目次

略語一覧 3
1. 非臨床試験計画の概要 6
2. 薬理試験 8
2.1. 効力を裏付ける試験 8
2.2. 副次的薬理試験 10
2.3. 安全性薬理試験 11
2.4. 薬力学的薬物相互作用 11
3. 薬物動態試験 12
3.1. 吸収 12
3.2. 分布 12
3.3. 代謝 12
3.4. 排泄 13
3.5. 薬物動態学的薬物相互作用 14
4. 毒性試験 15
4.1. 要約 15
4.2. 全身曝露 17
4.3. 単回投与毒性試験 19
4.4. 反復投与毒性試験 19
4.4.1. ラットにおける反復投与毒性試験 19
4.4.2. イヌにおける反復投与毒性試験 21
4.5. 遺伝毒性試験 22
4.6. がん原性試験 23
4.7. 生殖発生毒性試験 23
4.7.1. 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 23
4.7.2. 胚・胎児発生に関する試験 23
4.7.2.1. ラットにおける胚・胎児発生毒性試験 23
4.7.2.2. ウサギにおける胚・胎児発生毒性試験 23
4.7.3. 出生前及び出生後の発生に関する試験 23
4.8. 局所刺激性試験 24
4.9. その他の毒性試験 24
4.9.1. 光毒性の評価 24
4.9.2. 代謝物評価 24
4.9.3. 不純物の評価 25
5. 総括及び結論 26

表目次

Table 1: *In vitro* における効力を裏付ける試験 8
Table 2: *In vivo* における効力を裏付ける試験 9
Table 3: 副次的薬理試験 10
Table 4: 安全性薬理プログラム 11
Table 5: 毒性プログラム 15
Table 6: 動物試験とヒトデータにおける BGB-3111 全身曝露量の比較 18
Table 7: BGB-7941 と BGB-3111 の全身曝露量の比較 19

略語一覧

略語	定義
ABC	活性化 B 細胞
ADCC	抗体依存性細胞傷害
ADME	吸収、分布、代謝、排泄
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AME	吸収、代謝、排泄
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	投与後 0 時間から無限時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	投与後 0 時間から時間 t までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
bid	1 日 2 回
BCR	B 細胞受容体
BCRP	乳癌耐性タンパク質
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ
CFDA	中国国家食品薬品監督管理総局
C_{max}	最高濃度
CYP	チトクロム P450
DDI	薬物相互作用
DLBCL	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DMSO	ジメチルスルホキシド
ECG	心電図
EGFR	上皮成長因子受容体
FDA	米国食品医薬品局
FGR	Gardner-Rasheed ネコ肉腫ウイルス癌遺伝子相同体
FIB	フィブリノーゲン
FRK	Fyn 関連キナーゼ
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GSH	グルタチオン
HCT	ヘマトクリット
HER2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
HER4	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 4

略語	定義
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HGB	ヘモグロビン
HTRF	均一時間分解蛍光測定
IC_{50}	50%阻害濃度
ILS	生存期間の延長
INN	国際一般名称
ITK	インターロイキン 2 誘導性 T 細胞キナーゼ
JAK3	ヤヌスキナーゼ 3
LCK	リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ
MCL	マントル細胞リンパ腫
MTD	最大耐量
NEUT	好中球
NOAEL	無毒性量
OECD	経済協力開発機構
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
P_{app}	見かけの透過係数
PBMC	末梢血単核球
P-gp	p 糖タンパク質
PK	薬物動態
PLCγ	ホスホリパーゼ Cγ
PPB	血漿タンパク結合
PR	部分奏効
qd	1 日 1 回
QT	QRS 波の開始から T 波の終了までの時間
(Q)SAR	（定量的）構造活性相関
RBC	赤血球
RET	網状赤血球
SD	標準偏差

略語	定義
TEC	TEC ファミリーチロシンキナーゼ TEC
TK	トキシコキネティクス
Vd_{ss}	定常状態の分布容積
WBC	白血球

1. 非臨床試験計画の概要

BGB-3111 は、強力、特異的、かつ不可逆的なブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬で、B 細胞悪性疾患の治療に用いることが検討されている。BGB-3111 の国際一般名（INN）は Zanubrutinib である。

B 細胞悪性疾患での臨床開発及び製造販売承認申請に向けて、薬理、薬物動態及び毒性を含む非臨床試験が実施されている。

BGB-3111 の活性を最初に生化学的キナーゼアッセイで評価した後、細胞による Mechanistic アッセイと Functional アッセイを経て、複数の腫瘍モデルを用いた *in vivo* 有効性試験及び *in vivo* 薬物動態／薬力学試験を実施した。多数の薬理試験で、BGB-3111 活性を米国食品医薬品局（FDA）が承認した最初の BTK 阻害薬であるイブルチニブと比較した。更に、BGB-3111 の 3 つの主要代謝物を生化学的キナーゼアッセイで評価した後、その薬理作用について細胞による Mechanistic アッセイと Functional アッセイを実施した（Module 2.6.2 及び Module 2.6.3）。

生化学的アッセイでは、BGB-3111 の特異性を、342 種類のヒトキナーゼパネルにより検討した。更にインターロイキン 2 誘導性 T 細胞キナーゼ（ITK）及び上皮成長因子受容体（EGFR）に対する BGB-3111 の活性を、一連の細胞アッセイで評価した。安全性薬理試験では、ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）チャネルに対する影響を検討する *in vitro* hERG アッセイ、覚醒イヌにおける心血管機能試験並びにラットにおける呼吸器系及び中枢神経系機能試験により、各機能に対する影響を評価した（Module 2.6.2 及び Module 2.6.3）。

BGB-3111 の吸収、分布、代謝、排泄（ADME）の特性は、一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価した。薬物動態は、Sprague-Dawley ラット及びビーグル犬に単回静脈内投与、単回経口投与及び反復経口投与することにより検討した。組織分布及び排泄試験は、Sprague-Dawley ラットに経口投与して検討した。代謝物の同定は、5 種類の動物種の肝ミクロソーム及び経口投与した Sprague-Dawley ラットで実施した。その他の *in vitro* 試験では、血漿タンパク結合試験、血液/血漿分配試験、Caco-2 透過性試験、トランスポーター試験及びチトクロム P450 試験を行った（Module 2.6.4 及び Module 2.6.5）。この結果が、第 1 相臨床試験におけるヒト薬物動態（PK）の予測及び潜在的な薬物相互作用（DDI）の評価に用いられた。

Sprague-Dawley ラット及びビーグル犬を用いた単回及び 14 日間、28 日間、91 日間、26 週間及び 39 週間反復経口投与試験において、BGB-3111 の非臨床毒性及びトキシコキネティクスプロファイルを評価した。遺伝毒性コアバッテリー試験では、*in vitro* Ames 試験及び染色体異常試験、並びにラットを用いた *in vivo* 骨髄小核試験を実施した。生殖発生毒性試験では、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生の評価、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験を実施した。その他の評価として、*in silico* モデリング又は Ames 試験による不純物変異原性評価、光毒性評価及びヒトにおける代謝物の評価を実施した（Module 2.6.6 及び Module 2.6.7）。

本剤の薬理作用を踏まえると、ラット及びイヌは、本剤の薬物動態試験及び毒性試験に適切な動物種であり、代謝プロファイルはヒトと同等で、十分な経口バイオアベイラビリティを示した。

ヒトで予定されている投与経路が経口投与であるため、動物試験でも経口投与を用いた。0.5%メチルセルロース溶液中に BGB-3111 を懸濁して調製した経口投与製剤を、動物での薬物動態試験及び毒性試験に同様に使用した。重要な毒性試験で使用した原薬は不純物プロファイルを含め、臨床試験用製剤及び市販用製剤の原薬と同等であった（Module 2.6.7）。

すべての重要な試験は、現行のガイドラインに従い、FDA、経済協力開発機構（OECD）及び中国国家食品薬品監督管理総局（CFDA）が発行した医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）の規制を遵守して、[redacted]社で実施された。これらの試験の品質及び完全性に影響を及ぼす逸脱は認められなかった。

2. 薬理試験

2.1. 効力を裏付ける試験

BGB-3111 は強力、特異的、かつ不可逆的な BTK 阻害薬であり、その生化学的阻害作用の 50%阻害濃度（IC_{50}）は 0.3 nmol/L である。生化学的試験により、BGB-3111 が BTK タンパク質に共有結合することが確認された（Table 1、Table 2 及び Module 2.6.2）。

