Table of Contents

1 まとめ 10
2 分析法 14
3 吸収 16
3.1 In vitro 試験 16
3.2 In vivo 試験 17
4 分布 18
4.1 定常状態分布容積 18
4.2 全血中の分布 18
4.3 血清及び血漿蛋白結合 18
4.3.1 血清 18
4.3.2 血漿 19
4.3.3 ヒト血清アルブミン及び α_1 酸性糖蛋白 19
4.4 肝細胞取込み 20
4.5 組織分布 21
4.5.1 雄性有色 Long-Evans ラットの単回経口投与試験 22
4.5.2 雄性及び非妊娠雌性 Sprague-Dawley ラットの単回経口投与試験 22
4.5.3 雄性 Sprague-Dawley ラットの反復経口投与試験 23
4.5.4 胎盤通過 23
4.5.5 乳汁移行 23
4.5.6 脳への移行 23
5 代謝 24
5.1 In vitro 代謝 26
5.1.1 In vitro 代謝安定性 26
5.1.2 動物及びヒト肝ミクロソーム及び肝細胞における in vitro 代謝 26
5.1.3 デュークラバシチニブ代謝酵素の同定 27
5.2 In vivo 代謝 28
5.2.1 マウスにおける[^{14}C]デュークラバシチニブの in vivo 代謝 28
5.2.2 ラットにおける[^{14}C]デュークラバシチニブの in vivo 代謝 28
5.2.3 サルにおける[^{14}C]デュークラバシチニブの in vivo 代謝 29
5.2.4 ヒトにおける[^{14}C]デュークラバシチニブの in vivo 代謝 30
5.3 代謝及び種差に関する要約 30
6 排泄 31
6.1 マウス 31
6.2 ラット 31
6.3 サル 32
6.4 ヒト 33
6.5 動物及びヒトの排泄プロファイルの比較 34

6.6 デュークラバシチニブの排泄に関与する腎トランスポーター 34
6.7 主要代謝物 BMT-153261 の排泄に関与するトランスポーター 34
6.8 主要代謝物 BMT-158170 の排泄に関与するトランスポーター 36
7 薬物動態学的薬物相互作用 36
7.1 デュークラバシチニブの被相互作用薬としての in vitro 薬物相互作用評価 36
7.2 デュークラバシチニブの相互作用薬としての in vitro 薬物相互作用評価 37
7.2.1 CYP、UGT 及び CES2 阻害 38
7.2.2 チトクローム P450 誘導 39
7.2.3 トランスポーター阻害 39
7.2.4 薬物相互作用のモデル予測 40
8 考察及び結論 43
9 参考文献 48

List of Tables

Table 2-1: デュークラバシチニブ及び代謝物の濃度測定法 15

Table 3.2-1: 非臨床動物種におけるデュークラバシチニブの単回投与 PK パラメーター 17

Table 4.3.1-1: デュークラバシチニブ及び代謝物の in vitro 血清蛋白結合率 19

Table 6.1-1: マウスにおける[^{14}C]デュークラバシチニブ（100 mg/kg）単回投与後のデュークラバシチニブ及び代謝物の排泄 31

Table 6.2-1: ラットにおける[^{14}C]デュークラバシチニブ（20 mg/kg）単回投与後のデュークラバシチニブ及び代謝物の排泄 32

Table 6.2-2: BDC ラットにおける[^{14}C]デュークラバシチニブ（20 mg/kg）単回投与後のデュークラバシチニブ及び代謝物の排泄 32

Table 6.3-1: BDC サルにおける[^{14}C]デュークラバシチニブ（5 mg/kg）単回投与後のデュークラバシチニブ及び代謝物の排泄 33

Table 6.4-1: ヒトにおける[^{14}C]デュークラバシチニブ（24 mg）単回投与後のデュークラバシチニブ及び代謝物の排泄 33

Table 6.7-1: ヒトにおける[^{14}C]デュークラバシチニブ（24 mg）単回投与後の BMT-153261 の排泄経路 35

Table 7.1-1: ヒトにおけるデュークラバシチニブ代謝・排泄経路の寄与率 36

Table 7.2-1: デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の薬物代謝酵素及びトランスポーターの阻害剤としての in vitro 評価 37

Table 7.2.4-1: 薬物代謝酵素を介した薬物間相互作用の予測 40

Table 7.2.4-2: トランスポーターを介した薬物間相互作用の予測 41

Table 7.2.4-3: In vivo における OATP 及び OCT1 を介した薬物間相互作用の予測 43

List of Figures

Figure 5-1: ヒト及び動物におけるデュークラバシチニブの推定代謝経路 25

用語及び略号一覧

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

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

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

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

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

1 まとめ

デュークラバシチニブ（BMS-986165）は TYK2 の選択的阻害剤であり、乾癬治療薬として現在開発中である。

デュークラバシチニブの in vitro 及び in vivo ADME 試験の結果について要約する。さらに、デュークラバシチニブのヒトにおける主要代謝物である BMT-153261（トリアゾール基の N-脱メチル化により生成される活性代謝物、ヒト全血アッセイで未変化体と同等の薬理活性を有する）及び BMT-158170（シクロプロピルカルボキサミド基の加水分解産物、未変化体の 0.3%未満の活性）の PK 特性についても評価した。デュークラバシチニブ及び代謝物の濃度測定のため、高感度且つ選択的な LC-MS/MS 法を開発し、バリデーション試験又は適格性評価試験を実施した。デュークラバシチニブの TK 測定の結果は毒性試験の概要文に示す（M2.6.6）。

デュークラバシチニブは in vitro の試験系で高い透過性を示す化合物であり、BCS II（難水溶性・高膜透過性）に分類される。Caco-2 細胞及びヒトトランスポータートランスフェクト MDCK 細胞を用いた細胞透過性試験の結果より、デュークラバシチニブはヒト P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。

デュークラバシチニブを静脈内単回投与したところ、動物におけるデュークラバシチニブの CLTp は小さく、各動物種の肝血流量の報告値[1]の 11%～27%であり、ヒトの CLTp 値（15.3 L/h）と同等の結果が得られた（肝血流量の報告値[1]の約 18%）。デュークラバシチニブの終末相半減期は動物で 3～5.30 時間、ヒトで 7.9～15 時間であった。デュークラバシチニブをヒト及び動物に経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ約 99%及び 87%～100%超であり、経口吸収性は良好であった。デュークラバシチニブは P-gp 及び BCRP の基質であるものの、高い透過性及び良好な経口バイオアベイラビリティを示したことから、腸管の P-gp や BCRP は経口吸収に影響を及ぼさないことが示唆された。

マウス、ラット、イヌ及びサルの Vss は総体液量の報告値[1]より大きかったことから、デュークラバシチニブの血管外分布が示唆され、ヒトでも同様の結果が得られた。ヒトで、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の血液中／血漿中濃度比はそれぞれ 1.26 及び 1.44 であり、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 はいずれも血液細胞に対する強い分配傾向は示されなかった。

In vitro で、デュークラバシチニブ並びに代謝物の BMT-153261 及び BMT-158170 のヒト血清蛋白結合率は中等度で 80.9%～86.6%であった。同様に、動物の血清蛋白結合率は中等度で、デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 でそれぞれ 75.4%～88.1%、58.0%～79.6%及び 60.8%～90.0%であったが、ウサギでデュークラバシチニブは 97.1%及び BMT-153261 は 94.1%で高値であった。したがって、動物とヒトの AUC 比については、次のように算出した。マウス、ラット及びサルに対するデュークラバシチニブの AUC 比又は BMT-153261 の AUC 比並びにマウス、ラット、ウサギ及びサルに対する BMT-158170 の AUC 比は、血漿中の結合型及び遊離型濃度の合算値（総濃度）

を用いて算出した。一方で、ウサギに対するデュークラバシチニブの AUC 比又は BMT-153261 の AUC 比は、総濃度及び遊離型濃度それぞれについて算出した。

In vitro で、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 のヒト血漿蛋白結合率は中等度（それぞれ 81.6% 及び 83.1%）で、いずれもヒト血漿蛋白への結合は濃度依存性を示さず、主にヒト血清アルブミン（HSA）と結合することが示された。

デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 は高い膜透過性を有する。ヒト肝細胞及び肝取込みトランスポーターを単一発現した HEK-293 細胞を用いた試験で、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の肝細胞への取込みには受動拡散及び能動輸送の両方が関与し、能動輸送に OCT1 が介在していることが示唆された。BMT-158170 の肝細胞への取込みには受動拡散及び能動輸送の両方が関与するが、OATP、NTCP、OCT1 及び OAT2 などの主要な肝トランスポーターは能動輸送への関与は小さいことが示唆された。In vitro の結果より、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 は OCT1 の基質であることが示されたものの、OCT1 阻害剤であるピリメタミンと併用投与した臨床 DDI 試験並びに P-gp、BCRP 及び OCT1 阻害剤であるシクロスポリンと併用投与した臨床 DDI 試験で、ヒトでは OCT1 の阻害によりデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量に臨床的意義のある影響は認められなかったことから、in vivo で OCT1 はデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の肝取込みへの寄与は小さく、受動拡散により細胞膜を通過することが示唆された。なお、BMT-158170 の能動取込みにおけるトランスポーターの関与は不明であるが、BMT-158170 の肝取込みに受動拡散が寄与することから、能動輸送への寄与は小さいと考えられた。

Long-Evans 及び Sprague-Dawley（SD）ラットに[^{14}C]デュークラバシチニブを単回経口投与した定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）を用いた組織分布試験で、放射能は速やかに吸収され、広範に分布した。Long-Evans ラットでは、組織中放射能は、眼及びブドウ膜を除いたすべての組織で投与後 168 時間までに定量下限未満に低下した。ブドウ膜のような特定のメラニン含有組織への放射能の顕著かつ可逆的な分布がみられたが、皮膚においては色素沈着部位とそれ以外の部位で[^{14}C]デュークラバシチニブ関連物質の濃度は同程度であった。SD ラットの組織分布及び消失に性差は認められず、分布に Long-Evans ラットとの差は認められなかった。雄性 SD ラットに[^{14}C]デュークラバシチニブを 14 日間反復経口投与した組織分布試験で、概して単回投与試験と同様の結果が認められ、いずれの組織でも放射能の顕著な蓄積は認められなかった。SD ラットでは、単回投与及び反復投与のいずれの試験でも投与後 168 時間までに放射能が完全に消失した。脳及び脊髄への定量可能な[^{14}C]デュークラバシチニブ由来の分布は、Long-Evans ラット及び SD ラットを用いた QWBA 試験のいずれの測定時点でも検出されなかったことから、デュークラバシチニブは中枢神経系へほとんど移行しないことが示唆された。ラットで、デュークラバシチニブ及び代謝物は血液－胎盤関門を通過し、また、乳汁中に移行することが示された。

In vitro で、デュークラバシチニブはヒト肝細胞による代謝に対して比較的安定であった（T-HALF：120 分超）。代謝安定性の結果と同様に、ヒト及び動物ではデュークラバシチニブが検出された主

要な薬物関連化合物で、代謝物がわずかに生成されたのみであった。デュークラバシチニブは酸化、アミド基の加水分解、グルクロン酸抱合及びそれらを組み合わせた代謝経路を介して、複数の代謝物を生成した。In vitro で、試験したいずれの動物種でも GSH 付加体は検出されなかった。ヒト肝細胞及びヒト肝ミクロソームで検出された代謝物はいずれもマウス肝細胞で認められ、大部分はサル肝細胞でも検出された。ヒトに特有の代謝物は認められなかった。これらのことから、in vitro における代謝プロファイルはいずれの動物種においても類似していた。

デュークラバシチニブはラット、サル及びヒトで広範に代謝されたが、マウスにおける代謝率は低かった。In vivo における代謝プロファイルはすべての種で類似しており、in vitro の代謝プロファイルと一致した。In vivo で GSH 付加体は検出されなかった。ヒトで検出された代謝物は非臨床動物種の少なくとも 1 種類で検出され、ラットではすべてのヒト代謝物が検出され、ヒトに特有の代謝物は検出されなかった。デュークラバシチニブの主要な代謝経路は、CYP1A2 を介したトリアゾール基の N-脱メチル化による BMT-153261 の生成、CES2 を介したシクロプロピルカルボキサミド基の加水分解による BMT-158170 の生成、UGT1A9 を介した N-グルクロン酸抱合による BMT-334616 の生成並びに CYP2B6 及び CYP2D6 を介した重水素化メチル基の一酸化による M11 の生成であった。これらの 4 つの代謝経路は、代謝物生成量の割合に差異はあるものの、すべての種（ヒト、マウス、ラット及びサル）で認められた。ヒトでは、いずれの代謝反応又は代謝酵素もデュークラバシチニブの代謝全体の優位を占めるものではなかった。

動物では、[^{14}C]デュークラバシチニブ由来の放射能は主に糞便中に排泄され、腎排泄は主要な排泄経路でなかった。一方で、ヒトでは放射能は糞便中及び尿中に等量排泄された。ヒト、ラット及びサルにおける排泄プロファイルは類似しており、代謝クリアランス及び糞便中排泄が主要な排泄経路で、腎排泄の寄与は限定的であった。マウスでは糞便中排泄が主な排泄経路で、代謝クリアランス及び腎排泄は部分的に関与した。胆管カニューレ挿入（BDC）動物を用いた試験の結果から、未変化体の糞便中排泄には胆汁中排泄及び腸管排出が含まれることが示唆された。

試験したすべての動物種で、デュークラバシチニブが循環血中の主要な薬物関連化合物であった。ヒトでは BMT-158170 及び BMT-153261 が主要な代謝物（定常状態における薬物関連曝露量の 10%超）であり、終末相半減期は未変化体と同等で、それぞれ約 15 及び約 16 時間であった。非臨床動物種及びヒトにおけるこれら 2 種の代謝物の曝露量の比較から、非臨床安全性試験において十分な曝露量で評価されていることが示された。

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

代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 は Caco-2 細胞でいずれもデュークラバシチニブと同様に P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。ヒト腎トランスポーターを単一発現したトランスフェクト HEK-293 細胞で、BMT-153261 は MATE2-K の基質であることが示唆されたが、他の腎トランスポーターの基質ではなかった。したがって、BMT-153261 の腎排泄に P-gp、BCRP 及び MATE2-K が関与する可能性が考えられた。

In vitro で、デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の基質性並びに種々の薬物代謝酵素及びトランスポーター阻害能について評価した。デュークラバシチニブはヒトで代謝クリアランス、糞便中排泄及び腎排泄を含む複数の排泄経路より消失する。ヒトにおける主要な代謝経路（BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の生成）のデュークラバシチニブの排泄への寄与はいずれも 25%未満で、その他主要でない代謝経路（M11 の生成）の寄与は 6%未満であった。したがって、CYP1A2、UGT1A9、CES2、CYP2B6 及び CYP2D6 の活性を変化させる薬剤と併用投与したとき、臨床的に関連するデュークラバシチニブの曝露量の大きな変動は認められないと考えられた。デュークラバシチニブは、排泄トランスポーターである BCRP 及び P-gp と、肝取込みトランスポーターである OCT1 の基質であることが示された。しかしながら、デュークラバシチニブは動物及びヒトで高い膜透過性及び良好な経口吸収性を有することから、腸管の P-gp や BCRP は経口吸収に影響を与えないことが示唆され、デュークラバシチニブの肝取込みは OCT1 を介した能動輸送のほか、主に受動拡散によって行われると考えられた。したがって、P-gp、BCRP 及び OCT1 活性の変動により、デュークラバシチニブの曝露量に臨床的意義のある変化は認められないと考えられた。同様に、臨床 DDI 試験でデュークラバシチニブとフルボキサミン（強い CYP1A2 阻害剤）、リトナビル（CYP1A2 誘導剤）、ジフルニサル（UGT1A9 阻害剤）、ピリメタミン（OCT1 阻害剤）及びシクロスポリン（P-gp、BCRP 及び OCT1 阻害剤[2]）と併用投与したとき、デュークラバシチニブの曝露量に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームで、デュークラバシチニブ及び BMT-158170 は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害しなかった（IC50：40 μM 超）。BMT-153261 は CYP1A2 及び CYP2D6 を阻害しなかったが（IC50：40 μM 超）、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対する阻害を示した（IC50：6.6～37.5 μM）。デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 はいずれの CYP に対しても時間依存的阻害を示さなかった。ヒト肝細胞で、デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 は臨床的に関連する濃度で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しなかった。BMT-158170 は UGT1A1 を阻害しなかった（IC50：20 μM 超）。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 はヒト肝ミクロソーム UGT1A1 を阻害したが（IC50：それぞれ 12.6 及び 14.7 μM）、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 を阻害しなかった（IC50：30 μM 超）。FDA 及び EMA ガイドライン[3,4]に準拠し、デュークラバシチニブの用量（6 mg QD）及び in vitro の結果に基づき、デュークラバシチニブを CYP 又は UGT 基質と併用投与したときに臨床的に関連する DDI を引き起こす可能性は低いと考えられた。

In vitro で、デュークラバシチニブは NTCP 及び MRP2 を阻害しなかったが（IC50：50 μM 超）、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害した（IC50：0.31～37.2 μM）。代謝物 BMT-153261 は P-gp 及び NTCP を阻害しなかったが（IC50：50 μM 超）、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害した（IC50：0.12～40.9 μM）。BMT-158170 は P-gp、OATP1B1、OATP1B3、NTCP、BSEP、MRP2、OAT1 及び OCT2 を阻害しなかったが（IC50：50 μM 超)、BCRP、OAT3、OCT1、MATE1 及び MATE2-K を阻害した（IC50：3.08～38.5 μM）。FDA 及び EMA のガイドライン [3,4] に従い、in vitro の DDI のデータから in vivo における DDI の予測を行った。臨床用量（6 mg QD）に基づくと、デュークラバシチニブを P-gp、OATP1B1、NTCP、BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE-2K の基質と併用投与した場合、臨床的に有意な DDI が起こる可能性は低いと考えられた一方で、BCRP の基質と併用投与した場合、DDI が起こる可能性があると考えられた。OATP1B3 については、FDA のガイドライン [3] の基準は満たさなかったものの、EMA ガイドライン [4] の基準ではデュークラバシチニブは in vivo で OATP1B3 を介した DDI を引き起こすことが予測された。BCRP 及び OATP 基質であるロスバスタチンと併用投与した臨床 DDI 試験でデュークラバシチニブを 12 mg QD の用量で併用投与した結果、ロスバスタチンの PK に臨床的に意義のある変化はみられなかった（Cmax：1.14 倍、AUC(INF)：1.14 倍）ことから、デュークラバシチニブは臨床で BCRP の基質及び OATP の基質の曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。In vitro で、デュークラバシチニブは 1 μM の濃度まで CES2 を介したミコフェノール酸モフェチルの加水分解を阻害しなかった。なお、臨床 DDI 試験で、デュークラバシチニブ（12 mg QD）とミコフェノール酸モフェチルを併用投与した結果、CES2 を介してミコフェノール酸モフェチルから生成されるミコフェノール酸の PK プロファイルに臨床的意義のある変化は認められなかったことからも、デュークラバシチニブと CES2 基質を併用投与したとき DDI が起こる可能性は低いことが示唆された。

In vitro 及び臨床試験の結果より、デュークラバシチニブは排泄に関与する代謝酵素（CYP1A2、UGT1A9、CES2、CYP2B6 及び CYP2D6）やトランスポーター（P-gp、BCRP 及び OCT1）の活性を変動させる薬剤と併用投与したとき、デュークラバシチニブの曝露量に臨床的に意義のある変化が起こる可能性は低いと予測された。また、デュークラバシチニブを 6 mg QD の用量で CES2、UGT 及び CYP 並びに薬物トランスポーターの基質と併用投与したとき、臨床的意義のある曝露量の変化が起こる可能性は低いと予測された。

2 分析法

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける血漿中のデュークラバシチニブとその代謝物（BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616）の濃度測定のため、高感度且つ選択的な LC-MS/MS 法を開発し、バリデーション試験又は適格性評価試験を実施した。非臨床試験に用いた分析法の概要を Table 2-1 に示す。また、分析法の詳細は薬物動態試験の概要表に示す（M2.6.5.2）。

Table 2-1: デュークラバシチニブ及び代謝物の濃度測定法

Document Control Number	被験物質	動物種	LLOQ (ng/mL)	ULOQ (ng/mL)	添付資料番号
930101671	デュークラバシチニブ	マウス	5.00	2000	4.2.2.1-1
930090040	デュークラバシチニブ	ラット	5.00	2000	4.2.2.1-2
930092365	デュークラバシチニブ	ウサギ	5.00	2000	4.2.2.1-3
930104675	デュークラバシチニブ	イヌ	5.00	2000	4.2.2.1-4
930126646	デュークラバシチニブ	マウス	5.00	2000	4.2.2.1-5
930130819	BMT-153261	マウス	5.00	2000	4.2.2.1-6
	BMT-158170	マウス	5.00	2000	
930115609	デュークラバシチニブ	ラット	5.00	2000	4.2.2.1.-7
930120733	BMT-153261	ラット	5.00	2000	4.2.2.1-8
	BMT-158170	ラット	5.00	2000	
930120732	デュークラバシチニブ	ウサギ	5.00	2000	4.2.2.1-9
930120731	BMT-153261	ウサギ	5.00	2000	4.2.2.1-10
	BMT-158170	ウサギ	5.00	2000	
930089675	デュークラバシチニブ	サル	5.00	2000	4.2.2.1-11
930157560	BMT-153261	マウス	5.00	2000	4.2.2.1-12
	BMT-158170	マウス	5.00	2000	
930157597	BMT-153261	ラット	5.00	2000	4.2.2.1-13
	BMT-158170	ラット	5.00	2000	
930157564	BMT-153261	サル	5.00	2000	4.2.2.1-14
	BMT-158170	サル	5.00	2000	
930157595	BMT-334616	マウス	5.00	2000	4.2.2.1-15
930157593	BMT-334616	ラット	5.00	2000	4.2.2.1-16
930157630	BMT-334616	サル	5.00	2000	4.2.2.1.-17

LLOQ：定量下限、ULOQ：定量上限

これらの分析法はいずれも合否基準を満たし、すべての試験試料は設定された安定性の範囲内で測定した。

3 吸収

3.1 In vitro 試験

人工脂質膜透過性測定法において、理論濃度 100 μM のデュークラバシチニブの透過係数（Pc）は高く、pH5.5 及び 7.4 でそれぞれ 417 及び 392 nm/sec であった（M4.2.2.2-1）。これらの値はヒトで良好な吸収を示す化合物の値[5]と同程度であった。また、排泄トランスポーター阻害剤存在下の Caco-2 細胞及び MDCK 細胞野生株における基底膜から頂側膜方向の Pc は高かった（152～238 nm/sec）。これらの結果より、デュークラバシチニブの透過性が高いことが示唆された。

デュークラバシチニブの細胞透過性及び透過の方向性について、Caco-2 細胞を用いた双方向透過性試験において評価した。デュークラバシチニブは濃度 3 μM のとき、基底膜から頂側膜方向の Pc は 70 nm/sec、頂側膜から基底膜方向の Pc は 716 nm/sec であった。流出比（基底膜から頂側膜方向の Pc ／頂側膜から基底膜方向の Pc）は 10.2 であり、ケトコナゾール及びシクロスポリン A（P-gp 及び BCRP を含む腸管排泄トランスポーター阻害剤[6]）の存在下でそれぞれ 3.8 及び 2.2 に低下したことから、デュークラバシチニブはヒトの排泄トランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された。ヒトの P-gp を発現するトランスフェクト MDCK 細胞を用いたデュークラバシチニブ（1 μM）の双方向透過性試験において、流出比は 5.1 であり、P-gp 阻害剤である elacridar 存在下では流出比は 1.7 に減少した。一方で、MDCK 細胞野生株における流出比は 2.5 であった。Caco-2 及び P-gp 発現 MDCK 細胞を用いた試験の結果より、デュークラバシチニブはヒト P-gp の基質であることが示唆された。同様に、ヒトの BCRP を発現するトランスフェクト MDCK 細胞及び MDCK 細胞野生株を用いたデュークラバシチニブ（3 μM）の双方向透過性試験において、流出比はそれぞれ 7.8 及び 2.4 であったことから、デュークラバシチニブはヒトの BCRP の基質であることが示された。デュークラバシチニブは P-gp 及び BCRP の基質であるものの、非臨床及び臨床試験において高い透過性及び良好な経口バイオアベイラビリティを示したことから、腸管の P-gp や BCRP は経口吸収に影響を与えないことが示唆された。

トランスポーターの飽和性について検討するために、Caco-2 細胞を用いた双方向透過性試験で複数濃度（3.7～100 μM）におけるデュークラバシチニブの透過性を測定した。本試験の結果より、デュークラバシチニブは 3.7 μM から 100 μM の濃度にかけて、流出比は 6.3 から 1.2 に減少し、Caco-2 細胞の排泄トランスポーターを介した排泄が飽和している可能性が示唆された。さらにデュークラバシチニブのトランスポーターでの動態を評価するために、ヒト P-gp 又は BCRP 発現 MDCK 細胞を用いた試験を実施した（デュークラバシチニブ濃度：0.07～150 μM）。濃度 150 μM のときのヒト P-gp（MDR1）発現細胞における流出比は 61.8 と高く、基底膜から頂側膜方向の Pc 値はほとんど減少しなかったことから、本実験の条件下では P-gp を介した輸送は飽和していないことが示唆された。同様に、濃度 150 μM のときのヒト BCRP 発現細胞における流出比は 28.0 と高値を示し、本実験の条件下では BCRP を介した輸送は完全に飽和していないことが示唆された（M4.2.2.2-3）。Caco-2 細胞を用いた試験ではデュークラバシチニブが飽和していたものの、P-gp 又は BCRP 発現細胞を用いた

双方向透過性試験の結果より、P-gp及びBCRP発現細胞において見かけのKm値は150 µMより高いことが示された。Caco-2細胞よりトランスポーター発現細胞で見かけのKm値が高値を示したのは、キニジンやジゴキシンなど一部のP-gp基質で報告されている[7]ようにトランスフェクト細胞でトランスポーターの発現レベルが高い[8]ことがその要因の一つと考えられる。

3.2 In vivo 試験

デュークラバシチニブのPKについて、雄性C57BL6マウス、SDラット、イヌ及びカニクイザルを用いて評価した（M4.2.2.2-4）。マウス、ラット、イヌ及びサルにデュークラバシチニブを静脈内にそれぞれ1 mg/kg（ボーラス）、1 mg/kg（10分間点滴）、2 mg/kg及び2 mg/kgの用量で投与した。

動物にデュークラバシチニブを経口投与したときの吸収は概して速やかであり、マウス、ラット、イヌ及びサルのTmaxはそれぞれ0.5、1.7、2及び5時間であった（Table 3.2-1）。

Table 3.2-1: 非臨床動物種におけるデュークラバシチニブの単回投与PKパラメーター

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUC (INF) (µg•h /mL)	T-HALF (h)	MRT (h)	CLTp (mL/min /kg)	Vss (L/kg)	F (%)
マウス	静脈内	1	NA	NA	1.26	3.20	3.60	13.2	2.80	NA
	経口	10[a]	3.19	0.5	15.5	NA	NA	NA	NA	125
	経口	10[b]	2.46	0.5	9.06	NA	NA	NA	NA	73.0
ラット	静脈内	1	NA	NA	1.15	3	2.3	14.7	2	NA
	経口	10[a]	2.67	1.67	12.4	NA	NA	NA	NA	109
	経口	10[b]	1.75	1.00	7.69	NA	NA	NA	NA	67.0
イヌ	静脈内	2	NA	NA	4.89	4.60	5.50	6.80	2.30	NA
	経口	10[a]	2.92	2	31.3	NA	NA	NA	NA	128
サル	静脈内	2	NA	NA	7.39	5.30	7.00	4.80	2.00	NA
	経口	10[a]	2.50	5	32.2	NA	NA	NA	NA	87

出典：M4.2.2.2-4
AUC(INF)：0時間から無限時間までの濃度時間曲線下面積、CLTp：総血漿クリアランス、Cmax：最高血中濃度、F：絶対的バイオアベイラビリティ、NA：該当せず、MRT：平均滞留時間、T-HALF：見かけの消失半減期、Tmax：最高血中濃度到達時間、Vss：定常状態分布容積
数値は平均値を示す。

[a] 溶液として投与
[b] 懸濁液として投与

デュークラバシチニブを溶液として経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは高く、マウス、ラット及びイヌで100%超、サルで87%であった。デュークラバシチニブを懸濁液として経口

投与したときの絶対的バイオアベイラビリティはマウス及びラットでそれぞれ 73%及び 67%であった。これらの結果より、上記の動物種でデュークラバシチニブは良好な吸収を示し、ヒトにおける高い経口バイオベイラビリティ（約 99%）と一致する（IM011-067 試験、M2.7.2）。

ラット及びイヌにおいて、胃内 pH を上昇させるファモチジンを前投与したときのデュークラバシチニブ（10 mg/kg、懸濁液）の絶対的バイオアベイラビリティは、胃内 pH を低下させるペンタガストリンを前投与したときのそれよりも小さく、ラットで 87%から 30%に低下し、イヌでは 100%超から 29%に低下した。これらの結果より、動物では胃内 pH の変動はデュークラバシチニブの吸収に影響を及ぼすことが示唆された。しかしながら、ヒトでファモチジン（IM011-031 試験、M2.7.2）又はラベプラゾール（IM011-090 試験、M2.7.2）を前投与した結果、曝露量に影響がなかったことから、ヒトでは胃内 pH の変動はデュークラバシチニブの吸収に影響しないことが示唆された。

マウス、ラット、イヌ及びサルにデュークラバシチニブを静脈内投与したときの T-HALF はそれぞれ 3.20、3、4.60 及び 5.30 時間であった。CLTp はマウス、ラット、イヌ及びサルでそれぞれ 13.2、14.7、6.80 及び 4.80 mL/min/kg で、これらの値はそれぞれ肝血流量の報告値 [1] の 15%、27%、22%及び 11%に相当した。

4 分布

4.1 定常状態分布容積

マウス、ラット、イヌ及びサルにデュークラバシチニブを静脈内投与したところ、Vss はそれぞれ 2.80、2、2.30 及び 2.00 L/kg であり、いずれの動物種においても総体液量の報告値 [1] よりも大きかったことから、デュークラバシチニブの血管外分布が示唆された（M4.2.2.2-4）。

4.2 全血中の分布

デュークラバシチニブの血液中／血漿中濃度比について、ヒト新鮮全血中にデュークラバシチニブ（0.5 µM）をインキュベーションし、LC-MS/MS 法を用いて血液中及び血漿中のデュークラバシチニブ濃度を測定し算出した（M4.2.2.3-1）。デュークラバシチニブの血液中／血漿中濃度比は 1.26 であり、デュークラバシチニブの血液細胞に対する強い分配傾向は示されなかった。また、BMT-153261 のヒト血液中／血漿中濃度比は 1.44 であり、本代謝物も血液細胞に対する強い分配傾向を示さなかった。

4.3 血清及び血漿蛋白結合

4.3.1 血清

デュークラバシチニブのヒト血清蛋白結合率は 86.6%であり、評価した非臨床動物種における血清蛋白結合率は 75.4%～97.1%であった（Table 4.3.1-1）（M4.2.2.2-1）（M4.2.2.6-1）（M4.2.2.6-2）。特に、慢性毒性試験で使用した動物種（マウス、ラット及びサル）におけるデュークラバシチニブの血清蛋白結合率は、ウサギで高値（97.1%）であったものの、おおむねヒトと同程度であった。

同様に、代謝物 BMT-153261 のヒト血清蛋白結合率は 80.9%であり、マウス、ラット及びサルと同程度（77.2%～79.6%）であったが、ウサギで高値を示した（94.1%）。さらに、代謝物 BMT-158170 のヒト血清蛋白結合率は 83.8%であり、動物と同程度であった（60.8%～90.0%）

Table 4.3.1-1: デュークラバシチニブ及び代謝物の in vitro 血清蛋白結合率

動物種	試験濃度 (μM)	蛋白結合率（%）		
		デュークラバシチニブ	BMT-153261	BMT-158170
マウス（BALB/c）	10	85.4	79.6	60.8
ラット（Sprague-Dawley）	10	88.1	78.7	76.1
イヌ（ビーグル）	10	75.4	58.0	61.9
ウサギ（New Zealand White）	10	97.1	94.1	79.6
サル（カニクイザル）	10	87.8	77.2	90.0
ヒト	10	86.6	80.9	83.8

出典：M4.2.2.2-1、M4.2.2.6-1、M4.2.2.6-2

これらの結果より、動物とヒトの AUC 比については、次のように算出した。ヒトに対するマウス、ラット及びサルのデュークラバシチニブの AUC 比又は BMT-153261 の AUC 比並びにヒトに対するマウス、ラット、ウサギ及びサルの BMT-158170 の AUC 比は、血漿中の結合型及び遊離型濃度の合算値（総濃度）を用いて算出した。一方で、ヒトに対するウサギのデュークラバシチニブの AUC 又は BMT-153261 の AUC 比は、総濃度及び遊離型濃度をそれぞれについて算出した。

4.3.2 血漿

In vitro でデュークラバシチニブのヒト血漿蛋白結合率を 0.05、0.20 及び 1.0 μM（それぞれ 0.021、0.085 及び 0.43 μg/mL）で検討したところ、ヒト血漿蛋白への結合は濃度依存性を示さず、蛋白結合率はそれぞれ 81.2%、82.3%及び 81.2%であった（M4.2.2.3-2）。平均蛋白結合率は 81.6%であった。同様に、in vitro で BMT-153261 のヒト血漿蛋白結合率を 0.01、0.05 及び 0.20 μM（それぞれ 0.0041、0.021 及び 0.082 μg/mL）の濃度で検討したところ、BMT-153261 もヒト血漿蛋白への結合は濃度依存性を示さず、蛋白結合率はそれぞれ 82.7%、82.4%及び 84.3%であった。平均蛋白結合率は 83.1%であった。

4.3.3 ヒト血清アルブミン及び α_1 酸性糖蛋白

In vitro のデータより、デュークラバシチニブの HSA（4% HSA 生理食塩液）及び AGP（0.1% AGP 生理食塩液）結合率はそれぞれ 74.4%及び 22.1%であった（M4.2.2.3-3）。一方、BMT-153261 の HSA（4% HSA 生理食塩液）及び AGP（0.1% AGP 生理食塩液）結合率はそれぞれ 79.4%及び 26.5%であった。これらの結果より、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 はいずれもヒト血清中で主に HSA に結合することが示唆された。

4.4 肝細胞取込み

ヒト肝細胞では、デュークラバシチニブ取込みクリアランスが、培養温度を 37°C から 4°C へ下げることによって 93.8%減少したことから、デュークラバシチニブの肝細胞への取込みには受動拡散及び能動輸送の両方が関与することが示唆された（M4.2.2.2-4）。さらに、ヒト肝細胞のデュークラバシチニブ取込みクリアランスはピリメタミン[9,10]（OCT 阻害剤）により 60.4%抑制された一方、リファマイシン SV[11,12]（OATP1B1、OATP1B3 及び NTCP の阻害剤）では阻害されなかったことから、デュークラバシチニブの肝細胞への取込みに OATP 又は NTCP ではなく、OCT1 が介在していることが示唆された。

ヒト OCT1 を発現するヒトトランスフェクト HEK-293 細胞を用いた試験で、トランスフェクト細胞におけるデュークラバシチニブの取込みは mock 細胞より 41%高く、OCT 阻害剤であるキニジン（100 µM）及びピリメタミン（100 µM）の存在下でそれぞれ 25%及び 40%低下した（M4.2.2.3-4）。これらの結果より、デュークラバシチニブは OCT1 の基質であることが示された。推定 Km 値は 18.0 µM であった。

肝細胞取込みの追加評価において、デュークラバシチニブのヒト肝細胞への取込みはシクロスポリン A（2 及び 10 µM）存在下でそれぞれ 17.6%及び 35.6%阻害された（M4.2.2.3-5）。同試験で、OCT1 基質であるフェノテロールの取込みは、シクロスポリン A（2 及び 10 µM）の存在下でそれぞれ 48.0%及び 53.5%抑制され、OCT1 を過剰発現しているトランスフェクト HEK-293 細胞におけるシクロスポリン A による OCT1 基質の取込み阻害に関する報告 [2] と一致した。これらの結果より、シクロスポリン A によるデュークラバシチニブの肝細胞能動取込み阻害は、OCT1 阻害によると考えられた。

ヒト OAT2 を発現したトラスフェクト HEK-293 細胞で、デュークラバシチニブ（0.2 及び 1.0 µM）の取込みはトランスフェクト細胞と mock 細胞で同等で、OAT 阻害剤（プロベネシド及びインドメタシン）の存在下で減少しなかったことから、デュークラバシチニブは OAT2 の基質でないことが示された（M4.2.2.3-6）。

以上の結果から、デュークラバシチニブの肝細胞への取込みには受動拡散及び能動輸送の両方が関与し、能動輸送には OATP、NTCP 又は OAT2 ではなく、OCT1 が介在していることが示唆された。デュークラバシチニブは高い膜透過性を有し、Km 値が比較的高い値を示したことからトランスポーター取込み固有クリアランスは小さいことが示唆され、また、mock 細胞と比べて OCT1 発現トランスフェクト細胞における取込み量の増加はわずかであったことから、デュークラバシチニブの肝細胞取込みにおける OCT1 の寄与は顕著ではないと考えられた。

代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 の肝細胞取込みについても同様に in vitro で評価を行った（M4.2.2.6-1）（M4.2.2.6-2）。BMT-153261 及び BMT-158170 は高い透過性を有し、Pc 値は高値を示した（BMT-153261：pH5.5 及び 7.4 でそれぞれ 530 及び 547 nm/sec、BMT-158170：pH5.5 及び 7.4 で

それぞれ約 158 及び約 199 nm/sec）。ヒト肝細胞では、培養温度を 37°C から 4°C へ下げることによって BMT-153261 の取込みクリアランスが 86.4%減少し、ピリメタミンの存在下で軽度に抑制（12%抑制）されたものの、リファマイシン SV の存在下では阻害されなかった（M4.2.2.3-7）。ヒト OCT1 発現 HEK-293 細胞を用いた試験で、OCT 阻害剤であるキニジン（100 μM）及びピリメタミン（100 μM）の存在下で BMT-153261 の取込みはそれぞれ 67%及び 68%抑制されたことから、BMT-153261 は OCT1 の基質であることが示唆された。推定 Km 値は 4.70 μM であった（M4.2.2.3-4）。ヒト OAT2 発現トランスフェクト HEK-293 細胞を用いた試験で、BMT-153261（0.1 及び 1.0 μM）の取込みは、トランスフェクト細胞と mock 細胞で同等であり、OAT 阻害剤（プロベネシド及びインドメタシン）の存在下で低下しなかったことから、BMT-153261 は OAT2 の基質でないことが示された（M4.2.2.3-6）。これらの結果より、BMT-153261 の肝細胞への取込みには受動拡散及び能動輸送の両方が関与し、能動輸送には OATP、NTCP 又は OAT2 ではなく、部分的に OCT1 が介在していることが示唆された。

ヒト肝細胞で、培養温度を 37°C から 4°C へ下げることによって BMT-158170 の取込みクリアランスは 0.2 及び 1.0 μM の濃度でそれぞれ 35.6%及び 44.5%減少し、リファマイシン SV（それぞれ 16.6%及び 5.8%抑制）、ピリメタミン（それぞれ 2.0%及び 16.4%抑制）及び OAT2 阻害剤であるケトプロフェン（それぞれ 5.3%及び 0%抑制）の存在下で軽度に抑制された（M4.2.2.3-8）。これらの結果より、BMT-158170 の肝細胞への取込みには受動拡散及び能動輸送の両方が関与するものの、能動輸送には OATP、NTCP、OCT1 及び OAT2 の関与は顕著ではないことが示唆された。

