

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.7 毒性試験概要表

【目次】

2.6.6 毒性試験の概要文	1
2.6.6.1 まとめ	1
2.6.6.2 単回投与毒性試験	6
2.6.6.2.1 ラット単回経口投与毒性試験	6
2.6.6.2.2 ラット単回静脈内投与毒性試験	7
2.6.6.2.3 ラット単回皮下投与毒性試験	7
2.6.6.2.4 イヌ単回経口投与毒性試験	7
2.6.6.2.5 サル単回経口投与毒性試験	8
2.6.6.3 反復投与毒性試験	8
2.6.6.3.1 ラット3ヵ月間反復経口投与毒性試験	8
2.6.6.3.2 ラット6ヵ月間反復経口投与毒性試験	9
2.6.6.3.3 サル1ヵ月間反復経口投与予備試験	10
2.6.6.3.4 サル3ヵ月間反復経口投与毒性試験	10
2.6.6.3.5 サル12ヵ月間反復経口投与毒性試験	11
2.6.6.4 遺伝毒性試験	12
2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験	12
2.6.6.4.2 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	13
2.6.6.4.3 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(追加試験)	13
2.6.6.4.4 マウスリンゴーマ試験	13
2.6.6.4.5 マウス小核試験	14
2.6.6.5 がん原性試験	14
2.6.6.5.1 マウス混餌投与がん原性試験の予備試験	14
2.6.6.5.2 マウス混餌投与がん原性試験	14
2.6.6.5.3 ラット混餌投与がん原性試験の予備試験	16
2.6.6.5.4 ラット混餌投与がん原性試験	17
2.6.6.6 生殖発生毒性試験	17
2.6.6.6.1 ラット胚・胎児発生に関する試験の予備試験	17
2.6.6.6.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験の予備試験	17
2.6.6.6.3 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の予備試験	18
2.6.6.6.4 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	18
2.6.6.6.5 ラット胚・胎児発生に関する試験	19
2.6.6.6.6 ラット胚・胎児発生に関する試験の追加試験	19
2.6.6.6.7 ウサギ胚・胎児発生に関する試験	20
2.6.6.6.8 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	20
2.6.6.7 局所刺激性試験	21
2.6.6.8 その他の毒性試験	21
2.6.6.8.1 抗原性試験	21
2.6.6.8.1.1 試験管内直接抗グロブリン試験	21
2.6.6.8.1.2 ラット及びサルの血清抗体価測定	21
2.6.6.8.1.3 モルモット能動的全身性アナフィラキシー(ASA)試験	21
2.6.6.8.1.4 モルモット同種受身皮膚アナフィラキシー(PCA)試験	21
2.6.6.8.2 依存性試験	22

2.6.6.8.2.1 ラット身体依存性試験.....	22
2.6.6.8.3 代謝物の毒性試験	22
2.6.6.8.3.1 ラット単回静脈内投与毒性試験.....	22
2.6.6.8.3.2 ラット1ヵ月間反復静脈内投与毒性試験	23
2.6.6.8.3.3 細菌を用いる復帰突然変異試験.....	23
2.6.6.8.3.4 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験.....	23
2.6.6.8.3.5 マウス小核試験.....	24
2.6.6.8.3.6 試験管内直接抗グロブリン試験.....	24
2.6.6.8.3.7 モルモット光毒性試験	24
2.6.6.8.3.8 モルモット光アレルギー性試験.....	25
2.6.6.8.4 その他の試験.....	25
2.6.6.8.4.1 抗炎症薬(NSAID)との併用によるラット2週間反復経口投与毒性試験	25
2.6.6.8.4.2 ラット胎児動脈管に及ぼす影響	26
2.6.6.8.4.3 光毒性及び光アレルギー性試験.....	26
2.6.6.8.4.4 ウサギ3週間反復経口投与毒性試験	27
2.6.6.8.4.5 MTXとの併用によるラット1ヵ月間反復経口投与毒性試験(非GLP試験)	28
2.6.6.9 考察及び結論.....	28
2.6.6.9.1 単回投与毒性	28
2.6.6.9.2 反復投与毒性	28
2.6.6.9.2.1 消化管障害及び腎障害	28
2.6.6.9.2.2 ラット反復投与毒性試験でみられた尿路結石について	30
2.6.6.9.2.3 ラット3ヵ月間投与毒性試験でのChE, TP, TC, PL及びカリウムの雌雄差について	32
2.6.6.9.2.4 反復投与毒性試験でみられた赤血球系計数値の変動について	33
2.6.6.9.2.5 肝臓に対する影響	45
2.6.6.9.3 神経毒性	47
2.6.6.9.3.1 サル反復投与毒性試験でみられた自発運動減少及び嘔吐について	47
2.6.6.9.3.2 ラット単回静脈内投与毒性試験でみられた痙攣等について	48
2.6.6.9.3.3 イグラチモドの中枢神経系に及ぼす影響について	48
2.6.6.9.4 遺伝毒性	49
2.6.6.9.5 がん原性	49
2.6.6.9.5.1 マウスリンパ腫について	49
2.6.6.9.5.2 マウス腎細胞腺腫について	53
2.6.6.9.6 生殖発生毒性	59
2.6.6.9.7 その他の毒性	60
2.6.6.9.8 代謝物の安全性	60
2.6.6.9.8.1 代謝物の安全性薬理試験	60
2.6.6.9.8.2 代謝物の毒性試験	61
2.6.6.9.8.3 ヒトでの血漿中濃度との関係	61
2.6.6.10 図表	62
参考文献	63
2.6.7 毒性試験概要表	67
2.6.7.1 毒性試験: 一覧表	67
2.6.7.2 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験の一覧表	72

2.6.7.3 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス成績の一覧	73
2.6.7.4 毒性試験: 使用したロット	77
2.6.7.5 単回投与毒性試験	79
2.6.7.6 反復投与毒性試験: 重要な試験以外の試験	81
2.6.7.7 反復投与毒性試験: 重要な試験	82
2.6.7.8 <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験	102
2.6.7.9 <i>in vivo</i> 遺伝毒性試験	110
2.6.7.10 がん原性試験	112
2.6.7.11 生殖発生毒性試験: 重要な試験以外の試験	126
2.6.7.12 生殖発生毒性試験: 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	127
2.6.7.13 生殖発生毒性試験: 胚・胎児発生に関する試験	131
2.6.7.14 生殖発生毒性試験: 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	152
2.6.7.15 新生児を用いた試験	157
2.6.7.16 局所刺激性試験	157
2.6.7.17 その他の毒性試験	158
2.6.7.17.1 抗原性試験	158
2.6.7.17.2 依存性試験	160
2.6.7.17.3 代謝物の毒性試験	161
2.6.7.17.3.1 代謝物の単回投与毒性試験	161
2.6.7.17.3.2 代謝物の反復投与毒性試験	162
2.6.7.17.3.3 代謝物の <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験	163
2.6.7.17.3.4 代謝物の <i>in vivo</i> 遺伝毒性試験	179
2.6.7.17.3.5 代謝物の抗原性試験	182
2.6.7.17.3.6 代謝物の光毒性及び光アレルギー性試験	183
2.6.7.17.4 その他の試験	184
2.6.7.17.4.1 抗炎症薬(NSAID)との併用によるラット2週間反復経口投与毒性試験	184
2.6.7.17.4.2 ラット胎児動脈管に及ぼす影響	185
2.6.7.17.4.3 光毒性及び光アレルギー性試験	186
2.6.7.17.4.4 ウサギ3週間反復経口投与毒性試験	188
2.6.7.17.4.5 MTXとの併用によるラット1ヵ月間反復経口投与毒性試験(非GLP試験)	189

2.6 毒性試験に関する略号一覧表

略号	化学名 (INN / JAN一般名)	構造式	別名・由来
T-614	<i>N</i> -[3-(Formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4 <i>H</i> -chromen-7-yl]methanesulfonamide (Iguratimod: イグラチモド)		原薬
M1 / [■]	<i>N</i> -(3-Amino-4-oxo-6-phenoxy-4 <i>H</i> -chromen-7-yl)methanesulfonamide		M1・代謝物 [■]
M2 / [■]	<i>N</i> -{7-[(Methylsulfonyl)amino]-4-oxo-6-phenoxy-4 <i>H</i> -chromen-3-yl}acetamide		M2・代謝物 [■]
M3	<i>N</i> -{6-(4-Hydroxyphenoxy)-7-[(methylsulfonyl)amino]-4-oxo-4 <i>H</i> -chromen-3-yl}acetamide		M3・代謝物
M4	<i>N</i> -[3-(Formylamino)-6-(4-hydroxyphenoxy)-4-oxo-4 <i>H</i> -chromen-7-yl]methanesulfonamide		M4・代謝物
M5	<i>N</i> -[3-Amino-6-(4-hydroxyphenoxy)-4-oxo-4 <i>H</i> -chromen-7-yl]methanesulfonamide		M5・代謝物

【試験に使用した対照薬あるいは併用薬】

略号	化学名 (INN / JAN一般名)	構造式	対照薬・併用薬
IDM	1-(4-Chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-ylacetic acid (Indometacin: インドメタシン)		対照薬 併用した抗炎症薬
NPX	(S)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionic acid (Naproxen: ナプロキセン)		対照薬 併用した抗炎症薬
LPF	Monosodium 2-[4-(2-oxocyclopentylmethyl)phenyl]propanoate dihydrate (Loxoprofen / Loxoprofen sodium: ロキソプロフェン)		併用した抗炎症薬
IPF	2-(4-Isobutylphenyl)propanoic acid (Ibuprofen: イブプロフェン)		対照薬
ASP	2-Acetoxybenzoic acid (Aspirin: アスピリン)		対照薬
MTX	<i>N</i> -[4-[[2,4-Diamino-6-pteridinyl]-methyl]methylamino]benzoyl]-L-glutamic acid (Methotrexate: メトレキサート)		併用した抗リウマチ薬

2.6.6 毒性試験

略号	正式名	略号	正式名
A/G	アルブミン/グロブリン	Ig	免疫グロブリン
Al-P	アルカリホスファターゼ*	IL	インターロイキン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ*	IU	国際単位
ASA	能動的全身性アナフィラキシー	LDH	乳酸脱水素酵素
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ*	MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積(0~∞)	MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度
AUC _{0→t}	血漿中濃度-時間曲線下面積(0~t 時間)	MCV	平均赤血球容積
BSA	ウシ血清アルブミン	NFκB	nuclear factor kappa B
BUN	血中尿素窒素	NSAID	非ステロイド性抗炎症薬
CD	白血球分類に用いられる細胞表面分子の総称	OVA	卵白アルブミン
CET	セファロチン・ナトリウム	PCA	同種受身皮膚アナフィラキシー
ChE	コレステラーゼ*	PG	プロスタグランジン
C _{max}	最高血漿中濃度	PL	リン脂質
ConA	コンカナバリンA	RA	関節リウマチ
COX	シクロオキシゲナーゼ*	RBC	赤血球
CRE	クレアチニン	S9	肝ホモジネート9000×g上清
CYP	チトクロームP-450	S.D.	標準偏差
D-Bil	直接ビリルビン	T-Bil	総ビリルビン
DMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬	TC	総コレステロール
DMSO	ジメチルスルホキシド	TG	中性脂肪
FCA	フロイント完全アジュvant	TIBC	総鉄結合能
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準	TK	トキシコネティクス
Hb	ヘモグロビン	TNF	腫瘍壊死因子
HLA	ヒト白血球抗原	TP	総蛋白
Ht	ヘマトクリット	UIBC	不飽和鉄結合能
I-Bil	間接ビリルビン	UVA	長波長紫外線
ICH	医薬品規制調和国際会議	WBC	白血球

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

毒性試験プログラム

毒性試験プログラムを表 2.6.6-1 に示した。

第 1 部「1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯」に詳細を示したように、イグラチモドの開発段階では、[REDACTED] の異なる 2 種の原薬([REDACTED]; 以降イグラチモド [REDACTED] とする、及び [REDACTED]; 以降イグラチモド [REDACTED] とする)を試験に使用した。すなわち、毒性試験開始当時は被験物質としてイグラチモド [REDACTED] を使用していたが、その後、原薬の [REDACTED] が非臨床試験の結果に影響を与える可能性が示唆されたため、ラットにイグラチモド [REDACTED] 及びイグラチモド [REDACTED] をそれぞれ経口投与した時の血清中濃度を比較した。その結果、イグラチモド [REDACTED] の方が、AUC で 1.3~1.4 倍高かった(参考資料 4.2.2.2.10)。更に、ラットにおいてイグラチモド [REDACTED] 及びイグラチモド [REDACTED] の同時比較反復投与毒性試験を行った結果、イグラチモド [REDACTED] の 300 mg/kg とイグラチモド [REDACTED] の 1000 mg/kg でほぼ同等の毒性がみられ(2.6.6.3.1), AUC についても同程度の値であった(参考資料 4.2.3.2.6)。したがって、毒性の評価はイグラチモド [REDACTED] で行った方が適切であると判断し、イグラチモド [REDACTED] を用いた試験成績で本概要書を作成した。

なお、イグラチモド [REDACTED] を用いて既に実施されていた経口投与による毒性試験については、イグラチモド [REDACTED] を用いて再試験を実施し、イグラチモド [REDACTED] の試験は参考資料として第 4 部に添付した(参考資料 4.2.3.7.7.7~4.2.3.7.7.19)。また、イグラチモド [REDACTED] の溶解液を使用したラット単回静脈内投与毒性試験及び *in vitro* 遺伝毒性試験は [REDACTED] の影響がないと考え、再試験は実施せず、イグラチモド [REDACTED] を用いた試験を評価資料とした。

表 2.6.6-1 に示した毒性試験は、「医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」[昭和 59 年(1984 年)2 月 15 日, 薬審第 118 号], 「医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」[平成元年(1989 年)9 月 11 日, 薬審 1 第 24 号] 及び「単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について」[平成 5 年(1993 年)8 月 10 日, 薬新薬第 88 号] に準拠して実施した。

2.6.6 毒性試験概要文

表 2.6.6-1 毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	被験物質	GLP適合
単回投与毒性試験	経口, 皮下 経口 静脈内	ラット イヌ, サル ラット	イグラチモト [REDACTED] イグラチモト [REDACTED] イグラチモト [REDACTED], M1, M2, M3, M4, M5	適 適 適
反復投与毒性試験 3ヶ月 6ヶ月 12ヶ月 1ヶ月	経口 経口 経口 静脈内	ラット, サル ラット サル ラット	イグラチモト [REDACTED] イグラチモト [REDACTED] イグラチモト [REDACTED] M2	適 適 適 適
遺伝毒性試験 復帰突然変異 染色体異常 染色体異常 マウスリンフォーマ	in vitro in vitro in vitro in vitro	S. typhimurium E. coli V79細胞 ヒトリンパ球 CHL/IU細胞 L5178Y tk ^{+/3.7.2C}	イグラチモト [REDACTED], M1, M2, M3, M4, M5 イグラチモト [REDACTED], M1, M2, M3, M4, M5 イグラチモト [REDACTED], M2 イグラチモト [REDACTED] イグラチモト [REDACTED]	適 適 適 適
小核 小核	経口 静脈内	マウス マウス	イグラチモト [REDACTED] M1, M2, M3, M4, M5	適 適
がん原性試験 2年 2年	混餌 混餌	マウス ラット	イグラチモト [REDACTED] イグラチモト [REDACTED]	適 適
生殖発生毒性試験 受胎能及び初期胚発生 胚・胎児発生 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	経口 経口 経口	ラット ラット, ウサギ ラット	イグラチモト [REDACTED] イグラチモト [REDACTED] イグラチモト [REDACTED]	適 適 適
抗原性試験 試験管内直接抗グロブリン 血清抗体価 ASA, PCA	in vitro 経口 経口, 皮下	ヒトO型血液 ラット, サル モルモット	イグラチモト [REDACTED], M2 イグラチモト [REDACTED] イグラチモト [REDACTED]	適 適 適
身体依存性試験	経口	ラット	イグラチモト [REDACTED]	適
その他の毒性試験 抗炎症薬(NSAID)との併用 胎児動脈管に及ぼす影響 光毒性 光毒性 光アレルギー 光アレルギー 3週間反復投与毒性 MTXとの併用	経口 経口 経口 静脈内 経口 静脈内 経口 経口	ラット ラット モルモット モルモット モルモット モルモット ウサギ ラット	イグラチモト [REDACTED] イグラチモト [REDACTED] イグラチモト [REDACTED] M2 イグラチモト [REDACTED] M2 イグラチモト [REDACTED] イグラチモト [REDACTED]	適 適 適 適 適 適 適 不適

イグラチモト [REDACTED] : [REDACTED]
イグラチモト [REDACTED] : [REDACTED]

M1, M2, M3, M4, M5:代謝物

単回投与毒性試験

ラット単回経口投与試験では、概略の致死量は雄で 5000 mg/kg を上回る量、雌で 5000 mg/kg であった。

ラット単回静脈内投与試験では、概略の致死量は雌雄ともに 139 mg/kg であった。死亡例には消化管粘膜の暗赤色化又は血液様内容物がみられた。

ラット単回皮下投与試験では、2000 mg/kg 以上で腎障害(腎孟炎、腎孟腎炎)がみられ、5000 mg/kg では死亡例及び生存例ともに消化管障害(潰瘍)がみられた。概略の致死量は雌雄ともに 4000 mg/kg を上回り 5000 mg/kg 未満の量であった。

イヌ単回経口投与試験では、概略の致死量は雌雄ともに 2000 mg/kg を上回る量であった。

サル単回経口投与試験(雄のみ使用)では、概略の致死量は 2000 mg/kg を上回る量であった。

反復投与毒性試験

ラット 3 カ月間反復経口投与毒性試験(投与量:10, 30, 100, 300, 1000 mg/kg)においては、30 mg/kg 以上で体重増加抑制が、100 mg/kg 以上で便潜血、胃又は小腸のびらん並びに腎臓の組織学的变化(尿路上皮(fornix 部、乳頭部)の過形成)がみられ、300 mg/kg 以上では消化管障害(胃及び小腸潰瘍)又は腎障害(腎乳頭壞死)によると思われる死亡が認められた。また、消化管障害に関連すると考えられる血液学的及び血液化学的検査値の変動が 30 mg/kg 以上でみられた。その他、300 mg/kg 以上で T-Bil の増加傾向がみられたが、AST, ALT 及び Al-P の増加はみられず、組織学的にも肝臓に異常はみられなかった。10 mg/kg では、毒性学的に意義のある変化は認められなかった。1 カ月間の休薬による回復性試験では、いずれの変化も回復傾向を示すか、回復していた。無毒性量は 10 mg/kg と判断した。

ラット 6 カ月間反復経口投与毒性試験(投与量:1, 3, 10, 30, 100 mg/kg)においては、10 mg/kg 以上で胃又は小腸のびらんが、30 mg/kg 以上で便潜血が、100 mg/kg では更に腎孟炎及び体重増加抑制がみられ、1 例を腎孟炎及び膀胱炎による一般状態の悪化のため切迫屠殺した。その他、消化管障害及び腎障害に関連すると考えられる血液学的及び血液化学的検査値の変動が 10 mg/kg 以上でみられた。また、3 カ月間投与試験と同様に T-Bil(主として I-Bil)の増加傾向が 100 mg/kg にみられたが、AST, ALT 及び Al-P の増加はみられず、組織学的にも肝臓に異常はみられなかった。2 カ月間の休薬による回復性試験では、いずれの変化も回復傾向を示すか、回復していた。無毒性量は 3 mg/kg と判断した。

サル 3 カ月間反復経口投与毒性試験(投与量:5, 25, 125 mg/kg)においては、25 mg/kg 以上で嘔吐、軟便、下痢、貧血並びに BUN 及び CRE の増加がみられ、125 mg/kg では体重減少、食欲低下及び便潜血もみられた。しかし、腎臓に組織学的变化は認められず、消化管においても、びらん及び潰瘍などの変化はみられず、直腸にごく軽度の変化(陰窩の拡張、陰窩内に細胞残渣の存在)がみられたにすぎなかつた。また、25 mg/kg 以上で T-Bil の増加がみられ、125 mg/kg では黄疸も伴っていたが、AST, ALT 及び Al-P の増加はみられず、組織学的にも肝臓に異常はみられなかった。1 カ月間の休薬による回復性試験では、いずれの変化も回復傾向を示すか、回復していた。無毒性量は 5 mg/kg と判断した。

サル 12 カ月間反復経口投与毒性試験(投与量:2, 10, 50 mg/kg)においては、10 mg/kg 以上で貧血並びに BUN 及び CRE の増加がみられ、50 mg/kg では嘔吐、軟便、下痢、体重減少、食欲低下及び便潜血もみられた。腎臓及び消化管に組織学的变化は認められなかつた。また、10 mg/kg 以上で T-Bil(主として I-Bil)の増加がみられたが、AST, ALT 及び Al-P の増加はみられず、組織学的にも肝臓に異常は認められなかつた。2 カ月間の休薬による回復性試験では、いずれの変化も全て回復していた。無毒性量は 2 mg/kg と判断した。

以上のようにイグラチモドの反復経口投与時にみられた主要な毒性は消化管障害と腎障害であった。これらの障害は非選択的 COX 阻害作用を有する NSAID^{1, 2)}や選択的 COX-2 阻害薬のセレコキシブ³⁾

及びロフェコキシブ⁴⁾でみられる変化と同様のものであり、イグラチモドの COX-2 阻害作用に基づく PG 產生抑制(2.6.2.2.10 その他の薬理—プロスタグランジン產生に対する作用—参照)に起因する変化と考えられた。消化管障害及び腎障害に関連しない変化として、ラット及びサルにおいて T-Bil の増加がみられ、サルでは高用量 (125 mg/kg) で黄疸もみられた。しかし、いずれの試験においても肝酵素 (AST, ALT, AL-P) 及び肝臓組織に異常はみられなかった。

遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及びマウス小核試験を実施した。いずれの試験結果も陰性であり、イグラチモドに遺伝毒性はみられなかった。

がん原性試験

ラットがん原性試験(投与量: 2.5, 8, 25 mg/kg)では、イグラチモド投与に起因する腫瘍の発生はなかった。

マウスがん原性試験(投与量: 70, 200, 700 mg/kg)では、悪性リンパ腫が雌雄ともに 70 mg/kg 以上で増加した。悪性リンパ腫による死亡はイグラチモド投与群及び対照群とともに、投与 79 週以降に高率に認められ、多くは対照群と同様に follicular center cell 型のリンパ腫であった。また、悪性リンパ腫発生例の脾臓から、同系統の無処置高齢マウスでみられるものと同型の内在性 ecotropic, N-tropic マウス白血病ウイルスが検出されたことから、マウスがん原性試験でみられた悪性リンパ腫は、マウス白血病ウイルスに起因した高齢期の B6C3F₁ マウスに好発する腫瘍と考えられ、マウスに特有の現象と考えられた。

また、700 mg/kg の雄の生存例に腎細胞腺腫がみられた。腎細胞腺腫の発生はイグラチモドの PG 產生抑制作用に基づく腎障害による、持続的な組織の障害と再生に起因するものと考えられた。

生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(投与量: 1, 3, 10, 30 mg/kg)では、交尾能に影響はみられなかった。10 mg/kg 以上で黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が、30 mg/kg で着床率の減少、早期胎児死亡率の増加、生存胎児体重の減少及び骨化遅延がみられた。親動物の一般otoxicology 的無毒性量は雄で 10 mg/kg、雌で 30 mg/kg、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は雄で 30 mg/kg、雌で 3 mg/kg、次世代の発生に関する無毒性量は 3 mg/kg と判断した。

ラット胚・胎児発生に関する試験(投与量: 4, 20, 100 mg/kg)及びその追加試験(投与量: 1, 2, 4 mg/kg)では、20 mg/kg 以上で母体の体重增加抑制、摂餌量及び摂水量の減少が、100 mg/kg で妊娠期間の延長及び哺育行動不良がみられた。胎児については、4 mg/kg 以上で早期胎児死亡率の増加及び骨化遅延が、20 mg/kg 以上で生存胎児体重の減少、骨格変異及び内臓異常(心臓・大血管異常)の増加がみられ、催奇形性が認められた。出生児については、4 mg/kg 以上で体重增加抑制及び骨化遅延(4 日齢児)が、100 mg/kg で生存出生児数及び生存率の減少並びに行動異常がみられた。出生児の生殖能力検査では、20 mg/kg 以上で黄体数の減少が、100 mg/kg で交尾動物数及び生存胎児数の減少がみられた。親動物の一般otoxicology 的無毒性量は 4 mg/kg、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 20 mg/kg、次世代の発生に関する無毒性量は 2 mg/kg と判断した。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験(投与量: 1, 3, 10 mg/kg)では、3 mg/kg 以上で母体の体重增加抑制又は体重減少が、10 mg/kg で摂餌量及び摂水量の軽度減少並びに流産数の増加傾向がみられた。

2.6.6 毒性試験概要文

胎児については、10 mg/kg で早期及び後期胎児死亡率の増加、生存胎児体重の減少傾向並びに骨化遅延がみられた。親動物の一般毒性学的無毒性量は 1 mg/kg、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 3 mg/kg、次世代の発生に関する無毒性量は 3 mg/kg と判断した。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(投与量:2, 14, 100 mg/kg)では、2 mg/kg 以上で妊娠期間の延長が、14 mg/kg 以上で分娩途中の死亡が、100 mg/kg で摂餌量減少及び体重増加抑制がみられた。出生児については、100 mg/kg で生存出生児数及び生存率の減少並びに体重増加抑制及び骨化遅延(4 日齢児)がみられた。親動物の一般毒性学的無毒性量は 2 mg/kg、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 2 mg/kg 未満、次世代の発生に関する無毒性量は 14 mg/kg と判断した。

その他の毒性試験

抗原性試験

試験管内直接抗グロブリン試験、ラット及びサル 3 カ月間反復経口投与毒性試験で得られた血清の抗体価測定並びにモルモット能動的全身性アナフィラキシー(ASA)及び同種受身皮膚アナフィラキシー(PCA)試験を実施した。いずれの試験結果も陰性であり、イグラチモドに抗原性はみられなかった。

依存性試験

ラット身体依存性試験では、イグラチモドに身体依存性形成能はみられず、中枢神経抑制型(バルビタール型)及びオピオイド型(モルヒネ型)薬物に対する交差依存性もみられなかった。

代謝物の毒性試験

単回投与毒性試験

ラット単回静脈内投与による M1 の概略の致死量は、雄で 250 mg/kg を上回り 300 mg/kg 以下の量、雌で 200 mg/kg を上回り 250 mg/kg 以下の量であった。M2 の概略の致死量は雌雄ともに 200 mg/kg であった。M3, M4 及び M5 の概略の致死量は、いずれも雌雄ともに 100 mg/kg を上回る量であった。

反復投与毒性試験

M2 のラット 1 カ月間反復静脈内投与毒性試験(投与量:1, 3, 10, 30 mg/kg)では、30 mg/kg で体重増加抑制及び尿量増加傾向がみられ、病理組織学的検査では、腎乳頭部尿路上皮の過形成並びに腎孟粘膜下組織及び膀胱粘膜下組織の細胞浸潤がみられた。これらは休薬により回復する可逆的变化であった。無毒性量は 10 mg/kg と判断した。

遺伝毒性試験

M1, M2, M3, M4 及び M5 について細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウス小核試験を実施した結果、いずれの試験も陰性であり、M1, M2, M3, M4 及び M5 に遺伝毒性はみられなかった。

試験管内直接抗グロブリン試験

M2 の試験管内直接抗グロブリン反応は陰性であった。

光毒性及び光アレルギー性試験

M2 のモルモット静脈内投与光毒性試験では、1.5 mg/kg 以上で光毒性がみられた。M2 のモルモット静脈内投与光アレルギー性試験では、光アレルギー性はみられなかった。

その他の試験

抗炎症薬(NSAID)との併用投与毒性

NSAID との併用によるラット 2 週間反復経口投与毒性試験では、ナプロキセン、ロキソプロフェン又はインドメタシンとの併用により、イグラチモドの 30 mg/kg 以上で消化管障害に起因すると考えられる変化(貧血等)の増強傾向がみられた。臨床推奨用量の 3 倍に相当するイグラチモドの 3 mg/kg では毒性の増強はなかった。

胎児動脈管に及ぼす影響

ラット胎児動脈管収縮作用がイグラチモドの 3 mg/kg 以上でみられた。

光毒性及び光アレルギー性試験

モルモット経口投与光毒性試験では、3.75 mg/kg 以上で光毒性がみられた。イグラチモドの光毒性の強さは、臨床用量比で比較するとナプロキセンとほぼ同等であり、クロルプロマジンよりも弱かった。モルモット経口投与光アレルギー性試験では、光アレルギー性はみられなかった。

ウサギ反復経口投与毒性試験

ウサギ 3 週間試験では、10 mg/kg 以上で CRE の増加が、30 mg/kg では BUN の増加及び胃潰瘍がみられ、ウサギにおいてもラットやサルと同様、消化管及び腎臓に対する影響が認められた。

MTXとの併用投与毒性(非GLP試験)

MTX との併用によるラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験において、イグラチモドの 10 mg/kg と MTX の 7.5 mg/kg/週の併用群では、併用による影響はみられなかった。イグラチモドの 10 mg/kg と MTX の 25 mg/kg/週の併用群、並びにイグラチモドの 30 mg/kg と MTX の 7.5 及び 25 mg/kg/週の併用群において、MTX に起因する骨髄抑制の軽度増強又は回復の遅延がみられたものの、併用による新規な毒性の発現はみられなかった。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 ラット単回経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.1.1(S97)*及び4.2.3.1.2(S98)

SD ラットにイグラチモド [REDACTED] の 2000, 3000, 4000 及び 5000 mg/kg を単回経口投与した場合の毒性を検討した。各群の動物数は雌雄各 5 匹とし、観察期間は 2 週間とした。

投与量設定の根拠: 先に実施したイグラチモド [REDACTED] のラット単回経口投与毒性試験(添付資料 4.2.3.1.3)では、技術的に単回経口投与可能な最高量である 5000 mg/kg でも雌雄ともに死亡例がなかったことから、イグラチモド [REDACTED] についても 5000 mg/kg を設定した。その結果、5000 mg/kg 投与により雌 1/5 例が死亡したため、更に 4000, 3000 及び 2000 mg/kg を設定し、追加試験を実施した。

試験成績: 5000 mg/kg の雌 1 例に体重減少がみられ、投与後 2 日に死亡した。剖検では腸重積

* 括弧内は添付資料の Index No.を示す。

が小腸にみられ、病理組織学的検査では重積部位の腸壁に全層性壊死がみられた。5000 mg/kg の生存例及び 4000 mg/kg 以下では一般状態、体重推移及び剖検所見に異常はみられなかった。

ラット単回経口投与による概略の致死量は、雄で 5000 mg/kg を上回る量、雌で 5000 mg/kg であった（概要表 2.6.7.5）。

2.6.6.2.2 ラット単回静脈内投与毒性試験

添付資料 4.2.3.1.3 (S99)

SD ラットにイグラチモト [REDACTED] の 130～200 mg/kg を単回静脈内投与した場合の毒性を検討した。各群の動物数は雌雄各 7 匹とし、観察期間は 2 週間とした。

投与量設定の根拠：予備試験として 1 群雌雄 1～3 匹のラットにイグラチモト [REDACTED] の 121～300 mg/kg を静脈内投与した。その結果、174 mg/kg 以上では全例死亡したため、200 mg/kg を最高用量とし、以下 186, 173, 161, 150, 139 及び 130 mg/kg を設定した。

試験成績：130 mg/kg 以上で流涎、立毛、自発運動の減少又は被毛の汚れが、139 mg/kg 以上で失調性歩行、呼吸不整、音に対する反応性亢進、ジャンピング、全力疾走、横転、横臥、腹臥及び間代性痙攣がみられた。139 mg/kg 以上の死亡例には尿失禁、強直性痙攣が観察され、多くは投与後 30 分から 2 時間に死亡した。また、死亡例には、消化管に粘膜の暗赤色化又は血液様内容物がみられた。生存例には投与翌日に一過性の体重減少がみられたが、剖検で異常は認められなかった。

ラット単回静脈内投与での概略の致死量は、雌雄ともに 139 mg/kg であった（概要表 2.6.7.5）。

2.6.6.2.3 ラット単回皮下投与毒性試験

添付資料 4.2.3.1.2 (S98) 及び 4.2.3.1.4 (S100)

SD ラットにイグラチモト [REDACTED] の 2000, 3000, 4000 及び 5000 mg/kg を単回皮下投与した場合の毒性を検討した。各群の動物数は雌雄各 5 匹とし、観察期間は 3 週間とした。

投与量設定の根拠：イグラチモト [REDACTED] のラット単回経口投与毒性試験（2.6.6.2.1）の結果を参考に、5000 mg/kg を設定した。その結果、雌雄ともに 2/5 例が死亡したため、更に 4000, 3000 及び 2000 mg/kg を設定し、追加試験を実施した。

試験成績：5000 mg/kg では雌雄各 2/5 例が投与後 11 日から 15 日の間に死亡した。死亡例の剖検では、雄 2 例及び雌 1 例の消化管に暗赤色部位又は血液様内容物がみられたことから、死因は消化管障害と考えられた。他の死亡した雌 1 例には自然発生性の尿路結石、腎孟腎炎及び膀胱炎が観察された。4000 mg/kg 以下では死亡例はみられなかった。一般状態の観察では、各群で投与部位の隆起がみられ、剖検では被験物質と思われる白色又は黄白色物質を入れた囊胞がみられた。2000 mg/kg 以上で体重増加抑制又は減少がみられたが、死亡例を除き観察期間中に回復傾向を示した。生存例の剖検では、2000 mg/kg 以上で腎孟炎又は腎盂腎炎とそれに伴う腹腔内臓器の瘻着がみられ、5000 mg/kg では脾臓の腫大及び髓外造血の亢進並びに消化管粘膜の陥凹又は潰瘍がみられた。

ラット単回皮下投与での概略の致死量は、雌雄ともに 4000 mg/kg を上回り 5000 mg/kg 未満の量であった（概要表 2.6.7.5）。

2.6.6.2.4 イヌ単回経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.1.5 (S101)

ビーグル犬にイグラチモト [REDACTED] の 2000 mg/kg を単回経口投与した場合の毒性を検討した。動物

数は雌雄各 1 匹とし、観察期間は 2 週間とした。

投与量設定の根拠：先に実施したイグラチモト [REDACTED] のビーグル犬単回経口投与毒性試験（参考資料 4.2.3.7.7.8）では、技術的に単回経口投与可能な最高量である 2000 mg/kg を投与しても死亡例がなかったことから、本試験においても 2000 mg/kg を設定した。

試験成績：死亡例はみられなかった。一般状態の観察では、投与日に嘔吐がみられた。また、投与翌日には摂餌がみられず、投与翌日から投与後 3 日まで体重減少がみられた。血液学的検査では WBC 及び好中球比の増加並びにリンパ球比の減少が、血液化学的検査では AST, ALT, AL-P, T-Bil (主として I-Bil), TC, PL, TG, BUN 及び CRE の増加並びにナトリウム、カリウム及びクロールの減少がみられたが、いずれも一過性の軽度の変化であった。WBC 及び好中球比の増加並びにリンパ球比の減少は、薬剤の大量投与、頻回採血による組織障害及び拘束などが原因で生じた非特異的な全身性的急性期反応^{5, 6, 7, 8)}と考えられ、本薬の毒性とは関連のない変化と考えられた。

イヌ単回経口投与による概略の致死量は、雌雄ともに 2000 mg/kg を上回る量であった（概要表 2.6.7.5）。

2.6.6.2.5 サル単回経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.1.6 (S102)

カニクイザルにイグラチモト [REDACTED] の 2000 mg/kg を単回経口投与した場合の毒性を検討した。動物数は雄 2 匹とし、観察期間は 2 週間とした。

投与量設定の根拠：イグラチモト [REDACTED] のイヌ単回経口投与毒性試験（2.6.6.2.4）の結果を参考に、技術的に単回経口投与可能な最高量である 2000 mg/kg を設定した。

試験成績：死亡例はみられなかった。投与日及び投与翌日に嘔吐がみられ、投与翌日又は投与後 2 日に体重及び摂餌量の減少がみられた。また、1 例で投与後 3 日から 6 日まで黄疸がみられた。血液化学的検査では、T-Bil (主として I-Bil), BUN 及び CRE の増加が投与翌日及び投与後 3 日に一過性にみられた。

サル単回経口投与による概略の致死量は、雄で 2000 mg/kg を上回る量であった（概要表 2.6.7.5）。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 ラット 3 カ月間反復経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.2.1 (S104)

SD ラットにイグラチモト [REDACTED] の 10, 30, 100, 300 及び 1000 mg/kg を 3 カ月間反復経口投与した場合の毒性と、300 及び 1000 mg/kg については 1 カ月間の休薬期間を設けて回復性について検討した。併せて、イグラチモト [REDACTED] の 1000 mg/kg を 3 カ月間反復経口投与した場合の毒性についても検討した。

投与量設定の根拠：先に実施したイグラチモト [REDACTED] のラット 3 カ月間反復経口投与毒性試験（参考資料 4.2.3.7.7.10）では、最高量の 1000 mg/kg でも被験物質投与に起因する死亡はみられなかった。この結果から、本試験における最高量を 1000 mg/kg とし、以下 300, 100, 30 及び 10 mg/kg を設定した。なお、本試験には、イグラチモト [REDACTED] とイグラチモト [REDACTED] の毒性比較を行うためにイグラチモト [REDACTED] の 1000 mg/kg 群も設けた。

試験成績：イグラチモト [REDACTED] 投与に起因する死亡（瀕死状態のため切迫屠殺した例を含む）が、

2.6.6 毒性試験概要文

300 mg/kg の雄 2/15 例並びに 1000 mg/kg の雄 5/15 例及び雌 1/15 例にみられた。死亡例には腎障害(腎乳頭壊死)又は消化管障害(胃及び小腸潰瘍)が認められた。

300 あるいは 1000 mg/kg の生存例には、体重増加抑制、摂餌量減少、胃、小腸及び盲腸のびらん、再生粘膜又は潰瘍、腎臓の尿路上皮(fornix 部及び乳頭部)過形成がみられた。また、Ht の増加、赤血球恒数(MCV, MCHC)の変動、血球形態異常(多染性赤血球、標的赤血球、大小不同赤血球、過分葉好中球)等の血液学的検査値の変動、Al-P, ChE, TP, A/G, カリウム、クロール及び鉄の減少、TC 及び PL の増加等の血液化学的検査値の変動並びに便潜血、脾臓の髓外造血亢進がみられたが、いずれも消化管障害に起因する出血又は栄養不良に関連した変化と考えられた。これらの変化に加え、T-Bil の増加傾向がみられたが、肝酵素(AST, ALT, Al-P)の増加はみられず、肝臓の組織にも異常はみられなかった。

100 mg/kg では、体重増加抑制、小腸のびらん、腎臓の尿路上皮過形成、便潜血、血球形態異常並びに ChE, A/G, クロール及び鉄の減少、TC 及び PL の増加がみられた。

30 mg/kg では、体重増加抑制並びに ChE, A/G, クロール及び鉄の減少がみられた。

10 mg/kg では、毒性学的意義のある変化は認められなかった。

1 カ月間の休薬による回復性試験では、体重、摂餌量、Ht、赤血球恒数、鉄及び腎臓の組織学的变化に回復傾向がみられ、その他の変化は全て消失し回復していた。

一方、イグラチモト [REDACTED] の 1000 mg/kg ではイグラチモト [REDACTED] 投与群と同様の毒性がみられ、その程度はイグラチモト [REDACTED] の 300 mg/kg とほぼ同等であった。更に、3 カ月間反復経口投与毒性試験と同様な条件で実施した TK 試験においても、イグラチモト [REDACTED] の 300 mg/kg とイグラチモト [REDACTED] の 1000 mg/kg は同程度の AUC であった(参考資料 4.2.3.2.6)。

無毒性量及びその設定根拠: 30 mg/kg では体重増加抑制並びに ChE, A/G, クロール及び鉄の減少がみられたことから、これらの毒性所見が認められなかった 10 mg/kg を無毒性量と判断した(概要表 2.6.7.7A)。

2.6.6.3.2 ラット 6 カ月間反復経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.2.2(S105)

SD ラットにイグラチモト [REDACTED] の 1, 3, 10, 30 及び 100 mg/kg を 6 カ月間反復経口投与した場合の毒性と、100 mg/kg については、2 カ月間の休薬期間を設けて回復性について検討した。

投与量設定の根拠: 先に実施したラット 3 カ月間反復経口投与毒性試験(2.6.6.3.1)では、30 mg/kg 以上で体重増加抑制がみられ、300 mg/kg 以上では死亡例もみられた。このことから、確実に毒性が発現し、かつ、6 カ月間の反復投与が可能と考えられた 100 mg/kg を最高用量とし、以下 30, 10, 3 及び 1 mg/kg を設定した。

試験成績: イグラチモト [REDACTED] 投与に起因すると考えられる一般状態の悪化により、100 mg/kg の雌 1/18 例を切迫屠殺した。一般状態悪化の原因は腎孟炎及び膀胱炎であった。

100 mg/kg の生存例には、体重増加抑制、摂餌量の減少、摂水量の増加並びに胃及び小腸のびらんがみられた。また、雌では腎孟炎の発生数の増加傾向がみられた。更に、消化管障害及び腎障害に関連すると考えられる変化として、尿検査値の変動(尿量増加、尿比重減少)及び便潜血の他、RBC 及び Ht の増加、MCH の減少、血球形態異常(過分葉好中球)等の血液学的検査値の変動並びに ChE, TP, A/G, クロール及び鉄の減少、BUN, TC 及び PL の増加等の血液化学的検査値の変動がみられた。この他、T-Bil の増加傾向(主として I-Bil の増加)がみられたが、肝酵素(AST, ALT, Al-P)の増加はみられず、病理組織学的検査でも肝臓に異常はみられなかった。

30 mg/kg では、胃のびらん、尿量の増加、便潜血並びに ChE, TP, A/G, クロール及び鉄の減少が

みられた。

10 mg/kg では、胃のびらん並びに ChE, A/G 及び鉄の減少がみられた。

3 及び 1 mg/kg では、異常はみられなかった。

2ヵ月間の休薬による回復性試験では、体重及びRBCに回復傾向がみられ、その他の変化は全て消失し回復していた。

以上のように、イグラチモド [REDACTED] をラットに 6 カ月間反復経口投与した時にみられた主要な毒性は、3 カ月間反復経口投与毒性試験と同様に、イグラチモドの COX-2 阻害作用に基づく PG 產生抑制 (2.6.2.2.10 その他の薬理—PG 產生に対する作用—参照) に起因すると考えられる消化管障害及び腎障害であり、新たな毒性の発現はなかった。しかし、3 カ月間試験では組織学的変化を伴う消化管障害は 100 mg/kg 以上でみられたが、6 カ月間試験では 10 mg/kg からみられ、投与期間の延長に伴い、より低用量から発現した。

TK の結果では、3 mg/kg(無毒性量)を投与した時の定常状態(6 カ月間投与後)でのイグラチモド未変化体、M1 及び M2 の AUC_{0→24} は、雄で 53.3, 0.3 及び 10.1 μg·hr/mL、雌で 58.8, 0.5 及び 15.6 μg·hr/mL であった。なお、イグラチモド未変化体の曝露の雌雄差はわずかであったが、代謝物 M1 及び M2 の曝露については特に高用量において雌雄差がみられた。一般的にラットでは、雄特異的あるいは雄で著しく活性の高い CYP 分子種の存在や、薬物代謝酵素活性とアンドロジエンやエストロジエンなどの性ホルモンとの関連が報告され^{9-, 10, 11)}、雄が雌より薬物代謝酵素活性が高いとされている¹¹⁾。また、グルクロン酸抱合あるいは硫酸抱合などの抱合酵素活性についてもラットで性差がみられ、雄で活性が高い分子種のあることが報告されている^{12, 13)}。以上のことから、代謝物の曝露の雌雄差は M1 から M2 へのアセチル化能や M2 の抱合能の雌雄差に起因する可能性が考えられた。

無毒性量及びその設定根拠: 10 mg/kg で胃のびらん並びに ChE, A/G 及び鉄の減少がみられたことから、これらの毒性所見がみられなかった 3 mg/kg を無毒性量と判断した(概要表 2.6.7.7B)。

2.6.6.3.3 サル 1 カ月間反復経口投与予備試験

参考資料 4.2.3.2.5 (S108)

3 カ月間反復経口投与毒性試験の投与量設定の参考するために、雄性カニクイザルにイグラチモド [REDACTED] の 100, 300 及び 600 mg/kg を 1 カ月間反復経口投与した。

試験成績: いずれの群にも死亡例はなかった。600 mg/kg では、自発運動の減少、軟便、下痢、嘔吐、黄疸、体重及び摂餌量の減少、便潜血、Ht 及び Hb の減少並びに T-Bil(主として I-Bil) 及び BUN の増加がみられた。300 mg/kg では嘔吐、体重減少及び便潜血がみられ、100 mg/kg でも嘔吐及び体重減少が観察された。

軟便、下痢、嘔吐、便潜血、Ht 及び Hb の減少は消化管障害に関連する変化と考えられるが、剖検時肉眼観察では消化管に異常は認められなかった。BUN の増加、黄疸及び T-Bil の増加がみられたが、腎臓及び肝臓の病理組織学的検査で異常はみられなかった。

TK の結果では、300 mg/kg と 600 mg/kg のイグラチモド未変化体、M1 及び M2 の AUC_{0→24} がほぼ同等の値を示したことから、300 mg/kg 以上での吸収の飽和が推測された(概要表 2.6.7.6)。

2.6.6.3.4 サル 3 カ月間反復経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.2.3 (S106)

カニクイザルにイグラチモド [REDACTED] の 5, 25 及び 125 mg/kg を 3 カ月間反復経口投与した場合の毒性と、125 mg/kg については、1 カ月間の休薬期間を設けて回復性について検討した。

投与量設定の根拠: 先に実施した投与量設定のための 1 カ月間反復経口投与試験(2.6.6.3.3)では、100 mg/kg でも嘔吐及び体重減少がみられたことから、確実に毒性が発現し、かつ、3 カ月間の反復投与が可能と考えられた 125 mg/kg を高用量とし、以下、25 及び 5 mg/kg を設定した。

試験成績: 投与及び回復期間中、いずれの群にも死亡例はなかった。

125 mg/kg では、嘔吐、軟便、下痢、削瘦、体重減少、食欲低下、便潜血並びに RBC、Ht 及び Hb の減少、BUN 及び CRE の増加又は増加傾向がみられた。しかし、病理組織学的検査では、消化管にはごく軽度の直腸陰窩の拡張と陰窩内に細胞残渣がみられたにすぎず、腎臓に異常はみられなかつた。この他、黄疸及び T-Bil の増加がみられたが、肝酵素(AST, ALT, Al-P)の増加はみられず、肝臓の組織にも異常はなかった。

25 mg/kg では、嘔吐、軟便、下痢並びに Ht 及び Hb の減少、T-Bil, BUN 及び CRE の増加がみられた。また、雌 1 例に RBC の減少がみられた。

5 mg/kg では、毒性学的に意義のある変化は認められなかつた。

なお、5 mg/kg の雄の投与 4 週及び投与 13 週に統計学的有意差を伴う BUN の高値(平均値:投与 4 週で 33.93 mg/dL, 投与 13 週で 33.77 mg/dL)がみられたが、①個体別にみると試験施設の背景値¹⁴⁾及び文献での正常範囲^{15, 16)}をわずかに逸脱する程度であり、また、反復投与による程度の増強がみられなかつたこと、②対照群の回復期間終了時検査において同程度の変動(平均値:33.10 mg/dL)がみられたこと、並びに③腎臓の病理組織学的検査において異常がみられなかつたことから毒性とは判断しなかつた。

また、5 mg/kg の雌では、試験施設での背景値¹⁴⁾を上回る T-Bil の高値が投与 13 週(平均値:0.993 mg/dL)にみられた。しかし、①個体別にみると、対照群の最高値(1.01 mg/dL)を上回る値を示したのは 1 例(1.29 mg/dL)であり、逸脱の程度もわずかであった。また、②試験施設の背景値(Mean ± 2S.D.)の上限は 0.679 mg/dL であるが、文献的にはサルの雌の T-Bil の正常範囲の上限は 1.0 mg/dL との記載があり¹⁶⁾、25 及び 125 mg/kg 群では全例がこの値を上回ったのに対して、5 mg/kg 群では 1/3 例であり、対照群にも 1/5 例認められた。以上のことから、明確な T-Bil の増加がみられた 25 及び 125 mg/kg 群は毒性と判断したが、5 mg/kg 群のビリルビンのわずかな高値は毒性とは判断しなかつた。

1 カ月間の休薬による回復性試験では、回復期間の初期に軟便及び下痢がみられ、終了時の病理組織学的検査で雌 1 例にごく軽度の直腸の変化(陰窩の拡張と陰窩内に細胞残渣)がみられたが、他の変化は全て消失し回復していた。

TK の結果では、5 mg/kg(無毒性量)を投与した時の定常状態(3 カ月間投与後)でのイグラチモド未変化体、M1 及び M2 の AUC_{0→24} は、雄で 121.0, 14.3 及び 183.3 μg·hr/mL、雌で 117.7, 9.5 及び 91.6 μg·hr/mL であった。

無毒性量及びその設定根拠: 25 mg/kg で嘔吐、軟便、下痢並びに RBC、Ht 及び Hb の減少がみられたことから、これらの毒性所見がみられなかつた 5 mg/kg を無毒性量と判断した(概要表 2.6.7.7C)。

2.6.6.3.5 サル 12 カ月間反復経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.2.4(S107)

カニクイザルにイグラチモド■■■の 2, 10 及び 50 mg/kg を 12 カ月間反復経口投与した場合の毒性と、50 mg/kg については、2 カ月間の休薬期間を設けて回復性について検討した。

投与量設定の根拠: 先に実施したカニクイザル 3 カ月間反復経口投与毒性試験(2.6.6.3.4)では、125 mg/kg で嘔吐、下痢、黄疸及び体重減少がみられた。一方、25 mg/kg では嘔吐及び下痢はみられたが、体重推移に異常はなかつた。したがって、12 カ月間の投与が可能で、かつ、毒性の発現が予

測される 50 mg/kg を高用量とし、以下、10 及び 2 mg/kg を設定した。

試験成績：投与及び回復期間中、いずれの群にも死亡例はなかった。

50 mg/kg では、嘔吐、軟便、下痢、体重減少、食欲低下、便潜血並びに RBC、Ht 及び Hb の減少、T-Bil、BUN 及び CRE の増加、TC、カルシウム、カリウム及び無機リンの減少がみられた。更に、雌 1 例には自発運動の減少と削瘦がみられた。T-Bil の増加は主として I-Bil によるものであり、肝酵素 (AST, ALT, AL-P) の増加はみられず、肝臓の組織にも異常はみられなかった。病理組織学的検査では消化管に異常はみられなかつたが、便潜血がみられていることから、消化管からの軽度な出血が持続していたものと考えられた。

10 mg/kg では、一般状態、体重及び食欲に異常はみられなかつたが、RBC、Ht 及び Hb の減少並びに T-Bil、BUN 及び CRE の増加がみられた。

2 mg/kg では、異常はみられなかつた。

なお、2 mg/kg の雌の投与 27 週に 1/3 例で軽度の便潜血陽性反応がみられたが、10 mg/kg 及び 50 mg/kg の雌では便潜血反応陽性例がみられなかつたこと、また、本例の投与 27 週の便潜血検査は投与 188 日に実施したが、一般状態観察で投与 185～188 日に生理出血が認められており、本例にみられた便潜血陽性反応は生理出血による可能性が考えられることから、毒性とは判断しなかつた。

また、2 mg/kg の雄の投与 48 及び 52 週に統計学的有意差を伴う CRE の高値(平均値:投与 48 週で 1.040 mg/dL、投与 52 週で 0.997 mg/dL)がみられたが、①個体別にみると施設の背景値¹⁷⁾内の変動であり、また、反復投与による程度の増強がみられなかつたこと、②対照群にも同程度の値を示す例がみられたこと(0.88～1.12 mg/dL)、並びに③投与 48 及び 52 週での BUN 値に異常がみられなかつたこと(投与 48 週:対照群で 21.52 mg/dL、2 mg/kg 群で 22.90 mg/dL、投与 52 週:対照群で 20.12 mg/dL、2 mg/kg 群で 21.20 mg/dL)に加え、腎臓の病理組織学的検査において異常がみられなかつたことから毒性とは判断しなかつた。

2 カ月間の休薬による回復性試験では、いずれの変化も全て消失し回復していた。

以上のように、イグラチモド [REDACTED] をカニクイザルに 12 カ月間反復経口投与した時にみられた主要な毒性は、3 カ月間反復経口投与毒性試験と同様に、イグラチモドの COX-2 阻害作用に基づく PG 産生抑制に起因すると考えられる消化管及び腎臓に対する影響であった。しかし、消化管及び腎臓の病理組織学的異常はみられず、投与期間の延長に伴う新たな毒性の発現や毒性の明確な増強はなかつた。

TK の結果では、2 mg/kg(無毒性量)を投与した時の定常状態(12 カ月間投与後)でのイグラチモド未変化体、M1 及び M2 の AUC_{0→24} は、雄で 39.7, 3.4 及び 13.4 μg·hr/mL、雌で 37.5, 2.3 及び 12.8 μg·hr/mL であった。

無毒性量及びその根拠：10 mg/kg で RBC、Ht 及び Hb の減少並びに BUN、CRE 及び T-Bil の増加がみられたことから、これらの毒性所見がみられなかつた 2 mg/kg を無毒性量と判断した(概要表 2.6.7.7D)。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

添付資料 4.2.3.3.1.1(S112)

試験菌株として *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 及び TA1537 株並びに *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、プレインキュベーション法により、S9 存在下及び非存在下で遺伝子突然変異誘発性を検討した。用量設定試験及び本試験ともに 5000 μg/plate を最高用量とし、以下、用量設定試験では公比 4 で 1.22 μg/plate まで 7 段階、本試験では公比 2 で 19.5 μg/plate まで 9

段階の用量を設定した。

試験成績：イグラチモドには細菌に対する遺伝子突然変異誘発性はみられなかった(概要表2.6.7.8A)。

2.6.6.4.2 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

添付資料 4.2.3.3.1.2(S113)

チャイニーズハムスター肺由来のV79細胞及びヒトリンパ球を用いて *in vitro* 染色体異常誘発性を検討した。

V79細胞を用いた試験では、代謝活性化法(S9存在下及び非存在下で6時間処理)及び直接法(S9非存在下で24及び48時間処理)で検討した。細胞増殖を指標とした用量設定試験を行った結果、代謝活性化法では明らかな細胞増殖抑制作用がみられなかったため、被験物質の溶解性及び細胞へのpHの影響を考慮して、処理可能な600 µg/mLを最高濃度とし、以下300, 150及び75 µg/mLを設定した。直接法では50%細胞増殖抑制濃度を上回る600 µg/mLを最高濃度とし、以下300, 150及び75 µg/mLを設定した。

ヒトリンパ球を用いた試験では、分裂指数を指標とした用量設定試験の成績から、50%分裂指数抑制濃度を上回る600 µg/mLを最高濃度とし、以下300, 150及び75 µg/mLを設定した。なお、上記のV79細胞を用いた試験で、染色体異常誘発性がみられなかったことから、直接法(S9非存在下で24時間処理)のみで検討した。

試験成績：イグラチモドにはV79細胞及びヒトリンパ球に対する染色体異常誘発性はみられなかった(概要表2.6.7.8B及び2.6.7.8C)。

2.6.6.4.3 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(追加試験)

添付資料 4.2.3.3.1.2.1(S113-1)

先に実施したV79細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化法において、最高濃度(600 µg/mL)でも50%以上の細胞増殖抑制が認められず、また、沈殿(被験物質の析出)も認められなかった。そこで、チャイニーズハムスター肺由来のCHL/IU細胞を用い、*in vitro* 染色体異常誘発性について追加試験を実施した。

処理条件は短時間処理法(S9存在下及び非存在下で6時間処理)及び連続処理法(S9非存在下で24時間処理)とした。細胞増殖抑制試験の結果を基に、染色体異常試験の用量を設定した。短時間処理法のS9非存在下では、50%以上の細胞増殖抑制が認められる用量を含むように200~1000 µg/mLを設定した。S9存在下では、明らかな細胞増殖抑制が認められなかったため、沈殿が見られる用量として400 µg/mLを含む200~1200 µg/mLを設定した。連続処理法では、50%以上の細胞増殖抑制が認められる用量を含むように150~550 µg/mLを設定した。

試験成績：イグラチモドにはCHL/IU細胞に対する染色体異常誘発性はみられなかった(概要表2.6.7.8D)。

2.6.6.4.4 マウスリンフォーマ試験

添付資料 4.2.3.3.1.3(S114)

マウスにおける混餌投与がん原性試験において悪性リンパ腫の発生率の増加がみられたことから、その原因がイグラチモドの細胞に対する遺伝子突然変異に基づく可能性について検討する目的で、

2.6.6 毒性試験概要文

L5178Y *tk*^{+/−} 3.7.2C 細胞を用いてイグラチモド [REDACTED] のマウスリンフォーマ試験を実施した。処理時間は 3 時間とし, S9 存在下及び非存在下で試験を実施した。

用量設定試験では, 500 µg/mL を最高濃度とし, 以下 400, 300, 200 及び 100 µg/mL を設定した。その結果, 500 及び 400 µg/mL で培地中に沈殿物がみられたが, いずれの処理濃度でも相対生存率及び相対増殖率に減少がみられなかったことから, 本試験でも同じく, 500, 400, 300, 200 及び 100 µg/mL を設定した。

試験成績: イグラチモドには L5178Y *tk*^{+/−} 3.7.2C 細胞に対する遺伝子突然変異誘発性はみられなかった(概要表 2.6.7.8E)。

2.6.6.4.5 マウス小核試験

添付資料 4.2.3.3.2.1(S115)

ICR マウスにイグラチモド [REDACTED] の 500, 1500 及び 5000 mg/kg を単回経口投与し, *in vivo* 骨髄小核試験を実施した。

用量設定試験では, 625, 1250, 2500 及び 5000 mg/kg を単回経口投与し, 24, 48 及び 72 時間後に骨髄塗抹標本を作製して小核を有する多染性赤血球の出現率を調べた。その結果, 死亡例はなく, 各観察時期の小核出現率に違いがみられなかったことから, 本試験では, 投与量を 500, 1500 及び 5000 mg/kg とし, 投与 24 時間後的小核を有する多染性赤血球の出現率を調べた。

試験成績: イグラチモドにはマウス骨髄細胞に対する小核誘発性はみられなかった(概要表 2.6.7.9)。

TK パラメータ: マウスにイグラチモド [REDACTED] の 5000 mg/kg を単回経口投与した時のイグラチモド未変化体, M1 及び M2 の AUC_{0→24} は, 597.4, 120.9 及び 2762.2 µg·hr/mL であり(添付資料 4.2.3.3.2.2), ヒト(臨床推奨用量:1 回 25 mg の 1 日 2 回投与)でのイグラチモドの AUC_{0→24}(24.4 µg·hr/mL:2.7.2.2.3 高齢者試験参照, 非高齢者での値, AUC_(0→12)を 2 倍して算出)と比較すると約 24 倍であった。

2.6.6.5 がん原性試験

2.6.6.5.1 マウス混餌投与がん原性試験の予備試験

参考資料 4.2.3.4.1.3(S120)

マウスがん原性試験の用量設定試験として, B6C3F₁ マウスにイグラチモド [REDACTED] の 0.5, 1.0 及び 2.0%混餌粉末飼料を 3 カ月間混餌投与した。

試験成績: いずれの群にも死亡例はみられなかった。1.0%群の雌及び 2.0%群の雌雄で対照群の体重の 10%を上回る体重増加抑制がみられた。

以上より, イグラチモドのマウスがん原性試験の高用量は, 対照群と比較して体重増加抑制が 10%以内で, かつ死亡及び著しい毒性所見の認められない 0.5%混餌が妥当と考えられた。なお, 0.5%群の投与量を体重当たりに換算すると, 被験物質摂取量が安定期に入る投与 9~13 週目で, 雄では 730.2 mg/kg, 雌では 885.6 mg/kg であったことから, 投与量を一定にする場合は, 高用量は 700 mg/kg が適切と考えられた(概要表 2.6.7.10A)。

2.6.6.5.2 マウス混餌投与がん原性試験

添付資料 4.2.3.4.1.1(S118), 参考資料 4.2.3.4.1.5(S122)

イグラチモド [REDACTED] の 70, 200 及び 700 mg/kg を B6C3F₁ マウスに 2 年間混餌投与し, そのがん原性を調べた。

投与量設定の根拠: 3 カ月間の混餌投与がん原性予備試験(2.6.6.5.1)の結果を参考に、高用量を 700 mg/kg とし、以下、200 及び 70 mg/kg を設定した。

試験成績: 200 mg/kg 以上で摂餌量の減少、体重増加抑制及び生存率の減少がみられた。また、70 mg/kg 以上で投与量に対応した悪性リンパ腫の増加がみられた。悪性リンパ腫による死亡は、イグラチモド [REDACTED] 投与群及び対照群ともに、投与 79 週以降に高率に発現した(図 2.6.6-1)。イグラチモド [REDACTED] 投与群でみられた悪性リンパ腫の組織型は、対照群と同様に主として follicular center cell 型であった。また、発生経過は B6C3F₁マウスで自然発生性にみられる悪性リンパ腫と同様であった^{18-, 19, 20)}(図 2.6.6-2)。

悪性リンパ腫の発生にはマウス白血病ウイルスの関与が知られていることから^{21, 22)}、700 mg/kg の悪性リンパ腫発生例及び同系統の無処置高齢マウスの脾臓を用いて、マウス白血病ウイルスの検出を行った(参考資料 4.2.3.4.1.5, GLP 非適合で実施)。その結果、700 mg/kg の悪性リンパ腫発生例及び無処置高齢マウスのいずれの脾臓からも、内在性 ecotropic, N-tropic マウス白血病ウイルスが検出された。これらのことから、イグラチモド [REDACTED] 投与群でみられた悪性リンパ腫は、マウス白血病ウイルスに起因する高齢期の B6C3F₁マウスで好発する悪性リンパ腫と考えられ、イグラチモドはその発生率を高めたものと考えられた。