細胞アッセイにより、マントル細胞リンパ腫（MCL）細胞株において、BGB-3111 は B 細胞受容体（BCR）凝集誘発性 BTK 自己リン酸化を阻害し、下流のホスホリパーゼ Cγ（PLCγ）2 シグナル伝達を遮断することが確認された。BGB-3111 の IC_{50} は、均一な時間分解蛍光（HTRF）に基づく BTKpY223 アッセイでは、1.8 nmol/L であった。BGB-3111 は、複数の MCL 細胞株（REC-1、Mino 及び JeKo-1）及び活性化 B 細胞（ABC）型のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）細胞株（TMD-8）の細胞増殖を強力かつ選択的に阻害し、IC_{50} は 0.36～20 nmol/L であった。

Table 1: *In vitro* における効力を裏付ける試験

Report number	**Title**	**Test system**	**Noteworthy findings**		
R01-BIOL-145	Inhibition of Enzymatic Activity of BTK by BGB-3111	Biochemical assay	Ibrutinib IC_{50}=0.18 ± 0.04 nmol/L BGB-3111 IC_{50}=0.30 ± 0.06 nmol/L BGB-3111 is a covalent inhibitor of BTK		
R01-BIOL-141	Inhibition of Cellular BTK Activation and BTK Occupancy by BGB-3111	Cellular mechanistic assay	Ibrutinib pY223 IC_{50}=3.5 ± 1.9 nmol/L BGB-3111 pY223 IC_{50}=1.8 ± 0.2 nmol/L Ibrutinib occupancy IC_{50}=2.3 nmol/L BGB-3111 occupancy IC_{50}=2.2 ± 1.0 nmol/L		
R01-BIOL-142	Effects of BGB-3111 on Tumor Cell Proliferation in a Panel of Haematological Cancer Lines	Cellular functional assay	BCR signalling pathway dependent cell lines: Rec-1 (MCL) IC_{50}=0.36 ± 0.03 nmol/L Mino (MCL) IC_{50}=3.8 ± 1.8 nmol/L Jeko-1 (MCL) IC_{50}=20 nmol/L TMD8 (DLBCL(ABC)) IC_{50}=0.54 ± 0.3 nmol/L		
R01-BIOL-155	*In vitro* Biochemical and Cellular Characterization of BGB-3111 and its Metabolites	Biochemical assay	BGB-3111 IC_{50}=0.21 ± 0.03 nmol/L BGB-7941 IC_{50}=0.76 ± 0.02 nmol/L M417 IC_{50}=3879 ± 1782 nmol/L Acrylic Acid IC_{50}>10000 nmol/L		
		Cellular mechanistic and functional assay No activity for both M417 and Acrylic acid in the cellular assay	IC_{50}	BGB-3111	BGB-7941
			Rec-1 proliferation assay	0.52 ± 0.07 nmol/L	5.9 ± 0.82 nmol/L
			BTK pY223 assay	2.8 ± 0.42 nmol/L	5.2 ± 1.7 nmol/L

			BTK occupation assay	1.5 ± 0.39 nmol/L	3.6 ± 0.73 nmol/L

Note: The IC_{50} are shown as mean ± standard deviation when data is from 3 repeated experiments. Single IC_{50} number is from one time experiment.

In vivo 有効性試験では、マウスの皮下又は全身に移植した REC-1 MCL 異種移植片に対して、BGB-3111 が用量依存的な抗腫瘍効果を誘導することが示された。BGB-3111 は、両モデルにおいてイブルチニブよりも著しい効果が認められた。また、BGB-3111 は TMD8 DLBCL 皮下異種移植片モデルでも、イブルチニブよりも良好な抗腫瘍活性を示した。薬物動態／薬力学試験では、BGB-3111 の経口投与の結果、時間依存的な BTK 占有が生じ、マウスの血液及び脾臓における BTK 占有は、イブルチニブより約 3 倍強力であった。

Table 2: *In vivo* における効力を裏付ける試験

Report number	**Title**	**Animal species**	**Dose, schedule**	**Noteworthy Findings**
R01-VIVO-118	Efficacy Study of BGB-3111 in Rec-1 Subcutaneous Xenograft Model	Female NOD/SCID mice	Ibrutinib 14.7 mg/kg qd	0.51 (T/C)
			Ibrutinib 48.9 mg/kg qd	0.32 (T/C)
			BGB-3111 2.5 mg/kg bid	0.37 (T/C)
			BGB-3111 7.5 mg/kg bid	0.18 (T/C)
			BGB-3111 24.9 mg/kg bid	0.13 (T/C)
R01-VIVO-119	Efficacy Study of BGB-3111 in Systemic Rec-1 Xenograft Model	Female NOD/SCID mice	Ibrutinib 48.9 mg/kg qd	19.8% (ILS)
			Ibrutinib 48.9 mg/kg bid	19.8% (ILS)
			BGB-3111 7.4 mg/kg bid	20.7% (ILS)
			BGB-3111 24.7 mg/kg bid	37.9% (ILS)
R01-VIVO-124	Efficacy Study of BGB-3111 in TMD-8 Subcutaneous Xenograft Model	Female NOD/SCID mice	Ibrutinib 48.9 mg/kg qd	0.12 (T/C)
			Ibrutinib 48.9 mg/kg bid	0.04 (T/C)
			BGB-3111 2.4 mg/kg bid	0.19 (T/C)
			BGB-3111 7.2 mg/kg bid	0.14 (T/C)
			BGB-3111 24.1 mg/kg bid	0.00 (T/C)
			BGB-3111 48.3 mg/kg bid	0.02 (T/C)
R01-VIVO-121	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of BGB-3111 in Mouse	Female ICR mice	BGB-3111 14.5 mg/kg, once	Sustained BTK occupancy in mouse PBMC
			Ibrutinib 2.2, 4.4, 8.9, and 17.7 mg/kg, once BGB-3111 0.7, 1.4, 2.9, and 5.8 mg/kg, once	BGB-3111 is about 3-fold more potent than ibrutinib in BTK inhibition in both of PBMC and spleen

qd: once daily; bid: twice daily; T/C: treatment/control for tumor volume; ILS (%): increase in life span

BGB-3111 の 3 つの代謝物である BGB-7941（BGB-3111 の一酸化生成物）、BGB-10719（アクリル酸）及び M417（脱アクリル化 BGB-3111、別名 BGB-4013 又は C13043088-L）についても、生化学的キナーゼアッセイ並びに細胞機構アッセイ及び機能アッセイにより薬理作用を評価した。BGB-7941 のみが BGB-3111 よりもわずかに弱い薬理活性を示した。細胞アッセイでは、アクリル酸及び M417 はいずれも BTK に対して活性を示さなかった。

2.2. 副次的薬理試験

BGB-3111 の選択性を判定するため、生化学的アッセイで 342 種類のヒトキナーゼパネルに対して 1 µmol/L の濃度で検討した。BGB-3111 は、BTK に加えて 12 種類のキナーゼを有意に阻害した（>70%）。更に IC_{50} を測定したところ、BTK の阻害と他のキナーゼ［EGFR、Gardner–Rasheed ネコ肉腫ウイルス癌遺伝子相同体（FGR）、Fyn 関連キナーゼ（FRK）、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（HER2）、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 4（HER4）、ITK、ヤヌスキナーゼ 3（JAK3）、リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ（LCK）及び TEC ファミリーチロシンキナーゼ TEC（TEC）］の阻害を比較すると、BGB-3111 はイブルチニブよりも BTK 阻害への選択性が高いことが明らかになった。また、グルタチオンとの反応時間を測定すると、BGB-3111 とグルタチオンとの反応時間はイブルチニブとグルタチオンとの反応時間の 2 倍であった（Table 3 及び Module 2.6.2）。

細胞アッセイで、ITK 及び EGFR に対する阻害作用を評価したところ、BGB-3111 の阻害作用はイブルチニブの阻害作用よりも有意に低いことが確認された（それぞれ 10 分の 1、6 分の 1）。ITK が阻害されると、リツキシマブ誘導性抗体依存性細胞傷害（ADCC）が低下することが報告されている。BGB-3111 がリツキシマブ誘導性 ADCC を阻害する作用は、イブルチニブがリツキシマブ誘導性 ADCC を阻害する作用の 10 分の 1 以下であることが示された。

Table 3: 副次的薬理試験

Report number	Title	Test system	Noteworthy findings
R01-BIOL-148	Biochemical Selectivity of BGB-3111	Biochemical assay	In a panel of 342 kinases, 1 µmol/L BGB-3111 significantly (>70%) inhibits 12 kinases besides BTK. BGB-3111 was more selective than ibrutinib for inhibition of BTK *vs.* EGFR, FGR, FRK, HER2, HER4, ITK, JAK3, LCK, and TEC. GSH reactivity: Ibrutinib 0.07 µmol/L/min BGB-3111 0.03 µmol/L/min
R01-BIOL-143	Cellular Selectivity of BGB-3111 against ITK and EGFR	Cellular assay	IL-2 production: Ibrutinib IC_{50}=259.7 nmol/L BGB-3111 IC_{50}=2536 nmol/L p-EGFR: Ibrutinib IC_{50}=101 ± 38 nmol/L (individual: 74 nmol/L 128 nmol/L) BGB-3111 IC_{50}=606 ± 49 nmol/L (individual: 571 nmol/L, 640 nmol/L)

Report number	Title	Test system	Noteworthy findings
R01-BIOL-147	Effect of BGB-3111 on Rituximab Induced ADCC	Cellular assay	BGB-3111 is at least 10-fold weaker than ibrutinib in inhibiting rituximab-induced ADCC

Note: The IC_{50} are shown as mean ± standard deviation when data is from 2 repeated experiments. Single IC_{50} number is from one time experiment.

