Table of Contents

1 まとめ 10
2 単回投与毒性試験 15
2.1 ラット探索的単回経口投与トキシコキネティクス及び忍容性試験 15
2.2 イヌ探索的単回経口投与トキシコキネティクス及び忍容性試験 15
2.3 サル探索的単回経口投与トキシコキネティクス及び忍容性試験 16
3 反復投与毒性試験 17
3.1 マウスを用いた反復投与毒性試験 18
3.1.1 雄マウス探索的 3 日間反復経口投与トキシコキネティクス及び忍容性試験 18
3.1.2 CByB6F1 マウス 5 日間経口投与毒性試験 18
3.1.3 CByB6F1 マウス 5 日間経口投与トキシコキネティクス及び忍容性試験 19
3.2 ラットを用いた反復投与毒性試験 20
3.2.1 雄ラット探索的 4 日間反復経口投与毒性試験 20
3.2.2 ラット探索的 5 日間反復経口投与トキシコキネティクス試験 21
3.2.3 ラット 5 日間経口投与トキシコキネティクス及び忍容性試験 21
3.2.4 ラット探索的 2 週間反復経口投与毒性試験 22
3.2.5 ラット 1 ヵ月間反復経口投与毒性及び 2 週間回復性試験 24
3.2.6 ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性及び 1 ヵ月間回復性試験 26
3.2.7 ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性及び 2 ヵ月間回復性試験 27
3.3 サルを用いた反復投与毒性試験 30
3.3.1 サル探索的 5 日間反復経口投与トキシコキネティクス及び毒性試験 30
3.3.2 サル探索的 5 日間反復経口投与トキシコキネティクス試験 31
3.3.3 サル 1 ヵ月間反復経口投与毒性及び 2 週間回復性試験 32
3.3.4 サル 3 ヵ月間反復経口投与毒性及び 1 ヵ月間回復性試験 34
3.3.5 サル 9 ヵ月間反復経口投与毒性及び 2 ヵ月間回復性試験 36
4 遺伝毒性試験 39
4.1 in vitro 試験 39
4.1.1 復帰突然変異試験 39
4.1.1.1 デュークラバシチニブ 39
4.1.1.2 BMT-158170 39
4.1.1.3 BMT-153261 40
4.1.2 染色体異常試験 40
4.1.2.1 デュークラバシチニブ 40
4.1.2.2 BMT-158170 40
4.1.2.3 BMT-153261 40
4.2 in vivo 試験 41
4.2.1 デュークラバシチニブ 41
4.2.2 不純物 41

5 がん原性試験 42
5.1 長期がん原性試験 42
5.1.1 CByB6F1 マウス 5 日間及び 28 日間経口投与毒性試験 42
5.1.2 CByB6F1/Tg-rasH2 ヘミ接合マウス 6 ヵ月間経口投与がん原性試験 44
5.1.3 ラット 2 年間経口投与がん原性試験 46
5.2 短期・中期がん原性試験 47
6 生殖発生毒性試験 47
6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 48
6.1.1 雄ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する評価 48
6.1.2 雌ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験 48
6.2 胚・胎児発生に関する試験 50
6.2.1 妊娠ラット 10 日間投与拡張型用量設定試験 50
6.2.2 ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験 51
6.2.3 妊娠ラット 10 日間経口投与トキシコキネティクス試験 51
6.2.4 妊娠ウサギ探索的 13 日間投与拡張型用量設定経口投与試験 52
6.2.5 ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験 53
6.2.6 妊娠ウサギ 13 日間経口投与トキシコキネティクス試験 54
6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 55
6.3.1 ラットの出生前及び出生後の発生に関する経口投与試験 55
7 局所刺激性試験 56
8 その他の毒性試験 57
8.1 抗原性・免疫原性試験 57
8.2 免疫毒性試験 57
8.2.1 末梢血リンパ球フェノタイピング試験 57
8.2.2 KLH 感作に対する TDAR 57
8.2.3 血中免疫グロブリン 58
8.3 毒性発現機序に関する試験 58
8.4 依存性試験 58
8.5 代謝物の毒性試験 59
8.6 不純物の毒性試験 59
8.6.1 不純物のラット 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験 59
8.7 光毒性試験 60
8.7.1 In vitro 光毒性試験 60
9 考察及び結論 61
9.1 免疫系 63
9.2 造血系 65
9.3 皮膚 66
10 参考文献 70

List of Tables

Table 1-1: 非臨床毒性試験一覧 11

Table 2.1-1: ラット単回投与 TK 及び忍容性試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 15

Table 2.2-1: イヌ単回投与 TK 及び忍容性試験におけるトキシコキネティクス値 16

Table 2.3-1: サル単回投与 TK 及び忍容性試験におけるトキシコキネティクス値 17

Table 3.1.1-1: 雄マウス 3 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値 18

Table 3.1.2-1: CByB6F1 マウス 5 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 19

Table 3.1.3-1: CByB6F1 マウス 5 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 19

Table 3.2.1-1: 雄ラット 4 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値 20

Table 3.2.2-1: ラット 5 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 21

Table 3.2.3-1: ラット 5 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 22

Table 3.2.4-1: ラット 2 週間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 22

Table 3.2.5-1: ラット 1 ヵ月間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 24

Table 3.2.6-1: ラット 3 ヵ月間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 26

Table 3.2.7-1: ラット 6 ヵ月間投与試験におけるデュークラバシチニブのトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 28

Table 3.3.1-1: サル 5 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 31

Table 3.3.2-1: サル 5 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 31

Table 3.3.3-1: サル 1 ヵ月間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 32

Table 3.3.4-1: サル 3 ヵ月間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 34

Table 3.3.5-1: サル 9 ヵ月間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 37
Table 5.1.1-1: CByB6F1 マウス 5 日間及び 28 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 43
Table 5.1.2-1: CByB6F1/Tg-rasH2 ヘミ接合マウス 6 ヵ月間がん原性試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 44
Table 5.1.2-2: 6 ヵ月間がん原性試験における CByB6F1/Tg-rasH2 ヘミ接合マウスの生存率 45
Table 5.1.3-1: ラット 2 年間がん原性試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 46
Table 5.1.3-2: 2 年間がん原性試験におけるラットの生存率 47
Table 6.1.2-1: 雌ラット FEED 試験におけるトキシコキネティクス値 49
Table 6.2.1-1: 妊娠ラット 10 日間拡張型用量設定試験におけるトキシコキネティクス値 50
Table 6.2.2-1: EFD 試験における妊娠ラットのトキシコキネティクス値 51
Table 6.2.3-1: 妊娠ラット 10 日間 TK 試験におけるトキシコキネティクス値 52
Table 6.2.4-1: 妊娠ウサギ 13 日間試験におけるトキシコキネティクス値 52
Table 6.2.5-1: EFD 試験における妊娠ウサギのトキシコキネティクス値 54
Table 6.2.6-1: 妊娠ウサギ 13 日間試験におけるトキシコキネティクス値 54
Table 6.3.1-1: ラット PPND 試験における母動物のトキシコキネティクス値 56
Table 8.6.1-1: 不純物のラット 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクス値 60
Table 9.3-1: NOAEL 及び主要な所見が認められた用量におけるデュークラバシチニブの AUC 比 68
Table 9.3-2: 代謝物の AUC 及び動物における最大耐用量とヒト RHD の AUC 比 69

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はTYK2に対する阻害剤であり、TYK2のシュードキナーゼドメインに結合して隣接するキナーゼ触媒ドメインの受容体を介した活性化を阻害することで作用し、IL-23、IL-12及びI型IFNによりTYK2を介して誘導されるSTAT依存性の遺伝子発現を含む細胞応答を抑制する。デュークラバシチニブは、シュードキナーゼドメインに結合する作用機序により、他のJAKファミリーキナーゼ阻害剤より高いTYK2選択性を有する。

デュークラバシチニブの非臨床毒性試験として、ラット、イヌ及びサルを用いた単回投与毒性試験、マウス（最長28日間）、ラット（最長6ヵ月間）及びサル（最長9ヵ月間）を用いた反復投与毒性試験、in vitro遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験及び細胞を用いる染色体異常試験）及びin vivo遺伝毒性試験（小核試験）、in vitro光毒性試験、ラットを用いた雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する（FEED）試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する（PPND）試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する（EFD）試験、並びにrasH2マウス及びラットを用いたがん原性試験を実施した。これらの試験では、ヒトにおける安全性を評価するためのデュークラバシチニブの毒性評価に充分な曝露量が得られる用量を選択して実施した。これらの試験の結果、デュークラバシチニブの安全性が確認された。

がん原性試験の用量は、非トランスジェニック（Tg）rasH2マウスを用いた1ヵ月間用量設定毒性試験及びラットを用いた6ヵ月間反復投与毒性試験結果に基づいて選択し、米国食品医薬品局（FDA）発がん性評価委員会（ECAC）の承認を受けた。

すべての重要な試験は、医薬品の安全性試験の実施に関する基準（GLP）を遵守し、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに従って実施した。なお、探索的試験では一部項目についてGLPを適用せずに実施したが、これらの試験は科学的な信頼性があるものと考えられ、その後のGLP適用試験の計画及び解釈に利用した。動物にはデュークラバシチニブの塩酸塩又はフリー体を1日1回投与し、媒体には65%ポリエチレングリコール400（PEG400）、20% d-α-トコフェリルポリエチレングリコール1000コハク酸（TPGS）、15% 50 mMクエン酸緩衝液（pH4）を用いた。

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

Cmax及びAUCについては、概してデュークラバシチニブの全身曝露量に性差がみられなかったため、雌雄合算の群平均値として示した。反復投与後に明らかな蓄積及び曝露量の減少が認められな

かったため、全身曝露量比の算出に用いた Cmax 及び AUC は投与期間終了時の値を用いた。デュークラバシチニブの in vitro 血清蛋白結合率はマウス、ラット、サル及びヒトで類似していたため、全身曝露量比は総血清中濃度を用いて算出した【M2.6.4.4.3.1】。しかし、ウサギにおける血清蛋白結合率はヒトと比較して高値であったため、ウサギの曝露量比は、総血清中濃度及び遊離血清中濃度の両方を用いて算出した。全身曝露量比は、中等症から重症の尋常性乾癬患者における臨床推奨用量（RHD）6 mg/day の曝露量（定常状態の平均 Cmax：0.0451 µg/mL 及び AUC(0-24h)：0.473 µg•h/mL）と比較して示した（M5.3.3.5-2）。実施した毒性試験の一覧を Table 1-1 に示す。

Table 1-1: 非臨床毒性試験一覧

試験の種類及び投与期間 ［被験物質特記事項 [a]］	投与経路	試験系	GLP	試験番号
単回投与毒性試験				
単回	経口	ラット	非適合	DM14059
単回	経口	イヌ	非適合	DT14068
単回	経口	カニクイザル	非適合	DT14084
反復投与毒性試験				
3 日間	経口	マウス	非適合	DT14025
5 日間	経口	マウス	非適合	DN17019
5 日間［[redacted]］	経口	マウス	非適合	DN17023
4 日間	経口	ラット	非適合	DT13198
5 日間	経口	ラット	非適合	DN17020
5 日間［[redacted]］	経口	ラット	非適合	DN17024
2 週間	経口	ラット	非適合	DN14073
1 ヵ月間	経口	ラット	適合	DN15002
3 ヵ月間	経口	ラット	適合	DN15056
6 ヵ月間	経口	ラット	適合	DN16020
5 日間	経口	カニクイザル	非適合	DM14060
5 日間	経口	カニクイザル	非適合	DN17021
1 ヵ月間	経口	カニクイザル	適合	DN15003
3 ヵ月間	経口	カニクイザル	適合	DN15057
9 ヵ月間	経口	カニクイザル	適合	DN16021

Table 1-1:　　非臨床毒性試験一覧

試験の種類及び投与期間 ［被験物質特記事項 [a]］	投与経路	試験系	GLP	試験番号
遺伝毒性試験				
Ames 試験	In vitro	*S. typhi; E.coli*	非適合	DN13142
Ames 試験	In vitro	*S. typhi; E.coli*	適合	DN15012
Ames 試験［BMT-158170］	In vitro	*S. typhi; E.coli*	非適合	DN14036
Ames 試験［BMT-158170］	In vitro	*S. typhi; E.coli*	適合	DN17084
Ames 試験［BMT-153261］	In vitro	*S. typhi*	非適合	DN17092
Ames 試験［BMT-153261］	In vitro	*S. typhi; E.coli*	適合	DN17086
小核試験	In vitro	CHO 細胞	非適合	DN13143
染色体異常試験	In vitro	CHO 細胞	適合	DN15016
小核試験［BMT-158170］	In vitro	CHO 細胞	非適合	DN17091
小核試験［BMT-158170］	In vitro	CHO 細胞	適合	DN17087
小核試験［BMT-153261］	In vitro	CHO 細胞	非適合	DN17090
小核試験［BMT-153261］	In vitro	CHO 細胞	適合	DN17088
小核試験：1 ヵ月間反復投与試験内で評価	経口	ラット	適合	DN15002
がん原性試験				
5 日間及び 28 日間	経口	マウス	適合	DN16113
6 ヵ月間	経口	rasH2 マウス	適合	DN18025
2 年間	経口	ラット	適合	DN17062
生殖発生毒性試験				
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験				
57 日間：6 ヵ月間反復投与試験内で評価 [b]	経口	雄ラット	適合	DN16020
交配前 2 週間～妊娠 7 日まで継続投与	経口	雌ラット	適合	DN16234
胚・胎児発生に関する試験				
10 日間	経口	妊娠ラット	非適合	DN15132
10 日間	経口	妊娠ラット	適合	DN16073
10 日間	経口	妊娠ラット	適合	DN17126
13 日間	経口	妊娠ウサギ	非適合	DN15141
13 日間	経口	妊娠ウサギ	適合	DN16057
13 日間	経口	妊娠ウサギ	適合	DN17127

Table 1-1:　　非臨床毒性試験一覧

試験の種類及び投与期間 ［被験物質特記事項[a]］	投与経路	試験系	GLP	試験番号
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験				
妊娠 6 日～哺育 20 日	経口	ラット	適合	DN18002
その他の毒性試験				
不純物の毒性試験：1 ヵ月間 ［*不純物A 、*不純物B 、*不純物C ］	経口	ラット	適合	DN18004
光毒性試験	In vitro	マウス 線維芽細胞	適合	DN15001

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

[a] 未記載の場合は塩酸塩を投与

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

重要な非臨床毒性試験の無毒性量（NOAEL）及び RHD における曝露量の比較により得られた動物／ヒト曝露量比を Table 9.3-1 に要約する。曝露量比は、非臨床試験の無毒性量とヒトの RHD における Cmax 及び AUC 値に基づいて算出した。また、動物で主要な薬物関連所見が認められたデュークラバシチニブの曝露量との安全域についても Table 9.3-1 に示した。

ラット、イヌ及びサルを用いた単回経口投与試験での忍容性は良好であった。

マウス及びラットを用いた反復投与毒性試験では、デュークラバシチニブにより想定される免疫調節作用と一致する主な所見として、リンパ球［T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラー（NK）細胞］数減少、脾臓及び胸腺の小型化及び重量減少、リンパ節、脾臓及び胸腺のリンパ球数減少並びにキーホールリンペットヘモシアニン（KLH）感作に対する T 細胞依存性抗体反応（TDAR）の低下がみられた。血中リンパ球数減少並びにリンパ節、脾臓及び胸腺のリンパ球数減少は用量に依存してみられ、その程度は主に軽微～軽度の抑制作用であった。リンパ球の一部が減少したのみの変化と一致して、これらの変化に関連する感染症は認められず、変化には回復傾向又は完全な回復性が認められた。また、KLH 感作に対する TDAR は休薬期間終了後に完全に回復した。

サルを用いた反復投与毒性試験では、主な所見として全身の皮膚の変化（腫脹、乾燥、剥離、丘疹、赤色化及び痂皮）が認められた。皮膚の変化は、抗生物質や殺菌剤の投与により改善がみられたことから感染症と関連する変化と考えられ、KLH 感作に対する TDAR が低下した状態下で認められた。これらの変化による死亡瀕死例はみられず、獣医学的治療により管理可能で休薬の必要はなく休薬期間中に回復傾向を示した。

ラット及びサルにおいてその他に認められた所見は、概して用量に依存した赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値）及び血小板数の軽微～中等度の減少であった。これらの変化はラット 6 ヵ月間試験で軽微～軽度の骨髄の細胞数減少と関連してみられたが、関連した一般状態の変化（出血又は正常な止血への影響を示す変化）はみられなかった。赤血球系パラメータ及び血小板数の減少は、骨髄の再生反応に関連する変化と考えられ、モニタリング可能かつ回復性の変化であり、これによる死亡瀕死例はみられなかった。動物における主な毒性の標的器官は免疫系及び造血系並びに皮膚であった。

デュークラバシチニブに遺伝毒性は認められなかった。

デュークラバシチニブは rasH2 マウスを用いた 6 ヵ月間試験及びラットを用いた 2 年間試験において発がん性を示さなかった。

デュークラバシチニブは雌雄ラットの受胎能及び次世代の初期胚発生に影響を及ぼさなかった。ラット及びウサギの EFD 試験では、デュークラバシチニブ投与により母動物毒性並びに胚胎児致死作用及び催奇形性は認められなかった。ラットの PPND 試験では、高用量群のみで離乳前の出生児体重に有害な影響が一過性に認められたが、離乳後に回復した。

非臨床薬物依存性試験は、毒性試験における中枢及び末梢神経系への一般状態及び病理組織学的変化がみられなかったこと、臨床的意義のある曝露量における薬物依存に関連するメカニズムに関与する基質との生化学的スクリーニングで薬理学的相互作用がみられなかったこと、ラットにおいてデュークラバシチニブ及び代謝物の中枢神経系への分布がみられなかったことから実施していない【2.6.4.4.5】。これらの結果より、デュークラバシチニブは中枢神経系の活性化を惹起せず、薬物乱用のリスクは低いことが示された。

不純物の安全性に関するラット 1 ヵ月間投与試験では、in vivo 遺伝毒性は認められず、不純物の添加によるデュークラバシチニブの毒性の亢進や新たな毒性はみられなかった。

毒性試験を実施した動物種及びヒトの血漿中では、デュークラバシチニブ（未変化体）が主たる化合物であった。ヒト特異的なデュークラバシチニブの代謝物は認められなかった。ヒトにおける 2 種の主要代謝物である BMT-158170（非活性代謝物）及び BMT-153261（活性代謝物）に遺伝毒性は認められず、臨床的に意義のある曝露量で特記すべき標的外作用は認められなかった。また、重要な反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験において、2 種の代謝物の十分な全身曝露量が確認された（Table 9.3-2）。したがって、BMT-158170 及び BMT-153261 は適切に評価されたものと考えられる。

In vitro 光毒性試験において光毒性は認められなかった。

以上の毒性評価結果より、デュークラバシチニブの PD 作用量において、ラット及びサルのいずれにおいても安全性が確認された。毒性所見はモニタリング可能かつ、完全な回復性又は回復傾向が認

められる変化であり、RHD に対する十分な曝露量比が得られた（Table 9.3-1）。また、乾癬患者に対しデュークラバシチニブを RHD で投与することの懸念となる非臨床所見は認められなかった。

2 単回投与毒性試験

デュークラバシチニブの単回投与毒性は、ラット、イヌ及びサルを用いた探索的トキシコキネティクス（TK）及び忍容性試験により評価した。デュークラバシチニブを 65% PEG400、20% TPGS 及び 15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を媒体とした溶液、若しくは PEG300 を媒体とした溶液又は懸濁液（濃度に依存）に調製して経口投与した。これらの単回投与試験では、デュークラバシチニブの忍容性はラット、イヌ及びサルにおけるデュークラバシチニブ最高用量の 75、100 及び 30 mg/kg まで良好であった。

2.1 ラット探索的単回経口投与トキシコキネティクス及び忍容性試験

［試験番号 DM14059（M4.2.3.1-1）：毒性試験概要表 M2.6.7.5］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、5、15 及び 75 mg/kg の用量でラット（1 群雌雄各 6 匹）に単回経口投与した。すべての用量を 65% PEG400、20% TPGS 及び 15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）の媒体を用いて投与容量 7.5 mL/kg で投与した。検査項目は、生死、一般状態及び TK とした。

デュークラバシチニブの曝露量（AUC(0-24h)）は 5～15 mg/kg の間では概して用量に比例して増加し、15～75 mg/kg の間では用量比を超えて増加したが、性差は認められなかった。本試験の TK 値を Table 2.1-1 に示す。

Table 2.1-1: ラット単回投与 TK 及び忍容性試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量		
		5 mg/kg	15 mg/kg	75 mg/kg
Cmax (µg/mL)	Day 1	0.467	2.40	17.8
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	Day 1	3.28	16.0	174

死亡例はみられず、一般状態にデュークラバシチニブに関連した変化は認められなかった。以上より、デュークラバシチニブを最高用量 75 mg/kg（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：174 µg•h/mL）で単回経口投与したラットにおける忍容性は良好であった。

2.2 イヌ探索的単回経口投与トキシコキネティクス及び忍容性試験

［試験番号 DT14068（M4.2.3.1-2）：毒性試験概要表 M2.6.7.5］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、10、30 及び 100 mg/kg の用量でイヌ（1 群雌雄各 1 匹）に単回経口投与した。媒体には PEG300 を用い、低用量は溶液として、中・高用量は懸濁液として投

与容量 10 mL/kg で投与した。検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、臨床病理学的検査、TK（投与 72 時間後まで）及び血中の I 型 IFN 誘導性遺伝子発現解析とした。

デュークラバシチニブの曝露量（Cmax 及び AUC）は用量に比例して増加せず、用量比 10 倍に対する AUC の増加は最大 2 倍であった。10 mg/kg では雌雄の AUC は同程度であったが、30 mg/kg 以上では雄の AUC は雌の 1/2 未満であった。すべての用量において雌雄の Cmax は 2 倍以内であった。本試験の TK 値を Table 2.2-1 に示す。

Table 2.2-1: イヌ単回投与 TK 及び忍容性試験におけるトキシコキネティクス値

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量					
		10 mg/kg		30 mg/kg		100 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax (µg/mL)	Day 1	2.2	3.8	1.3	2.0	2.7	4.9
AUC(INF) (µg•h/mL)	Day 1	32	32	12	23	44	85

死亡例はみられず、体重及び摂餌量にデュークラバシチニブに関連した変化は認められなかった。TYK2 阻害の薬理学的作用である I 型 IFN 誘導性遺伝子［IFIT1、IFIT3、2'-5'オリゴアデニル酸合成酵素 1（OAS1）及び MX1］の発現抑制が雌雄にみられ、その程度は雄（最大約 0.002 倍）の方が雌（最大約 0.1 倍）より大きかった。雄における抑制（最大約 0.1 倍）は、各用量及び測定時点（投与 1～72 時間後）を通しておおむね同程度であったが、雌では主に測定時点後半及び高用量のみに認められた。

血液学的検査におけるデュークラバシチニブに関連した変化は、網状赤血球数の軽微な減少が 30 mg/kg（試験前値の 0.55 倍、雌のみ）及び 100 mg/kg（雄で試験前値の 0.62 倍、雌で試験前値の 0.39 倍）で認められたのみであったことから、骨髄赤芽球系細胞への影響は軽微であることが示唆された。血液生化学的検査におけるデュークラバシチニブに関連した変化は、100 mg/kg で投与 2、4、7 及び 24 時間後にみられた有害所見でない総ビリルビンの軽微な増加（試験前値の 1.2～2.1 倍）のみであった。

以上より、デュークラバシチニブを最高用量 100 mg/kg（雌雄合算平均 AUC(INF)：64.5 µg•h/mL）で単回経口投与したイヌにおける忍容性は良好であった。

2.3 サル探索的単回経口投与トキシコキネティクス及び忍容性試験

［試験番号 DT14084（M4.2.3.1-3）：毒性試験概要表 M2.6.7.5］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、3、10 及び 30 mg/kg の用量でサル（1 群雌雄各 1 匹）に単回経口投与した。媒体には PEG300 を用い、低・中用量は溶液として、高用量は懸濁液として投与

容量 1 mL/kg で投与した。検査項目は、生死、一般状態、体重、臨床病理学的検査、TK（投与 72 時間後まで）及び血中の I 型 IFN 誘導性遺伝子発現解析とした。

10 mg/kg までの用量では雌雄の曝露量（AUC）は同程度であったが、30 mg/kg では雄の曝露量は雌の約 2 倍であった。なお、Cmax にはすべての用量で性差はみられなかった。本試験の TK 値を Table 2.3-1 に示す。

Table 2.3-1: サル単回投与 TK 及び忍容性試験におけるトキシコキネティクス値

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量					
		3 mg/kg		10 mg/kg		30 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax (µg/mL)	Day 1	0.8	1.1	3.1	2.4	3.4	4.0
AUC(INF) (µg•h/mL)	Day 1	10	16	37	47	85	43

デュークラバシチニブに関連する死亡例はみられず、体重及び摂餌行動にデュークラバシチニブに関連した変化は認められなかった。一般状態におけるデュークラバシチニブに関連した変化として、無形便及び液状便が、すべてのデュークラバシチニブ投与群で Day 2～7 に観察された。用量に依存しない I 型 IFN 誘導性遺伝子（IFIT1、IFIT3、OAS1 及び MX1）の発現抑制（すべての用量で雌雄ともに同程度、最大約 0.03 倍）が投与 4 及び 24 時間後に認められた。血液学的検査にはデュークラバシチニブに関連した変化はみられなかった。血液生化学的検査におけるデュークラバシチニブに関連した変化として、有害所見でない総ビリルビンの軽微な増加が、3 mg/kg で雌（試験前値の 1.4 倍）、10 mg/kg で雄及び雌（それぞれ試験前値の 1.8 倍及び 3.4 倍）、30 mg/kg で雄（投与 24 時間後に試験前値の 1.5 倍）及び雌（投与 4 時間後に試験前値の 1.5 倍）にみられたのみであった。以上より、デュークラバシチニブを最高用量 30 mg/kg（雌雄合算平均 AUC(INF)：64 µg•h/mL）で単回経口投与したサルにおける忍容性は良好であった。

3 反復投与毒性試験

デュークラバシチニブの反復投与毒性試験として、マウス（最長 5 日間）、ラット（最長 2 週間）及びサル（最長 5 日間）を用いた探索的毒性試験、ラット（最長 6 ヵ月）及びサル（最長 9 ヵ月）を用いた重要な毒性試験を実施した。その他、重要な試験の用量又は媒体の選択のための試験として、CByB6F1 ハイブリッドマウス及びラットを用いた[redacted]（[redacted]）懸濁液評価のための 5 日間試験、血漿中代謝物 BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の血漿中濃度評価試験を実施した。

3.1 マウスを用いた反復投与毒性試験

3.1.1 雄マウス探索的 3 日間反復経口投与トキシコキネティクス及び忍容性試験

［試験番号 DT14025（M4.2.3.2-1）：毒性試験概要表 M2.6.7.6］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）及び 75 mg/kg/day の用量で雄 C57BL/6 マウス（1 群 6 匹）に 3 日間経口投与した。媒体には PEG300 を用い、投与容量は 10 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態、体重、剖検及び TK（投与 24 時間後まで）とした。本試験の TK 値を Table 3.1.1-1 に示す。

Table 3.1.1-1: 雄マウス 3 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量（75 mg/kg/day）
Cmax (µg/mL)	Day 3	14.3
AUC(last) (µg•h/mL)	Day 3	86.3

死亡例はみられず、一般状態、体重及び剖検所見にデュークラバシチニブに関連した変化は認められなかった。デュークラバシチニブを 75 mg/kg/day（平均 AUC(last)：86.3 µg•h/mL）の用量で 3 日間経口投与した雄 C57BL/6 マウスにおける忍容性は良好であった。

3.1.2 CByB6F1 マウス 5 日間経口投与毒性試験

［試験番号 DN17019（M4.2.3.2-2）：毒性試験概要表 M2.6.7.6］

デュークラバシチニブを 100 mg/kg/day の用量でマウス（1 群雌雄各 20 匹）に経口投与した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS 及び 15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 10 mL/kg とした。検査項目は、生死並びにデュークラバシチニブ及びその代謝物（BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616）の TK とした。

反復投与後のデュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の平均曝露量比（AUC(0-24h)のモル換算比）はそれぞれ 95.3%、2.7%及び 2.0%であり、性差はみられなかった。血中の主要な化合物はデュークラバシチニブ（未変化体）であり、次いで BMT-153261 及び BMT-158170 が検出されたが、BMT-334616 濃度はいずれの測定時点でも定量下限値未満であった。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 3.1.2-1 に示す。

Table 3.1.2-1: CByB6F1 マウス 5 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量
		100 mg/kg/day
Cmax (µg/mL)	Day 5	20.2
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	Day 5	180

死亡例はみられず、デュークラバシチニブに関連した一般状態の変化は認められなかった。以上より、デュークラバシチニブを 100 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：180 µg•h/mL）の用量で 5 日間経口投与した CByB6F1 マウスにおける忍容性は良好であった。

3.1.3 CByB6F1 マウス 5 日間経口投与トキシコキネティクス及び忍容性試験

［試験番号 DN17023（M4.2.3.2-3）：毒性試験概要表 M2.6.7.6］

[redacted] のデュークラバシチニブを 0（媒体対照）、30、100 及び 200 mg/kg/day の用量でマウス［1 群雌雄各 5 匹（対照群）又は 17 匹（デュークラバシチニブ投与群）］に 5 日間経口投与した。媒体には、0.5%メチルセルロース溶液を用い、投与容量は 10 mL/kg とした。また、各群の投与液に含まれる噴霧乾燥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（HPMC-AS）の量が高用量群と同等となるように HPMC-AS を添加した。測定項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量及び TK とした。

反復投与後のデュークラバシチニブの平均全身曝露量（AUC）は、30～100 mg/kg/day の間では概して用量に比例して増加し、100～200 mg/kg/day の間では用量比を下回って増加したが、性差は認められなかった。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 3.1.3-1 に示す。

Table 3.1.3-1: CByB6F1 マウス 5 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量		
		30 mg/kg/day	100 mg/kg/day	200 mg/kg/day
Cmax (µg/mL)	Day 5	8.85	18.5	19.9
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	Day 5	50.0	160	237

死亡例はみられず、一般状態、体重、摂餌量においてデュークラバシチニブに関連した変化は認められなかった。以上より、デュークラバシチニブを最高用量 200 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：237 µg•h/mL）で 5 日間経口投与した CByB6F1 マウスにおける忍容性は良好であった。

3.2 ラットを用いた反復投与毒性試験

3.2.1 雄ラット探索的 4 日間反復経口投与毒性試験

［試験番号 DT13198（M4.2.3.2-4）：毒性試験概要表 M2.6.7.6］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、5、30 及び 150 mg/kg/day の用量で雄ラット（1 群 6 匹）に 4 日間経口投与した。媒体には 100% PEG300 を用い、投与液はすべての用量で溶液として強制経口投与した。検査項目は、生死、一般状態、体重、臨床病理学的検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査、TK（投与 24 時間後まで）及び肝臓における I 型 IFN 誘導性遺伝子発現解析とした。

Day 1 及び 4 の AUC は 5～150 mg/kg/day の間では用量に比例して増加した。Cmax は 5～30 mg/kg/day の間では用量に比例して増加したが、30～150 mg/kg/day では、用量比を下回って増加した。Day 1 と Day 4 の AUC を比較すると、わずかな蓄積が認められた。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 3.2.1-1 に示す。

Table 3.2.1-1: 雄ラット 4 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量		
		5 mg/kg/day	**30 mg/kg/day**	**150 mg/kg/day**
Cmax (µg/mL)	Day 1	0.5	3.4	6.6
	Day 4	0.5	2.8	7.5
AUC(last) (µg•h/mL)	Day 1	4.9	43.0	137.5
	Day 4	6.3	59.6	208.7

死亡例はみられず、一般状態及び体重にデュークラバシチニブに関連した変化は認められなかった。5 mg/kg/day 以上の用量では、用量に依存した肝臓における I 型 IFN 誘導性遺伝子の発現抑制が認められた（最大約 0.01 倍）。

150 mg/kg/day では、血液生化学的検査において総ビリルビンが増加した（対照群の 1.4 倍）。また、病理組学的検査において、脾臓で白脾髄全体のリンパ球減少、動脈周囲リンパ組織、濾胞並びに辺縁帯の密度低下及び小型化がみられ、それらに伴う脾臓重量（絶対及び体重比）の低値（対照群の −25%）が認められた。

以上より、デュークラバシチニブを最高用量 150 mg/kg/day（平均 AUC(last)：208.7 µg•h/mL）で 4 日間経口投与した雄ラットにおける忍容性は良好であった。

3.2.2 ラット探索的 5 日間反復経口投与トキシコキネティクス試験

［試験番号 DN17020（M4.2.3.2-5）：毒性試験概要表 M2.6.7.6］

デュークラバシチニブを 50 mg/kg/day の用量でラット（1 群雌雄各 6 匹）に 5 日間経口投与した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態並びにデュークラバシチニブ及びその代謝物（BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616）の TK とした。

反復投与後、雄ラットにおけるデュークラバシチニブ、BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の平均曝露量比（AUC(0-T)のモル換算比）はそれぞれ、90%、3.5%、6.2%及び 0.02%であった。雌ラットにおけるデュークラバシチニブ、BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の平均曝露量比（AUC(0-T)のモル換算比）はそれぞれ、93%、0.5%、6.0%及び 0.008%であった。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 3.2.2-1 に示す。

Table 3.2.2-1: ラット 5 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量 50 mg/kg/day
Cmax (µg/mL)	Day 5	8.53
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	Day 5	105

死亡例はみられず、一般状態においてデュークラバシチニブに関連した変化は認められなかった。以上より、デュークラバシチニブを 50 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：105 µg•h/mL）の用量で 5 日間経口投与したラットにおける忍容性は良好であった。

3.2.3 ラット 5 日間経口投与トキシコキネティクス及び忍容性試験

［試験番号 DN17024（M4.2.3.2-6）：毒性試験概要表 M2.6.7.6］

[redacted] のデュークラバシチニブを 0（媒体対照）、5、15 及び 50 mg/kg/day の用量でラット［1 群雌雄各 3 匹（対照群）又は 6 匹（デュークラバシチニブ投与群）］に 5 日間経口投与した。媒体には、0.5%メチルセルロース溶液を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。また、各群の投与液に含まれる噴霧乾燥 HPMC-AS の量が高用量群と同等となるように HPMC-AS を添加した。測定項目は、生死、一般状態、体重及び TK とした。

反復投与後、デュークラバシチニブの平均全身曝露量（AUC(0-24h)）は、5～50 mg/kg/day の間で概して用量に比例して増加し、性差はみられなかった。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 3.2.3-1 に示す。

Table 3.2.3-1:　ラット 5 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量		
		5 mg/kg/day	15 mg/kg/day	50 mg/kg/day
Cmax (µg/mL)	Day 5	1.34	3.02	10.3
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	Day 5	7.06	24.7	113

死亡例はみられず、一般状態及び体重においてデュークラバシチニブに関連した変化は認められなかった。デュークラバシチニブを最高用量 50 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：113 µg•h/mL）で 5 日間経口投与したラットにおける忍容性は良好であった。

3.2.4　ラット探索的 2 週間反復経口投与毒性試験

［試験番号 DN14073（M4.2.3.2-7）：毒性試験概要表 M2.6.7.6］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、15、75 及び 400 mg/kg/day の用量でラット（1 群雌雄各 6 匹）に経口投与した。媒体には PEG300 を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、臨床病理学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査、TK、肝臓及び血中の I 型 IFN 誘導性遺伝子発現解析とした。

Day 1 及び 14 におけるデュークラバシチニブの平均全身曝露量（Cmax 及び AUC(0-24h)）は、15～75 mg/kg/day の間では用量に比例して増加し、75～400 mg/kg/day の間では用量比を下回って増加した。15 及び 75 mg/kg/day では、Day 14 の Cmax 及び AUC が Day 1 と比較して 30%～40%減少した。400 mg/kg/day では、Day 1 及び 14 の AUC 及び Cmax に差はなかった。また、性差はみられなかった。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 3.2.4-1 に示す。

Table 3.2.4-1:　ラット 2 週間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量		
		15 mg/kg/day	75 mg/kg/day	400 mg/kg/day
Cmax (µg/mL)	Day 1	3.3	17.1	21.4
	Day 14	1.7	11.0	23.1
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	Day 1	30.6	165.9	419.8
	Day 14	18.7	114.1	402.3

いずれの用量においても、死亡例はみられず、デュークラバシチニブに関連した摂餌量の変化は認められなかった。すべての用量における一般状態の変化として、被毛の赤色汚れ（雄は 400 mg/kg/day 群のみ）及び雌の脱毛が観察された。さらに、400 mg/kg/day における一般状態の変化として、赤色鼻汁、生殖器周囲黄色汚れ、脱水（雄 1 例のみ）及び糞による汚れが雄 2 例及び雌 6 例

に認められた。これらはデュークラバシチニブに関連した変化ではあるものの、軽微な変化であり、有害所見ではないと考えられた。

15 mg/kg/day 以上の用量では、以下のデュークラバシチニブに関連した変化がみられた。1）用量に依存した白血球数減少（雄では対照群の 0.42 倍以上、雌では対照群の 0.26 倍以上）。本所見は主に用量に依存したリンパ球数減少によるものであり、デュークラバシチニブの免疫調節作用に起因していた。2）用量に依存しない I 型 IFN 誘導性遺伝子の発現抑制［肝臓では IFIT1、IFIT3、OAS1 及び MX1（最大で約 0.004 倍）及び血液では IFIT3 のみ（最大で約 0.01 倍）］。3）用量に依存した血小板数の減少［雄で 75 mg/kg/day 以上（対照群の 0.63～0.81 倍）、雌で 15 mg/kg/day 以上（対照群の 0.46～0.71 倍）］。4）腸間膜リンパ節の傍皮質拡大及びこれに関連した軽微～中等度の CD3+リンパ球数増加。下顎リンパ節に同様の所見が認められず、糞性状の変化が観察されたことから、消化管障害に関連する局所的変化の可能性が考えられた。5）脾臓重量の減少（対照群の−56%～−18%）。

75 mg/kg/day 以上の用量でのデュークラバシチニブに関連した所見として、脾臓における軽微～軽度のリンパ球減少（リンパ濾胞及び細動脈周囲リンパ組織の小型化及び細胞数減少）がみられ、それに伴って脾臓小型化（肉眼所見）が 75 mg/kg/day（雄 1 例）及び 400 mg/kg/day（雌雄全例）に認められ、軽度～顕著な胸腺萎縮（胸腺小葉の小型化並びに皮質及び髄質の細胞充実性低下）が 75 mg/kg/day（雄 1 例）及び 400 mg/kg/day（雌雄全例）に認められた。これに関連する肉眼所見として、胸腺小型化が 400 mg/kg/day の雌雄各 4 例にみられた。さらに、フィブリノゲン減少（対照群の 0.76～0.83 倍）が 75 mg/kg/day 以上の雌及び 400 mg/kg/day の雄にみられたが、その程度はわずかであり、一般状態に関連した変化がみられなかったことから有害所見ではないと考えられた。また、用量に依存した総ビリルビン増加（75 及び 400 mg/kg/day の雄でそれぞれ対照群の 1.37 及び 4.78 倍、雌でそれぞれ対照群の 1.78 及び 7.55 倍）が認められたが、本所見に伴う肝臓の病理組織学的変化はみられなかったことから、有害所見ではないと考えられた。

400 mg/kg/day では、その他の所見として、体重増加抑制（対照群と比較して雄で約−10%、雌で約−8%）が投与期間を通してみられるとともに、精巣における軽微～軽度の精細管変性（雄 3 例）及び軽微な空胞化（雄 1 例）がみられ、それに伴って精巣上体における軽微～中等度の細胞残屑増加及び精子減少が認められた。精巣上体の変化はデュークラバシチニブに直接関連するものではなく、精巣の変化による二次的変化と考えられた。また、血清グルコースが増加（対照群の 1.14 及び 1.38 倍）した。この変化の機序は不明であるが、同様の変化はストレス条件下でも同程度以上にみられることから、有害所見ではないと考えられた。

以上より、デュークラバシチニブを最高用量 400 mg/kg/day で 2 週間経口投与したラットにおける忍容性は良好であった。本試験における主な毒性の標的器官は、15 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：18.7 µg•h/mL）以上の用量ではリンパ系組織、400 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：402.3 µg•h/mL）では精巣であった。

3.2.5 ラット 1 ヵ月間反復経口投与毒性及び 2 週間回復性試験

［試験番号 DN15002（M4.2.3.2-8）：毒性試験概要表 M2.6.7.7A］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、5、15 及び 75 mg/kg/day の用量でラット（1 群雌雄各 15 匹）に 1 ヵ月間経口投与した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 7.5 mL/kg とした。検査項目は、検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、理学的検査（呼吸系及び神経系）、眼科学的検査、臨床病理学的検査、小核試験、器官重量、剖検、病理組織学的検査、デュークラバシチニブの TK、末梢血リンパ球フェノタイピング及び PD 検査（肝臓及び血中の STAT1 リン酸化プロファイル及び I 型 IFN 誘導性遺伝子発現解析）とした。また、in vivo 小核試験の評価を Day 14 に雄ラットを用いて実施した（4.2.1 項参照）。計画剖検は、1 ヵ月間の投与期間終了時（1 群雌雄各 10 匹）及び 2 週間の回復期間終了時（1 群雌雄各 5 匹）に実施した。

反復投与後、デュークラバシチニブの平均全身曝露量は、5～15 mg/kg/day の間では概して用量に比例して増加し、15～75 mg/kg/day の間では用量比を上回って増加した。また、性差はみられず、反復投与による蓄積及び曝露量の減少も認められなかった。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 3.2.5-1 に示す。

Table 3.2.5-1: ラット 1 ヵ月間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量		
		5 mg/kg/day	15 mg/kg/day	75 mg/kg/day
Cmax (µg/mL)	Day 1	0.496	2.81	15.7
	投与 4 週	0.347	2.07	16.1
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	Day 1	4.10	20.7	211
	投与 4 週	2.70	13.5	162

いずれの用量においても、デュークラバシチニブに関連した死亡はみられなかった。また、いずれの用量においてもデュークラバシチニブの忍容性は良好であり、一般状態観察、体重、摂餌量、理学的検査、呼吸系検査、神経学的検査、眼科学的検査所見及び小核試験において、デュークラバシチニブに関連した変化は認められなかった。すべての用量においてデュークラバシチニブの薬理作用である TYK2 阻害とその可逆性が ex vivo で確認され、血中 IFNα 誘導性 STAT1 リン酸化に対する用量に依存しない抑制作用（対照群と比較して約 90%まで）が投与 4 週の投与 2 及び 24 時間後にみられたが、投与 6 週には完全に回復した。さらに、用量に依存した I 型 IFN 誘導性遺伝子の発現抑制が、肝臓（IFIT1、IFIT3、OAS1 及び MX1）及び血液（IFIT3、OAS1 及び MX1）において投与 4 週

の投与 2 及び 24 時間後にみられ（肝臓では最大 0.01 倍、血液では最大 0.1 倍）、投与 6 週では肝臓で完全な回復性がみられた（回復性評価は肝臓のみで実施）。

5 mg/kg/day 以上の用量では、TYK2 の阻害による免疫調節作用に対する二次的変化と考えられる以下のデュークラバシチニブに関連した所見が認められた。1）概して用量に依存したリンパ球数減少（雄で対照群の 0.61～0.75 倍、雌で対照群の 0.53～0.75 倍）による雌雄の用量に依存した白血球数減少（対照群の 0.56～0.75 倍）、2）用量に依存した総リンパ球数減少による用量に依存した総 T 細胞数減少（対照群の 0.5～0.9 倍）、ヘルパーT 細胞数減少（対照群の 0.5～0.9 倍）及び細胞傷害性 T 細胞数減少（対照群の 0.4～0.8 倍）、用量に依存しない総 B 細胞数減少（対照群の 0.6～0.7 倍）並びに用量に依存した NK 細胞数減少（雄の 75 mg/kg/day のみで対照群の 0.4 倍、雌の 15 mg/kg/day 以上で対照群の 0.3～0.7 倍）、3）雌のみで用量に依存した好酸球数減少（15 mg/kg/day 以上で対照群の 0.42～0.58 倍）、4）雄のみで用量に依存しない分葉核好中球数減少（対照群の 0.66～0.75 倍）及び単球数減少（対照群の 0.54～0.58 倍）、5）用量に依存した大型非染色細胞数減少（雄では 75 mg/kg/day のみで対照群の 0.49 倍、雌では対照群の 0.33～0.57 倍）及び好塩基球数減少（対照群の 0.22～0.59 倍）、6）腸間膜リンパ節の傍皮質における軽微～軽度のリンパ球数増加、7）脾臓において、すべての用量で絶対重量及び相対重量（体重比及び脳重量比）の減少（−38%～−15%）並びに 15 mg/kg/day 以上でこれに関連した肉眼所見（脾臓小型化）及び病理組織学的所見（白脾髄における軽微～軽度のリンパ球減少）。また、75 mg/kg/day のみで肉眼的に胸腺小型化がみられ、それと関連する胸腺の絶対重量及び相対重量（体重比及び脳重量比）の減少（−36%～−26%）並びに病理組織学的所見（軽微な胸腺リンパ球減少）がみられた。さらに、デュークラバシチニブに関連した以下の所見が認められた。1）用量に依存しないフィブリノゲン減少（対照群の 0.62～0.66 倍）、2）ALP 活性増加（最大 1.27 倍）、3）グルコース増加（最大 1.23 倍）。これらの変化はその程度がわずかであり、組織学的変化は伴っておらず、対照群の値又は背景値の範囲内であったことから、これらの変化は有害所見ではないと考えられた。

15 mg/kg/day 以上では、デュークラバシチニブに関連した所見として雌における血小板数減少（15 及び 75 mg/kg/day でそれぞれ対照群の 0.79 倍及び 0.72 倍）がみられた。この所見は、15 mg/kg/day の雌 1 例で顕著な血小板数減少（Day 23 及び 29 でそれぞれ $41\times10^3/\mu L$ 及び $23\times10^3/\mu L$、対照群の最低値 $973\times10^3/\mu L$ との比較）及びこれに関連して本例の病理組織学的検査で骨髄の顕著な巨核球数減少が認められ、有害所見と判断した。さらに、本例では血小板数減少に伴って顕著な赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値）の減少並びに平均赤血球容積及び赤血球分布幅の増加がみられ、骨髄における造血亢進が示唆された。

投与期間中に顕著な血小板数減少がみられた 15 mg/kg/day 群の雌 1 例は、投与終了時に安楽死させたため回復性を評価できなかったが、他の全例では 2 週間の休薬期間終了時に血小板数減少を含むデュークラバシチニブに関連した変化に、一部を除き完全な回復性がみられた。その他の変化については回復傾向が認められた。

以上より、デュークラバシチニブを最高用量 75 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：162 µg•h/mL）で 1 ヵ月間経口投与したラットにおける忍容性は良好であった。15 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：13.5 µg•h/mL）以上でデュークラバシチニブに関連した有害所見である血小板数減少がみられた。休薬期間終了時のデュークラバシチニブに関連した変化は、雌における白血球数、総リンパ球数、複数のリンパ球サブセット数及び好塩基球数の減少並びに腸間膜リンパ節のリンパ球増加に回復傾向がみられたことを除き、いずれも完全に回復した。したがって、本試験の NOAEL は、5 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：2.70 µg•h/mL）と推定された。

3.2.6 ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性及び 1 ヵ月間回復性試験

［試験番号 DN15056（M4.2.3.2-9）：毒性試験概要表 M2.6.7.7B］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、2、5 及び 15 mg/kg/day の用量でラット（1 群雌雄各 20 匹）に 3 ヵ月間経口投与した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態、理学的検査、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床病理学的検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査、TK 及び PD 検査［肝臓における I 型 IFN 誘導性遺伝子発現解析（OAS1 及び MX1）］とした。計画剖検は、3 ヵ月間の投与期間終了時（1 群雌雄各 15 匹）及び 1 ヵ月間の休薬期間終了時（1 群雌雄各 5 匹）に実施した。

反復投与後、デュークラバシチニブの平均全身曝露量（AUC(0-24h)）は、2～15 mg/kg/day の間で概して用量に比例して増加し、性差はみられず、反復投与による蓄積及び曝露量の減少も認められなかった。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 3.2.6-1 に示す。

Table 3.2.6-1: ラット 3 ヵ月間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量		
		2 mg/kg/day	5 mg/kg/day	15 mg/kg/day
Cmax (µg/mL)	Day 1	0.142	0.418	2.58
	投与 13 週	0.138	0.451	2.81
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	Day 1	1.23	3.66	18.0
	投与 13 週	1.24	3.53	17.6

いずれの用量においてもデュークラバシチニブの忍容性は良好であり、死亡例はみられず、一般状態、体重及び摂餌量、眼科学的検査、理学的検査、血液凝固検査、尿検査及び尿生化学的検査所見にデュークラバシチニブに関連した変化は認められなかった。

すべての用量で、TYK2 阻害による免疫調節作用の二次的変化と考えられる以下のデュークラバシチニブに関連した所見が認められた。1）投与 13 週に用量に依存した肝臓における IFN 誘導性遺伝子（OAS1 及び MX1）の発現抑制（対照群の最大 0.02 倍）がみられ、投与 17 週（休薬 4 週）に完全

な回復性又は回復傾向（対照群の 0.42～1.24 倍、回復性評価は 15 mg/kg/day のみ）、2）投与 13 週に雄のみで軽度のリンパ球数減少（対照群の 0.62～0.70 倍）及びそれに伴う白血球数減少（対照群の 0.67～0.74 倍）、3）5 mg/kg/day 以上の雌で脾臓の絶対及び相対重量（体重比及び脳重量比）の減少（対照群の 0.65～0.88 倍）並びにそれに関連する脾臓小型化の肉眼所見がみられ、15 mg/kg/day の雌のみで病理組織学的に白脾髄小型化を特徴とする軽微な脾臓のリンパ球減少が認められた。これらの所見はいずれもデュークラバシチニブの薬理作用に起因すると考えられ、その変化の程度が小さかったことから、有害所見ではないと考えられた。さらに、すべての投与群の雄及び 15 mg/kg/day の雌のみに、軽度のトリグリセリド増加（対照群の 1.32～1.54 倍）が投与 13 週にみられたが、変化の程度が小さく、病理組織学的所見を伴わなかったことから、有害所見ではないと考えられた。

15 mg/kg/day ではさらに、デュークラバシチニブに関連した所見として、軽微～軽度の総ビリルビン増加が、Day 41 及び 89 の投与前（対照群の 1.22～1.60 倍）及び投与 2 時間後（対照群の 2.00～3.25 倍）に認められた。本所見は、肝障害及び胆汁うっ滞を示唆する一般状態、病理組織学的及びその他の血液生化学的検査値の変化を伴わなかったことから、有害所見ではないと考えられた。ほとんどのデュークラバシチニブに関連した変化には 1 ヵ月間の休薬期間終了後に完全な回復性がみられた。なお、15 mg/kg/day の雄における軽度のリンパ球数及び白血球数減少は回復傾向であったが、関連する一般状態及び病理組織学的変化は認められなかった。

以上より、デュークラバシチニブを最高用量 15 mg/kg/day で 3 ヵ月間経口投与したラットにおける忍容性は良好であった。デュークラバシチニブの薬理作用である免疫調節作用に一致して、IFN 誘導性遺伝子の発現抑制並びにそれに伴う白血球及びリンパ球の減少がすべての用量で認められた。いずれの用量においてもデュークラバシチニブに関連した有害所見はみられず、すべてのデュークラバシチニブに関連した所見には完全な回復性又は回復傾向が認められた。したがって、本試験の NOAEL は 15 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：17.6 μg•h/mL）と推定された。

3.2.7 ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性及び 2 ヵ月間回復性試験

［試験番号 DN16020（M4.2.3.2-10）：毒性試験概要表 M2.6.7.7C］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、5、15 及び 50 mg/kg/day の用量でラット（1 群雌雄各 25 匹）に経口投与した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態、理学的検査、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床病理学的検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査、デュークラバシチニブ及び代謝物（BMT-158170、BMT-153261 及び BMT-334616）の TK、末梢血イムノフェノタイピング（総 T 細胞数、ヘルパー及び細胞傷害性 T 細胞数、B 細胞数並びに NK 細胞数）及び KLH 感作に対する TDAR とした。また、本試験では雄における交尾行動、受胎能、精子形態及びその次世代の初期胚発生の評価も実施した。計画剖検は、6 ヵ月間の投与期間終了時（最大 1 群雌雄各 15 匹）及び 2 ヵ月間の休薬期間終了時（最大 1 群雌雄各 10 匹）に実施した。

反復投与後、デュークラバシチニブの平均全身曝露量（AUC(0-24h)）は、5～50 mg/kg/day の間で概して用量比を上回って増加し、性差はみられず、反復投与による蓄積及び曝露量の減少も認められなかった。雄における代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）の全身曝露量は、雌の 2.4 倍～7.5 倍であった。雄ラットにおけるデュークラバシチニブ、BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の平均曝露量比（AUC(0-T)のモル換算比）はそれぞれ、86.3%、3.3%、10.4%及び 0.03%であった。雌ラットにおけるデュークラバシチニブ、BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の平均全身曝露量比（AUC(0-T)のモル換算比）はそれぞれ、92.1%、0.7%、7.1%及び 0.05%であった。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 3.2.7-1 に示す。