また、その他の腫瘍として、腎細胞腺腫が 700 mg/kg の生存動物の雄 3/16 例にみられた。特定の組織で慢性的に繰り返される壊死と再生は腫瘍発生の要因となることが知られており²³⁾、腎臓においても組織障害と再生が腫瘍発生に関与していることが報告されている²⁴⁾。700 mg/kg の雄の生存例には、非腫瘍性病変としてイグラチモドの PG 産生抑制作用に起因すると考えられる腎乳頭壊死及び慢性間質性腎炎の発生頻度の増加とその二次的変化と考えられる再生尿細管並びに乳頭上皮過形成の発生頻度増加及び病変高度化がみられた。腎細胞腺腫は、腎臓の障害と再生性及び過形成性変化の増加又は高度化がみられた 700 mg/kg の雄にのみみられ、700 mg/kg の雌及び 200 mg/kg 以下ではみられなかったことから、長期間にわたる腎臓の障害と再生の繰り返しにより発生したものと考えられた。なお、腎細胞腺腫のみられなかつた 200 mg/kg の定常状態(投与 13 週)でのイグラチモド未変化体の AUC_{0→24} は、328.0 μg·hr/mL(雄)であり、ヒト(臨床推奨用量:1 回 25 mg の 1 日 2 回投与)での AUC_{0→24}(24.4 μg·hr/mL)と比較すると約 13 倍の乖離があった(概要表 2.6.7.10C)。

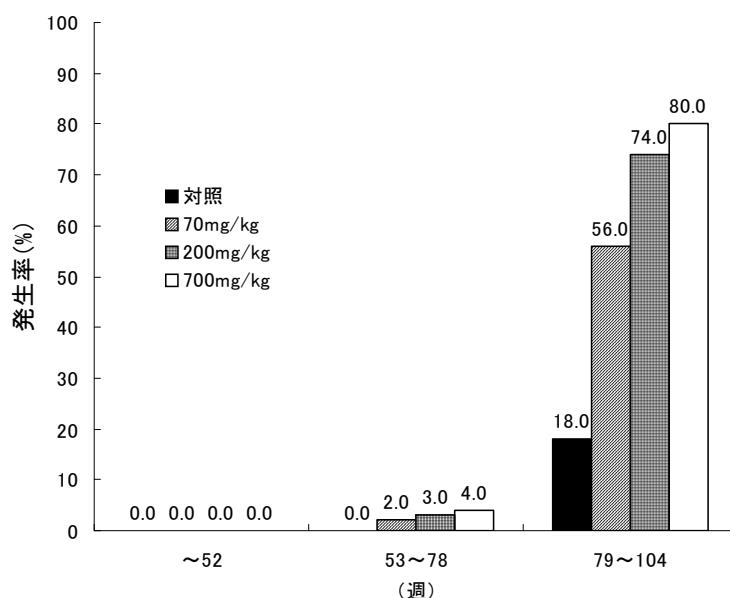
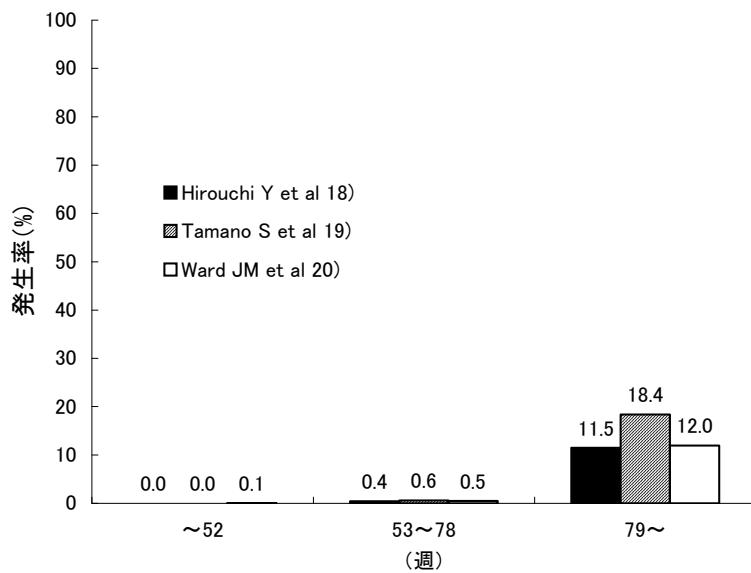


図 2.6.6-1 イグラチモドのマウスがん原性試験成績－悪性リンパ腫の発生経過－

図 2.6.6-2 B6C3F₁マウスの自然発生悪性リンパ腫の発生経過

2.6.6.5.3 ラット混餌投与がん原性試験の予備試験

参考資料 4.2.3.4.1.4 (S121)

ラットがん原性試験の用量設定試験として、F344 ラットにイグラチモド [REDACTED] の 0.5, 1.0 及び 2.0% 混餌粉末飼料を 3 カ月間混餌投与した。その結果、1.0%群では雄 1/10 例及び雌 3/10 例が、2.0%群では雄 3/10 例及び雌 4/10 例が投与 9 日までに死亡したため、1.0 及び 2.0%群の投与は 11 日目で中止し、新たに 0.05 及び 0.2%群を追加して試験を実施した。

試験成績：投与期間中、0.5%群で雄 1 例及び雌 2 例が死亡し、生存例には自発運動の減少がみられた。0.05 及び 0.2%群で死亡例はみられなかった。全ての群で対照群の体重の 10%を上回る体重増加抑制がみられた。

以上より、0.05%群でも対照群の体重の 10%を上回る体重増加抑制がみられたことから、イグラチモドのラットがん原性試験の最高用量は 0.05%以下が妥当と考えられた。なお、0.05%群の投与量を体重当りに換算すると、被験物質摂取量が定期期に入る投与 9~13 週目で、雄では 26.6 mg/kg、雌では 28.3 mg/kg であったことから、投与量を一定にする場合は、高用量は 25 mg/kg 以下が適切と考えられた(概要表 2.6.7.10B)。

2.6.6.5.4 ラット混餌投与がん原性試験

添付資料 4.2.3.4.1.2(S119)

イグラチモド [REDACTED] の 2.5, 8 及び 25 mg/kg を F344 ラットに 2 年間混餌投与し、そのがん原性を調べた。

投与量設定の根拠: 3 カ月間の混餌投与がん原性予備試験の結果(2.6.6.5.3)を参考に、高用量を 25 mg/kg とし、以下、8 及び 2.5 mg/kg を設定した。

試験成績: 途中死亡及び切迫屠殺動物数、担がん動物数並びに各腫瘍の発生率には、対照群とイグラチモド [REDACTED] 投与群の間に差はみられなかった。

8 mg/kg 以上で、摂餌量のごく軽度の減少及び体重増加抑制がみられた。

非腫瘍性病変として、25 mg/kg の腎臓に慢性間質性腎炎、乳頭壊死、尿細管拡張、尿細管上皮の過形成、鉱質沈着及び巢状出血が高頻度にみられた。これらの所見は、イグラチモドの COX-2 阻害作用に基づく PG 産生抑制に起因する変化と考えられた。

一般状態、血液学的検査及び器官重量に被験物質投与に関連した変化はみられなかった。

なお、25 mg/kg の定常状態(投与 52 週)でのイグラチモド未変化体の AUC_{0→24} は、雄で 271.6 μg·hr/mL、雌で 335.6 μg·hr/mL であり、ヒト(臨床推奨用量:1 回 25 mg の 1 日 2 回投与)での AUC_{0→24}(24.4 μg·hr/mL) の 11~14 倍であった。

以上の結果より、イグラチモドにはラットに対するがん原性はないと判断した(概要表 2.6.7.10D)。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 ラット胚・胎児発生に関する試験の予備試験

参考資料 4.2.3.5.2.4(S129)

ラット胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験として、妊娠 SD ラットにイグラチモド [REDACTED] の 50, 100, 200, 300, 500 及び 1000 mg/kg を妊娠 7 日から妊娠 17 日まで経口投与した。母体は一部を妊娠 21 日に帝王切開し、残りは自然分娩させた。

試験成績: 100 mg/kg 以上で母体に体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。妊娠 21 日の帝王切開所見では、100, 200 及び 300 mg/kg で後期胎児死亡率の増加並びに平均生存胎児体重の減少又は減少傾向がみられた。また、300 mg/kg 以上で早期胎児死亡率の増加がみられた。50 mg/kg では異常はなかった。50, 100, 500 及び 1000 mg/kg の一部の母体を自然分娩させ、分娩後 4 日まで観察した結果、100 mg/kg では妊娠期間の軽度延長がみられたが、生存出生児が得られた。一方、500 及び 1000 mg/kg では分娩後 1 日までに全出生児が死亡した。

ラット胚・胎児発生に関する試験では、母体に毒性が発現し、かつ、評価に必要な生存胎児及び生存出生児が得られると考えられる 100 mg/kg を高用量とし、以下、20 及び 4 mg/kg を設定することが適切と考えられた(概要表 2.6.7.11)。

2.6.6.6.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験の予備試験

参考資料 4.2.3.5.2.5(S130)

ウサギ胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験として、妊娠 NZW ウサギにイグラチモド [REDACTED] の 3, 10, 20 及び 30 mg/kg を妊娠 6 日から妊娠 18 日まで経口投与した。母体は妊娠 28 日に帝王切開した。

試験成績: 10 mg/kg 以上で母体の体重増加抑制、早期又は後期胎児死亡率の増加が、20 mg/kg 以上で生存胎児数の減少及び生存胎児を有する母体数の減少がみられた。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、評価に必要な生存胎児が得られると考えられる 10 mg/kg を高用量とし、以下、3 及び 1 mg/kg を設定することが適切と考えられた（概要表 2.6.7.11）。

2.6.6.6.3 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の予備試験

参考資料 4.2.3.5.3.2 (S132)

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の用量設定試験として、妊娠 SD ラットにイグラチモド [REDACTED] の 2, 10, 50 及び 100 mg/kg を妊娠 17 日から分娩後 6 日まで経口投与した。

試験成績：50 mg/kg 以上で、母体の平均妊娠期間の延長及び授乳期間中の体重増加抑制がみられたが、出生児に関しては 100 mg/kg でも 7 日齢までの生存性、一般状態及び体重にイグラチモド 投与の影響はみられなかった。

イグラチモドのラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母体に毒性が発現すると考えられる 100 mg/kg を高用量とし、以下、14 及び 2 mg/kg を設定することが適切と考えられた（概要表 2.6.7.11）。

2.6.6.6.4 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料 4.2.3.5.1.1 (S125)

雌雄の SD ラットにイグラチモド [REDACTED] の 1, 3, 10 及び 30 mg/kg を反復経口投与し、親動物及び胎児に及ぼす影響について検討した。雄の投与期間は交配前 9 週間及び交配期間を経て剖検までとし、雌は交配前 15 日から交配期間を経て妊娠 7 日までとした。雌は全例を妊娠 20 日に帝王切開した。

投与量設定の根拠：イグラチモド [REDACTED] を用いたラットの妊娠前及び妊娠初期経口投与試験（参考資料 4.2.3.7.7.13 及び 4.2.3.7.7.14）では、30 mg/kg 以上で着床率の減少、早期胎児死亡率の増加及び生存胎児数の減少がみられたことから、本試験では高用量を 30 mg/kg とし、以下、10, 3 及び 1 mg/kg を設定した。

試験成績：親動物に及ぼす影響として、雌雄ともにイグラチモド投与に起因する死亡はなく、一般状態にも異常はみられなかった。雄の 30 mg/kg で体重増加抑制及び摂水量の減少がみられた。雌雄の平均交尾所要日数、交尾動物数及び受胎動物数にイグラチモド投与の影響はみられなかった。妊娠 20 日に雌を帝王切開した結果、10 mg/kg 以上で平均黄体数及び平均着床数の減少が、30 mg/kg で着床率の減少がみられた。

胎児に及ぼす影響として、10 mg/kg 以上で平均生存胎児数の減少が、30 mg/kg で早期胎児死亡率の増加、平均生存胎児体重の減少及び骨化遅延がみられた。

無毒性量及びその設定根拠：親動物の一般毒性学的無毒性量は、雄については 30 mg/kg で体重増加抑制及び摂水量の減少がみられたことから 10 mg/kg、雌については、いずれの群にも異常がみられなかったことから 30 mg/kg と判断した。生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は、雄についてはいずれの群にも異常がみられなかったことから 30 mg/kg、雌については 10 mg/kg 以上で平均黄体数及び平均着床数の減少がみられたことから 3 mg/kg と判断した。次世代の発生に関する無毒性量は、10 mg/kg 以上で平均生存胎児数の減少がみられたことから 3 mg/kg と判断した（概要表 2.6.7.12）。

2.6.6.6.5 ラット胚・胎児発生に関する試験

添付資料 4.2.3.5.2.1 (S126)

妊娠 SD ラットにイグラチモド [REDACTED] の 4, 20 及び 100 mg/kg を反復経口投与し、母体、胎児及び出生児に及ぼす影響について検討した。投与期間は妊娠 7 日から妊娠 17 日までとした。母体の約 2/3 は妊娠 21 日に帝王切開し、残りの約 1/3 は自然分娩させた。

投与量設定の根拠: 用量設定試験の結果(2.6.6.6.1)を参考に、100 mg/kg を高用量とし、以下、20 及び 4 mg/kg を設定した。

試験成績: 母体に及ぼす影響として、20 mg/kg 以上で妊娠及び授乳期間中における体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少がみられ、妊娠 21 日の帝王切開時に器官重量の変動がみられた。また、100 mg/kg の自然分娩母体に平均妊娠期間の延長及び哺育行動不良がみられた。

胎児に及ぼす影響として、4 mg/kg 以上で早期胎児死亡率の増加又は増加傾向が、20 mg/kg 以上で平均生存胎児体重の減少が、100 mg/kg で後期胎児死亡率の増加及び平均生存胎児数の減少がみられた。また、4 mg/kg 以上で胎児の骨化遅延がみられ、20 mg/kg 以上では骨格変異、内臓大異常(心臓・大血管異常)及び内臓小異常を有する胎児の発現頻度が増加し、催奇形性が認められた。

出生児に及ぼす影響として、100 mg/kg で平均生存出生児数及び生存率の減少がみられた。生後の発育に関して、雄では 4 mg/kg 以上で、雌では 20 mg/kg 以上で体重増加抑制がみられ、4 日齢児の骨格観察では 4 mg/kg 以上で骨化遅延がみられた。また、100 mg/kg でオープンフィールド試験における区画移動数の増加及び複式 T 型水迷路試験における所要時間の延長がみられ、更に、オープンフィールド試験及び一般状態の観察において異常な旋回行動を示す動物がみられた。生殖能力検査では、100 mg/kg で平均交尾所要日数の延長傾向、交尾動物数の減少及び受胎動物数の減少傾向がみられ、妊娠 20 日帝王切開時の観察では 20 mg/kg 以上で平均黄体数の減少が、100 mg/kg で平均生存胎児数の減少がみられた。

無毒性量及びその設定根拠: 親動物の一般毒性学的無毒性量は、20 mg/kg 以上で体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少並びに器官重量の変動がみられたことから 4 mg/kg と判断した。生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は、100 mg/kg の自然分娩母体で平均妊娠期間の延長及び哺育行動不良がみられたことから 20 mg/kg と判断した。次世代の発生に関する無毒性量は、低用量の 4 mg/kg でも早期胎児死亡率の増加傾向、胎児の骨化遅延、出生児の骨化遅延及び体重増加抑制がみられたことから 4 mg/kg 未満と判断した(概要表 2.6.7.13A)。

2.6.6.6.6 ラット胚・胎児発生に関する試験の追加試験

添付資料 4.2.3.5.2.2 (S127)

先に実施したラット胚・胎児発生に関する試験では、次世代の発生に関する無毒性量が得られなかつたため(2.6.6.6.5)、追加試験として妊娠 SD ラットにイグラチモド [REDACTED] の 1, 2 及び 4 mg/kg を反復経口投与し、胎児及び出生児に及ぼす影響について検討した。投与期間は妊娠 7 日から妊娠 17 日までとした。母体の約半数は妊娠 21 日に帝王切開し、残りの約半数は自然分娩させた。

投与量設定の根拠: 先に実施したラット胚・胎児発生に関する試験では、低用量の 4 mg/kg でも早期胎児死亡率の増加傾向、胎児の骨化遅延、出生児の骨化遅延及び体重増加抑制がみられたことから、本追加試験では 4 mg/kg を高用量とし、以下、2 及び 1 mg/kg を設定した。

試験成績: 胎児については、早期及び後期胎児死亡率、平均生存胎児数、平均生存胎児体重、外表、内臓及び骨格にイグラチモド投与の影響はみられなかった。

出生児については、生存率、体重推移、4 日齢児の骨格観察、形態分化及び剖検所見にイグラチモド投与の影響はみられなかった。

無毒性量及びその設定根拠: 今回の追加試験結果と先に実施したラット胚・胎児発生に関する試験の結果を総合して、次世代の発生に関する無毒性量は 2 mg/kg と判断した(概要表 2.6.7.13B)。

2.6.6.6.7 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

添付資料 4.2.3.5.2.3 (S128)

妊娠 NZW ウサギにイグラチモト [REDACTED] の 1, 3 及び 10 mg/kg を反復経口投与し、母体及び胎児に及ぼす影響について検討した。投与期間は妊娠 6 日から妊娠 18 日までとした。母体は全例を妊娠 28 日に帝王切開した。

投与量設定の根拠: 用量設定試験の結果(2.6.6.6.2)を参考に、10 mg/kg を高用量とし、以下、3 及び 1 mg/kg を設定した。

試験成績: 母体に及ぼす影響として、10 mg/kg で流産数の増加傾向がみられた。また、3 mg/kg 以上で体重増加抑制又は体重減少が、10 mg/kg で摂餌量及び摂水量の軽度減少がみられた。

胎児に及ぼす影響として、10 mg/kg で早期及び後期胎児死亡率の増加又は増加傾向、平均生存胎児体重の減少傾向並びに骨化遅延がみられたが、外表、骨格及び内臓にイグラチモド投与に起因する異常はなく、催奇形性はみられなかった。

無毒性量及びその設定根拠: 親動物の一般毒性学的無毒性量は、3 mg/kg で体重増加抑制がみられたことから 1 mg/kg と判断した。生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は、10 mg/kg で流産数の増加傾向がみられたことから 3 mg/kg と判断した。次世代の発生に関する無毒性量は、10 mg/kg で早期及び後期胎児死亡率の増加又は増加傾向、平均生存胎児体重の減少傾向及び骨化遅延がみられたことから 3 mg/kg と判断した(概要表 2.6.7.13C)。

2.6.6.6.8 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料 4.2.3.5.3.1 (S131)

妊娠中及び分娩後の SD ラットにイグラチモト [REDACTED] の 2, 14 及び 100 mg/kg を反復経口投与し、母体及び出生児に及ぼす影響について検討した。投与期間は妊娠 17 日から分娩後 21 又は 22 日までとした。

投与量設定の根拠: 用量設定試験の結果(2.6.6.6.3)を参考に、100 mg/kg を高用量とし、以下、14 及び 2 mg/kg を設定した。

試験成績: 母体に及ぼす影響として、2 mg/kg 以上で平均妊娠期間の延長がみられ、14 mg/kg で 1 例、100 mg/kg で 2 例が分娩途中に死亡した。100 mg/kg では妊娠期間中から摂餌量の減少が、授乳期間中に体重増加抑制がみられ、離乳時の剖検では肝臓重量の増加がみられた。

出生児に及ぼす影響として、100 mg/kg で平均生存出生児数の減少、生存率の減少、体重増加抑制及び骨化遅延(4 日齢児)がみられた。一般状態、形態分化、感覚・反射機能、情動性、学習及び記憶、生殖能力、剖検所見に異常はみられなかった。

無毒性量及びその設定根拠: 親動物の一般毒性学的無毒性量は、14 mg/kg で死亡例がみられたことから 2 mg/kg と判断した。生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は、2 mg/kg で平均妊娠期間の延長がみられたことから 2 mg/kg 未満と判断した。次世代の発生に関する無毒性量は、100 mg/kg の出生児に生存率の減少、体重増加抑制及び骨化遅延(4 日齢児)がみられたことから 14 mg/kg と判断した(概要表 2.6.7.14)。

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当試験なし。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 抗原性試験

イグラチモドの薬物アレルギー誘発作用を検討することを目的に、抗原性試験を実施した。

なお、イグラチモドには蛋白質に結合する適当な官能基がないため、蛋白結合物の作製が困難であることから、官能基としてアミノ基を有する M1 の蛋白結合物を作製し、ASA 及び PCA 試験に用いた。

2.6.6.8.1.1 試験管内直接抗グロブリン試験

添付資料 4.2.3.7.1.1(S133)

イグラチモド [REDACTED] を用いて、Molthan の方法²⁵⁾に準じて行った。血液型 O 型の 2 名から採取した血液を使用し、クームス試薬として 2 種類の抗ヒトグロブリン抗体を用いた。

試験成績：イグラチモド [REDACTED] の結晶が析出しない最高濃度である 1000 µg/mL で赤血球の凝集はみられず、試験管内直接抗グロブリン反応は陰性であった(概要表 2.6.7.17.1)。

2.6.6.8.1.2 ラット及びサルの血清抗体価測定

添付資料 4.2.3.7.1.2(S134)

ラット 3 カ月間反復経口投与毒性試験(2.6.6.3.1)及びサル 3 カ月間反復経口投与毒性試験(2.6.6.3.4)の投与期間終了時及び回復期間終了時に採取した血清を用い、イグラチモドに対する抗体産生の有無を受身赤血球凝集反応により調べた。すなわち、タンニン酸法により M1 の牛血清アルブミン結合物をヒツジ赤血球表面に吸着させ、そこへ被験血清を添加し、赤血球凝集反応の有無を指標にして、被験血清中の抗イグラチモド抗体を測定した。

試験成績：イグラチモドに対する血清抗体は検出されなかった(概要表 2.6.7.17.1)。

2.6.6.8.1.3 モルモット能動的全身性アナフィラキシー(ASA)試験

添付資料 4.2.3.7.1.2(S134)

Hartley モルモットにイグラチモドを経口又は皮下経路で感作し、ASA 反応誘発性を検討した。経口感作群では、イグラチモド [REDACTED] の 1.5 及び 15 mg/kg を 15 回(1 週間当たり 5 回、3 週間)投与により感作した。皮下感作群では、イグラチモド [REDACTED] 又は M1 卵白アルブミン結合物(M1・OVA)を FCA と混合して、投与量 2 mg/匹で 3 回(1 週間当たり 1 回、3 週間)投与により感作した。経口感作群及び皮下感作群ともに、最終感作終了 2 週間後にイグラチモド [REDACTED] 又は M1 牛血清アルブミン結合物(M1・BSA)を 2 mg/匹静脈内投与して、ASA 反応誘発の有無を調べた。

試験成績：イグラチモドの経口及び皮下感作群とともに、ASA 反応は誘発されなかった(概要表 2.6.7.17.1)。

2.6.6.8.1.4 モルモット同種受身皮膚アナフィラキシー(PCA)試験

添付資料 4.2.3.7.1.2(S134)

ASA 試験(2.6.6.8.1.3)の経口及び皮下感作群より最終感作終了 12 日後を得た血清について、PCA 反応誘発性を検討した。Hartley モルモットの背部皮膚に被験血清を皮内投与した後、イグラチモド [REDACTED] 又は M1 牛血清アルブミン結合物(M1・BSA)を 2 mg/匹静脈内投与して、PCA 反応誘発の有無を

調べた。

試験成績：イグラチモドの経口及び皮下感作群より得た血清は、いずれもPCA反応を誘発しなかつた(概要表 2.6.7.17.1)。

2.6.6.8.2 依存性試験

イグラチモドは動物実験において鎮痛作用がみられたことから(参考資料 4.2.1.1.35)，依存性試験が必要と考え、ラットにおける身体依存性試験を実施した。

しかし、ラット、イヌ及びサル単回投与毒性試験では、臨床適用経路である経口投与において、2000 mg/kg以上用量でも明らかな急性中枢神経作用がみられなかつたことから、「薬物依存性に関する動物実験と臨床観察の適用範囲について」[薬麻第383号、昭和53年(1978年)6月7日)]に示されている除外範囲に該当すると考え、精神依存性試験及び臨床観察は行わなかつた。

2.6.6.8.2.1 ラット身体依存性試験

添付資料 4.2.3.7.4.1(S135)

SD ラットを用い、細谷の試験法²⁶⁾を参考に実施した。投与量は低用量群として 10 mg/kg/日を、高用量群として 300 mg/kg/日を、漸増投与群として 10～300 mg/kg/日(1週間ごとに 58 mg/kg/日ずつ增量)を設定した。フェノバルビタール及び塩酸モルヒネの投与群は吉村らの報告²⁷⁾を参考に、それぞれ 30～180 mg/kg/日漸増群(1週間ごとに 30 mg/kg/日ずつ增量)及び 20～120 mg/kg/日漸増群(1週間ごとに 20 mg/kg/日ずつ增量)を設定した。投与経路はイグラチモド [REDACTED] 及びフェノバルビタールは経口投与、塩酸モルヒネは皮下投与とした。投与初日～投与 41 日は 1 日 2 回の投与を行い、投与 42 及び 43 日には休薬(媒体投与)又は代替投与、44～49 日は無処置とした。

試験成績：いずれのイグラチモド [REDACTED] 投与群にも休薬により体重減少、摂餌量減少及び一般状態の変化はみられなかつたことから、イグラチモドに身体依存性形成能はないと判断した。また、フェノバルビタール及び塩酸モルヒネ投与群にイグラチモド [REDACTED] の 300 mg/kg/日を代替投与しても、休薬動物と同程度の体重及び摂餌量の減少がみられ、一般状態においても退薬症候は抑制されなかつたことから、イグラチモドには中枢神経抑制型(バルビタール型)及びオピオイド型(モルヒネ型)薬物に対する交差依存性もないと判断した(概要表 2.6.7.17.2)。

2.6.6.8.3 代謝物の毒性試験

臨床第 I 相試験においてヒトの血漿中に検出されたイグラチモドの代謝物 M1, M2, M3, M4 及び M5 について、単回静脈内投与試験及び遺伝毒性試験を実施した。更に、主要代謝物である M2 については、1 カ月間反復静脈内投与試験、試験管内直接抗グロブリン試験並びに光毒性及び光アレルギー性試験も実施した。

2.6.6.8.3.1 ラット単回静脈内投与毒性試験

添付資料 4.2.3.7.5.1(S136), 4.2.3.7.5.2(S137) 及び 4.2.3.7.5.3(S138)

SD ラットに M1, M2, M3, M4 及び M5 を単回静脈内投与し、これらの毒性について検討した。各群の動物数は雌雄各 5 匹とし、観察期間は 2 週間とした。

試験成績：M1(投与量: 200, 250, 300 mg/kg)では、200 mg/kg 以上で一過性の体重減少、自発運動の減少、呼吸数の減少、横臥、腹臥、振戻、よろめき歩行、這い回り、散瞳及び被毛の汚れが、300 mg/kg で呼吸深大、呼吸困難及び流涎がみられた。250 mg/kg 以上で投与翌日に死亡がみられ

た。死亡例には胃及び小腸に黒色液状又はタール状物質並びに腺胃部粘膜のびらん又は潰瘍がみられたが、生存例の観察期間終了時の剖検で異常はみられなかった。M1 の概略の致死量は、雄では 250 mg/kg を上回り 300 mg/kg 以下の量、雌では 200 mg/kg を上回り 250 mg/kg 以下の量であった。

M2(投与量: 150, 200, 250, 300 mg/kg) では、150 mg/kg 以上で一過性の体重減少及び流涎が、200 mg/kg 以上で自発運動の減少、呼吸不整及び被毛の汚れが、250 mg/kg 以上で腹臥が、300 mg/kg で易刺激性がみられた。200 mg/kg 以上で投与翌日及び投与後 2 日に死亡がみられた。死亡例には、胃、小腸及び大腸に暗赤色又は黒褐色の内容物がみられ、胃には潰瘍がみられたが、生存例の観察期間終了時の剖検で異常はみられなかった。M2 の概略の致死量は雌雄ともに 200 mg/kg であった。

M3, M4 及び M5(投与量はいずれも 100 mg/kg) では、一過性の体重減少又は増加抑制がみられたのみで、死亡例はなかった。M3, M4 及び M5 の概略の致死量はいずれも雌雄ともに 100 mg/kg を上回る量であった(概要表 2.6.7.17.3.1)。

2.6.6.8.3.2 ラット1ヵ月間反復静脈内投与毒性試験

添付資料 4.2.3.7.5.4(S139)

SD ラットに M2 の 1, 3, 10 及び 30 mg/kg を 1 カ月間反復静脈内投与した場合の毒性と、全群について、1 カ月間の休薬期間を設けて回復性について検討した。

投与量設定の根拠: pH 及び浸透圧比から M2 の反復投与可能な最高投与液濃度は 3 mg/mL と考えられることから、最高用量を 30 mg/kg とし、以下 10, 3 及び 1 mg/kg を設定した。

試験成績: 30 mg/kg で軽度の体重增加抑制、尿比重の減少及び尿量の増加傾向がみられた。病理組織学的検査では、30 mg/kg で腎乳頭部尿路上皮の過形成並びに腎孟粘膜下組織及び膀胱粘膜下組織の細胞浸潤がみられた。同様な変化は、イグラチモト [REDACTED] のラット 3 カ月間及び 6 カ月間反復経口投与毒性試験でもみられており、尿検査でみられた変化を含めていずれも 1 カ月間の休薬により回復していた。

無毒性量及びその設定根拠: 30 mg/kg で体重增加抑制並びに腎臓及び膀胱の組織学的变化がみられたことから、これらの毒性所見がみられなかった 10 mg/kg を無毒性量と判断した(概要表 2.6.7.17.3.2)。

2.6.6.8.3.3 細菌を用いる復帰突然変異試験

添付資料 4.2.3.3.1.1(S112) 及び 4.2.3.7.5.5(S140)

試験菌株として *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 及び TA1537 株並びに *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、プレインキュベーション法により、S9 存在下及び非存在下での M1, M2, M3, M4 及び M5 の遺伝子突然変異誘発性について検討した。いずれの代謝物も最高用量は 5000 µg/plate とした。M1 及び M2 については、用量設定試験では公比 4 で 1.22 µg/plate まで 7 段階、本試験では公比 2 で 19.5 µg/plate まで 9 段階の用量を設定した。M3, M4 及び M5 については、用量設定試験では公比 2 で 78.1 µg/plate まで 7 段階、本試験では公比 2 で 156 µg/plate まで 6 段階の用量を設定した。

試験成績: M1, M2, M3, M4 及び M5 には細菌に対する遺伝子突然変異誘発性はみられなかった(概要表 2.6.7.17.3.3A 及び 2.6.7.17.3.3B)。

2.6.6.8.3.4 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

添付資料 4.2.3.3.1.2(S113) 及び 4.2.3.7.5.6(S141)

主要代謝物 M2 についてチャイニーズハムスター肺由来の V79 細胞及びヒトリンパ球を用いて *in vitro* 染色体異常試験を実施した。その後、マウスにおける混餌投与がん原性試験において悪性リンパ腫の発生率の増加がみられたことから、その原因が M2 以外の代謝物の遺伝毒性に基づく可能性

を検討する目的で、M1, M3, M4 及び M5 についても V79 細胞を用いて *in vitro* 染色体異常試験を実施した。

M1 から M5 の V79 細胞を用いる試験では、代謝活性化法(S9 存在下及び非存在下で 6 時間処理)及び直接法(S9 非存在下で 24 及び 48 時間処理)で検討した。M2 のヒトリンパ球を用いる試験では、V79 細胞を用いた試験で染色体異常誘発作用がみられなかつたことから、直接法(S9 非存在下で 24 時間処理)のみで検討した。各被験物質の最高濃度は、細胞増殖抑制を指標とした用量設定試験の成績を参考に、細胞毒性がみられた場合は 50% 細胞増殖抑制濃度を上回る濃度を設定し、細胞毒性がみられなかつた場合は、被験物質の溶解性及び細胞への pH の影響を考慮した処理可能最大濃度を設定した。すなわち、M1 及び M2 は 600, 300, 150 及び 75 µg/mL, M3 及び M4 は 200, 100, 50 及び 25 µg/mL, M5 は 160, 80, 40 及び 20 µg/mL とした。

試験成績：M1, M2, M3, M4 及び M5 には V79 細胞に対する染色体異常誘発性はみられなかつた。また、M2 にはヒトリンパ球に対する染色体異常誘発性もみられなかつた(概要表 2.6.7.17.3.3C, 2.6.7.17.3.3D 及び 2.6.7.17.3.3E)。

2.6.6.8.3.5 マウス小核試験

添付資料 4.2.3.3.1.2 (S113) 及び 4.2.3.7.5.7 (S142)

主要代謝物 M2 について ICR マウスを用いて単回及び 5 日間反復静脈内投与での *in vivo* 骨髄小核試験を実施した。その後、マウスにおける混餌投与がん原性試験において悪性リンパ腫の発生率の増加がみられたことから、その原因が M2 以外の代謝物の遺伝毒性に基づく可能性を検討する目的で、M1, M3, M4 及び M5 についても単回静脈内投与での小核試験を実施した。

マウスに各被験物質を静脈内投与し、イグラチモド [REDACTED] (2.6.6.4.5) と同じ 24 時間後に骨髄塗抹標本を作製し、小核を有する多染性赤血球の出現を調べた。

投与量設定の根拠：投与量は用量設定試験の成績を参考に、死亡例がみられない最大量、又は、各被験物質の溶解可能最大濃度を参考にして最高用量を設定した。すなわち、M1 は 200, 100 及び 50 mg/kg を、M2 は 150, 100 及び 50 mg/kg を、M3 及び M4 は 100, 50 及び 25 mg/kg を、M5 は 80, 40 及び 20 mg/kg を設定した。

試験成績：M1, M2, M3, M4 及び M5 にはマウス骨髄細胞に対する小核誘発性はみられなかつた(概要表 2.6.7.17.3.4A 及び 2.6.7.17.3.4B)。

2.6.6.8.3.6 試験管内直接抗グロブリン試験

添付資料 4.2.3.7.1.1 (S133)

M2 を用いて Molthan の方法²⁵⁾に準じて行った。血液型 O 型の 2 名から採取した血液を使用し、クームス試薬として 2 種類の抗ヒトグロブリン抗体を用いた。

試験成績：M2 の結晶が析出しない最高濃度の 1000 µg/mL で赤血球の凝集はみられず、試験管内直接抗グロブリン反応は陰性であった(概要表 2.6.7.17.3.5)。

2.6.6.8.3.7 モルモット光毒性試験

添付資料 4.2.3.7.7.3 (S145)

Hartley モルモットに M2 の 1.5 及び 7.5 mg/kg を単回静脈内投与し、投与後 10 分から背部皮膚に UVA(長波長紫外線)を約 3 時間(約 10 J/cm²)照射して光毒性を検討した。判定は照射後 24 及び 48 時間に行った。

投与量設定の根拠：予備試験として、M2 の 1.5, 2.5, 7.5 及び 10 mg/kg を静脈内投与したところ、2.5 mg/kg 以上で皮膚に紅斑がみられたことから、1.5 及び 7.5 mg/kg を設定した。

試験成績: 24 時間後の判定では、M2 の 1.5 mg/kg で 2/6 例に軽度の紅斑がみられた。7.5 mg/kg では 1/6 例に軽度の紅斑が、5/6 例に中等度の紅斑がみられた(概要表 2.6.7.17.3.6)。

2.6.6.8.3.8 モルモット光アレルギー性試験

添付資料 4.2.3.7.7.4(S146)

Adjuvant strip 法²⁸⁾に準じて光アレルギー性を検討した。Hartley モルモットに M2 の 7.5 mg/kg を静脈内投与し、投与後 10 分から頸部皮膚に UVA を約 3 時間(約 10 J/cm²)照射して感作した。なお、M2 の感作は 1 日おきに 5 回繰り返した。惹起は最終感作終了 2 週間後に行った。

試験成績: M2 に光アレルギー性はみられなかった(概要表 2.6.7.17.3.6)。

2.6.6.8.4 その他の試験

2.6.6.8.4.1 抗炎症薬(NSAID)との併用によるラット2週間反復経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.7.7.1(S143)

SD ラットにイグラチモド [REDACTED] の 3, 30 及び 100 mg/kg と NSAID のナプロキセン(10 mg/kg), ロキソプロフェン(4 mg/kg)又はインドメタシン(2 mg/kg)を 2 週間併用経口投与し、NSAID 併用による毒性の増強作用を検討した。更に、イグラチモド [REDACTED] の 30 及び 100 mg/kg 並びにその併用群では 2 週間の休薬による回復性についても検討した。

投与量設定の根拠: イグラチモド [REDACTED] の投与量は、臨床推奨用量(50 mg/日)の 3 倍に相当する 3 mg/kg を低用量として設定し、その他に 30 及び 100 mg/kg を設けた。NSAID はほぼ臨床用量に相当するナプロキセン 10 mg/kg, ロキソプロフェン 4 mg/kg 及びインドメタシン 2 mg/kg を設定した。

試験成績: イグラチモド [REDACTED] 単独投与と NSAID を併用した場合の毒性を比べると、イグラチモド [REDACTED] の 3 mg/kg と NSAID との併用では特記すべき所見はみられなかった。

30 mg/kg では、ロキソプロフェンとの併用で RBC の減少傾向、MCV、網赤血球数及び血小板数の増加、MCHC の減少、赤血球形態異常、TP 及び鉄の減少、UIBC の増加、脾臓重量の増加並びに脾臓の髄外造血亢進がみられた。また、ナプロキセン及びロキソプロフェンとの併用で骨髄顆粒球系細胞比増加及びリンパ球比減少がみられたが、いずれも骨髄有核細胞数に異常はみられなかった。インドメタシンとの併用では特記すべき所見はみられなかった。

100 mg/kg では、ナプロキセン、ロキソプロフェン又はインドメタシンとの併用に共通して便潜血、網赤血球数及び血小板数の増加又は増加傾向、赤血球形態異常、脾臓の髄外造血亢進がみられた。これらに加えてロキソプロフェンとの併用では RBC の減少、MCV 及び MCH の増加、UIBC の増加並びに脾臓重量の増加がみられた。また、骨髄リンパ球比減少もみられたが、骨髄有核細胞数に異常はみられなかった。

2 週間の休薬後には 100 mg/kg とロキソプロフェンの併用で重量増加を伴わない軽度の脾臓重量体重比の増加が残存したのみで、その他の変化は全て回復していた。

以上、イグラチモドと NSAID との併用により、イグラチモド [REDACTED] の 30 mg/kg 以上で変化の増強がみられたが、臨床推奨用量の 3 倍に相当する 3 mg/kg では毒性の増強はみられなかった。

なお、イグラチモドと NSAID との併用により増強した変化は、以下の理由によりいずれも消化管障害に関連する変化と考えられた。

すなわち、RBC 減少、赤血球平均恒数(MCH, MCHC, MCV)の変動及び赤血球形態異常は、貧血を示唆するものと考えられるが、骨髄の有核細胞数に異常はみられず、また、網赤血球数の増加が

みられたことより骨髓機能は正常であると考えられ、造血障害の可能性は考え難く、溶血の可能性についても他の関連する血液化学的検査及び病理学的検査結果等から考え難い。一方、出血については便潜血がみられたことから、消化管出血が考えられたが、その他には外傷や腎臓からの出血を示す尿潜血もみられなかった。したがって、本試験でみられた貧血は骨髓障害、溶血又は腎障害に起因するものではなく、消化管からの出血に関連した変化であることが示唆された。

また、血清鉄減少の原因としては、一般的に、摂取不足及び吸収不良による供給低下、妊娠及び分娩などの需要の増大、出血に伴う損失増大が考えられる²⁹⁾。本試験で摂餌量減少はみられたが、一過性であり、鉄の摂取不足を起こすようなものではないと考えられた。また、需要が増大するような生理的変化もなかったことより、消化管出血で鉄喪失量が増大する一方、イグラチモドの消化管に対する影響により吸収不良が生じて血清鉄が減少し、UIBCが増加したものと考えられた。

TPの減少についても肝障害を示唆する変化はみられないことより、生合成阻害ではなく消化管に対する影響による吸収不良が原因と考えられた。骨髓から末梢血中への網赤血球の放出による網赤血球数の増加、血小板数増加、脾臓重量増加及び脾臓での髓外造血亢進はいずれも貧血に対する反応性の変化であると考えられた(概要表 2.6.7.17.4.1)。

2.6.6.8.4.2 ラット胎児動脈管に及ぼす影響

添付資料 4.2.3.7.7.2 (S144)

PG 產生抑制作用を有する薬物は、動物実験において経胎盤性の胎児動脈管収縮作用を示すことが報告されていることから³⁰⁾、イグラチモドについても胎児動脈管収縮作用を検討した。

SD ラットの妊娠 21 日にイグラチモド [REDACTED] の 0.3, 1, 3, 10 及び 30 mg/kg を単回経口投与し、投与 6 時間後の胎児動脈管に対する作用について検討した。比較対照群としてインドメタシン、イブプロフェン及びアスピリン投与群を設けた。

投与時期及び投与量設定の根拠: 予備試験として、妊娠雌ラットにイグラチモド [REDACTED] の 10 mg/kg を母体屠殺の 1, 4, 6, 8 及び 24 時間前に単回経口投与した。その結果、胎児動脈管の収縮は母体屠殺 6 時間前の投与で最も強く認められた。このことから、イグラチモドの投与時期は母体屠殺の 6 時間前とし、投与量は、イグラチモド [REDACTED] のラット胎児動脈管に及ぼす影響の結果(参考資料 4.2.3.7.7.18)を参考に、0.3, 1, 3, 10 及び 30 mg/kg を設定した。比較対照薬であるインドメタシンの投与量は 0.3, 1, 3 及び 10 mg/kg、イブプロフェンは 1, 3, 10 及び 30 mg/kg、アスピリンは 10, 30, 100 及び 300 mg/kg とし、イグラチモド [REDACTED] と同様に投与した。

試験成績: イグラチモド [REDACTED] は、臨床推奨用量の 3 倍に相当する 3 mg/kg で動脈管内径及び内径比(動脈管内径／主肺動脈内径)が陰性対照群と比較して減少し、胎児動脈管に対する収縮作用が認められた。インドメタシン及びイブプロフェンは 1 mg/kg(インドメタシンはほぼ臨床用量に相当、イブプロフェンは臨床用量の約 1/12 に相当)で、アスピリンは 100 mg/kg(臨床用量の約 1～5 倍)で、胎児動脈管の収縮が認められた(概要表 2.6.7.17.4.2)。

2.6.6.8.4.3 光毒性及び光アレルギー性試験

NSAID の中には、ヒトに光線過敏症を引き起こす薬剤のあることが知られていることから^{31), 32)}、イグラチモドについても光毒性及び光アレルギー性試験を行った。

2.6.6.8.4.3.1 モルモット光毒性試験

添付資料 4.2.3.7.7.3 (S145)

Hartley モルモットにイグラチモド [REDACTED] の 1.5, 3.75, 7.5, 15 及び 30 mg/kg を単回経口投与し、投与後 1 時間から背部皮膚に UVA を約 3 時間(約 10 J/cm²)照射して光毒性を検討した。判定は照射

後 24 及び 48 時間に行った。比較対照物質としては NSAID であるナプロキセンを、陽性対照物質としてはヒトで光線過敏症の発生が知られているクロルプロマジンを用いた。

投与量設定の根拠: イグラチモド [REDACTED] の最高用量は臨床推奨用量(50 mg/日)の 30 倍である 30 mg/kg とし、以下 15, 7.5 及び 3.75 mg/kg を設定した。なお、3.75 mg/kg でも皮膚反応がみられたため、更に、1.5 mg/kg を追加した。ナプロキセンの投与量は臨床用量(600 mg/日)の約 10 及び 5 倍に相当する 120 及び 60 mg/kg を設定した。クロルプロマジンの投与量は臨床用量(450 mg/日)の約 2.5 及び 1 倍に相当する 22.5 及び 9 mg/kg を設定した。

照射時間設定の根拠: イグラチモド [REDACTED] の 30 mg/kg をモルモットに経口投与し、投与後 30 分、1, 2, 4, 6, 10, 16, 24 及び 48 時間の血清中及び皮膚内のイグラチモド未変化体濃度を測定したところ、投与後 1 時間で皮膚内濃度が最も高かった(参考資料 4.2.3.7.7.6)。このことから、UVA の照射は投与後 1 時間からとした。ナプロキセン及びクロルプロマジン投与群もイグラチモド [REDACTED] 投与群と同様に照射した。

試験成績: 24 時間後の判定では、イグラチモド [REDACTED] の 3.75 mg/kg で 1/5 例に軽度の紅斑がみられた。用量の増加に伴い、紅斑の程度は強くなり、また、例数も増加した。ナプロキセンの 60 及び 120 mg/kg 並びにクロルプロマジンの 22.5 mg/kg にも陽性例がみられた。

イグラチモド [REDACTED]、ナプロキセン及びクロルプロマジンの光毒性の強さを臨床用量比で比較すると、イグラチモド [REDACTED] はナプロキセンとほぼ同等であり、クロルプロマジンよりも弱かった(概要表 2.6.7.17.4.3)。

2.6.6.8.4.3.2 モルモット光アレルギー性試験

添付資料 4.2.3.7.7.4 (S146)

Adjuvant strip²⁸⁾ 法に準じて光アレルギー性を検討した。Hartley モルモットにイグラチモド [REDACTED] の 1.5, 15 及び 30 mg/kg を経口投与し、投与後 1 時間から頸部皮膚に UVA を約 3 時間(約 10 J/cm²) 照射して感作した。なお、イグラチモドの感作は 1 日おきに 5 回繰り返した。惹起は最終感作終了 2 週間後に行った。

投与量設定の根拠: イグラチモド [REDACTED] は臨床推奨用量(50 mg/日)の 30 倍である 30 mg/kg を高用量とし、以下 15 及び 1.5 mg/kg を設けた。陽性対照群として、光アレルギー性が知られている 6-メチルクマリンの 5%塗布群を設けた。

試験成績: イグラチモドのいずれの投与群にも光アレルギー性はみられなかった。陽性対照である 6-メチルクマリン塗布群では全例に皮膚の陽性反応がみられた(概要表 2.6.7.17.4.3)。

2.6.6.8.4.4 ウサギ3週間反復経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.7.7.5 (S147)

NZW ウサギにイグラチモド [REDACTED] の 10 及び 30 mg/kg を 3 週間反復経口投与し、消化管及び腎臓に対する障害作用を検討した。

投与量設定の根拠: 本試験に先立ち、イグラチモド [REDACTED] の 30, 100 及び 300 mg/kg をウサギに投与したところ、いずれの投与群にも死亡例がみられた。この結果から確実に毒性が発現すると考えられる 30 mg/kg を高用量とし、以下 10 mg/kg を設定した。

試験成績: 30 mg/kg の雄 1 例を体重、摂餌量及び摂水量の減少により投与 16 日に切迫屠殺した。切迫屠殺例には、盲腸粘膜の出血、BUN 及び CRE の増加がみられたが、腎臓の組織に異常はみられなかった。

生存例では、10 mg/kg 以上の雄で CRE の増加がみられ、30 mg/kg の雄で体重、摂餌量及び摂水量の減少、胃潰瘍並びに胃潰瘍に関連すると考えられる血液学的及び血液化学的検査値等の変化

2.6.6 毒性試験概要文

がみられたが、腎臓の組織に異常はみられなかった。30 mg/kg の雌でも体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少並びに体重増加抑制に関連すると考えられる血液化学的検査値等の変化がみられたが、消化管及び腎臓の組織に異常はみられなかった。

以上のように、ウサギ反復経口投与試験においてもラット及びサルと同様に消化管及び腎臓に対する影響が認められた。

無毒性量及びその根拠：雄の 30 mg/kg で体重、摂餌量及び摂水量の減少、胃潰瘍並びに BUN 及び CRE の増加がみられ、CRE の増加は 10 mg/kg でもみられたこと、雌では 30 mg/kg で体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少がみられたことから、本試験における無毒性量は雄では 10 mg/kg 未満、雌では 10 mg/kg と判断した(概要表 2.6.7.17.4.4)。

2.6.6.8.4.5 MTXとの併用によるラット1ヵ月間反復経口投与毒性試験(非GLP試験)

参考資料 4.2.3.7.7.20 (S162)

雌 SD ラットにイグラチモド [REDACTED] の 10 及び 30 mg/kg と MTX の 7.5 及び 25 mg/kg/週を 1 カ月間併用経口投与し、MTX 併用による毒性の増強作用を検討した。

投与量設定の根拠：イグラチモド [REDACTED] の低用量としてラット 3 カ月間反復経口投与試験(2.6.6.3.1)の無毒性量である 10 mg/kg を、高用量として軽度な毒性がみられた 30 mg/kg を、MTX の低用量として毒性がほとんど観察されないと期待された 7.5 mg/kg/週を、高用量として軽度な毒性の発現が期待された 25 mg/kg/週を設定した。

試験成績：イグラチモドの 10 mg/kg と MTX の 7.5 mg/kg/週の併用群では、併用による影響はみられなかった。MTX の 7.5 mg/kg/週以上で単独群及び併用群のいずれにも、MTX の骨髄抑制作用に起因すると考えられる網赤血球数の増加、RBC の減少、Hb 濃度の減少又は MCV の増加がみられた。イグラチモドの 10 mg/kg と MTX の 25 mg/kg/週の併用群、並びにイグラチモドの 30 mg/kg と MTX の 7.5 mg/kg/週の併用群では骨髄有核細胞数の減少が、イグラチモドの 30 mg/kg と MTX の 25 mg/kg/週の併用群では骨髄有核細胞数の減少及び骨髄の造血低下がみられた。しかし、これら骨髄有核細胞数の減少や骨髄の造血低下は軽度な変化であり、末梢血の検査では MTX 単独群と比較して貧血の増強はみられず、イグラチモドとの併用により MTX の骨髄毒性が著しく増強することはなかった。併用による新規な毒性の発現はみられなかった。

2.6.6.9 考察及び結論

2.6.6.9.1 単回投与毒性

単回投与毒性試験では、臨床適用経路である経口投与での概略の致死量は、ラットでは雄で 5000 mg/kg を上回る量、雌で 5000 mg/kg であり、イヌ及びサルでは 2000 mg/kg を上回る量であった。単回静脈内投与での概略の致死量は、ラットでは雌雄ともに 139 mg/kg であり、死亡例には消化管の粘膜暗赤色化及び血液様内容物がみられた。皮下投与での概略の致死量は、ラットでは雌雄ともに 4000 mg/kg を上回り 5000 mg/kg 未満の量であり、2000 mg/kg 以上で腎障害(腎孟炎、腎盂腎炎)が、5000 mg/kg で消化管障害(潰瘍)がみられた。

2.6.6.9.2 反復投与毒性

2.6.6.9.2.1 消化管障害及び腎障害

反復経口投与毒性試験では、ラット及びサルともに主要な毒性は消化管障害及び腎障害とそれに関連すると考えられる変化であった。ラットでは胃、小腸及び盲腸のびらん又は潰瘍並びに腎乳頭壊死、腎尿路上皮の過形成(fornix 部、乳頭部)及び腎孟炎がみられた。サルでは、消化器に関連する症状と

2.6.6 毒性試験概要文

して嘔吐、軟便及び下痢がみられたが、ラットでみられたような病理組織学的变化ではなく、消化管に関しては3ヵ月間投与試験の高用量群(125 mg/kg)の直腸にごく軽度の变化(陰窩の拡張及び陰窩に細胞残渣)がみられたのみであった。しかし、貧血及び便潜血がみられていることから、消化管からの軽度の出血があったものと考えられる。また、サルではBUN及びCREの増加がみられていることから腎臓に対する影響が示唆されたが、病理組織学的検査では腎臓に異常はみられなかった。また、ウサギでも胃潰瘍並びにBUN及びCREの増加がみられたが、腎臓の組織に異常は認められなかった。

このような消化管障害及び腎障害は、非選択的なCOX阻害作用を示すNSAID^{1, 2)}や、選択的COX-2阻害薬であるセレコキシブ³⁾及びロフェコキシブ⁴⁾でも知られている毒性所見であり、PG産生抑制に起因した変化と考えられている。イグラチモドはCOX-2阻害作用を有していることから(2.6.2.2.10 その他の薬理—PG産生に対する作用—参照)，イグラチモドの毒性試験でみられた消化管及び腎障害はCOX-2阻害によるPG産生抑制に起因するものと考えられた。また、これらの変化は休薬により回復又は回復傾向を示す可逆的変化であった。

反復投与毒性試験での消化管障害に関する無毒性量はラット6ヵ月間試験で3 mg/kg(胃にびらんがみられない用量)、サル12ヵ月間試験で2 mg/kg(消化管からの出血に起因する貧血がみられない用量)で、それぞれの定常状態(ラットは6ヵ月間投与時、サルは12ヵ月間投与時)でのイグラチモド未変化体のAUC_{0→24}はラットで53.3 μg·hr/mL(雄)及び58.8 μg·hr/mL(雌)、サルで39.7 μg·hr/mL(雄)及び37.5 μg·hr/mL(雌)であり、ヒト(臨床推奨用量:1回25 mgの1日2回投与)でのAUC_{0→24}(24.4 μg·hr/mL)の2.2~2.4倍及び1.5~1.6倍であった。しかし、消化管の潰瘍(粘膜筋板よりも深層の組織に壊死及び欠損が及ぶもの)についてはラット3ヵ月間試験の300 mg/kg以上でみられたもの、ラット6ヵ月間試験の100 mg/kg及びサル12ヵ月間試験の50 mg/kgではみられなかった。このため、消化管の潰瘍形成に対する安全域は、ラットで18~27倍(ラット6ヵ月間試験の100 mg/kgのAUC_{0→24}は431.4~647.0 μg·hr/mL)、サルで8~11倍(サル12ヵ月間試験の50 mg/kgのAUC_{0→24}は196.8~257.7 μg·hr/mL)となる(表 2.6.6-2)。ラットにおけるNSAIDとの併用投与毒性の検討では臨床用量に相当するナプロキセン、ロキソプロフェン及びインドメタシンとイグラチモドの3, 30及び100 mg/kgを併用すると、30 mg/kg以上の併用で消化管障害に起因すると考えられる変化(貧血等)の増強がみられたものの、臨床推奨用量の3倍に相当する3 mg/kgの併用では毒性の増強はみられなかったことから、臨床でNSAIDとの併用により消化管障害の著しい増強が生じる可能性は低いと考えられた。しかし、臨床第III相比較試験では約20%の患者にイグラチモドとの因果関係が否定できない胃腸障害がみられていることから、臨床使用に際しては消化器症状の発現に注意する必要があると考えられた。また、臨床第III相長期投与試験においてNSAIDとの併用期間の延長に伴う胃腸障害リスクの明らかな増加はなかったが、NSAID併用あり群はNSAID併用なし群に比べて胃腸障害発現率が高値を示した。症例数が少なくNSAIDとの併用が原因であるかどうかは不明であるもののNSAIDとの併用には注意が必要と考えられた。

表 2.6.6-2 イグラチモド反復投与試験でみられた消化管に対する影響と
イグラチモドの血中濃度及び安全域

試験名及び 投与量 (mg/kg)	血液学的 検査値の 変動 ^b	便潜血	消化管粘膜	イグラチモドの血 中濃度 AUC _{0→24} (μg·hr/mL)	安全域
		びらん	潰瘍		
ラット3ヵ月					
10	-	-	-	-	
30	-	-	-	-	368.7~396.7 15~16倍
100	+ ^{b1}	+	+	-	955.3~1131.3 39~46倍
300	+ ^{b1}	+	+	+	
1000	+ ^{b1}	+	+	+	
ラット6ヵ月					
1	-	-	-	-	
3	-	-	-	-	53.3~58.8 2.2~2.4倍
10	-	-	+	-	
30	-	+	+	-	
100	+ ^{b1}	+	+	-	431.4~647.0 18~27倍
サル3ヵ月					
5	-	-	-	-	117.7~121.0 4.8~5.0倍
25	+ ^{b2}	-	-	-	
125	+ ^{b2}	+	-	-	384.1~739.4 16~30倍
サル12ヵ月					
2	-	+ ^a	-	-	37.5~39.7 1.5~1.6倍
10	+ ^{b2}	-	-	-	
50	+ ^{b2}	+	-	-	196.8~257.7 8~11倍

a:イグラチモド投与の影響とは判断しなかった(生理出血によるもの).

b:消化管に対する影響に起因すると考えられる血液学的検査の異常(b1, 赤血球形態異常; b2, 貧血).

:消化管のびらん及び消化管に対する影響に起因する異常がみられなかった投与量.

:潰瘍, 穿孔など重篤な消化管障害がみられなかった投与量.

腎臓への影響に関しては、ラットの3ヵ月間試験では100 mg/kg以上で腎尿路上皮の過形成が、300 mg/kg以上で腎乳頭壊死がみられ、6ヵ月間試験では100 mg/kgで腎盂炎がみられたことから、腎障害に関するラットでの無毒性量は30 mg/kgであった。一方、サルでは3ヵ月間及び12ヵ月間試験でBUN及びCREの増加がみられたものの、いずれも軽度の変動であり、休薬により回復したこと、また、病理組織学的検査では腎臓に異常がみられなかったことから、サルの腎障害に関する無毒性量は12ヵ月間試験では50 mg/kgと考えられた³³⁾。ラット6ヵ月間試験の30 mg/kg、サル12ヵ月間試験の50 mg/kgのそれぞれの定常状態(ラットは6ヵ月間投与時、サルは12ヵ月間投与時)でのイグラチモド未変化体のAUC_{0→24}は、ラットで326.4 μg·hr/mL(雄)及び418.3 μg·hr/mL(雌)、サルで257.7 μg·hr/mL(雄)及び196.8 μg·hr/mL(雌)であり、ヒト(臨床推奨用量:1回25 mgの1日2回投与)でのAUC_{0→24}(24.4 μg·hr/mL)の13.4~17.1倍及び8.1~10.6倍であることから、ヒトに重篤な腎障害が発現する可能性は低いと考えられた。

2.6.6.9.2.2 ラット反復投与毒性試験でみられた尿路結石について

ラット3ヵ月間及び6ヵ月間反復経口投与毒性試験でイグラチモド投与群に尿路結石による死亡及び切迫屠殺例がみられた。

イグラチモドのラット毒性試験では、がん原性試験を除き、すべての試験で同じ供給源の同じ系統のラットを使用していることから、ラット3ヵ月間及び6ヵ月間反復経口投与毒性試験以外の毒性試験

2.6.6 毒性試験概要文

についても尿路結石による死亡の有無を調べた。その結果、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では投与前の予備飼育期間中(4~13週齢)の雌3/130例に尿路結石による死亡又は切迫屠殺がみられていた(表 2.6.6-3)。

イグラチモドのラット毒性試験でみられたSD系ラットの尿路結石による死亡例には、①雄に比べ雌で多く発生している、②雌では18週齢以内に全ての例が発生しておりイグラチモドの投与期間との関連がない、③発生頻度は散発的であり用量との関係が明らかでない、といった特徴がみられた。

表 2.6.6-3 ラットの毒性試験でみられた尿路結石による死亡例

試験名	ラット系統	投与量 (mg/kg)	一群動物数 及び性別	尿路結石による死亡・切迫屠殺数 及び死亡・切迫屠殺日
ラット3ヵ月間 反復投与試験	Jcl:SD	0, 10, 30, 100, 300, 1000	10-15M 10-15F	300: 2F 投与14及び90日(8及び18週齢) 1000: 1F 投与75日(16週齢)
ラット6ヵ月間 反復投与試験	Jcl:SD	0, 1, 3, 10, 30, 100	12-18M 12-18F	1: 1F 投与77日(17週齢) 100: 1F 投与68日(15週齢)
ラット12ヵ月間 反復投与試験 ^a (イグラチモド[REDACTED])	Jcl:SD	0, 20, 100, 500	20M 20F	0(Control): 1F 投与52日(13週齢) 20: 1M 投与351日(56週齢)
ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	Jcl:SD	—	124M 130F (受け入れ動物数)	3F 投与前の予備飼育期間中(8, 9, 10週齢)

a:参考資料4.2.3.7.7.11. M:雄. F:雌.

ラットでは自然発生性の尿路結石の頻度が高いことが報告されており^{34, 35)}、イグラチモドの毒性試験を実施した19[REDACTED]年から19[REDACTED]年について、Jcl:SDラットの生産場での背景値を調査した。その結果、生産場においても尿路結石は雄より雌が多く、7週齢といった若齢で高頻度に観察されていた(表 2.6.6-4)。更に、他施設でのJcl:SDラットを用いた毒性試験においても、6~10週齢の雌で、投薬に起因しない尿路結石による死亡が報告されていた^{36, 37, 38)}。

表 2.6.6-4 JcL:SDラット生産場での尿路結石の背景値(モニタリング剖検1989~1996, 日本クレア)

週齢	4週齢		7週齢		10週齢	
剖検数	M:2099	F:2100	M:2100	F:2100	M:2098	F:2099
所見						
腎臓結石	0	2	1	1	2	0
尿管結石	0	0	0	3	0	0
膀胱結石	1	7	3	13	2	1

M:雄. F:雌.