2.3. 安全性薬理試験

In vitro hERG アッセイ並びに心血管系、中枢神経系及び呼吸器系を含む安全性薬理コアバッテリー試験を実施し、BGB-3111 が重要な臓器機能に及ぼす影響を評価した。本プログラムの適用範囲及び用量範囲を Table 4 に、詳細については Module 2.6.2, Section 4 に示す。

チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞及び HEK 293 細胞では hERG チャネル電流の中等度の阻害が認められ、IC_{50} はそれぞれ 9.11 µmol/L 及び 3.8 µmol/L であった。テレメトリーを装着した覚醒下のイヌに 10、30 及び 100 mg/kg の用量で投与したところ、血圧、心拍数及び ECG に対する影響は認められなかった。Sprague Dawley ラットに 30、100 又は 300 mg/kg を単回経口投与したところ、中枢神経系及び呼吸機能に対する影響は認められなかった。

ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験では、それぞれ 6 カ月及び 9 カ月まで、特に安全性の懸念は確認されなかった。

非臨床試験及び臨床試験に基づくと、BGB-3111 による QT 間隔延長の潜在的リスクは低いと考えられる。

Table 4: 安全性薬理プログラム

Type of Study	Test System	Concentration /Dose range	Route of Admin.	GLP	Report Number
in vitro					
hERG Channel	Transfected CHO cells	1, 3, 10 and 30 µmol/L	*in vitro*	Yes	180-0190-EP
hERG Channel	Transfected HEK 293 cells	1.23, 3.70, 11.11, 33.33 and 100 µmol/L	*in vitro*	No	[redacted]-BGB-hERG-004
in vivo					
Central Nervous System	Rat	30, 100, 300 mg/kg	Oral (Gavage)	Yes	180-0084-SP
Respiratory system	Rat	30, 100, 300 mg/kg	Oral (Gavage)	Yes	180-0085-SP
Cardiovascular system	Conscious dog	10, 30, 100 mg/kg	Oral (Intubation)	Yes	180-0067-SP

GLP= Good Laboratory Practice

2.4. 薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用に関する試験は実施しなかった。

3. 薬物動態試験

In vitro 及び *in vivo* において、一連の ADME 試験を実施した。ADME 試験は、管理された条件下で、確立された標準業務手順書に従って実施した（Module 2.6.4 及び Module 2.6.5）。

3.1. 吸収

BGB-3111 の経口バイオアベイラビリティは、ラットでは 9.3～41%、イヌでは 45～50%であった。経口投与後の消失半減期は、ラットでは 1.2～2.6 時間、イヌでは 1.4～3.9 時間であった。クリアランスは、ラットでは 52.3 mL/min/kg、イヌでは 23.6 mL/min/kg であった。定常状態の分布容積（Vd_{ss}）は、ラット及びイヌでそれぞれ 1.4 L/kg 及び 1.7 L/kg であった。いずれの動物種でも、反復経口投与後の蓄積はなかった。雌ラットでは曝露量が雄ラットの 1.7～4.9 倍であったが、イヌでは顕著な性差は認められなかった。

Caco-2（ヒト腸管の特徴を示すヒト結腸腺癌細胞株）透過性アッセイの結果、ヒト腸管において BGB-3111 の透過性が高い［見かけの透過係数（P_{app}）>10 × 10^{-6} cm/s］ことが予測された。

3.2. 分布

BGB-3111 の血漿タンパク結合（PPB）は、ヒト、サル、イヌ、ラット及びマウスの血漿でそれぞれ 94.2%、93.9%、93.3%、96.7%及び 94.9%であった。ヒト及びイヌでの平均血液/血漿中濃度比は、0.3～30 µmol/L の濃度範囲でそれぞれ 0.804 及び 0.752 であり、BGB-3111 は血球よりも血漿に分配する傾向があることが示唆された。ラットでは、血液/血漿中濃度比は 0.3 µmol/L、3 µmol/L 及び 30 µmol/L において、それぞれ 0.766、1.03 及び 1.39 であり、ラットにおける血液と血漿中への分配の傾向は薬物濃度に依存することが示唆された。

ラットに経口投与したところ、評価対象としたすべての臓器で BGB-3111 が検出された。最高平均濃度が確認されたのは、血漿、心臓、肝臓、脾臓、肺、腎臓、胃及び小腸では投与後 0.25 時間、脳、精巣、卵巣、脂肪、筋肉、胸腺、皮膚及び顎下リンパ節では投与後 2 時間であった。臓器における最高平均濃度は、濃度の高い順に、胃、小腸、肝臓、腎臓、心臓、卵巣（雌）、血漿、脂肪、脾臓、筋肉、肺、顎下リンパ節、皮膚、胸腺、精巣（雄）及び脳であった。

Long-Evans ラットの有色皮膚における ^{14}C-BGB-3111 関連物質の濃度は、Sprague Dawley ラットの非有色皮膚と同程度であり、^{14}C-BGB-3111 関連物質のメラニンとの結合の程度はさほど大きくはないことが示唆された。

3.3. 代謝

BGB-3111 のターンオーバーの割合は、ヒト、サル、イヌ、ラット及びマウスの肝ミクロソームでは中等度から高度であった。*In vitro* 並びにラット及びヒトの *in vivo* では広範囲に代謝され、ラット及びヒトでは代謝が主要な消失経路であることが示唆された。ラットに ^{14}C-BGB-3111 30 mg/100 µCi/kg を投与したラット吸収、代謝、排泄（AME）試験において、ラットでの BGB-3111

の主な代謝経路は酸化、及び酸化とそれに続く第 II 相抱合であることが示された。直接グルクロン酸抱合体、硫酸塩及びシステイン抱合体は同定されなかった。複数の部位での一酸化及び二酸化、ピペリジン環の開環及び二重結合のジヒドロジオールへの酸化の結果、複数の第 I 相代謝物が同定された。第 I 相代謝物の硫酸塩、システイン及びグルクロン酸抱合体も同定された。更に、健康な男性被験者に対する ^{14}C-BGB-3111 320 mg/200 µCi/kg 投与後のヒト AME 試験では、ヒトでの主な代謝経路は酸化、酸化とそれに続く第 II 相抱合、及び直接システイン抱合などであることが示された。第 I 相代謝は、一酸化、二酸化、開環、脱水素、水素化及びアクリルアミド加水分解であった。投与量の約 11%がシステイン及び *N*-アセチルシステイン付加物として排泄物中に回収された。

ラットとヒトではどちらも、未変化体 ^{14}C-BGB-3111 が主要な循環放射能成分であり、ラット血漿中の全放射能の 45.65～65.71%及びヒト血漿中の全放射能の 20.77%を占めた。ヒドロキシフェニル代謝物である M487a（別名 BGB-7941、*in vitro* での効力は BGB-3111 より低い）が、ラット血漿中の主な循環代謝物であった。直接システイン抱合体（M592/1）、BGB-7941 のグルクロン酸抱合体（M663/1）及び BGB-7941 が、ヒト血漿中の全放射能の 8.21%、5.86%及び 5.73%を占めた。

