (約 12~32%) 及び細胞外電位持続時間の延長 (約 12~30%) が認められた。ラット胚の心筋細胞では、3~30 μM の化合物濃度で評価した。細胞外電位持続時間に変化はみられず、30 μM (RHD での遊離型 C_{max} の 2128 倍) でのみ自発拍動率の増加 (約 18%) が認められた。

4.1.1.3 ウサギのランゲンドルフ摘出灌流心臓における心機能に及ぼす影響

[試験番号 DT18065 (M4.2.1.3-2) : 薬理試験概要表 2.6.3.4]

ウサギのランゲンドルフ摘出灌流心臓を用いて、1、3、10 及び 30 μM の化合物濃度での心拍数、冠血流及び心電図への影響を評価した。30 μM で冠血流の増加傾向 (約 16%) が認められた。なお、心電図 (PR 間隔、QRS 間隔及び QT 間隔) 及び心拍数に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。

4.1.1.4 ラット及びウサギの大動脈平滑筋に及ぼす影響

[試験番号 DT18065 (M4.2.1.3-2) : 薬理試験概要表 2.6.3.4]

ラット及びウサギの大動脈平滑筋を用いて、デュークラバシチニブの血管弛緩作用を 0.1~30 μM の濃度で評価した。

フェニレフリンにより収縮させたラット及びウサギの大動脈は、10 μM (RHD での遊離型 C_{max} の 709 倍以上) 以上で弛緩 (約 50%) した。

4.1.2 In vivo 試験

4.1.2.1 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

[試験番号 DT13173 (M4.2.1.3-3) : 薬理試験概要表 2.6.3.4]

テレメトリー装置を装着した 1 群 2 又は 3 匹の雄ラットに、デュークラバシチニブを 0 (媒体)、10 及び 30 mg/kg (C_{max} は RHD の 140 倍) の用量で経口投与し、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈血圧、心拍数及び自発運動量の変化を評価した。また、投与 6 及び 24 時間後に採血し、血中薬物濃度を測定した。

10 及び 30 mg/kg における C_{max} はそれぞれ 1.73 及び 6.3 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、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でも認められなかった。

4.1.2.2 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

[試験番号 DT13168 (M4.2.1.3-4) : 薬理試験概要表 2.6.3.4]

3匹の麻酔ウサギにデュークラバシチニブを2及び10 mg/kgの用量で30分間以上かけて漸増静脈内投与した。心内HBE及び体表心電図を漸増投与前、投与中及び投与後に継続的に測定し、各投与終了時並びに10 mg/kgの投与10、20及び30分後に採血し、血中薬物濃度を測定した。対照群として、別の3匹の麻酔ウサギに媒体を3回持続静脈内投与し、同様の項目（血中薬物濃度は除く）を測定した。

血中薬物濃度は用量に依存して増加し、2及び10 mg/kg投与時の平均血中薬物濃度はそれぞれ20及び105 µg/mLであった。

デュークラバシチニブは2 mg/kgでFridericia法により補正したQT間隔を約8ミリ秒延長した。しかし、Van De Water法により個別補正した場合には、2 mg/kg投与による影響は認められなかった（平均0.9ミリ秒の変化）。媒体対照群では、いずれの補正法でもQT間隔に影響はみられなかった。2 mg/kgでPR及びAH間隔の軽度短縮が認められたが、体表心電図で測定されたQRS間隔及びHBEにおけるHV間隔〔ヒス束（H）電位が最初に検出されてから心室性（V）活動が発現するまでの時間〕への影響はいずれの用量においても認められなかった。

2 mg/kgで軽度の平均血圧低下（約15.3%）及び心拍数増加（約18.9%）が認められた。

10 mg/kgで平均血圧が約53%低下し、心拍数が約80%増加したが、10 mg/kgでは血行動態の顕著な変化のため心電図の正確な評価はできなかった。1例が投与10分後の測定時点以降に死亡し、その死因は重度の高血圧及び頻脈と考えられた。RHDと比較して非常に高い曝露量比（RHDでの総Cmax及び遊離型のCmaxの2328及び504倍）での死亡であるため、ヒトで同様の変化が発生するリスクは低いと考えられる。

4.1.2.3 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

[試験番号 DT14075 (M4.2.1.3-5) : 薬理試験概要表 2.6.3.4]

テレメトリー装置を装着した雌雄各2匹のイヌにデュークラバシチニブを0（媒体対照）、2、3及び10 mg/kg（1 mL/kg）の用量で単回経口投与した。10 mg/kgでは投与を2回行った（Day 2及び11）。また、デュークラバシチニブを投与する前日に媒体を投与し、対照値とした。心拍数、全身動脈血圧（収縮期、拡張期及び平均）、左室圧（収縮期及び拡張末期）、左室圧から算出したパラメータ（+dP/dt及び-dP/dt）、心電図パラメータ（P波持続時間並びにPR、RR、QRS及びQT間隔）、身体活動量及び深部体温についてテレメトリー装置で媒体又はデュークラバシチニブの投与前1時間及び投与後約21時間にわたり測定した。さらに、一般状態の観察及び心拍数（80 bpm）で補正したQT間隔の評価も実施し、投与約3時間後の心電図波形において、心拍数、調律及び形態の特記すべき変化について解析した。

血中薬物濃度測定用採血を投与4時間後に行い、10 mg/kgのみ投与24時間後にも実施した。I型IFNに誘導される遺伝子の発現解析に供する血液は、10 mg/kgの初回投与4及び24時間後に採取した。

投与4時間後の血中薬物濃度は雌雄でおおむね同程度であり、概して用量に比例して増加した。

本試験におけるデュークラバシチニブの血中薬物濃度を Table 4.1.2.3-1 に要約する。

Table 4.1.2.3-1: イヌにおける2、3及び10 mg/kgでの単回経口投与後平均血中デュークラバシチニブ濃度

用量 (mg/kg)	投与日 (Day)	投与後 (時間)	血中デュークラバシチニブ濃度 (ng/mL)		
			雄	雌	群平均
2	9	4	418.6	600.6	509.6
3	10	4	760.1	922.6	841.4
10	2	4	2108	2480	2294
		24	89.1	318.7	203.9
10	11	4	3096	3927	3512
		24	191.3	513.9	352.6

10 mg/kg で単回経口投与したとき、TYK2 阻害による薬理反応と一致して、雄で投与4及び24時間後、雌で投与4又は24時間後若しくはその両方において血中のI型IFNに誘導される遺伝子発現が最大100分の1まで抑制された。

デュークラバシチニブ又は媒体に関連した一般状態の変化は、2、3及び10 mg/kg (1回目)投与後には認められなかった。10 mg/kgの2回目の投与後に、デュークラバシチニブに関連した一般状態の変化として、雄2例で投与4時間後に少量の泡沫状嘔吐物が認められた。3 mg/kg以下の用量ではデュークラバシチニブに関連した血行動態、心電図での波形の間隔、身体活動量及び深部体温の変化は認められなかった。10 mg/kgではDay 2に全例(4/4)で中等度から顕著な収縮期血圧の低下(平均約30 mmHg)、拡張期血圧の低下(平均約10 mmHg)、左室収縮期血圧の低下(約15 mmHg)及び-dP/dt減少(約20%)が概して投与1~4時間後に認められた。また、同時間帯に全例(4/4)で顕著な心拍数の増加(平均約40~60 bpm)及び+dP/dt増加(平均約20%)が認められた。Day 11に10 mg/kgを再度投与したときにも同様の変化が認められ、全例(4/4)で中等度から顕著な収縮期血圧の低下(平均約35 mmHg)、拡張期血圧の低下(平均約10~20 mmHg)、左室収縮期血圧の低下(平均約10~20 mmHg)及び-dP/dt減少(約40%)が概して投与1~7時間後に認められた。全例(4/4)で顕著な心拍数の増加(平均約80 bpm)及び+dP/dt増加(平均約30%)が概して投与1~13時間後に認められた。

以上より、10 mg/kg (Cmax は RHD の 51 倍) では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、3 mg/kg (Cmax は RHD の 19 倍) 以下の用量ではいずれの変化も認められなかったことから、本試験における NOEL は 3 mg/kg と考えられた。

4.1.2.4 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 (非 GLP)

[試験番号 DT14097 (M4.2.1.3-6) : 薬理試験概要表 2.6.3.4]

テレメトリー装置を装着した雌雄各 2 匹のカニクイザルにデュークラバシチニブを 0 (媒体対照)、1、3 及び 10 mg/kg の用量で単回経口投与した。また、デュークラバシチニブ投与前日に媒体を投与し、対照値とした。

心拍数、全身動脈血圧 (収縮期、拡張期及び平均)、左室圧 (収縮期及び拡張末期)、左室圧から算出したパラメータ (+dP/dt 及び -dP/dt)、心電図パラメータ (P 波持続時間並びに PR、RR、QRS 及び QT 間隔)、身体活動量及び深部体温についてテレメトリー装置で媒体又はデュークラバシチニブの投与前 1 時間及び投与後約 21 時間にわたり測定した。さらに、一般状態及び心拍数 (120 bpm) で補正した QT 間隔についても評価し、投与約 3 時間後の心電図波形において、心拍数、調律及び形態の特記すべき変化について解析した。血中薬物濃度測定用採血を投与 4 及び 24 時間後に行った。

投与 4 及び 24 時間後の血中薬物濃度は雌雄でおおむね同程度であり、概して用量に比例して増加した。

本試験におけるデュークラバシチニブの平均血中薬物濃度を Table 4.1.2.4-1 に要約する。

Table 4.1.2.4-1: カニクイザルにおける 1、3 及び 10 mg/kg での単回経口投与後平均血中デュークラバシチニブ濃度

用量 (mg/kg)	投与後 (時間)	血中デュークラバシチニブ濃度 (ng/mL)		
		雄	雌	群平均
1	4	538.0	403.5	470.8
	24	53.50	29.00	41.25
3	4	1523	1282	1402
	24	155.0	118.0	136.5
10	4	4574	6027	5299
	24	1038	673.5	855.8