In vitro の評価より、OCT1 はデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の肝取込みに関与することが示されたが、OCT1 阻害剤であるピリメタミンと併用投与した臨床 DDI 試験（IM011-100 試験、M2.7.2）並びに P-gp、BCRP 及び OCT1 阻害剤であるシクロスポリンと併用投与した臨床 DDI 試験（IM011-045 試験、M2.7.2）で、ヒトでは OCT1 の阻害によりデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量に臨床的意義のある影響は認められなかった。これらの結果をまとめると、in vivo で OCT1 はデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の肝取込みへの寄与は小さく、受動拡散により細胞膜を通過することが示唆された。デュークラバシチニブと比べて BMT-158170 は 4°C で見かけの肝取込み抑制は小さいことから（BMT-158170：35.6%～44.5%、デュークラバシチニブ：93.8%）、デュークラバシチニブより BMT-158170 で受動拡散による肝取込みの寄与が大きいことが示唆された。したがって、デュークラバシチニブを 2 種類の OCT1 阻害剤（ピリメタミン及びシクロスポリン）と併用投与した 2 試験の臨床 DDI 試験の結果に基づき、BMT-158170 の能動取込みにおけるトランスポーターの関与は不明であるものの、BMT-158170 の肝取込みに受動拡散が寄与することから、能動輸送の寄与は大きくはないと考えられた。

4.5 組織分布

デュークラバシチニブの組織分布について、雄性有色 Long-Evans ラットの単回経口投与試験、雄性及び非妊娠雌性 SD ラットの単回経口投与試験、雄性 SD ラットの反復経口投与試験、妊娠 SD ラッ

ト（妊娠 18 日）の単回経口投与試験において、QWBA 法により[^{14}C]デュークラバシチニブ由来放射能の分布を評価した。さらに、SD ラットに[^{14}C]デュークラバシチニブを単回経口投与したときの乳汁移行についても評価を行った。

4.5.1 雄性有色 Long-Evans ラットの単回経口投与試験

ヒト ADME 試験の線量予測及び投与量の選択の目的で、最初に雄性有色 Long-Evans ラットを用いて[^{14}C]デュークラバシチニブよる放射能を QWBA により測定した（M4.2.2.3-9）。雄性 Long-Evans 成熟ラットに[^{14}C]デュークラバシチニブ（20 mg/kg、100 μCi/kg）を経口単回投与したところ、放射能は速やかに吸収され、体内に広範に分布した。Tmax は大部分の組織において 2 時間であった。組織の約 50%において、組織中放射能／血漿中放射能曝露量（AUC(0-T)）の比は 1 超であり、分布容積とおおむね一致した。放射能濃度は徐々に減少し、投与後 48 時間までに定量下限未満に低下した。組織中放射能は、投与後 336 時間で検出可能であった眼及びブドウ膜を除いたすべての組織で投与後 168 時間までに定量下限未満に低下した。内分泌系（副腎皮質、副腎、副腎髄質、下垂体及び甲状腺）、代謝・排泄系（胆管、腎臓、腎皮質、腎髄質、肝臓及び膀胱壁）並びに消化管（盲腸粘膜、食道壁、大腸壁、小腸壁、口腔粘膜及び胃壁）において、高い[^{14}C]デュークラバシチニブ由来放射能濃度が測定された。さらに、ブドウ膜のような特定のメラニン含有組織への放射能の顕著かつ可逆的な分布がみられたが、皮膚においては色素沈着部位とそれ以外の部位で[^{14}C]デュークラバシチニブ関連物質の濃度は同程度であった。脳内及び脊髄内においては、いずれの測定時点でも[^{14}C]デュークラバシチニブ由来放射能は検出されなかった。

4.5.2 雄性及び非妊娠雌性 Sprague-Dawley ラットの単回経口投与試験

デュークラバシチニブの組織分布の詳細について、成熟雄性及び非妊娠雌性 SD ラットに[^{14}C]デュークラバシチニブを 5 mg/kg（100 μCi/kg）の用量で単回経口投与し、QWBA 法により検討した（M4.2.2.3-10）。

雄性及び非妊娠雌性 SD ラットに[^{14}C]デュークラバシチニブを単回経口投与した結果、放射能の組織分布及び消失に性差は認められず、有色 Long-Evans ラットの試験と類似した結果が得られた。雌雄ともに[^{14}C]デュークラバシチニブ由来の放射能は速やかに吸収され、広範に分布した。定量可能な組織の多くで投与後 4 時間までに最大放射能濃度に到達し、投与後 168 時間までにすべての組織から放射能が消失した。

肝臓、膀胱、腎臓、副腎、棘間靭帯、動脈壁及び消化管（盲腸、大腸、小腸及び食道）で高い放射能濃度を示した。すべての測定時点で、これらの組織中の組織中／血漿中濃度比は概して 1 超であったが、精巣、腹部脂肪、精巣上体、ブドウ膜、乳腺及び皮膚などの組織では濃度比は 1 未満であった。雌雄ラットの脳、脊髄及び水晶体並びに雌性ラットの骨では、いずれの測定時点でも放射能は検出されなかった。

4.5.3 雄性 Sprague-Dawley ラットの反復経口投与試験

成熟雄性 SD ラットに[^{14}C]デュークラバシチニブを 5 mg/kg/day（40 μCi/kg/day）の用量で 14 日間反復経口投与した結果、[^{14}C]デュークラバシチニブの組織分布及び消失は概して単回投与試験の結果と同様であり、いずれの組織でも放射能の顕著な蓄積は認められなかった。放射能は速やかに吸収され、広範に分布した。定量可能な組織の大部分では、投与後 4 時間までに放射能の最高濃度に到達した。すべての組織について、投与後 168 時間までに放射能が消失した。

胆汁、尿及び組織下部構造を除いた定量可能な組織のうち、肝臓、尿道球腺、副腎、腎臓、皮膚及び消化官（盲腸、大腸、小腸、胃、食道）で高い Cmax 値を示し、定量可能であった測定時点すべてで組織中／血漿中放射能濃度比は概して 1 超であった。いずれの測定時点でも骨、骨髄、脳、精巣上体、水晶体、脂肪、眼窩内涙腺、肺、筋肉、脊髄及び精巣では定量可能な放射能は検出されなかった。

4.5.4 胎盤通過

妊娠 SD ラットに[^{14}C]デュークラバシチニブを 5 mg/kg（100 μCi/kg）の用量で単回経口投与し、組織分布を QWBA を用いて測定した（M4.2.2.3-10）。妊娠ラット及び非妊娠ラットにおける[^{14}C]デュークラバシチニブ由来の放射能の組織分布は類似していた。放射能は速やかに吸収され、母動物の組織中に広範に分布した。定量可能な組織の大部分において、放射能は投与後 2 時間までに最高濃度に到達した。胆汁、尿及び組織下部構造を除き、高い Cmax 値を示した組織は肝臓、乳腺、腎臓、副腎、卵巣及び消化管（盲腸、大腸、小腸、胃）であった。被験物質由来の放射能は投与後 12 時間まで胎盤及び羊膜嚢で検出されたが、いずれの測定時点でも胎児組織及び胎児血液中から検出されなかったことから、単回投与後にデュークラバシチニブ又は代謝物は胎盤及び羊膜嚢へ移行したが、胎児には分布しなかったことが示された。さらに、いずれの測定時点においても骨、脳、水晶体及び脊髄で放射能は検出されなかった。投与後 72 時間まで放射能が定量可能であった肝臓を除き、投与後 48 時間までにほぼすべての組織から放射能が完全に消失した。

4.5.5 乳汁移行

乳汁移行について、哺乳中の SD ラット（生後 8～12 日）に[^{14}C]デュークラバシチニブを 5 mg/kg（100 μCi/kg）の用量で単回経口投与し評価した（M4.2.2.3-10）。投与後 0.5～48 時間にかけて乳汁中に放射能が検出され、乳汁中／血漿中濃度比は投与後 0.5 時間から 12 時間にかけて 2.7 から 30.9 に増加し、投与後 24 時間までに 16.6 に減少した。これらの結果より、デュークラバシチニブ及び代謝物はラットでは乳汁中に移行することが示された。

4.5.6 脳への移行

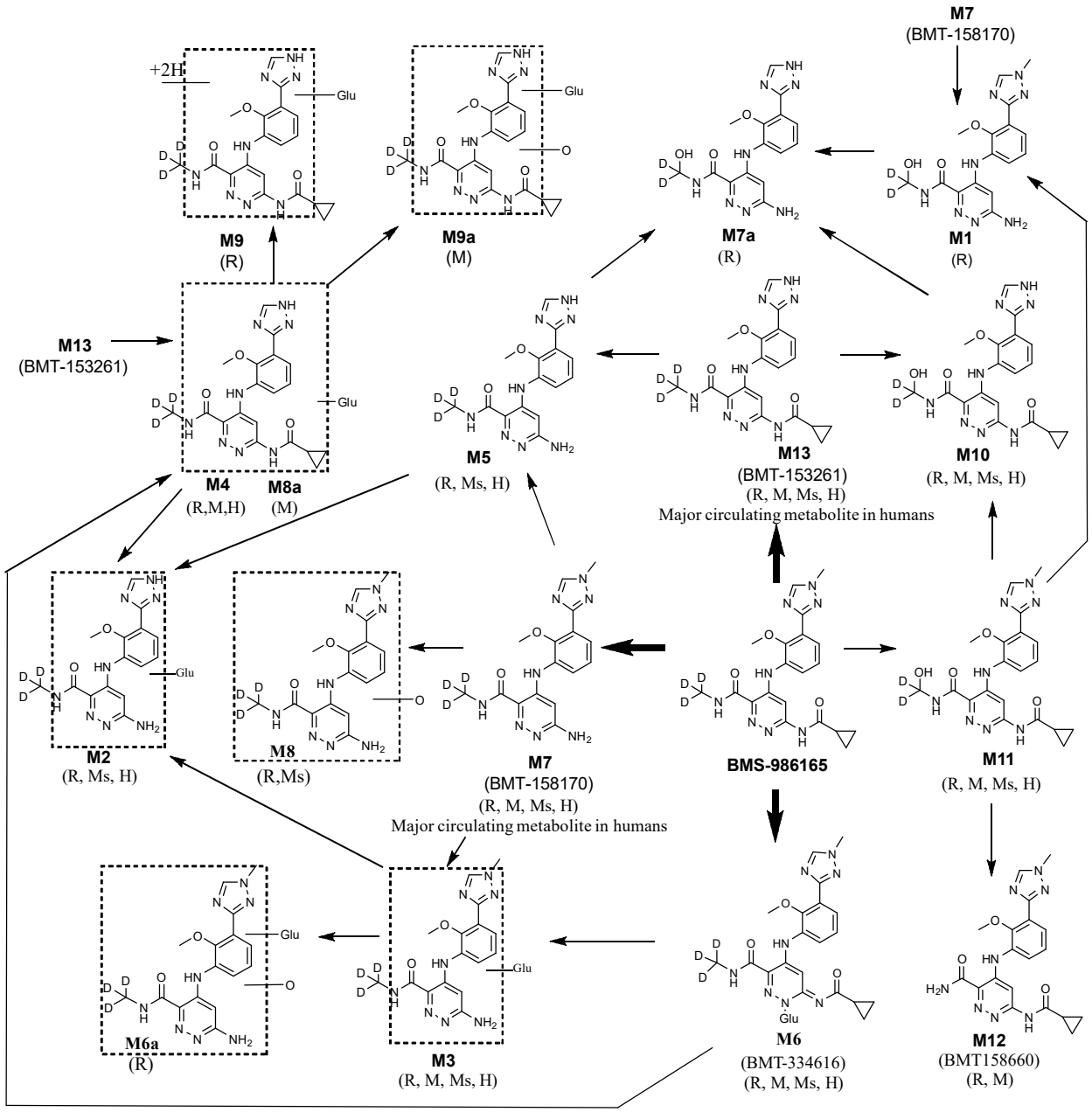
デュークラバシチニブの脳への移行について、SD ラットにデュークラバシチニブを 10 mg/kg の用量で経口投与し評価した（M4.2.2.2-4）。血漿中及び脳組織のホモジネート中のデュークラバシチニブ濃度は LC-MS/MS 法で測定した。その結果、投与後 1～3 時間でデュークラバシチニブの脳への移行

はごくわずかで、血漿中濃度に対する脳中濃度比の平均値は 0.03～0.04 であった。LC-MS/MS 法を用いた試験と同様に、Long-Evans ラット又は SD ラット（雄性及び妊娠又は非妊娠雌性ラット）の QWBA 試験で、[^{14}C]デュークラバシチニブ由来の放射能はいずれの測定時点でも脳及び脊髄から検出されなかった（M4.2.2.3-9）（M4.2.2.3-10）。これらの結果より、デュークラバシチニブは中枢神経系へほとんど移行しないことが示唆された。

5 代謝

複数の動物種を用いてデュークラバシチニブの in vitro 及び in vivo 代謝試験を実施した。動物及びヒトにおけるデュークラバシチニブの代謝を推定するために、[^{14}C]デュークラバシチニブを用いた。ヒト及び動物における代謝経路を Figure 5-1 に示す。

Figure 5-1: ヒト及び動物におけるデュークラバシチニブの推定代謝経路



Abbreviations used: R = Rat, Ms = Mouse, M = Monkey, H = Human, Glu = Glucuronic acid

デュークラバシチニブの生体内変化の主要経路は、トリアゾール基の N-脱メチル化による BMT-153261［ヒト全血アッセイにおいてデュークラバシチニブと同等の in vitro 薬理活性を示す活性代謝物（IMM00314 試験、M4.2.1.1-5）］の生成、シクロプロピルカルボキサミド基の加水分解による BMT-158170［未変化体の 0.3%未満の活性（IMM0151 試験、M4.2.1.1-2）］の生成、N-グルクロン酸

抱合による BMT-334616［ヒト全血アッセイにおいて未変化体の 10%未満の活性（IMM0196 試験、M4.2.1.1-6）］の生成、重水素化メチル基の一酸化による M11（Met 2）の生成であった。

5.1 In vitro 代謝

5.1.1 In vitro 代謝安定性

デュークラバシチニブ（0.5 μM）の代謝安定性について、雄性 CD-1 マウス、雄性 SD ラット、雄性ビーグル犬及びカニクイザルよりプールした肝ミクロソーム（1 mg/mL）並びに 150 例の男女提供者よりプールしたヒト肝ミクロソーム（1 mg/mL）を用いて評価した（M4.2.2.2-1）。37°C、45 分間インキュベーションし、LC-MS/MS 法で内標準物質に対するピーク面積比から、特定の測定時点におけるデュークラバシチニブの相対量を測定した。デュークラバシチニブは NADPH 存在下の各種動物及びヒト由来の肝ミクロソームによる代謝に対して比較的安定であった（T-HALF：120 分超）。同様の試験で、代謝物 BMT-153261 は NADPH 存在下の動物肝ミクロソーム（T-HALF：55.5～95.8 分）と比較してヒト肝ミクロソーム（T-HALF：120 分超）で安定していた（M4.2.2.6-2）。BMT-158170 は NAHPH 存在下のマウス及びラット肝ミクロソーム（T-HALF：それぞれ 69.5 及び 77.7 分）と比較して、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム（T-HALF：120 分超）による代謝により安定であった（M4.2.2.6-1）。BMT-153261 及び BMT-158170 は UDPGA 存在下の各種動物及びヒト肝ミクロソームによる代謝に対して比較的安定であった（サル肝ミクロソームにおける BMT-158170 の T-HALF：51.8 分、他の動物種の T-HALF：120 分超）。

デュークラバシチニブは代謝回転率が低いため、肝細胞における代謝クリアランスをリレー法で評価し、デュークラバシチニブを 1 μM の濃度で 4 時間ヒト肝細胞懸濁（0.5 × 10^6 細胞/mL）中に 5 回インキュベーションし（合計 20 時間）、LC-MS/MS 法で特定の測定時間におけるデュークラバシチニブ濃度を測定した（M4.2.2.4-1）。デュークラバシチニブの肝血液クリアランスが小さく（CLh,b：3.0 mL/min/kg）、肝抽出（Eh）はヒト肝血流量の 15%と推定されることに基づくと、本試験における半減期は 16.4 時間であった。

5.1.2 動物及びヒト肝ミクロソーム及び肝細胞における in vitro 代謝

デュークラバシチニブの代謝経路について、LC-UV/MS を用いて NADPH 又は GSH 存在下のマウス及びヒトミクロソーム並びにマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞培養プレートで評価した（M4.2.2.2-4）。In vitro で、デュークラバシチニブは酸化、アミド基の加水分解、グルクロン酸抱合及びそれらを組み合わせた代謝経路を介して、複数の代謝物を生成した。ヒト及びマウス肝ミクロソームで、BMT-153261 が UV 吸収で検出された唯一の代謝物であった。マウス肝細胞で検出された主な代謝物は、BMT-158170、BMT-153261、M11 及び BMT-158660 であった。ラット肝細胞で検出された主な代謝物は、BMT-158170、BMT-153261 及び M11 であった。イヌ肝細胞で検出された主な代謝物は BMT-158660 及び M11 であった。サル肝細胞では UV で検出された代謝物はなかった。ヒト肝細胞及びヒト肝ミクロソームで検出された代謝物はいずれもマウス肝細胞で認められ、大部

分はサル肝細胞でも検出された。したがって、ヒトに特有の代謝物は認められなかった。これらのことから、in vitro における代謝プロファイルはいずれの動物種においても類似していた。

デュークラバシチニブはメチルアミド基で重水素化されており、水素原子と置換した重水素原子がメチルアミド基の酸化及び N-脱メチル化に及ぼす影響について、ヒト肝ミクロソームを用いて評価した（M4.2.2.4-2）。重水化されていない類似体である＊不純物B　及びデュークラバシチニブをインキュベーションした結果、M11 の濃度はそれぞれ 10.1 及び 7.6 nM 並びに BMT-158660 の濃度はそれぞれ 4.7 及び 2.3 nM であり、デュークラバシチニブで生成された代謝物濃度は低かった。これらの結果から、デュークラバシチニブのメチルアミド基を重水素化することにより、M11 及び BMT-158660 の生成が減少した。

5.1.3　　デュークラバシチニブ代謝酵素の同定

デュークラバシチニブの代謝に関与する酵素について、組換え酵素並びに選択的 CYP 阻害剤及びヒト肝ミクロソームを用いて評価した。

遺伝子組換えヒト CYP を用いた反応表現型解析試験で、デュークラバシチニブの代謝回転率は低かった。LC-MS/MS 法で得られた代謝物の抽出イオンピーク面積から、BMT-153261 の生成に CYP1A2、CYP2B6、CYP2D6 及び CYP3A5 が関与し、M11 の生成に CYP2B6 及び CYP2D6 が関与することが示された（M4.2.2.2-4）。ヒト肝ミクロソーム及び選択性の高い CYP 阻害剤を用いて詳細に評価した追加試験の結果、BMT-153261 は主に CYP1A2 により生成し、CYP2B6、CYP3A4 及び CYP3A5 も部分的に関与することが示唆された（M4.2.2.4-3）

遺伝子組み換えヒト CES 酵素を用いた反応表現型解析試験で、LC-MS/MS 法で得られた代謝物の抽出イオンピーク面積に基づくと、シクロプロピルカルボキサミドを加水分解し、BMT-158170 の生成に関与する酵素は CES1 でなく、CES2 であることが示された。

遺伝子組換えヒト UGT 酵素（UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B15 及び UGT2B17）を用いた反応表現型解析試験において、UGT1A9 のみが質量分析計で検出可能な微量の BMT-334616 を生成し、その他の UGT 酵素による BMT-334616 の生成は認められなかった。これらの結果から、BMT-334616 の生成に主に UGT1A9 が関与することが示された。ヒト肝ミクロソームで、デュークラバシチニブから BMT-334616 が生成されるときの Km 及び最大反応速度はそれぞれ 31.7 μM 及び 14.0 pmol/mg/min であった（M4.2.2.4-4）。

以上の結果から、BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 はそれぞれ CYP1A2、CES2 及び UGT1A9 に代謝され生成され、M11 は CYP2B6 及び CYP2D6 に代謝され生成されることが示された。

5.2 In vivo 代謝

5.2.1 マウスにおける[^{14}C]デュークラバシチニブの in vivo 代謝

雄性 CByB6F1 ハイブリッドマウスに[^{14}C]デュークラバシチニブを 100 mg/kg の用量で単回経口投与し、デュークラバシチニブの代謝を評価した（M4.2.2.4-5）。マスバランス評価及び代謝物プロファイリングのために尿、糞便及び血液を採取した。代謝プロファイリングは血漿並びにプールした尿及び糞便ホモジネート試料を用いて行った。

投与後 1～24 時間の血漿中の主要な放射性化合物はデュークラバシチニブであり、血漿中の放射能濃度の 66.8%～91.8%であった。循環血中に 4 種類の代謝物の放射能が検出された。AUC(0-24h)値に基づき、デュークラバシチニブ、BMT-158170、BMT-153261、M11 及び M5（N-脱メチル化及びシクロプロピルアミド基の加水分解による生成物）は、血漿中の放射能の総量のそれぞれ 87.7%、2.94%、2.60%、0.80%及び 0.62%であった。

マウスにおけるデュークラバシチニブの代謝率は他の動物種と比較して低く、尿中及び糞便中からそれぞれ投与量の 4.98%及び 11.1%が同定された代謝物として回収された。デュークラバシチニブは尿中及び糞便中の主要な薬物関連化合物であり、それぞれ投与量の 1.91%及び 70.6%回収された。BMT-153261 及び BMT-158170 は排泄物中の主要代謝物であり、それぞれ投与量の 4.52%（尿中：0.19%、糞便中：4.34%）及び 4.35%（尿中：2.0%、糞便中：2.35%）回収された。M11 及び M5 はそれぞれ投与量の 2.98%及び 2.01%回収され、その他の代謝物はごく微量（各代謝物：投与量の 1.28%以下）であった。ヒトにおける主要な代謝経路（N-脱メチル化による BMT-153261 の生成、シクロプロピルカルボキサミドの加水分解による BMT-158170 の生成、トリアゾール基の N-グルクロン酸抱合による BMT-334616 の生成及び重水素化メチル基の一酸化のよる M11 の生成）はすべてマウスでも認められ、いずれの代謝反応もデュークラバシチニブの代謝全体の優位を占めるものではなかった。

5.2.2 ラットにおける[^{14}C]デュークラバシチニブの in vivo 代謝

無処置ラット及び BDC ラットに[^{14}C]デュークラバシチニブを投与し、in vivo におけるデュークラバシチニブの代謝を評価した（M4.2.2.4-6）。マスバランス及び代謝物プロファイリングのために、尿、糞便及び血液を採取した。

無処置の雄性 SD ラットに[^{14}C]デュークラバシチニブを 20 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与後 1、2、4 及び 7 時間に血液を、投与後 72 時間にわたり尿及び糞便を採取し、代謝物を測定した。投与後 1～7 時間における血漿中の主要な放射性化合物はデュークラバシチニブであり、血漿中の放射能濃度の 73.3%～76.4%であった。循環血中で放射能を検出できた代謝物 3 種類のうち、BMT-158170 が最も多く（血漿中放射能総量の 17.4%～20.2%）、その他 M11（血漿中放射能総量の 0.4%～0.7%）及び BMT-153261（血漿中放射能総量の 2.6%～3.2%）も認められた。

ラットでデュークラバシチニブは広範に代謝され、尿中及び糞便中からそれぞれ投与量の 16.1%及び 37.4%が代謝物として回収された。デュークラバシチニブは尿中及び糞便中でそれぞれ投与量の 2.6%及び 27.4%回収された。ヒトにおける主要な代謝経路（N-脱メチル化による BMT-153261 の生成、シクロプロピルカルボキサミドの加水分解による BMT-158170 の生成、トリアゾール基の N-グルクロン酸抱合による BMT-334616 の生成及び重水素化メチル基の一酸化のよる M11 の生成）はすべてラットでも認められた。排泄物中で最も多かった代謝物は BMT-158170 で、尿中及び糞便中でそれぞれ投与量の 12.2%及び 22.3%回収された。M11 は尿中及び糞便中でそれぞれ投与量の 1.4%及び 5.9%回収され、その他の代謝物はいずれも微量（それぞれ投与量の 2.4%以下）であった。

雄性 BDC SD ラットに[^{14}C]デュークラバシチニブを 20 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与後 72 時間にわたり尿、胆汁及び糞便を採取した。デュークラバシチニブは尿中、胆汁中及び糞便中にそれぞれ投与量の 27.9%、14.9%及び 30.3%回収された。尿中及び糞便中の代謝物プロファイルは無処置ラットのそれと類似していた。胆汁中に認められた主要な代謝物は M11、M10 及び M1 で、それぞれ投与量の 4.2%、2.5%及び 2.0%回収され、その他に回収された複数の代謝物は微量で、いずれも投与量の 1%以下であった。BMT-158170 が尿中及び糞便中に最も多く認められた代謝物（それぞれ投与量の 19.6%及び 22.5%）であったが、胆汁中では微量（投与量の 0.9%）であったことから、糞便中の BMT-158170 の一部は消化管内で未変化体のアミド基が加水分解され生成されることが示唆された。

以上より、デュークラバシチニブはラットで広範に代謝され、代謝物として排泄された。未変化体としての排泄は主要な消失経路ではなかった。

5.2.3 サルにおける[^{14}C]デュークラバシチニブの in vivo 代謝

サルの代謝物プロファイルを評価するために、BDC サルに[^{14}C]デュークラバシチニブを 5 mg/kg の投与量で単回経口投与し、投与後 1、2、4 及び 8 時間の血漿並びに投与後 120 時間にわたり尿、胆汁及び糞便を採取し、代謝物を測定した（M4.2.2.4-7）。他の動物種と同様に、デュークラバシチニブは投与後 1、2、4 及び 8 時間における血漿中薬物関連化合物であり、血漿中放射能の 89%～94%回収された。微量代謝物として BMT-334616、M11 及び BMT-153261 が検出され、それぞれ放射能の 2.5%以下が回収された。

サルでデュークラバシチニブは広範に代謝され、尿中、胆汁中及び糞便中に代謝物としてそれぞれ投与量の 11.2%、25.4%及び 1.9%排泄された。デュークラバシチニブは尿中、胆汁中及び糞便中にそれぞれ投与量の 1.3%、31.9%及び 12.6%回収された。ヒトにおける主要な代謝経路（N-脱メチル化による BMT-153261 の生成、シクロプロピルカルボキサミドの加水分解による BMT-158170 の生成、トリアゾール基の N-グルクロン酸抱合による BMT-334616 の生成及び重水素化メチル基の一酸化のよる M11 の生成）はすべてサルでも認められた。

BMT-334616 は排泄物中の主要代謝物であり、尿中及び胆汁中にそれぞれ投与量の 8.1%及び 14.4%回収された。M11 は尿中及び胆汁中にそれぞれ投与量の 1.0%及び 5.4%回収された。BMT-153261 は胆汁中に投与量の 2.6%回収された。その他の代謝物はいずれも微量（それぞれ投与量の 1.3%以下）であった。

5.2.4 ヒトにおける[^{14}C]デュークラバシチニブの in vivo 代謝

[^{14}C]デュークラバシチニブを溶液として 24 mg（1 被験者あたり総放射能約 100 µCi）の用量で単回経口投与した結果、デュークラバシチニブは血漿中の総放射能活性の 15%～58%であり、ヒト血漿中の主要な薬物関連化合物であり、次いで代謝物 BMT-158170、BMT-153261 及び BMT-334616 が認められた（M4.2.2.4-8）。

デュークラバシチニブは広範に代謝され、代謝物は尿中に及び糞便中にそれぞれ投与量の 37.3%及び 22.0%排泄された。デュークラバシチニブは尿中及び糞便中にそれぞれ投与量の 12.9%及び 25.9%回収された。BMT-334616、BMT-153261 及び BMT-158170 が排泄物中に認められた主要な代謝物であり、それぞれ投与量の 18.6%、18.5%及び 9.02%回収された。これら 3 つの代謝物はそれぞれトリアゾール基の N-グルクロン酸抱合、N-脱メチル化及びシクロプロピルカルボキサミド基の加水分解により生成される。異なる主要代謝経路である重水素化メチル基の一酸化により生成する M11 は、排泄物中に投与量の 4.11%回収された。その他排泄物中に含まれる微量代謝物は M2、M3、M4、M5 及び M10 であり、投与量の 0.39%～2.72%回収された。これらの代謝物は主要代謝経路の組合せにより生成される。

5.3 代謝及び種差に関する要約

In vitro でデュークラバシチニブは高い代謝安定性を示したものの、ラット、サル及びヒトにおける in vivo 代謝試験ではデュークラバシチニブは広範に代謝され、マウスでの代謝率は低かった。In vitro の代謝と同様に、in vivo でデュークラバシチニブは CYP1A2 を介したトリアゾール基の N-脱メチル化による BMT-153261 の生成、CES2 を介したシクロプロピルカルボキサミド基の加水分解による BMT-158170 の生成、UGT1A9 を介した N-グルクロン酸抱合による BMT-334616 の生成並びに CYP2B6 及び CYP2D6 を介した重水素化メチル基の一酸化による M11 の生成、という 4 種類の異なる主要代謝経路により代謝される。代謝物生成量の割合に差異はあるものの、これらの代謝経路はいずれもすべての種（ヒト、マウス、ラット及びサル）に存在することから、代謝物プロファイルは類似していた。GSH 付加体は検出されなかった。ヒトで認められた代謝物は非臨床動物種の少なくとも 1 種で認められ、ラットではすべてのヒト代謝物が検出され、ヒトに特有の代謝物は検出されなかった。IM011-002 試験（M2.7.2）の定常状態 AUC(0-24h)値に基づくと、BMT-153261（活性代謝物）及び BMT-158170（非活性代謝物）はヒトの薬物関連曝露量の 10%超を占めた。また、IM011-048 試験（M2.7.2）での BMT-153261 及び BMT-158170 の終末相半減期はそれぞれ約 16 及び約 15 時間であった。非臨床動物種及びヒトにおけるこれらの 2 つの代謝物の曝露量の比較から、非臨床安全性試験において十分な曝露量で評価されていることが示された（M2.6.6）。

6 排泄

デュークラバシチニブの排泄について、マウス、無処置及び BDC ラット、BDC サル並びにヒトに[^{14}C]デュークラバシチニブを単回経口投与し検討した。

6.1 マウス

雄性 CByB6F1 マウスを用いたマスバランス試験を実施し、[^{14}C]デュークラバシチニブを 100 mg/kg の用量で単回経口投与した（M4.2.2.5-1）。投与後 168 時間までに放射能は尿中に 7.95%、糞便中に 86.2%回収され、回収総量は投与量の 95.2%であった（Table 6.1-1）。したがって、放射能の大部分は糞便より体外に排泄された。

Table 6.1-1: マウスにおける[^{14}C]デュークラバシチニブ（100 mg/kg）単回投与後のデュークラバシチニブ及び代謝物の排泄

測定試料	試料回収時間 (h)	投与放射能に対する回収比率（%）	投与放射能に対する未変化体の回収比率（%）	投与放射能に対する代謝物の回収比率（%）
尿	0-120	7.95	1.91	4.98
糞便	0-120	86.2	70.6	11.1

出典：M4.2.2.4-5 及び M4.2.2.5-1

代謝試験で、マウスにおけるデュークラバシチニブの主要な排泄経路は糞便中排泄であり、投与量の 70.6%は未変化体として糞便中に排泄された（M4.2.2.4-5）。マウスで経口バイオアベイラビリティが 100%超であることから、糞便中の未変化体は胆汁中排泄又は腸管排出によるものと考えられた。さらに、尿中及び糞便中に投与量の 16.1%が代謝物として回収されたことから、デュークラバシチニブの一部は代謝によって消失することが示唆された。尿中のデュークラバシチニブは総放射能の 1.9%であったことから、腎臓からの排泄は限定的であることが示された。

6.2 ラット

マスバランス試験おいて、雄性 SD ラットに[^{14}C]デュークラバシチニブを 20 mg/kg の用量で単回経口投与した（M4.2.2.4-6）。放射能は投与後 72 時間までに尿中に 19.7%、糞便中に 72.5%回収され、回収総量は投与量の 92.2%であった（Table 6.2-1）。

Table 6.2-1: ラットにおける[^{14}C]デュークラバシチニブ（20 mg/kg）単回投与後のデュークラバシチニブ及び代謝物の排泄

測定試料	試料回収時間 (h)	投与放射能に対する回収比率（%）	投与放射能に対する未変化体の回収比率（%）	投与放射能に対する代謝物の回収比率（%）
尿	0-72	19.7	2.6	16.1
糞便	0-72	72.5	27.4	37.4

出典：M4.2.2.4-6

雄性 BDC ラットに[^{14}C]デュークラバシチニブを 20 mg/kg を単回経口投与した結果、投与後 72 時間までに尿中、胆汁中及び糞便中からそれぞれ投与量の 32.0%、23.2%及び 49.9%回収された（Table 6.2-2）。

Table 6.2-2: BDC ラットにおける[^{14}C]デュークラバシチニブ（20 mg/kg）単回投与後のデュークラバシチニブ及び代謝物の排泄

測定試料	試料回収時間 (h)	投与放射能に対する回収比率（%）	投与放射能に対する未変化体の回収比率（%）	投与放射能に対する代謝物の回収比率（%）
尿	0-72	32.0	2.4	27.9
胆汁	0-72	23.2	5.7	14.9
糞便	0-72	49.9	13.9	30.3

出典：M4.2.2.4-6

投与後 72 時間までに回収された未変化体は、無処置ラットで投与量の 30%（尿中：2.6%、糞便中 27.4%）、BDC ラットで 22%（尿中：2.4%、胆汁中：5.7%、糞便中：13.9%）であった。BDC ラットでは、代謝物は尿中、胆汁中及び糞便中からそれぞれ投与量の 27.9%、14.9%、30.3%回収された。ラットでは経口バイオアベイラビリティは 100%超であることから、BDC ラットの糞便中の未変化体は胆汁中排泄によるものと考えられた。これらの結果から、ラットにおけるデュークラバシチニブの主要な消失経路は、代謝に続く代謝物の腎排泄及び糞便中排泄であることが示唆された。胆汁中排泄及び腸管排出を含む未変化体の糞便中排泄が主要な消失経路である一方で、腎排泄の寄与はわずかであった。

6.3 サル

雄性 BDC サルに[^{14}C]デュークラバシチニブを 5 mg/kg を経口投与した結果、投与後 120 時間にわたり放射能は主に胆汁中から回収され（投与量の 59.8%）、尿中及び糞便中からはわずかであるが、ほぼ同量（それぞれ投与量の 14.4%及び 15.6%）回収された（Table 6.3-1）（M4.2.2.5-2）。

Table 6.3-1: BDC サルにおける[^{14}C]デュークラバシチニブ（5 mg/kg）単回投与後のデュークラバシチニブ及び代謝物の排泄

測定試料	試料回収時間 (h)	投与放射能に対する回収比率（%）	投与放射能に対する未変化体の回収比率（%）	投与放射能に対する代謝物の回収比率（%）
尿	0-120	14.4	1.3	11.2
胆汁	0-120	59.8	31.9	25.4
糞便	0-120	15.6	12.6	1.9

出典：M4.2.2.4-7 及び M4.2.2.5-2

デュークラバシチニブは尿中、胆汁中及び糞便中からそれぞれ投与量の 1.3%、31.9%及び 12.6%回収された（M4.2.2.4-7）。投与量の 38.5%が代謝物として回収された。これらの結果から、サルにおける主要な排泄経路は代謝クリアランスのほか、未変化体の胆汁中及び糞便中排泄であることが示され、一部未変化体の腎排泄も認められた。サルではデュークラバシチニブの経口バイオアベイラビリティは 87%であり、糞便中に検出されたデュークラバシチニブ（投与量の 12.6%）は未吸収によるものと考えられた。

6.4 ヒト

マスバランス試験（IM011-016 試験、M2.7.2）において、6 例の健康男性に[^{14}C]デュークラバシチニブを 24 mg の用量で単回経口投与した。放射能は投与後 216 時間までに尿中に 52.5%、糞便中に 51.9%回収され、回収総量は投与量の 104%であった（Table 6.4-1）ことから、投与した被験物質は完全に体内から排泄されたことが示唆された。

Table 6.4-1: ヒトにおける[^{14}C]デュークラバシチニブ（24 mg）単回投与後のデュークラバシチニブ及び代謝物の排泄

測定試料	試料回収時間 (h)	投与放射能に対する回収比率（%）	投与放射能に対する未変化体の回収比率（%）	投与放射能に対する代謝物の回収比率（%）
尿	0-216	52.5	12.9	37.3
糞便	0-216	51.9	25.9	22.0

出典：M4.2.2.4-8 及び M2.7.2

デュークラバシチニブは尿中及び糞便中からそれぞれ投与量の 12.9%及び 25.9%回収され、投与量の 59.3%は代謝物として回収された（M4.2.2.4-8）。これらの結果から、ヒトではデュークラバシチニブの主要な排泄経路は代謝及び未変化体の糞便中排泄であり、未変化体の腎排泄が一部関与することが示唆された。

6.5 動物及びヒトの排泄プロファイルの比較

動物では、[^{14}C]デュークラバシチニブ由来の放射能は主に糞便中に排泄され、腎排泄は部分的に関与することが示された。一方、ヒトでは放射能は糞便中及び尿中に等量排泄された。ヒト及び動物では放射能はほぼ完全に排泄され、それぞれ投与量の 104%及び 92%～105%回収された。

代謝物プロファイリングの結果から、デュークラバシチニブはヒト及び動物で代謝クリアランス並びに未変化体の腎排泄及び糞便中排泄を含む複数の消失経路によって排泄されることが示された。BDC 動物を用いた試験の結果から、未変化体の糞便中排泄には胆汁中排泄及び腸管排出があることが示唆された。ヒト、ラット及びサルにおける排泄プロファイルは類似しており、代謝クリアランス及び糞便中排泄が主要な排泄経路で、腎排泄の寄与は限定的であった。マウスでは糞便中排泄が主な排泄経路で、代謝クリアランス及び腎排泄は部分的に関与した。

6.6 デュークラバシチニブの排泄に関与する腎トランスポーター

腎トランスポーターのデュークラバシチニブの消失への関与について in vitro で評価した。ヒト腎トランスポーターOAT1、OAT2、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を単発現するトランスフェクト HEK-293 細胞を用いた試験で、トランスフェクト細胞におけるデュークラバシチニブ（0.2 及び 1.0 μM）の取込みは mock 細胞と同等で、プロベネシド及びインドメタシン（OAT1、OAT2 及び OAT3 阻害剤）並びにピリメタミン及びシメチジン（OCT2、MATE1 及び MATE2-K 阻害剤）存在下でも減少しなかった（M4.2.2.3-6）。これらの結果より、デュークラバシチニブは腎臓近位尿細管基底膜に発現する OAT1、OAT2、OAT3 及び OCT2 並びに頂側膜に発現する MATE1 及び MATE2-K の基質でないことが示唆された。したがって、デュークラバシチニブの腎排泄に OAT1、OAT2、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K は関与しないと考えられた。

デュークラバシチニブは P-gp 及び BCRP の基質である（3.1 項）。したがって、デュークラバシチニブの腎排泄は主に P-gp 及び BCRP を介すると考えられた。

