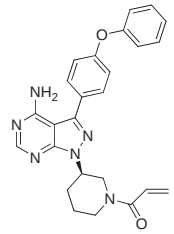
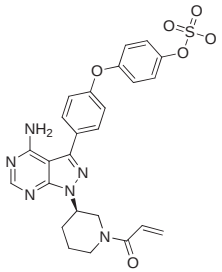
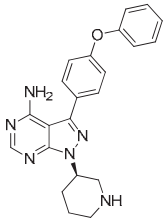
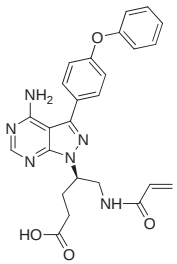
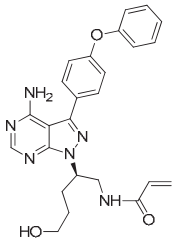
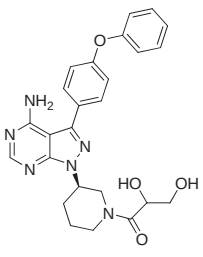
目次

2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 7
2.6.6.3 反復投与毒性試験 7
2.6.6.4 遺伝毒性試験 11
2.6.6.5 がん原性試験 12
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 14
2.6.6.7 局所刺激性試験 16
2.6.6.8 その他の毒性試験 16
2.6.6.9 考察及び結論 16
2.6.6.10 図表 24
2.6.6.11 参考文献 24
2.6.7 毒性試験概要表 1

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
イブルチニブ（PCI-32765, JNJ-54179060）	1-{(3*R*)-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one		主薬
PCI-45994（JNJ-63788621）	末端フェニル基水酸化体の硫酸抱合体（M21）		代謝物
PCI-7503（JNJ-54243696）	アミド加水分解体（M23）		代謝物
PCI-45741（JNJ-55499730）	ピペリジン環の酸化的開環及びカルボン酸への酸化体（M25）		代謝物
PCI-45752（JNJ-55499743）	ピペリジン環の酸化的開環及び第一級アルコールへの還元体（M34）		代謝物
PCI-45227（JNJ-54243761）	ジヒドロジオール体（M37）		代謝物

略号又は略称	名称及び内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
$AUC_{0\text{-}24h}$	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 hours）
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase）
CLL	慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
d	日（day）
ECG	心電図（electrocardiogram）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
h	時間（hour）
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization）
HED	ヒト等価用量（human equivalent dose）
MCL	マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma）
NOAEL	無毒性量（no-observed-adverse-effect level）
NZW	ニュージーランドホワイト（New Zealand White）
SD	Sprague-Dawley
SLL	小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time to reach the maximum plasma concentration）
WBC	白血球（white blood cell）

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

イブルチニブ（PCI-32765，JNJ-54179060）はブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）に対して強力な阻害作用を有する経口投与剤である。国内では「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」の効能・効果，及び「通常、成人にはイブルチニブとして420 mg を 1 日 1 回経口投与する」の用法・用量で平成 26 年に製造販売承認申請（初回申請）し，平成 28 年に承認された。

本申請は，「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」の効能・効果追加にかかわる医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請であり，当該適応に対する用量は 560 mg/日を予定している。

初回申請時では，「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」［日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）S9 ガイドライン］及び「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」［ICH M3（R2）ガイドライン］に準じ，マウス，ラット及びイヌ単回投与毒性試験，最長 13 週間までのラット及びイヌ反復投与毒性試験，遺伝毒性試験（復帰突然変異試験，染色体異常試験，小核試験），ラット胚・胎児発生に関する試験，ウサギ胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験，光毒性試験，免疫毒性試験及び不純物の毒性試験（ラット 28 日間反復投与試験，復帰突然変異試験，小核試験）の成績を提出した。

上記のとおり，初回申請の適応症である慢性リンパ性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）及び本申請の適応症であるマントル細胞リンパ腫（MCL）など，進行がん患者における抗悪性腫瘍薬の開発に関連した主要な毒性試験は，S9 ガイドラインに準じて実施し，その試験成績を初回申請時に提出し，既に審査されている。本申請では，更なる適応拡大を支持する目的で，ラット 6 カ月間及びイヌ 9 カ月間反復投与毒性試験，ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，ウサギ胚・胎児発生に関する試験，並びに CByB6F1 hybrid マウスを用いた 7 及び 28 日間のがん原性用量設定試験を実施した。本毒性試験の概要文では，反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験及びがん原性試験の項に試験結果を記載し，それに伴って，2.6.6.9 項の「考察及び結論」において初回申請時の評価を更新した。

適応拡大のために追加実施した毒性試験の一覧を表 2.6.6-1 に示し，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用の有無及び試験施設の情報については毒性試験概要表【2.6.7.1 参照】に記載する。

表 2.6.6-1 イブルチニブの主要な毒性試験の一覧表

Study Type and Duration of Dosing	Route of Administration	Species/ Test System	Dose Level[a] (mg/kg/day)	Recovery Period
Repeat-Dose Studies				
Seven-day toxicity[b]	Oral	Mouse	0, 100, 300, 1000 (M/F)	-
Four-week toxicity	Oral	Mouse	0, 100, 500, 1000 (M/F)	-
Six-month toxicity	Oral	Rat	0, 25,50, 100/80[c](M/F)	1 month
Nine-month toxicity	Oral	Dog	0, 30, 50, 80 (M/F)	1 month
Reproductive and Developmental Toxicity				
Fertility and early embryonic development	Oral	Rat	0, 25, 50, 100	-
Embryo/fetal development	Oral	Rabbit	0, 5, 15, 45	-

[a] Dose levels calculated on the basis of the active component of ibrutinib.
[b] Non-GLP study: Exploratory study conducted to support dose selection for definitive Tg-mouse carcinogenicity evaluation.
[c] The highest dose was set separately between males and females based on the differences in exposure.
- = not applicable
M: Male, F: Female

毒性試験の動物種としては，ラット及びイヌの代謝経路がヒトと類似していること，さらにラットでは脾細胞【1.13 2.6.2.2.1.6 参照】，イヌではリンパ節及び末梢血単核球【1.13 2.4.1.1 参照】に BTK が発現していることから，げっ歯類ではラット，非げっ歯類ではビーグル犬を選択した。

特に断りのない限り，本毒性試験の概要文に記載した試験は，米国食品医薬品局の GLP（21 CFR Part 58）に準拠し，経済協力開発機構加盟国で実施した。さらに，特に記載がない限り，この概要文中に記載した毒性作用は，対照群と比較して本薬投与に関連があると考えられた影響である。毒性評価に用いた動物の系統又は品種は，CByB6F1 hybrid マウス，Sprague-Dawley（SD）ラット，ビーグル犬及びニュージーランドホワイト（NZW）ウサギであった。試験デザインの詳細，毒性所見の詳細及び重症度などのデータを毒性試験概要表【2.6.7 参照】に示す。なお，試験実施日及び生データの所在は，提出する各試験報告書に記載した。

イブルチニブを 560 mg/日の用量で患者に投与したときの M21（PCI-45994），M23（PCI-7503），M25（PCI-45741），M34（PCI-45752）及び M37（PCI-45227）の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は，未変化体の 25%以上であったことから，重要なヒト血漿中代謝物であることが示された【2.6.4.5.1.5 参照】。また，M23 を除く M21，M25，M34 及び PCI-45227（M37）の AUC は総 AUC の 10%超であったことから主要なヒト血漿中代謝物であることが示された【2.6.4.5.1.5 参照】。 M21，M23，M25，M34 及び PCI-45227（M37）の BTK 阻害作用は，イブルチニブのそれぞれ約 1/1500，1/80，1/2000，1/200 及び 1/15 であった【2.6.2.6 参照】。これらの主要なヒト血漿中代謝物［M21，M25，M34 及び PCI-45227（M37）］のトキシコキネティクス（TK）は，ラット 6 カ月間反復投与毒性試験，イヌ 9 カ月間反復投与毒性試験，ウサギ胚・胎児発生に関する試験又はマウス 28 日間のがん原性用量設定試験において評価された。

毒性試験では，微粉化したイブルチニブを 0.1%ラウリル硫酸ナトリウム及び 0.5%メチルセルロースを含有する溶媒に懸濁した水性懸濁液を用いた。

MCL 患者に対する標準用量は 560 mg/日である。日本人 B 細胞腫瘍患者（JPN-101 試験）及び外国人 MCL 患者（1104 試験）にイブルチニブ 560 mg を 1 日 1 回連日経口投与したときの定常状態におけるイブルチニブの最高血漿中濃度（C_{max}）及び AUC の平均値を表 2.6.6-2 に示す。

表 2.6.6-2 臨床用量及び定常状態における曝露量

Fixed Dose[a] (mg/day)	Dose Level[b] (mg/kg/d)	Study Number	Mean C_{max} (ng/mL)	Mean $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)
560	9.3	PCI-32765-JPN-101	105[c]	639[c]
		PCYC-1104-CA	164[d]	953[d]

[a] Once daily oral administration.
[b] Based on a 60 kg individual.
[c] Mean steady-state C_{max} and AUC values from clinical study PCI-32765-JPN-101 in subjects (560 mg/day, n=6).
[d] Mean steady-state C_{max} and AUC values from clinical study PCYC-1104-CA in MCL patients (560 mg/day, n=43-45).

2.6.6.1.1 反復投与毒性試験

2.6.6.1.1.1 ラット

ラットにイブルチニブを0，25，50，80（雌）又は100（雄）mg/kg/日の用量で1日1回，6カ月間強制経口投与した。雌の高用量群（80 mg/kg/日）では1例に死亡がみられたが，死亡前に毒性徴候は認められず，死因は特定できなかった。80 mg/kg/日投与群の雌では体重及び体重増加量の減少がみられたが，1カ月間の休薬により回復性が認められた。血液学的検査では，25 mg/kg/日以上の投与群の雄で用量依存的に血液凝固時間の軽微な短縮が認められたが，1カ月間の休薬により対照群と同等の値に回復した。病理組織学的検査では，対照群も含む全群で膵臓に軽微から軽度の腺房萎縮又は出血が認められ，腺房萎縮の発現頻度及び重症度は雌よりも雄の方がやや顕著にみられた。膵臓の腺房萎縮は用量依存性のない軽微から軽度な変化であり，機能的な障害又は膵臓酵素の漏出は示唆されず，急性炎症も認められなかったことから有害作用ではないと判断された。本試験における無毒性量（NOAEL）は雄では100 mg/kg/日，雌では50 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.1.1.2 イヌ

イヌにイブルチニブを 0，30，50 及び 80 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，9 カ月間強制経口投与した。全投薬群の雄で体重及び体重増加量の減少，全投薬群の雌雄で血液学的及び血液生化学的パラメータに変化がみられたが，軽微な変化であり有害作用とは判断されなかった。また，薬理作用によると考えられる影響として，リンパ球数の減少，パイエル板に軽微なリンパ球枯渇，末梢リンパ節に洞うっ血による腫大又は変色が認められた。これらの変化は，1 カ月間の休薬により回復傾向又は完全に回復した。本試験における NOAEL は雌雄とも 80 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.1.2 がん原性試験

2.6.6.1.2.1 マウス 7 日間反復経口投与用量設定試験

CByB6F1 hybrid マウスにイブルチニブを 0，100，300 及び 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，7 日間強制経口投与した。いずれの用量においても死亡例はみられず，忍容性が認められた。

2.6.6.1.2.2 マウス 28 日間反復経口投与用量設定試験

CByB6F1 hybrid マウスにイブルチニブを 0，100，500 及び 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，28 日間強制経口投与した。100 mg/kg/日以上の投与群で脾臓重量の減少及び軽微な多巣性肝細胞壊死（雌），500 mg/kg/日以上の投与群で白血球（WBC）及びリンパ球数の軽度な減少，網赤血球数の増加（雌）及びコレステロールの増加，脾臓では濾胞辺縁帯の細胞密度の減少，肝臓では器官重量の増加及び軽微な多巣性肝細胞壊死（雄）が認められた。

2.6.6.1.3 生殖発生毒性試験

2.6.6.1.3.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雄ラットにイブルチニブを 0，25，50 及び 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，交配前 4 週間，交配期間中及び雌ラットの受胎が確認されるまで強制経口投与し，一方，雌ラットに同用量を 1 日

1回，交配前14日間，交配期間中及び妊娠7日まで強制経口投与し，受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響を評価した。最高用量の100 mg/kg/日投与群まで雌雄の受胎能及び生殖能に影響は認められず，雌雄の受胎能及び生殖能に対するNOAELは100 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.1.3.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギにイブルチニブを0，5，15及び45 mg/kg/日の用量で妊娠6～19日（器官形成期）に強制経口投与し，妊娠28日に帝王切開して胚・胎児発生に対する影響を評価した。母動物では45 mg/kg/日投与群で体重増加量，摂餌量及び糞便の減少がみられ，これらの変化が顕著にみられた一部の動物を切迫屠殺した。45 mg/kg/日投与群では，吸収胚数及び着床後胚損失率の増加も認められた。したがって，母動物に対するNOAELは15 mg/kg/日と判断された。胎児では，外表及び内臓に異常はみられなかったが，15及び45 mg/kg/日投与群で，胸骨分節の癒合を有する胎児数の増加が認められたことから，胚・胎児に対するNOAELは5 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

該当資料なし

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 ラット6カ月間反復経口投与毒性試験

【評価資料 4.2.3.2.1】

【試験方法】

SDラット（1群雌雄各20又は25例）に，溶媒に懸濁したイブルチニブ（ロット [redacted]）を0（溶媒），25，50，100（雄）及び80（雌）mg/kg/日の用量で1日1回，6カ月間強制経口投与した。対照群及び100（雄）又は80（雌）mg/kg/日投与群の雌雄各5例については，投与終了後に1カ月間休薬し，回復性を検討した。別途サテライト群（1群雌雄各3～4例）を設定し，トキシコキネティクス評価をイブルチニブ及びPCI-45227（M37）については試験1及び177日に，M21，M23，M25及びM34については非GLP下で試験42日に実施した。評価項目は，一般状態観察，眼科学的検査（試験開始前及び最終投与週），体重，摂餌量，血液学的検査，骨髄検査，凝固系検査，血液生化学的検査及び尿検査（試験13週，投与終了時及び回復期間終了時），器官重量，剖検及び病理組織学的検査を実施した【2.6.7.7A参照】。

【結果】

一般状態及び死亡率：試験期間中に計6例の途中死亡例がみられ，そのうち5例［対照群の雄2例（試験135日に切迫屠殺，試験140日に死亡発見），高用量群の雄2例（試験87日に切迫屠殺，試験80日に死亡発見）及び雌1例（試験91日に死亡発見）］の死因は投与手技によるもの又は本薬投与と関連性のないものと判断された。高用量群の雌1例（試験131日に死亡発見）の死因は特定できなかった。生存例では一般状態に本薬投与に関連した所見は認められなかった。

体重及び摂餌量：雄では，投与及び休薬期間を通して体重及び体重増加量に影響は認められなかった。80 mg/kg/日投与群の雌では投与期間終了時に体重減少（-7.5%）及び体重増加量減少（-