デュークラバシチニブ及び媒体に関連した投与後の一般状態の変化として、数回の散発的な無形便のみが認められ、これは媒体に含まれる高濃度の PEG300 に起因すると考えられた。

1 mg/kg (Cmax は RHD の 10 倍) では、デュークラバシチニブに関連した血圧及び左室パラメータへの影響は認められず、投与 1~3 時間後に雄 1 例で中等度 (約 30 bpm) 及び雌 2 例で軽微な心拍数増加が認められた。

3 mg/kg (Cmax は RHD の 31 倍) では、1 例で投与 1~8 時間後に軽度の収縮期及び拡張期血圧の低下 (平均約 10~15 mmHg) が、3 例で投与 1~3 時間後に中等度の心拍数増加 (平均約 20 bpm) が、全例 (4/4) で投与 1~2 時間後に中等度の+dP/dt 増加 (約 25%) が認められた。

10 mg/kg (Cmax は RHD の 118 倍) では、全例 (4/4) で中等度の収縮期、拡張期及び左室収縮期血圧の低下 (収縮期血圧について、平均約 20 mmHg) が概して投与 1~9 時間後に認められた。2 例で中等度の+dP/dt 増加 (約 20%) 及び-dP/dt 減少 (約 20%) が認められた。全例 (4/4) で顕著な心拍数増加 (平均約 35 bpm) が投与 1~3 時間後に認められた。全例 (4/4) で投与 1~4 時間後に深部体温が 0.5°C 低下した。

以上より、最低用量である 1 mg/kg (Cmax は RHD の 10 倍) で中等度の心拍数増加が認められたため、本試験の NOEL は決定できなかった。

4.1.2.5 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)

[試験番号 DT14128 (M4.2.1.3-7) : 薬理試験概要表 2.6.3.4]

テレメトリー装置を装着した雌雄各 4 匹のサルにデュークラバシチニブを 0.3、0.65 及び 1.0 mg/kg の用量で投与した。デュークラバシチニブ投与前日に媒体を投与し、対照値とした。

心拍数、全身動脈血圧 (収縮期、拡張期及び平均)、左室圧 (収縮期及び拡張末期)、左室圧から算出したパラメータ (+dP/dt 及び-dP/dt)、心電図パラメータ (P 波持続時間並びに PR、RR、QRS 及び QT 間隔)、身体活動量及び深部体温について装置で媒体又はデュークラバシチニブの投与前 1 時間及び投与後約 21 時間にわたり測定した。さらに、一般状態の観察及び心拍数 (120 bpm) で補正した QT 間隔についても評価し、投与約 3 時間後の心電図波形において、心拍数、調律及び形態の特記すべき変化について解析した。血中薬物濃度測定用採血を投与 4 及び 24 時間後に行った。

投与 4 及び 24 時間後の血中薬物濃度は、雌雄でおおむね同程度であり、概して用量に比例して増加した。

デュークラバシチニブの平均血中薬物濃度を [Table 4.1.2.5-1](#) に要約する。

Table 4.1.2.5-1: カニクイザルにおける 0.3、0.65 及び 1.0 mg/kg での単回経口投与後の平均血中デュークラバシチニブ濃度

用量 (mg/kg)	投与後 (時間)	血中デュークラバシチニブ濃度 (ng/mL)		
		雄	雌	群平均
0.3	4	52.5	35.8	44.2
	24	8.9	7.1	8.0
0.65	4	147.4	109.7	128.5
	24	11.9	10.4	11.1
1.0	4	272.8	237.6	255.2
	24	28.9	34.0	31.4

デュークラバシチニブ及び媒体に関連した投与後の一般状態の変化は全例にみられた便性状の変化（無形便、粘液便又は液状便）のみであり、これらは媒体中に含まれる高濃度の PEG300 に起因すると考えられた。

1.0 mg/kg (Cmax は RHD の 6 倍) では、軽微から軽度の平均心拍数増加（平均約 11 bpm）が投与 1～6 時間後に認められた。平均心拍数の変化が最大であった雌 1 例では約 30 bpm の増加であった。また、0.65 mg/kg (Cmax は RHD の 3 倍) 以下の用量では血行動態への影響はみられず、補正した QT 間隔にも特記すべき変化は認められなかった。

そのほかの検査項目でデュークラバシチニブに関連した変化はいずれの用量でも認められなかった。

以上より、1.0 mg/kg (Cmax は RHD の 6 倍) では軽微から軽度の平均心拍数増加が認められ、0.65 mg/kg (Cmax は RHD の 3 倍) 以下の用量ではいずれの変化も認められなかったことから、本試験の NOEL は 0.65 mg/kg と考えられた。

4.1.2.6 サル及びラットを用いた反復投与毒性試験における心血管系評価

独立した安全性薬理試験に加え、カニクイザルを用いた 1 ヶ月間【M2.6.6.3.3.3】、3 ヶ月間【M2.6.6.3.3.4】及び 9 ヶ月間【M2.6.6.3.3.5】の反復経口投与毒性試験において心血管系の評価（心拍数及び心電図）を実施した。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は、1 ヶ月間（最高用量 5 mg/kg/day、Cmax は RHD の最大 45 倍）、3 ヶ月間（最高用量 5 mg/kg/day、Cmax は RHD の最大 30 倍）及び 9 ヶ月間 [最高用量 10/5 mg/kg/day、Day 1～49 まで 10 mg/kg/day で 1 週間休薬期間の後に Day 57 から 5 mg/kg/day (Cmax は RHD の最大 49 倍) に減量] の反復経口投与毒性試験においていずれの用量でも認められなかった。また、心血管系にデュークラバシチニブに関連した肉眼的又は病理組織学的変化は認められなかった。カニクイザル 9 ヶ月間反復経口投与毒性試験の一部として、投与 39 週に高用量 (5 mg/kg) での BMT-153261 及び BMT-158170 の血中薬物濃度を測定したところ、Cmax はそれぞれ 0.042 及び 0.0093 µg/mL であった (M2.6.7、Table 2.6.7.7)。

BMT-153261 及び BMT-158170 の RHD における曝露量との比はそれぞれ 8 倍及び 1 倍であり、代謝物の影響は適切に評価された。また、ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験でも投与 26 週に高用量 (50 mg/kg/day) での BMT-153261 及び BMT-158170 の血中薬物濃度を測定したところ、C_{max} はそれぞれ 0.29 及び 0.98 µg/mL であった (M2.6.7, Table 2.6.7.7)。BMT-153261 及び BMT-158170 の RHD における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比が得られた。なお、ラット 1 ヶ月間【M2.6.6.3.2.5】、3 ヶ月間【M2.6.6.3.2.6】及び 6 ヶ月間【M2.6.6.3.2.7】の反復経口投与毒性試験では、心血管系に肉眼的又は病理組織学的変化は認められなかった。

4.2 中枢神経系

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 [¹⁴C] 標識したデュークラバシチニブを投与した試験【M2.6.4.4.5】において、放射能は脳及び脊髄内からいずれの時点においても検出されなかった。このことは、SD ラットに [¹⁴C] 標識のないデュークラバシチニブを 10 mg/kg の用量で経口投与したとき、投与 1~3 時間後の脳と血漿での濃度比が非常に低値 (約 0.03~0.04) であった結果と一致している (M2.6.4.4.5.6)。また、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 (3.1 項)。デュークラバシチニブの作用機序は中枢神経系に作用せず、既知の乱用薬物との構造学的類似性はない。さらに、以下に示すラット及びサルを用いた反復経口投与毒性試験でも、神経学的な一般状態の変化や神経組織の病理組織学的所見は認められなかった。

ラットを用いた 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (0、5、15 及び 75 mg/kg/day)【M2.6.6.3.2.5】では、投与 4 週の投与前及び投与約 1~3 時間後に獣医師による理学的検査の一部として神経学的評価 (中枢神経系及び末梢神経系機能の評価) を実施した。中枢神経系機能評価として意識状態及び活動レベルの観察並びに脳神経評価を実施した (M4.2.3.2-8)。末梢神経系機能は、歩様と動き、固有位置感覚、姿勢、筋緊張及び肛門緊張の観察により評価した。75 mg/kg/day (C_{max} は RHD の 357 倍) までの用量で神経学的パラメータの変化は認められなかった。ラットを用いた 3 ヶ月間 (15 mg/kg/day 以下、C_{max} は RHD の 62 倍以下)【M2.6.6.3.2.6】及び 6 ヶ月間 (50 mg/kg/day 以下、C_{max} は RHD の 218 倍以下) の反復経口投与毒性試験【M2.6.6.3.2.7】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。

サルを用いた 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (0、0.5、1.5 及び 5 mg/kg/day)【M2.6.6.3.3.3】では、投与 4 週の投与前及び投与約 3~5 時間後に獣医師による理学的検査の一部として神経学的評価を実施した。神経学的検査では、中枢神経系及び末梢神経系機能の評価した (M4.2.3.2-13)。中枢神経系機能評価として歩様、姿勢、固有位置感覚的位置調整及び筋緊張の観察並びに脳神経評価を実施した。末梢神経系機能は、歩様、姿勢、筋緊張、固有位置感覚、動き及び活動性を評価し、肛門緊張の観察により評価した。5 mg/kg/day (C_{max} は RHD の 45 倍) までの用量で、いずれのパラメータ

も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。サルを用いた 3 ヶ月間 (5 mg/kg/day 以下、Cmax は RHD の 30 倍以下) 【M2.6.6.3.3.4】又は 9 ヶ月間 (10/5 mg/kg/day 以下、Cmax は RHD の 49 倍以下) 【M2.6.6.3.3.5】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。