尿路結石が生じる原因として、尿中の無機質量及び濃度、pH、尿の停滞、ホルモンバランスの関与が考えられるが³⁹⁾、ラット3ヵ月間及び6ヵ月間反復経口投与毒性試験の尿検査では尿量、比重、pHなどの検査値に結石の原因となるような変化はみられなかった。また、イグラチモドのラット毒性試験では、尿路結石は自然発生例と同様に雌で比較的若齢から発症し、イグラチモドの投与期間及び投与量に依存しておらず、死亡又は切迫屠殺した10例の内4例は対照群又は予備飼育期間中の動物であった。更に、ラット3ヵ月間反復経口投与毒性試験の尿検査において、1000 mg/kg群の雄の尿沈渣中にイグラチモド代謝物の結晶(イグラチモドM3及びM4)が認められ、イグラチモド代謝物の結

2.6.6 毒性試験概要文

晶が結石原基となり、カルシウム等の晶質が結合して結石へと発育した可能性も考えられたことから、結石成分を分析したが、結石中にイグラチモドあるいはその代謝物は検出されなかった。

以上より、ラット3ヵ月間及び6ヵ月間反復経口投与毒性試験でみられた尿路結石は、イグラチモド投与に起因するというより、自然発生性の変化であると考えられた。

2.6.6.9.2.3 ラット3ヵ月間投与毒性試験でのChE, TP, TC, PL及びカリウムの雌雄差について

表 2.6.6-5に示したように、ラット3ヵ月間反復経口投与毒性試験の血液化学的検査において、ChE及びTPの減少が雌のみに、TC及びPLの増加並びにカリウムの減少が雄のみに認められた。

表 2.6.6-5 ラット3ヵ月間反復経口投与毒性試験のChE, TP, TC, PL及びカリウム

投与量 (mg/kg)	体重 (%) ^a	ChE (Δ pH)	TP (g/dL)	TC (mg/dL)	PL (mg/dL)	カリウム (mEq/L)
雄						
対照群	572 g	0.12	6.1	50	91	4.10
10	-4	0.10	6.2	58	98	4.15
30	-7	0.12	6.2	60*	93	4.00
100	-9**	0.11	5.9	72**	109*	4.03
300	-19**	0.11	5.8*	75**	116**	3.83
1000	-26**	0.11	5.8	86**	136*	3.73**
雌						
対照群	303 g	0.66	6.6	77	151	3.62
10	-4*	0.73	6.7	78	142	3.86
30	0	0.48*	6.2*	61**	113**	3.89*
100	-13**	0.35**	6.4	69	119*	3.90*
300	-19**	0.22**	5.8**	58*	103**	3.98
1000	-23**	0.22**	5.9**	65	120	3.95

*:p<0.05. **:p<0.01. a:投与終了時、投与群は対照群との差を%で示す。

一般的に、血清中のTPの減少は肝障害やネフローゼ症候群で、ChEの減少は肝障害で、TCの増加は肝・胆道障害(胆汁うつ滞), ネフローゼ症候群, 膵炎, 甲状腺機能低下及び長期にわたるストレスで、PLの増加は肝・胆道障害(胆汁うつ滞), ネフローゼ症候群, 膵炎及び甲状腺機能低下で、カリウムの減少は摂取不足, 細胞内への移動(アルカローシス)及び尿中への排泄増加及び消化管からの喪失(嘔吐, 下痢, 吸収不良)でみられることが知られている^{40, 41)}。しかし、ラット3ヵ月間試験では他の検査結果から、生存例には肝障害, ネフローゼ症候群, 膵炎及び甲状腺機能低下を疑わせる変化はみられなかった。

一方、血清中のTP, TC及びカリウムは制限給餌したラットでも変動することが知られている(表2.6.6-6～表2.6.6-8)^{42, 43, 44)}。これらの報告の間では変動の傾向は必ずしも一致せず、また、制限給餌の期間により変動の傾向が変わる場合があるものの、概ねTPの減少は雌で、TCの増加は雄で、カリウムの減少は雌で強い傾向がみられた。イグラチモドのラット3ヵ月間試験では30 mg/kg以上には体重増加抑制が、1000 mg/kgには摂餌量の減少が、また、100 mg/kg以上には消化管粘膜のびらん又は潰瘍がみられていることから、ラット3ヵ月間試験でみられたTP及びTCの雌雄差はイグラチモドの消化管に対する影響に伴う吸収不良及び摂餌量減少が一部は関連したものと考えられた。また、ChEは肝臓での蛋白合成能に依存するため、栄養障害によりTPと同様に低値となることが知られており^{45, 46)}、PLはTCと同様に主に肝臓で合成及び代謝され、一般に両者は並行して増減することが知られていることから⁴⁷⁾、ChE及びPLの変化もTP及びTCと同様に吸収不良及び摂餌量減少に関連したものと考えられた。

このように、ラット3ヵ月間試験でみられたTP, TC, ChE及びPLの変動の雌雄差は、イグラチモドの消

2.6.6 毒性試験概要文

化管に対する影響に伴う吸収不良及び摂餌量減少に一部は関連したものと考えられた。カリウムの性差についての理由は明確ではなかったが、ラット6ヵ月間試験では同様の変化はみられておらず、その毒性学的意義は小さいと考えられた。

表 2.6.6-6 制限給餌によるTP, TC及びカリウムの変化(2週間制限給餌)⁴²⁾

性	群	体重(%) ^a	TP(g/L)	TC(mmol/L)	カリウム(mmol/L)
雄	自由摂餌群	239 g	53.0	1.62	4.8
	75%給餌群	-23	51.0	1.72	5.1
	50%給餌群	-38	51.0	1.97	4.8
	25%給餌群	-62	45.0**	1.82	4.1***
雌	自由摂餌群	162 g	52.0	1.95	4.5
	75%給餌群	-18	50.0**	2.11	4.8
	50%給餌群	-34	49.0***	2.06	4.5
	25%給餌群	-58	43.0***	1.16***	3.6***

:p<0.01. *:p<0.001. a:制限給餌群は自由摂餌群との差を%で示す.

表 2.6.6-7 ラット制限給餌によるTP及びTCの変化(106週間制限給餌)⁴³⁾

性	試験群	体重(%) ^a	TP(g/dL)					TC(mg/dL)				
			4W	8W	11W	27W	103W	4W	8W	11W	27W	103W
雄	自由摂餌群	567 g	6.4	6.8	6.8	7.3	7.4	70	61	63	81	109
	75%給餌群	-27	6.2*	6.5*	6.5*	7.1*	7.4	73	70*	66	81	109
	45%給餌群	-57	6.0*	6.3*	6.3*	6.6*	6.8*	84*	78*	80*	74	98
雌	自由摂餌群	297 g	6.6	7.1	7.5	8.0	8.1	75	70	74	95	135
	75%給餌群	-22	6.4	6.8*	7.1*	7.5*	8.1	86*	82*	82	96	110
	45%給餌群	-51	6.0*	6.1*	6.3*	6.3*	7.1*	85*	89*	79	77*	89*

*:p≤0.05. a:制限給餌14週の体重、制限給餌群は自由摂餌群との差を%で示す.

表 2.6.6-8 ラット制限給餌によるTP, TC及びカリウムの変化(13週間制限給餌)⁴⁴⁾

性	群	体重(%) ^a	TP(g/dL)	TC(mg/dL)	カリウム(mmol/L)
雄	自由摂餌群	486 g	5.92	51	4.44
	80%給餌群	-21***	5.81	55	4.62
雌	自由摂餌群	282 g	6.35	73	4.25
	80%給餌群	-24***	6.28	63	4.00*

*:p≤0.05. ***:p≤0.001. a:制限給餌群は自由摂餌群との差を%で示す.

2.6.6.9.2.4 反復投与毒性試験でみられた赤血球系計数値の変動について

ラット及びサルにおける反復投与毒性試験でみられた赤血球系計数値の変動、便潜血の有無、消化管に対する影響の有無及び血清鉄の変動を表 2.6.6-9に示した。

ラット及びサル反復投与毒性試験における血液学的検査結果を比較すると、ラットの3ヵ月間試験では血球の形態異常が100 mg/kg以上の群に、Ht及びMCVの増加並びにMCHCの減少が1000 mg/kg群に、6ヵ月間試験ではRBC及びHtの増加、MCHの減少並びに血球形態異常が100 mg/kg

2.6.6 毒性試験概要文

群にみられ、便潜血が3ヵ月間試験では100 mg/kg以上の群で、6ヵ月間試験では30 mg/kg以上の群でみられた。一方、サルではRBC, Ht及びHbの減少が3ヵ月間試験の25 mg/kg以上の群及び12ヵ月間試験の10 mg/kg以上の群に、MCV及びMCHの減少が12ヵ月間試験の10 mg/kg以上の群にみられたが、便潜血が認められたのは3ヵ月間試験の125 mg/kg群及び12ヵ月間試験の50 mg/kg群で、それ以下の用量では認められなかった。

表 2.6.6-9 ラット及びサル反復投与毒性試験における
赤血球系計数値、便潜血、消化管に対する影響及び血清鉄

試験名	投与量 (mg/kg)	血液学的検査(赤血球系計数値)												便潜血		消化管		血清鉄			
		RBC		Ht		Hb		MCV		MCHC		MCH		血球形態		雄	雌	雄	雌	雄	雌
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
ラット 3ヵ月間	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	↓		
	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	+	—		
	300	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	↓		
	1000	—	—	↑	—	—	—	↑	—	↓	↓	—	—	+	+	+	+	+	↓		
ラット 6ヵ月間	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	↓		
	30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	—		
	100	—	↑	—	↑	—	—	—	—	—	—	↓	—	+	+	—	+	+	↓		
サル 3ヵ月間	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	N.T. N.T.		
	25	—	↓	↓	↓	↓	↓	—	↓	—	—	—	—	—	—	—	—	—	N.T. N.T.		
	125	↓	—	↓	↓	↓	↓	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	N.T. N.T.		
サル 12ヵ月間	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	10	↓	↓	↓	↓	↓	↓	—	↓	—	—	↓	—	—	—	—	—	—	—		
	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	—	—	↓	—	—	—	+	—	—	—		

N.T.:検査なし。—:特記すべき所見なし。+:所見あり。↑:増加。↓:減少。血球形態:多染性赤血球、標的赤血球、大小不同赤血球、過分葉好中球。ラット消化管:胃及び小腸のびらん又は潰瘍。サル消化管:直腸陰窩の拡張及び陰窩内に細胞残渣。

このように、サルでは便潜血がみられない用量でもRBC等の減少がみられ、ラットではサルとは逆にRBC及びHtの増加傾向がみられた。しかし、いずれの動物種においても赤血球系計数値の変動原因として重要な造血障害及び溶血の可能性は考え難いことから、総合的に判断してラット及びサルの赤血球系計数値の変動は消化管からの出血に起因するものと考えられた。

なお、サルの反復投与毒性試験で便潜血がみられない用量でもRBC等の減少がみられた理由としては、病理学的に明確に確認できない程度の軽度の障害が消化管に存在し、断続的な出血が生じたものと推定される。

ラットでは3ヵ月間試験でHt及びMCVの増加が、6ヵ月間試験でRBC及びHtの増加がみられたが、3ヵ月間試験ではMCHCの減少が、6ヵ月間試験ではMCHの減少がみられている。また、3及び6ヵ月間試験ともに血球の形態異常と血清鉄の減少がみられ、更に、3ヵ月間試験では脾臓の髄外造血の亢進と網赤血球数の増加傾向がみられたことから(2.6.6.9.2.4.1)、消化管からの出血及び鉄吸収の減少による鉄欠乏状態に、骨髄あるいは髄外での代償性の造血が加わり、RBC, Ht又はMCVの増加とMCHC又はMCHの減少といった一見矛盾したようにみえる赤血球系計数値の変動を示したものと考えられた。なお、ラットは僅かな貧血に対しても脾臓での著しい髄外造血の亢進があるため、末梢血所見による貧血の判断は困難なことが多いとされている⁴⁸⁾。

2.6.6.9.2.4.1 造血障害の可能性について

造血障害による貧血は大きく幹細胞レベルの異常と赤芽球レベルの異常に分類されるが⁴⁹⁾、いずれも骨髄の検査により確認することが可能であり、末梢血では RBC, Ht, Hb 以外でも網赤血球数、WBC 及び血小板数が確認の助けとなる。表 2.6.6-10にラット及びサル反復投与毒性試験における骨髄検査(骨髄細胞百分率又は骨髄有核細胞数、組織学的検査)及び網赤血球数、WBC 及び血小板数の結果を示した。また、ラットでは正常動物でも脾臓で髄外造血がみられ、造血能の指標となり得ることから、脾臓の髄外造血亢進の有無についても示した。なお、サルの RBC, Ht, Hb, 網赤血球数、WBC 及び血小板数の推移を図 2.6.6-3～図 2.6.6-14に示した。

ラット3ヵ月間及び6ヵ月間反復投与毒性試験では、骨髄細胞百分率及び骨髄の病理組織学的検査に異常はみられず、WBC 及び血小板数にもイグラチモド投与に起因すると考えられる変動はみられなかった。なお、3ヵ月間投与試験の 1000 mg/kg 群の雌で WBC に統計学的有意差を伴う減少がみられたが、変動の程度は小さく、用量関係も明確でないことからイグラチモド投与に起因する変化ではないと判断した。脾臓の髄外造血の亢進が3ヵ月間試験の 300 mg/kg 群の雄及び 1000 mg/kg 群の雌雄にみられ、統計学的有意差はみられなかったものの網赤血球数の増加傾向が 300 及び 1000 mg/kg 群の雌雄にみられた。

サル3及び12ヵ月間試験でも骨髄有核細胞数及び骨髄の病理組織学的検査にイグラチモド投与に起因すると考えられる異常はなかった。3ヵ月間試験及び12ヵ月間試験のいずれにおいても RBC, Ht 及び Hb の減少がみられたが、WBC 及び血小板数の推移にはイグラチモド投与に起因すると考えられる減少又は増加はみられなかった。網赤血球数には増加傾向がみられる時期があったが、減少はみられなかった。

表 2.6.6-10 ラット及びサル反復投与毒性試験における骨髄の検査、脾臓組織学的検査、網赤血球数、WBC 及び血小板数

試験名	投与量 (mg/kg)	骨髄				脾臓		血液学的検査					
		骨髄検査		組織学的 検査		髄外造血 亢進		網赤血球数 (%)		WBC (×10 ³ /μL)		血小板数 (×10 ⁴ /μL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット 3ヵ月間	対照	N.T.	N.T.	—	—	—	—	20	23	115	87	104.6	98.6
	10	N.T.	N.T.	—	—	—	—	18	20	107	69*	119.6	97.9
	30	N.T.	N.T.	—	—	—	—	18	18	100	85	103.5	103.3
	100	N.T.	N.T.	—	—	—	—	23	21	115	78	106.6	97.5
	300	N.T.	N.T.	—	—	+	—	53	36	124	101	117.4	112.1
	1000	N.T.	N.T.	—	—	+	+	34	36	115	74*	115.6	102.9
ラット 6ヵ月間	対照	—	—	—	—	—	—	24	25	103	66	106.3	103.1
	1	—	—	—	—	—	—	24	32	111	57	107.5	97.4
	3	—	—	—	—	—	—	21	31	97	56	107.2	99.7
	10	—	—	—	—	—	—	23	32*	104	55	101.7	97.3
	30	—	—	—	—	—	—	22	30	81*	67	109.5	95.0
	100	—	—	—	—	—	—	25	27	92	70	99.8	97.8
サル 3ヵ月間	対照	—	—	—	—	—	—	/					
	5	—	—	—	—	—	—	/					
	25	—	—	—	—	—	—	/					
	125	—	—	—	—	—	—	/					
サル 12ヵ月間	対照	—	—	—	—	—	—	/					
	2	—	—	—	—	—	—	/					
	10	—	—	—	—	—	—	/					
	50	—	—	—	—	—	—	/					

*:p<0.05. —:特記すべき所見なし。 N.T.:検査せず。 /:図2.6.6-3～2.6.6-14に示す。

ラット骨髄検査:骨髄細胞百分率。 サル骨髄検査:骨髄有核細胞数。

2.6.6 毒性試験概要文

更に、ラット3カ月間投与試験ではイグラチモド投与に起因する死亡例がみられたことから、骨髓の病理組織学的検査結果及び切迫屠殺例について網赤血球数を表2.6.6-11に示した。

投与期間中にイグラチモドに起因すると考えられる死亡例が、300 mg/kg群では雄2例(No.42及び44)、1000 mg/kg群では雄5例(No.51, 52, 151, 152及び154)及び雌1例(No.168)みられた。これらの死因は腎障害あるいは消化管障害によるものと考えられる。骨髓の病理組織学的検査の結果、1000 mg/kg群の雄1例(No.151)で骨髓のM/E比(骨髓球系細胞/赤芽球系細胞比)の低下がみられた。本例では消化管障害(小腸潰瘍)がみられ、脾臓には髄外造血の亢進がみられた。したがって、本例でみられたM/E比の低下については、消化管障害による出血を補うために赤芽球系の造血能が亢進した結果、骨髓内での赤芽球系細胞の比率が相対的に上昇したことを反映する変化と考えられ、造血障害を示唆する変化ではないと考えられた。その他の死亡例の骨髓には組織学的に異常はみられなかった。

表2.6.6-12にJcl:SDラットの網赤血球数の各週齢における背景データを示した。この背景データと比較すると、300 mg/kgの雄2例(No.42, 44)の網赤血球数に異常はみられず、1000 mg/kg群の雌1例(No.168)では網赤血球数の増加がみられた。また、1000 mg/kg群の雄3例(No.51, 52, 151)には脾臓の髄外造血亢進がみられた。網赤血球数の増加及び脾臓の髄外造血亢進がみられた動物には、いずれも消化管のびらん及び潰瘍が観察されており、消化管からの出血を補うために造血能が亢進したことを反映した変化と考えられた。

表2.6.6-11 ラット3カ月間投与試験の途中死亡例における血液学的検査

並びに骨髓、腎臓、消化管及び脾臓の組織学的検査

試験名	投与量 (mg/kg)	性別	動物番号	死亡時 週齢	骨髓		組織学的検査 (腎臓、消化管、脾臓)
					組織学的検査	網赤血球数	
ラット3カ月間 (途中死亡例)	300	雄	42	6	—	69‰	腎臓:乳頭壊死 胃:潰瘍
			44	6	—	64‰	腎臓:乳頭壊死 胃:びらん
	1000	雄	51	18	—	N.T.	小腸:潰瘍 脾臓:髄外造血亢進
			52	10	—	N.T.	小腸:潰瘍 脾臓:髄外造血亢進
			151	18	M/E比の低下	N.T.	小腸:潰瘍 脾臓:髄外造血亢進
			152	6	—	N.T.	腎臓:乳頭壊死
			154	6	—	N.T.	腎臓:乳頭壊死
		雌	168	9	—	83‰	胃:びらん、潰瘍 小腸:潰瘍

—:所見なし。 N.T.:死後発見のため検査せず。

表2.6.6-12 Jcl:SDラットの網赤血球数⁵⁰⁾

週齢	雄	雌
7	65±8	51±5
10	35±9	39±9
15	37±6	32±7
31	24.8±5	25.8±6.2

単位:‰。

以上の結果から、ラット及びサル反復投与毒性試験では、造血障害は確認されず、むしろ、出血に対する反応と考えられる造血能の亢進傾向(網赤血球数の増加傾向、ラットにおける脾臓髄外造血の

亢進)がみられた。

なお、MTX との併用によるラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験において、イグラチモドの 10 mg/kg と MTX の 25 mg/kg/週の併用群、並びにイグラチモドの 30 mg/kg と MTX の 7.5 及び 25 mg/kg/週の併用群において、MTX に起因する骨髄抑制の軽度増強又は回復の遅延がみられた。しかし、イグラチモドの 10 mg/kg(臨床推奨用量 50 mg/日の 10 倍に相当)と MTX の 7.5 mg/kg/週(臨床最大用量 16 mg/週の 23 倍に相当)の併用群では、併用による影響はみられなかったことから、臨床用量では MTX との併用により造血障害の増強が生じる可能性は低いと考えられた。

2.6.6.9.2.4.2 溶血の可能性について

溶血の機序は大きく赤血球自身の欠陥と赤血球の環境異常に分類されるが⁴⁹⁾、いずれの場合も血中の I-Bil 及び LDH の増加がみられ、病理学的にはヘモジデリンが器官・組織に沈着するヘモジデローシスがみられる⁵¹⁾。

ラット及びサル反復投与試験における LDH 及び T-Bil の変動の有無並びに病理組織学的検査でのヘモジデローシスの有無を表 2.6.6-13 に示した。

ラット及びサルのいずれにおいても T-Bil(主として I-Bil)の増加がみられた。しかし、ラットでは LDH を測定していないため不明であるが、サルでは LDH の増加はみられず、病理組織学的検査ではラット及びサルのいずれにおいてもヘモジデローシスはみられなかった。

また、イグラチモド及び M2 の直接的な溶血作用を *in vitro* においてウサギ赤血球を用いて検討した結果では、10000 μg/mL の濃度ではわずかに溶血がみられたが、5000 μg/mL まで溶血は認められなかった(参考資料 4.2.1.2.2)。更に、O型ヒト赤血球を用いてイグラチモド及び M2 の試験管内直接抗グロブリン試験を行ったが、1000 μg/mL の濃度まで赤血球の凝集はみられず、試験管内直接抗グロブリン反応は陰性であった。

以上のように、ラット及びサルとともに T-Bil の増加がみられ、主として I-Bil の増加に起因するものであつたことから溶血の存在が疑われた。しかし、サル反復投与毒性試験では血清 LDH の増加はみられず、いずれの動物種の反復投与毒性試験でも病理組織学的検査でヘモジデローシスも認められなかつたこと、また、イグラチモド及び M2 の *in vitro* での赤血球に対する直接的な溶血作用は弱く、試験管内直接抗グロブリン反応も陰性であったこと、さらに、T-Bil 増加はビリルビンのグルクロン酸抱合に対するイグラチモド、M1 及び M2 の阻害が原因である可能性が示唆された(2.6.6.9.2.5)ことから、ラット及びサルでみられた赤血球系計数値の変動は溶血に起因するものではないと考えられた。

2.6.6 毒性試験概要文

表 2.6.6-13 ラット及びサル反復投与試験におけるLDH, T-Bil及びヘモジデローシス

試験名	投与量 (mg/kg)	血液化学的検査				組織学的検査	
		LDH		T-Bil		ヘモジデローシス	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット 3ヶ月間	10	N.T.	N.T.	—	—	—	—
	30	N.T.	N.T.	—	—	—	—
	100	N.T.	N.T.	—	—	—	—
	300	N.T.	N.T.	↑	—	—	—
	1000	N.T.	N.T.	↑	↑	—	—
ラット 6ヶ月間	1	N.T.	N.T.	—	—	—	—
	3	N.T.	N.T.	—	—	—	—
	10	N.T.	N.T.	—	—	—	—
	30	N.T.	N.T.	—	—	—	—
	100	N.T.	N.T.	↑	↑	—	—
サル 3ヶ月間	5	—	—	—	—	—	—
	25	—	—	↑	↑	—	—
	125	—	—	↑	↑	—	—
サル 12ヶ月間	2	—	—	—	—	—	—
	10	—	—	—	↑	—	—
	50	—	—	↑	↑	—	—

—:特記すべき所見なし。 N.T.:検査せず。 ↑:増加。

以上のように、サルでは赤血球系計数値の変動と便潜血がみられた投与量に不一致が、また、ラットとサルでは赤血球系計数値の変動の不一致がみられたが、ラット及びサルにおける反復投与毒性試験では、造血障害を示唆する結果はみられず、溶血の可能性も考え難いことから、いずれの赤血球系計数値の変動も消化管からの出血に起因するものと考えられた。

2.6.6 毒性試験概要文

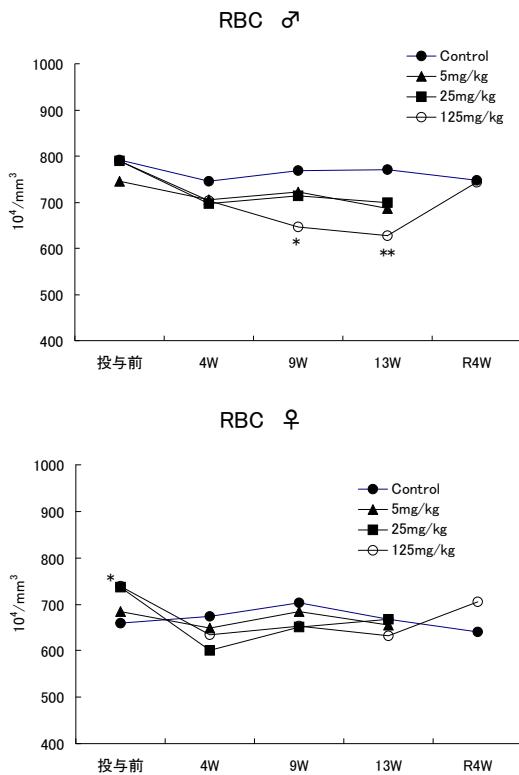


図 2.6.6-3 サル3ヵ月間反復経口投与毒性試験－RBCの推移－

*:p<0.05. **:p<0.01.

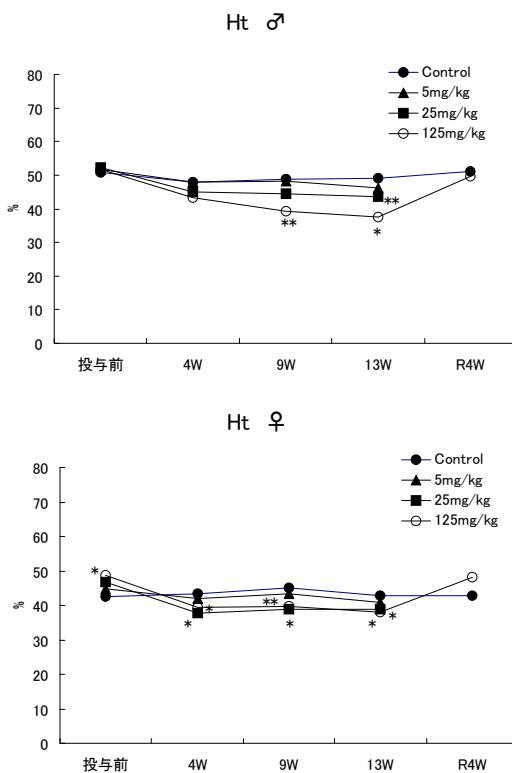


図 2.6.6-4 サル3ヵ月間反復経口投与毒性試験－Htの推移－

*:p<0.05. **:p<0.01.

2.6.6 毒性試験概要文

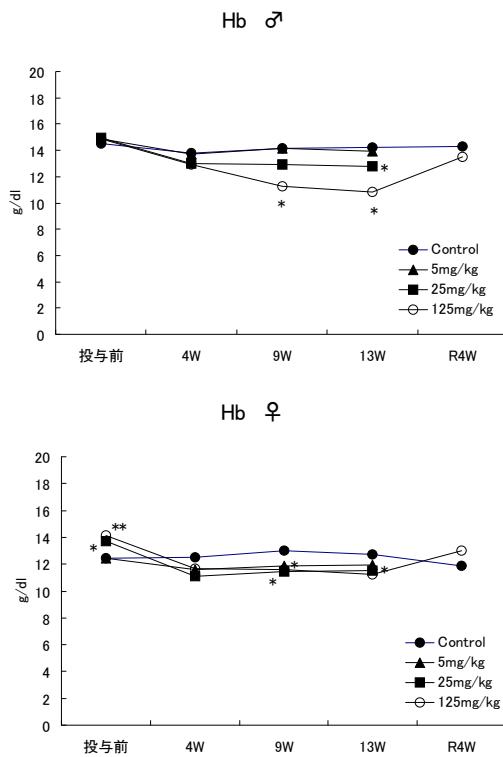


図 2.6.6-5 サル3ヵ月間反復経口投与毒性試験－Hbの推移－

*:p<0.05. **:p<0.01.

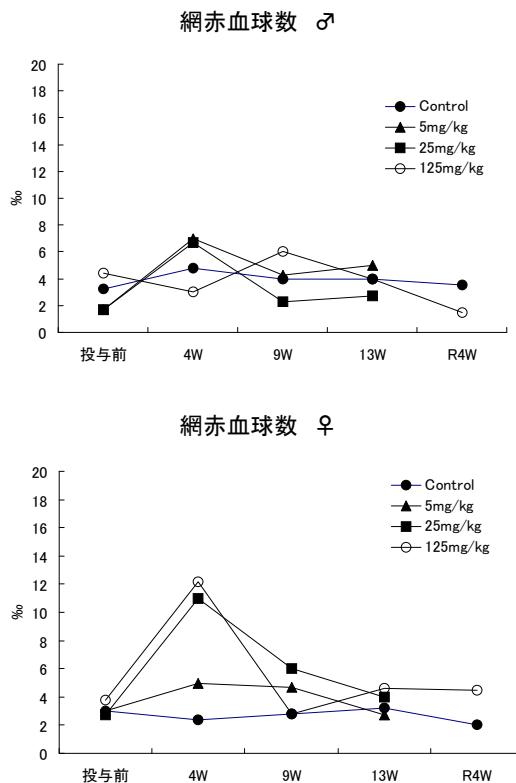


図 2.6.6-6 サル3ヵ月間反復経口投与毒性試験－網赤血球数の推移－

2.6.6 毒性試験概要文

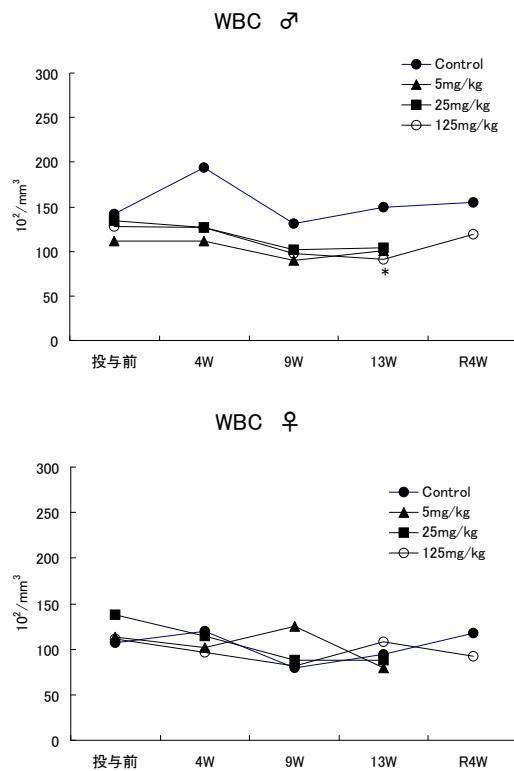


図 2.6.6-7 サル3ヵ月間反復経口投与毒性試験－WBCの推移－

*:p<0.05.

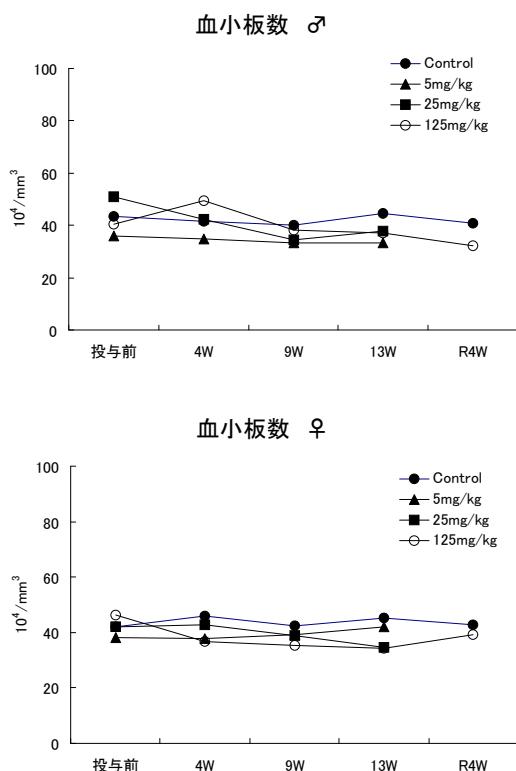


図 2.6.6-8 サル3ヵ月間反復経口投与毒性試験－血小板数の推移－

2.6.6 毒性試験概要文

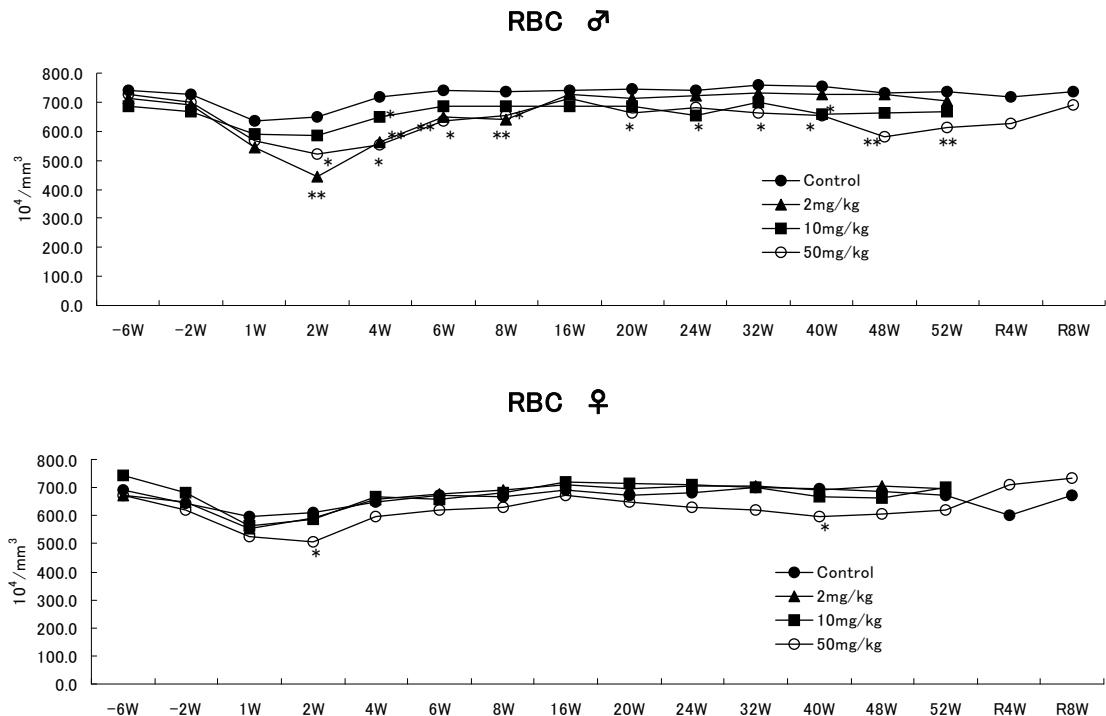


図 2.6.6-9 サル12ヵ月間反復経口投与毒性試験—RBCの推移—

*:p<0.05. **:p<0.01.

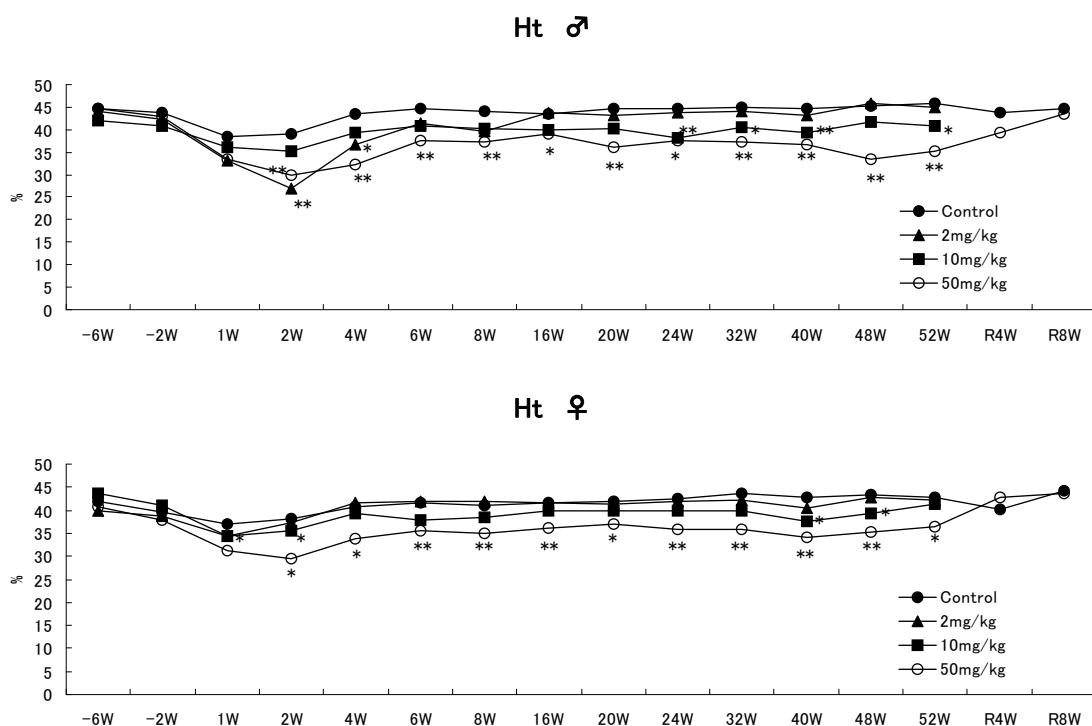


図 2.6.6-10 サル12ヵ月間反復経口投与毒性試験—Htの推移—

*:p<0.05. **:p<0.01.

2.6.6 毒性試験概要文

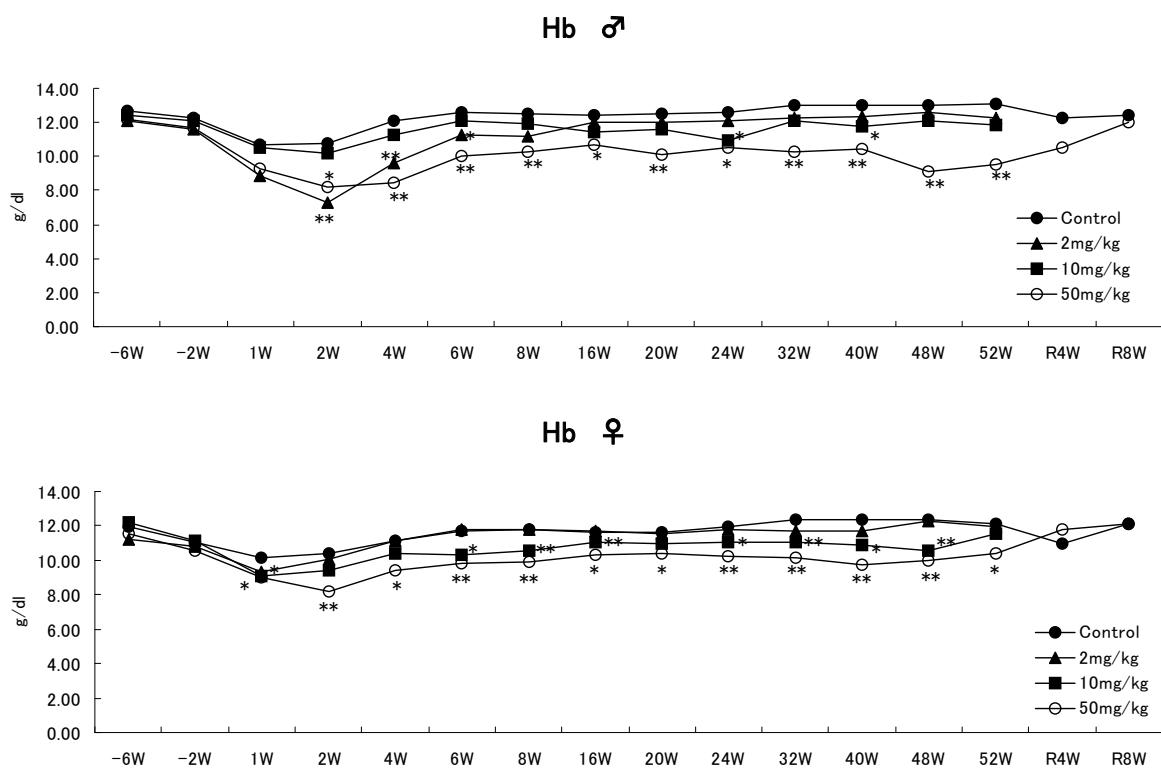


図 2.6.6-11 サル12ヵ月間反復経口投与毒性試験—Hbの推移—

*:p<0.05. **:p<0.01.

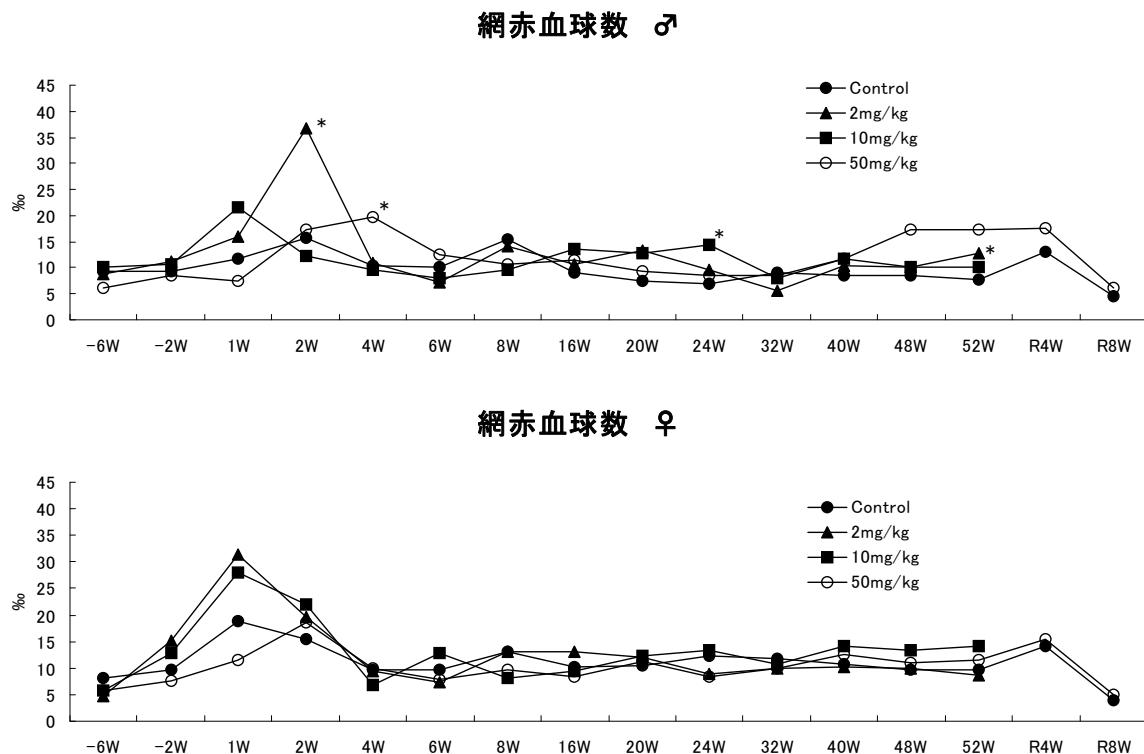


図 2.6.6-12 サル12ヵ月間反復経口投与毒性試験—網赤血球数の推移—

*:p<0.05.

2.6.6 毒性試験概要文

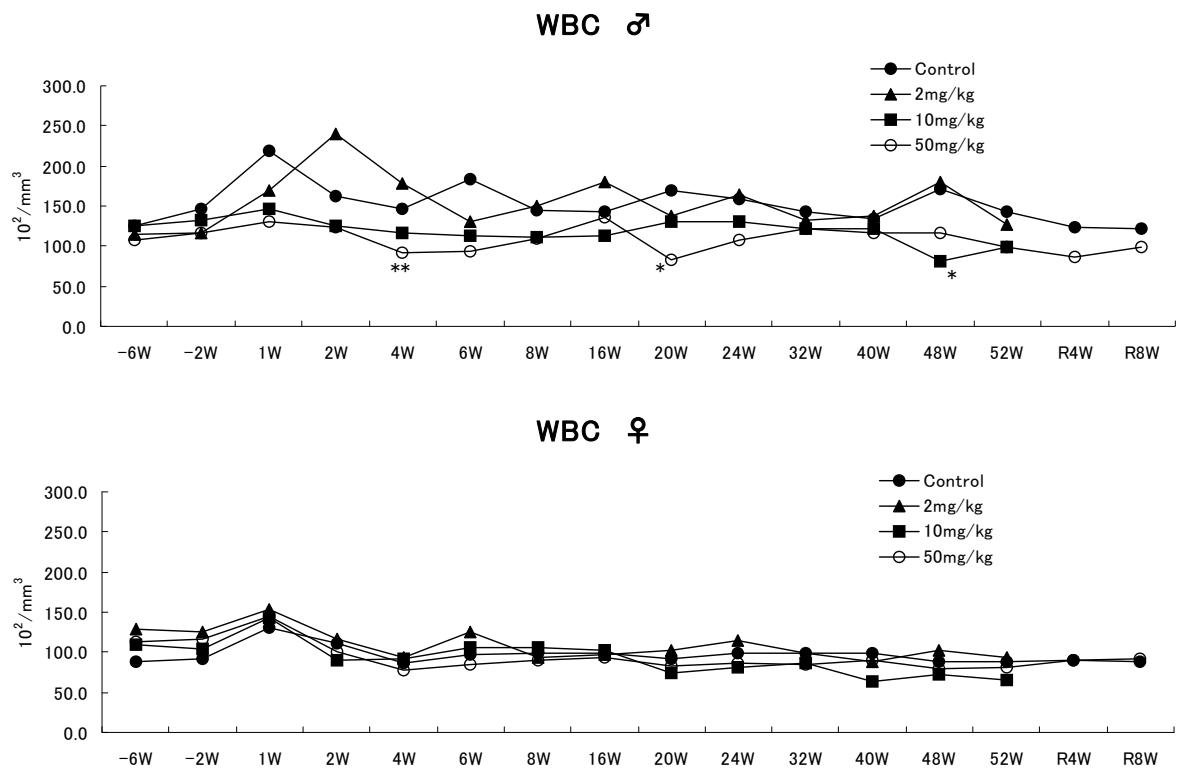


図 2.6.6-13 サル12ヵ月間反復経口投与毒性試験－WBCの推移－

*:p<0.05. **:p<0.01.

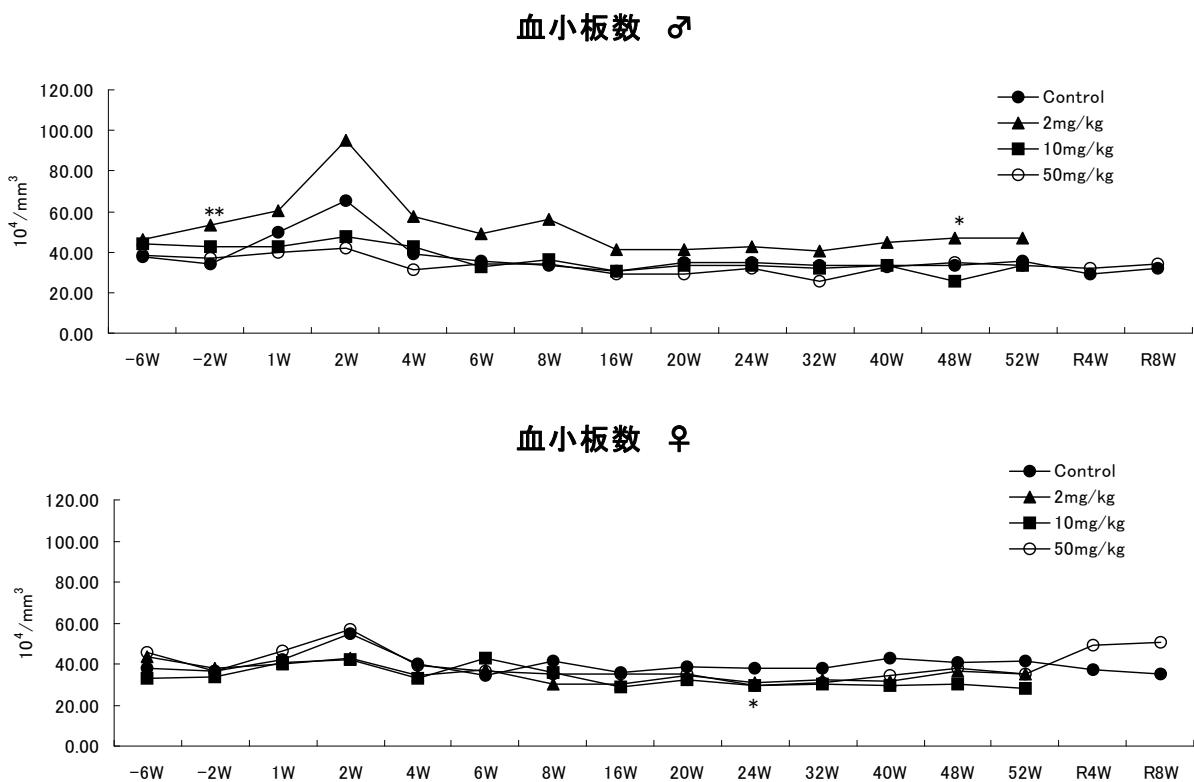


図 2.6.6-14 サル12ヵ月間反復経口投与毒性試験－血小板数の推移－

*:p<0.05. **:p<0.01.

2.6.6.9.2.5 肝臓に対する影響

2.6.6.9.2.5.1 サルにみられたT-Bilの増加について

イグラチモドのサル単回及び反復経口投与毒性試験において T-Bil の増加がみられ、高用量群では黄疸もみられた。しかし、いずれの試験においても肝酵素(AST, ALT, Al-P)の増加はみられず、病理組織学的検査でも肝臓に異常はみられなかった。また、一般的に、肝炎のような細胞壊死を伴う肝細胞障害時及び胆道障害による胆汁うつ滞時には抱合型ビリルビン(D-Bil に一致)の増加がみられるが⁵²⁾、イグラチモドを投与したサルでみられた T-Bil の増加は、主として I-Bil、すなわち非抱合型ビリルビンであった。これらのことから、T-Bil の増加は肝胆道障害を反映したものではないと考えられた。

血中の I-Bil が増加する原因としては、1)ビリルビン生成增加(溶血又は早期ビリルビンの増加)、2)肝細胞へのビリルビン取り込みの異常、及び 3)肝細胞でのビリルビン抱合の異常が考えられる⁵²⁾。ビリルビン生成增加については、関連する臨床検査値の変動や病理組織学的な異常がみられないことから考えにくい(2.6.6.9.2.4)^{52-, 53, 54, 55)}。肝細胞へのビリルビン取り込みの異常及び肝細胞でのビリルビン抱合の異常については、ビリルビンが類洞側肝細胞膜に発現する輸送蛋白を介して肝細胞に取りこまれた後、細胞質内のリガンドイン及び Z 蛋白に結合して小胞体に運ばれ、小胞体でビリルビン／ウリジン 5'-ニリン酸—グルクロン酸転移酵素によりグルクロン酸抱合体となることが知られていることから⁵⁶⁾、これらの肝細胞への取りこみからグルクロン酸抱合までのいずれかの過程に異常があれば、血中の I-Bil の増加が生じる可能性が示唆される。

そこで、ビリルビンのグルクロン酸抱合に対するイグラチモド及び代謝物(M1 及び M2)の影響をカニクイザル肝ミクロソームを用いて検討したところ⁵⁷⁾、イグラチモドの 10, 30 及び 100 µg/mL で 23.6, 22.3 及び 58.0%, M1 の 1, 3 及び 10 µg/mL で 0.6, 12.1 及び 29.9%, M2 の 10, 30 及び 100 µg/mL で 49.7, 65.6 及び 69.4% の阻害率を示した(表 2.6.6-14)。

サル毒性試験におけるイグラチモド及び代謝物(M1 及び M2)の C_{max} は、単回経口投与毒性試験(投与量:2000 mg/kg)でイグラチモドが 66.51 µg/mL, M1 が 5.16 µg/mL, M2 が 68.49 µg/mL, 3 カ月間反復経口投与毒性試験の高用量群(125 mg/kg)でイグラチモドが 37.28～55.08 µg/mL, M1 が 3.82～5.30 µg/mL, M2 が 48.20～86.31 µg/mL, 12 カ月間反復経口投与毒性試験の高用量群(50 mg/kg)でイグラチモドが 16.16～24.45 µg/mL, M1 が 1.66～3.32 µg/mL, M2 が 14.79～47.41 µg/mL であった(表 2.6.6-15)。

これらのことから、ビリルビンのグルクロン酸抱合に対するイグラチモド、M1 及び M2 の阻害が、サルでみられた T-Bil 増加(主として非抱合型である I-Bil の増加)の原因である可能性が示唆された。

一方、ヒト肝ミクロソームを用いて同様の検討を行ったところ⁵⁷⁾、ビリルビンのグルクロン酸抱合に対する阻害率は、イグラチモドの 3, 10 及び 30 µg/mL でそれぞれ -5.2, 12.9 及び 14.0%, M1 の 1, 3 及び 10 µg/mL でそれぞれ -5.6, 4.9 及び 5.9%, M2 の 3, 10 及び 30 µg/mL でそれぞれ -3.1, 16.8 及び 28.7% であった。臨床試験における非高齢者の C_{max}(25 mg×2 回/日, 14 日間反復投与時)はイグラチモドで 1.60 µg/mL, M1 で 0.537 µg/mL, M2 で 2.97 µg/mL であり、臨床血中濃度に近いイグラチモド及び M2 の 3 µg/mL, M1 の 1 µg/mL ではいずれも阻害はみられず、10 倍濃度の 30 及び 10 µg/mL でも阻害率は 5.9～28.7% であった(表 2.6.6-16, 表 2.6.6-17)。

以上のように、ヒト肝ミクロソームでは臨床血中濃度に近い濃度のイグラチモド、M1 及び M2 でグルクロン酸抱合に対する阻害はみられず、10 倍濃度でも阻害率は約 6～30% 程度であったことより、イグラチモドの臨床使用においてグルクロン酸抱合阻害による血中 T-Bil の増加が生じる可能性は低いものと考えられた。

2.6.6 毒性試験概要文

表 2.6.6-14 ビリルビンのグルクロン酸抱合に対するイグラチモド及び代謝物(M1及びM2)の影響
—サル肝ミクロソームを用いた検討—

被験物質	終濃度(µg/mL)	代謝速度(pmol/min/mg protein)	DMSO添加時に対する被験物質添加時の代謝速度の割合(%)	阻害率(%)
DMSO	0	353.6	100	0
イグラチモド	10	270.3	76.4	23.6
	30	274.8	77.7	22.3
	100	148.6	42.0	58.0
	1	351.4	99.4	0.6
M1	3	310.8	87.9	12.1
	10	247.7	70.1	29.9
	100	177.9	50.3	49.7
M2	30	121.6	34.4	65.6
	100	108.1	30.6	69.4

表 2.6.6-15 サル毒性試験におけるイグラチモド及び代謝物(M1及びM2)のC_{max}

試験	投与量(mg/kg)	血清中T-Bil濃度の増加	C _{max} (µg/mL)		
			イグラチモド	M1	M2
単回投与	2000	+	66.51	5.16	68.49
3ヵ月間反復 ^{a)}	5	± ^{c)}	8.56~10.86	0.62~0.95	3.01~ 9.90
	25	+	13.31~25.97	1.89~2.72	12.21~26.57
	125	+	37.28~55.08	3.82~5.30	48.20~86.31
12ヵ月間反復 ^{b)}	2	—	3.14~ 4.14	0.24~0.64	0.51~ 0.97
	10	+	8.67~12.92	0.68~1.31	2.11~11.96
	50	+	16.16~24.45	1.66~3.32	14.79~47.41

投与経路はいずれも強制経口投与。

a) : 初回及び13週間投与時のC_{max}の範囲を示した。

b) : 初回、26週間及び52週間投与時のC_{max}の範囲を示した。

c) : 高値傾向はみられたが、背景値をわずかに逸脱する程度の変化であり、毒性変化としては取り上げられていない。

表 2.6.6-16 ビリルビンのグルクロン酸抱合に対するイグラチモド及び代謝物(M1及びM2)の影響
—ヒト肝ミクロソームを用いた検討—

被験物質	終濃度(µg/mL)	代謝速度(pmol/min/mg protein)	DMSO添加時に対する被験物質添加時の代謝速度の割合(%)	阻害率(%)
DMSO	0	805.2	100	0
イグラチモド	3	847.4	105.2	-5.2
	10	701.0	87.1	12.9
	30	692.6	86.0	14.0
M1	1	850.2	105.6	-5.6
	3	765.8	95.1	4.9
	10	757.3	94.1	5.9
M2	3	830.5	103.1	-3.1
	10	670.0	83.2	16.8
	30	574.3	71.3	28.7

表 2.6.6-17 高齢者試験における非高齢者のイグラチモド及び代謝物(M1及びM2)の
 C_{max} (25 mg×2回／日, 14日間反復投与時)

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Mean-2S.D.～Mean+2S.D.($\mu\text{g}/\text{mL}$)
イグラチモド	1.60±0.34	0.92～2.28
M1	0.537±0.185	0.167～0.907
M2	2.97±1.10	0.77～5.17

2.6.6.9.2.5.2 臨床試験でみられた一過性の肝酵素増加について

イグラチモドの臨床試験では一過性の肝酵素(ALT, AST)の増加がみられた。これらの肝酵素の増加は休薬によって速やかに回復するか、あるいは投与を継続しても正常値に回復する変化であった。イグラチモドの毒性試験では I-Bil を主とした T-Bil の増加はみられたが、肝酵素(AST, ALT, Al-P)の増加はみられず、病理組織学的検査でも肝臓に異常はみられなかった。ヒトにおける AST 又は ALT の増加が投与を継続しても回復する現象であることから、動物でも同様の現象が起きないか確認するために、ラット及びウサギについて、反復経口投与時の肝酵素の経時的な変動を検討したが(2.6.2.4.3.4 反復経口投与による肝機能検査値の変動参照)，いずれの動物種でも異常はみられなかった。また、ConA 誘発肝障害モデル及び TNF- α 併用による肝障害誘発実験においてもイグラチモドは肝障害作用の増強を示さず(2.6.2.2.5.2 マウス肝障害モデル及び 2.6.2.4.3.3 TNF α との併用投与参照)，*in vitro* 細胞毒性試験(ヒト肝癌細胞株)でもイグラチモド及び代謝物(M1, M2, M3, M4, M5)に肝細胞障害性を示唆する結果は得られなかった(2.6.2.4.3.1 イグラチモド；培養肝細胞に対する障害性及び 2.6.2.4.5.1 代謝物；培養肝細胞に対する障害性参照)。そこで、更に、付着可能型ヒト凍結肝細胞(凍結ヒト肝細胞)を用いて肝細胞障害性を検討するとともに、肝酵素上昇の機序としてフェノフィブラーートで報告されているトランスアミナーゼ遺伝子の発現上昇⁵⁸⁾の有無について検討した。その結果、イグラチモド並びに活性代謝物 M1 及び M2 に肝細胞障害性はみられず(2.6.2.4.3.1 イグラチモド；培養肝細胞に対する障害性、2.6.2.4.5.1 代謝物；培養肝細胞に対する障害性参照)，イグラチモド及び M2 の添加で 3 例中 1 例の細胞で AST の mRNA 発現が、また、イグラチモド添加により AST 活性が一過性に上昇した(2.6.2.4.3.2 イグラチモド；凍結ヒト肝細胞の AST 及び ALT mRNA 発現に及ぼす影響、2.6.2.4.5.2 代謝物；凍結ヒト肝細胞の AST 及び ALT mRNA 発現に及ぼす影響参照)。

以上の結果から、イグラチモド及び主要な代謝物は直接的な肝細胞障害性を示さず、イグラチモド及び M2 が AST 遺伝子の発現誘導作用を示す可能性が示唆された。しかし、臨床試験でみられた一過性肝酵素上昇については、その発現機序を十分に解明できなかったことから、臨床使用にあたっては定期的に肝機能検査を行い異常の発現には十分注意する必要があると考えられた。

2.6.6.9.3 神經毒性

2.6.6.9.3.1 サル反復投与毒性試験でみられた自発運動減少及び嘔吐について

サルにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験では 600 mg/kg 群で、12 カ月間反復経口投与毒性試験では 50 mg/kg 群で投与期間中に一過性の自発運動減少がみられた。いずれの試験においても、自発運動の減少が観察された期間は食欲低下がみられた期間とほぼ一致したことから、サルの反復投与毒性試験でみられた自発運動の減少は、中枢抑制などの神経系に対する影響を示唆するものではなく、イグラチモドの消化管に対する影響に起因する食欲低下及び一般状態の不良に関連した変化と考えられた。

また、サルにおける反復投与毒性試験では、投与期間中に嘔吐が散見された。3 カ月間反復経口投与毒性試験及び 12 カ月間反復経口投与毒性試験でみられた嘔吐の発現例数、発現日数及び軟便又は下痢の有無を表 2.6.6-18 に示す。

表 2.6.6-18 サル反復投与毒性試験でみられた嘔吐と軟便又は下痢

試験名	投与量 (mg/kg)	性別	嘔吐		軟便・下痢
			発現例数	発現日数	
サル 3ヵ月間	5	雄	0/3	0	—
		雌	0/3	0	—
	25	雄	1/3	4	—
		雌	2/3	1	+
	125	雄	5/5	1~20	+
		雌	5/5	2~15	+
サル 12ヵ月間	2	雄	0/3	0	—
		雌	0/3	0	—
	10	雄	0/3	0	—
		雌	0/3	0	—
	50	雄	4/5	1~5	+
		雌	2/5	1	+

-:所見なし +:所見あり

一般的に薬物が消化器系を障害した場合に吐気、嘔吐、恶心、食欲不振あるいは下痢等の症状を頻繁に引き起こすことが知られている⁵⁹⁾。また、PGの產生抑制作用を有するNSAIDも、イヌ及びサルでは軟便、下痢等の症状に加えて嘔吐がみられることがあり、ヒトでは食欲不振、胸やけ、恶心、嘔吐といった消化器症状がみられることが知られている^{2, 60)}。イグラチモドはCOX-2阻害に基づくPG產生抑制作用を有すること、さらに、サル反復投与毒性試験の嘔吐がみられた投与群に一致して軟便又は下痢といった消化器症状がみられたことから、サルの反復投与毒性試験でみられた嘔吐は神経系に対する作用を示唆するものではなく、イグラチモドの消化管に対する影響に起因した変化であると考えられた。

2.6.6.9.3.2 ラット単回静脈内投与毒性試験でみられた痙攣等について

ラットにおける単回静脈内投与毒性試験では、139 mg/kg以上の群で死亡がみられた。死亡例には、投与後に失調性歩行、呼吸不整、音に対する反応性亢進、ジャンピング、全力疾走、横転、横臥、腹臥、尿失禁及び痙攣がみられた。死亡例がなかった130 mg/kg群では、流涎、立毛及び自発運動の減少がみられたものの、痙攣をはじめとする上記症状はみられなかった。死亡例の痙攣は死亡の直前にみられたこと、また、副次的薬理試験(2.6.2.3.1 中枢神経系に対する作用参照)及び安全性薬理試験(2.6.2.4.1 イグラチモドのコアバッテリー試験参照)の結果からは、イグラチモドの中中枢神経系に対する作用は弱いと考えられることから、ラット単回静脈内投与でみられた痙攣等の症状は致死量のイグラチモドを急速静脈内投与した際に発現した非特異的な反応あるいは死戦期の症状と考えられた。

2.6.6.9.3.3 イグラチモドの中中枢神経系に及ぼす影響について

安全性薬理試験では、イグラチモド[REDACTED]は300 mg/kgまでの経口投与でマウスの一般症状及び行動に影響は及ぼさなかった(2.6.2.4.1 イグラチモドのコアバッテリー試験参照)。副次的薬理試験では、イグラチモド[REDACTED]は1000 mg/kgまでの経口投与で、マウスの自発運動、ペントバルビタール誘発睡眠時間及びラットの正常体温に影響を及ぼさず、マウスで抗痙攣作用及び痙攣協力作用を示さなかった(2.6.2.3.1 中枢神経系に対する作用参照)。また、酢酸ライジング法による鎮痛作用の検討では、100, 300及び1000 mg/kgでライジング回数の減少がみられたが、高用量でも軽度の変化であった(2.6.2.3.1 中枢神経系に対する作用参照)。