ヒト血漿中の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）データに基づくと、血漿中で同定されたすべての極性代謝物（BGB-3111 よりも保持時間が短い）は、アクリル酸を除いて、総 AUC の 10%未満及び親化合物の AUC の 100%未満であった。ヒト血漿画分中の全放射能（AUC）の 48%を含む逆相クロマトグラフィーの 2 つの早期溶出ピークは、複数のクロマトグラフィーシステムを用いて標準物質との同時注入試験を実施しその保持時間を比較した結果、アクリル酸である可能性が高い。しかし、排泄物中にアクリル酸は同定されなかった。ただし、脱アクリル化 BGB-3111 及びその代謝物は、血漿及び排泄物中に極めて少量であり、アクリルアミドの脱アルキル化はマイナーな消失経路であることが示された。高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による放射能プロファイリングから、アクリル酸が標識投与物質中に存在する可能性が示唆された。アクリル酸は BTK 阻害の薬理活性を示さず、非臨床動物種におけるその毒性プロファイルは文献で広範に明らかにされている（Module 2.6.4）。

ヒト肝ミクロソームで選択的チトクロム P450（CYP）阻害薬、組換え CYP 酵素及び UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）を使用し表現型解析試験を行ったところ、BGB-3111 の代謝に主に関与する CYP アイソフォームは CYP3A であり、BGB-3111 の代謝に対する UGT の寄与はごくわずかであることが示唆された。

3.4. 排泄

ラット及びヒトに ^{14}C-BGB-3111 を単回経口投与した場合の BGB-3111 の消失は速やかであり、全体の平均回収率はそれぞれ 98.1%及び 94.6%であった。放射能のほとんどは糞便中に回収された。BGB-3111 未変化体の腎排泄は、ラット及びヒトのいずれにおいても極めて低かった。BGB-3111 を投与した胆管カニューレ挿入（BDC）ラットの胆汁中（最長 36 時間）の未変化体 BGB-3111 の回収

率は 0.1%未満であり、ラットにおける未変化体 BGB-3111 の胆汁中排泄はごくわずかであることが示された。

3.5. 薬物動態学的薬物相互作用

BGB-3111 は主に CYP3A 酵素によって代謝及び排泄される。臨床試験では、強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシンの併用投与により、BGB-3111 の曝露量［投与後 0 時間から無限時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）］が 13.5 分の 1 に減少し、強力な CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールの併用投与により、BGB-3111 の曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$）が 3.8 倍増加した。

BGB-3111 は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A に対して、時間依存的な CYP 阻害作用を示さない。可逆的 CYP 阻害試験で、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 に対する BGB-3111 の IC_{50} はそれぞれ 4.03 µmol/L、5.69 µmol/L 及び 7.58 µmol/L、CYP2D6 及び CYP3A に対する IC_{50} はいずれも 10 µmol/L 超、そして CYP1A2 及び CYP2B6 に対する IC_{50} はいずれも 100 µmol/L 超であった。*In vitro* での CYP 阻害データ及び FDA ガイダンスに基づき、肝 CYP2C8 及び腸管 CYP3A の阻害について、BGB-3111 の臨床 DDI の評価を検討する必要がある。BGB-3111 は、ヒト肝細胞における CYP3A、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の弱い誘導剤でもある。カクテル臨床 DDI 試験では、BGB-3111 が CYP3A（ミダゾラムの AUC が 47%減少）及び CYP2C19（オメプラゾールの AUC が 36%減少）に対して軽度の誘導作用を示すことが確認されたが、CYP2C9 活性に対する顕著な作用は認められなかった。このように、BGB-3111 は臨床において CYP2C9 及び CYP2C19 阻害剤ではないため、これら 3 つの CYP2C アイソザイムに対する IC_{50} が類似していることから、CYP2C8 阻害剤である可能性は低い。

トランスポーター試験では、BGB-3111 は乳癌耐性タンパク質（BCRP）、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、有機アニオントランスポーター（OAT）1 及び OAT3 の基質ではなかったが、p 糖タンパク質（P-gp）の弱い基質であった。P-gp 阻害剤が BGB-3111 の吸収に及ぼす影響は限定的であると予測される。更に、BGB-3111 はトランスポーター、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対して臨床的に意義のある阻害を引き起こさないと予測される。カクテル DDI 試験では、BGB-3111 が BCRP によって輸送されるロスバスタチンの曝露量に有意な影響を及ぼさないことが示された。BGB-3111 の反復投与により、P-gp 基質であるジゴキシンの曝露量が増加し、投与後 0 時間から時間 t までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）が平均 11%、最高濃度（C_{max}）が平均 34%増加した。

4. 毒性試験

4.1. 要約

BGB-3111 の非臨床毒性及びトキシコキネティクスプロファイルは、ICH S9 及び ICH M3（R2）に従って評価した。完了した毒性試験の概要を Table 5 に示す。

Table 5: 毒性プログラム

Study Type	Species and Strain	Method of Admin.	Test Compound	GLP	Report Number
Single-Dose Toxicity					
Single dose toxicity	Rat, Sprague Dawley	Oral, gavage	BGB-3111	Yes	180-0062-TX
Single dose toxicity	Dog, Beagle	Oral, gavage	BGB-3111	Yes	180-0063-TX
Repeat-Dose Toxicity					
14-day, TK	Rat, Sprague Dawley	Oral, gavage	BGB-3111	No	NCL-134
28-day (+ 28-day recovery), TK	Rat, Sprague Dawley	Oral, gavage	BGB-3111	Yes	180-0064-TX
13-week (+ 28-day recovery), TK	Rat, Sprague Dawley	Oral, gavage	BGB-3111	Yes	180-0074-TX
26-week (+6-week recovery), TK	Rat, Sprague Dawley	Oral, gavage	BGB-3111	Yes	180-0193-TX
14-day, TK	Dog, beagle	Oral, gavage	BGB-3111	No	180-0058-TX
28-day (+ 28-day recovery), TK	Dog, beagle	Oral, gavage	BGB-3111	Yes	180-0059-TX
13-week (+ 28-day recovery), TK	Dog, beagle	Oral, gavage	BGB-3111	Yes	180-0075-TX
39-week (+ 6-week recovery), TK	Dog, beagle	Oral, gavage	BGB-3111	Yes	180-0192-TX
Method Validation					
Formulation analysis	0.5% (w/v) Methylcellulose in purified water	-	BGB-3111	Yes	180-0055-AC
Formulation analysis	DMSO	-	BGB-3111	Yes	180-0134-AC
Bioanalytical method validation	Rat plasma	-	BGB-3111	Yes	180-0060-BA
Bioanalytical method validation	Dog plasma	-	BGB-3111	Yes	180-0056-BA
Bioanalytical method validation	Rabbit plasma	-	BGB-3111	Yes	180-0164-BA
Bioanalytical method validation	Rat plasma	-	BGB-7941 (Metabolite)	Yes	180-0194-BA
Genotoxicity					
In vitro					
Ames test	Salmonella and E. Coli strains	*In vitro*	BGB-3111	No	180-0049-GT
Ames test	Salmonella and E. Coli strains	*In vitro*	BGB-3111	Yes	180-0135-GT

Study Type	Species and Strain	Method of Admin.	Test Compound	GLP	Report Number
Chromosomal aberration assay	Chinese Hamster Ovary Cells	*In vitro*	BGB-3111	Yes	180-0136-GT
In vitro					
Micronucleus assay	Rat, Sprague Dawley	Oral, gavage	BGB-3111	Yes	180-0137-GT
Reproductive and Developmental Toxicity					
Fertility and early embryonic development to implantation	Rat, Sprague Dawley	Oral, gavage	BGB-3111	Yes	180-0196-DR
Embryo fetal development	Rat, Sprague Dawley	Oral, gavage	BGB-3111	Yes	180-0161-TX
Embryo fetal development	New Zealand White Rabbits	Oral, gavage	BGB-3111	Yes	180-0167-TX
Pre- and Post-natal development	Rat, Sprague Dawley	Oral, gavage	BGB-3111	Yes	180-0228-DR
Other Studies					
Impurity Assessment	[redacted] software	-	Potential impurities in the process of production and storage	No	00-IMPURITY-3111
Impurity Assessment	[redacted] software	-	Potential impurities in the process of production and storage	No	01-IMPURITY-3111
Impurity Assessment	Salmonella and E. Coli strains	*In vitro*	Potential impurities in the process of production and storage	No	180-0053-GT 180-0168-GT 180-0229-GT 180-0230-GT 180-0233-GT 180-0323-GT

