

TABLE OF CONTENTS

| | |
|---|----|
| 略語・略号一覧 | 6 |
| 1. まとめ | 8 |
| 2. 単回投与毒性試験 | 12 |
| 2.1. マウスの単回投与毒性試験 | 12 |
| 2.1.1. 経口投与 | 12 |
| 2.1.2. 静脈内投与 | 12 |
| 2.2. ラットの単回投与毒性試験 | 13 |
| 2.2.1. 経口投与 | 13 |
| 2.2.2. 静脈内投与 | 13 |
| 2.3. サルの単回投与毒性試験 | 14 |
| 2.3.1. 経口投与 | 14 |
| 3. 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） | 15 |
| 3.1. マウスの反復投与毒性試験 | 15 |
| 3.1.1. CC-10004: マウスの 14 日間強制経口投与用量設定試験 | 15 |
| 3.1.2. CC-10004 : マウスの 28 日間強制経口投与毒性試験 | 16 |
| 3.1.3. CC-10004 : マウスの 4 週間強制経口投与毒性試験 | 17 |
| 3.1.4. CC-10004 : マウスの 4 週間強制経口投与毒性試験 | 18 |
| 3.1.5. CC-10004 : マウスの 13 週間強制経口投与毒性試験 | 18 |
| 3.1.6. CC-10004 : マウスの 90 日間強制経口投与毒性試験 | 19 |
| 3.1.7. CC-10004 : マウスの 6 カ月間強制経口投与毒性試験 | 20 |
| 3.2. ラットの反復投与毒性試験 | 22 |
| 3.2.1. CC-10004 : ラットの 90 日間強制経口投与毒性試験 | 22 |
| 3.3. サルの反復投与毒性試験 | 24 |
| 3.3.1. CC-10004 : サルの 14 日間強制経口投与最大耐量検討試験 | 24 |
| 3.3.2. CC-10004 : サルの 14 日間強制経口投与予備試験 | 25 |
| 3.3.3. CC-10004 : サルの 28 日間強制経口投与毒性試験 | 26 |
| 3.3.4. CC-10004 : サルの 13 週間強制経口投与毒性試験 | 27 |
| 3.3.5. CC-10004 : サルの 12 カ月間強制経口投与毒性試験 | 28 |
| 4. 遺伝毒性試験 | 30 |
| 4.1. 非哺乳動物細胞系での IN VITRO 試験 | 30 |
| 4.2. 哺乳動物細胞系での IN VITRO 試験 | 30 |
| 4.3. 哺乳動物系での IN VIVO 試験 | 31 |

| | | |
|----------|---|----|
| 4.4. | その他の試験系 | 31 |
| 5. | がん原性試験 | 32 |
| 5.1. | 長期がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む） | 32 |
| 5.1.1. | マウス | 32 |
| 5.1.1.1. | CC-10004 のマウスにおける 104 週間経口投与がん原性試験 | 32 |
| 5.1.2. | ラット | 34 |
| 5.1.2.1. | CC-10004 のラットにおける 104 週間経口投与がん原性試験 | 34 |
| 5.2. | 短期又は中期がん原性試験（用量設定試験も含む） | 36 |
| 5.3. | その他の試験（トキシコキネティクス評価を含む） | 36 |
| 6. | 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む） | 37 |
| 6.1. | 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 | 37 |
| 6.1.1. | CC-10004 : 雌雄マウスの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する強制経口投与試験 | 37 |
| 6.1.2. | CC-10004 : 雄マウスの授胎能及び着床までの初期胚発生に関する強制経口投与試験 | 38 |
| 6.1.3. | CC-10004 : 雌マウスの受胎能－胚・胎児発生毒性併合試験 | 39 |
| 6.2. | 胚・胎児発生に関する試験 | 40 |
| 6.2.1. | 胚・胎児発生に関する試験（重要ではない試験） | 40 |
| 6.2.2. | マウス | 41 |
| 6.2.2.1. | CC-10004 : マウスの胚・胎児発生に関する強制経口投与試験 | 41 |
| 6.2.3. | ウサギ | 42 |
| 6.2.3.1. | CC-10004 : ウサギの胚・胎児発生に関する強制経口投与試験 | 42 |
| 6.2.4. | サル | 43 |
| 6.2.4.1. | CC-10004 : サルの胚・胎児発生に関する強制経口投与試験 | 43 |
| 6.3. | 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 | 44 |
| 6.3.1. | CC-10004 : マウスの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する強制経口投与試験 | 44 |
| 6.4. | 新生児を用いた毒性試験 | 45 |
| 6.4.1. | CC-10004 : 新生児マウスの 2 週間強制経口投与による用量設定試験 | 45 |
| 6.4.2. | CC-10004 : 幼若マウスの 13 週間強制経口投与毒性試験 | 46 |
| 7. | 局所刺激性試験 | 48 |
| 7.1. | 皮膚刺激性試験 | 48 |
| 7.1.1. | CC-10004 (エタノール及びプロピレンギリコールに溶解) のウサギにおける皮膚刺激性試験 | 48 |
| 7.2. | 皮膚感作性試験 | 48 |

| | | |
|-----------|--|----|
| 8. | その他の毒性試験 | 49 |
| 8.1. | 抗原性試験 | 49 |
| 8.2. | 免疫毒性試験 | 49 |
| 8.3. | 毒性発現機序に関する試験 | 49 |
| 8.3.1. | アプレミラスト及びCC-10007の雌ラットにおける強制経口投与による比較毒性試験 | 49 |
| 8.3.2. | アプレミラストのラットにおける毒性予測のためのバイオマーカーの検討 | 49 |
| 8.3.3. | アプレミラスト投与による複数組織における炎症性病変の進行及び回復性過程を経時的に検討するためのマウスにおける経口投与毒性試験 | 50 |
| 8.4. | 依存性試験 | 52 |
| 8.5. | 代謝物の毒性試験 | 52 |
| 8.6. | 不純物の毒性試験 | 53 |
| 8.6.1. | 原薬及び製剤 | 53 |
| 8.6.1.1. | 不純物及び分解生成物 | 53 |
| 8.6.1.2. | CC-10055（アプレミラスト原薬の不純物）の細菌を用いる復帰突然変異試験 | 53 |
| 8.6.1.3. | 添加物 | 54 |
| 8.7. | その他の試験 | 54 |
| 8.7.1. | 光毒性 | 54 |
| 8.7.1.1. | アプレミラストのBALB/C 3T3マウス線維芽細胞におけるニュートラルレッドの取り込みを指標とする光毒性試験 | 54 |
| 9. | 曝露量に基づく安全域 | 55 |
| 10. | 考察及び結論 | 56 |
| 10.1. | 反復投与毒性試験 | 56 |
| 10.1.1. | マウス及びラット | 56 |
| 10.1.2. | サル | 57 |
| 10.1.3. | バイオマーカーの確認及びモニタリング | 58 |
| 10.1.4. | ホスホジエステラーゼタイプ4阻害薬の文献情報 | 58 |
| 10.2. | 生殖発生毒性試験 | 59 |
| 10.2.1. | 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 | 59 |
| 10.2.2. | 胚・胎児発生に関する試験 | 59 |
| 10.2.2.1. | サリドマイド及び免疫調節薬の化学構造、薬理作用及び胚・胎児発生毒性との相違比較 | 61 |
| 10.2.3. | 出生前及び出生後の発生に関する試験 | 63 |
| 10.2.4. | 生殖発生毒性試験の結論 | 64 |

| | | |
|-------|-------------------|----|
| 10.3. | 免疫otoxicity | 64 |
| 10.4. | 総体的結論 | 65 |
| 11. | 参考文献 | 66 |

LIST OF TABLES

| | | |
|-----------|--|----|
| Table 1 | アプレミラストの毒性試験 | 8 |
| Table 2 | アプレミラストの単回投与毒性試験における概略の致死量 | 12 |
| Table 3 | 試験 1398/262 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値 | 15 |
| Table 4 | 試験 1398/289 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値 | 17 |
| Table 5 | 試験 1398/297 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値 | 18 |
| Table 6 | 試験 1398/333 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値 | 18 |
| Table 7 | 試験 1398/373 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値 | 19 |
| Table 8 | 試験 CC-10004-TOX-002 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値 | 20 |
| Table 9 | 試験 CC-10004-TOX-004 におけるアプレミラスト並びに代謝物 CC-16085 (M3) 及び CC-16166 (M12) の TK パラメータの平均値 | 22 |
| Table 10 | 試験 CC-10004-TOX-003 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値 | 24 |
| Table 11 | 試験 1398/283 における最大耐量検討期間の群構成 | 24 |
| Table 12 | 試験 CC-10004-TOX-010 における群構成 | 25 |
| Table 13 | 試験 CC-10004-TOX-010 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値 | 26 |
| Table 14 | 試験 1398/296 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値 | 27 |
| Table 15 | 試験 1398/368 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値 | 28 |
| Table 16 | 試験 CC-10004-TOX-005 におけるアプレミラスト並びに代謝物 CC-16085 (M3) 及び CC-16166 (M12) の TK パラメータの平均値 | 29 |
| Table 17 | 試験 CC-10004-TOX-006 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値 | 33 |
| Table 18 | 試験 CC-10004-TOX-007 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値 | 35 |
| Table 19: | 試験 CC-10004-TOX-011 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値 | 39 |
| Table 20 | 試験 CC-10004-TOX-012 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値 | 40 |
| Table 21 | マウス及びウサギの胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験 | 41 |
| Table 22 | 試験 CC-10004-TOX-013 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値 | 44 |
| Table 23 | 試験 CC-10004-TOX-1125 におけるアプレミラストの TK スパラメータの平均値 | 47 |
| Table 24 | 試験 CC-10004-TOX-008 の試験デザイン | 50 |
| Table 25 | アプレミラスト及びその代謝物の PDE4 及び TNF- α 阻害作用 | 52 |
| Table 26 | マウス、サル及びヒトにおけるアプレミラスト代謝物 M3 及び M12 の比較 | 53 |
| Table 27 | 曝露量比（ヒト曝露量に対する動物の曝露量比） | 55 |

| | | |
|----------|---|----|
| Table 28 | アプレミラストのマウス胚・胎児発生に関する試験における胎児数及び同腹児数、並びに血漿中曝露量の概要 | 60 |
| Table 29 | アプレミラストのサル胚・胎児発生に関する試験における胎児検査及び血漿中曝露量のまとめ | 61 |
| Table 30 | アプレミラストとサリドマイド及び免疫調節薬（レナリドミド及びポマリドミド）の化学構造及び薬理学的活性の相違比較 | 62 |

LIST OF FIGURES

| | | |
|----------|-----------------------------------|----|
| Figure 1 | 試験 CC-10004-TOX-008 の試験デザイン | 51 |
|----------|-----------------------------------|----|

略語・略号一覧

| 略語・略号 | 略していない表現（英語） | 略していない表現（日本語） |
|------------------|--|---------------------------------------|
| 4-NQO | 4-Nitroquinoline 1-oxide | 4-ニトロキノリン 1-オキシド |
| A/G | Albumin / globulin ratio | アルブミン／グロブリン比 |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| cAMP | Cyclic adenosine monophosphate | 環状アデノシン 1 リン酸 |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | Area under the concentration-time curve | 濃度時間曲線下面積 |
| AUC _t | Area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration at time t | 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点 (t) までの濃度時間曲線下面積 |
| AUC _∞ | Area under the concentration-time curve from time zero to infinity | 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積 |
| BID | Twice daily | 1 日 2 回 |
| BUN | Blood urea nitrogen | 血中尿素窒素 |
| C _{max} | Peak (maximum) plasma concentration of the drug | 最高血漿中濃度 |
| CMC | Carboxymethylcellulose | カルボキシメチルセルロース |
| CPA | Cyclophosphamide | シクロフォスマミド |
| CRBN | Cereblon | セレブロン |
| CRP | C-reactive protein | C-反応性タンパク |
| DMSO | Dimethyl sulfoxide | ジメチルスルホキシド |
| DPBS | Dulbecco's phosphate buffered saline | Dulbecco リン酸緩衝生理食塩液 |
| EC ₅₀ | Concentration of drug producing 50% of E _{max} (maximum effect of a drug produces) | 50%有効濃度 |
| ECG | Electrocardiogram | 心電図検査 |
| ESR | Erythrocyte sedimentation rate | 赤血球沈降速度 |
| EU MAA | European Marketing Authorization Application | EU における医薬品販売承認申請 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| FOB | Functional observational battery | 機能観察総合評価法 |
| GLP | Good Laboratory Practice | 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 |
| HCA | Hexylcinnamic aldehyde | ヘキシリシンナムアルデヒド |
| IC ₄₀ | Concentration of drug producing 40% inhibition | 40%阻害濃度 |
| IC ₅₀ | Concentration of drug producing 50% inhibition | 50%阻害濃度 |
| ICH | International Conference on Harmonization Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use | 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 |
| IgA | Immunoglobulin A | イムノグロブリン A |
| IL | Interleukin | インターロイキン |
| LPS | Lipopolysaccharide | リポ多糖 |
| MAP | Multi-Analyte Profile | Multi-Analyte Profile |
| MCP | Monocyte chemoattractant protein | 単球走化性因子 |
| MCSF | Macrophage colony stimulating factor | マクロファージコロニー刺激因子 |
| MDC | Macrophage-derived chemokine | マクロファージ由来ケモカイン |
| MPE | Mean Phototoxic Effect | Mean Phototoxic Effect |
| MTD | Maximum tolerated dose | 最大耐量 |
| NA | Not applicable | 該当データなし |
| NC | Not calculated | 算出せず |
| NCE | Normochromatic erythrocytes | 正染性赤血球数 |
| ND | Not determined | 測定せず |

| 略語・略号 | 略していない表現（英語） | 略していない表現（日本語） |
|---------------|---|----------------------------------|
| NDA | New Drug Application | 新薬承認申請書 |
| NK | Natural killer | ナチュラルキラー細胞 |
| NOAEL | No-observed-adverse-effect-level | 無毒性量 |
| PCE | Polychromatic erythrocytes | 多染性赤血球 |
| PCV | Packed cell volume | ヘマトクリット値 |
| PDE | Phosphodiesterase | ホスホジエステラーゼ |
| PDE4 | Phosphodiesterase type 4 | ホスホジエステラーゼタイプ4 |
| PEG | Polyethylene glycol | ポリエチレングリコール |
| PIF | Photoirritancy Factor | Photoirritancy Factor |
| PS | Polysorbate | ポリソルベート |
| QSAR | Quantitative structure-activity relationship | 定量的構造的活性相関 |
| RANTES | Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted | インターロイキン-8スーパーファミリーに属するサイトカインの1種 |
| RBC | Red blood cells | 赤血球数 |
| S9 | Aroclor 1254-induced rat liver | アロクロール1254誘導ラット肝ホモジネート |
| TK | Toxicokinetics | トキシコキネティクス |
| TNF- α | Tumor necrosis factor-alpha | 腫瘍壊死因子- α |
| UVA | Ultraviolet A | A領域紫外線 |
| UVB | Ultraviolet B | B領域紫外線 |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor | 血管内皮細胞増殖因子 |
| vWF | von Willebrand Factor | ファン・ヴィレブランド因子 |

1. まとめ

アプレミラストの非臨床安全性プログラムとして、マウス及びラットの単回投与毒性試験、マウスの6カ月までの反復投与毒性試験、サルの12カ月までの反復投与毒性試験、遺伝毒性試験コアパッテリー（Ames試験、in vitro染色体異常試験及びin vivo小核試験）、マウス及びラットの2年間がん原性試験並びにその投与量設定のための3カ月間投与最大耐量（MTD）検討試験、マウス及びサルにおける生殖発生毒性試験、局所刺激性試験を計画した。その他、ラットを用いたS-エナンチオマー（アプレミラスト）及びR-エナンチオマー（CC-10007）の毒性プロファイルを比較する試験も実施した。更に、マウスの複数組織に観察された炎症性変化の進展及び回復性の経時的経過並びに炎症反応のバイオマーカーを検討するため、毒性発現機序に関する試験を実施した。アプレミラストの光毒性はBALB/c 3T3マウス線維芽細胞を用いたin vitro試験で評価した。また、新生児マウスを用いる13週間投与毒性試験及びその用量設定試験も実施した。実施済みの毒性試験をTable 1に示す。

毒性試験はICHガイドラインに従い実施した。全ての主要な毒性試験はGLPに準拠して実施した。

Table 1 アプレミラストの毒性試験

| 試験の種類 | GLP 適用 | 投与経路 | 動物種 | 報告書番号 | 添付資料番号 |
|-----------------|--------|----------|-----------|------------------|-------------|
| 単回投与毒性試験 | | | | | |
| マウス、単回投与 | 適 | 経口 | マウス | 1398/278 | 4.2.3.1.1 |
| マウス、単回投与 | 適 | 静脈内 | マウス | 1398/279 | 4.2.3.1.2 |
| ラット、単回投与 | 適 | 経口 | ラット | 1398/276 | 4.2.3.1.3 |
| ラット、単回投与 | 適 | 静脈内 | ラット | 1398/277 | 4.2.3.1.4 |
| 反復投与毒性試験 | | | | | |
| 2週間投与 | 適 | 経口 | マウス | 1398/262 | 4.2.3.2.1 |
| 4週間投与 | 適 | 経口 | マウス | 1398/289 | 4.2.3.2.2 |
| 4週間投与 | 適 | 経口 | マウス | 1398/297 | 4.2.3.2.3 |
| 4週間投与 | 適 | 経口 | マウス | 1398/333 | 4.2.3.2.4 |
| 13週間投与 | 適 | 経口 | マウス | 1398/373 | 4.2.3.2.5 |
| 3ヶ月間投与、最大耐量 | 適 | 経口 | マウス | CC-10004-TOX-002 | 4.2.3.2.6 |
| 6ヶ月間投与 | 適 | 経口 | マウス | CC-10004-TOX-004 | 4.2.3.2.7 |
| 3ヶ月間投与、最大耐量 | 適 | 経口 | ラット | CC-10004-TOX-003 | 4.2.3.2.8 |
| 2週間投与 | 適 | 経口 | サル | 1398/283 | 4.2.3.2.9 |
| 2週間投与 | 適 | 経口 | サル | CC-10004-TOX-010 | 4.2.3.2.10 |
| 4週間投与 | 適 | 経口 | サル | 1398/296 | 4.2.3.2.11 |
| 13週間投与 | 適 | 経口 | サル | 1398/368 | 4.2.3.2.12 |
| 12ヶ月間投与 | 適 | 経口 | サル | CC-10004-TOX-005 | 4.2.3.2.13 |
| 遺伝毒性試験 | | | | | |
| Ames 試験 | 適 | In vitro | ネズミチフス菌 | 1398/282 | 4.2.3.3.1.1 |
| 染色体異常試験 | 適 | In vitro | ヒト末梢血リンパ球 | 1398/280 | 4.2.3.3.1.2 |
| 小核試験 | 適 | 経口 | マウス | 1398/281 | 4.2.3.3.2 |
| がん原性試験 | | | | | |
| 2年間投与 | 適 | 経口 | マウス | CC-10004-TOX-006 | 4.2.3.4.1.1 |
| 2年間投与 | 適 | 経口 | ラット | CC-10004-TOX-007 | 4.2.3.4.1.2 |

Table 1 アプレミラストの毒性試験（つづき）

| 試験の種類 | GLP 適用 | 投与経路 | 動物種 | 報告書番号 | 添付資料番号 |
|---------------------------------|--------|----------|--------------|-------------------|-------------|
| 生殖発生毒性試験 | | | | | |
| 受胎能及び生殖能 | 適 | 経口 | 雌雄マウス | CC-10004-TOX-001 | 4.2.3.5.1.1 |
| 授胎能及び生殖能 | 適 | 経口 | 雄マウス | CC-10004-TOX-011 | 4.2.3.5.1.2 |
| 受胎能及び初期胚発生（併合試験） | 適 | 経口 | 雌マウス | CC-10004-TOX-012 | 4.2.3.5.1.3 |
| 胚・胎児発生（用量設定試験） | 適 | 経口 | マウス | 1398/308 | 4.2.3.5.2.1 |
| 胚・胎児発生 | 適 | 経口 | マウス | 1398/309 | 4.2.3.5.2.5 |
| 胚・胎児発生（用量設定試験） | 非適 | 静脈内 | ウサギ | CC-10004-TOX-009 | 4.2.3.5.2.4 |
| 胚・胎児発生（用量設定試験） | 適 | 経口 | ウサギ | 1398/290 | 4.2.3.5.2.2 |
| 胚・胎児発生（用量設定試験） | 適 | 経口 | ウサギ | 1398/291 | 4.2.3.5.2.3 |
| 胚・胎児発生 | 適 | 経口 | ウサギ | 1398/292 | 4.2.3.5.2.6 |
| 胚・胎児発生 | 適 | 経口 | サル | CC-10004-TOX-013 | 4.2.3.5.2.7 |
| 出生前及び出生後の発生 | 適 | 経口 | マウス | CC-10004-TOX-1139 | 4.2.3.5.3.1 |
| 2週間投与、新生児の毒性 | 非適 | 経口 | 新生児マウス | CC-10004-TOX-014 | 4.2.3.5.4.1 |
| 13週間投与、幼若動物の毒性 | 適 | 経口 | 幼若マウス | CC-10004-TOX-1125 | 4.2.3.5.4.2 |
| 局所刺激性試験 | | | | | |
| 皮膚刺激性 | 非適 | 経皮 | ウサギ | CC-10004-TOX-500 | 4.2.3.6.1 |
| 皮膚感作性 | 非適 | 経皮 | モルモット | CC-10004-TOX-501 | 4.2.3.6.2 |
| その他の毒性試験 | | | | | |
| 2日間投与比較毒性（CC-10004 及び CC-10007） | 適 | 経口 | 雌ラット | 1398/213 | 4.2.3.7.7.1 |
| 炎症誘発作用予測のためのバイオマーカー検討（CC-10004） | 非適 | 経口 | ラット | AP1012 | 4.2.3.7.7.2 |
| 3又は14日間投与毒性発現機序（31又は76日間休薬） | 適 | 経口 | マウス | CC-10004-TOX-008 | 4.2.3.7.7.3 |
| In vitro 光毒性試験 | 適 | In vitro | 3T3 線維芽細胞 | CC-10004-TOX-1170 | 4.2.3.7.7.4 |
| 不純物 RC6 の Ames 試験 ^a | 適 | In vitro | ネズミチフス菌及び大腸菌 | CC-10004-TOX-015 | 4.2.3.7.7.5 |

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

^a アプレミラスト原体（CC-10004）に不純物 RC6 を混入した不純物混入物の Ames 試験

Crl:CD-1(ICR)マウス及びカニクイザルは、これらの動物種におけるアプレミラストの代謝がヒトにおける代謝パターンと比較可能なことから、毒性試験に使用する動物種として選択した（1398/261 [4.2.2.4.3項]）。マウスにおけるアプレミラストの代謝はヒトと類似しており、薬物代謝及び薬物動態試験の成績に基づき、マウスはラットよりも適切な動物種として選択した。雌ラットではヒト肝ミクロソームで産生される主要な代謝物（M3, O-脱メチル体）が生成されず、ヒト肝ミクロソームで検出された別の代謝物（M7, N-脱アセチル体）は、ラット及びサルでは認められなかった。さらに、雌ラットの曝露量は雄ラットよりも約10～25倍高く、ラットにおける曝露量に明らかな性差が認められた。ラットで認められた曝露量の性差は、代謝の違いによるものと考えられた。

ほとんどの in vivo 毒性試験でアプレミラストのトキシコキネティクス（TK）パラメータを評価した。ヒトにおける2つの代謝物（M3 [O-脱メチル体] 及び M12 [O-脱メチル体のグルクロロン酸抱合体]）については、マウス及びサルの長期投与毒性試験でも測定した。

曝露量ベースでの安全域を 2.6.6.9 項に要約した。その要約のために、主要な毒性試験（マウスの6カ月間投与毒性試験、サルの12カ月間投与毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験）で推定された無毒性量（NOAEL）における定常状態での曝露量データを、曝露量比の算出のために使用し

た（Table 27）。本概要文に記載したすべての用量及び曝露量ベースでの安全域は、臨床試験（CC-10004-PSOR-005-PK [5.3.3.5.3 項]）でアプレミラストの 30 mg を 1 日 2 回（BID）の用法・用量で投与した局面型乾癬患者の定常状態における曝露量（遊離薬物及びタンパク結合物）の投与後 0～24 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{24h} : 7308 ng•h/mL）に基づき算出した。臨床用量 30 mg における最高血漿中濃度（C_{max}）は 670 ng/mL であった。アプレミラストの薬物動態は、乾癬性関節炎の患者（CC-10004-PSA-002 [5.3.5.1.8 項]）でも評価され、局面型乾癬及び乾癬性関節炎の患者で類似した薬物動態学的プロファイルが認められた。アプレミラストの 30 mg を BID の用法・用量で投与した乾癬性関節炎患者の定常状態での平均 AUC_{24h} は、最終の母集団解析に基づき 7440 ng•h/mL と推定され、この値は局面型乾癬患者で推定された 7308 ng•h/mL にかなり近似していた。本概要文で示したすべての TK データは、特に記載がなければ、小数点第 1 位で四捨五入し整数にした。反復投与毒性試験では、特に記載がなければ、雌雄の曝露量の平均値を考察のために使用した。

アプレミラストの患者への投与期間は、反復投与毒性試験における投与期間により担保された。アプレミラストの臨床投与経路は経口投与であるため、ほとんどの毒性試験では、1%カルボキシメチルセルロース（CMC）水溶液に溶解又は懸濁したアプレミラストを 1 日 1 回強制経口投与した。GLP 適用及び GLP 非適用毒性試験で使用したアプレミラスト原体は 2.6.7.4 項「被験物質一覧」に記載した。アプレミラスト原体中に同定された不純物（RC6）は、in silico 評価では化学構造上、遺伝毒性を示す可能性があったが、Ames 試験では陰性であり、変異原性陰性と判定された。

アプレミラストを反復投与すると、マウス、ラット及びサルにおける毒性徵候が用量相関的に認められ、死亡（マウス及びラットのみ）、体重及び摂餌量の増加（マウス）、並びに嘔吐（サル）が観察された。可逆的かつ用量相関的な炎症反応として、好中球数増加、リンパ球数減少及び血清タンパクの変動（アルブミン低下、グロブリン上昇、並びにハプトグロビン、C-反応性タンパク [CRP] あるいはフィブリノーゲンの上昇）が特にマウス及びラットに観察された。これらの炎症反応は、マウス及びラットの複数の臓器及び組織で動脈炎及び血管周囲炎を伴っていたが、サルでは、マウス及びラットよりも高い曝露量であっても認められなかつた。本薬のその他の標的器官における変化として、肝毒性とみなされない小葉中心性肝細胞肥大（マウス）及びリンパ系組織の可変的なリンパ球系細胞枯渇（マウス及びラット）が観察された。炎症反応及びリンパ球系細胞枯渇は、本薬投与継続中でも明らかな回復性が認められた。マウスへの反復投与後の回復性検討試験では、投与 3 日又は 14 日後に胸腺、腸間膜リンパ節及び肝臓で観察された組織学的变化は、31 日ないし 76 日間の休薬期間後、あるいは 90 日間にわたる反復投与期間終了後でも完全な回復又は回復傾向が認められた。

マウスの 6 カ月間投与試験及びサルの 12 カ月間投与試験はげっ歯類及び非げっ歯類で実施された最も長期の反復投与毒性試験であるが、これらの試験における NOAEL はそれぞれ 10 及び 600 mg/kg/日であり、NOAEL での血漿中曝露量はそれぞれ 5728 及び 34,772 ng•h/mL であり、ヒト曝露量のそれぞれ 0.8 及び 4.8 倍に相当する。

アプレミラストはげっ歯類において炎症反応を誘発する事実に基づき、一連の検討試験を実施した結果、アプレミラスト、ロフルミラスト及びシロミラストのような PDE4 阻害薬は、げっ歯類では炎症誘発作用を有するが、サル及びヒトでは炎症誘発作用は認められなかつた（5265-117 [4.2.1.1.12 項]）。

アプレミラストは遺伝毒性及びがん原性を示さなかつた。本薬の生殖発生に対する影響として、発情周期の延長（マウス）、胚・胎児死亡（マウス及びサル）及び胎児の発育遅延（骨化遅延及び胎児体重の低値）が認められた。試験に用いた動物種では、アプレミラストによる催奇形性は認められず、マウス及びサルでは、それぞれ 750 及び 1000 mg/kg/日の用量まで、本薬投与と関連のある奇形は観察されなかつた。マウスの雄の授胎能に関する NOAEL は 50 mg/kg/日超（ヒト AUC の 2.9 倍）、雌の受胎能に関する NOAEL は 10 mg/kg/日（ヒト AUC の 1.0 倍相当）であった。胚・胎児発

生に関する試験では、母動物及び胚・胎児発生に関する NOAEL はマウスで 10 mg/kg/日（ヒト AUC の 1.3 倍相当）、サルで 20 mg/kg/日（ヒト AUC の 1.4 倍相当）であった。マウスにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験では、投与量 80 及び 300 mg/kg/日で母動物の分娩に伴う症状、出生前の胎児及び出生児の死亡率増加、並びに哺育 7 日まで F₁ 生存出生児の体重減少が認められ、母動物及び F₁ 出生児の発生に関する NOAEL は 10 mg/kg/日（ヒト AUC の 1.3 倍相当）であった。

アプレミラストはウサギ皮膚に対し刺激性を示さなかつたが、モルモットを用いた試験では弱い皮膚感作性物質と分類された。BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いる *in vitro* 光毒性試験でも、アプレミラストは光毒性を示さなかつた。げっ歯類で認められた炎症性変化を除き、一般毒性試験ではアプレミラストの免疫otoxicity を示唆するエビデンスは認められなかつた。アプレミラストを幼若マウスに出生後 7 日～13 週間投与した結果、雄では 10 mg/kg/日、雌では 4 mg/kg/日の用量まで良好な忍容性を示した。

要約すると、アプレミラストの非臨床安全性プロファイルは、これらの一連の非臨床試験における安全性評価により十分に明らかにされた。「毒性試験の概要文」に記載された毒性試験は、尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者の治療のため、アプレミラストの臨床使用を支持するものと考えられた。

2. 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は、マウス及びラットを用いて経口投与及び静脈内投与で実施した。非げっ歯類の急性毒性は、サルにおける 14 日間経口投与最大耐量検討試験の適切なデータで評価した。試験成績の概略を [Table 2](#) に示す。

Table 2 アプレミラストの単回投与毒性試験における概略の致死量

| 動物種 | 投与経路 | 概略の致死量 (mg/kg) | 報告書番号 | 添付資料番号 |
|---------|-------|----------------|----------|-----------|
| マウス（雌雄） | 経口投与 | >2000 | 1398/278 | 4.2.3.1.1 |
| ラット（雄） | 経口投与 | 2000 | 1398/276 | 4.2.3.1.3 |
| ラット（雌） | 経口投与 | 300～700 | 1398/276 | 4.2.3.1.3 |
| サル（雌雄） | 経口投与 | >1000 | 1398/283 | 4.2.3.2.9 |
| マウス（雄） | 静脈内投与 | 120 | 1398/279 | 4.2.3.1.2 |
| マウス（雌） | 静脈内投与 | 120～200 | 1398/279 | 4.2.3.1.2 |
| ラット（雌雄） | 静脈内投与 | 60<LD<75 | 1398/277 | 4.2.3.1.4 |

LD = 致死量

2.1. マウスの単回投与毒性試験

[報告書番号 [1398/278](#)、添付資料 4.2.3.1.1、評価資料]

[報告書番号 [1398/279](#)、添付資料 4.2.3.1.2、評価資料]

2.1.1. 経口投与

概略の致死量を推定するための単回経口投与試験では、1% CMC 水溶液に懸濁したアプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 2000 mg/kg で Crl:CD-1(ICR)BR 系マウスに投与した (投与容量 : 10 mL/kg)。使用動物数は、用量設定試験群では雌雄各 1 例、主試験群では雌雄各 5 例とした。全生存動物を試験 15 日に剖検した。主試験では、雄 2 例に眼瞼閉鎖が試験 1 又は 2 日に観察された。体重及び剖検所見に変化はみられなかった。したがって、マウスに経口投与した場合の概略の致死量は 2000 mg/kg を超える用量と推定された。

2.1.2. 静脈内投与

概略の致死量を推定するための単回静脈内投与試験の用量設定試験群では、アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 50、75、100、150 及び 200 mg/kg で 1 群当たり雌雄各 1 例の Crl:CD-1(ICR)BR 系マウス、主試験群では投与量 120 mg/kg で同系統の雌雄各 5 例のマウスに投与した。アプレミラストを 8 v/v% ジメチルスルホキシド (DMSO) 添加 Intralipid 20 に溶解し、投与容量 20 mL/kg で投与した。用量設定試験群では、150 mg/kg 群の雄及び 200 mg/kg 群の雌雄が投与後 30 分以内に死亡した。主試験群では、120 mg/kg 群の雄 1 例が投与中に死亡し、死亡までの一般状態及び剖検時の肉眼的検査において異常はみられなかった。投与日の全生存動物に呼吸促迫が認められ、投与約 3 時間後に雄の生存動物 4 例中 3 例に眼瞼閉鎖が観察された。体重及び試験 15 日の剖検所見に毒性学的意義のある変化は認められなかった。したがって、アプレミラストをマウスに静脈内投与した場合の概略の致死量は、雄で 120 mg/kg、雌で 120～200 mg/kg と推定された。

2.2. ラットの単回投与毒性試験

[報告書番号 1398/276、添付資料 4.2.3.1.3、評価資料]

[報告書番号 1398/277、添付資料 4.2.3.1.4、評価資料]

2.2.1. 経口投与

概略の致死量を推定するための単回経口投与試験の用量設定試験群では、Crl:WI(Glx/BRL/Han)BR 系雌ラット（各群 1～3 例）にはアプレミラスト（Batch [REDACTED]）を投与量 200、400、700、1000、1500 及び 2000 mg/kg、雄ラット（各群 1～2 例）には投与量 1000、1500 及び 2000 mg/kg で投与した。アプレミラストは 1%CMC 水溶液に分散させた懸濁液を投与容量 10 mL/kg で投与した。雄ラットでは死亡はみられなかったが、雌ラットでは 400 mg/kg で 3 例中 1 例、700 mg/kg 以上で全例が死亡した。

主試験群では、雄の投与量を 2000 mg/kg、雌の投与量を 300 mg/kg とした（雌雄各 5 例）。雄ラットの 5 例中 1 例が試験 8 日に死亡したが、雌ラットでは死亡はみられなかった。雄の死亡例及び生存例のそれぞれ 1 例に顕著な体重減少がみられ、これらの動物では投与日に血管拡張、試験 5 日以降に下痢、口鼻部の汚れ、肛門外生殖器部の汚れ、眼瞼閉鎖、嗜眠、円背位、色素涙、呼吸困難、衰弱あるいは粗毛が観察された。死亡動物の剖検では、空腸（拡張及び異常内容物）、胃（ガス貯留による膨満、胃底部及び噴門部の粘膜表面の暗色化又は線条化）、脾臓の小型化、横隔膜破裂による肝臓突出が肉眼的観察で認められた。生存動物では、雄 3 例で投与日に血管拡張が短時間に認められ、試験 5 及び 6 日に下痢が認められた。これらの動物は試験期間中に体重増加がみられ、試験 15 日の剖検では異常所見はみられなかった。

雌動物での一般状態観察所見として、呼吸促迫、暗色便、嗜眠、立毛、色素涙、円背位、口鼻部の汚れ、肛門外生殖器部の汚れ、粗毛、呼吸困難、異常呼吸音、眼瞼閉鎖が観察された。すべての雌動物では投与後 3 日間、体重減少が認められたが、その後、体重増加がみられ、試験 15 日の剖検では異常所見はみられなかった。

以上より、アプレミラストをラットに経口投与した場合の概略の致死量は、雄で 2000 mg/kg、雌で 300～700 mg/kg であった。

2.2.2. 静脈内投与

概略の致死量を推定するための単回静脈内投与試験の用量設定試験群では、アプレミラスト（Batch [REDACTED]）を投与量 50、60、75 及び 100 mg/kg で Crl:WI(Glx/BRL/Han)BR 系ラット（各群 1～2 例）に、主試験群では投与量 60 mg/kg で同系統のラット（雌雄各 5 例）に投与した。アプレミラストを 8 v/v% DMSO 添加 Intralipid 20 に溶解させ、投与容量 20 mL/kg でラットに投与した。その結果、用量設定試験群では 75 及び 100 mg/kg 群の雌は投与 24 時間以内に死亡したが、雄では死亡はみられなかった。主試験群では、全動物に呼吸促迫が観察され、加えて、投与 4 時間以内に雌で嗜眠、流涙、眼瞼閉鎖、立毛、口鼻部の汚れが認められ、2 日までに粗毛及び肛門外生殖器部の汚れが観察された。6 日までに一般状態の全ての変化から回復した。すべての雄動物では投与後 2 週間に体重が増加し、すべての雌動物では投与後 3 日間に体重減少が認められたが、その後には体重が増加した。15 日の剖検では異常所見は観察されなかった。

以上より、アプレミラストをラットに静脈内投与した場合の概略の致死量は 60 mg/kg 超、75 mg/kg 未満であった。

2.3. サルの単回投与毒性試験

[報告書番号 [1398/283](#)、添付資料 4.2.3.2.9、参考資料]

2.3.1. 経口投与

アプレミラストの非げっ歯類における単回投与毒性試験は実施しなかったが、その代替として、カニクイザルを用いた 14 日間経口投与最大耐量検討試験結果により単回投与毒性を評価することは可能と考えられた。雌雄各 2 例のカニクイザルに、アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 100、300、1000 及び 650 mg/kg で、それぞれ試験 1~4 日、5~7 日、8~11 日及び 15~18 日に 3~4 日間の反復経口投与を行った。対照群の動物 (2 例/性) には 1%CMC 水溶液を投与した。投与終了後、全動物を剖検した。

その結果、投与量 100 mg/kg では明らかな臨床徵候は認められなかった。投与量 300 mg/kg 以上で嘔吐が観察され、白色泡沫状の嘔吐物は投与液の外觀と一致していた。投与量 300 mg/kg では投与後 4 時間 15 分頃に、2 例の飼育ケージに白色泡沫状又は摂取した餌の混入した嘔吐物が観察された。投与量 1000 mg/kg では、投与後 1 時間 30 分頃に、1 例のケージに白色泡沫状の嘔吐物が観察された。投与量 650 mg/kg では、投与後 4 分に 1 例で白色泡沫状の嘔吐物が観察された。

試験期間中、途中死亡はみられず、体重、摂餌量、臨床病理検査、器官重量及び剖検所見について、本薬投与に関連した変化は認められなかった。

したがって、当該試験における概略の致死量は 1000 mg/kg を超える用量と推定された。

3. 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

3.1. マウスの反復投与毒性試験

3.1.1. CC-10004: マウスの 14 日間強制経口投与用量設定試験

[報告書番号 1398/262、添付資料 4.2.3.2.1 項、参考資料]

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、500、1000 及び 2000 mg/kg/日で Crl:CD-1(ICR)BR 系マウス（雌雄各 6 例/群）に 1 日 1 回、14 日間にわたり強制経口投与した。サテライト群の動物（対照群では雌雄各 3 例、500 mg/kg/日以上のアプレミラスト投与群それぞれで雌雄各 18 例）には同様に投与し、TK を検討した。

計画された剖検日まで死亡はみられなかった。本薬投与に関連した一般状態の観察、雌の体重変動、並びに臓器重量に変化はみられなかった。

- 本薬投与に関連した毒性所見
 - 500 mg/kg/日以上の群の雄で体重減少がみられ、これに伴い、投与 1 週に摂餌量減少が認められた。
 - 500 mg/kg/日以上の群で、好中球数、総タンパク及びグロブリンの上昇並びにアルブミン及びアルブミン/グロブリン (A/G) 比の低下が認められた。
 - 500 mg/kg/日以上の群の雌雄で、胃の剖検所見として膨満、肥厚、粘膜面の不整及び膨隆性病巣が認められた。
- 本薬投与に関連するが、毒性とみなされない所見
 - 500 mg/kg/日以上の群の雌で、投与 1 週に摂餌量の軽度減少がみられた。
 - 1000 mg/kg/日群の雄及び 2000 mg/kg/日群の雌雄で、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の低下がみられた。

TK パラメータの平均値を Table 3 に示す。

Table 3 試験 1398/262 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値

| 投与量 (mg/kg/日) | 雄 | | | 雌 | | |
|------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 500 | 1000 | 2000 | 500 | 1000 | 2000 |
| 試験 1 日 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 8650 | 9184 | 11940 | 12125 | 14095 | 15807 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 112640 | 117290 | 158315 | 130432 | 216653 | 243928 |
| 試験 14 日 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 8684 | 10295 | 12803 | 9540 | 11278 | 13855 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 146245 | 174239 | 215866 | 158868 | 186415 | 222283 |

AUC_{24h} : 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; C_{max} : 最高血漿中濃度

Source : 1398/262

500 mg/kg/日以上の群における雄の体重減少、臨床病理パラメータの変化及び剖検肉眼所見から、本試験における NOAEL は 500 mg/kg/日未満（試験 14 日での AUC_{24h} は雄で 146,245 ng•h/mL 未満、雌で 158,868 ng•h/mL 未満）であると考えられた。

3.1.2. CC-10004 : マウスの 28 日間強制経口投与毒性試験

[報告書番号 [1398/289](#)、添付資料 4.2.3.2.2、評価資料]

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、250、600 及び 1500 mg/kg/日で Crl:CD-1(ICR)BR 系マウス (雌雄各 12 例/群) に 1 日 1 回、28 日間にわたり強制経口投与した。サテライト群の動物 (対照群では雌雄各 3 例、250 mg/kg/日以上のアプレミラスト投与群それぞれで雌雄各 18 例) には同様に投与し、TK を検討した。

計画された剖検日までに 4 例を死亡又は安楽死に供した。1500 mg/kg/日群の雌 2 例は全身性の動脈炎により死亡又は早期の安楽死に供された。このうち 1 例では、安楽死の前に動作緩慢及び冷感が頻呼吸とともに認められた。1500 mg/kg/日群の雄 1 例の死因は事故であり、アプレミラスト投与に関連しないと考えられた。600 mg/kg/日の雌 1 例の死因は不明であった。

アプレミラスト投与と関連する眼科学的検査所見及び雌の体重変動はみられなかった。

本薬投与によると考えられる以下の変化が認められた。

- 本薬投与に関連した毒性所見

- 600 mg/kg/日以上の群の雌で、一般状態の観察所見として、腹部膨満、円背位あるいは削瘦などが認められた。
 - 1500 mg/kg/日群の雄で体重増加量（平均値）の減少が認められた。
 - 250 mg/kg/日以上の群で、好中球数の上昇が認められた。1500 mg/kg/日群の雌で総白血球数の上昇が認められた。
 - 250 mg/kg/日以上の群で、グロブリンの上昇及びそれに関連する総タンパクの上昇が認められた。250 mg/kg/日以上の群で、アルブミン及び A/G 比の低下も認められた。
 - 肝臓の腫大（1500 mg/kg/日群）及び脾臓の腫大（250 mg/kg/日以上の群の雌）が認められ、臓器重量増加及び病理組織学的所見（肝細胞肥大及び脾臓での髄外造血亢進）が併せて認められた。
 - 250 mg/kg/日以上の群で、骨髄、リンパ節及び肝臓での造血亢進が認められた。胃の肥厚（250 mg/kg/日以上の群の雄及び 600 mg/kg/日以上の群の雌）が認められ、これに随伴して前胃の角化亢進（250 mg/kg/日以上の群）及び限局性の胃炎（1500 mg/kg/日群の少數例）が認められた。
 - 250 mg/kg/日以上の群の雌雄で心臓及び肺に、600 mg/kg/日群の雄及び 1500 mg/kg/日群の雌雄で胸腺あるいは血管周囲の炎症が認められた。250 及び 1500 mg/kg/日群の少數例で滑膜の肥厚及び炎症が認められた。
- 本薬投与に関連するが、毒性とみなされない所見
- 1500 mg/kg/日群の雌で投与 1 週に摂餌量の軽度減少がみられた。
 - 600 mg/kg/日以上の群の雌雄でリンパ球数の減少がみられた。

TK パラメータの平均値を [Table 4](#) に示す。

Table 4 試験 1398/289 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値

| 投与量 (mg/kg/日) | 雄 | | | 雌 | | |
|------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 250 | 600 | 1500 | 250 | 600 | 1500 |
| 試験 1 日 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 7628 | 9115 | 12068 | 7682 | 10974 | 17195 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 88038 | 136868 | 184202 | 94087 | 177006 | 201114 |
| 試験 28 日 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 6850 | 9765 | 11737 | 8165 | 14133 | 14033 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 101173 | 162965 | 205842 | 117865 | 194262 | 279734 |

AUC_{24h} : 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; C_{max} : 最高血漿中濃度

Source : 1398/289

250 mg/kg/日以上の群における臨床病理所見及び病理学的所見から、本試験における NOAEL は 250 mg/kg/日（試験 28 日での AUC_{24h} は雄で 101,173 ng•h/mL、雌で 117,865 ng•h/mL）未満であると考えられた。

3.1.3. CC-10004 : マウスの 4 週間強制経口投与毒性試験

[報告書番号 1398/297、添付資料 4.2.3.2.3、評価資料]

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、5、25、75 及び 150 mg/kg/日で Crl:CD-1(ICR)BR 系マウス（雌雄各 12 例/群）に 1 日 1 回、4 週間にわたり強制経口投与した。サテライト群の動物（対照群では雌雄各 3 例、5 mg/kg/日以上のアプレミラスト投与群それぞれで雌雄各 18 例）には同様に投与し、TK を検討した。

試験 9 日に 75 mg/kg/日群の雄 1 例を背部皮膚の病変及び腫脹により安楽死に供した。関連する病理組織学的所見として、やや重度の皮膚炎/毛包炎が認められた。この動物では、心臓大動脈起始部の動脈炎も認められた。動脈炎の発現が死亡に関連しているエビデンスはないことから、この死亡は偶発的なものと考えられた。

アプレミラスト投与と関連する一般状態の観察所見、体重変動、摂餌量への影響、臓器重量の変化及び眼科学的検査所見はみられなかった。

本薬投与によると考えられる以下の変化が認められた。

- 本薬投与に関連した毒性所見
 - 150 mg/kg/日群の雌で、アルブミンの低下及びグロブリンの上昇が認められ、それに随伴して A/G 比の低下が認められた。
 - 5 mg/kg/日以上の群の雄の少数例及び 150 mg/kg/日群の雌で、心臓、胸腺、肺あるいは腎臓に血管の炎症（動脈炎、血管周囲の炎症）が認められた。
 - 75 mg/kg/日以上の群における雌雄の数例で、前胃の角化亢進とそれに対応して、剖検で胃の肥厚（150 mg/kg/日群の雌 1 例）が認められた。
- 本薬投与に関連するが、毒性とみなされない所見
 - 25 mg/kg/日以上の群の雄及び 75 mg/kg/日以上の群の雌で、リンパ球数の軽度な減少が認められた。

TK パラメータの平均値を Table 5 に示す。

Table 5 試験 1398/297 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値

| 投与量 (mg/kg/日) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------------------|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|
| | 5 | 25 | 75 | 150 | 5 | 25 | 75 | 150 |
| 試験 2 日 | | | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 982 | 2046 | 3281 | 6045 | 1102 | 2938 | 4116 | 5480 |
| AUC _{24h} (ng·h/mL) | 6050 | 19404 | 33671 | 46384 | 8574 | 19945 | 37543 | 55734 |
| 試験 28 日 | | | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 751 | 1333 | 3950 | 3409 | 791 | 2023 | 4417 | 6109 |
| AUC _{24h} (ng·h/mL) | 6327 | 16207 | 54158 | 65576 | 6254 | 17109 | 41374 | 66846 |

AUC_{24h} : 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; C_{max} : 最高血漿中濃度

Source : 1398/297

前述の病理組織学的検査における血管及び血管周囲の炎症所見及び前胃の角化亢進が認められたことから、本試験における雌動物の NOAEL は 25 mg/kg/日（試験 28 日での AUC_{24h} は 17,109 ng·h/mL）、雄動物の NOAEL は 5 mg/kg/日（試験 28 日での AUC_{24h} は 6327 ng·h/mL）未満であった。

3.1.4. CC-10004 : マウスの 4 週間強制経口投与毒性試験

[報告書番号 [1398/333](#)、添付資料 4.2.3.2.4 項、評価資料]

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、1、2 及び 4 mg/kg/日で CrI:CD-1(ICR)BR 系マウス（雌雄各 12 例/群）に 1 日 1 回、4 週間にわたり強制経口投与した。サテライト群の動物（対照群では雌雄各 3 例、1 mg/kg/日以上のアプレミラスト投与群それぞれで雌雄各 18 例）には同様に投与し、TK を検討した。

アプレミラスト投与に関連する所見はみられなかった。評価項目は一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査とした。

TK パラメータの平均値を [Table 6](#) に示す。

Table 6 試験 1398/333 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値

| 投与量 (mg/kg/日) | 雄 | | | 雌 | | |
|------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 4 | 1 | 2 | 4 |
| 試験 1 日 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 332 | 554 | 1164 | 313 | 668 | 1256 |
| AUC _{24h} (ng·h/mL) | 1132 | 3288 | 6008 | 1276 | 3404 | 7323 |
| 試験 28 日 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 272 | 389 | 658 | 266 | 570 | 860 |
| AUC _{24h} (ng·h/mL) | 842 | 2176 | 3810 | 882 | 1376 | 3992 |

AUC_{24h} : 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; C_{max} : 最高血漿中濃度

Source : 1398/333

アプレミラスト投与に関連する所見はみられなかったことから、本試験における NOAEL は 4 mg/kg/日（試験 28 日での AUC_{24h} は雄で 3810 ng·h/mL、雌で 3992 ng·h/mL）であると考えられた。

3.1.5. CC-10004 : マウスの 13 週間強制経口投与毒性試験

[報告書番号 [1398/373](#)、添付資料 4.2.3.2.5、評価資料]

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、2、4、8 及び 16 mg/kg/日で CrI:CD-1(ICR)BR 系マウス（雌雄各 12 例/群）に 1 日 1 回、13 週間にわたり強制経口投与した。サテ

ライト群の動物（対照群では雌雄各3例、2 mg/kg/日以上のアプレミラスト投与群それぞれで雌雄各18例）には同様に投与し、TKを検討した。

アプレミラスト投与に関連する死亡、一般状態観察所見、体重への影響、摂餌量への影響、眼科学的検査所見、臨床病理検査項目の変化、臓器重量への影響及び剖検肉眼所見はみられなかった。

アプレミラスト投与に関連すると考えられる以下の変化が認められた。

- アプレミラスト投与に関連する毒性所見：

- 16 mg/kg/日群の少数例で、大動脈起始部及び胸腺の軽微な動脈炎並びに肺の血管周囲の軽微な炎症性細胞浸潤が認められた。

TKパラメータの平均値をTable 7に示す。

Table 7 試験 1398/373 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値

| 投与量 (mg/kg/日) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------------------|------|------|-------|-------|------|------|------|-------|
| | 2 | 4 | 8 | 16 | 2 | 4 | 8 | 16 |
| 試験 1 日 | | | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 443 | 982 | 1305 | 2531 | 508 | 757 | 1348 | 2310 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 2315 | 4743 | 10721 | 13736 | 2607 | 4993 | 7865 | 17415 |
| 試験 13 週 | | | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 351 | 613 | 991 | 1782 | 508 | 748 | 1003 | 1725 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 2143 | 4069 | 9608 | 15960 | 2418 | 4764 | 8988 | 14895 |

AUC_{24h}：時間0から投与24時間後までの濃度時間曲線下面積；C_{max}：最高血漿中濃度

Source : 1398/373

16 mg/kg/日群における病理組織学的所見から、本試験における NOAEL は 8 mg/kg/日（試験 13 週時点の AUC_{24h} は雄で 9608 ng•h/mL、雌で 8988 ng•h/mL）であると考えられた。

3.1.6. CC-10004 : マウスの 90 日間強制経口投与毒性試験

[報告書番号 [CC-10004-TOX-002](#)、添付資料 4.2.3.2.6、評価資料]

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、100、300 及び 1000 mg/kg/日で Crl:CD1 (ICR) 系マウス（雌雄各 10 例/群）に 1 日 1 回、90 日間にわたり強制経口投与した。サテライト群の動物（対照群では雌雄各 3 例、100 mg/kg/日以上のアプレミラスト投与群それぞれで雌雄各 18 例）には同様に投与し、TK を検討した。

アプレミラスト投与に関連する死亡、一般状態観察所見及び剖検所見はみられなかった。

アプレミラスト投与に関連すると考えられる以下の変化が認められた。

- アプレミラスト投与に関連する毒性所見：

- 300 mg/kg/日以上の群の雌雄で、試験 1 週あるいは 13 週に好中球数の増加あるいはハプトグロビンの高値が認められた。
- 300 mg/kg/日以上の群の少数例で、心臓（心筋の変性/壊死、線維化及び鉄質沈着など；血管の炎症）及び肺（血管周囲あるいは細気管支周囲の炎症、血管の変性及び出血）が認められ、1000 mg/kg/日群の雄の少数例で胸腺、脾臓あるいは腸間膜リンパ節のリンパ球系細胞枯渇並びに腸間膜及び脾臓の血管周囲の炎症が、同群の雌の少数例で大動脈起始部における血管周囲の炎症がそれぞれ認められた。

- アプレミラスト投与に関連するが、毒性と考えられない所見：

- 100 mg/kg/日以上の群の雌雄で、摂餌量（最大 23%）及び体重（6%～12%）の軽度な増加がみられたが、用量依存的な変動ではなかった。
- 300 mg/kg/日以上の群の雄及び 300 mg/kg/日群の雌で、リンパ球数の軽度な減少がみられた。
- 100 mg/kg/日以上の群の雌及び 1000 mg/kg/日群の雄で、肝臓重量の軽度増加がみられ、それに関連して 1000 mg/kg/日群で低頻度の肝細胞肥大がみられた。100 mg/kg/日以上の群で、病理組織学的所見を伴わない胸腺重量の増加がみられた（統計学的に有意又は有意ではない）。

TK パラメータの平均値を Table 8 に示す。

Table 8 試験 CC-10004-TOX-002 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値

| 投与量 (mg/kg/日) | 雄 | | | 雌 | | |
|------------------------------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|
| | 100 | 300 | 1000 | 100 | 300 | 1000 |
| 試験 0 日 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 4981 | 5542 | 8027 | 3865 | 8436 | 17213 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 27604 | 58967 | 101553 | 35368 | 87410 | 158833 |
| 試験 27 日 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 3388 | 4882 | 6457 | 2853 | 4184 | 6441 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 25483 | 72764 | 82270 | 20135 | 60045 | 93969 |
| 試験 86 日 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 2925 | 4078 | 5196 | 2967 | 4318 | 6442 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 24318 | 52419 | 80724 | 25478 | 54890 | 87828 |

AUC_{24h} : 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; C_{max} : 最高血漿中濃度

Source : CC-10004-TOX-002

300 mg/kg/日以上の群において好中球増加あるいはハプトグロビンの高値として示された炎症反応並びに肺、心臓及び大動脈起始部の病理組織学的所見から、本試験における NOAEL は 100 mg/kg/日（試験 86 日時点の AUC_{24h} は雄で 24,318 ng•h/mL、雌で 25,478 ng•h/mL）であると考えられた。先に実施したマウスの 13 週間強制経口投与毒性試験（1398/373 [4.2.3.2.5 項]）では 16 mg/kg/日群の少数例で、大動脈起始部及び胸腺の軽微な動脈炎並びに肺の血管周囲の軽微な炎症性細胞浸潤が認められたが、これらの軽微な変化は本試験では認められなかった。

3.1.7. CC-10004 : マウスの 6 カ月間強制経口投与毒性試験

[報告書番号 CC-10004-TOX-004、4.2.3.2.7、評価資料]

アプレミラスト (Batch █) を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、10、100 及び 1000 mg/kg/日で Crl:CD1(ICR) 系マウス（雌雄各 15 例/群）に 1 日 1 回、182～184 日間強制経口投与した。サテライトイ群の動物（対照群では雌雄各 6 例、10 mg/kg/日以上のアプレミラスト投与群それぞれで雌雄各 38 例）には同様に投与し、TK を検討した。

毒性試験群では、100 mg/kg/日以上の群で死亡が 4 例に認められた。これらの死亡又は早期の安樂死に供された 100 mg/kg/日群の 1 例及び 1000 mg/kg/日群の 3 例では、アプレミラスト投与に関連すると考えられる血管及び血管周囲の炎症並びに壞死が認められ、この結果として出血巣（骨格筋、腹壁、腸間膜、乳腺及び隣接した筋組織）又は肝梗塞が認められた。

1000 mg/kg/日群の初期死亡例に関する一般状態観察所見は限られており、四肢／体幹の蒼白、肛門外生殖器部の茶褐色物、平衡感覚の障害、右前肢の運動障害及び腫脹、皮膚弛緩、呼吸困難、呼吸数減少及び右眼球の瞳孔の位置異常などが認められた。

計画剖検時まで生存したいずれの動物についても、アプレミラスト投与に関連すると考えられる剖検所見はみられなかった。生存例には一般状態観察及び眼科学的検査に、アプレミラスト投与に関連すると考えられる変化はみられなかった。計画剖検時まで生存した雄には体重に本薬投与に関連する変化はみられなかった。

アプレミラスト投与に関連すると考えられる以下の変化が認められた。

- アプレミラスト投与に関連する毒性所見

- 総タンパク及びグロブリンの上昇が、雄の 1000 mg/kg/日及び雌の 100 mg/kg/日以上の群で試験 12 週あるいは 26 週に認められ、これに付随して A/G 比の低下が 1000 mg/kg/日群の雌雄で試験 26 週に認められた。
- ハプトグロビンの高値が 100 mg/kg/日以上の群の雌雄で孤発的に試験 12 週あるいは 26 週に認められた。
- 1000 mg/kg/日群の雌で心臓重量の増加がみられ、この変動に関連して、病理組織学的検査で心臓に炎症や鉱質沈着が併せて認められた。
- アプレミラスト投与に関連すると考えられる病理組織学的検査で認められた主な所見として、心臓（大動脈起始部及び心臓の動脈）、腸間膜及び脾臓における血管並びに血管周囲の炎症が 100 mg/kg/日以上の群で散見された。また、これらの群では上記の心臓の炎症性変化に関連して、血管の鉱質沈着や軟骨化生（大動脈起始部）も少数例に認められた。更に、発現率は低いものの肝臓における血管及び血管周囲の炎症や胆管周囲の線維化が 100 mg/kg/日群の雄で、胆嚢の炎症や壊死が 1000 mg/kg/日群の雌でそれぞれ認められた。

- アプレミラスト投与に関連するが、毒性と考えられない所見：

- 10 mg/kg/日以上の群の雌で体重増加量の増加、並びに 100 mg/kg/日以上の群で体重の高値及び対応した摂餌量の高値が認められた。
- 100 mg/kg/日以上の群で血液学的検査では総白血球数の減少（雄のみ、試験 12 週）、及び好中球球数の増加（雌雄の少数例、試験 12 又は 26 週）が認められた。
- 10 及び 100 mg/kg/日群の雄で総タンパクの上昇（試験 12 又は 26 週）が認められた。
- 臓器重量では、軽微な小葉中心性肝細胞肥大に関連した肝臓重量の増加、精巣重量の増加及び脳重量の減少（雌のみ）が 100 mg/kg/日以上の群で認められたが、いずれも関連すると考えられる病理組織学的变化を伴っていなかった。

TK パラメータの平均値を [Table 9](#) に示す。

Table 9 試験 CC-10004-TOX-004 におけるアプレミラスト並びに代謝物 CC-16085 (M3) 及び CC-16166 (M12) の TK パラメータの平均値

| 投与量 (mg/kg/日) | 雄 | | | 雌 | | |
|------------------------------|------|-------|-------|------|-------|--------|
| | 10 | 100 | 1000 | 10 | 100 | 1000 |
| 試験 22 日 | | | | | | |
| アプレミラスト | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 869 | 2757 | 5494 | 1408 | 2920 | 6377 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 4876 | 38528 | 88893 | 5703 | 34929 | 108687 |
| 試験 177 日 | | | | | | |
| アプレミラスト | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 826 | 2381 | 4640 | 902 | 2101 | 5874 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 5614 | 21289 | 72183 | 5842 | 32491 | 76010 |
| CC-16085 (M3) | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 3 | 8 | 21 | 4 | 8 | 30 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 5 | 88 | 345 | 15 | 132 | 416 |
| CC-16166 (M12) | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 128 | 1765 | 2698 | 155 | 1987 | 6201 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 1459 | 11144 | 48170 | 1856 | 27056 | 114619 |

AUC_{24h} : 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; C_{max} : 最高血漿中濃度