Table 3.2.7-1: ラット 6 ヵ月間投与試験におけるデュークラバシチニブのトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量		
		5 mg/kg/day	15 mg/kg/day	50 mg/kg/day
Cmax (µg/mL)	Day 1	0.503	2.50	8.45
	投与 26 週	0.468	2.64	9.82
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	Day 1	3.87	17.4	97.7
	投与 26 週	4.31	19.7	117

Day 34～217 の間に雌雄で計 11 例（雄 8 例、雌 3 例）の死亡瀕死例（0、5、15 及び 50 mg/kg/day でそれぞれ 1 例、2 例、1 例及び 7 例）がみられた。50 mg/kg/day では対照群と比較して死亡瀕死例数が明らかに増加したが、このうち 4 例の死因は誤投与によるものであった。5 mg/kg/day での雌 1 例の死因は悪性リンパ腫であったが、より高い用量において同様の所見は認められておらず、若齢 SD ラットでこの種の腫瘍が自然発生することが報告されていることから[1,2,3]、本所見は自然発生性のものと考えられた。50 mg/kg/day での雄 1 例の死因は閉塞性尿路疾患であったが、投与後の休薬期間中に死亡したため、デュークラバシチニブとの関連性はないと考えられた。

これらの死亡瀕死例のうち雄 5 例（0、5、15 及び 50 mg/kg/day でそれぞれ 1 例、1 例、1 例及び 2 例）の死因は不明であったが、以下の理由によりデュークラバシチニブとの関連性はないと考えられた。1）対照群を含むすべての投与群で、発現率が同程度であった。2）本試験における死因不明の死亡の発現率［50 mg/kg/day では雄 25 例中 2 例（8.0%）、デュークラバシチニブ投与群では雄 75 例中 4 例（5.3%）］は、同程度の週齢の同系統ラットについて、病理組織学的所見より死因不明とされた試験施設の背景データ（対照群の雄で最大 15.38%）よりも低かった。3）重度の毒性を示す明らかな毒性徴候及び病理組織学的所見はみられなかった。

生存例においては、デュークラバシチニブはすべての用量で忍容性を示し、理学的検査、眼科学的検査、雄の生殖機能（交尾能、受胎能及び精子形態）及び次世代の初期胚発生への影響はみられなかった。

すべての用量でみられたデュークラバシチニブに関連する所見は、1）被毛及び皮膚（概して下顎、鼻口部、耳介及び頭蓋）の湿潤及び赤色汚れを伴う流涎の増加、2）体重の概して用量に依存した減少（すべての用量の雄及び 15 mg/kg/day 以上の雌で対照群の−11%～−3%）及び体重増加抑制（雄−14%～−5%、雌−21%～−12%）並びにこれに関連した 15 mg/kg/day 以上の雌における摂餌量減少（最大−18%）、3）リンパ球数（総 T 細胞、ヘルパーT 細胞及び細胞傷害性 T 細胞並びに B リンパ球及び NK 細胞）の減少（対照群の 0.43～0.90 倍）及びこれによる白血球数減少（対照群の 0.52～0.82 倍）、下顎及び腸間膜リンパ節のリンパ球数減少（15 mg/kg/day以上）並びに脾臓の絶対重量及び相対重量（体重比及び脳重量比）減少（−47%～−16%）、脾臓小型化（15 mg/kg/day 以上）、白脾髄のリンパ球数減少（50 mg/kg/day）、4）KLH 感作 1～4 週間後の用量に依存した KLH 特異的 IgM（−94%～−15%）及び IgG（−97%～−5%）反応低下、5）網状赤血球数減少（5 mg/kg/day以上の雌で 0.78～0.91 倍）、コレステロール減少（すべての用量の雌で 0.77～0.93 倍）、グロブリン（0.91～0.97 倍）及びアルブミン減少（0.90～0.98 倍）とこれによる A/G 比の軽微な変化（0.93～1.10 倍）、6）総ビリルビン増加（50 mg/kg/day の雌雄で 1.29～2.57 倍）、7）すべての用量の雄における AST 増加（最大 1.21 倍）、ALT 増加（1.15～1.90 倍）及び ALP 増加（1.10～1.35 倍）、8）雌における血中塩素増加（すべての用量で 1.02～1.04 倍）及びナトリウム増加（15 mg/kg/day 以上で 1.03 倍）並びに尿比重増加（50 mg/kg/day で 1.01 倍）及び尿量減少（50 mg/kg/day で 0.56 倍）、9）骨髄造血細胞の軽微～軽度な細胞数減少であった。

雌では、体重減少及び体重増加抑制は摂餌量減少を伴っており、雄で 50 mg/kg/day、雌で 15 mg/kg/day 以上の用量における変化は有害な所見と考えられた。総リンパ球数及びグロブリンの減少、下顎及び腸間膜リンパ節のリンパ球数減少、脾臓の変化（小型化、重量及び白脾髄のリンパ球数減少）並びに KLH 特異的 IgM 及び IgG 反応低下は、いずれもデュークラバシチニブの免疫抑制作用によるものと考えられた。総ビリルビン、ALT、AST 及び ALP の増加は、変化の程度が小さく肝胆道系に関連する組織学的変化がみられなかったことから、有害な変化ではないと判断した。雌では、血中塩素及びナトリウムの増加とともに尿比重増加及び尿量減少がみられたが、これらは無症候性の脱水によるものと推察され、軽度で一過性であることから有害な変化ではないと考えられた。

15 mg/kg/day 以上の用量では、さらにデュークラバシチニブに関連する所見として、赤血球数減少（0.88～0.94 倍）、ヘモグロビン量減少（0.94～0.96 倍）、ヘマトクリット値減少（50 mg/kg/day の雄で 0.93～0.95 倍）、血小板数減少（0.74～0.89 倍）、フィブリノゲン減少（雌で 0.83～0.87 倍）、トリグリセリド減少（50 mg/kg/day の雄で 0.65～0.73 倍、）がみられた。赤血球系パラメータ、網状赤血球数及び血小板数の減少並びに骨髄の細胞数減少は軽微～軽度な変化であったが、デュークラ

バシチニブの造血系への影響は 15 mg/kg/day 以上の用量では有害な作用と考えられた。これらの血液学的及び血液生化学的変化の一因として、摂餌量及び体重減少並びに体重増加抑制が間接的に関与した可能性が考えられる。

50 mg/kg/day では、その他の有害でない所見として、雌雄各 2 例の肺に巣状隆起及び淡色化並びにこれに関連した軽微～軽度なマクロファージの集簇がみられた。

2 ヵ月間の休薬期間終了までに、デュークラバシチニブに関連した所見には以下を除いて完全な回復性が認められた。1）5 mg/kg/day 以上の雌雄で摂餌量の減少（最大 30%）及び体重減少（−12%～−3%）、2）5 mg/kg/day 以上の雌でコレステロール減少（0.74～0.81 倍）及びトリグリセリド減少（0.50～0.64 倍）、3）5 mg/kg/day 以上の雄で病理組織学的変化を伴わない脾臓の絶対重量及び相対重量（体重比及び脳重量比）の減少（−28%～−12%）、4）50 mg/kg/day の雌雄で有害でない肺でのマクロファージ集簇の頻度増加並びに雌 1 例でこれに関連した肺の淡色化が認められた。5）休薬期間終了時に 50 mg/kg/day の雌で病理組織学的変化を伴わない胸腺の絶対重量及び相対重量（体重比及び脳重量比）の増加（60%～75%）がみられた。投与期間終了時に胸腺重量に変化は認められなかったが、これらはデュークラバシチニブの投与に起因する変化であり、投与期間終了時点の他の組織におけるリンパ球減少に伴う代償性変化と考えられた。

以上より、デュークラバシチニブを最高用量 50 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：117 µg•h/mL）で 6 ヵ月間経口投与したラットにおける忍容性は良好であった。デュークラバシチニブの免疫調節作用に一致した主な所見として、5 mg/kg/day 以上で血中リンパ球数減少、リンパ節及び脾臓のリンパ球数減少及び KLH 感作に対する TDAR の低下がみられた。また、15 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：19.7 µg•h/mL）以上では、デュークラバシチニブに関連する有害所見として、体重減少、体重増加抑制、赤血球系パラメータ及び血小板数の減少並びに骨髄の細胞数減少がみられた。体重及び摂餌量の減少、脾臓重量の減少、有害でない肺でのマクロファージ集簇の頻度増加を除き、デュークラバシチニブに関連したすべての変化には回復性が認められた。さらに、休薬期間終了時に 50 mg/kg/day の雌で胸腺重量の増加がみられた。したがって、本試験の NOAEL は、5 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：4.31 µg•h/mL）と推定された。

3.3 サルを用いた反復投与毒性試験

3.3.1 サル探索的 5 日間反復経口投与トキシコキネティクス及び毒性試験

［試験番号 DM14060（M4.2.3.2-11）：毒性試験概要表 M2.6.7.6］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、0.65、3 及び 10 mg/kg/day の用量でサル［1 群 3 匹（雄 2 匹、雌 1 匹）］に 5 日間経口投与した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 1 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態、体重、臨床病理学的検査、心電図検査及び TK とした。

反復投与後、デュークラバシチニブの平均全身曝露量（AUC(0-24h)）は、0.65～10 mg/kg/day の間で概して用量に比例して増加し、性差はなかった。Day 5 におけるデュークラバシチニブの平均曝露量（AUC）は、初回投与後と同程度（1.6～2.0 倍）であり、蓄積性も認められなかった。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 3.3.1-1 に示す。

Table 3.3.1-1: サル 5 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量		
		0.65 mg/kg/day	**3 mg/kg/day**	**10 mg/kg/day**
Cmax (µg/mL)	Day 1	0.0622	0.482	2.52
	Day 5	0.113	0.849	3.87
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	Day 1	0.824	5.60	30.0
	Day 5	1.53	11.1	48.8

いずれの用量においても死亡例はみられず、一般状態、臨床病理学的検査並びに心電図検査所見にデュークラバシチニブに関連した変化は認められなかった。以上より、デュークラバシチニブを最高用量 10 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：48.8 µg•h/mL）で 5 日間経口投与したサルにおける忍容性は良好であった。

3.3.2 サル探索的 5 日間反復経口投与トキシコキネティクス試験

［試験番号 DN17021（M4.2.3.2-12）：毒性試験概要表 M2.6.7.6］

デュークラバシチニブを 5 mg/kg/day の用量でサル（1 群雌雄各 3 匹）に 5 日間経口投与した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 0.5 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態並びにデュークラバシチニブ及び代謝物（BMT-334616、BMT-158170 及び BMT-153261）の TK とした。

反復投与後、Day 5 の全身曝露量に性差は認められなかった。デュークラバシチニブ、BMT-334616、BMT-158170 及び BMT-153261 の平均曝露量比（AUC(0-24h)のモル換算比）はそれぞれ、93.1%、3.1%、0.8%及び 3.0%であった。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 3.3.2-1 に示す。

Table 3.3.2-1: サル 5 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量
		5 mg/kg/day
Cmax (µg/mL)	Day 5	1.90
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	Day 5	26.9

死亡例はみられず、デュークラバシチニブに関連した一般状態の変化も認められなかった。以上より、デュークラバシチニブを 5 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：26.9 µg•h/mL）の用量で 5 日間経口投与したサルにおける忍容性は良好であった。

3.3.3 サル 1 ヵ月間反復経口投与毒性及び 2 週間回復性試験

［試験番号 DN15003（M4.2.3.2-13）：毒性試験概要表 M2.6.7.7D］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、0.5、1.5 及び 5 mg/kg/day の用量でサル（1 群雌雄各 5 匹）に 1 ヵ月間経口投与した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 1 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態、体重、理学的検査［呼吸系、心血管系（心電図）及び神経系］、眼科学的検査、臨床病理学的検査、末梢血リンパ球フェノタイピング、器官重量、剖検、病理組織学的検査、TK 及び PD 検査（肝臓又は全血若しくはその両方における STAT1 リン酸化及び I 型 IFN 誘導性遺伝子発現解析）とした。計画剖検は、1 ヵ月間の投与期間終了時（1 群雌雄各 3 匹）及び 2 週間の回復期間終了時（1 群雌雄各 2 匹）に実施した。

反復投与後、デュークラバシチニブの平均全身曝露量（AUC(0-24h)）は、0.5～5 mg/kg/day の間で概して用量に比例して増加し、性差並びに反復投与による蓄積及び曝露量の減少もみられなかった。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 3.3.3-1 に示す。

Table 3.3.3-1: サル 1 ヵ月間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量		
		0.5 mg/kg/day	1.5 mg/kg/day	5 mg/kg/day
Cmax (µg/mL)	Day 1	0.0720	0.304	1.59
	投与 4 週	0.0860	0.346	2.04
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	Day 1	0.857	3.26	16.8
	投与 4 週	1.15	4.41	23.7

いずれの用量においても、デュークラバシチニブに関連した死亡例は認められなかった。また、すべての用量においてデュークラバシチニブの忍容性は良好であり、一般状態、体重、摂餌行動、尿検査、理学的検査（呼吸系、心血管系及び神経系）、眼科学的検査、剖検及び器官重量においてデュークラバシチニブに関連した変化はみられなかった。また、末梢血リンパ球フェノタイピングには、デュークラバシチニブに関連した生物学的意義のある変化はいずれの用量でも認められなかった。

デュークラバシチニブの薬理作用を示す所見が、すべての用量（0.5 mg/kg/day 以上）でみられた。すなわち、用量に依存しない IFNα 誘導性 STAT1 リン酸化阻害作用（対照群の 90%超）が Day 1 及び 28 の投与 4 時間後にみられたが、0.5 mg/kg/day では最終投与の 24 時間後に阻害作用の回復傾向

（80%超）が認められ、休薬期間終了時には完全に回復した。また用量に依存しないI型IFN誘導性遺伝子の発現抑制が血液（IFIT1、IFIT3、OAS1 及び MX1 で試験前値の 0.03～0.2 倍）及び肝臓（MX1 のみ、試験前値の 0.25 倍まで）で認められたが、休薬期間終了時には完全に回復した。

1.5 mg/kg/day 以上では、デュークラバシチニブに関連した所見として、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少が雌の数例にみられ（1.5 mg/kg/day では試験前値の 0.91～0.94 倍、5 mg/kg/day では試験前値の 0.88～0.91 倍）、その結果、ヘモグロビン量減少（対照群の 0.90 倍まで）及びヘマトクリット値減少（対照群の 0.88 倍まで）が認められた。5 mg/kg/day では、デュークラバシチニブに関連した所見として、血小板数減少（試験前値の最大 0.62 倍）が雌雄に散見され、その結果として平均血小板数の減少（対照群の 0.54～0.66 倍）が雄のみで認められた。また、雌の数例にアルブミン、総蛋白質及びカルシウムの減少（試験前値の 0.70～0.75 倍）がみられ、その結果、平均アルブミン、総蛋白質及びカルシウムの減少（対照群の 0.89～0.90 倍）が認められた。赤血球系パラメータ、血小板数及び血液生化学的検査パラメータの変化は、変化の程度が小さかったこと及び対照群の個別値でも同程度の値がみられたことから、有害所見ではないと考えられた。

また、5 mg/kg/day では雄の数例で好酸球数の増加（試験前値の最大 43 倍）による平均好酸球数の増加がみられた（対照群の 3.37～4.46 倍）。好酸球数の増加の程度は背景値の範囲内又は同様であり、いずれの組織にも病理組織学的変化はみられず、血液学的検査で他の種類の白血球で炎症（好中球及び単球）や過敏症（好塩基球）に関連する細胞数には変化が認められなかったことから、有害所見ではないと考えられた。

さらに 5 mg/kg/day では、デュークラバシチニブに関連した所見として、軽微な線維化・線維増生を伴う心筋の亜急性炎症（心室及び心室中隔）の重症度増加（軽度）が雄 1 例に観察された。本例で認められた亜急性炎症の特徴は心筋の炎症性細胞（リンパ球、形質細胞及びマクロファージ）浸潤であり、まれにみられた心筋細胞変性に伴って少数の顆粒球が散見された。投与終了時及び休薬期間終了時に、それぞれ対照群の雌 1 例に軽微な心筋の亜急性炎症がみられたことから、本所見は背景所見が悪化したものと考えられた。なお、カニクイザルの背景所見として軽微～軽度の特発性炎症性細胞浸潤及び軽微～中等度の局所的心筋炎がみられ、雌よりも雄のカニクイザルで高頻度にみられるとの報告がある[4,5,6,7]。当初、本所見はデュークラバシチニブに関連する可能性があると考えられたが、その後に実施したサル 3 及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験では同程度の曝露量で再現されなかったため、カニクイザルで高頻度にみられる背景所見であることが示唆された。心臓の病理組織学的所見を含むすべてのデュークラバシチニブに関連した変化は、休薬期間終了時には完全に回復したが、例外として雄 2 例中 1 例の好酸球数は休薬期間中に引き続き軽度の増加がみられ、回復傾向が認められた。

以上より、デュークラバシチニブを最高用量 5 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：23.7 µg•h/mL）で 1 ヵ月間経口投与したサルにおける忍容性は良好であり、すべてのデュークラバシチニブに関連した変化は回復傾向又は完全な回復性が認められた。病理組織学的検査で 5 mg/kg/day の雄 1 例に認

められた心筋の変化は当初有害所見と判断されたが、その後に実施したより長期の試験結果より背景所見と考えられ、デュークラバシチニブと関連しない変化であることが示唆された。したがって、本試験の NOAEL は、5 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：23.7 µg•h/mL）と推定された。

3.3.4 サル 3 ヵ月間反復経口投与毒性及び 1 ヵ月間回復性試験

［試験番号 DN15075（M4.2.3.2-14）：毒性試験概要表 M2.6.7.7E］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、0.75、1.5 及び 5 mg/kg/day の用量でサル（1 群雌雄各 5 匹）に 3 ヵ月間経口投与した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 1 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態、体重、理学的検査［呼吸系、心血管系（心電図）及び神経系］、眼科学的検査、臨床病理学的検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査、TK 及び PD 検査（血液における IFIT1 及び MX1 の I 型 IFN 誘導性遺伝子発現解析）とした。計画剖検は、3 ヵ月間の投与期間終了時（1 群雌雄各 3 匹）及び 1 ヵ月間の回復期間終了時（1 群雌雄各 2 匹）に実施した。

反復投与後、デュークラバシチニブの平均全身曝露量（AUC(0-24h)）は、0.75～5 mg/kg/day の間で概して用量に比例して増加し、性差はなかった。投与 13 週におけるデュークラバシチニブの AUC(0-24h)は、初回投与後と比較して 1.9～2.2 倍であり、反復投与後にわずかな蓄積性が認められた。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 3.3.4-1 に示す。

Table 3.3.4-1: サル 3 ヵ月間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量		
		0.75 mg/kg/day	1.5 mg/kg/day	5 mg/kg/day
Cmax (µg/mL)	Day 1	0.0790	0.168	0.920
	投与 13 週	0.133	0.306	1.37
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	Day 1	1.03	2.38	11.2
	投与 13 週	2.11	5.19	21.3

いずれの用量においても死亡例はみられず、デュークラバシチニブの忍容性は良好であり、摂餌行動、血液生化学的検査、尿検査、心電図検査、眼科学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査にデュークラバシチニブに関連した変化は認められなかった。また、用量に依存しない I 型 IFN 誘導性遺伝子の発現抑制（対照群の 0.02～0.22 倍）がすべての用量で投与期間終了時にみられ、1 ヵ月間の休薬期間終了時には完全に回復した（回復性の評価は 5 mg/kg/day のみ）。

すべての用量で、軽度～中等度の皮膚の変化［腫脹、乾燥、ただれ、丘疹、赤色化及び痂皮］が、投与 3 週以降に泌尿生殖器及び口周囲にみられ、5 mg/kg/day ではこれらの変化の程度及び頻度がより高かった。皮膚の変化はデュークラバシチニブ投与群の 30 例中 14 例にみられ、このうち 7 例に

は治療を行わず、5 例に酸化亜鉛及びワセリン（投与 4～17 週）による局所治療を行った。また、6 例については、抗生物質の Polytopic（ポリミキシン B 及び亜鉛バシトラシン）による局所治療（投与 9～13 週）も実施し、さらに高用量群の雄 1 例には、抗生物質の Novo-Trimel/Trimidox（トリメトプリム及びスルファドキシン又はスルファメトキサゾール）も全身性に投与した。皮膚の変化はデュークラバシチニブの投与継続下の抗生物質治療により改善したが、一部の個体では投与期間終了時にも認められた。いずれの器官・組織においても特定のウイルスや病原微生物は確認されなかったが、抗生物質治療により改善がみられたことから、局所細菌感染が示唆された。一部の皮膚の変化は投与及び休薬期間終了時まで観察されたが、剖検時及び病理組織学的検査でこれらの変化は確認されなかった。その要因として程度及び頻度が軽度で局所的であり、同様の所見が対照群にも背景所見としてみられる程度であったこと、抗生物質治療により顕著に改善・治癒したことが可能性として考えられた。胸背部皮膚の病理組織学的検査では、いずれの個体にもデュークラバシチニブに関連した所見は認められなかった。皮膚の変化の多くは軽度～中等度かつ局所的で、獣医学的治療を行わなかった個体でも悪化せずデュークラバシチニブの投与を継続しても亢進及び全身毒性はみられなかったことから、有害所見ではないと考えられた。

用量に依存した平均体重減少がすべての投与群の雄（0.75、1.5 及び 5 mg/kg/day でそれぞれ対照群の −6%、−9%及び−10%）及び雌（同−4%、−5%及び−12%）に認められた。この変化は、対照群と比較した減少の程度が小さく、中及び高用量群並びに投与前及び終了時の値（特に雌）が同程度で、一般状態に影響を及ぼさず、摂餌行動に変化がみられなかったことから、有害所見ではないと考えられた。投与期間中に用量に依存した好酸球数増加（試験前値の 1.6～7.0 倍）もみられたが、変化の程度が小さく、いずれの器官・組織にも関連する組織学的変化がみられなかったことから、有害所見ではないと考えられた。

5 mg/kg/day では、さらにデュークラバシチニブに関連した変化として、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少（試験前値の 0.87～0.94 倍）、網状赤血球数増加（試験前値の 1.40～1.78 倍）並びに血小板数減少（試験前値の 0.66～0.80 倍）が認められた。これらの変化は、試験前又は対照群と比較した絶対値の変化の程度が軽微～軽度で、回復性がみられ、いずれの器官・組織にも関連する肉眼的所見及び病理組織学的変化が認められなかったことから、有害所見ではないと考えられた。

1 ヵ月間の休薬期間終了時に、泌尿生殖器及び口周囲の皮膚に軽度な腫脹及び丘疹が 1.5 及び 5 mg/kg/day の雄でそれぞれ 1 例に認められた。休薬期間中はいずれの個体にも抗生物質は投与せず、5 mg/kg/day の雄 1 例についてワセリンのみを泌尿生殖器周囲に塗布した。5 mg/kg/day ではさらに、デュークラバシチニブに関連した所見として、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の軽微な減少（試験前値の 0.90～0.94 倍）が雌 1 例に、網状赤血球数の軽度な増加（試験前値の 1.9～2.2 倍）が雌 2 例に、好酸球数の軽度な増加（試験前値 1.93～5.4 倍）が雌雄各 1 例に認められた。こ

れら変化は程度が小さく、関連する所見及び病理組織学的変化がみられず、回復傾向が示唆されたことから、有害所見ではないと考えられた。

以上より、デュークラバシチニブを最高用量 5 mg/kg/day で 3 ヵ月間経口投与したサルにおける忍容性は良好であった。すべての用量で、デュークラバシチニブの薬理作用に一致する I 型 IFN 誘導性遺伝子の発現抑制及び細菌感染によると考えられる皮膚の変化が観察された。軽度の血液学的変化及び 1.5 mg/kg/day 以上の用量でみられた皮膚の変化が回復傾向であったことを除き、すべてのデュークラバシチニブに関連した変化に完全な回復性が認められた。したがって、本試験の NOAEL は、5 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：21.3 µg•h/mL）と推定された。

3.3.5 サル 9 ヵ月間反復経口投与毒性及び 2 ヵ月間回復性試験

［試験番号 DN16021（M4.2.3.2-15）：毒性試験概要表 M2.6.7.7F］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、1、3 及び 10/5 mg/kg/day の用量でサル（1 群雌雄各 6 匹）に 9 ヵ月間経口投与した。高用量群では 10 mg/kg/day で Day 1～49 に投与したが、一般状態の変化のため、1 週間の休薬期間を設け、その後 Day 57 から投与期間終了時まで 5 mg/kg/day に減量して投与した（以降、10/5 mg/kg/day と表記）。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 1 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態、理学的検査（体温含む）、体重、眼科学的検査、心電図、臨床病理学的検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査、デュークラバシチニブ及び代謝物（BMT-158170、BMT-153261 及び BMT-334616）の TK、末梢血リンパ球イムノフェノタイピング（総 T 細胞数、ヘルパー及び細胞障害性 T 細胞数、B 細胞数並びに NK 細胞数）、KLH 感作に対する TDAR 並びに血中 IgM、IgG 及び IgE 濃度とした。計画剖検は、9 ヵ月間の投与期間終了時（1 群雌雄各 4 匹）及び 2 ヵ月間の回復期間終了時（1 群雌雄各 2 匹）に実施した。

反復投与後、デュークラバシチニブの平均全身曝露量（AUC(0-24h)）は、1～10/5 mg/kg/day の間で概して用量比を上回って増加し、性差はみられなかった。1 及び 3 mg/kg/day におけるデュークラバシチニブの全身曝露量は投与 1 週と比較して投与 12、19 及び 39 週に差はみられず、蓄積性は認められなかった。10/5 mg/kg/day においても、デュークラバシチニブの全身曝露量は投与 12 週と比較して投与 19 及び 39 週に差はみられなかった。投与 39 週におけるデュークラバシチニブ、BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の平均曝露量比（AUC(0-T)のモル換算比）はそれぞれ、94.7%、2.5%、0.3%及び2.6%であった。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 3.3.5-1 に示す。

Table 3.3.5-1: サル 9 ヵ月間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量		
		1 mg/kg/day	3 mg/kg/day	10/5 mg/kg/day[a]
Cmax (µg/mL)	Day 1	0.142	0.571	2.62
	投与 39 週	0.227	1.02	2.20
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	Day 1	1.87	7.21	32.8
	投与 39 週	3.38	15.4	30.7

[a] Day 1～49 はデュークラバシチニブを 10 mg/kg/day で投与し、1 週間の休薬後に Day 56～投与期間終了まで 5 mg/kg/day に減量して投与した

いずれの用量でも死亡例はみられなかったが、10/5 mg/kg/day では、雄 1 例を試験操作による偶発的な右上腕骨の骨折により、投与 23 週に動物福祉的理由により安楽死させた。生存例では、体重、摂餌行動、心電図検査、眼科学的検査、末梢血リンパ球イムノフェノタイピング、血中 IgM、IgG 及び IgE 濃度、尿検査値及び器官重量に、デュークラバシチニブに関連する変化はみられなかった。

すべての用量におけるデュークラバシチニブに関連した主な所見は概して発現頻度及び変化の程度が用量に依存しており、多様な皮膚の変化（腫脹、乾燥、損傷、剥離、丘疹、赤色化、白色化及び痂皮）が顔（口、口腔粘膜、口唇及び歯肉）、背部、前肢及び後肢、足蹠（前後）、肩甲骨間領域、生殖器並びに尾部に発現した。これらの一部は対照群にもみられたが、デュークラバシチニブの投与により 1 mg/kg/day 以上の用量で変化の程度又は頻度が増加した。試験期間中における皮膚変化の初回発現までの時間、解剖学的部位及び性質は個体間及び個体内で多様であり、数例では投与 1 週からみられ、投与期間終了時まで持続した。皮膚変化は剖検では擦傷（暗色又は淡色）、変色（淡色）、巣状変化（暗色、淡色及び隆起）、結節、痂皮（暗色又は淡色）、落屑及び肥厚としてみられ、これらに関連した組織学的所見が、表皮（軽度～中等度の角化亢進、軽微～中等度のびらん及び軽微～軽度の痂皮）並びに真皮（軽微～中等度の混合性細胞浸潤及び軽度～顕著な亜急性炎症）に認められた。皮膚変化がみられた大部分の個体は獣医学的治療を必要としなかったが、一部の個体には投与 4 週以降にワセリン、抗生物質、クロルヘキシジン及び Epsom salts を投与した。これらの変化は有害な変化と考えられたが、獣医学的治療により、おおむね改善した。原因となる特定の病原微生物は確認されず、抗生物質や殺菌剤の投与により症状の改善がみられたことから、感染症と関連する変化と考えられた。また、KLH 感作に対する IgM 及び IgG の TDAR 低下としてみられたデュークラバシチニブの薬理作用による免疫抑制を介した一連の変化である可能性が考えられた。

さらに、すべての用量でみられたデュークラバシチニブに関連する変化は、1）一過性で軽度～重度の液状便（原因不明で投与 1 週から発現し、獣医学的治療、一部個体に対する一時的な休薬又は 10 mg/kg/day から 5 mg/kg/day への減量により改善）、2）投与期間中の用量に依存した赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少（3 mg/kg/day 以上の雄及びすべての用量の雌で 0.80～

0.97 倍）並びに 10/5 mg/kg/day ではこれに関連した平均赤血球容積増加（1.07～1.12 倍）、赤血球分布幅増加（1.09～1.15 倍）、さらに雄で尿潜血の程度又は頻度の増加、3）好酸球数増加（3 mg/kg/day 以上の雄及びすべての用量の雌で試験前値の 1.79～8.25 倍）、4）KLH 感作 1～4 週間後の用量に依存した KLH 特異的 IgM 反応性低下（0.27～0.83 倍）及び用量に依存しない KLH 特異的 IgG 反応性低下（0.29～0.55 倍）であった。KLH 感作に対する TDAR の低下は、デュークラバシチニブの免疫抑制作用に一致した変化と考えられた。なお、赤血球系パラメータの減少と関連する病理組織学的変化は認められなかった。

3 mg/kg/day 以上では、獣医学的治療により改善しデュークラバシチニブに関連した所見として、活動性低下、円背位、歯肉の蒼白化、液状便及び体温上昇が、3 mg/kg/day の雄 1 例（Day 53～56 に休薬）、10/5 mg/kg/day の雄 1 例（Day 46～56 に休薬）及び雌 3 例（雌 1 例は Day 31～56 に休薬）に発現した。これらの臨床所見は、一時的休薬及び獣医学的治療により改善した。さらに、3 mg/kg/day 以上で投与期間を通じてみられたデュークラバシチニブに関連する所見として、1）肝胆道系の組織学的変化を伴わない総ビリルビン増加（1.42～2.76 倍）、2）雌におけるアルブミン減少（0.84～0.96 倍）、10/5 mg/kg/day の雄のグロブリン増加（1.11～1.14 倍）、A/G 比低下（0.71～0.94 倍）、3）軽微～軽度な骨髄造血の増加（3 mg/kg/day の雄 1 例及び 10/5 mg/kg/day の雄 2 例）がみられ、皮膚の炎症性変化の二次的変化と考えられた。

10/5 mg/kg/day では、雄 1 例及び雌 2 例について、Day 12～59 の間に計画外の血液学的検査及び血液生化学的検査を定期的に実施した。これらの個体では、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少（0.62～0.90 倍）、網状赤血球数増加（6.16～15.59 倍）、総ビリルビン増加（4.17～14.46 倍）、血液塗抹標本におけるデーレ小体の出現及び左方移動（桿状核好中球）、血中尿素、クレアチニン、グルコース及びトリグリセリドの増加がみられた。これらの変化は、概して高用量の減量（10 mg/kg/day から 5 mg/kg/day へ減量）及び休薬（Day 50～56）前に最も顕著にみられ、一過性で、赤血球系パラメータの減少に対する骨髄再生反応（網状赤血球数の増加）、炎症（デーレ小体、左方移動、アルブミンの減少）、脱水及び糸球体濾過率の低下（尿素及びクレアチニンの増加）及びストレス反応（グルコースの増加）に一致した。その他の所見として、投与期間を通じて血小板数減少（0.62～0.80 倍）がみられた。

2 ヵ月間の休薬期間終了まで、対照群を含むすべての群で皮膚の変化（尾部、前掌及び背側胸部の乾燥及び痂皮）が概して同様の頻度で認められた。これらの変化のいずれも獣医学的治療を必要とせず、剖検では 1 mg/kg/day 以上で、巣状暗色化及び痂皮、病理組織学的所見として表皮の軽微～中等度の角化亢進、軽度～中等度のびらん及び痂皮、真皮に軽微～中等度の混合性細胞浸潤が認められた。また、これらの変化の程度及び頻度は、投与期間終了時と比較して全体的に低下し、回復傾向であると考えられた。さらに 10/5 mg/kg/day の雌 1 例に有害でない血中アルブミン（0.78 倍）及び A/G 比（0.75 倍）の減少が認められたが、発現数が 1 例で軽度の変化であったことから、おおむね完全な回復性がみられたものと考えられた。

以上より、すべての用量でみられた主なデュークラバシチニブ関連所見は、一過性の消化管への影響、TDAR の低下及び皮膚の変化であった。皮膚の変化は感染症に関連するものと考えられ、デュークラバシチニブの免疫抑制作用の二次的変化と考えられた。さらに、すべての用量で用量に依存した赤血球系パラメータの減少、3 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：15.4 µg•h/mL）以上で活動性低下、円背位、歯肉の蒼白化及び体温上昇、10/5 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：30.7 µg•h/mL）で血小板数減少及び尿潜血がみられた。デュークラバシチニブに関連したすべての所見には、2 ヵ月間の休薬期間後、回復傾向又は完全な回復性が認められた。しかしながら、1 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：3.38 µg•h/mL）以上で皮膚に有害な変化がみられたことから、本試験の NOAEL は決定できなかった。

4 遺伝毒性試験

デュークラバシチニブ及びその代謝物（BMT-158170 及び BMT-153261）の in vitro 遺伝毒性を、ICH ガイドライン「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス（S2(R1)）」に従って in vitro の細菌を用いる復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験（予備試験及び本試験）の組合せにより評価した。また、ラットを用いた 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験並びに不純物の 1 ヵ月間経口投与毒性試験の一部として、それぞれ 2 週間及び 4 週間経口投与後の雄の末梢血による小核試験を実施した。

4.1 in vitro 試験

4.1.1 復帰突然変異試験

S.typhi 及び *E.coli* を用いる復帰突然変異試験において、ICH ガイドラインで推奨される最高用量まで評価した。

4.1.1.1 デュークラバシチニブ

予備試験［試験番号 DN13142（M4.2.3.3.1-1）：毒性試験概要表 M2.6.7.8A］
本試験［試験番号 DN15012（M4.2.3.3.1-2）：毒性試験概要表 M2.6.7.8B］

予備試験及び本試験のいずれにおいても、S9 代謝活性化画分の存在下及び非存在下で最高 5000 µg/plate の用量までデュークラバシチニブの変異原性は認められなかった。

4.1.1.2 BMT-158170

予備試験［試験番号 DN14036（M4.2.3.3.1-3）：毒性試験概要表 M2.6.7.8A］
本試験［試験番号 DN17084（M4.2.3.3.1-4）：毒性試験概要表 M2.6.7.8D］

予備試験及び本試験のいずれにおいても、S9 代謝活性化画分の存在下及び非存在下で最高 5000 µg/plate の用量まで BMT-158170 の変異原性は認められなかった。

4.1.1.3 BMT-153261

予備試験［試験番号 DN17092（M4.2.3.3.1-5）：毒性試験概要表 M2.6.7.8A］
本試験［試験番号 DN17086（M4.2.3.3.1-6）：毒性試験概要表 M2.6.7.8E］

予備試験及び本試験のいずれにおいても、S9 代謝活性化画分の存在下及び非存在下で最高 5000 μg/plate の用量まで BMT-153261 の変異原性は認められなかった。

4.1.2 染色体異常試験

CHO 細胞（S9 代謝活性化画分存在下及び非存在下）を用いる染色体異常試験の予備試験及び本試験において、ICH ガイドラインで推奨される最高濃度まで評価した。

4.1.2.1 デュークラバシチニブ

予備試験［試験番号 DN13143（M4.2.3.3.1-7）：毒性試験概要表 M2.6.7.8A］
本試験［試験番号 DN15016（M4.2.3.3.1-8）：毒性試験概要表 M2.6.7.8C］

染色体異常試験の予備試験（小核試験）において、デュークラバシチニブは 426 μg/mL 以下の濃度における S9 代謝活性化の存在下の 3 時間曝露及び 72 μg/mL 以下の濃度における S9 代謝活性化の非存在下の 24 時間曝露で遺伝毒性を示さなかった。染色体異常試験の本試験（GLP 適合）では、デュークラバシチニブは 298 μg/mL 以下の濃度における S9 代謝活性化の存在下及び非存在下の 3 時間曝露及び 102 μg/mL 以下の濃度における S9 代謝活性化の非存在下の 24 時間曝露で染色体異常誘発性を示さなかった。

4.1.2.2 BMT-158170

予備試験［試験番号 DN17091（M4.2.3.3.1-9）：毒性試験概要表 M2.6.7.8A］
本試験［試験番号 DN17087（M4.2.3.3.1-10）：毒性試験概要表 M2.6.7.8F］

CHO 細胞を用いた小核試験の予備試験において、BMT-158170 は 357 μg/mL 以下の濃度における S9 代謝活性化の存在下及び非存在下の 3 時間曝露並びに 123 μg/mL 以下の濃度における S9 代謝活性化の非存在下における 24 時間曝露で遺伝毒性を示さなかった。CHO 細胞を用いた小核試験の本試験において、BMT-158170 は 357 μg/mL 以下の濃度における S9 代謝活性化の存在下及び非存在下の 3 時間曝露並びに 123 μg/mL 以下の濃度における S9 代謝活性化の非存在下における 24 時間曝露で遺伝毒性を示さなかった。

4.1.2.3 BMT-153261

予備試験［試験番号 DN17090（M4.2.3.3.1-11）：毒性試験概要表 M2.6.7.8A］
本試験［試験番号 DN17088（M4.2.3.3.1-12）：毒性試験概要表 M2.6.7.8G］

CHO 細胞を用いた小核試験の予備試験において、BMT-153261 は 69.1 μg/mL 以下の濃度における S9 代謝活性化の存在下及び非存在下の 3 時間曝露並びに 69.1 μg/mL 以下の濃度における S9 代謝活性化

の非存在下における 24 時間曝露で遺伝毒性を示さなかった。CHO 細胞を用いた小核試験の本試験において、BMT-153261 は 98.7 µg/mL 以下の濃度における S9 代謝活性化の存在下及び非存在下の 3 時間曝露並びに 48.4 µg/mL 以下の濃度における S9 代謝活性化の非存在下における 24 時間曝露で遺伝毒性を示さなかった。

4.2 in vivo 試験

4.2.1 デュークラバシチニブ

［試験番号 DN15002（M4.2.3.2-8）：毒性試験概要表 M2.6.7.9］

ラット 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験に組込んで実施した in vivo 小核試験において、網状赤血球の染色体切断及び分裂装置障害を評価し、デュークラバシチニブが赤芽球 DNA 損傷を惹起する可能性を 0、5、15 及び 75 mg/kg/day の用量で検討した。評価項目は、網状赤血球、小核を有する網状赤血球（MN-RET）及び小核を有する正染性赤血球（MN-NCE）の割合とした。その結果、対照群とデュークラバシチニブ投与群の網状赤血球の割合に有意な差はみられなかった。また、対照群とデュークラバシチニブ投与群の MN-RET の割合に有意な差はみられなかった。さらに、対照群とデュークラバシチニブ投与群の MN-NCE の割合に有意な差はみられなかった。

以上より、デュークラバシチニブを最高用量 75 mg/kg/day の用量（Day 1 の雄平均 AUC(0-24h)：203 µg•h/mL）で 2 週間投与したラットの血液において、遺伝毒性は認められなかった。本試験では代謝物（BMT-158170 及び BMT-153261）の血漿中濃度は測定しなかったが、別のラット反復投与毒性試験のより低用量における BMT-158170 及び BMT-153261 の測定結果より、本 1 ヵ月間投与毒性試験ではこれら 2 種類の代謝物の曝露量が顕著に高く、RHD における曝露量に対して十分な AUC が得られることが確認された。一例として、ラット 6 ヵ月間投与試験における 50 mg/kg/day 投与では、投与 26 週の BMT-153261 及び BMT-158170 の雄における AUC 値はそれぞれ 5.0 µg•h/mL 及び 13.8 µg•h/mL であった（Table 9.3-2 参照）。

4.2.2 不純物

［試験番号 DN18004（M4.2.3.7.6-1）：毒性試験概要表 M2.6.7.17］

ラットを用いた不純物の 1 ヵ月間経口投与毒性試験に組込んで実施した in vivo 小核試験において、0 及び 5 mg/kg/day の用量で経口投与したデュークラバシチニブの毒性プロファイルを、不純物 *不純物A（[redacted]%）、*不純物B（[redacted]%）及び *不純物C（[redacted]%）を添加したロットと比較した。初期のラット毒性試験で雌雄におけるデュークラバシチニブの曝露量及び毒性プロファイルは概して類似していたこと並びに 1 ヵ月間毒性試験の一部として評価した Day 14 の in vivo 小核試験において、雄ラットでデュークラバシチニブは最高用量 75 mg/kg/day まで遺伝毒性を示さなかったことから、本試験では媒体対照群及び不純物を添加したデュークラバシチニブを投与した群の雄のみについて Day 29 の小核形成を評価した。評価項目は網状赤血球、MN-RET 及び MN-NCE の頻度とした。

媒体対照群と不純物を添加したデュークラバシチニブ群との間では、網状赤血球、MN-RET 及び MN-NCE の百分率の平均値に統計学的有意差は認められなかった。

以上より、不純物を添加したデュークラバシチニブを 5 mg/kg/day（雄における Day 29 の平均 AUC(0-24h)：4.22 µg•h/mL）の用量で投与した雄において遺伝毒性は認められなかった。代謝物（BMT-153261 及びデュークラバシチニブ）の雄における Day 29 の平均 AUC 値は、それぞれ 0.305 µg•h/mL 及び 0.0477 µg•h/mL であった。

5 がん原性試験

CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合（Tg rasH2）マウスを用いた 6 ヵ月間経口投与がん原性試験及び SD ラットを用いた 2 年間経口投与がん原性試験でデュークラバシチニブのがん原性を評価した。これらの試験の用量は、それぞれ非 Tg rasH2 マウス 28 日間用量設定試験及びラット 6 ヵ月間反復投与毒性試験結果を基に設定した。また、医薬品のがん原性を適切に評価するための ICH ガイドライン「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス（S1A）、医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス（S1B）、医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス（S1C(R2)）」の推奨事項を満たしており、米国 FDA の ECAC による承認を受けている。

5.1 長期がん原性試験

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

［試験番号 DN16113（M4.2.3.4.1-1）：毒性試験概要表 M2.6.7.10A］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、10、30 及び 100 mg/kg/day の用量で 1 群雌雄各 5 匹の CByB6F1 マウスに 5 日間、1 群雌雄各 10 匹の CByB6F1 マウスに 28 日間経口投与した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS 及び 15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 10 mL/kg とした。TK 測定のために、対照群及び投与群にそれぞれ雌雄各 10 及び 34 匹のサテライト群を設定し、同様に 28 日間反復投与した。5 日間投与群の評価項目は、生死、一般状態、体重とした。28 日間投与群の評価項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床病理学的検査、剖検、器官重量、病理学的検査及びデュークラバシチニブ及び代謝物（BMT-158170、BMT-153261 及び BMT-334616）の TK とした。

5 日間投与群では、すべての用量で死亡例はみられず、デュークラバシチニブの忍容性は良好であり、一般状態及び体重に影響は認められなかった。したがって、28 日間投与群では同じ用量で評価した。

反復投与後、デュークラバシチニブの全身曝露量（AUC(0-24h)）は 10～100 mg/kg/day の間では概して用量比を上回って増加し、性差はみられず、反復投与による曝露量の減少及び蓄積も認められなかった。デュークラバシチニブ及びその代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）の平均全身曝露量比（AUC(0-T)のモル換算比）はそれぞれ、94.4%、3.7%及び 1.8%であった。なお、BMT-334616 に

ついては投与 4 時間後の時点までごく低濃度（定量下限値をわずかに上回る程度）に認められたのみであった。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 5.1.1-1 に示す。

Table 5.1.1-1: CByB6F1 マウス 5 日間及び 28 日間投与試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量		
		10 mg/kg/day	30 mg/kg/day	100 mg/kg/day
Cmax (µg/mL)	Day 1	0.883	6.96	28.5
	Day 28	0.996	4.72	17.6
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	Day 1	6.14	37.3	201
	Day 28	6.23	26.3	169

28 日間投与群では、すべての用量で死亡例はみられず、一般状態、体重及び摂餌量に変化は認められなかった。

すべての用量で認められた所見は、1）概して用量に依存しない好中球数増加（対照群の 1.13～1.53 倍）、2）病理組織学的変化を伴わない用量に依存した脾臓重量（体重比及び脳重量比）の減少（対照群の−32.91%～−9.31%）であった。

30 mg/kg/day 以上の用量では、雌に軽度のカリウム減少（対照群の 0.84～0.90 倍）が認められた。

100 mg/kg/day の用量では、1）白血球数減少（対照群の 0.65～0.69 倍）、リンパ球数減少（対照群の 0.58 倍）、好酸球数減少（対照群の 0.64～0.69 倍）、血小板数減少（雌のみで対照群の 0.81 倍）、ナトリウム及び塩素の減少（雌のみで対照群の 0.97～0.98 倍、）、2）グルコース増加（対照群の 1.24～1.29 倍）及び総ビリルビン増加（雌のみで対照群の 1.25 倍）、3）病理組織学的変化を伴わない胸腺の絶対重量及び相対重量（体重比及び脳重量比）の減少（雄のみで対照群の−21.31%～−17.39%）が認められた。

白血球数減少、リンパ球数減少、脾臓及び胸腺の重量減少は、TYK2 の阻害によるデュークラバシチニブの免疫調節作用に関連する可能性が高いと考えられた。すべてのデュークラバシチニブに関連する所見は、薬理作用と関連すること、比較的軽度な変化であること、関連する一般状態及び病理組織学的所見が認められないことから、有害な変化ではないと考えられた。

以上より、デュークラバシチニブを最高用量 100 mg/kg/day で最長 28 日間経口投与した CByB6F1 マウスにおける忍容性は良好であった。デュークラバシチニブの免疫調節作用と一致する主な所見として、白血球数減少、リンパ球数減少、脾臓及び胸腺の重量減少が認められたが、病理組織学的変化は認められなかった。デュークラバシチニブに関連する有害な変化はいずれの用量でも認められ

なかった。したがって、本試験の NOAEL は 100 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：169 µg•h/mL）と推定された。

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

［試験番号 DN18025（M4.2.3.4.1-2）：毒性試験概要表 M2.6.7.10B］

デュークラバシチニブを 0（水対照）、0（媒体対照）、10、30 及び 60 mg/kg/day の用量で 1 群雌雄各 25 匹の CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウスに 6 ヵ月間経口投与した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝生理食塩水（pH4）を用い、投与容量は 10 mL/kg とした。水対照群のマウスには超純水のみを投与した。陽性対照として雌雄各 15 匹の CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウスに N-ニトロソメチル尿素（NMU）を 75 mg/kg で Day 1 に単回腹腔内投与し、がん原性を検出する試験系の感度を検証した。NMU の媒体にはクエン酸緩衝生理食塩水（pH4.5）を用い、投与容量は 10 mL/kg とした。評価項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、剖検及び病理組織学的検査とした。計画剖検は、投与 27 週に実施した。さらに、デュークラバシチニブ及びその代謝物（BMT-158170 及び BMT-153261）の TK 測定を Tg マウスと同じ用量で投与した CByB6F1 野生型マウスを用いて実施した。

Day 180 において、デュークラバシチニブの平均全身曝露量は、10～60 mg/kg/day の間では概して用量比を上回って増加し、性差はみられず、反復投与による蓄積及び曝露量の減少も認められなかった。また、Day 180 において、BMT-153261 及び BMT-158170 の未変化体に対する平均全身曝露量比（AUC(0-T)のモル換算比）はそれぞれ 3%～5%及び 0.7%～3%であった。未変化体と代謝物の曝露量比はすべての用量で概して同等であり、未変化体と代謝物の AUC 比は一定であり、用量に依存しないことが示唆された。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 5.1.2-1 に示す。

Table 5.1.2-1: CByB6F1/Tg-rasH2 ヘミ接合マウス 6 ヵ月間がん原性試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

		デュークラバシチニブ投与量		
パラメータ	**採血日**	**10 mg/kg/day**	**30 mg/kg/day**	**60 mg/kg/day**
Cmax (µg/mL)	Day 1	1.53	10.1	20.3
	Day 180	0.948	4.28	10.3
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	Day 1	6.26[a]	52.1	149
	Day 180	5.41	22.4	87.5

[a] 投与 24 時間後の値が測定下限値未満であったため平均全身曝露量は AUC(0-8h)

すべての用量でデュークラバシチニブの忍容性は良好であり、生存率、一般状態、体重及び摂餌量に影響は認められなかった。いずれのデュークラバシチニブ投与群の雌雄においても、対照群と比較して生存率に統計学的な有意差は認められなかった。対照群（水及び媒体）及びデュークラバシ

チニブ投与群の途中死亡例は、投与過誤、CByB6F1-Tg(HRAS)2Jicヘミ接合マウスによくみられる自然発生腫瘍（血管肉腫、細気管支肺胞上皮癌、リンパ腫又は肉腫）若しくは特定できない死因によるものであり、用量反応関係が認められず媒体対照群での発現率が同程度であったことから、デュークラバシチニブに関連しないと考えられた。

NMU 投与マウスでは、投与 1 週までに（媒体対照と比較して）体重の低値、減少又は増加抑制が認められ、想定された生存率の低下が投与 11 週からみられ、計画剖検時まで生存した個体は雌雄各 2 例のみであった。NMU 投与マウスの死因の大部分は Tg 陽性対照マウスによくみられる腫瘍（主にリンパ腫）であった。計画剖検時の生存率を Table 5.1.2-2 に示す。

Table 5.1.2-2: 6 ヵ月間がん原性試験における CByB6F1/Tg-rasH2 ヘミ接合マウスの生存率

投与量（mg/kg/day）	雄						雌					
	0[a]	0[b]	10	30	60	NMU[c]	0[a]	0[b]	10	30	60	NMU[c]
マウス匹数	25	25	25	25	25	15	25	25	25	25	25	15
計画剖検前の死亡数	0	2	5	2	2	13	1	1	0	3	1	13
計画剖検時の生存数	25	23	20	23	23	2	24	24	25	22	24	2
生存率（%）	100	92	80	92	92	13	96	96	100	88	96	13

[a] 水対照（逆浸透膜脱イオン水）
[b] 媒体対照［65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）］
[c] 陽性対照［7.5 mg/mL NMU クエン酸緩衝生理食塩水（pH4.5）］

デュークラバシチニブに関連する肉眼的病変はみられなかった。NMU 投与群にみられた肉眼的所見の多くは、CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウスにおいて NMU により発生が予測されたリンパ腫の組織学的変化に関連した変化であった。デュークラバシチニブに関連する腫瘍性及び非腫瘍性の病理組織学的所見はいずれの用量でもみられなかった。デュークラバシチニブ投与動物に発生した腫瘍は、用量依存性が認められず、水又は媒体対照群でも発生しており、本系統のマウスで背景所見・自然発生性所見として高頻度にみられることから、偶発的所見と考えられた。NMU を投与した陽性対照マウスでは、予測された腫瘍性及び非腫瘍性の病理組織学的変化［リンパ腫（雄 60%、雌 73%）、胃の扁平上皮乳頭腫及び癌（雄 73%、雌 80%）、網膜の変性（雌雄 100%）など］が認められ、これにより本試験に用いた CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウスモデルの妥当性が確認された。

以上より、デュークラバシチニブを最高用量 60 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：87.5 µg·h/mL）で 6 ヵ月間連日経口投与した CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウスにおいてがん原性は認められなかった。

5.1.3 ラット 2 年間経口投与がん原性試験

［試験番号 DN17062（M4.2.3.4.1-3）：毒性試験概要表 M2.6.7.10C］

デュークラバシチニブを 0（水対照）、0（媒体対照）、3、8 及び 15 mg/kg/day の用量で 1 群雌雄各 70 匹の SD ラットに 2 年間経口投与した。また、サテライト群（5 群）として雌雄各 20 匹に同用量で投与し、TK 測定に供した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。水対照群のラットには超純水のみを投与した。評価項目は、生死、腫瘤の触診を含む一般状態、体重、摂餌量、剖検、病理組織学的検査及びデュークラバシチニブ及びその代謝物（BMT-158170 及び BMT-153261）の TK（投与 1、13 及び 26 週）とした。生存率の低下により、雄の全生存例並びに 15 mg/kg/day の雌の全生存例を投与 90 週に安楽死させた。残りの群の雌の全生存例は投与 99 週に安楽死させた。FDA のガイダンス「Statistical Aspects of the Design, Analysis, and Interpretation of Chronic Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals, 2001」に基づき、評価した動物数及び試験期間は十分であるため、全群の早期終了はがん原性の評価に影響を及ぼさないと考えられた。