ラットとイヌのいずれにおいても、最大 1000 mg/kg の単回投与後、死亡及び被験物質に関連した毒性は認められなかった。1000 mg/kg/日を 5 日間反復投与したラットにおいて、投与に関連した死亡が認められた。早期の仔動物の所見として、びらん／壊死／潰瘍形成、萎縮、及び／又は好中球浸潤を含む消化管における組織病理学的変化が見られた。最大 300 mg/kg を 6 カ月間投与したラット及び最大 100 mg/kg を 9 カ月間投与したイヌにおいて、毒性学的に重要な変化、標的臓器及び有害な組織病理学的変化はなかった。被験物質に関連した変化は軽度で、白血球の増加及び赤血球の減少、膵臓、脾臓、前立腺、大腸（盲腸、結腸及び直腸）、皮膚及び子宮の可逆性の組織病理学的変化などが見られたが、毒性変化ではなかった。全身曝露量は投与量に比例して増加し、雌ラットでは雄ラットより曝露量がわずかに多かったことを除き、明らかな性差及び蓄積は見られなかった。300 mg/kg/日を投与したラット及び 100 mg/kg/日を投与したイヌにおける全身曝露量（AUC）は、ヒト臨床用量（320 mg/日、1 日 2 回）での全身曝露量の約 14～32 倍であった。

ラットを用いた受胎能試験では、雄では交配 4 週間前から交配期間中を通して連日、雌では交配 2 週間前から交配期間中を通して、更に妊娠 7 日まで連日、投与を行った。最高用量である 300 mg/kg/日まで、雌雄いずれにおいても受胎能に対する影響は認められなかったが、最高用量である 300 mg/kg/日で、精子の形態異常及び着床後胚損失の増加が認められ、この用量での全身曝露量（AUC）はヒトの臨床用量の約 14 倍であった。

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験では、ラットに BGB-3111 30～150 mg/kg/日を経口投与したところ、全用量群で胎児に二腔心又は三腔心の発生率増加（0.3～1.5%）が認められ、150 mg/kg/日の投与で最も発生率が高かったことを除いて、胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験では、最高 150 mg/kg/日を経口投与したウサギにおいて、胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。150 mg/kg/日で着床後胚損失率のわずかな増加（対照群の 3.1%に対し 9.3%）が認められた。30 mg/kg/日を投与したラット及び 150 mg/kg/日を投与したウサギの全身曝露量はそれぞれ、ヒトの臨床用量（320 mg/日、1 日 2 回）の約 4 倍及び 23 倍であった。

ラットを用いた出生前後の発生毒性試験では、着床から離乳まで母動物に BGB-3111 を最大 150 mg/kg/日経口投与したところ、母ラットにも仔ラットにも、出生前後の発生毒性は見られなかった。ただし、BGB-3111 を投与した動物の仔では対照群（26%）と比較し、眼病変の発現率の増加（26～42%）及び重症度の増加が見られた。

ラットを用いた受胎能試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験、ラットを用いた出生前後の発生毒性試験から得られた非臨床データに基づき、発生毒性及び生殖毒性のリスクは軽度であると考えられた。

In vitro Ames 試験、染色体異常試験、及びラットを用いた *in vivo* 骨髄小核試験を含む遺伝毒性のコアバッテリー試験では、潜在的な遺伝毒性は観察されなかった。

同定された合計 46 種類の不純物の変異原性を、互いに相補的な 2 種類の(Q)SAR 予測モデル及び／又は微生物を用いた変異原性（Ames）試験を用いて、ICH M7 ガイダンスに基づいて評価した。これらの不純物についてはいずれも変異原性は陰性と判定した。

光化学的特性及び入手可能な非臨床及び臨床データに基づき、BGB-3111 の光毒性の潜在的リスクは低いと考えられる。

ヒト血漿中においては主要代謝物としてアクリル酸が検出されたが、動物試験では検出されなかった。臨床試験及び公開されている動物試験で得られたアクリル酸の情報に基づき、臨床でのアクリル酸曝露に対する安全性の懸念は軽微である。

4.2. 全身曝露

ラット及びイヌを用いた主要毒性試験、並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験で、トキシコキネティクス試験を実施した。代謝物の一つである BGB-7941 も、ラットを用いた 6

カ月間の反復投与毒性試験で評価した。ラット、イヌ及びウサギの血漿における BGB-3111 の生体試料中薬物濃度分析法を確立し、検体分析前にバリデーションを実施した（Module 4.2.2.1）。

BGB-3111 の全身曝露量は、ラット（30～1000 mg/kg）、イヌ（10～100 mg/kg）、交配済みの雌ウサギ（30～150 mg/kg）で、投与量に比例して増加した。雌ラットでは雄ラットより曝露量がわずかに多かったことを除き、反復投与後に明らかな性差及び薬物の蓄積は見られなかった。妊娠ラットでは明らかな曝露量の変化はなかった。全身曝露量の比較を Table 6 に示す。

代謝物 BGB-7941 は、酵素及び細胞アッセイにおいて BGB-3111 よりも活性が低く（Module 2.6.2, Section 2.4）、ヒト血漿中の全放射能 AUC の 5.73%であった（Module 2.6.4, Section 5.2）。ラットを用いた 6 カ月間反復投与試験では、投与量 300 mg/kg/日での BGB-3111 の総 AUC の約 12～21%であり（Table 7）、ラットの試験では BGB-7941 の安全性が十分に特性付けられていることが示された。

Table 6:　動物試験とヒトデータにおける BGB-3111 全身曝露量の比較

Species	Dose (mg/kg/day)	Sex	SSC_{max} (ng/mL)	$SSAUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)	C_{max} Ratio (Animal to Human)[d]	AUC Ratio (Animal to Human)[d]
Rat[b]	30	Male	1960	6600	6	2
		Female	4420	9320	13	3
	30[a]	Female	3030	11200	9	4
	50	Male	1700	6300	5	2
		Female	3400	13500	10	5
	75[a]	Female	6690	34600	19	13
	100	Male	3740	26500	11	10
		Female	8340	36000	24	13
	150	Male	3080	20900	9	8
		Female	10700	59700	31	22
	150[a]	Female	7690	45000	22	16
	300	Male	6980	52100	20	19
		Female	17200	87300	50	32
	500	Male	10400	70700	30	26
		Female	11700	127000	34	46
	1000 (Mortality dose)	Male	11400	195000	33	71
		Female	11000	170000	32	62
Rabbit[a]	30	Female	5810 ± 1950	21600 ± 7790	17	8
	70	Female	9230 ± 1370	52500 ± 10500	27	19
	150	Female	13900 ± 2640	69200 ± 3340	40	25
Dog[c]	10	Male	2290 ± 636	5950 ± 494	7	2
		Female	2470 ± 877	5660 ± 1420	7	2
	30	Male	4800 ± 1600	13200 ± 3080	14	5
		Female	5330 ± 1620	12400 ± 1780	15	5

Species	Dose (mg/kg/day)	Sex	SSC_{max} (ng/mL)	$SSAUC_{0-24h}$ (h·ng/mL)	C_{max} Ratio (Animal to Human)[d]	AUC Ratio (Animal to Human)[d]
	100	Male	11500 ± 2520	41500 ± 8060	33	15
		Female	10400 ± 3780	36900 ± 11700	30	14
Human	320 mg/day, bid	-	344±161	2733±1197		

Bid=twice per day; SS = steady-state
[a]: Data was from embryo-fetal developmental toxicity studies
[b]: Data was from 28-day and 6-month study
[c]: Data was presented as mean ± SD for C_{max}, AUC_{0-24h} values from 9-month study
[d]: Ratio: Rat or dog data vs Human data

Table 7: BGB-7941 と BGB-3111 の全身曝露量の比較

Species	Dose (mg/kg/day)	Sex	BGB-7941 SSC_{max} (ng/mL)	BGB-7941 $SSAUC_{0-24h}$ (h·ng/mL)	Cmax (%) (BGB-7941/ BGB-3111)	AUC (%) (BGB7941/ BGB-3111)
Rat	30	Male	283	1520	14	23
		Female	1140	3210	26	34
	100	Male	457	4010	12	15
		Female	2400	12400	29	34
	300	Male	549	6280	8	12
		Female	3410	18400	20	21

Source: 180-0193-TX study

4.3. 単回投与毒性試験

Module 2.6.6, Section 2

ラットとイヌのいずれにおいても、最大 1000 mg/kg の単回投与後、死亡及び重度の毒性は認められなかった。

4.4. 反復投与毒性試験

4.4.1. ラットにおける反復投与毒性試験

GLP 非適用の 14 日間反復投与毒性試験（Module 2.6.6, Section 3.1.1）では、BGB-3111 反復投与毒性の予備的評価のため、ラット計 40 匹（雌雄各 20 匹）を 4 群（各群雌雄各 5 匹）に割り付けた。溶媒［0.5%（w/v）メチルセルロース］又は BGB-3111（用量 25、75 又は 250 mg/kg/日）を 14 日間経口投与した。更に 18 匹（雌雄各 9 匹）を 3 つのトキシコキネティクス（TK）群に割り付けた。250 mg/kg/日を投与した雌に見られた白血球のわずかな増加と雌雄に見られたアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）のわずかな増加を除き、被験物質に関連した変化は認められなかった。