非臨床データ全体を考慮すると、ヒトにおいてデュークラバシチニブによる中枢神経系へ影響するリスクは低いと考えられた。

4.3 呼吸系

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 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (0、5、15 及び 75 mg/kg/day) 【M2.6.6.3.2.5】において、投与 4 週の投与約 1~3 時間後に呼吸系の評価 (鼻、粘膜色調及び呼吸状態の観察) を実施した結果、75 mg/kg/day (Cmax は RHD の 357 倍) までの用量で呼吸系パラメータに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。

ラットを用いた 3 ヶ月間 (15 mg/kg/day 以下、Cmax は RHD の 62 倍以下) 【M2.6.6.3.2.6】及び 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (50 mg/kg/day 以下、Cmax は RHD の 218 倍以下) 【M2.6.6.3.2.7】において実施した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 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (0、0.5、1.5 又は 5 mg/kg/day) 【M2.6.6.3.3.3】において、投与 4 週の投与前及び投与 3~5 時間後に呼吸系の評価 [呼吸数、肺音 (胸部聴診)、口腔粘膜及び結膜の一般状態の観察及び動脈血酸素飽和度 (パルス酸素濃度)] を実施した (M4.2.3.2-13)。5 mg/kg/day (Cmax は RHD の 45 倍) までの用量で、いずれのパラメータにも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。サルを用いた 3 ヶ月間 (5 mg/kg/day 以下、Cmax は RHD の 30 倍以下) 【M2.6.6.3.3.4】及び 9 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (10/5 mg/kg/day 以下、Cmax は RHD の 49 倍以下) 【M2.6.6.3.3.5】において実施した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。

非臨床データ全体を考慮すると、ヒトにおいてデュークラバシチニブによる呼吸系へ影響するリスクは低いと考えられた。

5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

6 考察及び結論

デュークラバシチニブは、経口投与可能な新規の選択的 TYK2 阻害剤であり、TYK2 シュードキナーゼドメインを介して作用して IL-12、IL-23 及び I 型 IFN などに誘導される細胞応答を強力かつ高い選択性で阻害する。

デュークラバシチニブは、ヒト全血アッセイにおいて IL-12、IL-23 及び I 型 IFN の受容体を介する TYK2 に依存する応答に対して、IL-2、IL-7、IL-6 及び TPO の受容体を介する JAK に依存する応答と比較して高い選択性を示すことが明らかになった。

ヒトでの代謝物 BMT-153261、BMT-334616 及び BMT-158170 についても効力及び選択性を評価した。BMT-153261 はデュークラバシチニブと同程度の薬理的活性を有し、BMT-334616 の薬理的活性は弱く、BMT-158170 は薬理的に非活性であった。BMT-153261 及び BMT-158170 は、JAK1 及び JAK3 並びに JAK2 に依存する応答に対して TYK2 に依存する応答と比較してデュークラバシチニブと同様に抑制効力が著しく弱い～非活性であった。

デュークラバシチニブは、ヒト全血での TYK2 に依存する IL-12 及び IL-23 シグナル伝達経路の阻害において、JAK 阻害剤であるトファシチニブ、バリシチニブ及びウパダシチニブと比較して強力～著しく強力であった。一方、JAK1 及び JAK3 に依存する IL-2 及び IL-7 受容体、JAK1 及び JAK2 に依存する IL-6 受容体並びに JAK2 に依存する TPO 受容体シグナル伝達経路に対して、トファシチニブ、バリシチニブ及びウパダシチニブと比較して弱い抑制効力を示した。TYK2 及び JAK1 に依存する IL-10 受容体シグナル伝達経路に対しては、B 細胞における抑制効力がデュークラバシチニブと JAK 阻害剤で同様の結果となった。これらの結果から、デュークラバシチニブが JAK 阻害剤と異なるプロファイルを有することが示された。

デュークラバシチニブは、IL-12 刺激マウス及び NZB/W 易ループス発症マウスにおいて IL-12 及び I 型 IFN のシグナル伝達経路を抑制し、IL-23 に依存する機序により誘発される乾癬マウスモデルにおいて統計学的に有意な IL-23 の下流遺伝子発現及び乾癬様症状の抑制を示した。また、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より、マウス全血での IFN α に誘導される STAT1 リン酸化抑制の IC₅₀ 値以上の血中薬物濃度が持続する用量で明確な薬力学的作用が得られることが示された。デュークラバシチニブの中程度から重症の尋常性乾癬患者を対象とした第 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】。

副次的薬理試験として評価した各種の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対するデュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の標的外作用の IC₅₀ 値は RHD での遊離型 C_{max} よりも著しく大きく、ヒトで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、動物試験においてこれらの標的との相互作用と関連する一般状態及び病理学的所見は認められなかった。

安全性薬理評価として実施した *in vitro* 試験で認められた心臓イオンチャネルの電流阻害並びにヒト iPSC 由来及びラット胚心筋細胞での自発拍動率の増加などの作用は、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。安全性薬理試験としての *in vivo* での心血管系の評価に関しては、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が、*in vitro* の安全性薬理試験の結果から観察された血圧低下及び心拍数増加の機序は明ら

かにできていない。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、サルを用いた反復経口投与試験（最長 9 ヶ月間の高用量の 10/5 mg/kg/day まで）及びテレメトリー装置を装着した覚醒ラットで上記の血行動態への影響は認められなかった。また、サル及びラット心血管系に肉眼的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。これらのことから、ヒトにおける心血管系へ影響するリスクは低いと考えられた。

中枢神経系及び呼吸系の安全性薬理評価に関しては、反復経口投与毒性試験の一部として実施し、デュークラバシチニブに関連した作用は認められなかった。

要約すると、デュークラバシチニブは、JAK1、JAK2 及び JAK3 と比較して TYK2 に対して高度に選択的であり、乾癬の動物モデルにおいて強力な薬力学的作用を示し、心血管系、中枢神経系及び呼吸系の作用並びに RHD で標的外の薬理作用を示す可能性は低いことが示唆される。

7 参考文献

- ¹ Watford WT, Hissong BD, Bream JH, et al. Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. *Immunol Rev* 2004;202:139-56.
- ² Tokarski JS, Zupa-Fernandez A, Tredup JA, et al. Tyrosine kinase 2-mediated signal transduction in T lymphocytes is blocked by pharmacological stabilization of its pseudokinase domain. *J Biol Chem* 2015;290:11061-74.
- ³ Shaw MH, Boyartchuk V, Wong S, et al. A natural mutation in the Tyk2 pseudokinase domain underlies altered susceptibility of B10.Q/J mice to infection and autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:11594-9.
- ⁴ Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol* 2007;178:2623-9.
- ⁵ 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.
- ⁶ Watford WT, O'Shea JJ. Human tyk2 kinase deficiency: another primary immunodeficiency syndrome. *Immunity* 2006;25:695-7.
- ⁷ Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus kinase family in autoimmune skin diseases. *Front Immunol* 2019;10:2342.
- ⁸ Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. *Growth Factors* 2012;30:88-106.
- ⁹ Volpe E, Servant N, Zollinger R, et al. A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T_H-17 responses. *Nat Immunol* 2008;9:650-7.
- ¹⁰ Geremia A, Arancibia-Carcamo CV, Fleming MP, et al. IL-23-responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease. *J Exp Med* 2011;208:1127-33.
- ¹¹ Tucci M, Lombardi L, Richards HB, et al. Overexpression of interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis. *Clin Exp Immunol* 2008;154:247-54.
- ¹² Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1984-8.
- ¹³ 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.

- 14 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.
- 15 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.
- 16 Simmons DP, Wearsch PA, Canaday DH, et al. Type I IFN drives a distinctive dendritic cell maturation phenotype that allows continued class II MHC synthesis and antigen processing. *J Immunol* 2012;188:3116-26.
- 17 Blanco P, Palucka AK, Gill M, et al. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science* 2001;294:1540-3.
- 18 Braun D, Caramalho I, Demengeot J. IFN-alpha/beta enhances BCR-dependent B cell responses. *Int Immunol* 2002;14:411-9.
- 19 Jego G, Palucka AK, Blanck JP, et al. Plasmacytoid dendritic cells induce plasma cell differentiation through type I interferon and interleukin 6. *Immunity* 2003;19:225-34.
- 20 Marrack P, Kappler J, Mitchell T. Type I interferons keep activated T cells alive. *J Exp Med* 1999;189:521-30.
- 21 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.
- 22 Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:507-18.
- 23 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.
- 24 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.
- 25 Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, et al. Sifalimumab, an anti-interferon-alpha monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1909-16.
- 26 Furie R, Khamashta M, Merrill JT. Anifrolumab, an anti-interferon-alpha receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:376-86.
- 27 Burke JR, Cheng L, Gillooly KM, et al. Autoimmune pathways in mice and humans are blocked by pharmacological stabilization of the TYK2 pseudokinase domain. *Sci Transl Med* 2019;11:eaaw1736.
- 28 Wroblewski ST, Moslin R, Lin S, et al. Highly selective inhibition of Tyrosine Kinase 2 (TYK2) for the treatment of autoimmune diseases: Discovery of the allosteric inhibitor BMS-986165. *J Med Chem* 2019;62:8973-95.

- ²⁹ Gauzzi MC, Velazquez L, McKendry R, et al. Interferon-alpha-dependent activation of Tyk2 requires phosphorylation of positive regulatory tyrosines by another kinase. *J Biol Chem* 1996;271:20494-500.
- ³⁰ Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:2610-5.
- ³¹ Feng X, Wu H, Grossman JM, et al. Association of increased interferon-inducible gene expression with disease activity and lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2951-62.
- ³² Chiche L, Jourde-Chiche N, Whalen E, et al. Modular transcriptional repertoire analyses of adults with systemic lupus erythematosus reveal distinct type I and type II interferon signatures. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1583-95.

