Table of Contents

1 背景及び概観 13
1.1 物理的化学的及び非臨床特性の概要 15
1.2 製剤の概要 15
1.2.1 経口液剤の開発 17
1.2.2 カプセル剤の開発 17
1.2.3 錠剤の開発 18
1.2.4 臨床試験用錠剤及び市販予定錠剤の組成 18
1.2.5 製剤及び溶出試験 18
1.3 生物薬剤学試験の概要 19
1.4 生体試料分析法 24
1.4.1 血漿中デュークラバシチニブ測定用 LC-MS/MS 法 24
1.4.1.1 血漿中デュークラバシチニブ測定用 LC-MS/MS 法バリデーション 24
1.4.2 血漿中デュークラバシチニブ／BMT-153261 測定用 LC-MS/MS 法 25
1.4.2.1 血漿中デュークラバシチニブ／BMT-153261 測定用 LC-MS/MS 法バリデーション 25
1.4.3 血漿中 BMT-158170 測定用 LC-MS/MS 法 25
1.4.3.1 血漿中 BMT-158170 測定用 LC-MS/MS 法バリデーション 25
1.4.4 血漿中 BMT-334616 測定用 LC-MS/MS 法 26
1.4.4.1 血漿中 BMT-334616 測定用 LC-MS/MS 法バリデーション 26
1.4.5 尿中デュークラバシチニブ測定用 LC-MS/MS 法 26
1.4.5.1 尿中デュークラバシチニブ測定用 LC-MS/MS 法バリデーション 26
1.4.6 尿中 BMT-153261／BMT-158170 測定用 LC-MS/MS 法 27
1.4.6.1 尿中 BMT-153261／BMT-158170 測定用 LC-MS/MS 法バリデーション 27
1.4.7 尿中 BMT-334616 測定用 LC-MS/MS 法 27
1.4.7.1 尿中 BMT-334616 測定用 LC-MS/MS 法バリデーション 27
1.4.8 血漿中デュークラバシチニブ／BMT-409408-02 測定用 LC-MS/MS 法 27
1.4.8.1 血漿中デュークラバシチニブ／BMT-409408-02 測定用 LC-MS/MS 法バリデーション 28
1.4.9 透析用緩衝液中デュークラバシチニブ／BMT-153261／BMT-158170 測定用 LC-MS/MS 法 28
1.4.9.1 透析用緩衝液中デュークラバシチニブ／BMT-153261／BMT-158170 測定用 LC-MS/MS 法バリデーション 28
2 個々の試験結果の要約 28
2.1 カプセル剤の経口液剤に対する相対的バイオアベイラビリティ、食事及びファモチジンの影響（IM011-002 試験パート D） 28
2.1.1 薬物動態の結果 29

2.2 臨床試験用錠剤のカプセル剤に対する相対的バイオアベイラビリティ、食事及びファモチジンの影響（IM011-031 試験）.....31
2.2.1 薬物動態の結果.....32
2.3 絶対的経口バイオアベイラビリティ（IM011-067 試験）.....35
2.3.1 薬物動態の結果.....35
2.4 臨床試験用錠剤に対するプロトンポンプ阻害薬ラベプラゾールの影響（IM011-090 試験）.....37
2.4.1 薬物動態の結果.....37
2.5 市販予定錠剤に対する食事及びファモチジンの影響（IM011-119 試験）.....38
2.5.1 薬物動態の結果.....39
3 全試験を通しての結果の比較と解析.....40
3.1 全試験を通しての製剤開発.....40
3.1.1 経口液剤.....41
3.1.2 カプセル剤及び経口液剤に対するカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ.....41
3.1.3 錠剤及びカプセル剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティ.....42
3.2 製剤間の溶出挙動.....42
3.3 デュークラバシチニブの曝露量に及ぼす食事（高脂肪・高カロリー食）の影響.....45
3.4 デュークラバシチニブの曝露量に対する胃酸分泌抑制薬の影響.....46

List of in-text Tables

Table 1.2-1: 臨床開発で使用した製剤の要約 16
Table 1.2.5-1: 溶出試験法－カプセル剤 18
Table 1.2.5-2: 溶出試験法－臨床試験用錠剤 19
Table 1.2.5-3: 溶出試験法－市販予定錠剤 19
Table 1.3-1: 健康被験者を対象とした生物薬剤学試験 21
Table 2.1.1-1: pH 及び食事の影響に関するデュークラバシチニブの Cmax の統計解析 30
Table 2.1.1-2: pH 及び食事の影響に関するデュークラバシチニブの AUC(INF)の統計解析 30
Table 2.1.1-3: デュークラバシチニブ PK パラメータの要約統計量 31
Table 2.2.1-1: 3 mg 錠及び 12 mg 錠投与時のデュークラバシチニブ PK パラメータの統計解析 32
Table 2.2.1-2: 3 mg 及び 12 mg カプセル剤又は錠剤空腹投与時の BMT-153261 PK パラメータの要約統計量 33
Table 2.2.1-3: 食事の影響を検討する処置 C（12 mg 錠、食後）及び処置 B（12 mg 錠、空腹時）の BMT-153261 PK パラメータの要約統計量 34
Table 2.2.1-4: 胃内 pH の影響を検討する処置 D（12 mg、空腹時、ファモチジン前投与）及び処置 B（12 mg 錠、空腹時）の BMT-153261 PK パラメータの要約統計量 35
Table 2.3.1-1: デュークラバシチニブの PK パラメータ及び絶対的バイオアベイラビリティの要約統計量 36
Table 2.3.1-2: デュークラバシチニブ（経口投与）及び[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-BMS-986165（静脈内投与）の PK パラメータの要約統計量 36
Table 2.4.1-1: ラベプラゾール併用時のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PK パラメータの統計解析 38
Table 2.5.1-1: デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PK パラメータに及ぼす食事の影響の統計解析 39
Table 2.5.1-2: デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PK パラメータに及ぼすファモチジンの影響の統計解析 40
Table 3.1-1: 各製剤におけるデュークラバシチニブの絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ 41

Table 3.3-1: 食後及び空腹時におけるデュークラバシチニブの Cmax 及び AUC(INF)の統計解析 45

Table 3.4-1: 胃酸分泌抑制薬の併用及び非併用下におけるデュークラバシチニブの Cmax 及び AUC の幾何平均比の統計的要約 46

List of in-text Figures

Figure 1-1: 臨床開発初期に使用した製剤から市販予定錠剤までに実施した生物薬剤学試験 14

Figure 3.2-1: 第 2 相試験用カプセル剤と第 3 相試験用錠剤の溶出性比較 43

Figure 3.2-2: 3 mg 錠、6 mg 錠及び 12 mg 錠の溶出性比較 43

Figure 3.2-3: 市販予定錠剤用の溶出試験法を用いた臨床試験用フィルムコーティング 6 mg 錠と市販用フィルムコーティング 6 mg 錠の溶出性比較 44

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ΔΔQTcF	placebo-corrected change from baseline QTcF	プラセボ補正後の QTcF のベースラインからの変化量
ADHD	attention deficit hyperactivity disorder	注意欠陥多動性障害
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	特に注目した有害事象
ALC	absolute lymphocyte count	リンパ球絶対数
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
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 quantifiable concentration	0 時間から濃度測定可能最終時間までの AUC
AUC(INF)	AUC from 0 to infinity	0 時間から無限時間までの AUC
AUC(TAU)	AUC over 1 dosing interval	1 投与間隔の AUC
BCC	basal cell carcinoma	基底細胞癌
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
BIC	Bayesian information criterion	ベイズ情報量規準
BID	twice daily	1 日 2 回
Bmax	maximal placebo effect	プラセボの最大効果
BMI	body mass index	-
BSA	body surface area	体表面積
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩輸送ポンプ
CAD	coronary artery disease	冠動脈疾患
Cavg	average plasma drug concentration	平均血漿中濃度
Cavgss	average plasma drug concentration at steady state	定常状態における平均血漿中濃度
CES	carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ

略号	英語	日本語
CHAPS	3-[(3-cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate	"3-[(3-コラミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホナート"
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent oral clearance	経口クリアランス
CLT/F	apparent total body clearance	経口クリアランス
Cmax	maximum plasma drug concentration	最高血漿中濃度
Cmaxss	maximum plasma drug concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	-
Cmin	minimum plasma drug concentration	最低血漿中濃度
Cminss	minimum plasma drug concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
COVID	coronavirus	-
CPAP	continuous positive airway pressure	-
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
cSMQ	Customized Standardised MedDRA Query	個別対応した MedDRA 標準検索式
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
Ctrough	trough plasma drug concentration	血漿中トラフ濃度
CV	cardiovascular	心血管系
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
D	day	-
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DEUC	deucravacitinib	デュークラバシチニブ
DIA	diagonal branch	対角枝
DILI	drug-induced liver injury	薬物性肝障害
DLQI	Dermatology Life Quality Index	-
EBV	Epstein-Barr virus	Epstein-Barr ウイルス
ECG	electrocardiogram	心電図

略号	英語	日本語
eC-SSRS	electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale	-
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過速度
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
Emax	the maximal drug effect	最大効果
EP	erythrodermic psoriasis	乾癬性紅皮症
EQ-5D-3L	Euro Quality of Life Five Dimensions Questionnaire: 3-Level Version	-
E-R	exposure-response	曝露－反応
ET50	time to achieve half of the apparent maximum effect	見かけの最大効果の 50%に到達するまでの時間
EU	European Union	欧州連合
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FAS	Full Analysis Set	-
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIH	first in human	ヒト初回投与
Fu	fraction of unbound drug in plasma	血漿蛋白非結合形分率
Geo.Mean	geometric mean	幾何平均値
GERD	gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流症
GFR	glomerular filtration rate	糸球体ろ過速度
GI	gastrointestinal	消化管の
GIS	Global Improvement Scores	-
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
GPP	generalized pustular psoriasis	汎発型膿疱性乾癬
GSH	glutathione	グルタチオン
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLT	high level term	高位語
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
HTN	hypertension	高血圧
IC50	50% inhibitory concentration	-
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon	インターフェロン
IFNAR	interferon-α/β receptor	I 型インターフェロン受容体

略号	英語	日本語
IFNα	interferon alpha	インターフェロン アルファ
IFNγ	interferon gamma	インターフェロン ガンマ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IGRA	interferon-gamma release assays	インターフェロンγ遊離試験
IL	interleukin	インターロイキン
IRT	interactive response technology	-
ISS	Integrated Summary of Safety	-
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JDA	Japanese Dermatological Association	日本皮膚科学会
J-MAD	multiple dose administration of deucravacitinib to healthy Japanese subjects	日本人被験者における MAD
LAD	left anterior descending artery	左冠動脈前下行枝
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LTE	long-term extension	長期継続投与
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event	主要心血管イベント
MAD	multiple ascending dose	反復投与
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出蛋白
mBOCF	modified baseline observation carried forward	-
MCS	mental component summary	-
MDCK	Madin-Darby canine kidney cells	Madin-Darbyイヌ腎細胞
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MGUS	monoclonal gammopathy of undetermined significance	意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症
MHC	major histocompatibility complex	主要組織適合遺伝子複合体
MI	myocardial infarction	心筋梗塞
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MPA	mycophenolic acid	ミコフェノール酸
MR_AUC	ratio of metabolite AUC(TAU) to parent AUC(TAU), corrected for molecular weight	分子量で補正した親化合物のAUC(TAU)に対する代謝物のAUC(TAU)の比

略号	英語	日本語
MR_AUC(INF)	ratio of metabolite AUC(INF) to parent AUC(INF), corrected for molecular weight	分子量で補正した親化合物の AUC(INF) に対する代謝物の AUC(INF)の比
MR_Cmax	ratio of metabolite Cmax to parent Cmax, corrected for molecular weight	分子量で補正した親化合物の Cmax に対する代謝物の Cmax の比
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
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NADPH	β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NMSC	nonmelanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
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
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporter 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
PAMPA	parallel artificial membrane permeability assay	-
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	-
PASI 100	100% reduction from baseline in the PASI score	PASI スコアがベースラインから 100% 改善
PASI 50	≥ 50% reduction from baseline in the PASI score	PASI スコアがベースラインから 50% 以上改善
PASI 75	≥ 75% reduction from baseline in the PASI score	PASI スコアがベースラインから 75% 以上改善
PASI 90	≥ 90% reduction from baseline in the PASI score	PASI スコアがベースラインから 90% 以上改善
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈形成術
PCS	physical component summary	-
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PGA-F	Physician’s Global Assessment-Fingernail	-
P-gp	permeability glycoprotein	P 糖蛋白

略号	英語	日本語
PHQ-8	Patient Health Questionnaire Depression Scale	-
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PP	plaque psoriasis	局面型皮疹を有する乾癬
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
pp-PASI	palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index	-
pp-PGA	palmoplantar Physician's Global Assessment	-
PsA	psoriatic arthritis	関節症性乾癬
PSSD	Psoriasis Symptoms and Signs Diary	-
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index	-
PT	preferred term	基本語
PUVA	Psoralen Plus Ultraviolet A	ソラレン及び紫外線 A
Q2D	every 2 days	2 日に 1 回
QC	quality control	-
QD	once daily	1 日 1 回
QOD	every other day	2 日に 1 回
QOL	Quality of Life	-
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected using Bazett's method	Bazett 補正法に基づいて補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's method	Fridericia 補正法に基づいて補正した QT 間隔
RCA	right coronary artery	右冠動脈
SAD	single ascending dose	単回投与
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SCC	spinous cell carcinoma/squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌
SCC	squamous cell carcinoma	扁平上皮癌
SD	standard deviation	標準偏差
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SE	standard error	標準誤差

略号	英語	日本語
SF-36	36-item Short Form Health Survey	-
SIB	suicidal ideation and behavior	自殺念慮及び自殺行動
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SMQ	Standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
sPGA	static Physician's Global Assessment	医師による静的総合評価
sPGA (0/1)	proportion of subjects achieving a sPGA score of "0 (Cleared)" or "1 (minimal)"	sPGA スコアで 0（消失）又は 1（ほぼ消失）を達成した被験者の割合
ss-PGA	scalp-specific Physician's Global Assessment	-
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達性転写因子
STAT5	signal transducer and activator of transcription 5	シグナル伝達性転写因子 5
T2DM	type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病
TB	tuberculosis	結核
TH	T helper (cell)	ヘルパーT（細胞）
T-HALF	apparent elimination half-life	見かけの消失半減期
Tmax	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TQT	thorough QT	thorough QT
TYK2	tyrosine kinase 2	チロシンキナーゼ 2
UGT	uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal	基準値上限
US	United States	米国
UVB	ultraviolet B	紫外線 B
VAS	visual analog scale	-
Vss	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1 背景及び概観

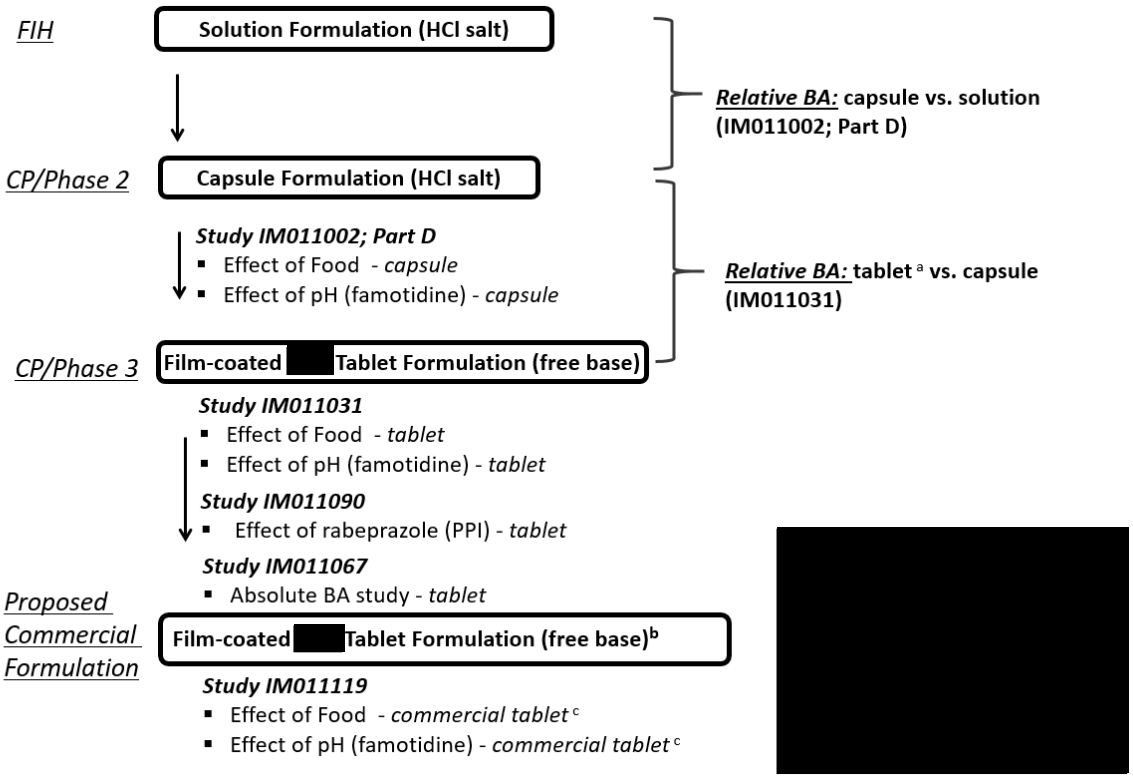
デュークラバシチニブ（Deucravacitinib、BMS-986165）は、非受容体型チロシンキナーゼの JAK ファミリーメンバーである TYK2 を選択的に阻害する低分子である。

本概要は、5 つの主要な生物薬剤学試験／臨床薬理試験に基づいて記載する。すなわち、相対的又は絶対的バイオアベイラビリティ、食事の影響及び pH の影響を検討した IM011-002 パート D、IM011-031、IM011-067、M011-090 及び IM011-119（以下それぞれ、002 試験パート D、031 試験、067 試験、090 試験及び 119 試験）である。また、in vitro 溶出試験及び臨床試験で用いた生体試料中濃度分析法についても要約する。

デュークラバシチニブ原薬は弱塩基性（pKa 値 3.43）であり、中程度から高 pH 下における溶解性は低く、BCS では低溶解性化合物に分類される。臨床開発の過程で、経口液剤、カプセル剤及び錠剤が開発された。第 1 相 FIH 試験及び第 2 相試験で使用した経口液剤及びカプセル剤には原薬として塩酸塩を使用した。第 3 相試験用錠剤及び市販予定錠剤はフィルムコーティング [redacted] 錠であり、原薬としてフリー体を使用した。カプセル剤における塩酸塩及び錠剤における [redacted] は、原薬の弱塩基性に伴う pH 依存的な吸収性低下のリスクを回避するために採用された。

各製剤間の比較のために実施した臨床薬理試験及び生物薬剤学試験の概要を Figure 1-1 に示す。

Figure 1-1: **臨床開発初期に使用した製剤から市販予定錠剤までに実施した生物薬剤学試験**



BA: bioavailability; CP: Clinical Pharmacology; FIH: First in human; PPI: proton pump inhibitor; [redacted]

第 1 相 FIH 試験である 002 試験のパート D では、経口液剤に対するカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティを評価し、第 2 相試験でのカプセル剤使用の妥当性を示した。また、031 試験では、カプセル剤に対するフィルムコーティング [redacted] 錠の相対的バイオアベイラビリティを評価し、第 3 相臨床試験でのフィルムコーティング [redacted] 錠の使用の妥当性を示した。デュークラバシチニブの PK に対する食事又は胃内 pH の影響を、カプセル剤又は錠剤を用いた臨床薬理試験（002 試験パート D、031 試験、090 試験及び 119 試験）で評価した。さらに、067 試験では、錠剤を用いて絶対的バイオアベイラビリティを評価した。

第 3 相試験用製剤及び市販予定製剤はいずれも、同じ[redacted]を用いた同一組成の内核錠の 6 mg フィルムコーティング [redacted] 錠である。市販予定錠剤は、第 3 相試験用錠剤と比較して、[redacted] [redacted] [redacted] フィルムコーティング及び識別目的の[redacted]が施された桃色の錠剤である。溶出試験の結果から、第 3 相試験用錠剤と市販予定錠剤の同等性が示されている（M3.2.P.2.2.3.2 項）。

1.1 物理的化学的及び非臨床特性の概要

臨床開発において、フリー体（BMS-986165-01）及び塩酸塩（BMS-986165-02）を原薬として使用した。[redacted]また、デュークラバシチニブの pKa は 3.43 であった【M3.2.S.1.3 項、Table 3.2.S.1.3-1】。

デュークラバシチニブは in vitro の試験系で高い透過性を示す化合物であり、BCS クラス II に分類される（すなわち、溶解性が低く、透過性が高い）。Caco-2 細胞及びトランスフェクト MDCK 細胞を用いた試験から、デュークラバシチニブは P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆されたが、デュークラバシチニブを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは動物（87%～100%超）及びヒト（約 99%）で高く、透過性の高さにより P-gp 及び BCRP の吸収への寄与は小さいと考えられた。ファモチジンにより胃内 pH を上昇させた場合、ラット及びイヌの絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 30%及び 29%であった。すなわち、ラット及びイヌにおけるデュークラバシチニブの吸収には pH 依存性が認められた【M2.6.4、3.2 項】。しかしながら、ヒトにおいてデュークラバシチニブを錠剤又はカプセル剤として投与した場合、胃酸分泌抑制薬であるファモチジン及びラベプラゾールはデュークラバシチニブの曝露量（AUC(INF)）に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（002 試験パート D、031 試験、090 試験及び 119 試験）。

1.2 製剤の概要

臨床開発の過程でデュークラバシチニブの経口液剤、カプセル剤及び錠剤を開発した。第 1 相 FIH 試験及び第 2 相試験で使用した経口液剤及びカプセル剤には原薬として塩酸塩を選択した。第 3 相試験用及び市販予定の錠剤には原薬としてフリー体を選択した。Table 1.2-1 に、第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験で使用した製剤を要約する。

Table 1.2-1: 臨床開発で使用した製剤の要約

Formulation Type	Strength	Phase of Clinical Study	Study No.	Batch No.
Drug Substance: BMS-986165-02 HCl Salt				
Oral Solution	0.1 mg/mL	Phase 1	IM011002	None
	10 mg/mL	Phase 1	IM011002	None
Capsules	3 mg	Phase 1	IM011002	AAD8050
			IM011015	AAN3505
			IM011025	AAV1862
			IM011031	AAN3505
			IM011045	AAN3505
		Phase 2	IM011011	AAL9489
				AAN2967
				AAP2346
Drug Substance: BMS-986165-01 Free Base				
Film Coated Tablets	3 mg	Phase 1	IM011031	AAS0740
			IM011039	AAS0740
	12 mg	Phase 1	IM011031	AAS0744
			IM011039	AAS0744
			IM011048	AAT9130
			IM011061	AAZ3113
			IM011062	AAZ3113
			IM011067	AAZ5907
			IM011071	AAS0744
			IM011087	AAS0744
			IM011088	AAT9130
			IM011090	AAY4564
	6 mg	Phase 1	IM011100	ABH5815
			IM011101	ABH5815
		Phase 3	IM011046	AAX3511, AAY1230, AAZ6752, ABB2253, ABC6121, ABJ6536

Table 1.2-1: 臨床開発で使用した製剤の要約

Formulation Type	Strength	Phase of Clinical Study	Study No.	Batch No.
Drug Substance: BMS-986165-01 Free Base				
Film Coated Tablets	6 mg	Phase 3	IM011047	AAX3520, AAY1223, AAZ6754, ABB2260, ABC6125, ABJ6540, ABK8888
		Phase 3	IM011066	AAY5335, ABB9237, ABM1424
Film Coated Tablets	6 mg[a]	Phase 1	IM011119	ABG0641
		Phase 3 LTE	IM011075	ABE4462, ABG0641, ABE6182, ABH1046, ABH1047, ABK7585, ABL6648, ABP3530
Drug Substance: [^{14}C] BMS-986165-05 HCl Salt				
Oral Solution	10 mg/mL	Phase 1	IM011016	AAN0828
Drug Substance: [$^{13}C_2$, $^{15}N_3$] BMS-986165 HCl Salt				
Solution for infusion	20 µg/mL	Phase 1	IM011067	201162-C-01/ 201162-C-02

[a] tablet formulation with commercial coat color (M3.2.P.2.2.1, Table 3.2.P.2.2.1-13)
LTE: long-term extension

1.2.1 経口液剤の開発

原薬として塩酸塩を用いた経口液剤が FIH／第 1 相試験用に開発された。経口液剤は治験実施施設で 0.1 mg/mL 及び 10 mg/mL の濃度に調製した。

1.2.2 カプセル剤の開発

3 mg カプセル剤は第 2 相試験用に開発された。[redacted]

製造法、製剤処方の詳細は M3.2.P.2.2.1 項及び【Table 3.2.P.2.2.1-12】に記載した。

1.2.3 錠剤の開発

第 3 相試験では、原薬として塩酸塩の代わりにフリー体を用いた錠剤が選択された。[redacted]

まず 3 mg 及び 12 mg の含量の錠剤が開発され、相対的バイオアベイラビリティ試験（031 試験）において第 2 相試験用カプセル剤（3 mg × 1 及び 3 mg × 4）と第 3 相試験で使用予定であった錠剤（3 mg × 1 及び 12 mg × 1）が比較評価された。ただし、第 3 相試験の用量は、第 2 相試験［IM011-011（以下、011 試験）］の結果に基づき、6 mg QD と設定されたため、中間の含量である 6 mg 錠剤が選択された。

製造法、製剤処方の詳細は M3.2.P.2.2.1 項及び【Table 3.2.P.2.2.1-13】に記載した。

1.2.4 臨床試験用錠剤及び市販予定錠剤の組成

市販予定錠剤は 6 mg 錠であり、内核錠の組成及び[redacted]の製造工程は第 3 相試験で使用した 6 mg 錠と同一である。市販予定錠剤は、第 3 相試験用錠剤と比較して、[redacted]フィルムコーティング及び識別目的の[redacted]が施された桃色の錠剤である（M3.2.P.2.2.1 項及び【Table 3.2.P.2.2.1-13】）。

1.2.5 製剤及び溶出試験

カプセル剤及び錠剤の臨床試験用バッチの出荷試験に用いた溶出試験法を以下の Table 1.2.5-1 及び Table 1.2.5-2 に示す。溶出試験の詳細は本概要 3.2 項に記載した。

Table 1.2.5-1: 溶出試験法－カプセル剤

[redacted]

Table 1.2.5-2: 溶出試験法－臨床試験用錠剤

[redacted]

市販予定錠剤用の溶出試験法を以下の Table 1.2.5-3 に示す。[redacted]本試験法では、[redacted]錠剤の品質及び性能特性に対する頑健性、再現性及び識別性を示す。

Table 1.2.5-3: 溶出試験法－市販予定錠剤

[redacted]

1.3 生物薬剤学試験の概要

5 つの生物薬剤学試験の要約を以下及び Table 1.3-1 に示す。

- 002 試験パート D では、経口液剤及び第 2 相カプセル剤投与後のデュークラバシチニブ曝露量を比較し相対的バイオアベイラビリティを評価した。さらに、第 2 相カプセル剤投与後のデュークラバシチニブ曝露量に対する高脂肪・高カロリー食及びファモチジン併用の影響を評価した。
- 031 試験では、第 2 相カプセル剤と第 3 相試験用錠剤投与後のデュークラバシチニブ曝露量を比較し相対的バイオアベイラビリティを評価した。さらに、第 3 相試験用錠剤投与後のデュークラバシチニブ曝露量に対する高脂肪・高カロリー食及びファモチジン併用の影響を評価した。

- 067 試験では、第 3 相試験用錠剤及び静脈内投与製剤投与後のデュークラバシチニブ曝露量を比較して絶対的バイオアベイラビリティを評価した。
- 090 試験では、ラベプラゾールの併用が第 3 相試験用錠剤投与後のデュークラバシチニブ曝露量に及ぼす影響を評価した。
- 119 試験では、市販予定錠剤投与後、デュークラバシチニブ曝露量に対する高脂肪・高カロリー食及びファモチジン併用の影響を評価した。

Table 1.3-1: **健康被験者を対象とした生物薬剤学試験**

Study/ Country	Study Design	Primary Objective	Endpoints	Dose/Route/Duration	Subject Type/# Treated
IM011002/ Australia	Phase 1, randomized, double- blind, placebo-controlled, SAD and MAD study to evaluate the safety, tolerability, PK, and PD of BMS-986165 in healthy subjects	To assess the safety and tolerability of single and multiple oral doses of BMS-986165 in healthy subjects of any ethnic background (Parts A, B, C, D)	Safety and tolerability, PK, and biomarkers	Part A: DEUC or placebo ranging from 1 mg to 40 mg single dose/oral solution/Day 1 Part B: DEUC or placebo multiple ascending doses (with a range of 2 mg to 12 mg)/oral solution /BID every 12 hours for 12 days, and 12 mg every 24 hours for 12 days QD Part C: DEUC or placebo multiple ascending doses (with a range of 2 mg, 6 mg, and 12 mg)/oral solution /BID every 12 hours for 14 days, and 12 mg QD every 24 hours for 12 days Part D: Period 1: DEUC 12 mg single dose/ oral solution, fasted; Period 2: DEUC 12 mg single dose/ oral, capsule, fasted; Period 3: DEUC 12 mg single dose/ oral, capsule, fasted, famotidine 40 mg single oral dose (2hr pre-dose); Period 4: DEUC 12 mg single dose/ oral, capsule, fed; Period 5: DEUC 12 mg single dose/ oral, capsule, fasted, famotidine 40 mg single oral dose (2hr post-dose)	Healthy males and females (Parts A, B and D), and healthy Japanese males and females (Part C) Part A: 40 randomized Part B: 60 randomized Part C: 32 randomized Part D: 8 enrolled

Table 1.3-1: **健康被験者を対象とした生物薬剤学試験**

Study/ Country	Study Design	Primary Objective	Endpoints	Dose/Route/Duration	Subject Type/# Treated
IM011031/USA	Phase 1, randomized, open-label, 6-period, 6-treatment, crossover study in healthy subjects	To assess the relative bioavailability, food effect, and gastric pH effect on the PK of BMS-986165	PK, safety and tolerability	Treatment A: single oral dose 12 mg DEUC capsule, fasted; Treatment B: single oral dose 12 mg DEUC tablet, fasted; Treatment C: single oral dose 12 mg DEUC tablet, fed; Treatment D: single oral dose 12 mg DEUC tablet and 40 mg famotidine, fasted; Treatment E: single oral dose 3 mg DEUC capsule, fasted; Treatment F: single oral dose 3 mg DEUC tablet, fasted	Healthy males and females/20 treated
IM011067/UK	Phase 1, open-label, non-randomized, single-period study with a single oral dose of BMS-986165 tablet and a single IV microdose of [$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-BMS-986165 solution in healthy male subjects	To assess the absolute oral bioavailability of BMS-986165 following single oral and IV administration of BMS-986165 and [$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-BMS-986165, to healthy male subjects	PK, safety and tolerability	DEUC 12 mg single dose/oral, tablet/Day 1 [$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-BMS-986165 0.1 mg (5mL) single dose/15 min intravenous infusion, solution/Day 1 (1.75 hours after oral dose)	Healthy male/8 treated

Table 1.3-1: **健康被験者を対象とした生物薬剤学試験**

Study/ Country	Study Design	Primary Objective	Endpoints	Dose/Route/Duration	Subject Type/# Treated
IM011090/ Netherlands	Phase 1, open-label, single-sequence study to investigate the effects of gastric acid suppression by rabeprazole on the PK of BMS-986165 in healthy subjects	To evaluate the effect of sustained increase in gastric pH by repeated dosing of rabeprazole on Cmax and AUC of a single dose BMS-986165 12 mg	PK and Safety	DEUC 12 mg single dose/oral, tablet/Days 1 and 9 Rabeprazole 20 mg QD/oral/ Days 5-11	Healthy males and females/21 treated
IM011119/USA	Phase 1, open-label 3×3 cross-over study to compare effects of famotidine pretreatment and of food on the relative bioavailability of single doses of BMS-986165 in healthy subjects	To assess the effects of a high-fat/high-calorie meal on the primary PK parameters of BMS-986165 as a commercial 6-mg tablet in healthy subjects To assess the effects of increased gastric pH by famotidine on the primary PK parameters of BMS-986165 as a commercial 6-mg tablet in healthy subjects	PK, safety and tolerability	DEUC 6-mg tablet, (identical to the proposed commercial tablet with the exception of a non-laser printed appearance) oral, single dose on Days 1, 5 and 9 Famotidine (marketed formulation) 40-mg tablets, oral, single dose single treatment	Healthy males and females/18 treated

1.4 生体試料分析法

血漿中の測定された薬物関連化合物のうち、ヒトではデュークラバシチニブが主要成分（約 50%）であり、次いで代謝物 BMT-158170（約 20%）、BMT-153261（約 20%）及び BMT-334616（約 9%）の順であった。In vitro 全血アッセイにおいて、BMT-153261 の薬理活性（IC50）はデュークラバシチニブと同程度であった。また、BMT-158170 は薬理活性を示さなかった（未変化体の 0.3%未満）が、BMT-334616 は弱い薬理活性を示した（未変化体の 10%未満）。したがって、第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験におけるデュークラバシチニブの生体試料中の濃度測定に加え、一部の臨床試験では BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の生体試料中濃度も測定した。

臨床試験で用いる様々な生体試料中の濃度測定のため、高感度で選択的な LC-MS/MS 法を開発し、バリデートした。分析法及び分析法バリデーション結果の詳細は Appendix 1 に示す。バリデーションは FDA 及び EMA のガイダンスに従い実施した。

1.4.1 血漿中デュークラバシチニブ測定用 LC-MS/MS 法

ヒト血漿中デュークラバシチニブの濃度測定法は Bristol-Myers Squibb 社（BMS）（Lawrenceville、NJ、米国）によって開発され、バリデートされた（M5.3.1.4-1）。バリデートされた分析法は、直線性、精度、真度、感度及び特異性に関する現行の全ての要件及び推奨事項を満たした。この分析法は、[redacted]（[redacted]）に移管され、クロスバリデーションが実施された（M5.3.1.4-2）。また、定量範囲を下げるためのパーシャルバリデーションも [redacted] で実施された（M5.3.1.4-3）。

1.4.1.1 血漿中デュークラバシチニブ測定用 LC-MS/MS 法バリデーション

BMS でバリデートされたヒト血漿中濃度測定法では、前処理法として液液抽出、測定装置として LC-MS/MS を使用した（M5.3.1.4-1）。検量線は濃度範囲 0.200～500 ng/mL で $1/x^2$ 重み付き線形回帰を用いた。バリデーション試験における日間再現性の真度及び精度は、それぞれ±3.5%及び 4.8%以下であった。ヒト血漿中におけるデュークラバシチニブは、室温で 24 時間、凍結融解 3 サイクル（−20°C 及び−70°C）及び長期保存（−20°C）で 451 日間安定であった。

この分析法は [redacted] に移管され、同じ定量範囲でバリデートされた（M5.3.1.4-2）。バリデーション試験における日間再現性の真度及び精度は、それぞれ±2.7%及び 6.5%以下であった。ヒト血漿中におけるデュークラバシチニブは、室温で 24 時間、凍結融解 5 サイクル（−20°C 及び−70°C）、長期保存（−20°C 及び−70°C）で 392 日間安定であった。また、QC 及び incurred サンプルを用いて実施された BMS 法とのクロスバリデーションの結果、BMS 法と [redacted] 法間の%Difference はいずれのサンプルにおいても±3.6%以内であった（M5.3.1.4-2）。

[redacted] 法のパーシャルバリデーションは、定量範囲を 0.200～500 ng/mL から 0.050～50.0 ng/mL に下げるため、[redacted] で実施された（M5.3.1.4-3）。バリデーション試験における日間再現性の真度及び精度は、それぞれ±8.2%及び 4.3%以下であった。ヒト血漿中におけるデュークラバシチ

ニブは、室温で 24 時間、凍結融解 5 サイクル（−20°C 及び−70°C）及び長期保存（−20°C 及び−70°C）で 363 日間安定であった。

1.4.2 血漿中デュークラバシチニブ／BMT-153261 測定用 LC-MS/MS 法

ヒト血漿中デュークラバシチニブ及び BMT-153261（デュークラバシチニブの代謝物）の同時濃度測定法は [redacted] で開発され、バリデートされた（M5.3.1.4-4）。バリデートされた分析法は、直線性、精度、真度、感度及び特異性に関する現行の全ての要件及び推奨事項を満たした。この分析法はその後、[redacted]（[redacted]）に移管され、クロスバリデーションが実施された（M5.3.1.4-5）。

1.4.2.1 血漿中デュークラバシチニブ／BMT-153261 測定用 LC-MS/MS 法バリデーション

[redacted] でバリデートされたヒト血漿中濃度測定法では、前処理法として液液抽出、測定装置として LC-MS/MS を利用した（M5.3.1.4-4）。両分析対象物質とも検量線は濃度範囲 0.500～500 ng/mL で $1/x^2$ 重み付き線形回帰を用いた。バリデーション試験におけるデュークラバシチニブの日間再現性の真度及び精度は、それぞれ±4.0%及び 8.4%以下、BMT-153261 の日間再現性の真度及び精度は、それぞれ±3.6%及び 6.4%以下であった。ヒト血漿中におけるデュークラバシチニブ及び BMT-153261 は、室温で 48 時間、凍結融解 5 サイクル（−20°C 及び−70°C）、長期保存（−20°C 及び−70°C）で 1064 日間安定であった。

この分析法は [redacted] に移管され、バリデートされた（M5.3.1.4-5）。バリデーション試験におけるデュークラバシチニブの日間再現性の真度及び精度は、それぞれ±6.7%及び 8.7%以下、BMT-153261 の日間再現性の真度及び精度は、それぞれ±4.0 及び 7.9%以下であった。ヒト血漿中におけるデュークラバシチニブ及び BMT-153261 は、室温で 27 時間、凍結融解 5 サイクル（−20°C 及び−70°C）、長期保存（−20°C 及び−70°C）で 357 日間安定であった。また、QC 及び incurred サンプルを用いて実施された [redacted] 法とクロスバリデーションの結果、[redacted] 法と [redacted] 法間の%Difference は BMS-986165、BMT-153261 のいずれにおいても 6.5%以内であった（M5.3.1.4-5）。

1.4.3 血漿中 BMT-158170 測定用 LC-MS/MS 法

ヒト血漿中 BMT-158170（デュークラバシチニブ代謝物）の濃度測定法は、[redacted] で開発され、バリデートされた（M5.3.1.4-6）。バリデートされた分析法は、直線性、精度、真度、感度及び特異性に関する現行の全ての要件及び推奨事項を満たした。この分析法はその後、[redacted] に移管され、クロスバリデーションが実施された（M5.3.1.4-7）。

1.4.3.1 血漿中 BMT-158170 測定用 LC-MS/MS 法バリデーション

[redacted] でバリデートされたヒト血漿中濃度測定法では、前処理法として液液抽出、測定装置として LC-MS/MS を利用した（M5.3.1.4-6）。検量線は濃度範囲 0.500～500 ng/mL で $1/x^2$ 重み付き線形回帰を用いた。バリデーション試験における日間再現性の真度及び精度は、それぞれ±5.0%及び

6.7%以下であった。ヒト血漿中における BMT-158170 は、室温で 24 時間、凍結融解 5 サイクル（−20°C 及び−70°C）、長期保存（−20°C 及び−70°C）で 593 日間安定であった。

この分析法は [redacted] に移管され、バリデートされた（M5.3.1.4-7）。バリデーション試験における日間再現性の真度及び精度は、それぞれ±7.6%及び 10.2%以下であった。ヒト血漿中における BMT-158170 は、室温で 27.5 時間、凍結融解 5 サイクル（−20°C 及び−70°C）、長期保存（−20°C 及び−70°C）で 506 日間安定であった。また、QC 及び incurred サンプルを用いて実施された [redacted] 法とのクロスバリデーションの結果、[redacted] 法と [redacted] 法間の%Difference は 5.8%以内であった（M5.3.1.4-7）。

1.4.4 血漿中 BMT-334616 測定用 LC-MS/MS 法

ヒト血漿中 BMT-334616（デュークラバシチニブの代謝物）の濃度測定法は、[redacted] で開発され、バリデートされた（M5.3.1.4-8）。バリデートされた分析法は、直線性、精度、真度、感度及び特異性に関する現行の全ての要件及び推奨事項を満たした。

1.4.4.1 血漿中 BMT-334616 測定用 LC-MS/MS 法バリデーション

[redacted] でバリデートされたヒト血漿中濃度測定法では、前処理法として除蛋白を行い、測定装置として LC-MS/MS を利用した（M5.3.1.4-8）。検量線は濃度範囲 0.100～100 ng/mL で $1/x^2$ 重み付き線形回帰を用いた。バリデーション試験における日間再現性の真度及び精度は、それぞれ±2.7%及び 9.1%以下であった。ヒト血漿中における BMT-334616 は、室温で 24 時間、凍結融解 5 サイクル（−20°C 及び−70°C）及び長期保存（−20°C 及び−70°C）で 202 日間安定であった。

1.4.5 尿中デュークラバシチニブ測定用 LC-MS/MS 法

0.2%CHAPS 処理されたヒト尿中デュークラバシチニブの濃度測定法は BMS で開発され、バリデートされた（M5.3.1.4-9）。バリデートされた分析法は、直線性、精度、真度、感度及び特異性に関する現行の全ての要件及び推奨事項を満たした。この分析法は [redacted] に移管された（M5.3.1.4-10）。

1.4.5.1 尿中デュークラバシチニブ測定用 LC-MS/MS 法バリデーション

BMS でバリデートされたヒト尿中濃度測定法では、前処理法として液液抽出、測定装置として LC-MS/MS を利用した（M5.3.1.4-9）。検量線は濃度範囲 0.200～500 ng/mL で $1/x^2$ 重み付き線形回帰を用いた。バリデーション試験における日間再現性の真度及び精度は、それぞれ±8.3%及び 3.8%以下であった。0.2%CHAPS 処理後ヒト尿中のデュークラバシチニブは、室温で 27 時間、凍結融解は −20°C で 4 サイクル、−70°C で 3 サイクル及び長期保存（−20°C）で 188 日間安定であった。

この分析法は [redacted] に移管され、同じ定量範囲でバリデートされた（M5.3.1.4-10）。バリデーション試験における日間再現性の真度及び精度は、それぞれ±7.5%及び 7.2%以下であった。

0.2%CHAPS 処理後ヒト尿中のデュークラバシチニブは、室温で 25 時間、凍結融解 5 サイクル（−20°C 及び−70°C）、長期保存（−20°C 及び−70°C）で 398 日間安定であった。

1.4.6 尿中 BMT-153261／BMT-158170 測定用 LC-MS/MS 法

0.2%CHAPS 処理されたヒト尿中 BMT-153261 及び BMT-158170 の同時濃度測定法は [redacted] で開発され、バリデートされた（M5.3.1.4-11）。バリデートされた分析法は、直線性、精度、真度、感度及び特異性に関する現行の全ての要件及び推奨事項を満たした。

1.4.6.1 尿中 BMT-153261／BMT-158170 測定用 LC-MS/MS 法バリデーション

[redacted] でバリデートされたヒト尿中濃度測定法では、前処理法として液液抽出、測定装置として LC-MS/MS を利用した（M5.3.1.4-11）。両分析対象物質とも、検量線は濃度範囲 0.200～500 ng/mL で $1/x^2$ 重み付き線形回帰を用いた。バリデーション試験における BMT-153261 の日間再現性の真度及び精度は、それぞれ±8.5%及び 9.6%以下、BMT-158170 の日間再現性の真度及び精度は、それぞれ±2.9%及び 11.4%以下であった。0.2%CHAPS 処理後ヒト尿中の BMT-153261 及び BMT-158170 は、室温で 24 時間、凍結融解 5 サイクル（−20°C 及び−70°C）安定であった。また、BMT-153261 は −20°C 及び−70°C 保存でそれぞれ 405 日間及び 409 日間、BMT-158170 は−20°C 及び−70°C 保存でそれぞれ 357 日間及び 409 日間安定であった。

1.4.7 尿中 BMT-334616 測定用 LC-MS/MS 法

0.2%CHAPS 処理されたヒト尿中 BMT-334616 の濃度測定法は [redacted] で開発され、バリデートされた（M5.3.1.4-12）。バリデートされた分析法は、直線性、精度、真度、感度及び特異性に関する現行の全ての要件及び推奨事項を満たした。

1.4.7.1 尿中 BMT-334616 測定用 LC-MS/MS 法バリデーション

[redacted] でバリデートされたヒト尿中濃度測定法では、前処理として試料を希釈し、測定装置として LC-MS/MS を利用した（M5.3.1.4-12）。検量線は濃度範囲 50.0～1000 ng/mL で $1/x^2$ 重み付き線形回帰を用いた。バリデーション試験における日間再現性の真度及び精度は、それぞれ±5.0%及び 3.0%以下であった。0.2%CHAPS 処理後ヒト尿中の BMT-334616 は、室温で 24 時間、凍結融解 5 サイクル（−20°C 及び−70°C）、長期保存（−20°C 及び−70°C）で 231 日間安定であった。

1.4.8 血漿中デュークラバシチニブ／BMT-409408-02 測定用 LC-MS/MS 法

ヒト血漿中のデュークラバシチニブ及び BMT-409408-02（安定同位体標識デュークラバシチニブ、[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-BMS-986165）の同時濃度測定法は [redacted] で開発され、バリデートされた（M5.3.1.4-13）。バリデートされた分析法は、直線性、精度、真度、感度及び特異性に関する現行の全ての要件及び推奨事項を満たした。

1.4.8.1 血漿中デュークラバシチニブ／BMT-409408-02 測定用 LC-MS/MS 法バリデーション

[redacted] でバリデートされたヒト血漿中濃度測定法では、前処理法として液液抽出、測定装置として LC-MS/MS を利用した（M5.3.1.4-13）。検量線は濃度範囲 0.050～50 ng/mL（デュークラバシチニブ）及び 0.002～2.00 ng/mL（BMT-409408-02）で $1/x^2$ 重み付き線形回帰を用いた。バリデーション試験におけるデュークラバシチニブの日間再現性の真度及び精度は、それぞれ±6.7%及び 5.7%以下、BMT-409408-02 の日間再現性の真度及び精度は、それぞれ±7.5%及び 11.2%以下であった。ヒト血漿中におけるデュークラバシチニブ及び BMT-409408-02 は、室温で 24 時間、凍結融解を 5 サイクル（−20°C 及び−70°C）、長期保存（−20°C 及び−70°C）で 105 日間安定であった。

1.4.9 透析用緩衝液中デュークラバシチニブ／BMT-153261／BMT-158170 測定用 LC-MS/MS 法

透析用緩衝液中のデュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の同時濃度測定は [redacted] で開発され、バリデートされた（M5.3.1.4-14）。バリデートされた分析法は、直線性、精度、真度、感度及び特異性に関する現行の全ての要件及び推奨事項を満たした。この方法は、臨床試験から透析緩衝液サンプルの分析を裏付けるために使用された。

1.4.9.1 透析用緩衝液中デュークラバシチニブ／BMT-153261／BMT-158170 測定用 LC-MS/MS 法バリデーション

[redacted] でバリデートされた透析用緩衝液中濃度測定法では、前処理法として液液抽出、測定装置として LC-MS/MS を利用した（M5.3.1.4-14）。すべての分析対象物質で、検量線は濃度範囲 1.00～500 ng/mL で $1/x^2$ 重み付き線形回帰を用いた。バリデーション試験における日間再現性の真度及び精度は、デュークラバシチニブについては±2.7%及び 7.8%以下、BMT-153261 については±4.7%及び 6.4%以下、BMT-158170 については±4.0%及び 4.9%以下であった。透析用緩衝液中でのデュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 は、室温で 4 時間、凍結融解 3 サイクル（−20°C）及び長期保存（−20°C）で 309 日間安定であった。

2 個々の試験結果の要約

2.1 カプセル剤の経口液剤に対する相対的バイオアベイラビリティ、食事及びファモチジンの影響（IM011-002 試験パート D）

M5.3.3.1-1

本試験パート D は、健康被験者を対象としたオープンラベル、5 期、5 処置、1 系列試験であった。パート D の目的は、経口液剤と第 2 相試験で使用予定のカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティを比較すること、カプセル剤投与時の食事（高脂肪・高カロリー食）の影響を評価すること及びカプセル剤投与時の胃酸分泌抑制薬（ファモチジン）による pH の影響を評価することであった。同

じ 8 例の被験者を対象に、以下の 5 つの連続した期間で検討した。各投与期の間には 6 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

- 第 1 期：経口液剤 12 mg の空腹時単回経口投与
- 第 2 期：カプセル剤 12 mg（3 mg × 4）の空腹時単回経口投与
- 第 3 期：投与 2 時間前にファモチジンを使用する場合のカプセル剤 12 mg（3 mg × 4）の空腹時単回経口投与
- 第 4 期：カプセル剤 12 mg（3 mg × 4）の食後単回経口投与
- 第 5 期：投与 2 時間後にファモチジンを使用する場合のカプセル剤 12 mg（3 mg × 4）の空腹時単回経口投与

12 mg は、本試験の反復投与パート及び乾癬患者を対象とした第 2 相試験（011 試験）における最高用量である。

2.1.1 薬物動態の結果

経口液剤及びカプセル剤を空腹時に投与したときのデュークラバシチニブの曝露量は同程度であり、デュークラバシチニブの経口液剤に対するカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティは約 94%であった。カプセル剤を空腹時に投与したとき、Cmax の幾何平均値は経口液剤投与時と比較して約 10%低く、AUC(INF)の幾何平均値は約 6%低かった。

食事及びファモチジンの前投与により、カプセル剤投与の Cmax は低下し、Tmax は遅延したが、AUC に臨床的に意味のある変化は認められなかった。カプセル剤を食後に投与したとき、Cmax の幾何平均値はカプセル剤の空腹時投与と比較して 40%低下し、Tmax は遅延した。また、食後投与の AUC(INF)の幾何平均値はカプセル剤の空腹時投与と比較して 15%低かった。ファモチジンの前投与は食事と同様の影響を PK に及ぼし、Cmax の幾何平均値はカプセル剤の空腹時投与と比較して 49%低下し、Tmax は遅延した。AUC(INF)の幾何平均値は 10%低かった。

デュークラバシチニブ投与の 2 時間後にファモチジンを投与しても、カプセル剤の空腹時投与と比較して Cmax は同程度であり、AUC(INF)の幾何平均値は約 26%高く、臨床的に意味のある差は認められなかった。各投与期の Cmax 及び AUC(INF)の統計解析をそれぞれ Table 2.1.1-1、Table 2.1.1-2 に示した。パート D におけるデュークラバシチニブの主な PK パラメータを Table 2.1.1-3 に要約する。

Table 2.1.1-1: pH 及び食事の影響に関するデュークラバシチニブの Cmax の統計解析

PK PARAMETER	PERIOD TREATMENT	ADJUSTED GEO MEAN[a]	90% CI
Cmax (ng/mL)	Period 1 = BMS 12 mg solution[b]	123.2	(112.5 , 134.9)
	Period 2 = BMS 12 mg capsule	110.8	(94.6 , 129.9)
	Period 3 = Famotidine 40 mg + BMS 12 mg capsule	56.9	(43.7 , 74.0)
	Period 4 = High Fat Meal + BMS 12 mg capsule	66.5	(52.6 , 84.0)
	Period 5 = BMS 12 mg capsule + Famotidine 40 mg	113.0	(102.6 , 124.4)
	COMPARISON	RATIO OF ADJUSTED GEO MEAN	90% CI
	Period 2 vs 1	0.900	(0.792 , 1.021)
	Period 3 vs 2	0.513	(0.358 , 0.736)
	Period 4 vs 2	0.600	(0.450 , 0.799)
	Period 5 vs 2	1.020	(0.883, 1.178)

Source: IM011-002 study CSR Table 9.5.2-1
[a] Results are rounded to the nearest first decimal place. If the second decimal values was 5, then results are rounded up.
[b] clarification of the term 'oral liquid' used in the CSR to describe the 'oral solution' formulation, IM011-002 Addendum 02
CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; Geo = geometric; PK = pharmacokinetic

Table 2.1.1-2: pH 及び食事の影響に関するデュークラバシチニブの AUC(INF)の統計解析

PK PARAMETER	PERIOD TREATMENT	ADJUSTED GEO MEAN[a]	90% CI
AUC(INF) (h*ng/mL)	Period 1 = BMS 12 mg solution[b]	762.9	(611.1 , 952.5)
	Period 2 = BMS 12 mg capsule	715.2	(561.4 , 911.1)
	Period 3 = Famotidine 40 mg + BMS 12 mg capsule	640.9	(527.6 , 778.6)
	Period 4 = High Fat Meal + BMS 12 mg capsule	606.5	(518.5 , 709.4)
	Period 5 = BMS 12 mg capsule + Famotidine 40 mg	899.1	(691.3 , 1169.3)
	COMPARISON	RATIO OF ADJUSTED GEO MEAN	90% CI
	Period 2 vs 1	0.937	(0.881 , 0.997)
	Period 3 vs 2	0.896	(0.760 , 1.057)
	Period 4 vs 2	0.848	(0.694 , 1.037)
	Period 5 vs 2	1.257	(1.037 , 1.525)

Source: IM011-002 study CSR Table 9.5.2-1
[a] Results are rounded to the nearest first decimal place. If the second decimal values was 5, then results are rounded up.
[b] Clarification of the term 'oral liquid' used in the CSR to describe the 'oral solution' formulation, IM011-002 Addendum 02
AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CI = confidence interval; Geo = geometric; PK = pharmacokinetic

Table 2.1.1-3: デュークラバシチニブ PK パラメータの要約統計量

PARAMETER STATISTIC	PERIOD 1	PERIOD 2	PERIOD 3	PERIOD 4	PERIOD 5
Cmax (ng/mL)					
Geo.Mean [N]	123 [8]	111 [8]	57.7 [7]	66.0 [7]	113 [6]
(%CV)	(13)	(22)	(31)	(31)	(12)
Tmax (h)					
Median [N]	1.00 [8]	1.00 [8]	2.00 [7]	4.02 [7]	1.50 [6]
(Min - Max)	(0.500 - 1.50)	(0.500 - 3.00)	(1.50 - 4.00)	(1.00 - 10.0)	(0.500 -1.92)
AUC(0-T) (h*ng/mL)					
Geo.Mean [N]	759 [8]	711 [8]	604 [7]	607 [7]	828 [6]
(%CV)	(30)	(35)	(21)	(25)	(22)
AUC(INF) (h*ng/mL)					
Geo.Mean [N]	763 [8]	715 [8]	610 [7]	612 [7]	832 [6]
(%CV)	(30)	(35)	(21)	(24)	(22)
T-HALF (h)					
Mean [N]	8.92 [8]	8.02 [8]	10.8 [7]	12.1 [7]	9.07 [6]
(SD)	(2.567)	(1.924)	(2.70)	(4.90)	(0.593)
CLT/F (mL/min)					
Geo.Mean [N]	262 [8]	280 [8]	328 [7]	327 [7]	240 [6]
(%CV)	(35)	(38)	(19)	(25)	(27)

Source: IM011-002 study CSR Table 9.5-1
Period 1 = BMS 12 mg solution; Period 2 = BMS 12 mg capsule; Period 3 = Famotidine 40 mg + BMS 12 mg capsule; Period 4 = High Fat Meal + BMS 12 mg capsule; Period 5 = BMS 12 mg capsule + Famotidine 40 mg.
AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CI = confidence interval; AUC(0-T) = area under the concentrations-time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration; CLT/F = apparent clearance; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; Tmax = time of maximum observed concentration; T-HALF = half-life

2.2 臨床試験用錠剤のカプセル剤に対する相対的バイオアベイラビリティ、食事及びファモチジンの影響（IM011-031 試験）

M5.3.1.1-1

本試験は、オープンラベル、単回投与、6 期、6 処置、クロスオーバー、バイオアベイラビリティ試験であり、健康被験者を対象に錠剤として投与したときの曝露量を第 2 相試験（011 試験）で使用したカプセル剤で投与したときの曝露量と比較した。カプセル剤には原薬として塩酸塩が使用され、錠剤にはフリー体が使用された。また、食事（高脂肪・高カロリー食）及びファモチジンの前投与による胃内 pH の上昇が第 3 相試験用錠剤投与時のデュークラバシチニブのバイオアベイラビリティに及ぼす影響について検討した。

20 例の被験者を 6 つの投与順のいずれかにランダムに割り付けた。Day 1、Day 5、Day 9、Day 13、Day 17 及び Day 21 の朝に、被験者は各自のスケジュールに従って以下のいずれかの処置を受けた。

- 処置 A：カプセル剤 12 mg（3 mg × 4）の空腹時単回経口投与

- 処置 B：錠剤 12 mg（12 mg × 1）の空腹時単回経口投与
- 処置 C：錠剤 12 mg（12 mg × 1）の食後単回経口投与
- 処置 D：ファモチジン投与 2 時間後に錠剤 12 mg（12 mg × 1）の空腹時単回経口投与
- 処置 E：カプセル剤 3 mg（3 mg × 1）の空腹時単回経口投与
- 処置 F：錠剤 3 mg（3 mg × 1）の空腹時単回経口投与

2.2.1 薬物動態の結果

カプセル剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティは 3 mg 及び 12 mg のいずれの用量においても類似しており、原薬及び剤形変更は薬物動態に影響しないことが確認された。3 mg 及び 12 mg のいずれの用量でも、錠剤投与時の曝露量はカプセル剤投与時と同程度であり、Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の幾何平均比（錠剤／カプセル）の 90%CI は、0.80～1.25（Table 2.2.1-1）の範囲内であった。また、Tmax はカプセル剤と錠剤で同程度であり、Tmax の中央値はいずれも 1.5～2.1 時間であった【M5.3.1.1-1、Table 9.2.1.1-1】。

食事の影響により錠剤投与時のデュークラバシチニブの吸収が遅延したが、曝露量への影響は認められなかった。デュークラバシチニブ 12 mg 錠を食後（高脂肪・高カロリー食）に投与したとき、空腹時投与と比較してデュークラバシチニブの Tmax の中央値は約 2 時間遅延し、Cmax の幾何平均値は 28%低下した。AUC(0-T)及び AUC(INF)の幾何平均比の 90%CI はいずれも同程度であり、0.80～1.25 の範囲内であった。

ファモチジン前投与による胃内 pH の上昇の影響は小さく、Tmax の遅延は認められず、曝露量にも影響を及ぼさなかった。ファモチジンの前投与により、デュークラバシチニブ 12 mg 錠単独投与と比較して Cmax の幾何平均値は 16%低下したが、AUC(0-T)及び AUC(INF)の幾何平均比の 90%CI は同程度であり、0.80～1.25 の範囲内であった。

デュークラバシチニブ 3 mg 錠及び 12 mg 錠の PK パラメータの統計解析を Table 2.2.1-1 に要約する。

Table 2.2.1-1: 3 mg 錠及び 12 mg 錠投与時のデュークラバシチニブ PK パラメータの統計解析

Comparison	PK Parameter	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (90% CI)
12-mg Tablet		Test n=19	Reference n=19	
Bioavailability[a]	Cmax (ng/mL)	97.2	94.0	1.034 (0.947, 1.129)
	AUC(0-T) (h•ng/mL)	1014	949	1.068 (1.023, 1.115)
	AUC(INF) (h•ng/mL)	1023	958	1.068 (1.023, 1.115)
Food Effect[b]	Cmax (ng/mL)	69.6	97.2	0.716 (0.655, 0.781)
	AUC(0-T) (h•ng/mL)	896	1014	0.884 (0.847, 0.923)
	AUC(INF) (h•ng/mL)	908	1023	0.888 (0.850, 0.927)

Table 2.2.1-1: 3 mg 錠及び 12 mg 錠投与時のデュークラバシチニブ PK パラメータの統計解析

Comparison	PK Parameter	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (90% CI)
Famotidine[c]	Cmax (ng/mL)	81.6	97.2	0.839 (0.768, 0.916)
	AUC(0-T) (h•ng/mL)	947	1014	0.935 (0.895, 0.976)
	AUC(INF) (h•ng/mL)	959	1023	0.938 (0.898, 0.979)
3-mg Tablet		**Test**	**Reference**	
Bioavailability[d]	Cmax (ng/mL)	19.6	20.9	0.939 (0.859, 1.025)
	AUC(0-T) (h•ng/mL)	220	221	0.997 (0.955, 1.041)
	AUC(INF) (h•ng/mL)	227	227	1.003 (0.960, 1.047)

Source: IM011-031 study CSR Table 9.2.1.1-2, Table 9.2.2.1-2, and Table 9.2.3.1-2
AUC(0-T) = area under the concentration time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration; AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; LS = Least squares; n = number of subjects included; PK = pharmacokinetic

[a] 12 mg tablet (test) Treatment B vs 12 mg capsule (reference) Treatment A
[b] 12 mg tablet Fed (test) Treatment C vs 12 mg tablet fasted (reference) Treatment B
[c] Famotidine pretreatment (test) Treatment D vs 12 mg tablet alone (reference) Treatment B
[d] 3 mg tablet (test) Treatment F vs 3 mg capsule (reference) Treatment E

3 mg 及び 12 mg のいずれの用量でも、錠剤投与時の BMT-153261 の曝露量（Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)）はカプセル剤投与時と同程度であった（Table 2.2.1-2）。さらに、BMT-153261 の曝露量（Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)）は、食事の有無及びファモチジンの前投与により、臨床的に意味のある影響を受けなかった（Table 2.2.1-3 及び Table 2.2.1-4）。食後投与における BMT-153261 の Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)は、空腹時投与と同程度であった（Table 2.2.1-3）。同様に、ファモチジンの前投与は空腹時のデュークラバシチニブ単独投与と比較して、BMT-153261 の Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)に影響を及ぼさなかった（Table 2.2.1-4）。

Table 2.2.1-2: 3 mg 及び 12 mg カプセル剤又は錠剤空腹投与時の BMT-153261 PK パラメータの要約統計量

		BMT-153261			
Parameter (unit)	**Statistic**	**A: 12-mg Capsule, Fasted**	**B: 12-mg Tablet, Fasted**	**E: 3-mg Capsule, Fasted**	**F: 3-mg Tablet, Fasted**
Cmax	n	19	19	19	19
(ng/mL)	Geometric mean	9.82	9.73	2.25	2.29
	%CV	28.4	31.1	34.1	36.3
	Min, Max	5.04, 15.7	3.95, 16.6	0.800, 3.96	0.765, 4.38

Table 2.2.1-2: 3 mg 及び 12 mg カプセル剤又は錠剤空腹投与時の BMT-153261 PK パラメータの要約統計量

		BMT-153261			
Parameter (unit)	**Statistic**	**A: 12-mg Capsule, Fasted**	**B: 12-mg Tablet, Fasted**	**E: 3-mg Capsule, Fasted**	**F: 3-mg Tablet, Fasted**
AUC(0-T)	n	19	19	19	19
(h•ng/mL)	Geometric mean	229	228	44.2	45.2
	%CV	28.6	32.5	44.1	42.8
	Min, Max	150, 382	83.1, 414	13.7, 87.6	14.0, 102
AUC(INF)	n	19	19	4	6
(h•ng/mL)	Geometric mean	248	249	91.2	86.3
	%CV	27.1	30.1	15.1	16.3
	Min, Max	162, 404	101, 433	72.0, 104	67.0, 111

Source: IM011-031 study CSR Table 9.2.1.2-1
AUC(0-T) = area under the concentration-time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration; AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CV = coefficient of variation; Cmax = maximum observed concentration; Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects included; PK = pharmacokinetic

Table 2.2.1-3: 食事の影響を検討する処置 C（12 mg 錠、食後）及び処置 B（12 mg 錠、空腹時）の BMT-153261 PK パラメータの要約統計量

		BMT-153261	
Parameter (unit)	**Statistic**	**B: 12-mg Tablet, Fasted**	**C: 12-mg Tablet, Fed**
Cmax	n	19	19
(ng/mL)	Geometric mean	9.73	8.11
	%CV	31.1	36.2
	Min, Max	3.95, 16.6	4.06, 14.8
AUC(0-T)	n	19	19
(h•ng/mL)	Geometric mean	228	216
	%CV	32.5	34.0
	Min, Max	83.1, 414	112, 386
AUC(INF)	n	19	19
(h•ng/mL)	Geometric mean	249	237
	%CV	30.1	31.5
	Min, Max	101, 433	126, 402

Source: IM011-031 study CSR Table 9.2.2.2-1
AUC(0-T) = area under the concentration-time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration; AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CV = coefficient of variation; Cmax = maximum observed concentration; Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects included; PK = pharmacokinetic

Table 2.2.1-4: **胃内 pH の影響を検討する処置 D（12 mg、空腹時、ファモチジン前投与）及び処置 B（12 mg 錠、空腹時）の BMT-153261 PK パラメータの要約統計量**

		BMT-153261	
Parameter (unit)	**Statistic**	**B: 12-mg Tablet, Fasted**	**D: 12-mg Tablet + Famotidine, Fasted**
Cmax	n	19	20
(ng/mL)	Geometric mean	9.73	8.59
	%CV	31.1	36.9
	Min, Max	3.95, 16.6	2.88, 15.2
AUC(0-T)	n	19	20
(h•ng/mL)	Geometric mean	228	215
	%CV	32.5	35.4
	Min, Max	83.1, 414	73.0, 396
AUC(INF)	n	19	20
(h•ng/mL)	Geometric mean	249	236
	%CV	30.1	32.8
	Min, Max	101, 433	86.5, 418

Source: IM011-031 study CSR Table 9.2.3.2-1
AUC(0-T) = area under the concentration-time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration; AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CV = coefficient of variation; Cmax = maximum observed concentration; Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects included; PK = pharmacokinetic

2.3 絶対的経口バイオアベイラビリティ（IM011-067 試験）

M5.3.1.1-2

本試験は、オープンラベル、非ランダム化、単回投与試験であり、健康男性被験者 8 例にデュークラバシチニブ 12 mg 錠を単回経口投与後、[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-BMS-986165 0.1 mg を単回静脈内投与し、デュークラバシチニブの絶対的経口バイオアベイラビリティを推定した。

被験者は Day 1 の朝にデュークラバシチニブ 12 mg 錠剤を単回経口投与され、経口投与の 1.75 時間後［経口投与時に予測される Tmax（2 時間）の 15 分前］に[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-BMS-986165 0.1 mg を 15 分間静脈内投与された。投与は夜間の 10 時間以上の絶食後に行われ、投与後 4 時間まで絶食を継続した。

2.3.1 薬物動態の結果

デュークラバシチニブの絶対的経口バイオアベイラビリティの平均値は約 99%と推定され、ほぼ完全に吸収されることが示された（Table 2.3.1-1）。

静脈内投与時の定常状態における分布容積（Vss）の幾何平均値は約 140 L であり、体内総水分量（約 42 L）よりも大きいことから、血管外への分布が示唆される。静脈内投与後デュークラバシチニブのクリアランスの幾何平均値は約 15.3 L/h であり、静脈内投与後と経口投与後の T-HALF の幾何平均値は同程度であった（それぞれ約 13.5 時間及び 13.2 時間）。

主な PK パラメータを Table 2.3.1-2 に示す。

Table 2.3.1-1: **デュークラバシチニブの PK パラメータ及び絶対的バイオアベイラビリティの要約統計量**

Statistic	12 mg BMS-986165 AUC(INF) (ng•h/mL) n = 8	0.1 mg [$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-BMS-986165 AUC(INF) (ng•h/mL) n = 8	F (%)
Geo Mean	778	6.556	98.9
Geo CV (%)	29.6	27.4	4.7
Median	802	6.605	98.5
Min-Max	520-1150	4.738-9.933	91.4-107

Source: IM011-067 study CSR Table 12
AUC(INF) = AUC from time zero extrapolated to infinite time; CV = coefficient of variation; F = absolute bioavailability; Geo = geometric; Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects included; PK = pharmacokinetic(s)

Table 2.3.1-2: **デュークラバシチニブ（経口投与）及び[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-BMS-986165（静脈内投与）の PK パラメータの要約統計量**

Statistic	AUC(0-T)	AUC(INF)	Cmax	Tmax	$t_{1/2}$	CL	CL/F	Vss
BMS-986165 - Oral Administration								
	(ng•h/mL)	(ng•h/mL)	(ng/mL)	(h)	(h)	(mL/h)	(mL/h)	(mL)
n	8	8	8	8	8	8	8	8
Geo Mean	768	778	98.2	1.50	13.2	NC	15,415	NC
Geo CV%	28.9	29.6	17.8	1.00-2.50	43.0	NC	29.6	NC

Table 2.3.1-2: デュークラバシチニブ（経口投与）及び[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-BMS-986165（静脈内投与）の PK パラメータの要約統計量

Statistic	AUC(0-T)	AUC(INF)	Cmax	Tmax	$t_{1/2}$	CL	CL/F	Vss
			[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-BMS-986165 IV Infusion Administration					
	(pg•h/mL)	(pg•h/mL)	(pg/mL)	(h)	(h)	(mL/h)	(mL/h)	(mL)
n	8	8	8	8	8	8	8	8
Geo Mean	6,435	6,556	1,187	0.25	13.5	15,253	NC	139,877
Geo CV%	26.6	27.4	23.3	0.08-0.33	50.3	27.4	NC	14.9

Source: IM011-067 study CSR Table 11
Note: For Tmax, the median, min, and max are presented
AUC(INF) = AUC from time zero extrapolated to infinite time; AUC(0-T) = area under the concentration-time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration; CL = clearance; CL/F = apparent clearance; Cmax = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; n = number of subjects analyzed; IV = intravenous; NC = not calculated; Tmax = time of maximum observed concentration; t1/2 = half-life; Vss = volume of distribution at steady state; PK = pharmacokinetic(s)

2.4 臨床試験用錠剤に対するプロトンポンプ阻害薬ラベプラゾールの影響（IM011-090 試験）

M5.3.3.4-8

本試験はオープンラベル、1 系列試験であり、健康被験者 21 例を対象に、PPI であるラベプラゾールの反復投与による胃内 pH の持続的上昇が、12 mg 錠剤として投与したときのデュークラバシチニブの PK に及ぼす影響を評価した。

被験者には、Day 1 にデュークラバシチニブ 12 mg を空腹時単回経口投与し、Day 5 から Day 11 にラベプラゾール 20 mg を 1 日 1 回朝に投与、Day 9 にラベプラゾール 20 mg 及びデュークラバシチニブ 12 mg を空腹時に併用投与した。PK 解析用の血液検体は治験薬投与後 72 時間まで採取した。

2.4.1 薬物動態の結果

PPI であるラベプラゾールの 1 日 1 回投与とデュークラバシチニブの併用時、デュークラバシチニブ単独投与時に対する Cmax 及び AUC の幾何平均比の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲内であった（Table 2.4.1-1）。デュークラバシチニブと同様に、BMT-153261 の Cmax 及び AUC についても、その幾何平均比が 0.80～1.25（Table 2.4.1-1）の範囲内に含まれていたことから、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量はラベプラゾール併用による影響を受けないと考えられた。

Table 2.4.1-1: **ラベプラゾール併用時のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PK パラメータの統計解析**

	Geometric LS mean					
	Day 9 BMS-986165 12 mg + Rabeprazole 20 mg QD (Test)		Day 1 BMS-986165 12 mg (Reference)		Geometric LS mean ratio (Test/Reference)	
Parameter	**n**	**Result**	**n**	**Result**	**Estimate**	**(90% CI)**
BMS-986165						
Cmax (ng/mL)	20	100	21	98.6	1.0139	(0.9537, 1.0780)
AUC(0-T) (h•ng/mL)	20	790	21	784	1.0075	(0.9719, 1.0445)
AUC(INF) (h•ng/mL)	20	808	21	798	1.0130	(0.9789, 1.0482)
BMT-153261						
Cmax (ng/mL)	20	14.2	21	13.4	1.0607	(0.9581, 1.1742)
AUC(0-T) (h•ng/mL)	20	258	21	228	1.1306	(1.0610, 1.2049)
AUC(INF) (h•ng/mL)	19	279	19	255	1.0913	(1.0269, 1.1597)

Source: IM011-090 study CSR Table 9.4-1
AUC(INF) = AUC from time zero extrapolated to infinite time; AUC(0-T) = area under the concentration time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; LS = least-squares; n = number of subjects analyzed; PK = pharmacokinetic; QD = every day

2.5 市販予定錠剤に対する食事及びファモチジンの影響（IM011-119 試験）

M5.3.1.1-3

本試験は、健康被験者 18 例を対象としたランダム化、オープンラベル、3 処置、6 系列クロスオーバー試験であり、デュークラバシチニブ（市販予定製剤である 6 mg 錠）を投与時、食事（高脂肪・高カロリー食）及びファモチジン前投与による胃内 pH 上昇がデュークラバシチニブの PK に及ぼす影響を検討した。

処置は以下のとおりであった。

- 処置 A：市販予定製剤である 6 mg 錠を空腹時単回経口投与した。
- 処置 B：市販予定製剤である 6 mg 錠を食後単回経口投与した。
- 処置 C：市販予定製剤である 6 mg 錠を空腹時単回投与した。市販のファモチジン 40 mg をデュークラバシチニブの投与 2 時間前に単回経口投与した。

空腹時投与は、治験薬投与前約 10 時間及び投与後約 4 時間は絶食（水以外は飲食禁止）とした。飲水は治験薬投与 1 時間前まで、及び投与 1 時間後から可能とした。食後投与は、朝食として高脂肪・高カロリー食を摂取し、30 分後に治験薬投与とした。

2.5.1 薬物動態の結果

市販予定製剤であるデュークラバシチニブ 6 mg 錠を食後投与したときの Tmax の中央値は 4.01 時間（範囲：1.00 ～ 8.00 時間）であり、空腹時投与の 3.00 時間（範囲：1.00 ～ 4.05 時間）と比較して 1 時間遅延した。また、食後投与の AUC(INF)は、空腹時投与と比較して同程度であり、AUC(INF)の幾何平均比の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。Cmax は空腹時投与と比較して 24%低下したが、この低下は臨床的に意味のあるものではないと考えられた（Table 2.5.1-1）。

BMT-153261 でも同様の影響が認められ、BMT-153261 の AUC(INF)は食後投与と空腹時投与で同程度であり、AUC(INF)の幾何平均比の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。

デュークラバシチニブと同様に、BMT-153261 の Cmax は空腹時投与と比較して 23%低下した（Table 2.5.1-1）。

ファモチジンの前投与はデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量（Cmax 及び AUC(INF)）に影響を及ぼさず、これらのパラメータの 90%CI は 0.80～1.25（Table 2.5.1-2）の範囲内であった。ファモチジンの前投与時のデュークラバシチニブの Tmax の中央値は 1.50 時間（範囲：1.00 ～ 6.00 時間）であり、空腹時投与の Tmax と比較して 1.5 時間早まった。高脂肪・高カロリー食摂取後及びファモチジンを前投与したときのデュークラバシチニブの PK パラメータは【M5.3.1.1-3、Table 9.2-1】に要約している。

Table 2.5.1-1: デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PK パラメータに及ぼす食事の影響の統計解析

	BMS-986165					
	Geometric LS Mean					
	B: BMS-986165 6 mg Fed High Fat (Test)		A: BMS-986165 6 mg Fasted (Ref)		Geometric LS Mean Ratio (Test/Ref)	
Parameter	n	Result	n	Result	Estimate	90% CI
Cmax (ng/mL)	18	27.5	18	36.2	0.761	(0.694, 0.833)
AUC(0-T) (h•ng/mL)	18	316.5	18	354.8	0.892	(0.848, 0.938)
AUC(INF) (h•ng/mL)	18	329.1	18	368.7	0.893	(0.851, 0.936)
	BMT-153261					
Parameter	n	Result	n	Result	Estimate	90% CI
Cmax (ng/mL)	18	3.8	18	4.9	0.769	(0.705, 0.838)
AUC(0-T) (h•ng/mL)	18	84.6	18	99.0	0.855	(0.798, 0.915)
AUC(INF) (h•ng/mL)	17	100.4	16	111.7	0.898	(0.850, 0.950)

Source: IM011-119 study CSR Table 9.2-2 and Table 9.3-2
AUC(INF) = AUC from time zero extrapolated to infinite time; AUC(0-T) = AUC from time zero to time of the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; LS = least squares; n = number of subjects analyzed; PK = pharmacokinetic(s); Ref = reference

Table 2.5.1-2: デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PK パラメータに及ぼすファモチジンの影響の統計解析

	BMS-986165					
	Geometric LS Mean					
	C: BMS-986165 6 mg Fasted + Famotidine 40 mg (Test)		A: BMS-986165 6 mg Fasted (Ref)		Geometric LS Mean Ratio (Test/Ref)	
Parameter	n	Result	n	Result	Estimate	90% CI
Cmax (ng/mL)	18	37.9	18	36.2	1.047	(0.955, 1.147)
AUC(0-T) (h•ng/mL)	18	360.6	18	354.8	1.017	(0.967, 1.069)
AUC(INF) (h•ng/mL)	18	372.5	18	368.7	1.010	(0.963, 1.060)
	BMT-153261					
Parameter	n	Result	n	Result	Estimate	90% CI
Cmax (ng/mL)	18	5.1	18	4.9	1.043	(0.956, 1.137)
AUC(0-T) (h•ng/mL)	18	98.9	18	99.0	0.999	(0.932, 1.070)
AUC(INF) (h•ng/mL)	18	111.4	16	111.7	0.997	(0.944, 1.053)

Source: IM011-119 study CSR Table 9.2-3 and Table 9.3-3
AUC(INF) = AUC from time zero extrapolated to infinite time; AUC(0-T) = AUC from time zero to time of the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; LS = least squares; n = number of subjects analyzed; PK = pharmacokinetic(s); Ref = reference

3 全試験を通しての結果の比較と解析

デュークラバシチニブの臨床開発を通して、経口液剤、カプセル剤及び錠剤の 3 種類の経口剤が開発された。これらの製剤のブリッジングのため、絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ、並びに曝露量に対する食事及び胃内 pH の影響を評価する生物薬剤学及び溶出試験を実施した。

要約すると、溶出試験及び相対的バイオアベイラビリティ試験の結果から、製剤間で同程度の曝露量が示され、第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験を通して製剤間のブリッジングが可能であった。したがって、経口液剤及びカプセル剤を用いた臨床試験の結論は、錠剤投与時にも適用できることが示された。

3.1 全試験を通しての製剤開発

臨床試験における製剤の絶対的及び相対的バイオアベイラビリティを Table 3.1-1 に要約する。錠剤の絶対的バイオアベイラビリティは約 99%であった。カプセル剤投与後の Cmax 及び AUC(INF)は、経口液剤投与後と同程度であった。また、カプセル剤投与後に対する錠剤投与後のデュークラバシチニブの Cmax 及び AUC(INF)の幾何平均比はほぼ 1 であり、これらの製剤の曝露量は同程度であることが示された。

Table 3.1-1: 各製剤におけるデュークラバシチニブの絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ

Absolute BA with Tablet			
Comparison	**PK Parameter**	**Absolute Bioavailability Geo mean (CV%)**	**Study**
Oral: Tablet (12 mg) **IV:** Solution microdose (100 µg)	Absolute BA	98.9 (4.7)	IM011067
Relative BA across formulations			
Comparison	**PK Parameter**	**Geometric LS Mean Ratio (Test / Reference) (90% CI)**	**Study**
Reference**:** Solution (12 mg) Test: Capsule (4 x 3 mg)	Cmax (ng/mL)	0.900 (0.792, 1.021)	IM011002, Part D
	AUC(INF) (h•ng/mL)	0.937 (0.881, 0.997)	
Reference**:** Capsule (1 x 3 mg) Test: Tablet (1 x 3 mg)	Cmax (ng/mL)	0.939 (0.859, 1.025)	IM011031
	AUC(INF) (h•ng/mL)	1.003 (0.960, 1.047)	
Reference**:** Capsule (4 x 3 mg) Test: Tablet (1 x 12 mg)	Cmax (ng/mL)	1.034 (0.947, 1.129)	IM011031
	AUC(INF) (h•ng/mL)	1.068 (1.023, 1.115)	