GLP 適用の 28 日間反復投与毒性試験（Module 2.6.6, Section 3.1.2）では、ラット 180 匹（雌雄各 90 匹）を主試験（各群雌雄各 15 匹）及び TK 群（対照群雌雄各 3 匹、投与群雌雄各 9 匹）を含む 4

群に割り付け、溶媒［0.5%（w/v）メチルセルロース］又は BGB-3111（用量 50、150 又は 500 mg/kg/日）を 28 日間経口投与し、その後 28 日間の回復期間を設けた。

500 mg/kg/日を投与した TK 群の雄 1 匹が投与 28 日の投与後 4 時間の採血前に死亡したことを除き、いずれの投与群でも死亡はなかった。剖検時に異常所見は認められず、死亡は被験物質との関連なしと判断された。

被験物質に関連した一般状態の変化として、500 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日以上の雌で、鼻、口、口唇及び／又は眼瞼周囲の痂皮／腫脹が認められ、500 mg/kg/日群の雌雄で流涎及び軟便が認められた。これらの徴候は回復期間終了時には認められなかった。500 mg/kg/日を投与した雄において、投与 4 週目に摂餌量減少を伴わない体重増加量の減少（対照群の 0.63 倍）が認められたことを除いて、いずれの群においても体重及び摂餌量変化は見られなかった。また、眼科検査では被験物質に関連した変化はなかった。

500 mg/kg/日群の雌雄において、被験物質に関連した白血球、好中球及び網状赤血球の増加、並びに赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が認められ、50 及び 150 mg/kg/日群の雌でも投与 28 日に白血球及び好中球の増加が認められた。試験期間を通して、血液生化学検査及び凝固パラメータに顕著な毒性学的変化は認められなかった。被験物質に関連した尿の変化として、150 mg/kg/日以上の雄及び 500 mg/kg/日群の雌において潜血及び／又は赤血球が認められ、500 mg/kg/日群の雄において投与 28 日にビリルビンが認められた。これらの変化はいずれも回復期間後には見られなかった。

全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は雌雄ともに投与量に比例して増加し、雌では雄の 1.8～2.9 倍高かった。28 日間の試験期間を通して蓄積は見られなかった。

投与期間終了時に被験物質に関連した肉眼的変化が膵臓、脾臓及び皮膚に見られ、病理組織学的所見と相関していた。

投与期間終了時に被験物質に関連した臓器重量の変化が認められ、雌雄で脾臓の重量増加、雄で前立腺及び精巣上体の重量減少、雌で肝臓及び副腎の重量増加並びに卵巣、子宮及び胸腺の重量減少が見られた。前立腺、精巣上体、卵巣、子宮、副腎及び胸腺の重量変化はストレスに起因するものであった。肝臓の重量増加は肉眼的及び組織病理学的変化と相関せず、脾臓の重量増加は軽微又は軽度の造血亢進と相関していた。被験物質に関連した臓器重量の変化は脾臓、子宮及び副腎で持続し、回復期間中に肝臓、前立腺、精巣上体、卵巣及び胸腺で完全又はほぼ完全に回復した。

被験物質に関連した組織病理学的変化は、膵臓、脾臓、前立腺、盲腸、結腸、直腸、皮膚（口唇及び／又は鼻）及び子宮に認められた。これらの所見に含まれていたのは、膵臓の小葉萎縮、間質性線維形成、間質出血、間質性フィブリン蓄積、間質性色素性マクロファージ、間質性混合細胞炎症、間質性単核細胞浸潤、腺房細胞空胞化、膵島の線維形成及び出血及び／又は膵島周囲のフィブリン蓄積、脾臓のうっ血又は造血亢進の発現率増加、リンパ球枯渇、前立腺の上皮萎縮及び分泌減

少、盲腸及び結腸の粘膜固有層への混合細胞浸潤、直腸の粘膜固有層の混合細胞浸潤、鼻の皮膚の表皮及び真皮の混合細胞炎症、びらん／潰瘍、漿液性滲出液、真皮の単核細胞浸潤、口唇の皮膚の表皮及び真皮の漿液性滲出液及び混合細胞炎症、子宮内の子宮無活動の発生率の増加であった。

膵臓では、被験物質に関連した組織病理学的変化が主に 50 mg/kg/日以上の雄で認められ、用量依存性はなかった。皮膚では、主に 500 mg/kg/日群の雌雄で口唇及び／又は鼻に変化が認められたが、28 日間の回復期間後には見られなかった。被験物質に関連するその他の変化は、生理的反応、ストレスに対する一般的な反応、もしくは毒性変化ではないものと考えられた。回復期間後、持続性変化として、色素性マクロファージ、単核細胞浸潤、膵臓の膵島線維化、脾臓のうっ血が認められたが、重症度は軽度であった。これらの所見は可逆的であると予測される。膵臓及び皮膚の組織病理学的変化は、毒性変化ではあるが 28 日間の回復期間後に回復するものと判断された。後に、ラットを用いた 13 週間反復投与試験に基づき、膵臓の変化は有害ではないと判断された。

この試験の結果に基づき、最大耐量（MTD）は 500 mg/kg/日であった。

重要な 13 週間反復投与毒性試験（Module 2.6.6, Section 3.1.3）では、ラット計 220 匹（雌雄各 110 匹）を主試験（各群雌雄各 20 匹）及び TK 群（対照群は雌雄各 3 匹、投与群は各群雌雄各 9 匹）を含む 4 群に割り付け、溶媒又は BGB-3111（30、100 又は 300 mg/kg/日）を 91 日間経口投与し、その後 28 日間の回復期間を設けた。毒性及びトキシコキネティクスプロファイルは 28 日間試験と類似しており、91 日間の投与期間を通して毒性の進行は認められなかった。

重要な 26 週間反復投与毒性試験（Module 2.6.6, Section 3.1.4）では、ラット計 272 匹（雌雄各 136 匹）を主試験（1～4 群は各群雌雄各 20 匹、5 群は雌雄各 10 匹）及び TK 群（1 群は雌雄各 6 匹、2～5 群は各群雌雄各 10 匹）を含む 5 群に無作為に割り付け、溶媒又は BGB-3111（30、100 又は 300 mg/kg/日）を 182 日間経口投与し、その後 6 週間の回復期間を設けた。1000 mg/kg/日群では最長 8 日間投与した。被験物質に関連した死亡が、1000 mg/kg/日を 5 日間投与した動物に見られた。組織病理学的変化は消化管（びらん/壊死/潰瘍形成、萎縮、好中球浸潤）及び胸腺（リンパ球枯渇）に見られた。ラットに BGB-3111 を最高 300 mg/kg/日まで 26 週間経口投与した後、毒性学的に重要な変化はなかった。毒性及びトキシコキネティクスプロファイルは過去の反復投与試験と類似しており、6 カ月間の投与期間中に明らかな毒性増加は見られなかった。

全体として、最高 300 mg/kg/日まで 6 カ月間投与したラットに、毒性学的に重要な毒性変化は認められなかった。ラットを用いた 6 カ月間試験での無毒性量（NOAEL）は 300 mg/kg/日と判断した。

4.4.2. イヌにおける反復投与毒性試験

14 日間の探索的反復投与毒性試験（Module 2.6.6, Section 3.2.1）では、イヌ 16 匹を 4 群（各群雌雄各 2 匹）に割り付け、溶媒［0.5%（w/v）メチルセルロース］又は BGB-3111（10、30 又は 100 mg/kg/日）を 14 日間経口投与した。いずれの動物にも明らかな変化は見られなかった。

重要な 28 日間反復投与毒性試験（Module 2.6.6, Section 3.2.2）では、イヌ 48 匹（雌雄各 24 匹）を 4 群（各群雌雄各 6 匹）に割り付け、溶媒［0.5%（w/v）メチルセルロース］又は BGB-3111（10、30 又は 100 mg/kg/日）を 28 日間投与し、その後 28 日間の回復期間を設けた。

試験全体を通して、いずれの投与群でも死亡はなかった。主に投与期間中、100 mg/kg/日群で一過性及び散発的な嘔吐並びに軟便が見られた。100 mg/kg/日群の雄で投与 1 日から 3 日までに軽度だが統計的に有意な摂餌量の減少が見られたことを除き、いずれの投与群でも、体重、体温、眼科検査及び心電図（ECG）に被験物質に関連した変化は認められなかった。