6.7 主要代謝物 BMT-153261 の排泄に関与するトランスポーター

ヒトにおける代謝物データより、活性代謝物である BMT-153261 は CYP1A2 を介したデュークラバシチニブの N-脱メチル化によって生成され、糞便中及び腎排泄並びに代謝クリアランス（M2、M4、M5 及び M10 の生成）により消失する。ヒトにおけるこれらの BMT-153261 のクリアランス経路の最大寄与率は、糞便排泄が約 67%、腎排泄が約 34%及び複数の代謝酵素を介したその他の代謝クリアランスが約 24%であった（Table 6.7-1）。

Table 6.7-1: **ヒトにおける[^{14}C]デュークラバシチニブ（24 mg）単回投与後の BMT-153261 の排泄経路**

排泄経路	排泄経路を介して生成されうる下流代謝物	投与放射能に対する BMT-153261 の回収比率（%）	投与放射能に対する下流代謝物の回収比率（%）	BMT-153261 排泄への最大寄与率（%）
BMT-153261 の糞便中排泄	NA	12.3	NA	12.3 / 18.5 × 100 = 66.5
BMT-153261 の腎排泄	NA	6.19	NA	6.19 / 18.5 × 100 = 33.5
その他の代謝クリアランス	M2、M4、M5、M10	NA	5.97	5.97 / (18.5 + 5.97) × 100 = 24.4
総量		18.5	5.97	

NA：該当せず
出典：M4.2.2.4-8

Caco-2 細胞を用いた双方向透過性試験において、BMT-153261 の流出比（基底膜から頂側膜方向の Pc／頂側膜から基底膜方向への Pc）は約 23.1 であることから、BMT-153261 は BCRP 及び P-gp を含む排泄トランスポーターの基質であることが示唆された（M4.2.2.6-2）。トランスポーター阻害試験で、KO143（BCRP 阻害剤[13]）及びゾスキダル（P-gp 阻害剤[14]）の存在下では BMT-153261 の流出比は 40.9 からそれぞれ 15.6 及び 15.9 に減少した。これらの結果から、BMT-153261 はデュークラバシチニブと同様に BCRP 及び P-gp の基質であることが示唆された。したがって、BMT-153261 の排泄に P-gp 及び BCRP が関与すると考えられた。

活性代謝物 BMT-153261 の腎排泄トランスポーターの関与について、OAT1、OAT2、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を単発現するトランスフェクト HEK-293 細胞を用いた試験で評価した（M4.2.2.3-6）。濃度 0.1 μM で、MATE2-K 発現 HEK 細胞における BMT-153261 の取込みは 73.2 pmol/mg［mock 細胞の 3.3 倍高値（22.5 pmol/mg）］であり、トランスポーター阻害剤であるピリメタミン及びシメチジン存在下ではそれぞれ 23.3 及び 34.1 pmol/mg に減少した。より高濃度（1.0 μM）の条件下でも同様の傾向が認められた。これらの結果から、BMT-153261 は MATE2-K の基質であることが示唆された。その他のトランスポーターについては、トランスフェクト細胞及び mock 細胞における BMT-153261 の取込みは同程度であり、プロベネシド及びインドメタシン（OAT1、OAT2 及び OAT3）並びにピリメタミン及びシメチジン（OCT2 及び MATE1）存在下でも減少しなかった。これらの結果から、デュークラバシチニブは腎臓近位尿細管基底膜に発現する OAT1、OAT2、OAT3 及び OCT2 並びに頂側膜に発現する MATE1 の基質でないことが示唆された。したがって、BMT-153261 の腎排泄に P-gp 及び BCRP の他に MATE2-K が関与することが示された。

6.8 主要代謝物 BMT-158170 の排泄に関与するトランスポーター

Caco-2 細胞を用いた双方向透過性試験において、BMT-158170 の流出比（基底膜から頂側膜方向の Pc／頂側膜から基底膜方向への Pc）は 34.7 であることから、BMT-158170 は BCRP 及び P-gp を含む排泄トランスポーターの基質であることが示唆された（M4.2.2.6-1）。トランスポーター阻害試験で、KO143 及びゾスキダルの存在下では BMT-158170 の流出比は 29.1 からそれぞれ 14.6 及び 15.2 に減少した。これらの結果から、BMT-158170 も BCRP 及び P-gp の基質であることが示唆された。したがって、BMT-158170 の排泄に P-gp 及び BCRP が関与すると考えられた。

7 薬物動態学的薬物相互作用

7.1 デュークラバシチニブの被相互作用薬としての in vitro 薬物相互作用評価

代謝（5.2 項）及び排泄（6 項）の検討結果より、デュークラバシチニブはヒトで代謝クリアランス、糞便中排泄及び腎排泄により消失し、主要代謝物である BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 はそれぞれ CYP1A2、CES2 及び UGT1A9 により生成され、微量代謝物である M11 は CYP2B6 及び CYP2D6 により生成されることが示された。

ヒトでデュークラバシチニブの経口吸収は完全（絶対的バイオアベイラビリティ：約 99%）であることから、糞便中排泄及び腎排泄の寄与率はそれぞれ約 26%及び 13%である。それぞれの代謝経路における寄与率について、各主要代謝物の回収量を下限値、主要代謝物及び関連する下流代謝物の回収総量を上限値として推定した（Table 7.1-1）。

Table 7.1-1: ヒトにおけるデュークラバシチニブ代謝・排泄経路の寄与率

代謝・排泄経路に関与する酵素	主要代謝物	投与放射能に対する主要代謝物の回収比率（%）	代謝・排泄経路を介して生成される下流代謝物	投与放射能に対する主要代謝物及びその下流代謝物の回収比率の総和（%）	デュークラバシチニブ排泄への寄与率（%）
CYP1A2	BMT-153261	18.5	M2、M4、M5、M10	24.5	18.5～24.5
UGT1A9	BMT-334616	18.6	M2、M3、M4	23.5	18.6～23.5
CES2	BMT-158170	9.0	M2、M3、M5	15.3	9.0～15.3
CYP2B6 及び CYP2D6	M11	4.1	M10	5.6	4.1～5.6

CES：カルボキシルエステラーゼ、CYP：チトクローム P450、UGT：ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素

これらの結果から、デュークラバシチニブの排泄に対する CYP1A2、CES2 及び UGT1A9 の寄与率はいずれも 25%未満である一方で、CYP2B6 及び CYP2D6 は 6%未満であった。したがって、CYP1A2、

UGT1A9、CES2、CYP2B6 及び CYP2D6 の活性を変化させる薬剤と併用投与したとき、臨床的に関連するデュークラバシチニブの曝露量の大きな変動は認められないと考えられた。同様に、臨床 DDI 試験でデュークラバシチニブと強い CYP1A2 阻害剤であるフルボキサミン（IM011-088 試験、M2.7.2）、CYP1A2 誘導剤であるリトナビル（IM011-087 試験、M2.7.2）及び UGT1A9 阻害剤であるジフルニサル（IM011-101 試験、M2.7.2）と併用投与したとき、デュークラバシチニブの曝露量の変化は最大で約 57%の増加であり、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

デュークラバシチニブは排泄トランスポーターである BCRP 及び P-gp の基質であることが示されている。しかしながら、デュークラバシチニブは高い膜透過性及び良好な経口バイオアベイラビリティを示すことから、腸管の P-gp 又は BCRP はデュークラバシチニブの経口吸収を制限しないことが示唆された。したがって、P-gp 又は BCRP の活性を変化させる薬物と併用投与したとき、デュークラバシチニブの曝露量に影響が及ぶ可能性は低いと考えられた。デュークラバシチニブは肝取込みトランスポーターである OCT1 の基質であるが、その透過性は高く、肝細胞への取込みは主に受動拡散によって行われ、さらに OCT1 による能動輸送が部分的に寄与すると考えられた。したがって、OCT1 を介した DDI によってデュークラバシチニブの全身曝露に臨床的に意義のある変化が起こる可能性は低いと考えられる。なお、これらの予測は臨床 DDI 試験で裏付けられ、デュークラバシチニブ（6 mg QD）と OCT の阻害剤であるピリメタミン（50 mg）と併用投与したとき（IM011-100 試験、M2.7.2）、デュークラバシチニブの Cmax 及び AUC(INF)にごく軽微な変化（10%未満）が認められ、デュークラバシチニブ（6 mg QD）と P-gp、BCRP 及び OCT1 の阻害剤であるシクロスポリン（500 mg）と併用投与したとき（IM011-045 試験、M2.7.2）、デュークラバシチニブの曝露量は軽度かつ臨床的意義のない変化（Cmax：1.16 倍増加、AUC(TAU)：1.29 倍増加）がみられた。

7.2 デュークラバシチニブの相互作用薬としての in vitro 薬物相互作用評価

デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の CYP、UGT 及びトランスポーターに対する IC50 を Table 7.2-1 に示す（詳細は 7.2.1 項、7.2.3 項及び 7.2.4 項参照）

Table 7.2-1: デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の薬物代謝酵素及びトランスポーターの阻害剤としての in vitro 評価

酵素又はトランスポーター	IC50 (μM)[a]		
	デュークラバシチニブ	BMT-153261	BMT-158170
CYP1A2	> 40 (> 40)	> 40 (> 40)	> 40 (> 40)
CYP2B6	> 40 (> 40)	6.6 ± 0.6 (8.6 ± 0.3)	> 40 (> 40)
CYP2C8	> 40 (> 40)	37.5 ± 2.1 (> 40)	> 40 (> 40)
CYP2C9	> 40 (> 40)	22.1 ± 1.7 (38.0 ± 1.6)	> 40 (> 40)
CYP2C19	> 40 (> 40)	32.3 ± 4.5(> 40)	> 40 (> 40)
CYP2D6	> 40 (> 40)	> 40 (> 40)	> 40 (> 40)

Table 7.2-1: **デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の薬物代謝酵素及びトランスポーターの阻害剤としての in vitro 評価**

酵素又はトランスポーター	IC50 (μM)[a]		
	デュークラバシチニブ	BMT-153261	BMT-158170
CYP3A4（ミダゾラム 1-水酸化活性）	> 40 (> 40)	16.0 ± 3.0 (16.6 ± 1.3)	> 40 (> 40)
CYP3A4（テストステロン 6β-水酸化）	> 40 (> 40)	11.3 ± 1.4 (11.1 ± 1.2)	> 40 (> 40)
UGT1A1	2.0 (r)	2.0 (r)	> 20 (r)
UGT1A1	12.6 (HLM)	14.7 (HLM)	ND
UGT1A4	> 30 (HLM)	> 30 (HLM)	ND
UGT1A6	> 30 (HLM)	> 30 (HLM)	ND
UGT1A9	> 30 (HLM)	> 30 (HLM)	ND
UGT2B7	> 30 (HLM)	> 30 (HLM)	ND
ジゴキシン輸送（P-gp）	37.2 ± 8.1	> 50	> 50
BCRP	0.31 ± 0.22	8.9 ± 4.5	38.5 ± 9.3
OATP1B1	6.1 ± 1.0	5.0 ± 0.8	> 50
OATP1B3	1.1 ± 0.4	1.0 ± 0.2	> 50
NTCP	> 50	> 50	> 50
BSEP	17.0 ± 2.1	23.9 ± 4.2	> 50
MRP2	> 50	15.7 ± 2.9	> 50
OAT1	16.8 ± 2.7	32.4 ± 5.7	> 50
OAT3	17.2 ± 0.9	11.4 ± 1.3	15.8 ± 1.8
OCT1	4.7 ± 0.6	0.6 ± 0.1	19.9 ± 2.4
OCT2	24.7 ± 5.0	40.9 ± 9.4	> 50
MATE1	6.7 ± 1.6	2.9 ± 0.5	16.0 ± 1.6
MATE2-K	3.33	0.12	3.08

出典：M4.2.2.2-1、M4.2.2.2-4、M4.2.2.6-1、M4.2.2.6-2、M4.2.2.6-3、M4.2.2.6-7 及び M4.2.2.6-8
BSEP：胆汁酸塩輸送ポンプ、CYP：チトクローム P450、HLM：ヒト肝ミクロソーム、IC50：50%阻害濃度、MATE：多剤・毒性化合物排出蛋白、MRP：多剤耐性蛋白、NTCP：タウロコール酸ナトリウム共輸送ポリペプチド、OAT：有機アニオントランスポーター、OATP：有機アニオン輸送ポリペプチド、OCT：有機カチオントランスポーター、r：リコンビナント、UGT：ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素

[a] 括弧内の数値は 30 分間のプレインキュベーション後の時間的阻害の IC50 値を示す。

7.2.1 CYP、UGT 及び CES2 阻害

ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害試験で、デュークラバシチニブ及び BMT-158170 は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害しなかった（IC50：40 μM

超）。BMT-153261 は CYP1A2 及び CYP2D6 を阻害しなかったが（IC50：40 μM 超）、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対する阻害を示した（IC50：6.6～37.5 μM）。デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 はいずれの CYP に対しても時間的阻害を示さなかった（M4.2.2.2-1）（M4.2.2.6-1）（M4.2.2.6-2）。

デュークラバシチニブ及び BMT-153261 はヒト組換え UGT1A1 を阻害したが（IC50：いずれも 2.0 μM）、BMT-158170 は UGT1A1 を阻害しなかった（IC50：20 μM 超）。ヒト肝ミクロソームを用いた本試験で、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 は UGT1A1 を阻害したが（IC50：それぞれ 12.6 及び 14.7 μM）、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 を阻害しなかった（IC50：30 μM 超）（M4.2.2.6-3）。

ヒト組換え CES2 Supersomes™ で、デュークラバシチニブは 1 μM の濃度まで CES2 を介したミコフェノール酸モフェチルの加水分解を阻害しなかった（M4.2.2.6-4）。同様に、臨床 DDI 試験（IM011-071 試験、M2.7.2）で、定常状態のデュークラバシチニブ（12 mg QD、9 日間投与）とミコフェノール酸モフェチル（1000 mg）を併用投与したとき、ミコフェノール酸モフェチルが CES2 によって代謝され生成する活性代謝物であるミコフェノール酸の PK プロファイルに臨床的意義のある変化は認められず、デュークラバシチニブとミコフェノール酸モフェチルを併用投与したとき DDI が起こる可能性は低いことが示唆された。

7.2.2 チトクローム P450 誘導

ヒト肝細胞で、デュークラバシチニブは 0.31～40 μM の濃度で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しなかった（EC50：40 μM 超）（M4.2.2.2-1）（M4.2.2.6-5）。この結果について、Transporter Certified™ ヒト肝細胞をサンドイッチ培養した試験により確認した結果、デュークラバシチニブは 0.019～20 μM の濃度で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA レベル及び酵素活性を増加させなかった（M4.2.2.6-6）。代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170（いずれも 0.31～40 μM の濃度）についても、ヒト肝細胞を用いて酵素誘導の可能性について評価をした結果、いずれの代謝物も臨床的に関与する用量及び濃度で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しなかった（M4.2.2.6-1）（M4.2.2.6-2）。

7.2.3 トランスポーター阻害

デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 が種々のトランスポーターの阻害剤となる可能性について in vitro で評価した（Table 7.2-1）（M4.2.2.2-1）（M4.2.2.6-1）（M4.2.2.6-2）（M4.2.2.6-7）（M4.2.2.6-8）。

デュークラバシチニブは NTCP 及び MRP2 を阻害しなかったが（IC50：50 μM 超）、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害した（IC50：0.31～37.2 μM）。代謝物 BMT-153261 は P-gp 及び NTCP を阻害しなかったが（IC50：50 μM 超）、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び

MATE2-K を阻害した（IC50：0.12～40.9 μM）。BMT-158170 は P-gp、OATP1B1、OATP1B3、NTCP、BSEP、MRP2、OAT1 及び OCT2 を阻害しなかったが（IC50：50 μM 超)、BCRP、OAT3、OCT1、MATE1 及び MATE2-K を阻害した（IC50：3.08～38.5 μM）。

7.2.4 薬物相互作用のモデル予測

FDA 及び EMA ガイドライン[3,4]に記載されている basic model を用いて、in vitro で阻害された代謝酵素及びトランスポーターについて、in vitro の DDI のデータから以下の値を用いて in vivo における DDI の予測を行った（Table 7.2.4-1、Table 7.2.4-2 及び Table 7.2.4-3）。

- 投与量は、デュークラバシチニブを 6 mg QD の用量に基づき、14.1 μmol とした。
- 定常状態 Cmax については、乾癬患者の母集団 PK 解析に基づき、デュークラバシチニブは 106 nM（45.1 ng/mL）、BMT-153261 は 13.1 nM（5.40 ng/mL）、BMT-158170 は MAD 試験の 12 mg QD コホートの用量補正後の平均 Cmax 値に基づき 31.6 nM（11.3 ng/mL）とした。ヒト血漿中遊離分画（fu）は、デュークラバシチニブで 0.184 及び BMT-153261 で 0.169 とした。
- ヒト血清中遊離分画は BMT-158170 で 0.162 とした。遊離型の定常状態 Cmax は、定常状態 Cmax 及び血漿中又は血清中 fu に基づき算出し、デュークラバシチニブは 19.5 nM、BMT-158170 は 5.1 nM、BMT-153261 は 2.3 nM とした。
- デュークラバシチニブの血液／血漿比（R_B）は 1.26 とした。
- Fg（消化管非代謝率） × Fa（消化管からの吸収率）は 1、母集団 PK 解析に基づき空腹時の錠剤投与時の吸収速度定数（ka）は 0.0383 min^{-1}（2.3 h^{-1}）（M5.3.3.5-1）、肝血流速度（Q_h）は 1500 mL/min[15]とした。
- ヒト肝ミクロソームにおける遊離分画は、デュークラバシチニブで 0.958（0.1 mg protein/mL）及び 0.861（1 mg protein/mL）並びに BMT-153261 で 0.945（0.1 mg protein/mL）及び 0.747（1 mg protein/mL）とした（M4.2.2.6-2）（M4.2.2.6-9）。

予測 R 値が FDA 及び EMA により提唱されているカットオフ値と同等あるいは大きい場合、in vivo でその代謝酵素又はトランスポーターを阻害する可能性がある。予測 R 値が 2 局で提唱されているカットオフ値未満の場合、DDI を引き起こす可能性が低いことが示唆される。予測 R 値が FDA のカットオフ値未満で、EMA のカットオフ値以上の場合、DDI を引き起こす可能性はあるものの、低いと考えられる。

Table 7.2.4-1: 薬物代謝酵素を介した薬物間相互作用の予測

酵素	被験物質	IC50 (μM)	インキュベーション中の推定遊離分画[a]	遊離分画 Ki (μM)[b]	R1[c]	FDA・EMA カットオフ値[d]	In Vivo で DDI を引き起こす可能性
UGT1A1	デュークラバシチニブ	12.6	0.930	5.86	1.003	1.02	なし
UGT1A1	BMT-153261	14.7	0.897	6.59	1.0003	1.02	なし
CYP2B6	BMT-153261	6.6	0.956	3.15	1.0007	1.02	なし

Table 7.2.4-1: 薬物代謝酵素を介した薬物間相互作用の予測

酵素	被験物質	IC50 (μM)	インキュベーション中の推定遊離分画 [a]	遊離分画 Ki (μM)[b]	R1[c]	FDA・EMA カットオフ値 [d]	In Vivo で DDI を引き起こす可能性
CYP2C8	BMT-153261	37.5	0.978	18.3	1.0001	1.02	なし
CYP2C9	BMT-153261	22.1	0.935	10.3	1.0002	1.02	なし
CYP2C19	BMT-153261	32.3	0.897	14.5	1.0001	1.02	なし
CYP3A4	BMT-153261	11.3	0.956	5.40	1.0004	1.02	なし

CYP：チトクローム P450、UGT：ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素、IC50：50%阻害濃度、Ki：阻害定数

[a] 遊離分画 = 1 / (1 + A × 蛋白濃度)
定数 A = (1 / ヒト肝ミクロソームにおける遊離分画 - 1) / 蛋白濃度
遊離分画は Austin の方程式[16]に基づき推定した。
定数 A は、ヒト肝ミクロソームで 1 及び 0.1 mg protein/mL の濃度のときの遊離分画の実測値に基づき算出したときの平均値を用いた（デュークラバシチニブ：0.300、BMT-153261：0.460）。

[b] 遊離分画 Ki は IC50 の 1/2 の値及びインキュベーション中の遊離分画に基づき推定した。

[c] R1 = 1 + (定常状態における遊離型 Cmax / 遊離型 Ki)

[d] FDA 及び EMA のカットオフ値は同じである。

Table 7.2.4-2: トランスポーターを介した薬物間相互作用の予測

トランスポーター	被験物質	IC50 (μM)[a]	Igut (μM)[b]	Igut / IC50	FDA カットオフ値	EMA カットオフ値	In Vivo で DDI を引き起こす可能性
P-gp	デュークラバシチニブ	37.2	56.4	1.52	10	10	なし
BCRP	デュークラバシチニブ	0.31	56.4	182.0	10	10	あり

トランスポーター	被験物質	IC50 (μM)	Cmax (μM)	Cmax / IC50	FDA カットオフ値	EMA カットオフ値	In Vivo で DDI を引き起こす可能性
P-gp	デュークラバシチニブ	37.2	0.106	0.003	0.1	0.02	なし
BCRP	デュークラバシチニブ	0.31	0.106	0.34	0.1	0.02	あり
BCRP	BMT-153261	8.9	0.0131	0.001	0.1	0.02	なし
BCRP	BMT-158170	38.5	0.0316	0.001	0.1	0.02	なし

Table 7.2.4-2: トランスポーターを介した薬物間相互作用の予測

トランスポーター	被験物質	IC50 (μM)	遊離型 Cmax (μM)	遊離型 Cmax / IC50	FDA カットオフ値	EMA カットオフ値	In Vivo で DDI を引き起こす可能性
OAT1	デュークラバシチニブ	16.8	0.0195	0.001	0.1	0.02	なし
OAT1	BMT-153261	32.4	0.0022	0.0001	0.1	0.02	なし
OAT3	デュークラバシチニブ	17.2	0.0195	0.001	0.1	0.02	なし
OAT3	BMT-153261	11.4	0.0022	0.0002	0.1	0.02	なし
OAT3	BMT-158170	15.8	0.0051	0.0003	0.1	0.02	なし
OCT2	デュークラバシチニブ	24.7	0.0195	0.001	0.1	0.02	なし
OCT2	BMT-153261	40.9	0.0022	0.0001	0.1	0.02	なし
MATE1	デュークラバシチニブ	6.7	0.0195	0.003	0.1	0.02	なし
MATE1	BMT-153261	2.9	0.0022	0.001	0.1	0.02	なし
MATE1	BMT-158170	16.0	0.0051	0.0003	0.1	0.02	なし
MATE2-K	デュークラバシチニブ	3.33	0.0195	0.006	0.1	0.02	なし
MATE2-K	BMT-153261	0.12	0.0022	0.018	0.1	0.02	なし
MATE2-K	BMT-158170	3.1	0.0051	0.002	0.1	0.02	なし
BSEP	デュークラバシチニブ	17.0	0.0195	0.001	NA	0.02	なし
BSEP	BMT-153261	23.9	0.0022	0.0001	NA	0.02	なし
MRP2	BMT-153261	15.7	0.0022	0.0001	NA	0.02	なし

トランスポーター	被験物質	IC50 (μM)	遊離型 Cmax (μM)	遊離型 Cmax/ IC50	FDA カットオフ値	EMA カットオフ値	In Vivo で DDI を引き起こす可能性

BCRP：乳癌耐性蛋白、BSEP：胆汁酸塩輸送ポンプ、DDI：薬物間相互作用、EMA：欧州医薬品庁、FDA：米国食品医薬品局、IC50：50%阻害濃度、Ki：阻害定数、OAT：有機アニオントランスポーター、OATP：有機アニオン輸送ポリペプチド、OCT：有機カチオントランスポーター、MATE：多剤耐性蛋白、MRP：多剤耐性蛋白、NA：該当なし、P-gp：P 糖蛋白

[a] 本試験系における Ki 値は IC50 と同等と推定される。
[b] Igut = 投与量 / 分子量 / 0.25 L
[c] BSEP 及び MRP2 のカットオフ値は FDA のガイドラインに記載なし

Table 7.2.4-3: In vivo における OATP 及び OCT1 を介した薬物間相互作用の予測

トランスポーター	被験物質	IC50 (μM)[a]	$I_{in\ max,u}$ (μM)[b]	R[c]	FDA カットオフ値	EMA カットオフ値	In Vivo で DDI を引き起こす可能性
OATP1B1	デュークラバシチニブ	6.1	0.0721	1.01	1.1	1.04	なし
OATP1B1	BMT-153261	5.0	0.0022	1.00	1.1	1.04	なし
OATP1B3	デュークラバシチニブ	1.1	0.0721	1.07	1.1	1.04	あり
OATP1B3	BMT-153261	1.0	0.0022	1.00	1.1	1.04	なし
OCT1	デュークラバシチニブ	4.7	0.0721	1.02	1.1	1.04	なし
OCT1	BMT-153261	0.6	0.0022	1.00	1.1	1.04	なし
OCT1	BMT-158170	19.9	0.0051	1.00	1.1	1.04	なし

DDI：薬物間相互作用、EMA：欧州医薬品庁、FDA：米国食品医薬品局、IC50：50%阻害濃度、$I_{in\ max,u}$ ：肝門脈内推定 Cmax、Ki：阻害定数、OATP：有機アニオン輸送ポリペプチド、OCT：有機カチオントランスポーター

[a] 本試験系における Ki 値は IC50 と同等と推定される
[b] 未変化体： $I_{in\ max,\ u} = fu \times [Cmax + (ka \times Dose \times Fa \times Fg / Q_h / R_B)]$
代謝物： $I_{in\ max\ u}$ = 遊離型 Cmax
[c] $R = 1 + I_{in\ max,u} / IC50$

臨床用量（6 mg QD）、予測される消化管内濃度、門脈内濃度及び全身濃度（該当する場合）並びに in vitro における阻害・誘導データに基づくと、デュークラバシチニブを CYP、UGT 及び CES 並びにトランスポーターである P-gp、OATP1B1、NTCP、BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質と併用投与した場合、臨床的に有意な DDI が起こる可能性は低いと考えられた。一方で、R 値は該当ガイドラインのカットオフ値を上回ったことから、デュークラバシチニブを BCRP の基質と併用投与した場合、DDI が起こる可能性がある（Table 7.2.4-2）。

In vivo で BMT-153261 及び BMT-158170 が OATP1B3 を阻害する可能性は低いと考えられた。しかしながら、デュークラバシチニブの OATP1B3 阻害に対する R 値は 1.07（Table 7.2.4-3）であり、FDA のカットオフ値（1.1）未満であったが、EMA のカットオフ値（1.04）を上回った。BCRP 及び OATP 基質であるロスバスタチンと併用投与した臨床 DDI 試験（IM011-015 試験、M2.7.2）でデュークラバシチニブを 12 mg QD の用量で併用投与した結果、ロスバスタチンの PK に臨床的に意義のある変化はみられなかった（Cmax：1.14 倍、AUC(INF)：1.14 倍）ことから、デュークラバシチニブは臨床で BCRP の基質及び OATP の基質の曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。

8 考察及び結論

デュークラバシチニブ及び主要代謝物である BMT-153261 及び BMT-158170 の非臨床 PK、ADME 及び DDI の評価のために、マウス、ラット、イヌ及びサルを用いた一連の in vitro 及び in vivo PK 試験

を実施した。デュークラバシチニブは良好な経口吸収性を示し、複数のクリアランス経路や代謝経路を有し、GSH 付加体は生成されず、ヒト特有の代謝物がなく、ヒトの主要代謝物について非臨床動物種を用いて十分な曝露量で評価可能であり、DDI の被相互作用薬及び相互作用薬となる可能性が低い、といった薬物動態学的特徴を有する。

デュークラバシチニブは in vitro の試験系で高い透過性を示し、その透過性はヒトで良好な吸収を示す化合物[5]と同程度であった。デュークラバシチニブを動物に経口投与した結果、速やかに吸収された（Tmax：0.5～5 時間）。デュークラバシチニブは P-gp 及び BCRP の基質であるものの、ヒト及び動物で絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ約 99%及び 87%～100%超であったことから、動物では経口吸収性は良好で、ヒトではほぼ完全に吸収されることが示唆され、腸管の P-gp や BCRP は経口吸収に影響しないことが示唆された。同様に、デュークラバシチニブ（6 mg QD）と P-gp、BCRP 及び OCT1 の阻害剤であるシクロスポリン（500 mg）と併用投与したとき、デュークラバシチニブの Cmax 及び AUC(INF)に軽度かつ臨床的意義のない変化（Cmax：1.16 倍増加、AUC(TAU)：1.29 倍増加）は認められた。

ラット及びイヌで、胃内 pH の変動はデュークラバシチニブの吸収に影響を及ぼすことが示唆された。しかしながら、臨床試験においてファモチジン又はラベプラゾールを前投与した結果、曝露量に影響がなかったことから、ヒトでは胃内 pH の変動は吸収に影響しないことが示唆された。

デュークラバシチニブの CLTp は動物（各動物種の肝血流量の報告値[1]の 11%～27%）及びヒト（肝血流量の報告値[1]の約 18%）で小さかった。デュークラバシチニブの終末相半減期は動物で 3～5.30 時間、ヒトで 7.9～15 時間であった。マウス、ラット、イヌ及びサルの Vss（2.0～2.8 L/kg）は総体液量の報告値[1]より大きかったことから、デュークラバシチニブの血管外分布が示唆された。同様に、ヒトの Vss（140 L）は総体液量の報告値（42 L）[1]より大きかったことから、ヒトでもデュークラバシチニブは血管外に分布することが示唆された。慢性毒性試験で使用した動物の血清蛋白結合率は中等度で、ヒトと同程度（86.6%）であった。デュークラバシチニブのヒト血漿蛋白結合率は中等度（81.6%）で、いずれもヒト血漿蛋白への結合は濃度依存性を示さなかった。デュークラバシチニブの HSA（4% HSA 生理食塩液）及び AGP（0.1% AGP 生理食塩液）結合率はそれぞれ 74.4%及び 22.1%であったことから、デュークラバシチニブはヒト血清中で主に HSA に結合することが示唆された。主要代謝物である BMT-153261 及び BMT-158170 のヒト血清及び血漿蛋白結合率は未変化体と同程度であった。ヒトで、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の血液中／血漿中濃度比は 1.26 及び 1.44 であり、いずれも血液細胞に対する強い分配傾向は示されなかった。

Long-Evans 及び SD ラットに[^{14}C]デュークラバシチニブを単回経口投与した QWBA を用いた単回及び反復投与組織分布試験で、放射能は速やかに吸収され、広範に分布し、組織中放射能は眼及びブドウ膜を除いたすべての組織で最終投与後 168 時間までに定量下限未満に低下した。反復投与後、いずれの組織でもデュークラバシチニブ由来の放射能の蓄積は認められなかった。脳への移行はほとんど認められなかったことから、中枢神経系作用が認められる可能性は低いと考えられた。有色

ラットでは、ブドウ膜のような特定のメラニン含有組織への放射能の顕著かつ可逆的な分布がみられたが、皮膚においては色素沈着部位とそれ以外の部位で[^{14}C]デュークラバシチニブ関連物質の濃度は同程度であった。妊娠ラットに単回投与した結果、被験物質由来の放射能は投与後 12 時間まで胎盤及び羊膜嚢で検出されたが、いずれの測定時点でも胎児組織及び胎児血液中から検出されなかったことから、単回投与後にデュークラバシチニブ又は代謝物は胎盤及び羊膜嚢へ移行したが、胎児には分布しなかったことが示された。哺乳中の SD ラットに[^{14}C]デュークラバシチニブを単回経口投与した結果、投与後 0.5～48 時間にかけて乳汁中に放射能が検出され、乳汁中／血漿中濃度比は 2.7～30.9 であったことから、デュークラバシチニブ及び代謝物はラットでは乳汁中に移行することが示された。これらの結果から、デュークラバシチニブを投与されている授乳婦の母乳を摂取することにより、デュークラバシチニブ又は代謝物に曝露される可能性がある。

In vitro 試験結果より、デュークラバシチニブの肝細胞への取込みには受動拡散及び能動輸送の両方が関与し、能動輸送に OATP、NTCP 及び OAT2 でなく OCT1 が介在していることが示唆された。デュークラバシチニブは高い膜透過性を有し、受動拡散によって肝臓に取込まれ得るため、OCT1 阻害による臨床的意義のあるデュークラバシチニブの曝露量の変化が起こる可能性は低いと考えられる。上記の予測は、OCT1 阻害剤であるピリメタミン（50 mg）と併用投与した臨床 DDI 試験並びに P-gp、BCRP 及び OCT1 阻害剤であるシクロスポリン（500 mg）と併用投与した臨床 DDI 試験で、デュークラバシチニブの曝露量に臨床的意義のある影響は認められなかったことからも確認された。

デュークラバシチニブはラット、サル及びヒトで広範に代謝されたが、マウスにおける代謝率は低かった。デュークラバシチニブは酸化、アミド基の加水分解、グルクロン酸抱合及びそれらを組み合わせた代謝経路を介して、複数の代謝物を生成した。In vitro 及び in vivo における代謝プロファイルはいずれの動物種（ヒト、マウス、ラット、サル）においても類似していた。デュークラバシチニブの主要な代謝経路は、CYP1A2 を介したトリアゾール基の N-脱メチル化による BMT-153261 の生成、CES2 を介したシクロプロピルカルボキサミド基の加水分解による BMT-158170 の生成、UGT1A9 を介した N-グルクロン酸抱合による BMT-334616 の生成並びに CYP2B6 及び CYP2D6 を介した重水素化メチル基の一酸化による M11 の生成であった。In vitro 及び in vivo でもデュークラバシチニブの GSH 付加体は検出されなかった。ヒトで検出された代謝物は非臨床動物種の少なくとも 1 種類で検出され、ヒトに特有の代謝物は検出されなかった。

試験したすべての種で、デュークラバシチニブが循環血中の主要な薬物関連化合物であった。ヒトでは BMT-158170 及び BMT-153261 が主要な代謝物（定常状態における薬物関連曝露量の試験 10%超）であり、終末相半減期は未変化体と同等で、それぞれ約 15 及び約 16 時間であった。非臨床動物種及びヒトにおけるこれらの 2 つの代謝物の曝露量の比較から、非臨床安全性試験において十分な曝露量で評価されていることが示された。

動物では、デュークラバシチニブの排泄には主に代謝クリアランス、胆汁中排泄及び腸管排出が関与し、最終的に未変化体及び代謝物は主に糞便中に排泄された。動物では腎排泄は主要な排泄経路でなかった。

ヒトでは、デュークラバシチニブの排泄には代謝クリアランス（投与量の 59.3%）、腎排泄（投与量の 12.9%）及び糞便中排泄（25.9%）を含む複数の排泄経路が関与した。ヒトにおける主要な代謝経路（BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の生成）はデュークラバシチニブの排泄の 25%未満に寄与し、その他主要でない代謝経路（M11 の生成）は 6%未満の寄与であった。したがって、CYP1A2、UGT1A9、CES2、CYP2B6 及び CYP2D6 の活性を変化させる薬と併用投与したとき、臨床的に関連するデュークラバシチニブの曝露量の変動は認められないと考えられた。同様に、臨床 DDI 試験でデュークラバシチニブと強い CYP1A2 阻害剤であるフルボキサミン、CYP1A2 誘導剤であるリトナビル及び UGT1A9 阻害剤であるジフルニサルと併用投与したとき、デュークラバシチニブの曝露量に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

トランスフェクト HEK-293 細胞を用いた試験で、デュークラバシチニブは腎臓近位尿細管基底膜に発現する OAT1、OAT2、OAT3 及び OCT2 並びに頂側膜に発現する MATE1 及び MATE2-K の基質でないことが示唆された。一方で、デュークラバシチニブは腎臓近位尿細管頂側膜に発現する P-gp 及び BCRP の基質であった。これらの結果から、デュークラバシチニブの腎排泄に OAT1、OAT2、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K は関与せず、P-gp 及び BCRP が関与すると考えられた。

臨床用量（6 mg QD）、予測される消化管内濃度、門脈内濃度及び全身濃度並びに in vitro における阻害・誘導データに基づくと、デュークラバシチニブを CYP、UGT 及び CES 並びに BCRP 及び OATP1B3 を除いたトランスポーターの基質と併用投与した場合、臨床的に意義のある DDI が起こる可能性は低いと考えられた。したがって、BCRP 阻害による DDI の可能性について、デュークラバシチニブと BCRP 及び OATP 基質であるロスバスタチンと併用投与した臨床 DDI 試験で評価した。その結果、ロスバスタチンの PK に臨床的に有意な変化はみられなかった（Cmax：1.14 倍、AUC(INF)：1.14 倍）ことから、デュークラバシチニブは臨床で BCRP の基質及び OATP の基質の曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。

デュークラバシチニブは CES2 の基質であることから、CES2 阻害能について in vitro で評価した。デュークラバシチニブは 1 μM の濃度まで CES2 を介したミコフェノール酸モフェチルの加水分解を阻害しなかった。同様に、臨床 DDI 試験で定常状態のデュークラバシチニブ（12 mg QD、9 日間投与）とミコフェノール酸モフェチル（1000 mg）を併用投与したとき、ミコフェノール酸モフェチルが CES2 によって代謝され生成する活性代謝物であるミコフェノール酸の PK プロファイルに臨床的意義のある変化は認められず、デュークラバシチニブとミコフェノール酸モフェチルを併用投与したとき DDI が起こる可能性は低いことが示唆された。

以上、デュークラバシチニブ及び主要代謝物 BMT-153261 及び BMT-158170 の非臨床 PK、ADME 及び DDI について、総合的に評価した結果、デュークラバシチニブの薬物動態学的特徴として、良好な経口吸収性を示し、複数のクリアランス経路や代謝経路を有し、GSH 付加体は生成されず、ヒト特有の代謝物がなく、ヒトの主要代謝物について非臨床動物種を用いて十分な曝露量で評価可能であり、DDI の被相互作用薬及び相互作用薬となる可能性が低いことが示された。

9 参考文献

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

[2] Panfen E, Chen W, et al. Enhanced and persistent inhibition of organic cation transporter 1 activity by preincubation of cyclosporine A. Drug Metab Dispos 2019; 47:1352–60.

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

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

[5] Sun D, Lennernas H, Welage LS, et al. Comparison of human duodenum and Caco-2 gene expression profiles for 12,000 gene sequence tags and correlation with permeability of 26 drugs. Pharm Res 2002; 19: 1400-16.

[6] Rautio J, Humphreys JE, Webster LO, et al. In vitro p-glycoprotein inhibition assays for assessment of clinical drug interaction potential of new drug candidates: a recommendation for probe substrates. Drug Metab Dispos 2006; 34:786-92.

[7] Korjamo T, Kemilainen H, Heikkinen AT, et al. Decrease in intracellular concentration causes the shift in Km value of efflux pump substrates. Drug Metab Dispos. 2007; 35:1574-9.

[8] Tachibana T, Kitamura S, Kato M, et al. Model analysis of the concentration-dependent permeability of P-gp substrates. Pharm. Res. 2010; 27: 442-6.

[9] Chen EC, Khuri N, Liang X, et al. Discovery of competitive and noncompetitive ligands of the organic cation transporter 1 (OCT1; SLC22A1). J Med Chem. 2017;60:2685-96.

[10] Kusuhara H, Ito S, Kumagai Y, et al. Effects of a MATE protein inhibitor, pyrimethamine, on the renal elimination of metformin at oral microdose and at therapeutic dose in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther. 2011;89:837-44.