Source: Table 2.1.1-1, Table 2.1.1-2, Table 2.2.1-1 and Table 2.3.1-1
AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; BA = bioavailability; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; LS = Least squares; PK = pharmacokinetic

3.1.1 経口液剤

経口液剤は第 1 相 FIH 試験（002 試験）のために開発された。経口液剤は、治験実施施設において塩酸塩の原薬を添加剤を含有する混合溶媒に溶解させ 0.1 mg/mL 及び 10 mg/mL の濃度に調製した。

経口液剤の投与後の吸収は速やか（Tmax：1 時間；Table 2.1.1-3）であり、用量依存的な曝露量（AUC）の増加が認められた。

3.1.2 カプセル剤及び経口液剤に対するカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ

第 2 相試験用に 3 mg カプセル剤が開発された。3 mg カプセル剤には [redacted] 原薬として塩酸塩が使用された。造粒法及びカプセル剤に使用した添加剤の詳細は M3.2.P.2.2.1 項及び【Table 3.2.P.2.2.1-12】に示す。

経口液剤とカプセル剤投与後の相対的バイオアベイラビリティを 002 試験パート D で比較した。経口液剤に対するカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティは約 94%であり、両製剤間の曝露量は同程度であった。

3.1.3 錠剤及びカプセル剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティ

第 3 相試験では、原薬として塩酸塩の代わりにフリー体を用いた錠剤が選択された。[redacted]製造工程及び添加剤の詳細は M3.2.P.2.2.1 項及び【Table 3.2.P.2.2.1-13】に記載した。

第 2 相試験で使用したカプセル剤から第 3 相試験で使用する予定の錠剤への変更の影響を検討するため、相対的バイオアベイラビリティ試験（031 試験）を実施し、カプセル剤（3 mg × 1 及び 3 mg × 4）と錠剤（3 mg × 1 及び 12 mg × 1）を比較した。カプセル剤には原薬として塩酸塩が使用され、錠剤にはフリー体が使用された。錠剤の相対的バイオアベイラビリティはカプセル剤と同程度であり、原薬及び剤形変更は薬物動態に影響しないことが確認された。3 mg 及び 12 mg のいずれの用量でも、錠剤の曝露量はカプセル剤と同程度であり、Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の幾何平均比（錠剤／カプセル）の 90%CI は 0.80～1.25（Table 2.2.1-1）の範囲に含まれていた。

ただし、第 3 相試験の用量は、第 2 相試験（011 試験）の結果に基づき、6 mg QD と設定されたため、中間の含量である 6 mg 錠剤が選択され、申請製剤としても 6 mg 錠が選択された。

3.2 製剤間の溶出挙動

開発中製剤の処方変更の影響を検討するため、相対的バイオアベイラビリティ試験に加えて一連の溶出試験を実施した。031 試験では、第 2 相試験で使用したカプセル剤から第 3 相試験で使用した錠剤への変更に関して、3 mg と 12 mg の用量をカプセル剤（3 mg × 1 及び 3 mg × 4）と錠剤（3 mg 及び 12 mg）で比較した。それぞれの溶出試験法を用いて 3 mg カプセル剤及び錠剤の in vitro 溶出データを比較したところ、[redacted]（Figure 3.2-1）。

Figure 3.2-1: 第 2 相試験用カプセル剤と第 3 相試験用錠剤の溶出性比較



さらに、[redacted]（Figure 3.2-2）。溶出データは 031 試験の結果と一貫性があり、第 2 相試験の 3 mg カプセル剤から第 3 相試験の 6 mg 錠への変更の妥当性が示された。

Figure 3.2-2: 3 mg 錠、6 mg 錠及び 12 mg 錠の溶出性比較



市販予定製剤 6 mg 錠と臨床試験で用いた 6 mg 錠は内核錠の組成及び[redacted]の製造工程が同一であり、[redacted]フィルムコーティング及び識別目的の[redacted]であった。

市販用フィルムコーティング及び臨床用フィルムコーティングの 6 mg 錠の溶出挙動を市販用の溶出試験法を用いて比較した結果を Figure 3.2-3 に示す。市販用の溶出試験法による溶出データから、市販予定錠剤及び臨床試験用錠剤の溶出率は[redacted]ことが示された。

Figure 3.2-3: 市販予定錠剤用の溶出試験法を用いた臨床試験用フィルムコーティング 6 mg 錠と市販用フィルムコーティング 6 mg 錠の溶出性比較

[redacted]

溶出試験の結果から、[redacted]が示された。

第 3 相試験用 6 mg 錠剤及び市販予定 6 mg 錠剤［長期安定性試験（LTSS）用の[redacted]錠剤及び[redacted]市販予定錠剤を含む］の臨床試験用溶出試験及び市販用溶出試験法を用いた溶出試験の結果の一覧は、M3.2.P.5.4 項に示す。溶出性は[redacted]であり、類似していた。

市販予定製剤 6 mg 錠と臨床試験で用いた 6 mg 錠の溶出性は、令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」の別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試

験ガイドライン」に従い、[redacted]として評価した。溶出試験の結果、ガイドラインに記載されている全ての判定基準を満たし、市販予定錠剤と第 3 相試験用錠剤との生物学的同等性が示された（M3.2.P.2.2.3.2 項）。

結論として、溶出試験及び相対的バイオアベイラビリティ試験から、開発初期から第 3 相試験用及び市販予定錠剤までの製剤変更が溶出性及び血漿中デュークラバシチニブ曝露量に及ぼす影響はわずかであることが示された。

3.3 デュークラバシチニブの曝露量に及ぼす食事（高脂肪・高カロリー食）の影響

高脂肪・高カロリー食摂取時の影響を、002 試験パート D（第 2 相カプセル剤）、031 試験（12 mg 錠×1）及び 119 試験（6 mg 市販予定錠剤×1）で評価した。空腹時のデュークラバシチニブの Cmax 及び AUC(INF)に対する高脂肪・高カロリー食の影響を Table 3.3-1 に要約した。これらの試験の結果から、高脂肪・高カロリー食は錠剤又はカプセル剤として投与したデュークラバシチニブの AUC(INF)に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

特に、市販予定錠剤 6 mg を食後に投与したときのデュークラバシチニブ曝露量（AUC(INF)）は空腹時と同程度であり、AUC(INF)の幾何平均比の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲内であった（Table 3.3-1）。Cmax は空腹時投与と比較して 24%低下したが、曝露-反応解析から、臨床的有効性［PASI 75 及び sPGA（0/1）達成率］はデュークラバシチニブの Cavgss と相関することが示されているため（M2.7.2、【3.6.2.1.1 項】及び【3.6.2.1.2 項】）、デュークラバシチニブの Cmax に対する食事の影響は臨床的に意味のあるものではないと考える。したがって、市販予定錠剤 6 mg は食事の影響を考慮することなく投与可能である。

Table 3.3-1: 食後及び空腹時におけるデュークラバシチニブの Cmax 及び AUC(INF)の統計解析

Formulation	PK Parameter	Geometric LS Mean Ratio (Trt B / Trt A) (90% CI)	Study
Capsule (4 x 3 mg)	Cmax (ng/mL)	0.600 (0.450, 0.799)	IM011002, Part D
	AUC(INF) (h•ng/mL)	0.848 (0.694, 1.037)	
Tablet (1 x 12 mg)	Cmax (ng/mL)	0.716 (0.655, 0.781)	IM011031
	AUC(INF) (h•ng/mL)	0.888 (0.850, 0.927)	
Tablet (1 x 6 mg)	Cmax (ng/mL)	0.761 (0.694, 0.833)	IM011119
	AUC(INF) (h•ng/mL)	0.893 (0.851, 0.936)	

Source: Table 2.1.1-1, Table 2.1.1-2, Table 2.2.1-1 and Table 2.5.1-1
AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; LS = Least squares; PK = pharmacokinetic
Treatment A = Formulation administered fasting;
Treatment B = Formulation administered with a high-fat / high calorie meal

3.4 デュークラバシチニブの曝露量に対する胃酸分泌抑制薬の影響

デュークラバシチニブは[redacted]を有する。そのため、デュークラバシチニブの曝露量に対するファモチジンなどの胃酸分泌抑制薬の影響を 002 試験パート D（第 2 相カプセル剤）、031 試験（12 mg 錠 × 1）及び 119 試験（6 mg 市販予定錠剤 × 1）で評価した。また、錠剤（12 mg 錠 × 1）投与後のデュークラバシチニブ曝露量に対する PPI であるラベプラゾールなどの持続的な胃酸分泌抑制薬の影響を 090 試験で評価した。胃酸分泌抑制薬存在下及び非存在下でのデュークラバシチニブの Cmax 及び AUC を Table 3.4-1 に要約した。

[redacted]カプセル投与後のデュークラバシチニブの Cmax は、ファモチジンの前投与により 49%減少し、AUC(INF)は 10%減少した。一方、[redacted]錠剤投与後のデュークラバシチニブの Cmax 及び AUC(INF)に及ぼすファモチジン又はラベプラゾールの前投与の影響は最小限であった。

これらの結果より、第 3 相試験は[redacted]錠剤を使用しており、胃酸分泌抑制薬の併用は制限されていない。また、市販予定製剤も[redacted]錠剤である。特に、申請用量製剤である 6 mg 錠について、ファモチジン前投与はデュークラバシチニブの Cmax 又は AUC(INF)に影響しなかった。同様に、ラベプラゾールもデュークラバシチニブの曝露量に影響を及ぼさなかった。

したがって、デュークラバシチニブは胃酸分泌抑制薬の併用の有無にかかわらず投与可能である。

Table 3.4-1: 胃酸分泌抑制薬の併用及び非併用下におけるデュークラバシチニブの Cmax 及び AUC の幾何平均比の統計的要約

Formulation	Gastric pH Modifying Agents	PK Parameter	Geometric LS Mean Ratio (90% CI)	Study
Capsule (4 x 3 mg)	Famotidine	Cmax (ng/mL)	0.513 (0.358, 0.736)	IM011002, Part D
		AUC(INF) (h•ng/mL)	0.896 (0.760, 1.057)	
Tablet (12 mg)	Famotidine	Cmax (ng/mL)	0.839 (0.768, 0.916)	IM011031
		AUC(INF) (h•ng/mL)	0.938 (0.898, 0.979)	
Tablet (6 mg)	Famotidine	Cmax (ng/mL)	1.047 (0.955, 1.147)	IM011119
		AUC(INF) (h•ng/mL)	1.010 (0.963, 1.060)	
Tablet (12 mg)	Rabeprazole	Cmax (ng/mL)	1.0139 (0.9537, 1.0780)	IM011090
		AUC(INF) (h•ng/mL)	1.0130 (0.9789, 1.0482)	

Source: Table 2.1.1-1, Table 2.1.1-2, Table 2.2.1-1, Table 2.5.1-2 and Table 2.4.1-1
AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; LS = Least squares; PK = pharmacokinetic

Table of Contents

1 背景及び概観 20
1.1 ヒト生体試料を用いた試験の概要 20
1.2 臨床薬物動態の概要 21
1.2.1 吸収 21
1.2.2 分布 21
1.2.3 代謝 21
1.2.4 排泄 22
1.2.5 TYK2 の全体的な阻害に対するデュークラバシチニブ及び代謝物の寄与 22
1.3 製剤の概要 22
1.4 薬力学の概要 23
1.4.1 心臓電気生理学 23
1.5 母集団薬物動態解析の概要 23
1.6 主な内因性・外因性要因の影響 24
1.7 曝露-反応の概要 25
1.8 用量設定根拠の概要 26
2 個々の試験結果の要約 27
2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 36
2.1.1 In vitro 透過性評価 36
2.1.2 血漿及び血清蛋白結合試験 36
2.1.3 血球への移行 36
2.1.4 In vitro 代謝 37
2.1.5 トランスポーターの基質 37
2.1.6 デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 による薬物代謝酵素の阻害 39
2.1.7 デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 による薬物代謝酵素の誘導 40
2.1.8 デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 によるトランスポーターの阻害 40
2.2 臨床試験 40
2.2.1 IM011-002 試験：単回投与、反復投与、カプセル剤の経口液剤に対する相対的バイオアベイラビリティ、食事及びファモチジンの影響評価試験 40
2.2.1.1 パート A：単回投与（SAD）したときのデュークラバシチニブの薬物動態 41
2.2.1.2 パート B：健康被験者を対象に反復投与（MAD）したときのデュークラバシチニブの薬物動態 44
2.2.1.3 パート B：定常状態における血中代謝物の曝露量 48
2.2.1.4 パート C：日本人健康被験者を対象にデュークラバシチニブを反復投与したときの薬物動態（J-MAD） 52

2.2.1.5 パート D：健康被験者を対象としたデュークラバシチニブの薬物動態の評価結果（パート D バイオアベイラビリティ、pH 及び食事の影響）.....56
2.2.1.6 IM011-002 試験の薬力学の評価結果.....58
2.2.2 IM011-015 試験：ロスバスタチンとの薬物相互作用試験.....64
2.2.3 IM011-016 試験：［^{14}C］-BMS-986165 の薬物動態及び代謝試験.....65
2.2.3.1 デュークラバシチニブの薬物動態の評価結果.....65
2.2.3.2 総放射能の薬物動態.....66
2.2.3.3 循環血中代謝物プロファイル及びマスバランス.....68
2.2.4 IM011-025 試験：メトトレキサートとの薬物相互作用試験.....69
2.2.5 IM011-031 試験：錠剤のカプセル剤に対する相対的バイオアベイラビリティ、食事及びファモチジンの影響評価試験.....69
2.2.5.1 薬物動態の結果.....70
2.2.6 IM011-039 試験：経口避妊薬（norethindrone／エチニルエストラジオール）との薬物相互作用試験.....73
2.2.6.1 Norethindrone に対するデュークラバシチニブの影響.....74
2.2.6.2 エチニルエストラジオールに対するデュークラバシチニブの影響.....74
2.2.7 IM011-045 試験：シクロスポリンとの薬物相互作用試験.....75
2.2.8 IM011-048 試験：心電図への影響評価試験.....76
2.2.8.1 濃度-ΔΔQTcF 解析によるデュークラバシチニブの評価.....77
2.2.8.2 濃度-ΔΔQTcF 解析によるモキシフロキサシンの評価.....78
2.2.8.3 血漿中濃度の結果.....79
2.2.8.4 薬物動態の評価結果.....81
2.2.9 IM011-061 試験：腎機能障害の影響評価試験.....83
2.2.9.1 デュークラバシチニブの薬物動態.....83
2.2.9.2 BMT-153261 の薬物動態解析結果.....87
2.2.9.3 BMT-158170 の薬物動態の評価結果.....91
2.2.9.4 eGFR とデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量との回帰分析.....92
2.2.10 IM011-062 試験：肝機能障害の影響評価試験.....95
2.2.10.1 デュークラバシチニブの薬物動態の評価結果.....95
2.2.10.2 BMT-153261 の薬物動態の評価結果.....97
2.2.11 IM011-067 試験：絶対的バイオアベイラビリティ評価試験.....100
2.2.12 IM011-071 試験：ミコフェノール酸モフェチル（MMF）との薬物相互作用試験.....101
2.2.13 IM011-087 試験：リトナビルとの薬物相互作用試験.....102
2.2.13.1 CYP1A2 誘導及びトランスポーター（P-gp、OCT1 など）の阻害の影響（Day 15 又は Day 1）.....103
2.2.13.2 トランスポーター（P-gp、OCT1 など）の阻害（Day 5 又は Day 1）.....104
2.2.13.3 CYP1A2 の誘導（Day 15 又は Day 5）.....105
2.2.14 IM011-088 試験：フルボキサミンとの薬物相互作用試験.....106
2.2.15 IM011-090 試験：ラベプラゾールの影響評価試験.....108

2.2.16 IM011-100 試験： Pyrimethamine との薬物相互作用試験 109
2.2.17 IM011-101 試験：ジフルニサルとの薬物相互作用試験 110
2.2.18 IM011-119 試験：市販予定錠剤に対する食事及びファモチジンの影響評価試験 112
2.2.19 IM011-011 試験：国際共同第 2 相試験 114
2.2.19.1 薬物動態 114
2.2.19.2 薬力学 116
2.2.20 IM011-046 試験：国際共同第 3 相比較試験 117
2.2.20.1 薬物動態 117
2.2.20.2 薬力学 117
2.2.21 IM011-047 試験：海外第 3 相比較試験 118
2.2.21.1 薬物動態 118
2.2.21.2 薬力学 119
2.2.22 IM011-066 試験：国内第 3 相オープンラベル試験 119
2.2.22.1 薬物動態 120
3 全試験を通しての結果の比較と解析 124
3.1 デュークラバシチニブの薬物動態学的特性 124
3.1.1 デュークラバシチニブの吸収 124
3.1.2 デュークラバシチニブの分布 125
3.1.3 デュークラバシチニブの代謝 125
3.1.4 デュークラバシチニブの排泄 127
3.1.5 トランスポーターの基質としてのデュークラバシチニブ 128
3.1.6 TYK2 の全体的な阻害に対するデュークラバシチニブとその循環代謝物の関与 129
3.2 各試験を通したデュークラバシチニブの薬物動態パラメータの解析 129
3.2.1 健康被験者の薬物動態 129
3.2.1.1 単回投与後の薬物動態 129
3.2.1.2 反復投与後の薬物動態 133
3.2.2 デュークラバシチニブ錠剤投与時の用量比例性 135
3.2.3 デュークラバシチニブの薬物動態の変動 136
3.2.3.1 個体内変動 136
3.2.3.2 個体間変動 136
3.3 薬力学データ 137
3.3.1 標的結合のバイオマーカー 137
3.3.2 デュークラバシチニブによる TYK2 の選択的阻害 137
3.3.3 TQT 試験 140
3.4 母集団薬物動態 143
3.4.1 第 1 相試験及び第 2 相試験のデータを用いたデュークラバシチニブの母集団薬物動態解析 143
3.4.2 第 1 相試験から第 3 相試験のデータを用いたデュークラバシチニブの母集団薬物動態解析（Global PPK 解析） 143

3.4.2.1 デュークラバシチニブの母集団薬物動態モデル 144
3.4.2.2 BMT-153261 の母集団薬物動態モデル 146
3.4.2.3 乾癬患者における 6 mg QD 投与時のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の予測曝露量 148
3.4.3 066 試験のデータを統合した PPK 解析（更新後の PPK 解析） 148
3.4.3.1 デュークラバシチニブの母集団薬物動態モデル 149
3.4.3.2 BMT-153261 の母集団薬物動態モデル 151
3.4.3.3 乾癬患者における 6 mg QD 投与時のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の予測曝露量 153
3.5 内因性及び外因性要因 154
3.5.1 デュークラバシチニブの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 155
3.5.1.1 年齢 155
3.5.1.2 性別 156
3.5.1.3 人種／民族 158
3.5.1.4 体重 161
3.5.1.5 疾患 162
3.5.1.6 肝機能 167
3.5.1.7 腎機能 168
3.5.1.8 他の要因 170
3.5.2 デュークラバシチニブの薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 170
3.5.2.1 食事 170
3.5.2.2 薬物相互作用：併用薬がデュークラバシチニブの薬物動態に及ぼす影響 170
3.5.2.3 薬物相互作用：デュークラバシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響 174
3.6 曝露-反応解析 176
3.6.1 第 2 相試験（IM011-011 試験）における PASI 達成率の曝露-反応解析 176
3.6.2 第 2 相及び第 3 相試験を通した有効性及び安全性の曝露-反応解析 177
3.6.2.1 第 2 相及び第 3 相試験を通した有効性の曝露-反応解析（Global E-R 解析） 177
3.6.2.2 第 2 相及び第 3 相試験を通した安全性の曝露-反応解析（Global E-R 解析） 190
3.7 内因性及び外因性要因による曝露量範囲の妥当性 198
3.8 用量選択及び用量設定根拠 200
3.8.1 乾癬患者を対象とした第 3 相試験を実施するための用量選択 200
3.8.2 中等症及び重症の乾癬患者における 6 mg 1 日 1 回投与の妥当性 200
4 特別な試験 201
5 付録 202
6 参考文献 206

List of Tables

Table 2-1: デュークラバシチニブの臨床薬理試験及び第 2 相試験並びに第 3 相試験の概要 28

Table 2.1.5-1: デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 に対する各種トランスポーターの基質認識性についての in vitro 評価結果の要約 38

Table 2.2.1.1-1: デュークラバシチニブの PK パラメータの要約統計量（パート A、SAD） 43

Table 2.2.1.1-2: デュークラバシチニブの PK パラメータの用量比例性評価（パート A、SAD） 44

Table 2.2.1.2-1: デュークラバシチニブの PK パラメータの要約統計量（パート B、MAD） 46

Table 2.2.1.2-2: デュークラバシチニブの PK パラメータの用量比例性評価（パート B MAD）、Day 12 48

Table 2.2.1.3-1: BMT-153261 の PK パラメータの要約統計量 49

Table 2.2.1.3-2: BMT-158170 の PK パラメータの要約統計量 50

Table 2.2.1.3-3: BMT-334616 の PK パラメータの要約統計量 51

Table 2.2.1.4-1: デュークラバシチニブの PK パラメータの要約統計量（パート C、J-MAD） 53

Table 2.2.1.4-2: デュークラバシチニブの PK パラメータの用量比例性評価（パート C、J-MAD）、Day 14 54

Table 2.2.1.5-1: デュークラバシチニブのバイオアベイラビリティ、pH への影響及び食事の影響に関する PK パラメータの統計解析（パート D） 57

Table 2.2.1.6-1: Day1 のベースラインに対する IFNα 投与後の 52 種の遺伝子阻害率の要約統計量（パート B のみ） 63

Table 2.2.2-1: ロスバスタチンの PK パラメータの要約統計量及び統計解析 64

Table 2.2.3.1-1: デュークラバシチニブの PK パラメータの要約統計量 66

Table 2.2.3.2-1: 血漿中及び全血中総放射能の PK パラメータの要約統計量 67

Table 2.2.3.2-2: 尿、糞便及び全排泄物中の放射能の総回収率の要約統計量 67

Table 2.2.3.3-1: ヒトにおけるデュークラバシチニブの排泄に対する各代謝経路の寄与 68

Table 2.2.4-1: メトトレキサート単独投与時及びデュークラバシチニブ併用投与時のメトトレキサート PK パラメータの統計解析 69

Table 2.2.5.1-1: 3 mg 及び 12 mg 錠投与時のデュークラバシチニブ PK パラメータの統計解析 71
Table 2.2.5.1-2: 3 mg 及び 12 mg カプセル剤又は錠剤空腹投与時の BMT-153261 PK パラメータの要約統計量 72
Table 2.2.5.1-3 : 食事の影響又は胃内 pH の影響評価時の BMT-153261 の PK パラメータの要約統計量 73
Table 2.2.6.1-1: Norethindrone の PK に対するデュークラバシチニブ併用投与の影響の統計解析 74
Table 2.2.6.2-1: エチニルエストラジオールの PK に対するデュークラバシチニブ併用投与の影響の統計解析 75
Table 2.2.7-1: シクロスポリンとデュークラバシチニブの併用投与がデュークラバシチニブ及びその代謝物の PK に及ぼす影響の統計解析 76
Table 2.2.8.4-1: デュークラバシチニブ及び代謝物の PK パラメータの要約統計量 82
Table 2.2.9.1-1: デュークラバシチニブの PK パラメータの分散分析 84
Table 2.2.9.1-2: 総濃度及び非結合形濃度によるデュークラバシチニブの PK パラメータの要約統計量 85
Table 2.2.9.2-1: BMT-153261 の PK パラメータの分散分析 87
Table 2.2.9.2-2: BMT-153261 の PK パラメータの要約統計量 89
Table 2.2.9.3-1: BMT-158170 の PK パラメータの分散分析 91
Table 2.2.9.4-1: デュークラバシチニブの PK パラメータと eGFR の回帰分析 92
Table 2.2.9.4-2: BMT-153261 の PK パラメータと eGFR の回帰分析 93
Table 2.2.9.4-3: eGRF ごとのデュークラバシチニブの予測曝露量 93
Table 2.2.9.4-4: eGRF ごとの BMT-153261 の予測曝露量 94
Table 2.2.10.1-1: デュークラバシチニブの PK パラメータの分散分析 96
Table 2.2.10.1-2 : デュークラバシチニブの特定の PK パラメータ及び血漿中非結合形画分の要約 97
Table 2.2.10.2-1: BMT-153261 の主要 PK パラメータ及び肝機能の統計解析（ANOVA） 98
Table 2.2.10.2-2 : BMT-153261 の特定の PK パラメータ及び血漿中非結合形画分の要約 100
Table 2.2.11-1: デュークラバシチニブ錠剤の絶対的バイオアベイラビリティ 101

Table 2.2.12-1: ミコフェノール酸の PK に対する定常状態におけるデュークラバシチニブの影響の統計解析 102
Table 2.2.13.1-1: リトナビル反復投与後のデュークラバシチニブ及びその代謝物への CYP1A2 誘導の影響（Day 15 又は Day 1） 104
Table 2.2.13.2-1 ： デュークラバシチニブ及びその代謝物の PK パラメータに対するリトナビル単回投与後のトランスポーター阻害の影響（Day 5 又は Day 1） 105
Table 2.2.13.3-1: デュークラバシチニブ及びその代謝物の PK パラメータに対するリトナビル反復投与の影響（Day 15 又は Day 5) 106
Table 2.2.14-1: デュークラバシチニブ及びその代謝物の PK に対するフルボキサミンの影響の統計解析 108
Table 2.2.15-1: pH の影響解析の要約 109
Table 2.2.16-1: デュークラバシチニブの PK パラメータに対する Pyrimethamine の影響の統計解析 110
Table 2.2.17-1: デュークラバシチニブの PK に対するジフルニサルによる UGT1A9 阻害の影響の統計解析 112
Table 2.2.18-1: デュークラバシチニブの PK パラメータに及ぼす食事の影響の統計解析 113
Table 2.2.18-2: デュークラバシチニブの PK パラメータに及ぼす pH の影響の統計解析 113
Table 2.2.22.1-1: デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の PK パラメータの要約統計量 121
Table 3.2.1.1-1: 健康被験者にデュークラバシチニブを単回投与したときのデュークラバシチニブの PK パラメータの要約 130
Table 3.2.1.1-1: 健康被験者にデュークラバシチニブを単回投与したときのデュークラバシチニブの PK パラメータの要約 131
Table 3.2.1.1-2: 健康被験者にデュークラバシチニブを単回投与したときの BMT-153261 の PK パラメータの要約 132
Table 3.2.1.2-1: 健康被験者にデュークラバシチニブを 1 日 1 回反復投与したときの定常状態におけるデュークラバシチニブの PK パラメータの要約 134
Table 3.2.1.2-2: 健康被験者にデュークラバシチニブを 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における BMT-153261 の PK パラメータの要約 134

Table 3.2.3.1-1: カプセル剤又は錠剤投与時のデュークラバシチニブの Cmax 及び AUC(INF)の個体内変動（空腹時） 136

Table 3.2.3.2-1: デュークラバシチニブをカプセル剤及び錠剤として、空腹時又は軽食後に投与したときのデュークラバシチニブの Cmax 及び AUC(INF)の個体間変動..... 137

Table 3.3.3-1: TQT 試験でのデュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の濃度範囲で認められた曝露量と乾癬患者に 6 mg を QD 投与したときの曝露量の比較..... 142

Table 3.3.3-2: デュークラバシチニブ 12 mg QD を重度の肝機能障害及び腎機能障害を有する被験者に投与したときの曝露量と TQT 試験で得られたデュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の曝露量の比較 142

Table 3.4.2.3-1: 乾癬患者にデュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の Cmaxss、Cavgss 及び Cminss の要約..... 148

Table 3.4.3.3-1: 乾癬患者にデュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の人種／民族別定常状態におけるデュークラバシチニブ予測曝露量の要約..... 153

Table 3.4.3.3-2: 乾癬患者にデュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の人種／民族別定常状態における BMT-153261 予測曝露量の要約 154

Table 3.6.2.1-1: デュークラバシチニブの Cavgss 変動時の投与 16 週及び投与 24 週における PASI 75 達成率の予測値 180

Table 3.6.2.1-2: デュークラバシチニブの Cavgss 変動時の投与 16 週及び 24 週における sPGA（0/1）達成率の予測値..... 186

Table 3.6.2.2-1: デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の曝露量（Cminss）が変動したときの投与 16 週までの感染症および寄生虫症の発現割合の予測値（90%CI） 196

Table 3.6.2.2-2: デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の曝露量（Cminss）が変動したときの投与 16 週までの感染症および寄生虫症の発現割合の人種／民族別の予測値（90%PI） 198

List of Figures

Figure 2.2.1.1-1: デュークラバシチニブの平均血漿中濃度推移（+SD）（SAD）..... 42
Figure 2.2.1.2-1: デュークラバシチニブの平均血漿中濃度推移（+SD）（MAD、Day 12）..... 45
Figure 2.2.1.4-1: 用量及び人種に対する個々の被験者の体重で調整した AUC(TAU)の散布図..... 55
Figure 2.2.1.6-1: STAT5 のリン酸化に対するベースラインからの変化-平均値（+SE）（パート A）..... 58
Figure 2.2.1.6-2: STAT5 のリン酸化に対するベースラインからの変化-平均値（+SE）（パート B）..... 59
Figure 2.2.1.6-3: IFNγ 産生に対するベースラインからの変化-平均値（+SE）（パート A）..... 60
Figure 2.2.1.6-4: IFNγ 産生に対するベースラインからの変化-平均値（+SE）（パート B）..... 60
Figure 2.2.1.6-5: IFN 応答遺伝子シグネチャーにおける Day 1 ベースラインからの IFNα 投与後の変化量の平均値（+SE）..... 61
Figure 2.2.8.1-1: ΔΔQTcF のモデル予測値（平均値及び 90%CI）及び ΔΔQTcF の実測値（平均値及び 90%CI）のデュークラバシチニブ血漿中濃度の十分位数でのプロット（PK/QTc 解析対象集団）..... 78
Figure 2.2.8.2-1: モキシフロキサシンのピーク濃度（幾何平均値）における予測 ΔΔQTcF のプロット（PK/QTc 解析対象集団）..... 79
Figure 2.2.8.3-1: デュークラバシチニブ 12 mg 投与後の平均血漿中濃度推移（+SD）..... 80
Figure 2.2.19-1: デュークラバシチニブの血漿中 Ctrough 推移..... 115
Figure 2.2.20-1: デュークラバシチニブの血漿中 Ctrough の分布..... 117
Figure 2.2.21-1: デュークラバシチニブの血漿中 Ctrough の分布..... 119
Figure 2.2.22.1-1: デュークラバシチニブの平均血漿中濃度推移（+SD）..... 122
Figure 2.2.22.1-2: デュークラバシチニブの血漿中 Ctrough の推移..... 123
Figure 3.1.3-1: ヒトにおける[^{14}C]-BMS-986165 の推定代謝経路..... 126
Figure 3.1.4-1: マスバランス試験（IM011-016 試験）及び絶対的バイオアベイラビリティ試験（IM011-067 試験）に基づく経口投与後のデュークラバシチニブのマスバランス..... 128

Figure 3.2.2-1: 健康被験者に錠剤としてデュークラバシチニブを単回投与したときの Cmax 及び AUC(INF)の散布図及び回帰直線（用量範囲：3～36 mg） 135
Figure 3.3.2-1: デュークラバシチニブ、バリシチニブ、トファシチニブ及びウパダシチニブの血漿中濃度-時間推移と TYK2、JAK1/3 及び JAK2 に対する IC50 139
Figure 3.3.2-2: デュークラバシチニブ、バリシチニブ、トファシチニブ及びウパダシチニブの JAK1/3、JAK2 及び TYK2 に対する 1 日あたりの平均阻害率 140
Figure 3.4.2-1: デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の基本構造モデル 144
Figure 3.4.2.1-1: デュークラバシチニブ PPK フルモデルの共変量効果プロット 145
Figure 3.4.2.2-1: BMT-153261 PPK フルモデルの共変量効果プロット 147
Figure 3.4.3.1-1: デュークラバシチニブ PPK フルモデル共変量効果プロット（更新後） 150
Figure 3.4.3.2-1: BMT-153261 PPK フルモデル共変量効果プロット（更新後） 152
Figure 3.5.1.1-1: 乾癬患者における各年齢層のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の予測値（6 mg QD） 156
Figure 3.5.1.2-1: 乾癬患者における性別ごとのデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の予測値（6 mg QD） 157
Figure 3.5.1.3-1: 日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人乾癬患者におけるデュークラバシチニブの曝露量の予測値（6 mg QD） 158
Figure 3.5.1.3-2: 日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人乾癬患者における BMT-153261 の曝露量の予測値（6 mg QD） 159
Figure 3.5.1.3-3: 日本人及び外国人乾癬患者並びに全体集団におけるデュークラバシチニブの Ctrough の実測値（6 mg QD） 160
Figure 3.5.1.3-4: 日本人及び外国人乾癬患者並びに全体集団における BMT-153261 の Ctrough の実測値（6 mg QD） 160
Figure 3.5.1.4-1: 乾癬患者における体重ごとのデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の予測値（6 mg QD） 162
Figure 3.5.1.5-1: 疾患の有無ごとのデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の予測値（6 mg QD） 163
Figure 3.5.1.5-2: 乾癬患者におけるベースライン PASI スコアごとのデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の予測値（6 mg QD） 164

Figure 3.5.1.5-3: 局面型皮疹を有する乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者のデュークラバシチニブの Cmin の比較 166

Figure 3.5.1.5-4: 局面型皮疹を有する乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者の BMT-153261 の Cmin の比較 167

Figure 3.5.2.2-1: 併用薬がデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PK に及ぼす影響 172

Figure 3.5.2.2-2: 乾癬患者における喫煙の有無ごとのデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の予測値（6 mg QD） 173

Figure 3.5.2.3-1: デュークラバシチニブが併用薬の PK に及ぼす影響 175

Figure 3.6.1-1: Cavgss と PASI 75 達成率の予測反応曲線と PASI 75 達成率の実測値の比較 177

Figure 3.6.2.1-1: デュークラバシチニブ 6 ㎎投与時の PASI 50、75、90 及び 100 達成率の経時変化 178

Figure 3.6.2.1-2: デュークラバシチニブの Cavgss に対する投与 16 週及び投与 24 週の PASI 75 達成率のモデル予測 179

Figure 3.6.2.1-3: デュークラバシチニブの体重層別 Cavgss に対する PASI 75 達成率と 90%予測区間 181

Figure 3.6.2.1-4: デュークラバシチニブの人種／民族別 Cavgss に対する投与 16 週の PASI 75 達成率と 90%予測区間及び 066 試験の PASI 75 達成率（実測値）とその 95%信頼区間 182

Figure 3.6.2.1-5: デュークラバシチニブ 6 ㎎投与時の sPGA（0/1）及び sPGA（0）達成率の経時変化 184

Figure 3.6.2.1-6: デュークラバシチニブの Cavgss に対する投与 16 週及び 24 週の sPGA（0/1）達成率のモデル予測 185

Figure 3.6.2.1-7: 投与 16 週におけるデュークラバシチニブの体重層別 Cavgss に対する sPGA0/1 達成率と 90%予測区間 187

Figure 3.6.2.1-8: 投与 16 週におけるデュークラバシチニブの地域別 Cavgss に対する sPGA（0/1）達成率と 90%予測区間 188

Figure 3.6.2.1-9: デュークラバシチニブの人種／民族別 Cavgss に対する投与 16 週の sPGA（0/1）達成率と 90%予測区間及び 066 試験の sPGA（0/1）達成率（実測値）とその 95%信頼区間 189

Figure 3.6.2.2-1: 安全性事象発現の有無で層別した第 2 相及び第 3 相試験における乾癬患者のデュークラバシチニブの曝露量（投与 12 週又は 16 週） 191

Figure 3.6.2.2-2: 安全性事象発現の有無で層別した第 3 相試験における乾癬患者のデュークラバシチニブの曝露量（投与 52 週） 192
Figure 3.6.2.2-3: プラセボ投与群及びデュークラバシチニブの四分位曝露別の安全性事象発現割合（投与 12 週又は 16 週及び 52 週） 193
Figure 3.6.2.2-4: 投与 16 週におけるデュークラバシチニブの Cminss と感染症および寄生虫症発現割合のモデル予測 195
Figure 3.6.2.2-5: 投与 16 週における人種／民族別のデュークラバシチニブの Cminss と感染症および寄生虫症発現割合のモデル予測 197

用語及び略号の一覧

略号	英語	日本語
ΔΔQTcF	placebo-corrected change from baseline QTcF	プラセボ補正後の QTcF のベースラインからの変化量
ADHD	attention deficit hyperactivity disorder	注意欠陥多動性障害
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	特に注目した有害事象
ALC	absolute lymphocyte count	リンパ球絶対数
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
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 quantifiable concentration	0 時間から濃度測定可能最終時間までの AUC
AUC(INF)	AUC from 0 to infinity	0 時間から無限時間までの AUC
AUC(TAU)	AUC over 1 dosing interval	1 投与間隔の AUC
BCC	basal cell carcinoma	基底細胞癌
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
BIC	Bayesian information criterion	ベイズ情報量規準
BID	twice daily	1 日 2 回
Bmax	maximal placebo effect	プラセボの最大効果
BMI	body mass index	-
BSA	body surface area	体表面積
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩輸送ポンプ
CAD	coronary artery disease	冠動脈疾患
Cavg	average plasma drug concentration	平均血漿中濃度
Cavgss	average plasma drug concentration at steady state	定常状態における平均血漿中濃度
CES	carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ

略号	英語	日本語
CHAPS	3-[(3-cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate	"3-[(3-コラミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホナート"
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent oral clearance	経口クリアランス
CLT/F	apparent total body clearance	経口クリアランス
Cmax	maximum plasma drug concentration	最高血漿中濃度
Cmaxss	maximum plasma drug concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	-
Cmin	minimum plasma drug concentration	最低血漿中濃度
Cminss	minimum plasma drug concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
COVID	coronavirus	-
CPAP	continuous positive airway pressure	-
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
cSMQ	Customized Standardised MedDRA Query	個別対応した MedDRA 標準検索式
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
Ctrough	trough plasma drug concentration	血漿中トラフ濃度
CV	cardiovascular	心血管系
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
D	day	-
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DEUC	deucravacitinib	デュークラバシチニブ
DIA	diagonal branch	対角枝
DILI	drug-induced liver injury	薬物性肝障害
DLQI	Dermatology Life Quality Index	-
EBV	Epstein-Barr virus	Epstein-Barr ウイルス
ECG	electrocardiogram	心電図

略号	英語	日本語
eC-SSRS	electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale	-
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過速度
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
Emax	the maximal drug effect	最大効果
EP	erythrodermic psoriasis	乾癬性紅皮症
EQ-5D-3L	Euro Quality of Life Five Dimensions Questionnaire: 3-Level Version	-
E-R	exposure-response	曝露－反応
ET50	time to achieve half of the apparent maximum effect	見かけの最大効果の 50%に到達するまでの時間
EU	European Union	欧州連合
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FAS	Full Analysis Set	-
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIH	first in human	ヒト初回投与
Fu	fraction of unbound drug in plasma	血漿蛋白非結合形分率
Geo.Mean	geometric mean	幾何平均値
GERD	gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流症
GFR	glomerular filtration rate	糸球体ろ過速度
GI	gastrointestinal	消化管の
GIS	Global Improvement Scores	-
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
GPP	generalized pustular psoriasis	汎発型膿疱性乾癬
GSH	glutathione	グルタチオン
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLT	high level term	高位語
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
HTN	hypertension	高血圧
IC50	50% inhibitory concentration	-
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon	インターフェロン
IFNAR	interferon-α/β receptor	I 型インターフェロン受容体

略号	英語	日本語
IFNα	interferon alpha	インターフェロン アルファ
IFNγ	interferon gamma	インターフェロン ガンマ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IGRA	interferon-gamma release assays	インターフェロンγ遊離試験
IL	interleukin	インターロイキン
IRT	interactive response technology	-
ISS	Integrated Summary of Safety	-
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JDA	Japanese Dermatological Association	日本皮膚科学会
J-MAD	multiple dose administration of deucravacitinib to healthy Japanese subjects	日本人被験者における MAD
LAD	left anterior descending artery	左冠動脈前下行枝
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LTE	long-term extension	長期継続投与
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event	主要心血管イベント
MAD	multiple ascending dose	反復投与
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出蛋白
mBOCF	modified baseline observation carried forward	-
MCS	mental component summary	-
MDCK	Madin-Darby canine kidney cells	Madin-Darbyイヌ腎細胞
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MGUS	monoclonal gammopathy of undetermined significance	意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症
MHC	major histocompatibility complex	主要組織適合遺伝子複合体
MI	myocardial infarction	心筋梗塞
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MPA	mycophenolic acid	ミコフェノール酸
MR_AUC	ratio of metabolite AUC(TAU) to parent AUC(TAU), corrected for molecular weight	分子量で補正した親化合物のAUC(TAU)に対する代謝物のAUC(TAU)の比

略号	英語	日本語
MR_AUC(INF)	ratio of metabolite AUC(INF) to parent AUC(INF), corrected for molecular weight	分子量で補正した親化合物の AUC(INF) に対する代謝物の AUC(INF)の比
MR_Cmax	ratio of metabolite Cmax to parent Cmax, corrected for molecular weight	分子量で補正した親化合物の Cmax に対する代謝物の Cmax の比
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
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NADPH	β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NMSC	nonmelanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
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
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporter 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
PAMPA	parallel artificial membrane permeability assay	-
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	-
PASI 100	100% reduction from baseline in the PASI score	PASI スコアがベースラインから 100% 改善
PASI 50	≥ 50% reduction from baseline in the PASI score	PASI スコアがベースラインから 50% 以上改善
PASI 75	≥ 75% reduction from baseline in the PASI score	PASI スコアがベースラインから 75% 以上改善
PASI 90	≥ 90% reduction from baseline in the PASI score	PASI スコアがベースラインから 90% 以上改善
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈形成術
PCS	physical component summary	-
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PGA-F	Physician’s Global Assessment-Fingernail	-
P-gp	permeability glycoprotein	P 糖蛋白

略号	英語	日本語
PHQ-8	Patient Health Questionnaire Depression Scale	-
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PP	plaque psoriasis	局面型皮疹を有する乾癬
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
pp-PASI	palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index	-
pp-PGA	palmoplantar Physician's Global Assessment	-
PsA	psoriatic arthritis	関節症性乾癬
PSSD	Psoriasis Symptoms and Signs Diary	-
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index	-
PT	preferred term	基本語
PUVA	Psoralen Plus Ultraviolet A	ソラレン及び紫外線 A
Q2D	every 2 days	2 日に 1 回
QC	quality control	-
QD	once daily	1 日 1 回
QOD	every other day	2 日に 1 回
QOL	Quality of Life	-
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected using Bazett's method	Bazett 補正法に基づいて補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's method	Fridericia 補正法に基づいて補正した QT 間隔
RCA	right coronary artery	右冠動脈
SAD	single ascending dose	単回投与
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SCC	spinous cell carcinoma/squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌
SCC	squamous cell carcinoma	扁平上皮癌
SD	standard deviation	標準偏差
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SE	standard error	標準誤差

略号	英語	日本語
SF-36	36-item Short Form Health Survey	-
SIB	suicidal ideation and behavior	自殺念慮及び自殺行動
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SMQ	Standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
sPGA	static Physician's Global Assessment	医師による静的総合評価
sPGA (0/1)	proportion of subjects achieving a sPGA score of "0 (Cleared)" or "1 (minimal)"	sPGA スコアで 0（消失）又は 1（ほぼ消失）を達成した被験者の割合
ss-PGA	scalp-specific Physician's Global Assessment	-
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達性転写因子
STAT5	signal transducer and activator of transcription 5	シグナル伝達性転写因子 5
T2DM	type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病
TB	tuberculosis	結核
TH	T helper (cell)	ヘルパーT（細胞）
T-HALF	apparent elimination half-life	見かけの消失半減期
Tmax	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TQT	thorough QT	thorough QT
TYK2	tyrosine kinase 2	チロシンキナーゼ 2
UGT	uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal	基準値上限
US	United States	米国
UVB	ultraviolet B	紫外線 B
VAS	visual analog scale	-
Vss	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1 背景及び概観

本概要では、デュークラバシチニブ（Deucravacitinib、BMS-986165）のヒト生体試料を用いた試験、ヒトでの PK、PD 及びバイオアベイラビリティを検討した臨床薬理試験並びに関連する解析結果から得られた情報を要約する。

デュークラバシチニブは、TYK2 に対する阻害薬である。TYK2 は JAK ファミリーキナーゼに属し、キナーゼ触媒ドメインとキナーゼ活性がないシュードキナーゼドメインを有する。サイトカインである IL-23、IL-12 及び I 型 IFN の受容体を介して活性化された TYK2 は、STAT 蛋白をリン酸化して受容体に特異的な STAT 依存性転写及び機能的応答を活性化する。これらのサイトカイン下流のシグナル伝達がデュークラバシチニブにより選択的に阻害される。デュークラバシチニブは、報告されているトファシチニブ、バリシチニブ及びウパダシチニブなどの JAK1～3 に対する阻害剤のキナーゼ触媒ドメインにおける ATP 結合部位に結合する機序と異なり、TYK2 のシュードキナーゼドメインに結合する機序により、これらの JAK 阻害剤と比較してより高い標的選択性を有している。

デュークラバシチニブの臨床薬理プロファイルは、臨床薬理試験 18 試験の結果のほか、第 1 相試験、第 2 相及び第 3 相試験のデータを用いた PPK 解析及び E-R 解析の結果から検討した。臨床薬理試験及び E-R 解析に含めた乾癬患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験を Table 2-1 に示した。

デュークラバシチニブの臨床薬理試験では、幅広い用量範囲にわたって、対象患者集団で想定される様々な内因性及び外因性要因の影響を、PK、薬力学及び初期の安全性並びに忍容性プロファイルに基づき評価した。

なお、本申請における臨床試験番号には IM011-が付されているが、当該部分は本文中では略して記載する（例：IM011-002 試験は 002 試験と記載する）。

1.1 ヒト生体試料を用いた試験の概要

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験を実施し、デュークラバシチニブの透過性、分布、代謝経路及び DDI の可能性を検討し、未変化体であるデュークラバシチニブに加えて、総薬物関連曝露量の 10%を超える主要代謝物である BMT-153261（N-脱メチル化体）及び BMT-158170（アミド加水分解体）の特性も検討した。

デュークラバシチニブは in vitro 透過性評価試験において高い透過性を示した。デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 のヒト血清中蛋白結合率は中程度（80.9%～86.6%）であり、慢性毒性試験で使用した動物種（マウス及びサル）と同程度であった。

In vitro では、デュークラバシチニブは酸化、アミド加水分解、グルクロン酸抱合及びこれらの経路の組み合わせにより複数の代謝物を生成し、ヒト特有の代謝物は認められなかった。主要な代謝経路は、CYP1A2 による BMT-153261 の生成、CES2 による BMT-158170 の生成、UGT1A9 による BMT-334616 の生成及び CYP2B6 及び CYP2D6 による M11 の生成であった。

ヒト肝ミクロソーム、肝細胞及びトランスポーター発現細胞を用いた in vitro 試験から、デュークラバシチニブの BCRP 及び OATP1B3 に対する阻害作用による相互作用の可能性が示唆されたため、DDI 試験を実施した。

1.2 臨床薬物動態の概要

デュークラバシチニブは迅速かつほぼ完全に吸収され、曝露量は用量依存的に増加し、時間依存的な PK の変化は認められなかった。健康被験者を対象とした試験では、デュークラバシチニブを錠剤として 3～36 mg の用量で単回投与したとき、PK パラメータの用量比例性が示された。

申請用量である 6 mg でのデュークラバシチニブの終末相半減期の平均値は約 10 時間であり、PPK 解析により推定された終末相半減期と同程度であった。健康被験者を対象としたデュークラバシチニブの QD での反復投与後の累積は中程度（約 1.4 倍未満）で、PPK による乾癬患者に 6 mg を QD 投与したときの推定値と同程度であり（1.24 倍）、単回投与後の半減期から予想される範囲内であった。

定常状態において、デュークラバシチニブは循環血中の主要成分であり、薬理作用は主に親化合物であるデュークラバシチニブに起因する（約 82%）と考えられた（1.2.5 項）。

デュークラバシチニブの臨床薬理プロファイル及び特性を次項に示す。

1.2.1 吸収

経口投与後、デュークラバシチニブは迅速かつほぼ完全な吸収性を示した。健康被験者でのデュークラバシチニブ錠剤（12 mg）の絶対的バイオアベイラビリティは約 99%であった。デュークラバシチニブを空腹時に錠剤として投与したときの Tmax の中央値は 2～3 時間であった。

1.2.2 分布

定常状態のデュークラバシチニブの分布容積は約 140 L であり、体内総水分量（約 42 L）よりも大きいことから、血管外分布が示唆された。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の血液／血漿中濃度比はそれぞれ 1.26 及び 1.44 であり、赤血球中に優先的には分布しないことが示唆された。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 のヒト血漿中蛋白結合は中程度（それぞれ 81.6%及び 83.1%）であり、濃度依存的ではなく、主に血清アルブミンとの結合であった。

1.2.3 代謝

ヒトにおけるデュークラバシチニブの主要な代謝経路は、CYP1A2 を介したトリアゾール環の N-脱メチル化による活性代謝物 BMT-153261 の生成、CES2 を介したシクロプロピルカルボキサミドの加水分解による薬理学的に不活性な代謝物 BMT-158170 の生成、UGT1A9 を介した N-グルクロン酸抱合による弱い活性代謝物 BMT-334616 の生成、CYP2B6 及び CYP2D6 を介した重水素化メチル基の一酸化による M11 の生成である。ヒト特有の代謝物や長期にわたり残留する循環血中代謝物は認められなかった。

定常状態において、デュークラバシチニブは循環血中の主要成分であり（測定した薬物関連成分の約 50%）、次いで BMT-158170、BMT-153261 及び BMT-334616 が測定した薬物関連成分のそれぞれ約 20%、20%及び 9%を占めた。これらの代謝物の半減期はいずれも親化合物の半減期と同程度であった。M11 については血漿中においては検出されず、尿及び糞便中に検出された。いずれの主要代謝物（BMT-158170 及び BMT-153261）も遺伝毒性を示さず、臨床試験時のヒト曝露量相当量において特記すべきオフターゲット作用は認められなかった。非臨床毒性試験における in vitro 特性解析及び代謝物の曝露に関する詳細は、M2.6.6 に示す。

主要循環代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）の血漿中曝露量は、複数の第 1 相試験及び第 3 相試験 3 試験（046 試験、047 試験及び 066 試験）で測定された。

1.2.4 排泄

デュークラバシチニブは、第 1 相及び第 2 相代謝並びに尿及び糞便中への直接排泄を含む複数の経路を介して単一の経路に偏ることなく消失した。

主要な消失経路は、CYP1A2 による BMT-153261 の生成（投与量の 18.5%～24.5%）、UGT1A9 による BMT-334616 の生成（投与量の 18.6%～23.5%）、CES2 による BMT-158170 の生成（投与量の 9.0%～15.3%）、親化合物の尿中排泄（投与量の約 13%）及び糞便中排泄（投与量の約 26%）であった。

1.2.5 TYK2 の全体的な阻害に対するデュークラバシチニブ及び代謝物の寄与

デュークラバシチニブ投与後の薬理作用は主に親化合物であるデュークラバシチニブに起因した（約 82%）。In vitro での全血アッセイを用いた TYK2 阻害の評価では、BMT-153261 の薬理作用（IC50）及び選択性はデュークラバシチニブと同程度であった。BMT-334616 は弱い薬理活性（親化合物の 10%未満）を示し、BMT-158170 は薬理活性を示さなかった（親化合物活性の 0.3%未満）。

1.3 製剤の概要

デュークラバシチニブの臨床開発用に経口液剤、原薬として塩酸塩を用いたカプセル剤及び原薬としてフリー体を用いた錠剤の 3 種類の経口製剤を開発した。カプセル剤及び錠剤の in vitro での溶出はいずれも迅速かつ完全であり、相対的バイオアベイラビリティ試験で得られた PK データから、Cmax 及び AUC は両製剤間で同程度であることが示された。

経口液剤に対するカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティは約 94%（002 試験パート D）であり、カプセル剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティはほぼ 100%であった（031 試験）。錠剤として投与したときのデュークラバシチニブの絶対的バイオアベイラビリティは約 99%であり、ほぼ完全な吸収が示唆された（067 試験）。第 3 相試験用製剤及び市販予定製剤はいずれも、[redacted] 6 mg フィルムコーティング [redacted] 錠である。市販予定錠剤は、第 3 相試験用錠剤と比較して、[redacted] フィル

ムコーティング及び[redacted]桃色の錠剤である。溶出試験の結果から、第 3 相試験用錠剤と市販予定錠剤の同等性が示されている（M2.7.1）。

1.4 薬力学の概要

健康被験者においてデュークラバシチニブの投与により用量及び濃度依存的に 2 つの TYK2 依存性の経路が阻害されることが、ex vivo 全血アッセイにおける IFNα 誘導性 STAT5 リン酸化（TYK2/JAK1 介在性）及び IL-12 誘導性 IFNγ 産生（TYK2/JAK2 介在性）により確認された。また、IFNα の投与を受けた被験者では、IFN 応答遺伝子の発現は用量依存的に阻害され、デュークラバシチニブがヒトで TYK2 を阻害することが確認された。

乾癬患者を対象とした第 2 相試験では、デュークラバシチニブにより乾癬皮膚における乾癬関連遺伝子の発現が用量依存的に減少し、IL-23 経路及び I 型 IFN 経路で調節される遺伝子の減少が認められた。第 2 相及び第 3 相試験では、デュークラバシチニブによる乾癬の疾患活動性と関連する血清バイオマーカーのレベルの低下が認められた。第 3 相試験では、IL-17A、IL-19 及び β デフェンシンのレベルの中央値は、プラセボと比較してそれぞれ約 48%～50%、72%及び 81%～84%低下した。これらのバイオマーカーの減少は PASI 75 達成率と関連していた。

乾癬患者を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験では、デュークラバシチニブの投与により、ヘモグロビン、血小板数、リンパ球数、NK 細胞数、T 細胞数、B 細胞数、好中球数、免疫グロブリン、ALT、クレアチニン及びコレステロールの平均値に意味のある変化は認められなかった。JAK1-3 の阻害により少なくとも 1 つは変化が生じると考えられるこれらの臨床検査パラメータに変化がないことは、JAK1-3 に対するデュークラバシチニブの選択性を反映していると考えられる。

1.4.1 心臓電気生理学

TQT 試験（048 試験）では、健康被験者を対象としてデュークラバシチニブを 12 mg 及び 36 mg で単回投与し、デュークラバシチニブが ECG パラメータに及ぼす影響を評価した。モキシフロキサシンを陽性対照として用いた本 TQT 試験において、デュークラバシチニブ 12 mg 及び 36 mg 単回投与に伴う QTc 延長や他の ECG パラメータに対する臨床的に重要な影響は認められなかった。

1.5 母集団薬物動態解析の概要

デュークラバシチニブ及び主要活性代謝物である BMT-153261 の PK の特徴を明らかにするため、第 1 相試験 10 試験、第 2 相試験 1 試験（011 試験）及び第 3 相試験 2 試験（046 試験及び 047 試験）のデータを用いて米国及び欧州申請用の PPK 解析（Global PPK 解析）を実施し、共変量とパラメータの関係を評価した。Global PPK 解析はその後入手された国内第 3 相試験（066 試験）のデータを Global PPK 解析のデータセットに併合し、再度更新された（更新後の PPK 解析）。更新後の PPK 解析では Global PPK 解析の最終モデルを基本モデルとし、新たな共変量として人種／民族（日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人）を含め、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PK に及ぼす日本人の影響を更に検討した。

第 1 相試験には健康被験者及び様々な重症度の腎機能障害又は肝機能障害患者が登録され、第 2 相及び第 3 相試験には中等症から重症の乾癬患者が登録された。

デュークラバシチニブの血中濃度推移は、線形消失を伴う 0 次吸収過程とそれに続く 1 次吸収過程を含み、吸収過程におけるバイオアベイラビリティが用量依存的に飽和する 2-コンパートメントモデルにより適切に記述された。Global PPK 解析の最終モデルに含めた有意な共変量は、CL に対する体重、ベースラインの eGFR、性別、年齢及び疾患の有無、中央コンパートメント分布容積（V2）に対する体重、性別、疾患の有無及び罹患期間、並びに吸収速度定数（Ka）に対する食事及び製剤であった。

共変量がデュークラバシチニブの曝露量に及ぼす影響を 1.6 項に示す。

1.6 主な内因性・外因性要因の影響

デュークラバシチニブの曝露量に対する内因性及び外因性要因の影響を、臨床薬理試験及び第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験のデータを用いた PPK 解析の結果に基づいて評価した。重度の肝機能障害患者への投与は推奨されないが、その他の内因性及び外因性要因に対する用量調整は必要ないと考えられた。

腎機能障害は障害の程度によらずデュークラバシチニブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（061 試験）。

軽度及び中等度の肝機能障害は、デュークラバシチニブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（062 試験）。重度の肝機能障害被験者のデュークラバシチニブの総 Cmax 及び AUC(INF)は約 1%及び約 43%増加であったが、非結合形 Cmax 及び AUC(INF)はそれぞれ約 62%及び約 131%増加した。安全性の E-R 解析の結果から、重度の肝機能障害患者へのデュークラバシチニブの投与は推奨されない。

Global PPK 解析により、疾患の有無（第 1 相試験の被験者又は乾癬患者）及びベースラインの PASI スコアがデュークラバシチニブの Cmaxss 及び Cavgss に及ぼす影響は小さく、共変量別の曝露量の変動は 20%以下であった。また、年齢、体重及び性別はデュークラバシチニブの Cmaxss 及び Cavgss に中程度の影響を及ぼしたが、安全性に関する E-R 解析の結果から、臨床的に意味のある影響ではないと考えられた。更新後の PPK 解析の結果から人種／民族（日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人）もデュークラバシチニブの Cmaxss 及び Cavgss に明らかな影響を及ぼさないと考えられた。066 試験に含まれる日本人の膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者の個別の Cmin 予測値を更新後の PPK モデルを用いて評価した結果、局面型皮疹を有する乾癬患者の Cmin と類似していた。

031 試験、090 試験及び 119 試験の結果から、デュークラバシチニブを錠剤として投与した場合、食事又は胃酸分泌抑制薬はデュークラバシチニブの AUC に影響を及ぼさないが、Cmax を最大で 28%低下させた。有効性に関する E-R 解析の結果から、この低下の程度は臨床的に意味のあるものでは

ないと考えられた。したがって、デュークラバシチニブ錠剤は、食事や胃酸分泌抑制薬の併用を考慮せずに投与することが可能である。

DDI 試験で評価した併用薬の曝露量に対して、デュークラバシチニブは臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

デュークラバシチニブ及びその代謝物について DDI の可能性を in vitro で評価した結果、デュークラバシチニブの BCRP 又は OATP1B3 に対する阻害作用により相互作用が生じる可能性が示唆された。デュークラバシチニブ及びロスバスタチン（BCRP/OATP の基質）を用いた DDI 試験の結果、デュークラバシチニブはロスバスタチンの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。さらに、エチニルエストラジオール及び norethindrone（経口避妊薬）、メトトレキサート及びミコフェノール酸との DDI 試験の結果、併用投与時の曝露量の GMR はほぼ 1 であり、90%CI はほぼ 0.80～1.25 の範囲内であった。したがって、デュークラバシチニブとの併用時、これらの薬剤の用量調整は不要と考えられる。

デュークラバシチニブは、第 1 相及び第 2 相反応、並びに尿及び糞便中排泄を含む複数の機序により、単一の経路に偏ることなく消失する。代謝酵素及びトランスポーターとしては CYP1A2、CYP2B6、CYP2D6、CYP3A5、CES2、UGT1A9、OCT1、P-gp 及び BCRP がデュークラバシチニブの ADME に関与している。フルボキサミン（CYP1A2 阻害薬）、リトナビル（CYP1A2 誘導薬）、シクロスポリン（P-gp/BCRP/OCT1 阻害薬）、Pyrimethamine（OCT1 阻害薬）、ジフルニサル（UGT1A9 阻害薬）を用いて実施した DDI 試験において、デュークラバシチニブの曝露量への最大の影響は、フルボキサミンを併用したときの AUC(0-T)及び AUC(INF)に対する約 57%の増加であった。有効性及び安全性に関する E-R 解析の結果から、この曝露量への影響は併用薬の用量調整を必要とするような変動ではないと判断された。

1.7 曝露-反応の概要

デュークラバシチニブの曝露量と主要な有効性評価項目（PASI 及び sPGA）及び特定の安全性評価項目との関係を、第 2 相試験（011 試験）及び第 3 相試験（046 試験及び 047 試験）のデータを用いた E-R 解析（Global E-R 解析）により明らかにした。安全性の Global E-R 解析は、その後入手された国内第 3 相試験（066 試験）のデータを Global E-R 解析のデータセットに併合し、再度更新した（更新後の安全性の E-R 解析）。更新後の安全性の E-R 解析ではモデルに新たな共変量として人種／民族（日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人）を追加し、感染症および寄生虫症の発現割合における日本人の影響を検討した。なお、066 試験は単一群、オープンラベル試験であったことから有効性の Global E-R 解析に用いたデータセットには併合しなかった。

デュークラバシチニブの曝露量と PASI（50/75/90/100）又は sPGA（0/1）達成率の時間経過との関係を、時系列カテゴリカルロジスティック回帰モデルによって記述した。

デュークラバシチニブの Cavgss は、sPGA 及び PASI モデルのいずれにおいても、有効性を予測する最良の因子であることが示された。E-R 関係は、PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率が曝露の増加と共にプラトーに達する双曲線型 Emax モデルにより記述された。BMT-153261 の曝露量を含めても両モデルのモデル性能は改善しないと判断された。

デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の PASI 75 達成率は最大に近い値を示した。6 mg QD 投与により生じた Cavgss はほぼ最大の反応を達成した。さらに、人種／民族別（日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人）の PASI 75 達成率を評価した結果、いずれの集団においても 6 mg QD 投与により PASI 75 達成率はほぼ最大に達すると予測された。

デュークラバシチニブ又は BMT-153261 の曝露量（Cavgss）を、MACE、Extended MACE、重篤な感染症、帯状疱疹、悪性腫瘍などの安全性事象の発現の有無で比較したが、投与 12 週又は 16 週及び 52 週で明らかな傾向は認められなかった。投与 12 週又は 16 週におけるデュークラバシチニブの曝露量と全体的な感染症および寄生虫症との関係についてモデルを用いて明らかにした。デュークラバシチニブの Cminss が感染症および寄生虫症の発現割合の最良の予測因子であると判断された。シミュレーションの結果、デュークラバシチニブの曝露量が 2 倍増加しても、感染症および寄生虫症の発現割合は 2.5%（29.7%から 32.2%）増加する程度であった。更新後の安全性の E-R 解析では日本人患者の感染症および寄生虫症の発現割合が 6%増加すると予測された（33%から 39%）。046 試験及び 066 試験の日本人被験者にみられた感染症の重症度が軽度又は中等度であったことを考慮すると、この感染症および寄生虫症の発現割合の増加は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

1.8 用量設定根拠の概要

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験の結果並びに有効性及び安全性評価項目の E-R 解析に基づき、デュークラバシチニブの申請用法・用量は 6 mg QD とした。

011 試験の結果から、デュークラバシチニブの 3 mg QD、3 mg BID、6 mg BID 及び 12 mg QD は、プラセボと比較して投与 12 週での PASI 75 達成率が有意に高いことが示された。E-R 解析の結果、PASI 75 及び PASI 90 達成率は、3 mg BID 以上の用量でプラトーに達する傾向がみられ、デュークラバシチニブの 3 mg QD から 12 mg QD の用量範囲における E-R 関係を特徴づけることができた。このことから、デュークラバシチニブの 6 mg QD 投与で予測される曝露量の範囲における有効性は E-R 曲線の最大達成率に近い推移となることが予想された（Figure 3.6.1-1）。

046 試験及び 047 試験の結果から、主要評価項目［投与 16 週での PASI 75 及び sPGA（0/1）］が達成され、主な副次評価項目について最終順位の評価項目を除く全ての評価項目が階層的統計検定で達成され、成人における中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬の治療において、プラセボ又はアプレミラストに対するデュークラバシチニブ 6 mg の優越性が示された。

デュークラバシチニブの PK は 3～36 mg の範囲で線形であり、申請用量である 6 mg QD はこの範囲に含まれている。E-R 解析において、曝露量依存的な PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率の上昇が示された。6 mg QD での有効性は全体集団及び様々な部分集団（PASI 75 については体重、年齢、性別、ベースラインの PASI、生物学的製剤による治療歴の有無及び人種／民族、sPGA（0/1）達成率については体重、地理的地域及び人種／民族）においてプラセボ群を上回っていた。また、モデルを用いたシミュレーションの結果、投与 16 週及び投与 24 週における 6 mg QD での PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率は、全体集団及び部分集団において最大反応に近いと推定された。

E-R 解析の結果、曝露量に依存した感染症および寄生虫症のリスクの上昇が示された。6 mg QD 投与における投与 16 週までの感染症および寄生虫症の予測発現割合はプラセボをやや上回っていた。また、投与 12 週又は 16 週及び投与 52 週時点における重篤な感染症、帯状疱疹、MACE、Extended MACE、悪性腫瘍及びグレード 3 以上の CPK 上昇の発現とデュークラバシチニブ又は BMT-153261 の曝露量との間に、明らかな相関は認められなかった。

以上の結果から、デュークラバシチニブの 6 mg QD は、中等症から重症の乾癬患者において、最大の有効性が得られ、かつ安全性事象の発現を最小限にする最適な用法・用量であることが示された。

2 個々の試験結果の要約

本項では、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験及びデュークラバシチニブの PK、薬力学、PPK 及び E-R の要約に用いた各臨床試験結果の概要を示す。デュークラバシチニブの臨床薬理試験及び第 2 相試験並びに第 3 相試験の概要を Table 2-1 に示す。

Table 2-1: デュークラバシチニブの臨床薬理試験及び第 2 相試験並びに第 3 相試験の概要

Study/ Country	Study Design	Primary Objective(s)	Dose/ Route/ Duration	Subject Type/ # Treated
Safety/Pharmacokinetic/Pharmacodynamics				
IM011002/Australia	Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, SAD and MAD study to evaluate the safety, tolerability, PK, and PD of BMS-986165 in healthy subjects	To assess the safety and tolerability of single and multiple oral doses of BMS-986165 in healthy subjects of any ethnic background (Parts A, B, C, D)	Part A: DEUC or placebo ranging from 1 mg to 40 mg single dose/oral, liquid/Day 1 Part B: DEUC or placebo multiple ascending doses (with a range of 2 mg to 12 mg)/oral, liquid/BID every 12 hours for 12 days, and 12 mg every 24 hours for 12 days QD Part C: DEUC or placebo multiple ascending doses (with a range of 2 mg, 6 mg, and 12 mg)/oral, liquid/BID every 12 hours for 14 days, and 12 mg QD every 24 hours for 12 days Part D: Period 1: DEUC 12 mg single dose/ oral solution, fasted; Period 2: DEUC 12 mg single dose/ oral, capsule, fasted; Period 3: DEUC 12 mg single dose/ oral, capsule, fasted, famotidine 40 mg single oral dose (2hr pre-dose); Period 4: DEUC 12 mg single dose/ oral, capsule, fed; Period 5: DEUC 12 mg single dose/ oral, capsule, fasted, famotidine 40 mg single oral dose (2hr post-dose)	Healthy males and females (Parts A, B and D), and healthy Japanese males and females (Part C). 140 subjects received study drug in all parts of the study. Part A: 40 randomized Part B: 60 randomized Part C: 32 randomized Part D: 8 dosed

Table 2-1: デュークラバシチニブの臨床薬理試験及び第 2 相試験並びに第 3 相試験の概要

Study/ Country	Study Design	Primary Objective(s)	Dose/ Route/ Duration	Subject Type/ # Treated
IM011016/USA	Phase 1, open-label, single oral dose PK study	To assess the PK, metabolism, and routes and extent of elimination of a single oral dose of 24 mg [^{14}C] BMS-986165 containing approximately 100 µCi of total radioactivity in healthy male subjects	[^{14}C]BMS-986165 24 mg single dose/oral, liquid/Day 1	Healthy males/6 treated
IM011048/USA	Phase 1, randomized, double-blind, positive-controlled, placebo-controlled, 4-period crossover study to investigate the electrocardiographic effects of BMS 986165	To determine the effect of BMS-986165 plasma concentrations on the QTcF in healthy subjects	Single dose on Days 1, 6, 11, and 16 with each subject receiving 1 sequence of the 4 following treatments according to the randomization schedule: Placebo; DEUC 12 mg/oral, tablet; DEUC 36 mg/oral, tablet; Moxifloxacin 400 mg/oral	Healthy males and females/40 treated
Special Populations				
IM011061/Czech Republic, Hungary, Poland, and USA	Phase 1, open-label, single-dose study to evaluate the PK and safety of BMS-986165 in subjects with normal renal function and subjects with mild, moderate, and severe renal impairment and in subjects with ESRD on hemodialysis	To assess the effect of renal impairment on the PK of BMS-986165 and BMT-153261	5 renal function groups based on eGFR at screening (Groups A through E) Subjects in all groups are dosed with a single oral dose of DEUC 12 mg	Males and females with normal renal function and subjects with mild, moderate, and severe renal impairment, and in subjects with ESRD on hemodialysis/44 treated

Table 2-1: デュークラバシチニブの臨床薬理試験及び第 2 相試験並びに第 3 相試験の概要

Study/ Country	Study Design	Primary Objective(s)	Dose/ Route/ Duration	Subject Type/ # Treated
IM011062/ Czech Republic, Slovakia, Hungary, and USA	Phase 1, open-label, single-dose study to evaluate the PK and safety of BMS-986165 in subjects with normal hepatic function and subjects with mild, moderate and severe hepatic impairment	To assess the effect of hepatic impairment on the PK of BMS-986165 and BMT-153261	DEUC 12 mg single dose/oral, tablet, Day 1	Males and females with normal hepatic function and subjects with mild, moderate and severe hepatic impairment/32 treated
Drug-drug Interactions (deucravacitinib as a perpetrator)				
IM011015/USA	Phase 1, open-label, single-sequence, drug-drug interaction study to assess the effect of coadministration of multiple doses of BMS-986165 on the systemic exposure of rosuvastatin	To assess the effect of coadministration of multiple oral doses of BMS-986165 with rosuvastatin on the systemic exposure of rosuvastatin	DEUC 12 mg single dose/oral/Days 5-12 Rosuvastatin 10 mg/oral/Day 1 and 9	Healthy males/20 treated
IM011025/USA	Phase 1, open-label, single-sequence study to evaluate the effects of BMS-986165 on the PK and safety and tolerability of methotrexate	To evaluate the PK of methotrexate when administered alone and in combination with BMS-986165.	DEUC 12 mg QD/oral, capsule/7 days (Days 8 to 14) Methotrexate 7.5 mg single dose/oral/Days 1 and 12 Leucovorin 15 mg single dose/oral/Days 2 and 13	Healthy males/10 treated
IM011039/USA	Phase 1, open-label, 2-cycle, multiple-dose, single- sequence crossover study designed to assess drug-drug interactions between BMS-986165 and the oral contraceptive loestrin 1.5/30 (1.5 mg NET/30 µg EE)	To assess the effect of BMS-986165 on the PK of NET and EE	Cycle 1: Loestrin 1.5/30 (1.5 mg NET and 30 µg EE) single dose/oral, tablet/Day 1 to Day 21 Cycle 2: Loestrin 1.5/30 (1.5 mg NET and 30 µg EE) single dose/oral, tablet/Day 1 to Day 21; DEUC 12 mg BID Day 8 to Day 21	Healthy females/24 treated

Table 2-1: デュークラバシチニブの臨床薬理試験及び第 2 相試験並びに第 3 相試験の概要

Study/ Country	Study Design	Primary Objective(s)	Dose/ Route/ Duration	Subject Type/ # Treated
IM011071/USA	Phase 1, single center, open-label, single-sequence, three-treatment period study to assess if mycophenolate mofetil (MMF) PK is affected by BMS-986165 exposure	To evaluate the PK of a single dose of MMF when administered alone and in combination with steady-state BMS 986165 as measured by mycophenolic acid (MPA)	DEUC 12 mg QD/oral, tablet/Days 1-9 MMF 1000 mg QD/oral, capsule/Day 6 and Day 14	Healthy males/20 treated
Drug-drug Interactions (deucravacitinib as a victim)				
IM011045/USA	Phase 1, open-label, single-sequence study to investigate the effects of cyclosporine on the PK of BMS-986165 at steady-state	To evaluate the effect of single dose cyclosporine on multiple dose PK of BMS-986165 in healthy subjects	DEUC 6 mg QD/oral, capsule/Days 1-6 Cyclosporine 500 mg single dose/oral, capsule/Day 6	Healthy males/20 treated
IM011087/USA	Phase 1, open-label, single-sequence study to investigate the effects of cytochrome P450 1A2 induction by ritonavir on the PK of BMS-986165	To evaluate the effect of CYP1A2 induction on PK of BMS-986165 by comparing the primary PK characteristics of BMS-986165 after a single-dose administration alone versus in combination with steady-state ritonavir	DEUC 12 mg single dose/oral, tablet/ Day 1, Day 5, and Day 15 Ritonavir 100 mg single dose/oral/Day 5 through Day 17	Healthy males and females/16 treated
IM011088/USA	Phase 1, open-label, single-sequence study to investigate the effects of cytochrome P450 1A2 inhibition on the PK of BMS-986165	To compare the primary PK characteristics of BMS-986165 after a single-dose administration alone versus in combination with fluvoxamine (CYP1A2 inhibitor)	Single oral dose of DEUC 12 mg/oral, tablet/Day 1 and Day 8 Single oral dose of fluvoxamine 100 mg/Day 5 through Day 10	Healthy males and females/16 treated
IM011100/USA	Phase 1, open-label, single-sequence, crossover study to investigate the effects of OCT1 inhibition utilizing pyrimethamine on the PK of BMS-986165	To evaluate the effect of OCT1 inhibition, by a single-dose of 50 mg pyrimethamine, on single-dose PK of BMS-986165	Single oral dose DEUC 6 mg/oral, tablet/Day 1 Coadministration of DEUC 6 mg oral, tablet and pyrimethamine 50 mg oral/Day 5	Healthy males/16 treated

Table 2-1: デュークラバシチニブの臨床薬理試験及び第 2 相試験並びに第 3 相試験の概要

Study/ Country	Study Design	Primary Objective(s)	Dose/ Route/ Duration	Subject Type/ # Treated
IM011101/USA	Phase 1, open-label, single-sequence, crossover study to investigate the effects of UGT1A9 inhibitor diflunisal, at steady-state, on pharmacokinetics of a single dose of BMS-986165	To evaluate the effect of multiple doses of UGT1A9 inhibitor, diflunisal, on PK of a single 6 mg dose of BMS-986165 in healthy participants	Treatment period 1: DEUC 6 mg single dose/oral, tablet/Day 1 Treatment Period 2: Difunisal (500 mg BID) Day 5 through Day 13 coadministered with DEUC 6 mg single dose/oral, tablet/Day 10 (morning)	Healthy males and females/17 treated
Biopharmaceutics				
IM011002/Aus-tralia	Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, SAD and MAD study to evaluate the safety, tolerability, PK, and PD of BMS-986165 in healthy subjects	To assess the safety and tolerability of single and multiple oral doses of BMS-986165 in healthy subjects of any ethnic background (Parts A, B, C, D)	Part A: DEUC or placebo ranging from 1 mg to 40 mg single dose/oral, liquid/Day 1 Part B: DEUC or placebo multiple ascending doses (with a range of 2 mg to 12 mg)/oral, liquid/BID every 12 hours for 12 days, and 12 mg every 24 hours for 12 days QD Part C: DEUC or placebo multiple ascending doses (with a range of 2 mg, 6 mg, and 12 mg)/oral, liquid/BID every 12 hours for 14 days, and 12 mg QD every 24 hours for 12 days Part D: Period 1: DEUC 12 mg single dose/ oral solution, fasted; Period 2: DEUC 12 mg single dose/ oral, capsule, fasted; Period 3: DEUC 12 mg single dose/ oral, capsule, fasted, famotidine 40 mg single oral dose (2hr pre-dose);	Healthy males and females (Parts A, B and D), and healthy Japanese males and females (Part C). 140 subjects received study drug in all parts of the study. Part A: 40 randomized Part B: 60 randomized Part C: 32 randomized Part D: 8 dosed

Table 2-1: デュークラバシチニブの臨床薬理試験及び第 2 相試験並びに第 3 相試験の概要

Study/ Country	Study Design	Primary Objective(s)	Dose/ Route/ Duration	Subject Type/ # Treated
			Period 4: DEUC 12 mg single dose/ oral, capsule, fed; Period 5: DEUC 12 mg single dose/ oral, capsule, fasted, famotidine 40 mg single oral dose (2hr post-dose)	
IM011031/USA	Phase 1, Randomized, Open-label, Single-dose, Crossover Study to Evaluate the Bioavailability of BMS-986165 Tablet Formulation Relative to BMS-986165 Capsule Formulation and the Effect of a High-fat/ High-calorie Meal and Increased Gastric pH on the Bioavailability of BMS-986165 Tablet Formulation in Healthy Subjects	To assess the relative bioavailability, food effect, and gastric pH effect on the PK of BMS-986165	Treatment A: single oral dose 12 mg DEUC capsule, fasted; Treatment B: single oral dose 12 mg DEUC tablet, fasted; Treatment C: single oral dose 12 mg DEUC tablet, fed; Treatment D single oral dose 12 mg DEUC tablet and 40 mg famotidine, fasted; Treatment E: single oral dose 3 mg DEUC capsule, fasted; Treatment F: single oral dose 3 mg DEUC tablet, fasted	Healthy males and females/20 treated
IM011067/UK	Phase 1, open-label, non-randomized, single-period study with a single oral dose of BMS-986165 tablet and a single IV microdose of [$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-BMS-986165 solution	To assess the absolute oral bioavailability of BMS-986165 following single oral and IV administration of BMS-986165 and [$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-BMS-986165, to healthy male subjects	DEUC 12 mg single dose/oral, tablet/Day 1 [$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-BMS-986165 0.1 mg (5mL) single dose/intravenous infusion, solution/Day 1 (1.75 hours after oral dose)	Healthy male/8 treated