100 mg/kg/日群の雄で投与 27 日にフィブリノーゲン（FIB）のごくわずかな増加が見られたことを除き、血液学的検査、血液生化学検査及び凝固検査に被験物質に関連した変化は認められなかった。

28 日間の試験期間を通して、全身曝露に用量比例的な増加が見られたが、性差や蓄積はなかった。

投与期間終了時に肉眼的病変及び被験物質に関連した臓器重量の変化は認められなかった。投与 29 日でのみ、10 mg/kg/日以上の投与で脾臓に被験物質に関連した軽微又は軽度のリンパ球枯渇が見られたが、血液学的検査及び臓器重量に相関する変化は認められなかった。

本試験の結果から、MTD は 100 mg/kg/日超と判断した。

重要な 13 週間反復投与毒性試験（Module 2.6.6, Section 3.2.3）では、イヌ 48 匹（雌雄各 24 匹）を 4 群（各群雌雄各 6 匹）に無作為に割り付け、溶媒［0.5%（w/v）メチルセルロース］又は BGB-3111（10、30 又は 100 mg/kg/日）を 91 日間経口投与し、その後 28 日間の回復期間を設けた。最高 100 mg/kg/日までの投与で死亡はなかった。被験物質に関連した変化はイヌを用いた 28 日間毒性試験と一致しており、毒性に関する新たな懸念は特定されなかった。

重要な 39 週間反復投与毒性試験（Module 2.6.6, Section 3.2.4）では、イヌ 48 匹（雌雄各 24 匹）を 4 群（各群雌雄各 6 匹）に無作為に割り付け、溶媒又は BGB-3111（10、30 又は 100 mg/kg/日）を 273 日間経口投与し、その後 6 週間の回復期間を設けた。試験期間を通して被験物質に関連した死亡及び毒性変化は見られなかった。被験物質に関連した変化はイヌを用いた以前の反復投与毒性試験と一致しており、毒性に関する新たな懸念は特定されなかった。

全体として、最高 100 mg/kg/日まで 9 カ月間投与したイヌに、毒性学的に重要な毒性変化は認められなかった。イヌを用いた 9 カ月間試験での NOAEL は 100 mg/kg/日と判断した。

4.5. 遺伝毒性試験

Module 2.6.6, Section 4

In vitro Ames 試験、染色体異常試験、及びラットを用いた *in vivo* 骨髄小核試験を含む遺伝毒性のコアバッテリー試験では、潜在的な遺伝毒性は認められなかった。

4.6. がん原性試験

試験は不要であり、実施しなかった。

4.7. 生殖発生毒性試験

4.7.1. 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

Module 2.6.6, Section 6.1

ラットに溶媒又は BGB-3111（30、100 又は 300 mg/kg/日）を経口投与した。雄では交配 4 週間前から交配期間中を通して連日投与した。雌では交配 2 週間前から交配期間中を通して、更に妊娠 7 日まで連日投与した。最高用量である 300 mg/kg/日まで、雌雄いずれにおいても受胎能に対する影響は認められなかったが、最高用量である 300 mg/kg/日で、精子の形態異常及び着床後胚損失の増加が認められた。

4.7.2. 胚・胎児発生に関する試験

4.7.2.1. ラットにおける胚・胎児発生毒性試験

Module 2.6.6, Section 6.2.1

主試験（各群 25 匹）及び TK 群（対照群 4 匹、投与群各 8 匹）のラットに、妊娠 6～17 日の間、溶媒［0.5%（w/v）メチルセルロース］又は BGB-3111（30、75 又は 150 mg/kg/日）を経口投与した。主試験の動物はすべて、妊娠 20 日に帝王切開を行い、剖検を実施した。30、75 又は 150 mg/kg/日の BGB-3111 を経口投与した母動物において、投与に関連した胚・胎児の死亡及び明らかな毒性は見られなかった。30 mg/kg/日投与群の胎児 1 例（0.3%）で三腔心、75 mg/kg/日投与群の胎児 1 例（0.3%）で二腔心、150 mg/kg/日投与群の胎児 5 例（1.5%）で三腔心が認められたことを除き、その他にいずれの用量でも催奇形性は認められなかった。

4.7.2.2. ウサギにおける胚・胎児発生毒性試験

Module 2.6.6, Section 6.2.2

この試験では、主試験（各群 35 匹）及び TK 群（各群 4 匹）のウサギに、妊娠 6～18 日の間、溶媒［0.5%（w/v）メチルセルロース］又は BGB-3111（30、70 又は 150 mg/kg/日）を経口投与した。主試験の生存動物はすべて、妊娠 29 日に帝王切開を行い、剖検を実施した。30、70 及び 150 mg/kg/日の BGB-3111 を経口投与した母ウサギにおいて投与に関連した胚・胎児発生毒性及び明らかな毒性は見られず、胎児において投与に関連した催奇形性はなかった。150 mg/kg/日群で着床後胚損失率のわずかな増加（対照群の 3.1%に対し 9.3%）が認められた。

4.7.3. 出生前及び出生後の発生に関する試験

Module 2.6.6, Section 6.3

母ラット（F0）に最大 150 mg/kg/日の BGB-3111 を着床から離乳まで経口投与したとき、F0 動物及び仔ラット（F1）に明らかな出生前後の発生毒性は認められなかった。ただし、BGB-3111 投与群の F1 動物では、同時対照群（26%）と比較して眼病変の発現率（26～42%）及び重症度が高かった。眼病変としては、散瞳薬への反応の欠如又は不完全な反応、白内障、角膜混濁、眼内構造不明、不明瞭な眼底などがあり、眼内炎症に関連がある可能性があった。NOAEL は、眼病変を除き、150 mg/kg/日と判断した。

全体として、ラット胚・胎児発生毒性試験でのみ発現率の低い心臓異常が認められたこと、また、出生前後の発生毒性試験で仔ラットの眼病変の発現率及び重症度が同時対照群と比較して高かったことを除いて、ラットとウサギのいずれにおいても発生毒性及び生殖毒性は認められなかった。

4.8. 局所刺激性試験

BGB-3111 の局所刺激性に関する個別の試験は実施しなかった。

ラットに最大 300 mg/kg/日を 6 カ月間、イヌに 100 mg/kg/日を 9 カ月間経口投与したとき、明らかな消化管炎症は認められなかった。

投与に関連した胃腸管の組織病理学的変化は、1000 mg/kg/日を 5 日間投与したラットにのみ認められ、びらん／壊死／潰瘍形成、萎縮及び／又は好中球浸潤が生じた。この時の全身曝露量（AUC）は、臨床用量（320 mg/日、1 日 2 回）でのヒト全身曝露量の約 66 倍であったことから、臨床での胃腸毒性のリスクは極めて低いと考えられる。

4.9. その他の毒性試験

4.9.1. 光毒性の評価

Module 2.6.6, Section 9.1

BGB-3111 が光毒性を有する可能性について、ICH S10 に基づき評価した。光化学的特性及び入手可能な非臨床及び臨床データに基づき、BGB-3111 誘発性光毒性の潜在的リスクは低いと判断される。

4.9.2. 代謝物評価

Module 2.6.6, Section 9.2

BGB-7941

BGB-7941 はラットにおいて主な循環代謝物であることが確認され、ラット血漿中の全放射能の 10%超を占めたが、ヒト血漿中では全放射能のわずか 5.73%であった。BGB-7941 の安全性は、動物試験で十分に特性づけられている。

アクリル酸

ヒト血漿中の総薬物曝露量の 10%を超えると考えられる代謝物として唯一特定されたのはアクリル酸であり、血漿中の全放射能 AUC の 48.14%を占めた。HPLC による放射能プロファイリングから、ヒト AME 試験における ^{14}C-BGB-3111 投与物質にアクリル酸が存在する可能性が示唆された。毒性試験の動物種では、アクリル酸は検出されなかった（報告書番号：RTC01116）。しかし、ヒト及び動物を用いた試験のいずれにおいても、アクリルアミド加水分解経路によるごく少量の脱アクリル化代謝物の形成が観察され、毒性試験で使用した動物種におけるアクリル酸形成の可能性が示唆された。アクリル酸の BTK 阻害に対する薬理作用は認められなかった（報告書番号：R01-BIOL-155）。また、非臨床動物種におけるその毒性プロファイルは文献で広く明らかにされている（Module 2.6.4）。