反復投与の後、デュークラバシチニブの平均全身曝露量（AUC(0-24h)）は、3～15 mg/kg/day の間では概して用量比を上回って増加し、性差はみられず、反復投与による蓄積及び曝露量の減少も認められなかった。また、活性代謝物である BMT-153261 の平均 AUC(0-T)は雌と比較して雄で 2.4～7.7 倍高値であり、雌雄それぞれの未変化体とのモル換算比は約 2%～3%及び 0.4%～0.8%であった。非活性代謝物である BMT-158170 の平均 AUC(0-T)の未変化体とのモル換算比は約 4%～7%であり、性差はなかった。未変化体とその代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）の曝露量比はすべての用量で概して同等であり、未変化体と代謝物の AUC 比は一定であり、用量に依存しないことが示唆された。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 5.1.3-1 に示す。

Table 5.1.3-1: ラット 2 年間がん原性試験におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量		
		3 mg/kg/day	8 mg/kg/day	15 mg/kg/day
Cmax (µg/mL)	Day 1	0.256	1.01	2.44
	投与 26 週	0.247	1.11	2.70
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	Day 1	2.13	6.91	21.6
	投与 26 週	2.28	11.3	24.2

すべての用量でデュークラバシチニブの忍容性は良好であり、一般状態、腫瘤の触診、体重、摂餌量並びに剖検及び腫瘍性病理組織学的所見に影響はみられなかった。また、生存率及び特定の死因にもデュークラバシチニブに関連した影響は認められなかった。対照（水及び媒体）群及びデュークラバシチニブ投与群の両方における途中死亡例は、投与過誤・胃逆流、偶発性腫瘍（下垂体腺腫、

下垂体腫瘍、乳腺線維腺腫、乳腺癌、血液リンパ腫）、心筋症及び慢性進行性腎症など複数の原因に起因するものであった。早期終了時の生存率を Table 5.1.3-2 に示す。

Table 5.1.3-2: 2 年間がん原性試験におけるラットの生存率

デュークラバシチニブ投与量（mg/kg/day）	雄		雌	
	死亡数	生存率	死亡数	生存率
0[a]	50/70	29%	46/70	34%
0[b]	49/70	30%	49/70	30%
3	54/70	23%	55/70	21%
8	52/70	26%	55/70	21%
15	52/70	26%	55/70	21%

[a] 水対照
[b] 媒体対照［65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）］
備考：すべての群の雄の全生存例並びに 15 mg/kg/day の雌の全生存例を投与 90 週に安楽死させた。残りの雌 4 群の全生存例は投与 99 週に安楽死させた

腫瘍性変化の発現率、分布及び特徴にデュークラバシチニブに関連する影響は認められなかった。デュークラバシチニブに関連して認められた所見は、3 mg/kg/day 以上の用量でみられた肝臓クッパー細胞における軽微～軽度の用量に依存しない鉄含有色素の増加のみであった。所見を認めた動物では、褐色色素の量は軽微であり、重症度の差は影響を受けたクッパー細胞数に起因した。本所見は、対照群での背景病変が軽度に悪化したものであり、肝細胞変性、壊死及び炎症等の他の所見と関連していなかったことから、有害所見ではないと考えられた。

以上より、デュークラバシチニブを最高用量 15 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：24.2 µg·h/mL）で経口投与したラットにおいて、がん原性は認められなかった。デュークラバシチニブに関連する唯一の所見は、3 mg/kg/day（雌雄合算平均 AUC(0-24h)：2.28 µg·h/mL）以上の用量で用量に依存せずに認められた、背景所見と同様の所見（肝臓クッパー細胞における鉄含有色素）の有害でない軽度の悪化のみであった。

5.2 短期・中期がん原性試験

デュークラバシチニブの短期・中期がん原性試験は実施していない。

6 生殖発生毒性試験

雌ラットを用いた FEED 試験、ラット及びウサギを用いた EFD 試験、ラットを用いた PPND 試験を実施した。雄の受胎能を評価するための独立した試験は実施しておらず、ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験にデュークラバシチニブを投与した雄（Day 57 投与後）の交尾行動、受胎能及び精子形態の評価並びにその次世代（母動物は無処置）の初期胚発生の評価を組込んで実施した。雄の受

胎能をラットの反復投与毒性試験に組込んで実施することの科学的妥当性は支持されており[8]、近年改訂された ICH ガイドライン「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン（S5(R3)）」でも受け入れられている。

6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

6.1.1 雄ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する評価

［試験番号 DN16020（M4.2.3.2-10）：毒性試験概要表 M2.6.7.7C］

雄の受胎能を評価するための独立した試験は実施しておらず、ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 2 ヵ月間回復性試験にデュークラバシチニブを投与した雄の交尾行動、受胎能及び精子形態の評価並びにその次世代（母動物は無処置）の初期胚発生の評価を組込んで実施した。デュークラバシチニブを 57 日間投与したすべての雄ラットを無処置の雌ラットと最長 14 日間交配させた。交配期間中、毎日交尾行動を評価した。膣内に精子が認められた雌及び膣栓が認められた場合を交尾成立と判断し、妊娠 0 日として個別飼育を開始した。14 日間の交配期間中に交尾成立が確認できなかった雌ラットについては交配最終日を妊娠 0 日とした。雄の受胎能は、交配した雌の剖検時の妊娠観察によって評価した。

交尾成立日を確認したすべての雌は妊娠 13 日に剖検し、交尾成立日を確認できなかった 9 例については、腹部の触診及び体重増加に基づき、妊娠 13 日以降の妊娠期であることが観察された時点（交配期間終了後 6 日又は 10 日）に剖検した。剖検時に、すべての雌の妊娠状態を確認した。また、すべての妊娠ラットについて、黄体数、着床数及び着床部位、生存・死亡胚数並びに胎盤の所見の確認を実施した。さらに、投与期間終了時（投与 27 週）の剖検で、精巣上体尾部より精子懸濁液を採取した後、塗抹標本を作成し、精子形態を評価した。ラット 1 匹につき 200 個の精子の検査を実施した。

以上より、デュークラバシチニブは最高用量 50 mg/kg/day（平均 AUC(0-24h)：117 µg•h/mL）まで、雄の生殖パラメータ（交尾能、受胎能及び精子形態）及び次世代の初期胚発生に影響を及ぼさなかった。

6.1.2 雌ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験

［試験番号 DN16234（M4.2.3.5.1-1）：毒性試験概要表 M2.6.7.12］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、5、15 及び 50 mg/kg/day の用量で雌ラット（1 群 24 匹）に 1 日 1 回経口投与した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15%クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。雌にデュークラバシチニブ又は媒体対照を交配前 2 週間投与した後、無処置の雄と最長 14 日間交配させ、妊娠 7 日まで引き続き投与した。交尾成立を確認できなかった雌 2 例についても、14 日間の交配期間終了 7 日後まで引き続き投与した。検査項目は、生死、一般状

態、体重、摂餌量、性周期、交尾行動、剖検、生殖器官重量、帝王切開（妊娠 13 日）による子宮内検査及び TK とした。

Day 10 のデュークラバシチニブの平均全身曝露量（AUC(0-24h)）は 5～15 mg/kg/day の間では用量比をわずかに上回って増加し、15～50 mg/kg/day の間では用量に比例して増加した。デュークラバシチニブに対する BMT-153261 及び BMT-158170 の平均曝露量比（AUC(0-T)のモル換算比）はそれぞれ、0.5%及び 4%～7%であった。なお、5 mg/kg/day における BMT-153261 の血漿中濃度は、定量下限値未満であった。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 6.1.2-1 に示す。

Table 6.1.2-1: 雌ラット FEED 試験におけるトキシコキネティクス値

パラメータ（採血日：Day 10）	デュークラバシチニブ投与量		
	5 mg/kg/day	15 mg/kg/day	50 mg/kg/day
Mean Cmax (µg/mL)	0.473	3.48	7.51
Mean AUC(0-24h) (µg•h/mL)	4.10	20.7	81.1

いずれの用量でも母動物の死亡例はみられず、摂餌量、生殖器官重量、剖検所見にデュークラバシチニブに関連した変化は認められなかった。デュークラバシチニブを投与したすべての群で粗毛の増加がみられたが、有害な変化ではないと考えられた。さらに、50 mg/kg/day で妊娠 7～9 日の体重増加量の顕著な低下（対照群の−43%）がみられた。この変化は一過性であり、体重絶対値に影響がなかったため、有害な変化ではないと考えられた。

いずれの用量でも、性周期、交尾能及び受胎能にデュークラバシチニブに関連する影響は認められなかった。50 mg/kg/day において、死亡胚数（対照群 0.7 に対し 2.0）、着床後死亡率（対照群 5%に対し 13%）、胚死亡を発現した母動物数［対照群 8 例（36.4%）に対し 19 例（90.5%）］が増加した。これらの値の一部には統計学的に有意な増加もみられたが、母動物あたりの生存胚数が全群において同程度で、その差に用量依存性がなかったこと、試験施設の背景値範囲内であったこと、最高用量 75 mg/kg/day（AUC(0-24h)：126 µg•h/mL）で実施した胚・胎児発生に関する試験（M4.2.3.5.2-3）では着床後死亡率に同様の影響が認められなかった。したがって、これらの所見はデュークラバシチニブに関連するものではなく、自然発生性の変化であると考えられた。

以上より、デュークラバシチニブを最高用量 50 mg/kg/day で経口投与した雌ラットにおける忍容性は良好であり、いずれの用量でも交尾能及び受胎能パラメータへの影響は認められなかった。したがって、本試験の母動物及び初期胚発生に関する NOAEL は 50 mg/kg/day（平均 AUC(0-24h)：81.1 µg•h/mL）と推定された。

6.2 胚・胎児発生に関する試験

6.2.1 妊娠ラット 10 日間投与拡張型用量設定試験

［試験番号 DN15132（M4.2.3.5.2-1）：毒性試験概要表 M2.6.7.11］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、5、20 及び 100 mg/kg/day の用量で妊娠ラット（1 群 10 匹）の妊娠 6～15 日に 10 日間経口投与した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 10 mL/kg とした。母動物の検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、臨床病理学的検査、剖検、帝王切開（妊娠 21 日）による子宮内検査及び TK とした。胎児の検査項目は、体重、性比並びに形態観察（外表、内臓及び骨格検査）とした。

妊娠 15 日におけるデュークラバシチニブの平均全身曝露量（AUC(0-24h)）は 5～100 mg/kg/day の間では概して用量比を上回って増加した。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 6.2.1-1 に示す。

Table 6.2.1-1: 妊娠ラット 10 日間拡張型用量設定試験におけるトキシコキネティクス値

パラメータ（採血日：妊娠 15 日）	デュークラバシチニブ投与量		
	5 mg/kg/day	20 mg/kg/day	100 mg/kg/day
Mean Cmax (µg/mL)	0.236	2.12	15.9
Mean AUC(0-24h) (µg•h/mL)	2.27	18.9	215

いずれの用量でも妊娠 21 日の帝王切開まで死亡例はみられず、デュークラバシチニブの忍容性は良好であり、母動物の一般状態、体重、摂餌量、剖検所見、生殖パラメータ及び胎児パラメータにはデュークラバシチニブに関連した有害所見は認められなかった。デュークラバシチニブの投与に関連する用量に依存した血小板数減少が 5 mg/kg/day 以上（5、20 及び 100 mg/kg/day でそれぞれ対照群の 0.81 倍、0.78 倍及び 0.56 倍）で認められたが、変化の程度に基づき 100 mg/kg/day の血小板数減少のみが有害所見と考えられた。デュークラバシチニブによる胎児生存率及び体重への影響はみられず、胎児の形態学的変化は誘発されなかった。したがって、デュークラバシチニブは検討した用量において胚・胎児に対する毒性を示さなかった。

以上より、デュークラバシチニブを器官形成期に投与した妊娠ラットにおける忍容性は良好であり、最高用量 100 mg/kg/day まで胚致死作用及び催奇形性は認められなかった。また、母動物毒性として、100 mg/kg/day で血小板減少がみられたが、胎児毒性は認められなかった。したがって、母動物に関する NOAEL は 20 mg/kg/day（平均 AUC(0-24h)：18.9 µg•h/mL）、胚・胎児発生に関する NOAEL は 100 mg/kg/day（平均 AUC(0-24h)：215 µg•h/mL）と推定された。

6.2.2 ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験

［試験番号 DN16073（M4.2.3.5.2-2）：毒性試験概要表 M2.6.7.13A］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、5、15 及び 75 mg/kg/day の用量で妊娠ラット（1 群 23～24 匹）の妊娠 6 日～15 日に 10 日間経口投与した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 10 mL/kg とした。母動物の検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、臨床病理学的検査、剖検、帝王切開（妊娠 21 日）による子宮内検査及び TK とした。胎児の検査項目は、体重、性比並びに形態観察（外表、内臓及び骨格検査）とした。

妊娠 15 日におけるデュークラバシチニブの平均全身曝露量（AUC(0-24h)）は 5～15 mg/kg/day の間では概して用量に比例して増加した。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 6.2.2-1 に示す。

Table 6.2.2-1: EFD 試験における妊娠ラットのトキシコキネティクス値

パラメータ（採血日：妊娠 15 日）	デュークラバシチニブ投与量		
	5 mg/kg/day	**15 mg/kg/day**	**75 mg/kg/day**
Mean Cmax (µg/mL)	0.276	1.36	11.2
Mean AUC(0-24h) (µg•h/mL)	2.68	11.3	126

いずれの用量でも妊娠 21 日の帝王切開まで死亡例はみられず、母動物毒性及び胚・胎児に対する毒性はみられなかった。デュークラバシチニブに関連した血小板数の減少が 15 及び 75 mg/kg/day（それぞれ 0.79 倍及び 0.72 倍）でみられたが、変化の程度が比較的小さく、有害所見ではないと考えられた。

以上より、デュークラバシチニブを器官形成期に投与した妊娠ラットにおける忍容性は良好であり、最高用量 75 mg/kg/day まで母動物毒性、胚致死作用及び催奇形性は認められなかった。したがって、本試験における母動物及び胚・胎児発生に関する NOAEL は、いずれも 75 mg/kg/day（平均 AUC(0-24h)：126 µg•h/mL）と推定された。

6.2.3 妊娠ラット 10 日間経口投与トキシコキネティクス試験

［試験番号 DN17126（M4.2.3.5.2-3）：毒性試験概要表 M2.6.7.11］

DN16073 試験（6.2.2 項）の NOAEL における妊娠ラットの代謝物（BMT-153261 及び BMT158170）血漿中濃度測定のためにデュークラバシチニブを 0（媒体対照）及び 75 mg/kg/day の用量で妊娠ラット（1 群 10 匹）の妊娠 6～15 日に 10 日間経口投与した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 10 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、剖検、帝王切開（妊娠 16 日）による子宮内検査並びにデュークラバシチニブ及びその代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）の TK とした。

妊娠 15 日におけるデュークラバシチニブの平均全身曝露量（AUC(0-T)）は 111.0 µg•h/mL であり、BMT-153261 及び BMT-158170 の曝露量はそれぞれ、0.418 µg•h/mL（未変化体とのモル換算比 0.4%）及び 6.39 µg•h/mL（未変化体とのモル換算比 7%）であった。本試験におけるデュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の TK 値を Table 6.2.3-1 に示す。

Table 6.2.3-1:　妊娠ラット 10 日間 TK 試験におけるトキシコキネティクス値

パラメータ（採血日：妊娠 15 日）	デュークラバシチニブ投与量：75 mg/kg/day		
	デュークラバシチニブ	BMT-153261	BMT-158170
Mean Cmax (µg/mL)	9.69	0.0678	1.07
Mean AUC(0-24h) (µg•h/mL)	111.0	0.418[a]	6.39[a]

[a] 投与 24 時間後の濃度が測定下限値未満であったため平均全身曝露量は AUC(0-8h)

全例が試験終了時まで生存し、妊娠を維持した。一般状態、体重及び摂餌量にデュークラバシチニブに関連した変化は認められなかった。

以上より、先に実施したラットを用いた EFD 試験の結果と同様に、本試験においてもデュークラバシチニブを 75 mg/kg/day（平均 AUC(0-24h)：110 µg•h/mL）の用量で 10 日間経口投与した妊娠ラットにおける忍容性は良好であり、2 種の代謝物の測定値が得られた。

6.2.4　妊娠ウサギ探索的 13 日間投与拡張型用量設定経口投与試験

［試験番号 DN15141（M4.2.3.5.2-4）：毒性試験概要表 M2.6.7.11］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、2.5、5 及び 10 mg/kg/day の用量で妊娠ウサギ（1 群 7～10 匹）の妊娠 7～19 日に 13 日間経口投与した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 10 mL/kg とした。母動物の検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、臨床病理学的検査、剖検、帝王切開（妊娠 29 日）による子宮内検査及び TK とした。胎児の検査項目は、体重、性比並びに形態観察（外表、内臓及び骨格検査）とした。

妊娠 19 日におけるデュークラバシチニブの平均全身曝露量（AUC(0-24h)）は 2.5～10 mg/kg/day の間では概して用量に比例して増加した。本試験における TK 値を Table 6.2.4-1 に示す。

Table 6.2.4-1:　妊娠ウサギ 13 日間試験におけるトキシコキネティクス値

パラメータ（採血日：妊娠 19 日）	デュークラバシチニブ投与量		
	2.5[a] mg/kg/day	5 mg/kg/day	10 mg/kg/day
Mean Cmax (µg/mL)	1.95/1.85	4.26	9.28
Mean AUC(0-24h) (µg•h/mL)	16.9/9.91	23.8	52.9

[a] 妊娠 26 日にデュークラバシチニブ関連しないと考えられる流産がみられた動物番号 2206 のデータを含有/除外した値

いずれの用量でも母動物の死亡例はみられなかった。5 mg/kg/day 以下ではデュークラバシチニブに関連した母動物の変化はみられず、10 mg/kg/day 以下では母動物のいずれの血液学的検査値にも変化は認められなかった。2.5 mg/kg/day で妊娠 26 日に流産が 1 例みられたが、これは試験開始前期間からの食欲不振に起因するものであり、デュークラバシチニブとの関連性はないと考えられた。10 mg/kg/day では一般状態の変化として、1 例では赤色分泌物、膣周囲被毛の赤色化及びケージ受け皿上の赤色物が、他の 1 例では橙色尿、外陰部及び周囲の腫脹及び腹部紅斑が観察された。10 mg/kg/day における母動物の所見はデュークラバシチニブに関連すると考えられたが、関連する胎児パラメータ及び血液学的検査値に変化はみられず、一過性及び軽微であったことから、有害所見ではないと考えられた。

5 mg/kg/day 以下では胚・胎児発生に関する毒性は認められなかった。10 mg/kg/day では、後期吸収胚が 6 個（対照群では 1 個）みられ、デュークラバシチニブに関連した有害所見と考えられた。10 mg/kg/day では試験実施施設の背景値（最大で同腹児の 4.5%）の範囲を上回る頻度の前肢過屈曲（同腹児の 10%）もみられたが、本試験の 1 群の動物数が EFD 試験と比較して少なかったことから、デュークラバシチニブとの関連性については明らかでない。当初、本所見はデュークラバシチニブに関連した変化であると考えられたが、その後に同様の投与量・曝露量下で実施されたウサギ EFD 試験（1 群 20～22 匹、GLP 適合、6.2.5 項）の結果より、本所見は偶発的な背景所見であることが示唆された。

以上より、デュークラバシチニブを最高用量 10 mg/kg/day（AUC(0-24h)：52.9 µg•h/mL）で器官形成期に 13 日間経口投与した妊娠ウサギにおける忍容性は良好であり、母動物毒性、胚致死作用及び催奇形性は認められなかった。したがって、本試験における母動物及び胚・胎児発生に関する NOAEL は 10 mg/kg/day（AUC(0-24h)：52.9 µg•h/mL）と推定された。

6.2.5 ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験

［試験番号 DN16057（M4.2.3.5.2-5）：毒性試験概要表 M2.6.7.13B］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、1、3 及び 10 mg/kg/day の用量で雌ウサギ（1 群 20～22 匹）の妊娠 7～19 日に 13 日間経口投与した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 1 mL/kg とした。評価項目は生死、一般状態、体重、摂餌量、帝王切開（妊娠 29 日）による子宮内検査及び TK とした。胎児の検査項目は、体重、性比並びに形態観察（外表、内臓及び骨格検査）とした。妊娠 19 日におけるデュークラバシチニブの平均全身曝露量（AUC(0-24h)）は 1～10 mg/kg/day の間では概して用量に比例して増加した。本試験における TK 値を Table 6.2.5-1 に示す。

Table 6.2.5-1: EFD 試験における妊娠ウサギのトキシコキネティクス値

パラメータ（採血日：妊娠 19 日）	デュークラバシチニブ投与量		
	1 mg/kg/day	3 mg/kg/day	10 mg/kg/day
Mean Cmax (µg/mL)	0.766	2.33	9.45
Mean AUC(0-24h) (µg•h/mL)	2.99	9.90	43.2

いずれの用量でも妊娠 29 日の帝王切開まで死亡例はみられず（1 mg/kg/day での投与過誤による死亡例 1 例を除く）、その他の検査項目に変化は認められなかった。

以上より、デュークラバシチニブを最高用量 10 mg/kg/day（平均 AUC(0-24h)：43.2 µg•h/mL）で器官形成期に 13 日間経口投与した妊娠ウサギにおける忍容性は良好であり、母動物毒性、胚致死作用及び催奇形性は認められなかった。したがって、本試験における母動物及び胚・胎児発生に関する NOAEL は、いずれも 10 mg/kg/day（平均 AUC(0-24h)：43.2 µg•h/mL）と推定された。

6.2.6 妊娠ウサギ 13 日間経口投与トキシコキネティクス試験

［試験番号 DN17127（M4.2.3.5.2-6）：毒性試験概要表 M2.6.7.11］

DN16057 試験（6.2.5 項）の NOAEL における妊娠ウサギの代謝物（BMT-153261 及び BMT158170）の血漿中濃度測定のためにデュークラバシチニブを 0（媒体対照）及び 10 mg/kg/day（1 群 3～5 匹）の用量で妊娠ウサギの妊娠 7～19 日に 13 日間経口投与した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 1 mL/kg とした。評価項目は生死、一般状態、体重、摂餌量、剖検、帝王切開（妊娠 20 日）による子宮内検査並びにデュークラバシチニブ及びその代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）の TK とした。

妊娠 19 日におけるデュークラバシチニブの平均全身曝露量（AUC(0-T)）は 43.7 µg•h/mL であり、BMT-153261 及び BMT-158170 の曝露量はそれぞれ、3.26 µg•h/mL（未変化体とのモル換算比 8%）及び 0.0414 µg•h/mL（未変化体とのモル換算比 0.1%）であった。本試験におけるデュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の TK 値を Table 6.2.6-1 に示す。

Table 6.2.6-1: 妊娠ウサギ 13 日間試験におけるトキシコキネティクス値

パラメータ（採血日：妊娠 19 日）	デュークラバシチニブ投与量：10 mg/kg/day		
	デュークラバシチニブ	BMT-153261	BMT-158170
Mean Cmax (µg/mL)	8.45	0.541	0.0101
Mean AUC(0-24h) (µg•h/mL)	43.7	3.26	0.0414[a]

[a] 濃度測定が可能であったウサギ 1 例のみの AUC(0-4h)値

全例が試験終了時まで生存し、妊娠を維持した。デュークラバシチニブに関連した一般状態の変化は認められなかった。デュークラバシチニブに関連する変化として、妊娠 11 日以降に摂餌量が減少（対照値と比較して妊娠 15 日～16 日に最大−44%）し、それに伴い投与期間中の体重増加量が減少した（対照群と比較して妊娠 20 日までに−5%）。これらの変化は、その変化の程度が小さいため有害所見ではないと考えられた。

以上より、先に実施したウサギを用いた EFD 試験の結果と同様に、本試験においてもデュークラバシチニブを 10 mg/kg/day（平均 AUC(0-24h)：43.7 μg•h/mL）の用量で 13 日間経口投与した妊娠ウサギにおける忍容性は良好であり、2 種の代謝物の測定値が得られた。

6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

6.3.1 ラットの出生前及び出生後の発生に関する経口投与試験

［試験番号 DN18002（M4.2.3.5.3-1）：毒性試験概要表 M2.6.7.14］

デュークラバシチニブを 0（媒体対照）、5、15 及び 50 mg/kg/day の用量で妊娠ラット（1 群 25～32 匹）の妊娠 6 日～哺育 20 日に 1 日 1 回経口投与した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 10 mL/kg とした。母動物の検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、妊娠期間、分娩観察、母子間行動、臨床病理学的検査、剖検及び TK とした。出生児の検査項目（出生～約 4.1 ヵ月齢）は、生死、一般状態、体重、性成熟、神経行動学的評価（聴覚性驚愕馴化、自発運動量、水迷路試験）、性周期、生殖機能（交尾能及び受胎能）、剖検、生殖器官重量及び TK とした。母動物及び出生児の TK は哺育・出生後 4 日に実施した。

哺育 4 日の母動物におけるデュークラバシチニブの平均全身曝露量は 5～50 mg/kg/day の間では用量比を上回って増加した。BMT-153261 及び BMT-158170 の平均全身曝露量（AUC(0-T)）の未変化体とのモル換算比はそれぞれ、4%～6%及び 7%～20%であった。出生後 4 日において、母動物投与 2 時間後の出生児におけるデュークラバシチニブの平均全身曝露量は 5～50 mg/kg/day の間では用量比を上回って増加したが、同腹子間での個体値のばらつきが顕著であり、性差はみられなかった。また、母動物の全身曝露量と比較して低値（0.08～0.5 倍）であった。BMT-153261 及び BMT-158170 の平均全身曝露量（AUC(0-T)）の未変化体とのモル比はそれぞれ、30%～50%及び 8%～10%であった。出生後 4 日に出生児で認められた未変化体及びその代謝物の曝露は、子宮内における胎盤移行若しくは出生後の授乳によるものと考えられた。本試験における母動物のデュークラバシチニブの TK 値を Table 6.3.1-1 に示す。

Table 6.3.1-1: ラット PPND 試験における母動物のトキシコキネティクス値

パラメータ（採血日：哺育 4 日）	デュークラバシチニブ投与量		
	5 mg/kg/day	15 mg/kg/day	50 mg/kg/day
Mean Cmax (μg/mL)	0.265	1.58	7.60
Mean AUC(0-24h) (μg•h/mL)	2.19	9.16	51.9

いずれの用量でも母動物に死亡例はみられず、一般状態、体重、摂餌量、妊娠期間、分娩観察、母子間行動、血液学的検査値及び剖検にデュークラバシチニブに関連した変化は認められず、母動物においてデュークラバシチニブの忍容性は良好であった。

5 mg/kg/day 以上では、投与から約 2 時間後に、四肢温低下の発現頻度の増加（0、5、15 及び 50 mg/kg/day 各群の発現回数／例数：0/0、56/19、106/25、122/23）が認められた。50 mg/kg/day では、哺育 21 日にリンパ球数及び好酸球数の減少（それぞれ対照群の−27.2%及び−66.7%）が認められた。確認された四肢温低下は一過性であり、翌日の一般状態観察時まで持続しなかったため、有害所見ではないと考えられた。また、リンパ球数及び好酸球数の減少は薬理作用である免疫調節作用に起因し、その他の母動物毒性が認められなかったことから、有害所見ではないと考えられた。

出生児において、デュークラバシチニブに関連した死亡例、一般状態、離乳後の体重、性成熟、神経行動学的評価（聴覚性驚愕馴化、自発運動量、水迷路試験）、性周期、生殖機能（交尾能及び受胎能）、剖検及び生殖器官重量の変化は認められなかった。50 mg/kg/day でのデュークラバシチニブに関連した有害作用は、出生後 10～21 日の離乳前の体重増加抑制のみであり、これによる体重の低値が出生後 14 日（対照群の最大−5.8%）から 21 日（対照群の最大−12.5%）まで認められた。本用量における離乳後の体重増加量は対照群と同程度であり、出生児の体重絶対値は出生後 73 日（雄）以降及び 35 日（雌）以降は対照群値まで回復した。

以上より、デュークラバシチニブを最高用量 50 mg/kg/day まで妊娠及び哺育期間中に投与した母動物への毒性は認められず、忍容性は良好であり、50 mg/kg/day で離乳前の出生児の体重に有害な影響が認められたが、離乳後に回復した。したがって、本試験における母動物に関する NOAEL は 50 mg/kg/day（平均 AUC(0-24h)：51.9 μg•h/mL）、出生児の発生に関する NOAEL は 15 mg/kg/day（平均 AUC(0-24h)：9.16 μg•h/mL）と推定された。

7 局所刺激性試験

デュークラバシチニブは経口投与されるため、局所刺激性については評価していない。

8 その他の毒性試験

8.1 抗原性・免疫原性試験

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

8.2 免疫毒性試験

デュークラバシチニブの独立した免疫毒性試験は実施していない。したがって、デュークラバシチニブの免疫毒性は重要なラット及びサルの反復投与毒性試験に組込んで評価した。これらの試験での評価項目は、1）B 細胞、NK 細胞、総 T 細胞、細胞傷害性 T 細胞及びヘルパーT 細胞を対象とした末梢血リンパ球フェノタイピング、2）投与期間及び休薬期間における KLH 感作に対する TDAR 評価、3）サルにおける血中 IgM、IgG 及び IgE 測定であった。また、反復投与毒性試験では、リンパ組織の肉眼的及び病理組織学的評価も実施した。これらの結果の概要は個別の毒性試験に記載されている（3 項）。認められた免疫機能への影響は、デュークラバシチニブの薬理作用と一致していた。

8.2.1 末梢血リンパ球フェノタイピング試験

デュークラバシチニブの末梢血リンパ球（総 T 細胞、細胞傷害性 T 細胞、ヘルパーT 細胞、B 細胞及び NK 細胞）数に対する影響をラット及びサルで検討した。ラットでは、1 ヵ月間及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験に組込んで検討した。その結果、1 及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験において、投与期間中に T、B 及び NK 細胞の減少がすべての用量（5 mg/kg/day 以上）で認められた。これらの所見は、休薬期間終了までに 1 ヵ月間試験において回復傾向がみられ、6 ヵ月間試験では完全に回復した。6 ヵ月間試験で完全な回復性が認められたことは、休薬期間が 1 ヵ月間試験（2 週間）より長期間（2 ヵ月間）であったことによるものと考えられる。

サルでは、1 及び 9 カ月間反復投与毒性試験に組込んで検討した。サルではいずれの用量（最高用量 5 mg/kg/day）でも T、B 及び NK 細胞の減少は認められなかった。

8.2.2 KLH 感作に対する TDAR

ラットでは、6 ヵ月間反復投与毒性試験に組み込んで評価し、投与 16 週に主群の全生存例及び投与 30 週に回復群の全生存例を KLH で感作した。その結果、いずれの用量（5 mg/kg/day 以上）でも KLH 特異的 IgM 及び IgG の用量に依存した低下が、投与期間中の KLH による感作後 1～4 週に認められ、2 ヵ月間の休薬期間中に完全に回復した。

サルでは、9 ヵ月間反復投与毒性試験に組込んで評価した。投与 26 週に主群の全生存例を KLH で感作した。その結果、いずれの用量（1 mg/kg/day 以上）でも KLH 特異的 IgM 及び IgG の低下が、IgM

では概して用量に依存して、IgG では用量に依存せずに投与期間中の KLH による感作後 1～4 週に認められたが、投与終了後 2 ヵ月間回復性の評価は休薬期間中の 1 群あたりの動物数が少ないこと、個体間若しくは個体内で反応に大きなばらつきが認められたため行っていない。

8.2.3 血中免疫グロブリン

デュークラバシチニブが血中 IgG、IgM 及び IgE 濃度に及ぼす影響をサル 9 ヵ月間反復投与毒性試験で評価した。試験開始前、投与期間中（投与 13、26 及び 39 週）並びに休薬期間中（投与 47 週）に、全例から血液を採取し IgG、IgM 及び IgE 濃度を測定した。その結果、血清中 IgG、IgM 及び IgE 濃度にデュークラバシチニブ投与による明確な影響は認められなかった。

8.3 毒性発現機序に関する試験

主な毒性所見（両動物種における免疫抑制作用及びサルにおける皮膚所見）がデュークラバシチニブの薬理作用と一致しており、I 型 IFN、IL-12 及び IL-23 依存性免疫応答を仲介する TYK2 の生物学的機能と一致（9 項参照）していたことから、デュークラバシチニブの毒性発現機序を検討するための独立した試験は実施していない。これらは、ラット及びサルを用いた重要な毒性試験で確認され、デュークラバシチニブは血中 CD3 陽性リンパ球における IFNα 誘導性 STAT1 リン酸化を阻害し、血中及び肝臓における I 型 IFN 誘導性遺伝子（IFIT3、OAS1 及び MX1）の発現を抑制することが示された。

デュークラバシチニブの毒性発現機序に、免疫応答において重要な役割を果たすことが知られているキナーゼの関連ファミリーである JAK1/3 の阻害が寄与している可能性について、非臨床薬理試験において検討した【M2.6.2.3.2】。また、ラット及びサルの全血において、デュークラバシチニブはラット及びサルの毒性試験で到達した曝露量（治療用量を大きく上回り臨床的に重要ではない）で JAK1/3 を介したシグナル伝達を阻害することが示され【M5.3.5.3-1】、毒性試験でみられた主な所見の一因となった可能性が考えられた。

動物で認められた免疫調節所見をより詳細に検討するため、ラット及びサルにおける血中の B、NK 及び T リンパ球（総 T 細胞、細胞傷害性 T 細胞及びヘルパーT 細胞）の定量を含む免疫バイオマーカーの網羅的評価に加えて、全般的な免疫応答を評価するための KLH 感作に対する TDAR、サルにおける血中 IgM、IgG 及び IgE 濃度の定量並びにすべてのリンパ組織の詳細な肉眼的及び病理組織学的評価を実施した（8.2 項参照）。

8.4 依存性試験

デュークラバシチニブの非臨床薬物依存性試験については、以下の点より実施していない。1）ラット及びサルの反復投与毒性試験における中枢及び末梢神経系への一般状態及び病理組織学的変化がないこと、2）臨床的意義のある全身曝露量におけるデュークラバシチニブ、代謝物 BMT-158170 及び BMT-153261 と薬物依存に関連する機序に関与する基質との生化学的スクリーニングによる薬理学的相互作用がないこと（下記参照）、3）中枢神経系での作用機序がないこと、4）既知の乱用薬

物との構造学的類似性がないこと、5）ラットにおけるデュークラバシチニブ及び代謝物の中枢神経系への分布に依存性を示唆する結果が認められていないこと。SD ラットにおける脳／血漿中濃度比による中枢神経系への分布は非常に低値（0.03～0.04）であった（M4.2.2.2-4）。さらに、[^{14}C]デュークラバシチニブを経口投与したラットにおいて、脳内及び脊髄内に[^{14}C]デュークラバシチニブ由来の放射能（デュークラバシチニブ及び代謝物）はいずれの時点でも検出されなかった【2.6.4.4.5】。以上より、これらのデータは、デュークラバシチニブの薬物乱用・薬物依存のリスクが低いことを示している。

8.5 代謝物の毒性試験

毒性試験の動物種及びヒトの血漿中では、デュークラバシチニブが主たる化合物であった。ヒトにおける 2 種の主要代謝物である BMT-158170（非活性代謝物）及び BMT-153261（活性代謝物）に遺伝毒性は認められず（4 項参照）、臨床的に意義のある曝露量で特記すべき標的外作用は認められなかった。また、重要な反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験において、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおける 2 種の代謝物の十分な全身曝露量が確認された（9 項及び Table 9.3-2 参照）。

8.6 不純物の毒性試験

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

8.6.1 不純物のラット 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験

［試験番号 DN18004（M4.2.3.7.6-1）：毒性試験概要表 M2.6.7.17］

デュークラバシチニブの不純物［*不純物A （[redacted]%）、*不純物B （[redacted]%）及び *不純物C （[redacted]%）］添加バッチ及び非添加バッチを 0 及び 5 mg/kg/day の用量でラット（1 群雌雄各 10 匹）に 1 ヵ月間経口投与し、毒性プロファイルを比較した。媒体には 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mM クエン酸緩衝液（pH4）を用い、投与容量は 5 mL/kg とした。検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、臨床病理学的検査、小核試験（4.2.2 項参照）、器官重量、剖検、病理組織学的検査及び TK とした。

反復投与後、デュークラバシチニブの AUC(0-24h)は、不純物非添加群及び添加群の間で同様であり、性差はみられず、反復投与による蓄積及び曝露量の減少も認められなかった。また、不純物非添加群及び添加群の代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）の未変化体に対する平均全身曝露量比（モ

ル換算比）は、それぞれ 0.07 倍及び 0.02 倍であった。本試験におけるデュークラバシチニブの TK 値を Table 8.6.1-1 に示す。

Table 8.6.1-1:　不純物のラット 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクス値

パラメータ	採血日	デュークラバシチニブ投与量	
		5 mg/kg/day（不純物非添加）	5 mg/kg/day（不純物添加 [a]）
Mean Cmax (µg/mL)	Day 1	0.654	0.545
	Day 29	0.544	0.462
Mean AUC(0-24h) (µg•h/mL)	Day 1	5.45	4.62
	Day 29	4.59	4.20

[a] デュークラバシチニブの不純物［*不純物A　（[redacted]%）、*不純物B　（[redacted]%）及び *不純物C（[redacted]%）］を添加したバッチ

不純物非添加及び添加バッチ群ともに死亡例はみられず、忍容性はいずれも良好であり、一般状態観察、小核試験及び剖検において投与の影響は認められなかった。デュークラバシチニブに関連した以下に示す有害でない所見が不純物非添加群及び添加群の雄のみに認められたが、これらの所見の質及び程度に両群で差はみられなかった。認められた所見は、1）体重の軽微な減少（対照群の最大−5%）及びこれに関連した体重増加量の軽微な減少（対照群の最大−13%）並びに摂餌量の軽微な減少（対照群の最大−8%）、2）軽微～軽度な好中球減少（0.67～0.74 倍）、単球減少（0.48～0.58 倍）及びリンパ球減少（0.72～0.79 倍）による白血球数の減少（0.71～0.77 倍）、3）脾臓の絶対重量及び相対重量（体重比及び脳重量比）の減少（−20%～−11%）及びこれに関連した組織学的所見として脾臓の白脾髄内のリンパ球数の軽微な減少であった。

以上より、不純物非添加及び添加バッチを 5 mg/kg/day で 1 ヵ月間投与したラットに認められたデュークラバシチニブに関連した所見は有害なものではなく、変化の質及び程度に差はみられず、in vivo で不純物の遺伝毒性は認められなかった。したがって、本試験においてこれらの不純物による毒性の亢進や新たな毒性発現は認められなかった。

8.7　光毒性試験

8.7.1　In vitro 光毒性試験

［試験番号 DN15001（M4.2.3.7.7-1）：毒性試験概要表 M2.6.7.17］

デュークラバシチニブの紫外線（UV）吸収スペクトル解析において UVB の範囲で光吸収が認められたため、in vitro 光毒性試験を、Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込みアッセイにより実施した。陽性対照物質としてプロメタジンを使用した。デュークラバシチニブの濃度は、用量設定試験で 0.0318～100 mg/mL（媒体への最高溶解濃度 31.7 mg/mL）、本試験で 0.56

～31.7 mg/mL とし、ダルベッコリン酸緩衝生理食塩／1%ジメチルスルホキシド（DPBS／DMSO）中で Balb/c 3T3 細胞に曝露した。各アッセイにおいて、デュークラバシチニブの曝露時間は約 60 分間とし、デュークラバシチニブ存在下でキセノンランプを用いて UVA 及び UVB を照射した。

その結果、用量設定試験及び本試験のいずれにおいても、デュークラバシチニブは細胞毒性及び光毒性を示さなかった。したがって、デュークラバシチニブはヒトにおいて直接的な光毒性を惹起しないと結論した。

9 考察及び結論

デュークラバシチニブの毒性について、ICH ガイドライン及び GLP に準拠した毒性試験により評価した。ラット、イヌ及びサルを用いた単回投与毒性試験、マウス（最長 1 ヵ月間）、ラット（最長 6 ヵ月間）及びサル（最長 9 ヵ月間）を用いた反復投与毒性試験、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験、in vitro 光毒性試験、ラットを用いた雌雄の FEED 試験、PPND 試験、ラット及びウサギを用いた EFD 試験、並びに rasH2 マウス及びラットを用いたがん原性試験を実施した。免疫毒性評価は、ラット及びサルの反復投与毒性試験に組込んで実施した。これらの試験では、概して実施した用量で PD 作用が確認された。また、不純物の反復投与毒性試験で不純物添加による毒性の亢進や新たな毒性発現を検討した。

RHD でのヒト曝露量及び重要な毒性試験での動物の曝露量比を Table 9.3-1 に示す。曝露量比は、RHD 及び毒性試験の NOAEL における Cmax 又は AUC の比として算出した。有害所見が認められた最小影響量（LOEL）における曝露量比の推定も行った。また、2 種の主要な代謝物である BMT-158170 及び BMT153261 についても、RHD に対する曝露量（AUC）比を Table 9.3-2 に示す。

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

反復経口投与毒性試験では、CByB6F1 マウス 28 日間投与の最高用量 100 mg/kg/day まで、ラット 6 ヵ月間投与の最高用量 50 mg/kg/day まで、サル 9 ヵ月間投与の 5 mg/kg/day まで、デュークラバシチニブの忍容性は良好であった。

反復投与毒性試験で認められた主要なデュークラバシチニブに関連する所見は、1）ラットにおけるリンパ球数の減少、リンパ節の細胞減少、脾臓及び胸腺の小型化及び細胞数減少に伴う重量低下並びに KLH 感作に対する TDAR の低下（後者はサルでも認められた）、2）ラット及びサルにおける赤血球系パラメータ及び血小板数の減少、3）サルにおける皮膚変化（一般状態観察及び病理組織学的所見）であり、免疫系、造血系及び皮膚が毒性の標的器官と考えられた。

免疫系及び皮膚に関連した所見は、薬理作用である TYK2 の阻害と一致したものと考えられた。しかし、ラット及びサルの毒性試験ではデュークラバシチニブの血中濃度が JAK1/3 依存性 IL-2 誘導

STAT5 リン酸化の IC50 以上であったことから、非臨床毒性試験において、デュークラバシチニブの高濃度曝露による JAK1/3 への標的外作用の可能性は除外できなかった。しかし、ラット及びサルにおいて高曝露量で認められた JAK1/3 への標的外作用の可能性は、RHD におけるヒト曝露量が十分に低いことから【M5.3.5.3-1】、安全性上の問題となることはないと考えられた。

デュークラバシチニブに遺伝毒性及びがん原性は認められなかった。

雌雄ラットの FEED 試験に影響はみられなかった。ラット及びウサギの EFD 試験では、デュークラバシチニブは母動物毒性並びに胚致死作用及び催奇形性を示さなかった。ラットの PPND 試験では、高用量群のみで離乳前の出生児体重に有害な影響が一過性に認められたが、離乳後に回復した。

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

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

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

ICH ガイドライン「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス（M3(R2)）」に従って曝露量を評価した結果、複数の毒性試験（GLP 適合）で最大耐量を超えない用量のデュークラバシチニブを投与した場合のヒトでみられる 2 種の代謝物（BMT-158170 及び BMT-153261）の曝露量は、RHD との比較で十分な AUC 比を示した（Table 9.3-2 参照）。

FDA の医薬品代謝物の安全性試験ガイドライン「Safety Testing of Drug Metabolites, revision 2, March 2020」に基づき、一般的に第 2 相（抱合）反応では化合物の水溶性は高まり反応性は著しく低下若しくは完全に失われることから、さらなる評価は必要とされない。したがって、非主要代謝物でありグルクロン酸抱合体である BMT-334616 はヒトでリスクとなることはないと考えられる。このことは、ICH ガイドライン（M3(R2)）でも、多くのグルクロン酸抱合体は、化学的な転移（反応性アシルグルクロナイドなど）を除いて懸念はないとの記載により支持されている。BMT-334616 の曝露量は、ラット 6 ヵ月間反復投与毒性試験（AUC：0.06 μg•h/mL）及びサル 9 ヵ月間反復投与毒性試

験（AUC：1.19 µg•h/mL）で測定されている。中等症から重症の尋常性乾癬患者における RHD において、定常状態の BMT-334616 の Cmax 及び AUC は、それぞれ 0.0143 µg/mL 及び 0.115 µg•h/mL であった（M5.3.3.1-1）。したがって、ラット及びサルにおける BMT-334616 の曝露量比（RHD における AUC との比）は、それぞれ 0.5 倍及び 10 倍であった。これらのガイドラインに基づき、BMT-334616 は、1）ラット及びサルの慢性毒性試験において十分な曝露量が得られている、2）ヒトにおいて主要な代謝物ではない（血漿中の薬物関連物質全体の 10%未満）、3）薬理活性が低い（未変化体の 10%未満）、4）アシルグルクロナイドでないため化学的反応性がない、5）Derek Nexus（ナレッジベース）及び Leadscope Model Applier（統計ベース）による in silico 解析において変異原性の懸念が示されていないことから、毒性学的懸念はないと考えられた。

In vitro 光毒性試験において光毒性は認められなかった。

デュークラバシチニブに関連した免疫系、造血系及び皮膚の所見について以下に詳細を論ずる。

9.1 免疫系

多数の公表データにより、TYK2 が免疫において重要な役割を担うことが示されている。TYK2 欠損マウスに明らかな発達障害はみられない（正常な造血で生存可能かつ繁殖力がある）。しかし、高濃度 IFNα のシグナル伝達は TYK2 を欠損していても担保されているものの、低濃度の IFNα に対する反応性を欠失している。さらに、TYK2 欠損マウスでは IL-12 誘導性の T 細胞が正常に機能しない[9]。TYK2 欠損マウスは IFNα/β 及び IL-12 に対する反応性が低下しており、ワクシニアウイルスを除去することができないために、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染後の T 細胞反応に低下がみられる[10]。TYK2 のシュードキナーゼドメインに自然突然変異を有する B10.Q/J マウスは細胞内寄生原生生物であるトキソプラズマ原虫に易感染性となるが、同時に自己免疫性の関節炎の発症に顕著な耐性を有する[11]。

ラットにおいて、軽微～中等度のリンパ球数（総 T 細胞、ヘルパーT 細胞、細胞傷害性 T 細胞、B 細胞及び NK 細胞）の減少並びにこれに関連して脾臓及び胸腺の小型化及び重量低下、リンパ節、胸腺及び白脾髄の細胞数減少、KLH 特異的 IgM 及び IgG の TDAR 低下が認められた。胸腺の変化は高用量及び短期試験で認められたのみであった。脾臓、リンパ節及び胸腺の細胞数減少の多くは軽微～軽度な変化であり、免疫抑制作用は限定的であることが示唆された。これと一致してこれらの変化は関連する一般状態の変化（感染）を伴わず、回復傾向又は完全な回復性を示した。さらに、KLH 特異的な免疫反応は完全に抑制されておらず、休薬期間中に完全に回復した。サルでは、KLH 特異的な IgG 及び IgM の TDAR がすべての用量で低下したが、抗 KLH IgM 及び IgG 抗体反応は維持されており、免疫抑制作用は限定的であることが示唆された。KLH 感作に対する TDAR 低下に関連する血中リンパ球、病理組織学的検査における脾臓、胸腺及びリンパ節のリンパ球減少並びに血中 IgG、IgM 及び IgE の消失は認められなかった。

血中及び組織中リンパ球の減少がラットのみで認められ、サルでは認められなかった理由については、KLH 感作に対する TDAR の低下が両動物種で認められたため明らかでない。TYK2 は IL-12、IL-23 及び I 型 IFN 下流のシグナル伝達に必須であり、KLH 感作に対する TDAR の低下は I 型 IFN、IL-12 及び IL-23 がこれらの抗原誘導性抗体反応に部分的に寄与することと一致している。I 型 IFN 受容体シグナル伝達による STAT 依存性遺伝子発現は TYK2 に依存している [11]。この薬理活性は、ラット及びサルを用いた複数の反復投与毒性試験において、いずれの用量でも血中 CD3+T リンパ球の IFNα 誘導性 STAT1 リン酸化の減少並びに肝臓又は血液若しくはその両方の I 型 IFN 誘導性遺伝子（IFIT1、IFIT3、OAS1 及び MX1）の発現抑制として認められた。さらに、これらのデータは、デュークラバシチニブによる IFNα 誘導性の STAT リン酸化抑制が、ラット、サル、ヒトの血中で同様にみられるという in vitro の結果と一致した。

I 型 IFN は抗原受容体結合に対する B 細胞の活性化及び誘導の閾値を低下させ[12]、さらに B 細胞及び T 細胞反応に関与する単球の抗原提示樹状細胞への分化を誘導することが知られている[13]。実際に、I 型 IFN 受容体ノックアウトマウス（IFNAR-/-）は、4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニルアセチル KLH に対する IgM 及び IgG 抗体反応が抑制されている[14]。デュークラバシチニブは、B 細胞受容体を介して IFNα により増幅される B 細胞の CD86 発現と、IFNα により誘導される単球の抗原提示細胞への分化（CD86 及び CD80 の発現により定量）を強力に抑制した【M2.6.2.2.1.2.2】。

TYK2 は IL-12 及び IL-23 を介したシグナル伝達にも寄与し、デュークラバシチニブは IL-12 誘導性のヒト末梢血単核細胞の INFγ 産生及び IL-23 刺激性のヒト末梢血 T 細胞の STAT3 リン酸化を同程度に抑制する。IL-23p19 又は IL-12p40 を欠損するマウスでは、オボアルブミン感作に対する一次及び二次液性反応が低下する[15]。IFNAR-/-マウスにおける反応の低下は、反応が欠失する JAK3 欠損マウスとは異なる[16]。デュークラバシチニブを投与したラット及びサルにおいて、抗原誘導性抗体反応は低下するが完全に消失せず、また、リンパ組織に病理組織学的所見が認められず、デュークラバシチニブが TYK2 を可逆的に阻害することから、ラットでは完全な回復性が確認され、サルにおいても完全な回復性が予測された。

上記の免疫系の所見は、デュークラバシチニブによる TYK2 の阻害作用と一致していたが、反復投与毒性試験での治療用量を上回る（臨床的意義の乏しい）曝露量において、免疫応答で重要な役割を果たすことが知られているキナーゼ関連ファミリーである JAK1/3 に対する標的外作用[17]の可能性は除外できない。すなわち、ラット 6 ヵ月間反復投与毒性試験では、投与 26 週時点のデュークラバシチニブの定常状態における血漿中 Cmax は 5、15 及び 50 mg/kg/day でそれぞれ 0.47、2.64 及び 9.82 µg/mL であり、ラットの全血における JAK1/3 依存性 IL-2 誘導性 STAT5 リン酸化の IC50 値 0.43 µg/mL（1.0 µM）を上回った（M2.6.2.3.2）。同様に、サル 9 ヵ月間反復投与毒性試験では、投与 39 週時点のデュークラバシチニブの定常状態における Cmax は 1、3 及び 10/5 mg/kg/day でそれぞれ 0.23、1.02 及び 2.20 µg/mL、サルの全血における JAK1/3 依存性 STAT5 リン酸化の IC50 値は 0.80 µg/mL（1.87 µM）であったことから（M2.6.2.3.2）、サルでみられた KLH 感作に対する TDAR

の低下は、TYK2 阻害作用だけでなく、治療用量を上回る曝露量による JAK1/3 の標的外阻害作用が関与している可能性が示唆された。ラット及び非げっ歯類動物種における免疫抑制作用は、本邦で臨床使用されている JAK 阻害剤であるバリシチニブ[18]、ウパダシチニブ[19]及びトファチニブ[20]においても認められている。しかし、デュークラバシチニブの高い曝露量で認められたラット及びサルにおける JAK1/3 の標的外阻害作用の可能性は、ヒトにおける RHD では曝露量が十分に低いため、臨床的意義は低いと考えられた【M5.3.5.3-1】。

中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象としたデュークラバシチニブの第 3 相試験試験では、プラセボ対照期間（デュークラバシチニブ、プラセボ及びアプレミラストを投与した試験における、投与 16 週までのプラセボ投与群とデュークラバシチニブ投与群の比較期間）中に、リンパ球数を含む血液学的パラメータに臨床的に意味のあるベースラインからの平均値の変化は認められず、投与群間でベースラインから変化する傾向も認められなかった。デュークラバシチニブの長期間投与による感染症の有害事象の発現率の上昇や重篤な感染症及び日和見感染症の新たなリスクを示す変化は認められなかった。リンパ球絶対数の減少と感染症の発現率との関連を検討するため、リンパ球絶対数が基準値を下回った被験者を対象とした感染症の解析でも、デュークラバシチニブの投与を受けた被験者において、リンパ球絶対数と感染症との関連性は示されなかった【M2.7.4.2.1.5.1】。

9.2 造血系

デュークラバシチニブを投与したラット及びサルで概して用量に依存した軽微～軽度な赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値）及び血小板数の減少が認められた。これらの変化はより高用量で顕著にみられたが、モニタリング可能かつ回復性の所見であった。また、剖検及び病理組織学的検査において、いずれの器官にも出血は認められなかった。赤血球系パラメータ及び血小板数減少の正確な機序は不明であるが、複数の要因によるものと考えられた。TYK2 のリン酸化はトロンボポエチン（TPO）シグナル伝達に続いて起こることが報告されているが、その後の報告では、TYK2 の活性がヒト[21]やマウス [10] の血栓形成に及ぼす影響は認められておらず、TYK2 はこの経路において必須ではないと考えられる[22,23]。しかし、赤血球形成及び血栓形成に重要な役割を果たすことが知られている [17] ヤヌスキナーゼの関連ファミリーである JAK2 に対するデュークラバシチニブの標的外作用の可能性を検討するため、ラット及びサル全血の JAK2 依存性 TPO 誘導性 STAT3 リン酸化及び STAT5 リン酸化を指標としてデュークラバシチニブを評価した。両動物種において、デュークラバシチニブは最高 10 μM（4.3 μg/mL）の高濃度でも上記アッセイで活性を示さなかったことから（M2.6.2.3.2）、in vivo でのデュークラバシチニブによる JAK2 の標的外阻害作用が、ラット及びサルにおいてエリスロポエチン阻害による赤血球数の減少及び TPO 阻害による血小板数の減少を引き起こす可能性は低いことが示唆された。

