目次

1. 概要 3
2. 分析法 7
2.1. 放射性標識 ^{14}C-BGB-3111 の調製 7
2.2. HPLC-MS/MS：血漿中濃度分析法 7
2.3. 代謝物の同定及びプロファイリング 8
2.4. 総放射能の測定 8
3. 吸収 10
3.1. *In vitro* 透過性 10
3.2. 単回投与後の薬物動態 10
3.3. 反復経口投与後の薬物動態 10
4. 分布 13
4.1. 血漿タンパク結合 13
4.2. 血液／血漿濃度比 13
4.3. 組織内分布 13
4.4. QWBA オートラジオグラフィーを用いた放射能の組織内分布 13
5. 代謝 15
5.1. *In vitro* 代謝（種間比較） 15
5.2. ラットにおける BGB-3111 の代謝 17
5.3. ヒトにおける BGB-3111 の代謝 19
5.4. チトクロム P450 及び UGT フェノタイピング 24
6. 排泄 26
6.1. ラットにおける BGB-3111 の排泄 26
6.2. ヒトにおける BGB-3111 の排泄 26
7. 薬物動態学的薬物相互作用 27
7.1. CYP 介在性相互作用 27
7.1.1. CYP450 の基質としての BGB-3111 27
7.1.2. CYP450 の誘導剤又は阻害剤としての BGB-3111 27
7.2. トランスポーターを介した相互作用 29
7.2.1. トランスポーターの基質としての BGB-3111 29
7.2.2. トランスポーター阻害剤としての BGB-3111 29
8. その他の薬物動態試験 31
9. 考察及び結論 32
10. 参考文献 36

表目次

Table 1: ラットに BGB-3111 を静脈内投与及び経口投与したときの薬物動態パラメータ.....11
Table 2: イヌに BGB-3111 を静脈内投与及び経口投与したときの薬物動態パラメータ.....12
Table 3: ヒトに ^{14}C-BGB-3111 を投与した後の BGB-3111 及び代謝物の平均放射能寄与率.....19
Table 4: *In vitro* における代謝物及び *in vivo* における代謝物の対応 ID.....24
Table 5: BGB-3111（160 mg BID）の定常状態における経口投与に基づく、FDA の推定値 R_1 及び $R_{1,gut}$ でのヒト肝ミクロソームにおける 7 つのチトクロム P450（CYP）酵素に対する可逆的阻害剤としての BGB-3111 の評価.....28

図目次

Figure 1: ^{14}C-BGB-3111 の合成経路.....7
Figure 2: 様々な肝ミクロソームでインキュベートした際の BGB-3111 の代謝経路.....16
Figure 3: ラットに ^{14}C-BGB-3111 を単回経口投与したときの BGB-3111 の主な代謝経路.....18
Figure 4: ^{14}C-BGB-3111 の単回経口投与後のヒトにおける BGB-3111 の主要な代謝経路.....21
Figure 5: 被験者 105 の 0～72 時間ヒト血漿 SPE 非保持分画をプールした AUC の HPLC ラジオクロマトグラフィー.....23
Figure 6: ^{14}C-BGB-3111 投与物質の HPLC ラジオクロマトグラフィー.....23

略語一覧は Module 2.6.1 に記載。

1. 概要

BGB-3111（ザヌブルチニブ）の吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）に関する特性を明らかにするため、一連の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験を実施した。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したときの BGB-3111 の薬物動態を検討した。組織分布及び排泄は、Sprague-Dawley ラットに経口投与して検討した。初期の代謝物同定試験は、5 種の異なる動物種の肝ミクロソームを用いて *in vitro* で実施し、さらに ^{14}C 標識物質を用い、ラット及びヒトにおいて吸収、代謝及び排泄（AME）試験を *in vivo* で実施した。その他の *in vitro* 試験として、Caco-2 透過性、血漿タンパク結合（PPB）、血球/血漿分配、チトクロム P450（CYP）、ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）及びトランスポーターなどの試験を行った。

様々な動物種の肝ミクロソームにおける BGB-3111 の代謝物プロファイルに基づき、ラット及びイヌを薬物動態及び毒性試験用に選択した。ヒトでの投与経路として経口投与が想定されているため、動物試験も経口投与により実施した。動物の薬物動態及び毒性試験には、BGB-3111 を 0.5%メチルセルロース溶液中に懸濁して調製した経口投与製剤を使用した。

BGB-3111 の経口バイオアベイラビリティは、ラットで 9.3～41%、イヌで 45～50%であった。経口投与後の消失半減期（$T_{1/2}$）は、ラットで 1.2～2.6 時間、イヌで 1.4～3.9 時間であった。クリアランス（CL）は、ラット（52.3 mL/min/kg）及びイヌ（23.6 mL/min/kg）で共に高かった。定常状態での分布容積（Vd_{ss}）は、ラット及びイヌにおいて、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認められなかった。雌ラットの曝露量は雄ラットの 1.7～4.9 倍であったが、イヌでは明らかな性差は認められなかった。

BGB-3111 の PPB は、ヒト、サル、イヌ、ラット及びマウスの血漿において、それぞれ 94.2%、93.9%、93.3%、96.7%及び 94.9%であった。BGB-3111 の平均血液／血漿濃度比は、0.3～30 µmol/L の濃度範囲でヒト及びイヌでそれぞれ 0.804 及び 0.752 であり、BGB-3111 はヒト及びイヌの全血中の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、BGB-3111 の平均血液／血漿濃度比が、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、ラットにおける本剤の赤血球／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、評価対象として選択したすべての臓器で BGB-3111 が検出された。臓器別の最高平均濃度は、高いものから順に、胃、小腸、肝臓、腎臓、心臓、卵巣、血漿、脂肪、脾臓、筋肉、肺、顎下リンパ節、皮膚、胸腺、精巣及び脳であった。さらに、定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）を用いて、雄 Long-Evans ラット及び Sprague Dawley ラットに ^{14}C-BGB-3111 を 30 mg/kg（100 µCi/kg）投与したときの ^{14}C-BGB-3111 由来放射能の組織分布を測定した。雄 Long-Evans ラット群では、48 時間時点でほとんどの組織が定量限界未満（BQL）であり、336 時間までに全組織が BQL となった。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。

BGB-3111 は、ヒト、サル、イヌ、ラット及びマウスの肝ミクロソームのインキュベーションにおいて中程度から高度の代謝回転率を示した。BGB-3111 は、*in vitro* 並びにラット及びヒトの *in vivo* で広範に代謝された。^{14}C-BGB-3111 30 mg/100 µCi/kg をラットに投与した後のラット AME 試験では、BGB-3111 の主要な代謝経路は、酸化及び後に第 II 相抱合を伴う酸化であることが示された。直接グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、及びシステイン抱合体は特定されなかった。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 相代謝物の硫酸抱合体、システイン抱合体及びグルクロン酸抱合体も同定された。さらに、健康男性に ^{14}C-BGB-3111 320 mg/200 µCi/kg を投与したヒト AME 試験では、主要な代謝経路には、酸化、後に第 II 相抱合を伴う酸化及び直接システイン抱合があることが示された。第 I 相代謝物には、一酸化、二酸化、開環、脱水素化、水素化及びアクリルアミド加水分解などがあった。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体として排泄物から回収された。

ラット［総放射能（TRA）の 45.65～65.71%］及びヒト血漿（TRA の 20.77%）において、循環血液中の放射能の大部分は、BGB-3111 の未変化体に由来するものであった。ヒドロキシフェニル代謝物である BGB-7941（M487a）は、ラット血漿中における主要な循環血中代謝物であった。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、ヒト血漿中において、TRA のそれぞれ 8.21%、5.86%及び 5.73%を占めた。

逆相クロマトグラフィーにおいて、ヒト血漿画分中の TRA［血漿中薬物濃度時間曲線下面積（AUC）］の 48%を占める 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。^{14}C-BGB-3111 投与物質でも同様の保持時間で 2 つの早期ピークが観察されたことから、放射性標識投与物質中にアクリル酸が存在する可能性が示唆された。血漿中の TRA 高値はアクリル酸によるものであったが、排泄物中にはアクリル酸は同定されなかった。さらに、脱アクリル化 BGB-3111 及びその代謝物は、血漿及び排泄物中で非常に少量であり、アクリルアミドの脱アクリル化はマイナーな消失経路であることが示された。構造活性評価から、アクリル酸及び脱アクリル化代謝物はブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害の薬理作用を示さないと予想される。生化学的及び細胞アッセイでは、アクリル酸は *in vitro* での活性を示さず、脱アクリル化 BGB-3111 の活性は BGB-3111 と比較して、1000 分の 1 以下であった。非臨床動物種におけるアクリル酸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。

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から回収された。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。ラット試験とヒトの試験を合わせると、代謝がラット及びヒトの主要な消失経路であることが示唆される。

P450 及び UGT の表現型解析、ヒト肝細胞 P450 誘導、並びに可逆的及び時間依存的な P450 阻害試験により、CYP450 の被相互作用薬又は相互作用薬としての BGB-3111 の薬物間相互作用（DDI）の可能性を評価した。選択的 CYP 阻害剤、組換え CYP 酵素及び UGT 酵素と共にヒト肝ミクロソームを用いた表現型解析試験では、CYP3A が BGB-3111 の代謝に関与する主要な CYP アイソフォームであり、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。非臨床所見は臨床 DDI 試験で確認され、強力な CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）と併用投与した場合の BGB-3111 の投与後 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-inf}）は 3.8 倍増加し、強力な CYP3A 誘導剤（リファンピシン）を反復投与により併用した場合の AUC_{0-inf} は 13.5 分の 1 に減少した。

可逆的 CYP 阻害試験では、BGB-3111 の 50%阻害濃度（IC_{50}）は、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 でそれぞれ 4.03 µmol/L、5.69 µmol/L 及び 7.58 µmol/L、CYP2D6 及び CYP3A ではいずれも 10 µmol/L 超、CYP1A2 及び CYP2B6 ではいずれも 100 µmol/L 超であった。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。ヒト肝細胞のデータから、R3 値に基づき、BGB-3111 は CYP1A2 の誘導剤ではなく、CYP3A、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の弱い誘導剤であることが示唆された。

In vitro の結果に基づき、臨床 DDI 試験（BGB-3111-108）では、BGB-3111 が CYP3A（ミダゾラム）、CYP2C9（ワルファリン）、CYP2C19（オメプラゾール）、p 糖タンパク質（P-gp）（ジゴキシン）及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）（ロスバスタチン）のプローブ基質の薬物動態に及ぼす影響を、カクテル法を用いて評価した。IC_{50} は CYP2C8、2C9 及び 2C19 アイソザイムで同等であり、カクテル試験では検証済みの CYP2C8 基質プローブが得られていないため、CYP2C8 基質ではなく CYP2C9 及び CYP2C19 基質を選択した。ミダゾラムを BGB-3111 と併用投与した場合、ミダゾラムの投与後 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-t}）及び最高濃度（C_{max}）はそれぞれ約 47%及び 30%低かった。オメプラゾールを BGB-3111 と併用投与した場合、オメプラゾールの AUC_{0-t} 及び C_{max} はそれぞれ約 36%及び 20%低かった。これらの結果から、BGB-3111 は CYP3A 及び CYP2C19 酵素に対して軽度の誘導作用を有することが示唆された。BGB-3111 は CYP2C9 プローブ基質ワルファリンの薬物動態に有意な影響を及ぼさないことから、BGB-3111 は臨床において CYP2C9 の阻害剤ではないことが示された。したがって、CYP2C8 の IC_{50} が CYP2C9 と同程度であることから、臨床において CYP2C8 の阻害剤である可能性は低い。

トランスポーターの被相互作用薬又は相互作用薬としての BGB-3111 の潜在的な DDI を、7 種類のヒト薬物トランスポーター、すなわち P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 を用いて *in vitro* で評価した。評価に際し、P-gp については Caco-2 細胞及び MDCK-MDR1 細

胞単層モデル、BCRP については小胞膜アッセイ、そして OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 については各ヒト薬物トランスポーター遺伝子の安定発現細胞株を用いた。この結果から、BGB-3111 は BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 の基質ではなく、P-gp の弱い基質であることが示された。ヒト AME 試験で示されたように、BGB-3111 は高い透過性及び良好な吸収を示しており、P-gp 阻害剤がヒトにおいて BGB-3111 の吸収を著しく増加させる可能性は低い。

また、BGB-3111 は 10.0 µmol/L までの濃度では P-gp を阻害せず、5.0 µmol/L までの濃度では BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 を阻害しなかった。米国食品医薬品局（FDA）が推奨する*比*及び *R 値*から、BGB-3111 は肝取り込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3、並びに腎取り込みトランスポーターである OAT1、OAT3 及び OCT2 に対して臨床的に意義のある阻害を引き起こさないと予測される。

160 mg 1 日 2 回投与（BID）では BGB-3111 の消化管内濃度が高いと予測されるため、*in vitro* で検討した濃度よりも高い用量で、相互作用薬として P-gp 又は BCRP を介した DDI が懸念される。上記のカクテル DDI 試験（BGB-3111-108）では、P-gp（ジゴキシン）及び BCRP（ロスバスタチン）のプローブ基質を含めた。BGB-3111 は、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かった。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、$AUC_{0\text{-}t}$ が平均 11%、C_{max} が平均 34%増加した。

2. 分析法

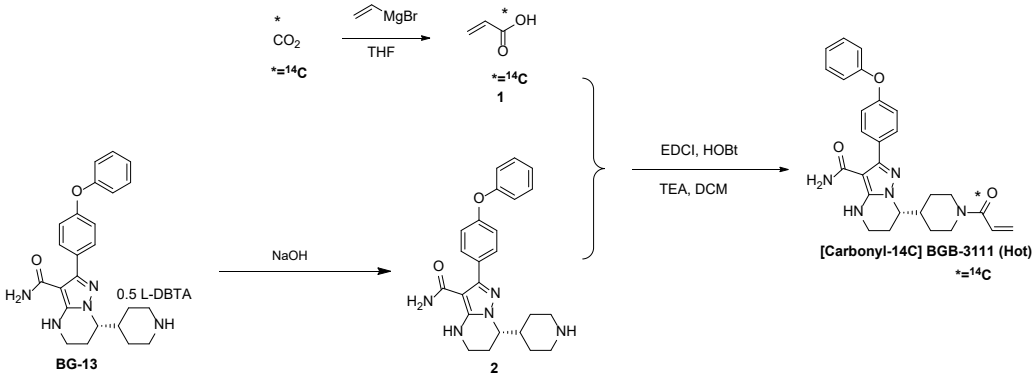
2.1. 放射性標識 ^{14}C-BGB-3111 の調製

^{14}C-BGB-3111 の標識化合物は、^{14}C-CO_2 から開始して 2 段階で調製した（Figure 1）。

ラットを用いた試験（報告書番号：RTC00782、RPT04060、RTC01116、RTC00568、RTC00954）では、放射性標識化合物を [redacted] 社で合成し、分取薄層クロマトグラフィーで精製して ^{14}C-BGB-3111 とし、放射性化学純度>98%、比放射能 50.04 mCi/mmol とした。ラットにおけるマスバランス試験では、投与製剤の放射化学的純度は 99.8%であった。

ヒト AME 試験（BGB-3111-105 CSR）では、放射性標識化合物を [redacted] 社で合成し、分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、放射化学的純度>98%、比放射能 53.1 mCi/mmol の ^{14}C-BGB-3111 とした。これを低温 GMP BGB-3111 とさらに混合し、最終的に放射化学的純度>98%、比放射能 9.52 mCi/mmol の ^{14}C-BGB-3111 とした。ヒト AME 試験では、臨床経口カプセル剤の放射化学的純度は 96.4%であった。

Figure 1: ^{14}C-BGB-3111 の合成経路



Abbreviations:
EDCI: 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
HOBt: hydroxybenzotriazole
D-DBTA: (2*S*,3*S*)-(+)-Di-*O*-benzoyl-tartaric acid
THF: Tetrahydrofuran
TEA: Triethylamine
DCM: Dichloromethane

2.2. HPLC-MS/MS：血漿中濃度分析法

ラット及びイヌ血漿中の BGB-3111 の定量測定用に、特異的及び高感度の生物学的分析アッセイを開発し検証した（Module 2.6.5, Section 2 分析方法及びバリデーション試験）。バリデーションは、ガイダンス及び検査機関の社内標準業務手順書に従って実施した。BGB-3111 を約-40°C で保存したときの凍結基質の長期安定性は、ラット血漿中で 22 日間、イヌ血漿中で 53 日間であった。

ラット及びイヌ血漿中の BGB-3111 の定量には、ベラパミルを内部標準（IS）とし、高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）生体試料分析法を用いた。ラット及びイヌの血漿から BGB-3111 を抽出するため、分注した血漿と有機溶媒（アセトニトリル）を含む分注した IS

溶液を併せ、タンパク質沈殿を実施した。混合物を振盪混和してから遠心分離し、分析のため各上清の分取検体を同量の水で希釈し、LC-MS/MS に注入した。すべての LC-MS/MS 解析は、[redacted] 質量分析計を搭載した[redacted]ポンプを用いて実施した。クロマトグラフ分離は、水（0.1%ギ酸）及びアセトニトリル（0.1%ギ酸）を移動相として使用し、指定した勾配で実施した。エレクトロスプレーイオン化源を搭載した質量分析計を用い、選択反応モニタリングにより BGB-3111 の定量を行った。モニタリングされたトランジションは、BGB-3111 では m/z 472.3→455.2、IS では m/z 455.2→165.1 であった。LC-MS/MS システムは、[redacted] ソフトウェアによって制御した。

ラット血漿（Module 2.6.5, Section 2、報告書番号：[redacted]_RN016119）では、BGB-3111 濃度が 1～1,000 ng/mL の濃度範囲で線形（相関係数>0.99）、定量下限（LLOQ）は 1 ng/mL であった。イヌ血漿（Module 2.6.5, Section 2、報告書番号：[redacted]_RN016120）では、BGB-3111 濃度が 1～1,000 ng/mL の濃度範囲で線形（相関係数>0.99）、LLOQ は 1 ng/mL であった。

2.3. 代謝物の同定及びプロファイリング

In vitro 試験（肝ミクロソームインキュベーション）から回収した検体について、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分離、紫外線（UV）検出、MS 及び MS/MS 解析を実施した。ブランク試料と投与後検体の UV 及び MS のクロマトグラフィーを比較し、考えられる代謝物を特定した。

In vivo ラット試験では、^{14}C-BGB-3111 及び代謝物をメタノールで血漿及び便ホモジネートから抽出し、放射線プロファイリング前に抽出物を濃縮した。尿検体は、分析前に遠心分離した。臨床試験では、血漿を固相抽出（SPE）で処理し、保持（溶出）及び非保持（ローディング及び洗浄）分画を得た。SPE 保持分画を濃縮し、SPE 非保持分画をアセトニトリルでさらに抽出し、抽出物を濃縮した。便ホモジネートからの ^{14}C 標識物質をアセトニトリルで抽出し、抽出物を濃縮した。尿検体を遠心分離し、濃縮した。血漿及び糞便抽出物並びに尿上清を HPLC 分離、分画、溶離液の採取に供し、各画分中の放射能を、[redacted] マイクロプレートカウンターを用いた固体シンチレーション計数によりモニタリングし、[redacted] ソフトウェアを用いて放射能プロファイルを再構成した。代謝物の特性評価及び同定は、適切な放射能モニター（RAM）と併せて LC-MS/MS により実施した。代謝物の構造の検討は、質量スペクトルの断片化パターンの解釈及び入手可能な場合は標準物質との比較により実施した。

本項には、分析手順の検出限界及び BQL を含む、生体検体の分析方法の簡潔な要約を記載する。可能であれば、生物学的検体の分析方法及び安定性のバリデーションデータを本項で考察する。結果の解釈に対する異なる解析方法の潜在的な影響については、以下の関連する項で考察する。

2.4. 総放射能の測定

Sprague Dawley ラット及びヒトの排泄、マスバランス及び薬物動態試験では ^{14}C-BGB-3111 を使用し、放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。血漿検体、尿、ケージ洗浄検体はいず

れも、液体シンチレーションカウント（LSC）により直接分析した。血液検体、便検体、抽出後固形（PES）については、オキシダイザーで燃焼させ、生成された ^{14}C-CO_2 を ^{14}C カクテルで捕捉した後、LSC を用いて放射線測定した。