Table 2-1: デュークラバシチニブの臨床薬理試験及び第 2 相試験並びに第 3 相試験の概要

Study/ Country	Study Design	Primary Objective(s)	Dose/ Route/ Duration	Subject Type/ # Treated
IM011090/Neth-erlands	Phase 1, open-label, single-sequence study to investigate the effects of gastric acid suppression by rabeprazole on the PK of BMS−986165	To evaluate the effect of sustained increase in gastric pH by repeated dosing of rabeprazole on Cmax and AUC of a single dose BMS−986165 12 mg	DEUC 12 mg single dose/oral, tablet/Days 1 and 9 Rabeprazole 20 mg QD/oral/Days 5-11	Healthy males and females/21 treated
IM011119/USA	Phase 1, open-label 3×3 Cross-over Study to Compare Effects of Famotidine Pretreatment and of Food on the Relative Bioavailability of Single Doses of BMS-986165 in Healthy Volunteers	To assess the effects of a high-fat/high-calorie meal on the primary PK parameters of BMS-986165 as a commercial 6-mg tablet in healthy subjects To assess the effects of increased gastric pH by famotidine on the primary PK parameters of BMS-986165 as a commercial 6 mg tablet in healthy subjects	DEUC 6-mg tablet, (identical to the proposed commercial tablet with the exception of a non-laser printed appearance) oral, single dose on Days 1, 5 and 9. Famotidine (marketed formulation) 40-mg tablets, oral, single dose, single treatment	Healthy males and females/18 treated
Population-Based Studies				
IM011011/Germany, Latvia, Poland, Canada, USA, Australia, Mexico, Japan	Phase 2, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of BMS-986165 in Subjects with Moderate to Severe Psoriasis	To compare the proportion of subjects with moderate to severe psoriasis in experiencing a 75% improvement as measured by reduction in Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score after 12 weeks of treatment between doses of BMS 986165 and placebo. To assess the safety and tolerability of multiple oral doses of BMS 986165 in	DEUC oral dose (3 mg QOD, 3 mg QD, 3 mg BID, 6 mg BID, 12 mg QD) vs placebo for 12 weeks in subjects with moderate-to-severe psoriasis	Males and females with plaque psoriasis/ 267 treated

Table 2-1: デュークラバシチニブの臨床薬理試験及び第 2 相試験並びに第 3 相試験の概要

Study/ Country	Study Design	Primary Objective(s)	Dose/ Route/ Duration	Subject Type/ # Treated
		subjects with moderate to severe psoriasis.		
IM011046/Canada, China, Germany, Japan, Poland, Russia, South Korea, Spain, Taiwan, United Kingdom, USA	Phase 3 Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-986165 in Subjects with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis	To assess whether BMS-986165 is superior to placebo at Week 16 in the treatment of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis	DEUC (6 mg QD) versus placebo and apremilast (30 mg BID) in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis	Male and females with moderate-to-severe plaque psoriasis/665 subjects were randomized to 1 of the 3 treatment groups (332 to DEUC, 165 to placebo, and 168 to apremilast)
IM011047/Australia, Canada, Czech Republic, Finland, France, Germany, Hungary, Israel, Italy, New Zealand, Poland, Puerto Rico, Spain, Sweden, United Kingdom, USA	Phase 3 Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Study with Randomized Withdrawal and Retreatment to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-986165 in Subjects with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis	To assess whether BMS-986165 is superior to placebo at Week 16 in the treatment of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis	DEUC (6 mg QD) versus placebo and apremilast (30 mg BID) in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis	Male and females with stable plaque psoriasis/1018 subjects were randomized to 1 of the 3 treatment groups (510 to DEUC, 254 to placebo, and 254 to apremilast)
IM011066/Japan	Phase 3 Open-Label, Single-arm, Multi-Center, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-986165 in Japanese Subjects with Moderate-to-Severe Psoriasis	To assess safety and efficacy of BMS-986165 6 mg QD in subjects with stable moderate-to-severe plaque psoriasis (with or without psoriatic arthritis), erythrodermic psoriasis, or generalized pustular psoriasis	DEUC (6 mg QD) in Japanese subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis	Males and females with plaque psoriasis, generalized pustular psoriasis, erythrodermic psoriasis / 74 treated

AUC = area under the concentration-time curve; IV = intravenous; BID = twice daily; Cmax = maximum observed concentration; DEUC = deucravacitinib; EE = ethinyl estradiol; eGFR = estimated glomerular rate; ESRD = end stafe renal disease; MAD = multiple ascending dose; mg = milligram; MMF = mycophenolate mofetil; MPA = mycophenolic acid; NET = norethindrone; OCT1 = organic cation transporter; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; QOD = every other day; QTcF = QT interval with Fridericia's correction; PD = pharmacodynamics; SAD = single ascending dose; UGT = UDP-glucuronosyltransferase

2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

デュークラバシチニブの臨床薬理の特性を明らかにするために実施した in vitro ヒト生体試料試験を本項で簡潔に考察する。これらの試験のデザイン、方法、結果及びデータ解釈に関する詳細は、M2.6.4 及び M2.6.5 に示す。

2.1.1 In vitro 透過性評価

デュークラバシチニブの in vitro 透過性を PAMPA で評価した。デュークラバシチニブは高い透過性を示し、透過係数は pH 5.5 及び 7.4 でそれぞれ 417 及び 392 nm/sec であった。BMT-153261 及び BMT-158170 も同様に高い透過性を示し、BMT-153261 の透過係数は pH 5.5 及び 7.4 でそれぞれ 530 及び 547 nm/sec、BMT-158170 の透過係数は pH 5.5 及び 7.4 でそれぞれ約 158 及び約 199 nm/sec であった。

また、wild-type の MDCK 細胞又は排出トランスポーター阻害薬であるケトコナゾール又はシクロスポリン A 存在下における Caco-2 細胞を用いた評価系においても、透過係数は 152～238 nm/sec であり、高い透過性を示した。

2.1.2 血漿及び血清蛋白結合試験

デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の血漿蛋白結合を平衡透析法により評価した。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の蛋白結合に濃度依存性はなく、平均値はそれぞれ 81.6%及び 83.1%であった。

In vitro で平衡透析法により評価したデュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 のヒト血清蛋白結合率は中程度であった（それぞれ 86.6%、80.9%及び 83.8%）。これらの値は毒性試験に用いた動物種での血清蛋白結合率（58%～90%）と同程度であったが、ウサギにおいてはデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の蛋白結合率は高かった（それぞれ 97.1%及び 94.1%）。

デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の HSA 及びヒト α-1 酸性糖蛋白質との結合を平衡透析法により評価した。HSA 4%でのデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の結合率（それぞれ 74.4%及び 79.4%）は、α-1 酸性糖蛋白質 0.1%での結合率（それぞれ 22.1%及び 26.5%）よりも高かったことから、ヒト血漿及び血清中のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 は主に HSA に結合することが示唆された。

2.1.3 血球への移行

新鮮ヒト全血にデュークラバシチニブ又は BMT-153261 を添加し、デュークラバシチニブの血液／血漿中濃度比を算出した。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の血液／血漿中濃度比はそれぞれ 1.26 及び 1.44 と算出され、いずれも高い血球移行性を示すものではなかった。

2.1.4 In vitro 代謝

NADPH を添加したマウス、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームを用いた代謝安定性試験において、デュークラバシチニブは代謝的に安定であり、半減期はいずれの動物種においても 120 分超であった。

ヒト肝細胞とインキュベーションした際のデュークラバシチニブの半減期（16.4 時間）より、デュークラバシチニブの肝クリアランスは低いことが予測された（3.0 mL/min/kg、ヒト肝血流量の約 15%）。In vitro における代謝物プロファイルはいずれの動物種（マウス、ラット、サル及びヒト）においても類似していた。また、いずれの動物種（マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト）においても GSH 抱合体は検出されなかった。ヒト肝細胞及びヒト肝ミクロソームで検出された代謝物はいずれもマウス肝細胞で生成され、またそのほとんどはサル肝細胞で検出されており、ヒト特有の代謝物は認められなかった。

特異的な CYP 阻害薬、遺伝子組換えヒト CYP、UGT、CES1 及び CES2、並びにヒト肝ミクロソームを用いて、デュークラバシチニブの代謝に関与する酵素を検討した。その結果、BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の生成にはそれぞれ CYP1A2、CES2 及び UGT1A9 が関与し、M11 の生成には CYP2B6 及び CYP2D6 が関与することが示された。

デュークラバシチニブのメチルアミド基は重水素化されており、重水素置換がメチルアミドの酸化（M11 の形成）及び N-脱メチル化（BMT-158660 の形成）に及ぼす影響をヒト肝ミクロソームを用いて評価した。その結果、デュークラバシチニブのメチルアミド基の重水素化により、M11 及び BMT-158660 の生成が減少することが示された。

2.1.5 トランスポーターの基質

デュークラバシチニブ及び主要代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）の細胞透過性、排出トランスポーターの基質認識性を Caco-2 細胞を用いて評価した。デュークラバシチニブの efflux ratio は 10.2 であり、ケトコナゾールとシクロスポリン A の存在下でそれぞれ 3.8 及び 2.2 に減少した。KO143（BCRP 阻害剤）又は Zosuquidar（P-gp 阻害剤）の存在下での、BMT-153261 の efflux ratio は 40.9 から 15.6 又は 15.9 に、BMT-158710 の efflux ratio は 29.1 から 14.6 又は 15.2 にそれぞれ減少した。これらの結果から、デュークラバシチニブ及びその主要代謝産物が P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。ヒト P-gp 又は BCRP 発現 MDCK 細胞を用いた評価では、P-gp 発現細胞におけるデュークラバシチニブの efflux ratio は 5.1 であり、wild-type の細胞の 2.5 よりも高く、elacridar 存在下では 1.7 に減少した。同様に、BCRP 発現細胞におけるデュークラバシチニブの efflux ratio は 7.8 であり、wild-type の細胞の 2.4 よりも高かった。これらより、デュークラバシチニブが P-gp 及び BCRP の基質であることが示された（M2.6.4、【3.1 項】、【6.7 項】及び【6.8 項】）。

デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の肝取り込みについて、ヒト肝細胞懸濁液を用いて検討した。その結果、これらのヒト肝細胞への取り込みは受動拡散及び能動輸送の両方を介

して行われ、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 については、OCT1 は取り込みに関与するが、OATP 又は NTCP は関与しないことが示された。BMT-158170 については、OATP、NTCP、OCT1 及び OAT2 は能動輸送において重要な役割を果たさないことが示された。さらに、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 に対する OCT1 の基質認識性をヒト OCT1 発現 HEK-293 細胞を用いて評価した。発現細胞中のデュークラバシチニブ濃度は mock 細胞と比較して 41%高かった。さらに OCT 阻害薬であるキニジン及び Pyrimethamine の存在下での細胞中デュークラバシチニブ濃度は非存在下と比較してそれぞれ 25%及び 40%減少したことから、デュークラバシチニブが OCT1 の基質であることが示された。デュークラバシチニブの肝取り込みに及ぼすシクロスポリン A の影響をヒト肝細胞懸濁液を用いて検討した。デュークラバシチニブのヒト肝細胞への取り込みは、シクロスポリン A 存在下で非存在下と比較してそれぞれ 17.6%及び 35.6%阻害された。シクロスポリン A が OCT1 基質の取り込みを阻害することが報告されており（Panfen, 2019）、デュークラバシチニブの肝取り込みに対するシクロスポリン A の阻害作用は OCT1 の阻害の影響と考えられる。デュークラバシチニブの肝取り込みに対する OCT1 の寄与は、デュークラバシチニブの膜透過性が高いこと、推定 Km 値が 18.0 µmol/L と比較的大きく取り込みクリアランスが小さいことが示唆されることから、大きくないと考えられる。同様に、BMT-153261 及び BMT-158170 は受動拡散及び能動輸送の両方により取り込まれ、BMT-153261 は OCT1 の基質と考えられたが、これらの代謝物の透過性は高いため、能動輸送による肝取り込みの寄与は大きくないと考えられた【M2.6.4、4.4 項】。

腎近位尿細管細胞の基底膜に発現している OAT1、OAT2、OAT3 及び OCT2 並びに頂側膜に発現している MATE1 及び MATE2-K をそれぞれ発現させた HEK-293 細胞を用いて、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 に対する基質認識性を評価した。その結果、デュークラバシチニブはこれらの腎トランスポーターの基質ではないことが示唆された。BMT-153261 は MATE2-K の基質であることが示唆された（M2.6.4、【4.4 項】、【6.6 項】及び【6.7 項】）。

以上の結果を Table 2.1.5-1 に要約する。

Table 2.1.5-1: デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 に対する各種トランスポーターの基質認識性についての in vitro 評価結果の要約

Transporter	Substrate		
	DEUC	BMT-153261	BMT-158170
P-gp	Yes	Yes	Yes
BCRP	Yes	Yes	Yes
OATPs	No	No	No
NTCP	No	No	No
OAT1	No	No	ND
OAT2	No	No	No
OAT3	No	No	ND

Table 2.1.5-1: **デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 に対する各種トランスポーターの基質認識性についての in vitro 評価結果の要約**

Transporter	Substrate		
	DEUC	BMT-153261	BMT-158170
OCT1	Yes	Yes	No
OCT2	No	No	ND
MATE1	No	No	ND
MATE2-K	No	Yes	ND

ND = not determined

2.1.6 デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 による薬物代謝酵素の阻害

デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の CYP に対する可逆的又は時間依存的な阻害作用を、CYP 分子種に特異的なプローブ基質及びプールしたヒト肝ミクロソームを用いて評価した。UGT については、これらの UGT1A1 に対する阻害作用を遺伝子組換えヒト UGT1A1 を用いて評価し、さらにデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の UGT に対する阻害作用は UGT 分子種に特異的なプローブ基質及びプールしたヒト肝ミクロソームを用いて評価した。デュークラバシチニブの CES2 に対する阻害作用はヒト組換え CES2 Supersomes™を用いて評価した。結果の詳細は（M2.6.4、【7.2.1 項】、【Table 7.2-1】及び【Table 7.2.4-1】）に示す。

デュークラバシチニブ及び BMT-158170 は検討したいずれの CYP に対しても阻害作用を示さなかった。BMT-153261 については CYP1A2 及び CYP2D6 に対しては阻害作用を示さなかった。CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対して阻害作用を示したが、BMT-153261 の IC50 は PPK 解析より推定された Cmaxss と比較して 100 倍を上回っていた。CYP への時間依存的な阻害作用については、デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 のいずれにおいても認められなかった。

デュークラバシチニブ及び BMT-153261 は遺伝子組換えヒト UGT1A1 に対して阻害作用を示したが（IC50：いずれも 2.0 µmol/L）、BMT-158170 は阻害作用を示さなかった。ヒト肝ミクロソームを用いた UGT に対する阻害作用評価においては、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 は UGT1A1 に対して阻害作用を示したがその IC50 は PPK 解析より推定された Cmaxss と比較して 100 倍を上回っており、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 又は UGT2B7 については阻害しなかった。

ヒト組換え Supersomes™を用いた CES2 に対する阻害作用評価において、デュークラバシチニブは、CES2 によるミコフェノール酸モフェチルの加水分解を阻害しなかった。

2.1.7 デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 による薬物代謝酵素の誘導

デュークラバシチニブによる CYP 誘導の可能性を、凍結ヒト初代肝細胞及びサンドイッチ培養の Transporter Certified™ヒト肝細胞を用いて評価した。デュークラバシチニブは、mRNA の発現レベルや CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4 の酵素活性の上昇を引き起こさなかった。BMT-153261 及び BMT-158170 による CYP 誘導の可能性は凍結ヒト初代肝細胞を用いて評価され、6 mg QD 投与時の BMT-153261 及び BMT-158170 の Cmaxss 予測値である 0.013 µmol/L（5.40 ng/mL）及び 0.032 µmol/L（11.3 ng/mL）において、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しなかった。

これらの結果の詳細は【M2.6.4、7.2.2 項】に示す。

2.1.8 デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 によるトランスポーターの阻害

Caco-2 細胞（P-gp）、トランスフェクト MDCK 細胞（BCRP）、トランスフェクト HEK293 細胞（OATP1B1、OATP1B3、NTCP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K）又はベシクル（BSEP 及び MRP2）を用いて、デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 のトランスポーターに対する阻害作用を評価した。結果の詳細は（M2.6.4、【7.2.3 項】、【Table 7.2-1】、【Table 7.2.4-2】及び【Table 7.2.4-3】）に示す。

デュークラバシチニブは NTCP 及び MRP2 に対する阻害作用を示さなかったが、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を示した。BMT-153261 は P-gp 及び NTCP に対する阻害作用を示さなかったが、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を示した。BMT-158170 は P-gp、OATP1B1、OATP1B3、NTCP、BSEP、MRP2、OAT1 又は OCT2 に対する阻害作用を示さなかったが、BCRP、OAT3、OCT1、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を示した。

これらの阻害作用のうち、US FDA、EMA 及び PMDA の DDI ガイドラインより、デュークラバシチニブの 6 mg QD による BCRP 及び OATP1B3 の阻害の可能性が示唆され、DDI 試験を実施した。

2.2 臨床試験

2.2.1 IM011-002 試験：単回投与、反復投与、カプセル剤の経口液剤に対する相対的バイオアベイラビリティ、食事及びファモチジンの影響評価試験

M5.3.3.1-1

本試験は、健康被験者を対象にデュークラバシチニブの安全性、忍容性、PK、薬力学及び標的結合を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与（パート A）、反復投与（パート B 及びパート C）、相対的バイオアベイラビリティ、pH 及び食事の影響を評価する（パート D）試験であった。本試験ではパート A を単回投与試験、パート B を外国人被験者を対象とした反復投与試験、パート C を日本人被験者を対象とした反復投与試験とした。パート D では、カプセル剤投与後の曝

露量に対する食事及びファモチジンの影響を検討すると共に、カプセル剤の液剤に対する相対的バイオアベイラビリティを評価した。

治験薬の投与を受けた被験者は 140 例で、そのうち、外国人健康被験者は 108 例（パート A、B 及び D）、日本人健康被験者は 32 例（パート C）であった。各投与群の詳細は以下の通りであった。

パート A：各用量群 8 例（デュークラバシチニブ 6 例、プラセボ 2 例）、合計 40 例

パート B：各用量群 12 例（デュークラバシチニブ 9 例、プラセボ 3 例）、合計 60 例

パート C：各用量群 8 例（デュークラバシチニブ 6 例、プラセボ 2 例）、合計 32 例

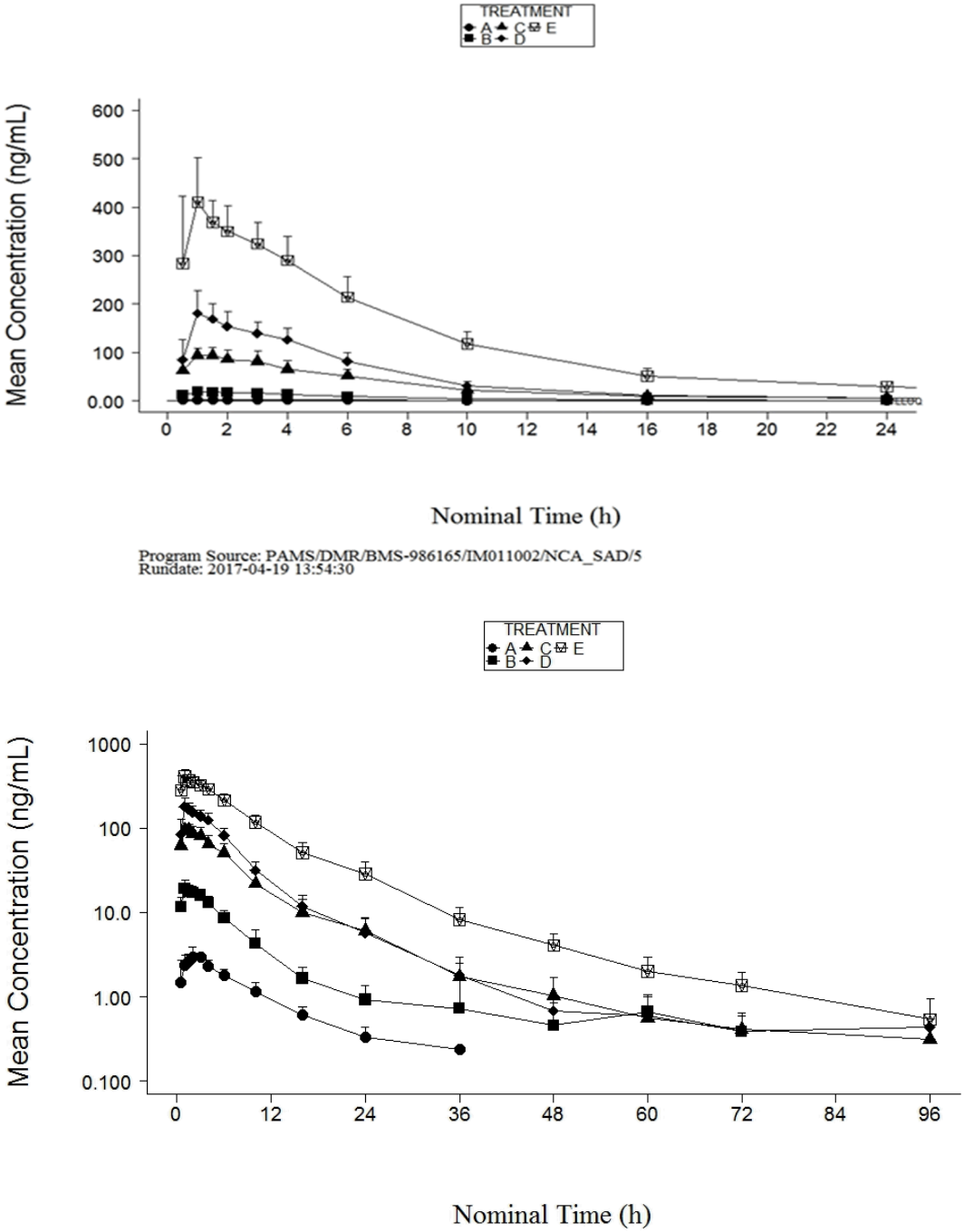
パート D（バイオアベイラビリティ、pH 及び食事の影響の評価）：8 例

2.2.1.1 パート A：単回投与（SAD）したときのデュークラバシチニブの薬物動態

健康被験者にデュークラバシチニブを経口液剤として 1、3、10、20 及び 40 mg の用量範囲で単回投与したとき、デュークラバシチニブは速やかに吸収され、Tmax の中央値は約 1.0～2.0 時間であった（Figure 2.2.1.1-1）。デュークラバシチニブの T-HALF の平均値は 7.9～15 時間であり、1～40 mg の用量範囲で用量の増加に伴って増加した。CLT/F は 192～528 mL/min の範囲であり、10 mg までは用量の増加に伴い減少し、10～40 mg の用量範囲においては同程度であった（Table 2.2.1.1-1）。

デュークラバシチニブの未変化体の尿中回収率はいずれの用量においても約 10%～15%の範囲であった。デュークラバシチニブの腎クリアランスは SAD の用量範囲において 27.5～54.2 mL/min であった。

Figure 2.2.1.1-1: デュークラバシチニブの平均血漿中濃度推移（+SD）（SAD）



Source: IM011002 CSR, Figure 9.2.1.2-1
Treatment A = BMS 1 mg B = BMS 3 mg C = BMS 10 mg D = BMS 20 mg E = BMS 40 mg
<LLOQ=Less than lower limit of quantitation; LLOQ = 0.200 ng/mL

Table 2.2.1.1-1: デュークラバシチニブの PK パラメータの要約統計量（パート A、SAD）

PARAMETER / STATISTIC	TREATMENT: BMS 1 mg	BMS 3 mg	BMS 10 mg	BMS 20 mg	BMS 40 mg
Cmax (ng/mL)					
Geo.Mean [N]	3.33 [6]	19.6 [6]	102 [6]	185 [6]	410 [6]
(%CV)	(18)	(21)	(9)	(23)	(21)
Tmax (h)					
Median [N]	2.00 [6]	1.00 [6]	1.17 [6]	1.25 [6]	1.25 [6]
(Min - Max)	(0.500 - 4.00)	(0.667 - 2.00)	(0.850 - 1.50)	(1.00 - 2.00)	(1.00 - 1.50)
AUC(0-T) (h*ng/mL)					
Geo.Mean [N]	28.2 [6]	143 [6]	752 [6]	1175 [6]	3460 [6]
(%CV)	(20)	(33)	(29)	(20)	(21)
AUC(INF) (h*ng/mL)					
Geo.Mean [N]	31.6 [6]	150 [6]	756 [6]	1183 [6]	3473 [6]
(%CV)	(18)	(32)	(29)	(20)	(21)
T-HALF (h)					
Mean [N]	7.93 [6]	11.0 [6]	9.87 [6]	14.9 [6]	15.0 [6]
(SD)	(1.940)	(2.99)	(3.454)	(17.15)	(5.83)
CLT/F (mL/min)					
Geo.Mean [N]	528 [6]	334 [6]	220 [6]	282 [6]	192 [6]
(%CV)	(21)	(28)	(26)	(25)	(26)
Vz/F (L)					
Geo.Mean [N]	354 [6]	309 [6]	179 [6]	260 [6]	234 [6]
(%CV)	(16)	(42)	(26)	(102)	(31)
CLR (mL/min)					
Geo.Mean [N]	54.2 [6]	40.0 [6]	27.5 [6]	34.2 [6]	28.5 [6]
(%CV)	(23)	(31)	(25)	(21)	(25)

Source: IM011002 CSR, Table 9.2.1.1-1

AUC(0-T) = area under the concentration time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration; AUC(INF) = area under the concentration time curve from time zero to infinity; CLT/F = apparent total body clearance; CLR = renal clearance; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo Mean = geometric mean; Max = maximum; Min = minimum; SAD = single ascending dose; T-HALF = half-life, Tmax = time of maximum observed concentration, Vz/F = apparent volume of distribution during terminal phase after non-intravenous administration

用量比例性を検討した結果、デュークラバシチニブの曝露量（Cmax 及び AUC(INF)）は用量比をわずかに上回って増加した（Table 2.2.1.1-2）。しかしながら、10 mg 以上の用量において PK はほぼ用量比例性を示した。これは、10 mg 以上の用量で CLT/F が同程度であることからも裏付けられる。

Table 2.2.1.1-2: デュークラバシチニブの PK パラメータの用量比例性評価（パート A、SAD）

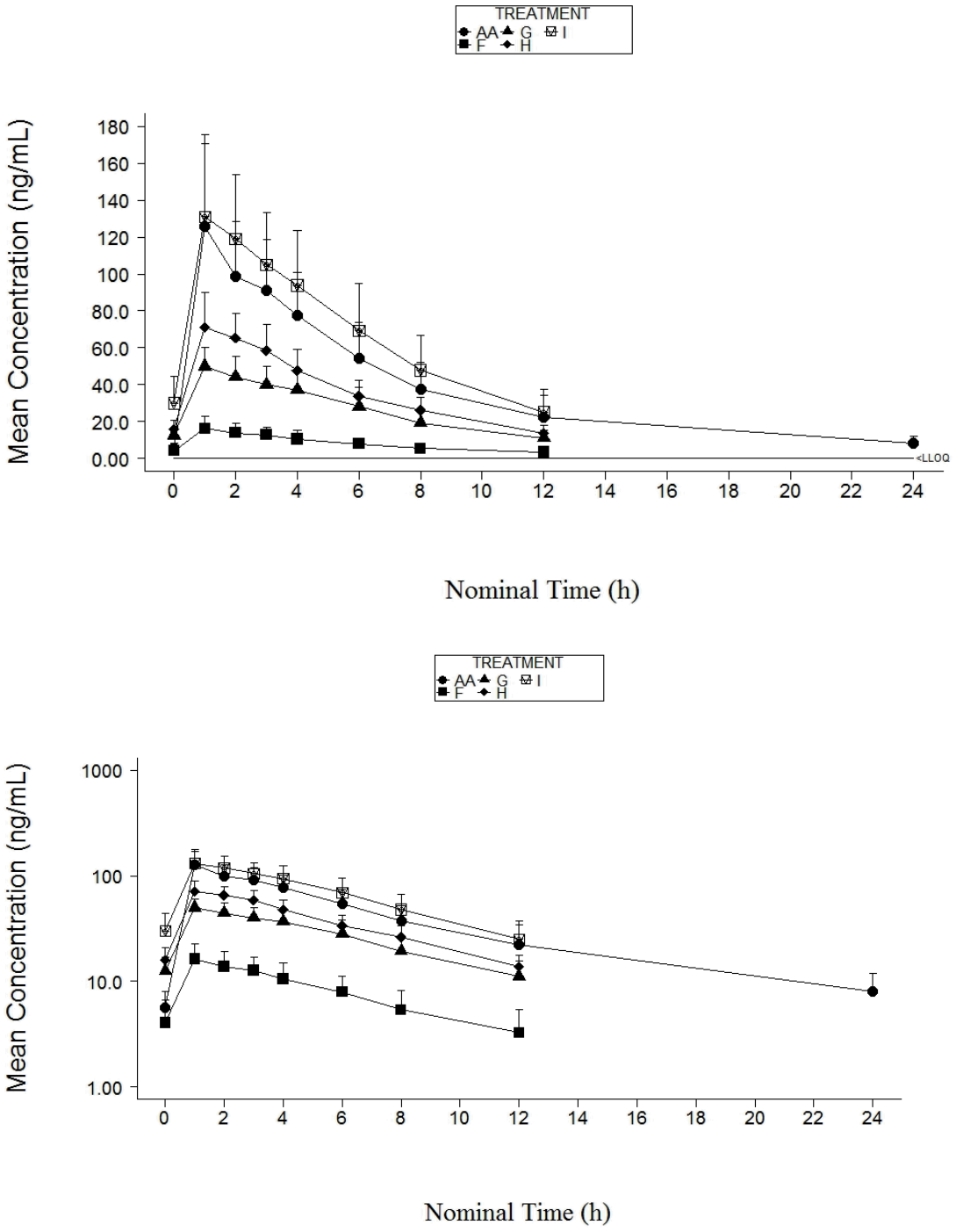
Parameter	Unit	Estimated Slope	90%CI of the Slope
Cmax	ng/mL	1.295	(1.234, 1.355)
AUC(0-T)	h•ng/mL	1.274	(1.205, 1.342)
AUC(INF)	h•ng/mL	1.244	(1.178, 1.310)

Source: IM011002 CSR, Table 9.2.1.4-1
AUC(0-T) = area under the concentration time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration; AUC(INF) = area under the concentration time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; SAD = single ascending dose; PK = pharmacokinetics

2.2.1.2 パート B：健康被験者を対象に反復投与（MAD）したときのデュークラバシチニブの薬物動態

健康被験者にデュークラバシチニブを経口液剤として 2、4、6 及び 12 mg BID 及び 12 mg QD の用量範囲で 12 日間反復投与したとき、定常状態においてデュークラバシチニブは速やかに吸収され、Tmax の中央値はいずれの用量においても約 1 時間であった（Figure 2.2.1.2-1）。累積係数から算出した T-HALF の平均値は 7～13 時間であった（Table 2.2.1.2-1）。反復投与後、デュークラバシチニブの中程度の累積（約 1.4～1.9 倍）が 2～12 mg の用量範囲で認められた。半減期から推定される時期と一致して、Day 5 までに定常状態に達した。定常状態における CL/F は 4～12 mg BID の用量範囲で同程度であり、2 mg BID 投与群でやや高かった。

Figure 2.2.1.2-1:　　デュークラバシチニブの平均血漿中濃度推移（+SD）（MAD、Day 12）



Source: IM011002 CSR, Figure 9.3.1.2-2
Treatment AA = BMS 12 mg QD; F = BMS 2 mg BID; G = BMS 4 mg BID; H = BMS 6 mg BID; I = BMS 12 mg BID
<LLOQ=Less than lower limit of quantitation; LLOQ = 0.200 ng/mL

Table 2.2.1.2-1:　デュークラバシチニブの PK パラメータの要約統計量（パート B、MAD）

PARAMETER STATISTIC	DAY	BMS 2 mg BID	BMS 4 mg BID	BMS 6 mg BID	BMS 12 mg BID	BMS 12 mg QD
Cmax (ng/mL)						
Geo.Mean [N]	1	10.4 [9]	29.3 [9]	51.8 [9]	98.4 [9]	88.2 [9]
(%CV)		(43)	(22)	(25)	(27)	(31)
Geo.Mean [N]	12	15.2 [8]	49.6 [9]	70.0 [8]	126 [8]	117 [7]
(%CV)		(40)	(21)	(26)	(30)	(38)
Tmax (h)						
Median [N]	1	1.00 [9]	1.00 [9]	1.00 [9]	1.00 [9]	1.00 [9]
(Min - Max)		(1.00 - 3.00)	(1.00 - 2.02)	(1.00 - 3.00)	(1.00 - 1.00)	(1.00 - 2.00)
Median [N]	12	1.00 [8]	1.00 [9]	1.00 [8]	1.00 [8]	1.00 [7]
(Min - Max)		(1.00 - 3.00)	(1.00 - 2.00)	(1.00 - 2.00)	(1.00 - 2.00)	(1.00 - 3.00)
AUC(0-T) (h*ng/mL)						
Geo.Mean [N]	1	59.7 [9]	171 [9]	278 [9]	562 [9]	510 [9]
(%CV)		(32)	(23)	(15)	(33)	(41)
Geo.Mean [N]	12	90.5 [8]	315 [9]	429 [8]	789 [8]	803 [7]
(%CV)		(43)	(29)	(23)	(34)	(37)
AUC(TAU) (h*ng/mL)						
Geo.Mean [N]	1	59.7 [9]	171 [9]	288 [9]	562 [9]	597 [9]
(%CV)		(32)	(23)	(15)	(33)	(45)
Geo.Mean [N]	12	90.5 [8]	315 [9]	429 [8]	789 [8]	803 [7]
(%CV)		(43)	(29)	(23)	(34)	(37)
CLT/F (mL/min)						
Geo.Mean [N]	12	368 [8]	212 [9]	233 [8]	254 [8]	249 [7]
(%CV)		(41)	(28)	(35)	(34)	(49)
Css-avg (ng/mL)						
Geo.Mean [N]	1	5.00 [9]	14.3 [9]	24.1 [9]	47.1 [9]	24.9 [9]
(%CV)		(32)	(23)	(15)	(33)	(45)
Geo.Mean [N]	12	7.59 [8]	26.5 [9]	36.0 [8]	66.2 [8]	33.6 [7]
(%CV)		(43)	(29)	(23)	(34)	(37)
Ctau (ng/mL)						
Geo.Mean [N]	1	1.66 [9]	4.84 [9]	8.94 [7]	15.3 [9]	[0]
(%CV)		(32)	(25)	(12)	(53)	
Geo.Mean [N]	12	2.82 [8]	10.3 [9]	12.9 [8]	22.2 [8]	7.09 [7]
(%CV)		(67)	(39)	(30)	(50)	(47)

Table 2.2.1.2-1: デュークラバシチニブの PK パラメータの要約統計量（パート B、MAD）

PARAMETER STATISTIC	DAY	BMS 2 mg BID	BMS 4 mg BID	BMS 6 mg BID	BMS 12 mg BID	BMS 12 mg QD
DF						
Geo.Mean [N]	12	1.61 [8]	1.46 [9]	1.58 [8]	1.56 [8]	3.27 [7]
(%CV)		(18)	(30)	(17)	(12)	(15)
AI						
Geo.Mean [N]	12	1.60 [8]	1.85 [9]	1.50 [8]	1.49 [8]	1.39 [7]
(%CV)		(20)	(17)	(25)	(14)	(16)
T-HALFeff_AUC (h)						
Mean [N]	12	8.63 [8]	10.7 [9]	9.12 [7]	7.46 [8]	13.1 [7]
(SD)		(2.910)	(2.68)	(1.889)	(1.969)	(4.71)

Source: IM011002 CSR, Table 9.3.1.1-1

AI = accumulation index; AUC(0-T) = area under the concentration time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration; AUC(TAU) = area under the concentration time curve in one dosing interval; CLT/F = apparent total body clearance; Cmax = maximum observed concentration; Css-avg = average concentration over a dosing interval; Ctau = concentration in a dosing interval; CV = coefficient of variation; DF = degree of fluctuation; Geo Mean = geometric mean; MAD = multiple ascending dose; Max = maximum; Min = minimum; T-HALFeff_AUC = effective elimination half-life that explains the degree of AUC accumulation observed; Tmax = time of maximum observed concentration

用量比例性を検討した結果、デュークラバシチニブの曝露量（Cmax 及び AUC(TAU)）は、2～12 mg BID までの用量範囲で用量比をわずかに上回って増加した（Table 2.2.1.2-2）。用量比例性は、低用量（2～4 mg BID）と比較して高用量（4～12 mg BID）でみられた。これは、4 mg BID 以上の用量で CLT/F が同程度であることからも裏付けられる。

Table 2.2.1.2-2: デュークラバシチニブの PK パラメータの用量比例性評価（パート B MAD）、Day 12

Parameter	Unit	Estimated Slope	90%CI of the Slope
Cmax	ng/mL	1.165	(1.009, 1.320)
AUC(TAU)	h•ng/mL	1.183	(1.011, 1.355)

Source: IM011002 CSR, Table 9.3.1.3-1
Cmax = maximum observed concentration; AUC(TAU) = area under the concentration time curve in one dosing interval; CI = confidence interval; MAD = multiple ascending dose; PK = pharmacokinetics

2.2.1.3 パート B：定常状態における血中代謝物の曝露量

MAD の高用量（6 mg BID、12 mg QD 及び 12 mg BID）群において、Day 1 及び Day 12（デュークラバシチニブの定常状態）における BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の循環血中曝露量を評価した。代謝物の分析には、バリデートされていないが科学的に妥当性を確認した液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いた。さらに、親化合物に対する代謝物の曝露量比及び測定された総薬物関連成分に対する各代謝物の曝露量比などの PK パラメータを示す。

定常状態において、デュークラバシチニブは循環血中の主要成分であり（測定した薬物関連成分の約 50%）、次いで BMT-158170、BMT-153261 及び BMT-334616 が測定した薬物関連成分のそれぞれ約 20%、20%及び 9%を占めた。

BMT-153261 の曝露量

定常状態（Day 12）において、活性代謝物である BMT-153261 の AUC(TAU)は、総薬物関連成分の AUC(TAU)の約 17%～22%を占めた（Table 2.2.1.3-1）。また、定常状態における BMT-153261 の AUC(TAU)は、デュークラバシチニブの AUC(TAU)の約 34%～46%であった。

Table 2.2.1.3-1: BMT-153261 の PK パラメータの要約統計量

PK Parameter	Visit	Statistic	Treatment		
			DEUC 6 mg BID	DEUC 12 mg BID	DEUC 12 mg QD
Cmax (ng/mL)	Day 12	n	7	8	7
		Geo Mean	19.7	38.6	18.3
		%CV	21.4	29.7	30.0
Accumulation Index of Cmax (ng/mL)		n	7	8	7
		Geo Mean	2.77	1.98	1.44
		%CV	17.4	29.8	17.8
AUC(TAU) (h*ng/mL)	Day 12	n	7	8	7
		Geo Mean	178	349	264
		%CV	24.8	31.3	40.1
Accumulation Index of AUC(TAU) (h*ng/mL)		n	7	8	
		Geo Mean	2.93	1.94	
		%CV	19.1	27.4	
Metabolic Ratio of AUC(TAU)	Day 12	n	7	8	7
		Geo Mean	0.446	0.459	0.341
		%CV	32.5	29.9	47.0
Metabolic Ratio of Cmax	Day 12	n	7	8	7
		Geo Mean	0.310	0.317	0.162
		%CV	27.7	33.2	63.1
Ratio of measured Total Drug-Related Component in Circulation	Day 12	n	7	8	7
		Geo Mean	0.211	0.221	0.174
		%CV	23.9	24.6	37.8

Source: IM011002 CSR Addendum 01, Table 2
AUC(TAU) = area under the concentration time curve in one dosing interval; BID = twice daily; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo Mean = geometric mean; PK = pharmacokinetic; QD = once daily

BMT-158170 の曝露量

定常状態（Day 12）において、BMT-158170 の AUC(TAU)は、総薬物関連成分の約 19%～21%を占めた（Table 2.2.1.3-2）。また、定常状態における BMT-158170 の AUC(TAU)は、デュークラバシチニブの AUC(TAU)の約 38%～44%であった。

Table 2.2.1.3-2: BMT-158170 の PK パラメータの要約統計量

			Treatment		
PK Parameter	**Visit**	**Statistic**	**DEUC 6 mg BID**	**DEUC 12 mg BID**	**DEUC 12 mg QD**
Cmax (ng/mL)	Day 12	n	7	8	7
		Geo Mean	18.9	35.0	22.6
		%CV	34.6	35.3	27.6
Accumulation Index of Cmax (ng/mL)		n	7	8	7
		Geo Mean	1.79	1.90	1.38
		%CV	34.9	15.5	19.2
AUC(TAU) (h*ng/mL)	Day 12	n	7	8	7
		Geo Mean	153	291	254
		%CV	39.3	43.6	36.8
Accumulation Index of AUC(TAU) (h*ng/mL)		n	7	8	
		Geo Mean	1.91	1.95	
		%CV	33.5	22.0	
Metabolic Ratio of AUC(TAU)	Day 12	n	7	8	7
		Geo Mean	0.441	0.440	0.378
		%CV	23.4	20.3	23.9
Metabolic Ratio of Cmax	Day 12	n	7	8	7
		Geo Mean	0.342	0.330	0.230
		%CV	26.1	16.1	23.5
Ratio of measured Total Drug-Related Component in Circulation	Day 12	n	7	8	7
		Geo Mean	0.209	0.211	0.193
		%CV	21.1	18.4	20.9

Source: Source: IM011002 CSR Addendum 01, Table 3
AUC(TAU) = area under the concentration time curve in one dosing interval; BID = twice daily; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo Mean = geometric mean; PK = pharmacokinetic; QD = once daily

BMT-334616 の曝露量

定常状態（Day 12）において、BMT-334616 の AUC(TAU)は、総薬物関連成分の AUC(TAU)の約 7%～10%を占めた（Table 2.2.1.3-3）。また、定常状態における BMT-334616 の AUC(TAU)は、デュークラバシチニブの AUC(TAU)の約 15%～20%であった。

Table 2.2.1.3-3: BMT-334616 の PK パラメータの要約統計量

			Treatment		
PK Parameter	**Visit**	**Statistic**	**DEUC 6 mg BID (N=9)**	**DEUC 12 mg BID (N=9)**	**DEUC 12 mg QD (N=9)**
Cmax (ng/mL)	Day 12	n	7	8	7
		Geo Mean	16.9	22.3	28.6
		%CV	20.8	20.7	42.7
Accumulation Index of Cmax (ng/mL)		n	7	8	7
		Geo Mean	1.29	1.07	1.11
		%CV	22.8	12.7	21.9
AUC(TAU) (h*ng/mL)	Day 12	n	7	8	7
		Geo Mean	116	169	230
		%CV	19.3	22.5	45.2
Accumulation Index of AUC(TAU) (h*ng/mL)		n	7	8	
		Geo Mean	1.39	1.21	
		%CV	20.6	8.69	
Metabolic Ratio of AUC(TAU)	Day 12	n	7	8	7
		Geo Mean	0.198	0.152	0.203
		%CV	24.3	30.0	20.5
Metabolic Ratio of Cmax	Day 12	n	7	8	7
		Geo Mean	0.182	0.125	0.172
		%CV	28.9	32.1	16.2
Ratio of measured Total Drug-Related Component in Circulation	Day 12	n	7	8	7
		Geo Mean	0.094	0.073	0.103
		%CV	25.0	26.8	26.8

Source: IM011002 CSR Addendum 01, Table 4
AUC(TAU) = area under the concentration time curve in one dosing interval; BID = twice daily; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo Mean = geometric mean; PK = pharmacokinetic; QD = once daily

2.2.1.4 パート C：日本人健康被験者を対象にデュークラバシチニブを反復投与したときの薬物動態（J-MAD）

日本人健康被験者にデュークラバシチニブを経口液剤として 2、6、12 mg BID 及び 12 mg QD で 14 日間反復投与したとき、定常状態においてデュークラバシチニブは速やかに吸収され、Tmax の中央値は投与後 1 時間であった。累積係数から算出した半減期の平均値は 7～12 時間であり、パート B（外国人被験者における MAD）と一致していた。反復投与後、日本人被験者においてデュークラバシチニブの中程度の累積（1.4～1.8 倍）が認められた（Table 2.2.1.4-1）。定常状態へは Day 4 までに到達した。

Table 2.2.1.4-1: デュークラバシチニブの PK パラメータの要約統計量（パート C、J-MAD）

PARAMETER STATISTIC	DAY	TREATMENT: BMS 2 mg BID	BMS 6 mg BID	BMS 12 mg BID	BMS 12 mg QD
Cmax (ng/mL)					
Geo.Mean [N]	1	10.2 [6]	67.1 [6]	143 [6]	122 [6]
(%CV)		(31)	(20)	(12)	(17)
Geo.Mean [N]	14	19.4 [5]	83.3 [6]	215 [5]	146 [5]
(%CV)		(20)	(15)	(20)	(14)
Tmax (h)					
Median [N]	1	1.00 [6]	1.00 [6]	1.50 [6]	1.00 [6]
(Min - Max)		(1.00 - 2.00)	(1.00 - 1.00)	(1.00 - 3.07)	1.00 - 2.00)
Median [N]	14	1.00 [5]	1.00 [6]	1.00 [5]	1.00 [5]
(Min - Max)		(1.00 - 3.00)	(0.000 - 2.00)	(1.00 - 2.00)	1.00 - 1.02)
AUC(TAU) (h*ng/mL)					
Geo.Mean [N]	1	63.3 [6]	338 [6]	822 [6]	731 [6]
(%CV)		(32)	(16)	(14)	(25)
Geo.Mean [N]	14	127 [5]	501 [6]	1484 [5]	1052 [5]
(%CV)		(12)	(20)	(25)	(10)
CLT/F (mL/min)					
Geo.Mean [N]	14	263 [5]	200 [6]	135 [5]	190 [5]
(%CV)		(13)	(19)	(26)	(10)
T-HALF (h)					
Mean [N]	14	9.29 [5]	10.6 [6]	16.2 [5]	11.0 [5]
(SD)		(1.028)	(5.61)	(9.55)	(3.72)
Vz/F (L)					
Geo.Mean [N]	14	210 [5]	168 [6]	166 [5]	173 [5]
(%CV)		(4)	(51)	(48)	(43)
Css-avg (ng/mL)					
Geo.Mean [N]	14	10.7 [5]	41.7 [6]	124 [5]	43.8 [5]
(%CV)		(12)	(20)	(25)	(10)
Ctau (ng/mL)					
Geo.Mean [N]	1	1.69 [6]	7.69 [6]	18.6 [6]	[0]
(%CV)		(32)	(21)	(29)	-
Geo.Mean [N]	14	3.97 [5]	13.7 [6]	50.0 [5]	7.87 [5]
(%CV)		(20)	(23)	(44)	(35)
DF					
Geo.Mean [N]	14	1.44 [5]	1.66 [6]	1.32 [5]	3.14 [5]
(%CV)		(17)	(14)	(20)	(16)
AI					
Geo.Mean [N]	14	1.77 [5]	1.48 [6]	1.77 [5]	1.35 [5]
(%CV)		(28)	(15)	(19)	(15)
T-HALFeff_AUC (h)					
Mean [N]	14	10.3 [5]	7.49 [6]	10.2 [5]	12.3 [5]
(SD)		(4.79)	(2.018)	(2.96)	(3.89)

Source: IM011002 CSR, Table 9.4.1.1-1

AI = accumulation index; AUC(TAU) = area under the concentration time curve in one dosing interval; BID = twice a day; CLT/F = apparent total body clearance; Cmax = maximum observed concentration; Ctau = concentration in a dosing interval; CV = coefficient of variation; DF = degree of fluctuation; Geo Mean = geometric mean; MAD = multiple ascending dose; Max = maximum; Min = minimum; T-HALF = half-life, T-HALFeff_AUC = effective elimination half-life that explains the degree of AUC accumulation observe; Tmax = time of maximum observed

concentration, QD = once daily; Vz/F = apparent volume of distribution during terminal phase after non-intravenous administration

日本人健康被験者におけるデュークラバシチニブの曝露量（Cmax、AUC(TAU)）は外国人と同様の用量比例性の傾向を示し、Cmax 及び AUC(TAU)の増加は 2 mg BID と 12 mg BID の間で用量比を上回った（Table 2.2.1.4-2）。

Table 2.2.1.4-2: デュークラバシチニブの PK パラメータの用量比例性評価（パート C、J-MAD）、Day 14

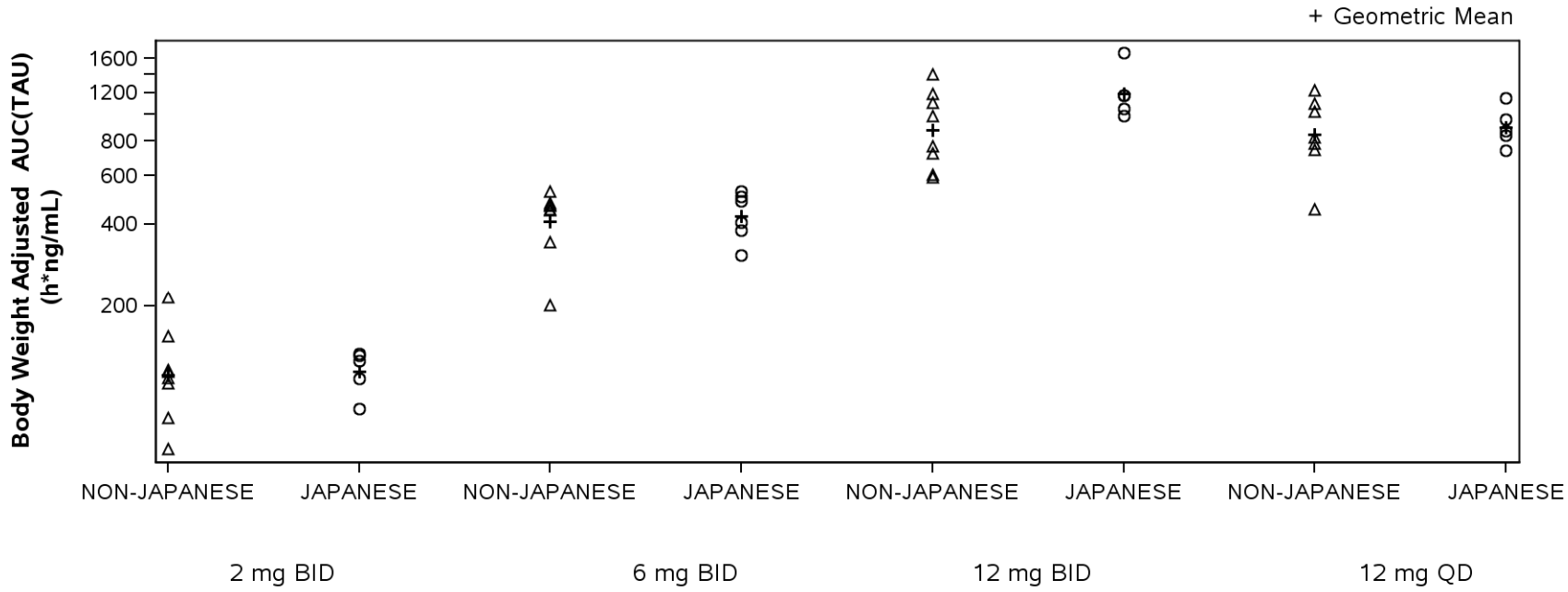
Parameter	Unit	Estimated Slope	90%CI of the Slope
Cmax	ng/mL	1.340	(1.229, 1.451)
AUC(TAU)	h•ng/mL	1.360	(1.233, 1.486)

Source: IM011002 CSR, Table 9.4.1.3-1
Cmax = maximum observed concentration; AUC(TAU) = area under the concentration time curve in one dosing interval; CI = confidence interval; MAD = multiple ascending dose; PK = pharmacokinetics

日本人と外国人の薬物動態の比較

2 mg BID 群、6 mg BID 群、12 mg BID 群及び 12 mg QD 群における日本人と外国人の PK パラメータを比較した。全体として、曝露量の範囲はおおむね重なっていたが、日本人被験者の Cmax 及び AUC(TAU)の幾何平均値は外国人被験者よりもわずかに高かった。また、体重で調整した AUC(TAU)は、日本人被験者と外国人被験者で同程度であった（Figure 2.2.1.4-1）。

Figure 2.2.1.4-1: 用量及び人種に対する個々の被験者の体重で調整した AUC(TAU)の散布図



Source: IM011002 CSR, Figure S9.3.2-1
AUC(TAU) = area under the concentration time curve in one dosing interval

2.2.1.5 パート D：健康被験者を対象としたデュークラバシチニブの薬物動態の評価結果（パート D バイオアベイラビリティ、pH 及び食事の影響）

パート D では、カプセル剤投与後の曝露量に対する食事及びファモチジンの影響と共に、カプセル剤と経口液剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

デュークラバシチニブ 12 mg をカプセル剤及び経口液剤として投与したときの曝露量は同程度であった（Table 2.2.1.5-1）。デュークラバシチニブの経口液剤に対するカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティは約 94%であった。デュークラバシチニブをカプセル剤として空腹時に投与したとき、Cmax の幾何平均値は経口液剤と比較して約 10%低かったが、AUC(INF)では 90%CI は 0.80～1.25 の範囲内にあり、同程度であった。

デュークラバシチニブをカプセル剤として高脂肪食摂取後に投与したとき、Cmax の幾何平均値は空腹時投与と比較して 40%低下し、Tmax は遅延した。AUC(INF)の幾何平均値については、空腹時投与と比較して高脂肪食摂取後では約 15%減少したが、両群間で大きな変化は認められなかった。

ファモチジンの前投与は、デュークラバシチニブの PK に食後投与時と同様の影響を及ぼした。ファモチジンの前投与によりデュークラバシチニブの Cmax の幾何平均値は約 49%低下し、Tmax は遅延した。しかしながら、AUC(INF)の幾何平均値は約 10%の減少であり、大きな変化は認められなかった。また、デュークラバシチニブ投与の 2 時間後にファモチジンを投与したときの Cmax は同程度であり、AUC(INF)の幾何平均値は約 26%高く臨床的に意味のある差は認められなかった。

Table 2.2.1.5-1: **デュークラバシチニブのバイオアベイラビリティ、pH への影響及び食事の影響に関する PK パラメータの統計解析（パート D）**

PK PARAMETER	PERIOD AND COMPARISON	ADJUSTED GEO MEAN	90% CI
Cmax (ng/mL)	1 Solution, Fasted[a]	123.201	(112.541 , 134.872)
	2 Capsule, Fasted	110.820	(94.567 , 129.866)
	3 Capsule, Famotidine (2hr pre-dose)	56.872	(43.702 , 74.009)
	4 Capsule, Fed	66.475	(52.634 , 83.957)
	5 Capsule, Famotidine (2hr post-dose)	112.982	(102.576 , 124.444)
	2 vs 1	0.900	(0.792 , 1.021)
	3 vs 2	0.513	(0.358 , 0.736)
	4 vs 2	0.600	(0.450 , 0.799)
	5 vs 2	1.020	(0.883 , 1.178)
AUC(INF) (h*ng/mL)	1 Solution, Fasted[a]	762.937	(611.079 , 952.533)
	2 Capsule, Fasted	715.159	(561.376 , 911.069)
	3 Capsule, Famotidine (2hr pre-dose)	640.922	(527.575 , 778.621)
	4 Capsule, Fed	606.482	(518.525 , 709.357)
	5 Capsule, Famotidine (2hr post-dose)	899.119	(691.347 , 1169.332)
	2 vs 1	0.937	(0.881 , 0.997)
	3 vs 2	0.896	(0.760 , 1.057)
	4 vs 2	0.848	(0.694 , 1.037)
	5 vs 2	1.257	(1.037 , 1.525)

Source: IM011002 CSR, Table 9.5.2-1

[a] clarification of the term ‘oral liquid’ used in the CSR to describe the ‘oral solution’ formulation, IM011002 Addendum 02

2.2.1.6 IM011-002 試験の薬力学の評価結果

デュークラバシチニブを投与された健康被験者の血液検体を用いて標的分子への作用を評価した。TYK2 の阻害は、ex vivo での IFNα による STAT5 のリン酸化及び IL-12 及び IL-18 による IFNγ の産生誘導の 2 種類の試験により評価した。その結果、単回投与及び反復投与共に用量及び濃度依存的な阻害作用が示された。また、デュークラバシチニブのヒトでの活性を評価するため、被験者に IFNα を投与し、IFN による薬力学反応に対するデュークラバシチニブの作用を評価した。IFN による遺伝子発現及びリンパ球減少は用量依存的に阻害された。

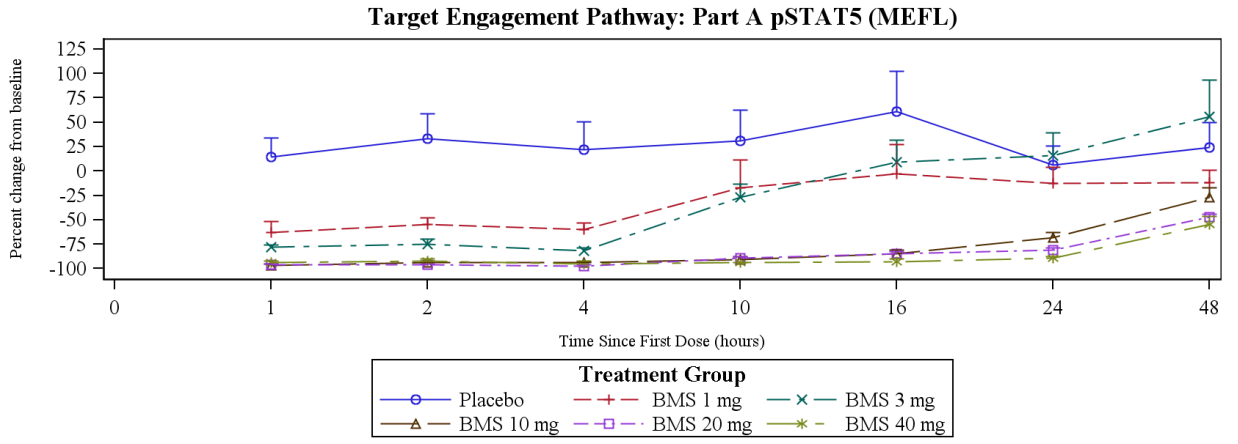
2.2.1.6.1 IFNα を介した STAT5 のリン酸化

<u>パート A SAD の評価結果</u>

STAT5 のリン酸化の阻害は用量及び濃度依存的であり、1 mg から 10 mg にかけて用量の増加に伴い阻害作用の上昇が認められた。10 mg 以上の用量では、最大の阻害が投与後 24 時間にわたって認められ、その後、STAT5 のリン酸化は 48 時間後にベースライン値付近まで戻る傾向を示した。

STAT5 のリン酸化に対するベースラインからの変化を Figure 2.2.1.6-1 示す。

Figure 2.2.1.6-1: STAT5 のリン酸化に対するベースラインからの変化 - 平均値（+SE）（パート A）



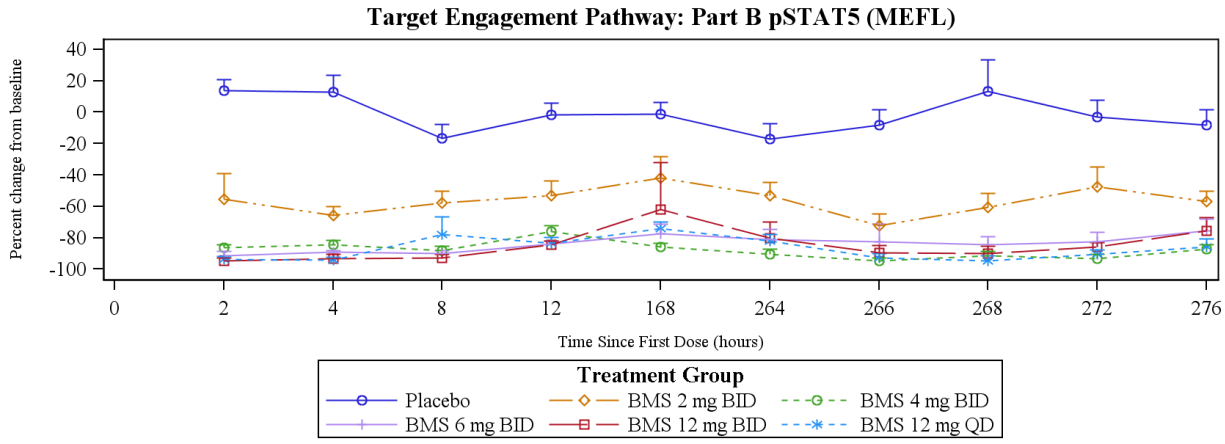
Source: IM011002 CSR, Figure 10.1.1-1

<u>パート B MAD の評価結果</u>

2 mg BID を超える用量で STAT5 のリン酸化に対する強い阻害が認められ、2 mg BID を超える用量ではいずれも最大の阻害が認められた。

STAT5 のリン酸化に対するベースラインからの変化を Figure 2.2.1.6-2 に示す。

Figure 2.2.1.6-2: **STAT5 のリン酸化に対するベースラインからの変化-平均値（+SE）（パート B）**



Source: IM011002 CSR, Figure 10.1.2-1

2.2.1.6.2 IL-12 及び IL-18 を介した IFNγ 産生

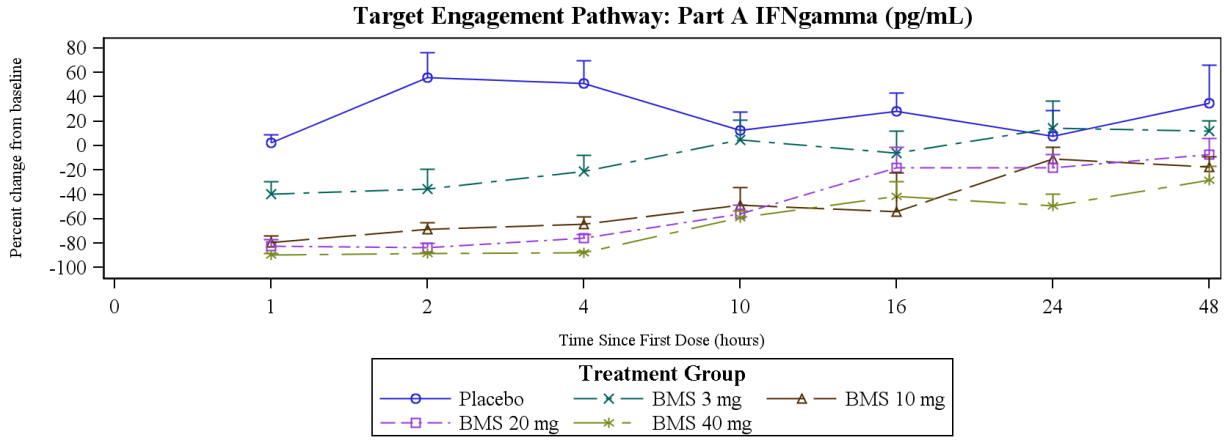
パート A SAD の評価結果

評価時点でアッセイ法が確立されていなかったため、用量 1 mg の試料は評価されなかった。IFNγ 産生の阻害は用量及び濃度依存的であり、3 mg から 10 mg にかけて用量の増加に伴い阻害作用の上昇が認められた。10 mg 以上の用量で最大の阻害が認められ、阻害作用はデュークラバシチニブの消失と共にベースライン値付近まで戻る傾向を示した。

デュークラバシチニブに対するこのアッセイの感受性は、IFNα を介する STAT5 のリン酸化アッセイよりも低かった。このアッセイは全血を 3 倍希釈して評価しているため、STAT5 のリン酸化で認められた阻害作用よりも見かけの阻害作用は弱かった。両アッセイの結果の差の一部は、希釈倍率の違いや、これらの 2 つの経路に対するデュークラバシチニブの効力の差によっても説明できる可能性が考えられた。

IFNγ 産生に対するベースラインからの変化を Figure 2.2.1.6-3 に示す。

Figure 2.2.1.6-3:　　IFNγ 産生に対するベースラインからの変化 - 平均値（+SE）（パート A）



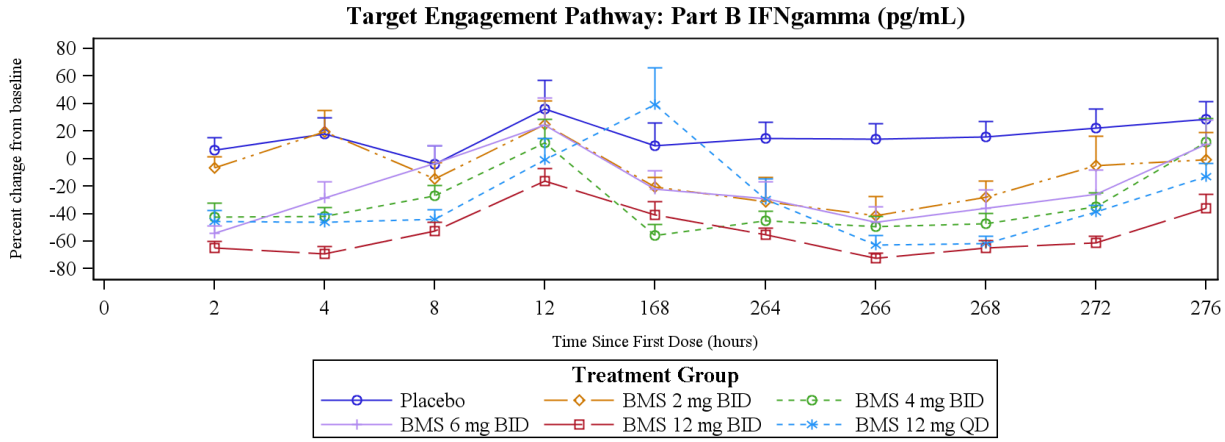
Source: IM011002 CSR, Figure 10.2.1-1

パート B MAD の評価結果

用量及び濃度依存的な阻害が認められた。

IFNγ 産生に対するベースラインからの変化を Figure 2.2.1.6-4 に示す。

Figure 2.2.1.6-4:　　IFNγ 産生に対するベースラインからの変化 - 平均値（+SE）（パート B）



Source: IM011002 CSR, Figure 10.2.2-1

2.2.1.6.3　　IFNα を介した遺伝子転写

パート B MAD の評価結果

TYK2 により制御される経路は健常人では十分に活性化されていないため、ヒトにおける薬力学を評価するためには、IFNα を投与し、この活性を誘導又は誘発する必要がある。そのため、300 万単

位の IFNα-2a（Roferon-A）を被験者に皮下注射した。これにより 8～12 時間のインフルエンザ様症状と、発熱、心拍数増加、血圧変化、リンパ球減少症、白血球増加症、IFN 応答遺伝子発現増加を含む IFN 曝露に対する薬力学反応が生じる。IFNα-2a の効果は、臨床観察、臨床検査及び IFN 応答遺伝子に対する定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応によりモニタリングした。

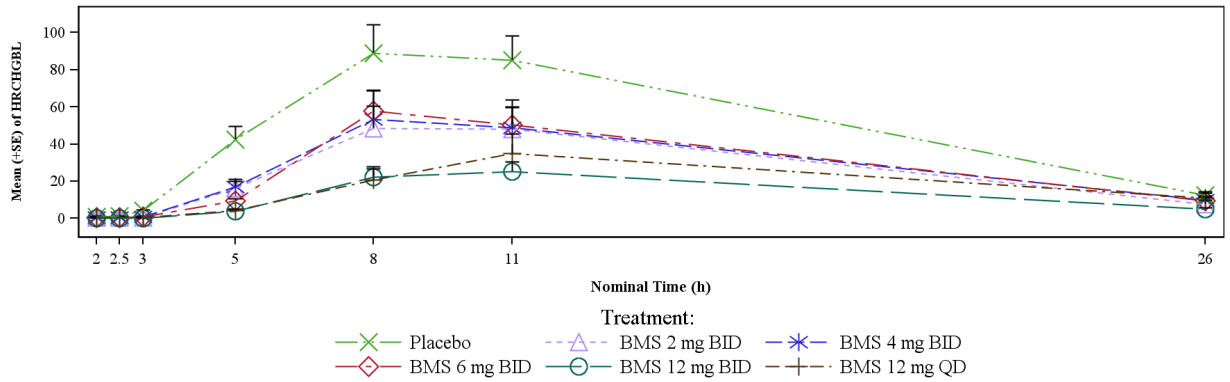
IFN 応答遺伝子の誘導は、用量依存的に阻害された。代表的な結果を Figure 2.2.1.6-5 に示す。

被験者ごとの潜在的な差を考慮して、52（Table 2.2.1.6-1）又は 21 の IFN 応答遺伝子の発現を集計し、プラセボ群の平均値と比較した阻害率として示した。測定した 53 の遺伝子のうち C1Q については、IFN 投与後 24 時間までに十分に誘導されなかったため除外した。C1Q は IFN 誘導遺伝子発現の直接標的である可能性は低く、解析によって追加の情報が得られることはないと考えられる。この探索的解析では、IFN 応答遺伝子の誘導が認められた、デュークラバシチニブ投与後 5～11 時間の時点に焦点を当てた。これらの評価時点において、ほとんどの遺伝子がプラセボ群で十分に誘導された。さらに、IFN 投与前である Day 1 から Day 12 までの発現の変化を評価したところ、デュークラバシチニブの投与によっていくつかの遺伝子（RSAD、USP18、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、CMPK2、HERC5、HERC6、MX1、LY6E など）の発現が用量依存的に大きく減少した。

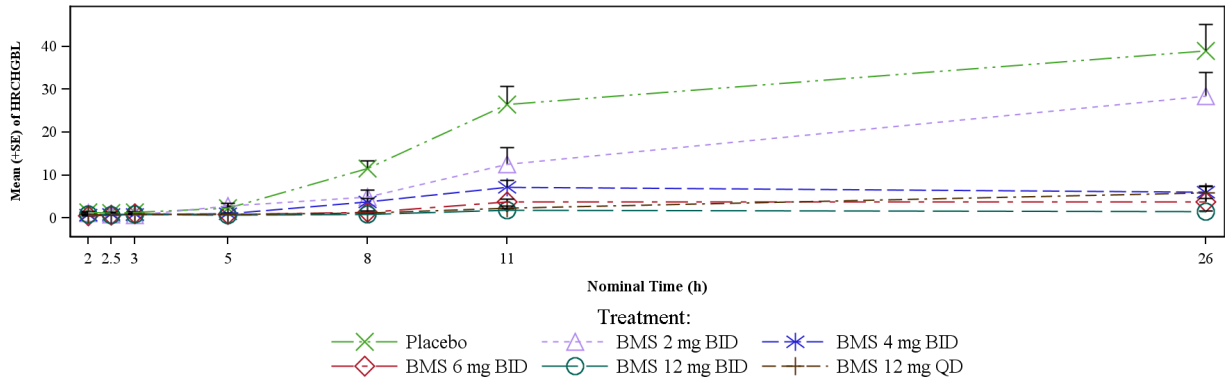
また、リンパ球数、単球数、心拍数、血圧及び体温を含め IFNα を介したその他の項目も評価した。これらのうち、リンパ球数の減少はデュークラバシチニブ投与により阻害されたが、それ以外の項目は、デュークラバシチニブの影響を結論できるだけの十分な一貫性を示さなかった。

Figure 2.2.1.6-5: **IFN 応答遺伝子シグネチャーにおける Day 1 ベースラインからの IFNα 投与後の変化量の平均値（+SE）**

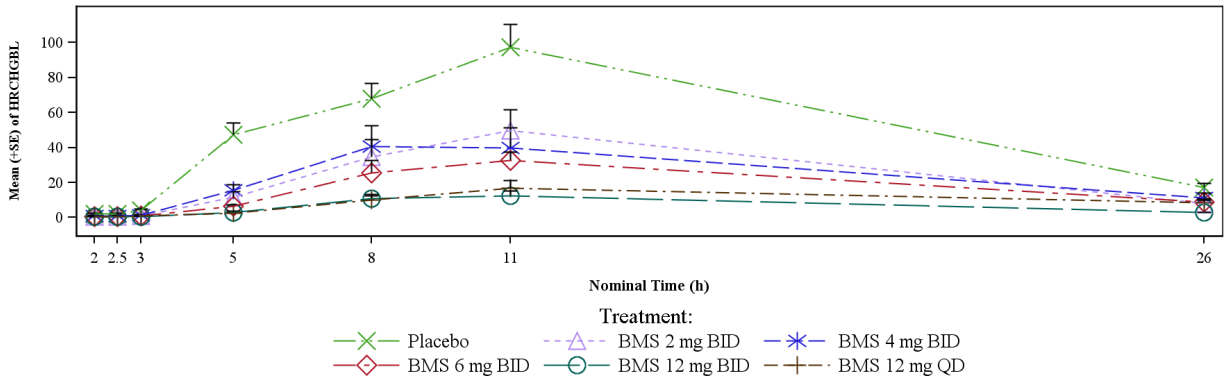
Parameter: MX1



Parameter: IF127



Parameter: OASL



Source: IM011002 CSR, Figure 10.3.1-1
SE is the standard error after power transformation

Table 2.2.1.6-1: Day1 のベースラインに対する IFNα 投与後の 52 種の遺伝子阻害率の要約統計量（パート B のみ）

Treatment Group	Evaluation Day	Planned Collection Timepoint	N	Mean	Median	SD	Min	Max
BMS 2 mg BID	DAY 13	2 HR	416	35.8	50.5	2773.91	-17515	30030
		2.5 HR	416	-889.1	-60.2	13638.96	-123418	196355
		3 HR	416	-720.9	-129.1	22761.38	-402707	132265
		5 HR	416	10.0	-61.6	341.72	-196	4427
		8 HR	416	28.0	-35.7	369.02	-121	3851
		11 HR	416	7.4	-34.8	249.66	-115	4004
	DAY 14	26 HR	416	26.4	-37.9	599.32	-212	11333
BMS 4 mg BID	DAY 13	2 HR	467	-228.6	-27.6	3694.58	-38182	49167
		2.5 HR	467	-1032.3	-99.6	9818.24	-95571	45818
		3 HR	467	389.3	-111.1	11631.88	-45499	193942
		5 HR	467	-29.6	-67.4	141.69	-175	1664
		8 HR	467	5.0	-40.4	199.75	-118	2425
		11 HR	467	-24.3	-43.5	90.11	-107	1146
	DAY 14	26 HR	467	20.5	-55.9	335.35	-202	5853
BMS 6 mg BID	DAY 13	2 HR	416	-348.3	17.9	1874.07	-14923	6837
		2.5 HR	416	-1499.8	-66.8	11384.96	-125923	10405
		3 HR	416	859.4	-101.9	16957.09	-91297	278810
		5 HR	416	-67.5	-79.5	53.10	-161	539
		8 HR	416	-27.2	-44.5	95.97	-118	1214
		11 HR	416	-26.5	-39.4	60.01	-101	412
	DAY 14	26 HR	416	-13.8	-33.3	84.85	-134	484
BMS 12 mg BID	DAY 13	2 HR	414	-217.3	-6.9	1587.68	-13573	9116
		2.5 HR	414	-1543.8	-90.9	10856.67	-114689	5179
		3 HR	414	-502.1	-126.6	4453.40	-28296	57866
		5 HR	411	-87.7	-91.4	19.34	-163	45
		8 HR	410	-67.2	-71.2	26.35	-109	63
		11 HR	413	-65.3	-69.7	23.69	-105	23
	DAY 14	26 HR	414	-67.6	-75.6	36.35	-124	187
BMS 12 mg QD	DAY 13	2 HR	404	33.8	0.5	1559.25	-7808	18431
		2.5 HR	402	-1012.5	-79.2	12822.30	-122687	117059
BMS 12 mg QD	DAY 13	3 HR	353	-381.6	-123.7	4489.31	-43854	34426
		5 HR	402	-89.9	-94.9	26.32	-184	122
		8 HR	399	-71.8	-76.4	25.44	-115	82
		11 HR	351	-61.8	-69.4	35.04	-103	88
	DAY 14	26 HR	400	-15.9	-24.4	73.08	-131	320

Source: IM011002 CSR, Table S.9.6.5-1

TBNK フローサイトメトリーパネル

パート B の MAD 及びパート C の JMAD の被験者では、TBNK フローサイトメトリーをモニタリングした。T 細胞、B 細胞及び NK 細胞サブセットにデュークラバシチニブ投与と関連のある異常が認められた被験者はいなかった。

2.2.2 IM011-015 試験：ロスバスタチンとの薬物相互作用試験

M5.3.3.4-1

本試験は、健康被験者を対象として、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるロスバスタチンの曝露量に対するデュークラバシチニブの反復投与の影響を評価する、オープンラベル、1 系列試験であった。

本試験では、健康被験者 20 例に対し、Day 1 にロスバスタチン（10 mg）を単回経口投与し、ウォッシュアウト後、Day 5～Day 8 にデュークラバシチニブ（12 mg）を QD 経口投与し、Day 9 にロスバスタチン（10 mg）とデュークラバシチニブ（12 mg）を経口投与した。Day 10～Day 12 にデュークラバシチニブ（12 mg）QD 経口投与を継続した。

デュークラバシチニブの反復投与とロスバスタチンを併用投与した結果、ロスバスタチン単独投与後の Cmax 及び AUC(INF)と比較して、臨床的に意味のある影響は認められなかった。ロスバスタチンの AUC(INF)の GMR の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲内であったが、Cmax 及び AUC(0-T)の GMR の 90%CI の上限は 1.25 をわずかに上回った（Table 2.2.2-1）。

Table 2.2.2-1: ロスバスタチンの PK パラメータの要約統計量及び統計解析

	Adjusted Geometric Mean and Ratios [N] (90%CI)		
Pharmacokinetic Parameter (unit)	**Rosuvastatin**	**DEUC + Rosuvastatin**	**DEUC + Rosuvastatin vs Rosuvastatin**
Cmax (ng/mL)	5.67 [20] (4.56, 7.05)	6.48 [17] (5.51, 7.62)	1.142 (1.013, 1.288)
AUC(0-T) (ng·h/mL)	51.4 [20] (41.0, 64.4)	59.1 [17] (48.5, 72.0)	1.149 (1.055, 1.252)
AUC(INF) (ng·h/mL)	56.0 [19] (45.1, 69.5)	63.8 [17] (52.3, 77.7)	1.140 (1.044, 1.243)
Tmax (h)	4.00 [20] (1.50, 6.00)	3.00 [17] (1.00, 4.02)	NA
T-HALF (h)	14.7 [19] (7.74)	19.5 [17] (11.44)	NA

Source: IM011015 CSR, Table 9.2.1-1
AUC(0-T) = area under the concentration time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration; AUC(INF) = area under the concentration time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; h = hour; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; T-HALF = half-life; Tmax = time of maximum observed concentration
Tmax is presented as Median [N] (Minimum, Maximum), and T-HALF is presented as Mean [N] (SD).