Table of Contents

1	薬理試験：一覧表.....	2
2	効力を裏付ける試験.....	11
3	副次的薬理試験.....	24
4	安全性薬理試験.....	27
5	薬力学的薬物相互作用試験.....	34

1 藥理試驗：一覽表

Table 2.6.3.1: Pharmacology Overview

Test article: Deucravacitinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Primary Pharmacodynamics					
Inhibition of probe binding to TYK2 by BMS-986165	Biochemical kinase binding assays	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of probe binding to TYK2 by BMS-986165 metabolites, BMT-153261 and BMT-158170	Biochemical kinase binding assays	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0151/ 930115575	4.2.1.1-2
Inhibition of probe to other kinases and pseudokinases by BMS-986165	Displacement of a fluorescent probe against a panel of 249 protein and lipid kinases and pseudokinases	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of probe to other kinases and pseudokinases by BMS-986165 metabolites, BMT-153261 and BMT-158170	Displacement of a fluorescent probe against a panel of 235 or 151 protein and lipid kinases and pseudokinases	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0151/ 930115575	4.2.1.1-2
Inhibition of TYK2-dependent functional activity in human Kit225 T cell line	IFN α -, IL-23- or IL-2-stimulated STAT-dependent luciferase expression	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of Type I IFN-augmented BCR-stimulated cellular response	Anti-IgM- and IFN α -stimulated CD86 expression in human B cells	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of IFN α -induced differentiation of monocytes to antigen presenting cells	IFN α -induced CD86 and CD80 expression	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1

Table 2.6.3.1: Pharmacology Overview**Test article: Deucravacitinib**

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Inhibition of Type I IFN-stimulated responses in human PBMCs	Type I IFN-stimulated STAT phosphorylation and cytokine production	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0043/930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of IL-23-stimulated responses in human PBMCs	IL-23-stimulated STAT3 phosphorylation	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0043/930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of IL-12-stimulated responses in human PBMCs	IL-12-stimulated IFN γ production	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0043/930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of IL-2-stimulated responses in human PBMCs	IL-2-stimulated STAT5 phosphorylation	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0043/930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of EPO-stimulated responses in human TF-1 erythroblast cell line	EPO-stimulated STAT5 phosphorylation	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0043/930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of TYK2-dependent IFN α - and IL-12-stimulated responses in human whole blood	IFN α -stimulated STAT5 phosphorylation or IP-10 production, IL-12-stimulated IFN γ production	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0043/930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of JAK1/JAK3-dependent IL-2-stimulated responses in human whole blood	IL-2-stimulated STAT5 phosphorylation in T cells	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0043/930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of JAK1/JAK3-dependent IL-7-stimulated responses in human whole blood	IL-7-stimulated STAT5 phosphorylation in T cells	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM00282/930152618	4.2.1.1-3
Inhibition of JAK2-dependent TPO-stimulated responses in human whole blood	TPO-stimulated STAT5 phosphorylation in platelets	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0043/930087619	4.2.1.1-1

Table 2.6.3.1: Pharmacology Overview**Test article: Deucravacitinib**

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Inhibition of TYK2-dependent IFN α - and IL-12-stimulated responses in mouse whole blood	IFN α -stimulated STAT1 phosphorylation or IP-10 production, IL-12-stimulated IFN γ production	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of TYK2-dependent IFN α -stimulated responses in whole blood from rats and cynomolgus monkeys by BMS-986165	IFN α -stimulated STAT1/5 phosphorylation	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0194/ 930121528	4.2.1.1-4
Suppression of Type I IFN-dependent gene transcription in whole blood from patients with lupus	Type I IFN gene transcription measured after a 5 hour ex vivo incubation with whole blood from lupus patients	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of BMPR2-dependent responses in human pulmonary arterial smooth muscle cells	BMP6-stimulated SMAD1/5 phosphorylation	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of cytokine-induced signaling endpoints in human whole blood by BMS-986165 and its metabolite, BMT-153261	IFN α -stimulated STAT5 phosphorylation in T cells	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM00314/ 930158827	4.2.1.1-5
Inhibition of TYK2-dependent IFN α -stimulated responses in human whole blood by BMS-986165 metabolite, BMT-158170	IFN α -stimulated STAT5 phosphorylation	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0151/ 930115575	4.2.1.1-2

Table 2.6.3.1: Pharmacology Overview**Test article: Deucravacitinib**

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Inhibition of TYK2-dependent IFN α -stimulated responses in human whole blood by BMS-986165 metabolite, BMT-334616	IFN α -stimulated STAT5 phosphorylation	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0196/ 930121574	4.2.1.1-6
Inhibition of TYK2-dependent IL-12 stimulated responses in human whole blood by BMS-986165 and its metabolite, BMT-153261	IL-12 plus IL-18-stimulated IFN γ production	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM00314/ 930158827	4.2.1.1-5
Inhibition of TYK2-dependent IL-12 stimulated responses in human whole blood by BMS-986165 metabolite, BMT-158170	IL-12 plus IL-18-stimulated IFN γ production	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM00281/ 930152617	4.2.1.1-7
Inhibition of JAK1/JAK3-dependent IL-2-stimulated responses in human whole blood by BMS-986165 metabolites, BMT-153261 and BMT-158170	IL-2-stimulated STAT5 phosphorylation in T cells	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM00281/ 930152617	4.2.1.1-7
Inhibition of JAK2-dependent TPO-stimulated responses in human whole blood by BMS-986165 metabolites, BMT-153261 and BMT-158170	TPO-stimulated STAT5 phosphorylation in platelets	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM00281/ 930152617	4.2.1.1-7

Table 2.6.3.1: Pharmacology Overview**Test article: Deucravacitinib**

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Inhibition of TYK2-dependent IL-12-stimulated responses in human whole blood by BMS-986165, tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib	IL-12-stimulated IFN γ production	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0258/ 930147395	4.2.1.1-8
Inhibition of TYK2-dependent IL-23-stimulated responses in human whole blood by BMS-986165, tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib	IL-23-stimulated STAT3 phosphorylation	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0258/ 930147395	4.2.1.1-8
Inhibition of TYK2-dependent IL-10-stimulated responses in human whole blood by BMS-986165, tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib	IL-10-stimulated STAT3 phosphorylation in B cells, T cells, and monocytes	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0258/ 930147395	4.2.1.1-8
Inhibition of JAK1/JAK3-dependent IL-2-stimulated responses in human whole blood by BMS-986165, tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib	IL-2-stimulated STAT5 phosphorylation in T cells	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0258/ 930147395	4.2.1.1-8
Inhibition of JAK1/JAK3-dependent IL-7-stimulated responses in human whole blood by BMS-986165, tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib	IL-7-stimulated STAT5 phosphorylation in T cells	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM00282/ 930152618	4.2.1.1-3

Table 2.6.3.1: Pharmacology Overview

Test article: Deucravacitinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Inhibition of JAK1/JAK2-dependent IL-6-stimulated responses in human whole blood by BMS-986165, tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib	IL-6-stimulated STAT1/3 phosphorylation in monocytes and T cells	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0258/ 930147395	4.2.1.1-8
Inhibition of JAK2-dependent TPO-stimulated responses in human whole blood by tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib	TPO-stimulated STAT3/5 phosphorylation in platelets	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM0258/ 930147395	4.2.1.1-8
Inhibition of IL-12 plus IL-18-induced serum IFN γ production	Female C57BL/6 mice	Single PO dose	BMS [REDACTED]	IMM0044/ 930087598	4.2.1.1-9
Inhibition of Type I IFN-dependent gene transcription	Female NZB/W mice	Once daily PO dose	BMS [REDACTED]	IMM0044/ 930087598	4.2.1.1-9
Inhibition of Type I IFN-dependent gene transcription	Female NZB/W mice	Continuous subcutaneous infusion	BMS [REDACTED]	IMM0044/ 930087598	4.2.1.1-9
Efficacy against IL-23-induced acanthosis	Female C57BL/6 mice	Twice daily PO dose	BMS [REDACTED]	IMM0044/ 930087598	4.2.1.1-9
Secondary Pharmacodynamics					
Off-target pharmacology of BMS-986165	HEK293 and CHO cells	In vitro	BMS [REDACTED]	DT15044/ 930088978	4.2.1.2-1
Off-target pharmacology of BMS-986165 metabolite, BMT-158170	HEK293 and CHO cells	In vitro	BMS [REDACTED]	DT17054/ 930115338	4.2.1.2-2

Table 2.6.3.1: Pharmacology Overview**Test article: Deucravacitinib**

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Off-target pharmacology of BMS-986165 metabolite, BMT-153261	HEK293 and CHO cells	In vitro	BMS [REDACTED]	DT17055/ 930115337	4.2.1.2-3
Inhibition of JAK1/JAK3-dependent IL-2-stimulated responses in whole blood from rats and cynomolgus monkeys by BMS-986165 metabolites, BMT-153261 and BMT-158170	IL-2-stimulated STAT5 phosphorylation in T cells	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM00285/ 930152620	4.2.1.2-4
Inhibition of JAK1/JAK3-dependent IL-2-stimulated responses in whole blood from rats and cynomolgus monkeys by BMS-986165, baricitinib, and upadacitinib	IL-2-stimulated STAT5 phosphorylation in T cells	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM00284/ 930152619	4.2.1.2-5
Inhibition of JAK2 dependent TPO-stimulated responses in whole blood from rats and cynomolgus monkeys by BMS-986165 metabolites, BMT-153261 and BMT-158170	TPO-stimulated STAT3/5 phosphorylation in platelets	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM00285/ 930152620	4.2.1.2-4
Inhibition of JAK2 dependent TPO-stimulated responses in whole blood from rats and cynomolgus monkeys by BMS-986165, baricitinib, and upadacitinib	TPO-stimulated STAT3/5 phosphorylation in platelets	In vitro	BMS [REDACTED]	IMM00284/ 930152619	4.2.1.2-5