QWBA 試験では、雄 Long-Evans ラット及び Sprague Dawley ラットを用いて、^{14}C-BGB-3111 由来の放射能の組織内分布を測定した。採取した血漿及び血液（燃焼後）検体中の放射能を、LSC を用いて測定した。特定の組織（臓器及び組織の両方に使用される名称）及び関心領域（AOI）を QWBA 法を用いて解析した。組織及び AOI は、領域サンプリングツールを用いて、高度な画像データ解析（AIDA）ソフトウェア内で解析した。

3. 吸収

3.1. *In vitro* 透過性

Caco-2 透過性試験（ヒト腸管の特徴を示すヒト結腸腺癌細胞株）から、BGB-3111 がヒト腸管において高い透過性（P_{app} >10 × 10^{-6} cm/s）を示すと予測された（Module 2.6.5, Section 3.1、報告書番号：[redacted]_RN016116）。

3.2. 単回投与後の薬物動態

ラット及びイヌに BGB-3111 を静脈内及び経口投与し、薬物動態パラメータを測定した。ラット及びイヌの薬物動態パラメータをそれぞれ Table 1 及び Table 2 に示す（Module 2.6.5, Section 3.3、報告書番号：[redacted]_RN016119 及び Module 2.6.5, Section 3.4、報告書番号：[redacted]_RN016120）。

曝露量は、雌ラットでは 10～100 mg/kg、イヌでは 2.5～25 mg/kg の用量範囲でほぼ線形であった。雄ラットでは 10～100 mg/kg の線形性に逸脱が認められ、30 mg/kg の用量で補正した AUC は、10 mg/kg 及び 100 mg/kg と比較して、それぞれ 2.1 倍（$p<0.05$）及び 1.5 倍（$p>0.05$）とわずかに高かった。雌ラットの曝露量は雄ラットの曝露量よりかなり高かったが（1.7～4.9 倍）、イヌの曝露量に統計的に有意な性差は認められなかった。

ラット及びイヌに 3 段階の用量で単回経口投与したところ、BGB-3111 の経口バイオアベイラビリティは、ラットで 9.3～41%、イヌで 45～50%であった。

BGB-3111 は、ラット（52.3 mL/min/kg）及びイヌ（23.6 mL/min/kg）において、高い血漿 CL を示した。Vd_{ss} は、ラット及びイヌにおいて、それぞれ 1.4 L/kg 及び 1.7 L/kg であった。BGB-3111 のような中性又は弱塩基性の化合物では、典型的に分布容積は小さくなる。単回経口投与後の $T_{1/2}$ は、ラットで 1.2～2.6 時間、イヌで 1.4～3.9 時間であった。

Sprague-Dawley（SD）ラットに ^{14}C-BGB 3111 を 30 mg/100 µCi/kg の用量で単回経口投与した（Module 2.6.5, Section 3.5、報告書番号：RTC00782）ところ、血液中及び血漿中の TRA は雌雄ラットで同程度（投与後最大 4 時間）であり、平均血液/血漿放射能比から、放射能が赤血球に顕著に分布していることが示された。全血及び血漿中 TRA の最高濃度は 0.500～0.667 時間であった。血中 TRA は雌雄ラットともに投与後 48 時間まで測定可能であり、C_{48h} は雄で 176 ng Eq./mL、雌で 319 ng Eq./mL であった。$T_{1/2}$ は血中で 31.6～34.8 時間、血漿中で 7.75～10.5 時間であり、血漿中より血中の消失が緩徐であることが示された。

3.3. 反復経口投与後の薬物動態

BGB-3111 の薬物動態は、ラット及びイヌにそれぞれ 30 mg/kg 及び 7.5 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、測定した（Module 2.6.5, Section 4、報告書番号：[redacted]_RN016119 及び [redacted]_RN016120）。ラット及びイヌの薬物動態パラメータをそれぞれ Table 1 及び Table 2 に示す。ラ

ット及びイヌのいずれにおいても、7回目投与の $AUC_{0\text{-}inf}$ に1回目投与に対する有意差は認められず、ラット及びイヌにおいて反復経口投与後に BGB-3111 の蓄積はないことが示唆された。

Table 1: ラットに BGB-3111 を静脈内投与及び経口投与したときの薬物動態パラメータ

Parameter	**IV 3 mg/kg**		**Oral 10 mg/kg**		**Oral 30 mg/kg (1st Dose)**		**Oral 30 mg/kg (7th Dose)**		**Oral 100 mg/kg**	
	Male (M)	**Female (F)**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
CL (mL/min/kg)	61.4	43.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Vd_{SS} (L/kg)	1.44	1.38	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
$T_{1/2}$ (h)	0.54	0.41	1.5	2.6	1.4	1.4	1.2	1.3	2.0	1.9
T_{max} (h)	NA	NA	0.33	0.58	0.42	0.83	0.50	0.67	0.50	1.2
C_{max} (ng/mL)	NA	NA	174	695	953	1423	1014	1190	1784	4509
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	848	1165	264	1297	1665	3600	1845	3093	3716	16068
Dose-Normalized $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h·kg/mL/mg)	NA	NA	26.4	130	55.5	120	NA	NA	37.2	161
MRT (h)	0.41	0.54	1.8	1.6	1.6	2.3	1.7	2.5	1.9	3.0
F (%)	NA	NA	9.3	33	20	31	NA	NA	13	41

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$=area under the concentration vs. time curve from 0 to infinity; CL=plasma clearance; C_{max}=maximum concentration observed; F=bioavailability; IV=intravenous; MRT=mean residence time; NA=not applicable; $T_{1/2}$=half-life; T_{max}=time to maximum concentration observed; Vd_{ss}=steady-state volume of distribution.

Table 2: イヌに BGB-3111 を静脈内投与及び経口投与したときの薬物動態パラメータ

Parameter	IV 2 mg/kg		Oral 2.5 mg/kg		Oral 7.5 mg/kg (1st Dose)		Oral 7.5 mg/kg (7th Dose)		Oral 25 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
CL (mL/min/kg)	23.1	24.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Vd_{SS} (L/kg)	1.99	1.41	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
$T_{1/2}$ (h)	1.1	0.83	1.4	1.5	2.4	2.3	2.8	2.1	3.9	2.4
T_{max} (h)	NA	NA	0.50	0.42	0.42	0.67	0.58	0.42	0.42	0.58
C_{max} (ng/mL)	NA	NA	418	380	1251	934	986	962	3051	3068
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	1484	1447	813	821	2734	2580	2442	2411	7981	8666
Dose-Normalized $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h·kg/ml/mg)	NA	NA	325	328	364	344	NA	NA	319	347
MRT (h)	1.5	1.0	1.7	1.9	2.1	2.7	2.6	2.5	3.4	3.2
F (%)	NA	NA	45	46	50	48	NA	NA	45	48

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$=area under the concentration vs. time curve from 0 to infinity; CL=plasma clearance; C_{max}=maximum concentration observed; F=female; F=bioavailability; IV=intravenous; M=male; MRT=mean residence time; NA=not applicable; $T_{1/2}$=half-life; T_{max}=time to maximum concentration observed; Vd_{ss}=steady-state volume of distribution.

4. 分布

4.1. 血漿タンパク結合

BGB-3111 の PPB 特性を、ヒト、カニクイザル、ビーグル犬、Sprague-Dawley ラット及び ICR マウスの血漿を用い，0.5～15 µmol/L の濃度範囲で平衡透析法により評価した（Module 2.6.5, Section 6、報告書番号：[redacted]_RN016124）。BGB-3111 の PPB は、検討した 5 種いずれにおいても濃度依存性を示さないと考えられた。BGB-3111 の平均結合画分は、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。

4.2. 血液／血漿濃度比

BGB-3111 の血液／血漿濃度比を、ヒト、ビーグル犬及び Sprague Dawley ラットの血液を用いて検討した（Module 2.6.5, Section 8、報告書番号：[redacted]_RN016123）。BGB-3111 の平均血液／血漿濃度比は、ヒト及びイヌでそれぞれ 0.804 及び 0.752 であり、BGB-3111 は 0.3～30 µmol/L の濃度でヒト及びイヌの全血中の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、BGB-3111 の平均血液／血漿濃度比が、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、ラットにおける血球／血漿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。

4.3. 組織内分布

Sprague-Dawley ラットに BGB-3111 を 30 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与後 0.25 時間、2 時間及び 8 時間での組織分布を測定した（Module 2.6.5, Section 5.1、報告書番号：[redacted]_RN016121）。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。臓器別の最高平均濃度は、高いものから順に、胃、小腸、肝臓、腎臓、心臓、卵巣、血漿、脂肪、脾臓、筋肉、肺、顎下リンパ節、皮膚、胸腺、精巣及び脳であった。投与後 8 時間で、BGB-3111 の平均組織中濃度は、観察された最高濃度の 56%であった精巣を除き、臓器組織で観察された最高濃度の 0～11%に低下した。しかし、精巣の薬物濃度はピーク値でも極めて低かった。

4.4. QWBA オートラジオグラフィーを用いた放射能の組織内分布

本試験では QWBA により、雄 Long-Evans ラット及び Sprague Dawley ラットに ^{14}C-BGB-3111 30 mg/kg（100 µCi/kg）を単回強制経口投与後の ^{14}C-BGB-3111 由来放射能の組織内分布を測定した（Module 2.6.5, Section 5.2 及び 5.3、報告書番号：RPT04060）。雄 Long-Evans 及び Sprague Dawley ラットに ^{14}C-BGB-3111 を単回経口投与したところ、全身に広く分布しており、ほとんどの組織で投与後 0.5 時間に最高濃度を示した。雄 Long-Evans ラット群では、48 時間時点でほとんどの組織が BQL であり、336 時間までに全組織が BQL となった。

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。

5. 代謝

BGB-3111 の代謝は、5 種類の動物種の肝ミクロソーム並びにラット及びヒト AME 試験で検討した。BGB-3111 の代謝に関与する表現型 CYP 及び UGT の *in vitro* 試験を実施し、その結果、BGB-3111 は主に CYP3A により代謝されることが示された。

5.1. *In vitro* 代謝（種間比較）

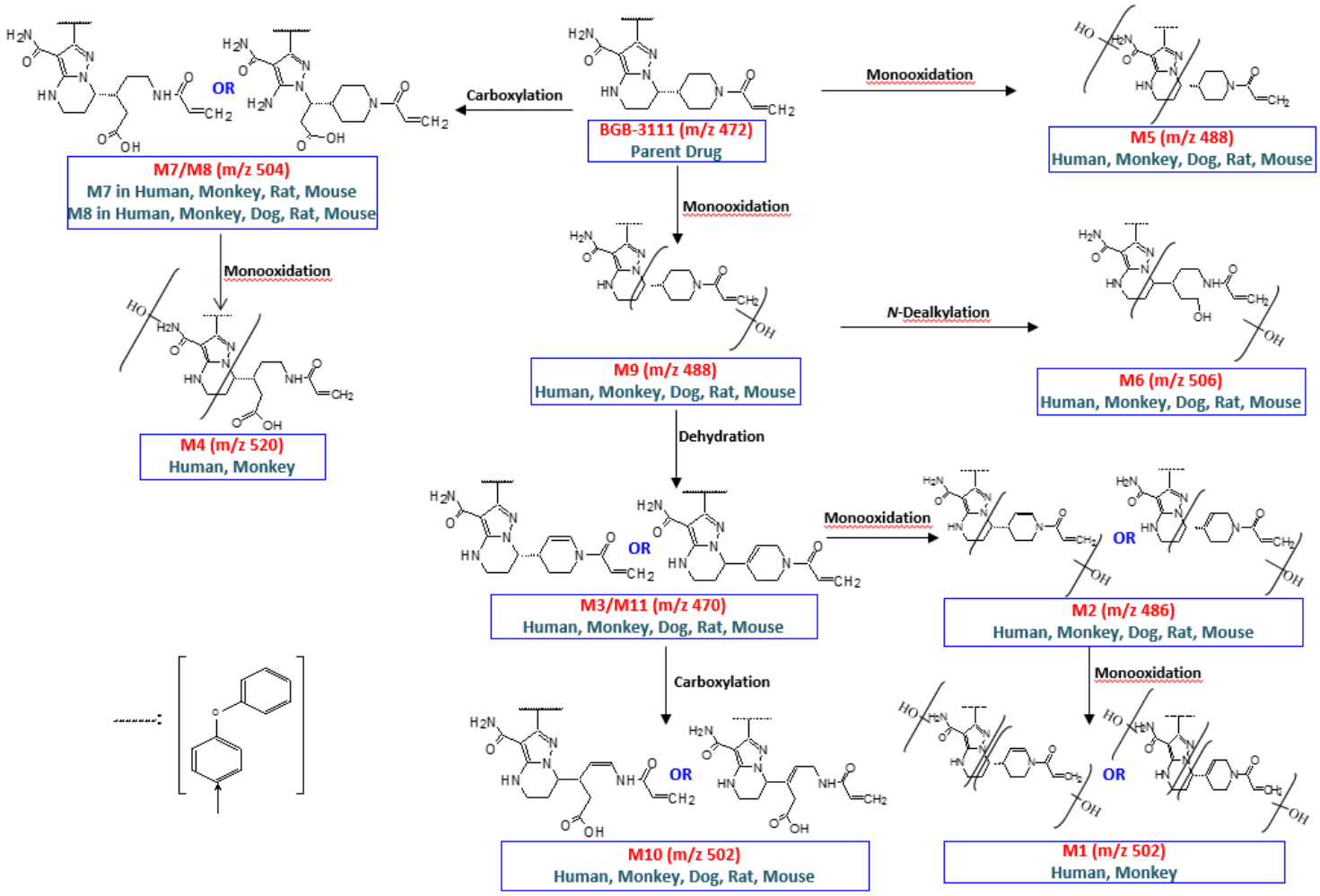
BGB-3111 の代謝を、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームを用いて *in vitro* で検討した。

ヒト、サル、イヌ、ラット及びマウスの肝ミクロソームにおける BGB-3111 の内因性 CL は、それぞれ 109 µL/分/mg、137 µL/分/mg、25.6 µL/分/mg、148 µL/分/mg 及び 67.0 µL/分/mg タンパク質であった。BGB-3111 の代謝回転はヒト、サル、イヌ、ラット及びマウスの肝ミクロソームでは中程度から高度であり、CL 率が最も低かったのはイヌの肝ミクロソームであった（Module 2.6.5, Section 10.1、報告書番号：[redacted]_RN016107）。

BGB-3111 をニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）及びウリジン二リン酸グルクロン酸（UDPGA）の存在下、5 種の動物種（ヒト、サル、イヌ、ラット及びマウス）の肝ミクロソーム中で 60 分間インキュベートしたところ、BGB-3111 は *in vitro* で広範に代謝された。計 11 種類の代謝物（M1～M11、対応する *in vivo* 代謝物の ID を Table 4 に示す）が認められた。このうち、ヒト及びサルの肝ミクロソームでは 10 種類の代謝物（M1、M2、M3、M4、M5、M6、M7、M8、M9 及び M10）が、イヌの肝ミクロソームでは 8 種類の代謝物（M2、M3、M5、M6、M8、M9、M10 及び M11）が、ラット及びマウスの肝ミクロソームでは 9 種類の代謝物（M2、M3、M5、M6、M7、M8、M9、M10、及び M11）が検出された（Module 2.6.5, Section 10.3、報告書番号：[redacted]_RN016126）。これらの代謝物のうち、M7 及び M8 が酸化的脱アミノ化により、M5 及び M9 が水酸化により生成する。これらの代謝物のさらなる酸化として、M7 又は M8 の水酸化による M4 の生成、M9 の N-脱アルキル化による M6 の生成、M9 の脱水による M3 及び M11 の生成、M3 又は M11 の酸化的脱アミノ化による M10 の生成、M3 又は M11 の水酸化による M2 の生成、M2 の水酸化による M1 の生成などが挙げられる（Figure 2）。多酸化代謝物として、ラット及びイヌの肝ミクロソームでは M1 及び M4 は認められず、ヒト及びサルでは *in vitro* で少量であった。しかし、*in vivo* では、ラット及びヒトでこれらの代謝物は特定されなかった（Table 4）。モノヒドロキシフェニル代謝物（BGB-7941）のモノ水酸化代謝物である M5 は、動物種を問わず *in vitro* で豊富であり、ラット及びヒトの *in vivo* でも主要な代謝物の 1 つであった。

さらに、ヒト及び動物種の肝ミクロソームでは、脱アクリル化 BGB-3111（M417）及びそのアクリルアミド加水分解に由来する代謝物は同定されなかった。

Figure 2:　様々な肝ミクロソームでインキュベートした際の BGB-3111 の代謝経路



5.2. ラットにおける BGB-3111 の代謝

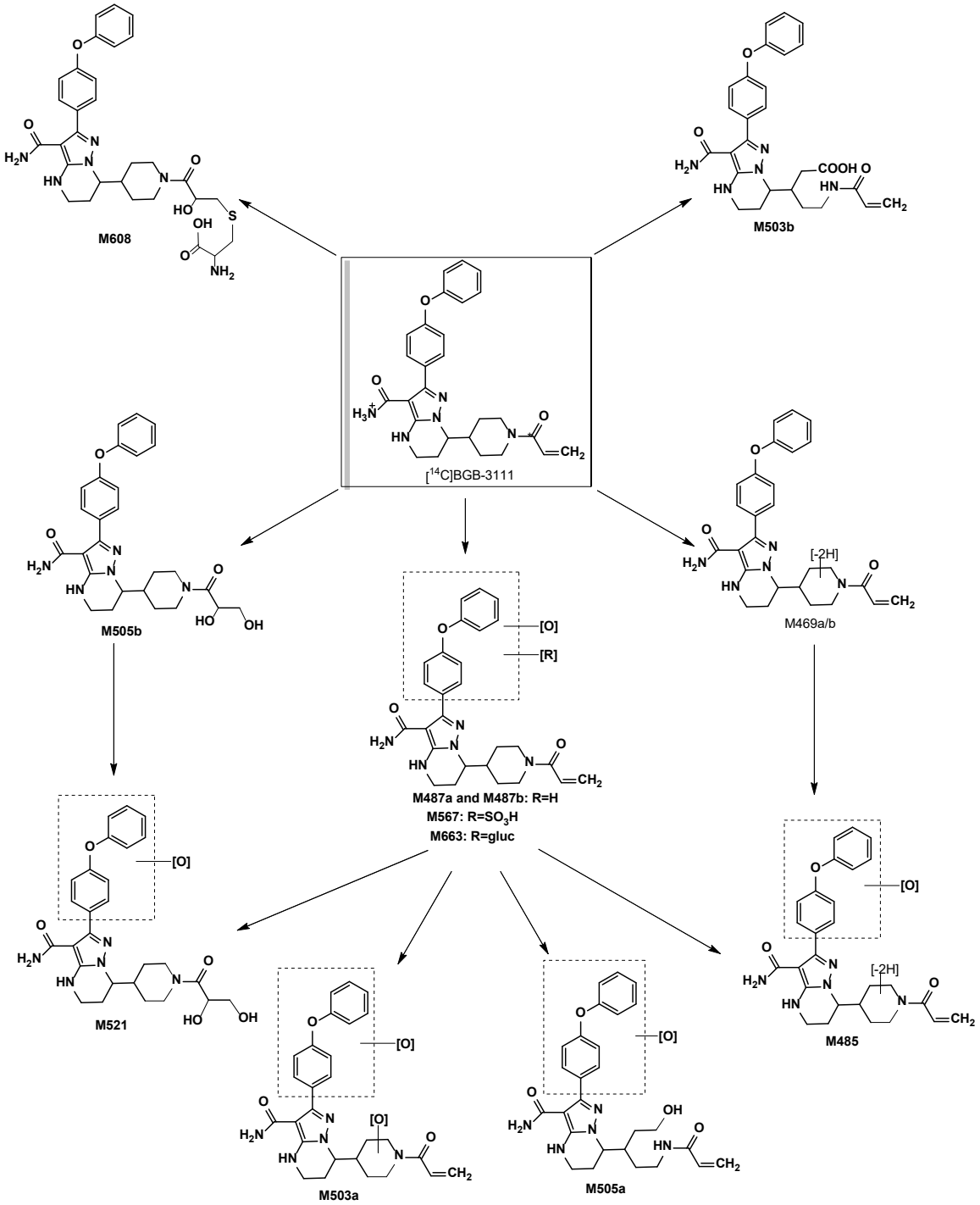
Sprague Dawley（SD）ラットに ^{14}C-BGB-3111 を 30 mg/100 µCi/kg の用量で単回経口投与したところ、BGB-3111 は広範に代謝され、その後、主に糞便中に排泄された（Module 2.6.5, Section 9.1、報告書番号：RTC01116）。排泄物中の BGB-3111 の主な代謝経路は、酸化及び酸化とそれに続く第 II 相抱合などである。直接グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体及びシステイン抱合体は特定されなかった。複数の部位での一酸化及び二酸化、ピペリジン環の開環及び二重結合のジヒドロジオールへの酸化の結果、複数の第 I 相代謝物が同定された。第 I 相代謝物の硫酸抱合体、システイン抱合体及びグルクロン酸抱合体も特性評価した。