[11] Bi Y, Scialis RJ, Lazzaro S, et al. Reliable rate measurements for active and passive hepatic uptake using plated human hepatocytes. AAPS J. 2017;19:787-96.

[12] Bi Y, Costales C, Mathialagan S, et al. Quantitative contribution of six major transporters to the hepatic uptake of drugs: "SLC-phenotyping" using primary human hepatocytes. J Pharmacol Exp Ther. 2019;370:72-83.

[13] Weiss J, Rose J, Storch CH, et al. Modulation of human BCRP (ABCG2) activity by anti-HIV drugs. J Antimicrob Chemother. 2007;59:238-45.

[14] Mease K, Sane R, Podila L, et al. Differential selectivity of efflux transporter inhibitors in Caco-2 and MDCK-MDR1 monolayers: a strategy to assess the interaction of a new chemical entity with P-gp, BCRP, and MRP2. J Pharm Sci. 2012;101:1888-97.

[15] International Transporter Consortium. Membrane transporters in drug development. Nat Rev Drug Discov. 2010; 9:215-36.

[16] Austin RP, Barton P, Cockroft SL, et al. The influence of nonspecific microsomal binding on apparent intrinsic clearance, and its prediction from physicochemical properties. Drug Metab Dispos. 2002; 30:1497-503.

Table of Contents

1 薬物動態試験：一覧表 2
2 分析方法及びバリデーション試験 9
3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 12
4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 18
5 薬物動態試験：分布 19
6 薬物動態試験：蛋白結合 23
7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 26
8 薬物動態試験：その他の分布試験 54
9 薬物動態試験：In vivo での代謝 57
10 薬物動態試験：In vitro での代謝 66
11 薬物動態試験：推定代謝経路 76
12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 78
13 薬物動態試験：排泄 88
14 薬物動態試験：胆汁中排泄 91
15 薬物動態試験：薬物相互作用 92
16 薬物動態試験：その他 93

1 薬物動態試験：一覧表

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Test Article: BMS-986165, BMT-153261, and BMT-158170

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number / DCN	Location
Absorption					
Membrane permeability	PAMPA	NA	BMS	NCPK156/ 930082886	4.2.2.2-1
Membrane permeability (BMT-153261)	PAMPA	NA	BMS	NCPK383/ 930115915	4.2.2.6-2
Membrane permeability (BMT-158170)	PAMPA	NA	BMS	NCPK382/ 930115920	4.2.2.6-1
In vitro intestinal efflux transporter substrate	Caco-2 cells	NA	BMS	NCPK156/ 930082886	4.2.2.2-1
In vitro intestinal efflux transporter substrate (BMT-153261)	Caco-2 cells	NA	BMS	NCPK383/ 930115915	4.2.2.6-2
In vitro intestinal efflux transporter substrate (BMT-158170)	Caco-2 cells	NA	BMS	NCPK382/ 930115920	4.2.2.6-1
Substrate for P-glycoprotein	wild-type and P-gp transfected MDCK cells monolayers	NA	BMS	NCPK436/ 930121729	4.2.2.2-2
Substrate for BCRP	wild-type and hBCRP-transfected MDCK cells monolayers	NA	BMS	NCPK156/ 930082886	4.2.2.2-1
Transport Kinetics	BCRP- and MDR1-transfected MDCK cells	NA	[redacted]	NCPK513/ 930139106	4.2.2.2-3
Single-dose PK	Mouse	Oral, IV	BMS	NCPK213/ 930090881	4.2.2.2-4
Single-dose PK	Rat	Oral, IV	BMS	NCPK213/ 930090881	4.2.2.2-4
Single-dose PK, pH effect	Rat	Oral	BMS	NCPK213/ 930090881	4.2.2.2-4
Single-dose PK	Dog	Oral, IV	BMS	NCPK213/ 930090881	4.2.2.2-4
Single-dose PK, pH effect	Dog	Oral	BMS	NCPK213/ 930090881	4.2.2.2-4
Single-dose PK	Monkey	Oral, IV	BMS	NCPK213/ 930090881	4.2.2.2-4

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Test Article: BMS-986165, BMT-153261, and BMT-158170

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number / DCN	Location
Distribution					
In vitro serum protein binding and human liver microsome binding	Mouse, rat, rabbit, dog, monkey, human serum	NA	BMS	NCPK156/ 930082886	4.2.2.2-1
In vitro serum protein binding and human liver microsome binding (BMT-153261)	Mouse, rat, rabbit, dog, monkey, human sera	NA	BMS	NCPK383/ 930115915	4.2.2.6-2
In vitro serum protein binding and human liver microsome binding (BMT-158170)	Mouse, rat, rabbit, dog, monkey, human sera	NA	BMS	NCPK382/ 930115920	4.2.2.6-1
In vitro liver microsome protein binding	Human liver microsomes	NA	BMS	NCPK596/ 930147408	4.2.2.6-9
Plasma protein binding (BMS-986165 and BMT-153261)	Human plasma	NA	BMS	NCPK636/ 930158863	4.2.2.3-2
In vitro protein binding to HSA and AGP (BMS-986165 and BMT-153261)	HSA and AGP	NA	BMS	NCPK454/ 930126009	4.2.2.3-3
Blood-to-plasma ratio (BMS-986165 and BMT-153261)	Human whole blood and plasma	NA	BMS	NCPK455/ 930126014	4.2.2.3-1
In vitro OCT1 substrate (BMS-986165 and BMT-153261)	OCT1-transfected HEK cells	NA	BMS	NCPK451/ 930126425	4.2.2.3-4
In vitro renal transporter substrate BMS-986165 and BMT-153261)	OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, MATE1, and MATE2-K	NA	BMS	NCPK544/ 930144824	4.2.2.3-6
Transport Kinetics	BCRP- and MDR1-transfected MDCK cells	NA	[redacted]	NCPK513/ 930139106	4.2.2.2-3
Hepatocyte uptake (BMS-986165)	Human hepatocytes	NA	BMS	NCPK213/ 930090881	4.2.2.2-4
Hepatocyte uptake of BMS-986165 in the presence of Cyclosporine A	Human hepatocytes	NA	BMS	NCPK593/ 930152365	4.2.2.3-5
Hepatocyte uptake (BMT-158170)	Human hepatocytes	NA	[redacted]	NCPK615/ 930155194	4.2.2.3-8

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Test Article: BMS-986165, BMT-153261, and BMT-158170

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number / DCN	Location
Hepatocyte uptake (BMT-153261)	Human hepatocytes	NA	BMS	NCPK437/ 930121726	4.2.2.3-7
Brain distribution	Rat	Oral	BMS	NCPK213/ 930090881	4.2.2.2-4
Tissue distribution	Rat	Oral	[redacted]	NCPK339/ 930105672	4.2.2.3-9
Placental Transfer, Lacteal Excretion, and Tissue Distribution of Radioactivity in Pregnant Female Rats and Tissue Distribution of Radioactivity in Male and Non-Pregnant Female Rats	Rat	Oral	[redacted]	NCPK580/ 930144804	4.2.2.3-10
Metabolism					
Metabolism rate	Liver microsomes	NA	BMS	NCPK156/ 930082886	4.2.2.2-1
Metabolism rate (BMT-153261)	Liver microsomes	NA	BMS	NCPK383/ 930115915	4.2.2.6-2
Metabolism rate (BMT-158170)	Liver microsomes	NA	BMS	NCPK382/ 930115920	4.2.2.6-1
Hepatic intrinsic clearance	Human hepatocytes	NA	BMS	NCPK453/ 930126231	4.2.2.4-1
In vitro metabolite formation	Liver microsomes, Hepatocytes	NA	BMS	NCPK213/ 930090881	4.2.2.2-4
Evaluation of kinetic isotope effect using deuterated and nondeuterated analogs	Liver microsomes	NA	BMS	NCPK269/ 930103684	4.2.2.4-2
Metabolites in plasma, urine, feces	Mouse	Oral	BMS	NCPK439/ 930121628	4.2.2.4-5
Metabolites in plasma, urine, feces	Intact and BDC Rat	Oral	BMS	NCPK279/ 930105292	4.2.2.4-6
Metabolites in plasma, urine, feces	BDC Monkey	Oral	BMS	NCPK370/ 930112759	4.2.2.4-7
Metabolites in plasma, urine, feces	Human	Oral	BMS	NCPK431/ 930121945	4.2.2.4-8
Reaction phenotyping, CYP	Human liver microsmes	NA	BMS	NCPK449/ 930144402	4.2.2.4-3

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Test Article: BMS-986165, BMT-153261, and BMT-158170

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number / DCN	Location
Reaction phenotyping	Recombinant CYP, UGT, and Carboxylesterases	NA	BMS	NCPK213/ 930090881	4.2.2.2-4
Enzyme Kinetics for the BMT-334616 (N-glucuronide metabolite) formation	Human liver microsomes	NA	BMS	NCPK595/ 930149651	4.2.2.4-4
Excretion					
Mass balance	Mouse	Oral	[redacted]	NCPK394/ 930114300	4.2.2.5-1
Mass balance	Intact and BDC Rat	Oral	BMS	NCPK279 / 930105292	4.2.2.4-6
Mass balance	BDC Monkey	Oral	[redacted]	NCPK344 / 930109927	4.2.2.5-2
Mass balance	Human	Oral	BMS	IM011016/ 930115985	5.3.3.1
			[redacted][a]	NCPK420/ 930121531	4.2.2.5-3
Unlabeled BMS-986165	Dog and Monkey	IV	BMS	NCPK213/ 930090881	4.2.2.2-4
Pharmacokinetic Drug Interactions					
P-gp inhibition using digoxin as a probe substrate	Caco-2 cells	NA	BMS	NCPK156/ 930082886	4.2.2.2-1
BCRP inhibition using cladribine as a probe substrate	MDCK-hBCRP cell model	NA	BMS	NCPK156/ 930082886	4.2.2.2-1
P-gp inhibition using digoxin as a probe substrate (BMT-153261)	Caco-2 cells	NA	BMS	NCPK383/ 930115915	4.2.2.6-2
P-gp inhibition using digoxin as a probe substrate (BMT-158170)	Caco-2 cells	NA	BMS	NCPK382/ 930115920	4.2.2.6-1

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Test Article: BMS-986165, BMT-153261, and BMT-158170

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number / DCN	Location
BCRP inhibition using cladribine as a probe substrate (BMT-153261)	Caco-2 cells	NA	BMS	NCPK383/ 930115915	4.2.2.6-2
BCRP inhibition using cladribine as a probe substrate (BMT-158170)	Caco-2 cells	NA	BMS	NCPK382/ 930115920	4.2.2.6-1
CYP Induction	Human hepatocytes	NA	BMS	NCPK156/ 930082886	4.2.2.2-1
CYP Induction	Human hepatocytes	NA	BMS	NCPK410/ 930121155	4.2.2.6-5
CYP Induction (BMT-153261)	Human hepatocytes	NA	BMS	NCPK383/ 930115915	4.2.2.6-2
CYP Induction (BMT-158170)	Human hepatocytes	NA	BMS	NCPK382/ 930115920	4.2.2.6-1
CYP Induction	Sandwich-cultured Transporter Certified™ Human Hepatocytes	NA	[redacted]	NCPK518/ 930135474	4.2.2.6-6
Transporter inhibition (BMS-986165)	HEK-293 cells transfected with OATP1B1, OATP1B3, NTCP, OAT1, and OAT3 Inside-out plasma membrane vesicles from baculovirus-infected insect cells expressing human BSEP or MRP2	NA	BMS	NCPK156/ 930082886	4.2.2.2-1

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Test Article: BMS-986165, BMT-153261, and BMT-158170

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number / DCN	Location
Transporter inhibition (BMT-158170)	HEK-293 cells transfected with OATP1B1, OATP1B3, NTCP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, and MATE1 Inside-out plasma membrane vesicles from baculovirus-infected insect cells expressing human BSEP or MRP2	NA	BMS	NCPK382/ 930115920	4.2.2.6-1
Transporter inhibition (BMT-153261)	HEK-293 cells transfected with OATP1B1, OATP1B3, NTCP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, and MATE1 Inside-out plasma membrane vesicles from baculovirus-infected insect cells expressing human BSEP or MRP2	NA	BMS	NCPK383/ 930115915	4.2.2.6-2
Transporters OCT1, OCT2 and MATE1 inhibition (BMS-986165)	HEK-293 cells transfected with OCT1, OCT2, and MATE1	NA	BMS	NCPK409/ 930121158	4.2.2.6-7
Transporter MATE2-K inhibition (BMS-986165, BMT-153261 and BMT-158170)	HEK-293 cells transfected with MATE2-K	NA	BMS	NCPK590/ 930147908	4.2.2.6-8
UGT inhibition	UGT1A1 Supersomes	NA	BMS	NCPK156/ 930082886	4.2.2.2-1
UGT inhibition (BMT-153261)	UGT1A1 Supersomes	NA	BMS	NCPK383/ 930115915	4.2.2.6-2

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Test Article: BMS-986165, BMT-153261, and BMT-158170

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number / DCN	Location
UGT inhibition (BMT-158170)	UGT1A1 Supersomes	NA	BMS	NCPK382/ 930115920	4.2.2.6-1
UGT inhibition	UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 Supersomes	NA	BMS	NCPK441/ 930122803	4.2.2.6-3
CES inhibition	CES2 Supersomes	NA	BMS	NCPK457/ 930126148	4.2.2.6-4

Additional Information: AGP: α1-acid glycoprotein. BMS: Bristol-Myers Squibb. BCRP: breast cancer resistance protein. BDC: bile duct-cannulated. BSEP: bile salt export pump. CYP: cytochrome P450. HSA: human serum albumin. IV: intravenous. MRP: multiple drug-resistance protein. NTCP: sodium-taurocholate co-transporting polypeptide. OAT: organic anion transporter. OATP: organic-anion transporting polypeptide. PAMPA: parallel artificial membrane permeability assay. P-gp: P-glycoprotein. PK: pharmacokinetics. UGT: uridine diphosphate glucuronosyltransferase. NA: Not applicable. PK: pharmacokinetics. UGT: UDP-glucuronosyltransferase.

[a] Radioactivity samples from the clinical study IM011016 were analyzed by [redacted]

2 分析方法及びバリデーション試験

Table 2.6.5.2: 分析方法及びバリデーション試験

Document Control Number/ Validation Report Number	Analyte	Sample Matrix	Method	Regression Model	Standard Curve Range (ng/mL)	Lower Limit of Quantitation (LLOQ)	Inter-Precision (%CV)	Intra-Precision (%CV)	Accuracy (% Deviation)	Stability (RT, RI, F/T, LTS)
930101671/ 1778	BMS-986165	Mouse plasma (K_2EDTA)	LC-MS/MS Validated Assay	$1/x^2$ weighted linear	5-2000	5.00 ng/mL	≤ 4.6	≤ 4.1	± 9.3	RT=26 h at RT, RI=72h at 5°C, F/T=3 cycles at -20°C, LTS=110 days at -20°C
930090040/ 1353	BMS-986165	Rat plasma (K_2EDTA)	LC-MS/MS Validated Assay	$1/x^2$ weighted linear	5-2000	5.00 ng/mL	≤ 6.0	≤ 4.3	± 5.4	RT=28 h at RT, RI=3 days at 5°C, F/T=3 cycles at -20°C, LTS = 235 days at -20°C
930092365/ 1453	BMS-986165	Rabbit plasma (K_2EDTA)	LC-MS/MS Validated Assay	$1/x^2$ weighted linear	5-2000	5.00 ng/mL	≤ 3.1	≤ 5.2	± 11.8	RT=26h at RT, RI=72h at 5°C, F/T=3 cycles at -20°C, LTS=126 days at -20°C
930104675/ 1885	BMS-986165	Dog plasma (K_2EDTA)	LC-MS/MS Validated Assay	$1/x^2$ weighted linear	5-2000	5.00 ng/mL	≤ 2.8	≤ 5.4	± 8.7	RT=26.5h at RT, RI=72h at 5°C, F/T=3 cycles at -20°C, LTS=15 days at -20°C
930126646/ NA	BMS-986165	Mouse plasma (K_2EDTA)	LC-MS/MS Validated Assay	$1/x^2$ weighted linear	5-2000	5.00 ng/mL	≤ 6.8	≤ 3.6	± 10.4	RT=24h at RT, RI=193h at 4°C, F/T=5 cycles at -20°C/ -70°C, LTS=176 days at -20°C, LTS=375 days at -70°C
930130819/ NA	BMT-153261, BMT-158170	Mouse plasma (K_2EDTA)	LC-MS/MS Validated Assay	$1/x^2$ weighted linear	5-2000	5.00 ng/mL	BMT-153261: ≤8.7 BMT-158170: ≤8.5	BMT-153261: ≤10.4 BMT-158170: ≤9.3	BMT-153261: ±8.2 BMT-158170: ±1.3	RT=24h at RT, RI=140h at 4°C, F/T=8 cycles at -20°C/ -70°C, LTS=189 days at -20°C/ -70°C

Table 2.6.5.2:　分析方法及びバリデーション試験

Document Control Number/ Validation Report Number	Analyte	Sample Matrix	Method	Regression Model	Standard Curve Range (ng/mL)	Lower Limit of Quantitation (LLOQ)	Inter-Precision (%CV)	Intra-Precision (%CV)	Accuracy (% Deviation)	Stability (RT, RI, F/T, LTS)
930115609/ NA	BMS-986165	Rat plasma (K_2EDTA)	LC-MS/MS Validated Assay	$1/x^2$ weighted linear	5-2000	5.00 ng/mL	≤ 5.6	≤ 3.4	± 5.6	RT=24h at RT, RI=217h at 4°C, F/T=5 cycles at -20°C / -70°C, LTS=59 days at -20°C, LTS=374 days at -70°C
930120733/ NA	BMT-153261, BMT-158170	Rat plasma (K_2EDTA)	LC-MS/MS Validated Assay	$1/x^2$ weighted linear	5-2000	5.00 ng/mL	BMT-153261: ≤11.2 BMT-158170: ≤6.0	BMT-153261: ≤10.2 BMT-158170: ≤7.7	BMT-153261: ±5.6 BMT-158170: ±7.4	RT=24h at RT, RI=114h at 4°C, F/T=5 cycles at -20°C/ -70°C, LTS=261 days at -20°C/ -70°C
930120732/NA	BMS-986165	Rabbit plasma (K_2EDTA)	LC-MS/MS Validated Assay	$1/x^2$ weighted linear	5-2000	5.00 ng/mL	≤ 8.4	≤ 12.8	± 7.3	RT=24h at RT, RI=117h at 4°C, F/T=5 cycles at -20°C, FT=6 cycles at -70°C, LTS=387 days at -20°C/ -70°C
930120731/NA	BMT-153261, BMT-158170	Rabbit plasma (K_2EDTA)	LC-MS/MS Validated Assay	$1/x^2$ weighted linear	5-2000	5.00 ng/mL	BMT-153261: ≤10.9 BMT-158170: ≤7.6	BMT-153261: ≤15.0 BMT-158170: ≤7.4	BMT-153261: ±4.6 BMT-158170: ±3.8	RT=24h at RT, RI=161h at 4°C, F/T=5 cycles at -20°C, FT= 8 cycles at -70°C, LTS=374 days at -20°C/ -70°C
930089675/1352	BMS-986165	Monkey plasma (K_2EDTA)	LC-MS/MS Validated Assay	$1/x^2$ weighted linear	5-2000	5.00 ng/mL	≤ 7.4	≤ 4.7	± 5.6	RT=25.7h at RT, RI=3 days at 5°C, F/T=5 cycles at -20°C, LTS=308 days at -20°C
930157560/2418	BMT-153261, BMT-158170	Mouse plasma (K_2EDTA)	LC-MS/MS Qualified Assay	$1/x^2$ weighted quadratic	5-2000	5.00 ng/mL	BMT-153261: ≤ 1.9 BMT-158170: ≤3.7	BMT-153261: ≤ 12.3 BMT-158170: ≤3.4	BMT-153261: ± 9.9 BMT-158170: ±14.0	RT=25h at RT, F/T=3 cycles at -20°C, LTS=30 days (BMT-153261); LTS=29 days (BMT-158170) at -20°C

Table 2.6.5.2:　分析方法及びバリデーション試験

Document Control Number/ Validation Report Number	Analyte	Sample Matrix	Method	Regression Model	Standard Curve Range (ng/mL)	Lower Limit of Quantitation (LLOQ)	Inter-Precision (%CV)	Intra-Precision (%CV)	Accuracy (% Deviation)	Stability (RT, RI, F/T, LTS)
930157597/2420	BMT-153261, BMT-158170	Rat plasma (K_2EDTA)	LC-MS/MS Qualified Assay	$1/x^2$ weighted quadratic	5-2000	5.00 ng/mL	BMT-153261: ≤ 0.0 BMT-158170: ≤ 4.2	BMT-153261: ≤6.6 BMT-158170: ≤ 2.5	BMT-153261: ±4.8 BMT-158170: ± 10.9	RT=25h at RT, RI=96h at 5°C, F/T=3 cycles at -20°C, LTS=28 days at -20°C
930157564/2416	BMT-153261, BMT-158170	Monkey plasma (K_2EDTA)	LC-MS/MS Qualified Assay	$1/x^2$ weighted quadratic	5-2000	5.00 ng/mL	BMT-153261: ≤ 5.4 BMT-158170: ≤ 3.6	BMT-153261: ≤ 9.2 BMT-158170: ≤ 2.3	BMT-153261: ± 2.3 BMT-158170: ± 8.0	RT=50h at RT, F/T=3 cycles at -20°C, LTS=29 days at -20°C
930157595/2419	BMT-334616	Mouse plasma (K_2EDTA)	LC-MS/MS Qualified Assay	$1/x^2$ weighted linear	5-2000	5.00 ng/mL	≤ 5.1	≤ 5.0	± 10.7	RT=26.5h at RT, RI=72h at 5°C, F/T=4 cycles at -20°C, LTS=22 days at -20°C
930157593/2421	BMT-334616	Rat plasma (K_2EDTA)	LC-MS/MS Qualified Assay	$1/x^2$ weighted linear	5-2000	5.00 ng/mL	≤ 7.8	≤ 6.3	± 10.1	RT=30h at RT, RI=96h at 5°C, F/T=4 cycles at -20°C, LTS=24 days at -20°C
930157630/2417	BMT-334616	Monkey plasma (K_2EDTA)	LC-MS/MS Qualified Assay	$1/x^2$ weighted linear	5-2000	5.00 ng/mL	≤ 4.7	≤ 5.3	± 14.6	RT=29h at RT, F/T=4 cycles at -20°C, LTS=24 days at -20°C
Additional Information: NA = not applicable, EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid, Qualified assay, F/T = freeze-thaw, LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry, LTS = long-term stability, RT = room temperature, RI = re-injection										

3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

Table 2.6.5.3A: 薬物動態試験: 単回投与後の吸収（マウス）

			Test Article: BMS-986165
			Location in Dossier: 4.2.2.2-4
Study No./ Document Control No:	NCPK213 (PK[redacted]775)/ 930090881	NCPK213 (PK[redacted]775)/ 930090881	NCPK213 (PK[redacted]972)/ 930090881
Species/ Strain:	Mouse/ C57BL6/c	Mouse/ C57BL6/c	Mouse/ C57BL6/c
Gender/ Number of animals:	Male/ 3 per timepoint	Male/ 3 per timepoint	Male/ 3 per timepoint
Feeding condition:	Non-fasted	Fasted	Fasted
Vehicle/ Formulation:	PEG-400/water (20:80)/ Solution	PEG-300/ TPGS/ ethanol (90:5:5)/ Solution	Methyl cellulose/ Tween 80/ water (0.5:0.1:99.4)/ Suspension
Method of administration:	Bolus injection	Gavage	Gavage
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma
Assay:	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Route:	**IV**	**Oral**	**Oral**
Dose of BMS-986165 (mg/kg):	**1**	**10**	**10**
Analyte:	**BMS-986165**	**BMS-986165**	**BMS-986165**
Cmax (µg/mL)	NA	3.188	2.46
AUC(INF) (µg•h/mL)	1.26	15.5	9.06
Tmax (h)	NA	0.5	0.5
CLTp (mL/min/kg)	13.2	NA	NA
Vss (L/kg)	2.80	NA	NA
T-HALF (h)	3.20	NA	NA
MRT (h)	3.60	NA	NA
Bioavailability (%)	NA	125	73.0

Additional Information: NA: not applicable. PEG: polyethylene glycol. TPGS: d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate. This was a composite-design study; values are based upon the composite time-concentration curve.

Table 2.6.5.3B: 薬物動態試験: 単回投与後の吸収（ラット）

		Test Article:	BMS-986165
		Location in Dossier:	4.2.2.2-4
		Study No./ Document Control No:	NCPK213/ 930090881
Species/ Strain:	Rat/ Sprague-Dawley	Rat/ Sprague-Dawley	Rat/ Sprague-Dawley
Gender/ Number of animals:	Male/ 3	Male/ 3	Male/ 4
Feeding condition:	Non-fasted	Fasted	Fasted
Vehicle/ Formulation:	PEG-400/water (20:80)/ Solution	PEG-300/ TPGS/ ethanol (90:5:5)/ Solution	Methyl cellulose/ Tween 80/ water (0.5:0.1:99.4)/ Suspension
Method of administration:	IV infusion for 10 minutes	Gavage	Gavage
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma
Assay:	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Route:	**IV**	**Oral**	**Oral**
Dose of BMS-986165 (mg/kg):	**1**	**10**	**10**
Analyte:	**BMS-986165**	**BMS-986165**	**BMS-986165**
Cmax (µg/mL)	NA	2.67 ± 0.30	1.75 ± 0.50
AUC(INF) (µg•h/mL)	1.15 ± 0.12	12.4 ± 1.25	7.69 ± 1.57
Tmax (h)	NA	1.67 ± 1.15	1 ± 0.0
CLTp (mL/min/kg)	14.7 ± 1.5	NA	NA
Vss (L/kg)	2 ± 0.3	NA	NA
T-HALF (h)	3 ± 1.5	NA	NA
MRT (h)	2.3 ± 0.6	NA	NA
Bioavailability (%)	NA	109	67.0

Additional Information: NA: not applicable. PEG: polyethylene glycol. TPGS: d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate. Values are mean or mean ± standard deviation.

Table 2.6.5.3B: 薬物動態試験: 単回投与後の吸収（ラット）（続き）

		Test Article: BMS-986165
		Location in Dossier: 4.2.2.2-4
		Study No./ Document Control No: NCPK213/ 930090881
Species/ Strain:	Rat/ Sprague-Dawley	
Gender/ Number of animals:	Male/ 4	
Feeding condition:	Fasted	
Vehicle/ Formulation:	Methyl cellulose/ Tween 80/ water (0.5:0.1:99.4)/ Suspension	
Method of administration:	Oral gavage	
Sample:	Plasma	
Assay:	LC-MS/MS	
Pretreatment:	Pentagastrin	Famotidine
Dose of BMS-986165 (mg/kg):	10	10
Analyte:	**BMS-986165**	**BMS-986165**
Cmax (µg/mL)	2.99 ± 0.68	0.50 ± 0.11
AUC(INF) (µg•h/mL)	9.98 ± 1.75	3.47 ± 0.19
Tmax (h)	0.88 ± 0.25	3.5 ± 1
Bioavailability (%)	87	30

Additional Information: Bioavailability referenced to the IV dose of 1 mg/kg (See Table 2.6.5.3B). Values are mean or mean ± standard deviation.
Prior to dosing with BMS-986165, rats were treated with either pentagastrin at 0.25 mg/kg (administered subcutaneously 30 minutes prior to dosing with BMS-986165 to simulate fasting stomach pH) or famotidine at 25 mg/kg (administered orally 60 minutes prior to dosing with BMS-986165; known to raise gastric pH in the range of 5 to 7 for several hours).

Table 2.6.5.3C: 薬物動態試験: 単回投与後の吸収（イヌ）

			Test Article:	BMS-986165		
			Location in Dossier:	4.2.2.2-4		
			Study No./ Document Control No:	NCPK213 (PK[redacted]848)/ 930090881		
Species/ Strain:	Dog/ Beagle			Dog/ Beagle		
Gender/ Number of animals:	Male/ 2			Male/ 2		
Feeding condition:	Non-fasted			Fasted		
Vehicle/ Formulation:	PEG-400/water (20:80)/ Solution			PEG-300/ TPGS/ ethanol (90:5:5)/ Solution		
Method of administration:	IV infusion for 10 minutes			Gavage		
Sample:	Plasma			Plasma		
Assay:	LC-MS/MS			LC-MS/MS		
Dose of BMS-986165 (mg/kg):	**2**			**10**		
Route:	IV			Oral		
Analyte:	BMS-986165	BMT-153261	BMT-158660	BMS-986165	BMT-153261	BMT-158660
Cmax (µg/mL)	NA	NA	NA	2.92	NA	NA
AUC(0-24) (µg•h/mL)	4.78	0.079	0.006	27.4	0.448	0.067
AUC(INF) (µg•h/mL)	4.89	0.085	0.007	31.3	0.548	0.093
Tmax (h)	NA	NA	NA	2	NA	NA
CLTp (mL/min/kg)	6.80	NA	NA	NA	NA	NA
Vss (L/kg)	2.30	NA	NA	NA	NA	NA
T-HALF (h)	4.60	NA	NA	NA	NA	NA
MRT (h)	5.50	NA	NA	NA	NA	NA
Bioavailability (%)	NA	NA	NA	128	NA	NA

Additional Information: NA: not applicable. PEG: polyethylene glycol. TPGS: d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate. Values are mean.

Table 2.6.5.3C: 薬物動態試験: 単回投与後の吸収（イヌ）（続き）

		Test Article: BMS-986165
		Location in Dossier: 4.2.2.2-4
		Study No./ Document Control No: NCPK213/ 930090881
Species/ Strain:	Dog/ Beagle	
Gender/ Number of animals:	Male/ 3 per timepoint	
Feeding condition:	Fasted	
Vehicle/ Formulation:	Methyl cellulose/ Tween 80/ water (0.5:0.1:99.4)/ Suspension	
Method of administration:	Gavage	
Sample:	Plasma	
Assay:	LC-MS/MS	
Route:	Oral	
Pretreatment	**Pentagastrin**	**Famotidine**
Dose:	**10**	**10**
Analyte:	**BMS-986165**	**BMS-986165**
Cmax (µg/mL)	1.98 ± 1.01	0.41 ± 0.26
AUC(INF) (µg•h/mL)	26.8 ± 16.6	7.15 ± 5.98
Tmax (h)	0.67 ± 0.14	1.67 ± 1.15
Bioavailability (%)	110	29

Additional Information: Values are mean or mean ± standard deviation.
Prior to dosing with BMS-986165, dogs were treated with pentagastrin (6 µg/kg, intramuscular injection, 20 minutes prior to dosing with BMS-986165) or famotidine (40 mg, oral, 60 minutes prior to dosing with BMS-986165).

Table 2.6.5.3D: 薬物動態試験: 単回投与後の吸収（サル）

			Test Article:	BMS-986165
			Location in Dossier:	4.2.2.2-4
			Study No./ Document Control No:	NCPK213/ 930090881
Species/ Strain:	Monkey/ cynomolgus		Monkey/ cynomolgus	
Gender/ Number of animals:	Male/ 2		Male/ 2	
Feeding condition:	Non-fasted		Fasted	
Vehicle/ Formulation:	PEG-400/water (20:80)/ Solution		PEG-300/ TPGS/ ethanol (90:5:5)/ Solution	
Method of administration:	IV infusion for 10 minutes		Gavage	
Sample:	Plasma		Plasma	
Assay:	LC-MS/MS		LC-MS/MS	
Dose of BMS-986165 (mg/kg):	**2**		**10**	
Route:	**IV**		**Oral**	
Analyte:	**BMS-986165**	**BMT-153261**	**BMS-986165**	**BMT-153261**
Cmax (µg/mL)	NA	NA	2.50	NA
AUC(INF) (µg•h/mL)	7.39	0.166	32.2	0.351
Tmax (h)	NA	NA	5	NA
CLTp (mL/min/kg)	4.80	NA	NA	NA
Vss (L/kg)	2.00	NA	NA	NA
T-HALF (h)	5.30	NA	NA	NA
MRT (h)	7.00	NA	NA	NA
Bioavailability (%)	NA	NA	87	NA

Additional Information: PEG: polyethylene glycol. TPGS: d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate. Values are mean.

4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

該当なし

5 薬物動態試験：分布

Table 2.6.5.5: 薬物動態試験：組織分布（定量的全身オートラジオグラフィー）

Test Article: [^{14}C]BMS-986165
Study No. / Document Control No.: NCPK339 / 930105672
Location in Dossier: 4.2.2.3-9

Species / Strain: Rat / Long-Evans
Sex / Number of Animals: Male/ 1 per timepoint
Feeding condition: Fasted
Vehicle / Formulation: PEG400, TPGS, 50 mM Citrate buffer, pH 4 (65:20:15, w/w/w)
Method of Administration: Oral gavage
Dose: 20 mg/kg (100 µCi/kg)
Radionuclide: ^{14}C
Specific activity: 5 µCi/mg
Sampling Times: 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 168, and 336 hours
Assay: Quantitative whole-body autoradiography

Tissue	Radioactivity Concentration (µg-equivalents/g)									Tissue: Plasma AUC Ratio
	1h	2h	4h	8h	24h	48h	72h	168h	336h	
Adrenal cortex	5.78	5.00	6.01	2.19	0.325	BQL	BQL	BQL	BQL	2.61
Adrenal gland(s)	5.44	4.39	5.37	2.03	0.280	BQL	BQL	BQL	BQL	2.37
Adrenal medulla	4.22	3.10	4.06	1.76	0.202	BQL	BQL	BQL	BQL	1.88
Aorta	5.13	4.83	5.25	2.04	0.364	BQL	BQL	BQL	BQL	2.41
Bile (in duct)	19.5	28.0	16.9	1.29	0.583	0.322	0.190	BQL	BQL	6.85
Blood	1.59	1.50	1.29	0.666	0.113	BQL	BQL	BQL	BQL	0.71
Bone (femur)	0.441	0.565	0.296	0.222	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.12

Table 2.6.5.5:　薬物動態試験：組織分布（定量的全身オートラジオグラフィー）（続き）

Tissue	Radioactivity Concentration (µg-equivalents/g)									Tissue: Plasma AUC Ratio
	1h	2h	4h	8h	24h	48h	72h	168h	336h	
Bone marrow (femur)	1.46	1.60	1.35	0.527	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.42
Brain (entire)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	NA
Brown fat	1.77	1.94	1.70	0.719	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.52
Cecum mucosa	1.97	7.20	1.77	1.39	0.839	0.289	BQL	BQL	BQL	2.44
Cecum contents	0.179	104	301	317	76.2	4.67	1.00	BQL	BQL	NA
Epididymis	0.873	1.45	1.30	0.719	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.39
Esophagus wall	2.65	2.53	1.04	0.98	0.155	BQL	BQL	BQL	BQL	0.96
Eye	0.717	1.89	2.63	2.76	2.55	1.35	1.27	0.589	0.350	14.3
Eye lens	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	NA
Eye uveal tract	4.49	14.1	14.7	16.4	15.0	7.90	7.89	4.03	2.27	89.7
Harderian gland	2.01	2.23	1.87	0.793	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.59
Heart	1.98	2.05	1.85	0.858	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.58
Kidney	4.84	5.05	4.37	2.24	0.432	BQL	BQL	BQL	BQL	2.40
Kidney cortex	4.49	5.42	5.08	2.25	0.525	BQL	BQL	BQL	BQL	2.55
Kidney medulla	5.23	4.55	3.24	2.17	0.329	BQL	BQL	BQL	BQL	2.15
Lachrymal gland, ex-orbital	2.10	2.38	1.80	0.783	0.159	BQL	BQL	BQL	BQL	0.94
Lachrymal gland, intra-orbital	1.96	2.31	1.59	0.701	0.174	BQL	BQL	BQL	BQL	0.87
Large intestine wall	2.26	3.93	6.21	11.3	4.32	BQL	BQL	BQL	BQL	8.16
Large intestinal contents	0.501	2.98	51.1	372	88.7	3.01	0.695	BQL	BQL	NA
Liver	10.0	9.55	10.0	6.13	3.58	0.700	0.360	BQL	BQL	9.74
Lung	2.03	2.31	1.91	0.842	0.109	BQL	BQL	BQL	BQL	0.96

Table 2.6.5.5:　薬物動態試験：組織分布（定量的全身オートラジオグラフィー）（続き）

Tissue	Radioactivity Concentration (µg-equivalents/g)									Tissue: Plasma AUC Ratio
	1h	2h	4h	8h	24h	48h	72h	168h	336h	
Lymph nodes (cervical)	1.43	1.59	1.56	0.742	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.47
Muscle (femoral)	1.32	1.53	1.31	0.499	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.40
Nasal turbinates	0.908	1.51	2.58	0.481	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.56
Oral mucosa	1.71	2.00	2.00	1.50	0.136	BQL	BQL	BQL	BQL	1.25
Pancreas	2.59	2.74	2.18	0.999	0.190	BQL	BQL	BQL	BQL	1.16
Pituitary gland	2.14	2.09	1.91	0.977	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.61
Prostate gland	1.44	1.53	1.32	0.702	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.43
Salivary gland	1.94	2.13	1.90	0.982	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.60
Skin (pigmented)	1.36	1.53	1.12	1.12	0.575	BQL	BQL	BQL	BQL	0.38
Skin (non-pigmented)	1.83	2.04	2.61	1.84	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.77
Small intestine wall	35.3	60.4	35.2	8.19	4.84	0.284	BQL	BQL	BQL	19.3
Small intestinal contents	50.0	334	326	46.5	19.5	2.55	0.526	BQL	BQL	NA
Seminal vesicle	1.15	1.60	1.44	0.891	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.45
Spinal cord	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	NA
Spleen	1.77	2.05	1.56	0.650	0.123	BQL	BQL	BQL	BQL	0.79
Stomach wall glandular	9.98	5.41	3.94	0.977	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	1.49
Stomach wall non-glandular	1.51	2.03	5.14	9.49	0.254	BQL	BQL	BQL	BQL	5.46
Stomach contents	134	132	121	31.9	BQL	0.536	BQL	BQL	BQL	NA
Testis	0.220	0.637	0.731	0.300	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.19
Thymus	1.29	1.49	1.31	0.558	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.40
Trachea	2.61	2.49	1.51	1.03	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.61
Thyroid gland	2.17	2.25	2.32	1.17	0.116	BQL	BQL	BQL	BQL	1.17

Table 2.6.5.5:　薬物動態試験：組織分布（定量的全身オートラジオグラフィー）（続き）

Tissue	Radioactivity Concentration (µg-equivalents/g)									Tissue: Plasma AUC Ratio
	1h	2h	4h	8h	24h	48h	72h	168h	336h	
Urinary bladder contents	8.95	11.1	13.4	18.0	2.24	0.163	BQL	BQL	BQL	NA
Urinary bladder wall	1.03	2.14	2.05	0.966	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.58
White fat (inguinal)	0.564	0.645	0.486	0.203	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.16
Additional Information: BQL: below the quantification limit (0.032 µg equivalents/g [plasma] or 0.0636 µg equivalents/g [blood]). NA: not applicable.										