Source : CC-10004-TOX-004

アプレミラストの R-エナンチオマーである CC-10007 はいずれの試料でも定量限界未満であった。このことから、アプレミラスト (S-エナンチオマー) から R-エナンチオマーへの光学異性体変換は起きないことが明らかとなった。

100 mg/kg/日以上の群における死亡、臨床病理検査で認められた炎症誘発性変化並びに心臓、肝臓、脾臓及び胆嚢の病理組織学的所見（炎症、線維化あるいは鉱質沈着）から、本試験における NOAEL は 10 mg/kg/日（試験 177 日時点の AUC_{24h} は雄で 5614 ng•h/mL、雌で 5842 ng•h/mL）であると考えられた。この用量における代謝物の AUC_{24h} は、M3 は雄及び雌でそれぞれ 5 及び 15 ng•h/mL、M12 はそれぞれ 1459 及び 1856 ng•h/mL であった。

3.2. ラットの反復投与毒性試験

3.2.1. CC-10004 : ラットの 90 日間強制経口投与毒性試験

[報告書番号 CC-10004-TOX-003、添付資料 4.2.3.2.8、評価資料]

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を Crl:CD(SD) 系ラット（雌雄各 10 例/群）の雄には投与量 0 (1w/v% CMC 水溶液)、30、100、300 及び 1000 mg/kg/日、雌には投与量 0、0.3、3、10 及び 30 mg/kg/日で 1 日 1 回、最長 92 日間にわたり強制経口投与した。サテライト群の動物（対照群では雌雄各 3 例、0.3 mg/kg/日以上のアプレミラスト投与群それぞれ雌雄各 6 例）には同様に投与し、TK を検討した。

30 mg/kg/日以上の群の雄及び 10 mg/kg/日以上の群の雌において、アプレミラスト投与に関連する死亡が認められた。明らかな毒性徵候が認められたため、雄の 100 mg/kg/日群で試験 48 日、300 mg/kg/日群で試験 11 日、1000 mg/kg/日群で試験 9 日に、雌の 10 mg/kg/日群で試験 26 日、30 mg/kg/日群で試験 9 日に、それぞれ投与を中止した。雄の 1000 mg/kg/日群及び雌の 30 mg/kg/日群の生存例には、それぞれ 82 又は 83 日間の休薬期間を設けた。死亡又は安樂死に供された例における一般状態観察所見として、皮膚弛緩、四肢又は体幹の蒼白、自発運動低下、平衡感覚の障害、後肢の運動障害、虚脱、浅速呼吸、削瘦、筋攣縮あるいは粗毛が観察された。

計画剖検時までの生存例には、アプレミラスト投与に関連すると考えられる一般状態観察所見はみられなかった。投与を完了した群（30 mg/kg/日群の雄並びに0.3及び3 mg/kg/日群の雌）及び投与を中断した群の生存例では、計画剖検時にアプレミラスト投与に関連する肉眼所見はみられなかった。

アプレミラスト投与に関連すると考えられる以下の変化が認められた。

- アプレミラスト投与に関連する毒性所見：

- 300 及び 1000 mg/kg/日群の雄並びに 30 mg/kg/日群の雌で体重減少又は体重増加抑制が試験 5 日以降投与を中止するまであるいは試験 90 日まで認められた。10 及び 30 mg/kg/日群の雌で、それぞれ試験 4~14 日及び試験 0~3 日までに摂餌量の減少が認められた。
- 100 mg/kg/日以上の群の雄及び 10 mg/kg/日以上の群の雌で試験 0 あるいは 3 週に総白血球数あるいは好中球数の増加が認められた。
- 100 mg/kg/日以上の群の雄及び 10 mg/kg/日以上の群の雌で試験 0 あるいは 3 週にアルブミンの低下及びグロブリンの上昇が認められ、これに付随して A/G 比の低下が認められた。300 mg/kg/日以上の群の雄及び 10 mg/kg/日以上の群の雌で試験 0 週にハプトグロビンの高値が認められた。
- 死亡又は安楽死に供された例の剖検肉眼所見として、30 mg/kg/日以上の群の雄並びに 10 及び 30 mg/kg/日群の雌で副腎（腫大又は暗赤色化）、腸管（暗赤色又は黄色内容物、暗赤色化、膨満又は腸重積）、リンパ節（腫大）、腸間膜（白色巣）、唾液腺（腫大、灰色化又は淡色）、脾臓（小型化又は淡色）、胃（膨満又は暗赤色巣）及び胸腺（小型化又は水腫）が認められた。
- 30 及び 1000 mg/kg/日群の雄並びに 30 mg/kg/日群の雌で胸腺重量の減少が認められ、これに付随して様々な程度のリンパ球系細胞枯渇が認められた。
- 死亡又は安楽死に供された例で認められた病理組織学的所見の発生頻度及び程度は用量依存的であった。これらの例の病理組織学的所見として、腸間膜（炎症、線維増殖/線維化、脂肪組織萎縮並びに血管の変性、出血）、心臓（血管周囲及び心外膜の炎症）、胃あるいは腸管（粘膜の炎症、出血、うつ血、びらん及び潰瘍）、リンパ系組織（リンパ球系細胞枯渇あるいは壞死及び好中球性炎症）、副腎（皮質の肥大あるいは過形成及び出血）、骨髓（骨髓細胞減少あるいは赤血球系細胞枯渇及び出血）、唾液腺（腺房細胞の萎縮及び過剰な粘液産生）及び食道（角化亢進）が認められた。少數の生存例でリンパ球系細胞枯渇（胸腺及び小腸）及び炎症（小腸及び腸間膜）が認められた。

- アプレミラスト投与に関連するが、毒性と考えられない所見：

- 300 mg/kg/日以上の群の雄及び 10 mg/kg/日以上の群の雌で試験 0 あるいは 3 週に単球数の増加がみられた。

これらのアプレミラスト投与に関連する所見は 82 又は 83 日間の休薬期間終了時の検査では、30 mg/kg/日群の雌でリンパ節、脾臓及び胸腺に軽微～軽度のリンパ球系細胞枯渇がみられたことを除き回復した。

TK パラメータの平均値を [Table 10](#) に示す。

Table 10 試験 CC-10004-TOX-003 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値

| 投与量 (mg/kg/日) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------------------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|
| | 30 | 100 | 300 | 1000 | 0.3 | 3 | 10 | 30 |
| 試験 0 日 | | | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 214 | 332 | 349 | 659 | 96 | 814 | 1791 | 2725 |
| AUC _{24h} (ng·h/mL) | 1665 | 2519 | 3880 | 7831 | 1389 | 5754 | 18552 | 44015 |
| 試験 88 日 | | | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 169 | NA | NA | NA | 77 | 1002 | NA | NA |
| AUC _{24h} (ng·h/mL) | 1281 | NA | NA | NA | 592 | 6984 | NA | NA |

AUC_{24h} : 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; C_{max} : 最高血漿中濃度

NA : 測定せず

Source : CC-10004-TOX-003

上記の所見から、本試験における NOAEL は推定できなかった。MTD は雄で 30 mg/kg/日、雌で 3 mg/kg/日（試験 88 日時点の AUC_{24h} は雄で 1281 ng·h/mL、雌で 6984 ng·h/mL）であると考えられた。

3.3. サルの反復投与毒性試験

3.3.1. CC-10004 : サルの 14 日間強制経口投与最大耐量検討試験

[報告書番号 1398/283、添付資料 4.2.3.2.9、参考資料]

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) 又は媒体 (1w/v% CMC 水溶液) をカニクイザル（雌雄各 2 例/群）に Table 11 に従って漸増投与で 1 日 1 回、強制経口投与して MTD を検討した。その後、対照群の動物に MTD で 1 日 1 回、14 日間連日経口投与して毒性を検討した。

Table 11 試験 1398/283 における最大耐量検討期間の群構成

| 群番号 | 被験物質 | 用量 (mg/kg/日) | 試験日 | 例数/性/群 |
|-----|---------|--------------|---------------------|--------|
| 1 | 媒体 | 0 | 1~11、15~18 12~14 | 2 |
| | | ND | | |
| 2 | アプレミラスト | 100 | 1~4 | 2 |
| | | 300 | 5~7 | |
| | | 1000 | 8~11 | |
| | | ND | 12~14 | |
| | | 650 | 15~18 | |

ND : 投与せず

MTD 検討期間の試験 12 から 14 日には投与せず、1000 mg/kg/日を 4 日間投与した後、低用量を投与する前に休薬期間を設定した。

Source : 1398/283

アプレミラスト投与に関連する死亡はみられず、臨床病理検査、臓器重量及び剖検においても本薬投与に関連する影響はみられなかった。雄ではいずれの用量においてもアプレミラスト投与に関連する一般状態観察所見はなかった。

MTD 検討期間にアプレミラスト投与に関連する以下の所見が認められた。

- 投与量 300 mg/kg/日以上で、雌では投与後約 4 分～4.5 時間に一過性の白色泡沫状の嘔吐が認められた。
- 1000 mg/kg/日までの各投与期間後に体重の減少が認められたが、3 日間休薬後に投与開始前レベル付近に回復した。4 例中 3 例では、650 mg/kg/日投与後に体重が増加した。

- 試験 19 日に全例でヘモグロビン値の減少、雌雄各 1 例で赤血球数（RBC）及びヘマトクリット値（PCV）の減少が認められた。雄（試験 12 及び 19 日）及び雌（試験 19 日）で好中球数の増加が認められた。

以上の成績から、14 日間反復投与期間の投与量として 750 mg/kg/日を選択した。

反復投与期間では、アプレミラスト投与に関連する死亡及び臓器重量における影響はみられなかった。

反復投与期間に本薬投与に関連する以下の所見が認められた。

- 雄で摂餌量減少が認められた。
- 主に投与開始からの 2 日間で、投与後 23 分～1 時間の間に一過性の嘔吐が認められた。
- 14 日間投与後に体重の減少（投与開始前に比較して 9%～14%）が認められた。
- ヘモグロビン、赤血球数及びヘマトクリット値の減少（雄 1 例、雌 2 例）、好中球数及びリンパ球数の増加（雄 1 例）並びにグロブリンの上昇（雄 2 例、雌 1 例）が認められた。
- 病理学的所見として、肉眼的に明らかな胸腺の大きさの減少並びに脾臓、リンパ節及び胸腺の萎縮が認められた。リンパ系組織におけるこれらの変化はストレスによる生理的影響と一致していると考えられた。骨髄造血の亢進も認められたが、病理組織学的検査でアプレミラストと関連する限局性又は全身性の炎症はみられなかった。

以上の成績から、MTD は 750 mg/kg/日と考えられた。

3.3.2. CC-10004 : サルの 14 日間強制経口投与予備試験

[報告書番号 CC-10004-TOX-010、添付資料 4.2.3.2.10、参考資料]

アプレミラスト（Batch [REDACTED]）を Table 12 に従って複数の媒体で調製後、雌カニクイザル（3 例/群）に 1 日 1 回又は 1 日 2 回、14 日間にわたり強制経口投与して、サルにおける最適な投与スケジュール及び投与液処方を検討するとともに、胚・胎児発生に関する試験の投与量を設定した。

Table 12 試験 CC-10004-TOX-010 における群構成

| 群番号 ^a | 1回投与量 (mg/kg) | 1日投与量 (mg/kg/日) | 投与頻度 | 投与期間 | 投与容量 (mL/kg) | 雌動物数/群 |
|------------------|------------------|--------------------|---------|------|-----------------|--------|
| 1 | 0 | 0 | 1 日 2 回 | 14 日 | 5 | 3 |
| 2 | 50 | 100 | 1 日 2 回 | 14 日 | 5 | 3 |
| 3 | 200 | 200 | 1 日 1 回 | 14 日 | 5 | 3 |
| 4 | 200 | 200 | 1 日 1 回 | 14 日 | 5 | 3 |
| 5 | 250 | 500 | 1 日 2 回 | 14 日 | 5 | 3 |
| 6 | 1000 | 1000 | 1 日 1 回 | 14 日 | 5 | 3 |

^a 1 群、2 群、3 群、5 群及び 6 群の媒体は 1%CMC 水溶液、4 群の媒体は Tween 80 を 0.25% 添加した 1%CMC 水溶液とした。

Source : CC-10004-TOX-010

これらの動物の TK 検討で、予想外に高い全身曝露が得られたため、本試験の第 2 期間として雌 3 例を追加し、異なるバッチのアプレミラスト（Batch [REDACTED]）のバイオアベイラビリティを検討した。これらの動物には 200 mg/kg/日の用量で単回投与し、TK 検討用試料のみを採取した。

試験期間中に予定外の死亡はみられなかった。また、体重、摂餌量、臓器重量、臨床病理検査及び剖検肉眼所見にアプレミラストに関連する影響はみられなかった。

本薬投与に関連する以下の所見が認められた。

- 100 mg/kg/日以上の群で嘔吐が、主に投与 1 週に認められた。
- 500 及び 1000 mg/kg/日群の 3 例中 2 例において削瘦が認められたため、補助食を給与した。
- 病理組織学的所見では 1000 mg/kg/日群の 2 例に、主に好酸球性炎症細胞浸潤による中等度の多巣性心筋炎が認められ、それに付随して出血巣及び心筋変性が認められた。この発現時期、分布及び好酸球性炎症細胞浸潤から、過敏症心筋炎であることが示唆された。より長期間（最長 12 カ月間）投与した他のサルの試験で同様の所見はみられなかった。

TK パラメータの平均値を [Table 13](#) に示す。

Table 13 試験 CC-10004-TOX-010 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値

| 投与量 (mg/kg/回) | 50 | 200 | 200 | 250 | 1000 | 200 |
|------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|-------|
| 投与頻度 | 1 日 2 回 | 1 日 1 回 | 1 日 1 回 | 1 日 2 回 | 1 日 1 回 | 1 回 |
| 1 日投与量 (mg/kg/日) | 100 | 200 | 200 | 500 | 1000 | 200 |
| 試験 14 日 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 2417 | 4991 | 3654 | 5938 | 8494 | NA |
| AUC _{24h} (ng·h/mL) | 33754 | 67853 | 44506 | 93755 | 92975 | NA |
| 試験 1 日 ^a | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | 2146 |
| AUC _{24h} (ng·h/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | 29909 |

AUC_{24h} : 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; C_{max} : 最高血漿中濃度

^a 本試験の第 2 期間として雌 3 例を追加し、異なるバッチのアプレミラスト (59692-07) のバイオアベイラビリティを検討した。

Source : CC-10004-TOX-010

Batch [REDACTED] を 14 日間投与した際の全身曝露量と比較すると、Batch [REDACTED] を単回投与した際のアプレミラストの全身曝露量は 0.4 倍に相当した。反復投与後の蓄積性の可能性を考慮すると、これら 2 Batch 間の直接比較は適切ではないと考えられた。

アプレミラスト投与に関連する心筋の病理組織学的所見から、本試験における NOAEL は 250 mg/kg の 1 日 2 回投与 (500 mg/kg/日、試験 14 日時点の AUC_{24h} は 93,755 ng·h/mL) であると考えられた。

3.3.3. CC-10004 : サルの 28 日間強制経口投与毒性試験

[報告書番号 1398/296、添付資料 4.2.3.2.11、評価資料]

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液) 、 50、 180 及び 650 mg/kg/日でカニクイザル (雌雄各 3 例/群) に 1 日 1 回、 28 日間にわたり強制経口投与した。

投与期間中に途中死亡はみられなかった。体重、摂餌量、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、心電図検査 (ECG) 及び剖検においても、アプレミラスト投与に関連する影響はみられなかった。

650 mg/kg/日群の雌 2 例及び 180 mg/kg/日群の雄 1 例で軽微で限局性の動脈炎が認められた。限局性であること、軽微であること及び実験動物サルでは同様の変化が自然発生性に認められることがから、この変化は自然発生性所見である可能性が高いと考えられた。本試験の後に実施した 12 カ月間投与毒性試験では同様の投与量及び全身曝露量であったが、同様の所見はみられていない。

アプレミラスト投与に関連すると考えられる以下の変化が認められたが、毒性又は毒性学的意義のある変化と考えられない所見であった。

- 180 mg/kg/日以上の群で、投与後 3 時間以内に散発的に嘔吐が認められた。流涎が、50 mg/kg/日群の雄 1 例では 1 日のみ投与直後に認められ、180 mg/kg/日群の雌 1 例では投与期間を通じて投与前に認められた。
- 雌雄で、50 mg/kg/日以上の群で対照群と比較して 2~4 倍に相当する好中球数の増加が認められた。
- 650 mg/kg/日群の雄で肝臓重量の増加（25%）が認められ、本薬投与に関連すると考えられるものの、対応する病理組織学的所見を伴わなかった。

TK パラメータの平均値を [Table 14](#) に示す。

Table 14 試験 1398/296 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値

| TK パラメータ | 投与量 (mg/kg/日) | | | | | |
|------------------------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 雄 | | | 雌 | | |
| | 50 | 180 | 650 | 50 | 180 | 650 |
| 試験 1 日 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 1814 | 2700 | 3119 | 1727 | 1736 | 2554 |
| AUC _{24h} (ng·h/mL) | 16140 | 27914 | 35999 | 11186 | 16561 | 39044 |
| 試験 28 日 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 1804 | 4365 | 5181 | 1765 | 3215 | 6207 |
| AUC _{24h} (ng·h/mL) | 15079 | 52893 | 78989 | 9666 | 34772 | 58271 |

AUC_{24h} : 投与開始（0 時間）から 24 時間後までの濃度-時間曲線下面積； C_{max} : 最高血漿中濃度

Source : 1398/296

以上の成績から、本試験における NOAEL は 650 mg/kg/日（試験 28 日時点の AUC_{24h} は雄で 78,989 ng·h/mL、雌で 58,271 ng·h/mL）であると考えられた。

3.3.4. CC-10004 : サルの 13 週間強制経口投与毒性試験

[報告書番号 [1398/368](#)、添付資料 4.2.3.2.12、評価資料]

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、25、85 及び 300 mg/kg/日でカニクイザル（雌雄各 3 例/群）に 1 日 1 回、13 週間にわたり強制経口投与した。

投与期間中に途中死亡はみられなかった。体重、摂餌量、血液検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、ECG、臓器重量、剖検、病理組織学的検査においても、アプレミラスト投与に関連すると考えられる影響はみられなかった。

アプレミラスト投与に関連すると考えられる以下の変化が認められたが、毒性又は毒性学的意義のあると考えられない所見であった。

- 25 mg/kg/日以上の群で流涎が認められ、300 mg/kg/日群で嘔吐又は空吐が散発的に認められた。
- 肝細胞の空胞増加が認められたが、用量依存性はなく、25 mg/kg/日以上の群で認められた細胞質内のグリコーゲン貯留に関連していた。肝細胞のグリコーゲン貯留は実験動物サルに共通して認められる自然発生性所見であり、この試験の対照群においても認められている。したがって、対照群をわずかに超える増加は毒性学的意義のない所見と考えられた。

TK パラメータの平均値を [Table 15](#) に示す。

Table 15 試験 1398/368 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値

| TK パラメータ | 投与量 (mg/kg/日) | | | | | |
|------------------------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 雄 | | | 雌 | | |
| | 25 | 85 | 300 | 25 | 85 | 300 |
| 試験 1 日 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 1441 | 1523 | 1098 | 1744 | 1288 | 2139 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 12136 | 12373 | 14747 | 21098 | 15352 | 22711 |
| 試験 13 週 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 1842 | 1638 | 3102 | 1728 | 2084 | 2821 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 13254 | 12592 | 32523 | 12461 | 20293 | 23307 |

AUC_{24h} : 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; C_{max} : 最高血漿中濃度

Source : 1398/368

以上の成績から、本試験における NOAEL は 300 mg/kg/日（試験 13 週時点の AUC_{24h} は雄で 32,523 ng•h/mL、雌で 23,307 ng•h/mL）であると考えられた。

3.3.5. CC-10004 : サルの 12 カ月間強制経口投与毒性試験

[報告書番号 [CC-10004-TOX-005](#)、添付資料 4.2.3.2.13、評価資料]

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、60、180 及び 600 mg/kg/日でカニクイザル（雌雄各 5 例/群）に 1 日 1 回、365 又は 366 日間にわたり強制経口投与した。

投与期間中にアプレミラスト投与に関連すると考えられる途中死亡はみられず、一般状態観察、体重、尿検査、眼科学的検査、ECG、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査においても、アプレミラスト投与に関連すると考えられる影響はみられなかった。

アプレミラスト投与に関連すると考えられる以下の変化が認められたが、毒性又は毒性学的意義のあると考えられない所見であった。

- 600 mg/kg/日群において試験 13 及び 39 週に好中球数の増加が認められたが、試験 51 週までに回復した。
- 180 及び 600 mg/kg/日群の雌雄で試験 51 週にフィブリノーゲンの高値が認められた。
- 180 及び 600 mg/kg/日群で試験 51 週に CRP (雄のみ) 及びハプトグロビン (雌雄) の高値が認められた。
- 60 mg/kg/日以上の群の雄で試験 13 週に成熟 T 細胞及びナチュラルキラー (NK) 細胞の減少が認められたが、試験 51 週時点では部分的に回復していた。

TK パラメータの平均値を [Table 16](#) に示す。

Table 16 試験 CC-10004-TOX-005 におけるアプレミラスト並びに代謝物 CC-16085 (M3) 及び CC-16166 (M12) の TK パラメータの平均値

| TK パラメータ | 投与量 (mg/kg/日) | | | | | |
|------------------------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 雄 | | | 雌 | | |
| | 60 | 180 | 600 | 60 | 180 | 600 |
| 試験 0 日 | | | | | | |
| アプレミラスト | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 774 | 1613 | 2158 | 1159 | 1653 | 1622 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 9964 | 19537 | 34717 | 12996 | 22401 | 25678 |
| 試験 101 日 | | | | | | |
| アプレミラスト | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 1213 | 1528 | 2554 | 1509 | 1371 | 2757 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 9983 | 14141 | 23548 | 10718 | 12724 | 23451 |
| 試験 358 日 | | | | | | |
| アプレミラスト | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 1265 | 2413 | 4533 | 1596 | 1833 | 2367 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 16443 | 23841 | 42608 | 17526 | 22561 | 26936 |
| CC-16085 (M3) | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 24 | 55 | 187 | 48 | 55 | 62 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 452 | 804 | 2768 | 858 | 847 | 1065 |
| CC-16166 (M12) | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 2573 | 4224 | 5788 | 2220 | 1471 | 3416 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 50695 | 71723 | 90035 | 43629 | 28234 | 63662 |

AUC_{24h} : 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; C_{max} : 最高血漿中濃度

Source : CC-10004-TOX-005

アプレミラストの R-エナンチオマーである CC-10007 はいずれの試料でも定量限界未満であった。このことから、アプレミラスト (S-エナンチオマー) から R-エナンチオマーへの光学異性体変換は起きないことが明らかとなった。

以上の成績から、本試験における NOAEL は 600 mg/kg/日（試験 358 日時点の AUC_{24h} は雄で 42,608 ng•h/mL、雌で 26,936 ng•h/mL）であると考えられた。この用量における代謝物 M3 と M12 の AUC_{24h} は雄/雌でそれぞれ 2768/1065 ng•h/mL、90,035/63,662 ng•h/mL であった。

4. 遺伝毒性試験

4.1. 非哺乳動物細胞系での *in vitro* 試験

[報告書番号 1398/282、添付資料 4.2.3.3.1.1、評価資料]

細菌を用いる復帰突然変異試験（プレート法及びプレインキュベーション法）において、5種類のネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA102）を用い、代謝活性化（Aroclor1254 誘導ラット肝 S9）存在下及び非存在下で、アプレミラスト（Batch [REDACTED]）の変異原性の有無について検討した。

最初の予備試験では、アプレミラストの濃度 1.6～5000 µg/plate を設定し、試験菌株 TA100 のみを用いて S9 代謝活性化存在下及び非存在下で細胞毒性を検討した。試験はプレート法で行われ、プレートを 37±1°C で 3 日間インキュベートした結果、細胞毒性は観察されなかった。

1回目の復帰突然変異試験は、試験菌株 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA102 を用いたプレート法により、濃度 5000 µg/plate までのアプレミラストをインキュベートし、S9 存在下及び非存在下で実施した。プレートを 37±1°C で 3 日間インキュベートした。いずれの試験菌株でも細胞毒性はみられなかった。

2回目の復帰突然変異試験は、試験菌株 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA102 を用いたプレインキュベーション法により、濃度 156.25、312.5、625、1250、2500 及び 5000 µg/plate のアプレミラストをインキュベートし、S9 存在下及び非存在下で実施した。S9 存在下でのアッセイでは、アプレミラスト又は対照物質、細菌及び S9 mix を混合し、融解した寒天培地の添加前に、振盪させながら 37±1°C で 1 時間インキュベートするプレインキュベーションの手順で行った。濃度 2500 及び 5000 µg/plate の S9 非存在下で処理した菌株 TA98 及び TA1537 の背景細菌叢が低下する細胞毒性が観察された。また、濃度 5000 µg/plate の全プレートに被験物質の沈殿が認められた。

1及び2回目の復帰突然変異試験において、いずれの濃度でも S9 代謝活性化存在下及び非存在下で復帰変異体コロニー数の増加が観察されなかったことから、アプレミラストは本試験条件下で検討したいずれの試験菌株でも変異原性を示さないと結論された。

4.2. 哺乳動物細胞系での *in vitro* 試験

[報告書番号 1398/280、添付資料 4.2.3.3.1.2、評価資料]

アプレミラスト（Batch [REDACTED]）の染色体異常誘発能を検討するため、一定濃度のアプレミラストに曝露させたヒト末梢血培養リンパ球を代謝活性化（S9）存在下及び非存在下で 3 時間処理後 17 時間回復時間、あるいは代謝活性化非存在下で 20 時間連続処理した場合の *in vitro* 染色体異常試験を実施した。処理後、培養プレート当たり 100 個の分裂中期細胞を解析し、染色体の構造異常及び数的異常を観察した。4-ニトロキノリン 1-オキシド（4-NQO）及びシクロフォスファミド（CPA）を、それぞれ代謝活性化非存在下及び存在下での陽性対照物質として使用した。

1回目の染色体異常試験では、濃度 60.13、183.5 及び 448.0 µg/mL のアプレミラストに曝露させた培養細胞を代謝活性化存在下及び非存在下で 3 時間インキュベート後 17 時間回復時間を設けた。最高濃度 448.0 µg/mL は被験物質の沈殿が持続的に観察される最低濃度であり、S9 非存在下及び存在下でそれぞれ約 37% 及び 46% の分裂抑制（分裂指数の抑制）が認められた。

2回目の染色体異常試験では、S9 非存在下で 20 時間連続処理し、S9 存在下で 3 時間処理後 17 時間回復時間を設けた。S9 存在下では濃度 60.13、183.5 及び 448.0 µg/mL、S9 非存在下では濃度 358.4、560.0 及び 700.0 µg/mL で実施した。最高濃度（S9 非存在下での 700.0 µg/mL、S9 存在下での 448.0 µg/mL）では、それぞれ約 45% 及び 46% の分裂抑制が認められた。

S9 非存在下及び存在下でアプレミラスト処理した培養系において、染色体異常を有する細胞の出現頻度の上昇は観察されなかった。両試験とも、溶媒対照群では染色体異常を有する細胞数は背景データの範囲内であり、陽性対照群では、溶媒対照群と比較して、染色体異常を有する細胞数の有意な上昇が認められた。

したがって、アプレミラストは、代謝活性化の有無に関わらず、培養ヒトリンパ球に染色体異常を誘発しないと結論された。

4.3. 哺乳動物系での *in vivo* 試験

[報告書番号 [1398/281](#)、添付資料 4.2.3.3.2、評価資料]

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) の染色体異常誘発能を *in vivo* で検討するため、マウスの小核試験を実施した。用量設定試験では、アプレミラストを投与量 2000 mg/kg/日で雌雄 CD-1 マウス (3 例/性) に 1 日 1 回、2 日間経口投与した。その結果、一部の毒性徴候が観察され、2 回目投与後に 1 例の死亡が発見された。この結果に基づき、本試験ではアプレミラストを雄 CD-1 マウスに投与量 0 (1 w/v% CMC 溶液、6 例)、500 (6 例)、1000 (6 例)、2000 mg/kg/日 (9 例) で 1 日 1 回、2 日間経口投与した。陽性対照群には CPA を投与量 40 mg/kg の用量でマウス (6 例) に単回投与した。2 回目投与後 24 時間に動物を屠殺して骨髄細胞を採取し、多染性赤血球のうち小核を有する多染性赤血球を顕微鏡で観察した。

高用量 (2000 mg/kg/日) 群では体重減少又は体重増加抑制のみが観察された。アプレミラストの全投与群で、正染性赤血球数 (NCE) に対する多染性赤血球数 (PCE) の比率 (群平均値)、及び小核を有する多染性赤血球の出現頻度は、溶媒対照群と同程度であり、正常値範囲内であった。陽性対照群では多染性赤血球の出現頻度上昇が認められており、試験の妥当性が確認された。

結論として、アプレミラストは、最高用量 2000 mg/kg/日まで投与されたマウスの骨髄で小核を誘発しなかった。

4.4. その他の試験系

その他の試験系による遺伝毒性試験は実施しなかった。

5. がん原性試験

5.1. 長期がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

5.1.1. マウス

5.1.1.1. CC-10004 のマウスにおける 104 週間経口投与がん原性試験

[報告書番号 CC-10004-TOX-006、添付資料 4.2.3.4.1.1、評価資料]

マウスを用いるがん原性試験における投与量は、マウスの 90 日間強制経口投与毒性試験 (CC-10004-TOX-002 [4.2.3.2.6 項]) の成績に基づき設定した。90 日間反復投与毒性試験では、アプレミラストを投与量 0、100、300 及び 1000 mg/kg/日で雌雄マウス (10 例/性/群) に 1 日 1 回、90 日間強制経口投与した。アプレミラスト投与に関連した毒性所見としては、300 mg/kg/日以上の群の雌雄で、好中球增加及びハプトグロビンの高値が投与 1 週あるいは 13 週に散発的に認められた。病理組織学的所見として、300 mg/kg/日以上の群で心臓に心筋の変性/壞死、線維化及び鉄質沈着、肺に血管周囲あるいは気管支周囲の炎症、血管の変性及び出血が散見された。1000 mg/kg/日群の雄では胸腺、脾臓又は腸間膜リンパ節にリンパ球系細胞枯渇が、腸間膜及び脾臓に血管周囲の炎症が散見された。

以上の結果から、「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について (ICH S1C R2) : 薬食審査発第 1127001 号、平成 20 年 11 月 27 日」に準拠した 90 日間反復投与毒性試験の MTD は 1000 mg/kg/日であった。したがって、マウスを用いるがん原性試験における投与量を 100、300 及び 1000 mg/kg/日に設定した。

マウスを用いたがん原性試験では、アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、100、300 及び 1000 mg/kg/日で Crl:CD-1 (ICR) 系マウス (雌雄各 70 例/群) に 1 日 1 回、103 週まで強制経口投与した。臨床病理学的評価及び TK 評価のため、サテライト群の動物 (雌雄各 25 例/群) にも 47 週間、同様に投与した。

試験期間中、動物の死亡及び生存動物の確保のため、投与期間及び投与量を様々に変更した。1000 mg/kg/日群の雄では 73 週に投与を終了させた後、計画剖検日 (103 週) まで動物を生存させた。加えて、1000 mg/kg/日群の雌では 73 週に投与量を 500 mg/kg/日に減量し (以下、1000/500 mg/kg/日)、計画剖検日 (102 週) まで投与を継続した。また、300 mg/kg/日群の雌雄では 73 週に投与量を 200 mg/kg/日に減量し (以下、300/200 mg/kg/日)、雄は 98 週まで、雌は 96 週まで投与を継続した (投与はそれぞれの時期に終了)。これらの動物は計画剖検日 (雄は 103 週、雌は 102 週) まで生存させた。100 mg/kg/日群の雄では計画剖検日 (103 週) まで投与し、同群の雌は、99 週までで投与を終了させた後、計画剖検日 (102 週) まで動物を生存させた。

本試験では、高用量である 1000/500 mg/kg/日までの雌雄でアプレミラスト投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった。また、本薬投与に関連する一般状態の変化も観察されなかった。

本薬投与と関連すると考えられる以下の変化が認められた。

- 100 mg/kg/日群の雄、300/200 mg/kg/日群の雌雄、1000 mg/kg/日群の雄及び 1000/500 mg/kg/日群の雌で重度の出血による早期死亡が認められた。これらの大部分の動物では死因不明、又は自然発生的な死亡によるものであったが、これら雌雄動物の数例の死因は、骨格筋に特に認められた重度の出血によるものであり、本薬投与に関連する炎症及び血管の退行性変化に起因すると考えられた。

- アプレミラスト投与群の雄では、対照群の雄と比較して生存率の用量相関的な減少傾向が認められた。
- 雄では試験 13 週に、雌では全試験期間中に体重及び摂餌量の増加がみられた。100 及び 300/200 mg/kg/日群の雄では体重の増加傾向が継続したが、1000 mg/kg/日群の雄では対照群と比較して体重減少が認められた（32 週～73 週まで）。投与中止以降、1000 mg/kg/日群の雄の体重は対照群と同程度又は対照群よりも高く推移した。
- 血液生化学的検査では、総タンパクの高値（全投与群の雄では全測定時点、全投与群の雌では 21 週）、グロブリンの高値（100 mg/kg/日群の雄では 21 週、300/200 mg/kg/日以上の群の雄では全測定時点、1000/500 mg/kg/日群の雌では 21 及び 47 週）、並びに血中尿素窒素（BUN）の高値（全投与群の雌では全測定時点）が認められた。
- 300/200 mg/kg/日群の雌雄及び 1000/500 mg/kg/日群の雌では、剖検時の肉眼観察において心臓の白色巣及び複数部位（骨格筋、皮膚、腹腔内軟組織、骨、乳腺、子宮頸部/膣）の広範囲な出血を示唆する様々な所見が観察された。
- 病理組織学的検査では、アプレミラスト投与に関連する影響として様々な器官及び組織（骨格筋、皮膚、腹腔内軟組織、骨及び乳腺）における出血の出現頻度上昇が認められ、心臓組織内血管系の炎症は心外膜及び血管周囲の線維化の出現頻度及び程度の上昇が併せて認められた。炎症反応は、大動脈起始部又はその近傍の血管で発現している傾向がみられ、これらの炎症反応は早期ステージでは軽微～中等度の炎症として、後期ステージでは心内膜下の紡錘細胞増殖及び血管壁の肥厚として認められた。また、アプレミラスト全投与群では肺のリンパ球系細胞浸潤の出現頻度及び程度の上昇も認められた。心臓組織及び骨格筋内の血管系での変化は、アプレミラスト投与の最初の影響と考えられ、心外膜及び血管周囲の線維化は、より短期の試験で組織又は器官に認められる炎症性変化の進展を示すものと考えられた。

TK パラメータの平均値を Table 17 に示す。

Table 17 試験 CC-10004-TOX-006 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値

| 投与量 (mg/kg/日) | 雄 | | | 雌 | | |
|------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | 100 | 300 | 1000 | 100 | 300 | 1000 |
| 試験 22 日 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 2391 | 4011 | 5141 | 2199 | 3609 | 8084 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 26297 | 44234 | 71604 | 21028 | 51658 | 113694 |
| 試験 175 日 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 2319 | 3227 | 3573 | 3822 | 3318 | 4722 |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | 32419 | 45397 | 52856 | 37655 | 47305 | 75049 |

AUC_{24h}：時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積；C_{max}：最高血漿中濃度

Source : CC-10004-TOX-006

TK 測定用のいずれの検体でも、アプレミラストの R-エナンチオマーである CC-10007 はいずれの試料でも定量限界未満であった。このことから、アプレミラスト (S-エナンチオマー) から R-エナンチオマーへの光学異性体変換は起きないことが明らかとなった。

したがって、アプレミラストを投与量 100 mg/kg/日で雄及び雌マウスにそれぞれ 103 週間及び 99 週間、投与量 300/200 mg/kg/日で雄及び雌マウスにそれぞれ 98 及び 96 週間、投与量 1000 mg/kg/日で雄マウスに 73 週間、又は投与量 1000/500 mg/kg/日で雌マウスに 102 週間投与した結果、発がん性を示唆するエビデンスは認められなかった。175 日（投与 25 週）における 1000 mg/kg/日群での AUC_{24h} 値は、雄で 52,856 ng•h/mL、雌で 75,049 ng•h/mL であった。

5.1.2. ラット

5.1.2.1. CC-10004 のラットにおける 104 週間経口投与がん原性試験

[報告書番号 CC-10004-TOX-007、添付資料 4.2.3.4.1.2、評価資料]

ラットを用いるがん原性試験における投与量は、ラットにおける 90 日間経口投与毒性試験 (CC-10004-TOX-003 [4.2.3.2.8 項]) の成績に基づき設定した。90 日間反復投与毒性試験では、雄ラット (10 例/群) にはアプレミラストを投与量 0、30、100、300 及び 1000 mg/kg/日、雌ラット (10 例/群) には投与量 0、0.3、3、10 及び 30 mg/kg/日で 1 日 1 回、最長 92 日間強制経口投与した。雄の 30 mg/kg/日以上及び雌の投与量 10 mg/kg/日以上でアプレミラスト投与に関連した死亡が認められた。明らかな毒性兆候が認められたため、雄では 100 mg/kg/日群で投与 48 日、300 mg/kg/日群で投与 11 日、1000 mg/kg/日群で投与 9 日に、雌では 10 mg/kg/日群で投与 26 日、30 mg/kg/日群で投与 9 日にそれぞれ投与を中止し、1000 mg/kg/日群の雄及び 30 mg/kg/日群の雌は、それぞれ 82 及び 83 日間の回復性試験期間を設けた。死亡又は安楽死に供された例における一般状態観察所見として、皮膚弛緩、四肢又は体幹の蒼白、自発運動低下、平衡感覚の障害、後肢の運動障害、虚脱、浅速呼吸、削瘦、筋攣縮あるいは粗毛が観察された。計画剖検時までの生存例には、アプレミラスト投与に関連すると考えられる一般状態観察所見はみられなかった。計画剖検時までの生存例 (雄 : 30 mg/kg/日群、雌 : 0.3 mg/kg/日群及び 3 mg/kg/日群) 及び投与中止した生存例には、アプレミラスト投与に関連すると考えられる剖検所見は認められなかった。

体重推移では、体重減少又は体重増加抑制が雄の 300 及び 1000 mg/kg/日群、雌の 30 mg/kg/日群で投与 5 日以降、投与中止あるいは試験 90 日まで認められた。摂餌量推移では雌の 10 及び 30 mg/kg/日群で、それぞれ試験 4~14 日及び試験 0~3 日に摂餌量の減少がみられた。血液学的検査では白血球数及び好中球数の増加が雄の 100 mg/kg/日以上の群並びに雌の 10 mg/kg/日以上の群で、血液生化学的検査ではアルブミンの低下、グロブリンの上昇及び A/G 比の低下が雄の 100 mg/kg/日以上の群並びに雌の 10 mg/kg/日以上の群で投与開始の週及び投与 3 週に認められた。300 mg/kg/日以上の群の雄及び 10 mg/kg/日以上の群の雌で試験 0 週にハプトグロビンの高値が認められた。

死亡又は安楽死に供された例 (雄 : 30 mg/kg/日以上の群、雌 : 10 mg/kg/日以上の群) における剖検では、副腎 (腫大又は暗赤色化)、腸管 (暗赤色又は黄色内容物、暗赤色化、膨満又は腸重積)、リンパ節 (腫大)、腸間膜 (白色巣)、唾液腺 (腫大、灰色化又は淡色)、脾臓 (小型化又は淡色)、胃 (膨満又は暗赤色巣) 及び胸腺 (小型化又は水腫) が認められた。30 及び 1000 mg/kg/日群の雄並びに 30 mg/kg/日群の雌で胸腺重量の減少が認められ、これに付随して様々な程度のリンパ球系細胞枯渇が認められた。死亡又は安楽死に供された例で認められた病理組織学的所見の発生頻度及び程度は用量依存的であった。これらの例の病理組織学的所見として、腸間膜 (炎症、線維増殖/線維化、脂肪組織萎縮並びに血管の変性、出血)、心臓 (血管周囲及び心外膜の炎症)、胃あるいは腸管 (粘膜の炎症、出血、うつ血、びらん及び潰瘍)、リンパ系組織 (リンパ球系細胞枯渇あるいは壞死及び好中球性炎症)、副腎 (皮質の肥大あるいは過形成及び出血)、骨髄 (骨髄細胞減少あるいは赤血球系細胞枯渇及び出血)、唾液腺 (腺房細胞の萎縮及び過剰な粘液産生) 及び食道 (角化亢進) が認められた。少数の生存例でリンパ球系細胞枯渇 (胸腺及び小腸) 及び炎症 (小腸及び腸間膜) が認められた。

以上の結果から、ラットを用いるがん原性試験における投与量を、雄では 3、10 及び 20 mg/kg/日に、雌では 0.3、1 及び 3 mg/kg/日にそれぞれ設定した。雌の高用量である 3 mg/kg/日は雌における MTD であると考えられ、雄の 30 mg/kg/日は MTD を超えた投与量であると考え、20 mg/kg/日を高用量に設定した。

Crl:CD (SD) 系ラットを用いたがん原性試験では、アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を雄 (70 例/群) には投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、3、10 及び 20 mg/kg/日で 94 週まで、雌 (70 例/群) には投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、0.3、1 及び 3 mg/kg/日で 103 週まで強制経口投与した。臨床病

理学的評価及びTK評価のため、サテライト群の動物（雌雄各18例/群）には最長48週間、同様に投与した。

試験期間中、動物の死亡及び生存動物の確保のため、投与期間及び投与量を様々に変更した。20 mg/kg/日群の雄では66週に投与を終了させた後、95週の剖検日まで動物を生存させた。加えて、10 mg/kg/日群の雄では66週に投与量を6 mg/kg/日に減量し（以下、10/6 mg/kg/日）、89週に投与を終了させた後、98週に動物を剖検した。3 mg/kg/日群の雄では91週に投与を終了させ、100週の剖検日まで動物を生存させた。雌については、0.3、1及び3 mg/kg/日群でそれぞれ103週、101週及び94週に投与を終了し、104週にすべての生存動物を剖検した。

雄では高用量の20 mg/kg/日まで、雌では高用量の3 mg/kg/日まで本薬投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった。本薬投与に関連する一般状態の変化及び触診による腫瘍は観察されなかった。雌の体重及び雌雄の摂餌量に影響がみられなかった。

本薬投与と関連すると考えられる以下の変化が認められた。

- 3 mg/kg/日以上の群の雄及び1 mg/kg/日以上の群の雌で、消化器の炎症あるいは壞死による早期死亡がみられた。
- アプレミラスト投与群の雄で生存率の用量相関的な低下傾向がみられ、10/6及び20 mg/kg/日群の雄では、対照群の雄と比較して生存率の有意な低下が認められた。
- 全投与群の雄で、対照群と比較して平均体重は低値を示した（52週以降に最も顕著）。
- 3 mg/kg/日群の雌で、対照群と比較して全測定日（9週、21週及び47週）にアルブミンの低値、グロブリンの高値及びA/G比の低値がみられた。
- 計画剖検日前に死亡又は安楽死に供した動物における剖検では非腫瘍性病変の肉眼所見として、消化管（拡張、肥厚、赤色化あるいはびらん）及び四肢（腫脹）に所見が観察された。
- 非腫瘍性の組織学的所見は最初の18カ月に死亡又は安楽死に供した動物に限定され、消化管（炎症、びらん及び潰瘍、杯細胞の過形成）、心臓（壞死及び線維増殖）、リンパ系組織（急性炎症及び過形成）、肝臓（血管炎）、副腎皮質（壞死）、骨（骨膜性骨増殖）、骨格筋（変性及び鉱質沈着）、臍/子宮頸部（上皮の粘液産生亢進）が観察された。

TKパラメータの平均値をTable 18に示した。

Table 18 試験 CC-10004-TOX-007におけるアプレミラストのTKパラメータの平均値

| 投与量 (mg/kg/日) | 雄 | | | 雌 | | |
|------------------------------|-----|-----|-----|-----|------|------|
| | 3 | 10 | 20 | 0.3 | 1 | 3 |
| 試験 26 日 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 38 | 43 | 89 | 88 | 282 | 684 |
| AUC _{24h} (ng·h/mL) | 106 | 192 | 434 | 389 | 1491 | 5485 |
| 試験 179 日 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 115 | 145 | 115 | 80 | 242 | 851 |
| AUC _{24h} (ng·h/mL) | 289 | 537 | 608 | 529 | 1814 | 7721 |

AUC_{24h}：時間0から投与24時間後までの濃度時間曲線下面積；C_{max}：最高血漿中濃度

Source : CC-10004-TOX-007

TK測定用のいずれの検体でも、アプレミラストのR-エナンチオマーであるCC-10007はいずれの試料でも定量限界未満であった。このことから、アプレミラスト(S-エナンチオマー)からR-エナンチオマーへの光学異性体変換は起きないことが明らかとなった。

したがって、雄ラットにアプレミラストを投与量 3、10/6 及び 20 mg/kg/日で 1 日 1 回、それぞれ 91、89 及び 66 週間経口投与し、95～100 週に安樂死させて剖検し病理組織学的検査を実施した結果、発がん性を示唆するエビデンスは認められなかった。また、雌ラットに投与量 0.3、1 及び 3 mg/kg/日で 1 日 1 回、それぞれ試験 103、101 及び 94 週まで経口投与した結果（104 週に剖検）、発がん性を示唆するエビデンスは認められなかった。試験 179 日（投与 25 週）における 20 mg/kg/日群の雄での AUC_{24h} 値は 608 ng•h/mL、3 mg/kg/日群の雌での AUC_{24h} 値は 7721 ng•h/mL であった。

5.2. 短期又は中期がん原性試験（用量設定試験も含む）

短期及び中期がん原性試験は実施しなかった。

5.3. その他の試験（トキシコキネティクス評価を含む）

がん原性に関するその他の試験は実施しなかった。

6. 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む）

ウサギへの経口投与後に測定可能なアプレミラストの曝露がみられなかつたため（[1398/292 \[4.2.3.5.2.6 項\]](#)）、胚・胎児発生に関する試験で使用する動物種として、げっ歯類ではマウス、非げっ歯類ではサルを選択した。また、受胎能及び初期胚発生に関する試験、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では、マウスを使用した。

6.1. 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

6.1.1. CC-10004：雌雄マウスの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する強制経口投与試験

〔報告書番号 [CC-10004-TOX-001](#)、添付資料 4.2.3.5.1.1、評価資料〕

本試験の投与量は、マウスの 28 日間強制経口投与毒性試験 2 試験（1398/289 [4.2.3.2.2 項] 及び 1398/297 [4.2.3.2.3 項]）の成績に基づき設定した。最初の試験では、投与量 250、600 及び 1500 mg/kg/日で実施した結果、炎症性の急性期反応、胃に対する刺激性、並びに肝臓及び血液リンパ細網系における適応性反応が認められた。高用量では明らかな毒性及び死亡が認められた。次の試験では、投与量 5、25、75 及び 150 mg/kg/日で実施した結果、概して忍容性は良好であった。認められた所見は、動脈炎を伴う軽微な急性期反応に限られており、NOAEL は雌では 25 mg/kg/日、雄では 5 mg/kg/日未満と考えられた。体重に対する影響はみられなかった。これらの試験成績から、本試験の投与量を 100、300 及び 1000 mg/kg/日に設定した。

アプレミラスト（Batch [REDACTED]）を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、100、300 及び 1000 mg/kg/日で Crl:CD1(ICR) 系マウス（雌雄各 25 例/群）に 1 日 1 回、強制経口投与した。雄への投与は交配の 28 日前から開始し、交配期間を含め剖検前日まで継続した。雌への投与は交配の 15 日前から開始し、交配期間を含め妊娠 7 日まで継続した。雄は交配期間終了後に剖検し、雌は妊娠 13 日に妊娠子宮内観察に供した。

アプレミラスト投与と関連する死亡、一般状態の変化及び肉眼剖検所見はみられなかつた。いずれの投与量においても、精巣上体尾部から採取した精子における運動性のある精子数及び割合、運動性のない精子数、並びに総精子数及び密度に本薬投与と関連する変化はみられなかつた。

本薬投与と関連すると考えられる以下の変化が認められた。

- 1000 mg/kg/日群の雄で、全試験期間を通じた体重増加量の有意な増加（68%）が認められた。100 mg/kg/日以上の群の雌で、交配前期間（15 日間）を通じた体重増加量の有意な増加（171%～186%）が認められた。これらのアプレミラスト投与群で妊娠期間中の投与期間（妊娠 0～8 日）の体重増加量の有意な増加が認められた。投与終了後では 300 及び 1000 mg/kg/日群で妊娠 10 日～13 日に体重増加量の減少が認められ、対照群と比較してそれぞれ 16% 及び 40% 低値であった。
- 雄では、1000 mg/kg/日群で心臓の絶対重量及び相対重量の増加が認められた（それぞれ 13% 及び 9%）。なお、雌では心臓重量に変化はみられなかつた。100 mg/kg/日以上の群で精巣の絶対重量及び相対重量の増加が認められた（8%～22%）。300 あるいは 1000 mg/kg/日群で、内容物の有無に関わらず精囊の絶対重量及び相対重量の減少が認められた（9%～21%）。1000 mg/kg/日群で前立腺の絶対重量及び相対重量の減少が認められた（13%～15%）。1000 mg/kg/日群で交尾成立動物数の減少、100 mg/kg/日以上の群で雄の授胎率及び妊娠率の低下が認められた。加えて、交尾成立までに要する日数の延長が認められた。
- 雌では、100 mg/kg/日以上の群で交配前 14 日間の発情周期の回数に影響はみられなかつたが、300 mg/kg/日以上の群で交尾成立までに要する日数の有意な延長が認められた。1000 mg/kg/日

群では交尾成立動物数の減少がみられた。100 mg/kg/日以上の群で雌の受胎率及び妊娠率の低下が認められた。妊娠子宮内観察では、100 mg/kg/日以上の群で着床後胚損失率、胎児死亡率及び死亡胎児を有する母体数の有意な増加、並びに 1000 mg/kg/日群で胎児の生存率の有意な減少が認められた。

以上の成績より、本試験では雌雄マウスの受胎能に関する NOAEL は 100 mg/kg/日未満であると考えられた。

雌雄マウスの受胎能に関する NOAEL を検討するとともに、受胎能について、本薬投与と関連する影響が雌雄いずれに起因しているかを確認するため、再試験として、雌雄別々にアプレミラストを投与する試験をそれぞれ実施した（雄投与試験：CC-10004-TOX-011 [4.2.3.5.1.2 項]、雌投与試験：CC-10004-TOX-012 [4.2.3.5.1.3 項]）。なお、雌のみにアプレミラストを投与した試験は、受胎能一胚・胎児発生毒性併合試験とした。

6.1.2. CC-10004 : 雄マウスの授胎能及び着床までの初期胚発生に関する強制経口投与試験

[報告書番号 CC-10004-TOX-011、添付資料 4.2.3.5.1.2、評価資料]

雌雄マウスの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する強制経口投与試験（CC-10004-TOX-001 [4.2.3.5.1.1 項]）の成績をもとに本試験の用量を設定した。この試験では雄には交配の 28 日前から開始し、交配期間を含め剖検前日まで、雌には交配の 15 日前から開始し、交配期間を含め妊娠 7 日まで、投与量 0、100、300 及び 1000 mg/kg/日で 1 日 1 回、強制経口投与した。その結果、雄では 1000 mg/kg/日群で体重増加量の増加及び心臓重量の増加がみられ、100 mg/kg/日以上の群で精巣重量の増加が認められた。授胎能に関しては、100 mg/kg/日以上の群で授胎率の低下、300 mg/kg/日以上の群で交尾成立に要する日数の延長、1000 mg/kg/日群で交尾成立動物数の減少が認められた。妊娠動物では 100 mg/kg/日以上の群で着床後胚損失率の増加が認められた。雌雄の受胎能に対する NOAEL は 100 mg/kg/日未満と考えられた。これらの成績から、本試験の投与量を 1、10、25 及び 50 mg/kg/日に設定した。

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、1、10、25 及び 50 mg/kg/日で、Crl:CD1(ICR) 系雄マウス (25 例/群) に交配の 70 日前から開始し、無処置雌との交配期間を含め剖検前日まで (投与日数は 95~98 日間) 1 日 1 回、強制経口投与した。サテライト群の動物 (36 例/群) には同様に投与し、TK を検討した。雌は妊娠 13 日に妊娠子宮内観察に供した。

アプレミラスト投与に関連する死亡、一般状態観察所見及び剖検における異常はみられなかった。交配及び授胎に関するパラメータ並びに精子検査パラメータ（運動性のある精子の数及び割合、運動性のない精子数並びに総精子数及び密度）にアプレミラスト投与に関連する変化はみられなかった。病理組織学的検査では、精巣及び精巣上体 (1、10、25 及び 50 mg/kg/日群) 並びに前立腺及び精囊 (50 mg/kg/日群) にアプレミラスト投与に関連する変化はみられなかった。

アプレミラスト投与に関連する以下の変化が認められたが、毒性と考えられなかった。

- 10 mg/kg/日以上の群で、全試験期間を通じた体重増加量の増加が認められた。
- 25 mg/kg/日以上の群で、左右精巣の絶対重量及び体重に対する相対重量の増加が認められ、一部は統計学的に有意であった（対照群と比較して 5%~24% 高値）。高用量の 50 mg/kg/日まで、精巣に病理組織学的变化はみられなかった。

TK パラメータの平均値を Table 19 に示す。

Table 19: 試験 CC-10004-TOX-011 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値

| 投与量 (mg/kg/日) | 1 | 10 | 25 | 50 |
|------------------------------|-----|------|-------|-------|
| 試験 1 日 | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 122 | 739 | 1797 | 1690 |
| AUC _{24h} (ng·h/mL) | 473 | 4257 | 12100 | 17666 |
| 試験 70 日 | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 132 | 627 | 1327 | 1337 |
| AUC _{24h} (ng·h/mL) | 564 | 5901 | 12848 | 21040 |

AUC_{24h} : 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; C_{max} : 最高血漿中濃度

Source : CC-10004-TOX-011

以上の成績から、本試験における雄の授胎能に対する NOAEL は 50 mg/kg/日（試験 70 日時点の AUC_{24h} は 21,040 ng·h/mL）超であると考えられた。

6.1.3. CC-10004 : 雌マウスの受胎能－胚・胎児発生毒性併合試験

[報告書番号 [CC-10004-TOX-012](#)、添付資料 4.2.3.5.1.3、評価資料]

本試験の投与量は、雌雄マウスの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する強制経口投与試験 (CC-10004-TOX-001 [4.2.3.5.1.1 項]) の成績に基づき設定した。この試験では雄には交配の 28 日前から開始し、交配期間を含め剖検前日まで、雌には交配の 15 日前から開始し、交配期間を含め妊娠 7 日まで、投与量 0、100、300 及び 1000 mg/kg/日で 1 日 1 回強制経口投与した。その結果、雌では 100 mg/kg/日以上の群で体重増加量の増加が認められた。また、100 mg/kg/日以上の群で受胎率及び妊娠率の低下、300 mg/kg/日以上の群で交尾成立に要する日数の延長及び 1000 mg/kg/日群で交尾成立動物数の減少が認められた。妊娠動物では 100 mg/kg/日以上の群で着床後胚損失率の増加が認められた。雌の受胎能に対する NOAEL は 100 mg/kg/日未満と考えられた。これらの成績から、本試験の投与量を 10、20、40 及び 80 mg/kg/日に設定した。

アプレミラスト (Batch █) を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、10、20、40 及び 80 mg/kg/日で、Crl:CD1(ICR)系雌マウス (25 例/群) に交配の 15 日前から、無処置雄との交配期間を含め妊娠 15 日まで 1 日 1 回、強制経口投与して、受胎能及び胚・胎児発生に対する影響の有無を評価した。雌は妊娠 18 日に妊娠子宮内観察に供した。サテライト群の動物 (36 例/群) には同様に投与し、TK を検討した。

アプレミラスト投与に関連する死亡はみられず、一般状態観察でも異常所見はみられなかった。雌の交尾率及び受胎率にアプレミラスト投与に関連する変化はみられなかった。黄体数、着床数、後期吸收胚数及び胎児の性比に影響はみられなかった。全例で胎盤は正常であった。胎児に外表、内臓及び骨格異常並びに外表及び内臓変異はみられなかった。

アプレミラスト投与に関連すると考えられる以下の変化が認められた。

- アプレミラスト投与に関連する毒性所見 :

- 40 mg/kg/日以上の群で妊娠期間中の体重増加量の減少が認められたが、これらの群における着床後胚損失率の増加を反映したものと考えられた。
- 40 mg/kg/日以上の群で発情周期の回数の減少、20 及び 80 mg/kg/日群で 6 日以上の発情休止期を示す動物数の増加が認められた。20 mg/kg/日以上の群で交尾成立までに要する日数の延長が認められた。
- 20 及び 80 mg/kg/日群で心臓の絶対重量あるいは相対重量の増加が認められた。

- 20 mg/kg/日以上の群で早期吸収胚数の増加及び着床後胚損失率の増加が認められ、40 mg/kg/日以上の群で同腹児数、生存胎児数及び胎児体重の減少が認められた。40 及び 80 mg/kg/日群の各 2 例で、全胚吸収が認められた。
- 20 mg/kg/日以上の群で足根骨の骨化数の減少、40 mg/kg/日以上の群で上後頭骨の不完全骨化の頻度増加が認められ、胎児体重の減少と関連していることが考えられた。
- アプレミラスト投与に関連するが、毒性と考えられない所見：
 - 10 mg/kg/日以上の群で交配前期間に体重増加量の増加が認められた。

TK パラメータの平均値を [Table 20](#) に示す。

Table 20 試験 CC-10004-TOX-012 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値

| 投与量 (mg/kg/日) | 10 | 20 | 40 | 80 |
|----------------------------------|------|-------|-------|-------|
| 試験 14 日（交配前の投与期間） | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 814 | 1283 | 2047 | 2469 |
| AUC _{24h} (ng·h/mL) | 7407 | 13089 | 19225 | 29035 |
| 妊娠 15 日 | | | | |
| 母動物 C _{max} (ng/mL) | 875 | 1842 | 1308 | 2626 |
| 母動物 AUC _{24h} (ng·h/mL) | 9450 | 16647 | 17225 | 29215 |
| 母動物に対する胎児の血中濃度比 ^a | ND | 0.81 | 0.00 | 1.07 |

AUC_{24h} : 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; C_{max} : 最高血漿中濃度

ND : 検出されず。母動物の血中濃度が定量下限未満のため。

^a 投与後 24 時間に試料を採取した。

Source : CC-10004-TOX-012

20 mg/kg/日以上の群で認められた発情周期及び交尾成立までに要する日数の延長から、雌の受胎能に対する NOAEL は 10 mg/kg/日（試験 14 日時点の AUC_{24h} は 7407 ng·h/mL）であると考えられた。これらの変化が認められたにもかかわらず、高用量の 80 mg/kg/日群（試験 14 日時点の AUC_{24h} は 29,035 ng·h/mL）を含め、全てのアプレミラスト投与群で雌の生殖機能（交尾率及び受胎率）に影響はみられなかった。20 mg/kg/日以上の群で認められた母動物の心臓重量の増加、着床後胚損失率の増加及び胎児の骨化数の減少から、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する NOAEL は 10 mg/kg/日（妊娠 15 日時点の AUC_{24h} は 9450 ng·h/mL）と考えられた。高用量の 80 mg/kg/日を含め、全ての群で胎児の形態異常はみられなかった（妊娠 15 日時点の AUC_{24h} は 29,215 ng·h/mL）。妊娠 15 日の投与後 24 時間に測定したところ、胎児はアプレミラストに曝露されており（母動物の血中濃度と同等又はそれ以下のレベル）、アプレミラストは血液胎盤関門を通過することが示された。

6.2. 胚・胎児発生に関する試験

6.2.1. 胚・胎児発生に関する試験（重要ではない試験）

マウス及びウサギを用いて、胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験を数試験実施した。試験方法と成績を [Table 21](#) に示す。