以上のように、イグラチモドの中枢神経系に対する作用は弱く、また、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験の結果からは懸念されるような神経毒性の発現は認められなかった。

2.6.6.9.4 遺伝毒性

遺伝毒性に関しては、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及びマウス小核試験を実施したが、いずれの試験結果も陰性であり、イグラチモドに遺伝毒性は認められなかった。また、代謝物(M1, M2, M3, M4 及び M5)についても細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウス小核試験を実施したが、いずれの試験結果も陰性であり、遺伝毒性は認められなかった。

2.6.6.9.5 がん原性

2.6.6.9.5.1 マウスリンパ腫について

がん原性試験では、マウスにおいて 70 mg/kg 以上で悪性リンパ腫の増加がみられた。この悪性リンパ腫の発現には以下の特徴がみられた。

- ① 悪性リンパ腫による死亡例は、イグラチモド投与群及び対照群とともに、79 週以降に高率に発現した。この発生経過は、B6C3F₁マウスで自然発生する悪性リンパ腫と同様であった。
- ② イグラチモド投与群及び対照群とともに、みられた悪性リンパ腫は、病理組織学的には主として B 細胞由来と考えられる follicular center cell 型であり⁶¹⁾、B6C3F₁マウスにおいて自然発生する悪性リンパ腫と同様と考えられた⁶²⁾。
- ③ イグラチモド投与群のリンパ腫発生例の脾臓から、無処置の高齢 B6C3F₁マウスでみられるものと同型の内在性 ecotropic, N-tropic マウス白血病ウイルスが検出された。
- ④ イグラチモド及び代謝物(M1, M2, M3, M4, M5)は、いずれも遺伝毒性試験(細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及びマウス小核試験)において陰性であり、遺伝毒性は認められなかった。
- ⑤ ラットがん原性試験では、イグラチモドに起因する腫瘍の発生はみられなかった。

以上のように、イグラチモドの投与により B6C3F₁マウスに自然発生する悪性リンパ腫の増加がみられたが、イグラチモド及び代謝物には、いずれも遺伝毒性がみられないことやラットがん原性試験ではイグラチモド投与に関連した腫瘍の発生がみられないこと、また、マウスでみられた悪性リンパ腫も発症の早期化はなかったことから、イグラチモドには腫瘍を発生させる直接作用はないと考えられる。

また、B6C3F₁マウス及び F344 ラットの自然発生性好発腫瘍について、イグラチモド投与群で発生率の増加がみられないかを詳細に検討するために、公表されている対照群背景データ^{63~, 64, 65)}を参考に、自然発生率が 5%以上の腫瘍を選んで比較した(表 2.6.6-19～表 2.6.6-22)。その結果、マウスの悪性リンパ腫以外にはイグラチモド投与に起因すると考えられる自然発生性好発腫瘍の増加は認められなかった。

一方、マウスに自然発生性の白血病を発症させる主な原因として、これまでに多くのマウス白血病ウイルスが見出されている。マウス白血病ウイルスは主にマウスにのみ感染し、垂直感染により伝播する内在性レトロウイルスである。これらの多くはがん遺伝子を持たず、宿主細胞のがん原遺伝子の近傍にウイルスの組み込みがあった場合に、プロモーター活性を有する LTR (Long Terminal repeat) が宿主細胞の増殖分化遺伝子の情報発現を促進し、宿主細胞のがん化を引き起こすと考えられている⁶⁶⁾。このような領域にウイルスが組み込まれる確率は低いため、通常、発がんまでの期間は長く、また、内在性レトロウイルスDNAは、種々の刺激(放射線、突然変異原物質、老化、免疫能低下等)により活性

化されてウイルス粒子となることが知られている⁶⁶⁾。

これらの知見から、イグラチモドのマウスがん原性試験での悪性リンパ腫の発生は、内在性マウス白血病レトロウイルスに起因するものであり、イグラチモドの作用によりその発生率が高められたと考えられるが、マウス及びラットのいずれにおいても他の自然発生性好発腫瘍の増加はみられなかったことから、マウス特有の現象と考えられた。

しかし、イグラチモドは、B 細胞機能としての免疫グロブリン産生を *in vitro* 及び *in vivo* で抑制し（2.6.2.2.2 免疫グロブリン産生に対する抑制作用—*in vitro*—及び 2.6.2.2.3 免疫グロブリン産生に対する抑制作用—*in vivo*—参照）、更にマウスの細胞性免疫能を表す遅延型足蹠浮腫反応を抑制することが確認されていることから（2.6.2.2.7.1 マウスの遅延型浮腫反応に対する作用参照）、このような免疫機能に対する作用がマウスにおける悪性リンパ腫発生に関与している可能性も否定できない。更に、内在性マウス白血病ウイルスの活性化に関与した可能性も否定できることから、これらを踏まえてヒトに対する安全性を以下に考察する。

後天性免疫不全症候群や臓器移植患者で過度の免疫抑制状態となった場合にリンパ腫等の悪性腫瘍が発生することが知られている。細胞性免疫及び液性免疫はどちらも抗腫瘍効果を持つと考えられているが、一般的に、腫瘍に対する免疫学的な拒絶の中心となるのは T 細胞と考えられている⁶⁷⁾。一方、イグラチモドの免疫機能に対する作用としては、B 細胞の Ig 産生抑制に対する作用は比較的強いものの、T 細胞に対する作用については、ヒト T 細胞株である Jurkat 細胞の抗 CD3 抗体とホルボールエステル（TPA）刺激による IL-2 産生や、マウス脾臓リンパ球を用いた混合培養反応（MLR）で調べた結果では、その強さはシクロスボリン A に比べて 1/1000 以下であった^{68, 69)}（表 2.6.6-23）。

また、初期臨床第Ⅱ相試験で、免疫学的検査として各免疫グロブリン濃度及びリンパ球サブセットに関する検討を行った結果では、血中 IgG, IgM 及び IgA 濃度は統計学的に有意な低下を認めたが、末梢血中の CD4×2H4（サプレッサー／インデューサー T 細胞）、CD8×CD11（サプレッサー T 細胞）、CD4×HLA-DR（活性化ヘルパー／インデューサー T 細胞）、CD8×HLA-DR（活性化サプレッサー／細胞傷害性 T 細胞）などの存在比（%）には影響がみられなかった（表 2.6.6-24、添付資料 5.3.5.2.2）。更に、免疫グロブリンの低下に関しても、初期臨床第Ⅱ相試験、用量設定試験、漸増法試験及び臨床第Ⅲ相比較試験の結果では、正常範囲⁷⁰⁾以下の低下はみられなかった（2.7.3.2.2 初期第Ⅱ相試験、2.7.3.2.3 用量設定試験、2.7.3.2.4 漸増法試験及び 2.7.3.2.5 比較試験参照）。これらのことから、イグラチモドは臨床用量においては T 細胞への影響は少なく、また、液性免疫に関しても過度の抑制状態を引き起こす危険性は低く、ヒトにおいて免疫抑制に起因する腫瘍発生の可能性は低いものと考えられた。

また、ほとんどの成人（日本人では 95%以上）が感染している Epstein-Barr virus (EBV) は、後天性免疫不全症候群や臓器移植などの重篤な免疫不全におけるヒト悪性リンパ腫発症との関連が明らかとなっているが⁷¹⁾、その発症には細胞傷害性 T 細胞機能や CD4+T 細胞機能の抑制が関与していると考えられている^{71, 72)}。

しかし、イグラチモドは上記のように、臨床用量においては T 細胞への影響は少なく、液性免疫に関しても過度の抑制状態を引き起こす危険性は低いと考えられること、また、EBV の持続発現細胞 B95-8（マーモセット・リンパ球由来 EBV 感染細胞株）を用いてイグラチモド、M1 及び M2 をいずれも 1 ~ 100 μg/mL の濃度で処理したところ、これらはウイルス初期抗原（EA）及び潜在性膜蛋白（LMP）の発現量を増加させず⁷³⁾、EBV の直接的な誘導作用はないと考えられたことから、臨床用量のイグラチモド投与で、EBV の再活性化による悪性リンパ腫発症の危険性は低いと考えられた。

なお、イグラチモドの臨床試験では悪性リンパ腫の発症はみられず、因果関係が否定できない腫瘍の発生もなかった。

2.6.6 毒性試験概要文

表 2.6.6-19 イグラチモドのマウスがん原性試験
—B6C3F₁マウス自然発生性好発腫瘍の発生率, 雄—

器官・組織	腫瘍	イグラチモド (mg/kg)				文献63 (n=1265–1355)	文献64 (n=905)
		0	70	200	700		
造血器	悪性リンパ腫	14	48**	74**	76**	8.3 (2–20) ^{a)}	9.0 (0–16)
血管	血管肉腫	0	0	0	0	5.4 (0–12)	— ^{b)}
肺	細気管支・肺胞腺腫	12	0*	0*	0*	16.0 (4–30)	11.5 (0–20)
	細気管支・肺胞がん	2	18*	6	0	5.1 (0–14)	6.7 (0–22)
肝臓	肝細胞腺腫	8	6	6	6	29.4 (4–60)	40.1 (24–56)
	肝細胞がん	6	20	10	2	17.9 (6–29)	21.0 (10–40)
下垂体前葉	腺腫	0	0	2	0	0.4 (0–6)	0.4 (0–4)
ハーダー腺	腺腫	2	10	6	4	4.7 (0–18)	8.7 (4–14)

単位:%. Fisher's exact test: *- p<0.05, **- p<0.01. a) :range.

b) :器官・組織毎の発生率のみ示されている(全部位で集計した発生率が示されていない).

表 2.6.6-20 イグラチモドのマウスがん原性試験
—B6C3F₁マウス自然発生性好発腫瘍の発生率, 雌—

器官・組織	腫瘍	イグラチモド (mg/kg)				文献63 (n=1290–1353)	文献64 (n=905)
		0	70	200	700		
造血器	悪性リンパ腫	22	68**	80**	92**	20.9 (6–42) ^{a)}	14.4 (4–26)
血管	血管肉腫	0	0	0	0	2.7 (0–8)	— ^{b)}
肺	細気管支・肺胞腺腫	6	0	0	4	5.9 (0–24)	4.1 (0–16)
	細気管支・肺胞がん	0	0	4	0	2.4 (0–8)	2.5 (0–8)
肝臓	肝細胞腺腫	2	4	0	4	17.3 (2–50)	14.6 (6–26)
	肝細胞がん	2	6	0	0	8.4 (0–20)	6.2 (0–14)
下垂体前葉	腺腫	2	6	4	0	14.3 (0–36)	7.7 (2–16)
ハーダー腺	腺腫	6	4	2	0	3.3 (0–10)	5.9 (0–12)

単位:%. Fisher's exact test: *- p<0.05, **- p<0.01. a) :range.

b) :器官・組織毎の発生率のみ示されている(全部位で集計した発生率が示されていない).

表 2.6.6-21 イグラチモドのラットがん原性試験
—F344ラット自然発生性好発腫瘍の発生率, 雄—

器官・組織	腫瘍	イグラチモド (mg/kg)				文献63 (n=1333–1354)	文献65 (n=905–908)
		0	2.5	8	25		
造血器	白血病	8	N.T.	N.T.	12	50.5 (32–74) ^{a)}	14.4 (6–20)
肝臓	肝細胞腺腫	0	N.T.	N.T.	0	2.3 (0–10)	5.2 (0–18)
下垂体前葉	腺腫	40	30	32	22	30.0 (14–60)	30.4 (24–44)
甲状腺	C細胞腺腫	18	N.T.	N.T.	16	13.0 (2–35)	13.3 (2–32)
副腎	褐色細胞腫(良性)	6	N.T.	N.T.	16	31.9 (14–63)	10.4 (4–16)
	褐色細胞腫(悪性)	4	N.T.	N.T.	0		0.7 (0–4)
膵島	腺腫	2	N.T.	N.T.	0	4.0 (0–10)	19.8 (0–34)
皮膚	線維腫	12	N.T.	N.T.	2	5.1 (0–12)	0.3 (0–2)
皮下組織	線維腫						4.2 (0–10)
包皮腺	腺腫	4	N.T.	N.T.	6	7.4 (2–16)	1.7 (0–6)

単位:%. N.T.:検査実施せず. a) :range.

精巣の間細胞腫瘍は自然発生率が約90%に達するため除いた.

2.6.6 毒性試験概要文

表 2.6.6-22 イグラチモドのラットがん原性試験
－F344ラット自然発生性好発腫瘍の発生率、雌－

器官・組織	腫瘍	イグラチモド (mg/kg)				文献63 (n=1282-1351)	文献65 (n=958)
		0	2.5	8	25		
造血器	白血病	8	N.T.	N.T.	12	28.1 (14-52)	17.0 (8-30)
肝臓	肝細胞腺腫	0	N.T.	N.T.	2	0.6 (0-6)	3.8 (0-8)
乳腺	線維腺腫	2	N.T.	N.T.	2	41.2 (8-60)	13.6 (0-28)
子宮	内膜間質ポリープ	12	N.T.	N.T.	10	14.2 (2-30)	27.7 (10-46)
下垂体前葉	腺腫	34	28	28	24	53.1 (30-74)	39.9 (20-74)
甲状腺	C細胞腺腫	24	N.T.	N.T.	14	11.7 (4-22)	11.3 (0-24)
副腎	褐色細胞腫(良性)	4	N.T.	N.T.	6	5.1 (2-12)	2.4 (0-8)
	褐色細胞腫(悪性)	0	N.T.	N.T.	2		0.1 (0-2)
胰島	腺腫	0	N.T.	N.T.	0	1.5 (0-6)	4.2 (0-10)
皮膚	線維腫	0	N.T.	N.T.	0	1.6 (0-4)	0 (0)
皮下組織	線維腫						0.6 (0-4)
陰核腺	腺腫	4	N.T.	N.T.	12	9.2 (0-22)	2.1 (0-8)

単位: %.

N.T.: 検査実施せず。

a) : range.

表 2.6.6-23 Jurkat細胞のIL-2産生及び混合リンパ球培養反応(MLR)に対する作用

被験物質	IL-2産生			混合培養反応		
	処理濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	阻害率 (%)	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	処理濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	阻害率 (%)	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
イグラチモド	0.1	11	約10	3	-0.3	
	1	29		10	26.2	24
	10	49		30	56.0	
Cyclosporin A	0.0001	29	0.0039	0.003	19.5	
	0.001	>51		0.01	57.9	0.0070
	0.01	>88		0.03	90.1	

表 2.6.6-24 初期臨床第Ⅱ相試験－免疫学的検査－

検査項目	症例数	投与開始時 平均±S.D.	12週 平均±S.D.	対応のあるt検定
IgG (mg/dL)	23	1950.1±811.5	1693.0±655.3	p=0.007**
IgM (mg/dL)	23	206.0±88.6	165.3±82.9	p=0.000**
IgA (mg/dL)	23	418.6±223.4	370.7±218.4	p=0.062
CD4×2H4 (%)	14	20.22±9.38	21.04±8.35	p=0.424
CD4×CD11 (%)	14	43.83±8.29	43.34±8.68	p=0.865
CD8×CD11 (%)	14	26.75±9.24	25.92±7.57	p=0.550
CD4×HLA-DR (%)	14	3.95±2.01	4.04±2.22	p=0.808
CD8×HLA-DR (%)	14	7.82±6.49	7.22±4.39	p=0.520
免疫複合体 (IU)	16	1.64±0.24	1.74±0.58	p=0.540
RAテスト (U/mL)	6	321.2±611.5	280.7±598.3	p=0.295

(0, 12週全てが測定できた症例).

*: p<0.05. **: p<0.01.

2.6.6.9.5.2 マウス腎細胞腺腫について

マウスがん原性試験では腎細胞腺腫が700 mg/kgでみられた。この腫瘍はイグラチモドのPG産生抑制に起因する腎臓の障害とそれに伴う再生性及び過形成性変化の増加又は高度化がみられた700 mg/kgの雄においてのみみられ、700 mg/kgの雌及び200 mg/kg以下ではみられなかった。特定の組織において慢性的に繰り返される壊死と再生は腫瘍発生の要因となることが知られており²³⁾、腎臓においても組織障害と再生が腫瘍発生に関与していることが報告されている²⁴⁾。これらのことから、マウスがん原性試験でみられた腎細胞腺腫はイグラチモドのPG産生抑制作用に関連した腎臓の障害と再生に起因したものと考えられた。

2.6.6.9.5.2.1 腎細胞腺腫が雄マウスにみられ雌ではみられなかつた理由及びラットではみられなかつた理由

イグラチモドのがん原性試験において、マウスでは、700 mg/kg群の雄の生存例で3/16例(18.8%)に腎細胞腺腫がみられ、対照群に比べ発生率が有意に増加した。雌ではいずれの群においても腎細胞腺腫の発生はみられなかつた(表 2.6.6-25)。ラットでは、25 mg/kgの雄の生存例で1/41例(2.4%)に腎細胞腺腫がみられたが、雌ではいずれの群においても腎細胞腺腫はみられなかつた(表 2.6.6-26)。

表 2.6.6-25 イグラチモドのマウスがん原性試験における腎細胞腺腫

投与量	0(対照)	70 mg/kg	200 mg/kg	700 mg/kg
雄	0 (0/41, 0/9)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/29, 0/21)	3 (3/16#, 0/34)
雌	0 (0/40, 0/10)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/17, 0/33)

上段:総発生数。

下段:生存動物での発生率、死亡動物での発生率。

#:Fisher's exact test, p<0.05.

表 2.6.6-26 イグラチモドのラットがん原性試験における腎細胞腺腫

投与量	0(対照)	2.5 mg/kg	8 mg/kg	25 mg/kg
雄	0 (0/42, 0/8)	0 (0/41, 0/9)	0 (0/41, 0/9)	1 (1/41, 0/9)
雌	0 (0/42, 0/8)	0 (0/45, 0/5)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/43, 0/7)

上段:総発生数。

下段:生存動物での発生率、死亡動物での発生率。

化学物質により誘発されるげっ歯類の腎腫瘍は、遺伝毒性に起因するものと化学物質の直接あるいは間接的な細胞障害性を介した再生性の細胞増殖に起因するものが知られている²⁴⁾。後者については、尿細管上皮細胞の持続的な再生性の増殖により、DNA複製時に自然発生性のエラーの機会が増加することや、すでにイニシエートされた細胞がクローナルに増殖する機会が増加することなどが原因と考えられている。腎障害を起こすことが知られているNSAIDでは、フェニルブタゾンの長期投与により、ラットで腎臓の炎症、腎乳頭壞死、腎孟粘膜上皮の過形成などの変化を伴い、腎腫瘍の発生が増加したという報告⁷⁴⁾がみられる。

イグラチモドのマウスがん原性試験において、腎細胞腺腫は途中死亡例にはみられず、2年間の試験終了時の検査において高用量群の雄の生存例にのみ観察された。また、腎臓には非腫瘍性病変として慢性間質性腎炎及び乳頭壞死、並びに腎組織障害に関連した乳頭上皮又は尿細管上皮の

2.6.6 毒性試験概要文

過形成及び再生尿細管がみられ、腎腫瘍がみられた高用量群の生存例では、これらの病変の高度化と発生頻度の増加が認められた(図 2.6.6-15, 図 2.6.6-16)。以上の知見並びにイグラチモド及び代謝物には遺伝毒性がみられないことから、マウスがん原性試験でみられた腎細胞腺腫の発生は、イグラチモドの PG 産生抑制作用に関連した持続的な腎組織の障害と再生に起因したものと考えられ、更に、腎障害の程度とそれに対する再生性の細胞増殖の程度が腎腫瘍発生の頻度に関連する可能性が考えられた。

そこで、マウス及びラットがん原性試験でみられた腎障害の頻度及び程度について性差及び種差を検討した。マウスにおいては、雄に比較して雌の方が腎乳頭上皮及び尿細管上皮の過形成並びに再生尿細管の頻度が少ない又は程度が弱い傾向がみられ(図 2.6.6-15, 図 2.6.6-16), このことが雌性マウスにおいて腎細胞腺腫の発生がみられなかった原因である可能性が考えられた。

一方、ラットでは、腎細胞腺腫が雄の高用量群で生存例 41 例中 1 例(2.4%)にみられたが、1 例のみの発生であり、対照群との間に統計学的有意差を認めず、更に、これまでに報告されている F344 ラットの自然発生性腎細胞腺腫の発生率(表 2.6.6-27)の範囲内であった。しかし、ラットでも高用量群の生存例において組織障害(慢性間質性腎炎、腎乳頭壊死)及び過形成性変化の増強がみられている(図 2.6.6-17)ことから、マウスと同様の機序、すなわち再生性の細胞増殖の亢進により腎腫瘍が発生し得る可能性は否定できない。今回のマウス及びラットがん原性試験において、腎細胞腺腫の発生に差が生じた原因は明らかではないが、高用量群における慢性間質性腎炎及び腎乳頭壊死の発生率に、マウスとラットで明らかな差はみられないことから、組織障害後の再生性増殖から腫瘍化に至る過程に種差が存在する可能性が考えられる。

表 2.6.6-27 F344ラットにおける腎細胞腺腫の自然発生率(文献値)

病変	雄				雌				文献
	検査 動物数	発生 動物数	発生率(%) 平均	範囲 ^a	検査 動物数	発生 動物数	発生率(%) 平均	範囲 ^a	
腎細胞腺腫	2254	19	0.8	0-6	2246	1	0.04	0-2	63
腎細胞腺腫	905	4	0.4	0.0-2.0	958	3	0.3	0.0-2.0	65

a:試験毎の発生率の範囲.

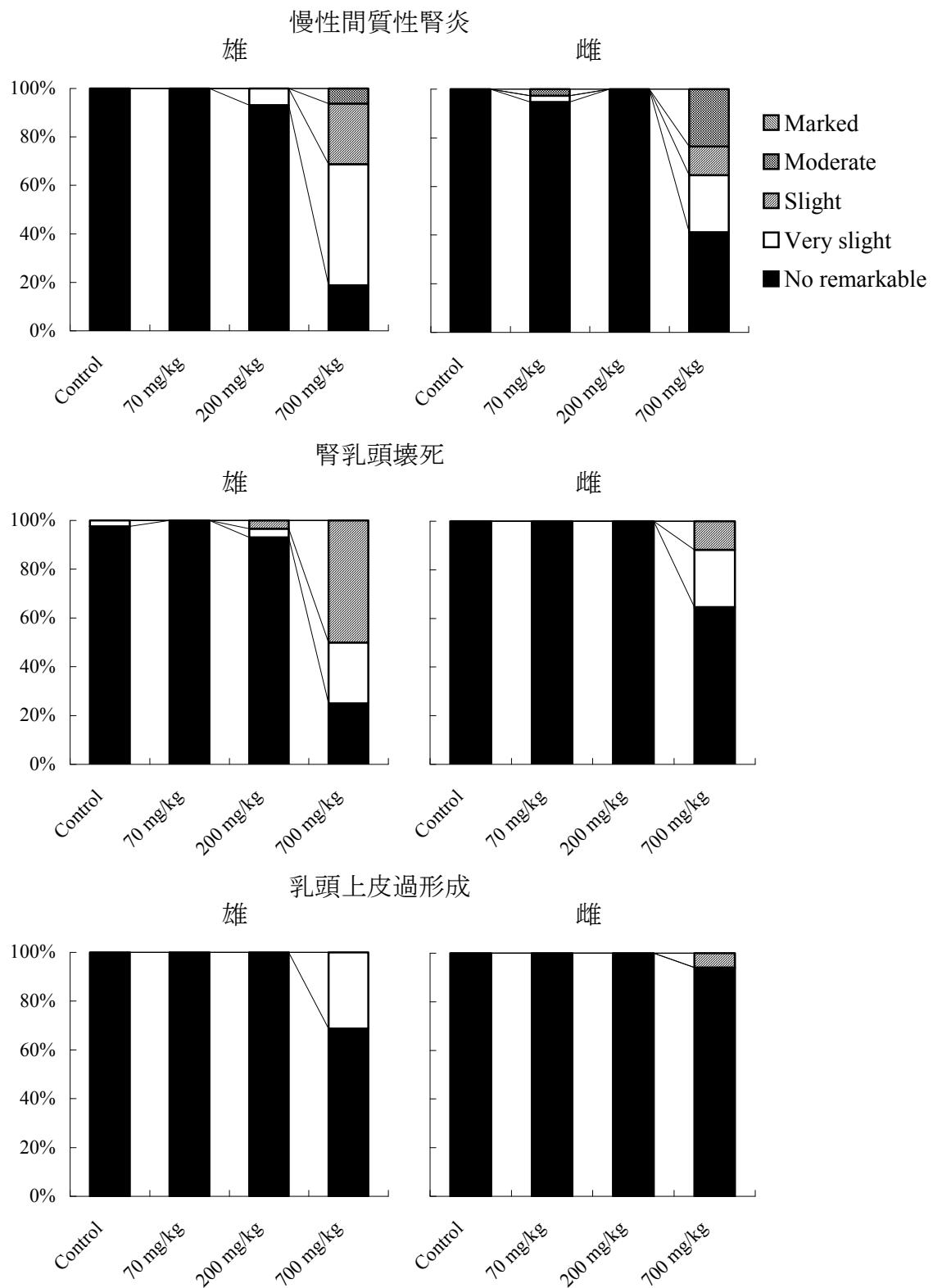


図 2.6.6-15 イグラチモドのマウスがん原性試験 生存例における腎臓の非腫瘍性病変(1)

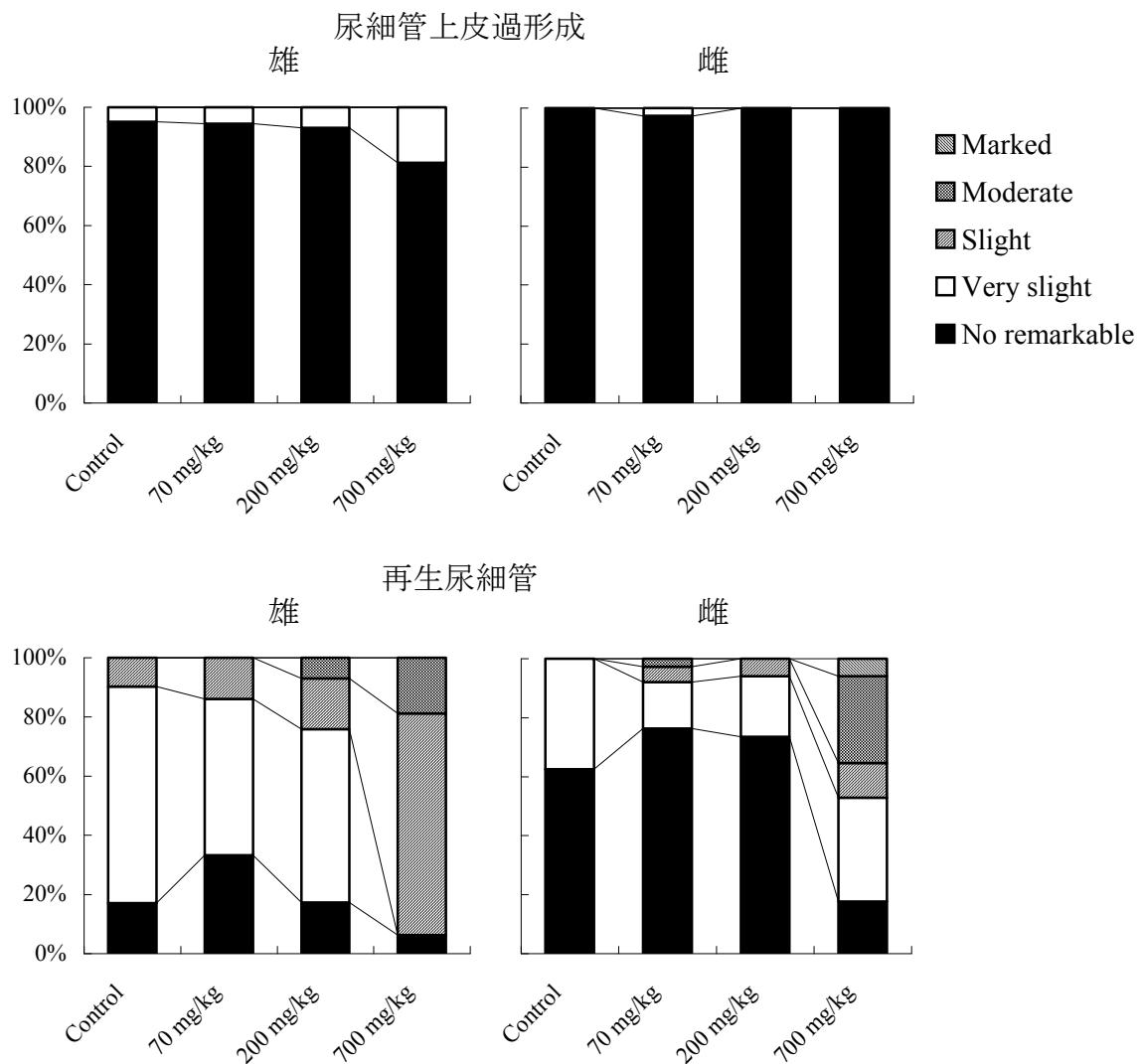


図 2.6.6-16 イグラチモドのマウスがん原性試験 生存例における腎臓の非腫瘍性病変(2)

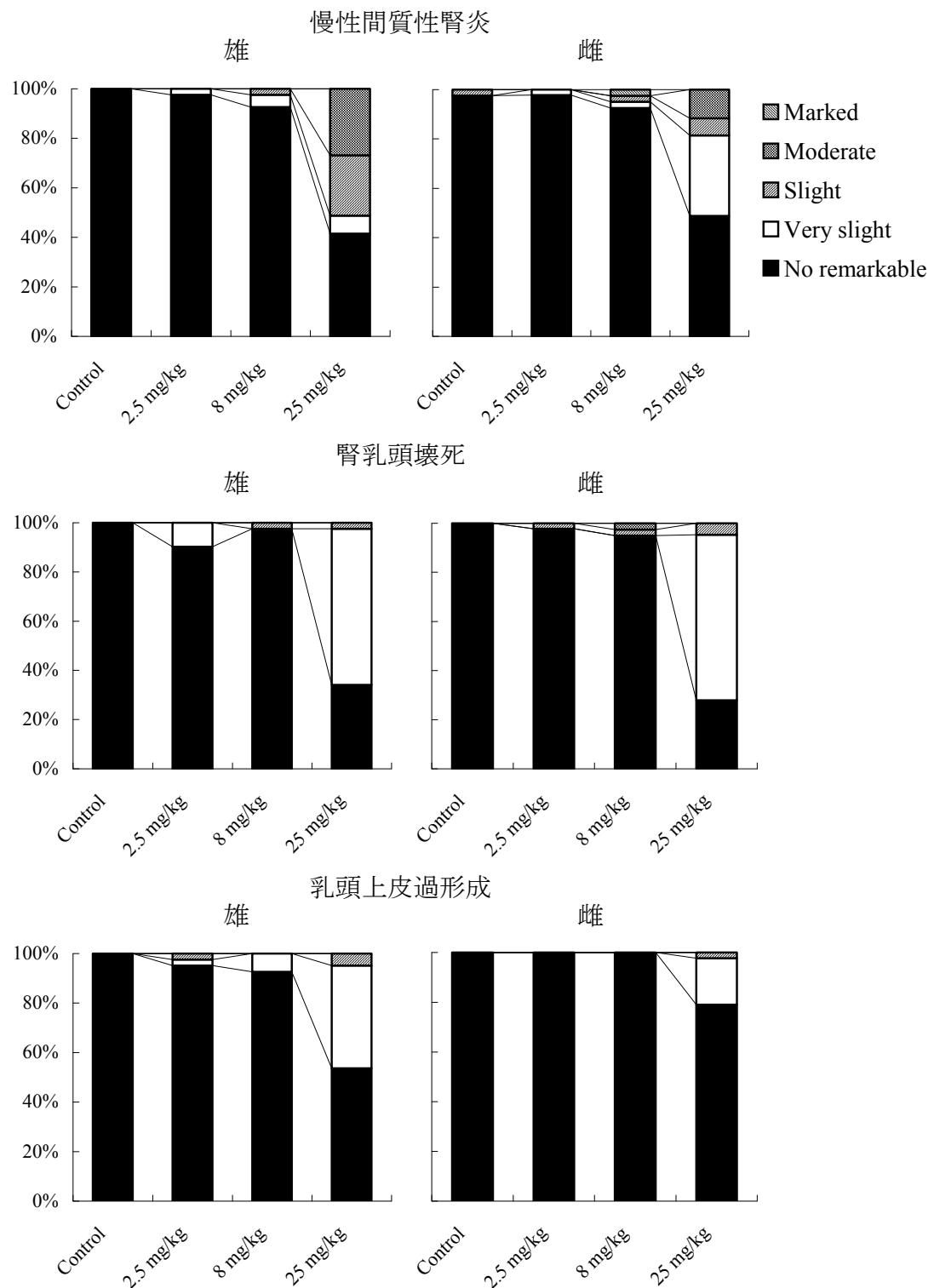


図 2.6.6-17 イグラチモドのラットがん原性試験 生存例における腎臓の非腫瘍性病変(1)

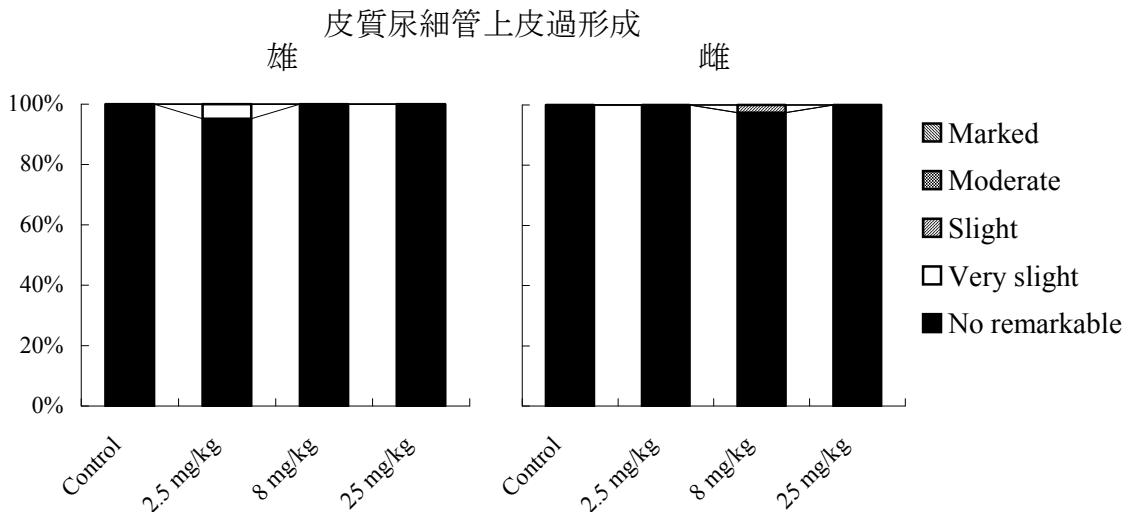


図 2.6.6-18 イグラチモドのラットがん原性試験 生存例における腎臓の非腫瘍性病変(2)

2.6.6.9.5.2.2 腎細胞腺腫がヒトに発現する可能性について

ヒトにおける腎障害と腎腫瘍発生との関連について、Ohmori ら⁷⁵⁾は、腎細胞腺腫の多くが腎硬化症、慢性腎孟腎炎、末期腎と合併していることを示し、これらの障害が腎細胞腺腫のリスクを高める可能性を示唆している。また、長期透析患者に腎癌の発生が増加しており、そのほとんどが後天性囊胞性腎疾患(ACDK)に合併して発症し、多発する囊胞に混じって腎癌が認められるとの報告⁷⁶⁾がみられる。したがって、高度の腎障害が慢性的に持続することにより、ヒトにおいても腎腫瘍発生のリスクが高まることは否定できない。

しかし、イグラチモドのマウスがん原性試験において、腎細胞腺腫の発生がみられなかった 200 mg/kg の定常状態(投与開始 13 週)でのイグラチモドの AUC_{0→24} (278.4~328.0 μg·hr/mL) と、ヒト(臨床推奨用量: 1 回 25 mg の 1 日 2 回投与)での AUC_{0→24} (24.4 μg·hr/mL) を比較すると、約 13 倍の乖離がある。また、イグラチモドの臨床試験成績では、DMARD や NSAID で重大な副作用として報告されている急性腎不全や間質性腎炎、ネフローゼ症候群などの重篤な腎機能障害は認められていない。

また、イグラチモドと同様に PG 産生抑制により腎障害が発現する NSAID は、国内において市販後 10~20 年以上経過しているが、インドメタシン⁷⁷⁾、ジクロフェナクナトリウム⁷⁸⁾、スリンダク⁷⁹⁾、ロキソプロフェンナトリウム⁸⁰⁾、エトドラク⁸¹⁾、アンピロキシカム⁸²⁾、ナプロキセン⁸³⁾の添付文書には、いずれも腎腫瘍に関する記載はない。また、ナブメタンの 1990 年~1996 年の 6 年間にわたる使用成績調査の結果からも腎腫瘍の報告はみられていない⁸⁴⁾。更に、海外において、鎮痛薬の腎細胞癌発症に対する影響を調査した結果では、アスピリンは腎細胞癌の発生に無関係であることが明確に示された報告⁸⁵⁾や鎮痛剤を使用した患者を 1965~1983 年の間追跡し 161 名に腎臓癌の発症を認めたが、期待値 138 名との間に有意差はなかったとの報告がみられる⁸⁶⁾。

以上のことから、イグラチモドの臨床使用において高度の腎障害を発症する可能性は低いと考えられ、また、添付文書には重要な基本的注意として、血液、肝機能、腎機能等の検査を定期的に実施することを記載し、腎障害の発現に注意を促していることから、重篤かつ継続的な腎障害を回避することは可能と考えられる。また、他の NSAID における腎腫瘍発生に関する知見を合わせて考えると、ヒトに

において、マウスがん原性試験と同様の機序で腎腫瘍が発生する可能性は低いものと考えられた。

2.6.6.9.6 生殖発生毒性

生殖発生毒性に関しては、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、交尾動物数及び受胎動物数に影響は認められなかつたが、10 mg/kg 以上で黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が、30 mg/kg では早期胎児死亡率の増加、生存胎児体重の減少及び骨化遅延がみられた。このような影響は、非選択的 COX 阻害作用を有する NSAID^{1, 2)}や選択的 COX-2 阻害薬^{3, 4)}でも観察されており、COX 阻害に基づく PG 産生抑制による排卵抑制⁸⁷⁾及び着床遅延⁸⁸⁾に起因するものと考えられた。ラット胚・胎児発生に関する試験では、母体の体重、摂餌量及び摂水量に異常が認められない 4 mg/kg 投与で、早期胎児死亡率の増加傾向及び骨化遅延がみられた。更に、母体に体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少が認められた 20 mg/kg 以上で骨格変異及び内臓異常（心臓・大血管異常）を有する胎児の発現頻度が増加し、催奇形性が認められた。イグラチモドの催奇形性については、その機序は明らかでないが、PG 産生抑制作用を有する薬剤では、アスピリン及びインドメタシンでマウス又はラット胎児に骨格及び内臓異常出現率の増加が^{89-, 90, 91, 92, 93)}、また、選択的 COX-2 阻害薬のセレコキシブでラット胎児に横隔膜ヘルニアの出現率の増加が報告されていることから³⁾、イグラチモドについても PG 産生抑制作用が催奇形性に関与している可能性が考えられた。一方で、トランスジェニックマウスを用いた実験では器官形成期の初期から NFκB の活性化がみられると報告されていることから⁹⁴⁾、イグラチモドの有する NFκB 阻害作用（2.6.2.2.4.4 THP-1 細胞刺激時の NFκB 活性化に対する作用参照）が催奇形性に関与している可能性も否定できなかった。自然分娩母体では、100 mg/kg で妊娠期間の延長及び母体の哺育行動不良がみられ、出生児については 4 mg/kg 以上で発育遅延（体重増加抑制及び骨化遅延）が、100 mg/kg で生存出生児数及び生存率の減少がみられた。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験では 10 mg/kg で早期及び後期胎児死亡率の増加又は増加傾向、生存胎児体重の減少傾向及び骨化遅延がみられたが、胎児にはイグラチモド投与に起因する奇形の発生はみられなかった。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母体の体重、摂餌量及び摂水量に異常が認められない 2 mg/kg で妊娠期間の延長がみられ、14 mg/kg 以上で分娩障害が原因と考えられる母体の死亡がみられた。出生児については、100 mg/kg で生存出生児数及び生存率の減少と発育遅延がみられた。妊娠期間の延長及び分娩障害はイグラチモドの PG 産生抑制作用に起因する変化と考えられ、非選択的 COX 阻害作用を有する NSAID^{1, 2)}や選択的 COX-2 阻害薬⁴⁾にもみられている。出生児の生存率の減少と発育遅延は、分娩障害による母体の衰弱と栄養不良による哺育行動の不良が主な原因と考えられた。

また、PG 産生抑制作用を有する薬物は、動物実験において経胎盤的な胎児動脈管の収縮作用を有することが報告されていることから³⁰⁾、ラットを用いてイグラチモドの胎児動脈管収縮作用を検討した。動脈管内径及び内径比（動脈管内径／主肺動脈内径）は、イグラチモドの 3 mg/kg（臨床推奨用量の 3 倍）以上で減少し、胎児動脈管に対する収縮作用が認められた。なお、インドメタシン及びイブプロフェンは 1 mg/kg（インドメタシンはほぼ臨床用量に相当、イブプロフェンは臨床用量の約 1/12 に相当）以上で、アスピリンは 100 mg/kg（臨床用量の約 1～5 倍）以上で、胎児動脈管収縮作用が認められた。

このように、ラットを用いた生殖発生毒性試験では、親動物に一般毒性学的影響がみられない投与量においても親動物の生殖能力、胎児及び出生児に対してイグラチモド投与の影響がみられた。また、胎児動脈管収縮作用もみられることから、妊婦及び妊娠している可能性のある女性へのイグラチモド投与は避けるべきであると考えられた。更に、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少がみられたこと、また、ヒトでは長期間の NSAID の使用により、PG 産生抑制に起因すると考えられる一時的な不妊が認められたとの報告⁹⁵⁾もあることから、妊娠を希望

する女性に対しても注意を払う必要があると考えられた。

2.6.6.9.7 その他の毒性

イグラチモドの抗原性を評価するために、試験管内直接抗グロブリン試験、ラット及びサル 3 カ月間反復経口投与毒性試験で得られた血清の抗体価測定並びにモルモットを用いた ASA 試験及び PCA 試験を実施したが、イグラチモドに抗原性はみられなかった。また、主要代謝物の M2 についても試験管内直接抗グロブリン試験を実施したが、陰性であった。

ラット身体依存性試験では、イグラチモドに身体依存性形成能はみられず、中枢神経抑制型(バルビタール型)及びオピオイド型(モルヒネ型)薬物に対する交差依存性もみられなかった。

NSAIDの中には、光線過敏症を引き起こす薬剤のあることが報告^{17, 18)}されていることから、モルモットを用いた光毒性及び光アレルギー性試験を行った。モルモットにおける経口投与光毒性試験では、3.75 mg/kg 以上で皮膚の紅斑がみられた。イグラチモドの光毒性は、臨床用量比で比較すると、対照物質として用いたナプロキセンとほぼ同程度であり、クロルプロマジンより弱いと考えられた。モルモットにおける経口投与光アレルギー性試験の結果は陰性であった。また、主要代謝物の M2 についても静脈内投与により光毒性及び光アレルギー性を検討したところ、1.5 mg/kg 以上で光毒性が認められたが、光アレルギー性はみられなかった。臨床試験では、光線過敏性反応が報告されており、臨床使用に際しては注意が必要と考えられた。

2.6.6.9.8 代謝物の安全性

イグラチモドの代謝経路はラット、サル及びヒトで類似しており、これまでにヒト特異的な代謝物の存在は確認されていない。イグラチモドの代謝物のうち、ラット、サル及びヒトの血漿中には主にM2が存在し、次いでM1が存在した。M3及びM4はラット、サル及びヒトにおいて血漿中にはわずかに検出され、尿中には比較的多く認められたが、その他の代謝物は血漿中には検出されていない。したがって、代謝物の毒性に関しては主な代謝物であるM2を主体に検討し、一部の試験ではM1、M3、M4及びM5についても実施した。検討した代謝物の安全性薬理試験及び毒性試験における *in vitro* での作用濃度の成績と高齢者試験における14日間反復経口投与時の血漿中濃度(C_{max} , C_{min}) (2.7.2.2.3高齢者試験)との関係を表 2.6.6-28に、ヒト及び反復投与毒性試験でのイグラチモド、M1及びM2の曝露の比較を表 2.6.6-29に示した。

2.6.6.9.8.1 代謝物の安全性薬理試験

安全性薬理試験では、活性代謝物である M1 及び M2 は、*in vitro* でいずれも心血管系に影響を及ぼさず、M2 は静脈内投与で呼吸系にも影響を及ぼさなかった(2.6.2.4.4 代謝物の安全性薬理試験—心血管系及び呼吸系に対する作用—参照)。更に、ヒトに対する肝障害作用が疑われたため、代謝物を含めてイグラチモドの肝障害性に関する培養試験で検討を加えた。その結果、ヒト肝癌細胞株 HepG2 に対してイグラチモド及び M1 から M5 の 5 代謝物は 100 µg/mL まで障害性を示さなかった。この結果と毒性試験の成績より、イグラチモド及び主要な代謝物に直接的な肝障害性はないと推定し、実験動物では肝酵素上昇がみられないことから、ヒト特異的な現象であると推測した。そこで、凍結ヒト肝細胞を用いた試験を計画し、肝細胞障害性を 2 週間曝露で試験するとともに、肝酵素上昇の機序としてトランスアミナーゼ遺伝子の発現上昇の有無について検討した。ドナー 3 例の凍結肝細胞で試験した結果、イグラチモド並びに代謝物 M1 及び M2 に肝細胞障害性はみられず、イグラチモド及び M2 の添加で 3 例中 1 例の細胞で AST の mRNA 発現量は一過性に増加したが、ALT の mRNA 発現量の増加を確認できなかった。以上より、イグラチモド及び代謝物 M2 は一過性の肝逸脱酵素の mRNA 発現や酵素活性の上昇を引き起こす可能性が考えられたものの、臨床試験でみられたイグラチモド投

与による AST 又は ALT の増加とその消失の機序については十分に確認できなかった(2.6.2.4.3 イグラチモドの補足的安全性薬理試験—肝臓に対する作用—及び 2.6.2.4.5 代謝物の安全性薬理試験—肝臓に対する作用—参照)。

2.6.6.9.8.2 代謝物の毒性試験

代謝物の毒性に関しては、遺伝毒性試験(M1, M2, M3, M4 及び M5), モルモット光毒性(M2)及び光アレルギー性試験(M2)並びに試験管内直接抗グロブリン試験(M2), ラット単回静脈内投与毒性試験(M1, M2, M3, M4 及び M5)並びにラット 1 カ月間反復静脈内投与毒性試験(M2)を実施した。

遺伝毒性試験では M1, M2, M3, M4 及び M5 の細菌を用いる復帰突然変異試験, V79 細胞を用いる染色体異常試験及びマウス小核試験, 並びに M2 のヒトリンパ球を用いる染色体異常試験を実施したが、いずれも陰性であった。モルモット光毒性試験では M2 の 1.5 mg/kg 以上の静脈内投与で皮膚に軽度の紅斑がみられたが、光アレルギー性はみられなかった。また、試験管内直接抗グロブリン試験では 1000 µg/mL の濃度まで陰性であった。単回静脈内投与による概略の致死量は M1 が雄では 250 mg/kg を上回り 300 mg/kg 以下の量、雌では 200 mg/kg を上回り 250 mg/kg 以下の量、M2 では雌雄ともに 200 mg/kg, M3, M4 及び M5 はいずれも雌雄ともに 100 mg/kg を上回る量であり、イグラチモド未変化体(概略の致死量: 雌雄ともに 139 mg/kg)に比べて強い急性毒性を示す代謝物はなかった。また、M2 のラット 1 カ月間反復静脈内投与毒性試験でみられた主な毒性は、体重増加抑制及び腎臓の組織学的变化であり、イグラチモドのラット 3 カ月間及び 6 カ月間反復経口投与試験でみられた変化と質的には変わらなかった。

2.6.6.9.8.3 ヒトでの血漿中濃度との関係

ヒトの血漿中濃度(C_{\max} , C_{\min})と安全性薬理試験及び毒性試験における *in vitro* での作用濃度を表 2.6.6-28 にまとめた。また、ヒトにおいて生成量がラットやサルに比べて大きかった M1 及び M2 のヒトでの副作用への関与について考察するために、表 2.6.6-29 にヒト並びにラット及びサル反復経口投与毒性試験での未変化体、M1 及び M2 の曝露(AUC)の比較を示した。

ラット 6 カ月間及びサル 12 カ月間反復経口投与毒性試験の無毒性量における M1 及び M2 の曝露量はヒトでの曝露量を下回るが、サル 3 カ月間反復経口投与毒性試験の無毒性量(5 mg/kg)における M1 及び M2 の曝露量(9.5~14.3 及び 91.6~183.3 µg·hr/mL)はいずれもヒトでの曝露量(11.16 及び 66.0 µg·hr/mL)(2.7.2.2.3 高齢者試験: 非高齢者の $AUC_{0 \rightarrow 12}$ を 2 倍、 $25 \text{ mg} \times 2 \text{ 回} / \text{日}, 14 \text{ 日間反復最終投与時}$)を上回っているか、ほぼ同等であった。なお、ラット及びサル反復投与毒性試験でみられた主な毒性は消化管及び腎臓に対する影響であったが、最小毒性量での M1 及び M2 の曝露(AUC)は、M1 がラット 6 カ月間試験で 1.1~3.5 µg·hr/mL、サル 3 カ月間試験で 29.8~43.8 µg·hr/mL、サル 12 カ月間試験で 13.6~13.9 µg·hr/mL、M2 がラット 6 カ月間試験で 36.8~70.2 µg·hr/mL、サル 3 カ月間試験で 530.1~550.6 µg·hr/mL、サル 12 カ月間試験で 100.8~147.7 µg·hr/mL と、試験間で大きく異なっていた。一方、最小毒性量での未変化体の AUC は、ラット 6 カ月間試験で 143.1~207.2 µg·hr/mL、サル 3 カ月間試験で 168.1~233.5 µg·hr/mL、サル 12 カ月間試験で 99.7~129.3 µg·hr/mL と類似した値を示したことから、反復投与毒性試験でみられた毒性発現には、その一部に M1 及び M2 が関与している可能性は否定できないが、未変化体の関与が大きいと考えられた。

2.6.6 毒性試験概要文

表 2.6.6-28 ヒトにおける血漿中濃度(C_{max} , C_{min})と安全性薬理試験及び毒性試験における作用濃度の比較

		濃度(μg/mL)	イグラチモド [†]	M1	M2	M3	M4	M5
ヒト 14日間 25 mg×2回/日	非高齢者	C_{max}	1.60	0.537	2.97	<0.1	<0.1	<0.1
		C_{min}	0.590	0.489	2.81	<0.03	<0.03	<0.03
	高齢者	C_{max}	1.72	0.637	3.43	<0.1	<0.1	<0.1
		C_{min}	0.906	0.634	3.39	<0.03	<0.03	<0.03
安全性薬理	摘出心筋活動電位		無影響濃度	10	3	10	N.T.	N.T.
	細胞障害	HepG2細胞	無影響濃度	100	100	100	100	100
		ヒト凍結肝細胞	無影響濃度	約10 (30 μM)	約3 (10 μM)	約10 (30 μM)	N.T.	N.T.
毒性試験	染色体異常	無影響濃度	600	600	600	200	200	160
	直接抗グロブリン	無影響濃度	1000	N.T.	1000	N.T.	N.T.	N.T.

N.T.:未実施

表 2.6.6-29 ヒト並びにラット及びサル反復経口投与毒性試験でのイグラチモド、M1及びM2の曝露の比較

	投与量 (mg/kg)	イグラチモド	M1	M2	主な毒性変化
		AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	
ヒト 14日間	25 mg×2回/日	24.4	11.16	66.0	
ラット 6ヶ月	1	20.1～21.1	NC	4.2～4.9	特記すべき所見なし
	3	53.3～58.8	0.3～0.5	10.1～15.6	特記すべき所見なし
	10	143.1～207.2	1.1～3.5	36.8～70.2	消化管障害
	30	326.4～418.3	5.8～13.8	147.1～360.2	消化管障害
	100	431.4～647.0	9.0～33.9	263.8～868.6	体重増加抑制, 摂餌量減少, 消化管障害, 腎障害, T-Bilの増加傾向
サル 3ヶ月	5	117.7～121.0	9.5～14.3	91.6～183.3	特記すべき所見なし
	25	168.1～233.5	29.8～43.8	530.1～550.6	消化管障害, T-Bilの増加
	125	384.1～739.4	68.4～94.4	1160.9～1823.7	体重減少, 食欲低下, 消化管障害, T-Bilの増加
サル 12ヶ月	2	37.5～39.7	2.3～3.4	12.8～13.4	特記すべき所見なし
	10	99.7～129.3	13.6～13.9	100.8～147.7	消化管障害, T-Bilの増加
	50	196.8～257.7	32.2～35.2	432.7～563.0	体重減少, 食欲低下, 消化管障害, T-Bilの増加

AUC:ヒト(高齢者試験の非高齢者)は25 mg×2回/日を14日間反復投与した際の最終投与時のAUC₀₋₁₂を2倍。

ラット6ヶ月間反復経口投与及びサル12ヶ月間反復経口投与は、それぞれの投与期間終了時のAUC₀₋₂₄。

NC:未算出

2.6.6.10 図表

毒性試験概要文(2.6.6)中に図表を記載した。

参考文献

- 1) 増沢 國泰, 阿部 泰夫. 8 解熱／鎮痛／鎮痙剤. 毒性試験講座15 医薬品. 福田 英臣, 秋元 健, 坂口 孝 編集. 地人書館; 東京: 1990. p.99-124.
- 2) 中根 貞雄, 山田 久陽. 9 抗炎症／抗リウマチ／抗痛風剤. 毒性試験講座15 医薬品. 福田 英臣, 秋元 健, 坂口 孝 編集. 地人書館; 東京: 1990. p.125-37.
- 3) U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Celebrex (celecoxib). NDA No.: 20-998, Pharmacology and Toxicology Review p.9-88.
- 4) U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Vioxx (rofecoxib). NDA No.: 21-042, Review and Evaluation of Pharmacology and Toxicology Data p.65-174.
- 5) Burns-Naas LA, Meade BJ, Munson AE. Toxic response of the immune system, Innate immunity. In: Klaassen CD editor. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 6th ed. McGraw-Hill; New York: 2001. p.421-4.
- 6) Cotran RS, Kumar V, Collins T. Acute and chronic inflammation. In: Robbins pathologic basis of disease. 6th edition. Elsevier Science; Philadelphia: 1999. p.50-88.
- 7) Hoshiya T, Watanabe D, Akagi K, Mizoguchi Y, Kamiya K, Mizuguchi H, et al. Acute phase response in toxicity studies. I. Survey of beagle dogs subjected to single-dose toxicity studies. J Toxicol Sci. 2001; 26: 95-102.
- 8) Hoshiya T, Watanabe D, Matsuoka T, Horiguchi K, Miki Y, Mizuguchi H, et al. Acute phase response in toxicity studies. II. Findings in beagle dogs injected with endotoxin or subjected to surgical operation. J Toxicol Sci. 2001; 26: 103-9.
- 9) 加藤 隆一. 薬物代謝酵素の分子薬理・毒性学的研究. 薬物動態研究事始めから21世紀における薬物療法. 薬学雑誌 1995; 115: 661-80.
- 10) 今村 順茂, 内田 麻実子, 高田 英宜, 小田切 優樹, 土屋 公幸. 実験動物の肝ミクロソームにおけるアセトヘキサミド還元酵素と20β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素活性の系統差, 性差及び種差. 薬学雑誌 2001; 121: 85-91.
- 11) 上野 光一. 薬物代謝に影響する因子. 薬物代謝・薬物速度論. 北川 晴雄, 花野 学 編集. 南江堂; 東京: 1985. p.54-8.
- 12) 松井 道夫. 硫酸転移酵素の多様性. 薬学雑誌 1997; 117: 729-38.
- 13) Santa Maria C, Machado A. Changes in some hepatic enzyme activities related to phase II drug metabolism in male and female rats as a function of age. Mech Ageing Dev 1988; 44: 115-25.
- 14) Control Background Data, Vol. ■■■. ■■■ 社内資料. 19■■.
- 15) 松本 一彦. 血液生化学的性状. 田嶋 嘉雄 監修. 実験動物の生物学的特性データ. ソフトサイエンス社; 東京: 1989. p.151-201.
- 16) Wolford ST, Schroer RA, Gohs FX, Gallo PP, Brodeck M, Falk HB, et al. Reference range data base for serum chemistry and hematology values in laboratory animals. J Toxicol Environ Health. 1986; 18: 161-88.
- 17) Control Background Data, Vol. ■■■. ■■■ 社内資料. 19■■.
- 18) Hirouchi Y, Iwata H, Yamakawa S, Kato M, Kobayashi K, Yamamoto T, Inoue H, Enomoto M, Shiga A, Koike Y. Historical data of neoplastic and non-neoplastic lesions in B6C3F₁ (C57BL/6CrSlc × C3H/HeSIC) mice. J Toxicol Pathol 1994; 7: 153-77.
- 19) Tamano S, Hagiwara A, Shibata M, Kurata Y, Fukushima S, Ito N. Spontaneous tumors in aging (C57BL/6N × C3H/HeN)F₁ (B6C3F₁) mice. Toxicol Pathol 1988; 16: 321-6.
- 20) Ward JM, Goodman DG, Squire RA, Chu KC, Linhart MS. Neoplastic and nonneoplastic lesions in aging (C57BL/6N × C3H/HeN)F₁ (B6C3F₁) mice. J Natl Cancer Inst 1979; 63: 849-54.
- 21) 萩生 俊昭. 2 造血器系 2.2 腫瘍性病変. 毒性試験講座5 毒性病理学. 前川 昭彦, 林 裕造 編集. 地人書館; 東京: 1991. p.108-25.
- 22) Squire RA, Goodman DG, Valerio MG, Fredrickson TN, Strandberg JD, Levitt MH, Lingeman CH, Harshbarger JC, Dawe CJ, Tumors. Pathology of Laboratory Animals. Edited by Benirschke K, Garner FM, Jones TC. Springer-Verlag; New York: 1978. p.1051-283.
- 23) 菅野 純, 林 裕造, 青木 繁伸. 4 化学物質の発がん性評価. 毒性試験講座13 発がん性. 伊東 信行, 高橋 道人 編集. 地人書館; 東京: 1991. p.179-210.
- 24) Hard GC. Mechanisms of chemically induced renal carcinogenesis in the laboratory rodent. Toxicologic Pathology 1998; 26: 104-12.

- 25) Molthan L, Reidenberg MM, Eichman MF. Positive direct Coombs tests due to cephalothin. *New Engl J Med.* 1967;277:123-5.
- 26) 細谷 英吉. 身体的依存性試験法(動物)の実際 5.3 ラットを用いる試験法. 薬物の特殊毒性(2) 薬物依存. 細谷 英吉, 高木 博司, 金戸 洋 編集. 南江堂;東京:1978;128-56
- 27) 吉村 弘二, 山本 研一. 薬物依存に関する神経薬理学的研究(I) ラットの身体依存性形成における系統, 性別, 薬物の投与時間の違いの影響ならびに各種薬物の禁断症状の特徴. *日薬理誌* 1979;75:805-28.
- 28) 佐藤 悅久, 勝村 芳雄, 市川 秀之, 小林 敏明, 中嶋 啓介. モルモットによる光接触感作性試験法(Adjuvant-Strip法). *西日本皮膚* 1980;42:831-7
- 29) 溝口 秀昭. Lecture 3, ヘモグロビン代謝とその異常(1), 鉄代謝およびその異常による疾患. 溝口 秀昭, 斎藤 英彦 編著. 血液病学. 医学書院;東京:1996. p.28-41.
- 30) 門間 和夫, 竹内 東光, 西原 重剛, 萩原 温久, 小西 貴幸. 非ステロイド抗炎症剤の経胎盤性胎生期動脈管収縮作用. *日本新生児学会雑誌* 1984; 20: 508-18.
- 31) 堀尾 武. B.光線過敏症 ①薬剤による光線過敏症. 光線過敏症(改訂第2版). 佐藤 吉昭 編集. 金原出版;東京:1991. p.79-93.
- 32) 徳田 安章. 光線過敏症を起こす薬. *Current Therapy* 1990;8:327-9.
- 33) 製薬協・医薬品評価委・基礎研. 資料62 無毒性量の考え方. 1993. p.9-35.
- 34) Magnusson G and Ramsay CH. Urolithiasis in the rat. *Lab. Anim.* 1971; 5: 153-62.
- 35) Snell KC. Renal disease of the rat. In: Cotchin E and Roe FJC, editors. *Pathology of Laboratory Rats and Mice*. Blackwell Scientific Publications;Oxford and Edinburgh:1967. p105-47.
- 36) 渡辺 満利, 飯塚 壮, 坂井 義, 谷本 義文, 柳田 知司. Nufenoxoleのラットにおける5週間経口投与毒性試験および5週間回復試験. 実中研・前臨床研究報 1983;9:43-61.
- 37) 中島 敏夫, 林 宏, 高橋 健, Pamela Taylor, 松田 勝一, 橋本 敬祐. Mazindolのラットにおける26週間経口投与による慢性毒性試験. 基礎と臨床 1986;20:2243-78.
- 38) 渡辺 満利, 小泉 治子, 野村 岳之, 鈴木 修三, 平田 真理子, 坂井 義. Naftidrofuryl oxalate (LS-121)のラットにおける13週間経口投与毒性試験および4週間回復試験. 実中研・前臨床研究報 1986;11:325-44.
- 39) 黒川 一男, 平石 攻治. 尿路結石症. 野間 惟道 編集. 医科学大事典 ENCYCLOPEDIA OF MEDICAL SCIENCES 36. 講談社;東京:1984. p.192-7.
- 40) 谷本 義文. 実験動物の血液・尿生化学. ソフトサイエンス社;東京:1988.
- 41) 製薬協・医薬品評価委員会・基礎研. 資料51 毒性試験における臨床検査正常値について. 1992. p.97-295.
- 42) Levin S, Semler D, Ruben Z. Effects of two weeks of feed restriction on some common toxicologic parameters in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Pathol.* 1993;21:1-14.
- 43) Hubert MF, Laroque P, Gillet JP, Keenan K P. The effects of diet, ad libitum feeding, and moderate and severe dietary restriction on body weight, survival, clinical pathology parameters, and cause of death in control Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Sci.* 2000;58: 195-207.
- 44) Kakamu S, Tachibana M, Suzuki K, Oba K, Mukai D, Inoue H. Effects of twenty percent dietary restriction on body weight, hematology, blood chemistry and organ weight in Crj:CD(SD)IGS rats. In: Matsuzawa T, Inoue H, editors. *Biological reference data on CD(SD)IGS rats – 1999*. BEST PRINTING; Tokyo: 1999. p.141-7.
- 45) 大谷 英樹. 血清蛋白とその分画. 和田 攻, 大久保 昭行, 永田 直一, 矢崎 義雄, 編集. 臨床検査ガイド2001～2002. 文光堂;東京:2001. p.159-65.
- 46) 保崎 清人. コリンエステラーゼ(ChE). 和田 攻, 大久保 昭行, 永田 直一, 矢崎 義雄, 編集. 臨床検査ガイド2001～2002. 文光堂;東京:2001. p.122-4.
- 47) 酒井 浩徳, 古賀 俊逸. リン脂質. 和田 攻, 大久保 昭行, 永田 直一, 矢崎 義雄, 編集. 臨床検査ガイド2001～2002. 文光堂;東京:2001. p.287-9.
- 48) 谷本 義文. IX.血液の異常. 谷本 義文 著. 血液学—ヒトと動物の接点—. 清至書院;東京:1982. p.589-688.
- 49) 野村 武夫. 1貧血とは. COMMON DISEASE SERIES 14 貧血. 野村 武夫 編集. 南江堂;東京: 1990. p.1-11.