17%）がみられたが，休薬により回復性が認められた。摂餌量に本薬投与に関連した影響は雌雄ともに認められなかった。

眼科学的検査：本薬投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査，骨髄検査，凝固系検査，血液生化学的検査及び尿検査：全投薬群の雄で，投与終了時に用量依存的な血液凝固時間（プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間）の短縮がみられたが，軽微であり有害作用ではないと判断した。血液生化学的検査では，50 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で投与終了時にグロブリンの減少，80 mg/kg/日投与群の雌で投与13週及び投与終了時に総たん白及びアルブミンの減少がみられたが，軽微であり有害作用ではないと判断した。上記の変化は，1カ月間の休薬により完全に回復した。

生存例及び途中死亡例ともに骨髄検査に本薬投与に関連した影響はみられず，血液学的検査及び尿検査においても本薬投与に関連した変化は認められなかった。

器官重量，剖検及び病理組織学的検査：全投薬群の雄及び80 mg/kg/日投与群の雌で脾臓重量の減少が認められた。全投薬群の雌に肝臓，下垂体及び副腎重量の減少が認められた。これらの器官では関連する病理組織学的変化は認められなかったことから，器官重量の変化は有害作用ではないと判断した。剖検では，本薬投与に関連した影響は認められなかった。病理組織学的検査では，全投薬群の雄で膵臓に軽微から軽度の腺房萎縮，50 mg/kg/日以上の投与群の雄で軽微な出血が認められた。軽微な腺房萎縮及び出血は，対照群の雄及び全投薬群の雌においてもみられた。雌の腺房萎縮の発現例数は雄と比較して低値であった。100 mg/kg/日投与群の雄でみられた腺房萎縮は休薬後も認められた。腺房萎縮は軽微から軽度な変化であり，機能的障害，膵臓酵素の漏出及び急性炎症も認められなかったことから有害作用とは判断されず，高齢ラットに通常認められる所見が早期化及び悪化した可能性が高いと考えられた。

トキシコキネティクス：定常状態におけるイブルチニブ及び代謝物［M21，M23，M25，M34及びPCI-45227（M37）］のC_{max}及び0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）を表 2.6.6-3に示す。M23は測定可能な濃度のサンプル数が少なく，評価できなかった。定常状態（試験177日）におけるイブルチニブのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$は，おおむねイブルチニブの用量の増加とともに増加した。試験177日におけるイブルチニブの曝露量はおおむね試験1日の曝露量と同程度であった。曝露量は雄と比較して雌の方が高かった。

NOAEL：雄ではいずれの用量においても有害作用は認められなかった。雌では80 mg/kg/日投与群で体重及び体重増加量の減少，並びに死因不明の死亡が1例に認められた。したがって，本試験におけるNOAELは雄で100 mg/kg/日，雌で50 mg/kg/日と判断した。NOAELにおける定常状態（試験177日）の$AUC_{0\text{-}24h}$は，雄で4430 ng·h/mL，雌で6820 ng·h/mLであり，C_{max}は雄で641 ng/mL，雌で1500 ng/mLであった。NOAELと日本人患者の臨床用量560 mg/日におけるAUCの曝露量比は雄で6.9，雌で10.7であり，C_{max}の曝露量比は雄で6.1，雌で14.3であった。

表 2.6.6-3 ラット 6 カ月間反復経口投与毒性試験におけるイブルチニブ及び代謝物の曝露量

Dose (mg/kg/day)[a]	Day	Males		Females	
		Mean AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	Mean C_{max} (ng/mL)	Mean AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	Mean C_{max} (ng/mL)
Ibrutinib					
25	177	1640	390	2990	1220
50		2970	555	6820	1500
80 (F)				11200	2290
100 (M)		4430	641		
PCI-45227 (M37)					
25	177	1330	229	2350	501
50		3210	424	5350	810
80 (F)				8470	1390
100 (M)		4400	555		
PCI-45994 (M21)[b]					
25	42	411	99.5	461	126
50		912	158	1100	223
80 (F)				1450	244
100 (M)		1330	185		
PCI-7503 (M23)[b]					
25	42	NC	NC	NC	NC
50		NC	NC	NC	NC
80 (F)				NC	NC
100 (M)		NC	NC		
PCI-45741 (M25)[b]					
25	42	57.2	35.0	37.1	21.3
50		129	51.7	91.5	36.9
80 (F)				130	48.6
100 (M)		221	51.9		
PCI-45752 (M34)[b]					
25	42	47.2	23.2	42.2	22.0
50		115	35.3	156	51.5
80 (F)				265	85.9
100 (M)		199	41.8		

[a] NOAEL is underlined
[b] Analysis performed using a qualified non-GLP assay
NC = Not calculated due to the low number of samples containing measurable concentrations of M23 (PCI-7503)
M: Male, F: Female

2.6.6.3.2 イヌ 9 カ月間反復経口投与毒性試験

【評価資料 4.2.3.2.2】

【試験方法】

ビーグル犬（1 群雌雄各 4 又は 6 例）に，溶媒に懸濁したイブルチニブ（ロット [redacted]）を 0（溶媒），30，50 及び 80 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，9 カ月間強制経口投与した。投与終了時に各群雌雄 4 例を剖検した。対照群及び 80 mg/kg/日投与群の雌雄各 2 例について，投与終了後 1 カ月間の休薬期間を設定した。

トキシコキネティクス評価は，イブルチニブ及び PCI-45227（M37）については試験 1 及び 271 日に，M21，M23，M25 及び M34 については非 GLP 下で試験 42 日に実施した。M23 は高用量群の雌雄のみ評価できた。眼科学的検査は，試験開始前及び投与終了時に実施した。心血管系の検査［心拍数，心電図（ECG：PR，QRS，RR，QT 及び QTc）］は，試験開始前及び試験 265 日（投与 1-2 時間後）に実施した。血液学的検査，凝固系検査，血液生化学的検査及び尿検査は，

試験前，6 カ月間投与時及び投与終了時又は休薬期間終了時に実施した。全例を剖検に供し，器官重量の測定及び病理組織学的検査を実施した。投与終了時の剖検では，骨髄の塗抹標本を作製し，全例について骨髄細胞分画を観察した。投与終了時では，全例について試験計画書に規定した器官・組織の病理組織学的検査を実施した。さらに，休薬期間終了時では，投与終了時の剖検に基づいてリンパ節（腋窩，下顎，腸間膜及び膝下）及びパイエル板，並びに剖検でみられた病変について病理組織学的検査を実施した【2.6.7.7B 参照】。

【結果】

一般状態及び死亡率：全投薬群で死亡はみられず，一般状態観察においても本薬投与に関連した影響は認められなかった。

体重及び摂餌量：全投薬群の雄に，体重及び体重増加量の減少がみられたが，用量依存性は認められなかった。一般状態及び摂餌量に影響がみられなかったことから，これらの変化は有害作用ではないと判断した。雌では体重及び体重増加量に影響は認められなかった。雄の投与終了時における体重は，対照群と比較して，50，80 及び 30 mg/kg/日投与群ではそれぞれ-14%，-13%及び-10%であった。休薬期間中の体重は，雌雄ともにおおむね投与終了時の値と変わらなかった。摂餌量に本薬投与に関連した影響は認められなかった。

眼科学的検査及び ECG：本薬投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査，骨髄検査，凝固系検査，血液生化学的検査及び尿検査：全投薬群の雌雄ともに 6 カ月間投与時又は投与終了時に有害作用ではないが，白血球数，好中球数，単球数，好酸球数及び血小板数の増加，フィブリノーゲン及びグロブリンの増加，あるいはアルブミン及びアルブミン/グロブリン比の減少などの血液学的検査，凝固系検査及び血液生化学的検査のパラメータに変化が認められた。その他の変化として，リンパ球数の軽微な減少が，6 カ月間投与時では 50 及び 80 mg/kg/日投与群の雄，投与終了時では全投薬群の雄に認められた。また，アルカリホスファターゼの増加が全投薬群の雄及び 50 mg/kg/日投与群の雌に認められた。これらの変化は，1 カ月間の休薬により回復傾向又は完全に回復した。骨髄検査及び尿検査では本薬投与に関連した影響は認められなかった。

器官重量，剖検及び病理組織学的検査：器官重量には本薬投与に関連した影響は認められなかった。投与終了時の剖検では，各投薬群の 1 例以上に末梢リンパ節の腫大又は変色（赤色又は黒色化）がみられ，病理組織学的検査では洞うっ血が認められた。病理組織学的検査では，パイエル板の軽微なリンパ球枯渇が 50 mg/kg/日投与群の雄 1 例及び 80 mg/kg/日投与群の雌雄全例にみられ，末梢リンパ節に軽微から軽度のリンパ球枯渇及び軽微から中等度の洞うっ血が各投薬群の 1 例以上に認められた。リンパ節における所見の発現頻度及び重症度は，中高用量群でやや増加していた。上記の剖検及び病理組織学的所見は，1 カ月間の休薬により回復した。

トキシコキネティクス：定常状態におけるイブルチニブ及び代謝物［M21，M23，M25，M34 及び PCI-45227（M37）］の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ を表 2.6.6-4 に示す。イブルチニブの曝露量に顕著な性差は認められなかった。イブルチニブの曝露量は，おおむねイブルチニブの用量の増加とともに増加した。反復経口投与後に 30 及び 50 mg/kg/日投与群では累積はみられなかったが，80 mg/kg/日投与群では雌雄とも若干累積が認められた。

NOAEL：本薬の投与により，体重減少，血液学的及び血液生化学的パラメータの変化，並びに剖検及び病理組織学的所見がみられたが，その変化は軽度であり，機能的な障害が示唆されなかったこと又は薬理作用によって発現した変化であることから，有害作用ではないと判断した。したがって，本試験における NOAEL は雌雄とも 80 mg/kg/日と判断した。NOAEL における投与終了時（試験 39 週）の $AUC_{0\text{-}24h}$ は，雄で 2990 ng·h/mL，雌で 3590 ng·h/mL であり，C_{max} は雄で 774 ng/mL，雌で 650 ng/mL であった。NOAEL と日本人患者の臨床用量 560 mg/日における AUC の曝露量比は雄で 4.7，雌で 5.6 であり，C_{max} の曝露量比は雄で 7.4，雌で 6.2 であった。

表 2.6.6-4 イヌ 9 カ月間反復経口投与毒性試験におけるイブルチニブ及び代謝物の曝露量

		Males		Females	
Dose (mg/kg/day)[a]	**Day**	**Mean $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)**	**Mean C_{max} (ng/mL)**	**Mean $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)**	**Mean C_{max} (ng/mL)**
Ibrutinib					
30		343	101	221	99.3
50	271	370	147	571	176
80		2990	774	3590	650
PCI-45227 (M37)					
30		267	55.8	152	48.8
50	271	257	57.0	324	51.9
80		1140	168	1280	157
PCI-45994 (M21)[b]					
30		620	93.6	582	103
50	Week 6	517	129	1390	178
80		1600	189	2940	274
PCI-7503 (M23)[b]					
30		NC	NC	NC	NC
50	Week 6	NC	NC	NC	NC
80		1.03	0.101	2.68	0.262
PCI-45741 (M25)[b]					
30		35.5	11.3	39.5	10.9
50	Week 6	19.4	10.8	75.4	16.3
80		54.7	12.2	92.2	11.5
PCI-45752 (M34)[b]					
30		396	63.5	215	61.6
50	Week 6	232	95.1	982	128
80		898	146	1620	191

[a] NOAEL is underlined
[b] Analysis performed using a qualified non-GLP assay
NC = Not calculated due to the low number of samples containing measurable concentrations of M23 (PCI-7503)

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.6.5 がん原性試験

2.6.6.5.1 マウス 7 日間反復経口投与用量設定試験（非 GLP 試験）

【参考資料 4.2.3.4.2.1】

【試験方法】

CByB6F1 hybrid マウス（Tg.rasH2 マウスの同腹児 non-Tg 動物）（1 群雌雄各 5 例）に，溶媒に懸濁したイブルチニブ（ロット [redacted]）を 0（溶媒），100，300 及び 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，7 日間強制経口投与した。本試験は同系統のマウスを用いる 28 日間用量設定試験の用量を選択するために実施した。評価項目は，一般状態観察，体重，体重増加量，摂餌量，トキシコキネティクス評価，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした【2.6.7.10A 参照】。

【結果】

一般状態，死亡率，体重及び摂餌量：全例とも計画剖検時まで生存し，一般状態観察，体重，体重増加量及び摂餌量に本薬投与に関連した影響は認められなかった。

剖検，器官重量及び病理組織学的検査：剖検では本薬投与に関連した影響は認められなかった。300 mg/kg/日以上の投与群の雌雄において，脾臓の絶対及び相対重量に統計学的に有意な減少がみられたのみであった。病理組織学的検査では脾臓重量の減少に関連した所見は認められなかった。

トキシコキネティクス：イブルチニブの曝露量は，おおむねイブルチニブの用量の増加とともに増加した。イブルチニブの曝露量は，雄に比べて雌の方が同程度～やや高かった。1000 mg/kg/日における C_{max} は雄で 2830 ng/mL，雌で 4150 ng/mL であり，$AUC_{0\text{-}24h}$ は，雄で 20400 ng·h/mL，雌で 17000 ng·h/mL であった。

2.6.6.5.2 マウス 28 日間反復経口投与用量設定試験

【参考資料 4.2.3.4.2.2】

【試験方法】

CByB6F1 hybrid マウス（Tg.rasH2 マウスの同腹児 non-Tg 動物）（1 群雌雄各 10 例）に，溶媒に懸濁したイブルチニブ（ロット [redacted]）を 0（溶媒），100，500 及び 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，28 日間強制経口投与した。本試験は CByB6F1 Tg.rasH2（トランスジェニック）マウスを用いる 26 週間がん原性試験の用量を選択するために実施した。評価項目は，一般状態観察，体重，体重増加量，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，トキシコキネティクス評価，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした【2.6.7.10B 参照】。

【結果】

一般状態，死亡率，体重及び摂餌量：計画剖検時まで全例が生存し，一般状態観察，体重，体重増加量及び摂餌量に本薬投与に関連した影響は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査：血液学的検査では，500 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で WBC 及びリンパ球数の減少，500 mg/kg/日以上の投与群の雌で網赤血球数の増加が認められた。血液生化学的検査では，500 mg/kg/日以上の投与群の雌雄でコレステロールの増加が認められた。いずれの変動にも統計学的な有意差がみられたが，軽微な変化であった。

器官重量，剖検及び病理組織学的検査：剖検では本薬投与に関連した影響は認められなかった。器官重量では，全投薬群の雌雄で対照群と比較して脾臓の絶対及び相対重量（体重比，脳重量比）に統計学的に有意な減少がみられ，病理組織学的検査では 500 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で脾臓の濾胞辺縁帯に軽微から軽度の細胞密度の減少が認められた。500 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で肝臓重量の増加がみられたが，病理組織学的検査では関連する所見は認められなかった。雌では全投薬群で多巣性肝細胞壊死の発現頻度が用量依存的に増加したが，重症度は雄と同様に軽微であり，雄では用量依存性は認められなかった。