2.2.3 IM011-016 試験：［^{14}C］-BMS-986165 の薬物動態及び代謝試験

M5.3.3.1-2

本試験は、健康男性被験者を対象としたオープンラベル、単回経口投与試験であった。被験者 6 例に[^{14}C]-BMS-986165 24 mg 経口液剤（総放射能：約 100 µCi）を投与した。PK 解析では投与後 288 時間まで、生体内変化の解析では投与後 168 時間まで採血した。また投与後 288 時間まで尿及び糞便を採取し、総放射能及び生体内変化の解析を行った。

2.2.3.1 デュークラバシチニブの薬物動態の評価結果

健康男性被験者に 24 mg の[^{14}C]-BMS-986165（総放射能約 100 µCi）を単回経口投与したとき、デュークラバシチニブは速やかに吸収され（Tmax 中央値 2.00 時間）、その後消失した（半減期平均値 7.58 時間）。デュークラバシチニブの Cmax 及び AUC の変動係数（%CV）は約 14%～21%であった。デュークラバシチニブ経口投与後の未変化体としての尿中排泄率は 11.7%であった（Table 2.2.3.1-1）。

Table 2.2.3.1-1: デュークラバシチニブの PK パラメータの要約統計量

PARAMETER	STATISTIC	TRT A
Cmax (ng/mL)	Geo.Mean [N]	184 [6]
	(%CV)	(14)
Tmax (hr)	Median [N]	2.00 [6]
	(Min - Max)	(1.00 - 2.03)
AUC(0-T) (hr*ng/mL)	Geo.Mean [N]	1485 [6]
	(%CV)	(21)
AUC(0-168) (hr*ng/mL)	Geo.Mean [N]	1495 [6]
	(%CV)	(20)
AUC(INF) (hr*ng/mL)	Geo.Mean [N]	1495 [6]
	(%CV)	(20)
T-HALF (hr)	Mean [N]	7.58 [6]
	(SD)	(0.930)
CL/F (L/hr)	Geo.Mean [N]	16.1 [6]
	(%CV)	(18)
Vz/F (L)	Geo.Mean [N]	175 [6]
	(%CV)	(10)
%UR (%)*	Geo.Mean [N]	11.7 [6]
	(%CV)	(33)
CLR (L/hr)+	Geo.Mean [N]	1.87 [6]
	(%CV)	(41)

Source: IM011016 CSR, Table 9.2.1-1
* Percent urinary recovery (DEUC).
+ Renal Clearance (DEUC).
TRT A = [14C] DEUC 24 mg

2.2.3.2 総放射能の薬物動態

血漿中総放射能の PK プロファイルはデュークラバシチニブと同様であり、Tmax の中央値は 2.00 時間、半減期の平均値は 9.06 時間であった（Table 2.2.3.2-1）。総放射能及びデュークラバシチニブの終末相半減期は同程度であったことから、循環血中に長期にわたり残留する代謝物は存在しないことが示唆された。

総放射能に対するデュークラバシチニブの AUC の比の平均値は 38.0%であり、循環血中に留意すべき代謝物の存在が示唆された。全血中の総放射能に対する血漿中総放射能の AUC の比は約 101%であった。

Table 2.2.3.2-1: 血漿中及び全血中総放射能の PK パラメータの要約統計量

Parameter and Statistic	TRA in Plasma	TRA in Whole Blood
Cmax (ng eq/g) Geo.Mean [N]	343 [6]	332 [6]
(%CV)	(11)	(14)
Tmax (hr) Median [N]	2.00 [6]	2.00 [6]
(Min - Max)	(1.00 - 2.03)	(0.550 - 2.03)
AUC(0-T) (hr*ng eq/g) Geo.Mean [N]	3655 [6]	3675 [6]
(%CV)	(16)	(12)
AUC(0-168) (hr*ng eq/g) Geo.Mean [N]	3932 [6]	3900 [6]
(%CV)	(14)	(13)
AUC(INF) (hr*ng eq/g) Geo.Mean [N]	3932 [6]	3900 [6]
(%CV)	(14)	(13)
T-HALF (hr) Mean [N]	9.06 [6]	9.01 [6]
(SD)	(1.075)	(1.110)
AUC (DEUC)/AUC(TRA) Geo.Mean [N]	0.380 [6]	
(%CV)	(9)	
Plasma AUC(TRA)/Blood AUC(TRA) Geo.Mean [N]		1.01 [6]
(%CV)		(5)

Source: IM011016 CSR, Table 9.2.2-1
TRA = Total Radioactivity

9 日間にわたる全排泄物（全被験者の尿及び糞便）中の総放射能の累積回収率は約 104%であり、尿中で 52.5%、糞便中で 51.9%であった（Table 2.2.3.2-2）。総放射能の累積回収率は Day 4 までにプラトーに達すると考えられた。

Table 2.2.3.2-2: 尿、糞便及び全排泄物中の放射能の総回収率の要約統計量

	----------MATRIX----------		
STATISTIC	**%UR**	**%FE**	**%Total**
Mean [N]	52.5 [6]	51.9 [6]	104 [6]
(SD)	(5.58)	(5.97)	(0.9)

Source: IM011016 CSR, Table 9.2.2-2
%UR = percent of total radioactivity recovered in urine, %FE = percent of total radioactivity recovered in feces

2.2.3.3 循環血中代謝物プロファイル及びマスバランス

血漿中で最も多い薬物関連化合物はデュークラバシチニブであり（血漿中総放射能の 15%～58%）、次いで代謝物 BMT-158170、BMT-153261 及び BMT-334616 であった【M2.6.5、Table 2.6.5.9 D】。デュークラバシチニブ、BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の血漿中放射能濃度の AUC(0-24h)は、総薬物関連化合物の AUC(0-24h)の 43%、11%、24%及び 7%であり、これらが循環血中の放射能の大部分に寄与していることが示された。その他の血漿中代謝物は微量であり同定されなかった。

デュークラバシチニブの大部分は代謝され、投与量の 59.3%が代謝物として尿中（投与量の 37.3%）及び糞便中（投与量の 22.0%）に排泄された。尿及び糞便中のデュークラバシチニブはそれぞれ投与量の 12.9%及び 25.9%であった。尿中及び糞便中に最も多く認められた代謝物は BMT-334616、BMT-153261 及び BMT-158170 であり、それぞれ投与量の 18.6%、18.5%及び 9.02%を占めた。M11 は糞便中の微量代謝物であり、投与量の 4.11%を占めた。排泄物中のその他の代謝物は M2、M3、M4、M5 及び M10 であり、それぞれ投与量の 0.39%～2.72%であった。これらの代謝物は、主要な代謝経路の組み合わせによるものであった（Figure 3.1.3-1）。尿中及び糞便中の活性代謝物 BMT-153261 はそれぞれ投与量の 6.19%及び 12.3%であった。

デュークラバシチニブがほぼ完全に吸収されることを考慮すると、腎クリアランス及び糞便中クリアランスの寄与率はそれぞれ約 13%及び 26%である。各代謝経路の寄与率を、一次代謝物を下限とし、一次代謝物及びその下流と推定される代謝物の合計を上限として推定した（Figure 3.1.3-1 及び Table 2.2.3.3-1）。

CYP1A2、CES2 又は UGT1A9 がデュークラバシチニブの消失に寄与する割合は 25%未満であり、CYP2B6 及び CYP2D6 がデュークラバシチニブの消失に関与する割合は 6%未満と推定された。

Table 2.2.3.3-1: ヒトにおけるデュークラバシチニブの排泄に対する各代謝経路の寄与

Enzymes Involved in the Pathway	Primary Metabolite	Recovery as the Primary Metabolite (% dose)	Downstream Metabolite formed via the Pathway	Sum of the Metabolites (%dose)	Contribution to DEUC Elimination
CYP1A2	BMT-153261	18.5%	M2, M4, M5, M10	24.5%	18.5%-24.5%
UGT1A9	BMT-334616	18.6%	M2, M3, M4	23.5%	18.6%-23.5%
CES2	BMT-158170	9.0%	M2, M3, M5	15.3%	9.0%-15.3%
CYP2B6 and CYP2D6	M11	4.1%	M10	5.6%	4.1%-5.6%

Source: M2.6.4, Table 7.1-1
CES: carboxylesterase; CYP = cytochrome P450; UGT = uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase

2.2.4 IM011-025 試験：メトトレキサートとの薬物相互作用試験

M5.3.3.4-2

本試験は、健康男性被験者を対象として、デュークラバシチニブがメトトレキサートの PK、安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価するオープンラベル、1 系列試験であった。メトトレキサートは自己免疫疾患（乾癬性関節炎など）を対象に用いられる併用薬であり、BCRP を含む複数のトランスポーターの基質である。

本試験では、健康被験者 10 例に対し Day 1 及び Day 12 にメトトレキサート 7.5 mg を単回経口投与、Day 2 及び Day 13 にロイコボリン 15 mg を単回経口投与、Day 8～Day 14 にデュークラバシチニブ 12 mg を QD 経口投与した。

デュークラバシチニブの併用投与はメトトレキサートの PK に影響を及ぼさなかった。メトトレキサートをデュークラバシチニブと併用投与したとき、メトトレキサートの Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の GMR の 90%CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲に含まれていた（Table 2.2.4-1）。

Table 2.2.4-1: メトトレキサート単独投与時及びデュークラバシチニブ併用投与時のメトトレキサート PK パラメータの統計解析

				Ratio Test/Reference		
		Geometric LSmeans		90% CI		
Treatment Comparison (Test vs. Reference)	PK Parameter	Test	Reference*	Estimate	Lower	Upper
MTX+DEUC vs MTX	Cmax (ng/mL)	228	205	1.110	0.999	1.232
	AUC(INF) (h*ng/mL)	785	756	1.038	0.966	1.114
	AUC(0-T) (h*ng/mL)	780	752	1.037	0.966	1.115

Source: IM011025 CSR, Table 13
* Reference is MTX alone
CI = confidence interval; LSmeans = least square means; MTX = methotrexate; PK = pharmacokinetic(s)

2.2.5 IM011-031 試験：錠剤のカプセル剤に対する相対的バイオアベイラビリティ、食事及びファモチジンの影響評価試験

M5.3.1.1-1

本試験は、健康被験者を対象とした、オープンラベル、単回投与、6 期、6 処置、クロスオーバー、バイオアベイラビリティ試験であり、第 2 相試験（011 試験）で使用したデュークラバシチニブのカプセル剤と錠剤の曝露量を比較し検討した。また、食事（高脂肪・高カロリー食）及びファモチジンの前投与による胃内 pH の上昇がデュークラバシチニブの錠剤のバイオアベイラビリティに及ぼす影響についても評価した。

20 例の被験者に 6 つの投与順のいずれかをランダムに割り付けた。被験者は Day 1、5、9、13、17 及び 21 の朝に各自のスケジュールに従って以下のいずれかの投与を受けた。

- 処置 A：カプセル剤 12 mg（3 mg × 4）の空腹時単回経口投与
- 処置 B：錠剤 12 mg（12 mg × 1）の空腹時単回経口投与
- 処置 C：錠剤 12 mg（12 mg × 1）の食後単回経口投与
- 処置 D：投与 2 時間前にファモチジンを使用する場合の錠剤 12 mg（12 mg × 1）の空腹時単回経口投与
- 処置 E：カプセル剤 3 mg（3 mg × 1）の空腹時単回経口投与
- 処置 F：錠剤 3 mg（3 mg × 1）の空腹時単回経口投与

2.2.5.1 薬物動態の結果

カプセル剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティは 3 mg 及び 12 mg のいずれの用量においても類似しており、原薬及び剤形変更は PK に影響しないことが確認された。3 mg 及び 12 mg のいずれの用量でも、デュークラバシチニブ錠剤の曝露量はカプセル剤と同程度であり、Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の GMR（錠剤／カプセル剤）の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲内であった（Table 2.2.5.1-1）。

食事の有無はデュークラバシチニブの錠剤の吸収を遅延させたが、全身曝露量（AUC）には影響を及ぼさなかった。デュークラバシチニブの 12 mg 錠剤を食後（高脂肪・高カロリー食）に投与したとき、空腹時と比較してデュークラバシチニブの Tmax の中央値は約 2 時間遅延し、Cmax の幾何平均値は約 28%低下した。AUC(0-T)及び AUC(INF)の GMR の 90%CI はいずれも同程度であり、0.80～1.25 の範囲内であった。

ファモチジン前投与による胃内 pH の上昇の影響は小さく、Tmax の遅延は認められず、曝露量にも影響を及ぼさなかった。ファモチジンの前投与により、デュークラバシチニブ 12 mg 錠単独投与と比較して Cmax の幾何平均値は約 16%減少したが、AUC(0-T)及び AUC(INF)の GMR の 90%CI は同程度であり、0.80～1.25 の範囲内であった。

Table 2.2.5.1-1: **3 mg 及び 12 mg 錠投与時のデュークラバシチニブ PK パラメータの統計解析**

Comparison	PK Parameter	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (90%CI)
12 mg Tablet		Test n=19	Reference n=19	
Bioavailability[a]	Cmax (ng/mL)	97.2	94.0	1.034 (0.947, 1.129)
	AUC(INF) (h•ng/mL)	1023	958	1.068 (1.023, 1.115)
Food Effect[b]	Cmax (ng/mL)	69.6	97.2	0.716 (0.655, 0.781)
	AUC(INF) (h•ng/mL)	908	1023	0.888 (0.850, 0.927)
Famotidine[c]	Cmax (ng/mL)	81.6	97.2	0.839 (0.768, 0.916)
	AUC(INF) (h•ng/mL)	959	1023	0.938 (0.898, 0.979)
3 mg Tablet		Test	Reference	
Bioavailability[d]	Cmax (ng/mL)	19.6	20.9	0.939 (0.859, 1.025)
	AUC(INF) (h•ng/mL)	227	227	1.003 (0.960, 1.047)

Source: IM011031 CSR, Table 9.2.1.1-2, Table 9.2.2.1-2, and Table 9.2.3.1-2
AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; LS= Least squares; PK = pharmacokinetic

[a] DEUC 12 mg tablet (test) Treatment B vs DEUC 12 mg capsule (reference) Treatment A
[b] DEUC 12 mg tablet Fed (test) Treatment C vs DEUC 12 mg tablet fasted (reference) Treatment B
[c] Famotidine pretreatment (test) Treatment D vs DEUC 12 mg tablet alone (reference) Treatment B
[d] DEUC 3 mg tablet (test) Treatment F vs DEUC 3 mg capsule (reference) Treatment E

3 mg 及び 12 mg のいずれの用量においても、錠剤投与時の BMT-153261 の曝露量（Cmax、AUC(0-T) 及び AUC(INF)）はカプセル剤投与時と同程度であった（Table 2.2.5.1-2）。また、食事又はファモチジンの前投与は、BMT-153261 の曝露量に意味のある影響を及ぼさなかった（Table 2.2.5.1-3）。

Table 2.2.5.1-2: 3 mg 及び 12 mg カプセル剤又は錠剤空腹投与時の BMT-153261 PK パラメータの要約統計量

		BMT-153261			
Parameter (unit)	**Statistic**	**A: 12 mg Capsule, Fasted**	**B: 12 mg Tablet, Fasted**	**E: 3 mg Capsule, Fasted**	**F: 3 mg Tablet, Fasted**
Cmax	n	19	19	19	19
(ng/mL)	Geometric mean	9.82	9.73	2.25	2.29
	%CV	28.4	31.1	34.1	36.3
	Min, Max	5.04, 15.7	3.95, 16.6	0.800, 3.96	0.765, 4.38
AUC(0-T)	n	19	19	19	19
(h•ng/mL)	Geometric mean	229	228	44.2	45.2
	%CV	28.6	32.5	44.1	42.8
	Min, Max	150, 382	83.1, 414	13.7, 87.6	14.0, 102
AUC(INF)	n	19	19	4	6
(h•ng/mL)	Geometric mean	248	249	91.2	86.3
	%CV	27.1	30.1	15.1	16.3
	Min, Max	162, 404	101, 433	72.0, 104	67.0, 111

Source: IM011031 CSR, Table 9.2.1.2-1
AUC(0-T) = area under the concentration-time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration; AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CV = coefficient of variation; Cmax = maximum observed concentration

Table 2.2.5.1-3： 食事の影響又は胃内 pH の影響評価時の BMT-153261 の PK パラメータの要約統計量

		BMT-153261		
Parameter (unit)	**Statistic**	**B: 12 mg Tablet, Fasted**	**C: 12 mg Tablet, Fed**	**D: 12 mg Tablet + Famotidine, Fasted**
Cmax	n	19	19	20
(ng/mL)	Geometric mean	9.73	8.11	8.59
	%CV	31.1	36.2	36.9
	Min, Max	3.95, 16.6	4.06, 14.8	2.88, 15.2
AUC(0-T)	n	19	19	20
(h•ng/mL)	Geometric mean	228	216	215
	%CV	32.5	34.0	35.4
	Min, Max	83.1, 414	112, 386	73.0, 396
AUC(INF)	n	19	19	20
(h•ng/mL)	Geometric mean	249	237	236
	%CV	30.1	31.5	32.8
	Min, Max	101, 433	126, 402	86.5, 418

Source: IM011031 CSR, Table 9.2.2.2-1 and Table 9.2.3.2-1
AUC(0-T) = area under the concentration-time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration; AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CV = coefficient of variation; Cmax = maximum observed concentration

2.2.6 IM011-039 試験：経口避妊薬（norethindrone／エチニルエストラジオール）との薬物相互作用試験

M5.3.3.4-3

本試験は、妊娠可能な健康女性被験者を対象とした、デュークラバシチニブと経口避妊薬である LOESTRIN® 1.5/30（norethindrone 1.5 mg／エチニルエストラジオール 30 μg）との DDI を評価する 2 サイクル、反復投与、1 系列、クロスオーバー試験であった。

本試験では、妊娠可能な健康女性被験者 24 例に対し、以下のスケジュールで投与した。

サイクル 1：Day 1～Day 21 に Loestrin 1.5/30 を 1 日 1 回投与

サイクル 2：Day 1～Day 21 に Loestrin 1.5/30 を 1 日 1 回投与、
Day 8～Day 21 にデュークラバシチニブ 12 mg を 1 日 2 回投与

2.2.6.1 Norethindrone に対するデュークラバシチニブの影響

Norethindrone の Cmax 及び AUC(TAU)の GMR の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲内であり、全体として、デュークラバシチニブと Loestrin の併用投与は norethindrone の PK に影響を及ぼさなかった（Table 2.2.6.1-1）。

Table 2.2.6.1-1: Norethindrone の PK に対するデュークラバシチニブ併用投与の影響の統計解析

		Geometric LS Mean				Geometric LS Mean Ratio (Test/Ref)	
		Cycle 1[a] (Ref)		Cycle 2[a] (Test)			
Analyte	PK Parameter	n	Result	n	Result	Estimate	90% CI
NET	Cmax (pg/mL)	24	22,922	18	23,684	1.033	(0.944, 1.131)
	AUC(TAU) (h·pg/mL)	24	159,413	18	175,954	1.104	(1.024, 1.190)

Source: IM011039 CSR, Table 9.2.3-1
AUC = area under the concentration-time curve; AUC(TAU) = AUC over one dosing interval; CI = confidence interval; Cmax = maximum concentration; LS = least squares; n = number of subjects analyzed; N = number of subjects included; NET = norethindrone; PK = pharmacokinetic; Ref = reference
AUC(TAU) represents total dosing period (24 hours)
The Cmax and AUC analyses were performed on ln-transformed parameters using a linear mixed effects model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

[a] Cycle 1: Loestrin 1.5/30 administered alone
Cycle 2: Loestrin 1.5/30 Days 1-21, coadministered with DEUC 12 mg BID Days 8-21

2.2.6.2 エチニルエストラジオールに対するデュークラバシチニブの影響

エチニルエストラジオールの Cmax 及び AUC(TAU)の GMR の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲内であり、全体として、デュークラバシチニブと Loestrin の併用投与はエチニルエストラジオールの PK に影響を及ぼさなかった（Table 2.2.6.2-1）。

Table 2.2.6.2-1: エチニルエストラジオールの PK に対するデュークラバシチニブ併用投与の影響の統計解析

		Geometric LS Mean				Geometric LS Mean Ratio (Test/Ref)	
		Cycle 1[a] (Ref)		Cycle 2[a] (Test)			
Analyte	PK Parameter	n	Result	n	Result	Estimate	90%CI
EE	Cmax (pg/mL)	24	124	18	122	0.986	(0.893, 1.088)
	AUC(TAU) (h·pg/mL)	24	1,063	18	1,109	1.043	(0.991, 1.098)

Source: IM011039 CSR, Table 9.3.3-1
AUC=area under the curve; AUC(TAU) = AUC over one dosing interval; BID = twice daily; CI= confidence interval; Cmax=maximum concentration; EE= ethinyl estradiol; LS = least squares; n = number of subjects analyzed; N = number of subjects included; PK = pharmacokinetic; Ref= reference
The Cmax and AUC analyses were performed on ln-transformed parameters using a linear mixed effects model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.
AUC(TAU) represents total dosing period (24 h)

[a] Cycle 1: Loestrin 1.5/30 administered alone
Cycle 2: Loestrin 1.5/30 Days 1-21, coadministered with DEUC 12 mg BID Days 8-21

2.2.7 IM011-045 試験：シクロスポリンとの薬物相互作用試験

M5.3.3.4-4

本試験は、健康男性被験者を対象として、P-gp、BCRP 及び OCT1 の阻害薬であるシクロスポリンがデュークラバシチニブの定常状態における PK に及ぼす影響を検討する、オープンラベル、1 系列試験であった。

本試験では、健康被験者 20 例に対し Day 1～Day 5 にデュークラバシチニブ 6 mg を QD で経口投与、Day 6 にデュークラバシチニブ 6 mg とシクロスポリン 500 mg を併用で経口投与した。

健康男性被験者にデュークラバシチニブの定常状態においてシクロスポリンを併用投与したとき、デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の曝露量に臨床的に意味のある影響は認められなかった（Table 2.2.7-1）。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の Cmax は影響を受けなかったが、いずれの AUC(TAU)もそれぞれ約 29%及び 21%増加した。この曝露量の増加は、臨床的に意味のあるものではないと考えられる。また、BMT-158170 の Cmax 及び AUC(TAU)の 90%CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲に含まれていた。

Table 2.2.7-1: シクロスポリンとデュークラバシチニブの併用投与がデュークラバシチニブ及びその代謝物の PK に及ぼす影響の統計解析

		Geometric LS Mean				Geometric LS Mean Ratio (Test/Ref)	
		Day 5 DEUC 6 mg Administered Alone (Ref)		Day 6 DEUC 6 mg w/ Cyclosporine 500 mg (Test)			
Analyte	**PK Parameter**	**n**	**Result**	**n**	**Result**	**Estimate**	**90%CI**
DEUC	Cmax (ng/mL)	18	41.7	18	48.2	1.156	(1.079, 1.239)
	AUC(TAU) (h*ng/mL)	18	359	18	463	1.291	(1.244, 1.339)
BMT-153261	Cmax (ng/mL)	18	7.04	18	8.05	1.145	(1.088, 1.204)
	AUC(TAU) (h*ng/mL)	18	110	18	133	1.207	(1.158, 1.258)
BMT-158170	Cmax (ng/mL)	18	13.4	18	12.4	0.928	(0.864, 0.998)
	AUC(TAU) (h*ng/mL)	18	138	18	158	1.141	(1.088, 1.197)

Source: IM011045 CSR, Table 9, Table 11 and Table 13
Days 1-5: DEUC 6 mg QD; Day 6: DEUC 6 mg coadministered with cyclosporine 500 mg
CI = confidence interval; LS = least-squares; PK = pharmacokinetic

2.2.8 IM011-048 試験：心電図への影響評価試験

M5.3.4.1-1

本試験は、健康男女被験者を対象にデュークラバシチニブ及びモキシフロキサシンの心電図に対する影響を評価するランダム化、二重盲検、実薬対照、プラセボ対照、4 期クロスオーバー試験であった。

Day 1（第 1 期）に、40 例の被験者を 4 種類の処置にそれぞれランダム割付けした。被験者は各自の投与順序に従い、Day 1（第 1 期）、Day 6（第 2 期）、Day 11（第 3 期）及び Day 16（第 4 期）に以下のいずれかの投与を受けた。

- プラセボの単回投与
- デュークラバシチニブ 12 mg の単回投与
- デュークラバシチニブ 36 mg の単回投与
- モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）の単回投与

デュークラバシチニブは検討した 12 mg 及び 36 mg の用量において、QTc 間隔などの関連する ECG パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさず、デュークラバシチニブの血漿中濃度 500 ng/mL までは ΔΔQTcF が 10 msec を超えることはないと考えられた。

2.2.8.1 濃度-ΔΔQTcF 解析によるデュークラバシチニブの評価

モデルによる ΔΔQTcF の予測値（平均値及び 90%CI）及び ΔΔQTcF の実測値（平均値及び 90%CI）をデュークラバシチニブの血漿中濃度の十分位数でプロットした図を Figure 2.2.8.1-1 に示す。

濃度-ΔΔQTcF 解析では、共変量にデュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の血漿中濃度を選択し、切片を含めたフルモデルを用いた。共変量選択の後、最終モデルにはデュークラバシチニブの血漿中濃度のみを含めた。このモデルの赤池情報量規準は最も小さく、いずれのモデルも t-値の絶対値が 1.95 未満の切片であったため、データを合理的に表すモデルとして選択した。

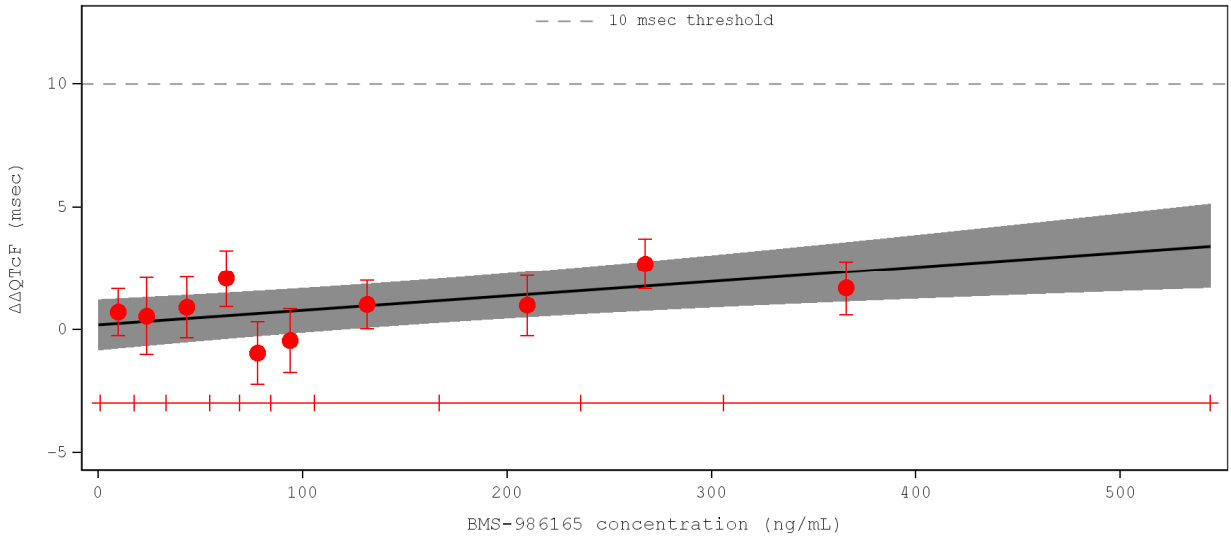
濃度-QTc 関係の傾きの推定値は 0.0059 msec/ng/mL（90%CI：0.0021～0.0098）であり、非常に小さかったが統計学的に有意であった。切片は 0.2 msec（90%CI：−0.87～1.26）であり、統計学的に有意ではなかった。デュークラバシチニブ 12 mg 及び 36 mg での Cmax の幾何平均値（それぞれ 92 及び 315 ng/mL）において、QT 間隔への影響（ΔΔQTcF）は、それぞれ 0.7 msec（90%CI：−0.21～1.68）及び 2.1 msec（90%CI：0.91～3.19）と予測された。

この濃度-QTc 解析に基づき、デュークラバシチニブの血漿中濃度 500 ng/mL までは ΔΔQTcF が 10 msec を超えることはないと考えられた。

デュークラバシチニブ 12 mg 又は 36 mg での単回投与は、心拍数及び PR 間隔及び QRS 間隔に影響を及ぼさなかった。

本試験の結果から評価したデュークラバシチニブ 12 mg 及び 36 mg の用量において、QTc 間隔などの関連する心電図パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさないことを示している。

Figure 2.2.8.1-1: **ΔΔQTcF のモデル予測値（平均値及び 90%CI）及び ΔΔQTcF の実測値（平均値及び 90%CI）のデュークラバシチニブ血漿中濃度の十分位数でのプロット（PK/QTc 解析対象集団）**



Source: IM011048 CSR, Figure 11.3-1
CI= confidence interval; PK = pharmacokinetic
Note: Prediction was based on the model ΔΔQTcF=0.19 + [Concentrations of DEUC・0.0059]. The red filled circles with vertical bars denote the observed mean ΔΔQTcF with 90%CI displayed at the median plasma concentration within each decile for DEUC. The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90%CI. The horizontal red line with notches shows the range of concentrations divided into deciles for DEUC. The distance between each decile represents the point at which 10% of the data is present; the first notch to second notch denotes the first 10% of the data, the second notch to third notch denotes the 10-20% of the data and so on.

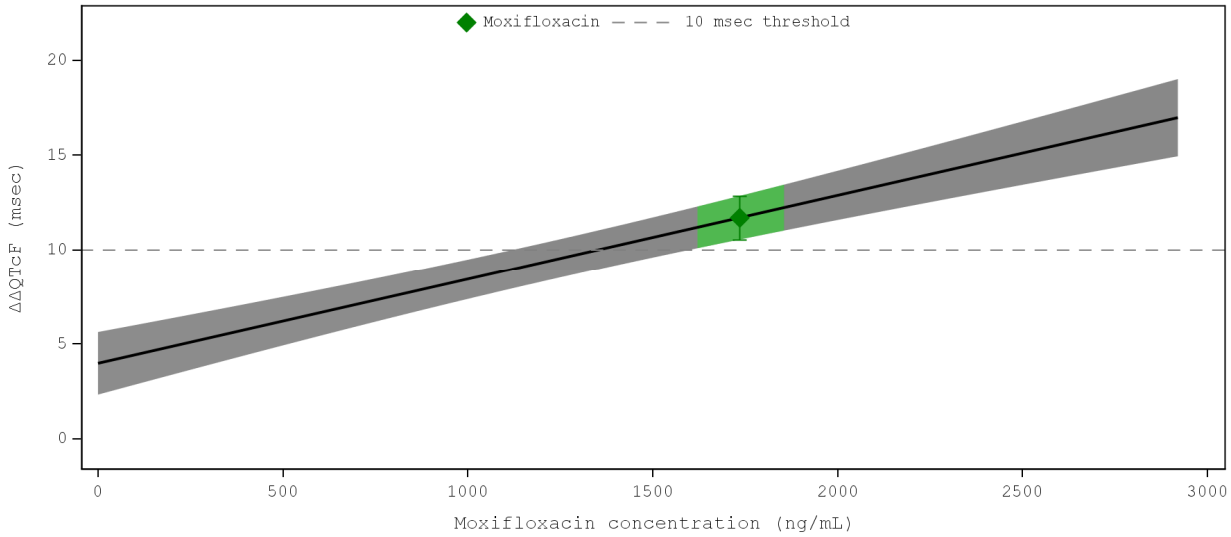
2.2.8.2 濃度-ΔΔQTcF 解析によるモキシフロキサシンの評価

モキシフロキサシン 400 mg を単回投与したとき、ΔΔQTcF の平均値に明らかな上昇が認められ、投与 2 時間後に最高値の 12.9 msec を示した（90%CI：11.24～14.56）（Figure 2.2.8.2-1）。

モキシフロキサシン濃度-ΔΔQTcF 関係の母集団の傾きの推定値は 0.0045 msec/ng/mL（90%CI：0.0034～0.0055）であり、切片は 4.0 msec（90%CI：2.32～5.64）であった。相関の傾き及び切片はいずれも有意水準 0.1 で統計学的に有意であった。モキシフロキサシンの QT 間隔への影響については、濃度-ΔΔQTc の関係に統計学的に有意な傾きが認められ、Cmax の幾何平均値において予測される ΔΔQTc への影響の両側 90%CI の下限が 5 msec を超えたことから、本試験の分析感度が実証された。

試験期間中に心電図パラメータの変化に関連する有害事象又はその他の安全性所見は認められなかった。

Figure 2.2.8.2-1: **モキシフロキサシンのピーク濃度（幾何平均値）における予測 ΔΔQTcF のプロット（PK/QTc 解析対象集団）**

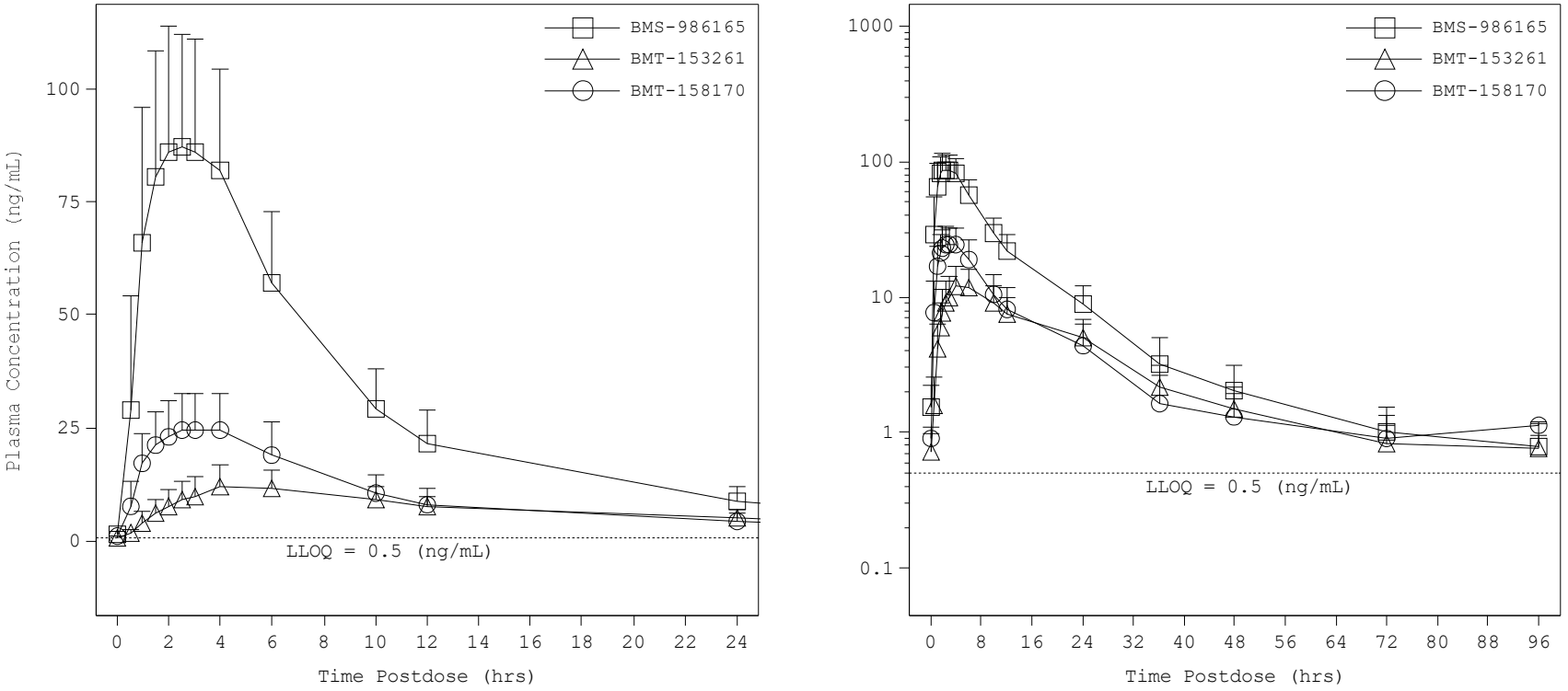


Source: IM011048 CSR, Figure 11.3-2
CI = confidence interval; Cmax = maximum concentration; PK = pharmacokinetic
Note: Prediction was based on the model ΔΔQTcF=3.98 + Concentrations of moxifloxacin・0.0045. The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean (90%CI) ΔΔQTcF. The green diamonds with shaded bands denote the estimated mean (90%CI) ΔΔQTcF at the geometric mean (90%CI) Cmax of moxifloxacin.

2.2.8.3 血漿中濃度の結果

Figure 2.2.8.3-1 に示すように、用量 12 mg での投与後、デュークラバシチニブは 2～3 時間で最高血漿中濃度に達し、代謝物 BMT-153261 は約 4 時間で最高血漿中濃度に達した。治療用量を上回る用量である 36 mg でも、同様の傾向が認められた。

Figure 2.2.8.3-1:　　デュークラバシチニブ 12 mg 投与後の平均血漿中濃度推移（+SD）



Source: IM011048 CSR, Figure 9.3.1-1
LLOQ = lower limit of quantification; SD = standard deviation

2.2.8.4 薬物動態の評価結果

36 mg 投与時のデュークラバシチニブの Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)は 12 mg 投与時の約 3.4 倍であった（Table 2.2.8.4-1）。また、36 mg 投与後の Tmax 及び半減期は 12 mg 投与後と同程度であり、この用量範囲での線形性の動態を示唆した。

デュークラバシチニブと代謝物（BMT-153261 及び BMT-158170）の Tmax の中央値の差は最大で 2 時間であった。BMT-153261 及び BMT-158170 の未変化体に対する代謝物の比はデュークラバシチニブ 12 mg 及び 36 mg のいずれの投与群においても同程度であり、この用量範囲での線形性の動態を示唆した。

Table 2.2.8.4-1: デュークラバシチニブ及び代謝物の PK パラメータの要約統計量

		DEUC		BMT-153261		BMT-158170	
Parameter	**Statistic**	**12 mg (N=39)**	**36 mg (N=39)**	**12 mg (N=39)**	**36 mg (N=39)**	**12 mg (N=39)**	**36 mg (N=39)**
Cmax (ng/mL)	n	39	39	39	39	39	39
	Geo Mean	91.9	315	11.5	39.3	24.8	74.0
	%CV	27.6	25.1	37.4	33.7	32.1	30.1
	Min, Max	51.9, 156	184, 544	4.12, 23.7	16.3, 68.4	11.4, 42.8	42.7, 124
Tmax (h)	n	39	39	39	39	39	39
	Median	2.60	2.10	4.10	4.10	2.67	3.10
	Min, Max	1.10, 4.12	0.600, 4.10	3.10, 6.12	4.10, 6.15	1.10, 6.10	1.60, 4.12
AUC(0-T) (h·ng/mL)	n	39	39	39	39	39	39
	Geo Mean	892	3060	243	859	306	985
	%CV	28.5	28.3	34.9	29.3	40.3	41.1
	Min, Max	503, 1561	1777, 5300	103, 547	424, 1748	140, 654	358, 2105
AUC(INF) (h·ng/mL)	n	39	39	39	39	39	39
	Geo Mean	910	3084	266	884	323	1008
	%CV	28.3	28.3	33.1	29.1	40.2	41.0
	Min, Max	511, 1601	1803, 5331	123, 567	445, 1788	148, 688	373, 2133
T-HALF (h)	n	39	39	39	39	39	39
	Mean	13.4	13.0	15.9	16.0	14.9	15.2
	SD	5.92	4.32	5.15	4.22	9.28	5.29
	Min, Max	5.71, 28.0	5.62, 22.5	8.72, 30.7	8.39, 25.1	7.02, 51.3	7.27, 25.4

Source: IM011048 CSR, Table 9.4.1-1,Table 9.4.2-1, and Table 9.4.3-1
AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC(0-T) = AUC from time zero to time of last quantifiable concentration; AUC(INF) = AUC from time zero extrapolated to infinite time; Cmax = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; Geo =geometric; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects included in the analysis population; n = number of subjects; SD = standard deviation; T-HALF = terminal phase half-life; Tmax = time of maximum observed plasma concentration

2.2.9 IM011-061 試験：腎機能障害の影響評価試験

M5.3.3.3-1

本試験は、重症度の異なる腎機能障害患者を対象にデュークラバシチニブの PK 及び安全性を評価するオープンラベル、単回投与試験であった。重症度の異なる 32 例の腎機能障害の被験者（重症度ごとに 8 例）及び 12 例の腎機能正常被験者、計 44 例の被験者に治験薬を投与した。腎機能の区分は、Modification of Diet in Renal Disease 式に従って推算した GFR によって分類し、正常［GFR 90 mL/min/1.73 m^2 以上（以下、単位省略）］、軽度腎機能障害（60 以上 90 未満）、中等度腎機能障害（30 以上 60 未満）、重度腎機能障害（30 未満かつ血液透析不要）、血液透析を必要とする末期腎不全（15 未満）とした。本試験では、腎機能正常被験者、軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者群の被験者に、デュークラバシチニブ 12 mg を Day 1 に単回経口投与した。また、血液透析を必要とする末期腎不全患者群の被験者に、デュークラバシチニブ 12 mg を透析前（投与期 1）及び透析後（投与期 2）にそれぞれ投与した。

2.2.9.1 デュークラバシチニブの薬物動態

デュークラバシチニブの Cmax は、腎機能障害群間でおおむね同程度であった（Table 2.2.9.1-1）。デュークラバシチニブの AUC は、軽度の腎機能障害被験者と腎機能正常被験者で同程度であった。正常腎機能被験者と比較して、中等度、重度の腎機能障害被験者及び末期腎不全被験者の AUC(INF) は約 28%～39%高かった。

Table 2.2.9.1-1: デュークラバシチニブの PK パラメータの分散分析

Comparison (Test/Reference)	PK Parameter (unit)	Test		Reference		Geo LS Mean Ratio (Test/Ref)	
		n	Geo LS Mean	n	Geo LS Mean	Estimate	90%CI
Mild vs. Normal	Cmax (ng/mL)	8	97.5	12	113	0.862	0.724, 1.030
	AUC(0-T) (h·ng/mL)	8	1004	12	972	1.030	0.765, 1.400
	AUC(INF) (h·ng/mL)	8	1023	12	997	1.030	0.760, 1.380
Moderate vs. Normal	Cmax (ng/mL)	8	120	12	113	1.060	0.892, 1.270
	AUC(0-T) (h·ng/mL)	8	1363	12	972	1.400	1.040, 1.900
	AUC(INF) (h·ng/mL)	8	1389	12	997	1.390	1.030, 1.880
Severe vs. Normal	Cmax (ng/mL)	8	113	12	113	0.995	0.836, 1.190
	AUC(0-T) (h·ng/mL)	8	1253	12	972	1.290	0.954, 1.740
	AUC(INF) (h·ng/mL)	8	1273	12	997	1.280	0.946, 1.720
ESRDH vs. Normal	Cmax (ng/mL)	8	113	12	113	0.995	0.836, 1.180
	AUC(0-T) (h·ng/mL)	8	1310	12	972	1.350	0.998, 1.820
	AUC(INF) (h·ng/mL)	8	1333	12	997	1.340	0.991, 1.800

Source: IM011061 CSR, Table 9.2.1.4-1
ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; ESRDH = end-stage renal disease requiring hemodialysis; LS= least square; n = number of subjects analyzed; PK = pharmacokinetic; vs. = versus
The Cmax and AUC analyses were performed on ln-transformed parameters using an ANOVA model.
The ANOVA includes the records from the renal function groups Normal, Mild, Moderate, Severe, and ESRDH in the period when a dose of DEUC is administered after end of dialysis

デュークラバシチニブの CLT/F の幾何平均値は、腎機能正常群と比較して、軽度の腎機能障害患者群では同程度であり、中等度及び重度の腎機能障害患者群、並びに透析前及び透析後に投与した末期腎不全患者群でやや減少した（Table 2.2.9.1-2）。腎クリアランスは軽度の腎機能障害被験者で増加したが、正常から中等度及び重度の腎機能障害被験者並びに末期腎不全被験者へと腎機能障害の重症度が増すにつれて減少した【M5.3.3.3-1、Table 9.2.2.2-1】。

Fu の幾何平均値は、腎機能正常被験者、軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者並びに透析後の末期腎不全被験者において同程度であり、0.104～0.115 の範囲であった。透析前の末期腎不全被験者における Fu の幾何平均値はわずかに高かった（0.133）。したがって、各群での非結合形 Cmax 及び AUC(INF)への影響は、総濃度（結合形薬物及び非結合形薬物の和）の Cmax 及び AUC(INF)への影響と同程度であったが、透析前の末期腎不全被験者では、非結合形 Cmax 及び AUC(INF)への影響は総濃度の Cmax 及び AUC(INF)と比較して大きかった。

Table 2.2.9.1-2:　総濃度及び非結合形濃度によるデュークラバシチニブの PK パラメータの要約統計量

PK Parameter (unit)	Statistics	Normal (N=12)	Mild (N=8)	Moderate (N=8)	Severe (N=8)	ESRDH Pre-Dial (N=8)	ESRDH Post-Dial (N=8)
Tmax (hr)	N	12	8	8	8	8	8
	Median	2.01	2.50	2.27	1.76	2.25	2.50
	Min - Max	1.08 - 3.00	1.00 - 3.00	1.50 - 6.00	1.00 - 3.00	0.500 - 2.57	1.50 - 4.00
T-HALF (hr)	N	12	8	8	8	7	8
	Mean	16.9	12.6	12.1	19.6	19.0	22.2
	SD	9.10	10.4	3.67	9.67	7.03	14.7
	Min - Max	6.27 - 35.7	5.93 - 37.9	6.54 - 18.2	8.77 - 39.2	14.4 - 34.5	8.60 - 51.7
CLT/F (L/hr)	N	12	8	8	8	7	8
	Geo. Mean	12.0	11.7	8.64	9.43	9.48	9.00
	%CV	16.9	34.7	40.8	50.1	48.6	45.2
	Min - Max	7.70 - 14.7	8.47 - 20.5	3.33 - 14.7	5.93 - 20.5	4.62 - 17.8	4.02 - 16.6
Vz/F (L)	N	12	8	8	8	7	8
	Geo. Mean	257	179	145	242	248	243
	%CV	44.7	56.8	28.6	46.1	55.2	95.3
	Min - Max	114 - 494	128 - 463	87.3 - 219	129 - 456	117 - 482	106 - 1043
Unbound Cmax (ng/mL)	N	12	8	8	8	8	8
	Geo. Mean	11.8	11.2	12.8	11.7	14.2	13.0
	%CV	18.9	25.6	30.6	18.5	24.8	20.3
	Min - Max	7.68 - 14.8	6.19 - 14.8	9.13 - 21.2	8.33 - 14.5	10.4 - 21.9	9.23 - 17.2

Table 2.2.9.1-2: 総濃度及び非結合形濃度によるデュークラバシチニブの PK パラメータの要約統計量

PK Parameter (unit)	Statistics	Normal (N=12)	Mild (N=8)	Moderate (N=8)	Severe (N=8)	ESRDH Pre-Dial (N=8)	ESRDH Post-Dial (N=8)
Unbound AUC(0-T) (hr*ng/mL)	N	12	8	8	8	8	8
	Geo. Mean	101	115	145	130	153	151
	%CV	21.0	30.1	57.8	41.0	52.4	44.4
	Min - Max	69.0 - 152	58.0 - 162	77.6 - 372	69.8 - 222	84.9 - 365	81.9 - 300
Unbound AUC(INF) (hr*ng/mL)	N	12	8	8	8	7	8
	Geo. Mean	104	118	147	132	167	154
	%CV	22.3	30.3	56.7	40.8	49.3	43.6
	Min - Max	70.9 - 163	59.0 - 164	79.7 - 374	70.7 - 224	87.3 - 367	82.8 - 302
Fu	n	12	8	8	8	8	8
	Geo. Mean	0.104	0.115	0.106	0.104	0.133	0.115
	%CV	13.0	8.0	8.9	18.8	13.0	13.7
	Min - Max	0.084 - 0.122	0.101 - 0.128	0.093 - 0.121	0.084 - 0.144	0.109 - 0.168	0.088 - 0.135

Source: IM011061 CSR, Table 9.2.1.2-1 and Table 9.2.1.2-2
CV = coefficient of variation; Dial = dialysis; ESRDH = end-stage renal disease requiring hemodialysis; Geo = geometric; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of subjects; n = number of subjects analyzed; SD = standard deviation
ESRDH Pre-Dial refers to ESRDH in period 1, in which a dose of DEUC is administered before starting dialysis. ESRDH Post-Dial refers to ESRDH in period 2, in which a dose of DEUC is administered after end of dialysis.

2.2.9.1.1 透析によるデュークラバシチニブの除去

透析液から回収されたデュークラバシチニブはわずかであった（投与量の 6%未満）。末期腎不全患者において透析液中に回収されたデュークラバシチニブの未変化体の累積排泄量は0.65 mgであり、これは投与量の 5.4%に相当した。デュークラバシチニブの透析クリアランスの幾何平均値は2325 mL/h であった【M5.3.3.3-1、Table 9.2.3-1】。

2.2.9.2 BMT-153261 の薬物動態解析結果

BMT-153261 の Cmax は、腎機能正常被験者と比較して、軽度、中等度腎機能障害被験者及び末期腎不全被験者で同程度であった（Table 2.2.9.2-1）。しかし、重度の腎機能障害被験者では、腎機能正常被験者と比較して Cmax が約 28%上昇した。BMT-153261 の AUC(INF)は腎機能正常被験者と比較して、軽度の腎機能障害被験者では同程度であり、中等度の腎機能障害被験者及び末期腎不全被験者で約 24%～27%増加し、重度の腎機能障害被験者では約 81%増加した。

Table 2.2.9.2-1: BMT-153261 の PK パラメータの分散分析

Comparison (Test/Reference)	PK Parameter (unit)	Test		Reference		Geo LS Mean Ratio (Test/Ref)	
		n	Geo LS Mean	n	Geo LS Mean	Estimate	90% CI
Mild vs. Normal	Cmax (ng/mL)	8	8.02	12	9.01	0.89	0.629, 1.260
	AUC(0-T) (h·ng/mL)	8	210	12	211	0.993	0.696, 1.420
	AUC(INF) (h·ng/mL)	8	231	12	236	0.982	0.703, 1.370
Moderate vs. Normal	Cmax (ng/mL)	8	8.31	12	9.01	0.923	0.652, 1.310
	AUC(0-T) (h·ng/mL)	8	269	12	211	1.27	0.893, 1.820
	AUC(INF) (h·ng/mL)	8	293	12	236	1.24	0.891, 1.740
Severe vs. Normal	Cmax (ng/mL)	8	11.6	12	9.01	1.28	0.906, 1.820
	AUC(0-T) (h·ng/mL)	8	396	12	211	1.87	1.310, 2.670
	AUC(INF) (h·ng/mL)	8	426	12	236	1.81	1.290, 2.520
ESRDH vs. Normal	Cmax (ng/mL)	8	9.78	12	9.01	1.09	0.767, 1.540
	AUC(0-T) (h·ng/mL)	8	275	12	211	1.3	0.913, 1.860
	AUC(INF) (h·ng/mL)	8	300	12	236	1.27	0.911, 1.780

Source: IM011061 CSR, Table 9.3.1.4-1
ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; ESRDH = end-stage renal disease requiring hemodialysis; LS= least square; n = number of subjects analyzed; PK = pharmacokinetic; vs. = versus
The Cmax and AUC analyses were performed on ln-transformed parameters using an ANOVA model.
The ANOVA includes the records from the renal function groups Normal, Mild, Moderate, Severe, and ESRDH in the period when a dose of DEUC is administered after end of dialysis

腎機能障害被験者における BMT-153261 の Tmax の中央値は、腎機能正常被験者と比較して遅延していた（Table 2.2.9.2-2）。BMT-153261 の半減期の平均値は腎機能障害群間で同程度であると考えられた（15.8～23.8 時間）。

AUC(INF)及び Cmax について、未変化体に対する代謝物の比（MR_AUC(INF)及び MR_Cmax）の幾何平均値は、腎機能正常被験者と比較して、軽度及び中等度腎機能障害被験者並びに末期腎不全被験者で同程度であったが、重度腎機能障害被験者では増加した。

Fu の幾何平均値は同程度であり、正常、軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者並びに透析後の末期腎不全被験者で 0.124～0.127 の範囲であった。透析前の末期腎不全被験者の Fu は、0.144 とわずかに増加した。

Table 2.2.9.2-2: BMT-153261 の PK パラメータの要約統計量

PK Parameter (unit)	Statistics	Normal (N=12)	Mild (N=8)	Moderate (N=8)	Severe (N=8)	ESRDH Pre-Dial (N=8)	ESRDH Post-Dial (N=8)
Fu	n	12	8	8	8	8	8
	Geo. Mean	0.127	0.125	0.127	0.124	0.144	0.124
	%CV	11.1	8.9	9.5	14.8	13.0	14.4
	Min - Max	0.110 - 0.154	0.111 - 0.142	0.110 - 0.148	0.104 - 0.163	0.115 - 0.177	0.095 - 0.147
Tmax (hr)	n	12	8	8	8	8	8
	Median	3.52	4.01	6.00	6.01	7.00	6.00
	Min - Max	2.50 - 10.0	3.00 - 10.0	3.00 - 24.0	4.00 - 24.0	2.50 - 24.3	4.00 - 16.0
T-HALF (hr)	n	12	8	8	8	8	8
	Mean	18.1	15.8	17.6	23.8	17.1	21.9
	SD	9.77	7.30	3.28	7.22	6.98	7.63
	Min - Max	7.81 - 44.2	9.43 - 32.2	11.5 - 21.4	12.0 - 34.1	7.11 - 30.3	11.8 - 34.7
MR_AUC(INF)	n	12	8	8	8	7	8
	Geo. Mean	0.245	0.234	0.219	0.347	0.249	0.233
	%CV	32.6	31.5	29.9	32.3	55.0	74.0
	Min - Max	0.159 - 0.448	0.168 - 0.397	0.168 - 0.358	0.193 - 0.497	0.122 - 0.518	0.099 - 0.726
MR_Cmax	n	12	8	8	8	8	8
	Geo. Mean	0.083	0.085	0.072	0.106	0.089	0.090
	%CV	41.3	37.1	27.9	37.7	46.9	55.2
	Min - Max	0.041 - 0.161	0.055 - 0.137	0.050 - 0.112	0.054 - 0.181	0.048 - 0.180	0.043 - 0.209

Table 2.2.9.2-2: BMT-153261 の PK パラメータの要約統計量

PK Parameter (unit)	Statistics	Normal (N=12)	Mild (N=8)	Moderate (N=8)	Severe (N=8)	ESRDH Pre-Dial (N=8)	ESRDH Post-Dial (N=8)
Unbound Cmax (ng/mL)	n	12	8	8	8	8	8
	Geo. Mean	1.14	1.00	1.06	1.44	1.33	1.21
	%CV	53.7	37.9	30.5	33.7	51.8	62.8
	Min - Max	0.558 - 2.64	0.771 - 2.01	0.694 - 1.72	0.786 - 2.17	0.697 - 2.50	0.557 - 3.08
Unbound AUC(0-T) (hr*ng/mL)	n	12	8	8	8	8	8
	Geo.	26.8	26.2	34.3	49.2	33.9	34.1
	%CV	41.2	33.3	49.6	27.7	60.3	68.6
	Min - Max	13.1 - 55.2	15.0 - 46.8	13.6 - 77.2	38.5 - 73.4	10.6 - 88.0	9.79 - 102
Unbound AUC(INF) (hr*ng/mL)	n	12	8	8	8	8	8
	Geo. Mean	29.9	28.9	37.4	52.9	37.0	37.1
	%CV	38.1	31.5	46.0	25.8	58.2	64.9
	Min - Max	15.9 - 57.6	16.2 - 49.4	14.5 - 80.1	42.5 - 75.9	12.2 - 93.5	11.2 - 105

Source: IM011061 CSR, Table 9.3.1.2-1 and Table 9.3.1.2-2
CV = coefficient of variation; Dial = dialysis; ESRDH = end-stage renal disease requiring hemodialysis; Geo = geometric; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of subjects; n = number of subjects analyzed; SD = standard deviation
ESRDH Pre-Dial refers to ESRDH in period 1, in which a dose of DEUC is administered before starting dialysis. ESRDH Post-Dial refers to ESRDH in period 2, in which a dose of DEUC is administered after end of dialysis.

2.2.9.3 BMT-158170 の薬物動態の評価結果

BMT-158170 の Cmax は軽度腎機能障害被験者と腎機能正常被験者で同程度であったが、中等度、重度腎機能障害被験者及び末期腎不全被験者でそれぞれ 23%、48%及び 65%増加した。BMT-158170 の AUC(INF)は腎機能障害の重症度に伴って増加し、腎機能正常被験者と比較して、末期腎不全被験者で最大 4.16 倍の増加を示した。

Table 2.2.9.3-1: BMT-158170 の PK パラメータの分散分析

Comparison (Test/Reference)	PK Parameter (unit)	Test		Reference		Geo LS Mean Ratio (Test/Ref)	
		n	Geo LS Mean	n	Geo LS Mean	Estimate	90%CI
Mild vs. Normal	Cmax (ng/mL)	8	24.8	12	27.6	0.9	0.710, 1.140
	AUC(0-T) (h·ng/mL)	8	382	12	313	1.22	0.764, 1.960
	AUC(INF) (h·ng/mL)	8	399	12	333	1.2	0.750,1.910
Moderate vs. Normal	Cmax (ng/mL)	8	34	12	27.6	1.23	0.973, 1.560
	AUC(0-T) (h·ng/mL)	8	656	12	313	2.1	1.310, 3.360
	AUC(INF) (h·ng/mL)	8	675	12	333	2.02	1.270, 3.230
Severe vs. Normal	Cmax (ng/mL)	8	40.7	12	27.6	1.48	1.160, 1.870
	AUC(0-T) (h·ng/mL)	8	931	12	313	2.98	1.860, 4.770
	AUC(INF) (h·ng/mL)	8	957	12	333	2.87	1.800, 4.580
ESRDH Post-Dial vs. Normal	Cmax (ng/mL)	8	45.5	12	27.6	1.65	1.300, 2.090
	AUC(0-T) (h·ng/mL)	8	1326	12	313	4.24	2.650, 6.790
	AUC(INF) (h·ng/mL)	8	1386	12	333	4.16	2.610, 6.640

Source: IM011061 CSR, Table 9.4.1.3-1
ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; ESRDH = end-stage renal disease requiring hemodialysis; LS= least square; n = number of subjects analyzed; PK = pharmacokinetic; vs. versus
The Cmax and AUC analyses were performed on ln-transformed parameters using an ANOVA model.
The ANOVA includes the records from the renal function groups Normal, Mild, Moderate, Severe, and ESRDH in the period when a dose of BMS-986165 is administered after end of dialysis

BMT-158170 の Tmax の中央値は、腎機能正常被験者と比較して軽度及び中等度腎機能障害被験者並びに透析前の末期腎不全被験者で同程度であり、重度腎機能障害被験者及び透析後の末期腎不全被験者でわずかに遅延した【M5.3.3.3-1、Table 9.4.1.2-1】。BMT-158170 の半減期の平均値は、腎機能正常被験者と比較して軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者で同程度であり、末期腎不全被験者で増加した（16.5 時間）。MR_AUC(INF)及び MR_Cmax の幾何平均値は、腎機能障害群全体で腎機能の低下に伴い増加した。

2.2.9.4 eGFR とデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量との回帰分析

腎機能をカテゴリー変数として扱った解析をさらに裏付けるため、スクリーニング時の eGFR を用いることにより腎機能を連続変数とし、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の対数変換した PK パラメータ（Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)）との関係を回帰分析により評価した。スクリーニング時の eGFR と PK パラメータの回帰直線の傾きの推定値及び信頼区間を Table 2.2.9.4-1 に示す。解析の結果、AUC の傾きの 90% CI に 0 が含まれなかったことから、AUC と eGFR に相関があることが示された。一方、Cmax の傾きの 90% CI は 0 を含んでおり、Cmax と eGFR に相関がないことが示された。

BMT-153261 においても同様の傾向が認められ、AUC と eGFR について有意な相関があることが示された（Table 2.2.9.4-2）。

Table 2.2.9.4-1: デュークラバシチニブの PK パラメータと eGFR の回帰分析

Analyte	PK Parameter	Number of Records	Intercept	Slope Estimate	90% Confidence Interval
BMS-986165	Cmax (ng/mL)	44	4.7165	-0.0001	(-0.0018, 0.0015)
	AUC(0-T) (hr*ng/mL)	44	7.2145	-0.0032	(-0.0060, -0.0004)
	AUC(INF) (hr*ng/mL)	44	7.2296	-0.0031	(-0.0059, -0.0003)

Source: IM011061 CSR, Table 9.2.1.3-1
In the linear regression the dependent variable is log-transformed primary PK parameter, and the independent variable is eGFR at screening (untransformed). The estimates and confidence intervals refer to the slope for the screening eGFR values.
The regression model and scatter plots include the records from the renal function groups Normal, Mild, Moderate, Severe, and ESRDH in the period when a dose of BMS-986165 is administered after end of dialysis.

Table 2.2.9.4-2: BMT-153261 の PK パラメータと eGFR の回帰分析

Analyte	PK Parameter	Number of Records	Intercept	Slope Estimate	90% Confidence Interval
BMT-153261	Cmax (ng/mL)	44	2.3201	-0.0019	(-0.0051, 0.0014)
	AUC(0-T) (hr*ng/mL)	44	5.8270	-0.0051	(-0.0085, -0.0017)
	AUC(INF) (hr*ng/mL)	44	5.9013	-0.0048	(-0.0080, -0.0016)

Source: IM011061 CSR, Table 9.3.1.3-1
In the linear regression the dependent variable is log-transformed primary PK parameter, and the independent variable is eGFR at screening (untransformed). The estimates and confidence intervals refer to the slope for the screening eGFR values.
The regression model and scatter plots include the records from the renal function groups Normal, Mild, Moderate, Severe, and ESRDH in the period when a dose of BMS-986165 is administered after end of dialysis.

線形回帰モデルを用いたシミュレーションにより、eGFR が 90（正常）、75（軽度）、45（中等度）及び 15（重度）mL/min の被験者における BMS-986165 及び BMT-153261 の曝露量を予測した（Table 2.2.9.4-3 及び Table 2.2.9.4-4）。

いずれの eGFR においてもデュークラバシチニブの Cmax 及び AUC の予測値は同程度であり、ANOVA 法で求めた幾何平均値とも大きな違いはなかった（Table 2.2.9.1-1）。線形回帰モデルにより、eGFR が 90（正常）から 15（重度）mL/min に減少すると、デュークラバシチニブの AUC が増加することが予測された。しかしながら、AUC の予測値の増加は 27%未満であること及び予測区間が重複していることから、eGFR が 90 から 15 mL/min に減少したときの曝露量の増加は限定的であると考えられた。

デュークラバシチニブと同様に、線形回帰モデルを用いて算出した BMT-153261 の Cmax 及び AUC の予測値（Table 2.2.9.4-4）は、ANOVA 法を用いて算出した幾何平均値と大きな違いはなかった（Table 2.2.9.2-1）。

Table 2.2.9.4-3: eGRF ごとのデュークラバシチニブの予測曝露量

Representative eGFR	PK Parameter	Predicted Geometric Mean	Prediction Interval with 90% Confidence
90 mL/min (normal)	Cmax (ng/mL)	110.62	74.59, 164.06
	AUC(0-T) (hr•ng/mL)	1020.75	522.79, 1993.01
	AUC(INF) (hr•ng/mL)	1044.88	536.91, 2033.44
75 mL/min (mild)	Cmax (ng/mL)	110.81	74.95, 163.83
	AUC(0-T) (hr•ng/mL)	1070.63	551.22, 2079.45
	AUC(INF) (hr•ng/mL)	1094.43	565.31, 2118.77

Table 2.2.9.4-3: eGRF ごとのデュークラバシチニブの予測曝露量

Representative eGFR	PK Parameter	Predicted Geometric Mean	Prediction Interval with 90% Confidence
45 mL/min (moderate)	Cmax (ng/mL)	111.2	75.33, 164.15
	AUC(0-T) (hr•ng/mL)	1177.82	607.98, 2281.72
	AUC(INF) (hr•ng/mL)	1200.68	621.80, 2318.49
15 mL/min (severe)	Cmax (ng/mL)	111.58	75.23, 165.50
	AUC(0-T) (hr•ng/mL)	1295.73	663.53, 2530.31
	AUC(INF) (hr•ng/mL)	1317.25	676.76, 2563.90

Source: IM011061 CSR, Table 9.2.1.3-2
eGFR = estimated glomerular rate; PK = pharmacokinetic
The regression model includes the records from the renal function groups Normal, Mild, Moderate, Severe, and ESRDH in the period when a dose of BMS-986165 is administered after end of dialysis

Table 2.2.9.4-4: eGRF ごとの BMT-153261 の予測曝露量

Representative eGFR	PK Parameter	Predicted Geometric Mean	Prediction Interval with 90% Confidence
90 mL/min (normal)	Cmax (ng/mL)	8.61	3.98, 18.66
	AUC(0-T) (hr•ng/mL)	214.55	95.55, 481.77
	AUC(INF) (hr•ng/mL)	238.01	111.04, 510.16
75 mL/min (mild)	Cmax (ng/mL)	8.86	4.11, 19.07
	AUC(0-T) (hr•ng/mL)	231.59	103.79, 516.74
	AUC(INF) (hr•ng/mL)	255.65	119.99, 544.71
45 mL/min (moderate)	Cmax (ng/mL)	9.36	4.36, 20.10
	AUC(0-T) (hr•ng/mL)	269.82	121.31, 600.18
	AUC(INF) (hr•ng/mL)	294.95	138.84, 626.59
15 mL/min (severe)	Cmax (ng/mL)	9.90	4.57, 21.44
	AUC(0-T) (hr•ng/mL)	314.38	139.98, 706.07
	AUC(INF) (hr•ng/mL)	340.30	158.74, 729.54

Source: IM011061 CSR, Table 9.3.1.3-2
eGFR = estimated glomerular rate; PK = pharmacokinetic
The regression model includes the records from the renal function groups Normal, Mild, Moderate, Severe, and ESRDH in the period when a dose of BMS-986165 is administered after end of dialysis

2.2.10 IM011-062 試験：肝機能障害の影響評価試験

M5.3.3.3-2

本試験は、重症度の異なる肝機能障害患者を対象としたデュークラバシチニブの PK 及び安全性を評価するオープンラベル、並行群間、単回投与試験であった。重症度の異なる 24 例の肝機能障害被験者（重症度ごとに 8 例）及び 8 例の肝機能正常被験者、計 32 例に治験薬を投与した。

本試験では、肝機能正常被験者、軽度（Child-Pugh クラス A）、中等度（Child-Pugh クラス B）及び重度（Child-Pugh クラス C）の肝機能障害患者群の被験者に、デュークラバシチニブ 12 mg を Day 1 に単回経口投与した。

2.2.10.1 デュークラバシチニブの薬物動態の評価結果

軽度肝機能障害の影響を肝機能正常被験者と比較して評価した結果、デュークラバシチニブの総濃度（結合形薬物及び非結合形薬物の和）の Cmax 及び AUC、非結合形 Cmax 及び AUC の GMR はいずれもほぼ 1 であり、90%CI に 1 が含まれたことから、軽度肝機能障害はデュークラバシチニブの総曝露量に影響を及ぼさなかった（Table 2.2.10.1-1）。

デュークラバシチニブの総 Cmax は、肝機能正常被験者と比較して、中等度及び重度肝機能障害被験者で同程度であった。デュークラバシチニブの総 AUC は、肝機能正常被験者と比較して、中等度及び重度肝機能障害被験者でそれぞれ約 40%及び 43%増加した。

Table 2.2.10.1-1: デュークラバシチニブの PK パラメータの分散分析

Comparison (Test/ Reference)	PK parameter	Test		Reference[a]		Geo LS Mean Ratio (Test/Ref)	
		n	Geo LS mean	n	Geo LS mean	Estimate	90% CI
Mild vs Normal	Cmax (ng/mL)	8	86.9	8	83.6	1.04	(0.797, 1.36)
	AUC(0-T) (h•ng/mL)	8	817	8	738	1.11	(0.858, 1.43)
	AUC(INF) (h•ng/mL)	8	828	8	752	1.1	(0.854, 1.42)
	Unbound Cmax (ng/mL)	8	10	8	9.4	1.07	(0.853, 1.33)
	Unbound AUC(0-T) (h•ng/mL)	8	94.1	8	82.9	1.14	(0.894, 1.44)
	Unbound AUC(INF) (h•ng/mL)	8	95.4	8	84.5	1.13	(0.888, 1.43)
Moderate vs Normal	Cmax (ng/mL)	8	92.3	8	83.6	1.1	(0.846, 1.44)
	AUC(0-T) (h•ng/mL)	8	1040	8	738	1.4	(1.09, 1.81)
	AUC(INF) (h•ng/mL)	8	1060	8	752	1.4	(1.09, 1.81)
	Unbound Cmax (ng/mL)	8	11.8	8	9.4	1.26	(1.01, 1.57)
	Unbound AUC(0-T) (h•ng/mL)	8	133	8	82.9	1.6	(1.26, 2.03)
	Unbound AUC(INF) (h•ng/mL)	8	135	8	84.5	1.6	(1.26, 2.03)
Severe vs Normal	Cmax (ng/mL)	8	84.1	8	83.6	1.01	(0.771, 1.31)
	AUC(0-T) (h•ng/mL)	8	1060	8	738	1.43	(1.11, 1.85)
	AUC(INF) (h•ng/mL)	8	1080	8	752	1.43	(1.11, 1.85)
	Unbound Cmax (ng/mL)	8	15.3	8	9.4	1.62	(1.3, 2.03)
	Unbound AUC(0-T) (h•ng/mL)	8	191	8	82.9	2.31	(1.82, 2.93)
	Unbound AUC(INF) (h•ng/mL)	8	196	8	84.5	2.31	(1.82, 2.94)

Source: IM011062 CSR, Table 9.2.1.3-1

[a] Normal group = reference

ANOVA = analysis of variation; AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time of dosing extrapolated to infinity; AUC(0-T) = area under the concentration-time curve from time of dosing to the time of the last quantifiable concentration observed; CI = confidence interval; Cmax = maximum plasma concentration; Geo = geometric; LS = least squares; n = number of observations; PK = pharmacokinetics.

Note: The Cmax and AUC analyses were performed on ln-transformed parameters using an ANOVA model with group as a fixed effect.

デュークラバシチニブの Fu の幾何平均値は、肝機能正常被験者と比較して、軽度及び中等度の肝機能障害被験者で同程度であり、重度の肝機能障害被験者で高かった（Table 2.2.10.1-2）。中等度の肝

機能障害被験者では、非結合形 Cmax 及び AUC(INF)がそれぞれ 26%及び 60%増加した。重度の肝機能障害被験者では、非結合形 Cmax 及び AUC(INF)がそれぞれ 62%及び 131%増加した（Table 2.2.10.1-1）。デュークラバシチニブの Tmax の中央値は、いずれの肝機能障害群においても 2.00～2.48 時間であった【062 試験 CSR、Table 9.2.1.2-1】。終末相半減期の平均値は、肝機能障害群ごとにばらつきがあった。

Table 2.2.10.1-2： デュークラバシチニブの特定の PK パラメータ及び血漿中非結合形画分の要約

PK Parameter (unit)	Statistic	Normal (N=8)	Mild (N=8)	Moderate (N=8)	Severe (N=8)
T-HALF (h)	n	8	8	8	8
	Mean	13.8	10.3	15.0	12.9
	SD	16.3	2.22	6.55	3.49
	Min - Max	6.99 - 54.0	8.11 - 14.2	9.44 - 29.1	7.67 - 19.3
CLT/F (L/h)	n	8	8	8	8
	Geo Mean	16.0	14.5	11.4	11.1
	%CV	19.6	42.2	28.3	16.5
	Min - Max	11.2 - 19.9	7.73 - 28.1	6.05 - 16.3	8.36 - 14.1
Vz/F (L)	n	8	8	8	8
	Geo Mean	234	211	229	201
	%CV	85.8	31.2	29.9	31.3
	Min - Max	150 - 872	121 - 328	130 - 324	92.6 - 332
Fu	n	8	8	8	8
	Geo Mean	0.110	0.120	0.130	0.180
	%CV	5.6	10.8	15.7	19.8
	Min - Max	0.101 - 0.121	0.107 - 0.144	0.109 - 0.172	0.132 - 0.235

Source: IM011062 CSR, Table 9.2.1.2-1 and Table 9.2.1.2-2
CLT/F = apparent total body clearance; CV = coefficient of variation; Geo = Geometric; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; n = number of observations; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; T-HALF = terminal phase half-life; Vz/F = apparent volume of distribution of terminal phase.

2.2.10.2 BMT-153261 の薬物動態の評価結果

BMT-153261 の総 Cmax は、肝機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者でそれぞれ約 25%、59%及び 79%減少した（Table 2.2.10.2-1）。総 AUC(0-T)は、肝機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者でそれぞれ約 19%、53%及び 76%減少した。重度肝機能障害被験者では、6 例中 5 例がノンコンパートメント解析の基準を満たさなかったことから、大半の被験者から AUC(INF)のデータを得ることができなかった。

未変化体に対する代謝物の比（MR_Cmax 及び MR_AUC）は、肝機能正常被験者と比較して、中等度及び重度肝機能障害被験者で低下した。

Table 2.2.10.2-1: BMT-153261 の主要 PK パラメータ及び肝機能の統計解析（ANOVA）

Comparison (Test/ Reference)	PK parameter	Test		Reference[a]		Geo LS Mean Ratio (Test/Ref)	
		n	Geo LS mean	n	Geo LS mean	Estimate	90% CI
Mild vs Normal	Cmax (ng/mL)	8	5.67	8	7.51	0.755	(0.442, 1.29)
	AUC(0-T) (h•ng/mL)	8	129	8	159	0.808	(0.456, 1.43)
	AUC(INF) (h•ng/mL)	6	170	8	174	0.972	(0.679, 1.39)
	Unbound Cmax (ng/mL)	8	0.72	8	0.937	0.769	(0.457, 1.29)
	Unbound AUC(0-T) (h · ng/mL)	8	16.3	8	19.9	0.823	(0.468, 1.45)
	Unbound AUC(INF) (h · ng/mL)	6	22	8	21.8	1.01	(0.714, 1.43)
Moderate vs Normal	Cmax (ng/mL)	8	3.06	8	7.51	0.407	(0.238, 0.696)
	AUC(0-T) (h•ng/mL)	8	75.4	8	159	0.473	(0.267, 0.837)
	AUC(INF) (h•ng/mL)	6	140	8	174	0.803	(0.561, 1.15)
	Unbound Cmax (ng/mL)	8	0.435	8	0.937	0.465	(0.276 ,0.782)
	Unbound AUC(0-T) (h•ng/mL)	8	10.7	8	19.9	0.54	(0.307, 0.948)
	Unbound AUC(INF) (h•ng/mL)	6	19.1	8	21.8	0.876	(0.619, 1.24)
Severe vs Normal	Cmax (ng/mL)	6	1.6	8	7.51	0.213	(0.119, 0.38)
	AUC(0-T) (h•ng/mL)	6	37.6	8	159	0.236	(0.127, 0.437)
	AUC(INF) (h•ng/mL)	1[b]	87	8	174	0.499	(0.247, 1.01)
	Unbound Cmax (ng/mL)	6	0.221	8	0.937	0.236	(0.135, 0.414)
	Unbound AUC(0-T) (h•ng/mL)	6	5.2	8	19.9	0.262	(0.142, 0.481)
	Unbound AUC(INF) (h•ng/mL)	1[b]	12.5	8	21.8	0.576	(0.291, 1.14)

Source: IM011062 CSR, Table 9.3.1.3-1

[a] Reference = Normal group

[b] AUC(INF) and Unbound AUC(INF) should be interpreted with caution because the terminal phase was not fully characterized in some subjects.

Note: The Cmax and AUC analyses were performed on ln-transformed parameters using an ANOVA model with group as a fixed effect.

ANOVA = analysis of variation; AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time of dosing extrapolated to infinity; AUC(0-T) = area under the concentration-time curve from time of dosing to the time of the last quantifiable concentration observed; CI = confidence interval; Cmax = maximum plasma concentration; Geo = geometric; LS = least squares; n = number of observations; PK = pharmacokinetics.

BMT-153261 の Fu は、肝機能正常被験者と比較して軽度及び中等度の肝機能障害被験者では同程度であり、重度の肝機能障害被験者でわずかに高かった（Table 2.2.10.2-2）。BMT-153261 では、肝機能障害の重症度が高くなるにつれて非結合形の Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)が減少する傾向が認められた。

BMT-153261 の Tmax の中央値は 3.52～5.96 時間であり、各群でばらつきが大きかった。BMT-153261 の Tmax の Wilcoxon 順位和検定では、重度の肝機能障害被験者と肝機能正常被験者との差の中央値は 3.46 時間であった。終末相半減期の平均値は、軽度の肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者と比較して、中等度及び重度肝機能障害被験者で長かった。

Table 2.2.10.2-2： BMT-153261 の特定の PK パラメータ及び血漿中非結合形画分の要約

PK Parameter (unit)	Statistic	Normal (N=8)	Mild (N=8)	Moderate (N=8)	Severe (N=8)
Fu	n	8	8	8	6
	Geo Mean	0.120	0.130	0.140	0.160
	%CV	5.0	8.6	15.2	20.5
	Min - Max	0.114 - 0.132	0.118 - 0.151	0.123 - 0.190	0.123 - 0.215
Tmax (h)	n	8	8	8	6
	Median	4.93	3.52	4.00	5.96
	Min - Max	2.50 - 9.82	2.50 - 10.0	2.45 - 9.98	4.00 - 24.0
T-HALF (h)	n	8	7	7	3
	Mean	13.4	14.2	21.7	21.9
	SD	5.03	3.94	7.45	10.1
	Min - Max	10.4 - 25.7	10.5 - 21.3	15.4 - 36.5	15.7 - 33.5
MR_AUC(INF)	n	8	6	6	1[a]
	Geo Mean	0.240	0.230	0.130	0.070
	%CV	36.3	43.3	34.3	
	Min - Max	0.169 - 0.430	0.126 - 0.394	0.079 - 0.194	0.073 - 0.073
MR_Cmax	n	8	8	8	6
	Geo Mean	0.090	0.070	0.030	0.020
	%CV	29.2	55.7	58.5	50.7
	Min - Max	0.072 - 0.139	0.032 - 0.140	0.006 - 0.082	0.011 - 0.040

Source: IM011062 CSR, Table 9.3.1.2-1 and Table 9.3.1.2-2
Note: Fu is the average for 2 Hours and 4 Hours Postdose per subject.

[a] AUC(INF) should be interpreted with caution because the terminal phase was not fully characterized in some subjects.

AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time of dosing extrapolated to infinity; Cmax = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; Geo = Geometric; Max = maximum; Min = minimum; MR = metabolite ratio; N = number of subjects; n = number of observations; PK = pharmacokinetics; T-HALF = Terminal phase half-life; Tmax = time to reach Cmax in plasma.