未変化体 BGB-3111 は循環血中の主要な放射性成分であり、0～24 時間の雌雄ラット血漿中の TRA のそれぞれ 65.71%及び 45.65%を占めていた。ヒドロキシフェニル代謝物である BGB-7941（M487a）は主代謝物であり、AUC_{0-24h} の雌雄ラット血漿中のそれぞれ 13.83%及び 14.49%を占めていた。ラットの血漿又は投与物質では、アクリル酸関連ピークは特定されなかった（[redacted]_RTC00568）。しかし、ラット及びイヌの毒性試験（Module 4.2.2.4-8、報告書番号：RTC01128）では、30 mg/kg 投与後に脱アクリル化 BGB-3111（M417/1）が特定され、脱アクリル化代謝物及びアクリル酸がアクリルアミド加水分解経路を介して生成されることが示された。

BGB-3111 の主な排泄経路は糞便であり、雌雄ラットの 0～168 時間の糞便検体からそれぞれ平均 97.16%及び 94.49%が回収された。BGB-3111 の他の排泄経路は尿であり、雌雄ラットの 0～168 時間の尿検体からそれぞれ平均 2.16%及び 1.93%が回収された。雌の尿検体でのみ未変化体 ^{14}C-BGB-3111 が認められ（投与量の 0.01%未満）、ラットでは親化合物の腎排泄が極めて低いことが示された。未変化体 ^{14}C-BGB-3111 は、雌雄ラットの糞便検体でそれぞれ投与量の 6.28%及び 6.04%を占めていた。ヒドロキシフェニル代謝物である BGB-7941（M487a）は糞便中の主要代謝物であり、雌ラットの糞便検体では投与量の 41.20%、雄ラットの糞便検体では投与量の 37.12%を占めていた（Module 2.6.5, Section 9.2、報告書番号：RTC01116）。

ラットにおける BGB-3111 の代謝経路を Figure 3 に示す。

Figure 3:　ラットに ^{14}C-BGB-3111 を単回経口投与したときの BGB-3111 の主な代謝経路



5.3. ヒトにおける BGB-3111 の代謝

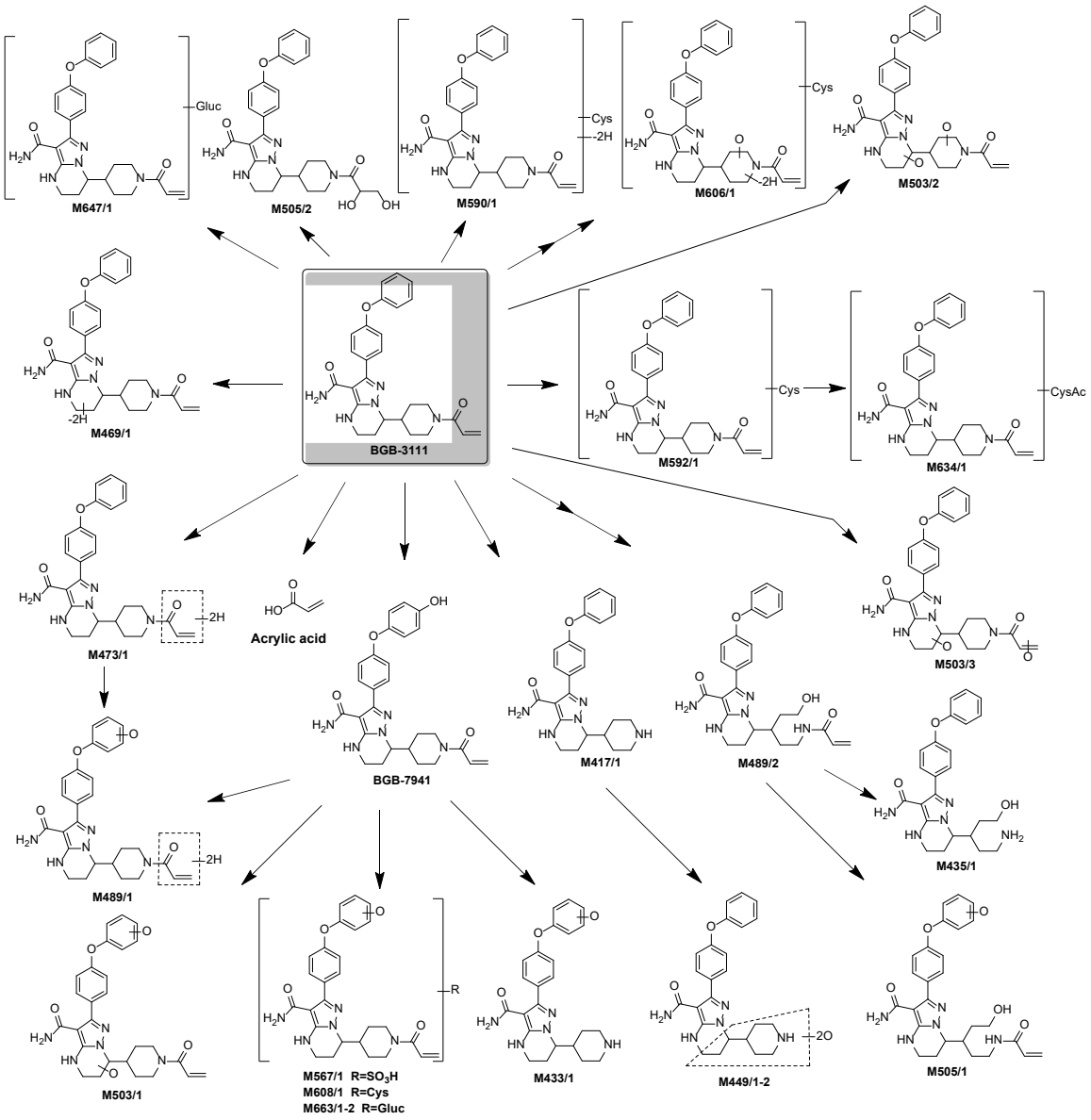
健康被験者 6 名に 320 mg/200 µCi ^{14}C-BGB-3111 を単回投与したところ、BGB-3111 はヒトで広範に代謝され、薬物関連物質は主に糞便中に排泄され、尿中排泄はわずかであった（Module 2.6.5, Section 9.2、報告書番号：BGB-3111-105 CSR）。排泄物中の代謝物プロファイリングの結果から、主な代謝経路には酸化、酸化とそれに続く第 II 相抱合及び直接システイン抱合などがあることが示された。一酸化、二酸化、開環、脱水素、水素化及びアクリルアミド加水分解の結果、複数の第 I 相代謝物が同定された。投与量の約 11%がシステイン及び *N*-アセチルシステイン付加体として排泄物から回収された。これらは、グルタチオン抱合体から加水分解又は誘導体化されたと考えられる。同定されたその他の第 II 相直接代謝物は、血漿中の微量の *N*-グルクロン酸抱合体であった。経口投与後のヒト血漿、尿及び糞中の BGB-3111 及び代謝物の平均放射能寄与を Table 3 に示す。ヒトにおける BGB-3111 の代謝経路を Figure 4 に示す。ヒト血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイルを以下の項に記載する。

Table 3: ヒトに ^{14}C-BGB-3111 を投与した後の BGB-3111 及び代謝物の平均放射能寄与率

Compound Code	**Modification**	**Plasma**	**Urine 7.42% of Dose**	**Feces 86.15% of Dose**	**Total: Urine+Feces 93.57% of Dose**
		%AUC	**%Dose**	**%Dose**	**%Dose**
BGB-3111	Parent	20.77	0.11	37.62	37.73
UNK-1	Unknown-1	ND	0.78	ND	0.78
Acrylic acid	Amide hydrolysis	48.14	ND	ND	0
UNK-2	Unknown-2	0.66 [a]	1.95	ND	1.95
M606/1	Dehydrogenation + mono-oxidation + cysteine conjugation	ND	0.13	ND	0.13
M590/1	Dehydrogenation + cysteine conjugation	2.56	0.20	ND	0.20
M663/1	Mono-oxidation + glucuronidation (likely on nitrogen)	5.86	0.34	ND	0.34
M663/2	Mono-oxidation + glucuronidation (likely on oxygen)	1.92	0.19	ND	0.19
M608/1	Mono-oxidation + cysteine conjugation		0.16	0.87	1.03
M505/1	Di-oxidation with ring opening	ND	ND	1.94	1.94
M567/1	Mono-oxidation + sulfation	1.73	0.29	1.32	1.61
M503/1	Di-oxidation	ND	0.10	1.60	1.70

Compound Code	Modification	Plasma	Urine 7.42% of Dose	Feces 86.15% of Dose	Total: Urine+Feces 93.57% of Dose
		%AUC	%Dose	%Dose	%Dose
M647/1	Glucuronidation (likely on nitrogen)	1.89	0.12	ND	0.12
M592/1	Cysteine conjugation	8.21	0.41	3.08	3.49
BGB-7941	Mono-oxidation	5.73	0.24	6.15	6.39
M505/2	Dihydrodiol formation	ND	0.18	3.81	3.99
M489/1	Mono-oxidation + hydrogenation	ND	ND		
M503/2	Di-oxidation	ND	0.20	2.84	3.04
M489/2	Mono-oxidation with ring opening	ND		ND	
M503/3	Di-oxidation	ND	0.04	1.24	1.28
M634/1	*N*-acetylcysteine conjugation	ND	0.44	7.01	7.45
M473/1	Hydrogenation	ND	ND	1.96	1.96
M469/1	Dehydrogenation	2.14	0.04	0.92	0.96

Figure 4: ^{14}C-BGB-3111 の単回経口投与後のヒトにおける BGB-3111 の主要な代謝経路



Cys: cysteine; CysAc: N-acetyl cysteine; Gluc: glucuronide
*The exact positions of oxidation on phenyl ring in M433/1, M489/1, M503/1, M505/1, M567/1, M608/1, and M663/1-2 could not be determined by LC/MS, but they probably have para-hydroxyl functional group based on metabolic pathways.

ヒト血漿中では未変化体 BGB-3111 が顕著な循環放射能成分であり、0～48、0～72 又は 0～120 時間の血漿検体中の TRA（AUC）の 20.77%を占めていた。ヒト血漿中放射能プロファイルには、10 種類の循環代謝物が認められた。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）及びヒドロキシフェニル代謝物（M487a、BGB-7941）は、ヒト血漿中 TRA のそれぞれ 8.21%、5.86%及び 5.73%を占めていた。ラットでは BGB-7941 が主な酸化代謝物であることが確認され（TRA の 14%）、BTK 生化学アッセイでは BGB-3111 の活性の約 3.6 分の 1 であった（Module 4.2.1.1-4、報告書番号：R01-BIOL-155）。BGB-7941 は、その曝露量及び BTK の効力を考

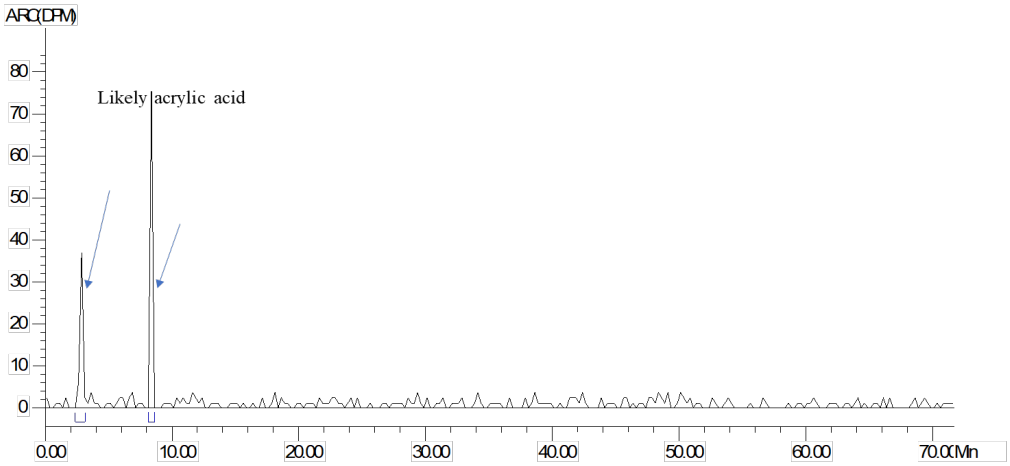
慮すると、定常状態での BGB-3111 活性に対する影響は低いと予測される。第 II 相代謝物である BGB-7941 のグルクロン酸抱合体及びシステイン抱合体は、構造－活性関係に基づき不活性であると予測される。

C18 逆相 HPLC 放射能プロファイリングを用いて、ヒト血漿の SPE 非保持分画において、保持時間 2.4 分及び 8.1 分で 2 つの早期溶出ピークを特定した（Figure 5）。しかし、2 つのピークには MS シグナルがなく、正確な割り当てが出来ない。同じ HPLC 条件下で、^{14}C 標識アクリル酸標準品の保持時間は 6.4 分であった。ただし、^{14}C 標識アクリル酸標準品（約 400 dpm）を上記の血漿非保持抽出物に混合した場合、6.4 分時点でのピークは観察されず、代わりにヒト血漿検体中の約 2.4 分及び 8.1 分時点での 2 つのピークはいずれも強度が約 2.5 倍増加した。ヒト血漿検体中のアクリル酸のピークが分裂した正確な理由は不明である。これらの 2 つのピークは TRA の 48.1%を占めたが、排泄物中には特定されなかった（Module 5.3.1.1-1、報告書番号：BGB-3111-105 CSR）。

イオン対逆相 HPLC や親水性相互作用クロマトグラフィーHPLC などの改良された分離システムを用いてこれらの 2 つのピークをさらに評価したところ、これら 2 つのピークは、単一のピークとして、ヒト血漿から単離され、アクリル酸で共溶出されることが示された（Module 5.3.1.1-2、報告書番号：RPT04744）。したがって、2 つの強い放射性ピークは、アクリル酸に由来する可能性が高い。しかし、脱アクリル化 BGB-3111（M417）及びその代謝物は少量であり、総薬物由来物質の 0.1%未満であった（LC-MS のピーク面積に基づく）。この所見は、LC-MS/MS 法を用いた脱アクリル化 BGB-3111（M417）の定量測定により確認され（Module 5.3.1.1-3、報告書番号：RPT04758）、アクリルアミド加水分解による脱アリル化は主要 CL 経路ではないことが示された。

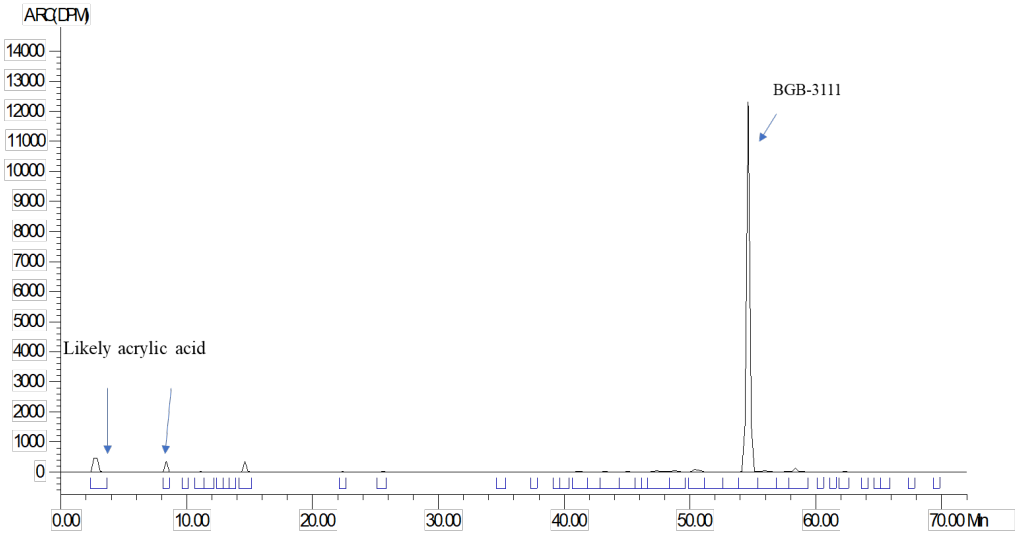
さらに、^{14}C-BGB-3111 投与物質において、ヒト血漿分析用と同じ C18 逆相 HPLC システムを用いたところ、同様の保持時間に 2 つの不純物ピークが認められた（報告書番号：RPT04744, BGB-3111-105 試験、Figure 6）。

Figure 5:　被験者 105 の 0～72 時間ヒト血漿 SPE 非保持分画をプールした AUC の HPLC ラジオクロマトグラフィー



出典：BGB-3111-105-CSR

Figure 6:　^{14}C-BGB-3111 投与物質の HPLC ラジオクロマトグラフィー



^{14}C-BGB-3111 投与物質は、代謝物の放射線プロファイリング及び同定時に 50 µmol/L 溶液として調製した。保持時間 2.7 分及び 8.2 分時点での 2 つの早期ピークは、TRA のそれぞれ 5.26%及び 2.01%を占めていた。
出典：報告書番号 RPT04744, BGB-3111-105 試験。

ヒトにおける BGB-3111 の他の排泄経路は尿であった。投与量の平均 7.42%が 0～48 時間の間に尿検体から回収された。未変化体 BGB-3111 は投与量の 0.11%を占めていた。16 種類の微量代謝物

が暫定的に同定され、それぞれ投与量の 1%未満であった（Module 2.6.5, Section 9.2）。UNK-1（投与量の 0.78%）及び UNK-2（投与量の 1.95%）と同定された 2 種類の尿中代謝物の構造は決定できなかった。これらの代謝物では MS シグナルがなかったことから、アクリル酸に関連している可能性が高かった。

ヒトにおける BGB-3111 の主な排泄経路は便であった。投与量の平均 86.15%が、0～120 時間の便検体から回収された。ヒトの 0～120 時間蓄便中においては、未変化体 BGB-3111 が最も豊富な放射性成分（投与量の 37.62%）であることから、安定した吸収が示された。BGB-3111 の直接 *N*-アセチルシステイン抱合体（M634/1）が代謝物として最も豊富に認められ、投与量の 7.01%であった。次いでヒドロキシフェニル代謝物である BGB-7941 で、投与量の 6.15%であった。

Table 4: *In vitro* における代謝物及び *in vivo* における代謝物の対応 ID

ID of Metabolites (in vitro)	Corresponding ID of Metabolites (in vivo)	m/z	Modification
M1	-	502	hydroxylation, dehydration, hydroxylation, hydroxylation
M2	-	486	Hydroxylation,dehydration, hydroxylation
M3	M469a, M469b	470	Mono-oxidation, dehydration
M4	-	520	carboxylation, hydroxylation
M5	M487a (also named BGB-7941[s-isomer] or BGB-7755[racemate]), M487b	488	Mono-oxidation
M6	M505b(M505/2)	506	Dihydrodiol formation
M7	M503b	504	Carboxylation
M8	M503b	504	Carboxylation
M9	-	488	Hydroxylation
M10	-	502	Hydroxylation, dehydration, carboxylation
M11	M469a, M469b	470	Mono-oxidation, dehydration
BGB-3111	BGB-3111	472	

5.4. チトクロム P450 及び UGT フェノタイピング

BGB-3111 のヒト AME の結果から、BGB-3111 は主に酸化的代謝により消失することが明らかであり、程度は低いが、BGB-3111 の直接システイン/グルタチオン抱合も示されている（報告書番号：BGB-3111-105-CSR）。

BGB-3111 の CYP を介した酸化的代謝を行うヒト CYP450 アイソフォームを、7 種類の組換え P450 酵素（rP450）を用いて検討した。BGB-3111 は rCYP3A4 によって代謝され、他の rP450 による代謝は顕著ではなかった（Module 2.6.5, Section 10.2、報告書番号：[redacted]_RN016193）。さらに、BGB-3111 を、7 つの選択的 CYP 阻害剤（CYP1A2 については α-ナフトフラボン、CYP2B6 についてはクロピドグレル、CYP2C8 についてはモンテルカスト、CYP2C9 についてはスルファフェナゾール、CYP2C19 についてはヌートカトン、CYP2D6 についてはキニジン、CYP3A についてはケトコナゾール）と共にプールしたヒト肝ミクロソーム中でインキュベートした。CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールは、ヒト肝ミクロソームにおける BGB-3111 代謝を顕著に阻害したが、他の特異的 P450 アイソザイム阻害剤は作用がわずか又は最小であり、CYP3A が BGB-3111 を代謝する主要酵素であることが確認された。