トキシコキネティクス：定常状態におけるイブルチニブ及び代謝物［M21，M23，M25，M34 及び PCI-45227（M37）］の C_{max} 及び AUC_{0-24h} を表 2.6.6-5 に示す。イブルチニブの曝露量は，おおむねイブルチニブの用量の増加とともに増加した。イブルチニブの曝露量は雌の方が雄よりも高かった。試験 28 日のイブルチニブの曝露量は，100 mg/kg/日投与群では試験 1 日の曝露量と同程度であったが，500 及び 1000 mg/kg/日投与群では試験 1 日の曝露量と比べて減少した。

NOAEL：本薬の投与により，血液学的パラメータ，血液生化学的パラメータ及び器官重量の変化，並びに脾臓及び肝臓に病理組織学的所見がみられたが，これらの変化の重症度は軽微から軽度であることから有害作用ではないと判断した。したがって，本試験における NOAEL は雌雄とも 1000 mg/kg/日と判断した。NOAEL における試験 28 日の AUC_{0-24h} は，雄で 9290 ng·h/mL，雌で 28400 ng·h/mL であり，C_{max} は雄で 2030 ng/mL，雌で 4890 ng/mL であった。

表 2.6.6-5 マウス 28 日間反復経口投与毒性試験におけるイブルチニブ及び代謝物の曝露量

Dose (mg/kg/day)[a]	Day	Males		Females	
		Mean AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	Mean C_{max} (ng/mL)	Mean AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	Mean C_{max} (ng/mL)
Ibrutinib					
100		2870	870	5720	1530
500	28	8460	1630	17900	3620
1000		9290	2030	28400	4890
PCI-45227 (M37)					
100		7200	1690	9290	1940
500	28	30300	3150	41900	4870
1000		41500	4750	55900	6620
PCI-45994 (M21)[b]					
100		9110	3490	6280	1910
500	28	10300	3090	35500	9050
1000		10100	1460	34800	8470
PCI-7503 (M23)[b]					
100		2.77	1.13	2.46	1.13
500	28	18.6	3.24	34.4	7.49
1000		25.6	4.34	62.6	8.95
PCI-45741 (M25)[b]					
100		2220	1060	1710	649
500	28	3980	1530	14900	3920
1000		4580	874	18800	4930
PCI-45752 (M34)[b]					
100		148	52.1	343	102
500	28	683	129	2430	548
1000		1360	278	3950	614

[a] NOAEL is underlined
[b] Analysis performed using a qualified non-GLP assay

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

【評価資料 4.2.3.5.1.1】

【試験方法】

SD 雄ラット（1 群各 22 例）に，溶媒に懸濁したイブルチニブ（ロット [redacted]）を 0（溶媒），25，50 及び 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，交配前 4 週間，交配期間中及び試験終了まで（雌の受胎が確認されるまで）強制経口投与した。また，SD 雌ラット（1 群各 22 例）に同用量を 1 日 1 回，交配前 14 日間，交配期間中及び妊娠 7 日まで強制経口投与し，妊娠 14 日に剖検して妊娠状況を評価した【2.6.7.12 参照】。

【結果】

一般状態及び死亡率：試験期間中，本薬投与に関連した死亡又は切迫屠殺は認められなかった。一般状態悪化の徴候を示すことなく，50 mg/kg/日投与群の雄 1 例の死亡及び共食いを試験 15 日に発見し，100 mg/kg/日投与群の雄 1 例がケージメイトの攻撃によると考えられる精巣の出血病変により瀕死となり切迫屠殺したが，これらは本薬投与に関連した死亡ではないと判断された。試験期間中，一般状態に本薬投与に関連した影響は認められなかった。

体重及び摂餌量：試験期間中，投薬群の体重増加量及び摂餌量は対照群と同様であった。

発情周期，交尾率及び交尾所要日数：いずれの投薬群においても発情周期，交尾所要日数，交尾率及び受胎率に本薬投与に関連した影響は認められなかった。

受胎能及び交尾行動：いずれの投薬群においても受胎能及び交尾行動に本薬投与に関連した影響は認められなかった。

精子検査：いずれの投薬群においても精子運動性，精子数及び精子形態に本薬投与に関連した影響は認められなかった。

同腹児パラメータ：いずれの投薬群においても黄体数，着床数，吸収胚数，着床前胚損失率及び着床後胚損失率，並びに生存胚数に本薬投与に関連した影響は認められなかった。

剖検：雌では本薬投与に関連した所見は認められなかった。雄では精巣及び精巣上体の重量に本薬投与に関連した影響は認められなかった。投薬群の雄では膵臓の暗色化及び膵臓のリンパ節に腫脹/出血が 1 群あたり 4 例以上にみられたが，用量依存性は認められなかった。

NOAEL：以上のことから，本薬を経口投与したときの親動物の一般毒性に対する NOAEL は 100 mg/kg/日と判断された。また，雌雄の受胎能及び生殖能に対する NOAEL についても 100 mg/kg/日と判断された。この試験では曝露量は評価されなかったが，ラット 13 週間反復経口投与毒性試験【1.13 2.6.7.7B 参照】において雌雄ラットに 100 mg/kg/日を反復経口投与したときの曝露量が得られている。

結論：最高用量の 100 mg/kg/日投与群まで雌雄の受胎能及び生殖能に影響は認められなかった。

2.6.6.6.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

【評価資料 4.2.3.5.2.1】

【試験方法】

妊娠 NZW 雌ウサギ（1 群各 20 例）に，懸濁したイブルチニブ（ロット [redacted]）を 0（溶媒），5，15 及び 45 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，妊娠 6～19 日に強制経口投与し，妊娠 28 日に帝王切開した。子宮及び卵巣を検査し，胎児数，早期及び後期吸収胚数，総着床数並びに黄体数を測定した。妊娠子宮重量を測定し，補正体重及び体重増加量を算出した。胎児については，体重測定，性別判定，外表，内臓及び骨格異常を観察した。また，1 群各 3 例を用いて，妊娠 6 及び 19 日にトキシコキネティクスを評価した【2.6.7.13 参照】。

【結果】

一般状態及び死亡率：45 mg/kg/日投与群の 20 例中 6 例が体重，摂餌量及び糞便の減少など状態悪化を示したため，妊娠 14～23 日に切迫屠殺した。その他の群では，全例とも妊娠 28 日の帝王切開時まで生存し，一般状態に本薬投与に関連した影響は認められなかった。

母動物の体重及び摂餌量：5 mg/kg/日投与群では影響は認められなかった。15 mg/kg/日投与群では，妊娠 6～8 日の投与初期に摂餌量の軽度な減少がみられたが，体重及び体重増加量は対照群と同様であった。45 mg/kg/日投与群では，投与期間中に体重増加量及び摂餌量の減少が認められたが，投与期間後に回復傾向を示した。

同腹児パラメータ及び胎児観察：5 及び 15 mg/kg/日投与群では本薬投与に関連した影響は認められなかった。45 mg/kg/日投与群では，14 例中 10 例が妊娠（切迫屠殺の 6 例も妊娠を確認）し，黄体数及び着床数に変化はみられなかったものの，吸収胚数が増加し，その結果として着床後胚損失率の増加（26%）が認められた。胎児体重及び性比に本薬投与に関連した影響は認められなかった。外表検査及び内臓検査において本薬投与に関連した有害作用は認められなかった。骨格検査では，胸骨分節の癒合がみられる胎児を有した母動物数の増加が 15 mg/kg/日（47.1%）及び 45 mg/kg/日（100%）投与群で用量依存的に認められた。

トキシコキネティクス：イブルチニブ及び代謝物の C_{max} 及び AUC を表 2.6.6-6 に示す。イブルチニブの曝露量は，おおむねイブルチニブの用量の増加とともに増加した。また，妊娠 19 日のイブルチニブの曝露量は，妊娠 6 日の曝露量とおおむね同程度であった。

NOAEL：以上のことから，本薬を経口投与したときの母動物に対する NOAEL は 15 mg/kg/日と判断され，NOAEL の妊娠 19 日におけるイブルチニブの $AUC_{0\text{-}24h}$ は 1920 ng·h/mL，C_{max} は 349 ng/mL であった。胚・胎児発生に対する NOAEL は 5 mg/kg/日と判断され，NOAEL の妊娠 19 日におけるイブルチニブの $AUC_{0\text{-}24h}$ は 714 ng·h/mL，C_{max} は 133 ng/mL であった。

結論：胎児では 15 mg/kg/日以上の投与群で用量依存的な胸骨分節の癒合が認められた。母動物では 45 mg/kg/日投与群で着床後胚損失率の増加が認められた。

表 2.6.6-6 ウサギ胚・胎児発生に関する試験におけるイブルチニブ及び代謝物の曝露量

	Gestation Day 6			Gestation Day 19		
Dose (mg/kg/day)[a]	**5**	**15**	**45**	**5**	**15**	**45**
			Ibrutinib			
Mean C_{max} (ng/mL)	110	390	1030	133	349	597
Mean AUC[b] (ng.h/mL)	618[c]	1700	6700	714[d]	1920	4670
			M37 (PCI-45227)			
Mean C_{max} (ng/mL)	67.9	313	1240	90.7	249	573
Mean AUC[b] (ng.h/mL)	593	1740	9730	553	1760	5760
			M21 (PCI-45994)[h]			
Mean C_{max} (ng/mL)	4.33	10.1	16.8	4.60	8.92	11.0
Mean AUC[b] (ng.h/mL)	18.4[f]	44.4[g]	151	24.6[g]	56.2[g]	102
			M23 (PCI-7503)[h]			
Mean C_{max} (ng/mL)	2.62	4.12	15.5	2.50	7.32	23.5
Mean AUC[b] (ng.h/mL)	47.6[e]	80.6[e]	285[e]	45.0	103	384
			M25 (PCI-45741)[h]			
Mean C_{max} (ng/mL)	106	497	780	171	362	523
Mean AUC[b] (ng.h/mL)	498	1590	5000	667	1630	4210
			M34 (PCI-45752)[h]			
Mean C_{max} (ng/mL)	7.56	40.2	126	15.6	47.9	131
Mean AUC[b] (ng.h/mL)	62.5	221	1060	93.8	335	1350

[a] NOAEL for embryo/fetal development is underlined
[b] $AUC_{0-\infty}$ for Gestation Day 6 and AUC_{0-24h} for Gestation Day 19
[c] AUC_{0-24h} and n=1; 2 animals excluded because AUC extrapolation >25%
[d] n=2; 1 animal excluded because AUC extrapolation >25%
[e] AUC_{0-24h}, since AUC extrapolation >25% not included in calculation
[f] AUC_{0-7h}
[g] n=2
[h] Analysis performed using a qualified non-GLP assay

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当資料なし

2.6.6.8 その他の毒性試験

該当資料なし

2.6.6.9 考察及び結論

2.6.6.9.1 反復投与試験における標的器官及び組織

ラット及びイヌを用いて，イブルチニブを 1 日 1 回経口投与し，ラットでは最長 6 カ月間，イヌでは最長 9 カ月間の反復投与毒性試験を実施した。初回申請時のラット及びイヌの 13 週間反復経口投与毒性試験，並びに今回実施したラット 6 カ月間及びイヌ 9 カ月間反復経口投与毒性試験における主な毒性所見の比較を表 2.6.6-7 及び表 2.6.6-8 に示す。

ラット 13 週間反復投与毒性試験における主な所見は 100 又は 300（雄）/175（雌）mg/kg/日投与群でみられ，標的器官及び組織は，リンパ節，脾臓，胸腺，前胃，腸，膵臓，骨皮質及び骨梁であった【1.13 2.6.6.9.3 参照】。一般状態観察では，本薬投与に関連した影響として軟便が 100

及び 300/175 mg/kg/日投与群でみられ，100 mg/kg/日以上の用量で鼻出血に関連した変化として鼻周囲の赤色物質がみられた【1.13 2.6.6.9.3 参照】。一方，ラット 6 カ月間反復投与毒性試験では，雄で最高用量の 100 mg/kg/日投与群まで特記すべき所見は認められず，NOAEL は 100 mg/kg/日と判断された。また，雌では 80 mg/kg/日投与群で体重及び体重増加量の減少，並びに死因不明の死亡が 1 例に認められたことから NOAEL は 50 mg/kg/日と判断された。

イヌ 13 週間反復投与毒性試験における主な所見は 80/60 又は 220/120 mg/kg/日投与群でみられ，標的器官は腸管，パイエル板及び胃であった【1.13 2.6.6.9.3 参照】。一般状態観察では，本薬投与に関連した影響として軟便又は下痢が 80/60 及び 220/120 mg/kg/日投与群で認められた【1.13 2.6.6.9.3 参照】。眼科学的検査では高用量群（220/120 mg/kg/日）の 1 例に軽度な角膜ジストロフィー/混濁が認められた【1.13 2.6.6.9.3 参照】。一方，イヌ 9 カ月間反復投与毒性試験では最高用量の 80 mg/kg/日投与群まで特記すべき所見は認められず，NOAEL は雌雄ともに 80 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.9.1.1 ラット及びイヌのリンパ器官（下顎リンパ節，脾臓及びパイエル板）

ラット 4 週間反復投与毒性試験でみられた，下顎リンパ節の腫大，下顎リンパ節における形質細胞，リンパ球及び組織球の傍皮質及びリンパ洞への凝集及び浸潤に特徴づけられるリンパ濾胞過形成は，ラット 2 及び 13 週間反復投与毒性試験ではみられず【1.13 2.6.6.9.3.1 参照】，ラット 6 カ月間反復投与毒性試験においても認められなかった。

ラット 4 週間反復投与毒性試験では雌雄の高用量群（雄 300 mg/kg/日，雌 150 mg/kg/日），ラット 4 週間免疫毒性試験では雌の高用量群（100 mg/kg/日）に脾臓のリンパ球枯渇が認められた。この所見と関連した変化として，免疫毒性試験では骨髄リンパ球の減少，IgM 及び IgG 濃度の減少，並びにリンパ球及び WBC 数の減少が認められた【1.13 2.6.6.9.3.1 参照】。しかしながら，骨髄細胞に対する影響は，ラット 6 カ月間及びイヌ 9 カ月間反復投与毒性試験のいずれにおいても認められなかった。

ラット 13 週間反復投与毒性試験では，脾臓に外套帯の軽微から重度のリンパ球枯渇，腋窩，下顎又は腸間膜のリンパ節皮質に軽微から中等度のリンパ球枯渇が認められた。脾臓の外套帯のリンパ球枯渇は，イムノフェノタイピングを評価した動物でみられた B 細胞数の減少と関連した変化であった【1.13 2.6.6.9.3.1 参照】。しかしながら，ラット 6 カ月間反復投与毒性試験では，全投薬群の雄及び 80 mg/kg/日投与群の雌で脾臓重量の減少がみられたが，病理組織学的所見に関連した変化は認められなかった。