- 50) Jcl:SDラットの血液性状と血清(血漿)生化学値. クレア生産供給動物(マウス・ラット)の参考データ集. 日本クレア株式会社.
- 51) 森 亘, 桶田理喜(監訳). 第1章 細胞の損傷・細胞死と適応. ロビンス基礎病理学(第6版). 廣川書店; 東京: 2003. p.3-28.
- 52) 松田 春甫, 神坂 和明. 42. 黄疸. 戸田 剛太郎, 織田 正也, 清澤 研道, 坪内 博仁, 中沼 安二 編集. 肝臓病学(Basic Science). 医学書院; 東京: 1998. p.737-44.
- 53) 戸田 剛太郎. 黄疸. 和田 攻, 大久保 昭行, 永田 直一, 矢崎 義雄 編集. 臨床検査ガイド'93. 文光堂; 東京: 1993. p.72-6.
- 54) 足立 幸彦, 村田 尚美. 尿中ウロビリノーゲン. 日本臨床 1995; 53(増刊号): 141-3.
- 55) 森 道夫. 2 細胞障害と物質代謝障害. 菊池 浩吉, 吉木 敬 編集. 新病理学総論(第15版). 南山堂; 東京: 1997. p.31-91.
- 56) 足立 幸彦, 上畠 俊法. ビリルビン代謝. 戸田 剛太郎, 織田 正也, 清澤 研道, 坪内 博仁, 中沼 安二 編集. 肝臓病学(Basic Science). 医学書院; 東京: 1998. p.170-7.
- 57) [REDACTED]. 富山化学工業株式会社総合研究所 研究報告書([REDACTED]) 20[REDACTED].
- 58) Edgar AD, Tomkiewicz C, Costet P, Legendre C, Aggerbeck M, Bouquet J, Staels B, Guyomard C, Pineau T, Barouki R. Fenofibrate modifies transaminase gene expression via a peroxisome proliferator activated receptor α -dependent pathway. *Toxicol Lett* 1998; 98: 13-23.
- 59) 後藤 義明. 4消化器系. 福原 武彦, 小野 宏 編集. 毒性試験講座7 機能毒性学. 地人書館; 東京: 1990. p.458-85.
- 60) 野口 晏弘, 橘 正克, 菜畠 博司, 飯島 譲丈, 尹 石淳, 白沢 春之. Piroxicamの毒性試験. 薬理と治療 1980; 8: 4639-54.
- 61) Pattengale PK. 9.Neoplastic lesions of the mouse lymphoid system. Pathology of neoplasia and preneoplasia in rodents. Edited by Bannasch P, Gössner W. Schattauer; Stuttgart: 1994. p.168-76.
- 62) Ward JM, Mann PC, Morishima H, Frith CH. 13 Thymus, spleen, and lymph nodes. Pathology of the mouse. Edited by Maronpot RR. Cache River Press; Illinois: 1999. p.333-60.
- 63) Haseman JK, Hailey JR, Morris RW. Spontaneous neoplasm incidences in Fischer 344 rats and B6C3F₁ mice in two-year carcinogenicity studies: a National Toxicology Program update. *Toxicologic Pathology* 1998; 26: 428-41.
- 64) 長期(慢性/発癌性)試験 腫瘍性病変 1:Crj:B6C3F₁マウス. (財)安評センター研究所報 2003; 13: 173-6.
- 65) 長期(慢性/発癌性)試験 腫瘍性病変 2:F344/DuCrjラット. (財)安評センター研究所報 2003; 13: 177-81.
- 66) 生田 和良. 第18章 個々のウイルスの基礎と臨床 R レトロウイルス科. 大里外薈郎 編集. 医科ウイルス学(改訂 第2版). 南江堂; 東京: 2002. p. 408-24.
- 67) 藤原 大美. 第4章 抗腫瘍エフェクター機構. 腫瘍免疫学(第2版). 中外医学社; 東京: 2003. p.114-46.
- 68) [REDACTED]. 富山化学工業株式会社総合研究所 研究報告書([REDACTED]) 19[REDACTED].
- 69) [REDACTED]. 富山化学工業株式会社総合研究所 研究報告書([REDACTED]) 19[REDACTED].
- 70) 小峰 光博. 免疫グロブリンG・A・M・D. 和田 攻, 大久保 昭行, 永田 直一, 矢崎 義雄 編集. 臨床検査ガイド2001~2002. 文光堂; 東京: 2001. p.176-80.
- 71) 森 茂郎. AIDSリンパ腫. 医学のあゆみ 1992; 162: 118-21.
- 72) Nikiforow S, Bottomly K, Miller G. CD4+ T-cell effectors inhibit Epstein-Barr virus-induced B-cell proliferation. *J Virol* 2001; 75: 3740-52.
- 73) [REDACTED]. 富山化学工業株式会社総合研究所 研究報告書([REDACTED]) 19[REDACTED].
- 74) Kari F, Bucher J, Haseman J, Eustis S, Huff J. Long-term exposure to the anti-inflammatory agent

- phenylbutazone induces kidney tumors in rats and liver tumors in mice. Jpn J Cancer Res 1995; 86: 252-63.
- 75) Ohmori T, Murata Y, Kitamura H. An etiological study on renal adenomas: with some references to dysplastic tubular lesions and adenocarcinomas in autopsy and surgery cases. Acta Pathol Jpn 1982; 32: 585-93.
- 76) 東間紘, 伊藤文夫. 腎の囊胞化と腎癌の関連. 外科治療 1999; 81: 479-80.
- 77) 萬有製薬(株). インダシンカプセル添付文書. 2003年6月改訂(第5版).
- 78) エスエス製薬(株). ナボールSRカプセル37.5添付文書. 2001年9月改訂(第5版).
- 79) 萬有製薬(株). クリノリル錠50／クリノリル錠100添付文書. 2003年1月改訂(第5版).
- 80) 三共(株). ロキソニン錠／ロキソニン細粒添付文書. 2003年3月改訂(第10版).
- 81) 日本新薬(株). ハイベン錠100mg／ハイベン錠200mg添付文書. 2003年11月改訂(第5版).
- 82) ファイザー(株). フルカムカプセル13.5mg／フルカムカプセル27mg添付文書. 2001年4月改訂(第3版).
- 83) 田辺製薬(株). ナイキサン錠／ナイキサンカプセル添付文書. 2003年4月改訂(第5版).
- 84) 西田春昭, 安藤周治, 青山美紀, 山川謙二, 小沼吉朗, 伊東万里子, ほか. 非ステロイド性抗炎症鎮痛剤レリフェン®錠(ナブメタン)の使用成績調査. 炎症 2000; 20: 65-86.
- 85) McCredie M, Pommer W, McLaughlin JK, Stewart JH, Lindblad P, Mandel JS, et al. International renal-cell cancer study. II. Analgesics. Int J Cancer 1995; 60: 345-9.
- 86) Lindblad P, McLaughlin JK, Mellemgaard A, Adami HO. Risk of kidney cancer among patients using analgesics and diuretics: A population-based cohort study. Int J Cancer 1993; 55: 5-9.
- 87) Norman RJ. Reproductive consequences of COX-2 inhibition. Lancet 2001; 358: 1287-8.
- 88) Holmes PV, Gordashko BJ. Evidence of prostaglandin involvement in blastocyst implantation. J Embryol Exp Morphol 1980; 55: 109-22.
- 89) 谷川 広行, 大堀 良一, 田中 兵太郎, 吉田 順一, 小佐妻 恒夫.
4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (M73101)のラットにおける生殖試験(第2報)
器官形成期投与試験. J Toxicol Sci 1979; 4: 175-200.
- 90) Kimmel CA, Wilson JG, Schumacher HJ. Studies on metabolism and identification of the causative agent in aspirin teratogenesis in rats. Teratology 1971; 4: 15-24.
- 91) DePass LR, Weaver EV. Comparison of teratogenic effects of aspirin and hydroxyurea in the Fischer 344 and Wistar strains. J Toxicol Environ Health 1982; 10: 297-305.
- 92) Klein KL, Scott WJ, Wilson JG. Aspirin-induced teratogenesis: a unique pattern of cell death and subsequent polydactyly in the rat. J Exp Zool 1981; 216: 107-12.
- 93) 草薙隆夫, 伊原敏夫, 水谷正寛. 抗炎症剤, 6-Chloro-5-cyclohexyl-1-indancarboxylic acid (TAI-284)のCF#1マウス胎児の発生・分化に及ぼす影響について. 先天異常 1977; 17: 177-85.
- 94) Schmidt-Ullrich R, Memet S, Lilienbaum A, Feuillard J, Raphaël M, Israël A. NF-κB activity in transgenic mice: developmental regulation and tissue specificity. Development 1996; 122: 2117-28.
- 95) Mendonça LLF, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GRV. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. Rheumatology 2000; 39: 880-2.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験

一覧表

被験物質:Iguratimod

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg ^a)	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所			
								Vol.	Section	Index	
単回投与毒性試験	SDラット	強制経口	—	5000	適	富山化学工業	D20-1A1	4-3	4.2.3.1.1	S97	
		強制経口	—	2000, 3000, 4000	適	富山化学工業	D41	4-3	4.2.3.1.2	S98	
		静脈内 ^b	—	130, 139, 150, 161, 173, 186, 200	適	富山化学工業	D2-1・1	4-3	4.2.3.1.3	S99	
		皮下	—	5000	適	富山化学工業	D24-1D1	4-3	4.2.3.1.4	S100	
	ビーグル犬 カニクイザル	皮下	—	2000, 3000, 4000	適	富山化学工業	D41	4-3	4.2.3.1.2	S98	
		強制経口	—	2000	適	富山化学工業	D25-3A1	4-3	4.2.3.1.5	S101	
		強制経口	—	2000	適			4-3	4.2.3.1.6	S102	
反復投与毒性試験	SDラット	強制経口	3ヵ月間	0, <u>10</u> , 30, 100, 300, 1000	適	富山化学工業	D21-1A2	4-3	4.2.3.2.1	S104	
		強制経口	6ヵ月間	0, 1, <u>3</u> , 10, 30, 100	適	富山化学工業	D33-1A2	4-3	4.2.3.2.2	S105	
		強制経口	1ヵ月間	100, 300, 600	不適			4-3	4.2.3.2.5	S108(参)	
	カニクイザル	強制経口	3ヵ月間	0, <u>5</u> , 25, 125	適			4-3	4.2.3.2.3	S106	
		強制経口	12ヵ月間	0, <u>2</u> , 10, 50	適			4-3	4.2.3.2.4	S107	
遺伝毒性試験	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	<i>in vitro</i> ^b	—	0, 19.5, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	適	富山化学工業	D9-7	4-3	4.2.3.3.1.1	S112
	染色体異常試験	V79細胞 ヒトリンパ球 CHL/IU細胞	<i>in vitro</i> ^b	—	0, 75, 150, 300, 600 µg/mL 0, 75, 150, 300, 600 µg/mL 0, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200 µg/mL(短時間処理法) 0, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 µg/mL(連続処理法)	適	富山化学工業	D12-7	4-3	4.2.3.3.1.2	S113
	マウスリンフォーマ試験 小核試験	L5178Y tk ^{+/-} 3.7.2C ICRマウス	<i>in vitro</i>	—	0, 100, 200, 300, 400, 500 µg/mL 0, 500, 1500, 5000	適	富山化学工業	D44	4-3	4.2.3.3.1.3	S114

a- 特に記載のない場合、反復投与毒性試験の下線を施した投与量は、無毒性量(NOAEL)を示す。

b- 被験物質としてT-614NPを使用した。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験

一覧表 (続き)

被験物質:Iguratimod

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg)	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所		
								Vol.	Section	Index
がん原性試験	B6C3F ₁ マウス	混餌	3ヵ月間	M: 0, 904, 1934, 3668 F: 0, 966, 1810, 3332	適	[REDACTED]	[REDACTED]	4-5	4.2.3.4.1.3	S120(参)
		混餌	2年間	0, 70, 200, 700	適	[REDACTED]	[REDACTED]	4-4	4.2.3.4.1.1	S118
	F344ラット	混餌	3ヵ月間	M: 0, 34, 132, 324 F: 0, 35, 150, 356	適	[REDACTED]	[REDACTED]	4-5	4.2.3.4.1.4	S121(参)
		混餌	2年間	0, 2.5, 8, 25	適	[REDACTED]	[REDACTED]	4-4	4.2.3.4.1.2	S119
生殖発生毒性試験	SDラット	強制経口	a	0, 1, 3, 10, 30	適	富山化学工業	D23-1A4	4-5	4.2.3.5.1.1	S125
	SDラット	強制経口	F: G7-G17 ^b	0, 50, 100, 200, 300, 500, 1000	不適	富山化学工業	D19-1A5 (予備試験)	4-5	4.2.3.5.2.4	S129(参)
	SDラット	強制経口	F: G7-G17 ^b	0, 4, 20, 100	適	富山化学工業	D19-1A5	4-5	4.2.3.5.2.1	S126
	SDラット	強制経口	F: G7-G17 ^b	0, 1, 2, 4	適	富山化学工業	D39	4-5	4.2.3.5.2.2	S127
	NZWウサギ	強制経口	F: G6-G18 ^b	0, 3, 10, 20, 30	不適	富山化学工業	D27-5A5 (予備試験)	4-5	4.2.3.5.2.5	S130(参)
	NZWウサギ	強制経口	F: G6-G18 ^b	0, 1, 3, 10	適	富山化学工業	D27-5A5	4-5	4.2.3.5.2.3	S128
	SDラット	強制経口	F: G17-L6 ^b	0, 2, 10, 50, 100	不適	富山化学工業	D38 (予備試験)	4-5	4.2.3.5.3.2	S132(参)
	SDラット	強制経口	F: G17-L21 又は22 ^b	0, 2, 14, 100	適	富山化学工業	D38	4-5	4.2.3.5.3.1	S131

a- 雄: 交配前9週間. 雌: 交配15日前から妊娠7日まで.

b- F=Female. G=妊娠日齢. L=分娩日齢.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験

一覧表 (続き)

被験物質: Igeuratimod

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg ^a)	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所		
								Vol.	Section	Index
その他の毒性試験										
抗原性試験	ヒトO型血液 SDラット ^b カニクイザル ^c Hartleyモルモット	<i>in vitro</i> 強制経口 強制経口 強制経口 皮下	– 3ヵ月間 3ヵ月間 週5回3週間 週1回3週間	0, 62.5, 125, 250, 500, 1000 µg/mL 0, 10, 30, 100, 300, 1000 0, 5, 25, 125 1.5, 15 2 mg/animal	適 適 適 適 適	富山化学工業 富山化学工業 富山化学工業 富山化学工業 富山化学工業	D47 D29-9 D29-9 D29-9 D29-9	4-5 4-5 4-5 4-5 4-5	4.2.3.7.1.1 4.2.3.7.1.2 4.2.3.7.1.2 4.2.3.7.1.2 4.2.3.7.1.2	S133 S134 S134 S134 S134
身体依存性試験	SDラット	強制経口	1日2回6週間	0, 10, 300, 10 - 300 mg/kg/ 日の漸増	適	富山化学工業	D26-1AB	4-5	4.2.3.7.4.1	S135
抗炎症剤との併用	SDラット	強制経口	2週間	0, 3, 30, 100	適	富山化学工業	D35	4-6	4.2.3.7.7.1	S143
胎児動脈管に及ぼす影響	SDラット	強制経口	G21に単回	0, 0.3, 1, 3, 10, 30	適	富山化学工業	D32-1・C	4-6	4.2.3.7.7.2	S144
光毒性試験	Hartleyモルモット	強制経口	単回	0, 1.5, 3.75, 7.5, 15, 30	適	富山化学工業	D28-9	4-6	4.2.3.7.7.3	S145
光アレルギー性試験	Hartleyモルモット	強制経口	感作:隔日5回 惹起:単回	感作:0, 1.5, 15, 30 惹起:1.5	適	富山化学工業	D34-9	4-6	4.2.3.7.7.4	S146
反復投与毒性試験	NZWウサギ	強制経口	3週間	0, <u>10^d</u> , 30	適	富山化学工業	D10-5AC	4-6	4.2.3.7.7.5	S147
MTXとの併用	SDラット	強制経口	1ヵ月間	0, 10, 30	不適	富山化学工業	57_049	4-6	4.2.3.7.7.20	S162(参)

G=妊娠日齢。

a- 特に記載のない場合。反復投与毒性試験の下線を施した投与量は、無毒性量(NOAEL)を示す。

b- ラット3ヵ月間反復経口投与毒性試験(試験番号D21-1A2, 添付資料4.2.3.2.1)より試料を採取した。

c- サル3ヵ月間反復経口投与毒性試験(試験番号 [REDACTED], 添付資料4.2.3.2.3)より試料を採取した。

d- 無毒性量は雄が10 mg/kg未満、雌が10 mg/kgであった。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験

一覧表

被験物質:M1

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg)	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所		
								Vol.	Section	Index
単回投与毒性試験	SDラット	静脈内	—	200, 250, 300	適	富山化学工業	D31-1B1	4-5	4.2.3.7.5.1	S136
遺伝毒性試験 復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	<i>in vitro</i>	—	0, 19.5, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	適	富山化学工業	D9-7	4-3	4.2.3.3.1.1	S112
染色体異常試験 小核試験	V79細胞 ICRマウス	<i>in vitro</i> 静脈内	— —	0, 75, 150, 300, 600 µg/mL 0, 50, 100, 200	適 適	富山化学工業 富山化学工業	D43 D42	4-6 4-6	4.2.3.7.5.6 4.2.3.7.5.7	S141 S142

一覧表

被験物質:M2

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg ^a)	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所		
								Vol.	Section	Index
単回投与毒性試験	SDラット	静脈内	—	150, 200, 250, 300	適	富山化学工業	D8-1B1	4-5	4.2.3.7.5.2	S137
反復投与毒性試験	SDラット	静脈内	1ヵ月間	0, 1, 3, <u>10</u> , 30	適	富山化学工業	D11-1B2	4-5	4.2.3.7.5.4	S139
遺伝毒性試験 復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	<i>in vitro</i>	—	0, 19.5, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	適	富山化学工業	D9-7	4-3	4.2.3.3.1.1	S112
染色体異常試験 小核試験	V79細胞 ヒトリンパ球 ICRマウス	<i>in vitro</i> <i>in vitro</i> 静脈内	— — 単回, 5日間	0, 75, 150, 300, 600 µg/mL 0, 75, 150, 300, 600 µg/mL 0, 50, 100, 150	適 適 適	富山化学工業 富山化学工業 富山化学工業	D12-7 D12-7 D12-7	4-3 4-3 4-3	4.2.3.3.1.2 4.2.3.3.1.2 4.2.3.3.1.2	S113 S113 S113
その他の毒性試験										
抗原性試験	ヒトO型血液	<i>in vitro</i>	—	0, 62.5, 125, 250, 500, 1000 µg/mL	適	富山化学工業	D47	4-5	4.2.3.7.1.1	S133
光毒性試験	Hartleyモルモット	静脈内	単回	1.5, 7.5	適	富山化学工業	D28-9	4-6	4.2.3.7.7.3	S145
光アレルギー性試験	Hartleyモルモット	静脈内	感作:隔日5回 惹起:単回	感作:7.5 惹起:0.5	適	富山化学工業	D34-9	4-6	4.2.3.7.7.4	S146

a- 特に記載のない場合、反復投与毒性試験の下線を施した投与量は、無毒性量(NOAEL)を示す。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験

一覧表

被験物質:M3

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg)	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所		
								Vol.	Section	Index
単回投与毒性試験	SDラット	静脈内	–	100	適	富山化学工業	D31-1B1	4-5	4.2.3.7.5.1	S136
遺伝毒性試験 復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	<i>in vitro</i>	–	0, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	適	富山化学工業	D37	4-6	4.2.3.7.5.5	S140
染色体異常試験 小核試験	V79細胞 ICRマウス	<i>in vitro</i> 静脈内	–	0, 25, 50, 100, 200 µg/mL 0, 25, 50, 100	適 適	富山化学工業 富山化学工業	D43 D42	4-6 4-6	4.2.3.7.5.6 4.2.3.7.5.7	S141 S142

一覧表

被験物質:M4

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg)	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所		
								Vol.	Section	Index
単回投与毒性試験	SDラット	静脈内	–	100	適	富山化学工業	D31-1B1	4-5	4.2.3.7.5.1	S136
遺伝毒性試験 復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	<i>in vitro</i>	–	0, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	適	富山化学工業	D37	4-6	4.2.3.7.5.5	S140
染色体異常試験 小核試験	V79細胞 ICRマウス	<i>in vitro</i> 静脈内	–	0, 25, 50, 100, 200 µg/mL 0, 25, 50, 100	適 適	富山化学工業 富山化学工業	D43 D42	4-6 4-6	4.2.3.7.5.6 4.2.3.7.5.7	S141 S142

一覧表

被験物質:M5

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg)	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所		
								Vol.	Section	Index
単回投与毒性試験	SDラット	静脈内	–	100	適	富山化学工業	D40	4-5	4.2.3.7.5.3	S138
遺伝毒性試験 復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	<i>in vitro</i>	–	0, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	適	富山化学工業	D37	4-6	4.2.3.7.5.5	S140
染色体異常試験 小核試験	V79細胞 ICRマウス	<i>in vitro</i> 静脈内	–	0, 20, 40, 80, 160 µg/mL 0, 20, 40, 80	適 適	富山化学工業 富山化学工業	D43 D42	4-6 4-6	4.2.3.7.5.6 4.2.3.7.5.7	S141 S142

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.2 トキシコキネティクス

トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質: Igratimod

試験の種類	試験系	投与方法	投与量(mg/kg)	GLP 適用	試験番号	記載箇所		
						Vol.	Section	Index
単回投与毒性試験	ビーグル犬	強制経口	2000	適 ^a	D25-3A1	4-3	4.2.3.1.5	S101
単回投与毒性試験	カニクイザル	強制経口	2000	適 ^a	[REDACTED]	4-3	4.2.3.1.6	S102
6ヵ月間反復投与毒性試験	SDラット	強制経口	0, 1, 3, 10, 30, 100	適 ^a	D33-1A2	4-3	4.2.3.2.2	S105
1ヵ月間反復投与毒性試験	カニクイザル	強制経口	100, 300, 600	不適	[REDACTED]	4-3	4.2.3.2.5	S108(参)
3ヵ月間反復投与毒性試験	カニクイザル	強制経口	0, 5, 25, 125	適 ^a	[REDACTED]	4-3	4.2.3.2.3	S106
12ヵ月間反復投与毒性試験	カニクイザル	強制経口	0, 2, 10, 50	適 ^a	[REDACTED]	4-3	4.2.3.2.4	S107
がん原性試験	B6C3F ₁ マウス	混餌	0, 70, 200, 700	適 ^a	[REDACTED]	4-4	4.2.3.4.1.1	S118
がん原性試験	F344ラット	混餌	0, 2.5, 8, 25	適 ^a	[REDACTED]	4-4	4.2.3.4.1.2	S119
トキシコキネティクス試験	ICRマウス	強制経口	5000	適	D45	4-3	4.2.3.3.2.2	S116

a- 濃度測定はGLP非適用で実施した。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.3 トキシコキネティクス

トキシコキネティクス成績の一覧

被験物質:Iguratimod

定常状態での未変化体のAUC_{0→24}(μg·hr/mL)

1日投与量 (mg/kg)	マウス		ラット		サル ^b		ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
1			20.1 ^b	21.1 ^b			
2			26.6 ^a	31.6 ^a	39.7	37.5	
2.5			53.3 ^b	58.8 ^b			
3					121.0	117.7	
5					101.0 ^a		
8			92.1 ^a	143.1 ^b	129.3	99.7	
10			207.2 ^b		168.1	233.5	
25			271.6 ^a	335.6 ^a			
30			326.4 ^b	418.3 ^b	257.7	196.8	
50					216.1		
70	68.5 ^a	62.8 ^a	431.4 ^b	647.0 ^b	384.1	739.4	
100					745.2		
125					755.1		
200	328.0 ^a	278.4 ^a					
300					1008.0 ^c		
600							
700	742.4 ^a	640.1 ^a					
2000							
5000	597.4 ^{b,c}						

a- 混餌.

b- 強制経口.

c- T-614 25 mgを1日2回、14日間反復経口投与した時の最終投与後のAUC_{0→12}を2倍にして算出した。添付資料 5.3.3.3.1(E23)

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.3 トキシコキネティクス

トキシコキネティクス成績の一覧
定常状態でのM1のAUC_{0→24}(μg·hr/mL)

被験物質:Iguratimod

1日投与量 (mg/kg)	マウス		ラット		サル ^b		ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
1			未算出 ^b	未算出 ^b			
2			0.4 ^a	1.0 ^a	3.4	2.3	
2.5			0.3 ^b	0.5 ^b			
3					14.3	9.5	
5					13.6	13.9	
8			2.2 ^a	2.3 ^a	29.8	43.8	
10			1.1 ^b	3.5 ^b	35.2	32.2	
25			8.7 ^a	14.6 ^a	38.4	68.4	
30			5.8 ^b	13.8 ^b	75.3	94.4	
50					46.9		
70	8.4 ^a	3.3 ^a	9.0 ^b	33.9 ^b	88.1 ^c		
100							
125							
200	24.2 ^a	15.6 ^a					
300							
600							
700	55.3 ^a	67.6 ^a					
2000							
5000	120.9 ^{b,c}						

a- 混餌.

b- 強制経口.

c- T-614 25 mgを1日2回、14日間反復経口投与した時の最終投与後のAUC_{0→12}を2倍にして算出した。添付資料 5.3.3.3.1(E23)

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.3 トキシコキネティクス

トキシコキネティクス成績の一覧
定常状態でのM2のAUC_{0→24}(μg·hr/mL)

被験物質:Iguratimod

1日投与量 (mg/kg)	マウス		ラット		サル ^b		ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
1			4.2 ^b	4.9 ^b			
2			6.2 ^a	8.1 ^a	13.4	12.8	
2.5			10.1 ^b	15.6 ^b			
3					183.3	91.6	
5					100.8	147.7	
8			34.8 ^a	39.6 ^a	530.1	550.6	
10			36.8 ^b	70.2 ^b	563.0	432.7	
25			204.8 ^a	410.2 ^a	898.7	1160.9	
30			147.1 ^b	360.2 ^b	1397.2	1165.7	
50					923.9 ^c		
70	229.4 ^a	75.9 ^a	263.8 ^b	868.6 ^b			
100					1823.7		
125							
200	710.5 ^a	332.9 ^a					
300							
600							
700	1175.0 ^a	1119.8 ^a					
2000							
5000	2762.2 ^{b,c}						

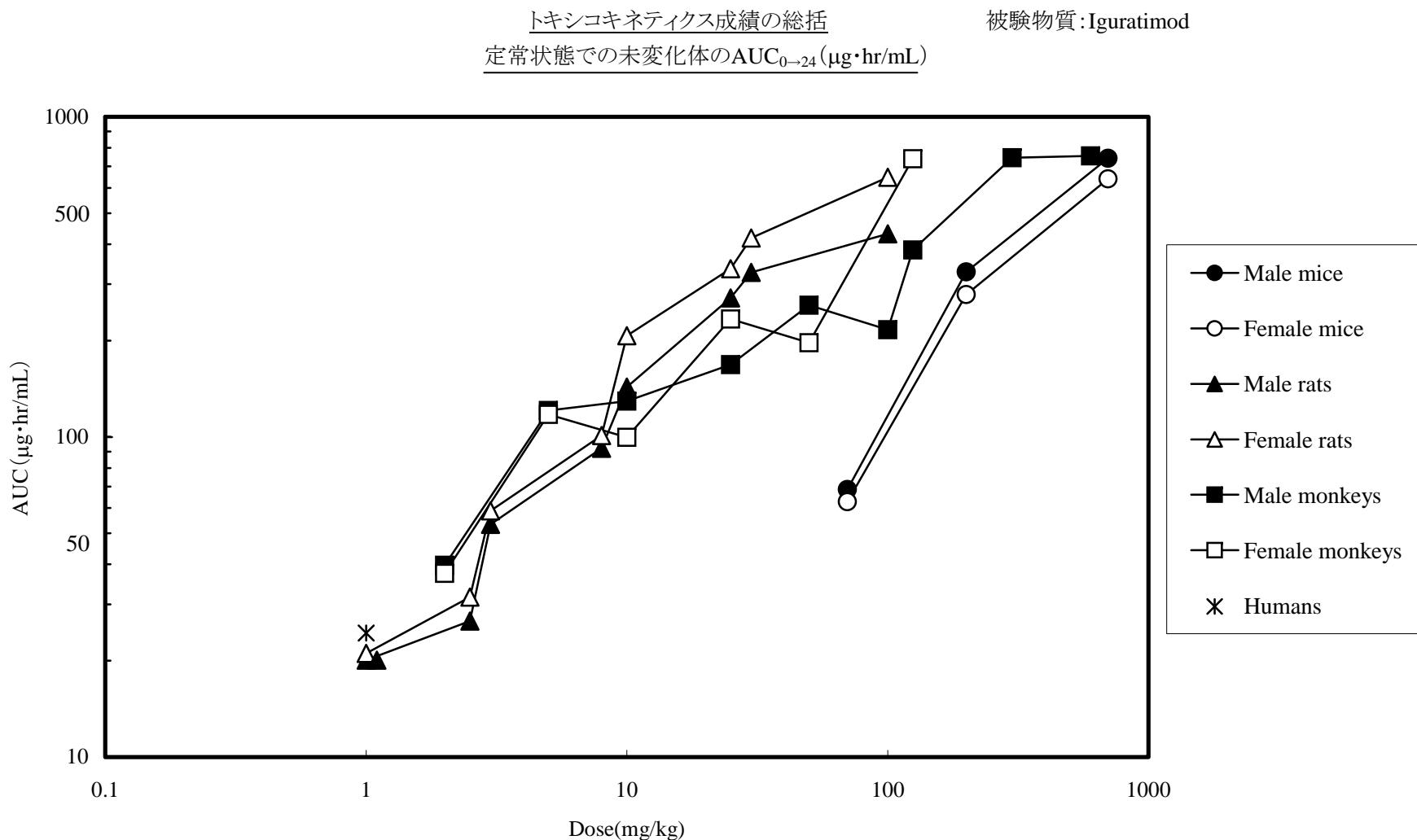
a- 混餌.

b- 強制経口.

c- T-614 25 mgを1日2回、14日間反復経口投与した時の最終投与後のAUC_{0→12}を2倍にして算出した. 添付資料 5.3.3.3.1(E23)

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.3 トキシコキネティクス



2.6.7 毒性試驗概要表

2.6.7.4 毒性試験

使用したロット

被驗物質:Iguratimod

ロット番号	含量 (%)	規格設定された不純物 ^a (%)							試験番号	試験の種類
		B1	B2	B3	B4	D1	D3	その他 最大量		
申請規格	[REDACTED] - [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] ^b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	N.D.	[REDACTED]	[REDACTED]	N.D.	[REDACTED]	D2-1・1	ラット単回静脈内投与試験
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	N.D.	N.D.	[REDACTED]	N.D.	[REDACTED]	D9-7	復帰突然変異試験
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	N.D.	N.D.	[REDACTED]	N.D.	[REDACTED]	D12-7	染色体異常試験
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	N.D.	N.D.	[REDACTED]	N.D.	[REDACTED]	D21-1A2	ラット3ヶ月間経口投与試験 ^d
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	N.D.	N.D.	[REDACTED]	N.D.	[REDACTED]	[REDACTED]	サル1ヶ月間経口投与試験(予備試験)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	N.D.	N.D.	[REDACTED]	N.D.	[REDACTED]	[REDACTED]	マウス混餌がん原性試験(予備試験)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	N.D.	N.D.	[REDACTED]	N.D.	[REDACTED]	[REDACTED]	ラット混餌がん原性試験(予備試験)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	N.D.	N.D.	[REDACTED]	N.D.	[REDACTED]	D25-3A1	イヌ単回経口投与試験
[REDACTED]	[REDACTED] ^e	[REDACTED]	[REDACTED]	N.D.	N.D.	[REDACTED]	N.D.	[REDACTED]	D20-1A1	ラット単回経口投与試験
									D21-1A2	ラット3ヶ月間経口投与試験
									[REDACTED]	サル3ヶ月間経口投与試験
									D19-1A5(予備試験)	ラット胚・胎児発生試験(予備試験)
									D19-1A5	ラット胚・胎児発生試験
									D29-9	抗原性試験
									28_098	モルモット光毒性試験の照射時間設定
									D28-9	モルモット光毒性試験
									D34-9	モルモット光アレルギー性試験
									D10-5AC	ウサギ3週間経口投与試験

N.D. 検出限界未満(B1, B2, B4, D1及びその他:< %, B3及びD3:< %).

a- 申請する類縁物質測定法により測定した結果(20年).

b- 申請する製造法はB4が化学的に生成しないことからB4の規格は設定されていない。

c-T-614NP

d-D21-1A2試験の中で比較薬剤としてT-614NPを使用した。

e- 括弧内は有効期限延長のための再分析値。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.4 毒性試験

使用したロット (続き)

被験物質:Iguratimod

ロット番号	含量 (%)	規格設定された不純物 ^a (%)							試験番号	試験の種類
		B1	B2	B3	B4	D1	D3	その他 最大量		
申請規格	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] D24-1D1 D21-1A2 D30-7 D23-1A4 D27-5A5(予備試験) D27-5A5 D26-1AB	[REDACTED] ラット単回皮下投与試験 ラット3ヵ月間経口投与試験 マウス小核試験 ラット受胎能及び初期胚発生試験 ウサギ胚・胎児発生試験(予備試験) ウサギ胚・胎児発生試験 ラット身体依存性試験							
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] N.D. [REDACTED] [REDACTED]	D33-1A2 D32-1・C	[REDACTED] ラット6ヵ月間反復経口投与試験 ラット混餌がん原性試験 ラット胎児動脈管に及ぼす影響						
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] N.D. [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] マウス混餌がん原性試験	[REDACTED]						
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] N.D. [REDACTED] [REDACTED]	D41 D44 D45 D39 D38(予備試験) D38 D35	[REDACTED] ラット単回経口及び皮下投与試験の追加試験 カニクイザル12ヵ月間反復経口投与試験 マウスリンゴーマ試験 マウス小核試験のためのトキシコキネティクス試験 ラット胚・胎児発生試験の追加試験 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験(予備試験) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験 ラット抗炎症薬(NSAID)との併用2週間経口投与試験						
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] N.D. [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] カニクイザル単回経口投与試験 マウス混餌がん原性試験	[REDACTED]						
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] N.D. [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] N.D. [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] N.D. [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] N.D. [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] N.D. [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] N.D. [REDACTED] [REDACTED]	D47 D76 57_049	[REDACTED] 試験管内直接抗グロブリン試験 染色体異常試験 ラットMTXとの併用1ヵ月間経口投与試験

N.D. 検出限界未満(B1, B2, B4, D1及びその他:< [REDACTED] %, B3及びD3:< [REDACTED] %).

a- 申請する類縁物質測定法により測定した結果(20 [REDACTED] 年).

b- 申請する製造法はB4が化学的に生成しないことからB4の規格は設定されていない.

c- 括弧内は有効期限延長のための再分析値.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質: Igruratimod

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び 一群の動物数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
SDラット	強制経口 (5%アラビアゴム 水溶液/懸濁液) 静脈内 ^a (0.1 mol/L NaOH水 溶液で溶解後, 生 理食塩液で希釈/水 溶液)	2000, 3000, 4000, 5000 130, 139, 150, 161, 173, 186, 200	5M 5F 7M 7F	M: ≥5000 F: 4000 M: 130 F: 130	M: >5000 F: 5000 M: 139 F: 139	5000: 死亡(1F:投与後2日). 死亡例: 体重減少, 小腸の腸重積及び 重積部位の小腸壁に全層性壊死. ≥130: 一過性の体重減少(投与翌日), 流涎, 立毛, 自発運動減少又は被毛の汚れ. ≥139: 失調性歩行, 呼吸不整, 音に対する反 応性亢進, ジャンピング, 全力疾走, 横 転, 横臥, 腹臥, 間代性痙攣. 死亡例では他に尿失禁, 強直性痙攣. 139: 死亡(1M, 1F). 150: 死亡(4M, 2F). 161: 死亡(2M, 4F). 173: 死亡(5M, 5F). ≥139: 消化管粘膜の暗赤色化又は血液様内 容物(死亡例). 186: 死亡(6M, 6F). 200: 死亡(7M, 7F). 139-200: 死亡例の多くは投与後30分～2時間 にみられた.	D20-1A1, D41 D2-1・1

観察期間は2週間。

概略の致死量は1例が死亡する用量とし, 死亡例がみられなかつた用量の上の用量で2例以上死亡した場合は, それらの間の用量を概略の致死量とした。

a- 被験物質としてT-614NPを使用した。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.5 単回投与毒性試験 (続き)

被験物質:Iguratimod

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び 一群の動物数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
SDラット	皮下 (5%アラビアゴム 水溶液/懸濁液)	2000, 3000, 4000, 5000	5M 5F	M: 4000 F: 4000	M: >4000, <5000 F: >4000, <5000	≥2000: 一過性の体重増加抑制又は減少、投与部位の隆起(白色又は黄白色物質、黄色又は暗赤色の液体を入れた嚢胞)、隆起部に痂皮又は潰瘍形成。腹腔内臓器(腎臓と肝臓)の癒着、腎孟炎又は腎盂腎炎。 5000: 死亡(2M, 2F: 投与後11-15日)。 死亡例: 消化管に暗赤色部位、血液様内容物(2M, 1F)。尿路結石、腎孟腎炎及び膀胱炎(1F)。 生存例: 脾臓の腫大及び髓外造血の亢進。消化管粘膜の陥凹又は潰瘍。	D24-1D1, D41
ビーグル犬	強制経口 (5%アラビアゴム 水溶液/懸濁液)	2000	1M 1F	M: ≥2000 F: ≥2000	M: >2000 F: >2000	2000: 嘔吐(投与日)、体重減少(投与翌日-投与後3日)及び無摂餌(投与翌日)。 WBC及び好中球比の増加、リンパ球比の減少、AST, ALT, AL-P, T-Bil(主としてI-Bil ^a)、TC, PL, TG, BUN及びCREの増加、ナトリウム、カリウム及びクロールの減少(一過性: 投与後7日までに消失)。	D25-3A1
カニクイザル	強制経口 (5%アラビアゴム 水溶液/懸濁液)	2000	2M	M: ≥2000	M: >2000	2000: 嘔吐(投与日及び投与翌日)、 黄疸(1例、投与後3-6日)、体重及び摂餌量の減少(投与翌日又は投与後2日)。 T-Bil(主としてI-Bil)、BUN及びCREの増加(投与翌日及び投与後3日)。	[REDACTED]

観察期間はラットが3週間、ビーグル犬及びカニクイザルが2週間。

概略の致死量は1例が死亡する用量とし、死亡例がみられなかつた用量の上の用量で2例以上死亡した場合は、それらの間の用量を概略の致死量とした。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.6 反復投与毒性試験

重要な試験以外の試験

被験物質:Iguratimod

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg)	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
カニクイザル	強制経口 (5%アラビアゴム 水溶液/懸濁液)	1ヵ月間	100, 300, 600	2M	≥100: 嘔吐, 体重減少. ≥300: 便潜血. 600: 自発運動の減少, 軟便, 下痢, 黄疸, 摂餌 量減少, Ht及びHbの減少, T-Bil(主としてI-Bil) 及びBUNの増加.	[REDACTED]

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

報告書の題名:T-614製剤原末(■■■)のラット3ヵ月間反復経口投与毒性試験およびT-614原末(■■■)との毒性比較試験
 動物種/系統:SDラット
 試験開始週齢:6週齢
 初回投与年月日:19■■年■■月■■日
 投与期間:3ヵ月間
 休薬期間:1ヵ月間
 投与方法:強制経口
 溶媒/投与形態:5%アラビアゴム水溶液/懸濁液
 試験番号:D21-1A2
 CTDにおける記載箇所:Vol. 4-3, Section 4.2.3.2.1, Index S104
 GLP適用:適
 特記事項:T-614製剤原末(■■■, T-614)のほかにT-614原末(■■■, T-614NP)の群を設け、毒性比較を行った。
 無毒性量:10 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		T-614										T-614NP	
			10		30		100		300		1000		1000	
動物数	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10
トキシコキネティクス:AUC(μg·hr/mL) ^a														
T-614	N.T.	N.T.	159.7	150.7	368.7	396.7	955.3	1131.3	1373.9	1790.8	N.T.	N.T.	1401.8	N.T.
M2	N.T.	N.T.	48.8	53.5	238.3	286.5	762.8	1193.3	1581.0	2606.9	N.T.	N.T.	1145.1	N.T.
特記すべき所見														
死亡及び切迫屠殺動物数 ^b	0	0 (1)	0	0	0	0	0	2 (1)	0 (3)	5 (1)	1 (1)	0	0 (3)	
体重 (% ^c)	572 g	303 g	-4	-4*	-7	0	-9**	-13**	-19**	-26**	-23**	-20**	-18**	
摂餌量 (% ^c)	27.7 g/日	17.6 g/日	+7*	+7	-1	+10	+9*	+16	+1	-11	-14	-21*	-4	-10
摂水量	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

N.T. 検査未実施。 — 特記すべき所見なし。

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05 ** - p<0.01

a- T-614の■■■(T-614)及び■■■(T-614NP)をラットに経口投与した時のトキシコキネティクス試験結果(試験番号37A_021、参考資料4.2.3.2.6)より。

b- 被験物質投与に起因する例数(被験物質投与に起因しない誤投与又は自然発生性の尿路結石による死亡数)。

c- 投与終了時、対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく(%ではない)。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

試験番号:D21-1A2 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		T-614										T-614NP	
			10		30		100		300		1000		1000	
動物数	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10
一般状態 ^a														
自発運動減少	—	+	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	—	+
腹臥	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	—	—
立毛	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	+	—	+
体温低下	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	—	+
呼吸緩徐	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
振戦	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
血尿	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+
外尿道口周囲の腫脹 (軽度)	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
肛門周囲の汚れ	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
口・鼻周囲の汚れ	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
粗毛, 被毛の汚れ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	—	—
削瘦, 体重減少	—	+	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	—	+
腫瘍 (左頸部から腋窩部) ^b	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
沈渣 (結晶 ^c) (例数)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
便潜血検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
陽性例数	0	0	0	0	0	0	2	0	3	1	5	4	5	4
痕跡	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	2	3	4	2
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	2
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0

— 特記すべき所見なし。

+ 所見あり。

a- いずれも死亡及び切迫屠殺動物にみられた症状。

b- 病理学的検査の結果、食道の穿孔及び皮下に被験物質と餌の塊がみられた。

c- T-614代謝物(M3, M4)の結晶。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

試験番号:D21-1A2 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		T-614										T-614NP	
			10		30		100		300		1000		1000	
動物数	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10
血液学的検査														
Ht (%)	55.1	51.6	56.5	53.9	54.1	52.1	54.8	54.1	56.7	57.0	60.5*	56.2	52.3	56.8
MCV (fL)	55.4	61.1	54.6	61.0	54.5	57.2*	54.5	58.0	57.3	63.5	62.7**	64.5	57.7	64.5
MCHC (g/dL)	31.7	30.8	31.8	30.4	31.8	32.5*	31.7	31.6	30.8	29.3	29.0**	28.7**	31.2	29.0*
血球形態(例数)														
多染性赤血球	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	2	2	0
標的赤血球	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	4	0
大小不同赤血球	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0
球状赤血球	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
ハウエル・ジョリー小体	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
過分葉好中球	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	3	5	2	2
血液化学的検査														
Al-P (IU/L)	146	82	130	73	145	78	142	57**	116*	66	98**	65	117*	56**
ChE (Δ pH)	—	0.66	—	0.73	—	0.48*	—	0.35**	—	0.22**	—	0.22**	—	0.25**
TP (g/dL)	—	6.6	—	6.7	—	6.2*	—	6.4	—	5.8**	—	5.9**	—	5.8**
A/G	0.97	1.24	0.99	1.14**	0.91*	1.03**	0.93	0.95**	0.93	0.94**	0.87*	0.95**	0.91	0.97**
TC (mg/dL)	50	—	58	—	60*	—	72**	—	75**	—	86**	—	77**	—
PL (mg/dL)	91	—	98	—	93	—	109*	—	116**	—	136*	—	119**	—
T-Bil (mg/dL)	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2*	0.2	0.3**	0.2	0.3	0.3*	0.2	0.2	0.3**
カリウム (mEq/L)	4.10	—	4.15	—	4.00	—	4.03	—	3.83	—	3.73**	—	4.04	—
クロール (mmol/L)	104.3	106.7	104.1	105.4	103.9	103.1**	102.7*	102.4**	99.6**	102.3**	99.4**	100.7**	101.7*	101.0**
鉄 (μ g/dL)	136	274	130	240	125	177**	126	156**	108*	127**	104**	139**	107*	146**
UIBC (μ g/dL)	353	189	318	233	331	246	295*	254*	313	290	319	300**	338	266*
TIBC (μ g/dL)	489	462	448	473	456	423	421**	409*	421*	417	423*	439	445	412

— 特記すべき所見なし。

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p < 0.05 ** - p < 0.01

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

試験番号:D21-1A2 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		T-614										T-614NP	
			10		30		100		300		1000			
動物数	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10
器官重量	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
剖検所見														
死亡(切迫屠殺)例(例数) ^a	0	0	0	0	0	0	0	2	0	5	1	0	0	
肺:暗赤色部位又は白色斑	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1	N.T.	1	1	N.T.	N.T.	
胃:暗赤色点又は黒色点	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	2	N.T.	2	1	N.T.	N.T.	
小腸:暗赤色部位、内容物暗赤色或いは黒色	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1	N.T.	4	1	N.T.	N.T.	
腎臓:腫大	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1	N.T.	2	0	N.T.	N.T.	
白色又は暗赤色部	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	2	N.T.	1	1	N.T.	N.T.	
生存例(例数)	10	9	10	10	10	10	10	8	7	7	9	10	7	
胃:粘膜黒色部位	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
小腸:粘膜赤色部位	0	0	0	0	0	0	0	2	0	3	1	3	3	
粘膜陥凹又はびらん	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	0	1	
大腸:粘膜赤色部位	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	

N.T. 検査未実施。 — 特記すべき所見なし。

a- 被験物質投与に起因した死亡(切迫屠殺)例。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

試験番号:D21-1A2 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		T-614										T-614NP	
			10		30		100		300		1000		1000	
動物数	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10
病理組織学的検査														
死亡(切迫屠殺)例(例数) ^a	0	0	0	0	0	0	0	2	0	5	1	0	0	
胃:びらん(軽度)	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1	N.T.	0	1	N.T.	N.T.	
潰瘍	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1	N.T.	0	1	N.T.	N.T.	
軽度	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1	N.T.	0	0	N.T.	N.T.	
高度	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0	N.T.	0	1	N.T.	N.T.	
小腸:潰瘍	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0	N.T.	3	1	N.T.	N.T.	
中等度	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0	N.T.	2	1	N.T.	N.T.	
高度	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0	N.T.	1	0	N.T.	N.T.	
腎臓:乳頭壞死(中等度)	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	2	N.T.	2	0	N.T.	N.T.	
尿路上皮過形成(腎盂, fornix部, 乳頭部)	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	2	N.T.	3	0	N.T.	N.T.	
軽度	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0	N.T.	1	0	N.T.	N.T.	
中等度	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	2	N.T.	2	0	N.T.	N.T.	
尿細管腔の拡張(中等度)	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	2	N.T.	2	0	N.T.	N.T.	
生存例(例数)	10	9	10	10	10	10	10	8	7	7	9	10	7	
胃:びらん(軽度)	0	0	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0	0	0	1	0	0	
小腸:びらん(軽度)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	
再生粘膜(軽度)	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	3	3	2	4
盲腸:潰瘍(中等度)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
腎臓:尿路上皮過形成 (fornix部, 乳頭部)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3	1	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3	0	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脾臓:髄外造血の亢進(軽度)	0	0	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0	0	1	0	2	1	1	0
電子顕微鏡検査														
検査例数	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3	0	
肝臓:滑面小胞体の増生	0	N.T.	2	N.T.	0	N.T.								
ペルオキシソームの変形 (大型化)	0	N.T.	3	N.T.	2	N.T.								

N.T. 検査未実施.

a- 被験物質投与に起因した死亡(切迫屠殺)例.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

試験番号:D21-1A2 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		T-614										T-614NP	
			10		30		100		300		1000		1000	
動物数	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10
回復性の評価														
評価動物数	5	5	0	0	0	0	0	0	4	5	2	4	0	0
体重:回復期間開始時 (% ^a)	558 g	294 g	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	-16*	-16**	-15	-19**	N.T.	N.T.
回復期間終了時 (% ^a)	592 g	317 g	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	-9	-14**	-8	-14*	N.T.	N.T.
摂餌量:回復期間終了時(% ^a)	28.8 g/日	22.6 g/日	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	-2	-27	-3	-34	N.T.	N.T.
一般状態	—	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	—	—	—	—	N.T.	N.T.
尿検査	—	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	—	—	—	—	N.T.	N.T.
便潜血検査(陽性例数)	0	0	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0	0	0	0	N.T.	N.T.
血液学的検査														
Ht (%)	49.4	46.9	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	51.6	50.0	60.0**	46.7	N.T.	N.T.
MCV (fL)	49.8	53.2	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	54.0**	53.1	58.4**	50.0	N.T.	N.T.
MCHC (g/dL)	34.1	34.7	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	32.5	33.7	30.0*	36.4	N.T.	N.T.
血球形態	—	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	—	—	—	—	N.T.	N.T.
血液化学的検査														
AI-P (IU/L)	158	96	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	182	72	183	101	N.T.	N.T.
ChE (Δ pH)	—	0.85	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	—	0.83	—	0.74	N.T.	N.T.
TP (g/dL)	—	6.6	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	—	6.4	—	6.5	N.T.	N.T.
A/G	0.94	1.21	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0.99	1.17	1.01	1.13	N.T.	N.T.
TC (mg/dL)	53	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	45	—	49	—	N.T.	N.T.
PL (mg/dL)	90	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	76**	—	84	—	N.T.	N.T.
T-Bil (mg/dL)	0.2	0.2	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0.2	0.2	0.2	0.2	N.T.	N.T.
カリウム (mEq/L)	3.96	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	4.14	—	4.20	—	N.T.	N.T.
クロール (mmol/L)	106.6	106.3	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	103.6	106.3	104.0	104.9	N.T.	N.T.
鉄 (μ g/dL)	137	269	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	143	197	131	174*	N.T.	N.T.
UIBC (μ g/dL)	382	173	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	319	217	337	190	N.T.	N.T.
TIBC (μ g/dL)	519	442	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	462	414	468	364*	N.T.	N.T.

N.T. 検査未実施。 — 特記すべき所見なし。

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05 ** - p<0.01

a- 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

試験番号:D21-1A2 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		T-614										T-614NP	
			10		30		100		300		1000		1000	
動物数	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10
評価動物数	5	5	0	0	0	0	0	0	4	5	2	4	0	0
器官重量	—	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	—	—	—	—	N.T.	N.T.
剖検所見	—	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	—	—	—	—	N.T.	N.T.
病理組織学的検査														
検査例数	5	5	0	0	0	0	0	0	4	5	2	4	0	0
胃	—	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	—	—	—	—	N.T.	N.T.
小腸	—	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	—	—	—	—	N.T.	N.T.
盲腸	—	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	—	—	—	—	N.T.	N.T.
腎臓:尿路上皮過形成 (fornix部) (軽度)	0	0	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1	0	0	0	N.T.	N.T.
脾臓	—	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	—	—	—	—	N.T.	N.T.
電子顕微鏡検査														
検査例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
肝臓	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	—	N.T.	N.T.	N.T.

N.T. 検査未実施. — 特記すべき所見なし.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7B 反復投与毒性試験

報告書の題名:T-614Pのラット6ヵ月間反復経口投与毒性試験

動物種/系統:SDラット

試験開始週齢:6週齢

初回投与年月日:19■■年■■月■■日

投与期間:6ヵ月間

休薬期間:2ヵ月間

投与方法:強制経口

溶媒/投与形態:5%アラビアゴム水溶液/懸濁液

被験物質:Iguratimod

試験番号:D33-1A2

CTDにおける記載箇所:Vol. 4-3, Section 4.2.3.2.2, Index S105

GLP適用:適

特記事項:なし

無毒性量:3 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		1		3		10		30		100	
	M: 18	F: 18	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 18	F: 18
トキシコキネティクス:AUC _{0→24} (μg·hr/mL)												
T-614												
初回投与	N.T.	N.T.	9.0 ^a	13.5	43.2	43.4	145.7	169.5	435.5	416.3	758.6	819.1
投与3ヵ月	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	222.1	231.3	N.T.	N.T.	552.2	449.4
投与6ヵ月	N.T.	N.T.	20.1	21.1	53.3	58.8	143.1	207.2	326.4	418.3	431.4	647.0
M1												
初回投与	N.T.	N.T.	未算出	0.1 ^b	0.3 ^a	0.5 ^a	0.9 ^a	1.2 ^a	6.0	10.0	12.6	20.2
投与3ヵ月	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1.4 ^a	3.5	N.T.	N.T.	10.6	30.6
投与6ヵ月	N.T.	N.T.	未算出	未算出	0.3 ^b	0.5 ^a	1.1 ^a	3.5	5.8	13.8	9.0	33.9
M2												
初回投与	N.T.	N.T.	1.3 ^a	2.5	9.5	11.4	43.4	56.1	201.5	236.3	433.7	648.0
投与3ヵ月	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	59.7	78.9	N.T.	N.T.	333.7	653.0
投与6ヵ月	N.T.	N.T.	4.2	4.9	10.1	15.6	36.8	70.2	147.1	360.2	263.8	868.6
特記すべき所見												
死亡及び切迫屠殺動物数 ^c	0	0	0	0 (1)	0	0	0 (1)	0	0	0	0	1 (1)
体重 (% ^d)	748 g	423 g	+6	-2	+5	+3	-1	-2	-3	-3	-13**	-24**
摂餌量 (% ^d)	32.0 g/日	21.5 g/日	+5	0	+3	+7	-4	+11	-2	+8	-10**	-3
摂水量 (% ^d)	—	40.7 mL/日	—	+15	—	+57*	—	+57	—	+23	—	+84*

N.T. 検査未実施. — 特記すべき所見なし.

F-test後, 等分散の場合はStudent's t-test, 不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05 ** - p<0.01

a- AUC_{0→8}

b- AUC_{0→4}

c- 被験物質投与に起因する例数(被験物質投与に起因しない誤投与又は自然発生性の尿路結石による死亡数).

d- 投与終了時. 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す. 統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない).

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7B 反復投与毒性試験

試験番号:D33-1A2 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		1		3		10		30		100	
	M: 18	F: 18	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 18	F: 18
動物数												
一般状態 ^a												
自発運動減少	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	+
呼吸数減少	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
立毛	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
外尿道口周囲の腫脹・汚れ	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
赤色尿	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
削瘦	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査												
尿量 (mL)												
投与3ヵ月	25.7	19.7	25.4	22.7	31.6	16.7	33.6	18.6	37.7**	22.8	35.9**	29.6*
投与6ヵ月	19.7	21.2	23.0	18.9	26.6	20.4	28.3	25.4	28.9**	25.6	26.7*	29.5
比重												
投与3ヵ月	—	1.038	—	1.037	—	1.043	—	1.036	—	1.037	—	1.021**
投与6ヵ月	—	1.040	—	1.041	—	1.039	—	1.030	—	1.033	—	1.022**
沈渣 (結晶 ^b) (例数)												
投与3ヵ月	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	1	—
投与6ヵ月	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—
便潜血検査												
投与6ヵ月 (陽性例数)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	—	1	—
血液学的検査												
RBC ($10^4/mm^3$)	—	785	—	801	—	802	—	795	—	820	—	841*
Ht (%)	—	41.6	—	42.0	—	41.8	—	40.8	—	42.6	—	44.5*
MCH (pg)	—	19.5	—	19.6	—	19.6	—	19.0	—	19.3	—	18.9*
血球形態 (例数)												
過分葉好中球	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	1
骨髄検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

— 特記すべき所見なし. + 所見あり.

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05 ** - p<0.01

a- 対照群の雌にみられた赤色尿を除き、いずれも死亡及び切迫屠殺動物にみられた症状。

b- T-614代謝物(M3, M4)の結晶。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7B 反復投与毒性試験

試験番号:D33-1A2 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		1		3		10		30		100	
	M: 18	F: 18	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 18	F: 18
動物数												
血液化学的検査												
ChE (Δ pH)	—	1.00	—	0.91	—	0.92	—	0.73**	—	0.62**	—	0.66**
T-Bil (mg/dL)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3
T-Bil (mg/dL) ^a	0.20	0.25	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0.31**	0.36*	
D-Bil (mg/dL) ^a	0.08	0.10	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0.09**	0.10	
I-Bil (mg/dL) ^a	0.12	0.16	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0.22**	0.26*	
TP(g/dL)	—	6.9	—	6.8	—	6.7	—	6.5	—	6.2**	—	6.3**
A/G	—	1.37	—	1.32	—	1.39	—	1.26**	—	1.18**	—	1.03**
BUN(mg/dL)	—	18.8	—	20.1	—	19.4	—	18.1	—	20.1	—	21.2*
TC(mg/dL)	65	—	67	—	66	—	74	—	72	—	82**	—
PL(mg/dL)	106	—	115	—	120	—	122	—	119	—	130*	—
クロール (mmol/L)	104.9	105.6	104.2	107.3**	104.4	106.3	104.7	105.5	103.6*	105.0	103.1*	103.1**
鉄(μg/dL)	—	249	—	221	—	228	—	197*	—	181*	—	171**
UIBC (μg/dL)	—	178	—	202	—	207	—	250*	—	239*	—	245*
TIBC (μg/dL)	—	427	—	423	—	435	—	447	—	420	—	416
器官重量												
絶対重量(% ^b)												
腎臓 (左)	1.72 g	0.91 g	+5	+7	-1	+7	-1	+11**	+5	+12**	-6	+5
(右)	1.76 g	0.95 g	+5	+5	-1	+6	-1	+8*	+2	+11*	-5	+5
相対重量(% ^b)												
腎臓 (左)	0.241	0.233	-2	+5	-7	+1	-2	+8	+7*	+12*	+7	+36**
(右)	0.247	0.244	-2	+4	-6	0	-2	+5	+4	+10*	+8	+35**
剖検所見												
切迫屠殺例(例数) ^c	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓:白色点	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1
膀胱:血尿, 血餅	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1
生存例(例数)	12	12	12	11	12	12	11	12	12	12	12	11
胃:粘膜陥凹	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	1
粘膜暗赤色部位	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
小腸:粘膜陥凹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

N.T. 検査未実施. — 特記すべき所見なし.

F-test後, 等分散の場合はStudent's t-test, 不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05 ** - p<0.01

a- 再測定値.

b- 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す. 統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない).

c- 被験物質投与に起因すると思われる切迫屠殺例.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7B 反復投与毒性試験

試験番号:D33-1A2 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		1		3		10		30		100	
	M: 18	F: 18	M: 12	F: 12	M: 18	F: 18						
動物数												
病理組織学的検査												
切迫屠殺例(例数) ^a	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓:腎孟炎(軽度)	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1
膀胱:膀胱炎(高度)	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1
生存例(例数)	12	12	12	11	12	12	11	12	12	12	12	11
胃:びらん(軽度)	0	0	0	0	0	2	0	2	0	2	2	1
小腸:びらん(軽度)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
腎臓:腎孟炎	—	0	—	0	—	2	—	3	—	1	—	4
軽度	—	0	—	0	—	2	—	3	—	1	—	3
中等度	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	1
電子顕微鏡検査												
検査例数	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
肝臓	—	—	N.T.	—	—							
腎臓	—	—	N.T.	—	—							
回復性の評価												
評価動物数	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	6	5
体重 (% ^b):回復期間開始時	775 g	455 g	N.T.	-17**	-31**							
回復期間終了時	816 g	505 g	N.T.	-13*	-29*							
摂餌量 (% ^b):回復期間終了時	29.8 g/日	23.8 g/日	N.T.	-7	-3							
摂水量 (% ^b):回復期間終了時	—	64.2 mL/日	N.T.	—	-7							
尿検査												
尿量 (mL)	19.8	16.6	N.T.	20.1	23.5							
比重	—	1.056	N.T.	—	1.036							
沈渣	—	—	N.T.	—	—							
便潜血検査	—	—	N.T.	—	—							
血液学的検査												
RBC (10 ⁴ /mm ³)	—	742	N.T.	—	791*							
Ht (%)	—	38.8	N.T.	—	41.1							
MCH (pg)	—	20.0	N.T.	—	19.4							
血球形態	—	—	N.T.	—	—							

N.T. 検査未実施. — 特記すべき所見なし.