BGB-3111 を組換え UGT と共にインキュベートしたところ、BGB-3111 の明らかな代謝は検出されなかった（Module 2.6.5, Section 10.2、報告書番号：[redacted]_RN016192）。ヒト AME 試験（報告書番号：BGB-3111-105-CSR）では、血漿中の直接的な *N*-グルクロン酸抱合体はごくわずかであり（1.89% TRA）、これは UGT の BGB-3111 代謝への関与は最小限であるという *in vitro* のデータを裏付けるものである。

6. 排泄

6.1. ラットにおける BGB-3111 の排泄

尿中、胆汁中及び糞中への BGB-3111（非標識化合物）の排泄を、BDC ラットに BGB-3111 を 30 mg/kg の用量で単回又は反復経口投与することにより検討した（Module 2.6.5, Section 13.1、報告書番号：[redacted]_RN016122）。また、無処置ラット及び BDC ラットの尿、胆汁及び糞中の TRA の排泄及びマスバランスを、ラットに 30 mg/100 µCi/kg の ^{14}C-BGB-3111 を単回経口投与することにより調査した（Module 2.6.5, Section 13.2、報告書番号：RTC00568 及び Module 2.6.5, Section 14、RTC00954）。

BDC ラットの胆汁、尿及び糞検体中の BGB-3111 の累積排泄量の総回収率は低かった。尿中（最長 48 時間）及び胆汁中（最長 36 時間）に排泄されたのは 0.1%未満であり、親化合物の腎及び胆汁中への排泄は極めて低いことが示された。したがって、代謝はラットにおける BGB-3111 の主要な CL 経路である。また、BGB-3111 を 30 mg/kg の用量で単回及び反復経口投与したとき、糞便中の未変化体の累積排泄量はそれぞれ 1.84%及び 1.86%（最長 48 時間）であり（Module 2.6.5, Section 13.1）、ラットにおける BGB-3111 の吸収はほぼ完全であることが示唆された。

AME 試験において、無処置ラットに 30 mg/100 µCi/kg の ^{14}C-BGB-3111 を単回経口投与した後の排泄率及び排泄量は、雌雄ラットすべてで同程度であった。投与量の 98.08%（最長 168 時間）が回収され、その内訳は糞便中が 95.83%、尿中が 2.05%であった（Module 2.6.5, Section 13.2）。

BDC ラットに 30 mg/100 µCi/kg の ^{14}C-BGB-3111 を単回経口投与した後、投与後 0～72 時間以内に投与量の 99.04%を回収した。その結果、^{14}C-BGB-3111 由来放射能は主に糞便及び胆汁中に排泄され、回収率はそれぞれ 57.28%及び 39.55%であり、尿中に排泄されたのは 1.88%のみであった（Module 2.6.5, Section 14）。

6.2. ヒトにおける BGB-3111 の排泄

BGB-3111 は約 200 µCi の ^{14}C-BGB-3111 を含有する BGB-3111 320 mg の単回経口投与後に速やかに吸収された。投与後 264 時間までの尿中及び糞便中の TRA の全体的な平均回収率は 94.6%であり、糞便中排泄率は 87.1%、尿中排泄率は 7.57%であった。放射能の大半は最初の 72 時間以内に回収された。BGB-3111 未変化体の尿中排泄はわずかであり、投与量の 0.397%が親化合物として排泄された（Module 2.6.5, Section 13.2、報告書番号：BGB-3111-105 CSR）。非臨床及びヒトのデータから、代謝が主要な CL 経路であることが示された。

7. 薬物動態学的薬物相互作用

BGB-3111 が、CYP450 及びトランスポーターの被相互作用薬又は相互作用薬として、他の薬剤と薬物相互作用する可能性を、2017 年 FDA 薬物相互作用試験業界向けドラフトガイダンスに従ったアッセイを用いて非臨床試験で評価した。IC_{50} は、どの試験で決定されたものであっても総 IC（遊離型 + 結合型）とし、BGB-3111 と CYP 酵素及びトランスポーターとの潜在的な相互作用を予測するために使用する。さらに、*in vitro* データの臨床的意義については、以下の項で考察する。

7.1. CYP 介在性相互作用

7.1.1. CYP450 の基質としての BGB-3111

BGB-3111 が主要なヒト薬物代謝 CYP 酵素の基質及び阻害剤/誘導剤となる可能性を *in vitro* で検討した。BGB-3111 の CYP 介在性代謝を行うヒト CYP450 アイソフォームを、7 種類の rP450 を用いて特定した。BGB-3111 は主に rCYP3A4 により代謝され、検討した他の rP450 の BGB-3111 の代謝への寄与は、わずか又は最小であった（報告書番号：[redacted]_RN016193）。さらに、特異的 CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールは、ヒト肝ミクロソームにおける BGB-3111 代謝をほぼ完全に阻害し、他の特異的 P450 アイソザイム阻害剤の影響は、わずか又は最小であった。このことから、CYP3A が BGB-3111 代謝を行う主代謝酵素であることが確認された（Module 2.6.4, Section 5.3）。この非臨床所見は臨床 DDI 試験（Module 5.3.2.2-1、報告書番号：BGB-3111-104 CSR）で確認されている。この試験では、強力な CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）との併用投与時には BGB-3111 の $AUC_{0\text{-}inf}$ は 3.8 倍に増加し、強力な CYP3A 誘導剤（リファンピシン）の反復投与との併用投与時には $AUC_{0\text{-}inf}$ が減少し 13.5 分の 1 となった。これらのデータから、CYP3A が BGB-3111 の代謝を行う主要な CYP アイソフォームであることが示唆される。

7.1.2. CYP450 の誘導剤又は阻害剤としての BGB-3111

BGB-3111 が CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 の活性及び mRNA レベルを誘導する可能性を、ヒト肝細胞の 3 つの調製物で検討した（Module 2.6.5, Section 12.3、報告書番号：[redacted]_RN016127 及び C19047）。これらのデータから、BGB-3111 は CYP1A2 の誘導剤ではないが、ヒト肝細胞において 3 µmol/L 以上の濃度で CYP3A、CYP2B6、CYP2C8、 CYP2C9 及び CYP2C19 を誘導する可能性が示唆された。FDA DDI ガイダンス（FDA 2017）に従い R3 値の評価を実施したところ、BGB-3111 による CYP3A（R_3=0.23）CYP2C8 （R_3=0.39）、CYP2C9（R_3=0.43）及び CYP2B6（R_3= 0.55）の誘導は、臨床又は DDI モデルでさらに評価する必要があることが示された。

主要なヒト P450 に対する BGB-3111 の阻害作用を、ヒト肝ミクロソーム画分で決定した。プールしたヒト肝ミクロソームを用いた可逆的な CYP 阻害試験では、BGB-3111 の IC_{50} は、CYP2C8 については 4.03 µmol/L、CYP2C9 については 5.69 µmol/L、CYP2C19 については 7.58 µmol/L、CYP2D6 及び CYP3A については>10 µmol/L、CYP1A2 及び CYP2B6 については>100 µmol/L と測定された

（Module 2.6.5, Section 12.1、報告書番号：[redacted]_RN016125）。FDA の DDI ガイダンス（FDA 2017; Table 5）に従い、肝臓及び腸の CYP 酵素の可逆的阻害に関する $R_{1,gut}$ 及び R_1 の推定値に基づき、BGB-3111 が CYP3A 又は CYP2C8 プローブに及ぼす影響のさらなる評価が必要となる可能性がある。単純な 1 濃度希釈法を用いて、時間依存的な CYP 阻害剤としての BGB-3111 の可能性を評価した（Module 2.6.5, Section 12.2、報告書番号：[redacted]_RN016125）。10 µmol/L で BGB-3111 とインキュベーションした後の CYP アイソザイムの活性喪失率（%）は、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A でそれぞれ 8.10、15.5、21.9、5.86、-14.6、-4.58 及び 19.2 であった。BGB-3111 は、160 mg BID 投与後の定常状態における非結合型 C_{max} が 0.042 µmol/L（総 C_{max} 344 ng/mL、血漿タンパク結合率 94.2%）であることから、CYP2C8 の時間依存的阻害剤（TDI）ではないと考えられる。この結果から、BGB-3111 は時間依存的な CYP 阻害剤ではないことが示唆される。

Table 5: BGB-3111（160 mg BID）の定常状態における経口投与に基づく、FDA の推定値 R_1 及び $R_{1,gut}$ でのヒト肝ミクロソームにおける 7 つのチトクロム P450（CYP）酵素に対する可逆的阻害剤としての BGB-3111 の評価

Hepatic CYP enzyme	**Substrate**	**IC_{50} (µmol/L)**	**K_i (µmol/L)**	**Fraction of unbound BGB-3111 $f_{u,inc}$[1]**	**$K_{i,unbound}$ (µmol/L)**	**FDA R_1 value[2]**	**Is R_1 greater than 1.02?**
CYP1A2	Phenacetin	121	60.5	0.92	55.7	1.001	No
CYP2B6	Bupropion	121	60.5	0.92	55.7	1.001	No
CYP2C8	Amodiaquine	4.03	2.02	0.92	1.85	1.023	Yes
CYP2C9	Diclofenac	5.69	2.85	0.92	2.62	1.016	No
CYP2C19	*S*-Mephenytoin	7.58	3.79	0.92	3.49	1.012	No
CYP2D6	Dextromethorphan	72.9	36.5	0.92	33.5	1.001	No
CYP3A	Midazolam	14.3	7.15	0.92	6.58	1.006	No
	Testosterone	60.6	30.3	0.92	27.9	1.002	No
Intestinal CYP enzyme	**Substrate**	**IC_{50}** (µmol/L)	**K_i** (µmol/L)	**Fraction of unbound BGB-3111 $f_{u,inc}$[1]**	**$K_{i,unbound}$** (µmol/L)	**FDA $R_{1,gut}$ value**	**Is $R_{1,gut}$ greater than 11?**
CYP3A	Midazolam	14.3	7.15	0.92	6.58	207	Yes
	Testosterone	60.6	30.3	0.92	27.9	50	Yes

[1] The fraction of unbound BGB-3111 in the test system was estimated from the Hallifax & Houston equation, based on a microsomal protein concentration of 0.1 mg protein/mL (for all CYP assays) and anestimated LogP of 3.42 for BGB-3111. See text for details.

[2] The clinical steady-state unbound C_{max} of 0.042 µmol/L (total C_{max} 344 ng/mL; plasma protein binding 94.2%) following 160 mg BID dose was used for estimation of FDA R_1 value.

臨床薬物相互作用試験（Module 5.3.2.2-3、報告書番号：BGB-3111-108 CSR）では、カクテル法を用いて、CYP3A（ミダゾラム）、CYP2C9（ワルファリン）、CYP2C19（オメプラゾール）、P-gp（ジゴキシン）及び BCRP（ロスバスタチン）のプローブ基質の薬物動態に対する BGB-3111 の影響を評価した。カクテル試験では検証済みの CYP2C8 の基質プローブは利用できず、これら 3 種類の CYP アイソザイムの阻害 IC_{50} は同等である（CYP2C8 では 4.03 µmol/L、CYP2C9 では 5.69 µmol/L、CYP2C19 では 7.58 µmol/L）ことから、CYP2C8 の基質の代わりに CYP2C9 及び CYP2C19 の基質を選択した。ミダゾラムを BGB-3111 と併用投与した場合、ミダゾラムの AUC_{0-t} 及び C_{max} はそれぞれ約 47%及び 30%低かった。オメプラゾールを BGB-3111 と併用投与した場合、オメプラゾールの AUC_{0-t} 及び C_{max} はそれぞれ約 36%及び 20%低かった。これらの結果から、BGB-3111 は CYP3A 及び CYP2C19 酵素に対して軽度の誘導作用を有することが示唆された。BGB-3111 は CYP2C9 プローブ基質であるワルファリンの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかったことから、BGB-3111 は臨床において CYP2C9 の阻害剤ではないことが示された。したがって、臨床において BGB-3111 が CYP2C8 の阻害剤である可能性は低い。

7.2. トランスポーターを介した相互作用

7.2.1. トランスポーターの基質としての BGB-3111

BGB-3111 がヒト排出及び取り込みトランスポーターの基質及び阻害剤となる可能性を、2012 年に FDA が推奨した 7 種類のヒト薬物トランスポーター（FDA 2012）、すなわち、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 を用いて *in vitro* で評価した（Module 2.6.5, Section 15）。P-gp については Caco-2 細胞及び MDCK-MDR1 細胞単層モデル、BCRP については小胞膜アッセイ、そして OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 については各ヒト薬物トランスポーター遺伝子の安定発現細胞株を用いて評価した。その結果、BGB-3111 は BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 の基質ではないことが示された（Module 2.6.5, Section 15.2、報告書番号：RD-S1503-02-02 及び RD-S1503-02-04）。Caco-2 細胞株では、BGB-3111 の排出比は 0.5、2 及び 10 µmol/L でそれぞれ 3.5、2.4 及び 0.21 と測定された（Module 2.6.5, Section 15.1、報告書番号：[redacted]_RN016116）。MDCK-MDR1 細胞株では、BGB-3111 の排出比は 1 及び 10 µmol/L でそれぞれ 3.46 及び 2.19 と測定されたが、100 µmol/L ベラパミル存在下ではそれぞれ 1.59 及び 1.14 に低下した（Module 2.6.5, Section 15.1、報告書番号：[redacted]_RN016116）。このことから、BGB-3111 はヒト P-gp の基質である可能性が高いことが示された。BGB-3111 は、ヒト AME 試験（報告書番号：BGB-3111-105 CSR）で示されたように、透過性が高く、また吸収も安定していることから、ヒトにおいて P-gp 阻害剤が BGB-3111 の吸収を著しく増加させる可能性は低い。

7.2.2. トランスポーター阻害剤としての BGB-3111

BGB-3111 は、10.0 µmol/L までの濃度では P-gp の阻害剤ではなく（Module 2.6.5, Section 15.3、報告書番号：[redacted]_RN016116）、5.0 µmol/L までの濃度でも BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、

OAT1 及び OAT3 の阻害剤でなかった（Module 2.6.5, Section 15.4、報告書番号：RD-S1503-02-01 及び RD-S1503-02-03）。FDA が推奨する*比*及び *R 値*（FDA 2017）に基づくと、BGB-3111 は肝取り込みトランスポーターOATP1B1 及び OATP1B3、あるいは腎取り込みトランスポーター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すことはないと予測される。

160 mg BID 投与に関連して消化管での BGB-3111 濃度が高いと推定されるため、*in vitro* で検討した濃度よりも高い濃度で、相互作用薬として P-gp 又は BCRP を介した薬物相互作用が懸念される。P-gp（ジゴキシン）及び BCRP（ロスバスタチン）のプローブ基質は、P450 プローブ基質を用いたカクテル DDI 試験に含まれた（Module 5.3.2.2-3、報告書番号：BGB-3111-108-CSR）。BGB-3111 は、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かった。BGB-3111 が P-gp 活性に及ぼす影響は最小限である。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、$AUC_{0\text{-}t}$ が平均 11%、C_{max} が平均 34%増加した。

8. その他の薬物動態試験

追加の薬物動態試験は実施しなかった。

9. 考察及び結論

BGB-3111 の ADME 特性を一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価した。ラット及びイヌの薬物動態試験では、BGB-3111 は中程度から良好な経口バイオアベイラビリティ、短い半減期、高い CL 及び低い Vd_{ss} を示した。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 $T_{1/2}$ は、ラットで 1.2～2.6 時間、イヌで 1.4～3.9 時間であった。CL はラット（52.3 mL/min/kg）及びイヌ（23.6 mL/min/kg）で高かった。ラット及びイヌの Vd_{ss} は、それぞれ 1.4 L/kg 及び 1.7 L/kg であった。曝露量は、ラットでは 10～100 mg/kg、イヌでは 2.5～25 mg/kg の用量範囲でほぼ線形であった。両動物種において、反復経口投与後の BGB-3111 の蓄積は認められなかった。イヌでは曝露量に顕著な性差は認められなかった。雌ラットの曝露量は雄ラットより高かった（1.7～4.9 倍）。

Caco-2 単層アッセイにおける透過性は高かった。ラットへの経口投与後、BGB-3111 は吸収され、ほとんどの主要臓器に速やかに分布し、組織中では投与後 8 時間で薬物濃度は非常に低いレベルにまで低下した。QWBA の結果から、雄の Long-Evans ラット及び Sprague-Dawley ラットにおいて ^{14}C-BGB-3111 由来放射能は速やかに吸収され、組織に分布し、単回経口投与後に速やかに消失した。ほとんどの組織で 48 時間時点で放射能は BQL であった。代謝/排泄組織及び消化管組織では、^{14}C-BGB-3111 由来放射能の分布が最大であった。^{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かった。

BGB-3111 の 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。BGB-3111 の平均血液/血漿濃度比は、0.3～30 µmol/L の濃度範囲で、ヒト及びイヌでそれぞれ 0.804 及び 0.752 であった。ラットでは、BGB-3111 の血液/血漿濃度比は、0.3、3 及び 30 µmol/L でそれぞれ 0.766、1.03 及び 1.39 であった。

BGB-3111 は、ヒト、サル、イヌ、ラット及びマウスの肝ミクロソームインキュベーションにおいて中程度から高度の代謝回転率を示した。また、*in vitro*、並びにラット及びヒトの *in vivo* で広範に代謝された。ラットに ^{14}C-BGB-3111 30 mg/100 µCi/kg を投与した後のラット AME 試験では、ラットにおける BGB-3111 の主要代謝経路には、酸化及び酸化とそれに続く第 II 相抱合が関与することが示された。直接グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体及びシステイン抱合体は特定されなかった。第 I 相代謝物の硫酸抱合体、システイン抱合体及びグルクロン酸抱合体も特定された。さらに、ヒトにおける ^{14}C-BGB-3111 320 mg/200 µCi/kg 投与後のヒト AME 試験では、主要な代謝経路として酸化、酸化とそれに続く第 II 相抱合及び直接システイン抱合が示された。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体として排泄物から回収された。

ラット及びヒトのいずれにおいても、未変化体 ^{14}C-BGB-3111 は主要な循環放射能成分であり、ラット血漿中 TRA の 45.65～65.71%及びヒト血漿中 TRA の 20.77%を占めた。BGB-7941（M487a）は、*in vitro* で BGB-3111 よりも効力が低いが、ラットでは循環血中の主要代謝物であった（ラット

血漿中 TRA の>10%）。しかし、ヒトでは過度に割合の高い代謝物ではなかった（ヒト血漿中 TRA の 5.73%）。

ヒト血漿分画の逆相クロマトグラフィーにおける保持時間 2.4 分及び 8.1 分における 2 つの早期溶出ピークは、TRA（AUC）の 48%を示した。これら 2 つのピークは MS シグナルを欠いており、複数のクロマトグラフィーシステム（逆相 C18 HPLC、薄層クロマトグラフィー、イオン対逆相 HPLC 及び親水性相互作用クロマトグラフィーHPLC）及び共注入試験におけるアクリル酸標準物質の保持時間と比較すると、アクリル酸である可能性が高い。

In vitro 肝ミクロソーム及びヒト AME データに基づくと、以下に示すとおり、BGB-3111 の代謝により、十分なレベルのアクリル酸が形成される可能性は低いと考えられる。

- ヒト肝ミクロソーム（2.6.4.5.2）では、脱アクリル化代謝物（M417）への BGB-3111 の加水分解は観察されなかったことから、BGB-3111 の代謝が有意なレベルのアクリル酸生成をもたらす可能性は低いことが示された。
- 脱アクリル化 BGB-3111（M417）及びその代謝物は、ヒト AME 試験（2.6.4.5.3）においてヒト血漿中及び排泄物中で非常に少量であり、アクリルアミドからの BGB-3111 の脱アクリル化はヒトにおける主要な CL 経路ではないことが示された。

^{14}C-BGB-3111 投与物質の分析から、放射性標識投与物質中に不純物としてアクリル酸が存在する可能性が高いことが示唆された。ヒト血漿分析で用いたものと同一のクロマトグラフィー条件下（逆相 C18 HPLC）において、投与物質で同様の保持時間（2.4 及び 8.1 分）に相当する 2 つのピークが観察された。したがって、^{14}C-BGB-3111 投与物質中のアクリル酸不純物は、ヒト血漿中で観察された TRA に寄与した可能性がある。