イヌ 13 週間反復投与毒性試験では 60～220 mg/kg/日の用量で【1.13 2.6.6.9.3.1 参照】，イヌ 9 カ月間反復投与毒性試験では 50～80 mg/kg/日の用量で，小腸又は大腸のパイエル板にリンパ球枯渇が認められた。変化の程度は軽微から軽度であり，パイエル板の胚中心及び外套帯のサイズ減少によって特徴づけられる。リンパ球枯渇はイブルチニブの薬理作用から予想された所見であり【1.13 2.6.6.9.3.1 参照】，休薬によって完全に回復した。

2.6.6.9.1.2 ラット及びイヌの消化管

ラット 13 週間反復投与毒性試験では，300/175 mg/kg/日投与群で消化管に対する影響として，盲腸，結腸又は直腸に軽微から軽度の急性炎症が認められた。一般状態観察では投与期間を通じ

て，これらの動物では軟便がみられ，肛門周囲に褐色物質の付着が認められた。ラット 4 週間反復投与毒性試験では 300 mg/kg/日投与群の雄で前胃に軽度の扁平上皮過形成がみられ，ラット 13 週間反復投与毒性試験では 175 mg/kg/日投与群の雌で前胃に軽微から中等度の浮腫及び扁平上皮萎縮が認められた【1.13 2.6.6.9.3.2 参照】。これらの所見は全身毒性（体重減少，胃潰瘍あるいは胸腺アポトーシス）がみられた用量でのみ顕著に認められたが，ラット 6 カ月間反復投与毒性試験では認められなかった。これらの所見は全身毒性に随伴していたことから，毒性学的な意義は低いと考える。

イヌ 4 週間反復投与毒性試験では，150 mg/kg/日投与群の雄 3 例中 2 例及び雌 3 例中 1 例で，病理組織学的に腸粘膜に軽微から軽度の炎症が認められた。これらは，一般状態観察でみられた軟便及び下痢，並びに好中球数，単球数又は好酸球数の増加と関連した変化であった。イヌ 13 週間反復投与毒性試験では，試験 31 日に切迫屠殺した 220 mg/kg/日投与群の雄 1 例に十二指腸潰瘍及び胃上皮のびらんに加えて，腸に急性炎症が認められた。220/120 mg/kg/日投与群の雌では胃に軽微から軽度の平滑筋変性が認められた。一般状態観察では，80/60 及び 220/120 mg/kg/日投与群で，投与期間を通じて軟便，粘液便，下痢又は赤色物質を含む下痢が認められた【1.13 2.6.6.9.3.2 参照】。ラット及びイヌの消化管でみられた一般状態の変化及び病理組織学的変化は，休薬により完全に回復した【1.13 2.6.6.9.3.2 参照】。イヌ 9 カ月間反復投与毒性試験では，最高用量の 80 mg/kg/日投与群においても，消化管に本薬投与に関連した影響は認められなかった。

2.6.6.9.1.3 ラットの膵臓

ラット 2 又は 13 週間反復投与毒性試験では，雌雄ともに膵臓に軽微から中等度の腺房萎縮がみられ【1.13 2.6.6.9.3.3 参照】，ラット 6 カ月間反復投与毒性試験においても腺房萎縮が認められた。腺房萎縮は，膵臓の内分泌部と外分泌部の接合部，膵外分泌部（腺房）又は間質組織に関連し，チモーゲン顆粒減少，腺房細胞の小型化又は萎縮，微小出血又は赤血球の血管外漏出に特徴づけられた。ラット 6 カ月間反復投与毒性試験では，ベルリンブルー染色陽性の褐色色素（ヘモジデリン）が認められた。腺房萎縮の発現頻度及び重症度は，雌よりも雄の方が顕著であった。低用量における腺房萎縮は概して軽微から軽度な変化であり，有害作用とは考えられなかったが，高用量における腺房萎縮は，線維化，ヘモジデリンに一致する褐色色素及び混合性炎症細胞浸潤を伴っており，有害作用であると考えられた。なお，膵臓酵素の漏出及び膵炎に典型的な自己貪食像は認められなかった。

ラット 2 週間反復投与毒性試験では，血清アミラーゼ及びリパーゼ濃度を測定したが，変化は認められず【1.13 2.6.6.3.2 参照】，その後の長期投与毒性試験では測定しなかった【1.13 2.6.6.3.3 及び 1.13 2.6.6.3.4 参照】。ラット 13 週間反復投与毒性試験の高用量では 42 日間の休薬期間終了後も線維化及び褐色色素沈着がみられ，腺房萎縮は完全には回復しなかったが，所見の重症度は中等度が軽微から軽度（有害作用ではない）に軽減し，回復傾向が認められた【1.13 2.6.6.3.4 参照】。ラット 6 カ月間反復投与毒性試験では，膵臓の所見は軽微から軽度であり，有害作用でないと判断した。

ラットの反復投与毒性試験でみられた膵臓の所見は，高齢ラットによくみられる自然発生病変と形態学的に一致しており，12 週齢から発現した報告もある[1),2),3)]。自然発生的にみられる膵臓所見も，雄において発現率及び重症度が高い。本薬の曝露によって，これらの所見が早発化あ

るいは頻度及び重症度が高くなる可能性が考えられる。間質組織ではベルリンブルー染色陽性の褐色色素（ヘモジデリン）及び赤血球が顕著に認められた。ラットの膵臓は特にうっ血状態に感受性が高く，第 Xa 因子阻害剤であるリバーロキサバンなど，凝固能に影響を及ぼす医薬品においても同様の病変が認められている[4)]。BTK はラットの血小板及び巨核球に発現している。本薬を投与したラットでは重篤な出血はみられていないが，鼻出血によると考えられる軽度な痂皮形成が鼻周囲に認められている。

2.6.6.9.1.4 ラットの骨

ラット 13 週間反復投与毒性試験では，胸骨及び大腿骨の軽微から軽度の骨梁の減少を伴った骨皮質の菲薄化が，主として，100 及び 175 mg/kg/日投与群の雌で認められ，骨の病理組織学的変化は，6 週間の休薬により回復した【1.13 2.6.6.9.3.4 参照】。骨の変化は，ラット 6 カ月間反復投与毒性試験では雌雄とも最高用量（雄 100 mg/kg/日，雌 80 mg/kg/日）まで認められなかった。

2.6.6.9.1.5 ラットの肝臓

ラット 4 週間反復投与毒性試験では，300/150 mg/kg/日投与群の雌雄数例に軽微な肝細胞壊死（限局性から多巣性）が認められ，投与終了時のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は，300/150 mg/kg/日投与群の雌雄でそれぞれ 132%及び 94%増加した【1.13 2.6.6.9.3.5 参照】。ラット 13 週間反復投与毒性試験においても，100 及び 300 mg/kg/日投与群の雄で ALT の軽度な増加が認められたが，肝臓に病理組織学的変化は認められなかった【1.13 2.6.6.9.3.5 参照】。ラット 6 カ月間反復投与毒性試験では，全投薬群の雌において肝臓の絶対及び相対重量の減少がみられたが，用量依存的な変化ではなく，関連する病理組織学的変化も認められなかった。また，80 mg/kg/日投与群の雌ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び ALT の増加がみられたが，1 例の増加に起因したものであった。ラット反復投与毒性試験でみられた肝臓の所見は軽度であり，有害作用でないと判断した。

2.6.6.9.1.6 イヌにおける角膜変化

イヌ 4 週間反復投与毒性試験では，投与期間中及び休薬期間中の眼科学的検査で高用量群（150 mg/kg/日）の 10 例中 3 例に角膜ジストロフィー/混濁が認められた。角膜ジストロフィーの程度は軽度から中等度を示し，限局性から多巣性の変化であった。病変は前部角膜実質の上皮下に認められ，2 例は片側性，1 例は両側性であった。病理組織学的検査では，眼科学的検査でみられた角膜ジストロフィーと関連した変化は認められなかった【1.13 2.6.6.9.3.6 参照】。イヌ 13 週間反復投与毒性試験では，220/120 mg/kg/日投与群の雄 1 例で投与最終週及び休薬期間中に軽度な両側性の角膜ジストロフィー/変性が認められた【1.13 2.6.6.9.3.6 参照】。両試験で認められた角膜病変は，ビーグル犬で自然発生的にみられる典型的な偶発的所見であると考えられたが，高用量群のみに認められたことから，イブルチニブとの関連性（直接的な原因又は背景変化の増悪）を否定することはできなかった。ビーグル犬は，角膜脂質代謝障害に起因した角膜ジストロフィー（混濁）に，特になりやすいと考えられている[5)]。角膜での酸化ストレスが，脂質膜の過酸化及びプロテオグリカンの減少を引き起こし，角膜混濁に至ることが知られている[6)]【1.13

2.6.6.9.3.6 参照】。イヌ 9 カ月間反復投与毒性試験では，角膜病変は最高用量の 80 mg/kg/日投与群においても認められなかった。

2.6.6.9.1.7 ラット及びイヌの血清たん白

ラット及びイヌにおいて，イブルチニブの 1 日 1 回経口投与により，高用量群では血清たん白濃度の軽度な減少が認められた。6 カ月間までのラット反復投与毒性試験では，80 mg/kg/日以上の投与群で総たん白，アルブミン及びグロブリン減少がみられたが，軽度な変化であり，有害作用ではないと判断した。これらの減少は，4～6 週間の休薬により完全に回復した。イヌ反復投与毒性試験においてもアルブミン及びグロブリンの軽度な減少がみられたが，いずれも可逆的な変化であった。なお，グロブリンの減少は B 細胞系列に対する薬理作用の二次的変化であると推察される。たん白質の喪失は，一般に，消化管炎症に続発してみられる変化である（たん白喪失性腸症）[7)]。ラット 6 カ月間及びイヌ 9 カ月間反復投与毒性試験ではみられていないが，ラット及びイヌの 13 週間反復投与毒性試験では，一般状態観察で軟便及び下痢などの糞便異常がみられ，病理組織学的検査で腸管に炎症性変化が認められており，ラット及びイヌでみられた血清たん白濃度の減少は，消化管の炎症に起因する変化であると考えられた【1.13 2.6.6.9.3.7 参照】。

表 2.6.6-7 イブルチニブのラット 13 週間及び 6 カ月間反復経口投与毒性試験における主な毒性所見

Affected Site or System	**Studies**	
	13-Week	**6-Month**
Whole body	Mortality, 300 mg/kg/day dose level was not tolerated - 8 males at 300 mg/kg/day found dead or euthanized *in extremis* - 1 female at 175 mg/kg/day found dead	Mortality, undetermined etiology - 1 Female at 80 mg/kg/day ↓ Body weight/body weight gain - Females at 80 mg/kg/day
Lymphoid Nodes or Peyer's Patches	Lymphoid depletion in lymph nodes: - Females at 175 mg/kg/day	No treatment-related changes
Clinical correlates in lab animals	↓ *Mean B-cell counts (F=84%) in peripheral blood*	–
Spleen	Lymphoid depletion in spleen: - Females at 175 mg/kg/day	No adverse findings
Clinical correlates in lab animals	↓ *Mean B-cell counts (F=84%) in peripheral blood*	–
Gastrointestinal Tract	Edema, ulceration, and squamous epithelium atrophy of nonglandular stomach: - Females at 175 mg/kg/day Acute inflammation in intestine with ulceration - Females at 175 mg/kg/day	No treatment-related changes
Clinical correlates in lab animals	*Soft feces with yellow or brown material on urogenital or anogenital areas*	–
Pancreas	Moderate acinar atrophy: - Males at 100 and 300 mg/kg/day	No adverse findings
Clinical correlates in lab animals	*None*	–
Bone	Thinning of cortical bone and fewer primary trabeculae: - Males at 300 mg/kg/day - Females at 100 and 175 mg/kg/day	No treatment-related changes
Clinical correlates in lab animals	*None*	–
NOAEL:	30 mg/kg/day (HED = 4.8)	100 mg/kg/day (male; HED=16) 50 mg/kg/day (female, HED=8)

F = female; HED = human equivalent dose; NOAEL = no-observed-adverse-effect level; ↓ = decrease

表 2.6.6-8 イブルチニブのイヌ 13 週間及び 9 カ月間反復経口投与毒性試験における主な毒性所見

Affected Site or System	Studies	
	13-Weeks	9-Month
Whole body	Mortality, 220/110 mg/kg/day -1 Male euthanized *in extremis* with enterocolitis	No adverse findings
Lymphoid Nodes or Peyer's Patches	Lymphoid depletion in Peyer's patches: - Males and females at 80/60 and 220/120 mg/kg/day	No adverse findings
Clinical correlates in lab animals	↓ *Mean lymphocyte counts in peripheral blood at the 220/120 mg/kg dose level*	–
Spleen	No treatment-related changes	No treatment-related changes
Clinical correlates in lab animals	–	–
Gastrointestinal Tract	Smooth muscle degeneration in stomach: - Females at 220/120 mg/kg/day Acute inflammation in the intestines: - One female at 220/120 mg/kg/day	No treatment-related changes
Clinical correlates in lab animals	*Abnormal excreta (soft feces, mucoid feces, and/or diarrhea)*	–
Pancreas	No treatment-related changes	No treatment-related changes
Clinical correlates in lab animals	–	–
Bone	No treatment-related changes	No treatment-related changes
Clinical correlates in lab animals	–	–
NOAEL:	30 mg/kg/day (HED = 16)	80 mg/kg/day (HED=43)

HED = human equivalent dose; NOAEL = no-observed-adverse-effect level; ↓ = decrease

2.6.6.9.2 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を実施した結果，最高用量の 100 mg/kg/日投与群まで雌雄の受胎能及び生殖能に影響は認められず，雌雄の受胎能及び生殖能に対する NOAEL は 100 mg/kg/日と判断された。

ラット胚・胎児発生に関する試験を実施した結果，80 mg/kg/日投与群では，着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少がみられ，胎児に内臓奇形及び骨格変異が認められた。胎児に奇形がみられたことから，イブルチニブは催奇形性物質と考えられた。40 及び 80 mg/kg/日投与群では，平均胎児体重の減少が認められた。したがって，胚・胎児発生に対する NOAEL は 10 mg/kg/日であると判断された。NOAEL の妊娠 17 日におけるイブルチニブの 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積は 1278 ng·h/mL，C_{max} は 466 ng/mL であった【1.13 2.6.6.9.5 参照】。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験を実施した結果，15 及び 45 mg/kg/日投与群では，胎児に骨格異常（胸骨分節の癒合）が用量依存的に認められた。45 mg/kg/日投与群では着床後胚損失率の増加も認められた。したがって，胚・胎児発生に対する NOAEL は 5 mg/kg/日であると判断された。NOAEL の妊娠 19 日におけるイブルチニブの $AUC_{0\text{-}24h}$ は 714 ng·h/mL，C_{max} は 133 ng/mL であった。