Table 2.6.3.1: Pharmacology Overview

Test article: Deucravacitinib					
Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Safety Pharmacology					
Cardiac ion channels	HEK293 cells	In vitro	BMS [REDACTED]	DT14174/ 930088188	4.2.1.3-1
Exploratory in vitro cardiomyocyte, isolated-perfused heart, and aortic smooth muscle studies	Human induced pluripotent stem cell cardiomyocytes; rat embryonic cardiomyocytes; rat and rabbit aortic smooth muscle rings; and perfused rabbit hearts	In vitro	BMS [REDACTED]	DT18065/ 930127927	4.2.1.3-2
Cardiovascular	Rat/ CrI:CD (SD) (telemetered)	Oral (gavage)	BMS [REDACTED]	DT13173/ 930088758	4.2.1.3-3
	Rabbit/ NZW (anesthetized)	Intravenous (30 min infusion)	BMS [REDACTED]	DT13168/ 930088763	4.2.1.3-4
	Dog/ beagle (telemetered)	Oral (gavage)	BMS [REDACTED]	DT14075/ 930088760	4.2.1.3-5
	Monkey/ cynomolgus (telemetered)	Oral (gavage)	BMS [REDACTED]	DT14097/ 930088757	4.2.1.3-6
	Monkey/ cynomolgus (telemetered)	Oral (gavage)	BMS [REDACTED]	DT14128/ 930088889	4.2.1.3-7
Respiratory/ Neurologic	Rat/ CrI:CD (SD)	Oral (gavage)	BMS [REDACTED]	DN15002/ 930088705	4.2.3.2-8
	Rat/ CrI:CD (SD)	Oral (gavage)	[REDACTED]	DN15056/ 930104133	4.2.3.2-9
	Rat/ CrI:CD (SD)	Oral (gavage)	[REDACTED]	DN16020/ 930115166	4.2.3.2-10

Table 2.6.3.1: Pharmacology Overview

Test article: Deucravacitinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Cardiovascular/ Respiratory/ Neurologic	Monkey/ cynomolgus	Oral (gavage)	BMS [REDACTED]	DN15003/ 930088708	4.2.3.2-13
	Monkey/ cynomolgus	Oral (gavage)	[REDACTED]	DN15057/ 930102908	4.2.3.2-14
	Monkey/ cynomolgus	Oral (gavage)	[REDACTED]	DN16021/ 930116004	4.2.3.2-15

Pharmacodynamic Drug Interactions

Pharmacodynamic drug interaction studies were not conducted. Approval is sought for BMS-986165 (deucravacitinib) as a monotherapy.

Pharmacodynamic drug interaction studies are not required

Abbreviations: BCR, B-cell receptor; BMP6, bone morphogenetic protein 6; BMPR2, bone morphogenetic protein receptor 2; BMS, Bristol Myers Squibb; BMS-986165, deucravacitinib; CHO, Chinese hamster ovary (cells); [REDACTED]; EPO, erythropoietin; HEK, human embryonic kidney (cells); HPW, Hopewell, NJ; IFN, interferon; IFNAR, interferon- α/β receptor; IgM, immunoglobulin M; IL, interleukin; IP-10, interferon-inducible protein 10; JAK, Janus kinase; [REDACTED]; [REDACTED]; [REDACTED]; NZB/W, lupus prone F1 hybrid of New Zealand Black \times New Zealand White mice strains; NZW, New Zealand White; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells; SD, Sprague Dawley; SMAD, homolog of c.elegans Sma and drosophila Mothers Against Decapentaplegic (Smad) protein; STAT, signal transducer and activator of transcription; TF-1, human erythroleukemia cell line; TPO, thrombopoietin; TYK2, tyrosine kinase 2.

2 効力を裏付ける試験

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics

Test article: Deucravacitinib

In Vitro					
Type of Study	Test System	Noteworthy Findings	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Inhibition of probe binding to TYK2 by BMS-986165	Biochemical kinase binding assays	BMS-986165 exhibited potent TYK2 binding inhibition (IC ₅₀ = 0.2 nM)	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of probe binding to TYK2 by BMS-986165 metabolites, BMT-153261 and BMT-158170	Biochemical kinase binding assays	Potent TYK2 binding inhibition (IC ₅₀ = 0.2 nM) by BMT-153261 similar to BMS-986165. BMT-158170 was 375-times less potent against TYK2 (IC ₅₀ = 75 nM) than BMS-986165 and BMT-153261	BMS [REDACTED]	IMM0151/ 930115575	4.2.1.1-2
Inhibition of probe binding to other protein kinases and pseudokinases by BMS-986165	Displacement of a fluorescent probe against a panel of 249 protein and lipid kinases and pseudokinases	5-fold weaker binding inhibition (IC ₅₀ = 0.95 nM) and 17-fold weaker binding affinity (K _D = 0.33 nM) for the pseudokinase domain of JAK1. 965-fold weaker binding inhibition potency for BMPR2, at least 2,000-fold weaker binding inhibition potency for a panel of 247 additional kinases and pseudokinases compared to TYK2	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics**Test article: Deucravacitinib**

In Vitro					
Type of Study	Test System	Noteworthy Findings	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Inhibition of probe binding to other protein kinases and pseudokinases by BMS-986165 metabolites, BMT-153261 and BMT-158170	Displacement of a fluorescent probe against a panel of 235 or 151 protein and lipid kinases and pseudokinases	BMT-153261 exhibited 6 -fold weaker binding inhibition for the JAK1 pseudokinase domain, 985-fold weaker binding inhibition for BMPR2, and > 1000-fold weaker binding inhibition for a panel of 233 additional kinases and pseudokinases compared to TYK2. BMT-158170 exhibited 105-fold weaker binding inhibition for BMPR2, 318-fold weaker binding inhibition for MPSK1, and > 667-fold weaker binding inhibition for a panel of 149 additional kinases and pseudokinases compared to TYK2.	BMS [REDACTED]	IMM0151/ 930115575	4.2.1.1-2
Inhibition of TYK2-dependent functional activity in human Kit225 T cell line	IFN α -, IL-23- or IL-2-stimulated STAT-dependent luciferase expression	BMS-986165 exhibited potent inhibition of TYK2-dependent IFN α - and IL-23-stimulated responses (IC50 values of 5 and 8 nM, respectively) representing > 200-fold more potent inhibition than measured against the JAK1/JAK3-dependent IL-2-stimulated response in the comparable assay.	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics**Test article: Deucravacitinib**

In Vitro					
Type of Study	Test System	Noteworthy Findings	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Inhibition of Type I IFN-augmented BCR-stimulated cellular response	Anti-IgM and IFN α -stimulated CD86 expression in human B cells.	BMS-986165 potently inhibited IFN α -augmented CD86 expression in a concentration dependent manner.	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of IFN α -induced differentiation of monocytes to antigen presenting cells	IFN α -induced CD86 and CD80 expression	BMS-986165, at concentrations as low as 5 nM, inhibited CD86 and CD80 expression by >50%.	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of Type I IFN-stimulated responses in human PBMCs	Type I IFN-stimulated STAT phosphorylation and cytokine production	BMS-986165 exhibited potent inhibition of both IFN α - and IFN β -stimulated cellular responses (IC ₅₀ values of 1-6 nM).	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of IL-23-stimulated responses in human PBMCs	IL-23-stimulated STAT3 phosphorylation	BMS-986165 exhibited potent inhibition of IL-23-stimulated STAT3 phosphorylation (IC ₅₀ = 9 nM).	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of IL-12-stimulated responses in human PBMCs	IL-12-stimulated IFN γ production	BMS-986165 exhibited potent inhibition of IL-12-stimulated IFN γ production (IC ₅₀ = 14 nM).	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of IL-2-stimulated responses in human PBMCs	IL-2-stimulated STAT5 phosphorylation	Inhibition of IL-2-stimulated STAT phosphorylation (IC ₅₀ = 623 nM) represents >300 fold less potent inhibition compared to the comparable TYK2-dependent endpoints.	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics**Test article: Deucravacitinib**

In Vitro					
Type of Study	Test System	Noteworthy Findings	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Inhibition of EPO-stimulated responses in human TF-1 erythroblast cell line	EPO-stimulated STAT5 phosphorylation	No inhibition by BMS-986165 at concentrations as high as 10000 nM.	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of TYK2-dependent IFN α - and IL-12-stimulated responses in human whole blood	IFN α -stimulated STAT5 phosphorylation or IP-10 production, IL-12-stimulated IFN γ production.	BMS-986165 exhibited potent inhibition of IFN α - and IL-12-stimulated responses in human whole blood with IC50 values of 13-38 nM.	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of JAK1/JAK3-dependent IL-2-stimulated responses in human whole blood	IL-2-stimulated STAT5 phosphorylation in T cells	Inhibition of IL-2-stimulated STAT5 phosphorylation (IC50 = 1946 nM) represents >150-fold less potent inhibition compared to the comparable TYK2-dependent endpoint.	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of JAK1/JAK3-dependent IL-7-stimulated responses in human whole blood	IL-7-stimulated STAT5 phosphorylation in T cells	Inhibition of IL-7-stimulated STAT5 phosphorylation (IC50 = 1960 nM) represents >150-fold less potent inhibition compared to the comparable TYK2-dependent endpoint.	BMS [REDACTED]	IMM00282/ 930152618	4.2.1.1-3
Inhibition of JAK2-dependent TPO-stimulated responses in human whole blood	TPO-stimulated STAT5 phosphorylation in platelets	No inhibition by BMS-986165 at concentrations as high as 10000 nM.	BMS [REDACTED]	IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics**Test article: Deucravacitinib**