アクリル酸に関しては動物での毒性について広範な情報が得られている。アクリル酸への曝露によるヒトへの健康リスクに関しては米国環境保護庁（EPA）により評価されており、アクリル酸の長期経口参照用量（p-RfD）は 0.5 mg/kg/日と推奨されている。ヒトマスバランスデータに基づくと、BGB-3111 320 mg を投与した場合、その最大 2.83%が体内でアクリル酸に変換される可能性がある。これは 60 kg のヒトに対してアクリル酸を約 0.02 mg/kg/日で投与することに相当し、推奨経口参照用量の約 25 分の 1 以下である。

文献に基づくリスク評価の結果、臨床用量 320 mg/日を 1 日 2 回で投与した際に BGB-3111 から生成されるアクリル酸の量は、安全性の懸念にはならないと結論付けられた。

4.9.3. 不純物の評価

Module 2.6.6, Section 9.3

合計 46 種類の不純物の変異原性を、互いに相補的な 2 種類の(Q)SAR 予測モデル及び／又は微生物を用いた変異原性（Ames）試験を用いて、ICH M7 ガイダンスに基づいて評価した。これらの不純物についてはいずれも変異原性陰性と判断された。

5. 総括及び結論

BGB-3111 は、強力、特異的、かつ不可逆的な BTK 阻害薬である。生化学アッセイ及び細胞アッセイでは、BTK を強力に阻害する。REC-1 MCL 及び TMD8 DLBCL マウス異種移植片モデルにおいて *in vivo* で抗腫瘍活性を示す。342 種類のヒトキナーゼパネルに対するプロファイルを解析したところ、BGB-3111 が BTK の他に有意な阻害作用を示したのは、12 種のキナーゼだけであった。生化学及び／又は細胞アッセイでは、BGB-3111 は、EGFR、FGR、FRK、HER2、HER4、ITK、JAK3、LCK 及び TEC と比較した場合の BTK に対する選択性がイブルチニブより高かった。BGB-3111 のリツキシマブ誘導性 ADCC 阻害作用は、イブルチニブより弱く、10 分の 1 以下である。これは、BGB-3111 の方がより選択性の高い BTK 阻害剤であり、ITK 阻害活性がはるかに小さいことと一致している。

BGB-3111 は hERG チャネル活性に対して中等度の阻害作用を示し、IC_{50} は 3.8～9.1 µmol/L であった。テレメトリーを装着したビーグル犬に最大 100 mg/kg を単回投与したところ、心血管機能及び ECG に変化は認められなかった。最長 9 カ月間の一般毒性試験では、最大 100 mg/kg/日を投与したビーグル犬において ECG に変化は認められなかった。これまでの臨床試験では、投与に関連した ECG の変化は特定されていない。最大 300 mg/kg を単回投与したラットにおいて、呼吸器系及び中枢神経系の変化は認められなかった。したがって、QT 延長の可能性など、重要な臓器の機能に関する安全性リスクは低いと考えられる。

BGB-3111 の ADME 特性は、一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価されている。ラット及びイヌの薬物動態試験では、BGB-3111 の経口バイオアベイラビリティは中程度から良好、消失半減期は短～中程度、クリアランスは高値、定常状態の Vd_{ss} は低値を示した。両動物種において、経口反復投与後の BGB-3111 の蓄積はなかった。ラットに経口投与したところ、BGB-3111 は吸収され、ほとんどの主要臓器に速やかに分布し、体内から速やかに排泄された。BGB-3111 はヒト血漿タンパク質と約 94%結合し、血液／血漿中比は 0.7～0.8 であった。BGB-3111 は主に CYP3A 酵素により代謝される。循環血液中で主要な活性代謝物は認められない。アクリル酸はヒト循環血液中で唯一の主要代謝物である。BTK 阻害に対する薬理作用は認められず、非臨床動物種におけるその毒性プロファイルは広く明らかにされており、文献で報告されている。非臨床のアクリル酸データを Module 2.6.4 及び Module 2.6.6 に要約する。BGB-3111 は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A に対しては、時間依存的な CYP 阻害作用を示さない。BGB-3111 は、CYP1A2 を誘導する作用はないが、CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2B6 に対しては臨床的に関連のある阻害作用を示すと予測される。カクテル臨床 DDI 試験では、BGB-3111 が CYP3A 及び CYP2C19（各基質の AUC が 50%未満の減少）に対して軽度の誘導作用を示すことが確認されたが、CYP2C9 活性に対する顕著な作用は認められなかった。BGB-3111 は広範に代謝され、生じた物質は、非臨床試験における動物種（ラット）及びヒトにおいて主に糞便中に排泄され、尿中排泄はわずかであった。ヒトでは、尿中及び糞便中の全放射能回収率の平均は全体で 94.6%、うち 87.1%が糞便中、7.57%が尿中であった。投与量の大半は代謝物として糞便中及び尿中

に排泄され、未変化体として尿中に排泄された BGB-3111 はわずかであった。BGB-3111 は、肝取込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3、並びに腎取込みトランスポーターである OAT1、OAT3 及び OCT2 に対して臨床的に関連のある阻害作用は引き起こさないと予想される。カクテル DDI 試験では、BGB-3111 が BCRP 及び P-gp によって輸送されるロスバスタチンの曝露量に有意な影響を及ぼさないことが示された。BGB-3111 の反復投与により、P-gp 基質であるジゴキシンの曝露量が増加し、AUC_{0-t} が平均 11%、C_{max} が平均 34%増加した。

ラットとイヌのいずれにおいても、最大 1000 mg/kg の単回投与で死亡は見られなかった。ラットに 1000 mg/kg/日を 5 日間経口反復投与したところ、投与に関連した死亡が認められた。この用量レベルでの組織病理学的変化として、消化管でびらん／壊死／潰瘍形成、萎縮及び／又は好中球浸潤が見られた。全身曝露量（AUC）は、臨床用量（320 mg/日、1 日 2 回）でのヒト全身曝露量の約 66 倍であったことから、ヒトにおける消化管毒性の関連リスクは極めて低いと考えられる。

最大 300 mg/kg/日を 6 カ月間投与したラット及び最大 100 mg/kg/日を 9 カ月間投与したイヌにおいて、毒性学的に重要な所見、標的臓器及び毒性変化と考えられる組織病理学的所見は認められなかった。300 mg/kg/日を投与したラット及び 100 mg/kg/日を投与したイヌにおける全身曝露量（AUC）は、臨床用量（320 mg/日、1 日 2 回）でのヒト全身曝露量の約 14～32 倍であった。被験物質に関連した変化は軽度で、白血球増加及び赤血球減少、膵臓、脾臓、前立腺、大腸（盲腸、結腸及び直腸）、皮膚及び子宮の可逆性の組織病理学的変化などが見られたが、毒性変化ではないと考えられた。

全身曝露量は投与量に比例して増加し、雌ラットでは雄ラットより曝露量が多かったことを除き、明らかな性差及び蓄積は見られなかった。

発生毒性試験及び生殖毒性試験で検討された用量は、全身曝露量（AUC）により比較すると、ヒト臨床用量の 4～25 倍の範囲であった。雌雄いずれにおいても受胎能に対する影響は認められなかったが、最高用量である 300 mg/kg/日で、精子の形態異常及び着床後胚損失の増加が認められた。胚・胎児発生試験では、全用量群で胎児に二腔心又は三腔心の発現率増加（0.3～1.5%）が認められたこと及び 150 mg/kg/日を投与したウサギで着床後胚損失率のわずかな増加（対照群の 3.1%に対し 9.3%）が認められたことを除いて、ラット及びウサギに胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。また、BGB-3111 投与群の仔動物で眼病変の発現率（26～42%）及び重症度が同時対照群（26%）と比較して高かったことを除き、ラットに明らかな出生前及び出生後の発生毒性は認められなかった。眼病変は対照群でも見られ、若齢の Sprague Dawley ラットでもよく見られる背景所見であるため、この所見の臨床的意義は不明である。

BGB-3111 の遺伝毒性のコアバッテリー試験では潜在的な遺伝毒性は観察されず、合計 46 種類の不純物について変異原性は特定されなかった。ヒト代謝物に対する安全性の懸念は特定されなかった。光毒性のリスクは低いと考えられた。

要約すると、BGB-3111 は一連の非臨床試験で、その特徴が十分に明らかにされ、臨床的安全性に影響を及ぼす可能性のある重大な安全性の懸念は、毒性試験では特定されなかった。完了した非臨床試験パッケージは、BGB-3111 の臨床使用及び製造販売承認申請を裏付けるのに十分であると考えられる。