NOAEL の妊娠ラット及び妊娠ウサギにおけるイブルチニブの平均 AUC は患者に 560 mg/日を投与する場合の平均 AUC と同等かやや低値を示した。

表 2.6.6-9 トキシコキネティクスの比較：定常状態におけるイブルチニブのトキシコキネティクスパラメータ（平均値）

Study Description	Route	Dose Level [a] (mg/kg/d)	Study Day[b]	T_{max} (h) M | F	C_{max} (ng/mL) M | F	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) M | F	AUC/dose (mg·h/mL) M | F	Human Equivalent Dose (mg/kg/d)[c]
Six-month toxicity study in rats [4.2.3.2.1]	PO[d]	25 <u>50</u> <u>100M</u>, 80F	177	0.5 | 0.5 2.8 | 0.9 1.6 | 1.3	390 | 1220 555 | <u>1500</u> <u>641</u> | 2290	1640 | 2990 2970 | <u>6820</u> <u>4430</u> | 11200	65.6 | 120 59.4 | 136 44.3 | 140	4 <u>8</u> <u>16M</u>, 13F
Nine-month toxicity study in dogs [4.2.3.2.2]	PO[d]	30 50 <u>80</u>	271	1.25 | 0.5 0.5 | 1.5 2.0 | 2.0	101 | 99.3 147 | 176 <u>774</u> | <u>650</u>	343 | 221 370 | 571 <u>2990</u> | <u>3590</u>	11.4 | 7.37 7.4 | 11.4 37.4 | 44.9	16 27 <u>43</u>
Clinical dose in patients	PO[e]	9.3[f] (560 mg/d)	8	1.97[g]	164[g]	953[g]	ND	9.3

[a] Reported no-observed-adverse-effect dose level is underlined.
[b] First day of dosing designated study day 1 for nonclinical studies and study day 1 for clinical studies.
[c] Conversion factors: rat = 0.16; dog = 0.54
[d] Suspension formulation of micronized ibrutinib.
[e] Capsule formulation of micronized ibrutinib.
[f] Values are calculated for a 60 kg patient.
[g] Values are means of data from clinical study PCYC-1104-CA in mantle cell lymphoma (MCL) patients at 560 mg/day (C_{max}, T_{max}: n=45, AUC: n=43)
F = female; M = male; PO = per os, oral

表 2.6.6-10 トキシコキネティクスの比較：定常状態における代謝物 PCI-45227（M37）のトキシコキネティクスパラメータ（平均値）

Study Description	Route	Dose Level [a] (mg/kg/d)	Study Day[b]	T_{max} (h) M | F	C_{max} (ng/mL) M | F	AUC_{0-24h} (ng·h/mL) M | F	AUC_{0-24h} M/P Ratio M | F	Human Equivalent Dose (mg/kg/d)[c]
Six-month toxicity study in rats [4.2.3.2.1]	PO[d]	25	177	1.1 | 1.0	229 | 501	1330 | 2350	0.81 | 0.79	4
		50		3.3 | 1.5	424 | 810	3210 | 5350	1.08 | 0.78	8
		100M, 80F		1.9 | 2.5	555 | 1390	4400 | 8470	0.99 | 0.76	16M, 13F
Nine-month toxicity study in dogs [4.2.3.2.2]	PO[d]	30	271	1.5 | 0.5	55.8 | 48.8	267 | 152	0.78 | 0.69	16
		50		1.0 | 1.5	57.0 | 51.9	257 | 324	0.69 | 0.57	27
		80		4.0 | 3.0	168 | 157	1140 | 1280	0.38 | 0.36	43
Clinical dose in patients	PO[e]	9.3[f] (560 mg/day)	8	2.39[g]	122[g]	1263[g]	ND	9.3

[a] No-observed-adverse-effect dose level is underlined.
[b] First day of dosing designated study day 1 for nonclinical studies and study day 1 for clinical studies.
[c] Conversion factors: rat = 0.16; dog = 0.54
[d] Suspension formulation of micronized ibrutinib.
[e] Capsule formulation of micronized ibrutinib.
[f] Values are calculated for a 60 kg patient.
[g] Values are means of data from clinical study PCYC-1104-CA in MCL patients at 560 mg/day (C_{max}, T_{max}: n=45, AUC: n=44)
F = female; M = male; M/P = metabolite/parent; PO = per os, oral

2.6.6.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.6.11 参考文献

1） Greaves P. Liver and Pancreas. Histopathology of Preclinical Toxicity Studies 3rd edition. Amsterdam: Academic Press; 2007.P.515-8.

2） McInnes EF, editors. Wistar and Sprague-Dawley rats. Background Lesions in Laboratory Animals - A Color Atlas. St Louis: Saunders;2012.p.17-36.

3） Imaoka M, Satoh H, Furuhama K. Age- and sex-related differences in spontaneous hemorrhage and fibrosis of the pancreatic islets in Sprague-Dawley rats. Toxicol Pathol. 2007;35 (3):388-94.

4） Brenneman KA, Ramaiah SK, Rohde CM, Messing DM, O'Neil SP, Gauthier LM, et al. Mechanistic investigations of test article-induced pancreatic toxicity at the endocrine-exocrine interface in the rat. Toxicol Pathol. 2014;42(1):229-42.

5） Roth AM, Ekins MB, Waring GO 3rd, Gupta LM, Rosenblatt LS. Oval corneal opacities in beagles. III. Histochemical demonstration of stromal lipids without hyperlipidemia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1981;21:95-106.

6） Lassen N, Black WJ, Estey T, Vasiliou V. The role of corneal crystallins in the cellular defense mechanisms against oxidative stress. Semin Cell Dev Biol. 2008;19(2):100-12.

7） Willard MD. Disorders of the intestinal tract. In: Nelson RW, Couto CG, editors. *Small Animal Internal Medicine* 2nd edition. St Louis:Mosby;1998:p.453.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

Test Article: Ibrutinib

Species and Strain	Route (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)[a]	Batch No.	TK	GLP	Testing Facility	Study No.	Location in CTD
Repeat-Dose Toxicity									
Rat/Sprague-Dawley	PO (0.5% MC, 0.1% SLS)	6 months + 1 month recovery	0, 25, 50, 100[b] (M) /80 (F)	[redacted]	Y	Y	[redacted], US	[redacted]-057-R-PO-TX (TOX10827)	4.2.3.2.1
Dog/Beagle	PO (0.5% MC, 0.1% SLS)	9 months + 1 month recovery	0, 30, 50, 80	[redacted]	Y	Y	[redacted], US	[redacted]-060-D-PO-TX (TOX10828)	4.2.3.2.2
Carcinogenicity									
Mouse/ CByB6F1 hybrid (Tg.rasH2 non-transgenic littermates)	PO (0.5% MC, 0.1% SLS)	7 days	0, 100, 300, 1000	[redacted]	Y	N	[redacted], US	[redacted]-238-M-PO-TXE (TOX11071)	4.2.3.4.2.1
Mouse/ CByB6F1 hybrid (Tg.rasH2 non-transgenic littermates)	PO (0.5% MC, 0.1% SLS)	28 days	0, 100, 500, 1000	[redacted]	Y	Y	[redacted], US	[redacted]-239-M-PO-TX (TOX10814)	4.2.3.4.2.2
Reproductive and Developmental Toxicity									
Rat/Sprague-Dawley	PO (0.5% MC, 0.1% SLS)	M: 4 weeks pre-pairing, during pairing and until confirmation of fertility F: 2 weeks pre-pairing, during pairing until Day 7 of presumed pregnancy	0, 25, 50, 100	[redacted]	N	Y	JRD, Belgium	[redacted]-205-R-PO-RP (TOX11002)	4.2.3.5.1.1
Rabbit/New Zealand White	PO (0.5% MC, 0.1% SLS)	GD 6-19	0, 5, 15, 45	[redacted]	Y	Y	JRD, Belgium	[redacted]-133-B-PO-TT (TOX10823)	4.2.3.5.2.1

[a] For Repeat-Dose Toxicity Studies, the NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level) at the time of study completion is underlined, if applicable.
[b] NOAEL was 100 mg/kg/day for males and 50 mg/kg/day for females

[redacted] = [redacted]; F = female; GD = gestation day; [redacted] = [redacted]; JRD = Janssen Research & Development; M = male; MC = Methylcellulose; N= no; PO = oral; SLS = sodium lauryl sulfate; TK = toxicokinetics; Y = yes

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

Test Article: Ibrutinib

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	Doses (mg/kg)	Analyte	GLP Compliance	Study No.	Location in CTD
Repeat-Dose Toxicity Study (6-month and 1-month recovery)	Sprague-Dawley Rat	PO (0.5% MC, 0.1% SLS)	0, 25, 50, 100 (M) /80 (F)	ibrutinib PCI-45227 (M37) [a] M23, M25, M34, M21	Y [b]	[redacted]-057-R-PO-TX (TOX10827)	4.2.3.2.1
Repeat-Dose Toxicity Study (9-month and 1-month recovery)	Beagle Dog	PO (0.5% MC, 0.1% SLS)	0, 30, 50, 80	ibrutinib PCI-45227 (M37) [a] M23, M25, M34, M21	Y [b]	[redacted]-060-D-PO-TX (TOX10828)	4.2.3.2.2
Range-Finding Study (7-days)	CByB6F1 hybrid mouse (Tg.rasH2 non-transgenic littermate)	PO (0.5% MC, 0.1% SLS)	0, 100, 300, 1000	ibrutinib PCI-45227 (M37) [a]	N	[redacted]-238-M-PO-TXE (TOX11071)	4.2.3.4.2.1
Range-Finding Study (28-days)	CByB6F1 hybrid mouse (Tg.rasH2 non-transgenic littermate)	PO (0.5% MC, 0.1% SLS)	0, 100, 500, 1000	ibrutinib PCI-45227 (M37) [a] M23, M25, M34, M21	Y [b]	[redacted]-239-M-PO-TX (TOX10814)	4.2.3.4.2.2
Reproductive and Developmental Toxicity-Embryo/Fetal Development	New Zealand White Rabbit	PO (0.5% MC, 0.1% SLS)	0, 5, 15, 45	ibrutinib PCI-45227 (M37) [a] M23, M25, M34, M21	Y [b]	[redacted]-133-B-PO-TT (TOX10823)	4.2.3.5.2.1

[a] PCI-45227 (M37) is a dihydrodiol metabolite of ibrutinib
[b] M21, M23, M25, and M34 determined according to non-GLP

F = female; M = male; MC = methylcellulose; PO = oral; SLS = sodium lauryl sulfate

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表

Test Article: Ibrutinib

Daily Dose (mg/kg)	Ibrutinib Steady-State $AUC_{0\text{-}24h}$ or AUC_{last} (ng·h/mL)					
	Rat		Rabbit	Dog		Human
	M	F	F	M	F	(M+F)
5[j]			714			
7.0[a]						680[f]
9.3[b]						953[g]
10[c]		1278				
15[j]			1920			
25[h]	1640	2990				
30[d,e]	2480	19712		377	1683	
30[i]				343	221	
40[c]		5348				
45[j]			4670			
50[h,i]	2970	6820		370	571	
60[e]				3414	2211	
80[c]		13729				
80[h,i]		11200		2990	3590	
100[d]	5506	20661				
100[h]	4430					
120[e]				12179	6628	
175[d]		51549				
300[d]	21732					

[a] Daily dose calculated based on 60 kg patient at 420 mg dose
[b] Daily dose calculated based on 60 kg patient at 560 mg dose
[c] $AUC_{0\text{-}24h}$ from Study [redacted]-132-R-PO-TT, Embryo/fetal development study (pregnant rats)
[d] $AUC_{0\text{-}last}$ from Study [redacted]-068-R-PO-TX, 13-week toxicity study in rats
[e] $AUC_{0\text{-}last}$ from Study [redacted]-069-D-PO-TX, 13-week toxicity study in dogs
[f] $AUC_{0\text{-}24h}$ from Study PCYC-1102 in CLL patients, Groups 1 and 4 pooled (420 mg/day, n=45)
[g] $AUC_{0\text{-}24h}$ from Study PCYC-1104 in MCL patients (560 mg/day, n = 43)
[h] $AUC_{0\text{-}24h}$ from Study [redacted]-057-R-PO-TX (TOX10827), 6-month toxicity study in rats
[i] $AUC_{0\text{-}24h}$ from Study [redacted]-060-D-PO-TX (TOX10828), 9-month toxicity study in dogs
[j] $AUC_{0\text{-}24h}$ from Study [redacted]-133-B-PO-TT (TOX10823), Embryo/fetal development study (pregnant rabbits)

(Continued)

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表（続き）

Test Article: Ibrutinib

Daily Dose (mg/kg)	Ibrutinib Steady-State C_{max} (ng/mL)					
	Rat		Rabbit	Dog		Human
	M	F	F	M	F	(M+F)
5[j]			133			
7.0[a]						132[f]
9.3[b]						164[g]
10[c]		466				
15[j]			349			
25[h]	390	1220				
30[d,e]	618	1413		151	451	
30[i]				101	99	
40[c]		1310				
45[j]			597			
50[h,i]	555	1500		147	176	
60[e]				1115	842	
80[c]		2627				
80[h,i]		2290		774	650	
100[d]	666	1923				
100[h]	641					
120[e]				1859	1044	
175[d]		3970				
300[d]	1847					

[a] Daily dose calculated based on 60 kg patient at 420 mg dose
[b] Daily dose calculated based on 60 kg patient at 560 mg dose
[c] Study [redacted]-132-R-PO-TT, Embryo/fetal development study (pregnant rats)
[d] Study [redacted]-068-R-PO-TX, 13-week toxicity study in rats
[e] Study [redacted]-069-D-PO-TX, 13-week toxicity study in dogs
[f] Study PCYC-1102 in CLL patients, Groups 1 and 4 pooled (420 mg/day, n=47)
[g] Study PCYC-1104 in MCL patients (560 mg/day, n = 45)
[h] Study [redacted]-057-R-PO-TX (TOX10827), 6-month toxicity study in rats
[i] Study [redacted]-060-D-PO-TX (TOX10828), 9-month toxicity study in dogs
[j] Study [redacted]-133-B-PO-TT (TOX10823), Embryo/fetal development study (pregnant rabbits)

(Continued)

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表（続き）

Test Article: Ibrutinib
Analyte: Metabolite PCI-45227

Daily Ibrutinib Dose (mg/kg)	PCI-45227 (M37) Steady-State $AUC_{0\text{-}24\ h}$ or $AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)					
	Rat		Rabbit	Dog		Human
	M	F	F	M	F	(M+F)
5[j]			553			
7.0[a]						1248[f]
9.3[b]						1263[g]
10[c]		1203				
15[j]			1760			
25[h]	1330	2350				
30[d,e]	1536	12758		122	347	
30[i]				267	152	
40[c]		5110				
45[j]			5760			
50[h,i]	3210	5350		257	324	
60[e]				768	352	
80[c]		12027				
80[h,i]		8470		1140	1280	
100[d]	3698	6872				
100[h]	4400					
120[e]				1488	1131	
175[d]		13055				
300[d]	17547					