In Vitro					
Type of Study	Test System	Noteworthy Findings	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Inhibition of TYK2-dependent IFN α - and IL-12-stimulated responses in mouse whole blood	IFN α -stimulated STAT1 phosphorylation or IP-10 production, IL-12-stimulated IFN γ production.	BMS-986165 exhibited potent inhibition of IFN α - and IL-12-stimulated responses in mouse whole blood with IC50 values of 100-164 nM.	BMS [REDACTED]	IMM0043/930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of TYK2-dependent IFN α -stimulated responses in whole blood from rats and cynomolgus monkeys by BMS-986165	IFN α -stimulated STAT1/5 phosphorylation	Potent inhibition of IFN α -stimulated responses in whole blood from rats and cynomolgus monkeys with IC50 values of 14 and 20 nM, respectively.	BMS [REDACTED]	IMM0194/930121528	4.2.1.1-4
Suppression of Type I IFN-dependent gene transcription in whole blood from patients with lupus	Type I IFN gene transcription measured after a 5 hour ex vivo incubation with whole blood from patients with lupus	Ex vivo treatment of whole blood from patient with lupus subjects with BMS-986165 resulted in inhibition of Type I IFN-dependent gene expression that was similar to the inhibition achieved with an anti-IFNAR antibody.	BMS [REDACTED]	IMM0043/930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of BMPR2-dependent responses in human pulmonary arterial smooth muscle cells	BMP6-stimulated SMAD1/5 phosphorylation	No inhibition by BMS-986165 at concentrations as high as 10000 nM.	BMS [REDACTED]	IMM0043/930087619	4.2.1.1-1

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics**Test article: Deucravacitinib**

In Vitro					
Type of Study	Test System	Noteworthy Findings	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Inhibition of cytokine-induced signaling endpoints in human whole blood by BMS-986165 and its metabolite, BMT-153261	IFN α -stimulated STAT5 phosphorylation in T cells	Potency of metabolite BMT-153261 (IC ₅₀ = 12 nM) was shown to be similar to that of parent BMS-986165 (IC ₅₀ = 11 nM)	BMS [REDACTED]	IMM00314/ 930158827	4.2.1.1-5
Inhibition of TYK2-dependent IFN α -stimulated responses in human whole blood by BMS-986165 metabolite, BMT-158170	IFN α -stimulated STAT5 phosphorylation	Weak inhibition of IFN α -stimulated responses by BMT-158170 (IC ₅₀ = 6076 nM, <0.2% BMS-986165).	BMS [REDACTED]	IMM0151/ 930115575	4.2.1.1-2
Inhibition of TYK2-dependent IFN α -stimulated responses in human whole blood by BMS-986165 metabolite, BMT-334616	IFN α -stimulated STAT5 phosphorylation	BMT-334616 inhibited IFN α -stimulated phosphorylation of STAT5 in human whole blood (IC ₅₀ = 198 nM).	BMS [REDACTED]	IMM0196/ 930121574	4.2.1.1-6
Inhibition of cytokine-stimulated functional endpoints in human whole blood by BMS-986165 and its metabolite, BMT-153261	IL-12 plus IL-18-stimulated IFN γ production	Potency of metabolite BMT-153261 (IC ₅₀ = 58 nM) was shown to be similar to that of parent BMS-986165 (IC ₅₀ = 48 nM)	BMS [REDACTED]	IMM00314/ 930158827	4.2.1.1-5
Inhibition of TYK2-dependent responses in human whole blood by BMS-986165 metabolite, BMT-158170	IL-12 plus IL-18-stimulated IFN γ production	BMT-158170 was inactive at concentrations as high as 10000 nM.	BMS [REDACTED]	IMM00281/ 930152617	4.2.1.1-7

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics**Test article: Deucravacitinib**

In Vitro					
Type of Study	Test System	Noteworthy Findings	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Inhibition of JAK1/JAK3-dependent IL-2-stimulated responses in human whole blood by BMS-986165 metabolites, BMT-153261 and BMT-158170	IL-2-stimulated STAT5 phosphorylation in T cells	BMT-153261 inhibited IL-2-stimulated STAT5 phosphorylation with an IC50 value of 3704 nM. No inhibition by BMT-158170 at concentrations as high as 10000 nM.	BMS [REDACTED]	IMM00281/ 930152617	4.2.1.1-7
Inhibition of JAK2-dependent responses in human whole blood by BMS-986165 metabolites, BMT-153261 and BMT-158170	TPO-stimulated STAT5 phosphorylation in platelets	No inhibition by BMT-153261 or BMT-158170 of STAT5 phosphorylation at concentrations as high as 10000 nM	BMS [REDACTED]	IMM00281/ 930152617	4.2.1.1-7
Inhibition of TYK2-dependent IL-12-stimulated responses in human whole blood by BMS-986165, tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib	IL-12-stimulated IFN γ production	BMS-986165 more potently inhibited IL-12-stimulated IFN γ production (IC50 value of 40 nM) than tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib (IC50 values of 5059, 2351, and 3685 nM, respectively).	BMS [REDACTED]	IMM0258/ 930147395	4.2.1.1-8
Inhibition of TYK2-dependent IL-23-stimulated responses in human whole blood by BMS-986165, tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib	IL-23-stimulated STAT3 phosphorylation	BMS-986165 more potently inhibited IL-23-stimulated STAT3 phosphorylation (IC50 value of 56 nM) than tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib (IC50 values of 330, 88, and 123 nM, respectively).	BMS [REDACTED]	IMM0258/ 930147395	4.2.1.1-8

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics**Test article: Deucravacitinib**

In Vitro					
Type of Study	Test System	Noteworthy Findings	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Inhibition of TYK2-dependent IL-10-stimulated responses in human whole blood by BMS-986165, tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib	IL-10-stimulated STAT3 phosphorylation in B cells, T cells, and monocytes	BMS-986165 more potently inhibited IL-10-stimulated STAT3 phosphorylation in B cells (IC ₅₀ = 28 nM) than in monocytes (IC ₅₀ = 169 nM). Inhibition in T cells was intermediate (IC ₅₀ = 77 nM). Similarly, JAK inhibitors tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib inhibited STAT3 phosphorylation in B cells (IC ₅₀ values of 79, 29, and 45 nM, respectively) more potently than in monocytes (IC ₅₀ values of 737, 345, and 154 nM, respectively) with intermediate inhibition in T cells (IC ₅₀ values of 458, 210, and 202 nM, respectively.)	BMS [REDACTED]	IMM0258/ 930147395	4.2.1.1-8
Inhibition of JAK1/JAK3-dependent IL-2-stimulated responses in human whole blood by BMS-986165, tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib	IL-2-stimulated STAT5 phosphorylation in T cells	JAK inhibitors tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib exhibited potent inhibition of IL-2-stimulated STAT5 phosphorylation in T cells (IC ₅₀ values of ≤ 17 nM), whereas BMS-986165 was considerably less potent (IC ₅₀ value of 1646 nM).	BMS [REDACTED]	IMM0258/ 930147395	4.2.1.1-8

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics**Test article: Deucravacitinib**

In Vitro					
Type of Study	Test System	Noteworthy Findings	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Inhibition of JAK1/JAK3-dependent IL-7-stimulated responses in human whole blood by BMS-986165, tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib	IL-7-stimulated STAT5 phosphorylation in T cells	JAK inhibitors tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib exhibited potent inhibition of IL-7-stimulated STAT5 phosphorylation in T cells (IC ₅₀ values of ≤ 44 nM), whereas BMS-986165 was considerably less potent (IC ₅₀ = 1960 nM).	BMS [REDACTED]	IMM00282/ 930152618	4.2.1.1-3
Inhibition of JAK1/JAK2-dependent IL-6-stimulated responses in human whole blood by BMS-986165, tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib	IL-6-stimulated STAT1/3 phosphorylation in monocytes and T cells	JAK inhibitors tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib exhibited potent inhibition of IL-6-stimulated STAT1 phosphorylation in monocytes (IC ₅₀ ≤ 37 nM), whereas BMS-986165 was considerably less potent (IC ₅₀ = 423 nM). Similarly, JAK inhibitors exhibited more potent inhibition of IL-6-stimulated STAT1 phosphorylation (IC ₅₀ ≤ 42 nM) in T cells than BMS-986165 (IC ₅₀ = 300 nM). JAK inhibitors exhibited more potent inhibition of IL-6-stimulated STAT3 phosphorylation in monocytes and T cells than BMS-986165 as well.	BMS [REDACTED]	IMM0258/ 930147395	4.2.1.1-8

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics**Test article: Deucravacitinib**

In Vitro					
Type of Study	Test System	Noteworthy Findings	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Inhibition of JAK2-dependent TPO-stimulated responses in human whole blood by BMS-986165, tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib	TPO-stimulated STAT3/5 phosphorylation in platelets	JAK inhibitors tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib inhibited STAT3 phosphorylation with IC50 values of 217, 32 and 41 nM, respectively, and STAT5 phosphorylation with IC50 values of 588, 117 and 157 nM, respectively. No inhibition of either endpoint at concentrations as high as 10000 nM of BMS-986165 was observed.	BMS [REDACTED]	IMM0258/ 930147395	4.2.1.1-8