6 薬物動態試験：蛋白結合

Table 2.6.5.6A: 薬物動態試験：血清及び肝ミクロソーム蛋白結合

Test Article:		BMS-986165		BMT-153261		BMT-158170	
Location in Dossier:		4.2.2.2-1	4.2.2.6-9	4.2.2.6-2		4.2.2.6-1	
Study No./ Document Control No.:		NCPK156/ 930082886	NCPK596/ 930147408	NCPK383/ 930115915		NCPK382/ 930115920	
Study system:	In vitro equilibrium dialysis						
Target entity, test system and method:	BMS-986165**,** BMT-153261, or BMT-158170 was incubated with mouse, rat, rabbit, dog, monkey, and human serum samples and dialyzed against sodium phosphate buffer (pH 7.4) at 37°C in 10% CO_2 for 5 hours using 8,000-dalton molecular weight-cutoff membrane or two-chamber Rapid Equilibrium Dialysis (RED) Assay Plates followed by LC-MS/MS analysis. BMT-153261 and BMT-158170 were evaluated in a human liver microsomal protein binding assay using the same conditions except for the samples were dialyzed against sodium phosphate buffer (pH 7.4).						
Species	Concentration of Test Article Tested	Percent Bound					
		BMS-986165		BMT-153261		BMT-158170	
		Serum	HLM	Serum	HLM	Serum	HLM
Human	0.1 mg/mL	NA	4.2 ± 2.3	NA	5.5 ± 2.6	NA	7.7 ± 2.2
	1.0 mg/mL	NA	13.9 ± 6.7	NA	25.3 ± 4.5	NA	6.3 ± 4.9
Mouse (BALB/c)	10 µM	85.4 ± 1.1	NA	79.6 ± 1.3	NA	60.8 ± 2.0	NA
Rat (Sprague-Dawley)	10 µM	88.1 ± 0.3	NA	78.7 ± 2.9	NA	76.1 ± 1.3	NA
Dog (Beagle)	10 µM	75.4 ± 3.4	NA	58.0 ± 5.4	NA	61.9 ± 3.8	NA
Rabbit (New Zealand White)	10 µM	97.1 ± 0.3	NA	94.1 ± 0.4	NA	79.6 ± 2.7	NA
Monkey (Cynomolgus)	10 µM	87.8 ± 0.4	NA	77.2 ± 4.3	NA	90.0 ± 0.9	NA
Human	10 µM	86.6 ± 0.4	NA	80.9 ± 1.7	NA	83.8 ± 0.6	NA
Additional Information: Values are mean ± standard deviation (N = 3 [BMS-986165, Study No. NCPK156], N = 7 to 10 [BMS-986165, Study No. NCPK596] N =4 to 6 [BMT-153261], and N = 3 to 6 [BMT-158170]).							

Table 2.6.5.6B: 薬物動態試験：血清アルブミン及び α_1 酸性糖蛋白結合

		Test Article:	BMS-986165 and BMT-153261
		Location in Dossier:	4.2.2.3-3
		Study No./ Document Control No.:	NCPK454/ 930126009
Study system:	In vitro equilibrium dialysis		
Target entity, test system and method:	BMS-986165 (1 µM) and BMT-153261 (1 µM) were incubated separately with 4% HSA (in saline [0.9% sodium chloride]) and also with 0.1% AGP (in saline), and dialyzed against sodium phosphate buffer (pH 7.4) at 37°C in 10% CO_2 for 5 hours using RED Assay Plates. The unbound fractions were separated by equilibrium dialysis and the concentrations measured by tandem mass spectrometry (LC-MS/MS).		

Compound	**Concentration Tested (µM)**	**Percent Bound**	
		4% HSA	**0.1% Human AGP**
BMS-986165	1	74.4 ± 1.2	22.1 ± 6.8
BMT-153261	1	79.4 ± 1.4	26.5 ± 3.90

Additional Information: AGP: α1-acid glycoprotein. HSA: human serum albumin. RED: rapid equilibrium dialysis. Values are mean ± standard deviation. N = 3. Propranolol (10 µM) was used as a positive control. The results for the positive control, propranolol, were similar to internal historical data, indicating acceptable assay performance for the evaluation of protein binding using this method.

Table 2.6.5.6C: 薬物動態試験：ヒト血漿蛋白結合

Test Article: BMS-986165 and BMT-153261

Location in Dossier: 4.2.2.3-2

Study No./ Document Control No.: NCPK636/ 930158863

Study system: In vitro equilibrium dialysis

Target entity, test system and method: BMS-986165 (50, 200, and 1000 nM) and BMT-153261 (10, 50, and 200 nM) were incubated separately with normal human plasma, and dialyzed against sodium phosphate buffer (pH 7.4) at 37°C for 6 hours using a 96-well equilibrium dialysis apparatus from HTDialysis®. The unbound fractions were separated by equilibrium dialysis and the concentrations measured by tandem mass spectrometry (LC-MS/MS).

Compound	Percent Bound				
	10 nM	50 nM	200 nM	1000 nM	Mean[a]
BMS-986165	ND	81.2 ± 1.43	82.3 ± 0.643	81.2 ± 1.02	81.6
BMT-153261	82.7 ± 0.974	82.4 ± 0.881	84.3 ± 1.23	ND	83.1

Additional Information: ND: not determined. Values are mean ± standard deviation. N = 6. Propranolol (1 μM) and diclofenac (5 μM) were used as binding controls. The results for the binding controls were similar to internal historical data, indicating acceptable assay performance for the evaluation of protein binding using this method.

[a] Calculated by averaging of binding values at the 3 concentrations evaluated for each compound.

7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

Table 2.6.5.7A: 薬物動態試験：雌性妊娠ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー）

	Test Article: [^{14}C]BMS-986165
	Location in Dossier: 4.2.2.3-10
	Study No. / Document Control No.: NCPK580/ 930144804
Species / Strain:	Rat / Sprague-Dawley, pregnant (Gestation Day 18)
Sex / Number of Animals:	Female/ 1 per timepoint
Feeding condition:	Non-fasted
Vehicle / Formulation:	65% PEG 400, 20% TPGS, and 15% 50 mM citrate buffer, pH 4.00 (w:w:w)/ Solution
Method of Administration:	Oral gavage
Dose:	5 mg/kg (~ 100 µCi/kg)
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	20 µCi/mg
Sampling Times:	0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, and 72 hours
Assay:	Quantitative whole-body autoradiography

Time after Dosing:	**Radioactivity Concentration (ng-equivalents/g)**								
	0.5 h	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**
Adrenal gland(s)	337	703	960	706	703	138	ND	ND	ND
Amniotic sac	115	163	693	169	340	197	ND	ND	ND
Arterial wall	200	258	620	422	506	206	ND	ND	ND
Bile	407	2390	1950	2550	ND	ND	ND	ND	ND
Blood	96.0	120	261	182	258	65.5	ND	ND	ND
Bone	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bone marrow	79.1	127	248	150	217	BLQ	ND	ND	ND

Table 2.6.5.7A: 薬物動態試験：雌性妊娠ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー）（続き）

Time after Dosing:	Radioactivity Concentration (ng-equivalents/g)								
	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h
Brain (whole)	ND	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebellum	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebrum	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain medulla	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain olfactory lobe	ND	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Cecum	227	506	480	2760	7040	ND[a]	ND	ND	ND
Diaphragm	196	134	506	156	367	ND	ND	ND	ND
Esophagus	ND[a]	ND[a]	316	193	361	100	ND	ND	ND
Exorbital lacrimal gland	74.4	122	277	192	256	BLQ	ND	ND	ND
Eye lens	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Eye uveal tract	BLQ	74.4	72.0	61.7	BLQ	ND	ND	ND	ND
Eye(s)	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (abdominal)	ND	BLQ	71.2	BLQ	69.2	BLQ	ND	ND	ND
Fat (brown)	BLQ	84.3	196	94.2	186	BLQ	ND	ND	ND
Fetal blood	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Fetal brain	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Fetal eye	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Fetal gastrointestinal tract	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Fetal heart	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Fetal kidney	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Fetal liver	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Fetal lung(s)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Fetal spinal cord	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Table 2.6.5.7A: 薬物動態試験：雌性妊娠ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー）（続き）

Time after Dosing:	Radioactivity Concentration (ng-equivalents/g)								
	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h
Fetus	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Harderian gland	150	223	404	263	388	BLQ	ND	ND	ND
Intervertebral ligaments	NR	297	557	452	619	225	ND	ND	NR
Intra-orbital lacrimal gland	ND	90.4	144	174	233	BLQ	ND	ND	ND
Kidney cortex	520	530	875	549	1050	196	ND	ND	ND
Kidney medulla	480	339	629	320	650	106	ND	ND	ND
Kidney(s)	516	479	850	496	940	174	ND	ND	ND
Large intestine	112	268	1210	539	3200	1400	228	BLQ	ND
Liver	975	1400	2150	1480	2520	1430	362	150	56.6
Lung	149	208	335	194	347	67.7	ND	ND	ND
Lymph node(s)	74.4	156[b]	241[a]	190[a]	324	ND	ND	ND	ND
Mammary gland	120	480	1180	622	1050	288	BLQ	ND	ND
Muscle	BLQ	63.9	166	95.9	153	BLQ	ND	ND	ND
Myocardium	136	233	420	276	374	62.2	ND	ND	ND
Nasal turbinates	ND	155	213	157	204	170	ND	ND	ND
Ovary(ies)	ND[a]	67.8[b]	851[b]	121[a]	149[b]	BLQ[b]	ND	ND	ND
Pancreas	142	378	560	218	407	BLQ	ND	ND	ND
Pituitary gland	ND	204	360	259	326	ND	ND	ND	ND
Placenta	66.1	91.5	189	112	312	83.4	ND	ND	ND
Preputial gland	74.1	135	432	113	307	NR	ND	NR	ND
Salivary gland(s)	164	218	306	256	285	77.8	ND	ND	ND
Skin (nonpigmented)	ND	BLQ	153	218	139	BLQ	ND	ND	ND

Table 2.6.5.7A: 薬物動態試験：雌性妊娠ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー）（続き）

Time after Dosing:	Radioactivity Concentration (ng-equivalents/g)								
	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h
Small intestine	259	756	2590	1780	ND[a]	960	79.4	ND	ND
Spinal cord	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Spleen	114	199	318	200	318	BLQ	ND	ND	ND
Stomach	790	272	1090	464	766	66.1	ND	ND	ND
Thymus	98.1	169	321	185	261	BLQ	ND	ND	ND
Thyroid	171	230	424	267	388	ND	ND	ND	ND
Urinary bladder	NR	447	517	685	252	ND	ND	ND	ND
Urine	NR	BLQ	474	526	387	1150	ND	ND	ND
Uterus	89.2[b]	120	215	258	226	235	ND	ND	ND

Additional Information: NA: not applicable. BLQ: below limit of quantification (< 56.4 ng-equivalents/g). ND: not detectable (sample shape not discernible from background or surrounding tissue). NR: not represented (tissue not present in section).

[a] Tissue not detectable due to flare from gastrointestinal contents.
[b] Tissue appeared to be fat-soaked.
[c] Tissue not detectable due to contamination from gastrointestinal contents.
[d] Organ appeared to be filled with blood.

Table 2.6.5.7B: 薬物動態試験：雌性妊娠ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー、組織中／血漿中濃度比）

	Test Article: [^{14}C]BMS-986165
	Location in Dossier: 4.2.2.3-10
	Study No. / Document Control No.: NCPK580/ 930144804
Species / Strain:	Rat / Sprague-Dawley, pregnant (Gestation Day 18)
Sex / Number of Animals:	Female/ 1 per timepoint
Feeding condition:	Non-fasted
Vehicle / Formulation:	65% PEG 400, 20% TPGS, and 15% 50 mM citrate buffer, pH 4.00 (w:w:w)/ Solution
Method of Administration:	Oral gavage
Dose:	5 mg/kg (~ 100 µCi/kg)
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	20 µCi/mg
Sampling Times:	0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, and 72 hours
Assay:	Quantitative whole-body autoradiography

Time after Dosing:	**Tissue-plasma Concentration Ratios**								
	0.5 h	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**
Adrenal gland(s)	3.34	4.29	3.20	3.76	2.20	2.69	NA	NA	NA
Amniotic sac	1.14	0.994	2.31	0.889	1.06	3.84	NA	NA	NA
Arterial wall	1.98	1.57	2.07	2.24	1.58	4.02	NA	NA	NA
Blood	0.950	0.732	0.870	0.968	0.806	1.28	NA	NA	NA
Bone	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bone marrow	0.783	0.774	0.827	0.798	0.678	NA	NA	NA	NA
Brain (whole)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brain cerebellum	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Table 2.6.5.7B: 薬物動態試験：雌性妊娠ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー、組織中／血漿中濃度比）（続き）

Time after Dosing:	Tissue-plasma Concentration Ratios								
	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h
Brain cerebrum	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brain medulla	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brain olfactory lobe	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cecum	2.25	3.09	1.60	14.7	22.0	NA	NA	NA	NA
Diaphragm	1.94	0.817	1.69	0.830	1.15	NA	NA	NA	NA
Esophagus	NA	NA	1.05	1.03	1.13	1.95	NA	NA	NA
Exorbital lacrimal gland	0.737	0.744	0.923	1.02	0.800	NA	NA	NA	NA
Eye lens	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	NA
Eye uveal tract	NA	0.454	0.240	0.328	NA	NA	NA	NA	NA
Eye(s)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fat (abdominal)	NA	NA	0.237	NA	0.216	NA	NA	NA	NA
Fat (brown)	NA	0.514	0.653	0.501	0.581	NA	NA	NA	NA
Fetal blood	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fetal brain	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fetal eye	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fetal gastrointestinal tract	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fetal heart	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fetal kidney	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fetal liver	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fetal lung(s)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fetal spinal cord	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fetus	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Table 2.6.5.7B: 薬物動態試験：雌性妊娠ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー、組織中／血漿中濃度比）（続き）

Time after Dosing:	Tissue-plasma Concentration Ratios								
	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h
Harderian gland	1.49	1.36	1.35	1.40	1.21	NA	NA	NA	NA
Intervertebral ligaments	NA	1.81	1.86	2.40	1.93	4.39	NA	NA	NA
Intra-orbital lacrimal gland	NA	0.551	0.480	0.926	0.728	NA	NA	NA	NA
Kidney cortex	5.15	3.23	2.92	2.92	3.28	3.82	NA	NA	NA
Kidney medulla	4.75	2.07	2.10	1.70	2.03	2.07	NA	NA	NA
Kidney(s)	5.11	2.92	2.83	2.64	2.94	3.39	NA	NA	NA
Large intestine	1.11	1.63	4.03	2.87	10.0	27.3	NA	NA	NA
Liver	9.65	8.54	7.17	7.87	7.88	27.9	NA	NA	NA
Lung	1.48	1.27	1.12	1.03	1.08	1.32	NA	NA	NA
Lymph node(s)	0.737	0.951	0.803	1.01	1.01	NA	NA	NA	NA
Mammary gland	1.19	2.93	3.93	3.31	3.28	5.61	NA	NA	NA
Muscle	NA	0.390	0.553	0.510	0.478	NA	NA	NA	NA
Myocardium	1.35	1.42	1.40	1.47	1.17	1.21	NA	NA	NA
Nasal turbinates	NA	0.945	0.710	0.835	0.637	3.31	NA	NA	NA
Ovary(ies)	NA	0.413	2.84	0.644	0.466	NA	NA	NA	NA
Pancreas	1.41	2.30	1.87	1.16	1.27	NA	NA	NA	NA
Pituitary gland	NA	1.24	1.20	1.38	1.02	NA	NA	NA	NA
Placenta	0.654	0.558	0.630	0.596	0.975	1.63	NA	NA	NA
Preputial gland	0.734	0.823	1.44	0.601	0.959	NA	NA	NA	NA
Salivary gland(s)	1.62	1.33	1.02	1.36	0.891	1.52	NA	NA	NA
Skin (nonpigmented)	NA	NA	0.510	1.16	0.434	NA	NA	NA	NA
Small intestine	2.56	4.61	8.63	9.47	NA	18.7	NA	NA	NA

Table 2.6.5.7B: 薬物動態試験：雌性妊娠ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー、組織中／血漿中濃度比）（続き）

Time after Dosing:	Tissue-plasma Concentration Ratios								
	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h
Spinal cord	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Spleen	1.13	1.21	1.06	1.06	0.994	NA	NA	NA	NA
Stomach	7.82	1.66	3.63	2.47	2.39	1.29	NA	NA	NA
Thymus	0.971	1.03	1.07	0.984	0.816	NA	NA	NA	NA
Thyroid	1.69	1.40	1.41	1.42	1.21	NA	NA	NA	NA
Urinary bladder	NA	2.73	1.72	3.64	0.788	NA	NA	NA	NA
Uterus	0.883	0.732	0.717	1.37	0.706	4.58	NA	NA	NA

Additional Information: NA: not applicable as radioactivity is BLQ or ND for the tissue. BLQ: below limit of quantification. ND: not detectable (sample shape not discernible from background or surrounding tissue).

Table 2.6.5.7C:　薬物動態試験：雄性ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー）

	Test Article: [^{14}C]BMS-986165
	Location in Dossier: 4.2.2.3-10
	Study No. / Document Control No.: NCPK580/ 930144804
Species / Strain:	Rat / Sprague-Dawley
Sex / Number of Animals:	Male/ 1 per timepoint
Feeding condition:	Non-fasted
Vehicle / Formulation:	65% PEG 400, 20% TPGS, and 15% 50 mM citrate buffer, pH 4.00 (w:w:w)/ Solution
Method of Administration:	Oral gavage
Dose:	5 mg/kg (~ 100 µCi/kg)
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	20 µCi/mg
Sampling Times:	0.5, 1, 4, 8, 12, 24, 48, 72, and 168 hours
Assay:	Quantitative whole-body autoradiography

Time after Dosing:	**Radioactivity Concentration (ng-equivalents/g)**								
	0.5 h	**1 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**168 h**
Adrenal gland(s)	935	1020	1270	434	146	60.8	ND	ND	ND
Arterial wall	114	405	971	648	156	ND	ND	ND	ND
Bile	771	1010	1990	1420	648	311	ND	ND	ND
Blood	72.7	142	379	127	BLQ	ND	ND	ND	ND
Bone	BLQ	BLQ	62.4	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Bone marrow	60.5	171	347	114	BLQ	ND	ND	ND	ND
Brain (whole)	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebellum	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebrum	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Table 2.6.5.7C: 薬物動態試験：雄性ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー）（続き）

Time after Dosing:	Radioactivity Concentration (ng-equivalents/g)								
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	168 h
Brain medulla	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain olfactory lobe	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bulbo-uretheral gland	ND	297	557	208	58.4	ND	ND	ND	ND
Cecum	165	1200	1120	5050	2710	651	BLQ	ND	ND
Diaphragm	152	248	565	342	222	ND	ND	ND	ND
Epididymis	ND	78.4	237	155	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
Esophagus	ND[a]	643	655	1150	BLQ	188	ND	ND	ND
Exorbital lacrimal gland	74.4	242	621	179	BLQ	ND	ND	ND	ND
Eye lens	ND	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Eye uveal tract	ND	79.7	155	65.8	ND	ND	ND	ND	ND
Eye(s)	ND	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (abdominal)	ND	BLQ	111	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (brown)	83.6	232	460	202	64.8	BLQ	ND	ND	ND
Harderian gland	BLQ	273	551	223	91.4	ND	ND	ND	ND
Intervertebral ligaments	93.6	393	1120	NR	196	ND	ND	ND	NR
Intra-orbital lacrimal gland	76.8	238	618	216	68.1	ND	ND	ND	ND
Kidney cortex	434	834	1640	812	307	88.0	ND	ND	ND
Kidney medulla	266	737	1230	564	182	56.8	ND	ND	ND
Kidney(s)	396	816	1570	758	288	85.4	ND	ND	ND
Large intestine	ND	271	856	973	858	577	60.4	ND	ND
Liver	895	1510	2730	2150	1480	711	188	BLQ	ND
Lung	74.4	227	446	166	BLQ	ND	ND	ND	ND
Lymph node(s)	BLQ	198	481	176	80.9	ND	ND	ND	ND

Table 2.6.5.7C: 薬物動態試験：雄性ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー）（続き）

Time after Dosing:	Radioactivity Concentration (ng-equivalents/g)								
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	168 h
Muscle	BLQ	118	267	93.1	BLQ	ND	ND	ND	ND
Myocardium	99.0	254	530	187	BLQ	ND	ND	ND	ND
Nasal turbinates	BLQ	101	251	216	145	92.8	150	ND	ND
Pancreas	112	308	751	185	69.1	ND	ND	ND	ND
Pituitary gland	58.3	211	512	167	62.6	ND	ND	ND	ND
Preputial gland	59.4	193[b]	461	237	138	ND	ND	ND	ND
Prostate gland	ND	141	403	197	ND	ND	ND	ND	ND
Salivary gland(s)	108	308	561	223	83.4	ND	ND	ND	ND
Seminal vesicles(s)	58.5	366	415	390	267	ND	ND	ND	ND
Skin (nonpigmented)	BLQ	122	322	129	BLQ	ND	ND	ND	ND
Small intestine	75.5	2470	1850	337	712	107	ND	ND	ND
Spinal cord	ND	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Spleen	63.2	214	434	153	BLQ	ND	ND	ND	ND
Stomach	227	500	686	488	84.4	82.1	ND	ND	ND
Testis(es)	ND	BLQ	106	72.1	BLQ	ND	ND	ND	ND
Thymus	60.7	167	350	136	BLQ	ND	ND	ND	ND
Thyroid	91.1	263	548	220	71.4	ND	ND	ND	ND
Urinary bladder	313	176	2920	474	1850	274	BLQ	ND	ND
Urine	197	1560	3310	3860	4340	291	BLQ	ND	ND

Additional Information: NA: not applicable. BLQ: below limit of quantification (< 56.4 ng-equivalents/g). ND: not detectable (sample shape not discernible from background or surrounding tissue). NR: not represented (tissue not present in section).

[a] Tissue not detectable due to flare from gastrointestinal contents.
[b] Tissue appeared to be fat soaked.

Table 2.6.5.7D: 薬物動態試験：雄性ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー、組織中／血漿中濃度比）

	Test Article: [^{14}C]BMS-986165
	Location in Dossier: 4.2.2.3-10
	Study No. / Document Control No.: NCPK580/ 930144804
Species / Strain:	Rat / Sprague-Dawley
Sex / Number of Animals:	Male/ 1 per timepoint
Feeding condition:	Non-fasted
Vehicle / Formulation:	65% PEG 400, 20% TPGS, and 15% 50 mM citrate buffer, pH 4.00 (w:w:w)/ Solution
Method of Administration:	Oral gavage
Dose:	5 mg/kg (~ 100 µCi/kg)
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	20 µCi/mg
Sampling Times:	0.5, 1, 4, 8, 12, 24, 48, 72, and 168 hours
Assay:	Quantitative whole-body autoradiography

Time after Dosing:	**Tissue-Plasma Concentration Ratio**								
	0.5 h	**1 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**168 h**
Adrenal gland(s)	8.35	4.16	2.70	2.30	2.91	3.01	NA	NA	NA
Arterial wall	1.02	1.65	2.07	3.43	3.11	NA	NA	NA	NA
Blood	0.649	0.580	0.806	0.672	NA	NA	NA	NA	NA
Bone	NA	NA	0.133	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bone marrow	0.540	0.698	0.738	0.603	NA	NA	NA	NA	NA
Brain (whole)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brain cerebellum	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brain cerebrum	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brain medulla	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Table 2.6.5.7D: 薬物動態試験：雄性ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー、組織中／血漿中濃度比）（続き）

Time after Dosing:	Tissue-Plasma Concentration Ratio								
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	168 h
Brain olfactory lobe	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bulbo-uretheral gland	NA	1.21	1.19	1.10	1.16	NA	NA	NA	NA
Cecum	1.47	4.90	2.38	26.7	54.0	32.2	NA	NA	NA
Diaphragm	1.36	1.01	1.20	1.81	4.42	NA	NA	NA	NA
Epididymis	NA	0.320	0.504	0.820	NA	NA	NA	NA	NA
Esophagus	NA	2.62	1.39	6.08	NA	9.31	NA	NA	NA
Exorbital lacrimal gland	0.664	0.988	1.32	0.947	NA	NA	NA	NA	NA
Eye lens	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Eye uveal tract	NA	0.325	0.330	0.348	NA	NA	NA	NA	NA
Eye(s)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fat (abdominal)	NA	NA	0.236	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fat (brown)	0.746	0.947	0.979	1.07	1.29	NA	NA	NA	NA
Harderian gland	NA	1.11	1.17	1.18	1.82	NA	NA	NA	NA
Intervertebral ligaments	0.836	1.60	2.38	NA	3.90	NA	NA	NA	NA
Intra-orbital lacrimal gland	0.686	0.971	1.31	1.14	1.36	NA	NA	NA	NA
Kidney cortex	3.88	3.40	3.49	4.30	6.12	4.36	NA	NA	NA
Kidney medulla	2.38	3.01	2.62	2.98	3.63	2.81	NA	NA	NA
Kidney(s)	3.54	3.33	3.34	4.01	5.74	4.23	NA	NA	NA
Large intestine	NA	1.11	1.82	5.15	17.1	28.6	NA	NA	NA
Liver	7.99	6.16	5.81	11.4	29.5	35.2	NA	NA	NA
Lung	0.664	0.927	0.949	0.878	NA	NA	NA	NA	NA
Lymph node(s)	NA	0.808	1.02	0.931	1.61	NA	NA	NA	NA

Table 2.6.5.7D: 薬物動態試験：雄性ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー、組織中／血漿中濃度比）（続き）

Time after Dosing:	Tissue-Plasma Concentration Ratio								
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	168 h
Muscle	NA	0.482	0.568	0.493	NA	NA	NA	NA	NA
Myocardium	0.884	1.04	1.13	0.989	NA	NA	NA	NA	NA
Nasal turbinates	NA	0.412	0.534	1.14	2.89	4.59	NA	NA	NA
Pancreas	1.00	1.26	1.60	0.979	1.38	NA	NA	NA	NA
Pituitary gland	0.521	0.861	1.09	0.884	1.25	NA	NA	NA	NA
Preputial gland	0.530	0.788	0.981	1.25	2.75	NA	NA	NA	NA
Prostate gland	NA	0.576	0.857	1.04	NA	NA	NA	NA	NA
Salivary gland(s)	0.964	1.26	1.19	1.88	1.66	NA	NA	NA	NA
Seminal vesicles(s)	0.522	1.49	0.883	2.06	5.32	NA	NA	NA	NA
Skin (nonpigmented)	NA	0.498	0.685	0.683	NA	NA	NA	NA	NA
Small intestine	0.674	10.1	3.94	1.78	14.2	5.30	NA	NA	NA
Spinal cord	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Spleen	0.564	0.873	0.923	0.810	NA	NA	NA	NA	NA
Stomach	2.03	2.04	1.46	2.58	1.68	4.06	NA	NA	NA
Testis(es)	NA	NA	0.226	0.381	NA	NA	NA	NA	NA
Thymus	0.542	0.682	0.745	0.720	NA	NA	NA	NA	NA
Thyroid	0.813	1.07	1.17	1.16	1.42	NA	NA	NA	NA
Urinary bladder	2.79	0.718	6.21	2.51	36.9	13.6	NA	NA	NA

Additional Information: NA: not applicable as radioactivity is BLQ or ND for the tissue. BLQ: below limit of quantification. ND: not detectable.

Table 2.6.5.7E: 薬物動態試験：雌性非妊娠ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー）

	Test Article: [^{14}C]BMS-986165
	Location in Dossier: 4.2.2.3-10
	Study No. / Document Control No.: NCPK580/ 930144804
Species / Strain:	Rat / Sprague-Dawley, non-pregnant
Sex / Number of Animals:	Female/ 1 per timepoint
Feeding condition:	Non-fasted
Vehicle / Formulation:	65% PEG 400, 20% TPGS, and 15% 50 mM citrate buffer, pH 4.00 (w:w:w)/ Solution
Method of Administration:	Oral gavage
Dose:	5 mg/kg (~ 100 µCi/kg)
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	20 µCi/mg
Sampling Times:	0.5, 1, 4, 8, 12, 24, 48, 72, and 168 hours
Assay:	Quantitative whole-body autoradiography

Time after Dosing:	**Radioactivity Concentration (ng-equivalents/g)**								
	0.5 h	**1 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**168 h**
Adrenal gland(s)	ND[a]	1020	1210[b]	397	215	BLQ[b]	ND	ND	ND
Arterial wall	278	765	1020	299	231	ND	ND	ND	ND
Bile	2350	1440	1270	1090	1140	291	ND	ND	ND
Blood	117	298	277	105	86.9	ND	ND	ND	ND
Bone	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
Bone marrow	134	295	295	72.2	71.8	ND	ND	ND	ND
Brain (whole)	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebellum	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebrum	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Table 2.6.5.7E:　薬物動態試験：雌性非妊娠ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー）（続き）

Time after Dosing:	Radioactivity Concentration (ng-equivalents/g)								
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	168 h
Brain medulla	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain olfactory lobe	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Cecum	238	1810[b]	1050	ND[c]	1850	3800	ND	ND	ND
Diaphragm	183	577	498	148	62.6	ND	ND	ND	ND
Esophagus	218	398	1380	392	235	84.3	ND	ND	ND
Exorbital lacrimal gland	80.6	434	326	154	108	ND	ND	ND	ND
Eye lens	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Eye uveal tract	96.0	147	117	61.4	ND	ND	ND	ND	ND
Eye(s)	BLQ	84.3	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (abdominal)	ND[a]	BLQ	68.3	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (brown)	145	375	330	194	130	ND	ND	ND	ND
Harderian gland	157	499	454	202	119	ND	ND	ND	ND
Intervertebral ligaments	154	575	1260	624	321	ND	ND	ND	NR
Intra-orbital lacrimal gland	117	311	281	89.0	88.2	ND	ND	ND	ND
Kidney cortex	791	1200	1250	662	432	67.0	ND	ND	ND
Kidney medulla	567	819	760	624	271	BLQ	ND	ND	ND
Kidney(s)	735	1080	1090	658	406	60.5	ND	ND	ND
Large intestine	130	388	531	534	3780	197	BLQ	ND	ND
Liver	1310	2370	2460	1960	2050	947	121	78.5	ND
Lung	141	374	373	200	109	ND	ND	ND	ND
Lymph node(s)	88.1	367	345	163	135	ND	ND	ND	ND
Mammary gland(s)	70.5	191	225	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
Muscle	56.5	243	224	80.1	BLQ	ND	ND	ND	ND

Table 2.6.5.7E: 薬物動態試験：雌性非妊娠ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー）（続き）

Time after Dosing:	Radioactivity Concentration (ng-equivalents/g)								
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	168 h
Myocardium	200	488	464	183	123	ND	ND	ND	ND
Nasal turbinates	BLQ	193	239	132	160	95.1	BLQ	ND	ND
Ovary(ies)	683[a]	183[a]	244a	BLQ[a]	ND	ND	ND	ND	ND
Pancreas	270	645	585	127	151	ND	ND	ND	ND
Pituitary gland	168	388	550	173	85.4	BLQ	ND	ND	ND
Preputial gland	135	470	391[a]	238[a]	172[a]	ND	ND	ND	ND
Salivary gland(s)	201	503	513	191	130	ND	ND	ND	ND
Skin (nonpigmented)	BLQ	172	233	75.5	BLQ	ND	ND	ND	ND
Small intestine	658	2240	1620	678	496	231	ND	ND	ND
Spinal cord	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Spleen	133	376	459	135	115	BLQ	ND	ND	ND
Stomach	451	1900	1190	226	196	118	ND	ND	ND
Thymus	102	320	334	141	99.8	ND	ND	ND	ND
Thyroid	212	NR	390	175	128	ND	ND	ND	ND
Urinary bladder	369	481	417	502	289	124[b]	ND	ND	ND
Urine	723	NR	4630	5110	1890	136	ND	ND	ND
Uterus	95.5	318[b]	303[b]	338	455	ND	ND	ND	ND

Additional Information: NA: not applicable. BLQ: below limit of quantification (< 56.4 ng-equivalents/g). ND: not detectable (sample shape not discernible from background or surrounding tissue). NR: not represented (tissue not present in section).

[a] Tissue not detectable due to contamination from gastrointestinal contents.
[b] Tissue appeared to be fat soaked.
[c] Tissue not detectable due to flare from gastrointestinal contents.

Table 2.6.5.7F: 薬物動態試験：雌性非妊娠ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー、組織中／血漿中濃度比）

	Test Article: [^{14}C]BMS-986165
	Location in Dossier: 4.2.2.3-10
	Study No. / Document Control No.: NCPK580/ 930144804
Species / Strain:	Rat / Sprague-Dawley, non-pregnant
Sex / Number of Animals:	Female/ 1 per timepoint
Feeding condition:	Non-fasted
Vehicle / Formulation:	65% PEG 400, 20% TPGS, and 15% 50 mM citrate buffer, pH 4.00 (w:w:w)/ Solution
Method of Administration:	Oral gavage
Dose:	5 mg/kg (~ 100 µCi/kg)
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	20 µCi/mg
Sampling Times:	0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72 and 168 hours
Assay:	Quantitative whole-body autoradiography

Time after Dosing:	**Tissue-Plasma Concentration Ratio**								
	0.5 h	**1 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**168 h**
Adrenal gland(s)	NA	2.77	3.38	2.94	2.61	NA	NA	NA	NA
Arterial wall	1.38	2.08	2.85	2.21	2.81	NA	NA	NA	NA
Blood	0.582	0.810	0.774	0.778	1.06	NA	NA	NA	NA
Bone	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bone marrow	0.667	0.802	0.824	0.535	0.872	NA	NA	NA	NA
Brain (whole)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brain cerebellum	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brain cerebrum	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Table 2.6.5.7F: 薬物動態試験：雌性非妊娠ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー、組織中／血漿中濃度比）（続き）

Time after Dosing:	Tissue-Plasma Concentration Ratio								
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	168 h
Brain medulla	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brain olfactory lobe	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cecum	1.18	4.92	2.93	NA	22.5	154	NA	NA	NA
Diaphragm	0.910	1.57	1.39	1.10	0.761	NA	NA	NA	NA
Esophagus	1.08	1.08	3.85	2.90	2.86	3.41	NA	NA	NA
Exorbital lacrimal gland	0.401	1.18	0.911	1.14	1.31	NA	NA	NA	NA
Eye lens	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Eye uveal tract	0.478	0.399	0.327	0.455	NA	NA	NA	NA	NA
Eye(s)	NA	0.229	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fat (abdominal)	NA	NA	0.191	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fat (brown)	0.721	1.02	0.992	1.44	1.58	NA	NA	NA	NA
Harderian gland	0.781	1.36	1.27	1.50	1.45	NA	NA	NA	NA
Intervertebral ligaments	0.766	1.56	3.52	4.62	3.90	NA	NA	NA	NA
Intra-orbital lacrimal gland	0.582	0.845	0.785	0.659	1.07	NA	NA	NA	NA
Kidney cortex	3.94	3.26	3.49	4.90	5.25	2.71	NA	NA	NA
Kidney medulla	2.82	2.23	2.12	4.62	3.29	NA	NA	NA	NA
Kidney(s)	3.66	2.93	3.04	4.87	4.93	2.45	NA	NA	NA
Large intestine	0.647	1.05	1.48	3.96	45.9	7.98	NA	NA	NA
Liver	6.52	6.44	6.87	14.5	24.9	38.3	NA	NA	NA
Lung	0.701	1.02	1.04	1.48	1.32	NA	NA	NA	NA
Lymph node(s)	0.438	0.997	0.964	1.21	1.64	NA	NA	NA	NA
Mammary gland(s)	0.351	0.519	0.628	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Table 2.6.5.7F: 薬物動態試験：雌性非妊娠ラットにおける組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー、組織中／血漿中濃度比）（続き）

Time after Dosing:	Tissue-Plasma Concentration Ratio								
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	168 h
Muscle	0.281	0.660	0.626	0.593	NA	NA	NA	NA	NA
Myocardium	0.995	1.33	1.30	1.36	1.49	NA	NA	NA	NA
Nasal turbinates	NA	0.524	0.668	0.978	1.94	3.85	NA	NA	NA
Ovary(ies)	3.40	0.497	0.682	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pancreas	1.34	1.75	1.63	0.941	1.83	NA	NA	NA	NA
Pituitary gland	0.836	1.05	1.54	1.28	1.04	NA	NA	NA	NA
Preputial gland	0.672	1.28	1.09	1.76	2.09	NA	NA	NA	NA
Salivary gland(s)	1.00	1.37	1.43	1.41	1.58	NA	NA	NA	NA
Skin (nonpigmented)	NA	0.467	0.651	0.559	NA	NA	NA	NA	NA
Small intestine	3.27	6.09	4.53	5.02	6.03	9.35	NA	NA	NA
Spinal cord	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Spleen	0.662	1.02	1.28	1.00	1.40	NA	NA	NA	NA
Stomach	2.24	5.16	3.32	1.67	2.38	4.78	NA	NA	NA
Thymus	0.507	0.870	0.933	1.04	1.21	NA	NA	NA	NA
Thyroid	1.05	NA	1.09	1.30	1.56	NA	NA	NA	NA
Urinary bladder	1.84	1.31	1.16	3.72	3.51	5.02	NA	NA	NA
Uterus	0.475	0.864	0.846	2.50	5.53	NA	NA	NA	NA

Additional Information: NA: not applicable as radioactivity is BLQ or ND for the tissue. BLQ: below limit of quantification. ND: not detectable.

Table 2.6.5.7G: 薬物動態試験：雄性ラットにおける反復投与組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー）

	Test Article: [^{14}C]BMS-986165
	Location in Dossier: 4.2.2.3-10
	Study No. / Document Control No.: NCPK580/ 930144804
Species / Strain:	Rat / Sprague-Dawley
Sex / Number of Animals:	Male/ 1 per timepoint
Feeding condition:	Non-fasted
Vehicle / Formulation:	65% PEG 400, 20% TPGS, and 15% 50 mM citrate buffer, pH 4.00 (w:w:w)/ Solution
Method of Administration:	Oral gavage
Dose:	5 mg/kg/day (~ 40 µCi/kg/day) daily for 14 days
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	8 µCi/mg
Sampling Times:	0.5, 1, 4, 8, 12, 24, 48, 72, and 168 hours post last dose
Assay:	Quantitative whole-body autoradiography

Time after Dosing:	**Radioactivity Concentration (ng-equivalents/g)**								
	0.5 h	**1 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**168 h**
Adrenal gland(s)	506	1160	790[a]	BLQ[a]	ND	ND	ND	ND	ND
Arterial wall	ND	ND	327	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bile	ND	ND	828	257	ND	ND	ND	ND	ND
Blood	ND	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bone	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bone marrow	ND	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain (whole)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebellum	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebrum	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Table 2.6.5.7G: 薬物動態試験：雄性ラットにおける反復投与組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー）（続き）

Time after Dosing:	Radioactivity Concentration (ng-equivalents/g)								
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	168 h
Brain medulla	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain olfactory lobe	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bulbo-uretheral gland	1240	242	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Cecum	197	3400	2890	3670	1130	3090	147	ND	ND
Diaphragm	BLQ	231	198	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Epididymis	ND	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Esophagus	931	NR	232	172	ND	BLQ	ND	ND	ND
Exorbital lacrimal gland	ND	146	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Eye lens	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Eye uveal tract	ND	149	182	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Eye(s)	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (abdominal)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (brown)	ND	188	152	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Harderian gland	ND	148	150	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Intervertebral ligaments	ND	443	437	397	ND	ND	ND	ND	ND
Intra-orbital lacrimal gland	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Kidney cortex	394	769	889	385	240	ND	ND	ND	ND
Kidney medulla	242	621	559	216	193	ND	ND	ND	ND
Kidney(s)	371	751	833	368	237	ND	ND	ND	ND
Large intestine	298	2340	1920	684	3090	2860	ND	ND	ND
Liver	1640	1790	2120	1660	1300	745	330	199	ND
Lung	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Lymph node(s)	ND	211	175	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Table 2.6.5.7G: 薬物動態試験：雄性ラットにおける反復投与組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー）（続き）

Time after Dosing:	Radioactivity Concentration (ng-equivalents/g)								
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	168 h
Muscle	ND	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Myocardium	BLQ	163	165	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Nasal turbinates	BLQ	171	149	169	196	ND	ND	ND	ND
Pancreas	160	403	496	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Pituitary gland	ND	196	157	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Preputial gland	858	164[a]	450	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Prostate gland	ND	236	169	151	ND	ND	ND	ND	ND
Salivary gland(s)	ND	232	219	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Seminal vesicles(s)	ND	ND	529	268	ND	ND	ND	ND	ND
Skin (nonpigmented)	845	861	837	619	504	635	537	318	ND
Small intestine	1680	2860	1470	2500	488	291	BLQ	ND	ND
Spinal cord	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Spleen	BLQ	BLQ	285	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Stomach	644	1010	718	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Testis(es)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Thymus	ND	151	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Thyroid	153	266	255	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Urinary Bladder	BLQ	ND	ND[b]	149	ND	ND	ND	ND	ND
Urine	728	920	2340	3120	212	203	ND	ND	ND

Additional Information: NA: not applicable. BLQ: below the limit of quantification (< 145 ng equivalents [^{14}C]BMS-986165/g). ND: not detectable (sample shape not discernible from background or surrounding tissue).