2.2.11 IM011-067 試験：絶対的バイオアベイラビリティ評価試験

M5.3.1.1-2

本試験は、健康男性被験者を対象としたデュークラバシチニブ錠剤経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを評価する、オープンラベル、非ランダム化、1 期試験であった。

本試験では、8 例の被験者に Day 1 の朝にデュークラバシチニブ錠剤を単回経口投与し、経口投与の 1.75 時間後［経口投与時に予測される Tmax（2 時間）の 15 分前］に安定同位体標識した[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-BMS-986165 を 15 分間静脈内投与した。

絶対的バイオアベイラビリティ（F）は約 99%であり、ほぼ完全な吸収が示唆された（Table 2.2.11-1）。デュークラバシチニブ 12 mg 錠剤の単回経口投与後、デュークラバシチニブは速やかに吸収された（Tmax の中央値：1.50 時間、範囲：1.00～2.50 時間）。[$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-BMS-986165 の最高濃度は静脈内投与終了時に認められた。

Table 2.2.11-1: デュークラバシチニブ錠剤の絶対的バイオアベイラビリティ

	12 mg DEUC AUC(INF) (ng.h/mL)	**0.1 mg [$^{13}C_2$, $^{15}N_3$]-BMS−986165 AUC(INF) (ng.h/mL)**	**F (%)**
Geo Mean	778	6.556	98.9
Geo CV (%)	29.6	27.4	4.7
Median	802	6.605	98.5
Min-Max	520-1150	4.738-9.933	91.4-107

Source: IM011067 CSR, Table 12
CV = coefficient of variation; F = absolute bioavailability; Geo = geometric; Max = maximum; Min = minimum

2.2.12 IM011-071 試験：ミコフェノール酸モフェチル（MMF）との薬物相互作用試験

M5.3.3.4-5

本試験は、健康男性被験者を対象として、デュークラバシチニブ反復投与（定常状態の曝露量）がミコフェノール酸モフェチル（MMF）単回投与時の PK に対する影響を評価するオープンラベル、1 系列試験であった。MMF は自己免疫疾患（ループス腎炎など）を対象に用いられる併用薬であり、CES1 及び CES2 の基質である（Fujiyama, 2010）。MMF はプロドラッグであるため、本試験では MMF の主要活性代謝物であるミコフェノール酸（MPA）を測定した。

本試験では、健康被験者 20 例に対し Day 1～5 及び Day 7～9 にデュークラバシチニブ 12 mg を QD で経口投与、Day 6 に MMF 1000 mg 及びデュークラバシチニブ 12 mg、Day 14 に MMF 1000 mg を単回経口投与した。

定常状態のデュークラバシチニブと MMF 1000 mg の併用投与は、MMF 単独投与と比較して MPA の AUC(0-T)及び AUC(INF)に影響を及ぼさなかったが（Table 2.2.12-1）、Cmax についてはわずかな増加（約 8%）が認められた。AUC(0-T)及び AUC(INF)については、GMR の 90%CI は、0.80～1.25 の範囲内であった。Cmax については、GMR の 90%CI の上限（1.333）は、0.80～1.25 の範囲の上限をわずかに上回っていた。

MPA の半減期及び Tmax は、MMF 1000 mg の単独投与時と、定常状態におけるデュークラバシチニブ存在下での投与時でおおむね同程度であった。

Table 2.2.12-1: ミコフェノール酸の PK に対する定常状態におけるデュークラバシチニブの影響の統計解析

		Geometric LS Mean					
		Day 6 MMF 1000 mg w/DEUC 12 mg QD (Test)		Day 14 MMF 1000 mg Administered Alone (Ref)		Geometric LS Mean Ratio (Test/Ref)	
Analyte	PK Parameter	n	Result	n	Result	Estimate	90% CI
MPA	Cmax (ng/mL)	20	21272	20	19704	1.080	(0.875, 1.333)
	AUC(0-T) (h·ng/mL)	20	59972	20	59759	1.004	(0.932, 1.081)
	AUC(INF) (h·ng/mL)	17	63488	17	62394	1.018	(0.959, 1.079)

Source: IM011071 CSR, Table 9.3.3-1
AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC(0-T) = AUC from time zero to time of last quantifiable concentration; AUC(INF) = AUC from time zero extrapolated to infinite time; Cmax = maximum concentration; CI = confidence interval; MMF = mycophenolate mofetil; MPA = mycophenolic acid; N = number of subjects included in the analysis population; n = number of observations; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; Ref = reference
AUC(INF) acceptance criteria, adj R^2 greater than or equal to 0.8, was not met for 3 subjects.
The Cmax and AUC analyses were performed on ln-transformed parameters using a linear mixed effects model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

2.2.13 IM011-087 試験：リトナビルとの薬物相互作用試験

M5.3.3.4-6

本試験は、健康被験者を対象として、リトナビルによる CYP1A2 の誘導がデュークラバシチニブの PK に及ぼす影響を評価するオープンラベル、1 系列試験であった。

文献で報告されている中等度の CYP1A2 誘導薬の数は限られている。これらの薬剤は、CYP1A2 の誘導に加え、他の複数の薬物代謝酵素又はトランスポーターを阻害又は誘導する。本試験では、このような薬剤の中から、CYP1A2 誘導の影響を評価するためリトナビルを選択した。また、リトナビルは P-gp 及び OCT1 などのトランスポーターに対する阻害作用も有することから、本試験においてこの作用も評価した。

本試験では、健康被験者に対し、Day 1、Day 5 及び Day 15 にデュークラバシチニブ 12 mg を単回経口投与し、Day 5～Day 19 にリトナビル 100 mg を QD で経口投与した。デュークラバシチニブの投与は 16 例に行われたが、投与を完了したのは 15 例であった。

デュークラバシチニブ及びその代謝物の曝露量に対するリトナビルの全体的な影響を Day 15（リトナビル反復投与後のデュークラバシチニブ併用投与）と Day 1（デュークラバシチニブ単独投与）を

比較することにより評価した。リトナビルの阻害作用は、デュークラバシチニブの Day 5（リトナビルの初回投与とデュークラバシチニブの併用投与）の曝露量及び Day 1（デュークラバシチニブ単独投与）の曝露量を比較することにより評価した。併用投与による阻害作用の影響を考慮した CYP1A2 に対するリトナビルの誘導作用を、それぞれ Day 15 及び Day 5 の曝露量を比較することにより評価した。

2.2.13.1 CYP1A2 誘導及びトランスポーター（P-gp、OCT1 など）の阻害の影響（Day 15 又は Day 1）

リトナビルによるトランスポーター阻害及び CYP1A2 誘導がデュークラバシチニブ及びその代謝物の PK に及ぼす複合的な影響を評価するために、デュークラバシチニブを単独剤単回投与したときの各 PK パラメータを、リトナビルを反復投与後の定常状態におけるデュークラバシチニブの各 PK パラメータと比較した。Day 15（リトナビル反復投与後のデュークラバシチニブ併用投与）と Day 1（デュークラバシチニブ単独投与）を比較したとき、デュークラバシチニブの PK に変化はみられなかった（Table 2.2.13.1-1）。

また、活性代謝物 BMT-153261 の曝露量（Cmax、AUC(0-24)及び AUC(INF)）は、それぞれ 48.8%、35.8%、及び 33.4%増加した。一方、BMT-158170 の曝露量の減少はわずかであり、Cmax 及び AUC の GMR の 90%CI は、0.80～1.25 の範囲内であった（Table 2.2.13.1-1）。

Table 2.2.13.1-1: リトナビル反復投与後のデュークラバシチニブ及びその代謝物への CYP1A2 誘導の影響（Day 15 又は Day 1）

		Geometric LS Mean					
		Day 15 DEUC 12 mg with Steady-State Ritonavir 100 mg QD (Test)		Day 1 DEUC 12 mg Administered Alone (Reference)		Geometric LS Mean Ratio (Test/Reference)	
Analyte	Parameter	n	Result	n	Result	Estimate	90% CI
DEUC (ng/mL)	Cmax (ng/mL)	15	98.0	16	90.7	1.081	(1.003, 1.164)
	AUC(0-24) (h·ng/mL)	15	692.0	16	673.0	1.028	(0.989, 1.069)
	AUC(0-T) (h•ng/mL)	15	777.0	16	775.5	1.002	(0.953, 1.054)
	AUC(INF) (h•ng/mL)	15	795.7	16	792.2	1.004	(0.960, 1.051)
BMT-153261 (ng/mL)	Cmax (ng/mL)	15	10.3	16	6.9	1.488	(1.375, 1.610)
	AUC(0-24) (h•ng/mL)	15	151.8	16	111.7	1.358	(1.273, 1.449)
	AUC(0-T) (h•ng/mL)	15	214.7	16	157.1	1.366	(1.285, 1.452)
	AUC(INF) (h•ng/mL)	15	230.6	16	172.8	1.334	(1.260, 1.412)
BMT-158170 (ng/mL)	Cmax (ng/mL)	15	16.8	16	19.1	0.880	(0.822, 0.942)
	AUC(0-24) (h•ng/mL)	15	183.4	16	198.1	0.926	(0.865, 0.991)
	AUC(0-T) (h•ng/mL)	15	224.5	16	241.7	0.929	(0.843, 1.023)
	AUC(INF) (h•ng/mL)	15	242.6	15	264.6	0.917	(0.831, 1.012)

Source: IM011087 CSR, Table 9.5.3-1
AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC(0-24) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours post dose; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; LS = least-square; QD = once daily
Days 1, 5, and 15: DEUC 12 mg; Days 5 through 17: Ritonavir 100 mg QD
A linear mixed effect model was applied to ln-transformed Cmax and AUC with treatment as fixed effect and subject as random effect.

2.2.13.2 トランスポーター（P-gp、OCT1 など）の阻害（Day 5 又は Day 1）

リトナビルによる阻害がデュークラバシチニブ及びその代謝物の PK に及ぼす影響を評価するため、Day 1（デュークラバシチニブ単独投与）の PK パラメータを、Day 5（リトナビルの初回投与とデュークラバシチニブの併用投与）の PK パラメータと比較した。

Day 1 に対する Day 5 の Cmax 及び AUC の GMR の 90%CI が 0.80～1.25 の範囲に含まれたことから、リトナビルによる阻害は、デュークラバシチニブ及び BMT-158170 の PK に意味のある影響を及ぼさなかった（Table 2.2.13.2-1）。

BMT-153261 の Cmax 及び AUC(0-24)の幾何平均値は、それぞれ 30.2%及び 32.4%増加した（Table 2.2.13.2-1）。

Table 2.2.13.2-1： デュークラバシチニブ及びその代謝物の PK パラメータに対するリトナビル単回投与後のトランスポーター阻害の影響（Day 5 又は Day 1）

		Geometric LS Mean					
		Day 5 DEUC 12 mg with 1st Dose Ritonavir 100 mg QD (Test)		Day 1 DEUC 12 mg Administered Alone (Reference)		Geometric LS Mean Ratio (Test/Reference)	
Analyte	Parameter	n	Result	n	Result	Estimate	90% CI
DEUC (Parent) (ng/mL)	Cmax (ng/mL)	16	101.1	16	90.7	1.115	(1.004, 1.238)
	AUC(0-24) (h•ng/mL)	16	805.6	16	673.0	1.197	(1.159, 1.236)
BMT-153261 (Active Metabolite) (ng/mL)	Cmax (ng/mL)	16	9.0	16	6.9	1.302	(1.194, 1.421)
	AUC(0-24) (h•ng/mL)	16	147.9	16	111.7	1.324	(1.214, 1.444)
BMT-158170 (Metabolite) (ng/mL)	Cmax (ng/mL)	16	17.8	16	19.1	0.935	(0.867, 1.008)
	AUC(0-24) (h•ng/mL)	16	224.5	16	198.1	1.133	(1.085, 1.184)

Source: IM011087 CSR, Table 9.5.1-1
AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC(0-24) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours post dose; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; LS = least-square; QD = once daily
Days 1, 5, and 15: DEUC 12 mg; Days 5 through 17: Ritonavir 100 mg QD
A linear mixed effect model was applied to ln-transformed Cmax and AUC with treatment as fixed effect and subject as random effect.

2.2.13.3 CYP1A2 の誘導（Day 15 又は Day 5）

CYP1A2 の誘導がデュークラバシチニブ及びその代謝物の PK に及ぼす影響を評価するため、Day 5（リトナビルの初回投与とデュークラバシチニブの併用投与）の PK パラメータを、Day 15（リトナビル反復投与後のデュークラバシチニブ併用投与）の PK パラメータと比較した。Day 5 に対する Day 15 の Cmax 及び AUC の GMR の 90%CI が 0.80～1.25 の範囲に含まれたことから、CYP1A2 の誘導はデュークラバシチニブの PK に意味のある影響を及ぼさなかった（Table 2.2.13.3-1）。

また、活性代謝物 BMT-153261 の曝露量の平均値はわずかに増加した（Cmax、16.1%）。一方、BMT-158170 の曝露量の幾何平均値はわずかに減少した（AUC(0-24)、18.5%）（Table 2.2.13.3-1）。

Table 2.2.13.3-1: デュークラバシチニブ及びその代謝物の PK パラメータに対するリトナビル反復投与の影響（Day 15 又は Day 5)

		Geometric LS Mean					
		Day 15 DEUC 12 mg with Steady-State Ritonavir 100 mg QD (Test)		Day 5 DEUC 12 mg with 1st Dose Ritonavir 100 mg QD (Reference)		Geometric LS Mean Ratio (Test/Ref)	
Analyte	Parameter	n	Result	n	Result	Estimate	90% CI
DEUC (Parent) (ng/mL)	Cmax (ng/mL)	15	97.6	16	101.1	0.965	(0.889, 1.048)
	AUC(0-24) (h•ng/mL)	15	693.7	16	805.6	0.861	(0.825, 0.898)
BMT-153261 (Active Metabolite) (ng/mL)	Cmax (ng/mL)	15	10.4	16	9.0	1.161	(1.072, 1.257)
	AUC(0-24) (h•ng/mL)	15	154.7	16	147.9	1.046	(0.974, 1.123)
BMT-158170 (Metabolite) (ng/mL)	Cmax (ng/mL)	15	16.6	16	17.8	0.931	(0.867, 1.000)
	AUC(0-24) (h•ng/mL)	15	182.9	16	224.5	0.815	(0.757, 0.876)

Source: IM011087 CSR, Table 9.5.2-1
AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC(0-24) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours post dose; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; LS = least-square; QD = once daily
Days 1, 5, and 15: DEUC 12 mg; Days 5 through 17: Ritonavir 100 mg QD
A linear mixed effect model was applied to ln-transformed Cmax and AUC with treatment as fixed effect and subject as random effect.

2.2.14 IM011-088 試験：フルボキサミンとの薬物相互作用試験

M5.3.3.4-7

本試験は、健康被験者を対象とした、フルボキサミンによる CYP1A2 阻害がデュークラバシチニブの PK に及ぼす影響を評価する、オープンラベル、1 系列試験であった。

本試験では、健康被験者 16 例に対し、Day 1 及び Day 8 にデュークラバシチニブ 12 mg を単回投与した。Day 5～Day 10 までは、フルボキサミン 100 mg を QD で経口投与した。

健康被験者にデュークラバシチニブをフルボキサミンと併用投与したとき、デュークラバシチニブの Cmax への影響はわずかであったが（15%増加）、AUC(INF)及び AUC(0-T)は約 57%増加した（Table 2.2.14-1）。デュークラバシチニブの Tmax の中央値に変化はなかったが、T-HALF の平均値は 10.2 時間から 14.5 時間に上昇した。CYP1A2 を介して生成する活性代謝物である BMT-153261 の Cmax 及び AUC(0-T)に顕著な減少（約 94%）が認められ、フルボキサミンによる CYP1A2 介在性代謝経路の強い阻害が示された。また、不活性代謝物である BMT-158170 の AUC も約 44%～45%増加した。

BMT-153261 の減少が薬理作用に及ぼす影響を明らかにするため、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 のモル濃度の合計として総活性成分濃度を算出した。これら 2 つの成分の in vitro での全血中の薬理作用は同程度であったため、薬理活性の調整は不要と考えられた。総血中活性成分の曝露量はデュークラバシチニブの曝露量が増加することによりフルボキサミン併用投与の有無を問わず同程度であり、AUC(INF)の幾何平均値は併用下で 3401 h•nmol/mL、非併用下で 2786 h•nmol/mL であった（M5.3.5.3-3、Table S.4.5.1）。したがって、BMT-153261 の曝露量の減少が有効性に影響を及ぼすことはないと考えられる。

フルボキサミンの曝露量は公表されている曝露量のデータ（Granfors, 2004、Perucca, 1995、van Harten, 1995）と一致しており、デュークラバシチニブの併用投与による影響はないと考えられた。

Table 2.2.14-1: デュークラバシチニブ及びその代謝物の PK に対するフルボキサミンの影響の統計解析

		Geometric LS Mean					
		Day 8 DEUC 12 mg w/ Fluvoxamine 100 mg QD (Test)		Day 1 DEUC 12 mg Administered Alone (Reference)		Geometric LS Mean Ratio (Test/Ref)	
Analyte	Parameter	n	Result	n	Result	Estimate	90% CI
DEUC	Cmax (ng/mL)	16	118.7	16	103.2	1.150	(1.088, 1.216)
	AUC(0-T) (h•ng/mL)	16	1395.8	16	895.8	1.558	(1.464, 1.659)
	AUC(INF) (h•ng/mL)	16	1434.5	16	914.0	1.569	(1.472, 1.674)
BMT-153261	Cmax (ng/mL)	10	0.9	16	11.7	0.074	(0.061, 0.090)
	AUC(0-T) (h•ng/mL)	10	13.3	16	233.0	0.057	(0.049, 0.066)
BMT-158170	Cmax (ng/mL)	16	25.2	16	26.1	0.963	(0.887, 1.046)
	AUC(0-T) (h•ng/mL)	16	427.4	16	297.3	1.438	(1.364, 1.515)
	AUC(INF) (h•ng/mL)	16	453.2	16	312.5	1.450	(1.372, 1.532)

Source: IM011088 CSR, Table 9.5-1
AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC(0-T) = AUC from time zero to the time of the last quantifiable concentration; AUC(INF) = AUC from time zero extrapolated to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum plasma concentration; LS = least-squares; n = number of subjects analyzed; QD = once daily; Ref = reference
Note: AUC(INF) of BMT-153261 was not included because it could not be determined due to an insufficient number of quantifiable data after Cmax for coadministration (Day 8). For Day 8 Cmax and AUC(0-T), 6 subjects had all concentrations below the level of quantification and were not included in analysis.

2.2.15 IM011-090 試験：ラベプラゾールの影響評価試験

M5.3.3.4-8

本試験は、健康男女を対象に、プロトンポンプ阻害薬であるラベプラゾールの反復投与による胃内 pH の持続的上昇がデュークラバシチニブの PK に及ぼす影響を評価する、オープンラベル、1 系列試験であった。デュークラバシチニブは pH 依存的な溶解性を示すことから、胃酸分泌抑制薬であるラベプラゾールのデュークラバシチニブの曝露量に対する影響を評価した。

本試験では、健康被験者 21 例に対し Day 1 にデュークラバシチニブ 12 mg を 10 時間以上絶食後に単回経口投与、Day 5～Day 11 にラベプラゾール 20 mg を QD で経口投与、Day 9 にラベプラゾール 20 mg とデュークラバシチニブ 12 mg を 10 時間以上絶食後に併用投与した。また Day 1 及び Day 9 のデュークラバシチニブ 12 mg の投与後約 4 時間も絶食とした。

デュークラバシチニブと強力なプロトンポンプ阻害薬であるラベプラゾールを併用投与したとき、デュークラバシチニブ単独投与と比較して、デュークラバシチニブの Tmax は同程度であり、Cmax 及び AUC への影響は認められなかった。Cmax 及び AUC の GMR の 90%CI は、0.80～1.25 の範囲に含まれていた（Table 2.2.15-1）。同様に、デュークラバシチニブをラベプラゾールと併用投与したとき、デュークラバシチニブ単独投与と比較して、BMT-153261 及び BMT-158170 の PK に対する影響は認められなかった。

Table 2.2.15-1: pH の影響解析の要約

	Geometric LS mean					
	Day 9 DEUC 12 mg + Rabeprazole 20 mg QD (Test)		Day 1 DEUC 12 mg (Reference)		Geometric LS mean ratio (Test/Reference)	
Parameter	**n**	**Result**	**n**	**Result**	**Estimate**	**(90% CI)**
DEUC						
Cmax (ng/mL)	20	100	21	98.6	1.0139	(0.9537, 1.0780)
AUC(0-T) (hr•ng/mL)	20	790	21	784	1.0075	(0.9719, 1.0445)
AUC(INF) (hr•ng/mL)	20	808	21	798	1.0130	(0.9789, 1.0482)
BMT-153261						
Cmax (ng/mL)	20	14.2	21	13.4	1.0607	(0.9581, 1.1742)
AUC(0-T) (hr•ng/mL)	20	258	21	228	1.1306	(1.0610, 1.2049)
AUC(INF) (hr•ng/mL)	19	279	19	255	1.0913	(1.0269, 1.1597)
BMT-158170						
Cmax (ng/mL)	20	22.5	21	23.1	0.9762	(0.9333, 1.0211)
AUC(0-T) (hr•ng/mL)	20	217	21	227	0.9579	(0.8937, 1.0267)
AUC(INF) (hr•ng/mL)	19	230	21	242	0.9501	(0.8967, 1.0066)

Source: IM011090 CSR, Table 9.4-1
AUC(INF) = AUC from time zero extrapolated to infinite time; AUC(0-T) = AUC from time zero to time of last quantifiable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; LS = least-squares; n = number of subjects analyzed; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; QD = every day

2.2.16 IM011-100 試験： Pyrimethamine との薬物相互作用試験

M5.3.3.4-9

本試験は、健康男性被験者を対象とした、Pyrimethamine による OCT1 阻害がデュークラバシチニブの PK に及ぼす影響を評価する、オープンラベル、2 期、1 系列、クロスオーバー試験であった。デ

ュークラバシチニブの肝取り込みは、OCT1 を介する能動輸送及び受動拡散の両方を介していることから、デュークラバシチニブの曝露量に対する OCT1 の影響を評価した。

本試験では、健康男性被験者 16 例に対し、以下のスケジュールで投与した。

- 第 1 期：Day 1 にデュークラバシチニブ 6 mg 単回経口投与
- 第 2 期：Day 5 にデュークラバシチニブ 6 mg 及び Pyrimethamine 50 mg を単回経口投与

Pyrimethamine の併用投与はデュークラバシチニブの Cmax 及び AUC に影響を及ぼさなかった。デュークラバシチニブの Cmax 及び AUC の GMR の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲に含まれていた（Table 2.2.16-1）。

また、Pyrimethamine 投与後、BMT-153261、BMT-158170 及び BMT-334616 の Cmax 及び AUC の幾何平均比の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲に含まれたことから、OCT1 阻害はこれらの代謝物の PK に影響を及ぼさなかった【M5.3.3.4-9、Table 14.2.1.4】。

Table 2.2.16-1: デュークラバシチニブの PK パラメータに対する Pyrimethamine の影響の統計解析

	Geometric LS Mean					
	Day 5: DEUC 6 mg with Pyrimethamine 50 mg (Test)		Day 1: DEUC 6 mg Alone (Ref)		Geometric LS Mean Ratio (Test/Ref)	
Parameter	**n**	**Result**	**n**	**Result**	**Estimate**	**90% CI**
Cmax (ng/mL)	16	37.5	16	35.1	1.069	(0.982, 1.163)
AUC(0-T) (h·ng/mL)	16	368.0	16	351.2	1.048	(1.006, 1.091)
AUC(INF) (h·ng/mL)	16	378.1	16	361.8	1.045	(1.005, 1.087)

IM011100 CSR, Table 9.2.1-2
AUC = area under the concentration-time curve; AUC(0-T) = AUC from time zero to the time of the last quantifiable concentration; AUC(INF) = AUC from time zero extrapolated to infinite time; Cmax = maximum observed plasma concentration; CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of subjects analyzed
The analyses were performed on natural log-transformed parameters using a linear mixed effects model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

2.2.17 IM011-101 試験：ジフルニサルとの薬物相互作用試験

M5.3.3.4-10

本試験は、健康男女被験者を対象とした、ジフルニサルによる UGT1A9 阻害がデュークラバシチニブの PK に及ぼす影響を評価する、オープンラベル、2 期、1 系列、クロスオーバー試験であった。

デュークラバシチニブは部分的に UGT1A9 により代謝され、BMT-334616 が生成されることから、デュークラバシチニブ及び BMT-334616 の曝露量に対する UGT1A9 阻害の影響を評価した。

本試験では、健康男女被験者 17 例に対し、以下のスケジュールで投与した。

- 第 1 期：Day 1 にデュークラバシチニブ 6 mg 単回経口投与
- 第 2 期：Day 5～9 にジフルニサル 500 mg を BID で経口投与、Day 10 朝にジフルニサル 500 mg 及びデュークラバシチニブ 6 mg を単回経口投与、Day 10 夕方にジフルニサル 500 mg を単回経口投与、Day 11～Day 13 にジフルニサル 500 mg を BID で経口投与

健康被験者にジフルニサルの反復投与とデュークラバシチニブを併用投与したとき、デュークラバシチニブの Cmax に影響はみられなかったが、AUC(0-T)及び AUC(INF)はそれぞれ 19.2%及び 19.4%高かった（Table 2.2.17-1）。ジフルニサルの併用投与により、グルクロン酸抱合代謝物である BMT-334616 の Cmax 及び AUC(INF)はそれぞれ 54.7%及び 31.1%減少した。BMT-153261 の Cmax 及び AUC(INF)は、それぞれ約 23.5%及び 50.2%増加した。BMT-158170 の曝露量はジフルニサルとの併用投与下で高くなり、Cmax は約 2 倍、AUC(INF)は 3.8 倍増加した。BMT-158170 の曝露量が増加する正確な機序は不明であるが、ジフルニサルによる BMT-158170 の消失阻害に起因する可能性がある。なお、腎機能障害の影響評価試験（061 試験）において、より高曝露の BMT-158170 が認められており、その影響の考察は 3.5.1.7 項に示す。

Table 2.2.17-1: デュークラバシチニブの PK に対するジフルニサルによる UGT1A9 阻害の影響の統計解析

	Geometric LS Mean					
	Day 10 DEUC, 6 mg w/ Steady-state Diflunisal 500 mg BID (Test)		Day 1 DEUC, 6 mg Administered Alone (Reference)		Geometric LS Mean Ratio (Test/Reference)	
PK Parameter	**n**	**Result**	**n**	**Result**	**Estimate**	**90% CI**
DEUC						
Cmax (ng/mL)	17	33.1	17	34.1	0.968	(0.881, 1.065)
AUC(0-T) (h·ng/mL)	17	420.7	17	353.0	1.192	(1.091, 1.301)
AUC(INF) (h·ng/mL)	17	435.9	17	364.9	1.194	(1.094, 1.303)
BMT-153261						
Cmax (ng/mL)	17	3.7	17	3.0	1.235	(1.123, 1.358)
AUC(0-T) (h·ng/mL)	17	116.3	17	66.5	1.748	(1.586, 1.927)
AUC(INF) (h·ng/mL)	15	140.4	11	93.5	1.502	(1.380, 1.634)
BMT-158170						
Cmax (ng/mL)	17	16.1	17	7.9	2.034	(1.837, 2.252)
AUC(0-T) (h·ng/mL)	17	496.5	17	113.1	4.391	(3.790, 5.087)
AUC(INF) (h·ng/mL)	16	497.1	14	132.4	3.754	(3.152, 4.471)
BMT-334616						
Cmax (ng/mL)	17	2.9	17	6.4	0.453	(0.405, 0.507)
AUC(0-T) (h·ng/mL)	17	47.4	17	69.9	0.678	(0.605, 0.759)
AUC(INF) (h·ng/mL)	16	50.6	17	73.4	0.689	(0.613, 0.774)

Source: IM011101 CSR, Table 9.2.1-2, Table 9.3.1-2, Table 9.4.1-2, and Table 9.5.1-2
CI = confidence interval; LS = least-squares; n = number of subjects analyzed; PK = pharmacokinetic, BID = twice daily, w = with

2.2.18 IM011-119 試験：市販予定錠剤に対する食事及びファモチジンの影響評価試験

M5.3.1.1-3

本試験は、健康被験者を対象とした、食事（高脂肪・高カロリー食）及びファモチジンの併用による胃内 pH の上昇が、デュークラバシチニブの市販予定錠剤のバイオアベイラビリティに及ぼす影響

を評価する、オープンラベル、3 期、3 処置、6 系列クロスオーバー試験であった。本試験で使用した 6 mg 錠は、[redacted]が施されていない点を除き、市販予定錠剤と同一である。

市販予定錠剤の食後投与の Tmax の中央値は 4.01 時間（範囲：1.00～8.00 時間）であり、空腹時投与の 3.00 時間と比較して 1 時間遅延した。また、食後投与の AUC(INF)は空腹時投与と同程度であり、AUC(INF)の GMR の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲に含まれていた。Cmax については空腹時投与と比較して 24%低かった（Table 2.2.18-1）。ファモチジンの前投与はデュークラバシチニブの Cmax 及び AUC(INF)に影響を及ぼさず、これらパラメータの 90%CI は 0.80～1.25 の範囲に含まれていた（Table 2.2.18-2）。ファモチジンの前投与時の Tmax の中央値は 1.50 時間であり、空腹時投与の 3.00 時間と比較して 1.5 時間早まった。高脂肪・高カロリー食摂取後及びファモチジンを前投与したときのデュークラバシチニブの PK パラメータは【M5.3.1.1-3、Table 9.2-1】に要約している。

Table 2.2.18-1: デュークラバシチニブの PK パラメータに及ぼす食事の影響の統計解析

	Geometric LS Mean					
	B: DEUC 6 mg Fed High Fat (Test)		A: DEUC 6 mg Fasted (Ref)		Geometric LS Mean Ratio (Test/Ref)	
Parameter	n	Result	n	Result	Estimate	90% CI
Cmax (ng/mL)	18	27.5	18	36.2	0.761	(0.694, 0.833)
AUC(INF) (h•ng/mL)	18	329.1	18	368.7	0.893	(0.851, 0.936)

Source: IM011119 CSR, Table 9.2-2
AUC(INF) = AUC from time zero extrapolated to infinite time; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; LS=least squares; n = number of subjects analyzed; Ref = reference

Table 2.2.18-2: デュークラバシチニブの PK パラメータに及ぼす pH の影響の統計解析

	Geometric LS Mean					
	C: DEUC 6 mg Fasted + Famotidine 40 mg (Test)		A: DEUC 6 mg Fasted (Ref)		Geometric LS Mean Ratio (Test/Ref)	
Parameter	n	Result	n	Result	Estimate	90% CI
Cmax (ng/mL)	18	37.9	18	36.2	1.047	(0.955, 1.147)
AUC(INF) (h•ng/mL)	18	372.5	18	368.7	1.010	(0.963, 1.060)

Source: IM011119 CSR, Table 9.2-3
AUC(INF) = AUC from time zero extrapolated to infinite time; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; LS=least squares; n = number of subjects analyzed; Ref = reference

2.2.19 IM011-011 試験：国際共同第 2 相試験

M5.3.5.1-1

本試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした、プラセボ対照、並行群間比較、二重盲検、用量設定試験である。

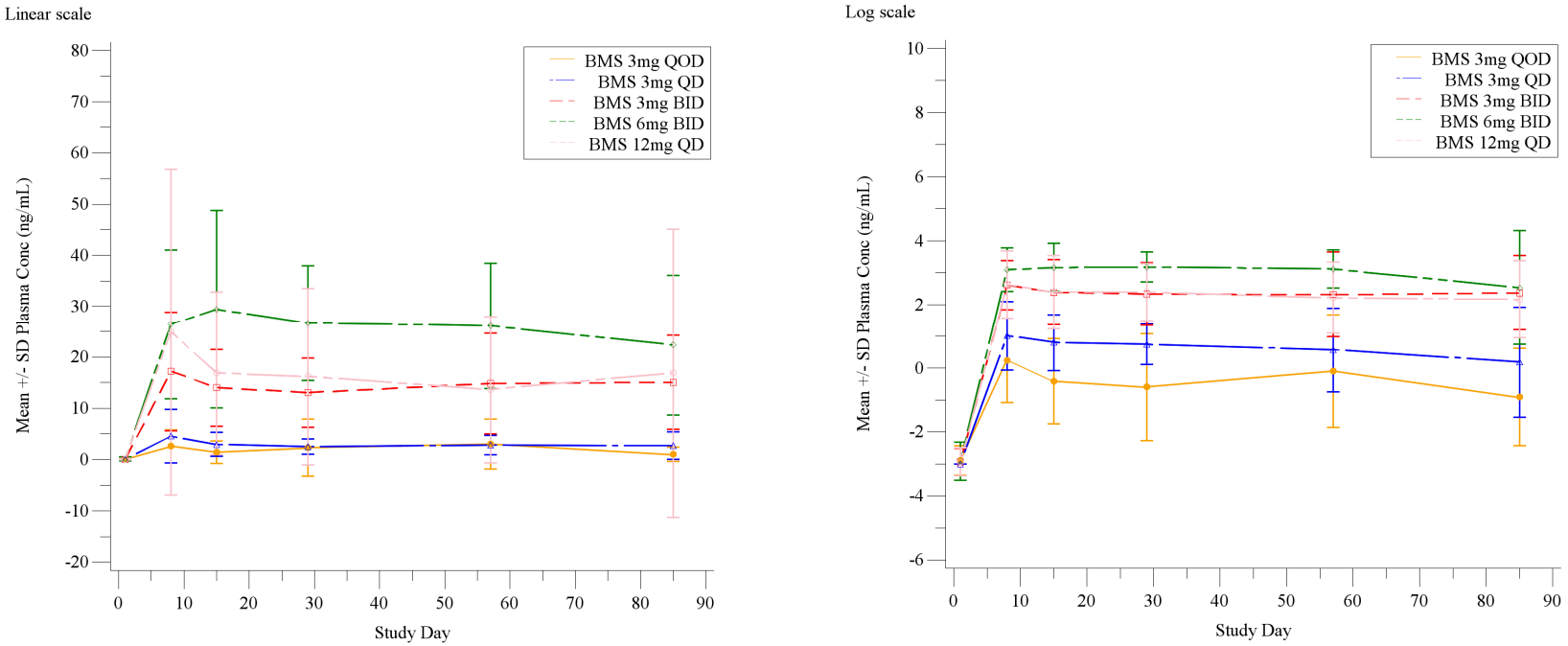
本試験では、計 267 例の被験者がデュークラバシチニブ 3 mg QOD 群（44 例）、3 mg QD 群（44 例）、3 mg BID 群（45 例）、6 mg BID 群（45 例）、12 mg QD 群（44 例）又はプラセボ群（45 例）のいずれかにランダム化され治験薬を投与された。PK 評価用の検体は Day 1、Day 8、Day 15、Day 29、Day 57 及び Day 85 に採取した。

2.2.19.1 薬物動態

デュークラバシチニブの血漿中 Ctrough を Figure 2.2.19-1、APPENDIX 1 及び APPENDIX 2 に示す。

デュークラバシチニブの平均血漿中濃度は Day 8 までには定常状態に達しており（投与後検体採取初日）、その後 Day 85 まで同程度であった（最終検体採取日）。Ctrough の平均値は用量依存的に増加し、3 mg QOD 群及び 3 mg QD 群における Day 8 の Ctrough は他の実薬投与群と比較して低かった。

Figure 2.2.19-1:　　デュークラバシチニブの血漿中 Ctrough 推移



Error bar represents standard deviation
Source: IM011011 CSR, Figure 9.1-1

2.2.19.2 薬力学

デュークラバシチニブの PD を評価するため、血清試料に加え皮膚生検検体を採取した。

正常な皮膚と比較して乾癬病変では 3004 の遺伝子の発現が異なっていた。デュークラバシチニブの投与により、Day 85 時点で乾癬関連遺伝子の発現は有意に減少した。デュークラバシチニブは Th17 経路、ケラチノサイトの活性化及び I 型 IFN 応答遺伝子を抑制した。病変部の乾癬トランスクリプトームにおける多くの遺伝子の発現は、デュークラバシチニブの投与により非病変レベルに達し、Day 85 において 1000 超の遺伝子の発現がプラセボと比較して用量依存的に変動した。

デュークラバシチニブ投与により乾癬の病理学的特徴が軽減され、3 mg QD 以上の用量では表皮の厚さが減少した。デュークラバシチニブ群（3 mg QD 以上）の皮膚病変では、Day 85 までに表皮過形成（H&E、ケラチン 16）、T 細胞数（CD3）、骨髄細胞数（CD11c）の改善が認められた。デュークラバシチニブ投与後の病変皮膚において、細胞増殖マーカーである Ki67 はベースラインから減少した。

IL-17A、IL-19 及び β-デフェンシン-2 を IL-23/Th17 経路の PD マーカー及び乾癬疾患活動性のマーカーとして評価した。IL-17A 濃度はデュークラバシチニブ 3 mg QOD、3 mg QD、3 mg BID、6 mg BID 及び 12 mg QD 投与群において、プラセボと比較して Day 85 にそれぞれ 17%、22%、40%、31%及び 41%減少した（011 試験 CSR Addendum、Appendix 8.1、Table 6）。IL-19 濃度は、デュークラバシチニブ 3 mg QOD、3 mg QD、3 mg BID、6 mg BID 及び 12 mg QD 投与群において、プラセボと比較して Day 85 にそれぞれ 25%、49%、79%、74%及び 79%低下した（011 試験 CSR Addendum、Appendix 8.1、Table 15）。β-デフェンシン-2 濃度は、デュークラバシチニブ 3 mg QOD、3 mg QD、3 mg BID、6 mg BID 及び 12 mg QD 投与群において、プラセボ投与群と比較して Day 85 にそれぞれ 33%、57%、89%、87%及び 90%減少した（011 試験 CSR Addendum、Appendix 8.1、Table 2）。IL-17A、IL-19 及び β-デフェンシン濃度は、ベースライン及び経時的な PASI スコア及び BSA と相関しており、ピアソン相関係数は、IL-17A でそれぞれ 0.36 及び 0.38（011 試験 CSR Addendum、Appendix 8.1、Figure 12）、IL-19 でそれぞれ 0.56 及び 0.5（011 試験 CSR Addendum、Appendix 8.1、Figure 21）、β-デフェンシン-2 でそれぞれ 0.63 及び 0.55 であった（011 試験 CSR Addendum、Appendix 8.1、Figure 4）。

JAK1、JAK2 又は JAK3 の阻害により望ましくない薬力学的変化が用量依存的に生じる場合がある。そこで、JAK1 又は JAK3 阻害のバイオマーカーとしてリンパ球数、NK 細胞数、B 細胞数及び T 細胞数、JAK2 阻害のバイオマーカーとしてヘモグロビン及び血小板数、IL-6 経路に関与するバイオマーカーとしてコレステロール濃度を測定した。デュークラバシチニブ投与群では、これらのバイオマーカーのいずれにも意味のある変化は認められなかった。

2.2.20 IM011-046 試験：国際共同第 3 相比較試験

M5.3.5.1-2

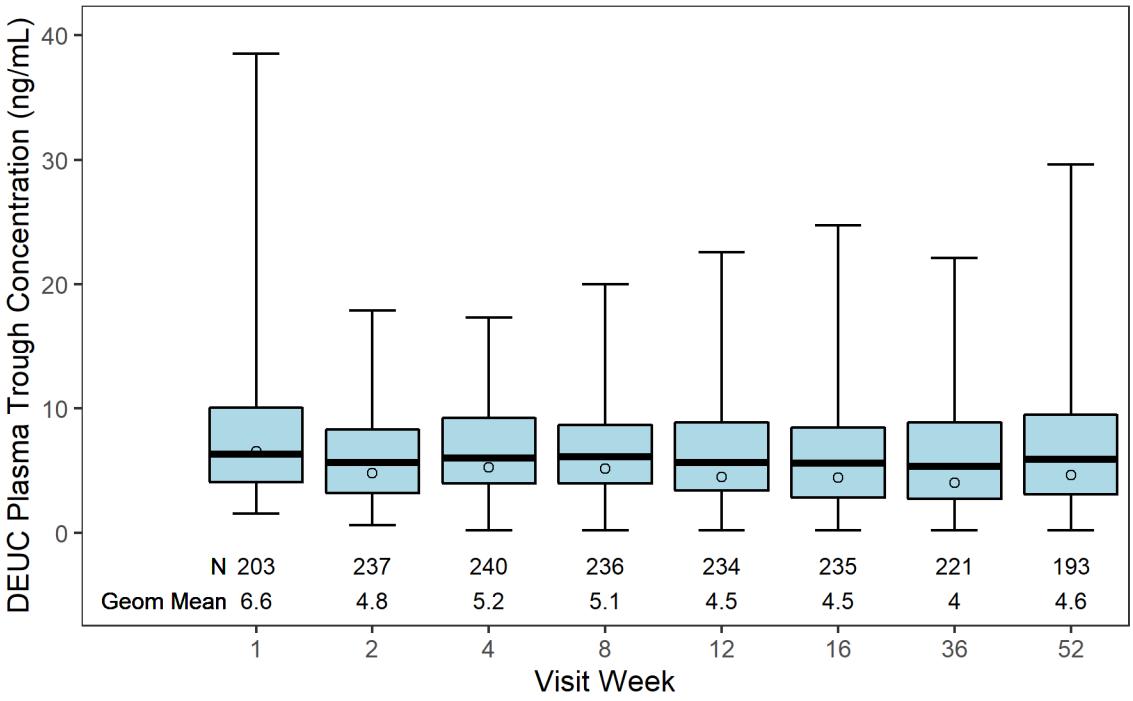
本試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした、プラセボ及び実薬対照、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー試験である。

本試験では、被験者 666 例を 2:1:1 の比でデュークラバシチニブ 6 mg QD 群（332 例）、プラセボ群（166 例）又はアプレミラスト群（168 例）のいずれかにランダム化し、プラセボ群 1 例を除く全ての被験者に治験薬が投与された。本試験には日本人被験者 66 例が含まれた。

2.2.20.1 薬物動態

デュークラバシチニブの平均血漿中濃度は投与 1 週までには定常状態に達しており、その後投与 52 週まで同程度であった（Figure 2.2.20-1）。また、日本人集団及び外国人集団並びに全体集団の間で 52 週を通して大きな違いは認められなかった（Figure 3.5.1.3-3）。

Figure 2.2.20-1: デュークラバシチニブの血漿中 Ctrough の分布



Source: M5.3.3.5-2, Appendix 3.3.1.6-1, Figure 1
Note: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), open circle (geometric mean), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (5th percentile) and upper (95th percentile) whiskers.

2.2.20.2 薬力学

乾癬性疾患におけるデュークラバシチニブ治療の主なターゲットは IL-23 シグナル伝達の阻害と考えられる。IL-17A は乾癬発症の重要なメディエーターであり、下流のバイオマーカーである IL-19、β-

デフェンシン、TNF などの誘導に寄与する。投与 16 週の血清中 IL-17A、IL-19 及び β-デフェンシン濃度の中央値は、ベースライン時と比較して、デュークラバシチニブ群でそれぞれ 50%、72%及び 84%減少し、プラセボ群ではそれぞれ 12%、17%及び 17%減少した。IL-17A、IL-19 及び β-デフェンシンの濃度は、ベースライン時及び経時的な PASI スコアと相関していた。

NK 細胞数又はリンパ球数の減少及び B 細胞数の増加は、JAK1 又は JAK3 阻害のバイオマーカーである。いずれの投与群においても、リンパ球数、NK 細胞数、B 細胞数及び T 細胞数の平均値に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。さらに、ヘモグロビンや血小板などの JAK2 阻害のバイオマーカーにおいても、デュークラバシチニブ投与による臨床的に意味のある変化は認められなかった。また、JAK1、JAK2 又は JAK3 の阻害により脂質濃度が上昇することも知られているが、いずれのデュークラバシチニブ投与群においても、投与 16 週までの総コレステロール、HDL コレステロール又は LDL コレステロールの平均値に意味のある変化は認められなかった。

2.2.21 IM011-047 試験：海外第 3 相比較試験

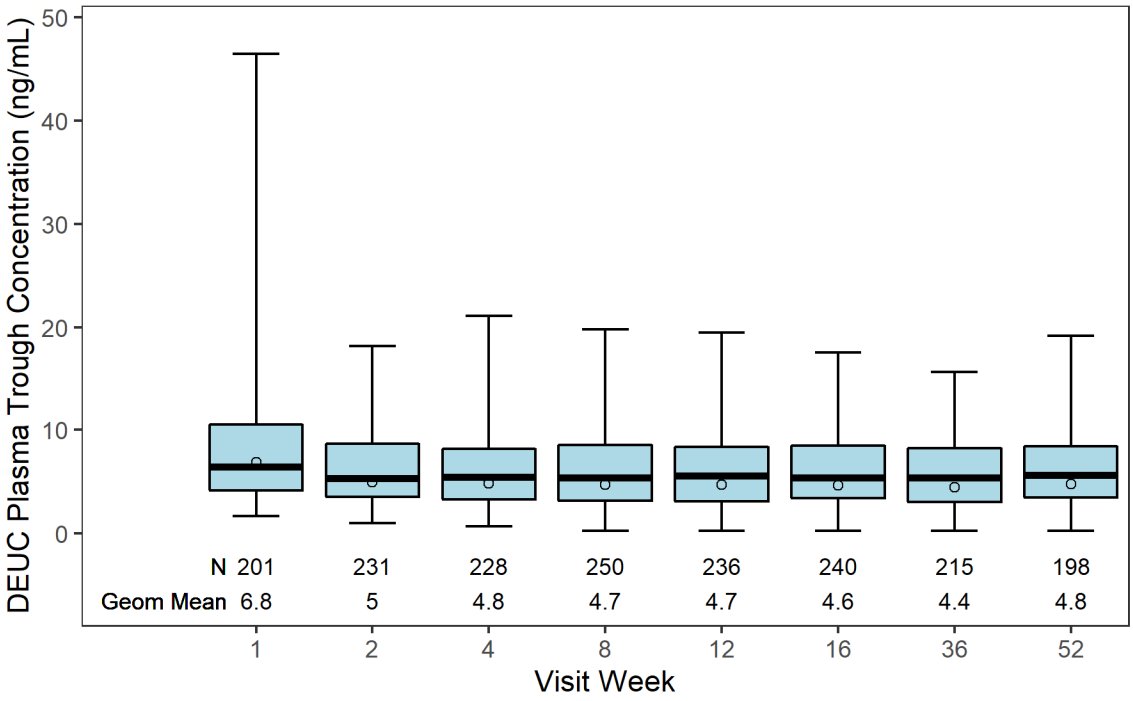
M5.3.5.1-3

本試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした、ランダム化による投与休止及び再投与期間を有する、プラセボ及び実薬対照、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー試験である。本試験では、被験者 1020 例を 2:1:1 の比でデュークラバシチニブ 6 mg QD 群（511 例）、プラセボ群（255 例）又はアプレミラスト群（254 例）のいずれかにランダム化し、デュークラバシチニブ群及びプラセボ群各 1 例を除く全ての被験者に治験薬が投与された。

2.2.21.1 薬物動態

デュークラバシチニブの平均血漿中濃度は投与 1 週までには定常状態に達しており、その後投与 52 週まで同程度であった（Figure 2.2.21-1）。

Figure 2.2.21-1:　　デュークラバシチニブの血漿中 Ctrough の分布



Source: M5.3.3.5-2, Appendix 3.3.1.6-2, Figure 1
Note: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), open circle (geometric mean), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (5th percentile) and upper (95th percentile) whiskers.

2.2.21.2　　薬力学

046 試験と同様に、デュークラバシチニブ群では投与 16 週の血清中 IL-17A、IL-19 及び β-デフェンシン濃度の中央値は、ベースライン時と比較して、それぞれ 48%、72%及び 81%減少したが、プラセボ群ではこれらの濃度の中央値はそれぞれ 4%増加、6%及び 4%減少した。IL-17A、IL-19 及び β-デフェンシンの濃度は、ベースライン時及び経時的な PASI スコアと相関していた。

また、046 試験と同様に、JAK1、JAK2 又は JAK3 阻害のバイオマーカーは、デュークラバシチニブの投与により投与 16 週まで変化しなかった。

2.2.22　　IM011-066 試験：国内第 3 相オープンラベル試験

M5.3.5.2-1

本試験は、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者を対象に、デュークラバシチニブの有効性及び安全性の評価を目的とした、52 週間、多施設共同、単一群、オープンラベル試験である。本試験では、日本人被験者 83 例が組み入れられ、74 例にデュークラバシチニブ 6 mg QD 投与された。

2.2.22.1 薬物動態

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者である被験者にデュークラバシチニブを 6 mg QD で反復投与したとき、定常状態においてデュークラバシチニブは速やかに吸収され、Tmax の中央値は約 1.79 時間（範囲:0.88~2.37 時間）であった。Cmax 及び AUC(TAU)の幾何平均値は、それぞれ 59 ng/mL 及び 556 h*ng/mL であった。デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の PK パラメータを Table 2.2.22.1-1 に示す。また、デュークラバシチニブの血漿中濃度推移を Figure 2.2.22.1-1 に示す。

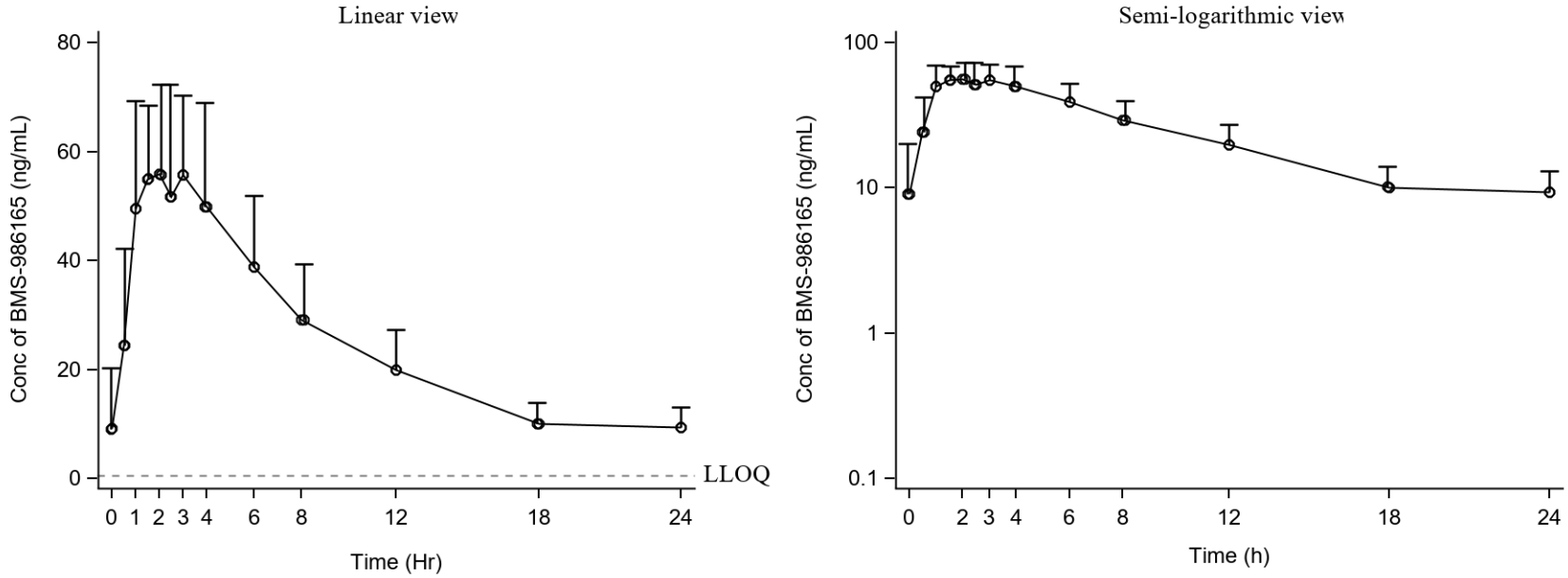
デュークラバシチニブの血漿中濃度は Day 8 までに定常状態に到達し、トラフ濃度は最終測定時点である Week 52 まで測定時点間で同程度であった（Figure 2.2.22.1-2）。また、例数は少ないものの膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者のトラフ濃度は、局面型皮疹を有する乾癬患者のトラフ濃度と大きな違いはなかった。

Table 2.2.22.1-1: デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の PK パラメータの要約統計量

	Variable	N	MEAN	SD	GEO.MEAN	%CV	MEDIAN	MIN	MAX
BMS-986165	Cmax (ng/mL)	8	60.713	16.402	58.951	27	54.950	41.900	92.800
	Tmax (h)	8	1.763	0.522	1.685	30	1.792	0.883	2.367
	AUC(TAU) (h*ng/mL)	7	585.596	196.993	556.453	34	584.840	320.364	885.881
	CLT/F (L/h)	7	11.377	4.124	10.783	36	10.259	6.773	18.729
	Css-avg (ng/mL)	7	24.400	8.208	23.186	34	24.368	13.349	36.912
	Ctau (ng/mL)	7	7.201	3.288	6.454	46	9.021	3.183	10.414
	DF (%)	7	231.691	62.439	224.675	27	225.050	165.036	329.308
BMT-153261	Cmax (ng/mL)	8	4.841	3.854	3.989	80	3.315	2.140	13.600
	Tmax (h)	8	6.402	6.231	5.077	97	3.933	2.967	21.650
	AUC(TAU) (h*ng/mL)	7	86.792	65.603	71.017	76	61.631	32.057	217.594
	Css-avg (ng/mL)	7	3.616	2.733	2.959	76	2.568	1.336	9.066
	Ctau (ng/mL)	7	2.283	1.409	1.965	62	1.523	0.894	4.801
	DF (%)	7	75.399	15.887	73.954	21	73.463	53.319	97.051
	MR_Cmax (mol wt corrected)	8	0.085	0.059	0.070	69	0.067	0.030	0.199
	MR_AUC (mol wt corrected)	7	0.170	0.157	0.121	92	0.108	0.043	0.456
	MR_Ctau (mol wt corrected)	7	0.455	0.558	0.263	123	0.169	0.092	1.563
BMT-158170	Cmax (ng/mL)	8	18.075	5.778	17.335	32	17.100	11.100	29.000
	Tmax (h)	8	2.433	0.954	2.282	39	2.217	1.383	3.983
	AUC(TAU) (h*ng/mL)	7	246.442	78.206	235.114	32	242.358	121.902	387.420
	Css-avg (ng/mL)	7	10.268	3.259	9.796	32	10.098	5.079	16.143
	Ctau (ng/mL)	7	4.745	1.936	4.410	41	4.678	2.181	8.219
	DF (%)	7	136.577	33.110	133.186	24	132.917	94.478	184.181
	MR_Cmax (mol wt corrected)	8	0.353	0.043	0.351	12	0.346	0.308	0.414
	MR_AUC (mol wt corrected)	7	0.514	0.108	0.504	21	0.483	0.375	0.672
	MR_Ctau (mol wt corrected)	7	0.851	0.272	0.815	32	0.703	0.556	1.275

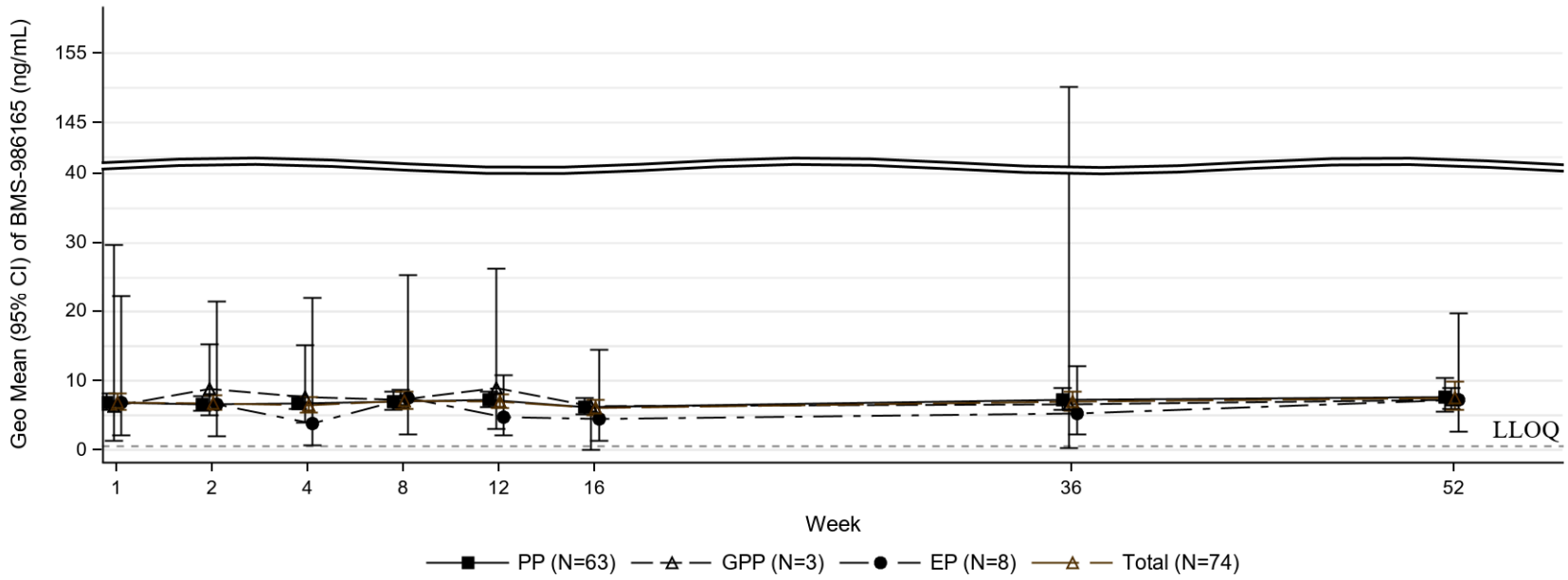
Source: IM011066 CSR, Table 9.2-1
Ineligible parameters per SAP definition are excluded from this analysis.
If intense PK sampling on Week 2 is not possible, then intense PK can be collected on Week 3 or Week 4. But this analysis is performed regardless which visit the samples were taken.

Figure 2.2.22.1-1: デュークラバシチニブの平均血漿中濃度推移（+SD）



Source: IM011066 CSR, Figure 9.3-1
LLOQ = lower limit of quantification
Below the limit of quantification (BLQ) values are set to missing in the computation of summary statistics.
Subject 0010-00084, 24 h post dose sample is excluded in this analysis as the sample was collected after the subject took the next day study drug.

Figure 2.2.22.1-2: デュークラバシチニブの血漿中 Ctrough の推移



Source: IM011066 CSR, Figure 9.2-1
EP = erythrodermic psoriasis; GPP = generalized pustular psoriasis; LLOQ = lower limit of quantification; N = number of subjects analyzed; PP = plaque psoriasis
Below the limit of quantification (BLQ) values will be imputed as 1/2 LLOQ in Trough Concentrations summary statistics.

3 全試験を通しての結果の比較と解析

PK の個体内変動及び個体間変動をもたらす要因並びに内因性要因及び外因性要因の影響を検討した。

3.1 デュークラバシチニブの薬物動態学的特性

本項では in vitro 試験及び in vivo 試験の結果から得られたデュークラバシチニブの吸収、分布、代謝及び排泄の特徴を要約する。

3.1.1 デュークラバシチニブの吸収

経口投与後、デュークラバシチニブは迅速かつほぼ完全な吸収性を示した。デュークラバシチニブ（12 mg）を錠剤として経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 99%であり、ほぼ完全に吸収されることが示唆された（067 試験）。これは、デュークラバシチニブの高い透過性と一致していた。デュークラバシチニブを錠剤として空腹時に投与後、速やかに Cmax に到達し、Tmax の中央値は 2～3 時間であった。デュークラバシチニブは P-gp 及び BCRP の基質であるが、絶対的バイオアベイラビリティの高さを考慮すると、これらの排出トランスポーターはデュークラバシチニブの吸収に重要な役割を果たしていないと考えられる。

デュークラバシチニブは pKa 値 3.43 の弱塩基であり、溶解性が低く、透過性が高い BCS クラス II 化合物に分類される。[redacted]。[redacted]を軽減するため、第 2 相試験では原薬として塩酸塩を用いたカプセル剤を使用した。さらに[redacted]錠剤を用いることで、[redacted]、第 3 相試験では原薬としてフリー体を用いた[redacted]錠剤を使用した。カプセル剤に対する[redacted]錠剤の相対的バイオアベイラビリティ試験より、原薬及び剤形変更は薬物動態に影響しないことが確認されており、また、デュークラバシチニブを[redacted]錠剤として投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 99%であることが確認されている。市販予定錠剤は、第 3 相試験用錠剤と比較して、[redacted]フィルムコーティング剤を用い、[redacted]錠剤である。溶出試験の結果から、第 3 相試験用錠剤と市販予定錠剤の同等性が示されている（M2.7.1）。

ファモチジンやラベプラゾールなどの胃酸分泌抑制薬の併用投与又は食事（高脂肪・高カロリー食）はデュークラバシチニブの AUC(INF)に影響を及ぼさなかったため、デュークラバシチニブ錠は胃酸分泌抑制薬の併用及び食事を考慮することなく投与することができると考えられた（031 試験、090 試験及び 119 試験）。ファモチジンの前投与又は食事（高脂肪・高カロリー食）は、デュークラバシチニブの Cmax をやや低下させた（最大 28%）。しかしながら、E-R 解析の結果に基づき、有効性を予測する最良の因子は Cavgss であることが示されたことから、この Cmax の低下は臨床的に大きな影響を及ぼす変化ではないと考えられる（3.6.2 項）。

3.1.2 デュークラバシチニブの分布

定常状態におけるデュークラバシチニブの分布容積は約 140 L であり、体内総水分量（約 42 L）よりも大きいことから、血管外分布が示唆された（067 試験）。

デュークラバシチニブ及び BMT-153261 のヒト血漿中蛋白結合率はそれぞれ 81.6%及び 83.1%であり、濃度依存的ではなく、主にヒト血清アルブミンとの結合である。

ヒトにおけるデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の血液／血漿中濃度比はそれぞれ 1.26 及び 1.44 であった。また、マスバランス試験（016 試験）の結果、血液及び血漿中の総放射能の AUC が同程度であったことから、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 は血球中に優先的には分布せず、赤血球中と血漿中の濃度差は大きくないことが示唆された。

3.1.3 デュークラバシチニブの代謝

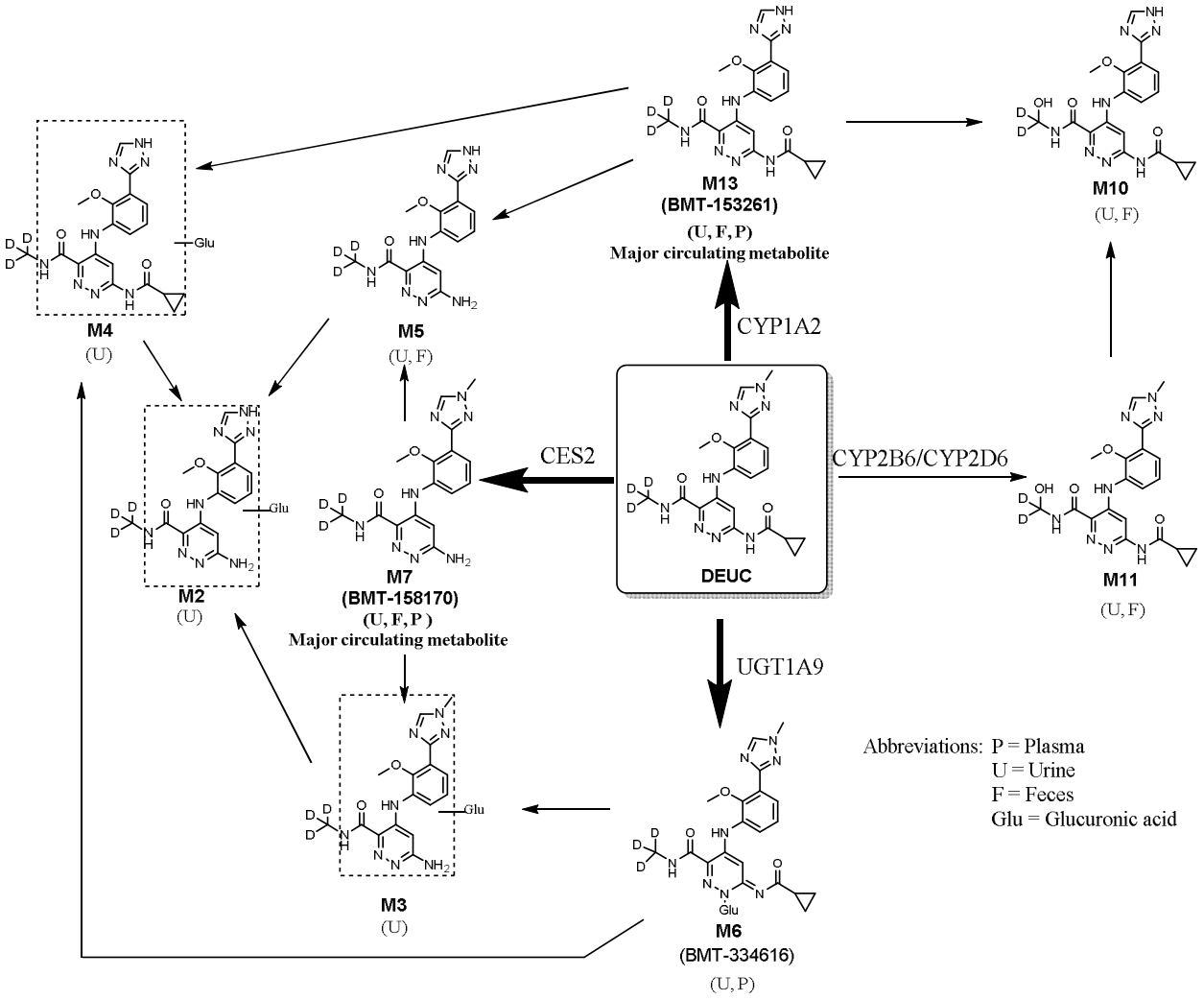
デュークラバシチニブの主要な代謝経路は、トリアゾール基での N-脱メチル化による活性代謝物 BMT-153261 の生成、シクロプロピルカルボキサミドの加水分解による薬理学的に不活性な代謝物 BMT-158170 の生成、N-グルクロン酸抱合による活性の弱い代謝物 BMT-334616 の生成及び重水素化メチル基での一酸化による M11 の生成であり、ヒト特有の代謝物は認められなかった。

マスバランス試験（016 試験）では、デュークラバシチニブと総放射能の終末相半減期は同程度であり、長期にわたり残留する循環血中代謝物はないことが示された。

活性代謝物 BMT-153261 はさらに、シクロプロピルカルボキサミドの加水分解による M5、グルクロン酸抱合による M4、一酸化による M10 及びカルボキサミドの加水分解かつグルクロン酸抱合による M2 といった複数の経路で代謝されると考えられた。なお、マスバランス試験（016 試験）では、これら BMT-153261 の代謝物はいずれもヒト血漿中では検出されなかった。

ヒトにおける[^{14}C]-BMS-986165 の推定代謝経路を Figure 3.1.3-1 に示す。

Figure 3.1.3-1: ヒトにおける[^{14}C]-BMS-986165 の推定代謝経路



Source: M2.6.4, Section 5

定常状態において、デュークラバシチニブは循環血中の主要成分であった（測定された薬物関連成分の約 50%）。BMT-158170、BMT-153261 及び BMT-334616 の定常状態における AUC は、測定された薬物関連成分のそれぞれ約 20%、20%及び 9%に相当した。M11 はマスバランス試験（016 試験）の血漿中からは検出されなかった。

主要循環血中代謝物である BMT-158170 及び BMT-153261 は、いずれも遺伝毒性を示さず、良好な薬理学的プロファイルを示し、臨床試験時のヒト曝露量相当量において特記すべきオフターゲット作用は認められなかった。非臨床毒性試験における代謝物の in vitro 特性解析及び曝露に関する詳細は、非臨床毒性試験の要約に示す（M2.6.6）。

BMT-153261 及び BMT-158170 の血漿中曝露量は、複数の第 1 相試験及び 3 つの第 3 相試験（046 試験、047 試験及び 066 試験）で測定された。

3.1.4 デュークラバシチニブの排泄

デュークラバシチニブの排泄の評価は、複数の第 1 相試験、特にマスバランス試験（016 試験）及び絶対的バイオアベイラビリティ試験（067 試験）の総合的な評価結果に基づいている。

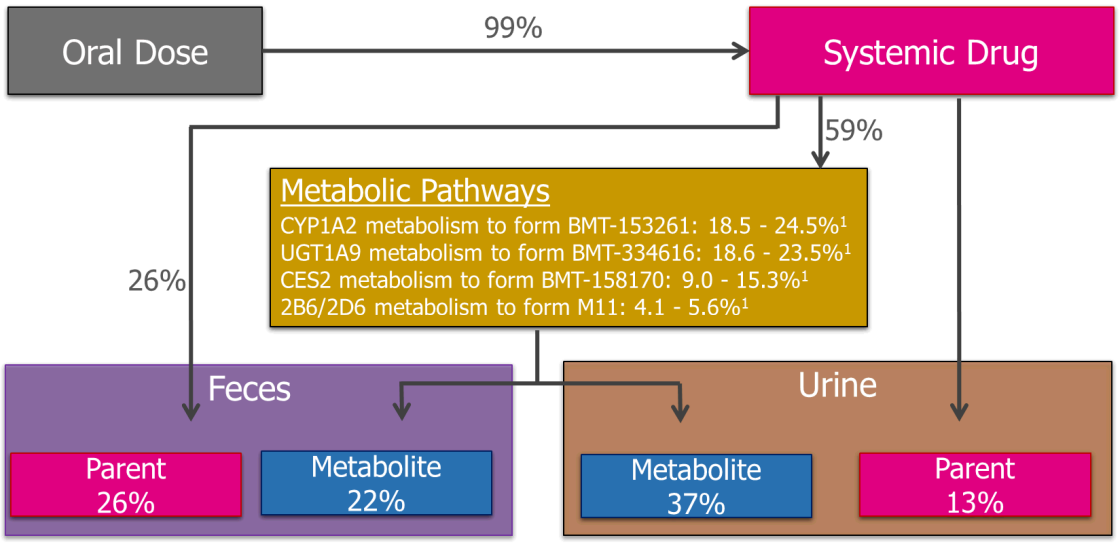
デュークラバシチニブの経口投与後、投与量の約 99%が全身循環血中に吸収された。その後、デュークラバシチニブは第 1 相及び第 2 相代謝並びに尿及び糞便中への排泄を含む複数の経路を介して 1 つの経路に大きく依存することなく消失した。マスバランス試験（016 試験）及び絶対的バイオアベイラビリティ試験（067 試験）に基づく経口投与後のデュークラバシチニブのマスバランスを Figure 3.1.4-1 に示した。

デュークラバシチニブの主な消失経路は、CYP1A2 による BMT-153261 生成（投与量の 18.5%～24.5%）、UGT1A9 による BMT-334616 生成（投与量の 18.6%～23.5%）、CES2 による BMT-158170 生成（投与量の 9.0～15.3%）、親化合物の直接尿中排泄（投与量の約 13%）及び糞便中排泄（投与量の約 26%）であった。

デュークラバシチニブの腎クリアランスは SAD の用量範囲である 1～40 mg で 27.5～54.2 mL/min であり、遊離形画分の糸球体ろ過速度 23 mL/min の 1.2～2.4 倍であったことから、デュークラバシチニブの腎排泄には能動的な分泌が関与する可能性が示唆された。しかしながら、デュークラバシチニブは腎近位尿細管細胞の基底膜に発現する OAT1、OAT2、OAT3 及び OCT2 並びに頂側膜に発現する MATE1 及び MATE2-K といった既知の腎トランスポーターの基質ではない。一方でデュークラバシチニブは、腎近位尿細管細胞の頂側膜に発現する P-gp 及び BCRP の基質であるため、これらが能動的な分泌に関与している可能性はある。

代謝物の尿中排泄率は投与量の約 37%であり、BMT-334616、BMT-153261、BMT-158170 及び M3 はそれぞれ投与量の 18.6%、6.2%、4.1%及び 3.1%を占めた。糞便中に排泄された代謝物は投与量の約 22%であり、最も多く認められた代謝物は BMT-153261 及び BMT-158170 であり、それぞれデュークラバシチニブ投与量の 12.3%及び 4.9%であった。これらより、BMT-153261 及び BMT-158170 が尿及び糞便の両方で排泄されると考えられる。

Figure 3.1.4-1: **マスバランス試験（IM011-016 試験）及び絶対的バイオアベイラビリティ試験（IM011-067 試験）に基づく経口投与後のデュークラバシチニブのマスバランス**



[1] Lower value is recovery as primary metabolite in C14 ADME study and upper bound indicates maximal contribution considering potential secondary metabolism

Values provided in the figure are expressed as percent of orally administered dose of [^{14}C] DEUC, based on ADME (IM011016), absolute bioavailability (IM011067) studies, and Table 2.2.3.3-1

3.1.5 トランスポーターの基質としてのデュークラバシチニブ

デュークラバシチニブは排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP 並びに肝取り込みトランスポーターである OCT1 の基質である。

錠剤として投与したときのデュークラバシチニブの絶対的経口バイオアベイラビリティは約 99%である。また、第 1 相試験においてデュークラバシチニブを錠剤として 3～36 mg の用量範囲で投与したとき、デュークラバシチニブの Cmax 及び AUC(INF)は用量比例的に増加した。これは、P-gp 及び BCRP が臨床用量範囲においてデュークラバシチニブの吸収に大きく関与していないことを示している。

002 試験の MAD パートにおいてデュークラバシチニブを経口液剤として投与したとき、最低用量の 2 mg BID の定常状態における曝露量と比較して、次に高い用量である 4 mg BID の定常状態における曝露量は、用量増加比を上回って増加した。この機序の詳細は不明であるが、臨床用量に満たない低用量下においては、P-gp 及び BCRP のような排出トランスポーターの寄与がデュークラバシチニブの吸収に影響している可能性が考えられる。

3.1.6 TYK2 の全体的な阻害に対するデュークラバシチニブとその循環代謝物の関与

デュークラバシチニブ投与後の薬理作用は主に親化合物であるデュークラバシチニブに起因していると考えられた。TYK2 の阻害を評価する in vitro 全血アッセイでは、BMT-153261 の薬理作用（IC50）及び選択性はデュークラバシチニブと同程度であった。BMT-334616 は弱い薬理活性（親化合物の 10%未満）を示し、BMT-158170 は薬理活性を示さなかった（親化合物活性の 0.3%未満）。

乾癬患者では、BMT-153261 の定常状態における Cavg 又は AUC は親化合物であるデュークラバシチニブの約 22%と推定された。BMT-153261 の薬理作用がデュークラバシチニブと同程度であること及びその曝露量から、デュークラバシチニブ投与後の総薬理作用に占める活性代謝物（BMT-153261）の割合は約 18%と考えられ、残りの約 82%がデュークラバシチニブによるものと考えられた。

また、PASI 及び sPGA の経時変化を記述したデュークラバシチニブの E-R モデルに BMT-153261 の曝露量を組み込んでもモデルの性能が改善することはなかった。したがって、最終 E-R モデルにはデュークラバシチニブの曝露量のみを含めた。

BMT-158170 は薬理活性を示さず、BMT-334616 の薬理活性はデュークラバシチニブの 10%未満と低く、その曝露量はデュークラバシチニブの 20%以下であるため（Table 2.2.1.3-3）、これらの代謝物は経口投与後の TYK2 阻害に実質的に寄与しないと考えられる。

3.2 各試験を通したデュークラバシチニブの薬物動態パラメータの解析

ノンコンパートメント解析により求めたデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PK パラメータについて臨床薬理試験を通した結果を以下に示す。

3.2.1 健康被験者の薬物動態

3.2.1.1 単回投与後の薬物動態

デュークラバシチニブを単回投与したとき、評価した 3～36 mg の用量範囲において用量依存的な曝露量の増加が認められた（Table 3.2.1.1-1）。

空腹条件下では、評価した全ての製剤（経口液剤、カプセル剤及び錠剤）で速やかに Tmax に達し、その中央値は 1～3 時間であった。空腹時におけるカプセル剤及び錠剤投与後の CL/F の幾何平均値は、用量範囲 3～36 mg を通じて 13.1～16.1 L/h と同程度であり、PK の線形性が示唆された。空腹時にカプセル剤又は錠剤を単回投与したとき、終末相の半減期は評価した用量範囲 3～36 mg で同程度であり、平均値は約 10～13 時間であった。

デュークラバシチニブと同様に、BMT-153261 の曝露量も用量依存的に増加した（Table 3.2.1.1-2）。BMT-153261 の Tmax の中央値は 4～8 時間であった。また、BMT-153261 の終末相半減期の平均値は 13～17 時間であり、デュークラバシチニブとおおむね同程度であった。

Table 3.2.1.1-1: 健康被験者にデュークラバシチニブを単回投与したときのデュークラバシチニブの PK パラメータの要約

ANALYTE: DEUC

Formulation	Diet	DEUC Dose	Cmax(ng/mL) Geo.Mean [N] (CV%)	AUC(INF)(h*ng/mL) Geo.Mean [N] (CV%)	Tmax(h) Median [N] (Min, Max)	T-HALF(h) Mean [N] (SD)	CL/F(L/h) Geo.Mean [N] (CV%)	Vz/F(L) Geo.Mean [N] (CV%)
SOLUTION	FASTED	1 mg SD	3.33 [6] (18)	31.57 [6] (18)	2.00 [6] (0.5, 4.0)	7.93 [6] (1.940)	31.68 [6] (21)	353.76 [6] (16)
		3 mg SD	19.57 [6] (21)	149.58 [6] (32)	1.00 [6] (0.7, 2.0)	10.99 [6] (2.991)	20.06 [6] (28)	308.94 [6] (42)
		10 mg SD	101.61 [6] (9)	756.37 [6] (29)	1.17 [6] (0.9, 1.5)	9.87 [6] (3.454)	13.22 [6] (26)	179.32 [6] (26)
		12 mg SD	123.20 [8] (13)	762.94 [8] (30)	1.00 [8] (0.5, 1.5)	8.92 [8] (2.567)	15.73 [8] (35)	194.53 [8] (33)
		20 mg SD	184.72 [6] (23)	1183.38 [6] (20)	1.25 [6] (1.0, 2.0)	14.92 [6] (17.148)	16.90 [6] (25)	259.63 [6] (102)
		40 mg SD	409.51 [6] (21)	3473.14 [6] (21)	1.25 [6] (1.0, 1.5)	14.96 [6] (5.826)	11.52 [6] (26)	233.56 [6] (31)
CAPSULE	FASTED	3 mg SD	21.12 [19] (29)	228.38 [19] (33)	2.00 [19] (1.0, 4.0)	10.74 [19] (4.247)	13.13 [19] (34)	191.48 [19] (38)
		12 mg SD	99.62 [27] (27)	880.73 [27] (33)	1.50 [27] (0.5, 3.0)	11.33 [27] (5.343)	13.63 [27] (37)	204.25 [27] (54)
	HIGH FAT	12 mg SD	66.02 [7] (31)	612.29 [7] (24)	4.02 [7] (1.0, 10.0)	12.07 [7] (4.896)	19.60 [7] (25)	319.01 [7] (63)
TABLET	FASTED	3 mg SD	19.88 [19] (25)	228.97 [19] (35)	2.12 [19] (1.0, 4.0)	12.67 [19] (6.983)	13.10 [19] (33)	216.16 [19] (37)
		6 mg SD	36.48 [18] (23)	372.00 [18] (30)	3.00 [18] (1.0, 4.1)	9.88 [18] (1.422)	16.13 [18] (23)	227.47 [18] (26)
		12 mg SD	97.16 [123] (25)	894.11 [123] (28)	2.10 [123] (1.0, 6.0)	12.62 [123] (6.631)	13.06 [63] (27)	214.14 [55] (56)
		36 mg SD	314.57 [39] (25)	3083.57 [39] (28)	2.10 [39] (0.6, 4.1)	13.02 [39] (4.324)	-	-
	LIGHT MEAL	6 mg SD	34.62 [33] (18)	363.43 [33] (20)	3.00 [33] (1.5, 6.0)	10.32 [33] (2.913)	16.51 [33] (21)	237.96 [33] (26)

Table 3.2.1.1-1: 健康被験者にデュークラバシチニブを単回投与したときのデュークラバシチニブの PK パラメータの要約

ANALYTE: DEUC

Formulation	Diet	DEUC Dose	Cmax(ng/mL) Geo.Mean [N] (CV%)	AUC(INF)(h*ng/mL) Geo.Mean [N] (CV%)	Tmax(h) Median [N] (Min, Max)	T-HALF(h) Mean [N] (SD)	CL/F(L/h) Geo.Mean [N] (CV%)	Vz/F(L) Geo.Mean [N] (CV%)
		12 mg SD	90.66 [16] (18)	792.25 [16] (18)	2.25 [16] (1.0, 3.0)	10.72 [16] (2.941)	15.15 [16] (20)	226.20 [16] (26)
	HIGH FAT	6 mg SD	27.62 [18] (23)	329.10 [18] (27)	4.01 [18] (1.0, 8.0)	10.50 [18] (3.052)	18.23 [18] (31)	266.71 [18] (34)
		12 mg SD	70.38 [19] (22)	911.03 [19] (29)	4.00 [19] (1.5, 12.0)	13.03 [19] (5.835)	13.17 [19] (30)	226.50 [19] (41)

SD = single dose
Studies included: Solution/Fasted: IM011-002A, IM011-002D; Capsule/Fasted: IM011-002D, IM011-031; Capsule/High Fat: IM011-002D; Tablet/Fasted: IM011-031, IM011-048, IM011-061 (healthy cohort only), IM011-062 (healthy cohort only), IM011-067, IM011-088, IM011-090, IM011-119; Tablet/Light Meal: IM011-087, IM011-100, IM011-101; Tablet/High Fat: IM011-031, IM011-119
Program Source: \BMSSTATS-BSTATS\SAS\Report\IntPK\rt-pk-sumpk2.sas 08JAN2021:11:56:46
Source: M5.3.5.3-3, Table S.4.4.1.2

Table 3.2.1.1-2:　健康被験者にデュークラバシチニブを単回投与したときの BMT-153261 の PK パラメータの要約

ANALYTE: BMT-153261

Formulation	Diet	DEUC Dose	Cmax(ng/mL) Geo.Mean [N] (CV%)	AUC(INF)(h*ng/mL) Geo.Mean [N] (CV%)	Tmax(h) Median [N] (Min, Max)	T-HALF(h) Mean [N] (SD)
CAPSULE	FASTED	3 mg SD	2.25 [19] (34)	91.23 [4] (15)	6.00 [19] (4.0, 8.0)	17.24 [14] (4.575)
		12 mg SD	9.82 [19] (28)	247.65 [19] (27)	6.00 [19] (4.0, 8.1)	13.89 [19] (3.000)
TABLET	FASTED	3 mg SD	2.29 [19] (36)	86.35 [6] (16)	6.03 [19] (4.0, 8.0)	16.53 [15] (6.509)
		6 mg SD	5.02 [18] (29)	118.84 [16] (23)	6.00 [18] (1.0, 8.0)	13.56 [18] (2.242)
		12 mg SD	10.91 [115] (37)	249.44 [113] (31)	4.10 [115] (2.5, 12.1)	14.43 [115] (5.153)
		36 mg SD	39.31 [39] (34)	883.83 [39] (29)	4.10 [39] (4.1, 6.2)	15.99 [39] (4.220)
	LIGHT MEAL	6 mg SD	3.44 [33] (31)	94.40 [24] (20)	6.00 [33] (4.0, 12.0)	13.45 [27] (2.090)
		12 mg SD	6.89 [16] (34)	172.83 [16] (26)	8.00 [16] (2.6, 12.0)	13.80 [16] (2.879)
	HIGH FAT	6 mg SD	3.82 [18] (26)	103.53 [17] (24)	8.00 [18] (4.0, 14.0)	13.28 [18] (2.059)
		12 mg SD	8.11 [19] (36)	237.04 [19] (32)	8.00 [19] (6.0, 24.0)	14.90 [19] (5.468)

SD = single dose
Studies included: Solution/Fasted: IM011-002A, IM011-002D; Capsule/Fasted: IM011-002D, IM011-031; Capsule/High Fat: IM011-002D; Tablet/Fasted: IM011-031, IM011-048, IM011-061 (healthy cohort only), IM011-062 (healthy cohort only), IM011-067, IM011-088, IM011-090, IM011-119; Tablet/Light Meal: IM011-087, IM011-100, IM011-101; Tablet/High Fat: IM011-031, IM011-119
Program Source: \BMSSTATS-BSTATS\SAS\Report\IntPK\rt-pk-sumpk2.sas　08JAN2021:11:56:46
Source: M5.3.5.3-3, Table S.4.4.1.2

3.2.1.2 反復投与後の薬物動態

デュークラバシチニブを QD 投与したとき、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の用量依存的な曝露量の増加が認められた。単回投与時の PK と同様に、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の Tmax の中央値はそれぞれ 1.0～2.5 時間及び 4 時間であった（Table 3.2.1.2-1 及び Table 3.2.1.2-2）。QD 投与後のデュークラバシチニブの累積係数は 12 mg QD で 1.39 であり、半減期と矛盾しなかった（Table 2.2.1.2-1）。

Table 3.2.1.2-1: 健康被験者にデュークラバシチニブを 1 日 1 回反復投与したときの定常状態におけるデュークラバシチニブの PK パラメータの要約

Formulation	Diet	DEUC Dose	Cmax (ng/mL) Geo.Mean [N] (CV%)	AUC (TAU) (h*ng/mL) Geo.Mean [N] (CV%)	Tmax (h) Median [N] (Min, Max)	CL/F (L/h) Geo.Mean [N] (CV%)	Vz/F (L) Geo.Mean [N] (CV%)
SOLUTION	FASTED	12 mg QD SS	128.50 [12] (29)	898.83 [12] (28)	1.00 [12] (1.0, 3.0)	13.35 [12] (45)	156.83 [12] (41)
CAPSULE	FASTED	6 mg QD SS	41.68 [18] (28)	358.81 [18] (29)	2.50 [18] (1.0, 4.0)	-	-
TABLET	FASTED	12 mg QD SS	97.05 [20] (15)	847.25 [20] (18)	2.50 [20] (0.5, 3.0)	14.14 [20] (19)	-

QD = once daily, SS = steady-state
Studies included: Solution/Fasted: IM011-002B, IM011-002C; Capsule/Fasted: IM011-045; Tablet/Fasted: IM011-071
Program Source: \BMSSTATS-BSTATS\SAS\Report\IntPK\rt-pk-sumpk2.sas 08JAN2021:11:56:47
Source: M5.3.5.3-3, Table S.4.4.2.2

Table 3.2.1.2-2: 健康被験者にデュークラバシチニブを 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における BMT-153261 の PK パラメータの要約

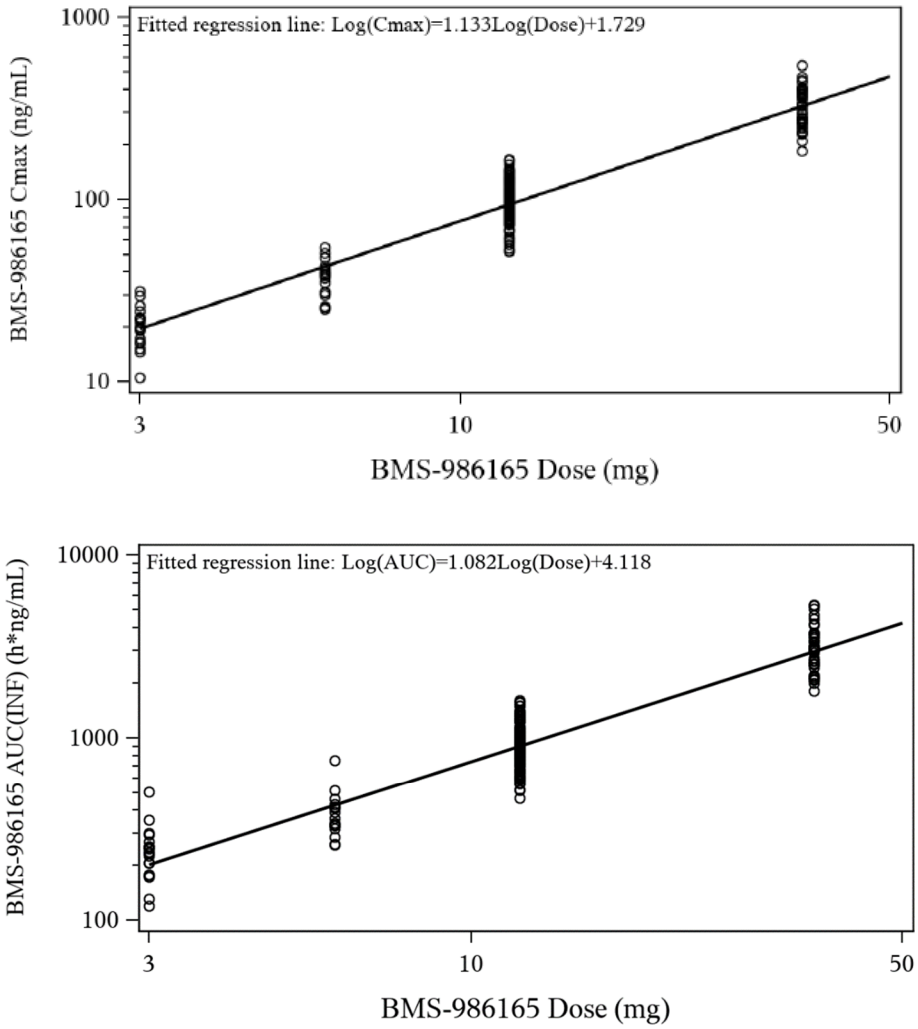
Formulation	Diet	DEUC Dose	Cmax (ng/mL) Geo.Mean [N] (CV%)	AUC (TAU) (h*ng/mL) Geo.Mean [N] (CV%)	Tmax (h) Median [N] (Min, Max)
SOLUTION	FASTED	12 mg QD SS	18.27 [7] (30)	263.84 [7] (40)	-
CAPSULE	FASTED	6 mg QD SS	7.04 [18] (28)	109.79 [18] (26)	4.00 [18] (2.5, 6.0)
TABLET	FASTED	12 mg QD SS	17.30 [20] (23)	254.07 [20] (23)	4.00 [20] (3.0, 6.0)

QD = once daily, SS = steady-state
Studies included: Solution/Fasted: IM011-002B, IM011-002C; Capsule/Fasted: IM011-045; Tablet/Fasted: IM011-071
Program Source: \BMSSTATS-BSTATS\SAS\Report\IntPK\rt-pk-sumpk2.sas 08JAN2021:11:56:47
Source: M5.3.5.3-3, Table S.4.4.2.2

3.2.2 デュークラバシチニブ錠剤投与時の用量比例性

複数の第 1 相試験から得られたデータを用いてデュークラバシチニブを 3～36 mg の用量範囲で錠剤として投与したときの Cmax 及び AUC(INF)を用いて用量比例性を検討した。デュークラバシチニブの Cmax 及び AUC(INF)は用量比例的に増加した（Figure 3.2.2-1）。同様に、BMT-153261 の曝露量も用量比例的に増加した。

Figure 3.2.2-1: **健康被験者に錠剤としてデュークラバシチニブを単回投与したときの Cmax 及び AUC(INF)の散布図及び回帰直線（用量範囲：3～36 mg）**



Studies included: IM011-031, IM011-048, IM011-061, IM011-062, IM011-067, IM011-088, IM011-090, IM011-119
Source: M5.3.5.3-3, Figure S.4.2.1.1 and Figure S.4.2.1.2.