ラットでは、1 ヵ月間反復投与試験で 1 例の骨髄に顕著な巨核球数減少を伴う血小板数の減少がみられ、この最も重度の影響を受けた個体では巨核球形成に影響がみられ、血小板産生の減少が認められた。赤血球系パラメータ減少は平均赤血球容積及び赤血球分布幅の二次的な増加とともにみられ、

骨髄における造血亢進が示唆された。ラットの慢性毒性試験では、赤血球系パラメータ、血小板数及び骨髄細胞数の減少がみられたことから、すべての造血過程（骨髄、赤血球及び巨核球）への影響が示唆された。しかし、これらの血液学的検査値及び骨髄の変化の一因として、摂餌量減少や体重減少又は体重増加抑制が間接的に関与した可能性も考えられた[24]。

サルでは、赤血球系パラメータ及び血小板数の減少が認められたが、関連する病理組織学的所見は認められなかった。血小板（数）の減少は、血小板産生の促進を示唆する[25]平均血小板容積の増加が認められなかったことから、末梢での消費に起因する可能性は低いと考えられた。血小板数減少は、感染症との関連性に関する報告があることから[26]、サルの 3 ヵ月間及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験で数例に感染症が関連すると考えられる皮膚所見並びに一過性の円背位、液状便及び体温上昇がみられたことを考慮すると、感染症が一因となった可能性がある。また、血管炎や血栓症など、生理的活性化による血小板消費の増加を示す所見は認められなかった。さらに、脾臓の顕著なうっ血及び腫瘍形成で報告されている脾臓における血小板滞留[27]や、急性肺損傷又はエンドトキシン血症で報告されている肺における血小板滞留[28,29]を示す所見は認められなかった。以上より、最も重度の影響を受けた個体においてもこれらの血液学的変化に関連する病理組織学的所見（血管炎及び血栓症）及び正常な止血への影響は認められず、これらの血液学的検査値の変化は再生性反応と関連すると考えられたが、モニタリング可能かつ回復性の変化であり、瀕死や死亡には至らなかった。

中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象とした第 3 相試験試験では、プラセボ対照期間中、ヘモグロビン値及び血小板数などの血液学的パラメータに臨床的に意味のあるベースラインからの平均値の変化は認められず、投与群間でベースラインから変化する傾向も認められなかった【M2.7.4.3.1】。貧血の有害事象の発現割合はいずれの投与群でも低かった。デュークラバシチニブ投与群において、血小板数の減少及び増加に関連する有害事象は認められなかった。デュークラバシチニブの長期間投与によるヘモグロビン値及び血小板数に関連する所見はプラセボ対照期間と一致しており、新たな傾向は認められなかった。

9.3 皮膚

サルの 3 ヵ月間以上の反復投与毒性試験では、すべての用量で全身の皮膚変化（腫脹、乾燥、落屑、丘疹、発赤及び痂皮）が認められた。サルの 9 ヵ月試験では、病理組織学的所見は表皮（角化亢進、びらん、痂皮）及び真皮（混合性細胞浸潤及び炎症）に認められた。微生物病原体（病原菌）は特定されなかったが、抗生物質の投与後に症状の改善がみられたこと、また、KLH 感作に対する TDAR の低下により免疫抑制が示唆されたことから、この皮膚変化は感染症と関連する変化と考えられた。皮膚の変化は、瀕死や死亡に至らず、また、モニタリング可能かつ獣医学的治療により管理可能であり、休薬期間中に回復傾向を示した。

皮膚所見の機序は不明であるが、デュークラバシチニブによる複数の TYK2 依存性経路の複合的阻害が関与している可能性が考えられた。デュークラバシチニブは、IL-10、IL-12、IL-22 及び IL-23 並びに I 型及び III 型 IFN など複数の TYK2 依存性シグナル伝達経路を強力に阻害する[30]。これらの経

路は上皮バリア免疫を含む自然及び獲得免疫応答の維持に関与している。例えば、IL-23 は Th17 細胞の増殖と生存に重要であり、Th17 細胞は炎症誘発性サイトカイン IL-17 及び IL-22 を分泌する。これらのサイトカインは上皮ケラチノサイトによる抗菌ペプチド（ムチン、S100 ペプチドなど）の産生を活性化して上皮の増殖を促進し、感染前後の上皮バリアの維持と回復を助け、また、好中球の動員を促進して他の炎症性サイトカインを誘導するケモカインを誘導することで感染防御に働く[31]。

皮膚所見は TYK2 阻害と一致した変化ではあるが、サルの試験では高曝露量による JAK1/3 に対する標的外阻害作用が寄与している可能性は否定できない。実際に、免疫抑制に起因した炎症及び感染に関連する様々な皮膚の有害事象が、本邦で臨床使用されている JAK1/3 阻害剤であるバリシチニブ[18] 及びウパダシチニブ[19] を投与したイヌ（痂皮、皮膚の変色及び損傷、皮膚の発赤及び乾燥、足の腫脹）、JAK 阻害剤であるトファシチニブ[20] を投与したサル（皮膚痂皮及び細菌感染）で報告されている。デュークラバシチニブでも、ラット及びサルで高曝露量により JAK1/3 が阻害された可能性があるが、ヒトにおける RHD では曝露量が十分に低いためその可能性はないと考えられた【M5.3.5.3-1】。

健康被験者を対象としたデュークラバシチニブの第 1 相試験及び乾癬患者を対象とした第 2 相試験試験では、皮膚の有害事象の発現頻度はプラセボ群よりもデュークラバシチニブ群で高く、最も多くみられた皮膚の有害事象は、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、毛包炎であった。第 3 相試験のプラセボ対照期間（投与 0 週～16 週）では、皮膚の有害事象の発現頻度は、プラセボ群及びアプレミラスト群と比較してデュークラバシチニブ群で高かった。デュークラバシチニブ群の主な皮膚の有害事象は、毛包炎及びざ瘡であった。いずれの事象も軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められず、デュークラバシチニブの長期間投与による皮膚の有害事象の発現率及び種類の増加は認められなかった。デュークラバシチニブの投与を受けた被験者に認められた皮膚の有害事象の正確な病理学的機序は不明であるが、同様の薬物誘発性ざ瘡様病変がシクロスポリンやコルチコステロイドなどの他の免疫調節薬でも報告されている[32]。

以上に示した各種毒性試験の成績に基づき、デュークラバシチニブの毒性の標的器官、用量依存性、曝露との関連性及び回復性を評価した。実施した試験では、ヒトにおけるリスク評価のために十分に高い全身曝露量が得られる用量を選択した。得られた試験成績から、本薬の薬理学的作用量での動物における安全性プロファイル及び RHD での曝露量に対する十分な安全域が確認された。認められた毒性所見は臨床においてモニタリング可能であり、回復性又は回復傾向が示された。

Table 9.3-1: **NOAEL 及び主要な所見が認められた用量におけるデュークラバシチニブの AUC 比**

重要な毒性試験	**NOAEL (mg/kg/day)**	**平均 AUC (µg•h/mL)**	**AUC 比** [a]
マウス：28 日間	100	169	357
マウス：がん原性	60[b]	87.5	185
ラット：1 ヵ月間	5	2.7	6
ラット：3 ヵ月間	15	17.6	37
ラット：6 ヵ月間	5	4.31	9
ラット：がん原性	15[b]	24.2	51
ラット：FEED（雄）[c]	50	136	288
ラット：FEED（雌）	50	81.1	171
ラット：EFD	75	126	266
ラット：PPND（母動物/出生児）[d]	50/15	51.9/9.16	110/19
ウサギ：EFD（総血清中濃度/遊離血清中濃度）	10	43.2	91/20[e]
サル：1 ヵ月間	5	23.7	50
サル：3 ヵ月間	5	21.3	45
サル：9 ヵ月間 [f]	ND	ND	ND

慢性毒性試験の LOEL における主要な所見	**動物種：試験**	**LOEL (mg/kg/day)**	**平均 AUC (µg•h/mL)**	**AUC 比** [a]
リンパ球数、脾臓重量、KLH に対する TDAR の低下及び骨髄細胞数の減少	ラット：6 ヵ月間	5	4.31	9
血小板数及び赤血球系パラメータの減少	ラット：6 ヵ月間	15	19.7	42
皮膚変化、液状便、赤血球系パラメータの減少及び KLH に対する TDAR の低下	サル：9 ヵ月間	1	3.38	7
一過性の活動性減少、円背位、体温上昇	サル：9 ヵ月間	3	15.4	33
血小板数減少	サル：9 ヵ月間	10/5	30.7	65

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

Table 9.3-2: **代謝物の AUC 及び動物における最大耐用量とヒト RHD の AUC 比**

重要な毒性試験	デュークラバシチニブ用量 (mg/kg/day)	代謝物：BMT-153261		代謝物 BMT-158170	
		平均 AUC (µg•h/mL)	AUC 比 [a]	平均 AUC (µg•h/mL)	AUC 比 [a]
ラット：6 ヵ月間	50	雄：5.0 雌：0.667	雄：53 雌：7	雄：13.8 雌：5.7	雄：109 雌：45
サル：9 ヵ月間	10/5[b]	0.777	8	0.0737	1
ラット：FEED（雌）	50	雌：0.358	4	雌：4.80	38
妊娠ラット：TK	75	雌：0.418	4	雌：6.39	50
妊娠ウサギ：TK	10	雌：3.26	34/10[c]	雌：0.0414	0.3
ラット：PPND	50	雌：0.310	3	雌：6.84	54
ラット：がん原性	15	雄：0.527 雌：0.152	雄：6 雌：2	1.49	12
マウス：がん原性	60	2.57	27	1.34	11

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

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

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

10 参考文献

[1] Ikezaki S, Takagi M, Tamura K. Natural occurrence of neoplastic lesions in young Sprague-Dawley rats. J Toxicol Pathol 2011;24:37-40.

[2] Son WC, Gopinath C. Early occurrence of spontaneous tumors in CD-1 mice and Sprague-Dawley rats. Toxicol Pathol 2004;32:371-4.

[3] Matsushima K, Yamakawa S, Edamoto H, et al. Spontaneous malignant T-cell lymphoma in a young adult Crl:CD (SD) rat. J Toxicol Pathol 2010;23:49-52.

[4] Chamanza R, Parry NMA, Rogerson P, et al. Spontaneous lesions of the cardiovascular system in purpose-bred laboratory nonhuman primates. Toxicol Pathol 2006;34:357-63.

[5] Chamanza R, Marxfeld HA, Blanco AI, et al. Incidences and range of spontaneous findings in control cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) used in toxicity studies. Toxicol Pathol 2010;38:642-57.

[6] Vidal JD, Drobatz LS, Holliday DF, et al. Spontaneous findings in the heart of Mauritian-origin cynomolgus macaques (Macaca fascicularis). Toxicol Pathol 2010;38:297-302.

[7] Drevon-Gaillot E, Perron-Lepage MF, Clement C, et al. A review of background findings in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) from three different geographical origins. Exp Toxicol Pathol 2006;58:77-88.

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

[9] Shimoda K, Kato K, Aoki K, et al. TYK2 plays a restricted role in IFNα signaling, although it is required for IL-12-mediated T cell function. Immunity 2000;13:561-71.

[10] Karaghiosoff M, Neubauer H, Lassnig C, et al. Partial impairment of cytokine responses in TYK2-deficient mice. Immunity 2000;13:549-60.

[11] Shaw MH, Boyartchuk V, Wong S, et al. A natural mutation in the TYK2 pseudokinase domain underlies altered susceptibility of B10.Q/J mice to infection and autoimmunity. Proc Nat Acad Sci 2003; 100:11594-9.

[12] Braun D, Caramalho I, Demengeot J. IFN-α/β enhances BCR-dependent B cell responses. Int Immunol 2002;14:411-9.

[13] Blanco P, Palucka AK, Gill M, et al. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-α in systemic lupus erythematosus. Science 2001;294:1540-3.

[14] Kelly-Scumpia KM, Scumpia PO, Delano MJ, et al. Type I interferon signaling in hematopoietic cells is required for survival in mouse polymicrobial sepsis by regulating CXCL10. J Exp Med 2010;207: 319-26.

[15] Ghilardi N, Kljavin N, Chen Q, et al. Compromised humoral and delayed-type hypersensitivity responses in IL-23-deficient mice. J Immunol 2004;172:2827-33.

[16] Onda M, Ghoreschi K, Steward-Tharp S, et al. Tofacitinib suppresses antibody responses to protein therapeutics in murine hosts. J Immunol 2014;193:48-55.

[17] Babon JJ, Lucet IS, Murphy JM, et al. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. Biochem J 2014;462:1-13.

[18] Olumiant (baricitinib) Pharmacology Review(s). Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. NDA 207924; 2018.

[19] Upadacitinib Non-clinical Review(s). Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. NDA 211675; 2018.

[20] Xeljanz (tofacitinib) Pharmacology Review(s). Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. NDA 203214; 2011.

[21] Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S, et al. Human TYK2 deficiency: mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. J Exp Med 2015;212:1641-62.

[22] Varghese LN, Defour JP, Pecquet C, et al. The thrombopoietin receptor: structural basis of traffic and activation by ligand, mutations, agonists, and mutated calreticulin. Front Endocrinol (Lausanne) 2017;8:59.

[23] Drachman JG, Millett KM, Kaushansky K, et al. Thrombopoietin signal transduction requires functional JAK2, not TYK2. J Biol Chem 1999;274:13480-4.

[24] Reagan WJ, Irizarry-Rovira A, Poitout-Belissent F, et al. Best practices for evaluation of bone marrow in nonclinical toxicity studies. Toxicol Pathol 2011;39:435-48.

[25] Bordeaux MK, Spangler EA, Welles EG. Hemostasis. In: Latimer KS editor. Duncan and Prasse's Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology. 5th ed. Wiley-Blackwell; 2011. pp.107-44.

[26] Li C, Li J, Ni H. Crosstalk between platelets and microbial pathogens. Front Immunol 2020;11:1962.

[27] Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. J Clin Invest 1966;45:645-57.

[28] Kiefmann R, Heckel K, Schenkat S, et al. Role of p-selectin in platelet sequestration in pulmonary capillaries during endotoxemia. J Vasc Res 2006;43:473-81.

[29] Schneider RC, Zapol WM, and Carvalho AC. Platelet consumption and sequestration in severe acute respiratory failure. Amer Rev Respir Dis 1980;122:445-51.

[30] Burke JR, Cheng L, Gillooly KM, et al. Autoimmune pathways in mice and humans are blocked by pharmacological stabilization of the TYK2 pseudokinase domain. Sci Transl Med 2019;11:eaaw1736.

[31] Valeri M, Raffatellu M. Cytokines IL-17 and IL-22 in the host response to infection. Pathog Disease 2016;74:ftw111.

[32] Du-Thanh A, Kluger N, Bensalleh H, et al. Drug-induced acneiform eruption. Am J Clin Dermatol 2011;12:233-45.

Table of Contents

1 毒性試験：一覧表 2
2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 9
3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 11
4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 25
5 単回投与毒性試験 29
6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 30
7 反復投与毒性試験：重要な試験 34
8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 91
9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 108
10 がん原性試験 109
11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 154
12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 157
13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 161
14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 183
15 その他の毒性試験 192

1 毒性試験：一覧表

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview **Test article: Deucravacitinib**

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility	Study No./ Document Control No.	Location in Dossier
Single-dose Toxicity								
	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	1 day	0, 5, 15, 75	nonGLP	BMS [redacted]	DM14059/ 930088674	4.2.3.1-1
	Dog/beagle	Oral (gavage)	1 day	0, 10, 30, 100	nonGLP	BMS [redacted]	DT14068/ 930088753	4.2.3.1-2
	Monkey/ cynomolgus	Oral (gavage)	1 day	0, 3, 10, 30	nonGLP	BMS [redacted]	DT14084/ 930088804	4.2.3.1-3
Repeat-dose Toxicity								
	Mouse/ C57BL/6	Oral (gavage)	3 days	0, 75	nonGLP	BMS [redacted]	DT14025/ 930088764	4.2.3.2-1
	Mouse/ CByB6F1	Oral (gavage)	5 days	100	nonGLP	[redacted]	DN17019/ 930115948	4.2.3.2-2
	Mouse/ CByB6F1	Oral (gavage)	5 days	0, 30, 100, 200[b]	nonGLP	[redacted]	DN17023/ 930114677	4.2.3.2-3
	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	4 days	0, 5, 30, 150	nonGLP	BMS [redacted]	DT13198/ 930088752	4.2.3.2-4
	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	5 days	50	nonGLP	[redacted]	DN17020/ 930116479	4.2.3.2-5
	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	5 days	0, 5, 15, 50[b]	nonGLP	[redacted]	DN17024/ 930114699	4.2.3.2-6
	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	14 days	0, 15, 75, 400	nonGLP	BMS [redacted]	DN14073/ 930086871	4.2.3.2-7

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility	Study No./ Document Control No.	Location in Dossier
Repeat-dose Toxicity (Continued)								
	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	1 month	0, 5, 15, 75	GLP	BMS [redacted]	DN15002/ 930088705	4.2.3.2-8
	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	3 months	0, 2, 5, 15	GLP	[redacted]	DN15056/ 930104133	4.2.3.2-9
	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	6 months	0, 5, 15, 50	GLP	[redacted]	DN16020/ 930115166	4.2.3.2-10
	Monkey/ cynomolgus	Oral (gavage)	5 days	0, 0.65, 3, 10	nonGLP	BMS [redacted]	DM14060/ 930088594	4.2.3.2-11
	Monkey/ cynomolgus	Oral (gavage)	5 days	5	nonGLP	[redacted]	DN17021/ 930115175	4.2.3.2-12
	Monkey/ cynomolgus	Oral (gavage)	1 month	0, 0.5, 1.5, 5	GLP	BMS [redacted]	DN15003/ 930088708	4.2.3.2-13
	Monkey/ cynomolgus	Oral (gavage)	3 months	0, 0.75, 1.5, 5	GLP	[redacted]	DN15057/ 930102908	4.2.3.2-14
	Monkey/ cynomolgus	Oral (gavage)	9 months	0, 1, 3, 10/5[c]	GLP	[redacted]	DN16021/ 930116004	4.2.3.2-15
Genotoxicity								
Bacterial Mutation	*S. typhimurium* (TA98, TA100); *E. coli* (WP2uvrA)	In vitro	~67h ±S9	≤ 5000 µg/plate	nonGLP	BMS [redacted]	DN13142/ 930073463	4.2.3.3.1-1

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility	Study No./ Document Control No.	Location in Dossier
Genotoxicity (Continued)								
Bacterial Mutation	*S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537); *E. coli* (WP2uvrA)	In vitro	~67h ±S9	≤ 5000 µg/plate	GLP	[redacted]	DN15012/ 930088702	4.2.3.3.1-2
Exploratory Micronucleus	CHO cells	In vitro	3h +S9, 24h −S9	0.34 to 426 µg/mL	nonGLP	BMS [redacted]	DN13143/ 930074279	4.2.3.3.1-7
Chromosomal Aberration	CHO cells	In vitro	3h ±S9, 20h −S9	17 to 298 µg/mL (3h +S9); 8.4 to 298 µg/mL (3h −S9); 8.4 to 209 µg/mL (20h −S9)	GLP	BMS [redacted]	DN15016/ 930088711	4.2.3.3.1-8
Add-on Micronucleus	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	14 days	0, 5, 15, 75	GLP	BMS [redacted]	DN15002/ 930088705	4.2.3.2-8
In vitro Genotoxicity of Metabolites BMT-158170 and BMT-153261								
Bacterial Mutation with BMT-158170	*S. typhimurium* (TA98, TA100); *E. coli* (WP2uvrA)	In vitro	~67h ±S9	≤ 5000 µg/plate	nonGLP	BMS [redacted]	DN14036/ 930078576	4.2.3.3.1-3

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility	Study No./ Document Control No.	Location in Dossier
In vitro Genotoxicity of Metabolites BMT-158170 and BMT-153261 (Continued)								
Bacterial Mutation with BMT-158170	*S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537); *E. coli* (WP2uvrA)	In vitro	~68h ±S9	≤ 5000 µg/plate	GLP	[redacted]	DN17084/ 930117727	4.2.3.3.1-4
Bacterial Mutation with BMT-153261	*S. typhimurium* (TA100)	In vitro	~67h ±S9	≤ 5000 µg/plate	nonGLP	BMS [redacted]	DN17092/ 930119748	4.2.3.3.1-5
Bacterial Mutation with BMT-153261	*S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537); *E. coli* (WP2uvrA)	In vitro	~68h ±S9	≤ 5000 µg/plate	GLP	[redacted]	DN17086/ 930117552	4.2.3.3.1-6
Micronucleus with BMT-158170	CHO cells	In vitro	3h ±S9; 24h −S9	85.5 to 357 µg/mL (3h ±S9); 20.6 to 123 µg/mL (24h −S9)	nonGLP	BMS [redacted]	DN17091/ 930117176	4.2.3.3.1-9
Micronucleus with BMT-158170	CHO cells	In vitro	3h ±S9, 24h −S9	123 to 357 µg/mL (3h ±S9); 14.4 to 123 µg/mL (24h −S9)	GLP	BMS [redacted]	DN17087/ 930117250	4.2.3.3.1-10
Micronucleus with BMT-153261	CHO cells	In vitro	3h ±S9, 24h −S9	16.6 to 69.1 µg/mL (3h ±S9); 1.95 to 69.1 µg/mL (24h −S9)	nonGLP	BMS [redacted]	DN17090/ 930117151	4.2.3.3.1-11

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility	Study No./ Document Control No.	Location in Dossier
In vitro Genotoxicity of Metabolites BMT-158170 and BMT-153261 (Continued)								
Micronucleus with BMT-153261	CHO cells	In vitro	3h ±S9, 24h −S9	33.9 to 98.7 µg/mL (3h ±S9); 2.79 to 48.4 µg/mL (24h −S9)	GLP	BMS [redacted]	DN17088/ 930117375	4.2.3.3.1-12
Carcinogenicity								
Range finding in Mice	Mouse/ CByB6F1	Oral (gavage)	5 or 28 days	0, 10, 30, 100	GLP	[redacted]	DN16113/ 930113842	4.2.3.4.1-1
6-month rasH2 Transgenic Mice	Mouse/ CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Hemizygous	Oral (gavage)	26 weeks	0, 10, 30, 60	GLP	[redacted]	DN18025/ 930140831	4.2.3.4.1-2
2-year Rats	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	~2 years	0, 3, 8, 15	GLP	[redacted]	DN17062/ 930156898	4.2.3.4.1-3
Reproductive and Developmental Toxicity								
Fertility and Early Embryonic Development	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	~21 days	0, 5, 15, 50	GLP	[redacted]	DN16234/ 930115619	4.2.3.5.1-1
Embryo-fetal Development	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	10 days	0, 5, 20, 100	nonGLP	BMS [redacted]	DN15132/ 930104271	4.2.3.5.2-1
Embryo-fetal Development	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	10 days	0, 5, 15, 75	GLP	BMS [redacted]	DN16073/ 930106044	4.2.3.5.2-2
TK study in Pregnant Rats	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	10 days	0, 75	GLP	[redacted]	DN17126/ 930118953	4.2.3.5.2-3

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility	Study No./ Document Control No.	Location in Dossier
Reproductive and Developmental Toxicity (Continued)								
Embryo-fetal Development	Rabbit/NZW	Oral (gavage)	13 days	0, 2.5, 5, 10	nonGLP	BMS [redacted]	DN15141/ 930100268	4.2.3.5.2-4
Embryo-fetal Development	Rabbit/NZW	Oral (gavage)	13 days	0, 1, 3, 10	GLP	[redacted]	DN16057/ 930107383	4.2.3.5.2-5
TK study in Pregnant Rabbits	Rabbit/NZW	Oral (gavage)	13 days	0, 10	GLP	[redacted]	DN17127/ 930118948	4.2.3.5.2-6
Pre- and Postnatal Development in Rats	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	~37 days	0, 5, 15, 50	GLP	[redacted]	DN18002/ 930134746	4.2.3.5.3-1
Other Toxicity Studies								
Impurities								
Impurity Qualification	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	1 month	0, 5	GLP	[redacted]	DN18004/ 930133210	4.2.3.7.6-1
Other								
In vitro Phototoxicity	Mouse Balb/c 3T3 fibroblasts	In vitro	~60 min	Range-Finding: 0.0318 to 100 mg/L, Definitive: 0.56 to 31.7 mg/L	GLP	[redacted]	DN15001/ 930088710	4.2.3.7.7-1

[a] If identified for pivotal repeat-dose toxicity studies, the highest NOAEL is underlined.
[b] [redacted]
[c] Monkeys were dosed at 10 mg/kg/day until Day 49. Dosing was resumed at 5 mg/kg/day on Day 57.

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Abbreviations: BMS [redacted] = Bristol-Myers Squibb Company, [redacted]; BMS [redacted] = Bristol-Myers Squibb Company, [redacted]; BMS [redacted] = Bristol-Myers Squibb Company, [redacted]; CHO = Chinese hamster ovary; [redacted] LLNA = local lymph node assay; NZW = New Zealand White; SD = Sprague Dawley; TK = Toxicokinetic.

2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

Table 2.6.7.2: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies **Test article: Deucravacitinib**

Type of Study	Test System	Method of Administration	BMS-986165 Dose (mg/kg)	GLP Compliance	Study No./ Document Control No.	Location in Dossier
3-day exploratory TK and tolerability	Mouse	Oral (gavage)	0, 75	nonGLP	DT14025/930088764	4.2.3.2-1
5-day oral exploratory toxicity in CByB6F1 Mice	Mouse	Oral (gavage)	100	nonGLP	DN17019/930115948	4.2.3.2-2
5-day oral TK/tolerability in CByB6F1 Mice	Mouse	Oral (gavage)	0, 30, 100, 200	nonGLP	DN17023/930114677	4.2.3.2-3
5- and 28-day toxicity study in CByB6F1 mice	Mouse	Oral (gavage)	0, 10, 30, 100	GLP	DN16113/930113842	4.2.3.4.1-1
6-month oral carcinogenicity study in rasH2 mice	Mouse	Oral (gavage)	0, 10, 30, 60	GLP	DN18025/930140831	4.2.3.4.1-2
Single-dose exploratory TK and tolerability	Rat	Oral (gavage)	0, 5, 15, 75	nonGLP	DM14059/930088674	4.2.3.1-1
4-day exploratory toxicity	Rat	Oral (gavage)	0, 5, 30, 150	nonGLP	DT13198/930088752	4.2.3.2-4
5-day oral exploratory toxicokinetic	Rat	Oral (gavage)	50	nonGLP	DN17020/930116479	4.2.3.2-5
5-day oral TK/tolerability in rats	Rat	Oral (gavage)	0, 5, 15, 50	nonGLP	DN17024/930114699	4.2.3.2-6
10-day expanded range-finding in pregnant rats	Rat	Oral (gavage)	0, 5, 20, 100	nonGLP	DN15132/930104271	4.2.3.5.2-1
2-week exploratory toxicity	Rat	Oral (gavage)	0, 15, 75, 400	nonGLP	DN14073/930086871	4.2.3.2-7
1-month toxicity with 2-week recovery	Rat	Oral (gavage)	0, 5, 15, 75	GLP	DN15002/930088705	4.2.3.2-8
3-month toxicity with 1-month recovery	Rat	Oral (gavage)	0, 2, 5, 15	GLP	DN15056/930104133	4.2.3.2-9
6-month toxicity with 2-month recovery	Rat	Oral (gavage)	0, 5, 15, 50	GLP	DN16020/930115166	4.2.3.2-10
Fertility and early embryonic development	Rat	Oral (gavage)	0, 5, 15, 50	GLP	DN16234/930115619	4.2.3.5.1-1
Oral study of embryo-fetal development	Rat	Oral (gavage)	0, 5, 15, 75	GLP	DN16073/930106044	4.2.3.5.2-2
TK study in pregnant rats	Rat	Oral (gavage)	0, 75	GLP	DN17126/930118953	4.2.3.5.2-3
Oral study of pre- and post-natal development	Rat	Oral (gavage)	0, 5, 15, 50	GLP	DN18002/930134746	4.2.3.5.3-1

Table 2.6.7.2: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Type of Study	Test System	Method of Administration	BMS-986165 Dose (mg/kg)	GLP Compliance	Study No./ Document Control No.	Location in Dossier
1-month oral impurity qualifying toxicity study in rats[a]	Rat	Oral (gavage)	0, 5	GLP	DN18004/930133210	4.2.3.7.6-1
2-year oral carcinogenicity study in rats	Rat	Oral (gavage)	0, 3, 8, 15	GLP	DN17062/930156898	4.2.3.4.1-3
13-day expanded range-finding	Rabbit	Oral (gavage)	0, 2.5, 5, 10	nonGLP	DN15141/930100268	4.2.3.5.2-4
Oral study of embryo-fetal development	Rabbit	Oral (gavage)	0, 1, 3, 10	GLP	DN16057/930107383	4.2.3.5.2-5
TK study in pregnant rabbits	Rabbit	Oral (gavage)	0, 10	GLP	DN17127/930118948	4.2.3.5.2-6
Single-dose exploratory TK and tolerability	Dog	Oral (gavage)	0, 10, 30, 100	nonGLP	DT14068/930088753	4.2.3.1-2
Single-dose exploratory TK and tolerability	Monkey	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30	nonGLP	DT14084/930088804	4.2.3.1-3
5-day exploratory TK and tolerability	Monkey	Oral (gavage)	0, 0.65, 3, 10	nonGLP	DM14060/930088594	4.2.3.2-11
5-day oral exploratory toxicokinetic	Monkey	Oral (gavage)	5	nonGLP	DN17021/930115175	4.2.3.2-12
1-month toxicity with 2-week recovery	Monkey	Oral (gavage)	0, 0.5, 1.5, 5	GLP	DN15003/930088708	4.2.3.2-13
3-month toxicity with 1-month recovery	Monkey	Oral (gavage)	0, 0.75, 1.5, 5	GLP	DN15057/930102908	4.2.3.2-14
9-month toxicity with 2-month recovery	Monkey	Oral (gavage)	0, 1, 3, 10/5[b]	GLP	DN16021/930116004	4.2.3.2-15

a In this impurity qualification study, BMS-986165 was spiked with the 3 impurities: *不純物A ([redacted]%), *不純物B ([redacted]%), and *不純物C ([redacted]%).
b Monkeys were dosed at 10 mg/kg/day until Day 49. Dosing was resumed at 5 mg/kg/day on Day 57.

Abbreviations: TK = Toxicokinetic.

3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data **Test article: Deucravacitinib**

BMS-986165 Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State Cmax (µg/mL) for BMS-986165 and Metabolites [BMT-153261], (BMT-158170) and {BMT-334616}[a]									
		Mice		Rats		Rabbits	Dogs		Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	M	F	
0.1[b]											0.0451[b]
0.5	1 month								0.0997	0.0723	
0.65	5 days								0.126	0.0868	
0.75	3 months								0.122	0.143	
1	13 days (GD 19)					0.766					
	9 months								0.233 [({NA})]	0.222 [({NA})]	
1.5	1 month								0.345	0.347	
	3 months								0.251	0.361	
2	3 months			0.152	0.143						
2.5	13 days (GD 19)					1.95/1.85[c]					
3	1 day								0.808	1.15	
	5 days								0.900	0.747	
	13 days (GD 19)					2.33					
	2 years (at 6 months)			0.213 [0.0107] (0.0123)	0.295 [NA] (0.0131)						
	9 months								0.957 [({NA})]	1.08 [({NA})]	

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

BMS-986165 Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State Cmax (µg/mL) for BMS-986165 and Metabolites [BMT-153261], (BMT-158170) and {BMT-334616}[a]									
		Mice		Rats		Rabbits	Dogs		Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	M	F	
5	1 day			0.414	0.519						
	4 days			0.468							
	5 days								2.07 [0.0506] (0.0176) {0.106}	1.72 [0.0453] (0.0134) {0.0497}	
	5 days			1.12	1.56						
	10 days (GD 15)				0.236						
	10 days (GD 15)				0.276						
	13 days (GD 19)					4.26					
	~21 days				0.473 [0.00673] (0.0276)						
	1 month			0.326	0.369				2.24	1.85	
	1 month[d]			0.630 [0.0262] (0.0306)/ 0.390 [0.0206] (0.0148)	0.672 [0.00578] (0.0274)/ 0.567 [0.00586] (0.0334)						
	~5 weeks[e] (LD 4)				0.265 [NA] (0.0240)						

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

BMS-986165 Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State Cmax (µg/mL) for BMS-986165 and Metabolites [BMT-153261], (BMT-158170) and {BMT-334616}[a]									
		Mice		Rats		Rabbits	Dogs		Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	M	F	
5	~5 weeks[f] (PND 4)			0.0218 [0.0101] (NA)	0.0197 [0.00904] (NA)						
	3 months			0.494	0.416				1.02	1.73	
	6 months			0.505	0.479						
8	2 years (at 6 months)			1.05 [0.0483] (0.0875)	1.17 [0.0263] (0.0984)						
10	1 day						2.2	3.8	3.1	2.4	
	5 days								3.32	4.98	
	13 days (GD 19)					9.28					
	13 days (GD 19)					8.45 [0.541] (0.0101)					
	13 days (GD 19)					9.45					
	28 days	0.679 [({NA})]	1.63 [({NA})]								
10	6 months	0.717 [0.0291] (0.00649)	1.18 [0.0276] (0.0118)								
10/5[g]	9 months								2.15 [0.0431] (0.00924) {0.102}	2.25 [0.0416] (0.00933) {0.0645}	

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

BMS-986165 Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State Cmax (µg/mL) for BMS-986165 and Metabolites [BMT-153261], (BMT-158170) and {BMT-334616}[a]									
		Mice		Rats		Rabbits	Dogs		Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	M	F	
15	1 day			2.28	2.62						
	5 days			2.27	3.85						
	10 days (GD 15)				1.36						
	2 weeks			1.3	2.0						
	~21 days				3.48 [0.0294] (0.304)						
	1 month			2.91/1.80[h]	2.44						
	~5 weeks[e] (LD 4)				1.58 [0.0104] (0.227)						
	~5 weeks[f] (PND 4)			0.0882 [0.0345] (0.00664)	0.108 [0.0383] (0.00996)						
15	3 months			2.67	2.95						
	6 months			2.59	3.19						
	2 years (at 6 months)			2.58 [0.0976] (0.242)	3.02 [0.0273] (0.304)						
20	10 days (GD 15)				2.12						
30	1 day						1.3	2.0	3.4	4.0	
	4 days			2.81							
	5 days	8.07	10.2								

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

BMS-986165 Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State Cmax (µg/mL) for BMS-986165 and Metabolites [BMT-153261], (BMT-158170) and {BMT-334616}[a]									
		Mice		Rats		Rabbits	Dogs		Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	M	F	
30	28 days	4.11 [({NA})] 	5.33 [({NA})] 								
	6 months	3.81 [0.476] (0.240)	4.92 [0.347] (0.293)								
50	5 days			8.19 [0.350] (0.936) {0.00571}	8.88 [0.0896] (0.859) {0.00640}						
	5 days			9.83	10.8						
	~21 days				7.51 [0.0549] (0.767)						
	~5 weeks[e] (LD 4)				7.60 [0.0658] (1.26)						
	~5 weeks[f] (PND 4)			0.492 [0.143] (0.0316)	0.406 [0.117] (0.0264)						
	6 months			10.0 [0.422] (0.908) {0.00800}	11.2 [0.160] (1.05) {0.00942}						
60	6 months	10.3 [0.383] (0.236)	11.6 [0.307] (0.328)								

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

BMS-986165 Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State Cmax (µg/mL) for BMS-986165 and Metabolites [BMT-153261], (BMT-158170) and {BMT-334616}[a]									
		Mice		Rats		Rabbits	Dogs		Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	M	F	
75	1 day			15.6	20.0						
	3 days	14.3									
	10 days (GD 15)				11.2						
	10 days (GD 15)				9.69 [0.0678] (1.07)						
	2 weeks			10.9	11.1						
	1 month			19.4	12.8						
100	1 day						2.7	4.9			
	5 days	20.4 [0.709] (0.363) {NA}	19.9 [0.525] (0.340) {NA}								
	5 days	21.4	15.6								
	10 days (GD 15)				15.9						
	28 days	20.8 [1.31] (0.450) {0.0104}	18.8 [0.776] (0.499) {0.00574}								
150	4 days			7.53							
200	5 days	20.4	19.4								
400	2 weeks			23.4	22.7						

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Source Data: Document Control Nos.:
Mouse: 930088764, 930113842, 930115948, 930114677, 930140831
Rat: 930088674, 930088752, 930086871, 930088705, 930104271, 930104133, 930106044, 930115166, 930116479, 930114699, 930115619, 930118953, 930156898, 930134746, 930133210
Rabbit: 930100268, 930107383, 930118948
Dog: 930088753
Monkey: 930088804, 930088594, 930088708, 930102908, 930116004, 930115175
Human: 930166658, 930109773

[a] Values for the BMS-986165 metabolites are indicated as follows: BMT-153261 values are bracketed, BMT-158170 values are in parenthesis, and BMT-334616 values are in curly brackets.
[b] RHD for BMS-986165 is 6 mg/day, and entered in the table for an average 60-kg human. At the RHD, BMS-986165 mean steady-state Cmax and AUC values are 0.0451 µg/mL and 0.473 µg•h/mL, respectively. For metabolite BMT-153261, the steady-state mean Cmax and AUC values at the RHD are 0.0054 µg/mL and 0.0946 µg•h/mL, respectively. For metabolite BMT-158170, the steady-state mean Cmax and AUC values at the RHD are 0.0113 µg/mL and 0.127 µg•h/mL, respectively. For metabolite BMT-334616, the steady-state mean Cmax and AUC values at the RHD are 0.0143 µg/mL and 0.115 µg•h/mL, respectively.
[c] Mean value was calculated with the inclusion/exclusion of data from Rabbit No. 2206, which aborted on GD 26; abortion was not BMS-986165 related.
[d] Numbers represent Cmax values without/with 3 impurities (*不純物A ,*不純物B , and*不純物C).
[e] Values in dams on LD4 evaluated in an Oral Study of Pre- and Postnatal Development in Rats (Table 2.6.7.14/Study DN18002/DCN 930134746).
[f] Values in pups on PND4 evaluated in an Oral Study of Pre- and Postnatal Development in Rats (Table 2.6.7.14/Study DN18002/DCN 930134746).
[g] Monkeys were dosed at 10 mg/kg/day until Day 49. Dosing was resumed at 5 mg/kg/day on Day 57.
[h] Mean value was calculated with the inclusion/exclusion of data from 1 rat.

Note: In some study reports, toxicokinetic parameters are presented in molar units. Molar units were converted to mass units as follows:
- For parent BMS-986165: molar concentration (µM) × 425.47 (molecular weight) = mass concentration (ng/mL)
- For metabolite BMT-153261: molar concentration (µM) × 411.4 (molecular weight) = mass concentration (ng/mL)
- For metabolite BMT-158170: molar concentration (µM) × 357.4 (molecular weight) = mass concentration (ng/mL)
- For metabolite BMT-334616: molar concentration (µM) × 601.6 (molecular weight) = mass concentration (ng/mL)

Abbreviations: GD = Gestation day; LD = Lactation day; NA = Not applicable due to insufficient (unmeasurable) data; PND = Postnatal day; RHD = Recommended human dose.

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data **Test article: Deucravacitinib**

BMS-986165 Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State AUC (µg•h/mL) for BMS-986165 and Metabolites [BMT-153261], (BMT-158170) and {BMT-334616}[a]									
		Mice		Rats		Rabbits	Dogs		Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	M	F	
0.1[b]											0.473[b]
0.5	1 month								1.37	0.926	
0.65	5 days								1.72	1.17	
0.75	3 months								2.06	2.16	
1	13 days (GD 19)					2.99					
	9 months								3.34 [({NA})]	3.43 [({NA})]	
1.5	1 month								4.55	4.27	
	3 months								4.02	6.36	
2	3 months			1.42	1.06						
2.5	13 days (GD 19)					16.9/9.91[c]					
3	1 day								9	16.2	
	5 days								11.4	10.6	
	13 days (GD 19)					9.90					
	2 years (at 6 months)			2.37 [0.0615] (0.0675)	2.18 [NA] (0.0368)						
	9 months								15.0 [({NA})]	15.8 [({NA})]	

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

BMS-986165 Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State AUC (µg•h/mL) for BMS-986165 and Metabolites [BMT-153261], (BMT-158170) and {BMT-334616}[a]									
		Mice		Rats		Rabbits	Dogs		Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	M	F	
5	1 day			3.52	3.03						
	4 days			6.34							
	5 days			6.45	7.66				30.9 [0.936] (0.274) {1.73}	22.9 [0.744] (0.123) {0.785}	
	10 days (GD 15)				2.27						
	10 days (GD 15)				2.68						
	13 days (GD 19)					23.8					
	~21 days				4.10 [NA] (0.141)						
	1 month			2.32	3.08				28.0	19.4	
	1 month[d]			4.98 [0.364] (0.0877)/ 4.22 [0.305] (0.0477)	4.14 [0.0190] (0.0680)/ 4.19 [NC] (0.0988)						
	~5 weeks[e] (LD 4)				2.19 [NA] (0.121)						
	3 months			3.84	3.23				15.8	26.7	

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

BMS-986165 Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State AUC (µg•h/mL) for BMS-986165 and Metabolites [BMT-153261], (BMT-158170) and {BMT-334616}[a]									
		Mice		Rats		Rabbits	Dogs		Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	M	F	
5	6 months			4.61 [({NA})]	3.94 [({NA})]						
8	2 years (at 6 months)			9.41 [0.244] (0.487)	13.8 [0.101] (0.593)						
10	1 day						32.3	31.8	37.0	46.8	
	5 days								42.6	61.2	
	13 days (GD 19)					52.9					
	13 days (GD 19)					43.2					
	13 days (GD 19)					43.7 [3.26] (0.0414)					
	28 days	3.34 [({NA})]	9.11 [({NA})]								
	6 months	3.93 [0.124] (NA)	6.89 [0.333] (0.0346)								
10/5[f]	9 months								32.3 [0.804] (0.0654) {1.63}	29.3 [0.756] (0.0811) {0.828}	
15	1 day			16.8	15.1						
	5 days			22.5	26.8						
	10 days (GD 15)				11.3						

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

BMS-986165 Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State AUC (µg•h/mL) for BMS-986165 and Metabolites [BMT-153261], (BMT-158170) and {BMT-334616}[a]									
		Mice		Rats		Rabbits	Dogs		Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	M	F	
15	2 weeks			17.5	19.9						
	~21 days				20.7 [0.108] (1.16)						
	1 month			39.3/12.9[g]	13.8						
	~5 weeks[c] (LD 4)				9.16 [0.0353] (1.20)						
	3 months			19.9	15.3						
	6 months			21.6 [({NA})]	18.1 [({NA})]						
	2 yeas (at 6 months)			24.6 [0.527] (1.38)	23.5 [0.152] (1.61)						
20	10 days (GD 15)				18.9						
30	1 day						11.5	23.1	84.7	43.0	
	4 days			59.6							
	5 days	36.0	56.8								
	28 days	15.5 [({NA})]	37.1 [({NA})]								
	6 months	18.8 [1.17] (0.458)	25.9 [0.751] (0.675)								

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

BMS-986165 Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State AUC (µg•h/mL) for BMS-986165 and Metabolites [BMT-153261], (BMT-158170) and {BMT-334616}[a]									
		Mice		Rats		Rabbits	Dogs		Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	M	F	
50	5 days			101 [3.81] (5.79) {0.0385}	110 [0.575] (5.92) {0.138}						
	5 days			108	118						
	~21 days				81.1 [0.358] (4.80)						
	~5 weeks[e] (LD 4)				51.9 [0.310] (6.84)						
	6 months			136 [5.00] (13.8) {0.0569}	87.8 [0.667] (5.70) {0.0631}						
60	6 months	74.1 [2.83] (1.04)	101 [2.30] (1.64)								
75	1 day			191	157						
	3 days	86.3									
	10 days (GD 15)				126						
	10 days				111 [0.418] (6.39)						
	2 weeks			116.5	111.6						
	1 month			159	165						

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

BMS-986165 Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State AUC (µg•h/mL) for BMS-986165 and Metabolites [BMT-153261], (BMT-158170) and {BMT-334616}[a]									
		Mice		Rats		Rabbits	Dogs		Monkeys		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	M	F	
100	1 day						44.2	84.7			
	5 days	152 [4.21] (1.81) {NA}	208 [5.52] (3.92) {NA}								
	5 days	162	159								
	10 days (GD 15)				215						
	28 days	154 [7.65] (2.61) {NA}	185 [5.23} (2.87) {NA}								
150	4 days	185		208.7							
200	5 days	223	251								
400	2 weeks			429.1	375.4						

Source Data: Document Control Nos.:
Mouse: 930088764, 930113842, 930115948, 930114677, 930140831
Rat: 930088674, 930088752, 930086871, 930088705, 930104133, 930104271, 930106044, 930115166, 930116479, 930114699, 930118953, 930115619, 930118953, 930156898, 930134746, 930133210
Rabbit: 930100268, 930107383, 930118948
Dog: 930088753
Monkey: 930088804, 930088594, 930088708, 930102908, 930116004, 930115175
Human: 930166658, 930109773

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

[a] Values for the BMS-986165 metabolites are indicated as follows: BMT-153261 values are bracketed, BMT-158170 values are in parenthesis, and BMT-334616 values are in curly brackets.
[b] RHD for BMS-986165 is 6 mg/day, and entered in the table for an average 60-kg human. At the RHD, BMS-986165 mean steady-state Cmax and AUC values are 0.0451 µg/mL and 0.473 µg•h/mL, respectively. For metabolite BMT-153261, the mean steady-state Cmax and AUC values at the RHD are 0.0054 µg/mL and 0.0946 µg•h/mL, respectively. For metabolite BMT-158170, the mean steady-state Cmax and AUC values at the RHD are 0.0113 µg/mL and 0.127 µg•h/mL, respectively. For metabolite BMT-334616, the mean steady-state Cmax and AUC values at the RHD are 0.0143 µg/mL and 0.115 µg•h/mL, respectively.
[c] Mean values calculated with the inclusion/exclusion of data from Rabbit No. 2206, which aborted on GD 26; abortion was not BMS-986165 related.
[d] Numbers represent AUC values without/with 3 impurities (*不純物A ,*不純物B , and*不純物C).
[e] Values in dams on LD4 evaluated in an Oral Study of Pre- and Postnatal Development in Rats (Table 2.6.7.14/Study DN18002/DCN 930134746).
[f] Monkeys were dosed at 10 mg/kg/day until Day 49. Dosing was resumed at 5 mg/kg/day on Day 57.
[g] Mean value was calculated with the inclusion/exclusion of data from 1 rat.

Notes:
1) AUC values generally represent 0-24h time interval; however for some analytes, especially metabolites, the mean AUC values may reflect 0-T (usually 0-4h or 0-8h) time interval due to immeasurable plasma concentrations at 8 or 24 hours after dosing.
2) In some study reports, toxicokinetic parameters are presented in molar units. Molar units were converted to mass units as follows:
- For parent BMS-986165: molar concentration (µM) × 425.47 (molecular weight) = mass concentration (ng/mL)
- For metabolite BMT-153261: molar concentration (µM) × 411.4 (molecular weight) = mass concentration (ng/mL)
- For metabolite BMT-158170: molar concentration (µM) × 357.4 (molecular weight) = mass concentration (ng/mL)
- For metabolite BMT-334616: molar concentration (µM) × 601.6 (molecular weight) = mass concentration (ng/mL)

Abbreviations: GD = Gestation day; LD = Lactation day; NA = Not applicable due to insufficient (unmeasurable) data; NC = Not calculated due to less than 3 mean concentrations in the concentration versus time curve; PND = Postnatal day; RHD = Recommended human dose.

4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

Table 2.6.7.4: Toxicology: Drug Substance **Test article: Deucravacitinib**

Batch No.	As-Is Purity (%)	Specified Impurities	Type of Study	Study No./ Document Control No.
Proposed Specification: NA				
[redacted]-016 (BMS-986165)	[redacted]	NA	Single-dose oral exploratory toxicokinetic and tolerability study in rats	DM14059/ 930088674
			Five-day oral exploratory toxicokinetic and tolerability study in monkeys	DM14060/ 930088594
[redacted]3035 (BMS-986165)	[redacted]	NA	One-month oral toxicity study in rats with two-week recovery	DN15002/ 930088705
			One-month oral toxicity study in monkeys with two-week recovery	DN15003/ 930088708
			Ames reverse-mutation study in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*	DN15012/ 930088702
			Cytogenetics study in Chinese hamster ovary cells	DN15016/ 930088711
			Ten-day oral expanded range-finding study in pregnant rats	DN15132/ 930104271
			Phototoxicity study in Balb/c 3T3 mouse fibroblasts	DN15001/ 930088710
[redacted]9253 (BMS-986165)	[redacted]	NA	Three-month oral toxicity study in rats with one-month recovery	DN15056/ 930104133
			Three-month oral toxicity study in monkeys with one-month recovery	DN15057/ 930102908
			Thirteen-day oral expanded range-finding study in pregnant rabbits	DN15141/ 930100268

Table 2.6.7.4: Toxicology: Drug Substance (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Batch No.	As-Is Purity (%)	Specified Impurities	Type of Study	Study No./ Document Control No.
Proposed Specification: NA				
[redacted]9333 (BMS-986165)	[redacted]	NA	Oral study of embryo-fetal development in rats	DN16073/ 930106044
			Six-month toxicity study in rats with two-month post-dose recovery	DN16020/ 930115166
			Oral study of embryo-fetal development in rabbits	DN16057/ 930107383
			Five-day and 28-day toxicity study in CByB6F1 mice	DN16113/ 930113842
[redacted]5593 (BMS-986165)	[redacted]	NA	Six-month toxicity study in rats with two-month post-dose recovery	DN16020/ 930115166
			Nine-month toxicity study in monkeys with two-month post-dose recovery	DN16021/ 930116004
[redacted]6215 (BMS-986165)	[redacted]	NA	Five-day oral exploratory toxicity study in CByB6F1 mice	DN17019/ 930115948
			Five-day oral exploratory toxicokinetic study in Sprague Dawley rats	DN17020/ 930116479
			Five-day oral exploratory toxicokinetic study in monkeys	DN17021/ 930115175
			Fertility and early embryonic development in female rats	DN16234/ 930115619
			Six-month oral carcinogenicity study in CByB6F1/Tg rasH2 hemizygous mice	DN18025/ 930140831
			Oral study of pre- and postnatal development in rats	DN18002/ 930134746
[redacted]6215 (BMS-986165)	[redacted]	NA	One-month oral impurity qualifying toxicity study in rats[a]	DN18004/ 930133210

Table 2.6.7.4: Toxicology: Drug Substance (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Batch No.	As-Is Purity (%)	Specified Impurities	Type of Study	Study No./ Document Control No.
Proposed Specification: NA				
[redacted]2175 (BMS-986165)	[redacted]	NA	Ten-day oral toxicokinetic study in pregnant rats	DN17126/ 930118953
			Thirteen-day oral toxicokinetic study in pregnant rabbits	DN17127/ 930118948
[redacted]7019 (BMS-986165)	[redacted]	NA	Two-year oral carcinogenicity study in rats	DN17062/ 930156898
[redacted]0990 (BMS-986165)	[redacted]	NA	One-month oral impurity qualifying toxicity study in rats[a]	DN18004/ 930133210
BMT-143848-[redacted] (BMS-986165)	[redacted]	NA	Exploratory Ames reverse-mutation study in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*	DN13142/ 930073463
			Exploratory in vitro micronucleus study in Chinese hamster ovary cells	DN13143/ 930074279
BMT-143848-[redacted] (BMS-986165)	[redacted]	NA	Three-day oral exploratory toxicokinetic and tolerability study in male mice	DT14025/ 930088764
			Four-day oral exploratory toxicity study in male rats	DT13198/ 930088752
BMT-143848-[redacted] (BMS-986165)	[redacted]	NA	Single-dose oral exploratory toxicokinetic and tolerability study in dogs	DT14068/ 930088753
			Single-dose oral exploratory toxicokinetic and tolerability study in monkeys	DT14084/ 930088804
BMT-143848-[redacted] (BMS-986165)	[redacted]	NA	Two-week oral exploratory study in rats	DN14073/ 930086871
[redacted]-1679-087 (BMS-986165)	[redacted]	NA	Five-day oral exploratory toxicokinetic and tolerability study in Sprague Dawley rats	DN17024/ 930114699
			Five-day oral exploratory toxicokinetic and tolerability study in CByB6F1 mice	DN17023/ 930114677

Table 2.6.7.4: Toxicology: Drug Substance (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Batch No.	As-Is Purity (%)	Specified Impurities	Type of Study	Study No./ Document Control No.
Proposed Specification: NA				
BMT-158170-[redacted] (BMT-158170)	[redacted]	NA	BMT-158170: Exploratory Ames bacterial reverse-mutation study in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*	DN14036/ 930078576
[redacted]-069 (BMT-158170)	[redacted]	NA	BMT-158170: Exploratory in vitro micronucleus study in Chinese Hamster Ovary cells	DN17091/ 930117176
[redacted]-006 (BMT-158170)	[redacted]	NA	BMT-158170: Ames bacterial reverse-mutation study in *Salmonella typhimurium and Escherichia coli*	DN17084/ 930117727
			BMT-158170: In vitro micronucleus study in Chinese Hamster Ovary cells	DN17087/ 930117250
[redacted]-098 (BMT-153261)	[redacted]	NA	BMT-153261: Exploratory Ames bacterial reverse-mutation study in *Salmonella typhimurium*	DN17092/ 930119748
			BMT-153261: Exploratory in vitro micronucleus study in Chinese Hamster Ovary cells	DN17090/ 930117151
[redacted]-007 (BMT-153261)	[redacted]	NA	BMT-153261: Ames bacterial reverse-mutation study in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*	DN17086/ 930117552
			BMT-153261: In vitro micronucleus study in Chinese Hamster Ovary cells	DN17088/ 930117375

[a] In this impurity qualification study, batch [redacted]0990 represents BMS-986165 spiked with 3 impurities: *不純物B ([redacted]%), *不純物C ([redacted]%), and *不純物A ([redacted]%).