Table 21 マウス及びウサギの胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験

| 試験表題 [添付資料番号、 報告書番号、評価／参考] | 投与量 (mg/kg/日) | 投与 期間 | 主な所見 |
|---|---|-----------|---|
| CC-10004：マウスの胚・胎児発生に関する強制経口投与用量設定試験 [4.2.3.5.2.1、1398/308、参考資料] | 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、250、500 及び 750 | 妊娠 6~15 日 | 500 mg/kg/日以上の群で、軽微な母動物に対する毒性（体重増加量、摂餌量及び妊娠子宮重量の減少）が認められた。 750 mg/kg/日まで、胚・胎児に対する毒性及び外表検査での形態異常はみられなかった。 |
| CC-10004：非妊娠ウサギの強制経口投与予備試験 [4.2.3.5.2.2、1398/290、参考資料] | 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、250、500、1000 | 13 日間 | 1000 mg/kg/日まで、一般状態観察所見、体重、摂餌量及び剖検肉眼所見はみられなかった。 |
| CC-10004：ウサギの胚・胎児発生に関する強制経口投与用量設定試験 [M4.2.3.5.2.3、1398/291、参考資料] | 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、250、500、1000 | 妊娠 7~19 日 | 1000 mg/kg/日まで、母動物及び胚・胎児発生に対する毒性はみられなかった。 引き続き実施した試験 (1398/292 [4.2.3.5.2.6 項])において、ウサギでは測定可能なアプレミラストの曝露がみられなかった。 |
| 非妊娠ウサギの静脈内投与用量設定試験 [4.2.3.5.2.4、CC-10004-TOX-009、参考資料] | 初期試験：0 (30% PEG 300、10% エタノール、10% PS 80)、5、50； 投与容量 10 mL/kg 延長試験：0 (30% PEG 300、10% エタノール、10% PS 80)、15； 投与容量 3 mL/kg | 1 日 | 初期試験： 50 mg/kg 群で、重度の毒性（自発運動の低下、過呼吸、筋攣縮、外生殖器部の分泌物）のため、試験 2 日に全例を安楽死に供した。 対照群を含む全群で、異常便、外生殖器部の分泌物又は赤色/暗褐色尿が認められた。体重及び摂餌量の減少が認められた。試験 5 日の剖検において、腎臓の暗褐色化又は黒色化、膀胱内の着色した液体、心臓の淡色化、胃又は結腸の膨満が認められた。 延長試験： 対照群で糞量減少、15 mg/kg 群で自発運動の低下、過呼吸、失調歩行、鼻周囲及び口周囲の赤色物質並びに被毛の尿による汚染が認められた。全例で体重及び摂餌量の減少が認められたが、試験 2 日の剖検で肉眼所見はなかった。 溶媒群でも毒性兆候が認められたため、この溶媒を用いたウサギの胚・胎児発生に関する検討は実施しなかった。 |

CMC : カルボキシメチルセルロース ; PEG : ポリエチレングリコール ; PS : ポリソルベート

6.2.2. マウス

6.2.2.1. CC-10004：マウスの胚・胎児発生に関する強制経口投与試験

[報告書番号 1398/309、添付資料 4.2.3.5.2.5、評価資料]

マウスの 14 日間強制経口投与毒性試験 (1398/262 [4.2.3.2.1 項]) 及びマウスの胚・胎児発生に関する強制経口投与用量設定試験 (1398/308 [4.2.3.5.2.1 項]) の成績をもとに本試験の投与量を設定した。最初の試験では、100 mg/mL (2000 mg/kg/日相当) の投与液は粘度が非常に高く、投与カテーテルを通過しないことが分かった。妊娠マウスに投与可能な最大投与容量は 10 mL/kg であると考えられたことから、用量設定試験の最高用量を 750 mg/kg/日に設定した。用量設定試験では、500 mg/kg/日以上の群で母動物の体重増加量及び摂餌量の軽微な減少が認められた。更に、マウスの 4 週間強制経口投与毒性試験 2 試験 (1398/289 [4.2.3.2.2 項] 及び 1398/297 [4.2.3.2.3 項]) では、

5～1500 mg/kg/日群で複数の臓器に動脈炎が認められた。これらの成績から、本試験の用量を 250、500 及び 750 mg/kg/日に設定した。

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、250、500 及び 750 mg/kg/日で交尾を確認した Crl:CD1(ICR) 系雌マウス（対照群：48 例、アプレミラスト投与群：24 例/群）に妊娠 6 日～15 日に 1 日 1 回、強制経口投与した。妊娠 18 日に母動物を安楽死させ妊娠子宮内観察に供した。

750 mg/kg/日群の 1 例で、妊娠 11 日に蒼白、緩慢な行動、努力呼吸、肛門外生殖器部からの赤色分泌物、半閉眼及び頸部のびらん/損傷などの一般状態観察所見が認められた後、瀕死状態のため安楽死に供された。剖検では衰弱の原因は特定されなかった。

アプレミラスト投与に関する母動物に関する一般状態観察所見及び剖検時の肉眼所見はみられず、胎児の性比、胎児の外表、内臓及び骨格異常並びに胎児の外表及び内臓変異もみられなかった。

アプレミラスト投与に関する以下のような変化が認められた。

- 250 mg/kg/日以上の群で、投与期間中に体重増加量及び摂餌量の用量依存的な減少が認められた。これらの群では妊娠子宮重量の減少も認められたが、妊娠子宮内観察時の母動物の体重で補正すると妊娠子宮重量にアプレミラスト投与に関する変化はみられなかった。
- 750 mg/kg/日群では全胚吸收例数の増加が認められ、250 mg/kg/日以上の群では早期吸収胚数、後期子宮内胎児死亡数及び着床後胚損失率の増加が認められた結果、これらの群で同腹児数の減少が認められた。
- 250 mg/kg/日以上の群で一腹毎の総胎児重量及び胎児体重の低値が認められ、500 mg/kg/日以上の群で胎盤重量の減少が認められた。
- 250 mg/kg/日以上の群で頭蓋骨及び胸骨の不完全骨化の頻度の増加が認められ、これらの軽微な変異は胎児体重の低値に関連した発育遅延を反映していると考えられた。

以上の成績から、本試験における母動物及び胚・胎児発生に対する NOAEL は 250 mg/kg/日未満と考えられた。最高用量の 750 mg/kg/日まで明らかな催奇形性はみられなかった。

マウスの胚・胎児発生に対する NOAEL を検討するために、雌マウスの受胎能－胚・胎児発生毒性併合試験 (CC-10004-TOX-012 [4.2.3.5.1.3 項]) を実施し、試験成績を [2.6.6.6.1.3](#) 項に示した。

6.2.3. ウサギ

6.2.3.1. CC-10004 : ウサギの胚・胎児発生に関する強制経口投与試験

[報告書番号 [1398/292](#)、添付資料 4.2.3.5.2.6、評価資料]

妊娠ウサギの用量設定試験 (1398/291 [4.2.3.5.2.3 項]) の成績をもとに本試験の投与量を設定した。この試験では投与量 250、500 及び 1000 mg/kg/日でアプレミラスト投与に関する母動物及び胎児発生に対する毒性はみられなかった。生殖発生毒性試験の限界量は 1000 mg/kg/日であることから、胚・胎児発生に関する試験においても同じ用量を選択した。すなわち、本試験の投与量を 250、500 及び 1000 mg/kg/日に設定した。

交尾を確認した Crl.NZW/Kbl BR 系雌ウサギ (24 例/群) にアプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、250、500 及び 1000 mg/kg/日で妊娠 7 日～19 日に 1 日 1 回、強制経口投与した。妊娠 29 日に妊娠子宮内観察に供した。

1000 mg/kg/日群の 1 例で妊娠 27 日に流産が認められ、剖検で肝臓の淡色化及び斑紋が観察された。

アプレミラスト投与に関連する一般状態観察所見及び剖検時の肉眼所見はみられなかった。妊娠子宮重量及び子宮内観察で本薬投与に関連する変化はみられなかった。胎児の外表、内臓及び骨格検査で本薬投与に関連する変化はみられなかった。

250 mg/kg/日以上の群で体重増加量及び摂餌量の軽微な減少が認められ、これらはアプレミラスト投与に関連する変化と考えられたが、毒性と考えられない所見であった。

TK を検討したいずれの血漿試料においても測定可能なアプレミラストの曝露はみられなかった。

以上の成績から、本試験における母動物に対する NOAEL 及び胚・胎児発生に対する NOAEL は 1000 mg/kg/日と考えられた。母動物の血漿試料ではアプレミラストの曝露はみられなかった。

6.2.4. サル

6.2.4.1. CC-10004 : サルの胚・胎児発生に関する強制経口投与試験

[報告書番号 [CC-10004-TOX-013](#)、添付資料 4.2.3.5.2.7、評価資料]

本試験の投与量として当初 0、50、200 及び 1000 mg/kg/日を設定した。サルの 14 日間強制経口投与予備試験 (CC-10004-TOX-010 [4.2.3.2.10 項]) では、1000 mg/kg/日群で嘔吐が高頻度に認められて、補助食給与が必要であったことから、高用量では毒性が認められることを想定していた。本試験では、50 mg/kg/日以上の群で出生前死亡率（流産）が増加したことから、より低い用量として 20 mg/kg/日群を追加した。これは臨床で効果を示す用量における曝露量をやや上回る全身曝露量が得られると想定された用量であった。

当初は、投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、50、200 及び 1000 mg/kg/日を選択して、妊娠雌カニクリザル (16 例/群) にアプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与した。50 mg/kg/日以上の群で出生前死亡率（流産）が増加したことため、より低い用量として 20 mg/kg/日を追加した。対照群として 4 例を追加した。媒体又はアプレミラストを妊娠 20 日～50 日に 1 日 1 回、強制経口投与した（投与容量 5 mL/kg/日）。妊娠 100 ± 1 日に妊娠子宮内観察に供した。妊娠子宮内観察の約 5 時間前にも投与し、胎盤通過及び胎児の曝露の有無について評価した。

胎児体重、胎盤重量、胎児の臓器重量及び胎児の形態計測結果に影響はなかった。

アプレミラストを投与した母動物から得られた胎児の外表、内臓及び骨格検査でアプレミラスト投与に関連する所見はみられなかった。

アプレミラスト投与に関連すると考えられる以下の変化が認められた。

- 50 mg/kg/日以上の群で出生前死亡率の用量依存的な増加が認められたが、20 mg/kg/日群ではみられなかった。
- 流産した母動物の数例でアプレミラスト投与に関連する体重への影響が認められた。

TK パラメータの平均値を [Table 22](#) に示す。

Table 22 試験 CC-10004-TOX-013 におけるアプレミラストの TK パラメータの平均値

| 投与群 | 20 mg/kg/日群 | 50 mg/kg/日群 | 200 mg/kg/日群 | 1000 mg/kg/日群 |
|---|-------------|-------------|--------------|---------------|
| 妊娠 20 日 | | | | |
| C _{max} (ng/mL) ^a | 971 | 1140 | 2050 | 1780 |
| AUC _t (ng·h/mL) ^a | 11700 | 14700 | 29200 | 25700 |
| 妊娠 50 日 | | | | |
| C _{max} (ng/mL) ^a | 1390 | 1950 | 3020 | 4400 |
| AUC _t (ng·h/mL) ^a | 10100 | 15400 | 33700 | 62400 |
| 妊娠 100 日 ± 1 ^b | | | | |
| 母動物の血中濃度 (ng/mL) ^a | 650 | 748 | 421 | 429 |
| 胎児の血中濃度 (ng/mL) ^a | 176 | 253 | 165 | 130 |
| 母動物に対する胎児の血中濃度比 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |

AUC_t : 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点 (t) までの濃度時間曲線下面積 ; C_{max} : 最高血漿中濃度

^a 有効数字 3 術で示した。

^b 妊娠 100 ± 1 日の投与後 5 時間に試料を採取した。

Source : CC-10004-TOX-013

アプレミラストを妊娠カニクイザルに妊娠 20 日～50 日まで経口投与した結果、50 mg/kg/日以上の群で母動物の体重減少及び出生前死亡率（流産）の用量依存的な増加が認められた。このため、NOAEL は 20 mg/kg/日（妊娠 50 日時点の AUC_t は 10,100 ng·h/mL）であると考えられた。1000 mg/kg/日（妊娠 50 日時点の AUC_t は 62,400 ng·h/mL）まで、アプレミラスト投与に関連する胚・胎児発生に対する影響はみられなかった。妊娠 100 日の投与後 5 時間に測定したところ、胎児はアプレミラストに曝露されており（母動物の血中濃度の 30%～40%）、アプレミラストは血液胎盤関門を通過することが示された。

6.3. 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

6.3.1. CC-10004 : マウスの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する強制経口投与試験

[報告書番号 CC-10004-TOX-1139、添付資料 4.2.3.5.3.1、評価資料]

本試験に先立ち実施した試験の成績に基づいて本試験の用量を設定した。雌マウスの受胎能一胚・胎児発生毒性併合試験 (CC-10004-TOX-012 [4.2.3.5.1.3 項]) では、アプレミラストを投与量 0、10、20、40 及び 80 mg/kg/日で、雌マウスに交配の 15 日前から開始し、無処置雄との交配期間を含め妊娠 15 日まで 1 日 1 回、強制経口投与した。20 及び 80 mg/kg/日群で認められた心臓の絶対重量の増加（統計学的に有意）並びに 20 mg/kg/日以上の群で認められた心臓の体重に対する相対重量の増加から、母動物の一般毒性に対する NOAEL は 10 mg/kg/日と考えられた。投与量 80 mg/kg/日まで、母動物に明らかな毒性所見はみられなかった。20 mg/kg/日以上の群で、早期吸収胚数の増加及び骨化した足根骨数の減少が認められた。40 mg/kg/日以上の群で胎児体重の減少が認められ、上後頭骨の不完全骨化が認められた。これらのことから母動物及び胚・胎児発生に対する NOAEL は 10 mg/kg/日と考えられた。これらの成績から、本試験の投与量を 10、80 及び 300 mg/kg/日に設定した。高用量の 300 mg/kg/日では母動物に対する毒性が予想され、80 及び 300 mg/kg/日では胚・胎児発生に対する影響が予想された。

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、10、80 及び 300 mg/kg/日で Crl:CD1(ICR) 系妊娠雌マウス (25 例/群) に妊娠 6 日～授乳 20 日まで、又は分娩しなかった母動物には妊娠 22 日まで 1 日 1 回、強制経口投与した。

300 mg/kg/日群の 1 例で妊娠 19 日に死亡が認められた。この死亡は分娩に付随した母動物への影響に関連しており、アプレミラスト投与に関連すると考えられた。母動物で認められたその他の全ての死亡又は安楽死はアプレミラスト投与に関連しないと考えられた。

母動物ではアプレミラスト投与に関連する肉眼所見はみられなかった。妊娠期間、妊娠期間終了時の妊娠動物数及び分娩した動物数にアプレミラスト投与に関連する影響はみられなかった。F₁ 世代では、離乳後的一般状態観察及び剖検時の肉眼的観察、体重、精巣重量及び精巣上体重量、性成熟、受動性回避学習、自発運動量、交尾、受胎能及び妊娠子宮内観察パラメータに、アプレミラスト投与に関連する影響はみられなかった。

アプレミラスト投与に関連すると考えられる以下の変化が認められた。

- 分娩に付随する母動物の毒性として、80 及び 300 mg/kg/日群の各 1 例で、妊娠 19 日、妊娠 20 日、妊娠 21 日又は授乳 1 日に、耳介の蒼白、円背位、軽度な脱水、呼吸困難あるいは過呼吸などの一般状態観察所見が認められた。
- 300 mg/kg/日群では、母動物の体重減少が授乳 4 日及び授乳 14 日（対照群に比べて、5%～10% 低値）、母動物の体重増加量の減少が妊娠 12 日～15 日及び妊娠 15 日～18 日（対照群に比べて、11%～17% 低値）並びに授乳 1 日～4 日及び授乳 7 日～14 日（対照群に比べて、59%～55% 低値）に認められた。
- 80 mg/kg/日以上の群で、授乳 1 日～7 日に出生前及び出生後の児の死亡の増加、すなわち、死産児数、行方不明児数、喰殺されたと推定される児数、死亡児数及び一般状態の悪化のため安楽死に供した児数の増加などが認められ、これに関連して出生児の生存率及び同腹児数の減少が認められた。
- 80 mg/kg/日群の母動物 3 例及び 300 mg/kg/日群の母動物 9 例で授乳 1、2 又は 5 日に生存児がいなくなつたため安楽死に供した。これに関連して、300 mg/kg/日群では授乳 1 日～4 日に全児死亡した母動物数の増加が認められ、統計学的に有意であった。
- 80 mg/kg/日投与以上の群で、授乳 7 日まで生存児の体重減少が認められた。
- 80 mg/kg/日以上の群で、死亡児及び剖検した児において高頻度に胃内に乳汁がみられず、母動物の哺育行動の欠如による可能性が示された。

300 mg/kg/日群で認められた母動物の体重減少、体重増加量の減少及び分娩に付随する母動物の毒性に関連した死亡、並びに 80 mg/kg/日以上の群で認められた分娩に付隨した一般状態観察所見から、母動物に対する NOAEL は 10 mg/kg/日と考えられた。80 mg/kg/日以上の群で認められた授乳 7 日までの出生前及び出生後の児の死亡及び出生児の体重減少から、F₁ 世代に対する NOAEL は 10 mg/kg/日と考えられた。

6.4. 新生児を用いた毒性試験

6.4.1. CC-10004 : 新生児マウスの 2 週間強制経口投与による用量設定試験

[報告書番号 CC-10004-TOX-014、添付資料 4.2.3.5.4.1、参考資料]

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、10、100 及び 1000 mg/kg/日で Crl:CD1(ICR) 系新生児マウス (雌雄各 8 例/群) に 1 日 1 回、生後 7 日～20 日に強制経口投与した。

アプレミラスト投与に関連すると考えられる以下の変化が認められた。

- 10 mg/kg/日群の雄 2 例で生後 9 及び 10 日に死亡が認められた。10 mg/kg/日群の雄 6 例及び雌 8 例は予定された剖検まで生存した。100 mg/kg/日群では雌雄各 7 例、1000 mg/kg/日群では全例が、生後 9 日～12 日に死亡した。
- 一般状態観察所見として、10 mg/kg/日群では雌雄で脱水、雌のみで削瘦が認められた。100 mg/kg/日以上の群では、雌雄で脱水、削瘦、冷感及び自発運動の低下が認められた。
- 10 mg/kg/日群では最初の 2 回の投与後（生後 7～8 日、生後 8～9 日）に体重増加量の減少が認められたが、生後 10 日以降は概して対照群と同等であった。100 mg/kg/日群の生存例では生後 10 日以降は体重が増加する傾向が認められた。1000 mg/kg/日群では死亡前に持続的な体重減少が認められた。
- 生後 21 日の平均体重は、10 mg/kg/日群の雄及び雌で対照群と比較してそれぞれ 8% 及び 17% 低値、100 mg/kg/日群の雄及び雌で 46% 及び 43% 低値であった。

剖検時には、アプレミラスト投与に関連すると考えられる肉眼所見はみられなかった。

全般的に、生後 9 日及び 10 日に認められた雄 2 例の死亡及び生存例の体重増加量の減少を除くと、新生児マウスにアプレミラストを投与量 10 mg/kg/日で 14 日間経口投与した際に忍容性が認められた。投与量 100 及び 1000 mg/kg/日では生後 9 日～12 日に大部分の例又は全例で死亡が認められたことから、用量制限毒性が明確に示された。

6.4.2. CC-10004 : 幼若マウスの 13 週間強制経口投与毒性試験

[報告書番号 [CC-10004-TOX-1125](#)、添付資料 4.2.3.5.4.2 項、評価資料]

用量設定試験 (CC-10004-TOX-014 [4.2.3.5.4.1 項]) では、投与量 100 及び 1000 mg/kg/日で生後 7 日～20 日に経口投与した新生児マウスで用量制限毒性が認められた。雄 2 例の早期死亡を除くと、投与量 10 mg/kg/日を 14 日間経口投与した際に忍容性が認められたことから、本試験の高用量として 10 mg/kg/日を設定した。低用量の 1 mg/kg/日では毒性がないかほとんどないことが、中間用量の 4 mg/kg/日では軽微な毒性がみられることが予想された。

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液) 、1、4 及び 10 mg/kg/日で CrI:CD1(ICR) 系幼若マウス（雌雄各 30 例/群）に 1 日 1 回、生後 7 日～97 日に強制経口投与した。各群雌雄各 30 例中 20 例は、最短 10 週間休薬させた。サテライト群の動物（対照群では雌雄各 6 例、1 mg/kg/日以上の群では雌雄各 30 例）には同様に投与し、TK を検討した。

自発運動量、機能観察総合評価法 (FOB) 所見、Morris 水迷路学習成績、交尾、受胎能及び妊娠子宮内観察パラメータ、大腿骨長、臓器重量、剖検肉眼所見及び病理組織学的所見にアプレミラスト投与に関連する影響はみられなかった。

投与期間中に、0、1、4 及び 10 mg/kg/日群でそれぞれ 6 例、6 例、9 例及び 17 例が、死亡、行方不明又は一般状態の悪化のため安楽死に供された。これらは主に投与第 1 週に認められた。4 mg/kg/日群の早期死亡例 9 例のうち 3 例は行方不明で、喰殺されたと推定され、死因は不明であった。残りの早期死亡例 6 例のうち 5 例は外傷に関連していた。外傷が確認された頻度が増加したこと及び行方不明の原因が不明なことから、4 mg/kg/日群で認められた早期死亡はアプレミラスト投与との関連性はないと考えられた。

10 mg/kg/日群の雄の早期死亡例 4 例については、2 例では外傷が確認されたことから、死因はアプレミラスト投与に関連しないと考えられた。行方不明の 1 例では、死因は特定できなかった。

10 mg/kg/日群の雌の早期死亡例 13 例のうち 3 例のみは強制経口投与に関連した外傷に関連していた。13 例中 7 例は行方不明で、正確な死因は特定できなかった。残りの 3 例では一般状態観察所見又は

肉眼所見が認められており、アプレミラスト投与に関連する死亡である可能性は否定できない。全般的に一般状態観察所見（自発運動抑制あるいは冷感）に関連した死亡例数の増加が認められたこと及び雌動物の多くで死因が確認できなかったことから、10 mg/kg/日群の雌で認められた死亡及び一般状態観察所見はアプレミラスト投与に関連すると考えられた。

アプレミラスト投与に関連すると考えられる以下の変化が認められたが、約 10 週間の休薬期間終了後には明らかではなかったことから、安全性上の懸念となる所見は認められなかった。

- 4 mg/kg/日以上の群の雌及び 10 mg/kg/日群の雄で、軽度又は中等度の脱水が主に投与第 1 週に認められた。
- 4 mg/kg/日以上の群で、投与第 1 及び 2 週に対照群と比較して体重減少及び投与第 1 週に体重増加量の減少が一過性に認められた。
- 4 mg/kg/日以上の群の雌で、投与期間終了時にリンパ球数及び B 細胞数の軽微な増加が認められた。
- 10 mg/kg/日群で、性成熟の遅延が認められ、体重増加量の減少と関連していた。

TK パラメータの平均値を Table 23 に示す。

Table 23 試験 CC-10004-TOX-1125 におけるアプレミラストの TK スパラメータの平均値

| 投与量 (mg/kg/日) | 雄 | | | 雌 | | |
|----------------------------|------|------|-------|------|------|-------|
| | 1 | 4 | 10 | 1 | 4 | 10 |
| 出生後 7 日 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 207 | 549 | 810 | 206 | 662 | 1180 |
| AUC _t (ng·h/mL) | 2640 | 8820 | 13600 | 2140 | 7470 | 16000 |
| 出生後 21 日 | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 147 | 559 | 1140 | 171 | 568 | 418 |
| AUC _t (ng·h/mL) | 585 | 2110 | 5270 | 789 | 2990 | 2830 |

AUC_t : 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点 (t) までの濃度時間曲線下面積 ; C_{max} : 最高血漿中濃度

Source : CC-10004-TOX-1125

10 mg/kg/日群の雌ではアプレミラスト投与に関連する死亡及び一般状態観察所見（自発運動抑制及び冷感）が投与第 1 週に認められたことから、NOAEL は 4 mg/kg/日（生後 7 日及び 21 日時点の AUC_t はそれぞれ 7470 ng·h/mL 及び 2990 ng·h/mL）と考えられた。雄ではいずれの用量においても毒性は認められなかったことから、NOAEL は 10 mg/kg/日（生後 7 日及び 21 日時点の AUC_t はそれぞれ 13,600 ng·h/mL 及び 5270 ng·h/mL）と考えられた。

全般的に、アプレミラストを雌雄の幼若マウスに 91 日間経口投与した際に、雄では 1、4 及び 10 mg/kg/日で、雌では 1 及び 4 mg/kg/日で忍容性が認められた。

7. 局所刺激性試験

7.1. 皮膚刺激性試験

7.1.1. CC-10004 (エタノール及びプロピレングリコールに溶解) のウサギにおける皮膚刺激性試験

[報告書番号 CC-10004-TOX-500、添付資料 4.2.3.6.1、参考資料]

エタノールとプロピレングリコール (40:60 v/v%) に溶解したアプレミラスト (Batch [REDACTED]) を濃度 0.3 mg/mL で、雌の New Zealand White ウサギ 3 例に皮膚適用し、皮膚刺激性あるいは腐食作用の有無について検討した。ウサギの背部を剃毛し、アプレミラスト被験液の 0.5 mL を剃毛した皮膚に 4 時間閉塞パッチした。パッチ除去後、30~60 分間以内、24 及び 48 時間後に適用部位を観察し、紅斑、痂皮形成及び浮腫の所見についてスコア化した。

すべての動物が試験終了まで生存し、体重に影響はみられなかった。被験液の適用部位に紅斑、痂皮形成及び腫脹は観察されなかったため、アプレミラストは皮膚に対する刺激性物質ではないと判定された。

7.2. 皮膚感作性試験

[報告書番号 CC-10004-TOX-501、添付資料 4.2.3.6.2、参考資料]

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を Crl:HA (Albino Hartley) モルモットの局所にパッチ貼付した場合、皮膚感作性（アレルギー性接触皮膚炎）を誘発する可能性について検討した。用量設定試験では雌雄各 2 例のモルモットを用い、濃度 0 (エタノール：プロピレングリコール=40:60 v/v%)、0.05、0.5 及び 3.0 mg/mL の被験薬を動物の剃毛した背部の 4 箇所に投与し、局所の閉塞パッチは 0.4 mL の容量で適用した。閉塞適用後 24 及び 48 時間に刺激性変化は観察されなかったため、皮膚感作性試験に使用する被験薬の濃度は 3.0 mg/mL とした。

皮膚感作性試験では、モルモットをアプレミラスト投与群（雌雄各 10 例）、溶媒対照群（雌雄各 5 例）及びヘキシリシナムアルデヒド (HCA) 投与群（陽性対照物質；雌雄各 5 例）に割り付けた。感作誘導期には、アプレミラスト投与群又は陽性対照群の動物にそれぞれの薬物を 6 時間パッチ貼付する感作を、週 1 回で 3 週間継続した。最終感作の 2 週後に、アプレミラスト及び溶媒投与群の動物にそれぞれ被験薬及び溶媒を皮膚適用し、同様に、陽性対照群の動物には HCA 塗布で惹起を試みた。惹起塗布後、24 及び 48 時間に塗布部位の反応をスコア化した。

アプレミラスト投与群のいずれの動物でも刺激性変化は観察されなかった。溶媒対照群の動物では刺激性変化が観察されなかつたが、3 例は擬陽性の刺激性反応であった。陽性対照群でも擬陽性結果が得られた。これらの擬陽性結果より、アプレミラスト投与群及び陽性対照群の動物を、無処置対照群の動物と共に、再惹起を行った。

再惹起 48 時間後、アプレミラスト投与群では 20 例中 1 例の動物で刺激性を示す変化が観察され、5% の動物に感作性を示した（弱い感作性物質）。溶媒対照群では何ら刺激性変化は観察されなかつた。陽性対照群では反応がみられ、70% の動物にスコア 1 以上の紅斑が観察された（強い感作性物質）。

8. その他の毒性試験

8.1. 抗原性試験

抗原性試験は実施しなかった。

8.2. 免疫毒性試験

アプレミラストの免疫毒性試験を別途に実施しなかったが、本薬の免疫毒性については [2.6.6.10.3 項](#) で詳述する。

8.3. 毒性発現機序に関する試験

8.3.1. アプレミラスト及びCC-10007の雌ラットにおける強制経口投与による比較毒性試験

[報告書番号 [1398/213](#)、添付資料 4.2.3.7.7.1、評価資料]

アプレミラスト (*S*-エナンチオマー) 及びCC-10007 (*R*-エナンチオマー) を投与量 50 mg/kg/日で雌ラット (15 例/群) に経口投与すると、毒性に顕著な違いがみられた。CC-10007 は PDE4 酵素阻害に対してアプレミラストよりも 8 倍弱く、その IC₅₀ 値は 0.611 μM であった (5042-107 [4.2.1.1.1 項])。本試験では、Crl:CD (SD) IGSBR 系雌ラットに溶媒 (1 w/v% CMC 水溶液) 若しくはアプレミラスト (Batch [REDACTED]) 又は CC-10007 (Batch [REDACTED]) のいずれかを投与量 50 mg/kg/日で最長 14 日間投与した。CC-10007 投与群については、14 日間投与により毒性が認められなかつたため、生存動物に引き続き 16 日間投与を行い、合計で 30 日間投与とした。アプレミラスト投与群については、体重及び摂餌量の減少と健康状態の悪化が観察されたため、2 回目の投与後の試験 3 日に全動物を安樂死に供した。剖検時にはこれらの動物の肉眼病理検査を実施しなかった。

CC-10007 投与群では、ラット 1 例で一般状態の悪化 (腹部膨満、蒼白及び泌尿外生殖器部の汚れ) がみられたため、試験 10 日に投与を終了させた。この動物の肉眼的病理検査は実施しなかった。腹部膨満は、同群の生存動物 9 例中 7 例にも観察されており、試験 11 日に最初にみられたが、17 日までに認められなくなった。同群の生存例では体重、摂餌量及び肉眼病理観察に本薬投与の影響はみられなかった。限られた TK 検体を測定した結果、それぞれのエナンチオマーは雌ラットに投与された後、全身的に吸収されたことが示された。

8.3.2. アプレミラストのラットにおける毒性予測のためのバイオマーカーの検討

[報告書番号 [AP1012](#)、添付資料 4.2.3.7.7.2、参考資料]

本試験は、ラットに誘発されたアプレミラストの毒性発現及び回復性を把握できるような経時的なバイオマーカープロファイルを明らかにするために実施した。溶媒 (0.5% CMC 水溶液/0.25% Tween 80) 又は 10 mg/kg/日のアプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与容量 5 mL/kg で Crl:CD(SD) IGS 系雌ラット (25 例/群) に 7 日間連日投与し、最長 11 日間の休薬期間を設けた。試験 3、6、8 (休薬 1 日)、14 (休薬 7 日) 及び 18 日 (休薬 11 日) に、アプレミラスト及び溶媒投与群の各 5 例を安樂死させて、血液、組織及び腹腔洗浄液を分析のために採取した。中間時の臨床病理検査及び [REDACTED] の 59 項目の MAP (multi-analyte profiling) 生化学的マーカーパネル解析を試験 2、3、4、6、7、8、11、14 及び 18 日に実施した。追加試験群として、本薬を投与量 6 mg/kg/日で雌ラット 5 例に 7 日間投与し、試験 8 日に血液、組織及び腹腔洗浄液を採取した。

次の変化はアプレミラストを投与した結果と考えられた。

- 投与量 10 mg/kg/日での一般状態の変化として、下痢、活動性低下、体重減少が認められた。試験 9 日に同群の 1 例で原因不明の死亡がみられた。
- 血液生化学的検査では、試験 2 日より可逆的な低アルブミン血症及び血漿中グロブリンの上昇が認められ、試験 3 日からの総タンパクの低下と関連していた。試験 2 日よりリンパ球数減少を伴う好中球性白血球数の増加が認められたが、休薬期間終了時には投与前値まで回復した。
- 病理組織学的検査では、主な標的器官は腸間膜、胸腺及び小腸であり、これらの組織に慢性又は活動性の炎症性変化が観察された。心血管系は標的器官ではなく、心臓には何ら病変は認められなかった。組織学的に、炎症は時間経過と共に回復し、小腸絨毛の委縮を除き、これらの組織は休薬期間終了時には本質的に正常であった。
- 初期の炎症に伴う血漿中バイオマーカーとして、フィブリノーゲン、CRP、リバーゼ、血管内皮増殖因子 (VEGF)、MCP-3 及びマクロファージコロニー刺激因子 (MCSF) の上昇、また、レプチン、MDC 及びフォン・ヴィレブランド因子 (vWF) の低下が挙げられた。加えて、好中球数の明らかな増加及び数種のバイオマーカーの変化 (フィブリノーゲン、ハプトグロビン、VEGF、IgA、vWF、IL-11 及び MCP-1 の上昇、レプチン及び RANTES [ケモカインリガンド 5 としても既知] の低下) が本薬投与動物の腹腔洗浄液に認められた。本薬の 6 mg/kg/日を投与したラットから試験 8 日に採取した検体でも同様な結果が得られた。

結論として、ラットにおける当該検討試験のデータより、アプレミラスト投与の結果、炎症過程を示唆する変化が認められた。急性期タンパク質、フィブリノーゲン、CRP、アルブミン、リバーゼ及び好中球数増加のようないくつかの血漿中バイオマーカーは初期の炎症過程と関連しており、炎症症状誘発のモニタリングツールとして使用できると考えられた。

8.3.3. アプレミラスト投与による複数組織における炎症性病変の進行及び回復性過程を経時的に検討するためのマウスにおける経口投与毒性試験

[報告書番号 CC-10004-TOX-008、添付資料 4.2.3.7.7.3、評価資料]

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を投与量 0 (1 w/v% CMC 水溶液)、300 又は 1000 mg/kg/日で Crl:CD1(ICR) 系雌マウス (36 例/群) に Table 24 及び Figure 1 に記載したとおりの期間で 1 日 1 回経口投与し、休薬期間を設けた。

Table 24 試験 CC-10004-TOX-008 の試験デザイン

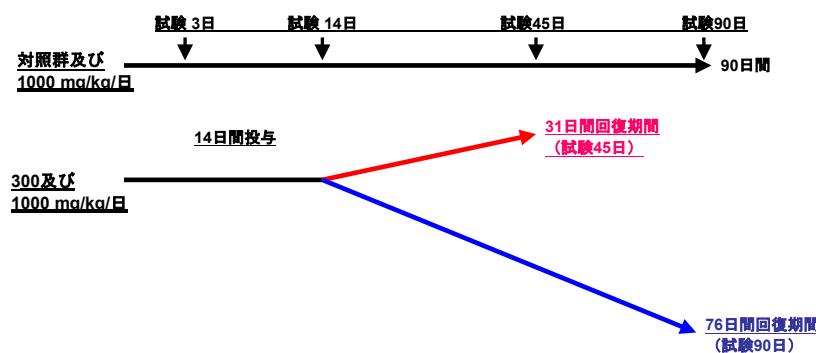
| 群 | 被験物質 | 投与量 (mg/kg/日) | 投与期間 | 投与容量 (mL/kg) | 雌マウスの動物数 ^a |
|----------------|---------|---------------|---------|--------------|-----------------------|
| 1 ^b | 溶媒 | 0 | 最長 90 日 | 10 | 36 |
| 2 ^c | アプレミラスト | 300 | 最長 14 日 | 10 | 36 |
| 3 ^c | アプレミラスト | 1000 | 最長 14 日 | 10 | 36 |
| 4 ^b | アプレミラスト | 1000 | 最長 90 日 | 10 | 36 |

^a 1 群当たり 6 例を試験 3 日に安楽死させ、また 1 群当たり最大 10 例を試験 14、45 及び 90 日に安楽死に供した。第 2 及び 3 群の動物は投与終了後 31 又は 76 日間の休薬期間を設けた。

^b 溶媒又は 1000 mg/kg/日のアプレミラストを最長 90 日まで連日投与した群

^c アプレミラストを投与量 300 又は 1000 mg/kg/日で最長 14 日まで投与した群

Source : CC-10004-TOX-008

Figure 1 試験 CC-10004-TOX-008 の試験デザイン

アプレミラスト投与に関連したと確実に言える死亡例はみられなかった。5例（300 mg/kg/日群の2例、1000 mg/kg/日群の3例）を予定された剖検の前に死亡又は安楽死された。剖検時の肉眼的観察及び病理組織学的検査において、5例のうち2例は強制経口投与による外傷、1例はストレスが原因と考えられたが、残り2例の死因は特定できなかった。

アプレミラスト投与に関連した一般状態の変化及び血液学的パラメータへの影響はみられなかった。病理組織学的検査では、300あるいは1000 mg/kg/日群の試験3日又は14日に胸腺、腸間膜リンパ節及び肝臓にアプレミラスト投与に関連した影響が認められ、これらの変化は、31又は76日間の休薬期間終了後、あるいは90日間の反復投与期間終了時には認められず、完全な回復が認められた。

本薬投与に関連した所見は以下のとおりである。

- 300及び1000 mg/kg/日群で試験13日（回復期間開始前）に体重の増加（対照群と比較して最大5%）が認められた。投与量1000 mg/kg/日で90日間したマウスの体重増加も明らかであった（対照群と比較して最大8%）。300及び1000 mg/kg/日群における体重増加は投与初期の2週間ににおける摂餌量増加と関連がみられた。
- 試験14日に、対照群と比較して全てのアプレミラスト投与群でグロブリン及びBUNの高値並びにA/G比の低値を示した。
- 67種類のバイオマーカーをMAPで評価した結果（[REDACTED], MAP v1.6）、試験期間中にハプトグロビン及びCRPのわずかな上昇が認められた。しかし、この上昇の程度は全投与群で非常に低く、毒性学的に検出し得る炎症反応の発現を示唆する上昇ではなかった。
- 病理組織学的变化は胸腺及び腸間膜リンパ節（300及び1000 mg/日群）及び肝臓（1000 mg/kg/日群）に認められた。胸腺の変化（リンパ球系細胞壊死及び枯渇、並びに亜急性炎症）は試験3日に最も重度であったが、14日間の投与終了後、これらの変化の程度は軽減化しリンパ球系細胞の過形成を伴うようになり、31日間の休薬期間終了後には回復性が認められた。投与を継続した動物では、胸腺の軽微な過形成性変化のみが試験45日に観察され、90日には胸腺の全ての変化は完全に回復していた。腸間膜リンパ節については、試験14日に急性炎症が本薬投与群の各1例に観察され、リンパ球系細胞の過形成が投与を継続した動物の試験45日、又は14日間投与後31日間回復性試験に供した動物に認められた。腸間膜リンパ節の全ての変化は、投与継続や76日間休薬に関わらず、試験90日には回復した。1000 mg/kg/日群では、肝臓の組織学的变化（肝細胞肥大）が3、14及び45日間の継続投与で観察され、継続投与又は76日間休薬終了時の試験90日には完全に回復した。

- 1000 mg/kg/日群で試験 14、45 及び 90 日に肝重量増加がみられ、試験 14 及び 45 日に観察された肝肥大と関連していた。同群の 90 日間継続投与した動物で心臓の絶対重量及び相対重量の明らかな増加が認められたが、組織学的变化は観察されなかった。

結論として、アプレミラストを投与量 300 若しくは 1000 mg/kg/日でマウスに 1 日 1 回投与した結果、投与 3 又は 14 日後に、胸腺、腸間膜リンパ節に病理組織学的变化が観察されたが、これらの变化は、31 又は 76 日間のいずれかの休薬期間終了後、あるいは 90 日間の継続投与終了時には完全に回復していた。

8.4. 依存性試験

アプレミラストの依存性試験は実施しなかった。

8.5. 代謝物の毒性試験

アプレミラストは生体内で、開環加水分解体 M1 及び M2、O-脱メチル体 M3（ラセミ体 CC-15604 及び S-異性体 CC-16085）、O-脱エチル体 M5、N-脱アセチル体 M7、O-脱メチル体のグルクロン酸抱合体 M12、N-脱アセチル、O-脱メチル体のグルクロン酸抱合体 M14、水酸化アセトアミドのグルクロン酸抱合体 M16 及び水酸化アセトアミド体 M17 を含む複数の代謝物に代謝される。ヒト尿から単離された M12 を含む合成した代謝物の PDE4 酵素活性及び TNF- α 產生に対する阻害作用を評価し、未変化体と比較した（5275-179 [4.2.1.1.24 項]、5347-137 [4.2.1.1.25 項]、5424-75 [4.2.1.1.26 項]、5638-96 [4.2.1.1.27 項]）。代謝物 M7 及び M17（CC-10055 及び CC-16401）のみが PDE4 酵素活性及び TNF- α 產生に対して強い阻害作用を示し、薬理活性を有するアプレミラスト代謝物であることが示唆された（Table 25）（5275-179 [4.2.1.1.24 項] 及び 5424-75 [4.2.1.1.26 項]）。これらのデータより、アプレミラストの血液中及び排泄物中（尿中又は糞中）の主な代謝物は、PDE4 及び TNF- α 產生に対して不活性であるか、又は著しく活性が低いことが示された。薬理活性を有するアプレミラスト代謝物 M7 及び M17 は、ヒト血液中での放射能の 1%未満であり、薬力学的作用に対する明らかな寄与はないと推察される（CC10004-PK-002 [5.3.3.1.2 項]）。

Table 25 アプレミラスト及びその代謝物の PDE4 及び TNF- α 阻害作用

| 化合物 | Celegene 社 化合物番号 | PDE4 の IC ₅₀ 値 (μ M) | TNF α の IC ₅₀ 値 (μ M) |
|--------------------------------------|---------------------|---|--|
| 未変化体（アプレミラスト、S-異性体） | CC-10004 | 0.074 | 0.077 |
| M1/M2：開環加水分解体（S-異性体） | CC-15091 | 120 | 77 |
| M3 : O-脱メチル体（ラセミ体） | CC-15604 | 17 | 16 |
| M3 : O-脱メチル体（S-異性体） | CC-16085 | 8.3 | 5.6 |
| M5 : O-脱エチル体（ラセミ体） | CC-10047 | 44 | 4.9 |
| M7 : N-脱アセチル体（S-異性体） | CC-10055 | 0.16 | 0.13 |
| M12 : O-脱メチル体のグルクロン酸抱合体 (S-異性体) | ヒト尿由来 | 5.5 | IC ₄₀ =10 |
| M12 : O-脱メチル体のグルクロン酸抱合体 (S-異性体) | CC-161166 | > 100 | > 10 (10 μ M で 24%) |
| M14 : N-脱アセチル、O-脱メチル体のグル クロン酸抱合体 | CC-16793 | > 80 (80 μ M で 22%) | > 10 (0.1 μ M で 13%) |
| M16 : 水酸化アセトアミドのグルクロン酸 抱合体（S-異性体） | CC-16557 | 6.5 | > 10 (10 μ M で 24%) |
| M17 : 水酸化アセトアミド（S-異性体） | CC-16401 | 0.094 | 0.021 |

IC₅₀₍₄₀₎ 値 : 50% (40%) 阻害濃度；PDE4 : ホスホジエステラーゼタイプ 4；TNF- α : 腫瘍壞死因子- α

O-脱メチル反応はヒトにおける主代謝経路であることから、マウス及びサルの長期投与試験でM3及びM12を測定し、それらの動物のヒトに対する曝露量比をTable 26にまとめた。

Table 26 マウス、サル及びヒトにおけるアプレミラスト代謝物 M3 及び M12 の比較

| | 代謝物 M3 (雄／雌) | | 代謝物 M12 (雄／雌) | |
|----------------------------|------------------|--------------|------------------|--------------|
| | AUC ^d | ヒトに対する AUC 比 | AUC ^d | ヒトに対する AUC 比 |
| ヒト ^a | 痕跡 | NA | 3930 | NA |
| マウス 6 カ月間投与試験 ^b | 5.29/15.2 | NC | 1459/1856 | 0.37/0.47 |
| サル 12 カ月間投与試験 ^c | 2768/1065 | NC | 90035/63662 | 23/16 |

AUC：濃度時間曲線下面積；NA：該当データなし；NC：算出せず

^a M3 のヒト曝露データは ADME 試験 (CC-10004-PK-002) で 20 mg をヒトに単回投与した場合のデータであり、M12 のヒト曝露データは臨床試験 (CC-10004-PK-008) で 30 mg を 1 日 2 回投与した場合の 5 日のデータである。

^b マウスの曝露データはマウス 6 カ月間投与試験 (CC-10004-TOX-004) で得られたものであり、雄／雌で表記した。

^c サルの曝露データはサル 12 カ月間投与試験 (CC-10004-TOX-005) で得られたものであり、雄／雌で表記した。

^d 全データは AUC_{24h} (ng·h/mL) の値として示した。

8.6. 不純物の毒性試験

8.6.1. 原薬及び製剤

8.6.1.1. 不純物及び分解生成物

アプレミラストの不純物及び分解生成物の規格を 3.2.S.4.1 項及び 3.2.P.5.1 項に一覧表にした。毒性試験に使用したバッチ及び不純物含量を 2.6.7.4 項に示した。アプレミラストの原薬及び製剤で規格設定された不純物は RC6 及び RC8 のみである。RC6 はヒト及び動物でも微量代謝物であり、マウスの 6 カ月間反復投与毒性試験、サルの 12 カ月間反復投与毒性試験、並びにマウス及びラットのがん原性試験のようないくつかの主要な毒性試験で使用したバッチに検出された。定量的構造活性相關 (QSAR) 遺伝毒性予測ツールを用いた *in silico* 評価により、RC8 には遺伝毒性のアラート構造がなかったが、RC6 は変異原性のアラート構造を有することが示された。したがって、RC6 の変異原性を以下に記載した細菌を用いる復帰突然変異試験で評価した結果、RC6 は変異原性陰性であることが示された (CC-10004-TOX-015 [4.2.3.7.7.5 項])。ICH Q3A ガイダンス (2002) に基づき、これらの不純物含量は安全性確認の必要な閾値である 0.15% 以下に規格設定されている。

8.6.1.2. CC-10055 (アプレミラスト原薬の不純物) の細菌を用いる復帰突然変異試験

[報告書番号 CC-10004-TOX-015、添付資料 4.2.3.7.7.5、評価資料]

アプレミラストに不純物 RC6 (CC-10055) を 5 w/w% 混入させた不純物混入物の変異原性を検討するため、4 種類のネズミチフス菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 及び大腸菌 WP2 *uvrA* を用いて、S9 の存在下及び非存在下で復帰突然変異試験を実施した。

1 回目の試験は、最高用量を 5000 µg/plate (アプレミラスト : 4750 µg、CC-10055 : 250 µg) として、アプレミラストに CC-10055 を 5 w/w% 混入させた不純物混入物を 1.5、5.0、15、50、150、500、1500 及び 5000 µg/plate の用量で実施した。S9 存在下及び非存在下におけるいずれの試験菌株でも陽性結果は得られなかつた。また、毒性は認められなかつたが、最高用量 5000 µg/plate で被験物質の沈殿が観察された。これらの試験結果より、確認試験における最高用量を 5000 µg/plate に設定した。

確認試験は、不純物混入物を 50、150、500、1500 及び 5000 µg/plate の用量で実施した結果、S9 存在下及び非存在下におけるいずれの試験菌株でも陽性結果は得られなかった。また、毒性は認められなかつたが、最高用量 5000 µg/plate で被験物質の沈殿が観察された。

本試験条件下では、アプレミラストに CC-10055 を 5 w/w% 混入させた不純物混入物は、S9 存在下及び非存在下におけるいずれの試験菌株を用いた復帰突然変異試験においても変異原性を誘発しないと結論された。

8.6.1.3. 添加物

アプレミラスト錠剤に使用している各添加物の安全性は、現在、多くの市販経口製剤でこれまでに明確にされている。また、アプレミラスト錠剤に使用している全ての添加物は本邦における使用前例がある。本製剤及び組成に関する詳細は 3.2.P.1 に記載している。

8.7. その他の試験

8.7.1. 光毒性

8.7.1.1. アプレミラストの BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞におけるニュートラルレッドの取り込みを指標とする光毒性試験

[報告書番号 CC-10004-TOX-1170、添付資料 4.2.3.7.7.4、評価資料]

アプレミラスト (Batch [REDACTED]) を紫外線と共に曝露させた BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞の生存率を、紫外線照射せずにアプレミラストに曝露させた線維芽細胞の生存率と比較し、細胞生存率の相対的減少を指標として、光毒性を評価した。

アプレミラストは、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンを添加した pH 7.0 の 1% DMSO / Dulbecco リン酸緩衝生理食塩液 (DPBS) 中で溶解度 (101.8 mg/mL) 限界まで検討した。紫外線は Schott WG 320 フィルター付きのキセノンアーク太陽シミュレーターの A 領域紫外線 (UVA) を線量 5 J/cm² 及び B 領域紫外線 (UVB) を線量 17~25 mJ/cm² で照射した。

その結果、Photoirritancy Factor (PIF) 値又は Mean Phototoxic Effect (MPE) 値のいずれかを求めるアッセイにおいて、アプレミラストは最高濃度 101.8 mg/L まで細胞毒性 (紫外線非照射時) も光毒性 (紫外線照射時) も示さなかつた。

9. 曝露量に基づく安全域

主要な毒性試験（マウス 6 カ月間投与試験、サル 12 カ月間投与試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験）で推定された NOAEL における定常状態での曝露量は、ヒト曝露量に対する比率を算出するため使用した（Table 27）。曝露量比は、臨床試験（CC-10004-PSOR-005-PK [5.3.3.5.3 項]、
2.6.6.1 項）で局面型乾癬患者にアプレミラストを 30 mg の用量で 1 日 2 回（1 日当たり 60 mg）投与した場合の定常状態における総薬物（遊離体及びタンパク結合体）の投与後 0~24 時間までの AUC (AUC_{24h} : 7308 ng·h/mL) に基づき算出した。

Table 27 曝露量比（ヒト曝露量に対する動物の曝露量比）

| 評価項目 | 動物種/性 | NOAEL (mg/kg) | AUC _{24h} (ng·h/mL) ^a | 曝露量比 ^b |
|----------------------|-------------|-----------------------|---|-------------------|
| 一般毒性 ^c | マウス/雄 | 10 | 5614 | 0.8 x |
| | マウス/雌 | 10 | 5842 | 0.8 x |
| | マウス/雌雄 | 10 | 5728 | 0.8 x |
| | サル/雄 | 600 | 42608 | 5.8 x |
| | サル/雌 | 600 | 26936 | 3.7 x |
| | サル/雌雄 | 600 | 34772 | 4.8 x |
| 生殖機能（受胎能及び交配） | マウス/雄 | >50 | 21040 | 2.9 x |
| | マウス/雌 | 10 | 7407 | 1.0 x |
| 妊娠動物への影響 | マウス | 10 | 9450 | 1.3 x |
| | サル | 20 | 10100 | 1.4 x |
| 胚・胎児発生毒性 | マウス | 10 | 9450 | 1.3 x |
| | サル | 20 | 10100 | 1.4 x |
| 出生前及び出生後の発生毒性 | マウス | 10 | 9450 ^d | 1.3 x |
| 発がん性 ^e | マウス/雄 | 1000 | 52856 | 7.2 x |
| | マウス/雌 | 1000/500 ^f | 75049 | 10.3 x |
| | ラット/雄 | 20 | 608 | 0.08 x |
| | ラット/雌 | 3 | 7721 | 1.1 x |
| 幼若動物の毒性 ^g | マウス/雄 | | 13600 (生後 7 日) 5270 (生後 21 日) | -- |
| | マウス/雌 | 4 | 7470 (生後 7 日) 2990 (生後 21 日) | -- |
| -- | ヒト（局面型乾癬患者） | 30 mg、1 日 2 回 | 7308 ^h | -- |

AUC : 濃度時間曲線下面積；NOAEL : 無毒性量

^a 試験内で複数の TK 測定値を算出した場合、最終に採取した試料の測定値を上記表に載せた。

^b 曝露量比：動物の血漿中平均 AUC_{24h}／局面型乾癬患者の平均 AUC_{24h}

^c 一般毒性試験については、マウス 6 カ月間投与毒性試験（CC10004-TOX-004）及びサル 12 カ月間投与毒性試験（CC-10004-TOX-005）における NOAEL を用いた。

^d 該当試験では曝露量を測定しなかったため、雌マウスの受胎能－胚・胎児発生毒性併合試験（CC10004-TOX-012）での曝露量から外挿したデータ

^e がん原性試験では最高用量でもがん原性がみられなかったため、便宜上、NOAEL の項には最高用量を記載した。

^f がん原性試験の 73 週に投与量を 500 mg/kg に減量したため、175 日での投与量減量前の曝露量とした。

^g 小児患者の曝露量が得られなかっただため、新生児を用いる毒性試験に関する曝露量を算出しなかった。

^h 第 2 相臨床試験（CC-10004-PSOR-005-PK）でアプレミラストの最高用量 30 mg を 1 日 2 回投与した際の総曝露量平均値（定常状態での AUC_{24h}；母集団解析）

10. 考察及び結論

アプレミラストの急性毒性は低く、マウスに経口投与した場合の概略の致死量は 2000 mg/kg を超える用量であり、静脈内投与した場合の概略の致死量は、雄で 120 mg/kg、雌で 120 mg/kg を超える用量であった。ラットに静脈内投与した場合の概略の致死量は 60 mg/kg を超える用量であり、経口投与した場合の概略の致死量は、雄で 2000 mg/kg、雌で 300 mg/kg を超える用量であった。加えて、サルにおける経口投与した場合の概略の致死量は 1000 mg/kg を超える用量と推定された。

アプレミラストは、Ames 試験及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験で、代謝活性化系の有無に関わらず遺伝毒性を示さず、マウス小核試験では、2000 mg/kg までの用量で染色体異常を誘発しなかった。

マウス及びラットを用いたがん原性試験では、アプレミラスト投与に関連した腫瘍の発生頻度の上昇は認められなかった。両試験において、動物の死亡又は瀕死状態のために投与量減量あるいは早期の投与中止を行ったが、このような変更は動物の生涯にわたり最大に薬物に曝露させるという目標達成のために行われた。

アプレミラストをウサギの皮膚に投与しても何ら変化がみられなかつたため、本薬は皮膚適用による刺激性物質ではないと判定された。しかし、モルモットにおける皮膚感作性試験において、アプレミラストを皮膚にパッチ貼付した後、惹起による反応から、アプレミラストは弱い感作性物質と判定された。しかし、皮膚適用はアプレミラストの臨床投与経路ではない。

アプレミラストを幼若マウスに生後 7 日～13 週間投与した結果、雄では 10 mg/kg/日まで、雌では 4 mg/kg/日まで忍容性は良好であった。投与量 10 mg/kg/日の雌で第 1 週に死亡例の増加が認められたが、若齢動物は代謝機能が未成熟なため、薬物に比較的大きく曝露された可能性があると考えられた。生後 7 日におけるアプレミラストの曝露量は生後 21 日における曝露量の 2.5～5.7 倍高かった。

アプレミラストは、BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いる *in vitro* 試験で光毒性を示さなかつた。アプレミラストの紫外線吸収スペクトルでは、波長 230 nm で極大吸収、波長 344 nm で弱い吸収がみられた。波長 344 nm での弱い吸収のモル吸光係数は $32,815 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ であった。 $[^{14}\text{C}]$ -アプレミラストの 500 mg/kg を単回経口投与したアルビノ（CD-1）マウス及び有色（B6C3F1/Crl BR）マウスの組織分布試験では、皮膚の放射能レベルは全ての採血ポイントで血中レベルと同程度であり、定量下限（アルビノマウスの組織 1 gあたり 0.71 μg 当量、有色マウスの組織 1 gあたり 0.81 μg 当量）未満であった（[1398/376 \[4.2.2.2.1 項\]](#)）。これらの試験成績より、アプレミラスト及びその代謝物は皮膚へ選択性に分布せず、メラニン色素を有する皮膚組織に残留しないことが示された。アプレミラストの毒性試験に用いられたマウス（アルビノ動物）とサル（有色動物）の両動物種では、皮膚及び眼に病理組織学的変化は認められなかつた。加えて、終了した臨床試験でも皮膚に有害事象が何ら報告されていない。これらの試験成績に基づき、アプレミラストは光毒性を発現する可能性は低いと結論される。

反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験で観察された所見、並びにアプレミラストの免疫毒性について、以下の項で追加考察する。

10.1. 反復投与毒性試験

10.1.1. マウス及びラット

マウス及びラットにおけるがん原性試験を含む最長 2 年間の反復投与毒性試験で血管炎が観察された。マウス又はラットにアプレミラストを投与した場合の主要な変化は、血管及び様々の器官・組織における血管周囲の結合組織の炎症（腸間膜、心臓、肺、胸腺、肝臓、骨格筋、乳腺、皮膚及び

臍臍）であり、カニクイザルを用いた毒性試験で認められた所見と異なっていた。げっ歯類では、より長期の反復投与試験に特徴的な病理所見が変化し、線維化、血管壁の肥厚及び周辺組織の崩壊の各所見が増加した。

特にマウスでは、血管病変は顕著な炎症性変化及び血管の変性性変化を特徴としており、場合によって、大動脈起始部、肺、胸腺、並びに比較的稀であるが様々な組織（臍臍、骨格筋、腹壁、腸間膜、乳腺及び隣接する筋組織）の動脈の限局性出血を随伴していた。心臓病変として、大動脈起始部近傍に高頻度にみられた心臓血管の慢性炎症を伴う心外膜及び血管周囲の線維化の発現頻度及び程度の上昇が認められた。これらの早期の変化は軽微～中等度の炎症であり、後期における変化としては血管における内膜下の紡錘細胞増殖及び血管壁肥厚を特徴としていた。ラットでは、腸間膜、胸腺及び小腸に血管病変が高頻度に観察された。

アプレミラストは毒性試験に使用された用量でげっ歯類に炎症を誘発したと考えられたため、一連の検討試験を実施した。検討試験（2.6.2.2.1.2 項）では、ラット、マウス、サル及びヒト全血を用いて、従来の方法によるリポ多糖（LPS）で誘発したサイトカイン（IL-6）産生を *in vitro* で比較した。最初に、全血中の IL-6 アッセイにおける適切な LPS 誘発用量を選択するため、LPS 反応曲線を作成した（マウスでは IL-6 産生に必要な LPS の 50% 有効濃度 (EC_{50}) は 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えていたが、ヒト全血の場合の EC_{50} はより高濃度であり 1 ng/mL であった）。シロミラスト、ロフルミラスト又はアプレミラストの存在下において、げっ歯類の全血では LPS 誘発性 IL-6 産生は亢進したが、サル及びヒトの全血ではその作用は弱かった。この *in vitro* 試験結果より、シロミラスト、ロフルミラストなどの PDE 阻害薬はげっ歯類では炎症促進作用を示したが、サルやヒトではそのような作用を示さないことが示唆された。これらの *in vitro* 試験結果は、サルではアプレミラスト投与による明確な炎症性変化が誘発されないこと、またヒトの臨床試験で安全性プロファイルが確立されたことに対し発現機構の面から支持しているものと考えられた。

10.1.2. サル

アプレミラストを高用量である 600 mg/kg/日までカニクイザルに 12 カ月間反復投与した結果、忍容性は良好であり、本薬投与に起因する病理所見はみられなかった。カニクイザルの 28 日間反復投与毒性試験（投与量：50、180 及び 650 mg/kg/日、1398/296 [4.2.3.2.11 項]）では、3 例の動物

（650 mg/kg/日群で雌 2 例、180 mg/kg/日群で雄 1 例）に本薬投与との関連が疑われる軽微な血管炎が認められた。これらの動物の病変はげっ歯類の血管病変と質的に異なっており、病理組織学的に、坐骨神経近傍における細静脈周囲の軽微な好中球/好酸球浸潤、細動脈周囲の軽微な好酸球及びリンパ球/形質細胞浸潤、又は腎門部における細動脈の中膜肥厚が観察された。カニクイザルにおける同様な所見の自然発生頻度、また、これらの病変がげっ歯類と異なる特性をもつこと、更に、最長 12 カ月間の長期投与でいずれの血管病変も認められなかつたことから、これらの病変が自然発生病変として解釈され、本薬投与に関連しないことが裏付けられた。

カニクイザルにおける 1 カ月間、3 カ月間及び 12 カ月間投与毒性試験の終了の後、最大の曝露量を得るため及び胚・胎児発生毒性試験における投与量設定のために、雌カニクイザルを用いた 1 日 2 回投与による 14 日間投与予備試験を実施した。投与量は、0 mg/kg/日、100 mg/kg/日（50 mg/kg の 1 日 2 回投与）、200 mg/kg/日、界面活性剤を使用した場合の 200 mg/kg/日、500 mg/kg/日（250 mg/kg の 1 日 2 回投与）及び 1000 mg/kg/日とした。1000 mg/kg/日群の 2 例に、出血及び心筋変性を伴う好酸球浸潤を主とする中等度の多巣性心筋炎を特徴とした本薬投与に関連する病理組織学的变化が認められた。血管炎は観察されなかった。観察された所見の発現状態及び傾向、並びに好酸球性炎症性浸潤が認められたことから、過敏性心筋炎であることが示唆された。過敏性心筋炎は、通常、動物やヒトに観察される所見ではなく、その所見が発現する場合には、薬物投与の影響かウイルス感染に関連する可能性がある。12 カ月までの長期間投与した他の試験では、同様の所見が観察され