また、健康被験者におけるデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の用量比例性に関する統計解析の要約は【M5.3.5.3-3、Table S.4.2.1】に示した。

3.2.3 デュークラバシチニブの薬物動態の変動

第 1 相試験のデータを用いてデュークラバシチニブの PK の個体内及び個体間変動を評価した。

3.2.3.1 個体内変動

デュークラバシチニブをカプセル剤又は錠剤として空腹時に投与したときのデュークラバシチニブの Cmax 及び AUC(INF)の個体内変動を Table 3.2.3.1-1 に示す。Cmax 及び AUC(INF)の個体内変動は小さく、6.0%～20%であった。

Table 3.2.3.1-1: カプセル剤又は錠剤投与時のデュークラバシチニブの Cmax 及び AUC(INF)の個体内変動（空腹時）

Formulation / Condition	Intra-Subject CV (%)		Study
	Cmax (ng/mL)	AUC(INF) (h*ng/mL)	
Capsule / Fasted	20.0	7.6	IM011031
Tablet / Fasted	12.7	8.3	IM011031
Tablet / Fasted	11.6	6.0	IM011048

CV = coefficient of variation
CV is calculated separately for each study, analyte, formulation, and diet using a linear mixed model on log transformed Cmax or AUC with treatment, period, and sequence as fixed effects, and subject nested within sequence as a random effect. CV% is then calculated as 100*sqrt(exp(residual variance) -1).
Program Source: \BMSSTATS-BSTATS\SAS\Report\IntPK\rt-pk-ivar.sas 08JAN2021:11:56:32
Source: M5.3.5.3-3, Table S.4.3.1

3.2.3.2 個体間変動

デュークラバシチニブをカプセル剤及び錠剤として、空腹時又は軽食後に投与したときのデュークラバシチニブの Cmax 及び AUC(INF)の個体間変動を Table 3.2.3.2-1 に示す。全体として、Cmax 及び AUC(INF)の個体間変動は小さく、約 17%～32%であった。

Table 3.2.3.2-1: デュークラバシチニブをカプセル剤及び錠剤として、空腹時又は軽食後に投与したときのデュークラバシチニブの Cmax 及び AUC(INF)の個体間変動

Formulation / Condition	Inter-Subject CV (%)		Study
	Cmax (ng/mL)	AUC(INF) (h*ng/mL)	
Capsule / Fasted	31.0	32.4	IM011002D, IM011031
Tablet / Fasted	26.1	28.5	IM011031, IM011048, IM011061, IM011062, IM011067, IM011088, IM011090, IM011119
Tablet / Light meal	17.7	17.1	IM011087, IM011100

CV = coefficient of variation
CV is calculated across studies for each analyte, formulation and diet using an ANOVA on log transformed dose-normalized (normalized to 1 mg) Cmax or AUC with study as a main effect. CV% is then calculated as 100*sqrt(exp(mean square error) − 1))
Program Source: \BMSSTATS-BSTATS\SAS\Report\IntPK\rt-pk-ivar.sas 08JAN2021:11:56:37
Source: M5.3.5.3-3, Table S.4.3.2

3.3 薬力学データ

3.3.1 標的結合のバイオマーカー

FIH 試験（002 試験）において、デュークラバシチニブが用量及び濃度依存的に TYK2 介在性経路を阻害することが ex vivo アッセイにより示された。デュークラバシチニブの単回及び反復投与時、IFNα を介した STAT5 リン酸化が用量及び濃度依存的に阻害されることが示された。単回投与では、投与後 24 時間にわたり 10 mg 以上の全ての用量で最大の阻害が認められ、STAT5 リン酸化は 48 時間後にベースライン値付近まで戻る傾向を示した。反復投与では、2 mg BID で高レベルの阻害が認められ、2 mg BID を超える用量ではいずれも最大の阻害が認められた。デュークラバシチニブの単回及び反復投与時、IL-12 及び IL-18 を介した IFNγ 産生が用量及び濃度依存的に阻害されることが示された。

また、IFNα-2a を投与しデュークラバシチニブによる in vivo でのインターフェロン関連遺伝子の阻害を検討したところ、用量依存的な阻害が認められた。

3.3.2 デュークラバシチニブによる TYK2 の選択的阻害

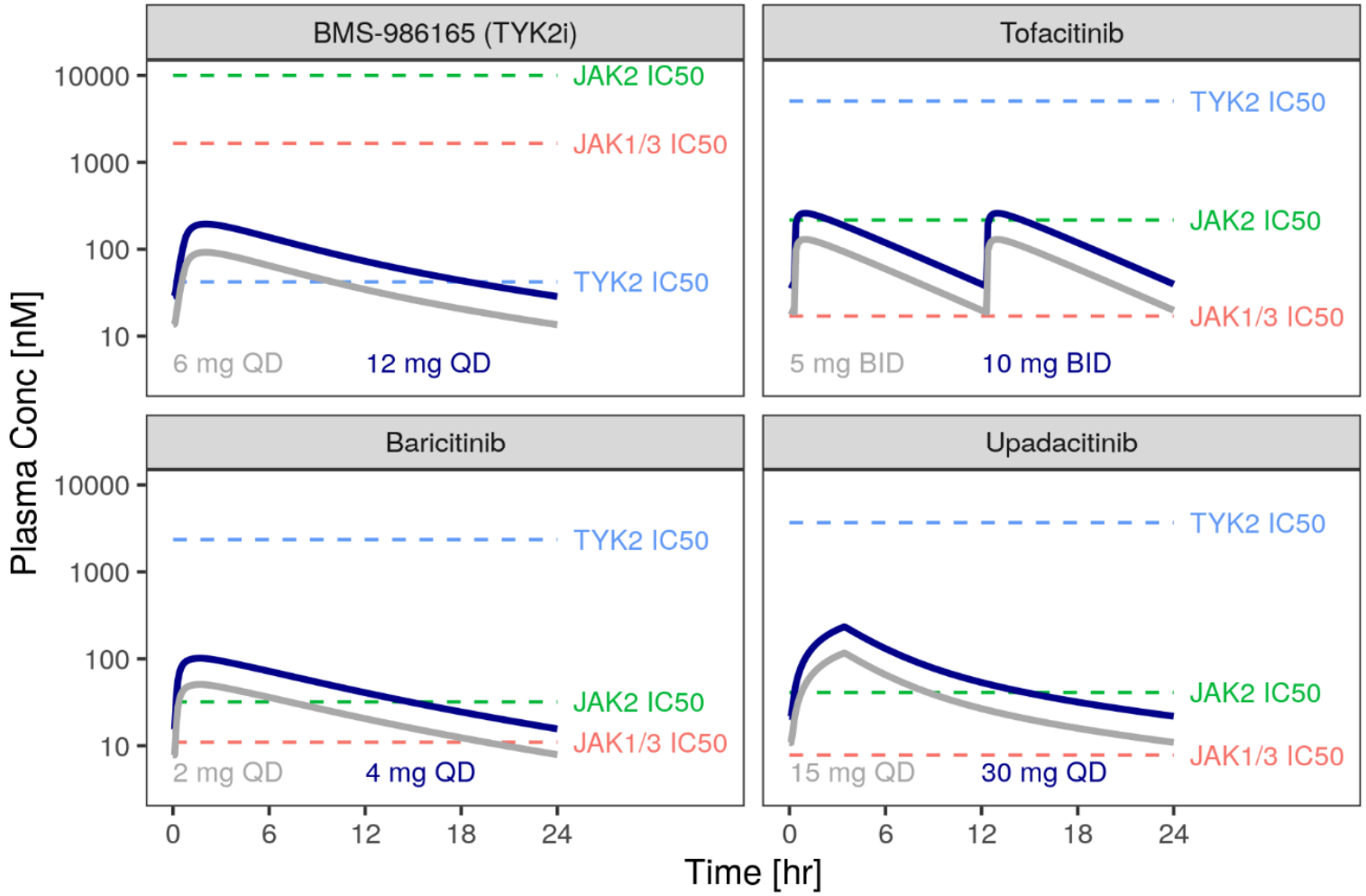
デュークラバシチニブ 12 mg QD 投与時の TYK2、JAK1/3 及び JAK2 に対する予測阻害プロファイルと、JAK 阻害薬であるバリシチニブ、トファシチニブ及びウパダシチニブと比較する in silico 解析を実施し、選択性の違いを検討した。JAK1、2 及び 3、並びに TYK2 に対するこれらの薬剤の阻害能（IC50）を評価する全血アッセイを実施した。これらの薬剤の血漿中濃度推移をシミュレーションし、それぞれの IC50 との関係をプロットした（Figure 3.3.2-1）。バリシチニブ、トファシチニブ及びウパダシチニブの血漿中濃度推移は、公表されている PPK モデル（Zhang, 2017、Xie, 2019、

Klünder, 2019）のパラメータを用いてシミュレーションした。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の血漿中曝露量は第 1 相及び第 2 相試験の結果を用いて構築した PPK モデルを用いてシミュレーションした（M5.3.5.3-1）。

デュークラバシチニブは TYK2 を 12 mg QD までの用量で選択的に阻害（1 日あたりの平均阻害率約 50～69%）することが示された（Figure 3.3.2-2）。また、デュークラバシチニブは 12 mg QD までの用量で JAK1/3 及び JAK2 に対してほとんど阻害作用を示さなかった。一方、ウパダシチニブ、バリシチニブ及びトファシチニブは JAK1/3 及び JAK2 を阻害したが、臨床用量では TYK2 に対してほとんど阻害作用を示さなかった。

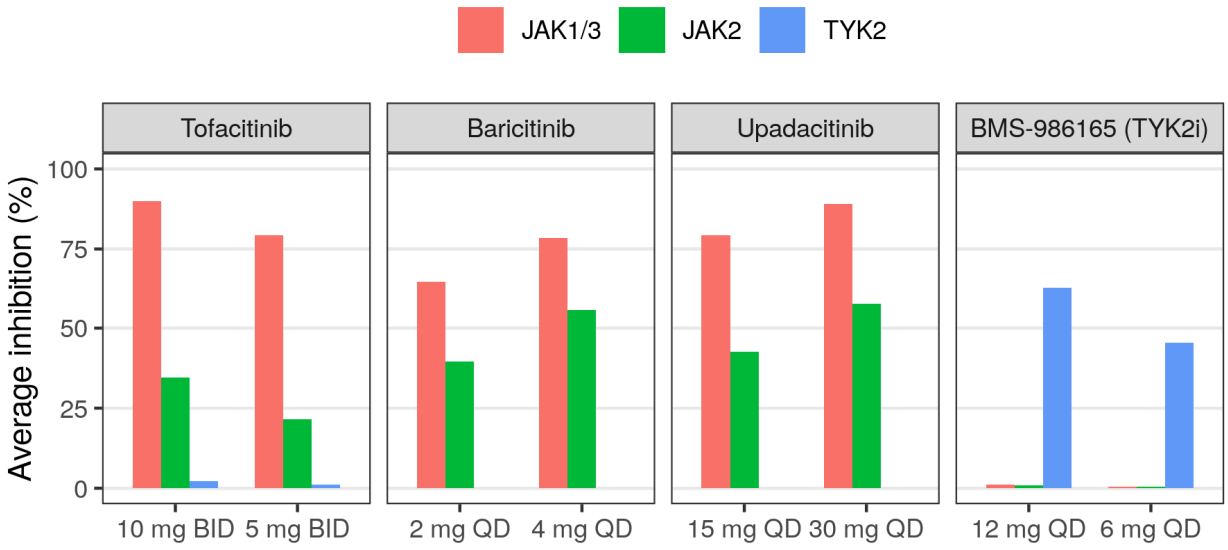
主要な循環血中代謝物である BMT-153261 及び BMT-158170 の JAK1/3 及び JAK2 に対する阻害作用は極めて弱いか検出不可の程度であった。デュークラバシチニブと同様に、BMT-153261 及び BMT-158170 は JAK1/JAK3 依存的な IL-2 誘導 STAT 5 のリン酸化に対して非常に弱い阻害作用を示した（IC50 としてそれぞれ 3,704 nmol/L 及び > 10,000 nmol/L）。また、デュークラバシチニブと同様に、BMT-153261 及び BMT-158170 は JAK2 依存的なトロンボポエチン誘導 STAT のリン酸化を 10,000 nmol/L で阻害しなかった。

Figure 3.3.2-1: **デュークラバシチニブ、バリシチニブ、トファシチニブ及びウパダシチニブの血漿中濃度-時間推移と TYK2、JAK1/3 及び JAK2 に対する IC50**



Source: M5.3.5.3-1, Figure 4.3-1
BID - twice daily; Conc - concentration; IC50 - half-maximal inhibitory concentration; JAK - janus kinase; QD - once daily; TYK - tyrosine kinase.
Note: Each curve represents a dose level defined in the individual graph.

Figure 3.3.2-2: デュークラバシチニブ、バリシチニブ、トファシチニブ及びウパダシチニブの JAK1/3、JAK2 及び TYK2 に対する 1 日あたりの平均阻害率



Source: M5.3.5.3-1, Figure 4.3-2
BID - twice daily; Inh - inhibition; JAK - janus kinase; QD - once daily; TYK - tyrosine kinase.

3.3.3 TQT 試験

TQT 試験（048 試験）では、健康被験者を対象に評価したデュークラバシチニブの 36 mg 投与において臨床的に意味のある QTc の延長は認められなかった。濃度-QTc 解析に基づくと、デュークラバシチニブの血漿中濃度の 500 ng/mL までは、10 msec を超える臨床的に意味のある QTc の延長が生じることはないと考えられた。

デュークラバシチニブの 36 mg QD を健康被験者に投与したときのデュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の曝露量と、6 mg QD を乾癬患者に投与したときの曝露量の比較を Table 3.3.3-1 に示した。デュークラバシチニブ 36 mg QD 投与時のこれらの曝露量は 6 mg QD を投与したときの曝露量の 6.5～12.7 倍であった。

さらに、様々な内因性及び外因性要因を検討した試験における Cmax の最高値と TQT 試験で得られたデュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の Cmax との比を算出した。デュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の Cmax は重度の肝障害及び重度の腎障害を有する被験者にデュークラバシチニブ 12 mg を投与したとき最高値を示した。デュークラバシチニブ 36 mg QD 投与時のデュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の Cmax は、重度の肝障害及び重度の腎障害を有する被験者にデュークラバシチニブ 12 mg を投与したときの Cmax の 2.4 倍以上であった（Table 3.3.3-2）。

TQT 試験で得られたデュークラバシチニブ 36 mg QD 投与時の最高曝露量は、外因性及び内因性要因を検討した様々な臨床薬理試験で得られた曝露量を十分に上回っていた。

Table 3.3.3-1: **TQT 試験でのデュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の濃度範囲で認められた曝露量と乾癬患者に 6 mg を QD 投与したときの曝露量の比較**

Analyte	Exposures in 36 mg Dose in TQT study		Geo Mean Cmax at 6 mg QD (ng/ml) [b]	Exposure Multiple: TQT Study to Subjects with PsO	
	Geo Mean Conc (ng/ml)[a]	Highest Individual Conc (ng/ml)[a]		Multiples to Geo Mean Conc in TQT Study	Multiples to Highest Individual Conc in TQT Study
DEUC	315	544	45.1	7.0	12.1
BMT-153261	39.3	68.4	5.4	7.3	12.7
BMT-158170	74	124	11.3	6.5	11.0

[a] IM011048 CSR, Table S4 and Table 14.2.3.2
[b] DEUC and BMT-153261 exposures at steady state in subjects with PsO were obtained from Table 3.4.2.3-1; BMT-158170 exposures at steady state in healthy subjects were obtained from 12 mg QD dose cohort in Study IM011002 (Table 2.2.1.3-2) and normalized to 6 mg dose.

Table 3.3.3-2: **デュークラバシチニブ 12 mg QD を重度の肝機能障害及び腎機能障害を有する被験者に投与したときの曝露量と TQT 試験で得られたデュークラバシチニブ、BMT-153261 及び BMT-158170 の曝露量の比較**

Analyte	Exposures in 36 mg Dose in TQT study		Geo Mean Cmax in severe HI subjects at 12 mg QD (ng/mL)[b]	Geo Mean Cmax in severe RI subjects at 12 mg QD (ng/mL)[c]	Exposure Multiple: TQT Study to Subjects with Severe HI at 12 mg QD (ng/mL)		Exposure Multiple: TQT Study to Subjects with Severe RI at 12 mg QD (ng/mL)	
	Geo Mean Conc (ng/mL)[a]	Highest Individual Conc (ng/mL)[a]			Multiples to Geo Mean Conc in TQT Study	Multiples to Highest Individual Conc in TQT Study	Multiples to Geo Mean Conc in TQT Study	Multiples to Highest Individual Conc in TQT Study
DEUC	315	544	84.1	113	3.7	6.5	2.8	4.8
BMT-153261	39.3	68.4	1.6	11.6	24.6	42.8	3.4	5.9
BMT-158170	74	124	13.3	31.1	5.6	9.3	2.4	4.0

[a] IM011048 CSR, Table S4 and Table 14.2.3.2
[b] IM011062 CSR, Table 9.2.1.2-1, Table 9.3.1.2-1 and Table 9.4.1.2-1
[c] IM011061 CSR, Table 9.2.1.2-1, Table 9.3.1.2-1 and Table 9.4.1.2-1

3.4 母集団薬物動態

3.4.1 第 1 相試験及び第 2 相試験のデータを用いたデュークラバシチニブの母集団薬物動態解析

第 3 相試験のデュークラバシチニブの用法用量をサポートするため、第 1 相試験（002 試験）及び乾癬患者を対象とした第 2 相試験（011 試験）のデータを用いて、デュークラバシチニブの予備的 PPK モデルを構築した。本 PPK 解析には、健康被験者 99 例（002 試験）及び中等症から重症の乾癬患者 222 例（011 試験）のデータを含めた。本解析では、健康被験者及び乾癬患者におけるデュークラバシチニブの PK を明らかにした。被験者ごとのパラメータ推定値は経験ベイズ推定（EBE）によって算出し、第 2 相試験のデータを用いて実施した E-R 解析に用いた。解析及び結果の詳細は解析レポートに示す（M5.3.3.5-1）

本解析はその後、複数の第 1 相試験及び 2 つの第 3 相試験（046 試験及び 047 試験）のデータを追加し、更新された（Global PPK 解析）（3.4.2 項）。さらに、Global PPK 解析はその後入手された国内第 3 相試験（066 試験）のデータを Global PPK 解析のデータセットに併合し、再度更新した（更新後の PPK 解析）（3.4.3 項）。

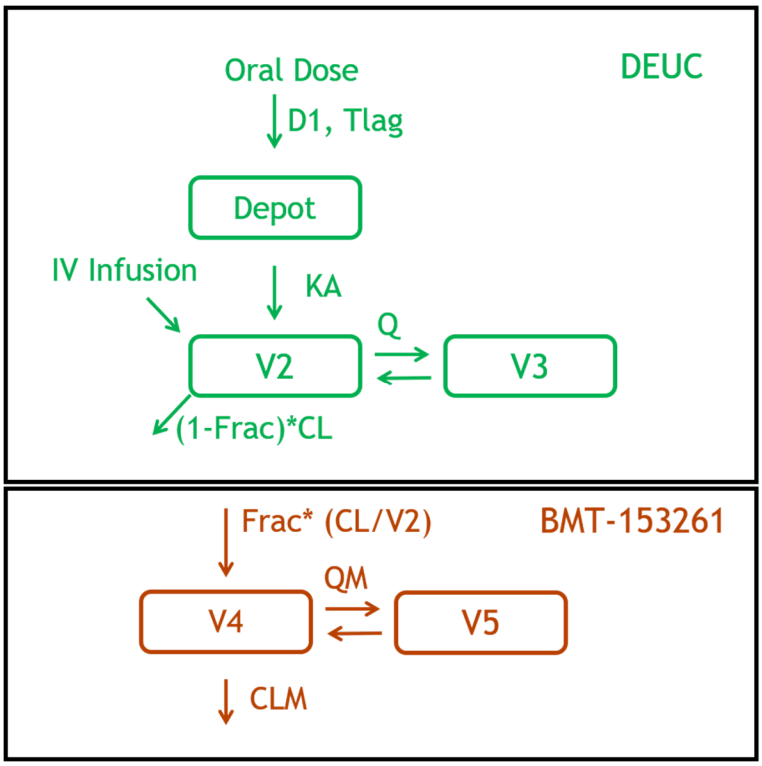
3.4.2 第 1 相試験から第 3 相試験のデータを用いたデュークラバシチニブの母集団薬物動態解析（Global PPK 解析）

デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PPK 解析を、第 1 相試験 10 試験（002 試験、031 試験、045 試験、048 試験、061 試験、062 試験、067 試験、071 試験、090 試験及び 119 試験）、第 2 相試験 1 試験（011 試験）及び第 3 相試験 2 試験（046 試験及び 047 試験）のデータを用いて実施した。第 1 相試験には健康被験者及び様々な重症度の腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者が登録され、第 2 相及び第 3 相試験には日本人を含む中等症から重症の乾癬患者が登録された。長期継続投与試験（075 試験）のデータは含めなかった。

デュークラバシチニブの PPK 解析には 1388 例、BMT-153261 の PPK 解析には 1152 例のデータが含まれた。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の基本構造モデルの模式図を Figure 3.4.2-1 に示す。モデル構築は段階的に行い、はじめに BMT-153261 を含めずにデュークラバシチニブのモデルを構築し、次にデュークラバシチニブの PK パラメータの推定値を用いて BMT-153261 のモデルを構築した。

デュークラバシチニブ及び BMT-153261 のいずれにおいても、はじめに基本モデルを構築し、続いて関連する共変量の単変量解析を実施した。次に、この単変量解析で選択した共変量及び注目すべき共変量を含めたフルモデルを構築した。最後に、フルモデルの共変量に対して変数減少法を用いて有意な共変量を Bayesian information criterion（BIC）基準により特定し、共変量を絞り込んだ最終モデルを構築した。

Figure 3.4.2-1: デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の基本構造モデル



PK parameters for parent drug: CL = clearance of DEUC; D1 = absorption duration; F1 = bioavailability; Frac = fraction of DEUC metabolized into BMT-153261; KA = absorption rate constant; Q = intercompartmental clearance; Tlag1 = absorption lag time; V2 = central volume of distribution; V3 = peripheral volume of distribution. PK parameters for metabolite BMT-153261: CLM = clearance of BMT-153261; QM = peripheral clearance; V4 = central volume of distribution; V5 = peripheral volume of distribution.
Source: M5.3.3.5-2, Figure 5.2.1.1-1

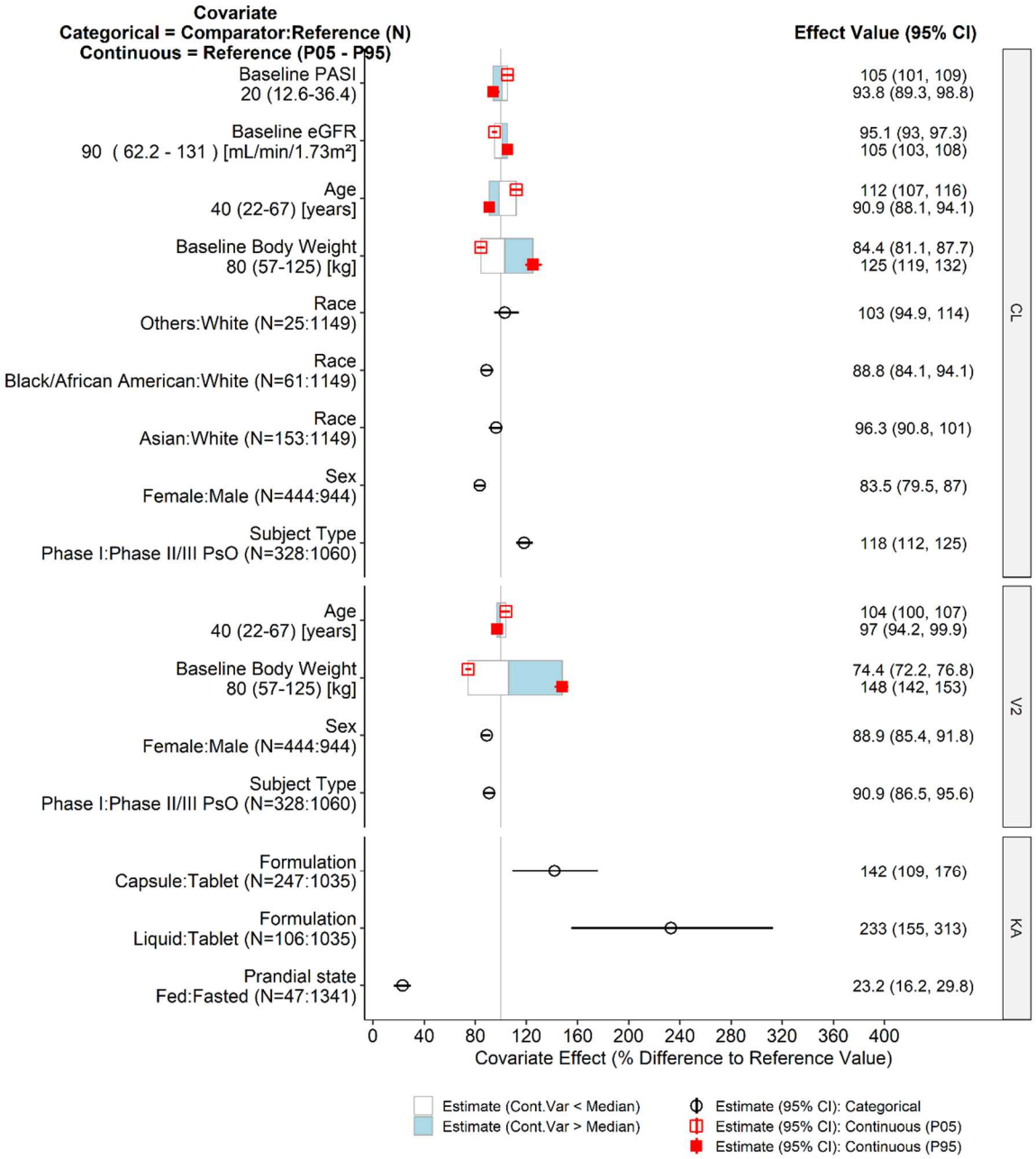
3.4.2.1 デュークラバシチニブの母集団薬物動態モデル

デュークラバシチニブの血中濃度推移は、線形消失を伴うラグタイム及び 0 次吸収過程とそれに続く 1 次吸収過程を含み、吸収過程におけるバイオアベイラビリティが用量依存的に飽和する 2-コンパートメントモデルにより適切に記述された。フルモデルの共変量には、CL に対する共変量として体重、年齢、疾患の有無（第 1 相試験の被験者又は乾癬患者）、ベースラインの eGFR、ベースラインの PASI スコア、性別及び人種、中央コンパートメント分布容積（V2）に対する共変量として体重、年齢、疾患の有無及び性別、さらに吸収速度定数（Ka）に対する共変量として製剤の種類及び食事の有無（食後又は空腹時）を含めた。

デュークラバシチニブの PK パラメータに対する共変量の影響を Figure 3.4.2.1-1 に示した。

CL 及び V2 において最も影響が大きい共変量は体重であり、体重の代表値 80 kg に対する 5～95 パーセンタイルの体重範囲（57～125 kg）において、CL は−15.6%～+25%、V2 は−25.6%～+48%の変動と予測された。その他の共変量の影響は代表値の 80～125%の範囲内に含まれた。

Figure 3.4.2.1-1: デュークラバシチニブ PPK フルモデルの共変量効果プロット



Note 1: Categorical covariate effects (95% CI) are represented by black open circles (horizontal black lines).
Note 2: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentile of the covariate are represented by the end of horizontal boxes (horizontal red lines). Open/blue area of boxes represent the range of covariate effects from the median to the 5th/95th percentile of the covariate.
Note 3: The reference subject is a white, 40 years old, 80 kg, male at fasted status with eGFR of 90 mL/min/1.73m^2 and psoriasis. The disease duration of 15 month and baseline PASI score of 20.
CL = clearance; GFR: glomerular filtration rate; KA = absorption rate constant; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PsO = psoriasis; V2 = central volume.
Source: M5.3.3.5-2, Figure 5.1.1.2-1

フルモデルから、変数減少法により共変量を絞り込み、最終モデルを構築した。最終モデルに含めた共変量は、CL に対する体重、ベースラインの eGFR、性別、年齢及び疾患の有無、中央コンパートメント分布容積（V2）に対する体重、性別、疾患の有無及び罹患期間、並びに吸収速度定数に対する食事及び製剤であった。パラメータ推定値及びモデル評価を含むモデルの詳細を PPK 報告書に示す（M5.3.3.5-2）。

デュークラバシチニブの最終モデルより予測した乾癬患者における 6 mg QD 投与時の定常状態における血漿中曝露量の要約は 3.4.2.3 項に記載した。また、デュークラバシチニブの曝露量に影響を及ぼす内因性及び外因性要因の評価を 3.5 項に記載した。

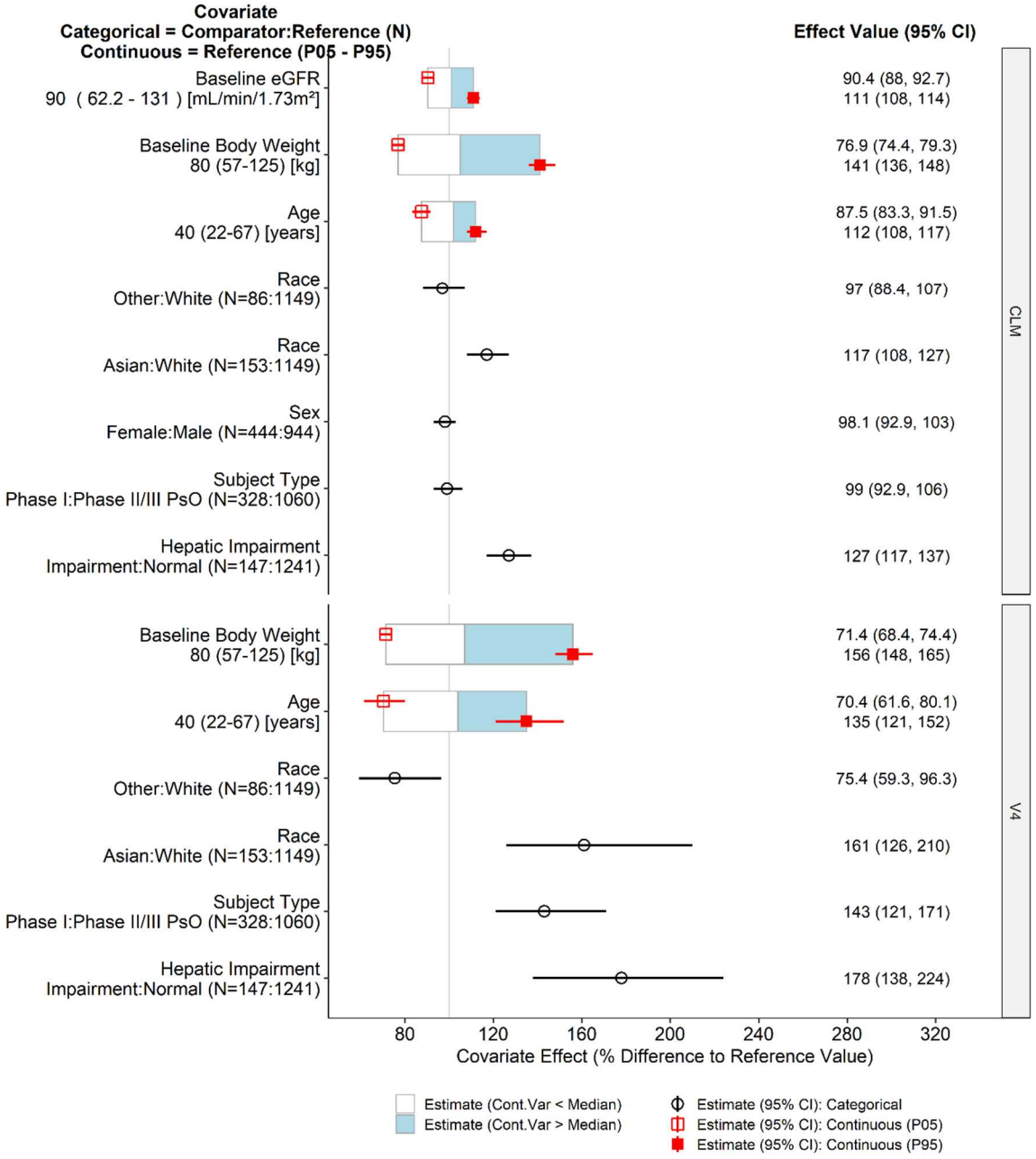
3.4.2.2 BMT-153261 の母集団薬物動態モデル

BMT-153261 の血中濃度推移は、2-コンパートメントモデルにより適切に記述された。デュークラバシチニブの代謝プロファイル（3.1.3 項）に基づき、BMT-153261 の代謝比は 0.22 とした。フルモデルの共変量には、BMT-153261 のクリアランス（CLM）に対するベースライン時の eGFR、体重、年齢、人種、性別、疾患の有無及び肝機能障害の有無、BMT-153261 の中央コンパートメント分布容積（V4）に対する体重、年齢、人種、疾患の有無及び肝機能障害の有無を含めた。

フルモデルにおける BMT-153261 の PK パラメータに対する共変量の影響を Figure 3.4.2.2-1 に示した。

CLM に対して最も影響が大きい共変量は体重であり、体重の代表値 80 kg に対する 5～95 パーセンタイルの体重範囲（57～125 kg）において、CLM は−23.1%～+41%、V4 は−28.6%～+56%の変動と予測された。また、年齢は V4 に影響を及ぼし、65 歳を超える被験者は 40 歳の被験者と比較して V4 が大きい傾向があった。

Figure 3.4.2.2-1: BMT-153261 PPK フルモデルの共変量効果プロット



Note 1: Categorical covariate effects (95% CI) are represented by black open circles (horizontal black lines).
Note 2: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentile of the covariate are represented by the end of horizontal boxes (horizontal red lines). Open/blue area of boxes represent the range of covariate effects from the median to the 5th/95th percentile of the covariate.
Note 3: References are male, normal hepatic impairment, PsO subject, White, 40 years of age, BW of 80 kg, EGFR (MDRD) of 90 mL/min/1.73m^2.
CI = Confidence Interval, CLM = clearance of BMT-153261; GFR= Glumeruler Filtration Rate; PsO = psoriasis: V4 = central volume of distribution of BMT-153261.
Source: M5.3.3.5-2, Figure 5.2.1.2-1

フルモデルから、変数減少法により共変量を絞り込み、最終モデルを構築した。最終モデルに含めた共変量は、CLM に対する年齢、ベースラインの eGFR、肝機能障害の有無及び人種、V4 に対する年齢、疾患の有無、人種及び肝機能障害の有無であった。また体重は事前に CLM 及び V4 に含めた。

BMT-153261 の最終モデルにより予測した乾癬患者における 6 mg QD 投与時の定常状態における血漿中曝露量の要約は 3.4.2.3 項に記載した。また、内因性及び外因性要因を評価するための曝露量のモデル予測値の比較は 3.5 項に記載した。

3.4.2.3 乾癬患者における 6 mg QD 投与時のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の予測曝露量

最終モデルにより予測した 6 mg QD 投与時の乾癬患者におけるデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の定常状態における血漿中曝露量を Table 3.4.2.3-1 に示す。

Table 3.4.2.3-1: 乾癬患者にデュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の Cmaxss、Cavgss 及び Cminss の要約

Analyte	Cmaxss (ng/mL) [Geo Mean: median (5th – 95th Percentiles)]	Cavgss (ng/mL) [Geo Mean: median (5th – 95th Percentiles)]	Cminss (ng/mL) [Geo Mean: median (5th – 95th Percentiles)]
DEUC	45.1: 44.8 (27.4 - 77.7)	19.7: 18.8 (10.7 - 43.3)	7.33: 6.77 (2.43 - 26.2)
BMT-153261	5.40: 5.40 (2.80 - 10.3)	3.94: 3.90 (2.10 - 7.70)	2.49: 2.46 (1.11 - 6.09)

Source: M5.3.3.5-2, Table 5.1.3.2-1 and Table 5.2.3.2-1
Note: only the subjects from the Phase 3 studies are summarized (IM011046 and IM011047).

3.4.3 066 試験のデータを統合した PPK 解析（更新後の PPK 解析）

デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PPK 解析は Global PPK 解析に用いたデータセットに 066 試験のデータを統合し、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PK に及ぼす日本人の影響を検討する目的で、PPK 解析を更新した（更新後の PPK 解析）。

デュークラバシチニブの PPK 解析には 1461 例（日本人乾癬患者 124 例を含む）、BMT-153261 の PPK 解析には 1226 例（日本人乾癬患者 113 例を含む）のデータが含まれた。

デュークラバシチニブの PPK 基本モデルには、Global PPK 解析の最終モデルを用いた。次にデュークラバシチニブの Ka 及び CL に対する追加の共変量として人種／民族（日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人）を含め、更新後の PPK 解析のフルモデルを構築した。フルモデルを用いて、共変量効果を含む全てのパラメータを再推定した。Global PPK 解析と同様に、被験者ごとのパラメータ推定値を EBE を用いて算出し、次にこの推定値を用いて BMT-153261 PPK モデルを構築した。

BMT-153261 のモデル構築は、デュークラバシチニブのモデル構築プロセスと同様に、Global PPK 解析の最終モデルから開始した。Global PPK 解析の BMT-153261 の最終モデルには CLM 及び V4 に対して人種（白人、アジア人、その他）の影響が含まれていたため、人種の共変量を除いたものを更新後の PPK 解析の基本モデルとした。さらにこの基本モデルの CLM 及び V4 に新たな共変量として人種／民族（日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人）を追加し、更新後の解析のフルモデルとした。

デュークラバシチニブ及び BMT-153261 のフルモデルから得られた被験者ごとの PK パラメータを用いて、デュークラバシチニブ 1 日 1 回 6 mg 投与時の曝露量（Cmaxss、Cavgss 及び Cminss）を予測し、日本人の人種／民族がデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PK に及ぼす影響を評価した。

3.4.3.1 デュークラバシチニブの母集団薬物動態モデル

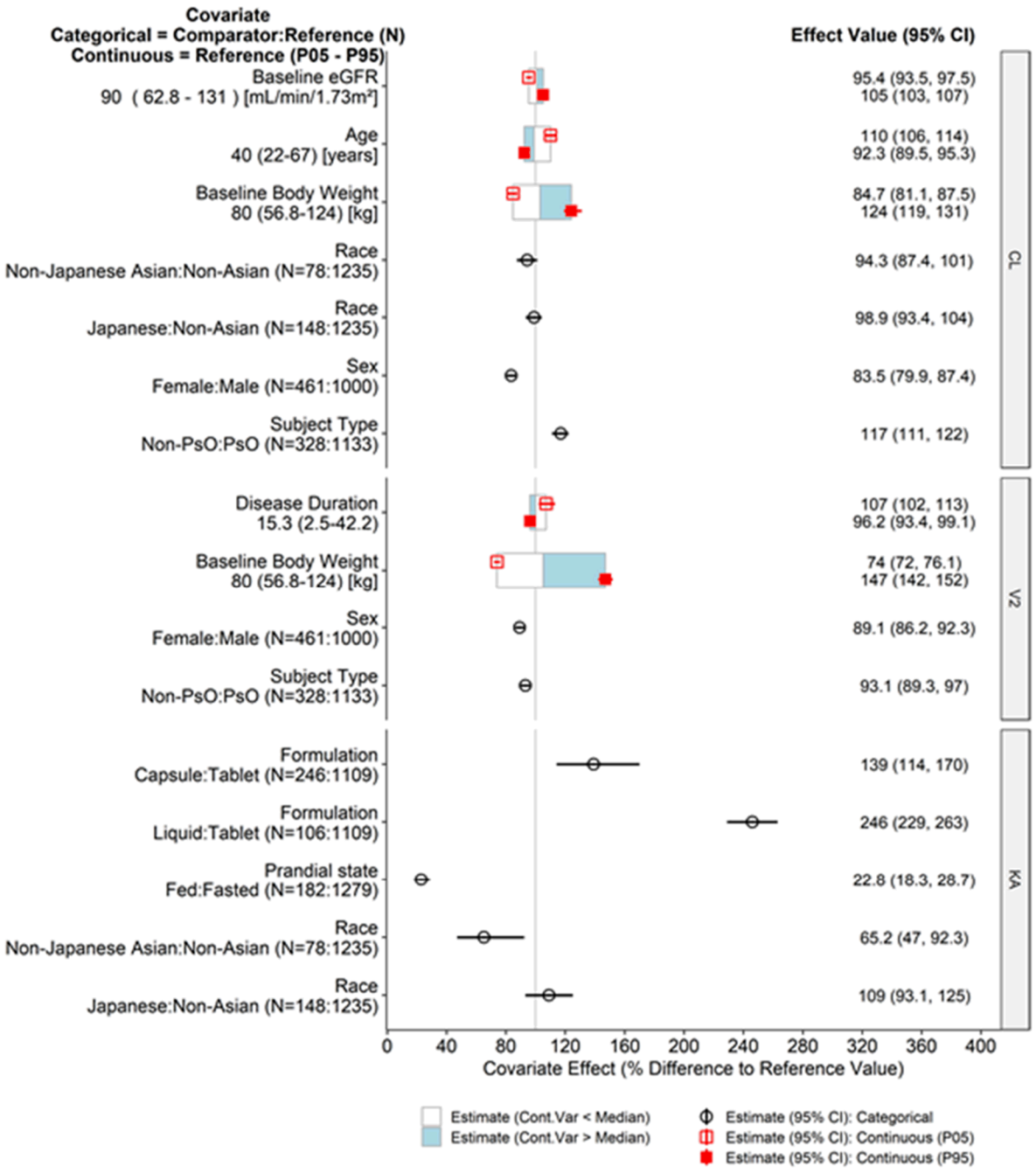
066 試験のデータを含むデュークラバシチニブの血中濃度推移は更新後の PPK 解析のフルモデルで適切に記述された。パラメータ推定値及びモデルの詳細は PPK 報告書に示す（M5.3.3.5-4）。

デュークラバシチニブの PK パラメータに対する共変量の影響を Figure 3.4.3.1-1 に示した。

066 試験のデータによる更新後の PPK 解析における CL（日本人 vs 非アジア人）に対する日本人の人種／民族の影響は統計学的に有意ではなく、日本人のデュークラバシチニブの CL は非アジア人と同程度であった。Ka に対する日本人の人種／民族の影響（日本人 vs 非アジア人）は統計学的に有意ではなかった。CL、V2 及び Ka に対するその他の共変量の影響は、Global PPK 解析における影響と同程度であった。

デュークラバシチニブのフルモデルより予測した乾癬患者における 6 mg QD 投与時の定常状態における血漿中曝露量の要約は 3.4.3.3 項に記載した。また、デュークラバシチニブの曝露量に影響を及ぼす人種／民族及び疾患別の評価を 3.5.1.3 項及び 3.5.1.5 項に記載した。

Figure 3.4.3.1-1: デュークラバシチニブ PPK フルモデル共変量効果プロット（更新後）



Source: M5.3.3.5-4, Figure 5.1.1.2-1
Note 1: Categorical covariate effects (95% CI) are represented by black open circles (horizontal black lines).
Note 2: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentile of the covariate are represented by the end of horizontal boxes (horizontal red lines). Open/blue area of boxes represent the range of covariate effects from the median to the 5th/95th percentile of the covariate.
Note 3: The reference subject is a white, 40 years old, 80 kg, male at fasted status with eGFR of 90 mL/min/1.73 m^2 and PsO. The disease duration of 15.3 months, tablet formulation, and race of non-Asian.
Abbreviations: CL = clearance, eGFR = estimated glomerular filtration rate, KA = absorption rate constant, PsO = psoriasis, V2 = central volume of distribution of DEUC.

3.4.3.2 BMT-153261 の母集団薬物動態モデル

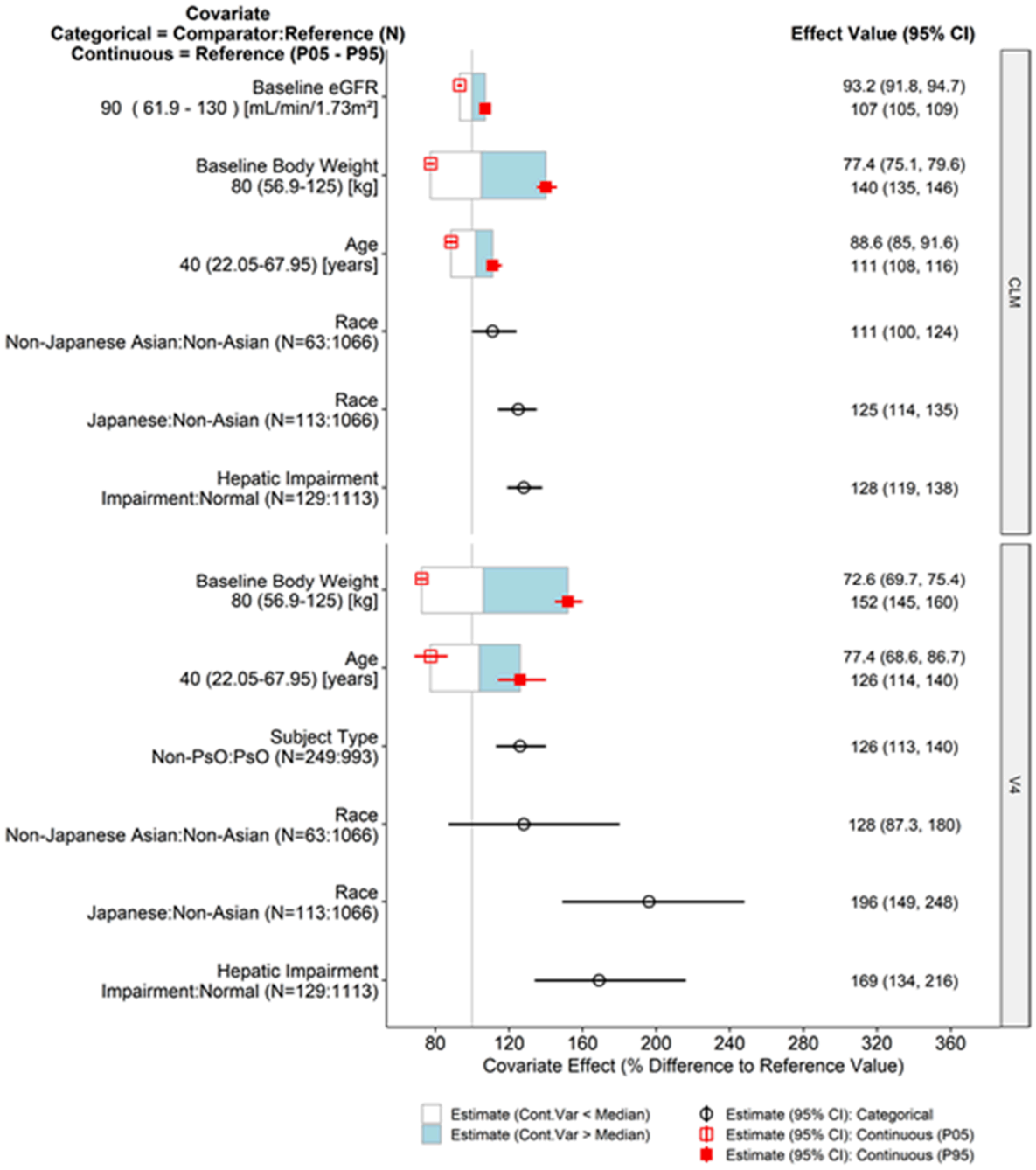
066 試験のデータを含む BMT-153261 の血中濃度推移は更新後の PPK 解析のフルモデルで適切に記述された。Global PPK 解析と同様に BMT-153261 の代謝比は 0.22 とした。パラメータ推定値及びモデルの詳細は PPK 報告書に示す（M5.3.3.5-4）。

BMT-153261 の PK パラメータに対する共変量の影響を Figure 3.4.3.2-1 に示した。

066 試験のデータによる更新後の PPK 解析における CLM 及び V4 に対する日本人の影響は統計学的に有意であり、日本人の CLM 及び V4 は非アジア人と比較してそれぞれ約 25%及び 96%高かった。CLM 及び V4 に対するその他の共変量の影響は、Global PPK 解析における影響と同程度であった。

BMT-153261 のフルモデルより予測した乾癬患者における 6 mg QD 投与時の定常状態における血漿中曝露量の要約は 3.4.3.3 項に記載した。また、BMT-153261 の曝露量に影響を及ぼす人種／民族及び疾患別の評価を 3.5.1.3 項及び 3.5.1.5 項に記載した。

Figure 3.4.3.2-1: BMT-153261 PPK フルモデル共変量効果プロット（更新後）



Source: M5.3.3.5-4, Figure 5.2.1.2-1
Note 1: Categorical covariate effects (95% CI) are represented by black open circles (horizontal black lines).
Note 2: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentile of the covariate are represented by the end of horizontal boxes (horizontal red lines). Open/blue area of boxes represent the range of covariate effects from the median to the 5th/95th percentile of the covariate.
Note 3: References are normal hepatic function, PsO subject, non-Asian, 40 years of age, BW of 80 kg, EGFR (Modification of Diet in Renal Disease) of 90 mL/min/1.73 m^2, and race of non-Asian.
Abbreviations: CI = confidence interval, CLM = clearance of BMT-153261, eGFR = estimated glomerular filtration rate, PsO = psoriasis, V4 = central volume of distribution of BMT-153261.

3.4.3.3 乾癬患者における 6 mg QD 投与時のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の予測曝露量

フルモデルを用いて予測した 6 mg QD 投与時の乾癬患者におけるデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の定常状態における血漿中曝露量を Table 3.4.3.3-1 及び Table 3.4.3.3-2 に示す。

Table 3.4.3.3-1: 乾癬患者にデュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の人種／民族別定常状態におけるデュークラバシチニブ予測曝露量の要約

Exposure Metric Statistics	Non-Asian (N = 754)	Japanese (N = 95)	Non-Japanese Asian (N = 52)
Cmax (ng/mL)			
Median [Min, Max]	44.5 [3.80, 152]	51.3 [29.0, 122]	51.6 [17.5, 140]
Geo. mean (Geo. CV%)	44.7 (34.6%)	52.9 (27.9%)	50.8 (39.7%)
5th percentile	27.4	37.2	30.7
95th percentile	77.2	89.3	91.9
Cmin (ng/mL)			
Median [Min, Max]	6.71 [0.770, 45.6]	7.55 [2.79, 52.8]	8.20 [3.43, 40.4]
Geo. mean (Geo. CV%)	7.27 (83.8%)	7.70 (59.8%)	8.78 (70.9%)
5th percentile	2.42	3.21	3.87
95th percentile	26.7	23.2	26.3
Cavg (ng/mL)			
Median [Min, Max]	19.5 [2.20, 65.4]	22.1 [13.4, 70.2]	23.4 [10.0, 60.4]
Geo. mean (Geo. CV%)	20.5 (44.1%)	23.1 (33.7%)	24.3 (42.7%)
5th percentile	11.2	14.6	15.1
95th percentile	45.1	45.5	45.1

Source: M5.3.3.5-4, Table 5.1.3.2-1
Notes: Only 6 mg QD PP subjects from Studies IM011046, IM011047, and IM011066.
Abbreviations: CV% = coefficient of variation percentage, geo = geometric.

Table 3.4.3.3-2: 乾癬患者にデュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の人種／民族別定常状態における BMT-153261 予測曝露量の要約

Exposure Metric Statistics	Non-Asian (N = 751)	Japanese (N = 95)	Non-Japanese Asian (N = 51)
Cmax (ng/mL)			
Median [Min, Max]	5.40 [1.50, 25.7]	5.70 [1.50, 16.4]	6.20 [1.30, 14.7]
Geo. mean (Geo. CV%)	5.36 (43.6%)	5.26 (48.2%)	5.86 (49.2%)
5th percentile	2.70	2.41	2.60
95th percentile	10.4	10.9	11.8
Cmin (ng/mL)			
Median [Min, Max]	2.44 [0.770, 15.5]	2.32 [0.730, 5.87]	2.63 [1.06, 11.4]
Geo. mean (Geo. CV%)	2.52 (52.8%)	2.33 (47.1%)	2.73 (51.0%)
5th percentile	1.17	1.03	1.35
95th percentile	6.23	4.77	6.69
Cavg (ng/mL)			
Median [Min, Max]	4.10 [1.30, 18.1]	4.10 [1.20, 10.8]	4.50 [1.20, 13.6]
Geo. mean (Geo. CV%)	4.08 (45.1%)	3.93 (46.5%)	4.46 (48.4%)
5th percentile	2.10	1.77	2.10
95th percentile	8.30	7.96	8.90

Source: M5.3.3.5-4, Table 5.2.3.2-1
Notes: Only 6 mg QD PP subjects from Studies IM011046, IM011047, and IM011066.
Abbreviations: CV% = coefficient of variation percentage, geo = geometric.

3.5 内因性及び外因性要因

デュークラバシチニブの曝露量に対する主な内因性及び外因性要因の影響を検討するために、各臨床薬理試験及び Global PPK 解析の結果を以下に示す。人種／民族の影響については、066 試験のデータも含む更新後の PPK 解析の結果を用いた評価に加え、011 試験及び 046 試験から得られた日本人及び外国人乾癬患者並びに全体集団の Ctrough の実測値データも用いて評価した。066 試験に含まれた膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者の予測曝露量については、更新後の PPK 解析の結果を用いて、局面型皮疹を有する乾癬患者の予測値を比較した。

Cavg は AUC の代替指標であることから、PPK に基づく評価には Cmaxss と共に Cavgss に対する影響が含まれる。PPK 解析に基づくと、Cavgss と Cminss との高い相関が示された（r^2>0.94）。このこ

とから、内因性／外因性要因による Cminss の変化は Cavgss と同様であると考えられるため、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者の予測曝露量（Cminss）の検討を除いて以下には記載していない。

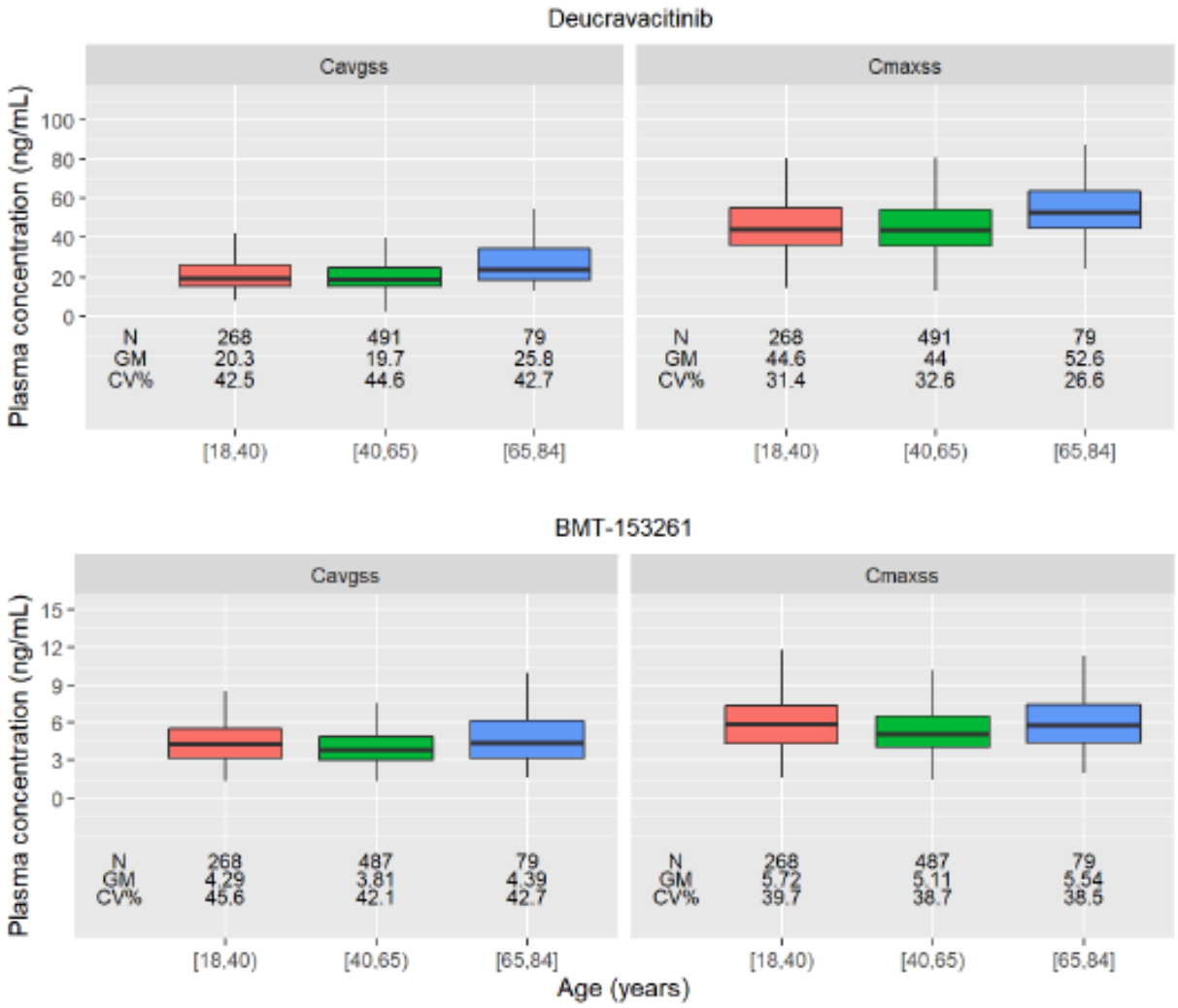
3.5.1 デュークラバシチニブの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

3.5.1.1 年齢

PPK 解析で年齢を連続共変量として評価した結果、年齢はデュークラバシチニブ及び BMT-153261 のクリアランスに対する有意な共変量として特定された。年齢が 40 歳（代表値）の患者のクリアランスと 67 歳（95 パーセンタイル）の患者のクリアランスを比較すると、67 歳の患者のデュークラバシチニブのクリアランスは 9.1%低く、22 歳（5 パーセンタイル）の患者のクリアランスは約 12%高くなると予想された（Figure 3.4.2.1-1）。このクリアランスの変化は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。PPK の最終モデルから予測した乾癬患者における各年齢層のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量（6 mg QD）を Figure 3.5.1.1-1 に示す。

65 歳超の乾癬患者では、40 歳～65 歳の患者と比較してデュークラバシチニブの Cmaxss 及び Cavgss はそれぞれ 19.5%及び 31%高かった。BMT-153261 では、65 歳超の患者の Cmaxss 及び Cavgss はそれぞれ約 8%及び 15%高く、40 歳～65 歳の患者と同程度であった。

Figure 3.5.1.1-1: **乾癬患者における各年齢層のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の予測値（6 mg QD）**



Source: M5.3.3.5-2, Figure 5.3.1.1-1
Note1: Simulations were conducted with post hoc individual PK parameters from Phase 3 (046 and 047) subjects at a 6 mg QD dose using the final PopPK model.
Note2: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR=Q3-Q1
Cavgss = average steady-state concentration; Cmaxss = maximum concentration; CV% = coefficient of variation percentage; GM = geometric mean; QD = once daily.

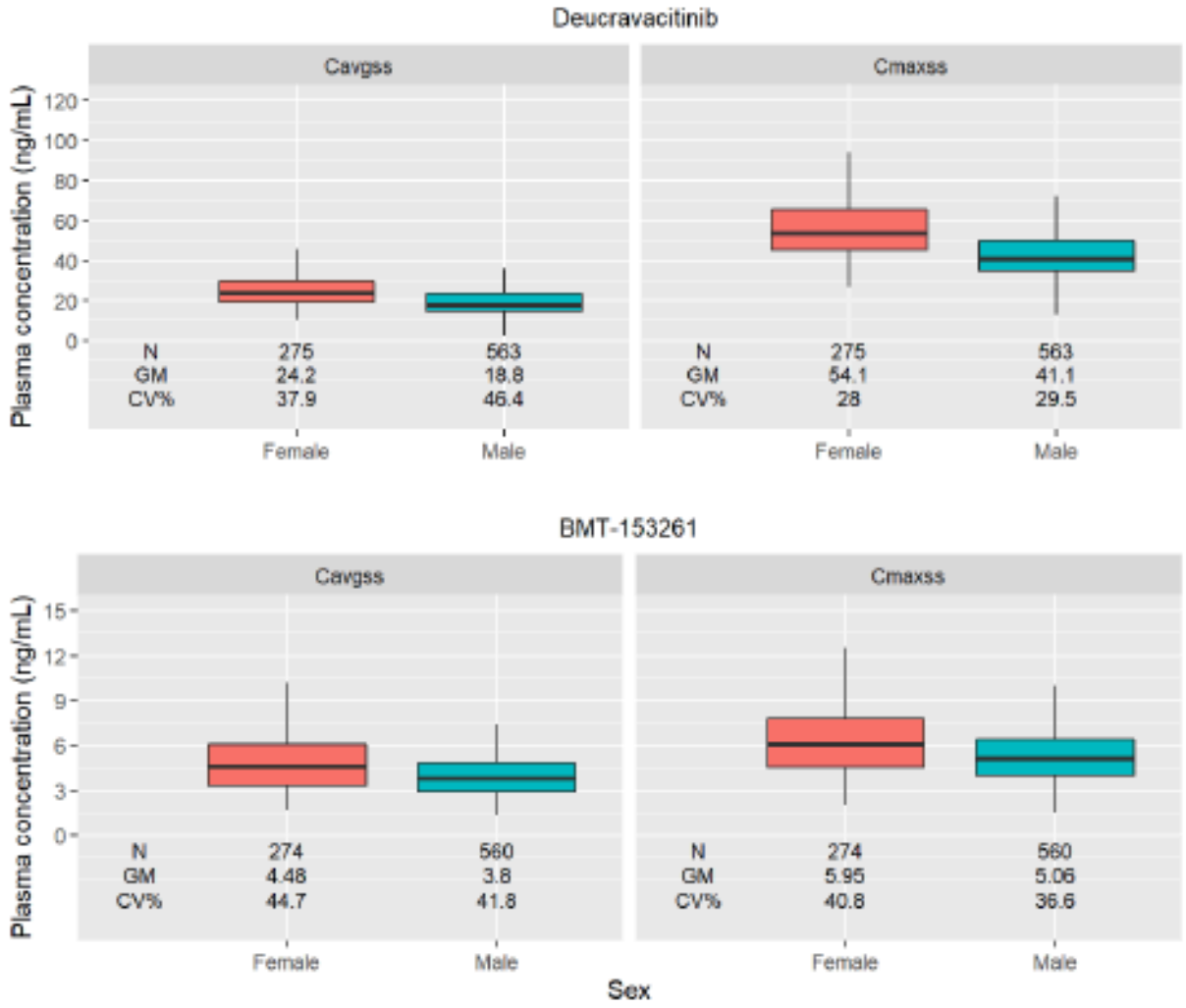
3.5.1.2 性別

PPK 解析で性別をカテゴリカル共変量として評価した結果、性別はデュークラバシチニブのクリアランス及び V2 に対する有意な共変量として特定された。女性は比較的低体重であり、男性及び女性乾癬患者間の PK にさらに影響を及ぼす可能性がある。PPK の最終モデルから予測した乾癬患者にお

ける性別ごとのデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の予測値（6 mg QD）を Figure 3.5.1.2-1 に示した。

女性の乾癬患者では男性の乾癬患者と比較してデュークラバシチニブの Cmaxss 及び Cavgss はそれぞれ 31.6%及び 28.7%高かった。また BMT-153261 では、女性の乾癬患者では男性の乾癬患者と比較して Cmaxss 及び Cavgss はそれぞれ 17.6%及び 17.9%高かった。

Figure 3.5.1.2-1: **乾癬患者における性別ごとのデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の予測値（6 mg QD）**

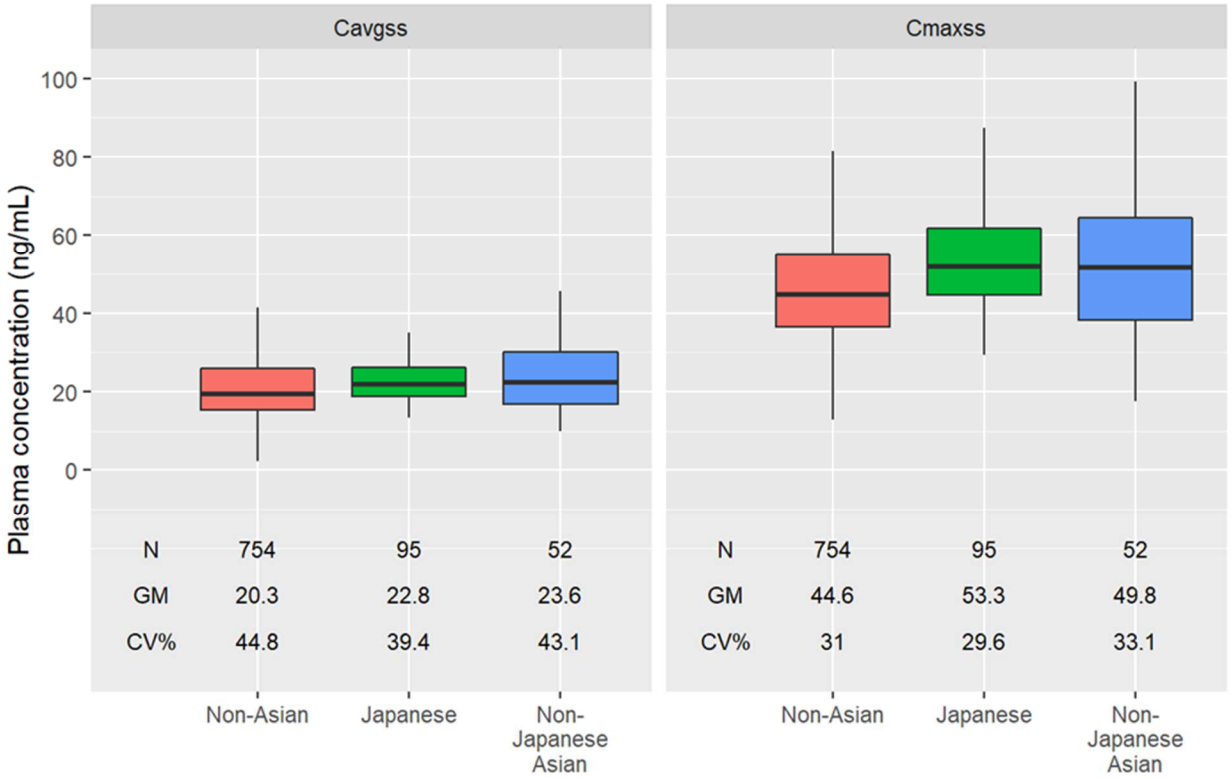


Source: M5.3.3.5-2, Figure 5.3.1.2-1
Note1: Simulations were conducted with post hoc individual PK parameters from Phase 3 (046 and 047) subjects at a 6 mg QD dose using the final PPK model.
Note2: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR=Q3-Q1
Cavgss = average steady-state concentration; Cmaxss = maximum concentration; CV% = coefficient of variation percentage; GM = geometric mean; QD = once daily.