[a] Tissue appeared to be fat-soaked.
[b] Tissue not detectable due to flare from urine.

Table 2.6.5.7H: 薬物動態試験：雄性ラットにおける反復投与組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー、組織中／血漿中濃度比）

	Test Article: [^{14}C]BMS-986165
	Location in Dossier: 4.2.2.3-10
	Study No. / Document Control No.: NCPK580/ 930144804
Species / Strain:	Rat / Sprague-Dawley
Sex / Number of Animals:	Male/ 1 per timepoint
Feeding condition:	Non-fasted
Vehicle / Formulation:	65% PEG 400, 20% TPGS, and 15% 50 mM citrate buffer, pH 4.00 (w:w:w)/ Solution
Method of Administration:	Oral gavage
Dose:	5 mg/kg/day (~ 40 µCi/kg/day) daily for 14 days
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	8 µCi/mg
Sampling Times:	0.5, 1, 4, 8, 12, 24, 48, 72, and 168 hours post last dose
Assay:	Quantitative whole-body autoradiography

Time after Dosing:	**Tissue-Plasma Concentration Ratio**								
	0.5 h	**1 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**168 h**
Adrenal gland(s)	4.40	5.42	3.95	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Arterial wall	NA	NA	1.63	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Blood	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bone	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bone marrow	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brain (whole)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brain cerebellum	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brain cerebrum	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Table 2.6.5.7H: 薬物動態試験：雄性ラットにおける反復投与組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー、組織中／血漿中濃度比）（続き）

Time after Dosing:	Tissue-Plasma Concentration Ratio								
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	168 h
Brain medulla	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brain olfactory lobe	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bulbo-uretheral gland	10.8	1.13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cecum	1.71	15.9	14.4	54.5	22.9	168	NA	NA	NA
Diaphragm	NA	1.08	0.990	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Epididymis	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Esophagus	8.10	NA	1.16	2.56	NA	NA	NA	NA	NA
Exorbital lacrimal gland	NA	0.682	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Eye lens	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Eye uveal tract	NA	0.696	0.910	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Eye(s)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fat (abdominal)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fat (brown)	NA	0.879	0.760	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Harderian gland	NA	0.692	0.750	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Intervertebral ligaments	NA	2.07	2.18	5.90	NA	NA	NA	NA	NA
Intra-orbital lacrimal gland	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Kidney cortex	3.43	3.59	4.45	5.72	4.87	NA	NA	NA	NA
Kidney medulla	2.10	2.90	2.80	3.21	3.91	NA	NA	NA	NA
Kidney(s)	3.23	3.51	4.16	5.47	4.81	NA	NA	NA	NA
Large intestine	2.59	10.9	9.60	10.2	62.7	155	NA	NA	NA
Liver	14.3	8.36	10.6	24.7	26.4	40.5	NA	NA	NA
Lung	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Table 2.6.5.7H: 薬物動態試験：雄性ラットにおける反復投与組織分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー、組織中／血漿中濃度比）（続き）

Time after Dosing:	Tissue-Plasma Concentration Ratio								
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	168 h
Lymph node(s)	NA	0.986	0.875	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Muscle	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Myocardium	NA	0.762	0.825	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Nasal turbinates	NA	0.799	0.745	2.51	3.98	NA	NA	NA	NA
Pancreas	1.39	1.88	2.48	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pituitary gland	NA	0.916	0.785	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Preputial gland	7.46	0.766	2.25	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Prostate gland	NA	1.10	0.845	2.24	NA	NA	NA	NA	NA
Salivary gland(s)	NA	1.08	1.10	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Seminal vesicles(s)	NA	NA	2.64	3.98	NA	NA	NA	NA	NA
Skin (nonpigmented)	7.35	4.02	4.18	9.20	10.2	34.5	NA	NA	NA
Small intestine	14.6	13.4	7.35	37.1	9.90	15.8	NA	NA	NA
Spinal cord	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Spleen	NA	NA	1.42	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Stomach	5.60	4.72	3.59	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Testis(es)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Thymus	NA	0.706	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Thyroid	1.33	1.24	1.27	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Urinary bladder	NA	NA	NA	2.21	NA	NA	NA	NA	NA

Additional Information: NA: not applicable as radioactivity is BLQ or ND for the tissue. BLQ: below limit of quantification. ND: not detectable.

Table 2.6.5.7I: 薬物動態試験：雄性ラット並びに雌性妊娠、非妊娠及び哺乳ラット（乳汁移行）

Test Article: [^{14}C]BMS-986165
Location in Dossier: 4.2.2.3-10
Study No. / Document Control No.: NCPK580/ 930144804

Species/ Strain: Rat/ Sprague-Dawley
Sex/ Number of Animals: Male (group 4 and 5) or Female (group 2: nursing; group 3: pregnant; group 4: non-pregnant)/ 1 or 3 per timepoint
Feeding condition: Non-fasted
Vehicle/ Formulation: 65% PEG 400, 20% TPGS, and 15% 50 mM citrate buffer, pH 4.00 (w:w:w)/ Solution
Method of Administration: Oral gavage
Dose: 5 mg/kg, ~ 100 µCi/kg for group 2, 3, and 4; 5 mg/kg/day, ~ 40 µCi/kg/day for 14 days for group 5
Radionuclide: ^{14}C
Specific activity: 20 µCi/mg for group 2,3 and 4; 8 µCi/mg for group 5
Sampling Times: 0.5, 1, 4, 8, 12, 24, 48, and 72 hours (group 2); 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, and 72 hours (group 3); 0.5, 1, 4, 8, 12, 24, 48, 72, and 168 hours (group 4 and 5)
Assay: Liquid scintillation counting

Matrix	Dose Group	Sex	Tmax (hours)	T-HALF (hours)	TRA Cmax (ng•equivalents/g)	TRA AUC(0-T) ([ng•equivalents]*h/g)	TRA Concentration Ratio	
							Cmax	AUC(0-T)
Blood	2	F	0.500	3.12	317	1800	0.790[a]	0.792[a]
	3	F	2.00	NC	247	2050	0.772[a]	0.799[a]
	4	M	4.00	5.75	369	2670	0.785[a]	0.785[a]
	4	F	1.00	7.19	296	2660	0.804[a]	0.795[a]
	4	MF	4.00	6.38	323	2670	0.779[a]	0.790[a]
	5	M	1.00	9.30	158	1380	0.738[a]	0.723[a]

Table 2.6.5.7I: 薬物動態試験：雄性ラット並びに雌性妊娠、非妊娠及び哺乳ラット（乳汁移行）（続き）

Matrix	Dose Group	Sex	Tmax (hours)	T-HALF (hours)	TRA Cmax (ng•equivalents/g)	TRA AUC(0-T) ([ng•equivalents]*h/g)	TRA Concentration Ratio	
							Cmax	AUC(0-T)
Plasma	2	F	0.500	3.06	401	2270	NA	NA
	3	F	8.00	NC	320	2570	NA	NA
	4	M	4.00	5.54	470	3410	NA	NA
	4	F	1.00	6.61	368	3340	NA	NA
	4	MF	4.00	5.98	414	3380	NA	NA
	5	M	1.00	8.53	214	1910	NA	NA
Milk	2	F	4.00	5.78	5430	44700	13.5[b]	21.0[b]
Additional Information: F: Female. M: Male. NA: not applicable. PEG: polyethylene glycol. TPGS: d-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate. TRA: total radioactivity								

[a] Blood:plasma concentration ratio
[b] Milk:plasma concentration ratio

8 薬物動態試験：その他の分布試験

Table 2.6.5.8A: 薬物動態試験：その他の分布試験（血液中／血漿中濃度比）

Test Article: BMS-986165 and BMT-153261
Location in Dossier: 4.2.2.3-1
Study No./ Document Control No.: NCPK455/ 930126014

Type of Study: Evaluation of human red blood cell partitioning and the blood-to-plasma ratio for BMS-986165 and its metabolite, BMT-153261.

Incubation Time: 0.5 and 2 hours

Concentration: 0.5 µM each for BMS-986165 and BMT-153261

Method: BMS-986165 and BMT-153261 were incubated separately in fresh human whole blood for 30 minutes and 2 hours. The concentrations of BMS-986165 and BMT-153261 were measured in both blood and plasma by LC-MS/MS. Blood-to-plasma ratio, red blood cell partitioning, and hematocrit values were determined.

Compound	Time (h)	Blood-to-Plasma Ratio	% Blood Cells Partition	Hematocrit
BMS-986165	0.5	1.39 ± 0.09	55.9 ± 2.7	0.388
	2	1.26 ± 0.04	51.3 ± 1.6	
BMT-153261	0.5	1.60	61.8	0.388
	2	1.44 ± 0.08	57.5 ± 2.5	

Additional Information: Values are mean or mean ± standard deviation. N = 2 to 3.

Table 2.6.5.8B: 薬物動態試験：その他の分布試験（哺乳ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィーにおける血液中／血漿中濃度比及び乳汁中／血漿中濃度比）

	Test Article: [^{14}C]BMS-986165
	Location in Dossier: 4.2.2.3-10
	Study No. / Document Control No.: NCPK580/ 930144804
Species / Strain:	Rat / Sprague-Dawley
Sex / Number of Animals:	Female/ 3 per timepoint
Feeding condition:	Non-fasted
Vehicle / Formulation:	65% PEG 400, 20% TPGS, and 15% 50 mM citrate buffer, pH 4.00 (w:w:w)/ Solution
Method of Administration:	Oral gavage
Dose:	5 mg/kg (~ 100 µCi/kg)
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	20 µCi/mg
Sampling Times:	0.5, 1, 4, 8, 12, 24, 48, and 72 hours
Assay:	Liquid scintillation counting

Time Point	TRA Blood-to-Plasma Ratio	TRA Milk-to-Plasma Ratio
0.5 h	0.789 ± 0.0252	2.74 ± 0.168
1	0.830 ± 0.0710	8.82 ± 1.45
4	0.787 ± 0.0096	26.1 ± 5.18
8	0.759 ± 0.0685	25.8 ± 5.15
12	0.788 ± 0.0245	30.9 ± 7.88
24	0.844	16.6
48	NA	NA
72	NA	NA

Additional Information: NA: not applicable. TRA: total radioactivity. Values are mean ± SD. N = 3.

Table 2.6.5.8C: 薬物動態試験：その他の分布試験（脳への移行）

	Test Article: BMS-986165
	Location in Dossier: 4.2.2.2-4
	Study No./ Document Control No.: NCPK213/ 930090881
Species/ Strain:	Rat/ Sprague-Dawley
Gender/ Number of animals:	Male/ 3
Feeding condition:	Non-fasted
Vehicle/ Formulation:	Methyl cellulose/ Tween 80/ water (0.5:0.1:99.4)/ Suspension
Method of administration:	Oral gavage
Dose (mg/kg):	10
Sample:	Brain homogenate and plasma
Analyte:	BMS-986165
Assay:	LC-MS/MS

Dose (mg/kg)	Time (h)	Brain Concentration (µg/mL)	Plasma Concentration (µg/mL)	Brain/ Plasma Ratio
10	**1**	0.10 ± 0.03	2.80 ± 0.75	0.04 ± 0.01
	3	0.04 ± 0.01	1.36 ± 0.52	0.03 ± 0.004

Additional Information: Values are mean ± standard deviation.
Lower limit of quantification in rat brain is 0.26 ng/mL (0.61 nM).

9 薬物動態試験：In vivo での代謝

Table 2.6.5.9A: 薬物動態試験：In vivo での代謝（マウス）

	Test Article: [^{14}C]BMS-986165
	Location in Dossier: 4.2.2.4-5 and 4.2.2.5-1
	Study No./ Document Control No.: NCPK439/ 930121628 NCPK394/ 930114300
Species/ Strain:	Intact Hybrid Mice/ CByB6F1
Gender/ Number of animals:	Male/ 30
Feeding condition:	Fasted for overnight/ fed 8 hours postdose
Vehicle/Formulation:	PEG-400: TPGS: citrate buffer (50 mM, pH 4) (65:20:15)/ Solution
Method of Administration:	Oral gavage
Dose (mg/kg):	100 mg/kg (~150 µCi/kg)
Specific activity (µCi/mg):	1.44 µCi/mg

		Percent of Plasma Total Radioactivity in Mouse				
Parent and Metabolites	**$[M+H]^+$**	**1 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**24 h**
BMS-986165	426	91.8	88.1	85.8	86.8	66.8
M5	602	0.4	0.7	0.8	0.5	0
BMT-158170 (M7)	358	2.5	3.4	2.8	2.7	3.9
M11	440	0.2	0.8	1.3	0.5	1.6
BMT-153261 (M13)	412	1.5	2.4	3.3	2.9	6.3

Additional Information: PEG: polyethylene glycol. TPGS: d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate. Values are from analysis of pooled samples. The plasma radioactivity at later time points, 48, and 72 hours, was low and, therefore, those samples were not subjected to radioactivity profiling. See Table 2.6.5.11 for structures.
Based on AUC(0-24h) values generated using the radioactivity data, BMS-986165, M5, BMT-158170, M11, and BMT-153261 represent 87.7%, 0.62%, 2.9% 0.80%, and 2.60% of the total drug related exposure, respectively.

Table 2.6.5.9A: 薬物動態試験：In vivo での代謝（マウス）（続き）

	Test Article: [^{14}C]BMS-986165
	Location in Dossier: 4.2.2.4-5 and 4.2.2.5-1
	Study No./ Document Control No.: NCPK439/ 930121628 NCPK394/ 930114300
Species/ Strain:	Intact Hybrid Mice/ CByB6F1
Gender/ Number of animals:	Male/ 9
Feeding condition:	Fasted for overnight/ fed 4 hours postdose
Vehicle/Formulation:	PEG-400: TPGS: citrate buffer (50 mM, pH 4) (65:20:15)/ Solution
Method of Administration:	Oral gavage
Dose (mg/kg):	100 mg/kg (~150 µCi/kg)
Specific Activity:	1.44 µCi/mg

Parent Compound and Metabolites	**Percent of Dose Recovered**		
	Urine (0-120 h)	**Feces (0-120 h)**	**Total**
BMS-986165	1.91	70.6	72.5
M2	0.23	ND	0.23
M3	0.37	ND	0.37
M5	1.21	0.80	2.01
BMT-334616 (M6)	0.17	ND	0.17
BMT-158170 (M7)	2.0	2.35	4.35
M8	0.19	ND	0.19
M10	0.12	1.15	1.28
M11	0.51	2.47	2.98
BMT-153261 (M13)	0.19	4.34	4.52
Sum of Metabolites	4.98	11.1	16.1
Total	6.89	81.7	88.6

Table 2.6.5.9A:　薬物動態試験：In vivo での代謝（マウス）（続き）

Test Article:	[^{14}C]BMS-986165
Location in Dossier:	4.2.2.4-5 and 4.2.2.5-1
Study No./ Document Control No.:	NCPK439/ 930121628 NCPK394/ 930114300
Additional Information: ND: not detected by radioactivity detection. Values are from analysis of pooled samples. See Table 2.6.5.11 for structures.	

Table 2.6.5.9B: 薬物動態試験：In vivo での代謝（非処置及び BDC ラット）

				Test Article:	[^{14}C]BMS-986165
				Location in Dossier:	4.2.2.4-6
				Study No./ Document Control No.:	NCPK279 / 930105292
Species/ Strain:		Intact Rat/ Sprague-Dawley		BDC Rat/ Sprague-Dawley	
Gender/ Number of animals:		M/3		M/3	
Feeding condition:		Fasted for overnight/fed 4 hours postdose		Fasted for overnight/fed 4 hours postdose	
Vehicle/Formulation:		PEG300:TPGS:Ethanol (90:5:5)/Solution		PEG300:TPGS:Ethanol (90:5:5)/Solution	
Method of Administration:		Oral gavage		Oral gavage	
Dose (mg/kg):		20		20	
Specific activity (µCi/mg):		5 µCi/mg		5 µCi/mg	
		Percent of Total Plasma Radioactivity in Intact Rats			
Parent and Metabolites	**[M+H]$^+$**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**7 h**
BMS-986165	426	76.0	76.4	73.4	73.3
BMT-158170 (M7)	358	18.3	17.4	20.2	19.2
M11	441	0.6	0.7	0.4	0.4
BMT-153261 (M13)	412	2.6	2.6	2.9	3.2

Additional Information: PEG: polyethylene glycol. TPGS: d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate. Values are from analysis of pooled samples. The plasma radioactivity at later time points, 24, 48, and 72 hours, was low and, therefore, those samples were not subjected to radioactivity profiling. See Table 2.6.5.11 for structures. Plasma metabolite profiling data (shown in this table) generated using [^{14}C]BMS-986165 supersede early exploratory metabolite profiling data in rat plasma generated using LC-UV (not shown in this table; NCPK213/ 930090881).

Table 2.6.5.9B: 薬物動態試験：In vivo での代謝（非処置及び BDC ラット）（続き）

Test Article: [^{14}C]BMS-986165
Location in Dossier: 4.2.2.4-6
Study No./ Document Control No.: NCPK279/ 930105292

Parent and Metabolites	Percent of Dose Recovered in Intact and Bile Duct-cannulated Rats						
	Intact Rats			BDC Rats			
	Urine (0-72 h)	Feces (0-72 h)	Total (0-72 h)	Urine (0-72 h)	Bile (0-72 h)	Feces (0-72 h)	Total (0-72 h)
BMS-986165	2.6	27.4	30.0	2.4	5.7	13.9	22.0
M1	0.1	ND	0.1	0.2	2.0	ND	2.2
M2	0.2	0.3	0.5	0.4	0.9	ND	1.3
M3	0.1	0.2	0.3	0.1	0.7	ND	0.8
M4	0.2	1.4	1.6	0.4	0.3	0.7	1.4
M5	0.8	1.9	2.7	1.6	0.3	1.8	3.7
BMT-334616 (M6)	0.1	ND	0.1	0.1	1.0	ND	1.1
M6a	MS	MS	ND	MS	MS	ND	NA
BMT-158170 (M7)	12.2	22.3	34.5	19.6	0.9	22.5	43.0
M7a	MS	MS	0	MS	MS	ND	NA
M8	0.1	0.3	0.4	0.2	0.4	ND	0.6
M9	ND	0.4	0.4	0.1	0.7	ND	0.8
M10	0.4	2.4	2.8	0.9	2.5	0.9	4.3
M11	1.4	5.9	7.3	3.7	4.2	2.4	10.3
BMT-158660 (M12)	0.1	ND	0.1	0.2	0.3	0.2	0.7
BMT-153261 (M13)	0.4	2.2	2.6	0.5	0.8	1.5	2.8
Sum of Metabolites	16.1	37.4	53.5	27.9	14.9	30.3	73.1

Additional Information: BDC: bile duct cannulated. MS: presence of metabolite detected by LC-MS/MS. NA: not applicable. ND: not detected by radioactivity detection. Values are from the analysis of pooled samples. See Table 2.6.5.11 for structures.

Table 2.6.5.9C: 薬物動態試験：In vivo での代謝（BDC サル）

	Test Article: [^{14}C]BMS-986165
	Location in Dossier: 4.2.2.4-7 and 4.2.2.5-2
	Study No./ Document Control No.: NCPK370/ 930112759 NCPK344/930109927
Species/ Strain:	BDC Monkeys/ Cynomolgus
Gender/ Number of animals:	M/3
Feeding condition:	Fasted for overnight/fed 4 hours postdose
Vehicle/Formulation:	PEG 400: TPGS: citrate buffer (~ pH 4) (65:20:15, w/w/w)/ Solution
Method of Administration:	Oral gavage
Dose (mg/kg):	5 mg/kg (20 µCi/kg)
Specific activity (µCi/mg):	3.89 µCi/mg

		Percent of Total Plasma Radioactivity in BDC Monkeys			
Parent and Metabolites	**[M+H]$^+$**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**
BMS-986165	426	91.0	94.0	89.0	91.3
BMT-334616 (M6)	602	2.0	2.0	2.2	2.5
M11	441	0.7	0.5	0.5	0.5
BMT-153261 (M13)	412	0.7	1.0	1.5	2.4

Additional Information: NA: not applicable. BDC: bile duct cannulated. PEG: polyethylene glycol. TPGS: d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate. Values are from pooled samples. Radioactive peaks are reported as a percentage of total radioactivity eluted from the column after background subtraction. See Table 2.6.5.11 for structures. Plasma metabolite profiling data (shown in this table) generated using [^{14}C]BMS-986165 supersede early exploratory metabolite profiling data in monkey plasma generated using LC-UV (not shown in this table; NCPK213/ 930090881).

Table 2.6.5.9C: 薬物動態試験：In vivo での代謝（BDC サル）（続き）

			Test Article:	[^{14}C]BMS-986165
			Location in Dossier:	4.2.2.4-7
			Study No./ Document Control No.:	NCPK370/ 930112759
Parent and Metabolites	**Percent of Dose Recovered in BDC Monkeys**			
	Urine (0-120 h)	**Bile** (0-120 h)	**Feces** (0-120 h)	**Total** (0-120 h)
BMS-986165	1.3	31.9	12.6	45.8
M3	0.5	ND	ND	0.5
M4	0.3	ND	ND	0.3
BMT-334616 (M6)	8.1	14.4	ND	22.5
BMT-158170 (M7)	0.3	0.4	0.2	0.9
M8a	0.2	0.4	ND	0.6
M9a	0.2	0.5	ND	0.7
M10	0.3	1.0	ND	1.3
M11	1.0	5.4	0.5	6.9
BMT-158660 (M12)	0.3[a]	0.7	1.2[a]	4.8[a]
BMT-153261 (M13)		2.6		
Sum of Metabolites	11.2	25.4	1.9	38.5
Total (Parent + Metabolites)	12.5	57.3	14.5	84.3

Additional Information: BDC: bile duct cannulated. MS: presence of metabolite detected by LC-MS/MS. NA: not applicable. ND: not detected by radioactivity detection. Values are from the analysis of pooled samples. See Table 2.6.5.11 for structures.

[a] Co-eluted peaks.

Table 2.6.5.9D: 薬物動態試験：In vivo での代謝（ヒト）

	Test Article: [^{14}C]BMS-986165
	Location in Dossier: 4.2.2.4-8
	Study No./ Document Control No.: NCPK431/ 930121945
Species/ Strain:	Human
Gender/ Number of animals:	Male/ 6
Feeding condition:	Fasted for overnight/fed 8 hours postdose
Vehicle/Formulation:	PEG-400: TPGS: Citrate Buffer (50 mM, pH4) (65:20:15)/ Solution
Method of Administration:	Oral
Dose (mg/kg):	24 mg/participant (~ 100 μCi/participant)
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity:	3.7 μCi/mg

Parent Compound and Metabolites	**[M+H]$^+$**	**Percent of Total Plasma Radioactivity**					
		1 h	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**	**24 h**
BMS-986165	426	57.7	58.2	57.0	40.0	25.8	15.1
BMT-334616 (M6)	602	7.4	7.0	5.1	5.1	11.0	5.8
BMT-158170 (M7)	358	17.1	20.2	25.3	26.5	24.8	25.4
BMT-153261 (M13)	412	4.5	6.9	9.4	13.2	12.5	17.0

Additional Information: PEG: polyethylene glycol. TPGS: d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate. Values are from analysis of pooled samples. Radioactive peaks are reported as a percentage of total radioactivity eluted from the column after background subtraction. See Table 2.6.5.11 for their structures. Based on the area under the curve (AUC[0-24h]) of radioactivity, the exposure for BMS-986165, BMT-153261, BMT-158170, and BMT-334616 was calculated as 43%, 11%, 24%, and 7% of the TRA, respectively. All other metabolites in plasma were each less than 0.5% of the total drug-related material.

Table 2.6.5.9D: 薬物動態試験：In vivo での代謝（ヒト）（続き）

		Test Article:	[^{14}C]BMS-986165
		Location in Dossier:	4.2.2.4-8
		Study No./ Document Control No.:	NCPK431/ 930121945
Parent Compound and Metabolites	**Percent of Dose Recovered**		
	Urine (0-120 h)	**Feces (0-120 h)**	**Total**
BMS-986165	12.9	25.9	38.9
M2	0.39	ND	0.39
M3	3.14	ND	3.14
M4	1.36	ND	1.36
M5	1.43	1.29	2.72
BMT-334616 (M6)	18.6	ND	18.6
BMT-158170 (M7)	4.10	4.93	9.02
M10	0.59	0.91	1.50
M11	1.47	2.65	4.11
BMT-153261 (M13)	6.19	12.3	18.5
Sum of Metabolites	37.3	22.0	59.3
Total	50.2	48.0	98.2

Additional Information: ND: not detected by radioactivity detection. MS: presence of metabolite detected by LC-MS/MS. Values are from analysis of pooled samples. See Table 2.6.5.11 for structures.

10 薬物動態試験：In vitro での代謝

Table 2.6.5.10A: 薬物動態試験：In vitro での代謝（代謝率）

Test Article: BMS-986165

Location in Dossier: 4.2.2.2-1

Study No./ Document Control No.: NCPK156/930082886

Type of study: Evaluation of in vitro metabolism rates of BMS-986165 in liver microsomes in various species.

Method: BMS-986165 (0.5 μM) was incubated with NADPH fortified-liver microsomes (1 mg/mL) at 37°C for 0, 5, 10, 15, 30, and 45 minutes. Metabolism rates were determined based on the parent drug disappearance, as measured by LC-MS/MS.

		Mouse	Rat	Dog	Monkey	Human
Metabolism rate in Liver Microsomes	**T-HALF (min)**	> 120	> 120	> 120	> 120	> 120
	Rate (nmol/min•mg protein)	< 0.0029	< 0.0029	< 0.0029	< 0.0029	< 0.0029
Hepatic intrinsic clearance (CLh,int) (mL/min/kg):		< 23.4	< 10.4	< 8.3	< 8.3	< 5.5
Predicted in vivo hepatic clearance (CLh,b) (mL/min/kg):		< 18.6	< 9.1	< 6.7	< 7.0	< 4.3
Observed in vivo clearance (mL/min/kg):		13.2	14.7 ± 1.5	6.80	4.80	3.64[a]

Additional Information: NADPH: β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate. ND: not determined. Values are mean or mean standard deviation. N = 5. In vivo clearance rates are from Table 2.6.5.3.

[a] Estimated based on human (70 kg) clearance value of 15.3 L/h in the clinical study IM011067.

Table 2.6.5.10A: 薬物動態試験：In vitro での代謝（代謝率）（続き）

			Test Article:	BMT-153261		BMT-158170
			Location in Dossier:	4.2.2.6-2		4.2.2.6-1
			Study No./ Document Control No.:	NCPK383/ 930115915		NCPK382/ 930115920
Type of study:	Evaluation of in vitro metabolism rates of BMT-153261 and BMT-158170 in liver microsomes in various species.					
Method:	BMT-153261 or BMT-158170 (0.5 μM) was incubated with NADPH fortified-liver microsomes (1 mg/mL) and UDPGA-fortified alamethicin-treated liver microsomes (1 mg/mL) at 37°C for 0, 5, 10, 15, 30, and 45 minutes. Metabolism rates were determined based on the parent drug disappearance, as measured by LC-MS/MS.					
Compound	**Parameter**	**Mouse**	**Rat**	**Dog**	**Monkey**	**Human**
BMT-153261 (M13)	**T-HALF (min)**	55.5 ± 7.7	95.8 ± 11.6	71.3 ± 5.9	91.8 ± 5.6	> 120
	Rate (nmol/min/mg protein)	0.0064 ± 0.0008	0.0037 ± 0.0005	0.0049 ± 0.0004	0.0038 ± 0.0003	< 0.0029
BMT-158170 (M7)	**T-HALF (min)**	69.5 ± 11.6	77.7 ± 2.3	> 120	> 120	> 120
	Rate (nmol/min/mg protein)	0.0051 ± 0.0009	0.0045 ± 0.0001	< 0.0029	< 0.0029	< 0.0029
UDPGA-fortified Liver Microsomes						
BMT-153261 (M13)	**T-HALF (min)**	> 120	> 120	> 120	> 120	> 120
	Rate (nmol/min/mg protein)	< 0.0029	< 0.0029	< 0.0029	< 0.0029	< 0.0029
BMT-158170 (M7)	**T-HALF (min)**	> 120	> 120	> 120	51.8 ± 6.3	> 120
	Rate (nmol/min/mg protein)	< 0.0029	< 0.0029	< 0.0029	0.0068 ± 0.0009	< 0.0029
Additional Information: NADPH: β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate. ND: not determined. Values are mean or mean standard deviation. N = 3 to 6.						

Table 2.6.5.10A: 薬物動態試験：In vitro での代謝（代謝率）（続き）

	Test Article: BMS-986165
	Location in Dossier: 4.2.2.4-1
	Study No./ Document Control No.: NCPK453/ 930126231
Type of study:	Evaluation of in vitro metabolic clearance of BMS-986165 in human hepatocytes using the relay method.
Method:	BMS-986165 (1 μM) was incubated with human hepatocytes (0.5×10^6 cells/mL) at 37°C in a humidified CO_2 (5%) incubator (5 serial 4-hour incubations). The concentration of BMS-986165 in the incubations was measured by liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS).

Compound	Test System	CLh,int (mL/min/kg)	CLh,b (mL/min/kg)	In Vitro Half-life (h)	E_h (%)
BMS-986165	Human hepatocytes	3.6	3.0	16.4	15

Additional Information: CLh,int: hepatic intrinsic clearance. CLh,b: hepatic blood clearance. E_h: hepatic extraction. Values are mean.

Table 2.6.5.10B: In vitro での代謝（重水素アイソトープの効果）

Test Article: BMS-986165

Location in Dossier: 4.2.2.4-2

Study No./ Document Control No.: NCPK269/ 930103684

Type of study: Evaluation of deuterium isotope effect in the formation of BMT-158660 (a product of N-hydroxylation followed by N-demethylation) and M11 (a product of N-hydroxylation) from BMS-986165 and∗不純物B (non-deuterated analog of BMS-986165).

Method: Metabolism of BMS-986165 (0.5 and 10 µM) and∗不純物B (0.5 and 10 µM) was investigated in human liver microsomes (1 mg/mL) in phosphate buffer (100 mM; pH 7.4) in the presence of β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH, 1 mM) at 37°C for up to 120 minutes. Relative amounts of M11 and BMT-158660 were measured using liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS).

Time (min)	∗不純物B		BMS-986165	
	M11 (nM)	**BMT-158660 (nM)**	**M11 (nM)**	**BMT-158660 (nM)**
0	BQL	BQL	ND	ND
30	2.2	1.0	1.8	0.6
60	7.7	2.9	5.0	1.5
120	10.1	4.7	7.6	2.3

Additional Information: BQL: below the quantification limit (0.5 nM). ND: not detected. NADPH: β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.
Due to low turnover for both BMS-986165 and∗不純物B in human liver microsomes (~ 98.9% and ~ 95.1%, respectively, of the parent compound remaining after 2 hours of incubation), M11 and BMT-158660 could not be measured by an ultraviolet (UV) at 0.5 and 10 µM or LC/MS method at 0.5 µM substrate concentration.

Table 2.6.5.10C: In vitro での代謝（組換えチトクローム P450 及びヒト肝ミクロソームによる代謝）

	Test Article: BMS-986165
	Location in Dossier: 4.2.2.2-4
	Study No./ Document Control No.: NCPK213/ 930090881
Type of study:	Determination of major human CYP isoforms responsible for BMS-986165 metabolism using singly-expressed CYP isoforms
Methods:	BMS-986165 (1μM, N = 3) was incubated with cDNA-expressed human CYP-containing microsomes (Supersomes™, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, and CYP3A5), 25 nM, at 37°C for 0 and 45 minutes. Samples were analyzed by LC-MS/MS.
Results:	Due to low turnover of the parent compound, CYP enzymes were identified by comparing extracted ion peak area for the metabolite (based on accurate mass, < 5 ppm). Based on extracted ion peak area, CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, and CYP3A5 are the CYP enzymes involved in the formation of BMT-153261, and CYP2B6 and CYP2D6 are the CYP enzymes responsible for M11 formation.
Additional Information: CYP: cytochrome P450. Metabolite M11 was previously designated as Met2.	

Table 2.6.5.10C: In vitro での代謝（組換えチトクローム P450 及びヒト肝ミクロソームによる代謝）（続き）

Test Article: BMS-986165

Location in Dossier: 4.2.2.4-3

Study No./ Document Control No.: NCPK449/ 930144402

Type of study: Determination of major human CYP isoforms responsible for the formation of BMT-153261 (N-desmethyl metabolite) from BMS-986165 in human liver microsomes and associated enzyme kinetic parameters.

Methods: BMS-986165 was incubated with human liver microsomes and NADPH, with or without chemical inhibitors selective for CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4 and CYP3A4/3A5. For the determination of enzyme kinetic parameters (Km and Vmax), incubation conditions were optimized with respect to time and concentration. Quantification of BMT-153261 was carried out using LC-MS/MS.

Relative Formation of BMT-153261 from BMS-986165 in HLM in the Presence of CYP Inhibitors

Inhibitor	Inhibitor Concentration	CYP Inhibited	Percentage of Inhibition
Furafylline	10 µM	CYP1A2	91.6
α-Napthoflavone	0.5 µM	CYP1A2	86.7
Thio-TEPA	25 µM	CYP2B6	48.9
Ketoconazole	1.0 µM	CYP3A4/5	12.2
CYP3cide	0.5 µM	CYP3A4	14.9
Quinidine	10 µM	CYP2D6	0

Additional Information: CYP: cytochrome P450. HLM: human liver microsomes. NA: not applicable. NADPH: β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate. Km = Michaelis-Menten constant. Vmax = maximum velocity. Percentage of inhibition is based on formation of BMT-153261 in samples relative to the corresponding control (without inhibitor).
Furafylline, Thio-TEPA, and CYP3cide: Time-dependent inhibitor
The Km and Vmax values associated with the formation of BMT-153261 from BMS-986165 in HLM were calculated to be 17.6 µM and 7.56 pmol/mg/min, respectively.

Table 2.6.5.10D: In vitro での代謝（カルボキシエステラーゼによる代謝）

	Test Article: BMS-986165
	Location in Dossier: 4.2.2.2-4
	Study No./ Document Control No.: NCPK213/ 930090881
Type of study:	Determination of major human carboxylesterase (CES) enzymes responsible for BMS-986165 metabolism using singly-expressed CES isoforms
Methods:	BMS-986165 (20 µM, N = 3) was incubated with individually expressed recombinant human CES-containing microsomes (CES1 and CES2), 10 or 50 µg/mL, at 37°C for up to 60 minutes. Aliquots were collected at 0, 5, 15, 30, 45, and 60 minutes Concentrations of BMS-986165 were determined by LC-MS/MS.
Results:	No metabolism of BMS-986165 was observed with CES1. In case of CES2, only trace amounts of hydrolysis product (BMT-158170) could be detected by mass spectrometer.

Table 2.6.5.10E: In vitro での代謝（組換えウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素による代謝）

Test Article: BMS-986165

Location in Dossier: 4.2.2.2-4

Study No./ Document Control No.: NCPK213/ 930090881

Type of study: Determination of major human UGT isoforms responsible for BMS-986165 metabolism.

Methods: BMS-986165 (5 µM, N = 3) was incubated with cDNA-expressed human UGT-containing microsomes (Supersomes™) with uridine diphosphate-glucuronic acid at 37°C for 0, 45, and 90 minutes. Concentrations of BMS-986165 were determined by LC-MS/MS. Percent turnover in each incubation was calculated based on the change in BMS-986165 concentration at each time point compared to the 0-minute concentration.

Percent Remaining of BMS-986165

Time	UGT 1A1	UGT 1A3	UGT 1A4	UGT 1A6	UGT 1A7	UGT 1A8	UGT 1A9	UGT 1A10	UGT 2B4	UGT 2B7	UGT 2B15	UGT 2B17
At 45 minutes:	89.2 ±10.7	88.6 ±3.08	89.6 ±15.2	94.5 ±4.8	94.5 ±4.05	90.9 ±8.36	102 ±1.76	95.4 ±6.30	87.6 ±5.15	92.7 ±2.7	101 ±3.75	96.9 ±1.61
At 90 minutes:	92.9 ±14.0	91.4 ±14.5	111 ±35.5	99.5 ±18.4	83.8 ±9.44	86.9 ±19.6	91.1 ±5.39	92.2 ±4.98	107 ±5.49	105 ±5.6	117 ±7.07	108 ±7.50

Additional Information: UGT: UDP-glucuronosyltransferase. Values are mean ± standard deviation. N = 3.
Among UGT enzymes tested, only UGT1A9 produced trace amounts of direct glucuronide (BMT-334616) that could be detected by mass spectrometry, therefore, UGT1A9 was judged as the enzyme responsible for the formation of BMT-334616.

Table 2.6.5.10F: In vitro での代謝（グルクロン酸転移酵素による代謝動態）

	Test Article: BMS-986165
	Location in Dossier: 4.2.2.4-4
	Study No./ Document Control No.: NCPK595/ 930149651
Type of study:	Determination of enzyme kinetic parameters associated with the formation of BMT-334616 (N-glucuronide metabolite) from BMS-986165 in human liver microsomes.
Methods:	BMS-986165 (0 to 100 μM) was incubated with pooled human liver microsomes (HLM, 0.5 mg/mL) in 100 mM Tris buffer (pH 7.5) at 37°C for 30 minutes, in the presence of UDPGA (2 mM), magnesium chloride (10 mM), and alamethicin (25 μg/mL). Concentration of BMT-334616 was determined by LC-MS/MS.
Results	The enzyme kinetic parameters, Km and Vmax, for the formation of BMT-334616 from BMS-986165 in HLM were calculated to be 31.4 μM and 14.0 pmol/mg/min, respectively.
Additional Information: HLM: human liver microsomes. Km = Michaelis-Menten constant. LC-MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry. NA: not applicable. UDPGA: uridine-diphosphoglucuronic acid. Vmax = maximum velocity.	

Table 2.6.5.10G: In vitro での代謝（代謝経路）

Test Article: BMS-986165

Location in Dossier: 4.2.2.2-4

Study No./ Document Control No.: NCPK213/ 930090881

Study system: Liver microsomes (1 mg protein/mL): 10 µM BMS-986165, 45 minutes incubation with NADPH (2 mM), and with and without glutathione (5 mM) at 37°C. Plated hepatocytes: 10 µM BMS-986165, 24-hour incubation at 37°C.