なかつた。14日間投与試験におけるNOAELは500mg/kg/日（250mg/kgの1日2回投与、ヒト曝露量の12.8倍）であった。

10.1.3. バイオマーカーの確認及びモニタリング

マウスの反復投与毒性試験では、投与量5mg/kg～1500mg/kgまでで好中球数の増加あるいはグロブリンの上昇及びアルブミンの低下が認められた。これと同様の血液生化学的变化は、ラットの検討試験における6及び10mg/kg群でも明らかに認められた。マウスでは、血液学的検査及び血液生化学的検査におけるこれらの变化は、大動脈起始部、肺、胸腺及び複数組織での動脈を含む多数の器官・組織における顕著な炎症性病変との関連性がみられた。ラットでは、これらの臨床病理学的変化は腸間膜、胸腺及び小腸の顕著な炎症性病変との関連性がみられた。サルでは、好中球数增加が認められたが、最高650mg/kgまでの用量において炎症性病変は伴つていなかった。げっ歯類におけるアプレミラストの毒性は、毒性試験で設定された用量のうち比較的高い用量における薬物誘発性炎症反応症候群と関連があると考えられた。様々な組織で炎症が認められるこの症候群は、ラット及びマウスで炎症性マーカーの変化（好中球数の増加及びグロブリンの上昇）及びアルブミンの低下との関連が認められ、これらの変化は定型的な毒性試験で検出された。カニクイザルでは、全身性の炎症反応を示唆する所見は検出されなかつた。

臨床試験では、血管炎とアプレミラスト投与との関連はみられていない [2.5.5.5項]。加えて、第2相臨床試験でも臨床検査及び末梢血の炎症性マーカー（白血球数、好中球数、赤血球沈降速度[ESR]、アルブミン、フィブリノーゲン又はCRP）に顕著な変化は認められなかつた。

10.1.4. ホスホジエステラーゼタイプ4阻害薬の文献情報

公表文献では、げっ歯類は複数の器官/組織に炎症反応を誘発するPDE4阻害薬に対して高い感受性を示すと認識されているが、サルではヒトと同様に、PDE4阻害薬による炎症反応は生じないことが示されている（Dietsch, 2006、Zhang, 2008）。複数の論文では、細動脈の病変は、ラットに降圧薬を投与した際に誘発される病変と発現部位及び形態学的特性が類似したことから、血管平滑筋弛緩の結果として、急性的に進展したことが示唆されている（Joseph, 1996、Westwood, 1990）。サルでは、アプレミラストの最長12ヵ月までの投与期間で、血管平滑筋への影響の指標になるような血圧のいずれの変化も認められなかつた。ラットのPDE4阻害薬による血管障害に関連した血管拡張は、血管障害に極めて近接した部位で一酸化窒素の産生が増加していること、並びに、一酸化窒素合成酵素阻害薬併用によって保護作用が認められることにより証明された（Slim, 2003、Sheth, 2011）。別の研究では、血管障害は腸間膜の血流増加及び血管組織での遺伝子発現の変化と関連することが示されている（Korkmaz, 2009、Dalmas, 2011）。最近の報告では、血管障害に先行して腸間膜炎及び腸炎を発現することが示されている（Mecklenberg, 2006）。また、PDE4阻害薬を投与した靈長類（Losco, 2004）及びイヌに血管の変化を報告している公表文献も散見される（Clemo, 2003、Hanton, 2008）。

げっ歯類とヒトの心臓を比較すると、げっ歯類の心臓では全てのPDE活性の50%はPDE4活性であるが、ヒトでは発現量に基づくと、全てのPDE活性のうちでPDE4によるものはわずか10%のみであった。このようなPDE活性の構成の違いは、PDE4活性阻害に対するげっ歯類の循環器系の高い感受性を説明するのに役立つ可能性があり、一方、ヒトの循環器系はPDE4活性阻害に対する感受性が比較的低いと言える（Richter, 2011）。

これらの情報をまとめると、アプレミラストの試験で得られた成績は他のPDE4阻害薬と類似しており、ヒトでリスクとはならないと考えられる血管の炎症性変化に対してげっ歯類では感受性が高くなっていることが示唆された。このことは文献情報やin vitroでの検討試験（5265-117 [4.2.1.1.12項]）及びin vivoでの一連の反復投与毒性試験の成績から裏付けられている。

10.2. 生殖発生毒性試験

10.2.1. 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

最初の受胎能試験 ([CC-10004-TOX-001](#) [4.2.3.5.1.1 項]) では、アプレミラストを投与量 100、300 及び 1000 mg/kg/日で雌雄マウスに投与した結果、雌の発情周期の長さに影響はみられなかつたが、全投与群で交尾成立までに要する日数の延長、交尾率又は受胎率の低下が認められ、NOAEL は決定されなかつた。引き続き実施した受胎能及び胚・胎児発生毒性併合試験では、20 mg/kg/日以上の群で認められた発情周期及び交尾成立までに要する日数の延長から、雌の受胎能に関する NOAEL は 10 mg/kg/日であった。この投与量で 14 日間投与後の AUC_{24h} は 7407 ng·h/mL であった（ヒト曝露量の 1.0 倍）。これらの影響が認められたにもかかわらず、アプレミラスト投与群の雌を無処置の雄と交配させた場合、高用量 80 mg/kg/日までの群で雌の受胎能（交尾率及び受胎率）に影響はみられず、この投与量で 14 日間投与後の AUC_{24h} は 29,035 ng·h/mL であった（ヒト曝露量の 4.0 倍）。

アプレミラストを雄マウスに投与した結果、25 mg/kg/日以上の群で精巣重量の増加が認められた ([CC-10004-TOX-011](#) [4.2.3.5.1.2 項])。このような精巣重量に対する影響が認められたにもかかわらず、高用量 50 mg/kg/日までのアプレミラスト投与群で精巣の病理組織学的変化、精子検査パラメータ及び授胎能（無処置群の雌との交配）への影響はみられず、この投与量で 70 日間投与後の AUC_{24h} は 21,040 ng·h/mL であった（ヒト曝露量の 2.9 倍）。

精巣重量の増加はマウスの反復投与毒性試験でも認められたが、受胎能試験と同様に特記すべき病理組織学的変化はみられなかつた。受胎能試験と 3 カ月間及び 6 カ月間投与毒性試験で観察された精巣及び精巣上体について、病理専門家のレビューを行つた (Histology Expert Report) 結果、精巣及び精巣上体にアプレミラスト投与に起因すると考えられる病理組織学的所見（精細管の拡張、間質性水腫、炎症、血管損傷及び間質細胞肥大）は認められなかつた。精巣の重量増加の原因は特定できなかつたが、組織所見及び機能的影響がみられなかつたことから、精巣重量増加は毒性とみなさなかつた。

10.2.2. 胚・胎児発生に関する試験

アプレミラストをウサギに経口投与した場合、測定可能な曝露量が得られなかつたため ([1398/292](#) [4.2.3.5.2.6 項])、胚・胎児発生への影響を検討するげっ歯類及び非げっ歯類の動物種として、マウス及びサルを選択した。

マウスを用いた最初の胚・胎児発生に関する試験 ([1398/309](#) [4.2.3.5.2.5 項]) では、全投与量で着床後胚損失率の本薬投与に関連する上昇が認められた（投与量 0、250、500 及び 750 mg/kg/日でそれぞれ 18.9%、31.7%、26.1% 及び 41.4%）。このように出生前の胚損失率が高頻度にみられたが、アプレミラスト投与群の発生への影響については十分な胎児数及び同腹児数で評価している。評価した胎児数及び同腹児数、本試験及び引き続き実施した胚・胎児発生に関する試験 ([CC10004-TOX-012](#) [4.2.3.5.1.3 項]) における各投与量での曝露データを Table 28 に記載した。妊娠子宮内観察時に生存していた胎児を観察したところ、本薬投与に関連した奇形はみられず、胎児の骨格変異の全体的な発生頻度に軽度で用量相関的な上昇が認められた。これは、本薬投与群の胎児に頭蓋骨、脊椎体及び胸骨の不完全骨化を示す胎児数が増加したことによる。これらの軽微な変異は、本薬投与群の胎児サイズが小型になったことに関連しており、軽度の発育遅延を反映していると考えられた。

引き続き実施した受胎能一胚・胎児発生毒性併合試験 ([CC10004-TOX-012](#) [4.2.3.5.1.3 項]) では、20 mg/kg/日以上の群で着床後胚損失率の増加が認められた（投与量 0、10、20、40 及び 80 mg/kg/日でそれぞれ 10.4%、9.8%、19.0%、26.6% 及び 31.8%）。本試験においても、アプレミラスト投与に関連した胎児の奇形は認められなかつた。本薬投与に関連した唯一の胎児に対する影響は、20 mg/kg/日以上の群で足根骨の骨化数減少、40 mg/kg/日以上の群で上後頭骨の不完全骨化の頻度上昇であった。40 及び 80 mg/kg/日群でのみ胎児体重の減少が認められていることから、これらの変化

は骨化遅延に関連した骨格変異と考えられた。ヒトにおけるリスク評価のための骨格変異の解釈に関する（Carney and Kimmel, 2007）の公表論文に従うと、骨化遅延は、生後取り戻せる全身性の成長遅延として定義され、概して催奇形性の予測に対する意義はないと考えられる。骨格の骨化の全体的なパターンが全身性の発育遅延であるか否かについて注目することも重要である。骨化遅延は、妊娠期間の最後の2～3日で急速に正常な骨化が亢進する骨の骨化遅延を特徴としている。例えば、指骨、胸骨分節（特に、第5及び第6分節）、頭蓋冠、並びに頸椎、胸椎、仙椎及び尾椎の椎体に骨化遅延が認められる。これらの一般的に認められる骨化遅延に関しては、骨化遅延の出生予後を評価した研究では、骨化遅延の状態は存続しないということが示されている。本試験における発生に関するNOAELは10 mg/kg/日であり、NOAELにおける妊娠15日でのAUC_{24h}は9450 ng·h/mLであった（ヒト曝露量の1.3倍）。

Table 28 アプレミラストのマウス胚・胎児発生に関する試験における胎児数及び同腹児数、並びに血漿中曝露量の概要

| 投与量 (mg/kg/日) | 10 | 20 | 40 | 80 | 250 | 500 | 750 |
|--|----------|-----------|-----------|-----------|--------|--------|--------|
| 外表検査を実施した胎児数／同腹児数 | 215/18 | 253/21 | 182/18 | 195/20 | 175/17 | 190/18 | 165/15 |
| 内臓検査を実施した胎児数／同腹児数 | 103/18 | 114/21 | 81/17 | 92/20 | 175/17 | 190/18 | 165/15 |
| 骨格検査を実施した胎児数／同腹児数 | 112/18 | 139/21 | 101/18 | 103/20 | 117/17 | 128/18 | 109/15 |
| 妊娠15日でのC _{max} (ng/mL) | 875 | 1842 | 1308 | 2626 | ND | ND | ND |
| 妊娠15日でのAUC _{24h} (ng·h/mL) /曝露量比 ^{a,b} | 9450/1.3 | 16647/2.3 | 17225/2.4 | 29215/4.0 | ND | ND | ND |

AUC_{24h}：時間0から投与24時間後までの濃度時間曲線下面積；C_{max}：最高血漿中濃度；ND：測定せず

^a 曝露量比：動物の血漿中平均AUC_{24h}／局面型乾癬患者の平均AUC_{24h}

^b 第2相臨床試験（CC-10004-PSOR-005-PK）でアプレミラストの最高用量30 mgを1日2回投与した際の総曝露量平均値（定常状態でのAUC_{24h}；母集団解析）

Source : 1398/309、CC-10004-TOX-012

サルの胚・胎児発生に関する試験では、アプレミラストを投与量20、50、200及び1000 mg/kg/日で妊娠動物に妊娠20日～50日まで経口投与した結果、50 mg/kg/日以上の群で出生前死亡率（流産）が増加したが、20 mg/kg/日群では本薬投与に関連する出生前死亡は認められなかった。高用量の1000 mg/kg/日まで本薬投与に関連する胎児発生に関する異常や奇形は観察されなかった。本試験における各投与量での検査胎児数及び曝露量比をTable 29に示す。

投与量が20 mg/kg/日～1000 mg/kg/日に50倍増加したことに対して、平均曝露量比の増加は1.5倍～6.0倍であった。また、曝露量の変動により、投与量200及び1000 mg/kg/日のAUC_{24h}値が部分的に（妊娠20日の曝露量）ほぼ同程度の値であった。ヒトに比して3.5～8.5倍の曝露量を示した200及び1000 mg/kg/日群の親動物から合計11例（サルの発生毒性の評価のために許容される個体数）、アプレミラストに曝露された全ての親動物では合計35例の胎児を検査した結果、いずれの胎児にも本薬投与に関連する奇形は観察されなかった。

Table 29 アプレミラストのサル胚・胎児発生に関する試験における胎児検査及び血漿中曝露量のまとめ

| 投与群 | 20 mg/kg/日 | 50 mg/kg/日 | 200 mg/kg/日 | 1000 mg/kg/日 |
|--|------------|------------|-------------|--------------|
| 検査胎児数 | 14 | 10 | 8 | 3 |
| 妊娠 20 日での AUC _{24h} (ng·h/mL) /曝露量比 | 11700/1.6 | 14700/2.0 | 29200/4.0 | 25700/3.5 |
| 妊娠 50 日での AUC _{24h} (ng·h/mL) /曝露量比 | 10100/1.4 | 15400/2.1 | 33700/4.6 | 62400/8.5 |
| 平均曝露量比 | 1.5 | 2.1 | 4.3 | 6.0 |

AUC_{24h} : 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積

Source : 1398/309、CC-10004-TOX-013

他の PDE4 阻害薬（例：ロフルミラスト [Daliresp® 米国処方情報]、Daxas™ 製品研究論文、Daxas® : 歐州公式評価報告書 - 製品情報）でも、胚・胎児死亡が報告されている。動物試験では PDE4 阻害薬が胚・胎児致死作用を示す機序はよく理解されていないが、免疫調節因子への作用が関与している可能性がある。胎児の栄養膜細胞は半同種異系であるため、母動物の免疫応答により拒絶反応が引き起こされるので、正常な妊娠を維持するには、発育中の胎児を保護するために母動物と胎児との間で免疫寛容に関する別の作用機序が働く必要がある。数多くの動物試験により、正常な妊娠には様々なサイトカインが重要であることが示唆されている（Laird, 2006）。母体の子宮内で胎児が生存していくためには、Th1 と Th2 が産生するサイトカインのバランスが重要であることが知られている（Zenclussen, 2007）。哺乳動物の妊娠を維持するには、例えば、胎児と母体の間に局在している IL-4 及び IL-10 のような Th2 型サイトカインの産生は重要である。これに対し、Th1 型サイトカインは概して子宮内組織に悪影響を及ぼし、結果として流産や早産を誘発する。前述のとおり、PDE4 阻害薬は、LPS で刺激したマウス及びラットの全血から IL-6 の用量依存的な上昇を誘発することが示された（5265-117 [4.2.1.1.12 項]）。IL-6 はヒトにおける正常な栄養膜細胞の成長及び胎盤の発達に寄与するが、IL-6 はマウスに胚毒性を示すことが報告されている。栄養膜細胞及び胎児と母体の間の免疫細胞による IL-6 産生は流産傾向のマウスでは上昇し、IL-6 は LPS 誘発性流産モデルでのメディエイターの 1 つであることが報告されている（Zenclussen, 2003）。サルでは同様な流産モデルはないが、公表文献から、良好な妊娠維持にはサイトカインの適切な調節が重要であることが明確に示されている。加えて、複雑なサイトカインのネットワーク及び重複している生物学的活性が、妊娠維持におけるサイトカインの役割についての明確な理解を非常に難しくしていると考えられる。

10.2.2.1. サリドマイド及び免疫調節薬の化学構造、薬理作用及び胚・胎児発生毒性との相違比較

アプレミラストは、細胞内の環状アデノシン 1 リン酸 (cAMP) レベルを統制する酵素 PDE4 に結合する。cAMP は、炎症性及び抗炎症性メディエイターの産生のような細胞性応答の重要な調節物質である。アプレミラストは薬理活性基（薬理活性を制御する重要な化学成分）としてジアルコキシフェニル基を有するため、PDE4 と結合し、PDE4 活性を阻害できる（Man, 2009）（Table 30）。既承認若しくはこれまでに臨床試験が実施された他の PDE4 阻害薬も、ジアルコキシフェニル基を有している（McKenna, 2007、Kodimuthali, 2008、Tenor, 2011）。アプレミラストは PDE4 を阻害する際、細胞内 cAMP レベルが上昇した結果、TNF- α や IL-23 のような炎症性サイトカインの産生が抑制され、IL-10 のような抗炎症性サイトカインの産生は亢進する（Schafer, 2012）。

Table 30 アプレミラストとサリドマイド及び免疫調節薬（レナリドミド及びポマリドミド）の化学構造及び薬理学的活性の相違比較

| 薬物 | アプレミラスト | サリドマイド、レナリドミド及び ポマリドミド |
|-----------------|-------------------|---------------------------|
| 化学構造 | | |
| 重要な化学基 | ジアルコキシフェニル環（青色部分） | アミノグルタルイミド環（赤色部分） |
| PDE4 結合 | 結合する | 結合せず |
| cAMP 上昇 | 上昇する | 上昇せず |
| T 細胞及び NK 細胞の阻害 | 阻害する | 阻害せず |
| セレブロン結合 | 結合せず | 結合する |

AMP : 環状アデノシン 1 リン酸 ; PDE4 : ホスホジエステラーゼタイプ 4 ; NK : ナチュラルキラー

¹ サリドマイドの構造の一部であるアミノグルタルイミド環（赤色部分）は、レナリドミド及びポマリドミドの構造にも含まれる。

これに対し、サリドマイド及びそのアナログ、レナリドミド及びポマリドミドの免疫調節薬はセレブロン（CRBN、遺伝子 CRBN によりコードされた E3 ユビキチンリガーゼの基質コレセプタータンパク）に結合する（Ito, 2010、Lopez-Girona, 2012）。ユビキチンは、細胞内で破壊性タンパクを標的にするタグであり、タンパク質の上部に存在している。サリドマイド、レナリドミド及びポマリドミドは重要な薬理活性基であるアミノグルタルイミド環を介して CRBN に結合する（Ito, 2010；Lopez-Girona, 2012）。一方、アプレミラストはアミノグルタルイミド環をもたない（Table 30）。

アプレミラスト、サリドマイド、レナリドマイド及びポマリドミドは、別の化学基であるイソインドリノン基（フタルイミド基として知られている）を有する（Man, 2009）。この化学基は CRBN への結合を統制しない（Ito, 2010、Lopez-Girona, 2012）。CRBN の発見前には、サリドマイドの作用に関する分子的機序は知られておらず、サリドマイド分子のどの部分が薬理学的機能に関与しているかについては知られていなかった。そのため、古い公表論文ではフタルイミド基を有する薬物は「サリドマイドのアナログ」としばしば呼ばれていた（Muller, 1998）。現在では、サリドマイドはグルタルイミド環を介して CRBN に結合すると理解されているので（Ito, 2010、Lopez-Girona, 2012）、アプレミラストは機能的にサリドマイドのアナログではないと考えられる。アプレミラストの CRBN への結合について検討されており、細胞ベースの試験系において、アプレミラストは臨床適用濃度より 100 倍高い濃度でも CRBN に結合しなかった（2744-121）。アミノグルタルイミド環のないアプレミラスト代謝物も、ヒトの内因性 CRBN に結合するとは予想されない。

アプレミラストは、サリドマイド、レナリドミド及びポマリドミドとは異なる構造及び機能をもつため、細胞内でも非常に異なる薬理学的活性を有すると考えられる。例えば、サリドマイド、レナリドミド 及びポマリドミドは T 細胞（Corral, 1999）及び NK 細胞（Wu, 2008）の活性を増強するが、アプレミラストはその反対の作用を示し、実際には T 細胞及び NK 細胞の反応を抑制する（Schafer, 2010、Table 30）。

サリドマイド及び免疫調節薬（レナリドミド及びポマリドミド）の胚・胎児発生毒性

セルジーン社で実施されたサリドマイドのサルを用いた胚・胎児発生に関する試験では（Revlimid [レナリドミド]：欧州公式評価報告書 - 製剤情報；Thalidomide: 欧州公式評価報告書 - 製剤情報）、サリドマイドを投与量 15 mg/kg/日で妊娠動物の妊娠 26 日～28 日まで経口投与した結果、胎児の子宮内死亡数の増加（40%）、胎盤の平均重量の減少、予測された奇形として、胎児 1 例で包皮の左方移動、胎児 2 例で欠指、多指、四肢の短縮、欠失若しくは一部屈曲のような重度の奇形、並びにこれらの外表異常に関連したヒトのサリドマイド症候群として知られている骨格異常が観察された。レナリドミドを投与量 0.5 mg/kg/日以上で妊娠動物の器官形成期（妊娠 20～50 日）に経口投与した場合でも同様な奇形が観察された。観察された奇形として、0.5 mg/kg/日群の後肢の拘縮や軽度な屈曲異常から 4 mg/kg/日群で認められた重度の外表異常（例えば、四肢の屈曲、短縮、変形、捻転若しくは一部の欠損、欠指若しくは多指、鎖肛）また、1 mg/kg/日以上の群でこれらの奇形に関連する骨格異常が観察された。外表及び骨格異常のタイプ、程度及び発現頻度に明らかな用量反応性が認められた。本試験でみられた胎児奇形は、臨床用量で奇形が認められた場合の曝露量よりも低い曝露量で観察された。

ポマリドミドは、器官形成期の重要な時期への投与により、ラット及びウサギに催奇形性を示した（ポマリドミド：欧州公式評価報告書 - 製剤情報）。ラットの胚・胎児発生に関する試験では、25～1000 mg/kg/日の全投与群で膀胱若しくは甲状腺の欠損、腰椎及び胸椎（椎体若しくは椎弓）の癒合及び配列異常のような奇形が認められた。ウサギの胚・胎児発生に関する試験でも、ポマリドミドの 10～250 mg/kg/日の全投与群で形態異常が誘発された。全投与群で心室中隔欠損などの心臓奇形の増加が観察され、250 mg/kg/日群では有意な増加が認められた。加えて、250 mg/kg/日群では、四肢の異常（屈曲又は捻転した前肢若しくは後肢、未結合指又は欠指）、関連する骨格異常（中手骨の骨化不全、指骨又は中手骨の不整列、欠指、指骨の骨化不全、脛骨の骨化不全を伴う短縮又は湾曲）、側脳室の中等度な拡張、鎖骨下動脈の位置異常、肺の中間葉欠損、腎臓低位及び肝臓の形態変化が観察された。

結論として、アプレミラストの胚・胎児発生への影響はマウス及びサルを用いた一連の動物試験でよく特徴づけられ（2.6.6.6.2 項）、マウスでは最高 750 mg/kg/日まで、サルでは最高 1000 mg/kg/日までの投与量でも催奇形性を示す所見は認められなかった。アプレミラストの胚・胎児発生に関する試験で観察された所見は他の PDE4 阻害薬で報告された所見と同様であり、サリドマイド及び免疫調整薬で報告された異常所見と異なっていた。

10.2.3. 出生前及び出生後の発生に関する試験

マウスの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（CC-10004-TOX-1139 [4.2.3.5.3.1 項]）では、投与量 80 及び 300 mg/kg/日の母動物（各群 1 例）で分娩に伴う一般状態観察所見が低頻度に発現、授乳 7 日までに児の出生前及び出生後死亡、並びに出生児の体重減少が認められた。妊娠期間、妊娠期間終了時の妊娠動物数、分娩した動物数及び生後 7 日以降の出生児の発生について、アプレミラスト投与に関連する影響はみられなかった。生後第 1 週での出生児の死亡及び発生への影響は、本薬投与に関連する毒性（出生児の体重減少及び生存率低下）若しくは母動物の哺育行動の欠如（胃内に乳汁が存在しない児が高頻度にみられた）による可能性が考えられた。出生児の発生毒性は全て生後第 1 週に観察され、残りの離乳前及び離乳後の期間には、性成熟、行動、交尾、受胎能及び妊娠子宮内観察などのパラメータには、本薬投与に関連する影響は認められなかった。ロフルミラストでも死産の増加及び出生児の生存率低下が報告されている（Daliresp®米国処方情報）。加えて、ロフルミラストはマウスに分娩を妨げるような子宮収縮抑制作用を示すことが明らかになり、分娩前の投薬を中止せざるを得なかった。アプレミラストには同様な子宮収縮抑制作用は認められなかった。

10.2.4. 生殖発生毒性試験の結論

結論として、マウス及びサルを用いた一連の動物試験により、アプレミラストの生殖発生毒性の特徴が明らかとなった。マウスの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雄受胎能に関する NOAEL は 50 mg/kg/日（ヒト AUC の 2.9 倍）、雌の受胎能に関する NOAEL は 10 mg/kg/日（ヒト AUC の 1.0 倍）であった。胚・胎児発生に関する試験では、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に関する NOAEL は、マウスで 10 mg/kg/日（ヒト AUC の 1.3 倍）、サルで 20 mg/kg/日（ヒト AUC の 1.4 倍）であった。マウスでは高用量 750 mg/kg/日まで、サルでは高用量 1000 mg/kg/日まで、催奇形性のエビデンスは認められなかった。マウスの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、母動物の一般毒性及び F₁ 世代に対する NOAEL は 10 mg/kg/日（ヒト AUC の 1.3 倍）であった。

10.3. 免疫otoxicity

マウス、ラット及びサルにおける単回及び反復投与毒性試験より、アプレミラストの免疫系への影響は、げっ歯類の血管炎に関連した炎症性変化に主に限定された。前述の考察のとおり、げっ歯類に観察された炎症誘発作用が PDE4 阻害薬のクラス作用であることは知られており、ヒトとの関連は低いと考えられた (Dietsh, 2006, Zhang, 2008)。げっ歯類における所見は、腸間膜、心臓、消化管及び肺の複数の組織における血管炎及び血管周囲炎に関する病理組織学的変化であった。これらに関連する臨床病理学的変化として、リンパ球数の増加又は減少を伴う好中球数増加、グロブリン、ハプトグロビンあるいは CRP の上昇、並びにアルブミン低下のような急性期タンパク質の変化が認められた。特に、炎症性バイオマーカーの変化は投与継続による時間経過と共に減弱する傾向であり、例えば、長期投与試験の終了時にみられた変化は、当該試験の早期に認められた所見又は短期間投与試験で観察された所見ほど顕著ではなかった。

これに対し、サルの毒性試験ではアプレミラスト投与に関連した組織の炎症について説得力のある病理組織学的所見は観察されず、炎症に関する一貫性のある血液学的検査値の変化もみられなかつた。サルの 12 カ月間投与毒性試験を含むサルのいくつかの毒性試験で好中球数増加及びリンパ球数減少が取り上げられたが、これらの変化は無視できる程度あるいは投与前値の範囲内であった。いずれの試験でもアプレミラストを投与したサルの血液中の炎症性マーカーに毒性学的意義のある変化は認められなかつた。

げっ歯類に特異的に誘発される炎症性変化は別として、標準的な毒性試験では免疫毒性を示唆するエビデンスはほとんどみられなかつた。アプレミラストを投与したげっ歯類に、末梢血リンパ球数の軽度な減少、並びにリンパ系組織の萎縮／リンパ節、脾臓あるいは胸腺のリンパ球系細胞枯渇が観察されたが、これらの所見は、本薬のリンパ系組織に対する直接的な毒性と考えるよりも、炎症性病変に関連しており、炎症やストレスに対するリンパ球の正常な生理的反応と一致していた。サルでは、リンパ球系パラメータの変化の出現頻度及び程度がかなり低く、本薬投与に関連した明確な炎症性病変は観察されなかつた。2 週間投与した高用量 (750 mg/kg/日) でのみリンパ系組織の萎縮が認められた。しかし、最高 600 mg/kg/日まで投与した 12 カ月間までの毒性試験では、リンパ系器官の重量又は組織学的検査のいずれにも変化はみられなかつた。サルの 12 カ月間投与試験において、末梢血リンパ球数の減少が認められたが、この変化は軽微であり、リンパ系組織の萎縮に関連しないため、毒性学的意義があるとは考えられなかつた。本試験ではイムノフェノタイピングを実施しており、アプレミラスト投与に関連する明確な変化は認められなかつた。雄では試験 13 週に、T 細胞及び NK 細胞に対して統計学的に有意な変化がみられたが、試験 51 週にはもはや有意な変化でなくなり、また、雌動物には同様な変化はみられなかつた。したがって、アプレミラスト投与に対するこのようにわずかな影響の因果関係を説明できなかつた。

更に、実施済のいずれの毒性試験でも日和見感染や腫瘍の発生頻度上昇はみられなかつた。臨床試験では、血管炎はアプレミラスト投与に関連しないとされている (2.5.5 項)。第 2 相臨床試験にお

ける臨床検査及び末梢血の炎症マーカーで特記すべき変化はみられなかった。以上の試験成績をまとめると、アプレミラストの免疫毒性に関わる懸念はほとんどないと考えられる。げっ歯類では明らかな炎症誘発作用がみられたが、*in vitro* 試験、サルの非臨床試験、並びに臨床試験で明確にされたように、これらの変化は、ヒトに同様な影響を及ぼす典型例ではないと考えられる。非臨床試験で観察されたリンパ系細胞への影響は軽度かつ一過性であり、炎症性変化に関連しており、明らかな免疫抑制を示すものではないと考えられた。

10.4. 総体的結論

アプレミラストの非臨床安全性は一連の毒性評価で十分に特徴づけられた。本概要文で要約した毒性試験は、尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者にアプレミラストを投与するための承認申請を支持するものと考えられる。

11. 参考文献

- Carney EW, Kimmel CA. Interpretation of skeletal variations for human risk assessment: delayed ossification and wavy ribs. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2007;80(6):473-96.
- Clemo FA, Evering WE, Snyder PW, Albassam MA. Differentiating spontaneous from drug-induced vascular injury in the dog. *Toxicol Pathol*. 2003;31 Suppl:25-31.
- Corral LG, Haslett PA, Muller GW, Chen R, Wong LM, Ocampo CJ, et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF-alpha. *J Immunol* 1999;163(1):380-6.
- Dalmas DA, Scicchitano MS, Mullins D, Hughes-Earle A, Tatsuoka K, Magid-Slav M, et al. Potential candidate genomic biomarkers of drug induced vascular injury in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;257(2):284-300.
- Dietsch, GN, Dipalma CR, Eyre RJ, Pham TQ, Poole KM, Pefaur NB, et al. Characterization of the inflammatory response to a highly selective PDE4 inhibitor in the rat and the identification of biomarkers that correlate with toxicity. *Toxicol Pathol* 2006;34(1):39-51.
- Hanton G, Sobry C, Dagues N, Provost JP, Le Net JL, Comby P, et al. Characterisation of the vascular and inflammatory lesions induced by the PDE4 inhibitor CI-1044 in the dog. *Toxicol Lett* 2008;179(1):15-22.
- Ito T, Ando H, Suzuki T, Ogura T, Hotta K, Imamura Y, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 2010;327(5971):1345-50.
- Joseph EC, Rees JA, Dayan AD. Mesenteric arteriopathy in the rat induced by phosphodiesterase III inhibitors: an investigation of morphological, ultrastructural, and hemodynamic changes. *Toxicol Pathol* 1996;24(4):436-50.
- Kodimuthali A, Jabaris SS, Pal M. Recent advances on phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Med Chem* 2008;51(18):5471-89.
- Korkmaz S, Maupoil V, Sobry C, Brunet C, Chevalier S, Freslon JL. An increased regional blood flow precedes mesenteric inflammation in rats treated by a phosphodiesterase 4 inhibitor. *Toxicol Sci* 2009;107(1):298-305.
- Laird SM, Tuckerman EM, Li TC. Cytokine expression in the endometrium of women with implantation failure and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2006;13(1):13-23.
- Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T, Miller K, Gandhi AK, Kang J, et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia* 2012;26(11):2326-35.
- Losco PE, Evans EW, Barat SA, Blackshear PE, Reyderman L, Fine JS, et al. The toxicity of SCH 351591, a novel phosphodiesterase-4 inhibitor, in Cynomolgus monkeys. *Toxicol Pathol* 2004;32(3):295-308.
- Man HW, Schafer P, Wong LM, Patterson RT, Corral LG, Raymon H, et al. Discovery of (S)-N-[2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methanesulfonylethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl] acetamide (apremilast), a potent and orally active phosphodiesterase 4 and tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *J Med Chem* 2009;52(6):1522-4.

McKenna, J.M.; Muller, G.W. Medicinal Chemistry of PDE4 Inhibitors. In Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Health and Disease; CRC Press/Taylor & Francis: Boca Raton, FL, 2007;pp 667-99.

Mecklenburg L, Heuser A, Juengling T, Kohler M, Foell R, Ockert D, et al. Mesenteritis precedes vasculitis in the rat mesentery after subacute administration of a phosphodiesterase type 4 inhibitor. *Toxicol Lett* 2006;163(1):54-64.

Muller GW, Shire MG, Wong LM, Corral LG, Patterson RT, Chen Y, et al. Thalidomide analog and PDE4 inhibition. *Bioorg Med Chem Lett* 1998;8(19):2669-74.

Richter W, Xie M, Scheitrum C, Krall J, Movsesian MA, Conti M. Conserved expression and functions of PDE4 in rodent and human heart. *Basic Res Cardiol* 2011;106(2):249-62.

Roflumilast Application for Marketing Authorization, Assessment Report by the Committee for Medicinal Products for Human Use, EMA, 2010.

Roflumilast Pharmacology/Toxicology Review and Evaluation, Center for Drug Evaluation and Research, US FDA, 2011.

Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol* 2012;83(12):1583-90.

Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, Capone L, Adams M, Wu L, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol* 2010;159(4):842-55.

Sheth CM, Enerson BE, Peters D, Lawton MP, Weaver JL. Effects of modulating in vivo nitric oxide production on the incidence and severity of PDE4 inhibitor-induced vascular injury in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci* 2011;122(1):7-15.

Slim RM, Song Y, Albassam M, Dethloff LA. Apoptosis and nitrative stress associated with phosphodiesterase inhibitor-induced mesenteric vasculitis in rats. *Toxicol Pathol* 2003;31(6):638-45.

Tenor H, Hatzelmann A, Beume R, Lahu G, Zech K, Bethke TD. Pharmacology, clinical efficacy, and tolerability of phosphodiesterase-4 inhibitors: Impact of human pharmacokinetics. *Handb Exp Pharmacol* 2011;(204):85-119.

Westwood FR, Iwaran TJ, Greaves P. Pathologic changes in blood vessels following administration of an inotropic vasodilator (ICI 153,110) to the rat. *Fundam Appl Toxicol* 1990;14(4):797-809.

Wu L, Adams M, Carter T, Chen R, Muller G, Stirling D, et al. Lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20⁺ tumor cells. *Clin Cancer Res* 2008;14(14):4650-7.

Zenclussen AC, Blois S, Stumpo R, Olmos S, Arias K, Malan Borel I, et al. Murine abortion is associated with enhanced interleukin-6 levels at the feto-maternal interface. *Cytokine* 2003;24(4):150-60.

Zenclussen AC, Schumacher A, Zenclussen ML, Wafula P, Volk HD. Immunology of pregnancy: cellular mechanisms allowing fetal survival within the maternal uterus. *Expert Rev Mol Med* 2007;9(10):1-14.

Zhang J, Snyder RD, Herman EH, Knapton A, Honchel R, Miller T, et al. Histopathology of vascular injury in Sprague-Dawley rats treated with phosphodiesterase IV inhibitor SCH 351591 or SCH 534385. *Toxicol Pathol* 2008;36(6):827-39.

TABLE OF CONTENTS

| | |
|--|----|
| 略語・略号一覧 | 3 |
| 2.6.7.1. 毒性試験：一覧表 | 4 |
| 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 | 9 |
| 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 | 10 |
| 2.6.7.4. 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 | 14 |
| 2.6.7.5. 単回投与毒性試験 | 17 |
| 2.6.7.6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 | 20 |
| 2.6.7.7. 反復投与毒性試験 | 23 |
| 2.6.7.7A. マウスにおける反復投与毒性試験 | 23 |
| 2.6.7.7B. マウスにおける反復投与毒性試験 | 26 |
| 2.6.7.7C. マウスにおける反復投与毒性試験 | 28 |
| 2.6.7.7D. マウスにおける反復投与毒性試験 | 30 |
| 2.6.7.7E. マウスにおける反復投与毒性試験 | 32 |
| 2.6.7.7F. マウスにおける反復投与毒性試験 | 35 |
| 2.6.7.7G. ラットにおける反復投与毒性試験 | 39 |
| 2.6.7.7H. サルにおける反復投与毒性試験 | 45 |
| 2.6.7.7I. サルにおける反復投与毒性試験 | 47 |
| 2.6.7.7J. サルにおける反復投与毒性試験 | 49 |
| 2.6.7.8. <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験 | 52 |
| 2.6.7.8A. <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験） | 52 |
| 2.6.7.8B. <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験（染色体異常試験） | 55 |
| 2.6.7.9. <i>in vivo</i> 遺伝毒性試験（骨髄小核試験） | 57 |
| 2.6.7.10. がん原性試験 | 58 |
| 2.6.7.10A. マウスにおけるがん原性試験 | 58 |
| 2.6.7.10B. ラットにおけるがん原性試験 | 70 |
| 2.6.7.11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 | 85 |
| 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 | 87 |
| 2.6.7.12A. 雌雄マウスにおける生殖発生毒性試験—受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 | 87 |
| 2.6.7.12B. 雄マウスにおける生殖発生毒性試験—授胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 | 90 |
| 2.6.7.12.C. 雌マウスにおける生殖発生毒性試験—受胎能及び胚・胎児発生に関する試験 | 92 |

| | |
|---|-----|
| 2.6.7.13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 | 95 |
| 2.6.7.13A. マウスにおける生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験 | 95 |
| 2.6.7.13B. ウサギにおける生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験 | 98 |
| 2.6.7.13C. サルにおける生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験 | 100 |
| 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..... | 102 |
| 2.6.7.14A. マウスにおける生殖発生毒性試験－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..... | 102 |
| 2.6.7.15. 新生児を用いた試験..... | 106 |
| 2.6.7.15A. 新生児マウスにおける用量設定試験..... | 106 |
| 2.6.7.15B. 幼若マウスにおける反復投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験 | 107 |
| 2.6.7.16. 局所刺激性試験 | 110 |
| 2.6.7.17. その他の毒性試験 | 111 |
| 2.6.7.17A. 毒性発現機序に関する試験－2日間投与比較毒性試験（CC-10004 及び CC-10007） | 111 |
| 2.6.7.17B. 毒性発現機序に関する試験－アプレミラストのラットにおける毒性予測のため のバイオマーカーの検討 | 112 |
| 2.6.7.17C. 毒性発現機序に関する試験－3日間及び14日間の毒性発現の機序に関する試験 (休薬期間を設けた45日間又は90日間試験) | 114 |
| 2.6.7.17D. 光毒性試験 | 119 |
| 2.6.7.17E. 不純物の毒性試験－In Vitro 遺伝毒性試験（復帰突然変異試験） | 120 |

略語・略号一覧

| 略語・略号 | 略していない表現（英語） | 略していない表現（日本語） |
|--------------------|--|---------------------------------------|
| A/G | Albumin / globulin ratio | アルブミン／グロブリン比 |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC _{24h} | Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours | 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 |
| AUC _t | Area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration at time t | 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点 (t) までの濃度時間曲線下面積 |
| BID | Twice daily | 1日2回 |
| BLQ | Below the limit of quantitation | 定量限界未満 |
| C _{max} | Peak (maximum) plasma concentration of the drug | 最高血漿中濃度 |
| CMC | Carboxymethylcellulose | カルボキシメチルセルロース |
| CPA | Cyclophosphamide | シクロfosファミド |
| CRP | C-reactive protein | C-反応性タンパク質 |
| CTD | Common technical document | コモン・テクニカル・ドキュメント |
| DMSO | Dimethyl sulfoxide | ジメチルスルホキシド |
| DPBS | Dulbecco's phosphate buffered saline | Dulbecco リン酸緩衝生理食塩液 |
| EtOH | Ethanol | エタノール |
| GLP | Good laboratory practice | 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 |
| HCA | Hexylcinnamic aldehyde | ヘキシルシンナムアルデヒド |
| ICH | International conference on harmonization technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use | 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 |
| IgA | Immunoglobulin A | イムノグロブリン A |
| IC ₅₀ | Concentration of drug producing 50% inhibition | 50%阻害濃度 |
| IL | Interleukin | インターロイキン |
| MCP | Monocyte chemoattractant protein | 単球走化性因子 |
| MCSF | Macrophage colony stimulating factor | マクロファージコロニー刺激因子 |
| MDC | Macrophage-derived chemokine | マクロファージ由来ケモカイン |
| PEG | Polyethylene glycol | ポリエチレングリコール |
| PS | Polysorbate | ポリソルベート |
| QD | Daily | 1日1回 |
| RANTES | Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted | インターロイキン-8 スーパーファミリーに属するサイトカインの一種 |
| S9 | Aroclor 1254-induced rat liver | アロクロール 1254 誘導ラット肝ホモジネート |
| TK | Toxicokinetics | トキシコキネティクス |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor | 血管内皮細胞増殖因子 |
| vWF | von Willebrand factor | フォン・ヴィレブランド因子 |

2.6.7.1. 毒性試験：一覧表

被験物質：アプレミラスト (CC-10004)

| 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 | 報告書番号 | 添付資料番号 |
|-----------------|----------------------------|-------|------------|---|--------|---------|------------------|-----------|
| 単回投与毒性試験 | | | | | | | | |
| | マウス／Crl:CD-1 (ICR)BR | 経口投与 | 単回 | 2000 (用量設定及び主試験) | 適 | England | 1398/278 | 4.2.3.1.1 |
| | マウス／Crl:CD-1 (ICR)BR | 静脈内投与 | 単回 | 用量設定：50、75、100、150、200 主試験：120 | 適 | England | 1398/279 | 4.2.3.1.2 |
| | ラット／Crl:WI (Glx/BRL/Han)BR | 経口投与 | 単回 | 用量設定： 雌: 200、400、700 雌雄: 1000、1500、2000 主試験：300 (雌)、2000 (雄) | 適 | England | 1398/276 | 4.2.3.1.3 |
| | ラット／Crl:WI (Glx/BRL/Han)BR | 静脈内投与 | 単回 | 用量設定：50、60、75、100 主試験：60 | 適 | England | 1398/277 | 4.2.3.1.4 |
| 反復投与毒性試験 | | | | | | | | |
| | マウス／Crl:CD-1 (ICR)BR | 経口投与 | 14 日間 (QD) | 0、500、1000、2000 | 適 | England | 1398/262 | 4.2.3.2.1 |
| | マウス／Crl:CD-1 (ICR)BR | 経口投与 | 28 日間 (QD) | 0、250、600、1500 | 適 | England | 1398/289 | 4.2.3.2.2 |
| | マウス／Crl:CD-1 (ICR)BR | 経口投与 | 28 日間 (QD) | 0、5、25、75、150 | 適 | England | 1398/297 | 4.2.3.2.3 |
| | マウス／Crl:CD-1 (ICR)BR | 経口投与 | 4 週間 (QD) | 0、1、2、4 | 適 | England | 1398/333 | 4.2.3.2.4 |
| | マウス／Crl:CD-1 (ICR)BR | 経口投与 | 13 週間 (QD) | 0、2、4、8、16 | 適 | England | 1398/373 | 4.2.3.2.5 |
| | マウス／Crl:CD1 (ICR) | 経口投与 | 90 日間 (QD) | 0、100、300、1000 | 適 | England | CC-10004-TOX-002 | 4.2.3.2.6 |

2.6.7.1. 毒性試験：一覧表（つづき）

| 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 | 報告書番号 | 添付資料番号 |
|----------------|--|----------|---|---|--------|---------|------------------|-------------|
| 反復投与毒性試験（続き） | | | | | | | | |
| | マウス／Crl:CD-1 (ICR) | 経口投与 | 6 カ月間 (QD) | 0、10、100、1000 | 適 | | CC-10004-TOX-004 | 4.2.3.2.7 |
| | ラット／Crl:CD(SD) | 経口投与 | 90 日間 (QD) | 雄：0、30、100、300、1000 雌：0、0.3、3、10、30 | 適 | | CC-10004-TOX-003 | 4.2.3.2.8 |
| | サル／カニクイザル | 経口投与 | 最大耐量検討：各用量3日又は4日間 (QD)、合計18日間 反復投与：14日間 (QD) | 最大耐量検討：0、100、300、650、1000 反復投与：750 | 適 | England | 1398/283 | 4.2.3.2.9 |
| | サル／カニクイザル | 経口投与 | フェイズ I : 14 日間 (BID 又は QD) フェイズ II : 単回 | フェイズ I : 0、50、250 (BID)、200、200、1000 (QD) フェイズ II : 200 (QD) | 適 | Germany | CC-10004-TOX-010 | 4.2.3.2.10 |
| | サル／カニクイザル | 経口投与 | 28 日間 (QD) | 0、50、180、650 | 適 | England | 1398/296 | 4.2.3.2.11 |
| | サル／カニクイザル | 経口投与 | 13 週間 (QD) | 0、25、85、300 | 適 | England | 1398/368 | 4.2.3.2.12 |
| | サル／カニクイザル | 経口投与 | 12 カ月間 (QD) | 0、60、180、600 | 適 | | CC-10004-TOX-005 | 4.2.3.2.13 |
| 遺伝毒性試験 | | | | | | | | |
| 細菌を用いる復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102) | In Vitro | 3 日間インキュベート | 156.25、312.5、625、1250、2500、5000 µg/plate ($\pm S9$) | 適 | England | 1398/282 | 4.2.3.3.1.1 |
| 染色体異常試験 | ヒト末梢血リンパ球 | In Vitro | 3 時間インキュベート後 17 時間の回復処理又は 20 時間インキュベート | 60.13、183.5、358.4、448.0、560.0、700.0 µg/mL | 適 | England | 1398/280 | 4.2.3.3.1.2 |

2.6.7.1. 毒性試験：一覧表（つづき）

| 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 | 報告書番号 | 添付資料番号 |
|-----------------------|--------------------------|-----------------|--|----------------------------|--------|---------|------------------|-------------|
| 遺伝毒性試験（続き） | | | | | | | | |
| 骨髄小核試験 | マウス／CD-1 | 経口投与 | 2日間 (QD) | 500、1000、2000 | 適 | England | 1398/281 | 4.2.3.3.2 |
| がん原性試験 | | | | | | | | |
| | マウス／Crl:CD-1 (ICR) | 経口投与 | 最長 103 週間 (QD) | 0、100、300、1000 | 適 | | CC-10004-TOX-006 | 4.2.3.4.1.1 |
| | ラット／Crl:CD(SD) | 経口投与 | 雄：最長 94 週間 (QD) 雌：最長 103 週間 (QD) | 雄：0、3、10、20 雌：0、0.3、1、3 | 適 | | CC-10004-TOX-007 | 4.2.3.4.1.2 |
| 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 | マウス／Crl:CD-1 (ICR) | 経口投与 | 雄：交配 28 日前から剖検前日まで (QD) 雌：交配 15 日前から妊娠 7 日まで (QD) | 0、100、300、1000 | 適 | | CC-10004-TOX-001 | 4.2.3.5.1.1 |
| 授胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 | マウス／Crl:CD-1 (ICR) | 経口投与 | 雄：交配 70 日前から剖検前日まで (QD) 雌：無処置 | 0、1、10、25、50 | 適 | | CC-10004-TOX-011 | 4.2.3.5.1.2 |
| 受胎能及び胚・胎児発生に関する試験 | マウス／Crl:CD-1 (ICR) | 経口投与 | 雌：交配 15 日前から妊娠 15 日まで (QD) 雄：無処置 | 0、10、20、40、80 | 適 | | CC-10004-TOX-012 | 4.2.3.5.1.3 |
| 胚・胎児発生に関する用量設定試験 | マウス／Crl:CD-1 (ICR)BR | 経口投与 | 妊娠 6～15 日 (QD) | 0、250、500、750 | 適 | England | 1398/308 | 4.2.3.5.2.1 |
| 胚・胎児発生に関する試験 | マウス／Crl:CD-1 (ICR)BR | 経口投与 | 妊娠 6～15 日 (QD) | 0、250、500、750 | 適 | England | 1398/309 | 4.2.3.5.2.5 |
| 用量設定試験 | ウサギ／Hra:(NZW)SPF (非妊娠動物) | 静脈内投与 (1時間持続投与) | 単回 | 0、5、15、50 | 非適 | | CC-10004-TOX-009 | 4.2.3.5.2.4 |

2.6.7.1. 毒性試験：一覧表（つづき）

| 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 | 報告書番号 | 添付資料番号 |
|---------------------------------|---------------------------|-----------------|--|--|--------|---------|-------------------|-------------|
| 生殖発生毒性試験（続き） | | | | | | | | |
| 用量設定試験 | ウサギ／Crl:NZW/Kbl BR（非妊娠動物） | 経口投与 | 13日間 (QD) | 雌：0、250、500、1000 | 適 | England | 1398/290 | 4.2.3.5.2.2 |
| 用量設定試験 | ウサギ／Crl:NZW/Kbl BR（妊娠動物） | 経口投与 | 妊娠 7～19 日 | 0、250、500、1000 | 適 | England | 1398/291 | 4.2.3.5.2.3 |
| 胚・胎児発生に関する試験 | ウサギ／Crl:NZW/Kbl BR | 経口投与 | 妊娠 7～19 日 | 0、250、500、1000 | 適 | England | 1398/292 | 4.2.3.5.2.6 |
| 胚・胎児発生に関する試験 | サル／カニクイザル | 経口投与 | 妊娠 20 日から 50 日及び帝王切開（妊娠 100±1 日）5 時間前 | 0、20、50、200、1000 | 適 | Germany | CC-10004-TOX-013 | 4.2.3.5.2.7 |
| 出生前及び出生後の発生に関する試験 | マウス／Crl:CD-1 (ICR) | 経口投与 | 妊娠 6 日から分娩後 20 日まで | 0、10、80、300 | 適 | | CC-10004-TOX-1139 | 4.2.3.5.3.1 |
| 新生児マウスにおける用量設定試験 | マウス／Crl:CD-1 (ICR) | 経口投与 | 分娩後 7～20 日 | 0、10、100、1000 | 非適 | | CC-10004-TOX-014 | 4.2.3.5.4.1 |
| 幼若マウスにおける反復投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験 | マウス／Crl:CD-1 (ICR) | 経口投与 | 91 日間 | 0、1、4、10 | 適 | | CC-10004-TOX-1125 | 4.2.3.5.4.2 |
| 局所刺激性試験 | | | | | | | | |
| 皮膚刺激性試験 | ウサギ／Hra:(NZW)SPF | 皮膚貼布（4 時間曝露） | 1回 | 0.5 mL/site (0.3 mg/mL) | 非適 | | CC-10004-TOX-500 | 4.2.3.6.1 |
| 皮膚感作性試験 | モルモット／Crl:HA | 皮膚に閉塞貼付（6 時間曝露） | 感作： 週 1 回で 3 週間 惹起及び再惹起： 1回 | 用量設定：0.4 mL/site (0、0.05、0.5、3.0 mg/mL) 主試験：0.4 mL/site (3.0 mg/mL) | 非適 | | CC-10004-TOX-501 | 4.2.3.6.2 |

2.6.7.1. 毒性試験：一覧表（つづき）

| 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 | 報告書番号 | 添付資料番号 |
|---|---|----------|-----------------------------------|---|--------|---------|-------------------|-------------|
| その他の毒性試験 | | | | | | | | |
| 2日間投与比較 毒性試験 (CC-10004 及び CC-10007) | ラット／Crl:CD (SD)IGSBR (雌) | 経口投与 | CC-10004 : 2日間 CC-10007 : 30日間 | 0 CC-10004 : 50 CC-10007 : 50 | 適 | England | 1398/213 | 4.2.3.7.7.1 |
| CC-10004により誘起される炎症反応を予測するためのバイオマーカーの検討 | ラット／Crl:CD (SD)IGSBR | 経口投与 | 7日間 | 0、6、10 | 非適 | | AP1012 | 4.2.3.7.7.2 |
| 3日間及び14日間投与の毒性発現機序に関する検討試験 (31日間又は76日間回復性試験を含む) | マウス／Crl:CD-1 (ICR) | 経口投与 | 3、14、45、90日間 (QD) | 0、300、1000 | 適 | | CC-10004-TOX-008 | 4.2.3.7.7.3 |
| 光毒性試験 | BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞 | In Vitro | NA | 1.8、3.2、5.7、10.14、18.05、32.13、57.19、101.8 mg/mL | 適 | | CC-10004-TOX-1170 | 4.2.3.7.7.4 |
| 不純物の細菌を用いる復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537) 大腸菌 (WP2 <i>uvrA</i>) | In Vitro | RC6 (CC-10055) : 3日間インキュベート | 50、150、500、1500、5000 µg/plate (\pm S9) | 適 | | CC-10004-TOX-015 | 4.2.3.7.7.5 |

BID = 1日2回 ; GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 ; NA = 該当なし ; QD = 1日1回

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

トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：アプレミラスト (CC-10004)

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | GLP 適用 | 報告書番号 (CRO 報告書番号) | 添付資料番号 |
|-------------------------|--------------------|------|---|--------|----------------------------------|-------------|
| 14 日間投与毒性試験 (QD) | CD-1 マウス | 経口投与 | 0、500、1000、2000 | 適 | 1398/262 | 4.2.3.2.1 |
| 28 日間投与毒性試験 (QD) | CD-1 マウス | 経口投与 | 0、250、600、1500 | 適 | 1398/289 | 4.2.3.2.2 |
| 4 週間投与毒性試験 (QD) | CD-1 マウス | 経口投与 | 0、1、2、4 | 適 | 1398/333 | 4.2.3.2.4 |
| 4 週間投与毒性試験 (QD) | CD-1 マウス | 経口投与 | 0、5、25、75、150 | 適 | 1398/297 | 4.2.3.2.3 |
| 13 週間投与毒性試験 (QD) | CD-1 マウス | 経口投与 | 0、2、4、8、16 | 適 | 1398/373 | 4.2.3.2.5 |
| 90 日間投与毒性試験 (QD) | CD-1 マウス | 経口投与 | 0、100、300、1000 | 適 | CC-10004-TOX-002 (WIL-553002) | 4.2.3.2.6 |
| 6 カ月間投与毒性試験 (QD) | CD-1 マウス | 経口投与 | 0、10、100、1000 | 適 | CC-10004-TOX-004 (WIL-553003) | 4.2.3.2.7 |
| 幼若マウスの 13 週間投与毒性試験 (QD) | CD-1 マウス | 経口投与 | 0、1、4、10 | 適 | CC-10004-TOX-1125 (20001720) | 4.2.3.5.4.2 |
| 90 日間投与毒性試験 (QD) | Sprague Dawley ラット | 経口投与 | 雄：0、30、100、300、1000 雌：0、0.3、3、10、30 | 適 | CC-10004-TOX-003 (WIL-553001) | 4.2.3.2.8 |
| 14 日間投与毒性試験 (QD) | カニクイザル | 経口投与 | 最大耐量検討： 0、100、300、650、1000 反復投与：750 | 適 | 1398/283 | 4.2.3.2.9 |
| 14 日間投与毒性試験 (BID 及び QD) | カニクイザル | 経口投与 | フェイズ I : 0、50、250 (BID) 及び 200、200、1000 (QD) フェイズ II : 200 (単回投与) | 適 | CC-10004-TOX-010 (1398/491) | 4.2.3.2.10 |
| 28 日間投与毒性試験 (QD) | カニクイザル | 経口投与 | 0、50、180、650 | 適 | 1398/296 | 4.2.3.2.11 |
| 13 週間投与毒性試験 (QD) | カニクイザル | 経口投与 | 0、25、85、300 | 適 | 1398/368 | 4.2.3.2.12 |
| 12 カ月間投与毒性試験 (QD) | カニクイザル | 経口投与 | 0、60、180、600 | 適 | CC-10004-TOX-005 (WIL-553004) | 4.2.3.2.13 |

BID = 1 日 2 回 ; GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 ; QD = 1 日 1 回

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

トキシコキネティクス試験成績の一覧表

被験物質：アプレミラスト (CC-10004)

| 1日あたりの投与量 ^a (mg/kg) | 定常状態での AUC _{24h} (ng•h/mL) | | | | | | 試験期間 (試験番号) | 試料採取 | GLP 適用 | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--------|-----|------|----|---|--------------------------------|----------|-----------|--|--|--|
| | マウス | | ラット | | サル | | | | | | | |
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | | | | | | |
| 0.3 | - | - | - | 592 | - | - | 90 日間 (CC-10004-TOX-003) | 88 日 | 適 | | | |
| 1 | 841.8 | 881.8 | - | - | - | - | 4 週間 (1398/333) | 28 日 | 適 | | | |
| 1 | 564 | - | - | - | - | - | 96~99 日間 (CC-10004-TOX-011) | 70 日 | 適 | | | |
| 1 | 2640 | 2140 | - | - | - | - | 91 日間 (CC-10004-TOX-1125) | 出生後 7 日 | 適 | | | |
| 1 | 585 | 789 | - | - | - | - | 91 日間 (CC-10004-TOX-1125) | 出生後 21 日 | 適 | | | |
| 2 | 2176.1 | 1375.5 | - | - | - | - | 4 週間 (1398/333) | 28 日 | 適 | | | |
| 2 | 2143.2 | 2417.5 | - | - | - | - | 13 週間 (1398/373) | 13 週 | 適 | | | |
| 3 | - | - | - | 6984 | - | - | 90 日間 (CC-10004-TOX-003) | 88 日 | 適 | | | |
| 4 | 3809.7 | 3991.9 | - | - | - | - | 4 週間 (1398/333) | 28 日 | 適 | | | |
| 4 | 4068.5 | 4763.9 | - | - | - | - | 13 週間 (1398/373) | 13 週 | 適 | | | |
| 4 | 8820 | 7470 | - | - | - | - | 91 日間 (CC-10004-TOX-1125) | 出生後 7 日 | 適 | | | |
| 4 | 2110 | 2990 | - | - | - | - | 91 日間 (CC-10004-TOX-1125) | 出生後 21 日 | 適 | | | |
| 5 | 6327.1 | 6254.2 | - | - | - | - | 4 週間 (1398/297) | 28 日 | 適 | | | |
| 8 | 9607.8 | 8987.5 | - | - | - | - | 13 週間 (1398/373) | 13 週 | 適 | | | |

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（つづき）

| 1日あたりの投与量 (mg/kg) | 定常状態での AUC _{24h} (ng•h/mL) | | | | | | 試験期間 (試験番号) | 試料採取 | GLP 適用 | | | |
|----------------------|-------------------------------------|---------|------|---|---------|---------|-------------------------------|--------|-----------|--|--|--|
| | マウス | | ラット | | サル | | | | | | | |
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | | | | | | |
| 10 | 5614 | 5842 | - | - | - | - | 6カ月間 (CC-10004-TOX-004) | 177日 | 適 | | | |
| 10 | - | - | - | b | - | - | 90日間 (CC-10004-TOX-003) | 88日 | 適 | | | |
| 10 | 5901 | - | - | - | - | - | 96~99日間 (CC-10004-TOX-011) | 70日 | 適 | | | |
| 10 | - | 9450 | - | - | - | - | 31~48日間 (CC-10004-TOX-012) | 妊娠15日 | 適 | | | |
| 10 | 13600 | 16000 | - | - | - | - | 91日間 (CC-10004-TOX-1125) | 出生後7日 | 適 | | | |
| 10 | 5270 | 2830 | - | - | - | - | 91日間 (CC-10004-TOX-1125) | 出生後21日 | 適 | | | |
| 16 | 15959.8 | 14895.1 | - | - | - | - | 13週間 (1398/373) | 13週 | 適 | | | |
| 20 | - | 16647 | - | - | - | - | 31~48日間 (CC-10004-TOX-012) | 妊娠15日 | 適 | | | |
| 25 | 16206.5 | 17108.9 | - | - | - | - | 4週間 (1398/297) | 28日 | 適 | | | |
| 25 | 12848 | - | - | - | - | - | 96~99日間 (CC-10004-TOX-011) | 70日 | 適 | | | |
| 25 | - | - | - | - | 13254.2 | 12460.9 | 13週間 (1398/368) | 13週 | 適 | | | |
| 30 | - | - | 1281 | b | - | - | 90日間 (CC-10004-TOX-003) | 88日 | 適 | | | |
| 40 | - | 17225 | - | - | - | - | 31~48日間 (CC-10004-TOX-012) | 妊娠15日 | 適 | | | |
| 50 | 21040 | - | - | - | - | - | 96~99日間 (CC-10004-TOX-011) | 70日 | 適 | | | |
| 50 | - | - | - | - | 15079.0 | 9665.6 | 28日間 (1398/296) | 28日 | 適 | | | |
| 60 | - | - | - | - | 16443 | 17526 | 12カ月間 (CC-10004-TOX-005) | 358日 | 適 | | | |
| 75 | 54157.6 | 41374.4 | - | - | - | - | 4週間 (1398/297) | 28日 | 適 | | | |