アクリル酸は BTK 阻害の薬理活性を示さない（Module 4.2.1.1-4、報告書番号：R01-BIOL-155）。さらに、糞便及び尿中にアクリル酸は検出されなかったが、尿中に明瞭な MS シグナルのない未知の 2 つの代謝物がアクリル酸（UNK-1 及び UNK-2）に関連している可能性が高く、投与量の最大 2.83%を占めていた。ヒトへの 320 mg 1 日 1 回投与後、BGB-3111（MW=471）約 9 mg のみが加水分解され、体内で 1.38 mg のアクリル酸（MW=72）に変換された。これは 60 kg のヒトでは約 0.02 mg/kg/日に相当する。これは、ラットにおける全身毒性及び発生毒性の NOAEL（53 mg/kg/日）よりも顕著に低い（Hellwig et al 1997）。

非臨床動物種におけるアクリル酸の体内動態、代謝及び毒性プロファイルは広範に検討され、文献で報告されている（Black et al 1993; deBethizy et al 1987; Frederick and Reynolds 1989）。マウス及びラットに吸入、経口、経皮及び静脈内投与したときの、アクリル酸のバイオアベイラビリティ及び体内動態が評価されている（Black et al 1993; Frantz and Beskitt 1993; Kutzman et al 1982）。これらの試験は、米国環境保護庁の報告書（U.S. EPA 1994）に要約されており、様々な経路で投与されたアクリル酸は高いバイオアベイラビリティを有し、急速に代謝及び排泄されることが示されてい

る。代謝及び排泄は、体内への未変化体のアクリル酸の広範な循環を防ぐほど速くはないと考えられる。*In vivo* 試験での $T_{1/2}$ は 20～40 分であった。

In vitro 及び *in vivo* におけるアクリル酸代謝の研究では、プロピオン酸代謝のためのミトコンドリア生化学的経路が関係していることが示されており、これは脂肪酸分解の最終段階及びトリカルボン酸サイクルの中間体の産生において体内で正常に機能する（Black et al 1993; deBethizy et al 1987; Finch and Frederick 1992; Winter and Sipes 1993）。この経路による代謝は肝臓及び腎臓で最も活性が高く（deBethizy et al 1987）、これが、二酸化炭素としてアクリル酸が急速に排泄され、*in vitro* 及び *in vivo* でアクリル酸投与後に 3-ヒドロキシプロピオン酸が存在する理由が説明できる。

動物種（マウス及びラット）では、アクリル酸は局所刺激剤であるが、全身毒性はほとんど又は全く引き起こさない。おそらくは、アクリル酸は pH 7.4 ではマイケル受容体ではなく、脂肪酸代謝酵素によって急速に代謝されるという事実による（Frederick and Reynolds 1989）。アクリル酸は、*in vitro* ではグルタチオンと反応せず、*in vitro* では血中の非タンパク質スルフヒドリルを枯渇させないという所見から示されるように、アクリル酸の体内での反応性は限られている（Miller et al 1981）。

ラット及びヒトに ^{14}C-BGB-3111 を単回経口投与したときの BGB-3111 から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。放射能の大半は糞便から回収された。ラット及びヒトのいずれにおいても、親化合物の腎排泄は非常に低かった。BDC ラットにおける胆汁中の BGB-3111 の親化合物の回収率（最長 36 時間）は 0.1%未満であり、ラットにおける親化合物の胆汁中排泄は最小限であることが示された。ラットとヒトの試験を組み合わせると、代謝が主要な CL 経路であることが示唆される。

In vitro 試験及びヒト AME 試験に基づき、CYP3A は BGB-3111 代謝に関与する主要な P450 アイソフォームと考えられた。これは、臨床試験でイトラコナゾールと併用投与した場合、BGB-3111 の $AUC_{0\text{-inf}}$ が 3.8 倍増加すること、及びリファンピシンの反復投与と併用投与した場合、$AUC_{0\text{-inf}}$ が 13.5 分の 1 に減少することと一致していた。可逆的 CYP 阻害試験では、BGB-3111 の IC_{50} は、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 でそれぞれ 4.03、5.69 及び 7.58 µmol/L であった。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。したがって、BGB-3111 は CYP3A と同じ PXR 経路に関与するため、CYP2C を誘導する可能性もある。カクテル臨床 DDI 試験（BGB-3111-108）では、BGB-3111 が CYP3A 及び CYP2C19 酵素に対して軽度の誘導作用を示すが、CYP2C9 活性に対する顕著な影響はないことを確認した。したがって、BGB-3111 は臨床では CYP2C9 阻害剤ではなく、これら 3 つの CYP2C アイソザイムに対する IC_{50} の類似に基づくと、CYP2C8 阻害剤である可能性は低い。

トランスポーターアッセイでは、BGB-3111 は BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 の基質ではなく、P-gp の弱い基質である可能性が示された。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。さらに、BGB-3111 は、10.0 µmol/L までの濃度では P-

gp の阻害剤ではなく、5.0 μmol/L までの濃度では BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 の阻害剤でもなかった。BGB-3111 は、肝取り込みトランスポーターOATP1B1 及び OATP1B3、並びに腎取り込みトランスポーター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。P-gp（ジゴキシン）及び BCRP（ロスバスタチン）のプローブ基質は、160 mg BID で BGB-3111 の消化管内濃度が高いと予測されるため、カクテル DDI 試験（BGB-3111-108）に含めた。BGB-3111 は、BCRP によって輸送されるロスバスタチンの曝露量に顕著な影響を及ぼさなかった。BGB-3111 が P-gp 活性に及ぼす影響は最小限である。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。

10. 参考文献

Black, K.A., Finch, L., and Frederick, C.B. (1993). Metabolism of acrylic acid to carbon dioxide in mouse tissues. Fundam Appl Toxicol *21*, 97-104.

deBethizy, J.D., Udinsky, J.R., Scribner, H.E., and Frederick, C.B. (1987). The disposition and metabolism of acrylic acid and ethyl acrylate in male Sprague-Dawley rats. Fundam Appl Toxicol *8*, 549-561.

FDA (2012). US Food and Drug Administration: Guidance for Industry. Drug interaction studies - Study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations.

FDA (2017). US Food and Drug Administration: Guidance for Industry. In Vitro Metabolism and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies. Draft issued October, 2017.

Finch, L., and Frederick, C.B. (1992). Rate and route of oxidation of acrylic acid to carbon dioxide in rat liver. Fundam Appl Toxicol *19*, 498-504.

Frantz, S.W. and Beskitt, J.L. (1993). 14C-Acrylic acid: Comparative bioavailability study in male mice and rats. Bushy Run Research Center Report No. 92N1005, Union Carbide Co., Export, PA.

Frederick, C.B., and Reynolds, C.H. (1989). Modeling the reactivity of acrylic acid and acrylate anion with biological nucleophiles. Toxicol Lett *47*, 241-247.

Hellwig, J., Gembardt, C., and Murphy, S.R. (1997). Acrylic acid: two-generation reproduction toxicity study in Wistar rats with continuous administration in the drinking water. Food Chem Toxicol *35*, 859-868.

Kutzman, R.S., Meyer, G.J., and Wolf, A.P. (1982). The biodistribution and metabolic fate of [11C]acrylic acid in the rat after acute inhalation exposure or stomach intubation. J Toxicol Environ Health *10*, 969-979.

Miller, R.R., Ayres, J.A., Rampy, L.W., and McKenna, M.J. (1981). Metabolism of acrylate esters in rat tissue homogenates. Fundam Appl Toxicol *1*, 410-414.

U.S.EPA (1994). INTERIM ACUTE EXPOSURE GUIDELINE LEVELS 4 (AEGLs). 72.

Winter, S.M., and Sipes, I.G. (1993). The disposition of acrylic acid in the male Sprague-Dawley rat following oral or topical administration. Food Chem Toxicol *31*, 615-621.

目次

1. 薬物動態試験：概要 3
2. 分析方法及びバリデーション試験 6
3. 薬物動態：単回投与後の吸収 7
3.1. Caco-2 の透過性 7
3.2. 薬物動態：単回投与後の吸収 8
3.3. 薬物動態：単回投与後の吸収－用量反応（ラット） 9
3.4. 薬物動態：単回投与後の吸収－用量反応（イヌ） 9
3.5. 単回投与後の総放射能－ラット及びヒトにおける薬物動態 10
4. 薬物動態：反復投与後の吸収 11
5. 薬物動態：臓器分布 12
5.1. 薬物動態：臓器分布（Sprague-Dawley ラット） 12
5.2. 薬物動態：臓器分布（Long-Evans ラットにおける QWBA） 13
5.3. 薬物動態：臓器分布（Sprague-Dawley ラットにおける QWBA） 16
6. 薬物動態：血漿タンパク結合 19
7. 薬物動態：妊娠又は哺乳類試験 19
8. 薬物動態：血液/血漿比 20
9. 薬物動態：*In vivo* 代謝 21
9.1. 薬物動態：*In vivo* 代謝－血漿中代謝物 22
9.2. ヒトにおける薬物動態：*In vivo* 代謝－排泄物中の代謝物 23
10. 薬物動態：*In vitro* 代謝 25
10.1. 薬物動態：*In vitro* 代謝－代謝安定性 25
10.2. 薬物動態：*In vitro* 代謝－表現型決定 26
10.3. 薬物動態：*In vitro* 代謝－代謝物プロファイリング 27
11. 薬物動態：可能性のある代謝経路 28
11.1. 薬物動態：肝ミクロソームにおける可能性のある代謝経路 28
11.2. 薬物動態：ラットの ^{14}C-BGB-3111 の経口投与における可能性のある代謝経路 29
11.3. 薬物動態：ヒトの ^{14}C-BGB-3111 の経口投与における可能性のある代謝経路 30
12. 薬物動態：薬物代謝酵素の誘導/阻害 31
12.1. 薬物動態：薬物代謝酵素の阻害 31
12.2. 薬物動態：薬物代謝酵素の時間依存的阻害 32
12.3. 薬物動態：薬物代謝酵素の誘導 33
13. 薬物動態：排泄 34
13.1. 薬物動態：BGB-3111 の経口投与後の排泄 34
13.2. 薬物動態：^{14}C-BGB-3111 の経口投与後の排泄 35
14. 薬物動態：胆汁中への排泄 37
15. 薬物動態：薬物相互作用－基質トランスポーター相互作用 38
15.1. 薬物動態：薬物相互作用－P-gp の基質となる可能性 38

15.2. 薬物動態：薬物相互作用－他のトランスポーターの基質となる可能性 40
15.3. 薬物動態：P-gp の薬物相互作用－阻害剤の可能性 41
15.4. 薬物動態：他のトランスポーターに対する薬物相互作用－阻害剤の可能性 42
16. 薬物動態：その他 42

略語一覧は Module 2.6.1 に記載。

1. 薬物動態試験：概要

Test Article: < BGB-3111>					
Type of Study	**Test System**	**Method of Admin.**	**Testing Facility**	**Report No./ Study No.**	**Location in CTD**
Absorption					
Caco-2 permeability	Caco-2 Cell Monolayer	*In vitro*	[redacted]	[redacted]_RN016116	4.2.2.2-3
Pharmacokinetics in Rat Single –Dose Single –Dose Multiple-Dose	Sprague-Dawley Rats	IV injection Oral (gavage) Oral (gavage)	[redacted]	[redacted]_RN016119	4.2.2.2-1
Pharmacokinetics of ^{14}C-BGB-3111 in Rat Single –Dose	Sprague-Dawley Rats	Oral (gavage)	[redacted]	RTC00782	4.2.2.2-4
Pharmacokinetics in Dog Single –Dose Single –Dose Multiple-Dose	Beagle Dogs	IV injection Oral (gavage) Oral (gavage)	[redacted]	[redacted]_RN016120	4.2.2.2-2
Pharmacokinetics in Human Single-Dose	Healthy Men	Oral	[redacted] Inc.	BGB-3111-105 CSR	5.3.1.1-1
Distribution					
Tissue distribution	Sprague-Dawley Rats	Oral (gavage)	[redacted]	[redacted]_RN016121	4.2.2.3-1
QWBA	Long-Evans and Sprague-Dawley Rats	Oral (gavage)	[redacted], USA	RPT04060	4.2.2.3-4
B/P Ratio	Humans, Dogs and Rats whole blood	*In vitro*	[redacted]	[redacted]_RN016123	4.2.2.3-2
Plasma protein binding	Human, Monkey, Dog, Rat and Mouse plasma	*In vitro*	[redacted]	[redacted]_RN016124	4.2.2.3-3

Test Article: < BGB-3111>					
Type of Study	**Test System**	**Method of Admin.**	**Testing Facility**	**Report No./ Study No.**	**Location in CTD**
Metabolism					
Metabolic stability	Human, Monkey, Dog, Rat and Mouse Liver microsomes	*In vitro*	[redacted]	[redacted]_RN016107	4.2.2.4-1
Metabolite Identification	Liver microsomes of 5 species and in rats after oral administration	*In vitro* and *in vivo* (gavage)	[redacted]	[redacted]_RN016126	4.2.2.4-2
Phenotyping	Human liver microsomes and recombinant cytochrome P450 (CYP) isoforms, and recombinant UGT isoforms	*In vitro*	[redacted]	[redacted]_RN016193, [redacted]_RN016192	4.2.2.4-3, 4.2.2.4-7
CYP inhibition	Human liver microsomes	*In vitro*	[redacted]	[redacted]_RN016125	4.2.2.4-4
CYP induction	Cryopreserved Human hepatocytes	*In vitro*	[redacted]	[redacted]_RN016127	4.2.2.4-5
Metabolite Identification of ^{14}C-BGB- 3111 in Rats	Sprague-Dawley Rats	Oral (gavage)	[redacted]	RTC01116	4.2.2.4-6
A Phase 1 Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-BGB-3111 Following Single Oral Dose Administration in Healthy Male Subjects	Healthy Men	Oral	[redacted] Inc. & [redacted], USA	BGB-3111-105 CSR, RPT04744, RPT04758	5.3.1.1-1, 5.3.1.1-2, 5.3.1.1-3
Excretion					
Excretion	Sprague-Dawley Rats	Oral (gavage)	[redacted]	[redacted]_RN016122	4.2.2.5-1
Excretion and Mass Balance of ^{14}C- BGB-3111	Sprague-Dawley Rats	Oral (gavage)	[redacted]	RTC00568, RTC00954	4.2.2.5-2, 4.2.2.5-3

Test Article: < BGB-3111>					
Type of Study	**Test System**	**Method of Admin.**	**Testing Facility**	**Report No./ Study No.**	**Location in CTD**
Inhibitory potential of ABC transporters	Vesicle membrane assay	*In vitro*	[redacted] Co., Ltd. ([redacted])	RD-S1503-02-01	4.2.2.5-4
Efflux of ABC transporters	Vesicle membrane assay	*In vitro*	[redacted] Co., Ltd. ([redacted])	RD-S1503-02-02	4.2.2.5-5
Inhibitory potential of OAT1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 and OAT3	HEK293 cell lines	*In vitro*	[redacted] Co., Ltd. ([redacted])	RD-S1503-02-03	4.2.2.5-6
Transport of OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 and OAT3	HEK293 cell lines	*In vitro*	[redacted] Co., Ltd. ([redacted])	RD-S1503-02-04	4.2.2.5-7
Permeability in MDCK-MDR1 cell	MDCK-MDR1 cells	*In vitro*	[redacted] Co., Ltd	BGB-3111-DMPK-PK-DDI-0001	4.2.2.5-8
Effect of rifampicin and itraconazole on pharmacokinetics of BGB-3111 in healthy subjects	Healthy men and women	Oral	[redacted] Inc.	BGB-3111-104 CSR	5.3.2.2-1
Effect of BGB-3111 on the PK of probe substrates of CYP3A, CYP2C9, CYP2C19, P-gp, and BCRP in healthy subjects	Healthy men and women	Oral	[redacted] Inc.	BGB-3111-108 CSR	5.3.2.2-3

2. 分析方法及びバリデーション試験

Test Article: <BGB-3111>									
Matrix	**Analyte**	**Species**	**Extraction**	**Separation**	**Detection**	**Linear Range**	**LLOQ**	**Report Number**	**Location in CTD**
Plasma	BGB-3111	Rat	protein precipitation	RP-HPLC	MS/MS	1 ng/mL to 1000 ng/mL	1 ng/mL	[redacted]_RN016119	4.2.2.2-1
Plasma	BGB-3111	Dog	protein precipitation	RP-HPLC	MS/MS	1 ng/mL to 1000 ng/mL	1 ng/mL	[redacted]_RN016120	4.2.2.2-2
Plasma	BGB-3111	Human	protein precipitation	RP-HPLC	MS/MS	1 ng/mL to 1000 ng/mL	1 ng/mL	RPT04284	5.3.1.4-3

RP-HPLC – reversed phase high performance liquid chromatography

3. 薬物動態：単回投与後の吸収

3.1. Caco-2 の透過性

Test Article:	<BGB-3111>		
Report No.:	[redacted]_RN016116		
Testing Facility：	*In vitro*		
Test Article:	**P_{app} A-B (10^{-6} cm·s^{-1})**	**P_{app} B-A (10^{-6} cm·s^{-1})**	**Efflux ratio**
propranolol (10 µmol/L)	26.6	-	NA
atenolol (10 µmol/L)	0.151	-	NA
digoxin (10 µmol/L)	0.971	15.6	16
BGB-3111 (0.5 µmol/L)	18.3	64.5	3.5
BGB-3111 (2 µmol/L)	18.5	44.8	2.4
BGB-3111 (10 µmol/L)	21.1	4.36	0.21

3.2. 薬物動態：単回投与後の吸収

Test Article: <BGB-3111>	Report No.				
	<[redacted]_RN016119>		<[redacted]_RN016120>		<BGB-3111-105 CSR>
Species	Rat		Dog		Healthy man
Feeding condition	Fasted		Fasted		Fasted
Vehicle/Formulation	Solution[(a)]/Suspension[(b)]		Solution[(a)]/Suspension[(b)]		Capsule[(c)]
Method of Administration	IV;PO		IV;PO		PO
Duration	24 h		24 h		144 h
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Plasma		Plasma		Plasma
Analyte	BGB-3111		BGB-3111		BGB-3111
Assay	HPLC-MS/MS		HPLC-MS/MS		HPLC-MS/MS
PK parameters					
Dose <mg/kg>	IV <3 mg/kg>		IV <2 mg/kg>		
Gender (M/F)/Number of animals	M/4	F/3	M/3	F/3	-
$T_{1/2}$ (h)	0.54 (0.30)	0.41 (0.11)	1.1 (0.4)	0.83 (0.09)	-
Vd_{SS} ($L \cdot kg^{-1}$)	1.44 (0.22)	1.38 (0.19)	1.99 (1.25)	1.41 (0.25)	-
CL ($mL \cdot min \cdot kg^{-1}$)	61.4 (15.4)	43.1 (3.4)	23.1 (4.7)	24.1 (6.7)	-
$AUC_{0\text{-}inf}$ ($ng \cdot h \cdot mL^{-1}$)	848 (178)	1165 (92)	1484 (308)	1447 (354)	-
Dose <mg/kg>	PO <10 mg/kg>		PO <2.5 mg/kg>		PO <320 mg[(c)]>
Gender (M/F)/Number of animals	M/3	F/3	M/3	F/3	M/6
$T_{1/2}$ (h)	1.5 (0.0)	2.6 (1.0)	1.4(0.5)	1.5(0.9)	5.54 (47.9)
C_{max} ($ng \cdot mL^{-1}$)	174 (72)	695 (96)	418(99)	380(62)	478 (18.4)
T_{max} (h)	0.33 (0.14)	0.58 (0.38)	0.5(0.0)	0.42(0.14)	1.06 (1.00,2.00)
$AUC_{0\text{-}inf}$ ($ng \cdot h \cdot mL^{-1}$)	264 (87)	1297 (135)	813(56)	821(167)	2530 (23.6)
F (%)	9.3 (3.1)	33 (3)	45(12)	46(4)	-

Additional Information:
data provided as Mean (SD); °half-life provided as the harmonic mean.
(a) Solution in 10% DMA, 10% Solutol HS-15 (30%, w/v), 80% saline
(b) 0.5% Methyl Cellulose
(c) 320 mg of ^{14}C-BGB-3111 as one 20 mg capsule containing ~200 µCi of ^{14}C-BGB-3111 (batch: 010-35-020), three 20 mg capsules of BGB-3111 (batch: [redacted]), and three 80 mg capsules of BGB-3111 (batch: [redacted]). Doses were administered orally with approximately 240 mL room temperature water.