Abbreviations: NA = Not applicable.

5 単回投与毒性試験

Table 2.6.7.5: Single-dose Toxicity **Test article: Deucravacitinib**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses (mg/kg)	No. per Group and Sex	Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control No.
Rat/Crl:CD (SD) (nonGLP)	Oral (gavage) (65% PEG-400, 20% TPGS, 15% citrate buffer, pH 4)	0, 5, 15, 75	6 M, 6 F	75	ND	All doses: Clinically well tolerated with no effects on survival or clinical observations.	DM14059/ 930088674
Dog/beagle (nonGLP)	Oral (gavage) (PEG-300)	0, 10, 30, 100	1 M, 1 F	100	ND	All doses: Clinically well tolerated with decreased IFN-inducible gene transcripts IFIT1, IFIT3, OAS1 and MX1 (PD effect) in whole blood. ≥ 30 mg/kg: Minimally decreased red cell mass and reticulocytes. 100 mg/kg: Increased total bilirubin.	DT14068/ 930088753
Monkey/cynomolgus (nonGLP)	Oral (gavage) (PEG-300)	0, 3, 10, 30	1 M, 1 F	30	ND	All doses: Unformed and liquid feces, nonadverse increases in total bilirubin, and decreased IFN-inducible gene transcripts IFIT1, IFIT3, OAS1 and MX1 (PD effect) in whole blood.	DT14084/ 930088804

Abbreviations: IFITI1 = IFN-induced protein with tetratricopeptide repeats 1; IFITI3 = IFN-induced protein with tetratricopeptide repeats 3; IFN = Interferon; MX1 = IFN-induced GTP-binding protein Mx1; ND = Not determined; OAS1 = 2'-5'-oligoadenylate synthetase 1; PD = Pharmacodynamic; PEG = Polyethylene glycol; SD = Sprague Dawley; TPGS = d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.

6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

Table 2.6.7.6: Repeat-dose Toxicity: Nonpivotal Studies **Test article: Deucravacitinib**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	No. per Group and Sex	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control No.
Mouse/C57BL/6 (nonGLP)	Oral (gavage) (PEG-300)	3 days	0, 75	6 M	ND	No BMS-986165-related findings. Estimated mean AUClast value was 86.3 µg•h/mL.	DT14025/ 930088764
Mouse/CByB6F1 (nonGLP)	Oral (gavage) (65% PEG-400, 20% TPGS, and 15% citrate buffer)	5 days	100	20 M, 20 F	ND	No BMS-986165-related findings. Estimated mean sex-combined AUC[0-24h] value was 180 µg•h/mL.	DN17019/ 930115948
Mouse/CByB6F1 (nonGLP)	Oral (gavage) ([redacted] in 0.5% Methocel E4M in water)	5 days	0, 30, 100, 200	5-17 M, 5-17 F	ND	BMS-986165 was clinically well tolerated by CByB6F1 mice for 5 days at all oral doses (≤ 200 mg/kg/day; mean sex-combined AUC[0-24h] ≤ 237 µg•h/mL).	DN17023/ 930114677
Rat/Crl:CD (SD) (nonGLP)	Oral (gavage) (PEG-300)	4 days	0, 5, 30, 150	6 M	ND	≥ 5 mg/kg: Repression of IFN-responsive gene transcripts in liver (PD effect). 150 mg/kg: Nonadverse increased total bilirubin and a 25% decrease in group mean spleen weight (absolute and relative to body weight), correlating with microscopic findings of decreased lymphocytes in the white pulp. Day 4 mean AUClast values at 5, 30 and 150 mg/kg were 6.3, 59.6 and 208.7 µg•h/mL, respectively.	DT13198/ 930088752

Table 2.6.7.6: Repeat-dose Toxicity: Nonpivotal Studies (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	No. per Group and Sex	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control No.
Rat/Crl:CD (SD) (nonGLP)	Oral (gavage) (65% PEG-400, 20% TPGS, and 15% citrate buffer)	5 days	50	6 M, 6 F	ND	No BMS-986165-related findings at 50 mg/kg/day (mean sex-combined AUC[0-24h] 105 µg•h/mL).	DN17020/ 930116479
Rat/Crl:CD (SD) (nonGLP)	Oral (gavage) ([redacted] in 0.5% Methocel E4M in water)	5 days	0, 5, 15, 50	3-6 M, 3-6 F	ND	BMS-986165 was clinically well tolerated by rats for 5 days at all oral doses (≤ 50 mg/kg/day; mean sex-combined AUC[0-24h] ≤ 113 µg•h/mL).	DN17024/ 930114699
Rat/Crl:CD (SD) (nonGLP)	Oral (gavage) (PEG-300)	2 weeks	0, 15, 75, 400	6 M, 6 F	ND	≥ 15 mg/kg: 1) Red stained haircoat (M only at 400 mg/kg/day) and alopecia in F; 2) dose-dependent decreased mean white blood cells counts (0.42× and 0.80× control mean in M and 0.26× and 0.72× control mean in F); 3) nondose-dependent repression of IFN-inducible gene transcripts in liver (IFIT1, IFIT3, OAS1, and MX1) and blood (IFIT3) (PD effect); 4) dose-dependent, nonadverse decreases in mean platelet counts in M ≥ 75 mg/kg (0.63 to 0.81×) and F ≥ 15 mg/kg (0.46 to 0.71×); 5) expanded paracortex of the mesenteric lymph node; and 6) decreased spleen weights (18 to 56%).	DN14073/ 930086871

Table 2.6.7.6: Repeat-dose Toxicity: Nonpivotal Studies (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	No. per Group and Sex	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control No.
Rat/Crl:CD (SD) (nonGLP) (continued)	Oral (gavage) (PEG-300)	2 weeks	0, 15, 75, 400	6 M, 6 F	ND	≥ 75 mg/kg: 1) Minimal to mild decreases in lymphocytes (decreased size/cellularity of lymphoid follicles and periarteriolar lymphoid sheaths) in the spleen with decreased spleen size and mild to marked atrophy of the thymus (decreased size of thymic lobules and decreased cellularity of cortex and medulla) in 1 M at 75 mg/kg/day and all rats at 400 mg/kg/day, which correlated with the gross observation of decreased thymus size; 2) Decreased fibrinogen (0.76 to 0.83×) in F at ≥ 75 mg/kg/day and M at 400 mg/kg/day (nonadverse); and 3) dose-dependent, nonadverse increases in total bilirubin (1.37× and 4.78× in M and 1.78× and 7.55× in F). 400 mg/kg: 1) Clinical findings (all nonadverse) included chromorhinorrhea, red haircoat staining, yellow perigenital soiling (1 M and 1 F), dehydration (1 M only) and fecal soiling was noted in 2 of 6 M and 6 of 6 F; 2) Reduced body weight gains (10% and 8% in M and F respectively); 3) minimal or mild seminifereous tubule degeneration in the testes in 3 M; 4) minimal vacuolation accompanied by a minimal to moderate increase in cell debris and/or hypospermia in the epididymis in 1 M (epididymal changes were considered secondary to the testicular changes); and 5) Nonadverse increase in mean serum glucose (1.14 to 1.38×).	DN14073/ 930086871 and DN14073 Metabolomics/ 930090462

Table 2.6.7.6: Repeat-dose Toxicity: Nonpivotal Studies (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	No. per Group and Sex	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control No.
Rat/Crl:CD (SD) (nonGLP) (continued)	Oral (gavage) (PEG-300)	2 weeks	0, 15, 75, 400	6 M, 6 F	ND	Day 14 mean sex-combined AUC(0-24h) values at 15, 75 and 400 mg/kg were 18.7, 114.1 and 402.3 µg•h/mL, respectively.	DN14073/ 930086871 and DN14073 Metabolomics/ 930090462
Monkey/ cynomolgus (nonGLP)	Oral (gavage) (65% PEG-400, 20% TPGS, and 15% citrate buffer)	5 days	0, 0.65, 3, 10	2 M, 1 F	ND	No BMS-986165-related findings. Day 5 mean sex-combined AUC(0-24h) values at 0.65, 3, and 10 mg/kg were 1.53, 11.1, and 48.8 µg•h/mL, respectively.	DM14060/ 930088594
Monkey/ cynomolgus (nonGLP)	Oral (gavage) (65% PEG-400, 20% TPGS, and 15% citrate buffer)	5 days	5	3 M, 3 F	ND	No BMS-986165-related findings at 5 mg/kg/day (mean sex-combined AUC[0-24h] 26.9 µg•h/mL).	DN17021/ 930115175

Abbreviations: IFITI1 = IFN-induced protein with tetratricopeptide repeats 1; IFITI3 = IFN-induced protein with tetratricopeptide repeats 3; IFN = Interferon; MX1 = IFN-induced GTP-binding protein Mx1; ND = Not determined; NOAEL = No-observed-adverse-effect level; OAS1 = 2'-5'-oligoadenylate synthetase 1; PD = Pharmacodynamic; PEG = Polyethylene glycol; SD = Sprague Dawley; [redacted] = [redacted]; TPGS = d-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.

Notes:
1) In some study reports, toxicokinetic parameters are presented in molar units. Molar units were converted to mass units as follows:
- For parent BMS-986165: molar concentration (µM) × 425.47 (molecular weight) = mass concentration (ng/mL)

7 反復投与毒性試験：重要な試験

Table 2.6.7.7A: Repeat-Dose Toxicity **Test article: Deucravacitinib**

Report Title:	BMS-986165: One-month oral toxicity study in rats with a 2-week recovery			**Study No.:**	DN15002
Species/Strain:	Rat/Crl:CD (SD)	**Duration of Dosing:**	1 month	**Document Control No.:**	930088705
Initial Age:	10 weeks	**Duration of Post Dose:**	2 weeks	**Location in Dossier:**	4.2.3.2-8
Date of First Dose:	11-Feb-2015 (M) 12-Feb-2015 (F)	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
		Vehicle/Formulation:	65% PEG-400, 20% TPGS, 15% 50 mM citrate buffer pH 4	**GLP Compliance:**	GLP[a]

Special Features: Peripheral blood lymphocyte phenotyping, IFNα-induced STAT1 phosphorylation, gene expression by RT-PCR in blood and/or liver, and micronucleus assessment (see Table 2.6.7.9)

No-Observed-Adverse-Effect Level: 5 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**75**	
Number of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**
Toxicokinetics: BMS-986165								
Cmax (µg/mL)								
Day 1	--	--	0.433	0.559	2.80	2.83	16.8	15.0
Mean sex-combined values	--		0.496		2.81		15.7	
Week 4	--	--	0.326	0.369	2.91/1.80[b]	2.44	19.4	12.8
Mean sex-combined values	--		0.347		2.07/2.07[b]		16.1	
AUC(0-24h) (µg•h/mL)								
Day 1	--	--	3.80	4.40	20.3	21.2	203	219
Mean sex-combined values	--		4.10		20.7		211	
Week 4	--	--	2.32	3.08	39.3/12.9[b]	13.8	159	165
Mean sex-combined values	--		2.70		26.6/13.5[b]		162	

Table 2.6.7.7A: Repeat-Dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930088705 **Study No.** DN15002

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**75**	
Number of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%[c]) Day 28	440.20 g	260.95 g	−3	−3	−1	−1	−1	+2
Food Consumption(%[c]) Days 26-28	--	--	--	--	--	--	--	--
Water Consumption	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Clinical Observations	--	--	--	--	--	--	--	--
Physical Examinations	--	--	--	--	--	--	--	--
Ophthalmoscopy	--	--	--	--	--	--	--	--
Electrocardiography	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Immunotoxicology								
IFN-α-induced STAT1 phosphorylation (expressed as mean % of $CD3^+$ lymphocytes)								
Week 4 (2h post dose)	12.25	6.39	1.31	1.20	1.20	1.20	1.07	1.00
Week 4 (24h post dose)	6.89	5.36	1.24	1.32	1.12	1.13	1.06	1.12
Week 6 (Recovery [N=5])	9.32	11.73	8.35	9.81	10.42	12.47	9.12	10.68
Peripheral Blood Lymphocyte Phenotyping								
Mean Total T cells ($CD3^+$) × $10^3/\mu L$								
Day 23	5.20	4.64	4.42	3.53	3.85	3.21	2.75	2.22

Table 2.6.7.7A: Repeat-Dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930088705 **Study No.** DN15002

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**75**	
Number of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**
Immunotoxicology (continued)								
Mean Helper T cells ($CD3^+CD4^+CD8^-$) × $10^3/\mu L$								
Day 23	3.32	3.10	2.91	2.38	2.46	2.19	1.88	1.61
Mean Cytotoxic T cells ($CD3^+CD8^+CD4^-$) × $10^3/\mu L$								
Day 23	1.77	1.47	1.42	1.09	1.31	0.98	0.82	0.59
Mean B cells ($CD45RA^+CD3^-$) × $10^3/\mu L$								
Day 23	5.38	2.94	3.44	2.09	3.14	2.11	3.70	1.79
Mean Natural Killer cells ($CD161^+CD3^-$) × $10^3/\mu L$								
Day 23	0.35	0.21	0.33	0.21	0.31	0.14	0.15	0.07
Hematology								
White Blood Cells (E3/μL)								
Day 23	13.50	9.32	10.08**	6.97**	8.97**	6.44**	8.38**	5.26**
Basophils (E3/μL)								
Day 23	0.04	0.02	0.02**	0.01*	0.02**	0.01**	0.01**	0.00**
Eosinophils (E3/μL)								
Day 23	--	0.18	--	0.11	--	0.10*	--	0.07**
Lymphocytes (E3/μL)								
Day 23	11.18	7.94	8.38**	5.95*	7.49**	5.59**	6.79**	4.20**
Large Unstained Cells (E3/μL)								
Day 23	0.06	0.05	0.05	0.03**	0.04	0.03**	0.03*	0.02**

Table 2.6.7.7A: Repeat-Dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930088705 **Study No.** DN15002

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**75**	
Number of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**
Hematology (continued)								
Seg. Neutrophils (E3/µL)								
Day 23	1.69	--	1.27**	--	1.11**	--	1.22**	--
Monocytes (E3/µL)								
Day 23	0.33	--	0.18**	--	0.18**	--	0.19**	--
Platelets (E3/µL)								
Day 23	--	1,125	--	1,092	--	889* (41)[d]	--	814**
Day 29	♦	♦	♦	♦	♦	23[d]	♦	♦
Coagulation								
Fibrinogen (mg/dL)								
Day 29	--	275	--	179	--	171	--	180
Serum Chemistry								
ALP (U/L)								
Day 29	122	79	146*	76	139	90	149*	100**
Glucose (mg/dL)								
Day 29	78	89	84	98	86	105**	95**	110**
Urinalysis	--	--	--	--	--	--	--	--

Table 2.6.7.7A: Repeat-Dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930088705 **Study No.** DN15002

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**75**	
Number of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**
End-of-Dose - Number Evaluated:	10	10	10	10	10	10	10	10
Organ Weights (%[e])								
Spleen								
Absolute	0.76820 g	0.50690 g	−25**	−20**	−23**	−20**	−36**	−37**
Relative to Body	0.18817%	0.20398%	−25**	−15*	−26**	−20**	−34**	−36**
Relative to Brain	36.58%	25.88%	−28**	−19**	−26**	−22**	−38**	−38**
Thymus								
Absolute	0.36970 g	0.35790 g	−3	−16	0	−4	−27*	−36**
Relative to Body	0.09062%	0.14404%	−5	−11	−4	−4	−26**	−35**
Relative to Brain	17.55%	18.30%	−7	−15	−3	−7	−30**	−36**
Gross Pathology								
Spleen								
Size decreased	0	0	0	0	1	0	2	3
Thymus								
Size decreased	0	0	0	0	0	0	0	1
Histopathology								
Bone marrow, femur								
Decreased megakaryocytes								
Marked	0	0	0	0	0	1	0	0

Table 2.6.7.7A: Repeat-Dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930088705 **Study No.** DN15002

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**75**	
Number of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**
End-of-Dose - Number Evaluated:	10	10	10	10	10	10	10	10
Histopathology (Continued)								
Bone marrow, sternum								
Decreased megakaryocytes								
Marked	0	0	0	0	0	1	0	0
Mesenteric lymph node								
Increased lymphocytes: paracortex								
Minimal	0	0	0	1	5	4	3	6
Mild	0	0	0	0	1	0	3	1
Spleen								
Lymphocytes: decreased								
Minimal	0	0	0	0	1	0	4	5
Mild	0	0	0	0	0	0	1	0
Thymus								
Lymphocytes: decreased								
Minimal	0	0	0	0	0	0	5	4

Table 2.6.7.7A: Repeat-Dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930088705 **Study No.** DN15002

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**75**	
Number of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**
End-of-Dose - Number Evaluated:	10	10	10	10	10	10	10	10
Gene Expression - Week 4								
Liver[f]								
IFIT1	--	--	0.33	0.32	0.21	0.36	0.13	0.31
IFIT3	--	--	0.30	0.29	0.32	0.28	0.28	0.19
OAS1	--	--	0.05	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01
MX1	--	--	0.12	0.08	0.05	0.06	0.02	0.02
Blood[f]								
IFIT3								
2h	--	--	0.22	0.16	0.11	0.09	0.08	0.08
24h	--	--	0.24	0.15	0.08	0.10	0.10	0.13
OAS1								
2h	--	--	0.35	0.25	0.18	0.17	0.16	0.13
24h	--	--	0.39	0.18	0.15	0.13	0.18	0.10
MX1								
2h	--	--	0.37	0.51	0.38	0.56	0.18	0.38
24h	--	--	0.64	0.46	0.42	0.34	0.31	0.18

Table 2.6.7.7A: Repeat-Dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930088705 **Study No.** DN15002

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**75**	
Number of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**	**M: 15**	**F: 15**
Post-Dose Evaluation - [g] Number evaluated:	5	5	5	5	5	5	5	5
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral Blood Lymphocyte Phenotyping - Day 41 (M)/40 (F)								
Mean Total T cells × 10^3/µL	5.11	5.00	4.49	3.51	3.17	2.88	3.08	3.49
Mean Helper T cells × 10^3/µL	3.17	3.29	2.95	2.39	2.02	2.03	2.16	2.39
Mean Cytotoxic T cells ×10^3/µL	1.85	1.64	1.46	1.06	1.09	0.80	0.86	1.04
Mean B cells × 10^3/µL	6.05	2.97	4.28	2.35	3.39	1.84	4.10	1.92
Post-Dose Evaluation - [g] Number evaluated:	5	5	5	5	5	5	5	5
Hematology - Day 41 (M)/40 (F)	--	--	--	--	--	--	--	--
White Blood Cells (E3/µL)	14.02	9.43	11.55	7.13	9.15*	5.97**	10.71	6.81*
Lymphocytes (E3/µL)	11.67	8.28	9.32	6.08	7.05*	4.90**	7.82	5.74*
Basophils (E3/µL)	--	0.02	--	0.01*	--	0.01*	--	0.01*
Histopathology								
Mesenteric lymph node								
Increased lymphocytes:paracortex								
Minimal	0	0	0	0	2	1	4	2

[a] The study was conducted in compliance with the Good Laboratory Practice regulations for nonclinical laboratory studies and the United States Food and Drug Administration (21 Code of Federal Regulations, Part 58), with the exception of the analysis of IFN-α-induced-STAT1-phosphorylation and IFN-inducible gene (mRNA) expression, which were conducted using scientifically sound, but nonvalidated methods.

[b] Data represent inclusion/exclusion of data from animal No. 3112.

[c] At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

Table 2.6.7.7A: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930088705 **Study No.:** DN15002

[d] Individual data for animal No. 3208 (female) at 15 mg/kg/day with marked decreases in platelet counts (41 and 23 × E3/µL on Days 23 and 29, respectively) and numbers of megakaryocytes in the bone marrow of this rat. The decreased platelet counts in this female were accompanied by noteworthy decreases in red blood (RBC) cell counts, hemoglobin, and hematocrit, possibly related to the thrombocytopenia, and increases in mean cell volume and RBC distribution width, suggestive of a bone marrow regenerative response.

[e] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

[f] BMS-986165-related changes in expression of IFN-inducible transcripts in liver or blood at end of dosing as fold of controls ($P < 0.01$)

[g] All BMS-986165-related effects on all parameters recovered except where indicated.

Abbreviations: -- = No noteworthy findings; ♦ = Not conducted; ALP = Alkaline phosphatase; IFIT1 = IFN-induced protein with tetratricopeptide repeats 1; IFIT3 = IFN-induced protein with tetratricopeptide repeats 3; IFN = Interferon; MX1 = IFN-induced GTP-binding protein Mx1; N = Number of animals/sex; OAS1 = 2'-5'-oligoadenylate synthetase 1; PEG = Polyethylene glycol; Seg. = Segmented; STAT1 = Signal transducer and activator of transcription 1; TPGS = d-α-tocopheryl PEG 1000 succinate.

Statistical Analysis: * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$ Dunnett's Test

Table 2.6.7.7B: Repeat-dose Toxicity **Test article: Deucravacitinib**

Report Title:	BMS-986165: Three-month oral toxicity study in rats with a one-month post-dose recovery			**Study No.:**	DN15056
Species/Strain:	Rat/Crl:CD (SD)	**Duration of Dosing:**	3 months	**Document Control No.:**	930104133
Initial Age:	8 weeks	**Duration of Post Dose:**	1 month	**Location in Dossier:**	4.2.3.2-9
Date of First Dose:	17-Sep-2015 (M) 18-Sep-2015 (F)	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
Vehicle/Formulation:	65% PEG-400, 20% TPGS and 15% 50 mM citrate buffer pH 4			**GLP Compliance:**	GLP[a]
Special Features:	Pharmacodynamic inhibition of gene expression by RT-PCR of IFN-inducible gene transcripts OAS1 and MX1 in the liver				
No-Observed-Adverse-Effect Level:	15 mg/kg/day				

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**2**		**5**		**15**	
No. of Animals:	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**
Toxicokinetics: BMS-986165								
Cmax (µg/mL)								
Day 1	--	--	0.153	0.152	0.452	0.389	2.31	2.85
Day 1 - Mean sex-combined			0.142		0.418		2.58	
Week 13	--	--	0.152	0.143	0.494	0.416	2.67	2.95
Week 13 - Mean sex-combined		--	0.138		0.451		2.81	
AUC(0-24h) (µg•h/mL)								
Day 1	--	--	0.828[b]	1.25	3.54	3.78	18.1	18.0
Day 1 - Mean sex-combined			1.23		3.66		18.0	
Week 13	--	--	1.42	1.06	3.84	3.23	19.9	15.3
Week 13 - Mean sex-combined		--	1.24		3.53		17.6	

Table 2.6.7.7B: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930104133 **Study No.:** DN15056

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**2**		**5**		**15**	
No. of Animals:	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%[c]) - Day 91	571 g	308 g	+4	+3	+4	+4	−2	+3
Food Consumption	--	--	--	--	--	--	--	--
Water Consumption	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Clinical Observations	--	--	--	--	--	--	--	--
Physical Examinations	--	--	--	--	--	--	--	--
Ophthalmoscopy	--	--	--	--	--	--	--	--
Electrocardiography	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Gene Expression[d]								
Week 14								
OAS1	--	--	0.34*	0.56*	0.04*	0.10*	0.02*	0.05*
MX1[c]	--	--	1.02*	0.54*	0.18*	0.35*	0.12*	0.14*
Hematology[e]								
White blood cell (10^3/μL)								
Week 6	10.01	--	8.85	--	9.56	--	8.91	--
Week 13	11.53	--	8.22**	--	8.53**	--	7.70**	--
Lymphocyte (10^3/μL)								
Week 6	7.89	--	6.92	--	7.53	--	7.07	--
Week 13	9.09	--	6.29**	--	6.37**	--	5.65**	--

Table 2.6.7.7B: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930104133 **Study No.:** DN15056

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**2**		**5**		**15**	
No. of Animals:	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**
Coagulation	--	--	--	--	--	--	--	--
Serum Chemistry								
Triglycerides (mg/dL)								
Week 6	43	29	55	31	52	30	58	33
Week 13	54	38	79	41	83*	44	80	50
Total bilirubin (mg/dL)								
Week 6 (predose)	0.05	0.06	0.05	0.06	0.07	0.07	0.08**	0.08*
Week 6 (2h postdose)	0.04	0.04	0.05	0.04	0.08**	0.06	0.13**	0.12**
Week 13 (predose)	0.09	0.08	0.08	0.08	0.10	0.10	0.11	0.11*
Week 13 (2h postdose)	0.07	0.06	0.08	0.06	0.10*	0.08*	0.16**	0.12**
Urinalysis	--	--	--	--	--	--	--	--
End-of-Dose - Number Evaluated:	15	15	15	15	15	15	15	15
Organ Weights (%[f])								
Spleen								
Absolute	1.025 g	0.597 g	−23*	−13*	−20*	−15*	−34**	−25**
Relative to Body	0.1922%	0.2022%	−26*	−16**	−24*	−18*	−35**	−27**
Relative to Brain	47.9867%	30.0417%	−23*	−12*	−21*	−15*	−33**	−25**
Gross Pathology								
Small spleen	0	0	2	0	1	1	6	1

Table 2.6.7.7B: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930104133 **Study No.:** DN15056

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**2**		**5**		**15**	
No. of Animals:	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**	**M: 20**	**F: 20**
End-of-Dose -Number Evaluated:	15	15	15	15	15	15	15	15
Histopathology								
Spleen								
Lymphoid depletion, minimal	0	0	0	0	0	0	0	2
Post-dose Evaluation[g] - Number Evaluated	5	5	5	5	5	5	5	5
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Hematology[e] - Week 17								
White blood cell (E3/µL)	10.89	--	10.57	--	12.06	--	8.62	--
Lymphocyte (E3/µL)	8.22	--	8.24	--	9.27	--	6.24	--

[a] The study was conducted in compliance with Good Laboratory Practice Regulations for Nonclinical Laboratory Studies of the United States Food and Drug Administration (21 Code of Federal Regulations Part 58), with the exception of the analysis of IFN-inducible gene expression, which was conducted using scientifically sound, but non-validated methods and characterization of the test item/article was performed at a laboratory that follows FDA Good Manufacturing Practice regulations.
[b] Mean systemic exposure value is AUC(0-8h).
[c] At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
[d] Values represent mean fold difference of BMS-986165-treated group versus sex-matched control group.
[e] Group means are shown. For clinical pathology, statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
[f] For controls, group means are shown. For BMS-986165-groups, percent differences from controls are shown.
[g] All BMS-986165-related effects on all parameters recovered except where indicated.

Abbreviations: -- = No noteworthy findings; ♦ = Not conducted; IFN = Interferon; MX1 = IFN-induced GTP-binding protein Mx1; OAS1 = 2'-5' oligoadenylate synthetase 1A; PEG = Polyethylene glycol; TPGS = d-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.
Statistical Analysis: * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$ Dunnett's Test

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity **Test article: Deucravacitinib**

Report Title:	BMS-986165: Six-month oral toxicity study in rats with a two-month post-dose recovery			**Study No.:**	DN16020
Species/Strain:	Rat/Crl:CD (SD)	**Duration of Dosing:**	6 months	**Document Control No.:**	930115166
Initial Age:	8 weeks	**Duration of Post Dose:**	2 months	**Location in Dossier:**	4.2.3.2-10
Date of First Dose:	19-Apr-2016 (M) 20-Apr-2016 (F)	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
Vehicle/Formulation:	65% PEG-400, 20% TPGS and 15% 50 mM citrate buffer pH 4			**GLP Compliance:**	GLP[a]
Special Features:	Peripheral blood immunophenotyping, TDAR analysis, sperm morphology, mating and fertility evaluation, and early embryonic development evaluation.				
No-Observed-Adverse-Effect Level:	5 mg/kg/day				

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**50**	
No. of Animals:	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**
Toxicokinetics: BMS-986165								
Cmax (µg/mL)								
Day 1	--	--	0.412	0.595	2.12	2.95	7.71	9.27
Week 13	--	--	0.474	0.615	2.58	3.24	9.05	11.3
Week 26	--	--	0.505	0.479	2.59	3.19	10.0	11.2
Mean Sex-combined Values			0.468		2.64		9.82	
AUC(0-24h) (µg•h/mL)								
Day 1	--	--	3.75	3.98	17.3	17.5	108	87.1
Week 13	--	--	4.33	3.49	18.3	16.5	106	101
Week 26	--	--	4.61	3.94	21.6	18.1	136	87.8
Mean Sex-combined Values	--		4.31		19.7		117	

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930115166 **Study No.:** DN16020

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**50**	
No. of Animals:	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**
Toxicokinetics: BMT-153261								
Cmax (µg/mL)								
Week 26	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.422	0.160
AUC(0-T) (µg•h/mL)								
Week 26	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.00	0.667[b]
Toxicokinetics: BMT-158170								
Cmax (µg/mL)								
Week 26	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.908	1.05
AUC(0-T) (µg•h/mL)								
Week 26	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13.8	5.70[b]
Toxicokinetics: BMT-334616								
Cmax (µg/mL)								
Week 26	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.00800	0.00942
Mean Sex-combined Values	NA		NA		NA		0.00886	
AUC(0-T) (µg•h/mL)								
Week 26	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0569[b]	0.0631[b]
Mean Sex-combined Values	NA		NA		NA		0.0597[b]	

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930115166 **Study No.:** DN16020

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**50**	
No. of Animals:	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund[c]	1	0	1	1	1	0	4	2
Body Weight (%[d]) - Day 182[e]	859.6 g	446.4 g	−6	+0.3	−3	−6	−10**	−11**
Food Consumption[f]	--	--	--	--	--	↓	--	↓
Water Consumption	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Clinical Observations[g]								
Fur, stained-red	18/71 (29 - 183)	23/201 (1 - 184)	23/109 (−1 - 183)	21/190 (29 - 184)	16/67 (29 - 183)	19/195 (29 - 184)	21/126 (−1 - 183)	20/160 (29 - 184)
Fur, wet	9/14 (−1 - 127)	0/0	12/25 (51 - 162)	7/24 (15 - 162)	11/36 (15 - 176)	12/27 (7 - 183)	19/95 (15 - 162)	15/44 (15 - 169)
Salivation	2/3 (90 - 165)	1/1 (94 - 94)	2/3 (159 - 165)	0/0	1/1 (85 - 85)	1/1 (21 - 21)	24/89 (8 - 169)	20/61 (15 - 78)
Skin, red	7/9 (148 - 183)	2/3 (15 - 64)	3/3 (120 - 183)	7/23 (15 - 183)	5/6 (59 - 183)	8/21 (50 - 155)	3/24 (57 - 183)	8/27 (15 - 176)
Physical Examinations	--	--	--	--	--	--	--	--
Ophthalmoscopy	--	--	--	--	--	--	--	--
Male Fertility Assessments								
Mating and fertility	--	♦	--	♦	--	♦	--	♦
Sperm morphology	--	NA	--	NA	--	NA	--	NA
Early embryonic development	--	--	--	--	--	--	--	--
Electrocardiography	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930115166 **Study No.:** DN16020

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**50**	
No. of Animals:	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**
Hematology[h]								
Red blood cells (10^6/μL)								
Week 13	9.218	8.418	9.038	8.416	9.407	8.497	8.687**	7.887**
Week 26	9.474	8.353	9.475	7.957**	9.126	7.825**	8.379**	7.438**
Hemoglobin (g/dL)								
Week 13	15.90	15.20	15.74	15.29	16.37*	15.59*	15.95	14.96
Week 26	16.00	15.07	16.25	14.57*	16.14	14.48**	15.41	14.24**
Hematocrit (%)								
Week 13	47.20	45.22	46.82	45.61	49.34**	46.43*	47.47	44.13
Week 26	48.58	45.70	48.67	43.73**	48.23	43.13**	46.30**	42.60**
Reticulocytes (10^9/L)								
Week 13	175.48	152.64	180.49	139.83	201.57*	142.95	162.25	118.37**
Week 26	209.98	181.54	231.36	152.20**	227.57	165.54	216.55	147.58**
White blood cell (10^3/μL)								
Week 13	11.072	6.059	9.030**	5.893	8.790**	4.765*	6.938**	3.855**
Week 26	9.435	5.946	8.513	4.243**	7.487**	3.130**	6.160**	3.094**
Lymphocyte (10^3/μL)								
Week 13	8.606	5.003	7.110**	4.937	6.686**	3.731**	5.128**	2.935**
Week 26	6.585	4.733	5.957	3.264**	5.221**	2.204**	3.693**	2.056**
Platelets (10^3/μL)								
Week 13	1035.9	956.7	1004.3	863.3	1032.1	831.0**	875.1**	712.7**
Week 26	1146.5	880.6	1127.9	838.6	1013.7**	780.5**	919.3**	704.1**

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930115166 **Study No.:** DN16020

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**50**	
No. of Animals:	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**
Coagulation[h]								
Fibrinogen (mg/dL)								
Week 27	353.3	198.6	335.9	206.9	306.8	173.0*	282.4**	165.4**
Serum Chemistry[h]								
ALT (U/L)								
Week 13	38.0	36.5	43.7	35.0	43.6	36.4	62.0*	31.5
Week 26	42.6	48.2	55.4	35.1	56.2	37.5	93.4**	31.6
Albumin (g/dL)								
Week 13	4.22	5.52	4.18	5.12**	4.48**	5.40	4.45**	5.37
Week 26	4.30	5.73	4.50*	5.15**	4.51**	5.36**	4.57**	5.56
Albumin/Globulin ratio								
Week 13	1.48	2.32	1.57	2.15	1.60*	2.16	1.63**	2.20
Week 26	1.55	2.32	1.60	2.29	1.64	2.37	1.65	2.35
ALP (U/L)								
Week 13	82.4	36.8	90.2	39.7	102.6**	40.9	95.6*	39.3
Week 26	75.1	29.4	101.4*	30.0	101.1**	29.7	94.7	31.3

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930115166 **Study No.:** DN16020

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**50**	
No. of Animals:	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**
Serum Chemistry[h] (continued)								
AST (U/L)								
Week 13	106.8	112.2	115.5	113.1	129.2	109.0	153.3*	105.2
Week 26	115.3	160.7	128.2	101.9	129.6	95.1*	193.5**	96.9
Chloride (mmol/L)								
Week 13	100.8	99.6	101.3	101.6**	100.6	102.4**	100.3	102.3**
Week 26	99.1	97.8	99.0	101.2**	99.3	100.6**	99.0	99.5*
Cholesterol (mg/dL)								
Week 13	100.0	104.8	104.5	87.3**	110.0	94.1	106.1	97.4
Week 26	110.2	122.8	119.0	94.5**	121.6	96.8**	125.2	101.6**
Globulin (g/dL)								
Week 13	2.88	2.42	2.68*	2.40	2.79	2.53	2.76	2.47
Week 26	2.84	2.51	2.83	2.27**	2.79	2.28**	2.79	2.39
Sodium (mmol/L)								
Week 13	144.8	140.4	144.7	142.4	145.5	144.4**	145.2	144.1**
Week 26	144.1	141.2	144.3	142.9*	144.3	142.6	144.4	142.8*
Total bilirubin (mg/dL)								
Week 13	0.089	0.096	0.091	0.089	0.105	0.098	0.156**	0.124*
Week 26	0.078	0.128	0.110	0.104	0.102	0.107	0.200**	0.130

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930115166 **Study No.:** DN16020

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**50**	
No. of Animals:	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**
Serum Chemistry[h] (continued)								
Triglycerides (mg/dL)								
Week 13	120.6	80.0	117.0	83.1	154.9	58.5	84.8	52.0*
Week 26	110.5	98.8	106.6	111.9	145.3	82.4	111.3	93.2
Urinalysis[h]								
Volume (mL)								
Week 13	13.28	10.58	12.60	8.87	14.38	8.70	15.52	5.91
Week 26	11.93	30.69	11.30	27.10	11.66	25.86	13.54	27.51
Specific gravity								
Week 13	1.0379	1.0360	1.0386	1.0342	1.0404	1.0354	1.0400	1.0482*
Week 26	1.0448	1.0372	1.0459	1.0425	1.0520	1.0439	1.0520	1.0394
Immunotoxicology								
Peripheral Blood Lymphocyte Phenotyping[h]								
Total T lymphocytes (CD3+) - Absolute values (cells/µL)								
Week 16	4192.290	3851.003	3573.691	3374.170	2880.520**	2236.058**	2178.423**	1992.183**
Week 26	2663.465	2296.133	2537.038	1562.926**	1936.517**	1119.102**	1424.564**	1076.575**
Week 30 (prior to KLH)	3381.387	2222.186	3325.280	2126.533	2878.114	2006.817	2870.834	1964.951
Week 34 (recovery)	2509.542	1493.864	2425.154	1589.153	2243.390	1291.633	2769.453	1537.479

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930115166 **Study No.:** DN16020

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**50**	
No. of Animals:	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**
Peripheral Immunophenotyping[h] (continued)								
Helper T lymphocytes (CD3+/CD4+) - Absolute values (cells/µL)								
Week 16	2677.866	2639.790	2413.353	2473.422	2016.458**	1720.226**	1666.248**	1600.231**
Week 26	1613.956	1450.800	1736.235	1112.108**	1374.355	841.431**	1109.705**	854.763**
Week 30 (prior to KLH)	2274.529	1484.381	2405.231	1567.954	2059.396	1459.683	2024.544	1470.518
Week 34 (recovery)	1587.094	919.568	1578.527	1111.466	1492.965	884.433	1668.815	1065.774
Cytotoxic T lymphocytes (CD3+/CD8a+) - Absolute values (cells/µL)								
Week 16	1585.481	1388.861	1211.137**	1077.072*	912.897**	675.361**	563.168**	518.594**
Week 26	1118.560	908.996	910.830	494.749**	630.400**	310.863**	348.872**	246.583**
Week 30 (prior to KLH)	1337.505	841.676	1175.485	653.217	989.090	599.944	946.853	557.287
Week 34 (recovery)	985.383	616.667	885.611	502.039	804.744	415.738	1134.637	505.916
B lymphocytes (CD3-/CD45RA+) - Absolute values (cells/µL)								
Week 16	4380.017	2589.389	3540.351*	2007.446*	3143.569**	1227.592**	2592.676**	1452.925**
Week 26	2537.178	1669.181	2139.700	1226.204**	2107.047*	717.078**	1596.330**	667.257**
Week 30 (prior to KLH)	3538.141	1619.152	2812.175	1497.024	2562.025*	1355.958	2016.021**	1119.969
Week 34 (recovery)	2926.778	1108.603	2528.841	1297.535	2442.589	975.439	2277.303	933.225
Natural Killer cells (CD3-/CD161a+) - Absolute values (cells/µL)								
Week 16	361.113	184.977	292.866	205.286	263.156**	137.835*	91.688**	83.341**
Week 26	483.777	253.011	455.330	155.166**	318.062**	112.183**	114.870**	67.750**
Week 30 (prior to KLH)	361.266	160.412	397.357	166.871	341.717	194.641	430.704	161.982
Week 34 (recovery)	414.518	197.136	434.440	226.418	327.215	182.366	393.150	121.662

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930115166 **Study No.:** DN16020

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**50**	
No. of Animals:	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**
TDAR Assessments[h]								
IgM (µg/mL)								
Week 17	40.32	78.85	32.10	67.13	7.95	49.79	2.33	18.48
Week 31 (1 week post-KLH)	81.23	454.59	192.85	192.79	84.32	373.07	140.43	217.43
IgG (µg/mL)								
Week 18	11.39	28.11	10.62	16.62	2.23	15.21	0.39	2.56
Week 20	21.60	77.97	20.51	37.52	5.96	34.67	1.16	9.45
Week 32 (2 weeks post-KLH)	4.96	28.23	7.01	17.68	5.08	24.57	7.92	21.13
Week 34 (4 weeks post-KLH)	10.76	127.40	18.98	58.48	12.75	83.93	22.68	76.13
End-of-Dose -Number Evaluated:	14	15	14	14	14	15	14	13
Organ Weights (%[i])								
Spleen								
Absolute	1.416 g	0.812 g	−31**	−16*	−31**	−24**	−47**	−36**
Relative to body	0.1705%	0.1926%	−27**	−19**	−32**	−19**	−42**	−28**
Relative to brain	58.6800%	37.2605%	−29**	−12	−30**	−22**	−46**	−34**
Gross Pathology								
Lung								
Focus; raised	0	0	0	0	0	0	1	0
Focus; pale	0	0	0	0	0	0	1	2
Spleen								
Small	0	0	0	0	1	1	2	2

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930115166 **Study No.:** DN16020

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**50**	
No. of Animals:	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**
End-of-Dose -Number Evaluated:	14	15	14	14	14	15	14	13
Histopathology								
Bone marrow								
Decreased cellularity; hematopoietic								
Minimal	0	0	2	8	9	9	12	8
Mild	0	0	0	2	0	2	0	4
Lung								
Macrophage aggregation; alveolar								
Minimal	2	6	2	2	4	5	6	7
Mild	1	1	0	0	0	0	2	4
Lymph node, mandibular								
Decreased cellularity; lymphoid, cortex; paracortex								
Minimal	1	0	2	0	2	3	5	3
Mild	0	0	0	0	0	0	1	0
Lymph node, mesenteric								
Decreased cellularity; lymphoid, cortex; paracortex								
Minimal	0	0	0	0	1	1	1	1

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930115166 **Study No.:** DN16020

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**50**	
No. of Animals:	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**
Histopathology (continued)								
End-of-Dose -Number Evaluated:	14	15	14	14	14	15	14	13
Spleen								
Decreased cellularity; lymphoid, white pulp								
Minimal	0	0	0	0	0	0	8	9
Post-dose Evaluation[j] - Number Evaluated	10	10	10	10	10	10	6	10
Died or Sacrificed Moribund[c]	0	0	0	0	0	0	1	0
Body Weight (%[d]) - Day 238[e]	916.5 g	492.5 g	−5	−7	−10	−10	−7	−10
Food Consumption[f]	--	--	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Serum Chemistry[h] - Week 34								
Cholesterol (mg/dL)	107.4	149.1	104.5	110.0**	98.9	120.2	100.5	118.5*
Triglycerides (mg/dL)	139.4	223.0	130.5	125.5	128.9	111.6*	166.7	142.3
Organ Weights (%[i])								
Spleen								
Absolute	1.518 g	--	−25**	--	−21*	--	−28*	--
Relative to body	0.1701%	--	−21*	--	−12	--	−22*	--
Relative to brain	63.1926%	--	−25*	--	−21*	--	−27*	--
Thymus								
Absolute	--	0.114 g	--	+21	--	+13	--	+60*
Relative to body (%)	--	0.0240	--	+26	--	+25	--	+75**
Relative to brain (%)	--	5.3746	--	+20	--	+12	--	+60**

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930115166 **Study No.:** DN16020

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**5**		**15**		**50**	
No. of Animals:	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**	**M: 25**	**F: 25**
Post-dose Evaluation[j] - Number Evaluated	10	10	10	10	10	10	6	10
Gross Pathology								
Lung								
Focus; pale	0	0	0	0	0	0	1	0
Histopathology								
Lung								
Macrophage aggregation								
Minimal	2	0	0	1	0	1	1	3
Mild	0	0	0	0	0	0	1	3

[a] The study was conducted in compliance with the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Principles on Good Laboratory Practice (ENV/MC/CHEM(98)17) and the Good Laboratory Practice Regulations for Nonclinical Laboratory Studies of the United States Food and Drug Administration (21 Code of Federal Regulations Part 58), with the exceptions of: health screen procedures for sentinel animals were performed using scientifically valid methods; exploratory bioanalysis of plasma samples for BMS-986165 metabolites BMT-334616, BMT-158170 and BMT-153261 will be conducted by the Sponsor under nonGLP conditions using nonvalidated, but scientifically sound bioanalytical assays.

[b] Mean systemic exposure is AUC(0-8h) due to immeasurable plasma concentrations at 24 hours after dosing.

[c] Animal Nos. 1015 and 2512 were euthanized on Day 178 and 83, respectively, due to poor and deteriorating condition. The cause of death for Animal No. 1015 was undetermined and for Animal No. 2512 was due to a malignant lymphoma. This malignant lymphoma was however considered incidental based on the known spontaneous occurrence of this type of tumor in young Sprague Dawley rats. Animal Nos. 2004, 3006, 4001, 4019, 4022, 4023, 4513, and 4514 were found dead on Days 144, 46, 36, 153, 139, 48, 34, and 43, respectively. The cause of death for Animal Nos. 4001, 4022, 4513, and 4514 was attributed to a gavage error. For all other found dead animals, the cause of death was considered spontaneous, incidental or remained undetermined and was interpreted to be of no toxicological relationship with the administration of BMS-986165. The cause of death for male 4020 euthanized on Day 217 (post dose period), was due to an obstructive uropathy and was considered unrelated to the administration of BMS-986165.

[d] At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[e] Dose-dependent decreases in group mean body weights (3% to 11% compared to control) in males at all doses and females at ≥ 15 mg/kg/day, with decreased absolute mean body-weight gains in males (5% to 14%) and females (12% and 21%) beginning Week 3 in males and Weeks 14 and 4 for females at 15 and 50 mg/kg/day, respectively. During the recovery period, decreases in group mean body weights (3% to 12%) in males and females at ≥ 5 mg/kg/day.

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930115166 **Study No.:** DN16020

[f] Decreases in mean food consumption (approximately 18%) were noted in females administered ≥ 15 mg/kg/day beginning at Week 13, when compared to controls. During the recovery period, decreases in mean food consumption (up to 30% in males, and up to 18% in females) were noted in animals administered ≥ 5 mg/kg/day, when compared to controls.

[g] The number indicates the number of animals with the finding/the total number of observations; the number in parentheses indicates the days "from – to" on which the finding was observed.

[h] Group means are shown. For clinical pathology evaluation, peripheral immunophenotyping, and TDAR assessments, statistical significance is based on actual data.

[i] For controls, group means are shown. For BMS-986165-groups, percent differences from controls are shown. Absolute weights differed from controls in the direction indicated. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[j] All BMS-986165-related effects on all parameters recovered except where indicated.

Abbreviations: -- = No noteworthy findings; NA = Not applicable; ♦ = Not conducted; PEG = Polyethylene glycol; SD = Sprague-Dawley; TDAR = T-cell dependent antibody response; TPGS = d-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate; ALP = Alkaline phosphatase; ALT = Alanine aminotransferase; AST = Aspartate aminotransferase.
Statistical Analysis: * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$ (Dunnett)

Table 2.6.7.7D: Repeat-Dose Toxicity **Test article: Deucravacitinib**

Report Title:	BMS-986165: One-month oral toxicity study in monkeys with a two-week recovery			**Study No.:**	DN15003 [Report, Amend 01]
Species/Strain:	Monkey/cynomolgus	**Duration of Dosing:**	1 month	**Document Control No.:**	930088708
Initial Age:	3 to 4 years	**Duration of Post Dose:**	2 weeks	**Location in Dossier:**	4.2.3.2-13
Date of First Dose:	18-Feb-2015 (M) 20-Feb-2015 (F)	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
Vehicle/Formulation:	65% PEG-400, 20% TPGS and 15% 50 mM citrate buffer pH 4			**GLP Compliance:**	GLP[a]
Special Features:	Peripheral blood lymphocyte phenotyping, IFNα-induced STAT1 phosphorylation, and gene expression by RT-PCR in blood and/or liver				

No-Observed-Adverse-Effect Level: 1.5 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.5**		**1.5**		**5**	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Toxicokinetics: BMS-986165								
Cmax (µg/mL)								
Day 1	--	--	0.0876	0.0565	0.357	0.251	1.75	1.43
Mean sex-combined values	--		0.0720		0.304		1.59	
Day 28	--	--	0.0997	0.0723	0.345	0.347	2.24	1.85
Mean sex-combined values	--		0.0860		0.346		2.04	
AUC(0-24h) (µg•h/mL)								
Day 1	--	--	1.04	0.678	3.92	2.60	20.4	13.1
Mean sex-combined values	--		0.857		3.26		16.8	
Day 28	--	--	1.37	0.926	4.55	4.27	28.0	19.4
Mean sex-combined values	--		1.15		4.41		23.7	

Table 2.6.7.7D: Repeat-Dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930088708 **Study No.** DN15003 [Report, Amend 01]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.5**		**1.5**		**5**	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%[b]) - Day 28	4.30 kg	3.60 kg	−5	−5	−7	−2	−3	−11
Feeding behavior	--	--	--	--	--	--	--	--
Water Consumption	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Clinical Observations	--	--	--	--	--	--	--	--
Physical Examinations	--	--	--	--	--	--	--	--
Ophthalmoscopy	--	--	--	--	--	--	--	--
Electrocardiography	--	--	--	--	--	--	--	--
IFNα-induced STAT1 phosphorylation (expressed as mean % of $CD3^+$ lymphocytes)								
Pretest	32.59	36.83	36.84	34.57	28.58	29.38	31.10	43.93
Day 1 (4h postdose)	29.42	30.57	1.33	1.69	1.23	1.06	0.84	0.88
Day 28 (4h postdose)	32.33	35.38	1.36	1.65	0.88	1.10	0.74	1.03
Day 29 (24h postdose)	35.33	38.27	2.98	6.36	1.13	1.81	0.70	0.97
Day 43 (Recovery N=2)	42.75	36.90	49.70	45.13	40.63	41.10	37.60	45.25
Hematology								
Red Blood Cells (E6/µL)								
Day −14 (M)/−15 (F)	--	7.00	--	7.05	--	6.88	--	6.69
Day −7 (M)/−8 (F)								
Day 15 (M)/18 (F)	--	6.59	--	6.72	--	6.61	--	6.37
Day −14 (M)/−15 (F)	--	6.80	--	6.89	--	6.37	--	6.27
Day 29	--	6.65	--	6.56	--	6.24	--	5.92

Table 2.6.7.7D: Repeat-Dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930088708 **Study No.** DN15003 [Report, Amend 01]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.5**		**1.5**		**5**	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Hematology (continued)								
Hemoglobin (g/dL)								
Day −14 (M)/−15 (F)	--	13.1	--	13.3	--	13.0	--	12.9
Day −7 (M)/−8 (F)	--	12.4	--	12.8	--	12.5	--	12.3
Day 15 (M)/18 (F)	--	12.8	--	13.1	--	12.1	--	12.2
Day 29	--	12.7	--	12.5	--	11.9	--	11.5*
Hematocrit (%)								
Day −14 (M)/−15 (F)	--	47.4	--	47.0	--	46.7	--	45.5
Day −7 (M)/−8 (F)	--	44.7	--	45.0	--	44.8	--	43.5
Day 15 (M)/18 (F)	--	46.3	--	46.2	--	43.3	--	42.3*
Day 29	--	45.8	--	44.2	--	42.4	--	40.4*
Eosinophil (E3/µL)								
Day −14 (M)/−15 (F)	0.07	--	0.07	--	0.06	--	0.09	--
Day −7 (M)/−8 (F)	0.27	--	0.27	--	0.16	--	0.22	--
Day 15 (M)/18 (F)	0.26	--	0.22	--	0.26	--	0.89	--
Day 29	0.28	--	0.34	--	0.26	--	1.27*	--
Platelets (E3/µL)								
Day −14 (M)/−15 (F)	403	357	359	354	425	390	307	392
Day −7 (M)/−8 (F)	400	343	337	357	426	377	331	422
Day 15 (M)/18 (F)	454	342	277*	355	395	382	245**	325
Day 29	404	365	310*	353	374	351	265**	351

Table 2.6.7.7D: Repeat-Dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930088708 **Study No.** DN15003 [Report, Amend 01]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.5**		**1.5**		**5**	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Serum Chemistry								
Total Protein (g/dL)								
Day −14 (M)/−15 (F)	--	7.7	--	7.7	--	7.7	--	7.7
Day −7 (M)/−8 (F)	--	7.6	--	7.5	--	7.8	--	7.5
Day 15 (M)/18 (F)	--	7.5	--	7.5	--	7.8	--	7.4
Day 29	--	7.3	--	7.0	--	7.4	--	6.6*
Albumin (g/dL)								
Day −14 (M)/−15 (F)	--	4.7	--	4.5	--	4.6	--	4.6
Day −7 (M)/−8 (F)	--	4.5	--	4.3	--	4.4	--	4.3
Day 15 (M)/18 (F)	--	4.6	--	4.3	--	4.5	--	4.3
Day 29	--	4.5	--	4.2	--	4.4	--	4.0
Calcium (mg/dL)								
Day −14 (M)/−15 (F)	--	9.8	--	9.6	--	9.6	--	9.5
Day −7 (M)/−8 (F)	--	9.9	--	9.8	--	9.8	--	9.7
Day 15 (M)/18 (F)	--	10.2	--	9.9	--	10.1	--	9.7*
Day 29	--	10.3	--	9.7	--	10.1	--	9.2*
Urinalysis	--	--	--	--	--	--	--	--
Immunotoxicology								
Peripheral Blood Lymphocyte Phenotyping	--	--	--	--	--	--	--	--

Table 2.6.7.7D: Repeat-Dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930088708 **Study No.** DN15003 [Report, Amend 01]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.5**		**1.5**		**5**	
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
End-of-Dose - Number Evaluated:	3	3	3	3	3	3	3	3
Organ Weights	--	--	--	--	--	--	--	--
Gross Pathology	--	--	--	--	--	--	--	--
Histopathology								
Heart								
Inflammation: subacute								
Minimal	0	1	2	1	3	1	1	2
Mild	0	0	0	0	0	0	2	1
Fibroplasia/fibrosis: myocardial								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Gene Expression								
Liver[c -] Mean sex-combined values								
MX1	--		--		0.25[+]		0.29[+]	
Blood[c -] Mean sex-combined values								
IFIT1								
Day 1, 4h	--		0.40[+]		0.48		0.28	
Day 28, 4h	--		0.07		0.04		0.03	
Day 28, 24h	--		0.04		0.03		0.03	

Table 2.6.7.7D: Repeat-Dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930088708 **Study No.** DN15003 [Report, Amend 01]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.5**		**1.5**		**5**			
Number of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**		
End-of-Dose - Number Evaluated:	3		3		3		3		3	3
Gene Expression (continued)										
Blood[c] - Mean sex-combined values (continued)										
IFIT3										
Day 1, 4h	--		0.52+		0.50		0.35			
Day 28, 4h	--		0.24		0.20		0.19			
Day 28, 24h	--		0.20		0.15		0.18			
OAS1										
Day 1, 4h	--		--		0.46		--			
Day 28, 4h	--		0.40		0.26		0.29+			
Day 28, 24h	--		0.47+		0.33		--			
MX1										
Day 1, 4h	--		0.43		0.48		0.42+			
Day 28, 4h	--		0.15		0.08		0.11			
Day 28, 24h	--		0.15		0.10		0.14			
Post-Dose Evaluation - [d] Number evaluated:	2	2	2	2	2	2	2	2		
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0		
Hematology - Day 43										
Eosinophil (E3/µL)	0.40	--	0.17	--	0.08	--	1.18	--		

Table 2.6.7.7D: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930088708 **Study No.:** DN15003 [Report, Amend 01]

[a] The study was conducted in compliance with the Good Laboratory Practice regulations for nonclinical laboratory studies and the United States Food and Drug Administration (21 Code of Federal Regulations, Part 58), with the exception of the analysis of IFN-α-induced-STAT1-phosphorylation and IFN-inducible gene (mRNA) expression, which were conducted using scientifically sound, but nonvalidated methods.
[b] At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
[c] Transcript fold change is the sex-combined group mean relative to pretest. All values shown are $p < 0.01$ relative to pretest, except $p < 0.05$ is denoted by +. For gene expression in the blood and liver, N = 5 and N = 3 at indicated time points, respectively.
[d] All BMS-986165-related effects on all parameters recovered except where indicated.