Detection: LC-UV/MS

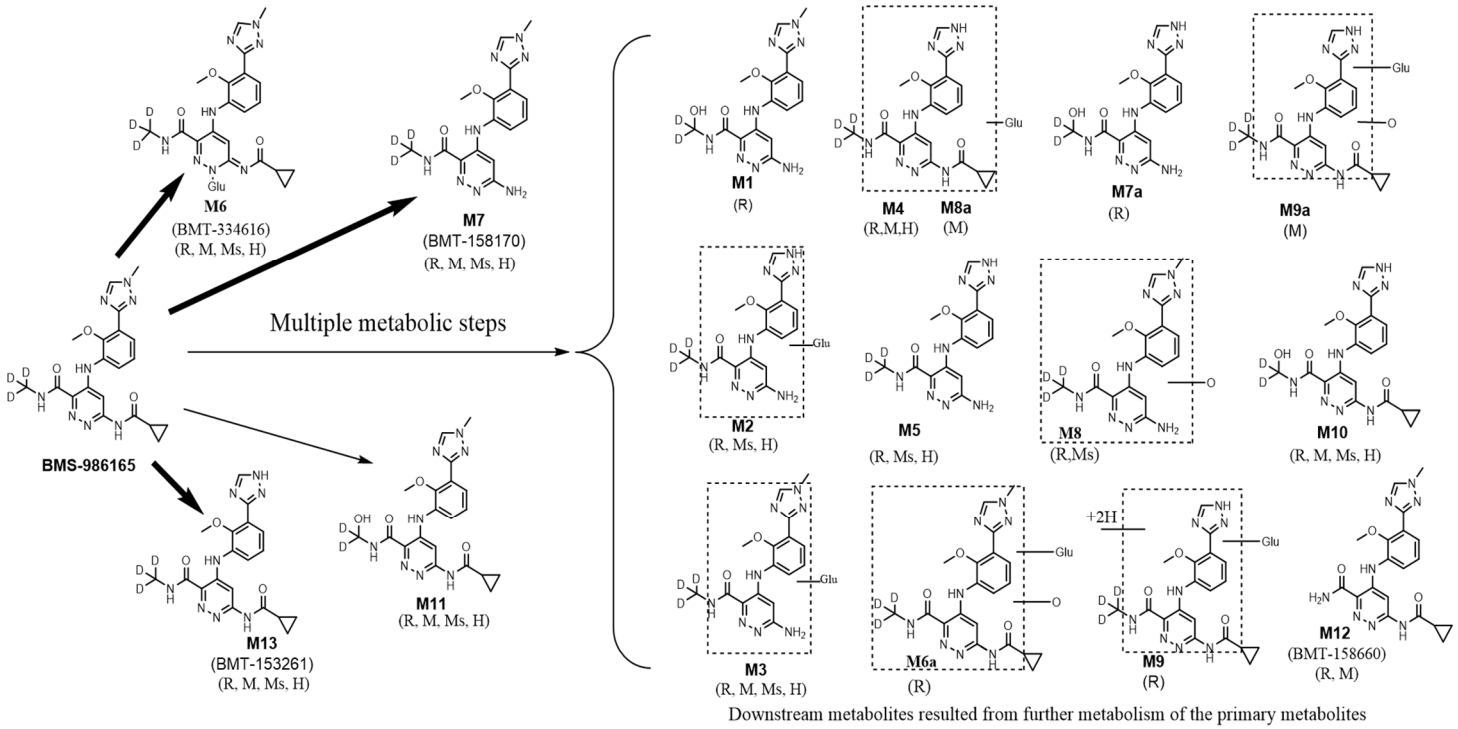
	Percent of LC-UV/MS Area						
	Mouse		Rat	Dog	Monkey	Human	
Parent and Metabolites	**H**	**M**	**H**	**H**	**H**	**H**	**M**
BMS-986165 (Parent)	79.4	95	88.5	73.1	93.1	91.4	95
BMT-153261 (M13)	3.03	1.82	0.97	1.65	MS	3.22	2.85
Met2 (M11)	2.71	MS	2.12	10.6	MS	0.48	MS
BMT-158170 (M7)	5.30	MS	2.59	ND	MS	3.04	MS
BMT-158660 (Met4 or M12)	2.71	ND	2.12	10.6	MS	0.48	ND
BMT-334616 (M6)	MS	ND	ND	MS	MS	2.08	ND
Met6	3.94	MS	ND	ND	MS	MS	ND
Met7 (M1)	1.3	ND	ND	ND	MS	MS	ND
Met8 (M5)	3.55	ND	0.47	ND	MS	0.55	ND
Met9 (M10)	0.76	ND	ND	1.06	ND	MS	ND
Met10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Met11 (M8)	MS	ND	ND	ND	MS	MS	ND
Met12	MS	ND	ND	ND	ND	MS	ND

Additional Information: H: hepatocytes. M: microsomes. ND: not detected. MS: detected by mass spectrometry. NADPH: β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate. See Table 2.6.5.11 for structures.

11 薬物動態試験：推定代謝経路

Table 2.6.5.11: 薬物動態試験：推定代謝経路

Test Article:	BMS-986165 and [^{14}C]-BMS-986165
Location in Dossier:	4.2.2.2-4, 4.2.2.4-5, 4.2.2.4-6, 4.2.2.4-7 and 4.2.2.4-8
Study No./ Document Control No.:	NCPK213/ 930090881, NCPK439/ 930121628, NCPK279/ 930105292, NCPK370/ 930112759, NCPK431/ 930121945
Study Systems:	Incubation of hepatocytes and microsomes, with BMS-986165. Plasma after oral dose of BMS-986165 to rats, monkeys and dogs. Plasma, bile, urine, and feces after a single oral dose of [^{14}C]BMS-986165 to mice, intact rats, BDC rats, BDC monkeys, and humans.
Assay:	LC-UV/MS and LC-radioactivity-MS/MS



Abbreviations used: R = Rat, Ms = Mouse, M = Monkey, H = Human, Glu = Glucuronic acid

Table 2.6.5.11: 薬物動態試験：推定代謝経路

Test Article:	BMS-986165 and [^{14}C]-BMS-986165
Location in Dossier:	4.2.2.2-4, 4.2.2.4-5, 4.2.2.4-6, 4.2.2.4-7 and 4.2.2.4-8
Study No./ Document Control No.:	NCPK213/ 930090881, NCPK439/ 930121628, NCPK279/ 930105292, NCPK370/ 930112759, NCPK431/ 930121945

Additional Information:

- Structures of Met6 and Met12 are not shown. Met6 is hydroxyl-BMS-986165; Met12 is hydroxyl-N-desmethyl-BMS-986165.
- The previous nomenclature for these metabolites is shown in brackets: BMT-153261 (Met1 or M13), M11 (Met2), BMT-158170 (Met3 or M7), BMT-158660 (Met4 or M12), BMT-334616 (Met5 or M6), M1 (Met7), M5 (Met8), M10 (Met9), M7a (Met10), and M8 (Met11).
- For each metabolite, species shown in brackets are based on in vivo data in animals and humans.

12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

Table 2.6.5.12A: 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（ミクロソームチトクローム P450 の阻害）

Test Article: BMS-986165
Location in Dossier: 4.2.2.2-1
Study No./ Document Control No.: NCPK156/930082886

Method: Human liver microsomes pre-incubated with BMS-986165 for 0 or 30 minutes in the presence of NADPH, followed by addition of a probe substrate. Incubation time varied with substrate.

Concentration: 0.002, 0.006, 0.018, 0.055, 0.16, 0.49, 1.48, 4.40, 13.3, and 40.0 μM

Assay: Solid-phase extraction with tandem mass spectrometry.

Reaction Monitored	Isoform	IC50 (μM)			
		BMS-986165			
		No Preincubation	% Inhibition at Maximum Concentration	30-minute Preincubation	% Inhibition at Maximum Concentration
Phenacetin *O*-deethylation	**CYP1A2**	> 40	11 ± 2	> 40	15 ± 4
Bupropion hydroxylation	**CYP2B6**	> 40	10 ± 10	> 40	12 ± 8
Amodiaquine *N*-deethylation	**CYP2C8**	> 40	22 ± 7	> 40	25 ± 6
Diclofenac 4'-hydroxylation	**CYP2C9**	> 40	24 ± 5	> 40	24 ± 10
***(S)*-mephenytoin 4'-hydroxylation**	**CYP2C19**	> 40	32 ± 7	> 40	28 ± 8
Dextromethorphan *O*-demethylation	**CYP2D6**	> 40	14 ± 6	> 40	6 ± 2
Midazolam 1'-hydroxylation	**CYP3A4**	> 40	-24 ± 7	> 40	-8 ± 5
Testosterone 6β-hydroxylation	**CYP3A4**	> 40	10 ± 6	> 40	15 ± 3

Additional Information: NA: not applicable. IC50: concentration that inhibits by 50%. CYP: cytochrome P450. NADPH: β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate. Reversible inhibition results taken from experiment with no preincubation; metabolism-dependent inhibition results taken from experiment with 30-minute preincubation. Values are mean ± standard deviation. N = 6 (3 independent experiments, N = 2 within each experiment).

Table 2.6.5.12A: 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（ミクロソームチトクローム P450 の阻害）（続き）

Test Article: BMT-153261
Location in Dossier: 4.2.2.6-2
Study No./ Document Control No.: NCPK383/ 930115915

Method: Human liver microsomes pre-incubated with BMT-153261 for 0 or 30 minutes in the presence of NADPH, followed by addition of a probe substrate. Incubation time varied with substrate.

Concentration: 0.002, 0.006, 0.018, 0.055, 0.16, 0.49, 1.48, 4.40, 13.3, and 40.0 µM

Assay: Solid-phase extraction with tandem mass spectrometry.

Reaction Monitored	Isoform	IC50 (µM)			
		BMT-153261			
		No Preincubation	% Inhibition at Maximum Concentration	30-minute Preincubation	% Inhibition at Maximum Concentration
Phenacetin *O*-deethylation	**CYP1A2**	> 40	13 ± 2	> 40	17 ± 1
Bupropion hydroxylation	**CYP2B6**	6.6 ± 0.6	83 ± 1	8.6 ± 0.3	81 ± 1
Amodiaquine *N*-deethylation	**CYP2C8**	37.5 ± 2.1	52 ± 2	> 40	46 ± 2
Diclofenac 4'-hydroxylation	**CYP2C9**	22.1 ± 1.7	63 ± 2	38.0 ± 1.6	52 ± 1
***(S)*-mephenytoin 4'-hydroxylation**	**CYP2C19**	32.3 ± 4.5	54 ± 2	> 40	45 ± 3
Dextromethorphan *O*-demethylation	**CYP2D6**	> 40	35 ± 4	> 40	31 ± 2
Midazolam 1'-hydroxylation	**CYP3A4**	16.0 ± 3.0	74 ± 2	16.6 ± 1.3	73 ± 1
Testosterone 6β-hydroxylation	**CYP3A4**	11.3 ± 1.4	81 ± 2	11.1 ± 1.2	79 ± 2

Additional Information: NA: not applicable. IC50: concentration that inhibits by 50%. CYP: cytochrome P450. NADPH: β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate. Reversible inhibition results taken from experiment with no preincubation; metabolism-dependent inhibition results taken from experiment with 30-minute preincubation. Values are mean ± standard deviation. N = 6 (3 independent experiments, N = 2 within each experiment).

Table 2.6.5.12A: 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（ミクロソームチトクローム P450 の阻害）（続き）

	Test Article: BMT-158170
	Location in Dossier: 4.2.2.6-1
	Study No./ Document Control No.: NCPK382/ 930115920
Method:	Human liver microsomes pre-incubated with BMT-158170 for 0 or 30 minutes in the presence of NADPH, followed by addition of a probe substrate. Incubation time varied with substrate.
Concentration:	0.002, 0.006, 0.018, 0.055, 0.16, 0.49, 1.48, 4.40, 13.3, and 40.0 µM
Assay:	Solid-phase extraction with tandem mass spectrometry.

Reaction Monitored	**Isoform**	**IC50 (µM)**			
		BMT-158170			
		No Preincubation	**% Inhibition at Maximum Concentration**	**30-minute Preincubation**	**% Inhibition at Maximum Concentration**
Phenacetin *O*-deethylation	**CYP1A2**	> 40	5 ± 3	> 40	3 ± 4
Bupropion hydroxylation	**CYP2B6**	> 40	0 ± 7	> 40	0 ± 1
Amodiaquine *N*-deethylation	**CYP2C8**	> 40	20 ± 3	> 40	19 ± 5
Diclofenac 4'-hydroxylation	**CYP2C9**	> 40	8 ± 3	> 40	8 ± 2
***(S)*-mephenytoin 4'-hydroxylation**	**CYP2C19**	> 40	6 ± 2	> 40	2 ± 1
Dextromethorphan *O*-demethylation	**CYP2D6**	> 40	2 ± 4	> 40	4 ± 4
Midazolam 1'-hydroxylation	**CYP3A4**	> 40	5 ± 3	> 40	16 ± 1
Testosterone 6β-hydroxylation	**CYP3A4**	> 40	-16 ± 4	> 40	-31 ± 6

Additional Information: NA: not applicable. IC50: concentration that inhibits by 50%. CYP: cytochrome P450. NADPH: β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate. Reversible inhibition results taken from experiment with no preincubation; metabolism-dependent inhibition results taken from experiment with 30-minute preincubation. Values are mean ± standard deviation. N = 6 (3 independent experiments, N = 2 within each experiment).

Table 2.6.5.12B: 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（ヒト UDP グルクロン酸転移酵素の阻害）

		Test Article:	BMS-986165	BMT-153261	BMT-158170
		Location in Dossier:	4.2.2.2-1	4.2.2.6-2	4.2.2.6-1
		Study No./ Document Control No.:	NCPK156/ 930082886	NCPK383/ 930115915	NCPK382/ 930115920
Method:	BMS-986165, BMT-153261, or BMT-158170 (0.001 to 20 µM) was incubated with hUGT1A1-supersomes (0.25 mg/mL of microsomal protein; pretreated with alamethicin [25 µg/mL] for 15 minutes at room temperature) for 45 minutes at 37°C in the presence of UDPGA (2 mM), and scopoletin (20 µM), a fluorescent UGT1A1 probe substrate.				
Incubation time:	45 minutes				
Concentrations:	0.001, 0.003, 0.009, 0.027, 0.082, 0.25, 0.74, 2.2, 6.7, and 20 µM				
Assay:	Fluorescence assay				

UGT	**Inhibitor**	**IC50 (µM)**	**% Inhibition at Maximum Concentration Tested**
UGT1A1	BMS-986165	2.0 ± 0.3	98 ± 3
	BMT-153261	2.0 ± 0.4	87 ± 6
	BMT-158170	> 20	34 ± 4

Additional Information: IC50: concentration at which 50% activation is observed. UDPGA: uridine diphosphate glucuronic acid. UGT: UDP-glucuronosyltransferase. Values are mean ± standard deviation, N = 3 (NCPK156), 6 (NCPK383), and 7 (NCPK382).
Nephelometry results: precipitation from the media was observed at BMS-986165, BMT-153261, or BMT-158170 concentrations ≥ 20 µM. Atazanavir, saquinavir, ritonavir, and 17β-estradiol, known inhibitors of UGT1A1, were included as a positive controls. The IC50 values for these inhibitors were within their historical ranges.

Table 2.6.5.12B: 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（ヒト UDP グルクロン酸転移酵素の阻害）（続き）

Test Article: BMS-986165 and BMT-153261

Location in Dossier: 4.2.2.6-3

Study No./ Document Control No.: NCPK441/ 930122803

Method: BMS-986165 or BMT-153261(0 to 30 µM) was incubated with UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, and UGT2B7 enzymes in recombinant human UGT systems (0.025 to 0.5 mg/mL of microsomal protein) and in pooled male human liver microsomes (0.025 to 0.25 mg/mL of microsomal protein) for 20 to 40 minutes at 37°C in the presence of UDPGA (5 mM) and alamethicin (10 µg/mL). Estradiol, trifluoperazine, 5-hydroxy tryptophol [5-HTOL], propofol, and zidovudine [AZT], were used as probe substrates for UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, and UGT2B7 respectively.

Incubation time: 20 to 40 minutes

Concentrations: 0, 0.04, 0.12, 0.37, 1.11, 3.33, 10, 30 µM

Assay: LC-MS/MS assay

	IC50 (µM)			
	BMS-986165		**BMT-153261**	
UGTs	**HLM**	**rUGT**	**HLM**	**rUGT**
UGT1A1	12.6	10	14.7	9.6
UGT1A4	> 30(< 20%)	> 30(< 20%)	> 30(< 20%)	> 30(< 20%)
UGT1A6	> 30(< 20%)	> 30(< 20%)	> 30(< 20%)	> 30(< 20%)
UGT1A9	> 30(< 26%)	> 30(40%)	> 30(< 20%)	> 30(26%)
UGT2B7	> 30(< 20%)	> 30(< 20%)	> 30(< 20%)	> 30(< 20%)

Additional Information: IC50: concentration at which 50% activation is observed. UDPGA: uridine diphosphate glucuronic acid.
UGT: UDP-glucuronosyltransferase. HLM: human liver microsomes. rUGT: recombinant UGT
Known UGT inhibitors, atazanavir for UGT1A1, hecogenin for UGT1A4, celastrol for UGT1A6, niflumic acid for UGT1A9, and mefenamic acid for UGT2B7 (positive controls) were included as a positive controls. The IC50 values for these inhibitors were within their historical ranges.
When the IC50 value was greater than the highest concentration tested, the % inhibition observed at the highest concentration is indicated in parenthesis.

Table 2.6.5.12C: 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（カルボキシエステラーゼ 2 の阻害）

	Test Article: BMS-986165
	Location in Dossier: 4.2.2.6-4
	Study No./ Document Control No.: NCPK457/ 930126148
Method:	Inhibition studies were performed by incubating mycophenolate mofetil (25 µM) with human rCES2 supersomes™ (5 µg/mL) in the presence of varying concentrations of BMS-986165 (0.01, 0.1, and 1 µM). Peak area responses of mycophenolate mofetil specific metabolite, mycophenolate acid, and an internal standard (stable labeled d3- mycophenolate acid) were determined using LC-MS/MS. A known CES inhibitor, phenylmethanesulfonyl fluoride (positive control, 0.1, 1, and 10 µM), was also evaluated to demonstrate the functional activity of the test system.
Incubation time:	45 minutes
Assay:	LC-MS/MS assay

Inhibitor	Concentration (µM)	% Inhibition[a]
BMS-986165	0.01	4.4
	0.1	3.3
	1	3.1

Additional Information: CES: carboxylesterase. Values are mean. Phenylmethanesulfonyl fluoride, a known inhibitor of CES, was included as a positive control. The % inhibition values for phenylmethanesulfonyl fluoride were within their historical ranges.

[a] Estimated based on percent formation of mycophenolate acid in samples relative to the corresponding control (without inhibitor).

Table 2.6.5.12D: 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（ヒト肝細胞におけるチトクローム P450 の誘導）

Test Article: BMS-986165

Location in Dossier: 4.2.2.2-1 and 4.2.2.6-5

Study No./ Document Control No: NCPK156/ 930082886 and NCPK410/ 930121155

Method: Primary human hepatocytes from 2 to 3 donors were exposed to BMS-986165 (0.31 to 40 µM) for a total of 2 to 3 days. CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 mRNA levels were determined. Omeprazole (60 µM), phenobarbital (1000 µM), and Rifampicin (10 µM) were included as positive controls for CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4, respectively.

Incubation time: 72 hours

Concentrations: 0.31, 0.63, 1.25, 2.5, 5.0, 10, 20, and 40 µM

Assay: Real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay to measure CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 mRNA. The cytotoxic effect of the test substance at a given concentration is assessed by comparing the alamar blue signal of DMSO-treated cells with compound-treated cells.

		Emax.conc (fold induction)	
Isozyme	**EC50 (µM)**	**NCPK156 (N = 2)**	**NCPK410 (N = 3)**
CYP1A2 mRNA	> 40	0.9, 1.4	1.6, 1.2, 0.8
CYP2B6 mRNA	> 40	1.2, 2.2	3.1, 2.9, 1.9
CYP3A4 mRNA	> 40	1.2, 1.8	2.2, 1.5, 1.7

Additional Information: NA: not applicable. CYP: cytochrome P450. EC50: effective concentration at which half of the maximal response is observed. Emax = maximal effect that can be achieved with BMS-986165, as estimated using a 4-parameter logistic regression model. E.max.conc = effect observed at maximal (the highest) tested concentration of BMS-986165 that is not affected by cytotoxicity or compound precipitation in the assay buffer (40 µM).
For study NCPK156, the values represent mean results where BMS-986165 was tested with each of the 2 donors in duplicate (N = 2) and the result were generated for each of the duplicate samples.
For study NCPK410, the values represent the mean results obtained in a single experiment (N = 1), where BMS-986165 was tested with each of the 3 donors in duplicate (N = 2) and a single value for each result was generated by fitting duplicate data points together.
In primary human hepatocytes, BMS-986165 did not demonstrate cytotoxic effects at any of the tested concentrations.

Table 2.6.5.12D: 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（ヒト肝細胞におけるチトクローム P450 の誘導）（続き）

	Test Article: BMT-153261
	Location in Dossier: 4.2.2.6-2
	Study No./ Document Control No: NCPK383/ 930115915
Method:	Primary human hepatocytes from 3 donors were exposed to BMT-153261 (0.31 to 40 µM) for a total of 2 days. CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 mRNA levels were determined. Omeprazole (60 µM), phenobarbital (1000 µM), and Rifampicin (10 µM) were included as positive controls for CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4, respectively.
Incubation time:	48 hours
Concentrations:	0.31, 0.63, 1.25, 2.5, 5.0, 10, 20, and 40 µM
Assay:	Real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay to measure CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 mRNA. The cytotoxic effect of the test substance at a given concentration is assessed by comparing the alamar blue signal of DMSO-treated cells with compound-treated cells.

Isozyme	EC50 (µM)	Emax.conc (fold induction)
CYP1A2 mRNA	> 40, > 40, and > 40	0.7, 0.3, and 0.4
CYP2B6 mRNA	> 40, > 40, and > 40	1.4, 1.6, and 1.4
CYP3A4 mRNA	> 40, > 40, and > 40	1.8, 1.0, and 1.0

Additional Information: NA: not applicable. CYP: cytochrome P450. EC50: effective concentration at which half of the maximal response is observed. Emax = maximal effect that can be achieved with BMT-153261, as estimated using a 4-parameter logistic regression model. E.max.conc = effect observed at maximal (the highest) tested concentration of BMT-153261 that is not affected by cytotoxicity or compound precipitation in the assay buffer (40 µM). The values represent mean results where BMT-153261was tested with each of the 3 donors in duplicate (N = 2) and the result were generated for each of the duplicate samples. In primary human hepatocytes from 2 donors, BMT-153261 did not demonstrate cytotoxic effects at any of the tested concentrations.

Table 2.6.5.12D: 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（ヒト肝細胞におけるチトクローム P450 の誘導）（続き）

	Test Article: BMT-158170
	Location in Dossier: 4.2.2.6-1
	Study No./ Document Control No: NCPK382/ 930115920
Method:	Primary human hepatocytes from 3 donors were exposed to BMT-158170 (0.31 to 40 µM) for a total of 2 days. CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 mRNA levels were determined. Omeprazole (60 µM), phenobarbital (1000 µM), and Rifampicin (10 µM) were included as positive controls for CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4, respectively.
Incubation time:	48 hours
Concentrations:	0.31, 0.63, 1.25, 2.5, 5.0, 10, 20, and 40 µM
Assay:	Real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay to measure CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 mRNA. The cytotoxic effect of the test substance at a given concentration is assessed by comparing the alamar blue signal of DMSO-treated cells with compound-treated cells.

Isozyme	EC50 (µM)	Emax.conc (fold induction)
CYP1A2 mRNA	≥ 10.9, > 40, and > 40	5.4, 4.2, and 4.1
CYP2B6 mRNA	> 40, > 40, and > 40	1.2, 1.1, and 1.1
CYP3A4 mRNA	> 40, > 40, and > 40	1.5, 1.1, and 1.3

Additional Information: NA: not applicable. CYP: cytochrome P450. EC50: effective concentration at which half of the maximal response is observed. Emax = maximal effect that can be achieved with BMT-158170, as estimated using a 4-parameter logistic regression model. E.max.conc = effect observed at maximal (the highest) tested concentration of BMT-158170 that is not affected by cytotoxicity or compound precipitation in the assay buffer (40 µM). The values represent mean results where BMT-158170 was tested with each of the 3 donors in duplicate (N = 2) and the result were generated for each of the duplicate samples. In primary human hepatocytes from 2 donors, BMT-158170 did not demonstrate cytotoxic effects at any of the tested concentrations.

Table 2.6.5.12E:薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（Transporter Certified™ヒト肝細胞のサンドイッチ培養における酵素誘導）

Test Article: BMS-986165

Location in Dossier: 4.2.2.6-6

Study No./ Document Control No: NCPK518/ 930135474

Method: Transporter certified cryopreserved human hepatocytes from 3 donors were cultured in sandwich configuration to maximize the function of drug transporters and cytochrome P450 enzymes (CYP). Cultures were treated with varying concentrations of BMS-986165. Omeprazole (50 µM), phenobarbital (1000 µM), and Rifampicin (10 µM) were included as positive controls for CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4, respectively. Flumazenil (25 µM) was included as a negative positive control.

Incubation time: 72 hours

Concentrations: 0.019, 0.052, 0.14, 0.38, 1.0, 2.7, 7.4 and 20 µM

Assay: To measure induction, gene expression of all the targets was quantified by using TaqMan®. Additionally, enzyme activity of the target CYP was determined to confirm the results of the gene expression analysis.

BMS-986165 (µM)	mRNA and Enzyme Activity Changes in 3 Hepatocyte Donors (Fold Over DMSO Control)					
	CYP1A2		CYP2B6		CYP3A4	
	mRNA	Enzyme Activity[a]	mRNA	Enzyme Activity[b]	mRNA	Enzyme Activity[c]
0.019	0.90, 1.12, 1.92	0.74, 0.72, 0.77	0.54, 0.77, 2.81	0.59, 0.52, 0.67	0.17, 0.29, 1.65	0.31, 0.28, 0.38
0.052	1.17, 0.97, 0.87	0.84, 0.76, 0.82	0.44, 0.44, 0.58	0.46, 0.44, 0.76	0.13, 0.30, 0.30	0.25, 0.25, 0.42
0.14	0.92, 1.28, 1.99	0.64, 0.70, 0.81	0.47, 0.68, 1.21	0.47, 0.44, 0.76	0.15, 0.30, 0.62	0.25, 0.24, 0.41
0.38	0.95, 1.32, 0.54	0.71, 0.76, 0.84	0.55, 0.76, 0.42	0.51, 0.47, 0.79	0.24, 0.42, 0.20	0.29, 0.29, 0.44
1	1.05, 1.19, 1.16	0.68, 0.81, 0.89	0.48, 0.71, 0.68	0.54, 0.53, 0.89	0.23, 0.35, 0.01	0.32, 0.33, 0.50
2.7	1.22, 1.16, 1.14	0.75, 0.76, 0.82	0.60, 0.73, 0.89	0.62, 0.60, 1.08	0.27, 0.30, 0.27	0.35, 0.34, 0.53
7.4	1.37, 1.43, 1.85	0.76, 0.72, 0.84	0.87, 0.97, 1.74	0.79, 0.80, 1.36	0.63, 0.64, 0.46	0.53, 0.49, 0.66
20	1.78, 1.86, 1.83	0.86, 0.79, 0.85	1.59, 1.95, 2.08	1.33, 1.31, 1.66	2.61, 1.72, 1.02	1.15, 0.99, 0.81

Additional Information: NA: not applicable. CYP: cytochrome P450. mRNA: messenger ribonucleic acid.
No mRNA or enzyme activity response is >= 20% of the positive control response for all three donors and at every concentration tested.

[a] The CYP1A2 activity was determined using phenacetin as a probe substrate by measuring the formation of acetaminophen.
[b] The CYP2B6 activity was determined using bupropion as a probe substrate by measuring the formation of hydroxybupropion.
[c] The CYP3A4 activity was determined using midazolam as a probe substrate by measuring the formation of 1'-hydroxymidazolam.

13 薬物動態試験：排泄

Table 2.6.5.13A: 薬物動態試験：排泄（非処置マウス及びラット）

				Test Article: [^{14}C]BMS-986165	
Location in Dossier:			4.2.2.5-1	4.2.2.4-6	
Study No./Document Control No.:			NCPK394/ 930114300	NCPK279/ 930105292	
Species/ Strain:			Intact Hybrid Mice/ CByB6F1	Intact Rats/ Sprague Dawley	
Gender/ Number of animals:			Male/ 9	Male/ 3 each	
Feeding condition:			Fasted for overnight/fed 4 hours postdose	Fasted for overnight/fed 4 hours postdose	
Vehicle/ Formulation:			PEG 400: Vitamin E TPGS: 50 mM Citrate buffer (pH 4.0) (65:20:15)/ Solution	PEG 300: TPGS: Ethanol (90:5:5)/ Solution	
Method of administration:			Oral gavage	Oral gavage	
Dose (mg/kg):			100 mg/kg (150 µCi/kg)	20 mg/kg (100 µCi/kg)	
Analyte:			Total radioactivity, ^{14}C	Total radioactivity, ^{14}C	
Specific activity:			1.44 µCi/mg	27.5 µCi/mg	
Assay:			Liquid scintillation counting	Liquid scintillation counting	
Species	**Route**	**Time (h)**	**Percent of Dose Recovered**		
			Urine	**Feces**	**Total**
Mouse	Oral	0-168	7.95 ± 0.75	86.2 ± 1.39	95.2 ± 0.67
Rat	Oral	0-72	19.7 ± 1.6	72.5 ± 4.3	92.2 ± 5.1

Additional Information: NA: not applicable. TPGS: d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate. Values are mean ± standard deviation. Total percentage of dose recovered in mouse include cage rinse/wash value of 1.04 ± 0.45.

Table 2.6.5.13B: 薬物動態試験：排泄（イヌ及びサル）

			Test Article:	BMS-986165	
			Location in Dossier:	4.2.2.2-4	
			Study No./ Document Control Number:	NCPK213 (Study PK[redacted]848 and PK[redacted]954)/ 930090881	
Species/ Strain:			Dog/ Beagle	Monkey/ Cynomolgus	
Gender/ Number of animals:			Male/ 2	Female/ 2	
Feeding condition:			Non-fasted	Non-fasted	
Vehicle/ Formulation:			PEG-400/water (20:80)/ Solution	PEG-400/water (20:80)/ Solution	
Method of administration:			IV infusion for 10 minutes	IV infusion for 10 minutes	
Dose (mg/kg):			10	10	
Assay:			LC-MS/MS	LC-MS/MS	
		Percent of Dose Recovered			
Route	**Time (h)**	**Urine**	**Feces**	**Urine**	**Feces**
IV	0-24	1.55	NA	1.14	NA
Additional Information: NA: not applicable. PEG: polyethylene glycol. Values are mean.					

Table 2.6.5.13C: 薬物動態試験：排泄（ヒト）

Test Article: [^{14}C]BMS-986165
Location in Dossier: 5.3.3.1 and 4.2.2.5-3
Study No./Document Control No.: IM011016/ 930115985 and NCPK420/ 930121531

Species/ Strain: Human
Gender/ Number of animals: Male/ 6
Feeding condition: Fasted for overnight/fed 4 hours postdose
Vehicle/ Formulation: PEG-400: TPGS: Citrate Buffer (50 mM, pH4) (65:20:15)/ Solution
Method of administration: Oral
Dose (mg/kg): 24 mg/participant (~100 µCi/participant)
Analyte: Total radioactivity
Radionuclide: ^{14}C
Specific activity: 3.7 µCi/mg
Assay: Liquid scintillation counting

Route	Time (h)	Percent of Dose Recovered		
		Urine	Feces	Total
Oral	0-216	52.5 ± 5.58	51.9 ± 5.97	104 ± 0.868

Additional Information: PEG: polyethylene glycol. TPGS: d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.
Values are mean ± standard deviation. N = 6.

14 薬物動態試験：胆汁中排泄

Table 2.6.5.14: 薬物動態試験：胆汁中排泄（ラット及びサル）

			Test Article:	[^{14}C]BMS-986165	
Location in Dossier:		4.2.2.4-6		4.2.2.5-2	
Study No./Document Control No.		NCPK279/ 930105292		NCPK344/ 930109927	
Species/ Strain:		BDC Rats/ Sprague Dawley		BDC Monkeys/ Cynomolgus	
Gender/ Number of animals:		Male/ 3 each		Male/ 3 each	
Feeding condition:		Fasted for overnight/fed 4 hours postdose		Fasted for overnight/fed 4 hours postdose	
Vehicle/ Formulation:		PEG 300: TPGS: Ethanol (90:5:5)/ Solution		PEG 400: TPGS: citrate buffer (~ pH 4) (65:20:15, w/w/w)/ Solution	
Method of administration:		Oral gavage		Oral gavage	
Dose (mg/kg):		20 mg/kg (100 µCi/kg)		5 mg/kg (20 µCi/kg)	
Analyte:		Total radioactivity, ^{14}C		Total radioactivity, ^{14}C	
Specific activity:		5 µCi/mg		3.89 µCi/mg	
Assay:		Liquid scintillation counting		Liquid scintillation counting	
Species	**Time (h)**	**Percent of Dose Recovered**			
		Urine	**Bile**	**Feces**	**Total**
Rat	0-72	32.0 ± 6.7	23.2 ± 1.9	49.9 ± 8.1	105 ± 3.7
Monkey	0-120	14.4 ± 5.29	59.8 ± 10.3	15.6 ± 4.77	97.5 ± 3.62

Additional Information: NA: not applicable. BDC: bile duct-cannulated. TPGS: d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate. Values are mean ± standard deviation.

15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当なし

16 薬物動態試験：その他

Table 2.6.5.16A: 薬物動態試験：その他（PAMPA における膜透過性）

		Test Article:	BMS-986165	BMT-153261	BMT-158170
		Location in Dossier:	4.2.2.2-1	4.2.2.6-2	4.2.2.6-1
		Study No./ Document Control No.:	NCPK156/ 930082886	NCPK383/ 930115915	NCPK382/ 930115920
Method:	Incubation of BMS-986165, BMT-153261, or BMT-158170 in 96-well PAMPA model followed by sample analysis using LC-MS/MS. The study was conducted at a nominal concentration of 100 µM with 4-hour incubation at room temperature.				
Compound		**Donor pH**	**Permeability Coefficient (nm/sec)**		**Percent Retention**
BMS-986165		5.5	417 ± 120		19 ± 4
		7.4	392 ± 139		22 ± 3
BMT-153261		5.5	530 ± 75		8 ± 7
		7.4	547 ± 51		10 ± 4
BMT-158170		5.5	~ 158 ± 7		25 ± 4
		7.4	~ 199 ± 10		26 ± 2
Additional Information: PAMPA: parallel artificial membrane permeability assay. Values are mean or mean ± standard deviation. N = 3. Percent Retention = the percent of compound retained by the plastic surfaces of the assay plate and the lipid membrane and thus unavailable for analysis.					

Table 2.6.5.16B: 薬物動態試験：その他（Caco-2 細胞における膜透過性及びトランスポーター排泄）

Test Article: BMS-986165

Location in Dossier: 4.2.2.2-1

Study No./Document Control No.: NCPK156/ 930082886

Method: Incubation of BMS-986165 at nominal concentrations of 3.0 to 100 µM (either alone or with the transporter inhibitors ketoconazole and cyclosporine A) with Caco-2 cells and measurement of permeability across the Caco-2 cell monolayers (pH 7.4 on both sides). Samples analyzed by LC-MS/MS.

Compound	Nominal Concentration (µM)	Measured BMS-986165 Concentration (µM)	A-to-B Pc (nm/sec)	B-to-A Pc (nm/sec)	B-to-A / A-to-B Ratio	A-to-B % Recovery	B-to-A % Recovery
BMS-986165	**3.7**	6.6 ± 0.6	65 ± 57	413 ± 66	6.3 ± 7.1	97 ± 18	103 ± 36
	11.1	12.6 ± 1.2	88 ± 58	349 ± 41	4.0 ± 4.3	96 ± 19	89 ± 5
	33.3	25.5 ± 3.7	114 ± 77	311 ± 105	2.7 ± 1.6	87 ± 10	93 ± 9
	100	60.1 ± 11.5	222 ± 126	260 ± 126	1.2 ± 0.2	105 ± 15	101 ± 7
	3	1.76 ± 0.30	70 ± 20	716 ± 92	10.2 ± 4.4	96 ± 6	104 ± 4
	3 µM + Ketoconazole (20 µM)	1.65 ± 0.23	152 ± 29	573 ± 62	3.8 ± 0.9	103 ± 4	110 ± 7
	3 µM + Cyclosporine A (20 µM)	2.20 ± 0.37	238 ± 65	516 ± 69	2.2 ± 0.6	103 ± 10	111 ± 5

Additional Information: Pc: permeability coefficient. Values are mean or mean ± standard deviation. N = 4.

Table 2.6.5.16C: 薬物動態試験：その他（P-gp 及び BCRP 基質性）（続き）

				Test Article:	BMT-153261		BMT-158170
				Location in Dossier:	4.2.2.6-2		4.2.2.6-1
				Study No./Document Control No.:	NCPK383/ 930115915		NCPK382/ 930115920
Method:	Incubation of BMT-153261 and BMT-158170 at nominal concentrations of 3 µM (either alone or with the transporter inhibitors KO143 and Zosuqidar) with Caco-2 cells and measurement of permeability across the Caco-2 cell monolayers (pH 7.4 on both sides). Samples analyzed by LC-MS/MS.						
Compound	**Nominal Concentration (µM)**	**Measured Concentration (µM)**	**A-to-B Pc (nm/sec)**	**B-to-A Pc (nm/sec)**	**B-to-A / A-to-B Ratio**	**A-to-B % Recovery**	**B-to-A % Recovery**
BMT-158170	**3 µM**	Not determined	19 ± 0	660 ± 21	34.7 ± 0.3	83 ± 5	111 ± 3
	3 µM	3.9 ± 1.0	16 ± 2	473 ± 37	29.1 ± 3.6	95 ± 8	98 ± 5
	3 µM + KO143 (1 µM)	3.8 ± 1.1	29 ± 11	417 ± 22	14.6 ± 7.0	91 ± 8	108 ± 5
	3 µM + Zosuquidar (5 µM)	4.2 ± 1.3	27 ± 6	403 ± 65	15.2 ± 4.3	97 ± 9	105 ± 7
BMT-153261	**3 µM**	Not determined	~ 23 ± 3	540 ± 90	~ 23.1 ± 2.2	59 ± 19	90 ± 12
	3 µM	2.5 ± 1.1	17 ± 0	695 ± 70	40.9 ± 7.0	98 ± 8	103 ± 11
	3 µM + KO143 (1 µM)	2.9 ± 1.3	45 ± 5	699 ± 51	15.6 ± 0.9	98 ± 10	102 ± 6
	3 µM + Zosuquidar (5 µM)	2.9 ± 1.4	45 ± 10	709 ± 41	15.9 ± 4.0	104 ± 11	110 ± 8
Additional Information: Pc: permeability coefficient. Values are mean or mean ± standard deviation. N = 4 (BMT-158170) and 3 to 6 (BMT-153261). KO143 and zosuquidar are known inhibitors of BCRP and P-gp, respectively. Digoxin and cladribine, well-characterized substrates of P-gp and BCRP, respectively, were tested as positive controls.							