3.3. 薬物動態：単回投与後の吸収ー用量反応（ラット）

Test Article:	**<BGB-3111>**												Report No.: [redacted]_RN016119
Study:	**Pharmacokinetic Studies of BGB-3111 in Sprague-Dawley Rats**												
Vehicle	**Dose**	**Volume**	**M/F**	**Food ?**	**N**	**$T_{1/2}$**	**T_{max}**	**C_{max}**	**C_{max}/D**	**AUC_{0-inf}**	**AUC_{0-inf}/D**	**MRT**	**F (%)**
Suspension [(a)]	10	1	M	N	3	1.5 (0.0)	0.33 (0.14)	174 (72)	17.4 (7.2)	264 (87)	26.4 (8.7)	1.8 (0.3)	9.3
		1	F	N	3	2.6 (1.0)	0.58 (0.38)	695 (96)	69.5 (9.6)	1297 (135)	130 (13)	1.6 (0.4)	33 (3)
	30	10	M	N	3	1.4 (0.2)	0.42 (0.14)	953 (170)	31.8 (5.7)	1665 (367)	55.5 (12.2)	1.6 (0.1)	20 (4)
		10	F	N	3	1.4 (0.4)	0.83 (0.29)	1423 (120)	47.4 (4.0)	3600 (750)	120 (25)	2.3 (0.7)	31 (6)
	100	10	M	N	3	2.0 (0.4)	0.5 (0.0)	1784 (468)	17.8 (4.7)	3716 (520)	37.2 (5.2)	1.9 (0.3)	13 (2)
		10	F	N	3	1.9 (0.5)	1.2 (0.8)	4509 (1845)	45.1(18.5)	16068 (6127)	161 (61)	3.0 (0.4)	41 (16)

Additional Information:
Mean (SD); BGB-3111 dose in mg/kg; Vol (dose volume in mL/kg); C_{max} (ng/mL); C_{max}/D (ng/mL per mg/kg); T_{max} (hr); $t_{1/2}$ (hr); AUC_{inf} (ng•hr/mL); AUC/D (ng•hr/mL per mg/kg); Food? = animals fasted overnight prior to dosing (N) or were permitted food ad libitum (Y); plasma concentrations of BGB-3111 determined by HPLC-MS/MS
(a) 0.5% Methyl Cellulose

3.4. 薬物動態：単回投与後の吸収ー用量反応（イヌ）

Test Article:	**<BGB-3111>**												Report No.: [redacted]_RN016120
Study:	**Pharmacokinetic Studies of BGB-3111 in Beagle Dogs**												
Vehicle	**Dose**	**Volume**	**M/F**	**Food ?**	**N**	**$T_{1/2}$**	**T_{max}**	**C_{max}**	**C_{max}/D**	**AUC_{0-inf}**	**AUC_{0-inf}/D**	**MRT**	**F (%)**
Suspension [(a)]	2.5	5	M	N	3	1.4(0.5)	0.5(0.0)	418(99)	167(40)	813(56)	325(22)	1.7(0.4)	45(12)
		5	F	N	3	1.5(0.9)	0.42(0.14)	380(62)	152(31)	821(167)	328(67)	1.9(0.5)	46(4)
	7.5	5	M	N	3	2.4(0.3)	0.42(0.14)	1251(278)	167(37)	2734(519)	364(69)	2.1(0.2)	50(8)
		5	F	N	3	2.3(0.8)	0.67(0.29)	934(308)	125(41)	2580(623)	344(83)	2.7(1.0)	48(2)
	25	5	M	N	3	3.9(1.2)	0.42(0.14)	3051(393)	122(16)	7981(350)	319(14)	3.4(0.4)	45(11)
		5	F	N	3	2.4(0.3)	0.58(0.38)	3068(438)	123(18)	8666(1728)	347(69)	3.2(0.5)	48(4)

Additional Information:
Mean (SD); BGB-3111 dose in mg/kg; Vol (dose volume in mL/kg); C_{max} (ng/mL); C_{max}/D (ng/mL per mg/kg); T_{max} (hr); $t_{1/2}$ (hr); AUC_{inf} (ng•hr/mL); AUC/D (ng•hr/mL per mg/kg); Food? = animals fasted overnight prior to dosing (N) or were permitted food ad libitum (Y); plasma concentrations of BGB-3111 determined by HPLC-MS/MS
(a) 0.5% Methyl Cellulose

3.5. 単回投与後の総放射能ーラット及びヒトにおける薬物動態

Test Article: <^{14}C-BGB-3111>		Report No.: <RTC00782>		Report No.: <BGB-3111-105 CSR>
Species		Rat		Human
Feeding condition		Fasted		Fasted
Vehicle/Formulation		Suspension[a]		Capsule[b]
Method of Administration		PO		PO
Dose <mg/kg>		30 mg/kg (100 µCi/kg)		320 mg (~200 µCi) [b]
Radionuclide:		^{14}C		^{14}C
Specific Activity:		50.04 mCi/mmol (105.76 µCi/mg)		9.52 mCi/mmol
Duration		48 h		168 h
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)		Plasma and whole blood		Plasma and whole blood
Analyte		TRA[c]		TRA[c]
Assay		LSC		LSC
Gender (M/F)/Number		M/3	F/3	Healthy man/6
Plasma	T_{max} (h)	0.667 (0.289)	0.667 (0.289)	2.00 (1.12, 4.00)
	C_{max} (ng Eq·mL $^{-1}$)	2344 (292)	3339 (307)	-
	C_{max} (ng Eq·g $^{-1}$)	-	-	1280 (12.4)
	AUC_{0-t} (ng Eq·h·mL $^{-1}$)	8368 (1226)	13196 (4941)	-
	AUC_{0-t} (ng Eq·h·g $^{-1}$)	-	-	15700 (34.8)
	AUC_{0-inf} (ng Eq·h·mL $^{-1}$)	9655 (2053)	17030	-
	AUC_{0-inf} (ng Eq·h·g $^{-1}$)	-	-	21300 (43.8)
	$T_{1/2}$ (h)	10.5 (6.98)	7.75	46.7 (81.5)
Blood	T_{max} (h)	0.500 (0.00)	0.667 (0.289)	1.50 (1.12, 4.00)
	C_{max} (ng Eq·mL $^{-1}$)	2416 (466)	3842 (454)	-
	C_{max} (ng Eq·g $^{-1}$)	-	-	822 (11.1)
	AUC_{0-t} (ng Eq·h·mL $^{-1}$)	16055 (3523)	28176 (4012)	-
	AUC_{0-t} (ng Eq·h·g $^{-1}$)	-	-	11100 (31.6)
	AUC_{0-inf} (ng Eq·h·mL $^{-1}$)	23202 (3162)	43481 (8240)	-
	AUC_{0-inf} (ng Eq·h·g $^{-1}$)	-	-	18400 (40.3)
	$T_{1/2}$ (h)	31.6 (12.3)	34.8 (28.5)	44.4 (60.4)

Additional Information:
data provided as Mean (SD); °half-life provided as the harmonic mean.
(a) 0.5% Methyl Cellulose
(b) 320 mg of ^{14}C-BGB-3111 as one 20 mg capsule containing ~200 µCi of ^{14}C-BGB-3111 (batch: 010-35-020), three 20 mg capsules of BGB-3111 (batch: [redacted]), and three 80 mg capsules of BGB-3111 (batch: [redacted]). Doses were administered orally with approximately 240 mL room temperature water.
(c) Total radioactivity, ^{14}C

4. 薬物動態：反復投与後の吸収

Test Article:	<BGB-3111>			
Report No.:	[redacted]_RN016119		[redacted]_RN016120	
Species	Rat		Dog	
Feeding condition	Fasted		Fasted	
Vehicle/Formulation	Suspension[(a)]		Suspension[(a)]	
Method of Administration	PO		PO	
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Plasma		Plasma	
Analyte	BGB-3111		BGB-3111	
Assay	HPLC-MS/MS		HPLC-MS/MS	
Dose <mg/kg>	30		7.5	
Gender (M/F)/Number of animals	M/3	F/3	M/3	F/3
$T_{1/2}$ (h)	1.2 (0.2)	1.3 (0.2)	2.8 (2.3)	2.1 (0.7)
T_{max} (h)	0.50 (0.0)	0.67 (0.29)	0.58 (0.38)	0.42 (0.14)
C_{max} (ng·mL $^{-1}$)	1014 (157)	1190 (148)	986 (216)	962 (213)
MRT (h)	1.7 (0.2)	2.5 (0.5)	2.6 (1.0)	2.5 (0.4)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h·mL^{-1})	1845 (395)	3093 (460)	2442 (327)	2411 (538)
$AUC_{0\text{-}inf}$/D (ng·h·mL^{-1})	62 (13)	103 (15)	326 (44)	322 (72)

Additional Information:
(a) 0.5% Methyl Cellulose

5. 薬物動態：臓器分布

5.1. 薬物動態：臓器分布（Sprague-Dawley ラット）

Report No.:	[redacted]_RN016121		
Test Article:	<BGB-3111>		
Species:	Sprague-Dawley Rat		
Gender (M/F)/Number of animals:	9M/9F		
Feeding condition:	Fasted		
Vehicle/Formulation:	Suspension[(a)]		
Method of Administration:	Oral		
Dose <unit>:	30 <mg·kg^{-1}>		
Sampling times (h):	0.25h, 2h, 8h		
Sprague-Dawley Tissue Name	**BGB-3111 (Tissue: ng·g^{-1}, Plasma: ng·mL^{-1})**		
	Hours Post-Dose		
	0.25	2	8
Plasma	1136	824	80.8
Heart	1626	1295	91.7
Liver	17237	8983	530
Spleen	720	654	52
Lung	635	559	43.2
Kidney	2299	2076	246
Brain	32.9	41.7	BLOQ
Stomach	32480	19389	1521
Small Intestine	28202	1795	776
Testicle (Male)	13.6	45.7	25.4
Ovary (Female)	970	1248	98.1
Fat	586	845	54.6
Muscle	418	664	33.3
Thymus Gland	344	477	41.2
Skin	288	487	45.1
Submandibular Lymph Nodes	481	618	49.7

Additional Information:
BLOQ = Concentration lower than 80% of LLOQ
(a) 0.5% Methyl Cellulose

5.2. 薬物動態：臓器分布（Long-Evans ラットにおける QWBA）

Report No.:	RPT04060
Test Article:	<^{14}C-BGB-3111>
Species:	Long-Evans Rat
Gender (M/F)/Number of animals:	M/13
Feeding condition:	Fasted
Vehicle/Formulation:	Suspension[(a)]
Method of Administration:	Oral
Dose <mg/kg>:	30 mg/kg (100 µCi/kg)
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity:	50.04 mCi/mmol (105.76 µCi/mg)
Sampling times (h):	0.5,2,4,8,24,48,72,168,336

Tissue Group	**Long-Evans Tissue Name**	**^{14}C-BGB-3111-Derived Radioactivity (µg equiv/g)**								
		Hours Post-Dose								
		0.5	**2**	**4**	**8**	**24**	**48**	**72**	**168**	**336**
Vascular	Plasma	3.98	1.71	0.480	0.147	0.0624	BQL	BQL	BQL	BQL
	Blood	2.95	1.25	0.563	0.265	0.285	0.210	0.176	BQL	BQL
	Aorta	3.69	2.26	0.618	BQL	0.249	BQL	BQL	BQL	BQL
	Blood (cardiac)	2.15	1.29	0.441	BQL	0.298	0.173	BQL	BQL	BQL
Central Nervous System	Brain (whole)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Spinal cord	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Ocular	Eye	0.574	0.376	0.220	0.211	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Lens	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Uveal tract	1.21	1.94	1.35	0.776	0.744	0.270	BQL	BQL	BQL
Dermal	Non-pigmented skin	1.56	1.12	0.52	0.28	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Pigmented skin	1.49	0.86	0.22	0.19	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Endocrine	Adrenal cortex	8.64	5.84	3.14	3.64	2.72	1.31	1.29	0.433	BQL
	Adrenal gland	7.72	5.39	2.68	3.35	2.34	1.19	1.09	0.387	BQL
	Adrenal medulla	5.34	4.03	1.55	2.86	1.39	0.907	0.399	0.253	BQL

	Pituitary gland	2.60	1.42	0.601	0.337	0.260	0.180	0.188	BQL	BQL
	Thyroid gland	4.75	1.78	0.830	0.545	0.445	0.179	0.171	BQL	BQL
Fatty	Brown fat	3.49	1.36	0.300	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	White fat (inguinal)	1.49	0.485	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Gastrointestinal (GI) Tract	Cecum mucosa	2.89	1.65	7.78	17.5	0.321	0.164	BQL	BQL	BQL
	Esophagus wall	3.66	2.12	1.23	0.306	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Large intestine wall	1.64	1.64	1.57	2.28	0.240	0.165	BQL	BQL	BQL
	Oral mucosa	1.48	0.962	0.585	0.53	0.349	BQL	BQL	BQL	BQL
	Small intestine wall	389	36.4	6.95	0.646	0.418	BQL	BQL	BQL	BQL
	Stomach wall (glandular)	14.3	6.00	1.13	0.344	0.232	0.211	BQL	BQL	BQL
	Stomach wall (non-glandular)	61.0	17.0	5.85	0.639	0.329	0.310	BQL	BQL	BQL
GI Tract Contents	Cecum contents	1.43	8.64	1319	1552	2.19	0.207	BQL	BQL	BQL
	Large intestine contents	12.5	0.582	87.0	38.8	2.54	0.558	BQL	BQL	BQL
	Small intestine contents	1295	1543	458	44.1	0.317	BQL	BQL	BQL	BQL
	Stomach contents	439	1459	66.9	4.72	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Urinary bladder contents	4.54	32.4	3.80	3.40	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Lymphatic	Bone marrow (femur)	2.23	1.01	0.312	0.262	0.244	BQL	BQL	BQL	BQL
	Lymph node (cervical)	1.42	1.09	0.228	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Spleen	3.14	1.21	0.550	0.35	0.32	0.33	BQL	BQL	BQL
	Thymus	1.00	0.633	0.200	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Metabolic/Excretory	Kidney	6.52	4.21	2.11	0.934	0.594	0.336	BQL	BQL	BQL

	Kidney cortex	7.76	4.94	2.03	1.18	0.543	0.429	0.18	BQL	BQL
	Kidney medulla	4.26	3.14	2.16	0.528	0.301	0.217	BQL	BQL	BQL
	Liver	78.5	30.9	11.3	4.25	1.47	1.16	0.601	BQL	BQL
	Urinary bladder wall	4.96	1.96	0.184	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Muscular	Heart	3.32	1.34	0.280	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Muscle (femoral)	1.91	0.921	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Reproductive	Epididymis	0.890	0.573	0.240	BQL	0.179	BQL	BQL	BQL	BQL
	Prostate	1.10	0.806	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Seminal vesicle	1.44	0.901	0.224	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Testis	0.269	0.280	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Respiratory	Lung	2.87	1.39	0.410	0.277	0.274	0.195	BQL	BQL	BQL
	Nasal turbinates	0.221	0.688	0.219	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Trachea	1.57	1.19	0.937	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Secretory	Ex-orbital lachrymal gland	3.62	1.92	0.564	0.258	0.164	BQL	BQL	BQL	BQL
	Harderian gland	3.14	2.18	0.592	0.350	0.296	BQL	BQL	BQL	BQL
	Intra-orbital lachrymal gland	3.90	1.51	0.597	0.353	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Pancreas	4.12	2.43	0.870	0.601	0.233	0.182	BQL	BQL	BQL
	Salivary gland	2.90	1.27	0.405	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Skeletal	Bone (femur)	1.21	0.369	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL

Additional Information:
BQL = LLOQ for LSC = <0.0570 µg equiv/g (plasma) or <0.0959 µg equiv/g (blood)
BQL = <LLOQ for QWBA = <0.163 µg equiv/g
(a) 0.5% Methyl Cellulose

5.3. 薬物動態：臓器分布（Sprague-Dawley ラットにおける QWBA）

Report No.:	RPT04060
Test Article:	<^{14}C-BGB-3111>
Species:	Sprague-Dawley rat
Gender (M/F)/Number of animals:	3M
Feeding condition:	Fasted
Vehicle/Formulation:	Suspension[(a)]
Method of Administration:	Oral
Dose <unit>:	30 mg/kg (100 µCi/kg)
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity:	50.04 mCi/mmol (105.76 µCi/mg)

Tissue Group	**Sprague-Dawley Tissue Name**	**^{14}C-BGB-3111-Derived Radioactivity (µg equiv/g)**		
		Hours Post-Dose		
		0.5	**4**	**24**
Vascular	Plasma	3.76	1.11	0.0656
	Blood	2.37	0.771	0.298
	Aorta	2.71	1.86	0.304
	Blood (cardiac)	2.00	1.08	0.201
Central Nervous System	Brain (whole)	BQL	BQL	BQL
	Spinal cord	BQL	BQL	BQL
Ocular	Eye	0.268	BQL	BQL
	Lens	BQL	BQL	BQL
	Uveal tract	0.186	0.307	0.477
Dermal	Non-pigmented skin	1.12	1.17	0.566
Endocrine	Adrenal cortex	7.23	6.77	3.98
	Adrenal gland	6.78	5.84	3.58
	Adrenal medulla	6.03	3.01	2.39
	Pituitary gland	2.37	0.994	0.470

	Thyroid gland	2.78	1.24	0.286
Fatty	Brown fat	2.77	1.22	BQL
	White fat (inguinal)	0.989	0.306	BQL
Gastrointestinal (GI) Tract	Cecum mucosa	1.72	2.53	1.80
	Esophagus wall	1.73	1.31	0.316
	Large intestine wall	4.02	2.23	0.914
	Oral mucosa	1.15	1.06	0.450
	Small intestine wall	157	17.9	0.697
	Stomach wall (glandular)	21.0	8.82	0.441
	Stomach wall (non-glandular)	26.8	0.898	1.06
GI Tract Contents	Cecum contents	1.07	299	39.5
	Large intestine contents	0.819	434	46.4
	Small intestine contents	1243	1578	11.5
	Stomach contents	488	348	24.3
	Urinary bladder contents	1.03	0.281	BQL
Lymphatic	Bone marrow (femur)	1.88	0.575	0.278
	Lymph node (cervical)	0.964	0.578	BQL
	Spleen	2.99	0.896	0.404
	Thymus	0.858	0.372	BQL
Metabolic/Excretory	Kidney	7.13	3.22	0.581
	Kidney cortex	8.22	4.07	0.761
	Kidney medulla	5.77	1.27	0.378
	Liver	66.8	25.6	1.10
	Urinary bladder wall	1.03	0.281	BQL
Muscular	Heart	2.55	1.00	BQL

	Muscle (femoral)	1.61	0.382	BQL
Reproductive	Epididymis	0.552	0.343	BQL
	Prostate	1.38	0.611	BQL
	Seminal vesicle	1.43	0.593	0.176
	Testis	BQL	0.210	BQL
Respiratory	Lung	2.30	1.19	0.442
	Nasal turbinates	0.687	0.272	BQL
	Trachea	1.54	0.768	0.173
Secretory	EX-orbital lachrymal gland	3.04	0.904	0.314
	Harderian gland	2.25	1.16	0.283
	Intra-orbital lachrymal gland	1.94	0.910	0.197
	Pancreas	3.73	1.46	0.326
	Salivary gland	2.54	0.856	0.197
Skeletal	Bone (femur)	0.782	0.232	BQL

Additional Information:
BQL = LLOQ for LSC = <0.0570 µg equiv/g (plasma) or <0.0959 µg equiv/g (blood)
BQL = <LLOQ for QWBA = <0.163 µg equiv/g
(a) 0.5% Methyl Cellulose

6. 薬物動態：血漿タンパク結合

Test Article:	<BGB-3111>
Report No.:	[redacted]_RN016124
Study system:	*In vitro*
Target entity, Test system:	human, cynomolgus monkey, beagle dog, Sprague-Dawley rat, ICR mouse plasma proteins
Method:	Equilibrium dialysis

Species	**% Bound (n=3)**			
	0.5 µmol/L	**3 µmol/L**	**15 µmol/L**	**Mean**
Human	95.0	93.5	94.0	94.2 ± 0.7
Monkey	94.7	94.4	92.6	93.9 ± 1.2
Dog	93.6	93.3	93.1	93.3 ± 0.3
Rat	97.9	97.3	94.7	96.7 ± 1.7
Mouse	95.2	95.0	94.6	94.9 ± 0.3

7. 薬物動態：妊娠又は哺乳類試験

No correlation studies.