Abbreviations: -- = No noteworthy findings; ♦ = Not conducted; IFITI1 = IFN-induced protein with tetratricopeptide repeats 1; IFIT3 = IFN-induced protein with tetratricopeptide repeats 3; IFN = Interferon; MX1 = IFN-induced GTP-binding protein Mx1; N = Number of animals/sex; OAS1 = 2'-5'-oligoadenylate synthetase 1; PEG = Polyethylene glycol; STAT1 = Signal transducer and activator of transcription 1; TPGS = d-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.
Statistical Analysis: * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$ Dunnett's Test; + $P < 0.05$ Paired t-test for gene expression

Table 2.6.7.7E: Repeat-dose Toxicity **Test article: Deucravacitinib**

Report Title:	BMS-986165: Three-Month Oral Toxicity Study in Monkeys with a One-Month Post-Dose Recovery			**Study No.:**	DN15057
Species/Strain:	Monkey/cynomolgus	**Duration of Dosing:**	3 months	**Document Control No.:**	930102908
Initial Age:	2 to 3.6 years	**Duration of Post Dose:**	1 month	**Location in Dossier:**	4.2.3.2-14
Date of First Dose:	15-Sep-2015 (M) 16-Sep-2015 (F)	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
		Vehicle/Formulation:	65% PEG-400, 20% TPGS, 15% 50 mM citrate buffer pH 4	**GLP Compliance:**	GLP[a]

Special Features: Pharmacodynamic inhibition of expression of IFN-inducible gene transcripts IFIT1 and MX1 in peripheral blood

No-Observed-Adverse-Effect Level: 5 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.75**		**1.5**		**5**	
No. of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Toxicokinetics: BMS-986165								
Cmax (µg/mL)								
Day 1	--	--	0.0738	0.0841	0.148	0.189	0.927	0.913
Mean Sex-combined Values	--		0.0790		0.168		0.920	
Week 13	--	--	0.122	0.143	0.251	0.361	1.02	1.73
Mean Sex-combined Values	--		0.133		0.306		1.37	
AUC(0-24h) (µg•h/mL)								
Day 1	--	--	0.965	1.10	2.19	2.57	12.8	9.53
Mean Sex-combined Values	--		1.03		2.38		11.2	
Week 13	--	--	2.06	2.16	4.02	6.36	15.8	26.7
Mean Sex-combined Values	--		2.11		5.19		21.3	

Table 2.6.7.7E: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930102908 **Study No.:** DN15057

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.75**		**1.5**		**5**	
No. of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%)[b]								
Day 91	3.9 kg	3.1 kg	−6	−4	−9	−5	−10	−12
Food Consumption	--	--	--	--	--	--	--	--
Water Consumption	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Clinical Observations[c]								
Skin; urogenital/mouth region								
Dry	0	0	0	0	1	1	1	1
Lesion	0	0	0	0	2	0	2	0
Papule	0	0	1	1	1	2	2	0
Red	0	0	2	0	2	1	1	1
Scab	0	0	1	0	2	1	3	2
Swollen	0	0	1	1	4	1	3	0
Physical Examinations	--	--	--	--	--	--	--	--
Ophthalmoscopy	--	--	--	--	--	--	--	--
Electrocardiography	--	--	--	--	--	--	--	--

Table 2.6.7.7E: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930102908 **Study No.:** DN15057

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.75**		**1.5**		**5**	
No. of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Hematology[d]								
Red Blood Cells (E6/µL)								
Week −2	6.60	5.84	6.81	6.39	6.71	6.53*	7.06	6.54*
Week −1	6.65	6.06	6.72	6.28	6.65	6.19	6.89	6.52
Week 6	6.72	6.22	6.63	6.49	6.47	6.08	6.25	5.83
Week 13	6.93	6.29	6.75	6.26	6.68	6.19	6.25*	5.67*
Week 17 (postdose recovery)	6.38	5.91	6.56	6.17	6.67	5.98	6.25	6.12
Hemoglobin (g/dL)								
Week −2	13.5	12.4	13.6	12.5	13.4	12.5	13.7	12.8
Week −1	13.4	12.8	13.4	12.4	13.3	11.8	13.5	12.9
Week 6	14.0	13.2	13.5	13.1	13.1	11.8	12.5	11.7*
Week 13	14.1	13.2	13.4	12.4*	13.3	12.0**	12.3*	11.4**
Week 17 (postdose recovery)	13.3	12.7	12.8	12.1	13.2	12.2	12.9	12.1
Hematocrit (%)								
Week −2	43.7	42.5	44.1	43.8	44.4	42.4	46.5	43.0
Week −1	43.5	42.8	43.3	41.2	43.4	39.6	43.9	42.6
Week 6	43.9	43.1	42.1	42.5	41.4	39.3*	39.7	38.5*
Week 13	46.7	44.2	44.1	41.3*	43.6	40.3**	41.2**	38.4**
Week 17 (postdose recovery)	42.8	42.3	41.8	40.8	43.5	41.5	41.9	40.9

Table 2.6.7.7E: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930102908 **Study No.:** DN15057

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.75**		**1.5**		**5**	
No. of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Hematology (Continued)[d]								
Reticulocyte (E9/L)								
Week −2	30.6	67.9	35.5	59.7	32.3	39.5	35.7	39.4
Week −1	32.0	58.4	39.8	49.6	40.0	40.5	35.4	38.4
Week 6	15.5	25.3	18.4	24.2	19.9	36.4	30.2	19.3
Week 13	26.3	40.0	37.4	51.1	30.4	37.4	49.5*	68.2*
Week 17 (postdose recovery)	35.2	43.4	20.8	31.9	28.2	29.1	17.1	69.2
Eosinophils (E3/µL)								
Week −2	0.55	0.39	0.37	0.35	0.41	0.28	0.39	0.23
Week −1	0.29	0.12	0.16	0.16	0.29	0.29	0.25	0.11
Week 6	0.27	0.15	0.58	0.49	1.09	0.47	1.61	0.64
Week 13	0.27	0.12	0.52	0.70	1.07	0.74	1.76	0.76
Week 17 (postdose recovery)	0.37	0.14	0.10	0.10	0.57	0.10	0.61	0.22
Platelet (E3/µL)								
Week −2	361	442	318	329	381	305*	313	337
Week −1	374	427	366	346	416	314	368	381
Week 6	351	414	318	320	351	327	294	253**
Week 13	368	417	358	327	377	304	271	300
Week 17 (postdose recovery)	395	423	430	311	391	289	299	334

Table 2.6.7.7E: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930102908 **Study No.:** DN15057

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.75**		**1.5**		**5**	
No. of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Coagulation	--	--	--	--	--	--	--	--
Serum Chemistry	--	--	--	--	--	--	--	--
Urinalysis	--	--	--	--	--	--	--	--
Gene Expression								
IFIT1								
Week 13	--	--	0.04	0.06[#]	0.03	0.05[#]	0.02	0.04[#]
Week 17 (postdose recovery)	--	--	♦	♦	♦	♦	3.08	1.14
MX1								
Week 13	--	--	0.19[#]	0.22[#]	0.15[#]	0.20[#]	0.15[#]	0.21[#]
Week 17 (postdose recovery)	--	--	♦	♦	♦	♦	1.53	1.16
End-of-Dose - Number Evaluated:	3	3	3	3	3	3	3	3
Organ Weights	--	--	--	--	--	--	--	--
Gross Pathology	--	--	--	--	--	--	--	--
Histopathology	--	--	--	--	--	--	--	--
Post-dose Evaluation[e] - Number Evaluated	2	2	2	2	2	2	2	2
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2.6.7.7E: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930102908 **Study No.:** DN15057

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.75**		**1.5**		**5**	
No. of Animals:	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Post-dose Evaluation[e] - Number Evaluated	2	2	2	2	2	2	2	2
Clinical Observations[c]								
Skin; urogenital/mouth region								
Papule	0	0	1	0	1	0	0	0
Scab	0	0	0	0	0	0	1	0
Swollen	0	0	0	0	2	0	1	0

[a] The study was conducted in compliance with the Good Laboratory Practice Regulations for Nonclinical Laboratory Studies of the United States Food and Drug Administration (21 Code of Federal Regulations Part 58), with the exception of the analysis of IFN-inducible gene expression in conducted using scientifically sound but non-validated methods, and the characterization of the test item/article performed following FDA Good Manufacturing Practice regulations.

[b] At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[c] Values indicate the number of animals with skin findings in the urogenital region and/or mouth during the dosing or recovery periods (refer to Table 4.3-1 [page 30] in the study report). Some findings were noted transiently, and were not seen at the end of dosing or recovery periods.

[d] Group means are shown.

[e] All BMS-986165-related effects on all parameters were reversed except where indicated.

Abbreviations: -- = No noteworthy findings; ♦ = Not conducted; KLH = Keyhole limpet hemocyanin; n = Number of animals/sex; PEG = Polyethylene glycol; TDAR = T cell-dependent antibody response; TPGS = d-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.
Statistical Analysis: * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$ Dunnett's Test; # $P \leq 0.05$ Student's t-Test

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity **Test article: Deucravacitinib**

Report Title:	BMS-986165: Nine-Month Oral Toxicity Study in Monkeys with a Two-Month Post-Dose Recovery			**Study No.:**	DN16021 [Report, Amend 01, 02 and 03]
Species/Strain:	Monkey/cynomolgus	**Duration of Dosing:**	9 months	**Document Control No.:**	930116004
Initial Age:	2 to 3.6 years	**Duration of Post Dose:**	2 months	**Location in Dossier:**	4.2.3.2-15
Date of First Dose:	30-Mar-2016 (M) 31-Mar-2016 (F)	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
Vehicle/Formulation:	65% PEG-400, 20% TPGS and 15% 50 mM citrate buffer pH 4			**GLP Compliance:**	GLP[a]
Special Features:	Peripheral blood immunophenotyping, TDAR assessment to KLH, and quantitation of serum immunoglobulins				

No-Observed-Adverse-Effect Level: Not determined

Daily Dose (mg/kg)[b]:	**(0) Control**		**1**		**3**		**10/5**	
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Toxicokinetics: BMS-986165								
Cmax (µg/mL)								
Day 1	--	--	0.124	0.160	0.467	0.676	2.59	2.66
Week 12	--	--	0.172	0.207	0.679	0.894	1.50	1.94
Week 19	--	--	0.185	0.176	0.967	0.779	1.58	2.05
Week 39	--	--	0.233	0.222	0.957	1.08	2.15	2.25
Mean Sex-combined Values	--		0.227		1.02		2.20	
AUC(0-24h) (µg•h/mL)								
Day 1	--	--	1.64	2.09	6.34	8.07	33.2	32.4
Week 12	--	--	2.57	3.23	11.4	12.8	22.0	28.0
Week 19	--	--	2.47	2.58	13.1	10.8	21.0	26.0
Week 39	--	--	3.34	3.43	15.0	15.8	32.3	29.3
Mean Sex-combined Values	--		3.38		15.4		30.7	

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930116004 **Study No.:** DN16021 [Report, Amend 01, 02 and 03]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**1**		**3**		**10/5**	
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Toxicokinetics: BMT-153261								
Cmax (µg/mL)								
Week 39	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0431	0.0416
Mean Sex-combined Values	NA		NA		NA		0.0423	
AUC(0-24h) (µg•h/mL)								
Week 39	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.804	0.756
Mean Sex-combined Values	NA		NA		NA		0.777	
Toxicokinetics: BMT-158170								
Cmax (µg/mL)								
Week 39	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.00924	0.00933
Mean Sex-combined Values	NA		NA		NA		0.00929	
AUC(0-24h) (µg•h/mL)								
Week 39	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0654[c]	0.0811[d]
Mean Sex-combined Values	NA		NA		NA		0.0737[d]	
Toxicokinetics: BMT-334616								
Cmax (µg/mL)								
Week 39	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.102	0.0645
Mean Sex-combined Values	NA		NA		NA		0.0815	
AUC(0-24h) (µg•h/mL)								
Week 39	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.63	0.828
Mean Sex-combined Values	NA		NA		NA		1.19	

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930116004 **Study No.:** DN16021 [Report, Amend 01, 02 and 03]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**1**		**3**		**10/5**	
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	1[e]	0
Body Weight (%[f])								
Day 273	4.25 kg	3.65 kg	−5	+3	+4	+4	+8	0
Food Consumption	--	--	--	--	--	--	--	--
Water Consumption	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Clinical Observations[b,g]								
Feces, liquid	3	2	6	5	4	3	5	4
Skin								
Dry	3	1	3	2	5	4	5	5
Flaking	0	1	3	5	3	4	3	6
Lesion	1	2	1	2	5	3	4	6
Lesion with discharge	0	1	0	0	0	0	0	0
Papule	3	1	1	1	2	1	1	4
Red	3	3	5	3	4	4	6	4
Scab	3	5	2	6	5	5	4	5
White	0	1	2	0	0	0	2	0
Swollen (soft/firm)	2	1	0	1	1	3	4	1
Physical Examinations[b]	[h]	[h]	[h]	[h]	[h]	[h]	[h]	[h]
Ophthalmoscopy	--	--	--	--	--	--	--	--
Electrocardiography	--	--	--	--	--	--	--	--

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930116004 **Study No.:** DN16021 [Report, Amend 01, 02 and 03]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**1**		**3**		**10/5**	
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Immunotoxicology								
TDAR Assessments								
IgG (mean relative light units)								
Week 26	189	75	138	35	644	29	306	168
Week 28	35,878	28,608	19,872	13,418	17,132	13,355	16,138	10,730
Week 29	49,026	36,015	20,107	34,140	19,579	14,188	21,314	12,097
Week 30	45,686	34,920	19,647	16,095	17,419	13,881	18,446	9,972
IgM (mean relative light units)								
Week 26	1,094	1,051	1,052	2,087	1,159	1,787	1,347	1,332
Week 27	19,603	21,007	16,264	14,428	12,212	14,277	5,276	6,696
Peripheral Blood Lymphocyte Phenotyping								
T lymphocytes	--	--	--	--	--	--	--	--
Helper T lymphocytes	--	--	--	--	--	--	--	--
Cytotoxic T lymphocytes	--	--	--	--	--	--	--	--
B Lymphocytes	--	--	--	--	--	--	--	--
Natural-killer cells	--	--	--	--	--	--	--	--
Immunoglobulins								
IgE	--	--	--	--	--	--	--	--
IgG	--	--	--	--	--	--	--	--
IgM	--	--	--	--	--	--	--	--

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930116004 **Study No.:** DN16021 [Report, Amend 01, 02 and 03]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**1**		**3**		**10/5**	
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Hematology								
Red blood cells ($\times 10^6/\mu L$)								
Week −2	7.270	6.325	6.438*	6.478	7.538	6.947*	7.065	6.732
Week −1	6.783	6.103	6.213	6.103	6.988	6.560	6.660	6.417
Week 4	7.082	6.783	6.397	6.295	7.040	6.500	6.012**	5.840*
Week 8	7.107	6.458	6.292	6.283	6.573	6.303	5.458**	5.143**
Week 13	6.943	6.637	6.468	6.082*	6.663	6.247	5.743**	5.545**
Week 26	6.950	6.737	6.177*	6.228	6.605	6.360	6.032*	5.545**
Week 39	7.182	6.653	6.418	6.163	6.815	6.080	6.040**	5.468**
Hemoglobin (g/dL)								
Week −2	14.12	12.37	12.48**	13.08	14.38	13.27	14.15	13.10
Week −1	13.18	11.82	12.05*	12.25	13.27	12.65	13.13	12.45
Week 4	13.85	13.38	12.57**	12.75	13.30	12.47	12.08**	11.45**
Week 8	13.95	13.00	12.53*	12.87	12.68	12.43	11.22**	10.45**
Week 13	13.90	12.93	12.92	12.23	13.08	12.02*	12.13**	11.18**
Week 26	13.73	13.07	12.30**	12.48	12.68*	12.35	12.22**	10.87**
Week 39	14.07	13.12	12.78*	12.38	13.27	11.95*	12.32**	10.88**
Hematocrit (%)								
Week −2	48.60	42.67	42.45**	44.23	49.77	44.73	48.50	44.18
Week −1	43.55	39.88	40.15	40.60	43.88	41.83	42.87	41.57
Week 4	46.88	46.62	41.97**	43.23	44.82	42.57	40.00**	38.63**
Week 8	48.63	45.13	42.98*	43.98	43.65	42.55	37.62**	36.07**

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930116004 **Study No.:** DN16021 [Report, Amend 01, 02 and 03]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**1**		**3**		**10/5**	
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Hematology - continued								
Hematocrit (%) - continued								
Week 13	46.65	44.75	43.72	41.90	45.20	41.70*	41.23*	39.30**
Week 26	46.22	46.02	41.67**	41.68*	42.87	41.70*	41.92*	37.67**
Week 39	47.63	44.72	42.72**	41.75	45.55	40.10*	41.48**	36.95**
Mean corpuscular volume (fL)								
Week −2	67.15	67.48	66.00	68.28	66.02	64.50	68.63	65.75
Week −1	64.53	65.40	64.60	66.47	62.82	63.85	64.38	65.00
Week 4	66.60	68.73	65.72	68.75	63.73	65.65	66.67	66.48
Week 8	68.72	70.00	68.40	70.05	66.43	67.53	68.93	70.58
Week 13	67.47	67.52	67.62	68.92	67.92	66.85	71.90	71.02
Week 26	66.85	68.37	67.48	66.93	65.00	65.60	69.54	68.18
Week 39	66.65	67.18	66.60	67.75	67.00	66.10	68.80	67.85
Red blood cell distribution width (%)								
Week −2	14.40	13.83	13.80	13.55	14.37	13.75	14.52	14.68
Week −1	14.68	14.52	14.32	14.25	14.68	14.25	14.83	15.02
Week 4	14.90	14.25	14.67	13.73	14.82	14.70	15.50	15.30
Week 8	13.98	13.65	13.55	13.12	14.80	14.17	16.12**	17.22**
Week 13	13.92	13.32	13.78	13.32	14.45	13.97	14.83	14.73*
Week 26	13.68	13.27	13.42	13.17	14.25	13.82	14.50	14.83**
Week 39	13.73	13.40	13.75	13.20	14.25	14.05	14.72	14.85*

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930116004 **Study No.:** DN16021 [Report, Amend 01, 02 and 03]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**1**		**3**		**10/5**	
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Hematology - continued								
Reticulocytes (×109/L)								
Week −2	30.78	24.67	22.72	41.37*	32.02	26.12	28.85	29.82
Week −1	28.82	44.70	41.37	51.07	38.57	28.25	24.20	27.83
Week 4	26.57	55.08	26.75	63.93	27.82	50.40	20.92	23.60
Week 8	41.02	54.12	31.75	46.57	46.88	48.70	41.72	59.30
Week 13	34.42	23.02	33.15	38.53	43.08	29.30	36.20	29.62
Week 26	18.13	31.30	23.48	32.27	30.92*	37.28	37.46**	42.12
Week 39	16.97	21.55	17.42	36.70	32.72	35.62	25.02	28.00
Eosinophil (×103/μL)								
Week −2	0.115	0.103	0.182	0.193	0.210	0.220	0.258	0.233
Week −1	0.157	0.167	0.252	0.200	0.407	0.273	0.320	0.270
Week 4	0.275	0.207	0.308	0.635	0.495	0.562	0.425	0.212
Week 8	0.230	0.165	0.305	0.735	0.800*	0.833	0.312	0.502
Week 13	0.210	0.148	0.252	0.400	0.770	0.872	0.703	0.598
Week 26	0.180	0.262	0.433	0.377	0.727	1.663*	0.726	1.335
Week 39	0.260	0.157	0.218	0.458	1.013*	1.712	0.762	2.227*

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930116004 **Study No.:** DN16021 [Report, Amend 01, 02 and 03]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**1**		**3**		**10/5**	
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Hematology - continued								
Platelet ($\times 10^3/\mu L$)								
Week −2	411.2	332.3	301.2	359.7	442.2	310.5	401.3	372.0
Week −1	381.7	346.3	322.8	349.7	373.3	318.3	344.3	352.2
Week 4	372.3	382.0	292.8	377.0	374.0	332.8	240.5*	237.8*
Week 8	383.5	378.3	273.7*	371.7	343.3	287.2	214.5**	257.5
Week 13	392.5	350.7	295.2	334.2	344.5	299.3	319.2	264.7*
Week 26	352.7	338.3	273.3	353.3	321.3	288.2	275.0	275.5
Week 39	351.3	322.7	282.8	350.8	311.2	286.0	268.4	258.3**
Coagulation	--	--	--	--	--	--	--	--
Serum Chemistry								
Albumin (g/dL)								
Week −2	--	4.35	--	4.50	--	4.47	--	4.45
Week −1	--	4.45	--	4.57	--	4.68	--	4.63
Week 4	--	4.52	--	4.47	--	4.38	--	4.12
Week 8	--	4.37	--	4.27	--	4.23	--	3.93
Week 13	--	4.33	--	4.23	--	4.18	--	4.18
Week 26	--	4.32	--	4.07	--	3.93	--	3.98
Week 39	--	4.57	--	4.43	--	4.47	--	4.25
Week 47 (postdose recovery)[i]	--	4.50	--	4.60	--	4.55	--	3.95

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930116004 **Study No.:** DN16021 [Report, Amend 01, 02 and 03]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**1**		**3**		**10/5**	
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Serum Chemistry - continued								
Albumin/Globulin ratio								
Week −2	1.37	1.25	1.38	1.37	1.38	1.40	1.32	1.32
Week −1	1.30	1.27	1.35	1.42	1.32	1.47	1.35	1.35
Week 4	1.33	1.18	1.30	1.25	1.18	1.25	1.35	1.18
Week 8	1.37	1.22	1.32	1.15	1.18	1.17	1.27	1.08
Week 13	1.38	1.15	1.30	1.17	1.23	1.12	1.20	1.07
Week 26	1.45	1.10	1.38	1.10	1.22	1.05	1.16	1.02
Week 39	1.45	1.27	1.37	1.18	1.20	1.27	1.20	1.07
Week 47 (postdose recovery)[i]	1.50	1.35	1.40	1.45	1.35	1.45	1.40	1.10
Total bilirubin (mg/dL)								
Week −2	0.195	0.202	0.260	0.202	0.185	0.285	0.180	0.180
Week −1	0.150	0.173	0.222	0.233	0.152	0.253	0.185	0.202
Week 4	0.183	0.153	0.197	0.183	0.205	0.305	0.408**	0.557
Week 8	0.177	0.148	0.165	0.147	0.182	0.233	0.263	0.143
Week 13	0.153	0.247	0.163	0.363	0.190	0.555	0.232	0.442
Week 26	0.208	0.153	0.222	0.207	0.172	0.260	0.204	0.380**
Week 39	0.233	0.177	0.268	0.212	0.223	0.293	0.348	0.322*
Creatinine (mg/dL)								
Week −2	0.85	0.82	0.82	0.83	0.90	0.78	0.92	0.77
Week −1	0.78	0.73	0.77	0.77	0.83	0.83	0.80	0.75
Week 4	0.82	0.78	0.77	0.75	0.83	0.80	0.92	0.82

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930116004 **Study No.:** DN16021 [Report, Amend 01, 02 and 03]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**1**		**3**		**10/5**	
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Serum Chemistry - continued								
Creatinine (mg/dL) - continued								
Week 8	0.90	0.77	0.80	0.73	0.82	0.80	0.87	0.68
Week 13	0.87	0.72	0.77	0.75	0.82	0.85*	0.85	0.72
Week 26	0.80	0.78	0.72	0.75	0.73	0.77	0.86	0.75
Week 39	0.88	0.75	0.85	0.80	0.87	0.82	1.00	0.75
Globulin (g/dL)								
Week −2	3.33	--	3.47	--	3.50	--	3.68*	--
Week −1	3.35	--	3.42	--	3.48	--	3.43	--
Week 4	3.28	--	3.43	--	3.60	--	3.42	--
Week 8	3.28	--	3.57	--	3.65	--	3.62	--
Week 13	3.25	--	3.45	--	3.60	--	3.82**	--
Week 26	3.12	--	3.17	--	3.50	--	3.88**	--
Week 39	3.15	--	3.38	--	3.70	--	3.90*	--
Glucose (mg/dL)								
Week −2	78.8	68.7	74.0	75.5	87.0	70.2	87.0	64.2
Week −1	70.3	63.8	73.7	52.5	74.5	59.0	54.7	63.0
Week 4	70.7	70.8	70.5	66.0	76.2	62.5	79.8	79.8
Week 8	81.5	55.3	70.7	65.8	79.0	64.3	75.7	76.2*
Week 13	75.7	54.0	73.3	51.8	79.5	58.2	70.2	65.5
Week 26	65.7	70.0	59.2	55.7*	66.0	57.0*	62.6	57.3*
Week 39	79.3	89.5	72.3	82.3	84.5	69.7	79.4	82.2

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930116004 **Study No.:** DN16021 [Report, Amend 01, 02 and 03]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**1**		**3**		**10/5**	
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Serum Chemistry - continued								
Triglycerides (mg/dL)								
Week −2	41.5	34.0	48.2	41.7	35.0	38.3	39.8	43.8
Week −1	51.5	49.7	40.7	62.0	39.2	52.7	36.7	51.7
Week 4	50.7	44.0	41.7	46.0	45.5	46.5	37.5	52.8
Week 8	47.2	44.0	41.7	50.8	50.8	56.5	41.2	44.7
Week 13	41.2	42.0	36.7	53.3	44.0	61.5*	31.0	49.5
Week 26	49.0	40.3	44.5	48.8	45.3	55.0**	38.4	45.8
Week 39	41.0	37.3	43.2	48.3	42.3	52.2	33.6	42.5
Urea Nitrogen (mg/dL)								
Week −2	13.8	15.7	15.0	14.3	13.5	16.3	12.3	14.0
Week −1	12.7	17.8	13.3	18.3	12.0	19.5	13.2	16.3
Week 4	18.5	20.3	18.3	18.3	16.0	19.7	17.2	21.2
Week 8	18.7	20.5	17.2	19.0	15.2	20.0	18.7	17.7
Week 13	14.7	19.7	13.8	20.2	14.2	22.8	15.2	17.5
Week 26	18.5	18.8	17.3	18.0	15.5	18.0	17.0	17.8
Week 39	17.3	19.2	18.8	19.7	16.3	19.3	18.8	19.0

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930116004 **Study No.:** DN16021 [Report, Amend 01, 02 and 03]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**1**		**3**		**10/5**	
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Urinalysis								
Urine, occult blood								
Week −2								
Trace	1	0	0	1	0	0	1	0
Small	0	2	0	0	1	0	0	1
Moderate	0	1	0	1	0	0	0	0
Large	0	1	0	0	0	0	0	0
Week −1								
Trace	0	0	0	0	1	0	0	0
Small	0	0	0	1	1	0	0	0
Moderate	0	0	0	1	0	0	0	0
Large	0	0	0	0	0	0	0	0
Week 4								
Trace	0	1	0	1	1	0	0	1
Small	0	0	1	1	0	1	0	2
Moderate	0	0	0	2	1	0	0	1
Large	0	0	0	1	0	1	0	1

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930116004 **Study No.:** DN16021 [Report, Amend 01, 02 and 03]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**1**		**3**		**10/5**	
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Urinalysis - continued								
Urine, occult blood - continued								
Week 8								
Trace	0	0	0	0	0	2	1	0
Small	0	1	1	1	0	0	1	3
Moderate	0	2	0	1	0	1	2	0
Large	0	0	0	2	0	0	0	0
Week 13								
Trace	0	0	0	1	1	0	0	0
Small	0	1	1	3	0	2	4	2
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0
Large	0	0	0	1	0	0	0	0
Week 26								
Trace	0	0	2	1	1	0	0	2
Small	0	1	2	1	1	1	3	1
Moderate	0	0	0	0	0	1	0	0
Large	0	2	0	1	0	0	0	0

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930116004 **Study No.:** DN16021 [Report, Amend 01, 02 and 03]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**1**		**3**		**10/5**	
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Urinalysis - continued								
Urine, occult blood - continued								
Week 39								
Trace	0	0	0	0	1	0	0	2
Small	1	0	0	1	0	1	0	1
Moderate	0	2	0	0	1	0	0	0
Large	0	0	0	0	0	1	0	1
End-of-Dose - Number Evaluated:	4	4	4	4	4	4	3	4
Organ Weights	--	--	--	--	--	--	--	--
Gross Pathology								
Skin								
Abrasion; dark	0	0	1	1	2	0	1	0
Abrasion; pale	0	0	0	1	0	2	1	4
Discoloration; dark	0	0	0	0	0	0	1	0
Discoloration; pale	0	0	0	1	0	0	1	0
Focus; dark	0	0	0	0	1	1	3	1
Focus; pale	0	0	0	0	0	0	1	0
Focus, raised	0	0	0	0	0	0	0	3
Nodule	0	0	0	0	1	0	0	0
Scab; dark	0	0	0	0	4	1	2	2

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930116004 **Study No.:** DN16021 [Report, Amend 01, 02 and 03]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**1**		**3**		**10/5**	
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
End-of-Dose - Number Evaluated:	4	4	4	4	4	4	3	4
Gross Pathology - continued								
Skin - continued								
Scab; pale	0	0	0	1	0	0	0	2
Scale	0	0	0	0	1	0	0	1
Thick	0	0	0	0	1	1	1	0
Histopathology								
Bone marrow								
Increased myelopoiesis								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Mild	0	0	0	0	1	0	1	0
Skin								
Crust								
Minimal	0	0	0	0	1	0	0	1
Mild	0	0	0	1	1	2	0	2
Erosion								
Minimal	0	0	0	1	1	0	0	2
Mild	0	0	1	0	0	1	2	1
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930116004 **Study No.:** DN16021 [Report, Amend 01, 02 and 03]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**1**		**3**		**10/5**	
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
End-of-Dose - Number Evaluated:	4	4	4	4	4	4	3	4
Histopathology - continued								
Skin - continued								
Hyperkeratosis								
Mild	0	1	0	2	2	0	2	2
Moderate	0	0	1	0	1	2	1	2
Infiltration; mixed cell								
Minimal	0	0	0	0	1	0	0	0
Mild	0	0	1	2	2	2	2	2
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	2
Inflammation; subacute								
Mild	0	0	0	0	1	0	0	0
Marked	0	0	0	0	1	1	0	0
Post-dose Evaluation[j] - Number Evaluated	2	2	2	2	2	2	2	2
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations[g]								
Skin								
Dry	2	2	1	0	1	0	2	1
Flaking	0	0	1	0	0	0	0	1
Red	0	0	1	0	0	0	0	1
Scab	1	0	0	0	0	0	0	1

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930116004 **Study No.:** DN16021 [Report, Amend 01, 02 and 03]

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**1**		**3**		**10/5**	
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Post-dose Evaluation[j] - Number Evaluated	2	2	2	2	2	2	2	2
Gross Pathology								
Skin								
Focus, dark	0	0	1	0	0	0	0	0
Scab, dark	0	0	0	0	1	0	0	1
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Histopathology								
Skin								
Crust								
Moderate	0	0	0	0	1	0	0	1
Erosion								
Mild	0	0	1	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1
Hyperkeratosis								
Minimal	0	0	0	0	1	0	1	0
Mild	0	0	1	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	1	0	0	1
Infiltration; mixed cell								
Minimal	0	0	1	0	0	0	1	0
Mild	0	0	0	0	0	0	0	1
Moderate	0	0	0	0	1	0	0	0

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930116004 **Study No.:** DN16021 [Report, Amend 01, 02, 03]

[a] The study was conducted in compliance with the Good Laboratory Practice Regulations for Nonclinical Laboratory Studies of the United States Food and Drug Administration (21 Code of Federal Regulations Part 58), with the exception of exploratory bioanalysis of plasma samples for BMS-986165 metabolites (BMT-334616, BMT-158170 and BMT-153261) and IgG and IgM prestudy analyses.

[b] Dose holidays: One male monkey (3006) in the 3 mg/kg/day dose group was placed on a dosing holiday from Day 53 to Day 56 due to decreased activity, hunched posture, elevated body temperature and liquid feces. In addition, monkeys 4101 and 4503 in the 10/5 mg/kg/day dose group had a dosing holiday from Days 46 to 56 and from Days 31 to 56, respectively, due to their deteriorating clinical condition, including decreased activity, prominent backbone, hunched posture, weakness, body thinness, dehydration, elevated body temperature and/or eyes partly closed. All high-dose animals received a drug holiday between Day 50 and Day 56. Their dosing was reinitiated at 5 mg/kg/day on Day 57 and until the end of the 9-month dosing phase.

[c] Mean systemic exposure is AUC(0-8h) due to immeasurable plasma concentrations at 24 hours after dosing.

[d] Mean systemic exposure is averaged from individual AUC(0-4h), AUC(0-8h), and AUC(0-24) values.

[e] One male monkey (4004) in the 10/5 mg/kg/day dose group was euthanized for humane reasons during Week 23 due to accidental fracture of its right humerus, which occurred during handling.

[f] At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[g] Values indicate the number of animals with skin findings (refer to Table 4.3-1 on page 12 in the study report amendment 03) or fecal observations (refer to Table 4.3-2 on page 19 in the study report amendment 03). Some observations were only noted transiently, and were not seen at the end of dosing or recovery periods.

[h] Physical examinations revealed BMS-986165-related clinical signs as described in 'Clinical Observations' tabulated data.

[i] Nonadverse decreased serum albumin (0.78×) and A/G ratio (0.75×) was still apparent in 1 female at 10/5 mg/kg/day, and indicated almost complete recovery based of its single incidence and minimal severity.

[j] All BMS-986165-related effects on all parameters recovered except where indicated.

Abbreviations: -- = No noteworthy findings; ♦ = Not conducted; KLH = Keyhole limpet hemocyanin; n = Number of animals/sex; PEG = Polyethylene glycol; TDAR = T cell-dependent antibody response; TPGS = d-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.
* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$ Dunnett's Test.

8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

Table 2.6.7.8A: Genotoxicity In Vitro: Nonpivotal Studies **Test article: Deucravacitinib**

Assay Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses or Concentrations	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control No.
Ames reverse-mutation study in *S. typhimurium* (TA98, TA100) and *E. coli* (WP2uvrA) (nonGLP)	In vitro (DMSO)	67h ±S9	5 to 5000 µg/plate	BMS-986165 (formerly known as BMT-143848) was not mutagenic with or without S9 activation.	DN13142/ 930073463
Micronucleus study in CHO cells (nonGLP)	In vitro (DMSO)	3h +S9 24h −S9	12 to 426 µg/mL(+S9) 1.4 to 72 µg/mL (−S9)	BMS-986165 (formerly known as BMT-143848) was not clastogenic with or without S9 activation.	DN13143/ 930074279
In vitro Genotoxicity of Metabolites BMT-158170 and BMT-153261					
Ames reverse-mutation study in *S. typhimurium* (TA98, TA100); *E. coli* (WP2uvrA) (nonGLP)	In vitro (DMSO)	67h ±S9	5 to 5000 µg/plate	BMT-158170 was not mutagenic with or without S9 activation.	DN14036/ 930078576
Ames reverse-mutation study in *S. typhimurium* (TA100) (nonGLP)	In vitro (DMSO)	67h ±S9	34.7 to 5000 µg/plate	BMT-153261 was not mutagenic with or without S9 activation.	DN17092/ 930119748
Micronucleus study in CHO cells (nonGLP)	In vitro (DMSO)	3h ±S9; 24h −S9	85.5 to 357 µg/mL (3h ±S9); 20.6 to 123 µg/mL (24h −S9)	BMT-158170 was not clastogenic in the CHO cells.	DN17091/ 930117176

Table 2.6.7.8A: Genotoxicity In Vitro: Nonpivotal Studies (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Assay Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses or Concentrations	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control No.
In vitro Genotoxicity of Metabolites BMT-158170 and BMT-153261					
Micronucleus study in CHO cells (nonGLP)	In vitro (DMSO)	3h ±S9, 24h −S9	16.6 to 69.1 µg/mL (3h ±S9); 1.95 to 69.1 µg/mL (24h −S9)	BMT-153261 was not clastogenic in the CHO cells.	DN17090/ 930117151

Abbreviations: CHO = Chinese hamster ovary; DMSO = Dimethyl sulfoxide; *E. coli* - *Escherichia coli*; NA = Not applicable; *S. typhimurium* = *Salmonella typhimurium.*

Table 2.6.7.8B: Genotoxicity: In Vitro **Test article: Deucravacitinib**

Report Title:	BMS-986165: Ames Reverse-Mutation Study in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*			**Study No.:**	DN15012
Test for Induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	**No. of Independent Assays:**	1	**Document Control No.:**	930088702
Strains:	S. *typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA 1537) and E. *coli* (WP2uvrA)	**No. of Replicate Cultures:**	3	**Location in Dossier:**	4.2.3.3.1-2
Metabolizing System:	Aroclor 1254 induced male rat liver fraction, 10%	**No. of Cells Analyzed/Culture:**	NA		
Vehicles:	**For Test Article:** DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO or Water	**GLP Compliance:**	GLP[a]
Treatment:	Standard plate incorporation followed by 66h and 37 min for colony formation			**Date of Treatment:**	24-Feb-2015

Cytotoxic Effects: None
Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Mean Revertant Colony Counts (± Std Dev)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvr*A*
Without Activation	DMSO	100 µL/plate	28 ±5	109 ±6	13 ±5	13 ±5	31 ±3
	BMS-986165	313	33 ±6	109 ±18	12 ±2	12 ±3	41 ±6
		625	21 ±5	100 ±14	13 ±4	13 ±5	37 ±12
		1250	31 ±4P	113 ±20P	14 ±7P	13 ±4P	34 ±14P
		2500	26 ±4P	106 ±9P	11 ±3P	16 ±4P	29 ±7P
		5000	21 ±3P	98 ±9P	12 ±4P	7 ±4P	37 ±7P

Table 2.6.7.8B: Genotoxicity: In Vitro (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930088702 **Study No.** DN15012

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Mean Revertant Colony Counts (± Std Dev)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvr*A*
With Activation	DMSO	100 µL/plate	34 ±3	131 ±9	11 ±2	13 ±3	42 ±6
	BMS-986165	313	41 ±5	143 ±15	14 ±2	21 ±8	40 ±4
		625	43 ±15	143 ±13	12 ±7	14 ±4	43 ±8
		1250	44 ±5P	127 ±12P	13 ±7P	20 ±6P	43 ±6P
		2500	35 ±4P	135 ±9P	16 ±10P	14 ±2P	43 ±7P
		5000	40 ±8P	120 ±11P	16 ±5P	13 ±4P	49 ±3P
Without Activation	Sodium azide	0.5	--	525 ±27	367 ±26	--	--
	9-Aminoacridine	50	--	--	--	554 ±52	--
	2-Nitrofluorene	1	150 ±12	--	--	--	--
	4-Nitroquinoline N-oxide	0.5	--	--	--	--	240 ±11
With Activation	Benzo[a]pyrene	5	543 ±66	1167 ±55	-	145 ±9	--
	2-Aminoanthracene	5	--	--	259 ±5	--	--
	2-Aminoanthracene	20	--	--	--	--	153 ±10

[a] This study was performed in accordance with Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) Principles on Good Laboratory Practice and as accepted by Regulatory Authorities throughout the European Union, United States of America (FDA), Japan (MHLW) and other countries that are signatories to the OECD Mutual Acceptance of Data Agreement, with the following exceptions:

- Concentration and stability of the test item formulations were not determined in this study as precipitation was observed, which is indicative of maximum test item exposure.
- Stability testing will be conducted for this test item based on the subsequent timing of additional Sponsor studies and may not be available to support this study.

Abbreviations: -- = Not evaluated; DMSO = Dimethyl sulfoxide; NA = Not applicable; P = Precipitate; Std Dev = Standard deviation.

Table 2.6.7.8C: Genotoxicity: In Vitro **Test article: Deucravacitinib**

Report Title:	BMS-986165: Cytogenetics Study in Chinese Hamster Ovary Cells			**Study No.:**	DN15016
Test for Induction of:	Chromosome aberrations	**No. of Independent Assays:**	1	**Document Control No.:**	930088711
Strains:	CHO cells	**No. of Replicate Cultures:**	2	**Location in Dossier:**	4.2.3.3.1-8
Metabolizing System:	phenobarbital/β-naphthoflavone-induced rat liver, 1.5%	**No. of Cells Analyzed/Culture:**	150		
Vehicles:	**For Test Article:** DMSO	**For Positive Controls:**	Water	**GLP Compliance:**	GLP[a]
Treatment:	Pulse treatment for 3h and recovery time 17h ± S9; continuous treatment for 20h −S9			**Date of Treatment:**	10-Feb-2015
Cytotoxic Effects:	Yes				
Genotoxic Effects:	No				

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	Population Doubling Inhibition (%)	Mitotic Index (%)	Structural Aberrations/ cell	Structural Aberrations (%)	Numerical Aberrations (%)
3h +S9	DMSO	0	0	4.1	0.01	0.7	0.0
	BMS-986165	72	8	5.2	0.01	1.0	0.0
		146	40	4.8	0.01	0.7	0.0
		298 P	52	2.6	0.00	0.3	0.8
	Cyclophosphamide	5	34	8.5	0.16	12.0**	0.0
3h −S9	DMSO	0	0	6.3	0.01	0.7	0.0
	BMS-986165	72	19	11.7	0.00	0.3	0.5
		146	40	7.8	0.00	0.0	0.0
		298 P	61	2.9	0.00	0.3	0.7
	Mitomycin C	0.4	38	9.1	0.42	23.2**	0.0

Table 2.6.7.8C: Genotoxicity: In Vitro (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930088711 **Study No.:** DN15016

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	Population Doubling Inhibition (%)	Mitotic Index (%)	Structural Aberrations/ cell	Structural Aberrations (%)	Numerical Aberrations (%)
20h −S9	DMSO	0	0	8.0	0.00	0.3	1.6
	BMS-986165	35	32	2.3	0.01	0.7	0.9
		72	41	1.7	0.02	2.3*	0.0
		102	53	2.7	0.02	1.7	1.6
	Mitomycin C	0.1	30	5.9	0.31	21.6**	0.0

[a] This study was conducted in compliance with the Good Laboratory Practice Regulations for Nonclinical Laboratory Studies of the United States Food and Drug Administration (21 CFR Part 58) with the exception that dosing solution analysis was not conducted because cytotoxicity and precipitation were observed thus demonstrating exposure. The study was conducted in accordance with applicable Standard Operating Procedures. This study was sponsored by Bristol-Myers Squibb and conducted in its facility at New Brunswick, New Jersey.

Abbreviations: CHO = Chinese hamster ovary; DMSO = Dimethyl sulfoxide; P = Precipitation.
Statistical Analysis: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ Fisher Exact Test, Cochran-Armitage test significant for structural aberrations at 20 h −S9 but within this laboratories vehicle control range of 0% to 3% aberrations

Table 2.6.7.8D: Genotoxicity: In Vitro **Test article: Deucravacitinib**

Report Title:	BMT-158170: Ames reverse-mutation study in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*			**Study No.:**	DN17084
Test for Induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	**No. of Independent Assays:**	1	**Document Control No.:**	930117727
Strains:	*S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) *E. coli* (WP2 *uvrA*)	**No. of Replicate Cultures:**	3	**Location in Dossier:**	4.2.3.3.1-4
Metabolizing System:	Aroclor 1254 induced male rat liver fraction, 10%	**No. of Cells Analyzed/Culture:**	NA		
Vehicles:	**For Test Article:** DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO or Water	**GLP Compliance:**	GLP[a]
Treatment:	Standard plate incorporation followed by 68h and 22 min colony formation.			**Date of Treatment:**	05-May-2017

Cytotoxic Effects: None
Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± Std Dev)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
Without Activation	DMSO	0	24 ± 13	86 ± 6	16 ± 5	14 ± 2	36 ± 11
	BMT-158170	11.6	33 ± 4	90 ± 4	10 ± 6	11 ± 3	39 ± 4
		34.7	27 ± 8	93 ± 5	9 ± 2	11 ± 4	36 ± 5
		104	23 ± 3	90 ± 11	17 ± 7	14 ± 4	30 ± 6
		313	31 ± 10	87 ± 3	18 ± 6	14 ± 5	41 ± 5
		625	22 ± 6	99 ± 9	11 ± 3	10 ± 3	40 ± 6
		1250	27 ± 7	88 ± 17	22 ± 11	13 ± 6	39 ± NA[b]
		2500	23 ± 7	86 ± 14	11 ± 4	9 ± 3	28 ± 7
		5000	24 ± 3	89 ± 10	15 ± 5	13 ± 6	36 ± 5

Table 2.6.7.8D: Genotoxicity: In Vitro (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930117727 **Study No.** DN17084

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± Std Dev)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
With Activation	DMSO	0	37 ± 6	125 ± 4	14 ± 4	18 ± 3	45 ± 3
	BMT-158170	11.6	30 ± 11	138 ± 6	10 ± 1	13 ± 2	44 ± 4
		34.7	37 ± 11	105 ± 1	11 ± 2	18 ± 3	48 ± 4
		104	41 ± 7	133 ± 9	13 ± 5	15 ± 8	39 ± 5
		313	36 ± 4	123 ± 8	9 ± 2	16 ± 5	47 ± 6
		625	28 ± 1	130 ± 12	15 ± 3	14 ± 4	50 ± 14
		1250	34 ± 12	117 ± 21	13 ± 7	16 ± 4	48 ± 4
		2500	44 ± 12	116 ± 10	12 ± 3	14 ± 3	39 ± 5
		5000	38 ± 8	109 ± 15	13 ± 3	12 ± 5	40 ± 8
Without Activation	Sodium azide	0.5	--	544 ± 29	379 ± 17	--	--
	9-Aminoacridine	50	--	--	--	611 ± 61	--
	2-Nitrofluorene	1	133 ± 5	--	--	--	--
	4-Nitroquinoline N-oxide	0.5	--	--	--	--	329 ± 13
With Activation	2-Aminoanthracene	5	--	--	226 ± 21	--	--
	Benzo[a]pyrene	5	277 ± 13	825 ± 28	--	72 ± 17	--
	2-Aminoanthracene	20	--	--	--	--	91 ± 7

Table 2.6.7.8D: Genotoxicity: In Vitro (Continued) Test article: Deucravacitinib

Document Control No.: 930117727 **Study No.** DN17084

[a] The study was conducted in compliance with the OECD Principles on Good Laboratory Practice Regulations for Nonclinical Laboratory Studies and as accepted by Regulatory Authorities throughout the European Union, United States Food and Drug Administration, Japan, and other countries that are signatories to the OECD Mutual Acceptance of Data Agreement. Any portion of study conducted by or for Bristol-Myers Squibb Company was conducted in accordance with the United States Food and Drug Administration Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies (21 Code of Federal Regulations Part 58), with the exception of stability and homogeneity analyses of the test item formulations were not determined in this study, only the test item formulation analysis for the achieved concentration of the high concentration formulation and vehicle control were conducted.

[b] Standard deviation not determined due to mean value represented by colony counts on two of the replicate plates as no bacterial lawn was observed on the remaining replicate plate.

Abbreviations: -- = Not evaluated; DMSO = Dimethyl sulfoxide; NA = Not applicable; OECD = Organization for Economic Co-operation and Development; Std Dev = Standard deviation.

Table 2.6.7.8E: Genotoxicity: In Vitro **Test article: Deucravacitinib**

Report Title:	BMT-153261: Ames Reverse-mutation study in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*			**Study No.:**	DN17086
Test for Induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	**No. of Independent Assays:**	1	**Document Control No.:**	930117552
Strains:	*S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) *E. coli* (WP2 *uvrA*)	**No. of Replicate Cultures:**	3	**Location in Dossier:**	4.2.3.3.1-6
Metabolizing System:	Aroclor 1254 induced male rat liver fraction, 10%	**No. of Cells Analyzed/Culture:**	NA		
Vehicles:	**For Test Article:** DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO or Water	**GLP Compliance:**	GLP[a]
Treatment:	Standard plate incorporation followed by 68h and 22 min colony formation.			**Date of Treatment:**	05-May-2017

Cytotoxic Effects: None
Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± Std Dev)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
Without Activation	DMSO	0	24 ± 13	86 ± 6	16 ± 5	14 ± 2	36 ± 11
	BMT-153261	3.86	32 ± 1	107 ± 12	20 ± 5	12 ± 3	39 ± 7
		11.6	25 ± 5	102 ± 9	18 ± 2	16 ± 4	37 ± 6
		34.7	29 ± 9	110 ± 18	17 ± 1	17 ± 1	36 ± 1
		104	29 ± 3	88 ± 4	14 ± 2	14 ± 5	30 ± 5
		313	23 ± 4	104 ± 9	16 ± 7	12 ± 2	34 ± 10
		625	27 ± 5 P	95 ± 7 P	11 ± 2 P	18 ± 9 P	43 ± 5 P
		1250	27 ± 3 P	98 ± 9 P	14 ±2 P	13 ± 6 P	29 ± 3 P
		2500	25 ± 5 P	85 ± 8 P	8 ± 4 P	13 ± 4 P	33 ± 1 P
		5000	26 ± 7 P	90 ± 7 P	14 ± 4 P	13 ± 5 P	36 ± 3 P

Table 2.6.7.8E: Genotoxicity: In Vitro (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930117552 **Study No.** DN17086

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± Std Dev)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
With Activation	DMSO	0	37 ± 6	125 ± 4	14 ± 4	18 ± 3	45 ± 3
	BMT-153261	3.86	37 ± 9	124 ± 2	12 ± 3	13 ± 4	48 ± 5
		11.6	33 ± 9	132 ± 9	15 ± 3	14 ± 5	49 ± 7
		34.7	48 ± 4	130 ± 5	13 ± 6	13 ± 2	55 ± 9
		104	33 ± 9	120 ± 11	16 ± 2	15 ± 1	46 ± 4
		313	39 ± 9	116 ± 14	11 ± 3	14 ± 4	45 ± 7
		625	42 ± 4 P	133 ± 11 P	13 ± 5 P	16 ± 6 P	55 ± 12 P
		1250	38 ± 1 P	128 ± 25 P	16 ± 4 P	14 ± 2 P	45 ± 3 P
		2500	34 ± 6 P	121 ± 16 P	11 ± 7 P	11 ± 3 P	41 ± 8 P
		5000	34 ± 2 P	122 ± 8 P	13 ± 3 P	14 ± 3 P	44 ± 3 P
Without Activation	Sodium azide	0.5	--	544 ± 29	379 ± 17	--	--
	9-Aminoacridine	50	--	--	--	611 ± 61	--
	2-Nitrofluorene	1	133 ± 5	--	--	--	--
	4-Nitroquinoline N-oxide	0.5	--	--	--	--	329 ± 13
With Activation	2-Aminoanthracene	5	--	--	226 ± 21	--	--
	Benzo[a]pyrene	5	277 ± 13	825 ± 28	-	72 ± 17	--
	2-Aminoanthracene	20	--	--	--	--	91 ± 7

[a] The study was conducted in compliance with the OECD Principles on Good Laboratory Practice Regulations for Nonclinical Laboratory Studies and as accepted by Regulatory Authorities throughout the European Union, United States Food and Drug Administration, Japan, and other countries that are signatories to the OECD Mutual Acceptance of Data Agreement, with the exception of the dosing solution analysis (including test item stability in vehicle) was not performed as precipitation was observed, which is indicative of test item maximum exposure.