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05 ** - p<0.01

a- 被験物質投与に起因すると思われる切迫屠殺例.

b- 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7B 反復投与毒性試験

試験番号:D33-1A2 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		1		3		10		30		100	
	M: 18	F: 18	M: 12	F: 12	M: 18	F: 18						
動物数												
評価動物数	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	6	5
骨髄検査	—	—	N.T.	—	—							
血液化学的検査												
ChE (Δ pH)	—	0.75	N.T.	—	0.86							
T-Bil (mg/dL)	0.2	0.4	N.T.	0.2	0.3							
TP (g/dL)	—	6.8	N.T.	—	7.1							
A/G	—	1.30	N.T.	—	1.38							
BUN (mg/dL)	—	17.6	N.T.	—	20.7							
TC (mg/dL)	64	—	N.T.	55	—							
PL (mg/dL)	114	—	N.T.	94	—							
クロール (mmol/L)	103.8	104.8	N.T.	103.9	106.7							
鉄 (μ g/dL)	—	318	N.T.	—	287							
UIBC (μ g/dL)	—	139	N.T.	—	148							
TIBC (μ g/dL)	—	456	N.T.	—	435							
器官重量												
絶対重量(% ^a)												
腎臓 (左)	1.76 g	1.12 g	N.T.	-10*	-13*							
(右)	1.77 g	1.15 g	N.T.	-6	-11							
相対重量(% ^a)												
腎臓 (左)	0.223	0.238	N.T.	+5	+21*							
(右)	0.224	0.245	N.T.	+9*	+22*							

N.T. 検査未実施。 — 特記すべき所見なし。

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05

a- 回復期間終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない)。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7B 反復投与毒性試験

試験番号:D33-1A2 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		1		3		10		30		100	
	M: 18	F: 18	M: 12	F: 12	M: 18	F: 18						
剖検所見												
検査例数	6	6	0	0	0	0	0	0	0	6	5	
胃:粘膜陥凹	1	0	N.T.	0	0							
粘膜暗赤色部位	0	0	N.T.	1	0							
小腸:粘膜陥凹	0	0	N.T.	0	0							
病理組織学的検査												
検査例数	6	6	0	0	0	0	0	0	0	6	5	
胃:びらん(軽度)	2	0	N.T.	1	0							
小腸	—	—	N.T.	—	—							
腎臓:腎孟炎	1	1	N.T.	0	1							
軽度	0	0	N.T.	0	1							
中等度	1	1	N.T.	0	0							

N.T. 検査未実施. — 特記すべき所見なし.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7C 反復投与毒性試験

報告書の題名:T-614のカニクイザルにおける13週間反復経口投与毒性試験および4週間回復試験

動物種/系統:カニクイザル

投与期間:3ヵ月間

被験物質:Iguratimod

試験開始年齢:3~6歳齢

休薬期間:1ヵ月間

試験番号:■■■■■

初回投与年月日:19■■年■■月■■日

投与方法:強制経口(ゾンデ)

CTDにおける記載箇所:Vol. 4-3, Section 4.2.3.2.3, Index S106

溶媒/投与形態:5%アラビアゴム水溶液/懸濁液

GLP適用:適

特記事項:なし

無毒性量:5 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		5		25		125	
動物数	M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5 ^a	F: 5 ^a
トキシコキネティクス:AUC _{0→24} (μg·hr/mL)								
T-614								
初回投与	N.D.	N.D.	115.8	138.7	349.9	318.0	786.8	747.1
投与3ヵ月	N.D.	N.D.	121.0	117.7	168.1	233.5	384.1	739.4
M1								
初回投与	N.D.	N.D.	6.9	6.8	41.3	30.0	78.1	70.4
投与3ヵ月	N.D.	N.D.	14.3	9.5	29.8	43.8	68.4	94.4
M2								
初回投与	N.D.	N.D.	47.1	47.7	318.7	198.7	716.1	712.0
投与3ヵ月	N.D.	N.D.	183.3	91.6	530.1	550.6	1160.9	1823.7
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (% ^b)	4.632 kg	2.530 kg	+2	+1	-11	+3	-13	-2
食欲の低下	—	—	—	—	—	—	+	+
一般状態								
嘔吐	—	—	—	—	+	+	+	+
軟便, 下痢	—	—	—	—	—	+	+	+
黄疸	—	—	—	—	—	—	+	+
削瘦	—	—	—	—	—	—	+	—

N.D. 検出されず. — 特記すべき所見なし. + 所見あり.

a- TKは3例で評価した.

b- 投与終了時. 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7C 反復投与毒性試験

試験番号: [REDACTED] (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		5		25		125	
動物数	M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
体温	—	—	—	—	—	—	—	—
聴覚検査	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—
便潜血検査 (陽性例数)	0	0	0	0	0	0	3	2
血液学的検査								
RBC ($10^4/\text{mm}^3$)								
投与4週	745.6	673.0	706.0	649.3	696.7	601.3 ^a	704.0	633.4
投与9週	768.8	702.4	722.3	684.0	713.3	651.3 ^a	646.2*	653.4
投与13週	769.8	668.2	686.0	654.3	698.0	667.0	627.6**	632.2
Ht (%)								
投与4週	47.90	43.38	47.93	42.07	45.07	37.70*	43.30	39.44*
投与9週	48.82	45.20	48.17	43.43	44.60	38.80*	39.14**	39.70**
投与13週	49.14	42.88	46.33	40.80	43.73**	38.97*	37.64*	37.90*
Hb (g/dL)								
投与4週	13.82	12.48	13.70	11.57	12.97	11.13	12.90	11.66
投与9週	14.14	13.02	14.13	11.87*	12.93	11.47	11.28*	11.60*
投与13週	14.24	12.70	13.90	11.97	12.80*	11.50*	10.86*	11.22
骨髄検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血液化学的検査								
T-Bil (mg/dL)								
投与4週	0.350	0.326	0.553	0.333	0.913	0.887	3.384	5.072
投与9週	0.410	0.546	1.013	0.533	2.430	2.313	3.090**	4.556**
投与13週	0.380	0.454	1.467	0.993**	1.490	2.190	3.138**	3.726*
BUN (mg/dL)								
投与4週	25.38	20.80	33.93*	27.33	37.43**	31.47	48.20	37.70**
投与9週	21.52	18.04	29.13	29.60	35.57**	31.97**	41.46**	39.82**
投与13週	23.88	27.36	33.77**	35.37	48.20*	37.53*	47.84**	47.58**
CRE (mg/dL)								
投与4週	1.250	0.792	1.280	0.930	1.503	0.913	1.670	1.022**
投与9週	1.244	0.908	1.453	1.043	1.737**	0.893	1.532	1.112*
投与13週	1.236	0.870	1.473	1.030*	1.657*	0.940	1.640*	1.162**

— 特記すべき所見なし。

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test

* - p < 0.05 ** - p < 0.01

a- 個体別にみると雌1例にRBCの減少あり。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7C 反復投与毒性試験

試験番号: [REDACTED] (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		5		25		125	
動物数	M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
器官重量	—	—	—	—	—	—	—	—
剖検								
検査数	3	3	3	3	3	3	3	3
黄疸	—	—	—	—	—	—	—	1
大腸:水様性内容物貯留	—	—	—	—	—	—	—	1
病理組織学的検査								
検査数	3	3	3	3	3	3	3	3
直腸:陰窩拡張又は陰窩内に細胞残渣(ごく軽度)	—	—	—	—	—	—	1	2
回復性の評価								
評価動物数	2	2	0	0	0	0	2	2
体重(% ^a):回復期間開始時	4.605 kg	2.305 kg	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	-7	±0
回復期間終了時	4.640 kg	2.350 kg	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	-9	+2
食欲	—	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	—	—
一般状態								
軟便, 下痢	—	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	+ ^b	+ ^b
便潜血検査(陽性例数)	0	0	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0	0
血液学的検査(回復4週)								
RBC (10 ⁴ /mm ³)	748.0	641.0	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	742.5	705.5
Ht (%)	51.15	42.75	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	49.70	48.15
Hb (g/dL)	14.30	11.90	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	13.50	13.00
血液化学的検査(回復4週)								
T-Bil(mg/dL)	0.345	0.455	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0.350	0.365
BUN (mg/dL)	33.10	24.70	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	28.10	30.00
CRE (mg/dL)	1.375	0.775	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1.110	0.745
剖検								
病理組織学的検査								
検査数	2	2	0	0	0	0	2	2
直腸:陰窩拡張及び陰窩内に細胞残渣(ごく軽度)	0	0	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0	1

N.T. 検査未実施.

— 特記すべき所見なし. + 所見あり.

a- 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す.

b- 休薬1週目まで観察されたが, その後は消失した.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

報告書の題名:T-614のカニクイザルにおける52週間反復経口投与毒性試験および8週間回復試験

動物種/系統:カニクイザル

投与期間:12ヵ月間

試験開始年齢:3~5歳齢

休薬期間:2ヵ月間

初回投与年月日:19■年■月■日

投与方法:強制経口投与(ゾンデ)

溶媒/投与形態:5%アラビアゴム水溶液/懸濁液

被験物質:Iguratimod

試験番号:■■■■■

CTDにおける記載箇所:Vol. 4-3, Section 4.2.3.2.4, Index S107

GLP適用:適

特記事項:なし

無毒性量:2 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		2		10		50	
動物数	M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5 ^a	F:5 ^a
トキシコキネティクス:AUC _{0→24} (μg·hr/mL)								
T-614								
初回投与	N.D.	N.D.	24.5	31.1	141.6	102.9	354.3	328.6
投与6ヵ月	N.D.	N.D.	43.2	40.4	137.5	123.2	280.4	196.9
投与12ヵ月	N.D.	N.D.	39.7	37.5	129.3	99.7	257.7	196.8
M1								
初回投与	N.D.	N.D.	1.1	1.3	7.9	5.8	29.4	28.4
投与6ヵ月	N.D.	N.D.	3.8	1.9	5.4	19.2	54.2	41.2
投与12ヵ月	N.D.	N.D.	3.4	2.3	13.6	13.9	35.2	32.2
M2								
初回投与	N.D.	N.D.	4.5	5.1	48.6	32.6	260.8	254.1
投与6ヵ月	N.D.	N.D.	13.5	14.7	77.8	216.1	946.5	555.4
投与12ヵ月	N.D.	N.D.	13.4	12.8	100.8	147.7	563.0	432.7
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重(% ^b):試験開始時	2.858 kg	2.858 kg	+4	-2	-7	-6	-4	-7
投与終了時	3.686 kg	3.140 kg	+10	-6	-11	-16	-17	-20*
食欲の低下	—	—	—	—	—	—	+	+

N.D. 検出されず.

— 特記すべき所見なし. + 所見あり.

F-test後, 等分散の場合はStudent's t-test, 不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05

a- TKは3例で評価した.

b- 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す. 統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない).

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

試験番号: [REDACTED] (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		2		10		50	
動物数	M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
一般状態								
嘔吐	—	—	—	—	—	—	+	+
軟便, 下痢	—	—	—	—	—	—	+	+
自発運動減少	—	—	—	—	—	—	—	+
削瘦	—	—	—	—	—	—	—	+
体温	—	—	—	—	—	—	—	—
聴覚検査	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査	— ^a	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	— ^a	N.T.
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—
便潜血検査 (陽性例数)	0	0	0	1	0	0	3	0
血液学的検査								
RBC (10 ⁴ /mm ³)								
投与4週	716.0	648.0	561.7**	656.7	647.0*	668.7	553.0*	598.2
投与16週	739.8	689.4	724.7	711.3	684.0	720.3	714.6	674.0
投与52週	736.4	673.8	705.3	694.7	668.0	701.3	611.0**	619.4
Ht (%)								
投与4週	43.52	40.88	36.57*	41.60	39.27	39.33	32.28**	33.90*
投与16週	43.60	41.56	43.73	41.70	39.87	39.87	39.04*	36.20**
投与52週	45.74	42.74	44.83	42.27	40.97*	41.47	35.22**	36.38*
Hb (g/dL)								
投与4週	12.08	11.14	9.57**	11.17	11.23	10.43	8.44**	9.44*
投与16週	12.40	11.66	12.03	11.67	11.47	11.03**	10.68*	10.30*
投与52週	13.06	12.12	12.27	11.97	11.83	11.53	9.54**	10.36*
骨髄検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血液化学的検査								
T-Bil (mg/dL)								
投与4週	0.324	0.344	0.290	0.340	0.310	0.580	1.094*	2.142
投与20週	0.326	0.348	0.303	0.433**	0.297	1.110	3.588**	2.270*
投与52週	0.264	0.336	0.297	0.323	0.407*	0.823	1.230	1.990*

N.T. 検査未実施。

— 特記すべき所見なし。 + 所見あり。

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p < 0.05 ** - p < 0.01

a- 心電図検査は3例で実施した。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

試験番号: [REDACTED] (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		2		10		50	
	M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
D-Bil (mg/dL)								
投与4週	0.090	0.100	0.103	0.067	0.087	0.113	0.242**	0.382*
投与20週	0.044	0.062	0.043	0.053	0.037	0.163	0.554**	0.264
投与52週	0.070	0.106	0.073	0.080	0.103	0.220	0.324	0.478*
I-Bil (mg/dL)								
投与4週	0.234	0.244	0.187	0.273	0.223	0.467*	0.852*	1.760
投与20週	0.282	0.286	0.260	0.380*	0.260	0.947	3.034**	2.006
投与52週	0.194	0.230	0.223	0.243	0.303*	0.603	0.906	1.512*
BUN (mg/dL)								
投与4週	18.36	24.60	20.90	23.70	30.23	26.77	29.00**	38.52*
投与20週	21.88	26.28	22.20	21.40	31.03	27.57	39.94**	40.20*
投与52週	20.12	24.66	21.20	19.97	30.00**	25.67	28.90*	38.28*
CRE (mg/dL)								
投与4週	0.810	0.904	0.887	0.857	0.963	1.063	1.002*	1.160
投与20週	0.928	0.992	1.010	0.937	1.103*	1.223	1.252**	1.186
投与52週	0.850	0.870	0.997**	0.780	1.003	0.893	1.002*	0.992
TC (mg/dL)								
投与4週	100.6	133.8	100.3	117.3	119.0	104.0	74.2*	102.4
投与20週	104.6	130.2	110.3	114.7	99.3	102.7	92.2	100.0
投与52週	118.2	143.4	114.3	131.3	125.7	131.7	86.6*	118.6
カルシウム (mg/dL) (投与52週)	10.02	—	10.00	—	10.17	—	9.28	—
カリウム (mEq/L) (投与52週)	4.46	—	4.17	—	4.60	—	4.16	—
無機リン (mg/dL) (投与52週)	4.516	—	4.610	—	4.637	—	3.750	—
器官重量	—	—	—	—	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
電子顕微鏡検査								
検査数	2	2	0	0	0	0	2	2
肝臓	—	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	—	—

N.T. 検査未実施。

— 特記すべき所見なし。

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05 ** - p<0.01

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

試験番号: [REDACTED] (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		2		10		50	
	M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
回復性の評価								
評価動物数	2	2	0	0	0	0	2	2
体重(% ^a):回復期間開始時	3.520 kg	2.575 kg	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	-20	-3
回復期間終了時	3.630 kg	2.455 kg	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	-15	-2
食欲	—	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	—	—
一般状態	—	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	—	—
便潜血検査(陽性例数)	0	0	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0	0
血液学的検査(回復8週)								
RBC (10 ⁴ /mm ³)	736.5	672.0	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	689.0	731.5
Ht (%)	44.65	44.25	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	43.35	43.50
Hb (g/dL)	12.45	12.15	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	12.00	12.10
血液化学的検査(回復8週)								
T-Bil (mg/dL)	0.305	0.360	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0.425	0.330
D-Bil (mg/dL)	0.070	0.075	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0.110	0.070
BUN (mg/dL)	20.60	20.20	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	15.10	18.30
CRE (mg/dL)	1.075	0.775	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0.720	0.780
TC (mg/dL)	101.5	143.0	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	132.5	147.0
カルシウム (mg/dL)	9.95	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	9.00	—
カリウム (mEq/L)	4.65	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	4.35	—
無機リン (mg/dL)	4.965	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	5.360	—

N.T. 検査未実施。

— 特記すべき所見なし。

a- 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.8A *in vitro* 遺伝毒性試験

報告書の題名:T-614及びその代謝物の変異原性試験

試験の種類:細菌を用いる復帰突然変異試験

菌株:*S. typhimurium*及び*E. coli*

代謝活性化系:Phenobarbital及び5,6-Benzoflavoneで誘導したラット肝S9, 30%

溶媒:被験物質:DMSO 陽性対照:DMSO

処理:プレインキュベーション(37°C, 20 min.)法で*S. typhimurium*は72時間, *E. coli*は48時間培養後に判定.

細胞毒性:なし.

遺伝毒性:なし.

独立して実施した試験数:2

プレート数:2(Assay #1:用量設定試験), 3(Assay #2:本試験)

被験物質:Iguratimod

試験番号:D9-7

CTDにおける記載箇所:Vol. 4-3, Section 4.2.3.3.1.1, Index S112

分析細胞数/培養:—

GLP適用:適

処理年月:19[]年[]月(Assay #1),

19[]年[]月(Assay #2)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	Assay #1(用量設定試験) 復帰コロニー数 (Mean)				
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
代謝活性化なし	DMSO	100 μL/plate	97	6	39	18	13
	T-614NP	1.22	101	7	32	16	15
		4.88	106	8	35	18	13
		19.5	108	5	49	19	15
		78.1	118	5	36	19	20
		313	108	5	42	24	15
		1250 ^a	105	3	42	16	10
		5000 ^a	103	3	32	19	6
	2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide	0.01	802	N.T.	383	N.T.	N.T.
	N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine	5	N.T.	231	N.T.	N.T.	N.T.
代謝活性化あり	2-Nitrofluorene	1	N.T.	N.T.	N.T.	210	N.T.
	9-Aminoacridine hydrochloride	80	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	3141
	DMSO	100 μL/plate	82	12	50	28	15
	T-614NP	1.22	94	13	47	33	18
		4.88	96	12	46	30	18
		19.5	82	14	43	28	17
		78.1	84	8	44	27	17
		313	89	10	54	27	21
		1250 ^a	64	10	53	26	20
		5000 ^a	55	11	45	19	17
Benzo[a]pyrene	5	609	N.T.	N.T.	161	141	
	2-Aminoanthracene	2	N.T.	207	N.T.	N.T.	N.T.
		20	N.T.	N.T.	415	N.T.	N.T.

N.T. 検査未実施.

a- 沈殿.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.8A *in vitro* 遺伝毒性試験

試験番号:D9-7 (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	Assay #2(本試験) 復帰コロニー数 (Mean±S.D.)				
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
代謝活性化なし	DMSO	100 μL/plate	134±17	6±1	44±10	20±8	8±2
	T-614NP	19.5	137±5	5±3	46±4	25±8	7±1
		39.1	151±12	6±3	41±7	15±1	7±4
		78.1	145±6	6±3	41±4	22±5	12±1
		156	151±8	5±2	40±6	16±4	13±5
		313	104±16	3±1	34±2	24±4	10±4
		625 ^a	126±28	5±4	38±3	30±2	15±4
		1250 ^a	120±13	4±2	28±4	23±4	13±1
		2500 ^a	124±14	3±1	19±5	17±3	15±3
		5000 ^a	114±14	4±1	23±4	17±6	6±3
代謝活性化あり	2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide	0.01	649±20	N.T.	264±33	N.T.	N.T.
	N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine	5	N.T.	181±12	N.T.	N.T.	N.T.
	2-Nitrofluorene	1	N.T.	N.T.	N.T.	174±23	N.T.
	9-Aminoacridine hydrochloride	80	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1740±66
代謝活性化あり	DMSO	100 μL/plate	101±15	9±1	44±4	31±7	14±4
	T-614NP	19.5	110±3	8±2	41±2	30±4	18±6
		39.1	131±4	8±1	46±2	32±4	16±5
		78.1	121±3	7±1	42±4	35±10	17±7
		156	133±10	8±3	48±6	29±7	21±7
		313	83±16	9±2	45±3	31±3	16±2
		625 ^a	101±13	8±3	42±4	35±1	13±5
		1250 ^a	98±15	9±3	33±5	27±1	19±6
		2500 ^a	95±16	9±3	27±3	23±6	16±3
		5000 ^a	126±8	9±1	34±1	28±6	14±6
代謝活性化あり	Benzo[a]pyrene	5	699±65	N.T.	N.T.	362±5	158±10
	2-Aminoanthracene	2	N.T.	271±22	N.T.	N.T.	N.T.
		20	N.T.	N.T.	535±38	N.T.	N.T.

N.T. 検査未実施.

a- 沈殿.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.8B *in vitro* 遺伝毒性試験

報告書の題名:T-614及びT-614代謝物(T-617)の変異原性試験

—哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験—

試験の種類:染色体異常試験

独立して実施した試験数:1

系統:チャイニーズハムスター肺由来V79細胞

プレート数:2

代謝活性化系:Phenobarbital及び5,6-Benzoflavoneで誘導したラット肝S9, 5% 分析細胞数/培養:100

溶媒: 被験物質:0.1 mol/L NaOH水溶液に溶解後, 生理食塩液で希釈 陽性対照:生理食塩液

処理:S9添加又は非添加で6時間処理後に18時間の回復時間, S9非添加で24時間及び48時間処理.

細胞毒性:6時間処理では殆どなし, 24時間及び48時間処理では細胞増殖率の用量依存的な減少.

遺伝毒性:なし.

被験物質:Iguratimod

試験番号:D12-7

CTDにおける記載箇所:Vol. 4-3, Section 4.2.3.3.1.2, Index S113

GLP適用:適

処理年月:19■年■月

代謝活性化	被験物質	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	Cytotoxicity ^a (溶媒対照群に対する%)	Aberrant cells (平均 %)	Total polyploid cells
代謝活性化なし (6時間処理-18時間回復)	無処置	—	103	N.T.	N.T.
	0.1 mol/L NaOH	0	100	0.0	0
	T-614NP	75	93	1.5	0
		150	95	0.0	1
		300	85	0.0	0
		600 ^b	82	0.0	0
	Cyclophosphamide	6	N.T.	0.5	0
		12	N.T.	0.5	0
代謝活性化あり (6時間処理-18時間回復)	無処置	—	96	N.T.	N.T.
	0.1 mol/L NaOH	0	100	1.0	0
	T-614NP	75	78	0.0	0
		150	86	0.5	0
		300	78	0.0	0
		600 ^b	71	0.0	1
	Cyclophosphamide	6	N.T.	3.0	0
		12	N.T.	8.5**	0

N.T. 検査未実施.

Fisher's exact test ** - p<0.01

a- 細胞増殖率を指標とした用量設定試験の成績に基づく.

b- 細胞へのpHの影響及び被験物質の溶解性を考慮して最高用量を設定.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.8B *in vitro* 遺伝毒性試験

試験番号:D12-7 (続き)

代謝活性化	被験物質	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	Cytotoxicity ^a (溶媒対照群に対する%)	Aberrant cells (平均 %)	Total polyploid cells
代謝活性化なし (24時間処理)	無処置	—	100	0.0	0
	0.1 mol/L NaOH	0	100	1.5	0
	T-614NP	75	92	0.5	0
		150	81	0.5	0
		300	66	1.0	2
	Mitomycin C	600 ^b	47	1.5	1
		0.02	N.T.	14.0**	1
		0.04 ^c	N.T.	40.5**	0
	無処置	—	109	0.5	0
	0.1 mol/L NaOH	0	100	0.5	1
(48時間処理)	T-614NP	75	97	0.0	0
		150	76	0.5	1
		300	47	0.5	1
	Mitomycin C	600 ^b	23	3.0	0
		0.02	N.T.	14.0**	1
		0.04	N.T.	41.0**	3

N.T. 検査未実施。

Fisher's exact test ** - p<0.01

a- 細胞増殖率を指標とした用量設定試験の成績に基づく。

b- 50%細胞増殖抑制濃度を上回る濃度に最高用量を設定。

c- 細胞毒性のためトータル分析細胞数は163。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.8C *in vitro* 遺伝毒性試験

報告書の題名:T-614及びT-614代謝物(T-617)の変異原性試験

—哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験—

試験の種類:染色体異常試験

独立して実施した試験数:1

系統:初代培養ヒトリンパ球

プレート数:4

代謝活性化系:—

分析細胞数/培養:50

溶媒: 被験物質:0.1 mol/L NaOH水溶液に溶解後, 生理食塩液で希釈 陽性対照:生理食塩液

処理:S9非添加で24時間処理.

(V79細胞を用いた試験で代謝活性化の有無及び処理時間により染色異常誘発作用に差が認められなかつたことから, ヒトリンパ球ではS9非添加, 24時間処理で実施した)

細胞毒性:分裂指数の用量依存的な減少.

遺伝毒性:なし.

被験物質:Iguratimod

試験番号:D12-7

CTDにおける記載箇所:Vol. 4-3, Section 4.2.3.3.1.2, Index S113

GLP適用:適

処理年月:19██年██月

代謝活性化	被験物質	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	Cytotoxicity ^a (溶媒対照群に対する%)	Aberrant cells (平均 %)	Numerical aberrant cells	
					Aneuploid cells	Polyplloid cells
代謝活性化なし (24時間処理)	無処置	—	83	0.5	3	0
	0.1 mol/L NaOH	0	100	1.0	4	0
	T-614NP	75	97	0.5	2	0
		150	68	0.5	3	0
		300	39	0.0	1	0
	Mitomycin C	600 ^{b,c}	26	1.6	1	0
		0.05	N.T.	7.5**	5	0
		0.10 ^c	N.T.	6.7**	5	0

N.T. 検査未実施.

Fisher's exact test ** - p<0.01

a- 有糸分裂を指標とした用量設定試験の成績に基づく.

b- 50% 分裂指数抑制濃度を上回る濃度に最高用量を設定.

c- 細胞毒性のためトータル分析細胞数はT-614の600 $\mu\text{g/mL}$ では128, Mitomycin Cの0.10 $\mu\text{g/mL}$ では193.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.8D *in vitro*遺伝毒性試験

報告書の題名:T-614のCHL/IU細胞を用いる染色体異常試験

試験の種類:染色体異常試験

系統:チャイニーズハムスター肺由来CHL/IU細胞

代謝活性化系:Phenobarbital及び5,6-Benzoflavoneで誘導したラット肝S9, 5% 分析細胞数/培養:100

溶媒:被験物質:DMSO 陽性対照:生理食塩液

処理:S9添加又は非添加で6時間処理後に18時間の回復時間, S9非添加で24時間処理.

細胞毒性:S9非添加では用量依存的な細胞増殖抑制あり, S9添加では明らかな細胞増殖抑制なし.

遺伝毒性:なし.

独立して実施した試験数:1

プレート数:2

200(倍数体数)

被験物質:Iguratimod

試験番号:D76

CTDにおける記載箇所:Vol. 4-3, Section 4.2.3.3.1.2.1, Index S113-1

GLP適用:適

処理年月:20■年■月

代謝活性化	被験物質	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Cytotoxicity (溶媒対照群に対する%)	Aberrant cells (平均 %)	Total polyploid cells
代謝活性化なし (6時間処理-18時間回復)	DMSO	0	100	0.0	1
	T-614	200	93	N.T.	N.T.
		400 ^a	70	0.0	0
		600 ^a	58	0.0	3
		800 ^a	41	0.0	4
		1000 ^a	27	N.T.	N.T.
	Mitomycin C	0.1	78	46.5**	1
代謝活性化あり (6時間処理-18時間回復)	DMSO	0	100	0.5	0
	T-614	200	103	N.T.	N.T.
		400 ^a	107	N.T.	N.T.
		600 ^a	100	N.T.	N.T.
		800 ^a	85	0.0	3
		1000 ^a	73	0.0	1
		1200 ^a	78	0.0	0
	Cyclophosphamide	8	90	69.5**	1
代謝活性化なし (24時間処理)	DMSO	0	100	0.0	2
	T-614	150	91	N.T.	N.T.
		200	86	N.T.	N.T.
		250	81	0.0	0
		300	69	0.0	1
		350 ^a	48	0.0	0
		400 ^a	18	Toxic	Toxic
	Mitomycin C	0.04	79	46.5**	1

N.T. 検査未実施. 代謝活性化なし(24時間処理)の450, 500, 550 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では沈殿のため細胞毒性評価・標本作製不可

a- 沈殿

Fisher's exact test ** - p<0.01

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.8E *in vitro* 遺伝毒性試験

報告書の題名:T-614Pのマウスリンフォーマ試験

試験の種類:マウスリンフォーマ試験

系統:L5178Y tk^{+/-} 3.7.2C細胞

代謝活性化系:Phenobarbital及び5,6-Benzoflavoneで誘導したラット肝S9, 2%

マイクロウェルプレート数/培養:変異体検出用は2(溶媒対照は4), PE0, PE2用は1(溶媒対照は2)

溶媒: 被験物質:DMSO 陽性対照:生理食塩液

処理:マイクロウェル法でS9添加又は非添加で3時間処理後に2日間の発現時間.

細胞毒性:なし.

遺伝毒性:なし.

被験物質:Iguratimod

試験番号:D44

独立して実施した試験数:2

処理系列数:1(Assay #1:用量設定試験), 2(Assay #2:本試験), 溶媒対照は2

CTDにおける記載箇所:Vol. 4-3, Section 4.2.3.3.1.3, Index S114

GLP適用:適

処理年月:19[]年[]月(Assay #1),
19[]年[]月(Assay #2)

代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/mL)	Assay #1(用量設定試験)					
			PE0 (%)	RS0 (%)	PE2 (%)	RTG (%)	Mutation frequency (x10 ⁻⁶)	Inductivity
代謝活性化なし	DMSO T-614	0	85.4	100.0	90.7	100.0	76.0	1.0
		100	86.6	101.4	95.0	104.1	64.1	0.8
		200	70.6	82.7	79.3	87.2	51.3	0.7
		300	84.1	98.5	72.7	88.6	83.7	1.1
		400 ^a	74.8	87.6	98.0	106.8	68.1	0.9
		500 ^a	79.3	92.8	89.3	90.5	71.4	0.9
	Methyl methanesulphonate	10	84.1	98.5	68.7	68.8	439.5	5.8
代謝活性化あり	DMSO T-614	0	90.6	100.0	102.5	100.0	73.2	1.0
		100	70.6	78.0	108.2	109.6	72.8	1.0
		200	79.3	87.5	64.9	70.6	135.7	1.9
		300	70.6	78.0	77.0	80.3	98.4	1.3
		400	84.1	92.8	86.6	88.7	98.0	1.3
		500 ^a	61.3	67.6	86.6	68.6	105.2	1.4
	Cyclophosphamide	3	38.3	42.3	50.2	29.6	669.9	9.2

PE0=3時間処理後のコロニー形成率.

RS0=3時間処理後の溶媒対照に対する相対生存率.

PE2=発現時間終了後のコロニー形成率.

RTG=相対増殖率.

Mutation frequency=突然変異頻度.

Inductivity=突然変異誘発率.

a- 沈殿.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.8E *in vitro* 遺伝毒性試験

試験番号:D44 (続き)

代謝活性化	被験物質	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	Assay #2(本試験)					
			PE0 (%)	RS0 (%)	PE2 (%)	RTG (%)	Mutation frequency ($\times 10^{-6}$)	Inductivity
代謝活性化なし	DMSO T-614	0	88.0	100.0	89.5	100.0	49.3	1.0
		100	85.4	97.1	86.9	104.9	45.5	0.9
		200	74.8	85.1	79.3	89.8	71.3	1.4
		300	74.2	84.3	74.0	85.5	64.5	1.3
		400	94.5	107.4	85.7	104.2	68.2	1.4
		500 ^a	81.8	93.0	74.9	84.1	62.0	1.3
	Methyl methanesulphonate	10	74.5	84.7	77.2	79.4	185.2	3.8
代謝活性化あり	DMSO T-614	0	84.0	100.0	84.0	100.0	134.4	1.0
		100	81.8	97.4	82.1	98.8	114.1	0.8
		200	88.1	104.9	84.3	100.2	133.9	1.0
		300	92.1	109.7	81.6	94.9	106.6	0.8
		400	84.3	100.4	78.0	101.1	112.6	0.8
		500 ^a	88.3	105.1	90.4	111.3	128.1	1.0
	Cyclophosphamide	3	40.0	47.6	42.1	32.5	871.2	6.5

PE0=3時間処理後のコロニー形成率.

RS0=3時間処理後の溶媒対照に対する相対生存率.

PE2=発現時間終了後のコロニー形成率.

RTG=相対増殖率.

Mutation frequency=突然変異頻度.

Inductivity=突然変異誘発率.

a- 沈殿.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.9 *in vivo* 遺伝毒性試験

報告書の題名:T-614Pの変異原性試験(マウスを用いる小核試験)

試験の種類:骨髄細胞の小核試験

動物種/系統:ICRマウス

週齢:7週齢(Assay #1), 8週齢(Assay #2)

評価した細胞:多染性赤血球

溶媒/投与形態:5%アラビアゴム水溶液/懸濁液(陽性対照は生理食塩液/水溶液).

分析細胞数/動物:1000

特記事項:なし.

毒性/細胞毒性:5000 mg/kgで自発運動減少, 眼瞼下垂及び立毛. 死亡例なし.

遺伝毒性:なし.

暴露証明:トキシコキネティクス. 試験番号D45(添付資料4.2.3.3.2.2)参照.

被験物質:Iguratimod

試験番号:D30-7

計測時間:投与より24, 48及び72時間後(Assay #1:用量設定試験), 24時間後(Assay #2:本試験)

投与方法:強制経口(陽性対照は腹腔内). CTDにおける記載箇所:Vol. 4-3, Section 4.2.3.3.2.1, Index S115

GLP適用:適

投与年月:19[]年[]月(Assay #1)

19[]年[]月(Assay #2)

被験物質	投与量 (mg/kg)	計測時間 (hr)	動物数	Assay #1(用量設定試験)	
				PCEsの平均 %	MN-PCEsの平均 %
溶媒 (5%アラビアゴム水溶液)	0	24	2M	48.1	0.2
		48	2M	44.5	0.1
		72	2M	49.5	0.3
T-614	625	24	2M	49.7	0.4
		48	2M	51.3	0.2
		72	2M	47.0	0.3
	1250	24	2M	46.0	0.4
		48	2M	44.8	0.2
		72	2M	52.8	0.1
	2500	24	2M	53.1	0.2
		48	2M	43.8	0.3
		72	2M	48.2	0.1
	5000	24	2M	40.6	0.4
		48	2M	40.6	0.2
		72	2M	39.6	0.2

PCEs=polychromatic erythrocytes.

MN-PCEs=micronucleated polychromatic erythrocytes.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.9 *in vivo* 遺伝毒性試験

試験番号:D30-7 (続き)

被験物質	投与量 (mg/kg)	計測時間 (hr)	動物数	Assay #2(本試験)	
				PCEsの平均% (±S.D.)	MN-PCEsの平均% (±S.D.)
溶媒(5%アラビアゴム水溶液) T-614	0	24	6M	46.1±4.3	0.18±0.10
	500	24	6M	44.0±8.4	0.17±0.08
	1500	24	6M	45.6±9.4	0.25±0.14
	5000	24	6M	40.6±10.9	0.28±0.21
Cyclophosphamide	50	24	6M	33.3±8.6**	2.88±0.84##

Student's t-test ** - p<0.01

Method of Kastenbaum and Bowman ## - p<0.01

PCEs=polychromatic erythrocytes.

MN-PCEs=micronucleated polychromatic erythrocytes.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.10A がん原性試験：重要な試験以外の試験

報告書の題名 : T-614のマウスにおける混餌投与がん原性予備試験

動物種/系統 : B6C3F₁マウス

試験開始週齢 : 5週齢

初回投与年月日 : 19■年■月■日

投与期間 : 3ヵ月間

投与方法 : 混餌

溶媒/投与形態 : 混餌

対照群の処理 : 薬剤なしの餌

被験物質 : Iguratimod

試験番号 : ■■■■■

CTDにおける記載箇所 : Vol. 4-5, Section 4.2.3.4.1.3, Index S120(参)

GLP適用 : 適

特記事項 : なし

投与量 (%/日)	0 (対照)		0.5		1.0		2.0	
動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
特記すべき所見								
死亡/瀕死による屠殺数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (%) ^a	29.31 g	25.32 g	94.6	90.4**	92.0*	87.0**	87.2**	86.5**
一般状態	—	—	—	—	—	—	—	—
1日平均被験物質摂取量 (mg/kg)								
全投与期間	0	0	904.4	966.0	1934.3	1810.4	3668.3	3331.9
9 - 13週目 ^b	0	0	730.2	885.6	未算出	未算出	未算出	未算出

— 特記すべき所見なし。

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p < 0.05 ** - p < 0.01

a- 投与終了時。対照群は平均値を示し、被験物質投与群は対照群を100とした場合の値。

b- 9週から13週目に1日の摂取量が安定期に入る。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.10B がん原性試験：重要な試験以外の試験

報告書の題名:T-614のラットにおける混餌投与がん原性予備試験

動物種/系統:F344ラット

試験開始週齢:5週齢

初回投与年月日:19■■年■■月■■日

投与期間:3ヵ月間

投与方法:混餌

溶媒/投与形態:混餌

対照群の処理:薬剤なしの餌

被験物質:Iguratimod

試験番号:■■■■■

CTDにおける記載箇所:Vol. 4-5, Section 4.2.3.4.1.4, Index S121(参)

GLP適用:適

特記事項:なし

投与量 (%/日)	0 (対照)		0.05		0.2		0.5		1.0 ^a		2.0 ^a	
動物数	M: 20	F: 20	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
特記すべき所見												
死亡/瀕死による屠殺数	0	0	0	0	0	0	1	2	1 ^b	3 ^b	3 ^b	4 ^b
体重 (% ^c)	321.9 g ^d (311.1 g) ^e	178.9 g ^d (176.0 g) ^e	86.7**	87.1**	72.4**	82.5**	76.0**	79.7**				
一般状態												
自発運動の減少	—	—	—	—	—	—	+	+				
1日平均被験物質摂取量 (mg/kg)												
全投与期間	0	0	33.5	34.8	132.4	150.2	323.7	356.2				
9 - 13週目 ^f	0	0	26.6	28.3	未算出	未算出	未算出	未算出				

— 特記すべき所見なし. + 所見あり.

F-test後, 等分散の場合はStudent's t-test, 不等分散の場合はAspin-Welch's test ** - p<0.01

a- 投与11日目に中止.

b- 投与9日までに死亡.

c- 投与終了時. 対照群は平均値を示し, 被験物質投与群は対照群を100とした場合の値.

d- 0.05及び0.2%/日群を試験した時の対照群の値(10例).

e- 0.5, 1.0及び2.0%/日群を試験した時の対照群の値(10例).

f- 9週から13週目に1日の摂取量が安定期に入る.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.10C マウスがん原性試験

報告書の題名:T-614のマウスにおける混餌投与がん原性試験

動物種/系統:B6C3F₁マウス

試験開始週齢:5週齢

初回投与年月日:19■年■月■日

投与期間:2年間

投与方法:混餌

溶媒/投与形態:混餌

対照群の処理:薬剤なしの餌

被験物質:Iguratimod

試験番号:■■■■■

CTDにおける記載箇所:Vol. 4-4, Section 4.2.3.4.1.1, Index S118

GLP適用:適

高用量の設定根拠:3ヵ月間混餌投与がん原性予備試験の結果から、体重増加抑制が対照群の10%以内で中毒による死亡例がなく、かつ一般状態又は検査所見に毒性を示唆する著しい変化を伴わない量と予想された700 mg/kgを高用量とした。

特記事項:TK測定のために各被験物質投与群毎に雄33匹及び雌33匹を追加して、採血後試験から除いた。

投与量 (mg/kg/日)	0(対照)		70		200		700	
性別	M	F	M	F	M	F	M	F
薬物摂取量 (mg/kg)	0	0	52.89 - 84.87	44.65 - 89.83	146.27 - 230.44	139.34 - 256.93	483.10 - 798.85	421.89 - 882.17
トキシコキネティクス ^a								
AUC ^b (μg·hr/mL)								
T-614								
投与1週	N.T.	N.T.	45.2	53.7	148.8	179.2	348.9	418.3
投与13週	N.T.	N.T.	68.5	62.8	328.0	278.4	742.4	640.1
M1								
投与1週	N.T.	N.T.	4.0	7.8	35.8	61.3	45.7	83.5
投与13週	N.T.	N.T.	8.4	3.3	24.2	15.6	55.3	67.6
M2								
投与1週	N.T.	N.T.	116.0	58.0	290.9	224.0	557.0	585.0
投与13週	N.T.	N.T.	229.4	75.9	710.5	332.9	1175.0	1119.8
C (μg/mL):投与52週								
T-614								
17:00 - 17:30	N.T.	N.T.	3.30	1.86	8.80	2.58	25.18	22.64
01:00 - 01:30	N.T.	N.T.	6.28	4.27	17.48	14.93	27.75	29.06
M1								
17:00 - 17:30	N.T.	N.T.	0.30	0.19	0.81	0.35	2.21	2.63
01:00 - 01:30	N.T.	N.T.	0.50	0.30	1.13	1.00	2.68	3.32
M2								
17:00 - 17:30	N.T.	N.T.	11.45	2.66	25.46	10.01	45.66	43.20
01:00 - 01:30	N.T.	N.T.	12.97	3.93	32.79	21.36	53.07	50.95

N.T. 検査未実施。

a- トキシコキネティクスは、各採血時点ごとに3例の平均値である。

b- 投与1週はAUC_{17:00-5:00}, 投与13週はAUC₀₋₂₄.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.10C がん原性試験

試験番号: [REDACTED] (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0(対照)		70		200		700	
	M	F	M	F	M	F	M	F
性別								
動物数:								
開始時	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡/瀕死による屠殺数	9	10	14	12	21	16	34	33
最終剖検例数	41	40	36	38	29	34	16	17
生存率 (%)	82	80	72	76	58*	68	32**	34**
体重 (% ^a)	38.90g	35.97g	-1	-1	-15**	-11**	-25**	-18**
摂餌量 (% ^a)	4.68g/日	5.06g/日	-3	-17**	-19**	-26**	-32**	-25**
評価動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
担がん動物数	23	25	39**	45**	45**	45**	40**	47**
発癌が認められた動物数 ^b :								
腎臓:腎細胞腺腫	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	3 (3/16#, 0/34)	0 (0/17, 0/33)
組織球性肉腫	1 (0/41, 1/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/33)
舌下腺:組織球性肉腫	0 (0/41, 0/9)	1 (1/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/13)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/15, 0/31)
肝臓:組織球性肉腫	1 (0/41, 1/9)	0 (0/40, 0/10)	1 (0/36, 1/14)	3 (2/38, 1/12)	1 (0/29, 1/21)	2 (0/34, 2/15)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/33)
血管腫	3 (3/41, 0/9)	2 (0/40, 2/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	1 (1/29, 0/21)	0 (0/34, 0/15)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/33)
肝細胞腺腫	4 (4/41, 0/9)	1 (0/40, 1/10)	3 (3/36, 0/14)	2 (2/38, 0/12)	3 (2/29, 1/21)	0 (0/34, 0/15)	3 (2/16, 1/34)	2 (1/17, 1/33)
肝細胞癌	3 (0/41, 3/9)	1 (0/40, 1/10)	10 (9/36##, 1/14)	3 (3/38, 0/12)	5 (5/29#, 0/21#)	0 (0/34, 0/15)	1 (0/16, 1/34#)	0 (0/17, 0/33)
胆管腫	1 (0/41, 1/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/15)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/33)
線維肉腫	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/15)	1 (0/16, 1/34)	0 (0/17, 0/33)

Kaplan and Meier test * - p <0.05 ** - p <0.01

F-test後, 等分散の場合はStudent's t-test, 不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p <0.05 ** - p <0.01

Fisher's exact test # - p <0.05, ## - p <0.01

a- 投与終了時. 対照群は実測値の平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す. 統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない).

b- 総発生数(生存動物での発生数/生存動物評価数, 死亡動物での発生数/死亡動物評価数).

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.10C がん原性試験

試験番号: [REDACTED] (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0(対照)		70		200		700	
評価動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
発癌が認められた動物数^a:								
胆嚢:乳頭状腺腫	0 (0/41, 0/8)	0 (0/40, 0/9)	0 (0/35, 0/14)	1 (1/38, 0/11)	0 (0/29, 0/19)	0 (0/34, 0/16)	1 (0/16, 1/34)	0 (0/16, 0/33)
舌:乳頭腫	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/13)	0 (0/38, 0/12)	1 (1/29, 0/19)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/15, 0/32)	0 (0/17, 0/33)
前胃:扁平上皮乳頭腫	0 (0/41, 0/9)	1 (1/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/33)
小腸:腺腫	1 (1/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/33)
大腸:平滑筋腫	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	1 (0/36, 1/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/33)
結腸:線維肉腫	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	1 (1/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/33)
脾臓:血管腫	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	1 (0/36, 1/14)	1 (0/38, 1/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/33)
リンパ節:血管腫	1 (1/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	1 (0/36, 1/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/33)
線維肉腫	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	1 (0/17, 1/33)
膀胱:血管腫	1 (1/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/12)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/15)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/32)
乳頭状腺腫	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/12)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/15)	0 (0/16, 0/34)	1 (1/17, 0/32)
副腎:良性褐色細胞腫	1 (0/40, 1/9)	0 (0/40, 0/9)	2 (2/36, 0/14)	1 (1/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	1 (1/16, 0/32)
A細胞腺腫	1 (1/40, 0/9)	0 (0/40, 0/9)	0 (0/36, 0/14)	1 (1/38, 0/12)	2 (2/29, 0/21)	2 (2/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/16, 0/32)
B細胞腺腫	0 (0/40, 0/9)	0 (0/40, 0/9)	1 (1/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/16, 0/32)
悪性褐色細胞腫	0 (0/40, 0/9)	1 (0/40, 1/9)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/16, 0/32)
下垂体:前葉, 腺腫	0 (0/39, 0/7)	1 (1/38, 0/9)	0 (0/36, 0/13)	3 (3/36, 0/9)	1 (1/27, 0/18)	2 (2/34, 0/10)	0 (0/14, 0/27)	0 (0/15, 0/20)
甲状腺:濾胞細胞腺腫	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/13)	1 (1/38, 0/12)	1 (0/29, 1/21)	1 (0/33, 1/16)	0 (0/16, 0/32)	0 (0/16, 0/32)
外皮系組織:線維肉腫	0 (0/41, 0/9)	1 (0/40, 1/10)	1 (0/36, 1/14)	1 (0/38, 1/12)	0 (0/29, 0/21)	2 (1/34, 1/16)	2 (0/16, 2/34)	2 (0/17, 2/33)
悪性線維性組織球腫様腫瘍	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	1 (0/17, 1/33)
筋骨格系:骨肉腫	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	2 (0/38, 2/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/33)
眼球:黒色腫	0 (0/41, 0/8)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	1 (1/29, 0/20)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/31)	0 (0/17, 0/33)
肺:肺胞/気管支腺腫	6 (6/41, 0/9)	3 (3/40, 0/10)	0 [#] (0/36 [#] , 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 [#] (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 [#] (0/16, 0/34)	2 (1/17, 1/33)
肺胞/気管支腺癌	1 (0/41, 1/9)	0 (0/40, 0/10)	9 [#] (8/36 [#] , 1/14)	0 (0/38, 0/12)	3 (3/29, 0/21)	2 (2/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/33)
扁平上皮癌	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	1 (0/34, 1/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/33)
腫瘍細胞の転移性塞栓	0 (0/41, 0/9)	1 (1/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/33)
ハーダー腺:腺腫	1 (1/41, 0/8)	3 (1/38, 2/8)	5 (5/36, 0/14)	2 (2/38, 0/12)	3 (2/29, 1/21)	1 (0/34, 1/16)	2 (0/14, 2/31)	0 (0/17, 0/30)
腺癌	0 (0/41, 0/8)	0 (0/38, 0/8)	0 (0/36, 0/14)	1 (0/38, 1/12)	1 (0/29, 1/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/14, 0/31)	0 (0/17, 0/30)
涙腺:腺房細胞腺腫	0 (0/40, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/13)	0 (0/38, 0/12)	1 (1/29, 0/18)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/14, 0/28)	0 (0/17, 0/33)

Fisher's exact test [#] - p <0.05 ^{##} - p <0.01

a- 総発生数(生存動物での発生数/生存動物評価数, 死亡動物での発生数/死亡動物評価数).

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.10C がん原性試験

試験番号: [REDACTED] (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0(対照)		70		200		700	
	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
発癌が認められた動物数^a:								
腹腔:中皮腫	1 (0/41, 1/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/33)
大脳:稀突起膠細胞腫	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	1 (0/16, 1/34)	0 (0/17, 0/33)
精巣上体:線維肉腫	0 (0/41, 0/9)		0 (0/36, 0/14)		1 (1/29, 0/21)		0 (0/16, 0/34)	
卵巢:腺腫		0 (0/37, 0/9)		1 (1/38, 0/12)		0 (0/34, 0/16)		0 (0/17, 0/32)
血管腫		0 (0/37, 0/9)		0 (0/38, 0/12)		0 (0/34, 0/16)		1 (1/17, 0/32)
黄体腫		1 (1/37, 0/9)		0 (0/38, 0/12)		1 (1/34, 0/16)		0 (0/17, 0/32)
嚢胞腺腫		0 (0/37, 0/9)		1 (1/38, 0/12)		1 (1/34, 0/16)		0 (0/17, 0/32)
顆粒膜細胞腫		0 (0/37, 0/9)		1 (1/38, 0/12)		0 (0/34, 0/16)		0 (0/17, 0/32)
管状腺腫		0 (0/37, 0/9)		1 (1/38, 0/12)		0 (0/34, 0/16)		0 (0/17, 0/32)
子宮:組織球性肉腫		0 (0/40, 0/10)		4 (3/38, 1/12)		3 (1/34, 2/16)		0 (0/17, 0/30)
膣:腺扁平上皮癌		0 (0/38, 0/10)		1 (1/36, 0/11)		1 (1/33, 0/15)		0 (0/17, 0/30)
悪性線維性組織球腫様腫瘍		0 (0/38, 0/10)		0 (0/36, 0/11)		1 (1/33, 0/15)		0 (0/17, 0/30)
造血器:悪性リンパ腫 ^a \$	7 (5/41, 2/9)	11 (7/40, 4/10)	24## (15/36##, 9/14)	34## (27/38##, 7/12)	37## (22/29##, 15/21#)	40## (28/34##, 12/16)	38## (13/16##, 25/34#)	46## (16/17##, 30/33##)
発生数^b								
細分類:								
Follicular center cell type	5 (4, 1)	8 (6, 2)	18 (14, 4)	25 (23, 2)	27 (20, 7)	27 (21, 6)	25 (11, 14)	30 (13, 17)
Small lymphocytic type	1 (0, 1)	1 (0, 1)	3 (1, 2)	6 (3, 3)	6 (1, 5)	7 (4, 3)	8 (2, 6)	5 (3, 2)
Lymphoblastic type	1 (1, 0)	1 (1, 0)	3 (0, 3)	3 (1, 2)	3 (1, 2)	5 (3, 2)	2 (0, 2)	4 (0, 4)
Immunoblastic type	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	1 (0, 1)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Unclassified(死後融解のため)	0 (0, 0)	1 (0, 1)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	1 (0, 1)	3 (0, 3)	7 (0, 7)

Peto test ## - p<0.01

Fisher's exact test # - p <0.05 ## - p <0.01

a- 総発生数(生存動物での発生数/生存動物評価数, 死亡動物での発生数/死亡動物評価数).

b- 全発生数(生存動物での発生数, 死亡動物での発生数).

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.10C がん原性試験

試験番号: [REDACTED] (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0(対照)		70		200		700	
評価動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
特記すべき所見:								
病理組織学的検査 非腫瘍性病変・腎臓								
所見が認められた動物数 ^a :								
乳頭壊死	1 (1/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	5 (2/29, 3/21)	1 (0/34, 1/16)	40##(12/16##, 28/34##)	28##(6/17##, 22/32##)
±	1 (1/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	3 (1/29, 2/21)	1 (0/34, 1/16)	13(4/16, 9/34)	15 (4/17, 11/32)
+	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	1 (1/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	25 (8/16, 17/34)	13 (2/17, 11/32)
++	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	2 (0/16, 2/34)	0 (0/17, 0/32)
+++	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	1 (0/29, 1/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/32)
慢性間質性腎炎	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	4 (2/38, 2/12)	6#(2/29, 4/21)	1 (0/34, 1/16)	26##(13/16##, 13/34)	23##(10/17##, 13/32#)
±	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	1 (1/38, 0/12)	4 (2/29, 2/21)	0 (0/34, 0/16)	12(8/16, 4/34)	8 (4/17, 4/32)
+	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	1 (0/38, 1/12)	2 (0/29, 2/21)	1 (0/34, 1/16)	12 (4/16, 8/34)	5 (2/17, 3/32)
++	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	2 (1/38, 1/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	2 (1/16, 1/34)	9 (4/17, 5/32)
+++	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	1 (0/17, 1/32)
乳頭上皮過形成	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	6 (5/16##, 1/34)	1 (1/17, 0/32)
±	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	6 (5/16, 1/34)	0 (0/17, 0/32)
+	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	1 (1/17, 0/32)
++	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/32)
+++	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/32)
尿細管拡張	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	13##(3/29, 10/21#)	1 (0/34, 1/16)	31##(9/16##, 22/34##)	23##(10/17##, 13/32#)
±	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	8 (3/29, 5/21)	0 (0/34, 0/16)	6 (1/16, 5/34)	6 (3/17, 3/32)
+	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	5 (0/29, 5/21)	1 (0/34, 1/16)	21 (8/16, 13/34)	11 (4/17, 7/32)
++	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	4 (0/16, 4/34)	6 (3/17, 3/32)
+++	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/32)

± ごく軽度 + 軽度 ++ 中等度 +++ 高度

Exact rank sum test # - p <0.05 ## - p <0.01

a- 発生数(生存動物での発生数/生存動物評価数, 死亡動物での発生数/死亡動物評価数).

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.10C がん原性試験

試験番号: [REDACTED] (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0(対照)		70		200		700	
評価動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
病理組織学的検査 非腫瘍性病変・腎臓 所見が認められた動物数^a:								
再生尿細管	38 (34/41, 4/9)	18 (15/40, 3/10)	31 (24/36, 7/14)	16 (9/38, 7/12)	40 (24/29, 16/21)	16 (9/34, 7/16)	45 (15/16##, 30/34#)	34##(14/17##, 20/32)
±	33 (30/41, 3/9)	15 (15/40, 0/10)	23 (19/36, 4/14)	10 (6/38, 4/12)	25 (17/29, 8/21)	8 (7/34, 1/16)	6 (0/16, 6/34)	13 (6/17, 7/32)
+	4 (4/41, 0/9)	3 (0/40, 3/10)	7 (5/36, 2/14)	4 (2/38, 2/12)	8 (5/29, 3/21)	3 (2/34, 1/16)	32 (12/16, 20/34)	9 (2/17, 7/32)
++	1 (0/41, 1/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	1 (1/38, 0/12)	6 (2/29, 4/21)	5 (0/34, 5/16)	6 (3/16, 3/34)	11 (5/17, 6/32)
+++	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	1 (0/36, 1/14)	1 (0/38, 1/12)	1 (0/29, 1/21)	0 (0/34, 0/16)	1 (0/16, 1/34)	1 (1/17, 0/32)
腎孟上皮過形成	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	1 (0/38, 1/12)	1 (1/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	3 (1/16, 2/34)	0 (0/17, 0/32)
±	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	1 (1/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	2 (1/16, 1/34)	0 (0/17, 0/32)
+	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	1 (0/38, 1/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	1 (0/16, 1/34)	0 (0/17, 0/32)
++	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/32)
+++	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/32)
尿細管上皮過形成/肥大	3 (2/41, 1/9)	0 (0/40, 0/10)	2 (2/36, 0/14)	3 (1/38, 2/12)	3 (2/29, 1/21)	0 (0/34, 0/16)	3 (3/16, 0/34)	0 (0/17, 0/32)
±	2 (2/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	2 (2/36, 0/14)	2 (1/38, 1/12)	3 (2/29, 1/21)	0 (0/34, 0/16)	3 (3/16, 0/34)	0 (0/17, 0/32)
+	1 (0/41, 1/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	1 (0/38, 1/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/32)
++	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/32)
+++	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/32)
尿細管上皮囊胞状過形成	3 (3/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	2 (2/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	2 (2/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/32)
±	2 (2/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	2 (2/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	2 (2/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/32)
+	1 (1/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/32)
++	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/32)
+++	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	0 (0/36, 0/14)	0 (0/38, 0/12)	0 (0/29, 0/21)	0 (0/34, 0/16)	0 (0/16, 0/34)	0 (0/17, 0/32)

± ごく軽度 + 軽度 ++ 中等度 +++ 高度

Exact rank sum test # - p <0.05 ## - p <0.01

a- 発生数(生存動物での発生数/生存動物評価数, 死亡動物での発生数/死亡動物評価数).

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.10C がん原性試験

試験番号: [REDACTED] (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0(対照)		70		200		700	
性別	M	F	M	F	M	F	M	F
血液学的検査								
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	28.3 (41)	16.6 (40)	24.4 (36)	21.5 (38)	30.1 (28)	150.1 (34)	34.7 (16)	278.4* (17)
Hb (g/dL)	12.4	13.0	13.8**	12.8	12.9	12.5	11.2*	11.5**
MCV (fl)	52.3	51.6	49.4**	50.0*	47.3**	46.9**	49.8	47.6**
MCH (pg)	15.5	15.7	14.8**	15.0**	13.9**	13.7**	14.0**	13.3**
MCHC (%)	29.7	30.3	30.0	29.9	29.4	29.3**	28.2*	28.1**
血小板数 ($10^3/\text{mm}^3$)	97.3	62.2	114.8	75.0	128.3**	75.5	119.7	101.8**
網赤血球数 ($10^{-1}\%$)	45.2	29.7	27.8	37.4	42.2	33.1	76.4	71.1**
分葉核好中球比 (%)	43.3	34.1	46.1	35.7	41.3	30.2	35.6	22.7*
異常細胞比 (%)	0	0	0	1.6	0.8	9.2	0.6	23.8*
器官絶対重量								
脾臓 (% ^a)	120.6mg (41)	168.3mg (40)	+74 (36)	+166** (38)	+429** (29)	+203** (34)	+425** (16)	+459** (17)
肝臓 (% ^a)	1501.2mg	1329.4mg	+13	+30**	+5	+11*	+11	+41**
肺 (% ^a)	197.5mg	188.5mg	+6	+13*	+7	+4	-4	+31
子宮 (% ^a)		586.6mg		+5		-63**		-85**
器官相対重量(体重100gあたり)								
脾臓 (% ^a)	358.8mg (41)	525.2mg (40)	+74 (36)	+175** (38)	+508** (29)	+245** (34)	+561** (16)	+558** (17)
肝臓 (% ^a)	4318.0mg	4097.6mg	+16	+34**	+26**	+28**	+45**	+79**
肺 (% ^a)	566.7mg	582.3mg	+9	+16*	+30**	+20**	+27**	+70**
子宮 (% ^a)		1819.5mg		+8		-57**		-82**

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p < 0.05 ** - p < 0.01

括弧内は各器官・組織における評価動物数。

投与終了時。対照群は実測値の平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない)。

脾臓からのウイルス検出

被験物質	投与量 (mg/kg)	陽性数/観察数 ^a			CTDにおける記載箇所 参考資料4.2.3.4.15
		SC-1細胞の継代なし		SC-1細胞の継代あり	
		悪性リンパ腫発生例	悪性リンパ腫非発生例	悪性リンパ腫発生例	
T-614	0 (対照)	0/5	0/4	0/3	参考資料4.2.3.4.15
	700	2/11	0/2	2/3	
無処置B6C3F ₁ マウス	—		1/2		

a- 内在性ecotropic, N-tropic型マウス白血病ウイルスが検出された動物数/観察数。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.10D ラットがん原性試験

報告書の題名:T-614のラットにおける混餌投与がん原性試験
 動物種/系統:F344ラット
 試験開始週齢:5週齢
 初回投与年月日:19■年■月■日

被験物質:Iguratimod
 投与期間:2年間
 投与方法:混餌
 溶媒/投与形態:混餌
 対照群の処理:薬剤なしの餌

試験番号:■■■
 CTDにおける記載箇所:Vol. 4-4, Section 4.2.3.4.1.2, Index S119
 GLP適用:適

高用量の設定根拠:3ヵ月間混餌投与がん原性予備試験の結果から、体重増加抑制が対照群の10%以内で中毒による死亡例がなく、かつ一般状態又は検査所見に毒性を示唆する著しい変化を伴わない量と予想された25 mg/kgを高用量とした。

特記事項:TK測定のために各被験物質投与群毎に雄18匹及び雌18匹を追加して、採血後試験から除いた。

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		2.5		8		25	
性別	M	F	M	F	M	F	M	F
薬物摂取量 (mg/kg)	0	0	2.25 - 2.86	2.23 - 2.98	7.22 - 9.47	7.26 - 9.48	22.84 - 28.09	23.47 - 29.12
トキシコキネティクス ^a :AUC _{0→24} (μg·hr/mL)								
T-614								
投与1週	N.T.	N.T.	12.6	15.5	44.3	58.3	154.0	207.1
投与13週	N.T.	N.T.	20.6	24.2	72.9	90.0	236.2	336.4
投与52週	N.T.	N.T.	26.6	31.6	92.1	101.0	271.6	335.6
M1								
投与1週	N.T.	N.T.	未算出	未算出	0.2	1.4	3.7	6.6
投与13週	N.T.	N.T.	0.1	0.1	1.1	2.1	7.7	14.4
投与52週	N.T.	N.T.	0.4	1.0	2.2	2.3	8.7	14.6
M2								
投与1週	N.T.	N.T.	3.8	5.0	17.2	26.9	118.0	187.5
投与13週	N.T.	N.T.	5.6	5.9	30.6	36.4	223.0	431.6
投与52週	N.T.	N.T.	6.2	8.1	34.8	39.6	204.8	410.2

N.T. 検査未実施。

a- トキシコキネティクスは、各採血時点ごとに3例の平均値を示した。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.10D がん原性試験

試験番号: [REDACTED] (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		2.5		8		25	
	M	F	M	F	M	F	M	F
性別								
動物数:								
開始時	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡/瀕死による屠殺数	8	8	9	5	9	10	9	7
最終剖検例数	42	42	41	45	41	40	41	43
生存率 (%)	84	84	82	90	82	80	82	86
体重 (% ^a)	407.1 g	304.6 g	+1	+2	-7**	-5*	-19**	-20**
摂餌量 (% ^a)	16.5 g/日	14.1 g/日	+1	0	-1	-4	-9**	-3
評価動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
担がん動物数	50	42	49	22	50	24	50	35
発癌が認められた動物数 ^b :								
鼻腔:扁平上皮癌	0 (0/42, 0/7)	0 (0/42, 0/7)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/8)	0 (N.T., 0/9)	1 (0/41, 1/9)	0 (0/43, 0/6)
膀胱:移行上皮乳頭腫	1 (1/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	0 (0/41, 0/8)	0 (0/43, 0/7)
埋没性移行上皮乳頭腫	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	0 (0/41, 0/8)	1 (1/43, 0/7)
大脳:上衣腫	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	0 (0/41, 0/9)	1 (1/43, 0/7)
神経膠腫	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	0 (0/41, 0/9)	1 (0/43, 1/7)
副腎:良性褐色細胞腫	3 (2/42, 1/8)	2 (2/42, 0/8)	1 (N.T., 1/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	1 (N.T., 1/10)	8 (7/41, 1/9)	3 (3/43, 0/7)
悪性褐色細胞腫	2 (2/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	1 (N.T., 1/9)	0 (N.T., 0/10)	0 (0/41, 0/9)	1 (1/43, 0/7)
神経芽細胞腫	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	1 (1/41, 0/9)	0 (0/43, 0/7)
上皮小体:腺腫	1 (1/41, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/8)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/7)	0 (N.T., 0/10)	0 (0/39, 0/9)	1 (1/42, 0/5)
腹腔:中皮腫	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	3 (N.T., 3/9)	0 (N.T., 0/10)	2 (1/41, 1/9)	0 (0/43, 0/7)
外皮系組織:線維腫	6 (3/42, 3/8)	0 (0/42, 0/8)	2 (N.T., 2/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	1 (0/41, 1/9)	0 (0/43, 0/7)
扁平上皮癌	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	1 (0/41, 1/9)	0 (0/43, 0/7)
基底細胞腺腫	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	1 (1/41, 0/9)	0 (0/43, 0/7)
毛包上皮腫	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	3 (1/41, 2/9)	1 (1/43, 0/7)
角化棘細胞腫	5 (4/42, 1/8)	1 (1/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	3 (3/41, 0/9)	1 (1/43, 0/7)
外耳:神経堤の腫瘍	1 (1/42, 0/7)	0 (0/42, 0/7)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (0/41, 0/9)	1 (1/43, 0/6)
ジンバル腺腫	1 (1/42, 0/7)	0 (0/42, 0/7)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/8)	0 (N.T., 0/9)	2 (1/41, 1/9)	1 (1/43, 0/6)
ジンバル腺癌	0 (0/42, 0/7)	0 (0/42, 0/7)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (0/41, 0/9)	1 (0/43, 1/6)

N.T. 検査未実施.