[a] Daily dose calculated based on 60 kg patient at 420 mg dose
[b] Daily dose calculated based on 60 kg patient at 560 mg dose
[c] $AUC_{0\text{-}24h}$ from Study [redacted]-132-R-PO-TT, Embryo/fetal development study (pregnant rats)
[d] $AUC_{0\text{-}last}$ from Study [redacted]-068-R-PO-TX, 13-week toxicity study in rats
[e] $AUC_{0\text{-}last}$ from Study [redacted]-069-D-PO-TX, 13-week toxicity study in dogs
[f] $AUC_{0\text{-}24h}$ from Study PCYC-1102 in CLL patients, Groups 1 and 4 pooled (420 mg/day, n=45)
[g] $AUC_{0\text{-}24h}$ from Study PCYC-1104 in MCL patients (560 mg/day, n = 44)
[h] $AUC_{0\text{-}24h}$ from Study [redacted]-057-R-PO-TX (TOX10827), 6-month toxicity study in rats
[i] $AUC_{0\text{-}24h}$ from Study [redacted]-060-D-PO-TX (TOX10828), 9-month toxicity study in dogs
[j] $AUC_{0\text{-}24h}$ from Study [redacted]-133-B-PO-TT (TOX10823), Embryo/fetal development study (pregnant rabbits)

(Continued)

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表（続き）

Test Article: Ibrutinib
Analyte: Metabolite PCI-45227

Daily Ibrutinib Dose (mg/kg)	PCI-45227 (M37) Steady-State C_{max} (ng/mL)					
	Rat		Rabbit	Dog		Human
	M	F	F	M	F	(M+F)
5[j]			90.7			
7.0[a]						122[f]
9.3[b]						122[g]
10[c]		261				
15[j]			249			
25[h]	229	501				
30[d,e]	283	744		33.7	67.9	
30[i]				55.8	48.8	
40[c]		726				
45[j]			573			
50[h,i]	424	810		57.0	51.9	
60[e]				122	102	
80[c]		1665				
80[h,i]		1390		168	157	
100[d]	405	736				
100[h]	555					
120[e]				164	127	
175[d]		956				
300[d]	1322					

[a] Daily dose calculated based on 60 kg patient at 420 mg dose
[b] Daily dose calculated based on 60 kg patient at 560 mg dose
[c] Study [redacted]-132-R-PO-TT, Embryo/fetal development study (pregnant rats)
[d] Study [redacted]-068-R-PO-TX, 13-week toxicity study in rats
[e] Study [redacted]-069-D-PO-TX, 13-week toxicity study in dogs
[f] Study PCYC-1102 in CLL patients, Groups 1 and 4 pooled (420 mg/day, n=47)
[g] Study PCYC-1104 in MCL patients (560 mg/day, n = 45)
[h] Study [redacted]-057-R-PO-TX (TOX10827), 6-month toxicity study in rats
[i] Study [redacted]-060-D-PO-TX (TOX10828), 9-month toxicity study in dogs
[j] Study [redacted]-133-B-PO-TT (TOX10823), Embryo/fetal development study (pregnant rabbits)

2.6.7.4 毒性試験：被験物質の一覧表

Test Article: Ibrutinib

Lot No.	Purity (area %)	Specified Impurities[a] (wt %)						Study Number	Type of Study	Location in CTD
		不純物F*	不純物B*	不純物E*	不純物D*	不純物C*	不純物A*	[b]		
Current commercial specification:	[redacted]-[redacted]	NMT [redacted]%	NMT [redacted]%	NMT [redacted]%	NMT [redacted]%	NMT [redacted]%	NMT [redacted]%			
[redacted]	100.7	0.05	0.17	0.13	0.07	< 0.05	0.34	[redacted]-057-R-PO-TX (TOX10827)	6-month toxicity in rats	4.2.3.2.1
								[redacted]-060-D-PO-TX (TOX10828)	9-month toxicity in dogs	4.2.3.2.2
								[redacted]-205-R-PO-RP (TOX11002)	Fertility and early embryonic development in rats	4.2.3.5.1.1
								[redacted]-133-B-PO-TT (TOX10823)	Embryo-fetal development in rabbits	4.2.3.5.2.1
[redacted]	100.3	< 0.05	0.2	0.09	0.06	0.00	0.3	[redacted]-238-M-PO-TXE (TOX11071)	7-day range-finding in mice	4.2.3.4.2.1
								[redacted]-239-M-PO-TX (TOX10814)	28-day range-finding in mice	4.2.3.4.2.2

[a] Specified impurities data are in weight %, incorporating response factors with respect to ibrutinib
[b] [redacted] of ibrutinib

NMT = not more than; wt = weight.

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当資料なし

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験

Report Title: A 6-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of Ibrutinib in Rats with a 1-Month Recovery Period **Test Article:** Ibrutinib

Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley **Duration of Dosing:** 6 months **Study No.:** [redacted]-057-R-PO-TX (TOX10827)

Age at First Dose: 10 weeks **Duration of Postdose Recovery:** 1 month **Location in CTD:** 4.2.3.2.1

Date of First Dose: [redacted] **Route:** Oral gavage

Vehicle/Formulation: aqueous suspension containing 0.5% methylcellulose, and 0.1% sodium lauryl sulfate **GLP Compliance:** Yes

No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day for males and 50 mg/kg/day for females

Daily Dose During Dosing Period (mg/kg)		0 (Vehicle)		25		50		100/80[a]	
No. of Animals		M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
Toxicokinetics:									
No. of Animals		M: 3	F: 3	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
IBRUTINIB									
AUC_{0-24}(ng·h/mL)	Day 1	BQL	BQL	1140	2610	2710	6820	4660	8150
	Day 177	BQL	BQL	1640	2990	2970	6820	4430	11200
C_{max} (ng/mL)	Day 1	BQL	BQL	444	896	654	1720	937	1980
	Day 177	BQL	BQL	390	1220	555	1500	641	2290
PCI-45227 (M37)									
AUC_{0-24}(ng·h/mL)	Day 1	BQL	BQL	881	2310	2140	5010	3410	5470
	Day 177	BQL	BQL	1330	2350	3210	5350	4400	8470
C_{max} (ng/mL)	Day 1	BQL	BQL	284	524	457	787	552	849
	Day 177	BQL	BQL	229	501	424	810	555	1390
Metabolite profiling [e]									
M21									
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	Day 42	ND	ND	411	461	912	1100	1330	1450
C_{max} (ng/mL)	Day 42	ND	ND	99.5	126	158	223	185	244
M23									
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	Day 42	ND	ND	NC	NC	NC	NC	NC	NC
C_{max} (ng/mL)	Day 42	ND	ND	NC	NC	NC	NC	NC	NC
M25									
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	Day 42	ND	ND	57.2	37.1	129	91.5	221	130
C_{max} (ng/mL)	Day 42	ND	ND	35.0	21.3	51.7	36.9	51.9	48.6
M34									
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	Day 42	ND	ND	47.2	42.2	115	156	199	265
C_{max} (ng/mL)	Day 42	ND	ND	23.2	22.0	35.3	51.5	41.8	85.9

(Continued)

2.6.7.7　A　反復投与毒性試験（続き）

Report Title: A 6-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of Ibrutinib in Rats with a 1-Month Recovery Period　　**Test Article:** Ibrutinib

Daily Dose During Dosing Period (mg/kg)	**0 (Vehicle)**		**25**		**50**		**100/80[a]**	
Noteworthy Findings								
Number of animals	M: 25	F: 25	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 25	F: 25
Died or Sacrificed Moribund	2	0	0	0	0	0	2[b]	2[b]
Body Weight (%[c]) Week 26	-	375g	-	-	-	-	-	-7.5%
Food Consumption (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Bone marrow cytology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation								
Activated partial thromboplastin times (seconds)								
Termination	17.9	-	-9.5%*	-	-11.7%**	-	-14.5%**	-
Prothrombin times (seconds)								
Termination	16.9	-	-8.9%**	-	-10.1%**	-	-13.6%**	-
Clinical Chemistry								
Globulin (g/dL)								
Week 13	-	3.1	-	-	-	-	-	-13%**
Termination	2.7	2.8	-	-	-11%**	-11%**	-11%**	-11%**
Total proteins (g/dL)								
Week 13	-	8.3	-	-	-	-	-	-12%**
Termination	-	7.5	-	-	-	-	-	-11%**
Albumin (g/dL)								
Week 13	-	5.1	-	-	-	-	-	-9.8%**
Termination	-	4.7	-	-	-	-	-	-8.5%**
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Number of animals	18	20	20	20	20	20	18	18
Organ Weights[d] (%)								
Spleen (g)								
Absolute weight	1.0499	0.5898	-8.7%	-	-12.7%*	-	-13.4%*	-14.0%*
Relative to body weight	0.157	0.167	-9.6%*	-	-12.1%*	-	-8.9%*	-6.6%
Relative to brain weight	46.4	29.0	-7.8%	-	-13.4%*	-	-14.0%*	-13.8%**

(Continued)

2.6.7.7　A　反復投与毒性試験（続き）

Report Title: A 6-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of Ibrutinib in Rats with a 1-Month Recovery Period　　**Test Article:** Ibrutinib

Daily Dose During Dosing Period (mg/kg)	**0 (Vehicle)**		**25**		**50**		**100/80[a]**	
Number of animals	M: 18	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 18	F: 18
Organ Weights[d] (%)								
Liver (g)								
Absolute weight	-	8.8699	-	-11.3%*	-	-9.5%*	-	-15.3%**
Relative to body weight	-	2.48	-	-8.9%**	-	-9.3%**	-	-6.9%**
Relative to brain weight	-	437	-	-11.7%*	-	-10.5%*	-	-15.3%**
Pituitary (g)								
Absolute weight	-	0.0302	-	-14.6%*	-	-14.9%*	-	-16.2%*
Relative to body weight	-	0.0085	-	-12.9%	-	-14.1%	-	-7.1%
Relative to brain weight	-	1.48	-	-14.2%*	-	-15.5%*	-	-15.5%*
Adrenal Gland (g)								
Absolute weight	-	0.0744	-	-16.5%*	-	-14.0%*	-	-9.8%*
Relative to body weight	-	0.0209	-	-13.4%	-	-12.9%	-	-0.5%
Relative to brain weight	-	3.66	-	-16.4%*	-	-15.0%*	-	-9.3%*
Macroscopic Findings	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Findings								
Number examined	18	20	20	20	20	20	18	18
Pancreas								
Acinar Atrophy								
Minimal	3	-	17	9	16	8	12	1
Mild	-	-	3	-	2	-	3	-
Hemorrhage								
Minimal	3	-	-	4	1	2	4	5
Recovery Phase								
Number of Animals	5	5	0	0	0	0	5	5
Body Weight (%[c]) Week 4	-	385g	NA	NA	NA	NA	-	-3.4%
Coagulation	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Clinical Chemistry	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Organ Weights (%)	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

(Continued)

2.6.7.7　A　反復投与毒性試験（続き）

Report Title: A 6-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of Ibrutinib in Rats with a 1-Month Recovery Period　　**Test Article:** Ibrutinib

Daily Dose During Dosing Period (mg/kg)	**0 (Vehicle)**		**25**		**50**		**100/80[a]**	
Recovery Phase (Continued)								
Microscopic Findings								
Number examined	M: 5	F: 5	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 5	F: 5
Pancreas								
Acinar Atrophy								
Minimal	1	1	NA	NA	NA	NA	4	-
Mild	-	-	NA	NA	NA	NA	1	-

- No noteworthy findings.

*: $p<0.05$; **: $p<0.01$

BQL = Below Quantification Limit; g = grams; NA = Not applicable; NC = Not calculated (due to the low number of samples containing measurable concentrations of M23); ND = not done

[a] Males in Group 4 were administered 100 mg/kg/day and females in Group 4 were administered 80 mg/kg/day.
[b] The deaths of two Group 4 males and one Group 4 female were determined not to be test article-related.
[c] At end of dosing and recovery periods. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
[d] Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
[e] Metabolites M21, M23, M25 and M34 were determined according to non-GLP

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験

Report Title: A 9-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of Ibrutinib in Dogs with a 1 Month Recovery Period **Test Article:** Ibrutinib

Species/Strain: Dog/Beagle **Duration of Dosing:** 9 months **Study No.:** [redacted]-060-D-PO-TX (TOX10828)

Age at First Dose: ~6 – 7 months **Duration of Postdose Recovery:** 1 month **Location in CTD:** 4.2.3.2.2

Date of First Dose: [redacted] **Route:** Oral gavage

Vehicle/Formulation: aqueous suspension containing 0.5% methylcellulose and 0.1% sodium lauryl sulfate **GLP Compliance:** Yes

No Observed Adverse Effect Level: 80 mg/kg/day for males and females

Daily Dose During Dosing Period (mg/kg/day)		0 (Vehicle)		30		50		80	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals									
	Main Study	6	6	4	4	4	4	6	6
	Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Toxicokinetics:									
IBRUTINIB									
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	Day 1	BLQ	BLQ	351	281	642	613	2070	1160
	Day 271	BLQ	BLQ	343	221	370	571	2990	3590
C_{max} (ng/mL)	Day 1	BLQ	BLQ	111	158	218	173	453	259
	Day 271	BLQ	BLQ	101	99.3	147	176	774	650
PCI-45227 (M37)									
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	Day 1	BLQ	BLQ	199	174	424	253	672	402
	Day 271	BLQ	BLQ	267	152	257	324	1140	1280
C_{max} (ng/mL)	Day 1	BLQ	BLQ	51.7	70.1	109	64.8	123	73.2
	Day 271	BLQ	BLQ	55.8	48.8	57.0	51.9	168	157
Metabolite Profiling[a]:									
M21									
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	Week 6	BLQ	BLQ	620	582	517	1390	1600	2940
C_{max} (ng/mL)	Week 6	BLQ	BLQ	93.6	103	129	178	189	274
M23									
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	Week 6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1.03[b]	2.68[c]
C_{max} (ng/mL)	Week 6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.101[b]	0.262[c]
M25									
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	Week 6	BLQ	BLQ	35.5	39.5	19.4	75.4	54.7	92.2
C_{max} (ng/mL)	Week 6	BLQ	BLQ	11.3	10.9	10.8	16.3	12.2	11.5
M34									
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	Week 6	BLQ	BLQ	396	215	232	982	898	1620
C_{max} (ng/mL)	Week 6	BLQ	BLQ	63.5	61.6	95.1	128	146	191

(Continued)

2.6.7.7　B　反復投与毒性試験（続き）

Report Title: A 9-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of Ibrutinib in Dogs with a 1 Month Recovery Period　　**Test Article:** Ibrutinib

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**		**30**		**50**		**80**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals								
Main Study	6	6	4	4	4	4	6	6
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (x)[d]	11.4 kg	-	0.90x	-	0.86x	-	0.87x*	-
Body Weight Gain (P3 to week 39) (x)[d]	3.4 kg	-	0.65x	-	0.50x*	-	0.50x**	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology[e]								
White Blood Cells (10^3/µL)								
Month 6	9.48	8.85	1.2x	-	1.2x	-	1.4x*	1.7x*
Termination (Month 9)	9.08	7.76	-	1.3x	-	1.3x	1.3x	1.4x**
Absolute Neutrophils (10^3/µL)								
Month 6	5.56	5.55	1.5x	-	1.5x	-	1.7x**	1.9x
Termination (Month 9)	5.27	4.73	-	1.5x*	-	1.5x*	1.5x**	1.5x**
Absolute Monocytes (10^3/µL)								
Month 6	0.61	0.40	-	-	-	-	1.6x**	2.2x*
Termination (Month 9)	-	0.30	-	-	-	1.8x*	-	1.9x**
Absolute Eosinophils (10^3/µL)								
Month 6	-	0.31	-	-	-	-	-	1.7x
Termination (Month 9)	0.46	0.30	-	-	-	-	1.8x	3.0x*
Platelets (10^3/µL)								
Month 6	-	229	-	1.5x*	-	1.5x*	-	1.7x**
Termination (Month 9)	-	235	-	1.4x*	-	1.7x**	-	1.6x**
Absolute Lymphocytes (10^3/µL)								
Month 6	2.82	-	-	-	0.74x	-	0.76x	-
Termination (Month 9)	2.75	-	0.80x	-	0.74x	-	0.76x*	-
Bone Marrow Differential Counts	-	-	-	-	-	-	-	-