Abbreviations: -- = Not evaluated; DMSO = Dimethyl sulfoxide; OECD = Organization for Economic Co-operation and Development; P = Precipitate; Std Dev = Standard deviation.

Table 2.6.7.8F: Genotoxicity: In Vitro **Test article: Deucravacitinib**

Report Title: BMT-158170: In vitro micronucleus study in Chinese hamster ovary cells **Study No.:** DN17087

Test for Induction of: MN **No. of Independent Assays:** 1 **Document Control No.:** 930117250

Strains: CHO cells **No. of Replicate Cultures:** 1 **Location in Dossier:** 4.2.3.3.1-10

Metabolizing System: Aroclor 1254 induced rat liver S9, 1.5% **No. of Cells Analyzed/Culture:** 10,000

Vehicles: **For Test Article:** DMSO **For Positive Controls:** Water for CP; DMSO for CBZ **GLP Compliance:** GLP[a]

Treatment: 3h treatments with and without S9, followed by a 21h recovery period; continuous 24h treatment without S9 **Date of Treatment:** 09-May-2017

Cytotoxic Effects: Yes

Genotoxic Effects: No

Conc (µg/mL)	PD Inhibition (%)[b]	Relative Survival (%)[c]	Apoptosis (%)[d]	Qualitative Cell Cycle (%)[e]			Hypodiploid (%)[f]	+ Response	MN (%)[g]	MN-Fold Increase[h]	Z' [i]	+ Response
				G0/G1	S	G2/M						
3h treatment with S9, followed by a 21h recovery period												
BMT-158170												
Untreated	≤ 0	≤ 0	1.0	48	34	18	0.4		1.2	1.0	≤ 0	
0	0	0	0.9	53	31	16	0.3		1.3	1.0	NA	
123	≤ 0	4	0.6	54	29	16	0.3		1.5	1.2	≤ 0	
250	5	10	0.8	55	30	14	0.3		1.5	1.2	≤ 0	
357	0	0	0.7	57	32	12	0.4		1.5	1.2	≤ 0	
CP-8	46	35	1.1	41	26	33	1.8		19.9	15.8	0.9	*

Table 2.6.7.8F: Genotoxicity: In Vitro (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930117250 **Study No.:** DN17087

Conc (µg/mL)	PD Inhibition (%)[b]	Relative Survival (%)[c]	Apoptosis (%)[d]	Qualitative Cell Cycle (%)[e]			Hypodiploid (%)[f]	+ Response	MN (%)[g]	MN-Fold Increase[h]	Z'[i]	+ Response
				G0/G1	S	G2/M						
3h treatment without S9, followed by a 21h recovery period												
BMT-158170												
Untreated	≤ 0	≤ 0	0.5	53	28	18	0.3		1.3	0.7	≤ 0	
0	0	0	0.5	51	35	14	0.3		1.9	1.0	NA	
123	13	≤ 0	0.4	57	28	15	0.2		1.3	0.7	≤ 0	
250	10	9	0.3	54	32	14	0.3		1.9	1.0	NA	
357	22	16	0.4	54	32	14	0.4		2.4	1.2	≤ 0	
Continuous 24h treatment without S9												
BMT-158170												
Untreated	≤ 0	≤ 0	0.4	54	31	14	0.2		1.4	1.1	≤ 0	
0	0	0	0.4	74	17	10	0.5		1.3	1.0	NA	
14.4	8	13	0.4	75	15	10	0.4		1.5	1.1	≤ 0	
42.0	9	26	0.3	78	13	9	0.3		1.5	1.1	≤ 0	
85.8	38	44	0.4	87	7	5	0.3		1.3	1.0	≤ 0	
123	54	54	0.5	90	6	4	0.4		2.0	1.6	≤ 0	
CBZ-1.5	30	37	1.1	51	34	15	17.9	#	14.9	11.7	0.9	*

Table 2.6.7.8F: Genotoxicity: In Vitro (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930117250 **Study No.:** DN17087

[a] This study was conducted in compliance with the Good Laboratory Practice Regulations for Nonclinical Laboratory Studies of the United States Food and Drug Administration (21 Code of Federal Regulations Part 58) with the exception that dosing solution analysis was not conducted because cytotoxicity was observed thus demonstrating exposure.
[b] PD Inhibition (%): % Inhibition of Population Doubling = (1-(Population doubling treated/population doubling vehicle control)) ×100; Negative inhibition of population doubling values listed as ≤ 0
[c] Relative Survival: % Toxicity (nuclei:beads) = (1-(nuclei:bead treated/nuclei:bead vehicle control)) × 10
[d] Apoptosis (%): ethidium monoazide (EMA) + Events = EMA + %Total
[e] Qualitative cell cycle: (G0/G1, S, or G2/M Events/sum of G0/G1, S, and G2/M events) × 100
[f] Hypodiploidy (%): (Hypodiploid events/# Nucleated events) × 100; # = significant increase set at ≥ 10%
[g] MN (%): % micronucleated cells (#MN events/# nucleated events) × 100
[h] MN-fold increase: %MN treated/%MN vehicle control
[i] z': see report text for calculation; negative z' values are listed as ≤ 0; Response: * = significant increase of z` ≥ 0.6

Abbreviations: 0 µg/mL = vehicle control; CHO = Chinese hamster ovary; CP-8 = cyclphosphamide at 8 µg/mL; CBZ-1.5 = carbendazim at 1.5 µg/mL; DMSO = dimethyl sulfoxide; MN = Micronucleated cells; NA = not applicable.

Table 2.6.7.8G: Genotoxicity: In Vitro **Test article: Deucravacitinib**

Report Title:	BMT-153261: In vitro micronucleus study in Chinese hamster ovary cells			**Study No.:**	DN17088
Test for Induction of:	MN	**No. of Independent Assays:**	1	**Document Control No.:**	930117375
Strains:	CHO cells	**No. of Replicate Cultures:**	1	**Location in Dossier:**	4.2.3.3.1-12
Metabolizing System:	Aroclor 1254 induced rat liver S9, 1.5%	**No. of Cells Analyzed/Culture:**	10,000		
Vehicles:	**For Test Article:** DMSO	**For Positive Controls:**	Water for CP; DMSO for CBZ	**GLP Compliance:**	GLP[a]
Treatment:	3h treatments with and without S9, followed by a 21h recovery period; continuous 24h treatment without S9			**Date of Treatment:**	02-May-2017

Cytotoxic Effects: Yes
Genotoxic Effects: No

Conc (µg/mL)	PD Inhibition (%)[b]	Relative Survival (%)[c]	Apoptosis (%)[d]	Qualitative Cell Cycle (%)[e]			Hypodiploid (%)[f]	+ Response	MN (%)[g]	MN-Fold Increase[h]	Z' [i]	+ Response
				G0/G1	S	G2/M						
3h treatment with S9, followed by a 21h recovery period												
BMT-153261												
Untreated	≤ 0	24	0.6	48	34	18	0.3		1.2	0.9	≤ 0	
0	0	0	0.4	53	30	17	0.2		1.3	1.0	NA	
33.9	9	14	0.7	56	28	16	0.3		1.4	1.0	≤ 0	
69.1	14	25	0.6	58	28	14	0.3		1.2	0.9	≤ 0	
98.7 P	23	24	0.5	61	25	14	0.3		1.6	1.2	≤0	
CP-8	58	49	0.7	19	32	49	2.1		18.6	13.9	0.9	*

Table 2.6.7.8G: Genotoxicity: In Vitro (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930117375 **Study No.:** DN17088

Conc (µg/mL)	PD Inhibition (%)[b]	Relative Survival (%)[c]	Apoptosis (%)[d]	Qualitative Cell Cycle (%)[e]			Hypodiploid (%)[f]	+ Response	MN (%)[g]	MN-Fold Increase[h]	Z'[i]	+ Response
				G0/G1	S	G2/M						
3h treatment without S9, followed by a 21h recovery period												
BMT-153261												
Untreated	≤ 0	≤ 0	0.3	58	29	14	0.2		0.9	0.6	0	
0	0	0	0.3	54	34	12	0.3		1.6	1.0	NA	
33.9	12	11	0.4	56	29	15	0.3		1.1	0.7	≤ 0	
69.1	21	10	0.4	59	27	14	0.2		1.1	0.7	≤ 0	
98.7 P	18	14	0.3	58	27	16	0.3		1.0	0.6	≤ 0	
Continuous 24h treatment without S9												
BMT-153261												
Untreated	≤ 0	≤ 0	0.4	54	33	13	0.2		0.9	1.3	≤ 0	
0	0	0	0.5	75	14	11	0.2		0.7	1.0	NA	
2.79	3	16	0.3	70	19	11	0.2		1.0	1.5	≤ 0	
8.13	31	33	0.4	70	18	12	0.2		0.9	1.3	≤ 0	
23.7	57	47	0.4	77	14	9	0.2		1.2	1.7	≤ 0	
48.4 P	52	52	0.4	81	11	7	0.3		1.2	1.8	≤ 0	
CBZ-1.5	12	28	1.0	57	29	14	12.7	#	10.1	14.9	0.9	*

Table 2.6.7.8G: Genotoxicity: In Vitro (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930117375 **Study No.:** DN17088

[a] This study was conducted in compliance with the Good Laboratory Practice Regulations for Nonclinical Laboratory Studies of the United States Food and Drug Administration (21 Code of Federal Regulations Part 58) with the exception that dosing solution analysis was not conducted because cytotoxicity and/or precipitate was observed thus demonstrating exposure.
[b] PD Inhibition (%): % Inhibition of Population Doubling = (1-(Population doubling treated/population doubling vehicle control)) ×100; Negative inhibition of population doubling values listed as ≤ 0
[c] Relative Survival: % Toxicity (nuclei:beads) = (1-(nuclei:bead treated/nuclei:bead vehicle control)) × 10
[d] Apoptosis (%): ethidium monoazide (EMA) + Events = EMA + %Total
[e] Qualitative cell cycle: (G0/G1, S, or G2/M Events/sum of G0/G1, S, and G2/M events) × 100
[f] Hypodiploidy (%): (#Hypodiploid events/#Nucleated events) × 100; # = significant increase set at ≥ 10%
[g] MN (%): % micronucleated cells (#MN events/# nucleated events) × 100
[h] MN-fold increase: %MN treated/%MN vehicle control
[i] z': see report text for calculation; negative z' values are listed as ≤ 0; Response: * = significant increase of z` ≥ 0.6

Abbreviations: 0 µg/mL = vehicle control; CHO = Chinese hamster ovary; CP-8 = cyclphosphamide at 8 µg/mL; CBZ-1.5 = carbendazim at 1.5 µg/mL; DMSO = dimethyl sulfoxide; MN = Micronucleated cells; NA = not applicable; P = precipitate.

9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

Table 2.6.7.9: Genotoxicity: In Vivo **Test article: Deucravacitinib**

Report Title:	BMS-986165: One-Month Oral Toxicity Study in Rats with a 2-Week Recovery			**Study No.:**	DN15002
Test for Induction of:	Peripheral blood micronuclei	**Treatment Schedule:**	Daily	**Document Control No.:**	930088705
Species/Strain:	Rat/Crl:CD (SD)	**Sampling Time:**	Day 14	**Location in Dossier:**	4.2.3.2-8
Age:	11-12 weeks	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
Cells Evaluated:	Reticulocytes	**Vehicle/Formulation:**	65% PEG-400, 20% TPGS and 15% 50 mM citrate buffer pH 4	**GLP Compliance:**	GLP
No. of Cells Analyzed/Animal:	20,000			**Date(s) of Dosing:**	11-Feb-2015 (M) to 24-Feb-2015
Special Features:	Conducted as part of the general toxicology study				
Toxic/Cytotoxic Effects:	No				
Genotoxic Effects:	No				
Evidence of Exposure:	See Table 2.6.7.7A				

Test Article	Dose (mg/kg)	No. of Animals and Sex	Mean %RET ± Std Dev	Mean %MN-RET ± Std Dev	Mean %MN-NCE ± Std Dev
Vehicle	0	5 M	1.54 ± 0.34	0.11 ± 0.03	0.01 ± 0.01
BMS-986165	5	5 M	1.90 ± 0.45	0.12 ± 0.01	0.01 ± 0.00
	15	5 M	1.75 ± 0.24	0.13 ± 0.02	0.01 ± 0.00
	75	5 M	1.89 ±0.45	0.10 ± 0.02	0.01 ± 0.00

Abbreviations: MN-NCE = Micronucleated normochromatic erythrocytes; MN-RET = Micronucleated reticulocytes ; PEG = Polyethylene glycol; RET = Reticulocytes ; Std Dev = Standard deviation; TPGS = d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.

10 がん原性試験

Table 2.6.7.10A: Carcinogenicity **Test article: Deucravacitinib**

Report Title:	BMS-986165: Five-Day and 28-Day Oral Toxicity Study in CByB6F1 Mice			**Study No.:**	DN16113
Species/Strain:	Mouse/CByB6F1 hybrid (nontransgenic littermates)	**Duration of Dosing:**	28 days	**Document Control No.:**	930113842
Initial Age:	8 weeks	**Duration of Post Dose:**	None	**Location in Dossier:**	4.2.3.4.1-1
Date of First Dose:	21-Jul-2016	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
Vehicle/Formulation:	65% PEG-400, 20% TPGS and 15% 50 mM citrate buffer pH 4			**GLP Compliance:**	GLP[a]

Special Features: Prior to initiation of the 28-day phase, BMS-986165 was administered by oral gavage at doses of 0 (vehicle), 10, 30, or 100 mg/kg/day to groups of 5 mice/sex in the 5-day phase. For the 5-day phase, criteria for evaluation included survival, clinical observations, and body weights. During the 5-day phase, BMS-986165 was well tolerated at all doses with no effects on clinical observations or body weights. Therefore, the 28-day phase evaluated the same dose levels.

No-Observed-Adverse-Effect Level: 100 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**10**		**30**		**100**	
No. of Animals:	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Toxicokinetics[b]: BMS-986165								
Cmax (µg/mL)								
Day 1	--	--	0.782	0.985	6.25	7.95	29.7	27.2
Day 28	--	--	0.679	1.63	4.11	5.33	20.8	18.8
Mean Sex-combined Values	--		0.996		4.72		17.6	
AUC(0-24h) (µg•h/mL)								
Day 1	--	--	4.87	5.39[c]	32.8	41.7	205	198
Day 28	--	--	3.34	9.11	15.5	37.1	154	185
Mean Sex-combined Values	--		6.23		26.3		169	

Table 2.6.7.10A: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930113842 **Study No.:** DN16113

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**10**		**30**		**100**	
No. of Animals:	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Toxicokinetics[b]: BMT-153261								
Day 28 Mean Sex-combined Values								
Cmax (µg/mL)	--		NE		NE		0.841	
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	--		NE		NE		6.45	
Toxicokinetics[b]: BMT-158170								
Day 28 Mean Sex-combined Values								
Cmax (µg/mL)	--		NE		NE		0.445	
AUC(0-T) (µg•h/mL)	--		NE		NE		2.74[d]	
Toxicokinetics[b]: BMT-334616								
Day 28 Mean Sex-combined Values								
Cmax (µg/mL)	--		NE		NE		0.0104	
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	--		NE		NE		NA	
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0[e]	0	0	0	0
Body Weight (%[f]) - Day 28	29.1 g	23.6 g	+0.1	+1.0	−0.3	+1.1	+3.3	+0.8
Food Consumption	--	--	--	--	--	--	--	--
Clinical Observations	--	--	--	--	--	--	--	--
Ophthalmoscopy	--	--	--	--	--	--	--	--
Hematology - Day 29								
White blood cells (10^3/µL)	4.07	3.15	3.92	3.22	3.73	3.12	2.65*	2.16

Table 2.6.7.10A: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930113842 **Study No.:** DN16113

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**10**		**30**		**100**	
No. of Animals:	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Neutrophils (10^3/µL)	0.48	0.32	0.47	0.45	0.66*	0.48	0.54	0.49
Lymphocytes (10^3/µL)	3.32	2.64	3.22	2.57	2.81	2.43	1.91**	1.53
Eosinophils (10^3/µL)	0.16	0.11	0.15	0.12	0.16	0.12	0.11	0.07
Platelets (10^3/µL)	1024.25	950.40	989.00	892.00	1025.20	876.60	932.20	774.50***
Serum Chemistry - Day 29								
Total bilirubin (mg/dL)	0.13	0.12	0.10	0.13	0.11	0.12	0.13	0.15*
Glucose (mg/dL)	226.17	240.20	250.80	285.20	241.00	287.20	281.40	310.40
Potassium (mEq/L)	4.72	4.54	4.82	4.40	4.76	3.82	4.62	4.08
Sodium (mEq/L)	150.50	150.40	149.80	148.80*	150.40	150.00	148.60	146.80***
Chloride (mEq/L)	115.00	116.20	114.40	116.00	115.20	114.80	115.20	112.40*
End-of-Dose - Number Evaluated:	10	10	10	10	10	10	10	10
Organ Weights (%[g])								
Spleen	0.077 g	0.087 g	−10.72*	−7.16	−16.73**	−12.82**	−28.89***	−32.91***
Thymus	0.035 g	--	0.29	--	1.74	--	−17.39	--
Gross Pathology	--	--	--	--	--	--	--	--
Histopathology	--	--	--	--	--	--	--	--

Table 2.6.7.10A: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930113842 **Study No.:** DN16113

[a] The study was conducted in compliance with the Good Laboratory Practice Regulations for Nonclinical Laboratory Studies of the United States Food and Drug Administration (21 Code of Federal Regulations Part 58), with the exception that exploratory bioanalysis of plasma samples for BMS-986165 metabolites BMT-334616, BMT-158170, and BMT-153261, were conducted under nonGLP conditions using nonvalidated, but scientifically sound, bioanalytical assays.
[b] Satellite animals (10 mice/sex in the control group and 34 mice/sex in Groups 2, 3, and 4) were used for toxicokinetic evaluation.
[c] Mean systemic exposure value is AUC(0-8h).
[d] Mean systemic exposure value is AUC(0-8h) due to immeasurable plasma concentrations at 24 hours after dosing.
[e] One 10 mg/kg/day toxicokinetic group female mouse was found dead on Day 12; this death was considered incidental.
[f] At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
[g] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent differences for the absolute organ weights. Statistical significance is based on absolute values.

Abbreviations: -- = No noteworthy findings; NE = Not examined for metabolites; NA = Not applicable due to insufficient data; PEG = Polythylene glycol; TPGS = d-alpha-tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate.
Statistical Analysis: * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$ Dunnett's Test

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity **Test article: Deucravacitinib**

Report Title:	BMS-986165: Six-Month Oral Carcinogenicity Study in CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice			**Study No.:**	DN18025
Species/Strain:	Mouse/CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic hemizygous	**Duration of Dosing:**	BMS-986165: 26 weeks NMU: 1 day	**Document Control No.:**	930140831
Initial Age:	8 weeks	**Method of Administration:**	BMS-986165: Oral (gavage) NMU: Intraperitoneal injection	**Location in Dossier:**	4.2.3.4.1-2
Date of First Dose:	23-Jan-2018	**Vehicle/Formulation:**	65% PEG-400, 20% TPGS and 15% 50 mM citrate buffer pH 4	**GLP Compliance:**	GLP[a]
		Treatment of Controls:	Water Control: Milli-Q Gradient A10 water Positive Control: 7.5 mg/mL NMU in citrate-buffered saline (pH 4.5)		
Basis for High-Dose Selection:	High-dose of 60 mg/kg/day was selected to ensure the long-term animal survival, and provide large AUC multiple to the highest human dose of 12 mg BID. Doses for this study were approved by the FDA Executive Carcinogenicity Assessment Committee.				
Special Features:	Additional groups of satellite animals (12 mice/sex/water and vehicle control group and 34 mice/sex/test article group, CByB6F1 Hybrid mice [non-Tg]) were used for toxicokinetic evaluation.				

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**10**		**30**		**60**		**75 (NMU)[b]**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**15**	**15**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicokinetics: BMS-986165												
Cmax (µg/mL)												
Day 1	--	--	--	--	1.16	1.89	8.53	11.6	19.8	20.8	♦	♦
Day 180	--	--	--	--	0.717	1.18	3.81	4.92	10.3	11.6	♦	♦
Mean Sex-combined Values	--		--		0.948		4.28		10.3		♦	
AUC(0-24h) (µg•h/mL)												
Day 1	--	--	--	--	5.38c	7.14c	47.0	56.2	135	164	♦	♦
Day 180	--	--	--	--	3.93	6.89	18.8	25.9	74.1	101	♦	♦
Mean Sex-combined Values	--		--		5.41		22.4		87.5		♦	

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930140831 **Study No.:** DN18025

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**10**		**30**		**60**		**75 (NMU)[b]**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**15**	**15**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicokinetics: BMT-153261												
Cmax (µg/mL)												
Day 1	--	--	--	--	0.0282	0.0393	0.168	0.209	0.297	0.263	♦	♦
Day 180	--	--	--	--	0.0291	0.0276	0.476	0.347	0.383	0.307	♦	♦
AUC(0-24h) (µg•h/mL)												
Day 1	--	--	--	--	0.149c	0.157c	0.743c	0.923c	1.44c	1.37c	♦	♦
Day 180[d]	--	--	--	--	0.124c	0.333	1.17	0.751c	2.83	2.30	♦	♦
Toxicokinetics: BMT-158170												
Cmax (µg/mL)												
Day 1	--	--	--	--	0.0291	0.0621	0.274	0.406	0.647	0.678	♦	♦
Day 180	--	--	--	--	0.00649	0.0118	0.240	0.293	0.236	0.328	♦	♦
AUC(0-24h) (µg•h/mL)												
Day 1	--	--	--	--	0.0742[e]	0.146[e]	1.18[c]	1.78[c]	3.45[c]	3.42[c]	♦	♦
Day 180	--	--	--	--	NA	0.0346[e]	0.458[c]	0.675[c]	1.04[c]	1.64[c]	♦	♦

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930140831 **Study No.:** DN18025

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**10**		**30**		**60**		**75 (NMU)[b]**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**15**	**15**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals												
Start of Dosing	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	15	15
Died or Sacrificed Moribund	0	1	2	1	5	0	2	3	2	1	13	13
Terminal Sacrifice	25	24	23	24	20	25	23	22	23	24	2	2
Survival (%)	100	96	92	96	80	100	92	88	92	96	13	13
Body Weight	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	[f]	[f]
Food Consumption	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Clinical Observations[g]	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930140831 **Study No.:** DN18025

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**10**		**30**		**60**		**75 (NMU)[b]**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**15**	**15**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings:												
Gross Pathology	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	[f]	[f]
Histopathology[h,i] - Neoplastic Lesions												
Adipose Tissue, Mesenteric												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (24)	1 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (15)	1 (12)
Artery, Aorta												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (25)	0 (24)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	8 (14)	10 (14)
Body Cavity, Abdominal												
Hemangiosarcoma	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1 (1)	NE	NE	NE
Body Cavity, Nasal												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	3 (15)	6 (15)
Bone Marrow												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	6 (15)	6 (15)
Bone, Femur												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	2 (15)	2 (15)

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930140831 **Study No.:** DN18025

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**10**		**30**		**60**		**75 (NMU)[b]**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**15**	**15**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[h,i] - Neoplastic Lesions (Continued)												
Bone, Sternum												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	8 (15)	10 (15)
Brain												
Lymphoma, malignant	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	3 (15)
Cervix												
Lymphoma, malignant	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	3 (14)
Epididymis												
Lymphoma, malignant	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	3 (15)	NA
Esophagus												
Papilloma, squamous cell	--	0 (24)	--	0 (25)	--	0 (24)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	1 (15)
Eye												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	3 (15)	2 (15)
Gallbladder												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (24)	0 (25)	0 (24)	0 (24)	0 (25)	0 (24)	0 (24)	0 (25)	2 (14)	1 (11)

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930140831 **Study No.:** DN18025

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**10**		**30**		**60**		**75 (NMU)[b]**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**15**	**15**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[h,i] - Neoplastic Lesions (Continued)												
Galt												
Lymphoma, malignant	0 (23)	0 (21)	0 (16)	0 (21)	1 (19)	0 (19)	0 (23)	0 (19)	0 (21)	0 (16)	5 (7)	4 (10)
Gland, Adrenal												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (24)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	3 (15)	1 (15)
Gland, Harderian												
Adenoma	1 (25)	1 (25)	0 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	0 (25)	1 (25)	0 (25)	1 (25)	3 (15)	3 (15)
Adenocarcinoma	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	1 (15)	--
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	5 (15)	2 (15)
Gland, Mammary												
Lymphoma, malignant	--	0 (25)	--	0 (24)	--	0 (25)	--	0 (24)	--	0 (25)	--	1 (14)
Gland, Parathyroid												
Lymphoma, malignant	--	0 (15)	--	0 (20)	--	0 (16)	--	0 (17)	--	0 (13)	--	1 (10)
Gland, Pituitary												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (24)	0 (25)	0 (24)	0 (25)	0 (23)	0 (25)	1 (15)	1 (14)
Gland, Prostate												
Lymphoma, malignant	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (24)	NA	0 (24)	NA	4 (15)	NA

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930140831 **Study No.:** DN18025

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**10**		**30**		**60**		**75 (NMU)[b]**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**15**	**15**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[h,i] - Neoplastic Lesions (Continued)												
Gland, Salivary												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	2 (15)	1 (15)
Gland, Seminal Vesicle												
Lymphoma, malignant	0 (25)	NA	0 (25)	NA	1 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (15)	NA
Gland, Thyroid												
Lymphoma, malignant	--	0 (24)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	1 (15)
Heart												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	8 (15)	10 (15)
Hemolymphoreticular Tissue												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	9 (15)	10 (15)
Kidney												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	7 (15)	8 (15)
Large Intestine, Cecum												
Adenocarcinoma	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (24)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	1 (15)	--
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (24)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (15)	1 (13)

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930140831 **Study No.:** DN18025

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**10**		**30**		**60**		**75 (NMU)[b]**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**15**	**15**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[h,i] - Neoplastic Lesions (Continued)												
Large Intestine, Colon												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (15)	1 (14)
Larynx												
Lymphoma, malignant	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	1 (15)	--
Liver												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	8 (15)	8 (15)
Lung												
Bronchioalveolar carcinoma	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (15)	1 (15)
Bronchioalveolar adenoma	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (25)	1 (25)	0 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	2 (25)	2 (15)	1 (15)
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	9 (15)	11 (15)
Squamous cell carcinoma	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	1 (15)	--
Lymph Node, Mandibular												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (22)	0 (25)	0 (24)	0 (24)	0 (22)	0 (25)	5 (15)	9 (15)

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930140831 **Study No.:** DN18025

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**10**		**30**		**60**		**75 (NMU)[b]**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**15**	**15**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[h,i] - Neoplastic Lesions (Continued)												
Lymph Node, Mesenteric												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (24)	1 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	6 (15)	7 (15)
Adenocarcinoma	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	1 (15)	--
Muscle, Diaphragm												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	9 (15)	10 (15)
Muscle, Quadriceps												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (24)	1 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	3 (15)	1 (15)
Nerve, Sciatic												
Lymphoma, malignant	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	1 (15)	--
Ovaries												
Lymphoma, malignant	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	6 (14)
Oviduct												
Lymphoma, malignant	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	5 (14)
Pancreas												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	3 (15)	2 (15)

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930140831 **Study No.:** DN18025

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**10**		**30**		**60**		**75 (NMU)[b]**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**15**	**15**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[h,i] - Neoplastic Lesions (Continued)												
Skin												
Papilloma, squamous cell	1 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (25)	0 (25)	1 (25)	8 (15)	6 (15)
Hemangiosarcoma	--	0 (25)	--	1 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (15)
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	2 (15)	2 (15)
Small Intestine, Duodenum												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (24)	0 (25)	0 (24)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (15)	1 (12)
Small Intestine, Ileum												
Adenocarcinoma	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (24)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	1 (13)	--
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (24)	0 (25)	0 (25)	0 (24)	0 (25)	0 (25)	0 (24)	0 (25)	0 (25)	1 (13)	1 (14)
Small Intestine, Jejunum												
Adenocarcinoma	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	1 (12)	--
Lymphoma, malignant	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	1 (12)	--
Spinal Cord												
Lymphoma, malignant	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	1 (15)

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930140831 **Study No.:** DN18025

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**10**		**30**		**60**		**75 (NMU)[b]**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**15**	**15**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[h,i] - Neoplastic Lesions (Continued)												
Spleen												
Hemangiosarcoma	1 (25)	1 (25)	0 (25)	2 (25)	2 (25)	0 (25)	1 (25)	0 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (15)	0 (14)
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	7 (15)	7 (14)
Stomach												
Papilloma, squamous cell	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	9 (15)	12 (15)
Lymphoma, malignant	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	2 (15)	--
Squamous cell carcinoma	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	2 (15)	-
Sarcoma	--	1 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (15)
Testis												
Hemangiosarcoma	1 (25)	NA	0 (25)	NA	1 (25)	NA	0 (25)	NA	1 (25)	NA	0 (15)	NA
Lymphoma, malignant	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	1 (15)	NA
Thymus												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (23)	0 (24)	1 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (22)	0 (25)	9 (13)	11 (15)

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930140831 **Study No.:** DN18025

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**10**		**30**		**60**		**75 (NMU)[b]**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**15**	**15**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[h,i] - Neoplastic Lesions (Continued)												
Tongue												
Lymphoma, malignant	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	0 (25)	--	1 (15)
Papilloma, squamous cell	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	1 (15)	1 (15)
Trachea												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (24)	0 (24)	0 (25)	0 (24)	0 (24)	0 (24)	0 (24)	0 (22)	1 (15)	2 (15)
Urinary Bladder												
Lymphoma, malignant	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (24)	0 (24)	0 (24)	0 (24)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	4 (15)	4 (15)
Uterus												
Endometrial stromal polyp	NA	0 (25)	NA	1 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	1 (15)
Lymphoma, malignant	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	3 (15)
Hemangioma	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	1 (15)
Vagina												
Lymphoma, malignant	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	0 (25)	NA	5 (14)
Non-neoplastic Lesions	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	[f]	[f]

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930140831 **Study No.:** DN18025

[a] The study was conducted in compliance with the Good Laboratory Practice Regulations for Nonclinical Laboratory Studies of the United States Food and Drug Administration (21 CFR Part 58), with the exception of test article characterization performed under FDA Good Manufacturing Practices regulations; concentration, stability, and homogeneity of the positive control article (NMU); and serology testing. Any portion of this study conducted in Canada was performed in accordance with the OECD Principles of GLP as accepted by Regulatory Authorities throughout the European Union, United States of America (FDA), Japan (MHLW), and other countries that are signatories to the OECD Mutual Acceptance of Data Agreement.

[b] Single dose of NMU administered by Intraperitoneal injection on Day 1.

[c] Mean systemic exposure is AUC(0-8h) due to unmeasurable concentrations at 24 hours post dose.

[d] Day 180 AUC(0-T) (µg•h/mL)

[e] Mean systemic exposure is AUC(0-4h) due to unmeasurable concentrations at 8 and 24 hours post dose.

[f] In NMU-treated mice, significantly lower body weights, body-weight loss, and/or decreased body-weight gain were observed by Week 1 (relative to vehicle control), and expected reduction in survival beginning at Week 11. Many of the gross findings noted in NMU-treated mice correlated microscopically with changes that were expected with lymphoma in the CByB6F1-Tg-(HRAS)2Jic hemizygous mouse in response to NMU. NMU-treated positive control mice exhibited expected microscopic neoplastic and non-neoplastic changes including lymphoma, squamous cell papillomas/carcinomas in the stomach, and degeneration of the retina, thereby validating the CByB6F1-Tg-(HRAS)2Jic hemizygous mouse model used in this study.

[g] The majority of clinical observations were limited to animals requiring moribund euthanasia, especially the NMU-treated mice, where findings included breathing abnormalities, hunched posture, decreased activity, cold to touch, thin, and skin papules.

[h] Number indicates the number of animals with neoplastic lesions; the number in parentheses indicates the number of animals examined.

[i] All neoplastic findings were considered unrelated to BMS-986165 administration due to the absence of any dose relationship, lack of statistical significance, or due to a very low magnitude of change.

Abbreviations: -- = No noteworthy findings; ♦ = Not conducted; NMU = N-Nitrosomethylurea; NE = Not evaluated; NA = Not applicable; PEG = Polyethylene glycol; QD = Once daily; TPGS = d-α-tocopheryl PEG 1000 succinate.

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity **Test article: Deucravacitinib**

Report Title:	BMS-986165: Two-Year Oral Gavage Carcinogenicity Study in Rats			**Study No.:**	DN17062
Species/Strain:	Rat/Crl:CD (SD)	**Duration of Dosing:**	90-99 weeks[a]	**Document Control No.:**	930156898
Initial Age:	6 weeks	**Method of Administration:**	Oral (gavage)	**Location in Dossier:**	4.2.3.4.1-3
Date of First Dose:	26-Oct-2017	**Vehicle/Formulation:**	65% PEG-400, 20% TPGS and 15% 50 mM citrate buffer pH 4		
		Treatment of Control:	Ultra pure water (Water Control)	**GLP Compliance:**	GLP[b]

Basis for High-Dose Selection: The high-dose of 15 mg/kg was selected to ensure long-term survival by minimizing the risk of significant toxicities, including excessive decreases in body-weight gains, along with bone marrow hypocellularity and clinical pathology alterations indicative of immunosuppression.

Special Features: Five additional satellite groups, each consisting of 20 rats/sex, received the same doses and were used for toxicokinetic evaluations.

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicokinetics: BMS-986165										
Cmax (µg/mL)										
Day 1	--	--	--	--	0.239	0.272	1.01	1.02	2.35	2.54
Week 13	--	--	--	--	0.334	0.326	1.24	1.34	3.17	3.90
Week 26	--	--	--	--	0.213	0.295	1.05	1.17	2.58	3.02
Mean Sex-combined Values	--		--		0.247		1.11		2.70	
AUC(0-24h) (µg•h/mL)										
Day 1	--	--	--	--	2.02	1.54[c]	6.01	7.80	20.5	22.7
Week 13	--	--	--	--	2.80	2.32	11.1	10.0	32.9	23.6
Week 26	--	--	--	--	2.37	2.18	9.41	13.8	24.6	23.5
Mean Sex-combined Values	--		--		2.28		11.3		24.2	

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicokinetics: BMT-153261										
Cmax (µg/mL)										
Day 1	--	--	--	--	0.0106	NA	0.0470	0.00647	0.0786	0.0143
Week 13	--	--	--	--	0.0153	NA	0.0631	0.0127	0.105	0.0308
Week 26	--	--	--	--	0.0107	NA	0.0483	0.0263	0.0976	0.0273
AUC(0-T) (µg•h/mL)										
Day 1	--	--	--	--	0.0638[c]	NA	0.202[c]	0.0211[d]	0.467[c]	0.0793[c]
Week 13	--	--	--	--	0.0845[c]	NA	0.307[c]	0.0399[d]	0.632[c]	0.173[c]
Week 26	--	--	--	--	0.0615[c]	NA	0.244[c]	0.101[c]	0.527[c]	0.152[c]
BMT-158170										
Cmax (µg/mL)										
Day 1	--	--	--	--	0.0155	0.0159	0.0899	0.0906	0.283	0.257
Week 13	--	--	--	--	0.0197	0.0164	0.113	0.146	0.291	0.418
Week 26	--	--	--	--	0.0123	0.0131	0.0875	0.0984	0.242	0.304
AUC(0-T) (µg•h/mL)										
Day 1	--	--	--	--	0.0405[d]	0.0435[d]	0.357[c]	0.497[c]	1.42[c]	1.34[c]
Week 13	--	--	--	--	0.0957[c]	0.0464[d]	0.569[c]	0.641[c]	1.68[c]	1.71[c]
Week 26	--	--	--	--	0.0675[c]	0.0368[d]	0.487[c]	0.593[c]	1.38[c]	1.61[c]

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals										
Start of dosing	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
Died or Sacrificed Moribund	50	46	49	49	54	55	52	55	52	55
Terminal Sacrifice	20	24	21	21	16	15	18	15	18	15
Survival (%)	29	34	30	30	23	21	26	21	26	21
Body Weight	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Food Consumption	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Clinical Observations	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Palpable masses	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings:										
Gross Pathology	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions										
Adipose Tissue										
Osteosarcoma	0 (4)	0 (1)	0 (1)	1 (3)	0 (2)	0 (4)	0 (1)	1 (3)	0 (5)	0 (2)
Leukemia, granulocytic	1 (4)	1 (1)	0 (1)	0 (3)	0 (2)	0 (4)	0 (1)	0 (3)	0 (5)	1 (2)
Hemangiosarcoma	0 (4)	--	0 (1)	--	1 (2)	--	0 (1)	--	0 (5)	--
Hemangioma	0 (4)	--	0 (1)	--	1 (2)	--	1 (1)	--	0 (5)	--
Body Cavity, Abdominal										
Osteosarcoma	0 (1)	NE	1 (1)	NE	0 (2)	NE	NE	NE	NE	--
Hemangiosarcoma	1 (1)	NE	0 (1)	NE	1 (2)	NE	NE	NE	NE	1 (1)
Leukemia, granulocytic	0 (1)	NE	0 (1)	NE	1 (2)	NE	NE	NE	NE	--
Body Cavity, Nasal										
Leukemia, large granular lymphocytic	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Leukemia, granulocytic	2 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	2 (70)
Squamous cell carcinoma	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	1 (70)	--
Astrocytoma, malignant	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Bone										
Osteosarcoma	0 (1)	NE	2 (3)	1 (2)	0 (2)	0 (1)	NE	1 (1)	0 (1)	NE
Lymphoma, malignant	1 (1)	NE	0 (3)	--	0 (2)	--	NE	--	0 (1)	NE
Squamous cell carcinoma	--	NE	--	1 (2)	--	0 (1)	NE	0 (1)	--	NE
Bone Marrow										
Lymphoma, malignant	1 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)
Leukemia, large granular lymphocytic	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Leukemia, granulocytic	2 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	2 (70)
Bone, Femur										
Osteosarcoma	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (69)
Osteoma	0 (70)	0 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (69)
Lymphoma, malignant	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Brain										
Astrocytoma, malignant	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (69)	1 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)
Granular cell tumor, benign	1 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (69)	3 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	2 (70)
Meningioma, malignant	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Leukemia, large granular lymphocytic	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Carcinoma, pars distalis	--	7 (70)	--	1 (69)	--	0 (70)	--	2 (70)	--	1 (70)
Lymphoma, malignant	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--
Leukemia, granulocytic	2 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (69)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)
Cervix										
Granular cell tumor, benign	NA	0 (70)	NA	3 (69)	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)
Leukemia, large granular lymphocytic	NA	0 (70)	NA	0 (69)	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)
Leukemia, granulocytic	NA	1 (70)	NA	0 (69)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	2 (70)
Endometrial stromal polyp	NA	0 (70)	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Epididymis										
Lymphoma, malignant	1 (70)	NA	0 (70)	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA
Leukemia, granulocytic	1 (70)	NA	0 (70)	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA
Schwannoma, malignant	0 (70)	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA
Eye										
Lymphoma, malignant	1 (70)	--	0 (70)	--	1 (69)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Leukemia, large granular lymphocytic	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (69)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Leukemia, granulocytic	2 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (69)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	2 (70)
Galt										
Leukemia, granulocytic	2 (68)	1 (68)	0 (68)	0 (67)	1 (69)	0 (68)	0 (68)	0 (66)	0 (68)	2 (69)
Lymphoma, malignant	0 (68)	0 (68)	0 (68)	2 (67)	0 (69)	0 (68)	1 (68)	0 (66)	0 (68)	0 (69)
Histiocytic sarcoma	0 (68)	0 (68)	0 (68)	1 (67)	0 (69)	0 (68)	0 (68)	0 (66)	0 (68)	0 (69)

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Gland, Adrenal										
Pheochromocytoma, benign; unilateral	6 (70)	0 (70)	6 (70)	1 (70)	3 (70)	1 (70)	3 (70)	0 (70)	4 (70)	0 (70)
Pheochromocytoma, benign; bilateral	1 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Cortical adenoma; unilateral	3 (70)	10 (70)	0 (70)	5 (70)	1 (70)	0 (70)	2 (70)	2 (70)	1 (70)	4 (70)
Pheochromocytoma, complex, benign; unilateral	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)
Pheochromocytoma, malignant	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--
Osteosarcoma	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Leukemia, large granular lymphocytic	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Leukemia, granulocytic	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	1 (70)
Adenocarcinoma; unilateral	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)
Gland, Clitoral										
Adenocarcinoma	NA	0 (3)	NA	0 (1)	NA	1 (1)	NA	1 (4)	NA	1 (5)

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Gland, Harderian										
Lymphoma, malignant	1 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Leukemia, large granular lymphocytic	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Leukemia, granulocytic	2 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	2 (70)
Squamous cell carcinoma	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--
Astrocytoma, malignant	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Gland, Lacrimal										
Lymphoma, malignant	0 (6)	--	0 (7)	NE	1 (4)	NE	0 (5)	NE	0 (2)	NE
Gland, Mammary										
Fibroadenoma	2 (3)	19 (70)	0 (3)	21 (70)	2 (4)	15 (70)	4 (9)	12 (70)	0 (8)	27 (70)
Fibroadenoma; multiple	0 (3)	34 (70)	1 (3)	27 (70)	0 (4)	19 (70)	0 (9)	30 (70)	0 (8)	14 (70)
Adenoma	0 (3)	8 (70)	0 (3)	5 (70)	1 (4)	2 (70)	1 (9)	7 (70)	2 (8)	3 (70)
Adenoma; multiple	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	2 (70)	--	1 (70)
Adenocarcinoma	0 (3)	13 (70)	0 (3)	9 (70)	0 (4)	14 (70)	0 (9)	13 (70)	2 (8)	9 (70)
Adenocarcinoma; multiple	--	5 (70)	--	8 (70)	--	11 (70)	--	7 (70)	--	6 (70)
Leukemia, large granular lymphocytic	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Gland, Mammary (continued)										
Leukemia, granulocytic	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	2 (70)
Lymphoma, malignant	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Gland, Parathyroid										
Adenoma; unilateral	0 (70)	1 (65)	4 (67)	2 (68)	4 (68)	0 (65)	4 (67)	2 (67)	4 (70)	1 (62)
Adenoma; bilateral	--	0 (65)	--	1 (68)	--	0 (65)	--	0 (67)	--	0 (62)
Leukemia, large granular lymphocytic	--	0 (65)	--	0 (68)	--	1 (65)	--	0 (67)	--	0 (62)
Leukemia, granulocytic	1 (70)	1 (65)	0 (67)	0 (68)	1 (68)	0 (65)	0 (67)	0 (67)	0 (70)	0 (62)
Gland, Pituitary										
Pituicytoma	--	0 (70)	--	0 (69)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Adenoma, pars distalis	29 (70)	47 (70)	21 (70)	39 (69)	31 (70)	38 (70)	29 (70)	38 (70)	29 (70)	37 (70)
Carcinoma, pars distalis	--	7 (70)	--	1 (69)	--	0 (70)	--	2 (70)	--	1 (70)
Leukemia, large granular lymphocytic	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (69)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Lymphoma, malignant	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--
Leukemia, granulocytic	1 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (69)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	2 (70)

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Gland, Prostate										
Leukemia, granulocytic	2 (70)	NA	1 (70)	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA
Lymphoma, malignant	1 (70)	NA	0 (70)	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA
Transitional cell carcinoma	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA
Gland, Salivary, Mandibular										
Leukemia, large granular lymphocytic	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Leukemia, granulocytic	2 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Lymphoma, malignant	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Adenocarcinoma	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Gland, Seminal Vesicle										
Leukemia, granulocytic	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA
Lymphoma, malignant	1 (70)	NA	0 (70)	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Gland, Thyroid										
Follicular cell adenoma; unilateral	0 (70)	1 (70)	2 (70)	2 (70)	2 (70)	2 (70)	2 (70)	2 (70)	1 (70)	0 (70)
Follicular cell carcinoma; unilateral	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)
Follicular cell carcinoma; bilateral	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
C-cell carcinoma	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
C-cell carcinoma; unilateral	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	2 (70)	1 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)
C-cell adenoma; unilateral	3 (70)	10 (70)	6 (70)	9 (70)	3 (70)	9 (70)	12 (70)	6 (70)	2 (70)	6 (70)
C-cell adenoma; bilateral	0 (70)	2 (70)	0 (70)	0 (70)	3 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)
Leukemia, large granular lymphocytic	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Leukemia, granulocytic	2 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)
Gland, Zymbals										
Squamous cell carcinoma	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1 (1)	NE

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Heart										
Leukemia, large granular lymphocytic	0 (69)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Leukemia, granulocytic	0 (69)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Hemangiosarcoma	0 (69)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Adenocarcinoma	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)
Lymphoma, malignant	0 (69)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Hemolymphoreticular Tissue										
Histiocytic sarcoma	0 (70)	3 (70)	2 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Leukemia, granulocytic	2 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	2 (70)
Lymphoma, malignant	1 (70)	0 (70)	1 (70)	2 (70)	2 (70)	0 (70)	2 (70)	0 (70)	1 (70)	2 (70)
Leukemia, large granular lymphocytic	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Joint										
Histiocytic sarcoma	0 (3)	NE	1 (3)	NE	0 (4)	--	0 (1)	--	NE	NE

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Kidney										
Histiocytic sarcoma	--	2 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Leukemia, granulocytic	2 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	2 (70)
Leukemia, large granular lymphocytic	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Lymphoma, malignant	1 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Amphophilic vacuolar tubular adenoma	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)
Amphophilic vacuolar tubular adenoma; multiple	--	1 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Amphophilic vacuolar tubular adenoma; bilateral	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)
Amphophilic vacuolar tubular carcinoma	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Amphophilic vacuolar tubular carcinoma; multiple	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--
Hemangiosarcoma	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Adenocarcinoma	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Kidney (continued)										
Lipoma; unilateral	0 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	2 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)
Liposarcoma	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Large Intestine, Cecum										
Leukemia, large granular lymphocytic	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Histiocytic sarcoma	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Large Intestine, Colon										
Adenocarcinoma	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Adenoma; polypoid	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Leukemia, large granular lymphocytic	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Histiocytic sarcoma	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Large Intestine, Rectum										
Leukemia, large granular lymphocytic	--	0 (1)	--	NE	--	1 (3)	NE	NE	--	0 (2)
Adenoma	--	0 (1)	--	NE	--	1 (3)	NE	NE	--	0 (2)

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Liver										
Hepatocellular adenoma	2 (70)	3 (70)	0 (70)	3 (70)	1 (70)	3 (70)	1 (70)	5 (70)	1 (70)	8 (70)
Hepatocellular adenoma; multiple	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)
Lymphoma, malignant	1 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	2 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)
Leukemia, large granular lymphocytic	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Leukemia, granulocytic	2 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	2 (70)
Cholangioma	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Histiocytic sarcoma	0 (70)	2 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Hemangiosarcoma	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Lung										
Hemangiosarcoma	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Histiocytic sarcoma	0 (70)	1 (70)	2 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Leukemia, large granular lymphocytic	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Leukemia, granulocytic	2 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	2 (70)
Bronchioloalveolar adenoma	1 (70)	1 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Lymphoma, malignant	1 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	1 (70)	--	1 (70)	--

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Lung (continued)										
Osteosarcoma	0 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)
Adenocarcinoma	--	1 (70)	--	3 (70)	--	1 (70)	--	1 (70)	--	3 (70)
Squamous cell carcinoma	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Lymph Node										
Lymphoma, malignant	1 (16)	0 (32)	0 (22)	1 (23)	1 (18)	0 (16)	0 (14)	0 (23)	0 (13)	0 (17)
Leukemia, granulocytic	0 (16)	0 (32)	1 (22)	0 (23)	1 (18)	0 (16)	1 (14)	0 (23)	1 (13)	1 (17)
Leukemia, large granular lymphocytic	0 (16)	--	0 (22)	--	1 (18)	--	0 (14)	--	0 (13)	--
Osteosarcoma	0 (16)	--	1 (22)	--	0 (18)	--	0 (14)	--	0 (13)	--
Adenocarcinoma	--	0 (32)	--	1 (23)	--	0 (16)	--	0 (23)	--	0 (17)
Histiocytic sarcoma	0 (16)	1 (32)	2 (22)	0 (23)	0 (18)	0 (16)	0 (14)	0 (23)	0 (13)	0 (17)
C-cell carcinoma	0 (16)	0 (32)	0 (22)	0 (23)	1 (18)	0 (16)	0 (14)	0 (23)	0 (13)	0 (17)
Liposarcoma	1 (16)	0 (32)	0 (22)	0 (23)	0 (18)	0 (16)	0 (14)	0 (23)	0 (13)	0 (17)

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Lymph Node, Mandibular										
Lymphoma, malignant	1 (69)	0 (70)	0 (68)	1 (70)	2 (69)	0 (70)	0 (69)	0 (70)	1 (70)	0 (70)
Leukemia, granulocytic	2 (69)	1 (70)	1 (68)	0 (70)	1 (69)	0 (70)	1 (69)	0 (70)	1 (70)	2 (70)
Leukemia, large granular lymphocytic	0 (69)	0 (70)	0 (68)	0 (70)	1 (69)	1 (70)	0 (69)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Osteosarcoma	0 (69)	--	1 (68)	--	0 (69)	--	0 (69)	--	0 (70)	--
Squamous cell carcinoma	0 (69)	--	0 (68)	--	0 (69)	--	1 (69)	--	0 (70)	--
Lymph Node, Mesenteric										
Lymphoma, malignant	0 (70)	0 (70)	0 (68)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (69)	1 (70)
Leukemia, large granular lymphocytic	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Leukemia, granulocytic	2 (70)	1 (70)	1 (68)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (69)	2 (70)
Hemangioma	3 (70)	0 (70)	2 (68)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	1 (70)	1 (69)	0 (70)
Histiocytic sarcoma	0 (70)	0 (70)	1 (68)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (69)	0 (70)
Hemangiosarcoma	0 (70)	0 (70)	0 (68)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (69)	0 (70)
Meninges										
Lymphoma, malignant	1 (3)	--	0 (1)	NE	0 (1)	NE	NE	NE	NE	--
Leukemia, granulocytic	1 (3)	0 (1)	0 (1)	NE	1 (1)	NE	NE	NE	NE	1 (1)

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Muscle, Diaphragm										
Histiocytic sarcoma	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (69)	--	0 (70)
Hemangiosarcoma	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (69)	--	0 (70)
Leukemia, granulocytic	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (69)	0 (70)	0 (70)
Adenocarcinoma	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (69)	--	0 (70)
Lymphoma, malignant	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Muscle, Skeletal										
Schwannoma, malignant	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (68)	--	1 (70)	--	0 (70)	--
Leukemia, granulocytic	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (68)	0 (69)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (69)
Lymphoma, malignant	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (68)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
C-cell carcinoma	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (68)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Hemangioma	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (69)	--	0 (70)	--	0 (69)
Nerve, Sciatic										
Leukemia, granulocytic	2 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Lymphoma, malignant	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Ovaries										
Adenocarcinoma	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	1 (70)	NA	0 (69)
Adenoma; unilateral; Sertoli cell	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (69)
Adenoma; bilateral; Sertoli cell	NA	0 (70)	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (69)
Histiocytic sarcoma	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (69)
Hemangiosarcoma	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (69)
Leukemia, large granular lymphocytic	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (69)
Leukemia, granulocytic	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	2 (69)
Pancreas										
Lymphoma, malignant	1 (70)	--	1 (70)	--	1 (70)	--	0 (69)	--	0 (70)	--
Histiocytic sarcoma	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Leukemia, large granular lymphocytic	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (69)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Islet cell adenoma	3 (70)	6 (70)	6 (70)	2 (70)	7 (70)	1 (70)	4 (69)	4 (70)	4 (40)	4 (70)
Leukemia, granulocytic	2 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (69)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Acinar adenoma	3 (70)	2 (70)	3 (70)	0 (70)	7 (70)	0 (70)	2 (69)	0 (70)	5 (70)	0 (70)
Acinar adenoma; multiple	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (69)	--	0 (70)	--

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Pancreas (continued)										
Acinar carcinoma	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (69)	--	1 (70)	--
Islet cell carcinoma	1 (70)	4 (70)	3 (70)	3 (70)	0 (70)	1 (70)	4 (69)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Islet cell carcinoma; multiple	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (69)	--	0 (70)	--
Site, Uncertain Primary										
Adenocarcinoma	NE	NE	NE	1 (1)	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Skin										
Papilloma	1 (70)	2 (70)	0 (70)	2 (70)	2 (70)	0 (70)	0 (69)	1 (70)	0 (70)	0 (70)
Fibrosarcoma	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (69)	--	0 (70)	--
Fibroma	3 (70)	--	1 (70)	--	1 (70)	--	2 (69)	--	3 (70)	--
Fibroma; multiple	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (69)	--	0 (70)	--
Basal cell tumor, benign	2 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	2 (69)	--	2 (70)	--
Squamous cell carcinoma	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (69)	1 (70)	1 (70)	1 (70)
Histiocytic sarcoma	--	3 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Hemangiosarcoma	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Keratoacanthoma	6 (70)	0 (70)	4 (70)	2 (70)	6 (70)	2 (70)	2 (69)	0 (70)	7 (70)	0 (70)
Keratoacanthoma; multiple	1 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (69)	--	0 (70)	--
Leukemia, granulocytic	1 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (69)	0 (70)	0 (70)	0 (70)

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Skin (continued)										
Lymphoma, malignant	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (69)	--	0 (70)	--
Sebaceous cell carcinoma	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (69)	--	0 (70)	--
Schwannoma, malignant	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (69)	--	0 (70)	--
Sebaceous cell adenoma	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (69)	--	2 (70)	--
Small Intestine, Duodenum										
Histiocytic sarcoma	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Small Intestine, Ileum										
Leukemia, large granular lymphocytic	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Histiocytic sarcoma	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (69)	--
Small Intestine, Jejunum										
Lymphoma, malignant	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (69)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)
Histiocytic sarcoma	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Spinal Cord, Cervical										
Astrocytoma, malignant	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (69)	--

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Spinal Cord, Thoracic										
Astrocytoma, malignant	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Lymphoma, malignant	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--
Spleen										
Hemangiosarcoma	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (69)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Lymphoma, malignant	1 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (69)	--	1 (70)	--
Leukemia, large granular lymphocytic	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (69)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Leukemia, granulocytic	2 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (69)	0 (70)	1 (70)	2 (70)
Histiocytic sarcoma	0 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (69)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Amphophilic vacuolar tubularcarcinoma	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Lipoma	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (69)	--	0 (70)	--
Stomach										
Histiocytic sarcoma	0 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)
Leukemia, large granular lymphocytic	--	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Leukemia, granulocytic	1 (70)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	2 (70)
Lymphoma, malignant	0 (70)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Subcutis										
Fibroma	2 (5)	3 (9)	0 (6)	0 (9)	2 (5)	0 (6)	3 (9)	0 (6)	2 (5)	1 (7)
Lipoma	2 (5)	4 (9)	2 (6)	4 (9)	0 (5)	3 (6)	1 (9)	2 (6)	1 (5)	2 (7)
Schwannoma, malignant	1 (5)	2 (9)	2 (6)	2 (9)	1 (5)	1 (6)	1 (9)	1 (6)	0 (5)	1 (7)
Leukemia, granulocytic	0 (5)	--	0 (6)	--	0 (5)	--	1 (9)	--	0 (5)	--
Hemangioma	0 (5)	--	0 (6)	--	0 (5)	--	1 (9)	--	1 (5)	--
Osteosarcoma	0 (5)	--	1 (6)	--	0 (5)	--	0 (9)	--	0 (5)	--
Leiomyoma	0 (5)	--	0 (6)	--	0 (5)	--	1 (9)	--	0 (5)	--
Schwannoma, benign	--	0 (9)	--	2 (9)	--	0 (6)	--	0 (6)	--	0 (7)
Fibrosarcoma	--	0 (9)	--	1 (9)	--	0 (6)	--	0 (6)	--	0 (7)
Hemangiosarcoma	--	0 (9)	--	0 (9)	--	1 (6)	--	0 (6)	--	0 (7)
Tail										
Schwannoma, malignant	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1 (1)	NE	1 (1)	NE

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Testis										
Hemangioma; unilateral	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA
Interstitial (leydig) cell adenoma	2 (70)	NA	2 (70)	NA	1 (70)	NA	1 (70)	NA	2 (70)	NA
Interstitial (leydig) cell adenoma; multiple	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA
Schwannoma, malignant	0 (70)	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA
Lymphoma, malignant	0 (70)	NA	0 (70)	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA
Leukemia, granulocytic	0 (70)	NA	0 (70)	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA
Thymus										
Lymphoma, malignant	0 (69)	--	0 (70)	--	0 (66)	--	0 (68)	--	1 (70)	--
Thymoma, malignant	0 (69)	0 (69)	0 (70)	0 (68)	0 (66)	1 (68)	1 (68)	0 (69)	0 (70)	0 (70)
Thymoma, benign	1 (69)	2 (69)	0 (70)	0 (68)	0 (66)	0 (68)	0 (68)	0 (69)	0 (70)	2 (70)
Histiocytic sarcoma	--	1 (69)	--	0 (68)	--	0 (68)	--	0 (69)	--	0 (70)
Leukemia, large granular lymphocytic	0 (69)	0 (69)	0 (70)	0 (68)	1 (66)	1 (68)	0 (68)	0 (69)	0 (70)	0 (70)
Leukemia, granulocytic	2 (69)	1 (69)	0 (70)	0 (68)	1 (66)	0 (68)	1 (68)	0 (69)	1 (70)	2 (70)

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Tongue										
Leukemia, granulocytic	2 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)
Squamous cell carcinoma	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)
Trachea										
Leukemia, granulocytic	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	2 (70)
Urethra										
Leukemia, granulocytic	1 (1)	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Urinary Bladder										
Transitional cell carcinoma	1 (69)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (69)	--
Lymphoma, malignant	1 (69)	--	0 (70)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (69)	--
Leukemia, large granular lymphocytic	0 (69)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	1 (69)	0 (70)	0 (70)	0 (69)	0 (69)
Leukemia, granulocytic	2 (69)	1 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (69)	1 (69)
Schwannoma, malignant	0 (69)	--	1 (70)	--	0 (70)	--	0 (70)	--	0 (69)	--

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**3**		**8**		**15**	
No. of Animals:	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Histopathology[e,f] - Neoplastic Lesions (Continued)										
Uterus										
Endometrial stromal polyp	NA	6 (70)	NA	3 (70)	NA	1 (70)	NA	1 (70)	NA	1 (70)
Leukemia, large granular lymphocytic	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)
Endometrial adenoma	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	1 (70)
Leukemia, granulocytic	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	2 (70)
Endometrial adenocarcinoma	NA	0 (70)	NA	1 (70)	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)
Hemangioma	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	1 (70)
Vagina										
Endometrial stromal polyp	NA	0 (70)	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (69)	NA	0 (70)
Leukemia, granulocytic	NA	1 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (69)	NA	2 (70)
Schwannoma, malignant	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	0 (70)	NA	1 (69)	NA	0 (70)
Histopathology[e] - Non-Neoplastic Lesions										
Liver										
Pigment; kupffer cell[g]										
Minimal	7 (70)	5 (70)	1 (70)	3 (70)	17 (70)	13 (70)	20 (70)	18 (70)	21 (70)	20 (70)
Mild	0 (70)	1 (70)	0 (70)	0 (70)	1 (70)	0 (70)	2 (70)	2 (70)	3 (70)	1 (70)

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930156898 **Study No.:** DN17062

[a] Due to low survival, all remaining males in Groups 1, 2, 3, 4, and 5 as well as females in Group 5 were necropsied at Week 90; and all remaining females in Groups 1, 2, 3, and 4 were euthanized commencing at Week 99.