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics

Test article: Deucravacitinib							
In Vivo							
Type of Study/ Species/Strain	Schedule/ Route/ Duration of Study/ Vehicle/ Formulation	Range of Doses (mg/kg)	Gender and No. per group	Noteworthy Findings	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Inhibition of IL-12 and IL-18-induced serum IFN γ in C57BL/6 mice	Single PO dose/ 5 hours/ EtOH:TPGS: PEG300 (5:5:90)	0.1 to 10 mg/kg	F; N = 4-8 per group	Dose-dependent inhibition of serum IFN γ was consistent with drug levels observed at the time of serum collection. Statistically significant inhibition was achieved at 1 and 10 mg/kg doses, which represented drug levels of 0.4-fold and 7.7-fold, respectively, of the in vitro mouse whole blood IC ₅₀ value.	BMS [REDACTED]	IMM0044/ 930087598	4.2.1.1-9
Inhibition of Type I IFN-dependent gene transcription in NZB/W lupus-prone mice	Once daily PO dosing/ 2 days/ EtOH:TPGS: PEG300 (5:5:90)	5 to 45 mg/kg	F; N = 5 per group	Dose-dependent inhibition of canonical Type I IFN-dependent gene transcription in the blood and kidney with statistically significant inhibition at the 15 and 45 mg/kg doses, both of which were at least as effective as the anti-IFNAR antibody. Trough drug levels in the blood were measured to be 0.3 \times , 0.9 \times , and 18 \times the in vitro IC ₅₀ value of 100 nM for BMS-986165 at doses of 5, 15, and 45 mg/kg QD, respectively.	BMS [REDACTED]	IMM0044/ 930087598	4.2.1.1-9

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics

Test article: Deucravacitinib

In Vivo							
Type of Study/ Species/Strain	Schedule/ Route/ Duration of Study/ Vehicle/ Formulation	Range of Doses (mg/kg)	Gender and No. per group	Noteworthy Findings	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Inhibition of Type I IFN-dependent gene transcription in NZB/W lupus-prone mice	Continuous infusion with subcutaneous minipump/ 5 days/ EtOH:TPGS: PEG300 (5:5:90)	1-5 mg/mL	F; N = 6 per group	Infusion of 1, 2 and 5 mg/mL provided continuous coverage of 0.7×, 1.6× and 3.3×, respectively, the mouse whole blood IC50, with all doses inhibiting canonical Type I IFN-dependent gene transcription in the blood and kidney as effectively as that provided by the anti-IFNAR antibody.	BMS [REDACTED]	IMM0044/930087598	4.2.1.1-9
Efficacy against IL-23-induced acanthosis in C57BL/6 mice	Twice daily PO dosing/ 9 days/ EtOH:TPGS: PEG300 (5:5:90)	7.5-30 mg/kg	F; N = 8 per group	Dose-dependent protection from acanthosis and suppression of anti-inflammatory cytokine expression in the skin with the 15 and 30 mg/kg BID doses providing protection equivalent to or better than the IL-23 adnectin. Doses of 7.5, 15 and 30 mg/kg BID provided duration of coverage of the in vitro mouse whole blood IC50 for 19, 21 and 24 hours, respectively.	BMS [REDACTED]	IMM0044/930087598	4.2.1.1-9

Abbreviations: BCR, B-cell receptor; BID, twice daily; BMP6, bone morphogenetic protein 6; BMPR2, bone morphogenetic protein receptor 2; BMS, Bristol Myers Squibb; BMS-986165, deucravacitinib; CD, cluster of differentiation; EPO, erythropoietin; EtOH, ethyl alcohol; F, female; IC50, concentration required for 50% inhibition; IFN, interferon; IFNAR, interferon- α/β receptor; IL, interleukin; IgM, immunoglobulin M; IP-10, interferon γ -inducible protein 10; JAK, Janus kinase; [REDACTED]; M, male; MPSK1, myristoylated and palmitoylated serine/threonine kinase 1; NZB/W, lupus-prone F1 hybrid of New Zealand Black \times New Zealand White mice strains; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells; PEG300, polyethylene glycol 300; PO, orally; QD, once daily;

SMAD, homolog of *C. elegans* Sma and *drosophila* Mothers Against Decapentaplegic (Smad) protein; STAT, signal transducer and activator of transcription; TF-1, human erythroleukemia cell line; TPGS, tocopherol polyethylene glycol succinate; TYK2, tyrosine kinase 2.

3 副次的藥理試驗

Table 2.6.3.3 Secondary Pharmacodynamics

Test article: Deucravacitinib

In Vitro					
Type of Study	Test System	Noteworthy Findings	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Off-target pharmacology of BMS-986165	HEK293 and CHO cells	BMS-986165 bound opiate kappa receptor (IC ₅₀ = 9580 nM) and inhibited phosphodiesterase 4 (IC ₅₀ = 2154 nM) and is considered to have low potential to produce effects related to secondary pharmacology at RHD.	BMS [REDACTED]	DT15044/ 930088978	4.2.1.2-1
Off-target pharmacology of BMS-986165 metabolite, BMT-158170	HEK293 and CHO cells	BMT-158170 bound opiate kappa receptor (IC ₅₀ = 9080 nM) and inhibited phosphodiesterase 4 (IC ₅₀ = 17441 nM) is considered to have low potential to produce effects related to secondary pharmacology at RHD.	BMS [REDACTED]	DT17054/ 930115338	4.2.1.2-2
Off-target pharmacology of BMS-986165 metabolite, BMT-153261	HEK293 and CHO cells	BMT-153261 bound opiate kappa receptor (IC ₅₀ = 9290 nM) and inhibited phosphodiesterase 4 (IC ₅₀ = 1050 nM) and is considered to have low potential to produce effects related to secondary pharmacology at RHD.	BMS [REDACTED]	DT17055/ 930115337	4.2.1.2-3

Table 2.6.3.3 Secondary Pharmacodynamics**Test article: Deucravacitinib**

In Vitro					
Type of Study	Test System	Noteworthy Findings	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Inhibition of JAK1/JAK3 dependent IL-2-stimulated responses in whole blood from rats and cynomolgus monkeys by BMS-986165 metabolites, BMT-153261 and BMT-158170	IL-2-stimulated STAT5 phosphorylation in T cells	In rat and cynomolgus whole blood, inhibition exhibited by BMT-153261 (IC ₅₀ = 1783 and 3831 nM, respectively) is similar to the inhibition exhibited by BMS-986165 (IC ₅₀ = 1003 and 1874 nM, respectively). No inhibition by BMT-158170 at concentrations as high as 10000 nM.	BMS [REDACTED]	IMM00285/ 930152620	4.2.1.2-4
Inhibition of JAK1/JAK3-dependent IL-2-stimulated responses in whole blood from rats and cynomolgus monkeys by BMS-986165, baricitinib, and upadacitinib	IL-2-stimulated STAT5 phosphorylation in T cells	Inhibition of IL-2-stimulated STAT5 phosphorylation by BMS-986165 in rat and cynomolgus monkey whole blood (IC ₅₀ = 1003 and 1874 nM, respectively) is similar to its potency in human whole blood (IC ₅₀ = 1946 nM).	BMS [REDACTED]	IMM00284/ 930152619	4.2.1.2-5
				IMM0043/ 930087619	4.2.1.1-1
Inhibition of JAK2 dependent TPO-stimulated responses in whole blood from rats and cynomolgus monkeys by BMS-986165 metabolites, BMT-153261 and BMT-158170	TPO-stimulated STAT3/5 phosphorylation in platelets	No inhibition of TPO-induced STAT3 or STAT5 phosphorylation by BMT-153261 or BMT-158170 at concentrations as high as 10000 nM. Similarly, no inhibition by BMS-986165 at concentrations as high as 10000 nM.	BMS [REDACTED]	IMM00285/ 930152620	4.2.1.2-4

Table 2.6.3.3 Secondary Pharmacodynamics**Test article: Deucravacitinib**

In Vitro					
Type of Study	Test System	Noteworthy Findings	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Inhibition of JAK2 dependent TPO-stimulated responses in whole blood from rats and cynomolgus monkeys by BMS-986165, baricitinib, and upadacitinib	TPO-stimulated STAT3/5 phosphorylation in platelets	No inhibition by BMS-986165 at concentrations as high as 10000 nM in whole blood from rats and cynomolgus monkeys.	BMS [REDACTED]	IMM00284/ 930152619	4.2.1.2-5

Abbreviations: BMS, Bristol Myers Squibb; CHO, Chinese hamster ovary (cells); HEK, human embryonic kidney (cells); IC50, concentration required for 50% inhibition; IL, interleukin; JAK: Janus kinase; [REDACTED]; RHD, recommended human dose; STAT, signal transducer and activator of transcription; TPO, thrombopoietin; TYK2, tyrosine kinase 2.