(Continued)

Report Title: A 9-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of Ibrutinib in Dogs with a 1 Month Recovery Period **Test Article:** Ibrutinib

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle)		30		50		80	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals								
Main Study	6	6	4	4	4	4	6	6
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Coagulation[e]								
Fibrinogen (mg/dL)								
Month 6	172	173	-	-	-	-	1.7x**	1.8x*
Termination (Month 9)	168	-	-	-	-	-	1.6x**	-
Clinical Chemistry[e]								
Albumin (g/dL)								
Month 6	3.2	3.3	0.94x	0.91x	0.84x**	0.91x	0.88x**	0.79x**
Termination (Month 9)	3.1	3.2	0.90x*	0.88x*	0.87x**	0.91x*	0.84x**	0.81x**
Albumin/Globulin Ratio								
Month 6	1.3	1.4	0.85x	0.86x	0.77x*	0.86x*	0.85x*	0.71x**
Termination (Month 9)	1.2	1.3	0.92x*	0.85x*	0.83x**	0.85x*	0.83x**	0.77x**
Total Calcium (mg/dL)								
Month 6	10.3	10.2	0.95x*	0.97x	0.92x**	0.96x	0.94x**	0.92x**
Termination (Month 9)	10.1	10.2	0.96x*	0.95x*	0.94x*	0.98x*	0.96x**	0.94x**
Total Protein (g/dL)								
Month 6	5.7	5.7	-	-	0.93x	-	0.95x	0.93x
Termination (Month 9)	5.6	5.7	-	0.95x	-	-	0.95x	0.93x
Globulins (g/dL)								
Month 6	-	2.4	-	-	-	1.1x	-	1.1x
Termination (Month 9)	2.5	2.5	1.1x	-	1.1x	1.1x	1.1x	1.1x
Alkaline Phosphatase (U/L)								
Month 6	58	75	2.0x	-	2.2x	2.1x	2.3x	-
Termination (Month 9)	47	74	2.4x	-	3.4x	2.6x**	2.8x*	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-

(Continued)

2.6.7.7　B　反復投与毒性試験（続き）

Report Title: A 9-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of Ibrutinib in Dogs with a 1 Month Recovery Period　**Test Article:** Ibrutinib

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**		**30**		**50**		**80**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals								
Main Study	6	6	4	4	4	4	6	6
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Macroscopic Findings								
Number of Animals Examined	4	4	4	4	4	4	4	4
Axillary Lymph Nodes								
Enlarged	0	0	1	0	0	0	0	0
Mesenteric Lymph Nodes								
Abnormal Color (black or red)	0	0	2	3[f]	1	1	2	2[f]
Popliteal Lymph Nodes								
Enlarged	0	0	1	0	0	0	0	0
Abnormal Color (red)	0	0	0	1	0	1	0	0
Mediastinal Lymph Nodes[g]								
Abnormal Color (red)	0	0	0	1	0	1	0	0
Iliac Lymph Nodes[h]								
Abnormal Color (red)	0	0	0	1	0	0	0	1
Microscopic Findings								
Number of Animals Examined	4	4	4	4	4	4	4	4
Peyer's Patches								
Lymphoid depletion								
Minimal	0	0	0	0	1	0	4	4
Axillary Lymph Nodes								
Lymphoid depletion								
Minimal	0	0	0	2	3	2	0	2
Mild	0	0	0	0	1	1	4	2
Sinus congestion								
Minimal	0	0	2	0	1	0	0	0
Mild	0	0	1	1	1	1	1	1
Moderate	0	0	0	1	0	0	0	1

(Continued)

2.6.7.7　B　反復投与毒性試験（続き）

Report Title: A 9-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of Ibrutinib in Dogs with a 1 Month Recovery Period　　**Test Article:** Ibrutinib

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**		**30**		**50**		**80**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals								
Main Study	6	6	4	4	4	4	6	6
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Microscopic Findings (continued)								
Number of Animals Examined	4	4	4	4	4	4	4	4
Mandibular Lymph Nodes								
Lymphoid depletion								
Minimal	0	0	2	1	3	2	0	3
Mild	0	0	0	0	1	0	4	1
Sinus congestion								
Minimal	0	0	1	2	0	0	1	0
Mild	0	0	0	0	1	3	2	2
Mesenteric Lymph Nodes								
Lymphoid depletion								
Minimal	0	0	1	2	1	2	0	2
Mild	0	0	0	0	2	0	4	2
Sinus congestion								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Mild	0	0	3	4	4	2	2	3
Moderate	0	0	1	0	0	1	1	0
Popliteal Lymph Nodes								
Lymphoid depletion								
Minimal	0	0	0	0	2	1	1	4
Mild	0	0	0	0	0	0	3	0
Sinus congestion								
Minimal	0	0	1	1	1	1	2	0
Mild	0	0	2	2	1	2	1	2
Moderate	0	0	0	1	0	1	1	1

(Continued)

2.6.7.7　B　反復投与毒性試験（続き）

Report Title: A 9-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of Ibrutinib in Dogs with a 1 Month Recovery Period　**Test Article:** Ibrutinib

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**		**30**		**50**		**80**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals								
Main Study	6	6	4	4	4	4	6	6
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Microscopic Findings (continued)								
Mediastinal Lymph Nodes								
Number of Animals Examined	0	0	0	1	0	1	0	0
Lymphoid depletion								
Minimal	NA	NA	NA	0	NA	1	NA	NA
Mild	NA	NA	NA	1	NA	0	NA	NA
Sinus congestion								
Mild	NA	NA	NA	0	NA	1	NA	NA
Moderate	NA	NA	NA	1	NA	0	NA	NA
Iliac Lymph Nodes								
Number of Animals Examined	0	0	0	1	0	0	0	1
Lymphoid depletion								
Mild	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	1
Sinus congestion								
Moderate	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	1

(Continued)

2.6.7.7　B　反復投与毒性試験（続き）

Report Title: A 9-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of Ibrutinib in Dogs with a 1 Month Recovery Period　　**Test Article:** Ibrutinib

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**		**30**		**50**		**80**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals								
Main Study	6	6	4	4	4	4	6	6
Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
RECOVERY PHASE								
Number Examined	2	2	0	0	0	0	2	2
Body Weight (x)[d]	10.8 kg	-	-	-	-	-	0.86x	-
Body Weight Gain (P3 to R4) (x)[d]	2.6 kg	-	-	-	-	-	0.54x	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry[e]								
Albumin (g/dL)	3.1	3.2	-	-	-	-	0.94x	0.94x
Albumin/Globulin Ratio	1.3	1.3	-	-	-	-	0.92x	0.85x
Globulins (g/dL)	-	2.6	-	-	-	-	-	1.1x
Macroscopic Findings	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Findings	-	-	-	-	-	-	-	-

[a] Metabolites M21, M23, M25 and M34 were determined according to non-GLP.
[b] Three out of four animals had less than 3 plasma samples with quantifiable concentrations.
[c] Four out of six animals had only one plasma sample with quantifiable concentrations.
[d] At end of dosing and recovery periods. For controls, group means are shown. For treated groups, fold change from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the fold change).
[e] For controls, group means are shown. For treated groups, fold change from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the fold change).
[f] At necropsy, black nodules (gross lesions) were collected from the mesentery/peritoneum (Animal No. 2523) or pancreas (Animal No. 4522) that were identified as mesenteric lymph nodes histologically.
[g] Discoloration of mediastinal lymph nodes (gross lesions) were collected from Animals Nos. 2522 and 3522.
[h] Discoloration of iliac lymph nodes (gross lesions) were collected from Animal Nos. 2523 and 4522.

* - $p<0.05$; ** - $p<0.01$

- No noteworthy findings; BLQ = below the limit of quantification; NA = Not applicable; P3 = pre-treatment week 3; R4 = recovery week 4

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.7.10　A　がん原性試験

Report Title: A 7-day Range-Finding Study of Ibrutinib by Oral Gavage in CByB6F1 Hybrid Mice　　**Test Article:** Ibrutinib

Species/Strain: Mouse/CByB6F1 Hybrid (non-transgenic littermates)　　**Duration of Dosing:** 7 days　　**Study No.:** [redacted]-238-M-PO-TXE (TOX11071)

Age at First Dose: 8 weeks　　**Duration of Postdose:** None　　**Location in CTD:** 4.2.3.4.2.1

Date of First Dose: [redacted]　　**Route:** Oral gavage

Vehicle/Formulation: 0.5% (w/v) methylcellulose (400 cps) + 0.1% (w/v) sodium lauryl sulfate in Reverse Osmosis Deionized Water　　**GLP Compliance:** No

Special Features: None

Daily Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**100**		**300**		**1000**	
No. of Animals		M: 6	F: 6	M: 18	F: 18	M: 18	F: 18	M: 18	F: 18
Total Mortality		0	0	0	0	0	0	0	0
Test Article-Related Mortality		0	0	0	0	0	0	0	0
Toxicokinetics:									
IBRUTINIB									
$AUC_{0\text{-last}}$ (hr·ng/mL)	**Day 7**	BQL	BQL	4340	6170	6720	10200	20400	17000
C_{max} (ng/mL)	**Day 7**	BQL	BQL	1460	1680	1570	2920	2830	4150
M37 (PCI-45227)									
$AUC_{0\text{-last}}$ (hr·ng/mL)	**Day 7**	BQL	BQL	8110	9460	19300	19600	48300	37600
C_{max} (ng/mL)	**Day 7**	BQL	BQL	1880	1920	2700	3150	4980	6250
No. of Animals		M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Noteworthy Findings									
Total Mortality		0	0	0	0	0	0	0	0
Test Article-Related Mortality		0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight		-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight Gain		-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations		-	-	-	-	-	-	-	-

(Continued)

2.6.7.10　A　がん原性試験（続き）

Report Title: A 7-day Range-Finding Study of Ibrutinib by Oral Gavage in CByB6F1 Hybrid Mice　　**Test Article:** Ibrutinib

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**100**		**300**		**1000**	
No. of Animals	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Noteworthy Findings (continued)								
Organ Weights[a]								
Spleen (g)	0.071	0.088	-	-	0.86x*	0.80x*	0.80x**	0.78x*
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology								
Liver – minimal multifocal necrosis of hepatocytes	0	0	0	0	0	0	2	3

[a] At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, multiples of control calculated to 2 decimal places for the absolute organ weights are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the multiples of control).

BQL = Below quantitation limit (BQL = 1 ng/mL).
- = No noteworthy findings. Dunnett: * - $p \leq 0.05$, ** - $p \leq 0.01$

2.6.7.10　B　がん原性試験

Report Title: A 28-day Range-Finding Study of Ibrutinib by Oral Gavage in CByB6F1 Hybrid Mice　　**Test Article:** Ibrutinib

Species/Strain: Mouse/CByB6F1 Hybrid　　**Duration of Dosing:** 28 days　　**Study No.:** [redacted]-239-M-PO-TX (TOX10814)
Age at First Dose: 9 weeks　　**Duration of Postdose:** NA　　**Location in CTD:** 4.2.3.4.2.2
Date of First Dose: [redacted]　　**Route:** Oral gavage
Vehicle/Formulation: 0.5% (w/v) methylcellulose (400 cps) + 0.1% (w/v) sodium lauryl sulfate in Reverse Osmosis Deionized (RODI) water　　**GLP Compliance:** Yes
Special Features: None
No-Observed-Adverse-Effect Level: 1000 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**100**		**500**		**1000**	
No. of Animals		M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Toxicokinetics: No. of Animals		M: 12	F: 12	M: 36	F: 36	M: 36	F: 36	M: 36	F: 36
IBRUTINIB									
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	**Day 1**	<LOQ	<LOQ	3230 ± 359	5060 ± 474	31,900 ± 4490	36,100 ± 3700	44,000 ± 14,300	60,200 ± 10,200
	Day 28	<LOQ	<LOQ	2870 ± 182	5720 ± 328	8460 ± 2280	17,900 ± 1650	9290 ± 2190	28,400 ± 4260
C_{max} (ng/mL)	**Day 1**	<LOQ	<LOQ	1160 ± 239	1460 ± 97.1	5900 ± 1380	8620 ± 1100	5240 ± 1370	9980 ± 819
	Day 28	<LOQ	<LOQ	870 ± 80.8	1530 ± 243	1630 ± 429	3620 ± 515	2030 ± 696	4890 ± 398
PCI-45227 (M37)									
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	**Day 1**	<LOQ	<LOQ	8510 ± 726	8610 ± 1750	33,500 ± 2350	32,800 ± 2870	45,600 ± 4350	47,300 ± 2530
	Day 28	<LOQ	<LOQ	7200 ± 631	9290 ± 1260	30,300 ± 6860	41,900 ± 4960	41,500 ± 14,500	55,900 ± 15,200
C_{max} (ng/mL)	**Day 1**	<LOQ	<LOQ	1860 ± 429	1980 ± 234	3590 ± 140	3420 ± 275	4710 ± 395	4500 ± 217
	Day 28	<LOQ	<LOQ	1690 ± 289	1940 ± 239	3150 ± 484	4870 ± 306	4750 ± 166	6620 ± 1320
Metabolite profiling[c]									
M21									
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	**Day 28**	<LOQ	<LOQ	9110 ± 3660	6280 ± 1250	10,300 ± 9830	35,500 ± 23,100	10,100 ± 4310	34,800 ± 26,300
C_{max} (ng/mL)	**Day 28**	<LOQ	<LOQ	3490 ± 1980	1910 ± 545	3090 ± 1410	9050 ± 7270	1460 ± 1170	8470 ± 8060
M23									
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	**Day 28**	<LOQ	<LOQ	2.77 ± 0.732	2.46 ± 0.447	18.6 ± 2.24	34.4 ± 10.3	25.6 ± 2.47	62.6 ± 15.5
C_{max} (ng/mL)	**Day 28**	<LOQ	<LOQ	1.13 ± 0.349	1.13 ± 0.187	3.24 ± 0.888	7.49 ± 3.39	4.34 ± 0.452	8.95 ± 4.77

(Continued)

2.6.7.10　B　がん原性試験（続き）

Report Title: A 28-day Range-Finding Study of Ibrutinib by Oral Gavage in CByB6F1 Hybrid Mice　　**Test Article:** Ibrutinib

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Control)**		**100**		**500**		**1000**	
No. of Animals		M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Toxicokinetics (continued):									
M25									
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	**Day 28**	<LOQ	<LOQ	2220 ± 1110	1710 ± 401	3980 ± 4770	14,900 ± 8650	4580 ± 2180	18,800 ± 12,600
C_{max} (ng/mL)	**Day 28**	<LOQ	<LOQ	1060 ± 635	649 ± 184	1530 ± 694	3920 ± 2780	874 ± 568	4930 ± 4080
M34									
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	**Day 28**	<LOQ	<LOQ	148 ± 12.0	343 ± 35.1	683 ± 90.4	2430 ± 231	1360 ± 277	3950 ± 931
C_{max} (ng/mL)	**Day 28**	<LOQ	<LOQ	52.1 ± 2.65	102 ± 11.9	129 ± 38.9	548 ± 72.1	278 ± 79.1	614 ± 88.2
Noteworthy Findings									
Total Mortality		0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (g)		-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight Gain (g)		-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (g/day)		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology[a]									
White blood cell (10^3/μL)		5.92	4.99	-	-	0.47x***	0.59x**	0.48x***	0.47x***
Lymphocytes (10^3/μL)		4.52	3.92	-	-	0.37x***	0.50x***	0.41x***	0.41x***
Reticulocytes (10^9/L)		-	262.2	-	-	-	1.33x**	-	1.48x***

(Continued)

2.6.7.10　B　がん原性試験（続き）

Report Title: A 28-day Range-Finding Study of Ibrutinib by Oral Gavage in CByB6F1 Hybrid Mice　　**Test Article:** Ibrutinib

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**100**		**500**		**1000**	
No. of Animals	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Noteworthy Findings (continued)								
Serum Chemistry[a]								
Cholesterol (mg/dL)	103	82	-	-	1.28x**	1.46x***	1.39x***	1.54x***
Organ Weights[a,b]								
Spleen (g)	0.076	0.101	0.85x***	0.83x**	0.77x***	0.81x***	0.74x***	0.90x
Liver (g)	1.362	1.126	-	-	1.03x	1.06x	1.08x	1.16x***
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology								
Spleen - Decreased cellularity of the marginal zone	0	0	0	0	10	10	10	10
Minimal	0	0	0	0	1	3	4	2
Mild	0	0	0	0	9	7	6	8
Liver - Multifocal hepatocellular necrosis	1	0	0	2	3	6	3	9
Minimal	1	0	0	2	3	6	3	9

[a] At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, multiples of control calculated to 2 decimal places are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the multiples of control).