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（つづき）

| 1日あたりの投与量 (mg/kg) | 定常状態での AUC _{24h} (ng•h/mL) | | | | | | 試験期間 (試験番号) | 試料採取 | GLP 適用 | | | |
|----------------------|-------------------------------------|----------|-----|---|---------|--------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------|---|--|--|
| | マウス | | ラット | | サル | | | | | | | |
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | | | | | | |
| 80 | - | 29215 | - | - | - | - | 31～48 日間 (CC-10004-TOX-012) | 妊娠 15 日 | 適 | | | |
| 85 | - | - | - | - | 12592.2 | 20293.1 | 13 週間 (1398/368) | 13 週 | 適 | | | |
| 100 (50 BID) | - | - | - | - | - | 33754 | 14 日間 (CC-10004-TOX-010) | 14 日 | 適 | | | |
| 100 | 24318 | 25478 | - | - | - | - | 90 日間 (CC-10004-TOX-002) | 86 日 | 適 | | | |
| 100 | 21289 | 32491 | - | - | - | - | 6 カ月間 (CC-10004-TOX-004) | 177 日 | 適 | | | |
| 100 | - | - | b | - | - | - | 90 日間 (CC-10004-TOX-003) | 88 日 | 適 | | | |
| 150 | 65576.1 | 66846.3 | - | - | - | - | 4 週間 (1398/297) | 28 日 | 適 | | | |
| 180 | - | - | - | - | 52892.7 | 34772.4 | 28 日間 (1398/296) | 28 日 | 適 | | | |
| 180 | - | - | - | - | 23841 | 22561 | 12 カ月間 (CC-10004-TOX-005) | 358 日 | 適 | | | |
| 200 | - | - | - | - | - | 29909 ^c | 14 日間 (CC-10004-TOX-010) | 1 日 | 適 | | | |
| 200 | - | - | - | - | - | 67853 | 14 日間 (CC-10004-TOX-010) | 14 日 | 適 | | | |
| 200 | - | - | - | - | - | 44506 | 14 日間 (CC-10004-TOX-010) | 14 日 | 適 | | | |
| 250 | 101172.5 | 117864.7 | - | - | - | - | 28 日間 (1398/289) | 28 日 | 適 | | | |
| 300 | 52419 | 54890 | - | - | - | - | 90 日間 (CC-10004-TOX-002) | 86 日 | 適 | | | |
| 300 | - | - | b | - | - | - | 90 日間 (CC-10004-TOX-003) | 88 日 | 適 | | | |
| 300 | - | - | - | - | 32523.2 | 23306.7 | 13 週間 (1398/368) | 13 週 | 適 | | | |
| 500 (250 BID) | - | - | - | - | - | - | 93755 | 14 日間 (CC-10004-TOX-010) | 14 日 | 適 | | |

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（つづき）

| 1日あたりの投与量 (mg/kg) | 定常状態での AUC _{24h} (ng•h/mL) | | | | | | | | | |
|----------------------|-------------------------------------|----------|-----|---|-----------|-----------|------------------------------|-------|-----------|--|
| | マウス | | ラット | | サル | | 試験期間 (試験番号) | 試料採取 | GLP 適用 | |
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | | | | |
| 500 | 146245.0 | 158868.2 | - | - | - | - | 14 日間 (1398/262) | 14 日 | 適 | |
| 600 | 162964.5 | 194261.8 | - | - | - | - | 28 日間 (1398/289) | 28 日 | 適 | |
| 600 | - | - | - | - | 42608 | 26936 | 12 カ月間 (CC-10004-TOX-005) | 358 日 | 適 | |
| 650 | - | - | - | - | 78988.8 | 58271.1 | 28 日間 (1398/296) | 28 日 | 適 | |
| 750 | - | - | - | - | 123598.80 | 116035.95 | 14 日間 (1398/283) | 14 日 | 適 | |
| 1000 | 174239.3 | 186415.2 | - | - | - | - | 14 日間 (1398/262) | 14 日 | 適 | |
| 1000 | - | - | - | - | - | 92975 | 14 日間 (CC-10004-TOX-010) | 14 日 | 適 | |
| 1000 | 80724 | 87828 | - | - | - | - | 90 日間 (CC-10004-TOX-002) | 86 日 | 適 | |
| 1000 | 72183 | 76010 | - | - | - | - | 6 カ月間 (CC-10004-TOX-004) | 177 日 | 適 | |
| 1000 | - | - | b | - | - | - | 90 日間 (CC-10004-TOX-003) | 88 日 | 適 | |
| 1500 | 205842.4 | 279734.0 | - | - | - | - | 28 日間 (1398/289) | 28 日 | 適 | |
| 2000 | 215865.5 | 222282.8 | - | - | - | - | 14 日間 (1398/262) | 14 日 | 適 | |

AUC_{24h} = 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積；BID = 1 日 2 回；GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；- = 該当なし

a 特に記載のない場合は 1 日 1 回投与

b 動物は試験 88 日又は投与終了時まで生存しなかった。

c フェイズ II の試験 1 日の単回投与時の AUC_{24h} 値を示す。

2.6.7.4. 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

使用ロット

被験物質：アプレミラスト（CC-10004）

| バッチ番号 | 純度 (%) | 全ての不純物 (%) | 規格設定された不純物 (%) | | 規格設定されていない不純物 (%) | 試験番号 (CRO 試験番号) | 試験の種類 |
|-------|------------|------------|----------------|----------------|-------------------|--------------------|----------------------------|
| 申請規格： | 98.0-102.0 | 0.5%以下 | RC6 0.15%以下 | RC8 0.15%以下 | 0.10%以下 | | |
| | | | | | | 1398/279 | マウスの単回静脈内投与毒性試験 |
| | | | | | | 1398/278 | マウスの単回強制経口投与毒性試験 |
| | | | | | | 1398/277 | ラットの単回静脈内投与毒性試験 |
| | | | | | | 1398/276 | ラットの単回強制経口投与毒性試験 |
| | | | | | | 1398/262 | マウスの 14 日間強制経口投与毒性試験 |
| | | | | | | 1398/289 | マウスの 28 日間強制経口投与毒性試験 |
| | | | | | | 1398/283 | サルの 14 日間強制経口投与最大耐量検討試験 |
| | | | | | | 1398/282 | 細菌を用いる復帰突然変異試験 |
| | | | | | | 1398/280 | 染色体異常試験 |
| | | | | | | 1398/281 | マウス骨髄小核試験 |
| | | | | | | 1398/308 | マウスの胚・胎児発生に関する強制経口投与用量設定試験 |
| | | | | | | 1398/309 | マウスの胚・胎児発生に関する経口投与試験 |
| | | | | | | 1398/290 | 非妊娠ウサギの経口投与用量設定試験 |

2.6.7.4. 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（つづき）

| バッチ番号 | 純度 (%) | 全ての不純物 (%) | 規格設定された不純物 (%) | | 規格設定されていない不純物 (%) | 試験番号 (CRO 試験番号) | 試験の種類 |
|-------|------------|------------|----------------|----------------|-------------------|----------------------------------|----------------------------|
| 申請規格： | 98.0-102.0 | 0.5%以下 | RC6 0.15%以下 | RC8 0.15%以下 | 0.10%以下 | | |
| | | | | | | 1398/297 | マウスの4週間強制経口投与毒性試験 |
| | | | | | | 1398/333 | マウスの4週間強制経口投与毒性試験 |
| | | | | | | 1398/373 | マウスの13週間強制経口投与毒性試験 |
| | | | | | | 1398/296 | サルの28日間強制経口投与毒性試験 |
| | | | | | | 1398/368 | サルの13週間強制経口投与毒性試験 |
| | | | | | | 1398/291 | 妊娠ウサギの胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験 |
| | | | | | | 1398/292 | ウサギの胚・胎児発生に関する経口投与試験 |
| | | | | | | CC-10004-TOX-010 (1398-491) | サルの14日間経口投与予備試験 |
| | | | | | | CC-10004-TOX-010 (1398-491) | サルの14日間経口投与予備試験 |
| | | | | | | CC-10004-TOX-013 (1398-490) | サルの胚・胎児発生に関する経口投与試験 |
| | | | | | | CC-10004-TOX-002 (WIL-553002) | マウスの90日間強制経口投与毒性試験 |
| | | | | | | CC-10004-TOX-003 (WIL-553001) | ラットの90日間強制経口投与毒性試験 |
| | | | | | | CC-10004-TOX-001 (AIB00071) | マウスの受胎能及び生殖能に関する経口投与試験 |

2.6.7.4. 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（つづき）

| バッチ番号 | 純度 (%) | 全ての不純物 (%) | 規格設定された不純物 (%) | 規格設定されていない不純物 (%) | 試験番号 (CRO 試験番号) | 試験の種類 |
|-------|------------|------------|----------------|-------------------|--------------------------------------|--|
| 申請規格： | 98.0-102.0 | 0.5%以下 | RC6 0.15%以下 | RC8 0.15%以下 | 0.10%以下 | |
| | | | | | CC-10004-TOX-008 (WIL-553005) | マウスの経口投与毒性検討試験（回復性検討） |
| | | | | | CC-10004-TOX-004 (WIL-553003) | マウスの 6 カ月間強制経口投与毒性試験 |
| | | | | | CC-10004-TOX-005 (WIL-553004) | サルの 12 カ月間強制経口投与毒性試験 |
| | | | | | CC-10004-TOX-006 (WIL-553019) | マウスにおける 104 週間経口投与がん原性試験 |
| | | | | | CC-10004-TOX-011 (AIB00220) | 雄マウスにおける授胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与毒性試験 |
| | | | | | CC-10004-TOX-012 (AIB00221) | 雌マウスにおける受胎能及び胚・胎児発生に関する経口投与毒性試験 |
| | | | | | CC-10004-TOX-007 (WIL-553020) | ラットにおける 104 週間経口投与がん原性毒性試験 |
| | | | | | CC-10004-TOX-009 (AIB00179) | ウサギの発生毒性に関する用量設定試験 |
| | | | | | 1398/213 | CC-10004 及び CC-10007 の雌ラットにおける経口投与による比較毒性試験 |
| | | | | | CC-10004-TOX-014 (AIB00259) | 新生児マウスの 2 週間投与用量設定試験 |
| | | | | | CC-10004-TOX-1139 (20012281) | マウスの出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 |
| | | | | | CC-10004-TOX-1170 (20020536) | BALB/c 3T3 マウス纖維芽細胞におけるニュートラルレッドの取り込みを指標とする光毒性試験 |
| | | | | | CC-10004-TOX-1125 (20001720) | 幼若マウスの 13 週間強制経口投与毒性試験 |
| | | | | | CC-10004-TOX-500 (847-010) | ウサギにおける皮膚刺激性試験 |
| | | | | | CC-10004-TOX-501 (847-011) | モルモットにおける皮膚感作性試験 |
| | | | | | CC-10004-TOX-015 (AC29YV.503.BTL) | 細菌を用いる復帰突然変異試験 |

- = 測定又は報告せず

2.6.7.5. 単回投与毒性試験

被験物質：アプレミラスト (CC-10004)

| 動物種／系統 | 投与方法 (溶媒／投与形態) | 投与量 (mg/kg) ^a | 性別及び一群の 動物数 | 概略の致死量 (mg/kg) | 特記すべき所見 | 試験番号 | 添付資料 番号 |
|-----------------------------|--|---|---|----------------------------|--|----------|------------|
| マウス／ Crl:CD- 1(ICR)BR | 強制経口投与 (1% CMC 水溶液) | 2000 (予備試験及び 主試験) | 雄 1 例／雌 1 例 (予備試験) 雄 5 例／雌 5 例 (主試験) | > 2000 | 主試験：雄 2 例で眼瞼閉鎖 (試験 1 日又は 2 日) | 1398/278 | 4.2.3.1.1 |
| マウス／ Crl:CD- 1(ICR)BR | 静脈内投与 (8% DMSO を含む Intralipid 20 溶液) | 予備試験：50、 75、100、150、 200 主試験：120 | 雄 1 例／雌 1 例 (予備試験) 雄 5 例／雌 5 例 (主試験) | 120 (雄) 120～200 (雌) | 予備試験： 150 mg/kg 群：雄 1 例死亡 200 mg/kg 群：雌雄各 1 例死亡 (両群とも投与後 30 分以内) 主試験： 死亡：120 mg/kg 群の雄 1 例 (投与中、原因不明) 一般状態：全例で呼吸促迫 (試験 2 日までに回復)、雄 で眼瞼閉鎖 (投与後 3～4 時 間) | 1398/279 | 4.2.3.1.2 |

2.6.7.5. 単回投与毒性試験（つづき）

| 動物種／系統 | 投与方法 (溶媒／投与形態) | 投与量 (mg/kg) ^a | 性別及び一群の 動物数 | 概略の致死量 (mg/kg) | 特記すべき所見 | 試験番号 | 添付資料 番号 |
|---------------------------------------|------------------------|---|---|-----------------------|---|----------|------------|
| ラット／ Crl:WI (Glx/BRL/Han) BR | 強制経口投与 (1% CMC 水溶液) | 予備試験： 200、400、700、 1000、1500、 2000 主試験： 300（雌）、 2000（雄） | 予備試験： 雌 2~3 例／群 (200、400、 700 mg/kg) 1~2 例／性／群 (1000、1500、 2000 mg/kg) 主試験： 300 mg/kg（雌 5 例） 2000 mg/kg（雄 5 例） | 300~700（雌） 2000（雄） | 予備試験： 死亡：400 mg/kg 群の雌 1 例、 ≥ 700 mg/kg 群の雌全例 主試験： 300 mg/kg 群（雌）：体重減少 (試験 1~4 日)、呼吸促迫、 暗色便、嗜眠、立毛、色素 涙、円背位、口鼻部及び肛門 外生殖器部の汚れ、粗毛、呼 吸困難、異常呼吸音、眼瞼閉 鎖（試験 8~12 日に回復） 2000 mg/kg 群：雄 1 例死亡 (試験 8 日)、体重減少、血 管拡張、下痢、口鼻部の汚 れ、肛門外生殖器部の汚れ、 眼瞼閉鎖、嗜眠、円背位、色 素涙、粗毛、衰弱、呼吸困 難、空腸の拡張及び異常内容 物、胃のガス貯留による膨満 及び暗色化、脾臓の小型化、 横隔膜破裂による肝臓突出、 雄生存例：血管拡張（試験 1 日）及び下痢（試験 5~6 日） | 1398/276 | 4.2.3.1.3 |

2.6.7.5. 単回投与毒性試験（つづき）

| 動物種／系統 | 投与方法 (溶媒／投与形態) | 投与量 (mg/kg) ^a | 性別及び一群の 動物数 | 概略の致死量 (mg/kg) | 特記すべき所見 | 試験番号 | 添付資料 番号 |
|---------------------------------------|--|-------------------------------------|---|-------------------|---|----------|------------|
| ラット／ Crl:WI (Glx/BRL/Han) BR | 静脈内投与 (8% DMSO を含む Intralipid 20 溶液) | 予備試験： 50、60、75、100 主試験：60 | 予備試験： 雄 1 例／雌 1 例 (50、75、 100 mg/kg) 雄 2 例／雌 2 例 (60 mg/kg) 主試験： 雄 5 例／雌 5 例 | > 60 | 予備試験： ≥ 75 mg/kg 群：雌全例死亡 (投与後 24 時間以内) 主試験： 60 mg/kg 群：呼吸促迫、眼瞼 閉鎖（雌）、嗜眠（雌）、流 涙（雌）、立毛（雌）、口鼻 部の汚れ（雌）、粗毛 (雌)、肛門外生殖器部の汚 れ（雌）、体重減少（雌） (投与後 3 日間、ただし一部 動物は試験 8 日に回復) | 1398/277 | 4.2.3.1.4 |

CMC = カルボキシメチルセルロース；DMSO = ジメチルスルホキシド

^a 予備試験とは主試験の投与量を設定するための用量設定試験のこと

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：アプレミラスト (CC-10004)

| 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 (mg/kg) | 特記すべき所見 | 試験番号 (CRO 試験番号) | 添付資料番号 |
|------------------------------|------------------------|---------------|---------------------|--|--------------|--|-----------------|-----------|
| マウス/ Crl:CD-1 (ICR) BR | 強制経口投与 (1% CMC 水溶液) | 14 日間 (QD) | 0、500、 1000、2000 | 毒性試験： 6 例／性／群 TK： 対照群 (3 例／性／群) 投与群 (18 例／性／群) | < 500 | ≥ 500 mg/kg/日群：体重減少及び体重增加量減少（雄）、摂餌量減少（投与 1 週）、好中球数、総タンパク及びグロブリンの上昇、アルブミン及び A/G 比の低下 1000 mg/kg/日群（雄）及び 2000 mg/kg/日群：AST 及び ALT の低下 剖検所見：全投与群の雌雄で胃の膨満、肥厚、粘膜面の不整及び膨隆性病巣 投与 14 日（500 mg/kg/日群）： $AUC_{24h} = 146245.0 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ （雄） $AUC_{24h} = 158868.2 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ （雌） | 1398/262 | 4.2.3.2.1 |

2.6.7.6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 (つづき)

| 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 (mg/kg) | 特記すべき所見 | 試験番号 (CRO 試験番号) | 添付資料番号 |
|-----------|---------------------|---|--|--|--------------|---|-----------------|-----------|
| サル／カニクイザル | 強制経口投与 (1% CMC 水溶液) | 最大耐量 検討試験： 各用量 3~4 日間 (QD) 反復投与試験：14 日間 (QD) | 最大耐量 検討試験： 0、100、 300、650、 1000 (漸増投与) 反復投与試験：750 | 最大耐量 検討試験： 2 例／性／群 反復投与試験： 2 例／性 | NA | 最大耐量検討試験： 一般状態：≥ 300 mg/kg/日群の雌で一過性の白色泡状の嘔吐（投与後 4 分から 4.5 時間の間） 体重：1000 mg/kg/日群で軽度減少 血液学的検査：赤血球数及びヘマトクリット値の軽度減少、好中球数の増加、ヘモグロビンの減少（試験 12 日及び 19 日） 反復投与試験 (750 mg/kg/日)： TK：性差なし、C _{max} 及び AUC _{24h} の増加（試験 14 日は試験 1 日の 4~14 倍） 一般状態：一過性の嘔吐、体重減少 (9~14%)、摂餌量減少（雄） 臨床病理学的所見：ヘモグロビン、赤血球数及びヘマトクリット値の軽度減少、好中球数、リンパ球数及びグロブリンの増加 病理組織学的所見：特異的標的臓器毒性なし、ストレスによるリンパ系組織の萎縮（胸腺、リンパ節、脾臓）、胸腺の大きさの減少、骨髄造血亢進 最大耐量 = 750 mg/kg/日 | 1398/283 | 4.2.3.2.9 |

2.6.7.6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 (つづき)

| 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 (mg/kg) | 特記すべき所見 | 試験番号 (CRO 試験番号) | 添付資料番号 |
|-----------|--|--|---|------------|------------------------|--|--------------------------------|------------|
| サル／カニクイザル | 強制経口投与 (1% CMC 水溶液 - 1群、2群、3群、5群、6群及び7群、Tween 80 を0.25%添加した1% CMC 水溶液 - 4群) | フェイズI： 14日間 (BID 又は QD) フェイズII： 単回 | 0、50、250 (BID) 200、1000 (QD) | 雌3例 | 500 (250 mg/kg BID) | ≥ 50 mg/kg (BID) : 一般状態：嘔吐、削瘦 1000 mg/kg (QD) : 病理組織学的所見：2例で主に好酸球性炎症細胞浸潤による中等度の多巣性心筋炎が認められ、付随して出血巣及び心筋変性が認められた。発現時期、分布及び好酸球性炎症細胞浸潤から過敏症心筋炎であることが示唆された。 500 mg/kg (250 mg/kg BID) : AUC _{24h} = 93755 ng·h/mL | CC-10004-TOX-010 (1398/491) | 4.2.3.2.10 |

A/G = アルブミン／グロブリン比；ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；AUC_{24h} = 時間0から投与24時間後までの濃度時間曲線下面積；BID = 1日2回；C_{max} = 最高血漿中濃度；CMC = カルボキシメチルセルロース；NA = 該当なし；QD = 1日1回；TK = トキシコキネティクス

2.6.7.7. 反復投与毒性試験

2.6.7.7A. マウスにおける反復投与毒性試験

報告書の題名：CC-10004：マウスの 28 日間強制経口投与毒性試験

被験物質：アプレミラスト (CC-10004)

動物種／系統：マウス／Crl:CD-1(ICR)BR

投与期間：28 日間

試験番号：1398/289

試験開始週齢：6～8 週齢

休薬期間：該当なし

添付資料番号：4.2.3.2.2

初回投与年月日：20■■年■■月■■日

投与方法：強制経口投与

GLP 適用：適

溶媒／投与形態：1%カルボキシメチルセルロース水溶液

特記事項：なし

無毒性量： $< 250 \text{ mg/kg/日}$

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------------------------------|--------|----------|----------|----------|--------|----------|----------|----------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 250 | 600 | 1500 | 0 (対照) | 250 | 600 | 1500 |
| 動物数（主試験） | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| トキシコキネティクス (CC-10004) : | | | | | | | | |
| 検査例数 | 3 | 18 | 18 | 18 | 3 | 18 | 18 | 18 |
| 試験 1 日 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 88037.5 | 136867.7 | 184202.3 | BLQ | 94086.9 | 177006.2 | 201113.5 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 7627.5 | 9114.5 | 12067.8 | BLQ | 7682.1 | 10974.3 | 17195.3 |
| 試験 28 日 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 101172.5 | 162964.5 | 205842.4 | BLQ | 117864.7 | 194261.8 | 279734.0 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 6849.7 | 9764.7 | 11736.5 | BLQ | 8165.1 | 14132.7 | 14032.6 |
| 特記すべき所見 ^a : | | | | | | | | |
| 死亡／瀕死による安楽死 ^b | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 検査例数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 一般状態 | | | | | | | | |
| 腹部膨満 | - | - | - | - | - | - | P | P |
| 円背位 | - | - | - | - | - | - | P | P |
| 削瘦 | - | - | - | - | - | - | P | - |
| 体重増加量 - 試験 1～4 週 (%) ^c | 3.5 g | - | - | -22.9% | 3.9 g | - | - | - |

2.6.7.7A. マウスにおける反復投与毒性試験

試験番号. 1398/289 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------------------------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 250 | 600 | 1500 | 0 (対照) | 250 | 600 | 1500 |
| 摂餌量 - 試験 1 週 (%) ^c | - | - | - | - | 34.7 g | - | - | -23.9 |
| 眼科学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液学的検査 (試験 4 週) | | | | | | | | |
| 検査例数 | 6 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 5 | 5 |
| 白血球数 ($10^3/\mu\text{L}$) | 5.1 | 6.2 | 6.0 | 5.0 | 4.4 | 5.2 | 3.6 | 8.0 |
| 好中球数 ($10^3/\mu\text{L}$) | 0.8 | 1.9 | 2.4 | 2.3 | 0.6 | 1.3 | 1.0 | 4.5** |
| リンパ球数 ($10^3/\mu\text{L}$) | 4.0 | 3.9 | 3.1 | 2.3 | 3.6 | 3.5 | 2.3 | 2.9 |
| 血液生化学的検査 (試験 4 週) | | | | | | | | |
| 検査例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| グロブリン (g/dL) | 17 | 23 | 25* | 26** | 14 | 23** | 24*** | 26*** |
| 総タンパク (g/dL) | 51 | 54 | 57** | 58*** | 49 | 56*** | 55** | 57*** |
| A/G 比 | 2.0 | 1.4* | 1.3** | 1.3** | 2.6 | 1.5*** | 1.3*** | 1.3*** |
| 検査例数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 臓器重量 ^c | | | | | | | | |
| 肝臓 - 絶対重量 (g) | 1.810 g | 3.0% | 4.9% | 10.8%** | 1.573 g | 2.8% | 3.0% | 10.8% |
| 脾臓 - 絶対重量 (g) | 0.115 g | 32.2%** | 19.1% | 25.2%* | 0.122 g | 33.6% | 30.3% | 64.8%* |
| 剖検所見 | | | | | | | | |
| 肝臓 - 腫大 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| 脾臓 - 腫大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 4 |
| 胃 - 肥厚 | 0 | 1 | 1 | 4 | 0 | 0 | 1 | 5 |
| 病理組織学的検査 ^d | | | | | | | | |
| 心臓 - 大動脈の動脈炎 | 0 | 2 (2.0) | 5 (2.2) | 3 (3.0) | 0 | 2 (2.0) | 3 (2.7) | 8 (3.3) |
| 関節 - 滑膜炎 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.7) |
| 肝臓 | | | | | | | | |
| 小葉中心性肥大 | 0 | 4 (1.5) | 5 (1.6) | 7 (1.7) | 0 | 2 (2.0) | 5 (1.4) | 8 (1.4) |
| 造血亢進 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 4 (1.0) |
| 肺 - 血管周囲の炎症性細胞浸潤 | 0 | 4 (1.8) | 4 (1.5) | 6 (1.7) | 0 | 1 (3.0) | 6 (1.5) | 6 (1.8) |
| 頸下リンパ節 - 造血亢進 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) |
| 腸間膜リンパ節 - 造血亢進 | 0 | 4 (1.3) | 6 (1.3) | 4 (1.3) | 0 | 1 (2.0) | 1 (1.0) | 4 (2.0) |
| 骨髄 (大腿骨) - 造血亢進 | 2 (1.5) | 2 (2.0) | 4 (1.8) | 6 (1.8) | 0 | 3 (1.7) | 3 (2.0) | 5 (2.0) |
| 骨髄 (胸骨) - 造血亢進 | 0 | 0 | 0 | 5 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 脾臓 - 造血亢進 | 10 (1.9) | 12 (2.4) | 11 (2.5) | 10 (2.8) | 11 (1.6) | 10 (2.2) | 12 (2.7) | 12 (2.8) |

2.6.7.7A. マウスにおける反復投与毒性試験

試験番号. 1398/289 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------|--------|----------------|----------------|-----------------|--------|----------------|-----------------|-----------------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 250 | 600 | 1500 | 0 (対照) | 250 | 600 | 1500 |
| 胃 | | | | | | | | |
| 角化亢進 | 0 | 6 (1.2) | 8 (1.6) | 10 (1.9) | 0 | 6 (1.3) | 10 (1.8) | 10 (2.1) |
| 前胃の胃炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) |
| 胸腺 - 動脈炎 | 0 | 0 | 3 (2.3) | 4 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.7) |

A/G = アルブミン／グロブリン比 ; AUC_{24h} = 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; BLQ = 定量限界未満 ; C_{max} = 最高血漿中濃度 ; P = 何らかの異常所見 ; - = 特記すべき所見なし ; * = p < 0.05、** = p < 0.01、*** = p < 0.001 (Dunnett の検定)

a 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。毒性学的に意義のある結果／悪影響を太字で示す。

b 1500 mg/kg/日群の雄 1 例の死因は投与過誤によるものであり、被験物質投与に関連したものではなかった。600 mg/kg/日群の雌 1 例の死因は不明であった。

1500 mg/kg/日群の雌 2 例では全身性動脈炎がみられ、死亡又は早い段階で安楽死に供した（安楽死前に 2 例中 1 例において呼吸促迫を伴う動作緩慢及び冷感が観察された）。

c 対照群は平均値を示す。被験物質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。

d 数値は影響を受けた動物数を示す。括弧内の数値は平均重症度を示し、影響がみられた組織のグレード（主観的評価による半定量的な 5 段階のグレード；1 = 軽微、2 = 軽度、3 = 中等度、4 = やや重度、5 = 重度に基づく）の合計を影響のみられた組織の数で割ったものとする。

2.6.7.B. マウスにおける反復投与毒性試験

報告書の題名 : CC-10004 : マウスの 4 週間強制経口投与毒性試験

被験物質 : アプレミラスト (CC-10004)

動物種／系統 : マウス／Crl:CD-1(ICR)BR

投与期間 : 4 週間

試験番号 : 1398/297

試験開始週齢 : 約 5~6 週齢

休薬期間 : 該当なし

添付資料番号 : 4.2.3.2.3

初回投与年月日 : 20■■年■■月■■日

投与方法 : 強制経口投与

GLP 適用 : 適

溶媒／投与形態 : 1%カルボキシメチルセルロース水溶液

特記事項 : なし

無毒性量 : 雄 : < 5 mg/kg/日、雌 : 25 mg/kg/日

| 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------------------------|-----------|--------|---------|----------------|---------|-----------|--------|---------|---------|---------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 5 | 25 | 75 | 150 | 0 (対照) | 5 | 25 | 75 | 150 |
| 動物数 (主試験) | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| トキシコキネティクス (CC-10004) : | | | | | | | | | | |
| 検査例数 | 3 | 18 | 18 | 18 | 18 | 3 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| 試験 2 日 | | | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 6049.6 | 19403.7 | 33671.4 | 46384.4 | BLQ | 8573.5 | 19944.9 | 37543.3 | 55733.8 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 982.1 | 2046.0 | 3280.7 | 6044.6 | BLQ | 1102.4 | 2938.2 | 4115.7 | 5480.4 |
| 試験 28 日 | | | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 6327.1 | 16206.5 | 54157.6 | 65576.1 | BLQ | 6254.2 | 17108.9 | 41374.4 | 66846.3 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 750.8 | 1333.4 | 3950.1 | 3409.3 | BLQ | 791.4 | 2023.3 | 4416.6 | 6108.5 |
| 特記すべき所見 ^a : | | | | | | | | | | |
| 死亡／瀕死による安楽死 | 0 | 0 | 0 | 1 ^b | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 検査例数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 一般状態 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 体重 | 34.9 g | 35.3 g | 36.7 g | 35.0 g | 36.2 g | 28.8 g | 28.3 g | 29.4 g | 29.8 g | 29.6 g |
| 摂餌量 | 31.8 g | 34.9 g | 35.3 g | 34.8 g | 34.1 g | 33.8 g | 35.1 g | 33.2 g | 36.9 g | 35.3 g |
| 眼科学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

2.6.7.7B. マウスにおける反復投与毒性試験

試験番号. 1398/297 (つづき)

| 性別 投与量 (mg/kg/日) | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------------------------|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------|-----|-----|----------------|----------------|
| | 0 (対照) | 5 | 25 | 75 | 150 | 0 (対照) | 5 | 25 | 75 | 150 |
| 血液学的検査 検査例数 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| リンパ球数 ($10^3/\mu\text{L}$) | 4.6 | - | 3.4 | 3.0 | 3.3* | 4.1 | - | - | 2.9 | 2.5** |
| 血液生化学的検査 検査例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| アルブミン (g/L) | 32 | 29 | 32 | 32 | 32 | 34 | 33 | 34 | 35 | 31* |
| グロブリン (g/L) | 20 | 22 | 21 | 20 | 21 | 16 | 17 | 17 | 18 | 20** |
| A/G 比 | 1.6 | 1.4 | 1.5 | 1.6 | 1.6 | 2.2 | 2.0 | 2.1 | 1.9 | 1.5*** |
| 検査例数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 剖検所見 | | | | | | | | | | |
| 胃 - 肥厚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 病理組織学的検査 ^c | | | | | | | | | | |
| 心臓 - 大動脈起始部の動脈炎 | 0 | 1 (2.0) | 1 (2.0) | 2 (2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 肺 - 血管周囲の炎症性細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 1 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸腺 - 動脈炎 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎臓 - 動脈炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃 - 角化亢進 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.0) | 3 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 3 (2.3) |

A/G = アルブミン／グロブリン比 ; AUC_{24h} = 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; BLQ = 定量限界未満 ; C_{max} = 最高血漿中濃度 ; - = 特記すべき所見なし ; * = p < 0.05, ** = p < 0.01, *** = p < 0.001 (Dunnett の検定)

^a 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。毒性学的に意義のある結果／悪影響を太字で示す。

^b 試験 9 日に皮膚病変及び背部の腫大がみられた動物番号 41 番を除外した。

^c 数値は影響を受けた動物数を示す。括弧内の数値は平均重症度を示し、影響がみられた組織のグレード（主観的評価による半定量的な 5 段階のグレード；1 = 軽微、2 = 軽度、3 = 中等度、4 = やや重度、5 = 重度に基づく）の合計を影響のみられた組織の数で割ったものとする。

2.6.7.C. マウスにおける反復投与毒性試験

報告書の題名 : CC-10004 : マウスの 4 週間強制経口投与毒性試験

被験物質 : アプレミラスト (CC-10004)

動物種／系統 : マウス / Crl:CD-1(ICR)BR

投与期間 : 4 週間

試験番号 : 1398/333

試験開始週齢 : ~8 週齢

休薬期間 : 該当なし

添付資料番号 : 4.2.3.2.4

初回投与年月日 : 20■■年■■月■■日

投与方法 : 強制経口投与

GLP 適用 : 適

溶媒／投与形態 : 1%カルボキシメチルセルロース水溶液

特記事項 : なし

無毒性量 : 4 mg/kg/日

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 1 | 2 | 4 | 0 (対照) | 1 | 2 | 4 |
| 動物数 (主試験) | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| トキシコキネティクス (CC-10004) : | | | | | | | | |
| 検査例数 | 3 | 18 | 18 | 18 | 3 | 18 | 18 | 18 |
| 試験 1 日 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 1131.5 | 3288.0 | 6008.1 | BLQ | 1276.0 | 3403.9 | 7322.5 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 331.5 | 554.3 | 1164.4 | BLQ | 313.2 | 668.2 | 1256.1 |
| 試験 28 日 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 841.8 | 2176.1 | 3809.7 | BLQ | 881.8 | 1375.5 | 3991.9 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 272.4 | 388.9 | 658.0 | BLQ | 266.0 | 570.3 | 859.8 |
| 死亡 (強制経口投与に関連) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 特記すべき所見 ^a : | | | | | | | | |
| 検査例数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 一般状態 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 体重 | 38.9 g | - | - | - | 28.6 g | - | - | - |
| 摂餌量 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 眼科学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液生化学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 臓器重量 | - | - | - | - | - | - | - | - |

2.6.7.7C. マウスにおける反復投与毒性試験

試験番号. 1398/333 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|--------|---|---|---|--------|---|---|---|
| | 0 (対照) | 1 | 2 | 4 | 0 (対照) | 1 | 2 | 4 |
| 割検所見 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 病理組織学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |

AUC_{24h} = 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; BLQ = 定量限界未満 ; C_{max} = 最高血漿中濃度 ; - = 特記すべき所見なし^a 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。

2.6.7.D. マウスにおける反復投与毒性試験

報告書の題名 : CC-10004 : マウスの 13 週間強制経口投与毒性試験

被験物質 : アプレミラスト (CC-10004)

動物種／系統 : マウス／Crl:CD-1(ICR)BR

投与期間 : 13 週間

試験番号. 1398/373

試験開始週齢 : 6~7 週齢

休薬期間 : 該当なし

添付資料番号 : 4.2.3.2.5

初回投与年月日 : 20■年■月■日

投与方法 : 強制経口投与

GLP 適用 : 適

溶媒／投与形態 : 1%カルボキシメチルセルロース水溶液

特記事項 : なし

無毒性量 : 8 mg/kg/日

| 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------------------------|-----------|--------|--------|---------|---------|-----------|--------|--------|--------|---------|
| | 0 (対照) | 2 | 4 | 8 | 16 | 0 (対照) | 2 | 4 | 8 | 16 |
| 投与量 (mg/kg/日) | | | | | | | | | | |
| 動物数 (主試験) | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| トキシコキネティクス (CC-10004) : | | | | | | | | | | |
| 検査例数 | 3 | 18 | 18 | 18 | 18 | 3 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| 試験 1 日 | | | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 2315.1 | 4743.0 | 10720.8 | 13735.5 | BLQ | 2607.3 | 4993.0 | 7865.4 | 17414.8 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 442.9 | 982.3 | 1305.2 | 2531.0 | BLQ | 507.5 | 756.7 | 1348.1 | 2309.7 |
| 試験 13 週 | | | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 2143.2 | 4068.5 | 9607.8 | 15959.8 | BLQ | 2417.5 | 4763.9 | 8987.5 | 14895.1 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 350.5 | 613.0 | 990.6 | 1781.6 | BLQ | 508.3 | 747.9 | 1003.2 | 1725.0 |
| 死亡／瀕死による安楽死 ^a | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 特記すべき所見 ^b : | | | | | | | | | | |
| 検査例数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 体重 | 40.8 g | - | - | - | - | 32.5 g | - | - | - | - |
| 摂餌量 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 一般状態 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 眼科学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液生化学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

2.6.7.7D. マウスにおける反復投与毒性試験

試験番号. 1398/373 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-----------------------|-----------|---|---|---|----------------|-----------|---|---|---|----------------|
| | 0 (対照) | 2 | 4 | 8 | 16 | 0 (対照) | 2 | 4 | 8 | 16 |
| 臓器重量 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 剖検所見 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 病理組織学的検査 ^c | | | | | | | | | | |
| 心臓（大動脈起始部）－動脈炎 | 0 | - | - | - | 1 (1.0) | 0 | - | - | - | 2 (1.0) |
| 肺－血管周囲の炎症性細胞浸潤 | - | - | - | - | - | 0 | - | - | - | 1 (1.0) |
| 胸腺－動脈炎 | - | - | - | - | - | 0 | - | - | - | 1 (1.0) |

AUC_{24h} = 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; BLQ = 定量限界未満 ; C_{max} = 最高血漿中濃度 ; - = 特記すべき所見なし^a被験物質の投与に関連した死亡はなかった。動物 16 (Group 2) は頸骨の化膿性肉芽腫がみられたため、評価から除外した。動物 11 (Group 1) は採血手順に伴う眼損のために評価から除外した。動物 13 及び動物 81 (いずれも Group 2) の死亡は投与手技の過誤によるものであった。^b 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。毒性学的に意義のある結果／悪影響を太字で示す。^c 数値は影響を受けた動物数を示す。括弧内の数値は平均重症度を示し、影響がみられた組織のグレード（主観的評価による半定量的な 5 段階のグレード；1 = 軽微、2 = 軽度、3 = 中等度、4 = やや重度、5 = 重度に基づく）の合計を影響のみられた組織の数で割ったものとする。

2.6.7.E. マウスにおける反復投与毒性試験

報告書の題名 : CC-10004 : マウスの 90 日間強制経口投与毒性試験

被験物質 : アプレミラスト (CC-10004)

動物種／系統 : マウス / Crl:CD1(ICR)

投与期間 : 90 日間

試験番号 : CC-10004-TOX-002

試験開始週齢 : 8~9 週齢

休薬期間 : 該当なし

添付資料番号 : 4.2.3.2.6

初回投与年月日 : 20 [] 年 [] 月 [] 日

投与方法 : 強制経口投与

GLP 適用 : 適

溶媒／投与形態 : 1%カルボキシメチルセルロース水溶液

特記事項 : CRP 及びハプトグロビン測定

無毒性量 : 100 mg/kg/日

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------------------|--------|-------|----------------|--------|----------------|-------|-------|--------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 100 | 300 | 1000 | 0 (対照) | 100 | 300 | 1000 |
| 動物数 (主試験) | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| トキシコネティクス (CC-10004) : | | | | | | | | |
| 検査例数 | 3 | 18 | 18 | 18 | 3 | 18 | 18 | 18 |
| 試験 0 日 ^a | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 27604 | 58967 | 101553 | BLQ | 35368 | 87410 | 158833 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 4981 | 5542 | 8027 | BLQ | 3865 | 8436 | 17213 |
| 試験 27 日 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 25483 | 72764 | 82270 | BLQ | 20135 | 60045 | 93969 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 3388 | 4882 | 6457 | BLQ | 2853 | 4184 | 6441 |
| 試験 86 日 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 24318 | 52419 | 80724 | BLQ | 25478 | 54890 | 87828 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 2925 | 4078 | 5196 | BLQ | 2967 | 4318 | 6442 |
| 検査例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 死亡／瀕死による安楽死 ^b | 0 | 0 | 1 ^c | 0 | 2 ^d | 0 | 0 | 0 |
| 特記すべき所見 ^e : | | | | | | | | |
| 一般状態 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 体重 (%) ^f | | | | | | | | |
| 試験 13 週 | 37.6 g | 5% | 6% | 5% | 31.4 g | 11%* | 12%* | 11%* |

2.6.7.7E. マウスにおける反復投与毒性試験

試験番号. CC-10004-TOX-002 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------------------|----------|----------|------------------|------------------------|----------|------------------|------------------|-----------------------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 100 | 300 | 1000 | 0 (対照) | 100 | 300 | 1000 |
| 摂餌量 (%) ^f | | | | | | | | |
| 試験 3~4 週 | 8.3 g | 10% | 8% | 23% | 9.6 g | - | - | 8% |
| 血液学的検査 | 検査例数 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 好中球数 ($10^3/\mu\text{L}$) | | | | | | | | |
| 試験 1 週 | 1.01 | - | 1 (8.06) | 2 (4.01-5.36) | 0.80 | - | 1 (4.08) | 3 (2.66-4.13) |
| 試験 13 週 | 0.78 | - | - | - | 0.55 | - | - | 1 (4.07) |
| リンパ球数 ($10^3/\mu\text{L}$) | | | | | | | | |
| 試験 1 週 | 5.10 | 4.35 | 2.95* | 3.36 | 3.79 | 3.08 | 2.32 | 3.96 |
| 血液生化学的検査 | 検査例数 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| ハプトグロビン ($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | | | |
| 試験 1 週 | 50.0 | - | 1 (287.6) | 4 (195.6-885.2) | 8.4 | 1 (178.3) | 1 (318.5) | 4 (84.1-963.2) |
| 試験 13 週 | 72.7 | - | - | 2 (223.0-246.0) | 38.4 | - | 1 (580.5) | - |
| 臓器重量 | | | | | | | | |
| 絶対重量 (g) | | | | | | | | |
| 肝臓 | 2.0280 g | 2.2078 g | 2.2294 g | 2.3522 g* | 1.7822 g | 2.1623 g* | 2.1927 g* | 2.1532 g* |
| 胸腺 | 0.0238 g | 0.0285 g | 0.0330 g | 0.0272 g | 0.0267 g | 0.0366 g | 0.0392 g | 0.0490 g** |
| 剖検所見 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 病理組織学的検査 ^g | | | | | | | | |
| 大動脈（縦隔） | 検査例数 | 10 | 0 | 1 | 10 | 10 | 0 | 0 |
| 大動脈周囲の炎症 | | - | - | - | 0 | | | 1 (4) |
| 心臓 | 検査例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 大動脈起始部の動脈炎 | | - | - | - | 0 | - | 1 (3) | 1 (3) |
| 血管の線維化 | | - | - | - | 0 | - | - | 1 (4) |
| 血管の鉱質沈着 | | - | - | - | 0 | - | - | 1 (2) |
| 心筋の変性／壞死 | 0 | - | 1 (2) | 1 (3) | - | - | - | - |
| 心筋の線維化 | 0 | - | 1 (2) | 1 (3) | - | - | - | - |
| 心筋の鉱質沈着 | 0 | - | - | 1 (3) | - | - | - | - |
| 慢性炎症 | 0 | - | - | 1 (2) | - | - | - | - |
| 色素沈着 | 0 | - | 1 (1) | 1 (3) | - | - | - | - |

2.6.7.7E. マウスにおける反復投与毒性試験

試験番号. CC-10004-TOX-002 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------|--------|-----|-------|---------|--------|-------|-------|-------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 100 | 300 | 1000 | 0 (対照) | 100 | 300 | 1000 |
| 肺 検査例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 血管周囲の炎症 | 0 | - | 1 (2) | 1 (3) | 0 | 1 (1) | 1 (2) | 1 (1) |
| 細気管支周囲の炎症 | - | - | - | - | 0 | - | 1 (2) | 2 (3) |
| 血管の変性 | 0 | - | - | 1 (4) | - | - | - | - |
| 出血 | 0 | - | - | 1 (3) | - | - | - | - |
| 肝臓 検査例数 | 10 | 0 | 1 | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 |
| 小葉中心性肥大 | 0 | | - | 5 (1) | 0 | | | 1 (1) |
| 腸間膜リンパ節 検査例数 | 9 | 0 | 1 | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 |
| 血管周囲の炎症 | 0 | | - | 1 (2) | - | | | - |
| リンパ球系細胞枯渇 | 0 | | - | 1 (3) | - | | | - |
| 脾臓 検査例数 | 10 | 0 | 1 | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 |
| 血管周囲の炎症 | 0 | | - | 1 (4) | - | | | - |
| 脾臓 検査例数 | 10 | 0 | 1 | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 |
| リンパ球系細胞枯渇 | 0 | | - | 2 (2.5) | - | | | - |
| 胸腺 検査例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| リンパ球系細胞枯渇 | 0 | - | - | 3 (2.3) | - | - | - | - |

AUC_{24h} = 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; BLQ = 定量限界未満 ; C_{max} = 最高血漿中濃度 ; - = 特記すべき所見なし ; * = p < 0.05, ** = p < 0.01 (分散分析及び Dunnett の検定)

^a 投与初日を試験 0 日、投与の最初の週を試験 0 週とする。

^b 被験物質の投与に関連した死亡はなかった。

^c 偶発的に外傷を負った雄 1 例を安楽死に供した。

^d 試験 9 日に横隔膜ヘルニアが原因と考えられる雌 1 例の死亡を確認した。試験 81 日に原因不明の瀕死状態の雌 1 例を安楽死に供した。

^e 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。毒性学的に意義のある結果／悪影響を太字で示す。

^f 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。

^g 数値は影響を受けた動物数を示す。括弧内の数値は平均重症度を示し、影響がみられた組織のグレード（主観的評価による半定量的な 4 段階のグレード；1 = 軽微、2 = 軽度、3 = 中等度、4 = 重度に基づく）の合計を影響のみられた組織の数で割ったものとする。

2.6.7.F. マウスにおける反復投与毒性試験

報告書の題名 : CC-10004 : マウスの 6 カ月間強制経口投与毒性試験

被験物質 : アプレミラスト (CC-10004)

動物種／系統 : マウス／Crl:CD-1(ICR)

投与期間 : 182～184 日

試験番号 : CC-10004-TOX-004

試験開始週齢 : 10 週齢

休薬期間 : 該当なし

添付資料番号 : 4.2.3.2.7

初回投与年月日 : 20██年██月██日

投与方法 : 強制経口投与

GLP 適用 : 適

溶媒／投与形態 : 1%カルボキシメチルセルロース水溶液

特記事項 : ハプトグロビン測定

無毒性量 : 10 mg/kg/日

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------------------|--------|-------------------|-------|-------|--------|------|-------|--------|
| | 0 (対照) | 10 | 100 | 1000 | 0 (対照) | 10 | 100 | 1000 |
| 動物数 (主試験) | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| トキシコキネティクス : | | | | | | | | |
| 検査例数 | 6 | 38 | 38 | 38 | 6 | 38 | 38 | 38 |
| CC-10004 | | | | | | | | |
| 試験 22 日 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 4876 | 38528 | 88893 | BLQ | 5703 | 34929 | 108687 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 869 | 2757 | 5494 | BLQ | 1408 | 2920 | 6377 |
| 試験 177 日 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 5614 | 21289 | 72183 | BLQ | 5842 | 32491 | 76010 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 826 | 2381 | 4640 | BLQ | 902 | 2101 | 5874 |
| CC-16085 (M3) | | | | | | | | |
| 試験 177 日 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 5.29 ^a | 87.6 | 345 | BLQ | 15.2 | 132 | 416 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 2.79 ^a | 7.63 | 20.7 | BLQ | 4.14 | 8.33 | 29.7 |
| CC-16166 (M12) | | | | | | | | |
| 試験 177 日 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 1459 | 11144 | 48170 | BLQ | 1856 | 27056 | 114619 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 128 | 1765 | 2698 | BLQ | 155 | 1987 | 6201 |

2.6.7.7F. マウスにおける反復投与毒性試験

試験番号. CC-10004-TOX-004 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|----------------|------|----------|----------|--------|-------|----------|----------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 10 | 100 | 1000 | 0 (対照) | 10 | 100 | 1000 |
| 特記すべき所見 ^b : | | | | | | | | |
| 検査例数 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| 死亡／瀕死による安楽死 ^c | 1 ^d | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 体重 - 試験 26 週 (%) ^e | 40.3 g | - | - | - | 30.7 g | 8.5%* | 10.1%** | 16.3%** |
| 摂餌量 | | | | | | | | |
| 試験 25~26 週 (g/animal/day) ^e | 6.0 g | - | - | - | 5.5 g | - | 1.8% | 7.3% |
| 一般状態 ^c | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液学的検査 | | | | | | | | |
| 試験 12 週 - 検査例数 | 7 | 8 | 7 | 8 | 5 | 8 | 8 | 8 |
| 試験 26 週 - 検査例数 | 6 | 8 | 7 | 5 | 7 | 8 | 8 | 8 |
| 白血球数 (10 ³ /μL) | | | | | | | | |
| 試験 12 週 | 6.96 | 5.48 | 4.69* | 4.65* | 2.76 | 4.14 | 5.30 | 4.20 |
| 好中球数 (10 ³ /μL) ^f | | | | | | | | |
| 試験 12 週 | 0.82 | - | - | 1 (2.26) | 0.58 | - | 1 (2.02) | - |
| 試験 26 週 | 0.56 | - | 1 (5.89) | 1 (3.05) | 0.58 | - | 1 (2.05) | 1 (2.83) |
| リンパ球数 (10 ³ /μL) | | | | | | | | |
| 試験 12 週 | 5.88 | 4.41 | 3.48** | 3.26** | 2.02 | 3.11 | 4.04 | 2.92 |
| 血液生化学的検査 | | | | | | | | |
| 試験 12 週 - 検査例数 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| 試験 26 週 - 検査例数 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 6 |
| 総タンパク (g/dL) | | | | | | | | |
| 試験 12 週 | 5.5 | 5.8* | 5.7 | 5.9** | 5.7 | 5.5 | 5.9 | 6.2 |
| 試験 26 週 | 5.5 | 5.9 | 6.0* | 6.2** | 5.6 | 5.6 | 6.2 | 6.0 |
| グロブリン (g/dL) | | | | | | | | |
| 試験 12 週 | 2.0 | 2.2 | 2.2 | 2.4** | 1.9 | 1.9 | 2.2 | 2.7 |
| 試験 26 週 | 2.2 | 2.4 | 2.5 | 2.6** | 2.0 | 2.0 | 2.6 | 2.6 |
| A/G 比 | | | | | | | | |
| 試験 12 週 | 1.72 | 1.65 | 1.65 | 1.46 | 2.04 | 1.92 | 1.71 | 1.46** |
| 試験 26 週 | 1.52 | 1.44 | 1.41 | 1.35 | 1.81 | 1.76 | 1.52 | 1.37** |

2.6.7.7F. マウスにおける反復投与毒性試験

試験番号. CC-10004-TOX-004 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--|----------|----|-----------------|-----------------|----------|----|-----------------|-----------------|
| | 0 (対照) | 10 | 100 | 1000 | 0 (対照) | 10 | 100 | 1000 |
| 投与量 (mg/kg/日) | | | | | | | | |
| ハプトグロビン ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^f | | | | | | | | |
| 試験 12 週 | 34.8 | - | 1 (166.0) | 2 (121.6-278.2) | 140.7 | - | 2 (301.8-310.6) | 4 (248.8-302.0) |
| 試験 26 週 | 57.4 | - | 2 (239.6-586.2) | 2 (217.8-408.4) | 81.7 | - | 3 (244.7-370.0) | 2 (826.8-924.0) |
| 臓器重量 (絶対重量) ^e | | | | | | | | |
| 肝臓 | 2.0942 g | - | 8.0% | 9.8% | 1.5745 g | - | 24.9%** | 32.1%** |
| 精巣 | 0.2376 g | - | 21.6%** | 20.8%** | NA | NA | NA | NA |
| 心臓 | 0.2140 g | - | - | - | 0.1709 g | - | - | 11.8%* |
| 臓器重量 (相対重量) ^e | | | | | | | | |
| 脳 | 1.227 g | - | - | - | 1.672 | - | -10.8%** | -14.1%** |
| 剖検所見 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 病理組織学的検査 ^g | | | | | | | | |
| 腹壁 検査例数 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血腫 | | | | 1 (P) | | | | |
| 血管／血管周囲の炎症 | | | | 1 (2.0) | | | | |
| 色素沈着 | | | | 1 (4.0) | | | | |
| 胆嚢 検査例数 | 12 | 0 | 1 | 13 | 11 | 0 | 0 | 13 |
| 壊死／炎症／線維化 | - | | - | - | 0 | | | 1 (4.0) |
| 心臓 検査例数 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| 大動脈起始部の慢性活動性炎症 | 0 | - | 2 (1.5) | - | 0 | - | - | 1 (3.0) |
| 心筋の慢性活動性炎症 | - | - | - | - | 0 | - | - | 2 (2.0) |
| 血管周囲の慢性活動性炎症 | 0 | - | 1 (2.0) | - | 0 | - | - | 3 (2.3) |
| 大動脈起始部の軟骨化生 | 0 | - | 1 (1.0) | 4 (1.3) | 0 | - | - | - |
| 血管の鉱質沈着 | 0 | - | 1 (2.0) | 1 (2.0) | 0 | - | 1 (1.0) | 1 (2.0) |
| 肝臓 検査例数 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| 小葉中心性肝細胞肥大 | 0 | - | 2 (1.0) | 11 (1.0) | 0 | - | 4 (1.0) | 11 (1.0) |
| 癒着／細菌性 | 0 | - | - | 1 (P) | - | - | - | - |
| 線維化 | 0 | - | 1 (3.0) | 1 (2.0) | 0 | - | - | 1 (3.0) |
| 梗塞葉 | 0 | - | - | 1 (P) | - | - | - | - |
| 慢性炎症 | 0 | - | - | 1 (5.0) | - | - | - | - |
| 血管／血管周囲の慢性活動性炎症 | 0 | - | 1 (3.0) | - | - | - | - | - |

2.6.7.7F. マウスにおける反復投与毒性試験

試験番号. CC-10004-TOX-004 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | |
|-----------------|------|--------|----|---------|---------|--------|----|-----|---------|
| | | 0 (対照) | 10 | 100 | 1000 | 0 (対照) | 10 | 100 | 1000 |
| 乳腺 | 検査例数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 | 0 | 0 | 12 |
| 血腫 | | | | | | 0 | | | 1 (P) |
| 出血 | | | | | | 0 | | | 1 (5.0) |
| 隣接した筋組織の慢性活動性炎症 | | | | | | 0 | | | 1 (3.0) |
| 色素沈着 | | | | | | 0 | | | 1 (2.0) |
| 慢性活動性血管炎 | | | | | | 0 | | | 1 (5.0) |
| 腸間膜 | 検査例数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 血腫 | | | | | | | | | 1 (P) |
| 血管壊死 | | | | | | | | | 1 (3.0) |
| 慢性活動性血管炎 | | | | | | | | | 1 (5.0) |
| 脾臓 | 検査例数 | 15 | 0 | 1 | 15 | 15 | 0 | 0 | 15 |
| 単核球細胞浸潤 | | 0 | | - | 1 (1.0) | 0 | | | 1 (1.0) |
| 骨格筋 | 検査例数 | 15 | 0 | 1 | 15 | 15 | 0 | 0 | 15 |
| 血腫 | | 0 | | 1 (P) | - | - | | | - |
| 出血 | | 0 | | 1 (5.0) | - | - | | | - |
| 血管／血管周囲の炎症 | | 0 | | 1 (3.0) | - | - | | | - |

A/G = アルブミン／グロブリン比 ; AUC_{24h} = 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; BLQ = 定量限界未満 ; C_{max} = 最高血漿中濃度 ; NA = 該当なし ; P = 何らかの異常所見 ; - = 特記すべき所見なし ; * = p < 0.05、** = p < 0.01 (分散分析及び Dunnett の検定)

a 1 及び 2 時間時点でのみ定量可能な濃度が認められた。

b 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。毒性学的に意義のある結果／悪影響を太字で示す。

c 1000 mg/kg/日群の死亡／瀕死による安楽死に供された動物では、自発運動低下、粗毛、平衡感覚障害、四肢の腫脹／運動障害、皮膚弛緩、削瘦、四肢／体幹の蒼白、呼吸困難又は呼吸数減少、頭部後屈、眼球の瞳孔の位置異常及び肛門外生殖器部の茶褐色物の一般状態観察所見の 1 つ以上がみられた。

d 試験 31 日に投与過誤により死亡した。

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。

f 対照群は平均値を示す。投与群は影響を受けた動物の発生頻度と実測値を示す。

g 数値は影響を受けた動物数を示す。括弧内の数値は平均重症度を示し、影響がみられた組織のグレード（主観的評価による半定量的な 5 段階のグレード；1 = 軽微、2 = 軽度、3 = 中等度、4 = やや重度、5 = 重度に基づく）の合計を影響のみられた組織の数で割ったものとする。

2.6.7.7G. ラットにおける反復投与毒性試験

報告書の題名 : CC-10004 : ラットの 90 日間強制経口投与毒性試験

被験物質 : アプレミラスト (CC-10004)

動物種／系統 : ラット／Crl:CD(SD)

投与期間 : 92 日間

試験番号 : CC-10004-TOX-003

試験開始週齢 : 9 週齢

休薬期間 : 82／83 日間

添付資料番号 : 4.2.3.2.8

(雄 : 1000 mg/kg、雌 : 30 mg/kg)^a

初回投与年月日 : 20■年■月■日

投与方法 : 強制経口投与

GLP 適用 : 適

溶媒／投与形態 : 1%カルボキシメチルセルロース水溶液

特記事項 : ハプトグロビン測定

無毒性量 : 推定できず

最大耐量 : 雄 : 30 mg/kg/日、雌 : 3 mg/kg/日

| 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------------------------|--------|------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|------|------|-----------------|-----------------|
| | 0 (対照) | 30 | 100 | 300 | 1000 | 0 (対照) | 0.3 | 3 | 10 | 30 |
| 動物数 (主試験) | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 動物数 (回復試験) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| トキシコキネティクス (CC-10004) : | | | | | | | | | | |
| 検査例数 | 3 | 6 | 6 | 6 | 6 | 3 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 試験 0 日 ^b | | | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 1665 | 2519 | 3880 | 7831 | BLQ | 1389 | 5754 | 18552 | 44015 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 214 | 332 | 349 | 659 | BLQ | 96.4 | 814 | 1791 | 2725 |
| 試験 88 日 | | | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 1281 | NA ^a | NA ^a | NA ^a | BLQ | 592 | 6984 | NA ^a | NA ^a |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 169 | NA ^a | NA ^a | NA ^a | BLQ | 76.5 | 1002 | NA ^a | NA ^a |
| 特記すべき所見 ^c : | | | | | | | | | | |
| 検査例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 死亡／瀕死による安楽死 ^d | 0 | 1 | 10 | 10 | 7 | 0 | 0 | 0 | 10 | 6 |
| 累積体重増加量 - 試験 0～5 日 | 5 g | 6 g | 7 g | -5 g | -13 g** | 7 g | 2 g | 2 g | 2 g | -25 g** |

2.6.7.7G. ラットにおける反復投与毒性試験

試験番号. CC-10004-TOX-003 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|--------------------------------|--------|-------|-------|--------|--------|--------|------|------|--------|---------|
| | 0 (対照) | 30 | 100 | 300 | 1000 | 0 (対照) | 0.3 | 3 | 10 | 30 |
| 検査例数 | 10 | 9 | 0 | 0 | 3 | 10 | 10 | 10 | 0 | 4 |
| 体重増加量 - 試験 0~90 日 ^e | 233 g | - | | | -11% | 92 g | - | - | | -29% |
| 摂餌量 - 試験 0~3 日 ^e | 26 g | - | - | - | - | 19 g | - | - | - | -47%** |
| 摂餌量 - 試験 4~14 日 ^e | 28 g | - | - | NA | - | 21 g | - | - | -19%** | -19% |
| 一般状態 (脚注参照) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液学的検査 | | | | | | | | | | |
| 試験 0 週 ^b | 検査例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 試験 3 週 | 検査例数 | 10 | 10 | 8 | 0 | 3 | 10 | 10 | 10 | 6 |
| 白血球数 (10 ³ /μL) | | | | | | | | | | |
| 試験 0 週 ^b | | 11.54 | 10.49 | 9.77 | 12.35 | 12.65 | 5.28 | 5.28 | 5.66 | 10.15** |
| 試験 3 週 | | 11.83 | 12.82 | 14.42 | NA | 15.11 | 7.49 | 6.48 | 8.25 | 16.62** |
| 好中球数 (10 ³ /μL) | | | | | | | | | | |
| 試験 0 週 ^b | | 1.42 | 1.42 | 1.20 | 4.16 | 3.78 | 0.83 | 0.76 | 0.93 | 3.24 |
| 試験 3 週 | | 1.68 | 1.94 | 4.31 | NA | 2.15 | 1.22 | 1.00 | 1.08 | 9.84** |
| 単球数 (10 ³ /μL) | | | | | | | | | | |
| 試験 0 週 ^b | | 0.17 | 0.15 | 0.12 | 0.32* | 0.23 | 0.06 | 0.07 | 0.08 | 0.29 |
| 血液生化学的検査 | | | | | | | | | | |
| アルブミン (g/dL) | | | | | | | | | | |
| 試験 0 週 ^b | | 4.2 | 4.2 | 4.2 | 3.8* | 3.9 | 4.6 | 4.7 | 4.6 | 3.5** |
| 試験 3 週 | | 4.1 | 4.1 | 3.7 | NA | 4.1 | 4.5 | 4.5 | 4.3 | 3.0** |
| グロブリン (g/dL) | | | | | | | | | | |
| 試験 0 週 ^b | | 2.2 | 2.2 | 2.3 | 2.4 | 2.5* | 2.2 | 2.4 | 2.3 | 2.9** |
| 試験 3 週 | | 2.3 | 2.6 | 2.8 | NA | 2.5 | 2.3 | 2.4 | 2.6* | 3.5** |
| A/G 比 | | | | | | | | | | |
| 試験 0 週 ^b | | 1.98 | 1.96 | 1.89 | 1.62* | 1.60** | 2.05 | 1.98 | 1.97 | 1.25** |
| 試験 3 週 | | 1.79 | 1.60 | 1.35** | NA | 1.61 | 1.96 | 1.86 | 1.67** | 0.84** |
| ハプトグロビン (mg/mL) | | | | | | | | | | |
| 試験 0 週 ^b | | 3.13 | 4.35 | 4.48 | 13.80* | 14.74* | 3.07 | 4.06 | 5.52 | 20.22** |
| 試験 3 週 | | 0.34 | 0.47 | 0.97* | NA | 0.29 | 0.31 | 0.40 | 0.99** | 2.96** |
| 検査例数 | 10 | 9 | 0 | 0 | 3 | 10 | 10 | 10 | 0 | 4 |