8. 薬物動態：血液/血漿比

Test Article:	<BGB-3111>			
Report No.	[redacted]_RN016123			
Study system:	*In vitro*			
Target entity, Test system:	Whole blood and plasma of human, Beagle dog and Sprague-Dawley rat			
Test method	LC-MS/MS methods			
Species	**Blood/Plasma Ratio (n=3)**			
	0.3 µmol/L	**3 µmol/L**	**30 µmol/L**	**Mean**
Human	0.747 ± 0.049	0.835 ± 0.007	0.830 ± 0.048	0.804 ± 0.049
Dog	0.793 ± 0.072	0.739 ± 0.069	0.724 ± 0.053	0.752 ± 0.036
Rat	0.766 ± 0.022	1.03 ± 0.090	1.39 ± 0.08	1.06 ± 0.310

Additional Information:
Mean ± SD

9. 薬物動態：*In vivo* 代謝

Test Article:	<^{14}C-BGB-3111>	<^{14}C-BGB-3111>
Report No:	RTC01116	BGB-3111-105 CSR
Species:	Sprague-Dawley Rat	Healthy man
Gender(M/F)/Number of animals:	M/4，F/4	Man/6
Feeding condition:	Fasted	Fasted
Vehicle/Formulation:	Suspension[a]	Capsule[b]
Method of Administration:	Oral	Oral
Dose <unit>:	30 mg/kg (100 μCi/kg)	320 mg（~200μCi）
Radionuclide	^{14}C	^{14}C
Radioactivity	50.04 Ci/mmol (105.76 μCi/mg)	9.52 mCi/mmol

9.1. 薬物動態：*In vivo* 代謝ー血漿中代謝物

Compound Code	Modification	Plasma % AUC		
	Species (Gender)	Rat (Male)	Rat （Female）	Human （Man）
	Radionuclide	^{14}C-BGB-3111		^{14}C-BGB-3111
	Sample	Plasma [c]		Plasma [d]
	Report No.	RTC01116		BGB-3111-105
^{14}C-BGB-3111	Parent compound	45.65	65.71	20.77
Acrylic acid	Amide hydrolysis	-	-	48.14
UNK-2	Unknown-2 (likely derivative of acrylic acid)	-	-	0.66 [e]
M590/1	Dehydrogenation + cysteine conjugation	-	-	2.56
M663/1	Mono-oxidation + glucuronidation (likely on nitrogen)	-	-	5.86
M663/2 (M663 in rat)	Mono-oxidation + glucuronidation (likely on oxygen)	7.25	3.75	1.92
M608/1	Mono-oxidation + cysteine conjugation	-	-	
M567/1 (M567 in rat)	Mono-oxidation + Sulfation	5.80	4.03	1.73
M647/1	Glucuronidation (likely on Nitrogen)	-	-	1.89
M592/1	Cysteine conjugation	-	-	8.21
BGB-7941 (M487a or BGB-7755 in rat)	Mono-oxidation	14.49	13.83	5.73
M469/1	Dehydrogenation	-	-	2.14
M469a	Mono-oxidation, dehydration	2.17	-	-
M469b	Mono-oxidation, dehydration	1.45	0.86	-
M503a	di-oxidation	0.72	-	-
M505/2 (M505b in rat)	dihydrodiol	0.72	1.44	-
M487b	Mono-oxidation	0.72	-	-

Additional Information:

(a) 0.5% Methyl Cellulose

(b) 320 mg of ^{14}C-BGB-3111 as one 20 mg capsule containing ~200 µCi of ^{14}C-BGB-3111 (batch: 010-35-020), three 20 mg capsules of BGB-3111 (batch: [redacted]), and three 80 mg capsules of BGB-3111 (batch: [redacted]). Doses were administered orally with approximately 240 mL room temperature water.

(c) 0-24 h

(d) 0-48 h

(e) UNK-2 was observed in only one of the six subjects

9.2. ヒトにおける薬物動態：*In vivo* 代謝ー排泄物中の代謝物

Compound Code	Modification	%Dose					
	Species	Rat				Human	
	Radionuclide	^{14}C-BGB-3111				^{14}C-BGB-3111	
	Report No.	RTC01116				BGB-3111-105 CSR	
	Sample	Urine [a]		Feces [a]		Urine [b]	Feces [b]
	Gender	M	F	M	F	M	
^{14}C-BGB-3111	Parent	-	<0.01	6.04	6.28	0.11	37.62
UNK-1	Unknown-1 (likely derivative of acrylic acid)	-	-	-	-	0.78	-
Acrylic acid	Amide hydrolysis	-	-	-	-	-	-
UNK-2	Unknown-2 (likely derivative of acrylic acid)	-	-	-	-	1.95	-
M606/1	Dehydrogenation + mono- oxidation + cysteine conjugation	-	-	-	-	0.13	-
M590/1	Dehydrogenation + cysteine conjugation	-	-	-	-	0.20	-
M663/1	Mono-oxidation + glucuronidation (likely on nitrogen)	-	-	-	-	0.34	-
M663/2 (M663 in rat)	Mono-oxidation + glucuronidation (likely on oxygen)	0.23	0.38	1.00	0.54	0.19	-
M608/1	Mono-oxidation + cysteine conjugation	-	-	-	-	0.16	0.87
M505/1	Di-oxidation with ring opening	-	-	-	-	-	1.94
M567/1 (M567 in rat)	Mono-oxidation + Sulfation	0.10	0.07	4.16	3.44	0.29	1.32
M503/1	Di-oxidation	-	-	-	-	0.10	1.60
M647/1	Glucuronidation (likely on Nitrogen)	-	-	-	-	0.12	-
M592/1	Cysteine conjugation	-	-	-	-	0.41	3.08
BGB-7941 (M487a or BGB- 7755 in rat)	Mono-oxidation	0.23	0.44	37.12	41.2	0.24	6.15
M505/2 (M505b in rat)	Dihydrodiol formation	0.43	0.45	6.37	5.44	0.18	3.81
M489/1	Mono-oxidation + hydrogenation	-	-	-	-	-	
M503/2	Di-oxidation	-	-	-	-	0.20	2.84
M489/2	Mono-oxidation with ring opening	-	-	-	-		-
M503/3	Di-oxidation	-	-	-	-	0.04	1.24

M634/1	*N*-Acetylcysteine conjugation	-	-	-	-	0.44	7.01
M473/1	Hydrogenation	-	-	-	-	-	1.96
M469/1	Dehydrogenation	-	-	-	-	0.04	0.92
M608	Mono-oxidation, cysteine conjugation	0.03	0.04	1.42	2.41	-	-
M485	di-oxidation, dehydration	0.05	0.05	3.73	1.99	-	-
M521	Mono-oxidation, dihydrodiol						
M505a	Mono-oxidation, oxidation of piperidineopening, hydroxylated	<0.01	-	0.85	0.42	-	-
M503a	di-oxidation	0.20	0.02	3.50	0.61	-	-
M487b	Mono-oxidation	0.03	<0.01	1.56	1.45	-	-
M503b	oxidation of piperidineopening, hydroxylated	0.05	0.02	0.56	0.57		
M469a	Mono-oxidation, dehydration	<0.01	-	0.38	0.11	-	-
M469b	Mono-oxidation, dehydration	<0.01	-	0.24	0.11	-	-
Covalent Binding Materials			-	16.09	25.3	-	-

Additional Information:
(a) Urine and fecal samples during 0-168 h
(b) urine samples during 0-48h, fecal samples during 0-120 h

10. 薬物動態：*In vitro* 代謝

10.1. 薬物動態：*In vitro* 代謝－代謝安定性

Report No.:	[redacted]_RN016107				
Test Article:	<BGB-3111>				
Study system:	*In vitro*				
Concentration:	1 μmol/L				
Time:	0, 2, 6, 10, 20, 30 min for human; 0, 5, 10, 20, 40, 60 min for monkey, dog, rat and mouse				
Compound	**Species**	**k (= -slope) (min^{-1})**	**$T_{1/2}$ (= 0.693/k) (min)**	**$Cl_{int, LM}$ (= $k/C_{protein}$) ($\mu L \cdot min^{-1} \cdot mg^{-1}$ Proteins)**	**Parent Remaining (%)**
BGB-3111	Human	0.0546±0.0009	12.7±0.2	109±2	19.6±1.3
	Monkey	0.0686±0.0007	10.1±0.1	137±1	1.70±0.09
	Dog	0.0128±0.0002	54.1±0.9	25.6±0.4	47.0±0.7
	Rat	0.0738±0.0025	9.40±0.33	148±5	1.22±0.19
	Mouse	0.0335±0.0006	20.7±0.4	67.0±1.3	13.7±0.8

Additional Information:
Mean ± SD

10.2. 薬物動態：*In vitro* 代謝ー表現型決定

Report No.:	[redacted]_RN016193,[redacted]_RN016192
Test Article:	BGB-3111
Study system:	*In vitro*
Concentration:	1 μmol/L
Time:	30 min for HLM and Recombinant CYPs; 60 min for Recombinant UGTs

Parent Drug Remaining of BGB-3111 in HLM Incubation with Chemical Inhibitor			**Parent Drug Remaining of BGB-3111 in Recombinant CYP Enzymes Incubation**		**Parent Drug Remaining of BGB-3111 in Recombinant UGT Enzymes Incubation**	
CYPs	**Inhibitor**	**Remaining Parent Drug %**	**CYPs**	**Remaining Parent Drug %**	**UGTs**	**Remaining Parent Drug %**
w/o NADPH	NA	100±2.10	**w/o NADPH**	100±5.26	**no UDPGA**	100±6.10
w/o Inhibitor	NA	32.8±0.687	**-**	-	**-**	-
CYP1A2	α-Naphthoflavone	32.2±0.642	**rCYP1A2**	91.3±8.03	**rUGT1A1**	108±0.703
CYP2B6	Clopidogrel	38.7±1.41	**rCYP2B6**	78.1±9.52	**rUGT1A3**	109±3.06
CYP2C8	Montelukast	53.6±2.27	**rCYP2C8**	82.8±3.60	**rUGT1A4**	108±1.76
CYP2C9	Sulfaphenazole	43.5±1.25	**rCYP2C9**	95.9±2.71	**rUGT1A6**	102±3.57
CYP2C19	Nootkatone	37.5±1.81	**rCYP2C19**	93.3±5.75	**rUGT1A9**	108±4.98
CYP2D6	Quinidine	43.6±1.47	**rCYP2D6**	93.5±4.84	**rUGT2B7**	99.0±2.74
CYP3A4	Ketoconazole	98.9±2.27	**rCYP3A4**	24.9±1.72	**rUGT2B15**	99.4±5.49

Additional Information:
Mean ± SD

10.3. 薬物動態：*In vitro* 代謝ー代謝物プロファイリング

Report No.:	[redacted]_RN016126
Test Article:	<BGB-3111>
Study system:	*In vitro*
Condition:	10 μmol/L

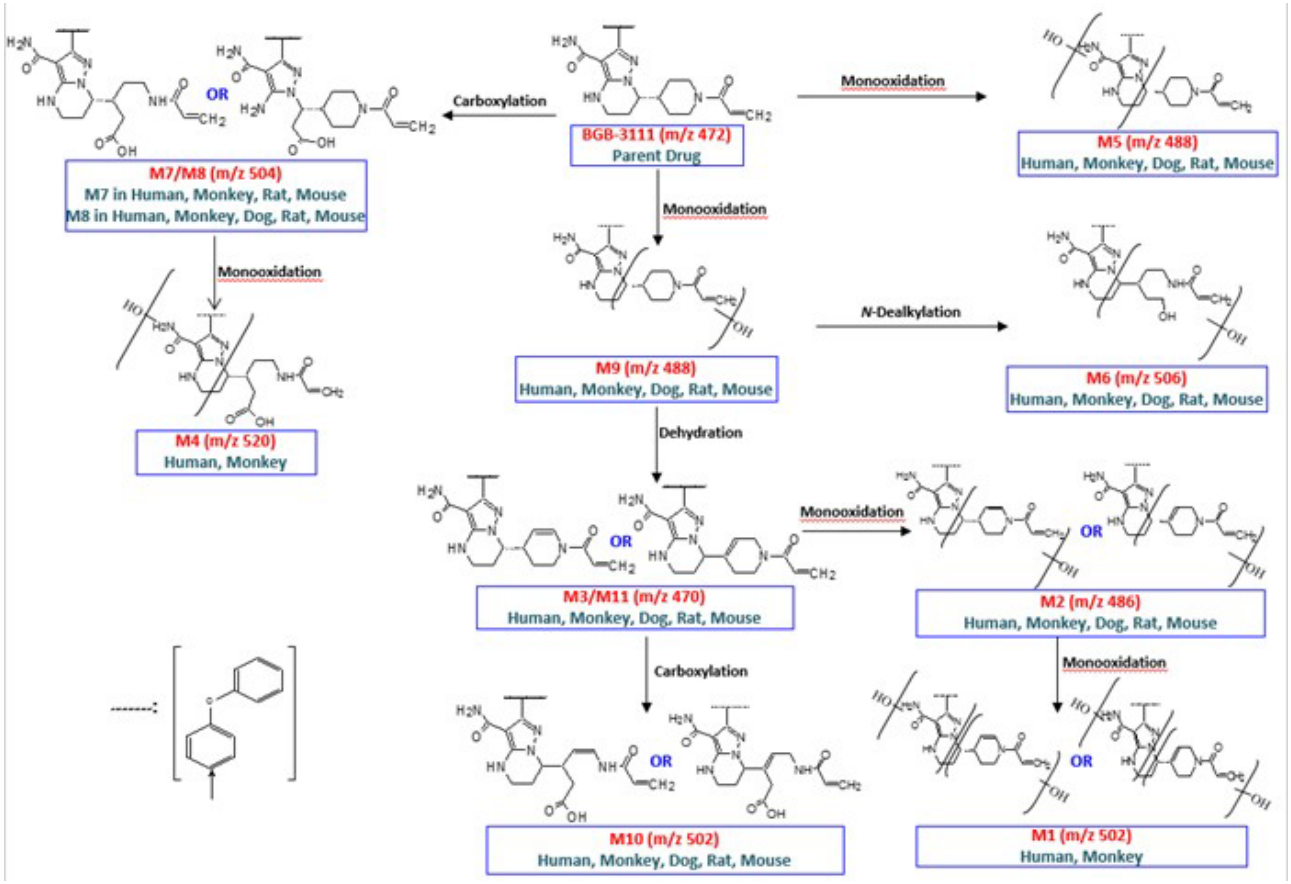
Compound Code	m/z	Relative Amount (Peak area, × 10^5 counts, from UV chromatograms, 254 nm)									
		Monkey		Monkey		Monkey		Monkey		Monkey	
		T0	60min	T0	60min	T0	60min	T0	60min	T0	60min
M1	502	-	0.675	-	0.254	-	-	-	-	-	-
M2	486	-	0.1	-	0.199	-	*	-	0.221	-	0.417
M3	470	-	0.137	-	0.0938	-	*	-	0.152	-	*
M4	520	-	0.156	-	0.22	-	-	-	-	-	-
M5	488	-	1.34	-	0.747	-	0.233	-	1.66	-	0.982
M6	506	-	1.36	-	2.3	-	0.771	-	0.831	-	0.569
M7	504	-	0.635	-	0.404	-	-	-	0.386	-	0.297
M8	504	-	0.593	-	1.19	-	*	-	0.208	-	0.607
M9	488	-	0.828	-	1.14	-	*	-	0.694	-	0.71
M10	502	-	1.15	-	1.16	-	0.824	-	4.04	-	2.97
M11	470	-	*	-	*	-	0.39	-	0.241	-	*
BGB-3111	472	17.9	4.71	18.2	2.36	18.9	15.7	18.2	5.97	18.5	5.26
Total	NA	17.9	11.7	18.2	10.1	18.9	17.9	18.2	14.4	18.5	11.8

Additional Information:
-: not detected
*: detected by mass spectrometer, but not by DAD detector.

11. 薬物動態：可能性のある代謝経路

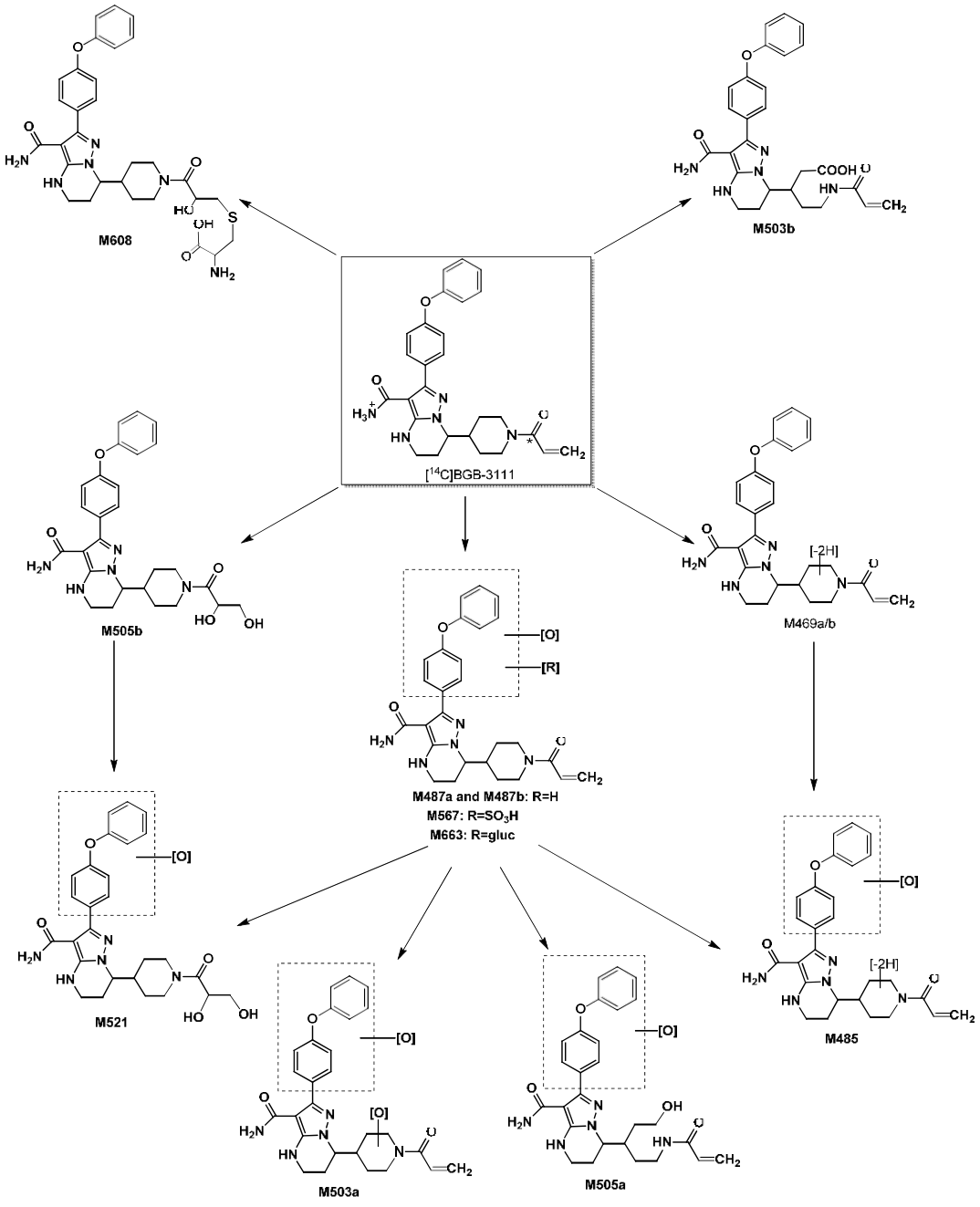
11.1. 薬物動態：肝ミクロソームにおける可能性のある代謝経路

Report No.:	[redacted]_RN016126
Test Article:	< BGB-3111>
Study system:	*In vitro*