4 安全性薬理試験

Table 2.6.3.4 Safety Pharmacology

							Test article: Deucravacitinib
Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings ^a	GLP Compliance	Study No./ Document Control No.
Cardiac Ion Channels	HEK293 cells	In vitro	hERG channel: 1 to 10 µM; Na/Ca channels: 10 µM	NA	BMS-986165 inhibited hERG K channel by 16.1, 35.1, and 43.9% at 1, 3, and 10 µM, respectively; Na channel by 0.9 and 4.2% at 10 µM (at 1 and 4 Hz, respectively); and Ca channel by 15.5% at 10 µM.	nonGLP	DT14174/ 930088188
Exploratory in vitro cardiomyocyte, isolated-perfused heart, and aortic smooth muscle studies	Human induced pluripotent stem cell cardiomyocytes; rat embryonic cardiomyocytes; rat and rabbit aortic smooth muscle rings; and perfused isolated rabbit hearts	In vitro	Human cardiomyocyte: 0.1 to 30 µM; Rat cardiomyocytes: 3 to 30 µM; Rabbit hearts: 1 to 30 µM; Rat and rabbit aortic smooth muscle rings: 0.1 to 30 µM	NA	Increased beat rate (~12 to 32%) and field potential duration (~12 to 30%) in human cardiomyocytes at ≥ 10 µM. Increased beat rate (~18%) of embryonic rat cardiomyocytes at 30 µM, and had no effect on field potential duration. No effects on PR, QRS and QT ECG intervals or on beat rate in isolated rabbit heart. A small and variable increase (~16%) in coronary flow at 30 µM in rabbit heart. Relaxed (~50%) phenylephrine-contracted aortic ring rat and rabbit preparations at ≥ 10 µM.	nonGLP	DT18065/ 930127927

Table 2.6.3.4 Safety Pharmacology

							Test article: Deucravacitinib
Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings ^a	GLP Compliance	Study No./ Document Control No.
Cardiovascular (CV)	Rat/ CrI:CD (SD) (telemetered)	Oral (gavage)	0, 10, 30	2-3 M	No BMS-986165-related effects on BP, HR, or locomotor activity at ≤ 30 mg/kg (Cmax: ≤ 6.3 $\mu\text{g/mL}$).	nonGLP	DT13173/ 930088758
Cardiovascular (CV)	Rabbit/ NZW (anesthetized)	Intravenous (30 min infusion)	0, 2, 10	3 M	At 2.0 mg/kg (Cmax: 20 $\mu\text{g/mL}$): mild (~ 8 ms) QT prolongation, mild decrease in mean BP ($\sim 15.3\%$) and a mild increase in HR ($\sim 18.9\%$). At 10 mg/kg (Cmax: 105 $\mu\text{g/mL}$): reduced mean BP ($\sim 53\%$) and increased HR (80%). One rabbit at 10 mg/kg did not survive. Severe hypotension and tachycardia were likely cause of death.	nonGLP	DT13168/ 930088763

Table 2.6.3.4 Safety Pharmacology

							Test article: Deucravacitinib
Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings ^a	GLP Compliance	Study No./ Document Control No.
Cardiovascular (CV)	Dog/ beagle (telemetered)	Oral (gavage)	0, 2, 3, 10	2 M, 2 F	<p>At ≤ 3 mg/kg (Cmax: ≤ 0.84 $\mu\text{g/mL}$), there were no changes in hemodynamics, ECG intervals, physical activity, or core body temperature.</p> <p>At 10 mg/kg (Cmax: 2.3 $\mu\text{g/mL}$) on Day 2, there were moderate to marked decreases in systolic BP (mean ~ 30 mmHg), diastolic BP (mean ~ 10 mmHg), left ventricular systolic BP (~ 15 mmHg), and negative dP/dt ($\sim 20\%$) in all (4/4) dogs 1 through 4 hours postdose. Marked HR increases (mean ~ 40 to ~ 60 bpm) with increases in positive dP/dt (mean $\sim 20\%$) were observed during the same time period in all (4/4) dogs. Generally similar changes were noted after repeating dosing at 10 mg/kg on Day 11.</p>	nonGLP	DT14075/ 930088760

Table 2.6.3.4 Safety Pharmacology

							Test article: Deucravacitinib
Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings ^a	GLP Compliance	Study No./ Document Control No.
Cardiovascular (CV)	Monkey/ cynomolgus (telemetered)	Oral (gavage)	0, 1, 3, 10	2 M, 2 F	<p>At 1 mg/kg (Cmax: 0.47 µg/mL), no effects on BP or LV. HR increased ~30 bpm 1 to 3 hours postdose in 1 male and marginally in 2 females.</p> <p>At 3 mg/kg (Cmax: 1.4 µg/mL), decreased (mean ~15 mmHg) systolic and diastolic BP 1 to 8 hours postdose in 1 monkey, moderate increase in HR (mean ~20 bpm) 1 to 3 hours postdose in 3 of 4 monkeys, and moderate increases in positive dP/dt (~25%) 1 to 2 hours postdose in all (4/4) monkeys.</p> <p>At 10 mg/kg (Cmax: 5.3 µg/mL), moderate decreases in systolic, diastolic, and left ventricular systolic BPs (mean ~20 mmHg) in all (4/4) monkeys, generally 1 to 9 hours postdose. Moderate increases in positive dP/dt (~20%) and decreases in negative dP/dt (~20%) were observed in 2 of 4 monkeys. Marked HR increases (mean ~35 bpm) were observed 1 to 3 hours postdose in all (4/4) monkeys. Core body temperature decreased 0.5°C 1 to 4 hours postdose in all (4/4) monkeys.</p>	nonGLP	DT14097/ 930088757

Table 2.6.3.4 Safety Pharmacology

							Test article: Deucravacitinib
Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings ^a	GLP Compliance	Study No./ Document Control No.
Cardiovascular (CV)	Monkey/ cynomolgus (telemetered)	Oral (gavage)	0, 0.3, 0.65, 1	4 M, 4 F	No hemodynamic or noteworthy electrophysiologic effects including rate corrected QT interval at ≤ 0.65 mg/kg (Cmax: ≤ 0.13 $\mu\text{g/mL}$). At 1.0 mg/kg (Cmax: 0.26 $\mu\text{g/mL}$), a minimal increase in HR (mean 11 bpm) was seen ~1-6 hours postdose. Effects were greatest in 1 female, with mean HR increase of ~30 bpm over this time period	GLP	DT14128/ 930088889
Respiratory/ Neurologic	Rat/ CrI:CD (SD)	Oral (gavage)	0, 5, 15, 75	15 M, 15 F	No respiratory or neurologic effects 1 to 3 hours postdose at Week 4 at ≤ 75 mg/kg/day (Cmax: ≤ 16.1 $\mu\text{g/mL}$; AUC(0-24h): ≤ 162 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$).	GLP	DN15002/ 930088705
Respiratory/ Neurologic	Rat/ CrI:CD (SD)	Oral (gavage)	0, 2, 5, 15	20 M, 20 F	General evaluation of the animal's clinical condition indicated no clinical signs of neurologic or respiratory effects at ≤ 15 mg/kg/day (Cmax: ≤ 2.81 $\mu\text{g/mL}$; AUC(0-24h): ≤ 17.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$).	GLP	DN15056/ 930104133

Table 2.6.3.4 Safety Pharmacology

							Test article: Deucravacitinib
Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings ^a	GLP Compliance	Study No./ Document Control No.
Respiratory/ Neurologic	Rat/ CrI:CD (SD)	Oral (gavage)	0, 5, 15, 50	25 M, 25 F	General evaluation of the animal's clinical condition indicated no clinical signs of neurologic or respiratory effects at ≤ 50 mg/kg/day (Cmax: ≤ 9.82 $\mu\text{g/mL}$; AUC(0-24h): ≤ 117 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$). Plasma levels of metabolites BMT-153261 (Cmax 0.29 $\mu\text{g/mL}$) and BMT-158170 (Cmax 0.98 $\mu\text{g/mL}$) measured at Week 26 in high-dose rats indicate adequate exposure margins for the 2 metabolites at the RHD.	GLP	DN16020/ 930115166
Cardiovascular/ Respiratory/ Neurologic	Monkey/ cynomolgus	Oral (gavage)	0, 0.5, 1.5, 5	5 M, 5 F	No neurologic, respiratory or CV (ECGs) effects 3 to 5 hours postdose during Week 4 at ≤ 5 mg/kg/day (Cmax ≤ 2.04 $\mu\text{g/mL}$; mean AUC(0-24h) ≤ 23.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$).	GLP	DN15003/ 930088708
Cardiovascular/ Respiratory/ Neurologic	Monkey/ cynomolgus	Oral (gavage)	0, 0.75, 1.5, 5	5 M, 5 F	No neurologic, respiratory or CV (ECGs) effects 2 to 3 hours postdose during Week 12 at ≤ 5 mg/kg/day (Cmax ≤ 1.37 $\mu\text{g/mL}$; mean AUC(0-24h) ≤ 21.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$).	GLP	DN15057/ 930102908

Table 2.6.3.4 Safety Pharmacology

							Test article: Deucravacitinib
Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings ^a	GLP Compliance	Study No./ Document Control No.
Cardiovascular/ Respiratory/ Neurologic	Monkey/ cynomolgus	Oral (gavage)	0, 1, 3, 10/5 ^b	6 M, 6 F	No neurologic, respiratory or CV (ECGs) effects 2 to 3 hours postdose during Week 13 and 39 at $\leq 10/5$ mg/kg/day (Cmax ≤ 2.20 $\mu\text{g/mL}$; mean AUC(0-24h) ≤ 30.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$). Plasma levels of metabolites BMT-153261 (Cmax 0.042 $\mu\text{g/mL}$) and BMT-158170 (Cmax 0.0093 $\mu\text{g/mL}$) measured at Week 39 in high-dose monkeys indicate adequate exposure margins for the 2 metabolites at the RHD.	GLP	DN16021/ 930116004

^a The conversion of molar to mass units for BMS-986165: molar concentration (μM) \times 425.5 (molecular weight) = mass concentration (ng/mL)

^b Monkeys were dosed at 10 mg/kg/day until Day 49. Dosing was resumed at 5 mg/kg/day on Day 57.

Abbreviations: BP, blood pressure; bpm, beats per minute; CV, cardiovascular; Cmax, highest observed plasma concentration; ECG, electrocardiogram F, female; HEK, human embryonic kidney; hERG, human ether-a-go-go; HR, heart rate; M, male; NA, not applicable; NZW, New Zealand white; RHD, recommended human dose; SD, Sprague Dawley.

5 薬力学的薬物相互作用試験

Table 2.6.3.5 Pharmacodynamic Drug Interactions

Test article: Deucravacitinib

Type of Study	Test System	Noteworthy Findings	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
<p>Pharmacodynamic drug interaction studies were not conducted. Approval is sought for BMS-986165 (deucravacitinib) as a monotherapy. Pharmacodynamic drug interaction studies are not required. No in vivo pharmacodynamic drug interaction studies were conducted for Deucravacitinib</p>					