2.6.7.7G. ラットにおける反復投与毒性試験

試験番号. CC-10004-TOX-003 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-----------------------|----------|------|---------|---------|---------|----------------------|-----|---------|----|---------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 30 | 100 | 300 | 1000 | 0 (対照) | 0.3 | 3 | 10 | 30 |
| 臓器重量 ^c | | | | | | | | | | |
| 胸腺 | 0.2686 g | -16% | NA | NA | -21% | 0.2213 g | -5% | -9% | NA | -41%** |
| 剖検所見 (予定外の死亡) | | | | | | | | | | |
| 検査例数 | 0 | 1 | 10 | 10 | 7 | 0 | 0 | 0 | 10 | 6 |
| 副腎 | | | | | | | | | | |
| 腫大あるいは暗赤色化 | | - | P | P | P | | | | P | P |
| 腸管 | | | | | | | | | | |
| 黄色又は暗赤色内容物 | | - | P | P | P | | | | P | - |
| 膨満 | | - | P | - | P | | | | P | P |
| 腸重積 | | - | P | - | - | | | | P | - |
| 直腸脱出 | | - | - | P | - | | | | - | - |
| リンパ節 | | | | | | | | | | |
| 腫大 | | - | P | P | - | | | | P | P |
| 腸間膜 | | | | | | | | | | |
| 白色巣 | | P | - | - | - | | | | - | - |
| 唾液腺 | | | | | | | | | | |
| 腫大／灰色化／淡色 | | - | P | P | P | | | | - | - |
| 脾臓 | | | | | | | | | | |
| 小型化／淡色 | | - | - | P | P | | | | P | P |
| 胃 | | | | | | | | | | |
| 膨満あるいは暗赤色巣 | | - | P | P | P | | | | P | P |
| 胸腺 | | | | | | | | | | |
| 小型化 | | - | P | P | P | | | | - | P |
| 水腫 | | - | - | - | P | | | | - | - |
| 剖検所見 (計画剖検) | - | - | NA | NA | - | - | - | - | NA | - |
| 病理組織学的検査 ^f | | | | | | | | | | |
| 腸間膜 | 検査例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 脂肪組織萎縮 | | 0 | 1 (2.0) | 4 (3.5) | 3 (3.3) | 6 (3.7) | 0 | - | - | 9 (3.9) |
| 血管の変性 | | 0 | - | - | - | 3 ^g (3.7) | 0 | - | - | - |
| 出血 | | 0 | - | - | - | 3 (2.0) | 0 | - | - | - |
| 血管周囲の線維化 | | 0 | - | 6 (2.2) | 5 (2.8) | 4 (2.5) | 0 | - | - | 2 (4.0) |
| 急性／亜急性炎症 | | 0 | - | 6 (1.8) | 6 (2.3) | 6 (3.2) | 0 | 1 (2.0) | - | 9 (2.0) |
| | | | | | | | | | | 5 (2.4) |

2.6.7.7G. ラットにおける反復投与毒性試験

試験番号. CC-10004-TOX-003 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|---------------|--------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 30 | 100 | 300 | 1000 | 0 (対照) | 0.3 | 3 | 10 | 30 |
| 胃 検査例数 | 10 | 1 | 10 | 10 | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 | 10 |
| 腺胃 | | | | | | | | | | |
| 水腫 | 0 | 1 (2.0) | 3 (1.3) | 1 (1.0) | 3 (3.3) | 0 | | | 5 (2.0) | - |
| 急性炎症 | 0 | 1 (4.0) | 6 (2.5) | 5 (3.0) | 5 (2.8) | 0 | | | - | 1 (1.0) |
| びらん／潰瘍 | 0 | - | 4 (2.8) | 1 (2.0) | 2 (2.0) | 0 | | | 3 (2.7) | - |
| 粘膜の出血 | 0 | - | 1 (3.0) | - | 1 (1.0) | 0 | | | 2 (1.5) | - |
| 前胃 | | | | | | | | | | |
| 水腫 | 0 | 1 (4.0) | 4 (2.5) | 1 (2.0) | 3 (4.3) | 0 | | | - | 1 (2.0) |
| 急性炎症 | 0 | 1 (5.0) | 5 (2.4) | 5 (2.2) | 6 (2.0) | 0 | | | - | 2 (2.5) |
| 角化亢進 | 0 | 1 (3.0) | 5 (2.4) | 4 (3.0) | 2 (2.5) | 0 | | | - | 1 (1.0) |
| びらん／潰瘍 | 0 | 1 (3.0) | 2 (3.0) | 1 (4.0) | 3 (2.3) | 0 | | | - | - |
| 粘膜の出血 | 0 | - | - | 1 (3.0) | - | 0 | | | - | - |
| 十二指腸 検査例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 粘膜の出血 | 0 | - | - | - | - | 0 | - | - | 1 (2.0) | - |
| 急性／亜急性炎症 | 0 | 4 (1.0) | 2 (2.5) | 1 (2.0) | 1 (1.0) | 0 | 2 (1.0) | 2 (1.0) | 2 (2.0) | - |
| 空腸 検査例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 粘膜の出血 | 0 | - | - | - | - | 0 | - | - | 4 (4.3) | - |
| 急性／亜急性炎症 | 0 | 4 (1.3) | 3 (2.7) | 4 (2.3) | 5 (2.2) | 0 | 1 (1.0) | 2 (1.0) | 8 (2.4) | 4 (3.8) |
| うつ血 | 0 | - | 2 (2.5) | - | - | 0 | - | - | 1 (2.0) | - |
| 回腸 検査例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 粘膜の出血 | 0 | - | - | - | - | 0 | - | - | 4 (3.5) | - |
| 急性／亜急性炎症 | 0 | 4 (1.5) | 6 (3.2) | 5 (1.8) | 5 (2.4) | 0 | 1 (1.0) | 2 (1.0) | 9 (2.7) | 5 (3.8) |
| うつ血 | 0 | - | 1 (3.0) | - | - | 0 | - | - | 1 (2.0) | - |
| 盲腸 検査例数 | 10 | 1 | 10 | 10 | 10 | 10 | 1 | 0 | 10 | 10 |
| 拡張粘膜腺 | 0 | - | 6 (2.5) | - | 2 (2.5) | 0 | - | | - | 2 (1.5) |
| 水腫 | 0 | - | 3 (2.0) | 3 (2.7) | - | 0 | - | | 2 (1.5) | 2 (2.0) |
| 急性／亜急性炎症 | 0 | - | 5 (1.8) | 6 (2.7) | 2 (2.0) | 0 | - | | 8 (2.1) | 5 (3.4) |
| 結腸 検査例数 | 10 | 1 | 10 | 10 | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 | 10 |
| 拡張粘膜腺 | 0 | - | 2 (2.0) | 1 (3.0) | - | 0 | | | - | - |
| 急性／亜急性炎症 | 0 | - | 3 (2.0) | 3 (1.0) | 3 (2.3) | 0 | | | 4 (2.0) | 3 (3.0) |
| 直腸 検査例数 | 10 | 1 | 10 | 10 | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 | 10 |
| 拡張粘膜腺 | 0 | 1 (1.0) | 2 (2.0) | 2 (2.0) | 2 (1.5) | 0 | | | - | - |
| 急性／亜急性炎症 | 0 | - | 2 (2.5) | 1 (1.0) | 3 (1.7) | 0 | | | 3 (2.3) | 2 (3.0) |

2.6.7.7G. ラットにおける反復投与毒性試験

試験番号. CC-10004-TOX-003 (つづき)

| 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|---------------|------|--------|---------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|---------|----------|
| 投与量 (mg/kg/日) | | 0 (対照) | 30 | 100 | 300 | 1000 | 0 (対照) | 0.3 | 3 | 10 | 30 |
| 胸腺 | 検査例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 8 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| リンパ球系細胞枯渇／壊死 | | 0 | 6 (1.8) | 9 (3.4) | 8 (4.3) | 5 (5.0) | 0 | 3 (1.0) | 4 (1.8) | 8 (4.1) | 10 (3.6) |
| 好中球性炎症 | | 0 | 1 (5.0) | 6 (2.3) | 7 (1.9) | 5 (1.8) | 0 | - | - | 3 (1.7) | 4 (1.0) |
| リンパ節 | | | | | | | | | | | |
| 腸間膜 | 検査例数 | 10 | 1 | 10 | 10 | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 | 10 |
| リンパ球系細胞枯渇 | | 0 | 1 (2.0) | 8 (3.4) | 8 (3.8) | 7 (4.4) | 0 | | | 9 (3.4) | 7 (2.9) |
| 血管の変性 | | 0 | - | - | - | 1 (5.0) | 0 | | | - | 3 (3.0) |
| 好中球性炎症 | | 0 | 1 (3.0) | 1 (5.0) | - | 4 (2.3) | 0 | | | - | - |
| 膝窩 | 検査例数 | 8 | 1 | 9 | 4 | 7 | 8 | 0 | 0 | 9 | 8 |
| リンパ球系細胞枯渇 | | 0 | 1 (3.0) | 7 (3.4) | 1 (4.0) | 5 (4.8) | 0 | | | 5 (3.2) | 5 (2.8) |
| パイル板 | 検査例数 | 10 | 10 | 10 | 8 | 9 | 10 | 10 | 10 | 8 | 10 |
| リンパ球系細胞枯渇 | | 0 | 2 (2.5) | 8 (3.6) | 6 (4.3) | 5 (4.8) | 0 | - | - | 6 (3.7) | 6 (4.0) |
| 脾臓 | 検査例数 | 10 | 1 | 10 | 10 | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 | 10 |
| リンパ球系細胞枯渇 | | 0 | 1 (3.0) | 9 (3.7) | 8 (4.3) | 7 (4.9) | 0 | | | 9 (4.0) | 8 (2.6) |
| 副腎 | 検査例数 | 10 | 2 | 10 | 10 | 10 | 10 | 1 | 0 | 10 | 10 |
| 皮質の肥大／過形成 | | 0 | 1 (1.0) | 6 (2.2) | 7 (3.0) | 7 (3.9) | 0 | - | | 7 (1.6) | 6 (2.5) |
| 皮質の出血 | | 0 | - | 3 (2.0) | 4 (2.3) | 5 (2.6) | 0 | - | | - | - |
| 心臓 | 検査例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9 | 10 |
| 血管変性 | | 0 | - | - | - | - | 0 | - | - | 1 (3.0) | - |
| 大動脈起始部の出血 | | 0 | - | 1 (5.0) | - | - | 0 | - | - | - | - |
| 大動脈起始部の炎症 | | 0 | - | 1 (3.0) | - | 1 (2.0) | 0 | - | - | 1 (3.0) | - |
| 心外膜の炎症 | | 0 | 1 (1.0) | - | - | - | 0 | - | - | - | - |
| 血管周囲の炎症 | | 0 | - | 1 (3.0) | - | - | 0 | - | - | 1 (5.0) | - |
| 大腿骨骨髓 | 検査例数 | 10 | 1 | 10 | 10 | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 | 10 |
| 骨髄細胞減少 | | 0 | - | 2 (1.0) | 2 (1.5) | 5 (2.2) | 0 | | | - | - |
| 赤血球系細胞枯渇 | | 0 | - | - | - | 3 (3.7) | 0 | | | - | - |
| 出血 | | 0 | - | - | - | 3 (2.0) | 0 | | | - | - |
| 唾液腺 | | | | | | | | | | | |
| 頸下 | 検査例数 | 10 | 1 | 10 | 10 | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 | 10 |
| 腺房細胞の萎縮 | | 0 | - | 6 (2.3) | 5 (3.0) | 7 (2.6) | 0 | | | 4 (2.5) | 2 (2.0) |
| 舌下 | 検査例数 | 0 | 0 | 5 | 4 | 5 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 粘液産生 | | | | 1 (3.0) | 3 (3.0) | 3 (4.0) | | | | 1 (3.0) | 1 (3.0) |

2.6.7.7G. ラットにおける反復投与毒性試験

試験番号. CC-10004-TOX-003 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
|------|---------------|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------|-----|---|----------------|----|
| | 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 30 | 100 | 300 | 1000 | 0 (対照) | 0.3 | 3 | 10 | 30 |
| 食道 | 検査例数 | 10 | 1 | 10 | 10 | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 | 10 |
| 角化亢進 | | 0 | 1 (3.0) | 6 (3.5) | 6 (2.5) | 4 (2.5) | 0 | | | 3 (2.3) | - |

A/G = アルブミン／グロブリン比；AUC_{24h} = 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積；BLQ = 定量限界未満；C_{max} = 最高血漿中濃度；NA = 該当なし；P = 何らかの異常所見；* = p < 0.05、** = p < 0.01 (Dunnett の検定)；- = 特記すべき所見なし

^a 死亡多数及び動物の状態悪化により、100、300 及び 1000 mg/kg/日群の雄及び 10 及び 30 mg/kg/日群の雌の投与を早期に中止した。1000 mg/kg/日群の雄生存例 3 例及び 30 mg/kg/日群の雌生存例 4 例については、82 日間又は 83 日間の回復試験に供した。

^b 投与初日を試験 0 日、投与の最初の週を試験 0 週とする。

^c 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。毒性学的に意義のある結果／悪影響を太字で示す。

^d 死亡／瀕死による安楽死に供された動物では、皮膚弛緩、自発運動低下、後肢の運動障害、平衡感覚障害、筋攣縮、四肢又は体幹の蒼白、虚脱、浅速呼吸、削瘦及び粗毛の一般状態観察所見の 1 つ以上がみられた。

^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。

^f 病理組織学的検査には、剖検時まで生存させた 1 群及び 5 群の全動物、死亡又は瀕死により安楽死に供した動物、並びに剖検前に安楽死に供した 3 群の雄及び 4 群の雌雄動物の組織を用いた。心臓、胸腺、小腸及び腸間膜に関する検査では、剖検時まで生存させた 2 群、3 群及び 4 群の動物についても検査した。数値は影響を受けた動物数を示す。括弧内の数値は平均重症度を示し、影響がみられた組織のグレード（主観的評価による半定量的な 5 段階のグレード；1 = 軽微、2 = 軽度、3 = 中等度、4 = やや重度、5 = 重度に基づく）の合計を影響のみられた組織の数で割ったものとする。

^g 腸間膜部以外の隣接した他組織

2.6.7.H. サルにおける反復投与毒性試験

報告書の題名 : CC-10004 : サルの 28 日間強制経口投与毒性試験

被験物質 : アプレミラスト (CC-10004)

動物種／系統 : サル／カニクイザル

投与期間 : 28 日間

試験番号 : 1398/296

試験開始週齢 : 70~109 週齢

休薬期間 : 該当なし

添付資料番号 : 4.2.3.2.11

初回投与年月日 : 20■■年■■月■■日

投与方法 : 強制経口投与

GLP 適用 : 適

溶媒／投与形態 : 1%カルボキシメチルセルロース水溶液

特記事項 : なし

無毒性量 : 650 mg/kg/日

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 50 | 180 | 650 | 0 (対照) | 50 | 180 | 650 |
| 動物数 (主試験) | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| トキシコキネティクス (CC-10004) : | | | | | | | | |
| 検査例数 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 試験 1 日 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 16139.6 | 27914.1 | 35999.2 | BLQ | 11185.7 | 16560.8 | 39044.0 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 1813.9 | 2700.0 | 3118.8 | BLQ | 1727.2 | 1735.9 | 2553.6 |
| 試験 28 日 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 15079.0 | 52892.7 | 78988.8 | BLQ | 9665.6 | 34772.4 | 58271.1 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 1804.1 | 4364.5 | 5180.9 | BLQ | 1764.5 | 3215.0 | 6206.8 |
| 特記すべき所見 ^a : | | | | | | | | |
| 検査例数 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 死亡／瀕死による安楽死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重 - 試験 29 日 ^b | 2.27 kg | - | - | - | 2.07 kg | - | - | - |
| 摂餌量 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 一般状態 | | | | | | | | |
| 嘔吐 | - | - | P | P | - | - | P | - |
| 投与液逆流 | - | P | P | P | - | - | P | P |
| 流涎 | - | P | - | - | - | - | P | - |
| 眼科学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |

2.6.7.7H. サルにおける反復投与毒性試験

試験番号. 1398/296 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------------------------|--------|------|------|------|--------|-----|-----|------|
| | 0 (対照) | 50 | 180 | 650 | 0 (対照) | 50 | 180 | 650 |
| 心電図検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液学的検査 | | | | | | | | |
| 検査例数 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 好中球数 ($10^3/\mu\text{L}$) | 5.0 | 10.1 | 11.3 | 19.4 | 4.3 | 6.8 | 9.6 | 15.8 |
| 血液生化学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 尿検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 剖検所見 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 骨髄像 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 臓器重量 (絶対重量) ^b | | | | | | | | |
| 肝臓 | 48.3 g | - | - | 25% | - | - | - | - |
| 病理組織学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |

AUC_{24h} = 時間 0 から投与 24 時間までの濃度時間曲線下面積 ; BLQ = 定量限界未満 ; C_{max} = 最高血漿中濃度 ; P = 何らかの異常所見 ; - = 特記すべき所見なし^a 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。毒性学的に意義のある結果／悪影響を太字で示す。^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.I. サルにおける反復投与毒性試験

報告書の題名 : CC-10004 : サルの 13 週間強制経口投与毒性試験

被験物質 : アプレミラスト (CC-10004)

動物種／系統 : サル／カニクイザル

投与期間 : 13 週間

試験番号. 1398/368

試験開始週齢 : 80~108 週齢

休薬期間 : 該当なし

添付資料番号 : 4.2.3.2.12

初回投与年月日 : 20■■年■■月■■日

投与方法 : 強制経口投与

GLP 適用 : 適

溶媒／投与形態 : 1%カルボキシメチルセルロース水溶液

特記事項 : なし

無毒性量 : 300 mg/kg/日

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------------------|--------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|---------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 25 | 85 | 300 | 0 (対照) | 25 | 85 | 300 |
| 動物数 (本試験) | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| トキシコキネティクス (CC-10004) : | | | | | | | | |
| 検査例数 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 試験 1 日 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 12136.1 | 12372.5 | 14746.8 | BLQ | 21097.5 | 15351.6 | 22711.1 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 1440.9 | 1522.9 | 1097.5 | BLQ | 1743.6 | 1287.7 | 2139.1 |
| 試験 13 週 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 13254.2 | 12592.2 | 32523.2 | BLQ | 12460.9 | 20293.1 | 23306.7 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 1841.5 | 1637.6 | 3101.9 | BLQ | 1728.2 | 2084.0 | 2821.0 |
| 特記すべき所見 ^a : | | | | | | | | |
| 死亡／瀕死による安楽死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 摂餌量 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 一般状態 | | | | | | | | |
| 嘔吐／空吐 | - | - | - | P | - | - | - | P |
| 流涎 | - | P | P | P | - | P | P | P |
| 心電図検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 心拍数検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 眼科学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |

2.6.7.I. サルにおける反復投与毒性試験

試験番号. 1398/368 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 0 (対照) | 25 | 85 | 300 | 0 (対照) | 25 | 85 | 300 |
| 血液学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液生化学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 尿検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 剖検所見 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 臓器重量 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 病理組織学的検査 ^b | | | | | | | | |
| 肝臓 - 肝細胞空胞化 | 2 (1.5) | 3 (2.3) | 3 (2.3) | 3 (2.0) | 1 (1.0) | 2 (2.0) | 3 (1.3) | 3 (2.0) |

AUC_{24h} = 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; BLQ = 定量限界未満 ; C_{max} = 最高血漿中濃度 ; P = 何らかの異常所見 ; - = 特記すべき所見なし^a 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。^b 数値は影響を受けた動物数を示す。括弧内の数値は平均重症度を示し、影響がみられた組織のグレード（主観的評価による半定量的な 4 段階のグレード；1 = 軽微、2 = 軽度、3 = 中等度、4 = 重度に基づく）の合計を影響のみられた組織の数で割ったものとする。

2.6.7.J. サルにおける反復投与毒性試験

報告書の題名 : CC-10004 : サルの 12 カ月間強制経口投与毒性試験

被験物質 : アプレミラスト (CC-10004)

動物種／系統 : サル／カニクイザル

投与期間 : 365 日間又は 366 日間^a

試験番号 : CC-10004-TOX-005

試験開始週齢 : 約 2 歳齢

休薬期間 : 該当なし

添付資料番号 : 4.2.3.2.13

初回投与年月日 : 20■■年■■月■■日

投与方法 : 経口投与 (経鼻カテーテル)

GLP 適用 : 適

溶媒／投与形態 : 1%カルボキシメチルセルロース水溶液

特記事項 : FACS 解析、CRP 及びハプトグロビン測定

無毒性量 : 600 mg/kg/日

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------------------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 60 | 180 | 600 | 0 (対照) | 60 | 180 | 600 |
| 動物数 (本試験) | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| トキシコキネティクス | | | | | | | | |
| 検査例数 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 分析対象物質 : CC-10004 | | | | | | | | |
| 試験 0 日 ^b | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 9964 | 19537 | 34717 | BLQ | 12996 | 22401 | 25678 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 774 | 1613 | 2158 | BLQ | 1159 | 1653 | 1622 |
| 試験 101 日 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 9983 | 14141 | 23548 | BLQ | 10718 | 12724 | 23451 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 1213 | 1528 | 2554 | BLQ | 1509 | 1371 | 2757 |
| 試験 358 日 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 16443 | 23841 | 42608 | BLQ | 17526 | 22561 | 26936 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 1265 | 2413 | 4533 | BLQ | 1596 | 1833 | 2367 |
| 分析対象物質 : CC-16085 (M3) | | | | | | | | |
| 試験 358 日 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 452 | 804 | 2768 | BLQ | 858 | 847 | 1065 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 23.5 | 54.9 | 187 | BLQ | 48.3 | 54.7 | 61.5 |

2.6.7.7J. サルにおける反復投与毒性試験

試験番号. CC-10004-TOX-005 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------------------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|---------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 60 | 180 | 600 | 0 (対照) | 60 | 180 | 600 |
| 分析対象物質 : CC-16166 (M12) | | | | | | | | |
| 試験 358 日 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 50695 | 71723 | 90035 | BLQ | 43629 | 28234 | 63662 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 2573 | 4224 | 5788 | BLQ | 2220 | 1471 | 3416 |
| 分析対象物質 : CC-10007 | | | | | | | | |
| 試験 0、101、358 日 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| 特記すべき所見 ^c : | | | | | | | | |
| 検査例数 (試験 13、39、51 週) | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 死亡／瀕死による安楽死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重 (試験 52 週) | 3116 g | 2782 g | 2822 g | 2644 g | 2843 g | 2992 g | 2683 g | 2675 g |
| 一般状態 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液学的検査 | | | | | | | | |
| 好中球数 (10 ³ /μL) | | | | | | | | |
| 試験 13 週 | 2.73 | 5.46 | 4.16 | 14.73** | 2.31 | 3.73 | 10.46 | 12.05* |
| 試験 39 週 | 3.61 | 5.10 | 6.31 | 13.04** | 3.41 | 6.77 | 7.58 | 10.63** |
| フィブリノーゲン (mg/dL) | | | | | | | | |
| 試験 51 週 | 245 | 287 | 320 | 353* | 254 | 270 | 327* | 346** |
| 血液生化学的検査 | | | | | | | | |
| C-反応性タンパク質 (mg/dL) | | | | | | | | |
| 試験 51 週 | 2.31 | 2.70 | 27.50 | 7.39 | 4.36 | 2.03 | 4.81 | 3.04 |
| ハプトグロビン (mg/dL) | | | | | | | | |
| 試験 51 週 | 48 | 77 | 97 | 117 | 70 | 92 | 107 | 144 |
| FACS 解析 | | | | | | | | |
| T 細胞 (number/μL) | | | | | | | | |
| 試験 13 週 | 5465 | 3964 | 2759** | 2440** | 3378 | 3383 | 3520 | 3113 |
| 試験 51 週 | 5420 | 4220 | 3085 | 3746 | 3171 | 4310 | 3465 | 3269 |
| NK 細胞 (number/μL) | | | | | | | | |
| 試験 13 週 | 1249 | 773 | 663 | 560** | 679 | 625 | 484 | 628 |
| 試験 51 週 | 495 | 443 | 472 | 416 | 588 | 593 | 462 | 463 |
| 眼科学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 心電図検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 剖検所見 | - | - | - | - | - | - | - | - |

2.6.7.7J. サルにおける反復投与毒性試験

試験番号. CC-10004-TOX-005 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------|--------|----|-----|-----|--------|----|-----|-----|
| | 0 (対照) | 60 | 180 | 600 | 0 (対照) | 60 | 180 | 600 |
| 投与量 (mg/kg/日) | | | | | | | | |
| 臓器重量 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 病理組織学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |

AUC_{24h} = 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; BLQ = 定量限界未満 ; C_{max} = 最高血漿中濃度 ; CRP = C-反応性タンパク質 ; - = 特記すべき所見なし ; * = p < 0.05, ** = p < 0.01 (Dunnett の検定)

^a 試験 1 日に雄の動物番号 1884 に代えて動物番号 1879 を使用した。試験 18 日に雌の動物番号 1899 に代えて動物番号 1903 を使用した。

^b 投与初日を試験 0 日とする。

^c 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。

2.6.7.8. in vitro 遺伝毒性試験**2.6.7.8A. in vitro 遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験）**

報告書の題名：CC-10004：5種類のヒスチジン要求性ネズミチフス菌を用いる
復帰突然変異試験

被験物質：アプレミラスト（CC-10004）

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験

独立して実施した試験数：2

試験番号：1398/282

菌株：ネズミチフス菌

プレート数：3

添付資料番号：4.2.3.3.1.1

代謝活性化系：アロクロル 1254 誘導ラット肝 S9

分析細胞数／培養： $\sim 10^8$

GLP 適用：適

溶媒：被験物質：ジメチルスルホキシド（DMSO）

処理年月日：20■年■月■日

陽性対照：水（アジ化ナトリウム及びグルタルアルデヒド）
DMSO（他の全陽性対照）

処理：プレート法で 3 日間

細胞毒性：なし

遺伝毒性：なし

2.6.7.8A. *in vitro* 遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験）

試験番号. 1398/282 (つづき)

| 代謝活性化 | 被験物質 | 用量段階 ($\mu\text{g}/\text{plate}$) | 試験 1 : 復帰コロニー数 (平均値 \pm 標準偏差) | | | | |
|----------|-------------|--|---------------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------------|
| | | | TA98 | TA100 | TA1535 | TA1537 | TA102 |
| 代謝活性化系なし | DMSO | 100 $\mu\text{L}/\text{plate}$ | 24 \pm 11 | 118 \pm 9 | 22 \pm 7 | 12 \pm 4 | 282 \pm 13 |
| | アプレミラスト | 1.6 | 42 \pm 5 | 124 \pm 19 | 16 \pm 5 | 13 \pm 6 | 267 \pm 15 |
| | | 8 | 32 \pm 7 | 147 \pm 11 | 16 \pm 2 | 15 \pm 3 | 246 \pm 73 |
| | | 40 | 38 \pm 14 | 122 \pm 14 | 16 \pm 1 | 16 \pm 6 | 278 \pm 27 |
| | | 200 | 37 \pm 10 | 138 \pm 5 | 23 \pm 9 | 14 \pm 6 | 227 \pm 32 |
| | | 1000 | 38 \pm 4 | 134 \pm 17 | 12 \pm 2 | 14 \pm 3 | 280 \pm 23 |
| | | 5000 | 28 \pm 7 ^{ab} | 119 \pm 13 ^{ab} | 10 \pm 7 ^{ab} | 8 \pm 1 ^{ab} | 247 \pm 12 ^{ab} |
| | 2-ニトロフルオレン | 5.0 | 699 \pm 63 | NA | NA | NA | NA |
| | アジ化ナトリウム | 2.0 | NA | 688 \pm 37 | 541 \pm 49 | NA | NA |
| 代謝活性化系あり | 9-アミノアクリジン | 50.0 | NA | NA | NA | 99 \pm 3 | NA |
| | グルタルアルデヒド | 25.0 | NA | NA | NA | NA | 533 \pm 41 |
| | DMSO | 100 $\mu\text{L}/\text{plate}$ | 47 \pm 12 | 121 \pm 9 | 21 \pm 7 | 16 \pm 2 | 289 \pm 61 |
| | アプレミラスト | 1.6 | 35 \pm 4 | 106 \pm 25 | 18 \pm 3 | 19 \pm 2 | 327 \pm 9 |
| | | 8 | 32 \pm 6 | 160 \pm 9 | 19 \pm 6 | 14 \pm 4 | 326 \pm 29 |
| | | 40 | 32 \pm 9 | 116 \pm 7 | 21 \pm 6 | 14 \pm 7 | 269 \pm 41 |
| | | 200 | 36 \pm 4 | 109 \pm 35 | 24 \pm 8 | 13 \pm 5 | 355 \pm 14 |
| | | 1000 | 33 \pm 8 | 130 \pm 20 | 22 \pm 3 | 16 \pm 1 | 327 \pm 43 |
| | | 5000 | 33 \pm 2 ^b | 119 \pm 6 ^{ab} | 24 \pm 8 ^b | 14 \pm 7 ^b | 320 \pm 41 ^b |
| | ベンゾ(a)ピレン | 10.0 | 1902 \pm 136 | NA | NA | NA | NA |
| | 2-アミノアントラセン | 5.0 | NA | 1913 \pm 51 | 169 \pm 41 | 272 \pm 109 | NA |
| | 2-アミノアントラセン | 20.0 | NA | NA | NA | NA | 1773 \pm 178 |

2.6.7.8A. *in vitro* 遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験）

試験番号. 1398/282 (つづき)

| 代謝活性化 | 被験物質 | 用量段階 ($\mu\text{g}/\text{plate}$) | 試験 2 : 復帰コロニー数 (平均値 \pm 標準偏差) | | | | |
|----------|-------------|--|---------------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | | | TA98 | TA100 | TA1535 | TA1537 | TA102 |
| 代謝活性化系なし | DMSO | 100 $\mu\text{L}/\text{plate}$ | 34 \pm 8 | 144 \pm 14 | 21 \pm 3 | 17 \pm 2 | 307 \pm 14 |
| | アプレミラスト | 156.25 | 27 \pm 7 | 153 \pm 2 | 19 \pm 4 | 14 \pm 7 | 339 \pm 29 |
| | | 312.5 | 24 \pm 5 | 150 \pm 20 | 16 \pm 2 | 13 \pm 4 | 317 \pm 25 |
| | | 625 | 42 \pm 13 | 124 \pm 41 | 19 \pm 1 | 16 \pm 7 | 296 \pm 42 |
| | | 1250 | 34 \pm 7 | 155 \pm 3 | 17 \pm 7 | 12 \pm 6 | 253 \pm 13 |
| | | 2500 | 26 \pm 4 ^c | 126 \pm 9 | 15 \pm 6 | 14 \pm 6 ^c | 288 \pm 19 |
| | | 5000 | 25 \pm 7 ^{abc} | 142 \pm 23 ^{ab} | 13 \pm 2 ^{ab} | 10 \pm 2 ^{abc} | 264 \pm 53 ^{ab} |
| | 2-ニトロフルオレン | 5.0 | 906 \pm 235 | NA | NA | NA | NA |
| | アジ化ナトリウム | 2.0 | NA | 616 \pm 20 | 573 \pm 44 | NA | NA |
| | 9-アミノアクリジン | 50.0 | NA | NA | NA | 192 \pm 31 | NA |
| 代謝活性化系あり | グルタルアルデヒド | 25.0 | NA | NA | NA | NA | 730 \pm 23 |
| | DMSO | 50 $\mu\text{L}/\text{plate}$ | 30 \pm 6 | 166 \pm 19 | 18 \pm 7 | 17 \pm 4 | 377 \pm 65 |
| | アプレミラスト | 156.25 | 34 \pm 13 | 161 \pm 23 | 17 \pm 4 | 19 \pm 9 | 412 \pm 7 |
| | | 312.5 | 36 \pm 2 | 166 \pm 27 | 14 \pm 5 | 17 \pm 5 | 399 \pm 21 |
| | | 625 | 28 \pm 1 | 155 \pm 14 | 22 \pm 6 | 11 \pm 9 | 349 \pm 26 |
| | | 1250 | 29 \pm 5 | 161 \pm 6 | 15 \pm 10 | 17 \pm 6 | 325 \pm 40 |
| | | 2500 | 29 \pm 8 | 132 \pm 18 | 15 \pm 4 | 17 \pm 8 | 336 \pm 45 |
| | | 5000 | 30 \pm 2 ^b | 131 \pm 12 ^b | 25 \pm 2 ^b | 17 \pm 1 ^b | 303 \pm 30 ^b |
| | ベンゾ(a)ピレン | 10.0 | 228 \pm 33 | NA | NA | NA | NA |
| | 2-アミノアントラセン | 5.0 | NA | 1600 \pm 108 | 128 \pm 24 | 231 \pm 23 | NA |
| | 2-アミノアントラセン | 20.0 | NA | NA | NA | NA | 1528 \pm 388 |

NA = 該当なし

^a 手動計測^b 沈殿物観察^c 背景細菌叢がわずかに薄い

2.6.7.8B. in vitro 遺伝毒性試験（染色体異常試験）

報告書の題名：CC-10004：ヒト末梢血培養リンパ球を用いる染色体異常試験

被験物質：アプレミラスト (CC-10004)

試験の種類：染色体異常試験

独立して実施した試験数：2

試験番号：1398/280

系統：ヒト末梢血リンパ球

プレート数：4（対照群）

添付資料番号：4.2.3.3.1.2

2（処理群）

代謝活性化系：アロクロル 1254 誘導ラット肝 S9 分析細胞数／培養：100

GLP 適用：適

溶媒：被験物質：ジメチルスルホキシド (DMSO)、陽性対照：DMSO

処理年月日：20■年■月■日

処理：試験 1：S9 存在下又は非存在下で 3 時間処理後 17 時間回復時間

試験 2：S9 非存在下で 20 時間連続処理又は S9 存在下で 3 時間処理後 17 時間回復時間

細胞毒性：なし

遺伝毒性：なし

| 代謝活性化 | 被験物質 | 用量段階 ($\mu\text{g/mL}$) | 染色体異常を有する細胞数 | | | | | | | | 分裂指数 |
|----------|------------------|------------------------------|--------------|---------|----------|---------|----------|-------|--------|--------|------|
| | | | g | Chr del | Chr exch | Ctd del | Ctd exch | Other | Abs +g | Abs -g | |
| 試験 1 | | | | | | | | | | | |
| 代謝活性化系なし | 溶媒 (DMSO) | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 10.9 |
| | アプレミラスト | 60.13 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 3 | 3 | 10.2 |
| | | 183.5 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 6.4 |
| | | 448.0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 1 | 6.8 |
| | 4-ニトロキノリン 1-オキシド | 2.50 | 16 | 14 | 0 | 34 | 26 | 1 | 91 | 75 | ND |
| 代謝活性化系あり | 溶媒 (DMSO) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 11.2 |
| | アプレミラスト | 60.13 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 | 11.0 |
| | | 183.5 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 | 7.8 |
| | | 448.0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 6.1 |
| | シクロフオスファミド | 6.25 | 23 | 10 | 0 | 75 | 6 | 0 | 114 | 91 | ND |

2.6.7.8B. *in vitro* 遺伝毒性試験（染色体異常試験）

試験番号. 1398/280 (つづき)

| 代謝活性化 | 被験物質 | 用量段階 ($\mu\text{g/mL}$) | 染色体異常を有する細胞数 | | | | | | | | 分裂指數 |
|----------|------------------|------------------------------|--------------|---------|----------|---------|----------|-------|--------|--------|------|
| | | | g | Chr del | Chr exch | Ctd del | Ctd exch | Other | Abs +g | Abs -g | |
| 試験 2 | | | | | | | | | | | |
| 代謝活性化系なし | 溶媒 (DMSO) | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 4 | 3 | 4.5 |
| | アプレミラスト | 358.4 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 3 | 3.5 |
| | | 560.0 | 0 | 0 | 0 | 12 | 1 | 0 | 13 | 13 | 3.1 |
| | | 700.0 | 3 | 1 | 0 | 5 | 0 | 0 | 9 | 6 | 2.5 |
| | 4-ニトロキノリン 1-オキシド | 2.50 | 3 | 6 | 0 | 38 | 24 | 0 | 71 | 68 | ND |
| 代謝活性化系あり | 溶媒 (DMSO) | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 8.4 |
| | アプレミラスト | 60.13 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 7.0 |
| | | 183.5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 5.8 |
| | | 448.0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 1 | 0 | 5 | 5 | 4.6 |
| | シクロフオスファミド | 6.25 | 8 | 8 | 0 | 66 | 17 | 0 | 99 | 91 | ND |

ND = 算出せず

2.6.7.9. in vivo 遺伝毒性試験（骨髓小核試験）

報告書の題名 : CC-10004 : マウス経口投与による骨髄細胞の小核試験

被験物質 : アプレミラスト (CC-10004)

試験方法 : 小核試験

処理計画 : 2 日間反復投与 (1 日 1 回投与)

試験番号. 1398/281

動物種／系統 : マウス／CD-1

計測時間 : 最終投与より 24 時間後

添付資料番号 : 4.2.3.3.2

週齢 : 3~4 週齢

投与方法 : 強制経口投与

GLP 適用 : 適

評価した細胞 : 多染性赤血球

溶媒／投与形態 : 1%カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液

分析細胞数／動物 : 1000 (多染性赤血球 + 正染性赤血球)

投与年月日 : 20■年■月■日

特記事項 : 用量設定試験及び主試験ともに、マウスに設定用量を 1 日 1 回、2 日間反復投与した。

毒性／細胞毒性 : 2000 mg/kg で体重減少及び体重増加量減少、用量設定試験で 1 例死亡

遺伝毒性 : なし

曝露証明 : なし

| 被験物質 | 投与量 (mg/kg) | 動物数 | 一般状態 | 小核化多染性赤血球の 1000 細胞あたりの群平均出現頻度 (平均値±標準偏差) | 多染性赤血球 : 正染性赤血球の平均比率 | 体重 (g) (試験 3 日の群平均) |
|------------|----------------|-------|-------------------------------|---|----------------------|------------------------|
| 用量設定試験 | | | | | | |
| 1% CMC | 0 | 3M/3F | なし | NE | NE | NE |
| アプレミラスト | 2000 | 3M/3F | 死亡 ^a : 閉眼、尾静脈拡張、流涙 | NE | NE | NE |
| 主試験 | | | | | | |
| 1% CMC | 0 | 6M | NR | 0.25 ± 0.42 | 1.14 | 30.3 |
| 陽性対照 (CPA) | 40 | 6M | NR | 10.25 ± 5.24 | 1.02 | 30.3 |
| アプレミラスト | 500 | 6M | NR | 0.25 ± 0.27 | 1.16 | 29.3 |
| | 1000 | 6M | NR | 0.08 ± 0.20 | 0.96 | 29.3 |
| | 2000 | 6M | NR | 0.28 ± 0.44 | 0.96 | 28.2 |

CPA = シクロフォスファミド ; NE = 評価せず ; NR = 一般状態変化及び死亡なし

^a 試験 2 日の投与後 1.5 時間後に雄 1 例死亡

2.6.7.10. がん原性試験**2.6.7.10A. マウスにおけるがん原性試験**

報告書の題名：CC-10004 のマウスにおける 104 週間経口投与がん原性試験

被験物質：アプレミラスト (CC-10004)

動物種／系統：マウス／Crl:CD-1(ICR)

投与期間：最長 103 週間

試験番号: CC-10004-TOX-006

試験開始週齢：およそ 7 週齢

投与方法：強制経口投与

添付資料番号：4.2.3.4.1.1

初回投与年月日：20 [] 年 [] 月 [] 日

溶媒／投与形態：1%カルボキシメチルセルロース水溶液

GLP 適用：適

対照群の処理：1%カルボキシメチルセルロース水溶液

高用量の設定根拠：マウスの 90 日間強制経口投与毒性試験成績 (WIL-553002 ; セルジーン資料番号 CC-10004-TOX-002)

特記事項：

動物の死亡及び生存動物の確保のため、投与期間及び投与量を変更した。

雄 (100 mg/kg/日) : 予定された剖検日 (103 週) まで投与を継続した。

雄 (300 mg/kg/日) : 73 週に投与量を 200 mg/kg/日に減量し、98 週に投与を終了させた後、予定された剖検日 (103 週) まで動物を生存させた。

雄 (1000 mg/kg/日) : 73 週に投与を終了させた後、予定された剖検日 (103 週) まで動物を生存させた。

雌 (100 mg/kg/日) : 99 週に投与を終了させた後、予定された剖検日 (102 週) まで動物を生存させた。

雌 (300 mg/kg/日) : 73 週に投与量を 200 mg/kg/日に減量し、96 週に投与を終了させた後、予定された剖検日 (102 週) まで動物を生存させた。

雌 (1000 mg/kg/日) : 73 週に投与量を 500 mg/kg/日に減量し、予定された剖検日 (102 週) まで投与を継続した。

結論：本試験条件下では、雌雄マウスにおいて、アプレミラストの連日経口投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった。

2.6.7.10A. マウスにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-006 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------------------------|---------|--------|---------|--------|--------|---------|---------|----------|
| 動物数 (主試験) | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 100 | 300/200 | 1000 | 0 | 100 | 300/200 | 1000/500 |
| 投与用量変更 (投与週) | - | - | 73 | - | - | - | 73 | 73 |
| 投与中止 (投与週) | - | - | 98 | 73 | - | 99 | 96 | - |
| 剖検 (投与週) | 103 | 103 | 103 | 103 | 102 | 102 | 102 | 102 |
| トキシコキネティクス (CC-10004) : | | | | | | | | |
| 検査例数 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| 試験 22 日 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 26297 | 44234 | 71604 | BLQ | 21028 | 51658 | 113694 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 2391 | 4011 | 5141 | BLQ | 2199 | 3609 | 8084 |
| 試験 175 日 | | | | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 32419 | 45397 | 52856 | BLQ | 37655 | 47305 | 75049 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 2319 | 3227 | 3573 | BLQ | 3822 | 3318 | 4722 |
| 死亡／瀕死による安楽死 (試験 1~73 週) | 20 | 22 | 24 | 36 | 15 | 16 | 22 | 26 |
| 死亡／瀕死による安楽死 (試験 1~102/103 週) | 50 | 52 | 55 | 52 | 43 | 51 | 52 | 48 |
| 偶発的死亡 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 1 | 3 | 2 |
| 最終剖検例数 | 20 | 18 | 15 | 15 | 25 | 18 | 15 | 20 |
| 生存率 | 29% | 26% | 21% | 22% | 37% | 26% | 22% | 29% |
| 特記すべき所見 ^a : | | | | | | | | |
| 一般状態 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 体重 - 試験 13 週 (%) ^b | 38.4 g | 3.6%* | 4.9%** | 2.6% | 30.5 g | 11.8%** | 13.1%** | 11.1%** |
| 体重 - 試験 26 週 (%) ^b | 41.5 g | 3.1% | 1.9% | -0.2% | 32.3 g | 13.3%** | 14.6%** | 8.4%** |
| 体重 - 試験 32 週 (%) ^b | 41.5 g | 1.2% | -0.7% | -3.9%* | 32.7 g | 12.8%** | 14.1%** | 7.3%** |
| 摂餌量 ^b - g/animal/day | | | | | | | | |
| 試験 13~14 週 | 6.5 g | 6.2%** | 6.2%** | 4.6% | 6.3 g | 7.9%** | 9.5%** | 6.3%** |
| 試験 25~26 週 | 6.8 g | 7.4%** | - | - | 6.1 g | 16.4%** | 14.8%** | 16.4%** |
| 血液学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液生化学的検査 | 検査例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| グロブリン (g/dL) | 試験 8 週 | 2.1 | 2.4 | 2.5* | 2.6** | 1.9 | - | - |
| | 試験 21 週 | 2.3 | 2.6* | 2.9** | 2.7** | 1.9 | - | - |
| | 試験 47 週 | 2.4 | - | 3.1** | 3.0* | 2.3 | - | - |
| 総タンパク (g/dL) | 試験 8 週 | 5.4 | 5.9** | 5.8* | 5.8* | 5.5 | - | - |
| | 試験 21 週 | 5.3 | 6.0** | 6.0** | 5.8** | 5.1 | 5.5** | 5.5* |
| | 試験 47 週 | 5.5 | 6.0* | 6.2** | 5.9* | 5.6 | - | 6.0 |

2.6.7.10A. マウスにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-006 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 動物数 (主試験) | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 100 | 300/200 | 1000 | 0 | 100 | 300/200 | 1000/500 |
| 投与用量変更 (投与週) | - | - | 73 | - | - | - | 73 | 73 |
| 投与中止 (投与週) | - | - | 98 | 73 | - | 99 | 96 | - |
| 剖検 (投与週) | 103 | 103 | 103 | 103 | 102 | 102 | 102 | 102 |
| 尿素窒素 (mg/dL) | 試験 8 週 | - | - | - | 20.3 | 22.6 | 23.4 | 24.2 |
| | 試験 21 週 | - | - | - | 21.8 | 25.8 | 23.5 | 24.2 |
| | 試験 47 週 | - | - | - | 20.6 | 28.1** | 25.5 | 27.4* |
| 剖検所見 (非腫瘍性病変) | | | | | | | | |
| | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 心臓 - 白色巢 | - | P | P | P | - | - | P | P |
| 複数臓器 ^c - 出血 | - | P | P | P | - | - | P | P |
| 病理組織学的検査 (非腫瘍性病変) ^d | | | | | | | | |
| | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 心臓 | | | | | | | | |
| 動脈症 | 0 | 1 (2.0) | 2 (1.0) | 12 (1.8) | 0 | - | 2 (1.0) | 3 (1.3) |
| 心筋症 | 26 (1.3) | 37 (1.3) | 30 (1.1) | 33 (1.2) | 12 (1.2) | 29 (1.2) | 22 (1.3) | 25 (1.2) |
| 線維化 | 3 (1.0) | 21 (1.3) | 22 (1.6) | 29 (1.2) | 3 (1.0) | 15 (1.3) | 22 (1.5) | 26 (1.3) |
| 肺 | | | | | | | | |
| リンパ球系細胞浸潤 | 9 (1.1) | 18 (1.1) | 25 (1.3) | 20 (1.1) | 9 (1.8) | 15 (1.3) | 20 (1.3) | 28 (1.3) |
| 骨格筋 | | | | | | | | |
| 動脈症 | 0 | - | 1 (1.0) | 1 (2.0) | 0 | - | - | 1 (2.0) |
| 出血 | 0 | 1 (4.0) | 3 (3.3) | 12 (3.3) | 0 | - | 4 (3.8) | 5 (4.0) |
| 腫瘍 | 検査例数 | | | | 69 | 69 | 69 | 70 |
| 上皮の粘液產生亢進 | | | | | 11 (1.1) | 33 (1.2) | 36 (1.1) | 31 (1.2) |
| 病理組織学的検査 (過形成) | | | | | | | | |
| 下垂体 | 検査例数 | 69 | 69 | 70 | 70 | 69 | 70 | 70 |
| 前葉過形成 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 | 1 |
| ハーダー腺 | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 過形成 | 5 | 2 | 2 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| 耳 | 検査例数 | 11 | 4 | 4 | 5 | 7 | 9 | 6 |
| 上皮過形成 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| 外耳道皮脂腺 (ジンバル腺) | 検査例数 | 61 | 63 | 65 | 65 | 66 | 68 | 66 |
| 扁平上皮過形成 | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 |

2.6.7.10A. マウスにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-006 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------|-----|-----|---------|------|-----|-----|---------|----------|
| 動物数（主試験） | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 100 | 300/200 | 1000 | 0 | 100 | 300/200 | 1000/500 |
| 投与用量変更（投与週） | - | - | 73 | - | - | - | 73 | 73 |
| 投与中止（投与週） | - | - | 98 | 73 | - | 99 | 96 | - |
| 剖検（投与週） | 103 | 103 | 103 | 103 | 102 | 102 | 102 | 102 |
| 鼻部レベル I 検査例数 | 70 | 69 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 呼吸上皮過形成 | 15 | 12 | 15 | 8 | 23 | 16 | 22 | 15 |
| 鼻部レベル II 検査例数 | 70 | 69 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 呼吸上皮過形成 | 20 | 27 | 19 | 15 | 27 | 24 | 25 | 20 |
| 鼻部レベル III 検査例数 | 70 | 69 | 69 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 呼吸上皮過形成 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 鼻部レベル IV 検査例数 | 67 | 69 | 68 | 66 | 69 | 69 | 69 | 70 |
| 呼吸上皮過形成 | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 甲状腺 検査例数 | 70 | 68 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| C 細胞過形成 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 濾胞細胞過形成 | 0 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 上皮小体 検査例数 | 54 | 47 | 43 | 47 | 54 | 50 | 54 | 50 |
| 過形成 | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 胸腺 検査例数 | 64 | 62 | 67 | 65 | 67 | 66 | 66 | 68 |
| 異型過形成 | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 上皮過形成 | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 |
| リンパ球過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | 8 | 2 | 4 | 3 |
| 髓質過形成 | 1 | 0 | 1 | 0 | 5 | 3 | 1 | 0 |
| 肺 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 細気管支・肺胞過形成 | 2 | 2 | 3 | 1 | 3 | 0 | 0 | 2 |
| リンパ系細胞過形成 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 心臓 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 中皮過形成 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| 食道 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 上皮過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 前胃 検査例数 | 68 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 上皮過形成 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 腺胃 検査例数 | 69 | 69 | 69 | 69 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 上皮過形成 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 再生性過形成 | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |

2.6.7.10A. マウスにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-006 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------|-----|-----|---------|------|-----|-----|---------|----------|
| 動物数（主試験） | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 100 | 300/200 | 1000 | 0 | 100 | 300/200 | 1000/500 |
| 投与用量変更（投与週） | - | - | 73 | - | - | - | 73 | 73 |
| 投与中止（投与週） | - | - | 98 | 73 | - | 99 | 96 | - |
| 剖検（投与週） | 103 | 103 | 103 | 103 | 102 | 102 | 102 | 102 |
| 十二指腸 検査例数 | 57 | 60 | 61 | 63 | 67 | 67 | 67 | 68 |
| 上皮過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| 空腸 検査例数 | 60 | 59 | 60 | 62 | 59 | 66 | 65 | 67 |
| 上皮過形成 | 0 | 0 | 2 | 1 | - | - | - | - |
| パイエル板 検査例数 | 43 | 37 | 43 | 49 | 44 | 43 | 47 | 39 |
| 過形成 | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 盲腸 検査例数 | 65 | 58 | 59 | 66 | 67 | 67 | 70 | 67 |
| 杯細胞過形成 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 直腸 検査例数 | 70 | 70 | 69 | 68 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 上皮過形成 | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 肝臓 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 胆管過形成 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 胆嚢 検査例数 | 52 | 44 | 41 | 48 | 52 | 52 | 50 | 49 |
| 上皮過形成 | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 脾臓 検査例数 | 70 | 69 | 69 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 腺房細胞過形成 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 島細胞過形成 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 脾臓 検査例数 | 70 | 69 | 69 | 70 | 70 | 70 | 70 | 69 |
| リンパ系細胞過形成 | - | - | - | - | 3 | 2 | 8 | 1 |
| 白脾髄過形成 | 3 | 1 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| 腎臓 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 異型過形成 | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 尿細管、単純過形成 | 1 | 1 | 1 | 2 | - | - | - | - |
| 副腎皮質 検査例数 | 69 | 69 | 69 | 68 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 過形成 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| A 細胞過形成 | 33 | 37 | 34 | 32 | 70 | 61 | 68 | 62 |
| 副腎髄質 検査例数 | 69 | 69 | 68 | 68 | 69 | 70 | 69 | 70 |
| 過形成 | 0 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 |

2.6.7.10A. マウスにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-006 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------|-----|-----|---------|------|-----|-----|---------|----------|
| 動物数（主試験） | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 100 | 300/200 | 1000 | 0 | 100 | 300/200 | 1000/500 |
| 投与用量変更（投与週） | - | - | 73 | - | - | - | 73 | 73 |
| 投与中止（投与週） | - | - | 98 | 73 | - | 99 | 96 | - |
| 剖検（投与週） | 103 | 103 | 103 | 103 | 102 | 102 | 102 | 102 |
| 膀胱 検査例数 | 68 | 67 | 70 | 69 | 69 | 69 | 69 | 70 |
| 移行上皮細胞過形成 | 6 | 7 | 1 | 7 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 尿管 検査例数 | 8 | 5 | 7 | 7 | 1 | 1 | 3 | 1 |
| 移行上皮細胞過形成 | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - |
| 精巢 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | | | | |
| 間細胞過形成 | 2 | 0 | 1 | 2 | | | | |
| 精嚢 検査例数 | 69 | 70 | 70 | 70 | | | | |
| 上皮過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 前立腺 検査例数 | 70 | 69 | 69 | 70 | | | | |
| 上皮過形成 | 1 | 2 | 0 | 1 | | | | |
| 卵巢 検査例数 | | | | | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 上皮過形成 | | | | | 0 | 2 | 1 | 0 |
| セルトリリフォーム過形成 | | | | | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 子宫 検査例数 | | | | | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 囊胞状子宮内膜過形成 | | | | | 53 | 28 | 27 | 25 |
| 子宮内膜間質過形成 | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 子宮頸部 検査例数 | | | | | 68 | 70 | 70 | 70 |
| 上皮過形成 | | | | | 6 | 2 | 1 | 1 |
| 腫 検査例数 | | | | | 69 | 69 | 69 | 70 |
| 上皮過形成 | | | | | 8 | 2 | 1 | 3 |
| 尾 検査例数 | 15 | 12 | 16 | 9 | 12 | 13 | 18 | 12 |
| 上皮過形成 | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 頸下リンパ節 検査例数 | 69 | 68 | 68 | 69 | 70 | 69 | 70 | 70 |
| 過形成 | 1 | 2 | 3 | 4 | 7 | 4 | 4 | 8 |
| 縦隔リンパ節 検査例数 | 7 | 8 | 7 | 6 | 8 | 11 | 13 | 12 |
| 過形成 | 0 | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 | 4 | 4 |
| 腸間膜リンパ節 検査例数 | 68 | 67 | 65 | 69 | 70 | 69 | 69 | 68 |
| 過形成 | 4 | 4 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 8 |
| 間質過形成 | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 |

2.6.7.10A. マウスにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-006 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------------|-----|-----|---------|------|-----|-----|---------|----------|
| 動物数 (主試験) | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 100 | 300/200 | 1000 | 0 | 100 | 300/200 | 1000/500 |
| 投与用量変更 (投与週) | - | - | 73 | - | - | - | 73 | 73 |
| 投与中止 (投与週) | - | - | 98 | 73 | - | 99 | 96 | - |
| 剖検 (投与週) | 103 | 103 | 103 | 103 | 102 | 102 | 102 | 102 |
| 腸骨リンパ節 検査例数 | 3 | 2 | 1 | 2 | 6 | 4 | 9 | 2 |
| 過形成 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 3 | 2 |
| 気管気管支リンパ節 検査例数 | NA | 1 | NA | 1 | | | | |
| 過形成 | NA | 0 | NA | 1 | | | | |
| リンパ節 検査例数 | 3 | 1 | 1 | 3 | 6 | 7 | 8 | 5 |
| 過形成 | - | - | - | - | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 異型過形成 | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 上皮過形成 | 0 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 5 |
| 病理組織学的検査 (腫瘍性病変) | | | | | | | | |
| 脳 検査例数 | | | | | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 悪性乏突起膠細胞腫 | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 下垂体 検査例数 | | | | | 69 | 70 | 70 | 70 |
| 腺腫 (良性) 、前葉 | | | | | 2 | 5 | 1 | 1 |
| ハーダー腺 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 腺腫 (良性) | 8 | 8 | 3 | 3 | 3 | 4 | 5 | 4 |
| 腺癌 (悪性) | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 | 0 |
| 外耳道皮脂腺 (ジンバル腺) 検査例数 | | | | | 66 | 68 | 66 | 68 |
| 腺腫 (良性) | | | | | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 癌 (悪性) | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻部レベルIV 検査例数 | | | | | 69 | 69 | 69 | 70 |
| 良性嗅神経芽細胞腫 | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 歯 検査例数 | | | | | 1 | 1 | 3 | 4 |
| エナメル上皮歯牙腫 (良性) | | | | | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 甲状腺 検査例数 | 70 | 68 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 濾胞細胞腺腫 (良性) | 0 | 1 | 1 | 2 | - | - | - | - |
| 濾胞細胞癌 (悪性) | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 胸腺 検査例数 | | | | | 67 | 66 | 66 | 68 |
| 腺癌 (転移) ; 乳腺 | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 細気管支・肺胞上皮癌 (転移) ; 肺 | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |

2.6.7.10A. マウスにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-006 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------------------|-----|-----|---------|------|-----|-----|---------|----------|
| 動物数 (主試験) | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 100 | 300/200 | 1000 | 0 | 100 | 300/200 | 1000/500 |
| 投与用量変更 (投与週) | - | - | 73 | - | - | - | 73 | 73 |
| 投与中止 (投与週) | - | - | 98 | 73 | - | 99 | 96 | - |
| 剖検 (投与週) | 103 | 103 | 103 | 103 | 102 | 102 | 102 | 102 |
| 肺 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 細気管支・肺胞上皮腺腫 (良性) | 7 | 6 | 6 | 3 | 6 | 5 | 2 | 1 |
| 細気管支・肺胞上皮腺腫 (良性)、多発性 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 |
| 細気管支・肺胞上皮癌 (悪性) | 2 | 2 | 4 | 5 | 10 | 8 | 1 | 6 |
| 細気管支・肺胞上皮癌 (悪性)、多発性 | 3 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 腺癌 (転移) ; ハーダー腺 | - | - | - | - | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 腺癌 (転移) ; 乳腺 | | | | | 1 | 1 | 4 | 0 |
| 癌 (転移) ; 子宮頸部 | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 肝細胞癌 (転移) ; 肝臓 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 未分化型肉腫 (転移) ; 皮膚 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| 大動脈 検査例数 | | | | | 68 | 70 | 69 | 70 |
| 腺癌 (転移) ; 乳腺 | | | | | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 前胃 検査例数 | | | | | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 扁平上皮乳頭腫 (良性) | | | | | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 腺胃 検査例数 | | | | | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 腺腫 (良性) | | | | | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 悪性神経内分泌細胞腫瘍 (悪性) | | | | | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 十二指腸 検査例数 | | | | | 67 | 67 | 67 | 68 |
| 腺癌 (悪性) | | | | | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 空腸 検査例数 | 60 | 59 | 60 | 62 | 59 | 66 | 65 | 67 |
| 腺腫 (良性) | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 腺癌 (悪性) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 回腸 検査例数 | 66 | 68 | 68 | 67 | | | | |
| 腺腫 (良性) | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | |
| 腺癌 (悪性) | 0 | 1 | 0 | 0 | | | | |
| 結腸 検査例数 | 69 | 70 | 70 | 69 | | | | |
| 腺癌 (悪性) | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | |

2.6.7.10A. マウスにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-006 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------|-----|-----|---------|------|-----|-----|---------|----------|
| 動物数（主試験） | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 100 | 300/200 | 1000 | 0 | 100 | 300/200 | 1000/500 |
| 投与用量変更（投与週） | - | - | 73 | - | - | - | 73 | 73 |
| 投与中止（投与週） | - | - | 98 | 73 | - | 99 | 96 | - |
| 剖検（投与週） | 103 | 103 | 103 | 103 | 102 | 102 | 102 | 102 |
| 肝臓 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 肝細胞腺腫（良性） | 10 | 8 | 3 | 5 | 0 | 2 | 1 | 1 |
| 肝細胞腺腫（良性）、多発性 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 肝細胞癌（悪性） | 5 | 11 | 6 | 8 | 3 | 5 | 2 | 3 |
| 肝細胞癌（悪性）、多発性 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 胆嚢 検査例数 | 52 | 44 | 41 | 48 | | | | |
| 乳頭腫（良性） | 1 | 1 | 2 | 0 | | | | |
| 脾臓 検査例数 | | | | | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 島細胞腺腫（良性） | | | | | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 細気管支・肺胞上皮癌（転移）；肺 | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 腎臓 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | | | | |
| 尿細管腺腫（良性） | 1 | 0 | 1 | 0 | | | | |
| 尿細管癌（悪性） | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | |
| 副腎皮質 検査例数 | 69 | 69 | 69 | 68 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 皮質腺腫（良性） | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 皮質腺腫（良性）、A細胞型 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 皮質腺腫（良性）、A細胞型、多発性 | 2 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 皮質腺癌（悪性）、A細胞型 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 腺癌（転移）；乳腺 | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 副腎髄質 検査例数 | | | | | 69 | 70 | 69 | 70 |
| 良性褐色細胞腫（良性） | | | | | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 膀胱 検査例数 | 68 | 67 | 70 | 69 | | | | |
| 粘膜下間葉性腫瘍（良性） | 1 | 2 | 0 | 1 | | | | |
| 悪性粘膜下間葉性腫瘍（悪性） | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | |
| 精巣上体 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | | | | |
| 間細胞腫（良性） | 0 | 1 | 0 | 0 | | | | |
| 精巣 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | | | | |
| 間細胞腫（良性） | 0 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| 精嚢 検査例数 | 69 | 70 | 70 | 70 | | | | |
| 腺腫（良性） | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | |

2.6.7.10A. マウスにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-006 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------------------|-----|-----|---------|------|-----|-----|---------|----------|
| 動物数（主試験） | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 100 | 300/200 | 1000 | 0 | 100 | 300/200 | 1000/500 |
| 投与用量変更 (投与週) | - | - | 73 | - | - | - | 73 | 73 |
| 投与中止 (投与週) | - | - | 98 | 73 | - | 99 | 96 | - |
| 剖検 (投与週) | 103 | 103 | 103 | 103 | 102 | 102 | 102 | 102 |
| 卵巢 検査例数 | | | | | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 管状間質腺腫 (良性) 、多発性 | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 嚢胞腺腫 (良性) | | | | | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 良性顆粒細胞腫 (良性) | | | | | 0 | 2 | 0 | 2 |
| 黄体腫 (良性) | | | | | 0 | 3 | 1 | 1 |
| 良性セルトリ細胞腫 (良性) | | | | | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 絨毛癌 (悪性) | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 悪性顆粒細胞腫 (悪性) | | | | | 2 | 1 | 0 | 0 |
| 未分化型肉腫 (悪性) | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 肝細胞癌 (転移) ; 肝臓 | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 子宮 検査例数 | | | | | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 線維腫 (良性) | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 良性顆粒細胞腫 (良性) | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 平滑筋腫 (良性) | | | | | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 子宮内膜間質ポリープ (良性) | | | | | 6 | 1 | 2 | 2 |
| 子宮内膜間質ポリープ (良性) 、多発性 | | | | | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 線維肉腫 (悪性) | | | | | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 平滑筋肉腫 (悪性) | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 子宮内膜間質肉腫 (悪性) | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 未分化型肉腫 (悪性) | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 子宮頸部 検査例数 | | | | | 68 | 70 | 70 | 70 |
| 繊維腫 (良性) | | | | | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 良性顆粒細胞腫 (良性) | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 癌 (悪性) | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 平滑筋肉腫 (悪性) | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 頸下リンパ節 検査例数 | | | | | 70 | 69 | 70 | 70 |
| 腺癌 (悪性) ; 不明 | | | | | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 癌 (悪性) ; 不明 | | | | | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 縦隔リンパ節 検査例数 | | | | | 8 | 11 | 13 | 12 |
| 細気管支・肺胞上皮癌 (転移) ; 肺 | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |

2.6.7.10A. マウスにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-006 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------------|-----|-----|---------|------|-----|-----|---------|----------|
| 動物数 (主試験) | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 100 | 300/200 | 1000 | 0 | 100 | 300/200 | 1000/500 |
| 投与用量変更 (投与週) | - | - | 73 | - | - | - | 73 | 73 |
| 投与中止 (投与週) | - | - | 98 | 73 | - | 99 | 96 | - |
| 剖検 (投与週) | 103 | 103 | 103 | 103 | 102 | 102 | 102 | 102 |
| 腸間膜リンパ節 検査例数 | | | | | 70 | 69 | 69 | 68 |
| 腺癌 (転移) ; 空腸 | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 骨 検査例数 | 1 | 5 | 3 | 2 | 14 | 5 | 1 | 4 |
| 骨腫 (良性) | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 骨肉腫 (悪性) | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - |
| 脊髄 検査例数 | | | | | 70 | 70 | 69 | 70 |
| 髄膜腫 (良性) | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 未分化型肉腫 (悪性) | | | | | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 乳腺 検査例数 | | | | | 69 | 69 | 70 | 69 |
| 悪性腺棘細胞腫 (悪性) | | | | | 1 | 1 | 3 | 1 |
| 腺癌 (悪性) | | | | | 1 | 4 | 3 | 3 |
| 腺癌 (悪性) 、多発性 | | | | | 1 | 1 | 2 | 0 |
| 細気管支・肺胞上皮癌 (転移) ; 肺 | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 皮膚 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 扁平上皮乳頭腫 (良性) | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 腺癌 (悪性) | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 線維肉腫 (悪性) | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 未分化型肉腫 (悪性) | 0 | 1 | 0 | 2 | 4 | 1 | 3 | 1 |
| 軟部組織、胸腔 検査例数 | | | | | 1 | 3 | 1 | 1 |
| 腺癌 (転移) ; ハーダー腺 | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 腺癌 (転移) ; 乳腺 | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 軟部組織、腹腔 検査例数 | | | | | 4 | 6 | 5 | NA |
| 良性神経内分泌細胞腫瘍 (良性) | | | | | 0 | 1 | 0 | NA |

2.6.7.10A. マウスにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-006 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------|-----|-----|---------|------|-----|-----|---------|----------|
| 動物数 (主試験) | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 100 | 300/200 | 1000 | 0 | 100 | 300/200 | 1000/500 |
| 投与用量変更 (投与週) | - | - | 73 | - | - | - | 73 | 73 |
| 投与中止 (投与週) | - | - | 98 | 73 | - | 99 | 96 | - |
| 剖検 (投与週) | 103 | 103 | 103 | 103 | 102 | 102 | 102 | 102 |
| 全身性腫瘍 検査例数 | 18 | 9 | 10 | 7 | 29 | 26 | 24 | 14 |
| 良性線維性組織球腫 (良性) | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - |
| 血管腫 (良性) | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| 悪性線維性組織球腫 (悪性) | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 血管肉腫 (悪性) | 3 | 2 | 2 | 1 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 顆粒球性白血病 (悪性) | - | - | - | - | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 悪性リンパ腫 (悪性) | 14 | 6 | 4 | 3 | 13 | 18 | 16 | 11 |
| 組織球性肉腫 (悪性) | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 3 | 2 |

AUC_{24h} = 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; BLQ = 定量限界未満 ; C_{max} = 最高血漿中濃度 ; NA = 該当なし ; P = 何らかの異常所見 ; - = 特記すべき所見なし ; * = p < 0.05, ** = p < 0.01 (Dunnett の検定)

a 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。

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 骨格筋、皮膚、腹腔内軟部組織、骨、乳腺、子宮頸部／膣、様々な臓器及び組織（骨格筋、皮膚、腹部軟組織、骨及び乳腺）の出血の発生率の増加に加えて、アプレミラスト関連の心臓血管系の炎症では、心外膜及び血管周囲線維症の発生率及び重症度の増加と関連していた。炎症性応答は、心臓底部又はその付近における血管系と関連し、早期段階では最小限から中等度の炎症によって特徴付けられ、後期段階では内膜下紡錘細胞の増殖及び血管壁の肥厚によって特徴付けられる。また、すべての用量レベルにおいて肺リンパ球浸潤の発生率及び重症度の増加も認められた。心臓及び骨格筋の血管系の変化は、心外膜及び血管周囲線維症を伴う治療の主要作用であり、短期間の試験におけるこれらの組織／臓器において認められた所見の進行を示すものであると考えられた。

d 数値は影響を受けた動物数を示す。括弧内の数値は平均重症度を示し、影響がみられた組織のグレード（主観的評価による半定量的な 4 段階のグレード；1 = 軽微、2 = 軽度、3 = 中等度、4 = 重度に基づく）の合計を影響のみられた組織の数で割ったものとする。

2.6.7.10B. ラットにおけるがん原性試験

報告書の題名 : CC-10004 のラットにおける 104 週間経口投与がん原性試験

被験物質 : アプレミラスト (CC-10004)

動物種／系統 : ラット／Crl:CD(SD)

投与期間 : 最長 103 週間

試験番号 : CC-10004-TOX-007

試験開始週齢 : およそ 7 週齢

投与方法 : 強制経口投与

添付資料番号 : 4.2.3.4.1.2

初回投与年月日 : 20■■年■■月■■日

溶媒／投与形態 : 1%カルボキシメチルセルロース水溶液

GLP 適用 : 適

対照群の処理 : 1%カルボキシメチルセルロース水溶液

高用量の設定根拠 : ラットの 90 日間強制経口投与毒性試験成績 (WIL-553001 ; セルジーン資料番号 CC-10004-TOX-003)

特記事項 :

被験物質の代謝及び曝露量の性差が認められたため、雄より低い用量を雌に投与した。動物の死亡及び生存動物の確保のため、投与期間及び投与量を変更した。

雄 (3 mg/kg/日) : 91 週に投与を終了させた後、100 週の剖検日まで動物を生存させた。

雄 (10 mg/kg/日) : 66 週に投与量を 6 mg/kg/日に減量し、89 週に投与を終了させた後、98 週の剖検日まで動物を生存させた。

雄 (20 mg/kg/日) : 66 週に投与を終了させた後、95 週の剖検日まで動物を生存させた。

雌 (0.3 mg/kg/日) : 103 週に投与を終了させた後、104 週の剖検日まで動物を生存させた。

雌 (1 mg/kg/日) : 101 週に投与を終了させた後、104 週の剖検日まで動物を生存させた。

雌 (3 mg/kg/日) : 94 週に投与を終了させた後、104 週の剖検日まで動物を生存させた。

結論 : 雌雄ラットにおいて、アプレミラストの連日経口投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった。

2.6.7.10B. ラットにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-007 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------------------------|---------|-------|-------|-------|------|------|------|--------|
| 動物数（主試験） | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 3 | 10/6 | 20 | 0 | 0.3 | 1 | 3 |
| 投与用量変更（投与週） | - | - | 66 | - | - | - | - | - |
| 投与中止（投与週） | - | 91 | 89 | 66 | - | 103 | 101 | 94 |
| 剖検（投与週） | 100 | 100 | 98 | 95 | 104 | 104 | 104 | 104 |
| トキシコキネティクス (CC-10004) : | | | | | | | | |
| 検査例数 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| 試験 26 日 | | | | | | | | |
| AUC _t (ng·h/mL) | BLQ | 106 | 192 | 434 | BLQ | 389 | 1491 | 5485 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 38.4 | 43.3 | 89.1 | BLQ | 87.6 | 282 | 684 |
| 試験 179 日 | | | | | | | | |
| AUC _t (ng·h/mL) | BLQ | 289 | 537 | 608 | BLQ | 529 | 1814 | 7721 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 115 | 145 | 115 | BLQ | 80.4 | 242 | 851 |
| 死亡／瀕死による安楽死（試験 1～66 週） | 13 | 18 | 29 | 40 | 11 | 6 | 10 | 16 |
| 死亡／瀕死による安楽死（試験 1 週～剖検） | 51 | 53 | 54 | 55 | 48 | 50 | 52 | 53 |
| 偶発的死亡 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 最終剖検例数 | 18 | 16 | 15 | 15 | 21 | 19 | 18 | 16 |
| 生存率 ^a | 26% | 23% | 22% | 21% | 30% | 28% | 26% | 23% |
| 特記すべき所見 ^b | | | | | | | | |
| 一般状態 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 体重 - 試験 52 週 (%) ^c | 746g | -4.3% | -3.6% | -4.4% | 425g | - | - | - |
| 摂餌量 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液生化学的検査 | 検査例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| A/G 比 | 試験 9 週 | - | - | - | 2.07 | - | - | 1.48** |
| | 試験 21 週 | - | - | - | 2.12 | - | - | 1.35** |
| | 試験 47 週 | - | - | - | 2.08 | - | - | 1.47** |
| アルブミン (g/dL) | 試験 9 週 | - | - | - | 4.9 | - | - | 4.2** |
| | 試験 21 週 | - | - | - | 5.4 | - | - | 4.3** |
| | 試験 47 週 | - | - | - | 5.7 | - | - | 4.6** |
| グロブリン (g/dL) | 試験 9 週 | - | - | - | 2.4 | - | - | 2.9** |
| | 試験 21 週 | - | - | - | 2.6 | - | - | 3.3** |
| | 試験 47 週 | - | - | - | 2.8 | - | - | 3.1** |

2.6.7.10B. ラットにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-007 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------------------|---------|----------|----------|----------|---------|---------|---------|---------|
| 動物数 (主試験) | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 3 | 10/6 | 20 | 0 | 0.3 | 1 | 3 |
| 投与用量変更 (投与週) | - | - | 66 | - | - | - | - | - |
| 投与中止 (投与週) | - | 91 | 89 | 66 | - | 103 | 101 | 94 |
| 剖検 (投与週) | 100 | 100 | 98 | 95 | 104 | 104 | 104 | 104 |
| 剖検所見 (非腫瘍性病変) ^d | | | | | | | | |
| 消化管 ^e | | | | | | | | |
| 拡張 | - | - | P | - | P | P | P | P |
| 小腸 ^f | | | | | | | | |
| 肥厚 | - | - | - | - | P | - | P | P |
| 四肢 | | | | | | | | |
| 腫脹 | - | - | P | - | P | P | P | - |
| 胃 | | | | | | | | |
| 暗赤色巢あるいはびらん | - | - | - | - | P | P | P | P |
| 病理組織学的検査 (非腫瘍性病変) ^g | | | | | | | | |
| 副腎 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 皮質壊死 | 2 (1.5) | 0 | 4 (2.5) | 6 (1.5) | 1 (2.0) | 1 (1.0) | 0 | 2 (3.0) |
| 大腿骨 ^h 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 骨増殖 - 骨膜性新生骨形成 | 1 (2.0) | 14 (1.6) | 27 (1.7) | 23 (1.7) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (1.0) |
| 骨増殖 - 骨膜性成熟骨形成 | 0 | 3 (1.3) | 7 (1.0) | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 2 (1.5) | 3 (1.7) | 9 (1.2) |
| 心臓 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 線維増殖 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 5 (2.4) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 壞死 | 0 | 0 | 5 (1.8) | 7 (1.6) | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 |
| 回腸 ⁱ 検査例数 | 66 | 67 | 68 | 65 | 64 | 65 | 65 | 66 |
| 杯細胞過形成 | 1 (1.0) | 6 (1.2) | 9 (1.8) | 6 (1.8) | 0 | 0 | 1 (2.0) | 5 (1.2) |
| 急性炎症 | 0 | 10 (1.8) | 30 (1.8) | 29 (1.9) | 0 | 0 | 4 (2.0) | 8 (1.1) |
| 肝臓 ^j 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 血管炎 | 1 (4.0) | 7 (2.3) | 10 (1.2) | 6 (2.0) | 0 | 0 | 1 (1.0) | 2 (1.0) |
| 腸間膜リンパ節 検査例数 | 70 | 70 | 69 | 69 | 69 | 70 | 70 | 70 |
| リンパ系細胞過形成 | 1 (1.0) | 5 (1.2) | 5 (1.4) | 10 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| パイエル板 検査例数 | 65 | 67 | 66 | 64 | 68 | 65 | 63 | 60 |
| 急性炎症 | 0 | 7 (1.4) | 24 (1.5) | 19 (1.4) | 0 | 0 | 2 (1.5) | 6 (1.0) |

2.6.7.10B. ラットにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-007 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------|------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 動物数 (主試験) | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 3 | 10/6 | 20 | 0 | 0.3 | 1 | 3 |
| 投与用量変更 (投与週) | - | - | 66 | - | - | - | - | - |
| 投与中止 (投与週) | - | 91 | 89 | 66 | - | 103 | 101 | 94 |
| 剖検 (投与週) | 100 | 100 | 98 | 95 | 104 | 104 | 104 | 104 |
| 骨格筋 | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 変性 | | 20 (1.2) | 22 (1.4) | 29 (1.3) | 27 (1.4) | 4 (1.3) | 4 (1.0) | 8 (1.4) |
| 鉱質沈着 | | 4 (1.3) | 5 (1.6) | 14 (1.5) | 9 (2.0) | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 0 |
| 腺胃 | 検査例数 | 70 | 69 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 急性炎症 | | 0 | 5 (1.2) | 19 (1.3) | 14 (1.1) | 2 (1.0) | 0 | 3 (1.0) |
| びらん | | 9 (1.1) | 6 (1.8) | 19 (2.1) | 10 (1.9) | 2 (1.5) | 3 (1.0) | 4 (1.5) |
| 前胃 | 検査例数 | 70 | 69 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 潰瘍 | | 5 (1.4) | 5 (1.4) | 17 (2.2) | 7 (1.4) | 3 (2.7) | 3 (1.0) | 4 (1.5) |
| 胸腺 | 検査例数 | 65 | 67 | 65 | 68 | 67 | 70 | 67 |
| 急性炎症 | | 0 | 1 (1.0) | 5 (1.8) | 9 (1.4) | 0 | 1 (2.0) | 0 |
| 腫瘍 | 検査例数 | | | | | 70 | 70 | 69 |
| 上皮の粘液產生亢進 | | | | | | 16 (1.7) | 20 (1.2) | 29 (1.7) |
| 病理組織学的検査 (過形成) | | | | | | | | |
| 下垂体 | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 前葉過形成 | | 7 | 9 | 11 | 10 | 6 | 1 | 6 |
| 中間葉過形成 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 眼／視神経 | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 上皮過形成 | | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 |
| ハーダー腺 | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 過形成 | | 17 | 14 | 19 | 17 | 10 | 10 | 6 |
| 鼻部レベル I | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 呼吸上皮過形成 | | 5 | 4 | 2 | 0 | 1 | 0 | 5 |
| 杯細胞過形成 | | 10 | 7 | 2 | 5 | 13 | 8 | 3 |
| 移行上皮細胞過形成 | | 0 | 2 | 1 | 1 | - | - | - |
| 鼻部レベル II | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 呼吸上皮過形成 | | 6 | 6 | 2 | 0 | 2 | 3 | 5 |
| 杯細胞過形成 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 鼻部レベル III | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 69 | 70 | 70 | 70 |
| 呼吸上皮過形成 | | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 杯細胞過形成 | | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 |

2.6.7.10B. ラットにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-007 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------|-----|-----|------|----|-----|-----|-----|-----|
| 動物数 (主試験) | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 3 | 10/6 | 20 | 0 | 0.3 | 1 | 3 |
| 投与用量変更 (投与週) | - | - | 66 | - | - | - | - | - |
| 投与中止 (投与週) | - | 91 | 89 | 66 | - | 103 | 101 | 94 |
| 剖検 (投与週) | 100 | 100 | 98 | 95 | 104 | 104 | 104 | 104 |
| 鼻部レベル IV | 70 | 70 | 69 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 呼吸上皮過形成 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 喉頭 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 69 |
| 呼吸上皮過形成 | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 扁平上皮過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 甲状腺 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| C 細胞過形成 | 7 | 3 | 4 | 4 | 6 | 6 | 8 | 8 |
| 濾胞細胞過形成 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 上皮小体 | 65 | 66 | 63 | 59 | 63 | 64 | 68 | 66 |
| 過形成 | 11 | 8 | 7 | 11 | 4 | 4 | 2 | 2 |
| 胸腺 | 65 | 65 | 65 | 68 | 67 | 70 | 67 | 66 |
| 上皮過形成 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 2 | 6 |
| リンパ球過形成 | - | - | - | - | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 気管 | 70 | 69 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 69 |
| 上皮過形成 | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 肺 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 細気管支・肺胞過形成 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 呼吸上皮過形成 | - | - | - | - | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 心臓 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 心内膜過形成 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 前胃 | 70 | 69 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 上皮過形成 | 6 | 7 | 6 | 9 | 4 | 3 | 6 | 5 |
| 十二指腸 | 67 | 70 | 69 | 66 | 68 | 69 | 69 | 69 |
| 上皮過形成 | 0 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 空腸 | 51 | 60 | 62 | 58 | 59 | 58 | 55 | 58 |
| 上皮過形成 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 杯細胞過形成 | 0 | 0 | 2 | 0 | - | - | - | - |
| 回腸 | 66 | 67 | 68 | 65 | 64 | 65 | 65 | 66 |
| 上皮過形成 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 杯細胞過形成 | 1 | 6 | 9 | 6 | 0 | 0 | 1 | 5 |

2.6.7.10B. ラットにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-007 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------|------|-----|------|----|-----|-----|-----|-----|
| 動物数（主試験） | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 3 | 10/6 | 20 | 0 | 0.3 | 1 | 3 |
| 投与用量変更（投与週） | - | - | 66 | - | - | - | - | - |
| 投与中止（投与週） | - | 91 | 89 | 66 | - | 103 | 101 | 94 |
| 剖検（投与週） | 100 | 100 | 98 | 95 | 104 | 104 | 104 | 104 |
| パイエル板 | 検査例数 | 65 | 67 | 66 | 64 | 68 | 65 | 63 |
| 過形成 | | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 盲腸 | 検査例数 | 69 | 67 | 67 | 68 | 69 | 70 | 69 |
| 上皮過形成 | | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - |
| リンパ系細胞過形成 | | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 結腸 | 検査例数 | 70 | 68 | 70 | 69 | 70 | 70 | 70 |
| 上皮過形成 | | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 1 |
| 杯細胞過形成 | | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - |
| 直腸 | 検査例数 | 69 | 70 | 70 | 70 | 70 | 69 | 70 |
| 再生性過形成 | | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 肝臓 | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 胆管過形成 | | 14 | 9 | 9 | 10 | 10 | 5 | 8 |
| 卵円形細胞過形成 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 再生性過形成 | | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 内皮下過形成 | | 0 | 0 | 2 | 0 | - | - | - |
| 脾臓 | 検査例数 | 69 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 腺房細胞過形成 | | 1 | 2 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 島細胞過形成 | | - | - | - | 1 | 2 | 0 | 0 |
| 脾臓 | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 68 |
| 間質過形成 | | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 白脾髄過形成 | | 1 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 腎臓 | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 異型過形成 | | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - |
| 移行上皮細胞過形成 | | 3 | 6 | 7 | 6 | 8 | 3 | 5 |
| 尿細管過形成 | | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 |
| 副腎皮質 | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 過形成 | | 5 | 2 | 8 | 3 | 5 | 3 | 5 |
| 副腎髄質 | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 69 | 69 | 68 |
| 過形成 | | 17 | 18 | 10 | 9 | 5 | 6 | 4 |
| | | | | | | | | 11 |

2.6.7.10B. ラットにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-007 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------|------|-----|------|----|-----|-----|-----|-----|
| 動物数 (主試験) | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 3 | 10/6 | 20 | 0 | 0.3 | 1 | 3 |
| 投与用量変更 (投与週) | - | - | 66 | - | - | - | - | - |
| 投与中止 (投与週) | - | 91 | 89 | 66 | - | 103 | 101 | 94 |
| 剖検 (投与週) | 100 | 100 | 98 | 95 | 104 | 104 | 104 | 104 |
| 膀胱 | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 69 | 70 | 70 | 70 |
| 移行上皮細胞過形成 | | 2 | 2 | 4 | 4 | 3 | 0 | 3 |
| 尿管 | 検査例数 | 1 | NA | 1 | 1 | 2 | 4 | 2 |
| 移行上皮細胞過形成 | | 0 | NA | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 精巢 | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | | | |
| 間細胞過形成 | | 3 | 2 | 2 | 3 | | | |
| 精嚢 | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | | | |
| 過形成 | | 0 | 1 | 0 | 0 | | | |
| 前立腺 | 検査例数 | 69 | 70 | 70 | 70 | | | |
| 過形成 | | 4 | 1 | 3 | 6 | | | |
| 卵巢 | 検査例数 | | | | | 70 | 70 | 70 |
| 顆粒膜細胞過形成 | | | | | | 2 | 0 | 0 |
| 間質細胞過形成 | | | | | | 2 | 5 | 3 |
| セルトリフォーム過形成 | | | | | | 30 | 34 | 34 |
| 子宫 | 検査例数 | | | | | 70 | 70 | 70 |
| 囊胞状子宫内膜過形成 | | | | | | 1 | 5 | 3 |
| 子宫内膜間質過形成 | | | | | | 1 | 0 | 0 |
| 限局性腺管過形成 | | | | | | 0 | 1 | 0 |
| 子宫頸部 | 検査例数 | | | | | 70 | 70 | 70 |
| 上皮過形成 | | | | | | 2 | 3 | 1 |
| 尾 | 検査例数 | 17 | 14 | 12 | 8 | 9 | 16 | 14 |
| 上皮過形成 | | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - |
| 頸下リンパ節 | 検査例数 | 69 | 70 | 69 | 70 | 70 | 69 | 70 |
| 過形成 | | 9 | 10 | 6 | 4 | 9 | 7 | 7 |
| 縦隔リンパ節 | 検査例数 | 9 | 11 | 26 | 12 | 13 | 5 | 12 |
| 過形成 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 腸間膜リンパ節 | 検査例数 | 70 | 70 | 69 | 69 | 69 | 70 | 70 |
| 過形成 | | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 |
| リンパ系細胞過形成 | | 1 | 5 | 5 | 10 | - | - | - |
| 間質過形成 | | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |

2.6.7.10B. ラットにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-007 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------------------|-----|-----|------|----|-----|-----|-----|-----|
| 動物数 (主試験) | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 3 | 10/6 | 20 | 0 | 0.3 | 1 | 3 |
| 投与用量変更 (投与週) | - | - | 66 | - | - | - | - | - |
| 投与中止 (投与週) | - | 91 | 89 | 66 | - | 103 | 101 | 94 |
| 剖検 (投与週) | 100 | 100 | 98 | 95 | 104 | 104 | 104 | 104 |
| 乳腺 検査例数 | 9 | 7 | 2 | 4 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 過形成 | - | - | - | - | 1 | 4 | 4 | 8 |
| 異型過形成 | - | - | - | - | 1 | 2 | 1 | 0 |
| 皮膚 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 上皮過形成 | 2 | 3 | 1 | 0 | 3 | 1 | 0 | 2 |
| 病理組織学的検査 (腫瘍性病変) | | | | | | | | |
| 脳 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 良性顆粒細胞腫 (良性) | 0 | 3 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 髓膜腫 (良性) | 0 | 0 | 2 | 0 | - | - | - | - |
| 良性希突起膠細胞腫 (良性) | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - |
| 悪性星状膠細胞腫 (悪性) | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 細網症 (悪性) | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| 肉腫 (悪性) 、 體膜 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| 下垂体 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 腺腫 (良性) 、 前葉 | 43 | 44 | 27 | 26 | 56 | 66 | 59 | 54 |
| 腺腫 (良性) 、 中間葉 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 腺癌 (悪性) 、 前葉 | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 眼／視神経 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 無色素性悪性黒色腫 (悪性) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 涙腺 (眼窩外) 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | | | | |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) (転移) ; 頸下腺 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| ハーダー腺 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | | | | |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) (転移) ; 頸下腺 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 耳 検査例数 | 1 | NA | NA | 2 | | | | |
| 扁平上皮乳頭腫 (良性) | 1 | NA | NA | 1 | | | | |
| 外耳道皮脂腺 (ジンバル腺) 検査例数 | 60 | 57 | 59 | 61 | 68 | 68 | 67 | 68 |
| 癌 (悪性) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) (転移) ; 頸下腺 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - |

2.6.7.10B. ラットにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-007 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------------------|-----|-----|------|----|-----|-----|-----|-----|
| 動物数 (主試験) | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 3 | 10/6 | 20 | 0 | 0.3 | 1 | 3 |
| 投与用量変更 (投与週) | - | - | 66 | - | - | - | - | - |
| 投与中止 (投与週) | - | 91 | 89 | 66 | - | 103 | 101 | 94 |
| 剖検 (投与週) | 100 | 100 | 98 | 95 | 104 | 104 | 104 | 104 |
| 鼻部レベル II 検査例数 | | | | | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 扁平上皮癌 (悪性) | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 歯肉 検査例数 | | | | | NA | 1 | 1 | NA |
| 扁平上皮癌 (悪性) | | | | | NA | 1 | 1 | NA |
| 頸下腺 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | | | | |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 咽頭 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | | | | |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) (転移) ; 頸下腺 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 喉頭 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | | | | |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) (転移) ; 頸下腺 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 甲状腺 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| C 細胞腺腫 (良性) | 3 | 4 | 2 | 1 | 7 | 6 | 3 | 0 |
| C 細胞腺腫 (良性) 、多発性 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 濾胞細胞腺腫 (良性) | 4 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 濾胞細胞腺腫 (良性) 、多発性 | 1 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| C 細胞癌 (悪性) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 濾胞細胞癌 (悪性) | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) (転移) ; 頸下腺 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 上皮小体 検査例数 | 65 | 66 | 63 | 59 | 63 | 64 | 68 | 66 |
| 腺腫 (良性) | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 胸腺 検査例数 | 65 | 65 | 65 | 68 | | | | |
| 悪性胸腺腫 (悪性) | 0 | 1 | 0 | 0 | | | | |
| 気管 検査例数 | 70 | 69 | 70 | 70 | | | | |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) (転移) ; 頸下腺 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | |

2.6.7.10B. ラットにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-007 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------------------------|-----|-----|------|----|-----|-----|-----|-----|
| 動物数 (主試験) | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 3 | 10/6 | 20 | 0 | 0.3 | 1 | 3 |
| 投与用量変更 (投与週) | - | - | 66 | - | - | - | - | - |
| 投与中止 (投与週) | - | 91 | 89 | 66 | - | 103 | 101 | 94 |
| 剖検 (投与週) | 100 | 100 | 98 | 95 | 104 | 104 | 104 | 104 |
| 肺 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 細気管支・肺胞上皮腺腫 (良性) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 悪性褐色脂肪腫 (悪性) | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - |
| 腺癌 (転移) ; 乳腺 | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 皮脂腺癌 (転移) ; 皮膚 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 扁平上皮癌 (転移) ; 鼻部 レベル II | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 骨肉腫 (転移) ; 骨 | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) (転移) ; 子宮頸部 | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) (転移) ; 骨格筋 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 心臓 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | | | | |
| 良性傍神経節細胞腫 (良性) | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | |
| 良性シュワン細胞腫 (良性) | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 食道 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | | | | |
| 扁平上皮乳頭腫 (良性) | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) (転移) ; 頸下腺 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 前胃 検査例数 | 70 | 69 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 扁平上皮癌 (悪性) | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 平滑筋肉腫 (悪性) | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 空腸 検査例数 | 51 | 60 | 62 | 58 | 59 | 58 | 55 | 58 |
| 腺腫 (良性) | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 腺癌 (悪性) | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 平滑筋肉腫 (悪性) | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - |
| 直腸 検査例数 | | | | | 70 | 69 | 70 | 70 |
| 腺腫 (良性) | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 肝臓 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 肝細胞腺腫 (良性) | 0 | 2 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| 肝細胞癌 (悪性) | 5 | 3 | 5 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 肝細胞癌 (悪性) 、多発性 | 0 | 0 | 2 | 0 | - | - | - | - |

2.6.7.10B. ラットにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-007 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------------------|-----|-----|------|----|-----|-----|-----|-----|
| 動物数（主試験） | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 3 | 10/6 | 20 | 0 | 0.3 | 1 | 3 |
| 投与用量変更（投与週） | - | - | 66 | - | - | - | - | - |
| 投与中止（投与週） | - | 91 | 89 | 66 | - | 103 | 101 | 94 |
| 剖検（投与週） | 100 | 100 | 98 | 95 | 104 | 104 | 104 | 104 |
| 脾臓 検査例数 | 69 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 腺房細胞腺腫（良性） | 1 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - |
| 腺房細胞腺腫（良性）、多発性 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| 島細胞腺腫（良性） | 3 | 2 | 5 | 0 | 3 | 4 | 0 | 1 |
| 腺房細胞癌（悪性） | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 島細胞癌（悪性） | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 |
| 脾臓 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 68 |
| 未分化型肉腫（悪性） | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 悪性セルトリ細胞腫（悪性） | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 腎臓 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 尿細管腺腫（良性） | 1 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - |
| 脂肪腫（良性） | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 尿細管癌（悪性） | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 悪性腎間葉性腫瘍（悪性） | 2 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - |
| 悪性シュワン細胞腫（悪性）（転移）；骨格筋 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 腸間膜 検査例数 | | | | | 2 | NA | 1 | 6 |
| 脂肪腫（良性） | | | | | 1 | NA | 0 | 0 |
| 副腎皮質 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 皮質腺腫（良性） | - | - | - | - | 3 | 2 | 0 | 4 |
| 皮質癌（悪性） | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 扁平上皮癌（転移）；鼻部レベルII | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 副腎髄質 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 69 | 69 | 68 | 70 |
| 良性褐色細胞腫（良性） | 6 | 9 | 5 | 2 | 4 | 1 | 1 | 0 |
| 良性褐色細胞腫（良性）、多発性 | 3 | 0 | 4 | 0 | - | - | - | - |
| 悪性褐色細胞腫（悪性） | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 精巢 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | | | | |
| 間細胞腫（良性） | 5 | 2 | 3 | 2 | | | | |
| 間細胞腫（良性）、多発性 | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | |

2.6.7.10B. ラットにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-007 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------|------|-----|------|----|-----|-----|-----|-----|
| 動物数（主試験） | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 3 | 10/6 | 20 | 0 | 0.3 | 1 | 3 |
| 投与用量変更（投与週） | - | - | 66 | - | - | - | - | - |
| 投与中止（投与週） | - | 91 | 89 | 66 | - | 103 | 101 | 94 |
| 剖検（投与週） | 100 | 100 | 98 | 95 | 104 | 104 | 104 | 104 |
| 精嚢 | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | | | | |
| 扁平上皮癌（悪性） | | 0 | 1 | 0 | | | | |
| 悪性シュワン細胞腫（悪性） | | 1 | 0 | 0 | | | | |
| 卵巢 | 検査例数 | | | | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 良性顆粒細胞腫（良性） | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 良性顆粒膜細胞腫（良性） | | | | | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 良性セルトリ細胞腫（良性）、多発性 | | | | | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 悪性莢膜細胞腫（悪性） | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 子宮 | 検査例数 | | | | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 線維腫（良性） | | | | | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 子宮内膜間質ポリープ（良性） | | | | | 6 | 6 | 8 | 6 |
| 子宮内膜間質ポリープ（良性）、多発性 | | | | | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 悪性顆粒細胞腫（悪性） | | | | | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 子宮内膜間質肉腫（悪性） | | | | | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 子宮頸部 | 検査例数 | | | | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 線維腫（良性） | | | | | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 良性顆粒細胞腫（良性） | | | | | 3 | 3 | 1 | 1 |
| ポリープ（良性） | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 子宮内膜間質ポリープ（良性） | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 子宮内膜間質肉腫（悪性） | | | | | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 悪性シュワン細胞腫（悪性） | | | | | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 腫瘍 | 検査例数 | | | | 70 | 70 | 69 | 70 |
| 線維腫（良性） | | | | | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 良性顆粒細胞腫（良性） | | | | | 1 | 4 | 1 | 1 |
| 扁平上皮癌（悪性） | | | | | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 未分化型肉腫（悪性） | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 尾 | 検査例数 | 17 | 14 | 12 | 8 | | | |
| 線維腫（良性） | | 0 | 1 | 0 | 0 | | | |
| 扁平上皮乳頭腫（良性） | | 0 | 1 | 0 | 0 | | | |

2.6.7.10B. ラットにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-007 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------------------|-----|-----|------|----|-----|-----|-----|-----|
| 動物数 (主試験) | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 3 | 10/6 | 20 | 0 | 0.3 | 1 | 3 |
| 投与用量変更 (投与週) | - | - | 66 | - | - | - | - | - |
| 投与中止 (投与週) | - | 91 | 89 | 66 | - | 103 | 101 | 94 |
| 剖検 (投与週) | 100 | 100 | 98 | 95 | 104 | 104 | 104 | 104 |
| 頸下リンパ節 検査例数 | | | | | 70 | 69 | 70 | 70 |
| 扁平上皮癌 (転移) ; 鼻部レベル II | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 腸骨リンパ節 検査例数 | NA | 3 | 1 | NA | | | | |
| 未分化型肉腫 (転移) ; 四肢 | NA | 0 | 1 | NA | | | | |
| 鼠径リンパ節 検査例数 | NA | NA | 1 | NA | | | | |
| 未分化型肉腫 (転移) ; 四肢 | NA | NA | 1 | NA | | | | |
| 骨 検査例数 | 6 | 15 | 23 | 18 | 3 | 6 | 10 | 13 |
| 骨腫 (良性) | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 軟骨肉腫 (悪性) | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 骨肉腫 (悪性) | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) (転移) ; 骨格筋 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 脊髄 検査例数 | | | | | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 悪性未分化神経膠腫 (悪性) | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 骨格筋 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | | | | |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) | 0 | 2 | 0 | 0 | | | | |
| 乳腺 検査例数 | 9 | 7 | 2 | 4 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 腺腫 (良性) | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| 線維腺腫 (良性) | 1 | 0 | 0 | 1 | 17 | 16 | 16 | 8 |
| 線維腺腫 (良性) 、多発性 | - | - | - | - | 10 | 3 | 0 | 6 |
| 腺癌 (悪性) | 1 | 1 | 0 | 0 | 10 | 11 | 8 | 3 |
| 腺癌 (悪性) 、多発性 | - | - | - | - | 5 | 4 | 4 | 1 |

2.6.7.10B. ラットにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-007 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------------------|------|-----|------|----|-----|-----|-----|-----|
| | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 動物数（主試験） | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 3 | 10/6 | 20 | 0 | 0.3 | 1 | 3 |
| 投与用量変更 (投与週) | - | - | 66 | - | - | - | - | - |
| 投与中止 (投与週) | - | 91 | 89 | 66 | - | 103 | 101 | 94 |
| 剖検 (投与週) | 100 | 100 | 98 | 95 | 104 | 104 | 104 | 104 |
| 皮膚 | 検査例数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 皮脂腺腫 (良性) | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 良性基底細胞腫 (良性) | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 線維腫 (良性) | 3 | 1 | 3 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 良性角化棘細胞腫 (良性) | 4 | 3 | 2 | 4 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 良性角化棘細胞腫 (良性) 、多発性 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 脂肪腫 (良性) | 3 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 扁平上皮乳頭腫 (良性) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 石灰化上皮腫 (良性) | 0 | 1 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| 悪性基底細胞腫 (悪性) | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 皮脂腺癌 (悪性) | 1 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 線維肉腫 (悪性) | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 悪性肥満細胞腫 (悪性) | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 未分化型肉腫 (悪性) | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) | 2 | 1 | 1 | 0 | - | - | - | - |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) (転移) ; 骨格筋 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 脂肪組織 | 検査例数 | 4 | 1 | 3 | 2 | | | |
| 脂肪腫 (良性) | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | |
| 四肢 | 検査例数 | 17 | 19 | 23 | 16 | | | |
| 未分化型肉腫 (悪性) | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | |
| 軟部組織、胸腔 | 検査例数 | 7 | 6 | 1 | 2 | 4 | 2 | 1 |
| 褐色脂肪腫 (良性) | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 悪性褐色脂肪腫 (悪性) | 4 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 3 |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) (転移) ; 骨格筋 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 軟部組織、腹腔 | 検査例数 | NA | 2 | NA | NA | NA | NA | 1 |
| 褐色脂肪腫 (良性) | NA | 1 | NA | NA | NA | NA | - | NA |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) | NA | - | NA | NA | NA | NA | 1 | NA |
| 悪性シュワン細胞腫 (悪性) (転移) ; 骨格筋 | NA | 1 | NA | NA | NA | NA | - | NA |

2.6.7.10B. ラットにおけるがん原性試験

試験番号. CC-10004-TOX-007 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------|-----|-----|------|----|-----|-----|-----|-----|
| 動物数 (主試験) | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 開始／変更後の投与量 (mg/kg) | 0 | 3 | 10/6 | 20 | 0 | 0.3 | 1 | 3 |
| 投与用量変更 (投与週) | - | - | 66 | - | - | - | - | - |
| 投与中止 (投与週) | - | 91 | 89 | 66 | - | 103 | 101 | 94 |
| 剖検 (投与週) | 100 | 100 | 98 | 95 | 104 | 104 | 104 | 104 |
| 全身性腫瘍 検査例数 | 23 | 11 | 9 | 8 | 11 | 11 | 5 | 5 |
| 血管腫 (良性) | 0 | 0 | 1 | 1 | - | - | - | - |
| 良性中皮腫 (良性) | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 悪性線維性組織球腫 (悪性) | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| 血管肉腫 (悪性) | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 悪性リンパ腫 (悪性) | 2 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| 組織球性肉腫 (悪性) | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 |

A/G = アルブミン／グロブリン比 ; AUC_t = 投与開始後 8~24 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積 ; BLQ = 定量限界未満 ; C_{max} = 最高血漿中濃度 ; NA = 該当なし ; P = 何らかの異常所見 ; - = 特記すべき所見なし ; ** = p < 0.01 (Dunnett の検定)

^a 雌雄において最も一般的に特定された死因は（末端部の）下垂体腺腫及び胃腸炎症／壊死の 2 つであった。しかし、大多数の死因は特定されなかった。

^b 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。

^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。

^d 試験開始後 18 カ月以内に死亡／瀕死により安楽死に供した動物でもっとも共通してみられた肉眼的所見を列記した。

^e 胃、小腸及び大腸を含む。

^f 十二指腸、空腸あるいは回腸を含む。

^g 数値は影響を受けた動物数を示す。括弧内の数値は平均重症度を示し、影響がみられた組織のグレード（主観的評価による半定量的な 4 段階のグレード；1 = 軽微、2 = 軽度、3 = 中等度、4 = 重度に基づく）の合計を影響のみられた組織の数で除した値。

^h 胸骨、頭蓋骨、指及び尾の骨でみられる典型的な所見。

ⁱ 消化管全体でみられる典型的な所見。

^j 肝臓、脾臓及び腸間膜の脈管系でみられる典型的な血管の変化。

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：アプレミラスト (CC-10004)

| 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 (CRO 試験番号) | 添付資料番号 |
|-----------------------------|--|-------------------|---|------------|---|--------------------------------|-------------|
| マウス/ Crl:CD-1 (ICR)BR | 経口投与 (1% CMC 水溶液) | 妊娠 6~15 日 | 0、250、500、750 | 妊娠雌 7匹 | 母体への影響 ≥ 500 mg/kg/日群：軽微な母動物に対する毒性（体重増加量、摂餌量、妊娠子宮重量の減少）がみられた。 胎児への影響 750 mg/kg/日まで、胎児に対する影響はみられなかった。 | 1398/308 | 4.2.3.5.2.1 |
| ウサギ/ Hra:(NZW)SPF | 静脈内投与 (30% PEG 300、10% EtOH、10% PS 80 溶液) | 1 日 (1 時間持続投与) | 初期試験：0、5、50 (投与容量 10 mL/kg) 延長試験 ^a ：0、15 (投与容量 3 mL/kg) | 非妊娠雌 2匹 | 初期試験： 50 mg/kg 群 – 重度の毒性（自発運動の低下、過呼吸、筋攣縮、外生殖器部の分泌物）のため、試験 2 日に全例を安楽死に供した。 対照群を含む全群 – 異常便、外生殖器部の分泌物又は赤色／暗褐色の尿が認められた。体重及び摂餌量の減少が認められた。剖検において、溶媒対照群を含む全群で、腎臓の暗褐色化／黒色化が、溶媒対照群及び 50 mg/kg/日群で膀胱内の着色した液体、溶媒対照群及び 5 mg/kg/日群で心臓の淡色化及び胃又は結腸の膨満が認められた。 延長試験： 対照群で糞量減少、15 mg/kg 群で自発運動の低下、過呼吸、失調歩行、鼻周囲及び口周囲の赤色物質並びに被毛の尿による汚染が認められた。全例で体重及び摂餌量の減少が認められたが、試験 2 日の剖検で肉眼所見はなかった。 溶媒対照群でも毒性兆候が認められたため、この溶媒を用いた胚・胎児発生に関する検討は実施しなかった。 | CC-10004-TOX-009 (AIB00179) | 4.2.3.5.2.4 |

2.6.7.11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（つづき）

| 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 (CRO 試験番号) | 添付資料番号 |
|----------------------------|----------------------|-------------|----------------|------------|--|-----------------------|-------------|
| ウサギ/ Crl:NZW/ Kbl BR | 経口投与 (1% CMC 水溶液) | 13日間 | 0、250、500、1000 | 非妊娠雌 3匹 | 1000 mg/kg/日まで、影響はみられなか った。 | 1398/290 | 4.2.3.5.2.2 |
| ウサギ/ Crl:NZW/ Kbl BR | 経口投与 (1% CMC 水溶液) | 妊娠 7~19日 | 0、250、500、1000 | 妊娠雌 7匹 | 1000 mg/kg/日まで、母体及び胚・胎児 発生に対する影響はみられなかった。 | 1398/291 | 4.2.3.5.2.3 |

CMC = カルボキシメチルセルロース；EtOH = エタノール；PEG = ポリエチレングリコール；PS = ポリソルベート

^a 媒体を含む全投与量で毒性徴候が認められ、投与後4日までにウサギの回復が認められなかつたため、試験期間を延長してより少ない投与容量(3 mL/kg)の媒体及び投与量15 mg/kgで検討した。

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

2.6.7.12A. 雌雄マウスにおける生殖発生毒性試験－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：CC-10004：雌雄マウスの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する

被験物質：アプレミラスト（CC-10004）

強制経口投与試験

試験計画：ICH S5Aに準拠：適

投与期間：雄：交配 28 日前から交配期間を
含め剖検前日まで

試験番号：CC-10004-TOX-001

雌：交配 15 日前から交配期間を
含め妊娠 7 日まで

交尾成立日：雄：試験 29 日、雌：試験 16 日

動物種／系統：マウス／Crl:CD-1(ICR)

帝王切開日：妊娠 13 日

添付資料番号：4.2.3.5.1.1

試験開始週齢：雄：72 日齢、雌：71 日齢

投与方法：強制経口投与

GLP 適用：適

初回投与年月日：雄：20[]年[]月[]日

溶媒／投与形態：1%カルボキシメチルセルロース水溶液

雌：20[]年[]月[]日

特記事項：なし

無毒性量：

F₀ 雄：雄授胎能：< 100 mg/kg/日F₀ 雌：雌受胎能：< 100 mg/kg/日

| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 100 | 300 | 1000 |
|------------------------|--------|-----|-----|------|
| 雄 | | | | |
| 検査例数 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| 死亡／瀕死による安楽死 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 特記すべき所見 ^a ： | | | | |
| 一般状態 | - | - | - | - |
| 体重変化 (%) ^b | | | | |
| 試験 1 日～剖検日 | 2.5 g | 52% | 32% | 68%* |

2.6.7.12A. 雌雄マウスにおける生殖発生毒性試験－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. CC-10004-TOX-001 (つづき)

| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 100 | 300 | 1000 |
|--------------------------|------------|---------------|---------------|--------------------|
| 剖検所見 | - | - | - | - |
| 臓器重量 (%) ^b | | | | |
| 心臓 (絶対重量) | 0.180 g | - | - | 13% |
| 心臓 (相対重量) | 0.502 g | - | - | 9% |
| 精巣 - 左 (絶対重量) | 0.1161 g | 21%** | 14%** | 19%** |
| 精巣 - 右 (絶対重量) | 0.1220 g | 22%** | 8% | 19%** |
| 精嚢 (液状成分有) (絶対重量) | 0.3706 g | - | -11% | -18%** |
| 精嚢 (液状成分無) (絶対重量) | 0.1504 g | - | - | -9% |
| 精嚢 (液状成分有) (相対重量) | 1.026 g | - | -10%* | -21%** |
| 精嚢 (液状成分無) (相対重量) | 0.418 g | - | - | -12%* |
| 前立腺 (絶対重量) | 0.0290 g | - | - | -13% |
| 前立腺 (相対重量) | 0.080 g | - | - | -15% |
| 交尾成立までに要する日数 | 2.3 | 3.5 | 4.9** | 5.4* |
| 交尾成立マウス数 - N (%) | 25 (100.0) | 25 (100.0) | 22 (91.7) | 20 (83.3)** |
| 授胎率 (%) | 100.0 | 76.0 | 86.4 | 84.2 |
| 交尾成立マウスの妊娠率 (%) | 100.0 | 76.0** | 79.2** | 69.5** |
| 精子検査 | - | - | - | - |
| 雌 | | | | |
| 検査例数 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| 死亡 / 濕死による安楽死 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 特記すべき所見 ^a : | | | | |
| 一般状態 | - | - | - | - |
| 交配前体重変化 (%) ^b | | | | |
| 試験 1~15 日 | 0.7 g | 186%** | 171%** | 186%** |
| 妊娠時体重変化 (%) ^b | | | | |
| 妊娠 0~8 日 | 3.3 g | 33%** | 33%* | 27%** |
| 妊娠 10~13 日 | 6.7 g | - | -16%* | -40%** |
| 剖検所見 | - | - | - | - |
| 臓器重量 | - | - | - | - |
| 6 日以上の発情間期を示したマウス | 7 | 1** | 2** | 7 |
| 交尾成立までに要する日数 | 2.3 | 3.5 | 5.0** | 6.3* |

2.6.7.12A. 雌雄マウスにおける生殖発生毒性試験－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. CC-10004-TOX-001 (つづき)

| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 100 | 300 | 1000 |
|------------------|------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| 交尾成立マウス数 - N (%) | 25 (100.0) | 25 (100.0) | 25 (100.0) | 23 (92.0) |
| 受胎率 (%) | 100.0 | 76.0 | 84.0 | 81.8 |
| 交尾成立マウスの妊娠率 (%) | 100.0 | 76.0 | 84.0 | 75.0 |
| 平均黄体数 | 12.3 | 17.0** | 14.4* | 14.2 |
| 平均着床痕数 | 12.0 | 15.8** | 13.2 | 13.9* |
| 平均着床前胚損失率 (%) | 3.1 | 6.6 | 7.2 | 1.8 |
| 生存胚の数 | 290 | 242 | 201 | 112** |
| 死亡胚の数 | 9 | 58** | 63** | 138** |
| 平均着床後胚損失率 (%) | 4.0 | 18.2* | 23.8** | 55.1** |
| 死亡胚を有するマウス数 (%) | 8 (32.0) | 13 (68.4)* | 17 (85.0)** | 17 (94.4)** |

N = 例数 ; - = 特記すべき所見なし ; * = p < 0.05、 ** = p < 0.01 (分散分析及び Dunnett の検定)

^a 300 及び 1000 mg/kg の雄の死亡／安楽死は、強制経口投与における投与過誤によるものであった。300 mg/kg の雌における死因は特定されなかつたが、本用量における唯一の発生であったため、被験物質に関連するとは考えられなかつた。1000 mg/kg の雌の死因は、強制経口投与における投与過誤によるものであつた。^b 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。毒性学的に意義のある結果／悪影響を太字で示す。^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。

2.6.7.12B. 雄マウスにおける生殖発生毒性試験－授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 : CC-10004 : 雄マウスの授胎能及び着床までの初期胚発生に関する

被験物質 : アプレミラスト (CC-10004)

強制経口投与試験

試験計画 : ICH S5A に準拠 : 適

投与期間 : 雄 : 交配 70 日前から交配期間を
含め剖検前日まで

試験番号 : CC-10004-TOX-011

雌 : 無処置

交尾成立日 : 試験 71 日

動物種／系統 : マウス／Crl:CD-1(ICR)

帝王切開日 : 妊娠 13 日

添付資料番号 : 4.2.3.5.1.2

試験開始週齢 : 雄 : 72 日齢、雌 : 71 日齢

投与方法 : 強制経口投与

GLP 適用 : 適

初回投与年月日 : 20■■年■■月■■日

溶媒／投与形態 : 1%カルボキシメチルセルロース水溶液

特記事項 : なし

無毒性量 : F₀ 雄 : 一般毒性 : 10 mg/kg/日、雄授胎能 : > 50 mg/kg/日

| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 1 | 10 | 25 | 50 |
|------------------------------|--------|-----|------|-------|-------|
| 雄 | | | | | |
| 検査例数 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| トキシコキネティクス (CC-10004) : | | | | | |
| 試験 70 日 | | | | | |
| AUC _{24h} (ng•h/mL) | BLQ | 564 | 5901 | 12848 | 21040 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 132 | 627 | 1327 | 1337 |
| 検査例数 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| 死亡／瀕死による安楽死 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 特記すべき所見 ^a : | | | | | |
| 一般状態 | - | - | - | - | - |
| 体重 (%) ^b | | | | | |
| 試験 70 日 | 38.8 g | - | 3.4% | 4.1% | 4.1% |
| 交尾成立までに要する平均日数 | 2.2 | 1.8 | 2.0 | 2.2 | 2.8 |
| 交尾成立動物数 | 24 | 24 | 25 | 25 | 24 |
| 授胎動物数 | 23 | 21 | 23 | 24 | 22 |
| 剖検所見 | - | - | - | - | - |

2.6.7.12B. 雄マウスにおける生殖発生毒性試験－授胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

試験番号. CC-10004-TOX-011 (つづき)

| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 1 | 10 | 25 | 50 |
|------------------------------|----------------|----------------|------|---------------|----------------|
| 精巢上体尾部から採取した運動性のある精子数 | - | - | - | - | - |
| 臓器重量 – 絶対重量 (%) ^b | | | | | |
| 精巢 – 左 | 0.1185 g | - | - | 10.6%* | 21.8%** |
| 精巢 – 右 | 0.1264 g | - | - | 10.3%* | 21.0%** |
| 臓器重量 – 相対重量 (%) ^b | | | | | |
| 精巢 – 左 | 299.960 g | - | - | 5.5% | 18.0%** |
| 精巢 – 右 | 302.307 g | - | - | 11.4% | 24.1%** |
| 無処置雌 | | | | | |
| 検査例数 | 24 | 24 | 25 | 25 | 24 |
| 死亡／瀕死による安楽死 | 1 ^c | 1 ^c | - | - | 1 ^c |
| 特記すべき所見 ^a : | | | | | |
| 一般状態 | - | - | - | - | - |
| 妊娠動物数 | 23 | 21 | 23 | 24 | 22 |
| 流産又は全胚吸収母体数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 平均黄体数 | 13.5 | 14.6 | 13.0 | 12.5 | 13.7 |
| 平均着床痕数 | 13.4 | 14.1 | 12.9 | 12.5 | 13.4 |
| 平均着床前胚損失率 (%) | - | - | - | - | - |
| 成長能力のある胚の平均数 | 12.7 | 13.3 | 12.3 | 12.2 | 12.9 |
| 成長能力のない胚の平均数 | 0.7 | 0.8 | 0.5 | 0.3 | 0.5 |
| 平均着床後胚損失率 (%) | - | - | - | - | - |
| 剖検所見 | - | - | - | - | - |

AUC_{24h} = 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; BLQ = 定量限界未満 ; C_{max} = 最高血漿中濃度 ; - = 特記すべき所見なし ; * = p < 0.05, ** = p < 0.01 (分散分析及び Dunnett の検定)

^a 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。毒性学的に意義のある結果／悪影響を太字で示す。

^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。

^c 死亡時期、一般状態観察所見及び剖検所見から、死亡及び早期の安楽死は強制経口投与時の投与過誤に起因するものであった。

2.6.7.12.C. 雌マウスにおける生殖発生毒性試験－受胎能及び胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：CC-10004：雌マウスの受胎能－胚・胎児発生毒性併合試験

被験物質：アプレミラスト (CC-10004)

試験計画：ICH S5A に準拠：適

投与期間：雄：無処置

試験番号：CC-10004-TOX-012

雌：交配 15 日前から

交配期間を含め妊娠 15 日まで

交尾成立日：妊娠 0 日

動物種／系統：マウス／Crl:CD-1(ICR)

帝王切開日：妊娠 18 日

添付資料番号：4.2.3.5.1.3

試験開始週齢：雌：83 日齢

投与方法：強制経口投与

GLP 適用：適

初回投与年月日：20■年■月■日

溶媒／投与形態：1%カルボキシメチルセルロース水溶液

特記事項：なし

無毒性量：F₀ 雌：雌受胎能：10 mg/kg/日、一般毒性及び胚・胎児発生：10 mg/kg/日

| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 10 | 20 | 40 | 80 |
|------------------------------|--------|------|-------|------------------|-------|
| 雌 | | | | | |
| トキシコキネティクス (CC-10004) : | | | | | |
| 検査例数 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| 試験 14 日 (非妊娠マウス) | | | | | |
| AUC _{24h} (ng·h/mL) | BLQ | 7407 | 13089 | 19225 | 29035 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 814 | 1283 | 2047 | 2469 |
| 検査例数 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| 妊娠 15 日 (妊娠マウス) | | | | | |
| AUC _{24h} (ng·h/mL) | BLQ | 9450 | 16647 | 17225 | 29215 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 875 | 1842 | 1308 | 2626 |
| 検査母体数 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 妊娠 16 日 (投与後 24 時間) | | | | | |
| 胎児の平均血漿中濃度 (ng/mL) | BLQ | 7.19 | 108 | BLQ ^a | 943 |
| 母動物の平均血漿中濃度 (ng/mL) | BLQ | BLQ | 133 | 37.6 | 348 |
| 母動物に対する胎児の血漿中濃度比 | BLQ | ND | 0.81 | ND | 1.07 |

2.6.7.12C. 雌マウスにおける生殖発生毒性試験－受胎能及び胚・胎児発生に関する試験

試験番号. CC-10004-TOX-012 (つづき)

| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 10 | 20 | 40 | 80 |
|------------------------|---------|------|---------------|----------------|-----------------|
| 検査例数 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| 死亡／瀕死による安楽死 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| 特記すべき所見 ^b : | | | | | |
| 一般状態 | - | - | - | - | - |
| 体重 (%) ^c | | | | | |
| 試験 15 日 (交配前期間) | 27.3 g | 2.9% | 4.8% | 4.4% | 3.7% |
| 体重増加量 (%) ^c | | | | | |
| 試験 1～15 日 (交配前期間) | 0.3 g | 333% | 400% | 400% | 433% |
| 妊娠 0～16 日 | 19.8 g | 8.1% | 11.1% | -15.7% | -12.6% |
| 妊娠 16～18 日 | 7.2 g | - | - | -23.6%* | -29.2%** |
| 剖検所見 | - | - | - | - | - |
| 臓器重量 (%) ^c | | | | | |
| 心臓 (絶対重量) | 0.188 g | - | 11.2%* | - | 11.7%** |
| 心臓 (相対重量) | 0.349 g | - | 4.0% | 12.9% | 20.9%* |
| 性周期／14日の平均回数 | 2.8 | 2.6 | 2.8 | 2.2* | 2.3* |
| 交尾成立までに要する平均日数 | 1.9 | 1.9 | 3.4 | 2.8 | 4.3 |
| 精子が確認された雌動物数 | 25 | 24 | 25 | 25 | 25 |
| 妊娠動物数 | 25 | 18 | 23 | 22 | 22 |
| 全胚吸収母体数 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 平均黄体数 | 12.8 | 13.6 | 14.8 | 13.7 | 15.5 |
| 平均着床痕数 | 12.6 | 13.2 | 14.7 | 13.2 | 15.0 |
| 検査母体数 | 25 | 18 | 21 | 21 | 22 |
| 平均着床前胚損失率 (%) | - | - | - | - | - |
| 平均生存胎児数 | 11.4 | 11.9 | 12.0 | 9.2 | 8.9* |
| 平均吸収胚数 | 1.2 | 1.2 | 2.7 | 3.9** | 6.1** |
| 死亡胎児数 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 平均着床後胚損失率 (%) | 10.4 | 9.8 | 19.0 | 26.6** | 31.8** |
| 平均胎児体重 (g) | 1.32 | 1.29 | 1.29 | 1.26 | 1.23 |
| 胎児の性比 (%雄) | 49.7 | 52.2 | 48.4 | 49.0 | 55.2 |
| 胎児の異常 : | | | | | |
| 外観異常 | - | - | - | - | - |
| 内臓異常 | - | - | - | - | - |