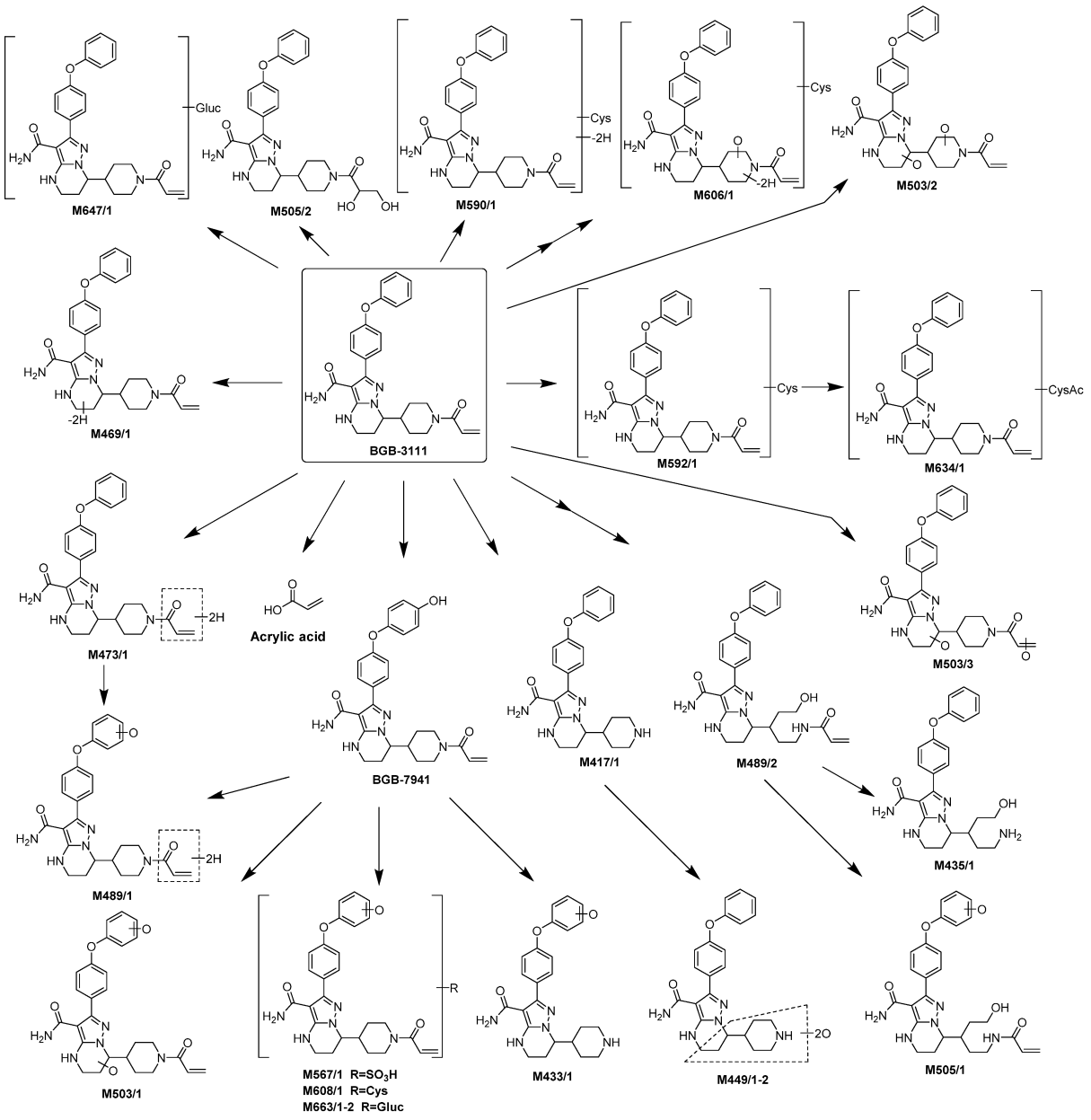
11.2. 薬物動態：ラットの ^{14}C-BGB-3111 の経口投与における可能性のある代謝経路

Report No.:	RTC01116
Test Article:	<^{14}C-BGB-3111>
Study system:	*In vivo*



11.3. 薬物動態：ヒトの ^{14}C-BGB-3111 の経口投与における可能性のある代謝経路

Report No.:	BGB-3111-105 CSR
Test Article:	<^{14}C-BGB-3111>
Study system:	*In vivo*



Cys: cysteine; CysAc: N-acetyl cysteine; Gluc: glucuronide
*The exact positions of oxidation on phenyl ring in M433/1, M489/1, M503/1, M505/1, M567/1, M608/1, and M663/1-2 could not be determined by LC/MS, but they probably have para-hydroxyl functional group based on metabolic pathways.

12. 薬物動態：薬物代謝酵素の誘導/阻害

12.1. 薬物動態：薬物代謝酵素の阻害

Report No.:	[redacted]_RN016125
Test Article:	BGB-3111
Study system:	*In vitro*
Concentration	10 µmol/L
Time	20 min

Microsomal Incubations

Isoform	**Substrate**	**Positive Control**	**Positive Control Estimated IC_{50} (µmol/L)**	**BGB-3111 Estimated IC_{50} (µmol/L)**
CYP1A2	Phenacetin	furafylline	1.36	121
CYP2B6	Bupropion	ticlopidine	0.311	121
CYP2C8	Amodiaquine	quercetin	2.84	4.03
CYP2C9	Diclofenac	sulfaphenazole	0.223	5.69
CYP2C19	*S*-mephenytoin	nootkatone	3.44	7.58
CYP2D6	Dextromehorphan	quinidine	0.0228	72.9
CYP3A	Midazolam	ketoconazole	0.0306	14.3
CYP3A	Testosterone		0.0161	60.6

12.2. 薬物動態：薬物代謝酵素の時間依存的阻害

Report No.:	[redacted]_RN016125			
Test Article:	BGB-3111			
Study system:	*In vitro*			
Microsomal Incubations				
Isoform	**Substrate**	**Test compound**	**Activity Loss% (30 min preincubation)**	**TDI Potential**
CYP1A2	Phenacetin	BGB-3111 (10 µmol/L)	8.10	Unlikely
CYP2B6	Bupropion		15.5	Unlikely
CYP2C8	Amodiaquine		21.9	Unlikely
CYP2C9	Diclofenac		5.86	Unlikely
CYP2C19	*S*-Mephenytoin		-14.6	Unlikely
CYP2D6	Dextromethorphan		-4.58	Unlikely
CYP3A	Midazolam		19.2	Unlikely
CYP3A	-	Verapamil (Positive control)	63.7	Yes

12.3. 薬物動態：薬物代謝酵素の誘導

Report No.:	[redacted]_RN016127 and C19047					
Test Article:	BGB-3111					
Study system:	*In vitro*					
Induction Effects on CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 Activity and mRNA Expression in Human Hepatocytes						
Test Compound Concentration (µmol/L)	**Fold Induction of Activity (n=3)**					
	1A2	**2B6**	**2C8**	**2C9**	**2C19**	**3A4**
BGB-3111 (0.3 µmol/L)	1.46±0.32	1.53±0.34	1.18 ± 0.18	1.12 ± 0.12	NA	2.02±0.61
BGB-3111 (3 µmol/L)	1.79±0.40	3.67±1.05	5.02 ± 1.52	2.05 ± 0.29	NA	6.27±1.39
BGB-3111 (30 µmol/L)	1.44±0.19	1.93±0.66	9.83 ± 6.85	3.09 ± 0.59	NA	2.51±0.68
Positive Controls *	42.3±6.4	9.57±5.44	8.97 ± 0.64	2.98 ± 0.48	NA	13.7±4.8
Test Compound Concentration (µmol/L)	**Fold Induction of mRNA level (n=3)**					
	1A2	**2B6**	**2C8**	**2C9**	**2C19**	**3A4**
BGB-3111 (0.3 µmol/L)	2.15±0.66	1.64±0.51	1.33 ± 0.22	1.11 ± 0.09	1.17 ± 0.13	3.49±0.61
BGB-3111 (3 µmol/L)	2.04±0.15	3.55±1.03	3.25 ± 0.75	1.54 ± 0.12	1.80 ± 0.27	13.1±9.6
BGB-3111 (30 µmol/L)	3.19±0.93	2.62±0.72	4.69 ± 1.56	1.65 ± 0.31	2.10 ± 0.90	15.0±10.9
Positive Controls *	81.5±94.0	6.39±3.04	10.66 ± 4.19	3.35 ± 0.36	5.38 ± 0.75	27.9±20.1

Additional Information:
NA: not available; Mean ± SD
*: Omeprazole (50 µmol/L) and phenobarbital (1,000 µmol/L) were used as positive controls for CYP1A2 and CYP2B6 inducers, and rifampin (25 µmol/L) was used as a positive control for CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 inducers, respectively.

13. 薬物動態：排泄

13.1. 薬物動態：BGB-3111 の経口投与後の排泄

Test Article:	<BGB-3111>			
Report No.:	[redacted]_RN016122			
Species	Rat			
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3, F/3			
Feeding condition	Fed			
Vehicle/Formulation	Suspension[(a)]			
Method of Administration	Oral			
Dose <mg/kg>	30 mg/kg			
Analyte：	BGB-3111			
Study：	**A single oral administration of 30 mg/kg BGB-3111**			
Excretion route	**Bile**	**Urine**	**Feces**	**Total**
Accumulative Time (h)				
4	0.0122±0.0081	0.00386±0.00328	0.00423±0.00615	0.0203±0.0077
8	0.0128±0.0082	0.00438±0.00372	0.251±0.381	0.268±0.384
12	0.0138±0.0087	0.00456±0.00393	1.17±0.60	1.19±0.61
24	0.0152±0.0095	0.00477±0.00398	1.77±0.40	1.79±0.41
36	0.0160±0.0096	0.00487±0.00401	1.82±0.40	1.84±0.41
48	-	0.00501±0.00403	1.84±0.41	1.85±0.41
Study：	**Repeated oral administration of 30 mg/kg BGB-3111**			
Excretion route	**Bile**	**Urine**	**Feces**	Total
Accumulative Time (h)				
4	0.00912±0.00883	0.00332±0.00600	0.00950±0.00634	0.0218±0.0119
8	0.0100±0.0095	0.00457±0.00695	0.0283±0.0285	0.0429±0.0335
12	0.0103±0.0098	0.00482±0.00741	0.0868±0.0802	0.102±0.075
24	0.0122±0.0107	0.00499±0.00766	1.34±1.24	1.36±1.24
36	0.0130±0.0109	0.00504±0.00768	1.41±1.34	1.42±1.34
48	-	0.00508±0.00773	1.86±1.37	1.87±1.37

Additional Information: Mean ± SD - (a) 0.5% Methyl Cellulose

13.2. 薬物動態：^{14}C-BGB-3111 の経口投与後の排泄

Test Article:	<^{14}C-BGB-3111>							
Report No.:	RTC00568				BGB-3111-105 CSR			
Species	Sprague-Dawley Rat				Healthy man			
Gender (M/F)/Number of animals	M/3, F/3				Man/6			
Feeding condition	Fasted				Fasted			
Vehicle/Formulation	Suspension[(a)]				Capsule [(b)]			
Method of Administration	Oral				Oral			
Dose <mg/kg>	30 mg/kg (100 μCi/kg)				320 mg（~200 μCi）			
Radionuclide:	^{14}C				^{14}C			
radioactivity	50.04 mCi/mmol (105.76 μCi/mg)				9.52 mCi/mmol			
Excretion route	**Urine**	**Feces**	**Cage rinse/cage wash**	**Total**		**Urine**	**Feces**	**Total**
Accumulative Time (h)					**Accumulative Time (h)**			
-	-	-	-	-	0 - 6	4.52±1.40	-	4.52±1.40
0-8	1.56±0.30	-	-	1.56±0.30	0 - 12	6.22±1.48	-	6.22±1.48
0-24	1.99±0.29	89.89±6.65	0.20±0.06	92.08±6.65	0 - 24	6.96±1.54	15.8±21.8	22.8±20.6
0-48	2.01±0.29	95.02±3.55	0.20±0.06	97.22±3.71	0 - 48	7.42±1.66	66.6±19.0	74.0±17.0
0-72	2.02±0.28	95.63±3.42	0.20±0.06	97.84±3.63	0 - 72	7.53±1.73	80.7±10.8	88.2±10.2
0-96	2.02±0.28	95.71±3.43	0.20±0.06	97.93±3.65	0 - 96	7.56±1.75	84.5±9.75	92.0±9.69
0-120	2.03±0.27	95.77±3.44	0.20±0.06	97.99±3.67	0 - 120	7.57±1.76	86.1±7.25	93.7±7.60
0-144	2.04±0.27	95.81±3.45	0.20±0.06	98.04±3.68	0 - 144	7.57±1.76	86.6±6.85	94.2±7.31
0-168	2.05±0.27	95.83±3.46	0.21±0.06	98.08±3.70	0 - 168	7.57±1.76	86.8±6.67	94.4±7.20

-	-	-	-	-	0 - 192	7.57±1.76	86.9±6.63	94.5±7.15
-	-	-	-	-	0 - 216	7.57±1.76	87.0±6.66	94.6±7.19
-	-	-	-	-	0 - 240	7.57±1.76	87.0±6.65	94.6±7.18
-	-	-	-	-	0 - 264	7.57±1.76	87.1±6.66	94.6±7.19
Total	2.05±0.27	95.83±3.46	0.21±0.06	98.08±3.70	Total	7.57±1.76	87.1±6.66	94.6±7.19

Additional Information: Mean ± SD
(a) 0.5% Methyl Cellulose
320 mg of ^{14}C-BGB-3111 as one 20 mg capsule containing ~200 µCi of ^{14}C-BGB-3111 (batch: 010-35-020), three 20 mg capsules of BGB-3111 (batch: [redacted]), and three 80 mg capsules of BGB-3111 (batch: [redacted]). Doses were administered orally with approximately 240 mL room temperature water.

14. 薬物動態：胆汁中への排泄

Test Article:	<^{14}C-BGB-3111>
Report No.:	RTC00954
Species	Bile duct intubation rat
Gender (M/F)/Number of animals	M/4, F/4
Feeding condition	Fed
Vehicle/Formulation	Suspension[(a)]
Method of Administration	Oral
Dose <mg/kg>	30 mg/kg (100 µCi/kg)
Radionuclide	^{14}C
Radioactivity	50.04 mCi/mmol (105.76 µCi/mg)

	Excretion route				
Time 0-T (h)	**Bile**	**Time 0-T (h)**	**Bile**	**Time 0-T (h)**	**Bile**
0-4	18.00±5.63	-	-	-	18.00±5.63
0-8	33.38±6.57	0.98±0.50	-	-	34.36±6.45
0-24	38.43±6.45	1.81±0.89	50.00±11.30	0.24±0.25	90.49±8.49
0-48	39.43±6.63	1.87±0.93	55.79±8.49	0.28±0.25	97.37±3.56
0-72	39.55±6.65	1.88±0.94	57.28±8.15	0.33±0.28	99.04±3.88
Total	39.55±6.65	1.88±0.94	57.28±8.15	0.33±0.28	99.04±3.88

Additional Information:
Mean ± SD
(a) 0.5% Methyl Cellulose

15. 薬物動態：薬物相互作用－基質トランスポーター相互作用

CYP enzyme studies refer to 2.6.5.12

15.1. 薬物動態：薬物相互作用－P-gp の基質となる可能性

Report No.:	[redacted]_RN016116				
Test Article:	BGB-3111				
Study system:	*In vitro*				
Assay	**Compound**	**Co-incubated**	**P_{app} A-B ($cm \cdot s^{-1} \times 10^{-6}$)**	**P_{app} B-A ($cm \cdot s^{-1} \times 10^{-6}$)**	**Efflux Ratio**
Assay1 in Caco-2 cells: BGB- 3111 incubated without P-gp inhibitor	Propranolol (10 µmol/L)	-	29.5	-	NA
	Atenolol (10 µmol/L)	-	0.185	-	NA
	Digoxin (10 µmol/L)	-	0.700	15.4	22
	BGB-3111 (0.5 µmol/L)	-	18.3	64.5	3.5
	BGB-3111 (2 µmol/L)	-	18.5	44.8	2.4
	BGB-3111 (10 µmol/L)	-	21.1	4.36	0.21
Assay2 in Caco-2 cells: BGB- 3111 incubated with P-gp inhibitor	Digoxin (10 µmol/L)	-	0.971	15.6	16
	Propranolol (10 µmol/L)	-	26.6	-	NA
	Atenolol (10 µmol/L)	-	0.151	-	NA
	BGB-3111 (0.5 µmol/L)	-	19.9	42.0	2.1
	BGB-3111 (0.5 µmol/L)	Elacridar (4 µmol/L)	35.4	31.1	0.88
	BGB-3111 (0.5 µmol/L)	LY335979 (2 µmol/L)	30.5	46.6	1.5
Assay2 in MDCK-MDR1 cells: BGB-3111 incubated with or without P-gp inhibitor	Atenolol (5 µmol/L)	-	0.399	0.493	1.24
	Metoprolol (5 µmol/L)	-	32.1	31.5	0.981
	Quinidine (5 µmol/L)	-	13.1	40.6	3.10
	Quinidine (5 µmol/L)	Verapamil (100 µmol/L)	25.8	13.1	0.506
	BGB-3111 (1 µmol/L)	-	9.16	31.7	3.46
	BGB-3111 (10 µmol/L)	-	21.9	47.9	2.19

	BGB-3111 (1 µmol/L)	Verapamil (100 µmol/L)	17.1	27.2	1.59
	BGB-3111 (10 µmol/L)	Verapamil (100 µmol/L)	34.5	39.4	1.14

15.2. 薬物動態：薬物相互作用－他のトランスポーターの基質となる可能性

Report No.:	RD-S1503-02-02, RD-S1503-02-04					
Test Article:	BGB-3111					
Study system:	*In vitro*					
	***In vitro* drug transporter substrate assessment**					
Concentration (µmol/L)	BCRP	OATP1B1	OATP1B3	OCT2	OAT1	OAT3
0.1	0.970	0.576	1.02	1.84	0.639	0.573
0.3	-	0.773	0.977	1.83	0.997	0.743
5	0.720	1.05	1.21	1.25	1.04	0.892
Substrate Potential	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely
Positive Controls	17.4	38.5	5.82	3.49	3.14	16.1

Additional Information:
Estradiol-17-glucuronide (E217βG) (20 µmol/L), P-aminohippuric acid (PAH) (20 µmol/L), Estrone sulfate (ES) (20 µmol/L), Metformin (MET) (50 µmol/L) and Lucifer-yellow (LFY) (0.1 to 25 µmol/L) were used as substrate for OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 and BCRP transporters, respectively

15.3. 薬物動態：P-gp の薬物相互作用－阻害剤の可能性

Report No.:	[redacted]_RN016116			
Test Article:	BGB-3111			
Study system:	*In vitro*			
Compound	**Co-incubated**	**P_{app} A-B ($cm \cdot s^{-1} \times 10^{-6}$)**	**P_{app} B-A ($cm \cdot s^{-1} \times 10^{-6}$)**	**Efflux Ratio**
Propranolol (10 µmol/L)	-	29.5	-	NA
Atenolol (10 µmol/L)	-	0.185	-	NA
Digoxin (10 µmol/L)	-	0.700	15.4	22
Digoxin (10 µmol/L)	Elacridar (4 µmol/L)	3.46	3.81	1.1
Digoxin (10 µmol/L)	BGB-3111 (0.5 µmol/L)	0.558	17.2	31
Digoxin (10 µmol/L)	BGB-3111 (10 µmol/L)	0.852	14.2	17

15.4. 薬物動態：他のトランスポーターに対する薬物相互作用－阻害剤の可能性

Test Article:	BGB-3111					
Report No.:	RD-S1503-02-01, RD-S1503-02-03					
Study system:	*In vitro*					
	Relative net uptake activity (% of NC)					
BGB-3111 Concentration (µmol/L)	**Report No.: RD-S1503-02-01**	**Report No.: RD-S1503-02-03**				
	BCRP	**OATP1B1**	**OATP1B3**	**OCT2**	**OAT1**	**OAT3**
NC	100	100±3.87	100	100±16.3	100±7.43	100±7.97
PC	1.06	0.925±0.833	2.54±2.59	31.5±7.97	1.76±0.479	12.5±8.07
0.05	93.0	94.8±2.30	91.6±12.3	107±10.4	103±5.61	90.0±4.21
0.2	108	97.9±9.54	95.2±8.01	339±5.65	106±7.80	97.8±7.70
1	94.5	87.9±5.73	97.8±7.10	178±35.6	109±3.87	113±26.7
5	83.3	85.7±6.40	74.1±10.0	48.4±5.22	109±3.27	199±34.2
Inhibitor Potential	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely

Additional Information:
Estradiol-17-glucuronide (E217βG) (20 µmol/L), P-aminohippuric acid (PAH) (20 µmol/L), Estrone sulfate (ES) (20 µmol/L), Metformin (MET) (50 µmol/L) and Lucifer-yellow (LFY) (0.1 to 25 µmol/L) were used as substrate for OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 and BCRP transporters, respectively.
Rifampin (100 µmol/L), Probenecid (50 µmol/L), Quinidine (500 µmol/L) and Novobiocin (100 µmol/L) were used as positive controls for OATP1B1/OATP1B3, OAT1/OAT3, OCT2, and BCRP transporters, respectively.

16. 薬物動態：その他

該当なし。