F-test後, 等分散の場合はStudent's t-test, 不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p <0.05 ** - p <0.01

a- 投与終了時. 対照群は実測値の平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す. 統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない).

b- 総発生数(生存動物での発生数/生存動物評価数, 死亡動物での発生数/死亡動物評価数).

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.10D がん原性試験

試験番号: [REDACTED] (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		2.5		8		25	
	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
発癌が認められた動物数^a:								
頸下腺: 腺腫	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	1 (1/41, 0/9)	0 (0/43, 0/7)
眼瞼: 神経堤の腫瘍		1 (1/1, N.T.)						
肺: 肺胞/気管支腺腫	2 (2/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	0 (0/41, 0/9)	1 (1/43, 0/7)
肺胞/気管支癌	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	0 (0/41, 0/9)	1 (1/43, 0/7)
扁平上皮癌	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	2 (0/41, 2/9)	1 (1/43, 0/7)
平滑筋腫	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	0 (0/41, 0/9)	1 (1/43, 0/7)
転移性腫瘍 (NOS)	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	1 (0/41, 1/9)	0 (0/43, 0/7)
脾臓: 肉腫 (NOS)	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	0 (0/41, 0/9)	1 (1/43, 0/7)
包皮腺: 腺腫	2 (2/41, 0/8)		0 (N.T., 0/9)		0 (N.T., 0/9)		3 (3/40, 0/9)	
癌	1 (1/41, 0/8)		0 (N.T., 0/9)		0 (N.T., 0/9)		0 (0/40, 0/9)	
陰核腺: 腺腫		2 (1/38, 1/7)		0 (N.T., 0/5)		0 (N.T., 0/8)		6 (5/39, 1/6)
癌		1 (1/38, 0/7)		0 (N.T., 0/5)		0 (N.T., 0/8)		0 (0/39, 0/6)
扁平上皮乳頭腫		1 (1/38, 0/7)		0 (N.T., 0/5)		0 (N.T., 0/8)		1 (1/39, 0/6)
腎臓: 腎細胞腺腫	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (0/41, 0/9)	0 (0/45, 0/5)	0 (0/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	1 (1/41, 0/9)	0 (0/43, 0/7)
肝臓: 組織球性肉腫	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	1 (N.T., 1/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	0 (0/41, 0/9)	0 (0/43, 0/7)
肝細胞腺腫	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	0 (0/41, 0/9)	1 (1/43, 0/7)
下垂体: 前葉, 腺腫	20 (15/42, 5/8)	17 (15/41, 2/7)	15 (13/41, 2/9)	14 (13/43, 1/5)	16 (13/40, 3/9)	14 (13/40, 1/10)	11 (9/41, 2/9)	12 (11/43, 1/4)
前葉, 腺癌	1 (1/42, 0/8)	1 (1/41, 0/7)	2 (2/41, 0/9)	6 (4/43, 2/5)	3 (3/40, 0/9)	3 (1/40, 2/10)	0 (0/41, 0/9)	0 (0/43, 0/4)
筋骨格系: 骨肉腫	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	1 (N.T., 1/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	1 (0/41, 1/9)	1 (0/43, 1/7)
横紋筋肉腫	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	1 (N.T., 1/9)	0 (N.T., 0/10)	0 (0/41, 0/9)	0 (0/43, 0/7)
肉腫 (NOS)	0 (0/42, 0/8)	1 (0/42, 1/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	0 (0/41, 0/9)	0 (0/43, 0/7)
骨盤腔: 平滑筋肉腫				1 (N.T., 1/1)				
甲状腺: 濾胞細胞腺腫	1 (1/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	1 (1/41, 0/9)	0 (0/43, 0/7)
C細胞腺腫	9 (8/42, 1/8)	12 (11/42, 1/8)	2 (N.T., 2/9)	0 (N.T., 0/5)	1 (N.T., 1/9)	0 (N.T., 0/10)	8 (8/41, 0/9)	7 (7/43, 0/7)
C細胞癌	1 (1/42, 0/8)	2 (2/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	1 (N.T., 1/10)	0 (0/41, 0/9)	0 (0/43, 0/7)
口唇: 乳頭腫							1 (1/1, N.T.)	
胸腺: 良性胸腺腫	2 (2/42, 0/8)	1 (1/40, 0/7)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/8)	0 (N.T., 0/10)	0 (0/37, 0/8)	0 (0/42, 0/5)
悪性胸腺腫	0 (0/42, 0/8)	1 (0/40, 1/7)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/8)	0 (N.T., 0/10)	0 (0/37, 0/8)	0 (0/42, 0/5)

N.T. 検査未実施.

a- 総発生数(生存動物での発生数/生存動物評価数, 死亡動物での発生数/死亡動物評価数).

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.10D がん原性試験

試験番号: [REDACTED] (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		2.5		8		25	
評価動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
発癌が認められた動物数 ^a :								
乳腺:腺腫	0 (0/1, N.T.)	2 (2/41, 0/7)		0 (N.T., 0/5)		0 (N.T., 0/10)		0 (0/41, 0/7)
腺癌	1 (1/1, N.T.)	0 (0/41, 0/7)		0 (N.T., 0/5)		0 (N.T., 0/10)		0 (0/41, 0/7)
線維腺腫	0 (0/1, N.T.)	1 (0/41, 1/7)		0 (N.T., 0/5)		0 (N.T., 0/10)		1 (1/41, 0/7)
精巣:間細胞腫	45 (39/42, 6/8)		46 (39/41, 7/9)		44 (38/41, 6/9)		50 (41/41, 9/9)	
子宮:血管腫		1 (0/42, 1/8)		0 (N.T., 0/5)		0 (N.T., 0/10)		0 (0/43, 0/7)
内膜間質ポリープ		6 (6/42, 0/8)		0 (N.T., 0/5)		3 (N.T., 3/10)		5 (4/43, 1/7)
内膜間質肉腫		1 (1/42, 0/8)		0 (N.T., 0/5)		0 (N.T., 0/10)		1 (0/43, 1/7)
内膜腺腫		1 (1/42, 0/8)		0 (N.T., 0/5)		0 (N.T., 0/10)		0 (0/43, 0/7)
平滑筋肉腫		1 (1/42, 0/8)		0 (N.T., 0/5)		0 (N.T., 0/10)		0 (0/43, 0/7)
膵臓:膵島細胞腺腫	1 (1/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/7)	0 (N.T., 0/10)	0 (0/41, 0/9)	0 (0/43, 0/7)
膵島細胞癌	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/7)	1 (N.T., 1/10)	0 (0/41, 0/9)	0 (0/43, 0/7)
小腸:腺癌	1 (1/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	0 (0/41, 0/9)	0 (0/43, 0/7)
線維肉腫	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	1 (N.T., 1/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	0 (0/41, 0/9)	0 (0/43, 0/7)
造血器:単核細胞白血病	4 (3/42, 1/8)	4 (2/42, 2/8)	3 (N.T., 3/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	5 (N.T., 5/10)	6 (3/41, 3/9)	3 (2/43, 1/7)

N.T. 検査未実施.

a- 総発生数(生存動物での発生数/生存動物評価数, 死亡動物での発生数/死亡動物評価数).

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.10D がん原性試験

試験番号: [REDACTED] (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		2.5		8		25	
評価動物数	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
特記すべき所見:								
病理組織学的検査—非腫瘍性病変 所見が認められた動物数 ^a :								
腎臓:慢性間質性腎炎	0 (0/42, 0/8)	1 (1/42, 0/8)	1 (1/41, 0/9)	1 (1/45, 0/5)	4 (3/41, 1/9)	3 (3/40, 0/10)	26##(24/41##, 2/9)	25##(22/43##, 3/7)
乳頭部壊死	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	4 (4/41, 0/9)	1 (1/45, 0/5)	1 (1/41, 0/9)	2 (2/40, 0/10)	30##(27/41##, 3/9)	37##(31/43##, 6/7)
尿細管拡張/乳頭部	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	8 (8/41##, 0/9)	2 (2/45, 0/5)	4 (3/41, 1/9)	1 (1/40, 0/10)	25##(22/41##, 3/9)	17##(15/43##, 2/7)
尿細管上皮過形成/乳頭部	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	2 (2/41, 0/9)	0 (0/45, 0/5)	3 (3/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	20##(19/41##, 1/9)	10##(9/43##, 1/7)
尿細管上皮過形成/皮質	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	2 (2/41, 0/9)	0 (0/45, 0/5)	0 (0/41, 0/9)	1 (1/40, 0/10)	0 (0/41, 0/9)	0 (0/43, 0/7)
鉱質沈着/乳頭部	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	3 (2/41, 1/9)	1 (1/45, 0/5)	1 (1/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	2 (1/41, 1/9)	24##(21/43##, 3/7)
巢状出血/乳頭部	0 (0/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	2 (2/41, 0/9)	0 (0/45, 0/5)	2 (2/41, 0/9)	0 (0/40, 0/10)	18##(15/41##, 3/9)	12##(11/43##, 1/7)
腎盂粘膜上皮過形成	3 (3/42, 0/8)	0 (0/42, 0/8)	8 (7/41, 1/9)	2 (2/45, 0/5)	20##(20/41##, 0/9)	18##(18/40##, 0/10)	5 (5/41, 0/9)	14##(13/43##, 1/7)
鉱質沈着/腎盂	16 (14/42, 2/8)	15 (13/42, 2/8)	18 (16/41, 2/9)	25 (23/45, 2/5)	26##(25/41##, 1/9)	33##(31/40##, 2/10)	7 (7/41, 0/9)	22 (20/43, 2/7)
慢性腎症	50 (42/42, 8/8)	47 (41/42, 6/8)	49 (41/41, 8/9)	46 (44/45, 2/5)	45##(41/41##, 4/9)	35##(30/40##, 5/10)	40##(35/41##, 5/9)	32##(28/43##, 4/7)
褐色色素/尿細管上皮	39 (36/42, 3/8)	48 (42/42, 6/8)	40 (40/41, 0/9)	47 (45/45, 2/5)	47##(41/41##, 6/9)	49 (40/40, 9/10)	48##(40/41##, 8/9)	49##(43/43#, 6/7)
大腿骨:骨硬化症	0 (0/42, 0/8)	36 (31/42, 5/8)	0 (N.T., 0/9)	3 (N.T., 3/5)	0 (N.T., 0/9)	4 (N.T., 4/10)	1 (1/41, 0/9)	5##(5/43##, 0/7)
胸骨:軟骨粘液変性	41 (34/42, 7/8)	47 (39/42, 8/8)	1 (N.T., 1/9)	0 (N.T., 0/5)	0 (N.T., 0/9)	0 (N.T., 0/10)	19##(18/41##, 1/9)	43 (37/43, 6/7)
骨硬化症	3 (2/42, 1/8)	40 (33/42, 7/8)	1 (N.T., 1/9)	3 (N.T., 3/5)	0 (N.T., 0/9)	4 (N.T., 4/10)	1 (1/41, 0/9)	4##(4/43##, 0/7)

N.T. 検査未実施.

Exact rank sum test # - p <0.05 ## - p <0.01

a- 発生数(生存動物での発生数/生存動物評価数, 死亡動物での発生数/死亡動物評価数).

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.11 生殖発生毒性試験

重要な試験以外の試験

被験物質:Iguratimod

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg)	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
SDラット	強制経口 (5%アラビアゴム水溶液/懸濁液)	F: G7-G17 ^a	0, 50, 100, 200, 300, 500, 1000	妊娠雌6-10匹	≥100 F ₀ : 体重増加抑制, 摂餌量減少. 100 F ₀ : 1/2例に妊娠期間の軽度延長. 100-300 F ₁ : 後期胎児死亡率の増加, 平均生存胎児体重の減少又は減少傾向. ≥300 F ₁ : 早期胎児死亡率の増加. ≥500 F ₁ : 全出生児の死亡.	D19-1A5(予備試験)
NZWウサギ	強制経口 (5%アラビアゴム水溶液/懸濁液)	F: G6-G18 ^a	0, 3, 10, 20, 30	妊娠雌3-7匹	20: 1/7例に早産(Day 27). ≥10 F ₀ : 体重増加抑制. ≥10 F ₁ : 早期又は後期胎児死亡率の増加. ≥20 F ₁ : 生存胎児数の減少. 生存胎児を有する母体数. 3: 5/5例 10: 7/7例 20: 4/7例 30: 1/3例	D27-5A5(予備試験)
SDラット	強制経口 (5%アラビアゴム水溶液/懸濁液)	F: G17-L6 ^a	0, 2, 10, 50, 100	妊娠雌6-8匹	≥50 F ₀ : 平均妊娠期間の延長, 授乳期間中の体重増加抑制.	D38(予備試験)

a- F=Female. G=妊娠日齢. L=分娩日齢.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

報告書の題名:T-614Pの生殖・発生毒性試験 ラットにおける妊娠前および妊娠初期経口投与試験
 試験計画ICH4.1.1に準拠？ 適
 動物種/系統:SDラット
 試験開始週齢:雄6週齢、雌13週齢
 初回投与年月日:19■■年■■月■■日
 特記事項:なし
 無毒性量:
 F₀雄:一般毒性学的;10 mg/kg, 生殖に及ぼす影響;30 mg/kg
 F₀雌:一般毒性学的;30 mg/kg, 生殖に及ぼす影響;3 mg/kg
 F₁胎児:3 mg/kg

被験物質:Iguratimod
 試験番号:D23-1A4
 投与期間: M:交配前9週間から交配期間及び剖検まで
 F:交配前15日から交配期間及び妊娠7日まで
 交尾成立日:Day 0
 帝王切開日:G20
 CTDにおける記載箇所:Vol. 4-5, Section 4.2.3.5.1.1, Index S125
 GLP適用:適
 投与方法:強制経口
 溶媒/投与形態:5%アラビアゴム水溶液/懸濁液

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	1	3	10	30
雄: トキシコキネティクス ^a : AUC _{0→24} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	N.T.	20.1	53.3	143.1	326.4
評価動物数	22	22	22	22	22
死亡及び瀕死死屠殺動物数	0	0	0	0	1 ^b
一般状態	—	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—	—
体重 (% ^c)	509 g	-4*	-2	-3	-5**
摂餌量 (% ^c)	29 g/日	-7*	-6	-5	-2
摂水量 (% ^c)	77 mL/日	-2	-5	+7	-22*
平均交尾所要日数	2.4	2.5	2.5	2.3	2.7
交尾動物数	21	21	21	22	20
授胎動物数	20	19	18	18	18

G=妊娠日齢。

N.T. 検査未実施。

— 特記すべき所見なし。

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05 ** - p<0.01

a- 試験番号D33-1A2(添付資料4.2.3.2.2)より引用。

b- 誤投与により死亡した。

c- 投与9週後。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく(%ではない)。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

試験番号:D23-1A4(続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	1	3	10	30
雌: トキシコキネティクス ^a : AUC _{0→24} (μg·hr/mL)	N.T.	21.1	58.8	207.2	418.3
評価動物数	22	22	22	22	22
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	1	0	0	0
一般状態	—	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—	—
交配前体重 (%) ^b	282 g	-2	+1	+1	0
妊娠時体重 (%) ^b	443 g	-1	-1	-4*	-5*
交配前摂餌量 (%) ^b	19 g/日	+2	-3	+4	+3
妊娠時摂餌量 (%) ^b	28 g/日	-4	-6	-3	-4
交配前摂水量 (%) ^b	37 mL/日	+10	+11	+14	+15*
妊娠時摂水量 (%) ^b	65 mL/日	-4	0	+13	-4
平均交尾所要日数	2.4	2.5	2.5	2.3	2.7
精子が確認された雌動物数	21	21	21	22	20
妊娠動物数	20	19	18	18	18
平均黄体数	19.4	17.7*	17.7	16.3**	16.8*
平均着床数	17.6	16.4*	15.5	14.4**	13.2**
着床率 (%)	91.0	93.1	87.7	88.1	78.7##

N.T. 検査未実施.

– 特記すべき所見なし.

F-test後, 等分散の場合はStudent's t-test, 不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05 ** - p<0.01

Mann-Whitney U-test ## - p<0.01

a- 試験番号D33-1A2(添付資料4.2.3.2.2)より引用.

b- 交配前あるいは妊娠期の最終時点. 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す. 統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない).

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

試験番号:D23-1A4(続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	1	3	10	30
胎児: 評価母体数	20	18	17	18	17
生存胎児数/平均生存胎児数	323/16.2	277/15.4	238/14.0	239/13.3*	177/10.4**
早期胎児死亡数 (%)	29 (8.2)	19 (6.4)	16 (6.1)	20 (7.7)	47 (20.9#)
後期胎児死亡数 (%)	0	0	10 (3.8)	0	1 (0.4)
平均生存胎児体重 (g)	雄 3.50 雌 3.27	3.65 3.45*	3.58 3.32	3.55 3.33	3.10** 2.94*
胎児の性比 (% 雄)	50.2	48.4	57.6#	55.2	57.1
胎児の異常:					
外表異常					
全身: 浮腫					
胎児数 (%)	0	0	0	0	1 (0.6)
母体数 (%) ^a	0	0	0	0	1 (5.9)
軸幹: 腹壁ヘルニア					
胎児数 (%)	0	0	0	0	1 (0.6)
母体数 (%) ^a	0	0	0	0	1 (5.9)
内臓大異常					
心臓: 心室中隔欠損					
胎児数 (%)	1 (0.6)	0	0	0	0
母体数 (%) ^a	1 (5.0)	0	0	0	0
軸幹: 腹壁ヘルニア					
胎児数 (%)	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)
母体数 (%) ^a	0	0	0	1 (5.9)	1 (7.1)
内臓小異常					
胸腺: 頸部残留					
胎児数 (%)	4 (2.5)	3 (2.2)	3 (2.7)	4 (3.6)	2 (2.4)
母体数 (%) ^a	4 (20.0)	2 (11.1)	2 (11.8)	4 (23.5)	2 (14.3)
心臓: 右冠状動脈口過剰					
胎児数 (%)	2 (1.3)	4 (3.0)	5 (4.5)	6 (5.4)	3 (3.7)
母体数 (%) ^a	2 (10.0)	2 (11.1)	4 (23.5)	5 (29.4)	3 (21.4)
臍動脈: 左臍動脈					
胎児数 (%)	1 (0.6)	1 (0.7)	5 (4.5)#	0	2 (2.4)
母体数 (%) ^a	1 (5.0)	1 (5.6)	5 (29.4)	0	2 (14.3)

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05 ** - p<0.01

Mann-Whitney U-test # - p<0.05

a- 異常児を有する母体数については統計学的有意差検定を実施していない。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

試験番号:D23-1A4(続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	1	3	10	30
<u>胎児：胎児の異常：</u>					
<u>骨格異常</u>					
上腕骨、橈骨、脛骨：低形成					
胎児数 (%)	0	0	0	0	1 (1.1)
母体数 (%) ^a	0	0	0	0	1 (6.3)
<u>骨格変異</u>					
胸骨核：不相称					
胎児数 (%)	1 (0.6)	0	0	0	0
母体数 (%) ^a	1 (5.0)	0	0	0	0
胸骨核：分離					
胎児数 (%)	0	0	0	1 (0.8)	0
母体数 (%) ^a	0	0	0	1 (5.6)	0
肋骨：14肋骨					
胎児数 (%)	4 (2.4)	0	5 (3.9)	2 (1.6)	0
母体数 (%) ^a	4 (20.0)	0	4 (23.5)	2 (11.1)	0
椎骨：仙椎前椎骨数27					
胎児数 (%)	3 (1.8)	1 (0.7)	5 (3.9)	2 (1.6)	0
母体数 (%) ^a	3 (15.0)	1 (5.6)	4 (23.5)	1 (5.6)	0
胸椎体：分離					
胎児数 (%)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.6)	0
母体数 (%) ^a	1 (5.0)	1 (5.6)	1 (5.9)	1 (5.6)	0
<u>骨化進行度</u>					
胸骨骨化数	5.3	5.4	5.1	5.3	4.2**
仙尾椎骨骨化数	7.7	7.8	7.7	7.7	6.6**

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test ** - p<0.01

a- 異常児を有する母体数については統計学的有意差検定を実施していない。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名:T-614Pの生殖・発生毒性試験 ラットにおける胎児の器官形成期経口投与試験
 試験計画ICH4.1.3に準拠？ 適

動物種/系統:SDラット
 試験開始週齢:雌 15-16週齢
 初回投与年月日:19■■年■■月■■日
 特記事項:なし
 無毒性量
 F₀雌:一般毒性学的; 4 mg/kg, 生殖に及ぼす影響; 20 mg/kg
 F₁胎児:4 mg/kg未満

被験物質:Iguratimod
 試験番号:D19-1A5
 投与期間:G7-G17
 交尾成立日:Day 0
 帝王切開日:G21
 投与方法:強制経口
 溶媒/投与形態:5%アラビアゴム水溶液/懸濁液
 CTDにおける記載箇所:Vol. 4-5, Section 4.2.3.5.2.1, Index S126
 同腹児子の調整/非調整:4匹/性/腹
 GLP適用:適

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	4	20	100
母体/雌動物: トキシコキネティクス (実施せず)				
妊娠動物数	33	37	33	35
妊娠末期剖検母体:				
評価母体数	21	25	21	23
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	2 ^a
流産あるいは全胚吸收母体数	0	0	1	0
一般状態				
糞受皿上に暗赤色血様物	—	—	—	+
臍開口部に暗赤色血様物付着	—	—	—	+
器官重量 (% ^b)				
肝臓	13.42 g	+1	+2	+9*
腎臓 (左)	0.90 g	+3	+8*	+8*
(右)	0.92 g	+3	+7	+8*
脾臓	0.73 g	+3	+5	+14**
胸腺	0.21 g	-19	-24*	-29**
唾液腺	0.47 g	+2	+4	+15**

G=妊娠日齢.

- 特記すべき所見なし. + 所見あり.

F-test後, 等分散の場合はStudent's t-test, 不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05 ** - p<0.01

a- 誤投与による死亡.

b- 妊娠期の最終時点. 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号:D19-1A5 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	4	20	100
<u>妊娠末期剖検母体:</u>				
剖検				
子宮: 腔内に暗赤色血様物又は茶色粘稠物	0	0	0	3
体重 (% ^a)	395 g	-1	-2	-7**
体重増加量 (% ^a)	121 g	-5	-7*	-29**
摂餌量 (% ^a)	27.5 g/日	-2	-1	-12**
摂水量 (% ^b)	59.3 mL/日	-4	-11	-18*
摂水量 (% ^a)	67.5 mL/日	+5	-8	+2
平均黄体数	16.5	17.8	17.6	17.4
平均着床数	14.9	15.2	15.4	15.0
着床率 (%)	90.5	85.8	87.3	86.6
<u>分娩母体:</u>				
評価母体数	12	12	12	12
死亡及び瀕死動物屠殺数	0	0	0	1 ^c
一般状態				
一般状態の悪化	0	0	0	1 ^c
器官重量	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—
授乳時体重 (% ^d)	348 g	-3	-5	-2
授乳時体重増加量 (分娩後4日 % ^e)	25 g	+4	-56*	-120*
授乳時摂餌量 (分娩後1日 % ^e)	18 g/日	-33	-67*	-72*
授乳時摂餌量 (% ^d)	80 g/日	+4	-3	-19
授乳時摂水量 (分娩後1日 % ^e)	45 mL/日	-20	-56**	-33**
授乳時摂水量 (% ^d)	162 mL/日	+1	-8	-18
平均妊娠期間 (日数)	22.1	22.1	22.2	22.7**
異常分娩	—	—	—	—
哺育行動不良	—	—	—	1 ^c

— 特記すべき所見なし。

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05 ** - p<0.01

a- 投与終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない)。

b- 妊娠10日、対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない)。

c- 出生児を集めようとせず、体重減少、自発運動の減少及び外尿道口周囲に赤色尿の付着がみられたため、分娩後9日に屠殺した。

d- 授乳期の最終時点。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない)。

e- 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない)。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号:D19-1A5 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	4	20	100
F₁胎児:				
評価母体数	21	25	21	21
生存胎児数/平均生存胎児数	294/14.0	342/13.7	288/13.7	171/8.1**
早期胎児死亡数 (%)	17 (5.4)	37 (9.7)	34 (10.5#)	107 (33.9##)
後期胎児死亡数 (%)	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.3)	38 (12.0##)
平均生存胎児体重 (g)	雄 5.44 雌 5.07	5.46 5.08	5.16* 4.85	4.45** 4.19**
胎児の性比 (% 雄)	52.0	53.8	46.5	53.8
胎児の異常:				
外表異常				
躯幹: 痕跡尾・鎖肛				
胎児数 (%)	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)
母体数 (%) ^a	0	1 (4.0)	0	1 (4.8)
全身: 浮腫				
胎児数 (%)	0	0	1 (0.3)	0
母体数 (%) ^a	0	0	1 (4.8)	0
尾: 曲尾				
胎児数 (%)	0	0	0	1 (0.6)
母体数 (%) ^a	0	0	0	1 (4.8)
手足/指趾: 右後肢第1趾低形成				
胎児数 (%)	0	0	0	1 (0.6)
母体数 (%) ^a	0	0	0	1 (4.8)
内臓大異常				
心臓: 心室中隔欠損				
胎児数 (%)	3 (2.1)	4 (2.3)	10 (7.2)	27 (29.7##)
母体数 (%) ^a	3 (15.0)	4 (16.0)	8 (40.0)	15 (75.0)
心臓: 共通房室口遺残				
胎児数 (%)	0	0	0	14 (15.4##)
母体数 (%) ^a	0	0	0	12 (60.0)
心臓: 両大血管右室起始				
胎児数 (%)	0	0	0	3 (3.3#)
母体数 (%) ^a	0	0	0	3 (15.0)

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05 ** - p<0.01

Mann-Whitney U-test # - p<0.05 ## - p<0.01

a- 異常児を有する母体数については統計学的有意差検定を実施していない。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号:D19-1A5 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	4	20	100
<u>F</u> 胎児：胎児の異常：				
内臓大異常				
大動脈弓：欠損				
胎児数 (%)	0	0	1 (0.7)	3 (3.3)##
母体数 (%) ^a	0	0	1 (5.0)	3 (15.0)
精巢：位置異常				
胎児数 (%)	0	0	0	1 (1.1)
母体数 (%) ^a	0	0	0	1 (5.0)
卵巢、腎、副腎：位置異常				
胎児数 (%)	0	1 (0.6)	0	0
母体数 (%) ^a	0	1 (4.0)	0	0
内臓小異常				
胸腺：頸部残留				
胎児数 (%)	3 (2.1)	3 (1.8)	0	1 (1.1)
母体数 (%) ^a	3 (15.0)	2 (8.0)	0	1 (5.0)
心臓：右冠状動脈口過剰				
胎児数 (%)	4 (2.9)	12 (7.0)	2 (1.4)	0
母体数 (%) ^a	3 (15.0)	7 (28.0)	2 (10.0)	0
心臓：右冠状動脈口高位				
胎児数 (%)	0	3 (1.8)	1 (0.7)	2 (2.2)
母体数 (%) ^a	0	1 (4.0)	1 (5.0)	2 (10.0)
腎臓：腎盂拡張				
胎児数 (%)	0	0	1 (0.7)	0
母体数 (%) ^a	0	0	1 (5.0)	0
尿管：拡張				
胎児数 (%)	2 (1.4)	1 (0.6)	0	2 (2.2)
母体数 (%) ^a	1 (5.0)	1 (4.0)	0	2 (10.0)
臍動脈：左臍動脈				
胎児数 (%)	0	1 (0.6)	4 (2.9)##	17 (18.7)##
母体数 (%) ^a	0	1 (4.0)	4 (20.0)	12 (60.0)
骨格異常				
胸椎体：第9胸椎体欠損				
胎児数 (%)	0	1 (0.6)	0	0
母体数 (%) ^a	0	1 (4.0)	0	0

Mann-Whitney U-test # - p<0.05 ## - p<0.01

a- 異常児を有する母体数については統計学的有意差検定を実施していない。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号:D19-1A5 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	4	20	100
<u>F</u> 胎児：胎児の異常：				
骨格変異				
胸骨核：分離				
胎児数 (%)	0	0	0	1 (1.3)
母体数 (%) ^a	0	0	0	1 (5.3)
頸椎弓：分離				
胎児数 (%)	0	0	1 (0.7)	0
母体数 (%) ^a	0	0	1 (5.0)	0
肋骨：頸肋				
胎児数 (%)	0	2 (1.2)	0	1 (1.3)
母体数 (%) ^a	0	2 (8.0)	0	1 (5.3)
肋骨：13肋骨短小				
胎児数 (%)	0	1 (0.6)	0	0
母体数 (%) ^a	0	1 (4.0)	0	0
肋骨：14肋骨				
胎児数 (%)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
母体数 (%) ^a	1 (4.8)	0	2 (10.0)	0
胸椎体：分離				
胎児数 (%)	0	1 (0.6)	5 (3.4)##	15 (18.8)##
母体数 (%) ^a	0	1 (4.0)	5 (25.0)	9 (47.4)
胸椎体：第12胸椎体骨化不全				
胎児数 (%)	0	0	0	1 (1.3)
母体数 (%) ^a	0	0	0	1 (5.3)
腰椎体：分離				
胎児数 (%)	0	0	0	1 (1.3)
母体数 (%) ^a	0	0	0	1 (5.3)
椎骨：仙椎前椎骨数27				
胎児数 (%)	9 (5.8)	3 (1.8)	5 (3.4)	2 (2.5)
母体数 (%) ^a	6 (28.6)	3 (12.0)	3 (15.0)	2 (10.5)
骨化進行度				
胸骨骨化数	6.0	6.0	5.9**	5.0**
仙尾椎骨骨化数	10.3	9.9*	9.2**	8.6**
前肢指骨骨化数	7.0	6.2	5.4**	3.9**
後肢趾骨骨化数	1.8	1.5	0.7*	0.3**

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05 ** - p<0.01

Mann-Whitney U-test ## - p<0.01

a- 異常児を有する母体数については統計学的有意差検定を実施していない。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号:D19-1A5 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	4	20	100
E ₁ 出生児: 評価母体数	12	12	12	12
(離乳前) 生存出生児数/平均生存出生児数	130/10.8	180/15.0	147/12.3	95/7.9
平均死亡出生児数	3.2	0.8	1.7	2.3
出生4日後生存率 (%)	96.2	93.3	93.2	61.1##
離乳時生存率 (%)	100	100	97.5	81.6
体重 (出生時) 雄 (% ^a)	6.37 g	-2	0	-3
雌 (% ^a)	5.95 g	0	+1	-3
出生児性比 (% 雄)	44.6	47.8	52.4	46.3
出生児一般状態	—	—	—	—
出生児の異常:				
外表異常				
軀幹: 痕跡尾・鎖肛				
出生児数 (%)	0	1 (0.6)	0	0
母体数 (%) ^b	0	1 (8.3)	0	0
耳: 左耳介低形成				
出生児数 (%)	0	0	0	1 (1.1)
母体数 (%) ^b	0	0	0	1 (9.1)
軀幹: 脣部の隆起				
出生児数 (%)	2 (2.8)	1 (1.1)	0	0
母体数 (%) ^b	1 (10.0)	1 (9.1)	0	0
骨格異常: 4日齢児				
胸骨核: 位置異常				
出生児数 (%)	1 (1.9)	0	0	0
母体数 (%) ^b	1 (12.5)	0	0	0
頭頂骨: 形成不全				
出生児数 (%)	1 (1.9)	0	0	0
母体数 (%) ^b	1 (12.5)	0	0	0
腓骨及び脛骨: 遠位部変形				
出生児数 (%)	0	6 (7.5)##	0	1 (11.1)
母体数 (%) ^b	0	5 (45.5)	0	1 (33.3)

— 特記すべき所見なし。

Mann-Whitney U-test # - p<0.05 ## - p<0.01

a- 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

b- 異常児を有する母体数については統計学的有意差検定を実施していない。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号:D19-1A5 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	4	20	100
E ₁ 出生児: 出生児の異常: (離乳前) 骨格異常: 4日齢児 仙椎及び尾椎: 欠損 出生児数 (%) 母体数 (%) ^a	0 0	1 (1.3) 1 (9.1)	0 0	0 0
骨格変異: 4日齢児 胸骨核: 過剰 出生児数 (%) 母体数 (%) ^a	5 (9.3) 4 (50.0)	4 (5.0) 3 (27.3)	2 (3.5) 2 (20.0)	0 0
胸骨核: 分離 出生児数 (%) 母体数 (%) ^a	0 0	0 0	1 (1.8) 1 (10.0)	0 0
肋骨: 14肋骨 出生児数 (%) 母体数 (%) ^a	0 0	3 (3.8) 1 (9.1)	2 (3.5) 2 (20.0)	0 0
胸椎体: 分離 出生児数 (%) 母体数 (%) ^a	0 0	0 0	2 (3.5) 2 (20.0)	0 0
腰椎体: 分離 出生児数 (%) 母体数 (%) ^a	0 0	0 0	0 0	1 (11.1) 1 (33.3)
椎骨: 仙椎前椎骨数27 出生児数 (%) 母体数 (%) ^a	0 0	3 (3.8) 3 (27.3)	3 (5.3) 2 (20.0)	1 (11.1) 1 (33.3)
骨化進行度: 4日齢児 仙尾椎骨骨化数	25.4	24.6*	24.0*	24.9
E ₁ 雄: (離乳後) 離乳後評価動物数 死亡及び瀕死動物屠殺数 一般状態: 異常な旋回行動 (%)	33 0	42 0	41 0	17 0
出生児の異常: 外表異常 軀幹: 脇部の隆起 (%)	0 2(6.1)	0 1(2.4)	0 0	1 (5.9) 0

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05

a- 異常児を有する母体数については統計学的有意差検定を実施していない。

2.6.7 毒性試驗概要表

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号:D19-1A5 (続き)

N.T. 検査未実施. — 特記すべき所見なし.

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$

Fisher's exact test \$\$ - p < 0.01

a- 対照群は平均値を示す、投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

b- 病理組織学的検査では精細管上皮の萎縮と消失、炎症性細胞浸潤、肉芽腫形成及び間細胞増生がみられた。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号:D19-1A5 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	4	20	100
E ₁ 雌： 離乳後評価動物数	38	46	37	23
(離乳後) 死亡及び瀕死動物屠殺数	0	0	1 ^a	1 ^b
一般状態				
異常な旋回行動 (%)	0	0	0	2 (8.7)
出生児の異常：				
外表異常				
軀幹：臍部の隆起 (%)	1 (2.6)	0	0	0
耳：左耳介低形成 (%)	0	0	0	1 (4.3)
眼：片側眼瞼裂狭小 (%)	0	0	0	3 (13.0)
尾：曲尾 (%)	0	0	0	1 (4.3)
器官重量体重比 (% ^c)：6週齢				
肝臓	4.831 %	-1	-5*	N.T.
胸腺	0.275 %	+1	+11*	N.T.
剖検：6週齢				
臍ヘルニア	1 (5.6)	0	0	N.T.
腎孟拡張	1 (5.6)	0	1 (5.9)	N.T.
器官重量 (% ^d)：妊娠雌				
脳	1.98 g	+1	-4*	-8**
下垂体	0.014 g	0	-21*	-36**
心臓	1.04 g	-4	-12**	-11
肺	1.25 g	+1	-6*	-14**
肝臓	16.48 g	0	-9*	-11
腎臓 (左)	1.07 g	-2	-8*	-16**
(右)	1.10 g	-4	-3	-13**
脾臓	0.87 g	-9*	-11*	-21**
副腎	0.067 g	-1	-16*	-24**
唾液腺	0.51 g	+6	-6	-8*

N.T. 検査未実施。

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05 ** - p<0.01

a- 生後45日に切迫屠殺。剖検で尿路結石がみられた。

b- 生後60日に死後発見。剖検で尿路結石及び片側性小眼球がみられた。

c- 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない)。

d- 妊娠期の最終時点。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない)。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号:D19-1A5 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	4	20	100
E ₁ 雌: 剖検 (%): 妊娠, 非妊娠及び未交尾雌 (離乳後) 腎盂拡張	0	0	3 (15.8)	0
腹部皮下腫瘍	0	0	0	1 (4.5)
右子宮角に膨らみ	0	0	0	1 (4.5) ^a
片側性小眼瞼	0	0	0	1 (4.5)
片側性小眼球	0	0	0	1 (4.5)
左耳介低形成	0	0	0	1 (4.5)
体重 (%) ^b				
離乳時: 3週齢	60.04 g	-2	-10**	-9*
交配前: 14週齢	279 g	+2	-2	-8**
妊娠雌: 妊娠20日	459 g	+1	-5	-12**
膣開口までの平均日齢	—	—	—	—
形態分化	—	—	—	—
感覚・反射機能	—	—	—	—
情動性 (オープンフィールド試験)	—	—	—	区画移動数の増加
学習及び記憶 (水迷路試験)	—	—	—	所要時間の延長
平均交尾所要日数	2.5	2.6	2.6	4.4
精子が確認された雌動物数/同居雌数(第一交配)	19/20	19/20	18/19	12/22\$\$
精子が確認された雌動物数/同居雌数(第二交配) ^c	1/1	1/1	0/1	3/10
妊娠動物数	18	18	15	11
平均黄体数	17.9	18.2	15.6**	15.8*
平均着床数	16.6	17.3	14.9	13.7*
着床率 (%)	92.9	95.4	95.3	86.8
妊娠中の一般状態				
膣開口部に暗赤色の血様物付着 (%)	0	0	0	1 (9.1)

— 特記すべき所見なし。

F-test後, 等分散の場合はStudent's t-test, 不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05 ** - p<0.01

Fisher's exact test \$\$ - p<0.01

a- 病理組織学的検査で脱落膜腫がみられた。

b- 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない)。

c- 2週間の第一交配により精子が確認されなかった雌について、同群のほかの雄と再同居させた。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号:D19-1A5 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	4	20	100
<u>F₂胎児：</u>				
生存胎児数/平均生存胎児数	277/15.4	287/15.9	210/14.0	135/12.3*
早期胎児死亡数 (%)	21(7.0)	25(8.0)	13(5.8)	15(9.9)
後期胎児死亡数 (%)	1(0.3)	0	0	1(0.7)
平均生存胎児体重 (g)	雄 3.77 雌 3.60	3.72 3.47	3.88 3.59	3.76 3.58
胎児の性比 (% 雄)	47.3	55.7	54.3	51.1
外表異常	—	—	—	—

— 特記すべき所見なし。

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名 : T-614Pのラットにおける胎児の器官形成期経口投与試験(D19-1A5)の追加試験
 試験計画ICH4.1.3に準拠？ 適

動物種/系統: SDラット
 試験開始週齢: 雌 12週齢
 初回投与年月日: 19■■年■■月■■日
 特記事項: なし
 無毒性量
 F₁胎児: 2 mg/kg

被験物質: Iguratimod
 投与期間: G7-G17
 交尾成立日: Day 0
 帝王切開日: G21
 投与方法: 強制経口
 溶媒/投与形態: 5%アラビアゴム水溶液/懸濁液
 同腹児子の調整/非調整: 4匹/性/腹

CTDにおける記載箇所: Vol. 4-5, Section 4.2.3.5.2.2, Index S127
 GLP適用: 適

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	1	2	4
母体/雌動物: トキシコキネティクス (実施せず)				
妊娠動物数	30	33	31	29
妊娠末期剖検母体:				
評価母体数	13	14	14	12
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
流産あるいは全胚吸收母体数	0	0	0	0
一般状態	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—
体重 (%) ^a	378 g	+4*	+4*	+3
平均黄体数	17.8	18.6	17.1	18.2
平均着床数	15.9	16.5	16.4	15.6
着床率 (%)	89.2	88.8	95.8	85.8

G=妊娠日齢

— 特記すべき所見なし。

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05

a- 投与終了時、対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号:D39 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	1	2	4
分娩母体: 評価母体数	17	19	17	17
死亡及び瀕死動物屠殺数	0	0	0	1 ^a
一般状態	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—
授乳時体重 (% ^b)	326 g	-1	+2	-2
平均妊娠期間 (日数)	21.9	21.8	22.0	21.8
異常分娩・哺育行動不良	—	—	—	—
E ₁ 胎児:				
評価母体数	13	14	14	12
生存胎児数/平均生存胎児数	188/14.5	216/15.4	205/14.6	179/14.9
早期胎児死亡数 (%)	19 (9.2)	15 (6.5)	24 (10.5)	7 (3.7)
後期胎児死亡数 (%)	0	0	0	1 (0.5)
平均生存胎児体重 (g) 雄	5.57	5.52	5.61	5.55
雌	5.29	5.28	5.32	5.29
胎児の性比 (% 雄)	47.9	47.7	44.9	53.1
胎児の異常:				
外表異常				
尾: 曲尾				
胎児数 (%)	0	1(0.5)	0	0
母体数 (%) ^c	0	1(7.1)	0	0
内臓大異常				
心臓: 心室中隔欠損				
胎児数 (%)	0	1 (0.9)	3 (3.0) #	1 (1.1)
母体数 (%) ^c	0	1 (7.1)	3 (21.4)	1 (8.3)

— 特記すべき所見なし.

Mann-Whitney U-test # - p<0.05

a- 分娩途中に死亡.

b- 授乳期の最終時点. 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す.

c- 異常児を有する母体数については統計学的有意差検定を実施していない.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号:D39（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	1	2	4
<u>F</u> 胎児：胎児の異常：				
内臓小異常				
胸腺：頸部残留				
胎児数 (%)	1 (1.1)	2 (1.9)	2 (2.0)	1 (1.1)
母体数 (%) ^a	1 (7.7)	1 (7.1)	2 (14.3)	1 (8.3)
心臓：右冠状動脈口過剰				
胎児数 (%)	2 (2.2)	0	2 (2.0)	1 (1.1)
母体数 (%) ^a	2 (15.4)	0	2 (14.3)	1 (8.3)
腎臓：腎盂拡張				
胎児数 (%)	0	0	1 (1.0)	0
母体数 (%) ^a	0	0	1 (7.1)	0
尿管：拡張				
胎児数 (%)	4 (4.4)	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.1)
母体数 (%) ^a	2 (15.4)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (8.3)
臍動脈：左臍動脈				
胎児数 (%)	1 (1.1)	4 (3.8)	3 (3.0)	0
母体数 (%) ^a	1 (7.7)	2 (14.3)	3 (21.4)	0
骨格異常	—	—	—	—
骨格変異				
胸骨核：不相称				
胎児数 (%)	1 (1.0)	0	0	0
母体数 (%) ^a	1 (7.7)	0	0	0
肋骨：頸肋				
胎児数 (%)	0	0	1 (1.0)	0
母体数 (%) ^a	0	0	1 (7.1)	0
肋骨：13肋骨短小				
胎児数 (%)	0	2 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.1)
母体数 (%) ^a	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (8.3)

— 特記すべき所見なし。

a- 異常児を有する母体数については統計学的有意差検定を実施していない。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号:D39 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	1	2	4
<u>F</u> 胎児: 胎児の異常:				
骨格変異				
肋骨: 14肋骨				
胎児数 (%)	1 (1.0)	0	0	3 (3.3)
母体数 (%) ^a	1 (7.7)	0	0	1 (8.3)
胸椎体: 分離				
胎児数 (%)	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)
母体数 (%) ^a	1 (7.7)	0	0	1 (8.3)
腰椎体: 分離				
胎児数 (%)	0	0	0	1 (1.1)
母体数 (%) ^a	0	0	0	1 (8.3)
仙椎体: 仙椎前椎骨数27				
胎児数 (%)	0	5 (4.5)	1 (1.0)	2 (2.2)
母体数 (%) ^a	0	2 (14.3)	1 (7.1)	2 (16.7)
骨化進行度	—	—	—	—
<u>E</u> 出生児:				
(離乳前) 評価母体数	17	19	17	17
生存出生児数/平均生存出生児数	209/12.3	273/14.4	247/14.5	241/14.2
平均死亡出生児数	0.5	1.2	0.4	1.8
出生4日後生存率	98.1	81.0	96.0	95.0
離乳時生存率	100	100	100	100
体重 (出生時) 雄 (% ^b)	6.47 g	-4	+1	-2
雌 (% ^b)	6.15 g	-6*	-1	-4
出生児性比 (% 雄)	45.9	55.1	49.0	51.5
出生児一般状態	—	—	—	—
出生児の異常:				
外表異常				
軀幹: 脇部の隆起				
出生児数 (%)	0	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)
母体数 (%) ^a	0	1 (6.3)	1 (5.9)	1 (6.7)

— 特記すべき所見なし。

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05

a- 異常児を有する母体数については統計学的有意差検定を実施していない。

b- 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく(%ではない)。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号:D39 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	1	2	4
E ₁ 出生児：出生児の異常： (離乳前) 骨格異常：4日齢児				
大腿骨：短小及び分離				
出生児数 (%)	0	0	1 (1.0)	0
母体数 (%) ^a	0	0	1 (6.3)	0
肋骨：結節				
出生児数 (%)	0	0	0	1 (0.9)
母体数 (%) ^a	0	0	0	1 (6.7)
骨格変異：4日齢児				
肋骨：頸肋				
出生児数 (%)	0	0	0	1 (0.9)
母体数 (%) ^a	0	0	0	1 (6.7)
胸骨核：不相称				
出生児数 (%)	1 (1.3)	0	0	0
母体数 (%) ^a	1 (7.1)	0	0	0
胸骨核：過剰				
出生児数 (%)	1 (1.3)	5 (5.0)†	7 (6.9)	5 (4.6)
母体数 (%) ^a	1 (7.1)	5 (33.3)	3 (18.8)	4 (26.7)
胸骨核：分離				
出生児数 (%)	0	0	0	1 (0.9)
母体数 (%) ^a	0	0	0	1 (6.7)
肋骨：14肋骨				
出生児数 (%)	1 (1.3)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (2.8)
母体数 (%) ^a	1 (7.1)	1 (6.7)	2 (12.5)	2 (13.3)
椎骨：仙椎前椎骨数27				
出生児数 (%)	2 (2.6)	4 (4.0)	2 (2.0)	5 (4.6)
母体数 (%) ^a	2 (14.3)	2 (13.3)	2 (12.5)	5 (33.3)
骨化進行度：4日齢児	—	—	—	—
E ₁ 雄：離乳後評価動物数	61	61	64	60
(離乳後) 死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	—	—	—	—

— 特記すべき所見なし。

Mann-Whitney U-test # - p<0.05

a- 異常児を有する母体数については統計学的有意差検定を実施していない。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号:D39 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	1	2	4
<u>F₁雄:</u> 出生児の異常: (離乳後) 外表異常 体重 (% ^a)	—	—	—	—
離乳時: 3週齢 剖検時: 12週齢	63.2 g 463 g	-5 -2	0 +3	-4 +1
形態分化	—	—	—	—
精巣下降	—	—	—	—
器官重量: 6及び12週齢	—	—	—	—
剖検: 6週齢 真性半陰陽 (%)	0	1 (2.4)	0	0
左精巣・精巣上体無形成 (%)	0	0	0	1 (2.5)
剖検: 12週齢 左腎臓低形成・右腎臓肥大 (%)	0	1 (5.0)	0	0
<u>F₁雌:</u> (離乳後) 離乳後評価動物数	66	59	71	60
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	—	—	—	—
出生児の異常	—	—	—	—
外表異常: 軀幹: 脇部の隆起 (%)	0	1 (1.7)	1 (1.4)	0
尾: 曲尾 (%)	0	1 (5.0)	0	0
体重 (% ^a)	61.3 g 278 g	-4 -3	-2 +3	-4 -3
離乳時: 3週齢 剖検時: 12週齢				
形態分化	—	—	—	—
臍開口までの平均日齢	—	—	—	—
器官重量: 6及び12週齢	—	—	—	—
剖検: 6週齢 臍ヘルニア (%)	0	1 (2.6)	1 (2.0)	0
腎盂拡張 (%)	0	0	0	1 (2.5)
剖検: 12週齢	—	—	—	—

— 特記すべき所見なし。

a- 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13C 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名:T-614Pの生殖・発生毒性試験／ウサギにおける胎児の器官形成期経口投与試験

試験計画ICH4.1.3に準拠？ 適

動物種/系統: NZW ウサギ

試験開始週齢: 雌28週齢

初回投与年月日: 19■■年 ■月■日

特記事項:なし

無毒性量

F₀雌:一般毒性学的; 1 mg/kg, 生殖に及ぼす影響; 3 mg/kg

F₁胎児: 3 mg/kg

被験物質: Iguratimod

試験番号: D27-5A5

CTDにおける記載箇所: Vol. 4-5, Section 4.2.3.5.2.3, Index S128

GLP適用: 適

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	1	3	10
母体/雌動物: トキシコキネティクス (実施せず)				
妊娠動物数	15	19	18	16
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	1 ^a	0	0
早・流産あるいは全胚吸收母体数	1	1 ^a	2	4
一般状態	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—
体重 (% ^b)	4.14 kg	0	+2	+1
体重増加量 (% ^b)	0.20 kg	-30	-35	-105
妊娠中期以降の体重変化 ^c	0 kg	+0.01 kg	-0.16 kg	+0.02 kg
摂餌量 (% ^b)	94 g/日	-21	-12	-43
摂水量 (% ^b)	309 mL/日	-14	+3	-16
平均黄体数	9.9	10.1	9.8	10.7
平均着床数	8.2	7.9	8.4	8.9
着床率 (%)	82.7	78.6	86.0	83.6

G=妊娠日齢

— 特記すべき所見なし.

a- G25に流産し、翌日に死亡.

b- 投与終了時. 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す.

c- G14からG28までの体重変化. 統計学的有意差検定は実施していない.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13C 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号:D27-5A5 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	1	3	10
F ₁ 胎児: 評価母体数	14	18	16	12
生存胎児数/平均生存胎児数	99/7.1	122/6.8	112/7.0	65/5.4
早期胎児死亡数 (%)	8 (7.0)	13 (9.1)	14 (10.4)	28 (26.2##)
後期胎児死亡数 (%)	8 (7.0)	8 (5.6)	9 (6.7)	14 (13.1)
平均生存胎児体重 (g)	35.12	34.70	34.52	32.38
雄				
雌	35.39	33.69	33.67	32.19
胎児の性比 (% 雄)	44.4	45.9	59.8#	47.7
胎児の異常:				
外表異常				
手足/指趾: 手関節屈曲拘縮				
胎児数 (%)	0	1 (0.8)	2 (1.8)	2 (3.1)
母体数 (%) ^a	0	1 (5.6)	2 (12.5)	1 (8.3)
軀幹: 腹壁裂				
胎児数 (%)	0	0	1 (0.9)	0
母体数 (%) ^a	0	0	1 (6.3)	0
内臓大異常				
心臓: 心室中隔欠損				
胎児数 (%)	0	1 (1.8)	1 (1.9)	0
母体数 (%) ^a	0	1 (5.6)	1 (6.3)	0
鎖骨下動脈: 右鎖骨下動脈起始異常				
胎児数 (%)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (3.7)	2 (6.7)
母体数 (%) ^a	1 (7.1)	1 (5.6)	2 (12.5)	2 (18.2)
大血管: 大血管転換				
胎児数 (%)	0	1 (1.8)	0	0
母体数 (%) ^a	0	1 (5.6)	0	0
腎臓: 位置異常				
胎児数 (%)	0	0	0	1 (3.3)
母体数 (%) ^a	0	0	0	1 (9.1)

Mann-Whitney U-test # - p<0.05 ## - p<0.01

a- 異常児を有する母体数については統計学的有意差検定を実施していない。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13C 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号:D27-5A5 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	1	3	10
<u>F</u> 胎児：胎児の異常：				
内臓小異常				
胸腺：頸部残留				
胎児数 (%)	2 (4.3)	5 (8.9)	5 (9.3)	1 (3.3)
母体数 (%) ^a	2 (14.3)	4 (22.2)	4 (25.0)	1 (9.1)
心臓：右冠状動脈口過剰				
胎児数 (%)	6 (12.8)	4 (7.1)	2 (3.7)	4 (13.3)
母体数 (%) ^a	4 (28.6)	3 (16.7)	2 (12.5)	2 (18.2)
肺：副葉欠損				
胎児数 (%)	1 (2.1)	0	0	2 (6.7)
母体数 (%) ^a	1 (7.1)	0	0	2 (18.2)
内胸動脈：右内胸動脈起始異常				
胎児数 (%)	1 (2.1)	3 (5.4)	0	0
母体数 (%) ^a	1 (7.1)	3 (16.7)	0	0
腎臓：腎孟拡張				
胎児数 (%)	1 (2.1)	0	0	1 (3.3)
母体数 (%) ^a	1 (7.1)	0	0	1 (9.1)
骨格異常				
胸骨核：癒合				
胎児数 (%)	1 (1.9)	1 (1.5)	0	1 (2.9)
母体数 (%) ^a	1 (7.1)	1 (5.6)	0	1 (8.3)
肋骨：結節				
胎児数 (%)	0	0	1 (1.7)	0
母体数 (%) ^a	0	0	1 (6.7)	0
肋骨：癒合				
胎児数 (%)	0	0	0	1 (2.9)
母体数 (%) ^a	0	0	0	1 (8.3)

a- 異常児を有する母体数については統計学的有意差検定を実施していない。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.13C 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号:D27-5A5 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	1	3	10
<u>F₁胎児：胎児の異常：</u>				
<u>骨格変異</u>				
胸骨核：分離				
胎児数 (%)	0	1 (1.5)	1 (1.7)	0
母体数 (%) ^a	0	1 (5.6)	1 (6.7)	0
肋骨：13肋骨				
胎児数 (%)	36 (69.2)	49 (74.2)	36 (62.1)	16 (45.7)
母体数 (%) ^a	12 (85.7)	18 (100)	13 (86.7)	9 (75.0)
仙椎体：仙椎前椎骨数27				
胎児数 (%)	17 (32.7)	23 (34.8)	12 (20.7)	4 (11.4) #
母体数 (%) ^a	9 (64.3)	11 (61.1)	7 (46.7)	3 (25.0)
骨化進行度				
胸骨骨化数	5.9	5.7	5.6	5.4*

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05

Mann-Whitney U-test # - p<0.05

a- 異常児を有する母体数については統計学的有意差検定を実施していない。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

報告書の題名 : T-614Pの生殖・発生毒性試験／ラットにおける周産期及び授乳期経口投与試験
 試験計画ICH4.1.2に準拠？ 適

動物種/系統: SDラット
 試験開始週齢: 11週齢
 初回投与年月日: 19■■年■■月■■日
 特記事項: なし
 無毒性量
 F₀雌: 一般毒性学的; 2 mg/kg, 生殖に及ぼす影響; 2 mg/kg未満
 F₁雄: 14 mg/kg
 F₁雌: 14 mg/kg

被験物質: Iguratimod
 試験番号: D38
 投与期間: G17-L21又はL22
 交尾成立日: Day 0
 投与方法: 強制経口
 溶媒/投与形態: 5%アラビアゴム水溶液/懸濁液
 同腹児子の調整/非調整: 4匹/性/腹
 CTDにおける記載箇所: Vol. 4-5, Section 4.2.3.5.3.1, Index S131
 GLP適用: 適

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	2	14	100
F ₀ 雌: トキシコキネティクス (実施せず)				
妊娠動物数	37	34	39	33
妊娠時死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	1 ^a	0
妊娠時一般状態	—	—	—	—
分娩時死亡動物数	0	0	1	2
授乳時死亡動物数	0	0	0	1 ^b
授乳時屠殺動物数 ^c	1	1	1	3
授乳時一般状態	—	—	—	—
器官重量(% ^d)				
肝臓	16.41 g	0	0	+13**
病理組織学的検査 ^e	—	N.T.	N.T.	—
剖検	—	—	—	—

G=妊娠日齢. L=分娩日齢.

N.T. 検査未実施. — 特記すべき所見なし.

F-test後, 等分散の場合はStudent's t-test, 不等分散の場合はAspin-Welch's test ** - p<0.01

a- 投与開始前に尿路結石に起因する一般状態悪化により切迫屠殺した.

b- 誤投与により死亡した.

c- 全出生児死亡により試験途中で剖検した母体数.

d- 授乳期の最終時点. 絶対・相対重量とも表中に表示した方向で対照群との差あり. 数字は絶対器官重量の差を%で示す.

e- 対照群と100 mg/kg群の各10例の肝臓, 胸腺, 副腎及び卵巢について病理組織学的検査を実施した.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

試験番号:D38 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	2	14	100
E ₀ 雌： 妊娠時体重 (% ^a)	463 g	-1	-1	-3
授乳時体重 (分娩後14日 % ^b)	376 g	0	0	-4**
授乳時体重 (% ^a)	351 g	+1	0	-1
妊娠時摂餌量 (% ^a)	30 g/日	-1	+4	-6
授乳時摂餌量 (% ^a)	82 g/日	-5	0	-11**
妊娠時摂水量 (% ^a)	72 mL/日	-3	-4	-13
授乳時摂水量 (% ^a)	163 mL/日	-7	0	+2
平均妊娠期間 (日数)	22.0	22.3**	22.3**	22.4**
異常分娩・哺育行動不良	—	—	—	—
E ₁ 出生児：				
(離乳前) 評価母体数	37	34	37	31
生存出生児数/平均生存出生児数	554/15.0	502/14.8	515/13.9	392/12.6*
平均死亡出生児数	0.7	0.9	0.5	0.9
出生4日後生存率	95.3	94.4	98.4	86.5#
離乳時生存率	100	99.6	99.3	95.2##
体重 (出生時) 雄 (% ^b)	6.39 g	+1	+1	+1
雌 (% ^b)	6.12 g	-1	+2	-2
(7日齢) 雄 (% ^b)	17.56 g	0	+2	-11**
雌 (% ^b)	17.16 g	-5	+2	-14**
出生児性比 (% 雄)	48.4	54.2#	48.5	49.0
出生児一般状態	—	—	—	—
出生児の異常：				
外表異常(生後4日まで)				
尾：曲尾				
出生児数 (%)	1 (0.2)	0	0	0
母体数 (%) ^c	1 (2.7)	0	0	0
外表異常 (生後5日から)				
軀幹：臍部の隆起				
出生児数 (%)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.5)
母体数 (%) ^c	1 (2.8)	0	1 (2.8)	1 (3.7)

— 特記すべき所見なし。

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05 ** - p<0.01

Mann-Whitney U-test # - p<0.05 ## - p<0.01

a- 妊娠期あるいは授乳期の最終時点。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく(%ではない)。

b- 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく(%ではない)。

c- 異常児を有する母体数については統計学的有意差検定を実施していない。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

試験番号:D38（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	2	14	100
E ₁ 出生児：出生児の異常：				
(離乳前) 骨格異常：4日齢児				
肋骨：癒合				
出生児数 (%)	0	0	1 (0.4)	0
母体数 (%) ^a	0	0	1 (3.0)	0
手足/指趾：左前肢第5指中節骨欠損				
出生児数 (%)	0	0	1 (0.4)	0
母体数 (%) ^a	0	0	1 (3.0)	0
腓骨及び脛骨：遠位部変形				
出生児数 (%)	2 (0.8)	0	2 (0.9)	1 (0.8)
母体数 (%) ^a	2 (5.7)	0	2 (6.1)	1 (4.2)
骨格変異：4日齢児				
胸骨核：不相称				
出生児数 (%)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0
母体数 (%) ^a	2 (5.7)	0	1 (3.0)	0
胸骨核：過剰				
出生児数 (%)	8 (3.3)	10 (4.4)	19 (8.4)	8 (6.2)
母体数 (%) ^a	6 (17.1)	5 (16.7)	10 (30.3)	6 (25.0)
胸骨核：分離				
出生児数 (%)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
母体数 (%) ^a	1 (2.9)	0	1 (3.0)	0
肋骨：13肋骨短小				
出生児数 (%)	1 (0.4)	0	0	0
母体数 (%) ^a	1 (2.9)	0	0	0
肋骨：14肋骨				
出生児数 (%)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	2 (1.5)
母体数 (%) ^a	1 (2.9)	1 (3.3)	0	2 (8.3)
椎骨：仙椎前椎骨数27				
出生児数 (%)	8 (3.3)	7 (3.1)	7 (3.1)	8 (6.2)
母体数 (%) ^a	6 (17.1)	7 (23.3)	7 (21.2)	4 (16.7)
骨化進行度：4日齢児				
仙尾椎骨骨化数	24.4	24.6	24.7	23.2*

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test * - p<0.05

a- 異常児を有する母体数については統計学的有意差検定を実施していない。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

試験番号:D38 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	2	14	100
F ₁ 雄: 離乳後評価動物数	141	124	138	91
(離乳後) 死亡及び瀕死動物屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	—	—	—	—
外表異常				
軀幹: 脊部の隆起 (%)	2(1.4)	0	0	0
器官重量(% ^a): 6週齢				
胸腺	0.59 g	+2	+3	+10**
剖検 (%): 6週齢				
腎孟拡張	1 (0.8)	1 (1.0)	1 (0.8)	1 (1.4)
脊部腹筋の希薄化	1 (0.8)	0	0	0
精巣及び副生殖腺 ^b の発育不全, 停留精巣	1 (0.8)	0	0	0
精巣の発育不全	0	0	0	1 (1.4)
体重 (% ^c)				
離乳時: 3週齢	60.7 g	+1	+1	-14**
交配前: 12週齢	480 g	+2	+2	0
形態分化	—	—	—	—
精巣下降	—	—	—	—
感覚・反射機能	—	—	—	—
情動性 (オープンフィールド試験)	—	—	—	—
学習及び記憶 (水迷路試験)	—	—	—	—
平均交尾所要日数	3.9	3.9	3.6	2.5
交尾雄数/同居雄数	20/20	20/20	20/20	20/20
授胎動物数	18	16	19	18
器官重量: 16-17週齢	—	—	—	—
剖検 (%): 16-17週齢				
腎孟拡張	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
精囊の発育不全	0	0	1 (5.0)	0

— 特記すべき所見なし.