3.5.1.3 人種／民族

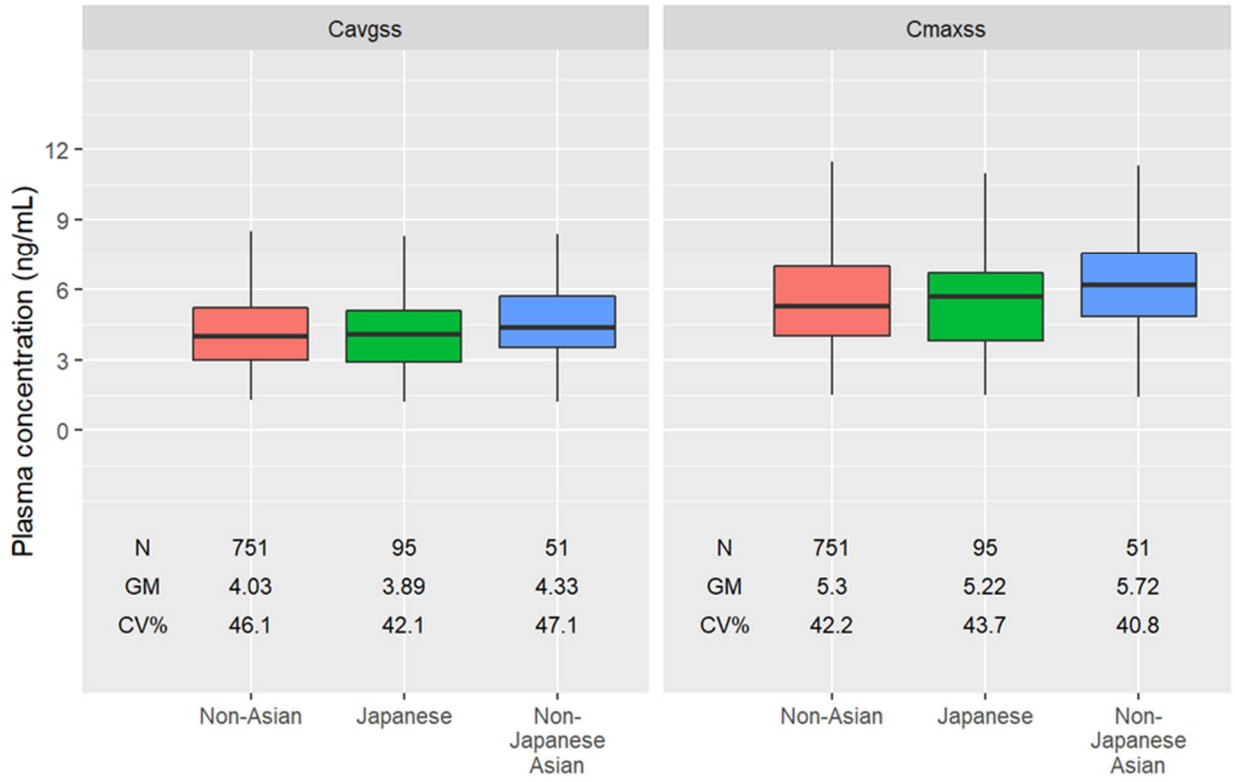
066 試験のデータも含む更新後の PPK 解析の結果を用いて、人種／民族の影響を評価した。日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人乾癬患者における 6 mg QD 投与時のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の Cmaxss 及び Cavgss の曝露量をそれぞれ Figure 3.5.1.3-1 及び Figure 3.5.1.3-2 に示す。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の予測曝露量はいずれの人種／民族間においても大きな違いはなかった。

Figure 3.5.1.3-1: 日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人乾癬患者におけるデュークラバシチニブの曝露量の予測値（6 mg QD）



Source: M5.3.3.5-4, Figure 5.1.3.2-1
Note 1: Simulations were conducted with post hoc individual PK parameters from Phase 3 (IM011046, IM011047, and IM011066) PP subjects at a 6 mg QD dose using the full PPK model.
Note 2: The box plots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR = Q3-Q1.
Abbreviations: CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; QD = once daily.

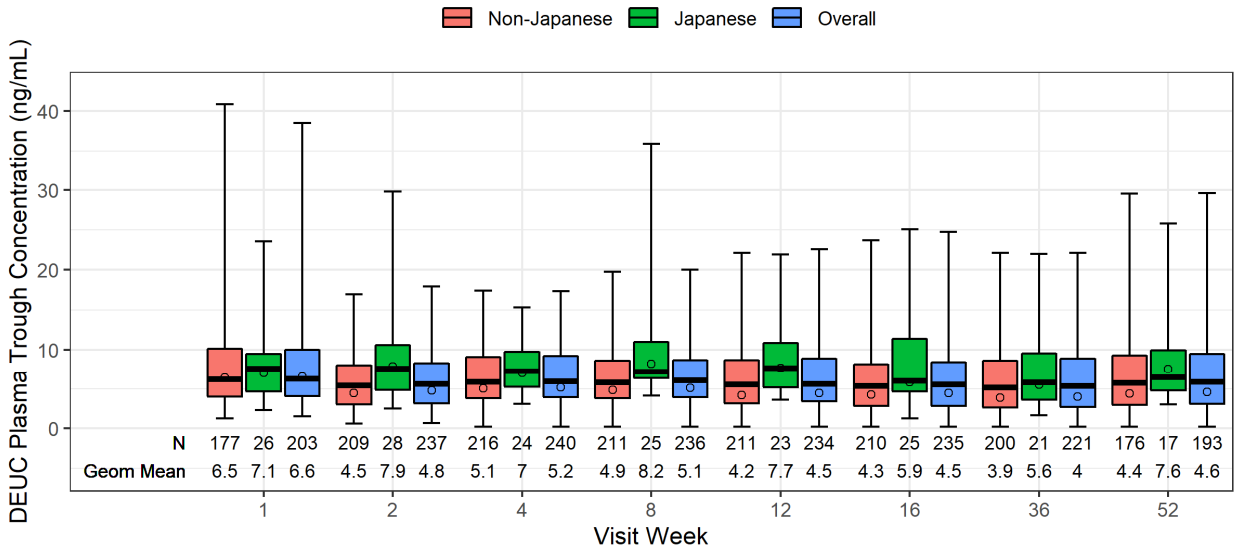
Figure 3.5.1.3-2: **日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人乾癬患者における BMT-153261 の曝露量の予測値（6 mg QD）**



Source: M5.3.3.5-4, Figure 5.2.3.2-1
Note 1: Model based predictions were conducted with post hoc individual PK parameters from Phase 3 (IM011046, IM011047, and IM011066) PP subjects at a 6 mg QD dose using the full PPK model.
Note 2: The box plots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR = Q3-Q1.
Abbreviations: CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; QD = once daily.

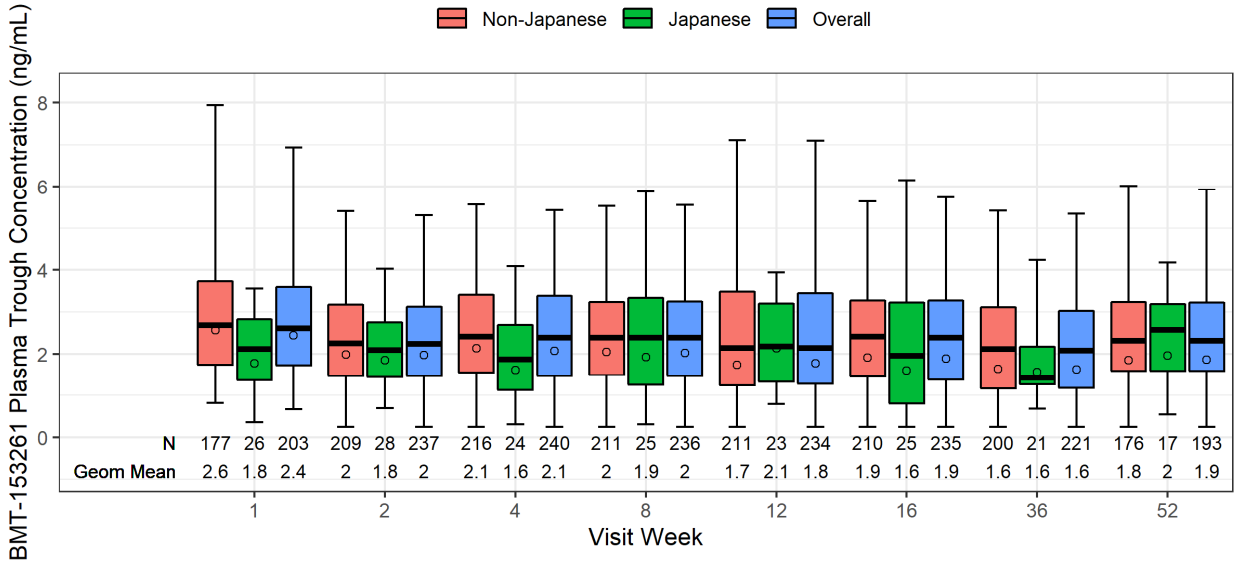
011 試験で得られたデュークラバシチニブの Ctrough の実測値についても日本人集団及び全体集団の間で 12 週を通して大きな違いは認められなかった（APPENDIX 1 及び APPENDIX 2）。また、046 試験で得られたデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の Ctrough の実測値についても日本人集団及び外国人集団並びに全体集団の間で 52 週を通して大きな違いは認められなかった（Figure 3.5.1.3-3 及び Figure 3.5.1.3-4）。

Figure 3.5.1.3-3: 日本人及び外国人乾癬患者並びに全体集団におけるデュークラバシチニブの Ctrough の実測値（6 mg QD）



Source: M5.3.3.5-2, Appendix 3.3.1.6-1, Figure 4
Note: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), open circle (geometric mean), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (5th percentile) and upper (95th percentile) whiskers.

Figure 3.5.1.3-4: 日本人及び外国人乾癬患者並びに全体集団における BMT-153261 の Ctrough の実測値（6 mg QD）



Source: M5.3.3.5-2, Appendix 3.3.1.6-1, Figure 5
Note: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), open circle (geometric mean), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (5th percentile) and upper (95th percentile) whiskers.

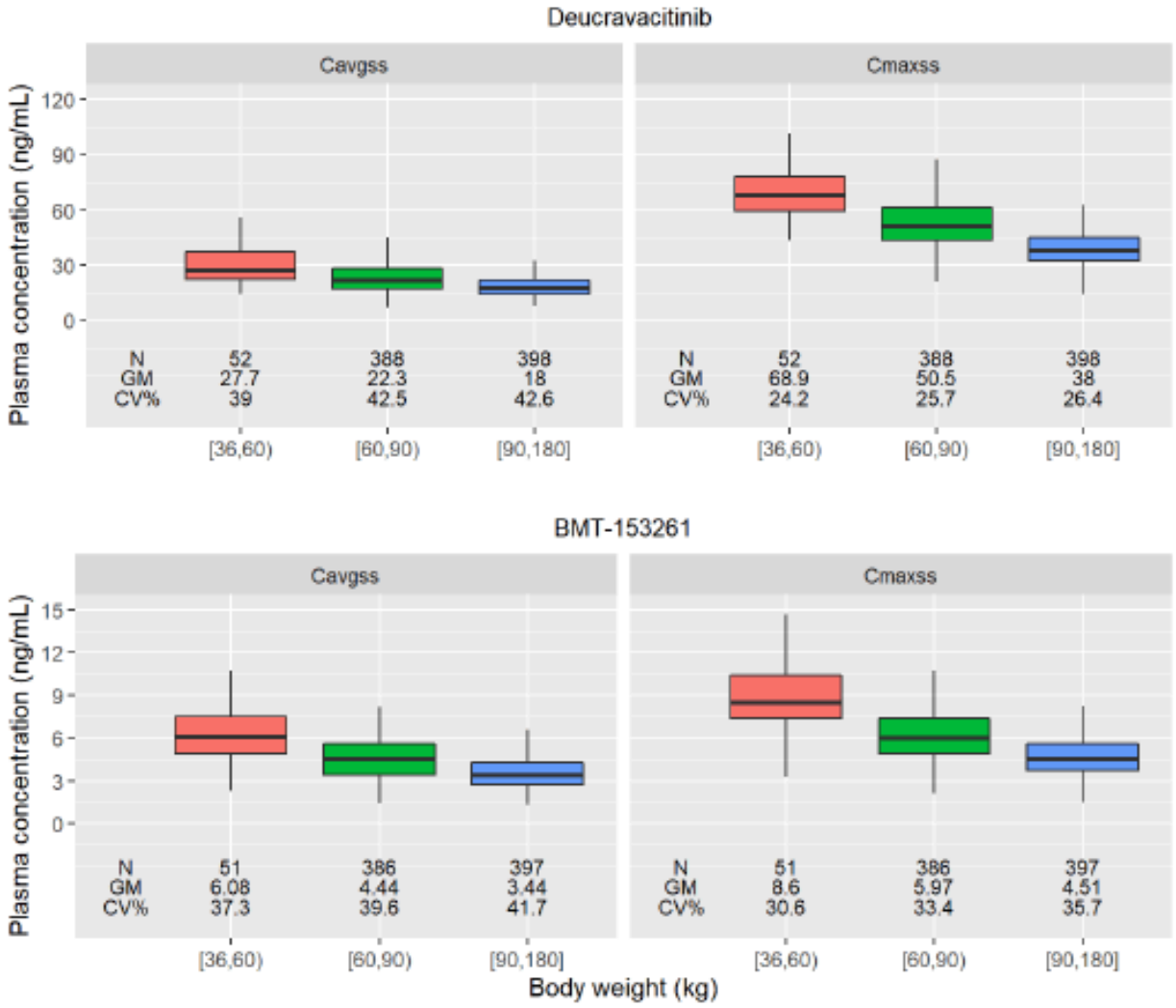
3.5.1.4 体重

PPK 解析でベースラインの体重を連続共変量として評価した結果、ベースラインの体重はデュークラバシチニブのクリアランス及び中央コンパートメント分布容積（V2）、並びに BMT-153261 のクリアランス及び中央コンパートメント分布容積（V4）に対する有意な共変量として特定された。

デュークラバシチニブについては、代表値の体重である 80 kg を含む 60～90 kg の体重範囲と比較して、体重が 90 kg を超える被験者の Cmaxss は 24.8%、Cavgss は 19.3%低かった（Figure 3.5.1.4-1）。体重 60 kg 未満の被験者では 60～90 kg の範囲の被験者と比較して、Cmaxss は 36.4%、Cavgss は 24.2%高かった。

BMT-153261 では、代表値の体重である 80 kg を含む 60～90 kg の体重範囲と比較して、体重が 90 kg を超える被験者の Cmaxss は 24.4%、Cavgss は 22.5%低かった（Figure 3.5.1.4-1）。体重 60 kg 未満の被験者では 60～90 kg の範囲の被験者と比較して、Cmaxss は 44%、Cavgss は 36.9%高かった。

Figure 3.5.1.4-1: **乾癬患者における体重ごとのデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の予測値（6 mg QD）**



Source: M5.3.3.5-2, Figure 5.3.1.5-1
Note1: Simulations were conducted with EBE individual PK parameters from Phase 3 subjects (046 and 047) at a 6 mg QD dose using the final PPK model.
Note2: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR=Q3-Q1
Cavgss = average steady-state concentration; Cmaxss = maximum concentration; CV% = coefficient of variation percentage; GM = geometric mean; QD = once daily.

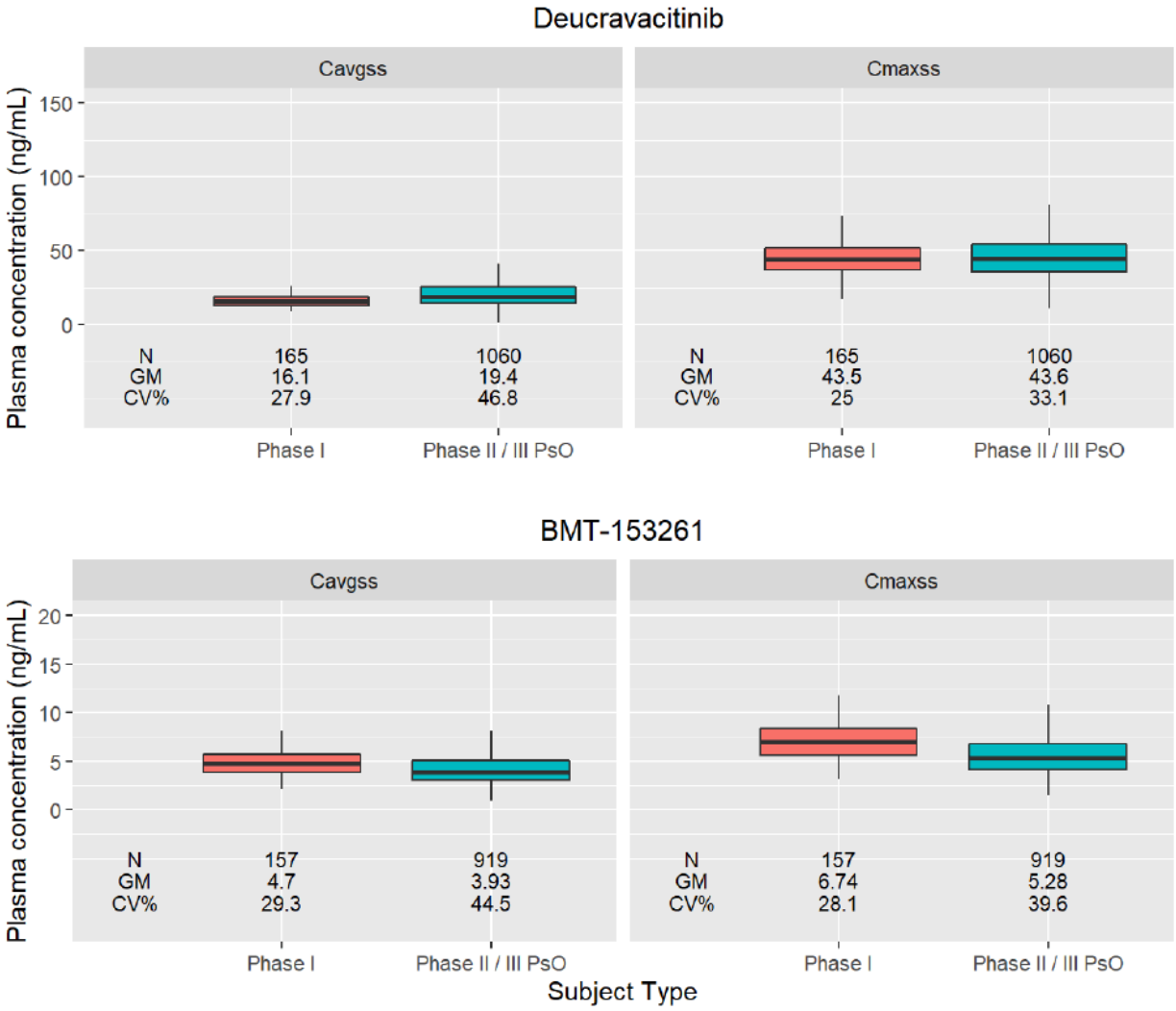
3.5.1.5 疾患

3.5.1.5.1 疾患の有無及びベースラインの PASI スコア

PPK 解析で疾患の有無及びベースラインの PASI スコアを共変量として評価した結果、疾患の有無は、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 のクリアランスに対する有意な共変量として特定され

た。乾癬患者と比較して健康被験者のデュークラバシチニブの CL は約 18%高く、CL に対する疾患の有無の影響は大きくなかった。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の Cmaxss 及び Cavgss は疾患の有無にかかわらずおおむね同程度であった（Figure 3.5.1.5-1）。

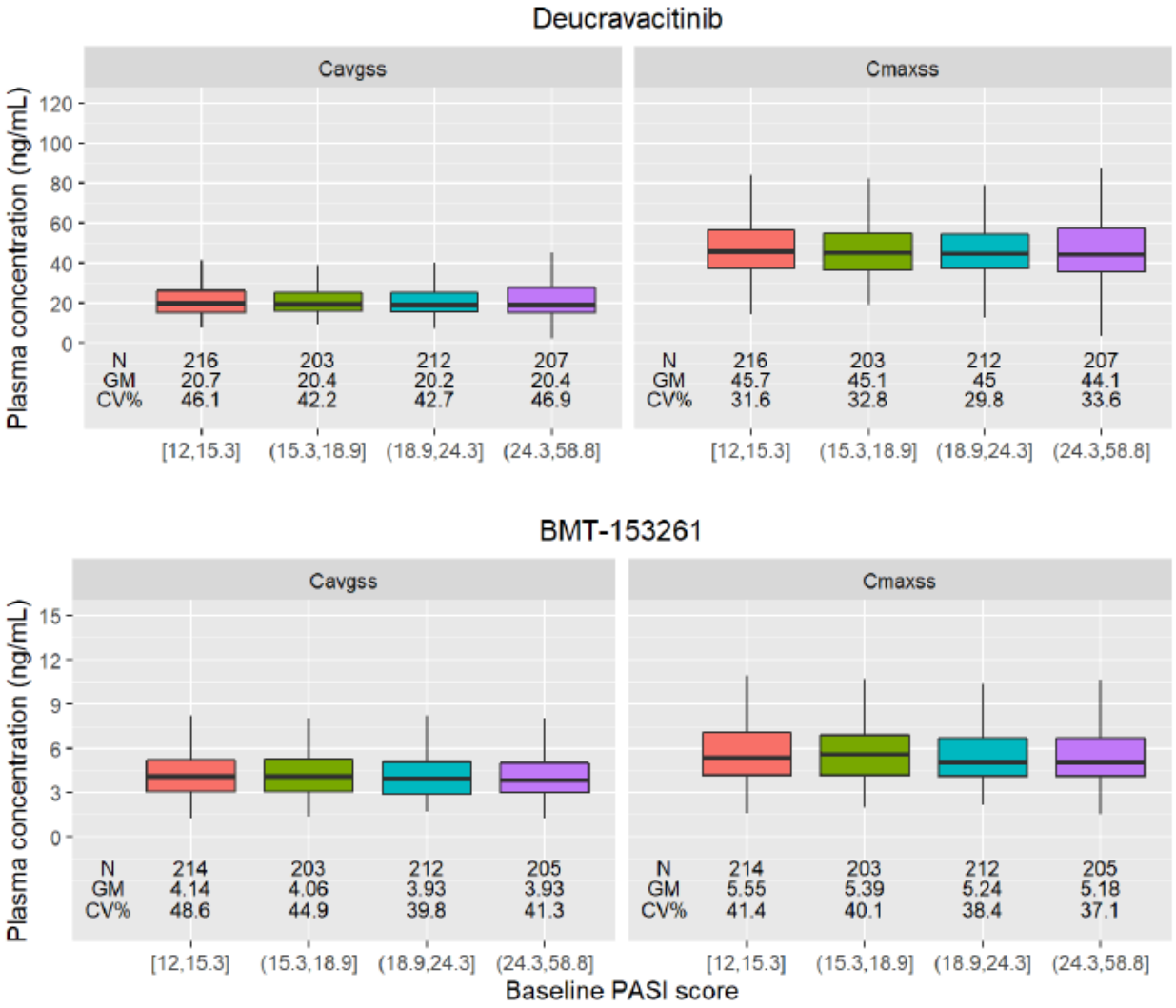
Figure 3.5.1.5-1: **疾患の有無ごとのデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の予測値（6 mg QD）**



Source: M5.3.3.5-2, Figure 5.3.1.6-1
Note1: Simulations were conducted with EBE individual PK parameters from subjects with PsO (Studies 11, 46, and 47) and healthy subjects (Studies 31, 45, 48, 67, 71, 90, 119, and 61 with normal renal CL according to eGFR-MDRD criteria; Study 62 with normal hepatic CL according to the CP score at a 6 mg QD dose using the final PPK model). healthy subjects from Study 2 (solution formulation) were excluded.
Note2: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR=Q3-Q1
Cavgss = average steady-state concentration; Cmaxss = maximum concentration; CV% = coefficient of variation percentage; GM = geometric mean; PsO = psoriasis; QD = once daily.

また、ベースラインの PASI スコアは、デュークラバシチニブのクリアランスに対する有意な共変量として特定された（Figure 3.4.2.1-1）。しかしながら、ベースライン PASI スコアの 95 パーセンタイル値及び 5 パーセンタイル値のクリアランスの変化は 6.2%未満であり、ベースラインの PASI スコアがデュークラバシチニブの CL に及ぼす影響は小さいことが示唆された。ベースライン PASI スコアの四分位値ごとのデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の予測値（6 mg QD）を Figure 3.5.1.5-2 に示す。PK パラメータに対する疾患の有無の影響の結果と一致して、ベースライン PASI スコアの変化がデュークラバシチニブの曝露量（Cmaxss 及び Cavgss）に及ぼす影響はごくわずかであった。

Figure 3.5.1.5-2: **乾癬患者におけるベースライン PASI スコアごとのデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の予測値（6 mg QD）**



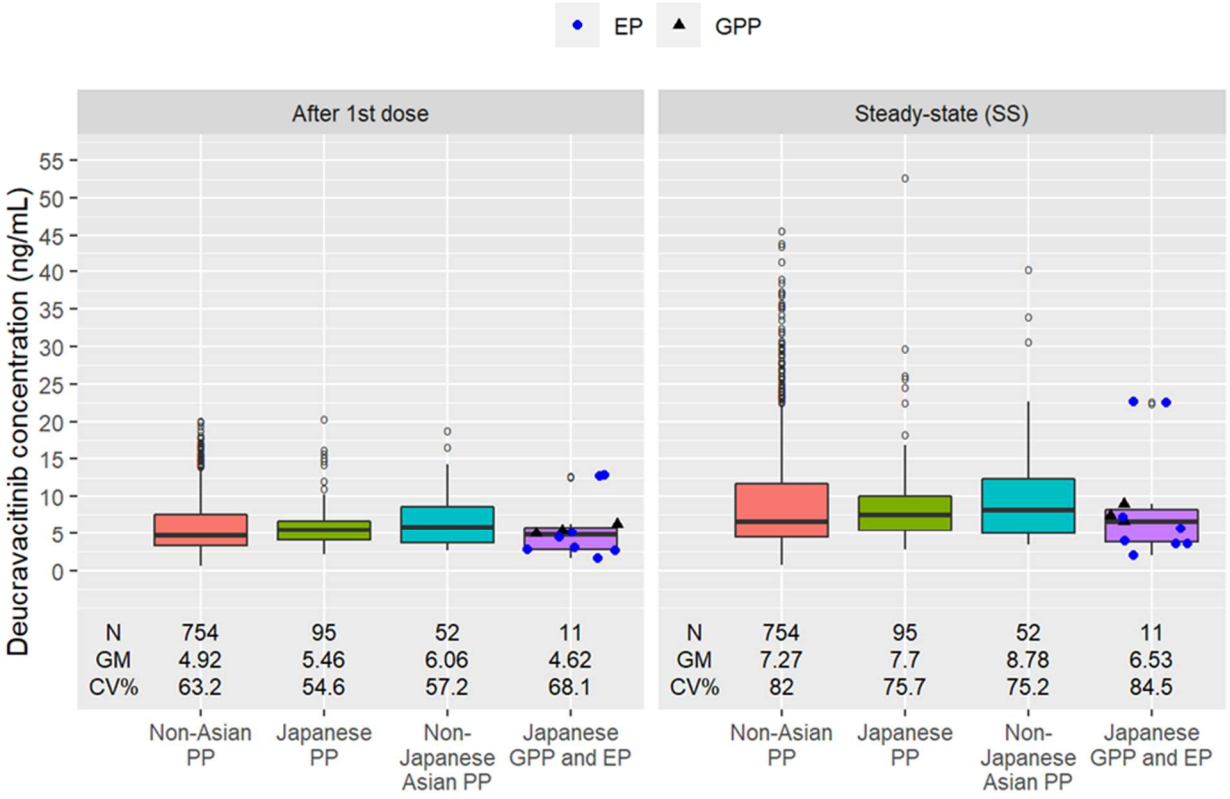
Source: M5.3.3.5-2, Figure 5.3.1.6-2
Note1: Simulations were conducted with EBE individual PK parameters from Phase 3 subjects (046 and 047) at a 6 mg QD dose using the final PPK model.

Note2: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR=Q3-Q1
Cavgss = average steady-state concentration; Cmaxss = maximum steady-state concentration; CV% = coefficient of variation percentage; GM = geometric mean; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; QD = once daily.

3.5.1.5.2 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者

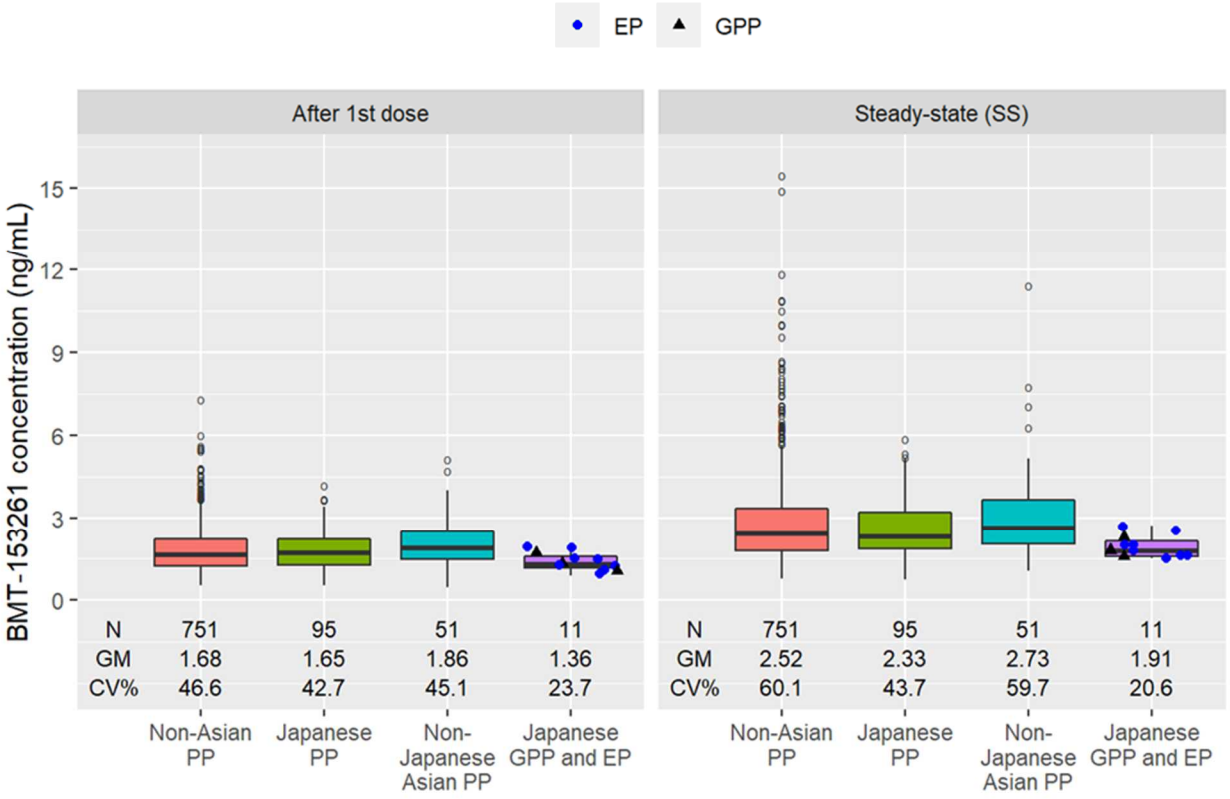
066試験は中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬（PP）、膿疱性乾癬（GPP）又は乾癬性紅皮症（EP）患者を対象とした試験であったため、066 試験のデータも含む更新後の PPK 解析の結果を用いて、これらの疾患別の 6 mg QD 投与時のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量（初回投与後の Cmin 及び Cminss）を人種／民族別に評価した。デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量をそれぞれ Figure 3.5.1.5-3 及び Figure 3.5.1.5-4 に示し、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者の個別の予測値は各箱ひげ図に重ねて示した。初回投与後の Cmin 及び Cminss はいずれの疾患でも同程度であった。日本人の膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者の Cmin は、被験者数が少なかったこと（膿疱性乾癬患者 3 例、乾癬性紅皮症患者 8 例）によるばらつきがみられたものの、局面型皮疹を有する乾癬患者の Cmin と類似していた。

Figure 3.5.1.5-3: 局面型皮疹を有する乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者のデュークラバシチニブの Cmin の比較



Source: M5.3.3.5-4, Figure 5.1.3.3-1
Note 1: Only 6 mg QD PP, GPP and EP subjects from Studies IM011046, IM011047, and IM011066 with GPP n = 3, EP n = 8.
Note 2: The box plots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR = Q3-Q1. Outliers are black open circles.
Abbreviations: EP = erythrodermic psoriasis, GPP = generalized pustular psoriasis, PP = plaque psoriasis.

Figure 3.5.1.5-4: **局面型皮疹を有する乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者の BMT-153261 の Cmin の比較**



Source: M5.3.3.5-4, Figure 5.2.3.3-1
Note 1: Only 6 mg QD PP, GPP and EP subjects from Studies IM011046, IM011047, and IM011066 with GPP n = 3, EP n = 8.
Note 2: The box plots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR = Q3-Q1. Outliers are black open circles.
Abbreviations: EP = erythrodermic psoriasis, GPP = generalized pustular psoriasis, PP = plaque psoriasis

また、066 試験から得られた局面型皮疹を有する乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者の Ctrough の実測値データは 2.2.22 項に含めた。

3.5.1.6 肝機能

被験者の肝機能を Child-Pugh 分類に基づいて分類し、軽度、中等度及び重度肝機能障害がデュークラバシチニブ 12 mg 単回投与後のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PK に及ぼす影響を評価した（062 試験）。

軽度肝機能障害はデュークラバシチニブの Cmax 及び AUC(INF)に影響を及ぼさなかった（10%以下の増加）。中等度及び重度肝機能障害は総デュークラバシチニブの AUC(INF)をそれぞれ約 40%及び

43%増加させたが、Cmax への影響はわずかであった。デュークラバシチニブの Fu の幾何平均値は、肝機能正常被験者と比較して、軽度肝機能障害被験者と中等度肝機能障害被験者で同程度であり、重度肝機能障害被験者で高かった（Table 2.2.10.1-2）。非結合形デュークラバシチニブの Cmax 及び AUC は、肝機能正常被験者と比較して、軽度肝機能障害被験者では同程度であり、中等度肝機能障害被験者ではそれぞれ約 26%及び 60%、重度肝機能障害被験者ではそれぞれ約 62%及び 131%増加した。

一方、活性代謝物 BMT-153261 の AUC(INF)は、肝機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者でそれぞれ約 19%、53%及び 76%減少した。Cmax は、肝機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者でそれぞれ約 25%、59%及び 79%減少した。BMT-153261 の Fu の幾何平均値は、肝機能が正常な被験者と比較して軽度肝機能障害被験者及び中等度肝機能障害被験者では同程度であり、高度肝機能障害患者でわずかに高かった（Table 2.2.10.2-2）。非結合形 BMT-153261 の曝露量は、総 BMT-153261 と同程度減少した。

親化合物の曝露量が増加し、活性代謝物の濃度が低下したため、循環血中の総活性成分の PK パラメータを算出した。総活性成分はデュークラバシチニブ及び BMT-153261 のモル濃度の合計として算出した。それぞれの薬理活性は同程度であることから効力の調整は行わなかった。肝機能障害被験者の総活性成分の Cmax は、肝機能正常被験者と比較して軽度及び中等度、及び重度肝機能障害被験者でそれぞれ 2.4%増加、5.5%増加及び 5.7%減少した。AUC(INF)は、肝機能正常被験者と比較して軽度及び中等度肝機能障害被験者でそれぞれ 5.7%及び 24%増加した【M5.3.3.3-2、Table S.4.5.5】。したがって、活性代謝物の曝露量の減少により有効性が低下することはないと考えられた。

安全性に関する E-R 解析から、6 mg QD 投与時の曝露量の 2 倍（100%）未満の増加は安全性事象の発現に意味のある変化をもたらさないことが示されている（3.6 項）。したがって、軽度及び中等度肝機能障害患者へのデュークラバシチニブ投与において、用量調整は不要であると考えられた。

重度の肝機能障害の被験者では肝機能正常被験者と比較してデュークラバシチニブの非結合形 AUC(INF)が 2 倍以上増加したため、デュークラバシチニブは重度の肝機能障害を有する患者には推奨されない。

3.5.1.7 腎機能

被験者の腎機能を eGFR に基づき分類し、軽度、中等度、重度腎機能障害及び末期腎不全がデュークラバシチニブ 12 mg 単回投与後のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PK に及ぼす影響を評価した（061 試験）。また、PPK 解析では eGFR を連続共変量として評価した。

軽度腎機能障害被験者では、デュークラバシチニブ及びその活性代謝物である BMT-153261 の曝露量は腎機能正常被験者と同程度であった。

デュークラバシチニブの総 AUC(INF)は、腎機能正常被験者と比較して中等度及び重度腎機能障害被験者においてそれぞれ約 39%及び 28%増加した。一方で、総 Cmax は腎機能正常被験者と比較して、

各重症度の腎機能障害被験者を通してその変動は 13.8%未満であった。軽度、中等度、重度腎機能障害被験者、及び末期腎不全被験者におけるデュークラバシチニブの血漿中蛋白結合は、腎機能正常被験者と同程度であった。

活性代謝物（BMT-153261）の総 AUC(INF)は、中等度及び重度腎機能障害被験者でそれぞれ約 24%及び 81%増加した。軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者における BMT-153261 の血漿中蛋白結合は、腎機能正常被験者と同程度であった。

腎機能正常被験者及び異なる重症度の腎機能障害を有する被験者（血液透析を必要とする末期腎不全被験者を含む）にデュークラバシチニブ 12 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であり、安全性上の新たな懸念は認められなかった。したがって、腎機能障害被験者における曝露量の変動は臨床上意味のあるものではないと考えられた。

PPK 解析において、eGFR の影響は代表値の 80～125%の範囲内に含まれた。

以上より、軽度、中等度、重度腎機能障害及び末期腎不全被験患者での用量調整は不要であると考えられた。

BMT-158170 の曝露量

061 試験において、不活性代謝物 BMT-158170 の曝露量は、中等度及び重度腎機能障害被験者で増加した。中等度及び重度腎機能障害被験者の Cmax はそれぞれ約 23%及び 48%増加し、AUC(INF)はそれぞれ約 102%及び 187%増加した。腎機能障害患者を対象に用量 12 mg で評価した試験の結果に基づくと、デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時における重度腎機能障害被験者の BMT-158170 の AUC(INF)は 479 ng/mL*h（12 mg 投与時の AUC(INF)の半分）と推定された。この BMT-158170 の推定曝露量は、以下の理由からデュークラバシチニブの安全性プロファイルに影響をもたらすことはないと考えられた。

1) BMT-158170 は薬理作用や遺伝毒性を示しておらず、これらの曝露量において特記すべきオフターゲットの作用や注目すべき DDI の影響は認められていない。
2) 中等度及び重度腎機能障害被験者での BMT-158170 の曝露量は非臨床毒性試験で安全性が確認された範囲内であり、ICH M3（R2）ガイダンスに準拠している。主要な毒性試験（例：ラット 6 ヵ月投与、ラットにおける胚・胎児発生及びラットがん原性試験）で確立された BMT-158170 の曝露量及び曝露量のマージンは、ICH M3（R2）ガイダンスで推奨されている 0.5 倍という基準よりも広い。
3) デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時に重度腎機能障害患者において想定される BMT-158170 の曝露量は、FIH 試験（002 試験）でデュークラバシチニブの 12 mg BID で投与したときに認められた、定常状態における 24 時間あたりの BMT-158170 の曝露量と同程度であった。デュークラバシチニブの 12 mg BID 投与を 14 日間受けた被験者（002 試験）において、安全性又は忍容性上の重大な問題は認められなかった。

3.5.1.8 他の要因

これまでのデュークラバシチニブの開発において、デュークラバシチニブの投与は成人被験者（18歳以上）のみを対象とされており、小児被験者でのデータは得られていない。また、これまでに妊婦及び授乳中の女性患者を対象としたデュークラバシチニブの評価は行われていない。デュークラバシチニブの PK に対するハーブ製品及びアルコール摂取の影響は評価していない。

3.5.2 デュークラバシチニブの薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

デュークラバシチニブの曝露量に対する食事及び併用薬の影響を以下に示す。

3.5.2.1 食事

デュークラバシチニブは、中等症から重症の乾癬患者を対象とした第 3 相試験では食事を考慮せずに投与された。健康被験者を対象とした、デュークラバシチニブ 6 mg の市販予定錠剤に対する食事（高脂肪・高カロリー食）の影響試験（119 試験）では、デュークラバシチニブの AUC(INF)は食後投与と空腹時投与で同程度であったが、Cmax は食後投与で約 24%低下した。有効性の E-R 解析では、Cavgss（AUC の代替指標）が最良の予測因子であることが示されているため（3.6 項）、Cmax の 24%の低下は有効性に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。したがって、デュークラバシチニブは食事の有無にかかわらず投与可能であると考えられた。カプセル剤及び錠剤に対する食事の影響の詳細な考察については、M2.7.1 に示している。

3.5.2.2 薬物相互作用：併用薬がデュークラバシチニブの薬物動態に及ぼす影響

デュークラバシチニブは、第 1 相及び第 2 相反応並びに尿中排泄を含む複数の機序により、単一の経路に偏ることなく消失する。また、複数の代謝酵素及びトランスポーター（CYP1A2、CYP2B6、CYP2D6、CYP3A5、CES2、UGT1A9、OCT1、P-gp 及び BCRP）がデュークラバシチニブの ADME に関与している。デュークラバシチニブの消失には複数の代謝経路及び複数の酵素／トランスポーターが関与していることから、他の薬剤がデュークラバシチニブの曝露量に及ぼす影響は軽微であると考えられるが、併用薬の影響を確認するため、以下の DDI 試験を実施した。デュークラバシチニブは CYP1A2 により代謝されるため、CYP1A2 の阻害（フルボキサミン）及び誘導（リトナビル）の影響を評価した。また、UGT1A9（ジフルニサル）、OCT1（Pyrimethamine 又はシクロスポリン）及び P-gp/BCRP（シクロスポリン）阻害薬との併用投与の影響についても評価した。さらに、ファモチジン及びラベプラゾールのような胃酸分泌抑制薬の影響についても評価した。

デュークラバシチニブの Cmax 及び AUC に及ぼす併用薬の影響を Figure 3.5.2.2-1 に示す。検討した DDI 試験のうち、デュークラバシチニブの曝露量の最大の変化は、フルボキサミン併用下の AUC(INF)で認められた約 57%の増加であった（Figure 3.5.2.2-1）。また、BMT-153261 の曝露量の最大の変化はジフルニサル併用下の AUC(INF)で認められた約 50%の増加であった（Figure 3.5.2.2-1）。

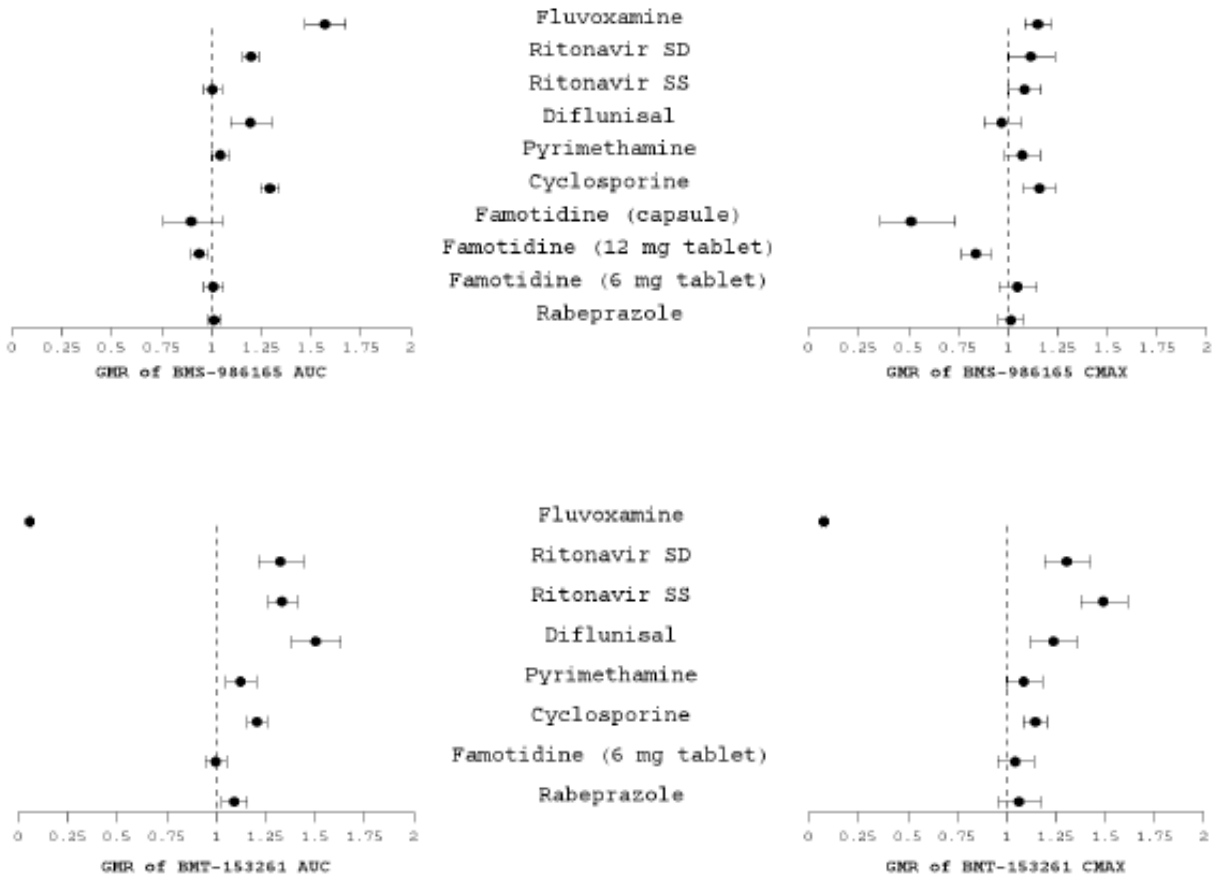
CYP1A2 を介して生成される BMT-153261 の AUC は、強い CYP1A2 阻害薬であるフルボキサミンの併用投与において約 94%減少した。しかしながら、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 のモル

濃度の合計として算出した濃度による総活性成分の曝露量は、デュークラバシチニブの曝露量が増加することにより、フルボキサミン併用投与下及び非投与下で同程度であり、BMT-153261 の減少は有効性に影響しないと考えられた（2.2.14 項）。

PPK 解析（3.4 項）、有効性及び安全性に関する E-R 解析（3.6 項）の結果に基づくと、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の変動がデュークラバシチニブ投与時の有効性及び安全性に対し、臨床的に意味のある変化をもたらすことはないと考えられる。

したがって、デュークラバシチニブに対する強い CYP1A2 阻害薬、CYP1A2 誘導薬、UGT1A9 阻害薬、OCT1 阻害薬及び胃酸分泌抑制薬の併用投与において用量調整は不要であると考えられた。

Figure 3.5.2.2-1:　　併用薬がデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の PK に及ぼす影響



Source: M5.3.5.3-3, Figure S.4.1.1
DDI=drug-drug interaction, GMR=geometric mean ratio, QD=once daily, SD=single dose, SS=steady-state. Studies included (ordered as above): Fluvoxamine (IM011-088, AUC[INF]), Ritonavir SD (Day 5, IM011-087, AUC[0-24]), Ritonavir SS (Day 15, IM011-087, AUC[INF]), Diflunisal (IM011-101, AUC[INF]), Pyrimethamine (IM011-100, AUC[INF]), Cyclosporine (IM011-045, AUC[TAU]), Famotidine (capsule, IM011-002D*), Famotidine (12 mg BMS-986165 tablet, IM011-031*, AUC[INF]), Famotidine (6 mg BMS-986165 tablet, IM011-119, AUC[INF]), Rabeprazole (IM011-090, AUC[INF]).
DDI studies were performed with BMS-986165 6 or 12 mg SD or QD SS. *Only BMS-986165 exposures available for this study.

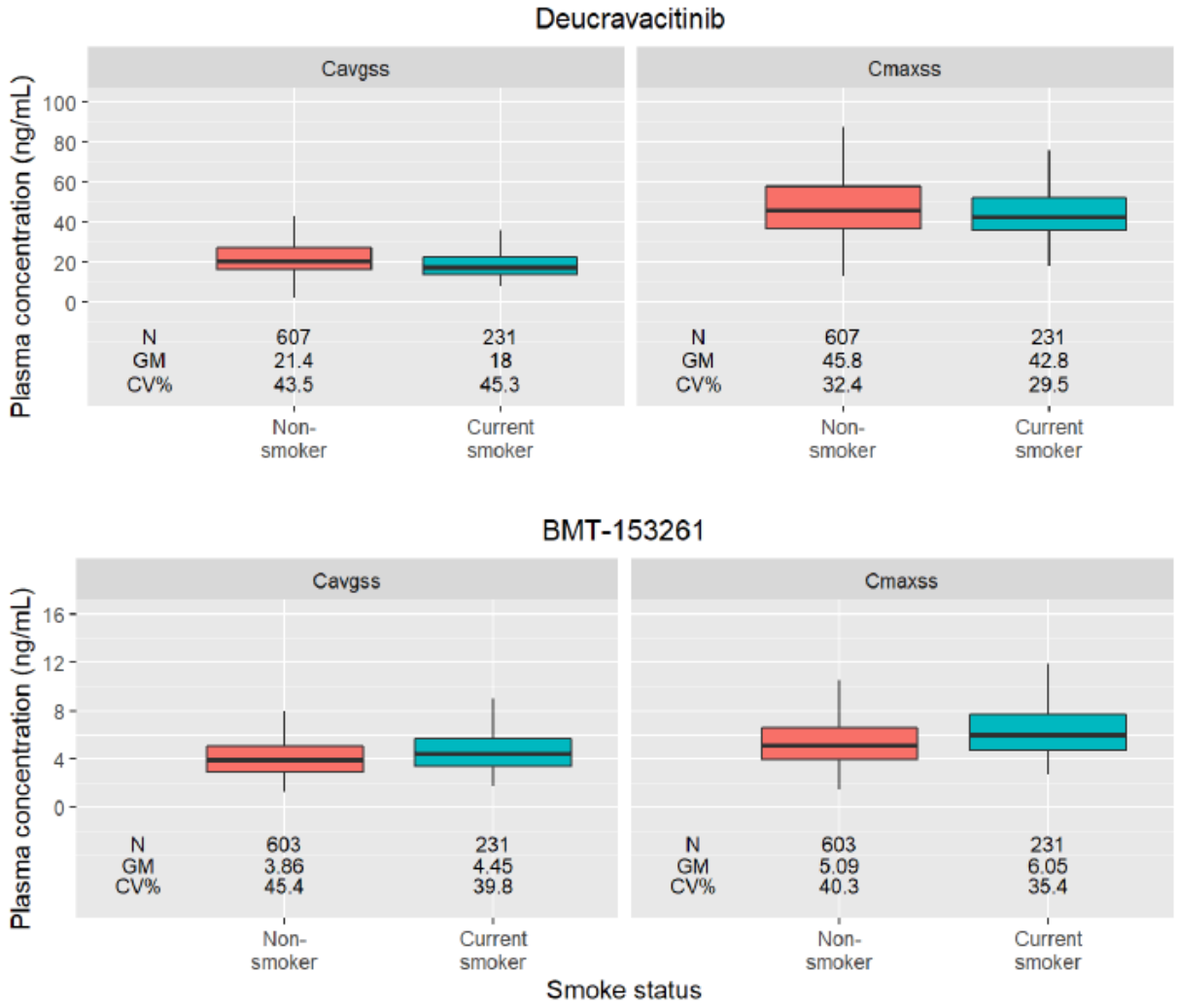
<u>デュークラバシチニブの曝露量に対する喫煙の影響</u>

喫煙は CYP1A2 を誘導することが知られているため、リトナビルとの DDI 試験（087 試験）に加えて PPK 解析を実施し、CYP1A2 の誘導がデュークラバシチニブの曝露量に及ぼす影響を評価した。その結果、喫煙はデュークラバシチニブの PK パラメータに対する有意な共変量として特定されなかった。さらに、喫煙の有無ごとのデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の予測値（6 mg QD）を Figure 3.5.2.2-2 に示す。全体として、喫煙者のデュークラバシチニブの Cmaxss 及び

Cavgss は、非喫煙者と比較して Cmaxss は 6%、Cavgss は 16%低く、両被験者間の曝露は同程度であった。BMT-153261 では、喫煙者の Cmaxss は 19%、Cavgss は 15%高く、両被験者間の曝露に大きな違いはなかった。

有効性の E-R 解析の結果からも、PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率は、喫煙者と非喫煙者で同程度であったことから、この曝露量の減少が有効性に意味のある影響を及ぼすことはないと考えられた。

Figure 3.5.2.2-2: **乾癬患者における喫煙の有無ごとのデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の予測値（6 mg QD）**



Source: M5.3.3.5-2, Figure 5.3.2.1-1
Note1: Simulations were conducted with EBE individual PK parameters from Phase 3 (046 and 047) subjects at a 6 mg QD dose using the final PPK model.
Note2: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR=Q3-Q1
Cavgss = average steady-state concentration; Cmaxss = maximum steady-state concentration; CV% = coefficient of variation percentage; GM = geometric mean; QD = once daily.

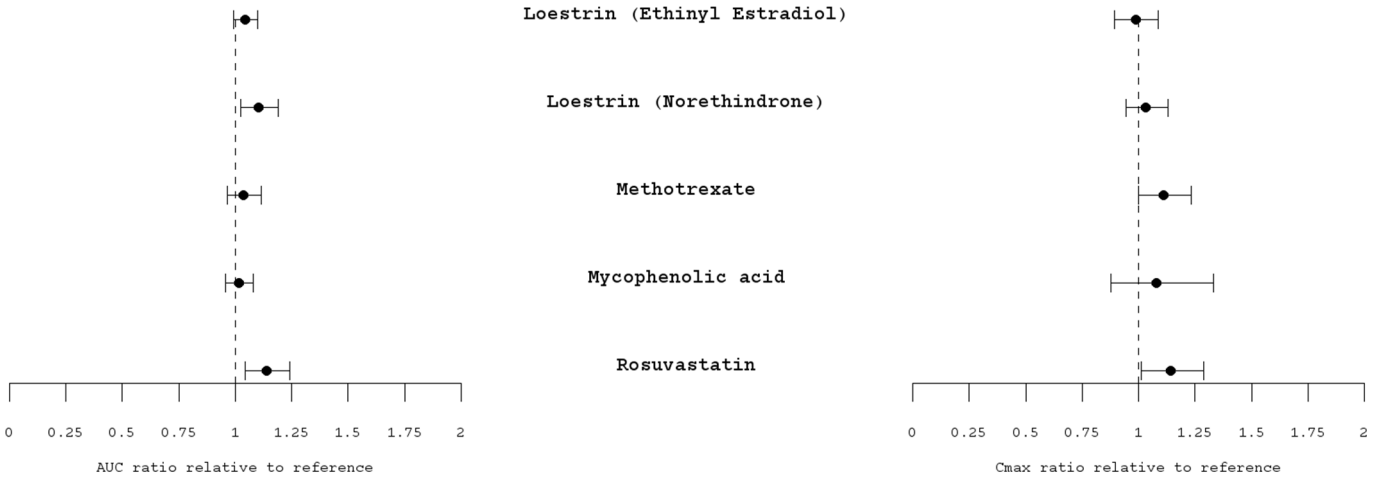
3.5.2.3 薬物相互作用：デュークラバシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

全体として、DDI 試験で評価した併用薬の曝露量に対して、デュークラバシチニブは意味のある影響を及ぼさなかった。

デュークラバシチニブ及びその代謝物について DDI の可能性を in vitro で評価した結果、デュークラバシチニブと BCRP 又は OATP1B3 の基質との相互作用が示唆された。そのため、デュークラバシチニブ及びロスバスタチンを用いた DDI 試験（BCRP/OATP 基質）を実施したが、ロスバスタチンの曝露量に意味のある変化は認められなかった（Figure 3.5.2.3-1）。また、デュークラバシチニブ（12 mg QD）が曝露量に及ぼす影響について、メトトレキサート、経口避妊薬（norethindrone acetate 及びエチニルエストラジオール）、ミコフェノール酸モフェチルなどの併用薬を用いて評価した。ミコフェノール酸モフェチルはプロドラッグであるため、曝露量の評価は活性代謝物のミコフェノール酸を評価した。

全体として、デュークラバシチニブは 12 mg QD の用量でこれらの薬剤の AUC に影響を及ぼさず、GMR の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。ロスバスタチンの Cmax はわずかに増加し、最大で約 14%の増加が認められた。ミコフェノール酸の Cmax の GMR の 90%CI の上限は 1.333 であり、0.80～1.25 の範囲をわずかに超えていた。Cmax に対するこれらのわずかな影響は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。したがって、デュークラバシチニブは経口避妊薬、ロスバスタチン（BCRP 及び OATP の基質）、メトトレキサート（BCRP 及びその他のトランスポーターの基質）及びミコフェノール酸モフェチル（CES1 及び CES2 の基質）と併用可能である。

Figure 3.5.2.3-1: デュークラバシチニブが併用薬の PK に及ぼす影響



BID=twice daily, DDI=drug-drug interaction, GMR=geometric mean ratio, MMF=Mycophenolate mofetil, MPA=Mycophenolic acid, MTX=Methotrexate, QD=once daily, SS=steady-state.
Studies included (ordered as above): Loestrin Ethynyl Estradiol (IM011-039), Loestrin Norethindrone (IM011-039), MTX (IM011-025), MMF MPA (IM011-071), Rosuvastatin (IM011-015).
DDI studies were performed with DEUC 12 mg BID or QD SS.
Program Source: \\BMSSTATS-BSTATS\SAS\Report\IntPK\rg-pk-foreddi2.sas
Source: M5.3.5.3-3, Figure S.4.1.2

3.6 曝露-反応解析

デュークラバシチニブの曝露量と臨床効果との関係を評価し、第 3 相試験の用量を検討するため、乾癬患者を対象とした第 2 相試験（011 試験）のデータを用いて E-R 解析を実施した。

第 3 相試験の完了後、乾癬患者を対象とした 3 つの試験（011 試験、046 試験及び 047 試験）のデータを統合して、有効性及び安全性に関する E-R 解析（Global E-R 解析）を実施した。さらに安全性の Global E-R 解析は、その後入手された国内第 3 相試験（066 試験）のデータを Global E-R 解析のデータセットに併合し、再度更新した（更新後の安全性の E-R 解析）。なお、066 試験は単一群、オープンラベル試験であったことから有効性の Global E-R 解析に用いたデータセットには併合しなかった。

Global 及び更新後のいずれの E-R 解析でも各 PPK 解析で予測した Cmaxss、Cavgss 及び Cminss を曝露量の指標として検討した。

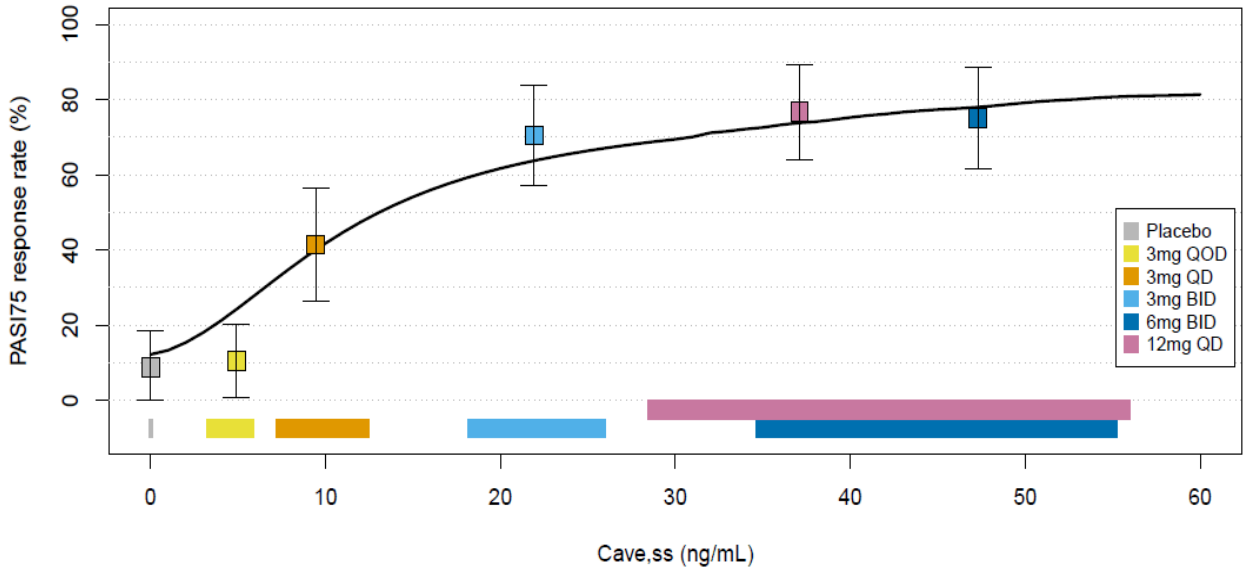
3.6.1 第 2 相試験（IM011-011 試験）における PASI 達成率の曝露-反応解析

中等症から重症の乾癬患者を対象とした第 2 相試験の結果から、デュークラバシチニブの 3 mg QD、3 mg BID、6 mg BID 及び 12 mg QD 投与はプラセボと比較して投与 12 週の PASI 75 達成率が有意に高いことが示された。また、PASI 75 及び PASI 90 達成率は、3 mg BID 以上の用量で一定になる傾向がみられた。

第 2 相試験から得た PASI 50、75、90 及び 100 達成率のデータを有効性の E-R 解析に含め、経時的比例オッズモデルを用いてモデル化した。PASI 達成の予測因子として、Cmaxss、Cavgss 及び Cminss を曝露量の指標としてそれぞれ評価した。

E-R モデルから、投与 12 週の曝露量と PASI 達成率との間に相関が認められ、Cavgss が PASI 達成率の最良の予測因子であることが示された。Cavgss と PASI 75 達成率の予測反応曲線と 011 試験の PASI 75 達成率の実測値を Figure 3.6.1-1 に示す。有意な共変量は、PASI 75 の最大達成率に対する体重、及び効果（EC50）に対する生物学的製剤による治療歴であった。

Figure 3.6.1-1:　　Cavgss と PASI 75 達成率の予測反応曲線と PASI 75 達成率の実測値の比較



Notes: The black line represents the model prediction. Data points represent observed response rates for each treatment arm with associated 95% confidence intervals. Shaded rectangles represent the 25th to 75th quartile range of Cavgss values for each treatment.
Source: M5.3.3.5-1, Figure 7

3.6.2　　第 2 相及び第 3 相試験を通した有効性及び安全性の曝露-反応解析

乾癬患者におけるデュークラバシチニブの血漿中曝露量と有効性及び安全性指標との関係を明らかにするため、乾癬患者を対象とした第 2 相試験（011 試験）及び第 3 相試験（046 試験及び 047 試験）のデータを含めた E-R 解析を実施した（Global E-R 解析）。さらに、066 試験の結果を入手後に、日本人の影響を評価した。

3.6.2.1　　第 2 相及び第 3 相試験を通した有効性の曝露-反応解析（Global E-R 解析）

011 試験（第 2 相試験）、046 試験（第 3 相試験）及び 047 試験（第 3 相試験）のデータを用いて、PASI 及び sPGA 達成率の時間経過との関係を、時系列カテゴリカルロジスティック回帰モデルによって記述した。PASI 及び sPGA の E-R 解析はいずれも、デュークラバシチニブの曝露量の指標（Cmaxss、Cavgss 及び Cminss）及び活性代謝物の寄与についても評価した。また E-R 関係に影響する共変量を特定しその影響を評価した。

3.6.2.1.1　　PASI 達成率の曝露-反応解析

曝露量と PASI 50、75、90 及び 100 達成率との関係を記述するため、1524 例の乾癬患者のデータを用いて E-R 解析を実施した。

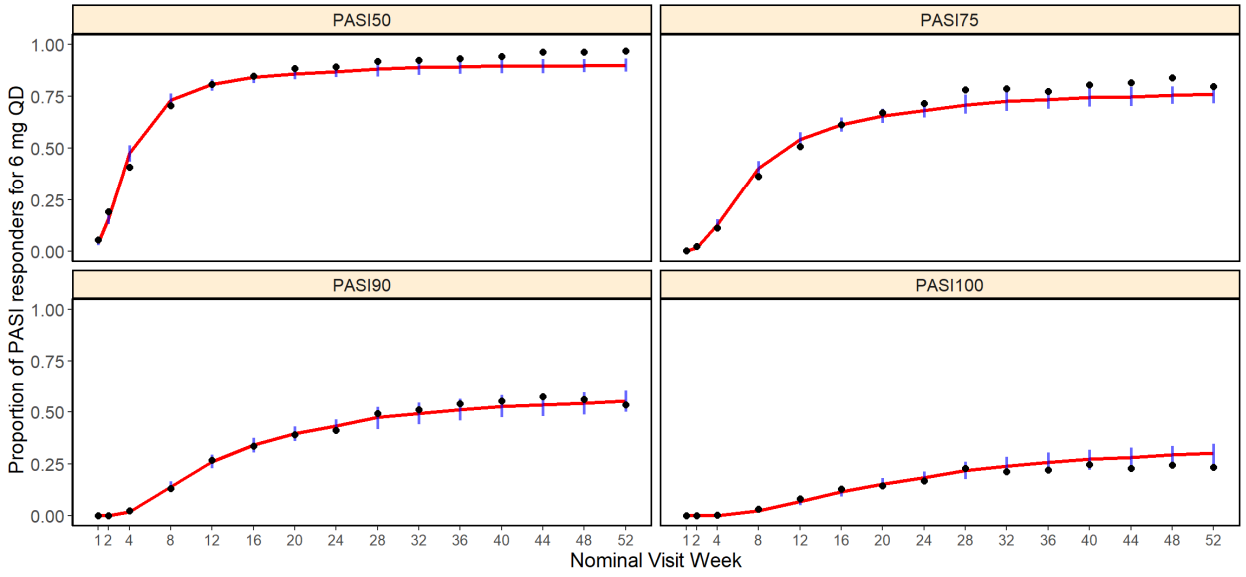
PPK 解析で予測したデュークラバシチニブの曝露量指標（Cminss、Cmaxss 及び Cavgss）及び基本モデルを用いて E-R 解析を実施したところ、最も予測精度が高いモデルはデュークラバシチニブの Cavgss を用いた Emax モデルであった。単変量解析に基づきフルモデルに含めた共変量は、プラセボの最大効果（Bmax）に対する体重、性別、生物学的製剤による治療歴及び地域、見かけの最大効果の 50%に到達するまでの時間（ET50）に対する体重、年齢、ベースライン PASI スコア、生物学的製剤による治療歴、ベースラインの BSA 及び喫煙の有無、並びに薬物最大効果（Emax）に対する体重、生物学的製剤による治療歴、地域、性別及び人種であった。

さらに、変数減少法により共変量を絞り込んだ最終モデルを構築した。最終モデルに含めた有意な共変量は、Bmax に対する体重及び生物学的製剤による治療歴、並びに ET50 に対する年齢及びベースラインの PASI スコアであった。

デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の PASI 50、75、90 及び 100 達成率の経時変化を予測した結果と臨床試験から得られた結果を重ね合わせた図を Figure 3.6.2.1-1 に示す。このモデルでは PASI 50、75、90 及び 100 達成率の実測値を適切に表現することができた。

また最終モデルにおけるパラメータ推定値及びモデル評価の詳細は E-R 報告書を参照のこと。

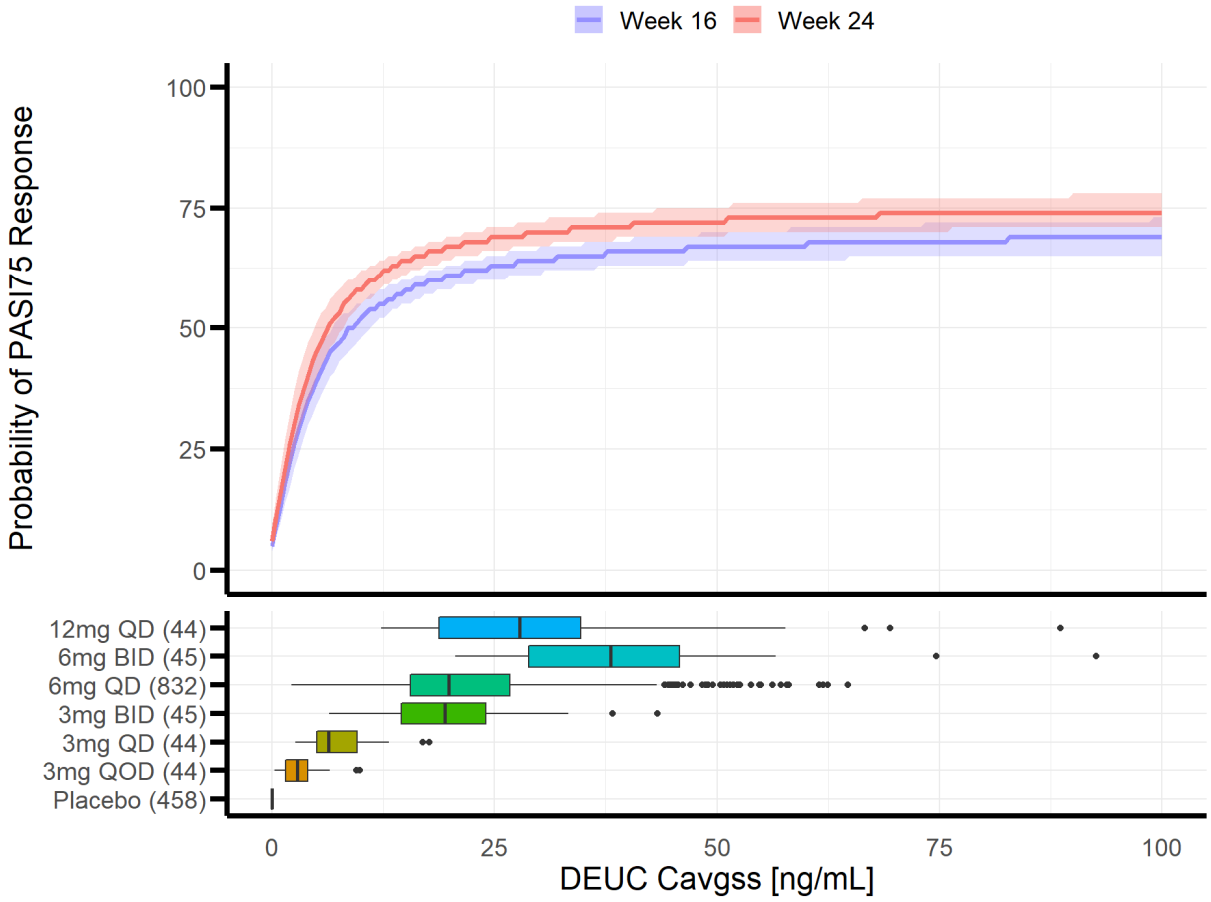
Figure 3.6.2.1-1: **デュークラバシチニブ 6 mg投与時の PASI 50、75、90 及び 100 達成率の経時変化**



Black symbols represent observed PASI response rates and the redline represents median of model predicted response rate. The vertical lines represent 90% PI of the predicted response rate.
PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PASI50/75/90/100 = reductions in PASI score from baseline of 50%, 75%, 90%, and 100%, respectively
Source: M5.3.3.5-3, Figure 5.1.2-1

デュークラバシチニブの Cavgss に対する投与 16 週及び投与 24 週の PASI 75 達成率のモデル予測を Figure 3.6.2.1-2 に示す。デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与によって得られると予測される PASI 75 達成率はプラセボを大きく上回っており、投与 16 週及び投与 24 週における PASI 75 達成率は最大達成率に近い値を示した。

Figure 3.6.2.1-2: **デュークラバシチニブの Cavgss に対する投与 16 週及び投与 24 週の PASI 75 達成率のモデル予測**



Notes: Solid curve on upper panel gives the median PASI 75 probability for week 16 or 24 with a ribbon showing the corresponding 90% prediction interval. The boxplots at the bottom represent the exposure range achieved by each dosing regimen. The values in parentheses represent the number of subjects.
BID = twice daily; QD = once daily; QOD = every other day; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PASI 75 = reductions in PASI score from baseline of 75%.
Source: M5.3.3.5-3, Figure 5.1.3-1

デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の Cavgss の代表値から、曝露量が変動したときの投与 16 週及び投与 24 週の PASI 75 達成率の予測値を Table 3.6.2.1-1 に示す。Cavgss が中央値より 50%低下し

ても PASI 75 達成率に大きな低下はみられず、プラセボを大きく上回っていた。また、デュークラバシチニブの Cavgss が 100%～200%増加しても、PASI 75 達成率は中央値の Cavgss と比較して大きな増加はみられず、6 mg QD 投与により PASI 75 達成率はほぼ最大に達すると予測された。

Table 3.6.2.1-1: デュークラバシチニブの Cavgss 変動時の投与 16 週及び投与 24 週における PASI 75 達成率の予測値

Scenario	Week 16 PASI 75 Probability [90% PI] (%)	Week 24 PASI 75 Probability [90% PI] (%)
Placebo	5.2 [4.0, 7.1]	6.3 [4.8, 8.8]
50% lower median DEUC exposure	52.1 [48.4, 55.4]	58.3 [54.7, 61.5]
20% lower median DEUC exposure	58.5 [55.8, 60.7]	64.6 [61.9, 66.6]
Reference (6 mg QD - median exposure)	60.8 [58.3, 62.9]	66.8 [64.2, 68.9]
100% higher median DEUC exposure	65.8 [62.9, 68.4]	71.4 [68.7, 74.1]
200% higher median DEUC exposure	67.5 [64.3, 70.6]	73.1 [70, 76.1]

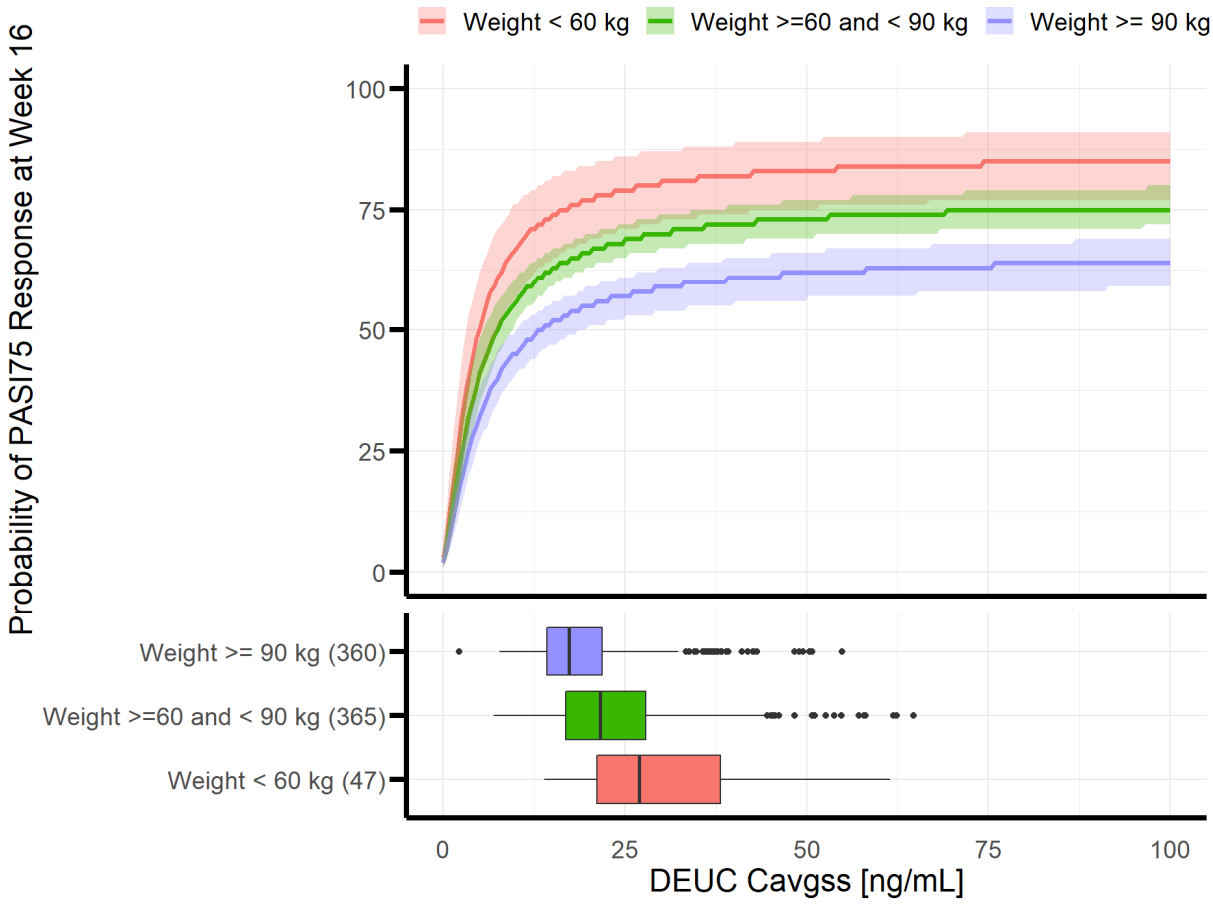
CI = confidence interval; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; QD = once daily.
Source: M5.3.3.5-3, Table 5.1.3-1

検討した共変量のうち、体重は PASI 75 達成率に最も影響を及ぼす共変量であった。デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の、投与 16 週におけるデュークラバシチニブの Cavgss（0～100 ng/mL）に対する体重層別の PASI 75 達成率を Figure 3.6.2.1-3 に示した。

体重 90 kg 以上の被験者における PASI 75 達成率の予測値は、体重 60 kg 未満の被験者及び体重 60 kg～90 kg の被験者よりも低かった。6 mg QD 投与時に、各体重層で予測される PASI 75 達成率は、各体重層での PASI 75 達成率の最大達成率に近い値を示した。また、体重別の PASI 75 達成率は投与 24 週においても同様の傾向がみられた（M5.3.3.5-3）。

性別は PASI 75 達成率に対して影響を及ぼす可能性があり、男性と比較して女性の PASI 75 達成率が高いと予測された。同様の影響が生物学的製剤による治療歴においても認められ、生物学的製剤による治療歴がある乾癬患者では、治療歴のない患者と比較して PASI 75 達成率がやや低いと予測された。

Figure 3.6.2.1-3: **デュークラバシチニブの体重層別 Cavgss に対する PASI 75 達成率と 90%予測区間**



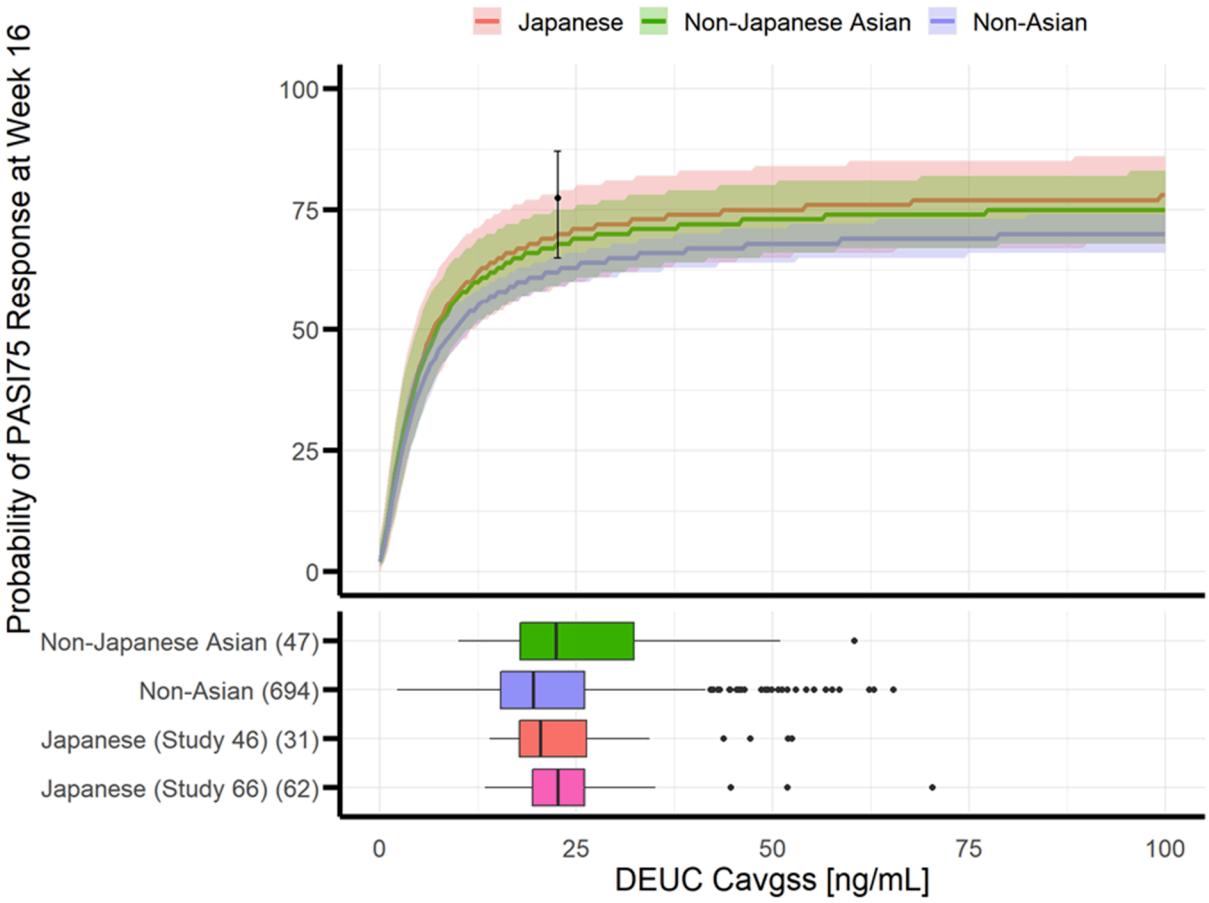
Note: Solid curve on upper panel gives the median PASI 75 probability at week 16 for each body weight strata with a ribbon showing the corresponding 90% prediction interval. The boxplots in the lower panel are the summary exposure (Cavgss) from the subjects enrolled in the Phase 3 studies (IM011046, IM011047) receiving DEUC 6 mg QD, grouped by body weight brackets. The values in parentheses represent the number of subjects.
PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PASI 75 = reductions in PASI score from baseline of 75%.
Source: M5.3.3.5-3, Figure 5.1.3-2

人種／民族の影響は PASI 75 達成率の E-R 解析において、最終的に有意な共変量として特定されなかったが、第 3 相試験の 6 mg QD 投与を受けた全ての被験者（046 試験及び 047 試験）について、投与 16 週におけるデュークラバシチニブの Cavgss（0～100 ng/mL）に対する人種／民族別（日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人）の PASI 75 達成率を Figure 3.6.2.1-4 に示した。さらに、066 試験（局面型皮疹を有する乾癬被験者のみ）の投与 16 週の PASI 75 達成率（実測値）とその 95%CI を算出し、これら 3 つの人種／民族別の E-R 曲線と重ね合わせた。

人種／民族別の E-R 関係から、いずれの集団においてもデュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の Cavgss が中央値より 50%低下した場合でも、PASI 75 達成率に大きな低下はみられず、プラセボを大きく上回っていた。また、Cavgss が 6 mg QD 投与時の中央値から 100%～200%増加しても、PASI 75 達成率に大きな増加はみられず、6 mg QD 投与により PASI 75 達成率はほぼ最大に達すると予測された（M5.3.3.5-5、Table 5.1.2-1）。投与 24 週においても同様の傾向がみられている。

066 試験で認められた PASI 75 達成率については、066 試験データを含まない global モデルにより予測された達成率よりも高いと考えられるが、066 試験の PASI 75 達成率の 95%CI は、PASI 75 達成率の 90%PI と重複しており、E-R モデルにより予測される達成率と大きく異ならないことが示唆された。

Figure 3.6.2.1-4: **デュークラバシチニブの人種／民族別 Cavgss に対する投与 16 週の PASI 75 達成率と 90%予測区間及び 066 試験の PASI 75 達成率（実測値）とその 95%信頼区間**



Source: M5.3.3.5-5, Figure 5.1.2-1
The response rate is computed from the observed data without imputing the missing response data.