2.6.7.12C. 雌マウスにおける生殖発生毒性試験－受胎能及び胚・胎児発生に関する試験

試験番号. CC-10004-TOX-012 (つづき)

| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 10 | 20 | 40 | 80 |
|-------------------|----------|---------|---------------|------------------|------------------|
| 骨格異常 | | | | | |
| 上後頭骨の不完全骨化 | | | | | |
| 母体数 (%) | 1 (4.2%) | 0 | 1 (4.8) | 2 (11.1%) | 4 (20.0%) |
| 胎児数 (%) | 1 (0.7%) | 0 | 1 (0.7) | 2 (2.0%) | 4 (3.9%) |
| 平均後肢足根骨骨化数 | 0.81 | 0.44** | 0.38** | 0.34** | 0.14** |
| 影響が認められた胎児数 (母体数) | 46 (17) | 39 (16) | 51 (17) | 40 (16) | 31 (15) |

AUC_{24h} = 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; BLQ = 定量限界未満 ; C_{max} = 最高血漿中濃度 ; ND = 算出せず ; - = 特記すべき所見なし ;

* = p < 0.05、 ** = p < 0.01 (分散分析及び Dunnett の検定)

^a N = 1^b 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。毒性学的に意義のある結果／悪影響を太字で示す。^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。^d Carney 及び Kimmel (2007) のヒトリスク評価における骨格差異の解釈に関する文献によると、骨形成の遅延は、全身的な成長遅延を示すが、その後、出生後において遅れが取り戻される所見と定義され、奇形発生について一般に予測するものでない。これらの全般的な遅延は、骨形成遅延の出生後転帰を評価した試験において状態が持続されないことを示しており、毒性的意義は低いと考えられる。

2.6.7.13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13A. マウスにおける生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：CC-10004：マウスの胚・胎児発生に関する強制経口投与試験

被験物質：アプレミラスト (CC-10004)

試験計画：ICH S5A に準拠：適

投与期間：妊娠 6～15 日

試験番号：1398/309

交尾成立日：妊娠 0 日

動物種／系統：マウス／Crl:CD-1(ICR)BR

帝王切開日：妊娠 18 日

添付資料番号：4.2.3.5.2.5

試験開始週齢：6～8 週齢（交配時）

投与方法：強制経口投与

GLP 適用：適

初回投与年月日：20 [] 年 [] 月 [] 日

溶媒／投与形態：1%カルボキシメチルセルロース水溶液

特記事項：なし

無毒性量：

F₀ 雌：< 250 mg/kg/日F₁ 胎児：< 250 mg/kg/日

| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 250 | 500 | 750 |
|------------------------|---------|--------|----------|----------|
| 母動物： | | | | |
| 母動物数／群 | 48 | 24 | 24 | 24 |
| 妊娠動物数 | 44 | 21 | 21 | 22 |
| 死亡／瀕死による安楽死 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 特記すべき所見 ^a ： | | | | |
| 一般状態 | - | - | - | - |
| 体重増加量 (%) ^b | | | | |
| 妊娠 6～7 日 | 0.4 g | -225%* | -125% | -375%*** |
| 妊娠 6～15 日 | 52.2 g | -7.7% | -14.6% | -24.1% |
| 妊娠 9～12 日 | 5.5 g | -3.6% | -21.8% | -45.5%** |
| 摂餌量 (%) ^b | | | | |
| 妊娠 6～14 日 | 9.2 g/日 | -13.0% | -26.1%** | -23.9%** |
| 剖検所見 | - | - | - | - |

2.6.7.13A. マウスにおける生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験

試験番号. 1398/309 (つづき)

| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 250 | 500 | 750 |
|------------------------------|---------|--------|---------|---------|
| 臓器重量 (%) ^b | | | | |
| 妊娠子宮 | 21.8 g | -19%* | -22%** | -22%** |
| 全胚胎児吸収母体数 | 4 | 3 | 2 | 6 |
| 平均黄体数 | 13.4 | 14.3 | 15.4 | 13.1 |
| 平均着床痕数 | 12.4 | 12.3 | 12.7 | 12.9 |
| 平均着床前胚損失率 (%) | 7.2 | 14.0 | 16.9 | 11.5 |
| 平均着床後胚損失率 (%) | 18.9 | 31.7* | 26.1** | 41.4 |
| 平均早期吸収胚数 | 1.3 | 3.1 | 2.5 | 4.5 |
| 平均後期子宮内胎児死亡数 | 0.3 | 0.5 | 0.6** | 0.5 |
| 平均胎児数／母動物 | 10.8 | 8.8 | 9.5 | 7.9 |
| 胎児 : | | | | |
| 検査母体数 | 36 | 17 | 18 | 15 |
| 生存胎児数 | 433 | 175 | 190 | 165 |
| 平均死亡胎児数 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 平均胎児体重 (%) ^b | 1.45 g | -5.5%* | -12%*** | -16%*** |
| 一腹毎の平均総胎児重量 (%) ^b | 17.27 g | -20%* | -23%** | -25%** |
| 平均胎盤重量 (%) ^b | 0.11 g | - | -9%** | -9%* |
| 胎児の異常 : | | | | |
| 外表面異常 | - | - | - | - |
| 内臓異常 | - | - | - | - |
| 骨格異常 | | | | |
| 検査母体数 | 36 | 17 | 18 | 15 |
| 骨格異常が認められた胎児を有する母体数 | 3 | 2 | 4 | 2 |
| 頭蓋骨 - 前頭骨の不完全骨化 | 1 | 9*** | 22* | 28*** |
| 頭蓋骨 - 舌骨弓の不完全骨化 | 2 | 3 | 3 | 5* |
| 頭蓋骨 - 頭頂骨の不完全骨化 | 12 | 15 | 23* | 17* |
| 頭蓋骨 - 上後頭骨の不完全骨化 | 14 | 57*** | 89*** | 100*** |
| 胸骨分節 - 第 5/6 胸骨分節間の過剰な骨化部位 | - | 2 | 9** | 6** |
| 胸骨分節 - 骨化点の未癒合 | 4 | 9*** | 18*** | 29*** |
| 胸骨分節 - 骨化点の不完全癒合 | 1 | 3 | 5* | 10** |
| 胸骨分節 - 不完全骨化 | 1 | 1 | 6* | 23*** |
| 胸骨分節 - 未骨化 | - | - | - | 9** |

2.6.7.13A. マウスにおける生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験

試験番号. 1398/309 (つづき)

| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 250 | 500 | 750 |
|----------------|--------|-----|-----|-----|
| 椎骨、腰椎体 – 不完全骨化 | - | 4* | 3* | 4* |
| 椎骨、胸椎体 – 不完全骨化 | 3 | 5 | 9* | 3 |
| 椎骨、胸椎体 – 未骨化 | - | - | 3 | 10* |

- = 特記すべき所見なし ; * = $p < 0.05$ 、 ** = $p < 0.01$ 、 *** = $p < 0.001$ (分散分析及び Dunnett の検定)

^a 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。毒性学的に意義のある結果／悪影響を太字で示す。

^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。

2.6.7.13B. ウサギにおける生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：CC-10004：ウサギの胚・胎児発生に関する強制経口投与試験

被験物質：アプレミラスト (CC-10004)

試験計画：ICH S5A に準拠：適

投与期間：妊娠 7～19 日

試験番号. 1398/292

交尾成立日：妊娠 0 日

動物種／系統：ウサギ／Crl:NZW/Kbl BR

帝王切開日：妊娠 29 日

添付資料番号：4.2.3.5.2.6

試験開始週齢：3～5 カ月齢

投与方法：強制経口投与

GLP 適用：適

初回投与年月日：20■■年■■月■■日

溶媒／投与形態：1%カルボキシメチルセルロース水溶液

特記事項：なし

無毒性量：母体毒性：1000 mg/kg/日、発生毒性：1000 mg/kg/日

| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 250 | 500 | 1000 |
|-------------------------------|------------------|-------|-------|---------|
| トキシコネティクス (CC-10004) : | | | | |
| AUC _{24h} (ng·h/mL) | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| 母動物数／群 | 24 | 24 | 24 | 24 |
| 妊娠動物数 | 22 | 23 | 22 | 22 |
| 死亡／瀕死による安楽死 | 1 ^a | 0 | 0 | 0 |
| 流産動物数 (妊娠 27 日) | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 特記すべき所見 ^b : | | | | |
| 一般状態 | - | - | - | - |
| 体重 - 妊娠 29 日 (%) ^c | 4.14 kg | -3.1% | -3.1% | -1.9% |
| 体重増加量 (%) ^c | | | | |
| 妊娠 7～19 日 | 0.27 kg | -3.7% | - | -25.9% |
| 剖検所見 | - | - | - | - |
| 摂餌量 (%) ^c | | | | |
| 妊娠 7～18 日 | 190 g/animal/day | -0.5% | -3.2% | -15.8%* |
| 病理組織学的検査 | - | - | - | - |
| 妊娠子宮重量 | 0.52 | 0.52 | 0.48 | 0.52 |
| 平均黄体数 | 12.0 | 12.0 | 12.0 | 12.6 |
| 平均着床痕数 | 9.7 | 10.5 | 9.2 | 10.2 |

2.6.7.13B. ウサギにおける生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験

試験番号. 1398/292 (つづき)

| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 250 | 500 | 1000 |
|------------------|--------|---------|-------|--------|
| 平均着床前胚損失率 (%) | 22.9 | 12.1 | 21.8 | 17.3 |
| 平均胎児数／母動物 | 8.5 | 9.6 | 8.1 | 9.4 |
| 胎児： | | | | |
| 検査母体数 | 21 | 23 | 22 | 21 |
| 生存胎児数 | 179 | 220 | 179 | 197 |
| 死亡胎児を有する母体数 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 平均着床後胚損失率 (%) | 10.7 | 9.1 | 12.3 | 7.4 |
| 平均胎児体重 | 41.1 | 37.7 | 40.2 | 37.8 |
| 胎児の性比 (雄／雌) | 78/101 | 111/109 | 88/91 | 102/95 |
| 胎盤重量 | 5.73 | 5.17* | 5.88 | 5.24* |
| 胎児の異常 (外表／内臓／骨格) | - | - | - | - |

AUC_{24h} = 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; BLQ = 定量限界未満 ; - = 特記すべき所見なし ; * = p < 0.05 (分散分析及び Dunnett の検定)^a 試験開始時に食欲不振による体重減少を示した対照群の雌 1 例を妊娠 12 日に安楽死に供した。^b 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。^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。

2.6.7.13C. サルにおける生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：CC-10004：サルの胚・胎児発生に関する強制経口投与試験

被験物質：アプレミラスト (CC-10004)

試験計画：ICH S5A に準拠：適

投与期間：妊娠 20～50 日まで

試験番号：CC-10004-TOX-013

及び妊娠 100 ± 1 日^a

交尾成立日：妊娠 0 日

動物種／系統：サル／カニクイザル

帝王切開日：妊娠 100 ± 1 日

添付資料番号：4.2.3.5.2.7

試験開始週齢：およそ 3 歳齢

投与方法：強制経口投与

GLP 適用：適

初回投与年月日：20 [] 年 [] 月 [] 日

溶媒／投与形態：1%カルボキシメチルセルロース水溶液

特記事項：なし

無毒性量：20 mg/kg/日

| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 50 | 200 | 1000 | 20 ^b |
|----------------------------|-------------------|---------|----------|-----------|-----------------|
| 検査雌動物数 | 16+4 ^b | 16 | 16 | 16 | 16 |
| トキシコキネティクス (CC-10004) : | | | | | |
| 妊娠 20 日 | | | | | |
| AUC _t (ng·h/mL) | BLQ | 14700 | 29200 | 25700 | 11700 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 1140 | 2050 | 1780 | 971 |
| 妊娠 50 日 | | | | | |
| AUC _t (ng·h/mL) | BLQ | 15400 | 33700 | 62400 | 10100 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 1950 | 3020 | 4400 | 1390 |
| 妊娠 100 日 ^c | | | | | |
| 母動物の血漿中濃度 (ng/mL) | BLQ | 748 | 421 | 429 | 650 |
| 胎児の血漿中濃度 (ng/mL) | BLQ | 253 | 165 | 130 | 176 |
| 母動物に対する胎児の血漿中濃度比 | NA | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.3 |
| 死亡／瀕死による安楽死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 特記すべき所見 ^d : | | | | | |
| 一般状態 | | | | | |
| 流涎 | - | P | P | P | P |
| 嘔吐 | - | P | P | P | P |
| 体重増加量 (交尾後 20～27 日) | 0.0 g | - 0.1 g | -0.2 g** | -0.3 g*** | - 0.1 g |

2.6.7.13C. サルにおける生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験

試験番号. CC-10004-TOX-013 (つづき)

| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 50 | 200 | 1000 | 20 |
|-----------------------------|-------------------|------|------|----------------|------|
| 検査雌動物数 | 16+4 ^b | 16 | 16 | 16 | 16 |
| 妊娠動物数 | 20 | 16 | 16 | 16 | 16 |
| 流産動物数 | 3 | 6 | 8 | 13 | 2 |
| 帝王切開した動物数 | 17 | 10 | 8 | 3 | 14 |
| 出生前死亡率 (%) | 15.0 | 37.5 | 50.0 | 81.3 | - |
| 生存胎児数 | 17 | 9 | 8 | 3 | 14 |
| 子宮内死亡胎児数 (帝王切開前の母動物の安楽死のため) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 胎児の性比 (% 雄胎児) | 47.1 | 10.0 | 37.5 | 33.3 | 50.0 |
| 胎児の異常 | 0 | - | - | - ^e | - |
| 外観異常 | - | - | - | - | - |
| 内臓異常 | - | - | - | - | - |
| 骨格異常 | - | - | - | - ^e | - |

AUC_t = 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点 (t) までの濃度時間曲線下面積 ; BLQ = 定量限界未満 ; C_{max} = 最高血漿中濃度 ; - = 特記すべき所見なし ;

** = p < 0.01、 *** = p < 0.001 (分散分析及び Dunnett の検定)

^a サルに被験物質を妊娠 20 日から 50 日まで及び帝王切開 (妊娠 100 ± 1 日) の 5 時間前に投与し、胎盤移行性及び胎児への曝露量を評価した。^b 50、200 及び 1000 mg/kg 群で出生前死亡率が増加したため、より低い用量として 20 mg/kg 群を本試験に追加し、対照群として 4 例を追加した。^c 妊娠 100 ± 1 日の投与 5 時間後に試料を採取した。^d 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。毒性学的に意義のある結果／悪影響を太字で示す。^e 脊柱側弯 (様々な椎骨異常が原因) が胎児 1 例 (動物番号 14695) でみられた。脊柱の多因子性障害に関する試験実施施設の背景データから、本所見は本薬投与に関連するものではなく、自然発生的な先天性欠損によるものと考えられた。

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

2.6.7.14A. マウスにおける生殖発生毒性試験－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：CC-10004：マウスの出生前及び出生後の発生並びに
母体の機能に関する強制経口投与試験

被験物質：アプレミラスト (CC-10004)

試験計画：ICH S5A に準拠：適

投与期間：妊娠 6 日から分娩後 20 日まで

試験番号：CC-10004-TOX-1139

交尾成立日：妊娠 0 日

動物種／系統：マウス／Crl:CD-1(ICR)

投与方法：強制経口投与

添付資料番号：4.2.3.5.3.1

試験開始週齢：～60 日齢（入荷時）

溶媒／投与形態：1%カルボキシメチルセルロース水溶液

初回投与年月日：20■■年■■月■■日

同腹児数の調整／非調整：調整

GLP 適用：適

特記事項：なし

無毒性量：

F₀世代：10 mg/kg/日

F₁世代：10 mg/kg/日

| 投与量 (mg/kg) | 0 (対照) | 10 | 80 | 300 |
|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 検査例数 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| F ₀ 雌 | | | | |
| 特記すべき所見 ^a ： | | | | |
| 妊娠動物数 | 22 | 21 | 22 | 23 |
| 死亡／瀕死による安楽死 | 4 ^b | 1 ^b | 1 ^b | 1 ^c |
| 流産又は全胚吸収母体数 | - | - | - | - |
| 一般状態 | | | | |
| 耳介の蒼白 | - | - | P ^d | - |
| 円背位 | - | - | P ^d | - |
| 呼吸困難 | - | - | P ^d | - |
| 異常分娩 | - | - | 1 | 1 |
| 軽度な脱水 | - | - | - | 1 |
| 過呼吸 | - | - | - | 1 |

2.6.7.14A. マウスにおける生殖発生毒性試験 - 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. CC-10004-TOX-1139 (つづき)

| 投与量 (mg/kg) | 0 (対照) | 10 | 80 | 300 |
|------------------------------|--------|------|---------------|---------------|
| 剖検所見 | - | - | - | - |
| 妊娠時体重増加量 (%) ^e | | | | |
| 妊娠 12~15 日 | 9.4 g | - | - | -17%* |
| 妊娠 15~18 日 | 11.5 g | - | - | -11% |
| 授乳時体重増加量 (%) ^e | | | | |
| 授乳 1~4 日 | 3.4 g | - | - | -59%** |
| 授乳 7~14 日 | 5.1 g | - | - | -55%** |
| 平均妊娠期間 (日数) | - | - | - | - |
| F ₁ 出生児：(離乳前) | | | | |
| 検査母体数 | 22 | 20 | 21 | 20 |
| 平均着床痕数 | - | - | - | - |
| 全同腹児死亡母体数 (授乳 5 日まで) | 0 | - | 3 | 9 |
| 平均出生児数／腹 | 13.5 | 13.6 | 12.2 | 11.2* |
| 平均生存出生児数／腹 | 13.5 | 13.4 | 11.2** | 10.0** |
| 死亡産児を有する母体数 | 0 | 2 | 6** | 8** |
| 検査した出生児数 | 297 | 272 | 257 | 225 |
| 出生 4 日後生存率 (%) | 98.6 | 98.9 | 85.1 | 56.8## |
| 離乳時生存率 (%) | 100 | 98.5 | 97.0## | 96.5## |
| 出生児体重／母体 (g) | | | | |
| 授乳 1 日 | 1.6 | 1.6 | 1.5* | 1.4** |
| 授乳 4 日 | 2.6 | 2.4 | 2.3* | 1.9** |
| 授乳 7 日 | 4.0 | 3.8 | 3.5** | 3.0** |
| 授乳 21 日の出生児性比 (%雄) | - | - | - | - |
| 出生児一般状態 | - | - | - | - |
| 出生児剖検所見 | - | - | - | - |
| 胃内に乳汁がみられない (%) ^f | 0 | 0 | 75.8** | 24.6 |

2.6.7.14A. マウスにおける生殖発生毒性試験 - 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. CC-10004-TOX-1139 (つづき)

| 投与量 (mg/kg) | | 0 (対照) | 10 | 80 | 300 |
|--------------------------|--------------------------|--------|-----------------|--------|----------|
| F ₁ 雄 : (離乳後) | | | | | |
| | 検査例数 | 25 | 26 ^g | 25 | 25 |
| | 死亡／瀕死による安楽死 | - | - | - | - |
| | 一般状態 | - | - | - | - |
| | 剖検所見 | - | - | - | - |
| | 体重変化 (g) ^h | 27.7 g | 28.9 g | 27.9 g | 30.7 g** |
| | 包皮分離までの平均日齢 | - | - | - | - |
| | 自発運動 | - | - | - | - |
| | 学習及び記憶 (受動的回避行動) | - | - | - | - |
| | 交尾成立までに要する平均日数 | - | - | - | - |
| | 交尾成立動物数 | - | - | - | - |
| | 受胎動物数 | - | - | - | - |
| | 臓器重量 (精巣及び精巣上体) | - | - | - | - |
| F ₁ 雌 : (離乳後) | | | | | |
| | 検査例数 | 25 | 24 ^g | 25 | 25 |
| | 死亡／瀕死による安楽死 | - | - | - | - |
| | 一般状態 | - | - | - | - |
| | 妊娠時体重変化 - 妊娠 0~13 日 (g) | 15.3 g | 14.0 g | 15.5 g | 13.6 g* |
| | 膣開口までの平均日齢 (日数) | - | - | - | - |
| | 剖検所見 | - | - | - | - |
| | 交配前体重変化 (g) ^h | 18.6 g | 18.9 g | 18.5 g | 21.1 g** |
| | 自発運動 | - | - | - | - |
| | 学習及び記憶 (受動的回避行動) | - | - | - | - |
| | 交尾成立までに要する平均日数 | - | - | - | - |
| | 精子が確認された雌動物数 | - | - | - | - |
| | 妊娠動物数 | - | - | - | - |
| | 平均黄体数 | - | - | - | - |
| | 平均着床痕数 | - | - | - | - |
| | 平均着床前胚損失率 (%) | - | - | - | - |

2.6.7.14A. マウスにおける生殖発生毒性試験 - 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. CC-10004-TOX-1139 (つづき)

| 投与量 (mg/kg) | | 0 (対照) | 10 | 80 | 300 |
|----------------------|----------------|--------|----|----|-----|
| F ₂ 出生児 : | | | | | |
| | 検査例数 | 19 | 20 | 22 | 23 |
| | 成長能力のある胚の平均数／腹 | - | - | - | - |
| | 成長能力のない胚の平均数／腹 | - | - | - | - |
| | 平均着床後胚損失率 (%) | - | - | - | - |

P = 何らかの異常所見 ; - = 特記すべき所見なし ; * = p < 0.05, ** = p < 0.01 (Dunnett の検定) ; # = p ≤ 0.05, ## = p ≤ 0.01 (二項分布の等分散性の検定)

^a 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。毒性学的に意義のある結果／悪影響を太字で示す。^b 母動物の死亡及び早期安楽死は被験物質の投与に関連するものではなく、むしろ授乳中期の母動物の健康状態の悪化（授乳期の腸閉塞と考えられる）に関連するものであった。母動物 5 例では、一般状態観察所見として腹部膨満、呼吸困難、呼吸数減少、呼吸促進、脱水、立ち直り反射の消失、自発運動抑制、被毛の乱れ、流涙及び冷感がみられた。剖検により、胃又は腸の拡張はガスあるいは茶色の顆粒状物質によるものであった。^c 分娩に付随した死亡であり、一般状態観察所見として生殖器に赤色物質付着、過呼吸、間代性痙攣がみられた。^d 母動物 1 例でみられた観察所見であり、分娩に付随した母動物への影響に関連したものと考えられた。^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。^f 死亡児及び剖検した児に限定した解析^g 出生時に、10 mg/kg/日群の F₁ 雄 1 例が意図せず雌として取り扱かれた。離乳後、間違いに気づき、動物及びそのデータを 10 mg/kg/日群の雄グループに移した。^h 離乳から交配までの期間（出生後 22～92 日）

2.6.7.15. 新生児を用いた試験

2.6.7.15A. 新生児マウスにおける用量設定試験

報告書の題名 : CC-10004 : 新生児マウスの 2 週間強制経口投与による用量設定試験

被験物質 : アプレミラスト (CC-10004)

動物種／系統 : マウス／Crl:CD-1(ICR)

投与期間 : 出生後 7 日から 20 日まで

試験番号 : CC-10004-TOX-014

試験開始週齢 : 7 日齢

休薬期間 : 該当なし

添付資料番号 : 4.2.3.5.4.1

初回投与年月日 : 20 [] 年 [] 月 [] 日

投与方法 : 強制経口投与

GLP 適用 : 非適

溶媒／投与形態 : 1%カルボキシメチルセルロース水溶液

特記事項 : なし

結論 : 100 及び 1000 mg/kg/日では出生後 9 日から 12 日までに大部分又は全例の死亡が認められたことから、用量制限毒性が明確に示された。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 10 | 100 | 1000 | 0 (対照) | 10 | 100 | 1000 |
| 動物数 (主試験) | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| 死亡／瀕死による安楽死 | 0 | 2 | 7 | 8 | 0 | 0 | 7 | 8 |
| 特記すべき所見 ^a : | | | | | | | | |
| 一般状態 | | | | | | | | |
| 脱水 | - | P | P | P | - | P | P | P |
| 削瘦 | - | - | P | P | - | P | P | P |
| 冷感 | - | - | P | P | - | - | P | P |
| 自発運動の低下 | - | - | P | P | - | - | P | P |
| 体重 (%) ^b | | | | | | | | |
| 出生後 21 日 | 15.4 g | -8% | -46% | NA | 14.6 g | -17% | -43% | NA |
| 体重増加量 (g) | | | | | | | | |
| 出生後 7~8 日 | 0.7 g | 0.3 g | -0.1 g | -0.2 g | 0.6 g | 0 g | -0.5 g | -0.3 g |
| 出生後 8~9 日 | 0.8 g | 0.3 g | -0.5 g | -0.5 g | 0.9 g | 0.4 g | -0.3 g | -0.4 g |
| 壊死 | - | - | - | - | - | - | - | - |

NA = 該当なし ; P = 何らかの異常所見

^a 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。毒性学的に意義のある結果／悪影響を太字で示す。^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。

2.6.7.15B. 幼若マウスにおける反復投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験

報告書の題名 : CC-10004 : 幼若マウスの 13 週間強制経口投与毒性試験
及びトキシコキネティクス試験 (回復性及び生殖機能
検査並びにイムノフェノタイピングを含む)

被験物質 : アプレミラスト (CC-10004)

動物種／系統 : マウス／Crl:CD-1(ICR)

投与期間 : 91 日間

試験番号 : CC-10004-TOX-1125

試験開始週齢 : 出生後 7 日

休薬期間 : 10 週間

添付資料番号 : 4.2.3.5.4.2

初回投与年月日 : 20 [] 年 [] 月 [] 日

投与方法 : 強制経口投与

GLP 適用 : 適

溶媒／投与形態 : 1%カルボキシメチルセルロース水溶液

特記事項 : なし

無毒性量 :

雄 : 10 mg/kg/日

雌 : 4 mg/kg/日

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------------------------|--------|------|------|-------|--------|------|------|-------|
| | 0 (対照) | 1 | 4 | 10 | 0 (対照) | 1 | 4 | 10 |
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 1 | 4 | 10 | 0 (対照) | 1 | 4 | 10 |
| 動物数 (主試験) | 31 | 30 | 32 | 34 | 33 | 32 | 33 | 39 |
| トキシコキネティクス (CC-10004) : | | | | | | | | |
| 検査例数 | 5 | 30 | 28 | 26 | 5 | 25 | 25 | 24 |
| 出生後 7 日 | | | | | | | | |
| AUC _t (ng•h/mL) | BLQ | 2640 | 8820 | 13600 | BLQ | 2140 | 7470 | 16000 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 207 | 549 | 810 | BLQ | 206 | 662 | 1180 |
| 出生後 21 日 | | | | | | | | |
| AUC _t (ng•h/mL) | BLQ | 585 | 2110 | 5270 | BLQ | 789 | 2990 | 2830 |
| C _{max} (ng/mL) | BLQ | 147 | 559 | 1140 | BLQ | 171 | 568 | 418 |

2.6.7.15B. 幼若マウスにおける反復投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験

試験番号. CC-10004-TOX-1125 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|----------|----------|----------------|----------------|--------|------|----------------|-----------------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 1 | 4 | 10 | 0 (対照) | 1 | 4 | 10 |
| 検査例数 | 31 | 30 | 32 | 34 | 33 | 32 | 33 | 39 |
| 特記すべき所見 ^a : | | | | | | | | |
| 死亡／瀕死による安楽死 | 3 | 1 | 2 ^b | 4 ^c | 3 | 5 | 7 ^b | 13 ^d |
| 一般状態 | | | | | | | | |
| 軽度／中等度の脱水 | 1 | 3 | 1 | 9†† | 2 | 2 | 9† | 15†† |
| 自発運動抑制 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 3 | 7†† |
| 冷感 | 1 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| 出生後 98 日の体重 (%) ^{ef} | 37.6 g | 2.9% | 3.2% | 4.8% | 29.4 g | 1.7% | 2.0% | 5.4%** |
| 体重変化 | 33.6 g | 3.3% | 3.9% | 5.1% | 25.4 g | 2.4% | 2.8% | 6.3% |
| 出生後 7～98 日 (%) ^{ef} | | | | | | | | |
| 検査例数 | 9 | 10 | 10 | 10 | 9 | 10 | 8 | 7 |
| 血液学的／血液生化学的検査 | | | | | | | | |
| リンパ球数 - 出生後 98 日 (10 ³ /μL) | 3.46 | 4.29 | 3.67 | 3.68 | 3.11 | 2.98 | 4.84 | 5.46 |
| 検査例数 | 9 | 10 | 10 | 10 | 9 | 10 | 10 | 10 |
| イムノフェノタイピング | | | | | | | | |
| リンパ球数 - 出生後 98 日 (10 ³ /μL) | 3.5 | 4.3 | 3.7 | 3.7 | 3.1 | 3.0 | 4.8 | 5.5 |
| 出生後 98 日の B 細胞数 (cells/μL) | 1.2 | 2.4 | 1.8 | 1.8 | 1.1 | 1.4 | 2.7 | 3.5 |
| 検査例数 | 9 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 性成熟 | | | | | | | | |
| 包皮分離 ^g | 29.1±1.0 | 29.3±1.1 | 29.9±1.1 | 30.0±1.7* | NA | NA | NA | NA |
| 中枢神経系の評価 (自発運動量；機能観察総合評価法所見；Morris 水迷路学習成績) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 検査例数 | 9 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9 |
| 剖検所見 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 大腿骨長 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 臓器重量 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 検査例数 | 9 | 1 | 0 | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 |
| 病理組織学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |

2.6.7.15B. 幼若マウスにおける反復投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験

試験番号. CC-10004-TOX-1125 (つづき)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------|--------|----|----|----|--------|----|----|----|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | 1 | 4 | 10 | 0 (対照) | 1 | 4 | 10 |
| 検査例数 | 19 | 18 | 16 | 16 | 20 | 18 | 16 | 16 |
| 休薬期間終了後の評価 | | | | | | | | |
| 生殖機能 | - | - | - | - | - | - | - | - |

AUC_{24h} = 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; BLQ = 定量限界未満 ; C_{max} = 最高血漿中濃度 ; - = 特記すべき所見なし

** = p ≤ 0.01 (Dunnett の検定) ; † = p ≤ 0.05、†† = p ≤ 0.01 (二項分布の等分散性の検定)

^a 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。毒性学的に意義のある結果／悪影響を太字で示す。^b 4 mg/kg/日群の死亡例 9 例のうち 3 例は行方不明であり、喰殺されたと推測され、死因は不明であった。残り 6 例のうち 5 例の死因は外傷に関連していた。^c 10 mg/kg/日群の雄の早期死亡例 4 例に関しては 2 例で外傷がみられたこと及び 1 例についてて動物が行方不明のため死因を確認できなかった。^d 10 mg/kg/日群の雌 13 例のうち 7 例に関しては動物が行方不明で、死因は確認できなかった。残り 6 例のうち 3 例の早期死亡に関しては強制経口投与による外傷に関連していた。全般的に一般状態観察所見（自発運動抑制あるいは冷感）に関連した死亡例数の増加が認められたこと及び雌動物の多くで死因が特定されなかつたことから、10 mg/kg/日群の雌で認められた死亡及び一般状態観察所見は被験物質の投与に関連すると考えられた。^e 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）。^f 投与第 1 週（出生後 7~14 日）では、4 mg/kg/日以上の群の雌雄の平均体重及び体重増加量は統計学的に有意に低下した（対照群と比べて、雄の 4 及び 10 mg/kg/日群で 19% 及び 29% 減少、雌の 4 及び 10 mg/kg/日群で 23% 及び 30% 減少）。しかし、それを埋め合わせる体重増加が出生後 22 日から投与終了時までみられ、出生後 98 日時点での全投与群の体重増加は同程度であった。^g 性的成熟の遅延（包皮分離発生日の有意な増加）は、体重増加が小さいことと相關したため、被験物質の影響とみなされた。

2.6.7.16. 局所刺激性試験

被験物質：アプレミラスト (CC-10004)

| 動物種／系統 | 投与方法 | 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 (CRO 試験番号) | 添付資料番号 | |
|----------------------|-------------------|--|--|--|-----------------------------------|-----------|--|
| 皮膚刺激性試験 | | | | | | | |
| ウサギ／ Hra:(NZW)SPF | 皮膚塗布 (4 時間曝露) | 0.5 mL/site (0.3 mg/mL) | 雌 3 | アプレミラストをウサギの皮膚に塗布した場合、4 時間の曝露後及び曝露後 24 時間又は 48 時間後に刺激性変化は観察されなかった。 | CC-10004- TOX-500 (847-010) | 4.2.3.6.1 | |
| 皮膚感作性試験 | | | | | | | |
| モルモット／ Crl:HA | 皮膚に閉塞鎖貼付 (6 時間曝露) | 用量設定試験： 0.4 mL/site (0, 0.05, 0.5, 3 mg/mL) 皮膚感作性試験 – 0.4 mL/site 対照群 : 40:60% v/v EtOH:PG (感作) 及び 3 mg/mL 被験物質 (惹起) 陽性对照群 : 100% HCA (感作) 及び 50% HCA (惹起) 投与群 : 3 mg/mL 被験物質 (感作及び惹起) | 用量設定 : 雌雄各 2 感作及び惹起 : 対照群及び陽性対照群 : 雌雄各 5 投与群 : 雌雄各 10 | アプレミラスト投与群のいずれの動物でも刺激性変化は観察されなかった。溶媒対照群の動物 3 例では擬陽性の刺激性反応が観察された。無処置対照群の動物と共に、アプレミラスト投与群及び陽性対照群の動物に対して再惹起を行った。再惹起 48 時間後、アプレミラスト投与群では 20 例中 1 例の動物で刺激性変化が観察され、5% の動物に感作性を示した (弱い感作性物質)。 | CC-10004- TOX-501 (847-011) | 4.2.3.6.2 | |

EtOH = エタノール ; HCA = ヘキシリシンナムアルデヒド ; PG = ポリエチレングリコール ; v/v = 容量／容量

2.6.7.17. その他の毒性試験

2.6.7.17A 毒性発現機序に関する試験－2日間投与比較毒性試験 (CC-10004 及び CC-10007)

報告書の題名：アプレミラスト及び CC-10007 の雌ラットにおける
強制経口投与による比較毒性試験

被験物質：アプレミラスト (CC-10004)

動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)IGSBR

投与期間：最長 30 日間連日^a

試験番号. 1398/213

試験開始週齢：約 5 週齢

休薬期間：該当なし

添付資料番号：4.2.3.7.7.1

初回投与年月日：20 [] 年 [] 月 [] 日

投与方法：強制経口投与

GLP 適用：適

溶媒／投与形態：1%カルボキシメチルセルロース水溶液

特記事項：アプレミラスト及び CC-10007 (CC-7085 の異性体型) の毒性比較

| 性別 | 雌 | | |
|-------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 対照 (0) | CC-10004 (50) | CC-10007 (50) |
| 動物数 (主試験) | 15 | 15 | 15 |
| トキシコキネティクス： | | | |
| 試験 5 週 検査例数 | 0 | 0 | 15 |
| AUC _{24h} (ng·hr/mL) | NA | NA | 35209.4 |
| C _{max} (ng/mL) | NA | NA | 4139.3 |
| 特記すべき所見 ^b ： | | | |
| 死亡／瀕死による安楽死 | 0 | 15 | 1 |
| 一般状態 | | | |
| 円背位あるいは削瘦 | - | P | - |
| 色素涙 | - | P | - |
| 汚れ (頭部、体、泌尿外生殖器部あるいは口部) | - | P | P |
| 腹部膨満 | - | - | P |
| 体重減少 (試験 1 日と試験 3 日の比較) | NA | -16.9 g | NA |
| 摂餌量 (試験 1~4 日) | 17.7 g/animal/day | 7.7 g/animal/day | 18.7 g/animal/day |

AUC_{24h} = 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積 ; C_{max} = 最高血漿中濃度 ; NA = 該当なし ; P = 何らかの異常所見 ; - = 特記すべき所見なし

^a アプレミラスト投与群のラットで、顕著な体重及び摂餌量の減少並びに健康状態の悪化が観察されたため、2 日間投与後の 3 日目に試験を中止した。CC-10007 投与群の動物では、30 日間の投与を行った。

^b 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。

2.6.7.17B. 毒性発現機序に関する試験－アプレミラストのラットにおける毒性予測のためのバイオマーカーの検討

報告書の題名：アプレミラストのラットにおける毒性予測のためのバイオマーカーの検討 被験物質：アプレミラスト (CC-10004)

動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)IGS 投与期間：最長 7 日間連日^a 試験番号. AP1012試験開始週齢：約 8 週齢 休薬期間：1、7 又は 11 日間^a 添付資料番号：4.2.3.7.7.2

初回投与年月日：20■■年■■月■■日 投与方法：強制経口投与 GLP 適用：非適

溶媒／投与形態：0.5%カルボキシメチルセルロース／0.25% Tween-80 水溶液

特記事項：なし

結論：当該検討試験のデータより、アプレミラスト投与の結果、炎症性変化が観察されることが示された。急性期タンパク質、フィブリノーゲン、CRP、アルブミン、リバーゼ及び好中球数増加のようないくつかの血漿中バイオマーカーは初期の炎症過程と関連していると考えられた。

| 性別 | 雌 | | |
|------------------------|--------|----------------|--------------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 対照 (0) | CC-10004 (10) | CC-10004 (6) |
| 動物数 | 25 | 25 | 5 |
| 特記すべき所見 ^b ： | | | |
| 死亡／瀕死による安楽死 | 0 | 1 ^c | 0 |
| 一般状態 | | | |
| 下痢 | - | P | P |
| 活動性低下 | - | P | - |
| 体重減少（試験 2～9 日） | - | P | - |
| 血液生化学的検査 | | | |
| 低アルブミン血症 | - | P | P |
| グロブリン上昇 | - | P | P |
| 総タンパク低下 | - | P | P |
| 血清リバーゼ上昇 (U/L) | - | P | P |

2.6.7.17B. 毒性発現機序に関する試験－アプレミラストのラットにおける毒性予測のためのバイオマーカーの検討

試験番号. AP1012 (つづき)

| 性別 | 雌 | | |
|--|--------|---------------|--------------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 対照 (0) | CC-10004 (10) | CC-10004 (6) |
| 血液学的検査 | | | |
| 好中球数増加 | - | P | P |
| リンパ球数減少 | - | P | P |
| 単球数増加 | - | P | P |
| 血小板数増加 | - | P | P |
| 病理組織学的検査 | | | |
| 腸間膜／胸腺／小腸 | | | |
| 急性／活動性炎症性変化 | - | P | P |
| 腹膜洗浄検査 | | | |
| フィブリノーゲン、CRP、リパーゼ、VEGF、MCP-3 及び MCSF 増加 | - | P | P |
| レプチニン、MDC 及び vWF 減少 | - | P | P |
| 好中球数、フィブリノーゲン、ハプトグロビン、VEGF、 IgA、vWF、IL-11 及び MCP-1 増加 | - | P | P |
| レプチニン及び RANTES (ケモカインリガンド 5) 減少 | - | P | P |
| 休薬期間終了後の評価 : | | | |
| 検査例数 | 5 | 5 | 0 |
| 病理組織学的検査 | | | |
| 小腸 (絨毛萎縮) | - | P | NA |

CRP = C-反応性タンパク質 ; IL = インターロイキン ; MCP = 単球走化性因子 ; MCSF = マクロファージコロニー刺激因子 ; MDC = マクロファージ由来ケモカイン ; NA = 該当なし ; P = 何らかの異常所見 ; RANTES = Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (インターロイキン-8 スーパーファミリーに属するサイトカインの一種) ; VEGF = 血管内皮細胞増殖因子 ; vWF = フォン・ヴィレブランド因子 ; - = 特記すべき所見なし

^a 対照群及び 10 mg/kg/日 CC-10004 投与群の各 5 例を試験 3 日、6 日、8 日（回復期 1 日）、14 日（回復期 7 日）、18 日（回復期 11 日）に安樂死に供した。

^b 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。

^c 試験 9 日に 1 例死亡（原因不明）

2.6.7.17C. 毒性発現機序に関する試験—3日間及び14日間の毒性発現の機序に関する試験（休薬期間を設けた45日間又は90日間試験）

報告書の題名：アプレミラスト投与による複数組織における炎症性病変の進行及び
回復性過程を経時的に検討するためのマウスにおける経口投与毒性試験

被験物質：アプレミラスト (CC-10004)

動物種／系統：マウス／Crl:CD-1(ICR) 投与期間：3、14、45 又は 90 日間^a 試験番号. CC-10004-TOX-008

試験開始週齢：およそ 8 週齢 休薬期間：31 又は 76 日間 添付資料番号 : 4.2.3.7.7.3

初回投与年月日：20■■年■■月■■日 投与方法：強制経口投与 GLP 適用：適

溶媒／投与形態：1%カルボキシメチルセルロース水溶液

特記事項：種々のサイトカイン、成長因子、急性期タンパク質及び他の潜在的なバイオマーカーについて評価するために、
血清試料を採取した。

| 性別 | 雌 | | | |
|--------------------------|------------------|-----------|------------|------------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照 1 群) | 300 (2 群) | 1000 (3 群) | 1000 (4 群) |
| 動物数 (主試験) | 36 | 36 | 36 | 36 |
| 死亡／瀕死による安楽死 ^b | 0 | 2 | 0 | 3 |
| 特記すべき所見 ^c : | | | | |
| 一般状態 | - | - | - | - |
| 体重 (%) ^d | | | | |
| 試験 13 日 | 25.4 g | 4.7% | 2.4% | 3.9% |
| 試験 41 日 | 28.1 g | 1.4% | -2.8% | 7.8%** |
| 試験 90 日 | 27.3 g | 1.5% | 1.8% | 8.4% |
| 摂餌量 ^d | | | | |
| 試験 3～6 日 | 9.3 g/animal/day | 21.5%** | 32.3%** | 21.5%** |
| 試験 14～20 日 | 8.1 g/animal/day | - | -8.6% | -21.0** |
| 試験 41～45 日 | 7.0 g/animal/day | - | 12.9% | 34.3%** |

2.6.7.17C. 毒性発現機序に関する試験－3日間及び14日間の毒性発現の機序に関する試験（休薬期間を設けた45日間又は90日間試験）
試験番号. CC-10004-TOX-008 (つづき)

| 性別 | 雌 | | | |
|-----------------------|-----------|----------|-----------|-----------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照 1群) | 300 (2群) | 1000 (3群) | 1000 (4群) |
| 血液学的検査 | - | - | - | - |
| 血液生化学的検査 | | | | |
| グロブリン (g/dL) | | | | |
| 試験 14 日 | 1.5 | 2.0** | 1.9* | 1.9* |
| 試験 90 日 | 1.7 | 1.8 | 1.8 | 2.3** |
| A/G 比 | | | | |
| 試験 14 日 | 2.46 | 1.88** | 1.94* | 2.06 |
| 試験 90 日 | 2.30 | 2.09 | 2.05 | 1.61** |
| 尿素窒素 (mg/dL) | | | | |
| 試験 14 日 | 15.7 | 22.8* | 24.4** | 21.1 |
| 試験 90 日 | 18.7 | 17.5 | 18.8 | 23.4 |
| 複数検体分析法 | | | | |
| C-反応性タンパク質 (μg/mL) | | | | |
| 試験 14 日 | 4.8 | 7.9 | 9.6 | 8.1 |
| 試験 45 日 | 5.1 | 6.8 | 5.0 | 7.1 |
| 試験 90 日 | 4.9 | 5.6 | 5.4 | 9.2 |
| ハプトグロビン (μg/mL) | | | | |
| 試験 3 日 | 57 | 95 | 185 | 177 |
| 試験 14 日 | 25 | 55 | 67 | 51 |
| 試験 45 日 | 18 | 34 | 15 | 42 |
| 試験 90 日 | 17 | 16 | 15 | 59 |
| 剖検所見 | - | - | - | - |
| 臓器重量 (%) ^d | | | | |
| 試験 14 日　　検査例数 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 肝臓 | | | | |
| 絶対重量 | 1.2259 g | - | 20.2%* | 21.7%** |
| 試験 45 日　　検査例数 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 肝臓 | | | | |
| 絶対重量 | 1.4472 g | - | - | 16.0%* |
| 腎臓 | | | | |
| 絶対重量 | 0.3659 g | - | - | -4.0% |

2.6.7.17C. 毒性発現機序に関する試験—3日間及び14日間の毒性発現の機序に関する試験（休薬期間を設けた45日間又は90日間試験）
試験番号. CC-10004-TOX-008 (つづき)

| 性別 | 雌 | | | |
|-----------------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照 1群) | 300 (2群) | 1000 (3群) | 1000 (4群) |
| 試験 90 日 検査例数 | 10 | 8 | 10 | 7 |
| 肝臓 | | | | |
| 絶対重量 | 1.4215 g | - | - | 25.7%** |
| 心臓 | | | | |
| 絶対重量 | 0.1420 g | - | - | 18.9%* |
| 病理組織学的検査 ^e | | | | |
| 肝臓 | | | | |
| 試験 3 日 検査例数 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 肝細胞肥大 | 0 | 0 | 1 (1) | 3 (1) |
| 慢性多病巣性炎症 | 2 (1) | 2 (1.5) | 1 (1) | 0 |
| 肝細胞壊死 | 0 | 0 | 0 | 1 (3) |
| 試験 14 日 検査例数 | 10 | 12 ^f | 10 | 11 ^f |
| 肝細胞肥大 | 0 | 0 | 3 (1.3) | 4 (1.5) |
| 慢性多病巣性炎症 | 2 (1) | 4 (1) | 3 (1) | 2 (1) |
| 肝細胞壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 試験 45 日 検査例数 | 10 | 10 | 10 | 12 ^f |
| 肝細胞肥大 | 0 | 0 | 1 (1) | 7 (1.1) |
| 慢性多病巣性炎症 | 3 (1) | 2 (1) | 3 (1) | 0 |
| 肝細胞壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 試験 90 日 検査例数 | 10 | 8 | 10 | 7 |
| 肝細胞肥大 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性多病巣性炎症 | 5 | 1 | 7 | 3 |
| 肝細胞壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸腺 | | | | |
| 試験 3 日 検査例数 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| リンパ球壊死 | 0 | 1 (3) | 4 (3.3) | 2 (4.5) |
| 炎症 | 0 | 3 (1.7) | 4 (2) | 2 (3) |
| リンパ球枯渇 | 0 | 5 (1.4) | 2 (1.5) | 3 (1.7) |
| 出血 | 1 (1) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 |

2.6.7.17C. 毒性発現機序に関する試験－3日間及び14日間の毒性発現の機序に関する試験（休薬期間を設けた45日間又は90日間試験）
試験番号. CC-10004-TOX-008 (つづき)

| 性別 | 雌 | | | |
|---------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照 1群) | 300 (2群) | 1000 (3群) | 1000 (4群) |
| 試験 14 日 検査例数 | 10 | 12 ^f | 10 | 11 ^f |
| リンパ球壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 炎症 | 0 | 1 (2) | 2 (1) | 3 (1) |
| リンパ球枯渇 | 0 | 2 (3) | 2 (1) | 0 |
| 出血 | 0 | 1 (1) | 1 (1) | 1 (1) |
| リンパ球過形成 | 0 | 2 (1) | 1 (1) | 6 (1.5) |
| 試験 45 日 検査例数 | 10 | 10 | 10 | 12 ^f |
| リンパ球壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球枯渇 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 出血 | 0 | 3 (1) | 0 | 2 (1) |
| リンパ球過形成 | 0 | 0 | 1 (1) | 4 (1) |
| 試験 90 日 検査例数 | 10 | 8 | 10 | 7 |
| リンパ球壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球枯渇 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 出血 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| リンパ球過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腸間膜リンパ節 | | | | |
| 試験 3 日 検査例数 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| リンパ球過形成；炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 急性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 試験 14 日 検査例数 | 9 | 12 | 10 | 10 |
| リンパ球過形成 | 0 | 1 (2) | 0 | 0 |
| 急性炎症 | 0 | 1 (1) | 1 (1) | 1 (1) |
| 慢性炎症 | - | - | - | - |
| 試験 45 日 検査例数 | 10 | 10 | 7 | 11 ^f |
| リンパ球過形成 | 0 | 1 (1) | 3 (1.3) | 4 (1.5) |
| 急性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性炎症 | - | - | - | - |

2.6.7.17C. 毒性発現機序に関する試験 – 3日間及び14日間の毒性発現の機序に関する試験（休薬期間を設けた45日間又は90日間試験）
試験番号. CC-10004-TOX-008 (つづき)

| 性別 | 雌 | | | |
|---------------|-----------|----------|-----------|-----------|
| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照 1群) | 300 (2群) | 1000 (3群) | 1000 (4群) |
| 試験 90 日 検査例数 | 10 | 8 | 10 | 7 |
| リンパ球過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 急性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性炎症 | - | - | - | - |

A/G = アルブミン／グロブリン比 ; - = 特記すべき所見なし ; * = $p < 0.05$ 、 ** = $p < 0.01$ (Dunnett の検定)

^a 1群及び4群の動物には90日間継続投与し、試験3日、試験14日、試験45日及び試験90日に一部の動物を剖検した。2群及び3群の動物には14日間継続投与した（一部の動物は試験3日及び試験14日に剖検し、残りは31日間又は76日間の休薬期間を設けた）。

^b 被験物質の投与に関連した明確な死亡例はみられなかった。試験13日に安樂死に供した300 mg/kg/日群の1例で肺及び鼻腔での急性出血が認められたが、強制経口投与に関連した急性外傷の二次的な影響によるものと考えられた。試験5日に死亡した300 mg/kg/日群の1例で認められた胸腺でのリンパ球枯渇はやや重度であったが、ストレスの二次的影響と考えられた。試験12日に死亡した1000 mg/kg/日群の1例では胸膜出血及び心臓拡張がみられたことから、それぞれ強制経口投与に関連した急性外傷並びに末梢部位のうつ血による二次的な影響の可能性が考えられたが、明らかな死因は特定できなかった。1000 mg/kg/日群の残り2例の死亡についても明確な死因は特定できなかった。

^c 被験物質の投与に関連した所見のみを示す。

^d 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。

^e 数値は影響を受けた動物数を示す。括弧内の数値は平均重症度を示し、影響がみられた組織のグレード（主観的評価による半定量的な5段階のグレード；1=軽微、2=軽度、3=中等度、4=やや重度、5=重度に基づく）の合計を影響のみられた組織の数で割ったものとする。

^f 数値は死亡例又は早期剖検例を含んでいる。

2.6.7.17D. 光毒性試験

報告書の題名：アプレミラストの BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞における
ニュートラルレッドの取り込みを指標とする光毒性試験

被験物質：アプレミラスト (CC-10004)

試験目的：紫外線照射下及び非照射下における光毒性の検討

試験番号. CC-10004-TOX-1170

系統：マウス／BALB/c 3T3 線維芽細胞（クローン A31）

添付資料番号：4.2.3.7.7.4

処理年月日：20■■年■■月■■日（用量設定試験）、20■■年■■月■■日（主試験）

GLP 適用：適

溶媒／投与形態：1% DMSO 添加 Dulbecco リン酸緩衝生理食塩液 (DPBS)

CC-10004 の試験濃度：用量設定：0.032、0.102、0.322、1.018、3.22、10.18、32.22、101.8 mg/L

主試験：1.8、3.2、5.7、10.14、18.05、32.13、57.19、101.8 mg/L

細胞毒性：なし

光毒性：なし

| 処理 | 用量設定試験 | | | | |
|-------------------|--|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----|
| | IC ₅₀ (mg/L) (紫外線非照射下の細胞毒性) | IC ₅₀ (mg/L) (紫外線照射下の光毒性) | Photoirritancy Factor (PIF) | Mean Photo Effect (MPE) | 光毒性 |
| クロルプロマジン | 26.47 | 1.002 | 26.427 | 0.376 | あり |
| CC-10004 | - | - | *1 | 0.006 | なし |
| 処理 | 主試験 | | | | |
| | IC ₅₀ (mg/L) (紫外線非照射下の細胞毒性) | IC ₅₀ (mg/L) (紫外線照射下の光毒性) | Photoirritancy Factor (PIF) | Mean Photo Effect (MPE) | 光毒性 |
| クロルプロマジン | 31.29 | 1.134 | 27.595 | 0.445 | あり |
| CC-10004 (アッセイ 1) | - | - | *1 | -0.020 | なし |
| CC-10004 (アッセイ 2) | - | - | *1 | -0.005 | なし |

DPBS = Dulbecco リン酸緩衝生理食塩液 (カルシウムイオン及びマグネシウムイオン添加、pH 7.0) ; DMSO = ジメチルスルホキシド ; IC₅₀ = 50% 阻害濃度 ; 紫外線照射 = 5 J/cm² の A 領域紫外線 (UVA: 波長 315~400 nm) 照射及び 17~25 mJ/cm² の範囲の B 領域紫外線照射 (UVB: 290~315 nm) ; - = IC₅₀ に達しなかった。

*1 = 紫外線非照射下及び照射下共に IC₅₀ が算出されず (紫外線非照射下又は照射下で、被験物質の細胞毒性がみられなかった) 、光毒性がないことを示す。この場合、結果欄では PIF = *1 を形式的に用いた。

2.6.7.17E. 不純物の毒性試験—In Vitro 遺伝毒性試験（復帰突然変異試験）

報告書の題名：CC-10055（アプレミラスト原薬の不純物）の細菌を用いる
復帰突然変異試験

被験物質：アプレミラスト（CC-10004）

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験

独立して実施した試験数：3

試験番号：CC-10004-TOX-015

菌株：Salmonella typhimurium 及び Escherichia coli

プレート数：2

添付資料番号：4.2.3.7.7.5

代謝活性化系：アロクロル 1254 誘導ラット肝 S9

分析細胞数／培養： $\sim 10^8$

GLP 適用：適

溶媒：被験物質及び陽性対照：ジメチルスルホキシド（DMSO）

処理年月日：20■年■月■日

処理：プレート法

細胞毒性：なし

遺伝毒性：なし

| 代謝活性化 | 被験物質 | 用量段階 ($\mu\text{g}/\text{plate}$) | 1回目の毒性変異原性試験：復帰コロニー数（平均値±標準偏差） | | | | |
|----------|--------------------------------|--|--------------------------------|----------|---------|---------------------|----------|
| | | | TA98 | TA100 | TA1535 | TA1537 ^a | WP2 uvrA |
| 代謝活性化系なし | DMSO | 50 $\mu\text{L}/\text{plate}$ | 17 ± 10 | 96 ± 1 | 12 ± 5 | 7 ± 1 | 28 ± 8 |
| | 5w/w% CC-10055 を混入させた CC-10004 | 1.5 | 17 ± 2 | 88 ± 21 | 11 ± 9 | 9 ± 0 | 39 ± 7 |
| | | 5.0 | 14 ± 2 | 115 ± 17 | 8 ± 0 | 8 ± 3 | 31 ± 2 |
| | | 15 | 10 ± 1 | 101 ± 23 | 14 ± 2 | 6 ± 0 | 28 ± 9 |
| | | 50 | 15 ± 1 | 118 ± 16 | 9 ± 2 | 7 ± 1 | 31 ± 1 |
| | | 150 | 14 ± 1 | 109 ± 14 | 12 ± 4 | 9 ± 0 | 36 ± 1 |
| | | 500 | 17 ± 4 | 104 ± 8 | 18 ± 5 | 6 ± 0 | 32 ± 10 |
| | | 1500 | 13 ± 4 | 79 ± 1 | 13 ± 4 | 7 ± 1 | 42 ± 0 |
| | 2-ニトロフルオレン | 1.0 | 84 ± 36 | - | - | - | - |
| | アジ化ナトリウム | 1.0 | - | 331 ± 35 | 342 ± 6 | - | - |
| | 9-アミノアクリジン | 75 | - | - | - | 354 ± 111 | - |
| | メタンスルホン酸メチル | 1000 | - | - | - | - | 365 ± 25 |

2.6.7.17E. 不純物の毒性試験 - In Vitro 遺伝毒性試験 (復帰突然変異試験)

試験番号. CC-10004-TOX-015 (つづき)

| 代謝活性化 | 被験物質 | 用量段階 ($\mu\text{g}/\text{plate}$) | 1回目の毒性変異原性試験：復帰コロニー数 (平均値 \pm 標準偏差) | | | | |
|----------|--------------------------------|--|---------------------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | | TA98 | TA100 | TA1535 | TA1537 ^a | WP2 uvrA |
| 代謝活性化系あり | DMSO | 50 $\mu\text{L}/\text{plate}$ | 23 \pm 5 | 129 \pm 8 | 9 \pm 0 | 11 \pm 1 | 33 \pm 4 |
| | 5w/w% CC-10055 を混入させた CC-10004 | 1.5 | 27 \pm 3 | 129 \pm 3 | 12 \pm 1 | 12 \pm 4 | 42 \pm 8 |
| | | 5.0 | 24 \pm 1 | 133 \pm 36 | 7 \pm 3 | 14 \pm 2 | 39 \pm 1 |
| | | 15 | 29 \pm 1 | 153 \pm 8 | 10 \pm 0 | 10 \pm 1 | 48 \pm 8 |
| | | 50 | 25 \pm 2 | 148 \pm 8 | 11 \pm 2 | 8 \pm 1 | 37 \pm 10 |
| | | 150 | 15 \pm 7 | 156 \pm 10 | 15 \pm 1 | 12 \pm 1 | 41 \pm 7 |
| | | 500 | 11 \pm 1 | 140 \pm 4 | 19 \pm 3 | 14 \pm 0 | 43 \pm 1 |
| | | 1500 | 14 \pm 6 | 169 \pm 4 | 15 \pm 1 | 11 \pm 1 | 33 \pm 3 |
| | | 5000 | 17 \pm 6 | 167 \pm 19 | 18 \pm 1 ^b | 12 \pm 4 ^b | 35 \pm 8 ^b |
| | 2-アミノアントラセン | 1.0 | 578 \pm 45 | - | 173 \pm 13 | 99 \pm 30 | - |
| | 2-アミノアントラセン | 2.0 | - | 1059 \pm 33 | - | - | - |
| | 2-アミノアントラセン | 10 | - | - | - | - | 241 \pm 5 |

2.6.7.17E. 不純物の毒性試験 - In Vitro 遺伝毒性試験 (復帰突然変異試験)

試験番号. CC-10004-TOX-015 (つづき)

| 代謝活性化 | 被験物質 | 用量段階 ($\mu\text{g}/\text{plate}$) | 確認試験：復帰コロニー数 (平均値 \pm 標準偏差) | | | | |
|----------|--------------------------------|--|-------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | | | TA98 | TA100 | TA1535 | TA1537 ^a | WP2uvrA |
| 代謝活性化系なし | DMSO | 50 $\mu\text{L}/\text{plate}$ | 35 \pm 3 | 138 \pm 28 | 20 \pm 2 | 7 \pm 2 | 42 \pm 5 |
| | 5w/w% CC-10055 を混入させた CC-10004 | 50 | 34 \pm 6 | 173 \pm 15 | 15 \pm 2 | 8 \pm 2 | 48 \pm 14 |
| | | 150 | 35 \pm 8 | 153 \pm 35 | 17 \pm 4 | 9 \pm 2 | 35 \pm 5 |
| | | 500 | 33 \pm 6 | 177 \pm 51 | 17 \pm 1 | 7 \pm 4 | 42 \pm 0 |
| | | 1500 | 26 \pm 5 | 197 \pm 8 | 14 \pm 2 | 11 \pm 5 | 40 \pm 9 |
| | | 5000 | 37 \pm 9 ^{bc} | 153 \pm 25 ^b | 18 \pm 4 ^{bc} | 14 \pm 6 ^{bc} | 47 \pm 2 ^b |
| | 2-ニトロフルオレン | 1.0 | 190 \pm 34 | - | - | - | - |
| | アジ化ナトリウム | 1.0 | - | 438 \pm 41 | 372 \pm 43 | - | - |
| | 9-アミノアクリジン | 75 | - | - | - | 333 \pm 72 | - |
| 代謝活性化系あり | メタンスルホン酸メチル | 1000 | - | - | - | - | 293 \pm 3 |
| | DMSO | 50 $\mu\text{L}/\text{plate}$ | 32 \pm 1 | 130 \pm 15 | 13 \pm 3 | 12 \pm 4 | 42 \pm 8 |
| | 5w/w% CC-10055 を混入させた CC-10004 | 50 | 32 \pm 3 | 119 \pm 13 | 9 \pm 6 | 6 \pm 3 | 44 \pm 7 |
| | | 150 | 37 \pm 2 | 130 \pm 17 | 19 \pm 4 | 4 \pm 1 | 51 \pm 3 |
| | | 500 | 43 \pm 2 | 116 \pm 2 | 9 \pm 3 | 13 \pm 1 | 56 \pm 10 |
| | | 1500 | 40 \pm 7 | 135 \pm 12 | 13 \pm 3 | 11 \pm 2 ^b | 47 \pm 3 |
| | | 5000 | 47 \pm 2 | 129 \pm 16 ^b | 9 \pm 2 ^b | 10 \pm 4 ^{bc} | 44 \pm 9 ^b |
| | 2-アミノアントラセン | 1.0 | 845 \pm 163 | - | 112 \pm 9 | 77 \pm 17 | - |
| | 2-アミノアントラセン | 2.0 | - | 893 \pm 93 | - | - | - |
| | 2-アミノアントラセン | 10 | - | - | - | - | 160 \pm 19 |

w/w = 重量／重量 ; - = 特記すべき所見なし

^a 再試験結果^b 肉眼観察可能な沈殿物のみあり^c 沈殿物あり