[b] Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates multiple of control for the absolute organ weights.

[c] Metabolites M21, M23, M25 and M34 were determined according to non-GLP.

- No noteworthy findings; <LOQ = Below the limit of quantitation; NA = Not applicable.

Dunnett: * - p≤0.05, ** - p≤0.01, *** - p≤0.001

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし

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

Report Title: Ibrutinib (JNJ-54179060-AAA): Oral Fertility Study in the Rat　　**Test Article:** Ibrutinib

Design Similar to ICH 4.1.1 Yes
Species/Strain: Rat, Sprague Dawley, SPF
Age at First Dose: at least 9 weeks
Date of First Dose: M: [redacted]
F: [redacted]
No-Observed-Adverse-Effect Level on fertility:
F_0 Males: 100 mg/kg/day
F_0 Females: 100 mg/kg/day

Duration of Dosing
M: 4 weeks pre-pairing, during pairing and until confirmation of fertility
F: 2 weeks pre-pairing, during pairing until Day 7 of presumed pregnancy
Day of Mating: D 0 of pregnancy
Day of C-Section: D 14 for females
Route: Oral gavage
Vehicle/Formulation: aqueous suspension containing 0.5% w/v Methocel A4C (methylcellulose) and 0.1% w/v sodium lauryl sulfate

Study No.: [redacted]-205-R-PO-RP (TOX11002)
Location in CTD: 4.2.3.5.1.1
GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg)	0 (Vehicle)	25	50	100
Males				
No. Evaluated	22	22	22	22
No. Died or Sacrificed Moribund [a]	0	0	1[d]	1[d]
Clinical observations [a]	-	-	-	-
Body weight gain (g) [b]	-	-	-	-
Food consumption (g)	-	-	-	-
No. of males that paired [a]	22	22	21	22
No. of males that mated [a]	22	22	21	22
Copulation index (%) [a]	100	100	100	100
No. of fertile males [a]	22	22	21	22
Fertility index (%) [a]	100	100	100	100
Necropsy observations				
Dark pancreas (discoloration)	0/22	9/22	4/21	6/21
Swollen or hemorrhagic pancreatic lymph nodes	0/22	6/22	4/21	14/21

(Continued)

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（続き）

Report Title: Ibrutinib (JNJ-54179060-AAA): Oral Fertility Study in the Rat　　**Test Article:** Ibrutinib

Males				
Daily Dose (mg/kg)	**0 (Vehicle)**	**25**	**50**	**100**
Weight of the testis & epididymis [c]	-	-	-	-
Sperm concentration (millions/g) [b]				
Testis	-	-	-	-
Cauda epididymis	-	-	-	-
Sperm motility [b]	-	-	-	-
Sperm morphology [b]	-	/	/	-

Females				
Daily Dose (mg/kg)	**0 (Vehicle)**	**25**	**50**	**100**
No. of treated females evaluated	22	22	22	22
No. Died or Sacrificed Moribund [a]	0	0	0	0
Clinical Observations [a]	-	-	-	-
Body Weight Gain Pre-pairing (g) [b]	-	-	-	-
Body Weight Gain Gestation (g) [b]				
GD 0-7	-	-	-	-
Food Consumption Pre-pairing (g) [b]	-	-	-	-
Food Consumption Gestation (g) [b]				
GD 0-7	-	-	-	-

(Continued)

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（続き）

Report Title: Ibrutinib (JNJ-54179060-AAA): Oral Fertility Study in the Rat　　**Test Article:** Ibrutinib

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Vehicle)**	**25**	**50**	**100**
Females				
Oestrus cycle	-	-	-	-
No. of females that paired [a]	22	22	22	22
No. of females sperm-positive [a]	22	22	22	22
Copulation index (%) [a]	100	100	100	100
Mean No. days prior to mating [b]	2.91	2.41	3.27	2.77
No. of pregnant females [a]	22	22	22	22
Fertility index (%) [a]	100	100	100	100
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	-	-	-	-
Mean No. Corpora Lutea of Pregnancy [b]	15.2	15.1	15.5	15.7
Mean No. Implantations [b]	14.3	14.6	14.5	15.0
Mean % Pre-implantation Loss [b]	5.85	3.67	6.46	5.48
Mean No. of live Conceptuses [b]	13.7	14.2	13.5	13.8
Mean No. of resorptions [b]	0.64	0.45	1.05	1.14
Mean % Post-Implantation loss [b]	4.41	3.06	7.06	7.60
Necropsy observations	-	-	-	-

[a] Statistical analysis method used: Fisher Exact probability test (one-tailed).
[b] Statistical analysis method used: Mann-Whitney U test (two-tailed, correction for ties).
[c] Statistical analysis method used: Dunn's test (closed).
[d] One male at 50 mg/kg/day was found cannibalized on study day 15 without any preceding clinical signs of deteriorating condition. Inspection of this animal showed several biting lesions due to aggressiveness among the males co-housed in the same cage. This death was therefore considered to be unrelated to the test article. One male at 100 mg/kg/day was sacrificed preterminally on study day 32 because of humane reasons. This animal showed a decreased general activity, pale mucosae, skin lesions and red urine on the day of sacrifice. Necropsy revealed a hemorrhagic lesion at the level of the testes most likely following aggression of cage mates. This death was therefore considered to be unrelated to the test article.

- = no noteworthy finding
/ = not investigated
D = day; GD = gestation day; F = female; M = male; SPF = specific pathogen-free

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

Report Title: Ibrutinib: Oral Gavage Developmental Toxicity Study in the Rabbit
Effects on Embryo-fetal Development **Test Article:** Ibrutinib

Design Similar to ICH 4.1.3? Yes
Species/Strain: Rabbit/New Zealand White, SPF
Age at First Dose: at least 20 weeks
Date of First Dose: [redacted]
Duration of Dosing: G6 – G19
Day of Mating: Day 0
Day of C-Section: G28
Route: Oral gavage
Study No.: [redacted]-133-B-PO-TT (TOX10823)
Location in CTD: 4.2.3.5.2.1
GLP Compliance: Yes
Vehicle/Formulation: aqueous suspension containing 0.5% w/v methylcellulose and 0.1% w/v sodium lauryl sulfate
No Observed Adverse-Effect Level:
F_0 Females: 15 mg/kg
F_1 Litters: 5 mg/kg

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Vehicle)**	**5**	**15**	**45**
No. of Animals		20	20	20	20
Toxicokinetics: No. of Animals		3	3	3	3
IBRUTINIB					
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	**Day 6#**	-	618[l,m]	1700	6700
	Day 19#	-	714[k,l]	1920	4670
C_{max} (ng/mL)	**Day 6#**	-	110	390	1030
	Day 19#	-	133	349	597
PCI-45227 (M37)					
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	**Day 6#**	-	593	1740	9730
	Day 19#	-	553	1760	5760
C_{max} (ng/mL)	**Day 6#**	-	67.9	313	1240
	Day 19#	-	90.7	249	573
M21					
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	**Day 6#**	-	18.4[j]	44.4[k]	151
	Day 19#	-	24.6[k]	56.2[k]	102
C_{max} (ng/mL)	**Day 6#**	-	4.33	10.1	16.8
	Day 19#	-	4.60	8.92	11.0

(Continued)

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（続き）

Report Title: Ibrutinib: Oral Gavage Developmental Toxicity Study in the Rabbit
Effects on Embryo-fetal Development **Test Article:** Ibrutinib

Daily Dose (mg/kg)		**0 (Vehicle)**	**5**	**15**	**45**
Toxicokinetics (Continued): No. of Animals		3	3	3	3
M23					
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	**Day 6**[#]	-	47.6[1]	80.6[1]	285[1]
	Day 19[#]	-	45.0	103	384
C_{max} (ng/mL)	**Day 6**[#]	-	2.62	4.12	15.5
	Day 19[#]	-	2.50	7.32	23.5
M25					
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	**Day 6**[#]	-	498	1590	5000
	Day 19[#]	-	667	1630	4210
C_{max} (ng/mL)	**Day 6**[#]	-	106	497	780
	Day 19[#]	-	171	362	523
M34					
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	**Day 6**[#]	-	62.5	221	1060
	Day 19[#]	-	93.8	335	1350
C_{max} (ng/mL)	**Day 6**[#]	-	7.56	40.2	126
	Day 19[#]	-	15.6	47.9	131

(Continued)

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（続き）

Report Title: Ibrutinib: Oral Gavage Developmental Toxicity Study in the Rabbit
Effects on Embryo-fetal Development **Test Article:** Ibrutinib

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Vehicle)**	**5**	**15**	**45**
Noteworthy Findings				
No. of Animals	20	20	20	20
No. Pregnant [a,c]	19/20	19/20	17/20	10/14*
No. Died or Sacrificed Moribund [a,b,c]	0	0	0	6**
No. Aborted or with Total Resorption of Litter [a]	0	0	0	0
Clinical Observations [c]				
Feces: small amount (Day 6-19)	1/20	-	-	14/20***
Feces: small amount (Day 20-28)	1/20	-	-	5/15*
Body Weight Gain (g) [d,e]				
(D6 - 8)	-7	-	-	-88**
(D9 - 12)	50	-	-	23
(D13 - 15)	74	-	-	22**
(D16 - 19)	75	-	-	23
(D20 - 21)	46	-	-	89**
(D22 - 24)	48	-	-	115
Corrected Mean Maternal Weight Gain (g) [d,f]	-101	-	-	-151
Food Consumption (g) [d,e]				
(D6 - 8)	519	-	475*	285***
(D9 - 12)	610	-	-	407*
(D13 - 19)	1312	-	-	794***
(D25 - 27)	349	-	-	473*
Gross Pathology	-	-	-	-

(Continued)

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（続き）

Report Title: Ibrutinib: Oral Gavage Developmental Toxicity Study in the Rabbit
Effects on Embryo-fetal Development **Test Article:** Ibrutinib

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Vehicle)**	**5**	**15**	**45**
Noteworthy Findings (Continued)				
No. of Animals	20	20	20	20
No. of Litters Evaluated	19	19	17	10
Mean No. Corpora Lutea of Pregnancy [d]	10.4	11.5*	11.9*	11.5*
Mean No. Implantations [d]	8.6	9.9	9.8	9.8
Mean % Pre-implantation Loss [d]	18.25	14.02	17.83	14.75
No. Live Fetuses	157	179	155	72
Mean No. Live Fetuses [d]	8.3	9.4	9.1	7.2
Mean No. Early Resorptions [d]	0.05	0.37*	0.35*	1.80***
Mean No. Late Resorptions [d]	0.26	0.16	0.35	0.80*
Mean No. Total Resorptions [d]	0.32	0.53	0.71	2.60***
No. Dead Fetuses	0	0	0	0
Mean No. of Dead Fetuses [d]	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean % Post-implantation Loss [d]	3.46	5.28	6.56	25.71***
Mean Fetal Body Weight (g) [d]	32.92	31.69	31.15	31.87
Fetal Sex Ratios [d, g]	53.5	53.7	56.4	49.8
Fetal Anomalies: [c]				
Gross External	-	-	-	-
Skeletal Anomalies [h]				
Sternum bone(s) fused				
No. Fetuses (%) [i]	2 (1.0)	2 (1.3)	10 (6.7)**	36 (50.4)***
No. Litters (%)	1 (5.3)	2 (10.5)	8 (47.1)**	10 (100)***

(Continued)

Report Title: Ibrutinib: Oral Gavage Developmental Toxicity Study in the Rabbit
Effects on Embryo-fetal Development **Test Article:** Ibrutinib

[a] Number of positive animals / total number of animals. For the number pregnant, this is the number of pregnant rabbits / total number of animals alive at the time of c-section.
[b] Number reported as dead or sacrificed moribund does not include animals that aborted and were electively sacrificed prior to the expected day of c-sectioning, i.e. D 28.
[c] Statistical analysis method used: Fisher Exact probability test (one-tailed).
[d] Statistical analysis method used: Mann-Whitney U test (two-tailed).
[e] Finding recorded during the interval shown. Group means are shown.
[f] Corrected mean maternal body weight gain = body weight change (Day 28 minus Day 6) minus the gravid uterus weight.
[g] expressed as % male fetuses
[h] Skeletal examinations were conducted in all fetuses (except for skulls: evaluated in ± 50% of fetuses).
[i] Mean % fetuses affected per litter.
[j] $AUC_{0\text{-}7h}$
[k] n=2
[l] $AUC_{0\text{-}24h}$, since AUC extrapolation >25% not included in calculation
[m] n=1

[#] Indicates the day and interval (pregnancy) of dosing. On Day 6, $AUC_{0\text{-}\infty}$ was calculated.
D = Day of presumed pregnancy; SPF = specific pathogen-free

- No noteworthy findings

* - $p<0.05$, ** - $p<0.01$, *** - $p<0.001$

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

該当資料なし

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当資料なし

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当資料なし

2.6.7.17 その他の毒性試験

該当資料なし