Notes: Solid curve on upper panel gives the median probability of PASI 75 response for Week 16 with a ribbon showing the corresponding 90% prediction interval. The bar plot on the upper figure gives observed response rate from Study IM011066 with median and 95% confidence interval. The boxplots at the bottom represent the exposure range at 6 mg QD DEUC and are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR = Q3-Q1.
Abbreviations: Cavgss = time-average steady-state plasma drug concentration during multiple-dose administration; DEUC = deucravacitinib; IQR = interquartile range; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PASI 75 = 75% reduction from baseline in PASI response score; QD = once daily; Study 46 = IM011046; Study 66 = IM011066.

デュークラバシチニブの Cavgss（0～100 ng/mL）に対する投与 16 週及び投与 24 週の PASI 75 達成率の予測値を共変量（年齢、性別、ベースライン PASI スコア、生物学的製剤の使用歴及び喫煙の有無）ごとに示した図を E-R 報告書に示す。これらの共変量ごとの解析においてもデュークラバシチニブ 6 mg QD における曝露量範囲において PASI 75 達成率は最大達成率に近かった。

3.6.2.1.2 sPGA 達成率の曝露-反応解析

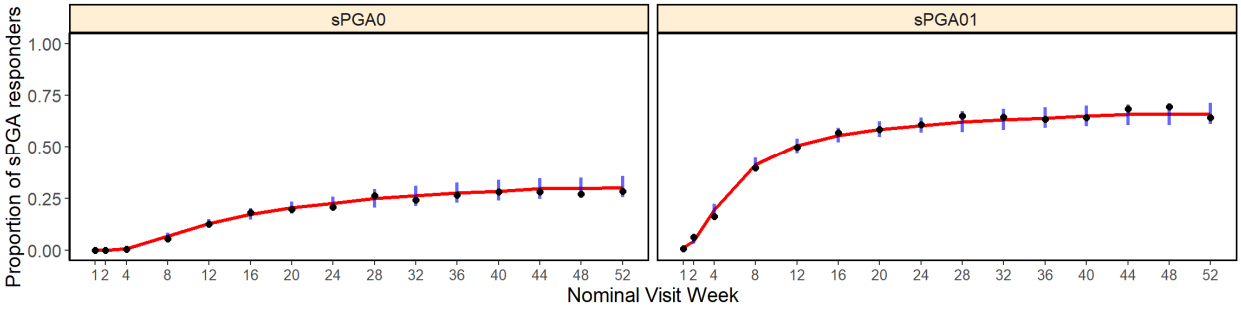
曝露量と sPGA 達成率との関係を記述するために、1522 例の乾癬患者のデータを用いて E-R 解析を実施した。

PPK 解析で予測したデュークラバシチニブの曝露量指標（Cminss、Cmaxss 及び Cavgss）及び基本モデルを用いて最初の E-R 解析を実施したところ、最も予測精度が高いモデルはデュークラバシチニブの Cavgss を用いた Emax モデルであった。単変量解析に基づきフルモデルに含めた共変量は、Emax に対する体重、地域、性別及び生物学的製剤の使用歴、ET50 に対する体重、地域及び年齢、並びに Bmax に対する体重、地域、性別及び生物学的製剤の使用歴であった。また、注目すべき共変量としてベースラインの sPGA の影響をフルモデルに含めた。人種（アジア人、白人、黒人及びその他）の影響は有意な共変量ではなかったことからフルモデルに含めなかった。

さらに、変数減少法により共変量を絞り込んだ最終 E-R モデルを構築した。最終モデルに含めた有意な共変量は、Emax に対する地域、ET50 に対する体重、並びに Bmax に対する体重であった。

デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の sPGA（0/1）及び sPGA（0）達成率の経時変化を予測した結果と臨床試験から得られた結果を重ね合わせた図を Figure 3.6.2.1-5 に示す。このモデルは sPGA 達成率の実測値を適切に表現することができた。

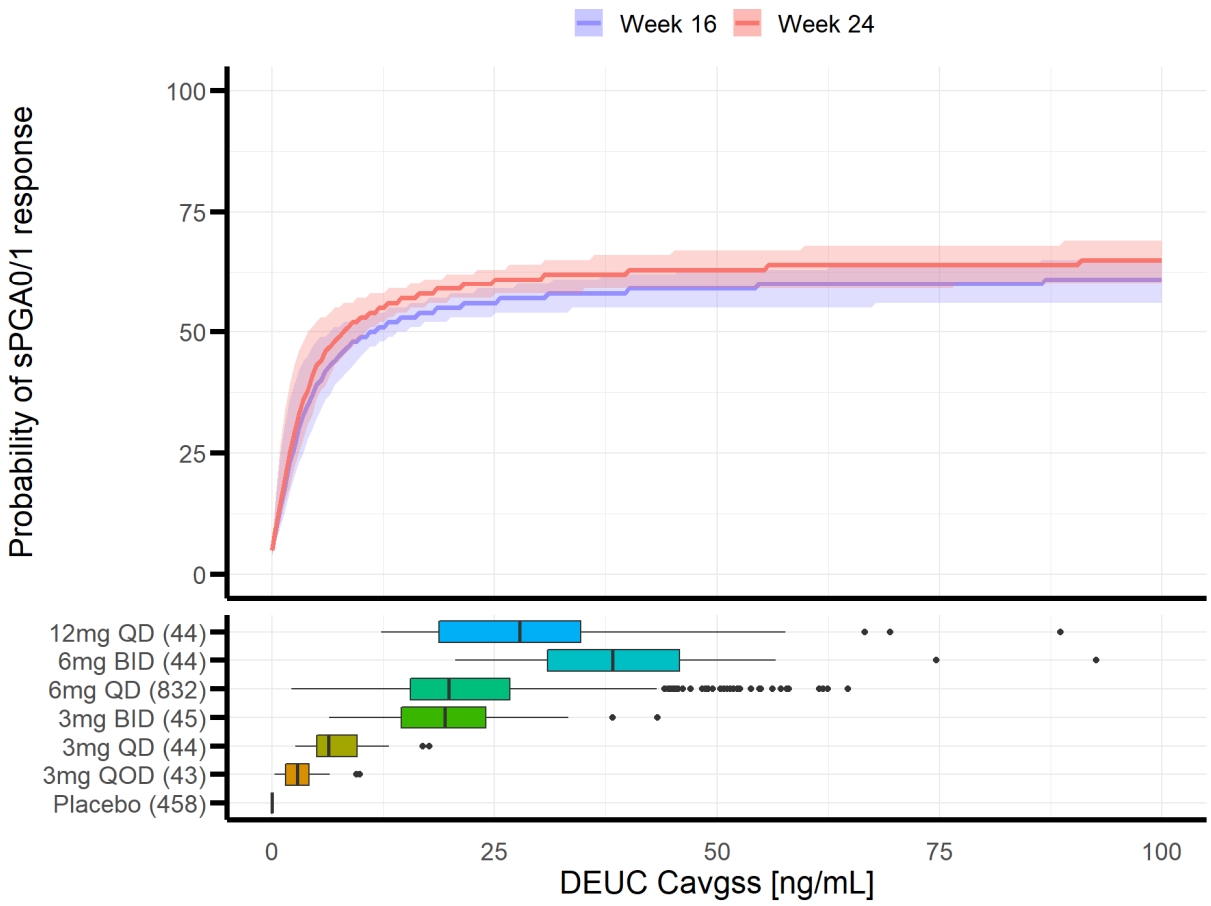
Figure 3.6.2.1-5: **デュークラバシチニブ 6 ㎎投与時の sPGA（0/1）及び sPGA（0）達成率の経時変化**



Black symbols represent observed sPGA response rates and the redline represents median of model predicted response rate. The vertical lines represent 90% PI of the predicted response rate
PGA = Physician's Global Assessment
Source: M5.3.3.5-3, Figure 5.2.2-1

デュークラバシチニブの Cavgss に対する投与 16 週及び投与 24 週の sPGA 達成率のモデル予測を Figure 3.6.2.1-6 に示す。デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与によって得られると予測される投与 16 週及び投与 24 週における sPGA 0/1 達成率は最大反応率に近い値を示した。

Figure 3.6.2.1-6: デュークラバシチニブの Cavgss に対する投与 16 週及び 24 週の sPGA（0/1）達成率のモデル予測



Notes: Solid curve on upper panel gives the median sPGA01 probability for week 16 or 24 with a ribbon showing the corresponding 90% prediction interval. The boxplots at the bottom represent the exposure range achieved by each dosing regimen. The values in parentheses represent the number of subjects.
BID = twice daily; QD = once daily; QOD = every other day; sPGA = static Physician's Global Assessment.
Source: M5.3.3.5-3, Figure 5.2.3-1

デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の Cavgss の代表値から、曝露量が変動したときの投与 16 週及び投与 24 週の sPGA（0/1）達成率の予測値を Table 3.6.2.1-2 に示す。Cavgss が中央値より 50%低下しても sPGA（0/1）達成率に大きな低下はみられず、プラセボを大きく上回っていた。また、デュークラバシチニブの Cavgss が 100%～200%増加しても、sPGA（0/1）達成率は中央値の Cavgss と比較して大きな増加はみられず、6 mg QD 投与により sPGA（0/1）達成率はほぼ最大に達すると予測された。

Table 3.6.2.1-2: デュークラバシチニブの Cavgss 変動時の投与 16 週及び 24 週における sPGA（0/1）達成率の予測値

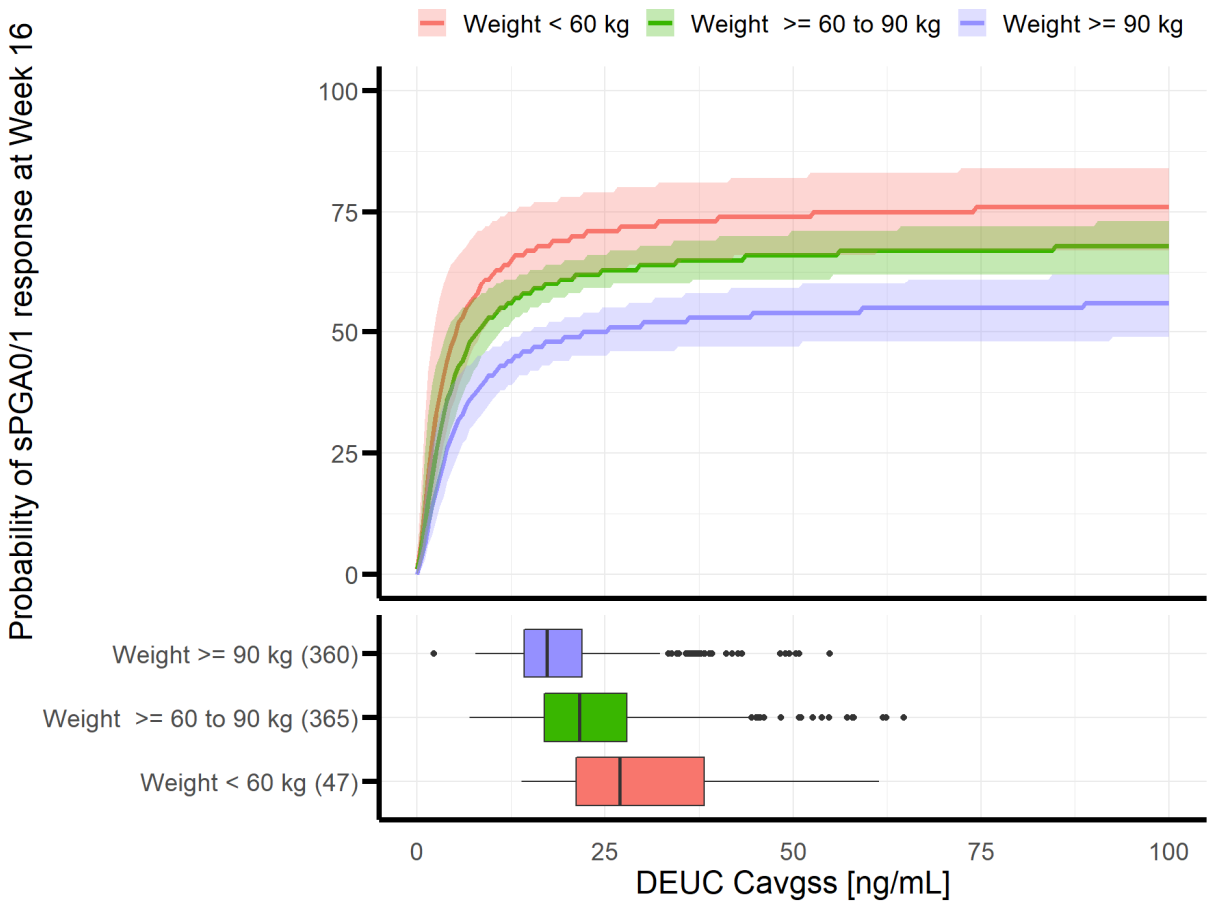
Scenario	Week 16 sPGA0/1 Probability [90% PI] (%)	Week 24 sPGA0/1 Probability [90% PI] (%)
Placebo	4.9 [4.1, 5.8]	5.3 [4.4, 6.3]
50% lower median DEUC exposure	48.8 [45, 52.9]	52.9 [49, 57]
20% lower median DEUC exposure	53.4 [50.9, 55.9]	57.5 [54.9, 59.9]
Reference (6 mg QD - median exposure)	55.1 [52.6, 57.6]	59.1 [56.5, 61.7]
100% higher median DEUC exposure	58.5 [54.9, 62]	62.5 [58.7, 66]
200% higher median DEUC exposure	59.7 [55.4, 63.4]	63.7 [59.3, 67.5]

CI = confidence interval; QD = once daily; sPGA = static Physician Global Assessment.
Source: M5.3.3.5-3, Table 5.2.3-1

検討した共変量のうち、体重及び地域（米国又は欧州）は sPGA（0/1）達成率に最も影響を及ぼす共変量であった。デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の、投与 16 週におけるデュークラバシチニブの Cavgss（0～100 ng/mL）に対する体重層別及び地域別の sPGA（0/1）達成率を評価した（Figure 3.6.2.1-7 及び Figure 3.6.2.1-8）。

体重が 90 kg 以上の被験者における sPGA（0/1）達成率の予測値は、60 kg 未満の被験者及び 60 kg～90 kg の被験者よりも低かった（Figure 3.6.2.1-7）。6 mg QD 投与時の sPGA（0/1）達成率は、各体重層での sPGA（0/1）達成率の最大達成率に近い値を示した。また、体重層別の sPGA（0/1）達成率は投与 24 週においても同様の傾向がみられた（M5.3.3.5-3）。

Figure 3.6.2.1-7: **投与 16 週におけるデュークラバシチニブの体重層別 Cavgss に対する sPGA0/1 達成率と 90%予測区間**

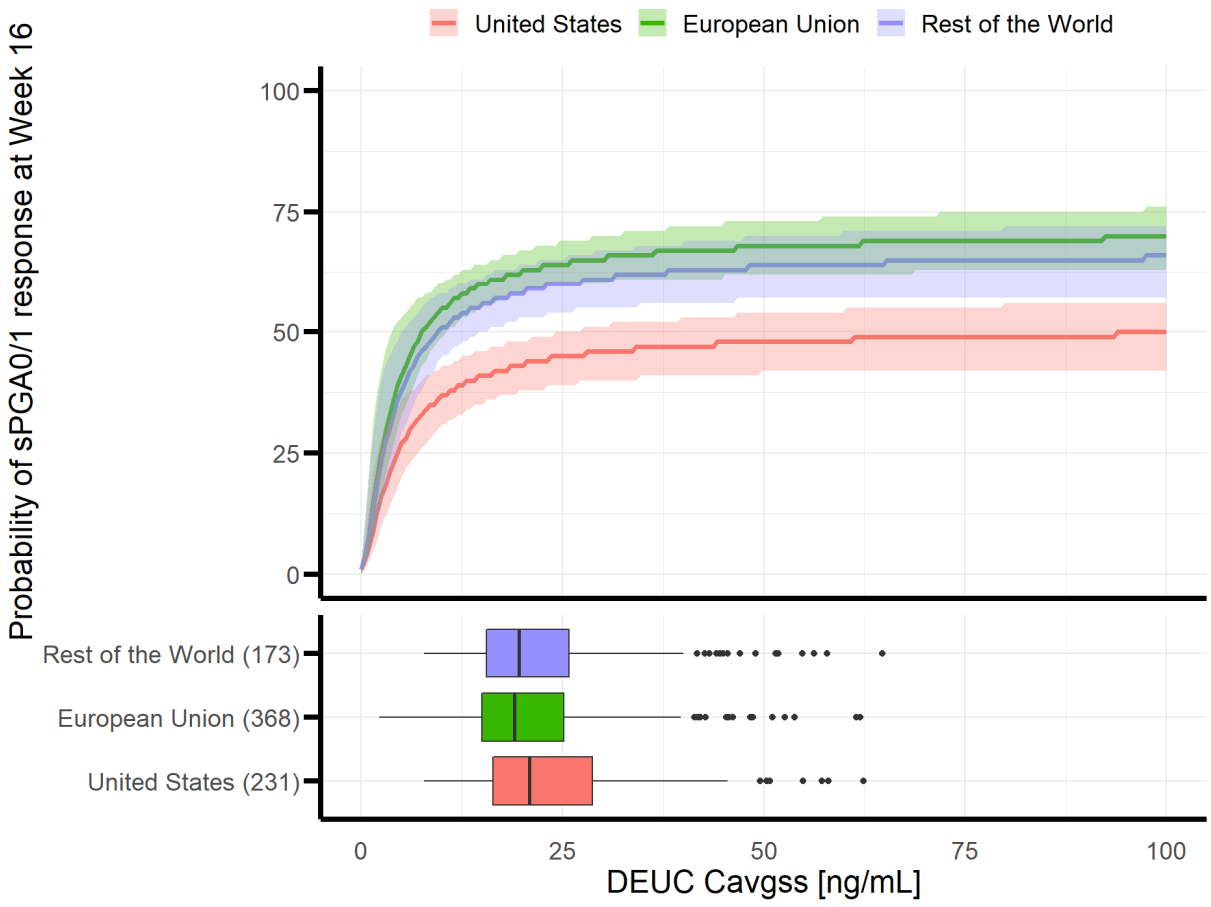


Note: Solid curve on upper panel gives the median sPGA01 probability at Week 16 for each body weight strata with a ribbon showing the corresponding 90% prediction interval. The boxplots in the lower panel are the summary exposure (Cavgss) from the subjects enrolled in the Phase 3 studies (IM011046, IM011047) receiving DEUC 6 mg QD, grouped by body weight brackets. The values in parentheses represent the number of subjects.
sPGA = static Physician's Global Assessment
Source: M5.3.3.5-3, Figure 5.2.3-2

米国の被験者の sPGA（0/1）達成率の予測値は、欧州及びその他の地域の被験者よりも低かった（Figure 3.6.2.1-8）。これらの地域間における投与 16 週の sPGA（0/1）達成率の差はこれらの地域間のデュークラバシチニブの曝露量の予測値が同程度であったことから、曝露量の差に起因するものではないことが示唆された。デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の sPGA（0/1）達成率は、いずれの地域でも最大達成率に近い値を示した。

これら地域別の sPGA（0/1）達成率は投与 24 週においても同様の傾向がみられた（M5.3.3.5-3）。

Figure 3.6.2.1-8: **投与 16 週におけるデュークラバシチニブの地域別 Cavgss に対する sPGA（0/1）達成率と 90%予測区間**



Note: Solid curve on upper panel gives the median sPGA01 probability at Week 16 for each body weight strata with a ribbon showing the corresponding 90% prediction interval. The boxplots in the lower panel are the summary exposure (Cavgss) from the subjects enrolled in the Phase 3 studies (IM011046, IM011047) receiving DEUC 6 mg QD, grouped by regions. The values in parentheses represent the number of subjects.
sPGA = static Physician's Global Assessment
Source: M5.3.3.5-3, Figure 5.2.3-3

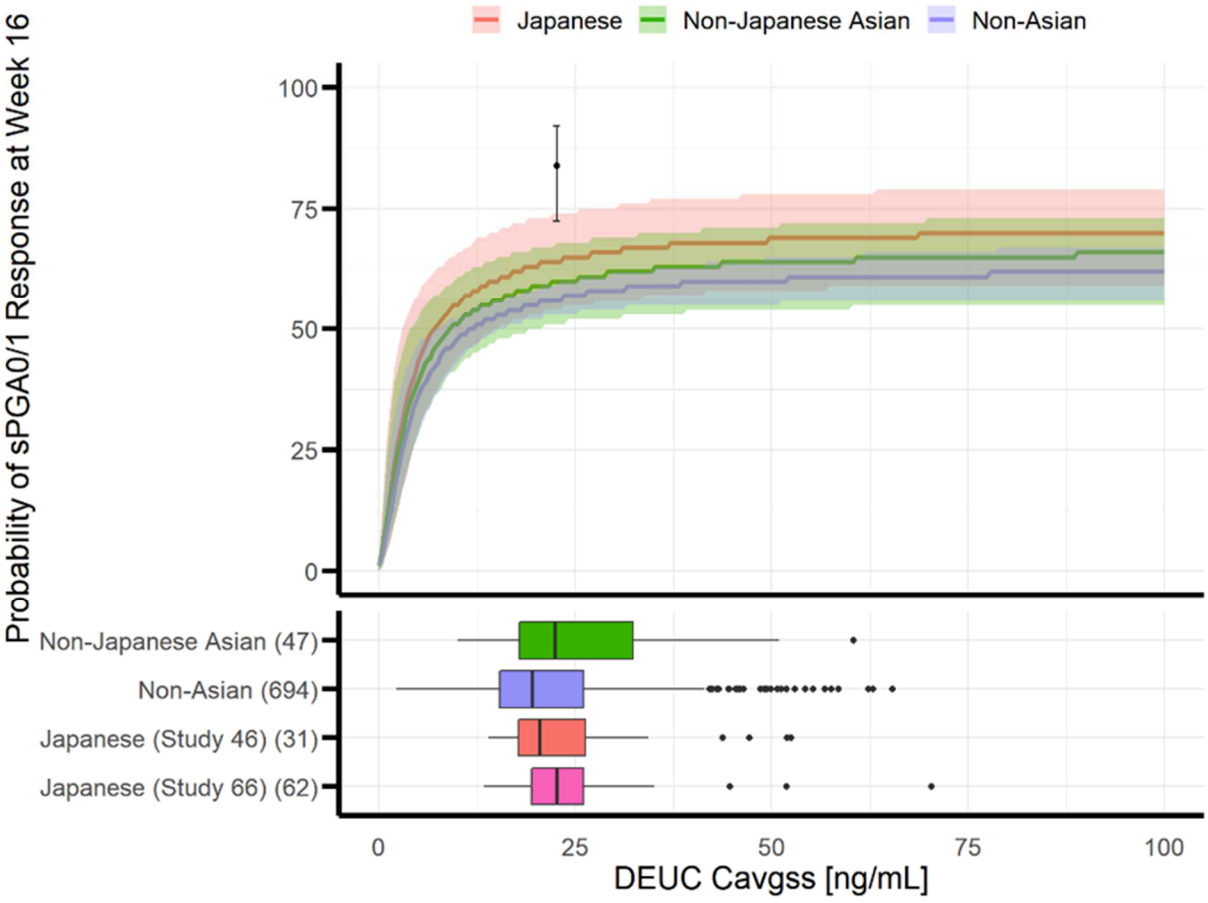
人種／民族の影響は sPGA（0/1）達成率の E-R 解析において、最終的に有意な共変量として特定されなかったが、第 3 相試験の 6 mg QD 投与を受けた全ての被験者（046 試験及び 047 試験）について、投与 16 週におけるデュークラバシチニブの Cavgss（0～100 ng/mL）に対する人種／民族別（日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人）の sPGA（0/1）達成率を Figure 3.6.2.1-9 に示した。

さらに、066 試験（局面型皮疹を有する乾癬患者のみ）の投与 16 週の sPGA（0/1）達成率（実測値）とその 95%CI を算出し、これら 3 つの人種／民族別の E-R 曲線と重ね合わせた。

人種／民族別の E-R 関係から、いずれの集団においてもデュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の Cavgss が中央値より 50%低下しても、sPGA（0/1）達成率に大きな低下はみられず、プラセボを大きく上回っていた。また、Cavgss が 6 mg QD 投与時の中央値から 100%～200%増加しても、sPGA（0/1）達成率に大きな増加はみられず、6 mg QD 投与により sPGA（0/1）達成率はほぼ最大に達すると予測された（M5.3.3.5-5、Table 5.2.2-1）。投与 24 週においても同様の傾向がみられている。

066 試験で認められた sPGA（0/1）達成率については 066 試験データを含まない global モデルにより予測された達成率と比較して高かった。

Figure 3.6.2.1-9: **デュークラバシチニブの人種／民族別 Cavgss に対する投与 16 週の sPGA（0/1）達成率と 90%予測区間及び 066 試験の sPGA（0/1）達成率（実測値）とその 95%信頼区間**



Source: M5.3.3.5-5, Figure 5.2.2-1
The response rate is computed from the observed data without imputing the missing response data.

Notes: Solid curve on upper panel gives the median probability of sPGA0/1 response for Week 16 with a ribbon showing the corresponding 90% prediction interval. The bar plot on the upper figure gives observed response rate from Study IM011066 with median and 95% confidence interval. The boxplots at the bottom represent the exposure range at 6 mg QD DEUC and are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR = Q3-Q1.
Abbreviations: Cavgss = time-averaged steady-state plasma drug concentration during multiple-dose administration; DEUC = deucravacitinib; IQR = interquartile range; sPGA = static Physician's Global Assessment; Study 46 = IM011046; Study 66 = IM011066.

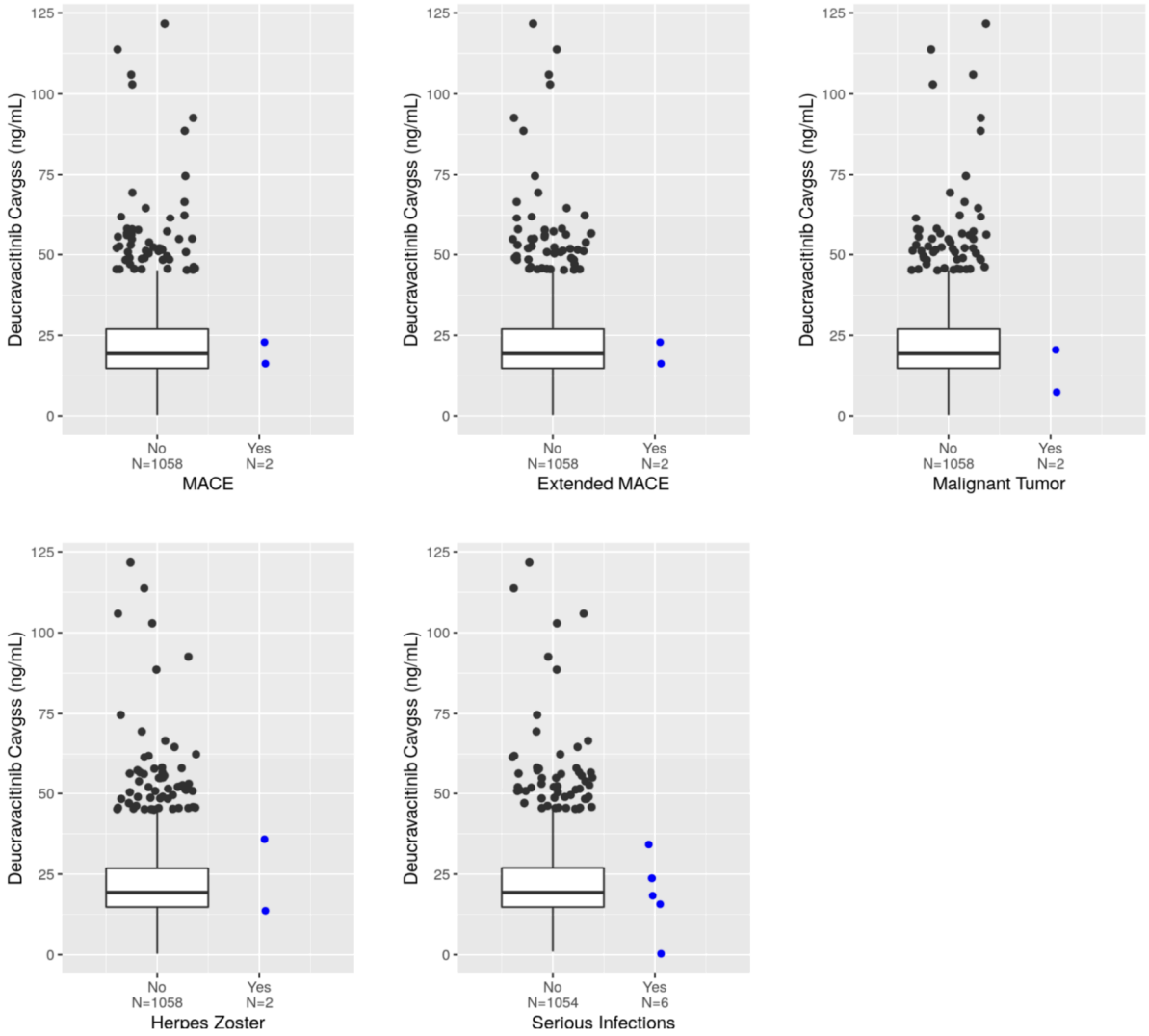
3.6.2.2 第 2 相及び第 3 相試験を通した安全性の曝露-反応解析（Global E-R 解析）

M2.7.4 に記載したように、デュークラバシチニブ群では SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合が高かったことから、これらの事象とデュークラバシチニブの曝露量との関係を評価した。また、MACE、Extended MACE、重篤な感染症、帯状疱疹、悪性腫瘍及びグレード 3 以上の CPK 上昇などの注目すべき安全性事象については、曝露量との相関は認められず、事象の発現割合も低いことから、モデルに基づく評価の対象とはせず、視覚的に評価した。

安全性に関する E-R 解析では、PPK 解析から予測したデュークラバシチニブの Cavgss を曝露量の指標として用いた。乾癬患者を対象とした第 2 相試験（011 試験）では、12 週間の投与期間と 4 週間の安全性の追跡調査期間を含む期間を評価した。第 3 相試験（046 試験及び 047 試験）では、投与 16 週に主要評価項目を評価し、投与 52 週まで治験薬を投与した。そのため、有害事象及び臨床検査値とデュークラバシチニブの曝露量との関係について、投与 12 週又は 16 週及び 52 週の時点で評価した。投与 12 週又は 16 週時点の解析には第 2 相及び第 3 相試験のプラセボ対照期間の結果を含めたが、投与 52 週での解析には第 3 相試験の結果のみを含めた。

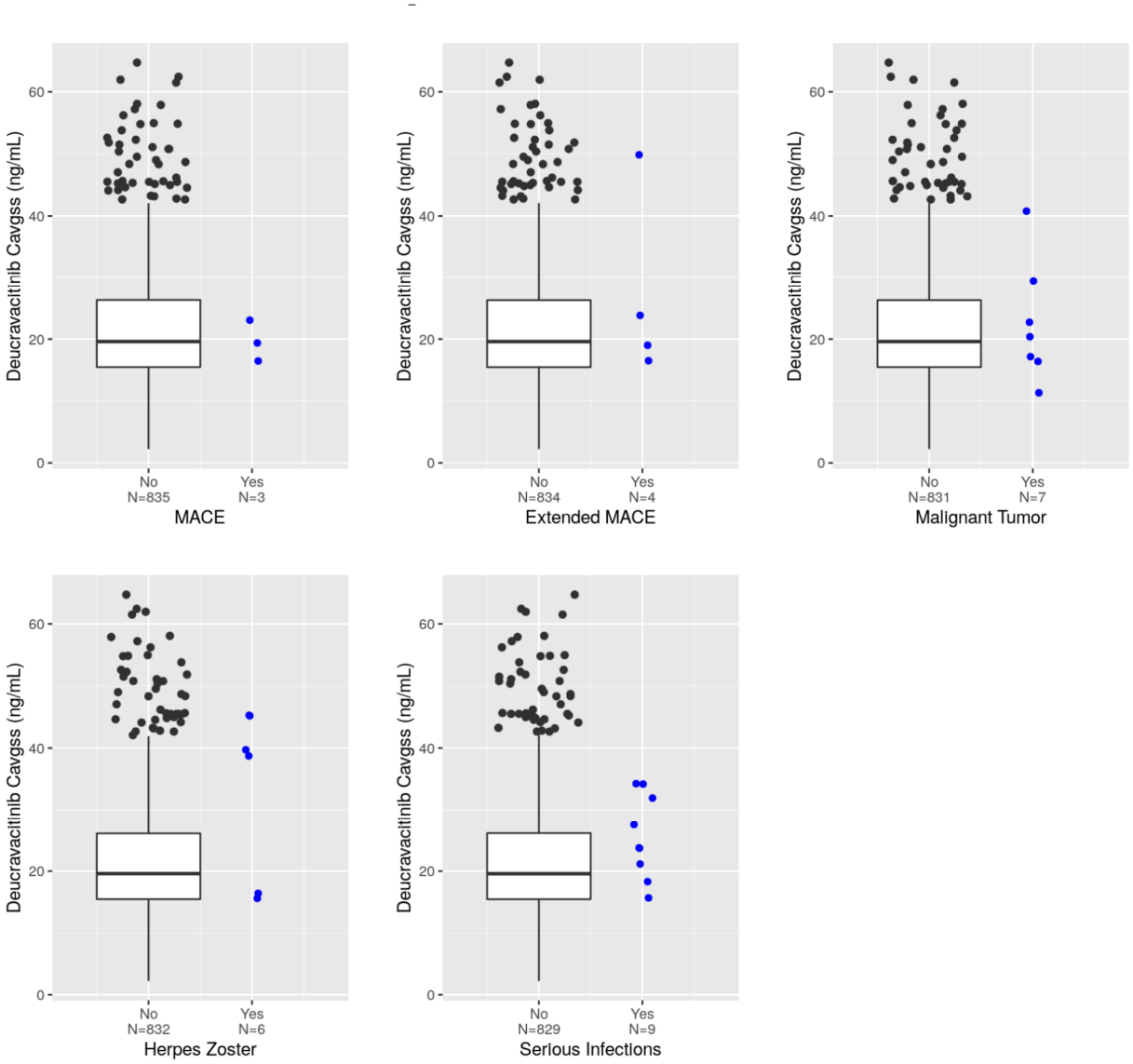
MACE、Extended MACE、重篤な感染症、帯状疱疹及び悪性腫瘍は、デュークラバシチニブ群にランダム化された被験者で 10 例未満の発現と、発現割合は低かった。デュークラバシチニブの曝露量（AUC の代替指標である Cavgss）は、投与 12 週又は 16 週及び 52 週のいずれの時点においても、これらの事象を発現した被験者と発現しなかった被験者で同程度であった（Figure 3.6.2.2-1 及び Figure 3.6.2.2-2）。同様に、BMT-153261 の曝露量は、これらの事象を発現した被験者と発現しなかった被験者で同程度であった。

Figure 3.6.2.2-1: **安全性事象発現の有無で層別した第 2 相及び第 3 相試験における乾癬患者のデュークラバシチニブの曝露量（投与 12 週又は 16 週）**



Note: The AE events are only accounted for subjects originally randomized to DEUC treatment in Phase 2/3 studies for the period during which the subject did not switch treatment. The events for placebo subjects or the events occurring after the subjects switch treatment are not accounted in this analysis
Cavgss = average steady state concentration; MACE = major adverse cardiac events
Source: M5.3.3.5-3, Figure 3.2.2.4-2

Figure 3.6.2.2-2: **安全性事象発現の有無で層別した第 3 相試験における乾癬患者のデュークラバシチニブの曝露量（投与 52 週）**

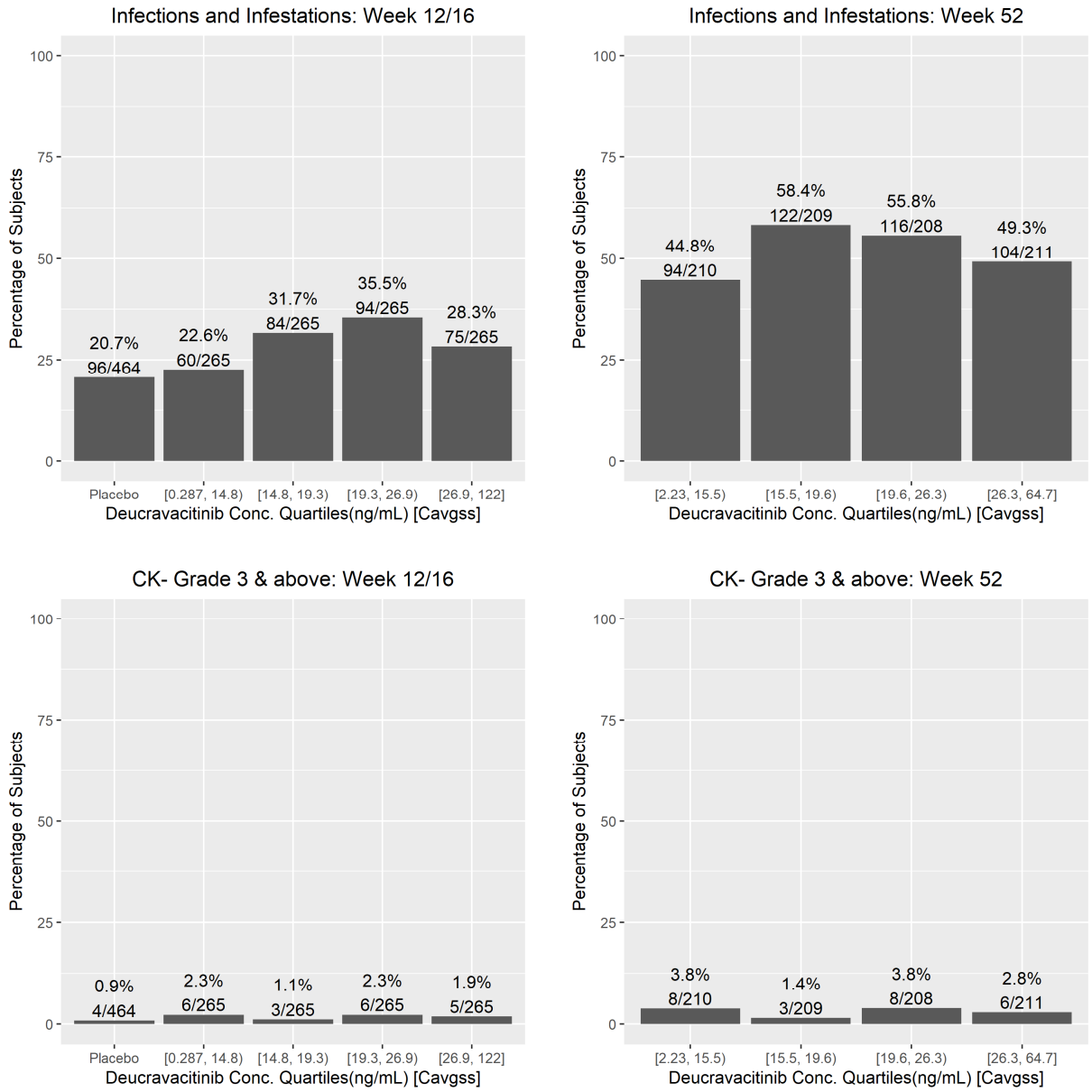


Note: The AE events are only accounted for subjects originally randomized to DEUC treatment in Phase 3 studies for the period during which the subject does not switch treatment. The events for placebo subjects or the events occurring after the subjects switch treatment are not accounted in this analysis
Cavgss = average steady state concentration; MACE = major adverse cardiac events
Source: M5.3.3.5-3, Figure 3.2.2.4-3

また、発現が 10 例を超える、発現割合が比較的高い安全性評価項目としてグレード 3 以上の CPK 上昇、SOC の「感染症および寄生虫症」について評価した。デュークラバシチニブ又は BMT-153261 の曝露量とグレード 3 以上の CPK 上昇の発現との間に、明らかな関連性は示唆されなかった（投与 12 週又は 16 週及び 52 週）（Figure 3.6.2.2-3）。感染症および寄生虫症の発現と曝露量との相関が投

与 12 週又は 16 週で認められたが、この傾向は投与 0～52 週では明らかではなかった。そのため、感染症および寄生虫症の発現と曝露量との関係性についてモデルに基づいた E-R 解析を実施した。デュークラバシチニブの投与期間は第 2 相試験で 12 週間、第 3 相試験で 16 週間と異なるため、投与期間の違いもこの E-R モデルで検討し、最終投与期間が感染症および寄生虫症の全体的な発現割合に影響を及ぼすかどうかを評価した。

Figure 3.6.2.2-3: **プラセボ投与群及びデュークラバシチニブの四分位曝露別の安全性事象発現割合（投与 12 週又は 16 週及び 52 週）**



CK = Creatine Kinase; DEUC = deucravacitinib.

Week 12/16 plots include AE events for subjects originally randomized to DEUC treatment or placebo in Phase 2/3 studies for the period during which the subject did not switch treatment. The events occurring after the subjects switch treatment are not accounted in this analysis
Week 52 plots include AE events only from subjects originally randomized to DEUC treatment in Phase 3 studies for the period during which the subject do not switch treatment. The events for placebo subjects or the events occurring after the subjects switch treatment are not accounted in this analysis
Source: M5.3.3.5-3, Figure 3.2.2.4-1

3.6.2.2.1 感染症および寄生虫症の E-R 解析（投与 12 週又は 16 週）

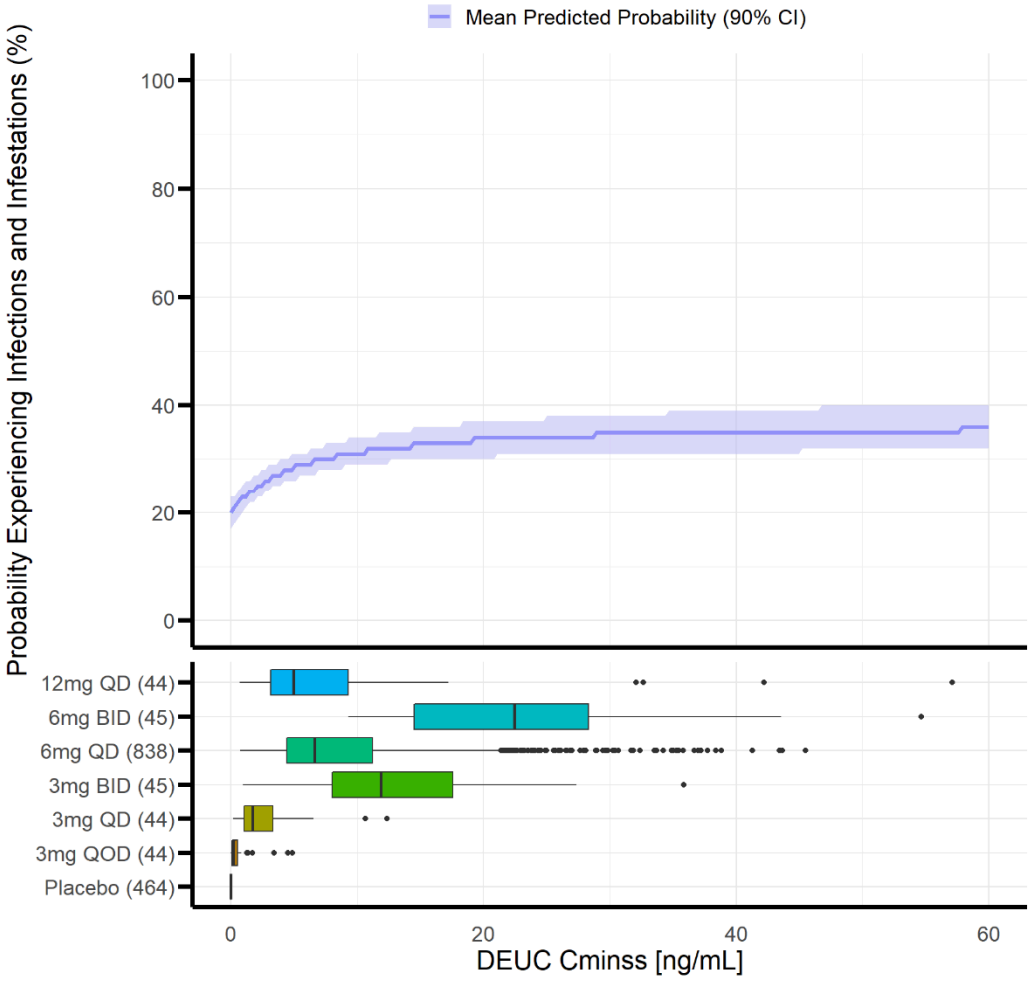
初めに、デュークラバシチニブの曝露量指標（Cminss、Cmaxss 及び Cavgss）を用いてロジスティック回帰に基づく E-R モデルを構築したところ、最も予測精度が高いモデル構造はデュークラバシチニブの Cminss を用いた Emax モデルであった。BMT-153261 濃度の追加はモデル性能に意味のある改善をもたらさなかったため、モデルには含めなかった。

単変量解析の結果に基づきフルモデルに含めた共変量は、Emax 及びプラセボ効果に対する生物学的製剤による治療歴、年齢、性別及びベースラインの BSA であった。

さらに変数減少法によりフルモデルから、共変量を絞り込んだ感染症および寄生虫症の最終 E-R モデルを構築したところ、Emax に対する生物学的製剤による治療歴及びベースラインの BSA、プラセボに対する年齢が有意な共変量として特定された。第 2 相及び第 3 相試験のプラセボ対照パートにおけるデュークラバシチニブの投与期間（投与 12 週又は 16 週）は、関連のある共変量ではなかった。

臨床試験で得られた結果に一致して、曝露量と感染症および寄生虫症の発現割合の E-R 関係はなだらかであった。感染症および寄生虫症の発現割合の予測中央値はプラセボ及び 3 mg QOD の約 20%から 6 mg BID の約 35%の範囲であった（Figure 3.6.2.2-3）。デュークラバシチニブの Cminss と投与 16 週での感染症および寄生虫症発現割合のモデル予測を Figure 3.6.2.2-4 に示す。

Figure 3.6.2.2-4: **投与 16 週におけるデュークラバシチニブの Cminss と感染症および寄生虫症発現割合のモデル予測**



Notes: The solid curve on the upper panel gives the median infections probability, with the ribbon showing the corresponding 90% PI. The values in parentheses represent the number of subjects.
BID = twice daily; QD = once daily; QOD = every other day
Source: M5.3.3.5-3, Figure 5.3.3-1

様々な内因性及び外因性要因により、デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の曝露量（Cminss）が変動したときの感染症および寄生虫症の発現割合をシミュレーションした。このシミュレーションでは、共変量の代表値を有する被験者におけるデュークラバシチニブの Cminss が 2 倍（100%）増加すると、感染症および寄生虫症の発現割合が 29.7%から 32.2%に増加すると予測された（Table 3.6.2.2-1）。大半の感染症の重症度が軽度又は中等度であったことを考慮すると、この感染症および寄生虫症の発現割合の増加は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

Table 3.6.2.2-1: **デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の曝露量（Cminss）が変動したときの投与 16 週までの感染症および寄生虫症の発現割合の予測値（90%CI）**

Scenario	Event Probability [90% CI] (%)
Placebo	20 [17.2, 22.6]
Reference (6 mg QD - median exposure)	29.7 [27.5, 32.1]
25% higher median DEUC exposure	30.6 [28.2, 33.1]
50% higher median DEUC exposure	31.2 [28.6, 33.9]
75% higher median DEUC exposure	31.7 [29, 34.6]
100% (2-fold) higher median DEUC exposure	32.2 [29.3, 35.2]

CI = confidence interval; QD = once daily
Source: M5.3.3.5-3, Table 5.3.3-1

3.6.2.2.2 066 試験のデータを統合した安全性 E-R 解析（更新後の安全性 E-R 解析）

安全性に関する E-R 解析では、Global E-R 解析に用いたデータセットに 066 試験のデータを統合し、12 週又は 16 週時点の感染症および寄生虫症の発現割合における日本人の影響を検討する目的で、E-R 解析を更新した。

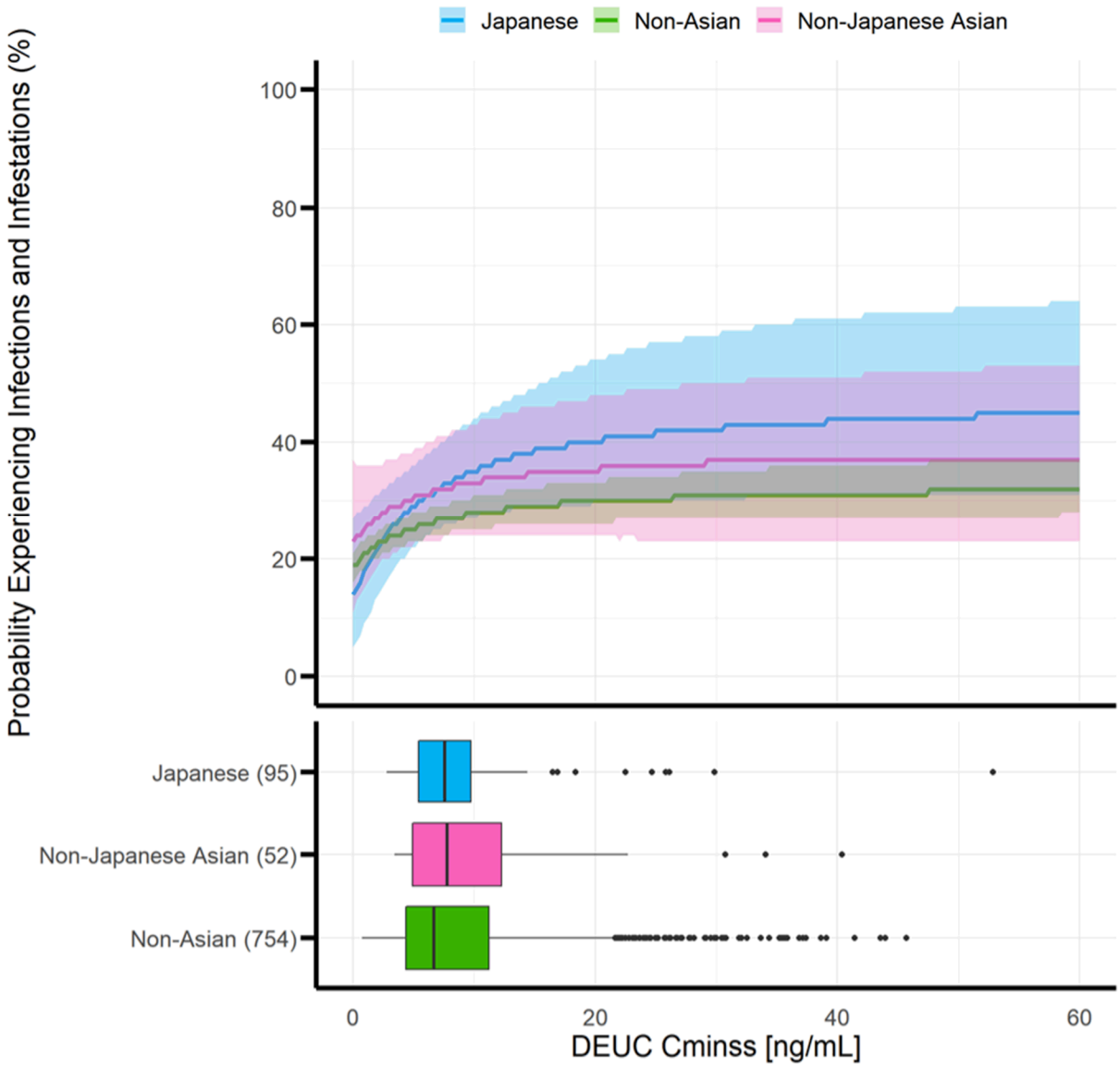
安全性の E-R 解析には 1586 例［日本人乾癬患者 134 例を含む（局面型皮疹を有する乾癬）］のデータが含まれた。

本解析の基本モデルには、安全性の global E-R 解析の最終モデルを用いた。次に、Emax、プラセボ効果に人種／民族（日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人）を追加し、更新後の E-R 解析のフルモデルを構築した。フルモデルを用いて各パラメータに対する共変量効果を再推定した。投与 16 週時点の感染症および寄生虫症の発現割合は、フルモデルを用いて、第 3 相試験の 6 mg QD 投与を受けた全被験者（046 試験、047 試験及び 066 試験）について推定した。次に、全ての被験者を 3 つの人種／民族（日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人）に分け、3 つの E-R 曲線を作成し、日本人の感染症および寄生虫症の発現割合を評価した。

日本人被験者における感染症および寄生虫症の発現割合は曝露量の指標として Cminss を用いたロジスティック回帰モデルで適切に記述できた。感染症および寄生虫症の発現割合は、日本人と非アジア人の間においても、日本人以外のアジア人と非アジア人の間においても統計学的に有意な差は認められなかった。

デュークラバシチニブの Cminss と投与 16 週での感染症および寄生虫症発現割合の人種／民族別のモデル予測を Figure 3.6.2.2-5 に示す。

Figure 3.6.2.2-5: **投与 16 週における人種／民族別のデュークラバシチニブの Cminss と感染症および寄生虫症発現割合のモデル予測**



Notes: The solid curve on the upper panel gives the median infections probability, with the ribbon showing the corresponding 90% PI. The values in parentheses represent the number of subjects.
Abbreviations: Cminss = minimum (trough) steady-state plasma drug concentration during a dosing interval; DEUC = deucravacitinib.
Source: M5.3.3.5-5, Figure 5.3.3.1-1

様々な内因性及び外因性要因により、デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の曝露量（Cminss）が変動したときの感染症および寄生虫症の発現割合を人種／民族別にシミュレーションした。このシミュレーションでは、共変量の代表値を有する被験者におけるデュークラバシチニブの Cminss が 2

倍（100%）増加すると、日本人患者の感染症および寄生虫症の発現割合が 33%から 39%に増加すると予測された（Table 3.6.2.2-2）。046 試験及び 066 試験の日本人被験者にみられた感染症の重症度が軽度又は中等度であったことを考慮すると、この感染症および寄生虫症の発現割合の増加は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。これは 046 試験の Sub 解析及び 066 試験において観察された感染症の発現割合と一致していた（M274）。

Table 3.6.2.2-2: **デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の曝露量（Cminss）が変動したときの投与 16 週までの感染症および寄生虫症の発現割合の人種／民族別の予測値（90%PI）**

Scenario	Event Probability [90% PI] (%) Japanese	Event Probability [90% PI] (%) Non-Japanese Asian	Event Probability [90% PI] (%) Non-Asian
Placebo	14 [5, 27]	23 [11, 37]	19 [16, 21]
Reference (8 ng/mL around 6 mg QD median Cminss)	33 [26, 41]	32 [24, 41.5]	27 [24.5, 29.5]
25% Higher Median DEUC Exposure	35 [27, 44]	33 [24, 43]	28 [25, 31]
50% Higher Median DEUC Exposure	37 [28, 46]	34 [24, 44]	28 [26, 31]
75% Higher Median DEUC Exposure	38 [29, 48]	34 [24, 46]	29 [26, 32]
100% (2-Fold) Higher Median DEUC Exposure	39 [29, 50.1]	35 [24, 46]	29 [26, 33]

Source: M5.3.3.5-5, Table 5.3.3.1-2
Reference median Cminss (8 ng/mL) comes from entire population Cminss.
Abbreviations: DEUC = deucravacitinib; PI = predication interval.

3.7 内因性及び外因性要因による曝露量範囲の妥当性

内因性及び外因性要因の解釈を裏付けるため、中等症から重症の乾癬患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験で認められた有効性、安全性、PPK 及び E-R 解析の結果に基づき、有効性及び安全性に対して臨床的に意味のある影響が認められないと考えられる曝露量の範囲を評価した。

E-R 解析では、デュークラバシチニブの 6 mg 投与で予測される曝露量（Cavgss）の中央値から約 50%低い範囲まで、PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率が投与 16 週及び投与 24 週において維持されることが示唆された（Table 3.6.2.1-1、Table 3.6.2.1-2、Figure 3.6.2.1-2 及び Figure 3.6.2.1-6）。Cavgss が中央値と比較して 50%低下しても、デュークラバシチニブの PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率に大きな低下はみられず、プラセボ及びアプレミラストで認められている達成率を大きく上回っていた。したがって、内因性及び外因性要因によりデュークラバシチニブの曝露量が 50%まで減少しても、有効性の大きな低下をもたらすことはないと考えられた。

乾癬患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験並びに TQT 試験で認められた安全性及び安全性の E-R 解析の結果から、デュークラバシチニブ及び BMT-153261 の曝露量の中央値が 6 mg QD で得られる曝露量の 2 倍以内であれば、安全性に臨床的に意味のある変化をもたらすことはないと考えられた。以下にその根拠を示す。

- 第 3 相試験の結果から得られた、デュークラバシチニブの Cavgss の 95 パーセンタイルは、Cavgss の幾何平均値の約 2.2 倍（Table 3.4.2.3-1）であったことから、乾癬患者では申請用量の 2 倍の濃度範囲が第 3 相試験の結果でカバーされることが示された。デュークラバシチニブの Cmaxss 及び Cminss の 95 パーセンタイル並びに BMT-153261 の Cmaxss、Cavgss 及び Cminss についても同様の結果であった。
- 乾癬患者を対象とした第 2 相試験では、申請用量の 2 倍にあたる 12 mg/日を、6 mg BID 又は 12 mg QD として投与し、評価した。これらの比較的高用量での投与においても、デュークラバシチニブの安全性及び忍容性はおおむね良好であり、重篤な有害事象の発現割合に用量又は曝露量との相関を示す傾向は認められなかった。また、デュークラバシチニブの Cmaxss 及び Cavgss は、6 mg BID 又は 12 mg QD での投与時において 6 mg QD 投与時の約 2 倍高かった。投与頻度が高いことにより、6 mg BID 投与時の Cminss の中央値は、6 mg QD 投与時の約 3 倍高かった。
- TQT 試験（048 試験）では、治療用量を超える 36 mg の用量において、QTc 及びその他の心電図パラメータに対する影響は認められなかった。TQT 試験で認められたデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の Cmax は、乾癬患者に申請予定用量である 6 mg を投与したときの Cmax の 7.0 倍以上であった。
- 第 2 相試験及び第 3 相試験のデータを用いて行った安全性の E-R 解析の結果、デュークラバシチニブ又は BMT-153261 の曝露量と MACE、Extended MACE、重篤な感染症、帯状疱疹、悪性腫瘍などの安全性事象の発現割合との間に明らかな E-R 関係は認められなかった。また、デュークラバシチニブ又は BMT-153261 の曝露量とグレード 3 以上の CPK 上昇の発現割合との間に明らかな E-R 関係は認められなかった。
- 感染症および寄生虫症（投与 12 週又は 16 週）を評価項目とした Global E-R 解析では、予測曝露量（Cminss）の中央値から 2 倍増加すると、感染症および寄生虫症の発現割合が 29.7%から 32.2%に増加すると予測された。同様に 066 試験のデータを含む更新後の E-R 解析においても、日本人被験者の感染症および寄生虫症の発現割合は 33%から 39%に増加すると予測された。このような感染症および寄生虫症の発現割合の増加は、大半の感染症の重症度が軽度又は中等度であったことを考慮すると、臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

重度肝機能障害被験者を除き、様々な内因性及び外因性要因に伴うデュークラバシチニブの曝露量の変動を検討した結果、最も変動が大きかったのは、フルボキサミンとの DDI で認められた AUC(INF)の約 57%の増加及び中等度肝機能障害被験者における非結合形 AUC(INF)の約 60%の増加であった。同様に、BMT-153261 の曝露量については、重度腎機能障害被験者で認められた AUC(INF)の約 81%の増加が最大であった。これらの曝露量の増加は、上記に示した曝露量の 2 倍

（100%）の範囲内であることから、デュークラバシチニブの安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼすことはないと考えられる。

これらの要因の検討結果に基づき、軽度、中等度又は重度腎機能障害患者、軽度又は中等度肝機能障害患者、併用薬の使用、又は年齢、体重、性別もしくは人種による用量調整は不要である。重度肝機能障害被験者におけるデュークラバシチニブの非結合形曝露量（AUC(INF)）は、肝機能正常被験者と比較して高く（131%）、重度肝機能障害患者へのデュークラバシチニブの投与は推奨されない。

3.8 用量選択及び用量設定根拠

第 3 相試験の用量選択の根拠と共に、乾癬患者を対象とした 6 mg QD 投与の妥当性を以下に示す。

3.8.1 乾癬患者を対象とした第 3 相試験を実施するための用量選択

第 3 相試験（046 試験、047 試験及び 066 試験）に用いたデュークラバシチニブの用法・用量である 6 mg QD は、日本人を含む中等症から重症の乾癬を有する被験者を対象とした第 2 相試験（011 試験）の有効性及び安全性の結果並びにこれらのデータを用いた E-R 解析に基づいて選択した（3.6.1 項）。

第 2 相試験の結果から、デュークラバシチニブの 3 mg QD、3 mg BID、6 mg BID 及び 12 mg QD 投与はプラセボと比較して投与 12 週での PASI 75 達成率が有意に高いことが示された。E-R解析の結果、PASI 75 及び PASI 90 達成率は、3 mg BID 以上の用量でプラトーに達する傾向がみられた。第 2 相試験のデータにより 3 mg QOD から 12 mg QD までの曝露量と有効性の関係を特徴づけることができ、有効性の E-R 曲線から、デュークラバシチニブの 6 mg QD 投与で予測される曝露量の範囲における有効性は E-R 曲線の最大達成率に近い推移となることが予想された（Figure 3.6.1-1）。

第 2 相試験から得られたデータを用いた E-R モデルに基づくシミュレーションでは、第 2 相試験では評価されなかった 6 mg QD で投与したときの PASI 75 達成率が 3 mg BID 投与と同程度であることが示されたため、服用時の利便性も考慮し、第 3 相試験の用量として 6 mg QD を選択した。

3.8.2 中等症及び重症の乾癬患者における 6 mg 1 日 1 回投与の妥当性

046 試験及び 047 試験の結果から、主要評価項目［投与 16 週の PASI 75 及び sPGA（0/1）達成率］及び主な副次評価項目のうち最終順位の評価項目を除き、全ての評価項目で中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬の治療において、プラセボ又はアプレミラストよりもデュークラバシチニブ 6 mg の治療効果が統計学的に有意な改善が示された。また、066 試験でも同様に中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者での有効性、並びに乾癬性紅皮症又は膿疱性乾癬の患者でも全身及び皮膚症状の改善が示された。

デュークラバシチニブを錠剤として投与したときの PK は 3～36 mg の範囲で線形であり、申請用量である 6 mg QD はこの範囲に含まれている。PPK の最終モデルから予測した、日本人及び外国人被験者における 6 mg QD 投与時のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の予測曝露量（Cmaxss 及び

Cavgss）は日本人被験者と外国人被験者で大きな違いはなかった。また、066 試験のデータを含む更新後の PPK 解析の結果から、日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人における 6 mg QD 投与時のデュークラバシチニブ及び BMT-153261 の予測曝露量（Cmaxss 及び Cavgss）はいずれの人種／民族間にも大きな違いはなかった。また、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者の Cminss は、局面型皮疹を有する乾癬患者の Cminss と大きな違いはなかった。

有効性の E-R 解析においても、曝露量依存的な PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率の上昇が示された。デュークラバシチニブ 6 mg QD 投与時の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率の予測値は、全体集団及び様々な部分集団［PASI 75 達成率に対する体重、年齢、性別、ベースラインの PASI、生物学的製剤の治療歴及び人種／民族並びに sPGA（0/1）達成率に対する体重、地域及び人種／民族］のいずれにおいても、最大反応に近かった。

したがって、中等症から重症の乾癬患者にデュークラバシチニブ 6 mg QD を超える用量を投与しても有効性［投与 16 週での PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率］の更なる増加は期待できないと考えた。

モデルを用いたシミュレーション及び臨床試験の結果、全体集団及び様々な部分集団において、デュークラバシチニブの PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率はプラセボと比較して上回ることが示された。

安全性の E-R 解析の結果、曝露量に依存した感染症および寄生虫症のリスクの上昇が示され、6 mg QD 投与における投与 16 週での感染症および寄生虫症の発現割合の予測値はプラセボをやや上回っていた。しかしながら、デュークラバシチニブ又は BMT-153261 の曝露量と重篤な感染症（投与 12 週又は 16 週及び投与 52 週）、帯状疱疹（投与 12 週又は 16 週及び投与 52 週）、MACE（投与 12 週又は 16 週及び投与 52 週）、悪性腫瘍（投与 12 週又は 16 週及び投与 52 週）及びグレード 3 以上の CPK 上昇の発現との間に、E-R 関係は認められなかった。これらの安全性事象を発現した被験者の曝露量は、これらの安全性事象を発現しなかった被験者と同程度であった。全体として、デュークラバシチニブの曝露量とこれらの安全性事象の発現率との間に関連は認められなかった。

以上より、デュークラバシチニブの 6 mg QD は、中等症から重症の乾癬患者において、最大の有効性が得られ、かつ安全性事象の発現を最小限にすることが示された。

4 特別な試験

該当する試験は実施していない。

5 付録

APPENDIX 1

Summary Statistics of BMS986165 Ctrough (ng/mL) by Study Day
Pharmacokinetic Population

Study Day	BMS 3mg QOD (N=44)	BMS 3mg QD (N=44)	BMS 3mg BID (N=45)	BMS 6mg BID (N=45)	BMS 12mg QD (N=44)
DAY 1 (Baseline)					
N	44	44	44	44	44
MEAN	0.071	0.050	0.069	0.108	0.070
STANDARD DEVIATION	0.1186	0	0.1236	0.3814	0.1351
MEDIAN	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050
MINIMUM, MAXIMUM	0.05 , 0.83	0.05 , 0.05	0.05 , 0.87	0.05 , 2.58	0.05 , 0.95
Q1, Q3	0.050, 0.050	0.050, 0.050	0.050, 0.050	0.050, 0.050	0.050, 0.050
GEOMETRIC MEAN	0.056	0.050	0.053	0.055	0.053
%CV	165.9915	0	180.1081	354.8017	191.9700
DAY 8					
N	43	43	42	44	44
MEAN	2.570	4.555	17.192	26.435	24.947
STANDARD DEVIATION	3.2343	5.2421	11.6079	14.5732	31.8395
MEDIAN	1.280	2.600	15.550	22.750	9.905
MINIMUM, MAXIMUM	0.05 , 13.80	0.05 , 23.70	0.66 , 66.10	1.41 , 72.90	1.20 , 144.00
Q1, Q3	0.630, 3.070	1.550, 4.850	9.470, 21.600	17.200, 33.650	7.165, 29.000
GEOMETRIC MEAN	1.279	2.772	13.685	22.150	13.857
%CV	125.8271	115.0809	67.5200	55.1288	127.6297
DAY 15					
N	42	41	42	41	44
MEAN	1.397	2.962	14.010	29.406	16.894
STANDARD DEVIATION	2.1721	2.3461	7.4711	19.3730	15.9430
MEDIAN	0.828	2.540	13.500	27.200	10.200
MINIMUM, MAXIMUM	0.05 , 13.50	0.05 , 12.90	0.05 , 31.80	1.66 , 114.00	0.05 , 67.70
Q1, Q3	0.270, 1.690	1.580, 3.780	8.280, 18.500	16.600, 38.200	6.565, 20.200
GEOMETRIC MEAN	0.661	2.236	10.910	23.676	10.921
%CV	155.4997	79.2035	53.3280	65.8820	94.3730

Source: IM011011 CSR, Table 9.1-1
Values below LLOQ (0.0500 ng/mL) were set to 0.0500 ng/mL
The baseline value is the last assessment taken prior to the first dose of study medication.

Summary Statistics of BMS986165 Ctrough (ng/mL) by Study Day
Pharmacokinetic Population

Study Day	BMS 3mg QOD (N=44)	BMS 3mg QD (N=44)	BMS 3mg BID (N=45)	BMS 6mg BID (N=45)	BMS 12mg QD (N=44)
DAY 29					
N	36	41	42	36	41
MEAN	2.285	2.519	13.045	26.664	16.195
STANDARD DEVIATION	5.5661	1.5083	6.7613	11.2613	17.2474
MEDIAN	0.500	2.250	11.900	26.800	10.000
MINIMUM, MAXIMUM	0.05 , 29.80	0.59 , 7.21	0.05 , 30.70	8.31 , 49.20	1.02 , 89.70
Q1, Q3	0.172, 1.915	1.570, 3.070	7.910, 17.900	15.000, 36.450	6.720, 17.200
GEOMETRIC MEAN	0.552	2.102	10.372	24.127	10.937
%CV	243.5976	59.8750	51.8299	42.2339	106.4972
DAY 57					
N	33	35	42	39	41
MEAN	3.017	2.812	14.820	26.095	13.657
STANDARD DEVIATION	4.8154	1.9219	9.7864	12.3010	14.2788
MEDIAN	1.200	2.790	12.550	25.100	9.340
MINIMUM, MAXIMUM	0.05 , 20.50	0.05 , 8.85	0.05 , 45.20	2.78 , 56.50	0.05 , 89.40
Q1, Q3	0.236, 2.840	1.280, 3.610	7.910, 19.000	16.500, 34.200	6.230, 15.400
GEOMETRIC MEAN	0.914	1.780	10.110	22.657	9.177
%CV	159.6119	68.3485	66.0330	47.1398	104.5563
DAY 85					
N	39	39	38	37	38
MEAN	1.013	2.739	15.052	22.334	16.907
STANDARD DEVIATION	1.3932	2.6729	9.1788	13.6814	28.2222
MEDIAN	0.634	2.140	14.150	22.000	9.340
MINIMUM, MAXIMUM	0.05 , 5.73	0.05 , 14.10	0.13 , 36.40	0.05 , 55.80	0.23 , 151.00
Q1, Q3	0.055, 1.140	0.566, 4.030	9.180, 19.000	12.700, 32.800	6.020, 15.500
GEOMETRIC MEAN	0.403	1.213	10.737	12.567	8.726
%CV	137.4614	97.5693	60.9813	61.2578	166.9305

Source: IM011011 CSR, Table 9.1-1
Values below LLOQ (0.0500 ng/mL) were set to 0.0500 ng/mL
The baseline value is the last assessment taken prior to the first dose of study medication.

APPENDIX 2

Summary Statistics of BMS986165 Ctrough (ng/mL) by Study Day
Pharmacokinetic Population - Japanese subset

Study Day	BMS 3mg QOD (N=4)	BMS 3mg QD (N=3)	BMS 3mg BID (N=4)	BMS 6mg BID (N=4)	BMS 12mg QD (N=3)
DAY 1 (Baseline)					
N	4	3	4	4	3
MEAN	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050
STANDARD DEVIATION	0	0	0	0	0
MEDIAN	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050
MINIMUM, MAXIMUM	0.05 , 0.05	0.05 , 0.05	0.05 , 0.05	0.05 , 0.05	0.05 , 0.05
Q1, Q3	0.050, 0.050	0.050, 0.050	0.050, 0.050	0.050, 0.050	0.050, 0.050
GEOMETRIC MEAN	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050
%CV	0	0	0	0	0
DAY 8					
N	4	3	4	4	3
MEAN	2.935	5.137	20.000	25.350	24.000
STANDARD DEVIATION	2.1229	3.3236	9.1404	6.3585	11.9302
MEDIAN	3.270	4.040	17.600	23.450	28.900
MINIMUM, MAXIMUM	0.37 , 4.83	2.50 , 8.87	11.80 , 33.00	20.40 , 34.10	10.40 , 32.70
Q1, Q3	1.195, 4.675	2.500, 8.870	14.100, 25.900	20.650, 30.050	10.400, 32.700
GEOMETRIC MEAN	2.010	4.475	18.614	24.796	21.420
%CV	72.3294	64.7032	45.7019	25.0827	49.7092
DAY 15					
N	4	3	4	4	3
MEAN	0.774	2.817	15.680	27.308	22.967
STANDARD DEVIATION	0.7167	0.2702	10.1319	16.7069	3.5218
MEDIAN	0.580	2.830	15.750	32.750	21.400
MINIMUM, MAXIMUM	0.14 , 1.80	2.54 , 3.08	3.72 , 27.50	2.93 , 40.80	20.50 , 27.00
Q1, Q3	0.335, 1.213	2.540, 3.080	7.960, 23.400	17.365, 37.250	20.500, 27.000
GEOMETRIC MEAN	0.534	2.808	12.458	18.919	22.795
%CV	92.6514	9.5946	64.6170	61.1805	15.3346

Source: M5.3.5.1-1, Table S.9.1-J
Values below LLOQ (0.0500 ng/mL) were set to 0.0500 ng/mL
The baseline value is the last assessment taken prior to the first dose of study medication.

Summary Statistics of BMS986165 Ctrough (ng/mL) by Study Day
Pharmacokinetic Population - Japanese subset

Study Day	BMS 3mg QOD (N=4)	BMS 3mg QD (N=3)	BMS 3mg BID (N=4)	BMS 6mg BID (N=4)	BMS 12mg QD (N=3)
DAY 29					
N	3	3	4	4	3
MEAN	0.328	3.367	18.260	24.450	22.367
STANDARD DEVIATION	0.0157	0.8698	8.8031	10.9379	9.2571
MEDIAN	0.325	3.580	16.200	23.400	27.100
MINIMUM, MAXIMUM	0.31 , 0.35	2.41 , 4.11	9.94 , 30.70	14.50 , 36.50	11.70 , 28.30
Q1, Q3	0.314, 0.345	2.410, 4.110	13.020, 23.500	15.200, 33.700	11.700, 28.300
GEOMETRIC MEAN	0.328	3.285	16.822	22.582	20.780
%CV	4.7915	25.8370	48.2097	44.7356	41.3878
DAY 57					
N	3	3	4	3	3
MEAN	4.002	3.087	17.880	29.767	19.867
STANDARD DEVIATION	5.4631	1.2738	12.5250	12.0931	4.9166
MEDIAN	1.170	3.580	13.950	23.600	22.400
MINIMUM, MAXIMUM	0.54 , 10.30	1.64 , 4.04	7.82 , 35.80	22.00 , 43.70	14.20 , 23.00
Q1, Q3	0.537, 10.300	1.640, 4.040	9.410, 26.350	22.000, 43.700	14.200, 23.000
GEOMETRIC MEAN	1.864	2.873	15.104	28.310	19.413
%CV	136.4983	41.2674	70.0502	40.6264	24.7482
DAY 85					
N	3	1	3	2	3
MEAN	3.220	2.690	23.110	25.550	22.800
STANDARD DEVIATION	2.4215	NC	13.4373	17.6070	6.4490
MEDIAN	3.300	2.690	23.400	25.550	24.100
MINIMUM, MAXIMUM	0.76 , 5.60	2.69 , 2.69	9.53 , 36.40	13.10 , 38.00	15.80 , 28.50
Q1, Q3	0.759, 5.600	2.690, 2.690	9.530, 36.400	13.100, 38.000	15.800, 28.500
GEOMETRIC MEAN	2.412	2.690	20.097	22.311	22.140
%CV	75.2096	NC	58.1452	68.9118	28.2852

Source: M5.3.5.1-1, Table S.9.1-J
Values below LLOQ (0.0500 ng/mL) were set to 0.0500 ng/mL
The baseline value is the last assessment taken prior to the first dose of study medication.

6 参考文献

Fujiyama N, Miura M, Kato S, et al. Involvement of carboxylesterase 1 and 2 in the hydrolysis of mycophenolate mofetil. Drug Metab Dispos 2010;38:2210-7.

Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, et al. Fluvoxamine drastically increases concentrations and effects of tizanidine: a potentially hazardous interaction. Clin Pharmacol Ther 2004;75:331-41.

Klünder B, Mittapalli RK, Mohamed MF, et al. Population Pharmacokinetics of Upadacitinib Using the Immediate-Release and Extended-Release Formulations in Healthy Subjects and Subjects with Rheumatoid Arthritis: Analyses of Phase I–III Clinical Studies. Clinical Pharmacokinetics 2019;58:1045-58.

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

Perucca E, Gatti G, Spina E. Clinical pharmacokinetics of fluvoxamine. Clin Pharmacokinet 1994;27:175-90.

van Harten J. Overview of the pharmacokinetics of fluvoxamine. Clin Pharmacokinet 1995;29 Suppl 1:1-9.

Xie R, Deng C, Wang Q, et al. Population pharmacokinetics of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2019;57:464-73.

Zhang X, Chua L, Ernest C 2nd, et al. Dose/Exposure-Response Modeling to Support Dosing Recommendation for Phase III Development of Baricitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2017;6:804-13.