Table 2.6.5.16D: 薬物動態試験：その他（BCRP 基質性）

Test Article: BMS-986165

Location in Dossier: 4.2.2.2-1

Study No./Document Control No.: NCPK156/ 930082886

Method: Bi-directional permeability of BMS-986165 (3 μM) across wild-type MDCK cell monolayers and hBCRP-transfected MDCK cells monolayers (3.33×10^5 cells/cm^2) was assessed. Incubations were at 37°C for 2 hours. Samples analyzed by LC-MS/MS.

Substrate	Cell Type	Permeability Coefficient (nm/sec)		B-to-A / A-to-B Efflux Ratio	Relative Efflux Ratio
		A-to-B	B-to-A		
BMS-986165	Wild-type MDCK	163 ± 62	387 ± 59	2.4 ± 1.5	3.3
	hBCRP-transfected MDCK	75 ± 30	580 ± 69	7.8 ± 2.8	

Additional Information: A-to-B: apical-to-basal. B-to-A: basal-to-apical. BCRP: breast-cancer resistance protein. MDCK: Madin-Darby canine kidney. Values are mean or mean ± standard deviation. N = 4. Cladribine, genistein, nadolol, quinidine, and atenolol were used as positive controls.

Table 2.6.5.16E: 薬物動態試験：その他（P-gp 基質性）

Test Article: [^{14}C]BMS-986165

Location in Dossier: 4.2.2.2-2

Study No./Document Control No.: NCPK436/ 930121729

Method: Bi-directional permeability of [^{14}C]BMS-986165 (1 µM) across wild-type and MDR1-transfected MDCK cells monolayers was assessed. Incubations were at 37°C for 2 hours. Samples analyzed by LSC.

Substrate	Cell Type	Permeability Coefficient (nm/sec)		Efflux Ratio	Efflux Ratio MDR1 / Efflux Ratio Wild-Type
		A-to-B	B-to-A		
[^{14}C]BMS-986165	Wild-type MDCK	156 ± 1	396 ± 21	2.5	2.0
	MDCK-MDR1	113 ± 2	578 ± 25	5.1	
	MDCK-MDR1 + Elacridar (10 µM)	237 ± 13	414 ± 13	1.7	NC

Additional Information: A-to-B: apical-to-basal. B-to-A: basal-to-apical. LSC: liquid scintillation counting. MDCK: Madin-Darby canine kidney; MDR: multidrug resistance protein. Values are mean or mean ± standard deviation. Digoxin was used as a positive control. Elacridar is a known inhibitor of P-gp.

Table 2.6.5.16F: 薬物動態試験：その他（BCRP 及び MDR1 トランスポーター動態）

Test Article: BMS-986165

Location in Dossier: 4.2.2.2-3

Study No./ Document Control No.: NCPK513/ 930139106

Type of study: To determine the transport kinetic parameters for BMS-986165 in human BCRP and MDR1 expressing MDCKII cells.

Methods: Bi-directional permeability of BMS-986165 across MDCKII-Mock, MDCKII-MDR1, and MDCKII-BCRP cell monolayers was assessed for time and concentration dependence studies. Incubations were conducted at 37°C in an atmosphere of air : CO_2 for various time periods and concentrations. Samples analyzed by LC-MS/MS.

BCRP Transporter

BMS-986165 (µM)	Permeability Coefficient (× 10^{-6}cm/sec)		B-to-A / A-to-B Efflux Ratio	Efflux Ratio MDR1 / Efflux Ratio Wild-Type
	A-to-B	B-to-A		
0.07	7.51 ± 1.50	51.2 ± 1.85	6.81 ± 1.38	2.92 ± 1.13
0.21	2.69 ± 0.38	36.2 ± 5.94	13.4 ± 2.93	4.04 ± 1.50
0.62	1.00 ± 0.05	35.7 ± 7.43	35.5 ± 7.58	9.98 ± 2.54
1.85	0.31 ± 0.06	42.2 ± 4.36	137 ± 32.0	51.7 ± 22.2
5.56	0.67 ± 0.24	47.8 ± 2.78	71.9 ± 26.0	34.0 ± 15.7
16.67	0.76 ± 0.20	30.0 ± 7.03	39.8 ± 13.9	26.8 ± 11.0
50	0.76 ± 0.20	24.4 ± 8.91	32.2 ± 14.4	27.7 ± 14.5
150	0.69 ± 0.24	19.4 ± 3.03	28.0 ± 10.8	16.9 ± 6.77

Table 2.6.5.16F: 薬物動態試験：その他（BCRP 及び MDR1 トランスポーター動態）（続き）

Test Article: BMS-986165

Location in Dossier: 4.2.2.2-3

Study No./ Document Control No.: NCPK513/ 930139106

Type of study: To determine the transport kinetic parameters for BMS-986165 in human BCRP and MDR1 expressing MDCKII cells.

Methods: Bi-directional permeability of BMS-986165 across MDCKII-Mock, MDCKII-MDR1, and MDCKII-BCRP cell monolayers was assessed for time and concentration dependence studies. Incubations were conducted at 37°C in an atmosphere of air : CO_2 for various time periods and concentrations. Samples analyzed by LC-MS/MS.

MDR1 Transporter

BMS-986165 (µM)	Permeability Coefficient (× 10^{-6}cm/sec)		B-to-A / A-to-B Efflux Ratio	Efflux Ratio MDR1 / Efflux Ratio Wild-Type
	A-to-B	B-to-A		
0.07	6.80 ± 1.50	61.3 ± 3.97	9.02 ± 2.07	2.59 ± 1.05
0.21	2.18 ± 0.51	37.1 ± 10.2	17.0 ± 6.15	4.97 ± 2.03
0.62	0.54 ± 0.23	35.1 ± 9.93	65.5 ± 33.9	12.3 ± 6.61
1.85	0.40 ± 0.13	38.4 ± 6.17	96.2 ± 35.6	25.6 ± 16.8
5.56	0.84 ± 0.04	57.7 ± 8.06	68.95 ± 10.1	34.9 ± 7.18
16.67	0.88 ± 0.07	42.2 ± 10.2	47.98 ± 12.2	42.2 ± 12.9
50	0.70 ± 0.03	35.1 ± 11.6	50.4 ± 16.8	40.1 ± 14.7
150	0.68 ± 0.30	41.7 ± 18.1	61.8 ± 38.2	32.1 ± 27.9

Additional Information: A-to-B: apical-to-basal. B-to-A: basal-to-apical. BCRP: breast-cancer resistance protein. MDCK: Madin-Darby canine kidney; MDR: multidrug resistance protein. Values are mean ± standard deviation. N = 3. Limit of quantification = 0.56 nM. Digoxin was used as a positive control.

For both BCRP and MDR1, the transport of BMS-986165 was linear for 120 minutes, but no Km and Vmax values could not be calculated as the transport was not saturated at the highest tested concentration of 150 µM.

Table 2.6.5.16G: 薬物動態試験：その他（OCT1 基質性）

Test Article: BMS-986165 and BMT-153261

Location in Dossier: 4.2.2.3-4

Study No./ Document Control No: NCPK451/ 930126425

Method: Stably transfected HEK cells that singly express human organic cation transporter 1 and non-transfected mock cells were incubated with BMS-986165 or BMT-153261 for time- and concentration-dependency studies. Stably transfected HEK cells and non-transfected mock cells were also incubated with BMS-986165 or BMT-153261 with or without OCT1 inhibitors, pyrimethamine and quinidine. Uptake of BMS-986165 or BMT-153261 into the cells was determined by LC-MS/MS analysis. [^{14}C]Metformin was used as a positive control.

Effect of Time

Time (min)	Uptake of BMS-986165 (pmol/mg)		Uptake of BMT-153261 (pmol/mg)	
	Mock/HEK Cells	OCT1/HEK Cells	Mock/HEK Cells	OCT1/HEK Cells
0	9.68 ± 1.25	12.6 ± 2.12	5.98 ± 1.12	16.9 ± 3.57
0.25	13.7 ± 0.55	18.1 ± 0.63	10.8 ± 0.59	21.1 ± 2.64
0.5	16.6 ± 0.89	23.8 ± 2.38	14.3 ± 0.48	26.7 ± 0.96
1.0	21.7 ± 0.95	35.6 ± 1.25	19.4 ± 1.25	38.5 ± 2.50
2.0	23.2 ± 0.96	32.4 ± 1.67	19.8 ± 1.30	42.0 ± 0.58
5.0	23.7 ± 1.84	36.4 ± 1.14	19.7 ± 1.10	44.6 ± 0.86
10.0	23.3 ± 0.31	35.7 ± 1.16	20.9 ± 0.95	46.5 ± 0.82

Effect of Inhibitor

Substrate	OCT1/HEK Cells			Mock/HEK Cells		
	No Inhibitor	Quinidine	Pyrimethamine	No Inhibitor	Quinidine	Pyrimethamine
BMS-986165	8.61 ± 1.06	6.50 ± 0.70	5.17 ± 0.14	6.11 ± 0.2	7.28 ± 0.12	5.17 ± 0.14
BMT-153261	15.9 ± 0.69	5.19 ± 0.34	5.11 ± 1.04	3.97 ± 0.37	5.85 ± 0.43	4.07 ± 0.09

Table 2.6.5.16G:　　薬物動態試験：その他（OCT1 基質性）（続き）

Effect of Concentration				
Kinetic Parameters	**BMS-986165**		**BMT-153261**	
	Estimate	**CV%**	**Estimate**	**CV%**
Vmax (pmol/ mg/ 2 min)	274 ± 51.2	18.7	82.4 ± 7.94	9.64
Km (µM)	18.0 ± 7.59	42.1	4.70 ± 1.70	36.2
Additional Information: OCT: organic cation transporter. Values are mean or mean ± standard deviation. N = 3. Pyrimethamine and quinidine are known inhibitors of organic cation transporters.				

Table 2.6.5.16H: 薬物動態試験：その他［OAT1、OAT2、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 基質性（BMS-986165）］

Test Article: BMS-986165

Location in Dossier: 4.2.2.3-6

Study No./ Document Control No: NCPK544/ 930144824

Method: The uptake of BMS-986165 (0.2 and 1 µM) and BMT-153261 (0.1 and 1 µM) was determined in stably transfected OAT1/HEK, OAT2/HEK, OAT3/HEK, OCT2/HEK, MATE1/HEK, MATE2-K/HEK, and mock/HEK cells in the presence and absence of transporter inhibitors for up to 5 minutes at 37°C. Uptake of BMS-986165 or BMT-153261 into the cells was determined by LC-MS/MS analysis.

Transporter	Uptake (pmol/mg) of BMS-986165					
	0.2 µM			1.0µM		
	No Inhibitor	With Probenecid (1 mM)	With Indomethacin (100 µM)	No Inhibitor	With Probenecid (1 mM)	With Indomethacin (100 µM)
Mock/HEK	40.2 ± 1.2	39.5 ± 1.0	37.1 ± 1.7	154 ± 5.4	155 ± 7.3	152 ± 3.5
OAT2/HEK	29.5 ± 2.4	29.9 ± 2.1	28.6 ± 3.3	119 ± 5.9	115 ± 3.1	112 ± 2.3
Mock/HEK	31.4 ± 2.2	33.2 ± 0.6	29.9 ± 2.4	164 ± 8.8	182 ± 15.0	164 ± 3.8
OAT1/HEK	49.4 ± 2.7	40.8 ± 3.8	30.7 ± 1.1	114 ± 8.3	98.9 ± 6.8	88.2 ± 3.2
OAT3/HEK	25.1 ± 0.9	21.8 ± 0.8	22.6 ± 0.2	131 ± 9.4	117 ± 2.8	133 ± 2.6
Transporter	**No Inhibitor**	**With Pyrimethamine (100 µM)**	**With Cimetidine (200 µM)**	**No Inhibitor**	**With Pyrimethamine (100 µM)**	**With Cimetidine (200 µM)**
Mock/HEK	28.2 ± 1.1	36.0 ± 2.6	26.8 ± 2.0	150 ± 7.0	199 ± 13.9	166 ± 22.0
OCT2/HEK	32.9 ± 2.0	41.9 ± 3.4	31.3 ± 0.7	195 ± 10.3	211 ± 11.8	177 ± 6.4
Mock/HEK	28.2 ± 1.1	36.0 ± 2.6	26.8 ± 2.0	150 ± 7.0	199 ± 13.9	166 ± 22.0
MATE1/HEK	14.0 ± 1.0	18.0 ± 1.8	14.5 ± 0.9	189 ± 8.5	208 ± 5.8	105 ± 1.5
MATE2-K/HEK	31.2 ± 2.3	28.1 ± 0.4	23.4 ± 0.8	150 ± 7.0	199 ± 13.9	179 ± 1.6

Additional Information: OAT: organic anion transporter. OCT: organic cation transporter. HEK: human embryonic kidney-293. MATE: multidrug and toxin extrusion protein Values are mean ± standard deviation. N = 3.
Probenecid and indomethacin are known inhibitors of OAT1, OAT2, and OAT3; pyrimethamine and cimetidine for OCT2, MATE1, and MATE2-K.
p-Aminohippuric acid in OAT1/HEK, penciclovir in OAT2/HEK, estrone-3-sulfate in OAT3/HEK, and metformin in OCT2/HEK, MATE1/HEK and MATE2-K/HEK cells were used as control substrates.

Table 2.6.5.16I: 薬物動態試験：その他［OAT1、OAT2、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 基質性（BMT-153261）］

Test Article: BMT-153261
Location in Dossier: 4.2.2.3-6
Study No./ Document Control No: NCPK544/ 930144824

Method: The uptake of BMS-986165 (0.2 and 1 µM) and BMT-153261 (0.1 and 1 µM) was determined in stably transfected OAT1/HEK, OAT2/HEK, OAT3/HEK, OCT2/HEK, MATE1/HEK, MATE2-K/HEK, and mock/HEK cells in the presence and absence of transporter inhibitors for up to 5 minutes at 37°C. Uptake of BMS-986165 or BMT-153261 into the cells was determined by LC-MS/MS analysis.

Transporter	Uptake (pmol/mg) of BMT-153261					
	0.1 µM			1.0µM		
	No Inhibitor	With Probenecid	With Indomethacin	No Inhibitor	With Probenecid	With Indomethacin
Mock/HEK	20.6 ± 0.5	26.0 ± 1.0	28.5 ± 1.3	37.5 ± 1.5	43.3 ± 1.4	49.1 ± 1.3
OAT2/HEK	16.9 ± 0.5	22.3 ± 0.4	26.4 ± 1.0	31.1 ± 1.2	36.2 ± 2.3	48.5 ± 1.3
Mock/HEK	24.0 ± 0.4	30.6 ± 1.7	35.1 ± 0.3	170.4 ± 5.1	212.7 ± 6.5	243.5 ± 6.1
OAT1/HEK	20.0 ± 1.6	17.5 ± 0.7	22.2 ± 1.4	152.5 ± 4.1	143.9 ± 2.8	176.2 ± 4.4
OAT3/HEK	19.5 ± 1.1	20.8 ± 1.1	25.1 ± 0.2	131.2 ± 26.3	145.5 ± 18.9	177.3 ± 5.6
Transporter	**No Inhibitor**	**With Pyrimethamine**	**With Cimetidine**	**No Inhibitor**	**With Pyrimethamine**	**With Cimetidine**
Mock/HEK	22.5 ± 1.0	21.7 ± 2.3	22.4 ± 1.0	148 ± 13.3	159 ± 7.5	178 ± 2.2
OCT2/HEK	23.2 ± 2.7	22.9 ± 1.7	24.6 ± 3.3	150 ± 9.0	129 ± 18.4	153 ± 6.8
Mock/HEK	22.5 ± 1.0	21.7 ± 2.3	22.4 ± 1.0	148 ± 13.3	159 ± 7.5	178 ± 2.2
MATE1/HEK	16.0 ± 1.3	15.5 ± 1.1	16.5 ± 1.6	102 ± 10.4	112 ± 3.4	117 ± 7.0
MATE2-K/HEK	73.2 ± 1.6	23.3 ± 2.2	34.1 ± 2.1	232 ± 5.5	158 ± 7.5	208 ± 0.7

Additional Information: OAT: organic anion transporter. OCT: organic cation transporter. HEK: human embryonic kidney-293. MATE: multidrug and toxin extrusion protein Values are mean ± standard deviation. N = 3. Probenecid and indomethacin are known inhibitors of OAT1, OAT2, and OAT3; pyrimethamine and cimetidine for OCT2, MATE1, and MATE2-K. p-Aminohippuric acid in OAT1/HEK, penciclovir in OAT2/HEK, estrone-3-sulfate in OAT3/HEK, and metformin in OCT2/HEK, MATE1/HEK and MATE2-K/HEK cells were used as control substrates.

Table 2.6.5.16J: 薬物動態試験：その他［ヒト肝細胞への取込み並びに時間、温度及びトランスポーター取込み阻害剤による影響（BMS-986165）］

Test Article: BMS-986165
Location in Dossier: 4.2.2.2-4
Study No./ Document Control No: NCPK213/ 930090881

Method: Cryopreserved human hepatocytes were incubated with BMS-986165 (0.2 µM) for 0.25, 1, 1.5, and 5 minutes. Uptake of BMS-986165 into the cells was determined by LC-MS/MS analysis. Uptake was normalized by dividing the uptake amount by cell number.

	Uptake of BMS-986165 (pmol/million cells)			
Time (min)	**37°C, without inhibitor**	**4°C, without inhibitor, without inhibitor**	**RIF SV (100 µM)**	**PYR (100 µM)**
0.25	9.61 ± 1.03	3.89 ± 0.40	8.30 ± 0.18	8.50 ± 1.81
1	15.9 ± 1.36	4.72 ± 1.43	16.8 ± 2.05	10.99 ± 0.91
1.5	14.8 ± 1.25	5.08 ± 0.91	14.6 ± 1.23	10.4 ± 1.41
5	16.2 ± 1.39	6.58 ± 1.16	14.4 ± 2.70	11.4 ± 0.78

Variable	**Uptake Rate of BMS-986165 (pmol/million cells/min)**	**Uptake Clearance of BMS-986165 (µL/million cells/min)**	**Uptake Clearance Inhibition (%)**
37°C (control)	8.37	50.2	NA
4°C	0.522	3.13	93.8
RIF SV (100 µM)	13.4	68.2	0
PYR (100 µM)	3.32	19.9	60.4

Additional Information: RIF SV: rifamycin SV. PYR: pyrimethamine. Values are mean or mean ± standard deviation. N = 3. Rifamycin SV is a known inhibitor of organic anion transporting polypeptide transporters. While pyrimethamine is a known inhibitor of organic cation transporters.

Table 2.6.5.16K: 薬物動態試験：その他［ヒト肝細胞への取込み並びに時間、温度及びトランスポーター取込み阻害剤による影響（BMT-153261）］

Test Article: BMT-153261

Location in Dossier: 4.2.2.3-7

Study No./ Document Control No: NCPK437/ 930121726

Method: Cryopreserved human hepatocytes were incubated with BMT-153261 (1.0 μM) for 0.25, 1, 1.5, and 5 minutes. Uptake of BMT-153261 into the cells was determined by LC-MS/MS analysis. Uptake was normalized by dividing the uptake amount by cell number.

	Uptake of BMT-153261 (pmol/million cells)			
Time (min)	**37°C, without inhibitor**	**4°C, without inhibitor**	**RIF SV (100 μM; 37°C)**	**PYR (100 μM; 37°C)**
0.25	26.1 ± 4.0	9.3 ± 0.2	22.8 ± 4.6	27.6 ± 0.4
1	61.8 ± 3.5	14.2 ± 2.9	61.7 ± 3.0	59.1 ± 7.9
1.5	64.9 ± 5.0	15.2 ± 0.7	70.5 ± 2.0	63.8 ± 3.3
5	61.3 ± 5.5	22.4 ± 2.3	71.8 ± 3.2	58.9 ± 2.4

Variable	**Uptake Rate of BMT-153261 (pmol/million cells/min)**	**Uptake Clearance of BMT-153261 (μL/million cells/min)**	**Uptake Clearance Inhibition (%)**
37°C (control)	47.7	66.2	NA
4°C	6.5	9.0	86.4
RIF SV (100 μM; 37°C)	51.8	71.9	0
PYR (100 μM; 37°C)	41.9	58.2	12.0

Additional Information: RIF SV: rifamycin SV. PYR: pyrimethamine. Values are mean or mean ± standard deviation. N = 3. Rifamycin SV is a known inhibitor of organic anion transporting polypeptide transporters. While pyrimethamine is a known inhibitor of organic cation transporters.

Table 2.6.5.16L: 薬物動態試験：その他［ヒト肝細胞への取込み並びに時間、温度及びトランスポーター取込み阻害剤による影響（BMT-158170）］

Test Article: BMT-158170

Location in Dossier: 4.2.2.3-8

Study No./ Document Control No: NCPK615/ 930155194

Method: Cryopreserved human hepatocytes were incubated with BMT-158170 (0.2 and 1.0 µM) for 0.25, 1, 1.5, 5, and 15 minutes. Uptake of BMT-158170 into the cells was determined by LC-MS/MS analysis. Uptake was normalized by dividing the uptake amount by cell number.

	Uptake of 0.2 µM BMT-158170 (pmol/million cells)				
Time (min)	**37°C, without inhibitor**	**4°C, without inhibitor**	**RIF SV (200 µM; 37°C)**	**PYR (100 µM; 37°C)**	**Ketoprofen (200 µM; 37°C)**
0.25	1.38 ± 0.71	2.24 ± 0.58	3.08 ± 0.27	3.51 ± 0.06	2.85 ± 0.09
1.0	6.61 ± 0.23	4.64 ± 0.29	6.07 ± 0.29	7.10 ± 0.26	6.70 ± 0.32
1.5	7.25 ± 0.68	5.06 ± 0.36	6.73 ± 0.19	8.30 ± 0.76	6.44 ± 0.60
5.0	10.42 ± 1.43	5.96 ± 0.49	8.41 ± 0.38	12.80 ± 0.75	8.08 ± 0.46
15.0	10.97 ± 0.65	6.84 ± 0.70	10.17 ± 0.57	14.32 ± 0.47	10.74 ± 0.97

Variable	**Uptake Rate of BMT-158170 (pmol/million cells/min)**	**Uptake Clearance of BMT-158170 (µL/million cells/min)**	**Uptake Clearance Inhibition (%)**
37°C (control)	6.70	33.5	NA
4°C	4.31	21.6	35.6
RIF SV (200 µM; 37 °C)	5.58	27.9	16.6
PYR (100 µM; 37 °C)	6.56	32.8	2.03
Ketoprofen (200 µM; 37 °C)	6.34	31.7	5.32

Additional Information: RIF SV: rifamycin SV. PYR: pyrimethamine. Values are mean or mean ± standard deviation. N = 4. Rifamycin SV, Pyrimethamine and Ketoprofen are known inhibitors of organic anion transporting polypeptide transporters, organic cation transporters, and OAT2, respectively.

Table 2.6.5.16L: 薬物動態試験：その他［ヒト肝細胞への取込み並びに時間、温度及びトランスポーター取込み阻害剤による影響（BMT-158170）］（続き）

Test Article: BMT-158170

Location in Dossier: 4.2.2.3-8

Study No./ Document Control No: NCPK615/ 930155194

Method: Cryopreserved human hepatocytes were incubated with BMT-158170 (0.2 and 1.0 µM) for 0.25, 1, 1.5, 5, and 15 minutes. Uptake of BMT-158170 into the cells was determined by LC-MS/MS analysis. Uptake was normalized by dividing the uptake amount by cell number.

	Uptake of 1.0 µM BMT-158170 (pmol/million cells)				
Time (min)	**37°C, without inhibitor**	**4°C, without inhibitor**	**RIF SV (200 µM; 37°C)**	**PYR (100 µM; 37°C)**	**Ketoprofen (200 µM; 37°C)**
0.25	5.71 ± 0.68	9.33 ± 0.75	14.53 ± 0.41	13.20 ± 2.09	12.25 ± 0.74
1.0	28.10 ± 2.44	17.36 ± 0.77	29.09 ± 1.84	25.91 ± 1.94	30.58 ± 0.95
1.5	31.90 ± 2.68	19.76 ± 1.15	33.52 ± 1.02	27.88 ± 1.63	27.67 ± 2.62
5.0	46.91 ± 2.76	25.43 ± 4.69	42.93 ± 3.24	48.05 ± 1.29	37.96 ± 2.06
15.0	42.17 ± 3.24	26.28 ± 0.96	49.43 ± 3.12	50.87 ± 3.73	43.44 ± 1.12

Variable	**Uptake Rate of BMT-158170 (pmol/million cells/min)**	**Uptake Clearance of BMT-158170 (µL/million cells/min)**	**Uptake Clearance Inhibition (%)**
37°C (control)	28.5	33.9	NA
4°C	15.8	18.8	44.5
RIF SV (200 µM; 37°C)	26.9	32.0	5.78
PYR (100 µM; 37°C)	23.8	28.4	16.4
Ketoprofen (200 µM; 37°C)	29.2	34.7	0.00

Additional Information: RIF SV: rifamycin SV. PYR: pyrimethamine. Values are mean or mean ± standard deviation. N = 4. Rifamycin SV, Pyrimethamine and Ketoprofen are known inhibitors of organic anion transporting polypeptide transporters, organic cation transporters, and OAT2, respectively.

Table 2.6.5.16M: 薬物動態試験：その他［ヒト肝細胞への取込み並びに時間、温度及びトランスポーター取込み阻害剤による影響（BMS-986165）］

Test Article: BMS-986165

Location in Dossier: 4.2.2.3-5

Study No./ Document Control No: NCPK593/ 930152365

Method: Cryopreserved human hepatocytes were incubated at 37°C and 4°C with BMS-986165 (0.2 µM) in the presence and absence of OCT1 transporter inhibitor for 0.25, 1, and 1.5 minutes. Uptake of BMS-986165 into the cells was determined by LC-MS/MS analysis. Uptake was normalized by dividing the uptake amount by cell number.

	Uptake of BMS-986165 (pmol/million cells)				
Time (min)	**37°C, without inhibitor**	**4°C, without inhibitor**	**37°C, with 100 µM Pyrimethamine**	**37°C, with 2 µM Cyclosporine**	**37°C, with 10 µM Cyclosporine**
0.25	12.1 ± 0.51	2.73 ± 0.16	6.98 ± 1.03	13.4 ± 2.09	8.83 ± 1.14
1.0	19.2 ± 0.46	3.87 ± 0.09	9.73 ± 0.88	19.3 ± 2.92	13.4 ± 0.29
1.5	19.1 ± 0.51	4.09 ± 0.03	8.91 ± 0.67	18.7 ± 2.28	12.3 ± 1.31

Parameter	**Uptake Clearance of BMS-986165 (µL/million cells/min)**	**Uptake Clearance Inhibition (%)**
37°C (control)	63.0	NA
4°C	10.2	83.9
37°C, with 100 µM Pyrimethamine	24.5	61.1
37°C, with 2 µM Cyclosporine	52.0	17.6
37°C, with 10 µM Cyclosporine	40.6	35.6

Table 2.6.5.16M: 薬物動態試験：その他［ヒト肝細胞への取込み並びに時間、温度及びトランスポーター取込み阻害剤による影響（BMS-986165）］（続き）

	Uptake of Fenoterol (pmol/million cells)				
Time (min)	**37°C, without inhibitor**	**4°C, without inhibitor**	**37°C, with 100 µM Pyrimethamine**	**37°C, with 2 µM Cyclosporine**	**37°C, with 10 µM Cyclosporine**
0.25	3.94 ± 0.23	2.89 ± 0.28	1.59 ± 0.15	3.84 ± 0.72	2.64 ± 0.44
1.0	10.8 ± 0.90	3.55 ± 0.20	2.97 ± 0.76	7.42 ± 1.89	5.83 ± 0.99
1.5	13.4 ± 0.47	3.97 ± 0.19	4.06 ± 0.77	8.51 ± 1.27	6.78 ± 0.68

Parameter	**Uptake Clearance of Fenoterol (µL/million cells/min)**	**Uptake Clearance Inhibition (%)**
37ºC (control)	12.2	NA
4ºC	0.88	90.4
37°C, with 100 µM Pyrimethamine	2.46	79.9
37°C, with 2 µM Cyclosporine	6.36	48.0
37°C, with 10 µM Cyclosporine	5.68	53.5

Additional Information: Values are mean or mean ± standard deviation. N = 3. Pyrimethamine and cyclosporine are known inhibitors of organic cation transporters.

Table 2.6.5.16N: 薬物動態試験：その他（P-gp 阻害）

	Test Article:	BMS-986165	BMT-153261	BMT-158170
	Location in Dossier:	4.2.2.2-1	4.2.2.6-2	4.2.2.6-1
	Study No./Document Control No.:	NCPK156/ 930082886	NCPK383/ 930115915	NCPK382/ 930115920
Method:	Bi-directional permeability of digoxin, a known P-gp transporter substrate, in the Caco-2 cell model assessed in absence and presence of BMS-986165, BMT-153261, or BMT-158170 (target concentrations of 0.098 to 50 µM). Samples analyzed by SPE-MS/MS.			

Compound	**Percent Inhibition at 50 µM**	**IC50 (µM)**
BMS-986165	65 ± 12	37.2 ± 8.1
BMT-153261	47 ± 7	> 50
BMT-158170	16 ± 1	> 50

Additional Information: IC50: concentration that inhibits by 50%. SPE-MS/MS: solid-phase extraction followed by tandem mass spectrometry. Values are means ± standard deviation. N = 3 (BMS-986165), N = 2 (BMT-158170), and 4 (BMT-153261).
Nephelometry results: precipitation from the media was observed at BMS-986165 concentrations ≥ 100 µM. Cyclosporine A (an inhibitor of P-gp) was used as a positive control. The IC50 values for cyclosporine A were within the historical ranges (1 to 5 µM).

Table 2.6.5.16O: 薬物動態試験：その他［OATP、NTCP、BSEP、MRP2、OAT1 及び OAT3 阻害（BMS-986165）］

Test Article: BMS-986165

Location in Dossier: 4.2.2.2-1

Study No./ Document Control No: NCPK156/ 930082886

Method: BMS-986165 (0.0025 to 50 μM) was tested in a panel of transporter inhibition assays. In each assay, BMS-986165 was preincubated with cells or vesicles expressing the transporter of interest for 10 minutes prior to addition of a probe substrate. Following an additional incubation, the amount of specific probe substrate taken up into the cells or vesicles was determined by scintillation counting of radiolabeled substrate or by SPE-MS/MS analysis.

Transporter	Probe Substrate	IC50 (μM)	% Inhibition at Maximum Concentration
OATP1B1	Pitavastatin (0.3 μM)	6.1 ± 1.0	90 ± 8
OATP1B3	[^{3}H]Cholecystokinin octapeptide (1.3 μM)	1.1 ± 0.4	99 ± 2
NTCP	Sodium taurocholate (1 μM)	> 50	-16 ± 20
BSEP	[^{3}H]Sodium taurocholate (0.5 μM)	17.0 ± 2.1	71 ± 2
MRP2	[^{3}H]Estradiol-17-β-glucuronide (50 μM)	> 50	26 ± 14
OAT1	[^{3}H]p-Aminohippurate (1 μM)	16.8 ± 2.7	82 ± 8
OAT3	[^{3}H]Estrone-3-sulfate (1 μM)	17.2 ± 0.9	74 ± 6

Additional Information: AI: Assay interference. Values are mean or mean ± standard deviation. N = 3, except OAT1 (N = 2) and BSEP (N = 4). BSEP: bile salt export pump. MRP2: multidrug resistance-associated protein 2. NTCP: sodium taurocholate cotransporting polypeptide. OAT: organic anion transporter. OATP: human organic anion transporter protein.

Table 2.6.5.16P: 薬物動態試験：その他［OATP、NTCP、BSEP、MRP2、OAT、OCT 及び MATE1 阻害（BMT-153261）］

Test Article: BMT-153261

Location in Dossier: 4.2.2.6-2

Study No./ Document Control No: NCPK383/ 930115915

Method: BMT-153261 (0.0025 to 50 μM) was tested in a panel of transporter inhibition assays. In each assay, BMT-153261 was preincubated with cells or vesicles expressing the transporter of interest for 10 minutes prior to addition of a probe substrate. Following an additional incubation, the amount of specific probe substrate taken up into the cells or vesicles was determined by scintillation counting of radiolabeled substrate or by SPE-MS/MS analysis.

Transporter	Probe Substrate	IC50 (μM)	% Inhibition at Maximum Concentration
OATP1B1	Pitavastatin (0.3 μM)	5.0 ± 0.8	84 ± 3
OATP1B3	[^{3}H]Cholecystokinin octapeptide (1.3 μM)	1.0 ± 0.2	99 ± 1
NTCP	Sodium taurocholate (1 μM)	> 50	-18 ± 23
BSEP	[^{3}H]Sodium taurocholate (0.5 μM)	23.9 ± 4.2	75 ± 11
MRP2	[^{3}H]Estradiol-17-β-glucuronide (50 μM)	15.7 ± 2.9	81 ± 5
OAT1	[^{3}H]p-Aminohippurate (1 μM)	32.4 ± 5.7	72 ± 6
OAT3	[^{3}H]Estrone-3-sulfate (1 μM)	11.4 ± 1.3	92 ± 8
OCT1	Metformin	0.6 ± 0.1	97 ± 4
OCT2	Metformin	40.9 ± 9.4	59 ± 8
MATE1	Metformin	2.9 ± 0.5	78 ± 5

Additional Information: AI: Assay interference. Values are mean or mean ± standard deviation. N = 5 to 6. BSEP: bile salt export pump; OCT: organic cation transporter; MATE: multidrug and toxin extrusion transporter; MRP2: multidrug resistance-associated protein 2. NTCP: sodium taurocholate cotransporting polypeptide. OAT: organic anion transporter. OATP: human organic anion transporter protein.

Table 2.6.5.16Q: 薬物動態試験：その他［OATP、NTCP、BSEP、MRP2、OAT、OCT 及び MATE1 阻害（BMT-158170）］

Test Article: BMT-158170

Location in Dossier: 4.2.2.6-1

Study No./ Document Control No: NCPK382/ 930115920

Method: BMT-158170 (0.0025 to 50 μM) was tested in a panel of transporter inhibition assays. In each assay, BMT-158170 was preincubated with cells or vesicles expressing the transporter of interest for 10 minutes prior to addition of a probe substrate. Following an additional incubation, the amount of specific probe substrate taken up into the cells or vesicles was determined by scintillation counting of radiolabeled substrate or by SPE-MS/MS analysis.

Transporter	Probe Substrate	IC50 (μM)	% Inhibition at Maximum Concentration
OATP1B1	Pitavastatin (0.3 μM)	> 50	17 ± 10
OATP1B3	[^{3}H]Cholecystokinin octapeptide (1.3 μM)	> 50	35 ± 3
NTCP	Sodium taurocholate (1 μM)	> 50	-2 ± 9
BSEP	[^{3}H]Sodium taurocholate (0.5 μM)	> 50	20 ± 8
MRP2	[^{3}H]Estradiol-17-β-glucuronide (50 μM)	> 50	25 ± 15
OAT1	[^{3}H]p-Aminohippurate (1 μM)	> 50	25 ± 5
OAT3	[^{3}H]Estrone-3-sulfate (1 μM)	15.8 ± 1.8	85 ± 14
OCT1	Metformin	19.9 ± 2.4	74 ± 7
OCT2	Metformin	> 50	16 ± 17
MATE1	Metformin	16.0 ± 1.6	54 ± 2

Additional Information: AI: Assay interference. Values are mean or mean ± standard deviation. N = 3 to 6. BSEP: bile salt export pump; OCT: organic cation transporter; MATE: multidrug and toxin extrusion transporter; MRP2: multidrug resistance-associated protein 2. NTCP: sodium taurocholate cotransporting polypeptide. OAT: organic anion transporter. OATP: human organic anion transporter protein.

Table 2.6.5.16R: 薬物動態試験：その他（BCRP 阻害）

	Test Article:	BMS-986165	BMT-153261	BMT-158170
	Location in Dossier:	4.2.2.2-1	4.2.2.6-2	4.2.2.6-1
	Study No./Document Control No.:	NCPK156/ 930082886	NCPK383/ 930115915	NCPK382/ 930115920
Method:	Bi-directional permeability of cladribine, a known BCRP transporter substrate, in the Caco-2 cell model (BMS-986165) or MDCK-hBCRP cell model (BMT-153261 and BMT-158170) assessed in absence and presence of BMS-986165, BMT-153261, or BMT-158170 (target concentrations of 0.098 to 50 µM). Samples analyzed by SPE-MS/MS.		

Compound	**Percent Inhibition at 50 µM**	**IC50 (µM)**
BMS-986165	93 ± 10	0.31 ± 0.22
BMT-153261	88 ± 9	8.9 ± 4.5
BMT-158170	61 ± 10	38.5 ± 9.3

Additional Information: BCRP: IC50: concentration that inhibits by 50%. SPE-MS/MS: solid-phase extraction followed by tandem mass spectrometry. Values are means ± standard deviation. N = 4 (BMS-986165), N = 2 (BMT-158170), and 3 (BMT-153261).
Nephelometry results: precipitation from the media was observed at BMS-986165 concentrations ≥ 100 µM. KO143 (an inhibitor of BCRP) was used as a positive control. The IC50 values for KO143 were within the historical ranges (0.1 to 0.5 µM).

Table 2.6.5.16S: 薬物動態試験：その他（OCT1、OCT2 及び MATE1 阻害）

Test Article: BMS-986165

Location in Dossier: 4.2.2.6-7

Study No./Document Control No.: NCPK409/ 930121158

Method: BMS-986165 (0.0025 to 50 µM) was preincubated with HEK293 cells expressing the transporter of interest for 10 minutes prior to addition of a probe substrate, metformin. Following an additional incubation for 40 minutes, the amount of specific probe substrate taken up into the cells was determined by LC-MS/MS analysis.

Transporter	Percent Inhibition at Maximum Concentration	IC50 (µM)
OCT1	92 ± 4	4.7 ± 0.6
OCT2	71 ± 7	24.7 ± 5.0
MATE1	80 ± 6	6.7 ± 1.6

Additional Information: OCT: organic cation transporter; MATE: multidrug and toxin extrusion transporter; IC50: concentration that inhibits by 50%. Values are means ± standard deviation. N =6.
Sunitinib, pyrimethamine, and imipramine were used as positive controls for OCT1 and OCT2. Sunitinib and pyrimethamine were used as positive controls for MATE1.

Table 2.6.5.16T: 薬物動態試験：その他（MATE2-K 阻害）

Test Article: BMS-986165

Location in Dossier: 4.2.2.6-8

Study No./Document Control No.: NCPK590/ 930147908

Method: BMS-986165, BMT-153261, or BMT-158170 (0.137 to 100 µM) was preincubated with HEK293 cells expressing the transporter MATE2-K for 30 minutes prior to addition of a probe substrate, [^{14}C]metformin (2.0 µM). Following an additional incubation for 2 minutes, the amount of specific probe substrate taken up into the cells was determined by LSC analysis.

Compound	IC50 (µM)
BMS-986165	3.33
BMT-153261	0.12
BMT-158170	3.08

Additional Information: IC50: concentration that inhibits by 50%. LSC: liquid scintillation counting. MATE: multidrug and toxin extrusion transporter Values are an average from the results of 2 replicate studies. Pyrimethamine was used as a positive control for MATE2-K.