F-test後, 等分散の場合はStudent's t-test, 不等分散の場合はAspin-Welch's test ** - p<0.01

a- 絶対・相対重量とも表中に表示した方向で対照群との差あり. 数字は絶対器官重量の差を%で示す.

b- 精巣上体, 精囊及び前立腺.

c- 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す. 統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない).

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

試験番号:D38（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	2	14	100
E ₁ 雌：離乳後評価動物数	145	124	141	108
(離乳後) 死亡及び瀕死動物屠殺数	0	0	0	1 ^a
一般状態	—	—	—	赤色尿 ^a
外表異常				
軀幹：臍部の隆起 (%)	0	1(0.8)	2(1.4)	1(0.9)
器官重量 (%): 6週齢	—	—	—	—
剖検: 6週齢				
腎孟拡張	2 (1.6)	1 (1.0)	0	1 (1.1)
臍部腹筋の希薄化	0	1 (1.0)	1 (0.8)	1 (1.1)
臍ヘルニア	0	0	1 (0.8)	0
膀胱結石	0	0	0	1 (1.1)
器官重量 (%): 妊娠雌	—	—	—	—
剖検 (%): 妊娠雌				
腎孟拡張	0	1 (6.3)	0	1 (5.6)
膀胱結石	0	0	0	1 (5.6)
体重 (% ^b)				
離乳時: 3週齢	59.5 g	-4	+2	-16**
交配前: 12週齢	286 g	-3	0	-3
妊娠雌: 妊娠20日	456 g	0	+2	-2
膣開口までの平均日齢	—	—	—	—
形態分化	—	—	—	—
感覚・反射機能	—	—	—	—
情動性 (オープンフィールド試験)	—	—	—	—
学習及び記憶 (水迷路試験)	—	—	—	—
平均交尾所要日数	3.9	3.9	3.6	2.5
精子が確認された雌動物数/同居雌数	20/20	20/20	20/20	20/20
妊娠動物数	18	16	19	18
平均黄体数	16.2	16.6	17.1	16.1
平均着床数	14.2	14.5	15.1	14.1
着床率 (%)	87.6	87.2	88.6	87.9
妊娠中の一般状態	—	—	—	—

— 特記すべき所見なし。

F-test後、等分散の場合はStudent's t-test、不等分散の場合はAspin-Welch's test ** - p<0.01

a- 生後33日に死亡。死亡4日前に赤色尿が観察されており泌尿器の異常が考えられるが、死体は共食いされており剖検で死因を明らかにできなかった。

b- 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

試験番号:D38（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	2	14	100
<u>F₂胎児：</u>				
生存胎児数/平均生存胎児数	245/13.6	221/13.8	266/14.0	234/13.0
早期胎児死亡数 (%)	10 (3.9)	11 (4.7)	21 (7.3)	18 (7.1)
後期胎児死亡数 (%)	0	0	0	2 (0.8)
平均生存胎児体重 (g)	雄 3.95	3.96	3.94	3.89
	雌 3.66	3.75	3.77	3.63
胎児の性比 (%) 雄	48.6	48.4	52.6	46.2
胎児の異常：				
外表異常				
全身：浮腫				
胎児数 (%)	0	1 (0.5)	0	0
母体数 (%)	0	1 (6.3)	0	0

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当試験なし

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当試験なし

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 抗原性試験

試験管内直接抗グロブリン試験 被験物質:Iguratimod

動物種	処理方法(溶媒)	被験物質:濃度(μg/mL)	性別及び 一群の例数	特記すべき所見	試験番号
ヒト (O型赤血球)	T-614: 0.1 mol/L NaOH水溶液で溶解後, 生理食塩液で希釈し, 血液に添加. CET: 生理食塩液に溶解し, 血液に添加.	T-614: 0, 62.5, 125, 250, 500, 1000 CET: 2500, 5000, 10000	1M, 1F 1M, 1F	T-614は試験管内直接抗グロブリン反応陰性, CETは陽性.	D47

クームス試薬として2種類の抗ヒトグロブリン抗体を用いた。

CET=セファロチン・ナトリウム。

ラット及びサルの血清抗体価測定(受身赤血球凝集反応) 被験物質:Iguratimod

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg)	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
SDラット ^a	強制経口(5%アラビアゴム水溶液/懸濁液)	3ヵ月間	0 10 30 100 300 1000	5M 5M 5M 5M 5M 5M	T-614に対する血清抗体は検出されなかった.	D29-9
回復性の評価		休薬1ヵ月間	0 300 1000	5M 4M 2M		
カニクイザル ^b	強制経口(5%アラビアゴム水溶液/懸濁液)	3ヵ月間	0 5 25 125	5M, 5F 3M, 3F 3M, 3F 5M, 3F		
回復性の評価		休薬1ヵ月間	0 125	2M, 2F 2M, 2F		

a- ラット3ヵ月間反復経口投与毒性試験(試験番号D21-1A2, 添付資料4.2.3.2.1)より試料を採取した。

b- サル3ヵ月間反復経口投与毒性試験(試験番号[REDACTED], 添付資料4.2.3.2.3)より試料を採取した。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.1 抗原性試験(続き)

モルモット能動的全身性アナフィラキシー(ASA)試験

被験物質:Iguratimod

動物種/系統	感作				惹起 ^a		ASA反応 陽性数 / 観察数、性別	特記すべき所見	試験番号
	抗原	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量	抗原	投与量			
Hartley モルモット	T-614	強制経口(5%アラビアゴム水溶液/懸濁液)	3週間 (5回/週)	1.5 mg/kg 15 mg/kg	M1·BSA	2 mg/匹 2 mg/匹	0/6M 0/6M	T-614に対する全身性アナフィラキシー反応は認められなかった。	D29-9
	T-614 + FCA	皮下投与(5%アラビアゴム水溶液/乳化液)	3週間 (1回/週)	2 mg/匹	M1·BSA	2 mg/匹	0/6M		
	M1·OVA + FCA	皮下投与(生理食塩液/乳化液)	3週間 (1回/週)	2 mg/匹	T-614 M1·BSA	2 mg/匹 2 mg/匹	0/6M 6/6M		
	BSA + FCA	皮下投与(生理食塩液/乳化液)	3週間 (1回/週)	2 mg/匹	BSA	2 mg/匹	3/3M		
	生理食塩液 + FCA	皮下投与(生理食塩液/乳化液)	3週間 (1回/週)	0.5 mL/匹	T-614 M1·BSA	2 mg/匹 2 mg/匹	0/3M 0/3M		

a- 最終感作から2週間後に行つた。T-614は0.1 mol/L NaOH水溶液で溶解後、生理食塩液で希釈し、その他は生理食塩液に溶解し、静脈内投与した。

FCA=フロイント完全アジュバント。

OVA=卵白アルブミン。

BSA=ウシ血清アルブミン。

モルモット同種受身皮膚アナフィラキシー(PCA)試験

被験物質:Iguratimod

動物種/系統	感作			惹起 ^b		PCA抗体価 (観察数、性別)	特記すべき所見	試験番号
	投与方法	抗原 ^a	投与量 ^a	抗原	投与量			
Hartley モルモット	各群ともにASA試験動物から最終感作12日後に血清を採取し、生理食塩液で5倍希釈した後、0.1 mLを背部に皮内投与した。なお、陽性例については640倍まで段階希釈して皮内投与した。	T-614	1.5 mg/kg 15 mg/kg	M1·BSA	2 mg/匹 2 mg/匹	<5 (6M) <5 (6M)	T-614に対する受身皮膚アナフィラキシー反応は認められなかった。	D29-9
		T-614 + FCA	2 mg/匹	M1·BSA	2 mg/匹	<5 (6M)		
		M1·OVA + FCA	2 mg/匹	T-614 M1·BSA	2 mg/匹 2 mg/匹	<5 (12M) ≥640 (12M)		
		BSA + FCA	2 mg/匹	BSA	2 mg/匹	≥640 (3M)		

a- 血清を採取したASA試験の投与群。

b- T-614は0.1 mol/L NaOH水溶液で溶解後、生理食塩液で希釈し、その他は生理食塩液に溶解し、1%エバンスブルー溶液を等量混合して静脈内投与した。

FCA=フロイント完全アジュバント。

OVA=卵白アルブミン。

BSA=ウシ血清アルブミン。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.2 依存性試験

ラット身体依存性試験
被験物質: Igruratimod

動物種/系統	被験物質	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量(mg/kg/日)	性別及び 一群の動物数	投与期間	特記すべき所見	試験番号
SDラット	T-614	強制経口(5%アラビアゴム水溶液/懸濁液)	0 ^a , 10, 300, 10-300(1週間ごとに58 mg/kg/日ずつ增量)	10M	投与0-41日は1日2回投与. 投与42及び43日はT-614群が休薬(媒体投与), フェノバルビタール, 塩酸モルヒネ群はT-614の300 mg/kg/日の代替投与. 44-49日は無処置.	T-614投与群には休薬後の体重減少, 摂餌量及び一般状態の変化はみられず, 身体依存性形成能なし. フェノバルビタール及び塩酸モルヒネに対する交差依存性なし.	D26-1AB
	フェノバルビタール	強制経口(注射用水/水溶液)	30-180(1週間ごとに30 mg/kg/日ずつ增量)	20M			
	塩酸モルヒネ	皮下(生理食塩液/水溶液)	0 ^a , 20-120(1週間ごとに20 mg/kg/日ずつ增量)	20M			

a- 陰性対照群として5%アラビアゴム水溶液の経口投与群(10M)及び生理食塩液の皮下投与群(10M)を設けた。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3 代謝物の毒性試験

2.6.7.17.3.1 代謝物の単回投与毒性試験

ラット単回静脈内投与毒性試験

被験物質:M1, M2, M3, M4, M5

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び 一群の動物数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
SDラット	静脈内 (0.5 mol/L NaOH水溶液で溶解後, 0.1 mol/L HClを添加して中和し生理食塩液で希釈)	M1: 200, 250, 300	5M 5F	M: 250 F: 200	M: >250, ≤300 F: >200, ≤250	≥200: 一過性の体重減少. 自発運動の減少, 呼吸数の減少, 横臥, 腹臥, 振戦, よろめき歩行, 這い回り, 散瞳及び被毛の汚れ. 250: 死亡(2F, 投与翌日). ≥250: 胃内に黒色液状物質, 腺胃部粘膜面にタール状物質付着, 小腸内腔にタール状物質, 腺胃部粘膜のびらん又は潰瘍(死亡例). 300: 死亡(2M, 3F, 投与翌日). 呼吸深大, 呼吸困難及び流涎.	D31-1B1
SDラット	静脈内 (0.1 mol/L NaOH水溶液で溶解後, 生理食塩液で希釈)	M2: 150, 200, 250, 300	5M 5F	M: 150 F: 150	M: 200 F: 200	≥150: 一過性の体重減少及び流涎. 200: 死亡(1M, 1F, 投与翌日). ≥200: 自発運動の減少, 呼吸不整及び被毛の汚れ(生存及び死亡例). 胃, 小腸及び大腸に暗赤色又は黒褐色内容物, 腺胃部粘膜面に暗赤色点, 胃に潰瘍(死亡例). ≥250: 腹臥. 300: 死亡(2M, 2F, 投与翌日又は投与後2日). 易刺激性(生存及び死亡例).	D8-1B1
SDラット	静脈内 (0.1 mol/L NaOH水溶液で溶解後, 生理食塩液で希釈)	M3: 100	5M 5F	M: ≥100 F: ≥100	M: >100 F: >100	100: 一過性の体重減少.	D31-1B1
SDラット	静脈内 (0.1 mol/L NaOH水溶液で溶解後, 生理食塩液で希釈)	M4: 100	5M 5F	M: ≥100 F: ≥100	M: >100 F: >100	100: 一過性の体重減少又は増加抑制.	D31-1B1
SDラット	静脈内 (0.1 mol/L NaOH水溶液で溶解後, 生理食塩液で希釈)	M5: 100	5M 5F	M: ≥100 F: ≥100	M: >100 F: >100	100: F 一過性の体重減少.	D40

観察期間は2週間.

概略の致死量は1例が死亡する用量とし, 死亡例がみられなかった用量の上の用量で2例以上死亡した場合は, それらの間の用量を概略の致死量とした.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.2 代謝物の反復投与毒性試験

ラット1ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 被験物質:M2

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg)	性別及び 一群の動物数	無毒性量 ^a (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
SDラット	静脈内 (0.1 mol/L NaOH水溶液で溶解後, 生理食塩液で希釈)	1ヵ月間 休薬1ヵ月間	0, 1, 3, 10, 30	15M, 15F	10	30: M 軽度体重増加抑制. 30: F 尿量増加傾向及び尿比重減少. 腎乳頭部尿路上皮の過形成, 腎孟粘膜下組織及び膀胱粘膜下組織の細胞浸潤. 回復性試験では異常はみられなかった.	D11-1B2

a- No Observed Adverse-Effect Level

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.3A 代謝物の*in vitro*遺伝毒性試験

報告書の題名:T-614及びその代謝物の変異原性試験

試験の種類:細菌を用いる復帰突然変異試験

菌株:*S. typhimurium*及び*E. coli*

独立して実施した試験数:2

プレート数:2(Assay #1:用量設定試験), 3(Assay #2:本試験)

被験物質:M1及びM2

試験番号:D9-7

CTDにおける記載箇所:Vol. 4-3, Section 4.2.3.3.1.1, Index S112

分析細胞数/培養:—

GLP適用:適

処理年月:19[]年[]月(Assay #1)

19[]年[]月(Assay #2)

代謝活性化系:Phenobarbital及び5,6-Benzoflavoneで誘導したラット肝S9, 30%

溶媒:被験物質:DMSO 陽性対照:DMSO

処理:プレインキュベーション(37°C, 20 min.)法で*S. typhimurium*は72時間, *E. coli*は48時間培養後に判定.

細胞毒性:M1; Assay #1では, S9非添加の*S. typhimurium* 4株及びS9添加のTA100, TA1535の5000 µg/plate,

Assay #2では, S9非添加のTA100, TA98及びS9添加のTA100の2500 µg/plate以上, TA1535及びTA1537の5000 µg/plateで生育阻害.

M2; S9非添加のTA1535の5000 µg/plateで生育阻害(Assay #1のみ).

遺伝毒性:なし.

代謝活性化	被験物質	用量段階 (µg/plate)	Assay #1(用量設定試験) 復帰コロニー数 (Mean)				
			TA100	TA1535 ^a	WP2uvrA ^a	TA98 ^a	TA1537 ^a
代謝活性化なし	DMSO M1	100 µL/plate	114	6	39	18	13
		1.22	111	7	44	20	13
		4.88	109	6	39	17	16
		19.5	109	5	49	17	11
		78.1	134	6	47	17	14
		313	113	5	52	16	10
		1250	0	1	48	10	8
		5000 ^b	0 ^c	0 ^c	53	0 ^c	0 ^c
		1.22	122	7	38	21	13
		4.88	116	7	45	23	10
		19.5	107	6	33	19	11
		78.1	104	7	46	19	13
代謝活性化あり	M2	313	115	7	41	18	12
		1250 ^b	110	4	39	17	9
		5000 ^b	109	2 ^c	28	13	9
		2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide	0.01	875	N.T.	383	N.T.
		N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine	5	N.T.	231	N.T.	N.T.
		2-Nitrofluorene	1	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
		9-Aminoacridine hydrochloride	80	N.T.	N.T.	N.T.	3141

N.T. 検査未実施.

a- 4菌株は2.6.7.8.Aと同時に実施.

b- 沈殿.

c- 菌の生育阻害.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.3A M1及びM2の細菌を用いる復帰突然変異試験

試験番号:D9-7 (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	Assay #1(用量設定試験) 復帰コロニー数 (Mean)					
			TA100	TA1535 ^a	WP2uvrA ^a	TA98 ^a	TA1537 ^a	
代謝活性化あり	DMSO M1	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	87	12	50	28	15	
		1.22	110	9	44	31	15	
		4.88	100	11	49	30	16	
		19.5	101	11	47	30	12	
		78.1	76	14	46	30	13	
		313	118	11	44	28	16	
		1250	0	11	54	22	6	
	M2	5000 ^b	0 ^c	0 ^c	53	8	2	
		1.22	96	12	52	27	17	
		4.88	112	15	53	31	16	
	Benzo[a]pyrene 2-Aminoanthracene	19.5	82	12	48	25	20	
		78.1	87	12	47	29	18	
		313	115	11	44	26	18	
		1250 ^b	92	9	46	27	22	
		5000 ^b	88	12	46	13	15	
		5	882	N.T.	N.T.	161	141	
		2	N.T.	207	N.T.	N.T.	N.T.	
		20	N.T.	N.T.	415	N.T.	N.T.	

N.T. 検査未実施.

a- 4菌株は2.6.7.8.Aと同時に実施.

b- 沈殿.

c- 菌の生育阻害.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.3A M1及びM2の細菌を用いる復帰突然変異試験

試験番号:D9-7 (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	Assay #2(本試験) 復帰コロニー数 (Mean±S.D.)				
			TA100 ^a	TA1535 ^a	WP2uvrA ^a	TA98 ^a	TA1537 ^a
代謝活性化なし	DMSO M1	100 μL/plate	134±17	6±1	44±10	20±8	8±2
		19.5	134±13	5±2	41±3	21±6	7±2
		39.1	141±4	4±1	44±4	16±3	7±3
		78.1	128±7	4±2	36±5	22±4	8±3
		156	100±8	5±1	34±4	17±1	10±1
		313	81±5	4±0	32±8	18±5	9±2
		625	18±2	4±3	35±8	16±2	7±2
		1250	0±0	1±1	49±8	11±2	5±2
		2500	0±0 ^c	0±0	50±4	1±1 ^c	5±1
		5000 ^b	0±0 ^c	0±0 ^c	44±2	0±0 ^c	0±0 ^c
	M2	19.5	140±10	5±1	43±7	26±6	6±2
		39.1	149±13	5±1	47±9	26±7	8±3
		78.1	149±20	4±2	40±8	23±5	9±3
		156	151±9	5±3	40±5	19±8	4±2
		313	152±9	4±3	34±1	21±6	8±3
	2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine 2-Nitrofluorene 9-Aminoacridine hydrochloride	625 ^b	124±19	4±1	35±13	26±4	10±4
		1250 ^b	109±9	5±3	31±3	24±1	7±2
		2500 ^b	142±9	3±0	35±5	23±4	8±3
		5000 ^b	154±19	3±2	30±5	12±5	8±4
		0.01	649±20	N.T.	264±33	N.T.	N.T.
		5	N.T.	181±12	N.T.	N.T.	N.T.
		1	N.T.	N.T.	N.T.	174±23	N.T.
		80	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1740±66

N.T. 検査未実施.

a- 5菌株全て2.6.7.8.Aと同時に実施.

b- 沈殿.

c- 菌の生育阻害.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.3A M1及びM2の細菌を用いる復帰突然変異試験

試験番号:D9-7 (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	Assay #2(本試験) 復帰コロニー数 (Mean \pm S.D.)				
			TA100 ^a	TA1535 ^a	WP2uvrA ^a	TA98 ^a	TA1537 ^a
代謝活性化あり	DMSO M1	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	101 \pm 15	9 \pm 1	44 \pm 4	31 \pm 7	14 \pm 4
		19.5	139 \pm 8	9 \pm 4	40 \pm 7	31 \pm 4	19 \pm 3
		39.1	123 \pm 6	11 \pm 3	40 \pm 9	29 \pm 5	13 \pm 5
		78.1	128 \pm 11	10 \pm 5	35 \pm 3	32 \pm 5	13 \pm 3
		156	105 \pm 28	9 \pm 2	39 \pm 1	26 \pm 6	20 \pm 6
		313	127 \pm 14	11 \pm 4	35 \pm 9	27 \pm 6	17 \pm 0
		625	6 \pm 6	17 \pm 2	38 \pm 3	26 \pm 11	12 \pm 4
		1250	0 \pm 0	13 \pm 6	46 \pm 4	31 \pm 6	11 \pm 3
		2500	0 \pm 0 ^c	10 \pm 3	44 \pm 8	30 \pm 5	6 \pm 2
		5000 ^b	0 \pm 0 ^c	1 \pm 1 ^c	45 \pm 8	16 \pm 3	2 \pm 1 ^c
	M2	19.5	96 \pm 10	9 \pm 2	35 \pm 1	26 \pm 6	16 \pm 3
		39.1	112 \pm 16	7 \pm 2	46 \pm 11	35 \pm 6	22 \pm 3
		78.1	130 \pm 8	7 \pm 3	45 \pm 3	28 \pm 7	21 \pm 5
		156	132 \pm 7	10 \pm 2	45 \pm 7	30 \pm 2	16 \pm 4
		313	96 \pm 14	7 \pm 2	45 \pm 9	29 \pm 10	17 \pm 8
	Benzo[a]pyrene 2-Aminoanthracene	625 ^b	107 \pm 13	9 \pm 3	41 \pm 3	32 \pm 13	18 \pm 1
		1250 ^b	95 \pm 11	10 \pm 4	34 \pm 10	26 \pm 9	19 \pm 5
		2500 ^b	136 \pm 12	12 \pm 1	33 \pm 6	27 \pm 9	15 \pm 7
		5000 ^b	94 \pm 5	10 \pm 3	32 \pm 5	22 \pm 4	21 \pm 8
		5	699 \pm 65	N.T.	N.T.	362 \pm 5	158 \pm 10
	2		N.T.	271 \pm 22	N.T.	N.T.	N.T.
	20		N.T.	N.T.	535 \pm 38	N.T.	N.T.

N.T. 検査未実施.

a- 5菌株全て2.6.7.8.Aと同時に実施.

b- 沈殿.

c- 菌の生育阻害.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.3B 代謝物の*in vitro*遺伝毒性試験

報告書の題名:T-614代謝物の変異原性試験(微生物を用いる変異原性試験)

試験の種類:細菌を用いる復帰突然変異試験

菌株:*S. typhimurium*及び*E. coli*

代謝活性化系:Phenobarbital及び5,6-Benzoflavoneで誘導したラット肝S9, 10%

溶媒:被験物質:DMSO

陽性対照:2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide及び2-AminoanthraceneはDMSO, Sodium Azide及び9-Aminoacridine hydrochloride monohydrateは水

処理:プレインキュベーション(37°C, 20 min.)法で5株とも42時間培養後に判定。

細胞毒性:なし.

遺伝毒性:なし.

被験物質:M3, M4及びM5

試験番号:D37

プレート数:2(Assay #1:用量設定試験), 3(Assay #2:本試験)

CTDにおける記載箇所:Vol. 4-6, Section 4.2.3.7.5.5, Index S140

分析細胞数/培養:—

GLP適用:適

処理年月:19■年■月

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	Assay #1(用量設定試験) 復帰コロニー数 (Mean)				
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
代謝活性化なし	DMSO M3	100 μL/plate	95 ^a (83 ^b)	9	22	23	14
		78.1	91	12	19	22	9
		156	103	8	16	22	10
		313	111	6	17	20	8
		625	92	8	15	21	10
		1250 ^c	94	13	20	25	10
		2500 ^c	105	7	20	11	6
		5000 ^c	87	6	17	14	10
		78.1	101	13	22	20	8
		156	94	15	17	19	8
M4		313	98	11	16	19	8
		625 ^c	104	12	18	20	9
		1250 ^c	87	11	19	20	5
		2500 ^c	93	8	22	16	8
		5000 ^c	76	5	17	12	6

a- M3及びM5を試験した時の溶媒対照群の復帰コロニー数.

b- M4を試験した時の溶媒対照群の復帰コロニー数.

c- 沈殿.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.3B M3, M4及びM5の細菌を用いる復帰突然変異試験

試験番号:D37(続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	Assay #1(用量設定試験) 復帰コロニー数 (Mean)				
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
代謝活性化なし	M5	78.1	105	10	18	26	8
		156	89	9	17	26	8
		313	98	13	15	21	6
		625	83	11	15	22	1
		1250	88	11	19	11	1
		2500 ^a	65	12	23	4	0
		5000 ^a	0	16	19	0	0
	2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide	0.01	369	N.T.	183	N.T.	N.T.
		0.1	N.T.	N.T.	N.T.	618	N.T.
	Sodium Azide	0.5	N.T.	330	N.T.	N.T.	N.T.
	9-Aminoacridine hydrochloride monohydrate	80	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	359

N.T. 検査未実施.

a- 沈殿.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.3B M3, M4及びM5の細菌を用いる復帰突然変異試験

試験番号:D37(続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	Assay #1(用量設定試験) 復帰コロニー数 (Mean)				
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
代謝活性化あり	DMSO M3	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	141	9	23	36	16
		78.1	130	7	15	33	12
		156	141	8	21	38	13
		313	147	10	20	31	12
		625	138	11	15	36	14
		1250 ^a	151	9	22	38	14
		2500 ^a	131	7	13	29	17
		5000 ^a	128	7	11	25	6
	M4	78.1	127	10	21	35	12
		156	135	8	20	36	13
		313	136	9	18	32	15
		625 ^a	144	11	23	35	8
		1250 ^a	139	11	22	33	13
		2500 ^a	123	12	24	21	10
	M5	5000 ^a	124	8	21	19	12
		78.1	163	10	21	40	15
		156	143	10	21	38	14
		313	150	8	21	38	16
		625	143	14	23	30	14
		1250	151	10	23	27	12
		2500 ^a	142	11	23	27	11
	2-Aminoanthracene	5000 ^a	84	8	23	11	0
		0.5	N.T.	N.T.	N.T.	449	N.T.
		1	1120	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
		2	N.T.	304	N.T.	N.T.	208
		10	N.T.	N.T.	931	N.T.	N.T.

N.T. 検査未実施.

a- 沈殿.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.3B M3, M4及びM5の細菌を用いる復帰突然変異試験

試験番号:D37(続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	Assay #2(本試験) 復帰コロニー数 (Mean±S.D.)				
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
代謝活性化なし	DMSO	100 μL/plate	97±3	11±3	19±4	17±5	8±1
		156	104±1	9±4	18±5	16±4	7±2
		313	110±4	6±1	15±2	18±2	9±2
		625	88±8	9±1	18±2	19±5	5±2
		1250 ^a	109±4	9±1	19±2	12±2	4±1
		2500 ^a	79±12	9±1	10±3	6±2	3±1
		5000 ^a	70±6	5±1	13±3	10±4	3±2
	M4	156	114±13	9±0	20±3	20±2	8±3
		313	106±13	8±1	16±3	22±3	5±0
		625 ^a	96±6	10±2	20±1	14±4	6±3
		1250 ^a	111±5	8±2	17±2	17±6	3±1
		2500 ^a	87±10	6±3	19±2	9±3	3±1
		5000 ^a	66±14	4±2	12±1	5±2	2±1
	M5	156	116±6	8±1	20±4	15±5	6±2
		313	111±15	8±5	18±5	18±1	4±1
		625	101±18	6±1	21±3	14±0	6±1
		1250	89±10	8±2	19±1	16±6	5±2
		2500 ^a	41±1	8±1	16±3	4±1	0±0
		5000 ^a	0±0	0±0	24±10	0±0	0±0
	2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide	0.01	367±34	N.T.	167±7	N.T.	N.T.
		0.1	N.T.	N.T.	N.T.	478±27	N.T.
	Sodium Azide	0.5	N.T.	348±19	N.T.	N.T.	N.T.
	9-Aminoacridine hydrochloride monohydrate	80	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	389±60

N.T. 検査未実施.

a- 沈殿.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.3B M3, M4及びM5の細菌を用いる復帰突然変異試験

試験番号:D37(続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	Assay #2(本試験) 復帰コロニー数 (Mean \pm S.D.)				
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
代謝活性化あり	DMSO M3	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	131 \pm 8	11 \pm 2	27 \pm 5	34 \pm 3	12 \pm 5
		156	145 \pm 9	10 \pm 2	24 \pm 5	36 \pm 3	16 \pm 2
		313	136 \pm 9	9 \pm 2	27 \pm 6	36 \pm 1	13 \pm 3
		625	141 \pm 7	9 \pm 3	23 \pm 7	37 \pm 5	12 \pm 4
		1250 ^a	140 \pm 9	11 \pm 3	23 \pm 4	39 \pm 4	6 \pm 2
		2500 ^a	137 \pm 6	6 \pm 1	32 \pm 2	31 \pm 2	7 \pm 3
		5000 ^a	115 \pm 12	6 \pm 2	19 \pm 2	21 \pm 1	6 \pm 1
	M4	156	141 \pm 6	12 \pm 2	22 \pm 4	33 \pm 7	12 \pm 5
		313	134 \pm 5	12 \pm 2	24 \pm 3	32 \pm 4	10 \pm 3
		625 ^a	138 \pm 10	10 \pm 2	23 \pm 3	30 \pm 7	14 \pm 3
		1250 ^a	131 \pm 5	10 \pm 4	28 \pm 2	26 \pm 2	11 \pm 4
		2500 ^a	127 \pm 6	9 \pm 3	15 \pm 3	23 \pm 5	11 \pm 4
	M5	5000 ^a	117 \pm 5	8 \pm 5	21 \pm 4	17 \pm 2	7 \pm 3
		156	155 \pm 3	12 \pm 2	25 \pm 5	29 \pm 3	14 \pm 2
		313	148 \pm 12	9 \pm 2	27 \pm 4	36 \pm 1	13 \pm 3
		625	136 \pm 5	9 \pm 2	26 \pm 7	38 \pm 3	10 \pm 2
		1250	145 \pm 6	11 \pm 3	26 \pm 5	38 \pm 4	10 \pm 2
		2500 ^a	143 \pm 14	11 \pm 3	29 \pm 2	21 \pm 4	5 \pm 3
	2-Aminoanthracene	5000 ^a	45 \pm 9	2 \pm 1	17 \pm 3	5 \pm 2	0 \pm 0
		0.5	N.T.	N.T.	N.T.	325 \pm 16	N.T.
		1	816 \pm 23	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
		2	N.T.	265 \pm 22	N.T.	N.T.	183 \pm 6
		10	N.T.	N.T.	811 \pm 96	N.T.	N.T.

N.T. 検査未実施.

a- 沈殿.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.3C 代謝物の*in vitro*遺伝毒性試験

報告書の題名:T-614代謝物(M1, M3, M4, M5)のV79細胞を用いる染色体異常試験

試験の種類:染色体異常試験

独立して実施した試験数:1

系統:チャイニーズハムスター肺由来V79細胞

プレート数:2

代謝活性化系:Phenobarbital及び5,6-Benzoflavoneで誘導したラット肝S9, 5%

溶媒:被験物質:M1は0.5 mol/L NaOH水溶液で溶解後, 0.1 mol/L HClを添加して中和し生理食塩液で希釈, M3, M4及びM5は0.1 mol/L NaOH水溶液に溶解後, 生理食塩液で希釈

陽性対照:生理食塩液

処理:S9添加又は非添加で6時間処理後に18時間の回復時間, S9非添加で24時間及び48時間処理.

細胞毒性:6時間処理では殆どなし, 24時間及び48時間処理ではM1, M5で細胞増殖率の減少.

遺伝毒性:なし.

被験物質:M1, M3, M4及びM5

試験番号:D43

CTDにおける記載箇所:Vol. 4-6, Section 4.2.3.7.5.6, Index S141

分析細胞数/培養:100

GLP適用:適

処理年月:19██年██月(M1, M3)

19██年██月(M4, M5)

代謝活性化	被験物質	濃度 (μ g/mL)	Cytotoxicity ^a (対照に対する%)	Aberrant cells (平均 %)	Total polyploid cells
代謝活性化なし (6時間処理-18時間回復)	0.1 mol/L NaOH M1	0	100	0.0	2
		75	96	0.0	1
		150	89	0.0	1
		300	91	0.0	4
		600 ^b	89	1.0	2
		25	91	0.0	0
		50	89	0.0	1
		100	87	0.0	0
		200 ^b	95	0.0	1
	Cyclophosphamide	12	N.T.	0.5	2
代謝活性化あり (6時間処理-18時間回復)	0.1 mol/L NaOH M1	0	100	1.5	0
		75	98	2.0	0
		150	91	1.5	0
		300	92	0.5	1
		600 ^b	93	0.5	0
		25	96	1.0	3
		50	92	0.0	0
		100	89	1.5	1
		200 ^b	84	2.0	2
	Cyclophosphamide	12	N.T.	25.5**	0

N.T. 検査未実施.

Fisher's exact test ** - p<0.01

a- 細胞増殖率を指標とした用量設定試験の成績.

b- 細胞へのpHの影響及び被験物質の溶解性を考慮して最高用量を設定.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.3C M1, M3, M4及びM5のV79細胞を用いる染色体異常試験

試験番号:D43(続き)

代謝活性化	被験物質	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	Cytotoxicity ^a (対照に対する%)	Aberrant cells (平均 %)	Total polyploid cells
代謝活性化なし (24時間処理)	0.1 mol/L NaOH M1	0	100	0.0	0
		75	94	0.0	0
		150	83	1.0	4
		300	69	0.5	4
		600 ^c	48	0.5	1
		25	91	0.5	2
	M3	50	87	0.0	1
		100	93	0.5	2
		200 ^b	80	1.0	2
		0.04	N.T.	20.0**	4
代謝活性化なし (48時間処理)	0.1 mol/L NaOH M1	0	100	0.5	0
		75	96	0.0	0
		150	85	0.0	1
		300	57	0.0	0
		600 ^c	33	1.5	0
		25	102	0.5	0
	M3	50	109	0.0	0
		100	101	1.0	0
		200 ^b	90	0.5	0
		0.04	N.T.	30.0**	3

N.T. 検査未実施.

Fisher's exact test ** - p<0.01

a- 細胞増殖率を指標とした用量設定試験の成績.

b- 細胞へのpHの影響及び被験物質の溶解性を考慮して最高用量を設定.

c- 50%細胞増殖抑制濃度を上回る濃度に最高用量を設定.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.3C M1, M3, M4及びM5のV79細胞を用いる染色体異常試験

試験番号:D43(続き)

代謝活性化	被験物質	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	Cytotoxicity ^a (対照に対する%)	Aberrant cells (平均 %)	Total polyploid cells
代謝活性化なし (6時間処理-18時間回復)	0.1 mol/L NaOH M4	0	100	0.0	0
		25	96	0.5	2
		50	92	0.0	2
		100	105	0.5	3
		200 ^b	100	0.0	0
	M5	20	92	1.0	4
		40	97	0.0	0
		80	89	0.5	2
		160 ^b	95	0.5	2
		12	N.T.	0.0	3
代謝活性化あり (6時間処理-18時間回復)	0.1 mol/L NaOH M4	0	100	2.0	2
		25	97	2.0	2
		50	95	2.5	5
		100	94	3.0	3
		200 ^b	87	3.5	6
	M5	20	91	2.0	3
		40	97	0.0	6
		80	90	3.5	4
		160 ^b	93	3.0	7
		12	N.T.	21.0**	0

N.T. 検査未実施.

Fisher's exact test ** - p<0.01

a- 細胞増殖率を指標とした用量設定試験の成績.

b- 細胞へのpHの影響及び被験物質の溶解性を考慮して最高用量を設定.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.3C M1, M3, M4及びM5のV79細胞を用いる染色体異常試験

試験番号:D43(続き)

代謝活性化	被験物質	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	Cytotoxicity ^a (対照に対する%)	Aberrant cells (平均 %)	Total polyploid cells
代謝活性化なし (24時間処理)	0.1 mol/L NaOH M4	0	100	0.0	0
		25	99	0.0	0
		50	102	0.0	1
		100	96	0.0	0
		200 ^b	87	0.5	2
		20	91	0.0	4
		40	86	1.0	1
		80	77	0.0	1
	M5	160 ^b	60	0.5	0
		0.04	N.T.	16.5**	1
代謝活性化なし (48時間処理)	0.1 mol/L NaOH M4	0	100	0.0	1
		25	105	0.0	2
		50	96	0.5	1
		100	96	0.0	3
		200 ^b	86	0.5	3
		20	102	0.5	0
		40	101	0.0	3
		80	85	0.0	3
	M5	160 ^b	69	0.0	0
		0.04	N.T.	29.0**	5
Mitomycin C					

N.T. 検査未実施.

Fisher's exact test ** - p<0.01

a- 細胞増殖率を指標とした用量設定試験の成績.

b- 細胞へのpHの影響及び被験物質の溶解性を考慮して最高用量を設定.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.3D 代謝物の*in vitro*遺伝毒性試験

試験の題名:T-614及びT-614代謝物(T-617)の変異原性試験

—哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験—

試験の種類:染色体異常試験

独立して実施した試験数:1

系統:チャイニーズハムスター肺由来V79細胞

プレート数:2

代謝活性化系:Phenobarbital及び5,6-Benzoflavoneで誘導したラット肝S9, 5%

溶媒:被験物質:0.1 mol/L NaOH水溶液に溶解後, 生理食塩液で希釈 陽性対照:生理食塩液

処理:S9添加又は非添加で6時間処理後に18時間の回復時間, S9非添加で24時間及び48時間処理.

細胞毒性:6時間では殆どなし, 24及び48時間処理では細胞増殖率の減少.

遺伝毒性:なし.

被験物質:M2

試験番号:D12-7

CTDにおける記載箇所:Vol. 4-3, Section 4.2.3.3.1.2, Index S113

分析細胞数/培養:100

GLP適用:適

処理年月:19■年■月

代謝活性化	被験物質	濃度 (μ g/mL)	Cytotoxicity ^a (溶媒対照群に対する%)	Aberrant cells (平均 %)	Total polyploid cells
代謝活性化なし (6時間処理-18時間回復)	無処理	—	103	N.T.	N.T.
	0.1 mol/L NaOH	0	100	0.0	0
	M2	75	94	0.5	2
		150	93	0.0	0
		300	91	0.0	0
		600 ^b	88	1.0	0
	Cyclophosphamide	6	N.T.	0.5	0
		12	N.T.	0.5	0
代謝活性化あり (6時間処理-18時間回復)	無処理	—	96	N.T.	N.T.
	0.1 mol/L NaOH	0	100	1.0	0
	M2	75	80	1.0	0
		150	76	0.5	0
		300	83	0.5	0
		600 ^b	84	0.5	1
	Cyclophosphamide	6	N.T.	3.0	0
		12	N.T.	8.5**	0

N.T. 検査未実施.

Fisher's exact test ** - p<0.01

a- 細胞増殖率を指標とした用量設定試験の成績.

b- 細胞へのpHの影響及び被験物質の溶解性を考慮して最高用量を設定した.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.3D M2のV79細胞を用いる染色体異常試験

試験番号:D12-7(続き)

代謝活性化	被験物質	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	Cytotoxicity ^a (溶媒対照群に対する%)	Aberrant cells (平均%)	Total polyploid cells
代謝活性化なし (24時間処理)	無処置	—	100	0.0	0
	0.1 mol/L NaOH	0	100	1.5	0
	M2	75	91	1.5	0
		150	93	0.5	0
		300	81	1.5	2
		600 ^b	62	0.5	3
	Mitomycin C	0.02	N.T.	14.0**	1
		0.04 ^c	N.T.	40.5**	0
	無処置	—	109	0.5	0
	0.1 mol/L NaOH	0	100	0.5	1
(48時間処理)	M2	75	96	0.0	3
		150	86	0.0	0
		300	70	0.5	0
		600 ^d	44	1.0	1
	Mitomycin C	0.02	N.T.	14.0**	1
		0.04	N.T.	41.0**	3

N.T. 検査未実施。

Fisher's exact test ** - p<0.01

a- 細胞増殖率を指標とした用量設定試験の成績。

b- 細胞へのpHの影響及び被験物質の溶解性を考慮して最高用量を設定した。

c- 細胞毒性のためトータルの分析細胞数は163。

d- 50% 細胞増殖抑制濃度を上回る濃度に最高用量を設定。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.3E 代謝物の*in vitro*遺伝毒性試験

試験の題名:T-614及びT-614代謝物(T-617)の変異原性試験

—哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験—

試験の種類:染色体異常試験

独立して実施した試験数:1

系統:初代培養ヒトリンパ球

プレート数:4

代謝活性化系:なし

分析細胞数/培養:50

溶媒:被験物質:0.1 mol/L NaOH水溶液に溶解後、生理食塩液で希釈 陽性対照:生理食塩液

処理:S9非添加で24時間処理

被験物質:M2

試験番号:D12-7

CTDにおける記載箇所:Vol. 4-3, Section 4.2.3.3.1.2, Index S113

GLP適用:適

処理年月:19██年██月

(V79細胞での試験で代謝活性化の有無及び処理時間により染色体異常誘発作用に差がみられなかったことから、ヒトリンパ球ではS9非添加、24時間処理で実施)

細胞毒性:分裂指数の用量依存的な減少。

遺伝毒性:なし。

代謝活性化	被験物質	濃度 (μ g/mL)	Cytotoxicity ^a (溶媒対照群に対する%)	Aberrant Cells (平均%)	Numerical aberrant cells	
					Aneuploid cells	Polyploid cells
代謝活性化なし (24時間処理)	無処置	—	83	0.5	3	0
	0.1 mol/L NaOH	0	100	1.0	4	0
	M2	75	88	0.5	4	0
		150	71	0.0	2	0
		300	49	0.0	2	0
		600 ^{b, c}	27	0.6	2	0
	Mitomycin C	0.05	N.T.	7.5**	5	0
		0.10 ^c	N.T.	6.7**	5	0

N.T. 検査未実施。

Fisher's exact test ** - p<0.01

a- 有糸分裂を指標とした用量設定試験の成績。

b- 50% 分裂抑制濃度を上回る濃度に最高用量を設定。

c- 細胞毒性のためトータル分析細胞数はM2の600 μ g/mLでは162, Mitomycin Cの0.10 μ g/mLでは193.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.4A 代謝物の*in vivo*遺伝毒性試験

試験の題名:T-614代謝物(M1, M3, M4, M5)のマウスを用いる小核試験

試験の種類:骨髄細胞の小核試験

処理計画:単回投与

被験物質:M1, M3, M4及びM5

試験番号:D42

動物種/系統:ICRマウス

計測時間:投与より24, 48及び72時間後(Assay #1:用量設定試験), 24時間後(Assay #2:本試験)

週齢:8週齢

投与方法:静脈内(陽性対照は腹腔内).

CTDにおける記載箇所:Vol. 4-6, Section 4.2.3.7.5.7, Index S142

評価した細胞:多染性赤血球

溶媒/投与形態:M1は0.5 mol/L NaOH水溶液で溶解後, 0.1 mol/L HClを添加して中和し生理食塩液で希釈/水溶液

M3, M4及びM5は0.1 mol/L NaOH水溶液に溶解後, 生理食塩液で希釈/水溶液(陽性対照は生理食塩液/水溶液). GLP適用:適

分析細胞数/動物:1000

投与年月:19[]年[]月(Assay #1)

特記事項:なし.

19[]年[]月(Assay #2)

毒性/細胞毒性:M1の300 mg/kgで自発運動減少, よろめき歩行, 腹臥, 体重減少, 2/6匹の死亡及び骨髄PCEsの減少, M3, M4及びM5はなし(Assay #1).

M1の200 mg/kgで自発運動減少, よろめき歩行, 1/6匹の死亡及び消化管出血, M3, M4及びM5はなし(Assay #2).

遺伝毒性:なし.

暴露証明:—

被験物質	投与量 (mg/kg)	性別及び1群の 動物数	Assay #1(用量設定試験)					
			24hr		48hr		72hr	
			PCEs (平均 %)	MN-PCEs (平均 %)	PCEs (平均 %)	MN-PCEs (平均 %)	PCEs (平均 %)	MN-PCEs (平均 %)
溶媒(生理食塩液)	0	2M	58.2	0.1	55.2	0.1	53.0	0.2
M1	75		43.2	0.2	57.7	0.1	57.6	0.1
	150		43.8	0.2	51.7	0.3	66.7	0.1
	300 ^a		21.7	0.0	24.4 ^b	0.3 ^b	31.6 ^b	0.2 ^b
M3	25		50.7	0.3	45.2	0.4	51.9	0.4
	50		57.4	0.1	55.5	0.2	65.2	0.1
	100 ^a		44.8	0.1	54.2	0.3	45.6	0.1
溶媒(生理食塩液)	0	2M	42.5	0.1	46.0	0.1	49.2	0.1
M4	25		47.8	0.2	54.4	0.2	47.4	0.1
	50		42.4	0.2	50.1	0.4	44.7	0.1
	100 ^a		48.5	0.1	52.3	0.5	52.3	0.3
M5	20		40.4	0.1	52.0	0.2	52.7	0.1
	40		43.3	0.1	48.0	0.1	45.5	0.1
	80 ^a		50.4	0.1	49.2	0.1	48.0	0.2

PCEs=polychromatic erythrocytes.

MN-PCEs=micronucleated polychromatic erythrocytes.

a- 被験物質の溶解性を考慮して最高投与量を設定.

b- M1の300 mg/kgの48及び72時間は動物死亡のため, 各1例のPCEs及びMN-PCEsを観察.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.4A M1, M3, M4及びM5のマウス小核試験

試験番号:D42 (続き)

被験物質	投与量 (mg/kg)	性別及び一群の動物数	Assay #2(本試験)	
			PCEsの平均% (\pm S.D.)	MN-PCEsの平均% (\pm S.D.)
溶媒(生理食塩液) M1	0	6M	50.9 \pm 7.7	0.10 \pm 0.06
	50		50.6 \pm 9.7	0.20 \pm 0.11
	100		45.9 \pm 8.4	0.25 \pm 0.14
	200 ^a		49.2 \pm 12.6 ^b	0.20 \pm 0.12 ^b
	25		43.1 \pm 5.0*	0.13 \pm 0.08
	50		52.2 \pm 5.9	0.17 \pm 0.15
	100 ^a		62.7 \pm 7.2*	0.25 \pm 0.08
	50		54.3 \pm 10.1	3.05 \pm 0.71##
Cyclophosphamide M4	0	6M	48.4 \pm 5.4	0.18 \pm 0.15
	25		43.9 \pm 10.8	0.12 \pm 0.15
	50		44.3 \pm 7.7	0.23 \pm 0.08
	100 ^a		37.1 \pm 9.0*	0.23 \pm 0.15
	20		54.3 \pm 7.3	0.22 \pm 0.12
	40		47.1 \pm 4.1	0.15 \pm 0.08
	80 ^a		50.3 \pm 14.9	0.18 \pm 0.08
	50		46.2 \pm 12.5	2.77 \pm 1.03##
M5 Cyclophosphamide	0			
	25			
	50			
	100 ^a			
	20			
	40			
	80 ^a			
	50			

Student's t-test * - p<0.05

Method of Kastenbaum and Bowman ## - p<0.01

PCEs=polychromatic erythrocytes.

MN-PCEs=micronucleated polychromatic erythrocytes.

a- 用量設定試験の成績及び被験物質の溶解性を考慮して最高投与量を設定.

b- M1の200 mg/kgは1例死亡のため5例のPCEs及びMN-PCEsを観察.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.4B 代謝物の*in vivo*遺伝毒性試験

試験の題名:T-614及びT-614代謝物(T-617)の変異原性試験

被験物質:M2

—哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験—

試験の種類:骨髓細胞の小核試験

処理計画:単回及び5日間投与

試験番号:D12-7

動物種/系統:ICRマウス

計測時間:単回投与では投与より24時間後, 5日間投与では最終投与より24時間後

週齢:9-10週齢

投与方法:静脈内(陽性対照は腹腔内).

CTDにおける記載箇所:Vol. 4-3, Section 4.2.3.3.1.2, Index S113

評価した細胞:多染性赤血球

溶媒/投与形態:0.1 mol/L NaOH水溶液に溶解後, 生理食塩液で希釈/水溶液(陽性対照物質は生理食塩液/水溶液).

分析細胞数/動物:1000

GLP適用:適

特記事項:なし.

投与年月:19██年██月

毒性/細胞毒性:150 mg/kgで自発運動減少, 腹臥及び呼吸不整.

遺伝毒性:なし.

暴露証明:—

投与回数	被験物質	投与量 (mg/kg)	性別及び 一群の動物数	PCEsの平均% (±S.D.)	MN-PCEsの平均% (±S.D.)
1	Cyclophosphamide	0	6M	49.9±3.7	0.17±0.14
		50		46.4±7.7	0.22±0.13
		100		46.0±3.6	0.13±0.10
		150 ^a		45.4±9.7	0.18±0.17
		50		43.2±5.7*	1.80±1.11##
5	Cyclophosphamide	0	6M	53.0±10.3	0.22±0.12
		50		56.4±7.4	0.17±0.12
		100		56.1±6.4	0.27±0.12
		150		49.3±11.2	0.13±0.10
		25		30.6±9.3**	1.70±0.71##

Student's t-test * - p<0.05 ** - p<0.01

Method of Kastenbaum and Bowman ## - p<0.01

PCEs=polychromatic erythrocytes.

MN-PCEs=micronucleated polychromatic erythrocytes.

a- 予備的な検討において、200 mg/kg投与で2/3例が死亡したことから最高用量を設定。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.5 代謝物の抗原性試験

M2の試験管内直接抗グロブリン試験

被験物質:M2

動物種	処理方法(溶媒)	被験物質:濃度(μg/mL)	性別及び 一群の例数	特記すべき所見	試験番号
ヒト (O型赤血球)	M2: 0.1 mol/L NaOH水溶液で溶解後、生 理食塩液で希釈し、血液に添加。 CET: 生理食塩液に溶解し、血液に添加。	M2: 0, 62.5, 125, 250, 500, 1000 CET: 2500, 5000, 10000	1M, 1F 1M, 1F	M2は試験管内直接抗グロブリン反応陰性、 CETは陽性。	D47

クームス試薬として2種類の抗ヒトグロブリン抗体を用いた。

CET=セファロチン・ナトリウム。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.3.6 代謝物の光毒性及び光アレルギー性試験

M2のモルモット光毒性試験

被験物質:M2

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg)	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
Hartleyモルモット	静脈内 (0.1 mol/L NaOH水溶液で溶解後, 生理食塩液で希釈)	単回 投与後10分からUVAを約3時間(約10 J/cm ²)背部皮膚に照射	1.5, 7.5	6F	24時間後の判定 1.5 mg/kg: 2/6例に軽度の紅斑. 7.5 mg/kg: 1/6例に軽度, 5/6例に中等度の紅斑. 48時間後の判定 1.5 mg/kg: 紅斑消失. 7.5 mg/kg: 紅斑軽減.	D28-9

M2のモルモット光アレルギー性試験

被験物質:M2

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg)	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
Hartleyモルモット	静脈内 (0.1 mol/L NaOH水溶液で溶解後, 生理食塩液で希釈) Adjuvant strip法 (初回感作時にFCAを皮内投与)	感作:1日おきに5回 惹起:最終感作2週間後 投与後10分からUVAを約3時間, 頸部皮膚(感作時)及び背部皮膚(惹起時)に照射(約10 J/cm ²)	感作: 7.5 惹起: 0.5	6F	M2に光アレルギー性は認められなかった.	D34-9

FCA=フロイント完全アジュバント.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.4 その他の試験

2.6.7.17.4.1 抗炎症薬(NSAID)との併用によるラット2週間反復経口投与毒性試験

被験物質:Iguratimod

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与 形態)	投与期間	投与量(mg/kg)	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見 ^b	試験番号
SDラット	強制経口 (5%アラビア ゴム水溶液/ 懸濁液)	2週間単独 又は併用投 与 休薬2週間	0 T-614(3) T-614(30) T-614(100) NPX(10) LPF(4) IDM(2) T-614(3)+NPX(10) T-614(3)+LPF(4) T-614(3)+IDM(2) T-614(30)+NPX(10) T-614(30)+LPF(4) T-614(30)+IDM(2) T-614(100)+NPX(10) T-614(100)+LPF(4) T-614(100)+IDM(2)	30F 10F 15F ^a 15F ^a 10F 10F 10F 10F 10F 10F 15F ^a 15F ^a 15F ^a	T-614の3 mg/kgとの併用 NPX:— LPF:— IDM:— T-614の30 mg/kgとの併用 NPX:骨髄顆粒球系細胞比増加及びリンパ球比減少. LPF:RBC減少傾向, MCV, 網赤血球数及び血小板数増加, MCHC減少, 赤血球形態異常, TP及び鉄減少, UIBC増加, 骨髄顆粒球系細胞比増加, リンパ球比減少, 脾臓重量増加, 脾臓髓外造血亢進. IDM:— T-614の100 mg/kgとの併用 NPX:便潜血, 網赤血球数増加傾向, 血小板数増加, 赤血球形態異常, 脾臓髓外造血亢進. LPF:便潜血, RBC減少, MCV, MCH, 網赤血球数及び 血小板数増加, 赤血球形態異常, UIBC増加, 骨髄リンパ球比減少, 脾臓重量増加, 脾臓髓外造血亢進. IDM:便潜血, 網赤血球数及び血小板数増加傾向, 赤血球形態異常, 脾臓髓外造血亢進. 休薬:T-614の100 mg/kg+LPFで脾臓重量体重比の軽度増加, その他の群は特記すべき所見なし.	D35

— 特記すべき所見なし.

NPX=ナプロキセン. LPF=ロキソプロフェン. IDM=インドメタシン.

a- 5例は休薬2週間後の回復性について検討した.

b- T-614単独群との比較.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.4.2 ラット胎児動脈管に及ぼす影響

被験物質: Igeuratimod

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg)	一群の動物数	無毒性量 ^a	特記すべき所見	試験番号
SDラット (妊娠雌)	強制経口 (5%アラビアゴム水溶液/懸濁液)	妊娠 21 日 に 単回投与 投与後6時間 の胎児動脈管 に対する作用 について比較 検討した。	0 T-614: 0.3, 1, 3, 10, 30 IDM: 0.3, 1, 3, 10 IPF: 1, 3, 10, 30 ASP: 10, 30, 100, 300	観察胎児数 198 (母体数 14) 観察胎児数 84-104 (母体数 6-7) 観察胎児数 86-108 (母体数 6-7) 観察胎児数 97-113 (母体数 7) 観察胎児数 87-114 (母体数 6-7)	T-614: 1 mg/kg	動脈管内径及び内径比(動脈管内径/主肺動脈内径)の減少あり。 T-614: ≥ 3 mg/kg IDM: ≥ 1 mg/kg IPF: ≥ 1 mg/kg ASP: ≥ 100 mg/kg	D32-1-C

a- No Observed Adverse-Effect Level

IDM=インドメタシン。

IPF=イブプロフェン。

ASP=アスピリン。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.4.3 光毒性及び光アレルギー性試験

モルモット光毒性試験

被験物質:Iguratimod

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg)	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
Hartleyモルモット	強制経口 (5%アラビアゴム水 溶液/懸濁液)	単回 投与後1時間から UVAを約3時間 (約10 J/cm ²)背部 皮膚に照射	T-614: 0, 1.5, 3.75, 7.5, 15, 30 NPX: 60, 120 クロルプロマジン: 9, 22.5	6F	24時間後の判定 (平均スコア) T-614 1.5 mg/kg: 记載なし. 3.75 mg/kg: 1/5 ^a 例に軽度の紅斑 (0.20). 7.5 mg/kg: 3/6例に軽度の紅斑 (0.50). 15 mg/kg: 5/6例に軽度又は中等度の紅斑 (1.33). 30 mg/kg: 全例に中等度の紅斑 (2.00). NPX 60 mg/kg: 2/6例に軽度の紅斑 (0.33). 120 mg/kg: 5/6例に軽度又は中等度の紅斑 (1.00). クロルプロマジン 9 mg/kg: 记載なし. 22.5 mg/kg: 全例に軽度又は中等度の紅斑 (1.67). 48時間後の判定 T-614 3.75 mg/kg: 紅斑消失. 7.5-30 mg/kg: 紅斑軽減. NPX 60 mg/kg: 紅斑消失. 120 mg/kg: 紅斑軽減. クロルプロマジン 22.5 mg/kg: 紅斑軽減.	D28-9

a-1例誤投与により死亡.

NPX=ナプロキセン.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.4.3 光毒性及び光アレルギー性試験

モルモット光アレルギー性試験

被験物質: Igeuratimod

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg)	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
Hartleyモルモット	T-614:強制経口 (5%アラビアゴム水溶液/懸濁液) 5%6-MC:塗布 (99%エタノール) Adjuvant strip法 (初回感作時にFCAを皮内投与)	感作: 1日おきに5回 惹起: 最終感作2週間後 投与後1時間 ^a からUVAを約3時間、頸部皮膚(感作時)及び背部皮膚(惹起時)に照射(約10 J/cm ²)	感作: T-614: 1.5, 15, 30 5%6-MC: 100 µL 惹起: T-614: 1.5 5%6-MC: 100 µL	6F	T-614の各群で皮膚反応は陰性であり、光アレルギー性はみられなかった。 5%6-MCでは全例皮膚反応陽性であり、光アレルギー性がみられた。	D34-9

FCA=フロイント完全アジュバント。

6-MC= 6-メチルクマリン。

a- 6-MCは塗布直後からUVAを照射した。

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.4.4 ウサギ3週間反復経口投与毒性試験

被験物質:Iguratimod

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び 一群の動物数	無毒性量 ^a (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
NZWウサギ	強制経口 (5%アラビアゴム 水溶液/懸濁液)	3週間	0 10 30	5M, 5F 5M, 6F 6M, 5F	M: <10 F: 10	10: M CREの増加. 30: 1M切迫屠殺(投与16日). 切迫屠殺例: 体重, 摂餌量及び摂水量の減少, RBC及びHtの増加, リンパ球比の減少, TC, PL, TG, T-Bil, BUN及びCREの増加, Al-Pの減少, 肝細胞の脂肪滴沈着, 胸腺の萎縮, 盲腸粘膜の出血. 30: M 体重, 摂餌量及び摂水量の減少, RBC, Ht及びHbの減少, 網赤血球数の増加, 血小板数の減少, CREの増加, A/Gの減少, 脾臓重量の増加(髓外造血亢進), 過形成性骨髄, 胃潰瘍. 30: F 体重增加抑制, 摂餌量及び摂水量の減少, Al-P, 血糖及びTGの減少, 卵巣及び子宮重量の減少.	D10-5AC

a- No Observed Adverse-Effect Level

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.17.4.5 MTXとの併用によるラット1ヵ月間反復経口投与毒性試験(非GLP試験)

被験物質:Iguratimod

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与 形態)	投与期間	投与量 (T-614: mg/kg/日, MTX: mg/kg/週)	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
SDラット	強制経口 (0.5%MC水 溶液/懸濁液)	1ヵ月間単独 又は併用投 与	0 T-614 (10) T-614 (30) MTX (7.5) MTX (25) T-614 (10) + MTX (7.5) T-614 (10) + MTX (25) T-614 (30) + MTX (7.5) T-614 (30) + MTX (25)	10F 10F 10F 10F 10F 10F 10F	T-614又はMTX単独投与でみられた所見 T-614の単独投与 10 mg/kg/日: — 30 mg/kg/日: アルブミン減少, A/G減少, ALP減少, 副腎重量減少. MTXの単独投与 7.5 mg/kg/週: 網赤血球数增加. 25 mg/kg/週: 網赤血球数增加, MCV増加, RBC減少, Hb濃度減少, 大腿骨骨髄の赤血球増生の亢進, 脾臓の髄外造血(赤血球及び巨核球増生)の亢進. T-614及びMTX併用投与の影響と考えられる所見 ^a T-614の10 mg/kgとの併用 MTX 7.5 mg/kg/週: — MTX 25 mg/kg/週: 体重増加抑制傾向, 骨髓有核細胞数減少. T-614の30 mg/kgとの併用 MTX 7.5 mg/kg/週: 骨髓有核細胞数減少. MTX 25 mg/kg/週: 体重増加抑制傾向, 骨髓有核細胞数減少, 胸骨又は大腿骨骨髄の造血低下.	57_049

— 特記すべき所見なし.

a- 併用投与群に網赤血球数増加, RBC減少, Hb濃度減少, ALP減少, アルブミン減少, A/G減少, 副腎重量減少, 大腿骨骨髄の赤血球増生の亢進, ならびに脾臓の髄外造血(赤血球及び巨核球増生)の亢進がみられたが, 単独投与群にもみられている所見であり, 併用投与の影響ではないと判断した.