[b] The study was conducted in compliance with the Organization for Economic Co-operation and Development Principles on Good Laboratory Practice. Any portion conducted for or by Bristol-Myers Squibb Company in the United States was conducted in accordance with Good Laboratory Practice Regulations for Nonclinical Laboratory Studies of the United States Food and Drug Administration (21 Code of Federal Regulations Part 58). Exceptions include the following:

- Characterization of the test item/article was performed at a laboratory that follows FDA Good Manufacturing Practice regulations.
- Health screen procedures for sentinel animals was performed using scientifically valid methods.

[c] Mean systemic exposure is AUC(0-8h).

[d] Mean systemic exposure is AUC(0-4h).

[e] Number indicates the number of animals with neoplastic or nonneoplastic lesions; the number in parentheses indicates the number of animals examined.

[f] There were no BMS-986165-related effects on the incidence, distribution, or nature of neoplastic changes.

[g] In the affected animals, the amount of brown pigment was minor, and the difference in severity was attributed to the number of Kupffer cells affected. This finding was considered nonadverse, because it represented a minor exacerbation of the same background finding observed in control rats, and was not associated with any other microscopic findings, such as hepatocellular degeneration, necrosis, and/or inflammation.

Abbreviations: -- = No noteworthy findings; NA = Not applicable, NE = Not examined; PEG = Polyethylene glycol; TPGS = d-α-tocopheryl PEG 1000 succinate.

11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

Table 2.6.7.11: Reproductive and Developmental Toxicity: Nonpivotal Studies **Test article: Deucravacitinib**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Dosing Period	Doses (mg/kg)	No. per Group and Sex	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control No.
Rat/Crl:CD (SD) (nonGLP)	Oral gavage (65% PEG-400, 20% TPGS, 15% citrate buffer pH 4)	10 days (GD 6-15)	0, 5, 20, 100	10 F	≤ 100 mg/kg/day: No developmental effects. Decreased platelet count (0.56× to 0.81× control) was noted at all doses, but was considered adverse only at 100 mg/kg/day due to the magnitude of change.	DN15132/ 930104271
Rat/Crl:CD (SD) (GLP)	Oral gavage (65% PEG-400, 20% TPGS, 15% 50 mM citrate buffer pH 4)	10 days (GD 6-15)	0, 75	10 F	All rats survived until end of study, and were pregnant. There were no BMS-986165-related clinical signs or effects on body weight or food consumption. In conclusion, BMS-986165 was well tolerated by pregnant rats when given orally for 10 days at 75 mg/kg/day (mean AUC[0-24h] 111.0 μg•h/mL) and 2 metabolites were quantitated in this study.	DN17126/ 930118953

Table 2.6.7.11: Reproductive and Developmental Toxicity: Nonpivotal Studies (Continued) Test article: Deucravacitinib

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Dosing Period	Doses (mg/kg)	No. per Group and Sex	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control No.
Rabbit/NZW (nonGLP)	Oral gavage (65% PEG-400, 20% TPGS, 15% 50 mM citrate buffer pH 4)	13 days (GD 7-19)	0, 2.5, 5, 10	8-10 F	All doses: BMS-986165 was maternally well tolerated. ≤ 5 mg/kg/day: No BMS-98616-related developmental effects. 10 mg/kg/day: Increase in the number of late resorptions (adverse finding), occurring in 4 litters (3 late resorptions in 1 litter, 1 late resorption in each of 3 other litters) as compared to a single late resorption in the control group. Also at 10 mg/kg/day, the incidence of forepaw hyperflexion (10% of litters) exceeded the historical control data (up to 4.5% of litters); however, since the group size was low relative to a fully-powered embryo-fetal development study, the relationship to BMS-986165 treatment was unclear at that time. The above finding were considered potentially BMS-986165-related; however, they were demonstrated to be unrelated to BMS-986165 administration in a follow up fully powered embryo-fetal development study at comparable doses/exposures, indicating incidental nature of these findings in pregnant rabbits.	DN15141/ 930100268

Table 2.6.7.11: Reproductive and Developmental Toxicity: Nonpivotal Studies (Continued) Test article: Deucravacitinib

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Dosing Period	Doses (mg/kg)	No. per Group and Sex	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control No.
Rabbit/NZW (GLP)	Oral gavage (65% PEG-400, 20% TPGS, 15% 50 mM citrate buffer pH 4)	13 days (GD 7-19)	0, 10	3-5 F	All rabbits survived until end of study, and were pregnant. There were no BMS-986165-related clinical signs. There were BMS-986165-related reductions in mean food consumption beginning on GD 11 in individual rabbits (up to 44% less than control values on GD 15-16), which correlated with decreased body-weight gain throughout the treatment period (by GD 20, mean-5% relative to mean control values). Reduced food consumption and body weight gain were considered non-adverse due to the small magnitude. In conclusion, BMS-986165 was clinically well tolerated by pregnant rabbits when given orally for 13 days at 10 mg/kg/day (mean AUC[0-24h] 43.7 µg•h/mL) and 2 metabolites were quantitated in this study.	DN17127/ 930118948

Abbreviations: DMF = *N*, *N*-dimethylformamide, GD = Gestation day; NZW = New Zealand White; PEG = Polyethylene glycol; SD = Sprague dawley; TPGS = d-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate

12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

Table 2.6.7.12: Reproductive and Developmental Toxicity - Fertility and Early Embryonic Development to Implantation **Test article: Deucravacitinib**

Report Title: BMS-986165: Oral study of fertility and early embryonic development in female rats

Design similar to ICH 4.1.1?	Yes	**Duration of Dosing:**	**F:** Once daily for 2 weeks before cohabitation period (maximum of 14 days with untreated males), throughout cohabitation, and continued daily through GD 7	**Study No.:**	DN16234 [Report, Amend 01]
				Document Control No.:	930115619
Species/Strain:	Rat/Crl:CD(SD)	**Day of Mating:**	GD 0	**Location in Dossier:**	4.2.3.5.1-1
Initial Age:	60 days	**Day of C-Section:**	GD 13		
Date of First Dose:	09-Jan-2017	**Method of Administration:**	Oral (gavage)	**GLP Compliance:**	GLP[a]
		Vehicle/Formulation:	65% PEG-400, 20% TPGS and 15% 50 mM citrate buffer pH 4		

Special Features: None

No-Observed-Adverse-Effect Level: **F_0 Females:** 50 mg/kg/day **F_1 Litters:** 50 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**5**	**15**	**50**
Females:				
Toxicokinetics: BMS-986165-DS 10				
Cmax (µg/mL)	--	0.473	3.48	7.51
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	--	4.10	20.7	81.1
Toxicokinetics: BMT-153261-DS 10				
Cmax (µg/mL)	--	0.00673	0.0294	0.0549
AUC(0-8h) (µg•h/mL)	--	NA	0.108	0.358
Toxicokinetics: BMT-158170-DS 10				
Cmax (µg/mL)	--	0.0276	0.304	0.767
AUC(0-8h) (µg•h/mL)	--	0.141	1.16	4.80

Table 2.6.7.12: Reproductive and Developmental Toxicity - Fertility and Early Embryonic Development to Implantation (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930115619 **Study No.:** DN16234 [Report, Amend 01]

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**5**	**15**	**50**
Number of Animals				
Evaluated for Reproductive Performance	24	24	24	24
Died or Sacrificed Moribund	1	0	1	1
Clinical Observations				
Sparse haircoat	0	2	3	1
Necropsy Observations	--	--	--	--
Premating Body Weight (%[b])				
Day 1	245.8g	−1.2	+0.3	−0.8
Day 15	263.0g	−1.0	+1.4	−1.7
Premating Body-weight Change (%[b])				
Day 1-8	+8.3g	+8.4	+22.9	+25.3
Day 1-15	+16.4g	+7.3	+22.6	−4.3
Gestation Body Weight (%[b])				
GD 0	266.7g	−1.0	+0.7	−1.7
GD 13	326.0g	−0.6	+2.4	−0.9
Gestation Body-weight Change (%[b])				
GD 7-9	+9.6g	−7.3	−3.1	−42.7**
GD 0-13	+59.2g	+1.5	+8.6	+3.0
Premating Food Consumption (%[b])				
Day 1-15	36.3 g/day	+8.5	+12.1	+7.4

Gestation Food Consumption (%[b])				
GD 0-13	22.4 g/day	−2.7	+2.7	−0.4
Estrous-Cycling Evaluations (14 Day Predose Period)				
Mean No. Estrous Cycles	3.63	3.79	3.71	3.79
Estrous-Cycling Evaluations (14 Day Dosing Period)				
Mean No. Estrous Cycles	3.35	3.13	3.29	3.13
Mean No. Days prior to Mating	2.7	2.5	2.3	2.3
No. of Females Sperm Positive - No. Mated/No. Cohabitated (%)	23/23 (100)	23/24 (95.8)	23/24 (95.8)	23/23 (100)
No. of Pregnant Females - No. Pregnant/No. Mated (%)	23/23 (100)	21/24 (87.5)	24/24 (100)	21/23 (91.3)
No. Aborted with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
No. Delivered and Euthanized	0	1	1	0
Mean No. Corpora Lutea	15.0	15.4	16.6	16.0
Mean No. Implantations	14.6	14.8	16.3*	15.2
Mean % Preimplantation Loss[c]	2.7	3.6	1.7	4.2
Mean No. Viable Embryos	13.9	14.2	15.9*	13.3
Mean No. Nonviable Embryos	0.7	0.5	0.4	2.0**[d]
Mean % Postimplantation Loss[e]	5.0	3.2	2.5	13.0**[d]

Table 2.6.7.12: Reproductive and Developmental Toxicity - Fertility and Early Embryonic Development to Implantation (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930115619 **Study No.:** DN16234 [Report, Amend 01]

[a] The study was conducted in compliance with the Good Laboratory Practice Regulations for Nonclinical Laboratory Studies of the United States Food and Drug Administration (21 Code of Federal Regulations Part 58) with the exception of characterization testing of the bulk test article which was performed by the Sponsor in compliance with FDA Good Manufacturing Practice regulations; health screen procedures for sentinel animals were performed using scientifically valid methods; and incurred sample reanalysis for BMS-986165 concentration was performed outside the established stability.

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[c] Preimplantation loss calculated as: [(corpora lutea - implantation) ÷ corpora lutea] × 100.

[d] Not considered BMS-986165-related because the mean number of viable embryos/dam was comparable across all groups where any significant differences did not occur in a dose depended-manner, the values were within the range of the Testing Facility Historical Control Data.

[e] Postimplantation loss calculated as: [(dead + resorbed conceptuses) ÷ implantations] × 100.

Abbreviations: -- = No noteworthy findings; ♦ = Not conducted; DS = Day of study; GD = Gestation day; NA = Not applicable; No. = Number; PEG = Polyethylene glycol; SD = Sprague Dawley; TPGS = d-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.
Statistical Analysis: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

Table 2.6.7.13A: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development **Test article: Deucravacitinib**

Report Title:	BMS-986165: Oral Study of Embryo-Fetal Development in Rats				
Design similar to ICH 4.1.3?	Yes	**Duration of Dosing:**	GD 6-15	**Study No.:**	DN16073
		Day of Mating:	GD 0	**Document Control No.:**	930106044
Species/Strain:	Rat/Crl:CD (SD)	**Day of C-section:**	GD 21	**Location in Dossier:**	4.2.3.5.2-2
Initial Age:	9-10 weeks at mating	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
Date of First Dose:	23-May-2016	**Vehicle/Formulation:**	65% PEG-400, 20% TPGS and 15% 50 mM citrate buffer pH 4	**GLP Compliance:**	GLP[a]
Special Features:	Clinical Pathology (hematology) was conducted on GD 14				
No-Observed-Adverse-Effect Level:	**F_0 Females:** 75 mg/kg/day		**F_1 Litters:** 75 mg/kg/day		

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**5**	**15**	**75**
Dams:				
Toxicokinetics: BMS-986165-GD 15				
Cmax (µg/mL)	--	0.276	1.36	11.2
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	--	2.68	11.3	126
Hematology - GD 14				
Platelets (E3/µL)[b]	1223.8	1035.5	970.5*	879.3**
No. Pregnant/No. Assigned to Study (%)	24/24 (100.0)	23/24 (95.8)	24/24 (100.0)	24/24 (100.0)
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Clinical Observations	--	--	--	--
Necropsy Observations	--	--	--	--

Table 2.6.7.13A: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930106044 **Study No.:** DN16073

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**5**	**15**	**75**
Dams (Continued):				
Gestation Body Weight (%[c])				
GD 6	241.85 g	−1	0	0
GD 9	260.30 g	−1	0	−1
GD 12	283.31 g	−3	−1	−2
GD 16	306.65 g	−1	0	0
GD 21	373.20 g	−1	+2	+1
Gestation Body-Weight Change(%[c])				
GD 6-9	18.46 g	−6	−4	−15
GD 9-12	23.00 g	−18	−16	−15
GD 12-16	23.34 g	+17	+19	+17
GD 16-21	66.55 g	+2	+11	+8
GD 6-21	131.35 g	0	+6	+2
Gestation Food Consumption (%[c])				
GD 6-9	20.93 g/day	0	+2	−4
GD 9-12	23.29 g/day	−3	+2	+2
GD 12-16	23.76 g/day	−3	0	+2
GD 16-21	26.30 g/day	−5	−2	−2
GD 6-21	23.95 g/day	−3	0	−1
Mean No. Corpora Lutea	13.0	13.3	13.8	13.9
Mean No. Implantations	12.6	12.7	13.3	13.3
Mean % Preimplantation Loss[d]	3.28	4.95	3.02	3.52

Table 2.6.7.13A: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930106044 **Study No.:** DN16073

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**5**	**15**	**75**
Litters (Caesarean-delivered GD 21):				
No. Evaluated	24	23	24	24
Mean No. Live Fetuses	11.5	11.9	12.8	12.6
Mean No. Resorptions	1.1	0.7	0.5	0.7
No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss[e]	8.27	6.08	3.98	5.19
Mean Fetal Body Weight/Litter (g)	6.012	5.946	5.889	5.807
Fetal Sex Ratios (Mean % Male Fetuses/Litter)	47.7	44.1	48.3	50.2

Table 2.6.7.13A: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930106044 **Study No.:** DN16073

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**5**	**15**	**75**
Summary of Gross External, Visceral, and Skeletal Alterations (M + V):[f]				
Total No. Affected Fetuses/Total No. Fetuses Evaluated (%)	21/276 (7.6)	21/274 (7.7)	16/306 (5.2)	29/302 (9.6)
Total No. Affected Litters/Total No. Litters Evaluated (%)	12/24 (50.0)	15/23 (65.2)	11/24 (45.8)	12/24 (50.0)
Percent Affected Fetuses/Litter (Mean %)	7.82	7.33	5.07	9.19
Summary of Gross External, Visceral, and Skeletal Alterations (M):[f]				
Total No. Affected Fetuses/Total No. Fetuses Evaluated (%)	1/276 (0.4)	3/274 (1.1)	4/306 (1.3)	1/302 (0.3)
Total No. Affected Litters/Total No. Litters Evaluated (%)	1/24 (4.2)	3/23 (13.0)	3/24 (12.5)	1/24 (4.2)
Percent Affected Fetuses/Litter (Mean %)	0.35	0.98	1.29	0.28
Summary of Gross External, Visceral, and Skeletal Alterations (V):[f]				
Total No. Affected Fetuses/Total No. Fetuses Evaluated (%)	20/276 (7.2)	18/274 (6.6)	12/306 (3.9)	28/302 (9.3)
Total No. Affected Litters/Total No. Litters Evaluated (%)	11/24 (45.8)	12/23 (52.2)	9/24 (37.5)	12/24 (50.0)
Percent Affected Fetuses/Litter (Mean %)	7.47	6.35	3.78	8.91
Fetal Gross External Anomalies:[f]				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	276/24	274/23	306/24	302/24
Anus, atresia (M)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)

Table 2.6.7.13A: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930106044 **Study No.:** DN16073

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**5**	**15**	**75**
Fetal Gross External Anomalies (Continued):[f]				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	276/24	274/23	306/24	302/24
Umbilicus, omphalocele (M)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
Tail, absent (M)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
Mouth/Jaw, micrognathia (M)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
Fetal Visceral Anomalies:[f]				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	136/24	138/23	154/24	151/24
Situs inversus (M)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 2.6.7.13A: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930106044 **Study No.:** DN16073

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**5**	**15**	**75**
Fetal Skeletal Anomalies:[f]				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	140/24	136/23	152/24	151/24
Caudal vertebrae, absent (M)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
Lumbar arch, lumbar rib, rudimentary (V)				
Fetal Incidence N (%)	4 (2.9)	8 (5.9)	3 (2.0)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	4 (16.7)	3 (13.0)	3 (12.5)	0 (0.0)
Ribs, wavy (V)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
Ribs, short (M)				
Fetal Incidence N (%)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)
Litter Incidence N (%)	1 (4.2)	2 (8.7)	1 (4.2)	1 (4.2)
Ribs, nodulated (V)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)

Table 2.6.7.13A: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930106044 **Study No.:** DN16073

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**5**	**15**	**75**
Fetal Skeletal Anomalies (Continued):[f]				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	140/24	136/23	152/24	151/24
Sacral vertebrae				
Sacral arch, fused (M)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
Sacral arch, absent (M)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
Sacral centrum, absent (M)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
Skull				
Hyoid, incomplete ossification (V)				
Fetal Incidence N (%)	10 (7.1)	3 (2.2)	2 (1.3)*	17 (11.3)
Litter Incidence N (%)	7 (29.2)	3 (13.0)	2 (8.3)	9 (37.5)
Hyoid, not ossified (V)				
Fetal Incidence N (%)	5 (3.6)	0 (0.0)	3 (2.0)	6 (4.0)
Litter Incidence N (%)	4 (16.7)	0 (0.0)	2 (8.3)	4 (16.7)

Table 2.6.7.13A: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930106044 **Study No.:** DN16073

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**5**	**15**	**75**
Fetal Skeletal Anomalies (Continued):[f]				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	140/24	136/23	152/24	151/24
Sternebrae				
Sternebrae, asymmetric (V)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thoracic vertebrae				
Thoracic centrum, incomplete ossification (V)				
Fetal Incidence N (%)	1 (0.7)	7 (5.1)*	5 (3.3)	5 (3.3)
Litter Incidence N (%)	1 (4.2)	6 (26.1)*	4 (16.7)	4 (16.7)

[a] The study was conducted in compliance with the Good Laboratory Practice Regulations for Nonclinical Laboratory Studies of the United States Food and Drug Administration (21 Code of Federal Regulations Part 58).
[b] The decreases in platelets were considered nonadverse due to relatively small magnitude.
[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
[d] Preimplantation loss calculated as: [(corpora lutea - implantation) ÷ corpora lutea] × 100.
[e] Postimplantation loss calculated as: [(dead + resorbed conceptuses) ÷ implantations] × 100.
[f] All percentages were calculated on the basis of the number of live fetuses in each group.

Abbreviations: -- = No noteworthy findings; GD = Gestation day; M = Malformation; PEG = Polyethylene glycol; TPGS = d-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate; V = Variation.
Statistical Analysis: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ Analysis of Variance (ANOVA) with Dunnett's procedure (for continuous data), Kruskal-Wallis test with Dunn's procedure (for enumeration data), Fisher's Exact test (for proportion data), and Dunnett's test (for hematology data).

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development **Test article: Deucravacitinib**

Report Title:	BMS-986165: Oral Study of Embryo-Fetal Development in Rabbits				
Design similar to ICH 4.1.3?	Yes	**Duration of Dosing:**	13 days (GD 7-19)	**Study No.:**	DN16057
		Day of Mating:	GD 0	**Document Control No.:**	930107383
Species/Strain:	Rabbit/NZW	**Day of C-section:**	GD 29	**Location in Dossier:**	4.2.3.5.2-5
Initial Age:	6 months	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
Date of First Dose:	09-May-2016	**Vehicle/Formulation:**	65% PEG-400, 20% TPGS and 15% 50 mM citrate buffer pH 4	**GLP Compliance:**	GLP[a]
Special Features:	Toxicokinetics of BMS-986165 was conducted in a subset of time-mated rabbits (3-4/group) after last dose on GD 19; these rabbits were euthanatized on GD 20 and discarded after pregnancy verification.				
No-Observed-Adverse-Effect Level:	**F_0 Females:** 10 mg/kg/day		**F_1 Litters:** 10 mg/kg/day		

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**1**	**3**	**10**
Does:				
Toxicokinetics: BMS-986165 GD				
Cmax (µg/mL)	--	0.766	2.33	9.45
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	--	2.99	9.90	43.2
Number of Animals				
Pregnant/ Assigned to Study (%)[b]	19/20 (95.0)	22/22 (100.0)	20/22 (90.9)	20/22 (90.9)
Died or Sacrificed Moribund	0	1[c]	0	0
Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Clinical Observations	--	--	--	--
Necropsy Observations	--	--	--	--

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930107383 **Study No.:** DN16057

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**1**	**3**	**10**
Does (Continued):				
Gestation Body Weight (%[d])				
GD 7	3308.19 g	+2	+1	+1
GD 10	3383.47 g	+2	+1	0
GD 20	3532.57 g	+3	+2	+1
GD 29	3684.45 g	+4	+2	+1
Gestation Body-weight change (%[d])				
GD 7-10	75.28 g	−3	−6	−61[*]
GD 7-20	224.38 g	+13	+8	+7
GD 20-29	151.88 g	+28	+18	+3
GD 7-29	376.26 g	+19	+12	+5
Gestation Food Consumption (%[d])				
GD 7-20	143.0 g/day	+4	+8	+7
GD 20-29	132.3 g/day	+6	−2	−3
GD 7-29	138.6 g/day	+5	+4	+3
Mean No. Corpora Lutea	9.8	10.4	9.6	10.2
Mean No. Implantations	9.5	10.1	9.4	9.8
Mean % Preimplantation Loss[e]	2.85	1.96	2.09	3.79

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930107383 **Study No.:** DN16057

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**1**	**3**	**10**
Litters (Caesaren-delivered GD29):				
No. Evaluated	19	22	20	20
Mean No. Live fetuses	9.1	9.8	9.2	9.1
Mean No. Resorptions	0.5	0.3	0.2	0.7
Total No. of Dead Fetuses	0	0	1	0
Mean % Postimplantation Loss[f]	4.86	2.82	2.40	5.97
Mean Fetal Body Weight/Litter (g)	39.931	40.305	40.388	42.131
Fetal Sex Ratios (% Males)	51.76	48.15	50.10	53.03
Summary of External Anomalies:				
Malformations				
Total No. Affected Fetuses/Total No. Fetuses Evaluated (%)	1/172 (0.6)	0/216 (0.0)	2/183 (1.1)	1/182 (0.5)
Total No. Affected Litters/Total No. Litters Evaluated (%)	1/19 (5.3)	0/22 (0.0)	1/20 (5.0)	1/20 (5.0)
Variations				
Total No. Affected Fetuses/Total No. Fetuses Evaluated (%)	0/172 (0.0)	0/216 (0.0)	0/183 (0.0)	0/182 (0.0)
Total No. Affected Litters/Total No. Litters Evaluated (%)	0/19 (0.0)	0/22 (0.0)	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)
Summary of Visceral Anomalies:				
Malformations				
Total No. Affected Fetuses/Total No. Fetuses Evaluated (%)	0/172 (0.0)	1/216 (0.5)	2/183 (1.1)	0/182 (0.0)
Total No. Affected Litters/Total No. Litters Evaluated (%)	0/19 (0.0)	1/22 (4.5)	1/20 (5.0)	0/20 (0.0)

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930107383 **Study No.:** DN16057

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**1**	**3**	**10**
Summary of Visceral Anomalies (Continued):				
Variations				
Total No. Affected Fetuses/Total No. Fetuses Evaluated (%)	2/172 (1.2)	3/216 (1.4)	3/183 (1.6)	0/181 (0.0)
Total No. Affected Litters/Total No. Litters Evaluated (%)	1/19 (5.3)	1/22 (4.5)	2/20 (10.0)	0/20 (0.0)
Summary of Skeletal Anomalies:				
Malformations				
Total No. Affected Fetuses/Total No.Fetuses Evaluated (%)	0/172 (0.0)	0/216 (0.0)	3/183 (1.6)	0/182 (0.0)
Total No. Affected Litters/Total No. Litters Evaluated (%)	0/19 (0.0)	0/22 (0.0)	2/20 (10.0)	0/20 (0.0)
Variations				
Total No. Affected Fetuses/Total No. Fetuses Evaluated (%)	7/172 (4.1)	16/216 (7.4)	19/183 (10.4)	13/182 (7.1)
Total No. Affected Litters/Total No. of Litters Evaluated (%)	3/19 (15.8)	8/22 (36.4)	9/20 (45.0)	9/20 (45.0)
Fetal Gross External Anomalies:[g,h,i]				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	172/19	216/22	183/20	182/20
Ear				
Pinna, absent (M)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Eye				
Eye bulge, absent (M)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930107383 **Study No.:** DN16057

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**1**	**3**	**10**
Fetal Gross External Anomalies (Continued):[g,h,i]				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	172/19	216/22	183/20	182/20
Head/neck				
Head, absent (M)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Paw				
Forepaw, hyperflexion (M)[j,k]				
Fetal Incidence N (%)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
Litter Incidence N (%)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
Trunk				
Umbilicus, herniated (M)[j,k]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Fetal Visceral Anomalies:[g,h,i]				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	172/19	216/22	183/20	182/20
Brain, absent (M)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Lateral ventricle, dilated, minimal (V)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930107383 **Study No.:** DN16057

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**1**	**3**	**10**
Fetal Visceral Anomalies (Continued):[g,h,i]				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	172/19	216/22	183/20	182/20
Eye, absent (M)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Heart, large (M)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ventricular septum, defect (M)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Innominate artery, absent (V)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Intestine, large (M)[k]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Intestine, malpositioned (M)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930107383 **Study No.:** DN16057

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**1**	**3**	**10**
Fetal Visceral Anomalies (Continued):[g,h,i]				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	172/19	216/22	183/20	182/20
Liver lobe, malpositioned (V)[j,k]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Lung lobe, absent (V)				
Fetal Incidence N (%)	2 (1.2)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	1 (5.3)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lung, small (M)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subclavian artery, retroesophageal (M)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Subclavian artery, origin, malpositioned (V)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Thymus, small (V)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930107383 **Study No.:** DN16057

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**1**	**3**	**10**
Fetal Skeletal Anomalies[g,h,i]				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	172/19	216/22	183/20	182/20
Clavicle, misshapen (V)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Forelimb digits, absent (M)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Forepaw phalanges, absent (M)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Metacarpal, absent (M)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Radius, absent (M)[k]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Ulna, misshapen (V)[k]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930107383 **Study No.:** DN16057

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**1**	**3**	**10**
Fetal Skeletal Anomalies (Continued):[g,h,i]				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	172/19	216/22	183/20	182/20
Hindpaw phalanges, absent (M)[i]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Hindpaw phalanges, small (V)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Pubis, unossified (V)[k]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	0 (0.0)
Rib, bent (M)[k]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Rib, interrupted (V)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Rib, malpositioned (V)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930107383 **Study No.:** DN16057

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**1**	**3**	**10**
Fetal Skeletal Anomalies (Continued):[g,h,i]				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	172/19	216/22	183/20	182/20
Rib, nodulated (V)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
Skull bones, absent (M)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Hyoid ala, bent (V)				
Fetal Incidence N (%)	1 (0.6)	4 (1.9)	0 (0.0)	4 (2.2)
Litter Incidence N (%)	1 (5.3)	3 (13.6)	0 (0.0)	3 (15.0)
Hyoid ala, short (V)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasal, isolated ossification site(V)				
Fetal Incidence N (%)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Litter Incidence N (%)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
Parietal, hole (V)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930107383 **Study No.:** DN16057

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**1**	**3**	**10**
Fetal Skeletal Anomalies (Continued):[g,h,i]				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	172/19	216/22	183/20	182/20
Sternebra, asymmetric (V)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Sternebra, bipartite ossification (V)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sternebrae, fused (V)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	4 (1.9)	3 (1.6)	3 (1.6)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	3 (13.6)	3 (15.0)	2 (10.0)
Sternebra, incomplete ossification (V)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
Sternebra, isolated ossification site (V)[j]				
Fetal Incidence N (%)	3 (1.7)	1 (0.5)	5 (2.7)	1 (0.5)
Litter Incidence N (%)	2 (10.5)	1 (4.5)	4 (20.0)	1 (5.0)
Sternebra, misshapen (V)[j,k]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	3 (1.4)	5 (2.7)	3 (1.6)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	2 (9.1)	4 (20.0)	3 (15.0)

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930107383 **Study No.:** DN16057

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**1**	**3**	**10**
Fetal Skeletal Anomalies (Continued):[g,h,i]				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	172/19	216/22	183/20	182/20
Sternebra, unossified (V)[k]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Sternebra, small (V)				
Fetal Incidence N (%)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cervical rib, full (V)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cervical rib, short (V)				
Fetal Incidence N (%)	1 (0.6)	3 (1.4)	8 (4.4)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	1 (5.3)	1 (4.5)	3 (15.0)	0 (0.0)
Caudal vertebra, misaligned (V)				
Fetal Incidence N (%)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
Litter Incidence N (%)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
Caudal vertebra, small (V)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930107383 **Study No.:** DN16057

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**1**	**3**	**10**
Fetal Skeletal Anomalies (Continued):[g,h,i]				
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	172/19	216/22	183/20	182/20
Cervical arch, misshapen (V)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Cervical centrum, unilateral ossification (V)				
Fetal Incidence N (%)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cervical centrum, unossified (V)[j]				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Thoracic arch, small (V)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Thoracic centrum, bipartite ossification (V)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
No. Fetuses Examined/No. Litters Examined	172/19	216/22	183/20	182/20
Thoracic centrum, fused (M)				
Fetal Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Litter Incidence N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930107383 **Study No.:** DN16057

[a] The study was conducted in compliance with the US Department of Health and Human Services and Good Laboratory Practice Regulations for Nonclinical Laboratory Studies of the United States Food and Drug Administration (21 Code of Federal Regulations Part 58) and as accepted by Regulatory Authorities throughout the European Union (OECD Principles of Good Laboratory Practice), Japan (MHLW), and other countries that are signatories to the OECD Mutual Acceptance of Data Agreement. Any portion of study conducted for or by Bristol-Myers Squibb Company was conducted in compliance with Good Laboratory Practice Regulations for Nonclinical Laboratory Studies of the United States Food and Drug Administration (21 Code of Federal Regulations Part 58).

[b] Excludes rabbits assigned to toxicokinetics evaluation.

[c] Animal No. 5927 found dead on GD 7; death attributed to gavage injury; replaced with Rabbit 1099.

[d] For controls, group mean in grams are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[e] Preimplantation loss calculated as: [(corpora lutea - implantation) ÷ corpora lutea] × 100.

[f] Postimplantation loss calculated as: [(dead + resorbed conceptuses) ÷ implantations] × 100.

[g] All percentages were calculated on the basis of the number of live fetuses in each group.

[h] All malformations and variations in the study are considered unrelated to BMS-986165 treatment.

[i] Multiple malformations and variations were observed in dead fetus 5954-L10 in the 3 mg/kg/day dose group and were not tabulated. External malformations included malpositioned (both) or misshapen left pinna; open right eye; absent left eye bulge; small mouth; left side anencephaly; thoracogastroschisis; and hyperflexion of both forelimbs. Visceral malformations included absent brain; diaphragmatic hernia; malpositioned heart, intestine, and liver; and small lung lobes (all). Skeletal malformations included absent interparietal, left mandible, both parietals, left squamosal, and supraoccipital. Skeletal variations included misshapen basioccipital, basisphenoid, both clavicles, exoccipitals, frontals, maxilla, nasal, palatine, premaxilla, tymphanic annulus, right squamosal, and zygomatic arch; split sternum; and incomplete ossification of 1 or more sternebrae.

[j] Multiple malformations and variations were observed in fetus 5958-R2 in the 3 mg/kg/day dose group The malformation '**absent skull bones'** included basioccipital, basisphenoid, frontal, hyoid ala, hyoid body, interparietal, mandible, maxilla, nasal, palatine, parietal, premaxilla, presphenoid, pterygoid processes, squamosal, supraoccipital, tymphanic annulus, and zygomatic arch. Visceral variations in this fetus included absent innominate artery, malpositioned right subclavian artery origin, and malpositioned middle liver lobe. Skeletal variations in this fetus included misshapen exoccipital, large fontanelle, fused frontal, misshapen clavicles (both) and cervical arch, small hindpaw phalanges, unossified cervical centrum, and asymmetric, incompletely ossified, isolated ossification, or misshapen sternebrae.

[k] Multiple malformations and variations were observed in fetus 5958-R4 in the 3 mg/kg/day dose group and included right forepaw hyperflextion (M), herniated umbilicus (with portion of liver and large intestine protruding and middle liver lobe malpositioned [V]), intestine large (M), absent right radius (M), misshapen right ulna (V), large posterior and anterior fontanelle (V), unossified pubis (both) (V), and 1 or more sternebrae unossified or misshapen (V).

Abbreviations: -- = No noteworthy findings; GD = Gestation day; M = Malformations; NZW = New Zealand White; PEG = Polyethylene glycol; TPGS = d-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate; V = Variation.
Statistical Analysis: * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$ Dunnett's (for continuous data), Dunn's (for enumeration data), or Fisher's Exact (for proportion data) test

14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function **Test article: Deucravacitinib**

Report Title: BMS-986165: Oral Study of Pre- and Postnatal Development in Rats

Design similar to ICH 4.1.2?	Yes	**Duration of Dosing:**	GD 6 to LD 20	**Study No.:**	DN18002
		Day of Mating:	GD 0	**Document Control No.:**	930134746
Species/Strain:	Rat/Crl:CD(SD)	**Method of Administration:**	Oral (gavage)	**Location in Dossier:**	4.2.3.5.3-1
Initial Age:	10-12 weeks at time of mating	**Vehicle/Formulation:**	65% PEG-400, 20% TPGS and 15% 50 mM citrate buffer pH 4		
Date of First Dose:	22-Jan-2018	**Litters Culled/Not Culled:**	Culled	**GLP Compliance:**	GLP[a]

Special Features: BMS-986165 (and metabolites BMT-153261 and BMT-158170) toxicokinetics evaluated in dams on LD 4
BMS-986165 (and metabolites BMT-153261 and BMT-158170) concentrations in culled pup (from 5 F_0 dams/group) plasma evaluated at 2 hours postdose on PND 4

No-Observed-Adverse-Effect Level: **F_0 Females:** 50 mg/kg/day
F_1 Generation: 15 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**5**	**15**	**50**
F_0 Females:				
Toxicokinetics: BMS-986165-LD 4 in Dams				
Cmax (µg/mL)	--	0.265	1.58	7.60
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	--	2.19	9.16	51.9
Toxicokinetics: BMT-153261-LD 4 in Dams				
Cmax (µg/mL)	--	N/A	0.0104	0.0658
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	--	N/A	0.0353[b]	0.310[c]
Toxicokinetics: BMT-158170-LD 4 in Dams				
Cmax (µg/mL)	--	0.0240	0.227	1.26
AUC(0-24h) (µg•h/mL)	--	0.121[c]	1.20[c]	6.84[c]

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930134746 **Study No.:** DN18002

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**5**		**15**		**50**	
F_0 Females (Continued):							
		M	F	M	F	M	F
Pup plasma BMS-986165 concentrations at 2 hours post-maternal dose on PND 4 (µg/mL)	--	0.0218	0.0197	0.0882	0.108	0.492	0.406
Pup plasma BMT-153261 concentrations at 2 hours post-maternal dose on PND 4 (µg/mL)	--	0.0101	0.00904	0.0345	0.0383	0.143	0.117
Pup plasma BMT-158170 concentrations at 2 hours post-maternal dose on PND 4 (µg/mL)	--	NA	NA	0.00664	0.00996	0.0316	0.0264
No. Pregnant/No. Assigned (%)	32/32 (100.0)	23/25 (92.0)		25/25 (100.0)		25/25 (100.0)	
No. Died or Sacrificed Moribund	1[d]	0		1[d]		2[d]	
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0		0		0	
Clinical Observations (2 hours postdose)[e]							
Cool extremities	0/0	56/19		106/25		122/23	
Necropsy Observations	--	--		--		--	
Organ Weights	--	--		--		--	
Gestation Body Weight (%[f])							
GD 20	385 g	−3		−3		−3	
Gestation Body-weight Change (%[f])							
GD 6-20	121 g	−7		−8		−8	
Lactation Body Weight (%[f])							
LD 21	328 g	−1		+1		+1	
Lactation Body-Weight Change (%[f])							
LD 1-21	33 g	0		+15		+21	

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930134746 **Study No.:** DN18002

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**5**	**15**	**50**
F_0 Females (Continued):				
Gestation Food Consumption (%[f])				
GD 6-20	22 g/animal/day	0	0	0
Lactation Food Consumption (%[f])				
LD 1-14	47 g/animal/day	−4	−2	−4
Mean Duration of Gestation (Days)	21.7	21.6	21.5	21.5
No. Dams with Abnormal Parturition	0	0	0	0
F_1 Litters - Preweaning Period:				
No. Litters Evaluated	29[g]	23	25	25
Mean No. of Implantation Scars	14.6	13.3	14.0	14.2
Mean No. Live Pups at Birth/Litter	13.8	12.6	13.4	13.4
Mean No. Dead Pups at Birth/Litter	0.2	0.2	0.0	0.1
No. of Litters with Dead Pups	8	4	3	8
No. of Litters without Any Liveborn Pups	0	0	0	0
No. of Litters with Malformed Pups	0	0	0	0
Pup Viability (%) - PND 0 to 4	97.1	97.1	99.0	96.7
Pup Survival (%) - PND 4 to 21	100.0	100.0	99.5	99.5
No. of Total Litter Losses - PND 0 (after birth) to 4	0	0	0	0

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930134746 **Study No.:** DN18002

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**5**	**15**	**50**
F_1 Litters - Preweaning Period (Continued):				
Pup Body Weights - Males (%[f])				
PND 1	7.5 g	+1	−3	−4
PND 17	40.7 g	0	−1	−7**
PND 20	50.7 g	−2	−3	−10**
PND 21	55.9 g	−4	−5	−13**
Pup Body Weights - Females (%[f])				
PND 1	7.1 g	+1	−3	−4
PND 17	39.3 g	−1	0	−7**
PND 20	49.2 g	−4	−2	−11**
PND 21	54.0 g	−5	−4	−12**
Pup Sex Ratios (% Males/Litter at Birth)	49.7	51.8	51.2	54.5
Pup Clinical Signs	--	--	--	--
Pup Necropsy Observations	--	--	--	--
F_1 Males - Postweaning Period:				
No. Evaluated	25	23	24	24
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	1[h]
Clinical Observations	--	--	--	--
Necropsy Observations	--	--	--	--

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930134746 **Study No.:** DN18002

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**5**	**15**	**50**
F_1 Males - Postweaning Period (Continued):				
Body Weight (%[f])				
PND 21	56 g	−5	−4	−13++
PND 24	75 g	−5	−4	−12**
PND 28	101 g	−5	−4	−9**
PND 31	126 g	−6	−6	−10**
PND 35	162 g	−7*	−6*	−9**
PND 38	192 g	−7*	−7*	−9**
PND 42	231 g	−6*	−7*	−9**
PND 45	260 g	−6*	−7**	−8**
PND 49	298 g	−6*	−8**	−8**
PND 52	326 g	−6*	−8**	−8**
PND 56	356 g	−5	−7**	−8**
PND 59	382 g	−6*	−7**	−8**
PND 63	397 g	−6*	−6**	−7**
PND 66	408 g	−5*	−6**	−7**
PND 70	428 g	−5*	−7**	−7**
PND 73	440 g	−4	−6*	−6*
PND 108	580 g	−5	−6*	−6*
PND 119	605 g	−5	−5	−6

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function (Continued)

Test article: Deucravacitinib

Document Control No.: 930134746 **Study No.:** DN18002

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**5**	**15**	**50**
F_1 Males - Postweaning Period (Continued):				
Premating Body-Weight Change (%[f])				
PND 21-87	451 g	−3.8	−5.5	−4.4
Sexual Maturation				
Age (PND) at Preputial Separation	44.3	44.8	44.5	44.4
Body Weight (%[f]) at Preputial Separation	253.6 g	−4	−7	−8[+]
Sensory Function - Acoustic Startle Habituation	--	--	--	--
Motor Activity	--	--	--	--
Learning and Memory - Watermaze Performance	--	--	--	--
F_1 Females - Postweaning Period:				
No. Evaluated	25	23	24	24
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Clinical Observations	--	--	--	--
Necropsy Observations	--	--	--	--
Premating Body Weight (%[f])				
PND 21	55 g	−4	−6	−13**
PND 24	72 g	−4	−3	−13**
PND 28	94 g	−3	−3	−9**
PND 31	112 g	−3	−3	−8**
PND 35	137 g	−2	−3	−7**
PND 87	273 g	+1	−1	−3

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930134746 **Study No.:** DN18002

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**5**	**15**	**50**
F_1 Females - Postweaning Period (Continued):				
Premating Body-Weight Change (%[f])				
PND 21-87	218 g	+2	0	0
Gestation Body Weight (%[f])				
GD 0	282 g	−1	−3	−3
GD 13	338 g	−1	−2	−2
Gestation Body-weight Change (%[f])				
GD 0-13	56 g	0	0	+4
Sexual Maturation				
Mean Age (PND) at Vaginal Patency	34.9	35.4	33.7	33.3
Mean Body Weight (%[f]) at Vaginal Patency	132.1 g	+1	−6	−11
Sensory Function	--	--	--	--
Motor Activity	--	--	--	--
Learning and Memory - Watermaze Performance	--	--	--	--
Estrous-Cycling Evaluations				
Average Estrous Cycle Length of Observed Cycles (Days)[i]	4.8	4.4	4.6	4.5

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930134746 **Study No.:** DN18002

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**5**	**15**	**50**
F_1 Females - Postweaning Period (Continued):				
Mating (with F_1 Males) and Pregnancy Outcome				
No. of Females Cohabited	25	23	24	24
Male Mating Index (No. Mated/No. Cohabited; %)	96.0	100.0	95.8	100.0
Female Mating Index (No. Mated/No. Cohabited; %)	100.0	100.0	100.0	100.0
Male Fertility Index (No. Pregnant/No. Mated; %)	88.0	100.0	91.7	100.0
Female Fertility Index (No. Pregnant/No. Mated; %)	92.0	100.0	91.7	100.0
Mean No. Days in Cohabitation prior to Mating (precoital interval)	2.6	2.5	2.9	3.2
Mean No. Corpora Lutea	15.6	14.5	15.8	15.7
Mean No. Implantation Sites	14.6	13.9	14.9	14.7
Mean % Preimplantation Loss/Litter[j]	7.1	4.5	5.7	6.4
Mean No. Live Embryos/Litter	13.7	13.5	14.3	14.3
Mean No. Early Resorptions/Litter	0.9	0.4	0.6	0.5
Mean No. Dead Embryos/Litter	0	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss/Litter[k]	6.3	2.8	3.9	3.1

[a] The study was conducted in compliance with the Good Laboratory Practice Regulations for Nonclinical Laboratory Studies of the United States Food and Drug Administration (21 CFR Part 58), with the exception of test article characterization which was performed by the Sponsor or Sponsor Subcontractor following FDA Good Manufacturing Practice regulations. Portions of this study conducted in Canada were conducted in compliance with Organization for Economic Co-operation and Development Principles on Good Laboratory Practice.

[b] Mean systemic exposure is AUC(0-4h).

[c] Mean systemic exposure is AUC(0-8h).

[d] Animal No. 6204 (control), 6192 (15 mg/kg/day), 6227 (50 mg/kg/day) were found dead LD 10, LD 3, and LD 20, respectively. Female No. 6240 (50 mg/kg/day) was euthanized in extremis on LD 3. Based on clinical findings of biting of the dosing cannula and/or necropsy findings of a perforation in the esophagus and/or the dosing cannula present in the esophagus and stomach, the cause of death for each of these females was determined to be intubation error. Included in calculations.

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Document Control No.: 930134746 **Study No.:** DN18002

[e] Presented as Total Occurrence/No. of Animals.
[f] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
[g] Number of pups born exceeded number of implantation sites for 2 females; not included in calculation of mean.
[h] Animal No. 6218-03 was found dead following the breeding period; incidental; included in calculations.
[i] The average cycle length was calculated and reported for complete estrous cycles (i.e., the total number of returns to diestrus [D] from estrus [E] or proestrus [P]).
[j] Preimplantation loss/dam calculated as: [(corpora lutea - implantations) ÷ corpora lutea] × 100.
[k] Postimplantation loss/dam calculated as: [(dead + resorbed conceptuses) ÷ implantations] × 100.

Abbreviations: -- = No noteworthy findings; N/A = not applicable due to individual concentrations that were unmeasurable (ie, <LLOQ); GD = Gestation Day; LD = Lactation Day; LLOQ = Less than the lower limit of quantitation (0.00500 ug/mL); No. = Number; PEG-400 = Polyethylene glycol 400; PND = Postnatal Day; TPGS = d-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.
Statistical Analysis: * P < 0.05, ** P < 0.01 Dunnett's Test; + P < 0.05, ++ P < 0.01 Dunn's Test

15 その他の毒性試験

Table 2.6.7.15: Other Toxicity Studies **Test article: Deucravacitinib**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	No. per Group and Sex	Noteworthy Findings	Study No./ Document Control No.
Impurities Qualification						
Rat/Crl:CD (SD) (GLP)	Oral gavage (65% PEG-400, 20% TPGS and 15% 50 mM citrate buffer pH 4)	Once daily for 1 month	0, 5	10	Unspiked and spiked batches with impurities *不純物A ([redacted]%), *不純物B ([redacted]%), and *不純物C ([redacted]%) were clinically well tolerated. All BMS-986165-related findings were nonadverse and comparable in nature and magnitude between unspiked or spiked batches in clinical observations, micronucleus assay or gross pathology. The impurities were not genotoxic in vivo.	DN18004/ 930133210 [Report, Amend 01, 02 and 03]
Phototoxicity						
BALB/c 3T3 mouse fibroblasts (GLP)	In vitro	~ 60 min	Range-Finding Assay: 0.0318 to 100 mg/L Definitive Assay: 0.56 to 31.7 mg/L	NA	BMS-986165 was not phototoxic to BALB/c 3T3 cells.	DN15001/ 930088710

Abbreviations: NA = Not applicable; PEG = Polyethylene glycol; SD = Sprague Dawley; TPGS = d-α-tocopheryl PEG 1000 succinate.